



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE UN DENDRIMERO JANUS CONJUGADO CON ÁCIDO  
MEFENÁMICO Y NAPROXENO**

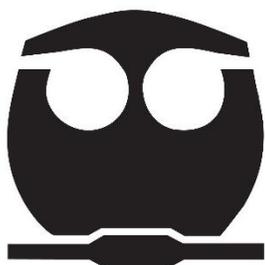
TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA

PRESENTA

ILSE SAAVEDRA GONZÁLEZ



MÉXICO, CDMX., AÑO 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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:** PROF. JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET  
**VOCAL:** PROF. NORMA CASTILLO RANGEL  
**SECRETARIO:** PROF. MARCOS MARTÍNEZ GARCÍA  
**1ER SUPLENTE:** PROF. JACINTO EDUARDO MENDOZA PÉREZ  
**2DO SUPLENTE:** PROF. JOSÉ ALFREDO VÁZQUEZ MARTÍNEZ

**SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:**

**LABORATORIO 6, EDIFICIO C, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM.**

**ASESOR DEL TEMA:**

---

**Dr. MARCOS MARTÍNEZ GARCÍA**

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

---

**IRVING OSIEL CASTILLO RODRIGUEZ**

**SUSTENTANTE:**

---

**ILSE SAAVEDRA GONZÁLEZ**

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme las herramientas necesarias para el desarrollo de mi formación profesional.

Al Dr. Marcos Martínez García por darme la oportunidad de ser parte del grupo de trabajo del laboratorio y brindarme, a lo largo de mi estancia, sus conocimientos y asesoría en el desarrollo de este trabajo.

Al M. en C. Irving Osiel Castillo Rodríguez por su acompañamiento a lo largo del camino, así como por sus conocimientos y sus valiosas asesorías.

Al M. en C. José Manuel Méndez Stivalet, a la Dra. Norma Catillo Rangel, al Dr. Marcos Martínez García, al Dr. Jacinto Eduardo Mendoza Pérez y al Dr. José Alfredo Vázquez Martínez, por sus revisiones y sus valiosas aportaciones a este trabajo.

Al proyecto IN 205123 (DGAPA-UNAM) por el apoyo financiero otorgado para la realización de este proyecto.

Al CONACYT por el apoyo económico proporcionado (No. de becario 1218494), para el desarrollo y conclusión del presente trabajo.

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.

*A mis padres y mis hermanos, por todo su amor, por acompañarme en cada paso que doy en la búsqueda de ser mejor persona y profesional y, sobre todo, por motivarme a seguir hacia adelante cada día.*

## **Dedicatorias.**

A mi mejor amiga, Isabel Hernández, por su apoyo incondicional y por acompañarme a lo largo del camino y de la vida.

A mi asesor y amigo, Irving Castillo, por su apoyo en el progreso a lo largo de mi estancia y por sus valiosas asesorías.

A mis compañeros y amigos, Pablo A. Hernández, Betzabé Flores, Pablo Vega, Emiliano Rubio, Denny Anaya e Israel Barajas, quienes hicieron que mi estancia en el laboratorio fuera muy agradable.

Finalmente, a la Facultad de Química y a la UNAM por brindarme todas las herramientas y conocimientos en mi desarrollo como profesionista.

## ÍNDICE.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 2: ANTECEDENTES. ....	3
2. ANTECEDENTES .....	4
2.1. Dendrímeros. ....	4
2.1.1. Historia.....	5
2.2. Estructura de los dendrímeros. ....	8
2.2.1. Componentes de un dendrímero. ....	9
2.3. Síntesis química de los dendrímeros. ....	10
2.3.1 Método divergente. ....	11
2.3.2 Método convergente. ....	11
2.4. Dendrímeros tipo Janus. ....	12
2.4.1. Historia de los dendrímeros tipo Janus. ....	12
2.4.2. Síntesis para dendrímeros tipo Janus.....	13
2.4.3. Dendrímeros tipo Janus como transportadores de fármacos. ....	14
2.4.4. Ejemplos de tipos de dendrímeros Janus. ....	15
2.5. Dendrímeros con dietanolamina. ....	18
2.6. Propiedades de los dendrímeros. ....	18
2.7. Aplicaciones de los dendrímeros. ....	20
2.7.1. Dendrímeros en el transporte de fármacos.....	21
2.8. Acido mefenámico.....	23
2.8.1. Usos.....	24
2.8.2. Actividad farmacológica. ....	24
2.8.3. Síntesis del ácido mefenámico. ....	24
2.7. L-lisina.....	25
2.7.1. Usos.....	26
2.7.2. Actividad farmacológica. ....	26
2.7.3. Biosíntesis de L-lisina. ....	26
2.8. Naproxeno .....	29
2.8.1. Usos.....	29
2.8.2. Actividad farmacológica. ....	29

2.8.3. Síntesis del naproxeno. ....	30
CAPITULO 3: OBJETIVOS. ....	32
3.1. Objetivo general.....	33
3.2. Objetivos particulares.....	33
CAPITULO 4: EQUIPOS REACTIVOS Y DISOLVENTES. ....	34
4.1. Equipos.....	35
4.2. Reactivos y disolventes.....	36
CAPITULO 5: METODOLOGIA EXPERIMENTAL. ....	37
5.1. Síntesis del compuesto <b>1</b> .....	38
5.2. Síntesis del compuesto <b>2</b> .....	40
5.3. Síntesis del compuesto <b>3</b> .....	43
5.4. Síntesis del compuesto <b>4</b> .....	45
5.5. Síntesis del compuesto <b>5</b> .....	46
5.6. Síntesis del compuesto <b>6</b> .....	48
5.7. Síntesis del compuesto <b>7</b> .....	50
5.8. Síntesis del compuesto <b>8</b> .....	52
5.9. Síntesis del compuesto <b>9</b> .....	54
5.10. Síntesis del compuesto <b>10</b> .....	56
5.11. Síntesis del dendrímero Janus de G.1.0 compuesto <b>11</b> .....	58
CAPITULO 6: DISCUSION DE RESULTADOS. ....	61
5.1. Síntesis del éster de metilo de L-lisina.....	62
5.2. Síntesis del dendrón de L-lisina conjugado con ácido mefenámico.....	65
5.3. Hidrólisis del dendrón de L-lisina conjugado con ácido mefenámico.....	69
5.4. Síntesis del éster de metilo del GABA. ....	73
5.5. Síntesis del compuesto <b>5</b> .....	75
5.6. Síntesis del compuesto <b>6</b> .....	78
5.7. Síntesis del derivado de dietanolamina.....	81
5.8. Síntesis del derivado de la dietanolamina con naproxeno <b>8</b> .....	84
5.9. Síntesis del compuesto <b>9</b> .....	88
5.10. Síntesis del compuesto <b>10</b> .....	92
5.11. Síntesis del dendrímero de G.1.0.....	95
CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES.....	100

## Símbolos y abreviaturas.

°C	Grados Celsius
AcOEt	Acetato de etilo
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
Ar	Aromático
ATR	Reflectancia Total Atenuada
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
cm <sup>-1</sup>	Número de onda
COX-1	Ciclooxigenasa-1
COX-2	Ciclooxigenasa-2
d	Doblete
DART	Análisis Directo en Tiempo Real
DCC	N, N'-diciclohexilcarbodiimida
DCU	Diciclohexilurea
dd	Doble de dobles
DMAP	4-(Dimetilamino)piridinio
DPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de 4-(Dimetilamino)piridinio
g	Gramo
G.1.0.	Primera generación
GABA	Ácido $\gamma$ -aminobutírico
h	Hora
HCl	Ácido clorhídrico
HMBC	Correlación Heteronuclear de Enlace Múltiple
HOBt	Hidroxibenzotriazol
HSQC	Coherencia Cuántica Simple Heteronuclear
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
m	Multiplete
M <sup>+</sup>	Ion molecular
MALDI	Desorción/Ionización Láser Asistida por Matriz
MeOD	Metanol deuterado
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
MHz	Mega Hertz
ml	Mililitro
mmol	Milimol
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de sodio
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio

nm	Nanómetro
pH	Potencial de hidrogeno
ppm	Partes por millón
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno
s	Singulete
sa	Señal ancha
t	Triplete
td	Triple doblete
TEA	Trietilamina
TEG	Trietilenglicol
TFA	Ácido trifluoroacético
TOF	Tiempo de Vuelo
UV-Vis	Ultravioleta-Visible
δ	Desplazamiento químico
λ	Longitud de onda

# **CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN.**

## 1. INTRODUCCIÓN.

La arquitectura dendrítica es reconocida como la cuarta clase principal de polímeros, los dendrímeros poseen una estructura altamente ordenada y se divide en tres principales componentes: el núcleo, el cual puede estar constituido por un átomo o grupo de átomos y es quien, además, proporciona al dendrímero la forma, la multiplicidad y la direccionalidad, e influye fuertemente en la progresión constructiva del dendrímero; los brazos dendríticos, que son las estructuras ramificadas que se unen al núcleo; y grupos terminales, que conforman la periferia.

En los últimos años se han sintetizado una nueva clase de nanomoléculas denominadas dendrímeros tipo Janus, el término Janus se utiliza para referirse a dendrímeros que presentan dos o más ramificaciones que difieren en composición química o en sus propiedades. Además, se ha comprobado que tener dos o más grupos terminales distintos es muy bueno, ya que se pueden unir distintas propiedades físico-químicas en un solo dendrímero las cuales pueden ser complementarias, por ello es importante que un dendrímero se componga de dos diferentes partes y que estas tengan distintos tamaños.

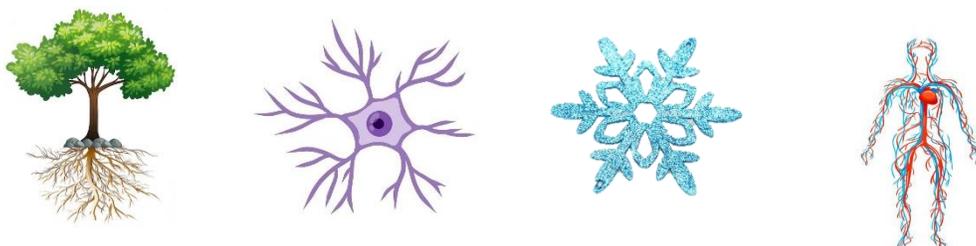
En el presente trabajo de investigación, se realizó la síntesis de un dendrímero tipo Janus a partir de dos dendrones con dos diferentes funcionalidades y dos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Un dendrón con aminoácidos derivados de la L-lisina y el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) conjugada con el ácido mefenámico y el otro dendrón con poliésteres derivados de la dietanolamina con una cadena del derivado del acrilato de *tert*-butilo y trietilenglicol conjugada con el naproxeno, para formar una nanoestructura dendrímica denominada dendrímero tipo Janus. Este dendrímero Janus está diseñado para el transporte de dos fármacos: ácido mefenámico y el naproxeno, con aminoácidos y poliésteres. Se espera que esta nueva nanoestructura presente actividad anticancerígena.

# **CAPÍTULO 2: ANTECEDENTES.**

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1. Dendrímeros.

Los dendrímeros son moléculas poliméricas versátiles y tridimensionales con forma bien definida, tamaño nanoscópico y con propiedades fisicoquímicas particulares que las hacen diferentes a cualquiera otra molécula. La estructura de los dendrímeros podemos encontrarla en la naturaleza por ejemplo en raíces y ramas de los árboles, dendritas de las neuronas, copos de nieve, vasos sanguíneos, etcétera (**Figura 1**).



**Figura 1.** Estructura de los dendrímeros en la naturaleza.

En los últimos años, los dendrímeros han recibido una gran atención ya que son una clase generalizada de macromoléculas, ampliamente investigadas, porque son empleadas en diferentes áreas de la ciencia, como catálisis a nano escala, sensores químicos, micelas unimoleculares, imitación de la función de las enzimas, encapsulación de moléculas, reconocimiento molecular, agentes de diagnóstico y también para el transporte de genes y fármacos.<sup>1</sup>

Los dendrímeros son novedosas macromoléculas nanopoliméricas globulares tridimensionales hiperramificadas. En términos simples, un dendrímero se compone de tres elementos: núcleo, que se encuentra en el centro de la molécula; brazos dendríticos, que son las estructuras ramificadas que se unen al núcleo; y grupos

---

<sup>1</sup> Gonzalo, Teresa., Muñoz-Fernández, Ma. Ángeles., *Dialnet*. 2009, 169.

terminales, que conforman la periferia.<sup>2,3</sup> En los últimos años se ha demostrado que los dendrímeros que presentan dos o más grupos terminales en la molécula son muy buenos, ya que se pueden combinar sus diferentes propiedades fisicoquímicas, en una sola molécula. La principal característica que diferencia a los dendrímeros de los polímeros tradicionales es que su estructura puede ser diseñada de manera controlada y precisa esto debido a su síntesis por etapas, dando como resultado una baja polidispersidad, una geometría estructural única y propiedades multivalentes.<sup>4</sup>

Estas moléculas hiperramificadas presentan la ventaja de ser modificadas para presentar un grupo funcional deseado de forma multivalente en la periferia, de tal forma que incremente sinérgicamente su acción. En química orgánica sintética, las estructuras dendríticas se consideran actualmente como la cuarta generación o clase de la arquitectura macromolecular, que ha ido desarrollándose desde los primeros polímeros, en la década de los años treinta hasta la actualidad.<sup>5</sup>

#### 2.1.1. Historia.

El término “dendrímero” procede del griego “dendrón” que significa “árbol” o “rama”, y el sufijo “mero”, que significa “parte”. Otro nombre que reciben los dendrímeros es el de “arbores”, por su semejanza con las raíces de los árboles, y con las dendritas de las neuronas, son conocidos también como árboles moleculares o “polímeros de cascada” (**Figura 2**).<sup>6,7</sup>

---

<sup>2</sup> Schalley, Christoph. A., Vögtle, Fritz., **2014**. *Springer*, ISBN:9783662147702, 366214770X.

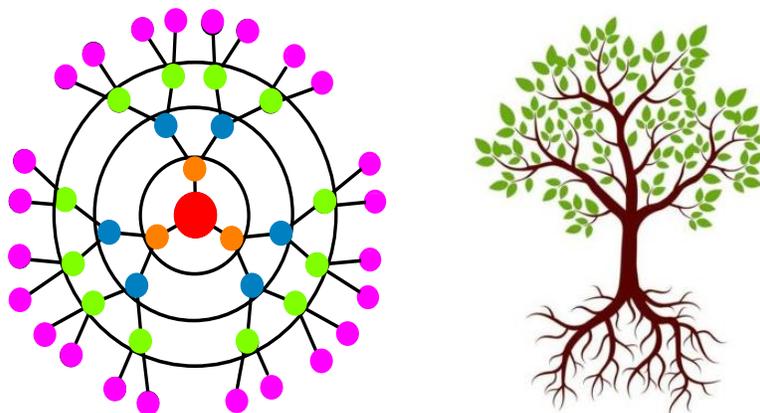
<sup>3</sup> Mercedes, M., Serrano, J. L., *An. Quím.* **2009**, 105, 103.

<sup>4</sup> Gong, A., Fan, Q., *J. Mol. Catal. A.* **2000**, 159(2), 225.

<sup>5</sup> Soliman, G., Sharma, A., *Chem. Comm.* **2011**, 47(34), 9572.

<sup>6</sup> Tomalia, A. D., Fréchet, M. J., *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2002**, 40, 2719.

<sup>7</sup> Klanjert, B., Bryszewska M., *Acta Biochim. Pol.*, **2001**, 1, 199.



**Figura 2.** Comparación de las ramificaciones de un dendrímero con un árbol.

Actualmente, en síntesis orgánica, los dendrímeros son un campo relativamente nuevo, pero fue en 1941 cuando hubo los primeros indicios de dendrímeros con Flory.<sup>8</sup> En 1978, Vögtle y colaboradores (Universidad de Bonn, Alemania), fueron los primeros en diseñar y crear con éxito estructuras ramificadas por síntesis orgánica, ya que sintetizaron aminas y dimidas de bajo peso molecular “moléculas en cascada”; mediante la unión de unidades espaciadoras de propilamina, cuyos átomos de nitrógeno sirven como puntos de ramificación.<sup>9,10</sup>

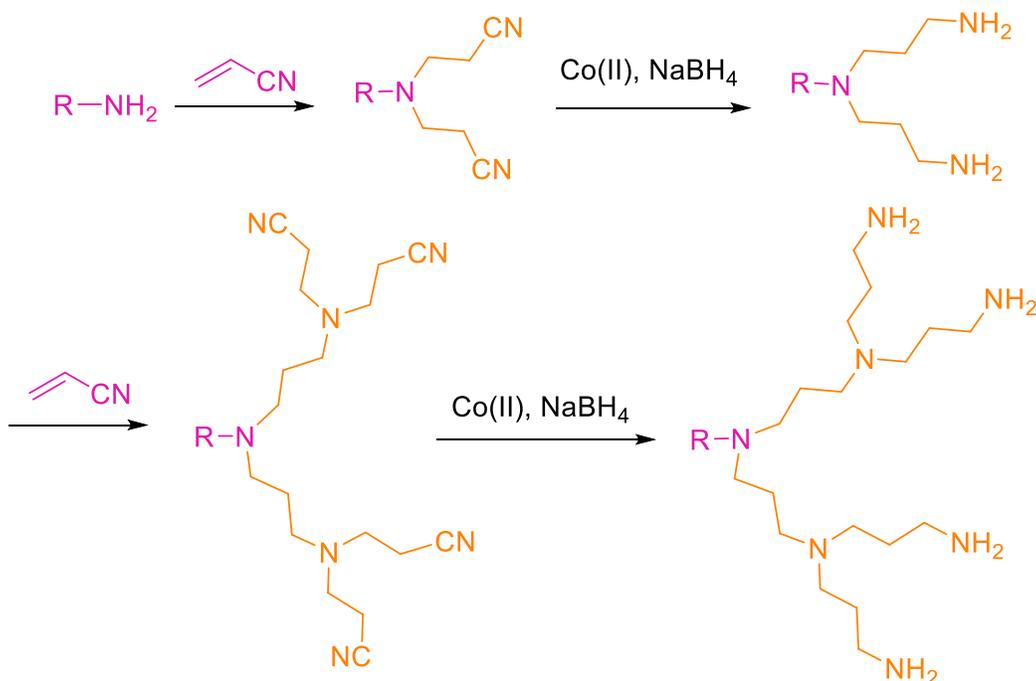
La primera síntesis de Vögtle consistió en una serie repetitiva de dos pasos, que comienza con una adición de Michael entre una amina primaria y acrilonitrilo, el siguiente paso implicaba la reducción de los grupos nitrilo en la que se empleaba borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) y una sal de cobalto (II) (**Esquema 1**).<sup>11</sup>

<sup>8</sup> Tomalia, A. D., Fréchet, M. J. *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2002**, 40, 2719.

<sup>9</sup> Vögtle, F., Buhleier, E. W., Wehner, W., *Synthesis.* **1978**, 2, 155.

<sup>10</sup> Friedhofen, J. H., Vögtle, F., New, J., *Chem.* **2006**, 30, 32.

<sup>11</sup> Albericio, A., Sanclimens G., Pons, M., Giralt, E., Royo, M., *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1663.



**Esquema 1.** Primera síntesis de dendrímeros por Vögtle.

Después, en 1985, Donald Tomalia y colaboradores fueron los primeros en reportar un artículo que involucrara el término dendrímero, el cual describe a detalle la preparación de dendrímeros de poli(amidoamina), también conocidos como PAMAM.<sup>12</sup>

Durante ese mismo año, Newkome y colaboradores reportaron la síntesis de un dendrímero con grupos hidroxilos terminales, los cuales se denominaron “arboroles”, derivado de la palabra en latín arbor que en español significa “árbol”.<sup>13</sup>

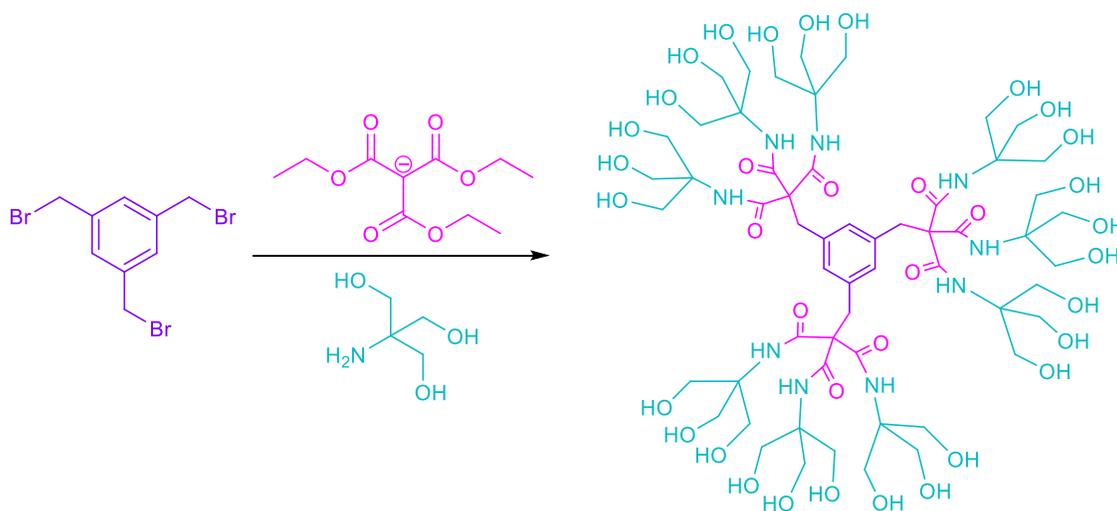
En 1985 de manera independiente, Newkome reportó la síntesis de “arboroles”, aunque actualmente se reconoce el término dendrímero para describir este tipo de polímero hiperramificados.<sup>14</sup> Unas características principales de estos dendrones es que crecen de manera divergente. La síntesis que desarrolló Newkome comenzó

<sup>12</sup> Najafi, F., Salami, M., Roghani, H., *Eur. Polym. J.* **2002**, 134, 109804.

<sup>13</sup> Newkome, G. R., Yao, Z., Baker, G. G., Gupta, V. K., *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2004.

<sup>14</sup> Hawker, C., Fréchet, J. M. J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1010.

partiendo de halogenuros de alquilo primarios, los cuales mediante una reacción de sustitución nucleofílica se hicieron reaccionar con  $\text{NaC}(\text{CO}_2\text{Et})_3$  obteniendo el tris-éster. Posteriormente, se hizo reaccionar con tris(hidroximetil) aminometano, conocido comúnmente como TRIS, para obtener un arborol completamente soluble en agua (**Esquema 2**).<sup>15</sup>



**Esquema 2.** Síntesis de Newkome y colaboradores.

Fue así, que con las colaboraciones de Tomalia y Newkome describieron la síntesis divergente de moléculas polifuncionales que presentaban múltiples centros de ramificación. Pero, fue hasta 1990, cuando Hawker y Frecher obtuvieron una nueva metodología en la que sintetizaron estructuras de poli(arileter), donde ahora, a lo contrario se construía su estructura partiendo del exterior de la molécula hacia el centro de esta y así fue como se conoció el método convergente.<sup>16</sup>

## 2.2. Estructura de los dendrímeros.

La arquitectura dendrítica es reconocida como la cuarta clase principal de polímeros, antecedida por los tradicionales, polímeros lineales reticulados y

<sup>15,16</sup> Newkome, G. R., Yao, Z., Baker, G. G., Gupta, V. K., *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2004.

polímeros de cadena ramificada que han sido ampliamente estudiados e industrialmente utilizados.

Los dendrímeros poseen una estructura altamente ordenada y se divide en tres principales componentes: el núcleo, el cual puede estar constituido por un átomo o grupo de átomos y es quien, además, proporciona al dendrímero la forma, la multiplicidad y la direccionalidad, e influye fuertemente en la progresión constructiva del dendrímero.

Las ramificaciones, que derivan del núcleo de la molécula hacia la periferia, cada ramificación posee puntos divergentes, estos son los responsables del crecimiento exponencial, además, se van denominando según la cantidad de nuevos puntos focales que generen.

Los grupos terminales, se encuentran en la parte exterior de la macromolécula, por ello, cada vez que surge en la estructura una nueva capa de puntos divergentes se considera que el dendrímero aumenta de generación, por lo regular estos grupos son los que ayudan a la molécula a definir solubilidad, la viscosidad y rigidez conformacional (**Figura 3**).<sup>17,18</sup>

### 2.2.1. Componentes de un dendrímero.

Los dendrímeros tienen componentes que ayudan a entender mejor las estructuras de estas macromoléculas.

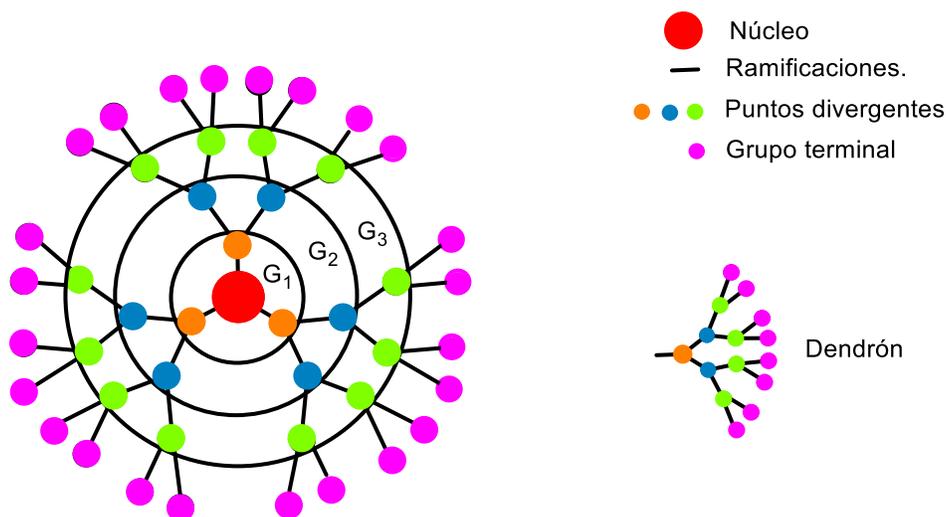
- **Dendrón:** Es el término que se utiliza para una cuña dendrítica sin un núcleo, son moléculas ramificadas monodispersas que tienen diferentes grupos funcionales en el núcleo y en la periferia. Los dendrones se sintetizan paso a paso lo que conlleva un aumento exponencial del número de grupos terminales; en el último paso de la síntesis de dendrones se unen desde su punto focal a un núcleo central dando lugar a un dendrímero. Éstos son de principal utilidad en la síntesis convergente.

---

<sup>17</sup> Boas, U., Heegaard, P., *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33(1), 43.

<sup>18</sup> Vögtle, F., Richardt, G., Werner, N., *Dendrimer Chemistry*. **2009**, ISBN: 978-3-527-32066-0.

- **Generación:** La generación en un dendrímero es definido como el número de puntos de ramificación que van del centro a la superficie.
- **Grupo terminal:** También es conocido como grupo final, ya que son aquellos que se encuentran en la periferia de la molécula (**Figura 3**).<sup>19</sup>



**Figura 3.** Estructura básica de un dendrímero y sus principales componentes.

### 2.3. Síntesis química de los dendrímeros.

El diseño de dendrímeros puede ser construido por diversas rutas. En los dendrímeros es posible controlar el tamaño y el peso molecular de una molécula por lo que se obtienen estructuras monodispersas. Además, la versatilidad en el diseño de los grupos en la periferia y las ramificaciones, por ello los dendrímeros prometen una inmensa variedad de compuestos y propiedades.<sup>20,21</sup>

Para el diseño en la construcción de dendrímeros, puede obtenerse principalmente por dos síntesis: el método divergente y método convergente.

<sup>19</sup> Sowinska, M., Urbanczyk-Lipkowska, Z., *New J. Chem.* **2014**, 38, 2168.

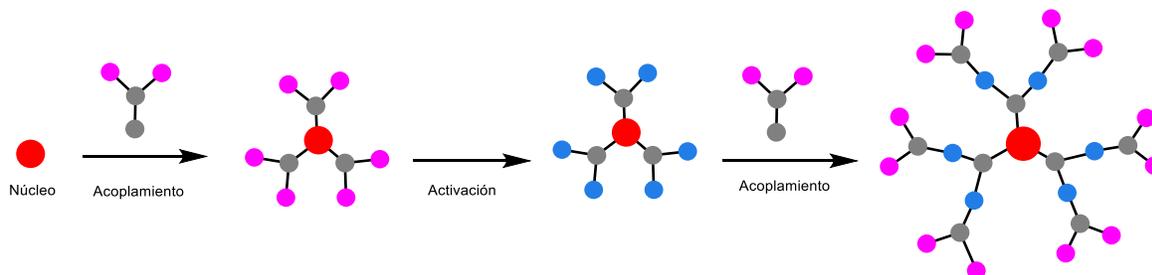
<sup>20</sup> Walter, M., Malkoch, M., *Chem. Soc., Rev.* **2012**, 41(13), 4593.

<sup>21</sup> Bosman, A. W., Janssen, H. M., Meijer, E. W., *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1665.

### 2.3.1 Método divergente.

El método divergente es mejor conocido como el método de “adentro hacia afuera” y fue desarrollado por Tomalia y Newkome, tiene origen en el núcleo hacia la periferia, básicamente es una serie repetitiva de dos pasos: (1) acoplamiento del monómero y (2) activación del monómero, el crecimiento del dendrímero se da de forma lineal, hasta que así con cada acoplamiento se forma una nueva generación.<sup>22,23</sup>

Aunque una desventaja que presenta este método es la purificación, esto sucede por el exceso de monómeros que se emplean en cada etapa de crecimiento, por el aumento en los sitios reactivos en la periferia, entonces el conjunto de generaciones de estructuras imperfectas presenta propiedades análogas y esto vuelve el proceso de separación más difícil (**Esquema 3**).<sup>24,25</sup>



**Esquema 3.** Síntesis del método divergente.

### 2.3.2 Método convergente.

Este método es mejor conocido de “afuera hacia adentro”, esta técnica fue desarrollada por Hawker y Fréchet, y aquí el crecimiento procede en dirección opuesta, lo que quiere decir que va de la periferia al centro. Inicialmente, el monómero de crecimiento se acopla a otro compuesto que próximamente será el grupo terminal y en seguida se realiza la activación selectiva para continuar

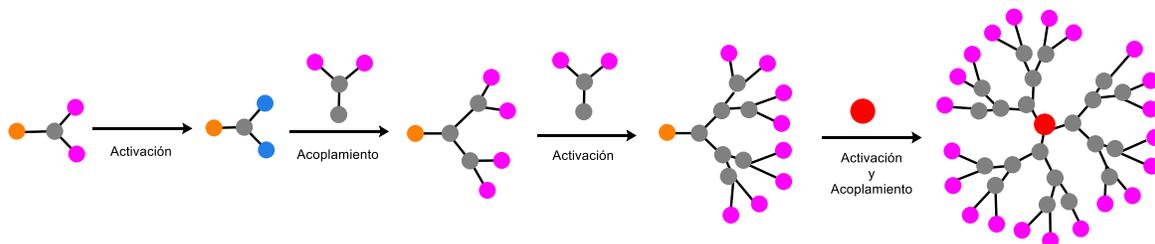
<sup>22</sup> Morgenroth, F., *Chem. Comm.* **1998**, 10, 1139.

<sup>23</sup> Suek, N., Lamm, M. H., *Macromolecules*. **2006**, 39, 4247.

<sup>24</sup> Walter, M., Malkoch, M., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41(13), 4593.

<sup>25</sup> Wooley, K., Hawker, C., Fréchet, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113(11), 4252.

acoplado el monómero y finalmente, los dendrones se hacen reaccionar como un núcleo polifuncional, para así obtener el dendrímero de la generación deseada (**Esquema 4**).<sup>26</sup>



**Esquema 4.** Síntesis del método convergente.

#### 2.4. Dendrimeros tipo Janus.

Actualmente, el término Janus se utiliza para referirse a las nanopartículas que presentan dos o más ramificaciones que difieren en composición química o en sus propiedades. Además, generalmente la mayoría de los dendrimeros tienen un solo tipo de grupos terminales y esto limita las propiedades y su aplicación.

Se ha comprobado, que tener dos o más grupos terminales diferentes permite tener distintas propiedades físico-químicas en un solo dendrímero. Por ello es importante que un dendrímero se componga de dos diferentes partes y que estas tengan distintos tamaños, así como diferentes números de grupos terminales.

