



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“Estudio de la Síntesis de Dendrímeros de
Primera Generación Basados en 1,2,3-triazoles-4-
sustituidos a partir de 1,3,5-
tris(bromometil)benceno”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

ERIKA SÁNCHEZ OVANDO

Asesor Académico: Dr. David Corona Becerril

Asesor Adjunto: Dr. Erick Cuevas Yañez

Asesor Externo: M. en C. Janneth Cruz de la Cruz



Toluca, Estado de México

Octubre

2014



P. QFB. ERIKA SÁNCHEZ OVANDO
FACULTAD DE QUÍMICA, UAEM
P R E S E N T E

La Dirección de la Facultad de Química de la UAEM, comunica a Usted que el Jurado de su Evaluación Profesional, en la modalidad TESIS, estará formado por:

Dra. MARÍA PAULINA AYDEE
GRACIA FUENTES BENITES
PRESIDENTE



Dr. DAVID CORONA BECERRIL
VOCAL



Dr. ERICK CUEVAS YÁÑEZ
SECRETARIO



Dr. CARLOS GONZÁLEZ ROMERO
SUPLENTE



Sin más por el momento le envío un respetuoso saludo.

ATENTAMENTE
PATRIA, CIENCIA Y TRABAJO
"2014, 70 Aniversario de la Autonomía ICLA-UAEM"

M. en A. P. GUADALUPE OFELIA SANTAMARÍA GONZÁLEZ
DIRECTORA





C.c.p. Archivo

www.uaemex.mx

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme seguir adelante con mis proyectos.

A mis papas por su apoyo incondicional, que desde siempre me han brindado, y me siguen impulsando para ser mejor cada día.

A mis hermanas, Tania y Lucy, no sé que hubiera sido de mi vida si no me hubiera tocado unas hermanas tan maravillosas como ustedes.

A Saúl Pedro, por estar en mi vida, en las buenas, en las malas y en las peores, y a pesar de todo no perder la fé.

A todos mis amigos y compañeros por todo su apoyo y comprensión: Beto, Chany, Zairita, Flor María, Nancy Zet, Bety, Rosi, Margarito, Pau, Lau Ceballos, Alan, Luis Enrique.

Agradezco al Dr. David Corona Becerril, a M. en C. Janneth Cruz de la Cruz, a Q. Abraham Colín Molina, por su apoyo, guía y consejos para hacer posible este proyecto.

Un agradecimiento especial, a M. en C. María de las Nieves Zavala Sergovia, M. en C. Alejandra Núñez Pineda y M. en C. Lizbeth Triana Cruz; por su apoyo en las técnicas analíticas realizadas para este trabajo de investigación.

A Sofía Evelin Huitrón
Sánchez, por haber llenado
nuestras vidas de alegría, te
quiero mucho princesita.

A mis abuelos, que aunque no estén ya con
nosotros sé que estarían orgullosos de lo
que hasta hoy he logrado y por ustedes
seguiré cosechando más éxitos: Trinidad,
Juan y Vicente.

El desarrollo de la parte experimental fue llevado a cabo en el Laboratorio de Química Orgánica del Centro Conjunto de Investigación de Química Sustentable UAEM-UNAM; bajo la dirección del Dr. David Corona Becerril y asesoría de la M. en C. Janneth Cruz de la Cruz, con apoyo financiero del proyecto de investigación UAEM clave 3179/2012.

Índice

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	VIII
RESUMEN	IX
INTRODUCCIÓN	XI
CAPÍTULO 1.....	- 1 -
1. ANTECEDENTES.....	- 2 -
1.1. DENDRÍMEROS	- 2 -
1.2. APLICACIONES DE LOS DENDRÍMEROS	- 4 -
1.3. MÉTODOS DE SÍNTESIS DE LOS DENDRÍMEROS	- 6 -
1.4. QUÍMICA CLICK	- 12 -
CAPÍTULO 2.....	- 16 -
2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	- 17 -
2.1. OBJETIVOS	- 17 -
2.1.1. <i>Objetivo general</i>	- 17 -
2.1.2 <i>Objetivos particulares</i>	- 17 -
2.2. HIPÓTESIS	- 17 -
CAPÍTULO 3.....	- 18 -
3. DISCUSION DE RESULTADOS.....	- 19 -
3.1. SÍNTESIS DEL DENDRÍMERO DE GENERACIÓN CERO (G0).....	- 20 -
3.1.1. <i>Síntesis del 1,3,5-tris(azidometil)benceno</i>	- 20 -
3.1.2. <i>Síntesis del tristriazol de Generación Cero (G0)</i>	- 22 -
3.2. SÍNTESIS DE LOS DENDRÍMERO DE PRIMERA GENERACIÓN (G1)	- 27 -
3.2.1. <i>Tosilación del dendrímero de generación cero, y formación de la azida</i>	- 27 -
3.2.2. <i>Síntesis del dendrímero de primera generación (G1) derivado del 2-etinil-anilina (8)</i>	- 31 -
3.2.3. <i>Síntesis del dendrímero de primera generación derivado del 4-etinil-anisol</i>	- 33 -
CAPITULO 4.....	- 37 -
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	- 38 -
4.1. MATERIAS PRIMAS	- 38 -
4.2. MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN	- 38 -
4.3. SÍNTESIS DEL DENDRÍMERO DE GENERACIÓN CERO (G0).....	- 39 -
4.3.1. <i>Síntesis del 1,3,5-tris(azidometil)benceno (2)</i>	- 39 -
4.3.2. <i>Síntesis del 1,3,5-[tris-(4-hidroximetil-1,2,3-triazol-1-il)]-trimetilbenceno</i>	- 39 -
4.4. SÍNTESIS DE LOS DENDRÍMERO DE PRIMERA GENERACIÓN (G1)	- 40 -
4.4.1. <i>Tosilación y azidación del 1,3,5-[tris-(4-hidroximetil-1,2,3-triazol-1-il)]-trimetilbenceno en one pot</i>	- 40 -
4.4.2. <i>Síntesis del dendrímero de primera generación derivado del 2-etinil-anilina</i>	- 41 -

4.4.3. Síntesis del dendrímero de primera generación derivado del 4-etinil-anisol.....	- 42 -
5. CONCLUSIONES.....	- 43 -
ANEXOS	- 44 -
BIBLIOGRAFÍA.....	- 61 -

Abreviaturas y Acrónimos

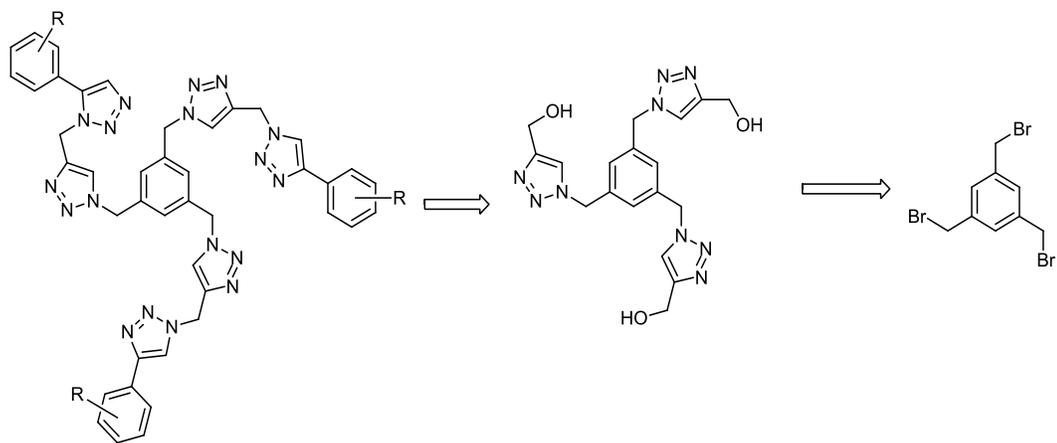
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
S _N 2	Sustitución Nucleofílica Bimolecular
G0	Generación 0
CuAAC	Cicloadición Azida Alquino catalizada por Cobre
G1	Generación 1
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
IR	Infrarrojo
DMF	Dimetilformamida
°C	Grados Celsius
ppm	Parte por millón
mL	Mililitros
g	Gramos
J	Constante de acoplamiento
δ	Desplazamiento químico
MHz	Megahertz
λ _{max}	Longitud de onda máxima
ccf	Cromatografía en capa fina

RESUMEN

En el presente trabajo de investigación se estudió la síntesis de dos dendrímeros de primera generación de base 1,2,3-triazol para su posterior uso como posibles soportes o ligantes metalodendrímicos de paladio con posible actividad catalítica en reacciones de acoplamiento carbono-carbono.

El paso inicial para la formación de estos compuestos dendriméricos consistió en el uso del 1,3,5-tris(bromometil)benceno, como el componente central o núcleo de estos derivados, y su reacción con azida de potasio para llevar a cabo su transformación al derivado tris(triazidometil)benceno (triazida intermediaria) mediante una reacción tipo S_N2 . El siguiente paso fue la formación del dendrímero de generación cero (G0) utilizando la triazida intermediaria como material de partida y el alcohol propargílico mediante la reacción de cicloadición entre una azida y un alquino terminal catalizada por Cu(I) (CuAAC) bajo las condiciones de Sharpless, utilizando al ascorbato de sodio, sulfato de cobre (II) y una base se da la reacción click, la cual permitió la obtención del dendrímero base triazol de generación cero, en condiciones suaves con rendimientos moderados.

El paso final de la síntesis involucró un proceso de tres reacciones consecutivas para la obtención de los dendrímeros de primera generación (G1), primero se convierte al alcohol en un buen grupo saliente, mediante una tosilación, posteriormente se convierte en una triazida, para su final modificación al dendrímero de primera generación; a través de la cicloadición entre la triazida intermediaria y un alquino terminal (el 2-etinil-anilina y el 4-etinil-anisol, respectivamente) catalizada por Cu(I) (CuAAC) bajo las condiciones de Sharpless. En el esquema 1 se presenta el análisis retrosintético hacia la formación de los dendrímeros de primera generación (G1), en donde se logró la síntesis de dos dendrímeros de primera generación derivados del 2-etinil-anilina y el 4-etinil-anisol, los cuales se caracterizaron por Infrarrojo, RMN 1H y RMN ^{13}C , con rendimientos moderados.



Esquema 1: Análisis Retrosintético de la obtención de los dendrimeros de primera generación G1.

INTRODUCCIÓN

De entre la gran variedad de reacciones catalogadas en la Química Orgánica, la Química Click, es la que más usos y aplicaciones ha tenido en diferentes áreas incluyendo la química sintética y medicinal, la química de superficies y polímeros, así como aplicaciones de bioconjugación, debido a que los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos se obtienen en altos rendimientos y con una regioselectividad exclusiva bajo condiciones suaves de reacción.

Dentro del estudio de la síntesis de dendrímeros, la reacción Click antes mencionada, ha surgido como una alternativa altamente eficiente para la obtención de macromoléculas derivadas de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos, debido a su uso tan práctico para unir o ensamblar diferentes bloques de moléculas e incluso sintetizar derivados en cuya estructura dendrímica puedan encontrar los derivados de triazol en toda su estructura.

Dentro de este contexto nuestro grupo de investigación está utilizando diferentes metodologías de ciclación 1,3-dipolar de una azida y un alquino terminal catalizadas por Cu(I), para la formación de diversos materiales que contienen 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos, con el propósito de llevar a cabo un estudio sistemático para la obtención de dendrímeros derivados de estos heterociclos.

Actualmente la síntesis de dendrímeros está en auge, con una gran variedad de aplicaciones que van desde el uso como catalizadores hasta acarreadores de fármacos, entre otros.

CAPÍTULO 1

Antecedentes

1. ANTECEDENTES

1.1. Dendrímeros

Desde las últimas décadas se han sintetizados una nueva clase de macromoléculas altamente ramificadas, lo cual las hace diferentes a los polímeros convencionales, debido a que sus propiedades estructurales poseen una extraordinaria simetría, presentan monodispersidad y sin duda una de las cualidades de esta nueva clase de macromoléculas es la gran versatilidad para diseñar y modificar los grupos terminales. Estos nuevos compuestos han causado un gran impacto en la química de materiales, biotecnología, química nuclear y computación, por mencionar algunos. A estas nuevas macromoléculas se les denomina dendrímeros¹.

Los dendrímeros son macromoléculas tridimensionales de estructura arbórea cuyo crecimiento se lleva en forma generacional o por capas, lo cual permite planificar una estrategia de síntesis de forma secuencial y controlada de manera que en todo momento se conoce perfectamente su estructura y composición; y facilita la aproximación a estructuras biosintéticas. Una de las principales características de los dendrímeros es el gran número de grupos terminales que poseen en su superficie y que crecen de forma exponencial a cada paso de reacción (generaciones).

Los dendrímeros pueden ser completamente de naturaleza orgánica o contener átomos metálicos, del mismo modo en que pueden constituirse como homo o copolímeros.

El concepto de crecimiento repetitivo mediante ramificaciones fue reportado por primera vez en 1978 por Vögtle, seguido por el desarrollo paralelo de la síntesis macromolecular divergente, a cargo de Dow Chemical. Esto llevó a la obtención del primer dendrímero real, la Poli(amidoamina), PAMAM², desarrollado por Tomalia.

El término "dendrímero" fue propuesto por primera vez por Donald Tomalia y colaboradores en 1980³, para designar las moléculas altamente ramificadas que habían sintetizado. Este término proviene del griego *dendrón* que significa árbol. Términos

sinónimos son "arborol" proveniente del latín, propuesto por Newkome⁴ para nombrar sus macromoléculas sintetizadas; y moléculas "cascada" utilizado por Vögtle⁵.

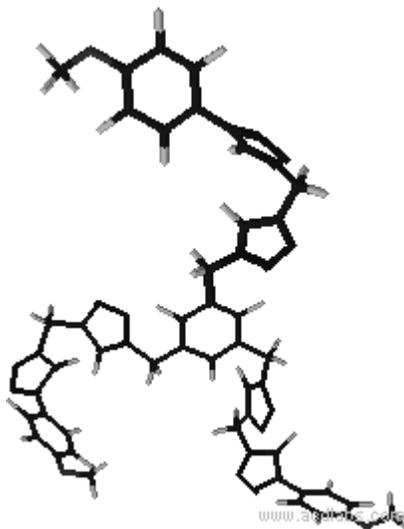


Figura 1: Ejemplo de un dendrímero de primera generación, en tercera dimensión.

Los dendrímeros constan de una estructura tipo núcleo-copa, la cual contienen tres elementos: el núcleo o punto focal, que determina el tamaño, forma, dirección y multiplicidad, la zona intermedia formada por las unidades de ramificación y los grupos funcionales terminales en la periferia. Cada par de unidades monoméricas determina lo que se conoce como generación de la estructura dendrítica.

Por otra parte estas unidades estructurales pueden dejar cavidades en el interior de la macromolécula dependiendo de las interacciones entre las unidades de ramificación y los grupos funcionales de la periferia.

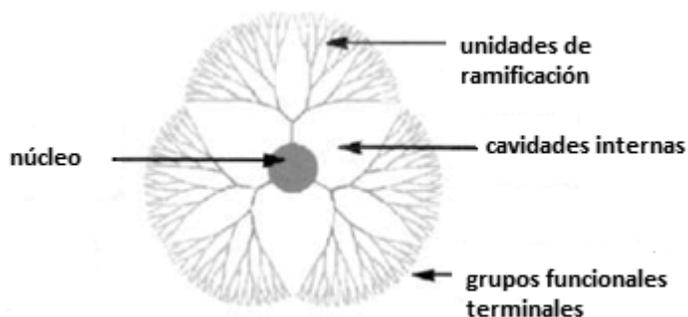


Figura 2: Partes de las que se compone un dendrímero.

La presencia de un gran número de grupos funcionales en los dendrímeros es responsable de sus propiedades como: alta solubilidad, miscibilidad y reactividad. La solubilidad está fuertemente influenciada por la naturaleza de sus grupos terminales. Los dendrímeros con grupos terminales hidrofílicos son solubles en disolventes polares, y por el contrario los terminados con grupos hidrofóbicos son soluble en solventes no polares⁶.

A continuación se mencionan algunas de las aplicaciones de los dendrímeros y posteriormente se habla de los métodos desarrollados para la síntesis de dendrímeros.

1.2. Aplicaciones de los dendrímeros

Algunas de las aplicaciones de los dendrímeros son en células artificiales, fármacos de liberación controlada y dirigida, agentes de contraste, tóner de impresoras láser, sensores para diagnóstico, detectores, electrónica molecular, agentes descontaminadores y de filtración, particularmente de iones metálicos, adhesivos lubricantes y baterías en la nanoescala.

En la actualidad existe una atención especial en aquellos dendrímeros que presentan propiedades foto-activas, están siendo investigados para su posible aplicación en materiales fotovoltaicos con el objetivo de mejorar las propiedades conductoras de éstos. También encontramos a los dendrímeros que funcionan como foto-interruptores. Este sistema molecular puede ser manipulado fácilmente, bajo condiciones suaves.

El alto nivel de control sobre la arquitectura dendrítica (tamaño, ramificaciones y grupos funcionales de la superficie) hace a los dendrímeros ideales acarreadores en varias aplicaciones. Tienen únicas características que incluyen la monodispersidad y la diversidad de los grupos funcionales de la superficie, los cuales los hace candidatos a ser utilizados como acarreadores de fármacos, como anticancerígenos, antiinflamatorios, antimicrobianos. Esto es posible porque se aprovechan las propiedades de los dendrímeros, generalmente estos son hidrofóbicos en el interior, lo cual les permite acomplejar el fármaco y en su superficie tiene grupos hidrofílicos, lo cual le permite

atravesar las barreras biológicas y transportar al fármaco, estas propiedades permiten el diseño de nuevos sistemas de liberación de fármacos.⁷

Los dendrímeros pueden ser utilizados como acarreadores debido a su considerable fracción vacía. Han sido usados como moléculas huésped para el transporte de fármacos, fragancias, adhesivos, cosméticos, catalizadores, herbicidas y muchos más. Pueden incluso cumplir funciones de espaciadores, rodamientos moleculares, y como “ladrillos” para la construcción de estructuras más complejas mediante autoensamblaje, como es el caso de algunas nanoestructuras.

Adicionalmente, los dendrímeros están siendo usados como análogos de proteínas, enzimas y virus, como también en aplicaciones analíticas⁸.

En la actualidad se están desarrollando varios productos basados en dendrímeros para el tratamiento y diagnóstico de una amplia variedad de enfermedades. Entra algunas otras se mencionan las siguientes:

- La firma australiana Starpharma ha desarrollado un gel (VivaGel®) cuyo componente activo es un dendrímero de polilisina, desarrollado para prevenir la transmisión del VIH⁹. Ha funcionado también en estudios en animales para la prevención de otras enfermedades de transmisión sexual como el herpes genital y la clamidia. La misma firma está desarrollando dendrímeros activos por vía inhalatoria frente al virus sincitial respiratorio y patógenos emergentes como el coronavirus que produce el síndrome respiratorio severo agudo (SARS).
- SuperFect®, desarrollado por Qiagen¹⁰, es un reactivo de transfección¹ formado por dendrímeros activos, que puede transportar cantidades más grandes de material genético que los virus modificados para terapia genética.
 - Los laboratorios de la "US Army Research" han desarrollado un sistema de diagnóstico basado en dendrímeros para la detección de antrax (llamado Alert Ticket™).
 - "Dade Behring" ha comercializado un sistema basado en dendrímeros (denominado Stratus® CS¹¹) que sirve para el diagnóstico rápido de dolencias cardíacas.¹²

¹ Técnica de introducir material genético externo a células eucariontes.

Los dendrímeros son sistemas ideales para aplicaciones en medicina, como el transporte de fármacos ó de genes, porque aumentan la solubilidad en agua, incrementan el tiempo de vida en circulación, atraviesan ciertos tejidos, mejoran el tránsito a través de las barreras biológicas y presentan un lento metabolismo del fármaco. Las principales aplicaciones de los dendrímeros en el campo de la biomedicina son dendrímeros para transporte y liberación controlada de fármacos, como nano-fármacos, como agentes de diagnóstico, para transferencia de genes y para terapia fotodinámica.¹³

Los dendrimeros para ser utilizados como agentes biológicos deben cumplir con una serie de requisitos como no ser tóxicos, ni inmunogénicos, que puedan atravesar barreras biológicas (pared de intestino, vasos sanguíneos, membranas celulares, que sean capaces de estar en circulación durante el tiempo necesario para tener un efecto clínico, que sean capaces de dar estructuras específicas.

Las propiedades biológicas como toxicidad o inmunogenicidad de un dendrímero están gobernadas en gran medida por el tamaño del dendrímero y por los grupos funcionales de la superficie del dendrímero. El interior de la estructura dendrítica normalmente es de menor importancia ya que, en general, las interacciones entre el dendrímero y el entorno tienen lugar a través de los grupos expuestos en la superficie del dendrímero lo que puede permitir al dendrímero penetrar a través de la superficie de la célula por una vía funcional o destructora.¹⁴

1.3. Métodos de Síntesis de los dendrímeros

Los dendrimeros se consideran actualmente como la cuarta generación de arquitecturas macromoleculares que han ido desarrollándose desde la aparición de los primeros polímeros, en la década de los años 30's (nylon), hasta la actualidad¹⁵.

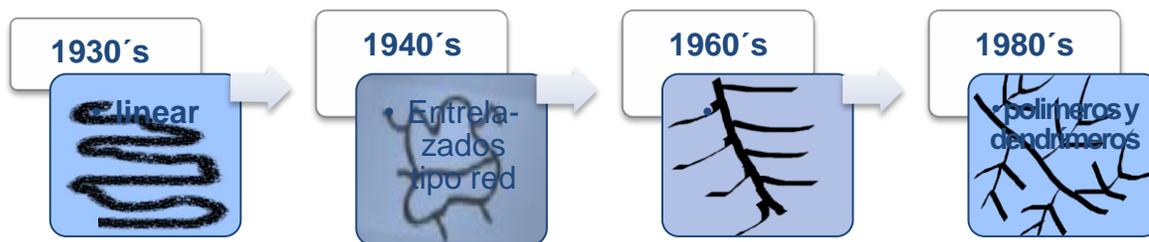


Figura 3: Historia de la evolución de la síntesis de macromoléculas.

