



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**EMPLEO DE LA REACCIÓN TIPO CLICK
AZIDA-ALQUINO EN LA SÍNTESIS DE UN
DENDRÍMERO JANUS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

PABLO VEGA SÁNCHEZ

TUTOR

DR. MARCOS MARTÍNEZ GARCÍA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.

AÑO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET

VOCAL: Profesor: HÉCTOR GARCÍA ORTEGA

SECRETARIO: Profesor: MARCOS MARTÍNEZ GARCÍA

1er. SUPLENTE: Profesor: JACINTO EDUARDO MENDOZA PÉREZ

2° SUPLENTE: Profesora: NORMA CASTILLO RANGEL

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 6 EDIFICIO C, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

ASESOR DEL TEMA:

DR. MARCOS MARTÍNEZ GARCÍA

SUSTENTANTE:

PABLO VEGA SÁNCHEZ

AGRADECIMIENTOS

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

A los miembros del jurado revisor, el M. en C. José Manuel Méndez Stivalet, el Dr. Héctor García Ortega y el Dr. Marcos Martínez García por sus valiosos comentarios y correcciones al presente trabajo.

Al Q. Israel Barajas Mendoza por su acompañamiento y orientación a lo largo del proceso teórico y experimental, así como por su amistad.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química por la oportunidad de desarrollarme profesionalmente.

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

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

LISTA DE ABREVIATURAS	i
1. INTRODUCCIÓN.....	2
2. ANTECEDENTES	4
2.1. Dendrímeros	4
2.1.1. Historia.....	5
2.1.2. Estructura y clasificación.....	10
2.1.3. Métodos de síntesis	13
2.2. Dendrímeros Janus	16
2.2.1. Historia.....	16
2.2.2. Métodos de síntesis	19
2.2.3. Aplicaciones.....	22
2.2.4. Dendrímeros Janus como acarreadores de fármacos	26
2.3. Ibuprofeno.....	28
2.3.1. Historia.....	28
2.3.2. Síntesis.....	29
2.3.3. Usos y tratamientos	30
2.3.4. Acción farmacológica	31
2.4. Prednisona.....	31
2.4.1. Historia.....	31
2.4.2. Síntesis	32
2.4.3. Usos y tratamientos	33
2.4.4. Acción farmacológica	34
3. OBJETIVOS.....	36
3.1. Objetivo general	36
3.2. Objetivos particulares	36
4. MATERIAL Y EQUIPO.....	38
4.1. Equipos	38
4.2. Reactivos y disolventes	38

5. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	41
5.1. Síntesis del compuesto 1.....	41
5.2. Síntesis del compuesto 2.....	42
5.3. Síntesis del dendrón con alquino conjugado con ibuprofeno 3.	43
5.4. Síntesis del compuesto 4.....	45
5.5. Síntesis del compuesto 5.....	46
5.6. Síntesis del compuesto 6.....	48
5.7. Síntesis del derivado activado de prednisona 7.	49
5.8. Síntesis del dendrón con azida conjugado con prednisona 8.	51
5.9. Síntesis del dendrímero Janus 9.	53
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	57
6.1. Síntesis del compuesto 1.....	57
6.2. Síntesis del compuesto 2.....	60
6.3. Síntesis del dendrón con alquino conjugado con ibuprofeno 3.	64
6.4. Síntesis del compuesto 4.....	69
6.5. Síntesis del compuesto 5.....	71
6.6. Síntesis del compuesto 6.....	75
6.7. Síntesis del derivado activado de prednisona 7.	76
6.8. Síntesis del dendrón con azida conjugado con prednisona 8.	79
6.9. Síntesis del dendrímero Janus 9.	84
7. CONCLUSIONES.....	90
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91

LISTA DE ABREVIATURAS

AcOEt: Acetato de etilo

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

ATR: Reflectancia Total Atenuada

BHC: Bausch Health Companies

c: Cuadruplete

Calc: Calculado

COX-1: Ciclooxygenasa-1

COX-2: Ciclooxygenasa-2

d: Doblete

DART: Análisis Directo en Tiempo Real

DCC: Diciclohexilcarbodiimida

DCU: Diciclohexilurea

dd: Doble de dobles

DIPEA: Diisopropiletilamina

DMAP: 4-(Dimetilamino)-piridina

DMF: Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

DMSO-d₆: Dimetilsulfóxido deuterado

EM: Espectrometría de masas

FTIR: Espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier

G: Generación

HSQC: Coherencia Cuántica Simple Heteronuclear

Im: Imidazol

IR: Infrarrojo

J: Constante de acoplamiento

m: Multiplete

M⁺: Ion molecular

MALDI: Desorción /Ionización láser asistida por matriz

MeOH: Metanol

MTX: Metotrexato

non: Nonuplete

Obs: Observado

PAMAM: Poli(amidoamina)

Pred: Prednisona

q: Quintuplete

RMN ¹³C: Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13

RMN ¹H: Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno

s: Singulete

sa: Señal ancha

siRNA: ARN pequeño de interferencia

t: Triplete

TOF: Tiempo de vuelo

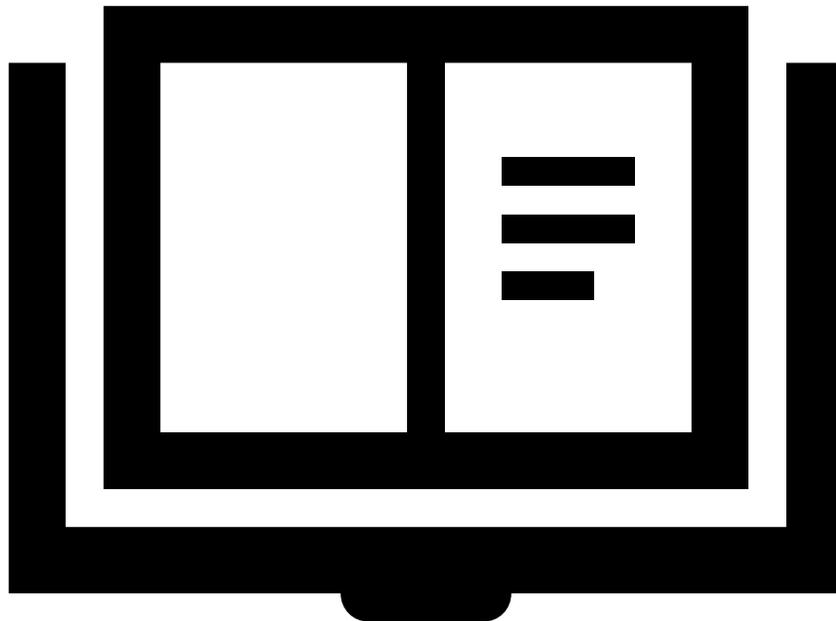
UV-Vis: Ultravioleta-Visible

δ: Desplazamiento químico

λ: Longitud de onda

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN

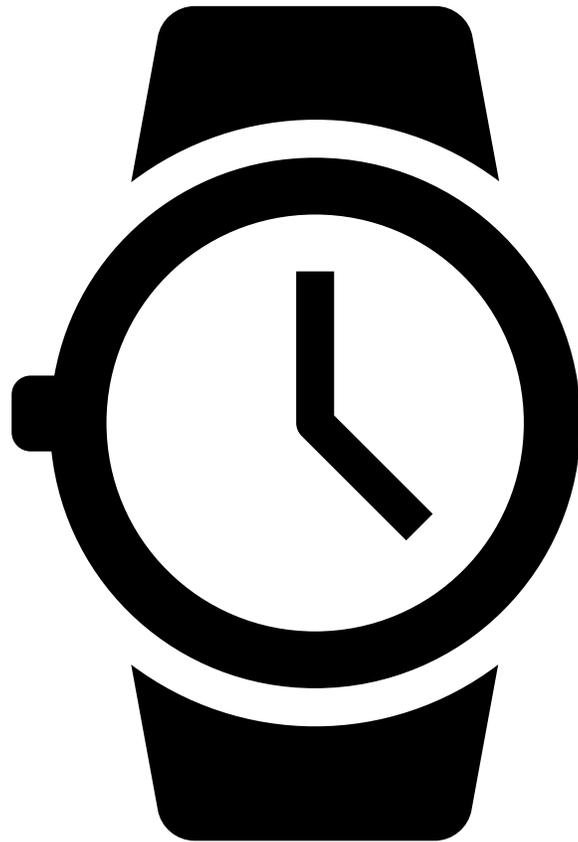
Los dendrímeros presentan una estructura altamente ordenada que consta de tres principales componentes: un núcleo, el cual puede ser una molécula sencilla o una molécula más compleja, que proporciona la forma, la multiplicidad y la direccionalidad, además es una molécula polifuncional por lo tanto a partir de ella se pueden obtener dendrímeros de alto peso molecular; los brazos dendríticos, que son las estructuras ramificadas que se unen al núcleo; y los grupos terminales, que conforman la periferia.

En los últimos años se han sintetizado una nueva clase de macromoléculas denominadas dendrímeros Janus, el término Janus se utiliza para referirse a dendrímeros que presentan dos o más dendrones en su estructura y cada dendrón debe tener diferente composición química y eso es lo que define sus propiedades. Además, se ha comprobado que tener dos o más grupos terminales distintos es muy ventajoso, ya que se pueden unir distintas propiedades fisicoquímicas en un solo dendrímero e incrementar sus características, por ello es fundamental que un dendrímero Janus se constituya de dos diferentes partes.

En el presente trabajo de investigación, se realizó la síntesis de un dendrímero Janus a partir de dos dendrones obtenidos de derivados del acrilato de metilo y etilendiamina para obtener unidades de poliamidoamina (PAMAM) y dos fármacos comerciales, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y un antiinflamatorio inmunosupresor. Un dendrón está compuesto a base de propargilamina, acrilato de metilo y etilendiamina conjugado con el ibuprofeno y el otro dendrón a base de 3-aminopropan-1-ol y acrilato de metilo, para después realizar la activación y obtener una azida terminal, además de etilendiamina conjugada con la prednisona activada. Finalmente, estos dos dendrones se acoplaron para formar una nueva nanoestructura dendrímica denominada dendrímero Janus. Este dendrímero Janus está diseñado para el transporte de dos fármacos: el ibuprofeno y la prednisona, con poliamidoamina (PAMAM) como brazos dendríticos. Se espera que esta nanoestructura presente actividad anticancerígena.

CAPÍTULO 2

ANTECEDENTES



2. ANTECEDENTES

2.1. Dendrímeros

Los dendrímeros son macromoléculas de tamaño nanométrico, radialmente simétricas, con una arquitectura bien definida, homogénea y pseudo-monodispersa que consta de una molécula central, puntos de ramificación, cavidades y grupos funcionales periféricos.¹ Múltiples de estas estructuras, también llamadas estructuras dendríticas, se encuentran con frecuencia en la naturaleza y la vida cotidiana. Se pueden observar ejemplos en las ramificaciones de árboles y raíces, vasos sanguíneos, células nerviosas, ríos, relámpagos, corales y copos de nieve, etc. (Figura 1).²



Figura 1. Ejemplos en la naturaleza de estructuras dendríticas.

Aunque se desconoce la razón, esta es una de las topologías más atractivas en la naturaleza ya que ha perfeccionado estas estructuras durante varios billones de años para la optimización de procesos de extracción y distribución de energía, nutrientes, y el almacenamiento y recuperación de información.³ En consecuencia, las características únicas que poseen los dendrímeros los han convertido en sistemas multifacéticos muy populares, lo cual ha llamado la atención de la comunidad científica en las últimas tres décadas, teniendo una amplia gama de aplicaciones en la química supramolecular, particularmente en reacciones anfitrión-huésped y procesos de autoensamblaje.⁴

¹ F. Samadaei, M. Salami-Kalajahi, H. Roghani-Mamaqani, *RSC Adv.*, **2015**, 5(88), 71835-71843.

² F. Vögtle, G. Richardt, N. Werner, *Dendrimer Chemistry*; Wiley-VHC, Germany, **2009**, 7-8.

³ J. M. J. Fréchet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and other dendritic polymers*; J. W. & Sons, London, **2001**.

⁴ D. M. Watkins, Y. Sayed-Sweet, J. W. Klimash, *Langmuir*, **1997**, 13, 3136-3141.

2.1.1. Historia

La palabra dendrímero fue creada por D. A. Tomalia en 1985 y surge a partir de dos palabras griegas: *dendros* (árbol), que se asocia a su forma, y *meros* (parte de) que recuerda a su estructura química, constituida por monómeros asociados entre sí.⁵ Al mismo tiempo, el grupo de Newkome independientemente informó la síntesis de macromoléculas similares.⁶ Los llamaron áboroles de la palabra latina *arbor* que igualmente significa árbol. También se utiliza el término *molécula en cascada*, pero *dendrímero* es el más establecido (**Figura 2**).

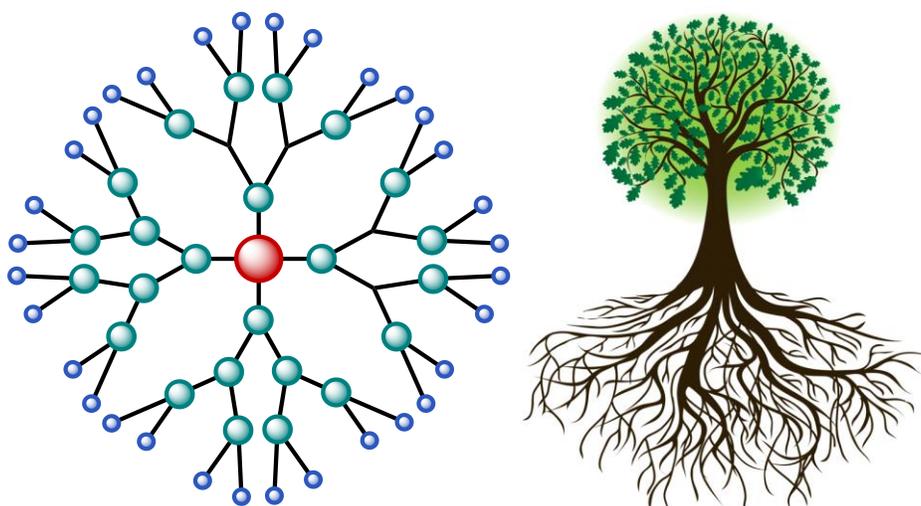


Figura 2. Analogía entre las estructuras de dendrímeros y árboles.

El proceso de síntesis de macromoléculas con estructura ramificada puede remontarse al año 1941 con la descripción de Flory⁷ donde dicha estructura fue concebida desde un punto de vista clásico que está basado en reacciones simples de polimerización entre monómeros diferenciados. Fue hasta 1978 que Fritz Vögtle⁸ describió por primera vez la síntesis en cascada de aminas ramificadas de bajo peso molecular para la obtención de moléculas que ahora conocemos como de tipo dendrímica. En dicho trabajo se describe una metodología que consiste en hacer reaccionar una amina primaria con acrilonitrilo mediante dos pasos iterativos de

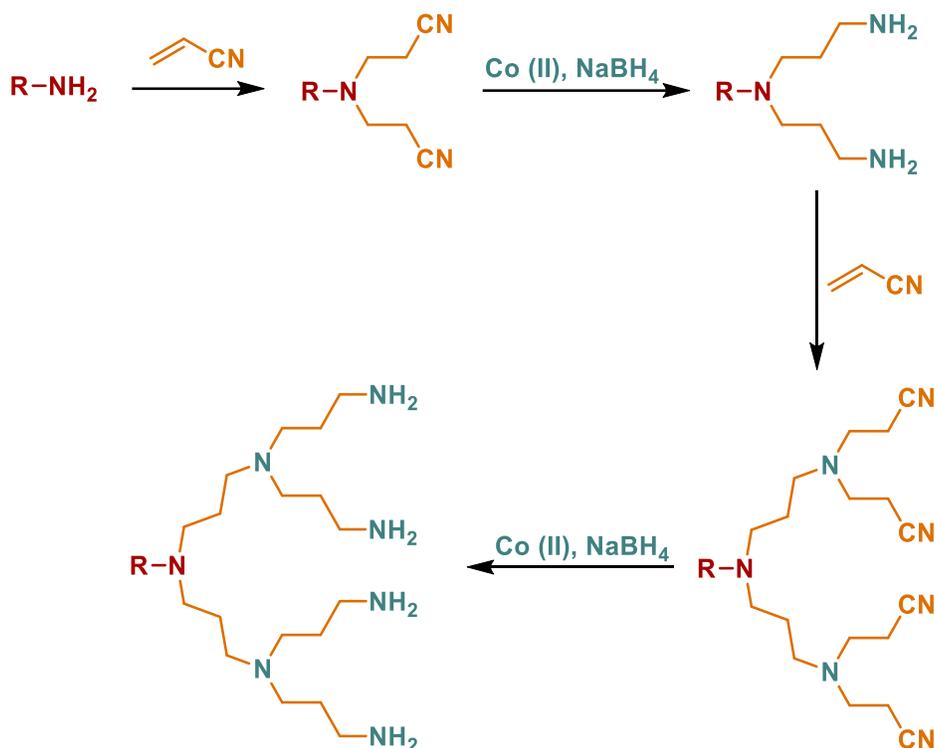
⁵ D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, *Polym. J.*, **1985**, 17, 117–132.

⁶ G. R. Newkome, Z. Q. Yao, G. R. Baker, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2003–2006.

⁷ P. J. Flory, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 2718–2723.

⁸ E. Buehleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis*, **1978**, 155–158.

reacción para la construcción de la molécula; primeramente, una adición de Michael seguida de una reducción de los grupos nitrilo usando borohidruro de sodio (NaBH_4) y una sal de cobalto (II). Sin embargo, a pesar de que esta ruta de síntesis resultó ser innovadora, se reportaron problemas con la pureza y rendimientos bajos (Esquema 1).⁹



Esquema 1. Síntesis en cascada de Vögtle.

A partir de estos primeros trabajos, se comenzaron a desarrollar una gran variedad de reportes para crecer dendrímeros con el método de cascada tales como los trabajos reportados en 1982 por Maciejewski¹⁰ y en 1983 por De Genes.¹¹

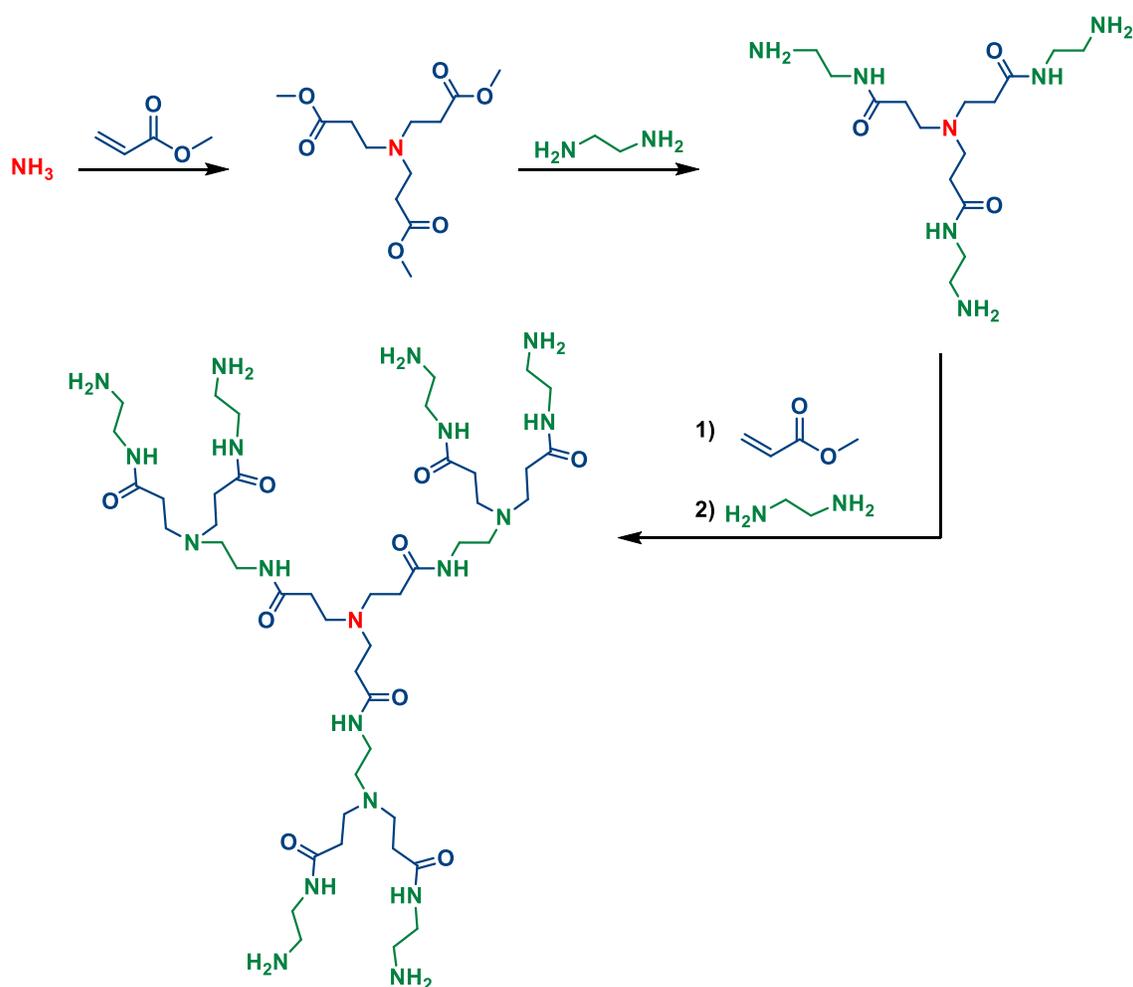
Un poco más tarde, en 1985, y como se mencionó anteriormente, Tomalia y col. en su publicación “A New Class of polymers: Starburst-dendritic macromolecules” emplearon primeramente la palabra dendrímero y se dio la descripción de cómo es que se conforma, enlistando; núcleo, capas interiores o generaciones y capas

⁹ N. Feuerbacher, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.*, **1998**, 197, 2-12.

¹⁰ M. Maciejewski, *Macromol. Sci. Chem.*, **1982**, A17, 689.

¹¹ P. G. De Gennes, H. J. Hervet, *J. Physique-Lett.*, **1983**, 44, 351.

exteriores o grupos terminales. En dicha publicación se preparó la primera familia de dendrímeros mediante el enfoque sintético divergente, partiendo de una unidad central compuesta de moléculas lineales con aminas primarias tales como etilendiamina, amoníaco o cisteamina. Al que se le unieron los grupos poli(amidoamina) como ramificaciones, teniendo los grupos amida hacia el interior de la molécula y los grupos amina orientados hacia el exterior. Esta unión se realizó mediante un proceso exhaustivo y repetitivo de dos pasos de reacción: (1) adiciones de Michael con un acrilato de alquilo (ej. acrilato de metilo) y (2) la posterior amidación del éster formado con un exceso de etilendiamina. Obteniendo una molécula con tres ramificaciones, para el caso del amoniaco, con aminas primarias en sus extremos. Estos compuestos conocidos como PAMAM no presentaron los problemas de los productos obtenidos por Vögtle (**Esquema 2**).



Esquema 2. Síntesis del primer dendrímero PAMAM de Tomalia.

En años más recientes se han reportado nuevas aproximaciones de síntesis por métodos convergentes como los de Christensen¹² y Kim.¹³

Gracias a su temprana disponibilidad en todo el mundo su popularidad aumentó no solo entre los químicos sino también entre los biólogos y físicos, siendo sintetizados hasta altas generaciones (10^o generación)¹⁴ y comercializados fácilmente. Estas cualidades los convierten en la familia de dendrímeros más ampliamente estudiada y caracterizada y, por lo tanto, la mejor comprendida hasta el momento.

Desde otro punto de vista, el grupo de Newkome reportó la síntesis de árboles basados en amidas dendriméricas con grupos hidroxilo terminales que eran solubles en agua (**Figura 3**). Tanto el trabajo de Tomalia como el de Newkome describieron la síntesis divergente de moléculas polifuncionales que presentaban múltiples centros de ramificación.

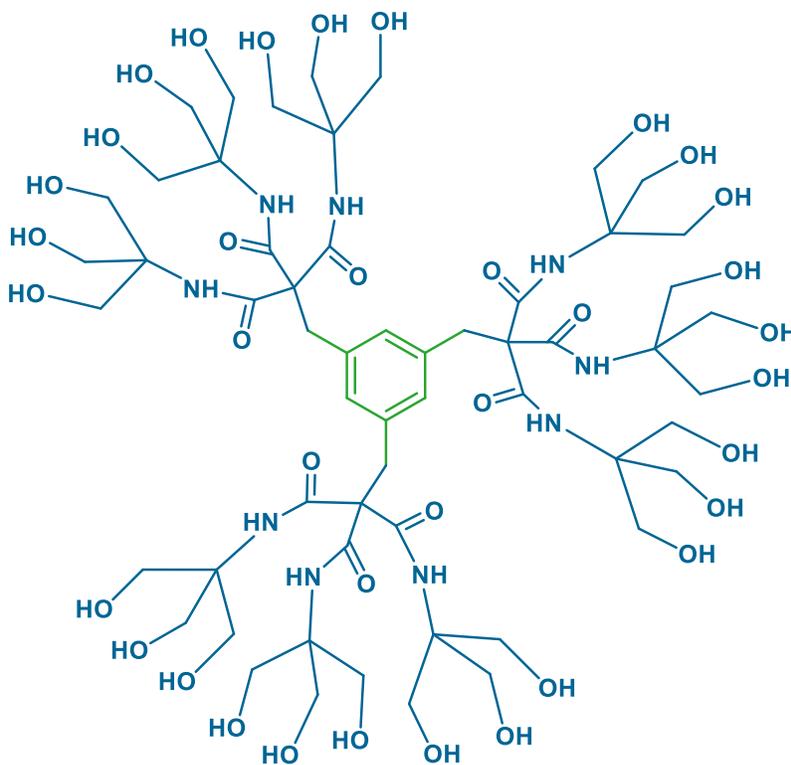


Figura 3. Árbol sintetizado por Newkome.

¹² M. Pittelkow, J. B. Christensen, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 1295.

¹³ C. Kim, K. T. Kim, Y. J. Chang, *Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 5586.

¹⁴ P. Kesharwani, K. Jain, N. K. Jain, *Polym. Sci.*, **2014**, 39, 268-307.

Para finales de 1980 Fréchet y Hawker desarrollaron una nueva ruta de síntesis, la cual consiste en la construcción inicial desde la periferia y finalizando hacia el centro a la que nombraron síntesis convergente, donde se obtuvieron estructuras de poli(ariléteres) (**Figura 4**).¹⁵

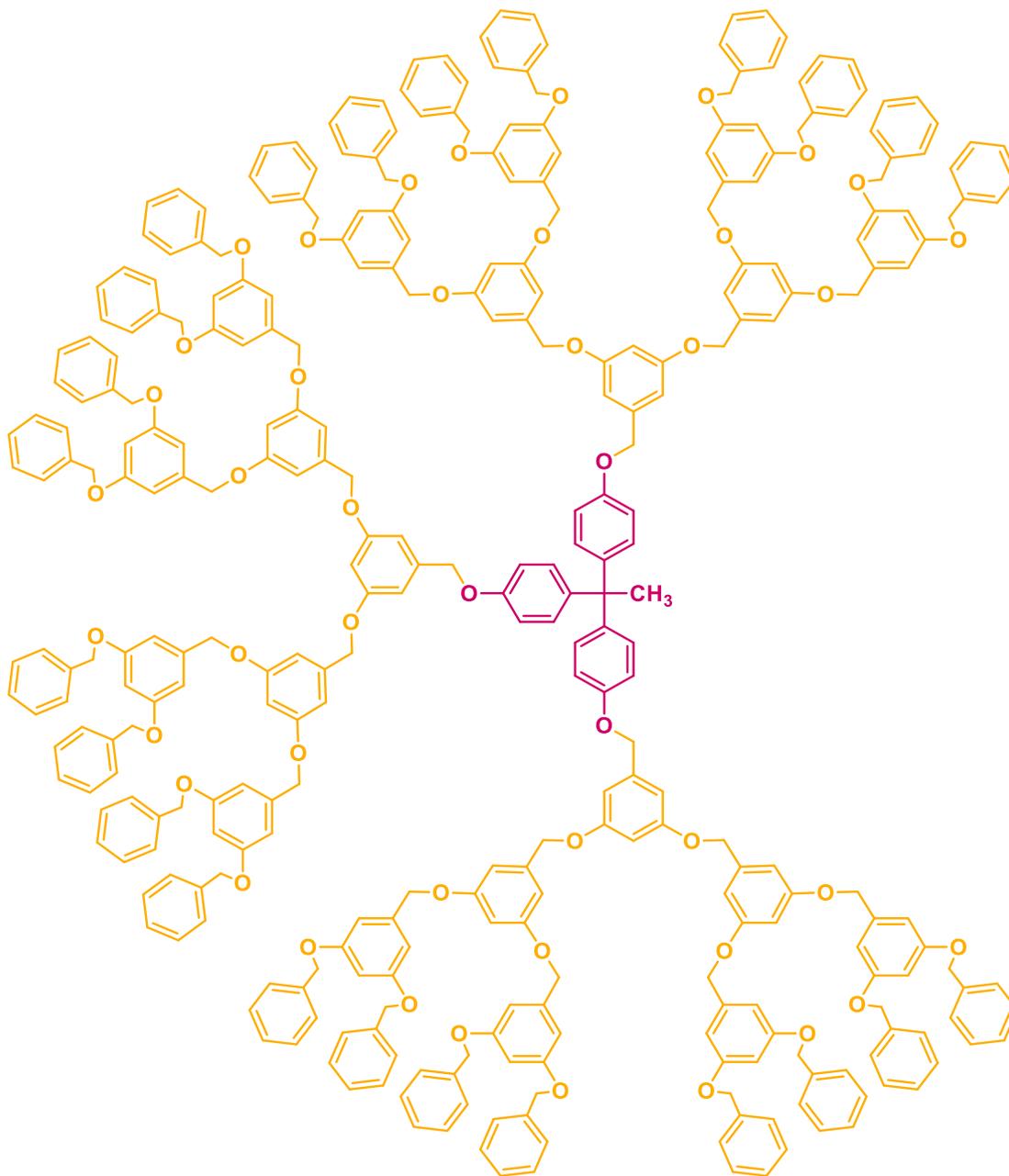


Figura 4. Dendrímero sintetizado por Fréchet y Hawker.

¹⁵ C. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1010-1013.

2.1.2. Estructura y clasificación

Alrededor de cien años atrás Staudinger propuso una hipótesis que afectaría a todo el campo de la ciencia de polímeros, a la que llamó "hipótesis macromolecular". En esta hipótesis los polímeros son clasificados en dos grandes categorías dependiendo de sus estructuras: lineales, tales como los termoplásticos, y reticulados (cross-linked), como los termosets, que han sido ampliamente estudiados e industrialmente utilizados.¹⁶ Sin embargo, a finales del siglo XX, los polímeros también estaban divididos en cuatro grandes categorías de acuerdo con su estructura, incluyendo polímeros lineales, reticulados, ramificados y dendríticos. Los polímeros dendríticos a su vez estaban divididos en tres subclases: polímeros ramificados con ramificaciones aleatorias, dendrigrafts y dendrímeros.¹⁷

En comparación con los polímeros tradicionales los dendrímeros son, a pesar de su gran tamaño molecular, estructuralmente bien definidos debido a su baja polidispersidad. Se componen de tres partes principales y cada una de ellas cumple con un rol importante en las diferentes propiedades físicas y químicas que adopta la molécula, las cuales son:

1) Una unidad central, llamada núcleo o centro dendrítico, de la que emanan los monómeros ramificados y puede estar constituido por un átomo o grupo de átomos. Determina la forma, la multiplicidad y la direccionalidad de la molécula e influye fuertemente en la progresión constructiva del dendrímero.

2) Unidades de ramificación, que dan lugar a la formación de múltiples capas, a menudo concéntricas, cada una de las cuales contiene puntos de ramificación, y se denomina generación. Estos son los responsables del crecimiento exponencial y la estabilidad mecánica.

3) Grupos terminales, que se encuentran al exterior de la molécula, ya sea en la periferia o no, y tienen un efecto directo en la solubilidad, forma, viscosidad y flexibilidad/rigidez conformacional del dendrímero ya que estos delimitan los bordes de la estructura dendrítica que se encuentra en contacto directo con el exterior.

¹⁶ P. R. Dvornic, D. A. Tomalia, *Curr. Opin. Colloid. Interfac. Sci.*, **1996**, 1, 221-235.

¹⁷ M. Seiler, *Fluid Phase Equilibria*, **2006**, 241(1-2), 155-174.

A continuación, se presenta una esquematización un dendrímero de tercera generación (**Figura 5**).

