



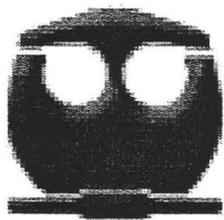
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE DENDRÍMEROS DE
POLIBENCILÉTER CON UNA PORFIRINA COMO
MOLÉCULA NÚCLEO**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
Q U Í M I C O**

**PRESENTA:
JACOB FLORES MATURANO**



MÉXICO, D. F.



2005

**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA**

m. 348484



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. Q.F.B. Consuelo García Manrique
Vocal. M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.
Secretario. Dr. Marcos Martínez García.
1er. Suplente. M. en C. Ma. del Consuelo Socorro Sandoval García
2do. Suplente. M. en C. Martha Menes Arzate

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Instituto de Química, Edificio C, Laboratorio 6, Universidad Nacional Autónoma de México.



Asesor
Dr. Marcos Martínez García



Supervisor Técnico
Dr. Manuel Gutiérrez Nava



Sustentante
Jacob Flores Maturano

AGRADECIMIENTOS

Al **Dr. Marcos Martínez García** por su invaluable asesoría en la realización de este trabajo de investigación, por su apoyo, sus consejos y su amistad.

Al **Dr. Manuel Gutiérrez Nava** por la atención que dió a mis primeros pasos en la síntesis orgánica y por ser un buen amigo.

Al **Honorable Jurado** por la atención en la revisión del presente trabajo.

A la planta de **técnicos académicos** del Instituto de Química:

- Ma. de las Nieves Zavala
- Rocío Patiño
- Elizabeth Huerta
- Ma. de los Ángeles Peña
- Héctor Ríos
- Javier Pérez
- Luis Velasco
- Eréndira García

A la **DGAPA** por el apoyo brindado a éste Proyecto de Investigación con clave IN226503.

DEDICATORIAS

A la **Mamá** por ser mi motivación y lo que más amo en la vida. Que Dios te guarde por muchos años Pickis.

A mis hermanos, **Claudia** y **Jesús**, por su apoyo y por perdonar mis ratos de neurosis.

A mi **Papá** a quien amo y extraño.

A mi **Berthita**, la mujer más bonita del condado. De escribir las cosas que tengo que agradecerte, esta tesis hubiera sido de dos tomos. Te amo y espero algún día hacer por ti, cuando menos la mitad de lo que tu has hecho por mí.

A **Soledad**, mi muy mejor amiga.

Al **Cejas, Dumbo, Pachuco, Edgar, Denisse y Fabián**; carnales entrañables.

A los miembros del laboratorio 6 que aún no he nombrado: **Jorge, Chalini, Poncho, Isabel, Raúl y Violeta**.

A los camaradas de la Facultad de Química.

A la dinastía **Flores Castro y Maturano de la Cruz**.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	1
1.0. ANTECEDENTES.....	2
1.1. DENDRÍMEROS.....	2
1.1.1. DEFINICIÓN.....	2
1.1.2. SÍNTESIS.....	4
1.1.2.1. <i>Método divergente</i>	4
1.1.2.2. <i>Método convergente</i>	6
1.1.2.3. <i>Diferencias entre los métodos convergente y divergente</i>	8
1.1.3. APLICACIONES.....	10
1.2. PORFIRINAS.....	12
1.2.1. DEFINICIÓN.....	12
1.2.2. SÍNTESIS.....	15
1.2.2.1. <i>Tetramerización de monopirroles</i>	16
1.2.2.2. <i>Condensación de intermediarios dipirrólicos</i>	17
1.2.2.2.1. <i>Dipirrometenos</i>	18
1.2.2.2.2. <i>Dipirrometanos</i>	19
1.2.2.2.3. <i>Dipirrocetonas</i>	20
OBJETIVOS.....	21
2.0. EXPERIMENTAL.....	22
2.1. ABREVIATURAS.....	22
2.2. EQUIPO UTILIZADO.....	23
2.3. REACTIVOS Y DISOLVENTES.....	24
3.0. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	25
3.1. SÍNTESIS DEL DENDRÓN DE PRIMERA GENERACIÓN.....	25
3.1.1. Esterificación del ácido 3,5- dihidroxibenzóico (1).....	25
3.1.2. Alquilación del 3,5- dihidroxibenzoato de metilo (2).....	26
3.1.3. Reducción del grupo éster del 3,5- dibutiloxibenzoato de metilo (3).....	27
3.1.4. Bromación del alcohol- 3,5- dibutiloxibencílico (4).....	28

3.2. SÍNTESIS DEL DENDRÓN DE SEGUNDA GENERACIÓN.....	29
3.2.1. Acoplamiento entre el bromuro- 3,5- dibutiloxibencílico (5) y el alcohol- 3,5- dihidroxibencílico (0).....	29
3.2.2. Bromación del alcohol- 3,5- bis[3,5- (dibutiloxi) benciloxi] bencílico (6).....	30
3.3. SÍNTESIS DEL DENDRÓN DE TERCERA GENERACIÓN.....	31
3.3.1. Acoplamiento entre el bromuro- 3,5- bis[3,5- (dibutiloxi) benciloxi] bencílico (7) y el alcohol- 3,5- dihidroxibencílico (0).....	31
3.3.2. Bromación del alcohol- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (dibutiloxi) benciloxi] benciloxi} bencílico (8).....	32
3.3.3. Cloración del alcohol- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (dibutiloxi) benciloxi] benciloxi} bencílico (8).....	33
3.4. SÍNTESIS DEL DENDRÍMERO DE PRIMERA GENERACIÓN.....	34
3.4.1. Acoplamiento del bromuro- 3,5- dibutiloxibencílico (5) y 5,10,15,20- tetrakis(4- hidroxifenil)- 21 <i>H</i> , 23 <i>H</i> - porfina (10).....	34
3.5. SÍNTESIS DEL DENDRÍMERO DE SEGUNDA GENERACIÓN.....	36
3.5.1. Acoplamiento del bromuro- 3,5- bis[3,5- (dibutiloxi) benciloxi] bencílico (7) y 5,10,15,20- tetrakis(4- hidroxifenil)- 21 <i>H</i> , 23 <i>H</i> - porfina (10).....	36
3.6. SÍNTESIS DEL DENDRÍMERO DE TERCERA GENERACIÓN.....	37
3.6.1. Acoplamiento del cloruro- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (dibutiloxi) benciloxi} benciloxi} bencílico (9') y 5,10,15,20- tetrakis (4- hidroxifenil)- 21 <i>H</i> , 23 <i>H</i> - porfina (10).....	37
4.0. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	39
4.1. DENDRÓN DE PRIMERA GENERACIÓN.....	39
4.1.1. Síntesis del 3,5- dihidroxibenzoato de metilo (2).....	39
4.1.2. Síntesis del 3,5- dibutiloxibenzoato de metilo (3).....	40
4.1.3. Síntesis del alcohol- 3,5- dibutiloxibencílico (4).....	42
4.1.4. Síntesis del bromuro- 3,5- dibutiloxibencílico (5).....	43

4.2. DENDRÓN DE SEGUNDA GENERACIÓN.....	45
4.2.1. Síntesis del alcohol- 3,5- bis[3,5- (dibutiloxi) benciloxi] bencilico (6).....	45
4.2.2. Síntesis del bromuro- 3,5- bis[3,5- (dibutiloxi) benciloxi] bencilico (7).....	46
4.3. DENDRÓN DE TERCERA GENERACIÓN.....	48
4.3.1. Síntesis del alcohol- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (dibutiloxi) benciloxi] benciloxi} bencilico (8).....	48
4.3.2. Síntesis del bromuro- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (dibutiloxi) benciloxi] benciloxi} bencilico (9).....	50
4.3.3. Síntesis del cloruro- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (dibutiloxi) benciloxi] benciloxi} bencilico (9').....	52
4.4. SÍNTESIS DE DENDRÍMEROS.....	54
4.4.1. Síntesis del dendrímero de primera generación (11).....	54
4.4.2. Síntesis del dendrímero de segunda generación (12).....	57
4.4.3. Síntesis del dendrímero de tercera generación.....	59
5.0. CONCLUSIONES.....	61
6.0. BIBLIOGRAFÍA.....	62
7.0. ANEXOS.....	63

INTRODUCCIÓN

Desde su descubrimiento los dendrímeros han tenido gran impacto en la comunidad científica. La innovación en las rutas de síntesis, el estudio de sus propiedades, así como el descubrimiento de nuevas aplicaciones en diferentes campos de la ciencia, hacen de los dendrímeros un campo fértil para la investigación.

Por otra parte, las porfirinas son un grupo de moléculas que desde sus orígenes han sido de gran interés por sus propiedades fisicoquímicas. Las porfirinas, juegan un papel muy importante en algunos procesos biológicos de diferentes organismos. Otra de sus propiedades por las que han sido objeto intenso de estudio, es su capacidad para formar quelatos metálicos. Además, por ser un sistema aromático, las porfirinas permiten un gran número de reacciones características de estos sistemas.

Con el propósito de unificar estos dos grupos de moléculas, dendrímeros y porfirinas, es que en el presente trabajo de investigación se realizó la síntesis de dendrímeros que presentan en su centro una porfirina y ramificaciones de polibenciléter con cadenas de n-butilo en la periferia

Dentro de la tesis se contempla una sección de “Antecedentes”, en la cual se expone de manera general los aspectos más importantes de los dendrímeros, así como los de las porfirinas. Esto da lugar al planteamiento de los “Objetivos” que le darán sentido al presente trabajo de investigación.

En la sección “Experimental” se especifican los equipos y materiales utilizados a lo largo del “Desarrollo Experimental”, en donde se hace una vasta descripción de los reactivos utilizados y de las rutas sintéticas que se contemplaron para el cumplimiento de los objetivos planteados en la sección anterior,

Posteriormente, se presenta la sección de “Discusión de Resultados” en donde se analizan los aspectos de la síntesis, mecanismos de reacción así como los espectros de los compuestos obtenidos durante el desarrollo experimental.

Finalmente, se establecen las “Conclusiones”, las cuales muestran de manera concreta las aportaciones que tiene el presente trabajo de investigación.

1.0. ANTECEDENTES

1.1. DENDRÍMEROS.

1.1.1. DEFINICIÓN.

Durante muchos años la síntesis de polímeros así como el estudio de sus propiedades fisicoquímicas acapararon el interés de la comunidad científica. Las aplicaciones encontradas para estos compuestos han sido de gran importancia hasta la fecha. Sin embargo, los polímeros carecen de un orden definido en su estructura, y aunque en general la forma de los polímeros es lineal, circular o hiperramificada, no hay un control de crecimiento durante el proceso de polimerización, que nos permita saber con exactitud el tamaño del polímero obtenido. Esto da lugar a que la masa molecular del polímero resultante sea un promedio y no un valor puntual exacto.

Un nuevo grupo de macromoléculas que se caracterizan por la perfección en su arquitectura, por el control que se ejerce durante su crecimiento y además porque son perfectamente caracterizables por las técnicas tradicionales en química orgánica son los dendrímeros (del griego *dendron*-árbol y *meros*-partes).

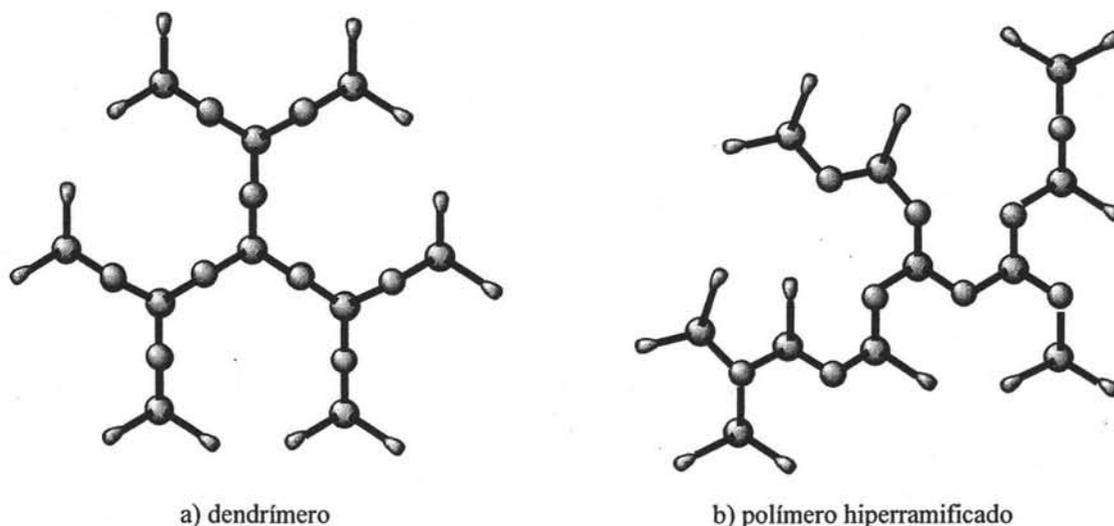


Figura 1. Diferencias estructurales entre los dendrímeros y polímeros hiperramificados

Los dendrímeros son macromoléculas monodispersas perfectas, con una arquitectura en tres dimensiones regular y altamente ramificada. Los dendrímeros se diferencian de los polímeros hiperramificados por su perfección estructural, por lo que presentan un número exacto de capas concéntricas de puntos ramificados o *generaciones* (fig. 1). La síntesis de los dendrímeros se realiza mediante una secuencia de reacciones de

activación y acoplamiento que se llevan a cabo alternadamente. Estas moléculas representan actualmente la vanguardia en la evolución de la química macromolecular¹. Su estructura (fig. 2) esta dividida en tres diferentes regiones: 1) un centro o núcleo, 2) capas de unidades ramificadas repetidas que emanan del centro y 3) grupos terminales en la capa exterior de las unidades repetidas.²

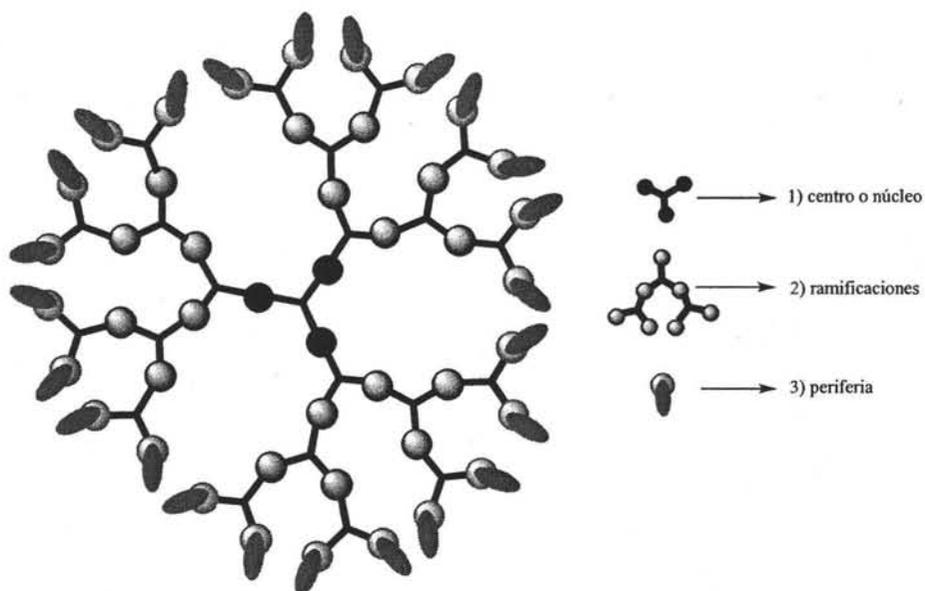


Figura 2. Regiones en la estructura de los dendrímeros

El precursor de la síntesis de este tipo de moléculas fue el grupo de trabajo encabezado por Tomalia D. A., en los años 1984 y 1985. Ellos sintetizaron y caracterizaron la primera familia de dendrímeros^{3,4} llamados PAMAM (dendrímeros de poli(amidoamina)), cuyos pesos moleculares llegaron a ser mayores a 25,000 uma (fig. 3).

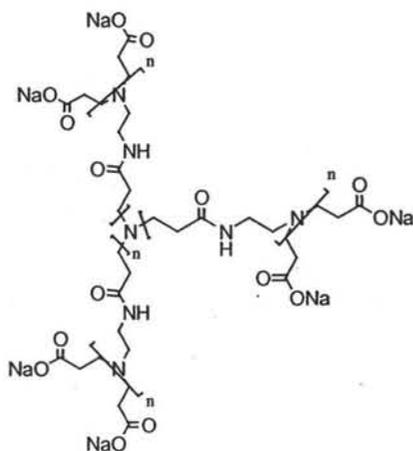


Figura 3. Dendrímero PAMAM sintetizado por Tomalia D.A. y colaboradores

La síntesis se realizó mediante una secuencia de crecimiento utilizando alternadamente la reacción de adición de Michael y una reacción de amidación.

A partir de este momento, un gran número de científicos sintetizaron otros dendrímeros partiendo de una molécula central y creciendo ramificaciones hacia el exterior. Pero en 1989-1990, un grupo de trabajo encabezado por Hawker y Fréchet hicieron una de las aportaciones más importantes a la química de los dendrímeros vigente hasta la fecha, esto fue introduciendo una nueva metodología, en donde el crecimiento de los dendrímeros^{5,6} se hizo partiendo de la parte externa hacia el centro, esta nueva metodología fue denominada método “convergente” y se presenta como la segunda ruta para la síntesis de los dendrímeros.

1.1.2. SÍNTESIS.

Como se mencionó anteriormente se conocen dos métodos de síntesis para los dendrímeros, el método divergente y el método convergente,⁷ ambos han sido empleados y estudiados ampliamente, algunas de sus características principales se mencionan a continuación.

1.1.2.1. Método divergente:

Este método proviene de los trabajos pioneros de D. A. Tomalia⁴ y G. R. Newkome,⁸ así como el trabajo del modelo ramificado de Vögtle.⁹ La síntesis se inicia con el crecimiento en torno al que se convertirá en el centro (fig. 4 i) del dendrímero, se continúa el crecimiento hacia el exterior mediante una secuencia repetitiva de reacciones de acoplamiento y activación (fig. 4).

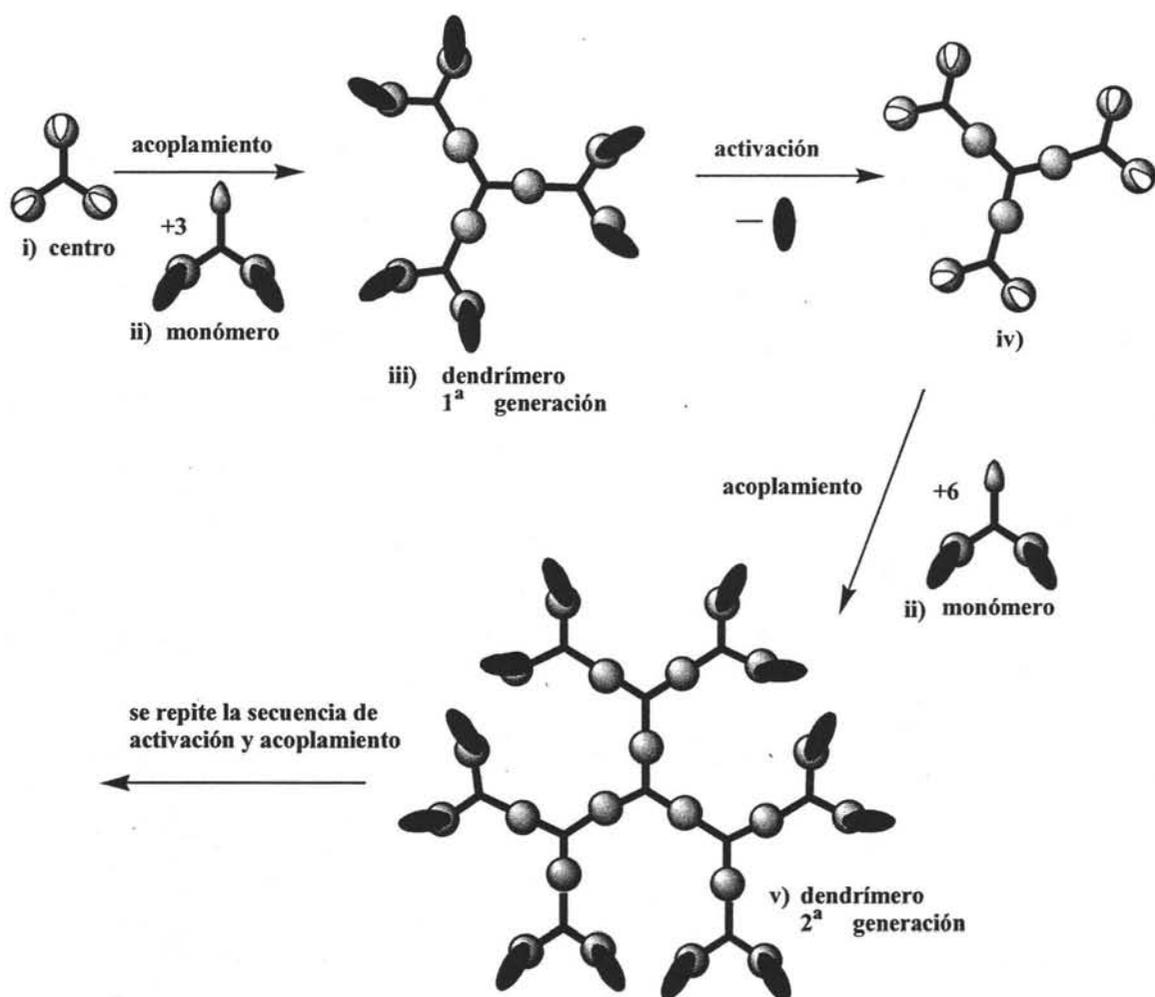


Figura 4. Síntesis de dendrímeros por el método divergente

La reacción de los grupos funcionales ubicados en la periferia con el grupo reactivo del monómero (fig. 4 ii), da lugar a un nuevo punto de ramificación por cada sitio de acoplamiento, resultando en un incremento del número de grupos funcionales en la periferia como puede verse en la reacción de acoplamiento de la figura 4. También puede verse que en esta primera reacción los grupos funcionales ubicados en la periferia (fig. 4 iii), están pensados para que resulten inertes al grupo reactivo del monómero, evitando así una polimerización hiperramificada sin control.

Para continuar con el crecimiento de la molécula, deben activarse los grupos funcionales inertes ubicados en la periferia (fig. 4 iv), para lo cual se puede hacer una reacción de conversión a grupos funcionales reactivos, un acoplamiento con otras moléculas o bien la remoción de los grupos protectores, según sea el caso.

1.1.2.2. *Método convergente:*

Para esta ruta sintética, el crecimiento de la molécula se inicia con lo que se convertirá en el exterior (fig. 5 i) y continúa hacia el interior mediante el acoplamiento de los grupos terminales a cada “rama” del monómero (fig. 5 ii).

El grupo funcional inerte del monómero (fig. 5 iii) puede ser activado, ya sea mediante una reacción de conversión a un grupo funcional reactivo, un acoplamiento con otra molécula o la remoción de un grupo protector, según sea el caso (reacción de activación en la fig. 5). La molécula resultante de dicha activación (fig. 5 iv) se le conoce dentro del área de los dendrímeros como dendrón² y por ser el primer acoplamiento al monómero, específicamente se le denomina dendrón de 1^a generación.

El acoplamiento de este dendrón de 1^a generación activo a cada uno de los grupos funcionales de otro monómero adicional lleva al incremento de una generación del dendrón. Después de efectuar este mismo proceso de activación y acoplamiento por varias ocasiones se podrán obtener dendrones de generaciones superiores. Los dendrones activos pueden ser acoplados a un centro polifuncional a fin de formar el dendrímero correspondiente a cada generación del dendrón como se puede observar en la figura 5.

