



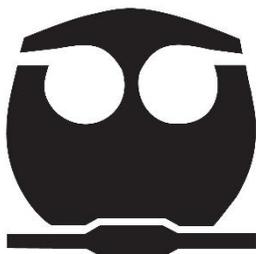
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA UNAM

**SÍNTESIS DE UN DENDRÍMERO TIPO JANUS CONJUGADO CON
INDOMETACINA**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA**

**PRESENTA
VICTORIA BETZABE FLORES VELASCO**



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX.,

AÑO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

Presidente Prof: José Alfredo Vázquez Martínez.

Vocal Prof: Héctor García Ortega.

Secretario Prof: Marcos Martínez García.

Suplente 1 Prof: Jacinto Eduardo Mendoza Pérez.

Suplente 2 Prof: Norma Castillo Rangel.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. MARCOS MARTÍNEZ GARCÍA

SUPERVISOR TECNICO:

OREST PIZIO

SUSTENTANTE:

VICTORIA BETZABE FLORES VELASCO

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 Dr. Orest Pizio por el planteamiento de los cálculos de dinámica y mecánica moleculares.

A los miembros de mi jurado; Dr. José Alfredo Vázquez Martínez, Dr. Héctor García Ortega, Dr. Marcos Martínez García, Dr. Jacinto Eduardo Mendoza Pérez, Dra. Norma Castillo Rangel; Por sus valiosos comentarios y correcciones a este trabajo.

Al proyecto IN205123 (DGAPA-UNAM) por el apoyo financiero otorgado para la realización de este proyecto.

Al CONACYT por el apoyo económico proporcionado (No. De becario 1180003), 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.

Índice

| | |
|--|----|
| Capítulo 1. Introducción | 1 |
| Capítulo 2. Antecedentes | 3 |
| 2.1 Dendrímeros..... | 4 |
| 2.1.1 Historia de los dendrímeros. | 4 |
| 2.1.2 Estructura. | 5 |
| 2.1.3 Métodos de síntesis..... | 6 |
| 2.2 Dendrímeros tipo Janus..... | 9 |
| 2.2.1 Métodos de síntesis de dendrímeros tipo Janus. | 10 |
| 2.2.2 Características y propiedades..... | 12 |
| 2.3 Dendrímeros tipo Newkome. | 13 |
| 2.3.1 Historia de los dendrímeros tipo Newkome..... | 13 |
| 2.3.2 Estructura de los dendrímeros tipo Newkome. | 14 |
| 2.4 Dendrímeros de poliéster amina. | 15 |
| 2.4.1 Historia de los dendrímeros de poliéster amina. | 15 |
| 2.4.2 Dendrones tipo AB _n | 16 |
| 2.5 Aplicaciones de los dendrímeros. | 17 |
| 2.6 Dendrímeros como acarreadores de fármacos. | 17 |
| 2.6.1 Mecanismos de administración de fármacos. | 18 |
| 2.7 Fármacos antiinflamatorios no esteroideos..... | 20 |
| 2.7.1 Historia de la indometacina. | 21 |
| 2.7.2 síntesis de la indometacina..... | 22 |
| 2.7.3 Mecanismo de acción de la indometacina. | 23 |
| 2.7.4 Indometacina como agente anticancerígeno. | 24 |
| Capítulo 3. Objetivos | 26 |
| 3.1 Objetivo General..... | 27 |
| 3.2 Objetivos Particulares | 27 |
| Capítulo 4. Equipos, reactivos y disolventes | 28 |
| 4.1 Equipos | 29 |
| 4.2 Reactivos y disolventes..... | 30 |
| Capítulo 5..... | 32 |

| | |
|--|----|
| Metodología Experimental..... | 32 |
| 5.1 Síntesis del compuesto 1..... | 33 |
| 5.2 Síntesis del compuesto 2..... | 34 |
| 5.3 Síntesis del compuesto 3..... | 35 |
| 5.4 Síntesis del compuesto 4..... | 36 |
| 5.5 Síntesis del compuesto 5..... | 38 |
| 5.6 Síntesis del compuesto 6..... | 39 |
| 5.7 Síntesis del compuesto 7..... | 40 |
| 5.8 Síntesis del compuesto 8..... | 41 |
| 5.9 Síntesis del compuesto 9..... | 43 |
| Capítulo 6..... | 46 |
| Discusión de resultados..... | 46 |
| 6.1 Síntesis del compuesto 1..... | 47 |
| 6.2 Síntesis del compuesto 2..... | 49 |
| 6.3 Síntesis del compuesto 3..... | 52 |
| 6.4. Síntesis del compuesto 4..... | 55 |
| 6.5 Síntesis del compuesto 5..... | 58 |
| 6.6 Síntesis del compuesto 6..... | 60 |
| 6.7 Síntesis del compuesto 7..... | 63 |
| 6.8 Síntesis del dendrímero Janus compuesto 8..... | 67 |
| 6.9 Síntesis del compuesto 9..... | 72 |
| 6.10 Determinación de las propiedades físico-químicas por dinámica y mecánica moleculares | 74 |
| Capítulo 7..... | 86 |
| Conclusiones..... | 86 |
| 7.1 Conclusiones..... | 87 |

Abreviaturas

°C: Grado celsius

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

Ar: Aromático

ATR: Referencia Total Atenuada

CDCl₃: Cloroformo deuterado

cm⁻¹: Número de onda

COX-1: Ciclooxygenasa-1

COX-2: Ciclooxygenasa-2

d: Doblete

dd: Doble de dobles

DART: Análisis directo en tiempo real

DCC: Diciclohexilcarbodiimida

DCU: Diciclohexilurea

DMSO: Dimetilsulfóxido

DMAP: Dimetilaminopiridinio

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

EM: Espectroscopia de masas

FTIR: Espectroscopia de Infrarrojo por Transformada de Fourier

g: gramo

IR: Infrarrojo

J: Constante de acoplamiento

m: Multiplete

M⁺: Ion molecular

MALDI: Desorción /Ionización mediante laser asistida por matriz

MeOH: Metanol

MHz: Mega Hertz

mL: Mililitro

mmol: Milimol

nm: Nanómetro

ppm: Partes por millón

RMN ¹³C: Resonancia magnética nuclear de carbono 13

RMN ¹H: Resonancia magnética nuclear de protón

s: Singulete

sa: Señal ancha

t: Triplete

TOF: Tiempo de vuelo

UV-Vis: Ultravioleta-Visible

δ : Desplazamiento químico

λ: Longitud de onda

Capítulo 1.

Introducción

Introducción.

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 terminales, que conforman la periferia. Los métodos clásicos de síntesis de los dendrímeros son dos; la síntesis divergente y la convergente. La síntesis divergente consiste en partir del núcleo y mediante reacciones consecutivas de activación y acoplamiento, se va creciendo hacia la periferia. Por otro lado, la síntesis convergente comienza en la periferia y se va creciendo hacia el interior.

En los últimos años fue reportada una nueva familia de dendrímeros en los cuales se pueden combinar dos o más diferentes funcionalidades. Esta capacidad de las nuevas estructuras dendriméricas ha permitido su aplicación en diferentes áreas de la ciencia. Estas nuevas estructuras dendriméricas se les denominó dendrímeros “Janus”

Los dendrímeros Janus hacen referencia al dios griego Janus, representado con una cabeza de dos caras. Estas macromoléculas se caracterizan por tener dos dendrones con estructura y propiedades químicas diferentes con la combinación de diferentes grupos terminales en la periferia, tienen solubilidad mejorada, propiedades electroquímicas y capacidad de auto ensamblarse que los distinguen de otras estructuras dendríticas.

En el presente proyecto de investigación se diseñó y sintetizó un dendrímero tipo Janus formado por dos dendrones diferentes. Un dendrón formado por un sistema AB_2 a partir de la dietanolamina y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo en la periferia, la indometacina. El otro dendrón formado por un dendrón tipo Newkome con un sistema AB_3 . La unión de estos dos dendrones permitirá aumentar la solubilidad del fármaco y debe incrementar su actividad antiinflamatoria y/o cancerígena y se determinaron las propiedades fisicoquímicas por cálculos de mecánica molecular.

Capítulo 2.

Antecedentes

Antecedentes

2.1 Dendrímeros.

2.1.1 Historia de los dendrímeros.

La palabra Dendrímero deriva de la palabra griega “dendros” que se significa “árbol”, por su forma y “meros” que significa “parte de”. En 1978, Ego Buhleier, Winfrey Wehner y Fritz Vögtle fueron los primeros en reportar sobre un nuevo tipo de polímero, el polipropileno-imina (PPI). Los cuales fueron denominados “moléculas en cascada” que más tarde fueron reconocidas como las primeras formas de polímeros dendríticos. De 1979 a 1985, Donald A. Tomalia y colaboradores dieron un avance muy importante en la ciencia de los dendrímeros. Realizaron la síntesis de polímeros con un núcleo central hueco que se ramificaban hacia afuera, a partir de una síntesis controlada, permitiendo una repetición frecuente de pasos similares. Estas nuevas “moléculas cascada”, hechas por una adición repetitiva de monómeros y una activación de las moléculas ramificadas obtenidas, dio origen a una nueva clase de moléculas sintetizadas paso a paso los “dendrímeros” como fueron llamados por primera vez por Donal A. Tomalia¹. En 1985, mismo año en Donal A. Tomalia reportaba la síntesis de dendrímeros, también se informaba de la síntesis de árboles por Newkome y colaboradores.² En la naturaleza existen diversas estructuras dendríticas como lo son las raíces de los árboles, rayos, copos de nieve, neuronas sistema circulatorio, etc.³ (Figura 1).

¹ Felder-Flesch D., *Dendrimers in Nanomedicine*, **2016**, 3, 1-3.

² Fréchet J., Tomalia D., *Dendrimers and other dendritic polymers* **2001**, 1, 27-28.

³ Boas U., Christensen J., Heegaard P., *Dendrimers in medicine biotechnology*, **2006**, 2, 3-4.

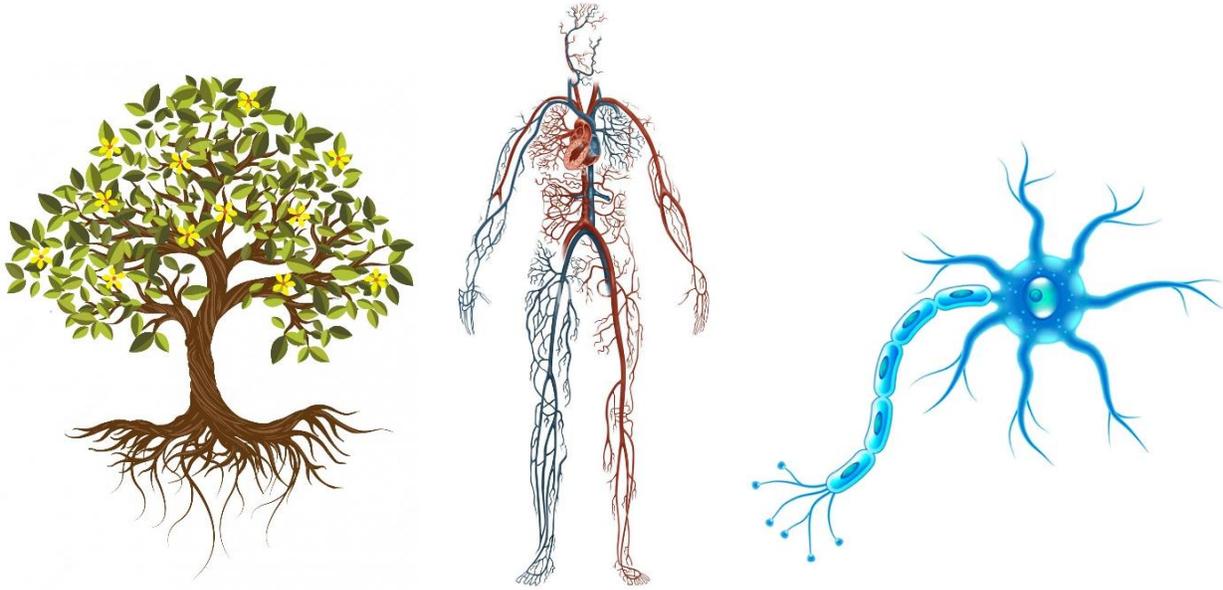


Figura 1. Estructuras dendríticas en la naturaleza.

2.1.2 Estructura.

Los dendrímeros tienen una estructura bien definida, en la cual podemos encontrar 3 elementos principales (Figura 2).

- Núcleo.

Este se encuentra situado en el centro de la molécula el cual nos brinda diversas propiedades ya que determina el tamaño, forma, dirección y multiplicidad del dendrímero.⁴

- Unidades de ramificación.

Son los puntos focales y constan de unidades repetitivas que definen la generación del dendrímero, estos brindan propiedades fisicoquímicas.

⁴ Mercedez M., Serrano J., *An. Quim.* **2009**, 105, 103-106.

- Grupos terminales.

Se encuentran situados en la capa exterior, es decir en la periferia de la molécula conformados por grupos funcionales que brindan la mayor cantidad de propiedades al dendrímero como la solubilidad y reactividad química.⁵

- Dendrón.

Porción del dendrímero o estructura dendrítica sin núcleo.⁶

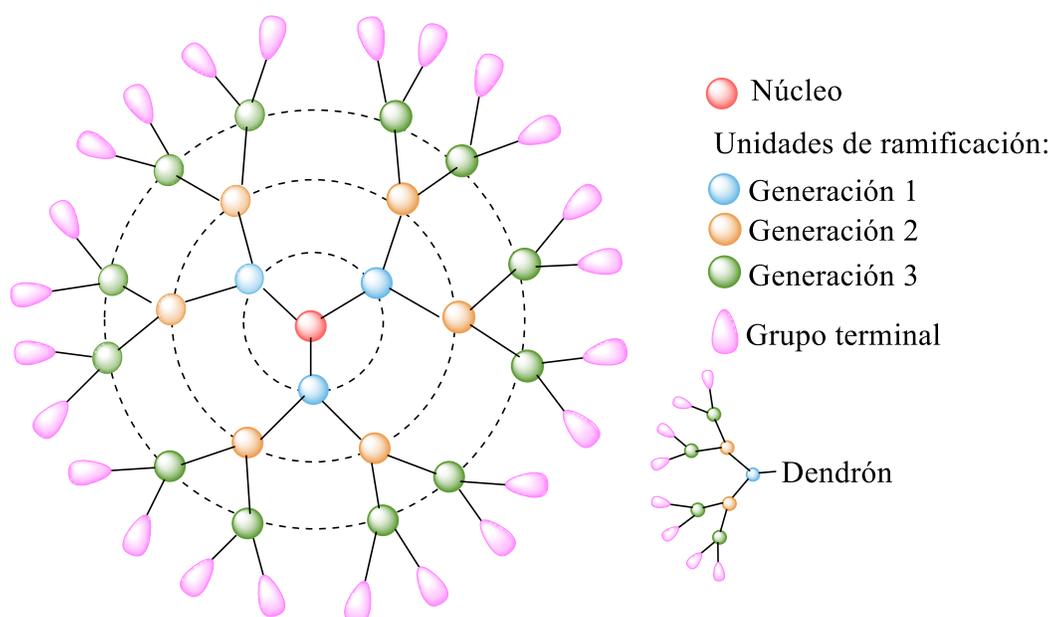


Figura 2. Estructura de un dendrímero.

2.1.3 Métodos de síntesis.

La síntesis de dendrímeros ocurre mediante la repetición de un conjunto dado de reacciones controladas que nos permiten tener un peso molecular, ramificaciones y diseño estructural específico utilizando métodos divergentes o convergentes.⁷

⁵ Tomalia D., *Prog. Polym. Sci.* **2006**, 354, 2683-2684.

⁶ Sherje A., Bhushan R., Jadhav M., Kadam D., *Int. J. Pharm.*, **2018**, 548, 708-717.

⁷ Wook J., Hwan J. Kim B., *Tetrahedron Lett.* **2006**, 231, 2684-2685.

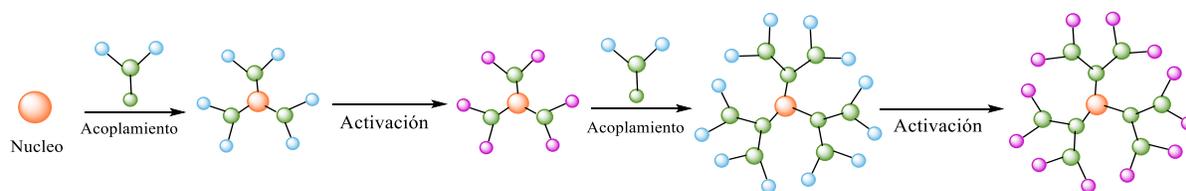
- Método divergente.

El método divergente surge de la síntesis de Tomalia D. y Newkome, así como del modelo ramificado de Vögtle, este método de síntesis comienza con el crecimiento del dendrímero de adentro hacia fuera, es decir se parte del núcleo y continua hacia afuera mediante una repetición de pasos de acoplamiento y activación. La reacción de las funcionalidades periféricas del núcleo con el grupo reactivo complementario del monómero introduce un nuevo punto de ramificación en cada sitio de acoplamiento y da como resultado un aumento en el número de funcionalidades periféricas.

Las funcionalidades de los grupos terminales del dendrímero están diseñadas para ser inertes a la funcionalidad del punto focal, evitando así la polimerización hiperramificada descontrolada. Después de completar la primera reacción de acoplamiento al núcleo, estos grupos terminales son activados para generar una nueva capa de grupos periféricos capaces de acoplarse a monómeros adicionales. La activación del grupo periférico puede implicar una funcionalidad reactiva, su acoplamiento con una segunda molécula o la eliminación de un grupo protector. La repetición de los pasos de acoplamiento y activación conduce a un aumento exponencial del número de reacciones en la periferia; por lo tanto, se requiere un gran exceso de reactivos para que ambas reacciones se completen.

El método divergente puede ser muy ventajoso dada una elección adecuada de pasos de acoplamiento y activación, reactivos y condiciones este método resulta ideal para la preparación a gran escala de dendrímeros, ya que la cantidad de muestra de dendrímero se duplica con cada incremento de generación.

Una de las desventajas más notorias se debe a que el número de reacciones de acoplamiento pueden quedar incompletas o puede ocurrir una reacción secundaria, Aunque la eliminación del monómero puede ser sencilla, las moléculas defectuosas resultantes de ciclaciones o reacciones incompletas no pueden eliminarse fácilmente debido a su similitud estructural con el producto (Esquema 1).



Esquema 1. Método divergente de síntesis de dendrímeros.

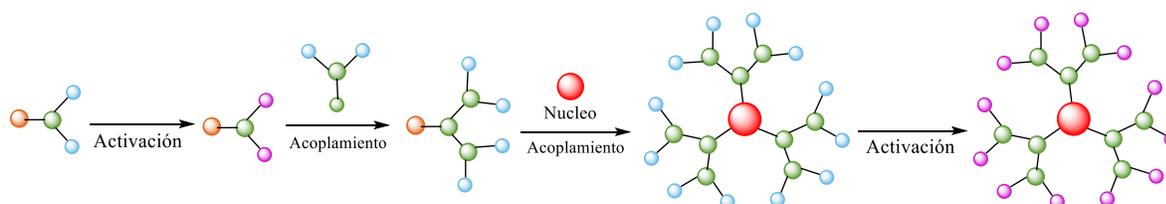
- Método convergente.

El método convergente, fue publicado por Hawker y Fréchet en 1989. Se basa en el crecimiento del dendrímero de afuera hacia adentro es decir el crecimiento de la molécula comienza desde la periferia y avanza hacia adentro acoplando grupos terminales a cada rama del monómero. Después de completar el acoplamiento se realiza el paso de activación en el único grupo funcional ubicado en el grupo focal del dendrón. El acoplamiento de este dendrón activado con cada una de las funcionalidades complementarias en una unidad de monómero adicional proporciona un dendrón de mayor generación. Después de una repetición suficiente de este proceso, estos dendrones se pueden unir a un núcleo polifuncional a través de su punto focal para formar un dendrímero globular. Este método de síntesis involucra solo un pequeño número de reacciones por molécula durante los pasos de acoplamiento y activación. Aunque el peso molecular del dendrón se duplica en cada paso de acoplamiento, la contribución del monómero a la masa del producto disminuye exponencialmente a medida que aumenta el número de generación.

Una ventaja del método convergente es que en cada paso de activación y acoplamiento requiere solo un número muy pequeño de transformaciones por molécula. Como resultado, las reacciones pueden completarse con solo un ligero exceso de reactivo, en contraste con el enorme exceso de reactivo requerido para la síntesis divergente de dendrímeros. La purificación del producto después del paso de acoplamiento también se ve facilitada por el número muy pequeño de componentes en la mezcla de reacción. La disimilitud entre estos componentes permite el uso efectivo de la purificación cromatográfica, asegurando que los dendrones convergentes sean probablemente las macromoléculas sintéticas más puras. Así como también éste método de síntesis de

dendrimeros ha tenido un amplio uso en la construcción de macromoléculas funcionales debido a su capacidad para modificar los dendrones tanto en el punto focal como en los extremos de la cadena. Esta característica es muy útil en la optimización del diseño porque la misma estructura dendrítica se puede modificar.

Una de las desventajas más notorias se debe a que los rendimientos de acoplamiento no son cuantitativos y la purificación produce algunas pérdidas, la masa de la muestra disminuye con cada generación adicional⁸ (Esquema 2).



Esquema 2. Método convergente de síntesis de dendrimeros.

2.2 Dendrimeros tipo Janus.

Los dendrimeros convencionales son simétricos y se sintetizan con propiedades específicas; sin embargo, si se quiere sintetizar un dendrimer con funcionalidades diferentes en una sola estructura, es muy complejo. En los últimos años fue reportada una nueva familia de dendrimeros en los cuales se pueden combinar dos o mas diferentes funcionalidades. Esta capacidad de las nuevas estructuras dendriméricas ha permitido su aplicación en diferentes áreas de la ciencia. Estas nuevas estructuras dendriméricas se les denominó dendrimeros “Janus”.

Los dendrimeros Janus hacen referencia al dios griego Janus, representado con una cabeza de dos caras. Estas macromoléculas se caracterizan por tener dos dendrones con estructura y propiedades químicas diferentes con la combinación de diferentes

⁸ Grayson S., Fréchet J. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3821-3823.

grupos terminales en la periferia. Tienen solubilidad mejorada, propiedades electroquímicas y capacidad de auto ensamblarse que los distinguen de otras estructuras dendríticas⁹ (Figura 3).

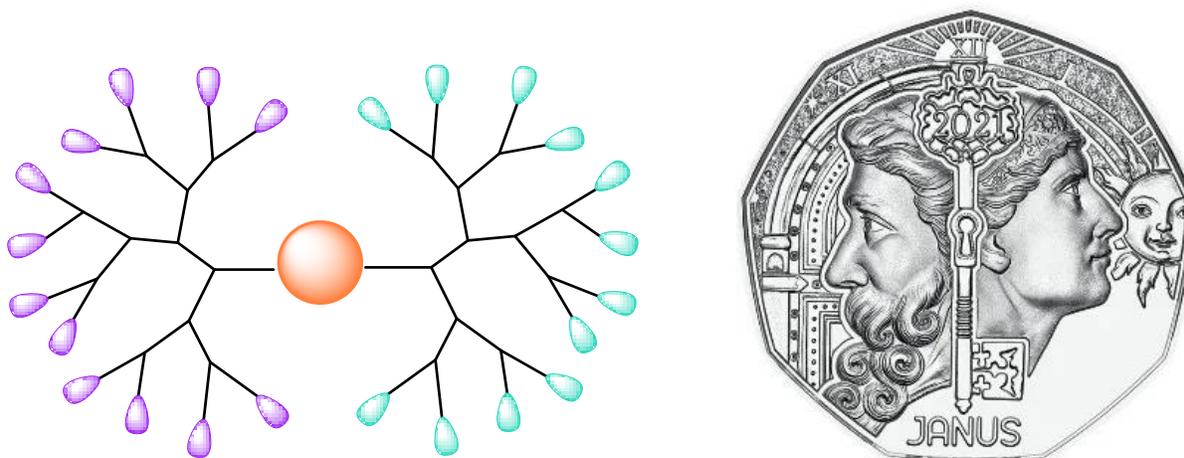


Figura 3. Estructura de dendrímeros tipo Janus.

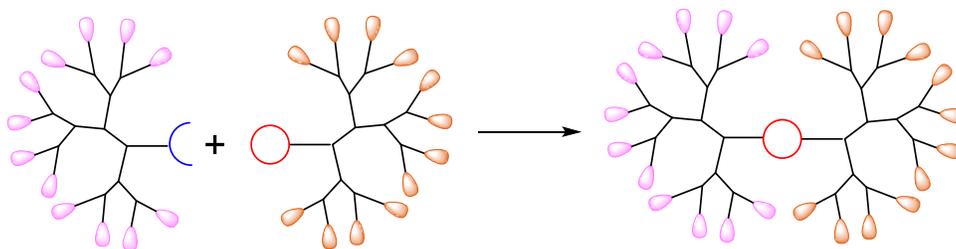
2.2.1 Métodos de síntesis de dendrímeros tipo Janus.

Se han propuesto tres métodos principales de síntesis de dendrímeros de Janus, partiendo de dendrones, estos se obtienen mediante un proceso convergente donde el dendrón va creciendo de la periferia hacia el núcleo, a diferencia del método divergente mediante el cual los dendrones crecen desde el núcleo hacia la periferia.

- Método A.

Consiste en hacer reaccionar dos dendrones que tienen funciones complementarias como núcleo (Esquema 3).

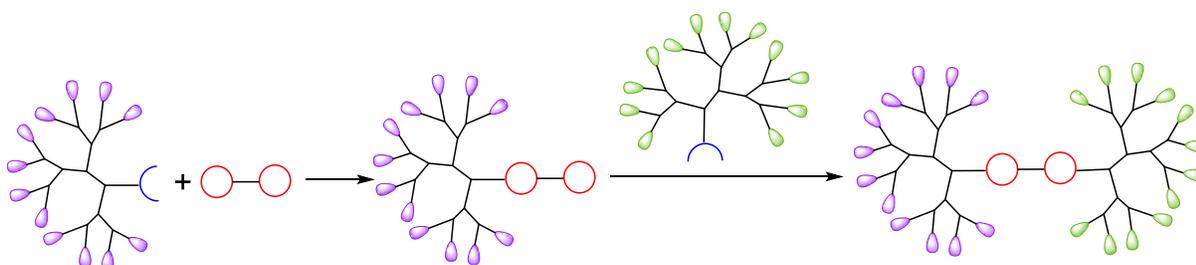
⁹ Faezeh N., Salami-Kalajahi M., Roghani-Mamagani H., *J. Mol. Liq.* **2022**, 347, 3-4.



Esquema 3. Método A de síntesis de dendrímeros tipo Janus.

- Método B.

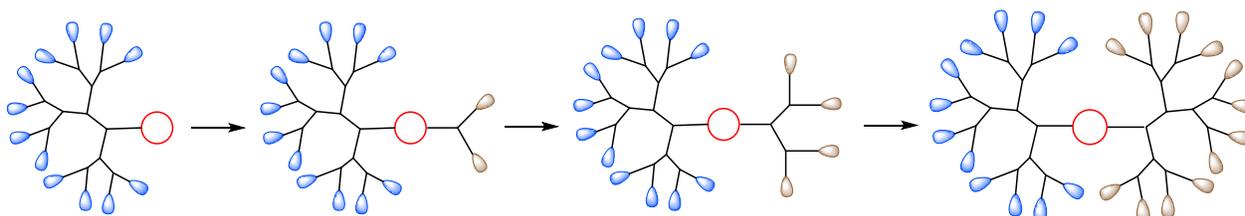
Consiste en la reacción de un primer dendrón de forma controlada con un núcleo multifuncional (al menos bifuncional); luego se acopla a un segundo dendrón a las funciones restantes del núcleo (Esquema 4).