La síntesis de los dendrímeros involucra básicamente dos pasos, uno es la activación y el otro es el acoplamiento, el uso de estos dos pasos ha permitido la síntesis de macromoléculas de alto peso molecular con un crecimiento controlado. El diseño y construcción de estas nuevas moléculas se puede realizar empleando dos diferentes metodologías denominadas; método divergente y método convergente.

El método divergente fue descrito por Tomalia y colaboradores¹⁶, es un proceso de síntesis que consiste en una serie de pasos repetitivos partiendo de un núcleo iniciador central. Cada paso subsiguiente de crecimiento representa una nueva "generación" del dendrímero con un mayor diámetro molecular, dos veces el número de sitios reactivos en la superficie y aproximadamente el doble del peso molecular que la generación precedente. Esta reacción es totalmente controlada, debido a que los grupos terminales de las unidades de ramificación poseen baja reactividad, en un paso anterior mediante la activación de estos grupos, se puede continuar con las reacciones para formar otra generación, este proceso se repite hasta que se obtiene el grado de ramificación deseado.

La apropiada elección de los pasos de acoplamiento y activación, de los reactivos y de las condiciones de reacción, hacen del método de síntesis divergente una excelente herramienta para la formación de grandes cantidades de dendrímeros, además, la diferencia de pesos moleculares hacen posible la separación de las macromoléculas de la mezcla de reacción por una simple destilación, precipitación o por ultrafiltración. La principal desventaja que se presenta en este método es que el número de reacciones de acoplamiento se incrementa exponencialmente con cada generación, la probabilidad de

que se lleve a cabo una funcionalización incompleta de todos los sitios activados, aumentan también de manera exponencial.¹⁷

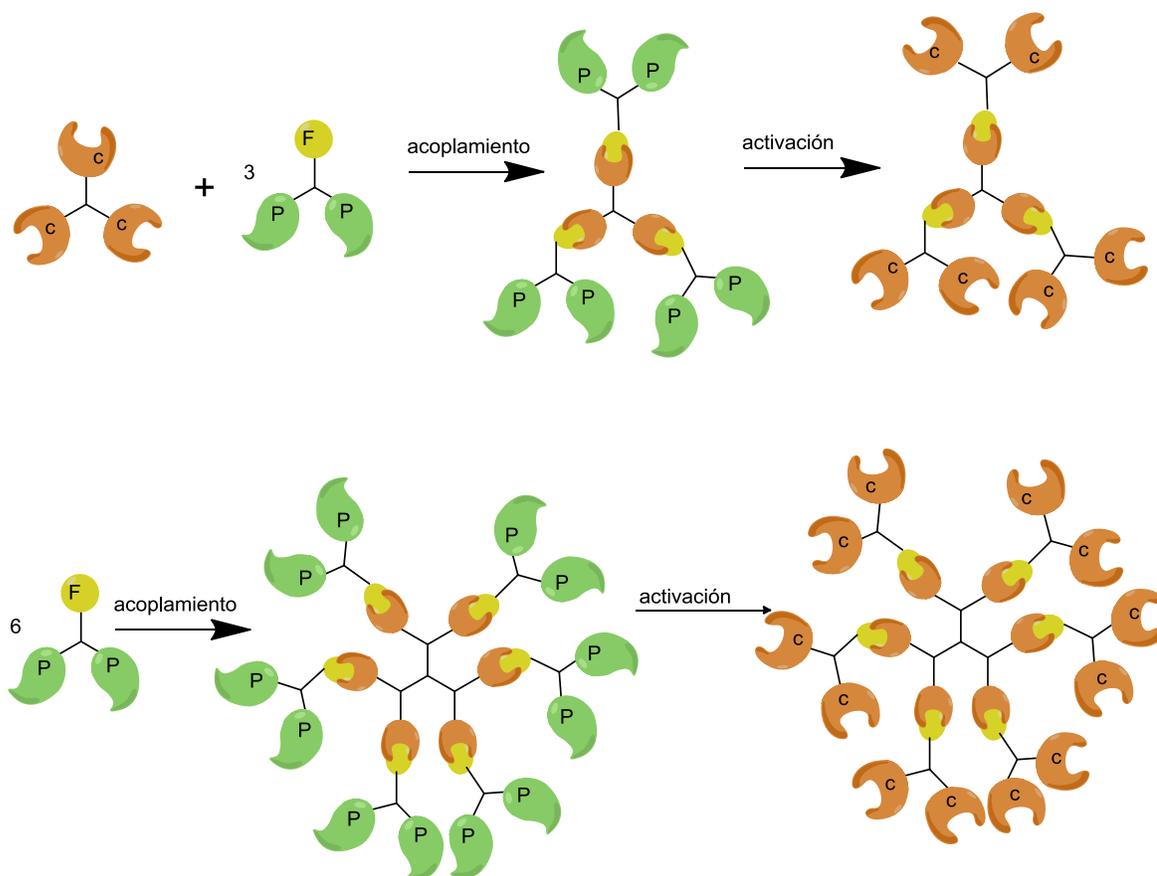


Figura 4: Método de Síntesis Divergente para la obtención de dendrimeros.

La segunda estrategia de síntesis fue descrita por primera vez por Fréchet y col.,¹⁸ se denomina "método convergente". Avanza desde lo que será la superficie funcionalizada del dendrímico hacia un punto focal interior reactivo, dando lugar a la formación de lo que se denomina "dendrón". Este método fue desarrollado como una respuesta a las dificultades de la síntesis de la síntesis divergente. En los primeros pasos del método convergente, el dendrímico es construido por etapas, se comienza por los grupos terminales y avanza hacia el centro, cuando el crecimiento de las ramas poliméricas, llamadas dendrones es el adecuado, estas son unidas al núcleo^{19,20}.

La mayoría de las síntesis divergentes requieren un exceso de carga de monómero y separaciones por cromatografía a veces muy lentas y tediosas, en particular para las generaciones altas. Por otro lado las estrategias de síntesis convergente están limitadas a la construcción de dendrímeros de más bajas generaciones debido a la congestión estérica que se produce cuando se unen dendrones de generación alta al núcleo central.

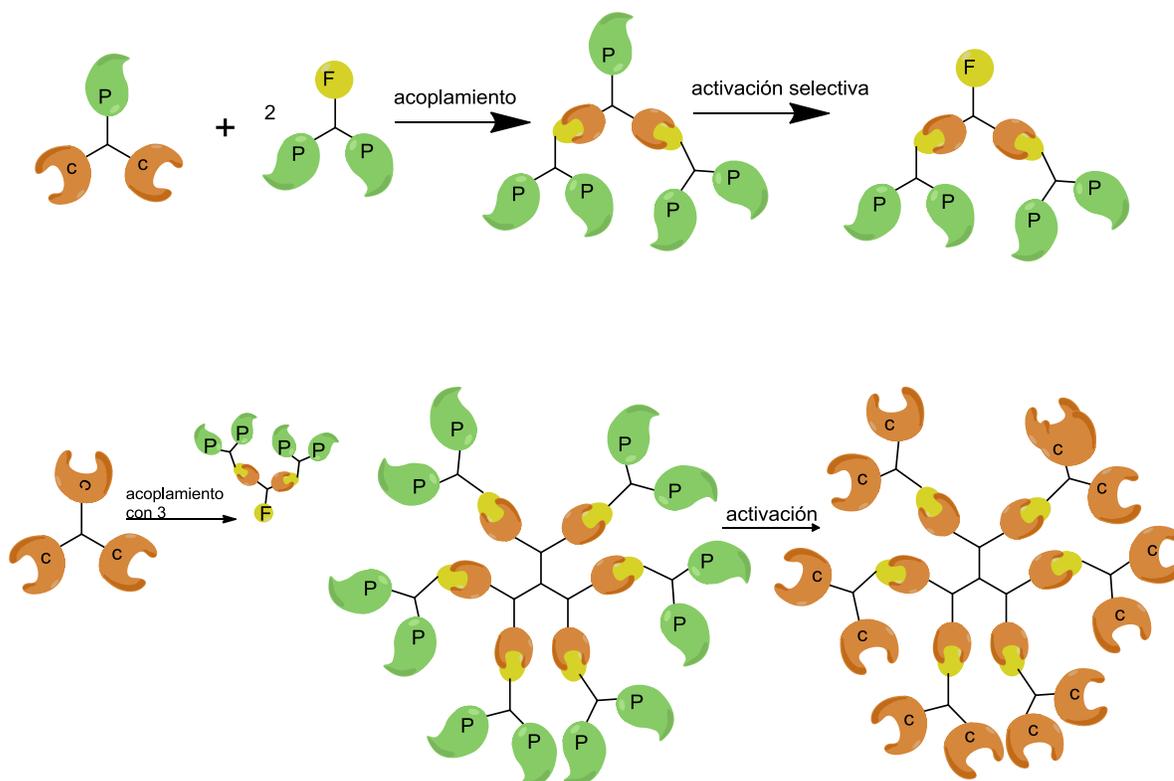


Figura 5: Síntesis convergente para la obtención de dendrímeros.

Como continuación del método convergente y con el objetivo de aumentar la producción y eficacia de la síntesis de los dendrímeros han ido apareciendo en la literatura un número de innovaciones y adaptaciones del método: a) método de doble fase o etapa (double-stage en inglés), descrito por primera vez por Wooley y col.²¹ que consiste en unir grandes dendrones con alto grado de funcionalización ("hipermonómeros") a la superficie de pequeños dendrímeros ("hipernúcleos") dando lugar a un gran incremento del número de grupos terminales, ver figura 6. b) método de doble crecimiento exponencial (double exponential growth en inglés) desarrollado por

Moore et al. en 1995²², con este método se unen dos monómeros altamente funcionalizados obteniendo así un crecimiento doble exponencial de los grupos funcionales como lo ilustra la figura 7.

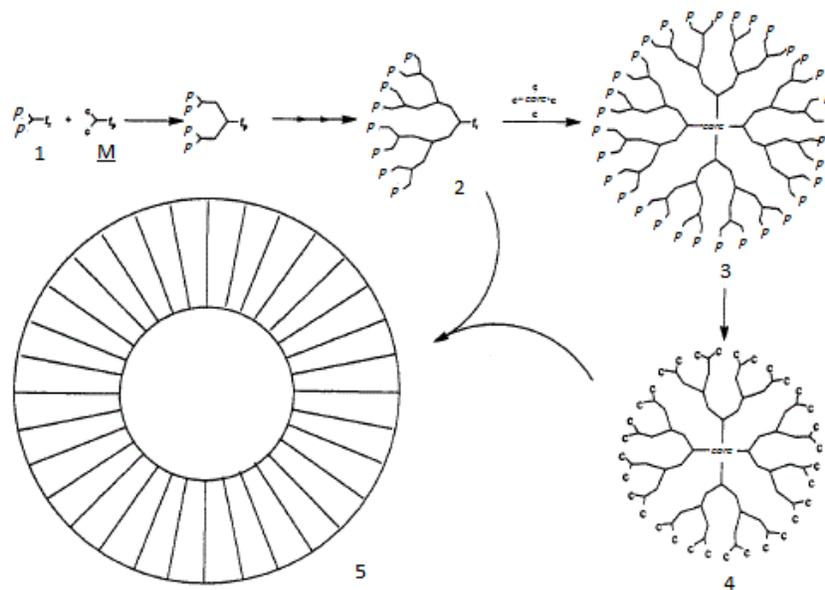


Figura 6: Síntesis de dendrimeros mediante una variación del método convergente el método doble fase desarrollado por Wooley.

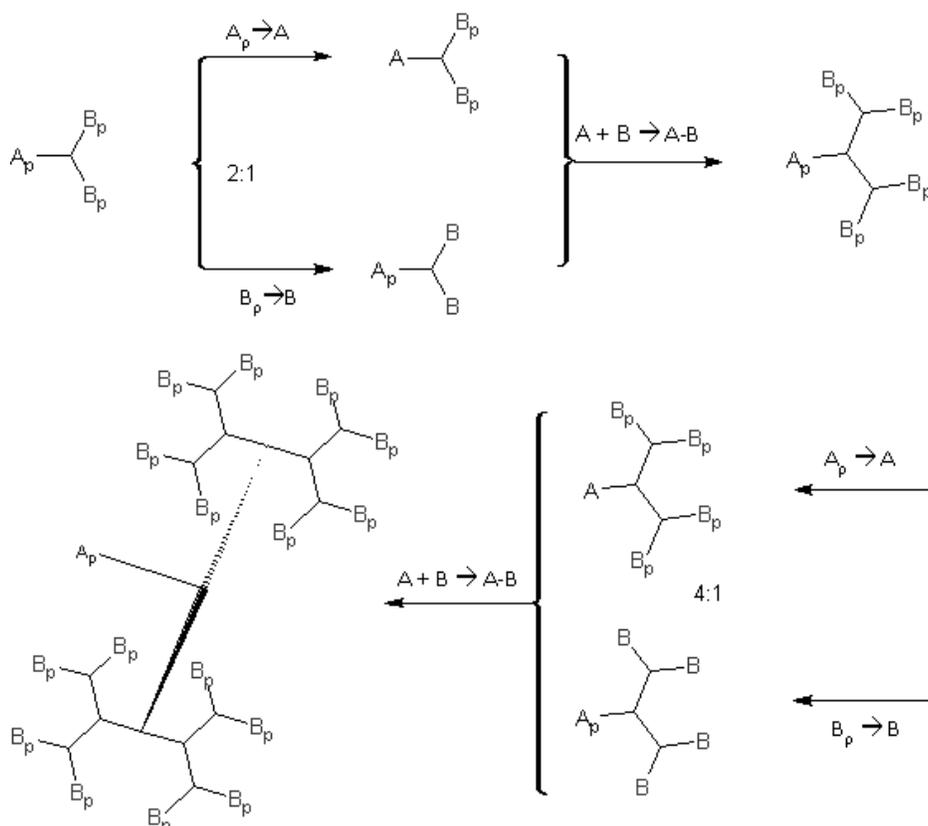


Figura 7: Síntesis de dendrímeros por el método doble crecimiento exponencial desarrollado por Moore et al. en 1995.

Continuando con la búsqueda de un método sintético más simple, recientemente, se han descrito dos nuevas estrategias para la síntesis de dendrímeros. La primera, llamada “Química Lego”, que utiliza núcleos altamente funcionalizados y monómeros ramificados para crear los dendrímeros. Este método ha sido puesto en marcha por Majoral y col²³. para preparar dendrímeros derivados de fósforo y permite multiplicar el número de grupos terminales de la superficie, usando monómeros tipo AB_2 y CD_2 en los que A reacciona sólo con D y B reacciona solo con C , la cuarta generación se obtiene en sólo 4 pasos en lugar de ocho etapas que emplearía el método clásico. Estas reacciones no necesitan ningún grupo protector y sólo se obtiene H_2O y N_2 como subproductos.

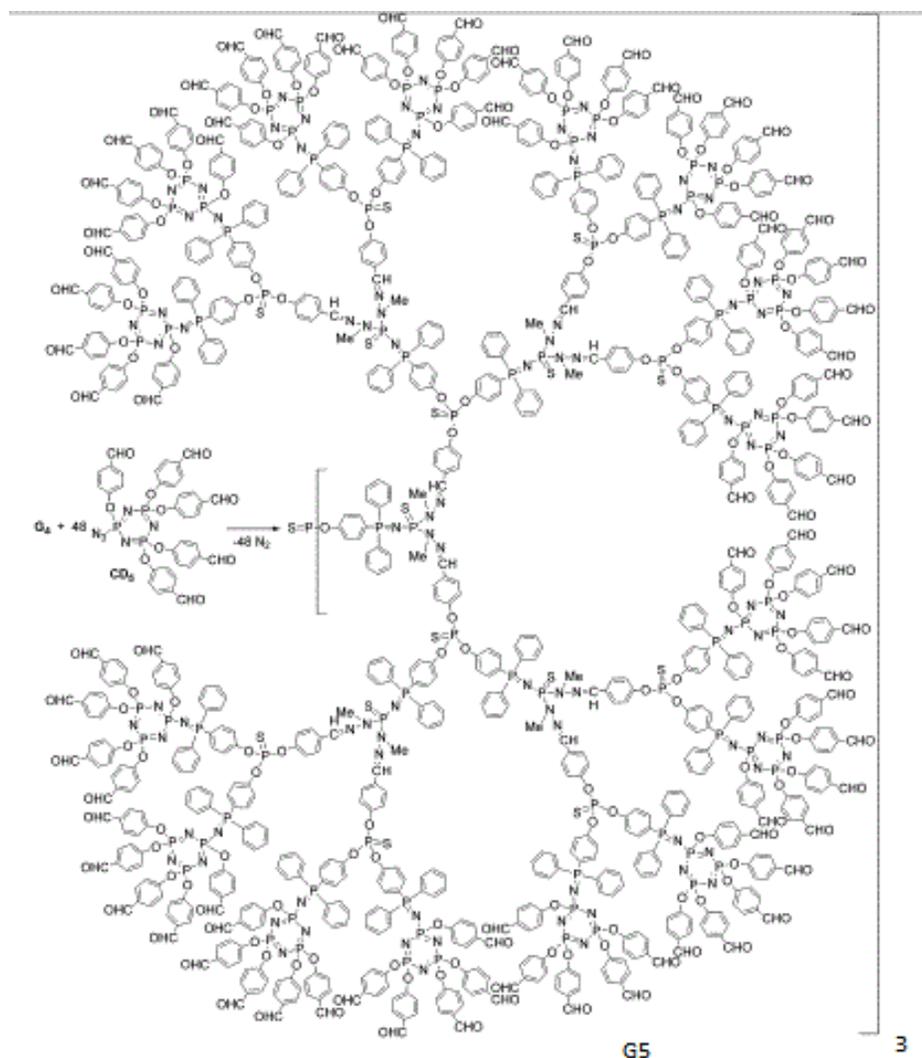


Figura 8: Ejemplo de un dendrímoro G5 sintetizado por la química lego.

1.4. Química Click

Una segunda estrategia está basada en la llamada “Química click” que permite obtener dendrímoros con varias clases de grupos en la superficie, con gran pureza y alto rendimiento a través de la síntesis de 1,2,3-triazoles por reacción de azidas y alquinos usando Cu (I) como catalizador. Una gran variedad de grupos funcionales son compatibles con este procedimiento y sólo se obtiene NaCl como subproducto mayoritario, por lo que cumple los requisitos para la aplicación a gran escala.

Se conocen reacciones para llegar a formar dendrímeros como la reacción de Michael, la síntesis de Williamson, amidación y reducción de Vögtle, Tomalia, Fréchet y Newkome.

Muchos dendrímeros se constituyen por subunidades heterocíclicas, algunos son tipo oligo(piridina), otros anillos de oxadiazoles formados por condensación de cloruros ácido y tetrazoles. Otro camino importante para la formación de heterociclos es por la cicloadición 1,3-dipolar (utiliza óxidos e iminas de nitrilos y diazoalquilos). Las azidas son de los 1,3-dipolos más estables, se usan por largo tiempo con descomposición insignificante, por lo cual se pueden usar en la síntesis de dendrímeros.

Sharpless en el año 2001 introdujo el concepto de la “Química Click”, esta nueva metodología permite la fabricación de estructuras complejas a partir de la unión, vía enlaces C-heteroátomo, de una serie de moléculas más pequeñas, mediante reacciones eficientes. Existen cuatro tipos de reacciones consideradas dentro de la Química Click las cuales se numeran a continuación:

1. Reacciones de cicloadición como las 1,3-dipolares, o las cicloadiciones [4+2] como las hetero Diels-Alder.
2. Reacciones de sustitución nucleofílica/apertura de anillos sobre todo de los electrófilos heterocíclicos tales como epóxidos, aziridinas, sulfatos, iones aziridino e iones episulfonio.
3. Reacciones del grupo carbonilo de tipo no aldólica, como la formación de éteres de oxima, hidrazonas y heterociclos aromáticos.
4. Reacciones de adición a enlaces múltiples C=C, en partículas reacciones de oxidación tales como la epoxidación, dihidroxilación, aziridinación, y adiciones de haluros nitrosilo y sulfonilo, también algunas reacciones tipo Michael.

En la siguiente imagen se muestra la comparación de la síntesis de triazoles, a partir de las mismas materias primas, en una se ve reacción característica de la cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (I) (CuAAC), en la cual solo se origina selectivamente un regioisomero.

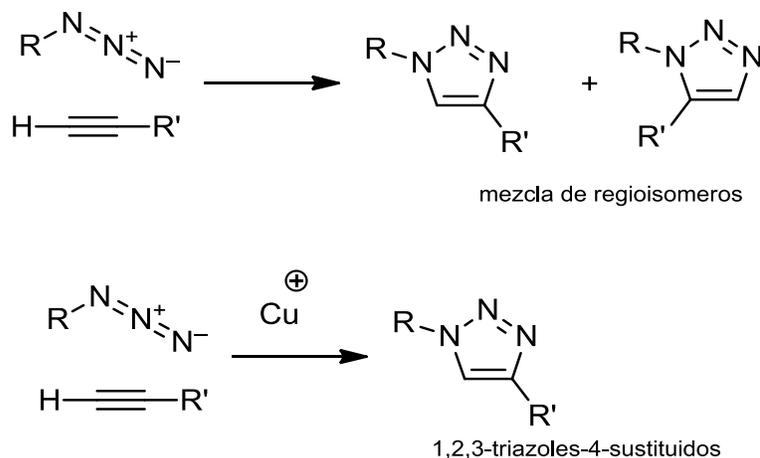


Figura 9: Reacción Click entre un alquino terminal y una azida.