A estas estructuras dendríticas se les conoce como “dendrimeros Janus”, que hacen referencia al antiguo Dios romano Janus y usualmente es representado por una cabeza con dos caras mirando en direcciones opuestas. La mayoría de estos compuestos se obtienen acoplando dos dendrones por su núcleo.<sup>27</sup>

##### 2.4.1. Historia de los dendrimeros tipo Janus.

<sup>26</sup> Walter, M., Malkoch, M., *Chem. Soc., Rev.* **2012**, 41(13), 4593.

<sup>27</sup> Galliot, C., Larré C., *Science.* **1997**, 277(5334), 1981.

Fréchet y colaboradores, sintetizaron por primera vez en 1992, dendrímeros basados en fragmentos de poliariéter y poliarilester, estas serían las primeras estructuras de dendrímeros tipo Janus. Posteriormente en 2002, obtuvieron una estrategia de diseño y síntesis de dendrímeros a los cuales nombraron dendrímeros de moño (por su forma particular).<sup>28</sup>

Estos dendrímeros consisten en dos dendrones a base de poliéster unidos mediante una síntesis divergente y convergente y en su estructura un dendrón proporciona puntos prácticos para la unión de especies terapéuticamente activas, por lo que la otra parte proporciona solubilidad en agua.<sup>29</sup>

#### 2.4.2. Síntesis para dendrímeros tipo Janus.

Por lo regular, la síntesis de estos dendrímeros se realiza mediante un enfoque convergente, desde la periferia hacia el núcleo, por ello este método permite que haya síntesis de dendrones con distintas funcionalidades en la periferia, aunque la síntesis de estos dendrímeros es más compleja para realizar que los dendrímeros clásicos, por ello el número relativamente limitado de ejemplos reportados en la literatura.

La síntesis de estos dendrímeros es más difícil de realizar, ya que la mayoría de las estructuras conocidas de dendrímeros como la L-lisina, alquil éter, éster, amida, bencil éter, fenileno, fósforo, PAMAM, DAB, etcétera, se han utilizado para la elaboración de dendrímeros Janus y muchas veces se han utilizado dos o más de estas en una sola molécula.<sup>30,31</sup>

Actualmente se han propuesto tres simples métodos de dendrímeros tipo Janus y todos comienzan a partir de dendrones.

El **método A**, es el más simple y consiste en hacer reaccionar dos dendrones con grupos complementarios y esto da origen a un núcleo. Por otro lado, el **método B**,

---

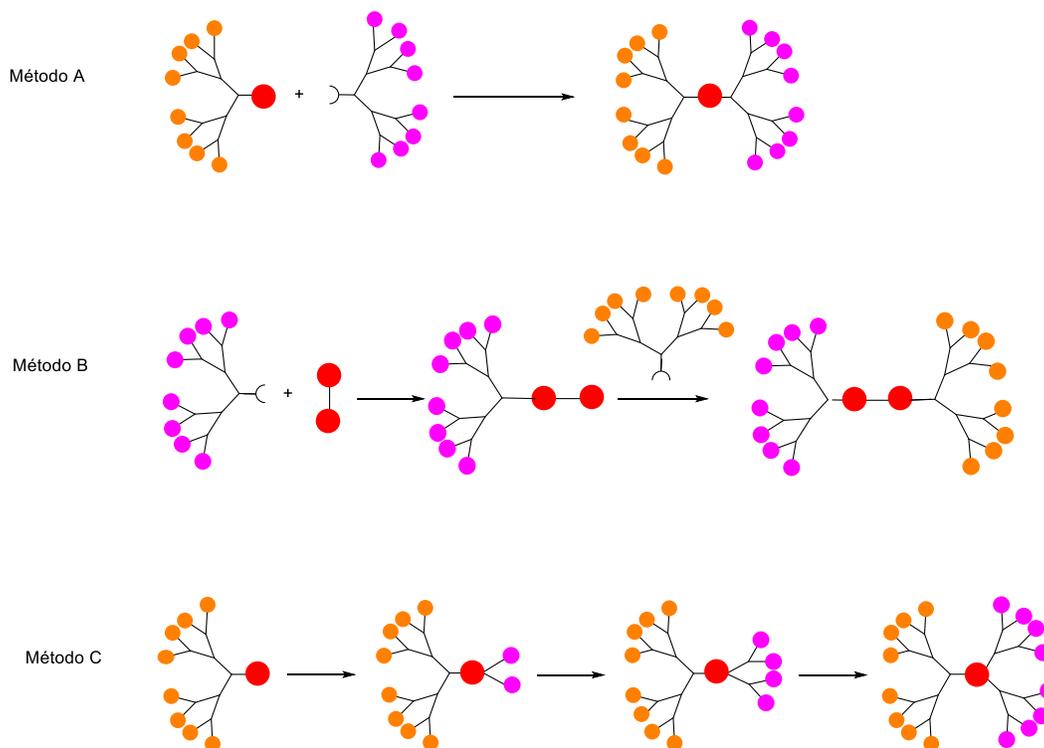
<sup>28</sup> Zhang, Y., Huang, J., Huang, P., *Biomater. Sci.* **2019**, 7, 1262.

<sup>29</sup> Wooley, K., Hawker, C., Fréchet, J., *J. Chem. Soc.* **1991**, 1, (5), 1059.

<sup>30</sup> Caminade, A., Laurent, R., *New J. Chem.* **2002**, 36(2), 217.

<sup>31</sup> Hawker, C., Fréchet, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114(22), 8405.

radica en realizar la síntesis haciendo reaccionar uno de los dendrones de manera controlada con un núcleo polifuncional (por lo menos un núcleo bifuncional) para que en seguida el otro dendrón sea acoplado en el sitio reactivo sobrante del núcleo. Por último, el **método C**, consiste en hacer crecer ramificaciones de manera divergente desde un punto focal a partir de un dendrón (**Figura 4**).<sup>32</sup>



**Figura 4:** Métodos de síntesis para dendrímeros tipo Janus.

#### 2.4.3. Dendrímeros tipo Janus como transportadores de fármacos.

En los últimos años el estudio de los dendrímeros tipo Janus ha crecido ampliamente, sobre todo en la biomedicina porque se emplean como transportadores de fármacos; ya que su arquitectura, contiene múltiples grupos funcionales en la periferia y una alta compatibilidad, permite la incorporación de agentes biológicos activos para ser liberados posteriormente.<sup>33</sup>

<sup>32</sup> Fréchet, J. M. J., Gillies, E. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14137.

<sup>33</sup> Shyma, M. S., Sheri, P. S., *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2020**, 12, 1309.

Además, la unión entre un transportador y un fármaco mejora notablemente la solubilidad, la orientación a tejidos más específicos, la destreza para cruzar barreras biológicas, sobre todo reducir efectos secundarios. Las interacciones que tienen los dendrímeros transportadores y fármacos pueden clasificarse mediante el tipo de enlazamiento y pueden ser físicos y químicos.<sup>34</sup>

#### 2.4.4. Ejemplos de tipos de dendrímeros Janus.

Existe una gran variedad de estructuras que han sido utilizadas en la síntesis de dendrímeros Janus y estas estructuras son responsables de las diferentes propiedades macroscópicas de las moléculas, aquí se mencionan algunos ejemplos de este tipo de dendrímeros.<sup>35</sup>

##### Poli(L-lisina).

Este tipo de dendrímeros de poli(L-lisina), son muy utilizados para la síntesis de dendrímeros Janus, unos de los primeros ejemplos reportados es uno reportado combinado con 16 porfirinas de zinc y por otro lado 16 porfirinas libres, fue elaborado por síntesis divergente y se utilizó un grupo protector de cada lado de la molécula. Más tarde, Cheng, sintetizó un dendrímero tipo Janus de polilisina, el cual tenía 8 grupos aminos libres y de 3 cadenas de alquilo de un lado y fue utilizado para el suministro de un ácido nucleico no viral y se demostró que podía mediar en la supresión del ARN, mediante la entrega de transcriptores de luciferasa de doble cadena.<sup>36,37</sup> En 2017, Wu C. y colaboradores sintetizaron una polilisina dendrímica, a través del método de divergencia-convergencia, y se prepararon una serie de nanocompuestos Nattokinasa/ Polilisina dendrímica con diferentes proporciones molares (**Figura 5**).<sup>38</sup>

---

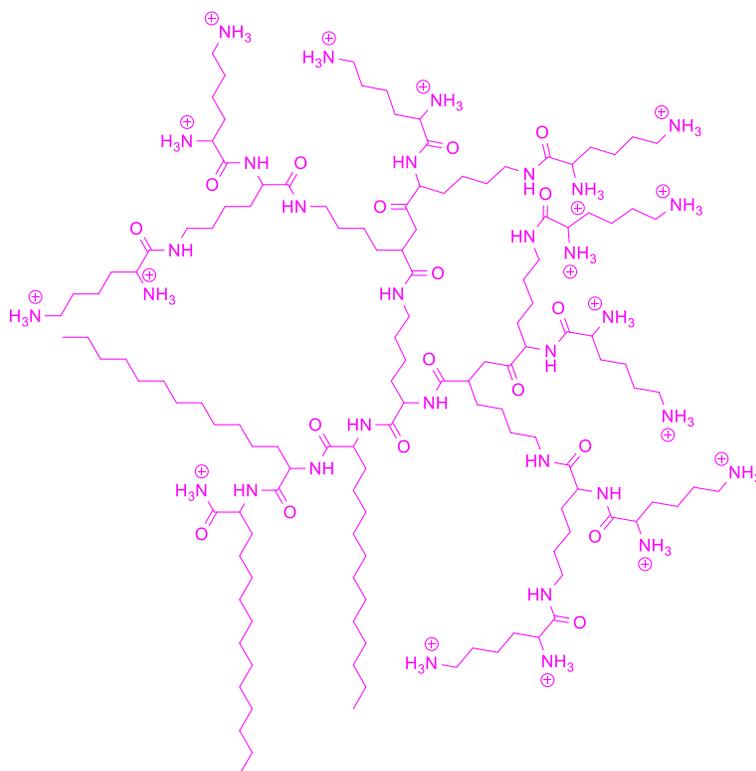
<sup>34</sup> Javier-de-la-Mata, F., Galdiero, M., *Molecules*. **2017**, 22, 1581.

<sup>35</sup> Sikwal, D., Kalhapure, R., Govender, T., *Eur. J. Pharm. Sci.* **2017**, 97, 113.

<sup>36</sup> Caminade, A., Laurent, R., Delavaux, B., Majoral, J., *New J. Chem.* **2012**, 36(2), 217.

<sup>37</sup> Cheng, Y., Xu, Z., Ma, M., Xu, T., *J. Pharma. Sc.* **2008**, 97(1), 123–143.

<sup>38</sup> Wu, C., Gao, C., *J. Biomed. Mater. Res. Part A.* **2017**, 106(2), 440.



**Figura 5.** Ejemplo de dendrímeros tipo Janus de polilisina.

### PAMAM (Poliamidoamina).

Los dendrímeros tipo PAMAM emplean la repetición de dos reacciones, la primera de ellas es una adición de Michael de un alquil acrilato a la etilendiamina, seguida por la amidación de los ésteres resultantes. Siguiendo esta metodología Tomalia y colaboradores sintetizaron los dendrímeros tipo PAMAM, ellos comenzaban con una doble adición de Michael entre la etilendiamina (el núcleo), y acrilato de metilo, para dar una molécula con ésteres terminales los cuales al reaccionar de nuevo con etilendiamina dan una amida con aminas terminales.<sup>39,40</sup>

### Bis-MPA (poliéster).

<sup>39</sup> Najafi, F., Salami, M., Roghani, H., *Eur. Polym. J.* **2020**, 134, 109804.

<sup>40</sup> Magdalena, L., Cezary, W., *J. Biol.* **2009**, 4, 434.

Una clase de dendrímeros que no se explora tan extensamente para la administración de fármacos es la familia de poliéster basada en ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (bis-MPA).<sup>41</sup> Estos dendrímeros son biodegradables y, en la actualidad, también están disponibles comercialmente con diferentes grupos funcionales de superficie y generaciones.<sup>42,43</sup>

De hecho, los estudios existentes sobre el uso de dendrímeros basados en bis-MPA para la administración de fármacos y/o genes muestran que pueden ser una excelente opción como vehículos de administración porque presentan una biocompatibilidad muy buena *in vitro* e *in vivo*, alta hidrosolubilidad y fácil funcionalización superficial.<sup>44,45</sup>

El comportamiento no citotóxico de estos sistemas también fue confirmado por Feliu *et al.* utilizando una biblioteca de dendrímeros basados en bis-MPA con grupos de superficie hidroxilo y carboxilo.<sup>46</sup> Más recientemente, se prepararon y analizaron dendrímeros basados en bis-MPA funcionalizados con aminas como vehículos de administración de siRNA y fármacos antibacterianos con resultados prometedores.<sup>47,48</sup>

---

<sup>41</sup> Ihre, H., Hult, A., Söderlind, E., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6388.

<sup>42</sup> Carlmark, A., Malmström, E., Malkoch, M., *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 5858.

<sup>43</sup> Twibanire, J. d. A., Grindley, T. B., *Polymers.* **2014**, 6, 179.

<sup>44</sup> Zeng, X., Zhang, Y., Nyström, A. M., *Biomacromolecules.* **2012**, 13, 3814–3822,

<sup>45</sup> Movellan, J., Urbán, P., Moles, E., De la Fuente, J. M., Sierra, T., Serrano, J. L., Fernández-Busquets, X., *Biomaterials.* **2014**, 35, 7940–7950,

<sup>46</sup> Feliu, N., Walter, M. V., Montañez, M. I., Kunzmann, A., Hult, A., Nyström, A., Malkoch, M., Fadeel, B., *Biomaterials.* **2012**, 33, 1970.

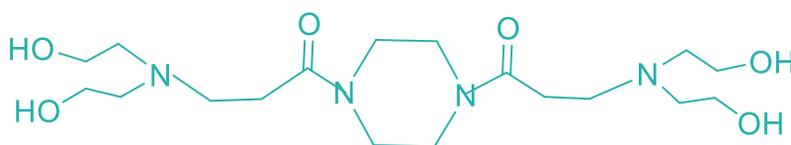
<sup>47</sup> Stenström, P., Manzanares, D., Zhang, Y., Ceña, V., Malkoch, M., *Molecules.* **2018**, 23, 2028,

<sup>48</sup> Stenström, P., Hjorth, E., Zhang, Y., Andrén, O. C. J., Guette-Marquet, S., Schultzberg, M., Malkoch, M., *Biomacromolecules.* **2017**, 18, 4323–4330,

### 2.5. Dendrimeros con dietanolamina.

Se han reportado síntesis del desarrollo de un método divergente eficiente y conveniente enfocado para la síntesis de dendrimeros alifáticos de poli(éster amina) utilizando dietanolamina (DEA), como bloques de construcción.<sup>49</sup>

Además, que un procedimiento divergente es eficiente para sintetizar nuevos dendrimeros alifáticos de poli(éster-amina) que llevan hidroxilo o acrilato en la periferia. Se han descrito grupos, que pueden ser fácilmente modificado para diversas aplicaciones. Esta síntesis divergente utilizó monómeros fácilmente disponibles y requirió solo pequeños excesos de reactivos para lograr resultados cuantitativos de crecimiento (**Figura 6**).<sup>50</sup>



**Figura 6.** Ejemplo de dendrimero usando dietanolamina.

### 2.6. Propiedades de los dendrimeros.

Los dendrimeros son una clase especial de polímeros que presentan estructuras bien definidas, altamente ramificadas en su interior y con numerosos grupos funcionales en la superficie. La posibilidad de controlar su constitución química e incorporar diferentes grupos funcionales en posiciones específicas ha llevado a que las moléculas dendríticas ofrezcan un abanico de nuevas propiedades

<sup>49</sup> Sha, Y., Shen, L., Hong, X. A., *Tetrahedron. Lett.* **2002**, 43, 9417.

<sup>50</sup> Wei, Z., Yanfeng, L., Ji, Li., Zihao, F., Yonghao, N., Nikos, H., *Angew. Chem.* **2021**, 60, 889.

y aplicaciones que les confiere un importante y reconocido interés interdisciplinar en diversas áreas.<sup>51</sup>

Entre las propiedades más importantes de los dendrímeros, se encuentran las siguientes: la monodispersidad, ya que son moléculas con una estructura bien definida, por ello, a diferencia de los polímeros convencionales, son monodispersos.

La toxicidad de los dendrímeros depende en gran medida de las líneas celulares sobre las que se ensayen, existiendo unas líneas más sensibles que otras. Los cultivos primarios así mismo son en general más sensibles a la toxicidad ante cualquier desafío con una droga que las líneas de cultivo establecidas o inmortalizadas.<sup>52,53</sup> Las propiedades no tóxicas hacen de estos nuevos dendrímeros moléculas prometedoras biodegradables para el transporte de fármacos, ya que el dendrímero puede ser destruido por enzimas hidrolíticas después de la liberación del principio activo.<sup>54,55</sup>

Otra propiedad es la forma, la cual cuando un dendrímero tiene generaciones bajas, suelen ser abiertos y amorfos, a lo contrario, los dendrímeros con generaciones altas suelen tener pueden adoptar una forma esférica y esta les permite encapsular moléculas en su interior; básicamente la forma la define la flexibilidad de los dendrones y el cómo, los grupos terminales interactuar entre ellos.<sup>56</sup>

---

<sup>51</sup> Staudinger, H., *Ver. Dtsch. Chem. Ges.* **1920**, 53, 1073.

<sup>52</sup> Rittner, A. B., Bompard, S., Heitz, F., Divita, G., Bresseur, R., Jacobs, E., *Mol. Therapy.* **2002**, 5, 104.

<sup>53</sup> Jevprasesphant, R., J. P., Jalal, R., Attwood, D., McKeown, N. B., D'Emanuele, A., *Int. J. Pharm.* **2003**, 252, 263.

<sup>54</sup> Ihre, H. R., Szoka, F. C., Frechet, J. M., *Bioconjugate Chem.* **2002**, 13, 443.

<sup>55</sup> Kobayashi, H., *Magn. Reson. Med.* **2001**, 46, 781.

<sup>56</sup> Ballauf, M., Likos, C. L., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, 43, 2998.

Por último, el tamaño nanométrico, es una característica muy importante de estas macromoléculas, además, el tamaño aumenta conforme van aumentando las generaciones.<sup>57</sup>

### 2.7. Aplicaciones de los dendrímeros.

La ciencia de los dendrímeros es un tema que se encuentra en desarrollo y más aún cuando se habla de sus aplicaciones en clínica, ya sea tratamiento, prevención o diagnóstico, las cuales están sustentadas en su mayoría por ensayos *in vitro*, sin llegar a ver la luz con fines terapéuticos por el momento.<sup>58</sup>

Las aplicaciones son muy variadas, entre las que cabe destacar, en terapia génica que actúan como vectores no virales en la transfección de material genético a células específicas.<sup>59</sup> En terapia génica, una de las facetas más estudiadas de estos nanopolímeros ha sido la relacionada con su potencial para el transporte de ADN, ARN, plásmidos al interior de las células.<sup>60</sup>

También se está investigando para el diseño de vacunas al constituir el soporte para elementos antigénicos que potenciará la respuesta inmune (aumentar inmunogenicidad).<sup>61</sup>

Otras aplicaciones para resaltar son la catálisis a nanoescala. Los dendrímeros que poseen metales de transición en su estructura prometen ser catalizadores homogéneos, esto se debe a la arquitectura molecular y que sus propiedades catalíticas pueden sistematizarse bien mediante el ajuste regular de su tamaño, forma, estructura, y solubilidad de los dendrímeros. Pese a los buenos resultados

---

<sup>57</sup> Bourne, N., Stanberry, L. R., Kern, E. R., Holan, G., Matthews, B., Bernstein, D. I., *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, 44, 2471.

<sup>58</sup> Abbasi, E., Aval, S., Akbarzadeh, A., Milani, M., Nasrabadi, H., Joo, S., *Nanoscale Res. Lett.* **2014**, 9(1), 247.

<sup>59</sup> Klajnert, B., Bryszewska, M., *Acta Biochim. Pol.* **2001**, 48(1), 199.

<sup>60</sup> Wiwattanapatapee, R., Carreno-Gomez, B., Malik, N., Duncan, R., *Pharm. Res.* **2000**, 17, 991.

<sup>61</sup> Duncan, R., Izzo, L., *Drug Deliv. Rev.* **2005**, 57(15), 2215.

obtenidos, la síntesis de estos compuestos conlleva mucho tiempo en la recuperación del catalizador de los catalizadores de metales dendríticos.<sup>62</sup>

En resumen, las numerosas aplicaciones encontradas a este tipo de materiales son muy prometedoras y proporcionan soportes adicionales para continuar los trabajos en esta área. La mayoría de estas aplicaciones se encuentran en etapas muy tempranas de estudio. De hecho, sólo una veintena de dendrímeros se encuentran en fases preclínicas.<sup>63</sup>

Para 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 indeseados.<sup>64</sup> El alto nivel de control posible sobre el diseño de los dendrímeros hace que sean muy atractivos como sistemas de transporte y liberación controlada de fármacos.<sup>65</sup>

### 2.7.1. Dendrimeros en el transporte de fármacos.

Recientemente, los dendrímeros se han utilizado en aplicaciones de transporte de fármacos debido a sus propiedades, como la solubilidad en agua, la capacidad de encapsulación, la monodispersidad, la baja toxicidad y la gran cantidad de grupos funcionales periféricos que puede tener. Los dendrímeros de Janus son inherentemente adecuados para administrar más de un fármaco debido a sus dos partes diferentes y su estructura única.<sup>66,67</sup>

Fréchet propuso una micela unimolecular basada en una red dendrímica de poliariléter con grupos carboxilato en superficie que era capaz de disolver moléculas

---

<sup>62</sup> Chow, H., Leung, C., Wang G., Yang, Y., *Compt. Rend. Chim*, **2003**, 6(8-10), 735.

<sup>63</sup> Kannan, R. M., Nance, E., Kannan, S., Tomalia, D. A., *J. Intern. Med.* **2014**. 276(6), 579.

<sup>64</sup> Safari, J., Zarnegar, Z. J., *Saudi Chem. Soc.*, **2014**, 18, 85.

<sup>65</sup> Palmerston, L., Pan, J., Torchilin, V., *Molecules*. **2017**, 22(9), 1401.

<sup>66</sup> Abdollahi, E., Khalafi, *Polymer*. **2018**. 143, 245.

<sup>67</sup> García, S., Franci, G., Falanga, A., *Molecules*, **2017**, 22, 1581.

apolares. Este tipo de dendrímeros serían buenos candidatos para el transporte de compuestos hidrofóbicos bioactivos, como los esteroides.<sup>68</sup>

Mitchell y colaboradores modificaron las aminas de superficie de los dendrímeros PAMAM con un derivado del glicerol (tris(hidroximetil)aminometano), creando dendrímeros hidrosolubles capaces de unir compuestos aromáticos ácidos antibacterianos, los cuales pueden ser liberados cuando baja el pH.<sup>69</sup>

Los dendrímeros de tipo PAMAM y PPI, con un gran peso molecular y superficies multivalentes, son macromoléculas con potencial aplicación en transporte de fármacos. La interacción con el fármaco puede tener lugar bien en las cavidades del núcleo dendrimérico (endo-receptor), bien en la superficie multivalente del armazón externo del dendrímero (exo-receptor).<sup>70</sup>

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 indeseados.<sup>71</sup>

### Estrategias del transporte de fármacos.

Los fármacos pueden ser transportados por los dendrímeros usando estrategias diferentes, ya sea atrapados en las cavidades internas de su estructura o conjugados con los grupos superficiales, mediante interacciones físicas o químicas.

El mecanismo por el cual se da la liberación del fármaco es influenciado por diversos factores como el material del nanotransportador (composición, estructura, degradabilidad), el medio en el cual se da la liberación (pH, enzimas, fuerza iónica, temperatura) y el tipo de fármaco (hidrofilicidad, estabilidad e interacción con la matriz)<sup>72</sup>

---

<sup>68</sup> Hawker, C. J., *J. Chem. Soc.* **1993**, 1, 1287.

<sup>69</sup> Twyman, L. J., Esfand, R., Hardy, M. J., Mitchell, J. C., *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1743.

<sup>70</sup> Jansen, E., *Macromol. Symp.* **1996**, 102, 27.

<sup>71</sup> Haensler, J., Szoka, F. C., *Bioconjugate Chem.* **1993**, 4, 372.

<sup>72</sup> Safari, J., Zarnegar, Z., *J. Saudi Chem. Soc.* **2014**, 18(2), 85.

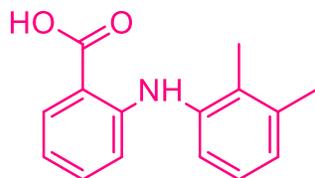
## Factores que afectan al transporte y liberación de fármacos mediados por dendrímeros

La capacidad de transporte de los dendrímeros está íntimamente relacionada con, a) la capacidad de carga del dendrímero, esto es, el número de cavidades internas que están disponibles para interactuar con las moléculas de fármaco, y b) con los grupos funcionales de la superficie del dendrímero.<sup>73</sup> A esto hay que añadir que los dendrímeros, dependiendo de su estructura, tamaño y las condiciones del medio (pH, polaridad, fuerza iónica), pueden adoptar diferentes conformaciones y densidad.<sup>74</sup> Esa conformación va a determinar el grado de acceso de las moléculas a encapsular y su tasa de liberación.

En el presente trabajo de investigación se describe la síntesis de dendrímeros acarreadores de fármacos enriquecidos con un aminoácido. Es por esta razón que en la siguiente sección describiré las propiedades de los dos fármacos empleados y del aminoácido usado en la síntesis de los dendrímeros.

### 2.8. Acido mefenámico.

Los científicos dirigidos por Claude Winder de la farmacéutica Parke-Davis descubrieron el ácido mefenámico en 1961, junto con otros miembros de la clase de los derivados en la patente de EE. UU. y fue comercializado en 1964 (**Figura 7**).<sup>75</sup>



**Figura 7.** Acido mefenámico.

<sup>73</sup> Yiyun, C., Tongwen, X., *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40(11), 1188.

<sup>74</sup> Svenson, S., Tomalia, D. A., *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, 57(15), 2106.

<sup>75</sup> Winder, C. V., Wax, J., Scotti, L., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1962**, 138, 405.

### 2.8.1. Usos.

El ácido mefenámico es un agente antiinflamatorio no esteroideo con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas.<sup>76</sup> Es un inhibidor de la ciclooxigenasa, se utiliza para aliviar la dismenorrea primaria. También se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide y osteoartritis, dolor muscular y dolor menstrual.<sup>77</sup>

El ácido mefenámico es un sólido blanco, insoluble en agua, pero soluble en acetona (en calentamiento).<sup>78</sup>

### 2.8.2. Actividad farmacológica.

El ácido mefenámico se une a los receptores de prostaglandina sintetasa COX-1 y COX-2, inhibiendo la acción de la prostaglandina sintetasa. Dado que estos receptores tienen un papel como mediador principal de la inflamación y/o un papel para la señalización de los prostanoïdes en la plasticidad dependiente de la actividad, los síntomas del dolor se reducen temporalmente.<sup>79</sup>

### 2.8.3. Síntesis del ácido mefenámico.

La síntesis consiste en partir de *o*-xileno como materia primaria, el cual es nitrado para obtener *o*-nitroxileno, En seguida, se reduce con hierro en presencia de ácido clorhídrico. La amina obtenida es separada por cristalización de sulfatos ya que la sal de sulfato de *o*-xilidinio precipita de la solución. Una vez convertida la sal en base por medio de hidróxido de sodio, la *o*-xilidina es condensada con ácido *o*-clorobenzoico en presencia de carbonato de potasio y cobre (como catalizador) en alcohol isoamílico en ebullición. Así, el producto final es purificado por

---

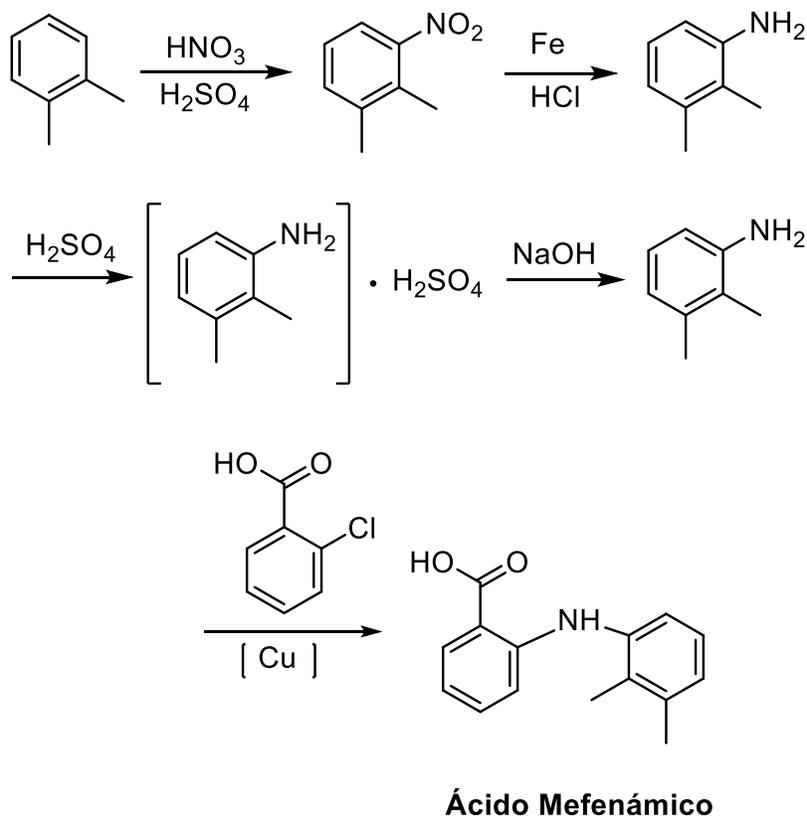
<sup>76</sup> Cimolai, N., *Expert Rev. Clin. Pharm.* **2013**, 6, 289-305.

<sup>77</sup> Fraser, I. S., Pearse, C., Shearman, R. P., Elliott, P. M., Mcilveen, J., Markham, R., *Obstet. Gynecol.* **1981**, 58, 543-551.

<sup>78</sup> Nechipadappu, K. S., Trivedi, D. R., *J. Molec. Struc.* **2017**, 1141, 64-74.

<sup>79</sup> Prusakiewicz, J. J., Duggan, K. C., Rouzer, C. A., Marnett, L. J., *Biochemistry* **2009**, 48, 7353– 7355

precipitación con ácido clorhídrico de soluciones alcalinas seguida de una doble cristalización de alcohol etílico o isopropílico (**Esquema 5**).<sup>80</sup>



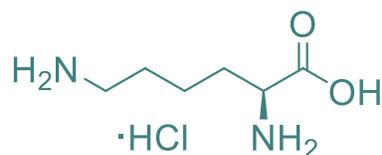
**Esquema 5.** Síntesis del ácido mefenámico de Winder.

### 2.7. L-lisina

La L-lisina es uno de los nueve aminoácidos esenciales, esenciales porque el cuerpo humano no puede sintetizarlos, por lo que deben incluirse en una dieta saludable. Es uno de los cuatro  $\alpha$ -aminoácidos comunes que tiene un átomo de nitrógeno en su cadena lateral (**Figura 8**).

<sup>80</sup> Trinus, F. P., Mokhort, N. A., Yagupol'skii, L. M., Fadeicheva, A. G., Danilenko, V. S., Ryabukha, T. K., Fialkov, Y. A., Kirichek, L. M., Endel'man, É. S., Get'man, G. A., *Pharm. Chem. J.* **1977**, 11, 1706.

En 1889, Edmund Drechsel en la Universidad de Freiburg (Alemania) aisló la lisina hidrolizando la caseína, una proteína que se encuentra en la leche. La estructura de la molécula fue aclarada en 1902 por Emil Fischer y Fritz Weigert en la Universidad de Berlín; lo sintetizaron y lo compararon con el producto natural.



**Figura 8.** L-lisina.

### 2.7.1. Usos.

La L-lisina es un suplemento nutricional que contiene el L-isómero biológicamente activo del aminoácido lisina. Tiene un efecto potencial antiviral, antiosteoporótico, cardiovascular e hipolipemiante, aunque se necesitan más estudios en humanos. Promueve, además, la absorción de calcio y es esencial para la producción de carnitina y la formación de colágeno. También se ha descrito un potencial efecto beneficioso frente a la mucositis, contribuyendo a mejorar la función tisular y la función inmunitaria.

### 2.7.2. Actividad farmacológica.

El uso concomitante de suplementos de calcio puede asociar aumento de la absorción y disminución de la eliminación de calcio.

La toxicidad de la lisina aumenta en pacientes que reciban concomitantemente aminoglicósidos.