Esquema 4. Método B de síntesis de dendrímeros tipo Janus.

- Método C.

El tercer método. Consiste en emplear el punto focal de un dendrón para el crecimiento de nuevas ramas mediante un proceso divergente¹⁰ (Esquema 5).



Esquema 5. Método C de síntesis de dendrímeros tipo Janus.

¹⁰ Anne-Marie C., Laurent R., Delavaux-Nicot B., Jean-pierre M. *Perspect.*, **2012**, 36, 217-219.

2.2.2 Características y propiedades.

- Tamaño y forma.

Los dendrímeros, como macromoléculas ramificadas bien definidas, tienen una estructura en tres dimensiones de tamaño nanométrico (1–100 nm) el cual aumenta sistemáticamente conforme aumenta la generación. Los dendrímeros de generaciones menores tienen una forma muy asimétrica y poseen estructuras abiertas en comparación con dendrímeros de generaciones superiores ya que a medida que las cadenas crecen se vuelven más largas y ramificadas adoptando una estructura globular, cuando estos alcanzan un estado ramificado máximo no pueden seguir creciendo debido al impedimento estérico.

- Monodispersidad.

Los dendrímeros son la clase de polímeros dendríticos que se pueden construir con una estructura molecular bien definida, es decir, monodispersa a diferencia de los polímeros lineales. Esta característica permite trabajar con su estructura de tamaño escalable definido y reproducible.

Debido a la estructura globular y cavidades internas que poseen, pueden encapsular, transportar y liberar moléculas huésped. Las propiedades biológicas de los dendrímeros son cruciales debido al creciente interés en el uso en la biomedicina ya que estos son utilizados como nano acarreadores de fármacos.

- Viscosidad y solubilidad.

La viscosidad de los dendrímeros aumenta al incrementar su masa molecular mientras que la solubilidad de los dendrímeros se basa en los grupos en la periferia, aquellos que tengan grupos hidrófilos en la periferia serán más solubles.

- Biocompatibilidad.

Los dendrímeros se han considerado como portadores inteligentes debido a su capacidad como vehículo de administración de fármacos circulando en el cuerpo durante

el tiempo necesario para dirigirse a estructuras específicas; por otro lado, la toxicidad de los dendrímeros se atribuye a los grupos que se encuentran en la periferia.

- Grupos en la periferia.

Los grupos terminales pueden estar cargados o en estado neutro esta característica es muy importante para la interacción con un fármaco y la forma en la que este sea transportado por el dendrímero. Los dendrímeros con grupos cargados negativamente son buenos para el transporte de genes mientras que las cargas positivas facilitan la interacción con las membranas biológicas cargadas negativamente. Dando paso a la administración intracelular de fármacos.^{11,12}

2.3 Dendrímeros tipo Newkome.

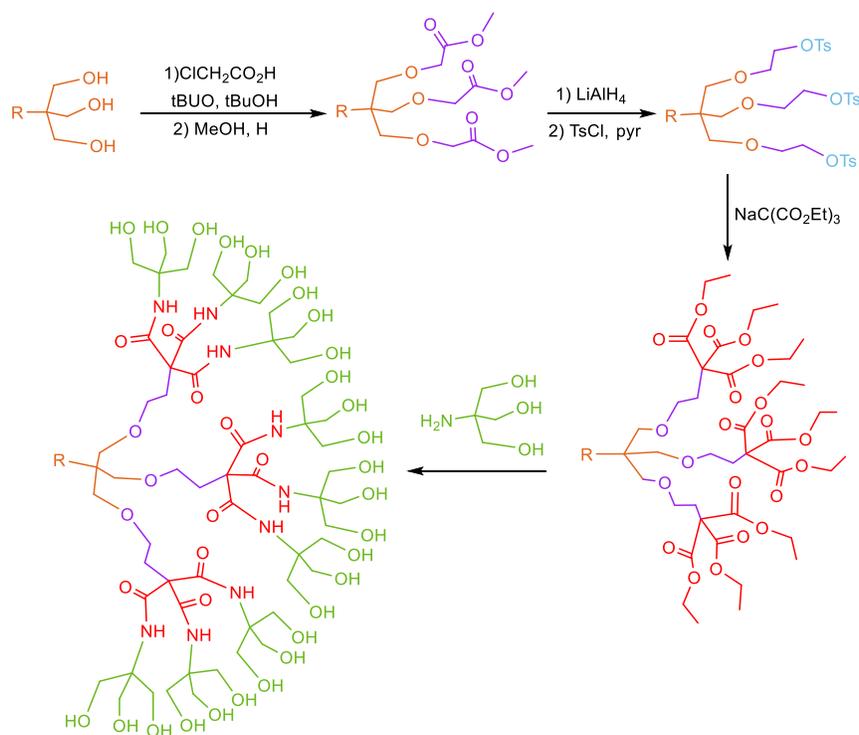
2.3.1 Historia de los dendrímeros tipo Newkome.

En 1985, Newkome *et al.* Informaron el primer ejemplo de macromoléculas en forma de árbol en cascada construidas divergentemente utilizando átomos de carbono como centros de ramificación para los dendrones monoméricos. Aunque estas síntesis iniciales no fueron estrictamente iterativas, se realizaron investigaciones sobre monómeros tetrasustituidos que maximizaron la ramificación para un sistema basado en carbono. El cual a partir de varias síntesis se encontró la importancia de un espaciador entre los centros de ramificación debido al impedimento estérico asociado al carbono cuaternario ya que estudios posteriores han demostrado que para evitar subproductos en la síntesis se necesitaba una distancia de tres átomos entre el punto de ramificación y el centro químico reactivo¹³ (Esquema 6).

¹¹ Klajnert B., Bryszewska M., *Acta Biochem. Pol.* **2001**, *48*, 201-202.

¹² Kesharwani P., Jainista K., Kummar N., *Prog. Polym. Sci.*, **2014**, *39*, 268-271.

¹³ Newkome G., Shreiner C., *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 6339-6340.



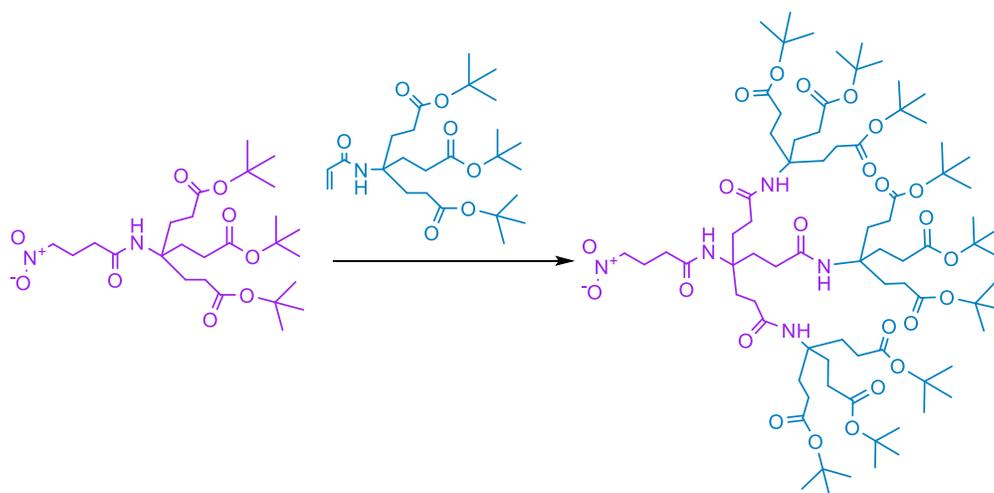
Esquema 6. Síntesis de estructuras dendríticas por Newkome.

2.3.2 Estructura de los dendrímeros tipo Newkome.

Los dendrímeros tipo Newkome son estructuras macromoleculares diseñadas específicamente a partir de monómeros polifuncionales bien definidos una familia de dendrímeros de poliamida ramificados. Este tipo de dendrímeros surge a de la adición de monómeros ramificados a partir de una reacción de Michael a un núcleo trivalente, de esta forma los nuevos grupos terminales permiten más sustituciones y crecimiento dendrítico. Además de que al utilizar monómeros ramificados permite un diseño de síntesis de dendrones con diferentes familias dendríticas para así acoplarlas a un núcleo brindando un mayor número de propiedades al dendrímero. Además, se han encontrado diversas aplicaciones de los dendrímeros de tipo Newkome debido a las características que brinda el carbono sp^3 como centro de ramificación gracias a la eliminación cuantitativa de los grupos protectores del monómero de ramificación.¹⁴

¹⁴ Newkome G., Weis C., *New J. Chem.*, **2012**, 28, 495-498.

En la actualidad se han preparado muchas moléculas alifáticas dendríticas o en cascada altamente ramificadas utilizando síntesis sencillas generando acrilamidas que tras una reacción de nitración general el nitro alcano homologado seguida de una reacción de reducción del grupo nitro para la obtención de amino poliésteres demostrando el uso de la síntesis divergente de una familia de dendrímeros basada en amidas como núcleo¹⁵ (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de dendrímeros tipo Newkome.

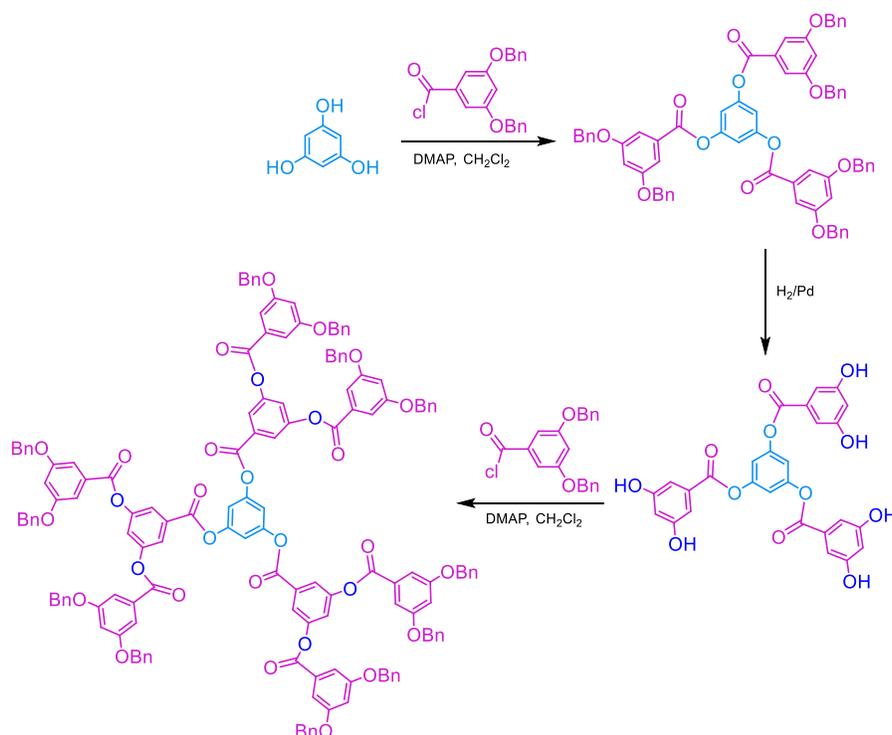
2.4 Dendrímeros de poliéster amina.

2.4.1 Historia de los dendrímeros de poliéster amina.

Los dendrímeros de poliéster se sintetizaron por primera vez en la década de 1990 por Hawker y Fréchet. Resultan de gran interés ya que además de su fácil síntesis y purificación son biocompatibles, biodegradables y de baja toxicidad en comparación con otros dendrímeros.

¹⁵ Newkome G., Kotta K., Moorefield C. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 4893-4896.

Flory y Stock Mayer desarrollaron una teoría que relaciona las distribuciones de tamaño molecular con el grado de ramificación en el monómero. En 1952 Flory predijo las distribuciones de tamaño molecular si se fabricaban a partir de monómeros de tipo AB_x . La primera síntesis de un poliéster hiperramificado a partir de un solo monómero solo se informó en 1991¹⁶ (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de un dendrímero de poliéster.

2.4.2 Dendrones tipo AB_n .

Como se ha mencionado anteriormente los dendrímeros pueden verse como polímeros ramificados con estructura bien definida, cada unidad de crecimiento o monómero introduce un nuevo elemento bifuncional del tipo AB_n donde “A” es la parte conectada al núcleo, “B” la parte que se dirige a la periferia del dendrón y “n” el número de ramificaciones introducidas por monómero¹⁷ (Figura 4).

¹⁶ Twibanirey Jean-d’amour, Grindley B., *polymers*, **2012**, 17, 798-804.

¹⁷ Rosen B., Wilson C., Wilson D., Peterca M., Iman M., Percec V., *Chem. Rev.* **2009**, 109, 6275-6277.

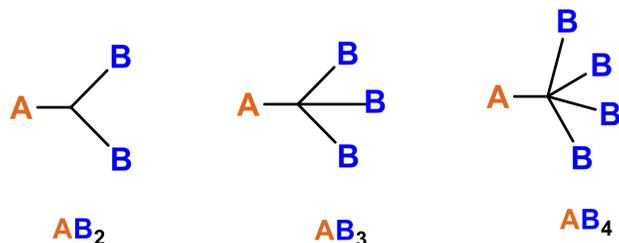


Figura 4. Monómeros tipo AB_n

2.5 Aplicaciones de los dendrímeros.

Estas macromoléculas se utilizan en una variedad de campos, incluidos los líquidos iónicos, la bioimagen, la catálisis, los sistemas inteligentes, las suspensiones de fármacos, los hidrogeles, la terapia contra el cáncer, catálisis, reconocimiento molecular, fotónica y en la nanomedicina enfocado al transporte de fármacos.¹⁸

2.6 Dendrímeros como acarreadores de fármacos.

Como se ha mencionado anteriormente las características de los dendrímeros brindan muchas aplicaciones en una gran variedad de campos. En los últimos años se ha demostrado una atractiva aplicación para los dendrímeros como herramienta de administración de fármacos además de reducir en la mayoría de los casos la toxicidad de los medicamentos y mejorar sus eficacias.¹¹

Unas de las características importantes de los dendrímeros que los convierten en un vehículo potencial de fármacos incluyen su excelente absorción por las células, múltiples funcionalidades y capacidad para conjugar o incluir sustancias de alto peso molecular. Además, las nanoestructuras de dendrímero facilitan el direccionamiento pasivo de fármacos a los tejidos tumorales a través de una permeación mejorada de estas macromoléculas.

¹⁸ Scott J., Willson M., Crooks R., *J. Phys. Chem.* **2005**, 109, 693-697.

El uso de muchos agentes terapéuticos está restringido debido a la poca solubilidad, toxicidad y problemas de estabilidad que dificultan su aplicación clínica, debido a estos problemas se tuvo la necesidad de desarrollar un sistema de administración de fármacos eficiente, se han utilizado estructuras poliméricas como acarreadores de fármacos, estas al tener una estructura química mal definida resulta poco eficaz para este fin, Diversos estudios demuestran que los nanoacarreadores como administradores de fármacos son la opción para este tipo de problemas además de mejorar las propiedades fisicoquímicas y biológicas de fármacos brindando una mejor solubilidad y biodisponibilidad de ellos.¹⁹

2.6.1 Mecanismos de administración de fármacos.

La interacción del fármaco con el dendrímero se debe completamente al tipo de estructura del dendrímero.

- Interacciones electrostáticas:

Cuando los grupos en la periferia del dendrímero se encuentren cargados estos pueden atraer moléculas de carga opuesta; existen fármacos o moléculas ionizables que pueden unirse al dendrímero electrostáticamente, aumentando la solubilidad del complejo resultante (Figura 5).

¹⁹ Rajesh R., Venktesan R., *J Mol Catal A Chem*, **2012**, 359, 89-90.

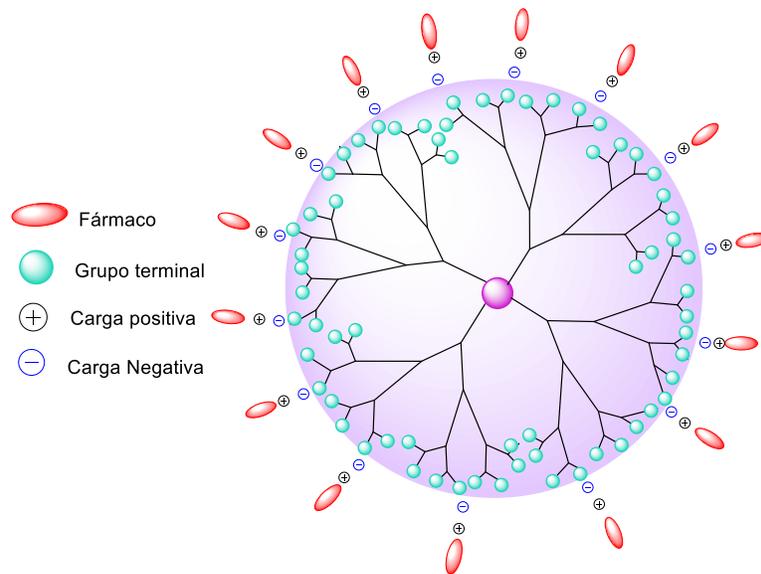


Figura 5. Interacciones electrostáticas entre dendrímero-fármaco.

- Conjugación dendrímero-fármaco.

El fármaco se puede unir al dendrímero a partir de enlaces covalentes con los grupos terminales del dendrímero dando mayor estabilidad y una liberación controlada del fármaco (Figura 6).

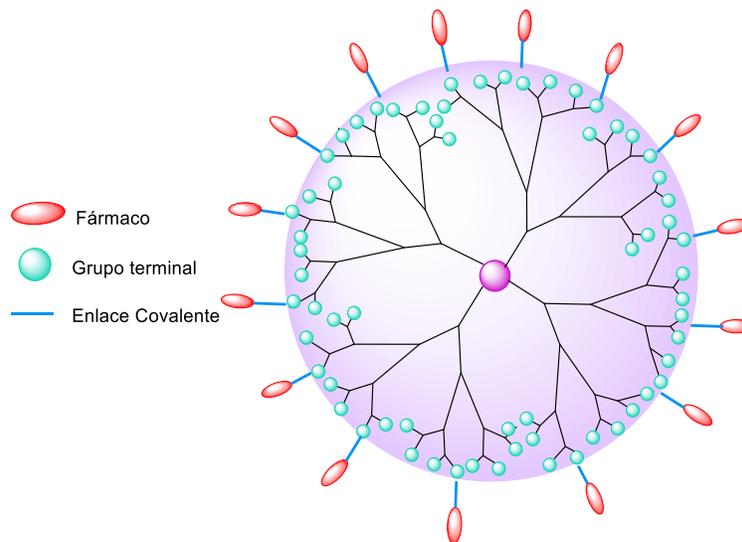


Figura 6. Enlaces covalentes entre dendrímero-fármaco.

- Encapsulamiento de fármacos.

La estructura globular bien definida y controlada de los dendrímeros permite el encapsulamiento de fármacos debido a que no hay interacción con la estructura del dendrímero^{6, 20} (Figura 7).

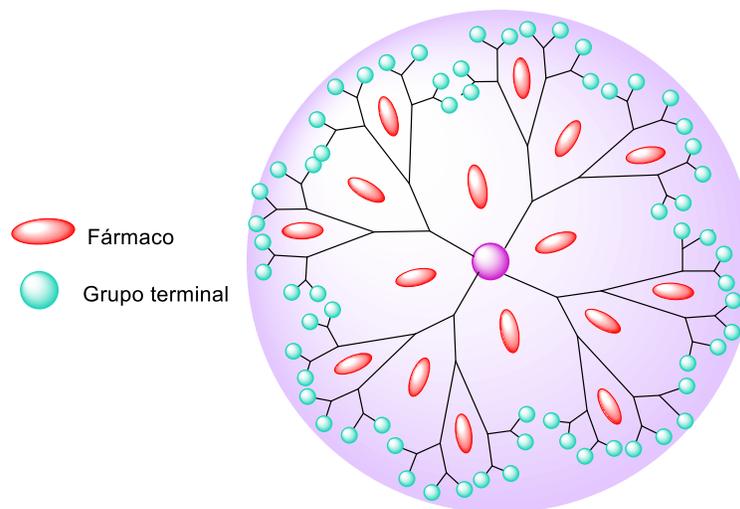


Figura 7. Encapsulamiento del fármaco en un dendrímero.

2.7 Fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) Tienen una potente actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética, se encuentran entre los fármacos más utilizados en todo el mundo. Uno de sus principales mecanismos de acción es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), responsable de biosintetizar las prostaglandinas y el tromboxano.²¹

Los sitios activos de COX-I y COX-II se describen como canales hidrofóbicos de aminoácidos. Los inhibidores conocidos de la COX interactúan con los aminoácidos

²⁰ Vidal F., Guzman L., *Neural Regen.*, **2015**, 10, 1030-1031.

²¹ Bacchi, S., Palumbo, P., *Sponta, Bentham science*, **2012** 11, 52-55.

extremos del canal y se unen irreversible o reversiblemente con ellos. Se sugiere que los AINE actúen en sitios inflamatorios. El grupo carboxilato de los AINE juega un papel clave para una interacción con la enzima que produce prostaglandinas en el cuerpo humano. Los estudios de compuestos bioactivos son de interés para profundizar en su acción y así ayudar en el diseño de nuevos fármacos con efectos terapéuticos. El conocimiento de las propiedades fisicoquímicas y los lugares de reacción de los AINE proporcionará una visión más profunda de su probable acción.²²

Como en el presente trabajo de investigación emplearemos un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y profundizaremos un poco en su historia, propiedades y síntesis.

2.7.1 Historia de la indometacina.

La actividad antiinflamatoria y antipirética del derivado del ácido indolacético 1-(*p*-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-acético (indometacina) se describió por primera vez en 1963 (Figura 8). Se demostró una potente actividad antiinflamatoria en varias afecciones reumatológicas, incluidas la osteoartritis y la artritis reumatoide, además se demostró la importante propiedad farmacológica para la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), debido a esto la indometacina surgió como un AINE de gran importancia. En la década de 1960, los derivados del ácido acético se convirtieron en indometacina, diclofenaco y Sulindaco, y los derivados propiónicos en ibuprofeno, naproxeno y ketoprofeno. La indometacina fue probablemente el más importante de estos compuestos y uno de los primeros en ingresar a los ensayos clínicos. La indometacina fue uno de los primeros AINE que se usaron en el tratamiento de la migraña y los dolores de cabeza.²³

²² Okulik N., Jubert A. *THEODJ* **2004**, 682, 55-56.

²³ Lucas, S., *J Headache Pain* **2016**, 56, 436-437.

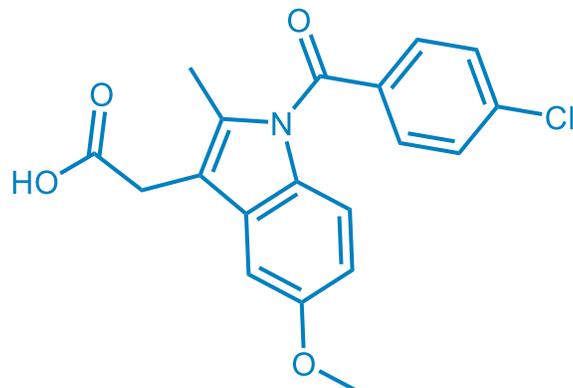
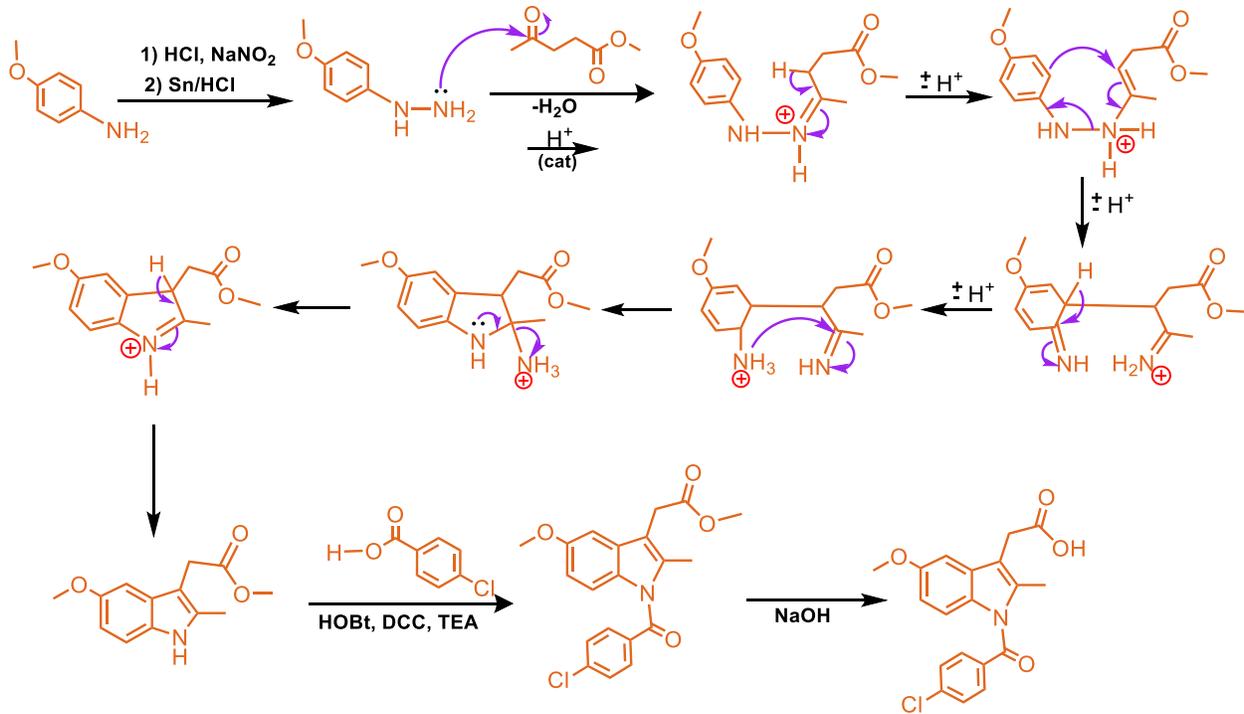


Figura 8. Estructura de la indometacina.

2.7.2 síntesis de la indometacina.

Para la síntesis de la indometacina se parte de la *p*-metoxianilina que por vía sal de diazonio se forma una fenilhidrazona. Para generar el anillo indólico se recurre a la reacción de Fischer. Las fenilhidrazonas en medio ácido, en presencia de un catalizador, ocurre una transposición en la que se acaba eliminando amoníaco y agua y formándose el anillo indólico. Finalmente, se desprotona el nitrógeno del anillo y se hace reaccionar con el cloruro de ácido correspondiente finalmente la desprotección del éster de metilo con una base²⁴ (Esquema 9).

²⁴ Urbieto R., *Profundizando en la indometacina*, 2017, 1, 5-12.



Esquema 9. Ruta de síntesis de la indometacina.

2.7.3 Mecanismo de acción de la indometacina.

La indometacina es un inhibidor inespecífico y reversible de la enzima ciclooxigenasa (COX) o prostaglandina G/H sintasa. Hay dos isoformas identificadas de COX: la COX-1 está universalmente presente en la mayoría de los tejidos corporales y participa en la síntesis de prostaglandinas y tromboxano A₂, mientras que la COX-2 se expresa en respuesta a una lesión o inflamación.

El mecanismo de acción de la indometacina se cree que es a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, el conducto arterioso normalmente está cerrado ya que la tensión del oxígeno aumenta significativamente después del nacimiento. Al inhibir la síntesis de prostaglandinas, la indometacina promueve el cierre del conducto arterioso.