Las reacciones tipo Click deben reunir las siguientes características:

- es fácil de llevar a cabo desde el punto de vista experimental y mediante el uso de reactivos rápidamente disponibles,
- es tolerante a una amplia variedad de grupos funcionales y condiciones de reacción en varios tipos de interfases como sólidos/líquidos, líquidos/líquidos, o incluso sólidos/sólidos,
- es altamente selectiva y regioespecífica,
- da lugar a la formación del producto de reacción de forma cuantitativa,
- es insensible al oxígeno o al agua,
- la etapa de aislamiento del producto final es sencilla sin necesidad de una purificación cromatografía.²⁴

La cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos se ha establecido como el prototipo de las reacciones tipo click. Esta reacción fue descrita por primera vez por Huisgen en 1960 y es la ruta más eficiente para sintetizar 1,2,3-triazoles.²⁵ Este proceso requiere altas temperaturas, disolventes como tolueno o tetracloruro de carbono y se generan los dos regioisómeros de forma casi equimolar. Esta reacción tuvo más valor práctico una vez que fue catalizada con cobre (I), acelerando la reacción y además dando mayor regioselectividad con la formación exclusiva de isómero 1,4. Medal y colaboradores descubrieron en el año 2002 estos beneficios.²⁶

A esta contribución Sharpless, Fokin y colaboradores, descubriendo el uso del sulfato de cobre pentahidratado y ascorbato sódico en agua para llevar a cabo la cicloadición entre alquinos terminales no activados y azidas de alquilo/arilo.²⁷

Recientemente la química click con la catálisis Cu (I) y la reacción de cicloadición de Huisgen dipolar [2+3] entre una azida orgánica y un alquino terminal, han encontrado diversas aplicaciones en combinación a la química orgánica, bioconjugación y ciencias de los materiales. Esta reacción es caracterizada por tener muy altos rendimientos, con condiciones de reacción simples y amigables, tolerantes al agua y al oxígeno. Son altamente estereoselectivos originando solo un producto 1,2,3-triazol con gran variedad de grupos funcionales.

La reacción de cicloadición azida alquino catalizada con Cu (I) es una de las más ampliamente usada en la química click con enfoque bioorgánico y estudios médicos. Esta reacción puede llevarse a cabo bajo condiciones tolerantes al agua y pH neutro, con ventajas de tiempo, altos rendimientos y es estereoespecífica, con ausencia de contaminación por solventes, se usan solo si son requeridos.²⁸

Los compuestos heterocíclicos son importantes unidades estructurales usadas en la química médica y son considerados como valiosas moléculas sintéticas²⁹. Entre los heterociclos, la clase de los 1,2,3-triazoles tienen un considerable interés por su amplia actividad biológica como posibles antimicrobiano, antialérgico y propiedades anti-VIH.

Desde el descubrimiento de los grupos de investigación de Sharpless y Meldal, la reacción de cicloadición 1,3-dipolar Huisgen catalizada por cobre (I) entre azidas y alquinos terminales (CuAAC), la química click ha tenido un creciente interés en la síntesis regioselectiva de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos. La síntesis de 1,2,3-triazoles funcionalizados continúa, por ser una vía simple, con pasos económicos y menos peligrosos³⁰.

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1. Objetivos

2.1.1. Objetivo general

Llevar a cabo el estudio para la síntesis de dos moléculas de dendrímeros de primera generación basado en 1,2,3-triazoles-4-sustituidos a partir de 1,3,5-tris(bromometil)benceno.

2.1.2 Objetivos particulares

- Sintetizar los dendrímeros de generación cero con funcionalidad azida, a partir de 1,3,5-tris(bromometil)benceno como material de partida y su reacción con azida de potasio.
- Llevar a cabo la reacción de cicloadición de Huisgen catalizada por cobre, entre el dendrímero de azida de generación cero con alcohol propargílico.
- Obtener el dendrímero de primera generación, a partir de la reacción del dendrímero de generación cero y su reacción con dos diferentes alquinos (4-etinilanol y 2-etinilanilina)
- Identificar de forma inequívoca los intermediarios y productos finales, a partir de las técnicas espectroscópicas de IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C .

2.2. Hipótesis

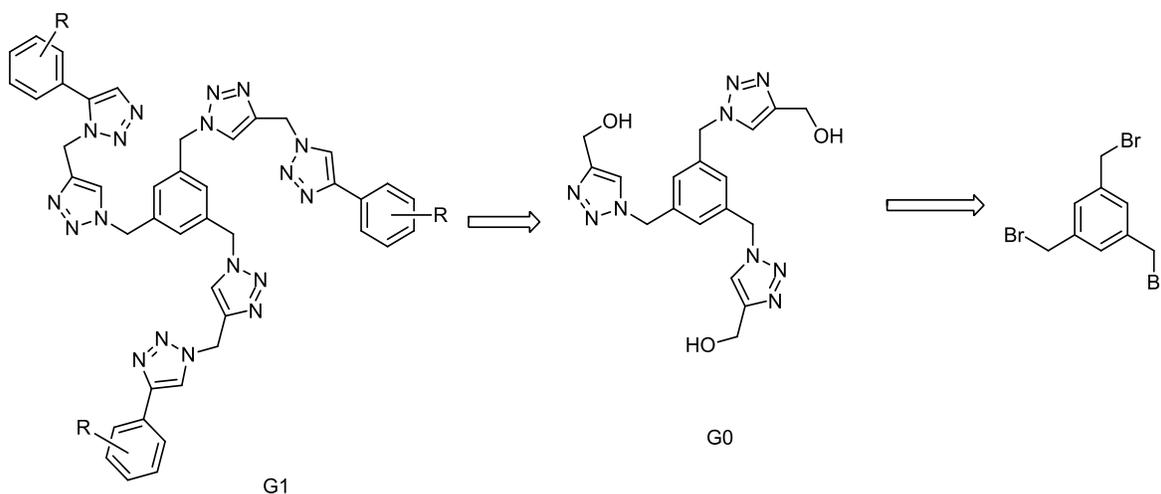
Será posible optimizar la síntesis de dendrímeros de primera generación derivados de 1,2,3-triazoles-4-sustituidos mediante el uso de Cobre (I) como catalizador.

CAPÍTULO 3

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3. DISCUSION DE RESULTADOS

El presente trabajo de investigación presenta el desarrollo estratégico de la síntesis de dos derivados dendriméricos de primera generación de base 1,3,5-tris(triazolmetil)benceno. El análisis retrosintético de la estrategia de formación de los derivados dendriméricos de primera generación se encuentra plasmado en el esquema 1, en esta metodología se observa que existen dos pasos fundamentales importantes, el primero fue la síntesis del dendrímico de generación cero a partir del 1,3,5-tris(bromometil)benceno como material de partida y el segundo fue la correspondiente funcionalización y transformación del dendrímico de generación cero como sustrato de partida para la formación de los dos dendrímicos de generación uno; donde R es 2-anilina y 4-anisol, respectivamente.



Esquema 2: Análisis retrosintético hacia la formación de los dendrímicos de generación uno (G1).

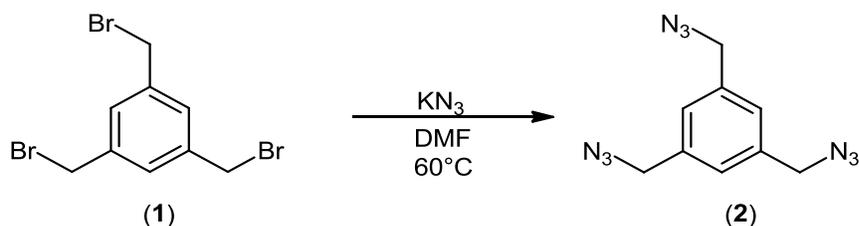
Del análisis estructural de los dos dendrímicos de generación uno (G1) planteados, que se observan en el esquema 1, es claro que la porción fundamental de estas moléculas son los anillos heterocíclicos de 1,2,3-triazoles, los cuales están presentes tanto en la parte periférica del dendrímico G0, así como en la parte central y periférica del dendrímico G1. Debido a este hecho, una de las estrategias de síntesis estudiadas principalmente en este trabajo es una variante de la reacción de Huisgen, la reacción de cicloadición [3+2], enmarcada dentro de la química click y que es un proceso más eficiente para la formación de 1,2,3-triazoles. Dentro de este contexto, los sustratos

utilizados en la reacción click, son azidas y alquinos orgánicos, por lo cual las estrategias aquí mostradas se relacionan con los métodos de obtención de las azidas correspondientes y su reacción con alquinos obtenidos de forma comercial, bajo condiciones de la reacción de Sharpless. En los siguientes párrafos se describen los hechos experimentales realizados para la síntesis de las moléculas objetivo, iniciando con la formación del dendrímero G0, su posterior funcionalización y finalmente la formación del dendrímero G1.

3.1. Síntesis del Dendrímero de Generación Cero (G0)

3.1.1. Síntesis del 1,3,5-tris(azidometil)benceno

La primera reacción experimental informada en este trabajo escrito, es la formación del 1,3,5-tris(azidometil)benceno (**2**) a partir de una reacción de Sustitución Nucleofílica Bimolecular (S_N2) entre el 1,3,5-tris(bromometil)benceno (**1**) como la parte electrofílica y como nucleófilo la azida de potasio, en DMF anhidra como disolvente, se obtuvo un líquido viscoso café, con un rendimiento del 60% tras su purificación, el cual fue identificado por las técnicas espectroscópicas de Infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno (RMN 1H) y de carbono 13 (RMN ^{13}C).



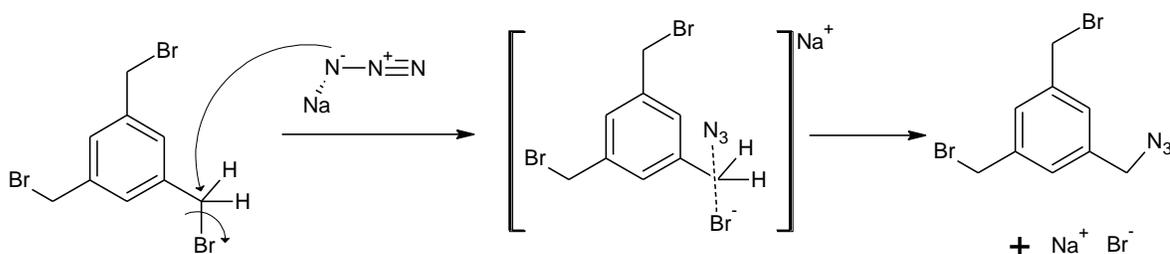
Esquema 3: Síntesis del 1,3,5-tris(azidometil)benceno (**2**).

Es importante mencionar que el rendimiento del derivado azida (**2**) es dependiente de la sal de azida utilizada en esta reacción, es decir, dentro de nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo la formación con anterioridad del derivado (**2**) y cuando la sal utilizada es azida de sodio los rendimientos mejoran, dando un 80 % de rendimiento para este paso, pero cuando se utiliza azida de potasio el rendimiento de esta reacción no sobrepasa el 60%.

Para este proyecto de investigación no fue posible utilizar la Azida de Sodio, debido a la legislación vigente en materia de venta de materiales explosivos; por esta razón se decidió utilizar la azida de potasio, la cual no tiene ningún problema de comercialización.

El mecanismo propuesto para la formación del compuesto se muestra en el esquema 3, la ruta de transformación se lleva a cabo por una sustitución nucleofílica bimolecular S_N2 . La posible explicación para la diferencia tan grande en los rendimientos y que depende de la sal utilizada, sal de sodio o de potasio, se debe en primer lugar a la diferencia inicial de solubilidad de la sal en el disolvente utilizado (dimetilformamida), observando que la reacción con azida de sodio se presenta como un sistema más homogéneo, mientras que la reacción con la sal de potasio es un sistema más heterogéneo, observándose este último como una suspensión de la sal en la reacción. Es obvio que para lograr una mayor solubilidad de la sal correspondiente, la mezcla de reacción se colocó a temperaturas en el rango de los 60 °C, aún así, los rendimientos para la reacción del compuesto tribromado con azida de potasio nunca superaron el 60%.

En el **Esquema 3** se presenta el mecanismo de la reacción S_N2 , se observa el ataque del ión azida sobre el carbono del metileno del bromuro de bencilo (**1**), además se aprecia en la parte central el estado de transición por el cual pasa la ruptura y formación de enlaces y que demuestra un mecanismo de reacción con una cinética de segundo orden, para finalmente llegar a la formación del derivado triazida (**2**).



Esquema 4: Mecanismo de la Sustitución Nucleofílica Bimolecular con Azida de Sodio.

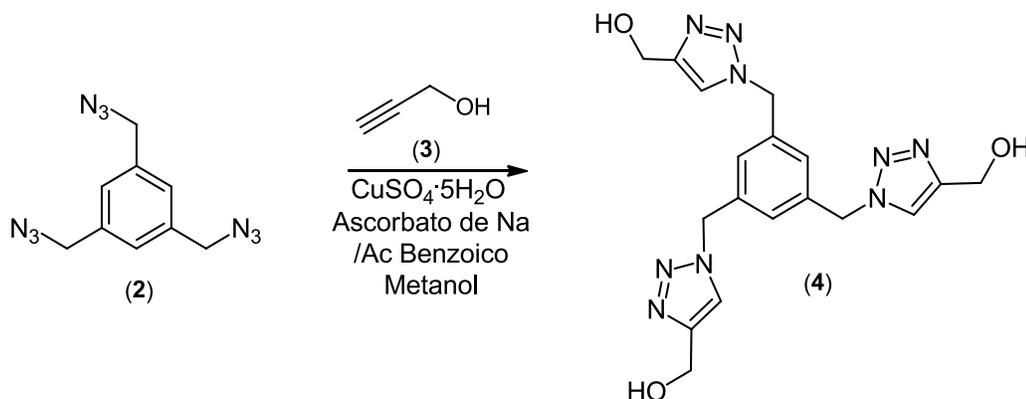
La caracterización del compuesto (**2**) se llevó a cabo utilizando las técnicas espectroscópicas de Infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN 1H)

y Carbono-13 (RMN ^{13}C). En el espectro de Infrarrojo obtenido para el compuesto (2), muestra la aparición de la banda en 2085 cm^{-1} característica del grupo azida, lo cual indica que se llevó a cabo la reacción (ver **ANEXO 1**). Para corroborar la formación de la azida se determinaron sus espectros de RMN. En el espectro de RMN ^1H (ver **ANEXO 2**) se observa el desplazamiento en 4.39 ppm de una señal simple que integra para 6 hidrógenos y que corresponde al metileno base del grupo azida y en 7.24 ppm aparece una señal simple que integra para 3 hidrógenos que corresponden al anillo de benceno. En el espectro de RMN ^{13}C (ver **ANEXO 3**) se presenta una señal a 54.4 ppm correspondiente al carbono del metileno base de la azida, una señal en 127.6 ppm correspondiente a los carbonos protonados de anillo aromático, finalmente en 137.1 ppm se observa la señal de los carbonos ipso de anillo aromático.

Por lo tanto a través del análisis espectroscópico de IR y de RMN fue posible determinar la estructura del compuesto (2) de forma inequívoca y utilizar este compuesto en las siguientes series de reacciones planteadas en este trabajo de investigación.

3.1.2. Síntesis del triazolol de Generación Cero (G0)

Una vez que se obtuvo el compuesto 1,3,5-tris(azidometil)benceno (2) en una cantidad apreciable (0.5 gramos) para utilizarse en las reacciones subsecuentes, este derivado de triazida se hizo reaccionar mediante una reacción tipo Click con el alcohol propargílico (3), para obtener de esta manera al dendrímero de generación cero; el 1,3,5-tris(4-hidroximetil-1,2,3-triazol-1-ilmetil)benceno compuesto (4) (ver **Esquema 4**).

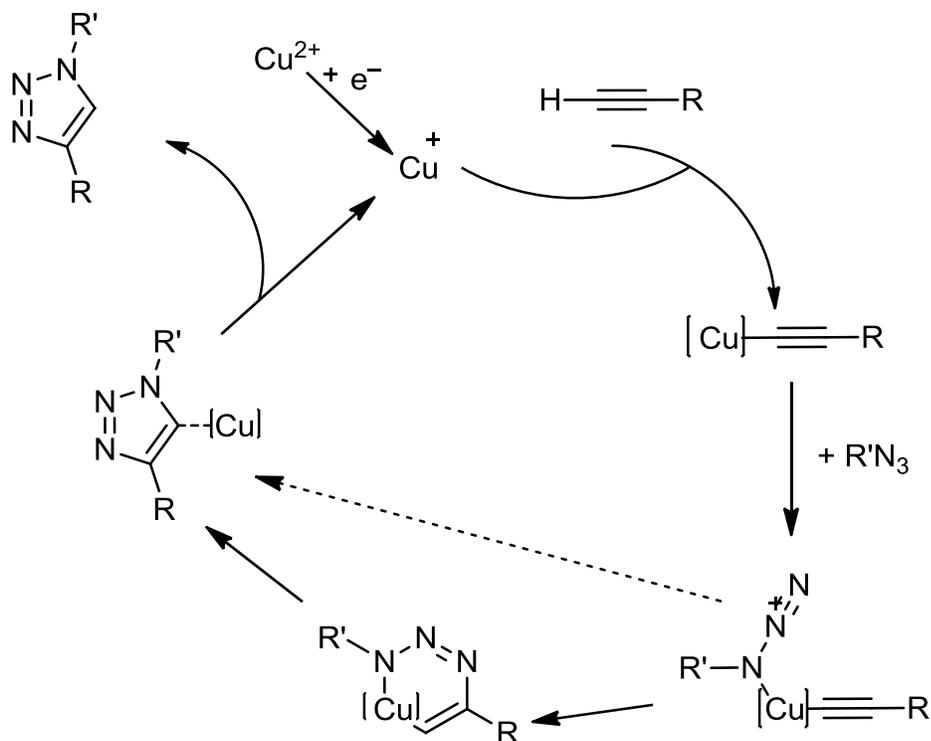


Esquema 5: Síntesis de Dendrímero de generación cero, formación del triazol mediante la reacción click entre la azida y el alcohol propargílico, catalizada con Cu(I).

El proceso por el cual se obtuvo el compuesto (4); partiendo de la correspondiente triazida (2), es una variante de la reacción de cicloadición de Huisgen, la Cicloadición Azida-Alquino catalizada por Cobre (I), (CuAAC), la cual se encuentra englobada dentro de los procesos de síntesis de tipo Click y que específicamente está involucrada en la formación de anillos heterocíclicos de 1,2,3-triazol. Esta reacción fue una de las más importantes en esta investigación desde el punto de vista sintético, ya que fue el punto neurálgico hacia la formación de los nuevos compuestos, siendo fundamental en la formación de los correspondientes dendrones y permitiendo crecer la generación del dendrímero. Adicionalmente, un punto importante de la reacción de CuAAC, y por lo cual fue elegida en este estudio, es que la reacción catalizada por cobre (I) es una reacción regioselectiva lo que permitió obtener solo el regioisomero 4 del correspondiente derivado de 1,2,3-triazol, y el cual se muestra en el **Esquema 4**. Se encontró en la literatura que los rendimientos de la reacción son cuantitativos cuando parte del Cu(II) se reduce *in situ* a Cu(I) y es este último quien cataliza la reacción. Dentro de este contexto del proceso, se utilizó al ascorbato de sodio y el ácido benzoico, como agentes reductores *in situ* del cobre; gracias a que poseen la capacidad de oxidarse y reducir al cobre (II) a cobre (I) de forma sencilla.

Por otra parte, teniendo en cuenta todas las consideraciones experimentales y las observaciones informadas en la literatura, consideramos importante mencionar el mecanismo por el cual se lleva a cabo la formación del anillo heterocíclico del 1,2,3-triazol, el cual se describe a continuación:

El ciclo catalítico comienza con la formación del acetiluro de Cu (I), no se observa ninguna reacción con los alquinos internos. Con el uso de ascorbato de sodio se logra reducir al Cu (II) a Cu (I) *in situ*, paso seguido el alquino pierde el hidrógeno ácido sobre su carbono terminal formando un enlace covalente con el átomo de cobre, este átomo de cobre al tener una densidad de carga positiva es susceptible a ser atacado por el nitrógeno con carga parcial negativa de la azida, una vez unido el cobre con el nitrógeno 1 de la azida, se forma un intermediario de seis miembros como un complejo dicúprico-orgánico; posteriormente por efectos de estabilidad y con la ayuda de ácido benzoico, se pierde el átomo de cobre del anillo de seis miembros, y después se protona el triazol, perdiendo la unión con el otro átomo de cobre. Ver **Esquema 6**.



Esquema 6a: Mecanismo de la reacción de CuAAC, reacción click, de acuerdo a la patente Internacional: C07D403/06³¹.

Una vez reconocido el mecanismo por el cual se lleva a cabo la formación del heterociclo del 1,2,3-triazol, otra aspecto importante de esta investigación fue el estudio de las condiciones de reacción, considerando dentro de estas condiciones a la temperatura y la concentración de los reactivos utilizados como materiales de inicio. Se encontró que las condiciones óptimas para la formación del compuesto (4), fue una temperatura ambiente, una relación molar de 1.0 equivalentes del derivado triazida y 3.3 equivalentes del alquino observando que el punto crucial de este paso es el correspondiente al uso del disolvente de reacción. En la Tabla 1 que se presenta en la parte de abajo se observan los resultados obtenidos al variar el correspondiente disolvente.

Tabla 1. Pruebas del disolvente en la reacción Click para la Formación del compuesto (4).

Ensayo	Azida	Alquino	Disolvente	(%)*
1	2	3	H ₂ O- <i>t</i> -Bu-OH (1:1)	Menor al 15%
2	2	3	(CH ₃ CH ₂)O	No observado
3	2	3	CH ₃ OH	85

*Porcentaje del producto purificado

La síntesis del dendrímero de generación cero (4) se realizó inicialmente bajo las condiciones descritas en la literatura utilizando una mezcla de disolventes agua: *tert*-butanol en una relación 1:1 v/v, una relación de un equivalente de la triazida y 3.3 equivalentes del alcohol propargílico utilizando sulfato cúprico en presencia de cantidades catalíticas de ascorbato de sodio y ácido benzoico, sin embargo, esta reacción si procedió, pero fue imposible recuperar el producto de reacción la triazida (2) y el alcohol propargílico (3), a pesar de los informes de la literatura y los ejemplos anteriores en el grupo de investigación que indican que la reacción procede con excelentes rendimientos y la purificación se realiza de manera fácil y sencilla.

