



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE DENDRÍMEROS TIPO JANUS AB₂C CONJUGADOS CON
KETOPROFENO, GALACTOSA Y PREDNISONA**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA**

**PRESENTA
ISABEL HERNÁNDEZ RIOJA**



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX.,

AÑO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET

VOCAL: Profesor: JACINTO EDUARDO MENDOZA PÉREZ

SECRETARIO: Profesor: MARTÍNEZ GARCÍA MARCOS

1er. SUPLENTE: Profesor: MARCOS HERNANDEZ RODRIGUEZ

2° SUPLENTE: Profesor: HÉCTOR GARCÍA ORTEGA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 6 EDIFICIO C, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM.

asesor del tema:

DR. MARCOS MARTÍNEZ GARCÍA

SUSTENTANTE:

ISABEL HERNÁNDEZ RIOJA

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Marcos Martínez García por darme la oportunidad de trabajar en el laboratorio, brindarme su apoyo a lo largo de mi estancia, por compartir conmigo sus conocimientos y asesoría en el desarrollo de este trabajo.

Al M. en C. José Manuel Méndez Stivalet y al Dr. Jacinto Eduardo Mendoza Pérez, por sus valiosos comentarios y correcciones a este trabajo.

Al Dr. Luis Daniel Pedro Hernández por su acompañamiento y asesoría en la parte experimental de este trabajo, pero, sobre todo por su amistad.

Al M. en C. Irving Osiel Castillo Rodríguez, por su apoyo incondicional y paciencia las cuales fueron parte fundamental para hacer posible este trabajo. Gracias, por hacer mi estancia cada día más agradable.

Este trabajo fue apoyado por la DGAPA, Proyecto No. IN205123.

Al CONACyT por el apoyo económico para el desarrollo y conclusión del presente trabajo (No. De becario: 1180007).

A la Universidad Nacional Autónoma de México por la oportunidad de desarrollarme profesionalmente.

Al Instituto de Química por brindarme las facilidades en el desarrollo de este trabajo, asimismo a los técnicos académicos:

M. en C. Elizabeth Huerta Salazar.

Q. María de los Ángeles Peña.

M. en C. Héctor Ríos Olivares.

Dr. Rubén Luis Gaviño Ramírez.

M. en C. Lucía del Carmen Márquez Alonso.

Q. Eréndira García Ríos.

M. en C. Lucero Mayra Ríos Ruiz.

Q. María de la Paz Orta Pérez.

Dr. Francisco Javier Pérez Flores.

Dr. María del Carmen García González.

M. en C. María Teresa Obdulia Ramírez Apan.

DEDICATORIA

A mis padres Tomas y Zitlalli, quienes han sido mi motivación y. fortaleza. Gracias a ellos por siempre confiar en mí, creer en mí y en mis expectativas, por todo su amor y cariño. Soy muy afortunada de tenerlos en mi vida, sin ustedes nada de esto sería posible, este triunfo también es de ustedes.

Contenido

Abreviaturas.....	1
Capítulo 1. Introducción	4
1.1 Introducción	5
Capítulo 2. Antecedentes	6
2.1. Dendrímeros.....	7
2.1.1. Estructura	7
2.1.2. Nomenclatura de los dendrímeros	8
2.1.3. Métodos de síntesis de dendrímeros	9
2.1.4. Crecimiento convergente doble-etapa	11
2.1.5. Método de crecimiento doble exponencial	12
2.2. Síntesis de dendrímeros tipos Janus.....	14
2.2.1. Métodos de síntesis.....	14
2.3. Dendrímeros basados en tris(hidroximetil)aminometano (Tris).....	15
2.4. Aplicaciones de los dendrímeros	17
2.4.1. Dendrímeros como acarreadores de fármacos.....	18
2.5. Ketoprofeno	20
2.5.1. Usos	20
2.5.2. Actividad Farmacológica	20
2.5.3. Síntesis del ketoprofeno	21
2.6. Prednisona.....	22
2.6.1. Usos	22
2.6.2. Actividad farmacológica	22
2.6.3. Síntesis de la Prednisona	23
Capítulo 3. Objetivos	25
3.1. Objetivo General	26
3.2. Objetivos particulares.....	26
Capítulo 4. Equipos, reactivos y disolventes	27
4.1. Equipos.....	28
4.2. Reactivos y disolventes.....	29
Capítulo 5. Metodología experimental	31
5.1. Síntesis del (5-amino-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il) metanol 1.	32
5.2. Síntesis del prop-2-in-1-il 3-(carboxyoxo)propanoato 2.	33

5.3.	Síntesis del cloruro de acilo del ketoprofeno.	34
5.4.	Síntesis del compuesto 4.	35
5.5.	Síntesis del compuesto 5.	36
5.6.	Síntesis del compuesto 6.	37
5.7.	Síntesis del compuesto 7.	39
5.8.	Síntesis del compuesto 8.	40
5.9.	Síntesis del compuesto 9.	41
5.10.	Síntesis del compuesto 10.	43
5.11.	Síntesis del compuesto 11.	44
5.12.	Síntesis del compuesto 12.	46
5.13.	Síntesis del compuesto 13.	47
5.14.	Síntesis del compuesto 14.	49
5.15.	Síntesis del compuesto 15.	50
5.16.	Síntesis del compuesto 16.	51
5.17.	Síntesis del dendrón conjugado de primera generación 17.	52
5.18.	Síntesis del dendrón conjugado de segunda generación 18.	54
5.19.	Síntesis del dendrímero de primera generación 19.	55
5.20.	Síntesis del dendrímero de segunda generación 20.	57
Capítulo 6.	Discusión de resultados	60
6.1.	Síntesis del (5-amino-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il) metanol 1.	61
6.2.	Síntesis del compuesto 2.	63
6.3.	Síntesis del compuesto 3.	65
6.4.	Síntesis del compuesto 4.	66
6.5.	Síntesis de los compuestos 5 y 6.	69
6.6.	Síntesis del compuesto 7.	72
6.7.	Síntesis de los compuestos 8 y 9.	75
6.8.	Síntesis de los derivados de la galactosa compuestos 10 y 11.	78
6.9.	Síntesis del compuesto 12.	81
6.10.	Síntesis de los dendrones de G 1.0 y G 2.0 compuestos 13 y 14.	83
6.11.	Síntesis de los compuestos 15 y 16.	86
6.12.	Síntesis del compuesto 17.	87
6.13.	Síntesis del compuesto 18.	89
6.14.	Síntesis de los dendrímeros de G 1.0 y G 2.0 compuestos 19 y 20.	91

Capítulo 7. Conclusiones.....	94
-------------------------------	----

Abreviaturas

°C: Grado Celsius

AcOEt: Acetato de etilo

AcONa: Acetato de sodio

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AINE: Antiinflamatorio no esterooidal

Ar: Aromático

ATR: Reflectancia Total Atenuada

Calc: Calculado

CDCl₃: Cloroformo deuterado

cm⁻¹: Número de onda

CuI: Yoduro de cobre (I)

COX-1: Ciclooxygenasa-1

COX-2: Ciclooxygenasa-2

d: doblete

dd: doble de dobles

DART: Análisis Directo en Tiempo Real

DCC: Diciclohexilcarbodiimida

DCM: Diclorometano

DCU: Diciclohexilurea

DIPEA: Diisopropiletilamina

DMAP: 4-(Dimetilamino)-piridina

DMF: Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

DPTS: *p*-toluensulfonato de 4-(Dimetilamino)piridinio

EM: Espectrometría de masas

Et₃N: Trietilamina

FTIR: Espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier

G 1.0: Primera generación

G 2.0: Segunda generación

g: gramo

Gal: Galactosa

Gn: Generación

HBr: Ácido bromhídrico

HSQC: Coherencia Cuántica Simple Heteronuclear

IR: Infrarrojo

J: Constante de acoplamiento

m: multiplete

M⁺: Ion molecular

MALDI: Desorción /Ionización mediante laser asistida por Matriz

MeOH: Metanol

MTX: Metotrexato

MHz: Megahertz

mL: Mililitro

NaN₃: Azida de sodio

nm: Nanómetro

PAMAM: Poli(amidoamino)

pH: Potencial de hidrogeno

PPI: Poli(propilenimina)

ppm: Partes por millón

p-TSA: Ácido p-toluensulfónico

RMN ¹³C: Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13

RMN ¹H: Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno

s: Singulete

sa: Señal ancha

t: triplete

TEA: Trietilamina

TEG: Trietilenglicol

TOF: Tiempo de vuelo

Tris: tris(hidroximetil)amino metano

UV-Vis: Ultravioleta-Visible

δ: Desplazamiento químico

λ: Longitud de onda

μL: Microlitro

Capítulo 1.

Introducción

1.1 Introducción

Los dendrímeros son macromoléculas de tamaño nanométrico, con estructura bien definida, hiper-ramificada y monodispersa, es decir, su síntesis proporciona especies isomoleculares cuyo tamaño molecular, forma y posición de grupos funcionalizables están perfectamente ubicados. En los últimos años, se han desarrollado diferentes metodologías para la síntesis de estas nanomoléculas que combinan diferentes estructuras para mejorar sus propiedades fisicoquímicas.

Los dendrímeros que cumplen con estas expectativas son los tipos Janus, puesto que estos están formados por dos dendrones diferentes y cada dendrón presenta distintas propiedades. Actualmente, los dendrímeros tipo Janus han sido ampliamente utilizados como sistemas acarreadores de fármacos en el tratamiento contra el cáncer, esto se debe a la posibilidad de enlazar covalentemente el fármaco anticancerígeno en uno de los extremos y en el otro unir moléculas que puedan proporcionarles una parte hidrofílica, una mayor biocompatibilidad o para dirigir al nanoacarreador hasta la zona deseada. Por lo cual, los dendrímeros tipo Janus debido a sus propiedades estructurales son uno de los mejores candidatos para poder ser utilizados como sistemas para la co-liberación de fármacos anticancerígenos en conjunto con otros fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

En el presente trabajo de investigación, se realizó la síntesis de los dendrímeros tipo Janus a partir de dos dendrones: un dendrón con derivado del S-ketoprofeno con el tris(hidroximetil)aminometano y un derivado de la galactosa. El otro dendrón con un derivado de la prednisona y trietilenglicol con un azida terminal, para formar una nanoestructura dendrimerica denominada dendrímero tipo Janus. Este dendrímero Janus de G 1.0 y G 2.0 se distingue por ser una estructura de tipo AB₂C, diseñado para el transporte de dos fármacos: ketoprofeno y prednisona además del derivado de la galactosa en la periferia, se espera que esta nueva nanoestructura presente actividad anticancerígena.

Capítulo 2.

Antecedentes

2.1. Dendrímeros

Los dendrímeros son macromoléculas de tamaño nanométrico, con estructura bien definida, hiper-ramificada y monodispersas, es decir, su síntesis proporciona especies isomoleculares cuyo tamaño molecular, forma y posición de grupos funcionalizables están perfectamente controlados¹.

En 1978 Fritz Vögtle describió por primera vez un tipo de moléculas que ahora conocemos como de tipo “dendrimérica”. Posteriormente, en 1985 Donald Tomalia y sus colaboradores en su publicación “A New Class of polymers: Starburst-dendritic macromolecules” empleo por primera vez la palabra dendrímero la cual se deriva del griego *dendros*: “árbol” o “rama” y *meros*: “parte”; cuyo significado describe a la perfección la estructura de estas moléculas².

2.1.1. Estructura

Un dendrímero está conformado por tres partes: núcleo, ramificaciones y grupos funcionales, (**Figura 1**). El núcleo situado en el centro de la molécula determina ciertas propiedades como el tamaño, forma, dirección y multiplicidad. La zona intermedia formada por las unidades de ramificación que son responsables del crecimiento exponencial y en consecuencia definen la generación del dendrímero. Los grupos funcionales terminales en la periferia son los encargados de aumentar la solubilidad de los dendrones o bien, mejorar algunas propiedades fisicoquímicas³.

¹ Vögtle, F., Richardt, G. & Werner, N. *Ed: Wiley-VHC.*, **2009**.

² Tomalia, D., Baker, H., et al. *Polym J.*, **1985**, 17, 117.

³ Marcos, M., & Serrano, L., *An. R. Soc. Esp. Quím.*, **2009**,105(2), 103.

El crecimiento dendrítico incrementa el número de unidades monoméricas exponencialmente con la generación, siendo este matemáticamente limitado. En consecuencia, las moléculas dendríticas desarrollan una conformación más globular conforme el número de generaciones.

2.1.2. Nomenclatura de los dendrímeros

La química de los dendrímeros cuenta con sus propios términos y abreviaturas, las cuales se describen a continuación⁴.

Dendrón. Son moléculas monodispersas que cuentan con diferentes grupos funcionales en la periferia. Estos se sintetizan paso a paso, lo que implica un incremento exponencial del número de grupos terminales. En el último paso de síntesis de los dendrones se unen desde su punto focal a un núcleo central dando lugar al dendrímero.

Generación. Es el número de puntos focales que van del centro a la superficie. La parte central del dendrímero generalmente es llamada generación cero, debido a que no cuenta con ramificaciones presentes.

Grupo terminal. Son aquellos que se encuentran en la periferia de la molécula generalmente se refieren a los grupos finales del dendrímero.

Capa. También conocida como cubierta, es el segmento del espacio homo estructural entre cada punto focal.

⁴ Boas, U., Christensen, J B. & Heegaard, P. Dendrimers in Medicine and Biotechnology: New Molecular Tools. *Royal Society of Chemistry*, 2006.

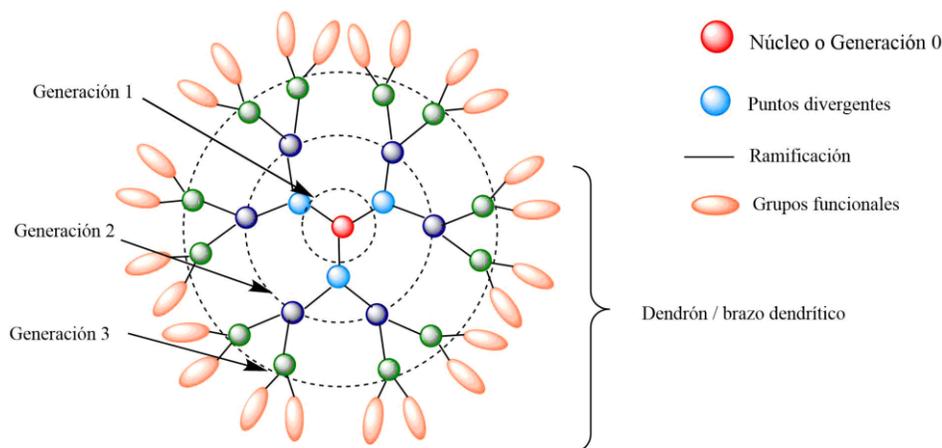


Figura 1. Representación esquemática sobre la estructura de un dendrímero

2.1.3. Métodos de síntesis de dendrímeros

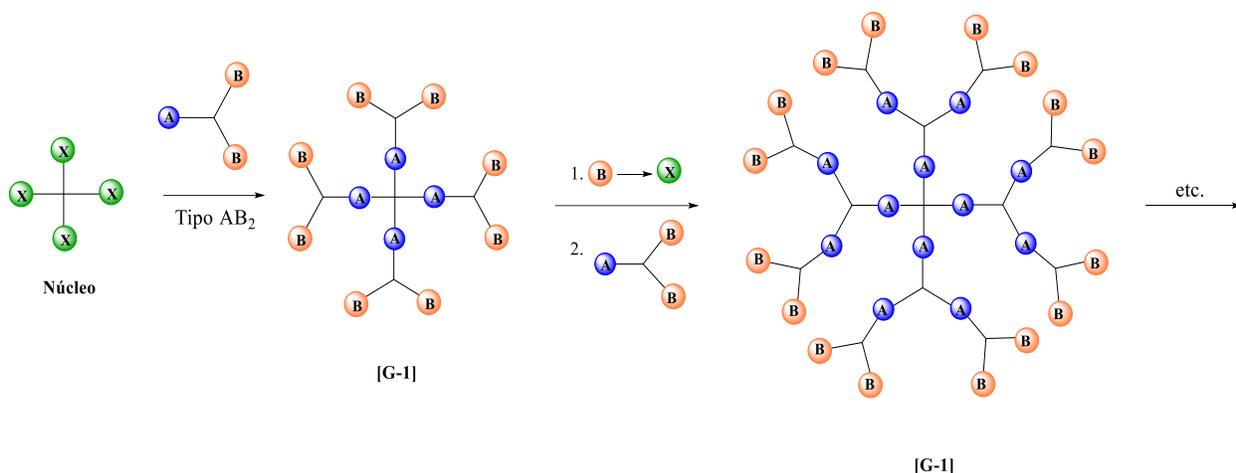
Los dendrímeros son sintetizados siguiendo secuencias de pasos iterativos⁵, es decir, un paso de activación y otro de acoplamiento. Cada repetición del ciclo crea una nueva generación adicional. La multiplicidad de ramificación depende de la valencia de la unidad monomérica usada, sin embargo, dicha multiplicidad puede ser generada durante los pasos de ramificación⁶.

Por ejemplo, usando un núcleo tetravalente, el número de grupos funcionales en la periferia serán: 4, 8, 16, 32 siempre y cuando se use un extensor de cadena tipo AB₂ (**Esquema 1**)⁷.

⁵ Walter M. & Malkoch M. *Chem.Soc.,Rev.*, **2012**, 41(13), 4593.

⁶ Vögtle F., Richardt G. & Werner N. *Dendrimer Chemistry*. Ed: WILEY-VCH. **2009**.

⁷ Vogtle F. *Dendrimers II; Architecture, Nanostructure and Supramolecular Chemistry*. Springer. **2000**.

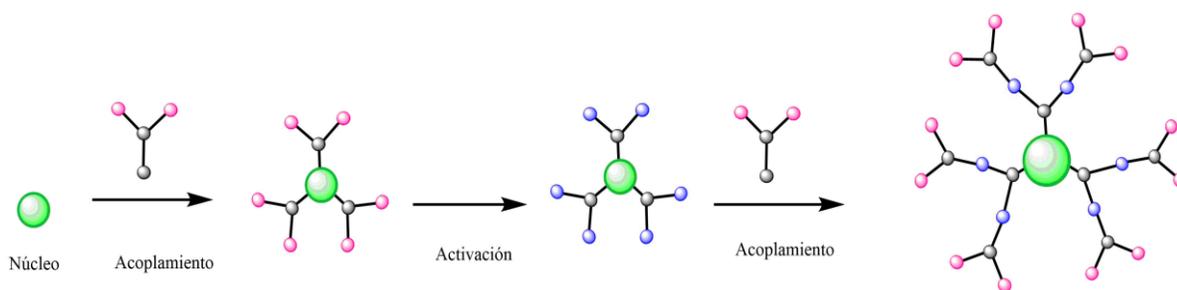


Esquema 1. Crecimiento de dendrímero usando un extensor de cadena tipo AB_2 .

Este crecimiento de dendrímero es real si se supone un proceso de ramificación perfecto, los defectos en la ramificación se van acumulando por cada iteración acumulada. El problema no radica en cada paso de reacción si no en la cantidad de reacciones exitosas que deben ser hechas en la misma molécula⁸.

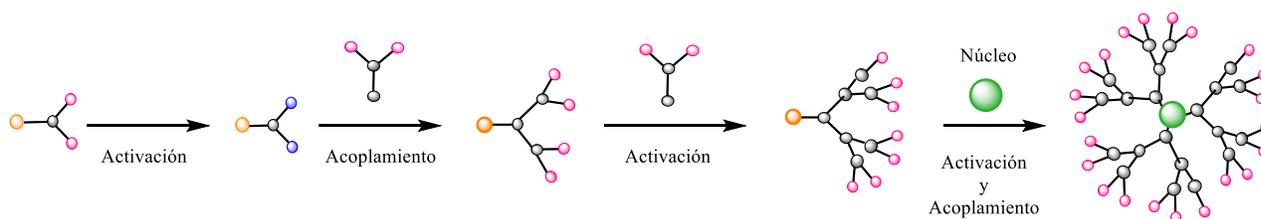
En la literatura, existen principalmente dos enfoques de síntesis, el método divergente y el método convergente en ambos tipos se requiere al menos dos pasos para el crecimiento de cada generación, el primero es la activación de la unidad dendrítica y el segundo el acoplamiento de un nuevo monómero. El método de síntesis divergente se caracteriza por una adición secuencial de monómeros que inician en un núcleo y proceden hacia el exterior hasta la superficie macromolecular, obteniéndose moléculas con un alto grado de simetría (**Esquema 2**).

⁸ Feuerbacher N. & Vögtle F. *Top Curr. Chem.*, **1998**, 197, 1.



Esquema 2. Síntesis de dendrímeros método divergente.

Por otra parte, el método convergente fue reportado en 1989 - 1990 por Frécher y Hawker y se caracteriza por la formación de dendrones que posteriormente se unirán al núcleo⁹, es decir, se inicia de la periferia hacia adentro, produciendo primero dendrones que al final se acoplan a el núcleo. Este método de síntesis proporciona un mejor control a causa de un menor número de reacciones de acoplamiento estructural, la colocación precisa de grupos funcionales a través de la estructura dendrímica, la modificación selectiva de las cadenas terminales y la construcción de dendrímeros asimétricos definidos, así como la purificación del producto final (**Esquema 3**).



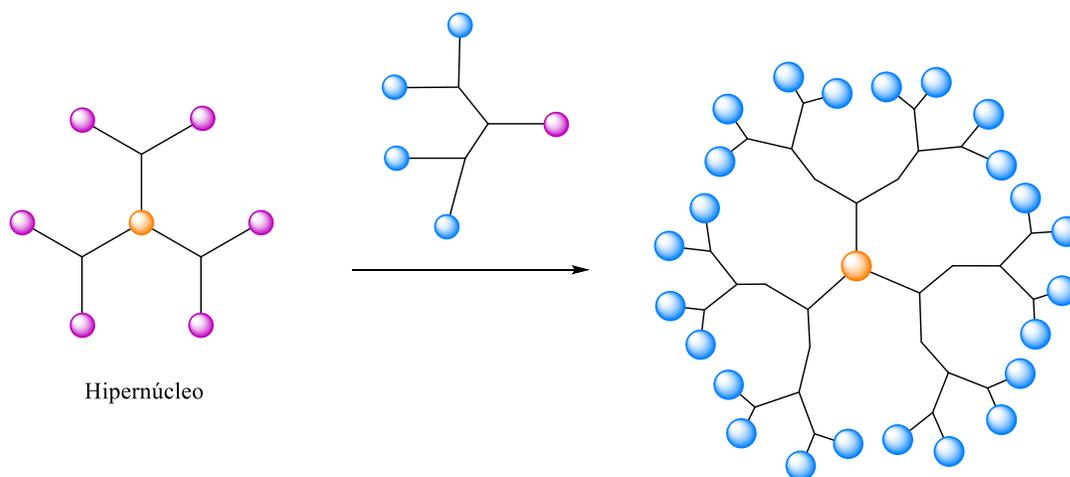
Esquema 3. Síntesis de dendrímeros método convergente.

2.1.4. Crecimiento convergente doble-etapa

En 1991 se reportó un método el cual, trata de llegar a un dendrímero hiper ramificado en la menor cantidad de pasos posibles, se basa en el método convergente. La primera etapa de este método es la preparación del hipernúcleo flexible; la síntesis

⁹ Hawker, C. & Fréchet, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 7638.

comienza con los grupos que serán parte de la periferia del dendrímero o, con las cadenas finales del hiper núcleo; a través del acoplamiento de la periferia con el núcleo, para ello uno, de los monómeros debe contar con al menos dos sitios reactivos y un grupo funcional protegido. Los brazos dendríticos se acoplan al núcleo para así formar el hipernúcleo ramificado. Debido que el hipernúcleo aún tiene sitios reactivos, se tiene la posibilidad de agregar más brazos dendríticos a cada sitio dando como resultado un dendrímero hiperramificado (**Esquema 4**)^{10,11}.



Esquema 4. Método de crecimiento convergente en etapa doble.

2.1.5. Método de crecimiento doble exponencial

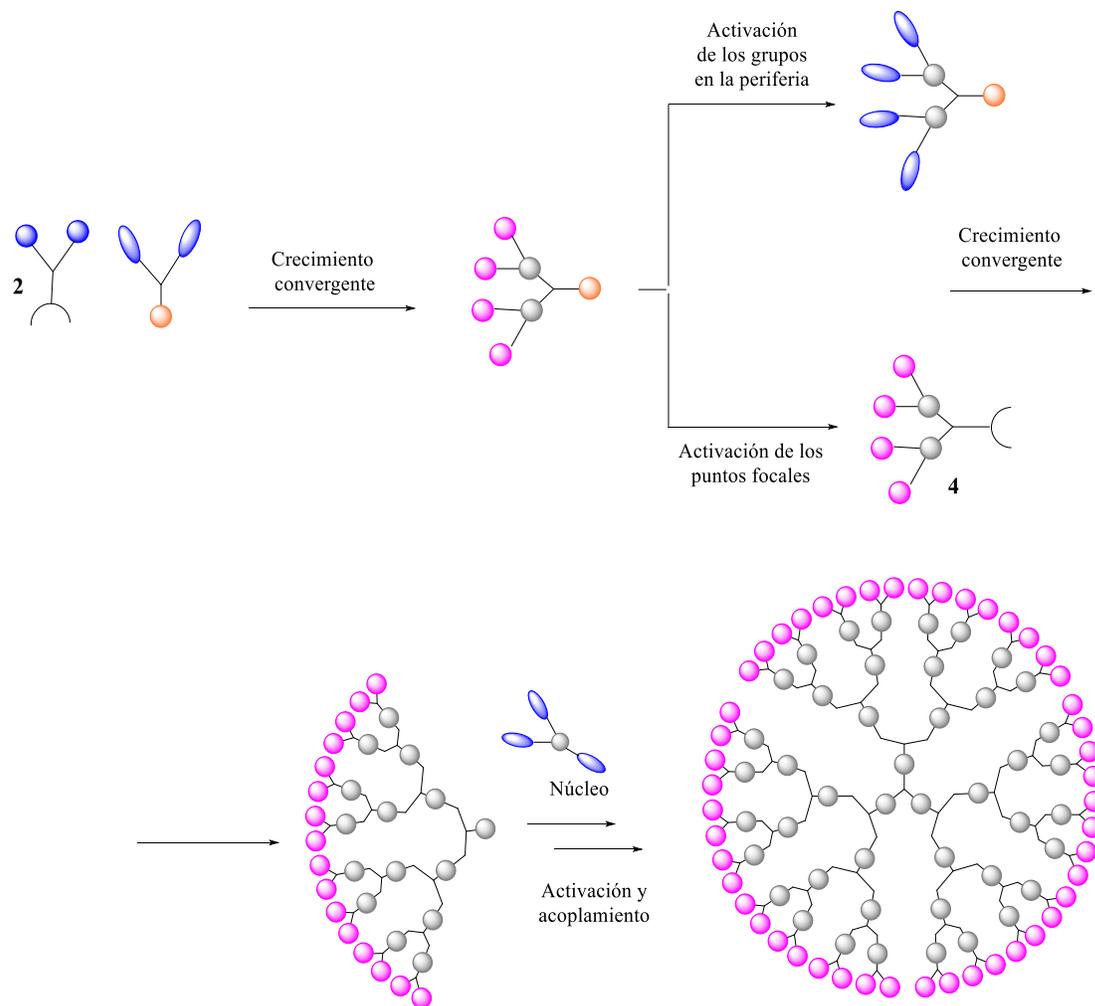
Este método consiste en generar un crecimiento convergente acelerado, pero siendo regido por una ecuación doble exponencial en términos de la generación de la macromolécula usando un monómero del tipo $A_p(B_p)_2$.

El proceso inicia con una doble desprotección selectiva del monómero e involucra tres res reacciones iterativas: desprotección selectiva de A_p obteniendo A y por otro lado la desprotección de B_p dando B; finalmente se hace el acoplamiento entre A y B

¹⁰ Xu, Z., Kahr, M., Walker, K., Wilkins, L. & Moore J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 4537.

¹¹ Kawaguchi, T., Walker, K., Wilkins, L. & Moore J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 2159.

quedando el dendrón ramificado (**Esquema 5**). Este proceso puede ser extendido a monómeros con mayor funcionalidad^{12,13}.



Esquema 5. Método de crecimiento doble exponencial.

En años recientes, se reportó una nueva metodología para la síntesis de dendrímeros que ha despertado el interés de la comunidad científica, es aquella en la cual se sintetizan inicialmente los dendrones por separado y finalmente se acoplan estos

¹² Chang, T., Chen, T., Kondo, T., Siuzdak, G. & Sharpless, K. *Angew. Chem. Int.*, **1996**, 35, 119.

¹³ Wooley, L., Hawker, J. & Fréchet, J. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 82.

dendrones para obtener el dendrúmero, a este tipo de dendrímeros se les denomina tipo “Janus”.

2.2. Síntesis de dendrímeros tipos Janus

Los dendrímeros tipo Janus hacen referencia al Dios romano representado con una cabeza de dos caras, con base en lo anterior, este tipo de estructura dendrimerica se compone por dos mitades, cada una de las partes se caracteriza por tener diferente tamaño y tener dos (o más) grupos terminales, aportando a una sola molécula diversas propiedades.

2.2.1. Métodos de síntesis

En la literatura existen tres métodos de síntesis para los dendrímeros tipo Janus, (**Figura 2**). En cada caso, se parte de los dendrones previamente sintetizados por el método divergente o convergente.

El **método A** consiste en hacer reaccionar dos dendrones cuyos núcleos tienen funciones complementarias.

El **método B** consiste en hacer reaccionar un primer dendrón de forma controlada con un núcleo multifuncional y después se acopla con un segundo dendrón.

Finalmente, el **método C** consiste en utilizar el punto focal de un dendrón para el crecimiento de nuevas generaciones mediante un proceso divergente¹⁴.

¹⁴Caminade, A., Laurent, R., et al. *New J. Chem.*, **2012**, 36(2), 217.