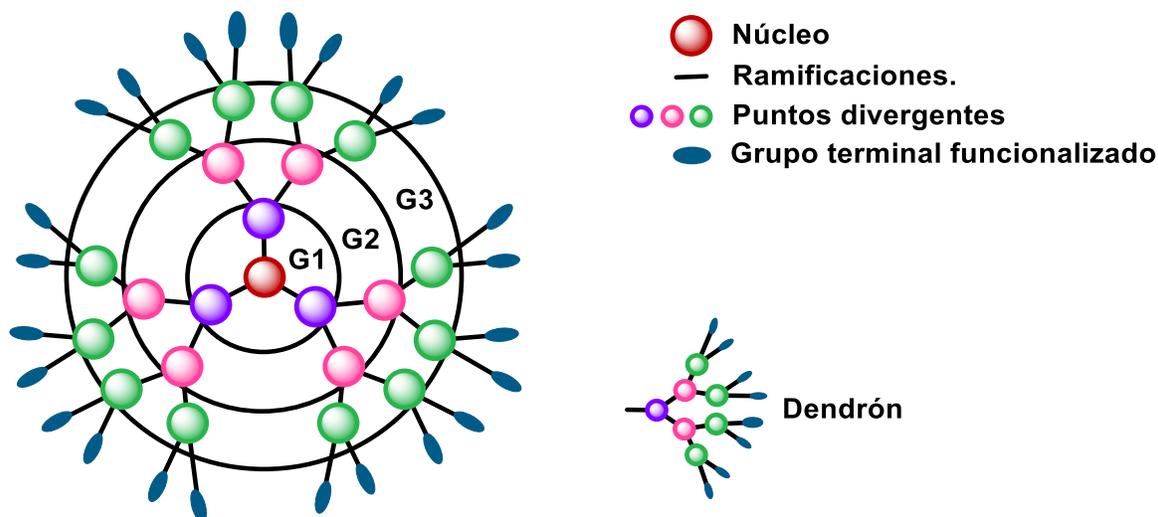


Figura 5. Estructura y componentes de un dendrímero G 3.0.

Otro término que suele ser empleado, sobre todo, en la síntesis convergente es el de “dendrón”. Un dendrón corresponde a una porción del dendrímero (brazo ramificado) el cual contiene una unidad de ramificación no unida al núcleo.¹⁸

Aunque esto describe con precisión su forma general, se sabe muy poco sobre la estructura tridimensional de los dendrímeros y los nanoentornos de su superficie e interior. Ahora se acepta generalmente que los dendrímeros de mayor número de generación (generalmente más de tres) tienen forma globular. Sigue existiendo un debate sobre la estructura exacta de los dendrímeros, en particular si están completamente extendidos en la superficie con una densidad máxima o si los grupos terminales se repliegan en el interior densamente compactado.¹⁹

Tradicionalmente, los dendrímeros y dendrones se sintetizan mediante unidades de ramificación, los monómeros AB_n , lo que da lugar a una simetría con los grupos

¹⁸ M. Sowinska, Z. Urbanczyk-Lipkowska, *New J. Chem.*, **2014**, 38, 2168.

¹⁹ F. W. Zeng, S. C. Zimmerman, *Chem. Rev.*, **1997**, 9, 1681-1690.

terminales “B”,²⁰ los cuales representan la parte proyectada hacia el exterior, unidos a “A”, que representa la parte conectada hacia el interior en dirección al núcleo y a “n” como el número de ramificaciones introducidas dependiendo del monómero utilizado.²¹ Los constituyentes de los dendrímeros tienen AB_n $n \geq 2$ y 3, pero normalmente $n = 2$ (como en el caso del PAMAM), en otras palabras, después de cada adición de monómeros, puede duplicarse o triplicarse el número de grupos periféricos (**Figura 6**).

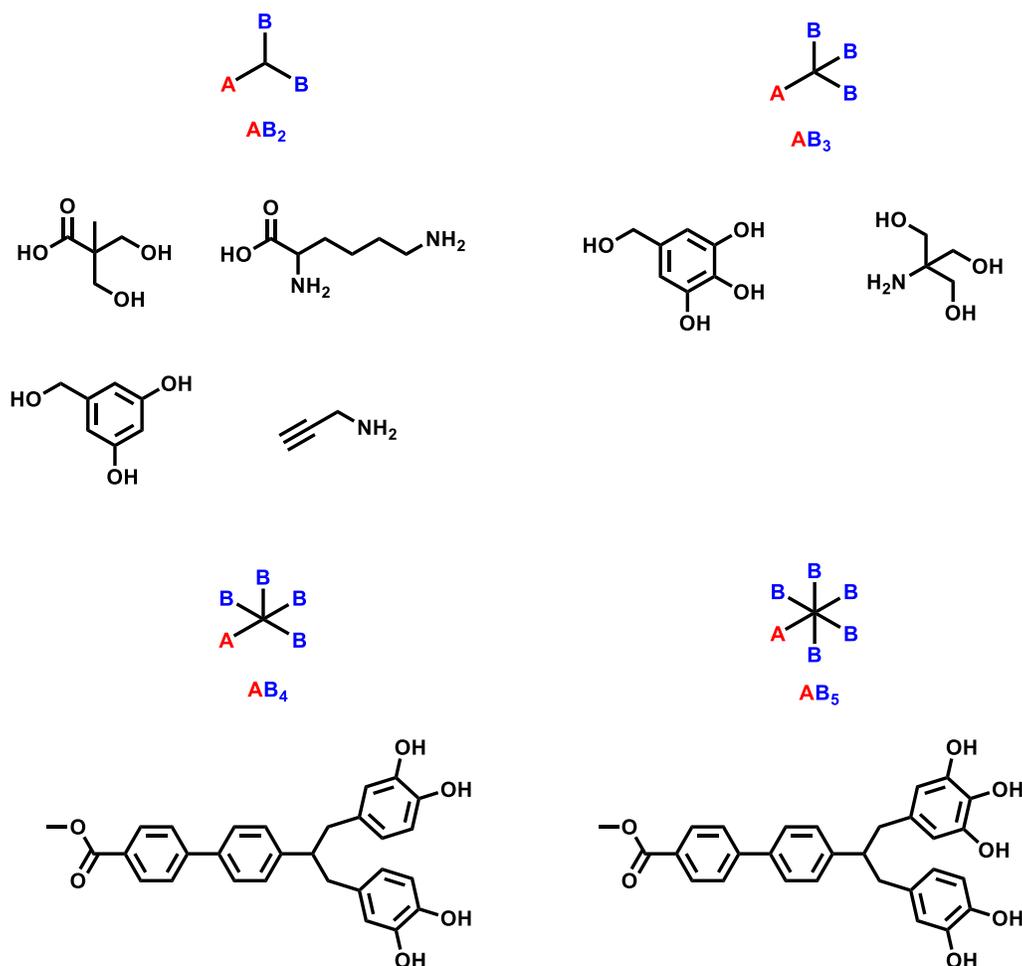


Figura 6. Monómeros del tipo AB_n .

²⁰ C. Ornelas, R. Pennell, L. F. Liebes, *Org. Lett.*, **2011**, 13(5), 976-979.

²¹ V. Percec, B. M. Rosen, C. J. Wilson, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 6275.

En su construcción, las unidades de monómero idénticas se unen repetidamente alrededor de un núcleo por medio de puntos de ramificación, armando secuencialmente la arquitectura de árbol del polímero.²² Estos monómeros forman capas después de cada adición en el núcleo, que se asemejan a las capas de una cebolla desde el interior hacia el exterior dispuestas en tres dimensiones. Cada una de estas capas entre el núcleo concéntrico y la periferia se denomina generación.²³ Normalmente cuenta con el doble de sitios activos o grupos en la superficie y el peso molecular casi se duplica en comparación con la generación anterior.²⁴ La superficie del dendrímero sirve como región de polimerización donde cada generación se une covalentemente a su predecesora.²⁵

2.1.3. Métodos de síntesis

Los dendrímeros se encuentran justo entre la química molecular y la química de polímeros. Se relacionan con el mundo de la química molecular en virtud de su síntesis controlada paso a paso, y se relacionan con el mundo de los polímeros debido a su estructura repetitiva.²⁶ Las estructuras poliméricas tradicionales son ampliamente reconocidas por generar productos bastante polidispersos de diferentes pesos moleculares. Por el contrario, la síntesis de dendrímeros ofrece la posibilidad de generar arquitecturas macromoleculares, monodispersas y de estructura controlada similares a las observadas en los sistemas biológicos.²⁷

Esta arquitectura se puede construir por una variedad de caminos. Sin embargo, en el pasado el principal objetivo era la construcción mediante métodos de rutina que aseguraran la disponibilidad de los dendrones y dendrímeros. Tales como las metodologías empleadas para los dendrímeros PAMAM y los dendrones tipo Fréchet. Además, debido a su estructura ramificada, la síntesis requiere el uso de

²² a) M. Gingras, J. M. Raimundi, Y. M. Chabre, *Angewandte Chemie. Int. Ed.*, **2007**, 46(7), 1010-1017. b) A. R. Menjoge, M. R. Kannan, D. A. Tomalia, *Drug Discovery Today*, **2010**, 15(5/6), 171-185.

²³ H. L. Crampton, E. E. Simanek, *Polym. Int.*, **2007**, 56 (4), 489-496.

²⁴ B. K. Nanjwade, *Euro. J. Pharma. Sci.*, **2009**, 38(3), 185-196.

²⁵ D. A. Tomalia, *Soft Matter*, **2010**, 456-474.

²⁶ A. W. Bosman, H. M. Janssen, E. W. Meijer, *Chem. Rev.*, **1999**, 9, 1665-1688.

²⁷ D. A. Tomalia, *Aldrichimica Acta*, **2004**, 9, 39-57.

reacciones orgánicas robustas que puedan proceder eficientemente incluso a nivel macromolecular. Hay dos esquemas principales de síntesis, que son las estrategias convergentes y divergentes para el crecimiento de dendrímeros.²⁸ Estas estrategias se describen a continuación.

Método divergente

El método divergente, también conocido como el método “de adentro hacia afuera”, fue la estrategia utilizada durante las primeras síntesis reportadas, iniciado por Newkome y Tomalia, los dendrímeros se construyen partiendo del núcleo central y dirigiéndose hacia la periferia, al cual se le unen los brazos mediante la adición de bloques de construcción (monómeros) de manera exhaustiva y escalonada utilizando de manera general dos operaciones básicas: (1) Acoplamiento del monómero y (2) Activación del monómero, que puede involucrar la desprotección o transformación del grupo terminal del monómero para obtener una nueva superficie reactiva de acoplamiento a un nuevo monómero (**Figura 7**).

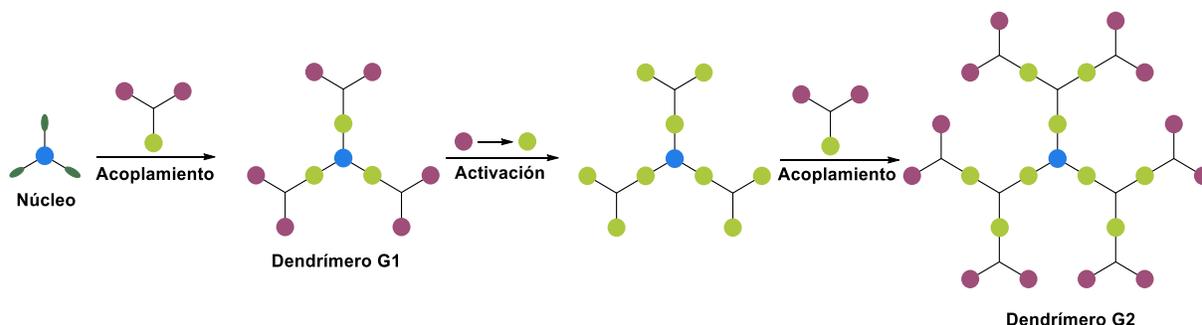


Figura 7. Síntesis divergente.

La pureza y uniformidad estructural de los productos obtenidos en el enfoque divergente son más difíciles de lograr, ya que el número de reacciones que deben completarse para cada etapa de crecimiento aumenta exponencialmente, lo que requiere grandes cantidades de reactivos. Este método es más adecuado para la producción a gran escala de dendrímeros.²⁹

²⁸ M. Walter, M. Malkoch, *Chem. Soc.*, **2012**, 41(13), 4593.

²⁹ F. Zeng, S. C. Zimmerman, *Chem. Rev.*, **1997**, 97(5), 1681-1712.

Método convergente

El método convergente, también conocido como “de afuera hacia adentro” fue primeramente reportado por Hawker y Fréchet entre 1989 y 1990. Inicia con la síntesis de las ramificaciones a partir de un monómero que contiene un punto focal no activado, al cual mediante una reacción de acoplamiento con un grupo terminal de otro compuesto permite la obtención de un dendrón de primera generación. La posterior repetición de las reacciones de activación selectiva del dendrón y acoplamiento del monómero da lugar a dendrones de generaciones mayores. Una vez que se ha llegado a la generación deseada, los dendrones funcionalizados son enlazados a los grupos terminales del centro multifuncional, obteniendo finalmente el dendrímico. En esta estrategia, el número de la generación final está predeterminado, lo que requiere que, de antemano, la síntesis de ramificaciones tenga una variedad de tamaños necesarios para cada generación (**Figura 8**).³⁰

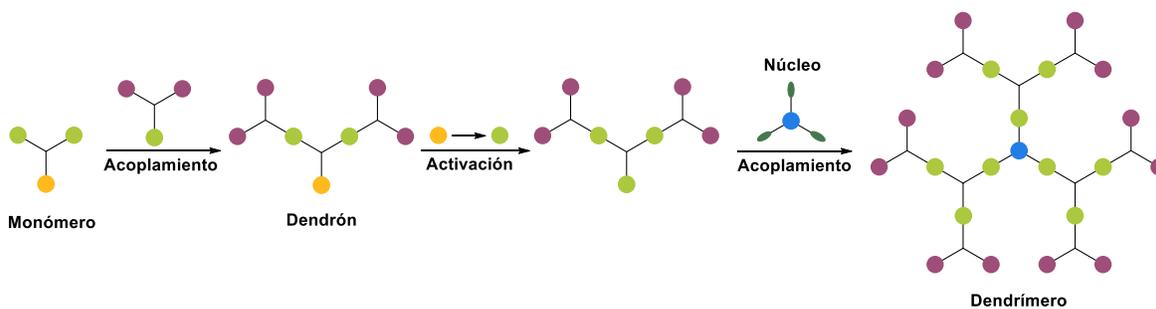


Figura 8. Síntesis convergente.

Debido a que un pequeño número de terminales reactivas están involucradas, este tipo de síntesis tiene la ventaja de disminuir la presencia de defectos estructurales, así como la remoción más sencilla de subproductos de reacciones incompletas debido a que difieren considerablemente en masa molecular al producto principal. Por estas razones la estrategia convergente es usada mayormente para la preparación de dendrímicos de bajas generaciones.³¹

³⁰ S. M. Grayson, J. M. J. Fréchet, *Chem Rev.*, **2001**, 9, 3819–3868.

³¹ a) J. S. Moore, Z. Xu, *Macromol.*, **1991**, 24, 5893. b) Z. Xu, J. S. Moore, *Angew. Chem.*, **1993**, 105, 261.

Ambas metodologías descritas ofrecen ventajas y desventajas, la elección más adecuada de una de las dos dependerá principalmente del tipo de monómero utilizado en la arquitectura del polímero objetivo.³²

2.2. Dendrímeros Janus

A pesar de sus numerosas ventajas, los dendrímeros tienen sus limitaciones tales como: la purificación, problemas toxicológicos relacionados con los dendrímeros catiónicos y el poseer estructuras homogéneas.³³ Aunque este desempeño se puede mejorar mediante tratamiento superficial, este proceso se produce de forma aleatoria y genera inconsistencias entre los segmentos de la superficie de los dendrímeros convencionales.³⁴ Es debido a ello que la mayoría de los dendrímeros poseen un solo tipo de grupos terminales, porque son más fáciles de sintetizar. Sin embargo, pronto se demostró que tener dos (o más) tipos de grupos terminales es altamente deseable para combinar varias propiedades fisicoquímicas en una sola molécula. Esto se puede lograr injertando dos (o más) tipos de funciones como grupos terminales por toda la superficie. En general, esta estructura dendrímica se compone de dos mitades, que eventualmente tienen diferentes tamaños y números de grupos terminales. Este tipo de compuestos a menudo se denominan como "Dendrímeros Janus".

2.2.1. Historia

En 1989, Casagrande y col.³⁵ informó las primeras "esferas Janus", partículas esféricas de vidrio con un hemisferio hidrofílico y el otro hidrofóbico. Estudiaron las propiedades de estos sólidos anfifílicos únicos en las interfaces agua/aceite y observaron su especial comportamiento y las prometedoras ventajas que poseía

³² F. Aulenta, W. Hayes, S. Rannard, *Euro. Polym. J. U. K.*, **2003**, 39(9), 1741-1771.

³³ a) M. Banaei, M. Salami-Kalajahi, *Adv. Polym. Technol.*, **2018**, 37 (3), 943-948. b) M. Banaei, M. Salami-Kalajahi, *Colloid Polym. Sci.*, **2015**, 293 (5), 1553-1559. c) J. Bugno, H. J. Hsu, S. Hong, *J. Drug Target.*, **2015**, 23 (7-8), 642-650.

³⁴ F. Najafi, M. Salami-Kalajahi, H. Roghani-Mamaqani, *J. Iran. Chem. Soc.*, **2021**, 18 (3), 503-517.

³⁵ C. Casagrande, P. Fabre, E. Raphaël, M. Veyssié, *Europhys. Lett.*, **1989**, 9, 251.

para futuros desarrollos y aplicaciones. Este estudio despertó el interés de Pierre-Gilles de Gennes. En 1991, en su conferencia del Premio Nobel titulada "Soft matter", presentó los "granos Janus", partículas que tienen dos lados, uno polar y otro no polar.³⁶ Desde entonces, estas estructuras asimétricas han fascinado a la comunidad científica y la investigación en este campo se ha expandido mucho más allá de la estructura anfifílica inicial de dos caras hacia estructuras más complejas, incluidos los dendrímeros Janus. El término Janus hace referencia al antiguo Dios romano de los comienzos y las transiciones, y también de las puertas y portales, generalmente representado con una cabeza de dos caras, mirando en direcciones opuestas (**Figura 9**).

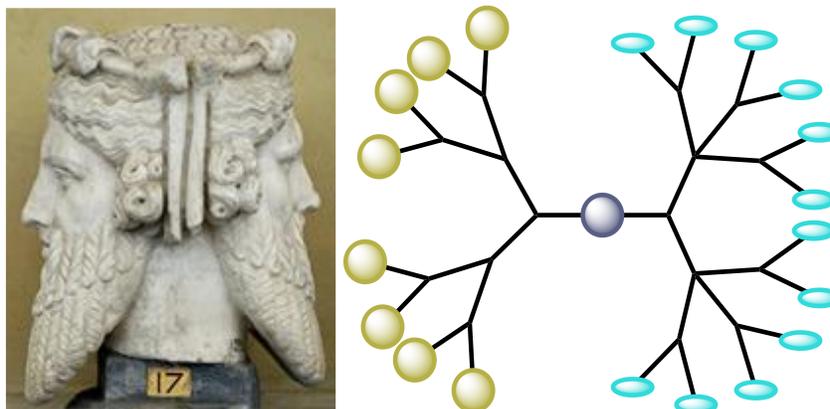


Figura 9. Comparativa entre el dios Janus y la estructura dendrímica.

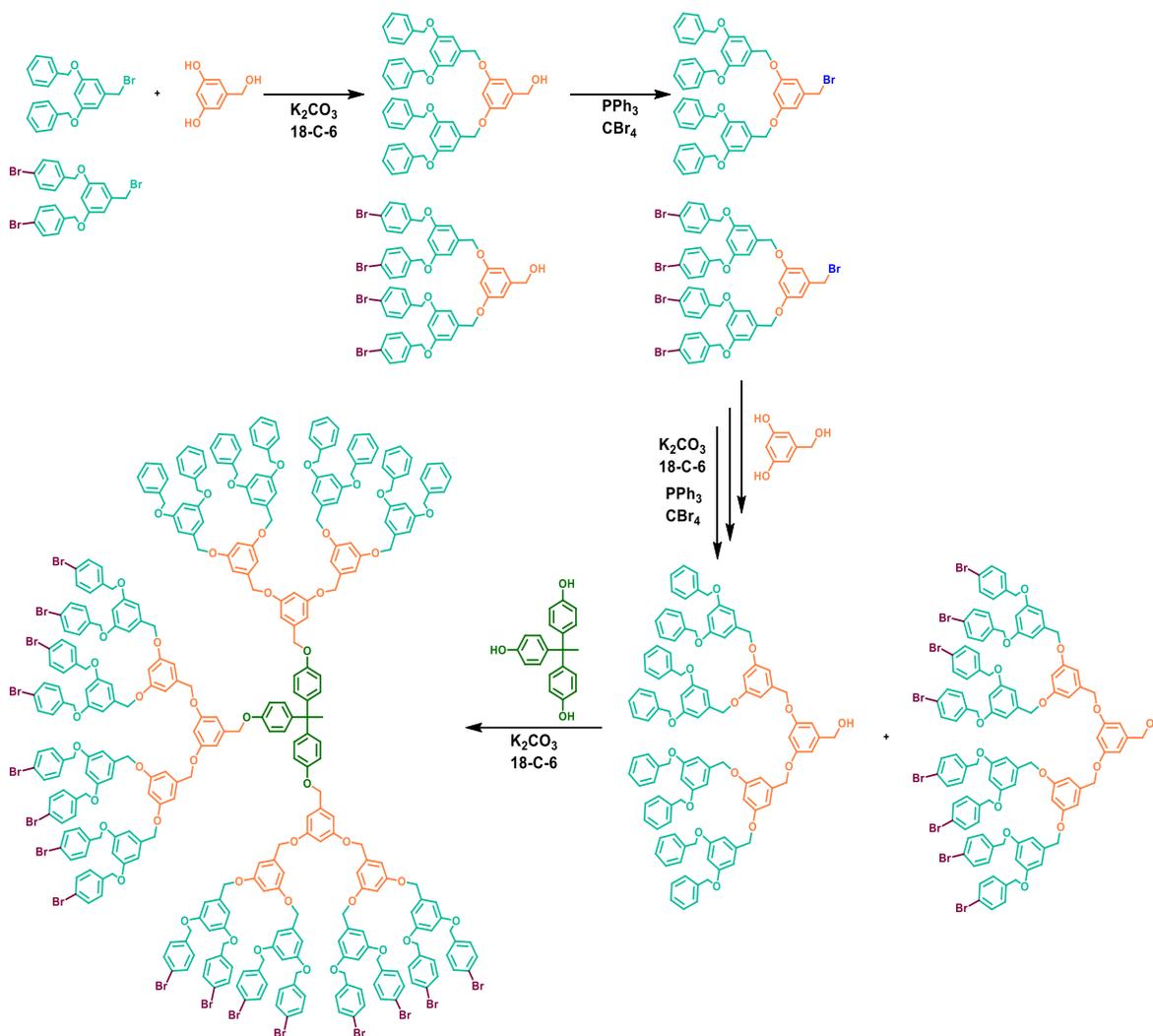
Cabe recalcar que la nomenclatura de estos compuestos aún no está especificada y se pueden encontrar con varios nombres, como dendrímeros de "bloque de superficie", dendrímeros dibloque, codendrímeros, codendrímeros dibloque, dendrímeros asimétricos o de moño. La estructura general de los dendrímeros Janus consta de dos mitades dendrímicas con diferentes funciones terminales unidas a través del núcleo.³⁷ Se sintetizan acoplado dos dendrones diferentes en términos de tamaño y funcionalidad para obtener una sola molécula anfifílica o heterofuncional con propiedades distintivas.³⁸

³⁶ P. G. de Gennes, *Soft matter*, **1992**, 31, 842–845.

³⁷ A. M. Caminade, R. Laurent, B. Delavaux-Nicot, *New J. Chem.*, **2012**, 36, 217-226.

³⁸ D. R. Sikwal, R. S. Kalhapure, T. Govender, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2017**, 97, 113-134.

Fréchet y col. inició la síntesis de moléculas dendríticas con superficie funcionalizada asimétricamente a principios de la década de 1990,³⁹ empleando fragmentos de poli(ariléter) y basándose en el enfoque convergente, el núcleo de 1,1,1-tris-(4-hidroxifenil)etano tiene acoplado dendrones con grupos bencilo y bromobencilo en la periferia y en diferente proporción (**Esquema 3**). Sin embargo, el primer ejemplo que reconoció y usó el término dendrones/dendrímeros Janus fue publicado por el grupo de Tomalia en 2006 y posteriormente patentado en 2011.⁴⁰



Esquema 3. Síntesis convergente de dendrímeros Janus por Fréchet.

³⁹ K. Wooley, C. Hawker, J. M. J. Fréchet. *J. Chem. Soc.*, **1991**, 1(5), 1059-1076.

⁴⁰ D. A. Tomalia, V. R. Pulgam, D. R. Swanson, *U.S. Patent 7977452B2*, **2011**.

2.2.2. Métodos de síntesis

Aunque los mecanismos de síntesis de los dendrímeros Janus son en su mayoría similares a los métodos convencionales, existen algunas diferencias que ayudan a que surjan dos o más características diferentes en una sola molécula de dendrímero. Hasta 2020, los dendrímeros Janus se sintetizaban mediante los enfoques generales empleados para la obtención de dendrímeros clásicos. Sin embargo, hoy en día se han informado cuatro enfoques principales para su síntesis, incluido el enfoque convergente, el enfoque divergente, la utilización de un punto focal y el crecimiento de dendrones secundarios a partir de la estructura fragmentada de un dendrímero convencional.⁴¹

Método A

La manera más sencilla de sintetizar dendrímeros Janus es mediante una aproximación del método convergente, donde se realiza la construcción independiente de los dendrones con funciones complementarias y finalmente se realiza el acoplamiento quimioselectivo entre ellos⁴² mediante diferentes reacciones, por ejemplo, la "química Click".⁴³ Las cuales tienen una amplia gama de aplicaciones en reacciones de química orgánica. Los productos se obtienen con altos rendimientos, los reactivos de inicio son altamente accesibles, los subproductos se pueden separar fácilmente en caso de haberlos, y las condiciones de reacción son suaves, además de ser estereoespecíficas (**Figura 10**).⁴⁴ Las ventajas de este método son las condiciones de reacción sencillas y la reducción significativa de defectos en la estructura. En este método no se permite la formación de generaciones superiores debido al impedimento espacial debido a la reacción entre los dendrones y el núcleo.

⁴¹ F. Najafi, M. Salami-Kalajahi, H. Roghani-Mamaqani, *J. Mol. Liq.*, **2022**, 347, 118396.

⁴² M. L. Yaddehige, I. Chandrasiri, A. Barker, *Chem. Nano. Mat.*, **2020**, 6, 1833–1842.

⁴³ P. Wu, M. Malkoch, K. B. Sharpless, *Chem. Commun.*, **2005**, 5775–5777.

⁴⁴ H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2004.

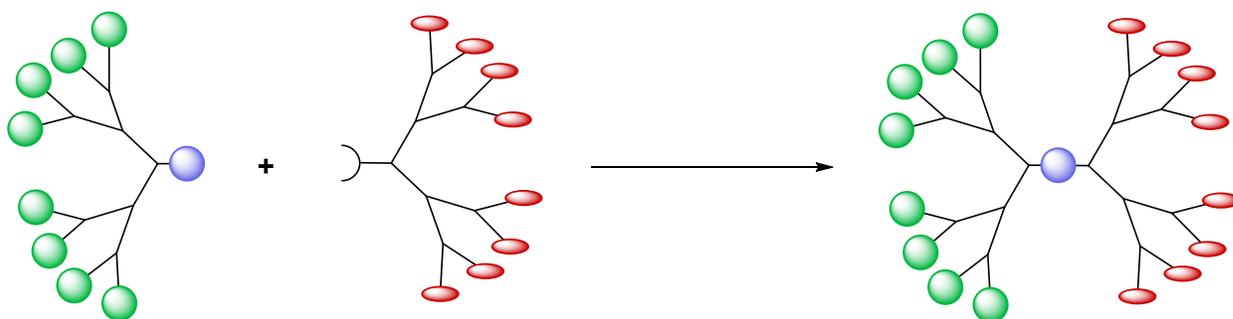


Figura 10. Método A para la síntesis de dendrímeros Janus.

Método B

El método divergente fue el primer método sintético propuesto para la síntesis de dendrímeros de Janus donde el enfoque es de un crecimiento exponencial doble heterogéneo, en el que el primer dendrón se sintetiza uniéndose a un núcleo bifuncional;⁴⁵ luego, el segundo dendrón se acopla al núcleo activado del primer dendrón. Además, en este método, los dendrones pueden activarse mediante un grupo bifuncional y unirse entre sí (**Figura 11**).⁴⁶ Este método ofrece varios beneficios, como una rápida polimerización, la capacidad de modificar y alterar grupos superficiales y la producción de dendrímeros con un peso molecular sustancial.

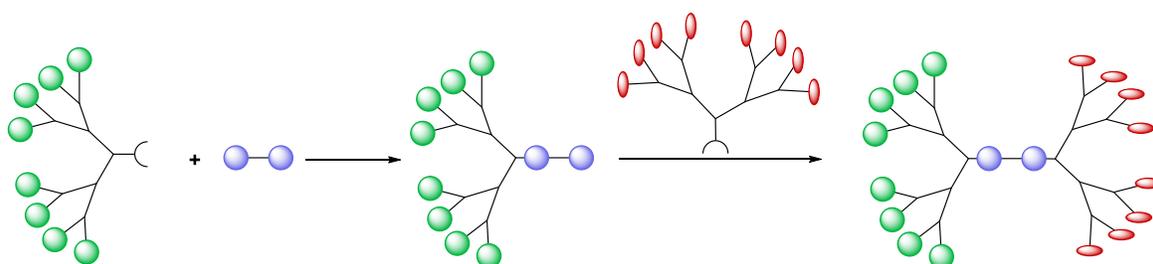


Figura 11. Método B para la síntesis de dendrímeros Janus.

⁴⁵ S. Mu, Q. Ling, X. Liu, *J. Inorg. Biochem.*, **2019**, 193, 31–41.

⁴⁶ M. Malkoch, K. Schleicher, E. Drockenmuller, *Macromol.*, **2005**, 38, 3663–3678.

Método C

El tercer método de síntesis es utilizando un punto focal. Este método, que es una combinación de los métodos convergente y divergente, es utilizado rara vez. En este método el enfoque modular mixto utiliza un punto focal para el crecimiento de nuevas ramificaciones,⁴⁷ en el primer paso, se sintetiza el primer dendrón utilizando el método convergente; luego, el segundo dendrón se sintetiza a partir del punto focal del primer dendrón usando el método divergente (**Figura 12**).⁴⁸

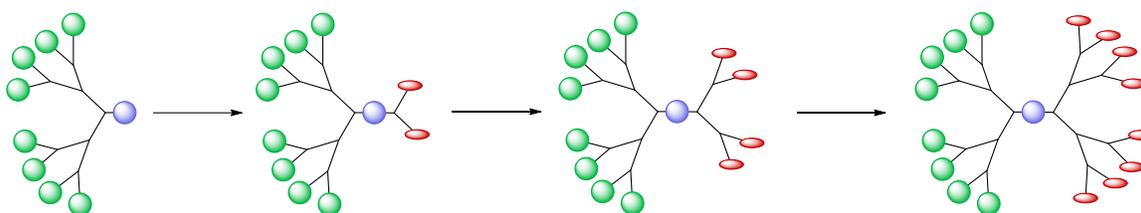


Figura 12. Método C para la síntesis de dendrímeros Janus.

Método D

Siendo un método original propuesto por Najafi y col. en 2020,⁴⁹ es el enfoque más reciente hasta ahora. Este innovador cuarto enfoque se basa en la creación inicial de un dendrímero simétrico clásico, el cual luego de su división se obtiene un dendrón. Este dendrón se someterá posteriormente al tercer enfoque, dando como resultado la obtención de dendrímeros Janus. La alta pureza del compuesto es la principal ventaja de este enfoque (**Figura 13**).

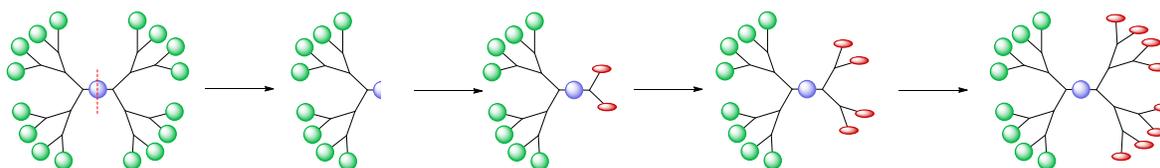


Figura 13. Método D para la síntesis de dendrímeros Janus.

⁴⁷ Y. Ohta, Y. Abe, K. Hoka, *Polym. Chem.*, **2019**, 10, 4246–4251.

⁴⁸ J. Pan, L. Ma, Y. I. Zhao, *Synlett.*, **2013**, 24(8), 1011–1015.

⁴⁹ F. Najafi, M. Salami-Kalajahi, H. Roghani-Mamaqani, *Eur. Polym. J.*, **2020**, 134, 109804.

2.2.3. Aplicaciones

Los dendrímeros Janus se han convertido en un foco de gran interés debido a sus grupos terminales multifuncionales y diferentes estructuras de ramificación en una sola molécula, que a su vez se benefician de propiedades como tamaño y grosor predecibles, estabilidad y biocompatibilidad. Algunas de las atractivas características que poseen son; el volumen de sus estructuras, la solubilidad, la monodispersidad, el comportamiento anfifílico, la quiralidad, la fotodegradación y la capacidad de autoensamblaje⁵⁰, además de contar con propiedades anisotrópicas en la superficie tales como ópticas, electroquímicas, mesomórficas, de encubrimiento y de direccionalidad.