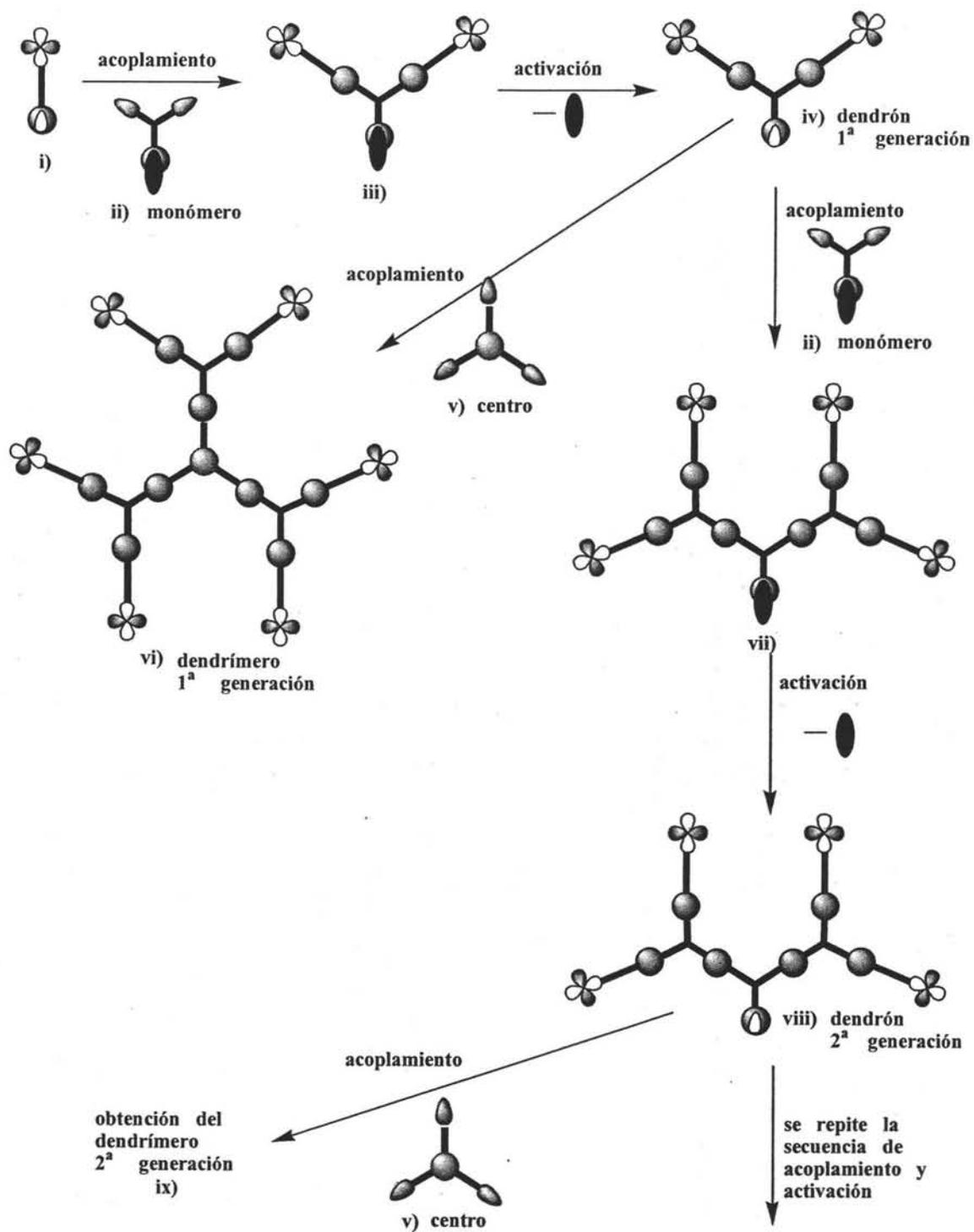


Figura 5. Síntesis de dendrímeros por el método convergente

1.1.2.3. Diferencias entre los métodos convergente y divergente.

Aún cuando ambos métodos conllevan a la construcción de los dendrímeros, cada uno de los métodos tiene ventajas y desventajas uno con respecto al otro. Por ejemplo, entre las desventajas del método divergente destaca que, conforme crecen las generaciones, el número de reacciones en la periferia aumenta exponencialmente, por lo que se requiere un gran exceso de reactivo tanto para los acoplamientos como para las activaciones.

El incremento exponencial de reacciones en la periferia provoca además, un aumento proporcional en la obtención de reacciones parásitas (de ciclización principalmente) o de una funcionalización incompleta. Las moléculas obtenidas, producto de una funcionalización incompleta o de una ciclización son difíciles de separar ya que su estructura es muy similar a la del dendrímero esperado. Lo anterior hace evidente que la purificación de dendrímeros sintetizados por el método divergente no es nada sencilla. Incluso podría decirse que a menos de que se haga una purificación exhaustiva, los dendrímeros de generaciones superiores a la 3^a o 4^a generación no serán estrictamente moléculas monodispersas como puede verse en la figura 6^ϕ en donde se muestra el espectro de masas MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight).

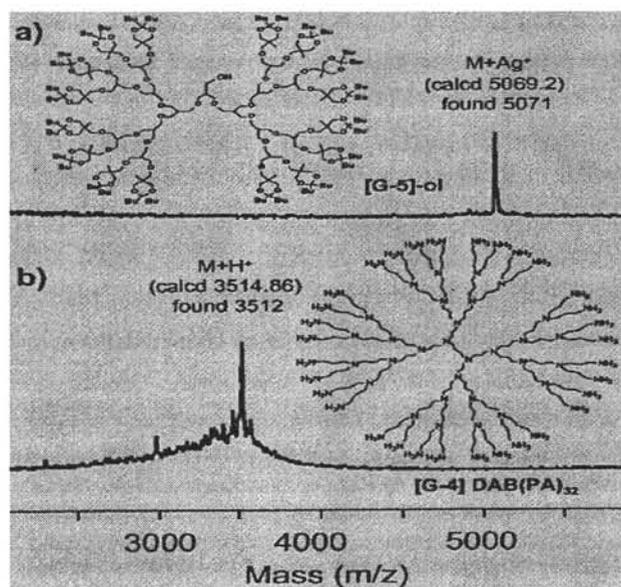


Figura 6^ϕ. Espectro de masas MALDI-TOF de a) un dendrón sintetizado por el método convergente y b) un dendrímero sintetizado por el método divergente.

^ϕ Figura tomada de Grayson S. M., Fréchet J. M. J., *Chem. Rev.*, 2001, 101, 3823

En este espectro puede observarse que el dendrón figura 6 a) sintetizado por el método convergente presenta un solo pico el cual concuerda con la masa del dendrón más un catión de plata, mientras que para el compuesto figura 6 b) se observa que el dendrímero sintetizado por el método divergente presenta una pequeña cantidad de moléculas defectuosas dado que la muestra no pudo ser purificada por cromatografía.

La única ventaja que presenta el método divergente es la idealidad para la preparación de dendrímeros a gran escala, dado que la cantidad de la muestra del dendrímero obtenido se duplica en cada incremento de generación.

Por otro lado, el método convergente posee más virtudes que defectos ya que se tiene un mayor control estructural que en el método divergente debido al pequeño número de reacciones de acoplamiento al crecer la molécula. Además, las reacciones de acoplamiento y activación requieren solo un ligero exceso de reactivos para llevarse a cabo satisfactoriamente a diferencia del gran exceso requerido por el método divergente.

La purificación del producto después de los acoplamientos es mucho más sencilla que en el método divergente, ya que los componentes en la mezcla de reacción no son tantos, debido a que solo existe un pequeño número de reacciones por molécula durante los acoplamientos y las activaciones. Por ello, las moléculas sintetizadas empleando este método realmente son monodispersas como se observa en la figura 6 a).

Sin embargo, el método convergente presenta algunas desventajas; por ejemplo, no permite obtener dendrímeros a gran escala con la misma facilidad que en el método divergente, ya que aunque la masa molecular del dendrón se duplica en cada reacción de acoplamiento, la contribución del monómero a la masa total del producto decrece exponencialmente conforme aumentan las generaciones. Esto, aunado a que las reacciones de acoplamiento no se llevan a cabo al 100% y tras las sucesivas purificaciones, provoca que se tengan algunas pérdidas durante el proceso provocando que la masa total de la muestra disminuya conforme se obtienen generaciones superiores.

El factor estérico, al igual que en el método divergente, es otra de las desventajas del método convergente ya que después de la sexta generación, este es determinante en la pérdida de rendimientos dado que la reacción de acoplamiento del dendrón activado de 6^a generación sobre un punto del monómero impide el acoplamiento del resto de los dendrones sobre otro punto del mismo monómero.

1.1.3. APLICACIONES.

Aunque en un principio las publicaciones sobre dendrímeros se enfocaban a la síntesis y a la caracterización de estas macromoléculas, el interés por hallar aplicaciones específicas o particulares fue creciendo gradualmente. Las aplicaciones que se han encontrado hasta la fecha van desde el empleo de estos para modificar las propiedades redox de ciertas moléculas, hasta aplicaciones en química médica (sistemas de liberación de fármacos), química huésped-hospedero y en catálisis¹ por mencionar algunas.

Los dendrímeros luminiscentes tienen gran potencial para ser empleados en fibras ópticas y en otros dispositivos de amplificación de señales.¹ Los dendrímeros formados por dendrones tipo Fréchet (cadenas de polibenciléter) con un carboxilato en el punto focal y un centro de Ln^{3+} (fig. 7) presentan un efecto luminiscente muy interesante;¹⁰ por un lado, los dendrones son capaces de tener un efecto antena ante un centro de Ln^{3+} , este efecto se refiere a que los dendrones pueden transmitir energía luminosa almacenada al centro catiónico, sin embargo, este dendrímero presenta un “autoapagamiento” debido a la obstrucción de los dendrones al centro de Ln^{3+} .

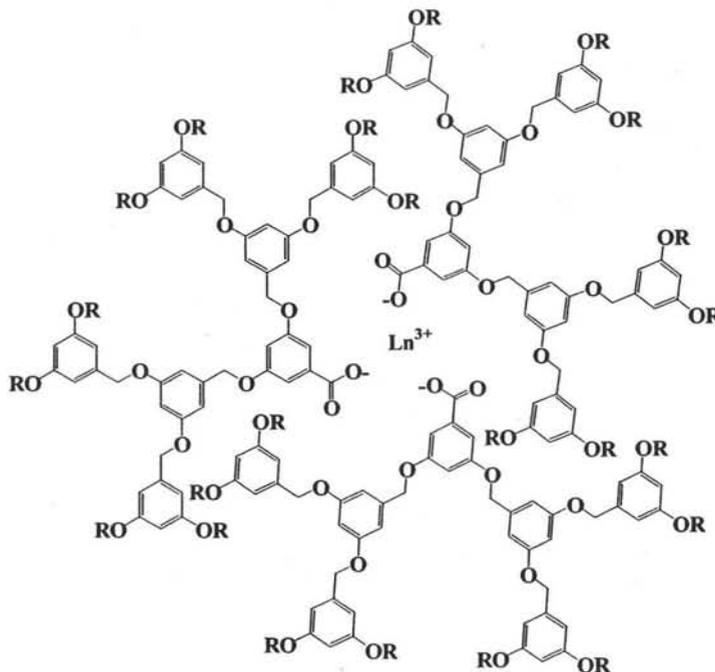


Figura 7. Dendrímoro de polibenciléter y Ln^{3+}

La actividad redox de algunas moléculas, que conforman el centro del dendrímico, puede ser modificada por el efecto que los dendrones provocan sobre el centro del dendrímico. Por ejemplo, el potencial de reducción de un "cluster" de Fe_4S_4 en DMF tiene un valor más negativo cuando los dendrones de poliariléter están acoplados a este "cluster" (figura 8) este efecto no se observa cuando el "cluster" está en forma libre. Incluso, se ha reportado que el pico de reducción en el voltamperograma se incrementa con cada generación. Este tipo de efectos indican que el dendrímico bloquea tanto cinética como termodinámicamente la reducción del cluster de azufre-hierro. Esta propiedad puede aplicarse en la elaboración de interruptores moleculares "molecular switches".

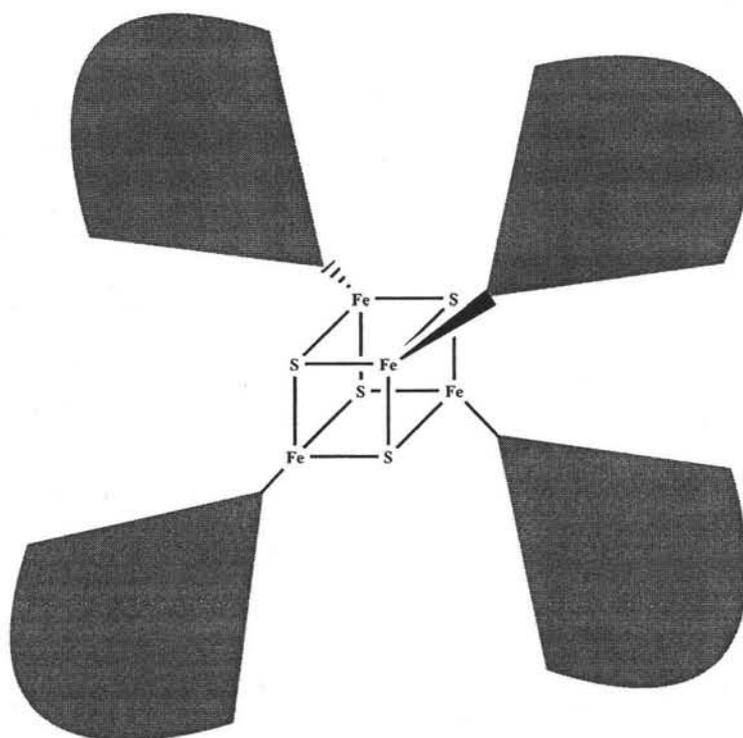


Figura 8. Dendrímico con moléculas de Fe_4S_4 en el centro.

Los dendrímicos son muy atractivos para su aplicación en la química farmacéutica ya que puede ser utilizado también como un sistema de liberación prolongada de cierto fármaco si este se "encapsula" en los espacios ubicados en las ramificaciones o en el centro del dendrímico.

Los dendrímeros también pueden utilizarse como catalizadores moleculares, por ejemplo, la terminal catalítica puede acoplarse en la periferia de cierto dendrímero lo que además aumentaría la superficie de contacto por su estructura globular.

Por otro lado, un grupo de moléculas que desde su descubrimiento llamó la atención de los investigadores por sus propiedades fisicoquímicas son las porfirinas.

Por otro lado, un grupo de moléculas que desde su descubrimiento llamó la atención de los investigadores por sus propiedades fisicoquímicas son las porfirinas.

1.2. PORFIRINAS.

1.2.1. DEFINICIÓN.

El compuesto formado por cuatro unidades de pirrol unidos por las posiciones α a través de cuatro grupos metino se conoce como porfina (figura 10), mientras que cuando las porfinas se encuentra ya sustituidas, estas se conocen como porfirinas; y aunque el término suele utilizarse indistintamente en algunos de los textos, nos apearemos a esta distinción a lo largo del presente trabajo de investigación.



Figura 10. Porfina

La estructura básica de la porfirina o porfina consiste en cuatro unidades pirrónicas unidas mediante cuatro puentes metino. El macrociclo es un sistema aromático que contiene 22 electrones π , pero sólo 18 de ellos están deslocalizados. Esto obedece a la regla de aromaticidad de Huckel ($4n + 2$ electrones π donde $n=2$) y ha sido mostrado por cristalografía de rayos X que tiene una estructura planar. El carácter aromático de las porfirinas puede ser visto también por espectroscopía de RMN. Debido al efecto anisotrópico del anillo de la porfirina, las señales de RMN para los protones *meso* desprotegidos (protones en los carbonos de los puentes metino) aparecen a campo bajo

(de 8 a 10 ppm), mientras que las señales para los protones internos protegidos en los átomos de nitrógeno aparecen a muy alto campo (-2 a -4 ppm).

El anillo de la porfirina es muy estable frente a ácidos concentrados, y por sí misma puede actuar como un ácido o como una base. Bases fuertes como alcóxidos pueden remover los dos protones ($pK_a \sim 16$) en los átomos interiores de nitrógeno para formar un dianión. Por otro lado, los dos nitrógenos del pirroloeno ($pK_b \sim 9$) pueden ser protonados fácilmente con ácidos tales como ácido trifluoroacético.

La porfina por sí misma no se encuentra en la naturaleza, pero las porfirinas están ampliamente distribuidas en la naturaleza tanto en la forma libre como formando complejos con metales de transición con hierro las cuales se conoce que tienen un papel muy importante en muchos de los procesos biológicos. El grupo hemo (complejo de hierro (II) y protoporfirina-IX) mostrado en la figura 11 es el grupo prostético presente en la hemoglobina y la mioglobina, las cuales son las responsables del transporte y almacenaje de oxígeno en los tejidos vivos. El grupo hemo también puede encontrarse en los citocromos, los cuales sirven como transportadores de un electrón en la cadena de transporte de electrones de la célula, así como en las enzimas peroxidasa y catalasa.

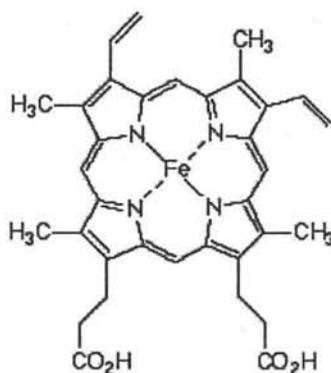


Figura 11. Protoporfirina Hemo

La reducción de una de las unidades pirrólicas en el anillo de la porfirina forma una clase de derivados de la porfirina llamados clorinas (fig. 12 a). Las clorofilas que pertenecen a la categoría de las cloritas (por ejemplo la clorofila- α de la fig. 12 b), que se encuentran abundantemente en las plantas verdes, éstas tienen un papel importante en el proceso de la fotosíntesis.

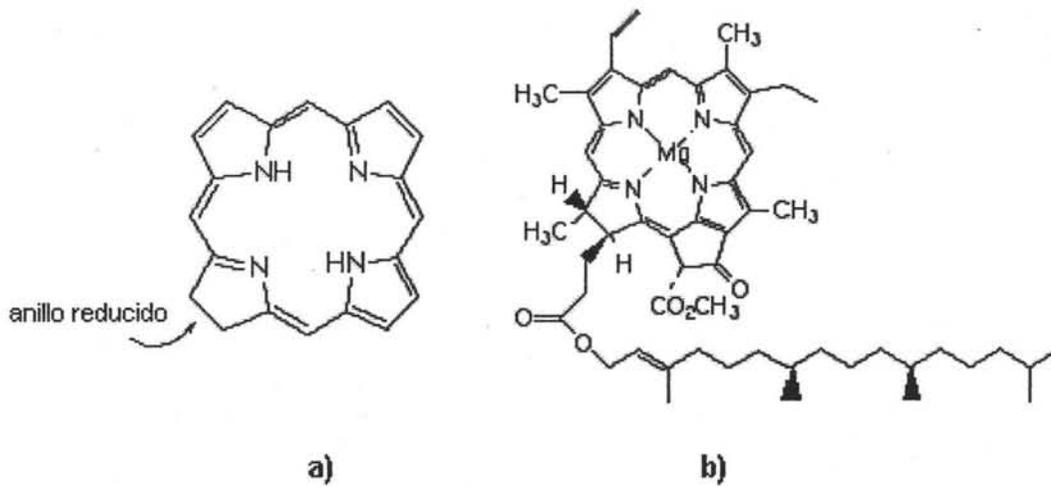


Figura 12. a) Clorina. b) Estructura de la clorofila- α .

A su vez la reducción de las clorinas da lugar a otro tipo de derivados de la porfirina llamado bacterioclorinas (fig. 13 a), en las cuales las unidades pirrólicas reducidas están en las posiciones 1,3. Las bacterioclorofilas (por ejemplo la bacterioclorofila- α de la fig. 13 b) son bacterioclorinas que se encuentran en la naturaleza y están presentes en las bacterias fotosintéticas.

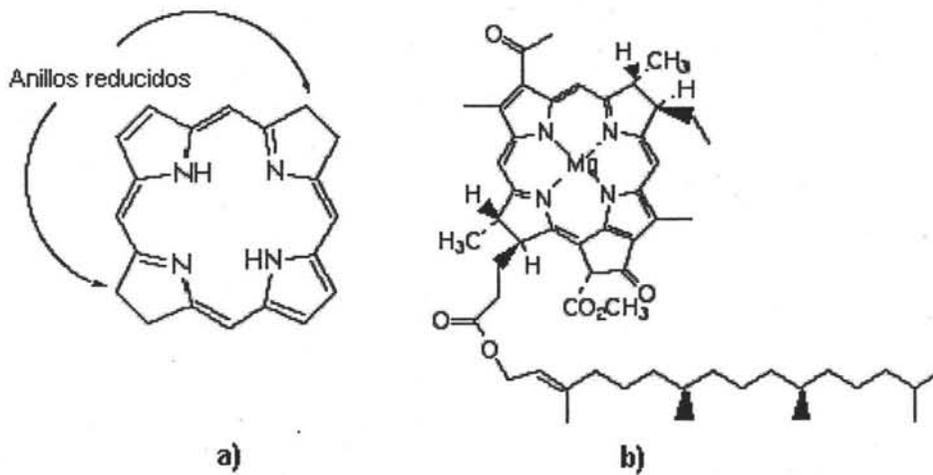


Figura 13. a) Bacterioclorina. b) Estructura de la bacterioclorofila- α .

La vitamina B12 (fig. 14 c) contiene una unidad tipo porfirina llamada corrina (fig. 14 b), que es una forma reducida de la corrola (fig. 14 a).

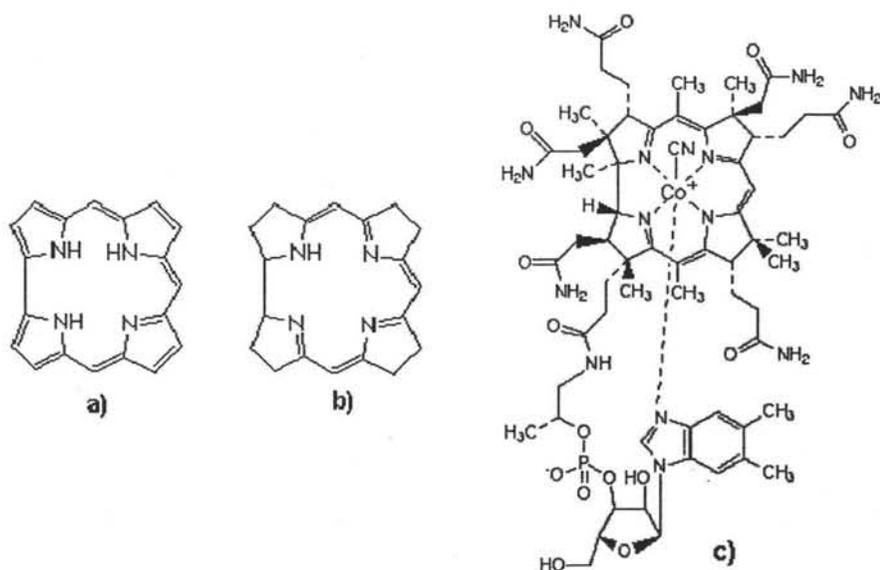


Figura 14. Estructuras de las Corrolo a); Corrina b) y vitamina B-12 c)

Por otro lado, la reactividad química de las porfirinas es basta, ya que sufren un gran número de reacciones típicas de los compuestos aromáticos. Por ejemplo, se pueden efectuar reacciones de sustitución electrofílica sobre las porfirinas, en donde los carbonos metino (*meso*) y los carbonos beta-pirrólicos participan en éstas reacciones. Además, los sustituyentes en una molécula de porfirina pueden ser modificados. Esto lleva a la disponibilidad de una variedad de derivados de las porfirinas.

Otro aspecto importante de las porfirinas es su capacidad para ser metaladas o demetaladas. La metalación se logra con un gran número de metales alcalinos y alcalinotérreos así como de transición (Fe, Zn, Cu, Ni), los cuales pueden ser insertados en la cavidad de la porfirina mediante reacciones en que se utilizando generalmente sales. La remoción del metal (demetalación) puede ser alcanzada por el tratamiento con ácidos de diferentes fuerzas, según sea el tipo de metal inserto en la porfirina.

1.2.2. SÍNTESIS.

Hay dos métodos generales para obtener una porfirina deseada: (1) mediante la modificación de una porfirina aislada de la naturaleza (por ejemplo el grupo hemo); o (2) por la síntesis en su totalidad. Aunque parezca fácil, la modificación de las porfirinas que se encuentran en la naturaleza posee grandes limitaciones para la selección de los

sustituyentes en la periferia porque ciertos sustituyentes no pueden ser modificados fácilmente. En la mayoría de los casos, tales limitaciones hacen que se prefiera una síntesis total, lo cual conlleva a la síntesis de subunidades pirrónicas con los sustituyentes adecuados.

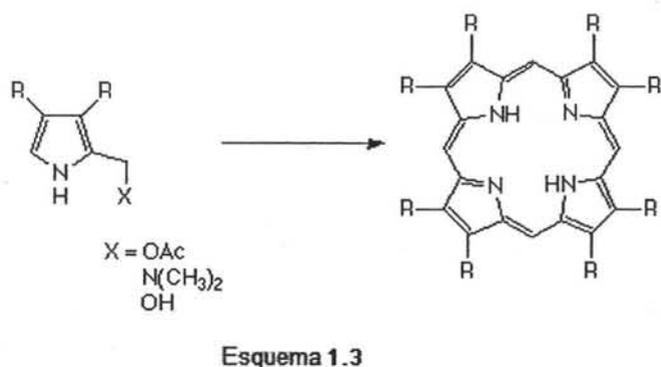
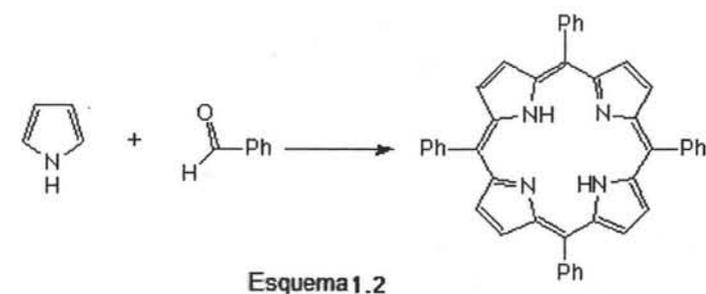
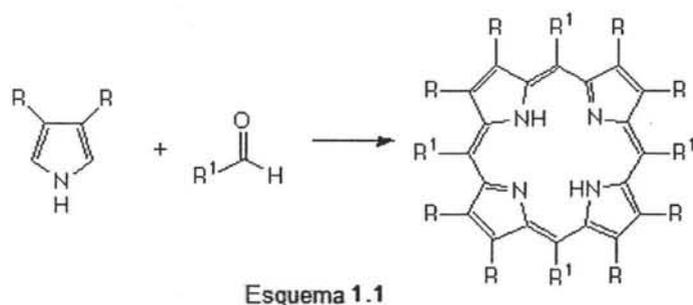
Hasta la fecha se han publicado diferentes metodologías para la síntesis de las porfirinas, así como mejoras en las condiciones de reacción, entre los cuales mencionaremos los más representativos:

- a) Tetramerización de monopirroles
- b) Condensación de Intermediarios dipirrónicos

1.2.2.1 Tetramerización de monopirroles.

Para sintetizar porfirinas conteniendo solo un tipo de sustituyente, se utiliza comúnmente la tetramerización de monopirroles. Uno de estos métodos involucra la reacción entre un pirrol 2,5 disustituido y un aldehído para obtener los puentes metino (esquema 1.1). Este método también ha sido utilizado en la síntesis de varias *meso*-tetraarilporfirinas, incluyendo *meso*- tetrafenilporfirina (esquema 1.2).