El proceso de purificación llevado a cabo para esta reacción fue adicionar 1mL de una solución de citrato de amonio al 10% (0.5mL de NH₄OH y 0.5 g de ácido cítrico en 5mL de agua), se agitó por 5 minutos y se adicionó 4 gotas de diclorometano, se continuó agitando otros 5 minutos y se metió a refrigerar por 10 minutos. Se esperaba que el producto precipitara, lo cual no sucedió. Entonces se volvió a poner la reacción pero modificando el disolvente (en esta ocasión se utilizó éter dietílico) pero la reacción no se llevó a cabo.

Una de las posibles explicaciones fue que el grupo funcional hidroxilo del compuesto formado (4) quede inmerso en el sistema de disolvente, que junto con el cobre y el agua crea puente de hidrógeno lo cual los hace imposible de recuperar. El tercer ensayo realizado para la formación del compuesto (4) fue el uso de metanol como disolvente, evitando en todo momento el uso de agua, una vez terminado el tiempo de reacción, su tratamiento con 3 mL de una solución de citrato de amonio al 10% (0.5mL de NH₄OH y 0.5 g de ácido cítrico en 5mL de metanol), y se filtró a través de una columna de celita y evaporación del disolvente, se observó la formación de un sólido de color beige, y que después de su recristalización con metanol caliente se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 85% que resultó ser el compuesto esperado (4),

con un rango de fusión de 149 a 151 °C; el sólido se caracterizó por las técnicas espectroscópicas de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear ^1H y ^{13}C las cuales describen a continuación:

En el espectro de Infrarrojo del compuesto (**4**) se observa la ausencia de la banda de la azida (2086 cm^{-1}), y se presenta una banda amplia e intensa a 3317 cm^{-1} característica del grupo funcional alcohol; además también se observa una señal a 998 cm^{-1} característica de los triazoles (ver **ANEXO 4**). En la tabla 2 se resumen los desplazamientos de hidrógeno y carbono para el tristriazol (compuesto 4).

Tabla 2. Desplazamientos químicos del tristriazol (compuesto 4).

No. Carbono	Compuesto 4		
	δ (ppm)		
	^{13}C	^1H	J [#]
1	128.4	7.77	-
2	138.4	-	-
3	53.4	5.02	-
7	149.7	-	-
8	123.3	8.37	-
9	56.3	6.04	-
OH	-	5.42	-

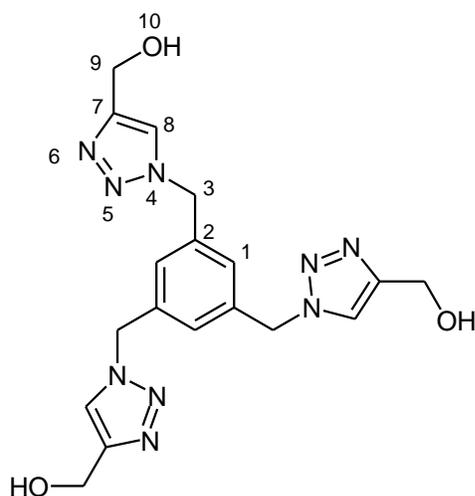


Figura 10: Numeración de los hidrógenos presentes en el compuesto (**4**) para su descripción en RMN ^1H y RMN ^{13}C .

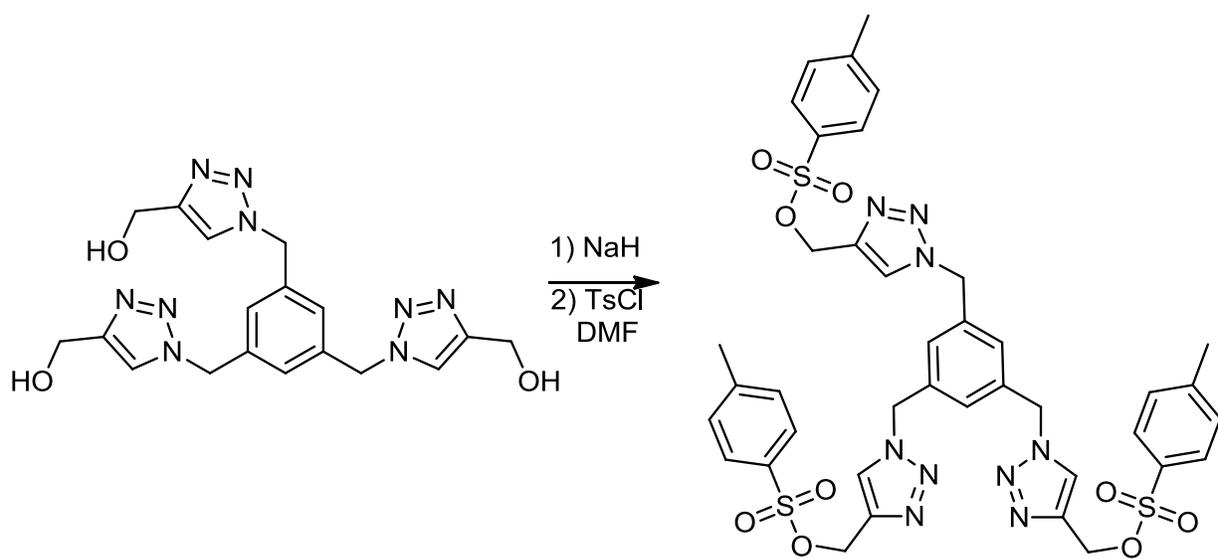
En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN ^1H) se observa un desplazamiento a 5.02 ppm de una señal simple que integra para 6 hidrógenos, los cuales pertenecen al metileno que une al triazol y al benceno (H3); una señal simple ancha a 5.42 ppm que corresponde al hidrógeno del alcohol (H10), una señal simple a 6.04 ppm que integra para 6 hidrógenos los cuales son los del metilo (H9) que unen al triazol y al hidroxilo de la molécula; una señal simple a 7.77 ppm que integra para 3 hidrógenos los cuales pertenecen al benceno (H1); y una señal simple a 8.37 ppm que integra para 3 hidrógenos, los cuales son los del triazol (H8). (Anexo 5).

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono (^{13}C), se observan 6 señales, las cuales son características del compuesto (4) y se describen a continuación: se observa una señal a 53.3 ppm la cual pertenece al metileno del alcohol (C3), la señal del metileno que une el anillo del benceno con el triazol (C9) se encuentra a 56.3 ppm. El carbono protonado del triazol se presenta en 123.3 ppm (C8), y en 128.3 se presenta la señal que pertenece al carbono protonado del benceno (C1), y en 138.4 ppm se encuentra una señal representativa del carbono *ipso* del benceno (C2) y en 149.6 ppm se encuentra la señal de carbono *ipso* del triazol (C7). (Anexo 6).

3.2. Síntesis de los Dendrímtero de Primera Generación (G1)

3.2.1. Tosilación del dendrímtero de generación cero, y formación de la azida

El siguiente paso de la ruta de síntesis fue la tosilación del grupo OH del 1,3,5-metil-ol-tris(triazolmetil)benceno; para esto se probó en primera instancia la utilización de la trietilamina como base y como disolvente, pero se observó que no se llevó a cabo la reacción, por lo cual se decidió utilizar hidruro de sodio como base y DMF anhidra como disolvente; una vez llevada a cabo la reacción como se indica en el **Esquema 6**, se encontró con un nuevo inconveniente que fue la purificación ya que el producto se emulsionó haciendo imposible la extracción. En este caso se procedió a realizar el siguiente paso de la ruta mediante *one pot*, evitando así la pérdida del intermediario **5** y una vez convertido el tosilato en azida se purificó con éter dietílico (Anexos 8 - 11).



Esquema 7: Tosilación del dendrímero de primera generación.

Se utilizó como base el hidruro de sodio para extraer el protón del hidróxilo, el cual se convierte en un nucleófilo y ataca al cloruro de *p*-toluensulfonilo como se muestra en el siguiente mecanismo:

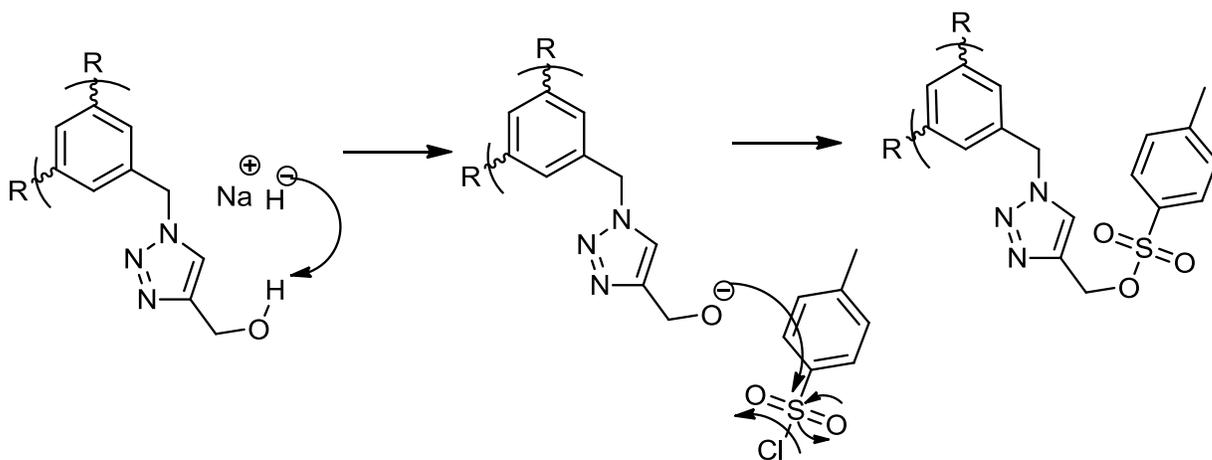
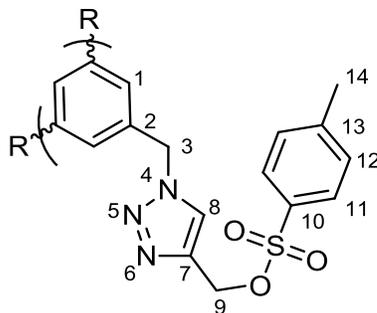


Figura 11: Mecanismo de reacción para la formación del compuesto (5).

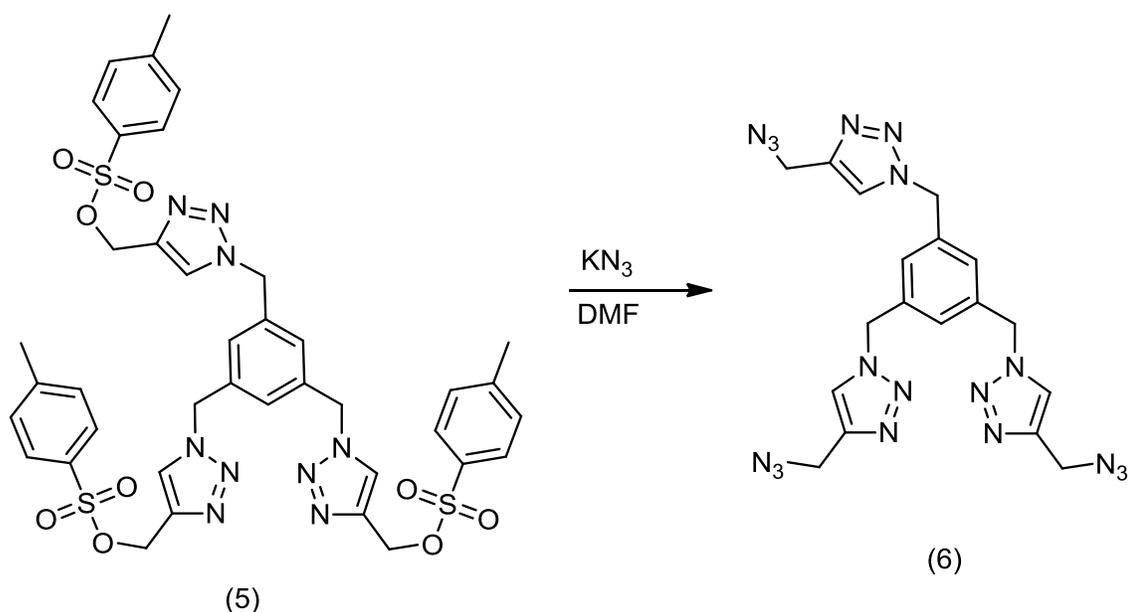
El compuesto (5) fue caracterizado por Infrarrojo obteniendo por FT-IR en ATR se observan una señal a 1606 cm^{-1} es una señal débil característica del anillo aromático del *p*-toluensulfonato, también se observan dos señales características del grupo

sulfonato covalente a 1429 cm^{-1} y 1219 cm^{-1} . Y a 997 cm^{-1} la banda característica del triazol (Anexo 8).



En el espectro de RMN ^1H en CDCl_3 del compuesto (**5**) se observa una señal simple que integra para 9 hidrógenos en un desplazamiento a 2.4 ppm correspondiente al metilo (H14), a 4.7 ppm una señal simple que integra para 6 hidrógenos correspondiente al metileno (H3), a 5.4 ppm un señal simple que integra para 6 hidrógenos correspondiente al metileno (H9), a 7.1 ppm un señal simple que integra para 3 hidrógenos, los cuales son los hidrógenos del anillo bencílico (H1), a 7.32 y 7.35 ppm un doblete que integra para 6 hidrógenos con una constante de acoplamiento de 8.1 Hertz (H12), a 7.5 ppm un señal simple que integra para 3 hidrógenos (H8) y a 7.65 y 7.67 ppm doblete que integra para 6 hidrógenos con una constante de acoplamiento de 8.4 Hertz (H11), lo cual indica que la tosilación del compuesto (**4**) se llevó a cabo. (Anexo 8).

Una vez formado el tosilato se procedió a agregar en el mismo matraz de reacción 3.3 equivalentes de azida de potasio para formar la azida del trisotriazol. Se colocó a reflujo por 48 horas. Por las características de la azida de potasio descritas ya anteriormente.



Esquema 8: Síntesis de la azida del dendrímero de generación cero a partir del tosilato del triazol mediante una reacción nucleofílica bimolecular S_N2 .

El compuesto **(6)** fue purificado mediante una extracción líquido-líquido (3x10mL) con éter dietílico, obteniendo un líquido viscoso café el cual se identificó por Infrarrojo y RMN 1H . En el espectro de IR se observa la ausencia de las bandas características del grupo sulfónico a 1437 cm^{-1} y 1226 cm^{-1} , y la aparición de la banda característica de la azida a 2097 cm^{-1} (Anexo 9).

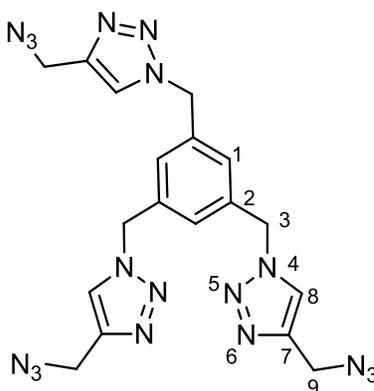
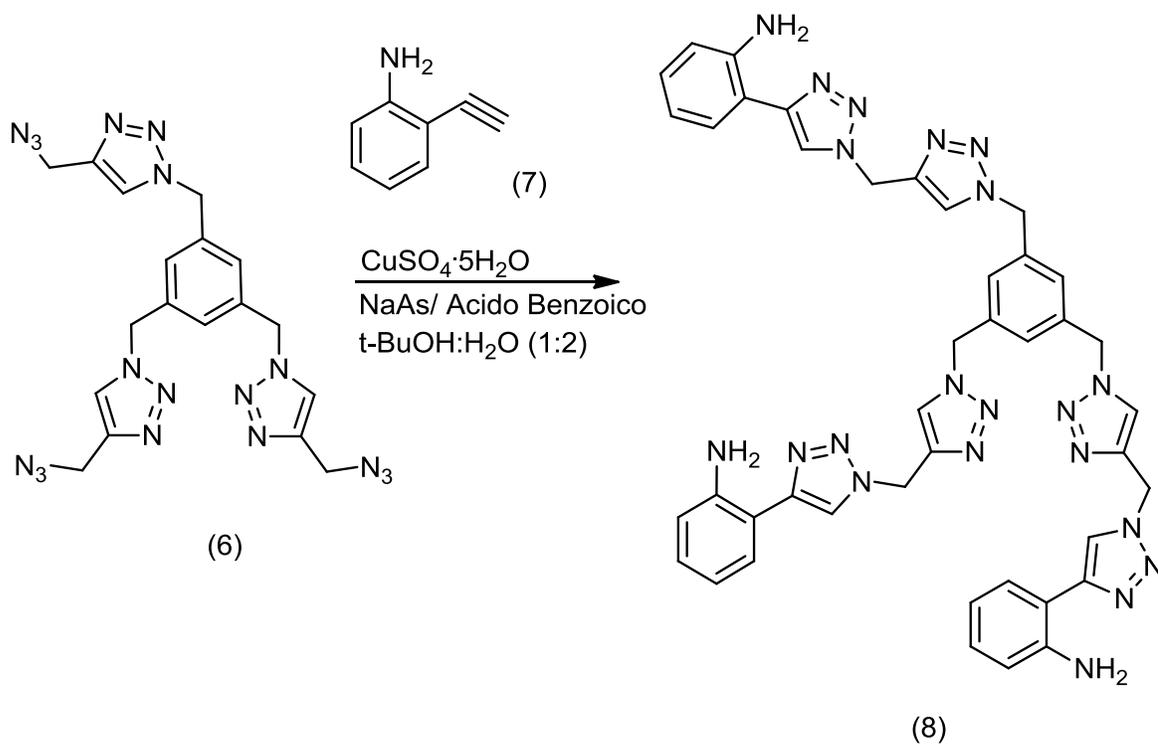


Figura 12: Numeración de los hidrógenos del compuesto **(6)**, para su descripción en RMN 1H .

En el espectro de RMN ^1H se observa a 2.4 ppm una señal simple que integra para 6 hidrógenos (H9), a 4.5 ppm se encuentra una señal simple que integra para 6 hidrógenos (H3), a 7.0 ppm se ve una señal simple que integra para 3 hidrógenos (H1) y en 7.5 ppm una señal simple que integra para 3 hidrógenos (H8), con lo que se confirma la formación del compuesto (6) (Anexo 10).

3.2.2. Síntesis del dendrímero de primera generación (G1) derivado del 2-etinil-anilina (8)

La síntesis de los dendrímeros de primera generación se llevó a cabo mediante la reacción click entre la azida del trisotriazol (compuesto 6) y un alquino (compuesto 7). Para la síntesis del compuesto 8 se utilizó el 4-etinil-anilina como se observa en el esquema 8. El producto obtenido es un sólido color verde oscuro el cual funde a 191°C.



Esquema 9: Síntesis compuesto (8) dendrímero de primera generación derivado del 2-etinil-anilina.

El compuesto (**8**) fue sintetizado mediante la reacción click, utilizando 1 equivalente de 1,3,5–metil–ol–tris(triazolmetil)benceno y 3.5 equivalentes de 2–etinil–anilina, como catalizador se utilizó 0.03 equivalentes de sulfato de cobre pentahidratado, 0.06 equivalente de ascorbato de sodio, 0.01 equivalentes de ácido benzoico, y como disolvente 5 mL de *t*-butanol–agua (1:2), se dejó en agitación por 24 horas a temperatura ambiente, protegido de la luz. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se adicionó 1mL de una solución de citrato de amonio al 10% (0.5mL de NH₄OH y 0.5 g de ácido cítrico en 5mL de agua), se agitó por 5 minutos y se adiciono 4 gotas de diclorometano, se continuo agitando otros 5 minutos y se metió al refrigerados por 10 minutos. Transcurrido el tiempo se filtró y el sólido resultante se lavó con agua.

El compuesto (**8**) fue caracterizado por Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y de ¹³C, y por espectrofotometría de masas. En el espectro de Infrarrojo se observan a 2931 y 2875 cm⁻¹ dos bandas características de la amina de la anilina. A 2085 cm⁻¹ esta la banda característica del enlace C-N de la anilina.

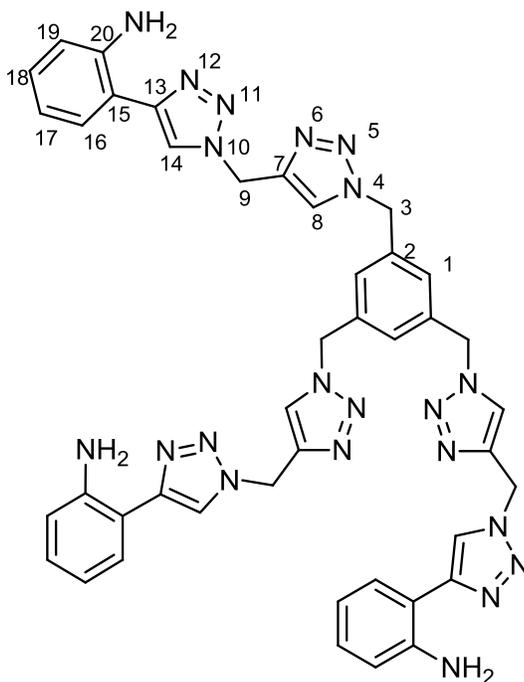


Figura 13: Numeración del compuesto 8, para su descripción en RMN de ¹H y ¹³C.