Es por ello que se han informado una multitud de aplicaciones en diferentes campos como en estimuladores térmicos, líquidos iónicos, catalizadores, marcajes fluorescentes, membranas, dendrimerosomas, sistemas inteligentes, nanopartículas de oro y plata, hidrogeles, suspensiones de fármacos, imágenes moleculares y acarreadores tanto de fármacos como de proteínas, genes y de siRNA.⁵¹ Por consiguiente, es que se encuentran entre los mejores candidatos para mejorar las funciones biológicas activas.⁵²

Algunos ejemplos que ilustran estas aplicaciones son los reportados por Jin Woo Choi y Byoung Ki Cho, quienes sintetizaron dos dendrímeros Janus por una parte con un dendrón hidrofóbico (con un grupo 3,4,5-tridodecilo-xibencilo) y dendrones de éter alifático hidrofílico con diferentes grados de ramificación mediante reacciones Click paso a paso. A los que posteriormente se doparon con una sal de litio, obteniendo muestras iónicas de cristal líquido que podrían utilizarse como una excelente plataforma para materiales electrolíticos avanzados (**Figura 14**).⁵³

⁵⁰ M. Fallahi-Sambaran, M. Salami-Kalajahi, E. Dehghani, *Coll. Surf. B. Biointerfac.*, **2018**, 170, 578–587.

⁵¹ V. Percec, M. R. Imam, M. Peterca, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 4408–4420.

⁵² T. Gonzalo, M. Muñoz, *Dendrímeros y sus aplicaciones biomédicas*, **2009**, 28.

⁵³ J. W. Choi, B. K. Cho, *Soft Matter*, **2011**, 7, 4045.

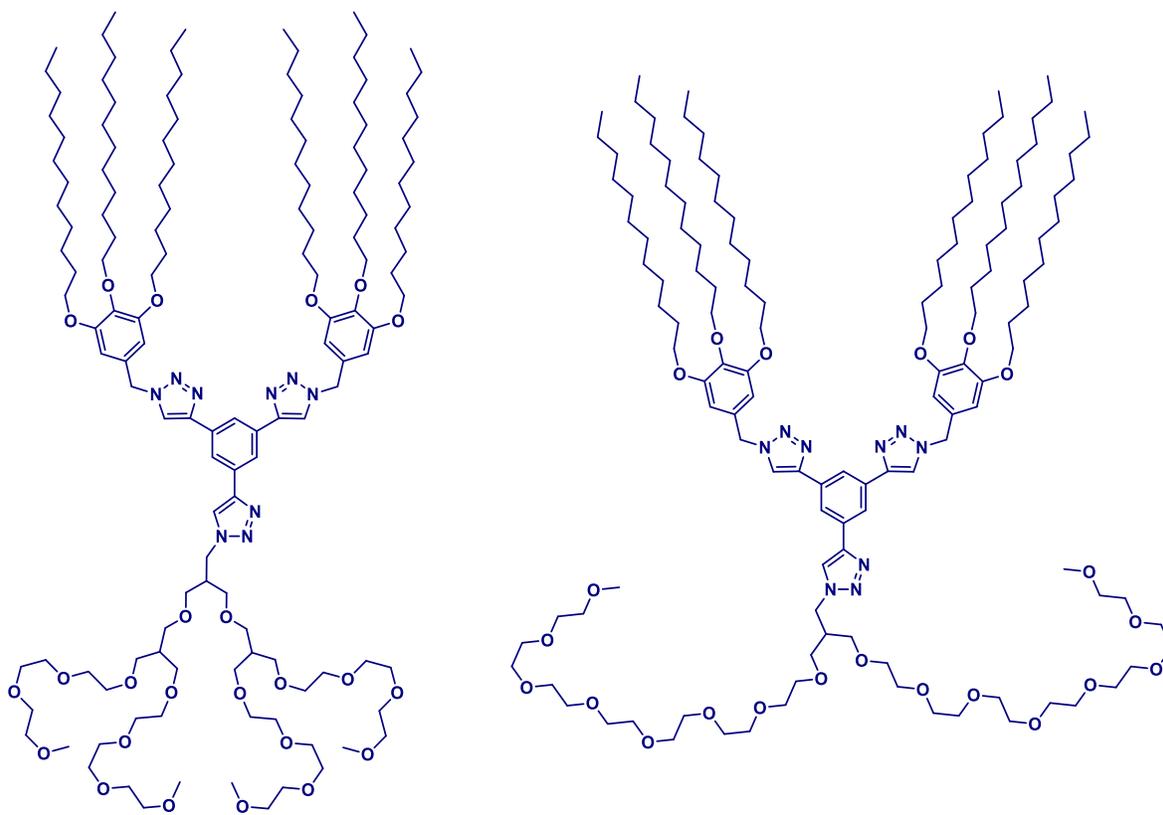


Figura 14. Dendrímeros Janus como líquidos iónicos.

Keigo Aoi y col. reportaron un dendrímero Janus a base de dos dendrones PAMAM, uno que tenía una amina primaria como núcleo y sacáridos como grupos terminales que se unió al otro que tenía grupos ftaloílo terminales y un cloruro de acilo como núcleo. La parte de los azúcares de este dendrímero interactúa fuertemente con la lectina de concanavalina A, lo que ilustra su potencial como material biomédico reconocible por las células (**Figura 15**).⁵⁴

⁵⁴ K. Aoi, K. Itoh, M. Okada, *Macromol.*, **1997**, 30(25), 8072–8074.

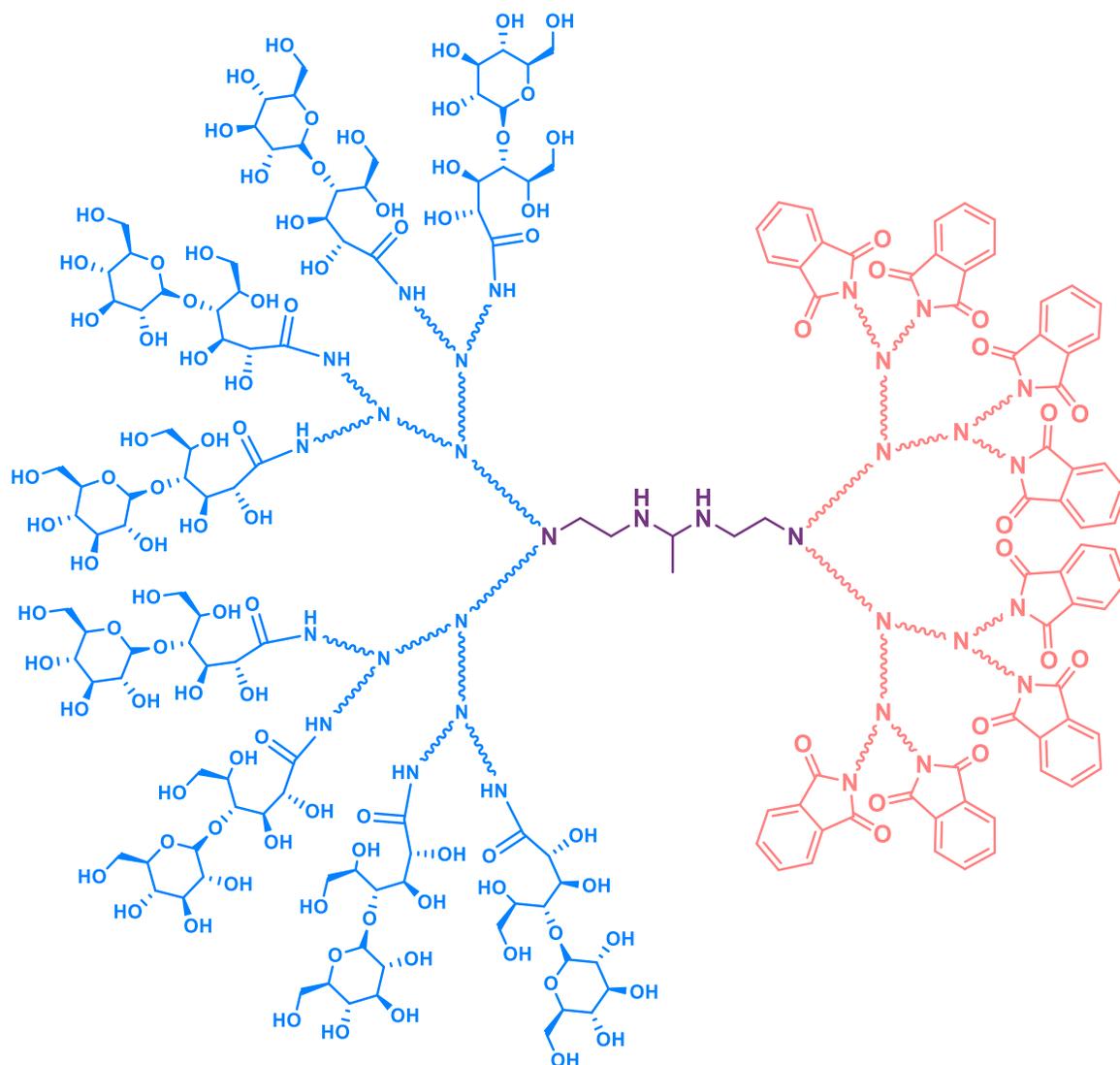


Figura 15. Dendrímtero Janus como material bioreconocible.

También se encuentra el ejemplo de Lin Sun y col. donde, mediante una reacción Click, realizó la conexión de dendrones PAMAM hidrofóbicos funcionalizados con diazonoftoquinona (DNQ) y dendrones PAMAM hidrofílicos funcionalizados con lactosa (Lac). Es importante destacar el gran potencial que tiene este dendrímtero para la entrega espaciotemporal y bajo demanda de varios fármacos (**Figura 16**).⁵⁵

⁵⁵ S. Lin, M. Xiaofei, D. Chang-Ming, *Biomacromol.*, **2012**, 13(11), 3581-3591.

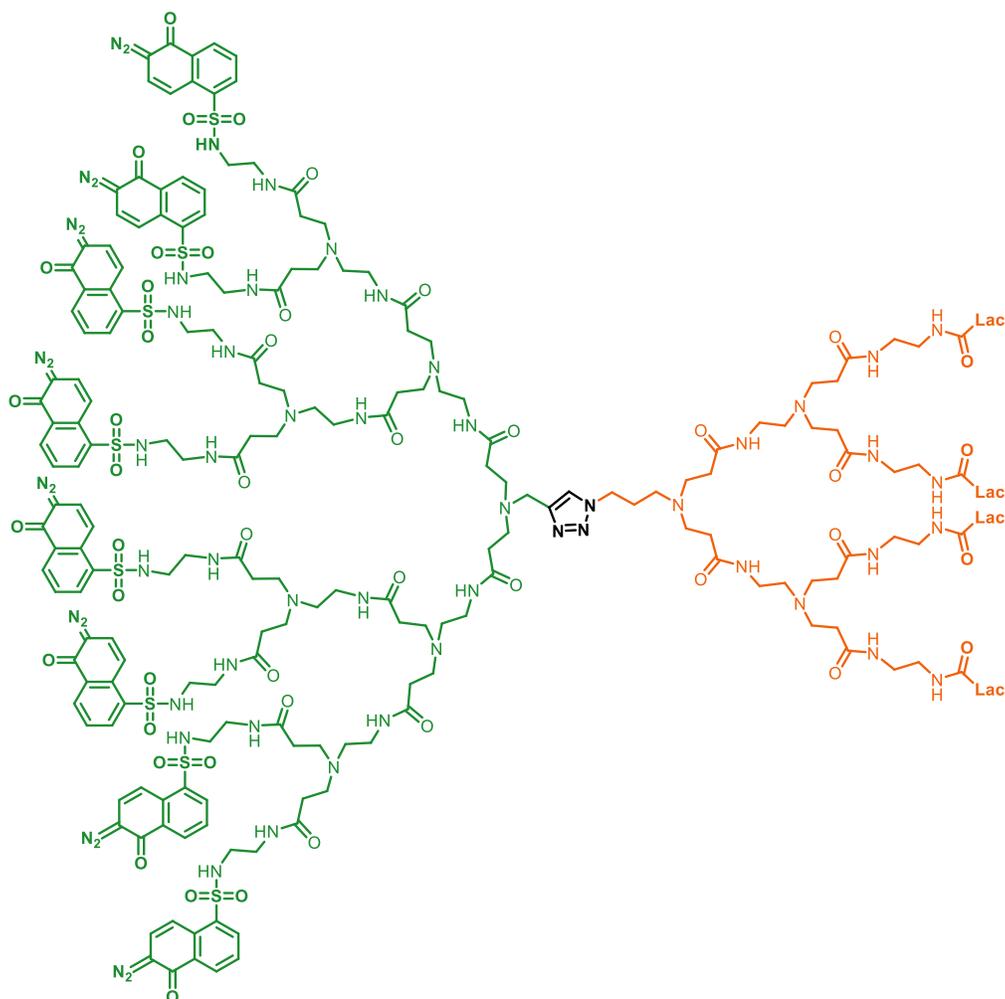


Figura 16. Dendrímtero Janus como acarreador de fármaco (diazonaftoquinona).

Es por esta última aplicación que, en los últimos años, en particular para el campo emergente denominado “nanomedicina”,⁵⁶ el diseño, síntesis y estudio de estas nanoestructuras ha generado a lo largo de más de veinte años muchas ideas para utilizarlos en diversas áreas con preponderancia en sus propiedades biomédicas.⁵⁷ Debido a sus múltiples características, los dendrímeros se han considerado

⁵⁶ a) O. Rolland, C. O. Turrin, A. M. Caminade, *New J. Chem.*, **2009**, 33, 1809-1824. b) J. Khandare, M. Calderon, N. M. Dagia, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 2824-2848.

⁵⁷ a) B. Klajnert, L. Peng, V. Cena, *Dendrimers in Biomedical Applications*, RSC Publishing, U.K., **2013**, 204. b) A. R. Menjoge, R. M. Kannan, D. A. Tomalia, *Drug Discovery Today*; **2010**, 15, 171-185.

potencialmente adecuados como nuevos vehículos para la administración de fármacos desde su origen.

2.2.4. Dendrímeros Janus como acarreadores de fármacos

La capacidad de atacar simultáneamente a diferentes dianas de enfermedades es la ventaja más importante de la terapia combinada sobre la monoterapia, lo que lleva a una mayor actividad y menor toxicidad.⁵⁸ En un sistema polímero-fármaco conjugado, el fármaco se une covalentemente a un vehículo polimérico para mejorar el rendimiento terapéutico.⁵⁹ Ya que muchos dendrímeros son comparables en tamaño y forma a biomacromoléculas tales como proteínas y enzimas,⁶⁰ además de, generalmente no ser inmunogénicos,⁶¹ una gran parte de sus propiedades biológicas se refiere a la entrega de sustancias activas ("drug delivery").

Además del uso de compuestos farmacéuticos, el cual es un método común para tratar muchas enfermedades, hay tres razones principales que justifican el uso de dendrímeros como acarreadores de fármacos. La primera se refiere a la presencia de múltiples copias de un fármaco que pueden inducir un efecto de multivalencia, que recuerda a las interacciones polivalentes que ocurren ampliamente en los sistemas biológicos.⁶² La segunda está relacionada con la escasa solubilidad de muchos fármacos en agua, ya que hoy en día, alrededor del 40% de los nuevos productos químicos en la industria farmacéutica son compuestos hidrofóbicos. Las formulaciones con dendrímeros podrían mejorar la solubilidad y, por lo tanto, aumentar la biodisponibilidad.⁶³ La tercera razón es debido a su tamaño relativamente grande (por lo general de varios nanómetros) el cual, excede el umbral renal y generalmente no es filtrado por los riñones.

Se conocen cinco diferentes tipos de interacciones entre dendrímeros y fármacos. Múltiples moléculas de fármaco se pueden usar como grupos terminales del

⁵⁸ M. Harries, M. Gore, *Lancet Oncology*, **2002**, 3(9), 529-536.

⁵⁹ L. Noein, V. Haddadi-Asl, M. Salami-Kalajahi, *Int. J. Polym. Mater.*, **2017**, 66, 123-131.

⁶⁰ M. F. Ottaviani, E. Cossu, N. J. Turro, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 4387-4398.

⁶¹ T. C. Shiao, R. Roy, *New J. Chem.*, **2012**, 36, 324-339.

⁶² M. Mammen, S. K. Choi G. M. Whitesides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 2754-2794.

⁶³ S. Svenson, A. S. Chauhan, *Nanomedicine*, **2008**, 3, 679-702.

dendrímtero, unidas a través de un enlace covalente fuerte (caso A) o un enlace lábil (caso B). El fármaco también puede interactuar de forma no covalente con la estructura interna del dendrímtero (caso C), o con la parte externa (caso D).⁶⁴ Dependiendo tanto de la estructura como del tamaño del dendrímtero y del fármaco, esta interacción puede darse entre dendrímteros asociados (casos E). Todas estas interacciones también pueden observarse con los dendrones (**Figura 17**).

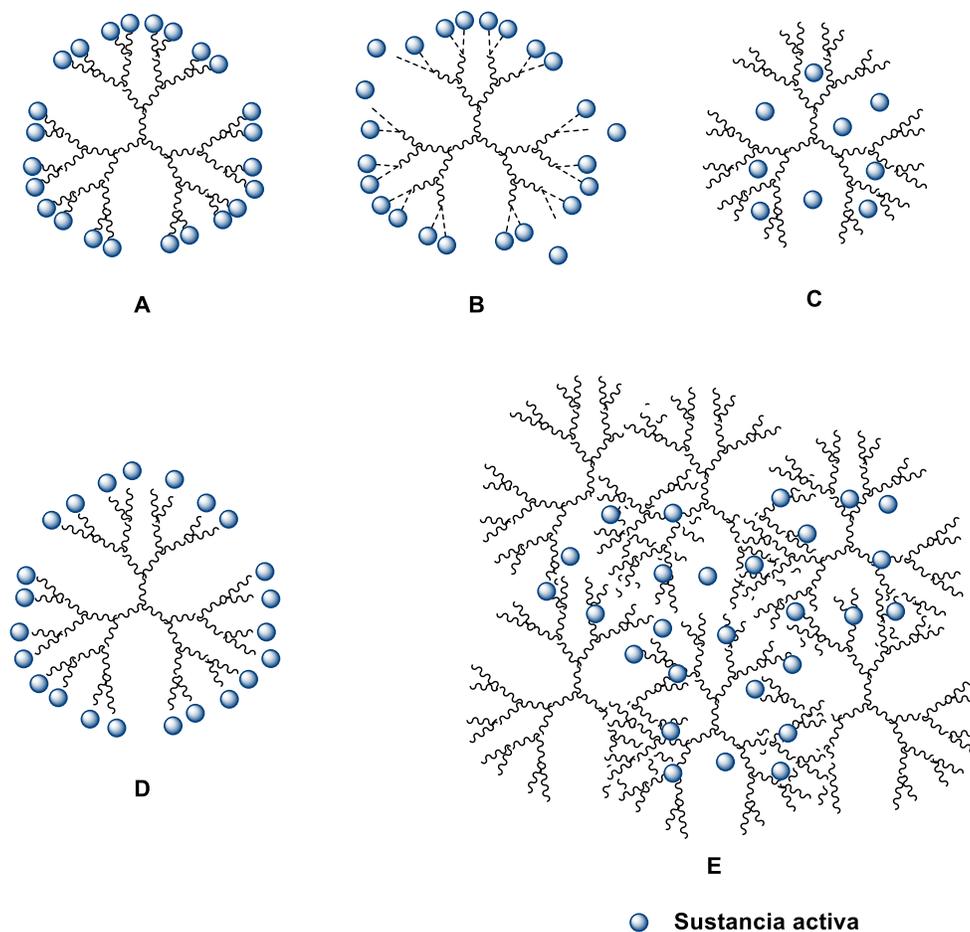


Figura 17. Diferentes tipos de interacciones entre dendrímteros-fármacos.

La gran cantidad de grupos amino superficiales y cavidades internas modificables, su capacidad de carga y encapsulamiento de fármacos, así como el incremento de la solubilidad y mejor control de la liberación de fármacos, además de una síntesis

⁶⁴ C. O. Turrin, A. M. Caminade, *Dendrimers: towards Catalytic, Material and Biomedical Uses*, John Wiley & Sons Ltd, U. K., 2011, 463-484.

relativamente fácil, baja toxicidad y su biocompatibilidad hacen que los dendrímeros PAMAM sean grandes candidatos para una amplia variedad de aplicaciones biomédicas, tales como acarreadores de fármacos, como es el caso del metotrexato (MTX) en el tratamiento de carcinoma cervical en ratones. Con su uso se observó una notable disminución de la expansión del tumor.⁶⁵ Otro ejemplo es el acarreo de AINE's con el objetivo de usarlos contra células de carcinoma epitelial en pulmón.⁶⁶

En nuestro grupo de trabajo se ha realizado la síntesis de dendrímeros Janus como acarreadores de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como de fármacos anticancerígenos. En el presente trabajo de investigación se empleó el ibuprofeno y la prednisona unidos covalentemente a los dendrones por lo que pasará a profundizar un poco sobre estos fármacos.

2.3. Ibuprofeno

2.3.1. Historia

El ibuprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) muy común, ampliamente utilizado como analgésico, antiinflamatorio y antipirético.

Derivado del ácido propiónico y con un centro quiral en el carbono α fue desarrollado en la década de 1960 por el químico británico Stewart Adams y col. El ibuprofeno demostró ser un analgésico potente y un antiinflamatorio eficaz, con menos efectos gastrointestinales secundarios en comparación con otros medicamentos. Debido a esto se patentó en 1961 y finalmente se lanzó por primera vez contra la artritis reumatoide en el Reino Unido en 1969 y en Estados Unidos en 1974, fue el primer AINE disponible sin receta. El ibuprofeno es producido a nivel industrial y administrado como mezcla racémica. Una vez administrado, el enantiómero *R* experimenta una extensa interconversión en el enantiómero *S* dentro del organismo

⁶⁵ Y. Li, Y. Tseng, L. d'Espaux, *Nat. Mater.*, **2004**, 3, 38.

⁶⁶ N. Malik, E. Evagorou, R. Duncan, *Anticancer Drugs*, **1999**, 10, 767.

por la actividad de la α -metilacil-CoA isomerasa.⁶⁷ El (S)-ibuprofeno es el isómero que tiene una mayor actividad farmacológica (**Figura 18**).

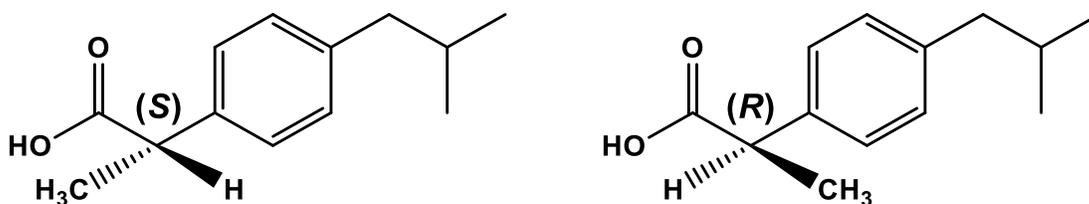
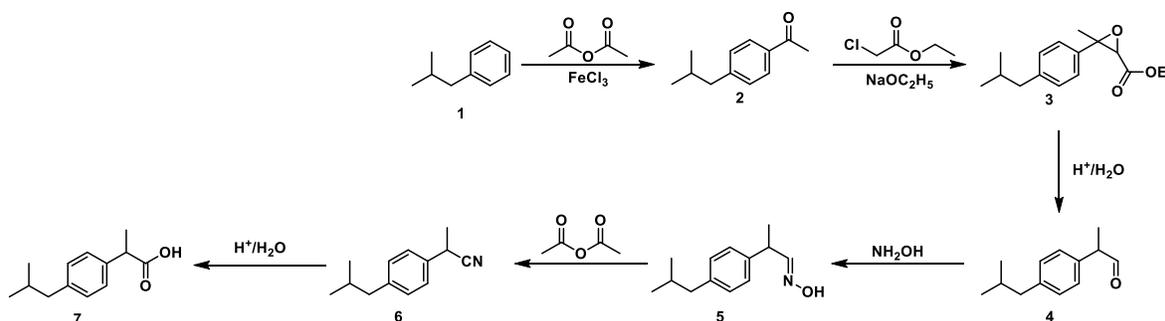


Figura 18. Estructura de los dos enantiómeros del ibuprofeno.

2.3.2. Síntesis

La síntesis original del ibuprofeno fue reportada por el grupo de Boots en 1961 y consiste en 6 pasos de reacción. Partiendo del isobutilbenceno **1**, haciendo una acilación de Friedel-Crafts **2** y una reacción de Darzen **3**, posteriormente la hidrólisis para dar como resultado el aldehído **4**. Luego la preparación de la oxima **5** para su conversión al cianuro correspondiente **6**. Finalmente, con una hidrólisis se obtiene el ibuprofeno **7** (**Esquema 4**).⁶⁸

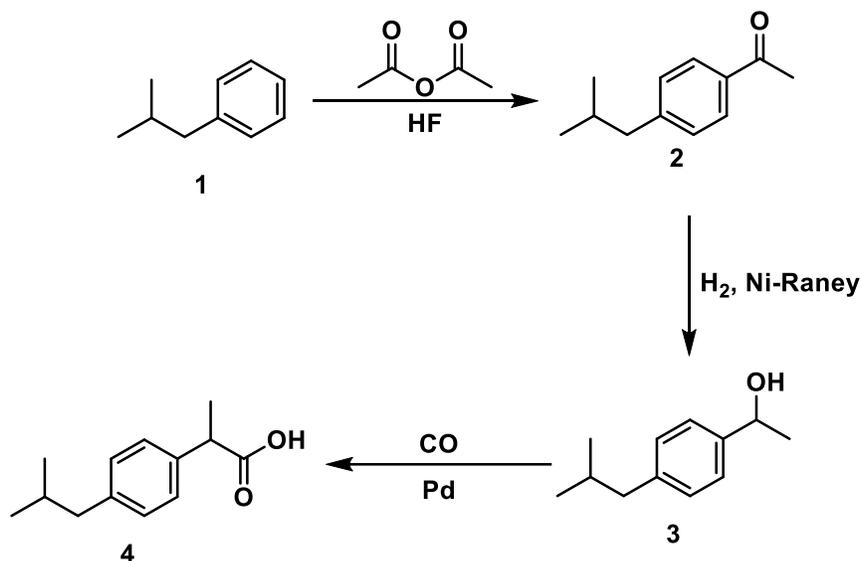


Esquema 4. Síntesis original del ibuprofeno.

⁶⁷ C. S. Chen, W. R. Shieh, P. H. Lu, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, **1991**, 1078, 411.

⁶⁸ D. Acetti, E. Brenna, G. Fronza, *Talanta*, **2008**, 76, 651.

Sin embargo, se han desarrollado nuevas metodologías para reducir la cantidad de reacciones, así como el uso de reactivos menos tóxicos, como la reportada por la compañía BHC en 1997, la cual consta de solo tres pasos (**Esquema 5**).



Esquema 5. Síntesis reportada por BHC del ibuprofeno.

2.3.3. Usos y tratamientos

El ibuprofeno es el AINE más utilizado y recetado, es utilizado como analgésico, antiinflamatorio y antipirético. Tanto la mezcla racémica como el (S)-ibuprofeno son usados en tratamientos tales como: dismenorrea, dolor de cabeza, migraña, dolor dental postoperatorio, espondilitis, osteoartritis, artritis reumatoide y trastornos de los tejidos blandos. Por otro lado, se ha demostrado que otra de las propiedades del ibuprofeno es su acción como anticancerígeno.⁶⁹ Así como su capacidad de prevenir el desarrollo de cáncer de próstata.⁷⁰

⁶⁹ H. Endo, M. Yano, Y. Okomura, *Cell death & disease*, **2014**, 5, 1027.

⁷⁰ P. Andrews, X. Zhao, J. Allen, *Cancer chemotherapy and pharmacology*, **2008**, 61, 203.

2.3.4. Acción farmacológica

El mecanismo de acción exacto no es conocido, pero se basa en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas son un grupo de sustancias químicas lipídicas, específicamente eicosanoides, que actúan como mensajeros celulares en el organismo. Al haber una lesión o inflamación desencadenan diferentes respuestas en el organismo, como la dilatación de los vasos sanguíneos y la sensibilización de los nervios al dolor. Además, también participan en la regulación de la temperatura corporal. Se sabe que el ibuprofeno es un inhibidor no selectivo de los dos isomorfos de la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2). Estas enzimas son responsables de la producción de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico, un ácido graso presente en las células del cuerpo. Así pues, la acción farmacológica del ibuprofeno se debe a la inhibición de la COX-2, lo cual disminuye la producción de la prostaglandina que se involucra en la mediación del dolor, inflamación y fiebre, mientras que los efectos secundarios no deseados surgen de la inhibición de la COX-1 debido a que esta se encarga del mantenimiento de las funciones gástricas y renales.⁷¹

2.4. Prednisona

2.4.1. Historia

La prednisona es un fármaco corticosteroide sintético, más específicamente un glucocorticoide, ampliamente utilizado, ya que tiene potentes efectos antiinflamatorios e inmunosupresores.

En 1950, Arthur Nobile, microbiólogo estadounidense, logró sintetizar un compuesto llamado prednisolona, que era un corticosteroide con una mayor potencia antiinflamatoria y una vida media más larga en comparación con la cortisona. La cortisona era el compuesto del cual se deriva la prednisolona y era obtenida del corticosteroide natural cortisol, una hormona producida por las glándulas

⁷¹ Ibuprofeno. Drug Bank Online. (Consultado en junio de 2023). Recuperado de: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01050>

suprarrenales. La prednisolona resultó ser más efectiva en el tratamiento de una amplia gama de condiciones inflamatorias y autoinmunes.

Para 1955, Nobile y col. modificaron químicamente la prednisolona para crear un fármaco comercialmente factible llamado prednisona, que fue aprobado por la FDA el 21 de febrero de ese mismo año. Aunque la prednisona tiene una estructura ligeramente diferente, comparte muchas propiedades y efectos terapéuticos similares a la prednisolona (**Figura 19**).

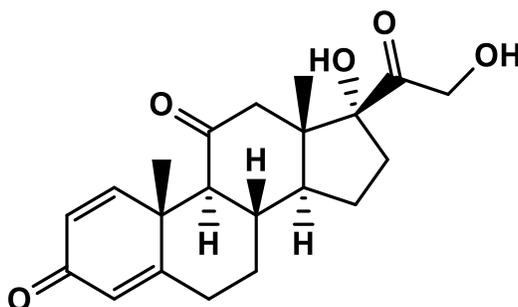
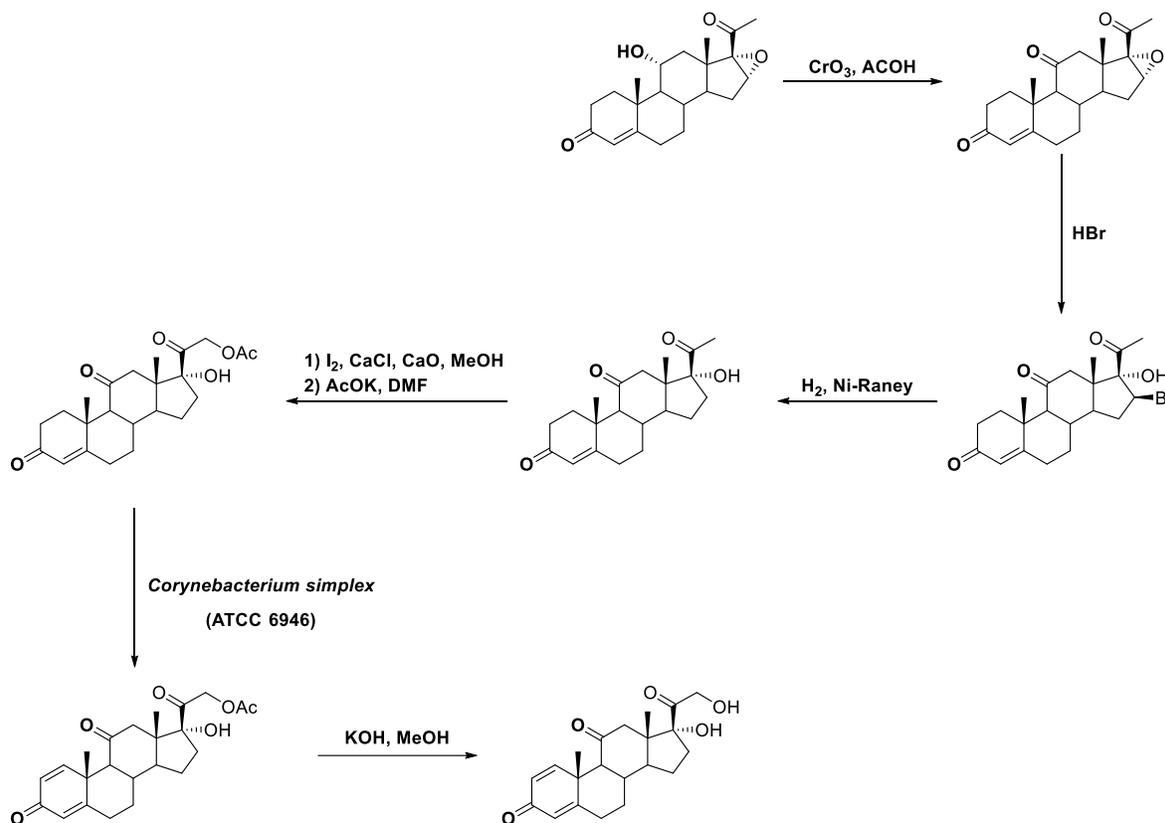


Figura 19. Estructura de la prednisona.