Otro método de tetramerización de monopirrol es la autocondensación de una 2- acetoxymetilpirrol o 2- N,N- dimetilaminometilpirrol (esquema 1.3). Más recientemente, la condensación similar con 2-hidroximetilpirroles han sido llevadas a cabo para sintetizar porfirinas, incluyendo porfirinas centrosimétricas (contienen dos tipos de sustituyentes situados en posiciones alternadas).



Esquemas 1.1-1.3. Síntesis de Porfirinas por tetramerización de pirroles

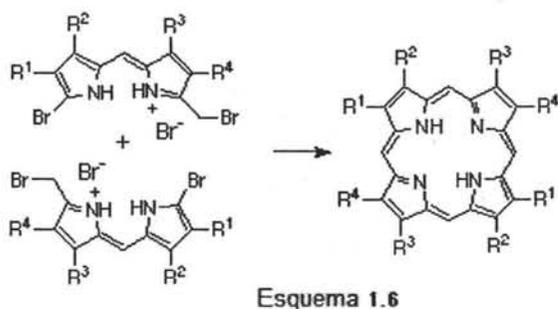
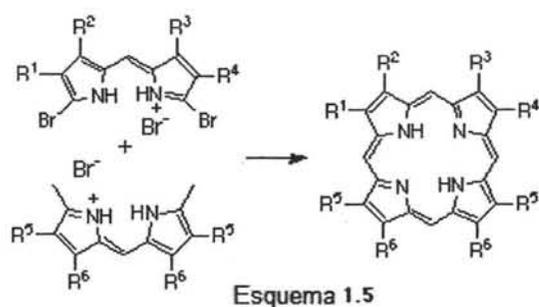
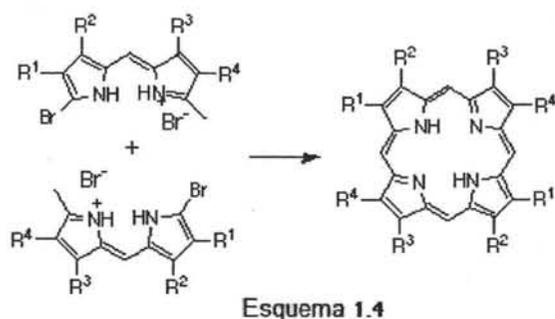
1.2.2.2. Condensación de Intermediarios dipirrólicos.

Este método de síntesis de porfirinas es útil para la formación de porfirinas que están sustituidas simétricamente respecto al centro, así como las porfirinas que tiene simetría en una o en las dos mitades de la molécula. Se pueden utilizar tres tipos de intermediarios dipirrólicos:

- i) Dipirrometenos
- ii) Dipirrometanos
- iii) Dipirrocetonas

1.2.2.2.1 Dipirrometenos.

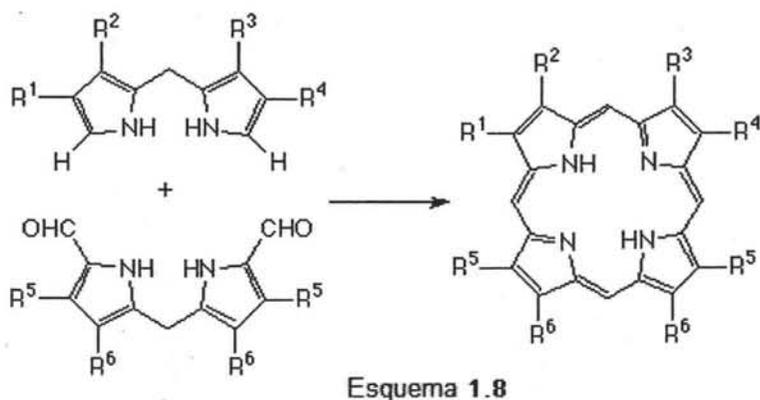
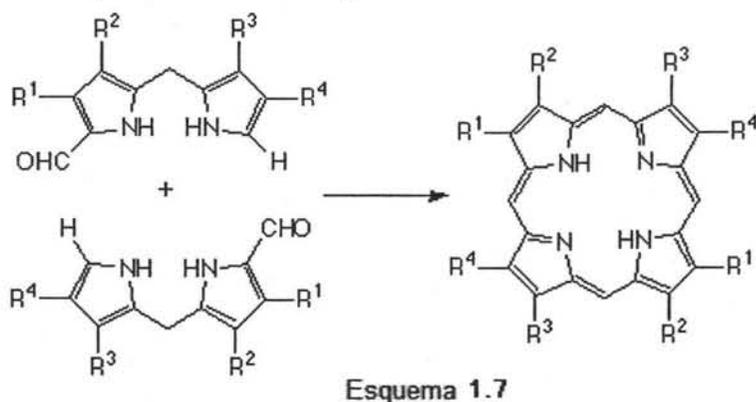
Este método fue desarrollado por Fischer, la autocondensación de 1- bromo- 9- metil- dipirrometenos en una mezcla orgánica ácida de reacción (por ejemplo ácido succínico) a temperaturas mayores a 200 °C da buenos rendimientos de porfirinas (esquema 1.4). Mediante la condensación de 1,9- dibromodipirrometeno y 1,9- dimetildipirrometeno, se pueden sintetizar porfirinas en las cuales una o dos de las mitades de la molécula sean simétricas (esquema 1.5). Una variación de este método involucra la reacción de 1- bromo- 9- bromometildipirrometenos en ácido fórmico para dar porfirinas con rendimientos relativamente altos (esquema 1.6).



Esquemas 1.4-1.6. Síntesis de Porphirina por intermediarios (dipirrometenos)

1.2.2.2 Dipirrometanos.

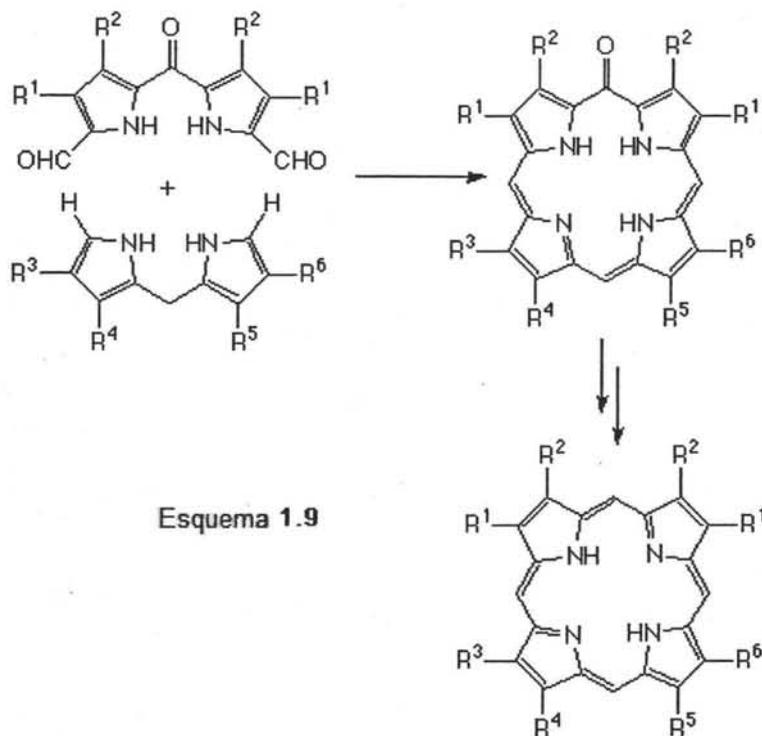
Aunque se conocía en los tiempos de Fischer, la ruta del dipirrometano no fue utilizada ampliamente debido al problema que representa la “redistribución del pirrol” durante la formación de la porfirina, lo que provoca la obtención de una mezcla de productos. De cualquier forma, esta ruta llegó a ser común después de que MacDonald desarrollara, en 1960, condiciones de reacción más suaves. La síntesis de MacDonald involucra la autocondensación de 1-insustituido-9-formildipirrometanos (esquema 1.7) o la condensación de un 1,9-diinsustituidodipirrometano y un 1,9-diformilpirrometano (esquema 1.8) en presencia de un ácido como catalizador como el ácido iodhídrico o ácido *p*-toluensulfónico. Esta ruta es utilizada ampliamente hoy en día debido a que los dipirrometanos requeridos para la síntesis de MacDonald son más fáciles de preparar y purificar que los dipirrometanos correspondientes.



Esquemas 1.7-1.8. Síntesis de Porphirina por intermediarios (dipirrometanos)

1.2.2.2.3 Dipirrocetonas.

Esta ruta sintética que involucra una dipirrocetona y un dipirrometano; es menos conveniente en comparación con los dos métodos discutidos anteriormente, ya que el producto que se obtiene mayoritariamente es un producto intermediario; la oxoflorina, la cual requiere una etapa mas de reacción para poder obtener a la porfirina (esquema 1.9).



Esquema 1.9

Esquema 1.9 Síntesis de Porphirina por intermediarios (dipirrocetonas)

Las porfirinas son compuestos de gran importancia en nuestra vida diaria ya que se encuentran presentes en los procesos fotosintéticos, en las vitaminas necesarias para el organismo, básicamente son compuestos que se llevan en la sangre. Por otro lado, los dendrímeros, a pocos años de su descubrimiento, están encontrando rápidamente aplicaciones en diferentes áreas de la ciencia. Con base a lo mencionado anteriormente, es que en el presente trabajo de investigación se propone unir estas dos clases de compuestos, los dendrímeros y las porfirinas, en una sola macromolécula para de esta manera obtener dendrímeros con una porfirina como molécula central.

OBJETIVOS.

- 1.- Sintetizar dendrones de polibenciléter de primera, segunda y tercera generación con cadenas de n-butilo en la periferia.
- 2.- Realizar las reacciones de acoplamiento de los dendrones del punto anterior con la porfina, para obtener los dendrimeros de primera, segunda y tercera generación.

2.0. EXPERIMENTAL

2.1. ABREVIATURAS.

Δ = calentamiento

ref. = reflujo

eq. = equivalentes

cat. = catalizador

fig. = figura

h = hora

g = gramos

mg = miligramos

mmol = milimol

acetona- D_6 = acetona deuterada

$CDCl_3$ = cloroformo deuterado

MeOH = metanol

DMF = dimetilformamida

THF = tetrahidrofurano

Ar = aromático

EM = espectrometría de masas

UV = espectroscopía de ultravioleta

FT-IR = espectroscopía de infrarrojo acoplado a transformadas de Fourier

RMN = espectroscopía de resonancia magnética nuclear

ppm = partes por millón

δ = desplazamiento en ppm

s = singulete

d = doblete

t = triplete

m = multiplete (cuando la multiplicidad de la señal en RMN 1H es mayor a 3)

J = constante de acoplamiento.

MHz = Megahertz

Hz = hertz

TLC = cromatografía en capa fina

2.2. EQUIPO UTILIZADO.

Resonancia Magnética Nuclear

Brucker Advance	300 MHz ^1H y 75 MHz ^{13}C
Varian Unity	300 MHz ^1H y 75 MHz ^{13}C
Jeol Eclipse	300 MHz ^1H y 75 MHz ^{13}C
Referencia:	^1H Tetrametilsilano (Me_4Si , 0.00 ppm)
	^{13}C Cloroformo deuterado (CDCl_3 , 77.00 ppm)

Espectrofotometría de UV-Vis

Espectrofotómetro Shimadzu UV 160 U

Espectrofotometría de Infrarrojo

Espectrofotómetro FT-IR Magna 700

Brucker Tensor 27

Perkin Elmer 2000 FT-IR

Espectrometría de Masas

Espectrómetro de Masas Jeol JMS AX505HA (IE^+)

Espectrómetro de Masas Jeol JMS AX102A (FAB^+)

2.3. REACTIVOS Y DISOLVENTES.

Agua

Hexano*

Acetona*

Diclorometano*

Metanol*

Éter etílico*

Celita

Ácido sulfúrico concentrado

Tetrahidrofurano

Aldrich

Ácido 3,5- dihidroxibenzóico (97 %)

Aldrich

Alcohol 3,5- dihidroxibencílico (99 %)

Aldrich

Bromuro de n-butilo (99 %)

Aldrich

Yoduro de potasio (99+ %)

Aldrich

Carbonato de potasio (99.9 %)

Aldrich

Éter 18-corona-6 (99.5 %)

Aldrich

Tetrabromuro de carbono (99 %)

Aldrich

Trifenilfosfina (99 %)

Aldrich

Hidruro de litio y aluminio (95 %)

Aldrich

Cloruro de tionilo

Merck

Piridina (99+ %)

Aldrich

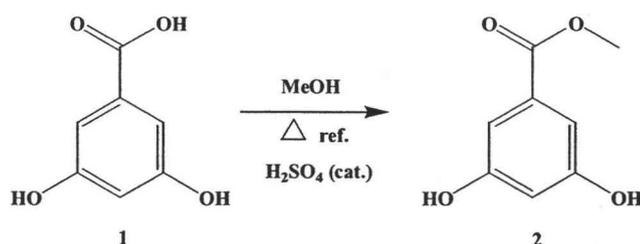
Nota sobre los disolventes: Los disolventes marcados con (*) fueron obtenidos a través del departamento correspondiente en el Instituto de Química, éstos se destilaron en el laboratorio empleando lentejas de hidróxido de sodio o potasio o cloruro de calcio para secarlos. El tetrahidrofurano fue secado utilizando sodio como agente secante y benzofenona como indicador.

3.0. DESARROLLO EXPERIMENTAL

3.1. SÍNTESIS DEL DENDRÓN DE PRIMERA GENERACIÓN.

3.1.1. Esterificación del ácido- 3,5-dihidroxibenzóico (1).

Se pesaron 10.0 g (64 mmol) de ácido 3,5-dihidroxibenzóico (1) y se disolvieron en 100 mL de metanol, una vez disuelto el ácido 1 se adicionó lentamente 1 mL de ácido sulfúrico concentrado; la mezcla se colocó a reflujo y agitación constante por 16 h. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina (MeOH- CH₂Cl₂ 1:20), y al observar la ausencia de uno de los compuestos se paró la reacción. Se esperó a que la mezcla de reacción se enfriara y se le adicionó carbonato de sodio. La mezcla se filtró sobre celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. El rendimiento fue del 98%.



Esquema 2. Reacción de esterificación del ácido- 3,5-dihidroxibenzóico (1).

3,5-dihidroxibenzoato de metilo 2

C₈H₈O₄

FT-IR (pástilla KBr, cm⁻¹): 3384, 3252, 1693, 1608, 1487, 1445, 1349, 1308, 1262, 1171, 999.

UV (CH₃OH, 600-200 nm): 309.0 (Abs. 0.271), 251.5 (Abs. 0.614) y 214.0 (Abs. 1.625).

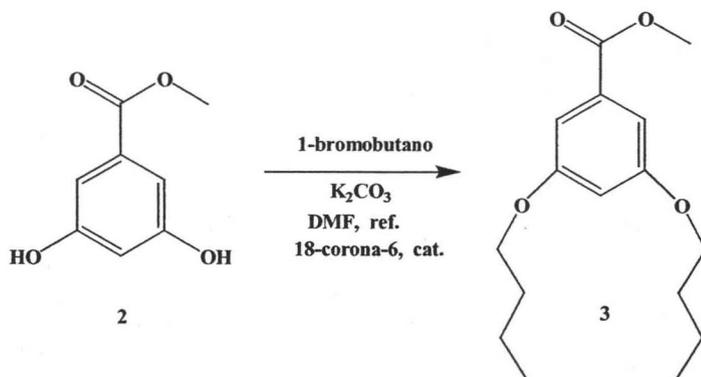
EM (IE⁺): 168 m/z.

RMN ¹H (acetona-D₆, 300 MHz δ ppm): 3.82 (s, 3H, CH₃-O), 6.58 (t, 1H, Ar-H, J= 2.27 Hz), 6.99 (d, 2H, Ar-H, J= 2.27 Hz).

RMN ¹³C (acetona-D₆, 75 MHz, δ ppm): 52.30 (CH₃-O), 108.00 (Ar), 108.67 (Ar), 133.13 (Ar_{ipso}), 159.53 (Ar-O), 167.98 (C=O).

3.1.2. Alquilación del 3,5-dihidroxi benzoato de metilo (2).

Se disolvieron 14.5 g (86 mmol) del compuesto 2 en 150 mL de N,N- dimetilformamida, se adicionaron a esta disolución 2.4 eq. de 1- bromobutano. Una vez disueltos estos componentes se adicionaron 4 eq. de K_2CO_3 . La mezcla de reacción se dejó a reflujo por 16 h, el progreso de ésta se observó mediante cromatografía en capa fina. Una vez detenida la reacción, la mezcla se filtró sobre celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación se hizo por cromatografía en columna y se obtuvieron tres fracciones, la caracterización reveló que la primera fracción, que eluyó en una proporción 10 % CH_2Cl_2 - 90 % hexano, se trataba del producto esperado y éste se obtuvo con un 87 % de rendimiento.



Esquema 3. Alquilación del 3,5-dihidroxi benzoato de metilo (2).

3,5-dibutiloxibenzoato de metilo 3

$C_{16}H_{24}O_4$

FT-IR (película, $CHCl_3$, cm^{-1}): 2936 y 2873 (grupos alifáticos, metilos y metilenos); 1725 ($C\leftrightarrow=O$); 1448, 1234. ($O\leftrightarrow CH_3$) (ar C-O-C alif); 1170 ($O=C\leftrightarrow O$), 1068, 1052 (éter alif. O-HC \leftrightarrow H).

UV ($CHCl_3$, 400-200 nm): 308.0 (Abs. 0.708) y 254.5 (Abs. 1.234).

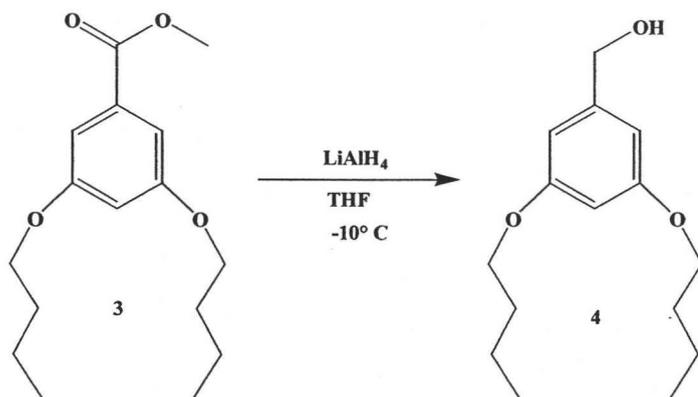
EM (IE^+): 280 m/z.

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz, δ ppm): 0.97 (t, 6H, CH_3 , $J=7.50$ Hz); 1.48 (m, 4H, CH_2), 1.76 (m, 4H, CH_2), 3.89 (s, 3H, CH_3-O), 3.97 (t, 4H, CH_2-O , $J=6.60$), 6.36 (t, 1H, Ar-H, $J=2.10$ Hz), 7.15 (d, 2H, Ar-H, $J=2.40$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, δ ppm): 13.79 (CH_3), 19.19 (CH_2), 31.20 (CH_2), 52.15 (CH_3-O), 67.98 (CH_2-O), 106.56 (Ar), 107.60 (Ar), 131.81 (Ar_{ipso}), 160.15 (Ar-O), 166.98 ($C=O$).

3.1.3. Reducción del grupo éster del 3,5-dibutiloxibenzoato de metilo (3).

Se colocaron 0.47g (12 mmol) de LiAlH_4 en un matraz en un baño hielo- acetona y atmósfera de nitrógeno, se le adicionaron 50 mL de tetrahidrofurano recién destilado, posteriormente, se adicionaron 5g (18 mmol) del compuesto 3 disuelto en 50 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se dejó durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno y agitación constante la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina y una vez que se observó la ausencia del compuesto 3, se adicionó MeOH y finalmente agua. La mezcla resultante se filtró sobre celita lavando con CH_2Cl_2 , la disolución se secó con sulfato de sodio, se filtró nuevamente sobre celita y se evaporó el disolvente. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna empleando como fase estacionaria sílica y una mezcla 20 % hexano- 80 % CH_2Cl_2 . Obteniéndose el compuesto 4 con un 98% de rendimiento.



Esquema 4. Reducción del grupo éster del compuesto 3.

Alcohol- 3,5- dibutiloxibencílico 4 (G1-OH)

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$

FT-IR (película, CHCl_3 , cm^{-1}): 3359 (O \leftrightarrow H).

UV (CHCl_3 , 400-200 nm): 281.0 (Abs. 1.581) y 244.0 (Abs. 1.094).

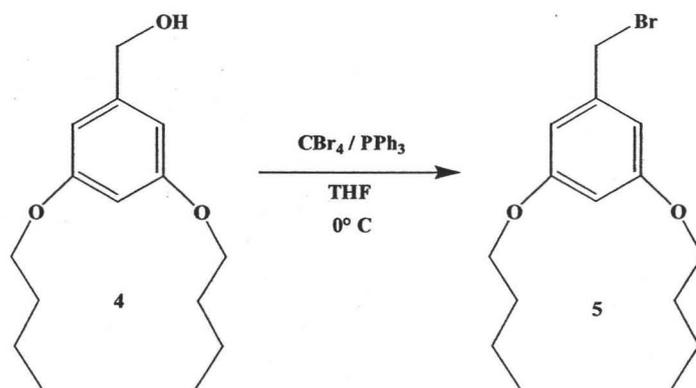
EM (IE^+): 252 m/z.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 0.96 (t, 6H, CH_3 , $J=7.50$ Hz); 1.47 (m, 4H, CH_2), 1.75 (m, 4H, CH_2), 3.93 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$, $J= 6.60$ Hz), 4.60 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 6.37 (t, 1H, Ar-H, $J= 2.40$ Hz), 6.49 (d, 2H, Ar-H, $J= 2.10$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 13.80 (CH_3), 19.20 (CH_2), 31.26 (CH_2), 65.39 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 67.71 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 100.53 (Ar), 105.03 (Ar), 143.19 (Ar_{ipso}), 160.50 (Ar-O).

3.1.4. Bromación del alcohol- 3,5- dibutiloxibencílico (4).

En un matraz se colocaron 4.0 g (16 mmol) del compuesto 4, 6.3 g (19 mmol) de tetrabromuro de carbono en 100 mL de tetrahidrofurano. Posteriormente se agregaron 4.9 g (19 mmol) de trifenilfosfina. La reacción se dejó en baño de hielo, bajo atmósfera de nitrógeno y en agitación constante durante 8 h. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina y una vez que se observó la ausencia de uno de los reactivos se detuvo la agitación, se filtró la mezcla de reacción sobre celita. Se evaporó el disolvente y se purificó por cromatografía en columna sobre sílica y una mezcla 60 % hexano- 40 % CH_2Cl_2 . Se obtuvo el compuesto 5 con un 85 % de rendimiento.



Esquema 5. Bromación del alcohol 4 (obtención del dendrón de 1ª generación 5).

Bromuro- 3,5- dibutiloxibencílico 5 (G1-Br)

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Br}$

FT-IR (película, CHCl_3 , cm^{-1}): 943.54 ($\text{Ar-CH}_2 \leftrightarrow \text{Br}$).

UV (CHCl_3 , 400-200 nm): 291.0 (Abs. 0.498) y 246.5 (Abs. 1.009).

EM (IE^+): 314 y 316m/z.

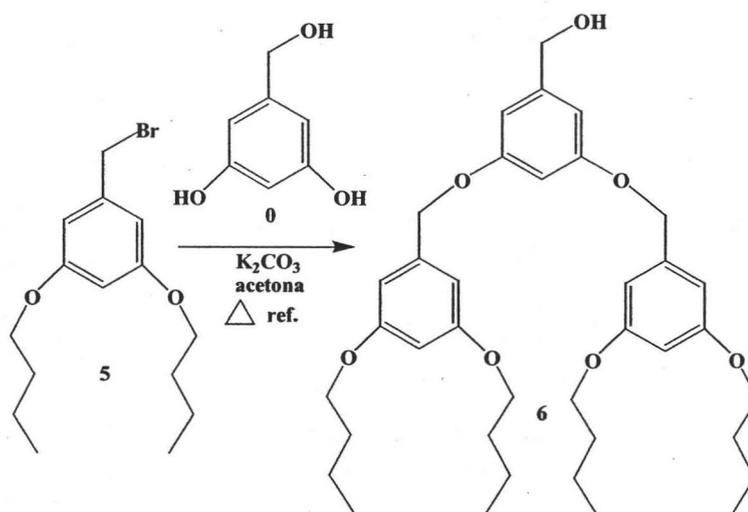
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 0.97 (t, 6H, CH_3 , $J=7.32$ Hz); 1.48 (m, 4H, CH_2), 1.75 (m, 4H, CH_2), 3.93 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$, $J=6.45$ Hz), 4.40 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 6.37 (t, 1H, Ar-H, $J=2.04$ Hz), 6.51 (d, 2H, Ar-H, $J=2.34$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 13.82 (CH_3), 19.22 (CH_2), 31.26 (CH_2), 33.78 ($\text{CH}_2\text{-Br}$), 67.78 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 101.43 (Ar), 107.38 (Ar), 139.51 (Ar_{ipso}), 160.42 (Ar-O).