En el espectro de RMN ¹H se encuentra a un desplazamiento de 4.09 ppm una señal simple que integra para 6 hidrógenos (H3), a 4.11 ppm una señal simple que

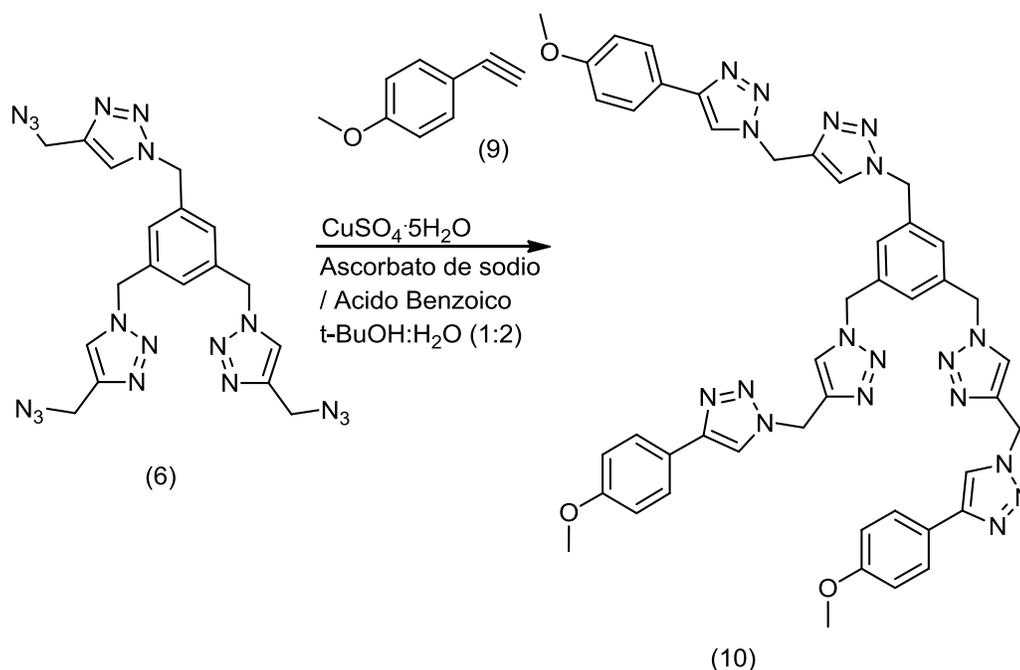
integra para 6 hidrógenos (H9), a 5.31, se encuentra una singulete ancha característico de los hidrógenos de la amina (NH₂), a 6.48 y 6.50, se encuentra un doblete que corresponde a (H19), 7.04 ppm se encuentra una señal simple que integra para tres hidrógenos los cuales corresponden a los hidrógenos del benceno central, (H1); a 7.06 ppm una señal simple que integra para 3 Hidrógenos (H14), a un desplazamiento de 7.09 y 7.12 ppm se encuentra un doblete que integra para seis hidrógenos con una Constante de acoplamiento de $J=7.5$, (H16, H17); a un desplazamiento de 7.14 y 7.16 ppm un doblete que integra para seis hidrógenos, con una constante de acoplamiento de $J=7.5$ (H18, H19); a un desplazamiento de 7.28 y 7.47 ppm se encuentran dos señales simples anchas correspondientes a los hidrógenos de la amina; y a 7.954 ppm se encuentra una señal simple que integra para 3 hidrógenos correspondientes (H8).

En el espectro de RMN ¹³C del compuesto (**8**) se encuentran 14 señales, las cuales se describen a continuación: una señal a un desplazamiento de 45.06 ppm corresponde al metileno que une a los dos heterociclos de triazol (C9); a un desplazamiento de 55.4 ppm una señal característica del metileno que se encuentra entre el triazol de generación cero y el benceno núcleo (C3); una señal a 123.8 ppm correspondiente al carbono ipso que une a la anilina con el triazol (C15), una señal a 124.9 ppm (C8), una señal a 126.1 ppm (C17), una señal a 128.1 ppm correspondiente al carbono ipso de la anilina (C20), una señal a 129.1 ppm corresponde al carbono protonado del anillo bencílico (C1), una señal a 137.6 ppm (C18), una señal a 137.6 ppm correspondiente al carbono protonado del triazol de generación 1 (C14), una señal a 139.6 ppm correspondiente al carbono ipso del anillo bencílico (C2), una señal a 142.6 ppm corresponde al carbono ipso del triazol de generación cero (C7), una señal a 144.4 ppm (C16), una señal a 148.6 ppm correspondiente al carbono ipso del triazol de generación 1 (C13).

3.2.3. Síntesis del dendrímero de primera generación derivado del 4-etinil-anisol

La síntesis de los dendrimeros de primera generación se llevó a cabo mediante la reacción click entre la azida del tris-triazol 6 y un alquino, compuesto 9. Para el compuesto (**10**) se utilizó el 4-etinil-anisol como se observa en el esquema 7. El producto

obtenido es un sólido color café-amarillento, el cual es ligeramente lacrimógeno, el cual funde a 150-153°C.



Esquema 10: Síntesis del compuesto 10.

Se identificó por Infrarrojo y se encuentran las siguientes bandas, se puede observar que desapareció la banda de la azida a 2000, por lo cual se corrobora que se llevó a cabo la reacción.

En el espectro de RMN ^1H 300MHz se observa un señal simple a 3.37 ppm que integra para 9 hidrógenos (H21), a 5.57 ppm una señal simple que integra para 6 Hidrógenos (H3), a 5.69 ppm una señal simple que integra para 6 Hidrógenos (H9), a 6.97 y 7.0 ppm un doblete que integra para 6 Hidrógenos con una constante de acoplamiento $J= 8.7$ Hz, (H17 y H19); a 7.25 ppm una señal simple que integra para 3 Hidrógenos (H1), a 7.74 y 7.77 ppm un doblete que integra para 6 Hidrógenos con una constante de acoplamiento $J= 8.4$ Hz, (H16 y H20), a 8.22 ppm una señal simple que integra para 3 Hidrógenos (H8), y a 8.470 ppm una señal simple que integra para 3 Hidrógenos (H14).

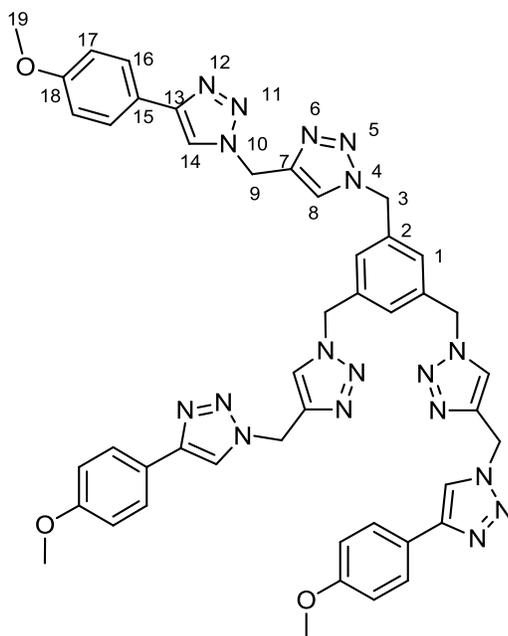


Figura 14: Numeración del compuesto 10, para su descripción en RMN de ^1H y ^{13}C .

En el espectro de RMN ^{13}C se observan las siguientes señales: 44.6 ppm (C9), 52.3 ppm (C21), 55.0 ppm (C3), 114.2 ppm (C17 y C19), 120.4 ppm (C8), 123.1 ppm (C15), 124.3 ppm (C1), 126.5 ppm (C16 y C20), 127.5 ppm (C14), 137.0 ppm (C2), 141.8 ppm (C7), 146.4 ppm (C13), 158.9 ppm (C18).

En la siguiente tabla se presenta un resumen de los desplazamientos en RMN de ^{13}C y ^1H de los compuestos 4, 5, y 6.

No. Átomo	Compuesto 4 Dendrímero de Generación Cero			Compuesto 5			Compuesto 6		
	δ (ppm)			δ (ppm)			δ (ppm)		
	^{13}C	^1H	J [#]	^{13}C	^1H	J [#]	^{13}C	^1H	J [#]
1	128.372	7.777	-	-	7.1556	-	-	6.994	-
2	138.403	-	-	-	-	-	-	-	-
3	53.357	5.027	-	-	4.696	-	-	4.511	-
7	149.680	-	-	-	-	-	-	-	-
8	123.355	8.371	-	-	7.540	-	-	7.522	-
9	56.317	6.041	-	-	5.489	-	-	2.434	-
10	-	5.425	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	7.678 7.650	8.4	-	-	-
12	-	-	-	-	7.350 7.323	8.1	-	-	-

14	-	-	-	-	2.441	-	-	-	-
----	---	---	---	---	-------	---	---	---	---

En la siguiente tabla se encuentra un resumen de los desplazamientos de los dendrímeros de primera generación compuesto 8 y compuesto 10.

No. Átomo	Compuesto 8 Dendrímero de Primera Generación Derivado de 2-etinilanilina			Compuesto 10 Dendrímero de Primera Generación Derivado del 4-etinilanisol		
	δ (ppm)		Hz	δ (ppm)		Hz
	^{13}C	^1H	J [#]	^{13}C	^1H	J [#]
1	129.1	7.15	-	120.484	6.423	-
2	139.6	-	-	126.500	-	-
3	55.4	4.09	-	54.995	4.744	-
4	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	7.395	-
6	-	-	-	-	-	-
7	142.6	-	-	146.479	-	-
8	124.9	7.47	-	136.956 137.007	-	-
9	45.0	4.11	-	52.160	4.868	-
10	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-
13	148.6	-	-	141.839	-	-
14	137.6	7.94	-	127.497	7.642	-
15	123.8	-	-	114.238	-	-
16	144.4	-	-	123.147	6.143	8.7
17	126.1	7.05 7.08	9.0	124.301	6.919	8.4
18	137.6	7.13	-	158.986	-	-
19	128.1	6.48 6.50	6.0	44.670	1.972	-
20	128.2	7.11	-	-	-	-

CAPITULO 4

PARTE EXPERIMENTAL

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Materias Primas

Se utilizaron las siguientes materias primas para el desarrollo de este trabajo: 1,3,5- tris(triazolmetil)benceno, azida de potasio, hidruro de sodio, sulfato de cobre pentahidratado, ácido benzoico, ascorbato de sodio y cloruro de *p*-toluensulfonilo. Además se utilizó sulfato de sodio anhidro, ácido cítrico, hidróxido de amonio y celita, para purificar.

Los alquinos utilizados para desarrollar este trabajo experimental son: alcohol propargílico usado para producir el dendrímero de generación cero. Y los utilizados para producir los dendrímeros de primera generación son 2-etinilanilina, 4-etinilanisol

Los disolventes utilizados en las reacciones y en la purificación de los productos obtenidos son dimetilformamida anhidra, metanol, *t*-butanol, agua destilada, diclorometano y éter dietílico.

Todos los reactivos utilizados son de la marca Aldrich, excepto la celita que es de la marca J. T. Baker.

4.2. Métodos de identificación

Los puntos de fusión de los compuestos fueron determinados en capilares sellados en un aparato Büchi melting point B-540, mediante la técnica capilar, y están en grados centígrados sin corregir. Los espectros de Infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofotómetro marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR. Los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C se realizaron en el equipo Bruker Avance III 300 MHz, utilizando como disolventes cloroformo deuterado y dimetilsulfoxido deuterado y como referencia interna al tetrametilsilano ($\delta=0.0$ ppm); los desplazamientos químicos están dados en ppm y las constantes de acoplamiento en Hertz.

4.3. Síntesis del Dendrímero de Generación Cero (G0)

4.3.1. Síntesis del 1,3,5-tris(azidometil)benceno (2)

En un matraz de fondo redondo de dos bocas provisto de un agitador magnético se agregó 3.5 equivalentes de azida de potasio (2.0314g, 0.025 mol), se disolvió con 5mL de DMF anhidra, bajo atmosfera inerte; se adicionó gota a gota 1 equivalente de 1,3,5-tris(bromometil)benceno (2.5270g, 0.007mol), previamente disuelto en 3mL de DMF. Se colocó a reflujo durante 48 horas, manteniendo una temperatura promedio de 60°C. Pasado el tiempo de reacción, se agregó 15 mL de agua purificada fría y se realizó una extracción con éter dietílico (3x10mL), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, y después se purificó a presión reducida y se guardó para su posterior uso. El producto obtenido es un líquido viscoso café oscuro, con rendimiento del 60%, después de la purificación. (Esquema 1, 2).

FT-IR ATR λ_{\max} (cm⁻¹): 2931, 2875, 2085, 1731, 1673, 1607, 1440, 1386, 1334, 1242, 1165, 1091, 1001, 844, 723, 657, 554, 499, 442

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) (ppm) δ : 4.39 (s, 6H, H-3), 7.24 (s, 3H, H-1)

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃) (ppm) δ : 54.4 (C3), 127.6 (C1), 137.1 (C2)

4.3.2. Síntesis del 1,3,5-[tris-(4-hidroximetil-1,2,3-triazol-1-il)]-trismetilbenceno

En un matraz de fondo redondo se agregó 1 equivalente de 1,3,5-tris(azidometil)benceno (0.3452 g, 1.41 mmol) y 3.5 equivalentes de alcohol propargílico (0.3325 g, 5.93 mmol), 0.03 equivalentes de sulfato de cobre pentahidratado (15.5 mg, 0.046 mmol), 0.06 equivalente de ascorbato de sodio (18.3 mg, 0.092 mmol), 0.01 equivalentes de ácido benzoico (2.8 mg), 5 mL de metanol, se dejó en agitación por 24 horas a temperatura ambiente, protegido de la luz. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se evaporó un poco de metanol mediante vacío, posteriormente se purificó con columna de celita utilizando metanol como fase móvil. Se concentra la solución y se obtiene un sólido color blanco, con un punto de fusión entre 149-151°C. (Ver esquema 2, 3).

FI-IR ATR λ_{\max} (cm^{-1}): 3316, 3142, 2956, 2923, 2854, 1605, 1452, 1429, 1374, 1345, 1310, 1258, 1219, 1165, 1137, 1059, 1034, 998, 845, 821, 780, 746, 698, 659, 633, 601, 497, 459

RMN ^1H 300MHz (DMSO- d_6) (ppm) δ : 5.02 (s, 6H, H-3), 5.42 (s, 3H, H-10), 6.04 (s, 6H, H-9), 7.77 (s, 3H, H-1), 8.37 (s, 3H, H-8).

RMN ^{13}C 75 MHz (DMSO- d_6) (ppm) δ : 53.3 (C3), 56.3 (C9), 123.3 (C8), 128.3 (C1), 138.4 (C2), 149.6 (C7).

4.4. Síntesis de los Dendrímero de Primera Generación (G1)

4.4.1. Tosilación y azidación del 1,3,5-[tris-(4-hidroximetil-1,2,3-triazol-1-il)]-trismetilbenceno en one pot

En un matraz de dos bocas de fondo redondo se agregó 3.3 equivalente de NaH (27.6 mg), se adicionó 5mL de DMF anhidra bajo atmosfera de nitrógeno y se agitó hasta disolver. Posteriormente se agregó gota a gota 3.3 equivalentes de cloruro de *p*-toluensulfonilo (303.3 mg) y 1 equivalente de 1,3,5-[tris-(4-hidroximetil-1,2,3-triazol-1-il)]-trismetilbenceno (150.6 mg) previamente disueltos en 3 mL de DMF anhidra, se dejó reaccionar 24 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se vio el avance de la reacción por una ccf observando poca cantidad del cloruro de *p*-toluensulfonilo.

Al matraz de reacción anterior se agregó 3.3 equivalentes de azida de potasio (65.0 mg), se colocó a reflujo por 48 horas, a una temperatura de 60-70°C. Acabado el tiempo de reacción se realizó una extracción con éter dietílico (3 x 10 mL), la fase orgánica se seco con sulfato de sodio y posteriormente se purificó a con presión reducida, se obtuvo un liquido viscoso color café. (Ver esquemas 3 y 4).

Tosilato:

FI-IR ATR λ_{\max} (cm^{-1}): 3320, 3142, 3087, 2977, 2958, 2924, 2875, 1660, 1606, 1554, 1455, 1444, 1429, 1374, 1345, 1311, 1258, 1219, 1165, 1140, 1130, 1063, 1053, 1034, 1012, 997, 964, 948, 909, 860, 846, 827, 815, 796, 780, 748, 695, 676, 660, 632, 601, 558, 498, 461, 440.

RMN ^1H 300MHz (CDCl_3) (ppm) δ : 2.44 (s, 9H, H-14), 4.69 (s, 6H, H-3), 5.48 (s, 6H, H-9), 7.15 (s, 3H, H-1), 7.32 y 7.35 (d, 6H, H-12, $J = 8.1$ Hertz), 7.54 (s, 3H, H-8), 7.65 y 7.67 (d, 6H, H-11, $J = 8.4$)

Azida:

FI-IR ATR λ_{max} (cm^{-1}): 3396, 3139, 3058, 2929, 2858, 2097, 1729, 1664, 1612, 1550, 1437, 1373, 1371, 1319, 1245, 1226, 1160, 1124, 1095, 1049, 953, 877, 818, 783, 733, 700, 661, 607, 588, 552, 536, 498

RMN ^1H 300MHz (DMSO-d_6)(ppm) δ : 2.43 (s, 6H, H-9), 4.51 (s, 6H, H-3), 6.99 (s, 3H, H-1), 7.52 (s, 3H, H-8).

4.4.2. Síntesis del dendrímero de primera generación derivado del 2-etinil-anilina

En un matraz de bola se agregó 1 equivalente de 1,3,5-metil-ol-tris(triazolmetil)benceno (27.7 mg) y 3.5 equivalentes de 4-etinil-anilina (25.8 mg), 0.03 equivalentes de sulfato de cobre pentahidratado (0.4mg), 0.06 equivalente de ascorbato de sodio (1.2 mg), 0.01 equivalentes de ácido benzoico (0.2 mg), 5 mL de *t*-butanol-agua (1:2), se dejó en agitación por 24 horas a temperatura ambiente, protegido de la luz. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se adicionó 1mL de una solución de citrato de amonio al 10% (0.5mL de NH_4OH y 0.5 g de ácido cítrico en 5mL de agua), se agitó por 5 minutos y se adiciono 4 gotas de diclorometano, se continuo agitando otros 5 minutos y se metió al refrigerados por 10 minutos. Transcurrido el tiempo se filtró y el sólido resultante se lavó con agua. Se obtuvo un sólido de color verde, con un punto de fusión de 191°C .

FI-IR ATR λ_{max} (cm^{-1}): 3431, 3341, 3133, 2958, 2933, 2854, 1803, 1660, 1615, 1488, 1453, 1389, 1319, 1217, 1178, 1161, 1120, 1096, 1053, 1033, 1009, 976, 943, 909, 854, 817, 791, 756, 704, 681, 659, 565, 476, 410.

RMN ^1H 300MHz (DMSO-d_6) (ppm) δ : 4.09 (s, 6H, H-3), 4.11 (s, 6H, H-9), 5.31 (NH_2), 6.48 y 6.50 (m, 3H, H-19), 7.05 y 7.08 (m, 3H, H-17), 7.11 (H-20), 7.13 (H-18), 7.15 (H-1), 7.47 (s, 3H, H-8), 7.94 (s, 3H, H-14).

RMN ^{13}C 75 MHz (DMSO- d_6)(ppm) δ : 45.0 (C9), 55.4 (C3), 123.8 (C15), 124.9 (C8), 126.1 (C17), 128.1 (C19), 128.2 (C20), 129.1 (C1), 137.6 (C18), 137.6 (C14), 139.6 (C2), 142.6 (C7), 144.4 (C16), 148.6 (C13).

4.4.3. Síntesis del dendrímero de primera generación derivado del 4-etinil-anisol

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se agregó 1 equivalente de 1,3,5-metil-ol-tris(triazolmetil)benceno y 3.5 equivalentes de 4-etinil-anisol, 0.03 equivalentes de sulfato de cobre pentahidratado, 0.06 equivalente de ascorbato de sodio, 0.01 equivalentes de ácido benzoico, 5 mL de *t*-butanol-agua (1:2), se dejó en agitación por 24 horas a temperatura ambiente, protegido de la luz. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se adicionó 1 mL de una solución de citrato de amonio al 10% (0.5 mL de NH_4OH y 0.5 g de ácido cítrico en 5 mL de agua), se agitó por 5 minutos y se adiciono 4 gotas de diclorometano, se continuo agitando otros 5 minutos y se metió al refrigerados por 10 minutos. Después se realizó una extracción con éter diétilico. Y al final se realizó lavados con metanol.

El producto obtenido es un sólido de color café-amarillento, el cual es ligeramente lacrimógeno, con un punto de fusión entre 150-153°C.

FI-IR ATR λ_{max} (cm^{-1}): 3493, 3285, 3221, 1744, 1696, 1423, 1389, 1357, 1214, 1239, 1172, 1138, 1080, 937, 776, 689, 639, 596, 546, 492.

RMN ^1H 300MHz (DMSO- d_6)(ppm) δ : 3.37 (s, 9H, H-21), 5.57 (s, 6H, H-3), 5.69 (s, 6H, H-9), 6.97 y 7.00 (*d*, 6H, H-17 y H-19, $J= 8.7$ Hertz), 7.25 (s, 3H, H-1), 7.74 y 7.77 (*d*, 6H, H-16 y H-20, $J= 8.4$ Hertz), 8.22 (s, 3H, H-8), 8.47 (s, 3H, H-14).

RMN ^{13}C 75 MHz (DMSO- d_6)(ppm) δ : 44.6 (C9), 52.3 (C21), 55.0 (C3), 114.2 (C17 y C19), 120.4 (C8), 123.1 (C15), 124.3 (C1), 126.5 (C16 y C20), 127.5 (C14), 137.0 (C2), 141.8 (C7), 146.4 (C13), 158.9 (C18).

5. CONCLUSIONES

Se logró la síntesis de un dendrímero de generación cero, el cual funcionó como el núcleo de los dendrímeros de generación uno, a partir de dos reacciones consecutivas que involucran una reacción de formación de azida mediante un mecanismo S_N2 y como el paso importante la formación de un anillo heterocíclico de 1,2,3-triazol mediante una reacción click bajo las condiciones estudiadas en nuestro grupo de investigación.