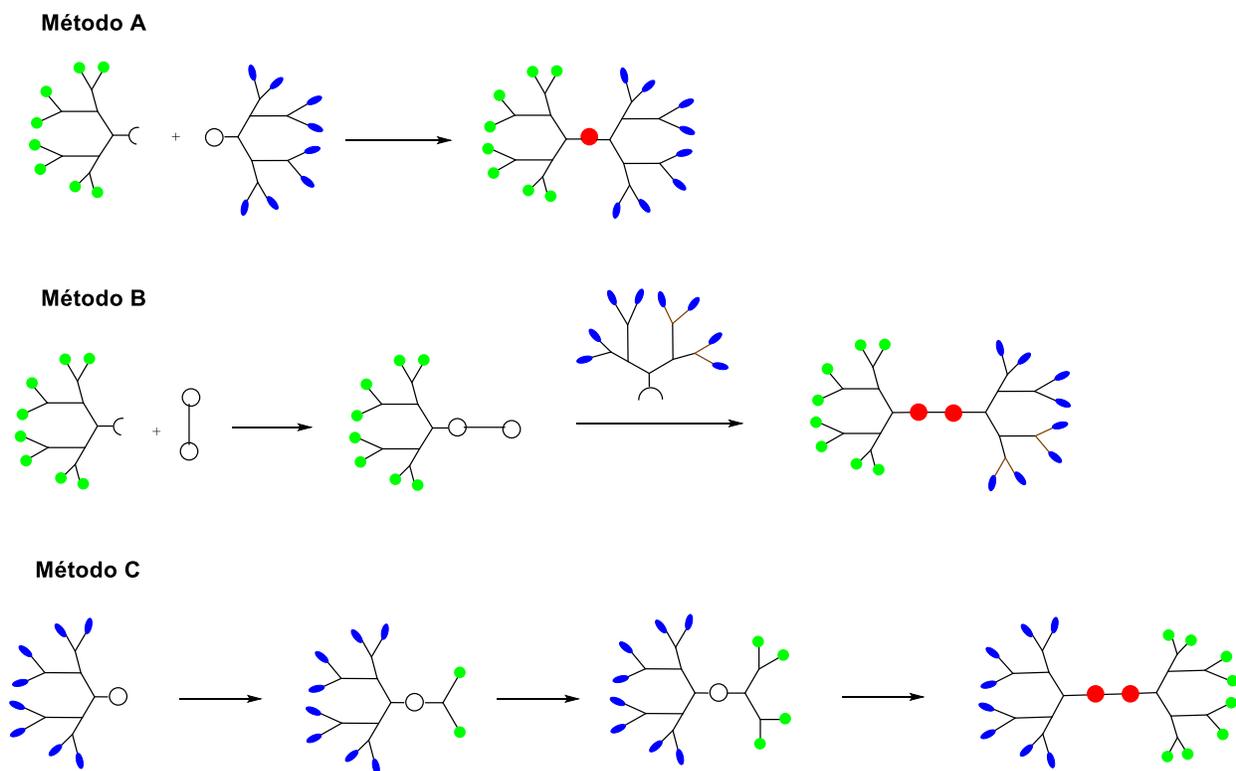


Figura 2. Métodos para la obtención de dendrímeros Janus.

2.3. Dendrímeros basados en tris(hidroximetil)aminometano (Tris)

En los últimos años, el interés por aprovechar al máximo el potencial de los dendrímeros ha sido el motivo principal para el uso de nuevos materiales que cuentan con diferentes grupos funcionales, los cuales, permiten el uso de todo el esqueleto dendrímérico para aumentar la capacidad de carga y mejora de su potencial¹⁵. Tal es el caso del tris(hidroximetil)aminometano, (**Figura 3**). Este compuesto, generalmente se emplea en la preparación de soluciones amortiguadoras en bioquímica. El uso de este compuesto permite la obtención de dendrímeros tipo AB₂C.

¹⁵ Pedro, D., Ramirez, T. & Martinez, M. *Chem. Eur. J.*, **2022**, 7(27), e202201335.

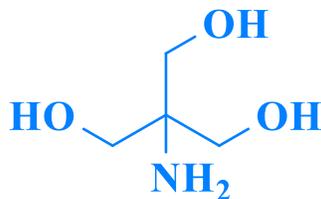


Figura 3. Estructura del tris(hidroximetil)aminometano (Tris).

En el 2000 M. C. Strumia y A. Halabi reportaron la síntesis de una estructura dendrítica empleando un derivado de la Tris, en dicho derivado, utilizaron alquenos terminales haciendo uso tanto del método divergente como convergente.

Ejemplo de ello fue en 2009, Malkoch y su equipo, reportaron la síntesis de dendrímeros bifuncionales con Tris de primera a cuarta generación. La característica principal empleando este monómero en la síntesis de dendrímeros de tipo AB₂C, es la introducción de grupos terminales realizando una post-funcionalización tanto en el interior como en la periferia de la molécula, con la posibilidad de cambiar los grupos terminales en función de la aplicación que se desee. En donde A es el grupo alquino, B a los grupos OH y C a CO₂CH₂CH₂COOH (**Figura 4**)¹⁶.

¹⁶ Halabi, A., Strumia, M. C. *J. Org. Chem*, **2000**, 65, 92.

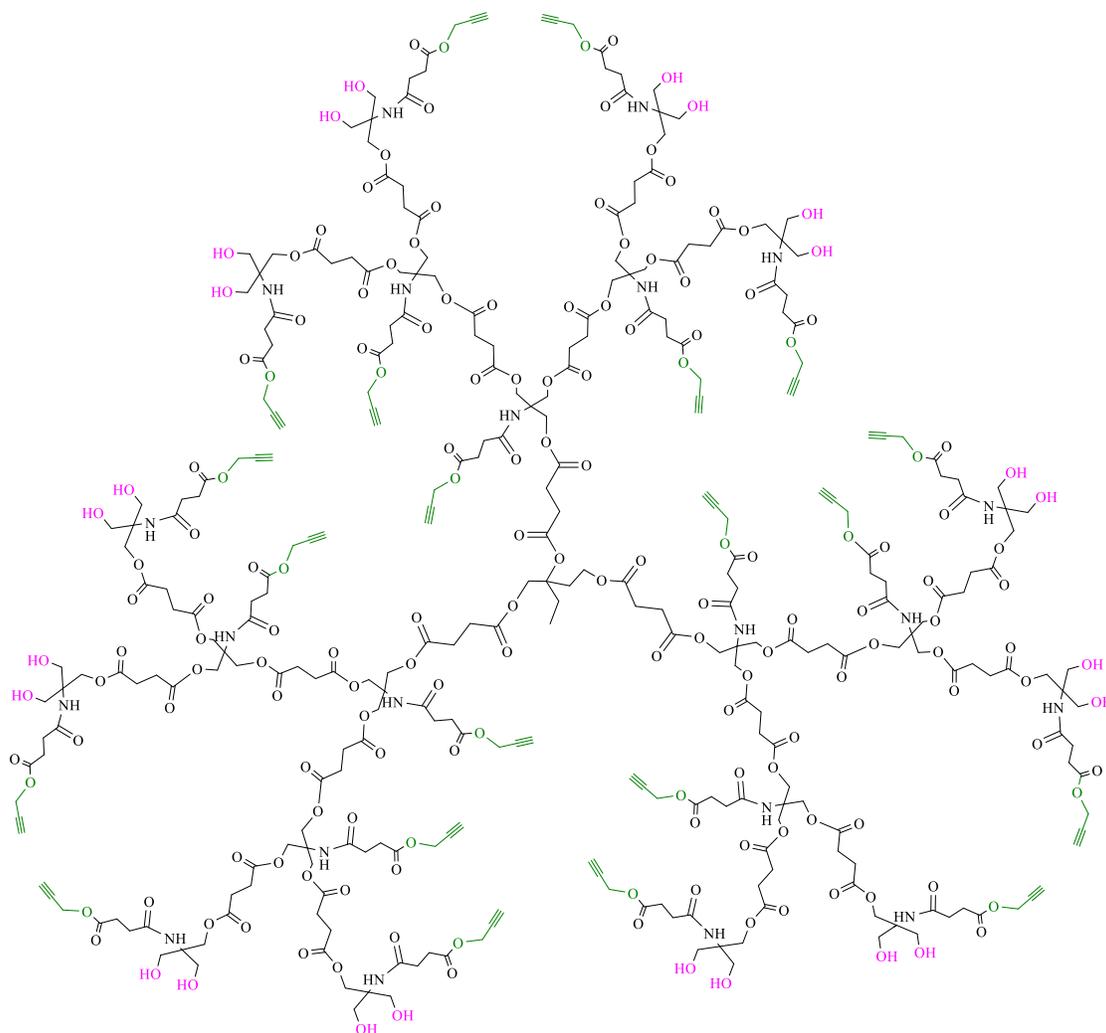


Figura 4. Dendrímtero AB₂C de G 3.0 reportado por Malkoch y colaboradores

2.4. Aplicaciones de los dendrímeros

En la actualidad hay más de cincuenta familias de dendrímeros, cada uno con propiedades únicas, debido a que la superficie, el interior y el núcleo se pueden adaptar a diferentes tipos de aplicaciones. Muchas aplicaciones potenciales de los dendrímeros se basan en su uniformidad molecular incomparable, superficie multifuncional y presencia de cavidades internas¹⁷. Las múltiples aplicaciones que poseen son en catálisis a nanoescala, sensores químicos, micelas unimoleculares, imitación de la

¹⁷ Klajnert, B. & Bryszewska, M. *Acta Biochim Pol*, **2001**, 48(1):199-208.

función de las enzimas, encapsulación de moléculas, reconocimiento molecular, agentes de diagnóstico y también como vehículos para el transporte de genes y fármacos¹⁸.

Los tres componentes estructurales de los dendrímeros (núcleo, unidades de ramificación y grupos terminales) pueden ser ajustados para obtener propiedades únicas de monodispersión, forma, tamaño y propiedades biológicas, por lo que han encontrado grandes aplicaciones en el campo medicinal como lo es la transfección de genes¹⁹ agentes biomédicos de imagen²⁰ y en el transporte y liberación de fármacos.

En particular, el transporte de fármacos es un aspecto importante para considerar en el desarrollo de un fármaco, puesto que el sistema de transporte apropiado puede controlar la biodisponibilidad, el perfil de concentración y efectos secundarios indeseados²¹. Es un campo amplio que por un lado cubre los inconvenientes de hacer llegar el fármaco dentro de los pacientes de la manera más sencilla y por otro asegurar que los compuestos lleguen sólo a los sitios requeridos.

2.4.1. Dendrímeros como acarreadores de fármacos

Los dendrímeros más comunes para las aplicaciones en acarreo de fármacos son: PAMAM, PPI, Poliamidas(polipéptidos), poli(ariléteres), carbohidratos²² y ADN²³. Sin embargo, lo PAMAM son lo que mayor cobertura y aplicaciones tienen, probablemente porque son moléculas comerciales con una amplia gama de generaciones y superficies funcionalizadas.

Con el objetivo de aumentar la eficacia farmacológica de los fármacos anticancerígenos se han realizado grandes avances en el desarrollo de herramientas de liberación de fármacos. La unión de fármacos a acarreadores apropiados permite una mejora en la solubilidad acuosa, la extensión de la vida media del fármaco dentro del

¹⁸ Gonzalo, T. & Muñoz, M. *Dendrímeros y sus aplicaciones biomédicas*, **2009**, 28.

¹⁹ Haensler, J. & Szoka, F. C. *Bioconjugate Chem.* **1993**, *4*, 372.

²⁰ Wiener, E., Brachbiel, W., Brothers, H., et al. *Magnetic resonance in medicine* **1994**, *31*, 1.

²¹ Safari, J. & Zarnegar, Z. *J. Saudi Chem. Soc.* **2014**, *18*, 85.

²² Jansen, J., De Brabander-Van den Berg, E. & Meijer, E. *Science*, **1994**, *266*, 1226.

²³ García, S., Franci, G., Falanga, A., et al. *Molecules*, **2017**, *22*, 1581.

organismo y aumento en la especificidad a ciertos tejidos. En estas aplicaciones, los dendrímeros han sobrepasado a los acarreadores poliméricos lineales gracias a su versatilidad y multivalencia a la hora de hacer conjugados con fármacos.

La interacción fármaco-dendrímero o la carga del fármaco en el dendrímero se puede dar de tres formas²⁴.

- Encapsulación en el interior del dendrímero (caja dendrítica).
- Encapsulación electrostática.
- Conjugación por formación de enlaces covalentes.

Algunos ejemplos de fármacos acarreados por dendrímeros han sido como anticancerígenos. Se reportó el acoplamiento del fármaco *cis*-platino (20-25% en peso) a la periferia de un dendrímero PAMAM-carboxilato G4 con el objetivo de aumentar (al menos 10 veces) la solubilidad del fármaco. Derivado de este uso, se observó que la liberación del fármaco fue más lenta, que hubo mayor concentración de fármaco en el tumor y que disminuyó la citotoxicidad²⁵.

Los dendrímeros PAMAM también se han usado en el acarreo de metotrexato (MTX) en el tratamiento de carcinoma cervical en ratones. Con su uso se observó una notable disminución de la expansión del tumor²⁶.

Por otro lado, dentro de las aplicaciones del acarreo de fármacos, se encuentra el acarreo de antiinflamatorios no esteroideos por sus siglas en inglés (AINE's) por dendrímeros tipo PAMAM con el objetivo de usarlos contra células de carcinoma epitelial en pulmón²⁷.

El uso de AINE's en terapias anticancerígenas se ha expandido en los últimos años. Principalmente en su uso como fármacos modelo por su evaluación de actividad

²⁴ Sadler K. & Tam, J. J. *Biotechnol*, **2002**, 90, 195.

²⁵ Turnbull, W. & Stoddart, J. J. *Biotechnol*, **2002**, 90, 231.

²⁶ Li, Y., Tseng, Y., d'Espaux, L., Bunch J., McEuen, P. & Luo, D. *Nat. Mater.* **2004**, 3, 38.

²⁷ Malik, N., Evagorou, E. & Duncan, R. *Anticancer Drugs* **1999**, 10, 767

celular bien conocida y definida. Con base a lo anterior, se abordará con más detalle su uso.

2.5. Ketoprofeno

El ketoprofeno (**Figura 5**), es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), fue sintetizado por primera vez en Francia por Rhône-Poulenc en 1967. Siendo introducido en 1973 en Francia y en el Reino Unido, actualmente, se usa como un fármaco antiinflamatorio de venta libre²⁸.

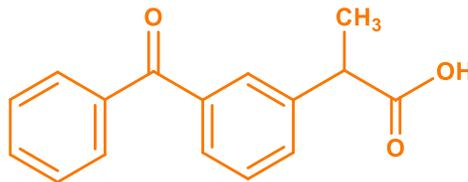


Figura 5. Estructura del ketoprofeno.

2.5.1. Usos

El ketoprofeno cuenta con propiedades analgésicas y antipiréticas. Es utilizado para tratar la artritis reumatoide, la osteoartritis, dismenorrea, dolor muscular, posoperatorio y posparto.

2.5.2. Actividad Farmacológica

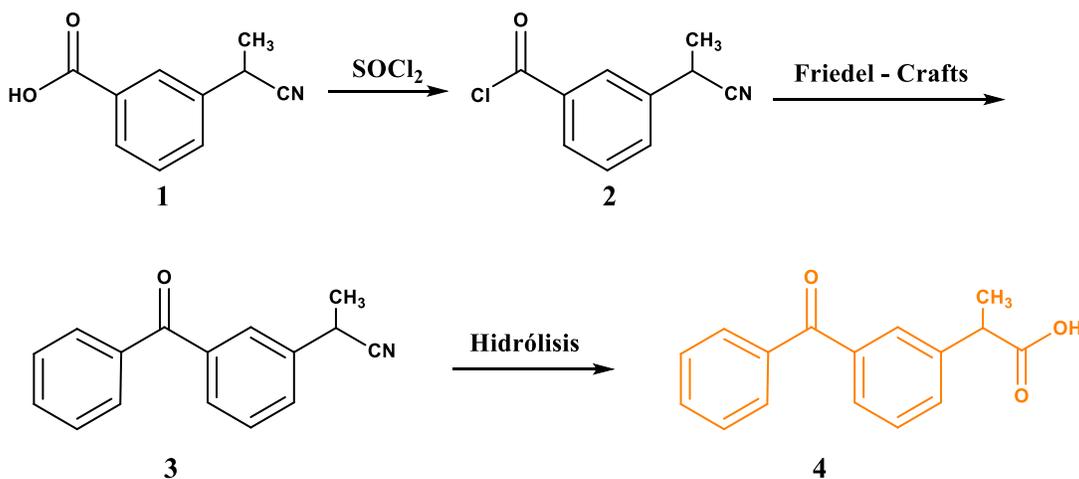
Los efectos antiinflamatorios son los responsables de inhibir la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2), una enzima involucrada en la síntesis de prostaglandinas. Esto da como resultado niveles reducidos de prostaglandinas que median el dolor, la fiebre y la inflamación. El ketoprofeno es un inhibidor de la ciclooxigenasa no específico y se cree

²⁸ Kantor, T. *Pharmacotherapy*, **1986**, 6(3), 93.

que la inhibición de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) confiere algunos de sus efectos secundarios, como malestar gastrointestinal y ulceración²⁹.

2.5.3. Síntesis del ketoprofeno

Una de las rutas sintéticas para la obtención del ketoprofeno (**Esquema 6**), es la propuesta y patentada por Brunet y Cometti. Partiendo del ácido 3-(1-cianoetil)benzoico **1** reacciona con el cloruro de acilo **2** del 3-(1-cianoetil)benzoico y después una acilación Friedel-Crafts para obtener el compuesto **3**, posteriormente la hidrólisis para obtención del ácido carboxílico **4**^{30,31}.



Esquema 6. Síntesis del ketoprofeno.

Por otra parte, un fármaco que tiene un amplio uso por sus propiedades inmunosupresoras es la prednisona, como este es uno de los fármacos que emplearemos en el presente trabajo de investigación, mencionare unas sus propiedades en la siguiente sección.

²⁹ Kantor, T. *Pharmacotherapy*, **1986**, 6(3), 93.

³⁰ *Fr. Pat.*, 2 163 875, **1973**.

³¹ *Ger. Pat.*, 2 258 985, **1974**.

2.6. Prednisona

La prednisona (**Figura 7**), fue desarrollada en la década de 1950 por Arthur Nobile y colaboradores en Schering. Es un agente antiinflamatorio ampliamente utilizado, pero su uso debe controlarse cuidadosamente porque pueden suprimir el sistema inmunitario³².

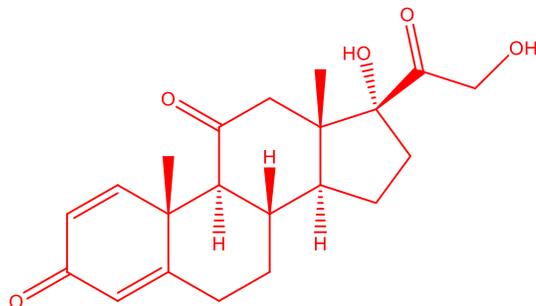


Figura 7. Estructura de la prednisona.

2.6.1. Usos

La prednisona está indicada como fármaco antiinflamatorio o inmunosupresor para afecciones alérgicas, dermatológicas, gastrointestinales, hematológicas, oftalmológicas, del sistema nervioso, renales, respiratorias, reumatológicas, infecciosas, endocrinas o neoplásticas, así como en trasplantes de órganos³³.

2.6.2. Actividad farmacológica

La prednisona se metaboliza primero en el hígado a su forma activa, la prednisolona. Los efectos a corto plazo de los corticosteroides son la disminución de la vasodilatación y la disminución de la migración de leucocitos a los sitios de inflamación.

³² Prednisone. *American Chemical Society*.2009.

³³ Horizon Pharma. Prednisone. U.S. Food and Drug Administration.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/202020s003lbl.pdf. 2013.

Los corticosteroides que se unen al receptor de glucocorticoides intervienen en los cambios en la expresión génica que conducen a múltiples efectos posteriores durante horas o días.

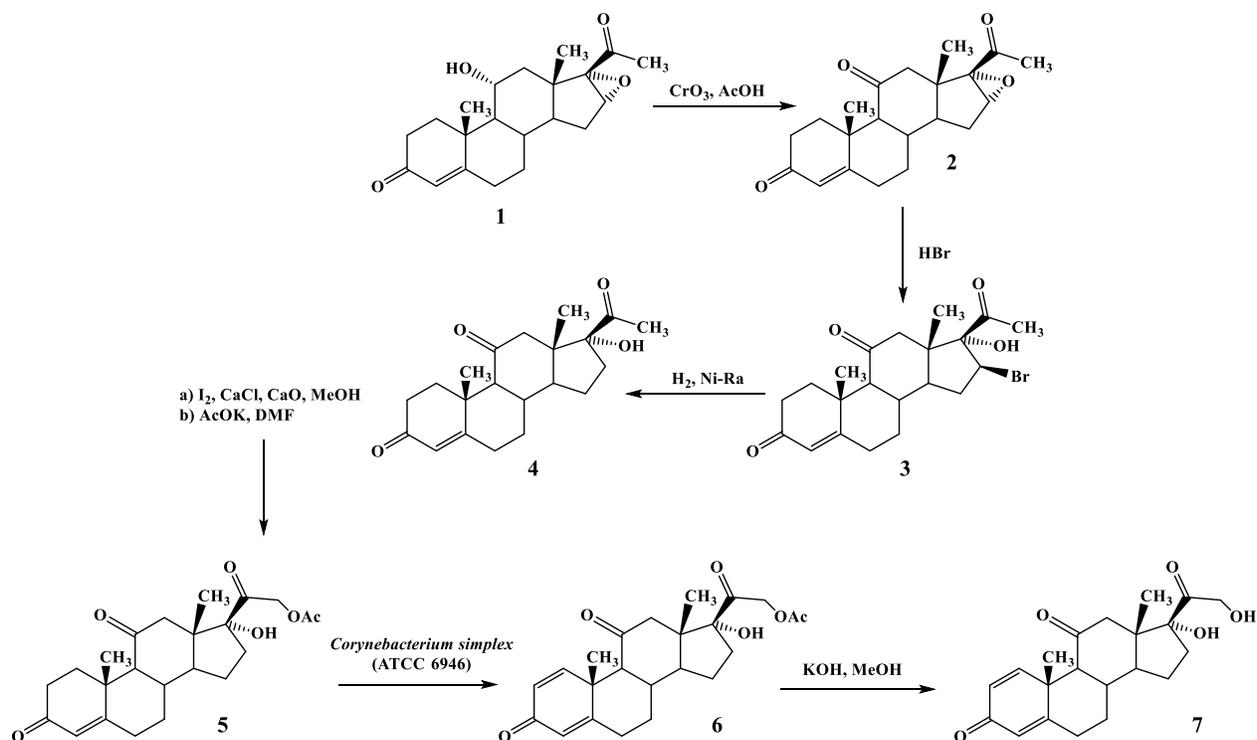
Los glucocorticoides inhiben la apoptosis y la desmarginalización de los neutrófilos; inhiben la fosfolipasa A2, lo que disminuye la formación de derivados del ácido araquidónico; inhiben NF-Kappa B y otros factores de transcripción inflamatorios. Las dosis más bajas de corticosteroides proporcionan un efecto antiinflamatorio, mientras que las dosis más altas son inmunosupresoras³⁴.

2.6.3. Síntesis de la Prednisona

En la síntesis de la prednisona (**Esquema 7**), se parte de la epoxiprogesterona **1** iniciando con la oxidación del grupo hidroxilo en el carbono-11, **2**. Luego, el epóxido se abre con ácido bromhídrico **3**, seguida de una reducción con Niquel Raney **4**. Posteriormente y siguiendo el protocolo de Ringold-Stork el cual se basa en hacer reaccionar compuestos esteroidales con yodo, cloruro de calcio y metanol, seguido de una reacción con acetato de potasio para preparar el correspondiente derivado de 21-aciloxi **5**. Para obtención del alqueno **6**, primero se lleva a cabo una deshidrogenación formando un doble enlace en el carbono-1, y finalmente, con un tratamiento básico se obtiene la prednisona **7** ³⁵.

³⁴ Yasir, M., Goyal, A. & Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. *StatPearls*. **2022**.

³⁵ Herráiz, I. in *Microbial Steroids. Methods in Molecular Biology*, ed. Barredo, J., Herráiz, I. Humana Press, New York, **2017**, 1645.



Esquema 7. Síntesis de la Prednisona.

Con base en lo mencionado sobre las propiedades fisicoquímicas de los dendrímeros y la nueva ruta de síntesis de los dendrímeros tipo Janus, que presentan la capacidad de poder acoplar en su estructura diferentes funcionalidades formadas por dos o más unidades. En el presente proyecto de investigación, nos propusimos como objetivo unir estas moléculas en una sola para obtener los dendrímeros tipo Janus, aprovechando las propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras del ketoprofeno y prednisona respectivamente.

Capítulo 3. **Objetivos**

3.1. Objetivo General

- Realizar la síntesis de los dendrímeros de G.1.0 y G 2.0 tipo Janus, con una estructura de tipo AB₂C, conteniendo dos fármacos, un antiinflamatorio (ketoprofeno) y un inmunosupresor (prednisona), en su estructura. En una cara con ketoprofeno y galactosa en la periferia para aumentar la solubilidad del dendrímero y en la otra cara, un derivado de la prednisona y trietilenglicol con una azida terminal; donde A es el ketoprofeno, B₂ son los derivados del ketoprofeno con galactosa y C es el espaciador con un triazol acoplado a la prednisona.

3.2. Objetivos particulares

- Realizar la síntesis de los dendrones de G 1.0 y G 2.0, de los derivados del S-ketoprofeno con el tris(hidroximetil)aminometano (Tris).
- Realizar la síntesis de los derivados de la galactosa.
- Realizar la síntesis de los dendrones de G 1.0 y G 2.0, a partir de los derivados del tris(hidroximetil)aminometano (Tris) con ketoprofeno y los derivados de la galactosa.
- Realizar la síntesis del dendrón del derivado de la prednisona y el trietilenglicol con un azida terminal.
- Acoplar los dos dendrones por medio de una reacción tipo “Click” azida-alquino para obtener los dendrímeros conjugados tipo Janus con dos fármacos diferentes.

Capítulo 4.

Equipos, reactivos y disolventes

4.1. Equipos

- **Resonancia Magnética Nuclear**

Bruker Avance	300 MHz 1H y 75 MHz 13C.
Bruker Fourier	300 MHz 1H y 75 MHz 13C.
Jeol, Eclipse	300 MHz 1H y 75 MHz 13C.
Bruker Avance III	400 MHz 1H y 100 MHz 13C.
Referencia	¹ H Tetrametilsilano (TMS, 0.00 ppm).
Disolventes	Cloroformo deuterado (CDCl ₃) Dimetilsulfóxido (DMSO)

- **Espectrofotometría de UV-vis**

Espectrofotómetro UV-Vis Shimadzu, U160.

- **Espectrofotometría de FT-IR**

Espectrofotómetro FT-IR Bruker Tensor 27.

- **Espectrometría de Masas**

Espectrómetro de masas Jeol, The AccuTOF JMS-T100LC.

Espectrómetro de masas, The MStation JMS-700.

Espectrómetro de masas Jeol, SX 102 A.

4.2. Reactivos y disolventes

- **Reactivos**

2,2- Dimetoxipropano 98% (Aldrich)

4-(Dimetilamino) piridina 99% (Aldrich)

Acetato de sodio 99% (Fluka)

Ácido acético glacial (J. T. Baker)

Ácido bromhídrico 33% (Aldrich)

Ácido *p*-toluensulfónico 98% (Aldrich)

Anhídrido succínico (Merck millipore)

Alcohol propargílico 99% (Thermo Scientific)

Amberlita IRC 120 (Aldrich)

Amoniaco acuoso (Aldrich)

Azida de sodio 99% (Aldrich)

Bicarbonato de sodio 99% (Aldrich)

Clorohidrato de tris(hidroximetil)aminometano 99% (Aldrich)

Cloruro de tionilo 99% (Fluka)

Cloruro de *p*-toluensulfonilo 99% (Aldrich)

N,N'-diciclohexilcarbodiimida 99% (Fluka)

N,N-Diisopropiletilamina 99% (Aldrich)

D-(+)-Galactosa 98% (Aldrich)

Ketoprofeno

Prednisona

Trietilamina 99% (Aldrich)

Trietilenglicol 99% (Aldrich)

Yoduro de cobre (I) 98% (Aldrich)

- **Disolventes**

Acetato de etilo

N, N- Dimetilformamida (Aldrich)

Acetona

Etanol

Agua

Hexano

Diclorometano

Metanol

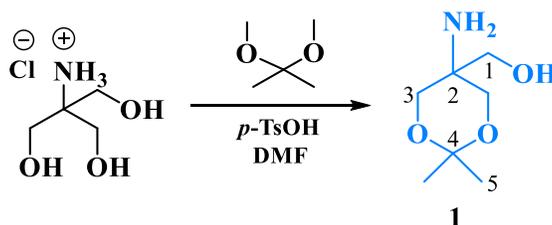
El acetato de etilo, acetona, diclorometano y hexano fueron purificados por medio de destilación simple, empleando como agente desecante hidróxido de sodio (acetato de etilo), cloruro de calcio (acetona y diclorometano) y óxido de calcio (metanol).

Capítulo 5.

Metodología experimental

5.1. Síntesis del (5-amino-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il) metanol **1**.

En un matraz de fondo redondo, se adicionaron 10.0 g (63.4 mmol) de clorhidrato de Trizma, 0.603 g (3.50 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico se disolvió en 20 mL de dimetilformamida (DMF) y posteriormente se adicionaron 9.91 mL (80.87 mmol) de 2,2-dimetoxipropano. La reacción se mantuvo en agitación 12 horas a temperatura ambiente. Después se añadieron 0.8 mL de trietilamina y se evaporó el disolvente. El remanente se disolvió en acetato de etilo (AcOEt) y 0.5 mL (3.59 mmol) de trietilamina (Et₃N) el precipitado fue separado por filtración a vacío al filtrado y el disolvente del filtrado fue evaporado. El filtrado fue tratado con éter frío hasta la obtención del compuesto **1** (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis del compuesto **1**.

Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 7.8 g (48.4 mmol). 76.3 %.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 293.

IR (ARP, cm⁻¹): 3509, 3358, 3254, 2991, 2943, 2878, 2524, 2067, 1637, 1589, 1511, 1483, 1457, 1379, 1332, 1253, 1202, 1155, 1087, 1052, 1032, 1016, 930, 824, 729, 606, 683, 556, 522, 465, 438, 407.

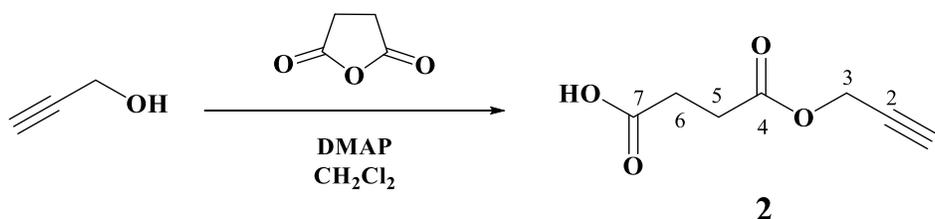
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.41 (s, 3H, CH₃, **5**), 1.44 (s, 3H, CH₃, **5**), 3.50 (s, 2H, CH₂-OH, **1**), 3.54 (d, 2H, *J*=12 Hz, CH₂-O, **3**), 3.78 (d, 2H, *J*=12 Hz, CH₂-O, **3**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 22.1 (CH₃, **5**), 25.2 (CH₃, **5**), 50.6 (C, **2**), 64.6 (CH₂-O, **3**), 67.1 (CH₂-OH, **1**), 98.6 (C, **4**).

EM DART (m/z): 162 $[M+1]^+$. Anal. calc. para $C_7H_{15}NO_3$. C.52.16, H. 9.38, N. 8.69, O. 29.77 %.

5.2. Síntesis del prop-2-in-1-il 3-(carboxyoxo)propanoato 2.

En un matraz de fondo redondo, se adicionaron 4.15 g (74.03 mmol) de alcohol propargílico, 1.744 g (14.27 mmol) de 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP) y 8.62 g (86.14 mmol) de anhídrido succínico se disolvieron en 10 mL de diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo en agitación 12 horas a temperatura ambiente. El disolvente de la reacción se mantuvo en agitación 12 horas a temperatura ambiente. El disolvente de la reacción fue evaporado y el remanente fue disuelto en AcOEt y fue lavado con salmuera (3 x 10 mL) la fase orgánica fue recolectada y secada con sulfato de sodio (Na_2SO_4) anhidro. El disolvente nuevamente se evaporo y el cual fue purificado por columna, eluyendo el producto con una mezcla de hexano/AcOEt (7:3) y se obtuvo el compuesto **2** (Esquema 2),



Esquema 2. Síntesis del compuesto **2**.