3.2. SÍNTESIS DEL DENDRÓN DE SEGUNDA GENERACIÓN.

3.2.1. Acoplamiento entre el bromuro- 3,5- dibutiloxibencílico (5) y el alcohol- 3,5- dihidroxibencílico (0).

Se disolvieron 4.0 g (13 mmol) del compuesto 5, 0.82 g (6 mmol) del compuesto 0 en 100 mL de acetona. Una vez disueltos estos componentes se adicionaron 3.2 g (24 mmol) de K_2CO_3 . La mezcla de reacción se dejó a reflujo por 24 h, la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina. Una vez concluida la reacción, la mezcla se filtró sobre celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna, sílica y una mezcla 20 % hexano- 80 % CH_2Cl_2 , obteniéndose el compuesto 6 con un 92% de rendimiento.



Esquema 6. Acoplamiento de Williamson del alcohol 0 y el bromuro 5.

Alcohol- 3,5- bis[3,5- (dibutiloxi)benciloxi] bencílico 6 (G2-OH)

$C_{37}H_{52}O_7$

FT-IR (película, $CHCl_3$, cm^{-1}): 3421.42 (O \leftrightarrow H).

UV ($CHCl_3$, 350-200 nm): 281.5 (Abs. 1.139), 243.5 (Abs. 0.980).

EM (FAB⁺): 608 m/z.

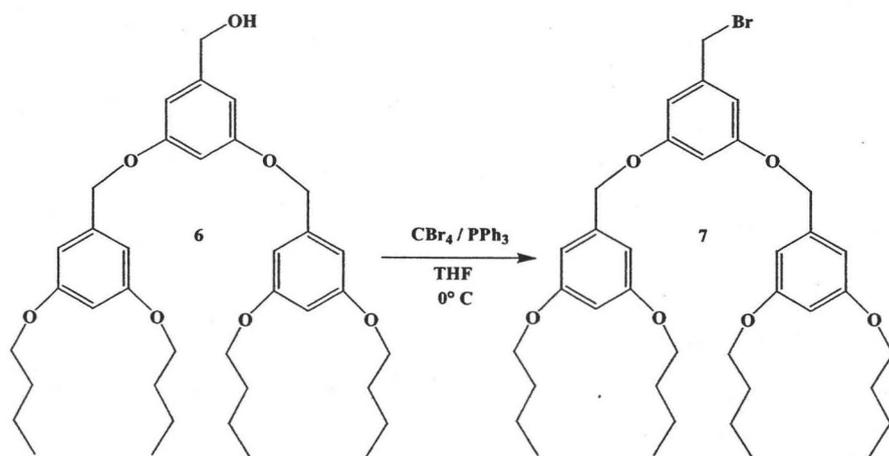
RMN ¹H ($CDCl_3$, 300 MHz, δ (ppm)): 0.96 (t, 12H, CH_3 , $J=7.50$ Hz), 1.478 (m, 8H, CH_2), 1.75 (m, 8H, CH_2), 3.94 (t, 8H, CH_2-O , $J=6.30$ Hz), 4.62 (s, 2H, CH_2-OH), 4.94

(s, 4H, ArCH₂-O), 6.40 (t, 2H, Ar-H, J= 2.4 Hz), 6.53 (t, 1H, Ar-H, J= 2.4 Hz), 6.54 (d, 4H, Ar-H, J= 2.1 Hz), 6.60 (d, 2H, Ar-H, J= 2.4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm); 13.80 (CH₃), 19.20 (CH₂), 31.27 (CH₂), 65.39, 65.30 (CH₂-OH), 67.71 (CH₂-O), 70.08 (CH₂-O), 100.78 (Ar), 101.32 (Ar), 105.68 (Ar), 138.99 (Ar_{ipso}), 143.35 (Ar_{ipso}), 160.50 (Ar-O).

3.2.2. Bromación del alcohol- 3,5- bis[3,5- (dibutiloxi)benciloxi] bencilico (6).

En un matraz se colocaron 4.0 g (6.6 mmol) del compuesto **6** y 2.6 g (8 mmol) de tetrabromuro de carbono en 100 mL de tetrahidrofurano. Posteriormente se agregaron 2.0 g (8 mmol) de trifenilfosfina. La reacción se dejó en baño de hielo, bajo atmósfera de nitrógeno y en agitación constante durante 10 h. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina y una vez que se observó la ausencia de uno de los reactantes se detuvo la reacción, la mezcla de reacción se filtró sobre celita. En seguida, se evaporó el disolvente y se purificó por cromatografía en columna en sílica y una mezcla 50 % hexano- 50 % CH₂Cl₂; obteniéndose el compuesto **7** con un 83 % de rendimiento.



Esquema 7. Bromación del alcohol **6** (obtención del dendrón de 2^a generación **7**).

Bromuro- 3,5- bis[3,5- (dibutiloxi)benciloxi] bencilico **7** (G2-Br)

C₃₇H₅₁O₆Br

FT-IR (película, CHCl₃ cm⁻¹): 949.48 (Ar-CH₂ ↔ Br).

UV (CHCl₃, 500-200 nm): 284.0 (Abs. 0.921) y 244.5 (Abs. 1.196).

EM (IE^+): 670 m/z y 672 m/z.

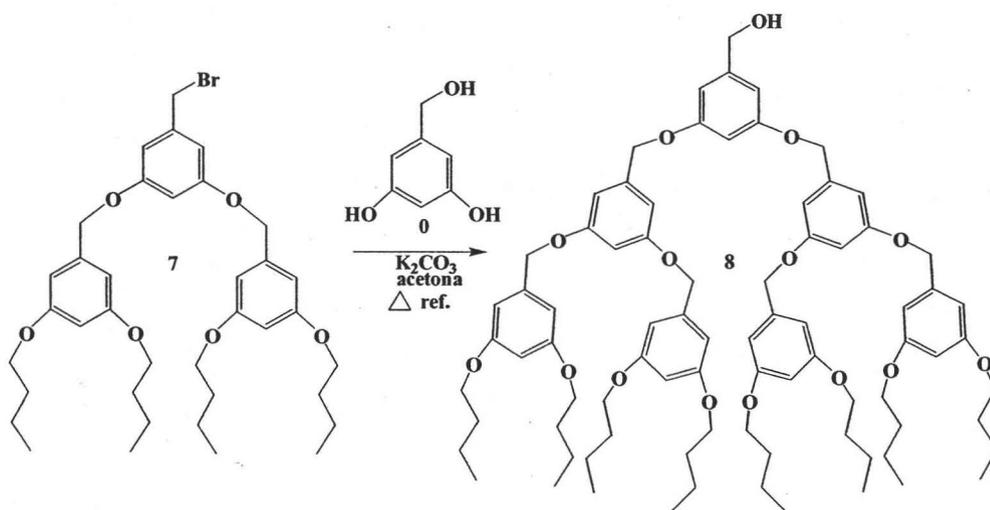
RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm: 0.96 (t, 12H, CH_3 , $J=7.50$ Hz), 1.47 (m, 8H, CH_2), 1.75 (m, 8H, CH_2), 3.94 (t, 8H, CH_2-O , $J= 6.51$ Hz), 4.40 (s, 2H, CH_2-Br), 4.93 (s, 4H, $ArCH_2-O$), 6.40 (t, 2H, $Ar-H$, $J= 2.26$ Hz), 6.53 (t, 1H, $Ar-H$, $J= 2.25$ Hz), 6.54 (d, 4H, $Ar-H$, $J= 2.27$ Hz), 6.62 (d, 2H, $Ar-H$, $J= 2.23$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ ppm: 13.78 (CH_3), 19.24 (CH_2), 31.34 (CH_2), 33.48 (CH_2-Br), 67.84 (CH_2-O), 70.29 (CH_2-O), 101.10 (Ar), 102.41 (Ar), 105.84 (Ar), 108.31 (Ar), 138.87 (Ar_{ipso}), 139.74 (Ar_{ipso}), 160.14 (Ar-O), 160.62 (Ar-O).

3.3. SÍNTESIS DEL DENDRÓN DE TERCERA GENERACIÓN.

3.3.1. Acoplamiento entre el bromuro- 3,5- bis[3,5- (dibutiloxi)benciloxi] bencílico (7) y el alcohol- 3,5- dihidroxibencílico (0).

Se disolvieron 4.0 g (6 mmol) del compuesto 7, 0.38 g (2.7 mmol) del compuesto 0 en 100 mL de acetona; posteriormente se agregaron 1.5 g (11 mmol) de K_2CO_3 . La mezcla de reacción se dejó a reflujo por 24 h. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina. Una vez concluida la reacción, la mezcla se filtró sobre celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna en sílica y una mezcla de 50 % hexano- 50 % CH_2Cl_2 y al final una mezcla 97 % CH_2Cl_2 - 3 % acetona. Obteniéndose el compuesto 8 con un 85 % de rendimiento.



Esquema 8. Acoplamiento de Williamson del alcohol 0 y el bromuro 7.

Alcohol- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (dibutiloxi)benciloxi] benciloxi} bencilico **8** (G3-OH)
C₈₁H₁₀₈O₁₅

FT-IR (película, CHCl₃, cm⁻¹): 3514.99 (O ↔H).

UV (CHCl₃, 500-200 nm): 282.0 (Abs. 1.294), 244.0 (Abs. 1.110).

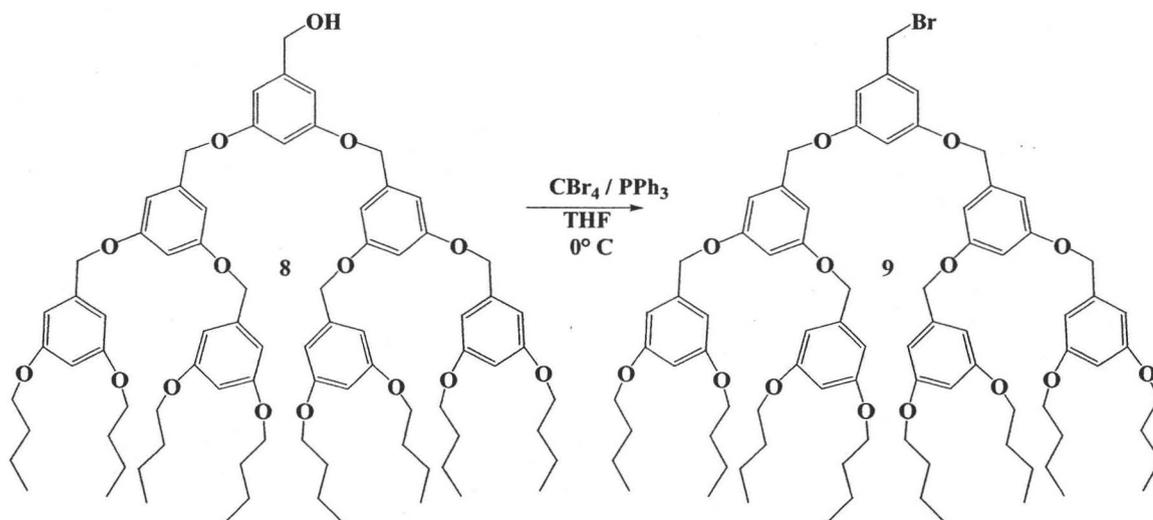
EM (IE⁺): 1320 m/z.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm: 0.96 (t, 24H, CH₃, J=7.32 Hz), 1.47 (m, 16H, CH₂), 1.74 (m, 16H, CH₂), 3.93 (t, 16H, CH₂-O, J= 6.50 Hz), 4.61 (s, 2H, CH₂-OH), 4.94 (s, 8H, ArCH₂-O), 4.96 (s, 4H, ArCH₂-O), 6.39 (t, 4H, Ar-H, J= 2.25 Hz), 6.52 (t, 1H, Ar-H, J= 2.25 Hz), 6.54 (d, 8H, Ar-H, J= 2.23 Hz), 6.55 (t, 2H, Ar-H, J= 2.33 Hz), 6.59 (d, 2H, Ar-H, J= 2.22), 6.65 (d, 4H, Ar-H, J= 2.23).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm: 13.77 (CH₃), 19.23 (CH₂), 31.34 (CH₂), 65.29 (CH₂-OH), 67.84 (CH₂-O), 70.08 (CH₂-O), 70.26 (CH₂-O), 101.07 (Ar), 102.41 (Ar), 105.84 (Ar), 108.31 (Ar), 138.87 (Ar_{ipso}), 139.74 (Ar_{ipso}), 160.14 (Ar-O), 160.623 (Ar-O).

3.3.2. Bromación del alcohol- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (dibutiloxi)benciloxi] bencilico (**8**).

En un matraz se colocaron 4.0 g (3 mmol) del compuesto **8** y 1.2 g (3.6 mmol) de tetrabromuro de carbono en 100 mL de tetrahidrofurano. Posteriormente se adicionaron 0.94 g (3.6 mmol) de trifenilfosfina. La reacción se dejó en agitación constante y atmósfera de nitrógeno, ésta se monitoreó por cromatografía en capa fina. Transcurridas 12 h, la reacción se detuvo y la mezcla se filtró sobre celita. Se evaporó el disolvente y se purificó por cromatografía en columna en sílica y una mezcla 40 % hexano- 60 % CH₂Cl₂, obteniéndose el compuesto **9** con un 5 % de rendimiento.



Esquema 9. Bromación del alcohol 8 (obtención del dendrón de 3ª generación 9)

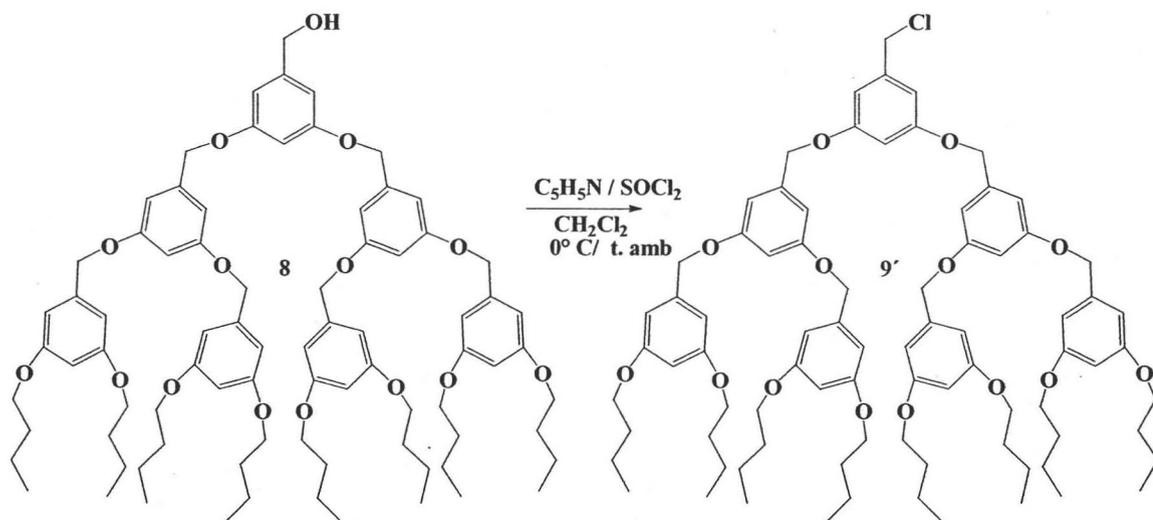
Bromuro- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (dibutiloxi)benciloxi] benciloxi} bencilíco 9 (G3-Br)

$C_{81}H_{107}O_{14}Br$

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm: 0.96 (t, 24H, CH₃, J=7.32 Hz), 1.47 (m, 16H, CH₂), 1.74 (m, 16H, CH₂), 3.93 (t, 16H, CH₂-O, J= 6.50 Hz), 4.41 (s, 2H, CH₂-Br), 4.95 (s, 8H, ArCH₂-O), 4.96 (s, 4H, ArCH₂-O), 6.40 (t, 4H, Ar-H, J= 2.25 Hz), 6.47 (t, 1H, Ar-H, J= 2.25 Hz), 6.55 (d, 8H, Ar-H, J= 2.23 Hz), 6.56 (t, 2H, Ar-H, J= 2.33 Hz), 6.62 (d, 2H, Ar-H, J= 2.22), 6.66 (d, 4H, Ar-H, J= 2.23).

3.3.3. Cloración del alcohol- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (dibutiloxi)benciloxi] bencilíco (8).

Se disolvieron 4g (3 mmol) de 8 y 0.28 g (3.6 mmol) de piridina en 100 mL de CH₂Cl₂. Después de 40 min se agregaron 0.43 g (3.6 mmol) de cloruro de tionilo. La reacción se dejó en agitación constante y atmósfera de nitrógeno durante 12 h. La mezcla reaccionante se monitoreó por cromatografía en capa fina. Pasadas las 12 h, se detuvo la reacción y la mezcla se filtró sobre celita. Se evaporó el disolvente y el producto se purificó por cromatografía en columna sobre sílica, empleando una mezcla 60 % hexano-40 % CH₂Cl₂. De esta manera, se obtuvo el compuesto 9' con un 75 % de rendimiento.



Esquema 10. Cloración del alcohol 8 (obtención del dendrón de 3ª generación 9').

Cloruro- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (dibutiloxi)benciloxi] benciloxi} bencilico 9' (G3-Cl)

$C_{81}H_{107}O_{14}Cl$

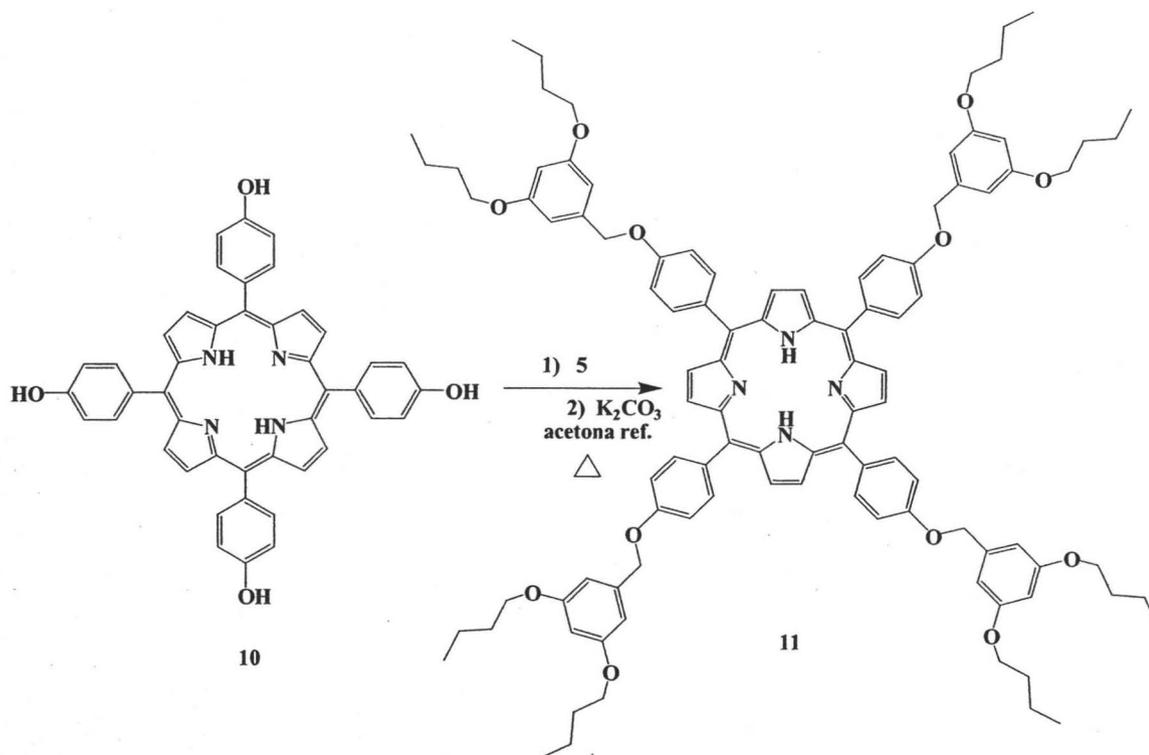
RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz, δ ppm): 0.96 (t, 24H, CH_3 , $J=7.32$ Hz), 1.47 (m, 16H, CH_2), 1.74 (m, 16H, CH_2), 3.93 (t, 16H, CH_2-O , $J=6.50$ Hz), 4.50 (s, 2H, CH_2-Cl), 4.95 (s, 8H, $ArCH_2-O$), 4.96 (s, 4H, $ArCH_2-O$), 6.40 (t, 4H, $Ar-H$, $J=2.25$ Hz), 6.50 (t, 1H, $Ar-H$, $J=2.25$ Hz), 6.54 (d, 8H, $Ar-H$, $J=2.23$ Hz), 6.56 (t, 2H, $Ar-H$, $J=2.33$ Hz), 6.61 (d, 2H, $Ar-H$, $J=2.22$), 6.66 (d, 4H, $Ar-H$, $J=2.23$).

3.4. SÍNTESIS DEL DENDRÍMERO DE PRIMERA GENERACIÓN.

3.4.1 Acoplamiento del bromuro-3,5 -dibutiloxibencilico (5) y 5,10,15,20-tetrakis(4- hidroxifenil)- 21H,23H- porfina (10).

Se disolvieron 200 mg (0.65 mmol) del dendrón 5, 100 mg (0.15 mmol) de la porfirina 10 en 50 mL de acetona. Posteriormente, se agregaron 350 mg (2.5 mmol) de K_2CO_3 . La mezcla de reacción se dejó a reflujo por 60 h, ésta se monitoreó por cromatografía en capa fina. Una vez concluida la reacción, la mezcla se filtró sobre celita y el disolvente

se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria sílica y una mezcla 60 % hexano- 40 % CH₂Cl₂, obteniéndose el compuesto **11** con un 82 % de rendimiento



Esquema 11. Síntesis del dendrímtero de 1ª generación **11**.

Dendrímtero de 1ª generación **11**

C₁₀₄H₁₁₈N₄O₁₂

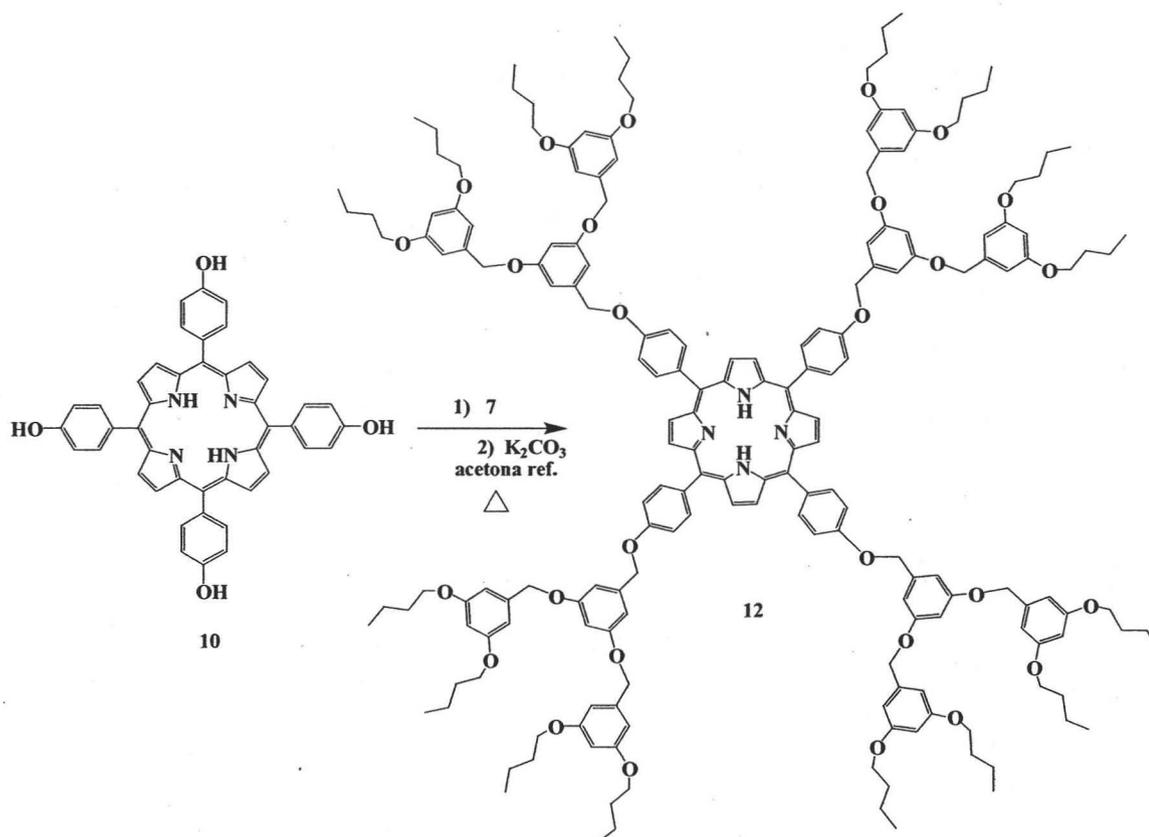
FT-IR (película, CHCl₃, cm⁻¹): 2955, 2931, 2870, 1599, 1237, 1171.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): -2.75 (s, 2H, N-H), 1.01 (t, 24H, CH₃, J=7.50 Hz), 1.53 (m, 16H, CH₂), 1.82 (m, 16H, CH₂), 4.04 (t, 16H, CH₂-O, J= 6.30 Hz), 5.28 (s, 8H, ArCH₂-O), 6.50 (t, 4H, Ar-H, J= 2.40 Hz), 6.76 (d, 8H, Ar-H, J= 2.40 Hz), 7.35 (d, 8H, Ar-H, J= 8.40 Hz), 8.12 (d, 8H, Ar-H, J= 8.40 Hz), 8.86 (s, 8H, pirrol-H).