2.4.2. Síntesis

La síntesis de la prednisona fue reportada por Herráiz y col. Consiste en 6 pasos de reacción. Partiendo de la epoxiprogesterona **1** y oxidando del grupo hidroxilo en el carbono-11, **2**. Luego, la apertura del epóxido con ácido bromhídrico **3**, seguida de una reducción con Níquel-Raney **4**. Posteriormente y siguiendo el protocolo de Ringold-Stork, el cual se basa en hacer reaccionar compuestos esteroidales con yodo, cloruro de calcio y metanol, seguido de una reacción con acetato de potasio se prepara el correspondiente derivado de 21-aciloxi **5**. Para obtención del alqueno **6**, primero se lleva a cabo una deshidrogenación formando un doble enlace en el carbono-1, y finalmente, con un tratamiento básico se obtiene la prednisona **7** (**Esquema 6**).⁷²

⁷² I. Herráiz, *Methods in Molecular Biology*; **2017**, 18, 19.



Esquema 6. Síntesis de la prednisona.

2.4.3. Usos y tratamientos

La prednisona se usa como fármaco antiinflamatorio o inmunosupresor principalmente para tratar afecciones alérgicas, dermatológicas, gastrointestinales, hematológicas, oftalmológicas, del sistema nervioso, renales, respiratorias, reumatológicas, infecciosas, endocrinas o neoplásicas, así como su uso para prevenir rechazo del organismo en el trasplante de órganos.⁷³

⁷³ Prednisone. Horizon Pharma. U.S. F.D.A., (Consultado en junio de 2023). Recuperado de: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/202020s0031b1.pdf. 2013.

2.4.4. Acción farmacológica

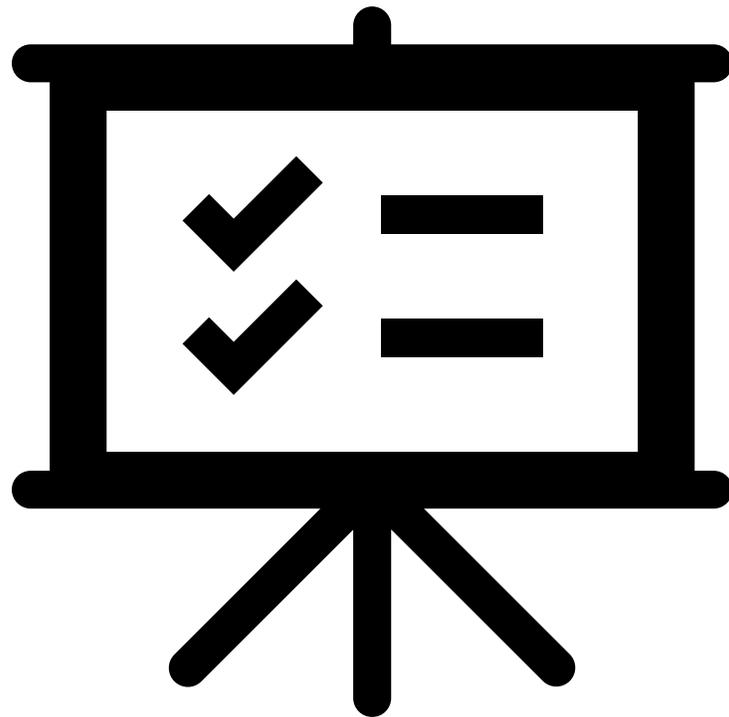
La prednisona se metaboliza primero en el hígado a su forma activa, prednisolona. Los efectos a corto plazo de los corticosteroides son la disminución de la vasodilatación y la permeabilidad de los capilares, así como la disminución de la migración de leucocitos a los sitios de inflamación. Los corticosteroides que se unen al receptor de glucocorticoides intervienen en los cambios en la expresión génica que conducen a múltiples efectos posteriores durante horas o días. Además, los glucocorticoides inhiben la apoptosis y la desmarginación de los neutrófilos; inhiben la fosfolipasa A2, lo que disminuye la formación de derivados del ácido araquidónico; inhiben NF-Kappa B y otros factores de transcripción inflamatorios; promueven genes antiinflamatorios como la interleucina-10. Las dosis más bajas de corticosteroides proporcionan un efecto antiinflamatorio, mientras que las dosis más altas son inmunosupresoras. Por lo que altas dosis de glucocorticoides durante un período prolongado terminan uniéndose al receptor de mineralocorticoides, elevando los niveles de sodio y disminuyendo los niveles de potasio.⁷⁴

Con base en lo mencionado anteriormente sobre las propiedades fisicoquímicas de los dendrímeros como acarreadores de fármacos para disminuir sus efectos colaterales, aumentar la solubilidad, así como el combinar en una sola molécula las propiedades de dos fármacos diferentes como el ibuprofeno, un antiinflamatorio, y la prednisona, un inmunosupresor, es que en el presente trabajo de investigación nos propusimos los siguientes objetivos.

⁷⁴ Prednisona. Drug Bank Online. (Consultado en junio de 2023). Recuperado de: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00635>

CAPÍTULO 3

OBJETIVOS



3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

- ❖ Realizar la síntesis de un dendrímero Janus de primera generación conjugado con dos fármacos diferentes en la periferia. En un dendrón el ibuprofeno y en el otro dendrón la prednisona, unidos en una sola molécula por medio de una reacción azida-alquino tipo Click catalizada por CuI.

3.2. Objetivos particulares

- ❖ Realizar la síntesis de un dendrón PAMAM a partir de propargilamina con acrilato de metilo, unir la etilendiamina y posteriormente acoplar el ibuprofeno por medio de una reacción de amidación.
- ❖ Realizar la síntesis de un dendrón PAMAM a partir de 3-aminopropan-1-ol con acrilato de metilo, sustituir el grupo hidroxilo para obtener una azida terminal, unir la etilendiamina y posteriormente acoplar el derivado activado de prednisona por medio de una reacción de amidación.
- ❖ Obtener el dendrímero Janus al acoplar los dos dendrones por medio de una reacción tipo Click entre la azida y el alquino terminal catalizada por yoduro de cobre (CuI).
- ❖ Caracterizar todos y cada uno de los compuestos sintetizados mediante las técnicas espectroscópicas como RMN de ^1H , ^{13}C en una y dos dimensiones, FTIR, UV-vis y espectrometría de masas.

CAPÍTULO 4

MATERIAL Y EQUIPO



4. MATERIAL Y EQUIPO

4.1. Equipos

- **Resonancia Magnética Nuclear**

Bruker Avance	300 MHz ¹ H y 75 MHz ¹³ C.
Bruker Fourier	300 MHz ¹ H y 75 MHz ¹³ C.
Jeol Eclipse	300 MHz ¹ H y 75 MHz ¹³ C.
Bruker Avance III	400 MHz ¹ H y 100 MHz ¹³ C.
Bruker Ascend	500 MHz ¹ H y 125 MHz ¹³ C.
Referencia	¹ H Tetrametilsilano (Me ₄ Si, 0.00 ppm).
Disolventes	Cloroformo deuterado (CDCl ₃) Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d ₆) Metanol deuterado (CD ₃ OD).

- **Espectrofotometría de UV-vis**

Espectrofotómetro UV-Vis Shimadzu, U160.

- **Espectrofotometría de FT-IR**

Espectrofotómetro FT-IR Bruker Tensor 27.

- **Espectrometría de Masas**

Espectrómetro de masas Jeol, The AccuTOF JMS-T100LC.

Espectrómetro de masas, The MStation JMS-700.

Espectrómetro de masas Jeol, SX 102 A.

4.2. Reactivos y disolventes

- **Reactivos**

1-Hidroxibenzotriazol	98% (Aldrich).
3-Aminopropanol	99% (Aldrich).
4-Dimetilaminopiridina	>99% (Aldrich).

Ácido acético glacial	>99% (J.T. Baker).
Acrilato de metilo	99% (Aldrich).
Amoniaco acuoso	30% (J.T.Baker).
Anhídrido succínico	>99% (Aldrich).
Azida de sodio	99% (Karal).
Etilendiamina	99% (Aldrich).
Ibuprofeno	(Farmacia Similares ®).
Imidazol	>99% (Aldrich).
<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida	99% (Aldrich).
<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina	>99% (Aldrich).
Prednisona	> 98% (Aldrich).
Propargilamina	98% (Aldrich).
Trietilamina	99% (Aldrich).
Trifenilfosfina	99% (Aldrich).
Yodo	>99% (Aldrich).
Yoduro de cobre I	98% (Aldrich).
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Disolventes</u> 	
Acetato de etilo.	
Diclorometano.	
Hexano.	
Metanol.	
<i>N,N</i> -Dimetilformamida	(Aldrich).
Tolueno	(Aldrich).

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

CAPÍTULO 5

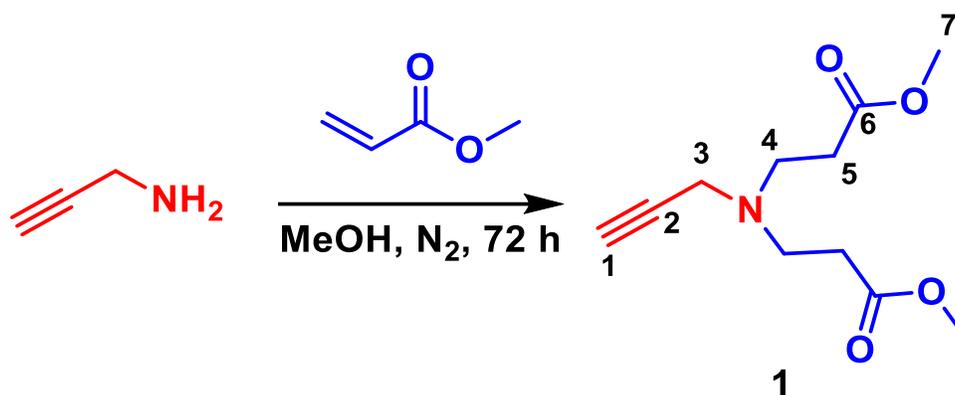
DESARROLLO EXPERIMENTAL



5. DESARROLLO EXPERIMENTAL

5.1. Síntesis del compuesto 1.

En un matraz de fondo redondo se disolvieron 0.5 mL (7.81 mmol) de propargilamina en 30 mL de MeOH anhidro. Posteriormente se adicionaron 7.0 mL (78.1 mmol) de acrilato de metilo en el matraz gota a gota. La reacción se dejó con agitación en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 72 h. Finalmente el disolvente y el exceso de acrilato de metilo fueron evaporados a presión reducida. Obteniéndose el compuesto **1** como un líquido viscoso de color amarillo-naranja, 1.66 g (7.33 mmol) con un 94.0 % de rendimiento.



Esquema 1. Síntesis del compuesto 1.

UV-Vis (CH₂Cl₂, nm): 232, 279.

IR (Película MPOP, cm⁻¹): 3278, 2989, 2954, 2845, 1736, 1438, 1361, 1332, 1261, 1199, 1176, 1127, 1046, 998, 899, 843, 803.

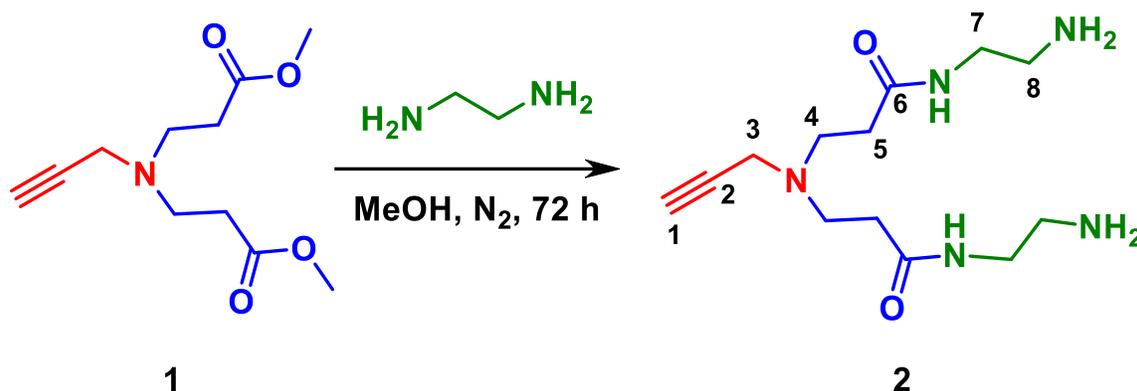
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 2.207 (t, 1H, CH, **1**, *J* = 2.4 Hz), 2.470 (t, 4H, CH₂, **5**, *J* = 7.1 Hz), 2.843 (t, 4H, CH₂, **4**, *J* = 7.2 Hz), 3.426 (d, 2H, CH₂, **3**, *J* = 2.4 Hz), 3.674 (s, 6H, CH₃, **7**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 32.9 (CH₂, **5**), 41.9 (CH₂, **3**), 48.9 (CH₂, **4**), 51.6 (CH₃, **7**), 73.3 (CH, **1**), 78.0 (C, **2**), 172.6 (C, **6**).

EM IE (m/z): **Calc.** 227.12; **Obs.** 227; **Anal. Elem. Calc. para C₁₁H₁₇NO₄**: C, 58.14; H, 7.54; N, 6.16; O, 28.16 %.

5.2. Síntesis del compuesto 2.

En un matraz de fondo redondo se disolvieron 6.2 mL (92.4 mmol) de etilendiamina en 30 mL de MeOH anhidro en baño de hielo, la mezcla se agitó por 0.5 h. Por otro lado, se disolvieron 1.66 g (7.33 mmol) del compuesto **1** en 10 mL de MeOH anhidro y se adicionó al matraz gota a gota. La reacción se dejó con agitación en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 72 h. Finalmente, el disolvente y parte del exceso de etilendiamina fueron evaporados a presión reducida. La etilendiamina remanente se retiró haciendo lavados (3 x 15 mL) con una mezcla azeotrópica de tolueno/MeOH (3:1). Obteniéndose el compuesto **2** como un líquido viscoso de color naranja, 1.81 g (6.39 mmol) con un 87.1 % de rendimiento.



Esquema 2. Síntesis del compuesto 2.

UV-Vis (CH₃OH nm): 213, 304.

IR (Película MPOP, cm⁻¹): 3355, 3283, 3082, 2940, 2853, 2102, 1640, 1561, 1464, 1436, 1386, 1331, 1194, 1123, 1032, 957, 819.

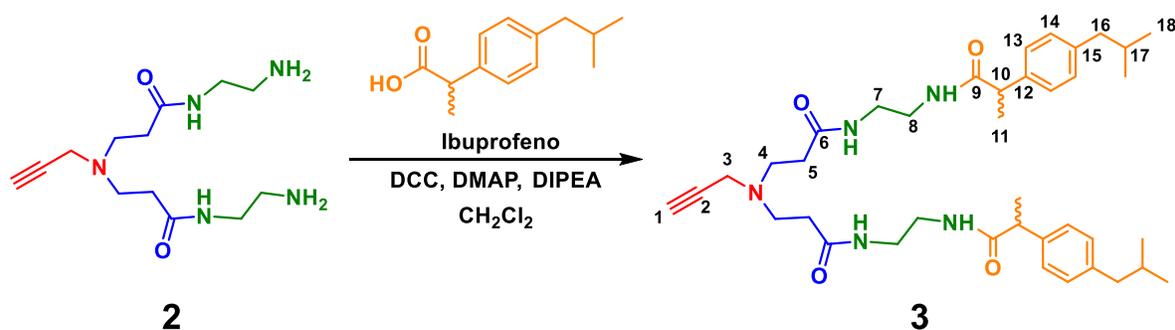
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.852 (sa, 4H, NH₂), 2.267 (t, 1H, CH, **1**, *J* = 2.4 Hz), 2.384 (t, 4H, CH₂, **5**, *J*₁ = 6.0 Hz, *J*₂ = 6.4 Hz), 2.803 (t, 4H, CH₂, **8**, *J*₁ = 5.6 Hz, *J*₂ = 6.4 Hz), 2.836 (t, 4H, CH₂, **4**, *J*₁ = 6.8 Hz, *J*₂ = 6.0 Hz), 3.272 (c, 4H, CH₂, **7**, *J* = 5.9 Hz), 3.433 (d, 2H, CH₂, **3**, *J* = 2.4 Hz), 7.507 (t, 2H, NH, *J* = 5.2 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 33.9 (CH₂, **5**), 41.4 (CH₂, **8**), 41.5 (CH₂, **3**), 42.1 (CH₂, **7**), 49.5 (CH₂, **4**), 73.7 (CH, **1**), 77.7 (C, **2**), 172.5 (C, **6**).

EM IE (m/z): **Calc.** 283.20; **Obs.** 283; **Anal. Elem. Calc. para C₁₃H₂₅N₅O₂**: C, 55.10; H, 8.89; N, 24.71; O, 11.29 %.

5.3. Síntesis del dendrón con alquino conjugado con ibuprofeno 3.

En un matraz de fondo redondo se disolvieron 0.259 g (0.392 mmol) del compuesto **2** en 10 mL de diclorometano anhidro y se añadieron 0.35 mL (2.03 mmol) de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA). Se colocó la reacción en baño de hielo y se añadieron 0.419 g (2.03 mmol) de ibuprofeno. Por otro lado, se mezclaron 0.248 g (2.03 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) con 0.419 g (2.03 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y se agregaron a la mezcla de reacción, la reacción se dejó con agitación en atmósfera de nitrógeno y en baño de hielo durante 0.5 h. Finalmente se retiró la atmósfera inerte y se dejó la reacción a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez transcurrido el tiempo, el disolvente fue evaporado a presión reducida y el remante fue disuelto en AcOEt y se filtró al vacío para eliminar la DCU (N,N'-diciclohexilurea) formada. Posteriormente el filtrado se lavó varias veces con hexano y se aisló el sólido por filtración al vacío y se lavó con hexano. Obteniéndose el compuesto **3** como un sólido blanco, 0.336 g (0.501 mmol) con un 55.7 % de rendimiento.



Esquema 3. Síntesis del dendrón con alquino conjugado con ibuprofeno **3**.

UV-Vis (CH₂Cl₂ nm): 229, 265, 273.

IR (KBr, cm⁻¹): 3301, 3085, 2953, 2925, 2869, 2847, 2585, 1638, 1554, 1513, 1447, 1365, 1322, 1271, 1243, 1191, 1124, 1067, 1023, 1004, 951, 912, 847, 782, 671, 651, 586, 542, 509.

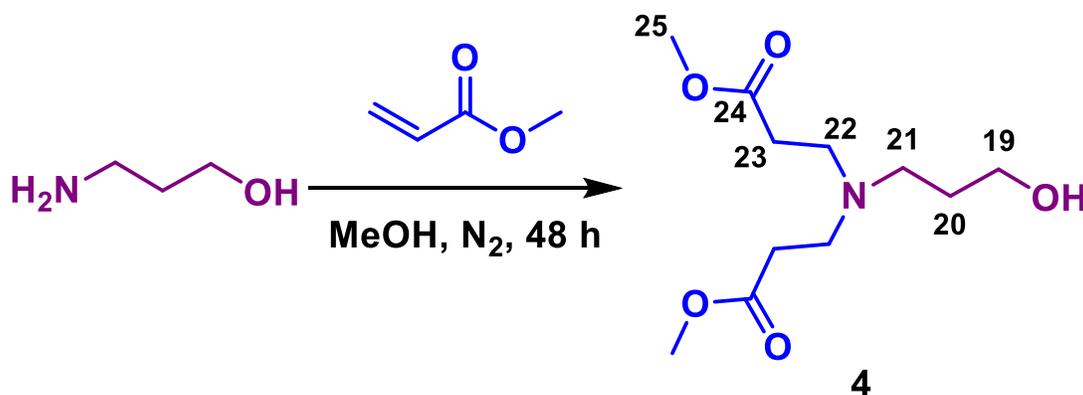
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.888 (d, 12H, CH₃, **18**, *J*= 6.4 Hz), 1.466 (d, 6H, CH₃, **11**, *J*= 7.0 Hz), 1.830 (non, 1H, CH, **17**, *J*= 6.8 Hz), 2.212 (m, 5H, CH₂, **5**, CH, **1**), 2.437 (d, 4H, CH₂, **16**, *J*= 7.2 Hz), 2.662 (m, 4H, **4**), 3.272 (m, 10H, CH₂, **7**, CH₂, **8**, CH₂, **3**), 3.528 (m, 2H, CH, **10**, *J*₁= 4.8 Hz, *J*₂= 2.4 Hz), 6.865 (sa, 2H, NH-CO), 7.067 (m, 4H, **14**), 7.202 (m, 4H, **13**), 7.576 (m, 2H, CO-NH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.6 (CH₃, **11**), 22.4 (CH₃, **18**), 30.1 (CH, **17**), 33.3 (CH₂, **5**), 39.2 (CH₂, **7**), 39.8 (CH₂, **8**), 40.3 (CH₂, **3**), 45.0 (CH₂, **16**), 46.5 (CH, **10**), 49.2 (CH₂, **4**), 73.8 (CH, **1**), 77.1 (C, **2**), 127.2 (CH, **13**), 129.4 (CH, **14**), 138.6 (C, **12**), 140.6 (CH₂, **15**), 173.0 (C, **6**), 175.8 (C, **9**).

EM DART (m/z): **Calc.** 659.44; **Obs.** 660 [M+H]⁺; **Anal. Elem. Calc. para C₃₉H₅₇N₅O₄**: C, 70.98; H, 8.71; N, 10.61; O, 9.70 %

5.4. Síntesis del compuesto 4.

En un matraz de fondo redondo, se disolvió 1.0 mL (13.1 mmol) de 3-aminopropan-1-ol en 15 mL de MeOH anhidro. Posteriormente se adicionaron 2.8 mL (31.1 mmol) de acrilato de metilo gota a gota en el matraz. La reacción se dejó con agitación en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 48 h. Finalmente el disolvente y el exceso de acrilato de metilo fueron evaporados a presión reducida. Obteniéndose el compuesto **4** como un líquido aceitoso incoloro, 3.19 g (12.9 mmol) con un 98.9% de rendimiento.



Esquema 4. Síntesis del compuesto 4.

UV-Vis (CH₂Cl₂ nm): 235, 279.

IR (ATR, cm⁻¹): 3421, 2952, 2841, 1731, 1436, 1356, 1328, 1274, 1256, 1197, 1171, 1122, 1042, 1016, 938, 891, 842, 794, 762, 741, 699, 657, 595, 512, 428.

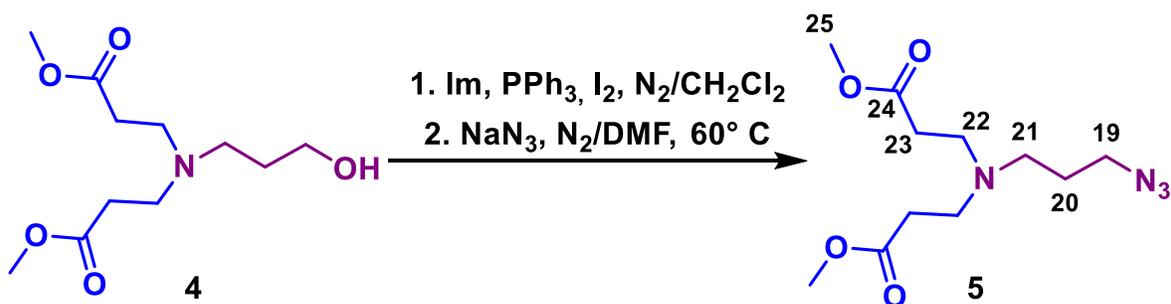
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.665 (q, 2H, CH₂, **20**, *J* = 5.6 Hz), 2.475 (t, 4H, CH₂, **23**, *J* = 7.0 Hz), 2.602 (t, 2H, CH₂, **21**, *J* = 5.6 Hz), 2.765 (t, 4H, CH₂, **22**, *J* = 7.0 Hz), 3.664 (s, 6H, CH₃, **25**), 3.694 (t, 2H, CH₂, **19**, *J* = 5.6 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 28.4 (CH₂, **20**), 32.1 (CH₂, **23**), 49.3 (CH₂, **22**), 51.7 (CH₃, **25**), 53.0 (CH₂, **21**), 62.9 (CH₂, **19**), 172.8 (C, **24**).

EM IE (m/z): **Calc.** 247.14; **Obs.** 247; **Anal. Elem. Calc. para C₁₁H₂₁NO₅:** C, 53.43; H, 8.56; N, 5.66; O, 32.35 %.

5.5. Síntesis del compuesto 5.

En un matraz de fondo redondo, se disolvieron 7.25 g (27.7 mmol) de trifenilfosfina (PPh_3) y 1.88 g (27.7 mmol) de imidazol (Im) en 35 mL de diclorometano anhidro, 5 minutos después se adicionaron 7.02 g (27.7 mmol) de yodo. Por otro lado, se disolvieron 4.56 g (18.5 mmol) del compuesto **4** en 8 mL de diclorometano anhidro y se adicionaron al matraz gota a gota. La reacción se dejó con agitación en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente se filtró sobre celita para eliminar el óxido de trifenilfosfina. El filtrado se evaporó a presión reducida y el remante fue soportado en sílica y purificado por columna cromatográfica usando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (70:30). Obteniéndose un líquido de color amarillo, 2.52 g (7.08 mmol). En el siguiente paso de reacción se disolvieron 2.52 g (7.08 mmol) del compuesto previamente obtenido en 15 mL de DMF. Posteriormente se adicionaron 0.603 g (9.23 mmol) de azida de sodio (NaN_3). La suspensión resultante se dejó con agitación en atmósfera de nitrógeno a 60°C durante una noche. Transcurrido el tiempo el disolvente fue evaporado a presión reducida y se realizaron extracciones con AcOEt y lavados con salmuera (3 x 15 mL). Finalmente, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Obteniéndose el compuesto **5** como un líquido de color amarillo claro, 1.84 g (6.76 mmol) con un 36.6% de rendimiento global.



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

UV-Vis (CH₂Cl₂ nm): 234, 283.

IR (ATR, cm⁻¹): 2952, 2825, 2093, 1732, 1677, 1436, 1384, 1356, 1252, 1196, 1171, 1137, 1088, 1045, 1012, 892, 841, 792, 698, 658, 609, 557.

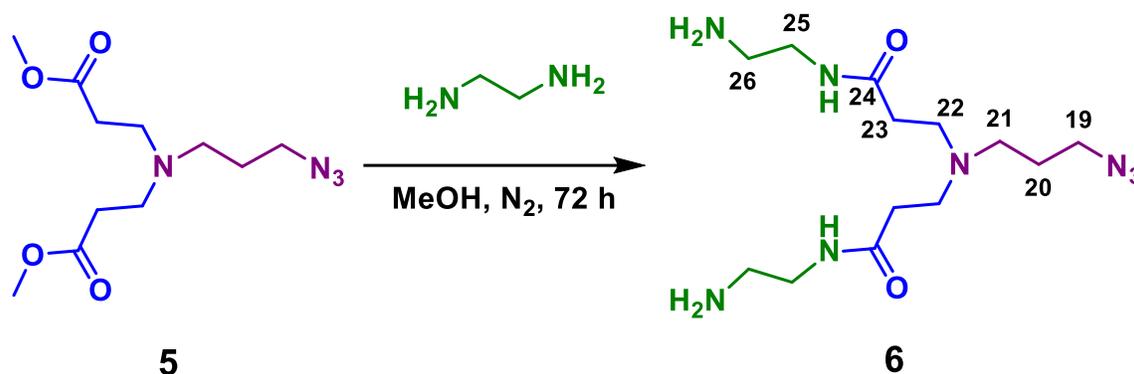
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.694 (q, 2H, CH₂, **20**, *J*= 6.6 Hz), 2.421 (t, 4H, CH₂, **23**, *J*= 7.0 Hz), 2.469 (t, 2H, CH₂, **21**, *J*= 6.6 Hz), 2.745 (t, 4H, CH₂, **22**, *J*= 7.0 Hz), 3.314 (t, 2H, CH₂, **19**, *J*= 6.6 Hz), 3.673 (s, 6H, CH₃, **25**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 26.7 (CH₂, **20**), 32.5 (CH₂, **23**), 49.2 (CH₂, **19**), 49.3 (CH₂, **22**), 50.6 (CH₂, **21**), 51.5 (CH₃, **25**), 172.9 (C, **24**).

EM DART (m/z): **Calc.** 272.15; **Obs.** 273 [M+H]⁺; **Anal. Elem. Calc. para C₁₁H₂₀N₄O₄**: C, 48.52; H, 7.40; N, 20.58; O, 23.50 %.

5.6. Síntesis del compuesto 6.

En un matraz de fondo redondo, se disolvieron 5.7 mL (86.0 mmol) de etilendiamina en 30 mL de MeOH anhidro en baño de hielo, la mezcla se agitó por 0.5 h. Por otro lado, se disolvieron 1.84 g (6.76 mmol) del compuesto **5** en 10 mL de MeOH anhidro y se adicionaron al matraz gota a gota. La reacción se dejó con agitación en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 72 h. Finalmente, el disolvente y parte del exceso de etilendiamina fueron evaporados a presión reducida. La etilendiamina remanente se retiró haciendo lavados (3 x 15 mL) con una mezcla azeotrópica de tolueno/MeOH (3:1). Obteniéndose el compuesto **6** como un líquido viscoso de color naranja, 1.68 g (5.14 mmol) con un 76.1% de rendimiento.



Esquema 6. Síntesis del compuesto 6.

UV-Vis (CH₃OH nm): 207, 286.

IR (ATR, cm⁻¹): 3278, 3071, 2933, 2862, 2093, 1733, 1639, 1542, 1455, 1436, 1364, 1247, 1187, 1131, 1040, 1023, 647, 587, 555.

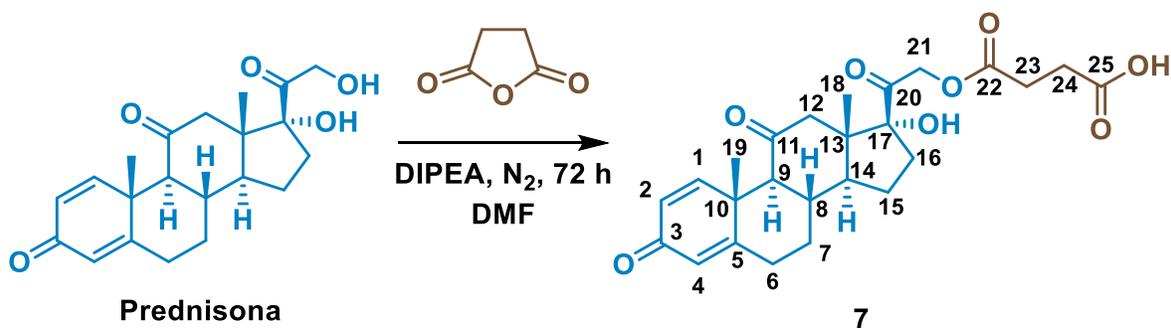
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.712 (q, 2H, CH₂, **20**, *J*= 2.8 Hz), 2.365 (t, 4H, CH₂, **23**, *J*= 6.6 Hz), 2.514 (t, 2H, CH₂, **21**, *J*= 6.6 Hz), 2.738 (t, 4H, CH₂, **22**, *J*= 2.8 Hz), 2.791 (t, 4H, CH₂, **26**, *J*= 6.6 Hz), 3.300 (m, 6H, CH₂, **19**, CH₂, **25**).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 27.7 (CH₂, **20**), 35.1 (CH₂, **23**), 42.2 (CH₂, **25**), 42.4 (CH₂, **26**), 51.0 (CH₂, **22**) 51.3 (CH₂, **19**), 51.9 (CH₂, **21**).

EM DART (m/z): **Calc.** 328.23; **Obs.** 329 [M+H]⁺; **Anal. Elem. Calc. para C₁₃H₂₈N₈O₂**: C, 47.54; H, 8.59; N, 34.12; O, 9.74 %.

5.7. Síntesis del derivado activado de prednisona 7.

En un matraz de fondo redondo, se disolvieron 0.500 g (1.39 mmol) de prednisona en 100 mL de diclorometano anhidro. Posteriormente se adicionaron 0.139 g (1.39 mmol) de anhídrido succínico, además se agregaron 0.170 g (1.39 mmol) de DMAP y se dejó la reacción con agitación durante 72 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se agregaron 10 mL de agua y la reacción continuó con agitación por otros 20 minutos. La mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada de NaHSO₄ al 10% (3 x 20 mL) y posteriormente con salmuera (2 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el exceso de disolvente. Obteniendo así el compuesto **7** como un sólido blanco, 0.429 g (0.936 mmol) con un 67.3 % de rendimiento.