### 2.7.3. Biosíntesis de L-lisina.

En la naturaleza hay dos vías de biosíntesis para la L-lisina una es la (DAP) diaminopimelato, que pertenece a la familia biosintética del aspartato.<sup>81,82</sup> Por otro lado, está la vía (AAA) aminoácido, que es parte de la familia del glutamato.<sup>83,84</sup>

La DAP se encuentra en células procariotas y en plantas y comienza con una reacción de condensación catalizada por la dihidrodipicolinato sintasa (DHDPS) entre el derivado del aspartato, L-aspartato semialdehído y el piruvato para formar el ácido (4S)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-(2S)-dipicolínico (HTPA).<sup>85</sup> El producto se reduce como dihidrodipicolinato reductasa (DHDPR) con NAD(P)H como donante de protones y para producir el 2,3,4,5-tetrahidrodipicolinato (THDP).<sup>86</sup> A partir de aquí se encuentran cuatro vías: acetilasa, aminotransferasa, deshidrogenasa y succinilasa.<sup>87,88</sup> Tanto la ruta variante de la acetilasa como la de la succinilasa usan cuatro pasos catalizados por enzimas, la ruta de la aminotransferasa usa dos enzimas y la ruta de la deshidrogenasa usa una sola enzima.<sup>89</sup>

Estas cuatro vías variantes convergen en la formación del penúltimo producto, el meso-diaminopimelato, que posteriormente se descarboxila enzimáticamente en una reacción irreversible catalizada por la diaminopimelato descarboxilasa

---

<sup>81</sup> Hudson, A. O., Bless, C., Macedo, P., Chatterjee, S. P., Singh, B. K., Gilvarg, C., Leustek, T., *BBA*. **2005**, 1721 (1-3), 27.

<sup>82</sup> Velasco, A. M., Leguina, J. I., Lazcano, A., *J. Mol. Evol.* **2002**, 55 (4), 445.

<sup>83</sup> Miyazaki, T., Miyazaki, J., Yamane, H., Nishiyama, M., *Microbiology*. **2004**, 150 (Pt 7), 2327.

<sup>84</sup> Xu, H., Andi, B., Qian, J., West, A. H., Cook, P. F., *Cell Biophysics*. **2006**, 26 (1), 43.

<sup>85</sup> Atkinson, S. C., Dogovski, C., Downton, M. T., Czabotar, P. E., Dobson, R. C., Gerrard, J. A., Wagner, J., Perugini, M. A., *Plant Molecular Biology*. **2013**, 81 (4-5), 431.

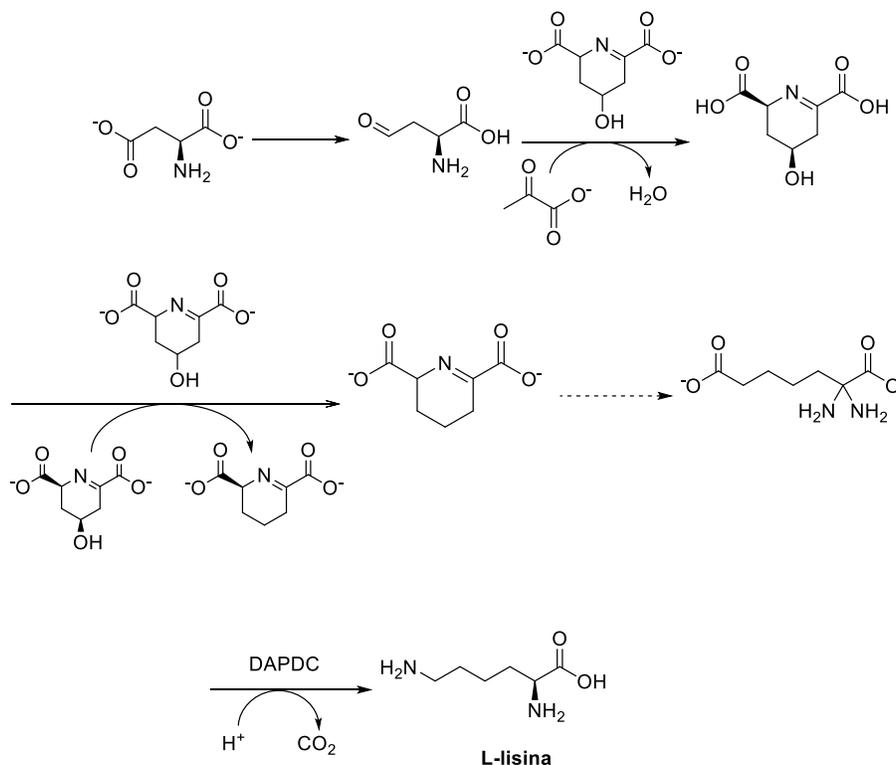
<sup>86</sup> Christensen, J. B., Soares da Costa, T. P., Faou, P., Pearce, F. G., Panjikar, S., Perugini, M. A., *Scientific Reports*. **2016**, 6 (1), 37111.

<sup>87</sup> Hudson, A. O., Bless, C., Macedo, P., Chatterjee, S. P., Singh, B. K., Gilvarg, C., Leustek, T., *BBA*. **2005**, 1721 (1-3), 27.

<sup>88</sup> McCoy, A. J., Adams, N. E., Hudson, A. O., Gilvarg, C., Leustek, T., Maurelli, A. T., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **2006**, 103 (47), 17909.

<sup>89</sup> Hudson, A. O., Gilvarg, C., Leustek, T., *Journal of Bacteriology*. **2008**, 190 (9), 3256.

(DAPDC) que produce L-lisina.<sup>90,91</sup> La vía DAP se regula a múltiples niveles, incluyendo aguas arriba en las enzimas involucradas en el procesamiento de aspartato, así como en la etapa inicial de condensación catalizada por DHDPS.<sup>92,93</sup> La lisina imparte un fuerte circuito de retroalimentación negativa sobre estas enzimas y, posteriormente, regula toda la vía (**Esquema 6**).<sup>94</sup>



**Esquema 6.** Biosíntesis de la L-lisina (vía DAP)

<sup>90</sup> Peverelli, M. G., Perugini, M. A., *Biochimie*. **2015**, 115, 78.

<sup>91</sup> Soares da Costa, T. P., Desbois, S., Dogovski, C., Gorman, M. A., Ketaren, N. E., Paxman, J. J., Siddiqui, T., Zammit, L. M., Abbott, B. M., Robins-Browne, R. M., Parker, M. W., Jameson, G. B., Hall, N. E., Panjikar, S., Perugini, M. A., *Biochimie*. 2015, **115**, 78.

<sup>92</sup> Soares da Costa, T. P., Desbois, S., Dogovski, C., Gorman, M. A., Ketaren, N. E., Paxman, J. J., Siddiqui, T., Zammit, L. M., Abbott, B.M., Robins-Browne, R.M., Parker, M.W., Jameson, G. B., Hall, N. E., Panjikar, S., Perugini, M. A., *Structure*. **2016**, 24 (8), 1282.

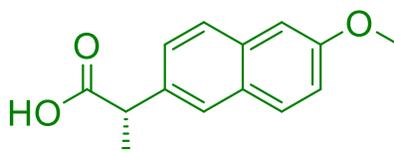
<sup>93</sup> Jander, G., Joshi, V., **2009**, *The Arabidopsis Book*, 7, 121.

<sup>94</sup> Jander, G., Joshi, V., **2009**, *The Arabidopsis Book*, 7, 121.

## 2.8. Naproxeno

El naproxeno se clasifica como un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y se aprobó inicialmente para uso con receta en 1976 y la FDA, aprobó su uso sin receta en 1994. Puede controlar eficazmente el dolor agudo, así como el dolor relacionado con enfermedades reumáticas, y tiene un perfil de efectos adversos bien estudiado (**Figura 6**).<sup>95</sup>

Además, dada su tolerabilidad y eficacia generales, el naproxeno puede considerarse un tratamiento de primera línea para una variedad de situaciones clínicas que requieren analgesia.<sup>96</sup>



**Figura 9.** Naproxeno.

### 2.8.1. Usos.

De la misma manera, que otros fármacos, pertenecientes al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos, el naproxeno, está indicado en el tratamiento de procesos que cursan con inflamación y síntomas asociados como fiebre y dolor. Se emplea en la artritis reumatoide, artrosis, artritis psoriásica, espondilitis y una larga lista de trastornos que incluyen dismenorrea, migraña, gota, tendinitis y bursitis.<sup>97,98</sup>

### 2.8.2. Actividad farmacológica.

Al igual que con otros AINE no selectivos, el naproxeno ejerce sus efectos clínicos al bloquear las enzimas COX-1 y COX-2 que conducen a una disminución de la

<sup>95</sup> Mellemkjaer, L., Blot, WJ., Sorensen, H. T., Thomassen, L., McLaughlin, J. K., Nielsen, G. L., Olsen, J. H., *Br J Clin Pharmacol.* **2002**, 53(2), 173.

<sup>96</sup> Tracy, T. S., Marra, C., Wrighton, S. A., González, F. J., Korzekwa, K. R., *Eur J Clin Pharmacol.* **1997**, 52(4), 293.

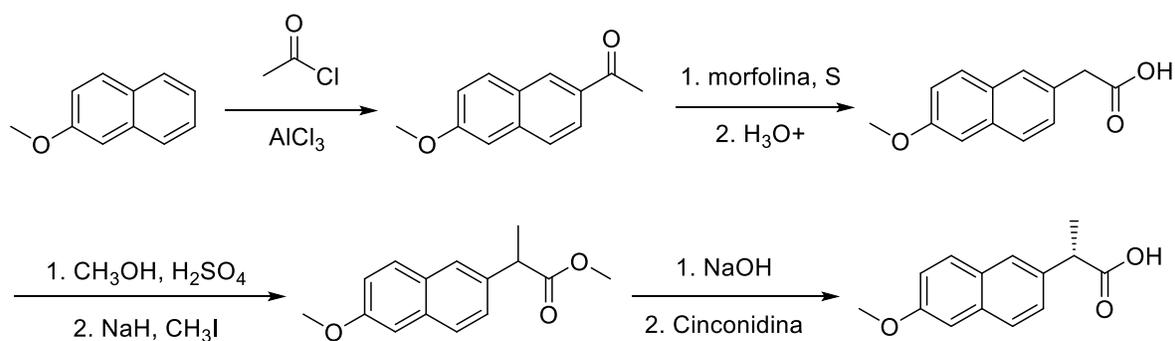
<sup>97</sup> French, L., *Am Fam Physician.* **2005**, 71(2), 285.

<sup>98</sup> Pfau, P. R., Lichtenstein, G. R., *The American Journal of Gastroenterology.* **1999**, 94 (11), 3098.

síntesis de prostaglandinas.<sup>99</sup> Las enzimas COX-1 son constitutivamente activas y se pueden encontrar en tejidos normales como el revestimiento del estómago, mientras que la enzima COX-2 es inducible y produce prostaglandinas que median el dolor, la fiebre y la inflamación. La enzima COX-2 media las propiedades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias deseadas que ofrece el naproxeno, mientras que los efectos adversos no deseados, como malestar gastrointestinal y toxicidad renal, están relacionados con la enzima COX-1.<sup>100</sup>

### 2.8.3. Síntesis del naproxeno.

Existe una síntesis tradicional del naproxeno parte de una reacción de Friedel-Crafts al 2-metoxinaftaleno. Después es convertido al ácido nafilacético mediante un arreglo tipo Willgerodt-Kindler; enseguida, se lleva a cabo una metilación que produce los dos enantiómeros R y S, para así, finalmente, se lleva a cabo el proceso de saponificación y mediante el uso de cinconidina es que se obtiene el enantiómero S de naproxeno (**Esquema 7**).<sup>101</sup>



**Esquema 7.** Síntesis tradicional del naproxeno.

<sup>99</sup> Wongrakpanich, S., Wongrakpanich, A., Melhado, K., Rangaswami, J., *Aging Dis.* **2018**, 9(1), 143.

<sup>100</sup> Todd, P. A., Clissold, S. P., *Drugs.* **1990**, 40(1), 91.

<sup>101</sup> Harrington, P. J., Lodewijk, E., *Org. Process Res. Dev.* **1997**, 1, 72.

Con base en lo mencionado sobre las propiedades de los dendrímeros y su capacidad para transportar diferentes fármacos en su estructura, de las propiedades del ácido mefenámico, del naproxeno dos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ampliamente usados en la actualidad y de la necesidad que tiene el organismo de la L-lisina, es que en el presente trabajo de investigación nos propusimos los siguientes objetivos.

# **CAPÍTULO 3: OBJETIVOS.**

### 3.1. Objetivo general.

- Realizar la síntesis de un dendrímero tipo Janus formado por dos dendrones con diferentes funcionalidades y diferentes fármacos.

### 3.2. Objetivos particulares.

- Realizar la síntesis del dendrón con aminoácidos conjugados con el ácido mefenámico.
- Realizar la síntesis del dendrón con poliésteres conjugados con el naproxeno.
- Realizar la síntesis del dendrímero Janus a partir de los dos dendrones sintetizados anteriormente.
- Confirmar la formación de todos y cada uno de los compuestos intermediarios por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  FTIR, UV-Vis y espectrometría de masas.

# **CAPÍTULO 4: EQUIPOS, REACTIVOS Y DISOLVENTES.**

## 4.1. Equipos.

- **Resonancia Magnética Nuclear**

Bruker Avance	300 MHz $^1\text{H}$ y 75 MHz $^{13}\text{C}$ .
Bruker Fourier	300 MHz $^1\text{H}$ y 75 MHz $^{13}\text{C}$ .
Jeol, Eclipse	300 MHz $^1\text{H}$ y 75 MHz $^{13}\text{C}$ .
Bruker Avance III	400 MHz $^1\text{H}$ y 100 MHz $^{13}\text{C}$ .
Referencia	$^1\text{H}$ Tetrametilsilano (TMS, 0.00 ppm).
Disolventes	Cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) 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**

1-Hydroxybenzotriazol 99% (Aldrich)  
4-(Dimetilamino)piridinio  
Ácido clorhídrico  
Ácido mefenámico  
Ácido trifluoroacético  
Ácido  $\gamma$ -aminobutírico  
Acrilato de *tert*-butilo  
Bicarbonato de sodio 99% (Aldrich)  
Cloruro de tionilo 99% (Fluka)  
Dietanolamina  
Hidróxido de sodio  
L-lisina  $\cdot$ HCl (Aldrich)  
N, N'-d ciclohexilcarbodiimida 99%  
(Aldrich)  
Naproxeno  
Trietilamina 99% (Aldrich)  
Trietilenglicol 99% (Aldrich)

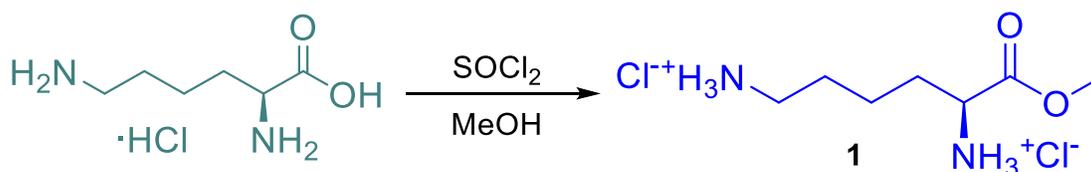
• **Disolventes**

Acetato de etilo  
Acetona  
Agua  
Diclorometano  
Hexano  
Metanol

# **CAPÍTULO 5: METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.**

## 5.1. Síntesis del compuesto 1.

En un matraz inmerso en un baño de hielo se colocaron, 50 mL de metanol (MeOH), posteriormente, se adicionaron lentamente 7.3 mL (100 mmol) de  $\text{SOCl}_2$ , la mezcla de reacción se dejó en agitación constante por 10 minutos, después, se adicionaron 7.31 g (40 mmol) de monoclórohidrato de L-lisina, y se dejó en agitación constante por 10 minutos y se quitó el baño de hielo. Se dejó reaccionar a reflujo por 3 h. Se evaporó el disolvente a sequedad y se obtuvo un sólido con coloración beige. Se realizaron lavados con 150 mL de MeOH frío, obteniéndose el compuesto **1**, 8.86 g (38.02 mmol), como un sólido blanco con un rendimiento del 95.0 % (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis del compuesto 1.

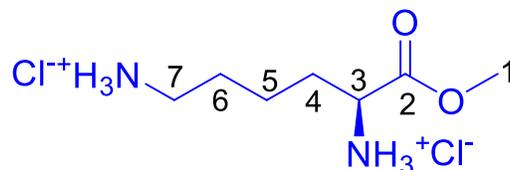


Figura 1. Estructura del éster de metilo de L-lisina.

**Aspecto físico:** sólido, color blanco.

**Rendimiento:** 95.0 % (8.86 g, 38.02 mmol)

**UV-Vis (MeOH, nm):** 209.

**IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2943, 2832, 2697, 2638, 2595, 2511, 2431, 1979, 1738, 1602, 1582, 1504, 1470, 1449, 1401, 1349, 1289, 1273, 1240, 1227, 1196, 1160, 1142, 1096, 1038, 1002, 952, 927, 856, 804, 759, 740, 760, 524, 471, 411.

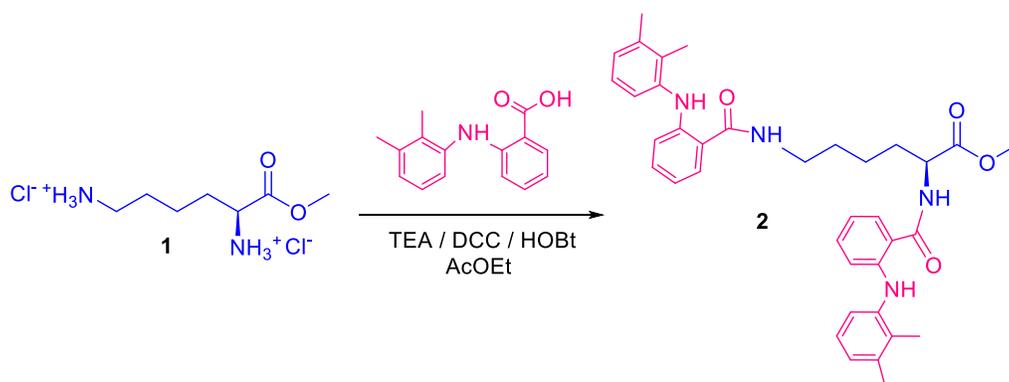
**RMN  $^1\text{H}$ :** (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 1.56 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , **5**), 1.76 (q, 2H,  $J = 7.7$  Hz,  $\text{CH}_2$ , **6**), 1.97 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , **4**), 2.97 (t, 2H,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{CH}_2$ , **7**), 3.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , **1**), 4.09 (t, 1H,  $J = 6.5$  Hz, CH, **3**).

**RMN  $^{13}\text{C}$ :** (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 21.7 ( $\text{CH}_2$ , **5**), 26.6 ( $\text{CH}_2$ , **6**), 29.6 ( $\text{CH}_2$ , **4**), 38.9 ( $\text{CH}_2$ , **7**), 52.3 ( $\text{CH}_3$ , **1**), 52.3 ( $\text{CH}$ , **3**), 169.4 ( $\text{C}=\text{O}$ , **2**).

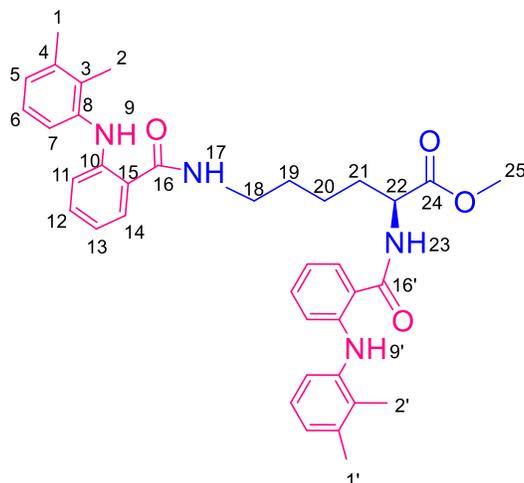
**Espectrometría masas DART (m/z):** 161.

## 5.2. Síntesis del compuesto 2.

En un matraz se colocaron 1.84 g (7.93 mmol) del compuesto 1 y (60 mL) de acetato de etilo (AcOEt), en seguida, se colocó en un baño de hielo y se adicionaron 2.3 mL (16 mmol) de trietilamina (TEA), la mezcla de reacción se dejó en agitación constante por 10 min; en seguida, se adicionaron 4 g (16 mmol) de ácido mefenámico y se colocó una atmósfera de N<sub>2</sub>. Finalmente, se adicionaron 2.60 g (19 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 3.42 g (16 mmol) de *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (DCC). La mezcla de reacción se dejó por 24 h. La mezcla de reacción se filtró y se realizaron lavados al filtrado, con agua (3 x 20 mL) y con una disolución de bicarbonato de sodio (1 x 20 mL), la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, posteriormente, se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Finalmente, el producto se purificó por columna (Hexano/Acetato de etilo 70:30), obteniéndose el compuesto 2, 3.95 g, (6.52 mmol) como un sólido color amarillo con un rendimiento del 98.7 % (**Esquema 2**)



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



**Figura 2.** Estructura del dendrón de lisina conjugado con ácido mefenámico.

**Aspecto físico:** sólido, color amarillo.

**Rendimiento:** 98.7 % (3.95 g, 6.52 mmol)

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nm):** 348, 321, 288, 258, 233.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3311, 2926, 2858, 1738, 1629, 1578, 1506, 1471, 1447, 1411, 1381, 1315, 1266, 1208, 1165, 1133, 1091, 1069, 1017, 990, 920, 854, 743, 706, 667, 663, 574, 519.

**RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 1.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **20**), 1.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **19**), 1.96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **21**), 2.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, **2'**), 2.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, **2**), 2.32 (s, 6H, CH<sub>3</sub>, **1**, **1'**), 3.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **18**), 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, **25**), 4.82 (td, 1H, *J*<sub>1</sub>=7.7 Hz, *J*<sub>2</sub>=5.1 Hz, CH, **22**), 6.29 (sa, 1H, NH, **17**), 6.61 (ddd, 1H, Ar, *J*<sub>1</sub>=8.1 Hz, *J*<sub>2</sub>=7.2 Hz, *J*<sub>3</sub>=1.2 Hz, **13**), 6.66 (ddd, 1H, Ar, *J*<sub>1</sub>=8.2 Hz, *J*<sub>2</sub>=7.2 Hz, *J*<sub>3</sub>=1.2 Hz, **13'**), 6.79 (d, 1H, *J*=7.6 Hz, NH, **23**), 6.89 (m, 2H, Ar, **11**, **11'**), 6.94 (m, 2H, Ar, **5**, **5'**), 7.05 (td, 2H, *J*<sub>1</sub>=7.8 Hz, *J*<sub>2</sub>=2.4 Hz, Ar, **6**, **6'**), 7.14 (m, 2H, Ar, **7**, **7'**), 7.18 (m, 2H, Ar, **12**), 7.21 (ddd, 2H, Ar, **12'**), 7.37 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=7.8, *J*<sub>2</sub>=1.6 Hz, Ar, **14**), 7.50 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=7.9 Hz, *J*<sub>2</sub>=1.5 Hz, Ar, **14'**), 9.07 (s, 1H, NH, **9'**), 9.15 (s, 1H, NH, **9**).

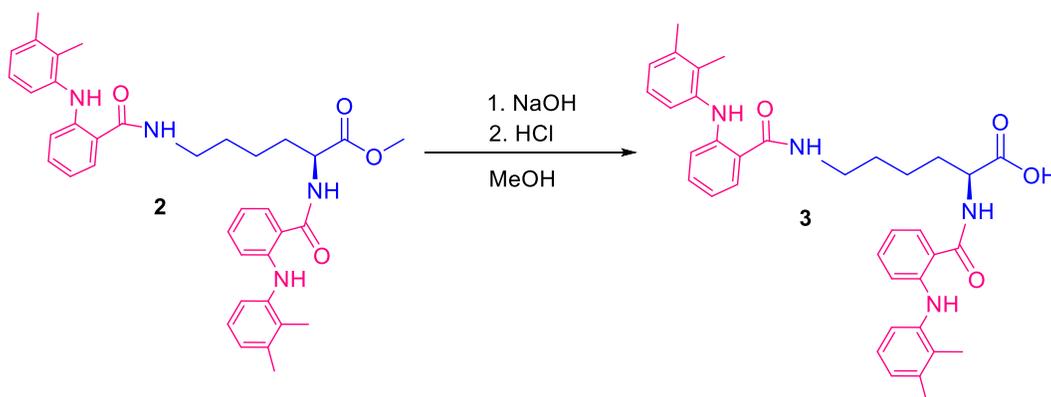
**RMN <sup>13</sup>C:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 13.9 (CH<sub>3</sub>, **2**), 20.7 (CH<sub>3</sub>, **1**), 22.7 (CH<sub>2</sub>, **20**), 29.1 (CH<sub>2</sub>, **19**), 32.3 (CH<sub>2</sub>, **21**), 39.3 (CH<sub>2</sub>, **18**), 52.1 (CH, **22**), 52.6 (CH<sub>3</sub>, **25**), 114.9 (**11**), 116.0 (**15'**), 116.9 (**13**, **13'**), 117.1 (**15**), 120.6 (**7**), 121.3 (**7'**), 125.5 (**6**, **6'**), 125.8 (**5**,

**5'**, 127.3 (**14**), 127.7 (**14'**), 130.8 (**3'**), 131.1 (**3**), 132.2 (**12**), 132.7 (**12'**), 138.0 (**4**, **4'**), 139.4 (**8'**), 139.6 (**8**), 147.0 (**10**), 147.4 (**10'**), 169.5 (C=O, **16'**), 169.9 (C=O, **16**), 173.1 (C=O, **24**).

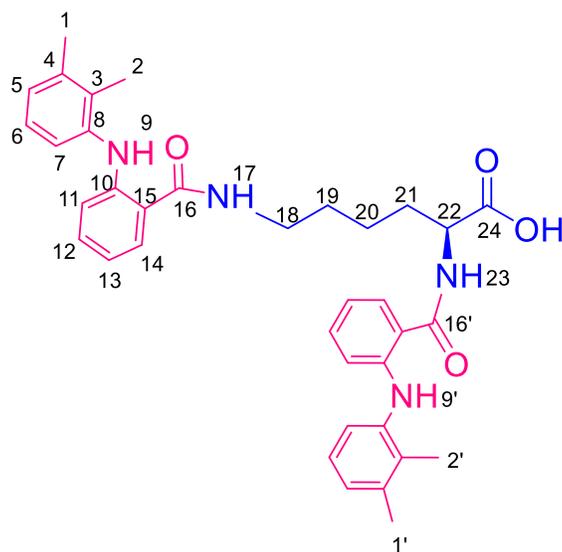
**Espectrometría de masas (DART m/z):** 607 [M+H]<sup>+</sup>.

## 5.3. Síntesis del compuesto 3.

A una disolución, de 3.95 g (6.52 mmol) del compuesto **2** en (50 mL) de MeOH, se le adicionaron (20 mL) de una disolución de hidróxido de sodio (NaOH) 1 M y se dejó reaccionar en agitación constante por 24 h. Se evaporó el disolvente, a sequedad y posteriormente, se disolvió en agua, se midió el pH=12 y en seguida, se adicionaron 36 mL de una disolución de ácido clorhídrico (HCl) 1 M, hasta que se alcanzó un pH=1. El producto resultante fue extraído con AcOEt (3 x 20 mL) y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad, obteniéndose el compuesto **3**, 3.50 g, (6.61 mmol), como un sólido color amarillo con un rendimiento del 88.61 % (**Esquema 3**).



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



**Figura 3.** Estructura del producto de la hidrólisis del dendrón de lisina conjugado con ácido mefenámico.

**Aspecto físico:** sólido, color amarillo.

**Rendimiento:** 88.6 % (3.50 g, 6.61 mmol)

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nm):** 348, 321, 288, 258, 233.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3317.75, 2924.14, 2856.97, 1721.88, 1626.13, 1578.97, 1505.50, 1470.73, 1447.01, 1409.61, 1382.51, 1315.11, 1280.20, 1265.82, 1225.57, 1161.23, 1069.21, 1017.67, 990.70, 919.99, 775.69, 742.64, 706.63, 667.09, 619.77, 575.59, 518.95, 478.52, 413.90.

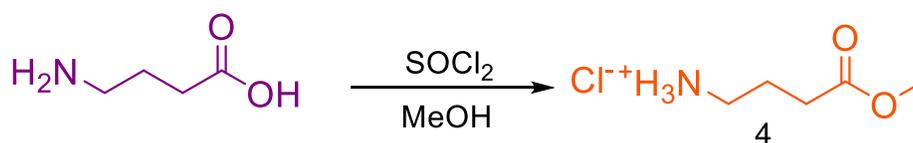
**RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **20**), 1.71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **19**), 2.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **21**), 2.18 (s, 6H, CH<sub>3</sub>, **2**, **2'**), 2.32 (s, 6H, CH<sub>3</sub>, **1**, **1'**), 3.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **18**), 4.82 (td, 1H,  $J_1=7.8$  Hz,  $J_2=5.5$  Hz, CH, **22**), 6.44 (sa, 1H, NH, **17**), 6.62 (m, 2H, Ar, **13**, **13'**), 6.90 (m, 2H, Ar, **11**, **11'**), 6.95 (m, 2H, Ar, **5**, **5'**), 7.02 (d, 1H,  $J=7.5$  Hz, NH, **23**), 7.07 (td, 2H, Ar,  $J_1=7.7$  Hz,  $J_2=3.0$  Hz, **6**, **6'**), 7.14 (m, 2H, Ar, **7**, **7'**), 7.19 (m, 2H, Ar, **12**, **12'**), 7.39 (dd, 1H,  $J_1=7.9$  Hz,  $J_2=1.3$  Hz, Ar, **14**), 7.51 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz, Ar, **14'**), 9.07 (s, 2H, NH, **9**, **9'**).

**RMN <sup>13</sup>C:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 13.9 (CH<sub>3</sub>, **2**), 20.6 (CH<sub>3</sub>, **1**), 22.5 (CH<sub>2</sub>, **20**), 29.0 (CH<sub>2</sub>, **19**), 31.6 (CH<sub>2</sub>, **21**), 39.3 (CH<sub>2</sub>, **18**), 52.2 (CH, **22**), 114.9 (Ar, **11**), 115.0 (Ar, **11'**), 115.7 (Ar, **15**), 116.9 (Ar, **13**, **13'**), 117.1 (Ar, **15'**), 120.8 (Ar, **7**), 121.3 (Ar, **7'**), 125.6 (Ar, **5**), 125.7 (Ar, **6**, **6'**), 125.8 (Ar, **5'**), 127.4 (Ar, **14**), 127.8 (Ar, **14'**), 130.8 (Ar, **3**), 131.1 (Ar, **3'**), 132.3 (Ar, **12**), 132.7 (Ar, **12'**), 138.1 (Ar, **4**, **4'**), 139.3 (Ar, **8**), 139.5 (Ar, **8'**), 146.8 (Ar, **10**), 147.4 (Ar, **10'**), 169.9 (C=O, **16'**), 170.3 (C=O, **16**), 175.5 (C=O, **24**).

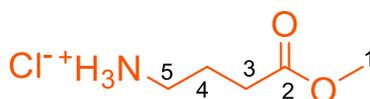
**Espectrometría de masas (DART m/z):** 593 [M+H]<sup>+</sup>

## 5.4. Síntesis del compuesto 4.

En un matraz se colocaron 2 g (19.39 mmol) de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y se adicionaron (50 mL) de MeOH, en agitación constante por 15 minutos. Se colocó un baño de hielo y se adicionó lentamente 4.22 mL (58 mmol) de  $\text{SOCl}_2$ , se dejó reaccionar por 16 h. Se evaporó el exceso de reactivo y se adicionó  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL) y se volvió a evaporar para arrastrar el  $\text{SOCl}_2$  remanente, obteniéndose el compuesto 4 (1.85 g, 12.04 mmol) con un rendimiento del 62.1 % (**Esquema 4**).