3.5. SÍNTESIS DEL DENDRÍMERO DE SEGUNDA GENERACIÓN.

3.5.1 Acoplamiento del bromuro- 3,5- bis[3,5- (dibutiloxi)benciloxi] bencilico (7) y 5,10,15,20- tetrakis(4- hidroxifenil)- 21H,23H- porfina (10).

Se disolvieron 450 mg (0.65 mmol) del compuesto 7, 100 mg (0.15 mmol) de la porfirina 10 en 50 mL de acetona. A continuación se agregaron 350 mg (2.5 mmol) de K₂CO₃. La mezcla de reacción se dejó a reflujo por 24 h, ésta se monitoreó por cromatografía en capa fina. La reacción se detuvo y la mezcla se filtró sobre celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre sílica empleando una mezcla de 50 % hexano- 50 % CH₂Cl₂, obteniéndose el compuesto 12 con un 77 % de rendimiento.



Esquema 12. Síntesis del dendrímoro de 2^a generación 12.

Dendrímoro de 2^a generación 12

C₁₉₂H₂₃₀N₄O₂₈

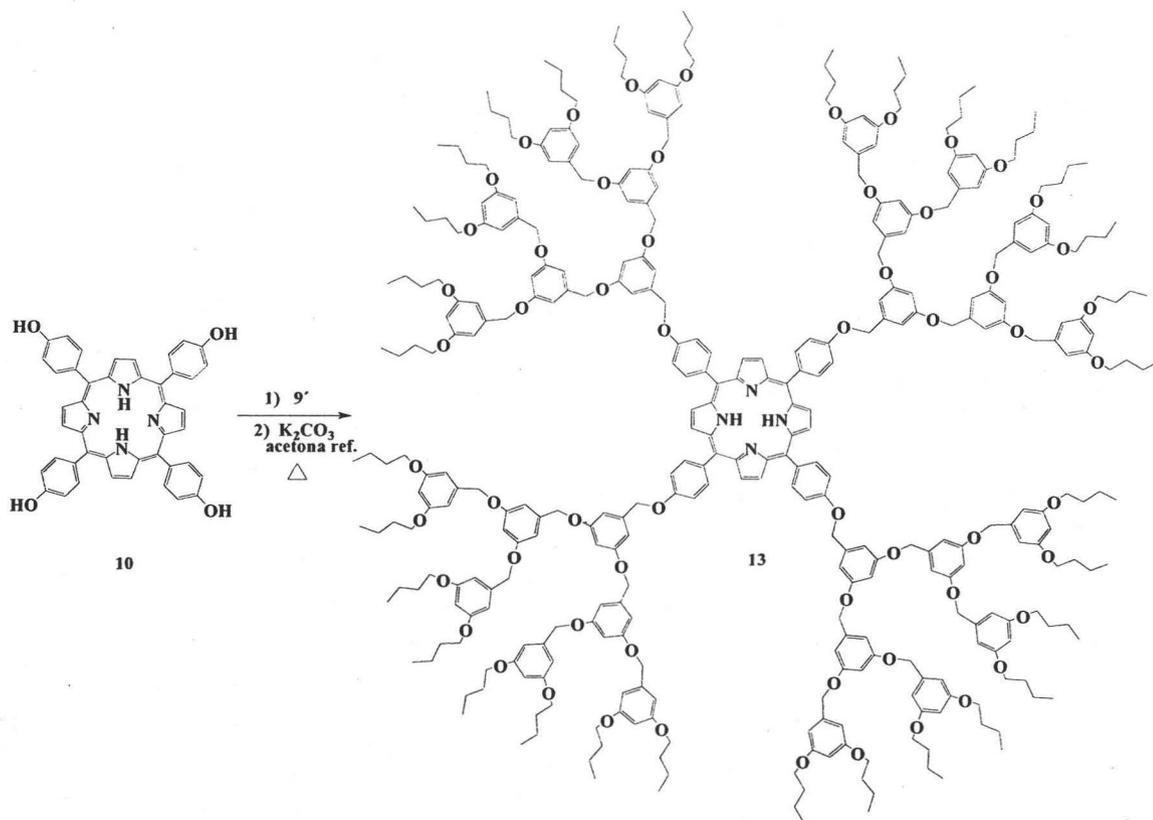
FT-IR (película, CHCl₃, cm⁻¹): 2958, 2933, 2871, 1597, 1458, 1170.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): -2.76 (s, 2H, N-H), 0.97 (t, 48H, CH₃, J=7.50 Hz), 1.48 (m, 32H, CH₂), 1.76 (m, 32H, CH₂), 3.97 (t, 32H, CH₂-O, J= 6.60 Hz), 5.05 (s, 16H, ArCH₂-O), 5.27 (s, 8H, ArCH₂-O), 6.43 (t, 8H, Ar-H, J= 2.40 Hz), 6.62 (d, 16H, Ar-H, J= 2.2 Hz), 6.66 (t, 4H, Ar-H, J= 2.4 Hz), 6.88 (d, 8H, Ar-H, J= 2.20 Hz), 7.36 (d, 8H, Ar-H, J= 8.60 Hz), 8.15 (d, 8H, Ar-H, J= 8.60 Hz), 8.88 (s, 8H, pirrol-H).

3.6 SÍNTESIS DEL DENDRÍMERO DE TERCERA GENERACIÓN.

3.6.1. Acoplamiento del Cloruro- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (dibutiloxi)benciloxi]benciloxi}bencílico (9') y 5,10,15,20- tetrakis(4- hidroxifenil)- 21H,23H- porfina (10).

Se disolvieron 900 mg (0.65 mmol) del compuesto 9', 100 mg (0.15 mmol) de la porfirina 10 en 50 mL de acetona. Después se agregaron 350 g (2.5 mmol) de K₂CO₃. La mezcla de reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina y se dejó a reflujo por 24 h. Una vez concluida la reacción, la mezcla se filtró sobre celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre sílica y una mezcla de 50 % hexano- 50 % CH₂Cl₂, obteniéndose el compuesto 13 con un 64 % de rendimiento



Esquema 13. Síntesis del dendrímero de 3ª generación 13.

Dendrímero de 3ª generación 13

$C_{368}H_{454}N_4O_{60}$

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): -2.75 (s, 2H, N-H), 0.93 (t, 96H, CH₃, J=7.40 Hz), 1.46 (m, 64H, CH₂), 1.71 (m, 64H, CH₂), 3.91 (t, 64H, CH₂-O, J= 6.59 Hz), 4.95 (s, 16H, ArCH₂-O), 4.97 (s, 32H, ArCH₂-O), 5.28 (s, 8H, ArCH₂-O), 6.39 (t, 16H, Ar-H, J= 2.4 Hz), 6.55 (d, 32H, Ar-H, J= 2.4 Hz), 6.60 (m, 12H, Ar-H), 6.66 (d, 8H, Ar-H, J= 2.4 Hz), 6.73 (d, 16H, Ar-H, J= 2.4 Hz), 7.37 (d, 8H, Ar-H, J= 8.7 Hz), 8.13 (d, 8H, Ar-H, J= 8.7 Hz), 8.87 (s, 8H, pirrol-H).

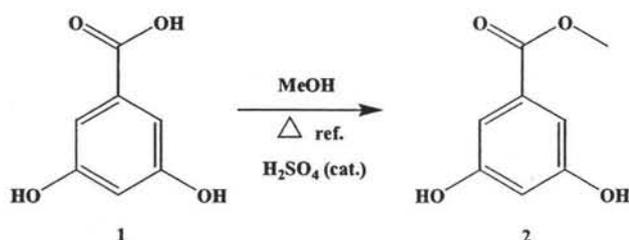
RMN ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz δ ppm): 13.82 (CH₃), 19.23 (CH₂), 31.28 (CH₂), 67.84 (CH₂-O), 70.08 (ArCH₂-O-Ar), 100.86 (Ar), 101.67 (Ar), 105.74 (Ar), 106.52 (Ar), 113.05 (Ar), 135.65 (Ar), 138.94 (Ar_{ipso}), 139.81 (Ar_{ipso}), 160.21 (Ar-O), 160.51 (Ar-O).

4.0. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

4.1. DENDRÓN DE PRIMERA GENERACIÓN

4.1.1. Síntesis del 3,5-dihidroxibenzoato de metilo 2

La obtención de los dendrímeros por el método convergente se inició con la síntesis de los dendrones, para lo cual se empleó el ácido 3,5- dihidroxibenzoico al cual se le hizo una reacción de esterificación con metanol y ácido sulfúrico de acuerdo con la siguiente reacción.



Esquema 2. Reacción de esterificación del ácido- 3,5-dihidroxibenzoico (1).

Inicialmente el compuesto 2 fue caracterizado por espectrometría de masas en donde se observó un pico a 168 m/z correspondiente al peso molecular del compuesto. De igual manera este compuesto se caracterizó por resonancia magnética nuclear de hidrógeno RMN ^1H (figura 15), en donde se observa un singulete a 3.82 ppm correspondiente a los protones del grupo metilo. Los protones aromáticos se observan como un triplete a 6.58 ppm y un doblete a 6.99 ppm, correspondientes a los protones de las posiciones *para* y *orto* al grupo éster respectivamente.

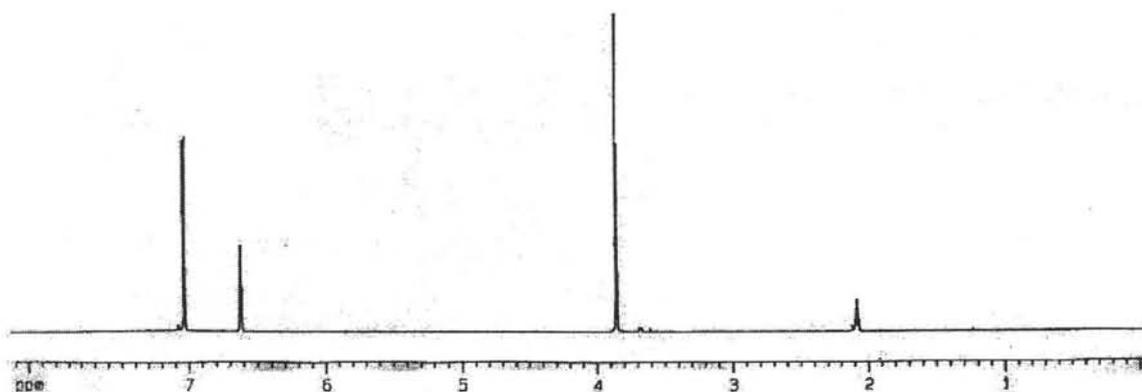
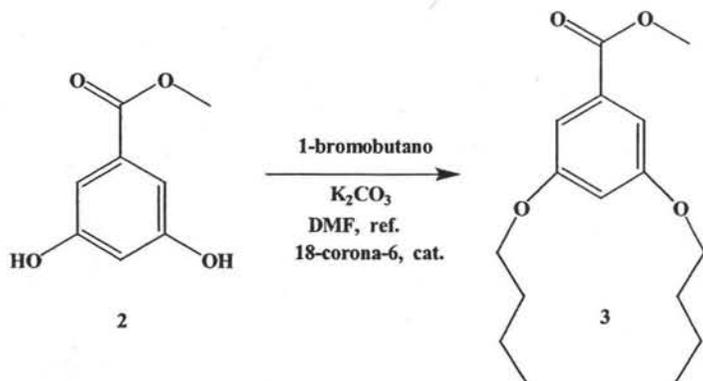


Figura 15. Espectro de RMN ^1H del compuesto 2.

4.1.2. Síntesis del 3,5-dibutiloxibenzoato de metilo 3

Una vez caracterizado en su totalidad el compuesto 2, a este se le hizo una reacción de O-alkilación de Williamson sobre los grupos hidroxilo empleando bromuro de n- butilo bajo las condiciones descritas en el esquema 3:



Esquema 3. Alquilación del 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (2).

El compuesto 3 obtenido de la reacción de Williamson fue caracterizado entre otras técnicas por RMN ^{13}C , en cuyo espectro (figura 16) se puede observar una señal a 13.79 ppm correspondiente a los protones del metilo de la cadena alifática, se observa una señal a 19.19 y a 31.20 ppm correspondiente a los grupos CH_2 de la cadena alifática, a 52.15 ppm se observa una señal correspondiente al carbono del metoxilo (CH_3-O), a 67.98 ppm se observa una señal asignada al grupo CH_2 unido a oxígeno, a 106.56 y 107.60 ppm se observan las señales correspondientes a los carbonos aromáticos no sustituidos. Para el carbono *ipso* se observa una señal a 131.81 ppm y a 160.15 ppm se observa una señal correspondiente a los carbonos aromáticos unidos a oxígeno y finalmente a 166.98 ppm el carbono del carbonilo ($C=O$).

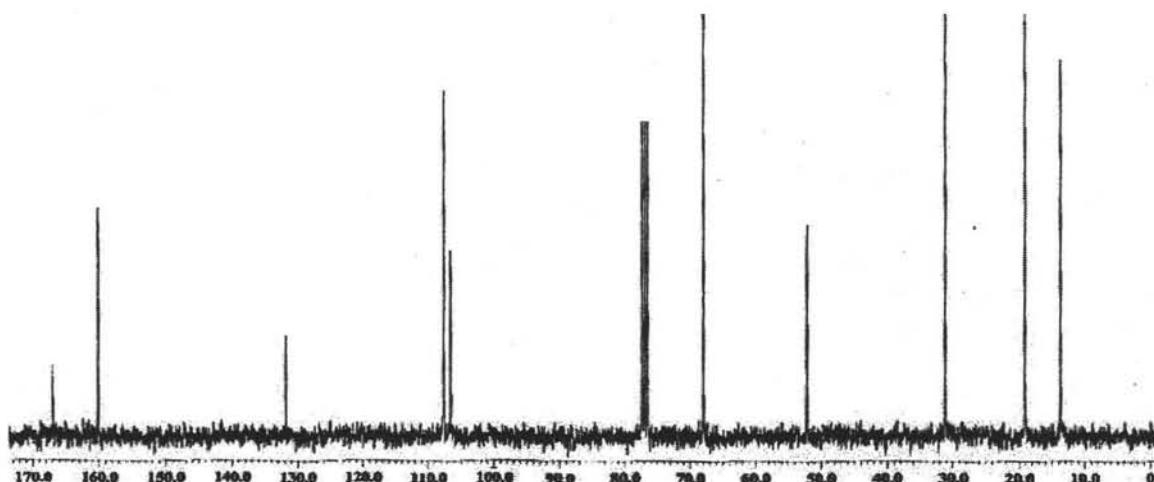
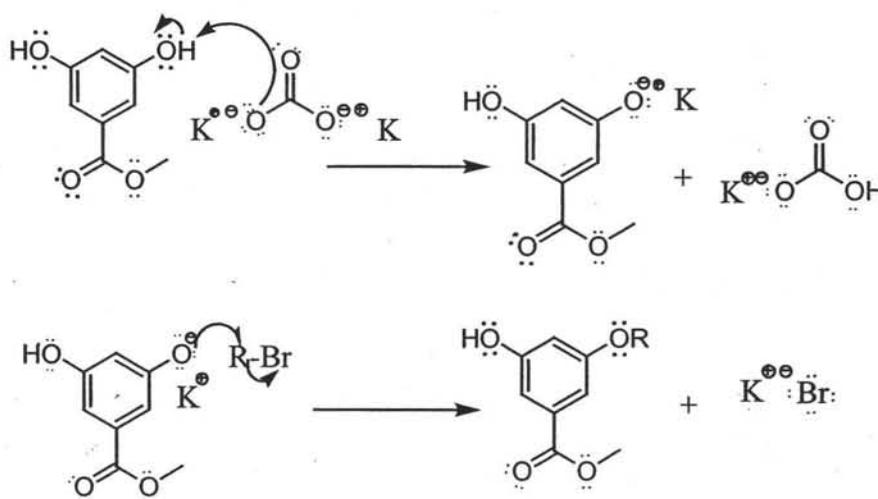


Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3.

El mecanismo de reacción, de acuerdo a la reacción de Williamson, para la formación del compuesto 3 se muestra en la figura 17. En un medio básico, el carbonato de potasio abstrae el protón de uno de los grupos hidroxilo del éster y da lugar a la formación de un anión feniloxi, teniendo como contraión al potasio, y bicarbonato (carbonato monoácido) de potasio (en la figura 17 se muestran las estructuras correspondientes). Posteriormente el ataque del nucleófilo (anión feniloxi) al bromuro mediante una sustitución nucleofílica de segundo orden ($\text{S}_{\text{N}}2$), forma el derivado monosustituido. La repetición de estos pasos en el grupo hidroxilo restante del éster forma el derivado disustituido.



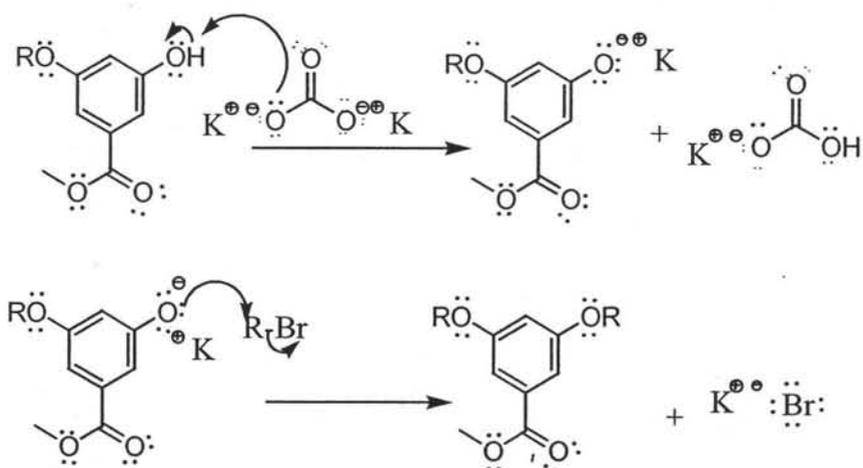
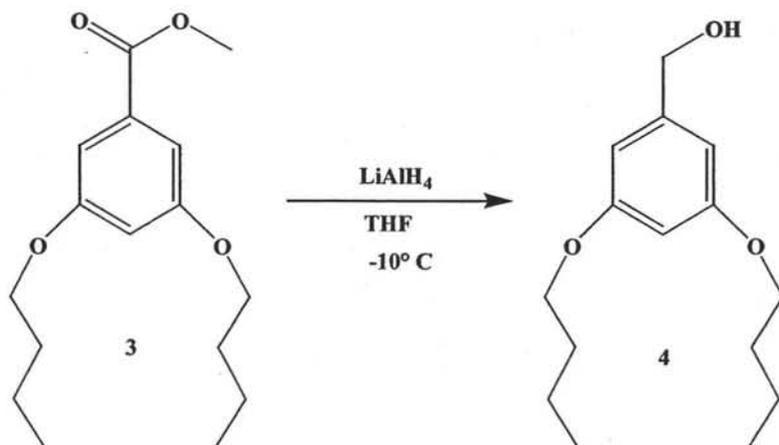


Figura 17. Mecanismo de reacción para la alquilación de Williamson

La utilización del éter 18- corona-6 permitió formar el complejo con el catión K^+ para liberar la carga negativa del carbonato y aumentar la fuerza de ésta base para abstraer el protón del grupo hidroxilo para obtener el anión feniloxi.

4.1.3. Síntesis del alcohol 3,5- dibutiloxibencílico 4

Una vez obtenido y caracterizado el compuesto 3 se efectuó una reducción del grupo éster con $LiAlH_4$ en THF de acuerdo con el esquema 4, la mezcla de reacción se dejó durante 12 h y se monitoreó por cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto 4 con un 98% de rendimiento.



Esquema 4. Reducción del grupo éster del compuesto 3.

Inicialmente el compuesto **4** fue caracterizado por espectrometría de masas. En el espectro se observó un pico a 252 m/z correspondiente al peso molecular del compuesto. Además en el espectro de infrarrojo del compuesto **4** se observa la banda característica de las vibraciones de los grupos OH a 3359 cm⁻¹ (figura 18).

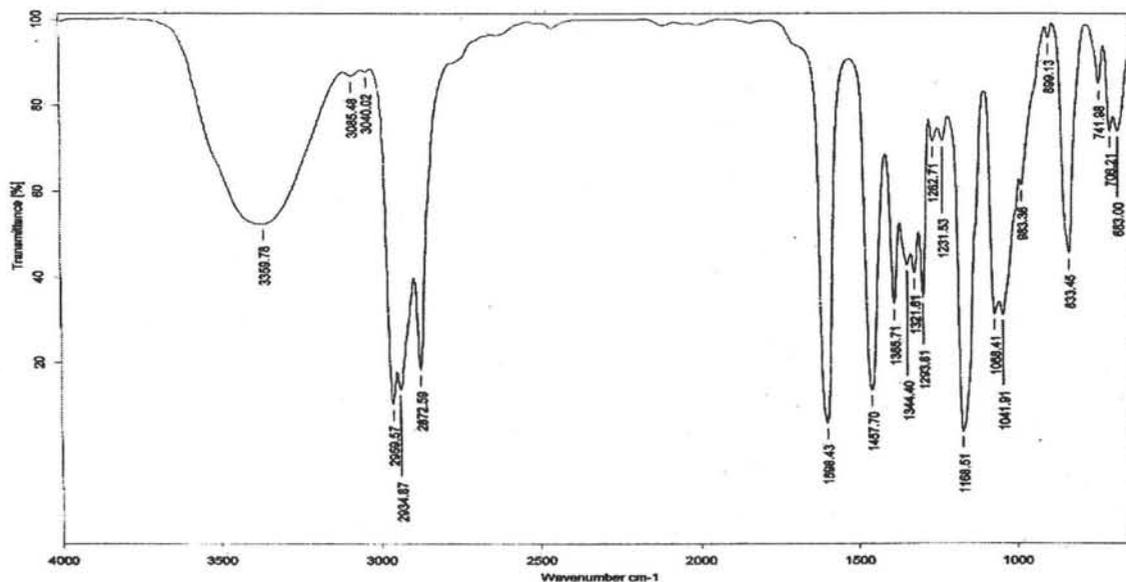
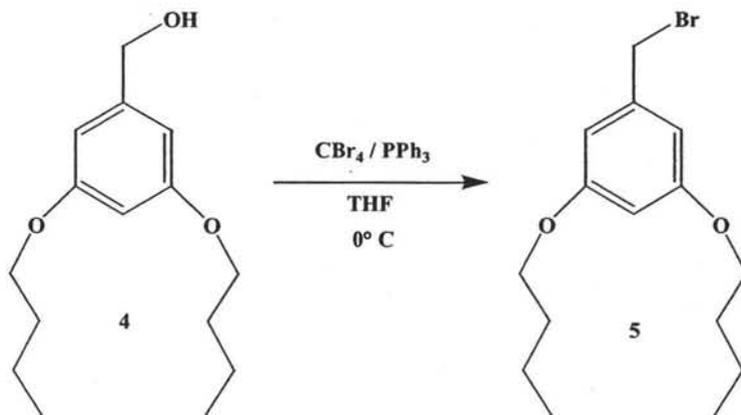


Figura 18. Espectro de infrarrojo del compuesto **4**.

4.1.4. Síntesis del bromuro del 3,5- dibutiloxibencílico **5**

Una vez obtenido y caracterizado el compuesto **4** se efectuó una halogenación con tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en THF (esquema 5). La reacción se dejó en baño de hielo, bajo atmósfera de nitrógeno y en agitación constante durante 8 h, la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina y se purificó por cromatografía en columna obteniéndose el compuesto **5** con un 85 % de rendimiento.



Esquema 5. Bromación del alcohol **4** (obtención del dendrón de 1ª generación **5**).

El compuesto 5 fue caracterizado por espectrometría de masas, cuyo espectro se presenta en la figura 19, en donde se puede observar que el ión molecular aparece como dos picos a 314 m/z y 316 m/z debido a la contribución isotópica del bromo.