Se ha descrito que la indometacina posee propiedades anticancerígenas y antivirales a través de la activación de la proteína quinasa R (PKR) y la fosforilación aguas abajo de el F2 α , lo que inhibe la síntesis de proteínas.^{25 26 27}

2.7.4 Indometacina como agente anticancerígeno.

Numerosos estudios han demostrado que la inflamación crónica participa en toda la progresión tumoral. Los mediadores inflamatorios como la histamina y prostaglandina aceleran la invasión y la inmunosupresión tumoral. Además, algunas enzimas relacionadas con la inflamación como la ciclooxigenasa-2 (COX-2) pueden interferir en la quimio resistencia en tumores malignos al aumentar la expresión de los transportadores de salida de fármacos debido a esto limitan en gran medida la acumulación y la actividad de los medicamentos contra el cáncer en el sitio del tumor. Estudios recientes demostraron que algunos medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como la indometacina no solo podían aliviar el dolor, la inflamación y la fiebre, sino que también muestran una considerable propiedad antitumoral.²⁸

Hace casi 20 años, Waddell realizó investigaciones de gran importancia de fármacos antiinflamatorios no esteroideo, se habló sobre su actividad contra el cáncer colorrectal, así como informes de eficacia para el tratamiento de otras neoplasias malignas sólidas y hematológicas en humanos, Actualmente, existen reportes de que la indometacina tiene actividad antineoplásica en modelos animales y humanos.

La mayoría de los informes sobre las propiedades antineoplásicas de la indometacina en humanos se basan en la regresión de linfoma, melanoma maligno, cáncer de cabeza, cuello y tumores. La actividad anticancerígena de la indometacina se ha descrito en varios modelos de carcinogénesis, la inhibición del crecimiento tumoral por parte de la indometacina en varios tejidos, como el esófago y varios modelos de tumores trasplantables, la indometacina puede suprimir la migración de células cancerosas.

²⁵ Lucas S., NLM, **2016**, 56, 436-437.

²⁶ Nalamachu S., Wortmann R., postgrad Med., **2014**, 126, 92-103.

²⁷ Amici C., Frazia S., Brunelli C., Balsamo M., Angelini M., Santoro M., Cell Microbiol. **2015**, 17, 13404-13406.

²⁸ Zeng X., Cheng X., Zheng Y., Yan G., Wang X., Wang J., Carbohydr. Polym., **2020**. 237. 116138-116140.

Con base en las propiedades de los dendrímeros Janus y su capacidad contener en su estructura diferentes grupos funcionales, los cuales se pueden complementar para incrementar sus propiedades y de las propiedades de la Indometacina un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y con propiedades anticancerígenas, así como las propiedades de los dendrones tipo Newkome con un sistema AB₃ 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 diferentes. Un dendrón formado por un sistema AB₂ a partir de la dietanolamina e indometacina en su estructura. El otro dendrón formado por un dendrón tipo Newkome con un sistema AB₃.

3.2 Objetivos Particulares

Sintetizar un dendrón con dietanolamina y acrilato de *terc*-butilo, por medio de reacciones de Michael, seguida de reacciones de esterificación de Steglich acoplando indometacina en la periferia del dendrón y trietilenglicol como punto focal del dendrón.

Sintetizar un dendrón tipo Newkome a partir de nitrometano y acrilato de *ter*-butilo, una reducción del grupo nitro para obtener una amina terminal y hacer una reacción de amidación con anhídrido succínico.

Acoplar los dos dendrones para obtener el dendrímero Janus.

Realizar la desprotección del dendrímero Janus.

Determinar las propiedades fisicoquímicas por cálculos de mecánica molecular.

Caracterizar todos y cada uno de los compuestos intermediarios y finales por RMN ¹H, ¹³C de una y dos dimensiones, FTIR, UV-Vis y espectrometría de masas.

Capítulo 4. Equipos, reactivos y disolventes

4.1 Equipos

- **Resonancia Magnética Nuclear**

| | |
|-------------------|---|
| Bruker Avance | 300 MHz ^1H y 75 MHz ^{13}C . |
| Bruker Fourier | 300 MHz ^1H y 75 MHz ^{13}C . |
| Jeol, Eclipse | 300 MHz ^1H y 75 MHz ^{13}C . |
| Bruker Avance III | 400 MHz ^1H y 100 MHz ^{13}C . |
| Referencia | ^1H Tetrametilsilano (TMS, 0.00 ppm). |
| Disolventes | Cloroformo deuterado (CDCl_3) Dimetilsulfoxido (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**

4-(Dimetilamino) piridina 99% (Aldrich)

Ácido clorhídrico 37% (Aldrich)

Ácido trifluoracético 99% (Aldrich)

Acrilato de *terc*-butilo 98% (Aldrich)

Anhídrido succínico (Merck millipore)

Bicarbonato de sodio 99% (Aldrich)

Borohidruro de sodio 98% (Aldrich)

Cloruro de níquel 98% (Aldrich)

Dietanolamina 98% (Aldrich)

Hidróxido de benciltrimetilamonio 40% (Aldrich)

N,N'-d ciclohexilcarbodiimida 99% (Fluka)

Nitrometano 99% (Aldrich)

Indometacina

Trietilenglicol 99% (Aldrich)

Tritón B 99% (Aldrich)

- **Disolventes**

1,2-Dimetoxietano (Aldrich)

Acetato de etilo

Acetona

Agua

Diclorometano

N, N-Dimetilformamida (Aldrich)

Etanol

Éter dietílico (Aldrich)

Hexano

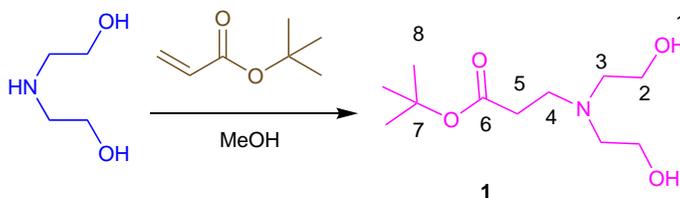
Metanol

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

Capítulo 5.
Metodología
Experimental

5.1 Síntesis del compuesto 1.

Una disolución 2 g (19.022 mmol) de dietanolamina en metanol (20 mL), se adicionaron 3.5 mL (24.112 mmol) de acrilato de *terc*-butilo. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante durante 12 h a 50 °C. Posteriormente, el disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose, 4.21 g (18.069 mmol) 95 % de un líquido viscoso incoloro (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis del compuesto 1.

UV-Vis CH₂Cl₂, nm: 232.

IR (ATR cm⁻¹): 3399, 2975, 2934, 2876, 2826, 1722, 1457, 1392, 1366, 1326, 1282, 1250, 1153, 1028, 990, 952, 905, 873, 845, 754, 531, 464, 432.

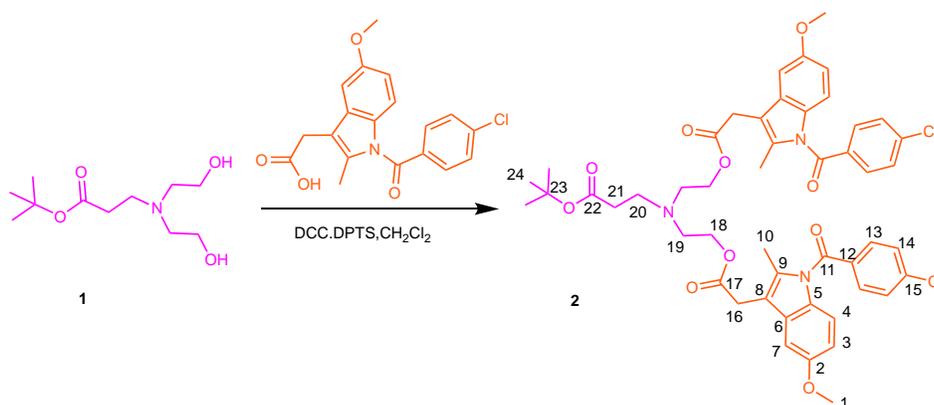
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 1.43 (s, 9H, CH₃, **8**), 2.40 (t, 2H, *J*= 6.3 Hz, CH₂, **5**), 2.63 (t, 4H, *J*= 4.05 Hz, CH₂, **2**), 2.77 (t, 2H, *J*= 6.3 Hz, CH₂-O, **4**), 3.15 (sa, 2H, OH, **8**), 3.57 (t, 4H, *J*= 5.1 Hz CH₂-O, **3**).

RMN ¹³C: (100 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 28.1 (CH₃, **8**), 33.9 (CH₂, **4**), 49.7 (CH₂, **5**), 56.2 (CH₂, **3**), 59.7 (CH₂O, **2**), 81.2 (C, **7**), 172.9 (C=O, **6**).

Espectrometría de masas (DART m/z): 234. Anal. Calc. Para C₁₁H₂₃NO₄, C.56.63, H. 9.94, N. 6.00, O. 27.43.

5.2 Síntesis del compuesto 2.

A una disolución 1.24 g (5.315 mmol) del compuesto **1**, 4.20 g (4.909 mmol) de indometacina, 3.92 g (13.333 mmol) *p*-toluensulfonato de 4-(dimetilamino)piridinio (DPTS). En (10 mL) de diclorometano, se adicionaron 2.75 g (13.328 mmol) de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante durante 12 horas, y cuando se observó la ausencia de uno de los reactivos, la mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo y se filtró al vacío sobre celita (este proceso se realizó por triplicado), se realizaron lavados con agua destilada (2 x 10 mL), NaHCO₃ (2 x 10 mL), salmuera (2 x 10 mL), posteriormente, la disolución obtenida se filtró y se secó con Na₂SO₄. Finalmente, el producto fue purificado por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (7:3) obteniéndose, 2.71 g (3.162 mmol) 59% de un líquido viscoso color amarillo (Esquema 2).



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

UV-Vis CH₂Cl₂, nm: 267, 318

IR (ATR cm⁻¹): 3326, 3087, 3059, 2972, 2930, 2833, 2143, 1729, 1684, 1591, 1478, 1458, 1399, 1357, 1320, 1259, 1223, 1164, 1088, 1068, 1036, 1014, 994, 925, 835, 801, 754, 736, 691, 669, 646, 594, 548, 523, 481, 449, 423

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 1.41 (s, 9H, CH₃, **24**), 2.27 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, CH₂, **21**), 2.361 (s, 6H, CH₃, **10**), 2.72 (t, 4H, *J*= 6 Hz, CH₂-N, **19**), 2.79 (t, 2H, *J*= 4.5 Hz,

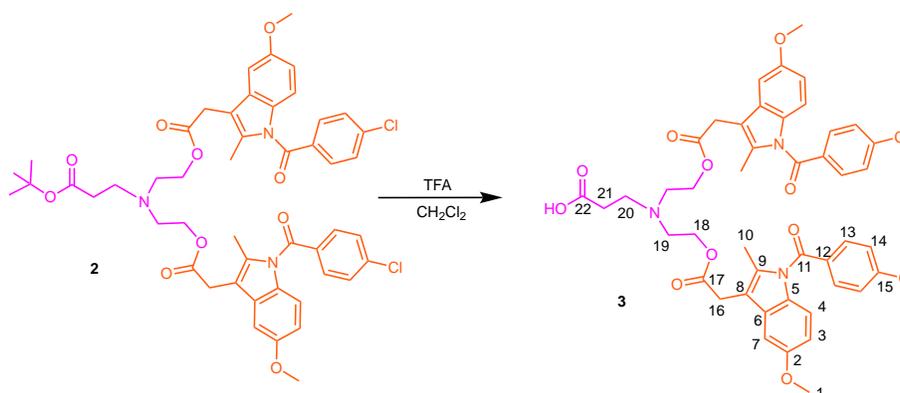
CH₂-N, **20**), 3.63 (s, 2H, CH₂, **16**), 3.80 (s, 3H, CH₃-O, **1**), 4.08 (t, 2H, $J=6$ Hz CH₂, **18**), 6.64 (dd, 1H, $J=3.6$ Hz, Ar-H, **3**), 6.83 (d, 1H, $J=12$ Hz, **4**), 6.94 (d, 1H, $J=3.3$ Hz, Ar-H, **7**), 7.44 (d, 1H, $J=11.6$ Hz, Ar-H, **14**), 7.63 (d, 1H, $J=11.6$ Hz, Ar-H, **13**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 13.4 (CH₃, **10**), 28.1 (CH₃, **24**), 30.2 (CH₂, **16**), 34.2 (CH₂, **21**), 50.7 (CH₂, **20**), 52.6 (CH₂ **19**), 55.7 (CH₃, **1**), 63.2 (CH₂, **18**), 80.5 (C, **23**), 101.4 (Ar-H, **7**), 111.5 (Ar-H, **3**), 112.5(Ar-C, **8**) 115.0 (Ar-H, **4**), 129.1 (Ar-H, **13**), 130.7 (Ar-C, **12**), 130.8 (Ar-C, **15**), 131.2 (Ar-H, **14**), 133.9 (Ar-C, **9**), 136.0 (Ar-C, **5**), 139.2 (Ar-C, **6**), 156.1 (Ar-C, **2**), 168.3 (C=O, **11**), 170.7 (C=O, **17**), 171.6 (C=O, **21**).

Espectrometría de masas (DART m/z): 911.30 Anal. Calc.C₄₉H₅₁Cl₂N₃O₁₀. C. 64.47, H. 5.63, Cl 7.77, N. 4.60, O. 17.53.

5.3 Síntesis del compuesto 3.

Una disolución 0.77 g (0.899 mmol) del compuesto **2** en diclorometano (10 mL) se le adicionó 1 mL de ácido trifluoroacético (TFA) y se mantuvo en agitación constante durante una noche, posteriormente, se adicionaron 4 g de NaHCO₃, y se realizaron lavados con salmuera (2 x 10 mL). Finalmente, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose 0.51 g (0.595 mmol) 66% de un sólido amarillo (Esquema 3).



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

UV-Vis CH₂Cl₂, nm: 321, 236

IR (ATR cm⁻¹): 2929, 2833, 2678, 1731, 1589, 1476, 1455, 1398, 1355, 1257, 1219, 1162, 1141, 1067, 1066, 1033, 1013, 993, 324, 832, 803, 753, 737, 689, 665, 601, 574, 481, 432.

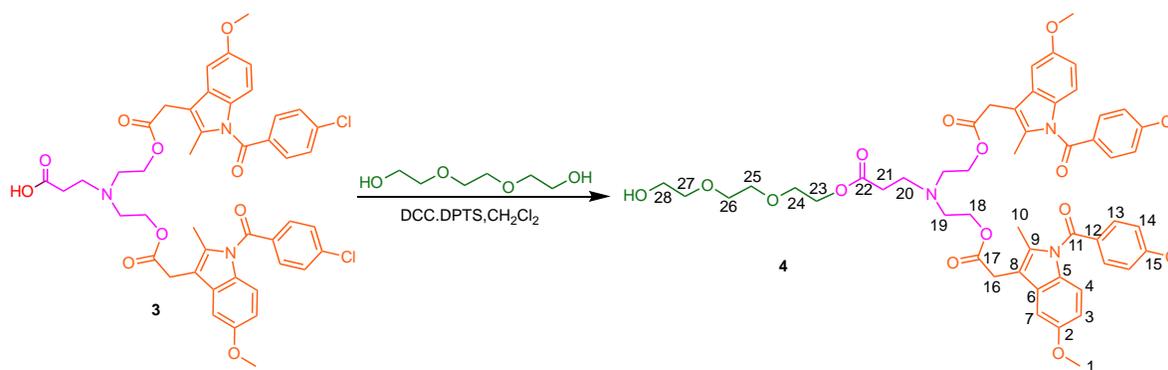
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 2.30 (s, 6H, CH₃, **10**), 2.38 (t, 2H, *J*= 8.0 Hz, CH₂, **21**), 2.73 (t, 2H, *J*= 6 Hz, CH₂-N, **20**), 2.82 (t, 4H, *J*= 4.5 Hz, CH₂-N, **19**), 3.65 (s, 2H, CH₂, **16**), 3.80 (s, 3H, CH₃-O, **1**), 4.16 (t, 2H, *J*= 6 Hz, CH₂, **18**), 6.63 (dd, 1H, *J*= 3.6 Hz, Ar-H, **3**), 6.86 (d, 1H, *J*= 12 Hz, **4**), 6.94 (d, 1H, *J*= 3.3 Hz, Ar-H, **7**), 7.43 (d, 1H, *J*= 11.6 Hz, Ar-H, **14**), 7.63 (d, 1H, *J*= 11.6 Hz, Ar-H, **13**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 13.4 (CH₃, **10**), 30.0 (CH₂, **16**), 33.9 (CH₂, **21**), 50.0 (CH₂, **20**), 51.8 (CH₂ **19**), 55.9 (CH₃, **1**), 63.2 (CH₂, **18**), 101.5 (Ar-H, **7**), 111.6 (Ar-H, **3**), 112.1 (Ar-C, **8**), 115.1 (Ar-H, **4**), 129.2 (Ar-H, **13**), 130.7 (Ar-C, **12**), 130.9 (Ar-C, **15**), 131.3 (Ar-H, **14**), 133.9 (Ar-C, **9**), 136.2 (Ar-C, **5**), 139.4 (Ar-C, **6**), 156.2 (Ar-C, **2**), 168.4 (C=O, **11**), 170.8 (C=O, **17**, **22**).

Masas DART m/z: 857.634 [M⁺, H⁺] Anal. Calc. Para C₄₅H₄₃Cl₂N₃O₁₀, C. 63.09, H. 5.06, Cl. 8.28, N 4.90, O. 18.67.

5.4 Síntesis del compuesto 4.

Una disolución de 0.78 mL (4.750 mmol) de trietilenglicol en diclorometano (15 mL) se adicionaron 0.5 g (0.584 mmol) del compuesto 3 con 0.171 g (0.581mmol) de DPTS y 0.12 g (0.582mmol) de DCC. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante durante 24 h. Posteriormente la mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo y se filtró al vacío sobre celita (este proceso se realizó por triplicado), se realizaron lavados con agua destilada (2 x 10 mL). Finalmente, el producto fue purificado por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (1:9) obteniéndose, 0.663 g (0.668mmol) 87% de un líquido viscoso color amarillo (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis del compuesto 4.

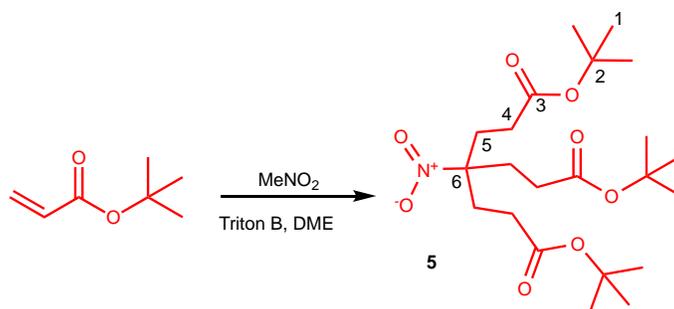
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ , ppm: 2.30 (s, 6H, CH_3 , **10**), 2.42 (t, 2H, $J=6.8.0$ Hz, CH_2 , **21**), 2.73 (t, 4H, $J=6.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$, **19**), 2.84 (t, 2H, $J=6.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$, **20**), 3.59 (m, 2H, CH_2 , **17**), 3.64 (s, 2H, CH_2 , **26**), 3.65 (s, 6H, CH_2 , **16**), 3.69 (m, 4H, CH_2 , **24**, **25**), 3.83 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-O}$, **1**), 4.10 (t, 4H, $J=6.0$ Hz, CH_2 , **23**, **28**), 4.22 (t, 2H, $J=4.8$ Hz, CH_2 , **18**), 6.63 (dd, 1H, $J=2.8$ Hz, $J=2.4$ Hz, Ar-H, **3**), 6.86 (d, 1H, $J=8.8$ Hz, **4**), 6.97 (d, 1H, $J=2.8$ Hz, Ar-H, **7**), 7.46 (d, 1H, $J=8.8$ Hz, Ar-H, **14**), 7.66 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, Ar-H, **13**).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ , ppm: 13.4 (CH_3 , **10**), 30.0 (CH_3 , **24**), 30.0 (CH_2 , **16**), 30.04 (CH_3 , **24**), 33.9 (CH_2 , **21**), 50.0 (CH_2 , **20**), 51.8 (CH_2 **19**), 55.9 (CH_3 , **1**), 57.7 (CH_2 , **25**, **27**), 63.2 (CH_2 , **23**, **27**, **28**), 70.6 (CH_2 , **18**, **26**), 101.5 (Ar-H, **7**), 111.6 (Ar-H, **3**), 112.1 (Ar-C, **8**) 115.1 (Ar-H, **4**), 129.2 (Ar-H, **13**), 130.7 (Ar-C, **12**), 130.9 (Ar-C, **15**), 131.3 (Ar-H, **14**), 133.9 (Ar-C, **9**), 136.2 (Ar-C, **5**), 139.4 (Ar-C, **6**), 156.2 (Ar-C, **2**), 168.4 (C=O, **11**), 170.8 (C=O, **17**, **22**).

Masas DART m/z : 987.31 [M^+ , H^+]. Anal. Calc para $\text{C}_{51}\text{H}_{55}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_{13}$. C. 31.94, H. 5.61, Cl. 7.17, N. 4.25, O.21.03.

5.5 Síntesis del compuesto 5.

En un matraz de tres bocas, se adicionaron 5 mL de 1,2-dimetoxietano (DME), 1.3 mL (22.785 mmol) de nitrometano, en agitación constante, la disolución se calentó a 65–70°C, después, se adicionaron 2 mL (11.001 mmol) de Tritón B, 11 mL (70.304 mmol) de acrilato de *tert*-butilo. Posteriormente, se adicionaron nuevamente 0.4 mL (2.200 mmol) de Tritón B. La disolución se mantuvo a 70-80°C durante 2 horas. Una vez concluida la reacción, se evaporó el disolvente y se disolvió en éter dietílico, se lavó con HCl 0.1 M (20 mL), y con (20 mL) de una disolución acuosa de bicarbonato de sodio (NaHCO₃). La disolución se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose un sólido color amarillo el cual fue disuelto en etanol y se mantuvo en refrigeración durante una noche. Formándose un precipitado, el precipitado obtenido, se filtró y fue lavado con metanol frío, el sólido se secó a presión reducida obteniéndose, 5.62 g, (12.621 mmol) 60% de un sólido cristalino blanco (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis del compuesto 5.

UV-Vis CH₂Cl₂, nm: 231,279.

IR (ATR cm⁻¹): 3429, 2976, 2934, 1722, 1536, 1459, 1417, 1369, 1325, 1302,1288,1250, 1223, 1155, 1083, 1039, 955, 846, 806,758, 712, 612, 590, 561, 539, 504, 461, 429.

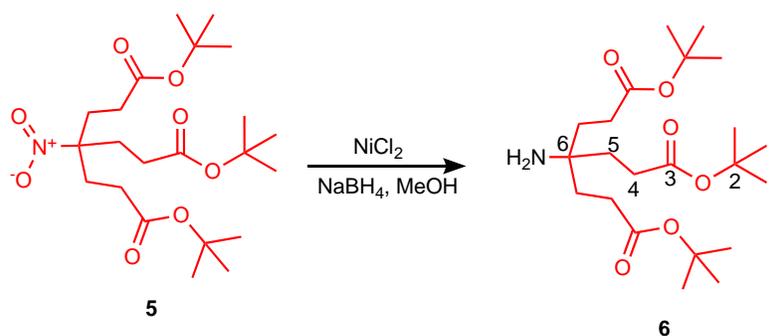
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 1.45 (s, 27H, CH₃, **1**), 2.21 (m, 12H, CH₂, **4, 5**)

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ , ppm: 28.1 (CH_3 , **1**), 29.9 (CH_2 , **4**), 30.4 (CH_2 , **5**), 81.3 (C, **2**), 92.3 (C, **6**), 171.2 (C=O, **3**).

Masas DART m/z: 463 [M^+ , H_2O] Anal. Calc. Para $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NO}_8$. C. 59.31, H. 8.82, N. 3.14, O. 28.73.

5.6 Síntesis del compuesto 6.

A una disolución de cloruro de níquel (0.218 g, 1.682 mmol) en MeOH (34 mL), se adicionaron 0.19 g, (5.022 mmol) de borohidruro de sodio, 1.5 g (3.368 mmol) del compuesto **5** en (3 mL) de MeOH, después se adicionaron 0.74 g (19.561 mmol) de NaBH_4 , la disolución se mantuvo en agitación constante durante 1 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente a presión reducida, el sólido resultante se disolvió en éter dietílico y se filtró sobre sílica 35-70. El disolvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose, 3.96 g (3.359 mmol) 66% de un sólido gris (Esquema 6).



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

UV-Vis CH_2Cl_2 , nm: 326, 282, 232.

IR (ATR cm^{-1}): 3376, 2976, 2932, 2875, 1719, 1536, 1450, 1416, 1391, 1366, 1342, 1315, 1293, 1258, 1218, 1146, 1038, 994, 871, 847, 813, 785, 756, 583, 561, 535, 461, 443.

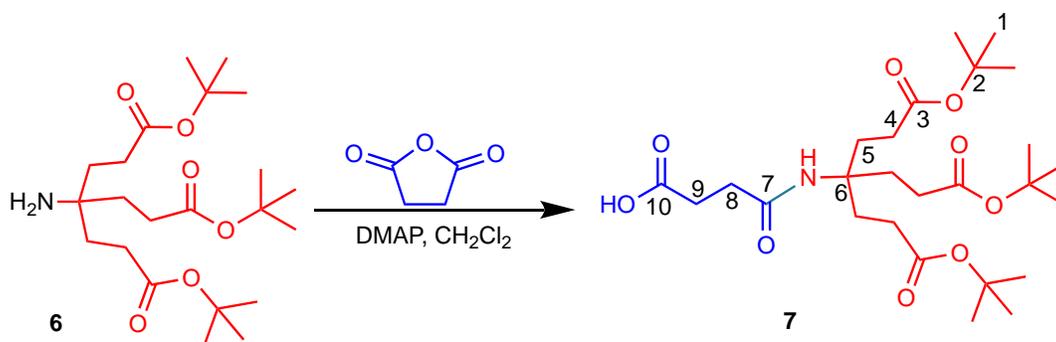
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ , ppm: 1.413 (s, 27H, CH_3 , **27**), 1.61 (t, 6H, $J=8.4$ Hz, CH_2 , **5**), 2.24 (t, 6H, $J=8.4$ Hz, CH_2 , **4**).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ , ppm: 28.1 (CH_3 , **1**), 29.9 (CH_2 , **5**), 30.4 (CH_2 , **4**), 81.3 (C, **2**), 92.3 (C, **6**), 171.2, 172.5, 173.2 (C=O, **3**).

Masas DART m/z : 416 [M^+] Anal. Calc. Para $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{NO}_6$. C. 63.59, H. 9.94, N. 3.37, O. 23.10.

5.7 Síntesis del compuesto 7.

A una disolución 0.513g (1.228mmol) del compuesto **6** en 10 mL de diclorometano se adicionaron 0.135g (1.350mmol) de anhídrido succínico y 0.008 g (0.065mmol) de DMAP. La mezcla de reacción se dejó en agitación constante durante 24 h. Posteriormente el disolvente fue evaporado a presión reducida, se realizaron lavados (3 X 10 mL) con HCl 0.1 M, posteriormente, la disolución obtenida se secó con Na_2SO_4 se filtró y evaporó el disolvente a presión reducida obteniendo 0.506g (0.981mmol) de un sólido color blanco con un 80% de rendimiento (Esquema 7).



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

UV-Vis CH_2Cl_2 , nm: 379, 232.