Esquema 7. Síntesis del compuesto 7.

UV-Vis (DMSO, nm): 263.

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

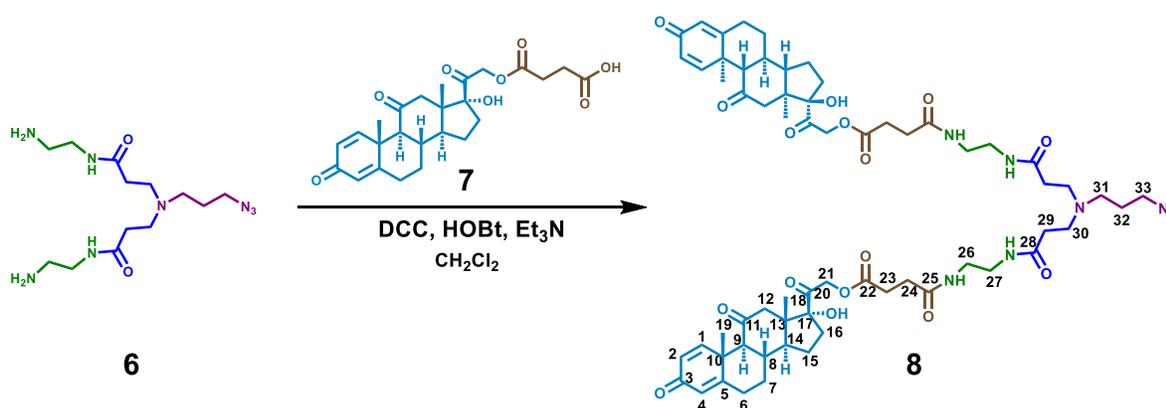
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta_{(\text{ppm})}$: 0.509 (s, 3H, CH_3 , **18**), 1.215 (m, 1H, CH, **14**), 1.368 (s, 3H, CH_3 , **19**), 1.661 (m, 2H, CH_2 , **8**), 1.778 (m, 1H, CH, **9**), 2.026 (m, 2H, CH_2 , **15**), 2.217 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, CH_2 , **16**), 2.371 (m, 2H, CH_2 , **12**), 2.511 (m, 5H, CH_2 , **23**, **24**, CH_2 , **6**), 2.622 (m, 2H, CH_2 , **7**), 2.909 (d, 1H, $J = 12$ Hz, CH_2 , **6**), 4.883 (dd, 2H, $J_1 = 18$ Hz, $J_2 = 17.6$ Hz, CH_2 , **21**), 5.838 (sa, 1H, OH), 6.026 (s, 1H, CH, **4**), 6.122 (dd, 1H, $J_1 = 2$, $J = 10.4$ Hz, CH, **2**), 7.617 (d, 1H, $J_1 = 10.4$ Hz, CH, **1**), 12.276 (sa, 1H, COOH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta_{(\text{ppm})}$: 15.5 (CH_3 , **18**), 19.2 (CH_3 , **19**), 23.3 (CH_2 , **15**), 28.9 (CH_2 , **23**), 29.1 (CH_2 , **24**), 32.0 (CH_2 , **6**), 33.6 (CH_2 , **7**), 34.2 (CH_2 , **16**), 36.0 (CH, **8**), 42.4 (C, **10**), 49.2 (CH, **14**), 49.8 (CH_2 , **12**), 51.2 (C, **13**), 59.3 (CH, **9**), 68.5 (CH_2 , **21**), 88.2 (C, **17**), 124.2 (CH, **4**), 127.5 (CH, **2**), 155.6 (CH, **1**), 167.7 (C, **5**), 172.3 (C=O, **22**), 173.7 (C=O, **25**), 185.6 (C, **3**), 205.7 (C, **20**), 210.6 (C, **11**).

EM DART (m/z): **Calc.** 458.19; **Obs.** 459. $[\text{M}+\text{H}]^+$; **Anal. Elem. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_8$:** C, 65.49; H, 6.60; O, 27.91 %.

5.8. Síntesis del dendrón con azida conjugado con prednisona 8.

En un matraz de fondo redondo, se disolvieron 0.100 g (0.304 mmol) del compuesto **6** en 10 mL de diclorometano anhidro y se añadieron 0.1 mL (0.700 mmol) de trietilamina (Et_3N). A continuación, se colocó la reacción en baño de hielo y se añadieron 0.321 g (0.700 mmol) del derivado activado de la prednisona **7**. Por otro lado, se mezclaron 0.950 g (0.703 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) con 0.216 g (1.05 mmol) de DCC, y se agregaron a la mezcla de reacción, por último, se colocó atmósfera de nitrógeno y se dejó la reacción con agitación en baño de hielo durante 0.5 h. Para finalmente retirar la atmósfera inerte y dejar la reacción a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez transcurrido el tiempo, el disolvente fue evaporado a presión reducida y el remanente se redisolvió en AcOEt y se filtró al vacío para eliminar la DCU formada. Posteriormente el filtrado se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (3 x 20 mL). Finalmente, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Obteniéndose el compuesto **8** como un sólido amarillento, 0.281 g (0.232 mmol) con un 76.4 % de rendimiento.



Esquema 8. Síntesis del dendrón con azida conjugado con prednisona **8**.

UV-Vis (CDCl₃, nm): 244.

IR (ATR, cm⁻¹): 3323, 2928, 2852, 2115, 1724, 1704, 1655, 1542, 1447, 1409, 1391, 1359, 1306, 1259, 1239, 1201, 1179, 1150, 1122, 1088, 1044, 996, 948, 920, 888, 817, 783, 724, 690, 630, 614, 558, 537, 505, 479, 416.

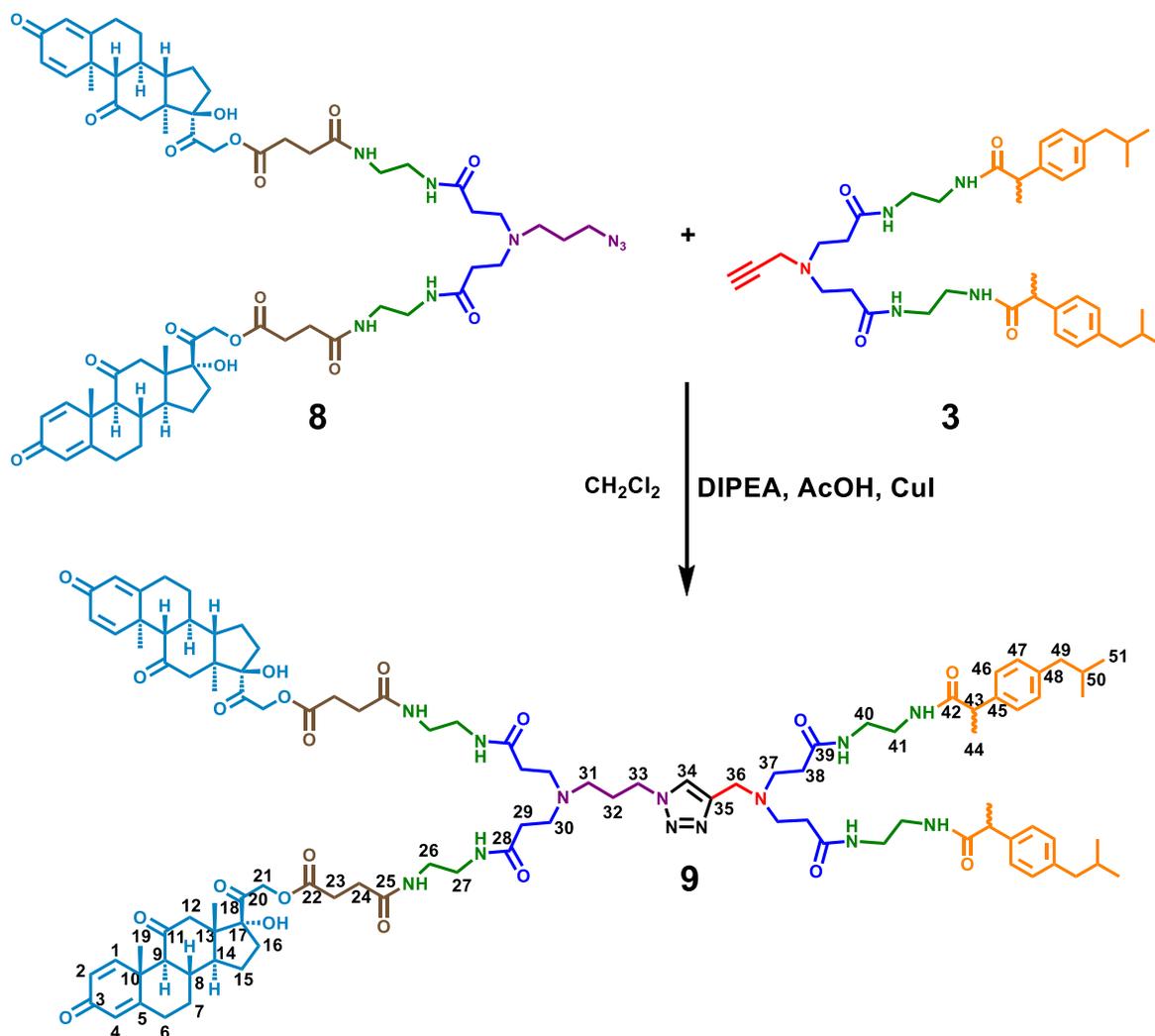
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 0.700 (s, 6H, CH₃, **18**), 1.405 (m, 2H, CH₂, **14**), 1.456 (s, 6H, CH₃, **19**), 1.616 (m, 6H, CH, **8,9**, CH₂, **32**), 1.725 (m, 4H, CH₂, **15**), 1.938 (m, 14H, CH₂, **26, 27, 30, 31**), 2.023 (m, 4H, CH₂, **16**), 2.099 (m, 4H, CH₂, **29**), 2.455 (m, 12H, CH₂, **12, 23, 24**), 2.778 (m, 6H, CH₂, **6, 7**), 2.916 (d, 2H, *J*=12.4 Hz, CH₂, **6**), 3.471 (sa, 2H, CH₂, **33**), 4.165 (sa, 2H, OH), 4.782 (d, 2H, *J*= 17.6 Hz, CH₂, **21**), 5.112 (d, 2H, *J*= 17.6 Hz, CH₂, **21**), 6.105 (sa, 2H, CH, **4**), 6.228 (dd, 2H, *J*₁= 1.6 Hz, *J*₂= 10 Hz, CH, **2**), 7.711 (d, 2H, *J*= 10.4 Hz, CH, **1**).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 15.5 (CH₃, **18**), 18.8 (CH₃, **19**), 23.3 (CH₂, **15**), 25.6 (CH₂, **32**), 28.7 (CH₂, **24, 23**), 32.3 (CH₂, **6**), 33.7 (CH₂, **7**), 33.9 (CH₂, **29**), 34.9 (CH₂, **16**), 36.1 (CH, **8**), 42.3 (C, **10**), 42.4 (CH₂, **27, 26**), 49.2 (CH₂, **30**, CH, **14**), 49.6 (CH₂, **33, 12**), 51.5 (CH₂, **31**, C, **13**), 60.2 (CH, **9**), 68.0 (CH₂, **21**), 88.5 (C, **17**), 124.6 (CH, **4**), 127.6 (CH, **2**), 156.8 (CH, **1**), 166.7 (C, **5**), 171.7 (C, **28, 25, 22**), 186.5 (C, **3**), 204.7 (C, **20**), 209.1 (C, **11**).

EM MALDI-TOF (m/z): **Calc.** 1208.60; **Obs.** 1209.153. [M+H]⁺; **Anal. Elem. Calc.** para C₆₃H₈₄N₈O₁₆: C, 62.57; H, 7.00; N, 9.27; O, 21.17 %.

5.9. Síntesis del dendrímero Janus **9**.

En un matraz de fondo redondo se disolvieron 0.009 g (0.0472 mmol) de CuI en 10 mL de diclorometano anhidro y se añadieron 0.02 mL (0.115 mmol) de DIPEA y 6.0 μ L (0.105 mmol) de ácido acético (AcOH) glacial, la mezcla anterior se mantuvo en agitación durante 5 minutos hasta su homogenización, posteriormente se adicionaron 0.320 g (0.485 mmol) del dendrón con ibuprofeno **3** y 0.587 g (0.485 mmol) del dendrón con prednisona **8**. La reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 48 h (el avance de reacción fue monitoreado por cromatografía en capa delgada). El disolvente fue evaporado a presión reducida y el remanente fue disuelto en AcOEt y se realizaron lavados con una disolución de amoníaco acuoso (4 x 5 mL) y salmuera (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo fue soportado en sílica y se purificó por columna cromatográfica usando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (80:20). Obteniéndose el compuesto **9** como un sólido viscoso de color café claro, 0.634 g (0.339 mmol) con un 69.9 % de rendimiento.



Esquema 9. Síntesis del dendrímero Janus 9.

UV-Vis (CDCl₃, nm): 235.

IR (ATR, cm⁻¹): 3304, 3076, 2927, 2851, 1704, 1651, 1538, 1436, 1367, 1309, 1239, 1183, 1151, 1122, 1087, 1045, 997, 948, 917, 889, 848, 817, 782, 728, 689, 644, 614, 588, 537, 507, 479.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 0.656 (m, 6H, CH₃, **18**), 0.906 (s, 12H, CH₃, **51**), 1.362 (m, 2H, CH, **14**), 1.479 (m, 12H, CH₃, **44**, **19**), 1.614 (m, 4H, CH, **8**, **9**), 1.710 (m, 4H, CH₂, **15**), 1.837 (m, 2H, CH, **50**), 2.097 (m, 22H, CH₂, **31**, **30**, **29**, **27**, **26**, **16**), 2.456 (m, 22H, CH₂, **49**, **37**, **32**, **24**, **23**, **12**), 2.682 (sa, 8H, CH₂, **7**, **6**), 3.548 (m, 2H, CH, **43**), 4.731 (m, 4H, CH₂, **21**), 5.255 (m, 2H, CH₂, **21**), 6.111 (m, 2H, CH, **4**), 6.221 (m, 2H, CH, **2**), 7.083 (m, 4H, CH, **47**), 7.204 (m, 4H, CH, **46**), 7.688 (m, 3H, CH, **1**, CH, **34**).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ_(ppm): 15.5 (CH₃, **18**), 18.6 (CH₃, **44**), 18.8 (CH₃, **19**), 22.4 (CH₃, **51**), 23.3 (CH₂, **15**), 25.6 (CH₂, **32**), 29.4 (CH₂, **24**, **23**), 30.2 (CH, **50**), 32.3 (CH₂, **6**), 33.3 (CH₂, **38**), 33.7 (CH₂, **7**), 33.9 (CH₂, **29**), 35.9 (CH₂, **16**), 36.2 (CH₂, **8**), 39.0 (CH₂, **40**), 39.3 (CH₂, **41**), 39.9 (CH₂, **36**), 42.4 (C, **10**, CH₂, **27**, **26**), 45.0 (CH₂, **49**), 46.5 (CH, **43**), 49.2 (CH₂, **30**, **37**, **14**), 49.6 (CH₂, **12**, **33**), 51.3 (C, **13**, CH₂, **31**), 60.1 (CH₂, **9**), 68.2 (CH₂, **21**), 88.3 (CH, **17**), 124.7 (CH, **4**), 124.9 (CH, **34**), 127.2 (CH, **46**), 127.7 (CH, **2**), 129.4 (CH, **47**), 138.5 (C, **45**), 140.7 (CH₂, **49**), 156.8 (CH, **1**), 166.6 (C, **5**), 172.4 (C, **22**, **25**, **28**), 173.2 (C, **39**), 175.8 (C, **42**), 186.4 (C, **3**, **20**, **11**).

EM MALDI-TOF (m/z): **Calc.** 1868.04; **Obs.** 1890.739. [M+Na]⁺; **Anal. Elem. Calc.** para C₁₀H₁₄₁N₁₃O₂₀: C, 65.54; H, 7.60; N, 9.74; O, 17.12 %.

CAPÍTULO 6

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

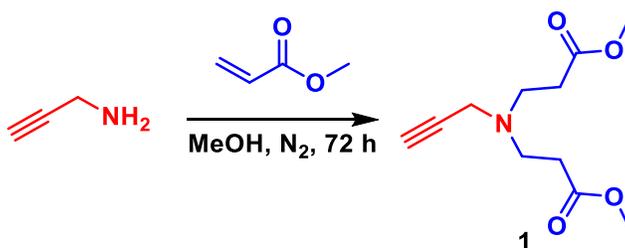


6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los dendrímeros se encuentran entre los sistemas multifacéticos más populares. En especial los dendrímeros Janus, sus principales características son la estructura y propiedades únicas, con la posibilidad de tener combinaciones de diferentes tipos de grupos terminales en distintas partes de la superficie. Es por ello que la síntesis y caracterización de estos compuestos ha sido de gran interés para la comunidad científica en los últimos años para su posterior aplicación en distintos campos de la ciencia. En el presente trabajo de investigación se realizó la síntesis de un dendrímero Janus conjugado con ibuprofeno y prednisona, por lo que se comenzó con la síntesis de un dendrón a partir de propargilamina y acrilato de metilo.

6.1. Síntesis del compuesto 1.

Inicialmente, se realizó la síntesis del compuesto **1** mediante una reacción de adición de Michael entre la propargilamina y el acrilato de metilo en MeOH anhidro, obteniéndose un líquido viscoso color amarillo-naranja con un 94.0 % de rendimiento (**Esquema 1**).



Esquema 1. Síntesis del compuesto 1.

El compuesto **1** fue caracterizado por RMN ¹H (**Figura 1**). En el espectro se pueden observar; a 2.20, 2.47 y a 2.84 ppm tres tripletes asignados a los protones del grupo CH del alquino en la posición **1** y de los grupos CH₂ en las posiciones **4** y **5**, con constantes de acoplamiento $J = 2.4$ Hz, $J = 7.1$ Hz y $J = 7.2$ Hz respectivamente. A 3.42 ppm se observa un doblete correspondiente a los protones de los metilenos de la posición **3** con una constante de acoplamiento $J = 2.4$ Hz. Finalmente, a 3.67 ppm

se observa un singulete debido a los protones de los metilos de los grupos ésteres terminales.

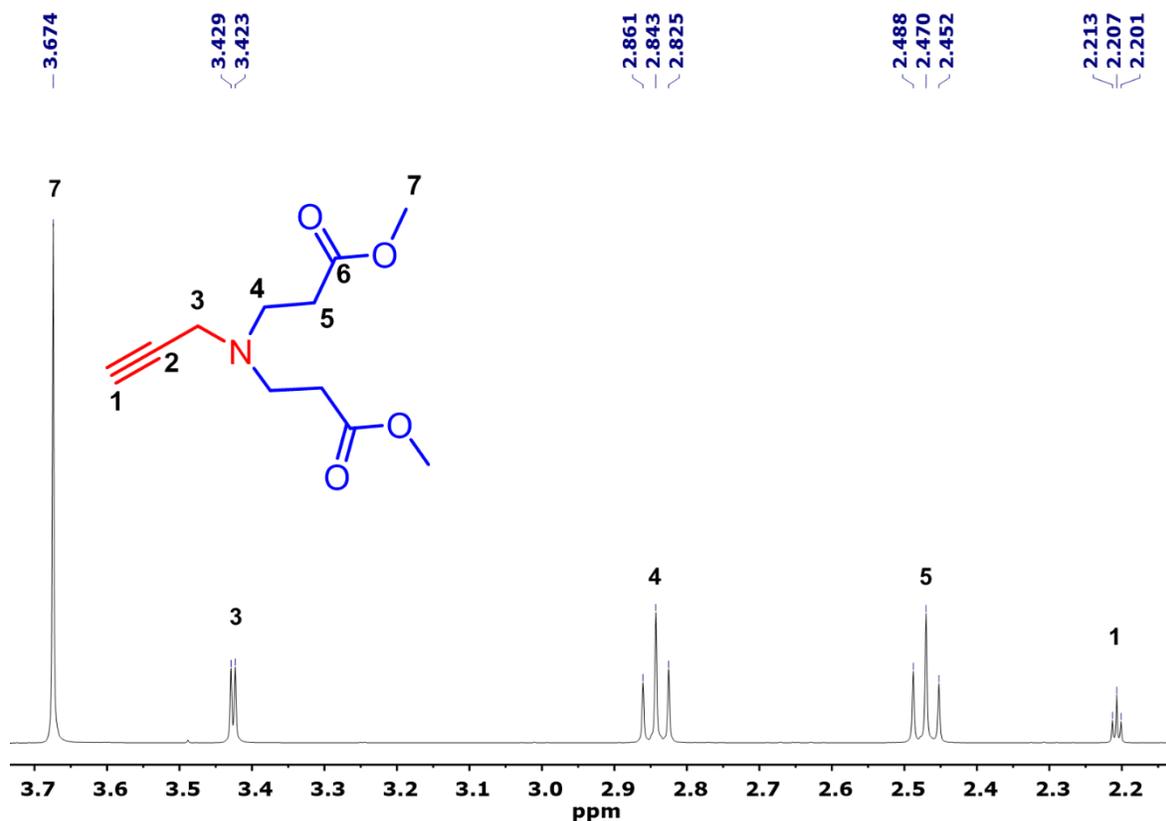


Figura 1. Espectro de RMN ^1H del compuesto **1** (400 MHz, CDCl_3 , 25°C).

Adicionalmente se caracterizó el compuesto **1** por RMN ^{13}C mediante el experimento DEPT 135 (**Figura 2**). En este experimento los grupos CH_3 y CH se presentan una orientación diferente a los grupos CH_2 . En el espectro se pueden observar; a 32.9 ppm una señal correspondiente al metileno en la posición **5**, a 41.9 y 48.9 ppm las señales correspondientes a los CH_2 en las posiciones **3** y **4** adyacentes a la amina terciaria. Orientados contrariamente se encuentran las señales que son debido a los metilos en la posición **7** de los ésteres y al metino en la posición **1** del alquino a 51.6 y 73.3 ppm respectivamente, confirmando así que la reacción se llevó a cabo en su totalidad.

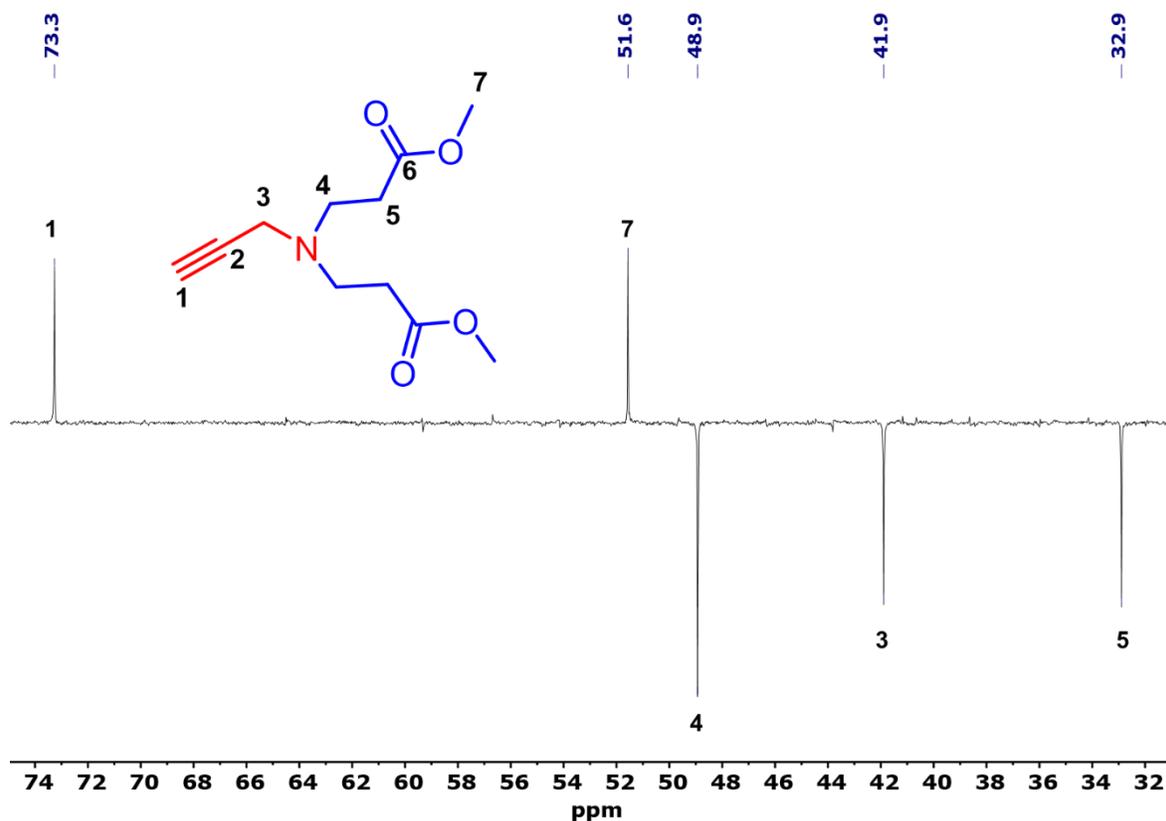
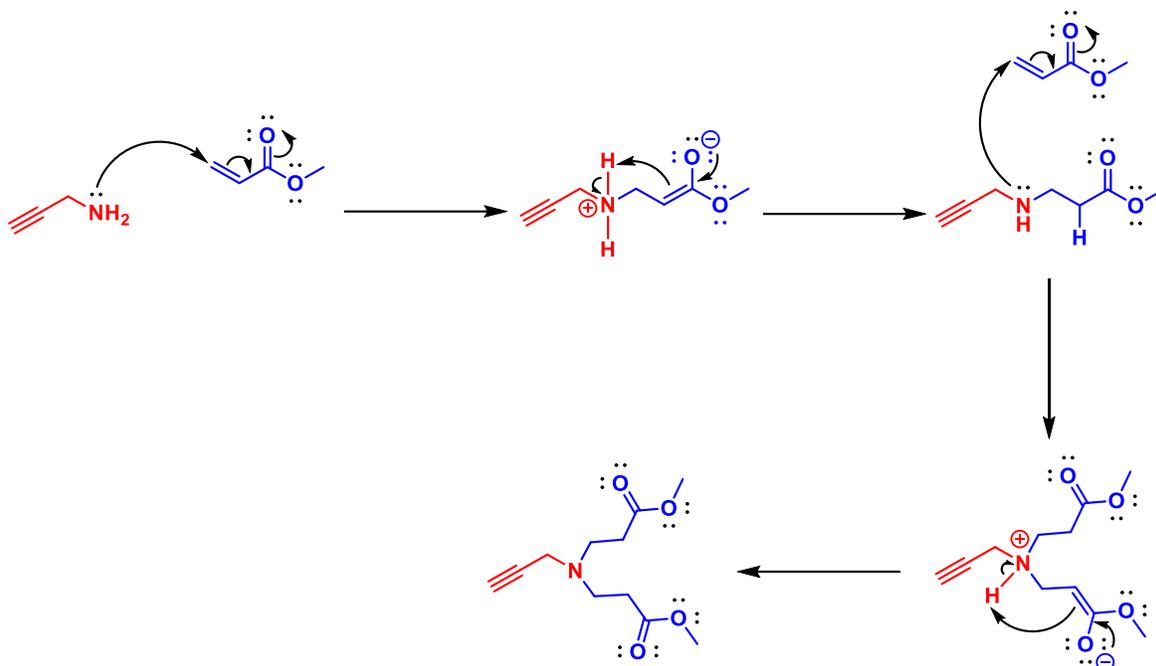


Figura 2. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 del compuesto **1** (100 MHz, CDCl_3 , 25° C).

Mecanismo de reacción.

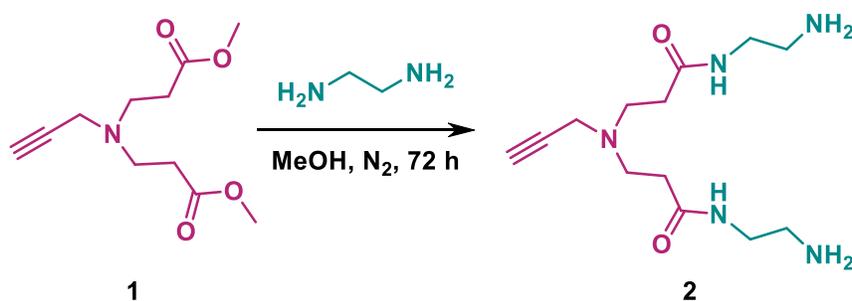
El mecanismo de reacción comienza con el ataque nucleofílico de la amina al carbono beta del acrilato de metilo siguiendo una adición 1,4, desplazando el par de electrones hacia el oxígeno del grupo carbonilo que tendrá una carga parcial negativa. A continuación, el par de electrones regresa haciendo que el carbono alfa abstraiga un hidrógeno de la amina protonada mediante una reacción intramolecular. La amina obtenida en el primer paso tiene la capacidad de actuar nuevamente como nucleófilo para realizar una segunda adición de Michael (**Esquema 2**).



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

6.2. Síntesis del compuesto 2.

A continuación, se procedió a sintetizar el compuesto **2** mediante una reacción de aminólisis; haciendo reaccionar el compuesto **1** con un exceso de etilendiamina en MeOH anhidro, obteniéndose un líquido viscoso color naranja con un 87.1 % de rendimiento (**Esquema 3**).



Esquema 3. Síntesis del compuesto 2.

El compuesto **2** fue caracterizado inicialmente por RMN ^1H . En la **Figura 3** se observan; a 1.85 ppm una señal ancha que corresponde a los hidrógenos de las aminas primarias, a 2.26 ppm un triplete correspondiente al protón del metino CH en la posición **1** del alquino terminal con una constante de acoplamiento $J= 2.4$ Hz, a 2.38 ppm un triplete que corresponde a los protones de los metilenos en la posición **5** unidos al grupo carbonilo con constantes de acoplamiento $J_1= 6.0$ Hz y $J_2= 6.4$ Hz. También se observa un triplete a 2.80 ppm asignado a los protones de los CH_2 en la posición **8** unidos a las aminas terminales con constantes de acoplamiento $J_1= 5.6$ Hz y $J_2= 6.4$ Hz; a 2.83 ppm un triplete que corresponde a los protones de los metilenos en la posición **4** con constantes de acoplamiento $J_1= 6.8$ Hz y $J_2= 6.0$ Hz. Asimismo, se observa un cuadruplete a 3.28 ppm correspondiente a los protones de los metilenos en la posición **7** adyacentes a los grupos amida con una constante de acoplamiento $J= 6.0$ Hz, un doblete a 3.43 ppm que corresponde a los protones de los CH_2 en la posición **3** con una constante de acoplamiento $J= 2.4$ Hz. Finalmente, un triplete a 7.50 ppm asignado a los protones de los grupos amida con una constante de acoplamiento $J= 5.2$ Hz.

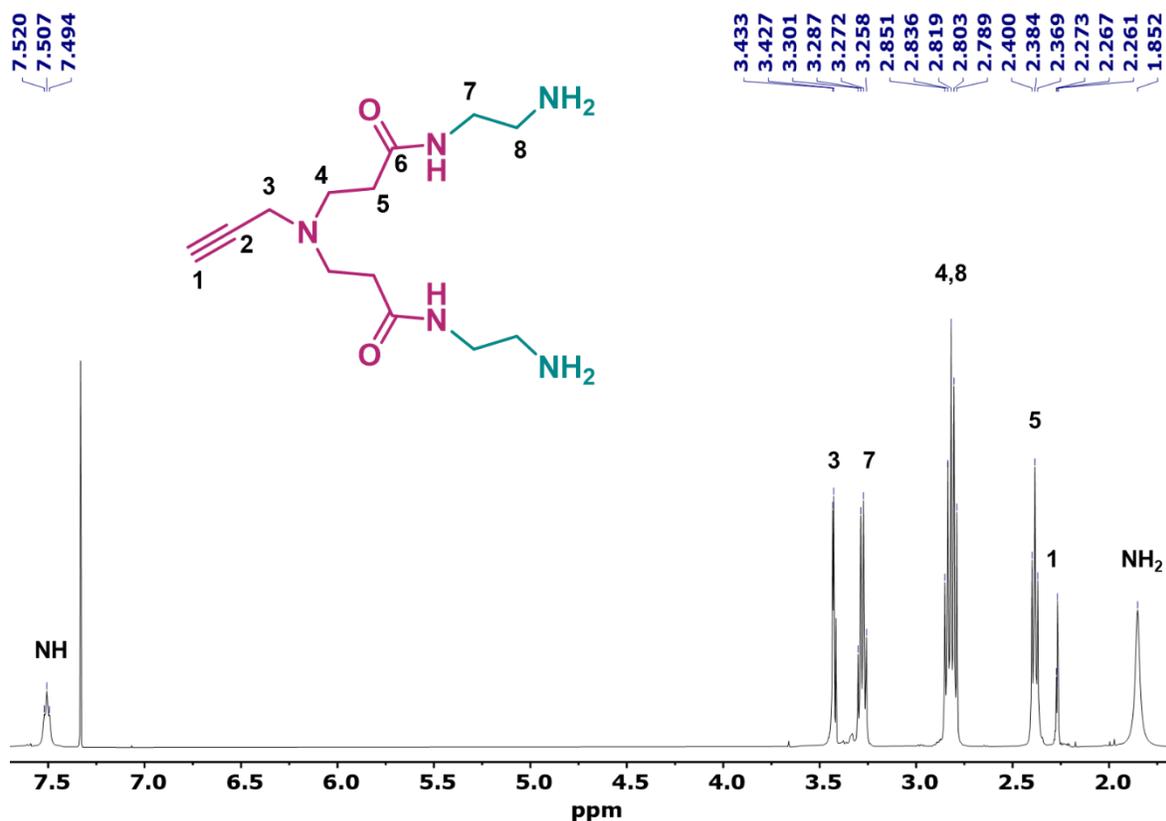


Figura 3. Espectro de RMN ¹H del compuesto **2** (400 MHz, CDCl₃. 25° C).