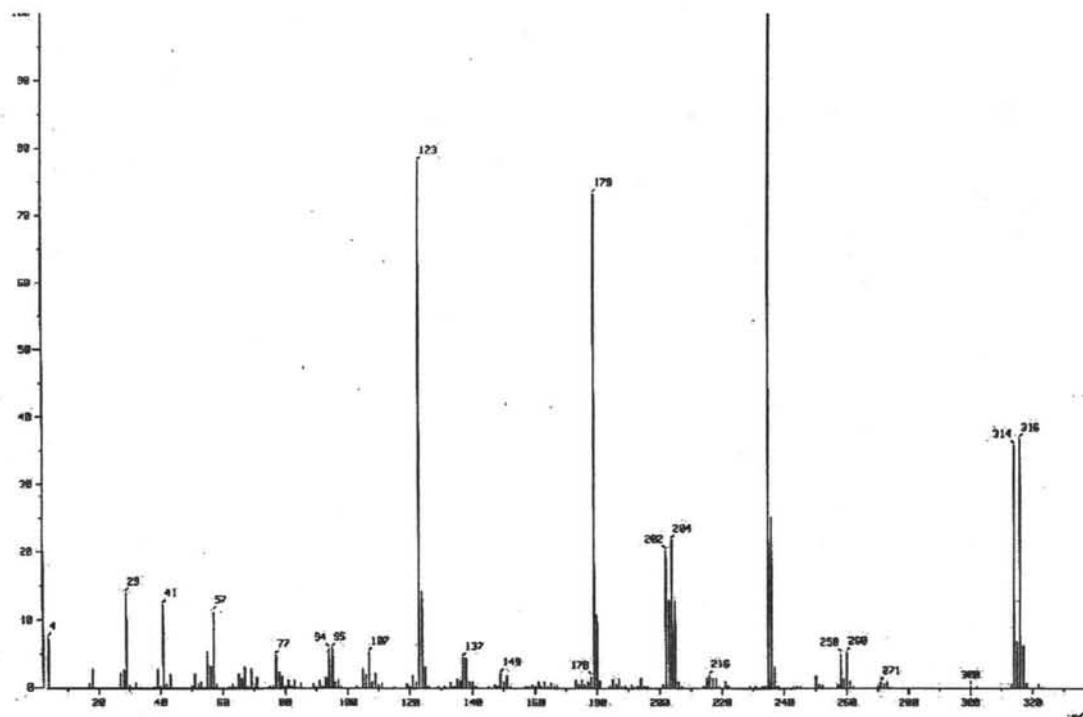
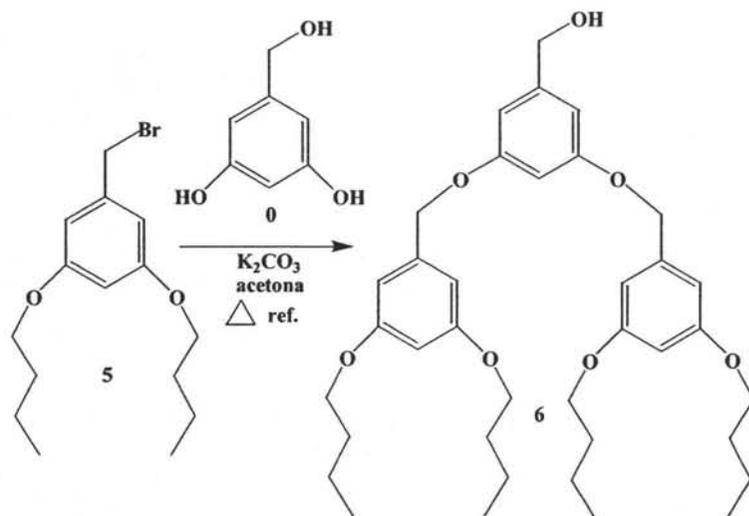


Figura 19. Espectro de masas del compuesto 5.

4.2. DENDRÓN DE SEGUNDA GENERACIÓN

4.2.1. Síntesis del alcohol- 3,5- bis[3,5- (dibutiloxi)benciloxi] bencilico 6

Para la obtención del dendrón de segunda generación, se empleó la misma metodología que en el caso de la reacción de Williamson (figura 17), inicialmente empleamos el alcohol 3,5-dihidroxibenzóico **0** y el dendrón de primera generación **5** estos se hicieron reaccionar en acetona y posteriormente se adicionó carbonato de potasio, y cantidades catalíticas de 18-corona-6, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción.



Esquema 6. Acoplamiento de Williamson del alcohol **0** y el bromuro **5**.

El compuesto **6** fue caracterizado por espectrometría de masas en donde se observó un pico a 608 m/z correspondiente al peso molecular del compuesto **6**. En el espectro de infrarrojo se observó una banda a 3421 cm⁻¹ correspondiente al grupo hidroxilo.

De igual manera, este compuesto se caracterizó por resonancia magnética nuclear de hidrogeno. En el espectro (figura 20) se observa un triplete a 0.96 ppm con una constante de acoplamiento J=7.50 Hz correspondiente a los protones de los metilos. A 1.47 y 1.75 ppm un par de multipletes correspondientes a los grupos CH₂ de la cadena alifática de la periferia, a 3.94 ppm se observa un triplete que integra para 8 protones con una constante de acoplamiento de J= 6.30 Hz correspondiente a los grupos CH₂ unidos a oxígeno de la cadena alifática de la periferia, de igual manera se observa un singulete a 4.62 ppm correspondiente al CH₂ unido al grupo hidroxilo OH; además, se observa un singulete a 4.94 ppm correspondiente a los metilenos bencilicos unidos a oxígeno. Los

protones aromáticos se observan como dos tipos de señales, tripletes para los que están en posición *para* y dobletes para los *orto*. Un par de tripletes a 6.40 y a 6.53 ppm con una constante de acoplamiento $J= 2.4$ Hz, y un par de dobletes a 6.54 y a 6.60 ppm con constantes de acoplamiento de $J= 2.1$ Hz y $J= 2.4$ Hz.

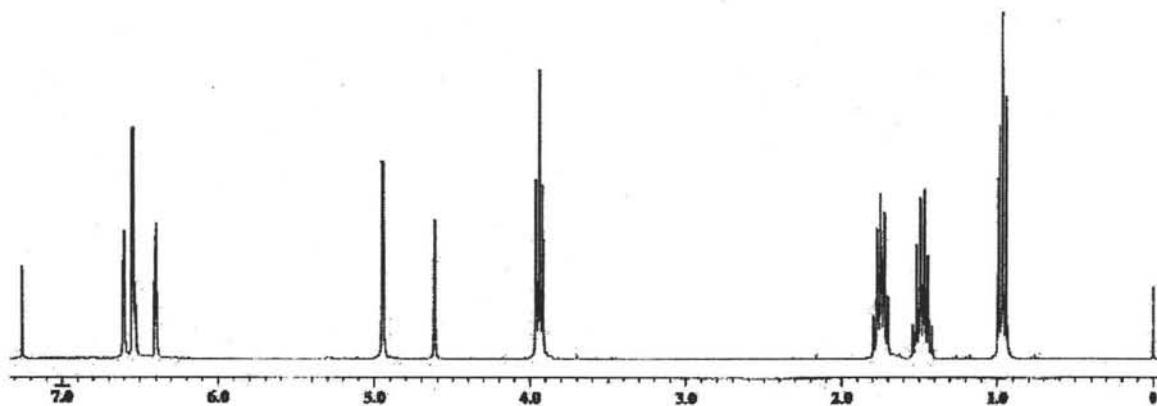
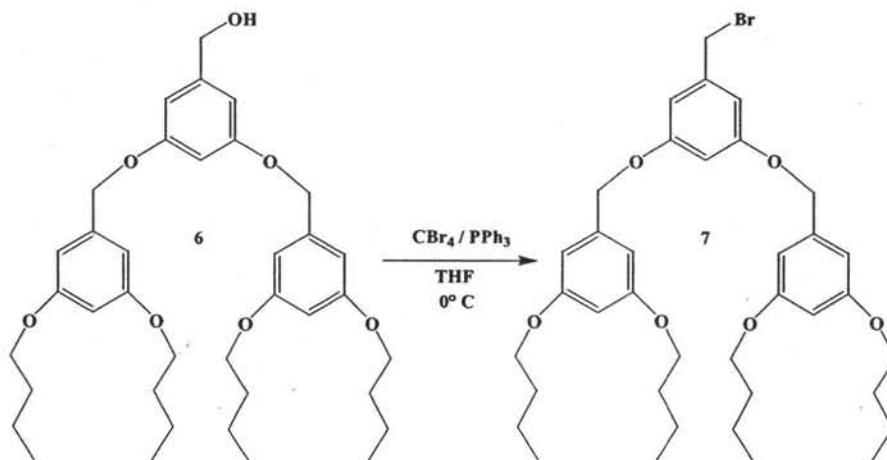


Figura 20. Espectro de RMN ^1H del compuesto 6.

4.2.2. Síntesis del bromuro- 3,5- bis[3,5- (dibutiloxi)benciloxi] bencilico 7

Una vez obtenido y caracterizado el compuesto 6 se efectuó una halogenación con tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina (esquema 6). La reacción se dejó en baño de hielo, bajo atmósfera de nitrógeno y en agitación constante durante 10 h, la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina y se purificó por cromatografía en columna obteniéndose el compuesto 7 con un 83 % de rendimiento.



Esquema 7. Bromación del alcohol 6 (obtención del dendrón de 2ª generación 7).

En el espectro de masas del compuesto **7** se observaron dos picos a 671 m/z y a 672 m/z correspondientes a la masa esperada para el dendrón de segunda generación con la respectiva contribución isotópica del bromo. Para este mismo compuesto, en el espectro de infrarrojo ya no se observó la banda correspondiente a los grupos hidroxilos. Y en el espectro de RMN ^{13}C (figura 21) se puede observar una señal a 13.78 ppm correspondiente a los metilos, se observan dos señales a 19.24 y a 31.34 ppm correspondiente a los grupos CH_2 de la cadena alifática, una señal a 33.48 ppm correspondiente al grupo CH_2 unido al bromo, a 67.84 y 70.20 un par de señales correspondientes a los carbonos CH_2 unidos a oxígeno, a 101.10, 102.41, 105.84 y 108.31 ppm se observan las señales correspondientes a los carbonos aromáticos no sustituidos, Para los carbonos *ipso* se observan dos señales a 138.87 y a 139.74 ppm, finalmente a 160.14 y a 160.62 ppm se observan las señales correspondientes a los carbonos aromáticos unidos a oxígeno.

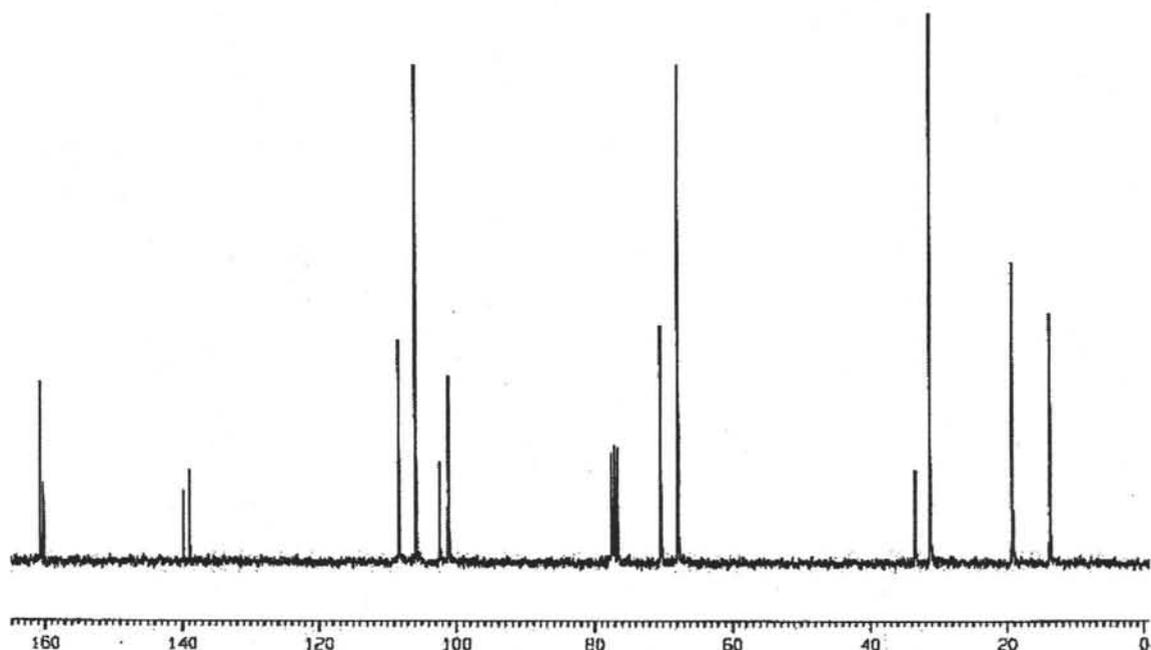
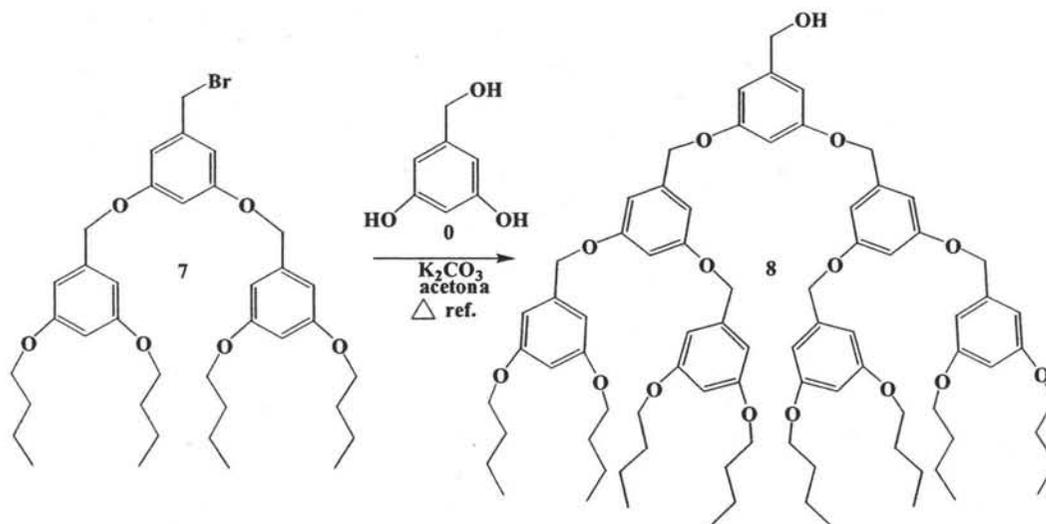


Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **7**.

4.3. DENDRÓN DE TERCERA GENERACIÓN

4.3.1. Síntesis del alcohol- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (dibutiloxi)benciloxi] benciloxi} bencilico 8

Para la obtención de lo dendrón de tercera generación por el método convergente se empleó nuevamente la reacción de Williamson (figura 17), inicialmente empleamos compuesto alcohol 3,5-dihidroxibenzóico **0** y el dendrón de segunda generación **7**, estos se hicieron reaccionar en acetona y posteriormente se adicionó carbonato de potasio y cantidades catalíticas de 18-corona-6, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Esquema 8. Acoplamiento de Williamson del alcohol **0** y el bromuro **7**.

El compuesto **8** fue caracterizado por espectrometría de masas y en la figura 22 se presenta el espectro en donde se puede observar el ión molecular a 1320 m/z.

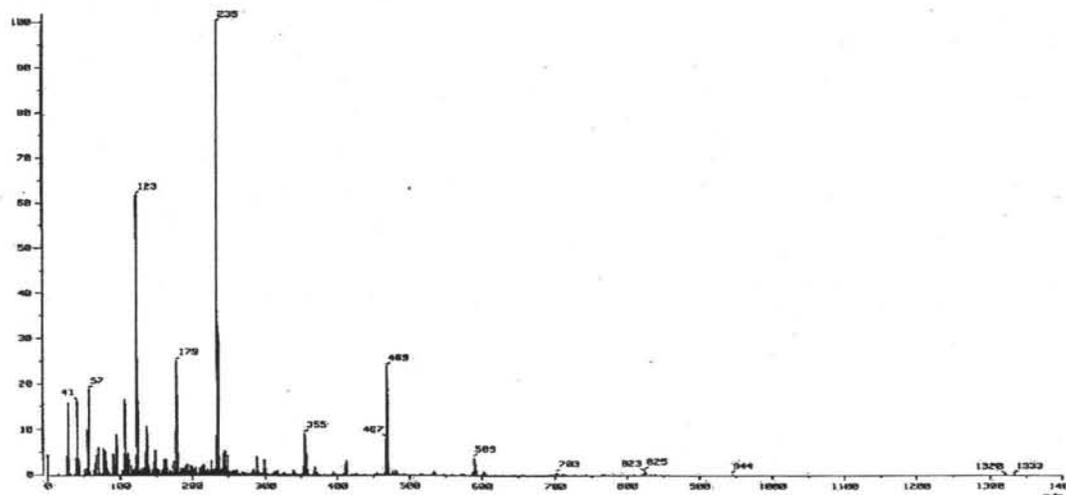


Figura 22. Espectro de masas del compuesto **8**

En el espectro de infrarrojo se observó la banda característica del grupo hidroxilo a 3514 cm^{-1} .

De igual manera este compuesto se caracterizó por resonancia magnética nuclear de protones RMN ^1H (figura 23) en donde se observa un triplete a 0.96 ppm con una constante de acoplamiento $J=7.32\text{ Hz}$ correspondiente a los protones de los metilos. A 1.47 y 1.74 ppm un par de multipletes correspondientes a los grupos CH_2 de la cadena alifática de la periferia, a 3.93 ppm se observa un triplete que integra para 16 protones con una constante de acoplamiento de $J= 6.50\text{ Hz}$ correspondiente a los grupos CH_2 unidos a oxígeno de la periferia, de igual manera se observa un singulete a 4.61 ppm correspondiente al CH_2 unido al grupo hidroxilo, se observan dos singuletes a 4.94 y a 4.96 ppm correspondientes a los metilenos unidos a los anillos aromáticos y al oxígeno, Los protones aromáticos se observan como un par de tripletes a 6.39 y a 6.52 ppm con una constante de acoplamiento $J= 2.25$ y 2.25 Hz , un doblete a 6.54 con una constante de acoplamiento $J= 2.23$ y un triplete a 6.55 ppm con una constante de acoplamiento $J= 2.33\text{ Hz}$, correspondientemente. Y finalmente un par de dobletes a 6.59 y a 6.65 ppm con constantes de acoplamiento de $J= 2.22\text{ Hz}$ y $J= 2.23\text{ Hz}$ respectivamente.

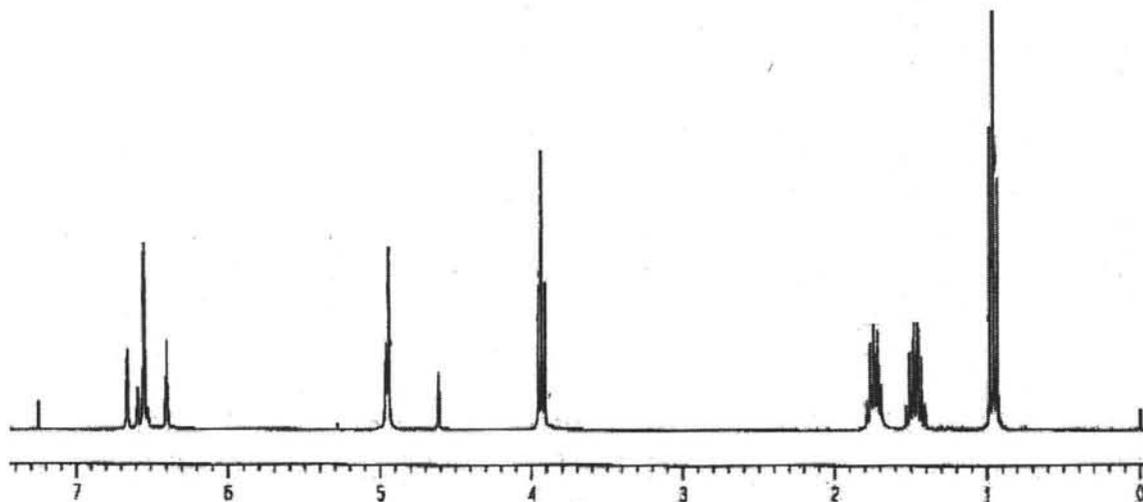
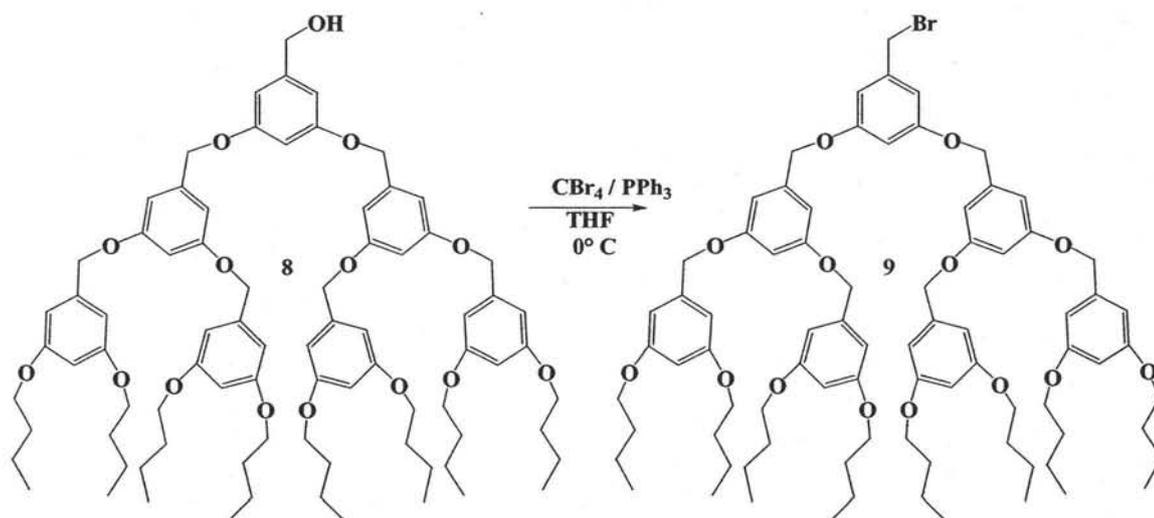


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 8.

4.3.2. Síntesis del bromuro- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (dibutiloxi)benciloxi] benciloxi} bencilico (9).

La síntesis del bromuro de 3ª generación **9** se hizo como se muestra en el esquema 9, de la misma manera en que se sintetizaron los dos bromuros anteriores y monitoreando el avance de la reacción mediante TLC; sin embargo, los rendimientos después de varios intentos no fueron mayores al 5%.



Esquema 9. Bromación del alcohol **8** (obtención del dendrón de 3ª generación **9**)

La razón de que esta reacción no pudiera llevarse a cabo se debe al impedimento estérico, ocasionado por las ramificaciones de polibenciléter que se tienen para esta generación del dendrón. De acuerdo al mecanismo descrito en la figura 24, el par de electrones libre del fósforo en la fosfina, ataca a un bromo del tetrabromuro de carbono cuya carga se encuentre polarizada, dando lugar al catión bromotrifenílfósforo y el anión tribromometiluro. Éste último extrae el protón del alcohol bencilico formando bromoformo y el oxígeno del anión benciloxi generado, ataca al fósforo desplazando al ión bromuro. Es aquí que el impedimento estérico tanto de las ramificaciones en el alcohol de 3ª generación **8** como los fenilos de la trifenílfosfina determina la conclusión de la reacción, ya que de formarse esta unión entre el fósforo y el oxígeno, el metileno del bencilalcohol está muy impedido para ser atacado por el ión bromuro, de acuerdo a una reacción S_N2.

Es por esta razón que los rendimientos de esta reacción son tan bajos con respecto a las dos bromaciones anteriores en que las ramificaciones no eran tan voluminosas.