IR (ATR cm^{-1}): 3357, 2978, 2936, 1713, 1673, 1534, 1458, 1429, 1415, 1389, 1367, 1315, 1291, 1250, 1220, 1148, 1105, 1040, 989, 947, 989, 947, 899, 800, 756, 387, 321, 687, 621, 571, 534, 484, 459, 433

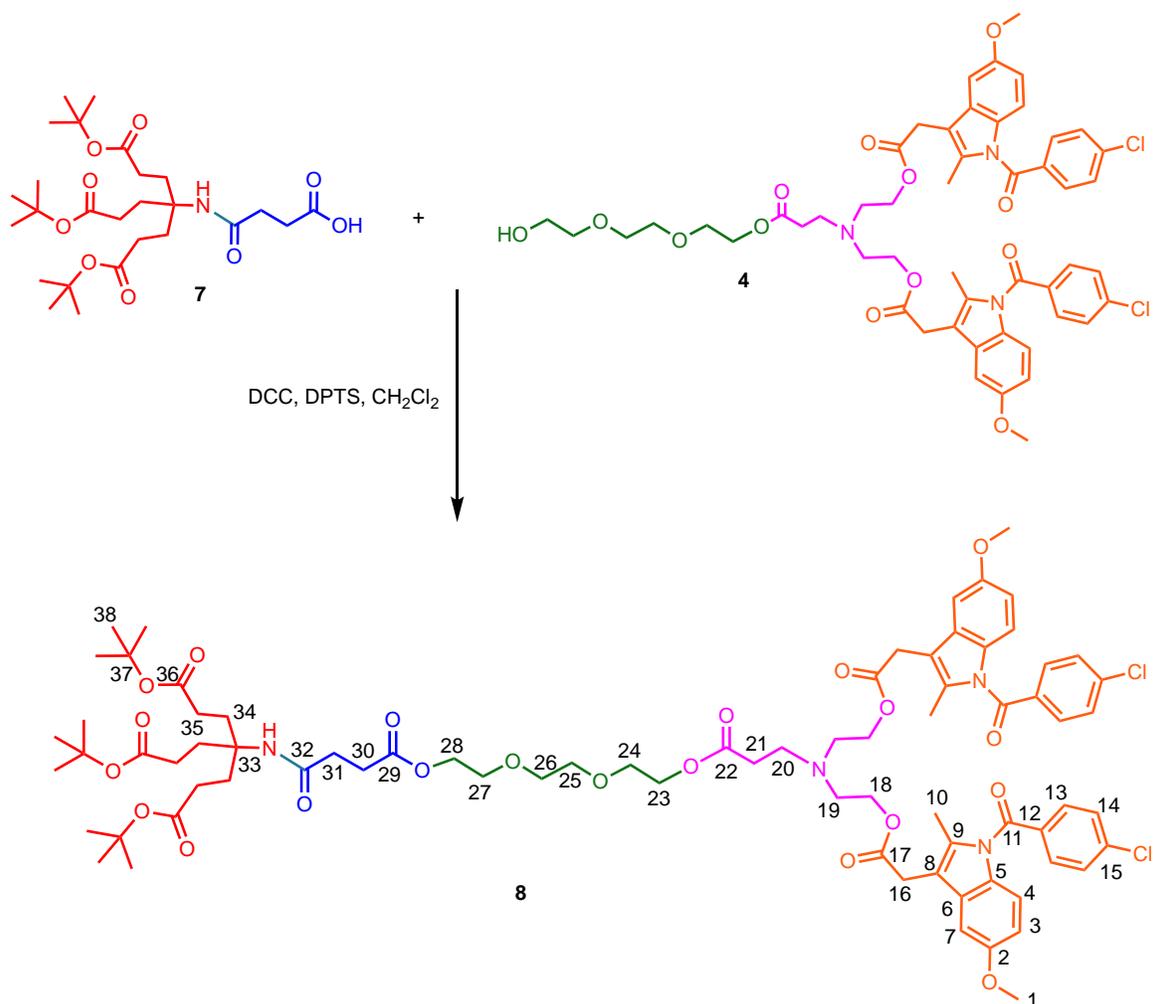
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ , ppm: 1.451 (s, 27H, CH_3 , **1**), 1.98 (t, 6H, $J=7.8$ Hz, CH_2 , **4**), 2.24 (t, 6H, $J=8$ Hz, CH_2 , **5**), 2.48 (t, 2H, $J=6.6$ Hz, CH_2 , **8**), 2.68 (t, 2H, $J=6.8$ Hz, CH_2 , **9**), 6.53 (sa, 2H, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ , ppm: 28.1 (CH_3 , **1**), 29.9 (CH_2 , **5**), 30.1 (CH_2 , **4**), 31.3 (CH_2 , **8,9**), 57.7 (C, **6**), 80.9 (C, **2**), 171.7 (C=O, **7**), 173.2 (C=O, **3**), 176.5 (C=O, **10**)

Masas DART m/z : 516 [M^+] Anal. Calc. Para $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{NO}_9$. C. 60.56, H. 8.80, N. 2.72, O. 27.92.

5.8 Síntesis del compuesto 8.

A una disolución del compuesto **4** 0.6 g (0.600 mmol) en 15 mL de diclorometano se adicionaron 0.2 g (0.415 mmol) del compuesto **7**, 0.123 g (0.059 mmol) de DCC y 0.17 g (0.057 mmol) de DPTS. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante durante 24 h. Posteriormente la mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo y se filtró al vacío sobre celita (este proceso se realizó por triplicado). Finalmente, el producto fue purificado por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (2:8) obteniéndose, 0.396 g (0.266 mmol) 64% de un sólido color amarillo (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis del compuesto 8.

UV-Vis CH_2Cl_2 , nm: 320.236

IR (ATR cm^{-1}): 3345, 2974, 2932, 2834, 1727, 1679, 1591, 1533, 1477, 1455, 1392, 1365, 1314, 1254, 1220, 1143, 1087, 1066, 1034, 1014, 993, 953, 925, 844, 802, 754, 736, 690, 664, 591, 561, 547, 418, 432.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ , ppm: 1.449 (s, 27H, CH_3 , **38**), 1.96 (t, 6H, $J=8$ Hz, CH_2 , **21**, **35**), 2.23 (t, 6H, $J=8$ Hz, CH_2 , **34**), 2.37 (s, 6H, CH_3 , **10**), 2.41 (t, 4H, $J=7$ Hz, CH_2 , **20,24**), 2.66 (t, 2H, $J=6.8$ Hz, CH_2 , **30**), 2.73 (t, 4H, $J=6.2$ Hz, N- CH_2 , **19**), 2.83 (t, 2H, $J=7.2$ Hz, CH_2 , **31**), 3.63 (s, 4H, CH_2 , **16**), 3.65 (s, 4H, CH_2 , **25, 27**),

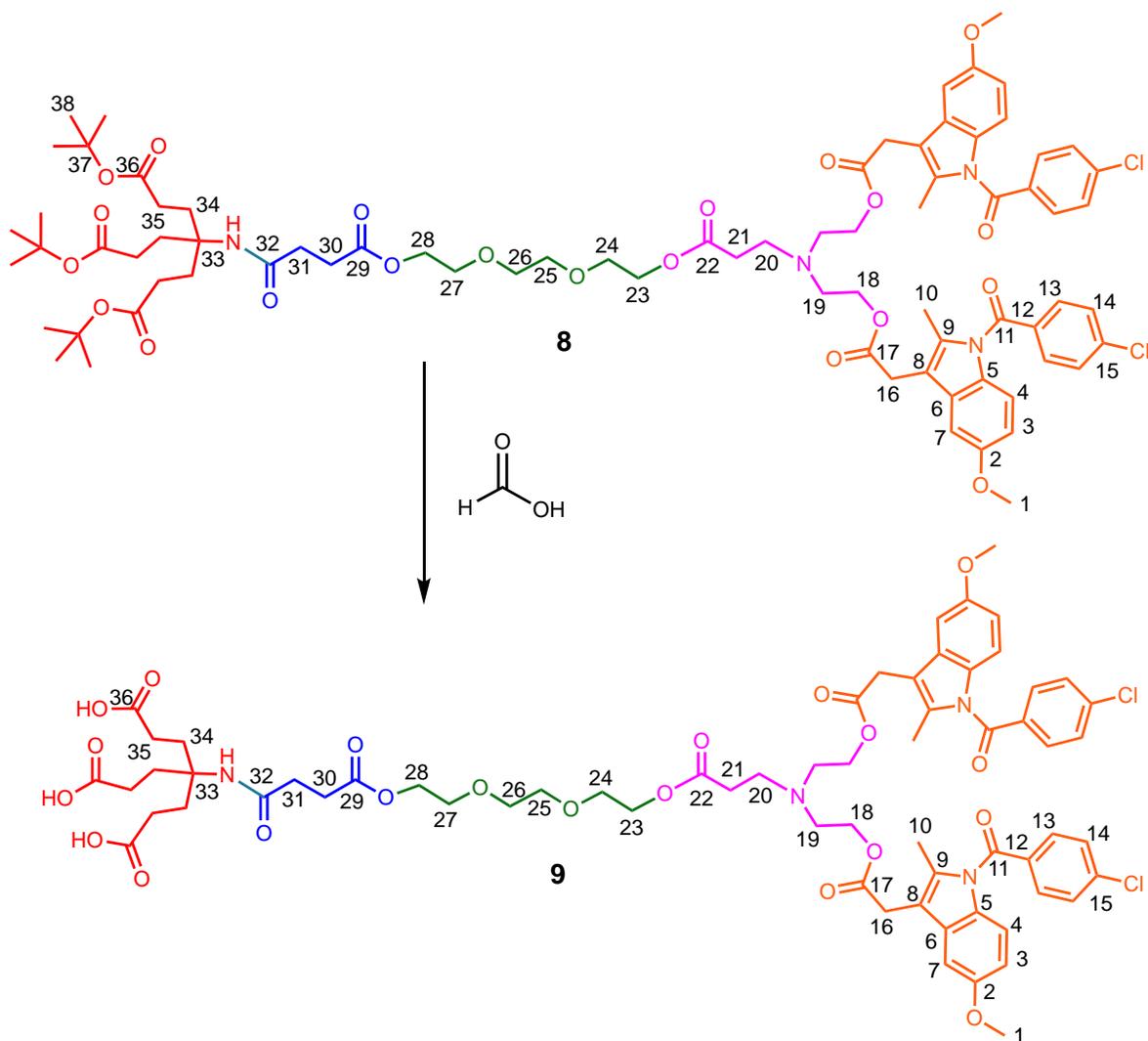
3.68 (t, 4H, $J= 4.8$ Hz, CH₃, **21**, **26**), 3.81 (s, 6H, CH₃-O, **1**), 4.09 (m, 4H, $J= 6.2$ Hz, CH₂, **23**, **28**), 4.22 (m, 4H, O-CH₂ **18**), 5.96 (sa, 1H, NH), 6.63 (dd, 1H, $J= 2.8$ Hz, $J= 1.6$ Hz, Ar-H, **3**), 6.86 (d, 1H, $J= 8.8$ Hz, **4**), 6.97 (d, 1H, $J= 2.4$ Hz, Ar-H, **7**), 7.47 (d, 1H, $J= 8.4$ Hz, Ar-H, **14**), 7.66 (d, 1H, $J= 8.4$ Hz, Ar-H, **13**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 13.4 (CH₃, **10**), 28.1 (CH₃, **38**), 29.9 (CH₂, **34**), 30.04 (CH₃, **24**), 30.2 (CH₂, **16**, **35**), 31.3 (CH₂, **30**, **31**), 32.9 (CH₂, **21**), 47.5 (CH₂, **20**), 52.6 (CH₂ **19**), 55.8 (CH₃, **1**), 57.7 (CH₂, **25**, **27**), 63.2 (CH₂, **23**, **28**), 69.1 (C, **33**), 70.6 (CH₂, **18**), 80.9 (C, **37**), 101.5 (Ar-H, **7**), 111.6 (Ar-H, **3**), 112.1 (Ar-C, **8**), 115.1 (Ar-H, **4**), 129.2 (Ar-H, **13**), 130.7 (Ar-C, **12**), 130.8 (Ar-C, **15**), 131.2 (Ar-H, **14**), 133.9 (Ar-C, **9**), 136.1 (Ar-C, **5**), 139.0 (Ar-C, **6**), 156.1 (Ar-C, **2**), 168.4 (C=O, **32**), 170.8 (C=O, **11**), 172.9 (C=O, **17**, **22**, **29**, **36**).

Masas MALDI-TOF m/z: 1486 [M⁺]. Anal. Calc. Para C₇₇H₉₈Cl₂N₄O₂₁. C. 62.21, H. 6.65, Cl. 4.77, N. 3.77, O. 22.60.

5.9 Síntesis del compuesto 9.

A el compuesto **8** se le adicionó ácido fórmico y se dejó en agitación constante por 12 h. la reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina y cuando se observó la ausencia del compuesto **8** se le adicionó tolueno y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto **9** con un rendimiento del 90% (esquema 9).



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

UV-Vis CH₂Cl₂, nm: 320.236

IR (ATR cm⁻¹): 3345, 2974, 2932, 2834, 1727, 1679, 1591, 1533, 1477, 1455, 1392, 1365, 1314, 1254, 1220, 1143, 1087, 1066, 1034, 1014, 993, 953, 925, 844, 802, 754, 736, 690, 664, 591, 561, 547, 418, 432.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 1.96 (t, 6H, *J*= 8 Hz, CH₂, **21**, **35**), 2.23 (t, 6H, *J*= 8 Hz, CH₂, **34**), 2.37 (s, 6H, CH₃, **10**), 2.41 (t, 4H, *J*= 7 Hz, CH₂, **20,24**), 2.66 (t, 2H, *J*= 6.8 Hz, CH₂, **30**), 2.73 (t, 4H, *J*= 6.2 Hz, N-CH₂, **19**), 2.83 (t, 2H, *J*= 7.2 Hz, CH₂, **31**), 3.63 (s, 4H, CH₂, **16**), 3.65 (s, 4H, CH₂, **25**, **27**), 3.68 (t, 4H, *J*= 4.8 Hz, CH₃, **21**,

26), 3.81 (s, 6H, CH₃-O, **1**), 4.09 (m, 4H, $J=6.2$ Hz, CH₂, **23**, **28**), 4.22 (m, 4H, O-CH₂ **18**), 5.96 (sa, 1H, NH), 6.63 (dd, 1H, $J=2.8$ Hz, $J=1.6$ Hz, Ar-H, **3**), 6.86 (d, 1H, $J=8.8$ Hz, **4**), 6.97 (d, 1H, $J=2.4$ Hz, Ar-H, **7**), 7.47 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, Ar-H, **14**), 7.66 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, Ar-H, **13**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 13.4 (CH₃, **10**), 29.9 (CH₂, **34**), 30.04 (CH₃, **24**), 30.2 (CH₂, **16**, **35**), 31.3 (CH₂, **30**, **31**), 32.9 (CH₂, **21**), 47.5 (CH₂, **20**), 52.6 (CH₂ **19**), 55.8 (CH₃, **1**), 57.7 (CH₂, **25**, **27**), 63.2 (CH₂, **23**, **28**), 69.1 (C, **33**), 70.6 (CH₂, **18**), 101.5 (Ar-H, **7**), 111.6 (Ar-H, **3**), 112.1 (Ar-C, **8**) 115.1 (Ar-H, **4**), 129.2 (Ar-H, **13**), 130.7 (Ar-C, **12**), 130.8 (Ar-C, **15**), 131.2 (Ar-H, **14**), 133.9 (Ar-C, **9**), 136.1 (Ar-C, **5**), 139.0 (Ar-C, **6**), 156.1 (Ar-C, **2**), 168.4 (C=O, **32**), 170.8 (C=O, **11**), 172.9 (C=O, **17**, **22**, **29**, **36**).

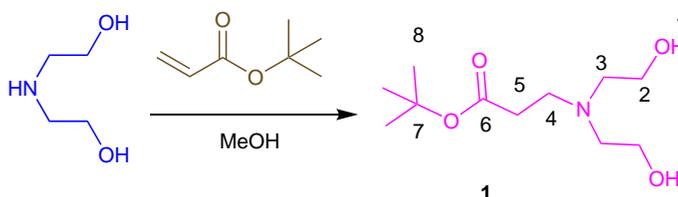
Masas MALDI-TOF m/z: 1340.0720 [M⁺, Na⁺] Anal. Calc. Para C₆₅H₇₄Cl₂N₄O₂₁. C. 59.23, H. 5.66, Cl. 5.66, N. 4.25, O. 25.49.

Capítulo 6.

Discusión de resultados

6.1 Síntesis del compuesto 1.

En un matraz se colocaron 2 g de dietanolamina en MeOH y 3.5 mL de acrilato de *tert*-butilo. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante durante 12 h. Y por una reacción de Michael se obtuvo el compuesto **1**, con un rendimiento del 95 % como un líquido viscoso incoloro (Esquema 1).



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

El compuesto **1**, se caracterizó por resonancia magnética nuclear de ^1H (Figura 1), en el espectro se observa un singulete a δ_{H} 1.45 asignado a los protones de los grupos CH_3 de los *tert*-butilos en la posición 8, a δ_{H} 2.40 un triplete debido a los protones de los grupos CH_2 - en la posición 5, con una constante de acoplamiento $J= 6.3$ Hz, a δ_{H} 2.63 un triplete debido a los protones de los grupos CH_2 - en la posición 3, con una constante de acoplamiento $J= 4.0$ Hz, a δ_{H} 2.61 un triplete correspondiente a los protones de los grupos CH_2 - en la posición 4 con una constante de acoplamiento $J=6.3$, a δ_{H} 3.15 una señal ancha asignada a los protones de los grupos OH, a δ_{H} 3.61 un triplete correspondiente a los protones de los grupos $\text{CH}_2\text{-O}$ en la posición 3 con una constante de acoplamiento $J= 5.1$.

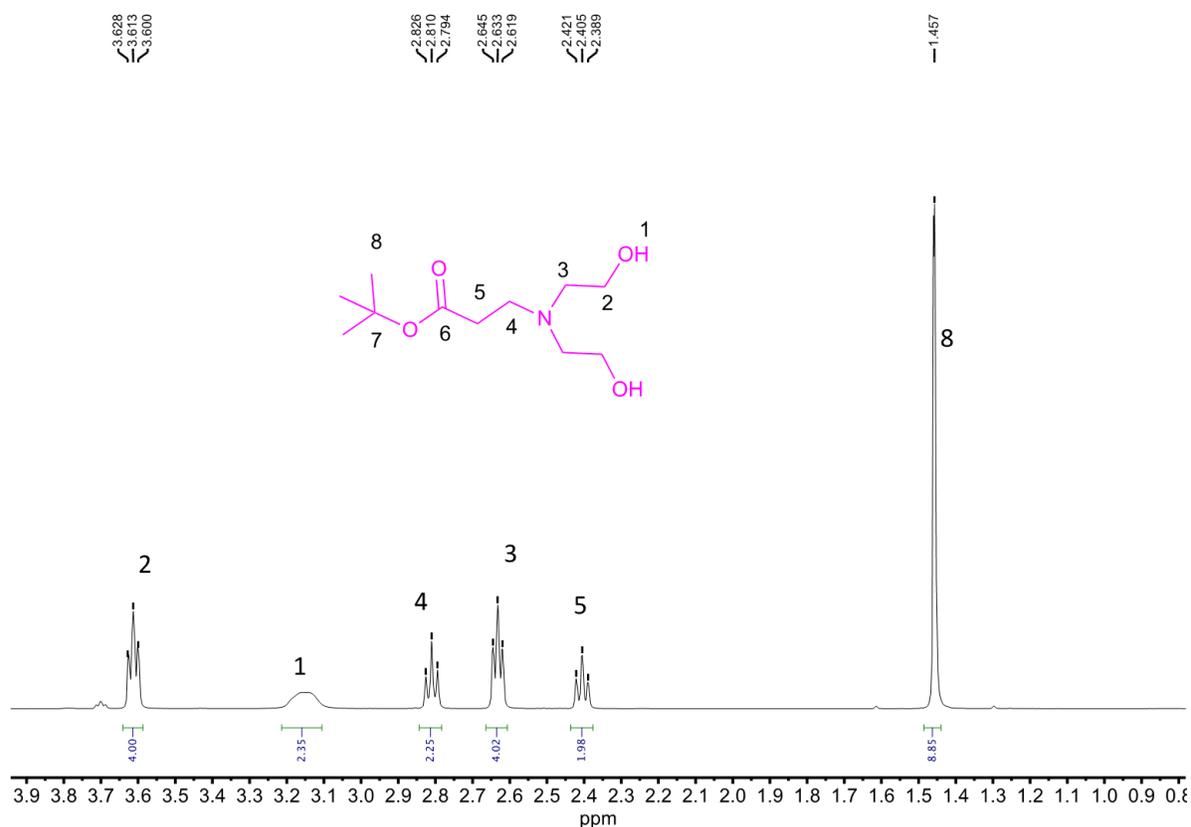
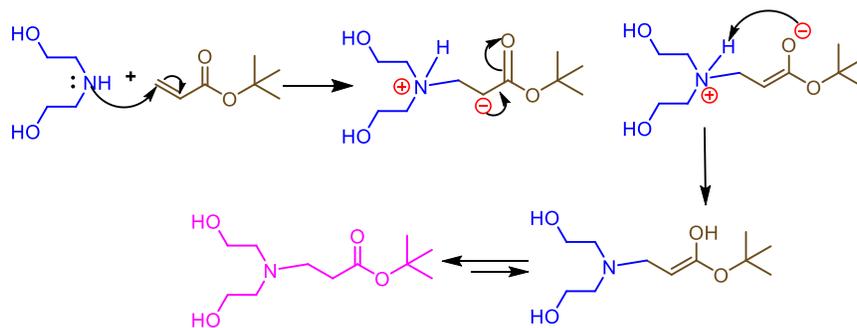


Figura 1. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 1.

Mecanismo de reacción.

El mecanismo inicia mediante el ataque nucleofílico del nitrógeno de la dietanolamina al alqueno del *terc*-butilo, desplazando el par de electrones del doble enlace formándose un anión el cual busca la estructura más estable formando un ion enolato, finalmente se obtiene el compuesto 1 a partir de un equilibrio ceto-enol (Esquema 2).

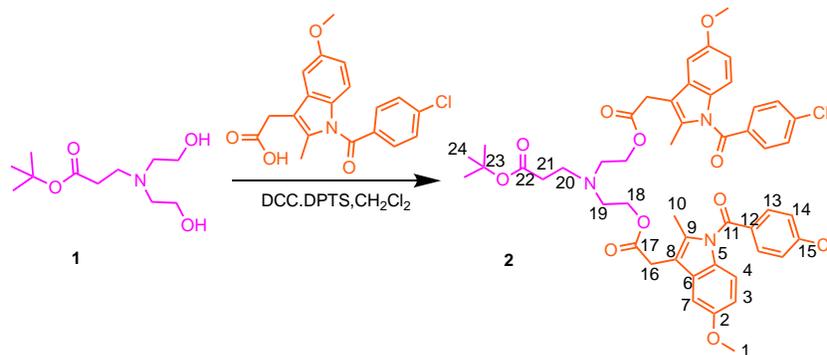


Esquema 2. Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto 1.

El compuesto **1** fue caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C , FTIR, UV-Vis y espectrometría de masas, Una vez caracterizado el compuesto **1** se procedió a la síntesis del compuesto **2**.

6.2 Síntesis del compuesto 2.

En un matraz se colocaron 1.2 g del compuesto **1** al hacerlo reaccionar con 4.2 g de indometacina, *p*-toluensulfonato de 4-(dimetilamino)piridinio (DPTS), *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (DCC) en dicloro metano por medio de una esterificación de Steglich. El producto fue purificado por cromatografía en columna, obteniéndose, el compuesto **2** como un líquido viscoso color amarillo con un rendimiento del 59% (Esquema 3).



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

El compuesto **2** fue caracterizado por resonancia magnética nuclear de ^{13}C DEPT-135 (Figura 2) en el espectro se puede observar; a δ_c 13.4 una señal asignada a los carbonos de los grupos CH_3 en la posición 10, a δ_c 28.1 una señal asignada a los carbonos de los grupos CH_3 en la posición 24, a δ_c 30.2, 34.2, 50.7, 52.6 cuatro señales correspondientes a los carbonos CH_2 de las posiciones 16, 21, 20 y 19 respectivamente, a δ_c 55.7 una señal debida a los carbonos de los grupos CH_3 en la posición 1, a 63.2 una señal correspondiente a los carbonos CH_3 en la posición 18, y finalmente en la región de los aromáticos se pueden observar a δ_c 101.4, 111.5, 115.0, 129.1, 131.2 cinco señales correspondientes a los Ar-H en las posiciones 7, 3, 4, 13 y 14 respectivamente.

Cabe mencionar que en los espectros de RMN de ^{13}C DEPT-135, solo se observan los grupos CH_3 , CH y CH_2 presentes en una molécula y se diferencian ya que; los grupos CH_3 , CH presentan una señal hacia arriba en el espectro y los grupos CH_2 se observan hacia abajo en el espectro.

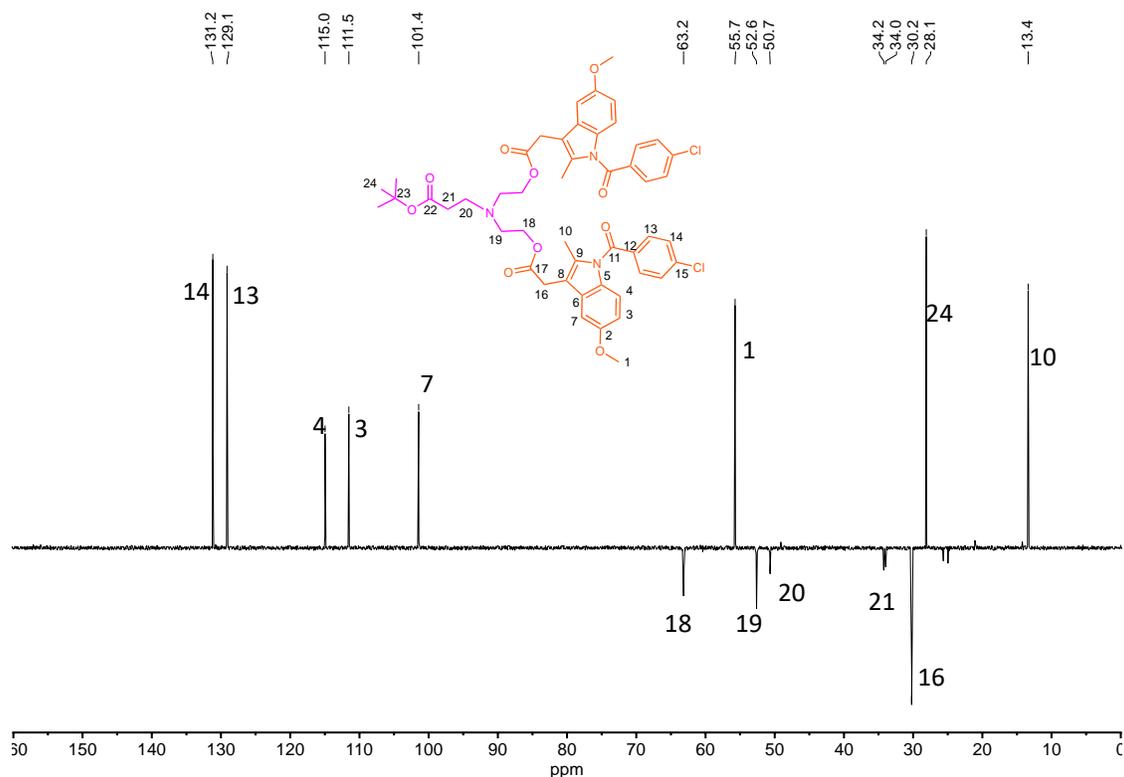
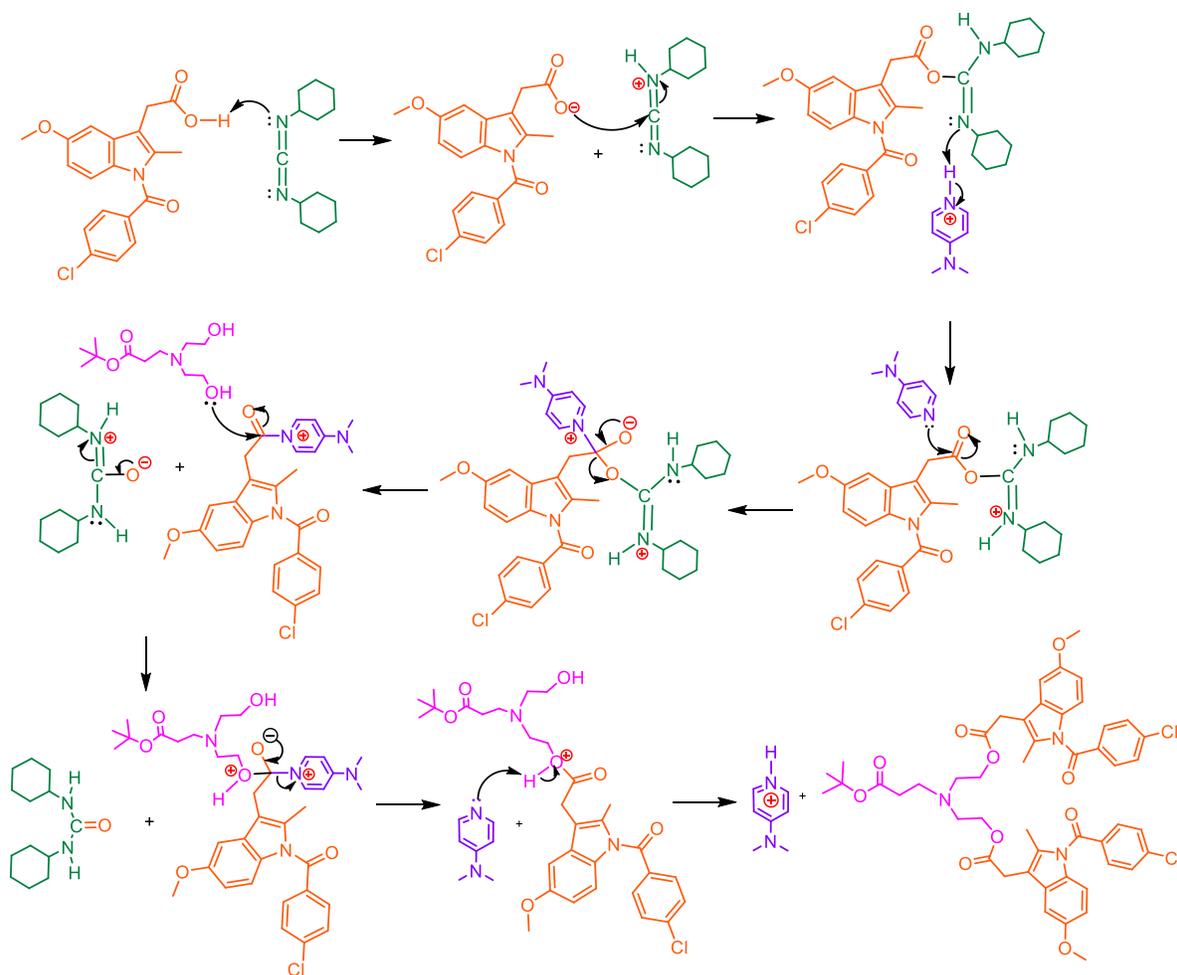


Figura 2. Espectro de RMN de ^{13}C DEPT-135 del compuesto **2**.