Aspecto físico: Sólido amarillo pálido

Rendimiento: 5.131 g (32.86 mmol). 44.4%.

UV-Vis (CH_2Cl_2 , nm): 293. **IR** (ARP, cm^{-1}): 3509, 3358, 3254, 2991, 2943, 2878, 2524, 2067, 1637, 1589, 1511, 1483, 1457, 1379, 1332, 1253, 1202, 1155, 1087, 1052, 1032, 1016, 930, 824, 729, 606, 683, 556, 522, 465, 438, 407.

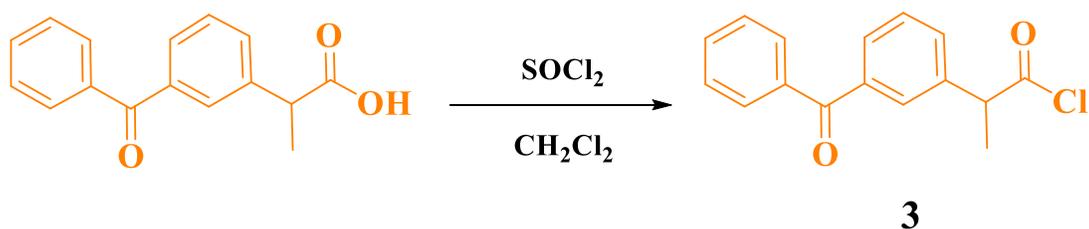
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.50 (t, 1H, $J= 4.0$ Hz, CH, **1**), 2.70 (m, 4H, CH_2 , **5**, **6**), 4.71 (d, 2H $J= 4.0$ Hz, CH_2-O , **3**).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 28.6 (CH_2 , **5**), 28.77 (CH_2 , **6**), 52.3 ($\text{CH}_2\text{-O}$, **3**), 75.1 (CH , **1**), 76.7 ($\text{C}\equiv\text{CH}$, **2**), 171.4 ($\text{C}=\text{O}$, **4**), 178.1 ($\text{C}=\text{O}$, **7**).

EM DART (m/z): 172 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calc. para $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_4$. C.48.84, H. 4.68, O. 46.47 %.

5.3. Síntesis del cloruro de acilo del ketoprofeno.

En un matraz de fondo redondo, se adicionaron 0.867 g (3.40 mmol) de ketoprofeno, se disolvieron en 5 mL de diclorometano anhidro, posteriormente se adicionó 1 mL (13.78 mmol) de cloruro de tionilo. La reacción se mantuvo en agitación a 80 °C en reflujo por 3 horas. Posteriormente se evaporo el disolvente el remanente se disolvió con hexano y se filtró por gravedad. Finalmente, el disolvente nuevamente se evaporo y se secó a vacío se obtuvo el compuesto **3** (**Esquema 3**).



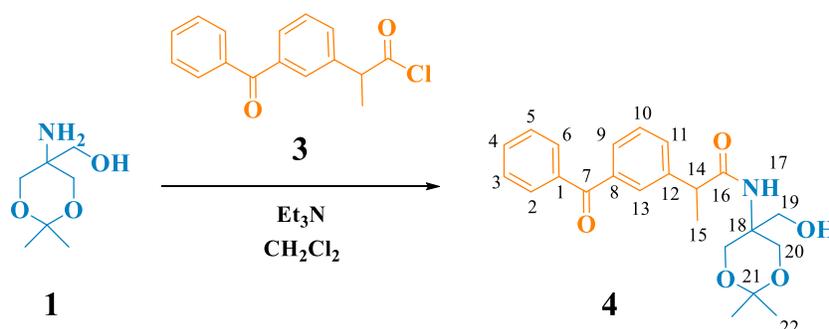
Esquema 3. Síntesis del compuesto **3**.

Aspecto físico: Líquido amarillo

Rendimiento: 0.597 g (2.19 mmol). 64.4%

5.4. Síntesis del compuesto 4.

A una solución a 0 °C de 0.516 g (3.20 mmol) de la amina **1** en 10 mL diclorometano anhidro se adicionaron 0.65 mL (4.66 mmol) de trietilamina (Et₃N). Posteriormente se adicionaron gota a gota 0.597 g (2.19 mmol) del cloruro de ketoprofeno **3**, la reacción se mantuvo en agitación a la misma temperatura por 12 horas. El compuesto **4** se purificó por columna eluyendo el producto con una mezcla hexano/AcOEt (6:4) (**Esquema 4**).



Esquema 4. Síntesis del compuesto **4**.

Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 0.598 g (1.45 mmol). 45.3%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 252.

IR (ARP, cm⁻¹): 3338, 3062, 2989, 2935, 2874, 1651, 1530, 1448, 1373, 1281, 1197, 1052, 910, 827, 715, 697, 642, 521.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.23 (s, 3H, CH₃, **22**), 1.39 (s, 3H, CH₃, **22**), 1.50 (s, 3H, CH₃, **15**), 3.63 (m, 2H, CH₂, **19**), 3.80 (m, 4H, CH₂-O, **20**), 4.92 (t, 1H, J= 6.6 Hz, CH, **14**), 6.30 (sa, 1H, NH, **17**), 7.46-7.51 (m, 3H, Ar, **3,10,11**), 7.58-7.62 (m, 2H, Ar, **4,5**), 7.71-7.77 (m, 3H, Ar, **2,13**), 7.79-7.82 (m, 2H, Ar, **6,9**).

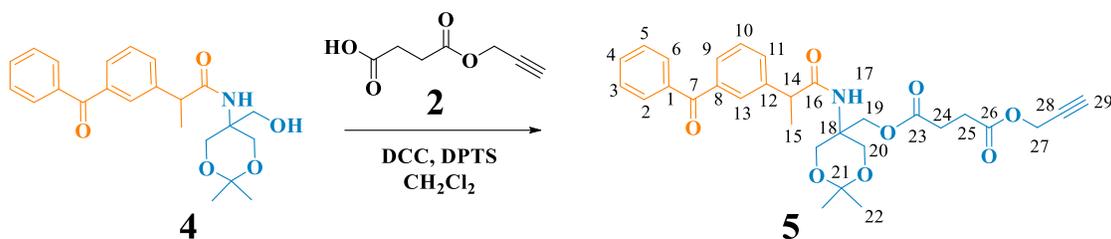
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.6 (CH₃, **15**), 28.2 (CH₃, **22**), 31.1 (CH₂, **22**), 47.4 (CH, **14**), 55.3 (C, **18**), 64.1 (CH₂-O, **19**), 64.5 (CH₂-O, **20**), 99.8 (C, **21**), 128.5 (Ar, **3,5**),

129.1 (Ar, **10**), 129.3 (Ar, **11**), 129.4 (Ar, **13**), 130.2 (Ar, **2,6**), 131.6 (Ar, **9**), 132.7 (Ar, **4**), 137.5 (Ar, **1**), 138,4 (Ar, **12**), 141.4 (Ar, **8**), 175.4 (C=O, **16**), 196.6 (C=O, **7**).

EM DART (m/z): 398 $[M+1]^+$. Anal. calc. para $C_{23}H_{27}NO_5$. C.69.50, H. 6.85, N. 3.52, O. 20.13 %.

5.5. Síntesis del compuesto 5.

En un matraz de fondo redondo, se disolvieron 1.594 g (3.87 mmol) del alcohol **4** en 10 mL de diclorometano anhidro, posteriormente se adicionaron 0.907 g (5.80 mmol) del alquino **2**, 1.140 g (3.87 mmol) de *p*-toluensulfonato de 4-(dimetilamino)piridinio (DPTS) y 1.198 g (5.81 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida (DCC), la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 12 horas. La dicitclohexilurea (DCU) formada se separó por filtración a vacío y el disolvente de la reacción fue evaporado y el remanente se disolvió en AcOEt y la DCU remanente junto con las sales de piridinio que precipitaron fueron retiradas por filtración a vacío. El compuesto **5** fue purificado por columna eluyendo el producto con una mezcla hexano/AcOEt (6:4) (**Esquema 5**).



Esquema 5. Síntesis del compuesto **5**.

Aspecto físico: Líquido amarillo viscoso.

Rendimiento: 1.170 g (2.18 mmol). 56.4%.

UV-Vis (CH_2Cl_2 , nm): 252.

IR (ARP, cm^{-1}): 3338, 3062, 2989, 2935, 2874, 1651, 1530, 1448, 1373, 1281, 1197, 1052, 910, 827, 715, 697, 642, 521.

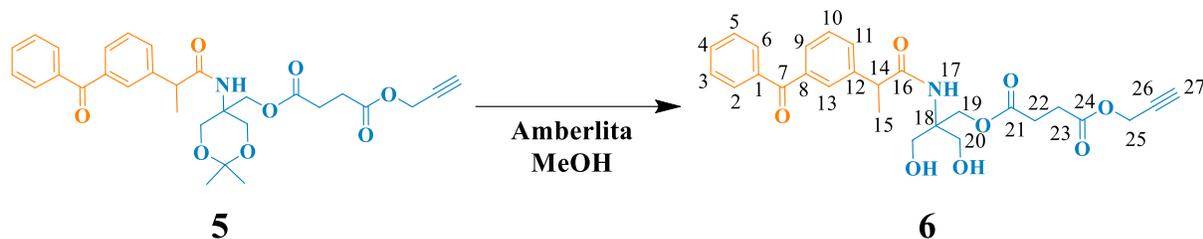
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.37 (s, 6H, CH_3 , **22**), 1.49 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, CH_3 , **15**), 2.47 (t, 1H, $J=4.0$ Hz, CH, **29**), 2.55 (m, 2H, CH_2 , **24**), 2.62 (m, 2H, CH_2 , **25**), 3.63 (t, 1H, $J=7.2$ Hz, **14**), 3.70 (t, 2H, $J=12.4$ Hz, CH_2 , **19**), 4.21 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$, **20**), 4.57 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$, **20**), 4.66 (d, 2H, $J=2.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$, **27**), 5.86 (sa, 1H, NH, **17**), 7.46-7.51 (m, 3H, Ar, **3**, **10**, **11**), 7.58-7.61 (m, 2H, Ar, **4**, **5**), 7.67-7.69 (m, 2H, Ar, **2**, **13**), 7.79-7.82 (m, 2H, Ar, **6**, **9**).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.6 (CH_3 , **15**), 23.3 (CH_3 , **22**), 23.8 (CH_3 , **22**), 28.8 (CH_2 , **24**, **25**), 47.3 (CH, **14**), 52.3 ($\text{CH}_2\text{-O}$, **27**), 62.1 (C, **18**), 62.3 ($\text{CH}_2\text{-O}$, **19**), 63.6 ($\text{CH}_2\text{-O}$, **20**), 75.2 (CH, **29**), 76.7 ($\text{C}\equiv\text{CH}$, **28**), 98.6 (C, **21**), 128.4 (Ar, **3**), 128.8 (Ar, **5**), 129.1 (Ar, **10**), 129.1 (Ar, **11**, **13**), 130.1 (Ar, **2**, **6**), 131.4 (Ar, **9**), 132.6 (Ar, **4**), 137.4 (Ar, **1**), 138.1 (Ar, **12**), 141.8 (Ar, **8**), 171.6 ($\text{C}=\text{O}$, **23**, **26**), 174.2 ($\text{C}=\text{O}$, **16**), 196.6 ($\text{C}=\text{O}$, **7**).

EM DART (m/z): 536 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_8$. C.67.28, H. 6.21, N. 2.62, O. 23.90 %.

5.6. Síntesis del compuesto 6.

A una disolución de 1.170 g (2.18 mmol) del dendrón protegido **5** en 10 mL de MeOH se adicionó 1 g amberlita y se agitó a 90°C por 12 horas. La amberlita fue retirada por filtración y se realizaron varios lavados con MeOH, el disolvente del filtrado fue evaporado y el remanente fue disuelto en CH_2Cl_2 y se realizaron lavados con una disolución saturada de NaHCO_3 (3x20 mL). La fase orgánica fue recolectada y secada con Na_2SO_4 anhidro. El diol **6** fue purificado por columna, eluyendo el producto con una mezcla de AcOEt/hexano (6:4) (**Esquema 6**).



Esquema 6. Síntesis del compuesto 6.

Aspecto físico: Líquido amarillo viscoso.

Rendimiento: 0.772 g (2.18 mmol). 71.4%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 255.

IR (ARP, cm⁻¹): 3293, 3061, 2989, 2875, 1737, 1655, 1529, 1448, 1374, 1281, 1199, 1148, 1087, 828, 717, 642, 522.

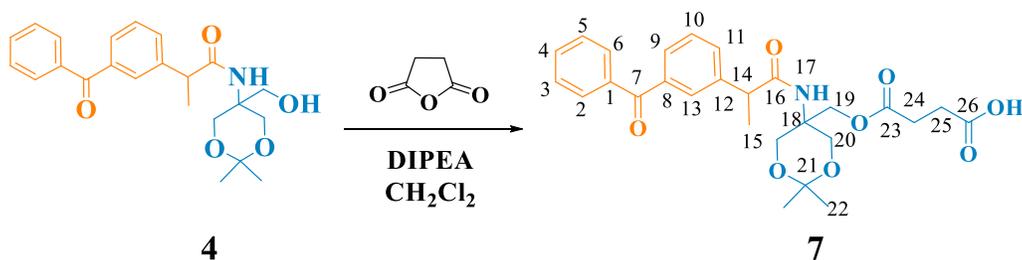
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.51 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH₃, **15**), 2.48 (t, 1H, *J* = 4.0 Hz, CH, **27**), 2.57 (m, 2H, CH₂, **22**), 2.65 (m, 2H, CH₂, **23**), 3.47 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH₂, **19**), 3.68 (m, 3H, CH, CH₂, **20**, **14**), 4.27 (m, 2H, CH₂, **20**), 4.66 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz, CH₂-O, **25**), 6.38 (an, 1H, NH, **17**), 7.46-7.51 (m, 3H, **3**, **10**, **11**), 7.58-7.61 (m, 2H, Ar, **4**, **5**), 7.67-7.69 (m, 2H, Ar, **2**, **13**), 7.79-7.82 (m, 2H, Ar, **6**, **9**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.7 (CH₃, **15**), 28.9 (CH₂, **22**, **23**), 47.1 (CH, **14**), 52.5 (CH₂-O **25**), 61.3 (C, **18**), 62.6 (CH₂-O, **19**), 62.8 (CH₂-O, **20**), 75.3 (CH, **27**), 76.7 (C≡CH, **26**), 128.4 (Ar, **3**), 128.9 (Ar, **5**), 129.0 (Ar, **10**), 129.3 (Ar, **11**, **13**), 130.1 (Ar, **2**, **6**), 131.3 (Ar, **9**), 132.7 (Ar, **4**), 137.3 (Ar, **1**), 138.2 (Ar, **12**), 141.4 (Ar, **8**), 171.9 (C=O, **21**), 172.8 (C=O, **24**), 175.6 (C=O, **16**), 196.5 (C=O, **7**).

EM DART (*m/z*): 496 [M+1]⁺. Anal. calc. para C₂₇H₂₉NO₈. C.65.44, H. 5.90, N. 2.83, O. 25.83 %.

5.7. Síntesis del compuesto 7.

A una disolución de 0.748 g (1.88 mmol) del alcohol **4** y 0.63 mL (3.62 mmol) de N, N-Diisopropiletilamina (DIPEA) en 10 mL de diclorometano anhidro se adicionaron 0.273 g (2.73 mmol) de anhídrido succínico y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. El disolvente fue evaporado de la reacción y el remanente fue disuelto en AcOEt y se realizaron lavados con salmuera (3x10 mL). La fase orgánica fue recolectada y secada con Na₂SO₄ anhidro. El compuesto **7** fue purificado por columna, eluyendo el producto con una mezcla de AcOEt/hexano (8:2) (**Esquema 7**).



Esquema 7. Síntesis del compuesto **7**.

Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 0.691 g (1.40 mmol). 76.4%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 258.

IR (ARP, cm⁻¹): 3331, 3061, 2989, 2937, 2879, 2249, 1734, 1655, 1536, 1448, 1375, 1282, 1199, 1151, 1087, 910, 828, 720, 643, 522.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.23 (s, 3H, CH₃, **22**), 1.39 (s, 3H, CH₃, **22**), 1.50 (s, 3H, CH₃, **15**), 2.55 (m, 2H, CH₂, **24**), 2.67 (m, 2H, CH₂, **25**), 3.63 (m, 2H, CH₂-O, **19**), 4.92 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, CH, **14**), 4.31-4.56 (m, 4H, CH₂-O, **20**), 6.05 (sa, 1H, NH, **17**), 7.42-7.51 (m, 3H, **3**, **10**, **11**), 7.61 (m, 3H, Ar, **2**, **4**, **5**), 7.80-7.85 (m, 3H, Ar, **6**, **9**, **13**).

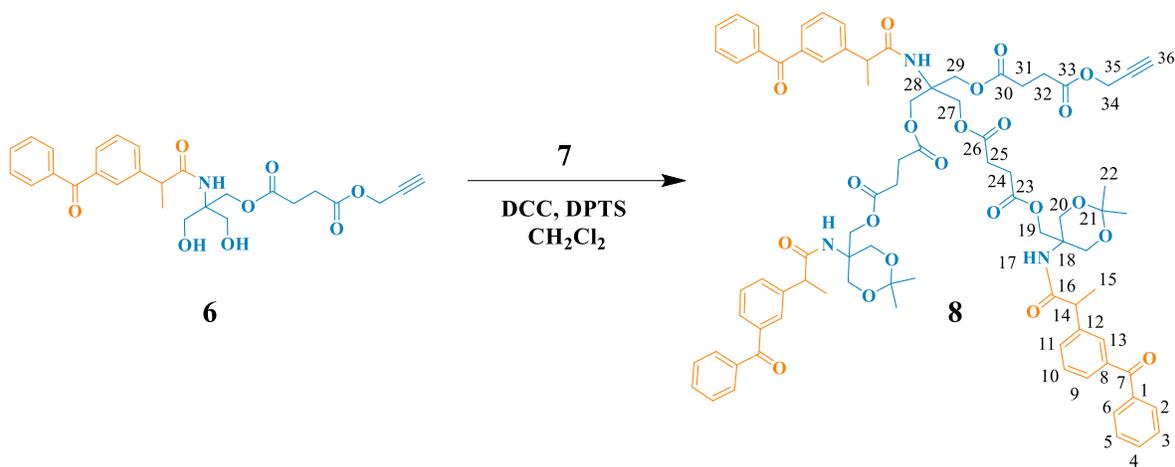
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.7 (CH₃, **15**), 22.7 (CH₃, **22**), 24.4 (CH₂, **22**), 28.9 (CH₂, **24**), 29.4 (CH₂, **25**), 47.2 (CH, **14**), 53.2 (C, **18**), 61.9 (CH₂-O, **19**), 63.2 (CH₂-O,

20), 98.7 (C, 21), 128.4 (Ar, 3, 5), 128.6 (Ar, 10), 129.5 (Ar, 11), 129.5 (Ar, 13), 130.4 (Ar, 2, 6), 131.6 (Ar, 9), 132.9 (Ar, 4), 137.1 (Ar, 1), 137,6 (Ar, 12), 142.2 (Ar, 8), 172.7 (C=O, 23), 174.4 (C=O, 26). 175.0 (C=O, 16), 197.8 (C=O, 7).

EM DART (m/z): 498 $[M+1]^+$. Anal. calc. para $C_{27}H_{31}NO_8$. C.65.18, H. 6.28, N. 2.82, O. 25.72 %.

5.8. Síntesis del compuesto 8.

En un matraz de fondo redondo, se disolvió 0.169 g (0.34 mmol) el diol **6** en 10 mL de diclorometano anhidro, posteriormente se adicionaron 0.495 g (0.99 mmol) del compuesto **7**, 0.309 g (1.05 mmol) de DPTS y 0.328 g (1.60 mmol) de DCC, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación 12 horas a temperatura ambiente. La DCU formada se separó por filtración a vacío y el disolvente de la reacción fue evaporado, el remanente se disolvió en AcOEt y la DCU remanente junto con las sales de piridinio que precipitaron fueron retiradas por filtración a vacío. El compuesto **8** fue purificado por columna eluyendo el producto con una mezcla AcOEt/hexano (6:4) (**Esquema 8**).



Esquema 8. Síntesis del compuesto **8**.

Aspecto físico: Líquido amarillo viscoso.

Rendimiento 0.348 g (0.24 mmol) 70.15 %.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 253.

IR (ARP, cm⁻¹): 3349, 3061, 2987, 2933, 2874, 1736, 1655, 1529, 1144, 828, 717, 642, 522.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.36 (s, 12H, CH₃, **22**), 1.47 (m, 9H, CH₃, **15**), 2.46 (m, 8H, CH₂, **24**, **25**), 2.54 (m, 2H, CH₂, **31**), 2.59 (m, 2H, CH₂, **32**), 3.47 (m, 4H, CH₂, **29**), 3.63 (m, 4H, CH₂, **19**), 3.68 (m, 4H, CH₂, **27**), 3.71 (m, 3H, CH, **14**), 4.18 (m, 4H, CH₂, **27**), 4.40 (m, 10H, CH₂-O, **20**, **34**), 4.65 (d, 1H, *J*= 2.4 Hz, **36**), 6.06 (an, 2H, NH, **17**), 6.34 (an, 1H, NH, **17**), 7.42-7.51 (m, 9H, **3**, **10**, **11**), 7.58 (m, 9H, Ar, **2**, **4**, **5**), 7.76-7.80 (m, 9H, Ar, **6**, **9**, **13**).

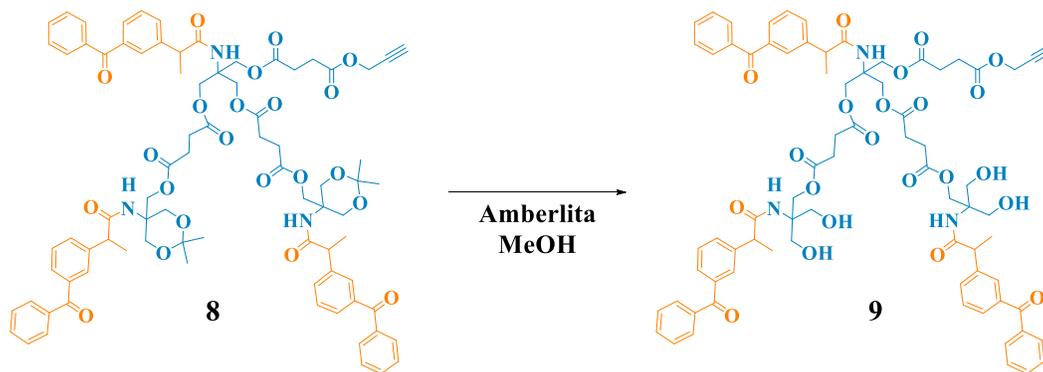
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.5 (CH₃, **15**), 18.6 (CH₃, **15**), 18.7 (CH₃, **15**), 22.3 (CH₃, **22**), 23.3 (CH₂, **22**), 23.5 (CH₂, **22**), 23.7 (CH₂, **22**), 24.9 (CH₂, **24**), 25.6 (CH₂, **24**), 28.7 (CH₃, **31**), 38.3 (CH₃, **32**), 47.1 (CH, **14**), 49.3 (CH, **14**), 52.3 (CH₂-O, **28**), 53.0 (C, **18**), 53.2 (C, **18**), 58.0 (C, **34**), 61.8 (CH₂O, **19**), 62.1 (CH₂O, **29**), 62.7 (CH₂-O, **20**), 63.6 (CH₂-O, **20**), 75.2 (CH, **36**), 77.2 (C≡CH, **35**), 98.6 (C, **21**), 128.4 (Ar, **3**, **5**), 128.5 (Ar, **3**), 128.6 (Ar, **10**), 128.8 (Ar, **5**), 129.1 (Ar, **10**), 129.5 (Ar, **11**), 129.6 (Ar, **11**), 129.5 (Ar, **13**), 130.1 (Ar, **2**), 130.4 (Ar, **6**), 131.5 (Ar, **9**), 132.7 (Ar, **4**), 137.4 (Ar, **1**), 137.9 (Ar, **12**), 138.0 (Ar, **12**), 141.8 (Ar, **8**), 141.8 (Ar, **8**), 171.8 (C=O, **23**), 172.3 (C=O, **21**), 172.8 C=O, **26**), 174.2 (C=O, **24**), 174.4 (Ar, **16**), 196. (C=O, **7**).

EM DART (*m/z*): 1453.24 [M+1]⁺. Anal. calc. para C₈₁H₈₇N₃O₂₂. C.66.88, H. 6.03, N. 2.89, O. 24.20 %.

5.9. Síntesis del compuesto 9.

A una disolución de 0.348 g (0.24 mmol) del respectivo dendrón protegido **8** en 10 mL de MeOH se adicionó 1 g amberlita y se agitó a 90°C por 12 horas. La amberlita fue retirada por filtración y se realizaron varios lavados con MeOH, el disolvente del filtrado fue evaporado y el remanente fue disuelto en CH₂Cl₂ y se realizaron lavados con una

disolución con una disolución saturada de NaHCO_3 (3x20 mL). La fase orgánica fue recolectada y secada con Na_2SO_4 anhidro. El compuesto **9** fue purificado por columna, eluyendo el producto con solo AcOEt (**Esquema 9**).



Esquema 9. Síntesis del compuesto **9**.

Aspecto físico: Líquido amarillo viscoso.

Rendimiento 0.278 g (mmol). 84.8%.

UV-Vis (CH_2Cl_2 , nm): 253.

IR (ARP, cm^{-1}): 3349, 3061, 2987, 2933, 2874, 1736, 1655, 1529, 1144, 828, 717, 642, 522.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.47 (m, 9H, CH_3 , **15**), 2.47 (m, 8H, CH_2 , **24**, **25**), 2.55 (m, 2H, CH_2 , **31**), 2.59 (m, 2H, CH_2 , **32**), 3.45 (d, 4H, $J = 11.6$ Hz, CH_2 , **29**), 3.64 (m, 4H, CH_2 , **19**), 3.71 (m, 3H, CH, **14**), 4.22 (m, 4H, CH_2 , **27**), 4.38 (m, 10H, $\text{CH}_2\text{-O}$, **20**, **34**), 4.64 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, **36**), 6.43 (an, 1H, NH, **17**), 6.54 (an, 2H, NH, **17**), 7.42-7.49 (m, 9H, **3**, **10**, **11**), 7.56-7.65 (m, 9H, Ar, **2**, **4**, **5**), 7.74-7.78 (m, 9H, Ar, **6**, **9**, **13**).

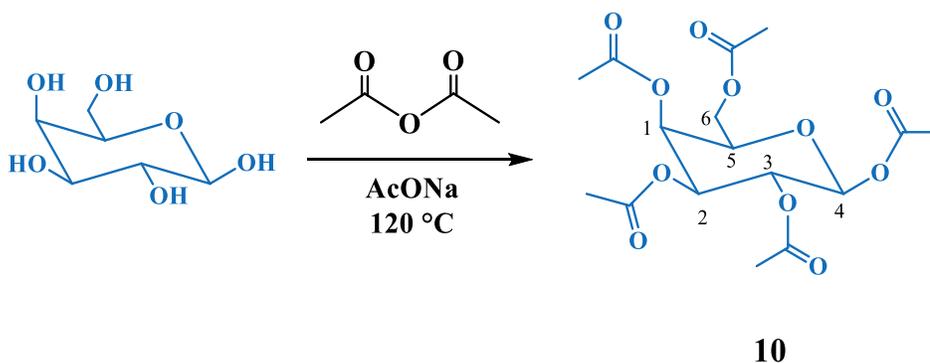
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.5 (CH_3 , **15**), 18.6 (CH_3 , **15**), 18.7 (CH_3 , **15**), 28.8 (CH_3 , **31**), 28.9 (CH_3 , **31**), 38.3 (CH_3 , **32**), 47.0 (CH, **14**), 52.4 ($\text{CH}_2\text{-O}$, **28**), 58.0 (C, **34**), 61.1 (CH_2O , **19**), 62.2 (CH_2O , **29**), 62.6 ($\text{CH}_2\text{-O}$, **20**), 63.6 ($\text{CH}_2\text{-O}$, **20**), 75.3 ($\equiv\text{CH}$, **36**),

77.2 (C≡CH, **35**), 98.6 (C, **21**), 128.4 (Ar, **3, 5**), 128.6 (Ar, **3**), 128.6 (Ar, **10**), 128.8 (Ar, **5**), 129.3 (Ar, **11**), 130.1 (Ar, **2, 13**), 131.4 (Ar, **6**), 131.5 (Ar, **9**), 132.7 (Ar, **4**), 132.8 (Ar, **4**), 137.2 (Ar, **1**), 137,3 (Ar, **12**), 137,8 (Ar, **12**), 141.5 (Ar, **8**), 141.9 (Ar,**8**), 171.6 (C=O, **23**), 171.8 (C=O, **21**), 172,4 C=O, **26**), 174.4 (C=O, **24**), 175.6 (Ar, **16**), 196.7 (C=O, **7**), 197.0 (C=O, **7**).

MALDI-TOF (m/z): 1396.53 $[M+Na]^+$. Anal. calc. para $C_{75}H_{79}N_3O_{22}$. C.64.54, H. 5.79, N. 3.06, O. 25.61%.

5.10. Síntesis del compuesto 10.

Se adicionó acetato de sodio, 2.5 g (30 mmol) en 50 mL de anhídrido acético, se calentó a 100 °C durante 30 min, después se adicionó, 5.0 g (28 mmol) de D-galactosa a la mezcla de reacción manteniéndola en agitación por 1 h. Posteriormente la mezcla se enfrió y llevo a pH= 7 con $NaHCO_3$. El producto fu extraído con CH_2Cl_2 , el disolvente fue evaporado a presión reducida, el remanente fue colocado en una mezcla de éter dietílico, hexano y etanol para dejar reposar por una noche. El sólido formado fue separado por filtración a vacío y se recristalizo en EtOH para la obtención del compuesto **10**. (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis del compuesto **10**.

Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 6.5 g (16.65 mmol) 60.0 %.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 230.

IR (ATR, cm⁻¹): 2989, 2943, 1750, 1736, 1472, 1429, 1374, 1269, 1210, 1174, 1120, 1078, 1038, 984, 957, 932, 900, 869, 727, 683, 654, 602, 592, 574, 558, 533, 491, 466, 414.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 1.99 (s, 3H, CH₃, OAc), 2.05 (s, 6H, CH₃, OAc), 2.13 (s, 3H, CH₃, OAc), 2.17 (s, 3H, CH₃, OAc), 4.04-4.08 (m, 1H, CH, **5**), 4.10-4.19 (m, 2H, CH₂, **6**), 5.07-5.10 (dd, 1H, *J*₁= 10.4 Hz, *J*₂= 3.6 Hz, CH, **1**), 5.32-5.36 (dd, 1H, *J*₁= 10.8 Hz, *J*₂= 8.4 Hz, CH, **3**), 5.43-5.45 (m, 1H, CH, **2**), 5.69-5.71 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, CH, **4**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 20.5-20.8 (CH₃, OAc), 61.0 (CH₂, **6**), 66.8 (CH, **1**), 67.9 (CH, **3**), 70.8 (CH, **2**), 71.8 (CH, **5**), 92.2 (CH, **4**), 169.0 (C=O), 169.4 (C=O), 170.0 (C=O), 170.1 (C=O), 170.4 (C=O).