La obtención del compuesto **2** se confirmó mediante el análisis del espectro de FT-IR (**Figura 4**) en el cual se observan; una banda a 3355 cm⁻¹ que corresponde al estiramiento N-H de los grupos amida, a 2853 cm⁻¹ una banda ancha mediana que pertenece al estiramiento simétrico C-H de los metilenos presentes en la molécula, a 2102 cm⁻¹ una banda pequeña que es característica del grupo alquino en la posición terminal debido al estiramiento C≡C, a 1644 cm⁻¹ una banda ancha e intensa que corresponde al carbonilo de la amida por el estiramiento C=O y finalmente, una banda ancha a 1561 cm⁻¹ de la flexión N-H de las aminas primarias.

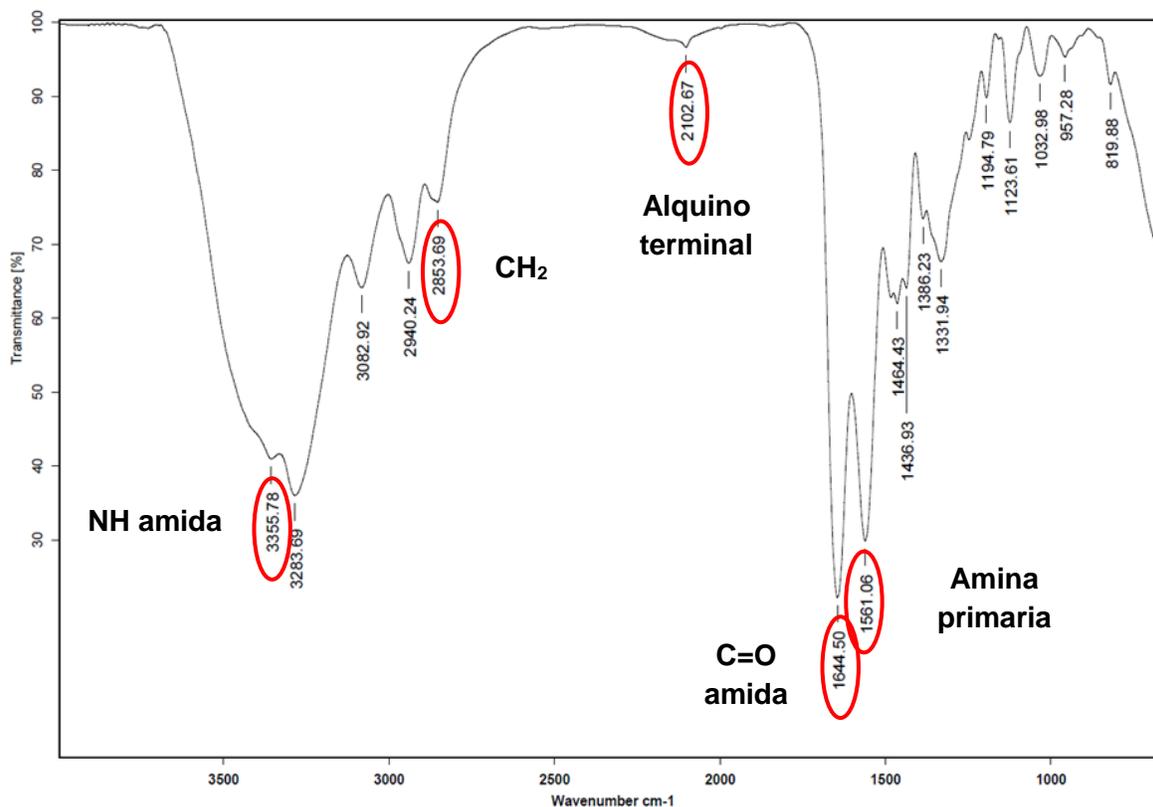
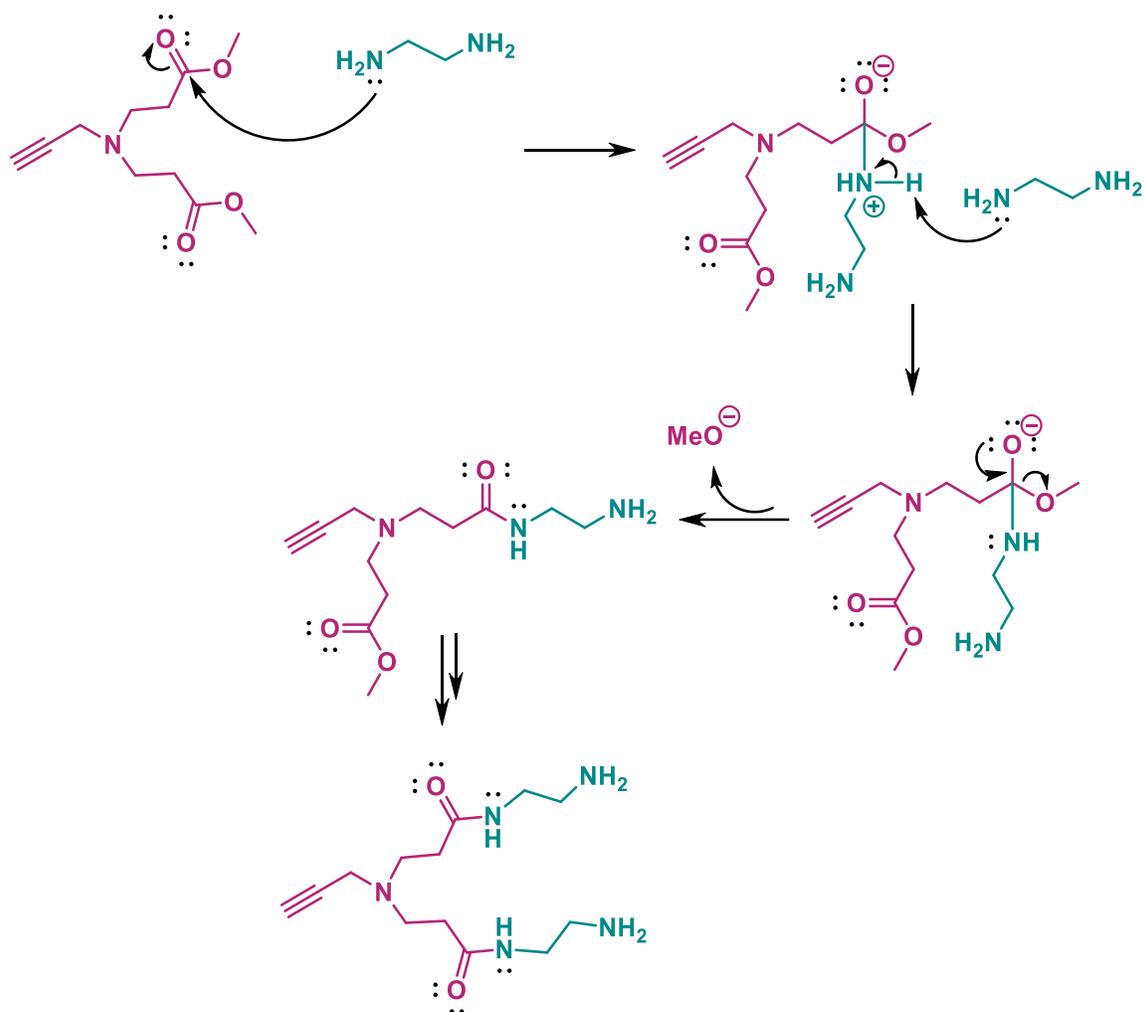


Figura 4. Espectro de FT-IR en película MPOP del compuesto 2.

Mecanismo de reacción

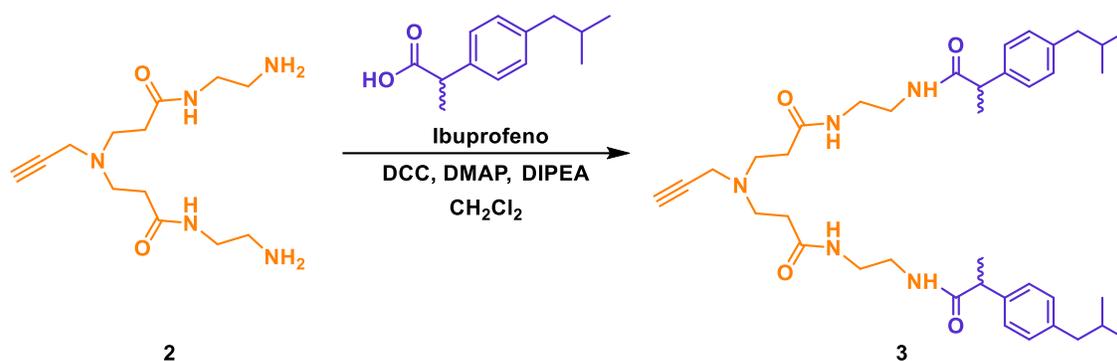
El mecanismo de reacción comienza con el ataque nucleofílico de una de las aminas de la etilendiamina al carbonilo del éster formando un intermediario tetraédrico. Posteriormente otra molécula de etilendiamina actúa como base y desprotona a la amina cuaternaria seguido del regreso del par de electrones para volver a generar el enlace doble carbono-oxígeno, desplazando el grupo metóxido y formando la amida. Este proceso se repite para el segundo éster con otra molécula de etilendiamina (**Esquema 4**).



Esquema 4. Mecanismo de aminólisis para la formación del compuesto 2.

6.3. Síntesis del dendrón con alquino conjugado con ibuprofeno 3.

Una vez caracterizado el compuesto 2 se procedió a su funcionalización mediante una reacción de amidación entre el compuesto 2 y el ibuprofeno en presencia de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) en diclorometano anhidro, obteniéndose el compuesto 3 como un sólido blanco con un 55.7 % de rendimiento (**Esquema 5**).



Esquema 5. Síntesis del dendrón conjugado con ibuprofeno **3**.

El compuesto **3** fue caracterizado por RMN ¹³C. En el espectro (**Figura 5**) se pueden observar; a 18.6 y 22.4 ppm dos señales correspondientes a los metilos, unidos a los carbonos asimétricos y de los grupos isobutilo respectivamente, de las posiciones **11** y **18**, a 30.1 ppm una señal correspondiente al CH en la posición **17**, a 33.3, 39.2, 39.8, 40.3 y 45.0 ppm cinco señales, una que pertenece al metileno en la posición **5** adyacente al carbonilo, dos que pertenecen a los carbonos CH₂ en las posiciones **7** y **8** que están entre los dos grupos amida, una debido al metileno en la posición **3** del alquino terminal y una que es de los metilenos en la posición **16**, a 46.5 ppm una señal que corresponde a los carbonos asimétricos en la posición **10**, a 49.2 ppm una señal correspondiente a los metilenos en la posición **4** unidos al nitrógeno de la amina terciaria.

Además, se observan dos señales a 73.8 y 77.1 ppm, las cuales se asignaron al carbono del metino en la posición **1** y al carbono cuaternario en la posición **2** del alquino terminal, presentando este último un desplazamiento químico similar al del cloroformo deuterado. En la región de los carbonos aromáticos, se identifican dos señales a 127.2 y 129.4 ppm, que corresponden a los carbonos en las posiciones **13** y **14** del ibuprofeno. Adicionalmente, a 138.6 y 140.6 ppm se observan las señales de los carbonos en la posición **12** ipso al metino y los carbonos en la posición **15** ipso al metileno, respectivamente. Finalmente, están presentes las

señales a 173.0 y 175.8 ppm pertenecientes a los carbonos cuaternarios de los grupos carbonilo.

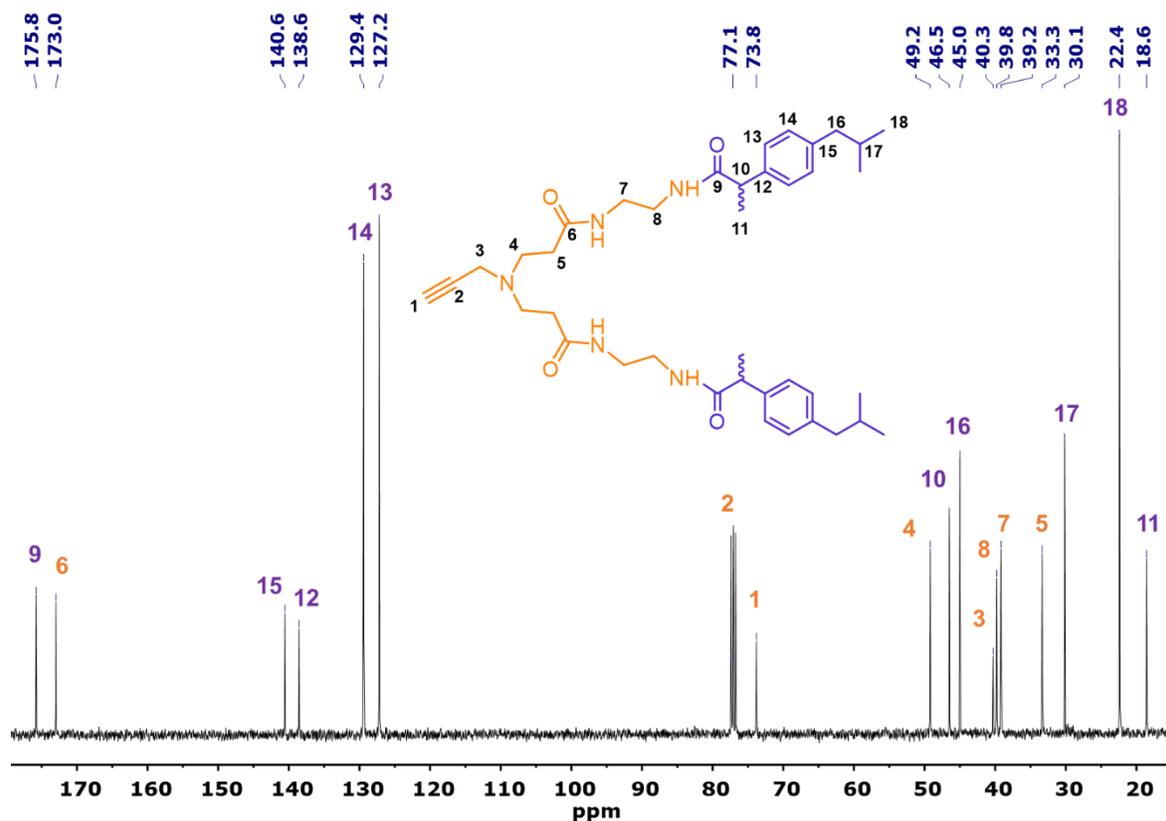


Figura 5. Espectro de RMN ^{13}C del dendrón con alquino conjugado con ibuprofeno **3** (100 MHz, CDCl_3 , 25° C).

La obtención del compuesto **3** se confirmó por espectrometría de masas DART. En la **Figura 6** se muestra el espectro de masas, en el que se observa un pico con una relación masa/carga m/z de 660 correspondiente al peso molecular del compuesto más un átomo de hidrógeno.

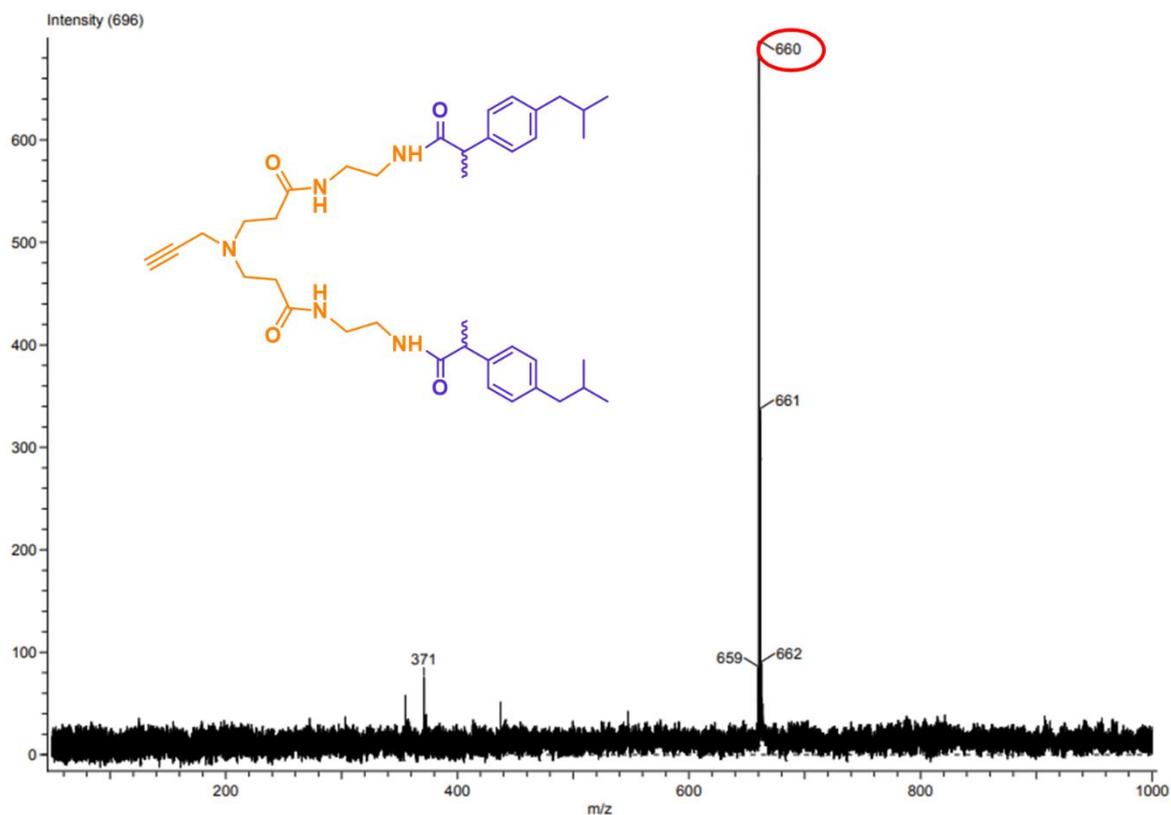
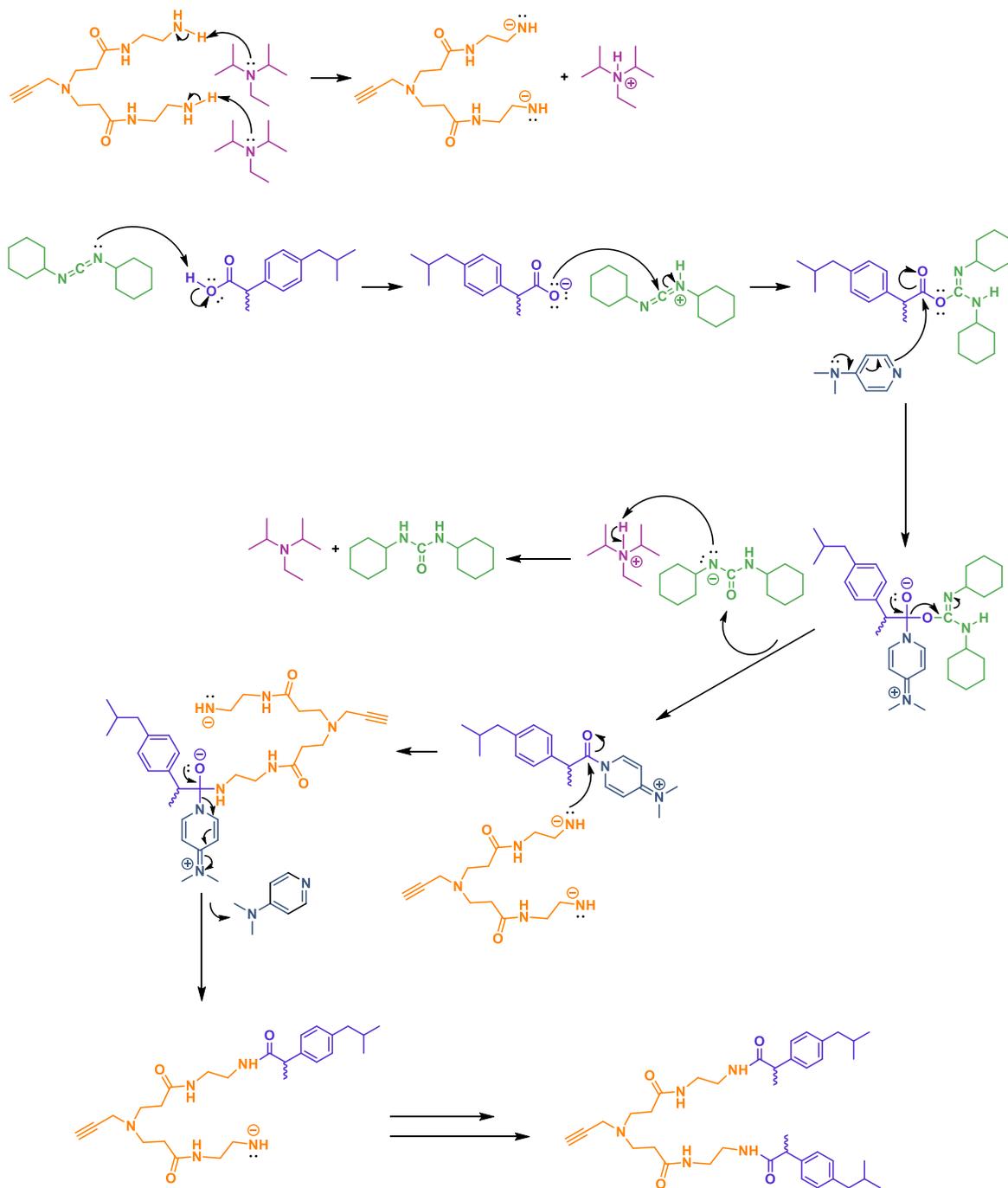


Figura 6. Espectro de masas DART del compuesto 3.

Propuesta de mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción de la amidación entre el ibuprofeno con el compuesto 2 (**Esquema 6**) da inicio con la desprotonación de las aminas de este último con la DIPEA, ya que aparte de ser una base no nucleofílica tiene un pK_a lo suficientemente grande para convertir a dichas aminas en nucleófilos más fuertes. Por otro lado, ocurre la formación del carboxilato del ibuprofeno debido a la abstracción de la DCC del protón ácido. A continuación, se da el ataque del anión de ibuprofeno al carbono de la DCC, desplazando el par de electrones hacia el nitrógeno con carga positiva. Después procede el ataque de la DMAP al carbonilo del ácido carboxílico activado con la DCC, el par de electrones posteriormente retorna y expulsa al anión de la DCU formada, que proseguirá a capturar el protón de la sal de amonio de la DIPEA, regenerándola. A continuación, sucede el ataque

nucleofílico del ion amiduro al carbonilo del derivado activado del ibuprofeno y al regresar el par de electrones se retira la DMAP. Este último paso se repite con el segundo ion amiduro y otra molécula de ibuprofeno.



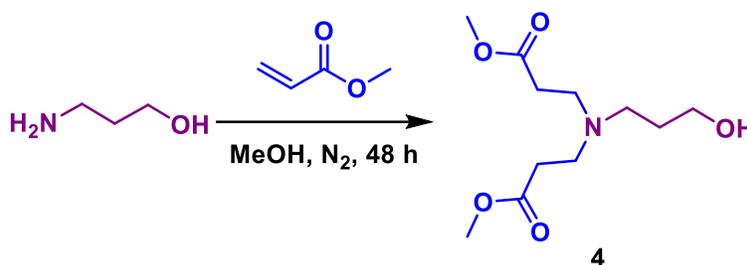
Esquema 6. Mecanismo de amidación para la formación del compuesto 3.

Con base en los resultados obtenidos por RMN de ^1H , ^{13}C (DEPT 135 y 90) en una y dos dimensiones es que se puede concluir que se realizó la síntesis del conjugado dendrimérico entre los derivados de la propargilamina, acrilato de metilo, etilendiamina y el ibuprofeno.

Una vez concluida la síntesis del dendrón conjugado con ibuprofeno se procedió a realizar la síntesis del segundo dendrón.

6.4. Síntesis del compuesto 4.

Por otro lado, se realizó la reacción del 3-aminopropan-1-ol con acrilato de metilo en MeOH anhidro. Obteniéndose el compuesto **4** con un rendimiento del 98.9 % (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis del compuesto 4.

El compuesto **4** se caracterizó por RMN de 2D ^1H - ^{13}C . En la **Figura 7** se exhibe el espectro de RMN de 2D ^1H - ^{13}C HSQC en un intervalo de 1.4 a 4.1 ppm para ^1H y de 25 a 65 ppm para ^{13}C . En el espectro se observa a 1.6 ppm un quintuplete que correlaciona con un carbono a 28.4 ppm que corresponde al metileno en la posición **20**. A 2.5 ppm se observa un triplete que correlaciona con un carbono a 32.1 ppm que corresponden a los CH_2 adyacentes al carbonilo. A 2.6 ppm se encuentra un triplete que correlaciona con un carbono a 53.0 ppm que corresponden al metilo en la posición **21**. A 2.8 ppm se observa un triplete que correlaciona con un carbono en 49.3 ppm de los metilenos en la posición **22**. En 3.6 y 3.7 ppm se encuentra un singulete y triplete traslapados que correlacionan con los carbonos en 51.7 y 62.9

ppm pertenecientes a los metilos en la posición **25** de los ésteres y del metileno en la posición **19** del alcohol respectivamente.

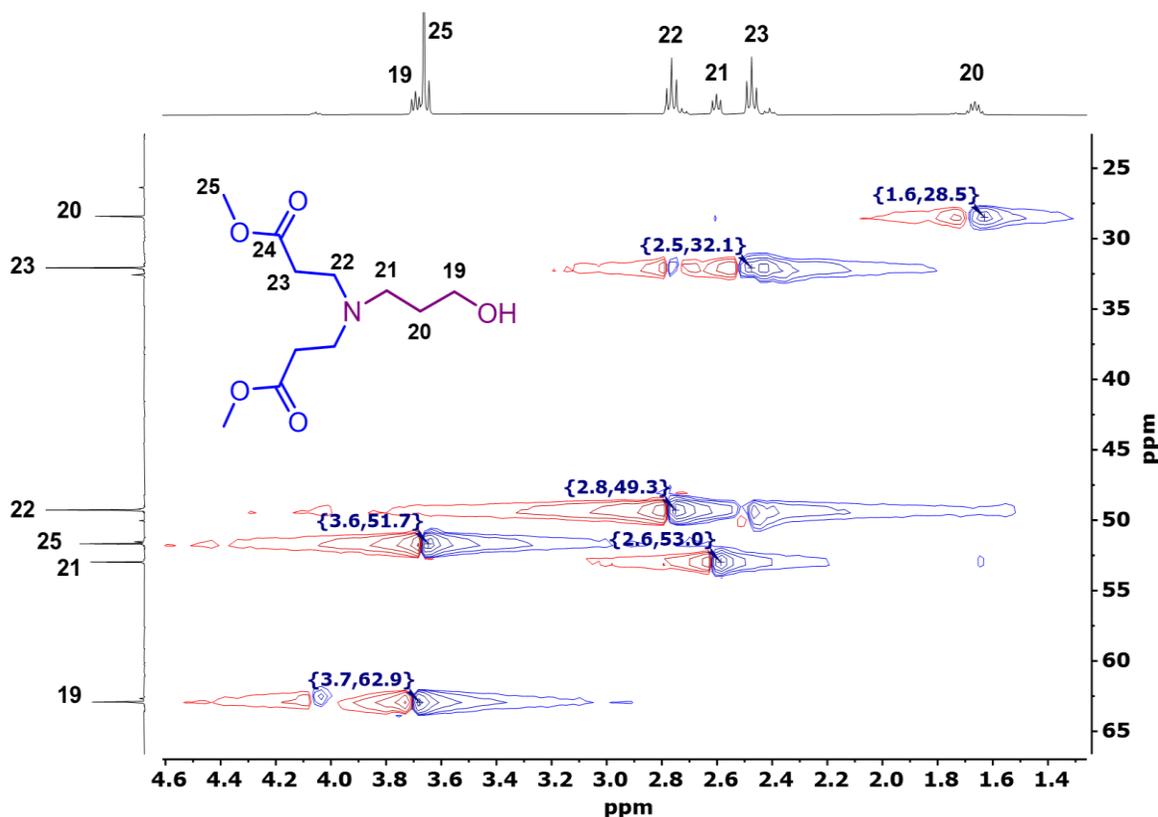


Figura 7. Espectro de RMN 2D ^1H - ^{13}C HSQC del compuesto **4**.

Adicionalmente mediante el análisis del espectro ATR-IR se confirmó la obtención del compuesto **4**. En la **Figura 8** se observan; una banda ancha a 3421 cm^{-1} que corresponde al estiramiento O-H del alcohol, a 2952 y 2841 cm^{-1} dos bandas que pertenecen al estiramiento simétrico y asimétrico C-H de los metilenos presentes en la molécula, a 1731 cm^{-1} una banda intensa característica del grupo carbonilo debido al estiramiento C=O, a 1197 y 1171 cm^{-1} dos bandas intensas que corresponden al estiramiento simétrico y asimétrico C-O-R de los grupos ésteres y finalmente, una banda a 1042 cm^{-1} del estiramiento C-OH del alcohol primario.

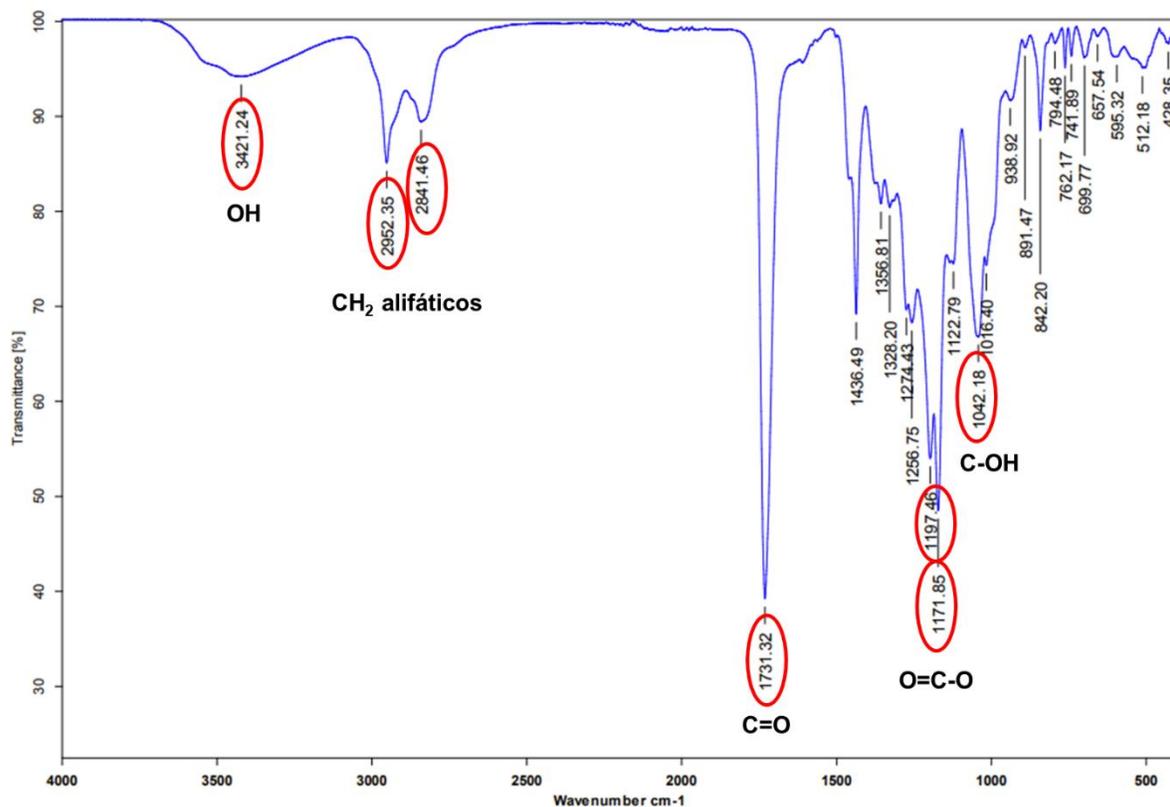
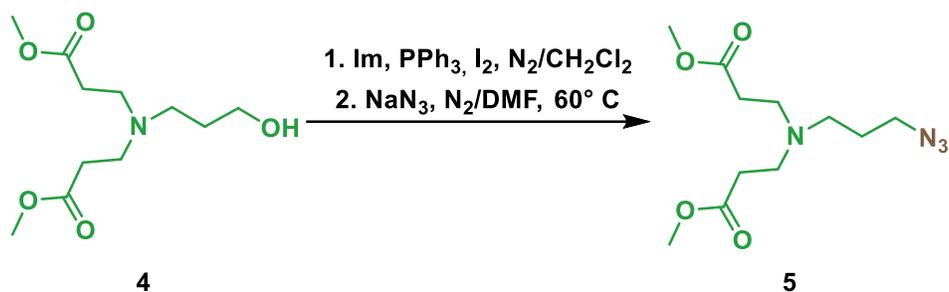


Figura 8. Espectro de ATR-IR del compuesto 4.