Mecanismo de reacción.

El mecanismo de reacción inicia con la desprotonación del ácido carboxílico de la indometacina, posteriormente el ion carboxilato reacciona con la DCC formando un complejo, seguido de la desprotonación de la DPTS por parte de la DCC y posteriormente la 4-(dimetilamino)piridina ataca al carbono del grupo carbonilo liberando dicitohexilurea, al formar este nuevo complejo el alcohol del compuesto **1** reacciona con el carbonilo de la indometacina formando el compuesto **2** (Esquema 4).

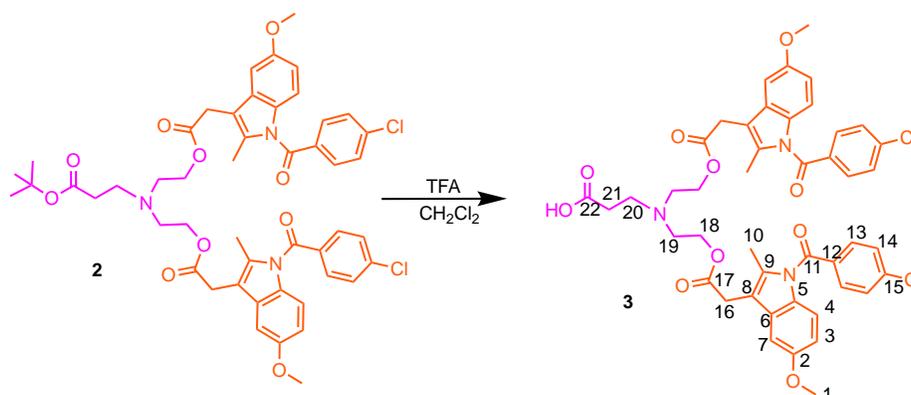


Esquema 4. Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto **2**.

El compuesto **2** fue caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C , FTIR, UV-Vis y espectrometría de masas, Una vez caracterizado el compuesto **2** se procedió a la síntesis del compuesto **3**.

6.3 Síntesis del compuesto 3.

En un matraz se colocaron 0.77g del compuesto **2** en 10 mL de diclorometano, posteriormente se le adicionó 1 mL de ácido trifluoroacético (TFA). La reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina y cuando se observó la ausencia de uno de los reactantes, se paró la reacción obteniéndose el compuesto **3** como un sólido amarillo con un rendimiento del 66% (Esquema 5).



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

El compuesto **5**, se caracterizó por resonancia magnética nuclear de ^1H (Figura 3), en el espectro se observa un singulete a δ_{H} 2.30 asignado a los protones de los grupos CH_3 en la posición 10, a δ_{H} 2.38 un triplete debido a los protones de los grupos CH_2 - en la posición 21, con una constante de acoplamiento $J= 8.0$ Hz, a δ_{H} 2.73 un triplete debido a los protones de los grupos CH_2 - en la posición 20, con una constante de acoplamiento $J= 6.0$ Hz, a δ_{H} 2.82 un triplete correspondiente a los protones de los grupos CH_2 - en la posición 19 con una constante de acoplamiento $J= 4.5$ Hz, a δ_{H} 3.65, un singulete asignado a los protones de los grupos CH_2 en la posición 16, a δ_{H} 3.80 un singulete correspondiente a los protones de los grupos O-CH_3 en la posición 1, a δ_{H} 4.16 un triplete correspondiente a los protones de los grupos CH_2 - en la posición 18 con una constante de acoplamiento $J= 6.0$ Hz, a δ_{H} 6.63 un doble de dobles asignado a los protones aromáticos en la posición 3, con una constante de acoplamiento $J= 3.6$ Hz, $J= 3.6$ Hz respectivamente, a δ_{H} 6.86 un doblete asignado a los protones aromáticos en la posición 4 con una constante de acoplamiento $J= 12$ Hz, a δ_{H} 6.94 un doblete correspondiente a los protones

aromáticos en la posición 7 con una constante de acoplamiento $J = 3.3$ Hz, a δ_H 7.43 y a δ_H 7.63 dos dobletes correspondientes a protones de los anillos aromáticos en las posiciones 14 y 13 con una constante de acoplamiento $J = 11.6$ Hz y $J = 11.6$ Hz respectivamente.

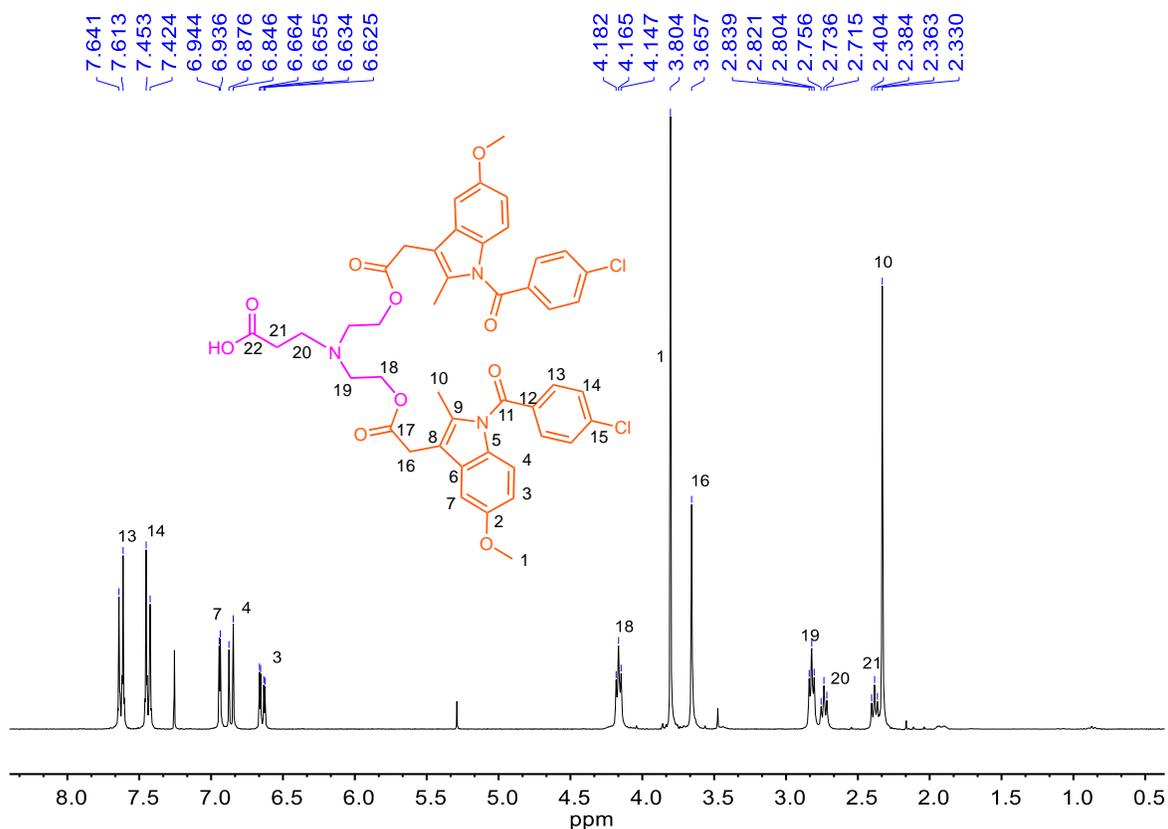


Figura 3. Espectro de RMN de ¹H del compuesto 3.

La estructura del compuesto 3 se confirmó por espectrometría de masas. En el espectro se puede observar un pico con una relación masa/carga a 857.634 correspondiente al peso molecular del compuesto 3 (Figura 4).

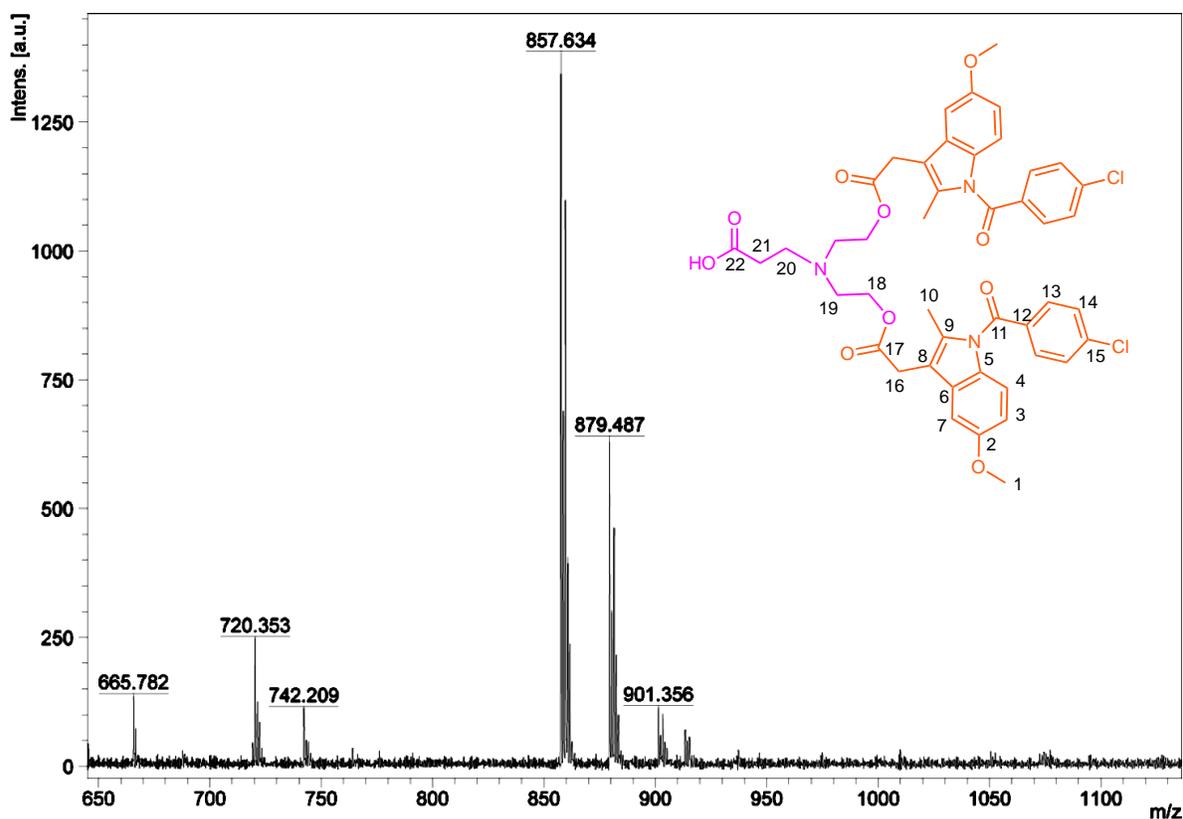
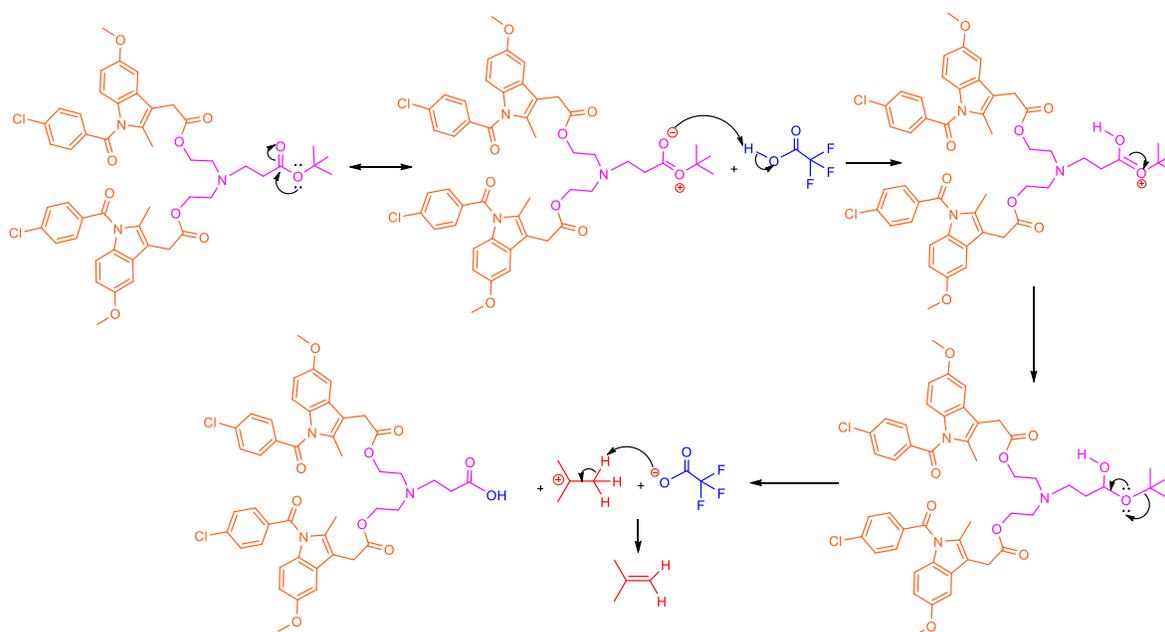


Figura 4. Espectro de masas DART del compuesto 3.

Mecanismo de reacción.

El mecanismo inicial con una de las estructuras resonantes del compuesto 2, el oxígeno con carga negativa desprotona al ácido trifluoracético seguido de un reacomodo de electrones hacia la estructura más estable, posteriormente el carbono del *tert*-butilo dona un par de electrones al oxígeno formando el ácido carboxílico correspondiente y un carbocatión terciario que da lugar al alqueno correspondiente (Esquema 6).

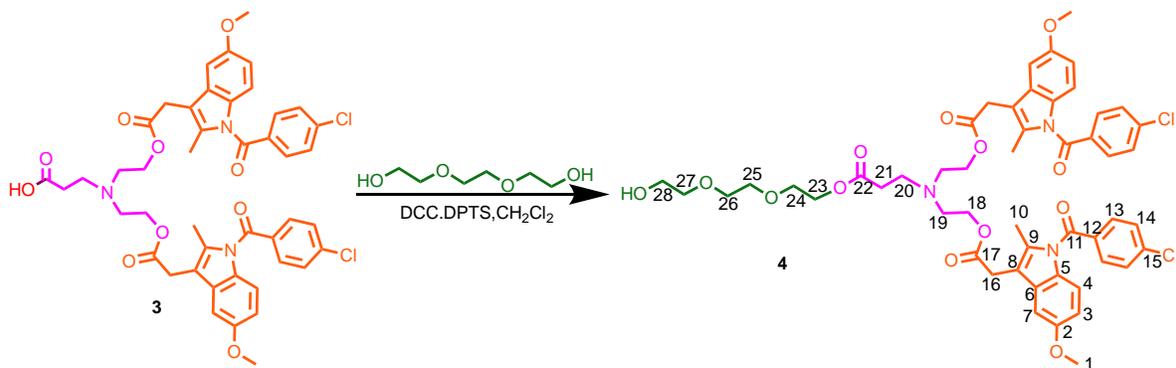


Esquema 6. Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto **3**.

El compuesto **3** fue caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C , FTIR, UV-Vis y espectrometría de masas, Una vez caracterizado el compuesto **3** se procedió a la síntesis del compuesto **4**.

6.4. Síntesis del compuesto **4**.

A una disolución de 0.7 mL de trietilenglicol en 15 mL de diclorometano se adicionaron 0.5 g del compuesto **3** con *p*-toluensulfonato de 4-(dimetilamino)piridinio (DPTS), *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), por medio de una esterificación de Steglich, el producto se purificó por cromatografía en columna obteniéndose el compuesto **4** como un líquido viscoso color amarillo con un 87% de rendimiento (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis del compuesto 4.

El compuesto **4**, se caracterizó por resonancia magnética nuclear de ^1H (Figura 5), en el espectro se observa un singulete a δ_{H} 2.38 asignado a los protones de los grupos CH_3 , en la posición 10, a δ_{H} 2.42 un triplete correspondiente a los protones del grupo CH_2 en la posición 21 con una constante de acoplamiento de $J=6.8.0$ Hz, a δ_{H} 2.73 un triplete correspondiente a los protones del grupo $\text{CH}_2\text{-N}$ en la posición 19 con una constante de acoplamiento de $J=6.0$ Hz, a δ_{H} 2.84 un triplete debido a los protones del grupo $\text{CH}_2\text{-N}$ en la posición 20 con una constante de acoplamiento de $J=6.8$ Hz, a δ_{H} 3.59 un multiplete asignado a los protones del grupo CH_2 , en la posición 17, a δ_{H} 3.64 un singulete asignado a los protones del grupo CH_2 en la posición 26, a δ_{H} 3.65 un singulete correspondiente a los protones del grupo CH_2 en la posición 16, a δ_{H} 3.69 un multiplete debido a los protones del grupo CH_2 en las posiciones 24 y 25, a δ_{H} 3.83 un singulete correspondiente a los protones del grupo $\text{CH}_3\text{-O}$ en la posición 1, a δ_{H} 4.10 un triplete asignado a los protones del grupo CH_2 en la posición 23 y 28 con una constante de acoplamiento de $J=6.0$ Hz, a δ_{H} 4.22 un triplete correspondiente a los protones de grupo CH_2 en la posición 18 con una constante de acoplamiento de $J=4.8$ Hz, a δ_{H} 6.63 un doblete de dobles correspondiente a los protones del grupo Ar-H en la posición 3 con una constante de acoplamiento de $J=2.8$ Hz y $J=2.4$ Hz, a δ_{H} 6.86 un doblete correspondiente a los protones del grupo Ar-H en la posición 4 con una constante de acoplamiento de $J=8.8$ Hz, a δ_{H} 6.97 un doblete debido a los protones del grupo Ar-H en la posición 7 con una constante de acoplamiento de $J=2.8$ Hz, a δ_{H} 7.46 un doblete asignado a los protones del grupo Ar-H en la posición 14 con una constante de acoplamiento

$J = 8.8$ Hz, a δ_H 7.66 un doblete correspondiente a los protones del grupo Ar-H en la posición 13 con una constante de acoplamiento de $J = 8.4$ Hz.

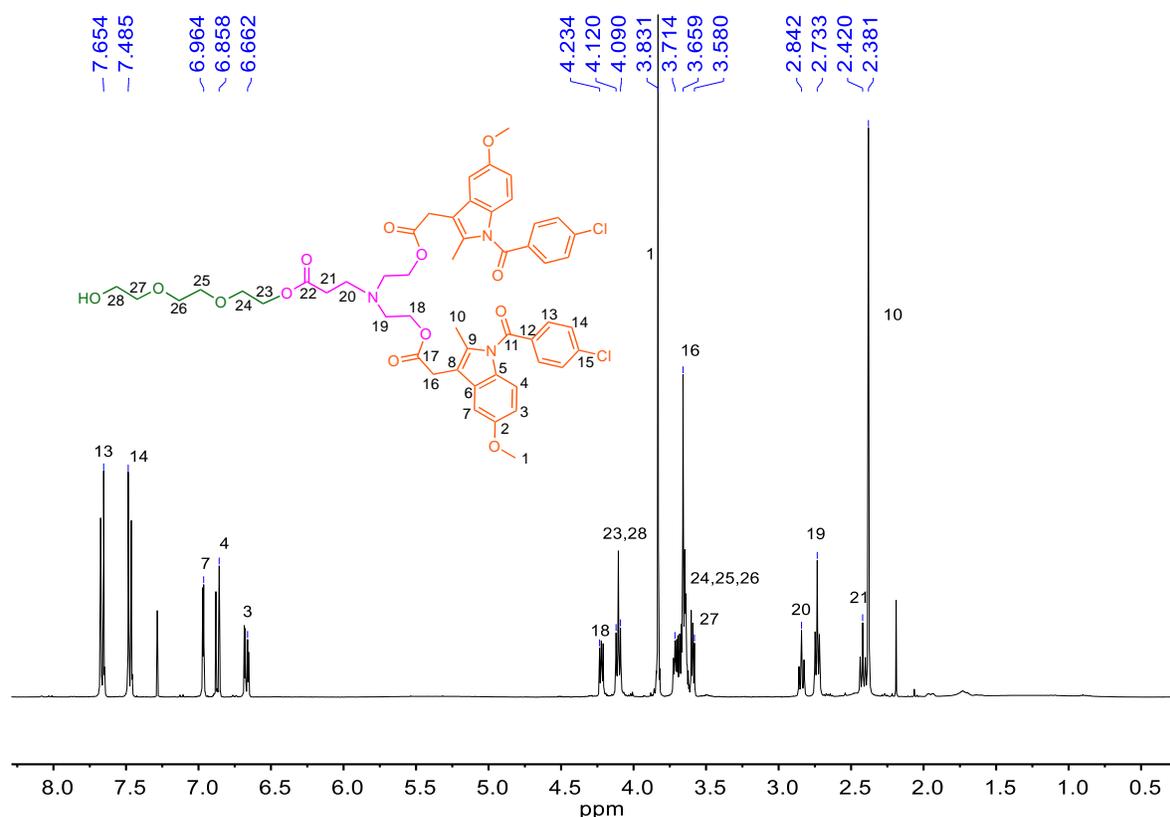


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **4**.

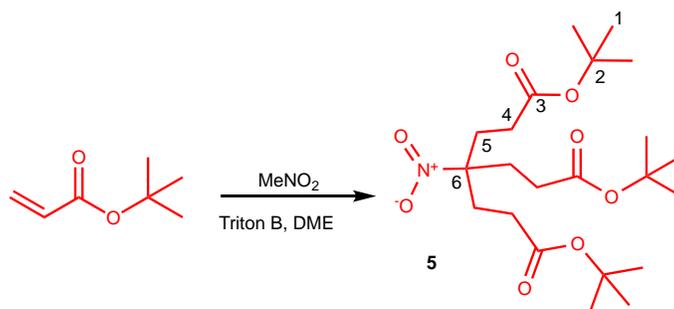
El compuesto **4** fue caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C , FTIR, UV-Vis y espectrometría de masas, Una vez caracterizado el compuesto **4** se procedió a la síntesis del compuesto **5**.

Con base en los resultados obtenidos por RMN de ^1H , ^{13}C , una y dos dimensiones es que podemos concluir que se obtuvo el dendrón de primera generación conjugado con indometacina un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y un derivado del trietilenglicol.

Una vez sintetizado un dendrón se procedió a la síntesis del otro dendrón, para lo cual se realizó la síntesis del triéster del derivado del nitrometano.

6.5 Síntesis del compuesto 5.

A una disolución de 1.3 mL de nitrometano en 1,2-dimetoxietano (DME) se adicionaron 2 mL de Tritón B seguido de 11 mL de acrilato de *ter*-butilo posteriormente una segunda adición de 0.4 mL de Tritón B, el compuesto se purificó a partir de una recristalización por par de disolventes etanol/metanol obteniendo el compuesto **5** como un sólido cristalino blanco con un 60% de rendimiento (Esquema 8).



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

El compuesto **5**, se caracterizó por resonancia magnética nuclear de ^{13}C (Figura 6). En el espectro se puede observar a δ_{C} 28.1 una señal correspondiente a los carbonos del grupo CH_3 en la posición 1, a δ_{C} 29.9 una señal asignada a los carbonos de los grupos CH_2 en la posición 4, a δ_{C} 30.4 una señal correspondiente a los carbonos de los grupos CH_2 en la posición 5, a δ_{C} 81.3 una señal correspondiente al carbono en la posición 2, a δ_{C} 92.3 una señal correspondiente al carbono en la posición 6, a δ_{C} 171.2 una señal correspondiente al carbono del grupo $\text{C}=\text{O}$ en la posición 3.