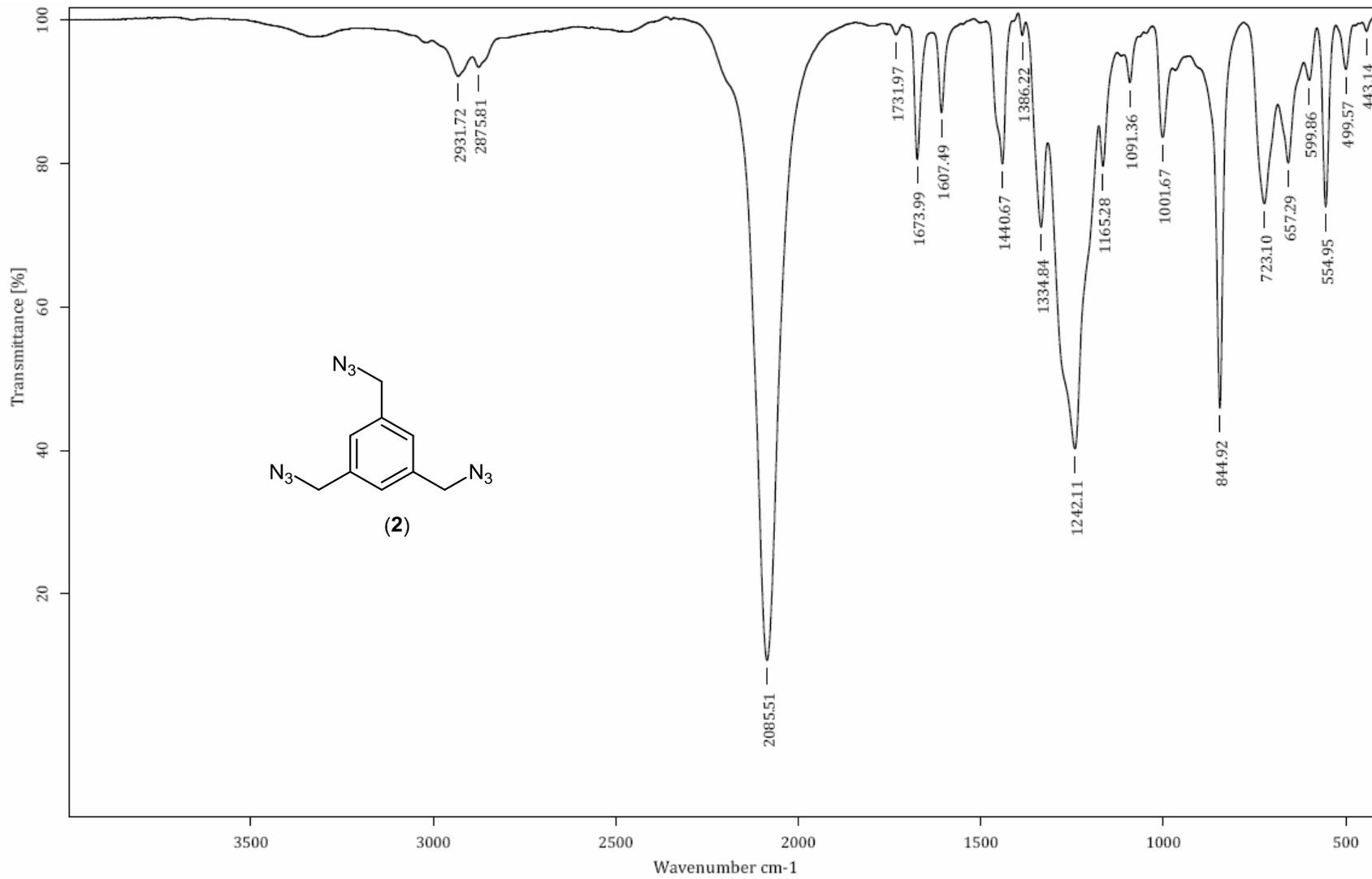
Se encontró que dentro de las condiciones ideales para la síntesis del dendrímero de generación cero la elección del disolvente es la parte crucial, encontrando que el metanol es el disolvente óptimo para la formación del dendrímero de generación cero.

Se obtuvo el derivado tosilado correspondiente del dendrímero de generación cero a partir de una reacción de tosilación utilizando el grupo funcional alcohol del dendrímero de generación cero, en rendimientos bajos.

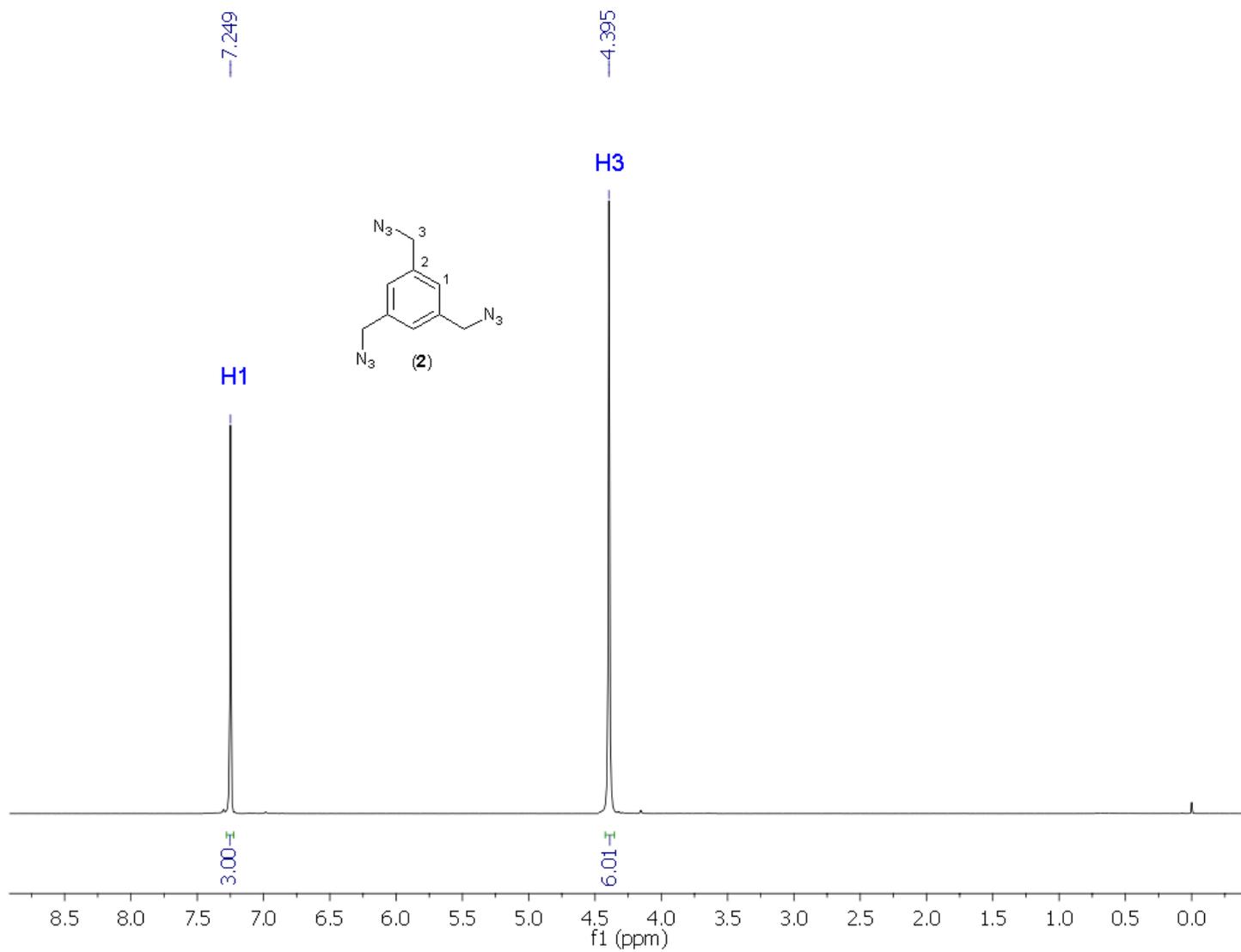
Se obtuvieron dos derivados dendrimericos de primera generación en rendimientos moderados, a partir de dos reacciones consecutivas a partir del derivado tosilo del dendrímero de generación cero correspondiente, iniciando con una transformación al grupo azida y su final conversión al anillo de 1,2,3-triazol a través de la reacción clic con dos diferentes alquinos.

A partir de los estudios realizados para la formación de los dendrímeros de primera generación (G1) se concluyó que la reacción presenta mejores resultados en un proceso tándem o continuo partiendo del derivado alcohol, su posterior transformación al derivado tosilo, su conversión a la correspondiente azida y su final reacción con los alquinos para generar en mejores rendimientos los dendrímeros de primera generación, derivados de 1,2,3-triazol. Finalmente, se encontró que el disolvente ideal para la síntesis de los dendrímeros de primera generación, es dimetilformamida.

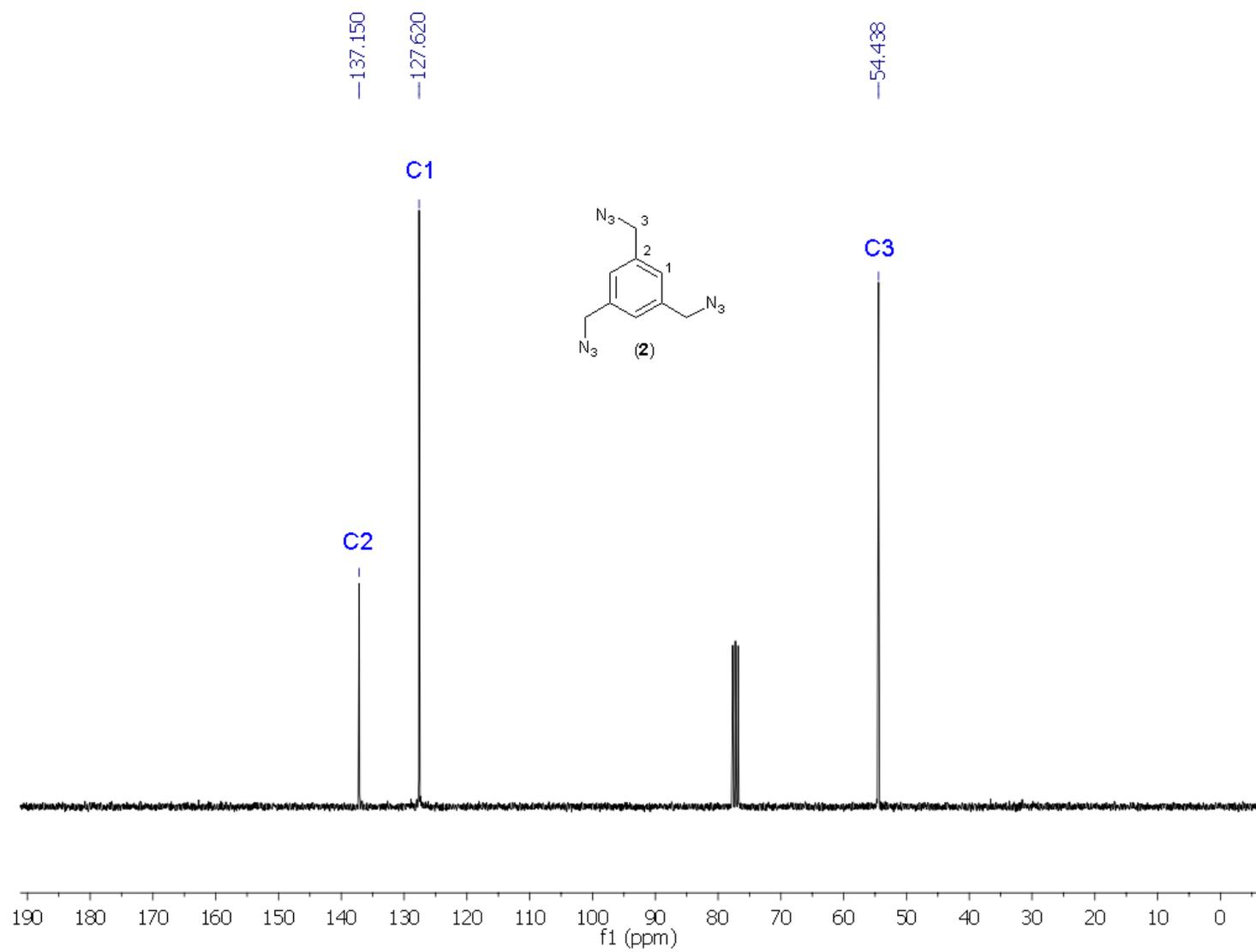
ANEXOS



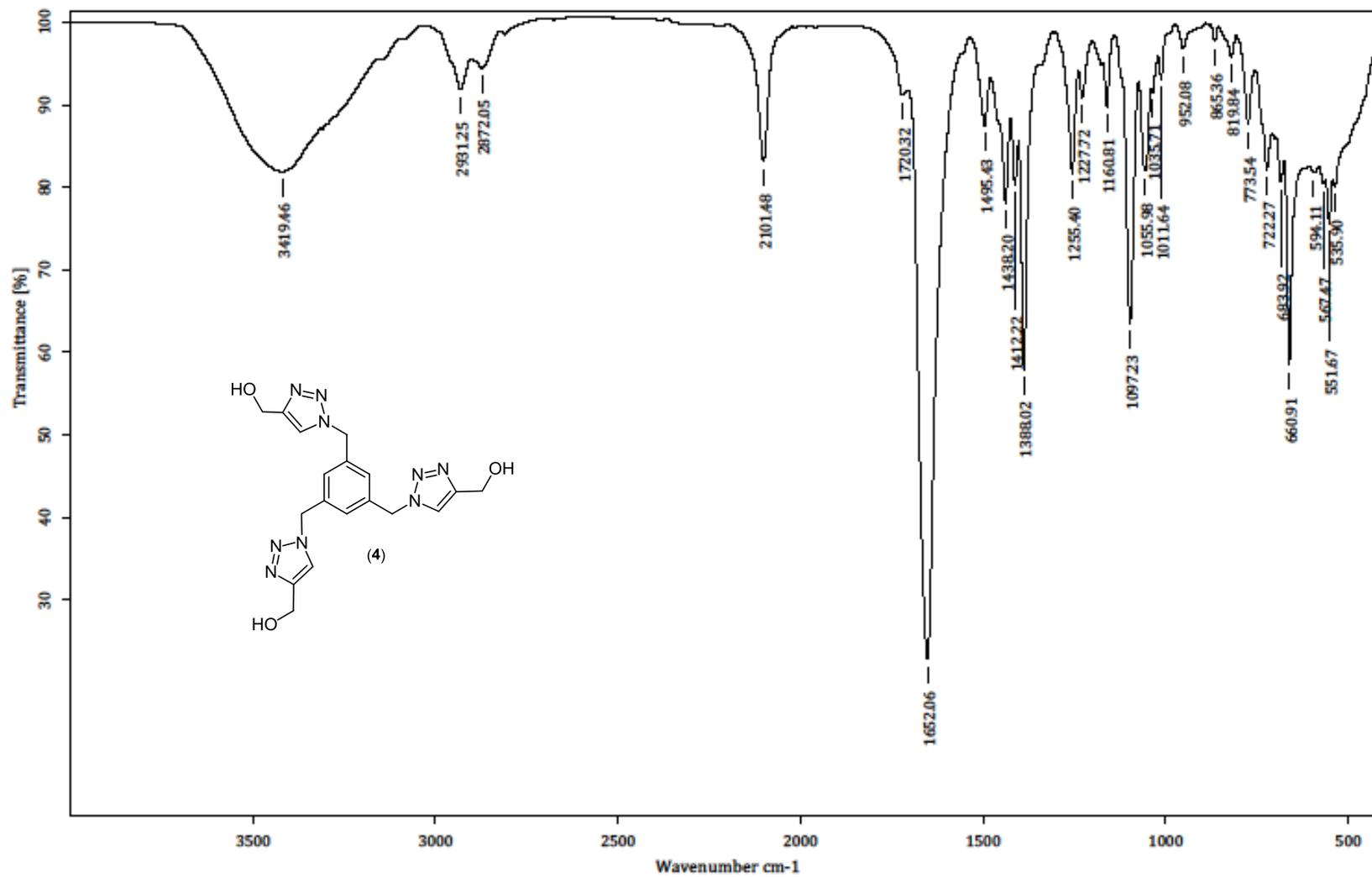
Anexo 1: Espectro Infrarrojo del compuesto 2.



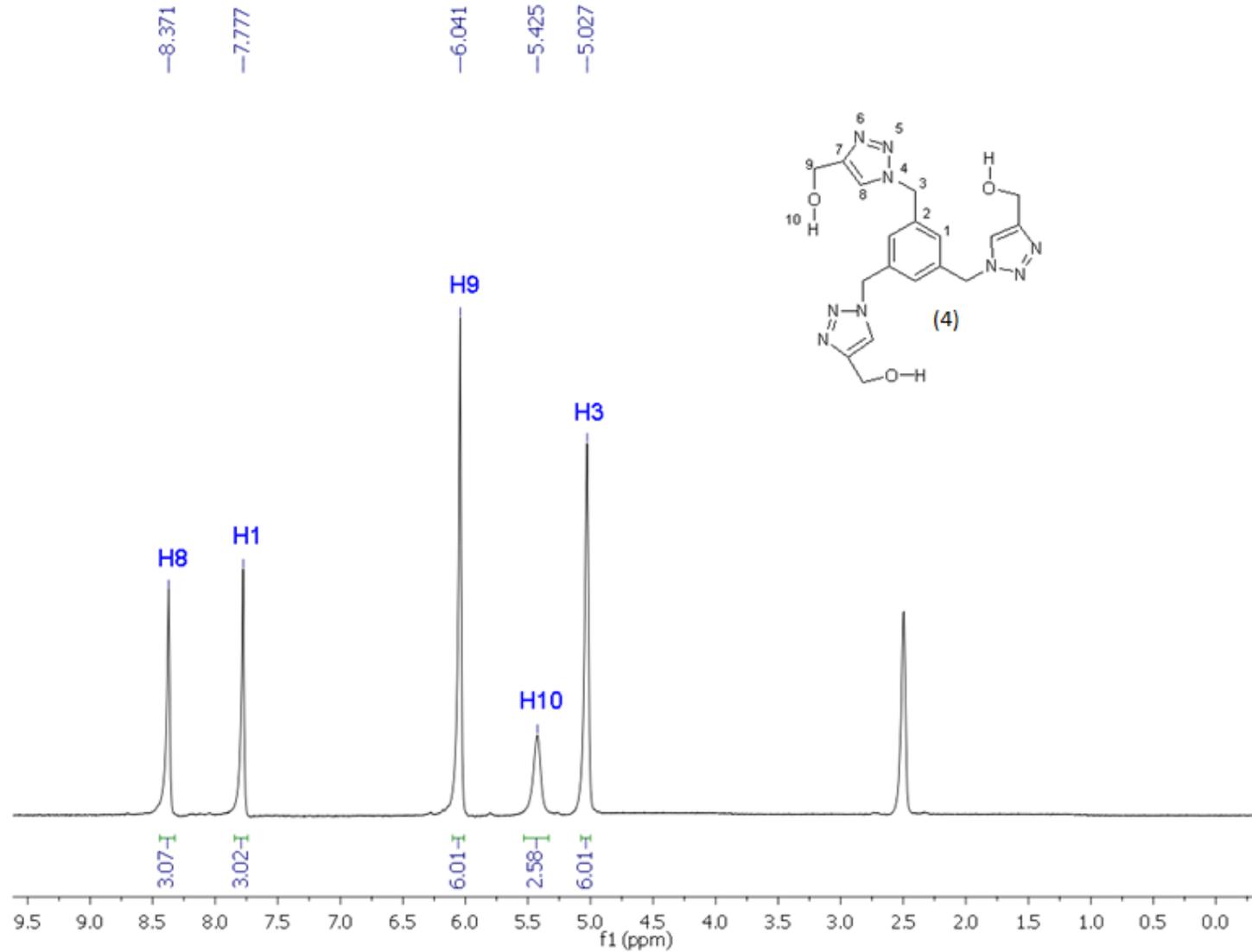
Anexo 2: RMN ^1H del compuesto 2 en CDCl_3 .



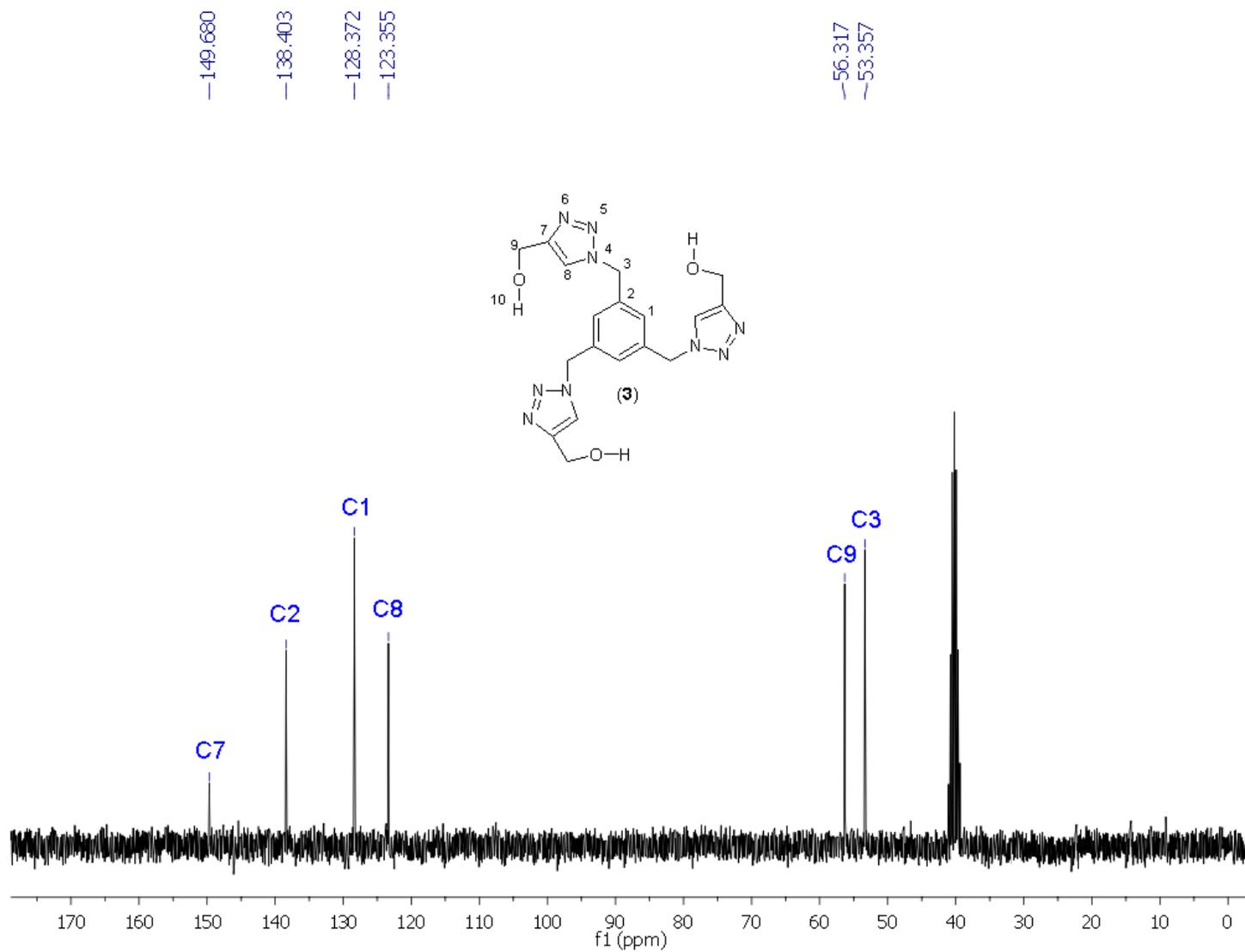
Anexo 3: RMN ^{13}C del compuesto 2 en CDCl_3 .