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



**Figura 4.** Estructura del éster de metilo del GABA.

**Aspecto físico:** sólido, color blanco.

**Rendimiento:** 62.1 % (1.85 g, 12.04 mmol)

**UV-Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  nm):** 322, 287, 232.

**IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2951, 2902, 1728, 1587, 1512, 1426, 1983, 1291, 1206, 1180, 1151, 1067, 1031, 968, 881, 758,

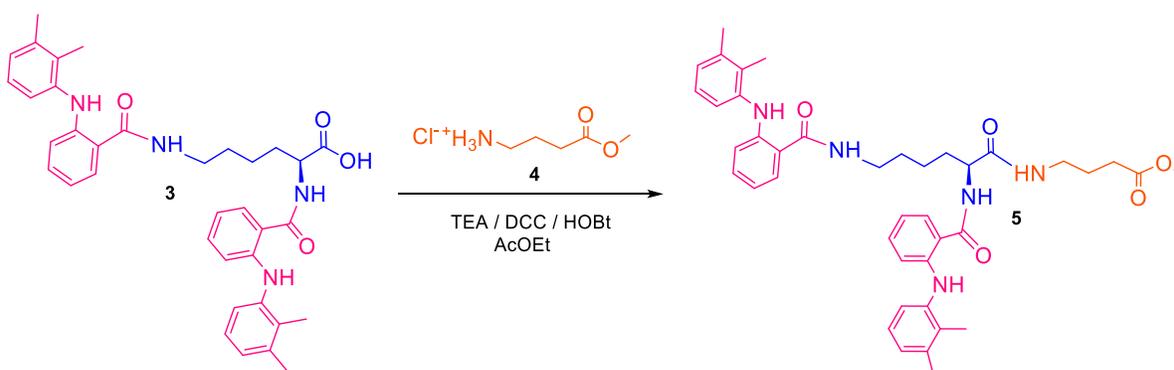
**RMN  $^1\text{H}$ :** (400 MHz, MeOD)  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 1.98 (q, 2H,  $J=7.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ , **4**), 2.52 (t, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ , **3**), 3.02 (t, 2H,  $J=7.7$  Hz,  $\text{CH}_2$ , **5**), 3.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , **1**).

**RMN  $^{13}\text{C}$ :** (100 MHz, MeOD)  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 22.7 ( $\text{CH}_2$ , **4**), 31.0 ( $\text{CH}_2$ , **3**), 39.5 ( $\text{CH}_2$ , **5**), 52.0 ( $\text{CH}_3$ , **1**), 173.3 ( $\text{C}=\text{O}$ , **2**).

**Espectrometría de masas (DART m/z):** 118.0

## 5.5. Síntesis del compuesto 5.

En un matraz se adicionaron 0.086 g (0.74 mmol) del compuesto **4** con 20 mL de AcOEt y se dejó en agitación constante, posteriormente, se colocó un baño de hielo, en seguida se adicionaron 0.12 mL (0.84 mmol) de TEA, después se adicionaron 0.5 g (0.84 mmol) del compuesto **3**, posteriormente, se adicionaron 0.13 g (0.98 mmol) HOBt y 0.18 g (0.86 mmol) DCC, se dejó la reacción por 24 h. Los sólidos insolubles fueron removidos por filtración y al filtrado se le realizaron lavados con una disolución de HCl 1 M (1 x 10 mL), agua (1 x 15 mL) y una disolución de NaHCO<sub>3</sub>, la disolución se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Finalmente, el producto se purificó por columna (Hexano/Acetato de etilo 65:45), obteniéndose el compuesto **5** 0.45 g, (0.66 mmol), como un sólido color amarillento, con un 90.0 % de rendimiento (**Esquema 5**).



Esquema 5. Síntesis del compuesto 5.

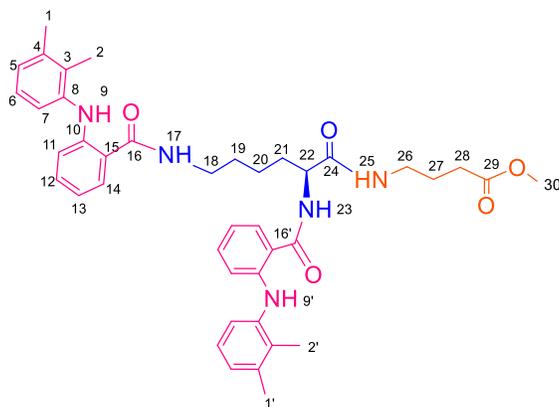


Figura 5. Estructura del dendrón tipo Janus de G.1.0.

**Aspecto físico:** sólido, color ligeramente amarillento.

**Rendimiento:** 90.0 % (0.45 g, 0.66 mmol)

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nm):** 348, 288, 233.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3302, 3068, 2921, 2852, 1735, 1627, 1578, 1507, 1470, 1446, 1411, 1375, 1315, 1259, 1228, 1167, 1090, 1069, 1016, 991, 941, 919, 854, 776, 743, 705, 665, 633, 574, 518.

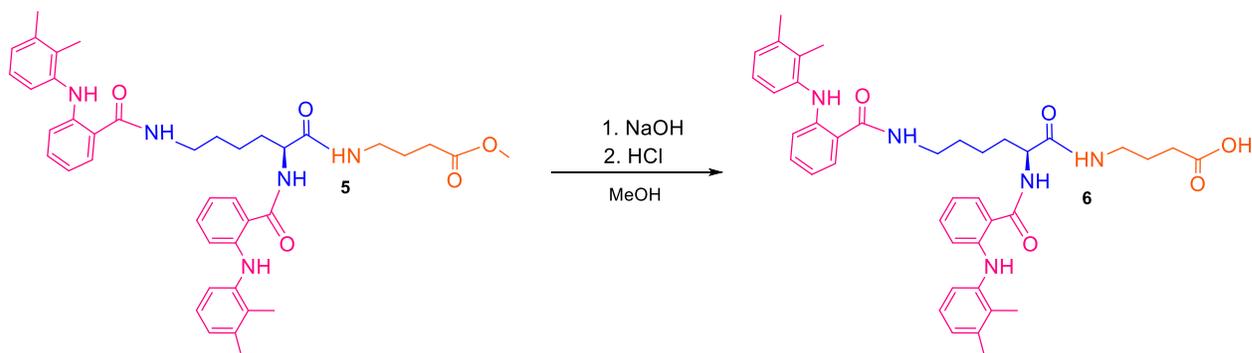
**RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 1.53 (q, 2H, *J*= 7.6 Hz CH<sub>2</sub>, **20**), 1.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **19**), 1.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **27**), 1.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **21**), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, **2'**), 2.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, **2**), 2.33 (s, 6H, CH<sub>3</sub>, **1**, **1'**), 2.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **28**), 3.32 (c, 2H, *J*= 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>, **26**), 3.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **18**), 3.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, **30**), 4.60 (c, 1H, *J*<sub>1</sub>= 7.6 Hz, *J*<sub>2</sub>= 5.7 Hz, CH, **22**), 6.47 (sa, 1H, NH, **17**), 6.61 (sa, 1H, NH, **25**), 6.64 (m, 2H, Ar, **13**, **13'**), 6.90 (m, 2H, Ar, **11**, **11'**), 6.96 (m, 2H, Ar, **5**, **5'**), 7.01 (sa, 1H, NH, **23**), 7.08 (m, 2H, Ar, **6**, **6'**), 7.13 (m, 2H, Ar, **7**, **7'**), 7.20 (m, 2H, Ar, **12**, **12'**), 7.42 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>= 7.9 Hz, *J*<sub>2</sub>= 1.6 Hz, Ar, **14**), 7.52 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>= 8.0 Hz, *J*<sub>2</sub>= 1.5 Hz, Ar, **14'**), 9.14 (s, 1H, NH, **9'**), 9.15 (s, 1H, NH, **9**).

**RMN <sup>13</sup>C:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 13.9 (CH<sub>3</sub>, **2**), 20.6 (CH<sub>3</sub>, **1**), 22.7 (CH<sub>2</sub>, **20**), 24.4 (CH<sub>2</sub>, **27**), 29.1 (CH<sub>2</sub>, **19**), 31.4 (CH<sub>2</sub>, **28**), 31.8 CH<sub>2</sub>, **21**), 39.0 (CH<sub>2</sub>, **18**, **26**), 51.7 (CH<sub>3</sub>, **30**), 53.2 (CH, **22**), 114.9 (Ar, **11**, **11'**), 115.8 (Ar, **15'**), 116.9 (Ar, **13**, **13'**), 117.1 (Ar, **15**), 120.7 (Ar, **7**), 121.3 (Ar, **7'**), 125.5 (Ar, **6**), 125.7 (Ar, **6'**), 125.8 (Ar, **5**, **5'**), 127.4 (Ar, **14**), 127.8 (Ar, **14'**), 130.7 (Ar, **3'**), 131.0 (Ar, **3**), 132.1 (Ar, **12'**), 132.6 (Ar, **12**), 138.0 (Ar, **4**, **4'**), 139.4 (Ar, **8'**), 139.5 (Ar, **8**), 146.9 (Ar, **10**), 147.4 (Ar, **10'**), 169.7 (C=O, **16'**), 170.0 (Ar, **16**), 171.7 (C=O, **24**), 173.7 (C=O, **29**).

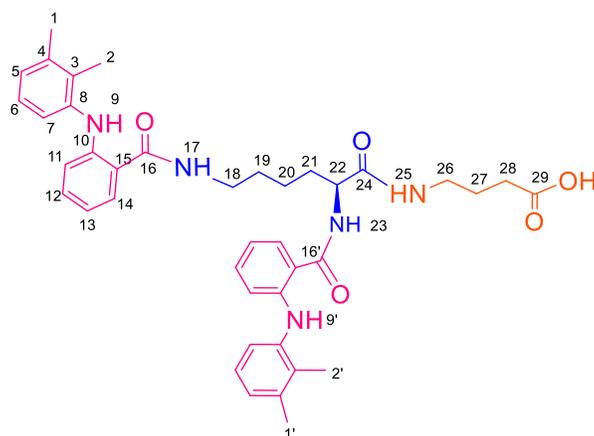
**Espectrometría de masas (DART m/z):** 692 [M+H]<sup>+</sup>.

## 5.6. Síntesis del compuesto 6.

A una disolución, de 230 mg (0.35 mmol) del compuesto **5** en (50 mL) de MeOH, se le adicionaron (2 mL) de una disolución de hidróxido de sodio (NaOH) 1 M y se colocó en agitación constante por 36 h. Se evaporó el disolvente, hasta sequedad y posteriormente, se disolvió en agua, se midió el pH=12 y en seguida, se adicionaron (4 mL) de una disolución de ácido clorhídrico (HCl) 1 M, hasta que se alcanzó un pH=1. El producto resultante se lavó con AcOEt (3 x 20 mL) y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad, obteniéndose el compuesto **6**, 210 mg (0.32 mmol), como un sólido color amarillento con un 91.30 % de rendimiento (**Esquema 6**).



**Esquema 6.** Estructura de la del dendrón tipo Janus G.1.0.



**Figura 6.** Producto de la hidrólisis del dendrón tipo Janus G.1.0.

**Aspecto físico:** sólido, color ligeramente amarillento.

**Rendimiento:** 91.30 % (210 mg, 0.32 mmol)

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nm):** 348, 287, 235.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3296, 306, 2924, 2858, 1710, 1625, 1578, 1507, 1470, 1446, 1408, 1383, 1314, 1260, 1228, 1164, 1090, 1068, 990, 941, 919, 853, 776, 743, 705, 666, 632, 575, 516, 420.

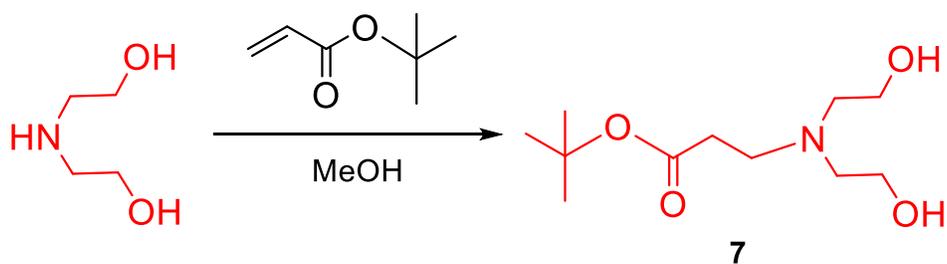
**RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 1.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **20**), 1.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **19**), 1.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **27**), 1.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **21**), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, **2'**), 2.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, **2**), 2.26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **28**), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, **1'**), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, **1**), 3.25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **26**), 3.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **18**), 4.63 (m, 1H, CH, **22**), 6.57 (m, 2H, Ar, **13**, **13'**), 6.68 (sa, 1H, NH, **17**), 6.87 (m, 2H, Ar, **11**, **11'**), 6.92 (m, 2H, Ar, **5**, **5'**), 7.04 (m, 2H, Ar, **6**, **6'**), 7.11 (m, 2H, Ar, **7**, **7'**), 7.15 (m, 2H, Ar, **12**, **12'**), 7.23 (sa, 1H, NH, **25**), 7.38 (d, 1H, *J*= 7.4 Hz, Ar, **14'**), 7.43 (sa, 1H, NH, **23**), 7.53 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz, Ar, **14**), 9.04 (s, 2H, NH, **9**, **9'**).

**RMN <sup>13</sup>C:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 13.9 (CH<sub>3</sub>, **2**), 20.6 (CH<sub>3</sub>, **1**), 22.9 (CH<sub>2</sub>, **20**), 24.5 (CH<sub>2</sub>, **27**), 29.0 (CH<sub>2</sub>, **19**), 32.0 (CH<sub>2</sub>, **28**), 32.5 (CH<sub>2</sub>, **21**), 39.3 (CH<sub>2</sub>, **18**, **26**), 53.3 (CH, **22**), 114.9 (Ar, **11**, **11'**), 116.0 (Ar, **15'**), 116.9 (Ar, **15**), 117.0 (Ar, **13**, **13'**), 120.8 (Ar, **7**), 121.3 (Ar, **7'**), 125.6 (Ar, **6**, **6'**), 125.8 (Ar, **5**, **5'**), 127.6 (Ar, **14**), 128.0 (Ar, **14'**), 130.7 (Ar, **3'**), 131.0 (Ar, **3**), 132.2 (Ar, **12'**), 132.6 (Ar, **12**), 138.0 (Ar, **4**, **4'**), 139.3 (Ar, **8'**), 139.5 (Ar, **8**), 147.9 (Ar, **10**), 147.3 (Ar, **10'**), 169.9 (C=O, **16**), 170.1 (C=O, **29**), 172.3 (C=O, **16'**), 177.9 (C=O, **24**).

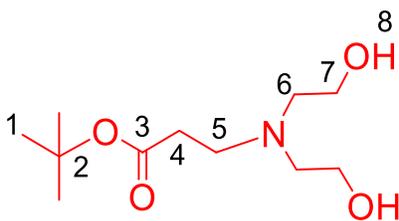
**Espectrometría de masas (DART m/z):** 617.

## 5.7. Síntesis del compuesto 7.

A una solución de dietanolamina 1.10 g (10.43 mmol) en MeOH (30 mL), se adicionó acrilato de *tert*-butilo 2.17 g (17.01 mmol). La mezcla de reacción se colocó en agitación constante a 50 °C por 12 h. Al término de la reacción se evaporó el exceso de acrilato de *tert*-butilo y el disolvente a presión reducida, obteniéndose 2.31 g, (9.91 mmol) del compuesto **7** como un líquido amarillo con un 95.0 % de rendimiento (**Esquema 7**).



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



**Figura 7.** Estructura del dendrón de dietanolamina.

**Aspecto físico:** líquido, color amarillo.

**Rendimiento:** 95.0% (2.31 g, 9.91 mmol)

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):** 234.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3393, 2975, 2935, 2876, 2826, 1722, 1457, 1392, 1366, 1326, 1282, 1250, 1153, 1028, 990, 952, 905, 873, 845, 754, 531, 464, 432.

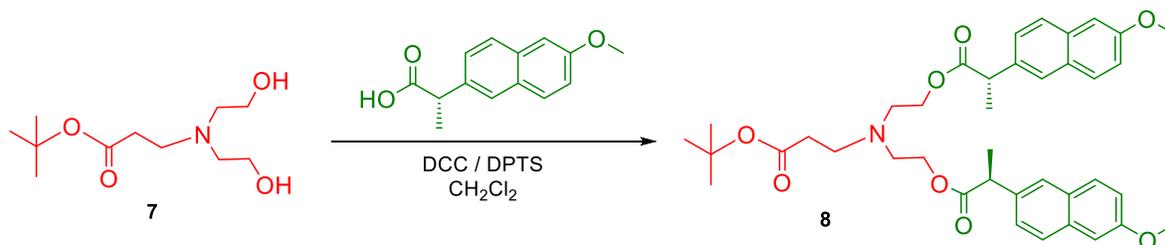
**RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 1.46 (s, 9H, CH<sub>3</sub>, **1**), 2.40 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*= 6.4 Hz, **4**), 2.63 (t, 4H, *J*= 5.2 Hz, CH<sub>2</sub>, **7**), 2.81 (t, 2H, *J*= 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>, **5**), 3.15 (sa, 2H, OH, **8**), 3.61 (t, 4H, CH<sub>2</sub>, *J*= 5.2 Hz, **6**).

**RMN <sup>13</sup>C:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 28.1 (CH<sub>3</sub>, **1**), 33.9 (CH<sub>2</sub>, **4**), 49.7 (CH<sub>2</sub>, **5**), 56.2 (CH<sub>2</sub>, **6**), 59.7 (CH<sub>2</sub>O, **7**), 81.2 (C, **2**), 172.9 (C=O, **3**).

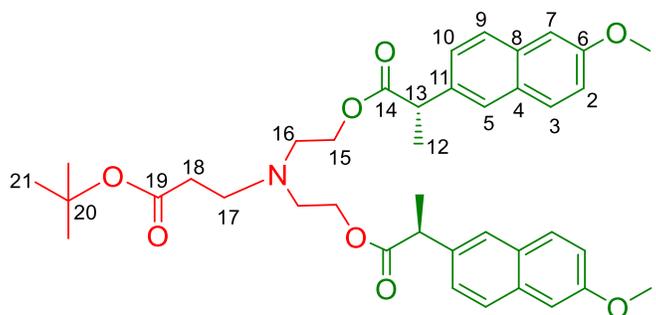
**Espectrometría de masas (DART m/z):** 234.

## 5.8. Síntesis del compuesto 8.

A una solución, de 1.29 g (5.54 mmol) del compuesto **7**, naproxeno 2.80 g (12.16 mmol) y DPTS 0.72 g (12.16 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), se adicionaron 2.50 g (12.16 mmol) de DCC, la mezcla de reacción se dejó en agitación constante a temperatura ambiente por 12 h. Al término de la reacción los sólidos insolubles fueron removidos por filtración y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se filtró sobre una cama de celita. Se evaporó el disolvente y el producto fue purificado en columna cromatográfica (hexano/acetato de etilo 8/2), obteniéndose el compuesto **8** (2.93 g, 4.43 mmol) como un líquido incoloro, con un 80.0 % de rendimiento (**Esquema 8**).



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



**Figura 8.** Estructura del dendrón de dietanolamina conjugado con naproxeno.

**Aspecto físico:** líquido incoloro.

**Rendimiento:** 80.0 % (2.93 g, 4.43 mmol)

**UV-Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , nm):** 240, 264, 273, 318, 332.

**IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3650, 3547, 3439, 3058, 2975, 2839, 2655, 2620, 2536, 2424, 2289, 2187, 2053, 1913, 1731, 1633, 1606, 1505, 1485, 1455, 1418, 1392, 1367, 1327, 1262, 1230, 1217, 1155, 1090, 1064, 1031, 985, 957, 925, 890, 852, 812, 783, 746, 685, 669.

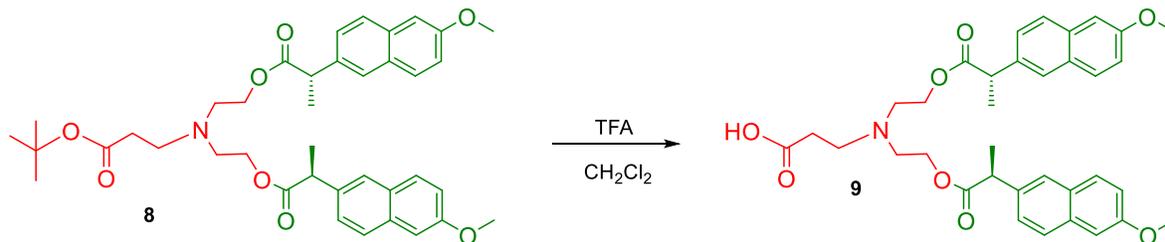
**RMN  $^1\text{H}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 1.42 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ , **21**), 1.55 (d, 6H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ , **12**), 2.21 (sa, 2H, CH, **18**), 2.83 (sa, 4H,  $\text{CH}_2$ , **16**), 2.72 (t, 2H,  $J=6.8$  Hz,  $\text{CH}_2$ , **17**), 3.81 (c, 2H,  $J=7.1$  Hz, CH, **13**), 3.92 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{O}$ , **1**), 4.04 (sa, 4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ , **15**), 7.11 (d, 2H,  $J=2.5$  Hz, Ar, **7**), 7.15 (dd, 2H,  $J_1=8.9$  Hz,  $J_2=2.6$  Hz, Ar, **2**), 7.38 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz, Ar, **10**), 7.65 (s, 2H, Ar, **5**), 7.69 (d, 2H,  $J=8.5$  Hz, Ar, **9**), 7.70 (d, 2H,  $J=8.9$  Hz, Ar, **3**).

**RMN  $^{13}\text{C}$ :** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 18.4 ( $\text{CH}_3$ , **12**), 28.1 ( $\text{CH}_3$ , **21**), 34.2 ( $\text{CH}_2$ , **18**), 45.4 (CH, **13**), 50.5 ( $\text{CH}_2$ , **17**), 52.5 ( $\text{CH}_2$ , **16**), 55.3 ( $\text{CH}_3\text{O}$ , **1**), 63.1 ( $\text{CH}_2\text{O}$ , **15**), 80.4 (C, **20**), 105.6 (Ar, **7**), 119.0 (Ar, **2**), 126.0 (Ar, **5**), 126.2 (Ar, **10**), 127.2 (Ar, **9**), 128.9 (Ar, **4**), 129.2 (Ar, **3**), 133.7 (Ar, **8**), 135.6 (Ar, **11**), 157.6 (Ar-O, **6**), 171.7 (C=O, **19**), 174.5 (C=O, **14**).

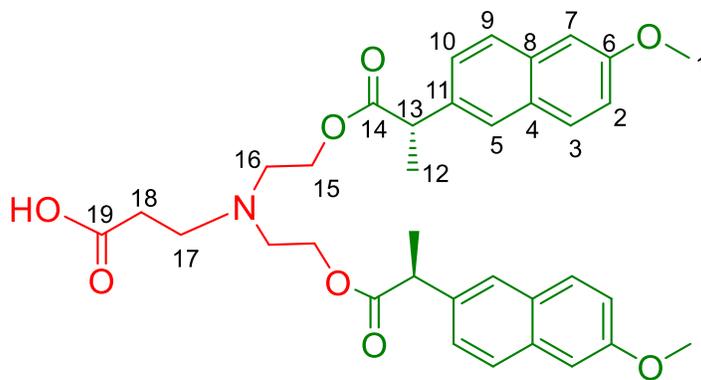
**Espectrometría de masas (DART  $m/z$ ):** 658.

## 5.9. Síntesis del compuesto 9.

A una solución de 857 mg (1.30 mmol) del compuesto **8** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) se adicionaron 6 mL de TFA y se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 4 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida. El remanente se disolvió en acetato de etilo (30 mL) y se adicionó NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 mL) y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Posteriormente, se evaporó el disolvente, obteniéndose el compuesto **9**, 704 mg (1.17 mmol) como un líquido viscoso, con un rendimiento del 90.0 % (**Esquema 9**).



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



**Figura 9.** Estructura del del compuesto **9**.

**Aspecto físico:** líquido viscoso.

**Rendimiento:** 90.0 % (704 mg, 1.17 mmol)

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):** 269, 236.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3422, 3058, 2937, 2840, 2362, 2344, 2052, 1912, 1729, 1631, 1606, 1505, 1484, 1460, 1419, 1392, 1349, 1325, 1265, 1231, 1217, 1176, 1121, 1091, 1068, 1030, 925, 890, 854, 811, 786, 746, 685, 668, 613, 522, 505, 475, 453, 427.

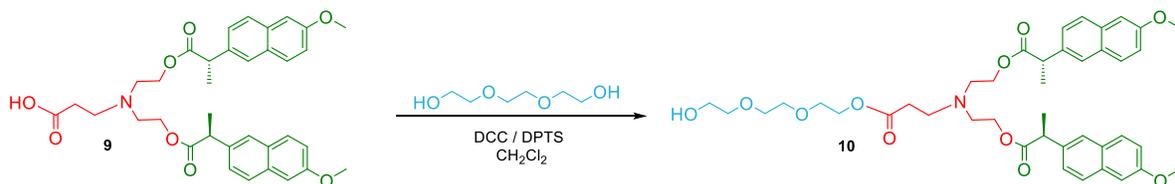
**RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 1.49 (d, 6H, *J*= 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>, **12**), 2.15 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>, **18**), 2.57 – 2.63 (m, 6H, CH<sub>2</sub>, **16**, **17**), 3.77 (c, 2H, *J*= 7.1 Hz, CH, **13**), 3.86 (s, 6H, CH<sub>3</sub>O, **1**), 4.01 (m, 4H, CH<sub>2</sub>O, **15**), 7.05 (d, 2H, *J*= 2.1 Hz, Ar, **7**), 7.10 (dd, 2H, *J*<sub>1</sub>= 9.0 Hz, *J*<sub>2</sub>= 2.4 Hz, Ar, **2**), 7.31 (dd, 2H, *J*<sub>1</sub>= 8.5 Hz, *J*<sub>2</sub>= 1.7 Hz, Ar, **10**), 7.59 (s, 2H, Ar, **5**), 7.63 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, Ar, **9**), 7.64 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz, Ar, **3**).

**RMN <sup>13</sup>C:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 18.2 (CH<sub>3</sub>, **12**), 30.2 (CH<sub>2</sub>, **18**), 45.3 (CH, **13**), 49.8 (CH<sub>2</sub>, **17**), 51.3 (CH<sub>2</sub>, **16**), 55.4 (CH<sub>3</sub>O, **1**), 60.9 (CH<sub>2</sub>O, **15**), 105.6 (Ar, **7**), 119.2 (Ar, **2**), 126.2 (Ar, **10**, **5**), 127.4 (Ar, **9**), 128.9 (Ar, **4**), 129.4 (Ar, **3**), 133.8 (Ar, **8**), 135.3 (Ar, **11**), 157.8 (Ar-O, **6**), 173.2 (C=O, **19**), 174.5 (C=O, **14**).

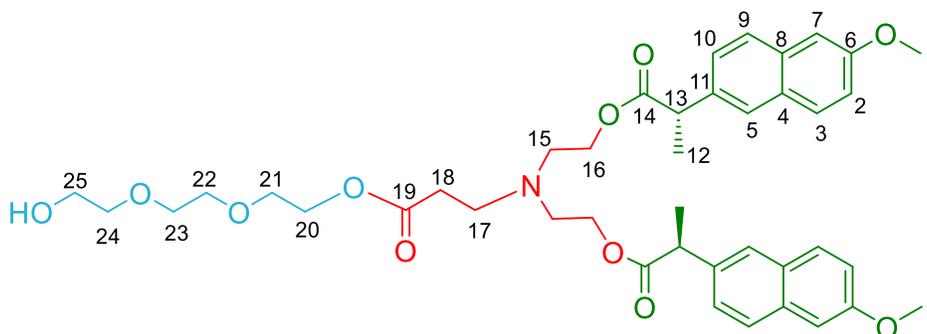
**Espectrometría de masas (DART m/z):** 602.3

## 5.10. Síntesis del compuesto 10.

A una solución de TEG 1.25 g, (8.31 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), el compuesto **9** 500 mg, (0.83 mmol) y DPTS 293 mg, (0.99 mmol) y se adicionó DCC 123 mg, (0.60 mmol) disuelta en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) y se dejó reaccionar bajo agitación constante toda la noche. Los sólidos insolubles fueron removidos por filtración y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se filtró sobre una cama de celita. El filtrado se lavó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Se colectó la fase orgánica y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se evaporó el disolvente y el remanente fue purificado en columna cromatográfica eluyendo con un gradiente de una mezcla de (hexano/acetato de etilo 3:7), obteniéndose el compuesto **10**, 480 mg (0.64 mmol) como un líquido amarillento, con un rendimiento del 76.7 % (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis del compuesto 10.



**Figura 10.** Estructura del dendrón de dietanolamina conjugado con naproxeno y trietilenglicol.

**Aspecto físico:** Líquido viscoso, color amarillento.

**Rendimiento:** 76.7 % (480 mg, 0.64 mmol)

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):** 239, 273, 332.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3486, 3057, 2936, 2905, 2873, 2842, 1726, 1632, 1602, 1505, 1484, 1453, 1418, 1391, 1375, 1394, 1323, 1262, 1230, 1217, 1174, 1155, 1121, 1091, 1059, 1028, 924, 889, 853, 811, 726, 685, 668, 521, 475.

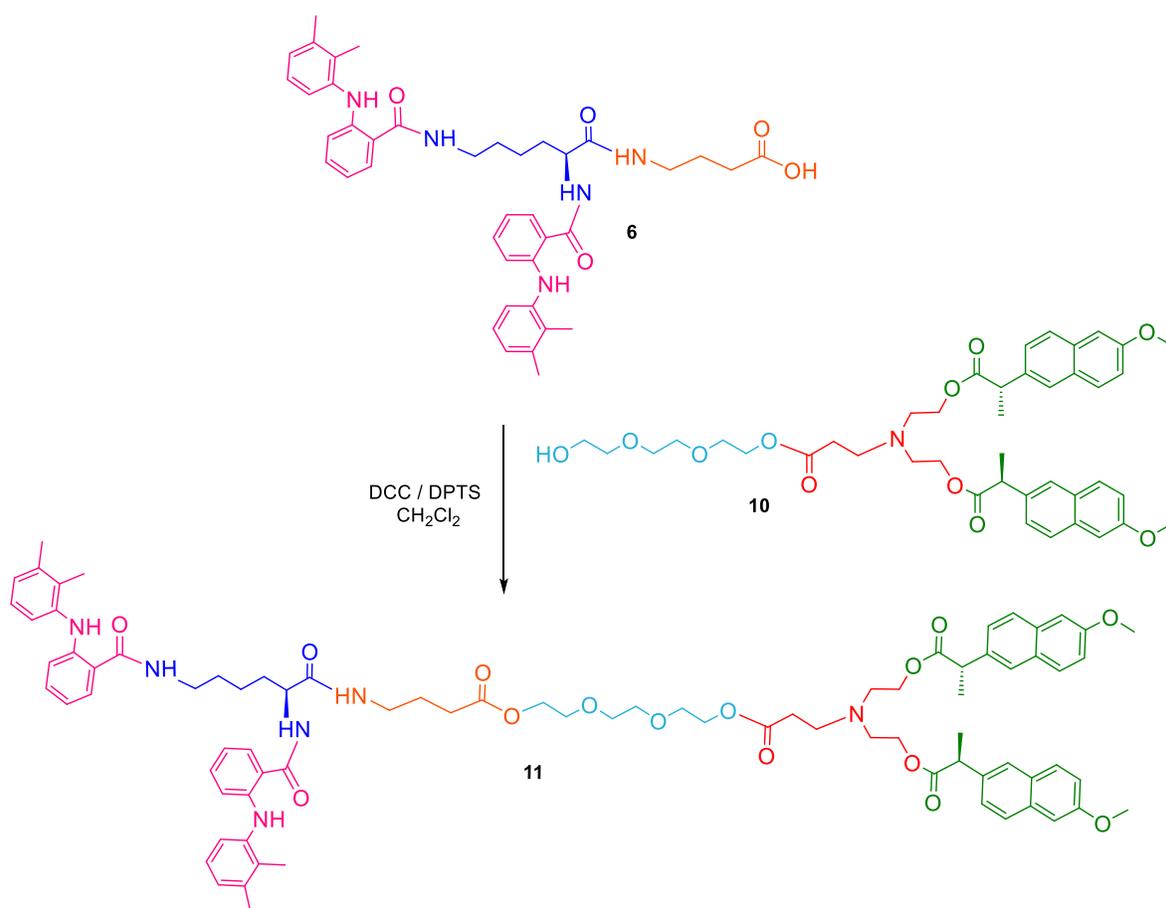
**RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 1.52 (d, 6H, *J*= 7.2 Hz CH<sub>3</sub>, **12**), 2.29 (t, 2H, *J*= 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>, **18**), 2.59 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, **15**), 2.71 (t, 2H, *J*= 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>, **17**), 3.53-3.63 (m, 8H, CH<sub>2</sub>-O, **21**, **22**, **23**, **24**), 3.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **25**), 3.78 (c, 4H, *J*= 7.1 Hz, CH, **13**), 3.89 (s, 2H, CH<sub>3</sub>O, **1**), 4.01 (m, 4H, CH<sub>2</sub>O, **16**), 4.15 (m, 4H, CH<sub>2</sub>O, **20**), 7.07 (d, 4H, *J*= 2.2 Hz, **7**), 7.11 (dd, 4H, *J*<sub>1</sub>= 8.9 Hz, *J*<sub>2</sub>= 2.5 Hz, **2**), 7.34 (dd, 4H, *J*<sub>1</sub>= 8.5 Hz, *J*<sub>2</sub>= 1.6 Hz, Ar, **10**), 7.62 (s, 4H, Ar, **5**), 7.66 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz, Ar, **9**), 7.68 (d, 2H, *J*= 8.9, Ar, **3**).