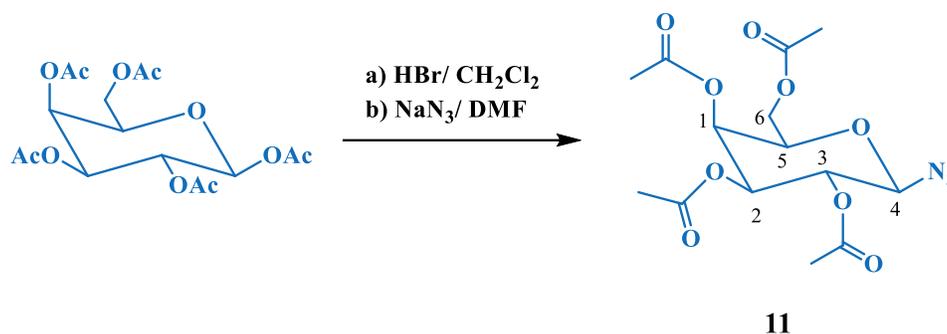
Masas (DART m/z): 408 [M+H₂O]. Anal. calc. para C₁₆H₂₂O₁₁. C.49.23, H. 5.68, O. 45.09 %.

5.11. Síntesis del compuesto 11.

A una disolución a 0 °C de 2.0 g (5.12 mmol) de la galactosa acetilada **10**, en 15 mL de diclorometano anhidro se adicionaron gota a gota 3.4 mL (62.61 mmol) de HBr en un lapso de 5 min, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 30 min. Posteriormente la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente por 3 horas. Después se adicionaron 40 mL de una solución de NaHCO₃ saturada y se dejó reposar por 10 min. La fase orgánica fue recolectada y se realizaron lavados con una solución saturada de NaHCO₃ (2x30 mL), la fase orgánica fue recolectada y secada con Na₂SO₄ anhidro, el disolvente fue evaporado, obteniéndose el compuesto halogenado.

En un matraz de fondo redondo, 1.968 g del compuesto halogenado se disolvieron en 10 mL de DMF y se adicionaron 0.423 g (6.51 mmol) de azida de sodio y se mantuvo

en agitación a temperatura ambiente por 24 horas. El disolvente fue evaporado a presión reducida y el remanente fue disuelto en AcOEt, se realizaron lavados con agua (3x15 mL) y salmuera (3x10 mL). Finalmente, la fase orgánica fue recolectada y secada con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente fue evaporado a presión reducida para la obtención del compuesto **11** (**Esquema 11**).



Esquema 11. Síntesis del compuesto **11**.

Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 1.449 g (3.88 mmol) 81.1%.

UV-Vis (CH_2Cl_2 , nm): 272, 230.

IR (ATR, cm^{-1}): 3475, 2985, 2949, 2907, 2164, 2125, 1736, 1464, 1434, 1375, 1311, 1273, 1211, 1167, 1117, 1082, 1053, 1021, 998, 951, 902, 842, 759, 718, 678, 649, 627, 611, 599, 575, 562, 550, 512, 478, 444.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 1.99 (s, 3H, CH_3 , OAc), 2.07 (s, 3H, CH_3 , OAc), 2.09 (s, 3H, CH_3 , OAc), 2.17 (s, 3H, CH_3 , OAc), 3.98-4.03 (m, 1H, CH, **5**), 4.13-5.21 (m, 2H, CH_2 , **6**), 4.59-4.61 (d, 1H, $J= 8.8$ Hz, CH, **4**), 5.04 (dd, 1H, $J_1= 10.4$ Hz, $J_2= 3.6$ Hz, CH, **1**), 5.14-5.19 (m, 1H, CH, **3**), 5.42-5.43 (m, 1H, CH, **2**).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 20.7 (CH_3 , OAc), 61.2 (CH_2 , **6**), 66.9 (CH, **1**), 68.1 (CH, **3**), 70.7 (CH, **2**), 72.9 (CH, **5**), 88.3 (CH, **4**), 169.4 (C=O), 170.0 (C=O), 170.1 (C=O), 170.4 (C=O).

Masas (DART m/z): 391 [M+H₂O]. Anal. calc. para C₁₄H₁₉N₃O₉. C.45.04, H. 5.13, N. 11.26, O. 38.57 %.

5.12. Síntesis del compuesto 12.

A una disolución de 0.056 g de CuI (0.29 mmol), 0.10 mL de N,N-Diisopropiletilamina (DIPEA) (0.57 mmol) y 0.033 mL de AcOH (0.58 mmol) glacial en 3 mL de diclorometano anhidro, se se adicionaron 0.460 g (2.95 mmol) del alquino **2** y 1.100 g (2.95 mmol) de la azida **11**. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 12 horas. Posteriormente el disolvente fue evaporado y el remanente fue disuelto en AcOEt y se realizaron lavados con una disolución de HCl 1M (4x15 mL) y salmuera (2x 10mL). La fase orgánica fue recolectada y secada con Na₂SO₄ anhidro. El compuesto **12** fue purificado por columna, eluyendo el producto con AcOEt (**Esquema 12**).



Esquema 12. Síntesis del compuesto **12**.

Aspecto físico: Sólido amarillo pálido.

Rendimiento: 0.832 g (1.57 mmol). 53.3%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 272, 230.

IR (ATR, cm⁻¹): 3475, 2985, 2949, 2907, 2164, 2125, 1736, 1464, 1434, 1375, 1311, 1273, 1211, 1167, 1117, 1082, 1053, 1021, 998, 951, 902, 842, 759, 718, 678, 649, 627, 611, 599, 575, 562, 550, 512, 478, 444.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 1.90 (s, 3H, CH_3 , OAc), 2.01 (s, 3H, CH_3 , OAc), 2.03 (s, 3H, CH_3 , OAc), 2.24 (s, 3H, CH_3 , OAc), 2.68 (s, 4H, CH_2 , **11,12**), 4.15-4.26 (m, 2H, CH_2 , **6**), 4.23-4.26 (m, 1H, CH, **5**), 5.24 (d, 1H, $J=9.2$ Hz, CH, **3**), 5.27 (s, 2H, CH_2 , **9**), 5.52 (d, 1H, $J_1=9.2$ CH, **1**), 5.27 (s, 1H, CH, **2**), 5.85 (d, 1H, $J=9.2$ Hz, CH, **4**), 7.92 (s, 1H, =CH, **7**).

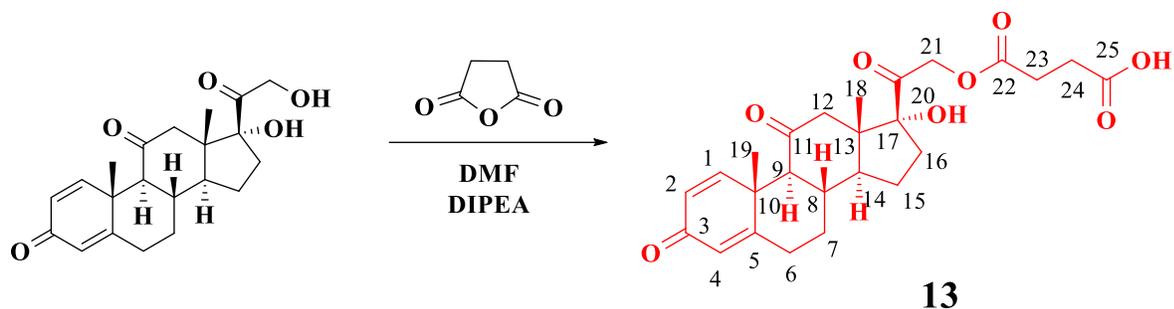
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 20.3 (CH_3 , OAc), 20.5 (CH_3 , OAc), 20.7 (CH_3 , OAc), 28.8 (CH_3 , **11**), 29.0 (CH_2 , **12**), 57.7 (CH_2 , **9**), 61.3 (CH_2 , **6**), 66.9 (CH, **1**), 68.1 (CH, **3**), 70.7 (CH, **2**), 74.2 (CH, **5**), 86.3 (CH, **4**), 122.4 (=CH, **7**), 169.5 (C=O, OAc), 169.9 (C=O, OAc), 170.1 (C=O, OAc), 170.4 (C=O, OAc), 172.0 (C=O, **10**), 176.1 (C=O, **13**).

Masas (DART m/z): 530 [M+H]. Anal. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_{13}$. C. 47.64, H. 5.14, N. 7.94, O. 39.28 %.

5.13. Síntesis del compuesto 13.

En un matraz de fondo redondo, 1.005 g (2.80 mmol) de prednisona se disolvieron en 10 mL (129.70 mmol) de DMF y se colocaron en un baño de hielo. Después se adicionaron 0.425 g (0.42 mmol) de anhídrido succínico disueltos en 5 mL (64.85 mmol) de DMF y 0.73 mL (4.19 mmol) de DIPEA. La reacción se agitó a temperatura ambiente en el baño de hielo en atmósfera de N_2 por 3 horas y un fin de semana a temperatura ambiente.

Posteriormente, el pH de la disolución se ajustó a pH= 3 y el disolvente fue evaporado. El remanente se disolvió en AcOEt y lavado con salmuera (3x20 mL) y con agua (1x10 mL). La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 y el disolvente fue evaporado, obteniéndose el compuesto **13 (Esquema 13)**.



Esquema 13. Síntesis del compuesto **13**.

Aspecto físico: Sólido color crema.

Rendimiento: 1.244 g (2.71 mmol) 96.7%.

UV-Vis (DMSO, nm): 263.

IR (ATR, cm^{-1}): 3516, 2951, 2878, 2732, 2666, 2587, 2528, 1729, 1702, 1605, 1608, 1593, 1460, 1442, 1432, 1395, 1364, 1335, 1313, 1280, 1243, 1224, 1199, 1155, 1118, 1087, 1061, 1044, 998, 975, 944, 918, 901, 888, 871, 833, 824, 784, 762, 723, 710, 691, 658, 631, 612, 587, 556, 540, 523, 507, 482, 451, 439, 424, 412.

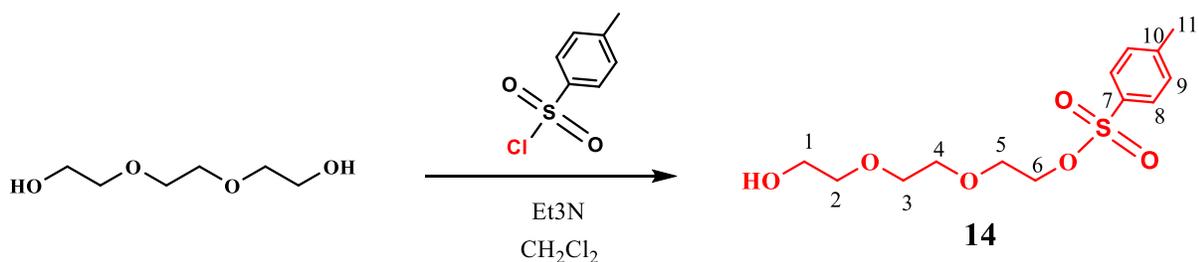
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 0.86, (s, 3H, CH_3 , **18**), 1.22 (m, 1H, CH, **14**), 1.37 (s, 3H, CH_3 , **19**), 1.69 (m, 2H, CH_2 , **8**), 1.76 (m, 1H, CH, **9**), 2.09 (m, 2H, CH_2 , **15**), 2.19 (d, 1H, $J=12.4$ Hz, CH, **15**), 1.85 (m, 1H, CH, **9**), 2.00 (m, 2H, CH_2 , **12**), 2.37 (m, 4H, CH_2 , **16**), 2.51 (m, 5H, CH_2 , **23**, **24**, **6**), 2.59 (m, 2H, CH_2 , **7**), 2.89 (d, 1H, $J=16.4$ Hz, CH_2 , **6**), 4.88 (q, 2H, $J=23.6$ Hz, CH_2 , **21**), 5.82 (an, 1H, OH), 6.60 (s, 1H, =CH, **4**), 6.10 (d,d, 1H, $J=2.1$, $J=16$ Hz, =CH, **2**), 7.60 (d, 1H, $J=10.4$ Hz, =CH, **1**), 12.21 (an, 1H, O=C-OH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 15.4 (CH_3 , **18**), 19.2 (CH_3 , **19**), 23.2 (CH_2 , **15**), 28.8 (CH_2 , **6**), 29.0 (CH_2 , **24**), 31.1 (CH_2 , **23**), 32.0 (CH_2 , **7**), 33.6 (C, **13**), 34.1 (CH, **14**), 36.0 (C, **10**), 42.4 (CH_2 , **16**), 49.2 (CH_2 , **6**), 49.8 (CH, **8**), 51.2 (C, **10**), 59.2 (CH_2 , **9**, **12**), 68.5 (CH_2 , **21**, **31**), 88.1 (C, **17**), 124.3 (CH, **4**), 127.5 (CH, **2**), 155.6 (CH, **1**), 167.7 (C, **5**), 172.3 (C=O, **22**), 173.7 (C=O, **25**), 185.6 (C=O, **3**), 205.7 (C=O, **20**), 210.6 (C=O, **11**).

Masas (DART m/z): 459 [M+1]. Anal. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_8$. C.65.49, H. 6.60, O. 27.91 %.

5.14. Síntesis del compuesto 14.

A una disolución a 0 °C de 11.8 g (78.7 mmol) de trietilenglicol y 1.2 mL Et₃N (11.8 mmol) en 10 mL de diclorometano anhidro, se se adicionaron 1.500 g (7.8 mmol) de cloruro de *p*-toluensulfonilo en pequeñas porciones en un lapso de tres minutos, la reacción se mantuvo en agitación bajo atmósfera de N₂ a temperatura ambiente por una noche. La mezcla de reacción fue lavada con agua (3x10 mL) y se realizaron más extracciones de la fase acuosa con diclorometano, las fases orgánicas fueron juntadas y secadas con Na₂SO₄ anhidro. El compuesto **14** fue purificado por columna y eluyendo el producto con una mezcla AcOEt/MeOH (8:2) (**Esquema 14**).



Esquema 14. Síntesis del compuesto **14**.

Aspecto físico: Líquido amarillo pálido.

Rendimiento: 2.2 g (7.2 mmol) 91.8 %.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 273, 262, 234.

IR (ATR, cm⁻¹): 3451, 2871, 1597, 1451, 1351, 1291, 1247, 1188, 1173, 1120, 1095, 1065, 1010, 915, 815, 772, 705, 689, 661, 582, 552, 468.

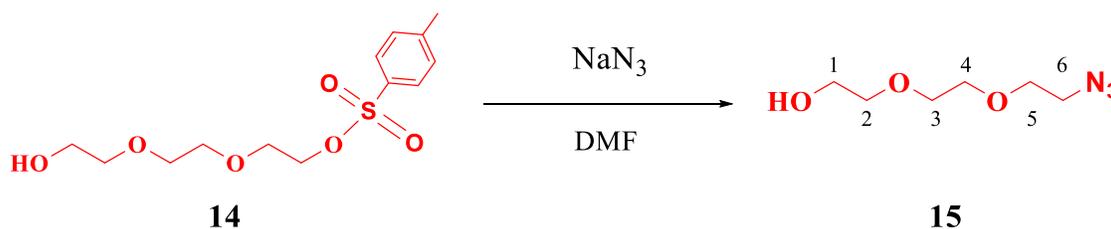
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 2.11 (s, 3H, CH₃, **11**), 2.44 (an, 1H, OH), 3.55-3.58 (m, 2H, CH₂, **1**), 3.60 (s, 4H, CH₂, **3**, **4**), 3.68-3.72 (m, 4H, CH₂, **5**, **6**), 4.15-4.18 (m, 2H, CH₂, **2**), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH, **9**), 7.98 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, CH, **8**).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 21.6 (CH_3 , **12**), 61.8 (CH_2 , **1**), 68.7 (CH_2 , **6**), 69.2 (CH_2 , **5**), 70.3 (CH_2 , **3**), 70.8 (CH_2 , **4**), 72.5 (CH_2 , **2**), 128.0 (CH , **8**), 129.9 (CH , **9**), 132.9 (C , **10**), 144.9 (C , **7**).

Masas (DART m/z): 305 [M^++1]. Anal. calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{S}$. C.51.30, H.6.62, O. 31.54, S.10.53 %.

5.15. Síntesis del compuesto 15.

En un matraz de fondo redondo, se agregaron 1.800 g (5.91 mmol) del compuesto **14** fueron disueltos en 6 mL de DMF y se adicionaron 0.500 g (7.68 mmol) de azida de sodio, la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 24 horas. El disolvente fue evaporado a presión reducida, el remanente fue disuelto en AcOEt y se realizaron lavados con agua (2x15 mL) y salmuera (2x15 mL). La fase orgánica fue recolectada y secada con Na_2SO_4 anhidro para la obtención del producto **15** (**Esquema 15**).



Esquema 15. Síntesis del compuesto **15**.

Aspecto físico: Líquido amarillo pálido.

Rendimiento: 900 mg (5.13 mmol) 86.8 %.

UV-Vis (CH_2Cl_2 , nm): 283, 235.

IR (ATR, cm^{-1}): 3428, 2868, 2095, 1737, 1665, 1443, 1346, 1283, 1116, 1063, 931, 885, 850, 826, 643, 555, 503.

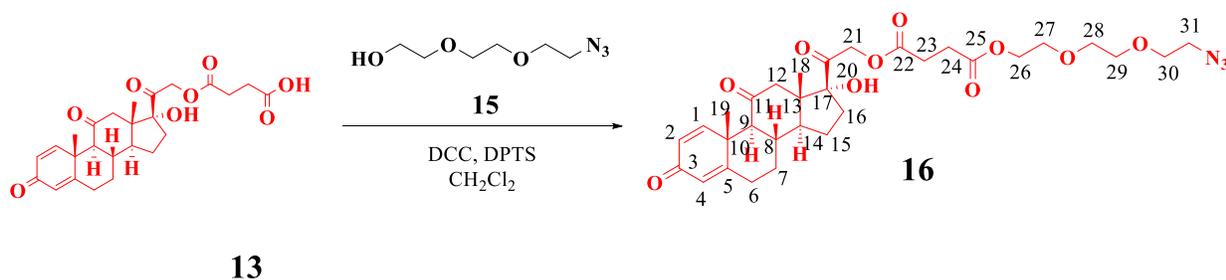
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 2.38 (s, 1H, OH), 3.40-3.41 (m, 2H, CH_2 , **6**), 3.61-3.63 (m, 2H, CH_2 , **5**), 3.68-3.70 (m, 6H, CH_2 , **2,3,4**), 3.73-3.75 (m, 2H, CH_2 , **1**).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta_{(\text{ppm})}$: 50.7 (CH_2 , **6**), 61.8 (CH_2 , **1**), 70.1 (CH_2 , **5**), 70.4 (CH_2 , **3**), 70.7 (CH_2 , **4**), 72.6 (CH_2 , **2**).

Masas (DART m/z): 176 [M+1]. Anal. calc. para $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$. C.41.14, H.7.48, N. 23.99, O.27.40 %.

5.16. Síntesis del compuesto 16.

En un matraz de fondo redondo, 0.996 g (2.17 mmol) del ácido carboxílico **13**, 0.427 g (2.44 mmol) del compuesto **15**, 0.639 g (2.17 mmol) de DPTS se disolvieron en 15 mL de CH_2Cl_2 . Después se adicionaron 0.671 g (3.25 mmol) de DCC y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Al día siguiente el sólido formado fue eliminado por filtración a vacío, el disolvente del filtrado fue evaporado y el remanente fue disuelto en AcOEt, los sólidos formados fueron eliminados por filtración a vacío. La fase orgánica fue lavada con una disolución de NaHCO_3 (3x20 mL) y salmuera (2x 15 mL), la fase orgánica fue recolectada y secada con NaSO_4 . El compuesto fue purificado por columna, iniciando la elución con una mezcla hexano/AcOEt (6:4) y eluyendo el producto **16** (**Esquema 16**), con una mezcla AcOEt/hexano (6:4).



Esquema 16. Síntesis del compuesto **16**.

Aspecto físico: Líquido amarillo viscoso.

Rendimiento: 1.100 g (1.78 mmol) 82.25 %.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) $\delta_{(\text{ppm})}$: 0.68 (s, 3H, CH_3 , **18**), 1.26 (m, 1H, CH, **14**), 1.44 (s, 3H, CH_3 , **19**), 1.49 (m, 2H, CH_2 , **8**), 1.73 (m, 1H, CH, **9**), 1.94 (m, 2H, CH_2 , **15**), 2.02 (m, 2H, CH_2 , **16**), 2.08 (m, 1H, CH, **7**), 2.31 (d, 1, $J=1.2$ Hz, CH, **6**), 2.42 (m, 2H, CH_2 , **12**), 2.52 (m, 1H, CH, **7**), 2.70 (m, 2H, CH_2 , **23**, **24**), 2.76 (m, 3H, CH_2 , **7**, **23**, **24**), 2.89 (d, 1H, $J=16.4$ Hz, CH_2 , **6**), 3.40 (t, 2H, $J=8.8$ Hz, CH_2 , **31**), 3.67 (s, 4H, CH_2 , **27**, **28**), 3.68-3.70 (m, 4H, CH_2 , **29**, **30**), 3.73-3.75 (m, 2H, CH_2 , **26**), 4.75 (d, 1H, $J=17.6$ Hz, CH_2 , **21**), 5.09 (d, 1H, $J=18.4$ Hz, CH_2 , **21**), 6.08 (s, 1H, =CH, **4**), 6.21 (d,d, 1H, $J=2.1$, $J=16$ Hz, =CH, **2**), 7.71 (d, 1H, $J=10.0$ Hz, =CH, **1**).

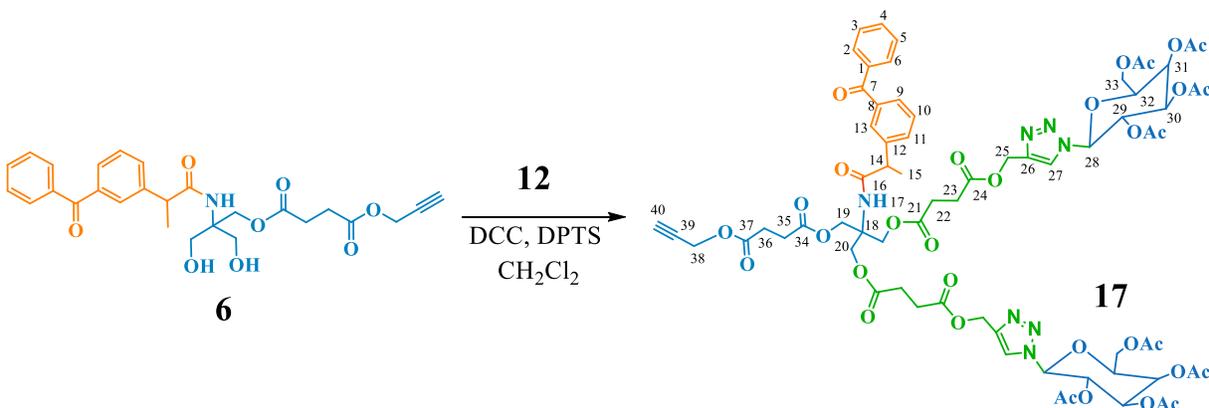
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) $\delta_{(\text{ppm})}$: 15.4 (CH_3 , **18**), 18.7 (CH_3 , **19**), 23.2 (CH_2 , **15**), 28.7 (CH_2 , **6**), 29.0 (CH_2 , **24**), 32.2 (CH_2 , **23**), 33.6 (CH_2 , **7**), 34.9 (C, **13**, **8**), 36.0 (C, **10**), 42.4 (CH_2 , **16**), 49.5 (CH_2 , **23**), 49.5 (CH, CH_2 , **12**, **14**), 50.6 (CH_2 , **21**, **31**), 60.2 (CH, **9**), 63.9 (CH_2 , **21**, **26**), 67.9 (CH_2 , **30**), 70.0 (CH_2 , **28**), 70.6 (CH_2 , **29**), 70.6 (CH_2 , **27**), 88.5 (C, **17**), 124.5 (CH, **4**), 127.5 (CH, **2**), 155.5 (CH, **1**), 167.0 (C, **5**), 171.8 (C=O, **22**), 172.1 (C=O, **25**), 185.6 (C=O, **3**), 205.7 (C=O, **20**), 210.6 (C=O, **11**).

Masas (DART m/z): 615 [M+1]. Anal. calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_{10}$. C.60.48, H. 6.71, N. 6.83, O. 25.99 %.

5.17. Síntesis del dendrón conjugado de primera generación 17.

En un matraz de fondo redondo, se disolvió 0.156 g (0.31 mmol) el alquino **6** en 10 mL de diclorometano anhidro, posteriormente se adicionaron 0.558 g (1.05 mmol) del compuesto **12**, 0.277 g (0.94 mmol) de DPTS y 0.291 g (1.41 mmol) de DCC, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente 12 horas. La DCU formada se separó por filtración a vacío y el disolvente de la reacción fue evaporado, el remanente se disolvió en AcOEt y la DCU remanente junto con las sales de piridinio que precipitaron

fueron retiradas por filtración a vacío. El compuesto **17** fue purificado por columna eluyendo el producto con una mezcla AcOEt/hexano (8:2) (**Esquema 17**).



Esquema 17. Síntesis del compuesto **17**.

Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 0.364 g (0.24 mmol). 76.2%.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 255.

IR (ARP, cm⁻¹): 3293, 3061, 2989, 2875, 1737, 1655, 1529, 1448, 1374, 1281, 1199, 1148, 1087, 828, 717, 642, 522.

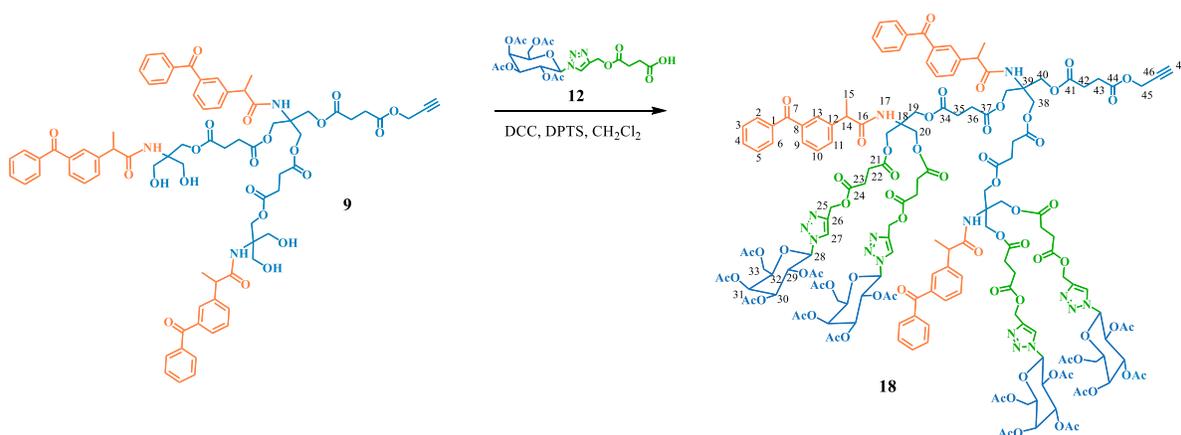
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.60 (s, 3H, CH₃, **15**), 1.86 (s, 6H, CH₃, OAc), 2.01 (s, 6H, CH₃, OAc), 2.03 (d, 6H, *J* = 2.8 Hz, CH₃, OAc), 2.22 (s, 6H, CH₃, OAc), 2.48 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, CH, **27**), 2.59 (m, 12H, CH₂, **22**, **23**, **35**, **36**), 3.69 (m, 1H, CH, **14**), 4.19 (m, 4H, CH₂, **20**), 4.26 (m, 2H, CH₂, **33**), 4.41 (m, 9H, CH, **19**, **20**, **32**), 4.67 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz, CH₂-O, **38**), 5.22 (m, 4H, CH₂, **25**), 5.28 (m, 2H, CH, **29**), 5.55 (m, 4H, CH, **30**, **31**), 5.88 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz, CH, **28**), 5.90 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, CH, **40**), 6.50 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, NH, **17**), 7.42-7.51 (m, 3H, **3**, **10**, **11**), 7.58-7.59 (m, 2H, Ar, **4**, **5**), 7.63-7.66 (m, 1H, Ar, **13**), 7.75-7.80 (m, 3H, Ar, **2,6,9**), 7.92 (s, 1H, =CH, **27**).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.1 (CH_3 , **15**), 18.6 (CH_3 , OAc), 20.2 (CH_3 , OAc), 20.5 (CH_3 , OAc), 20.7 (CH_3 , OAc), 22.7 (CH_3 , **22**), 28.8 (CH_2 , **35,36**), 28.9 (CH_2 , **23**), 31.6 (47.1 (CH , **14**), 52.3 ($\text{CH}_2\text{-O}$, **18**), 57.6 (CH_2 , **25**), 58.2 (C , **25**), 61.2 (C , **32**), 61.3 (CH_2 , **33**), 62.6 (CH_2O , **19, 20**), 66.9 (CH , **31**), 67.9 (CH , **29**), 70.7 (CH , **30**), 74.1 (CH , **32**), 75.2 ($\equiv\text{CH}$, **40**), 77.5 ($\text{C}\equiv\text{CH}$, **39**), 86.2 (CH , **28**), 122.4 ($=\text{CH}$, **27**), 128.4 (Ar, **3**), 128.6 (Ar, **5**), 129.1 (Ar, **12**), 129.1 (Ar, **11**), 129.2 (Ar, **13**), 130.1 (Ar, **2, 6**), 131.4 (Ar, **9**), 132.6 (Ar, **4**), 137.4 (Ar, **1**), 137.9 (Ar, **7**), 138.1 (Ar, **12**), 142.1 (Ar, **8**), 143.2 (Ar, **10**), 169.1 ($\text{C}=\text{O}$, OAc), 169.8 ($\text{C}=\text{O}$, OAc), 170.4 ($\text{C}=\text{O}$, OAc), 171.5 ($\text{C}=\text{O}$, OAc), 171.6 ($\text{C}=\text{O}$, **34**), 171.9 ($\text{C}=\text{O}$, **24**), 174.2 ($\text{C}=\text{O}$, **37**), 174.2 (Ar, **16, 21**), 196.5 ($\text{C}=\text{O}$, **7**).

MALDI-TOF (m/z): 1533 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calc. para $\text{C}_{69}\text{H}_{79}\text{N}_7\text{O}_{33}$. C.54.01, H. 5.19, N. 6.39, O. 34.41 %.

5.18. Síntesis del dendrón conjugado de segunda generación **18**.

La síntesis del conjugado dendrimérico de G 2.0 con el derivado de la galactosa se adicionaron 0.182 g (0.13 mmol) del diol **9** en 10 mL de diclorometano anhidro, 0.420 g (0.80 mmol) del ácido carboxílico **12**, 0.233 g (0.80 mmol) de DPTS y 0.245 g (1.19 mmol) de DCC. El dendron conjugado **18** fue purificado por columna eluyendo el producto con una mezcla AcOEt/hexano (9:1) (**Esquema 18**).



Esquema 18. Síntesis del compuesto **18**.

Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 0.385 g (0.11 mmol) 85 %.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.47 (m, 9H, CH_3 , **15**), 1.86 (s, 12H, CH_3 , OAc), 2.00 (s, 12H, CH_3 , OAc), 2.02 (s, 12H, CH_3 , OAc), 2.21 (s, 12H, CH_3 , OAc), 2.48 (m, 8H, CH_2 , **35**, **36**), 2.57 (m, 20H, CH_2 , **22**, **23**, **42**, **43**), 3.67 (m, 4H, CH_2 , **14**), 4.18 (m, 4H, CH_2 , **19**), 4.18 (m, 3H, CH, **40**), 4.27 (m, 4H, CH_2 , **38**), 4.40 (m, 18H, CH_2 , **33**, **20**, **45**), 4.64 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, **47**), 5.20 (s, 8H, $J = 9.2$ Hz, CH, **29**, **32**), 5.30 (s, 8H, CH_2 , **25**), 5.55 (m, 8H, CH, **30**, **31**), 5.85 (d, 4H, $J = 9.2$ Hz, CH, **28**), 6.38 (an, 1H, NH, **17**), 6.52 (an, 2H, NH, **17**), 7.42-7.49 (m, 9H, **3,10,11**), 7.56-7.65 (m, 9H, Ar, **2,4,5**), 7.74-7.78 (m, 9H, Ar, **6**, **9**, **13**), 7.91 (s, 4H, =CH, **27**).

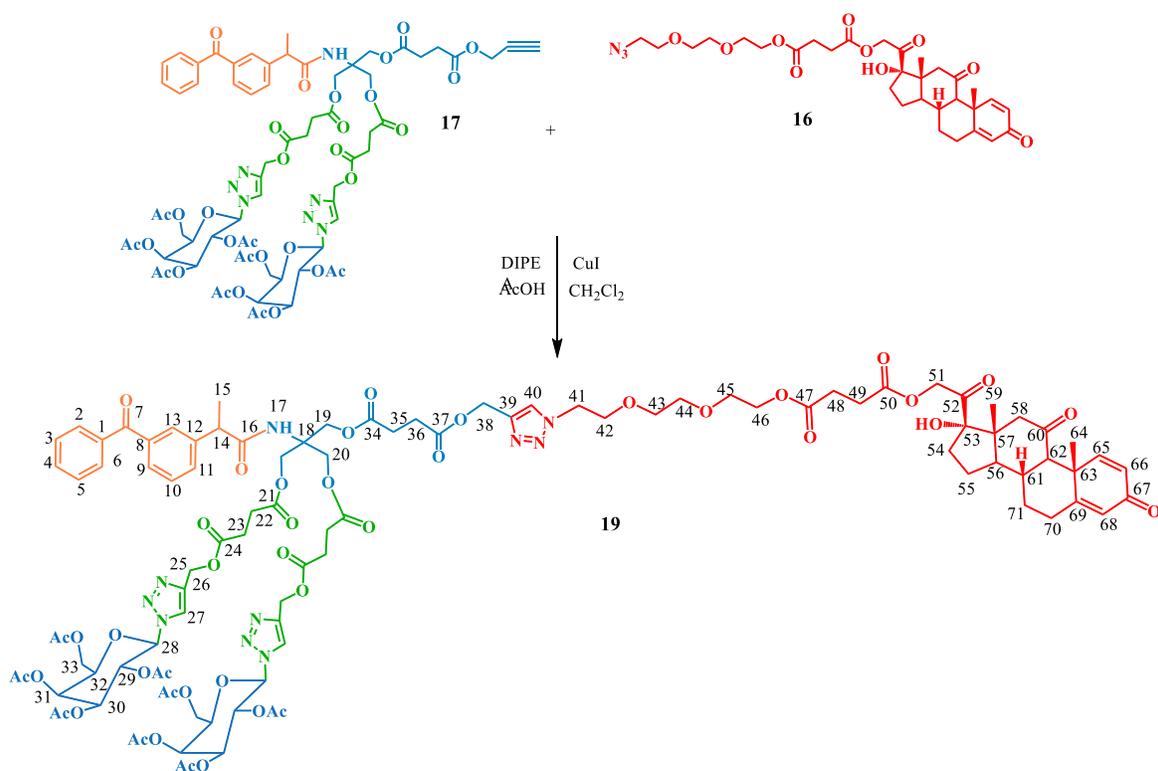
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.6 (CH_3 , **15**), 18.6 (CH_3 , **15**), 18.6 (CH_3 , **15**), 20.2 (CH_3 , OAc), 20.5 (CH_3 , OAc), 20.6 (CH_3 , OAc), 20.7 (CH_3 , OAc), 28.7 (CH_3 , **22**), 28.8 (CH_3 , **31**), 28.9 (CH_3 , **31**, **23**), 46.9 (CH_3 , CH, **14**, **32**), 52.4 ($\text{CH}_2\text{-O}$, **28**), 57.6 (CH_2 , **25**), 58.1 (C, **34**), 61.2 (CH_2O , **19**), 62.6 (CH_2 , **33**), 62.7 (CH_2O , **29**, **20**), 66.9 (CH, **31**), 67.9 (CH, **29**), 70.8 (CH, **30**), 74.0 (CH, **32**), 77.2 ($\equiv\text{CH}$, **36**), 77.2 ($\text{C}\equiv\text{CH}$, **35**), 86.2 (CH, **28**), 122.4 (=CH, **27**), 128.4 (Ar, **6**, **5**), 128.6 (Ar, **3**), 129.1 (Ar, **10**), 130.1 (Ar, **11**), 131.4 (Ar, **2**), 132.6 (Ar, **13**), 132.6 (Ar, **6**), 137.4 (Ar, **9**), 137.9 (Ar, **4**), 141.5 (Ar, **1**), 141.9 (Ar, **12**), 143.2 (Ar, **8**), 169.0 (C=O, OAc), 169.8 (C=O, OAc), 170.0 (C=O, OAc), 170.3 (C=O, OAc), 171.6 (C=O, **23**), 171.7 (C=O, **21**), 171.9 (C=O, **24**, **26**), 174.2 (C=O, **16**, **21**, **24**), 196.4 (C=O, **7**).

MALDI-TOF (m/z): 1495 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calc. para $\text{C}_{52}\text{H}_{77}\text{N}_7\text{O}_{33}$. C. 52.98, H. 5.19, N. 6.55, O. 35.28 %.

5.19. Síntesis del dendrímero de primera generación 19.

A una disolución de 4.57 mg (0.024 mmol) de CuI , 8.37 μL (0.048 mmol) de DIPEA y 2.74 μL (0.048 mmol) de AcOH glacial en 5 mL de diclorometano anhidro, se adicionó 0.364 g (0.24 mmol) del alquino **17** y 0.147 g (0.24 mmol) del compuesto **16**. La mezcla

de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 12 horas. Posteriormente el disolvente fue evaporado y el remanente fue disuelto en AcOEt y se realizaron lavados con una disolución de HCl 1M (4x15 mL) y salmuera (2x 10mL). La fase orgánica fue recolectada y secada con Na₂SO₄ anhidro. El compuesto **19** fue purificado por columna, eluyendo el producto con AcOEt/ MeOH (95:5) (**Esquema 19**).



Esquema 19. Síntesis del compuesto **19**.

Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 0.413 g (0.19 mmol) 80.73 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.42 (s, 3H, CH₃, **59**), 1.46 (s, 5H, CH₃, **56**, **61**, **64**), 1.86 (s, 12H, CH₂, CH₃, **15**, **69**, OAc), 2.00 (s, 12H, CH₃, OAc), 2.02 (m, 6H, CH₃, OAc), 2.04 (2H, CH₂, **55**), 2.21 (s, 6H, CH₃, OAc), 2.29 (d, 2H, *J* = 12 Hz, CH, **54**), 2.48 (m, 6H, CH, CH₂, **48**, **49**, **58**), 2.56 (m, 12H, CH₂, **22**, **23**, **35**, **36**), 2.66 (d, 2H, *J* = 6.4 Hz, CH₂, **71**), 2.72 (d, 2H, *J* = 6.4 Hz, CH₂, **70**), 2.91 (d, 1H, *J* = 12 Hz, CH₂, **14**), 3.60 (s, 4H, CH₂, **44**, **45**), 3.67 (m, 4H, CH₂, **43**, **42**), 3.82 (t, 2H, *J* = 5.2 Hz, CH₂, **46**), 4.06 (m, 2H, CH₂, **20**),

4.18 (m, 4H, CH₂, **33**), 4.28 (m, 2H, CH₂, **20**), 4.40 (m, 4H, **19**, **41**), 4.53 (t, 2H, $J= 1.2$ Hz, CH₂-O, **38**), 4.73 (d, 1H, $J= 17.6$ Hz, CH₂, **51**), 5.10 (d, 1H, $J= 18.0$ Hz, CH₂, **51**), 5.20 (m, 4H, CH₂, **25**), 5.27 (m, 2H, CH, **29**), 5.55 (m, 2H, CH, **31**), 5.90 (d, 2H, $J= 2.4$ Hz, CH, **28**), 5.90 (d, 1H, $J= 2.7$ Hz, CH, **30**), 6.07 (s, 1H, =CH, **68**), 6.19 (d, 1H, $J= 10.4$, =CH, **66**), 6.64 (d, 1H, $J= 5.2$ Hz, NH, **17**), 6.67 (d, 2H, $J= 5.2$ Hz, NH, **17**), 7.39-7.49 (m, 3H, **3**, **10**, **11**), 7.56-7.62 (m, 3H, Ar, **4**, **5**, **13**), 7.71 (d, 1H, $J= 10.0$ Hz, =CH, **65**), 7.71-7.81 (m, 3H, Ar, **2**, **6**, **9**), 7.92 (s, 1H, =CH, **27**, **40**).

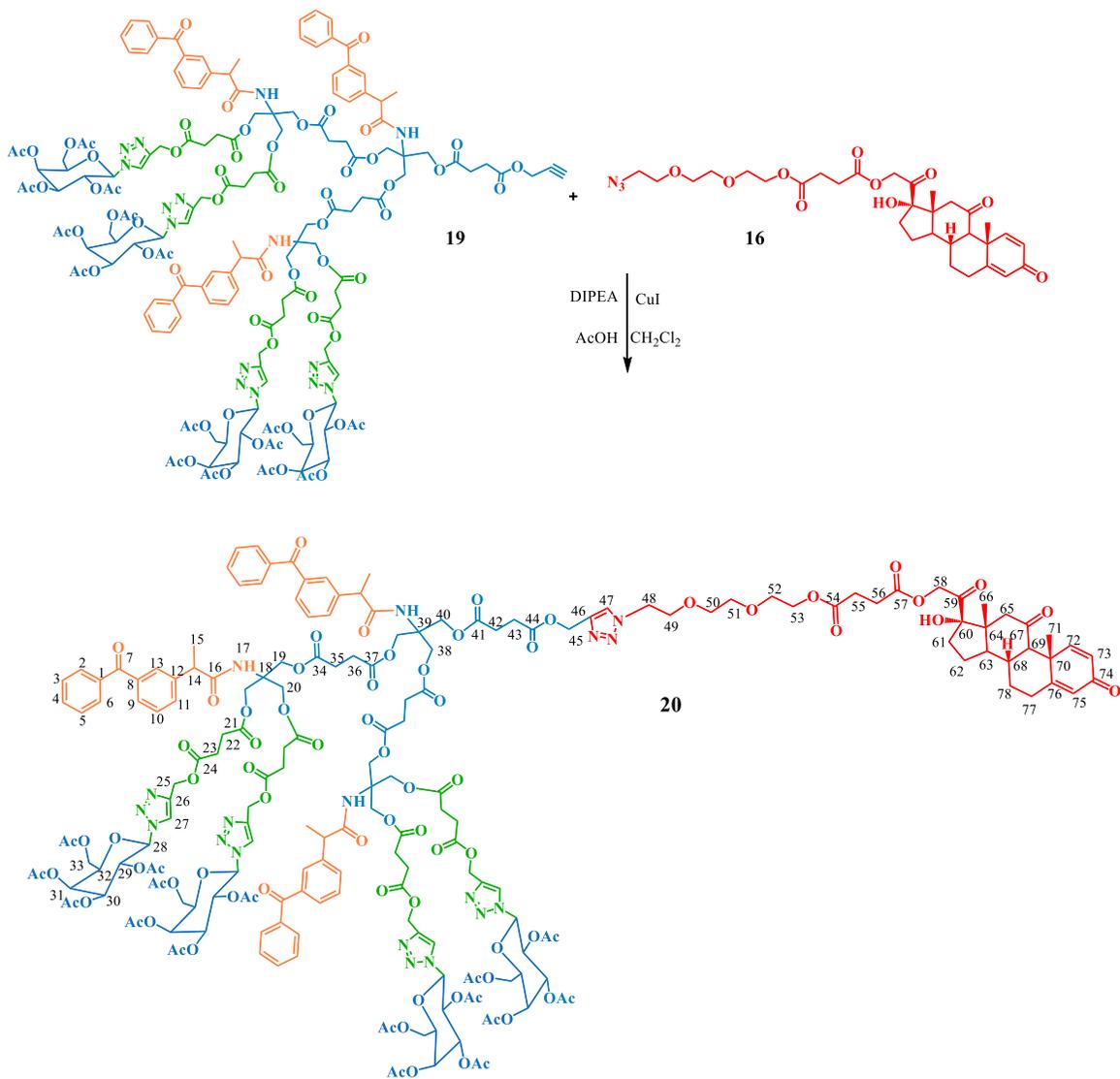
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13.7 (CH₃, **15**), 15.4 (CH₃, **59**), 18.6 (CH₃, OAc), 18.6 (CH₃, **64**), 20.2 (CH₃, OAc), 20.7 (CH₃, OAc), 21.0 (CH₃, OAc), 22.7 (CH₃, **23**), 23.3 (CH₂, **55**), 28.6 (CH₂, **70**), 28.7 (CH₂, **35**, **36**), 28.9 (CH₂, **22**), 29.0 (CH₂, **48**), 30.6 (CH, **14**), 32.3 (CH₂, **49**), 33.6 (CH₂, **71**), 34.8 (C, **57**, **61**), 36.1 (C, **63**), 42.4 (CH₂, **54**), 46.8 (CH₂, **49**), 49.6 (CH, CH₂, **58**, **56**), 50.3 (CH₂, **51**, **42**), 51.3 (CH₂-O, **18**), 57.5 (CH₂, **25**), 58.0 (C, **25**), 60.0 (CH, **62**), 62.6 (C, **32**), 63.8 (CH₂, **33**, **51**, **46**), 64.4 (CH₂-O, **19**, **20**), 66.9 (CH, **31**), 67.9 (CH, **29**), 67.9 (CH₂, **42**), 69.0 (CH₂, **44**), 69.3 (CH₂, **43**), 70.5 (CH₂, **45**), 70.8 (CH, **30**), 74.0 (CH, **32**), 86.2 (CH, **28**), 88.5 (C, **53**), 122.5 (=CH, **27**), 124.6 (CH, **68**), 125.0 (CH, **66**), 127.6 (Ar, **3**), 128.4 (Ar, **5**), 128.6 (Ar, **12**), 129.1 (Ar, **11**), 129.1 (Ar, **13**), 130.1 (Ar, **2,6**), 131.4 (Ar, **9**), 132.7 (Ar, **4**), 137.4 (Ar, **1**), 137.8 (Ar, **7**), 141.9 (Ar, **12**), 142.3 (Ar, **8**), 143.2 (Ar, **10**), 155.3 (CH, **65**), 166.7 (C, **69**), 169.1 (C=O, OAc), 169.8 (C=O, OAc), 170.4 (C=O, OAc), 171.6 (C=O, OAc), 171.8 (C=O, **34**), 171.9 (C=O, **50**), 172.0 (C=O, **24**), 172.1 (C=O, **47**), 174.3 (C=O, **37**), 174.2 (Ar, **16**, **21**), 186.4 (C=O, **67**), 196.6 (C=O, **7**), 204.8 (C=O, **52**), 209.2 (C=O, **60**).

MALDI-TOF (m/z): 2132.76: Obs 2158.76 [M+1]⁺. Anal. calc. para C₁₀₀H₁₂₀N₁₀O₄₁. C.55.86, H. 5.63, N. 6.51, O. 32.00 %.

5.20. Síntesis del dendrímero de segunda generación **20**.

A una disolución de 6 mg (0.031 mmol) de Cul, 3.4 μ L (0.019 mmol) de DIPEA y 1.0 μ L (0.017 mmol) de AcOH glacial en 5 mL de diclorometano anhidro, se adicionaron 0.335 g (0.98 mmol) del alquino **19** y 0.067 g (0.11 mmol) del azida **16**. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante por 12 h. Posteriormente el disolvente fue

evaporado y el remanente fue disuelto en AcOEt y se realizaron lavados con una disolución de NH₃ acuoso al 5% (3x 6 mL) y salmuera (2x 10mL). La fase orgánica fue recolectada y secada con Na₂SO₄ anhidro. El compuesto **20** fue purificado por columna, eluyendo el producto con AcOEt/ MeOH (95:5) (**Esquema 20**).



Esquema 20. Síntesis del compuesto **20**.

Aspecto físico: Sólido blanco.

Rendimiento: 0.250 g (0.62 mmol). 63.2%.

RMN ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.42 (s, 3H, CH_3 , **66**), 1.46 (s, 5H, CH_3 , **63**, **68**, **71**), 1.86 (s, 10H, CH_2 , CH_3 , **15**, **69**, OAc), 2.00 (s, 12H, CH_3 , OAc), 2.02 (m, 12H, CH_3 , OAc), 2.04 (2H, CH_2 , **62**), 2.21 (s, 12H, CH_3 , OAc), 2.29 (d, 2H, $J=12$ Hz, CH, **61**), 2.48 (m, 6H, CH, CH_2 , **55**, **56**, **51**), 2.56 (m, 20H, CH_2 , **22**, **23**, **35**, **36**), 2.66 (d, 2H, $J=6.4$ Hz, CH_2 , **78**), 2.72 (d, 2H, $J=6.4$ Hz, CH_2 , **77**), 2.91 (d, 3H, $J=12$ Hz, CH_2 , **14**), 3.60 (s, 4H, CH_2 , **51**, **52**), 3.65 (t, 2H, $J=4.8$ Hz, CH_2 , **50**), 3.69 (d, 2H, $J=6.8$ Hz, CH_2 , **49**), 3.87 (t, 2H, $J=5.2$ Hz, CH_2 , **53**), 4.06 (m, 2H, CH_2 , **48**), 4.18 (m, 8H, CH_2 , **33**), 4.22 (m, 2H, CH_2 , **32**), 4.40 (m, 12H, **19**, **20**, **40**), 4.53 (t, 2H, $J=1.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$, **45**), 4.72 (d, 1H, $J=17.6$ Hz, CH_2 , **58**), 5.11 (d, 1H, $J=18.0$ Hz, CH_2 , **58**), 5.20 (m, 8H, CH_2 , **25**), 5.29 (m, 4H, CH, **29**), 5.55 (m, 4H, CH, **28**, **31**), 5.90 (d, 4H, $J=2.7$ Hz, CH, **30**), 6.07 (s, 1H, =CH, **75**), 6.19 (d, 1H, $J=10.4$, =CH, **73**), 6.64 (d, 1H, $J=5.2$ Hz, NH, **17**), 6.67 (d, 2H, $J=5.2$ Hz, NH, **17**), 7.39-7.49 (m, 9H, **3**, **10**, **11**), 7.56-7.62 (m, 9H, Ar, **4**, **5**, **13**), 7.71 (d, 1H, $J=10.0$ Hz, =CH, **65**), 7.71-7.81 (m, 9H, Ar, **2,6,9**), 7.92 (s, 5H, =CH, **27**, **47**).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13.7 (CH_3 , **15**), 15.4 (CH_3 , **66**), 18.6 (CH_3 , OAc), 18.8 (CH_3 , **71**), 20.2 (CH_3 , OAc), 20.5 (CH_3 , OAc), 20.7 (CH_3 , OAc), 22.3 (CH_3 , **23**), 23.3 (CH_2 , **62**), 28.7 (CH_2 , **77**), 28.9 (CH_2 , **35**, **36**), 29.0 (CH_2 , **22**, **55**), 30.6 (CH, **14**), 32.4 (CH_2 , **56**), 33.5 (CH_2 , **78**), 34.5 (C, **64**, **68**), 36.1 (C, **70**), 42.4 (CH_2 , **61**), 46.8 (CH_2 , **56**), 49.6 (CH, CH_2 , **65**, **63**), 50.3 (CH_2 , **58**, **49**), 51.3 ($\text{CH}_2\text{-O}$, **18**), 57.5 (CH_2 , **25**), 58.0 (C, **25**), 60.1 (CH, **69**), 62.6 (C, **32**), 63.8 (CH_2 , **33**, **58**, **53**), 64.4 ($\text{CH}_2\text{-O}$, **19**, **20**), 66.9 (CH, **31**), 67.9 (CH, **29**), 67.9 (CH_2 , **49**), 69.0 (CH_2 , **51**), 69.3 (CH_2 , **50**), 70.5 (CH_2 , **52**), 70.8 (CH, **30**), 74.0 (CH, **32**), 86.2 (CH, **28**), 88.5 (C, **60**), 122.5 (=CH, **27**), 124.6 (CH, **75**), 125.0 (CH, **73**), 127.6 (Ar, **3**), 128.4 (Ar, **5**), 128.6 (Ar, **12**), 129.1 (Ar, **11**), 129.1 (Ar, **13**), 130.1 (Ar, **2**, **6**), 131.4 (Ar, **9**), 132.7 (Ar, **4**), 137.4 (Ar, **1**), 137.8 (Ar, **7**), 141.9 (Ar, **12**), 142.3 (Ar, **8**), 143.2 (Ar, **10**), 155.3 (CH, **72**), 166.7 (C, **76**), 169.1 (C=O, OAc), 169.8 (C=O, OAc), 170.4 (C=O, OAc), 171.6 (C=O, OAc), 171.8 (C=O, **34**), 171.9 (C=O, **54**), 172.0 (C=O, **24**), 172.1 (C=O, **57**), 174.3 (C=O, **37**), 174.2 (Ar, **16**, **21**), 186.4 (C=O, **74**), 196.6 (C=O, **7**), 204.8 (C=O, **59**), 209.2 (C=O, **67**).

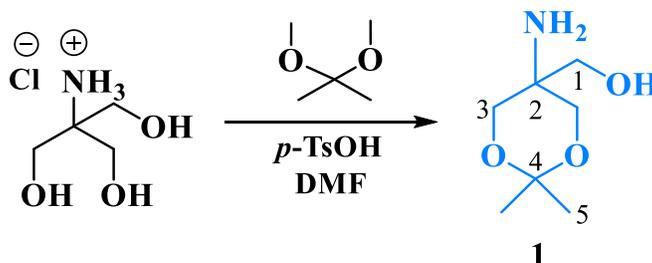
MALDI-TOF (m/z): 4033.75: Obs 4037.06 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calc. para $\text{C}_{190}\text{H}_{220}\text{N}_{18}\text{O}_{80}$. C.56.54, H. 5.49, N. 6.25, O. 31.71

Capítulo 6. **Discusión de resultados**

Los dendrímeros tipo Janus se componen de dos mitades, cada una de las partes se caracteriza por tener diferente tamaño y tener dos (o más) grupos terminales, aportando a una sola molécula diversas propiedades. El presente trabajo de investigación se inició con la síntesis de uno de los dendrones, para lo cual se partió del clorhidrato de tris(hidroximetil)amina (Tris) con 2,2-dimetoxipropano.

6.1. Síntesis del (5-amino-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il) metanol **1**.

Se realizó la síntesis del compuesto **1** haciendo reaccionar el clorhidrato de tris(hidroximetil)amina con 2,2-dimetoxipropano (Tris) en presencia de *p*-toluensulfónico (**Esquema 1**).



Esquema 1. Síntesis del (5-amino-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il) metanol **1**.

El amino alcohol **1** fue caracterizado inicialmente por RMN ^1H (**Figura 1**) en el espectro se observan; dos singuletes a 1.41 y 1.44 ppm que corresponden a los hidrógenos de los metilos de la molécula, a 3.50 ppm un singulete asignado a los hidrógenos del metileno unido al alcohol y 3.54 y 3.78 ppm dos señales dobles para los hidrógenos de los metilenos unidos a oxígeno del anillo de seis miembros con una constante de acoplamiento $J = 12$ Hz.

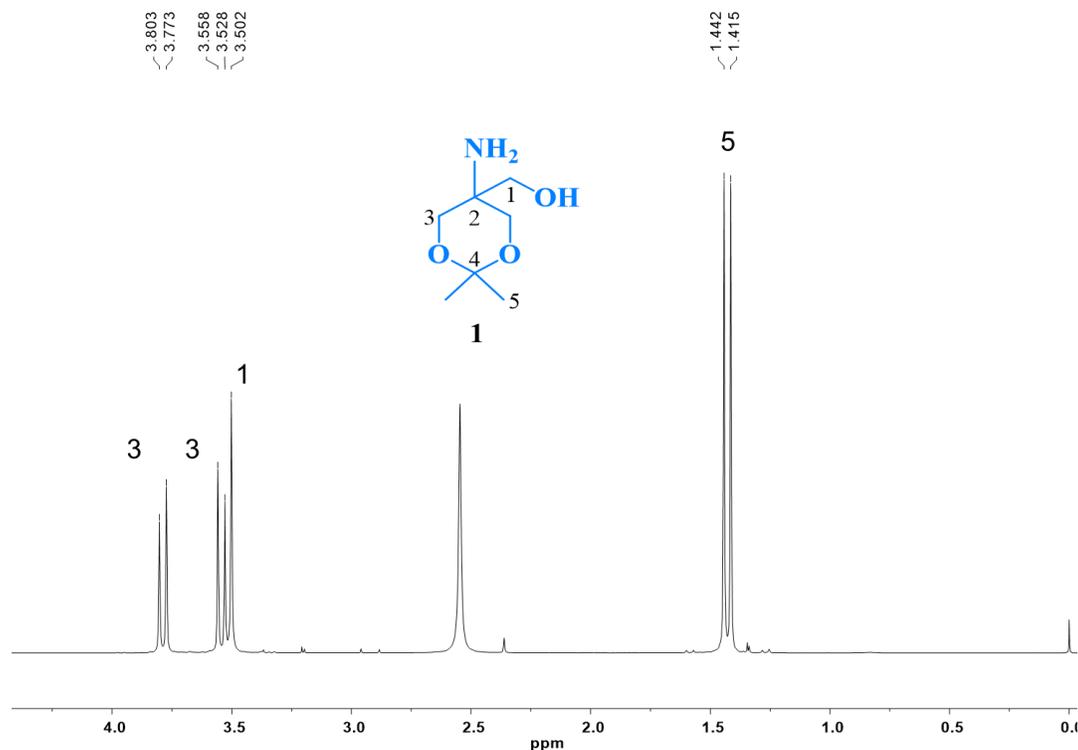
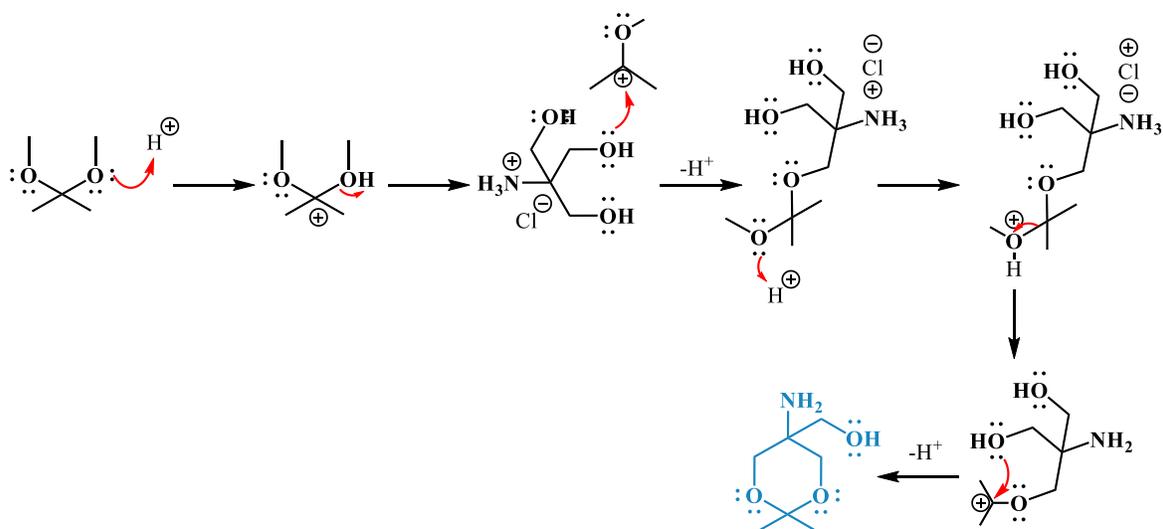


Figura 1. Espectro de RMN ^1H del compuesto **1** (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C).

Mecanismo de reacción

El mecanismo inicia con la protonación de uno de los oxígenos del 2,2-dimetoxipropano, haciendo al carbono que soporta a los dos oxígenos más electrofílico, después ocurre el ataque de uno de los pares de electrones libres de uno de los oxígenos del clorhidrato de la Tris, obteniéndose una molécula de metanol. A la especie resultante sufre una reacción ácido-base intramolecular dejando al otro oxígeno del 2,2-dimetoxipropano con carga positiva, por lo que es posible un segundo ataque por parte del otro oxígeno para formar el ciclo de seis miembros obteniéndose el producto deseado (**Esquema 2**).

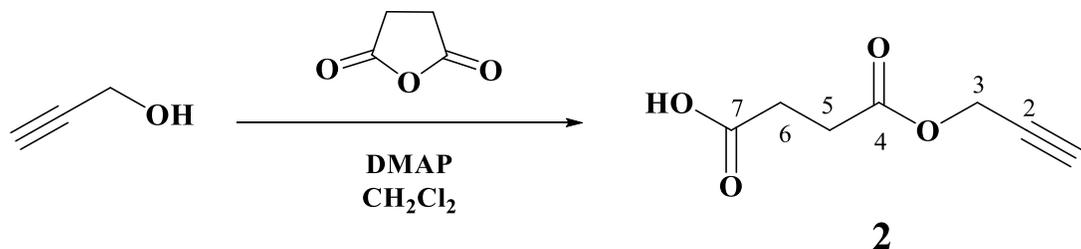


Esquema 2. Mecanismo de reacción para la formación del compuesto **1**.

Una vez caracterizado el aminoalcohol **1** se procedió a la síntesis del ácido carboxílico **2**.

6.2. Síntesis del compuesto **2**.

Se realizó la síntesis del ácido carboxílico **2**, haciendo reaccionar alcohol propargílico con anhídrido succínico, DMAP como base y diclorometano como disolvente (**Esquema 3**).



Esquema 3. Síntesis del compuesto **2**.

El ácido **2** se caracterizó por RMN ¹H (**Figura 2**). En el espectro se pueden observar; un triplete a 2.50 ppm asignada al hidrogeno del alquino terminal ≡CH,

con una constante de acoplamiento $J = 2.0$ Hz, a 2.70 ppm un multiplete correspondiente a los metilenos O-CH₂-CH₂-O y una señal doble a 4.71 ppm con $J = 4.0$ Hz para los hidrógenos del metileno unido al alquino CH₂-C≡.