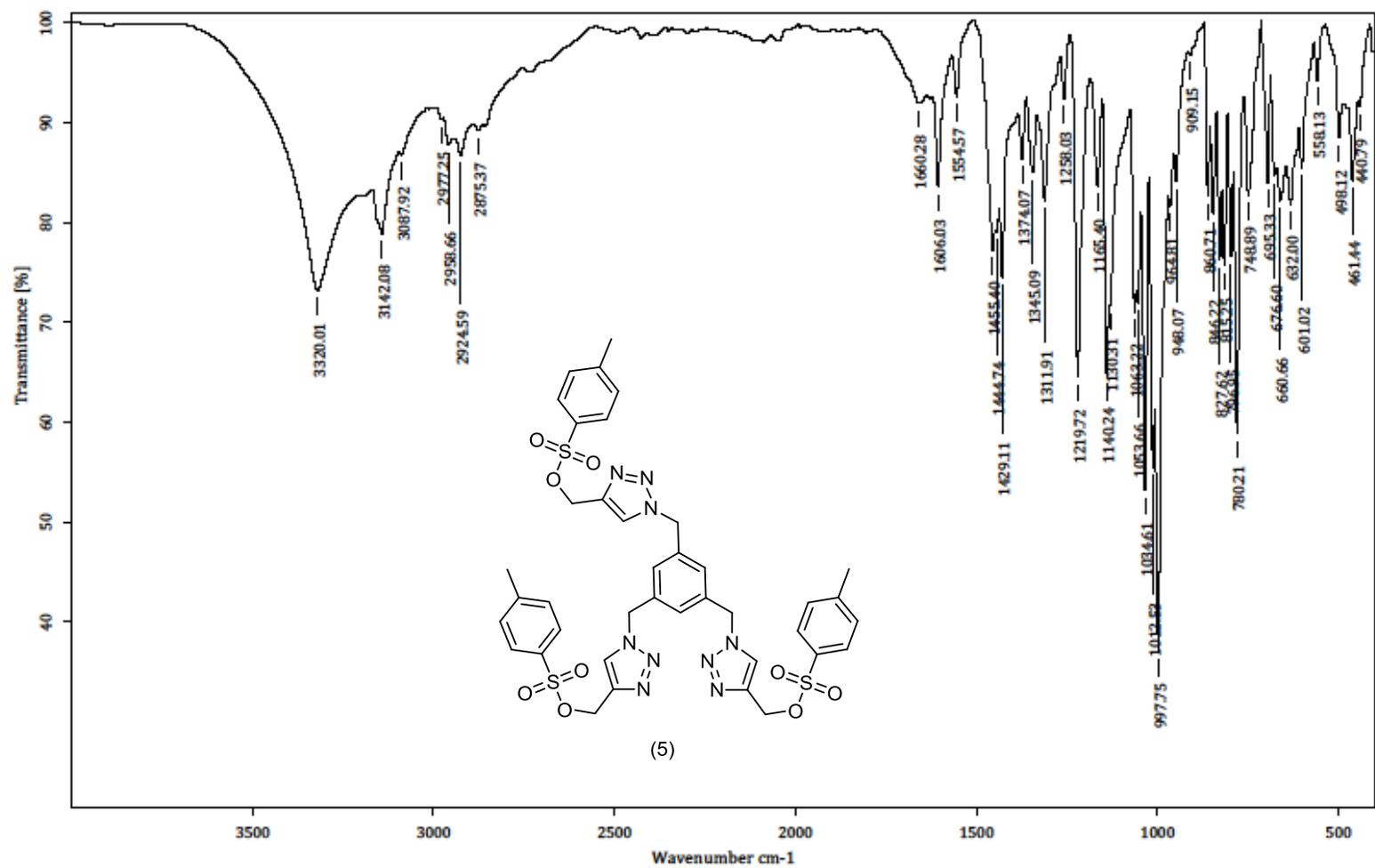
Anexo 4: Espectro Infrarrojo (ATR) del compuesto 4.



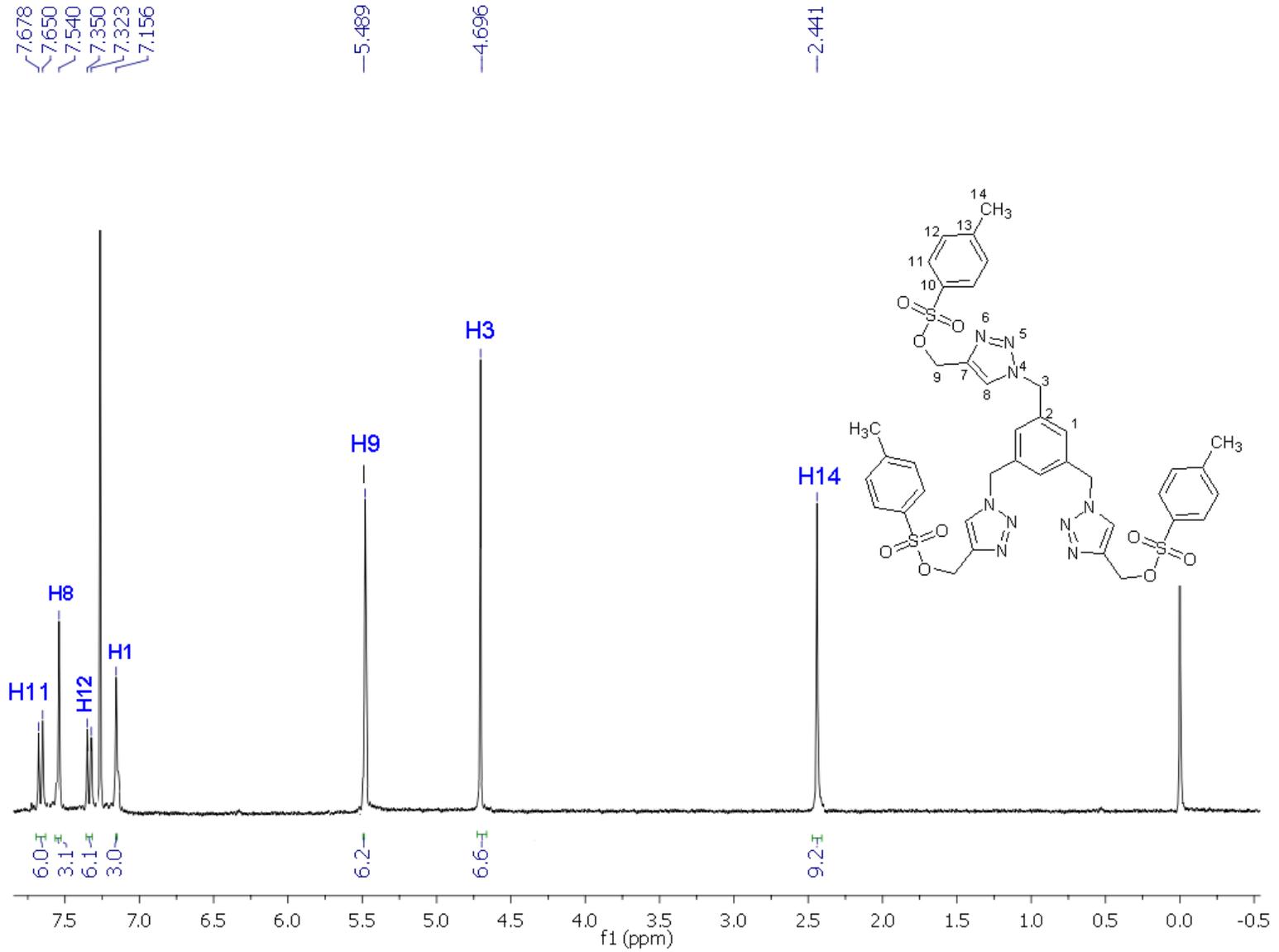
Anexo 5: RMN ^1H del compuesto 4 en $\text{DMSO}-d_6$



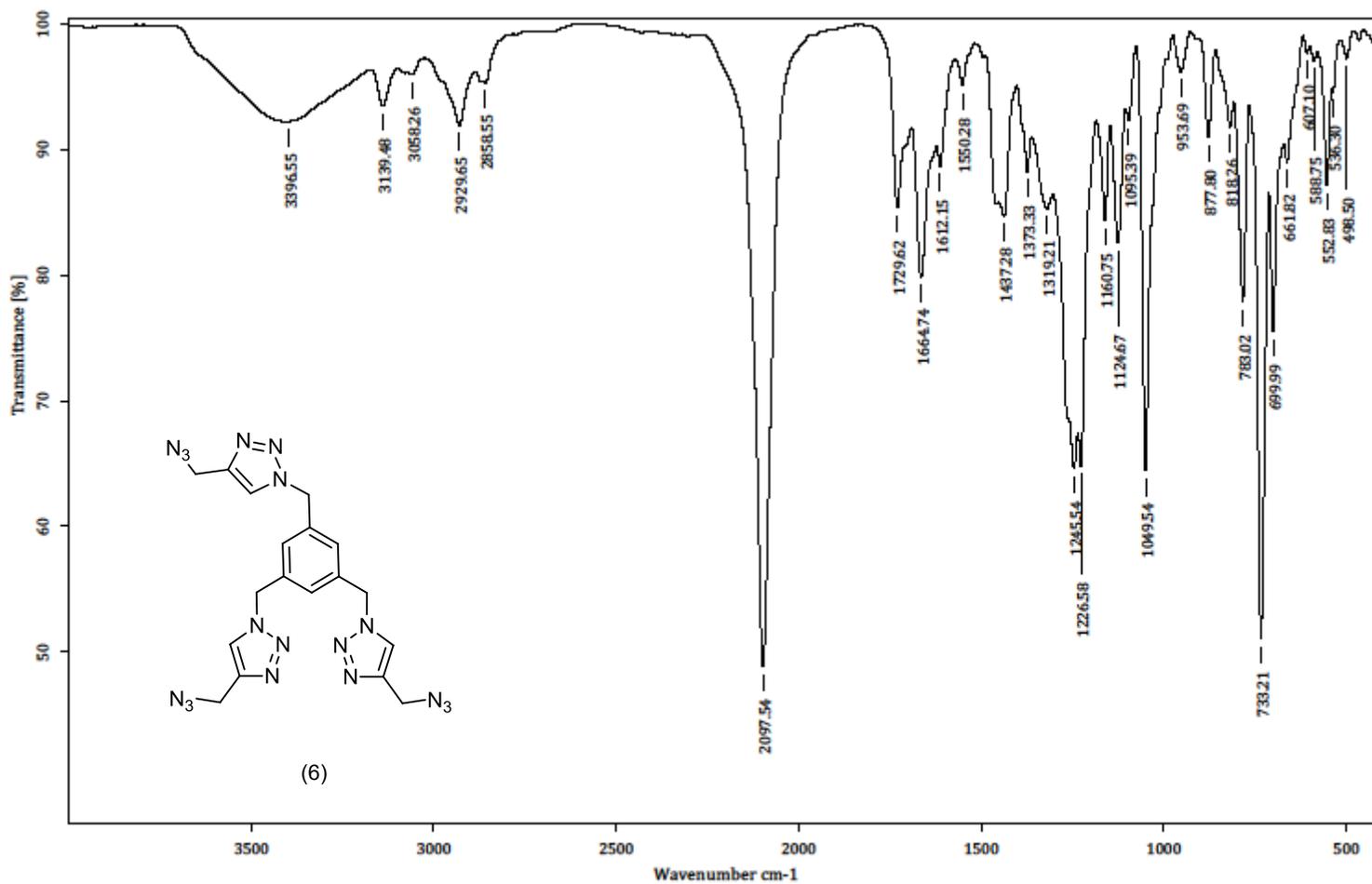
Anexo 6: RMN ^{13}C del compuesto 4 en DMSO- d_6 .



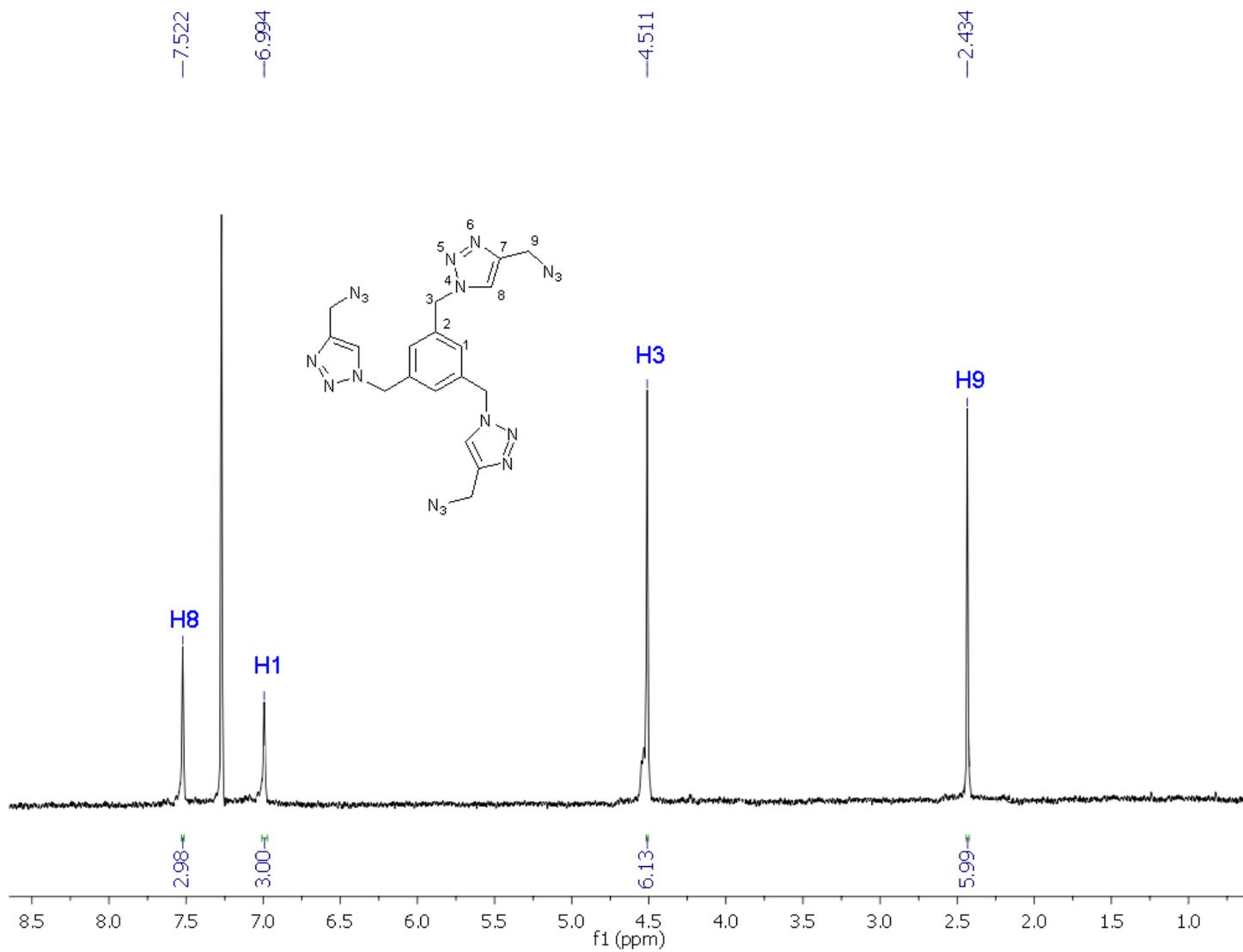
Anexo 7: Espectro Infrarrojo (ATR) del compuesto 5.



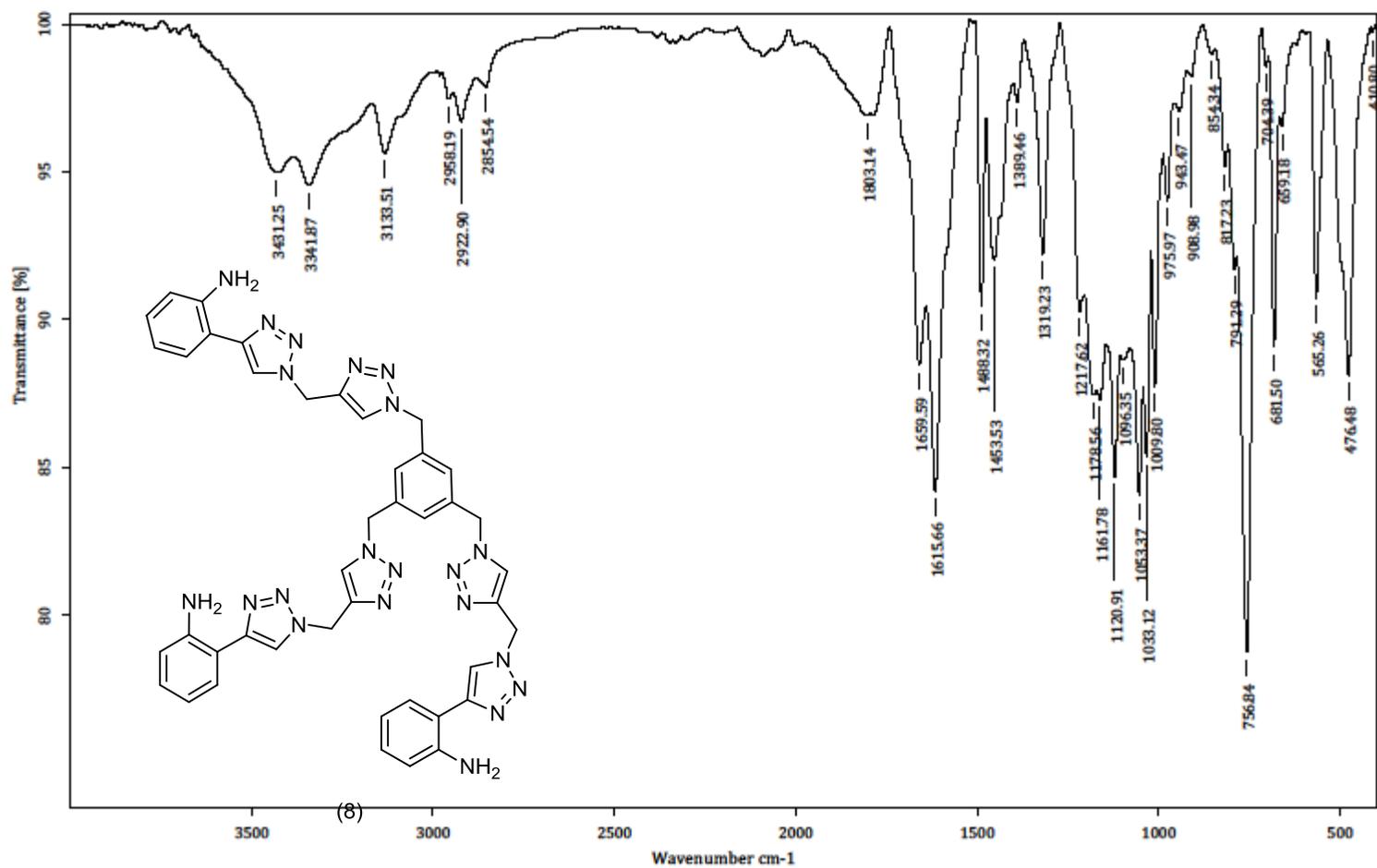
Anexo 8: RMN ^1H del compuesto 5 en CDCl_3 .