6.5. Síntesis del compuesto 5.

Para poder realizar la síntesis del compuesto **5** con azida se hizo reaccionar el compuesto **4** con yodo en presencia de trifenilfosfina (PPh₃) e imidazol (Im) en diclorometano anhidro para obtener el derivado yodado. Posteriormente el compuesto yodado se hizo reaccionar con azida de sodio en DMF, obteniéndose un líquido color amarillo claro con un 36.6% de rendimiento (**Esquema 8**).



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

El compuesto **5** fue inicialmente caracterizado por RMN ¹H. En la **Figura 9** se muestran los espectros apilados de los compuestos **4** y **5** donde se observan prácticamente las mismas señales en ambos compuestos: a 1.69 ppm un quintuplete a asignado a los protones del grupo CH₂ en la posición **20** con una constante de acoplamiento $J= 6.6$ Hz, a 2.42, 2.46 y 2.74 ppm, tres tripletes correspondientes a los protones de los metilenos en las posiciones **23**, **21** y **22** con constantes de acoplamiento $J= 7.0$ Hz, $J= 6.6$ Hz y $J= 7.0$ Hz respectivamente. El triplete más representativo es el que se encuentra a 3.89 ppm asignado a los protones del metileno en la posición **19** en el compuesto **4** y que se ha desplazado hasta 3.31 ppm para el caso del compuesto **5**, debido al cambio del ambiente magnético por el intercambio del grupo hidroxilo por el grupo azida, con una constante de acoplamiento $J= 6.6$ Hz. Finalmente, a 3.67 ppm se observa un singulete que corresponden a los protones de los metilos en la posición **25**.

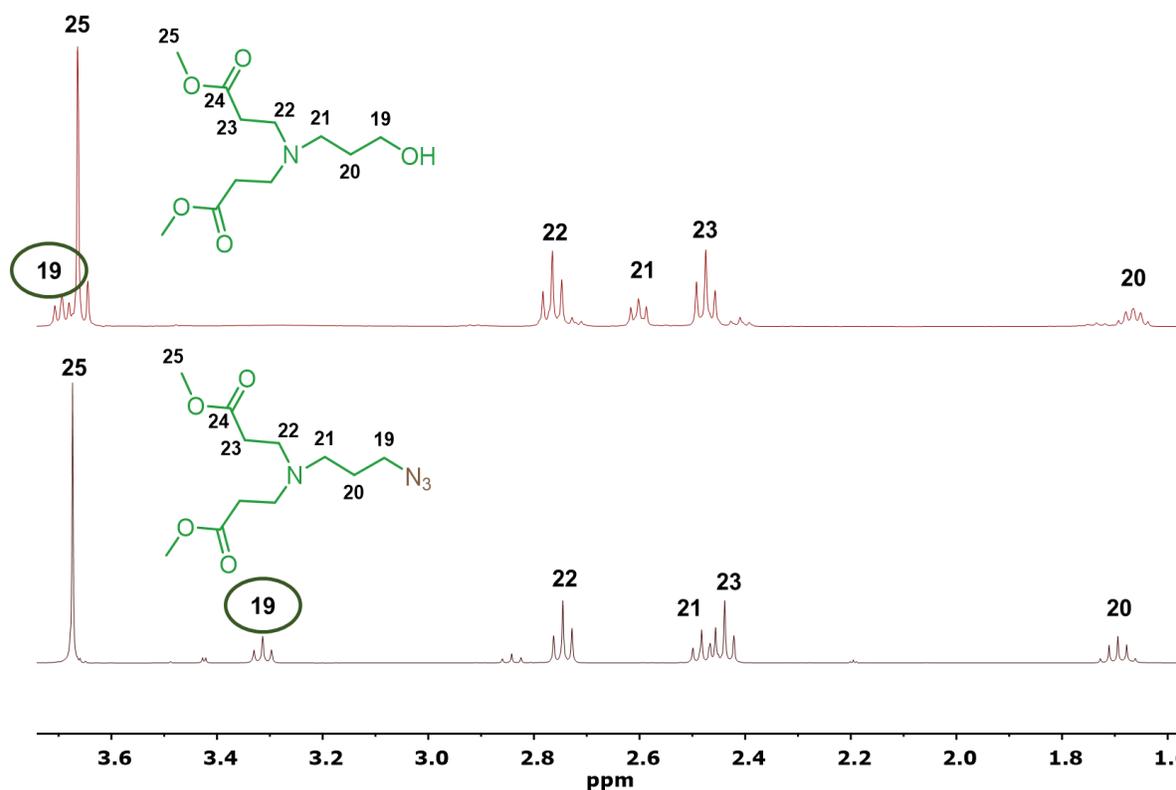
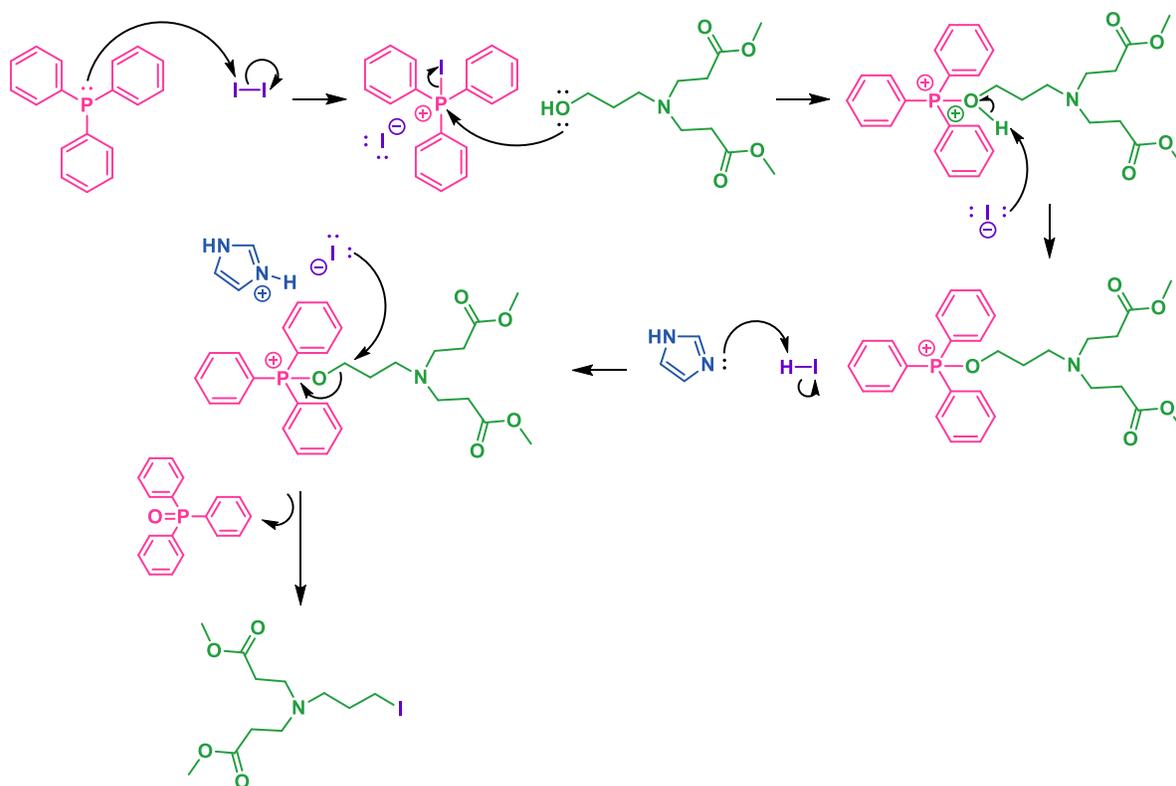


Figura 9. Espectro de RMN ^1H de los compuestos **4** y **5** (400 MHz, CDCl_3 , 25°C).

Propuesta de mecanismo de reacción

Halogenación

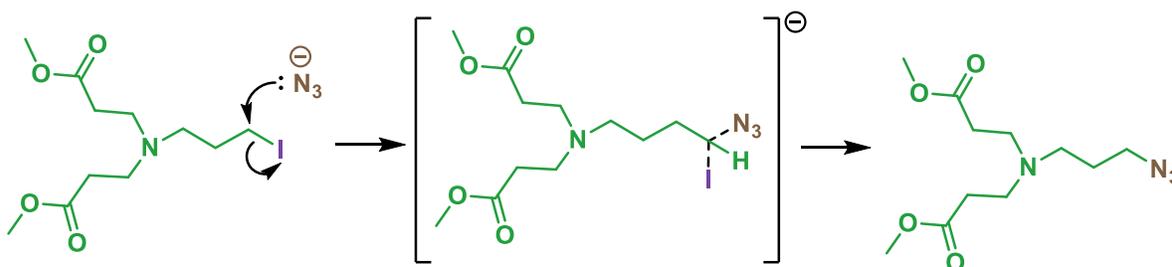
El mecanismo corresponde a una reacción de Appel que comienza con el ataque de la PPh_3 al yodo generando un ion yoduro y al complejo de PPh_3I que será atacado por el grupo hidroxilo del compuesto **4** que posteriormente el yoduro abstraerá al protón del alcohol generando a la especie HI a la que el imidazol, actuando como base, origina un ion imidazolio y regenerando al yoduro que atacará al carbono unido al oxígeno del complejo del compuesto **4** y PPh_3 . Dando como resultado el óxido de PPh_3 y el derivado halogenado correspondiente (**Esquema 9**).



Esquema 9. Mecanismo de Appel para la obtención del derivado halogenado.

Sustitución

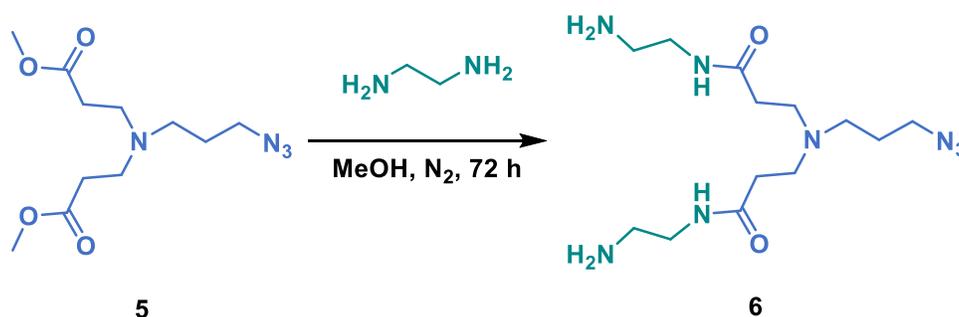
El mecanismo de reacción ocurre mediante una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2). Inicialmente la azida ataca el carbono que soporta al halógeno y el yodo es el grupo saliente, obteniéndose el compuesto **5** y yoduro de sodio. (**Esquema 10**).



Esquema 10. Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto **5**.

6.6. Síntesis del compuesto 6.

Después de purificar el compuesto **5**, este se hizo reaccionar con un exceso de etilendiamina en MeOH anhidro, obteniéndose el compuesto **6** como un líquido viscoso de color naranja con un 76.1% de rendimiento (**Esquema 11**).



Esquema 11. Síntesis del compuesto **6**.

El compuesto **6** fue caracterizado por RMN en 2D ^1H - ^1H COSY. En el espectro (**Figura 10**) se pueden observar; a 1.69 ppm un quintuplete correspondiente a los protones del grupo CH_2 en la posición **20** que correlacionan con el triplete a 2.51 ppm y del multiplete a 3.32 ppm asignados a los protones de los grupos CH_2 en las posiciones **21** y **19** respectivamente, a 2.35 ppm un triplete debido a los protones del metileno en la posición **23** que correlaciona con el triplete del metileno en la posición **22** a 2.73 ppm, así mismo la correlación entre los protones del metileno en la posición **21** a 2.51 ppm con el metileno en la posición **20** a 1.71 ppm y la correlación entre los protones del metileno en la posición **22** a 2.72 ppm con el metileno en la posición **23** a 2.37 ppm, a 2.81 ppm el triplete de los protones de los grupos CH_2 vecinos a las aminas primarias en la posición **26** que correlaciona con el multiplete de los grupos CH_2 adyacentes a los grupos amida en la posición **25**, esta misma correlación se observa a 3.30 ppm pero ahora a los protones del metileno en la posición **25** con el metileno en la posición **26** a 2.79 ppm. Por último, a 3.32 ppm se observa la correlación de los protones del grupo metileno en la posición **19** con el metileno en la posición **20** a 1.69 ppm.

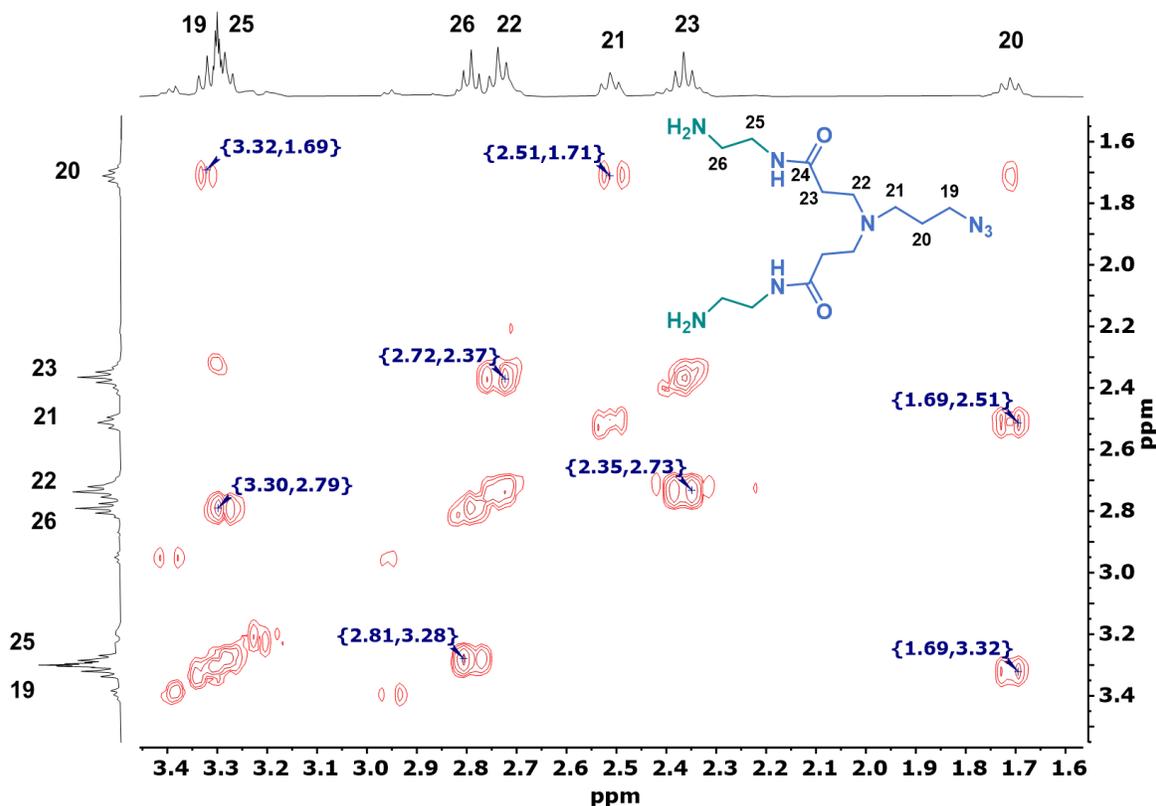
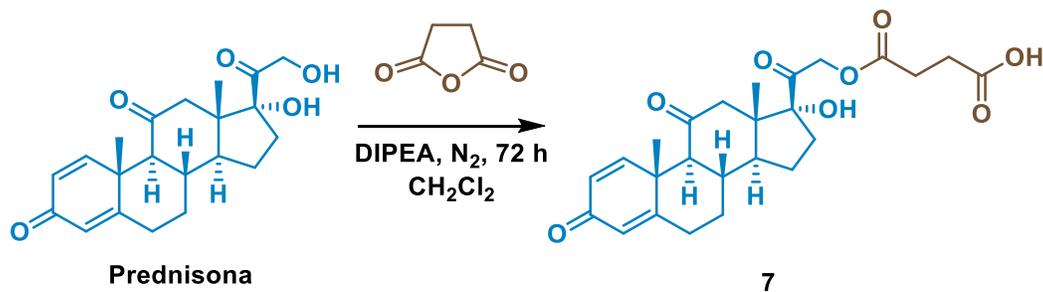


Figura 10. Espectro de RMN en 2D ^1H - ^1H COSY del compuesto 6.

6.7. Síntesis del derivado activado de prednisona 7.

Una vez obtenido el compuesto 6 se procedió a realizar la activación del segundo fármaco para poder conjugarlo con dicho compuesto, para ello se hizo reaccionar prednisona con anhídrido succínico y DIPEA en diclorometano anhidro, obteniéndose el compuesto 7 con un 67.3 % de rendimiento (**Esquema 12**).



Esquema 12. Síntesis del compuesto con prednisona 7.

El compuesto **7** fue inicialmente caracterizado por RMN ^1H (**Figura 11**). En el espectro se pueden observar; a 0.50 ppm un singulete correspondiente a los protones del grupo CH_3 **18**, a 1.21 ppm un multiplete correspondiente al protón del grupo CH en la posición **14**, a 1.36 ppm un singulete que pertenecen a los protones del metilo en la posición **19**. Tres multipletes a 1.66, 1.77 y 2.02 ppm debido a los protones de los metinos CH en las posiciones **8** y **9** y a los protones del metileno en la posición **15**, a 2.21 ppm un doblete asignado a los protones del CH_2 en la posición **16** con una constante de acoplamiento $J=12.8$ Hz, tres multipletes en 2.37, 2.51 y 2.62 ppm debido a los protones de los CH_2 en las posiciones **12**, **23**, **24**, **6** y **7** respectivamente, a 2.90 ppm un doblete correspondiente a los protones del grupo CH_2 en la posición **6** con una constante de acoplamiento $J=12$ Hz, a 4.88 ppm un cuadruplete correspondiente a los protones del CH_2 en la posición **21** con constantes de acoplamiento $J_1=18$ Hz y $J_2=17.6$ Hz, a 5.83 ppm una señal ancha perteneciente al hidrógeno del grupo hidroxilo, a 6.02 y 6.12 ppm un singulete y un doble de dobles debido a los protones de los grupos $=\text{CH}$ en las posiciones **4** y **2**, con una constante de acoplamiento $J_1=2$ y $J_2=2$ Hz respectivamente, a 7.61 ppm un doblete correspondiente al protón del grupo $=\text{CH}$ en la posición **1** con una constante de acoplamiento $J=10.4$ Hz. Finalmente, a 12.27 ppm una señal ancha correspondiente al hidrógeno del grupo carboxilo.

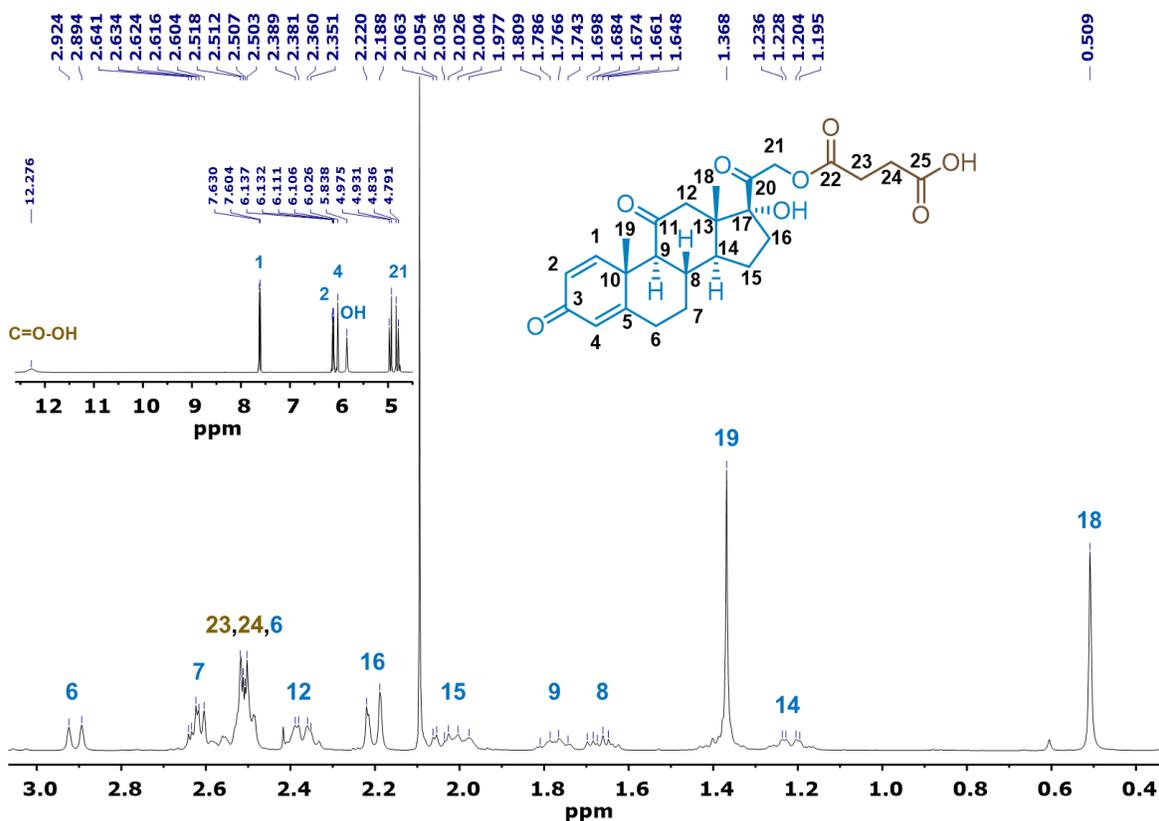
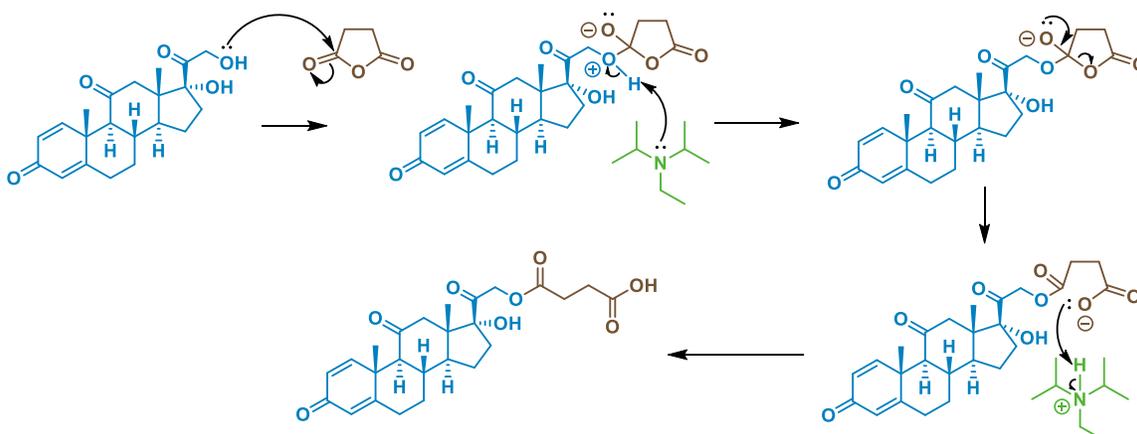


Figura 11. Espectro de RMN ^1H del compuesto **7** (400 MHz, DMSO- d_6 , 25° C).

Propuesta de mecanismo de reacción

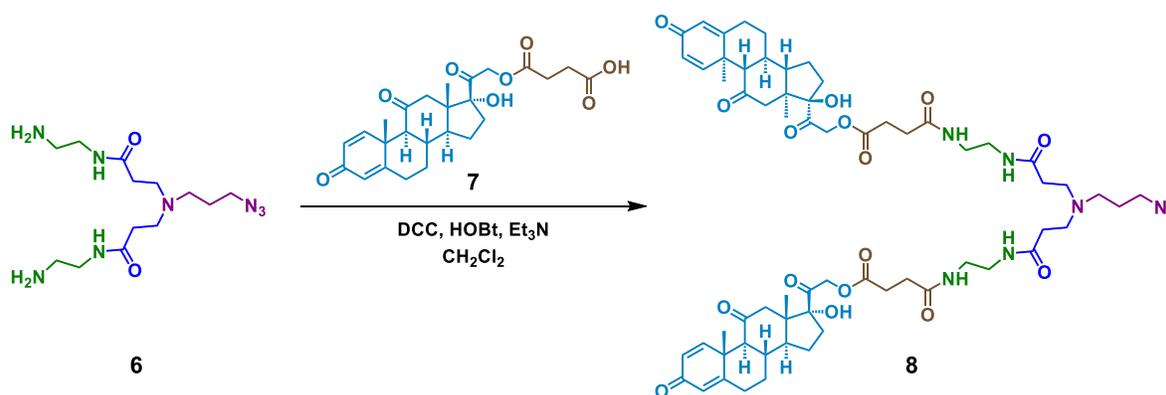
El mecanismo se inicia cuando el par de electrones del oxígeno del alcohol ataca a uno de los enlaces carbonilo del anhídrido succínico debido a que este carbono tiene una carga parcial positiva debido a que el oxígeno es más electronegativo. En el segundo paso, la *N,N*-diisopropiletilamina actúa como base y desprotona el ion hidronio. En el tercer paso, se rompe el enlace C-O para producir de nuevo el enlace carbonilo. En el último paso, el carboxilato formado se protona a partir de la sal de amonio de la DIPEA para obtener el ácido carboxílico (**Esquema 13**).



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

6.8. Síntesis del dendrón con azida conjugado con prednisona **8**.

El dendrón funcionalizado con prednisona fue sintetizado mediante el acoplamiento entre las aminas del compuesto **6** y el ácido carboxílico del compuesto **7** en presencia de trietilamina (Et_3N), DCC y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) en diclorometano anhidro. Obteniéndose el compuesto **8** como un sólido amarillento, con un 76.4 % de rendimiento (**Esquema 14**).



Esquema 14. Síntesis del dendrón con azida conjugado con prednisona **8**.

El compuesto **8** fue caracterizado inicialmente por RMN ^{13}C . En el espectro (**Figura 12**) se pueden observar; a 15.5 y 18.8 ppm dos señales correspondientes a los carbonos de los metilos en las posiciones **18** y **19**, a 23.3, 25.6, 28.7, 32.3, 33.7, 33.9 y 34.9 ppm las señales correspondientes a los metilenos CH_2 , ya sea de la parte del PAMAM o de la prednisona activada, en las posiciones **15**, **32**, **24**, **23**, **6**, **7**, **29** y **16** respectivamente. Una señal a 36.1 ppm debido al carbono del metino en la posición **8**, a 42.3 ppm la señal del carbono cuaternario en la posición **10**, a 42.4 y 49.2 ppm dos señales correspondientes a los metilenos en las posiciones **27**, **26** y **30** y al metino CH en la posición **14**, a 49.6 y 51.5 ppm dos señales correspondientes al metileno en la posición **33**, que está unido al grupo azida, al metileno en la posición **12**, al metileno en la posición **31** que se encuentra entre la azida y la amina terciaria y al carbono cuaternario en la posición **13**, a 60.2 ppm una señal correspondiente al CH en la posición **9**, a 68.0 ppm una señal correspondiente al CH_2 en la posición **21**, a 88.5 ppm una señal correspondiente al carbono en la posición **17** del alcohol terciario alfa al carbonilo, a partir de 120 ppm se observan las señales pertenecientes al $=\text{CH}$ en la posición **4** y en la posición **2** adyacentes al carbonilo de la ciclohexadienona a 124.6 y 127.6 ppm y a 156.8 ppm se observa la señal correspondiente al CH en la posición **1**, a 166.7 ppm se aprecia la señal del carbono en la posición **5**, a 171.7, 186.5, 204.7 y 209.1 ppm las señales de los carbonos carbonílicos en las posiciones **28**, **25**, **22**, **3**, **20** y **11**.

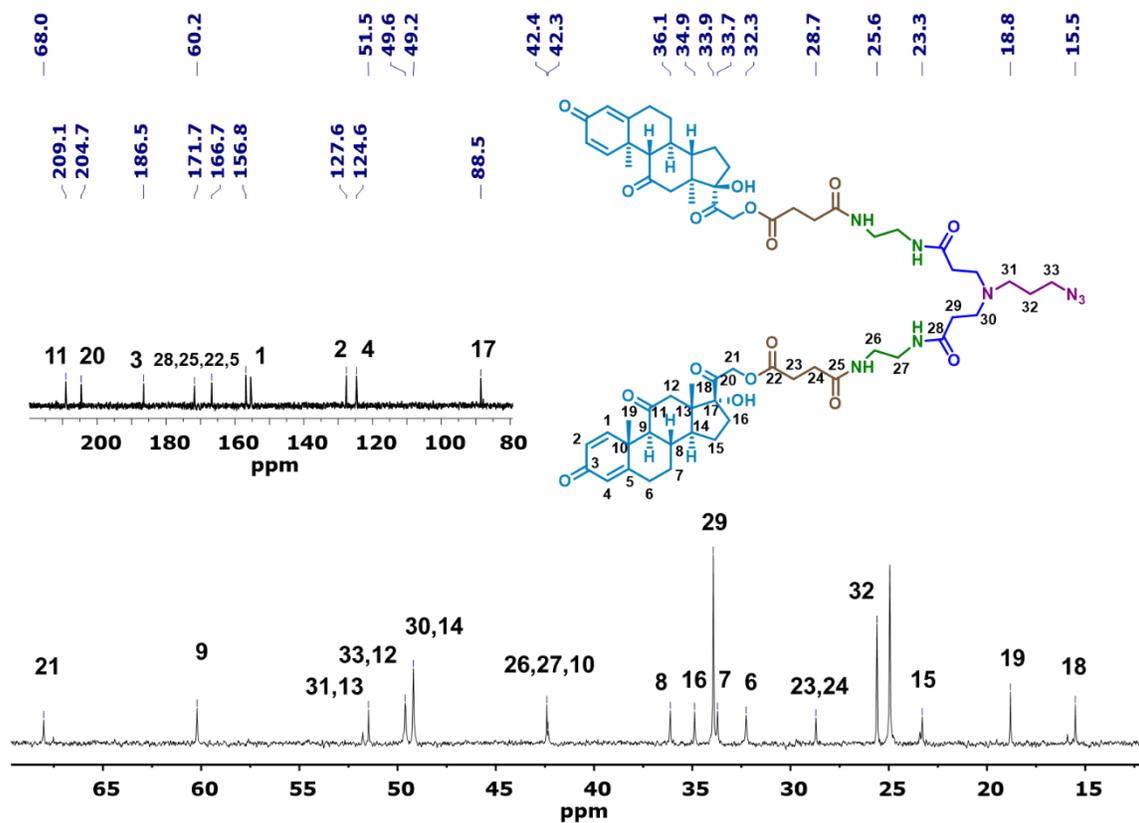


Figura 12. Espectro de RMN ¹³C del dendrón con azida conjugado con prednisona **8** (100 MHz, CDCl₃, 25° C).

La estructura del dendrón **8** se confirmó por espectrometría de masas MALDI-TOF. En la **Figura 13** se puede observar un pico con una relación masa/carga m/z de 1209.153 correspondiente al peso molecular del compuesto más un átomo de hidrógeno.