**RMN <sup>13</sup>C:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>(ppm)</sub>: 18.5 (CH<sub>3</sub>, **12**), 33.0 (CH<sub>2</sub>, **18**), 45.4 (CH, **13**), 50.1 (CH<sub>2</sub>, **17**), 52.4 (CH<sub>2</sub>, **15**), 55.3 (CH<sub>3</sub>, **1**), 62.9 (CH<sub>2</sub>O, **25**), 63.4 (CH<sub>2</sub>O, **16**), 65.39 (CH<sub>2</sub>O, **20**), 69.0 (CH<sub>2</sub>O, **21**), 70.2 (CH<sub>2</sub>O, **22**), 70.4 (CH<sub>2</sub>O, **23**), 72.4 (CH<sub>2</sub>O, **24**), 105.6 (Ar, **7**), 119.0 (Ar, **2**), 126.0 (Ar, **5**), 126.2 (Ar, **10**), 127.1 (Ar, **9**), 128.9 (Ar, **4**), 129.3 (Ar, **3**), 133.7 (Ar, **8**), 135.6 (Ar, **11**), 157.683 (Ar, **6**), 172.2 (C=O, **19**), 174.5 (C=O, **14**).

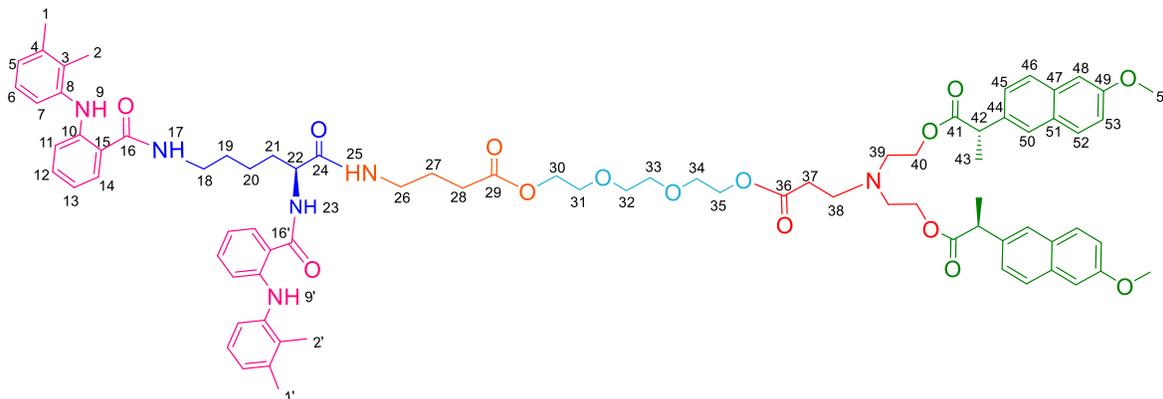
**Espectrometría de masas MALDI-TOF (m/z):** 736.078

5.11. Síntesis del dendrímero Janus de G.1.0 compuesto **11**.

A una disolución de 203 mg (0.30 mmol) del compuesto **6** en (5 mL) de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se le adicionaron 89 mg (0.30 mmol) de DPTS y 63 mg (0.30 mmol) de DCC y, por último, 150 mg (0.20 mmol) del compuesto **10**, se dejó la mezcla de reacción en agitación constante por una noche. Los sólidos insolubles se filtraron, al filtrado se le realizaron lavados con agua (3 x 20 mL) y con una disolución de bicarbonato de sodio (1 x 20 mL), la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , posteriormente, se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Finalmente, el producto se purificó por columna (Hexano/Acetato de etilo 40:60), obteniéndose el compuesto **11**, 166 mg (0.12 mmol) como un líquido viscoso, color naranja, con un 59.6 % de rendimiento (**Esquema 11**).



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



**Figura 11.** Estructura del dendrímero de G.1.0.

**Aspecto físico:** Líquido viscoso, color naranja.

**Rendimiento:** 59.6 % (166 mg, 0.12 mmol)

**UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nm):** 236, 284, 333.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 3313, 3059, 2934, 2868, 1729, 1632, 1604, 1579, 1506, 1470, 1448, 1416, 1390, 1375, 1347, 1318, 1262, 1229, 1172, 1122, 1091, 1067, 1030, 959, 924, 889, 852, 811, 778, 745, 706, 665, 574, 520, 475.

**RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **20**), 1.55 (d, 6H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>, **43**), 1.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **19**), 1.84 (q, 2H, *J* = 7 Hz, CH<sub>2</sub>, **27**), 1.85 – 2.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **21**), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, **2'**), 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, **2**), 2.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **37**), 2.33 (s, 6H, CH<sub>3</sub>, **1**, **1'**), 2.36 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz CH<sub>2</sub>, **28**), 2.61 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, **39**), 2.72 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>, **38**), 3.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **26**), 3.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, **18**), 3.53-3.63 (m, 8H, CH<sub>2</sub>-O, **31**, **32**, **33**, **34**), 3.81 (c, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH, **42**), 3.91 (s, 6H, CH<sub>3</sub>O, **54**), 4.01 (m, 4H, CH<sub>2</sub>O, **40**), 4.15 (m, 4H, CH<sub>2</sub>O, **30**, **35**), 4.59 (td, 1H, *J*<sub>1</sub> = 7.5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 5.7 Hz, CH, **22**), 6.49 (sa, 1H, NH, **17**), 6.59 (sa, 1H, NH, **25**), 6.65 (m, 2H, Ar, **13**, **13'**), 6.91 (m, 2H, Ar, **11**, **11'**), 6.94 (m, 2H, Ar, **5**, **5'**), 6.98 (sa, 1H, NH, **23**), 7.07 (m, 2H, Ar, **6**, **6'**), 7.10 (d, 2H, *J* = 2.6 Hz, Ar, **48**), 7.13 (m, 2H, Ar, **7**, **7'**), 7.14 (dd, 2H, *J*<sub>1</sub> = 8.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.5 Hz, Ar, **53**), 7.37 (dd, 2H, *J*<sub>1</sub> = 8.5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.9 Hz, Ar, **45**), 7.41 (dd, 1H,

$J_1= 7.9$  Hz,  $J_2= 1.6$  Hz, Ar, **14'**), 7.52 (dd, 1H,  $J_1= 7.9$  Hz,  $J_2= 1.6$  Hz, Ar, **14**), 7.64 (d, 2H,  $J= 1.8$  Hz, Ar, **50**), 7.68 (d, 2H,  $J= 8.5$  Hz, Ar, **49**), 7.69 (d, 2H,  $J= 8.9$  Hz, Ar, **52**), 9.16 (s, 1H, NH, **9'**), 9.19 (s, 1H, NH, **9**).

**RMN  $^{13}\text{C}$ :** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{(\text{ppm})}$ : 13.9 ( $\text{CH}_3$ , **2**), 18.5 ( $\text{CH}_3$ , **43**), 20.7 ( $\text{CH}_3$ , **1**), 22.8 ( $\text{CH}_2$ , **20**), 24.5 ( $\text{CH}_2$ , **27**), 29.1 ( $\text{CH}_2$ , **19**), 31.6 ( $\text{CH}_2$ , **28**), 32.1 ( $\text{CH}_2$ , **21**), 33.0 ( $\text{CH}_2$ , **37**), 39.0 ( $\text{CH}_2$ , **26**), 39.3 ( $\text{CH}_2$ , **18**), 45.4 (CH, **42**), 50.2 ( $\text{CH}_2$ , **38**), 52.4 ( $\text{CH}_2$ , **39**), 53.1 (CH, **22**), 55.3 ( $\text{CH}_3$ , **54**), 62.9 ( $\text{CH}_2\text{O}$ , **40**), 63.4 ( $\text{CH}_2\text{O}$ , **30**), 65.3 ( $\text{CH}_2\text{O}$ , **35**), 69.1 ( $\text{CH}_2\text{O}$ , **31**, **34**), 70.5 ( $\text{CH}_2\text{O}$ , **32**, **33**), 105.6 (Ar, **48**), 114.9 (Ar, **11**, **11'**), 116.0 (Ar, **15'**), 116.9 (Ar, **13**, **13'**), 117.1 (Ar, **15**), 119.0 (Ar, **53**), 120.7 (Ar, **7**), 121.2 (Ar, **7'**), 125.5 (Ar, **6**, **6'**), 125.7 (Ar, **5**, **5'**), 126.0 (Ar, **50**), 126.2 (Ar, **45**), 127.2 (Ar, **46**), 127.4 (Ar, **14**), 127.8 (Ar, **14'**), 128.9 (Ar, **51**), 129.3 (Ar, **52**), 130.7 (Ar, **3'**), 131.0 (Ar, **3**), 132.2 (Ar, **12'**), 132.7 (Ar, **12**), 133.7 (Ar, **47**), 135.6 (Ar, **44**), 138.0 (Ar, **4**, **4'**), 139.4 (Ar, **8'**), 139.6 (Ar, **8**), 147.0 (Ar, **10**), 147.4 (Ar, **10'**), 157.6 (Ar, **49**), 196.6 (C=O, **16'**), 170.0 (C=O, **16**), 171.7 (C=O, **24**), 172.3 (C=O, **36**), 173.3 (C=O, **29**), 174.6 (C=O, **41**).

**Espectrometría de masas MALDI-TOF (m/z):** 1392.67

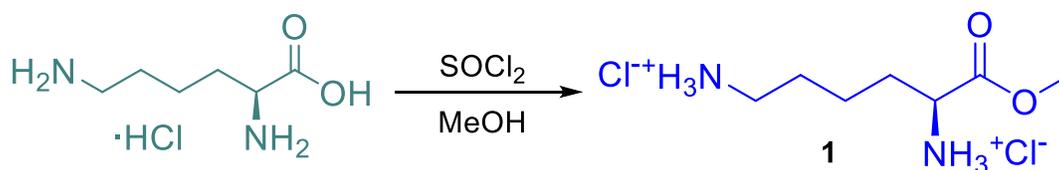
# **CAPÍTULO 6: DISCUSIÓN DE RESULTADOS.**

Los dendrímeros son moléculas tridimensionales con forma bien definida, tamaño nanoscópico y han recibido una gran atención ya que son una clase de macromoléculas, ampliamente investigadas, y han encontrado aplicación en diferentes áreas de la ciencia, como por ejemplo como agentes para el transporte de fármacos. Actualmente, el término Janus se utiliza para referirse a los dendrímeros que presentan dos dendrones que difieren en composición química y en sus propiedades.

Además, se ha comprobado que tener dos o más dendrones con distintos grupos terminales es favorable, ya que se pueden unir distintas propiedades físico-químicas en un solo dendrímero, y en nuestro caso es importante que un dendrímero se componga de dos diferentes dendrones y que estas tengan distintos tamaños ya que eso permite conjugarlos con diferentes fármacos con aplicaciones complementarias. En el presente trabajo de investigación se llevó a cabo la síntesis de los dendrímeros tipo Janus, para lo cual se inició con la:

### 5.1. Síntesis del éster de metilo de L-lisina **1**.

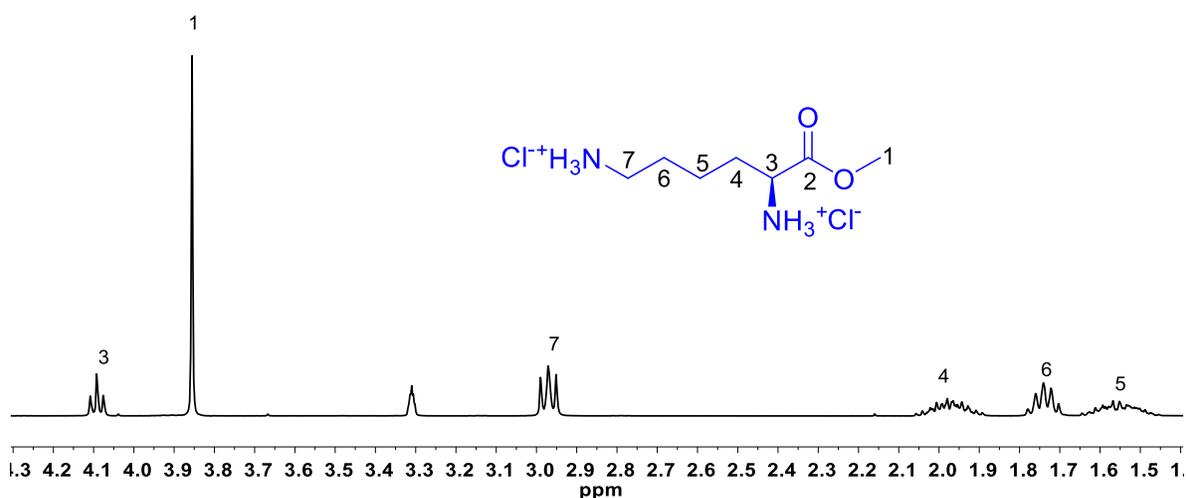
El presente trabajo se partió con una reacción de protección del grupo ácido de la L-lisina, para lo cual se enfrió metanol (MeOH), y se adicionó lentamente cloruro de tionilo (SOCl<sub>2</sub>), posteriormente, se adicionó la L-lisina, obteniéndose el compuesto **1** como un sólido color blanco con un rendimiento del 95.0 % (**Esquema 1**).



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

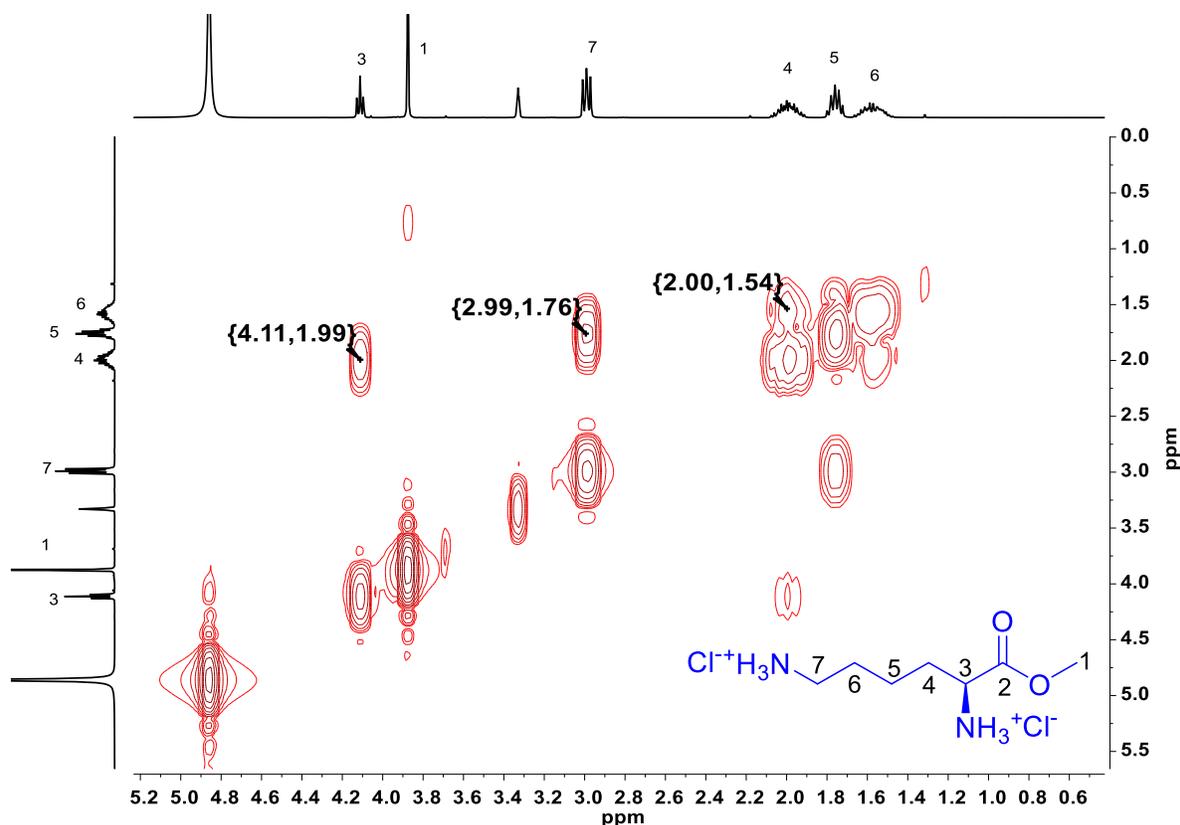
Inicialmente, el compuesto **1** se caracterizó por resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H (RMN <sup>1</sup>H) (**Figura 1**), en el espectro se puede observar a δ<sub>H</sub> 1.56 un multiplete asignado a los protones del metileno -CH<sub>2</sub>- en la posición **5**, a δ<sub>H</sub> 1.76 un quinteto

correspondiente a los hidrógenos de los metilenos  $-\text{CH}_2-$  en la posición **6** con una constante de acoplamiento  $J= 7.7$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  1.97 un multiplete asignado a los protones del metileno  $-\text{CH}_2-$  en la posición **4**, a  $\delta_{\text{H}}$  2.97 un triplete correspondiente a los hidrógenos de los metilenos  $-\text{CH}_2-$  en la posición **7** con una constante de acoplamiento  $J= 7.8$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  3.86 un singulete asignado al metilo del  $\text{O}-\text{CH}_3$  en la posición **1**. Y finalmente a  $\delta_{\text{H}}$  4.09 un triplete asignado al hidrógeno del metino  $-\text{CH}-$  en la posición **3**, con una constante de acoplamiento  $J= 6.5$  Hz.



**Figura 1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **1** (400 MHz, MeOD, 25° C).

Con el objetivo, de confirmar la correcta asignación de las señales en el espectro RMN  $^1\text{H}$ , se realizó un espectro en dos dimensiones (COSY) que relaciona  $^1\text{H}-^1\text{H}$  (**Figura 2**). En el espectro se puede observar que el metileno  $-\text{CH}_2-$  en la posición **7** correlaciona con el metileno en la posición **6** por ello se le asignó esta posición ya que era el metileno adyacente, en seguida podemos observar que el metino  $-\text{CH}$  en la posición **3** correlaciona con el metileno al cual se le asignó la posición **4** y este, a su vez correlaciona con el metileno adyacente en la posición **5**.



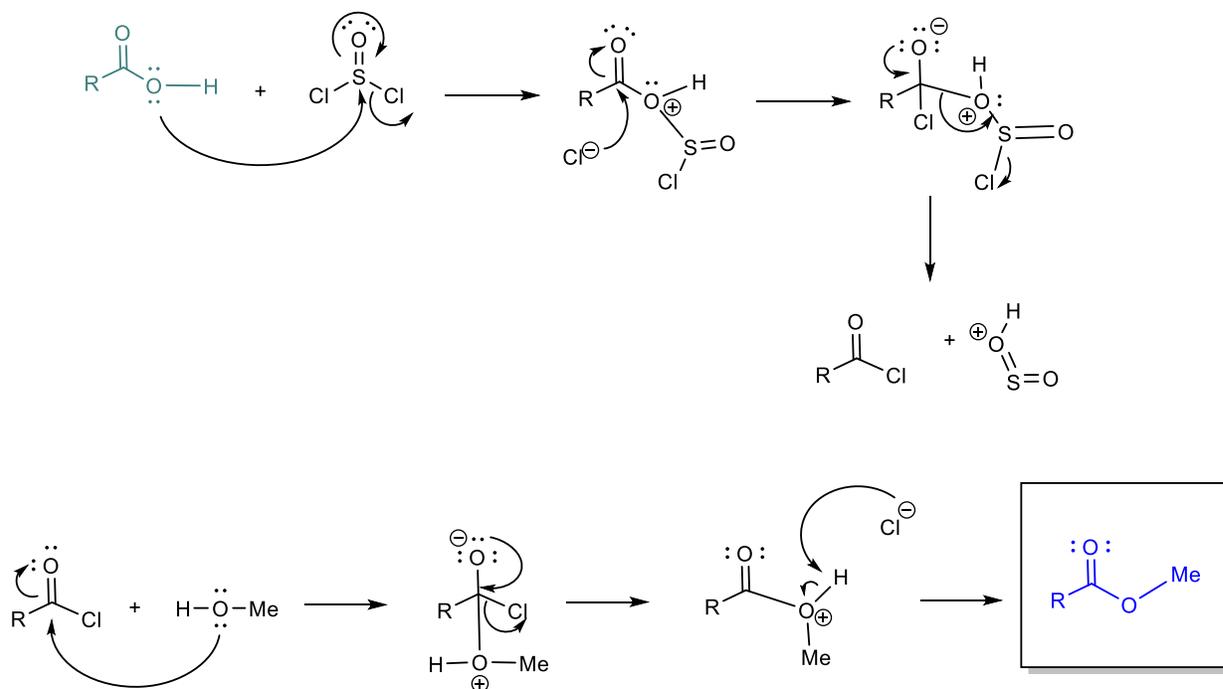
**Figura 2.** Espectro RMN 2D COSY del compuesto **1** (400 MHz, D<sub>2</sub>O, 25° C).

### Mecanismo de reacción.

El mecanismo de reacción propuesto comienza con la síntesis del cloruro de acilo, para lo cual primero reaccionará el grupo -OH de la L-lisina. El par de electrones del oxígeno ataca al azufre del SOCl<sub>2</sub>, desplazando el par de electrones del doble enlace hacia el oxígeno, y después regresan para regenerar el doble enlace expulsando al Cl<sup>-</sup>. En el siguiente paso, el Cl<sup>-</sup> ataca el carbono del grupo carbonilo, desplazando el par de electrones del doble enlace hacia el oxígeno. En seguida, el par de electrones del doble enlace regresa expulsando SO<sub>2</sub>, para así finalmente obtener el cloruro de acilo de la L-lisina (**Esquema 2**).

En el siguiente paso, se realizará la síntesis del éster de metilo de L-lisina a partir del cloruro de acilo de la L-lisina, para ello el oxígeno del MeOH ataca al carbono del carbonilo, desplazando el par de e<sup>-</sup> del doble enlace hacia el oxígeno. En

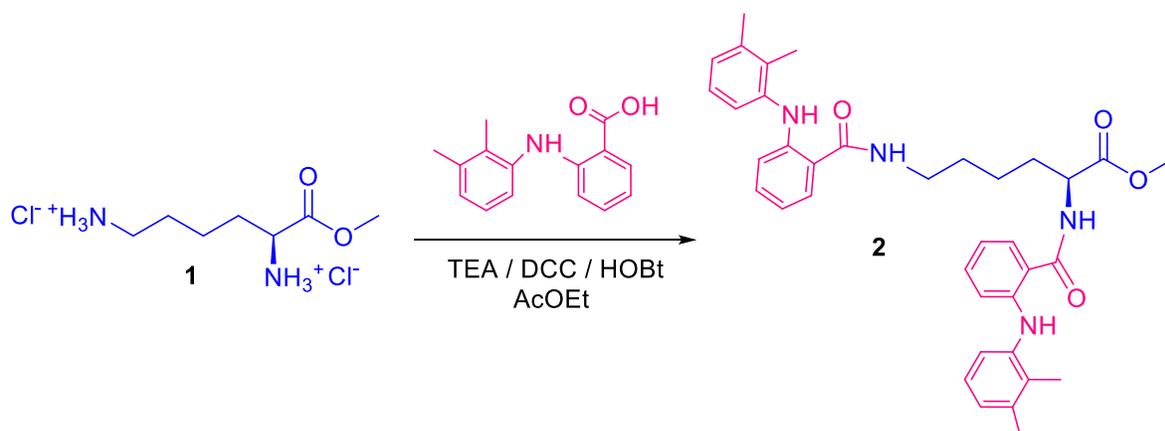
seguida, regresa el par de electrones para formar el doble enlace y se expulsa el  $\text{Cl}^-$ . A continuación, el  $\text{Cl}^-$  desprotona el oxígeno para finalmente obtener el éster de metilo de L-lisina (**Esquema 2**).



**Esquema 2.** Mecanismo de reacción de la reacción de protección del grupo ácido de la L-lisina

## 5.2. Síntesis del dendrón de L-lisina conjugado con ácido mefenámico 2.

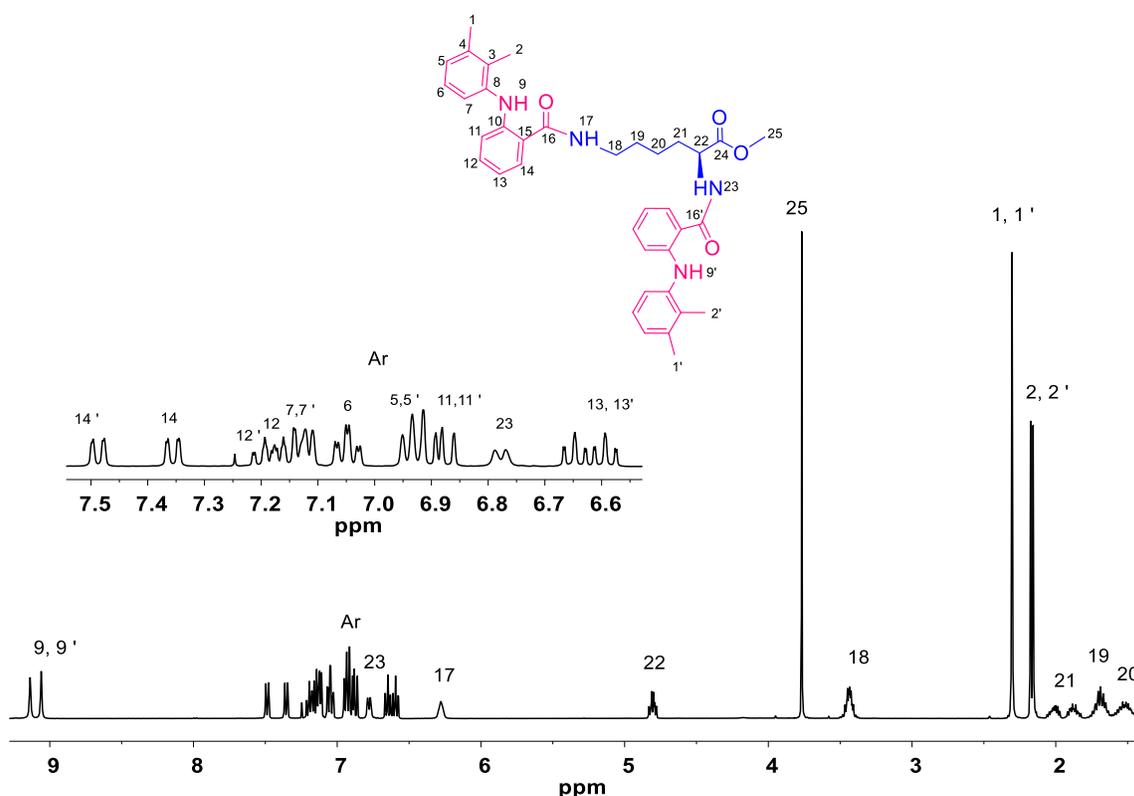
Una vez obtenido y caracterizado el compuesto **1**. Se procedió a realizar el acoplamiento del ácido mefenámico al éster de metilo de la L-lisina, por medio de una reacción de esterificación Steglich, para ello el compuesto **1** en acetato de etilo (AcOEt), se adicionó trietilamina (TEA), en seguida ácido mefenámico y por último, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y se dejó la reacción por 24 h, obteniéndose el compuesto **2**, como un sólido, color amarillo con un rendimiento del 98.7 % (**Esquema 3**).



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

Inicialmente, el compuesto **2**, se caracterizó por RMN  $^1\text{H}$  (**Figura 3**); en el espectro se puede observar a  $\delta_{\text{H}}$  1.53 un multiplete asignado a los protones del metileno - $\text{CH}_2$ - en la posición **20**, a  $\delta_{\text{H}}$  1.69 un multiplete correspondiente a los protones del metileno - $\text{CH}_2$ - en la posición **19**, a  $\delta_{\text{H}}$  1.96 un multiplete designado a los protones del metileno - $\text{CH}_2$ - a la posición **21**, a  $\delta_{\text{H}}$  2.16 y 2.19 dos singuletes correspondientes a los protones de los metilos - $\text{CH}_3$  en las posiciones **2'** y **2**, a  $\delta_{\text{H}}$  2.32 un singulete asignado a los protones de los metilos - $\text{CH}_3$  en las posiciones **1** y **1'**, a  $\delta_{\text{H}}$  3.45 un multiplete designado a los protones del metileno - $\text{CH}_2$ - en la posición **18**, a  $\delta_{\text{H}}$  3.77 un singulete correspondiente a los protones del metilo - $\text{CH}_3$  en la posición **25**, un triple doblete asignado a los protones del metino - $\text{CH}$  en la posición **22**, con una constante de acoplamiento de  $J_1=7.7$  Hz y  $J_2=5.1$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  6.29 una señal ancha designada al protón de la amida - $\text{NH}$  en la posición **17**, a  $\delta_{\text{H}}$  6.61 un doble de dobles de dobles correspondiente al protón de los aromáticos en la posición **13** con una constante de acoplamiento  $J_1=8.1$  Hz,  $J_2=7.2$  Hz y  $J_3=1.2$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  6.66 un doble de dobles de dobles asignado al protón de los aromáticos en la posición **13'** con una constante de acoplamiento  $J_1=8.2$  Hz,  $J_2=7.2$  Hz y  $J_3=1.2$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  6.79 un doblete correspondiente al protón de la amida - $\text{NH}$ - en la posición **23**, a  $\delta_{\text{H}}$  6.89 un multiplete designado a los protones de los aromáticos en las posiciones **11** y **11'**, a  $\delta_{\text{H}}$  6.94 un multiplete asignado a los protones de los aromáticos en las posiciones **5** y **5'**, a  $\delta_{\text{H}}$  7.05 un triple doblete correspondiente a los protones de los anillos aromáticos en

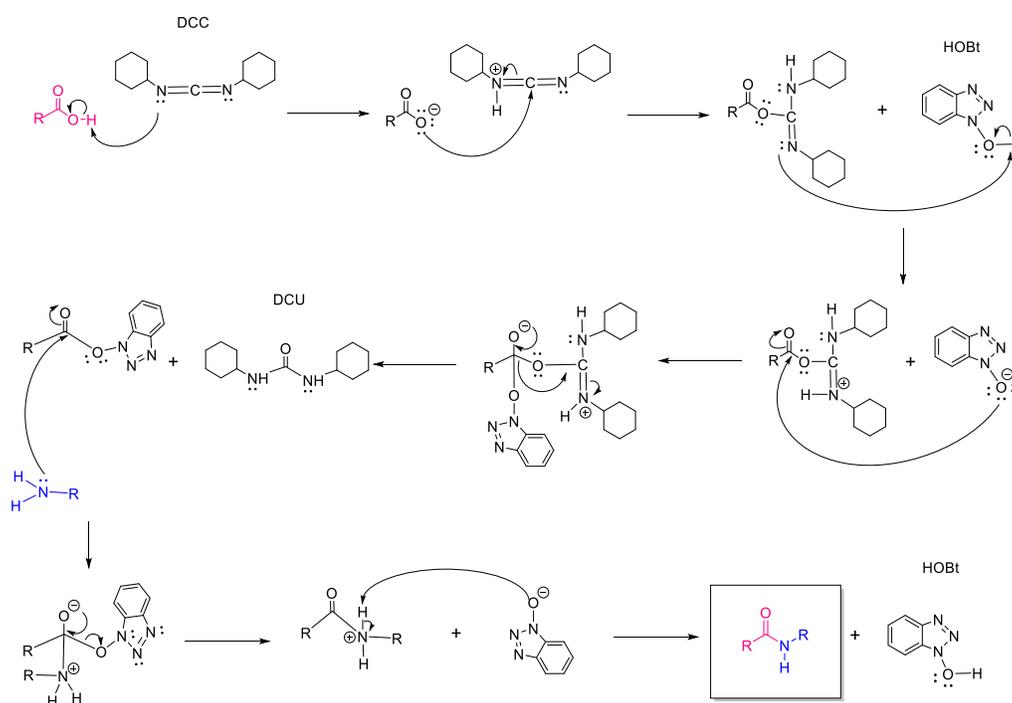
las posiciones , **6** y **6'**, a  $\delta_H$  7.14 un multiplete designado a los protones de los aromáticos en las posiciones **7** y **7'**. a  $\delta_H$  7.18 un multiplete correspondiente a los protones de los aromáticos en la posición **12**, a  $\delta_H$  7.21 un doble de dobles de dobles asignado a los protones de los aromáticos en la posición **12'**, a  $\delta_H$  7.37 un doble de dobles correspondiente al protón de los aromáticos en la posición **14** con unas constantes de acoplamiento de  $J_1 = 7.8$  y  $J_2 = 1.6$  Hz, a  $\delta_H$  7.50 un doble de dobles correspondiente al protón de los aromáticos en la posición designado al protón de los aromáticos en la posición **14'** con unas constantes de acoplamiento de  $J_1 = 7.9$  Hz y  $J_2 = 1.5$  Hz. Finalmente, a  $\delta_H$  9.07 y 9.15 dos singuletes correspondientes a los protones de las aminas en las posiciones **9'** y **9**.