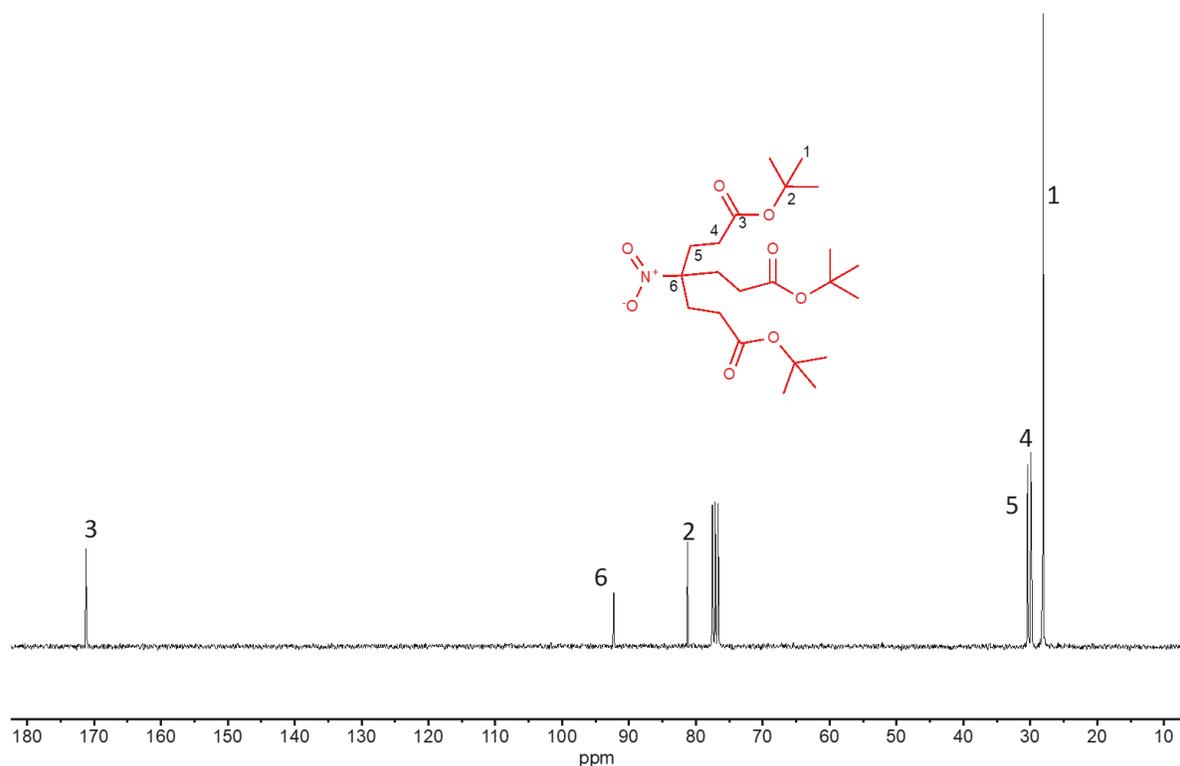
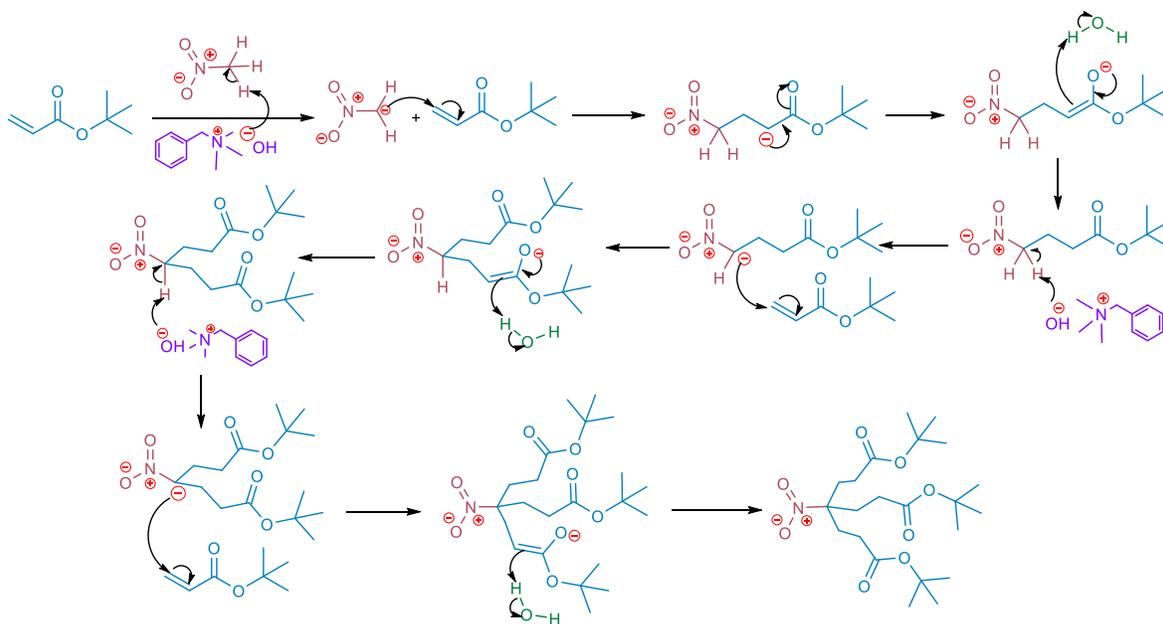


Figura 6. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **5**.

Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción inicia con la deprotonación del nitrometano por parte del tritón B, formando un anión del nitrometano el cual realiza un ataque nucleofílico al alqueno del acrilato, hay un reacomodo de electrones formando un alqueno intermedio el cual realiza una deprotonación del agua que existe en el medio para la formación del compuesto **5** (Esquema 9).

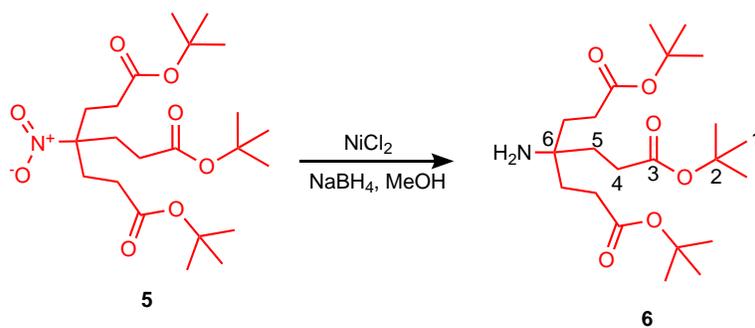


Esquema 9. Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto **5**.

El compuesto **5** fue caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C , FTIR, UV-Vis y espectrometría de masas, Una vez caracterizado el compuesto **5** se procedió a la síntesis del compuesto **6**.

6.6 Síntesis del compuesto 6.

A una disolución de cloruro de níquel (NiCl_2) en 34 mL de metanol se adicionaron 0.19 g de borohidruro de sodio (NaBH_4) y 1.5 g del compuesto **5**, Posteriormente se añadió un exceso de borohidruro de sodio (NaBH_4) (7g), el producto se purificó con extracciones en éter dietílico y filtrando sobre sílica obteniéndose el compuesto **6** como un sólido color gris con un 66% de rendimiento. (Esquema 10)



Esquema 10. Síntesis del compuesto **6**.

El compuesto **6**, fue caracterizado por resonancia magnética nuclear de ^1H (Figura 7). En el espectro se puede observar a δ_{H} 1.41 un singulete correspondiente a los protones del grupo CH_3 en la posición 1 a δ_{H} 1.61 un triplete asignado a los protones del grupo CH_2 en la posición 5 con una constante de acoplamiento de $J=8.4$ Hz, a δ_{H} 2.24 un triplete debido a los protones del grupo CH_2 en la posición 4 con una constante de acoplamiento de $J=8.4$ Hz.

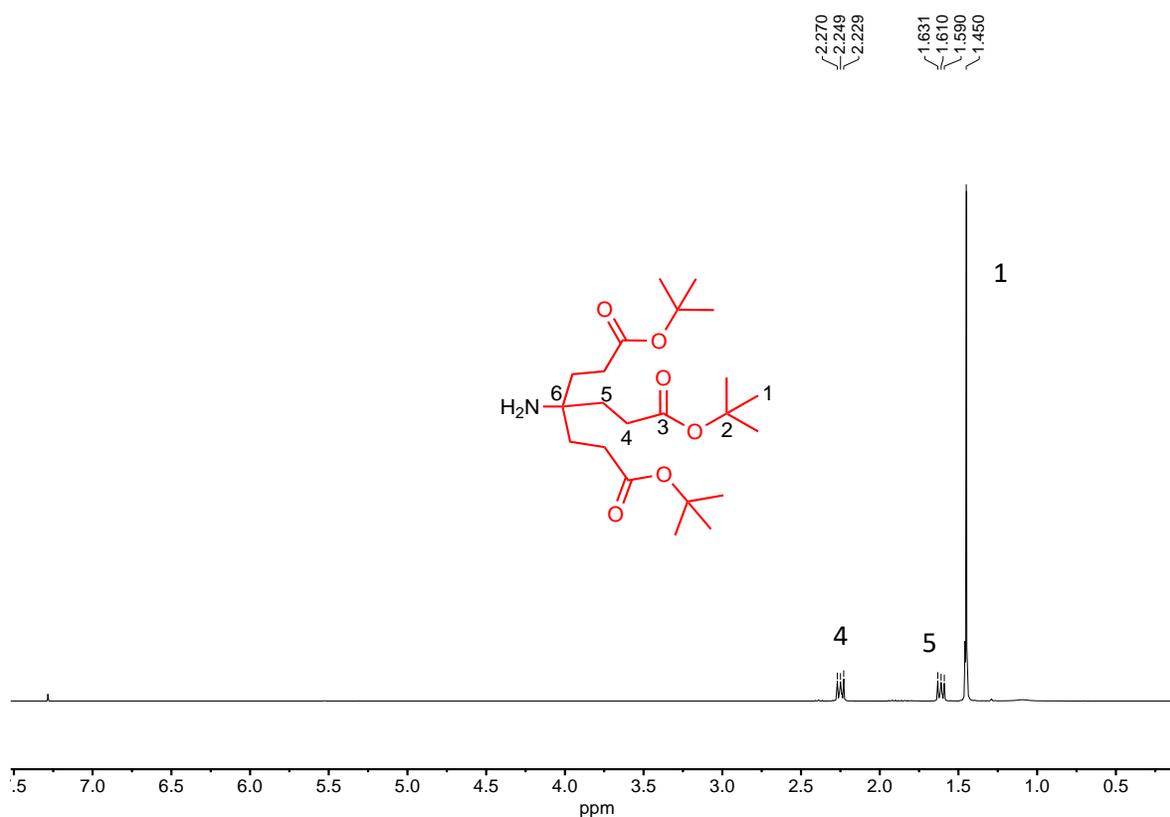


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **6**.

La estructura del compuesto **6** se confirmó por espectrometría de masas. En el espectro se puede observar un pico con una relación masa/carga a 416 correspondiente al peso molecular del compuesto **6**. (Figura 8)

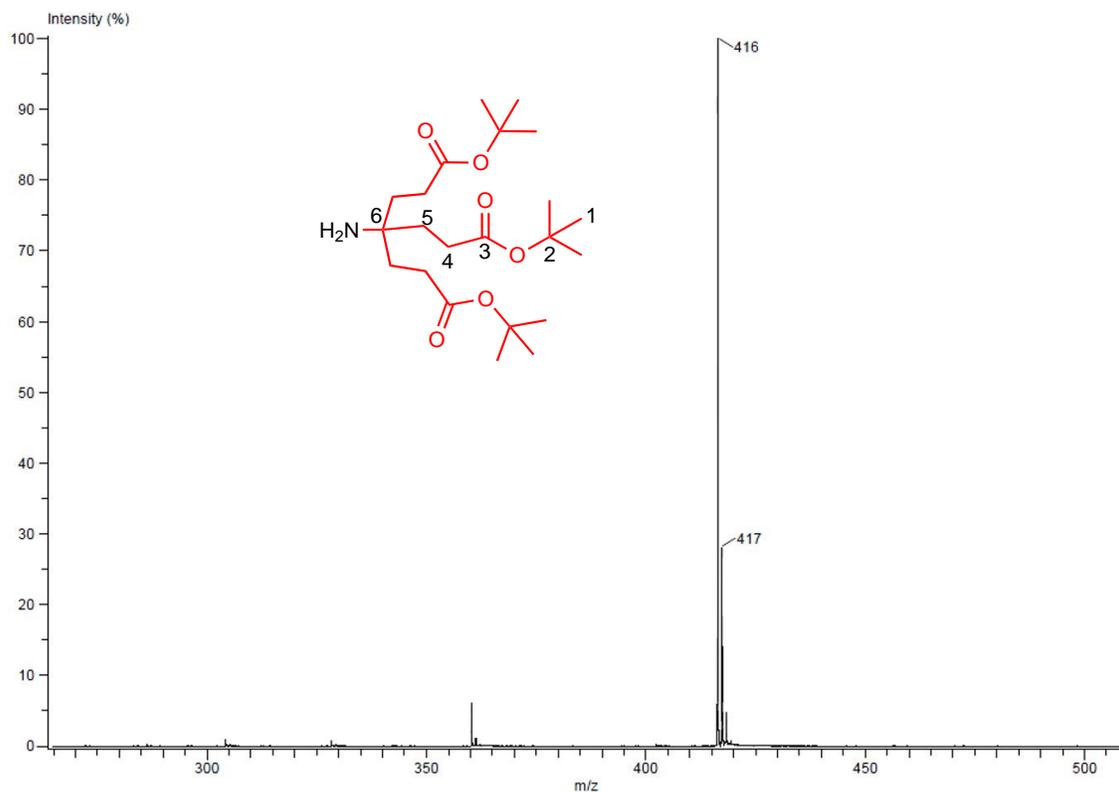
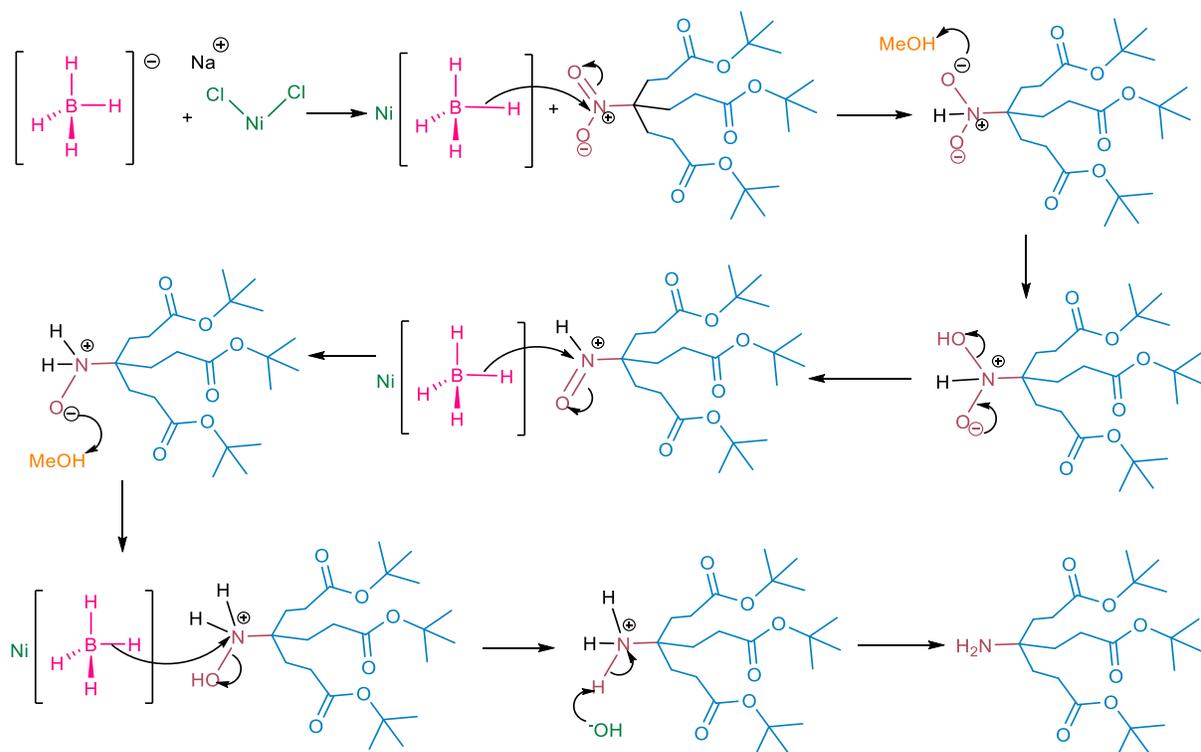


Figura 8. Espectro de masas DART del compuesto **6**.

Mecanismo de reacción.

Para la síntesis del compuesto **6** se llevó a cabo una reducción selectiva a partir de una hidrogenación catalítica en la cual el borohidruro de sodio reacciona con el cloruro de níquel formando el boruro de diníquel, un complejo que se coordina con el grupo nitro del compuesto **5** para dar paso a la formación del compuesto **6** (Esquema 11).

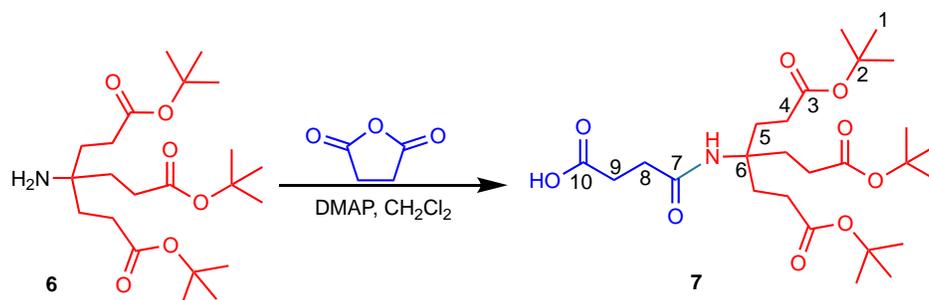


Esquema 11. Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto **6**.

El compuesto **6** fue caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C , FTIR, UV-Vis y espectrometría de masas, Una vez caracterizado el compuesto **6** se procedió a la síntesis del compuesto **7**.

6.7 Síntesis del compuesto 7.

A una disolución de 0.51 g del compuesto **6** en 10 mL de diclorometano, se adicionaron 0.13g de anhídrido succínico y DMAP, el compuesto se purificó con lavados de HCl 0.1 M, obteniéndose el compuesto **7** como un sólido blanco con un 80% de rendimiento (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis del compuesto **7**.

El compuesto **7** fue caracterizado por resonancia magnética nuclear de ¹³C DEPT-135 (Figura 9) en el espectro se puede observar; a δ_c 28.1 una señal asignada a los carbonos del grupo CH₃ en la posición 1, a δ_c 29.9 una señal debido a los carbonos del grupo CH₂ en la posición 5, a δ_c 30.1 una señal correspondiente a los carbonos del grupo CH₂ en la posición 4, a δ_c 31.3 una señal debido a los carbonos del grupo CH₂ en las posiciones 8,9 a δ_c 57.7 un carbono correspondiente a la señal 6 a δ_c 80.9 una señal asignada al carbono en la posición 2 a δ_c 171.7 una señal debido al carbono del grupo C=O en la posición 7 a δ_c 173.2 una señal correspondiente al carbono del grupo C=O en la posición 3, a δ_c 176.5 una señal debido al carbono del grupo C=O en la posición 10 (Figura 9).

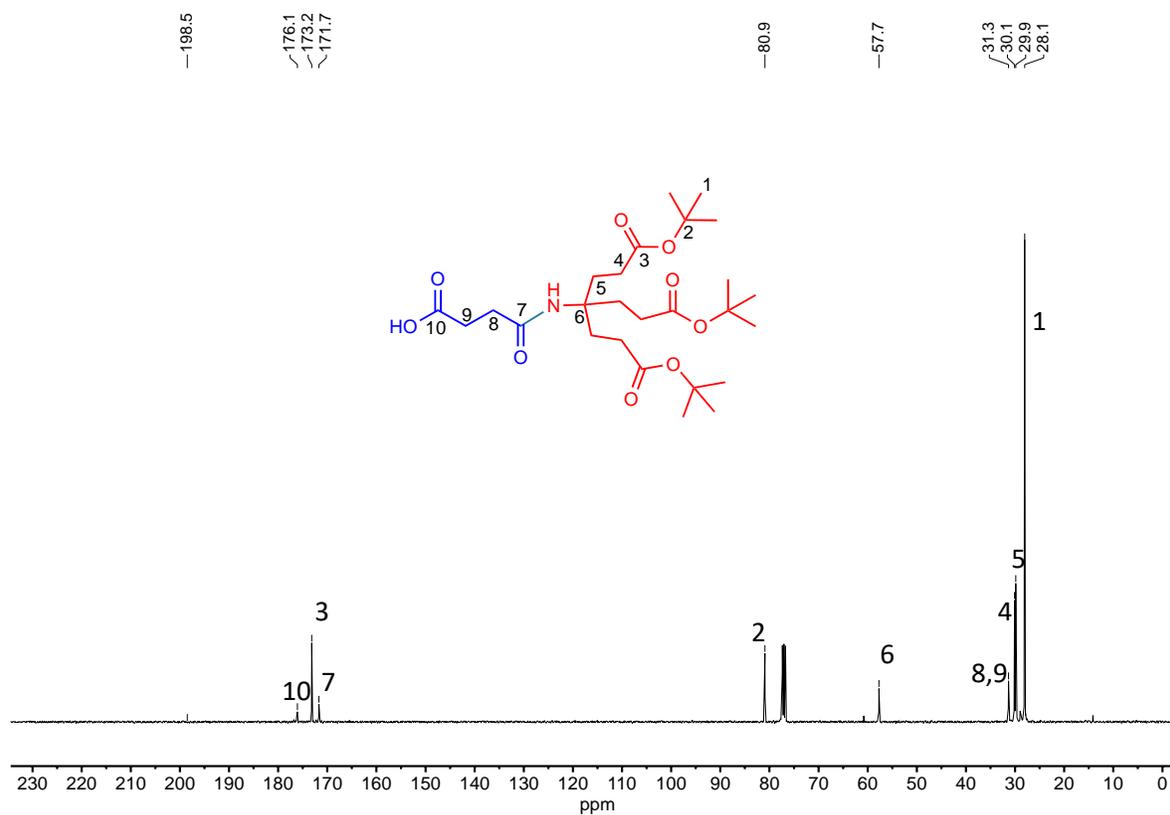


Figura 9. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **7**.

La estructura del compuesto **7** se confirmó por FTIR. En el espectro se puede observar a 3357 cm^{-1} una señal característica de la vibración N-H, así como también a 1673 cm^{-1} la vibración (C=O) del grupo amida. Por otra parte podemos observar a 1713 cm^{-1} una señal característica de la vibración (C=O), así como también a 1148 cm^{-1} una señal característica de la vibración (C-O) del grupo éster (Figura 10).

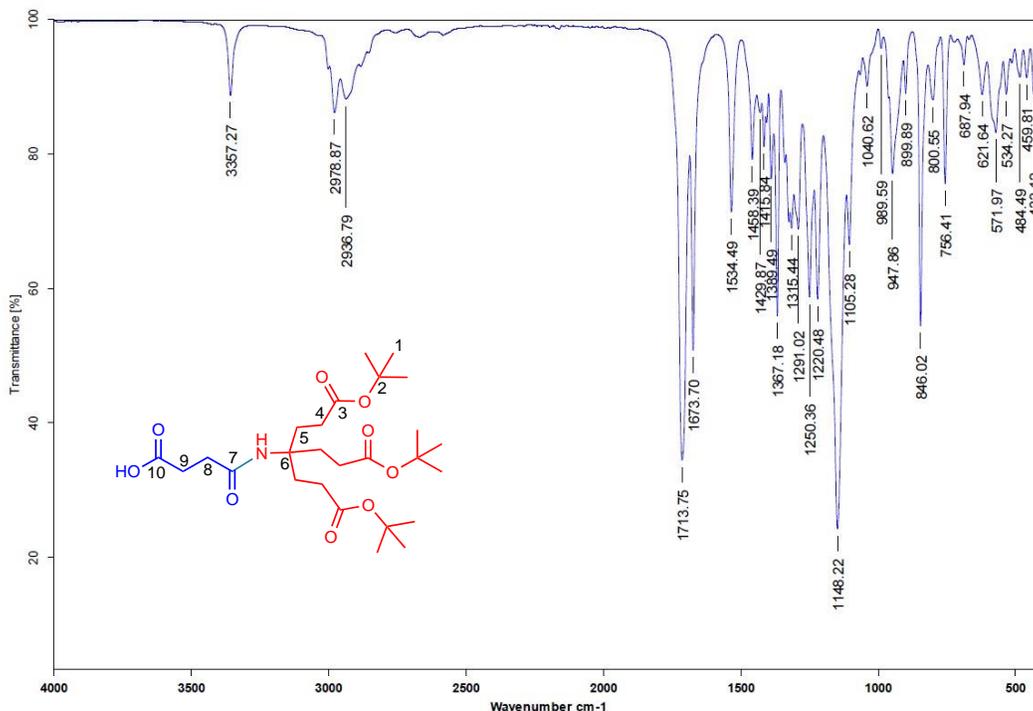
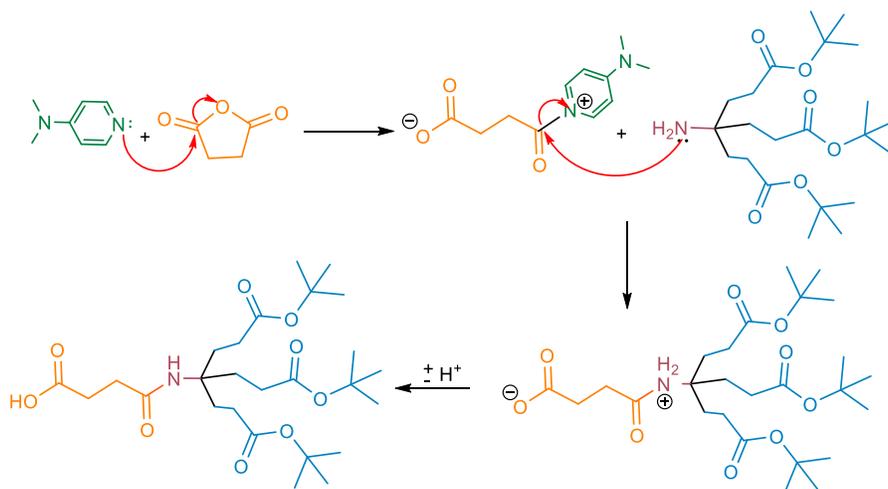


Figura 10. Espectro de FTIR del compuesto 7.

Mecanismo de reacción.

El mecanismo de reacción inicia con el ataque nucleofílico por parte de la DMAP a uno de los carbonilos del anhídrido succínico formando un intermediario reactivo el cual fácilmente es atacado por la amina del aminotriester. Dando lugar a la formación del compuesto 7 (Esquema 13).



Esquema 13. Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto 7.

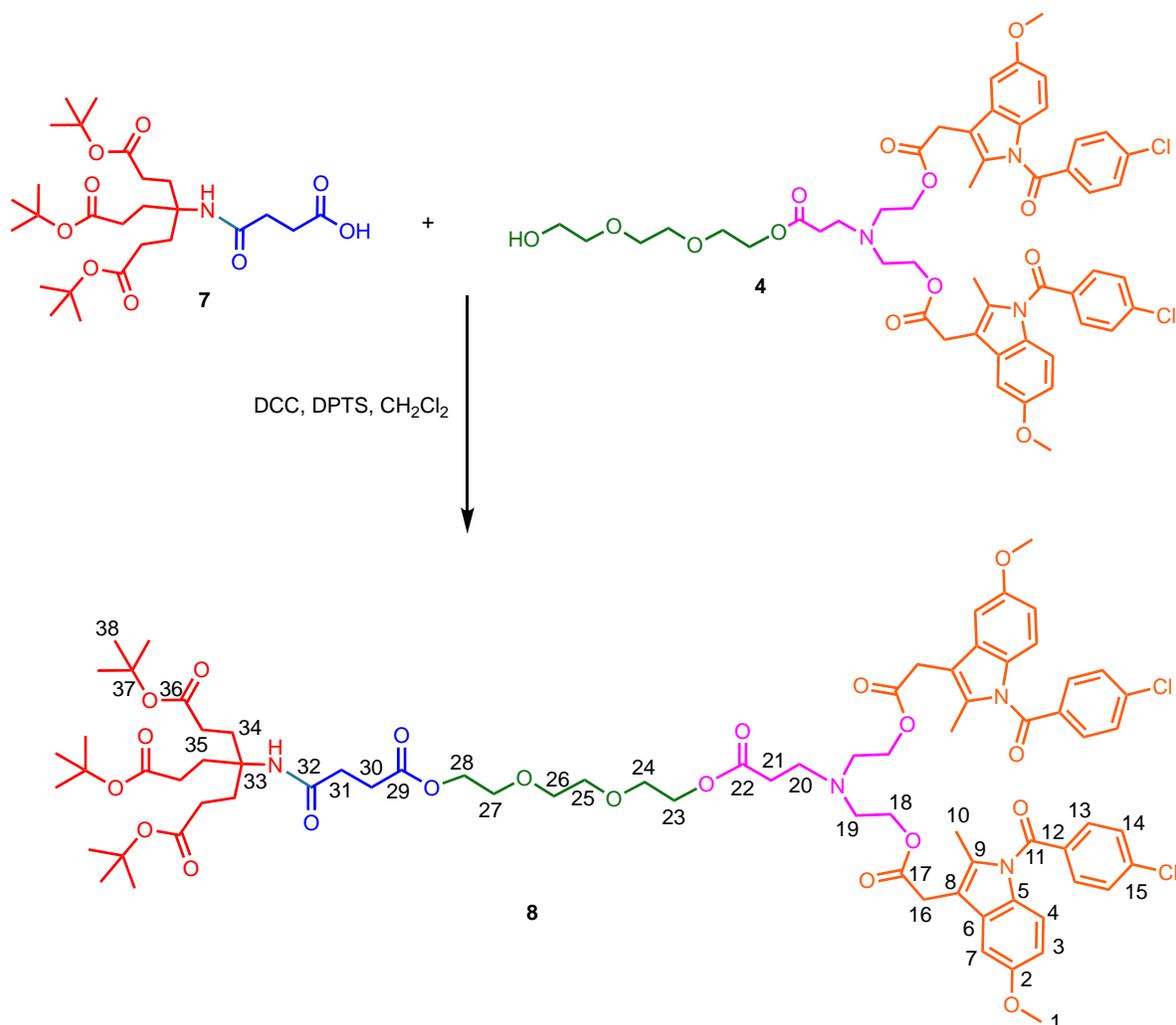
El compuesto **7** fue caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C , FTIR, UV-Vis y espectrometría de masas, Una vez caracterizado el compuesto **7** se procedió a la síntesis del compuesto **8**.