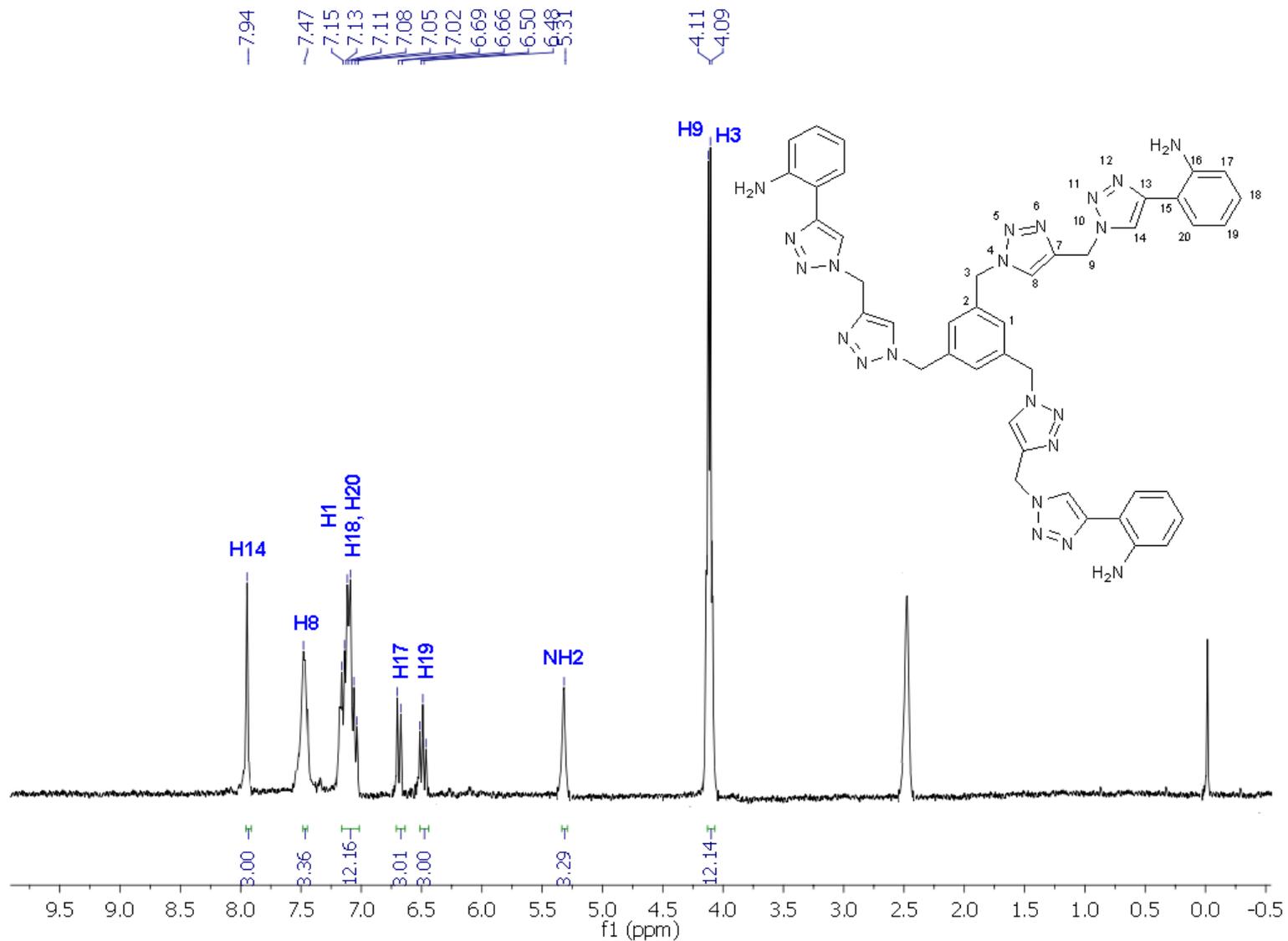
Anexo 9: Espectro de Infrarrojo del Compuesto 6.



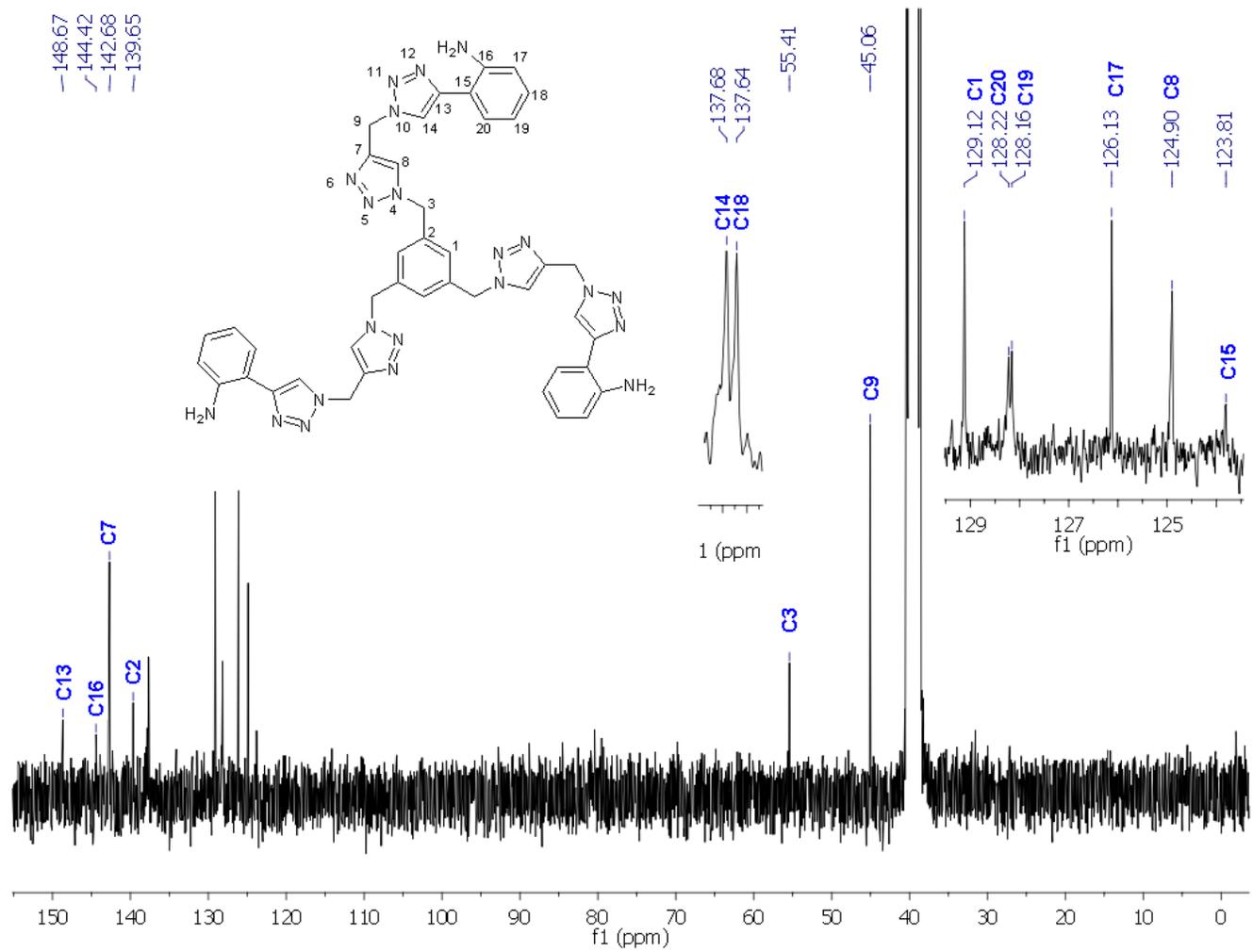
Anexo 10: RMN ¹H del compuesto 6 CDCl₃



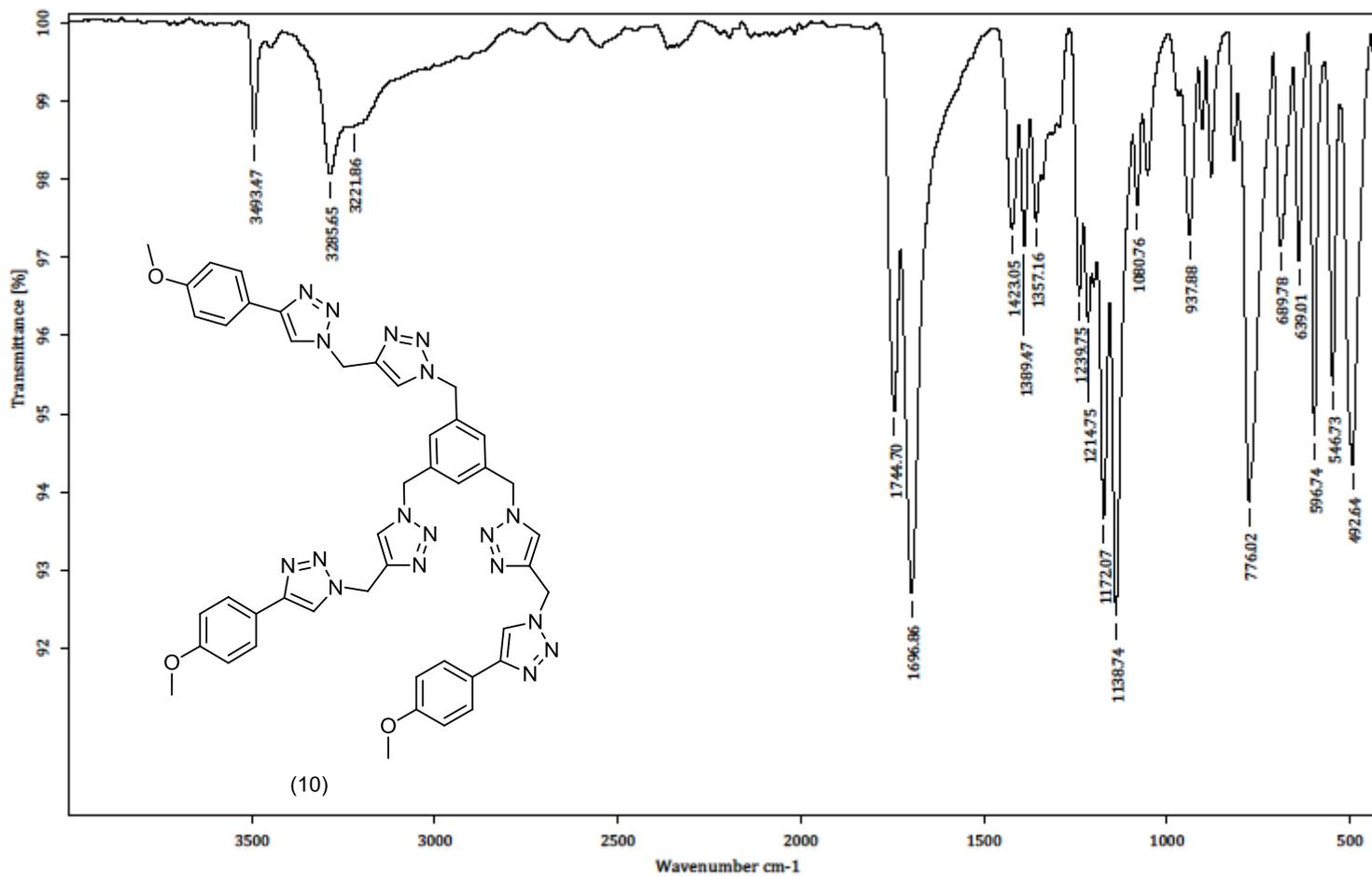
Anexo 11: Espectro de Infrarrojo del compuesto 8.



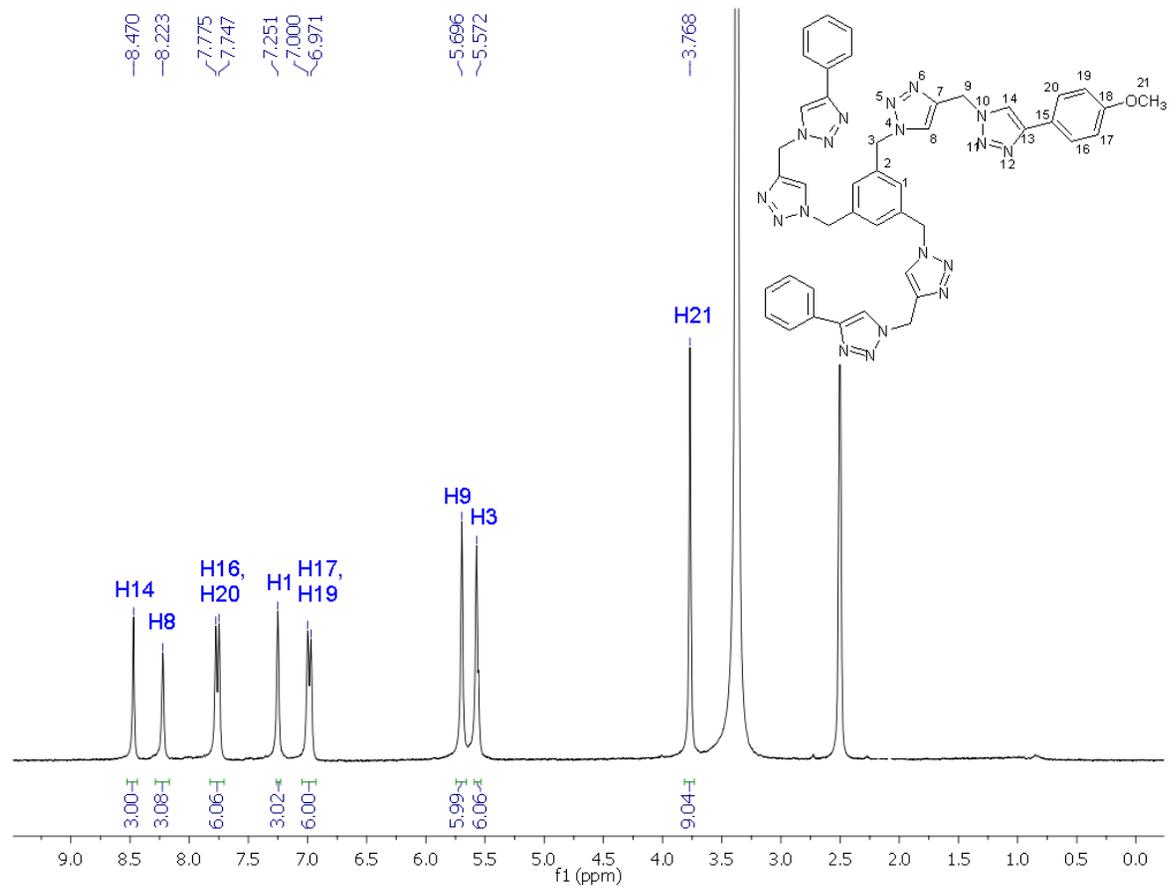
Anexo 12: Espectro Resonancia Magnética Nuclear ^1H del dendrímero de primera generación derivado del 2-etilín-anilina



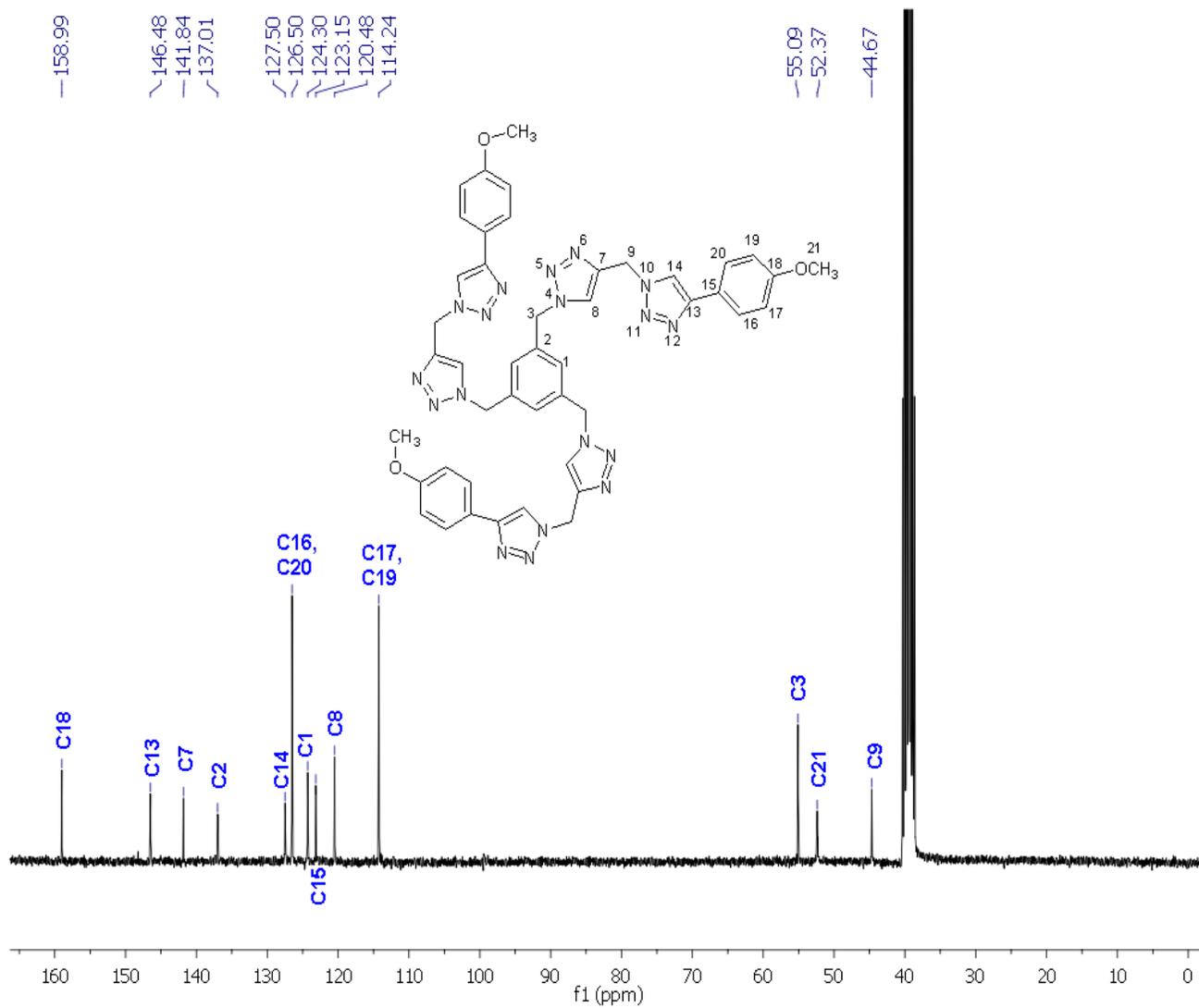
Anexo 13: Espectro Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C del dendrímero de primera generación derivado del 2-etil-anilina



Anexo 14: Espectro de Infrarrojo del dendrímero de primera generación derivado del 4-etinil-anisole



Anexo 15: RMN ^1H del compuesto 10 en DMSO- d_6 .



Anexo 16: RMN ^{13}C del compuesto 10 en DMSO-*d*

BIBLIOGRAFÍA

1. Katritzky R.A., Song Y., Sakhuja R. Gyand R., Meher N.K., Wang L., Duran R.S., Ciaramitaro D.A., Bedford C.D., *Wiley Periodicals, Inc. J Polym Sci Part A: Polym Chem*, **2009**, 47, 3748-3756.
2. Drabu S, Khatri S, Babu S, *RJPBCS*, 2010, 1(2)471
3. Tomalia, D.A., Baker H., Dewald J., Hall M., Kallos G., Martin S., Roeck J., Ryder J., Smith P.; *Polym. J.* **1985**, 17,117–132.
4. Newkome, G. R., Yao, Z. Q., Baker, G. R.m Gupta, V. K.; *J. Org. Chem.*, **1985**. 50,2003.
5. Buhleier E., Wehner W., Vögtle F., *Synthesis*, **1978**, 155–158.
6. Marcosa M., Serrano J.L., *An. Quím.* **2009**, 105(2) 103-110.
7. Drabu S., Khatri S., Babu S., *RJPBCS.* **2010**, 1(2): 464 – 471.
8. Carraher C. E., “Giant Molecules: Essential Materials for everyday living and problem solving”. *John Wiley Interscience.* **2003**, 2a. edición. 414-416.
- 9 . Price CF, Tyssen P, Sonza S, Davie A, Evans S, Lewis GR, Xia S, Spelman T, Hodsman P, Moench TR, Humberston A, Paull JR, Tachedjian G; *PLoS One.* **2011**, 6(9):e24095.
10. Axel DI, Spyridopoulos I, Riessen R, Runge H, Viebahn R, Karsch KR, *J Vasc Res.* **2000**, Jul-Aug; 37(4):221-34.
11. Wayand D, Baum H, Schätzle G, Schärf J, Neumeir B; *Clin Chem*, **2000**, sep; 46(9):1345-50.
12. Majoros I.J., Baker J.R., *Dendrimer-Based Nanomedicine*, Pan Stanford Publishing Pte. Ltd. Singapore 596224, **2008**.
13. Marcosa M., Serrano J.L., *An. Quím.* **2009**, 105(2) 103-110.
14. Duncan R, Izzo L., *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, 57, 2215–2237.

-
15. Scouff, M. G., Fréchet J. M. J., *Chem. Rev.* **2001**, 101: 3819-3867.
16. Fréchet, J. M. J., Tomalia D. A., *John Wiley & Sons Ltd. USA*, **2001**, 668p.
17. Klanjert, B., Bryszewska, M.; *Acta Biochim Pol.*, **2001**, 48, 199.
18. Hawker, C. J., Fréchet J. M. J., *J. Am Chem Soc.*, **1990**, 112, 7638-7647.
19. Klanjert, B., Bryszewska, M.; *Acta Biochim Pol.*, **2001**, 48, 199.
20. Hawker, C.J., Fréchet, J.M.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 7638-7647.
21. K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4252-4261.
22. T. Kawaguchi, K. L. Walker, C. L. Wilkins, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2159-2165.
23. V. Maraval, J. Pyzowski, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6043-6046.
24. Diaz D.D., Finn M.G, Barry Shrpless K. Fokin V.V; *An Quim*, **2008**, 104(3), 173-180.
25. Diaz D.D., Finn M.G, Barry Shrpless K. Fokin V.V; *An Quim*, **2008**, 104(3), 173-180.
26. Diaz D.D., Finn M.G, Barry Shrpless K. Fokin V.V; *An Quim*, **2008**, 104(3), 173-180.
27. Diaz D.D., Finn M.G, Barry Shrpless K. Fokin V.V; *An Quim*, **2008**, 104(3), 173-180.
28. Wang, C., Yin, J., Zhou, W., Zhang, L., Zhou, Z.; *J South Med Univ*; **2013**, 33(6):779-784.
29. Hai-You Su, et al. One-pot synthesis of 1-(E)-phenylethenyl-1,2,3-triazoles by sequential click-elimination reaction from 2-azido-1-phenyl-1-(phenylseleno)ethane, phosphorus, sulfur, and silicon and the related elements, 188:11, 1591-1598. <http://77dx.doi.org/10.1080/104226507.2013.769987>
30. Mansfeld U., Pietsch C., Hoogenboom R., Becer R., Schubert U.S., *Polym. Chem.*, **2010**, 1, 1560-1598.

31. Sharpless, B.K., Fokin, V., Rostovsev, V., Green, L., Himo, F., **2000**. Patente nº C07D403/06, Estados Unidos de América