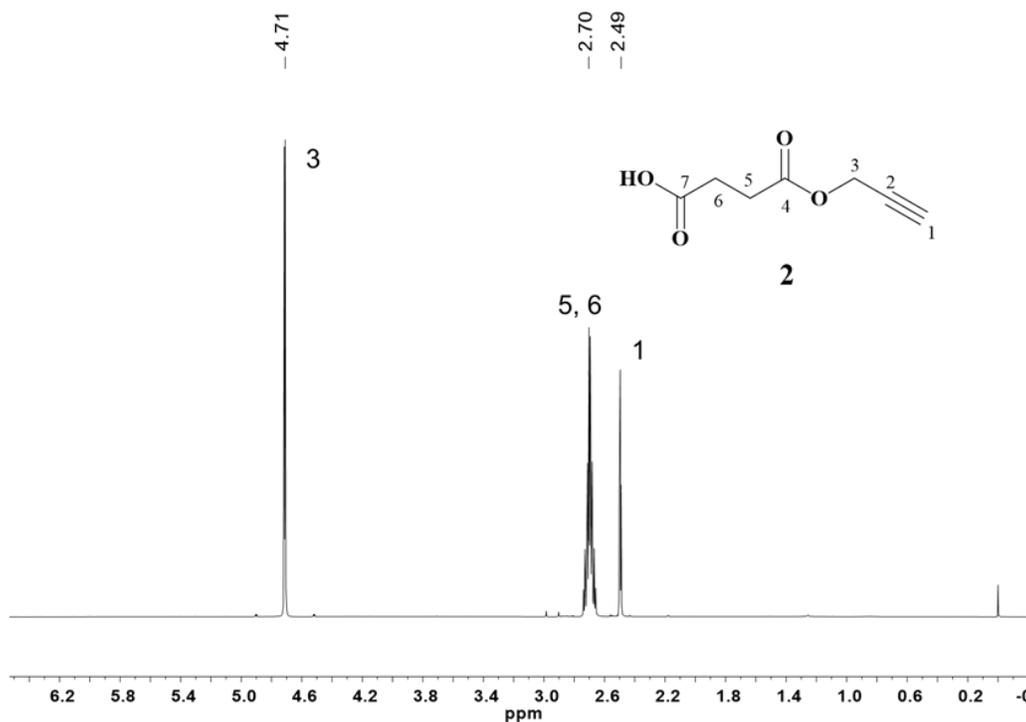
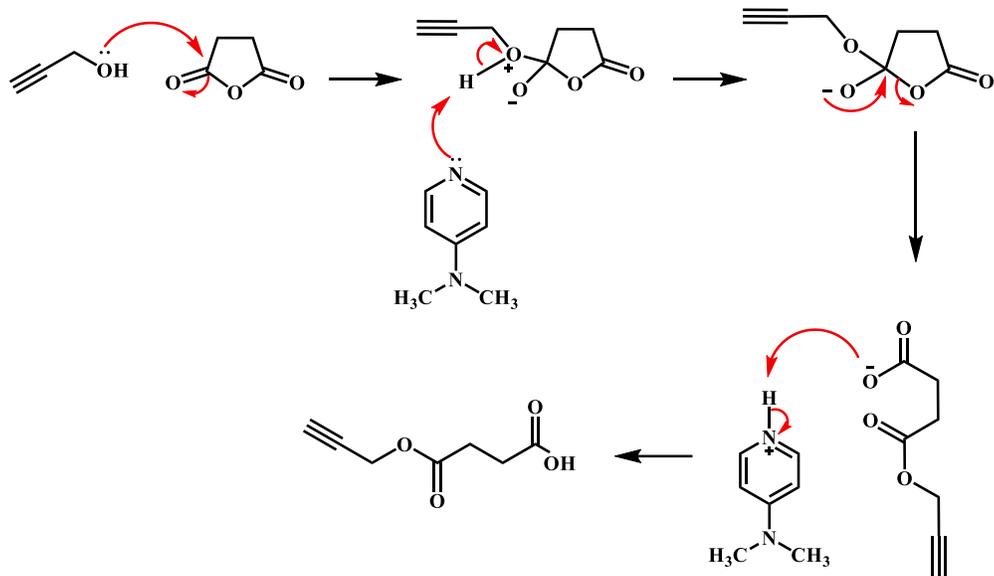


Figura 2. Espectro de RMN ¹H del compuesto **2** (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C).

Mecanismo de reacción

Como primer paso, el oxígeno del alcohol ataca uno de los enlaces carbonilo del anhídrido succínico. Esto se debe a que el oxígeno tiene un par solitario para donar y el carbono del anhídrido ácido tiene una carga positiva parcial debido a que el oxígeno es más electronegativo. En el segundo paso, la DMAP actúa como base y desprotona el grupo alcohol. En el tercer paso, se rompe el enlace CO para producir de nuevo el enlace carbonilo. Finalmente, el ion se protona a partir de la DMAP para obtener el ácido carboxílico **2** (**Esquema 4**).

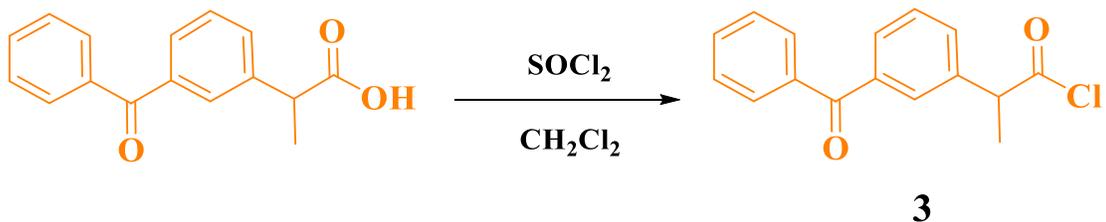


Esquema 4. Mecanismo de reacción para la formación del ácido carboxílico **2**.

Una vez caracterizado el ácido carboxílico **2** se procedió a la síntesis del cloruro de acilo **3**.

6.3. Síntesis del compuesto **3**.

Se realizó la síntesis del cloruro de acilo del ketoprofeno a partir de ketoprofeno y cloruro de tionilo en diclorometano (**Esquema 5**).

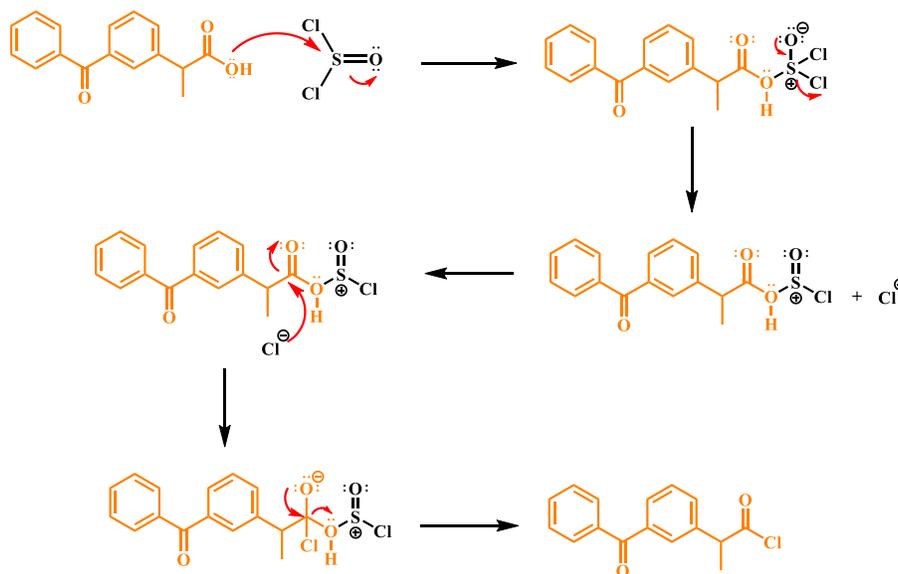


Esquema 5. Síntesis del acilo **3**.

Mecanismo de reacción.

El mecanismo de reacción comienza con el ataque nucleofílico del ácido carboxílico sobre el azufre. En seguida, el oxígeno del cloruro de tionilo regresa el

par de electrones y expulsa un átomo de cloro. Posteriormente el cloruro expulsado desprotona al ácido carboxílico. El átomo de cloro ataca al carbonilo formando un intermediario tetraédrico y finalmente formando el cloruro de acilo del ketoprofeno (**Esquema 6**).

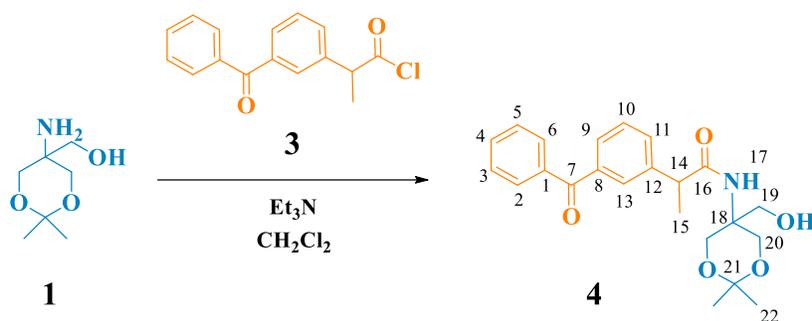


Esquema 6. Mecanismo de reacción para la formación del cloruro de ácido **3**.

Una vez caracterizado el acilo **3** se procedió a la síntesis de la amida **4**.

6.4. Síntesis del compuesto **4**.

El cloruro de acilo del ketoprofeno **3**, se hizo reaccionar con el amino alcohol **1**, en trietilamina y diclorometano para obtener la amida **4** con un rendimiento del 45.3% (**Esquema 7**).



Esquema 7. Síntesis de la amida **4**.

El compuesto **4** fue caracterizado por RMN ^{13}C . En el espectro (**Figura 3**), se puede observar; dos señales a 18.6 y 18.8 ppm asignadas al carbonos CH_3 del ketoprofeno, dos señales a 18.6 y a 31.1 ppm asignadas a los carbonos de los grupos CH_3 del grupo protector, a 47.4 ppm una señal asignada al carbono $\text{CH}-\text{CH}_3$ del ketoprofeno, a 55.3 una señal para el carbono C de la tris, a 64.1 una señal asignada al grupo CH_2-OH , a 64.5 ppm una señal correspondiente a los carbonos CH_2-O , a 99.8 una señal correspondiente al carbono (C del grupo protector, a 128.5, 129.1, 129.3, 129.4, 130.2, 131.6, 132.7, 138,4, 141.4 nueve señales asignadas a los carbonos de los anillos aromáticos y finalmente dos señales a 175.4 y a 196.6 debidos a los grupos carbonilo de la amida y de la acetona.

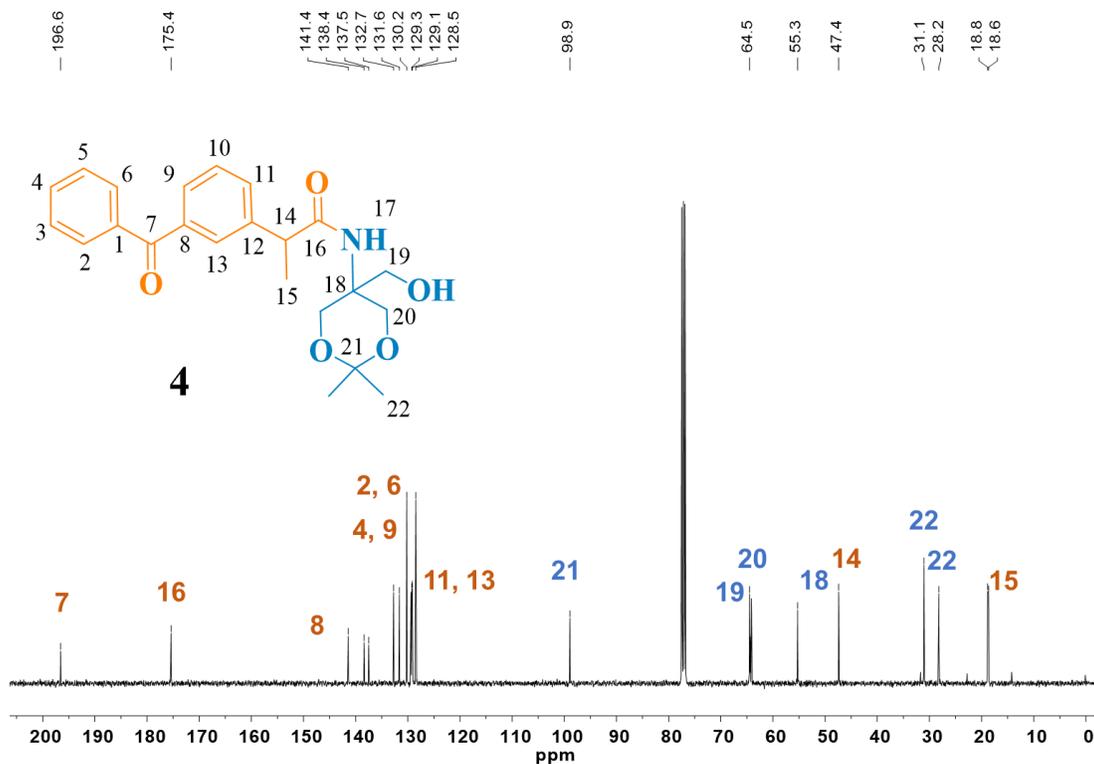
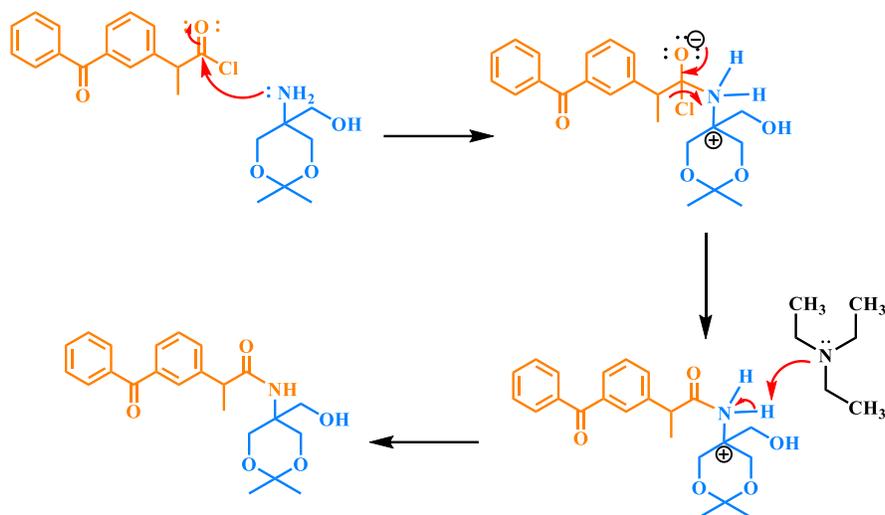


Figura 3. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **4** (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C).

Mecanismo de reacción.

El mecanismo inicia mediante el ataque nucleofílico del nitrógeno de la amina al carbonilo del cloruro de acilo, desplazando el par de electrones del enlace doble, formándose así un intermediario tetraédrico. En seguida la trietilamina actúa como base desprotonando a la amina. Posteriormente, se regenera el enlace doble con la expulsión del átomo de cloro formando la amida (**Esquema 8**).

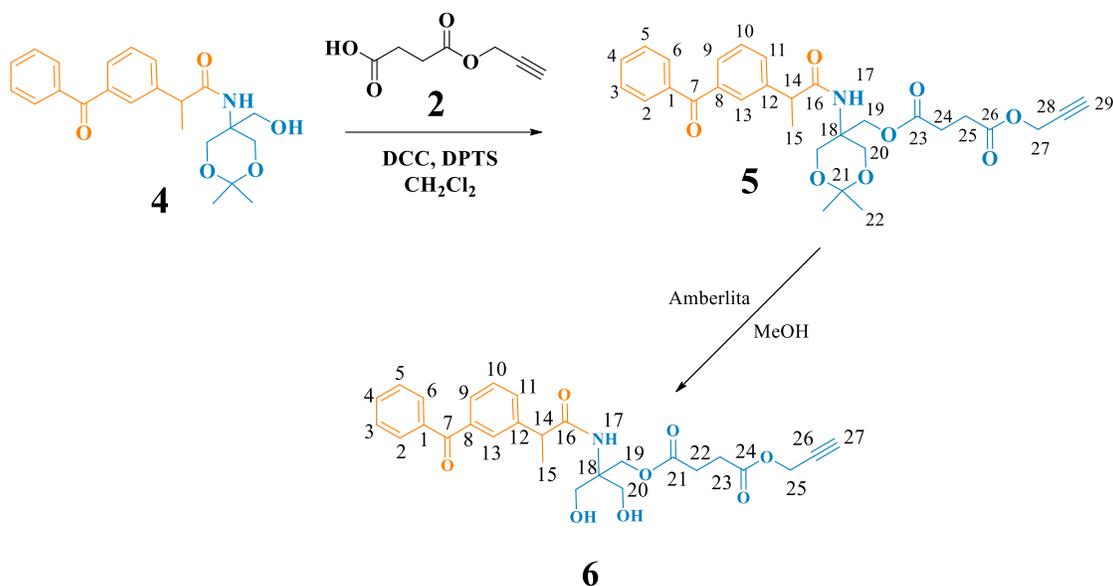


Esquema 8. Mecanismo de reacción para la formación de la amida **4**.

La obtención del compuesto **4** se confirmó por la espectroscopía de RMN ^1H , ATR, UV-vis y espectrometría de masas.

6.5. Síntesis de los compuestos **5** y **6**.

Una vez caracterizada la amida **4**, éste se hizo reaccionar con el ácido carboxílico **2** para la obtención del éster **5** con un rendimiento de 56.4% (**Esquema 9**). Posteriormente, el compuesto **5** se hizo reaccionar con amberlita en MeOH para la obtención del diol **6** con un rendimiento de 71.35 % (**Esquema 9**).



Esquema 9. Síntesis del éster **5** y el diol **6**.

Los compuestos **5** y **6** fueron caracterizados por RMN ¹H. En el espectro (**Figura 4**), se presentan los espectros apilados de RMN ¹H de ambos compuestos.

En el espectro del éster **5** se observa un singulete a 1.37 ppm que corresponde a los hidrógenos de los metilos CH₃, un doblete a 1.50 ppm para los hidrógenos del metilo CH₃ del ketoprofeno, con una constante de acoplamiento $J=7.2$ Hz, un triplete a 2.47 ppm correspondiente al hidrogeno del metino $\equiv\text{CH}$ del alquino terminal, con una constante de acoplamiento $J=4.0$ Hz. Dos multipletes de 2.53 a 2.57 ppm y de 2.61-2.63 ppm correspondientes a los metilenos O-CH₂-CH₂-O. Igualmente, un multiplete de 3.61 ppm correspondiente al metileno unido a oxígeno CH₂-O, dos multipletes a 4.21 ppm y a 4.6 ppm correspondientes a los metilenos unidos a los C-CH₂-O, una señal doble a 4.66 ppm asignado a los hidrógenos del metileno unido al alquino propargílico O-CH₂-C \equiv , con una constante de acoplamiento $J=2.4$ Hz, una señal ancha a 5.86 ppm para el hidrogeno del grupo amida y por ultimo tres multipletes de 7.44 a 7.50, 7.56 a 7.61 y de 7.67 a 7.82 correspondientes a los hidrógenos de los anillos aromáticos. Por otro lado, en el espectro del diol **6** se observan las mismas señales que el compuesto anterior, sin

embargo, desaparece el singulete a 1.37 ppm que corresponde a los hidrógenos de los metilos C-(CH₃)₂ provenientes del 2,2-dimetoxipropano.

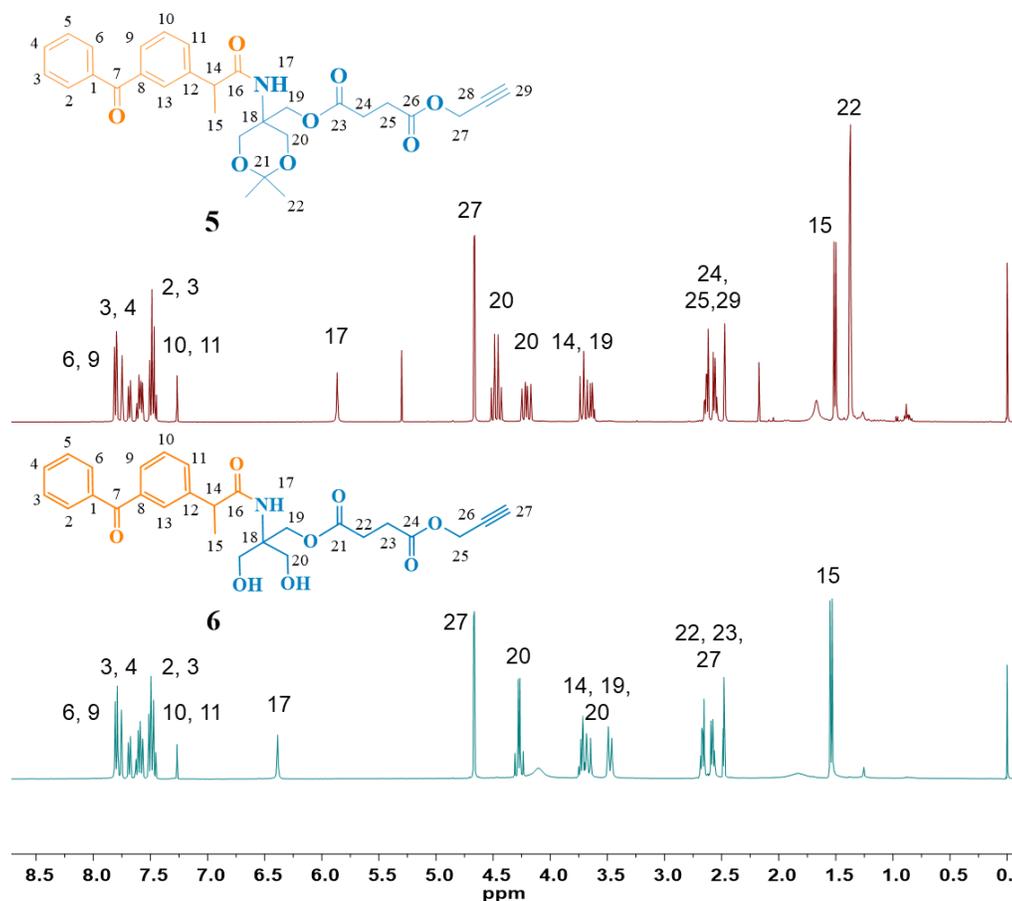
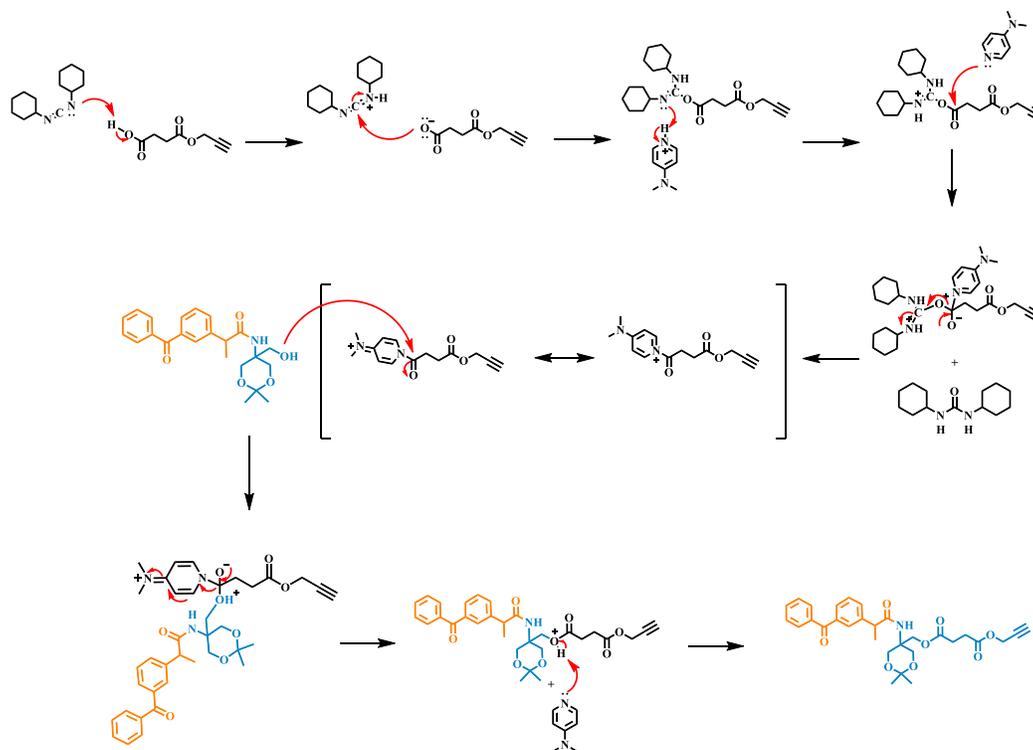


Figura 4. Espectro de RMN ¹H de los compuestos **5** y **6** (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C).

Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto **5**.

La esterificación inicia con la desprotonación del grupo ácido, la DCC adquiere el protón del grupo OH del compuesto **2**, y se da el ataque nucleofílico del anión del ácido carboxílico **2** al carbono de la DCC, posteriormente se protona el átomo de nitrógeno con el hidrógeno ácido de la DPTS. La DMAP se adicional al carbonilo del ácido carboxílico **2**, lo que genera que se libere la DCU y el compuesto **2** activado con la DMAP. A continuación, se genera una reacción de adición al grupo hidroxilo

del derivado **4** al carbonilo de la especie activa formando el enlace éster, finalmente el protón es removido para obtener el éster **5** (**Esquema 10**).

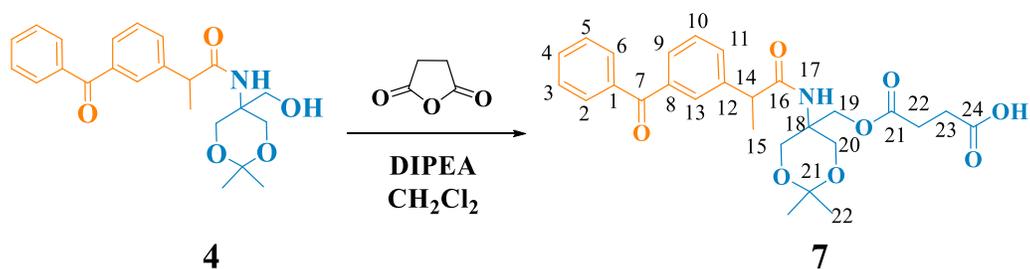


Esquema 10. Mecanismo de reacción para la formación del éster **5**.

La obtención del éster **5** y diol **6** se confirmó por espectroscopía de RMN ^1H , ^{13}C , ATR, UV-vis y espectrometría de masas.

6.6. Síntesis del compuesto **7**.

Se realizó la síntesis del éster **7**, para lo cual se hizo reaccionar el alcohol **4**, con el anhídrido succínico en presencia de N,N-Diisopropiletilamina (DIPEA) y diclorometano con un rendimiento del 76.4% (**Esquema 11**).



Esquema 11. Síntesis del éster 7.

El compuesto **7** fue caracterizado inicialmente por RMN ^1H (**Figura 5**), en el espectro se pueden observar; dos singuletes a 1.37 y a 1.43 ppm correspondientes a los hidrógenos de los metilos CH_3 del grupo protector, un doblete a 1.49 ppm correspondiente a los hidrógenos del metilo CH_3 del ketoprofeno, con una constante de acoplamiento $J= 7.2$ Hz. Dos multipletes a 2.54 ppm y a 2.64 ppm Hz correspondientes a los metilenos $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, un multiplete a 3.61 correspondiente a los hidrógenos del metileno unido al oxígeno $\text{CH}_2\text{-O}$, un doblete a 3.71 ppm del hidrogeno del metino CH del ketoprofeno, con una constante de acoplamiento $J= 11.6$ Hz, a 4.41 ppm se observa un multiplete asignado a los metilenos unidos a oxígeno $\text{O-CH}_2\text{-C}$. A 6.05 ppm se observa una señal ancha asignada al hidrogeno del grupo amida y por último tres multipletes de 7.42 a 7.85 correspondientes a los hidrógenos de los anillos aromáticos.

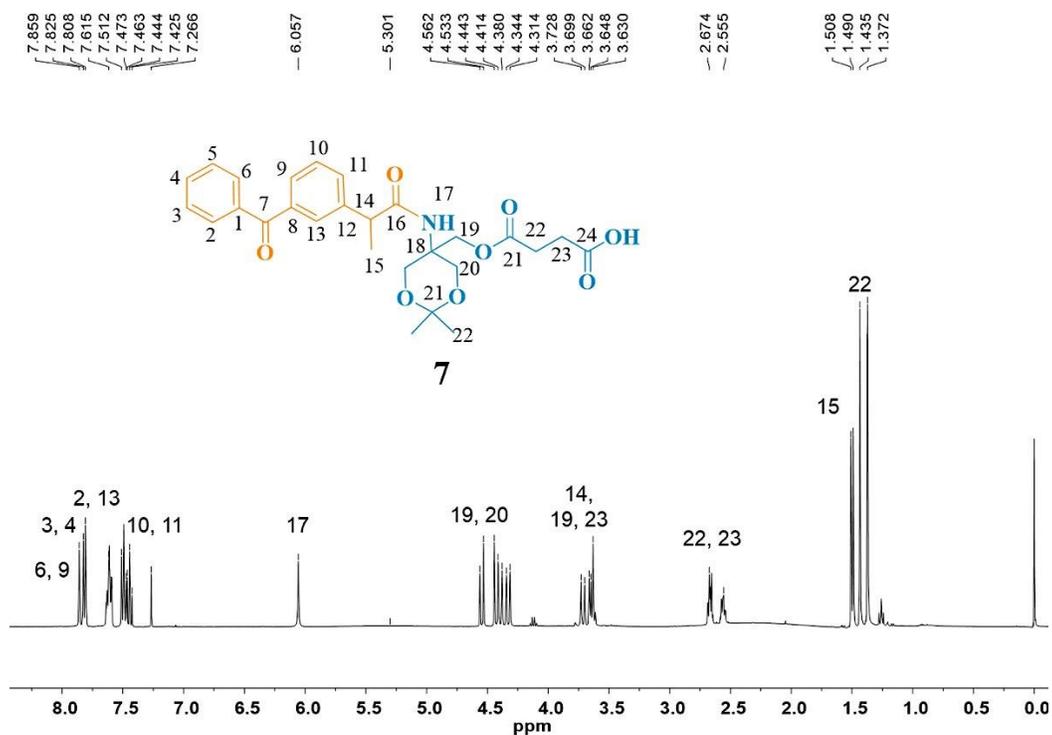
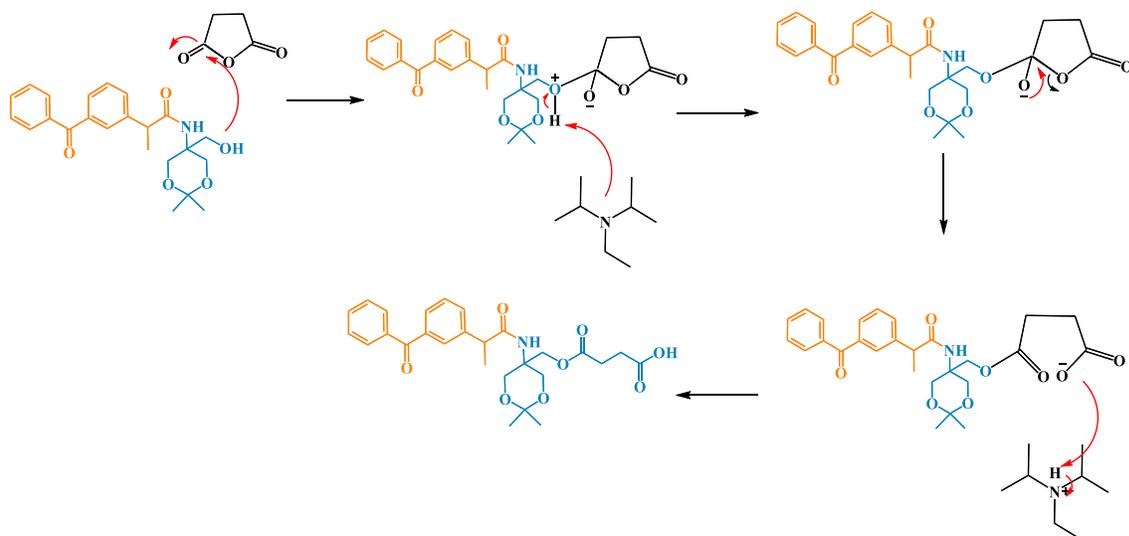


Figura 5. Espectro de RMN ^1H del compuesto **7** (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C).