**Figura 3.** Espectro de RMN  $^1H$  del compuesto **2** (400 MHz,  $CDCl_3$ , 25° C).

### Mecanismo de reacción.

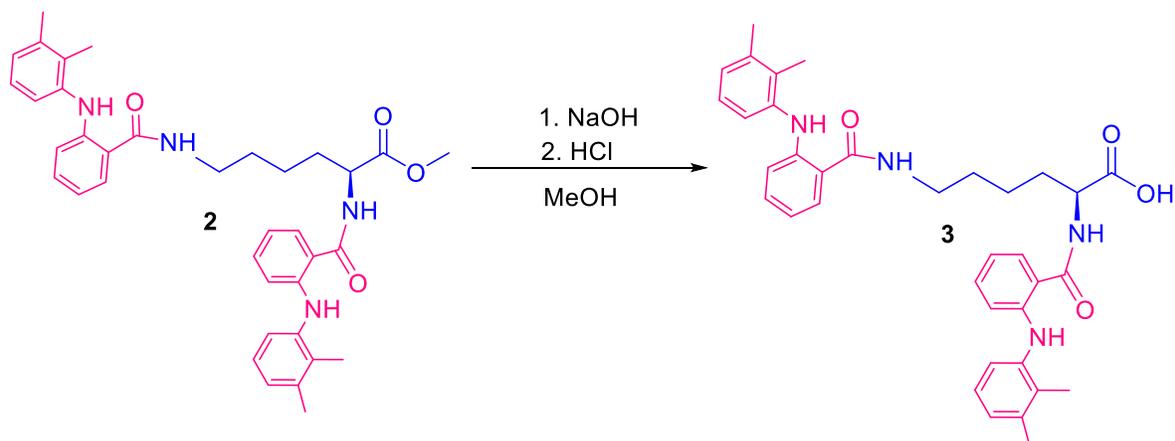
Inicialmente, comienza el ataque del par de electrones del nitrógeno de la DCC al hidrógeno del ácido mefenámico. El par de e<sup>-</sup> del oxígeno ataca al carbono desplazando el par de e<sup>-</sup> del doble enlace al nitrógeno. En seguida, el par de electrones del nitrógeno de la DCC ataca al H del HOBt. A continuación, un par de electrones del oxígeno del HOBt ataca al C=O desplazando el par de electrones del doble enlace al oxígeno. En el siguiente paso, el par de e<sup>-</sup> electrones regresa para regenerar el doble enlace expulsando la DCU como subproducto. El par de e<sup>-</sup> electrones del nitrógeno de la amina ataca al carbono del grupo carbonilo desplazando el par de e<sup>-</sup> del doble enlace al oxígeno. A continuación, el par de electrones del oxígeno regresa para formar el doble enlace expulsando al anión del HOBt. En seguida, se regenera el HOBt desprotonando al nitrógeno para finalmente obtener la amida (**Esquema 4**).



**Esquema 4.** Mecanismo de reacción de la reacción de esterificación Steglich

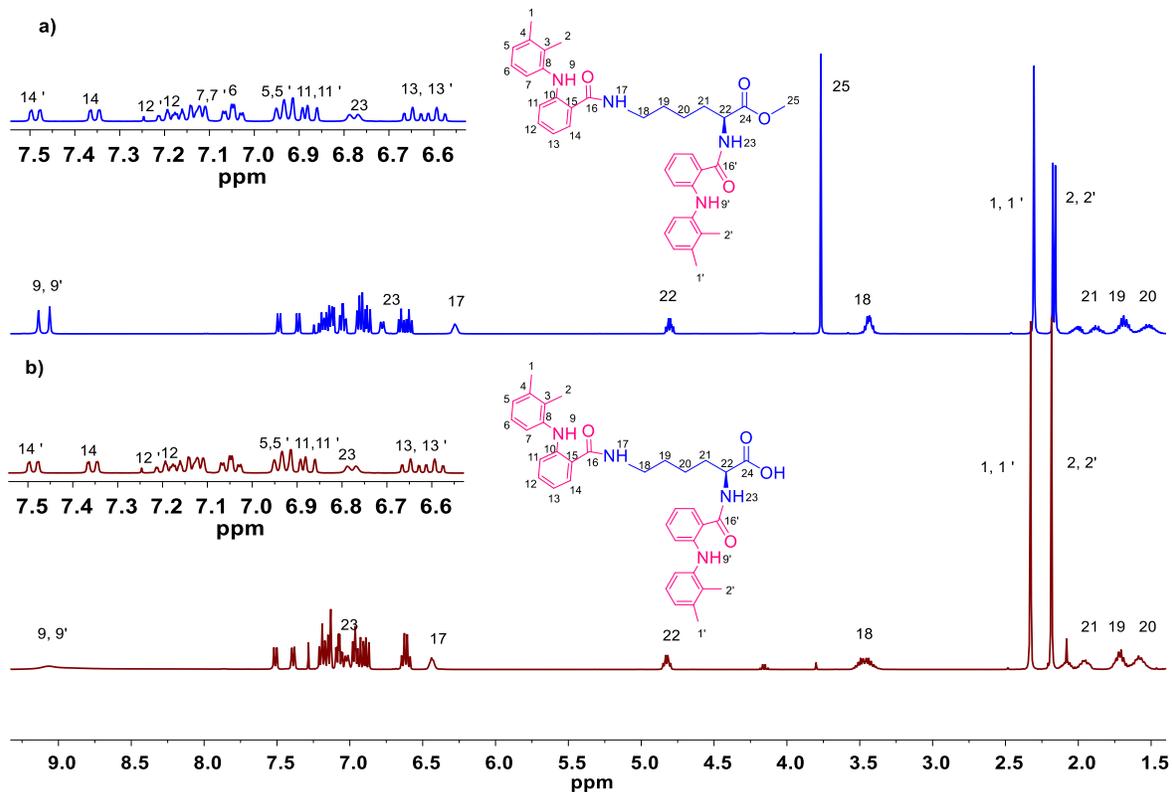
### 5.3. Hidrólisis del dendrón de L-lisina conjugado con ácido mefenámico 3.

Una vez obtenido y caracterizado el compuesto **2**, se realizó la síntesis del compuesto **3**, mediante una hidrólisis básica de ésteres, para ello a una disolución del compuesto **2** en MeOH, obteniéndose el compuesto **3**, como un sólido amarillo con un 88.66% de rendimiento (**Esquema 5**).



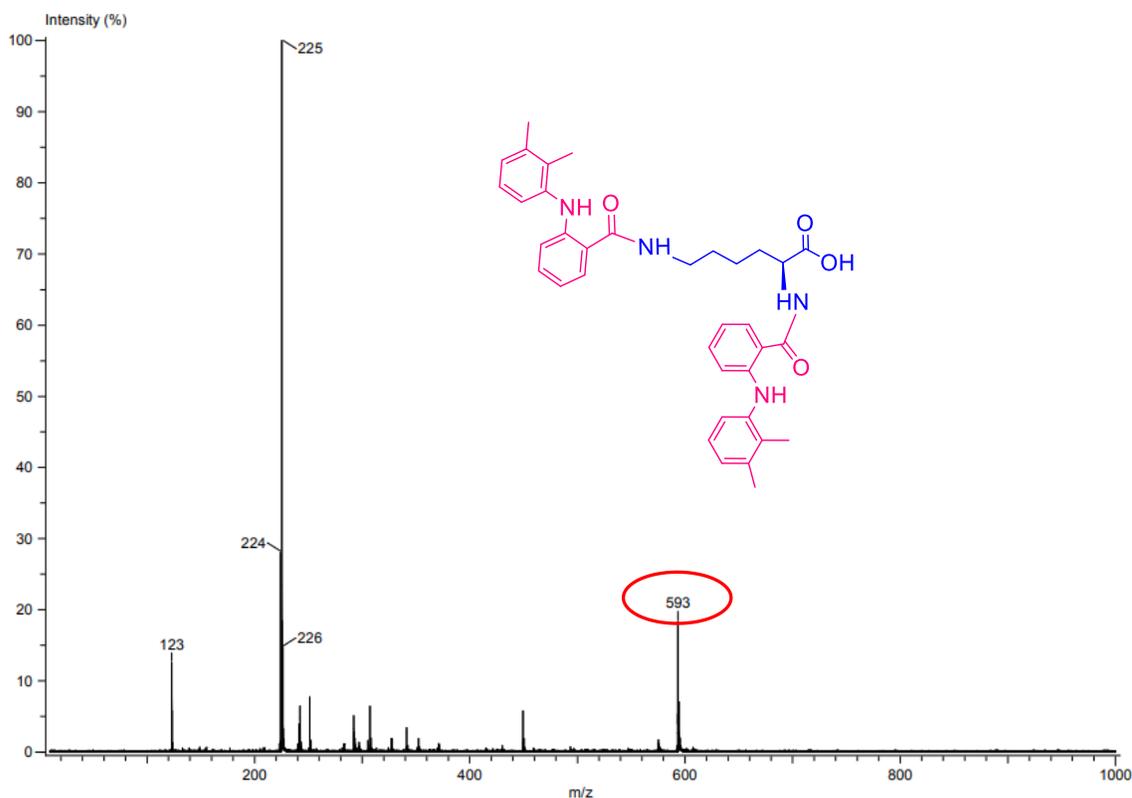
**Esquema 5.** Síntesis del compuesto **3**.

El compuesto **3**, fue caracterizado por RMN  $^1\text{H}$  y se realizó la comparación ente los espectros del compuesto **2** y el compuesto **3** (**Figura 4**) en el espectro se observa que la señal a  $\delta_{\text{H}}$  3.77 correspondiente del metilo  $-\text{CH}_3$  en la posición **25**, desaparece, por lo cual corroboró la desprotección del éster de metilo de L-lisina y obteniéndose el compuesto **3**.



**Figura 4.** Comparación de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **2 a)** y del compuesto **3 b)**.

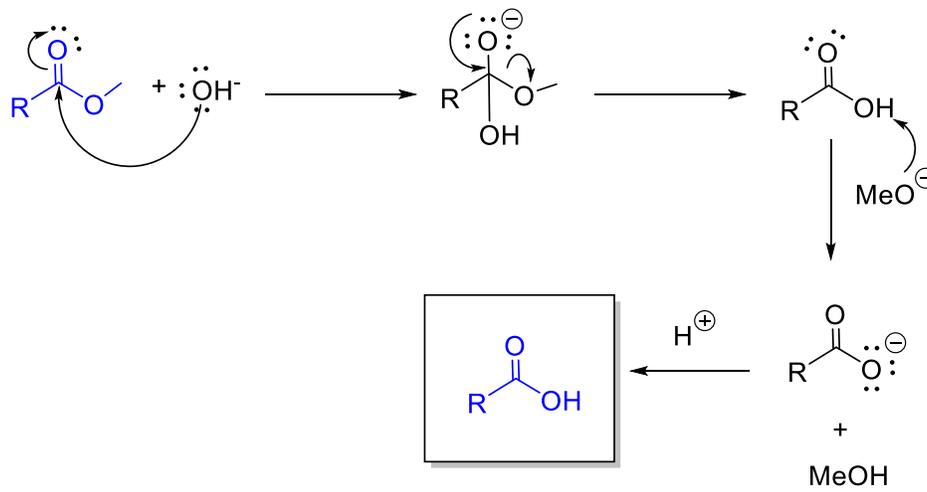
Además, la obtención del compuesto **3** se confirmó, por espectrometría de masas DART (**Figura 5**) en el espectro se observa un pico con relación masa carga a 593  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z correspondiente al peso molecular del compuesto **3**.



**Figura 5.** Espectro de masas DART del compuesto **3**.

### Mecanismo de reacción.

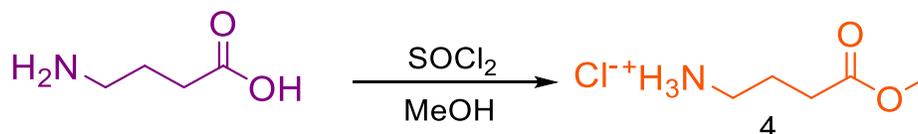
El ion hidróxido, como buen nucleófilo, ataca al carbono del carbonilo formando un intermediario tetraédrico. En seguida, en el intermediario el par electrones del oxígeno regresa para formar el doble enlace y expulsa una molécula de metóxido, formando el carboxilato. Finalmente, se protona el carboxilato en medio ácido para formar el ácido carboxílico (**Esquema 6**).



**Esquema 6.** Mecanismo de reacción de la hidrólisis básica de esteres.

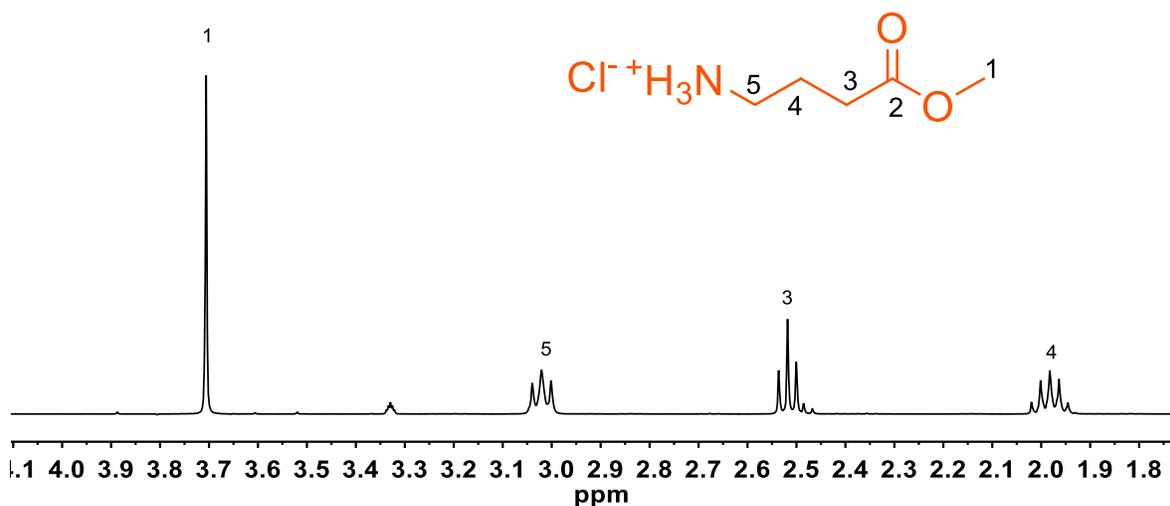
5.4. Síntesis del éster de metilo del GABA **4**.

Para la obtención del compuesto **4**, se realizó una reacción de protección del grupo ácido del GABA, se realizó con una disolución de GABA en MeOH y sobre un baño de hielo, se adicionó  $\text{SOCl}_2$ , se dejó la reacción por 16 h. Obteniéndose el compuesto **4**, como un sólido blanco con un 62.1% de rendimiento (**Esquema 7**).



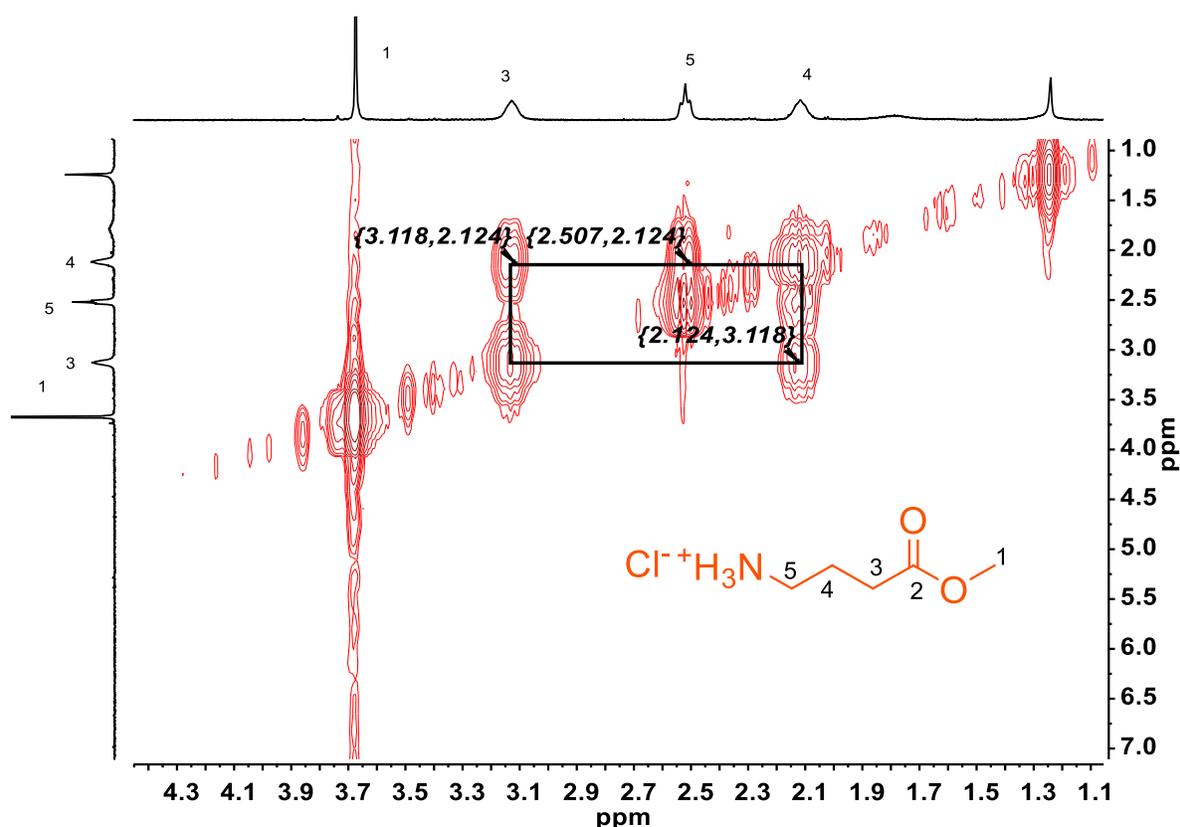
**Esquema 7.** Síntesis del compuesto **4**.

Inicialmente, el compuesto **4** se caracterizó por RMN  $^1\text{H}$  (**Figura 6**), en el espectro se puede observar a  $\delta_{\text{H}}$  1.98 un quinteto asignado a los protones del metileno  $-\text{CH}_2$  en la posición **4** con una constante de acoplamiento de  $J=7.3$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  2.52 un triplete correspondiente asignado a los protones del metileno  $-\text{CH}_2$  en la posición **3** con una constante de acoplamiento de  $J=7.2$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  3.02 un triplete designado a los protones del metileno  $-\text{CH}_2$  en la posición **5** con una constante de acoplamiento de  $J=7.7$  Hz. Y finalmente a  $\delta_{\text{H}}$  3.71 un singlete asignado a los protones del metilo  $-\text{CH}_3$  en la posición **1**.



**Figura 6.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **4** (400 MHz, MeOD, 25° C)

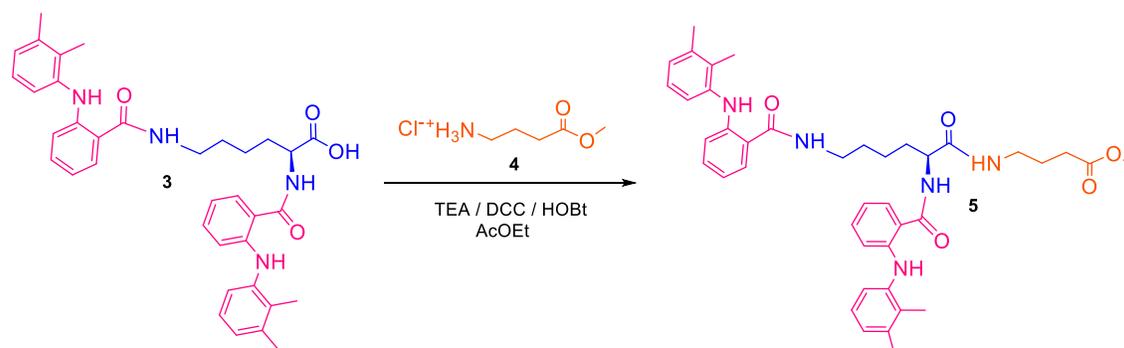
Por otro lado, para corroborar la obtención del compuesto **4** y confirmar la asignación correcta de las señales en el espectro RMN  $^1\text{H}$ , se realizó un espectro para correlacionar las señales de los metilenos de dos dimensiones que relaciona  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY) (**Figura 7**). En el espectro se puede observar que el metileno con la posición **4** correlaciona con el metileno adyacente en la posición **5** y éste a su vez, también se correlaciona con su metilo adyacente en la posición **4** y de igual manera, éste se correlaciona con el metileno adyacente en la posición **3**.



**Figura 7.** Espectro RMN 2D COSY ( $\text{H}^1\text{-H}^1$ ) del compuesto **4** (400 MHz, MeOD,  $25^\circ\text{C}$ ).

## 5.5. Síntesis del compuesto 5.

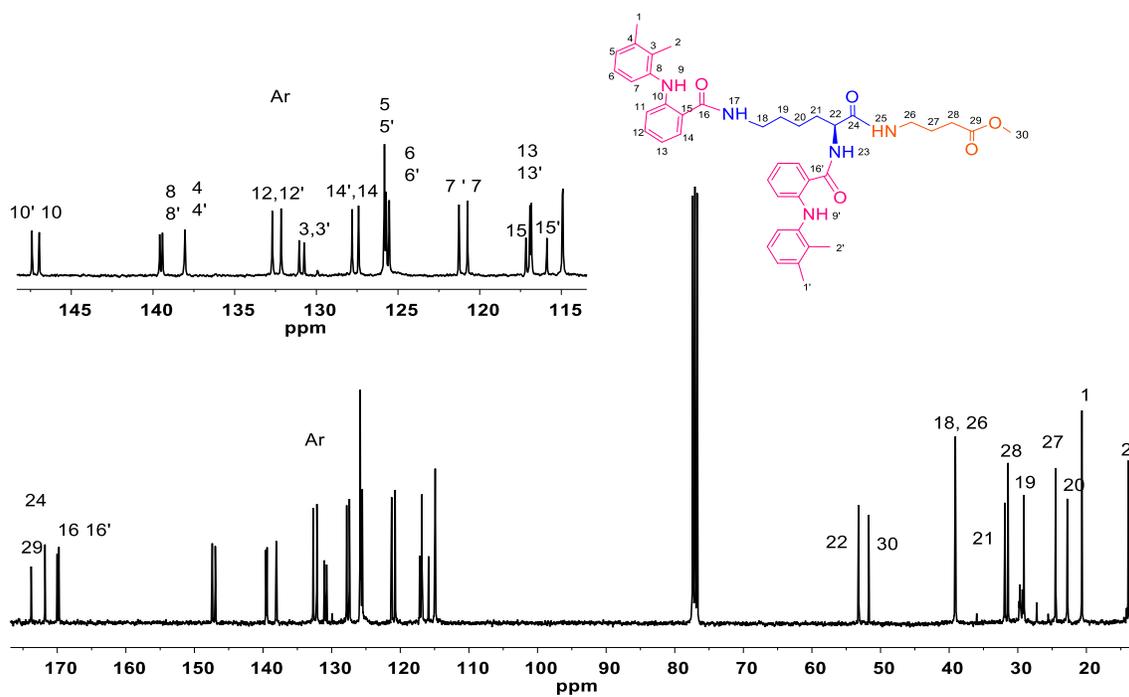
La obtención del compuesto **5**, se llevó a cabo por medio de una reacción de Steglich, para ello se realizó con una disolución del compuesto **4** en AcOEt, se adicionó TEA, posteriormente, se adicionó el compuesto **3**, en seguida HOBt y DCC y se dejó la reacción por 24 h. Transcurrido el tiempo, la mezcla de reacción se filtró y al producto, se le realizaron lavados con HCl 1M, y se purificó por columna y obteniéndose el compuesto **5**, como un sólido ligeramente amarillento, con un 90.0 % de rendimiento (**Esquema 8**).



**Esquema 8.** Síntesis del compuesto **5**.

Inicialmente, el compuesto **5** se caracterizó por RMN  $^{13}\text{C}$  (**Figura 8**), en el espectro se puede observar; a  $\delta_c$  13.9 una señal asignada al carbono del metilo  $-\text{CH}_3$  en la posición **2**, a  $\delta_c$  20.6 una señal correspondiente al carbono del metilo  $-\text{CH}_3$  en la posición **1**, a  $\delta_c$  22.9 una señal designada al carbono del metileno  $-\text{CH}_2-$  en la posición **20**, a  $\delta_c$  24.5 una señal asignada al carbono del metileno  $-\text{CH}_2-$  en la posición **27**, a  $\delta_c$  29.0 una señal correspondiente al carbono del metileno  $-\text{CH}_2-$  en la posición **19**, a  $\delta_c$  32.0 una señal designada al carbono del metileno  $-\text{CH}_2-$  en la posición **28**, a  $\delta_c$  32.5 una señal asignada al carbono del metileno  $-\text{CH}_2-$  en la posición **21**, a  $\delta_c$  39.3 una señal correspondiente al carbono de los metilenos  $-\text{CH}_2-$  en las posiciones **18** y **26**, a  $\delta_c$  51.6 una señal asignada al carbono del metilo  $-\text{CH}_3$  en la posición **30** aquí podemos corroborar la formación del grupo protector, a  $\delta_c$  53.3 una señal designada al carbono del metino en la posición **22**, a  $\delta_c$  114.9 una

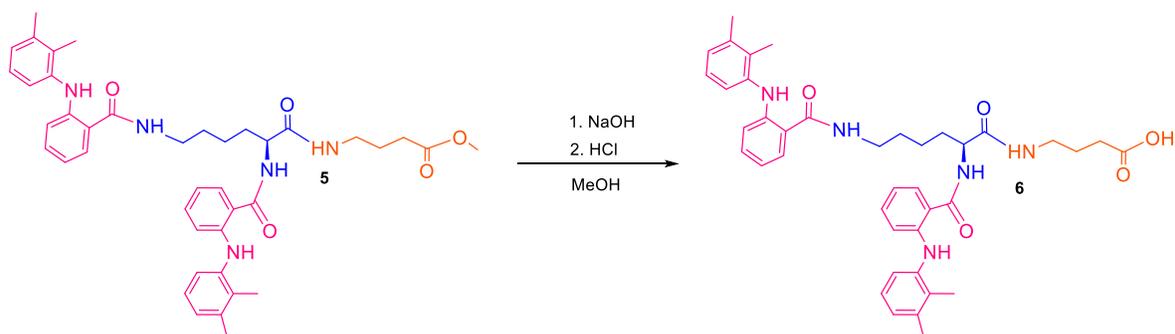
señal asignada a los carbonos de los aromáticos en las posiciones **11** y **11'**, a  $\delta_c$  116.0 y 116.9 unas señales correspondientes a los carbonos de los aromáticos en las posiciones **15'** y **15** respectivamente, 117.0 una señal designada a los carbonos de los aromáticos en las posiciones **13** y **13'**, a  $\delta_c$  120.8 y 121.3 unas señales correspondientes a los carbonos de los aromáticos en las posiciones **7** y **7'** respectivamente, a  $\delta_c$  125.6 una señal asignada a los carbonos de los aromáticos en las posiciones **6** y **6'**, a  $\delta_c$  125.8 una señal designada a los carbonos de los aromáticos en las posiciones **5** y **5'**, a  $\delta_c$  127.6 y 128.0 dos señales correspondientes a los carbonos de aromáticos en las posiciones **14** y **14'** respectivamente, a  $\delta_c$  130.7 y 131.0 dos señales asignada a los carbonos de los aromáticos en las posiciones **3'** y **3** respectivamente, a  $\delta_c$  132.2 y 132.6 dos señales correspondiente a los carbonos de los aromáticos en las posiciones **12'** y **12** respectivamente, a  $\delta_c$  138.0 una señal designada a los carbonos de los aromáticos en las posiciones **4** y **4'**, a  $\delta_c$  139.3 y 139.5 dos señales asignadas a los carbonos de los aromáticos en las posiciones **8'** y **8** respectivamente, a  $\delta_c$  147.9 y 147.3 dos señales correspondientes a los carbonos de los aromáticos en las posiciones **10** y **10'** respectivamente. Y, por último, a  $\delta_c$  169.9, 170.1, 172.3 y 177.9 cuatro señales asignadas a los carbonos de los grupos carbonilos C=O en las posiciones **16**, **29**, **16'** y **24**, respectivamente.



**Figura 8.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **5** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25° C).

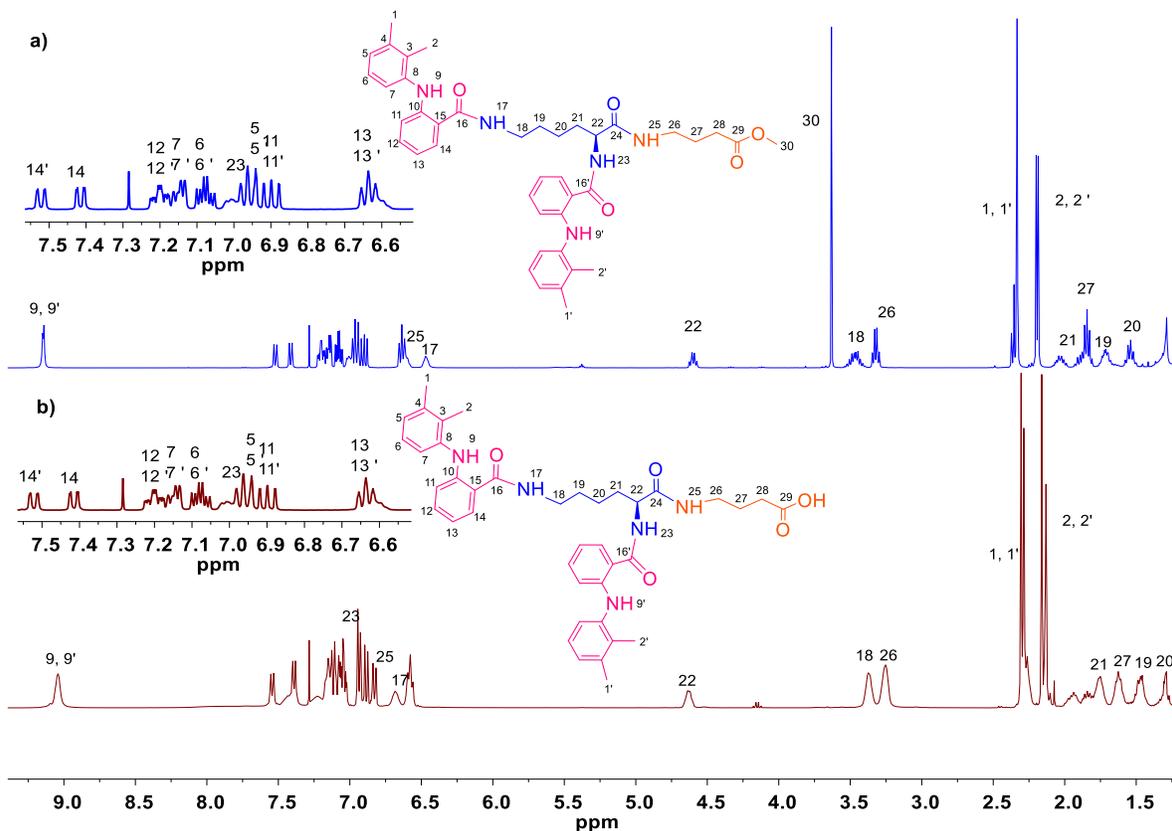
### 5.6. Síntesis del compuesto 6.