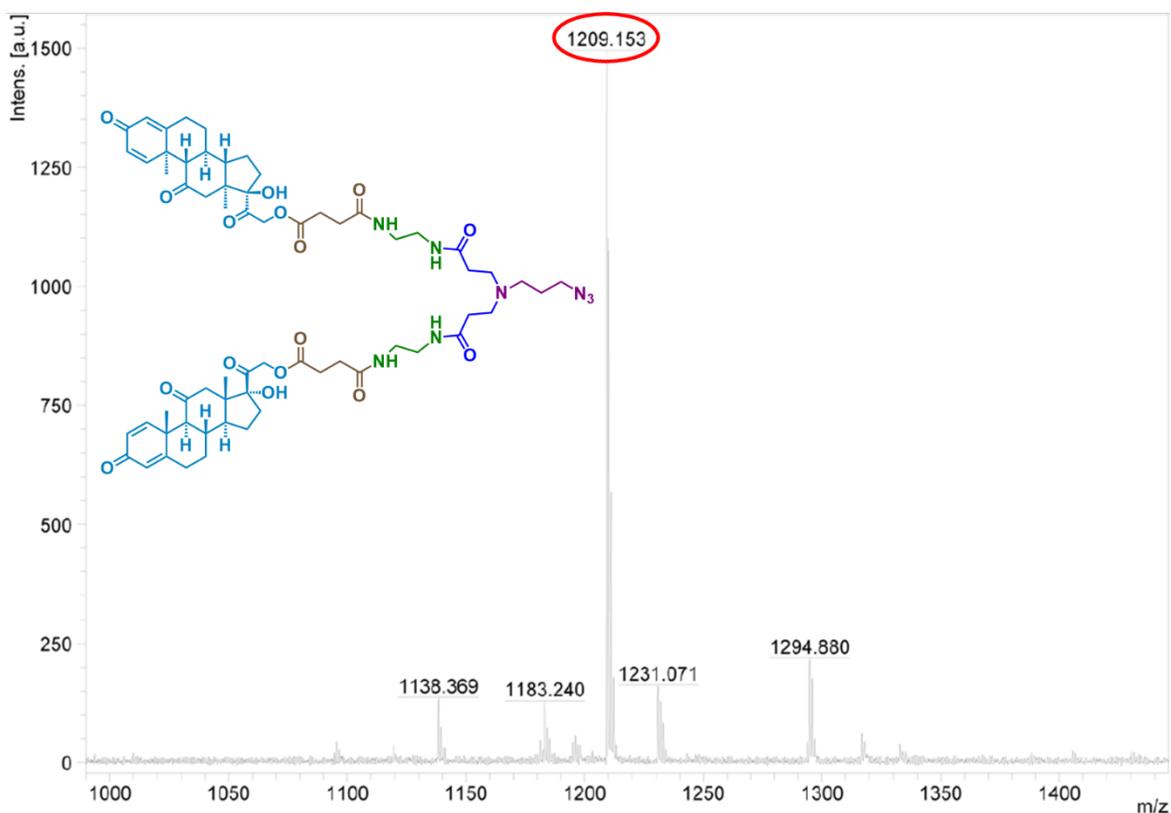
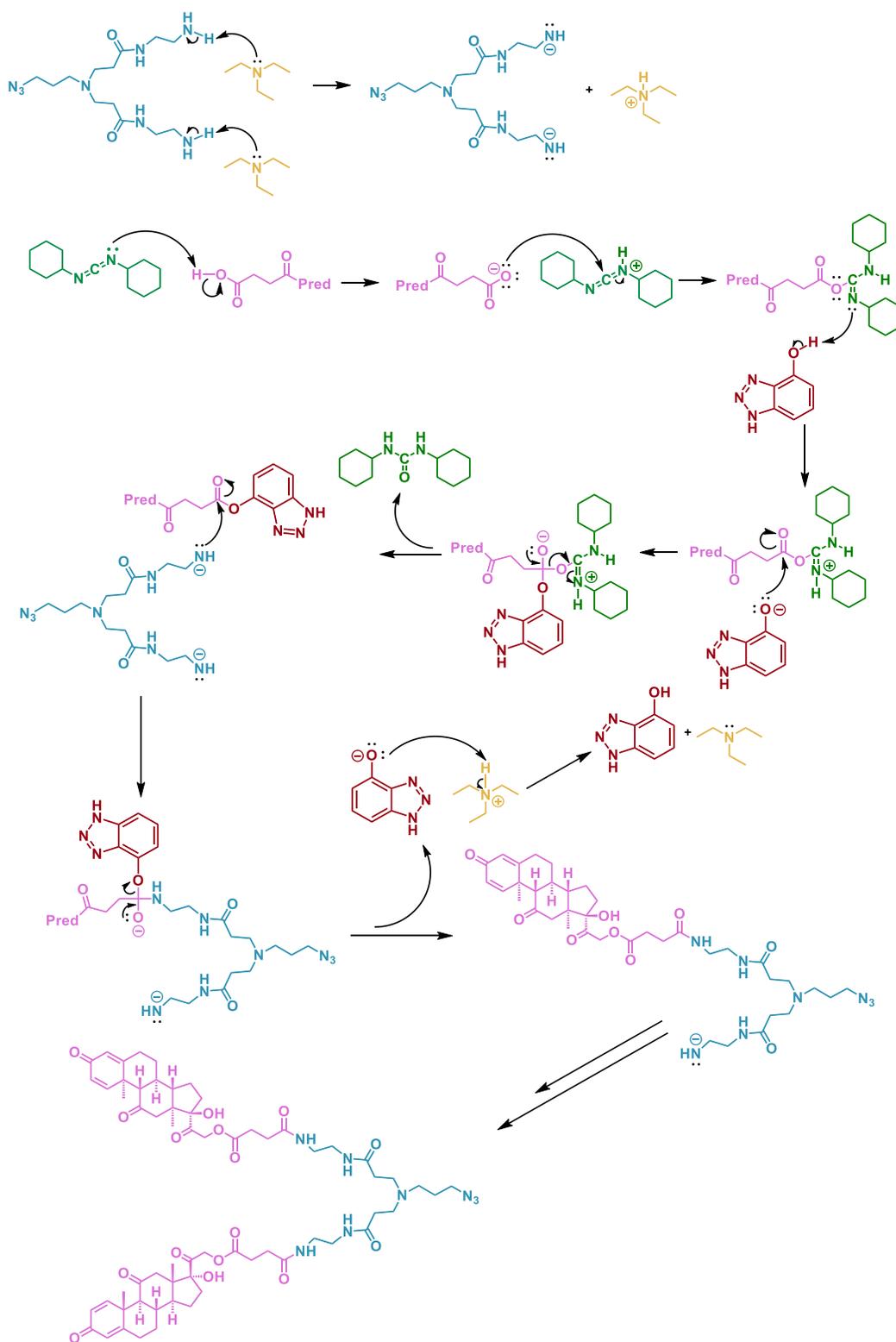


Figura 13. Espectro de masas MALDI-TOF del compuesto **8**.

Propuesta de mecanismo de reacción

Inicialmente, el mecanismo de reacción (**Esquema 15**) da inicio con la desprotonación de las aminas del compuesto **6** con la Et_3N . Sucesivamente, se forma el carboxilato del derivado de la prednisona debido a la abstracción de la DCC del protón ácido. A continuación, se da el ataque del anión del derivado de prednisona al carbono de la DCC, desplazando el par de electrones hacia el nitrógeno con carga positiva. Después el par de electrones del otro nitrógeno de la DCC captura al hidrógeno del HOBt, haciendo que el oxígeno del HOBt con su par de electrones ataque al carbonilo al que posteriormente retornan los electrones y es expulsada DCU como subproducto. A continuación, sucede el ataque nucleofílico del ion amiduro al carbonilo de la prednisona que al regresar el par de electrones se retira el anión del HOBt que proseguirá a tomar el hidrógeno de la Et_3N protonada, regenerándose ambos, el proceso se repite una segunda vez para obtener las amidas deseadas.



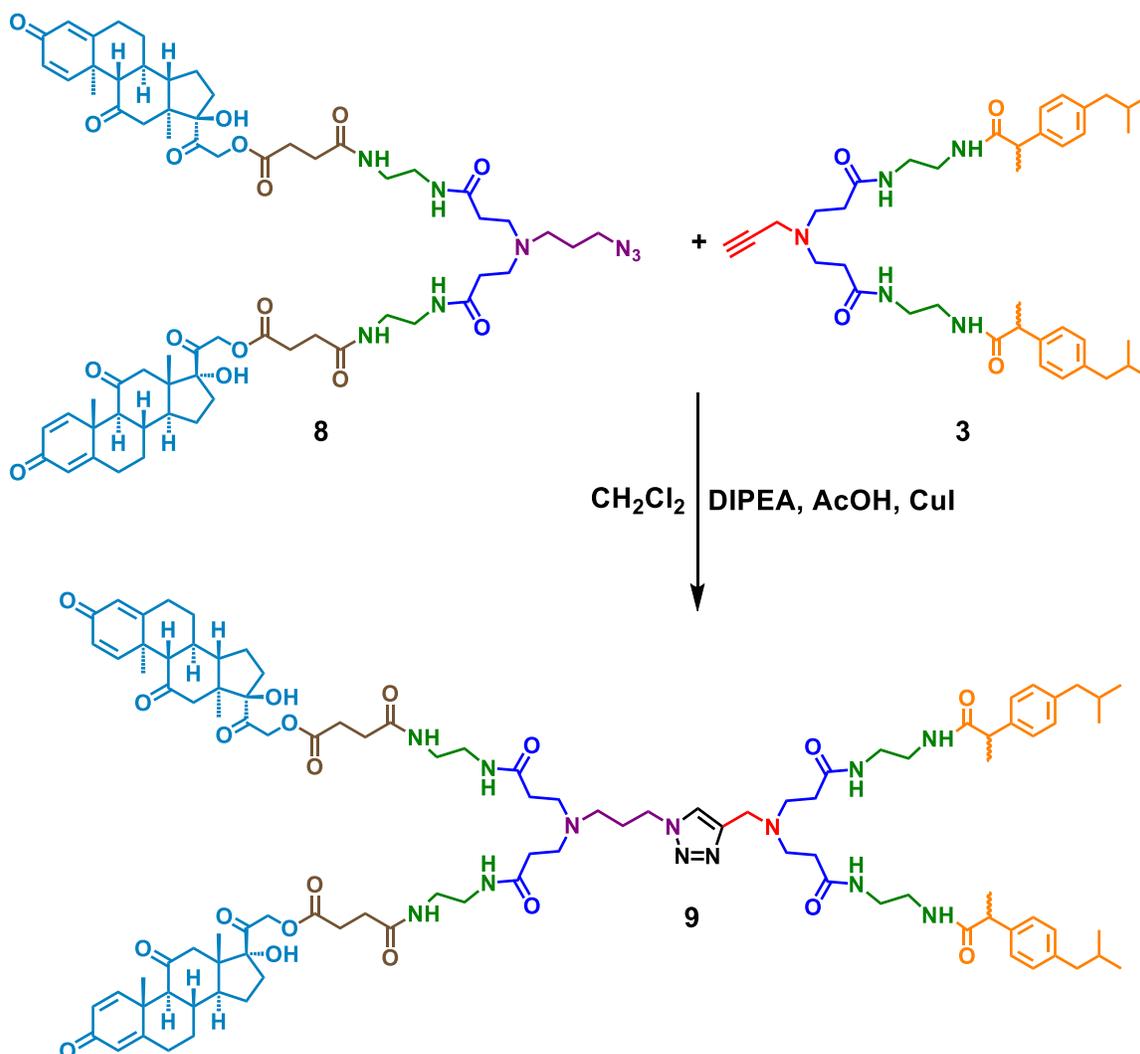
Esquema 15. Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto 8.

Con base en los resultados obtenidos por RMN de ^1H , ^{13}C en una y dos dimensiones es que se puede concluir que se realizó la síntesis del conjugado dendrimérico entre los derivados del 3-aminopropan-1-ol, acrilato de metilo, etilendiamina y prednisona con buenos rendimientos.

Una vez concluida la síntesis del dendrón conjugado con ibuprofeno y el dendrón conjugado con prednisona, se procedió a realizar la síntesis del dendrímero Janus.

6.9. Síntesis del dendrímero Janus 9.

Finalmente, se sintetizó el dendrímero Janus mediante una reacción de ciclo adición azida-alquino tipo Click para lo cual; a una disolución de CuI , DIPEA y AcOH glacial en diclorometano anhidro, se adicionaron los compuestos **3** y **8**, en ese orden. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 48 h. Obteniéndose el compuesto **9** con un 69.9 % de rendimiento (**Esquema 16**).



Esquema 16. Síntesis del dendrímero Janus **9**.

El dendrímero **9** fue caracterizado inicialmente por espectrometría de masas MALDI-TOF. En la **Figura 14** se presenta el espectro de masas, en el cual se observa un pico con una relación masa/carga m/z de 1890.739 que corresponde al ion molecular $[\text{M}+\text{Na}]^+$ del dendrímero Janus **9**. El ion Na^+ está presente debido a que se emplea una matriz para esta técnica.

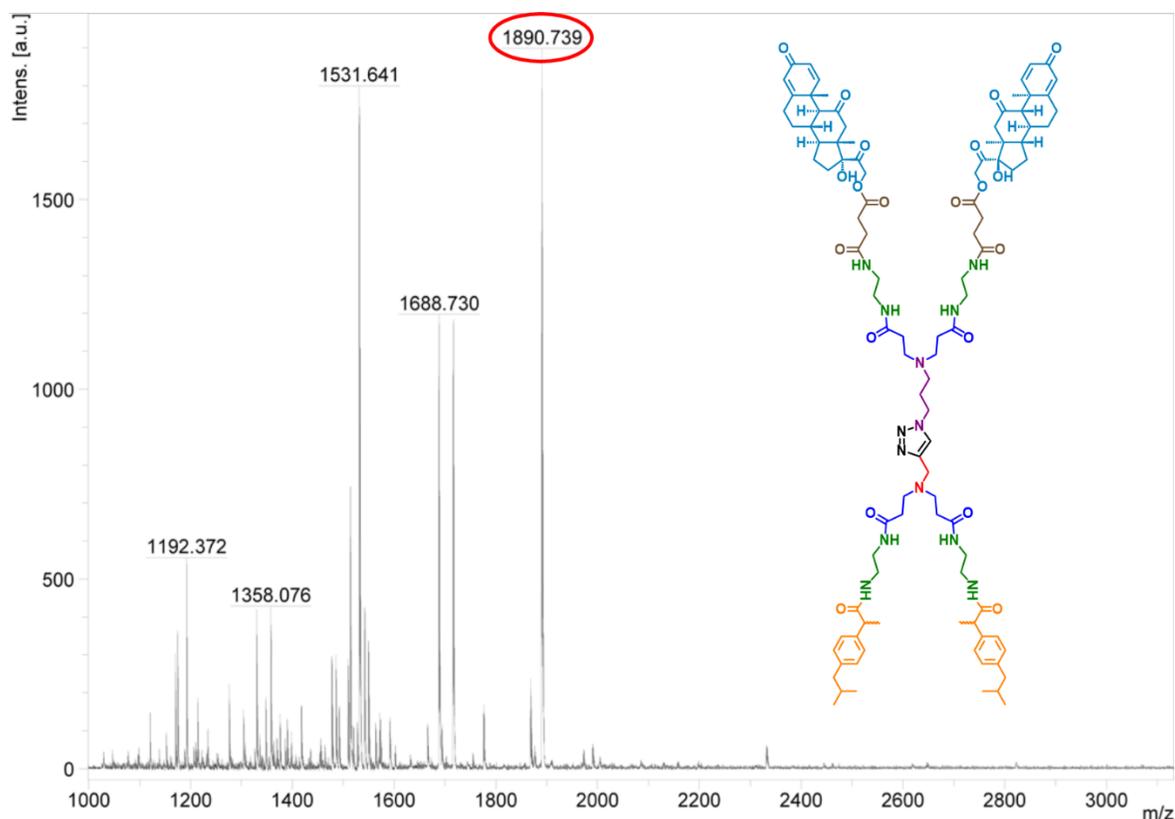


Figura 14. Espectro de masas MALDI-TOF del dendrímero Janus **9**.

La obtención del dendrímero Janus G 1.0 funcionalizado con ibuprofeno y prednisona en la periferia generado mediante una reacción de cicloadición 3+2 catalizada por cobre se confirmó por el análisis de los espectros de RMN ^1H de los dendrones **3**, **8** y del dendrímero Janus **9**. En el espectro del dendrímero Janus **9** se puede observar la misma multiplicidad de los protones que se observaron para los dendrones **3** y **8**, la única diferencia es ahora en el protón del triazol, a 7.71 ppm como un singulete en la región de los aromáticos traslapado con los dobletes de los protones de los grupos $\text{CH}=\text{CH}$ de la prednisona en la posición **1**.

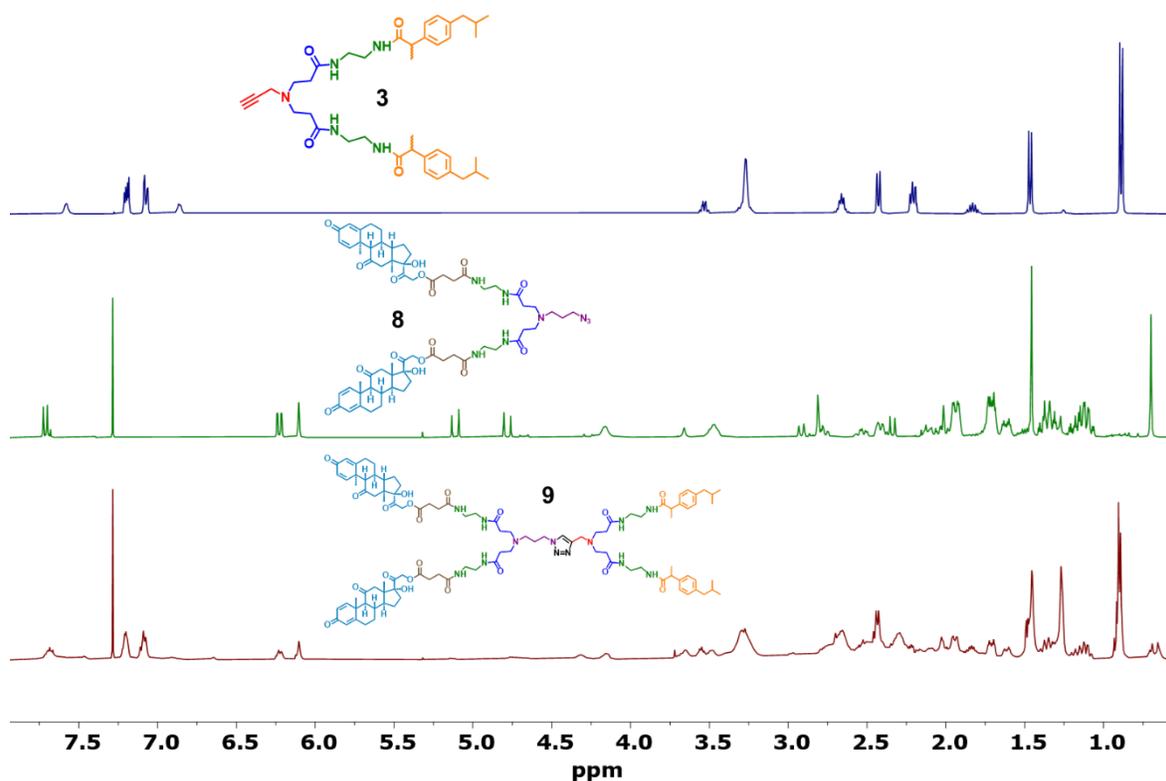
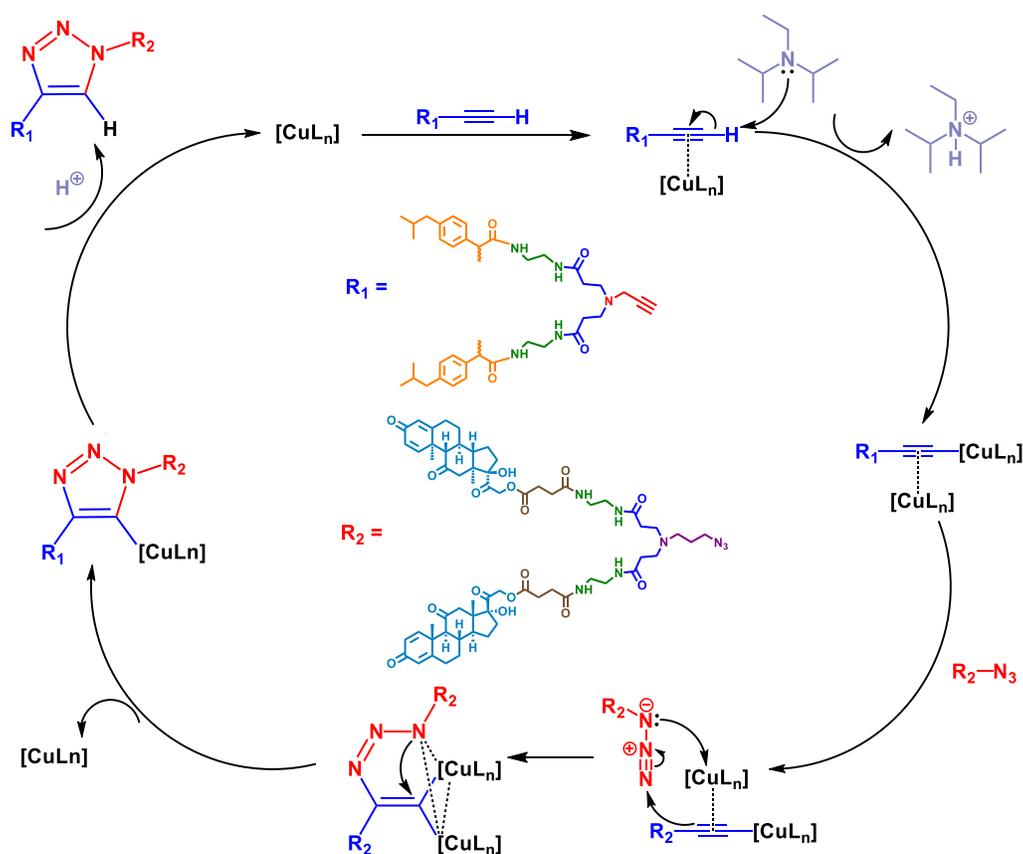


Figura 15. Espectros de RMN de ^1H de los dendrones **3**, **8** y del dendrímero Janus **9**.

Propuesta de mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción (**Esquema 17**) da inicio con la coordinación del triple enlace a un átomo de Cu (I). Posteriormente la base, en este caso la DIPEA, abstrae al protón del alquino terminal para que otro átomo de cobre se coordine al mismo triple enlace formando el acetiluro intermediario. Después se produce la coordinación de la azida al átomo de cobre. Esta adición nucleofílica implica que el átomo del nitrógeno terminal de la azida se añada al carbono sustituido del acetileno, generando un metalaciclo. Posteriormente, este metalaciclo experimenta una contracción de anillo, resultando en la formación de un complejo de cobre 3-triazolil. Finalmente, el producto de la reacción es liberado a través de una protonólisis, dando como resultado el triazol **9** y regenerando el catalizador.

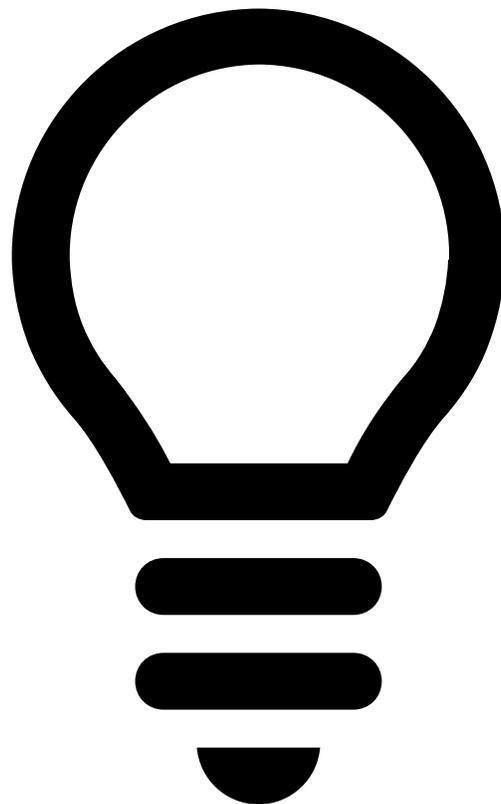


Esquema 17. Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto **9**.

Con base en los resultados obtenidos por RMN de 1H , ^{13}C en una y dos dimensiones se puede concluir que se realizó la síntesis del dendrímero Janus conjugado con ibuprofeno y prednisona con buenos rendimientos.

CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES



7. CONCLUSIONES

- ❖ Se realizó la síntesis del dendrón conjugado con ibuprofeno con un grupo alquino como punto focal y los brazos dendríticos de poliamidoamina (PAMAM).

- ❖ Se realizó por primera vez la síntesis del dendrón conjugado con prednisona con un grupo azida como punto focal y los brazos dendríticos de poliamidoamina (PAMAM).

- ❖ Se realizó por primera vez la síntesis del dendrímero Janus por el acoplamiento tipo Click azida-alquino de dos dendrones con diferentes fármacos, un dendrón con el ibuprofeno, un fármaco comercial antiinflamatorio, y el otro dendrón con la prednisona, un fármaco comercial antiinflamatorio e inmunosupresor.

- ❖ La estructura de todos los compuestos sintetizados en el presente trabajo de investigación se confirmó por las técnicas espectroscópicas como RMN de ^1H , ^{13}C en una y dos dimensiones, IR, UV-vis y espectrometría de masas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. F. Samadaei, M. Salami-Kalajahi, H. Roghani-Mamaqani, *RSC Adv.*, **2015**, 5(88), 71835-71843.
2. F. Vögtle, G. Richardt, N. Werner, *Dendrimer Chemistry*, Wiley-VHC, Germany, **2009**, 7-8.
3. J. M. J. Fréchet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and other dendritic polymers*; J. W. & Sons, London, **2001**.
4. D. M. Watkins, Y. Sayed-Sweet, J. W. Klimash, *Langmuir*, **1997**, 13, 3136-3141.
5. D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, *Polym. J.*, **1985**, 17, 117–132.
6. G. R. Newkome, Z. Q. Yao, G. R. Baker, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2003–2006.
7. P. J. Flory, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 2718-2723.
8. E. Buehleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis*, **1978**, 155-158.
9. N. Feuerbacher, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.*, **1998**, 197, 2-12.
10. M. Maciejewski, *Macromol. Sci. Chem.*, **1982**, A17, 689.
11. P. G. De Gennes, H. J. Hervet, *J. Physique-Lett.*, **1983**, 44, 351.
12. M. Pittelkow, J. B. Christensen, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 1295.
13. C. Kim, K. T. Kim, Y. J. Chang, *Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 5586.
14. P. Kesharwani, K. Jain, N. K. Jain, *Polym. Sci.*, **2014**, 39, 268-307.
15. C. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1010-1013.
16. P. R. Dvornic, D. A. Tomalia, *Curr. Opin. Colloid. Interfac. Sci.*, **1996**, 1, 221-235.
17. M. Seiler, *Fluid Phase Equilibria*, **2006**, 241(1-2), 155-174.
18. M. Sowinska, Z. Urbanczyk-Lipkowska, *New J. Chem.*, **2014**, 38, 2168.
19. F. W. Zeng, S. C. Zimmerman, *Chem. Rev.*, **1997**, 9, 1681-1690.

20. C. Ornelas, R. Pennell, L. F. Liebes, *Org. Lett.*, **2011**, 13(5), 976-979.
21. V. Percec, B. M. Rosen, C. J. Wilson, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 6275.
22. a) M. Gingras, J. M. Raimundi, Y. M. Chabre, *Angewandte Chemie. Int. Ed.*, **2007**, 46(7), 1010-1017.
 b) A. R. Menjoge, M. R. Kannan, D. A. Tomalia, *Drug Discovery Today*, **2010**, 15(5/6), 171-185.
23. H. L. Crampton, E. E. Simanek, *Polym. Int.*, **2007**, 56 (4), 489-496.
24. B. K. Nanjwade, *Euro. J. Pharma. Sci.*, **2009**, 38(3), 185-196.
25. D. A. Tomalia, *Soft Matter*, **2010**, 456-474.
26. W. Bosman, H. M. Janssen, E. W. Meijer, *Chem. Rev.*, **1999**, 9, 1665-1688.
27. D. A. Tomalia, *Aldrichimica Acta*, **2004**, 9, 39-57.
28. M. Walter, M. Malkoch, *Chem. Soc.*, **2012**, 41(13), 4593.
29. F. Zeng, S. C. Zimmerman, *Chem. Rev.*, **1997**, 97(5), 1681-1712.
30. S. M. Grayson, J. M. J. Fréchet, *Chem Rev.*, **2001**, 9, 3819–3868.
31. a) J. S. Moore, Z. Xu, *Macromol.*, **1991**, 24, 5893.
 b) Z. Xu, J. S. Moore, *Angew. Chem.*, **1993**, 105, 261.
32. F. Aulenta, W. Hayes, S. Rannard, *Euro. Polym. J. U. K.*, **2003**, 39(9), 1741-1771.
33. a) M. Banaei, M. Salami-Kalajahi, *Adv. Polym. Technol.*, **2018**, 37 (3), 943–948.
 b) M. Banaei, M. Salami-Kalajahi, *Colloid Polym. Sci.*, **2015**, 293 (5), 1553–1559.
 c) J. Bugno, H. J. Hsu, S. Hong, *J. Drug Target.*, **2015**, 23 (7-8), 642–650.
34. F. Najafi, M. Salami-Kalajahi, H. Roghani-Mamaqani, *J. Iran. Chem. Soc.*, **2021**, 18 (3), 503–517.
35. C. Casagrande, P. Fabre, E. Raphaël, M. Veyssié, *Europhys. Lett.*, **1989**, 9, 251.
36. P. G. de Gennes, *Soft matter*, **1992**, 31, 842–845.
37. M. Caminade, R. Laurent, B. Delavaux-Nicot, *New J. Chem.*, **2012**, 36, 217-226.

38. D. R. Sikwal, R. S. Kalhapure, T. Govender, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2017**, 97, 113-134.
39. K. Wooley, C. Hawker, J. M. J. Fréchet. *J. Chem. Soc.*, **1991**, 1(5), 1059-1076.
40. D. A. Tomalia, V. R. Pulgam, D. R. Swanson, *U.S. Patent 7977452B2*, **2011**.
41. F. Najafi, M. Salami-Kalajahi, H. Roghani-Mamaqani, *J. Mol. Liq.*, **2022**, 347, 118396.
42. M. L. Yaddehige, I. Chandrasiri, A. Barker, *Chem. Nano. Mat.*, **2020**, 6, 1833–1842.
43. P. Wu, M. Malkoch, K. B. Sharpless, *Chem. Commun.*, **2005**, 5775–5777.
44. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2004.
45. S. Mu, Q. Ling, X. Liu, *J. Inorg. Biochem.*, **2019**, 193, 31–41.
46. M. Malkoch, K. Schleicher, E. Drockenmuller, *Macromol.*, **2005**, 38, 3663–3678.
47. Y. Ohta, Y. Abe, K. Hoka, *Polym. Chem.*, **2019**, 10, 4246–4251.
48. J. Pan, L. Ma, Y. I. Zhao, *Synlett.*, **2013**, 24(8), 1011–1015.
49. F. Najafi, M. Salami-Kalajahi, H. Roghani-Mamaqani, *Eur. Polym. J.*, **2020**, 134, 109804.
50. M. Fallahi-Sambaran, M. Salami-Kalajahi, E. Dehghani, *Coll. Surf. B. Biointerfac.*, **2018**, 170, 578–587.
51. V. Percec, M. R. Imam, M. Peterca, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 4408–4420.
52. T. Gonzalo, M. Muñoz, *Dendrímeros y sus aplicaciones biomédicas*, **2009**, 28.
53. J. W. Choi, B. K. Cho, *Soft Matter*, **2011**, 7, 4045.
54. K. Aoi, K. Itoh, M. Okada, *Macromol.*, **1997**, 30(25), 8072–8074.
55. S. Lin, M. Xiaofei, D. Chang-Ming, *Biomacromol.*, **2012**, 13(11), 3581-3591.
56. a) O. Rolland, C. O. Turrin, A. M. Caminade, *New J. Chem.*, **2009**, 33, 1809-1824.

- b) J. Khandare, M. Calderon, N. M. Dagia, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 2824-2848.
57. a) B. Klajnert, L. Peng, V. Cena, *Dendrimers in Biomedical Applications*, RSC Publishing, U.K., **2013**, 204.
 b) A. R. Menjoge, R. M. Kannan, D. A. Tomalia, *Drug Discovery Today*, **2010**, 15, 171-185.
58. M. Harries, M. Gore, *Lancet Oncology*, **2002**, 3(9), 529-536.
59. L. Noein, V. Haddadi-Asl, M. Salami-Kalajahi, *Int. J. Polym. Mater.*, **2017**, 66, 123-131.
60. M. F. Ottaviani, E. Cossu, N. J. Turro, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 4387-4398.
61. T. C. Shiao, R. Roy, *New J. Chem.*, **2012**, 36, 324-339.
62. M. Mammen, S. K. Choi G. M. Whitesides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 2754-2794.
63. S. Svenson, A. S. Chauhan, *Nanomedicine*, **2008**, 3, 679-702.
64. C. O. Turrin, A. M. Caminade, *Dendrimers: towards Catalytic, Material and Biomedical Uses*, John Wiley & Sons Ltd, U. K., **2011**, 463-484.
65. Y. Li, Y. Tseng, L. d'Espaux, *Nat. Mater.*, **2004**, 3, 38.
66. N. Malik, E. Evagorou, R. Duncan, *Anticancer Drugs*, **1999**, 10, 767.
67. C. S. Chen, W. R. Shieh, P. H. Lu, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, **1991**, 1078, 411.
68. D. Acetti, E. Brenna, G. Fronza, *Talanta*, **2008**, 76, 651.
69. H. Endo, M. Yano, Y. Okomura, *Cell death & disease*, **2014**, 5, 1027.
70. P. Andrews, X. Zhao, J. Allen, *Cancer chemotherapy and pharmacology*, **2008**, 61, 203.
71. Ibuprofeno. Drug Bank Online. (Consultado en junio de 2023). Recuperado de: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01050>
72. I. Herráiz, *Methods in Molecular Biology*, **2017**, 18, 19.

73. Prednisone. Horizon Pharma. U.S. F.D.A., (Consultado en junio de 2023). Recuperado de: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/202020s003lbl.pdf. 2013.
74. Prednisona. Drug Bank Online. (Consultado en junio de 2023). Recuperado de: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00635>