Mecanismo de reacción

El mecanismo comienza partiendo con el oxígeno del alcohol ataca uno de los enlaces $\text{C}=\text{O}$ del anhídrido succínico. Esto se debe a que el oxígeno tiene un par solitario para donar y el carbono del anhídrido ácido tiene una carga positiva parcial debido a que el oxígeno es más electronegativo. En el segundo paso, la DIPEA actúa como base y desprotona el grupo alcohol. En el tercer paso, se rompe el enlace CO para producir de nuevo el enlace carbonilo. En el último paso, el ion se protona a partir de la DIPEA para obtener el compuesto (**Esquema 12**).

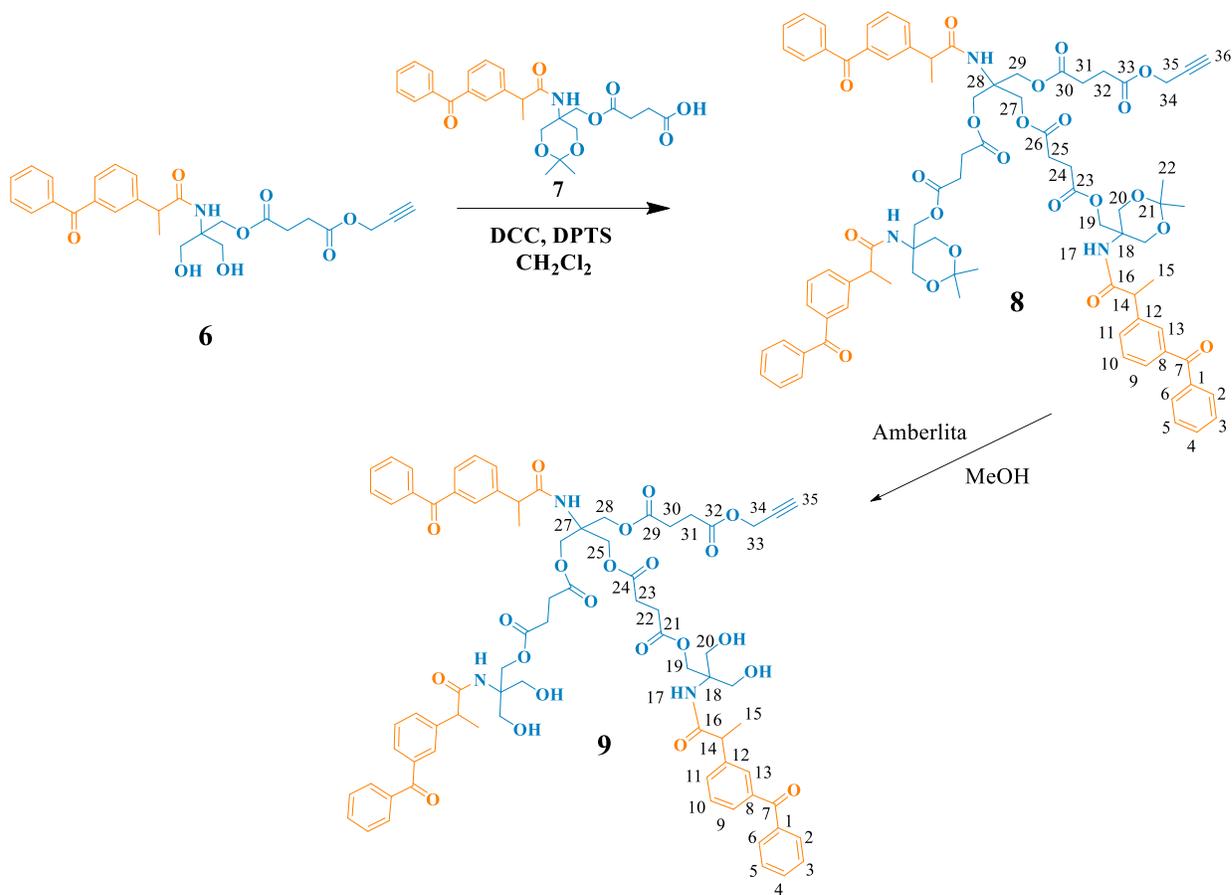


Esquema 12. Mecanismo de reacción para la formación del éster **7**.

La obtención del compuesto **7** se confirmó por espectroscopía de RMN ^1H , ^{13}C , ATR, UV-vis y espectrometría de masas.

6.7. Síntesis de los compuestos **8** y **9**.

Una vez sintetizado y caracterizado el éster **7**, éste se hizo reaccionar con el diol **6** para la obtención del dendrón de G 2.0. con un rendimiento del 70.15%. Finalmente, el di-éster **8** se desprotegió con amberlita en MeOH para la obtención del dendrón de G 2.0 desprotegido **9** con un rendimiento del 84.8% (**Esquema 13**).



Esquema 13. Síntesis de los compuestos **8** y **9**.

Los compuestos **8** y **9** fueron caracterizados inicialmente por espectrometría de masas DART, (**Figura 6ab**) en la Figura 6a, se puede observar un pico con una relación masa/carga m/z a 1493.211 correspondiente a la masa molecular del di éster **8** más un ión K^+ . En la Figura 6b se puede observar un pico con una relación masa carga m/z a 1396.532 correspondiente al peso molecular del diol **9**. Los iones K^+ y Na^+ están presentes en el resultado porque se emplea una matriz.

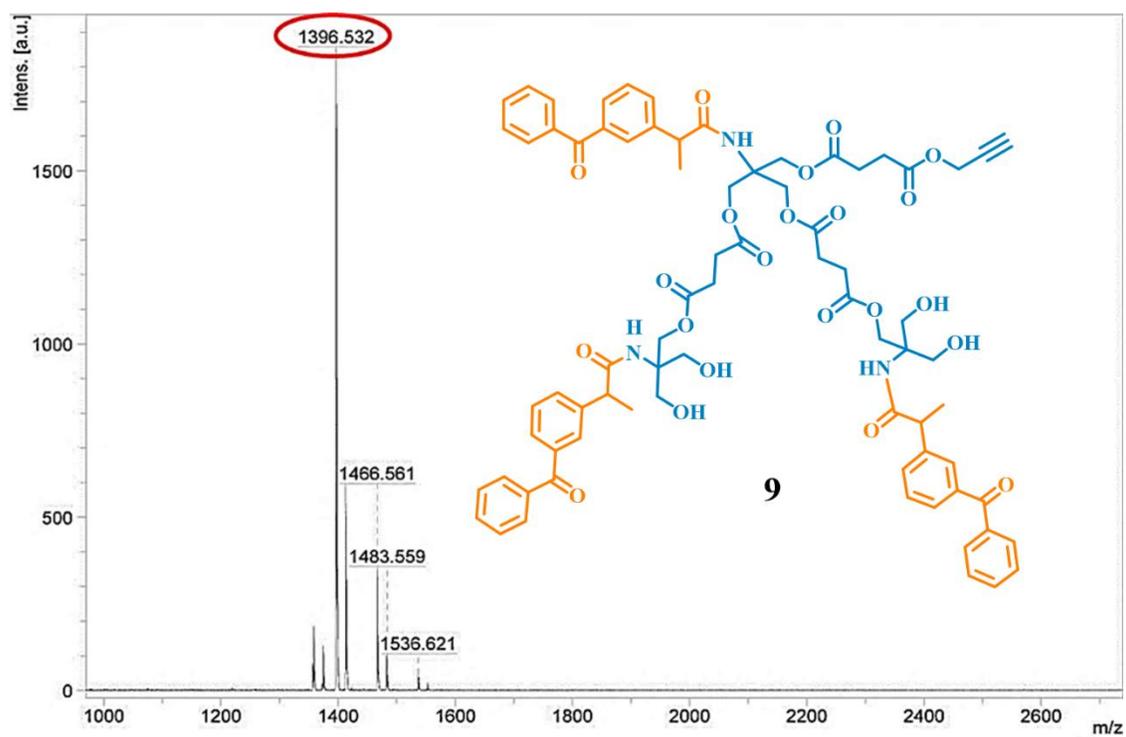
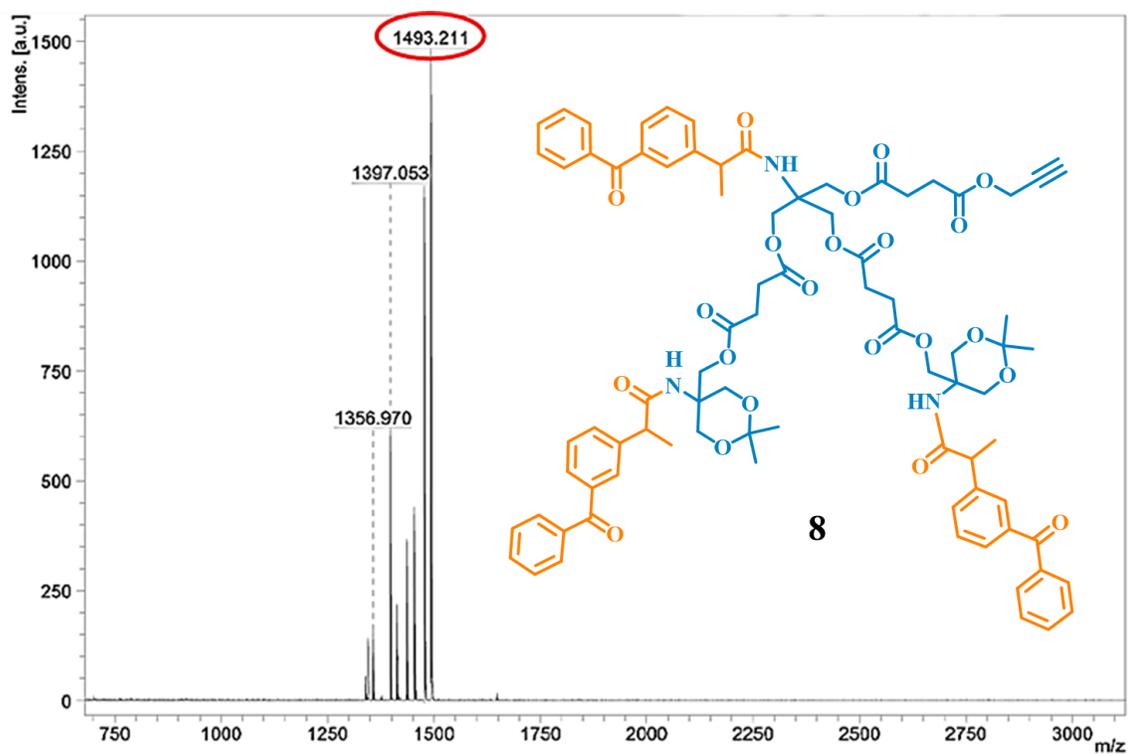


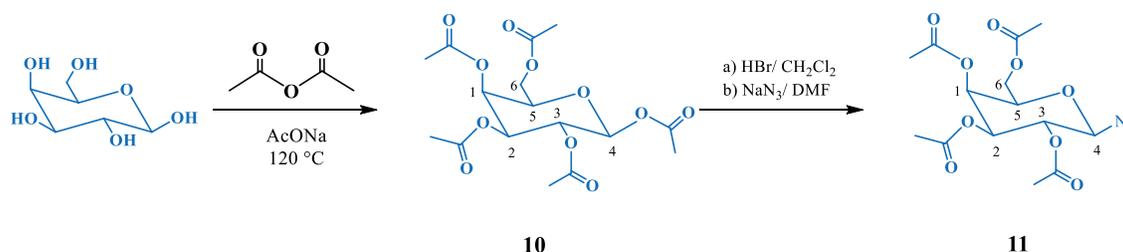
Figura 6ab. Espectro de masas DART del dendrón: a) protegido **8** y b) del dendrón desprotegido **9**.

La obtención de los compuestos **8** y **9** se confirmó por espectroscopía de RMN ^1H , ^{13}C , ATR, FTIR, UV-Vis y espectrometría de masas.

Con base en los resultados obtenidos de las diferentes espectroscopías se puede concluir que obtuvieron y caracterizaron todos los derivados del S-ketoprofeno con el Tris y se observó que no cambio la configuración del ketoprofeno.

6.8. Síntesis de los derivados de la galactosa compuestos **10** y **11**.

Por otra parte, se realizó la síntesis de la galactosa acetilada a partir de D-galactosa y anhídrido acético (**Esquema 14**). Posteriormente con ácido bromhídrico (HBr) se hizo reaccionar para obtener el compuesto halogenado y finalmente, con azida de sodio para la obtención de la azida **11** con un rendimiento del 81.1%.



Esquema 14. Síntesis de los compuestos **10** y **11**.

Los compuestos **10** y **11** fueron caracterizados por RMN ^{13}C (**Figura 7**). En el espectro se pueden observar; tres señales a 20.5, 20.7 y 20.8 ppm para los carbonos correspondientes a los grupos $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$, OAc , a 61.2 ppm una señal que corresponde al carbono del metileno CH_2-O , cuatro señales a 66.9, 68.1, 70.7, 72.9 ppm para los carbonos CH del anillo de seis miembros a 88.3 ppm una señal asignada al carbono CH, unido al grupo azida. Finalmente, cuatro señales a 169.4, 170.0, 170.1 y 170.4 ppm, que corresponden a los carbonos de los grupos carbonilo.

Una comparación en los espectros de RMN de ^{13}C entre los compuestos **10** y **11** se puede observar que de las tres señales de los carbonos de los grupos $\text{O}=\text{CH}_3$

presentes en el éster **10** bien definidas y ahora para el compuesto **11** estas tres señales se juntan. De igual manera en la región de los carbonilos mientras que para el compuesto **10** se observan cuatro señales, para el compuesto **11** se observan la solo tres señales con desaparición de la señal a 169.0 ppm.

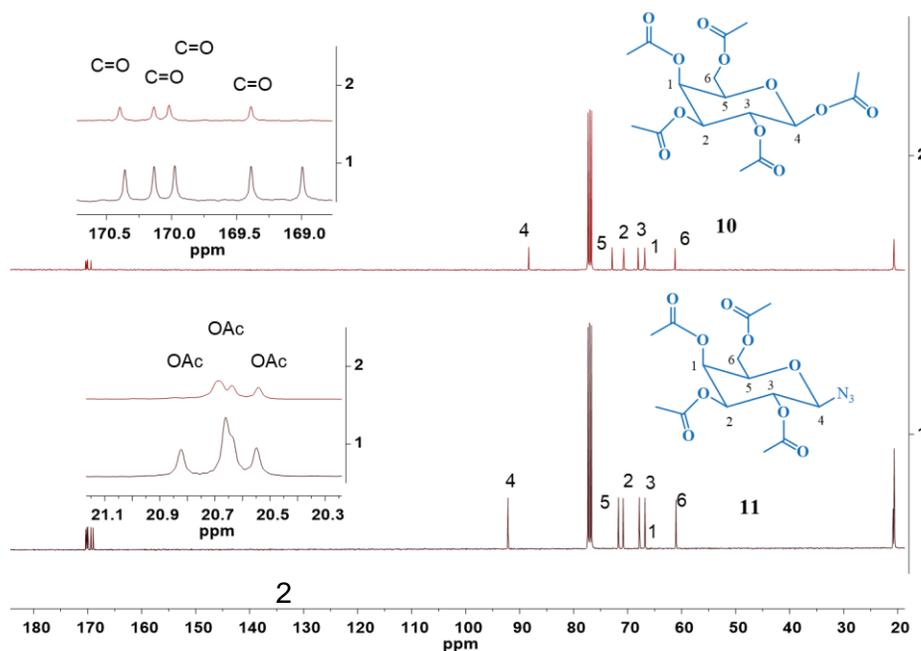
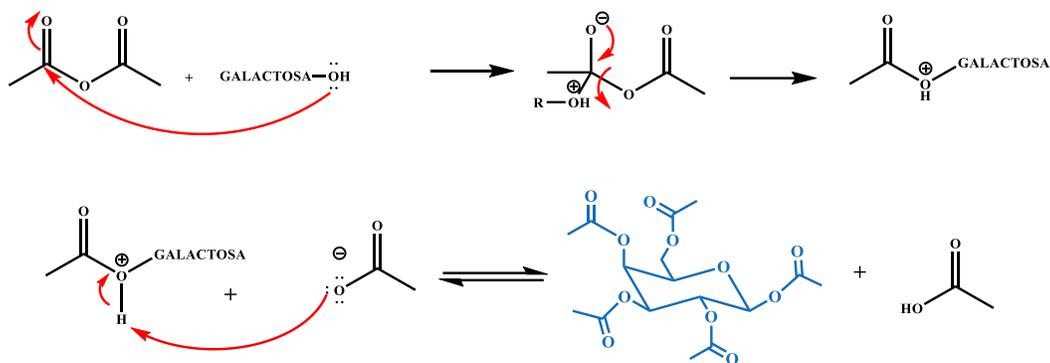


Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C del éster **10** y el azida **11** (CDCl_3 , 100 MHz, 25 °C).

A continuación, se describirá el mecanismo de reacción para la obtención de los compuestos **10** y **11**.

Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto **10**.

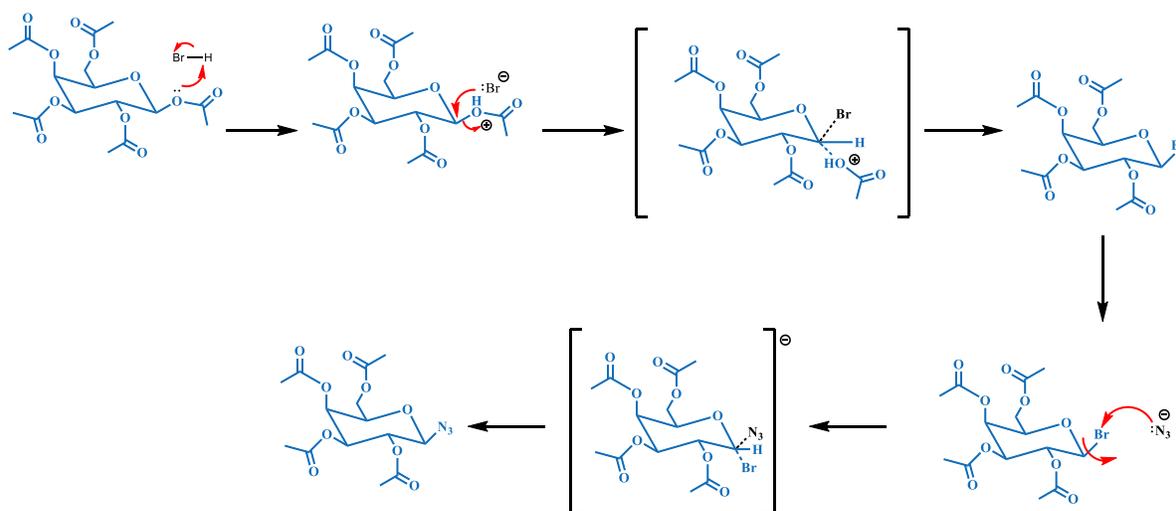
El mecanismo de reacción comienza con el ataque de los electrones del alcohol unido a la galactosa hacia el carbono del carbonilo del anhídrido acético, posteriormente se forma un intermediario con el alcohol protonado. El ion acetato ataca al hidrogeno protonado del alcohol para la obtención de la galactosa acetilada y ácido acético (**Esquema 15**).



Esquema 15. Mecanismo de reacción para la formación del compuesto **10**.

Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto **11**.

El mecanismo comienza con una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) sobre el carbono unido al acetato por parte del bromo, posteriormente el derivado halogenado vuelve a sufrir una sustitución nucleofílica bimolecular por parte de la azida, en el carbono unido al bromo, obteniendo como resultado el compuesto **11**. El mecanismo se muestra a continuación (**Esquema 16**).



Esquema 16. Mecanismo de reacción para la formación de la azida **11**.

La obtención de los compuestos **10** y **11** se confirmó por espectroscopía de RMN ^1H , ^{13}C , ATR, FTIR, UV-Vis y espectrometría de masas.

6.9. Síntesis del compuesto 12.

Una vez purificado y caracterizado el azida **11**, mediante una reacción de cicloadición azida-alquino tipo (Reacción tipo Click) y el prop-2-in-1-il 3-(carboxioxi)propanoato **2** con N,N-Diisopropiletilamina (DIPEA), ácido acético, ioduro de cobre en diclorometano, para la obtención del triazol **12** con un rendimiento del 53.33 % (**Esquema 17**).



Esquema 17. Síntesis del compuesto **12**.

El compuesto **12** fue caracterizado por RMN ^1H (**Figura 8**), en el espectro se puede observar; a 1.90, 2.01, 2.05, 2.24 ppm cuatro singuletes correspondientes a los metilos de los grupos $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$. Un singulete a 2.68 ppm signado al grupo CH_2-CH_2 . Un multiplete de 4.17 ppm que corresponde a los hidrógenos de los grupos CH_2-O , a 4.26 ppm un multiplete asignado a los protones CH del anillo de la galactosa. Un doblete a 5.24 ppm asignado a los protones del grupo CH del anillo de la galactosa. Un singulete a 5.27 ppm debido a los protones CH_2-O unido al triazol, un doblete a 5.52 ppm asignado a los protones CH del anillo de la galactosa, un singulete a 5.27 ppm asignado a los protones CH del anillo de la galactosa. A 5.85 ppm una señal doble debido a los protones CH del anillo de la galactosa unido al triazol con una constante de acoplamiento $J = 9.2$ Hz, finalmente un singulete a 7.92 ppm asignado al protón del grupo $=\text{CH}$ del anillo del triazol.

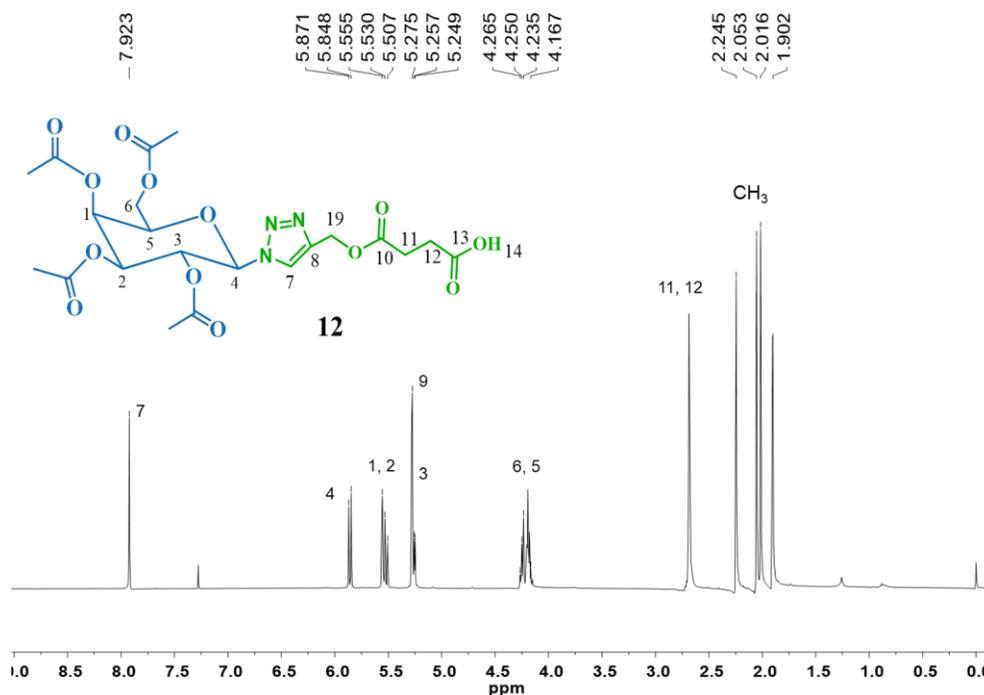
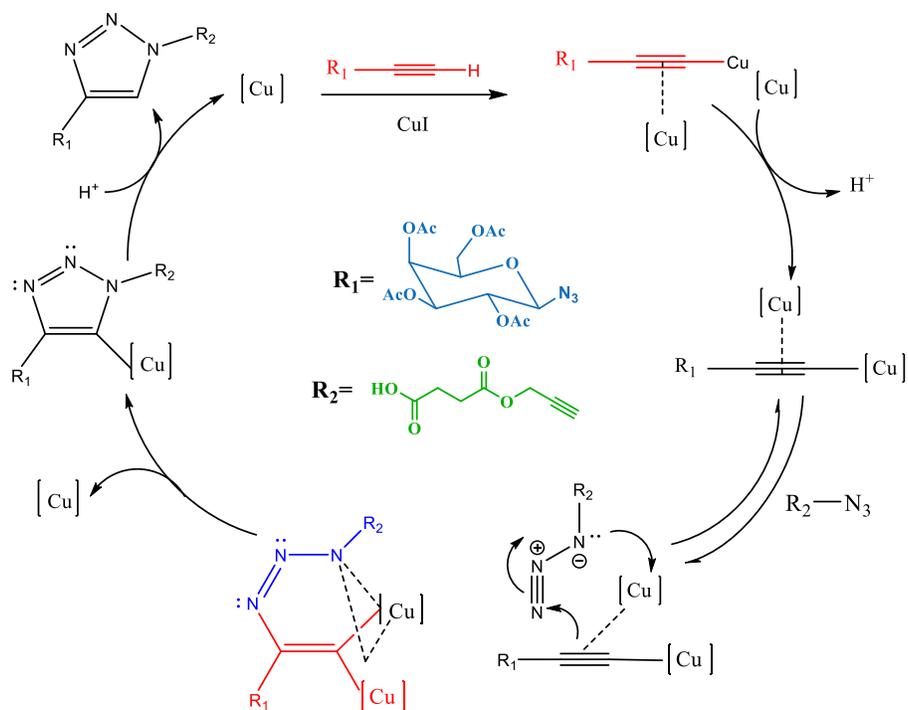


Figura 8. Espectro de RMN ^1H del compuesto **12** (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C).

A continuación, se describirá el mecanismo de reacción de la reacción azida-alquino (reacción Click) para la obtención del compuesto **12**.

Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción comienza con la coordinación del enlace triple a un átomo de Cu (I), la DIPEA abstrae el protón del alquino terminal así, otro átomo de cobre se coordina al mismo enlace triple formando el acetiluro. Posteriormente, la azida se enlaza a unos de los átomos de cobre para generar un metalaciclo. El metalaciclo sufre un proceso de contracción generando un 3-triazolil complejo de cobre. Finalmente, el producto de la reacción es liberado a través de una protonólisis, dando como resultado el triazol **12**. El mecanismo de reacción se muestra a continuación (**Esquema 18**).

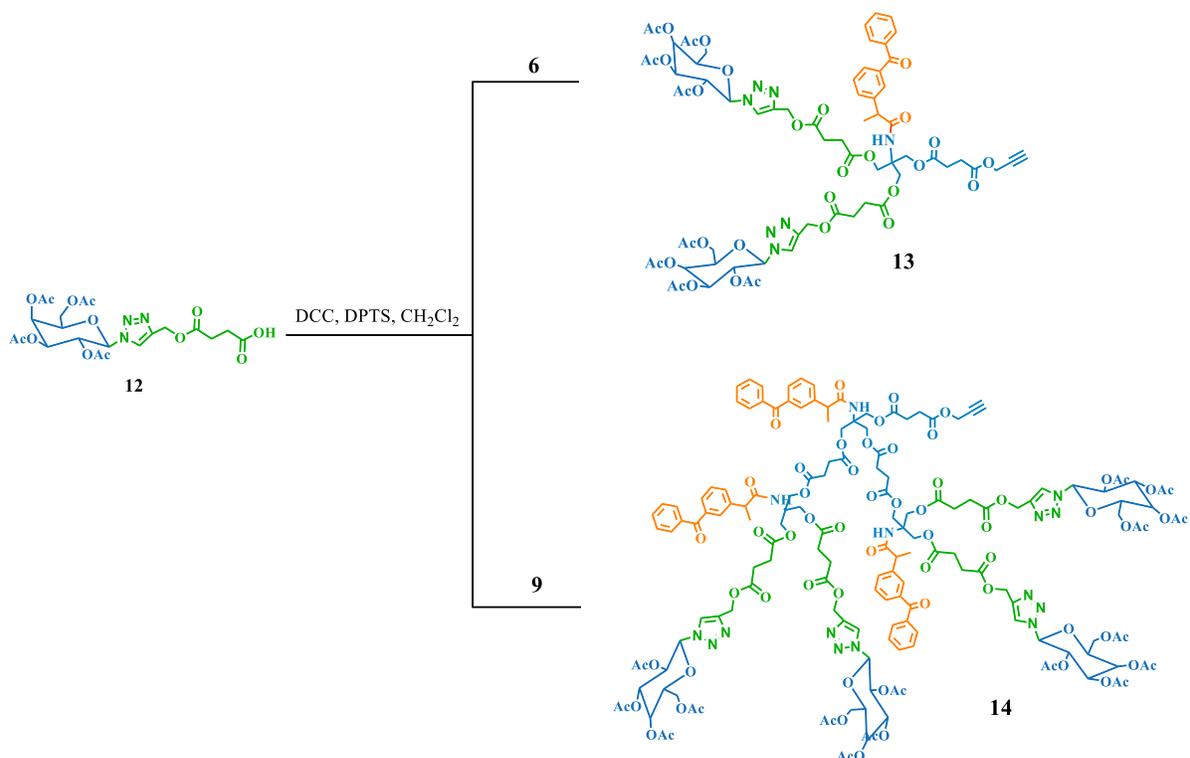


Esquema 18. Mecanismo de reacción para la formación del compuesto **12**.

Con base en los resultados obtenidos de las diferentes espectroscopías se puede concluir que obtuvieron y caracterizaron todos los derivados de la galactosa.

6.10. Síntesis de los dendrones de G 1.0 y G 2.0 compuestos **13** y **14**.

Se realizó la síntesis de los dendrones **13** y **14**, partiendo del compuesto **6** o **9** disueto en diclorometano anhidro, posteriormente se adicionó el compuesto **12**, con DPTS y DCC, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 12 horas, obteniéndose los compuestos de la reacción de esterificación de Steglich **13** y **14** con un rendimiento del 76.15 % y del 85 % respectivamente (**Esquema 19**).



Esquema 19. Síntesis de los compuestos **13** y **14**.

Los compuestos **13** y **14** fueron caracterizados por espectrometría de masas MALDI-TOF (**Figura 9ab**). En la Figura 9a se puede observar un pico con una relación masa/carga m/z a 1539.05. para el compuesto **13**. En la Figura 9b se observa un pico con relación masa/carga m/z de 3446.01 correspondiente a la masa molecular del compuesto **14** más un ion Na⁺.