Se realizó una hidrólisis básica de ésteres, para ello a una disolución del compuesto **5** en MeOH, se le adicionó, NaOH 1M, se dejó por 36 h. Al finalizar la reacción, se evaporó el disolvente a sequedad y posteriormente, se disolvió en agua, se agregó HCl 1 M hasta que se alcanzó a un pH=1, este producto resultante se lavó con AcOEt, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente, obteniéndose el compuesto **6**, con un rendimiento del 91.30 % (**Esquema 9**)



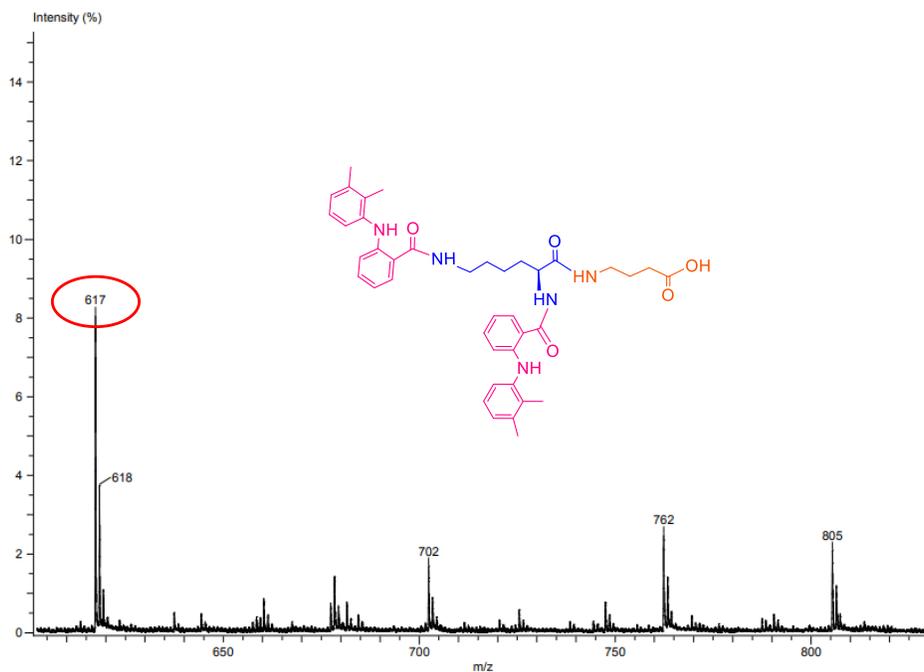
**Esquema 9.** Síntesis del compuesto **6**.

En principio, el compuesto **6** fue caracterizado por RMN <sup>1</sup>H y se realizó la comparación entre los espectros del compuesto **6** y el compuesto **5** (**Figura 9**) en el espectro se observa que la señal a  $\delta_H$  3.63 correspondiente a los hidrógenos del metilo O-CH<sub>3</sub> en la posición **30**, desaparece, y todas las señales permanecen en el espectro.



**Figura 9.** Comparación de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **5 a)** y compuesto **6 b)**.

Por otro lado, la obtención del compuesto **6**, fue confirmada por espectrometría de masas DART. En el espectro se observa un pico con relación masa carga a 617 m/z correspondiente al peso molecular del compuesto (**Figura 10**).

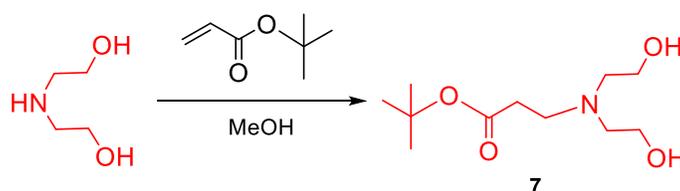


**Figura 10.** Espectro de masas DART del compuesto 6.

La obtención del dendrón de G.1.0. y todos los compuestos intermediarios, se corroboró por RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , UV-Vis, Infrarrojo y espectrometría de masas y podemos concluir que se obtuvieron los aminoácidos derivados de la lisina conjugada con el ácido mefenámico y el ácido de la 4-aminobutanóico (GABA) empleando reacciones de protección-amidación-desprotección. Dado que los ácidos mefenámicos no son simétricos en la estructura de la L-lisina, fue posible distinguir los protones de cada uno de los anillos aromáticos en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  en una y dos dimensiones.

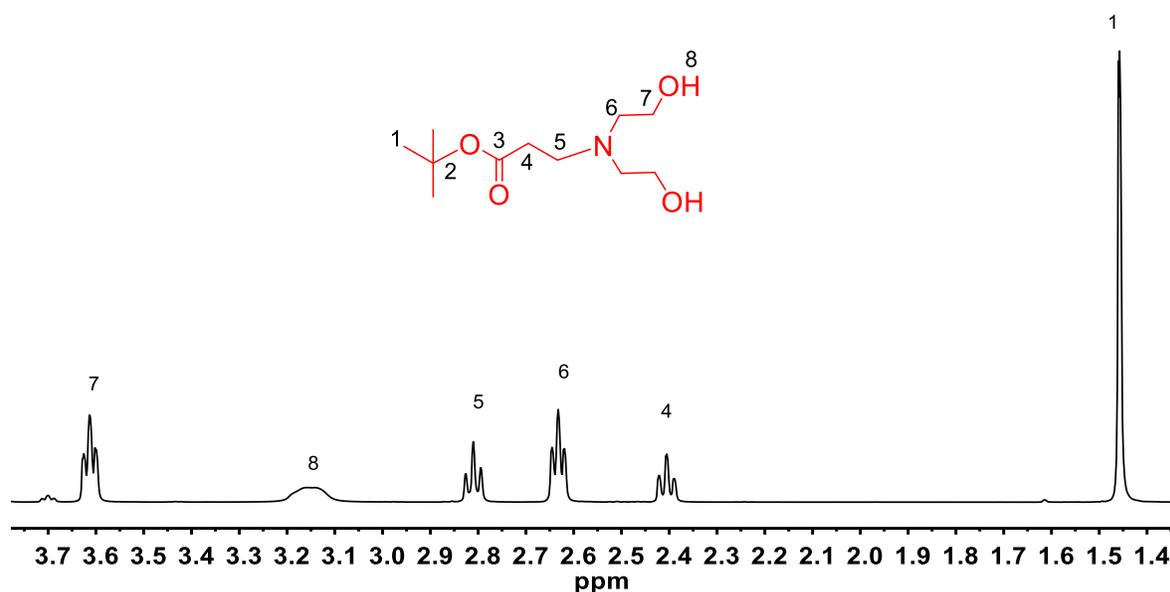
5.7. Síntesis del derivado de dietanolamina **7**.

La obtención del compuesto **7**, se realizó por una reacción de Michael entre la dietanolamina en MeOH, y el acrilato de *tert*-butilo, la mezcla de reacción se colocó a 50°C por 12 h. Al finalizar la reacción, se evaporó el exceso de acrilato y el disolvente, obteniéndose el compuesto **7**, como un líquido amarillo con un rendimiento del 95.0% (**Esquema 10**).



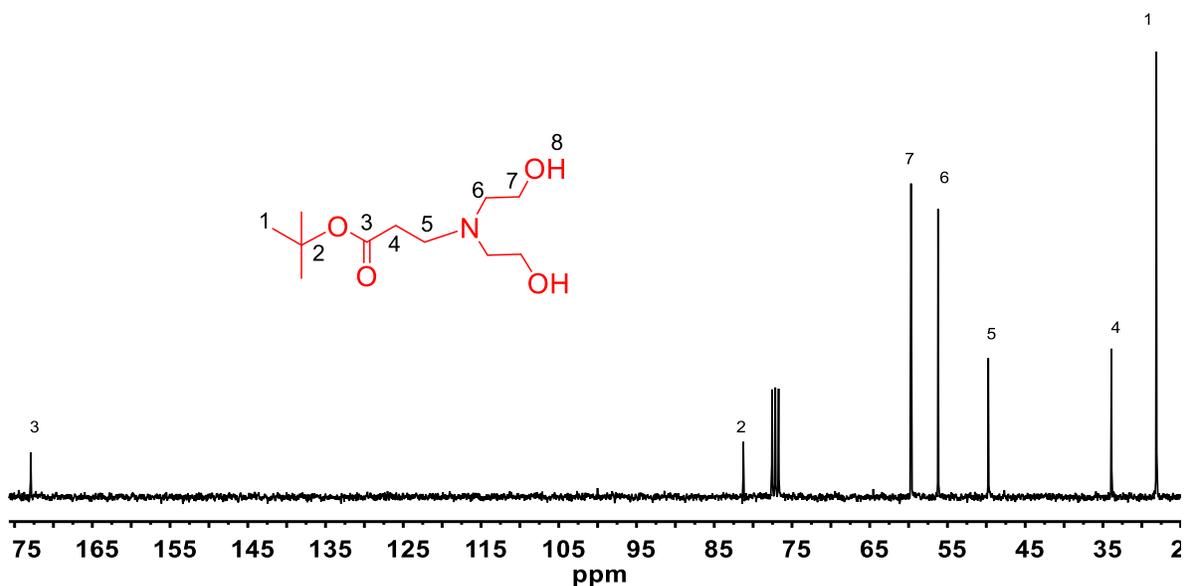
**Esquema 10.** Síntesis del compuesto **7**.

Inicialmente, el compuesto **7**, se caracterizó por RMN  $^1\text{H}$  (**Figura 13**), en el espectro se puede observar a  $\delta_{\text{H}}$  1.46 un singulete asignado a los protones de los metilos  $-\text{CH}_3$  en la posición **1**, a  $\delta_{\text{H}}$  2.40 un triplete correspondiente a los protones del metileno  $-\text{CH}_2-$  en la posición **4** con una constante de acoplamiento de  $J= 6.4$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  2.63 un triplete asignado a los protones de los metilenos  $-\text{CH}_2-\text{OH}$  en la posición **7** con una constante de acoplamiento de  $J= 5.2$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  2.81 un triplete correspondiente a los protones metileno  $-\text{CH}_2-$  en la posición **5** con una constante de acoplamiento de  $J= 6.4$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  3.15 una señal ancha asignada a los protones de los grupos hidroxilos  $-\text{OH}$  en la posición **8**. Finalmente, a  $\delta_{\text{H}}$  3.61 un triplete correspondiente a los protones de los metilenos  $-\text{CH}_2-$  en la posición **6** con una constante de acoplamiento de  $J= 5.2$  Hz.



**Figura 11.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **7** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ).

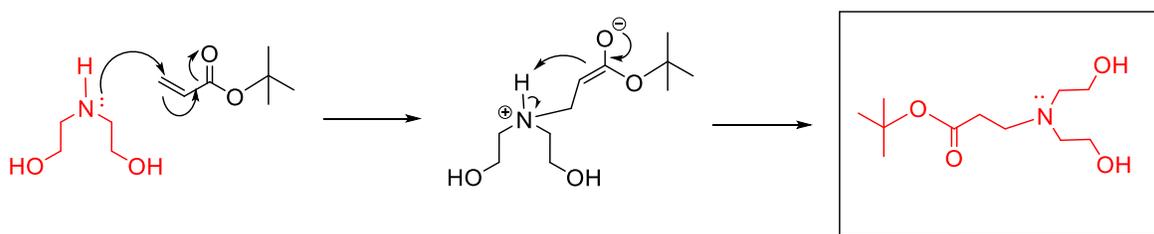
Además, se confirmó la obtención del compuesto **7**, por RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 12**), en el espectro se puede observar a  $\delta_{\text{C}} 28.1$  una señal asignada a los carbonos de los metilos  $\text{CH}_3$  de los *tert*-butilos en la posición **1**, a  $\delta_{\text{C}} 33.9$  una señal designada al carbono del metileno -  $\text{CH}_2$  en la posición **4**, a  $\delta_{\text{C}} 49.7$  una señal correspondiente al carbono del metileno -  $\text{CH}_2$  en la posición **5**, a  $\delta_{\text{C}} 56.2$  una señal asignada carbono del metileno -  $\text{CH}_2$  en la posición **6**, a  $\delta_{\text{C}} 59.7$  una señal designada al carbono del metileno adyacente al oxígeno  $\text{CH}_2\text{O}$  en la posición **7**, a  $\delta_{\text{C}} 81.2$  una señal establecida al carbono del grupo *tert*-butilos en la posición **2**. Por último, a  $\delta_{\text{C}} 172.9$  una señal correspondiente al carbono del grupo carbonilo  $\text{C}=\text{O}$  en la posición **3**.



**Figura 12.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **7** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ).

### Mecanismo de reacción.

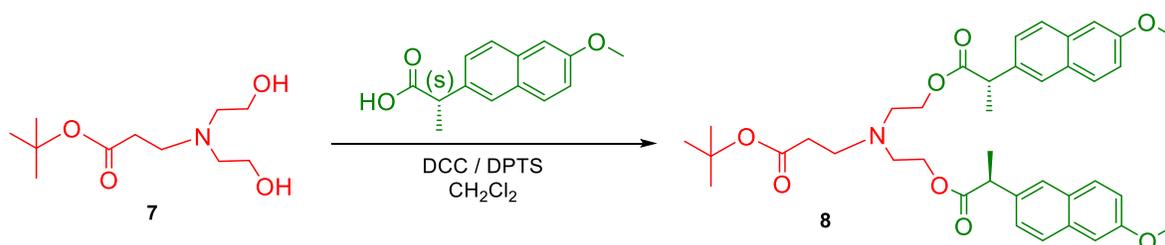
Inicialmente, el par de  $e^-$  de la amina ataca al C del doble enlace, que se desplaza hacia el oxígeno. A continuación, el par de  $e^-$  del O regresa al doble enlace formando el carbonilo, y el par de  $e^-$  del doble enlace ataca al H desprotonando a la amina, para finalmente obtener el dendrón de dietanolamina (**Esquema 11**).



**Esquema 12.** Mecanismos de reacción reacción de Michael.

5.8. Síntesis del derivado de la dietanolamina con naproxeno **8**.

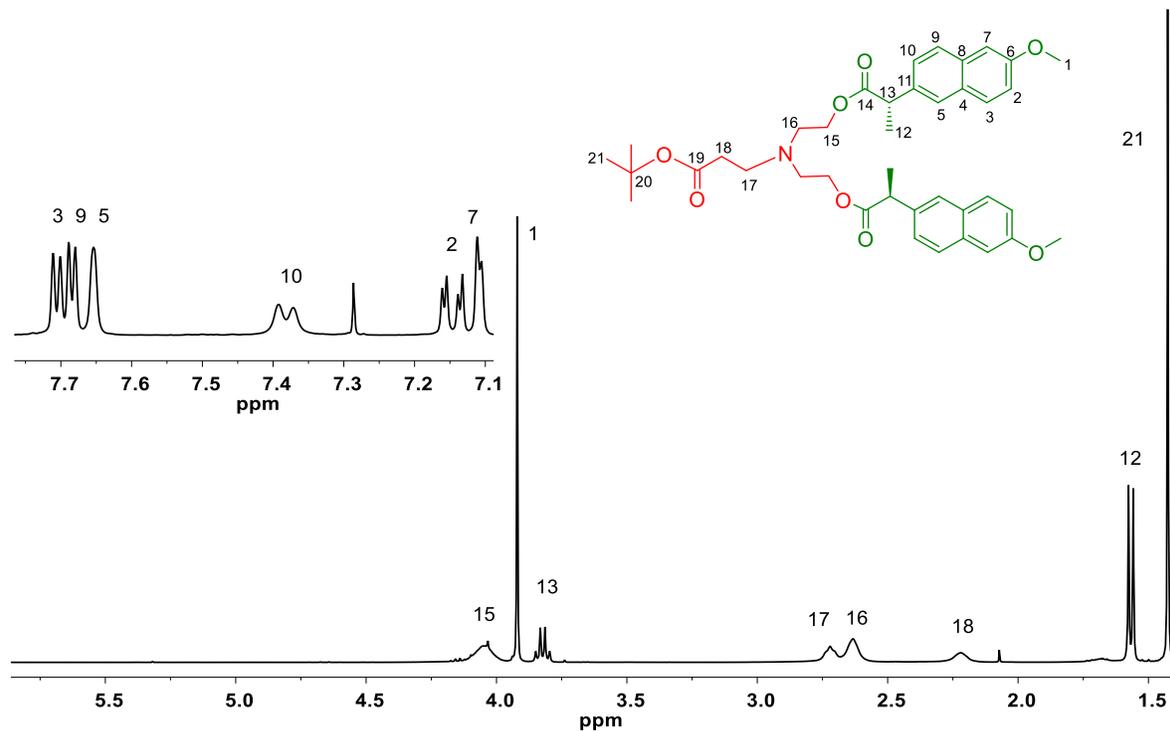
La reacción se llevó a cabo por medio de una reacción de Steglich, para lo cual el naproxeno reaccionó con el compuesto **7** en una disolución con DPTS, DCC en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , la mezcla de reacción se dejó en agitación constante a temperatura ambiente por 12 h. Al término de la reacción los sólidos insolubles fueron removidos por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se filtró sobre una cama de celita. Se evaporó el disolvente y el producto fue purificado en columna cromatográfica, obteniéndose el compuesto **8**, como un líquido incoloro con un rendimiento del 80.0% (**Esquema 12**).



**Esquema 12.** Síntesis del compuesto **8**.

Inicialmente, el compuesto **7**, se caracterizó por RMN  $^1\text{H}$  (**Figura 13**), en el espectro se puede observar a  $\delta_{\text{H}}$  1.42 un singulete asignado a los protones de los metilos - $\text{CH}_3$  del *tert*-butilos en la posición **21**, a  $\delta_{\text{H}}$  1.55 un doblete correspondiente a los protones de los metilos en las posiciones **12** con una constante de acoplamiento de  $J= 7.2$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  2.21 una señal ancha designada al protón del metino - $\text{CH}$  en la posición **18**, a  $\delta_{\text{H}}$  2.83 una a una señal ancha correspondiente a los protones del metileno  $\text{CH}_2$  en la posición **16**, a  $\delta_{\text{H}}$  2.72 un triplete asignado a los protones del metileno  $\text{CH}_2$  en la posición **17** con una constante de acoplamiento de  $J= 6.8$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  3.81 un cuarteto designado al protón del metino - $\text{CH}$  en la posición **13** con una constante de acoplamiento de  $J= 7.1$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  3.92 un singulete correspondiente a a los protones de los grupos metoxi  $\text{CH}_3\text{O}$ - de las posiciones **1**, a  $\delta_{\text{H}}$  4.04 una señal ancha asignada a los protones del metilo  $\text{CH}_2\text{O}$  en las posiciones **15**, a  $\delta_{\text{H}}$  7.11 un doblete asignado a los protones de los anillos aromáticos en las posiciones **7** con

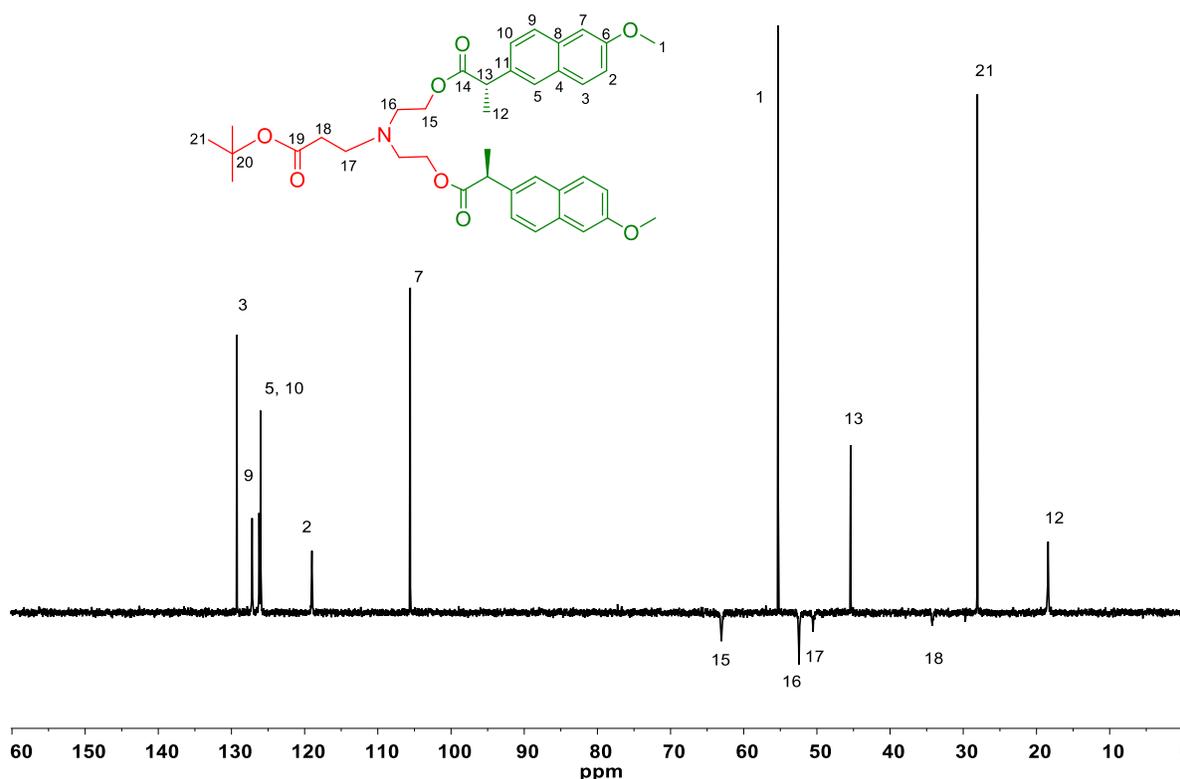
una constante de acoplamiento de  $J= 2.5$ , a  $\delta_H$  7.15 un doble de dobles designado a los protones en los aromáticos en las posiciones **2** con una constante de acoplamiento de  $J_1= 8.9$  Hz y  $J_2= 2.6$  Hz respectivamente, a  $\delta_H$  7.38 un doblete correspondiente a los protones de los aromáticos de la posición **10** con una constante de acoplamiento de  $J= 8.4$  Hz, a  $\delta_H$  7.65 un singulete designado a los protones de los aromáticos de la posición **5**, a  $\delta_H$  7.69 un doblete asignado a los protones de los aromáticos de la posición **9** con una constante de acoplamiento de  $J= 8.5$  Hz. Por último, a  $\delta_H$  7.70 un doblete correspondiente a los protones de los aromáticos de la posición **3** con una constante de acoplamiento de  $J= 8.9$  Hz.



**Figura 13.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **8** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ).

Con el fin de corroborar la asignación correcta de las señales en el espectro RMN  $^1\text{H}$ , se realizó un espectro de RMN DEPT-135 para corroborar la correcta asignación

de los metinos  $-CH$ , metilenos  $-CH_2$  y metilos  $-CH_3$ , presentes en el compuesto (Figura 14)

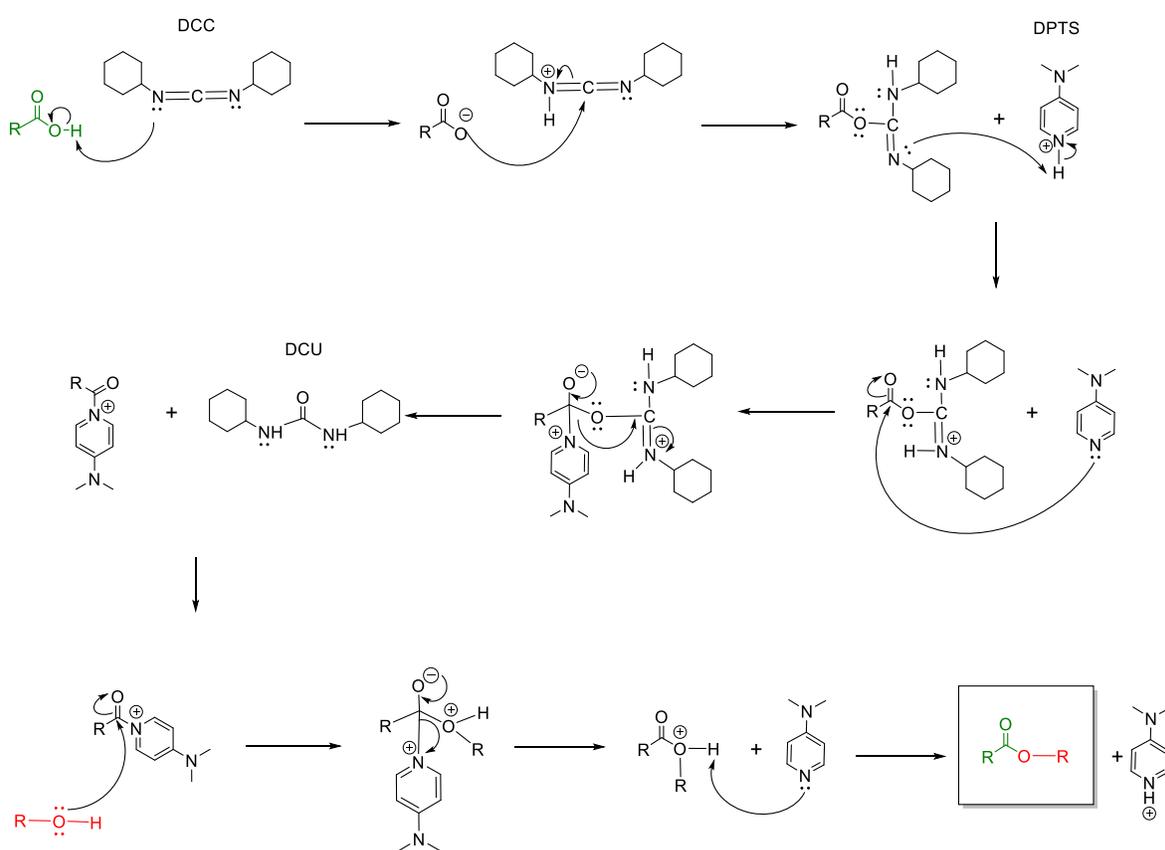


**Figura 14.** Espectro de RMN DEPT 135 del compuesto **8** (100 MHz,  $CDCl_3$ , 25°C).

### Mecanismo de reacción.

Inicialmente, el nitrógeno de la DCC desprotona el carboxilo del naproxeno. El par de electrones del oxígeno ataca al carbono de la DCC y éste a su vez desplaza el par de electrones del doble enlace al nitrógeno. En seguida, la DPTS protona al nitrógeno de la DCC. A continuación, el par de electrones del nitrógeno de la DPTS ataca al carbonilo del naproxeno, desplazando el par de electrones del doble enlace

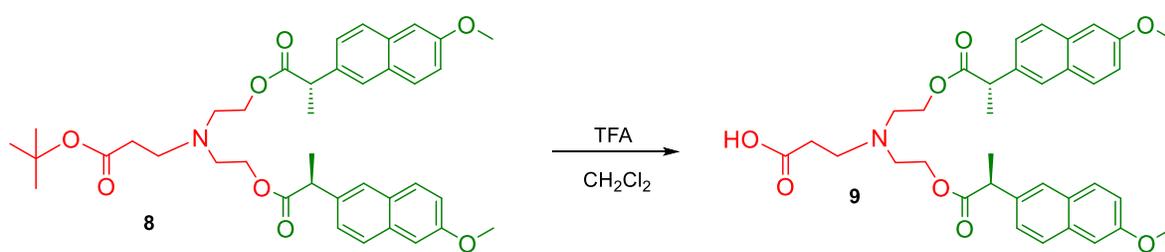
hacia el oxígeno. En el siguiente paso, el par de electrones del oxígeno regresa formando el doble enlace y expulsando DCU como subproducto. Así, el par de electrones del OH de la dietanolamina ataca al carbono del grupo carbonilo, desplazando el par de electrones del doble enlace se desplaza hacia el oxígeno. Después, el par de electrones del oxígeno regresa, expulsando DMAP. Por último, la DMAP desprotona el éster regenerando la DPTS y obteniéndose el compuesto **8** (Esquema 13).



**Esquema 13.** Mecanismos de reacción reacción de Steglich.

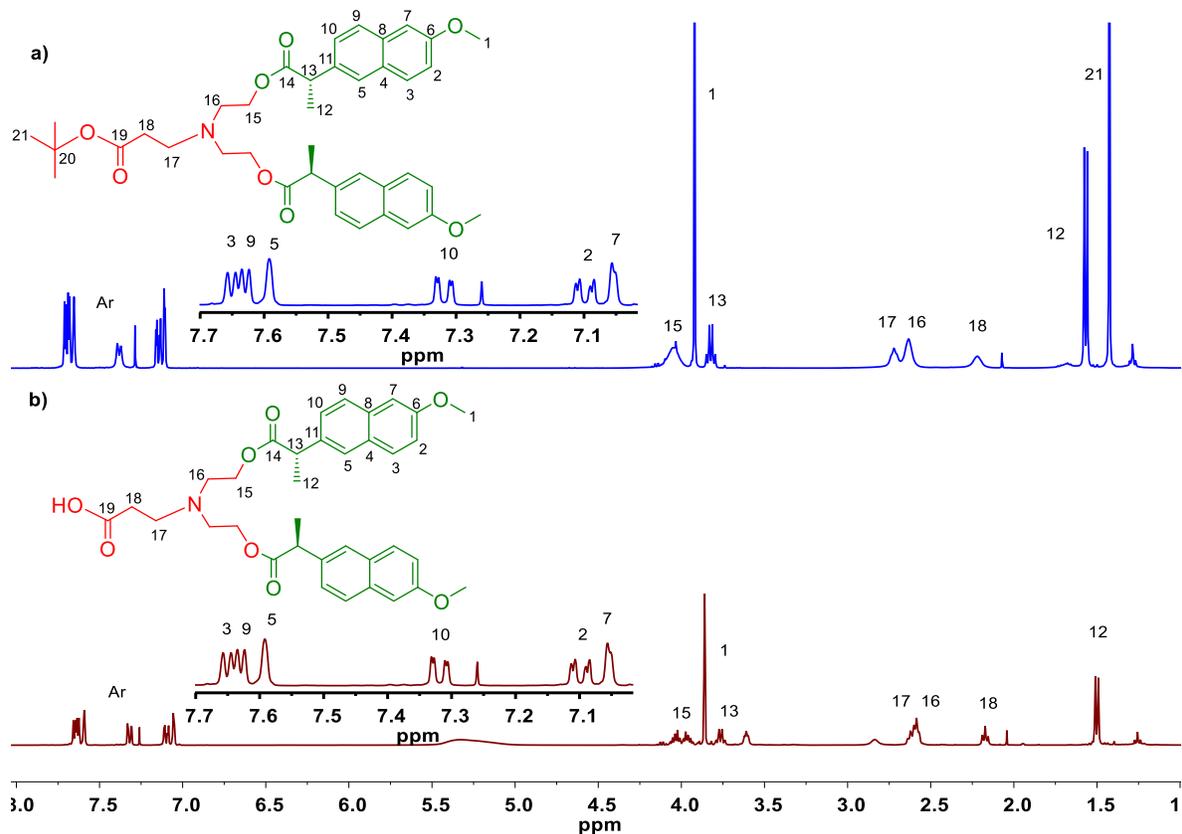
5.9. Síntesis del compuesto **9**.

Para la obtención del compuesto **9**, se llevó a cabo una hidrólisis ácida de ésteres de *tert*-butilo, para ello se realizó una disolución del compuesto **8** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, con TFA y se dejó reaccionar por 4 h. El disolvente fue evaporado y la fase orgánica se lavó con agua y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, obteniéndose el compuesto **9**, como un gel viscoso, con un rendimiento del 90.0 % (**Esquema 14**).