Con base en los resultados obtenidos por RMN de ^1H , ^{13}C , una y dos dimensiones es que podemos concluir que se obtuvo el dendrón de primera generación a partir del dendrón de Newkome con un grupo ácido en la periferia a partir del anhídrido succínico.

Una vez sintetizados los dos dendrones se procedio a la síntesis del dendrímero Janus por una reacción de esterificación de Steglich.

6.8 Síntesis del dendrímero Janus compuesto 8.

A una disolución de 0.6g del compuesto **4** en 15 mL de diclorometano se le adicionaron 0.2g del compuesto **7** con *p*-toluensulfonato de 4-(dimetilamino)piridinio (DPTS), *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), el producto fue purificado por columna cromatográfica obteniendo el compuesto **8** como un sólido color amarillo con un 64% de rendimiento (Esquema 14).



Esquema 14. Síntesis del compuesto **8**.

El compuesto **8** fue caracterizado por resonancia magnética nuclear de ¹H (Figura 11). En el espectro se puede observar; a δ_H 1.449 un singulete correspondiente a los protones del grupo CH₃, en la posición 38, a δ_H 1.96 un triplete asignado a los protones del grupo CH₂ en las posiciones 21 y 35 con una constante de acoplamiento de $J=8$ Hz, a δ_H 2.23 un triplete asignado a los protones del grupo CH₂ en la posición 34 con una constante de acoplamiento de $J=8$ Hz, a δ_H 2.37 un singulete debido a los protones del grupo CH₃, en la posición 10, a δ_H 2.41 un triplete asignado a los protones del grupo CH₂ en las posiciones 20 y 24 con una constante de acoplamiento de $J=7$ Hz, a δ_H 2.66 un triplete correspondiente a los

grupos CH₂ en la posición 30 con una constante de acoplamiento de $J= 6.8$, δ_H a 2.73 un triplete correspondiente a los protones del grupo N-CH₂ en la posición 19 con una constante de acoplamiento de $J= 6.2$ Hz, a δ_H 2.83 un triplete debido a los protones del grupo CH₂ en la posición 31 con una constante de acoplamiento de $J= 7.2$ Hz, a δ_H 3.63 un singulete correspondiente a los protones de grupo CH₂ en la posición 16, a δ_H 3.65 un singulete correspondiente a los protones del grupo CH₂ en las posiciones 25 y 27, a δ_H 3.68 un triplete asignado a los protones del grupo CH₃ en las posiciones 21 y 26 con una constante de acoplamiento de $J= 4.8$ Hz, CH₃, δ_H 3.81 un singulete debido a los protones del grupo CH₃-O en la posición 1. A δ_H 4.10 un triplete asignado a los protones del grupo CH₂ en la posición 23y 28 con una constante de acoplamiento de $J= 6.2$ Hz, CH₂, a δ_H 4.21 un multiplete correspondiente a los protones del grupo O-CH₂ en la posición 18, a 5.96 una señal ancha debido al protón del grupo NH, a δ_H 6.63 un doble de dobles correspondientes a los protones del grupo Ar-H en la posición 3 con una constante de acoplamiento de $J= 2.8$ Hz y $J= 1.6$ Hz, a δ_H 6.86 un doblete asignado a los protones del grupo Ar-H en la posición 4 con una constante de acoplamiento de $J= 8.8$ Hz, a δ_H 6.97 un doblete debido a los protones del grupo Ar-H en la posición 7 con una constante de acoplamiento de $J= 2.4$ Hz, a δ_H 7.47 un doblete correspondiente a los protones del grupo Ar-H en la posición 14 con una constante de acoplamiento de $J= 8.4$ Hz, a δ_H 7.66 un doblete asignado a los protones del grupo Ar-H en la posición 13 con una constante de acoplamiento de $J= 8.4$ Hz.

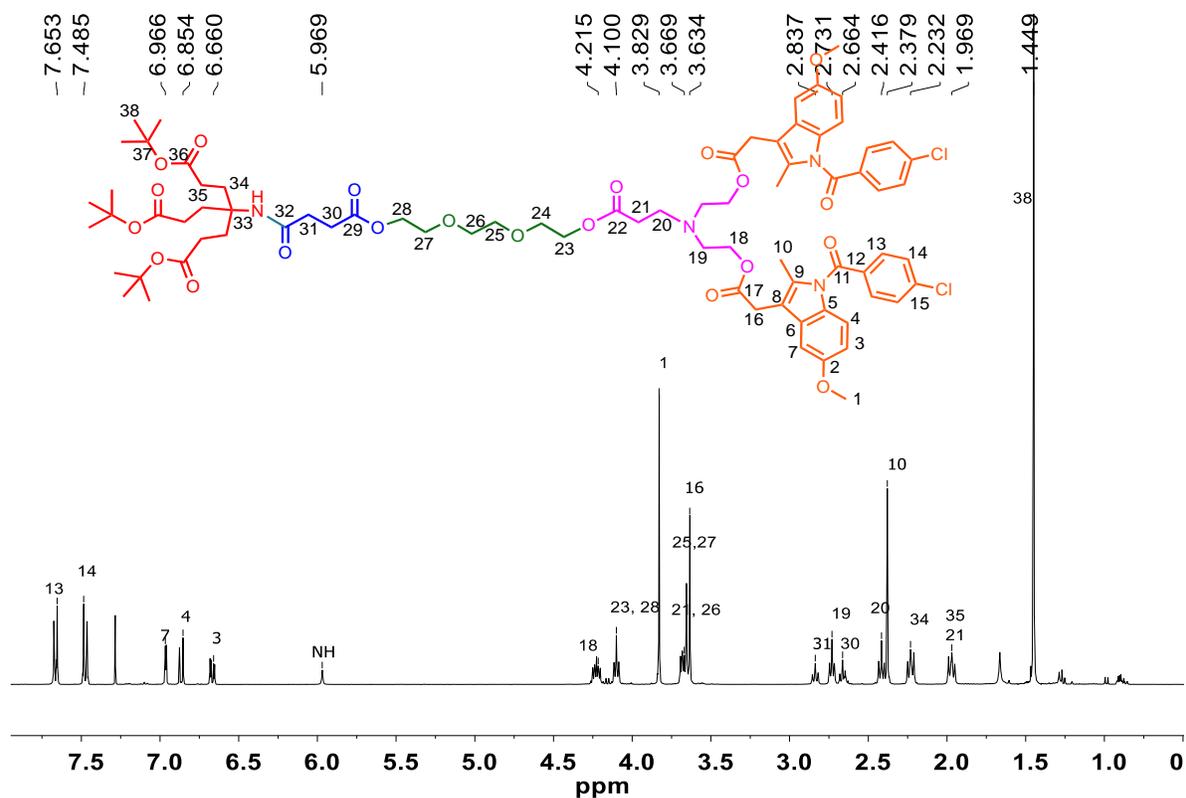


Figura 11. Espectro de RMN ^1H del compuesto **8**.

La formación del compuesto **8** se confirmó por espectrometría de masas MALDI-TOF. En el espectro se puede observar un pico con una relación masa/carga a 1486.499 correspondiente al peso molecular del compuesto **8** (Figura 12).

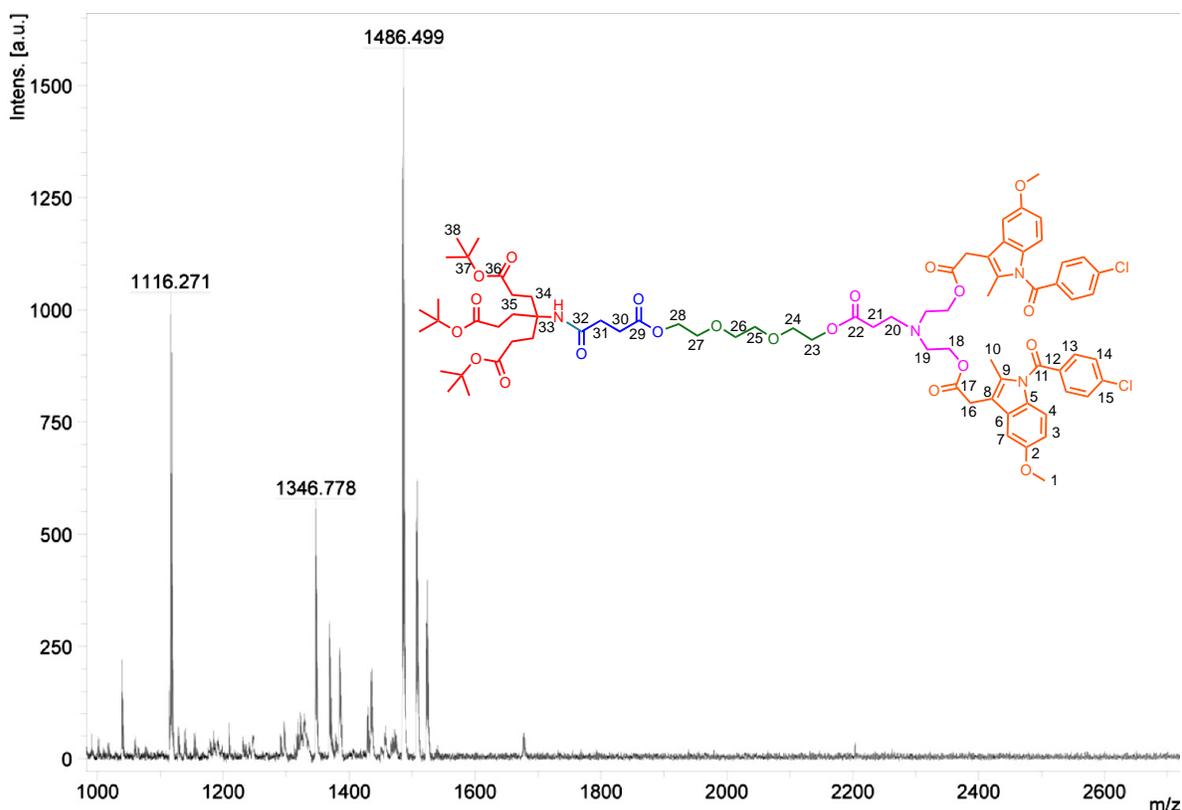


Figura 11. Espectro de masas MALDI-TOF del compuesto **8**.

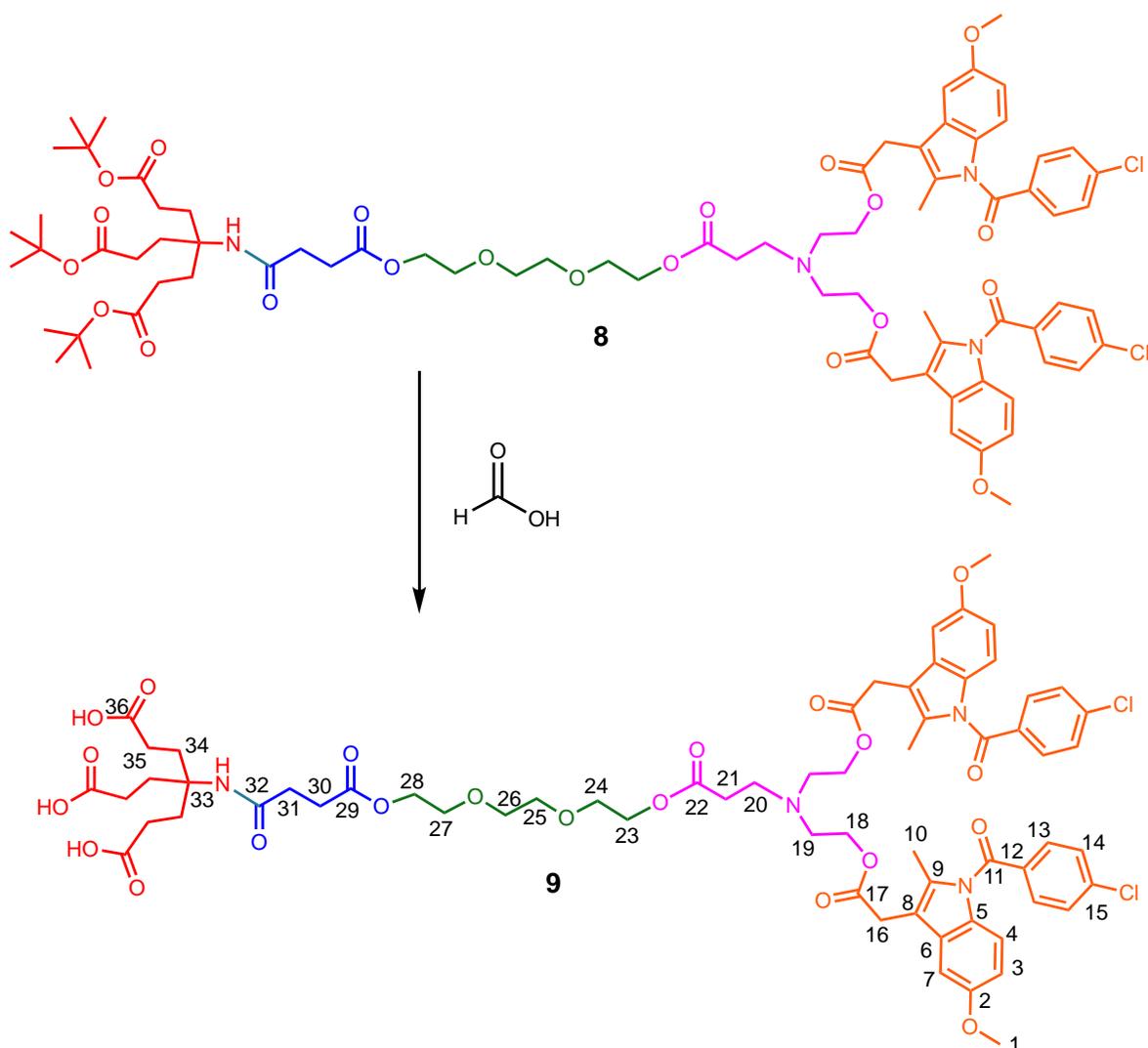
El compuesto **8** fue caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C , FTIR, UV-Vis y espectrometría de masas.

Con base en los resultados obtenidos por RMN de ^1H , ^{13}C , una y dos dimensiones es que podemos concluir que se obtuvo el dendrímero Janus formado por dos dendrones diferentes y con funcionalidades diferentes. Un dendrón con indometacina en la periferia y el otro dendrón con un grupo *tert*-butilo en la periferia.

Una vez sintetizado el dendrímero **9**, se procedió a su desprotección, empleando el ácido fórmico.

6.9 Síntesis del compuesto 9.

A el compuesto **8** se le adicionó ácido fórmico y se dejó en agitación constante por 12 h. la reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina, cuando se observó la ausencia del compuesto **8** se le adicionó tolueno y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto **9** con un rendimiento del 90% (esquema 15).



Esquema 15. Síntesis del compuesto 9.

El compuesto **9** fue caracterizado por espectrometría de masas en el espectro se puede observar un pico con una relación masa carga a 1340.077 m/z correspondiente al peso molecular del compuesto **9** más un átomo de sodio producto de la matriz empleada en la técnica MALDI-TOF (Figura 12).

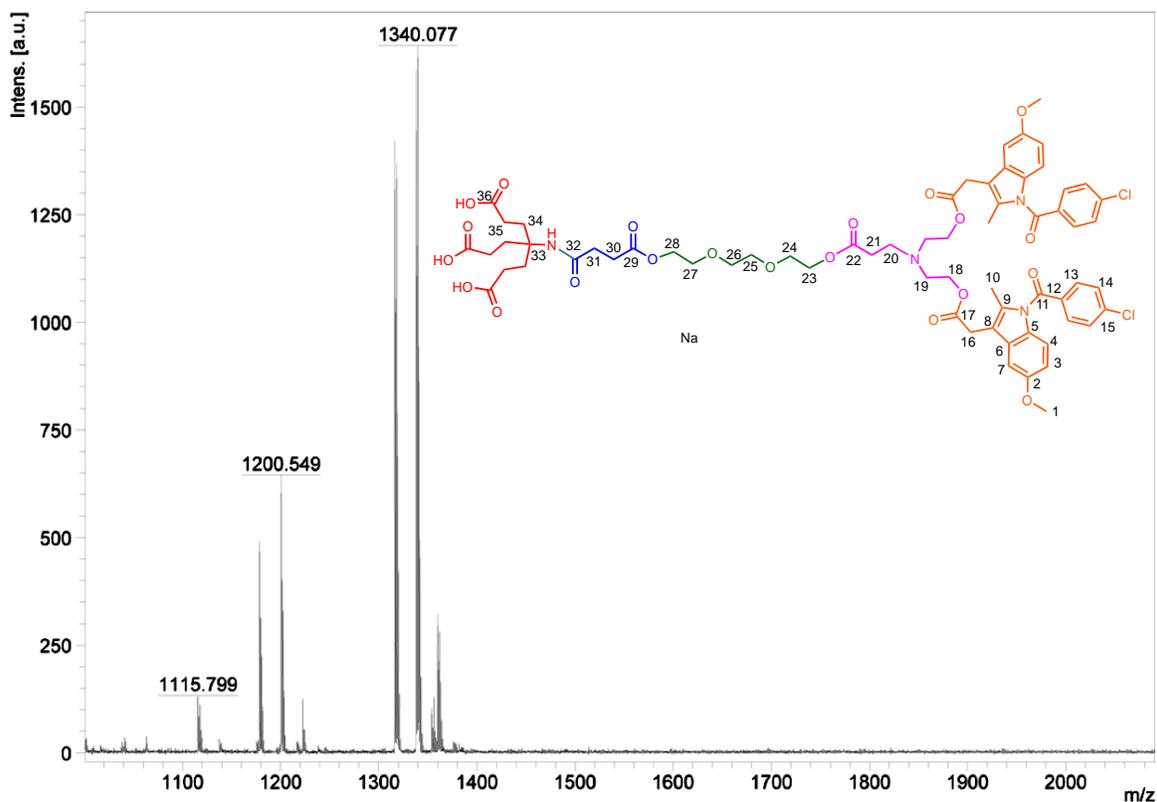


Figura 12. Espectro de masas MALDI-TOF del compuesto **9**.

Con base en los resultados obtenidos por RMN de ^1H , ^{13}C , una y dos dimensiones es que podemos concluir que se obtuvo el dedrímico Janus formado por dos dendrones diferentes, uno con indometacinas de un lado y ácidos carboxílicos en el otro lado.

6.10 Determinación de las propiedades físico-químicas por dinámica y mecánica moleculares

Finalmente, para tener una idea de cuáles son las propiedades físico-químicas del dendrímero Janus se realizaron algunos cálculos, tanto de la estructura como de la acidez, basicidad de los átomos, así como distancias interatómicas y la energía mínima de la molécula.

Es conocido que estos cálculos se han realizado para diferentes tipos de nanoacarreadores, como las micelas poliméricas, liposomas, lipoproteínas, nanopartículas, dendrímeros, etc., para estos cálculos se utilizan en sistemas de administración de fármacos dirigidos (TDDS).

Se utilizaron algunos elementos de dinámica y mecánica moleculares, a continuación, el método emplea la optimización de la estructura a través de cálculos funcionales de densidad química cuántica. Evidentemente, se usarán ciertas aproximaciones y están involucrados varios paquetes de software. Este tipo de metodología complementa los conocimientos de las simulaciones por computadora. La implementación de simulaciones por computadora y métodos relacionados conduce a un conjunto de resultados que, en principio, deben compararse con las observaciones experimentales. Lo más importante es que los campos de fuerza deben ser bien probados.²⁹

²⁹ Tian-Xiang X., mol pham., 2023,10,102-114.

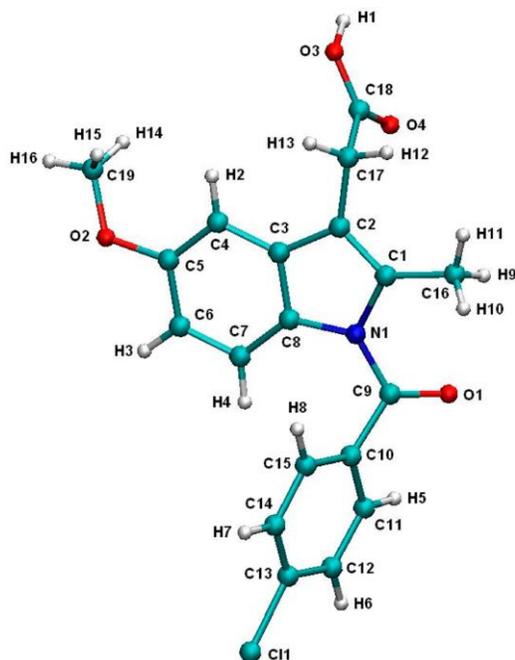


Figura 13. Estructura química de la indometacina con átomos enumerados.

Se construyó la molécula de la indometacina con una conformación usando xLeap/Amber con la numeración y los tipos atómicos asociados enumerados en la Tabla 1. La Tabla 2 presenta los parámetros del campo de fuerza para la longitud y el ángulo del enlace asociados con diferentes tipos atómicos que se determinaron en base a los X-datos de estructura cristalina de difracción de rayos (base de datos estructural de Cambridge) y se utilizan en lugar de los parámetros de campo de fuerza ámbar predeterminado correspondiente.

Tabla 1. Átomos numerados con cargas y cargas parciales de la Indometacina

| No. | Tipo | Carga/ e | No. | Tipo | Carga/ e |
|-----|------|----------|-----|------|----------|
| C1 | CW | 0.1333 | H3 | HA | 0.1837 |
| C2 | C* | -0.01811 | H4 | HA | 0.1816 |
| C3 | CB | 0.0755 | H5 | HA | 0.1223 |
| C4 | CA | -0.3321 | H6 | HA | 0.1184 |
| C5 | CA | 0.3645 | H7 | HA | 0.1184 |
| C6 | CA | -0.3412 | H8 | HA | 0.1223 |
| C7 | CA | -0.1605 | H9 | HC | 0.1242 |
| C8 | CN | 0.0232 | H10 | HC | 0.1242 |

| | | | | | |
|-----|----|---------|-----|----|---------|
| C9 | C | 0.7459 | H11 | HC | 0.1242 |
| C10 | CA | -0.2449 | H12 | HC | 0.0604 |
| C11 | CA | -0.0774 | H13 | HC | 0.0604 |
| C12 | CA | -0.0319 | H14 | HC | 0.0481 |
| C13 | CA | -0.0081 | H15 | HC | 0.0481 |
| C14 | CA | -0.0319 | H16 | HC | 0.0481 |
| C15 | CA | -0.0774 | Cl1 | Cl | -0.0987 |
| C16 | CT | -0.3241 | N1 | NA | -0.2105 |
| C17 | CT | -0.0272 | O1 | O | -0.5422 |
| C18 | C | 0.7025 | O2 | OS | -0.3810 |
| C19 | CT | 0.0973 | O3 | OH | -0.6002 |
| H1 | HO | 0.4666 | O4 | O | -0.6049 |
| H2 | HA | 0.1821 | | | |

En la tabla 2 se presentan las distancias interatómicas de la indometacina datos de Cambridge.

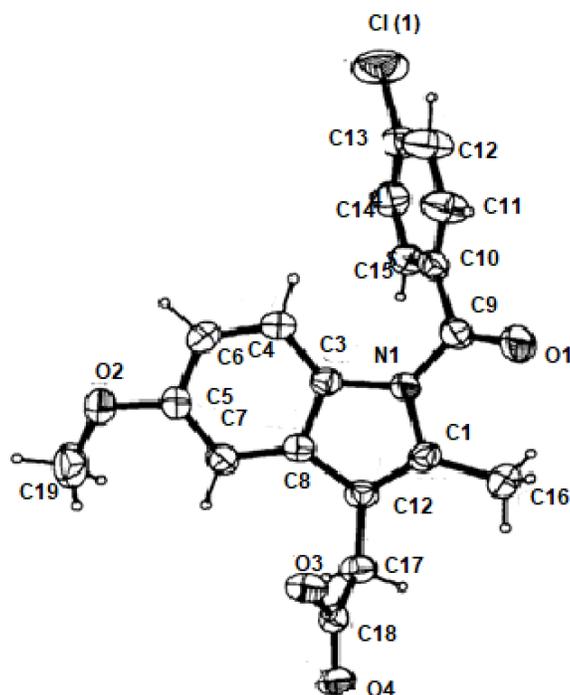


Figura 14. Estructura tridimensional de la indometacina con los átomos enumerados^x.

Tabla 2. Distancias interatómicas en Angstroms con sus valores estimados de las desviaciones estándar de la indometacina.

| Átomos 1 y 2 | Distancia | Átomos 1 y 2 | Distancia |
|--------------|-----------|--------------|-----------|
| C(1) C(2) | 1.390(2) | C(10) C(11) | 1.381(2) |
| C(1) C(6) | 1.398(2) | C(10) C(15) | 1.383(3) |
| C(1) N(1) | 1.417(2) | C(11) C(12) | 1.380(3) |
| C(2) C(3) | 1.372(2) | C(12) C(13) | 1.374(3) |
| C(3) C(4) | 1.399(2) | C(13) Cl | 1.735(2) |
| C(4) C(5) | 1.375(2) | C(13) C(14) | 1.374(3) |
| C(4) O(2) | 1.374(2) | C(14) C(15) | 1.380(2) |
| C(5) C(6) | 1.405(2) | C(16) C(17) | 1.504(2) |
| C(6) C(7) | 1.438(2) | C(17) O(3) | 1.339(2) |
| C(7) C(8) | 1.355(2) | C(17) O(4) | 1.203(2) |
| C(7) C(16) | 1.498(2) | C(18) O(3) | 1.438(2) |
| C(8) C(20) | 1.491(3) | | |
| C(8) N(1) | 1.413(2) | | |
| C(9) C(10) | 1.489(2) | | |
| C(9) N(1) | 1.395(2) | | |
| C(9) O(1) | 1.205(2) | | |

- Determinación de las propiedades del compuesto **8**.