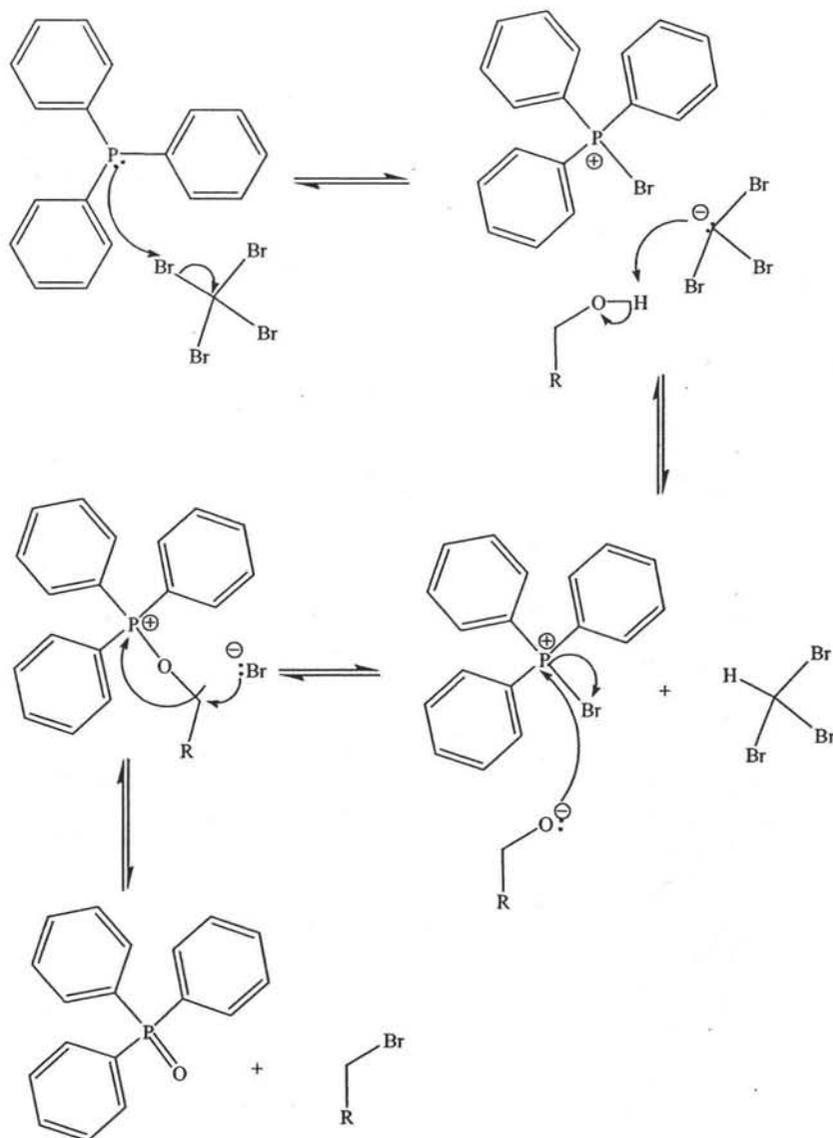


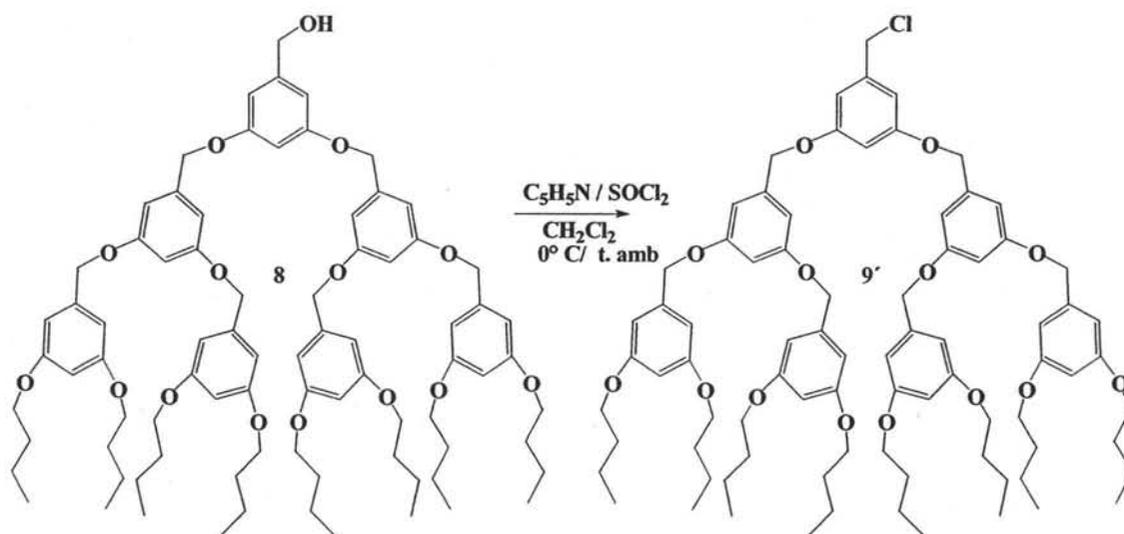
Figura 24. Mecanismo de reacción de la bromación con CBr_4 y trifenílfosfina

La caracterización de este compuesto (9) se logró hacer solo por RMN de hidrógeno en donde se observan básicamente las mismas señales que para el alcohol 8. La gran diferencia, al igual que en los dos bromuros anteriores (5 y 7), radica en el desplazamiento de la señal correspondiente a los hidrógenos del metileno sobre el cual se lleva a cabo la sustitución; ya que para el alcohol se encuentra como un singulete a 4.61 ppm y para el bromuro se encuentra como un singulete a 4.41 ppm. Este desplazamiento

de 0.2 ppm se da también para los dos dendrones anteriores respecto al alcohol correspondiente.

4.3.3. Síntesis del cloruro- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (dibutiloxi)benciloxi] benciloxi} bencilico 9'

Debido a los resultados de la halogenación anterior se realizó una cloración empleando el resto del compuesto 8, utilizando cloruro de tionilo y piridina de acuerdo al esquema 10. Después de purificar la mezcla de reacción se obtuvo el compuesto 9' con un 75 % de rendimiento.



Esquema 10. Cloración del alcohol 8 (obtención del dendrón de 3ª generación 9').

Considerando que en la metodología de halogenación anterior, la trifenilfosfina es una molécula muy voluminosa y que las ramas dendríticas se encuentran rodeando el centro activo (grupo OH) por lo que existía impedimento estérico, esto se evitó empleando el cloruro de tionilo el cual es una molécula pequeña lo que permitió el acceso al grupo OH.

Inicialmente el compuesto 9' se caracterizó por espectroscopía de infrarrojo donde se observó la ausencia de la banda característica de los grupos OH. En el espectro de

RMN ^1H (figura 25) se puede observar un triplete a 0.96 ppm con una constante de acoplamiento $J=7.32$ Hz correspondiente a los protones de los metilos. A 1.47 y 1.74 un par de multipletes correspondientes a los grupos CH_2 de la cadena alifática de la periferia, a 3.93 ppm se observa un triplete que integra para 16 protones con una constante de acoplamiento de $J= 6.50$ Hz correspondiente a los grupos CH_2 unidos a oxígeno de la periferia, de igual manera se observa un singulete a 4.50 ppm correspondiente al CH_2 unido al grupo cloro. Los metilenos unidos a los anillos aromáticos y al oxígeno se encuentran como un singulete a 4.95 y a 4.96 ppm. Los protones aromáticos se observan como un par de tripletes a 6.40 y a 6.50 ppm con una constante de acoplamiento $J= 2.25$ y 2.25 Hz, un doblete a 6.54 con una constante de acoplamiento $J= 2.23$ y un triplete a 6.56 ppm con una constante de acoplamiento $J= 2.33$ Hz, correspondientemente. Y finalmente un par de dobletes a 6.61 y a 6.65 ppm con constantes de acoplamiento de $J= 2.22$ Hz y $J= 2.23$ Hz respectivamente.

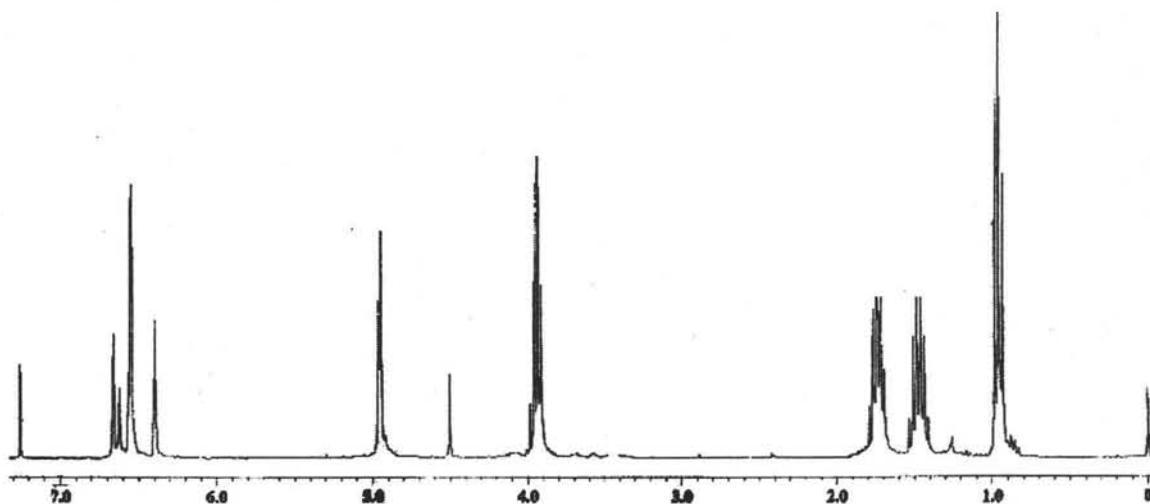


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 9'.

Como se puede observar todos y cada uno de los dendrones de primera, segunda y tercera generación se obtuvieron con buenos rendimientos, presentaron una buena solubilidad en los disolventes orgánicos más comunes, lo que nos permitió caracterizarlos por todas las técnicas tradicionales en química orgánica.

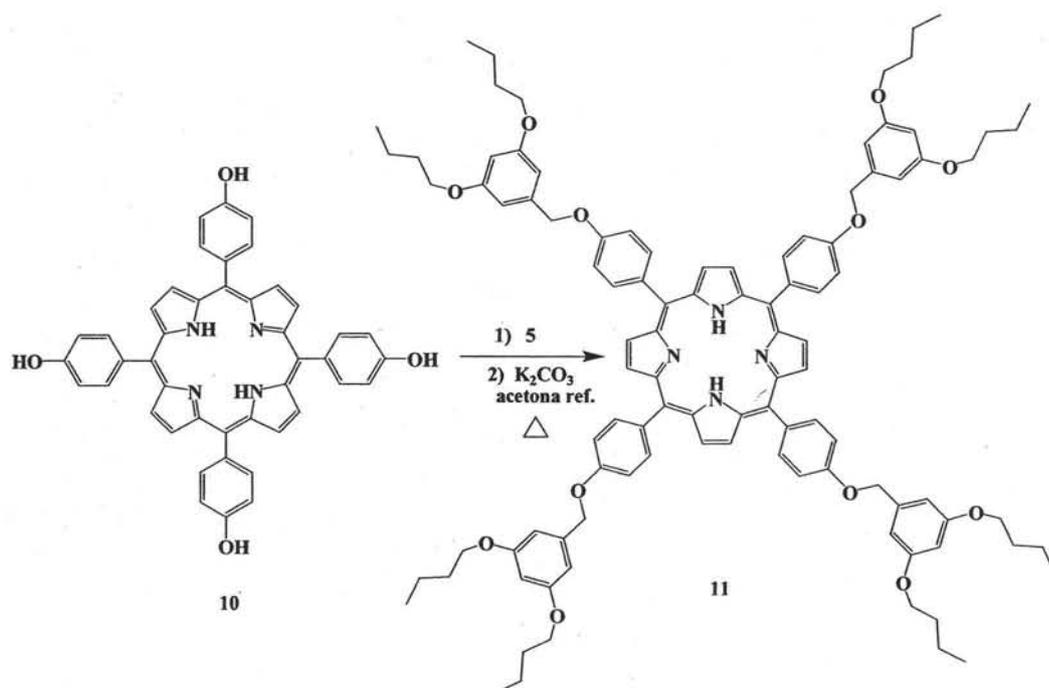
4.4. SÍNTESIS DE DENDRÍMEROS.

Los dendrímeros se sintetizaron a partir de los dendrones obtenidos de la etapa anterior, acoplando los dendrones de 1ª, 2ª y 3ª generación (compuestos 5, 7 y 9 respectivamente) a la 5,10,15,20- tetrakis(4- hidroxifenil)- 21H,23H- porfina (10).

Para la síntesis de los dendrímeros, el monitoreo de las reacciones se hizo mediante TLC, observándose en todos los casos cuatro compuestos correspondientes a la mono, di, tri y tetrasustitución de la porfirina 10, sin embargo la reacción se continuó hasta que se observó la formación de la porfirina tetrasustituida como producto mayoritario. En todos los casos la mezcla de reacción fue purificada hasta la separación de la porfirina tetrasustituida, los subproductos intermediarios no fueron tomados en consideración.

4.4.1. Síntesis del dendrímero de primera generación 11.

La reacción mostrada en el esquema 11 dió lugar a la formación del dendrímero 11 con un rendimiento del 82 %.



Esquema 11. Síntesis del dendrímero de 1ª generación 11.

La caracterización del dendrímero **11** se realizó inicialmente por espectroscopía de IR, en el espectro (figura 26) no se observa la señal característica de los grupos OH, lo que nos permitió saber que las cuatro posiciones OH de la porfirina **10** se habían sustituido.

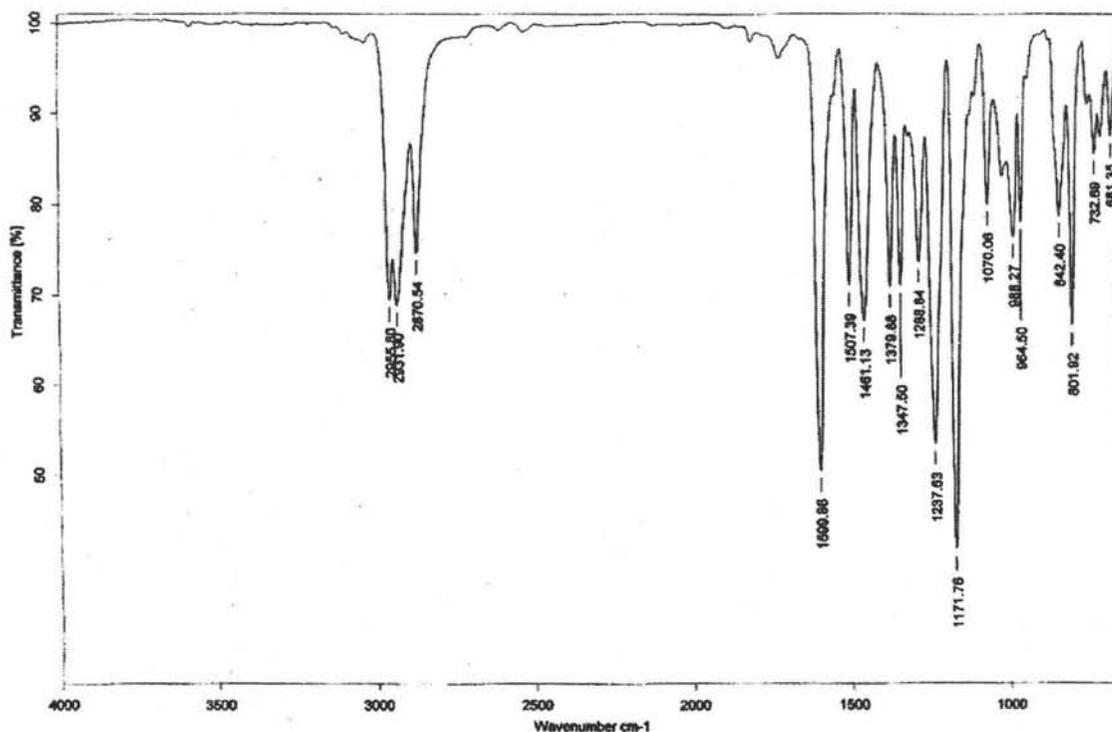


Figura 26. Espectro de infrarrojo del dendrímero **11**.

Este dendrímero se caracterizó también por resonancia magnética nuclear de protones RMN ^1H (figura 27) en donde se observa un triplete a 1.01 ppm con una constante de acoplamiento $J=7.50$ Hz correspondiente a los protones de los metilos. A 1.53 y 1.82 ppm un par de multipletes correspondientes a los grupos CH_2 de la cadena alifática de la periferia, a 4.04 ppm se observa un triplete que integra para 16 protones con una constante de acoplamiento de $J= 6.30$ Hz correspondiente a los grupos CH_2 unidos a oxígeno de la cadena alifática de la periferia, de igual manera se observa un singulete a 5.28 ppm correspondiente al CH_2 bencílico unido al oxígeno, los protones aromáticos de los anillos trisustituidos se observan a 6.50 ppm como un triplete y a 6.76 ppm como un doblete para las posiciones *para* y *orto* respectivamente. Los protones aromáticos fenílicos de la porfirina aparecen en el espectro como un par de dobletes a 7.35 y 8.12 ppm con constantes de acoplamiento de $J= 8.40$ Hz. Los hidrógenos de los anillos pirrólicos de la porfirina son equivalentes y se observan como un singulete a 8.86

ppm que integra para 8 hidrógenos. La señal de los dos protones unidos a nitrógeno de los anillos pirrólicos aparece -2.75 ppm debido a que se encuentran protegidos dentro del macrociclo.

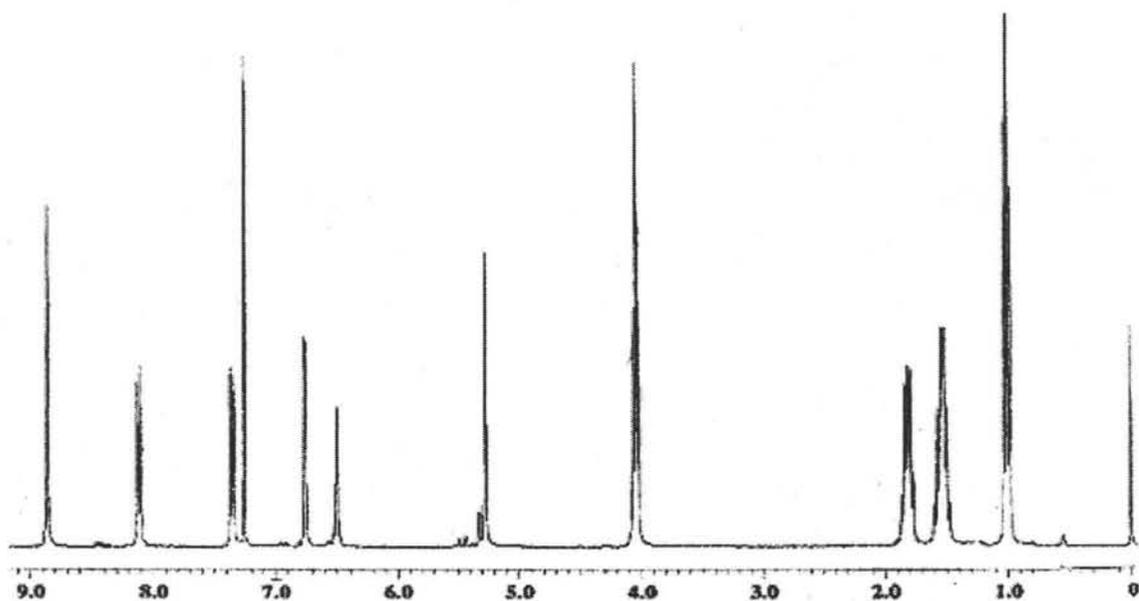
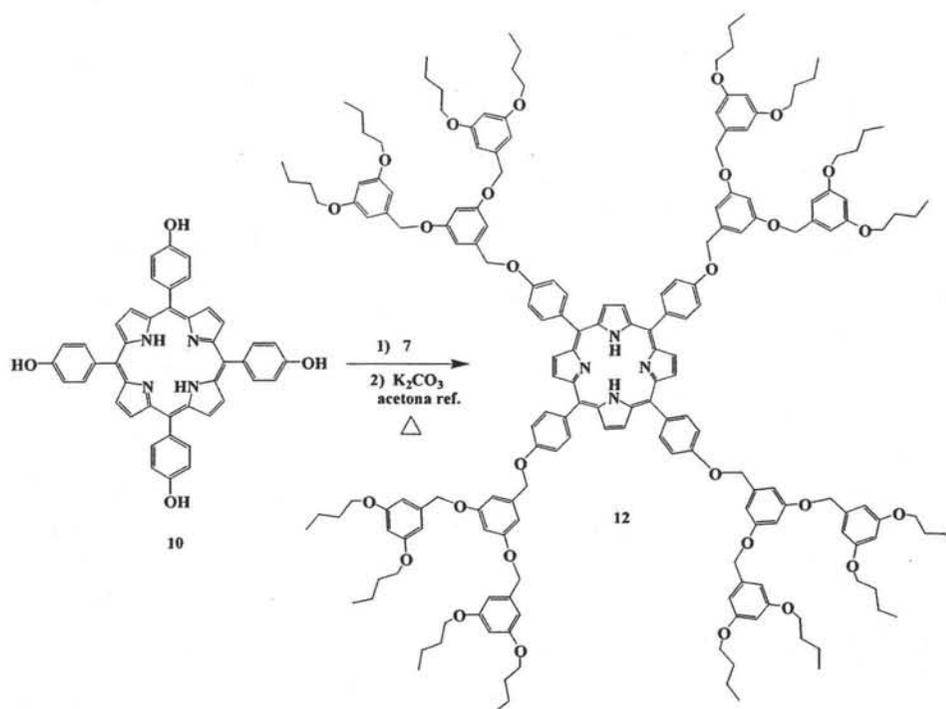


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H del dendrímero 11

4.4.2. Síntesis del dendrímico de segunda generación (12).



Esquema 12. Síntesis del dendrímico de 2ª generación 12.

Este dendrímico se caracterizó por resonancia magnética nuclear de protones RMN 1H , en el espectro (figura 26), se observa un triplete a 0.97 ppm con una constante de acoplamiento $J=7.50$ Hz correspondiente a los protones de los metilos. A 1.48 y 1.76 ppm un par de multipletes correspondientes a los grupos CH_2 de la cadena alifática de la periferia, a 3.97 ppm se observa un triplete que integra para 16 protones con una constante de acoplamiento de $J= 6.60$ Hz correspondiente a los grupos CH_2 unidos a oxígeno de la cadena alifática de la periferia, Se observa un singulete a 5.05 ppm que integra para 16 protones e integra para 16 protones correspondientes a los CH_2 bencílicos más externos, de igual manera se observa un singulete a 5.27 ppm correspondiente a los CH_2 bencílicos unidos al oxígeno del fenilo de la porfirina.

Los protones aromáticos del sistema de polibenciléter se observan como dobletes con una constante de acoplamiento de 2.20 Hz para los protones en las posiciones *orto* y como triplete con una constante de acoplamiento de 2.40 Hz, para los protones en posición *para*. Tenemos así a 6.43 ppm un triplete que integra para ocho hidrógenos, un

doblete a 6.62 que integra para dieciséis hidrógenos, a 6.66 se observa un triplete cuya integración corresponde a cuatro hidrógenos y un doblete a 6.88 que integra para ocho hidrógenos.

Los protones aromáticos fenílicos de la porfirina aparecen en el espectro como un par de dobletes a 7.36 y 8.15 ppm con constantes de acoplamiento de $J = 8.60$ Hz. Los hidrógenos de los anillos pirrólicos de la porfirina son equivalentes y se observan como un singulete a 8.88 ppm que integra para 8 hidrógenos. La señal de los dos protones unidos a nitrógeno de los anillos pirrólicos aparece -2.76 ppm debido a que se encuentran protegidos dentro del macrociclo.

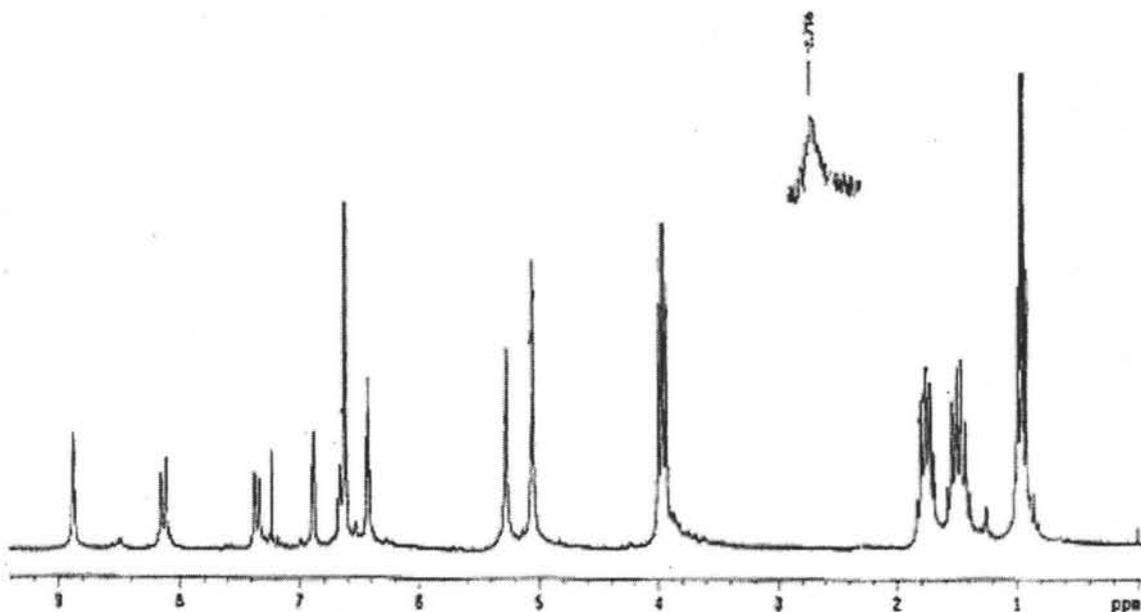
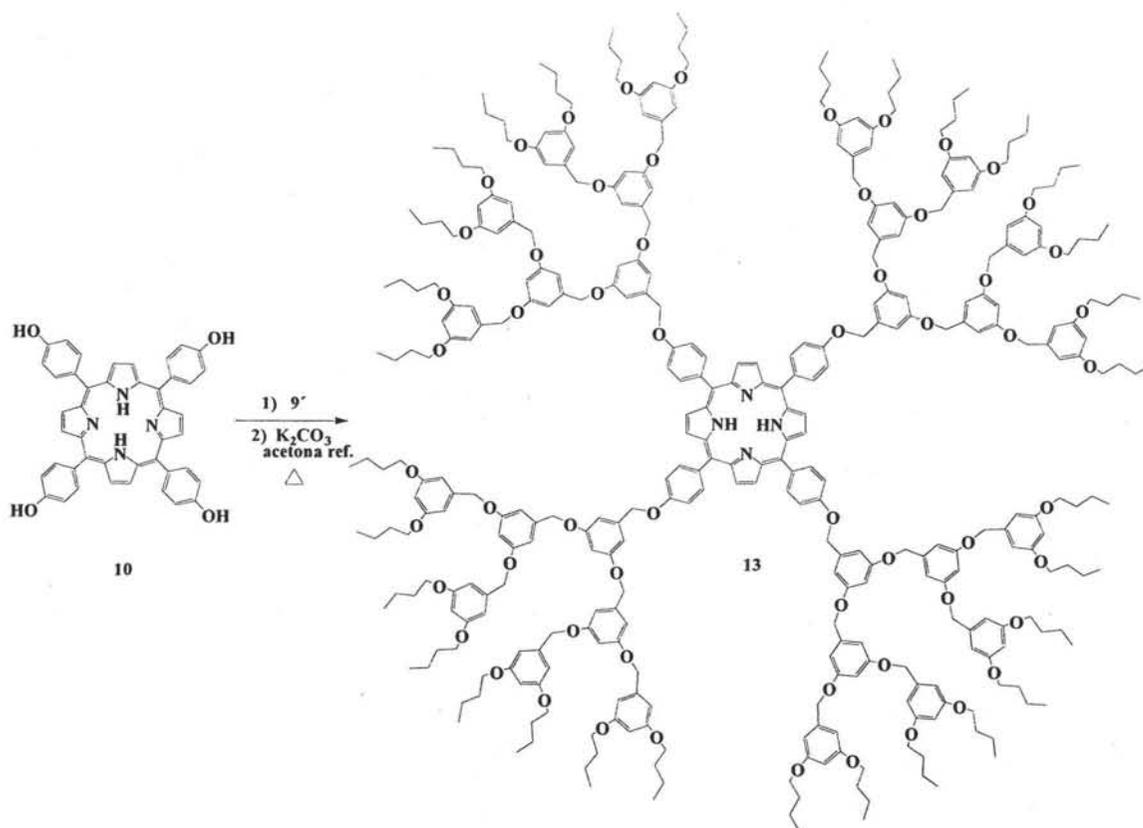


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H del dendrímero 12.