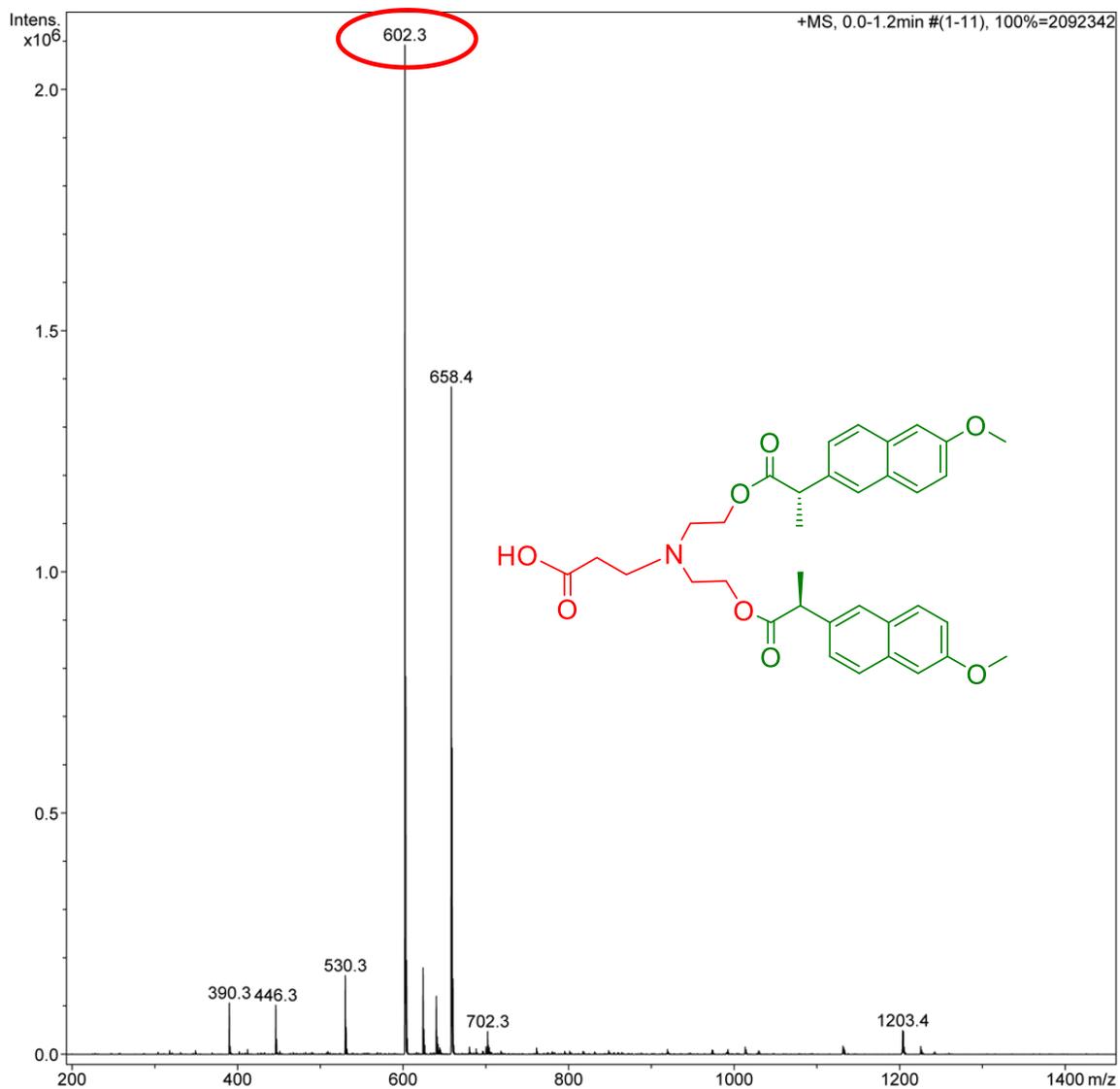
**Esquema 14.** Síntesis del compuesto **9**.

Inicialmente, el compuesto **9**, fue caracterizado por RMN <sup>1</sup>H y se realizó la comparación ente los espectros del compuesto **8** y el compuesto **9** (**Figura 15**) en el espectro del compuesto **8** se observaba un singulete a δ<sub>H</sub> 1.42 correspondiente a los metilos -CH<sub>3</sub> del *tert*-butilo en la posición **21**, éste singulete desaparece.



**Figura 15.** Comparación de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **8** a) y compuesto **9** b).

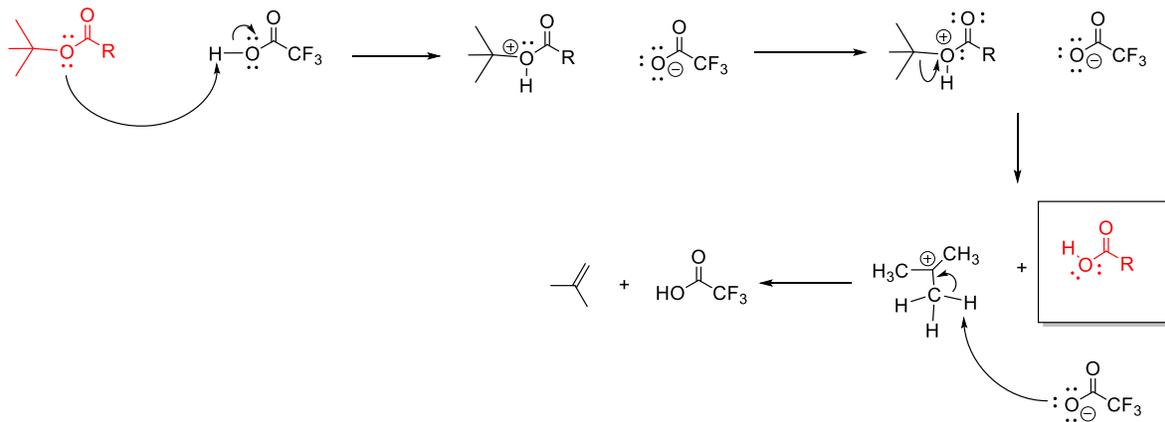
Por otro lado, la obtención del compuesto **9**, fue confirmada por espectrometría de masas DART (**Figura 16**). En el espectro se observa un pico con relación masa carga a 602 m/z correspondiente al peso molecular del compuesto.



**Figura 16.** Espectrometría de masas DART del compuesto **9**.

### Mecanismo de reacción.

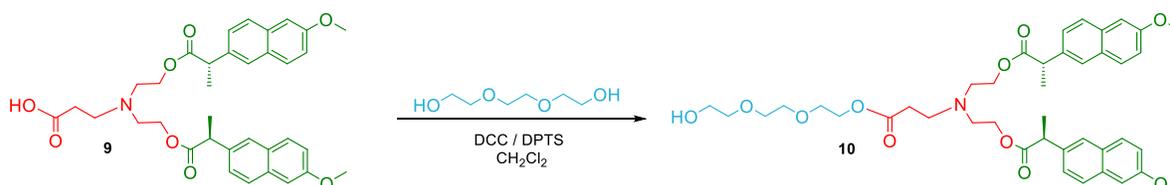
Inicialmente, el ácido tricloroacético (TFA) protona el éster. Posteriormente, se rompe el enlace C – O del éster formando un carbocatión terciario. A continuación, el TFA desprotona el carbocatión de *tert*-butilo formando 2-metil-1-propeno (Esquema 15).



**Esquema 15.** Mecanismos de reacción hidrolisis ácida de ésteres de *tert*-butilo.

5.10. Síntesis del compuesto **10**.

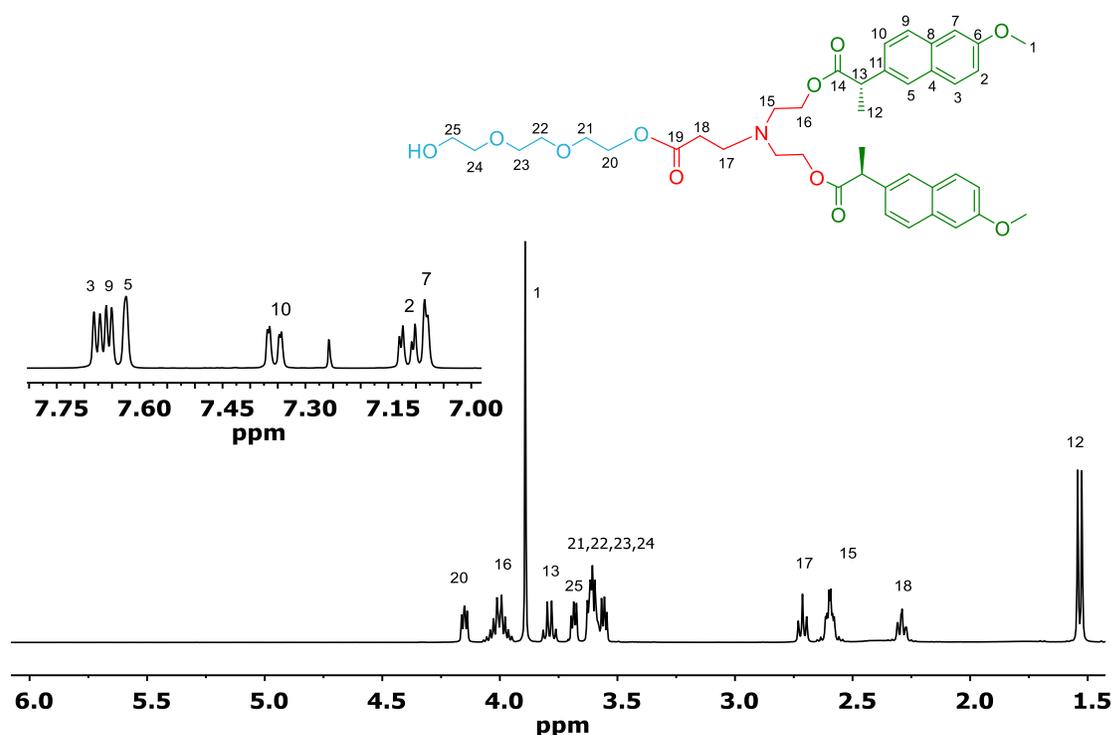
A una solución del compuesto **9** en diclorometano se adiciono trietilenglicol (TEG) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), DPTS, DCC y se dejó reaccionar bajo agitación constante toda la noche. Los sólidos insolubles fueron removidos por filtración y se evaporó el disolvente a presión reducida. La mezcla de reacción fue purificada en columna cromatográfica obteniéndose el compuesto **10**, como un líquido amarillento, con un rendimiento del 76.7 % (**Esquema 16**).



**Esquema 16.** Síntesis del compuesto **10**.

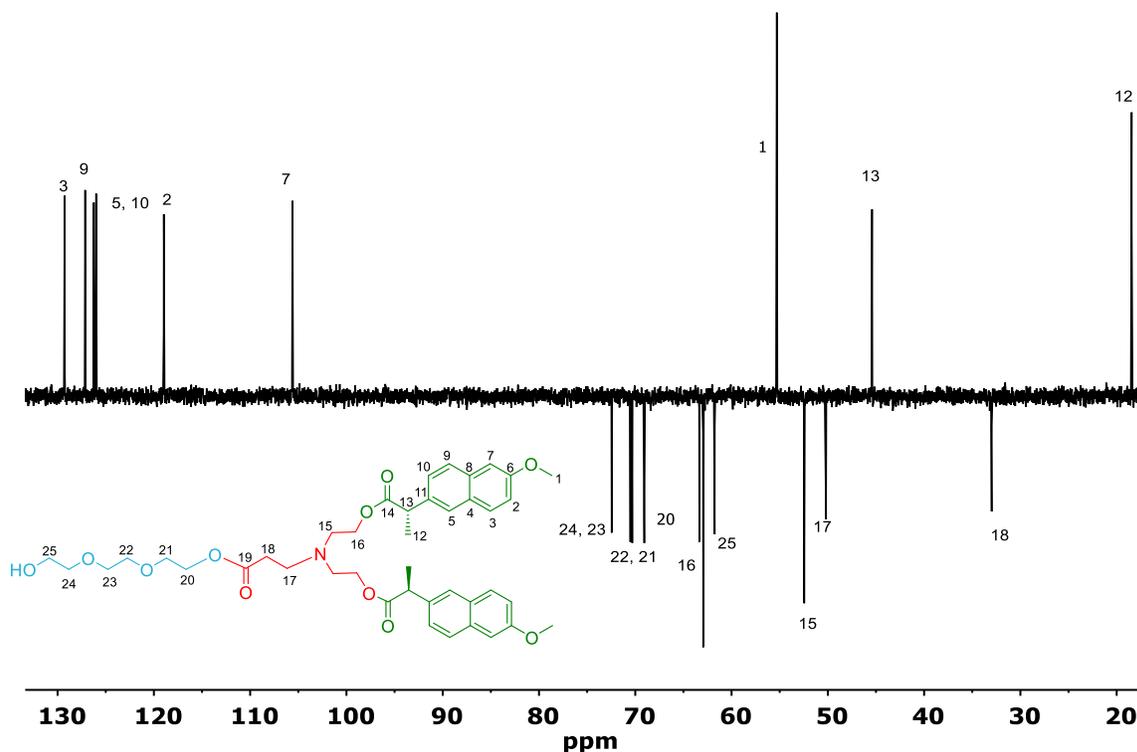
Inicialmente, el compuesto **10**, se caracterizó por RMN  $^1\text{H}$  (**Figura 17**), en el espectro se puede observar a  $\delta_{\text{H}}$  1.52 un doblete asignado a los protones de los metilos  $-\text{CH}_3$  en las posiciones **12** con unas constantes de acoplamiento de  $J= 7.2$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  2.29 un triplete designado a los protones del metileno  $-\text{CH}_2$  en la posición **18** con una constante de acoplamiento de  $J= 7.3$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  2.59 un multiplete correspondiente los metilenos  $-\text{CH}_2$  en las posiciones **15**, a  $\delta_{\text{H}}$  2.71 un triplete asignado a los protones del metileno  $-\text{CH}_2$  en la posición **17** con una constante de acoplamiento de  $J= 7.1$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  3.53-3.63 un multiplete correspondiente a los metilos  $\text{CH}_2\text{-O}$  del TEG en las posiciones **21**, **22**, **23** y **24**, a  $\delta_{\text{H}}$  3.68 un multiplete designado a los protones del metileno  $-\text{CH}_2$  en la posición **25**, a  $\delta_{\text{H}}$  3.78 un cuarteto correspondiente a los metinos  $-\text{CH}$  en las posiciones **13** con una constante de acoplamiento de  $J= 7.1$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  3.89 un singulete designado a los metoxilos  $\text{CH}_3\text{O}$  en la posición **1**, a  $\delta_{\text{H}}$  4.01 un multiplete asignado a los protones de metilenos  $\text{CH}_2\text{-O}$  en las posiciones **16**, a  $\delta_{\text{H}}$  4.15 un multiplete asignado a los protones de metilenos  $\text{CH}_2\text{-O}$  en la posición **20**, a  $\delta_{\text{H}}$  7.07 un doblete correspondiente a los protones de los aromáticos en la posición **7** con una constante de acoplamiento  $J= 2.2$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  7.11

un doble de dobles designado a los protones de los aromáticos en la posición **2** con unas constantes de acoplamiento de  $J_1 = 8.9$  Hz y  $J_2 = 2.5$  Hz respectivamente, a  $\delta_H$  7.34 un doble de dobles asignado a los protones de los aromáticos en la posición **2** con una constante de acoplamiento de  $J_1 = 8.5$  Hz y  $J_2 = 1.6$  Hz respectivamente, a 7.62 un singulete correspondiente a los protones de los aromáticos en la posición **5**, a  $\delta_H$  7.66 un doblete asignado a los protones de los aromáticos en la posición **9** con una constante de acoplamiento de  $J = 8.5$  Hz. Y finalmente a  $\delta_H$  7.68 un doblete designado a los protones de los aromáticos en la posición **3** con constante de acoplamiento de  $J = 8.9$  Hz.



**Figura 17.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **10** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ).

Con el objetivo de corroborar la asignación correcta de las señales en el espectro RMN  $^1\text{H}$ , se realizó un espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (DEPT-135) para corroborar la correcta asignación de los metinos  $-\text{CH}$ , metilenos  $-\text{CH}_2$  y metilos  $-\text{CH}_3$ , presentes en el compuesto (**Figura 18**).

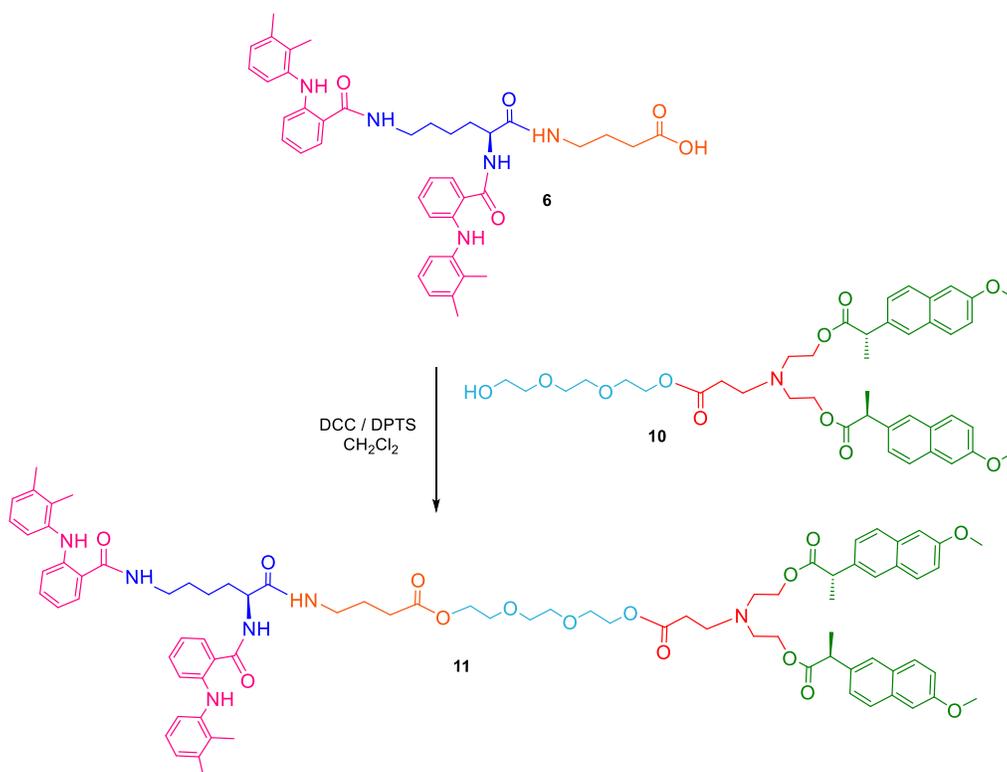


**Figura 18.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (DEPT 135) del compuesto **10** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ).

La obtención del dendrón de G.1.0., se corroboró por RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , UV-Vis, Infrarrojo y espectrometría de masas y podemos concluir que se obtuvieron los poliésteres derivados de la dietanolamina con una cadena del derivado del acrilato de *tert*-butilo y trietilenglicol conjugada con el naproxeno, empleando reacciones de adición de Michael-esterificación de Steglich-desprotección. Dado que los naproxenos son simétricos en la estructura de la dietanolamina, fue posible demostrar la simetría del dendrón y distinguir los protones de los anillos aromáticos en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  en una y dos dimensiones.

## 5.11. Síntesis del dendrímero de G.1.0.

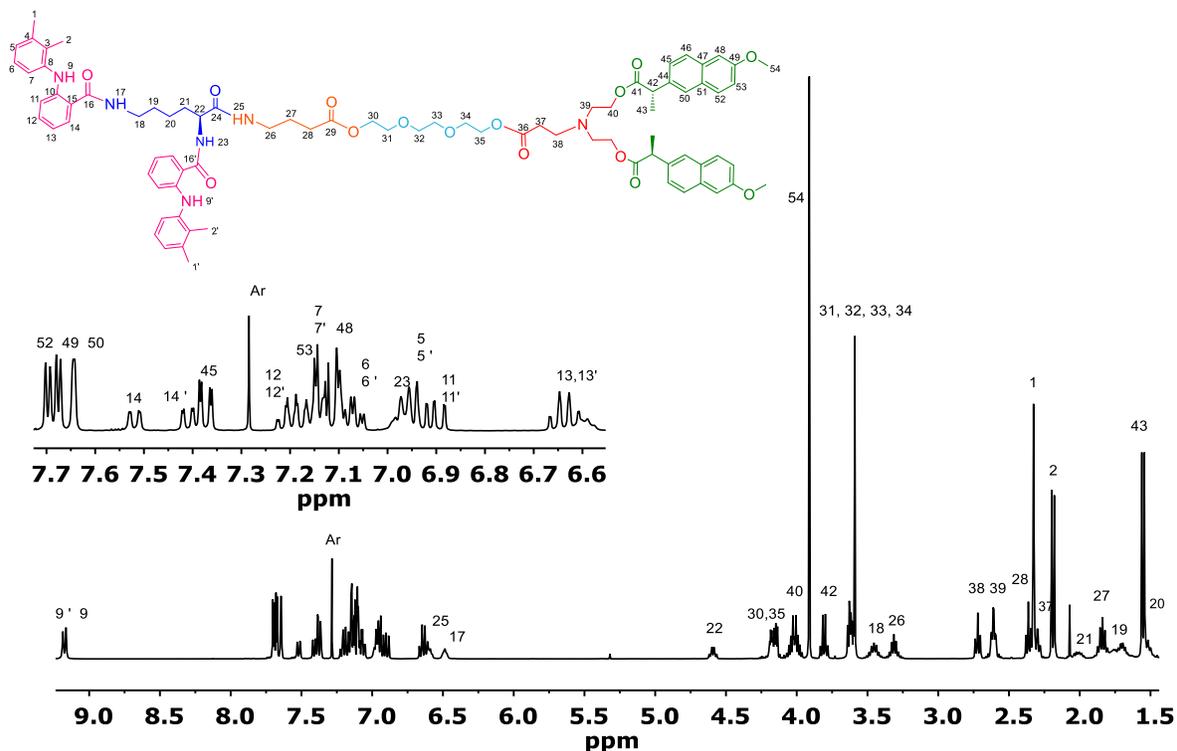
Para la obtención del dendrímero de G.1.0. se realizó el acoplamiento de los dos dendrones obtenidos previamente, para lo cual en una disolución del compuesto **6** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se le adicionó DPTS y DCC, por último, el compuesto **10**, se dejó la mezcla reacción por una noche. Los sólidos insolubles se filtraron, al filtrado se le realizaron lavados con agua y con una disolución de bicarbonato de sodio, la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , posteriormente, se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Finalmente, el producto se purificó por columna y se obtuvo el compuesto el compuesto **11**, como un líquido viscoso, color naranja, con un 59.6 % de rendimiento (**Esquema 17**).



**Esquema 17.** Síntesis del compuesto **11**.

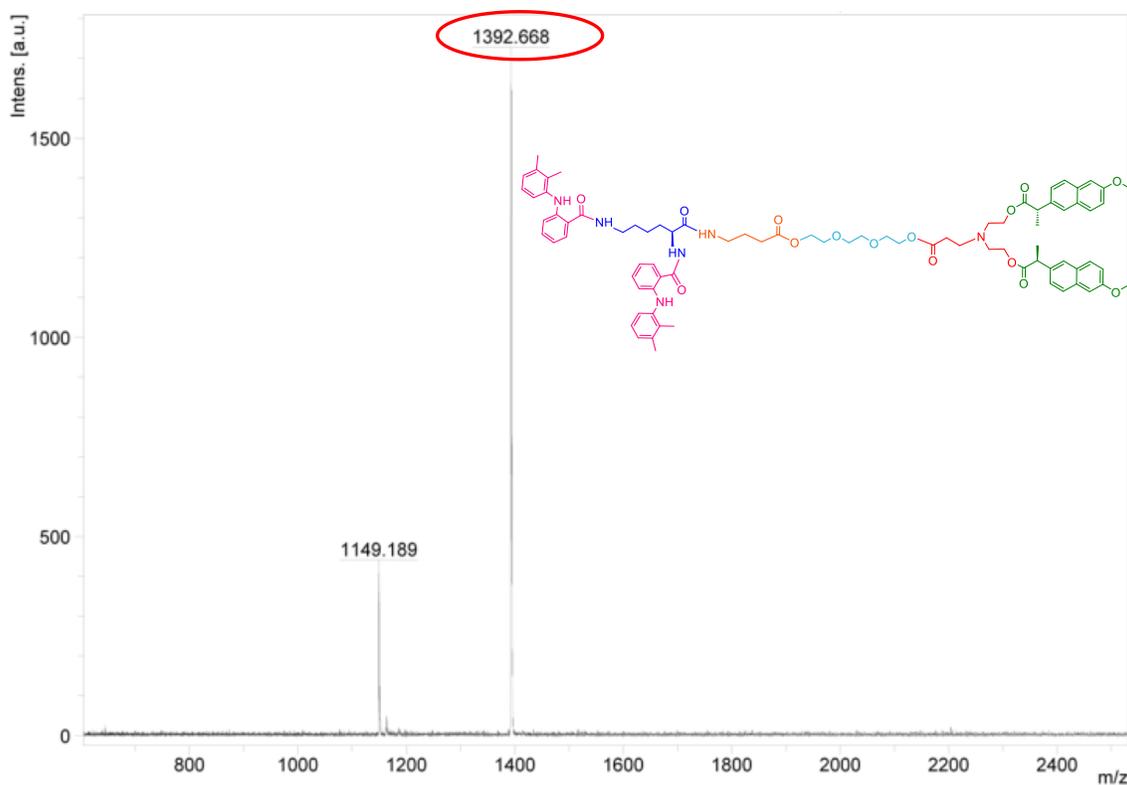
Una vez obtenido el dendrímero tipo Janus de G.1.0. inicialmente se caracterizó por RMN  $^1\text{H}$  (**Figura 22**), en el espectro se puede observar a  $\delta_{\text{H}}$  1.52 un multiplete asignado a los protones del metileno  $-\text{CH}_2$  en la posición **20**, a  $\delta_{\text{H}}$  1.55 un doblete designado a los protones del metilo  $-\text{CH}_3$  en la posición **43** con una constante de acoplamiento de  $J= 7.2$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  1.70 un multiplete correspondiente a los protones del metileno  $-\text{CH}_2$  en la posición **19**, a  $\delta_{\text{H}}$  1.84 un quinteto asignado a los protones del metileno  $-\text{CH}_2$  en la posición **27** con una constante acoplamiento de  $J= 7$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  1.85 - 2.04 un multiplete designado a los protones del metileno  $-\text{CH}_2$  en la posición **21**, a  $\delta_{\text{H}}$  2.18 y 2.20 dos singuletes asignados los protones de los metilos  $-\text{CH}_3$  de en las pociones **2'** y **2**, a  $\delta_{\text{H}}$  2.30 un multiplete correspondiente a los protones del metileno  $-\text{CH}_2$  en la posición **37**, a  $\delta_{\text{H}}$  2.33 un singulete asignado a los protones de metilos  $-\text{CH}_3$  en las posiciones **1**, **1'**, a  $\delta_{\text{H}}$  2.36 un triplete designado a los protones de del metileno  $-\text{CH}_2$  en la posición **28** con una constante de acoplamiento de  $J= 7.1$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  2.61 un multiplete asignado a los protones de los metilenos  $-\text{CH}_2$  en la posiciones **39**, a  $\delta_{\text{H}}$  2.72 un triplete correspondiente a lo protones del metileno  $-\text{CH}_2$  en la posición **38** con una constante de acoplamiento de  $J= 7.1$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  3.31 un multiplete asignado a lo protones del metileno  $-\text{CH}_2$  en la posición **26**, a  $\delta_{\text{H}}$  3.45 un multiplete correspondiente a lo protones del metileno  $-\text{CH}_2$  en la posición **18**, a  $\delta_{\text{H}}$  3.53 - 3.63 un multiplete designado a los protones de los metilenos  $\text{CH}_2\text{-O}$  en las posiciones **31**, **32**, **33** y **34**, a  $\delta_{\text{H}}$  3.81 un cuarteto correspondiente a los protones de los metinos  $-\text{CH}$  en las posiciones **42** con una constante de acoplamiento de  $J= 7.2$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  3.91 un singulete designado a los protones de los metoxilos  $\text{CH}_3\text{O}$  en la posición **54**, a  $\delta_{\text{H}}$  4.01 un multiplete asignado a los protones de los metilenos adyacentes a los oxígenos  $\text{CH}_2\text{-O}$  en las posiciones **40**, a  $\delta_{\text{H}}$  4.15 un multiplete correspondiente a los protones de los metilenos adyacentes a los oxígenos  $\text{CH}_2\text{O}$  en las posiciones **30** y **35**, a  $\delta_{\text{H}}$  4.59 un triple de dobles asignado a los protones del metino en la posición **22** con unas constantes de acoplamiento de  $J_1= 7.5$  Hz,  $J_2= 5.7$  Hz, a  $\delta_{\text{H}}$  6.49, 6.59 y 6.98 tres señales anchas correspondientes a los protones de las amidas  $-\text{NH}$  en las posiciones **17**, **25** y **23** respectivamente, a  $\delta_{\text{H}}$  6.65 un multiplete designado a los protones de los anillos aromáticos en las pociones **13** y **13'**, a  $\delta_{\text{H}}$  6.91 un multiplete correspondiente a los protones de los aromáticos en las

posiciones **11** y **11'**, a  $\delta_H$  6.94 un multiplete designado a los protones de los aromáticos en las pociones **5** y **5'**, a  $\delta_H$  7.07 un multiplete asignado a los protones de los aromáticos en las pociones **6** y **6'**, a  $\delta_H$  7.10 un doblete correspondiente a los protones de los aromáticos en las pociones **48** con una constante de acoplamiento de  $J= 2.6$  Hz, a  $\delta_H$  7.13 un multiplete designado a los protones de los aromáticos en las pociones **7** y **7'**, a  $\delta_H$  7.14 un doble de dobles asignado a los protones de los aromáticos en las pociones **53** con unas constantes de acoplamiento de  $J_1= 8.9$  Hz y  $J_2= 2.5$  Hz, a  $\delta_H$  7.37 un doble de dobles designado a los protones de los aromáticos en las pociones **45** con unas constantes de acoplamiento de  $J_1= 8.5$  Hz y  $J_2= 1.9$  Hz, a  $\delta_H$  7.41 y 7.52 dos dobles de dobles correspondientes a los protones de los aromáticos en las posiciones **14'** y **14** con unas constantes de acoplamiento de  $J_1= 7.9$  Hz,  $J_2= 1.6$  Hz y  $J_1= 7.9$  Hz,  $J_2= 1.6$  Hz respectivamente, a  $\delta_H$  7.64 un doblete asignado a los protones de los aromáticos en las posiciones **50** con una constante de acoplamiento de  $J= 1.8$  Hz, a  $\delta_H$  7.68 un doblete correspondiente a los protones de los aromáticos en las posiciones **49** con una constante de acoplamiento de  $J= 8.5$  Hz, a  $\delta_H$  7.69 un doblete designado a los protones de los aromáticos en las posiciones **52** con una constante de acoplamiento de  $J= 8.9$  Hz. Y finalmente, a  $\delta_H$  9.16 y 9.16 dos singuletes asignados a los protones de las aminas en las pociones **9'** y **9**.



**Figura 22.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **11** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ).

Por otro lado, la obtención del compuesto **11**, fue confirmada por espectrometría de masas MALDI-TOF (**Figura 23**) en el espectro se observa un pico con relación masa carga a 1392.668 m/z correspondiente al peso molecular del compuesto **11**.



**Figura 23.** Espectro de masas MALDI-TOF del compuesto **11**.

La obtención de dendrimeros tipo Janus, se corroboró por RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , UV-Vis, Infrarrojo y espectrometría de masas y podemos concluir que el dendrimer está formado por un dendrón con aminoácidos derivados de la lisina y el ácido de la 4-aminobutanóico (GABA) conjugada con el ácido mefenámico y el otro dendrón está formado por poliésteres derivados de la dietanolamina con una cadena del derivado del acrilato de *tert*-butilo y trietilenglicol conjugada con el naproxeno.

# **CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES.**

## 7.1. Conclusiones

- Se realizó por primera vez la síntesis de un dendrón que en su estructura presenta aminoácidos derivados de la L-lisina, el ácido de la 4-aminobutírico (GABA) conjugada con el ácido mefenámico, su síntesis se realizó empleando reacciones de protección-amidación-desprotección.
- La no simetría de los ácidos mefenámicos en la estructura de la L-lisina, se demostró por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  en una y dos dimensiones.
- Se realizó la síntesis de un dendrón que en su estructura tiene poliésteres derivados de la dietanolamina con una cadena del derivado del acrilato de *tert*-butilo y trietilenglicol conjugada con el naproxeno, la síntesis se realizó empleando reacciones de adición de Michael-esterificación de Steglich-desprotección.
- La simetría de los naproxenos en la estructura de la dietanolamina, fue posible demostrarlo con ayuda de la de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  en una y dos dimensiones.
- Se realizó por primera vez la síntesis de un dendrímero tipo Janus con dos diferentes funcionalidades y dos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Un dendrón con aminoácidos derivados de la L-lisina y el ácido de la 4-aminobutírico (GABA) conjugada con el ácido mefenámico y el otro dendrón con poliésteres derivados de la dietanolamina con una cadena del derivado del acrilato de *tert*-butilo y trietilenglicol conjugada con el naproxeno.
- La formación de todos y cada uno de compuestos sintetizados en el presente proyecto de investigación fueron caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  en una y dos dimensiones (DEPT-90, DEPT-135, COSY, HMBC y HSQC), FTIR, UV-Vis y espectrometría de masas.