Para el caso del dendrímero Janus se realizaron los cálculos empleando dos programas de mecánica molecular (MM2) y el programa MMFF44 para comparar los resultados obtenidos primero entre estos dos programas, los datos de la referencia 29 y para el caso de la indometacina con los datos de estructura cristalina por difracción de rayos -X reportada con Cambridge

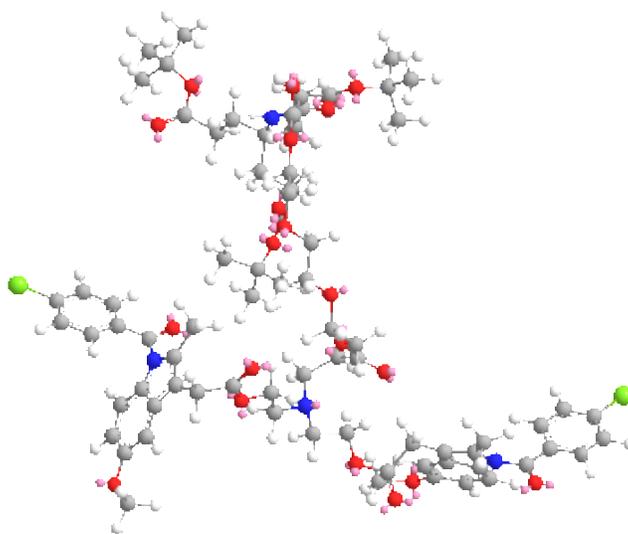


Figura 14. Conformación mas estable programa mecánica molecular MM2 del dendrímero Janus compuesto **8**. Dipolo-Dipolo -4.6432 Kcal/mol; energía total 128.6533 Kcal/mol.

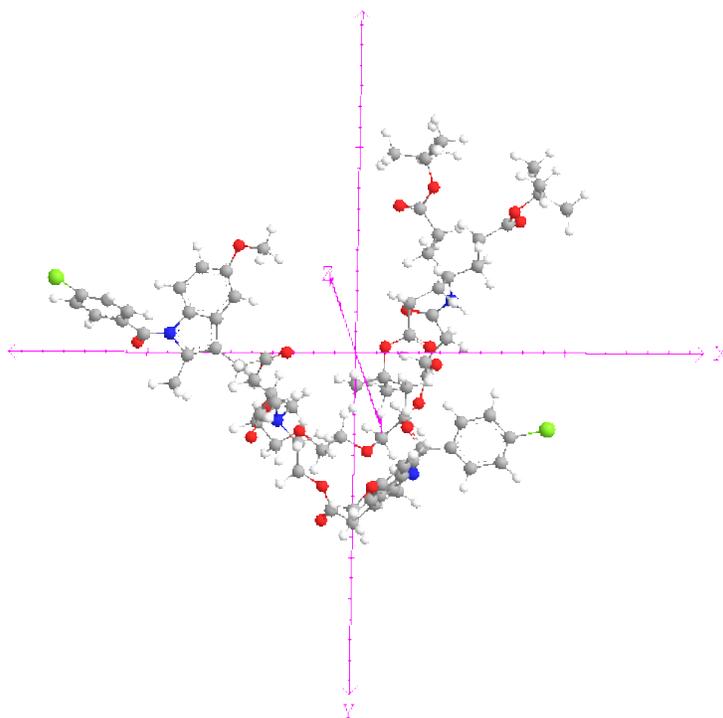
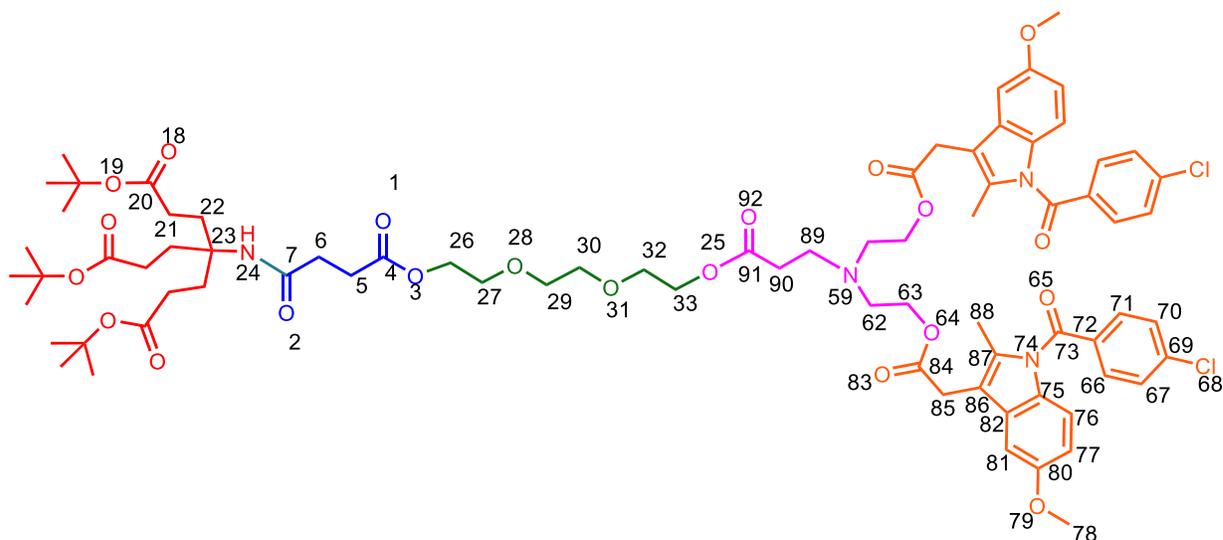


Figura 15. Conformación mas estable Calculada por el programa MMFF44 Mecánica Molecular del del dendrímero Janus compuesto **8**. Interacciones 999. Energía 636 Kcal/mol



En la tabla 4 Se presentan los valores de las cargas en cada uno de los átomos en la estructura, si comparamos los valores de cargas para indometacina encontrados empleando el programa xLeap/Amber y los encontrados con el programa de mecánica molecular MM2 se pueden encontrar diferencias; por ejemplo para el nitrógeno N1 por el programa xLeap/ Amber es de (-0.2105) y por el programa de mecánica molecular MM2 es de (0.533579), Para la carga del cloro Cl1 por el programa xLeap/Amber el valor es de (-0.0987) y por el programa de mecánica molecular MM2 es de (0.0272328), lo que indica que los valores para las cargas son completamente diferentes por lo que para nosotros es difícil llegar a una conclusión

Tabla 3. Átomos numerados con cargas del compuesto 8.

| Átomo | Tipo de átomo | Carga | Átomo | Tipo de átomo | Carga |
|-------|---------------|-----------|-------|---------------|-----------|
| O(1) | O Carbonilo | -0.659659 | C(39) | C Alqueno | -0.143032 |
| O(2) | O Carbonilo | -0.771128 | C(40) | C Alcano | -0.143752 |
| O(3) | O Carboxilo | -0.069903 | C(49) | C Alqueno | -0.149249 |
| C(4) | C Carbonilo | 0.566444 | C(50) | C Alqueno | -0.096252 |
| C(5) | C Alcano | -0.122411 | C(51) | C Alqueno | 0.0675579 |
| C(6) | C Alcano | -0.087799 | N(52) | N Pyrrole | 0.534759 |
| C(7) | C Carbonilo | 0.408703 | C(53) | C Carbonilo | 0.478067 |
| O(8) | O Carbonilo | -0.645264 | C(54) | C Alqueno | 0.0789135 |
| C(9) | C Alcano | -0.150619 | C(55) | C Alqueno | -0.040014 |
| C(10) | C Alcano | -0.166067 | C(56) | C Alqueno | -0.101461 |
| C(14) | C Carbonilo | 0.608006 | C(57) | C Alqueno | 0.136166 |

| | | | | | |
|-------|-------------|-----------|--------|-------------|-----------|
| C(15) | C Alcano | -0.025301 | Cl(58) | Cl | 0.0272328 |
| C(16) | C Alcano | -0.025088 | C(59) | C Alqueno | -0.101548 |
| C(17) | C Alcano | -0.15049 | C(60) | C Alqueno | -0.039351 |
| C(18) | C Alcano | -0.16506 | O(61) | O Carbonilo | -0.754147 |
| C(19) | C Alcano | -0.171327 | N(62) | N Amina | -0.137054 |
| C(20) | C Alcano | 0.327077 | C(74) | C Alqueno | -0.039121 |
| O(21) | O Carbonilo | -0.65449 | C(75) | C Alqueno | 0.0635402 |
| O(22) | O Carboxilo | -0.155192 | C(76) | C Carbonilo | 0.470546 |
| C(23) | C Carbonilo | 0.612791 | N(77) | N Pirrol | 0.533579 |
| C(24) | C Alcano | -0.120525 | C(78) | C Alqueno | 0.0672251 |
| C(25) | C Alcano | -0.062527 | C(79) | C Alqueno | -0.103314 |
| C(26) | C Alcano | -0.164351 | C(80) | C Alqueno | -0.149832 |
| C(27) | C Alcano | -0.16722 | C(81) | C Alcano | 0.0826048 |
| C(28) | C Alcano | -0.168994 | O(82) | O Enol | -0.1956 |
| C(29) | C Alcano | 0.365467 | C(83) | C Alqueno | 0.168424 |
| O(30) | O Carbonilo | -0.667886 | C(84) | C Alqueno | -0.165087 |
| O(31) | O Carboxilo | -0.185816 | C(85) | C Alqueno | -0.019069 |
| C(32) | C Carbonilo | 0.562543 | O(86) | O Carbonilo | -0.652581 |
| C(33) | C Alcano | -0.285253 | C(87) | C Carbonilo | 0.587587 |
| C(34) | C Alcano | -0.063613 | C(88) | C Alcano | -0.151354 |
| C(35) | C Alcano | 0.190303 | C(89) | C Alqueno | -0.136114 |
| N(36) | N Amida | 0.208651 | C(90) | C Alqueno | 0.0679494 |
| C(37) | C Alcano | -0.181103 | | | |
| C(38) | C Alqueno | 0.0870307 | | | |

En la tabla 4 se muestran los cálculos de las distancias interatómicas calculadas por dos diferentes programas para comparar, y como se puede observar las diferencias entre los dos programas son muy pequeñas (0.029-0.051). Lo que indica que el porcentaje de error empleando los dos programas es pequeño. Además, que si se comparan estas distancias interatómicas con resultados experimentales para enlaces C-C, C-O, C=O son muy cercanos.

Si comparamos los valores de las distancias interatómicas para indometacina encontrados en valores reportados por difracción de rayos-X de monocristales (Cambridge) y los encontrados con el programa de mecánica molecular MM2 son diferentes; por ejemplo, para él los carbonos unidos a nitrógeno N1 por difracción de rayos-X de monocristales C1-N1 es de 1.417(2), para el C8-N1 es de 1.413(2) y para el C(9) N(1) es de 1.395(2). Por el programa de mecánica molecular MM2 es C1-N1 es de 1.364, para el C8-N1 es de 1.364 y para el C(9) N(1) es de 1.4621, lo

que indica que los valores para las distancias interatómicas son muy cercanas por lo que podemos concluir que se pueden considerar válidos los resultados encontrados.

Tabla 4. Distancias interatómicas en Å del dendrímero Janus 8.

| Átomo | Distancia MM2 | Distancia MMFF44 | Átomo | Distancia MM2 | Distancia MMFF44 |
|---------------|---------------|------------------|--------------|---------------|------------------|
| C(103)-C(104) | 1.524 | 1.505 | N(77)-C(90) | 1.422 | 1.364 |
| O(102)-C(103) | 1.429 | 1.389 | C(78)-N(77) | 1.369 | 1.364 |
| C(101)-O(102) | 1.434 | 1.389 | N(77)-C(76) | 1.307 | 1.462 |
| C(100)-C(101) | 1.536 | 1.505 | C(76)-C(75) | 1.618 | 1.517 |
| O(99)-C(100) | 1.432 | 1.389 | C(74)-C(75) | 1.867 | 1.420 |
| C(98)-O(99) | 1.435 | 1.389 | C(73)-C(74) | 1.024 | 1.420 |
| C(97)-C(98) | 1.529 | 1.505 | C(72)-C(73) | 1.788 | 1.420 |
| O(95)-C(104) | 1.433 | 1.389 | C(72)-Cl(71) | 1.775 | 1.719 |
| C(94)-O(96) | 1.238 | 1.208 | C(70)-C(72) | 1.357 | 1.420 |
| C(94)-O(95) | 1.364 | 1.338 | C(69)-C(75) | 1.662 | 1.420 |
| C(93)-C(94) | 1.520 | 1.509 | C(69)-C(70) | 1.457 | 1.420 |
| C(92)-C(93) | 1.501 | 1.523 | C(76)-O(68) | 1.204 | 1.208 |
| C(91)-C(90) | 1.584 | 1.497 | O(67)-C(87) | 1.361 | 1.338 |
| C(90)-C(89) | 1.482 | 1.420 | C(66)-O(67) | 1.448 | 1.389 |
| C(89)-C(88) | 1.518 | 1.497 | C(65)-C(66) | 1.551 | 1.514 |
| C(88)-C(87) | 1.535 | 1.509 | C(63)-C(64) | 1.539 | 1.514 |
| C(87)-O(86) | 1.228 | 1.208 | N(62)-C(92) | 1.495 | 1.438 |
| C(89)-C(85) | 1.480 | 1.420 | N(62)-C(65) | 1.472 | 1.438 |
| C(85)-C(84) | 1.421 | 1.420 | N(62)-C(63) | 1.487 | 1.438 |
| C(83)-C(84) | 1.396 | 1.420 | C(59)-C(60) | 1.363 | 1.420 |
| C(83)-O(82) | 1.341 | 1.355 | C(57)-C(59) | 1.412 | 1.420 |
| O(82)-C(81) | 1.412 | 1.396 | C(57)-Cl(58) | 1.695 | 1.719 |
| C(83)-C(80) | 1.341 | 1.420 | C(56)-C(57) | 1.538 | 1.420 |
| C(80)-C(79) | 1.308 | 1.420 | C(55)-C(56) | 1.352 | 1.420 |
| C(78)-C(85) | 1.439 | 1.420 | C(54)-C(60) | 1.452 | 1.420 |
| C(79)-C(78) | 1.375 | 1.420 | C(54)-C(55) | 1.404 | 1.420 |
| N(52)-C(53) | 1.459 | 1.462 | C(53)-O(61) | 1.233 | 1.208 |
| C(4)-O(1) | 1.226 | 1.208 | C(53)-C(54) | 1.487 | 1.517 |
| O(47)-C(48) | 1.476 | 1.396 | C(51)-N(52) | 1.433 | 1.364 |
| C(46)-C(49) | 1.484 | 1.420 | C(50)-C(51) | 1.395 | 1.420 |
| C(46)-O(47) | 1.392 | 1.355 | C(49)-C(50) | 1.417 | 1.420 |
| C(46)-C(45) | 1.442 | 1.420 | O(47)-C(48) | 1.476 | 1.396 |
| C(44)-C(45) | 1.388 | 1.420 | C(46)-C(49) | 1.484 | 1.420 |
| C(51)-C(44) | 1.468 | 1.420 | C(46)-O(47) | 1.392 | 1.355 |

| | | | | | |
|-------------|-------|-------|-------------|-------|-------|
| O(42)-C(64) | 1.437 | 1.389 | C(46)-C(45) | 1.442 | 1.420 |
| C(41)-O(43) | 1.229 | 1.208 | C(44)-C(45) | 1.388 | 1.420 |
| C(41)-O(42) | 1.361 | 1.338 | C(51)-C(44) | 1.468 | 1.420 |
| C(40)-C(41) | 1.516 | 1.509 | O(42)-C(64) | 1.437 | 1.389 |
| C(39)-C(44) | 1.399 | 1.420 | C(41)-O(43) | 1.229 | 1.208 |
| C(39)-C(40) | 1.497 | 1.497 | C(41)-O(42) | 1.361 | 1.338 |
| C(38)-C(39) | 1.397 | 1.420 | C(40)-C(41) | 1.516 | 1.509 |
| N(52)-C(38) | 1.372 | 1.364 | C(39)-C(44) | 1.399 | 1.420 |
| C(37)-C(38) | 1.482 | 1.497 | C(39)-C(40) | 1.497 | 1.497 |
| N(36)-C(35) | 1.466 | 1.460 | C(38)-C(39) | 1.397 | 1.420 |
| C(35)-C(34) | 1.555 | 1.523 | N(52)-C(38) | 1.372 | 1.364 |
| C(34)-C(33) | 1.531 | 1.523 | C(37)-C(38) | 1.482 | 1.497 |
| C(33)-C(32) | 1.509 | 1.509 | N(36)-C(35) | 1.466 | 1.460 |
| C(32)-O(31) | 1.359 | 1.338 | C(35)-C(34) | 1.555 | 1.523 |
| C(32)-O(30) | 1.220 | 1.208 | C(34)-C(33) | 1.531 | 1.523 |
| O(31)-C(29) | 1.451 | 1.375 | C(33)-C(32) | 1.509 | 1.509 |
| C(35)-C(16) | 1.571 | 1.523 | C(32)-O(31) | 1.359 | 1.338 |
| C(16)-C(15) | 1.526 | 1.523 | C(32)-O(30) | 1.220 | 1.208 |
| C(15)-C(14) | 1.505 | 1.509 | O(31)-C(29) | 1.451 | 1.375 |
| C(14)-O(13) | 1.358 | 1.338 | C(29)-C(28) | 1.537 | 1.514 |
| O(13)-C(12) | 1.449 | 1.375 | C(29)-C(27) | 1.534 | 1.514 |
| C(12)-C(11) | 1.533 | 1.514 | C(29)-C(26) | 1.532 | 1.514 |
| C(12)-C(10) | 1.536 | 1.514 | C(35)-C(25) | 1.578 | 1.523 |
| C(12)-C(9) | 1.532 | 1.514 | C(25)-C(24) | 1.619 | 1.523 |
| C(14)-O(8) | 1.223 | 1.208 | C(24)-C(23) | 1.524 | 1.509 |
| N(36)-C(7) | 1.379 | 1.369 | C(23)-O(22) | 1.343 | 1.338 |
| C(7)-C(6) | 1.512 | 1.509 | C(23)-O(21) | 1.230 | 1.208 |
| C(6)-C(5) | 1.531 | 1.523 | O(22)-C(20) | 1.435 | 1.375 |
| C(5)-C(4) | 1.509 | 1.509 | C(20)-C(19) | 1.515 | 1.514 |
| O(3)-C(97) | 1.442 | 1.389 | C(20)-C(18) | 1.578 | 1.514 |
| C(4)-O(3) | 1.346 | 1.338 | C(20)-C(17) | 1.511 | 1.514 |
| C(7)-O(2) | 1.228 | 1.208 | | | |

- Determinación de las propiedades del compuesto **9**.

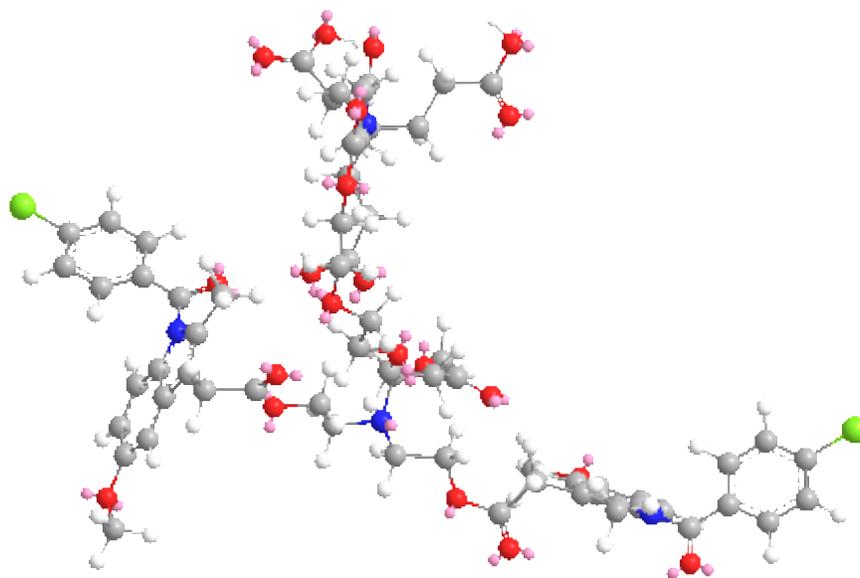


Figura 16. Conformación mas estable programa mecánica molecular MM2 del dendrímtero Janus compuesto **9**. Dipolo-dipolo: 4.0974: Energía total: 135.3927 kcal/mol

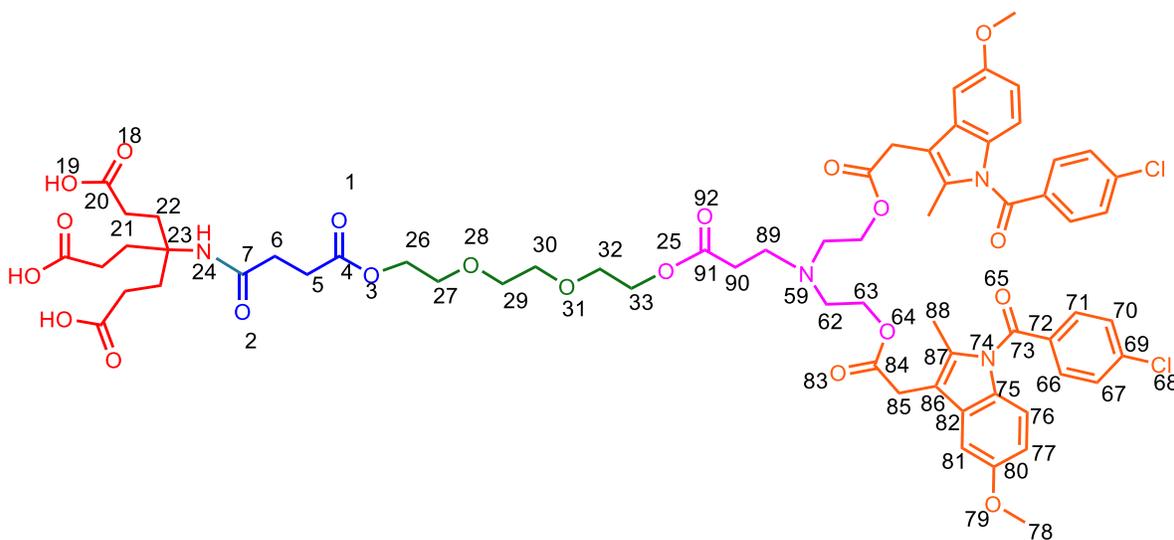


Figura 17. Estructura del compuesto **9**

En la tabla 5. Se presentan los valores de las cargas en cada uno de los átomos en la estructura, si comparamos los valores de cargas para indometacina encontrados empleando el programa xLeap/Amber y los encontrados con el programa de mecánica molecular MM2 se pueden encontrar diferencias; por ejemplo para el nitrógeno N1 de la amida por el programa xLeap/ Amber es de (-0.2105) y por el programa de mecánica molecular MM2 es de (-0.7301), Para la carga del cloro Cl1 por el programa xLeap/Amber el valor es de (-0.0987) y por el programa de mecánica molecular MM2 es de (-0.177), lo que indica que los valores para las cargas son completamente diferentes por lo que para nosotros es difícil llegar a una conclusión.

Tabla 5. Átomos numerados con cargas del compuesto 9.

| Átomo | Tipo de átomo | Carga | Átomo | Tipo de átomo | Carga |
|-------|---------------|---------|--------|---------------|--------|
| O (1) | Carbonilo | -0.57 | C(50) | Carbonilo | 0.5338 |
| O(2) | Carbonilo | -0.57 | C(51) | Alqueno | 0.0862 |
| O(3) | Carboxilato | -0.43 | C(52) | Alqueno | -0.15 |
| C(4) | Carbonilo | 0.659 | C(53) | Alqueno | -0.15 |
| C(5) | Alcano | 0.061 | C(54) | Alqueno | 0.177 |
| C(6) | Alcano | 0.061 | Cl(55) | Cloro | -0.177 |
| C(7) | Carbonilo | 0.569 | C(56) | Alqueno | -0.15 |
| O(8) | Carbonilo | -0.57 | C(57) | Alqueno | -0.15 |
| O(9) | Carboxilato | -0.65 | O(58) | Carbonilo | -0.57 |
| C(10) | Carbonilo | 0.659 | N(59) | Amina | -0.81 |
| C(11) | Alcano | 0.061 | C(60) | Alcano | 0.27 |
| C(12) | Alcano | 0 | C(61) | Alcano | 0.28 |
| O(13) | Carbonilo | -0.57 | C(62) | Alcano | 0.27 |
| O(14) | Carboxilato | -0.65 | C(63) | Alcano | 0.28 |
| C(15) | Carbonilo | 0.659 | O(64) | Carboxilato | -0.43 |
| C(16) | Alcano | 0.061 | O(65) | Carbonilo | -0.57 |
| C(17) | Alcano | 0 | C(66) | Alqueno | -0.15 |
| O(18) | Carbonilo | -0.57 | C(67) | Alqueno | -0.15 |
| O(19) | Carboxilato | -0.65 | Cl(68) | Cloro | -0.177 |
| C(20) | Carbonilo | 0.659 | C(69) | Alqueno | 0.177 |
| C(21) | Alcano | 0.061 | C(70) | Alqueno | -0.15 |
| C(22) | Alcano | 0 | C(71) | Alqueno | -0.15 |
| C(23) | Alcano | 0.3001 | C(72) | Alqueno | 0.0862 |
| N(24) | Amida | -0.7301 | C(73) | Carbonil | 0.5438 |
| O(25) | Carboxilato | -0.43 | N(74) | Pirrol | -0.188 |

| | | | | | |
|-------|-------------|---------|-------|-----------|---------|
| C(26) | Alcano | 0.28 | C(75) | Alqueno | 0.064 |
| C(27) | Alcano | 0.28 | C(76) | Alqueno | -0.15 |
| O(28) | Éter | -0.56 | C(77) | Alqueno | -0.15 |
| C(29) | Alcano | 0.28 | C(78) | Alcano | 0.28 |
| C(30) | Alcano | 0.28 | O(79) | Enol | -0.3625 |
| O(31) | Éter | -0.56 | C(80) | Alqueno | 0.0825 |
| C(32) | Alcano | 0.28 | C(81) | Alqueno | -0.15 |
| C(33) | Alcano | 0.28 | C(82) | Alqueno | 0 |
| C(34) | Alcano | 0.18 | O(83) | Carbonilo | -0.57 |
| C(35) | Alcano | -0.096 | C(84) | Carbonilo | 0.659 |
| C(36) | Alcano | -0.181 | C(85) | Alqueno | 0.242 |
| C(37) | Alcano | 0.242 | C(86) | Alqueno | -0.181 |
| C(38) | Carbonilo | 0.659 | C(87) | Alqueno | -0.116 |
| O(39) | Carboxilato | -0.43 | C(88) | Alcano | 0.18 |
| O(40) | Carbonilo | -0.57 | C(89) | Alcano | 0.27 |
| C(41) | Alqueno | 0 | C(90) | Alcano | 0.061 |
| C(42) | Alqueno | -0.15 | C(91) | Carbonilo | 0.659 |
| C(43) | Alqueno | 0.0825 | O(92) | Carbonilo | -0.57 |
| O(44) | Enol | -0.3625 | | | |
| C(45) | Alcano | 0.28 | | | |

Capítulo 7.

Conclusiones

7.1 Conclusiones

Se realizó la síntesis del dendrón con un sistema AB₂ formado por la dietanolamina, acrilato de *tert*-butilo, con la indometacina en la periferia y como punto focal el trietilenglicol.

Se realizó la síntesis del dendrón de Newkome a partir del nitrometano con el acrilato de *tert*-butilo y como punto focal el anhídrido succínico con un sistema AB₃.

Se realizó por primera vez la síntesis de un dendrímero tipo Janus con la indometacina un fármaco antiinflamatorio no esteroideo en la periferia de un dendrón y un grupo *tert*-butilo y su desprotección para obtener el grupo ácido en la periferia del otro dendrón.

Se realizaron cálculos mecanico-cuánticos para determinar las energías mínimas de la conformación, distancias interatómicas y la carga electrónica de todos y cada uno de los átomos presentes en la estructura del dendrímero Janus tanto con grupos *tert*-butilos como al desprotegido.

Todos y cada uno de los compuestos sintetizados fueron caracterizado por RMN de ¹H, ¹³C, una y dos dimensiones, FTIR, UV-Vis y espectrometría de masas.