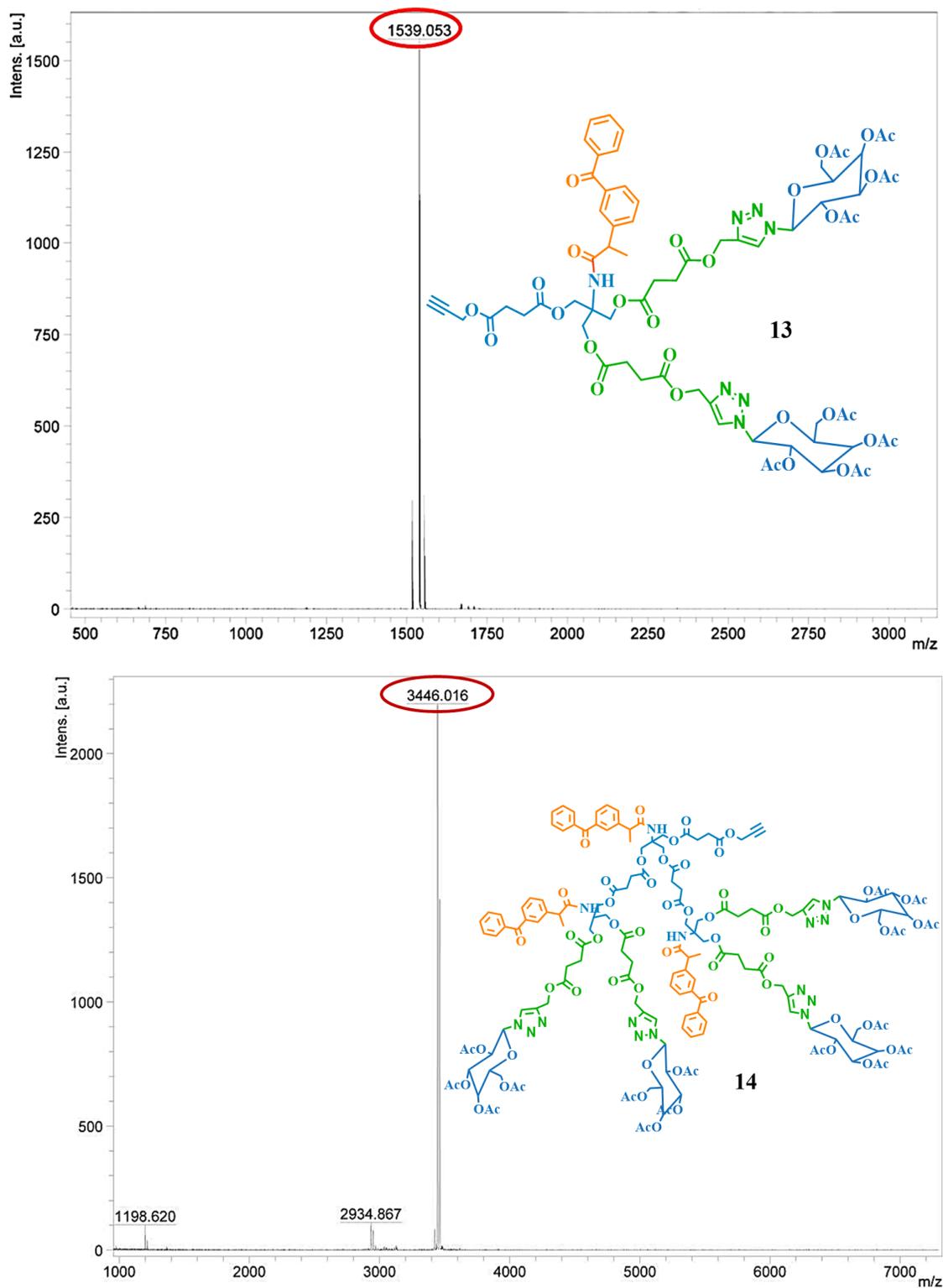


Figura 9ab. Espectro de masas MALDI-TOF de los compuestos 13 y 14.

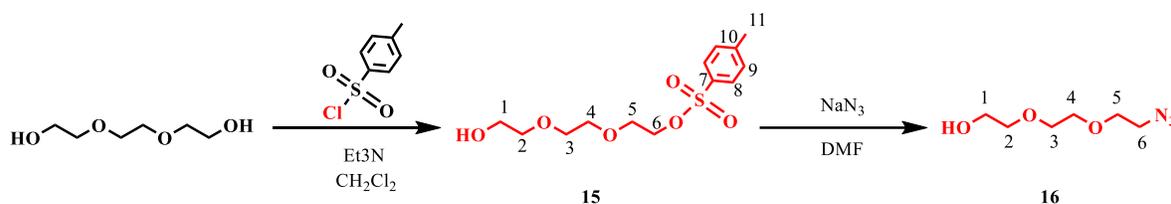
La obtención de los compuestos **13** y **14** se confirmó por espectroscopía de RMN ^1H , ^{13}C , FTIR, UV-Vis, y espectrometría de masas.

Con base en los resultados obtenidos de las diferentes espectroscopías empleadas en el presente trabajo de investigación se puede concluir que se obtuvieron y caracterizaron los dendrones de primera y segunda generación derivados del S-ketoprofeno-galatosa.

Una vez sintetizados y caracterizados los dendrones de primera y segunda generación se procedió a sintetizar el otro dendrón, el derivado de la prednisona.

6.11. Síntesis de los compuestos **15** y **16**.

Inicialmente se procedió con la síntesis del derivado de trietilenglicol, para ello, el trietilenglicol se hizo reaccionar con cloruro de *p*-toluensulfonilo en presencia de Et_3N . El compuesto **15** fue disueltos DMF y se adicionó el azida de sodio, la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 24 h, obteniéndose el compuesto **16** con un rendimiento del 86.8 % (**Esquema 21**).



Esquema 21. Síntesis de los compuestos **15** y **16**.

Los compuestos **15** y **16** fueron caracterizados por RMN ^1H (**Figura 10**) en el espectro del compuesto **15** se puede observar; un singulete a 2.45 ppm asignado a los hidrógenos del grupo CH_3 , una señal ancha a 2.63 ppm correspondiente al hidrogeno del grupo hidroxilo. Un multiplete de 3.56 a 3.58 ppm asignado a los hidrógenos del grupo $\text{CH}_2\text{-OH}$, un singulete a 3.60 ppm debido a los hidrógenos del grupo $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$. Un multiplete a 3.69 ppm correspondiente a los hidrógenos de

los grupos O-CH₂,-CH₂-O, un multiplete a 4.16 ppm asignado al grupo CH₂-O. Finalmente, dos dobletes a 7.35 y 7.80 ppm corresponden a los hidrógenos del anillo aromático con una constante de acoplamiento $J= 8$ Hz respectivamente.

Para el caso del azida **16** se pueden observar una señal ancha a 2.38 ppm asignado al grupo hidroxilo, un triplete a 3.41 ppm correspondiente a los hidrógenos del grupo CH₂-N₃ con una constante de acoplamiento $J= 4.8$ Hz, un triplete a 3.62 ppm correspondiente a los hidrógenos del grupo CH₂-O con una constante de acoplamiento $J= 4.0$ Hz, un multipete a 3.68 ppm asignado a los hidrógenos de los grupos CH₂ de la cadena alifática, finalmente, un triplete a 3.75 ppm asignado a los hidrógenos del metileno CH₂-OH.

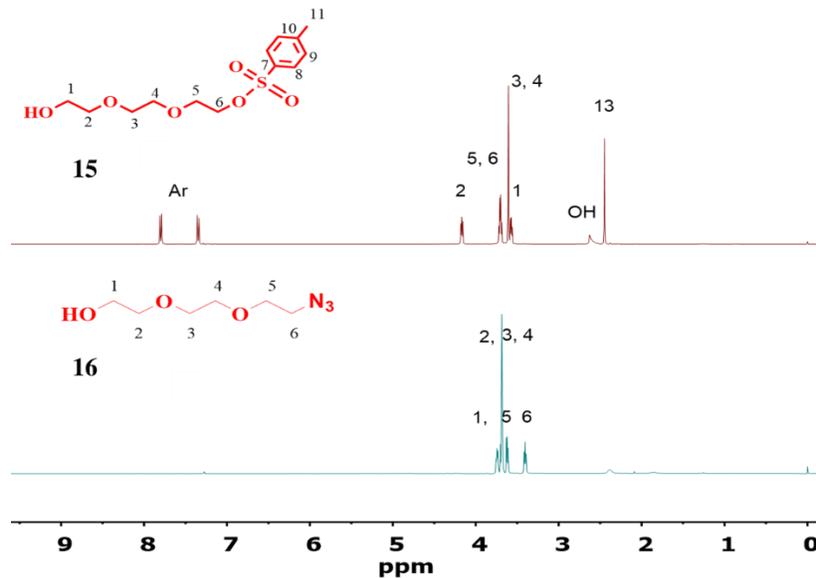
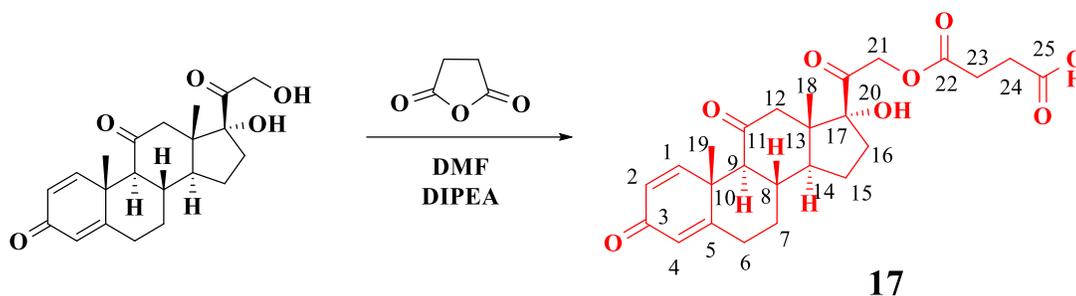


Figura 10. Espectro de RMN ¹H del compuesto **15** y **16** (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C).

6.12. Síntesis del compuesto 17.

Se realizó la síntesis del éster **17**, haciendo reaccionar prednisona con anhídrido succínico en presencia de DMF y DIPEA (**Esquema 22**) por medio de una reacción de esterificación de Steglich con un rendimiento del 96.7%.



Esquema 22. Síntesis del compuesto **17**.

El compuesto **17** inicialmente fue caracterizado por RMN ^1H (**Figura 11**). En el espectro se pueden observar; a 0.86 ppm un singlete correspondiente al metilo CH_3 , **18**, a 1.22 ppm un multiplete que corresponde al hidrogeno del grupo CH , **14**, 1.37 ppm un singlete correspondiente a los hidrógenos del grupo CH_3 , **19**. y un multiplete a 1.69 ppm para los hidrógenos del grupo CH_2 , **8**. Un multiplete a 1.72 ppm correspondiente al hidrogeno del grupo CH , **9**, Un multiplete a 2.09 ppm asignado al hidrogeno del grupo CH_2 **15**, un doblete a 2.19 ppm asignado al hidrogeno del grupo CH_2 , **15**, con una constante de acoplamiento $J= 12.4$ Hz. un multiplete a 1.85 debido al hidrógeno CH , **9**, un multiplete a 2.00 ppm debido a los hidrógenos CH_2 **12**, Un multiplete a 2.37 ppm debido a los hidrógenos CH_2 , **16**, un multiplete a 2.51 debido los hidrógenos CH_2 , a **23,24** y 6, a 2.59 ppm un multiplete correspondiente a los hidrógenos CH_2 **7**, un doblete a 2.89 debido al CH_2 , **6**, con una constante de acoplamiento $J= 16.4$ Hz, un doblete a 2.89 correspondiente al CH_2 , **6**, con una constante de acoplamiento $J= 16.4$ Hz, un cuarteto a 4.88 asignado al CH_2 , **21** con una constante de acoplamiento $J= 23.6$ Hz, una señal a 5.82 ppm ancha debida al grupo OH , a 6.60 un singlete asignando al grupo $=\text{CH}$, **4**, a 6.10 un doble de dobles que corresponde al grupo $=\text{CH}$, **2**, con una constante de acoplamiento $J= 2.1$, $J= 16$ Hz respectivamente, un doblete a 7.60 debido al grupo $=\text{CH}$, **1**, con una constante de acoplamiento $J= 10.4$ Hz, una señal a 12.21 ancha debida al hidrógeno del grupo $\text{O}=\text{C}-\text{OH}$.

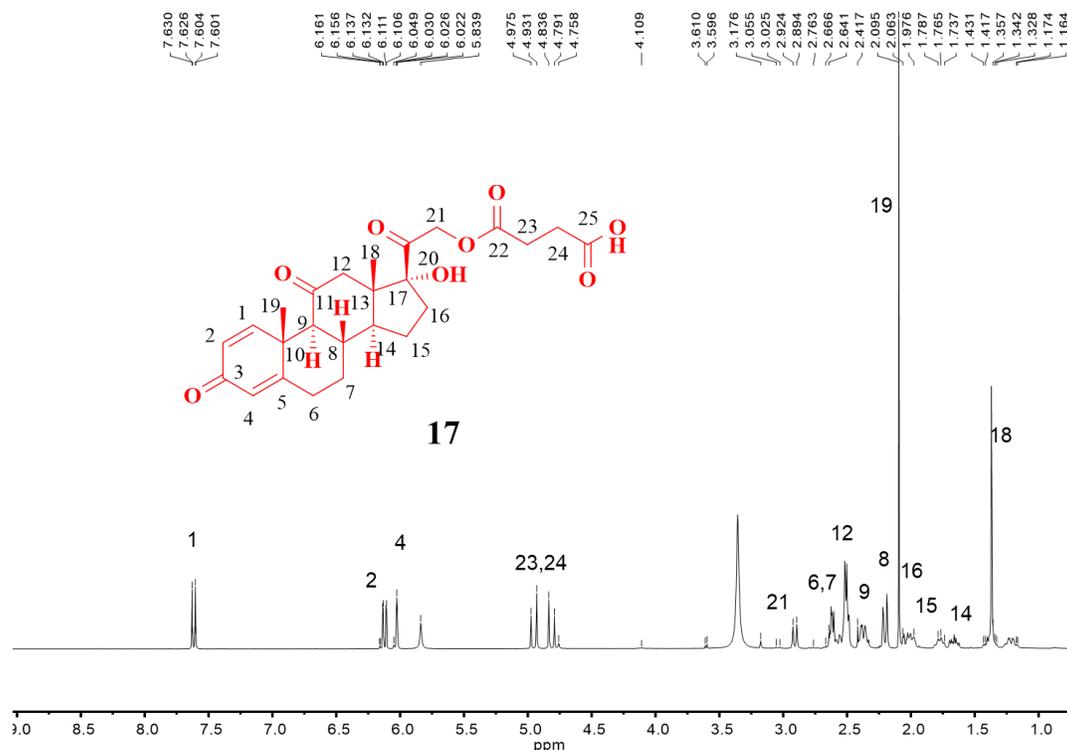
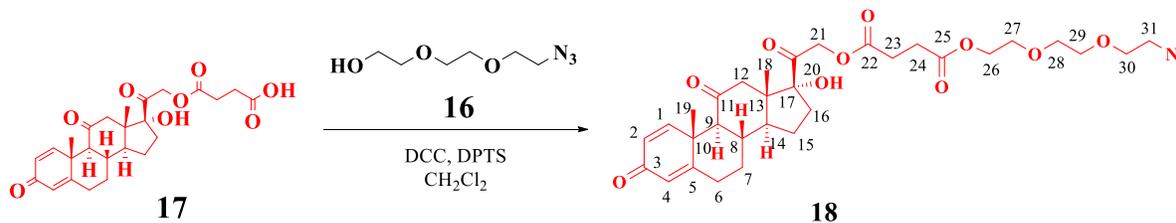


Figura 11. Espectro de RMN ^1H del compuesto **17** (DMSO, 400 MHz, 25 °C).

Con base en los datos de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , FTIR, UV-vis, espectrometría de masas se confirmó la estructura de la prednisona sustituida.

6.13. Síntesis del compuesto **18**.

Finalmente, la síntesis del dendrón con la prednisona se realizó por un acoplamiento entre el azida **16** y el alcohol **17**. Se adicionaron los compuestos **16**, y **17** con DPTS en diclorometano anhidro y después se adicionó DCC la reacción se agitó a temperatura ambiente por una noche. Obteniéndose el compuesto **18** con un rendimiento del 82.25 % (**Esquema 23**).



Esquema 23. Síntesis del compuesto **18**.

El compuesto **18** inicialmente fue caracterizado por RMN ^{13}C DEPT 135 (**Figura 12**). En los espectros DEPT 135 los grupos CH_3 , CH , se presentan hacia arriba del espectro y los grupos CH_2 se presentan hacia abajo del espectro. En el espectro se pueden observar las siguientes señales; una señal a 15.4 ppm asignada al grupo CH_3 , **18**, una señal a 18.7 ppm asignada al grupo CH_3 , **19**, una señal a 36.0 ppm correspondiente al grupo CH , **10**, 49.5 ppm una señal asignada al grupo CH , **14**, a 60.16 ppm que corresponde al grupo CH , **9**. Las siguientes señales corresponden a todos los grupos CH_2 del compuesto; se observa una señal a 23.2 ppm para el carbono en la posición **15**, a 28.7 ppm corresponde para el carbono en la posición **6**, a 29.0 ppm para el carbono en la posición **24**, a 32.2 ppm una señal correspondiente al carbono en la posición, **23**, una señal a CH_2 , 33.6 ppm para el carbono en la posición **7**, a 34.9 ppm una señal asignada al carbono en la posición **16**, a 49.5 ppm una señal correspondiente al carbono en la posición **12**, a 50.6 ppm una señal asignada a los carbonos en las posiciones **21** y **31**, una señal a 63.9 ppm correspondiente al carbono en la posición **26**, una señal a 67.9 ppm para el carbono en la posición **30**, a 69.1 ppm una señal correspondiente al carbono en la posición **28**, a 70.1 ppm una señal asignada al carbono en la posición **29** y finalmente una señal a 70.7 correspondiente al carbono en la posición **27**.

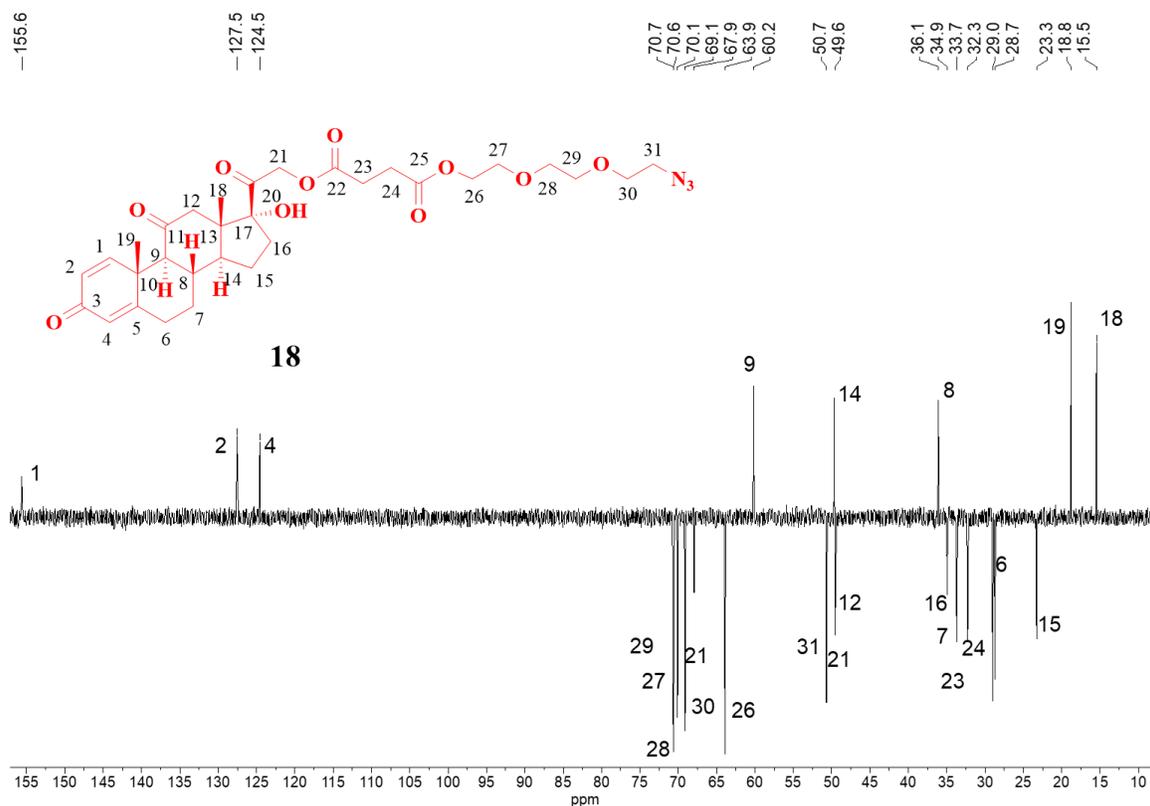


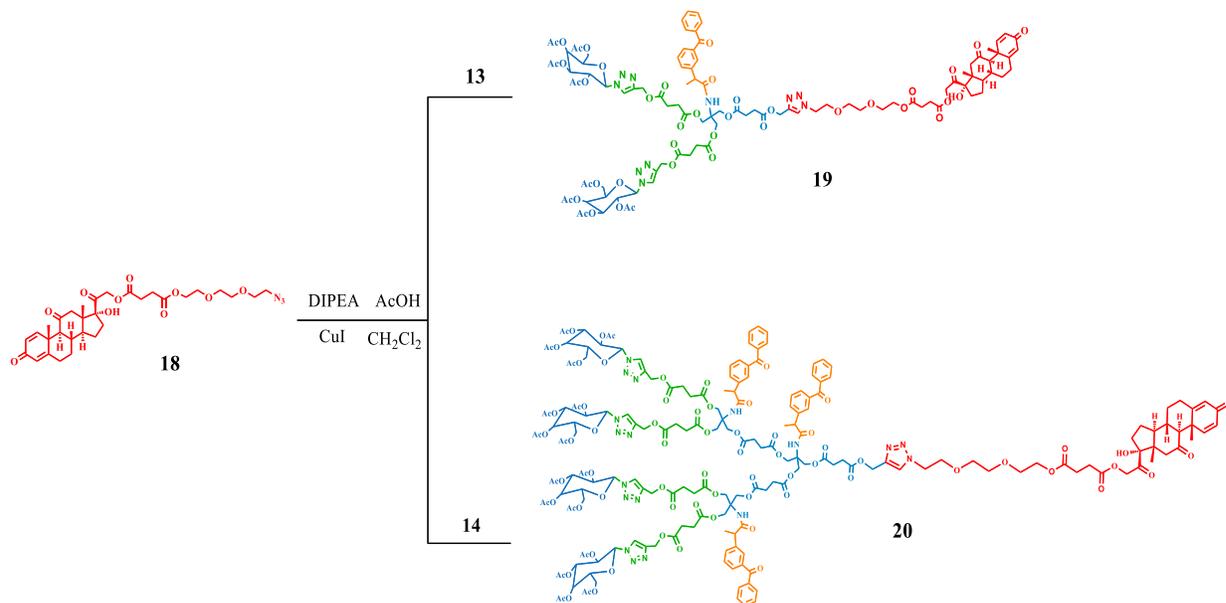
Figura 12. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 del compuesto **18** (DMSO, 100 MHz, 25 °C).

Con base en los resultados obtenidos de la RMN de ^1H , ^{13}C , FTIR, UV-Vis y espectrometría de masas se puede concluir que se obtuvieron los derivados de la prednisona con una cadena espaciadora y con un azida terminal, la presencia del grupo espaciador permitió incrementar la solubilidad de la prednisona.

6.14. Síntesis de los dendrímeros de G 1.0 y G 2.0 compuestos **19** y **20**.

La síntesis de los dendrímeros **19** y **20**, se realizó por medio de una reacción de ciclo adición azida-alquino tipo click la para lo cual; a una disolución de CuI, DIPEA y de AcOH glacial en diclorometano anhidro, se adicionaron los compuestos **13** o **14** y el compuesto **18** (**Esquema 24**). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación

a temperatura ambiente por una noche. Obteniéndose los compuestos **19** y **20** con un rendimiento 80.73 % y 63.24 % respectivamente.



Esquema 24. Síntesis de los dendrímeros de G 1.0 y g 2.0 compuestos **19** y **20**.

Los compuestos **19** y **20** fueron caracterizados por RMN ¹H-¹³C (HSQC) en dos dimensiones. En el siguiente diagrama bidimensional del compuesto **19** (**Figura 13**) se representa los espectros de ¹H sobre la coordenada horizontal y de ¹³C en la vertical. A continuación presentaré las correlaciones más importantes para demostrar una correcta asignación de las señales y podemos observar; una correlación a (2.00, 20.6 ppm) correspondiente al grupo CH₃, OAC, una correlación a (2.56, 28.8 ppm) correspondiente a los grupos CH₂, **22**, **35**, **36**. Una correlación a (2.66 ,28.8 ppm) correspondiente a los CH₂, **71**, una correlación a (3.60, 69.7 ppm) la cual corresponde a los grupos CH₂, **43**, **44**, **45**, una correlación a (4.2, 61.4 ppm) asignada para los grupos CH, CH₂, **62**, **33**, una correlación (4.5, 50.3) que corresponde a los grupos CH₂ y CH₂-O, **38**, **51**, **41**, **4**. Una correlación a (5.2, 57.6 ppm) asignada a los grupos CH₂, **25**. Una correlación a (5.6, 67.4 ppm) correspondiente a los grupos CH, **31** y **29**. Una correlación a (6.20, 125 ppm) asignada al grupo CH, **66**. Finalmente, una correlación a (7.9, 122.5 ppm) correspondiente al grupos =CH, **27** y **40**.

Debido a que el dendrímico de segunda generación presenta las mismas señales, es que solo se presenta el dendrímico de primera generación.

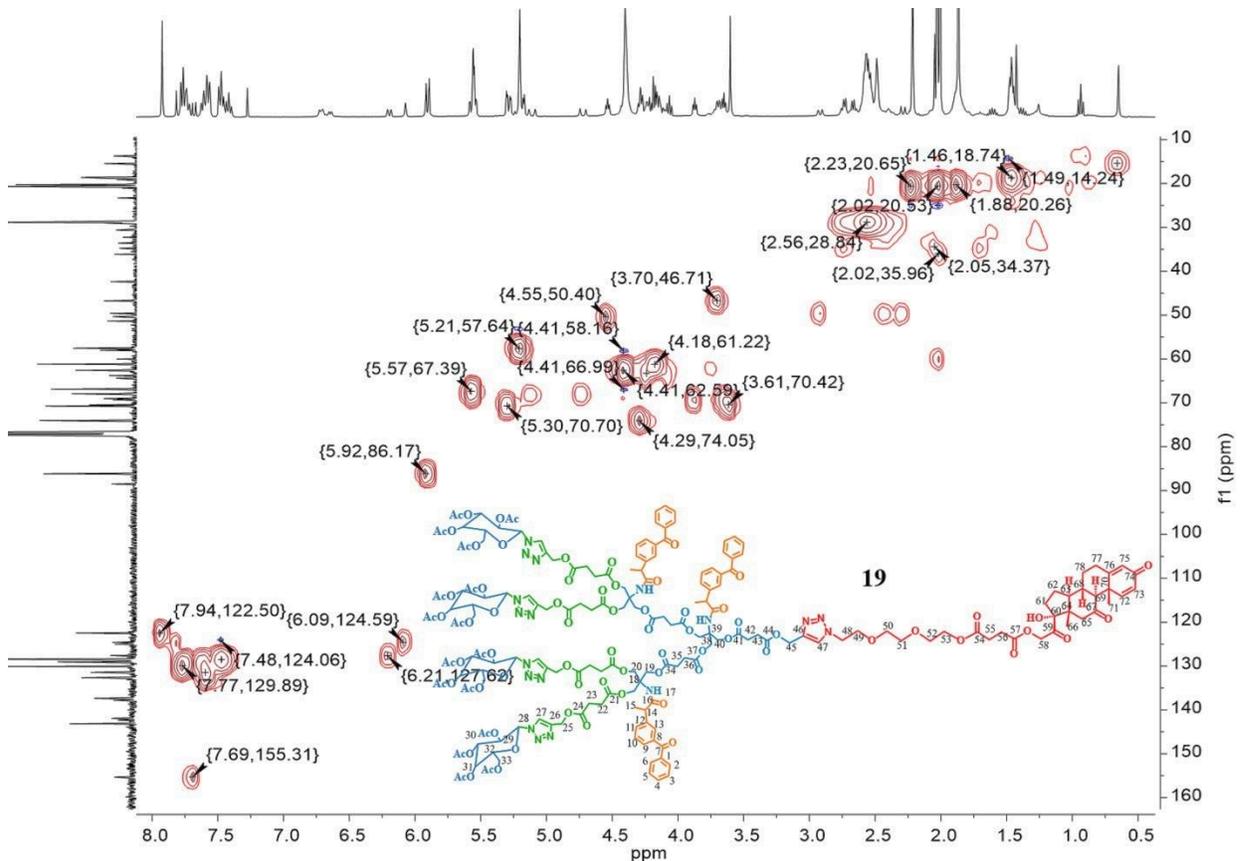


Figura 13. Diagrama bidimensional HSQC del compuesto **19**.

Con base en los resultados obtenidos de la RMN de ^1H , ^{13}C , FTIR, UV-Vis y espectrometría de masas se puede concluir que se obtuvieron los dendrímicos de G 1.0 y G 2.0 de tipo AB_2C con buenos rendimientos, donde A es el ketoprofeno, B_2 son los derivados del ketoprofeno con galactosa y C es el espaciador con un triazol acoplado a la prednisona, mediante una reacción tipo “Click” azida-alquino.

Capítulo 7. Conclusiones

1. Con base en los resultados obtenidos, se sintetizaron y caracterizaron todos los derivados del S-ketoprofeno con el tris(hidroximetil)aminometano (tris) con buenos rendimientos y se observó que no cambió la configuración del ketoprofeno.
2. Se sintetizaron y caracterizaron todos los derivados de la galactosa con buenos rendimientos.
3. Se sintetizaron por primera vez los dendrones de tipo AB₂C de G 1.0 y de G 2.0 a partir de tris(hidroximetil)aminometano donde A es el ketoprofeno, B₂ son los derivados del ketoprofeno con galactosa y C es el espaciador derivado del anhídrido succínico con un alquino terminal. La estructura de los dendrones se confirmaron por resonancia magnética nuclear de RMN ¹H, RMN ¹³C, una y dos dimensiones, UV-Vis, infrarrojo, y espectrometría de masas.
4. Se sintetizó por primera vez el dendrón del derivado de la prednisona y el trietilenglicol con un azida terminal. La estructura del dendrón se confirmó por resonancia magnética nuclear de RMN ¹H, RMN ¹³C, una y dos dimensiones, UV-Vis, infrarrojo, y espectrometría de masas.
5. Se sintetizaron por primera vez los dendrímeros Janus de G 1.0 y G 2.0 de tipo AB₂C donde A es el ketoprofeno, B₂ son los derivados del ketoprofeno con galactosa y C es el espaciador con un triazol acoplado a la prednisona, mediante una reacción tipo “Click” azida-alquino con buenos rendimientos.