4.2.3. Síntesis del dendrímico de tercera generación (13).



Esquema 13. Síntesis del dendrímico de 3ª generación 13.

Este dendrímico se caracterizó por resonancia magnética nuclear de protones RMN ^1H (figura 26) en donde se observa un triplete a 0.93 ppm con una constante de acoplamiento $J=7.40$ Hz correspondiente a los protones de los metilos. A 1.46 y 1.71 ppm un par de multipletes correspondientes a los grupos CH_2 de la cadena alifática de la periferia, a 3.91 ppm se observa un triplete que integra para 64 protones con una constante de acoplamiento de $J= 6.60$ Hz correspondiente a los grupos CH_2 unidos a oxígeno de la cadena alifática de la periferia.

Los hidrógenos de los tres metilenos bencílicos unidos a oxígeno se observan como un singulete a 4.97, 5.06 y 5.28, los cuales integran para 32, 16 y 8 hidrógenos respectivamente. Las señales de los protones aromáticos del sistema de polibenciléter se observan como dobletes para los protones en las posiciones *orto* y como triplete para los protones en posición *para*. Tenemos así que, a 6.39 ppm se observa un triplete que

integra para dieciséis hidrógenos, un doblete a 6.55 que integra para treinta y dos hidrógenos, a 6.60 se observa un multiplete donde parecen estar metidos dos señales y cuya integración corresponde a doce hidrógenos, a 6.66 un doblete que integra para ocho hidrógenos y finalmente a 6.39 un doblete correspondiente a dieciséis hidrógenos.

Los protones aromáticos fenílicos de la porfirina aparecen en el espectro como un par de dobletes a 7.37 y 8.13 ppm con constantes de acoplamiento de $J= 8.70$ Hz. Los hidrógenos de los anillos pirrólicos de la porfirina son equivalentes y se observan como un singulete a 8.88 ppm que integra para 8 hidrógenos. La señal de los dos protones unidos a nitrógeno de los anillos pirrólicos aparece -2.76 ppm debido a que se encuentran protegidos dentro del macrociclo.

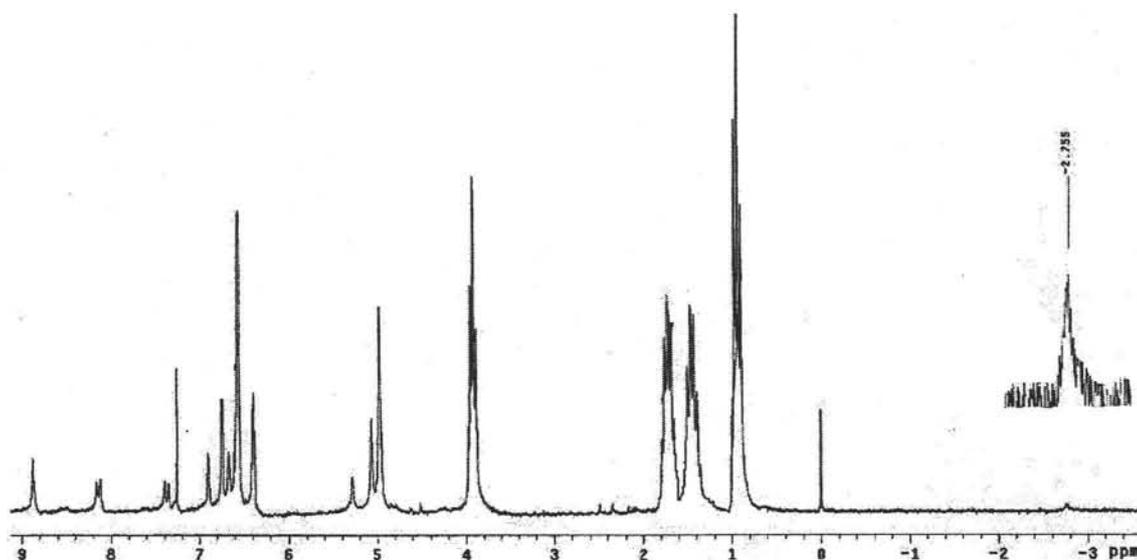


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H del dendrímero 13.

Como se puede observar de los resultados obtenidos se obtuvieron por primera vez los dendrímeros con moléculas de polibenciléter y una periferia de n-butilo y como molécula central a la 5,10,15,20- tetrakis(4- hidroxifenil)- 21*H*,23*H*- porfina (10).

5.0. CONCLUSIONES

- ✓ Se sintetizaron los dendrones de primera, segunda y tercera generación, a partir del ácido 3,5- dihidroxibenzóico, con ramificaciones de polibenciléter y como grupo terminal cadenas alifáticas de n- butilo.
- ✓ Se confirmó la obtención de los dendrones de primera, segunda y tercera generación por las técnicas de caracterización tradicionales en Química Orgánica.
- ✓ Se realizó por primera vez la síntesis de dendrímeros de polibenciléter, por el método convergente, empleando la 5,10,15,20- tetrakis(4- hidroxifenil)- 21*H*,23*H*- porfina como centro del dendrímero y cadenas de n-butilo en la periferia.
- ✓ Se demostró la formación de los dendrímeros por espectroscopía de RMN ¹H e infrarrojo.

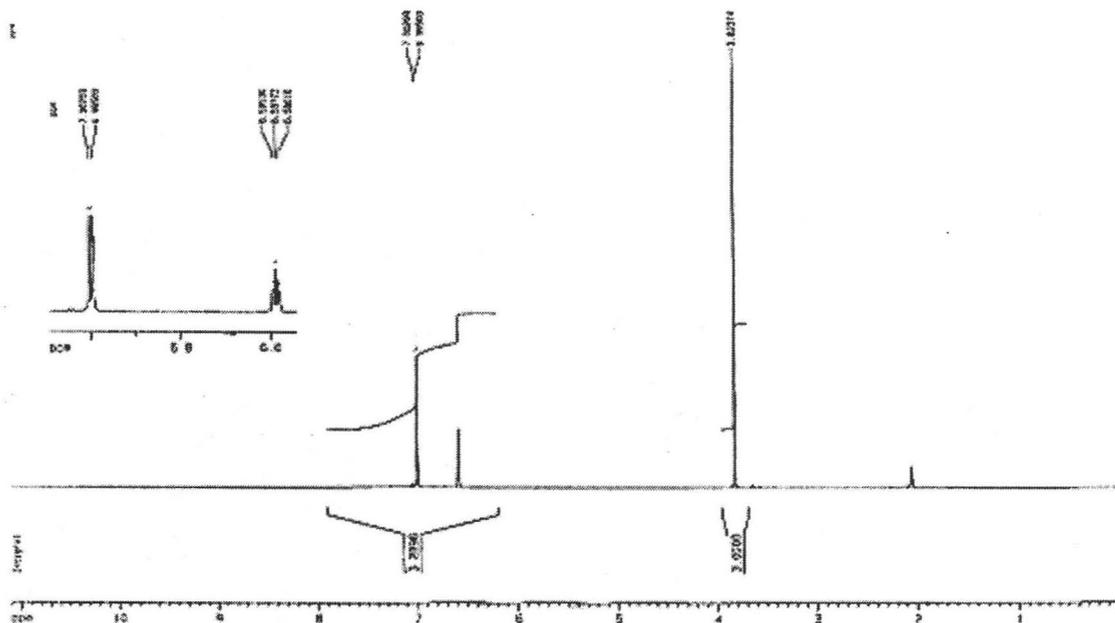
6.0. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Bossman A.W., Janssen H. M., Meijer E. W., *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 1665.
- ² Grayson S. M., Fréchet J. M. J., *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3820.
- ³ Tomalia D. A., Dewald J., Hall M., Martin S., Smith P., *Prepr. 1st SPSJ Int. Polym. Conf., Soc. Polym. Sci. Jpn. (Kyoto)*, **1984**, 65.
- ⁴ 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.
- ⁵ Fréchet J. M. J., Jiang Y., Hawker C. J., Philippides A.E., *Proc. IUPAC Int. Symp., Macromol. (Seoul)*, **1989**, 19-20.
- ⁶ Hawker C.J., Fréchet J.M.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 7638-7647.
- ⁷ Grayson S. M., Fréchet J. M. J., *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3821.
- ⁸ Newkome G.R., Yao Z., Baker G.R., Gupta V.K., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2003-2004.
- ⁹ Buhleier E., Wehner W., Vögtle F., *Synthesis*, **1978**, 155-158.
- ¹⁰ Kawa M., Fréchet J. M. J., *J. Chem. Soc. Mater.*, **1998**, *10*, 286-296.

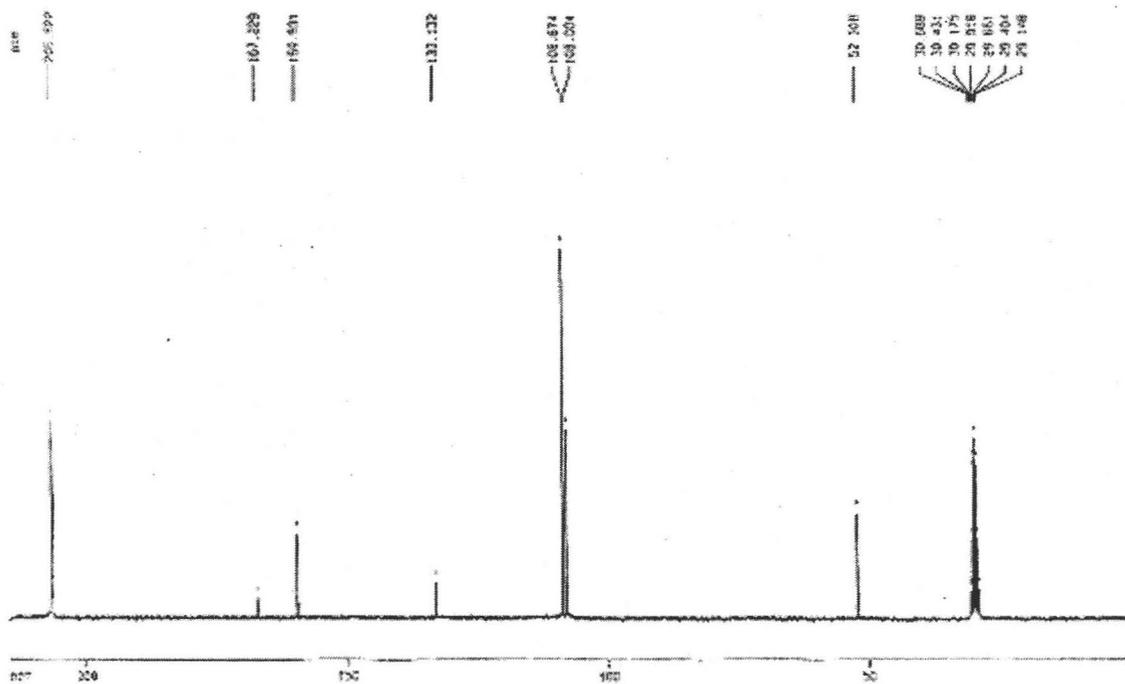
7.0. ANEXOS

7.1. 3,5-DIHIIDROXIBENZOATO DE METILO (2).

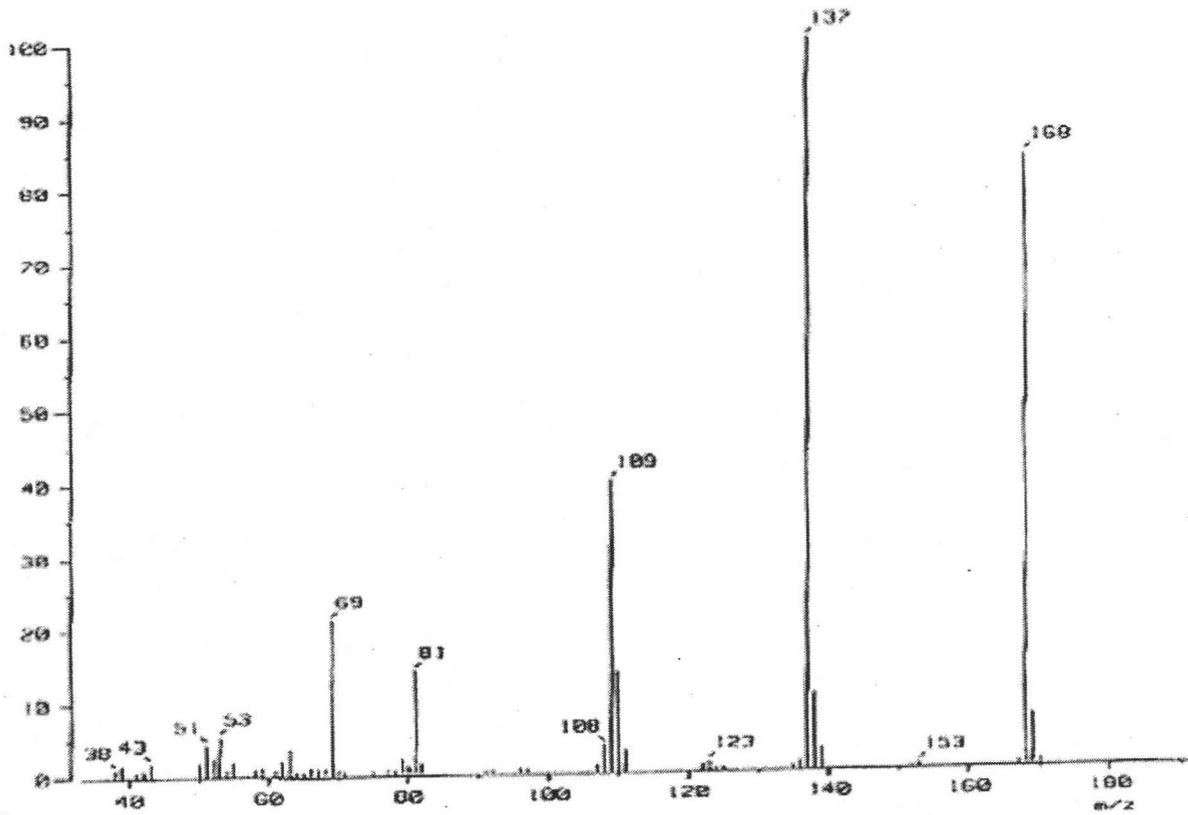
7.1.1. ESPECTRO DE RMN ^1H



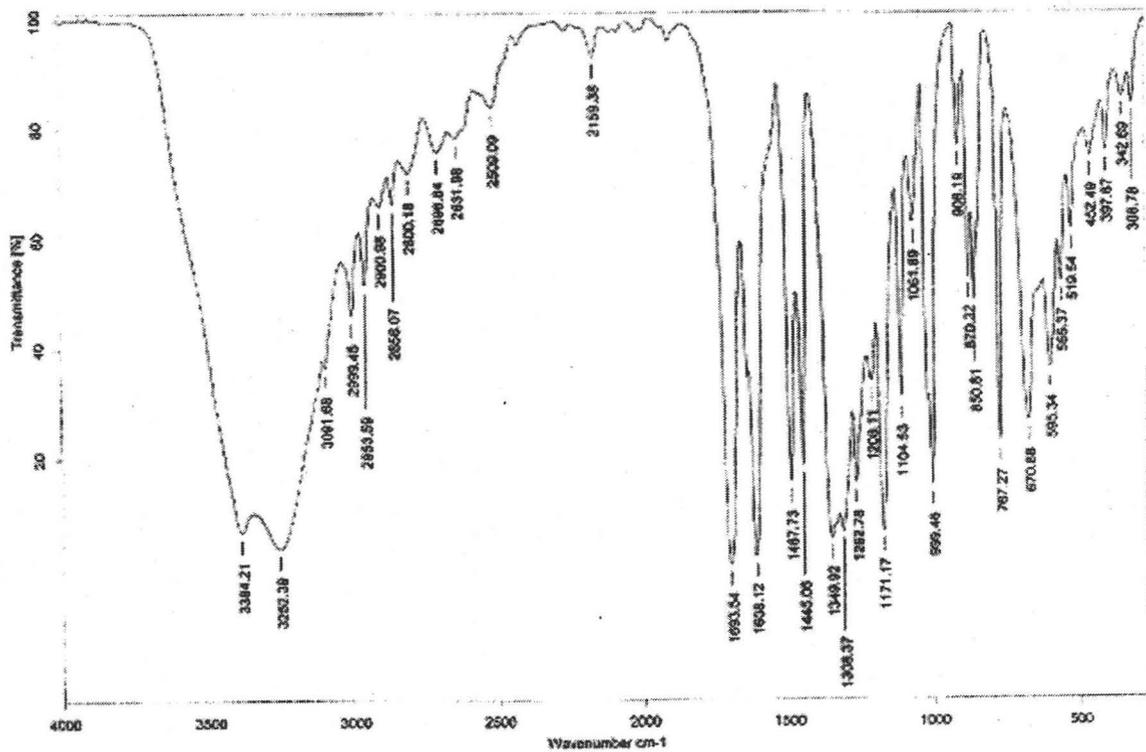
7.1.2. ESPECTRO DE RMN ^{13}C



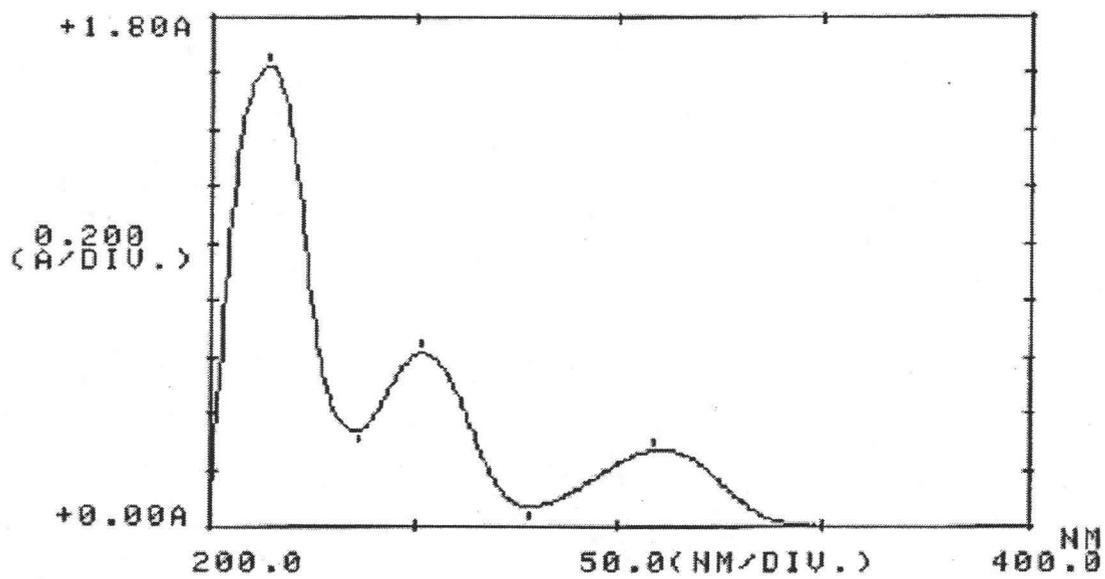
7.1.3. ESPECTRO DE MASAS



7.1.4. ESPECTRO DE FT-IR

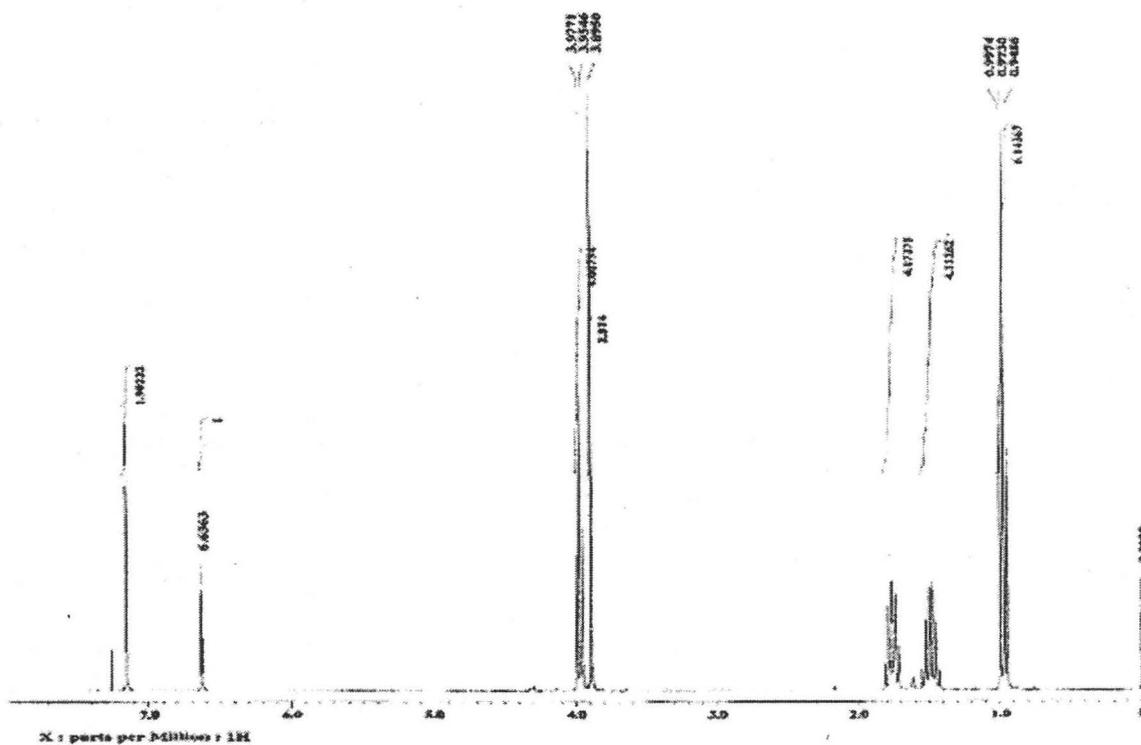


7.1.5. ESPECTRO DE UV-VIS

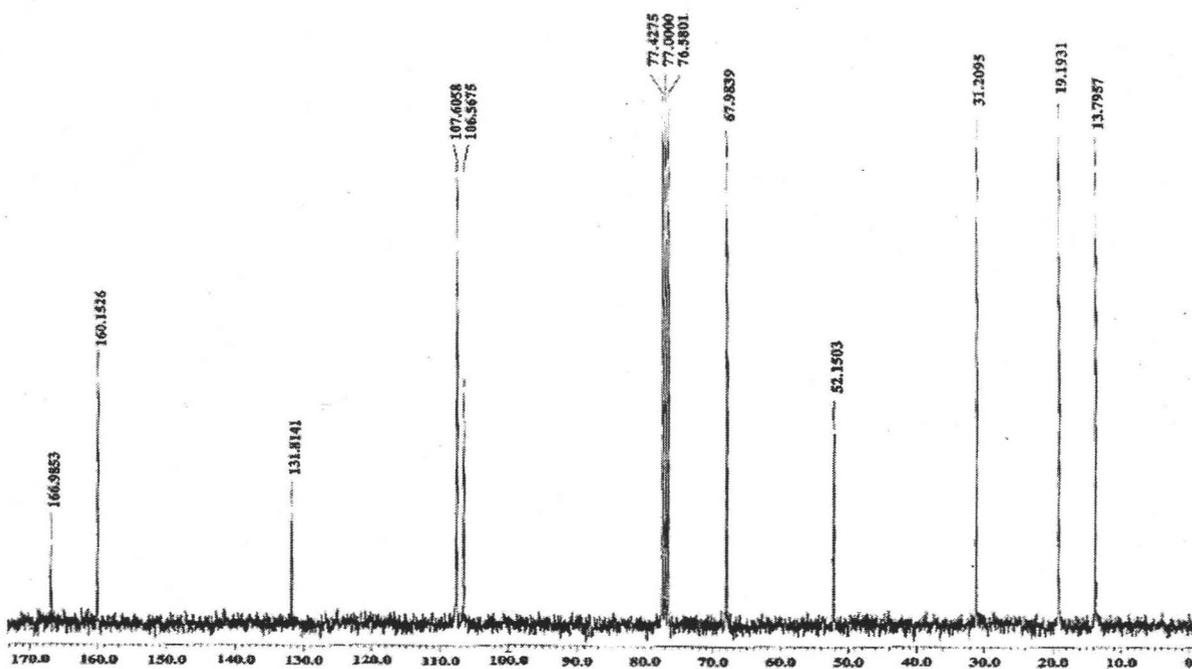


7.2. 3,5- DIBUTILOXIBENZOATO DE METILO (3).

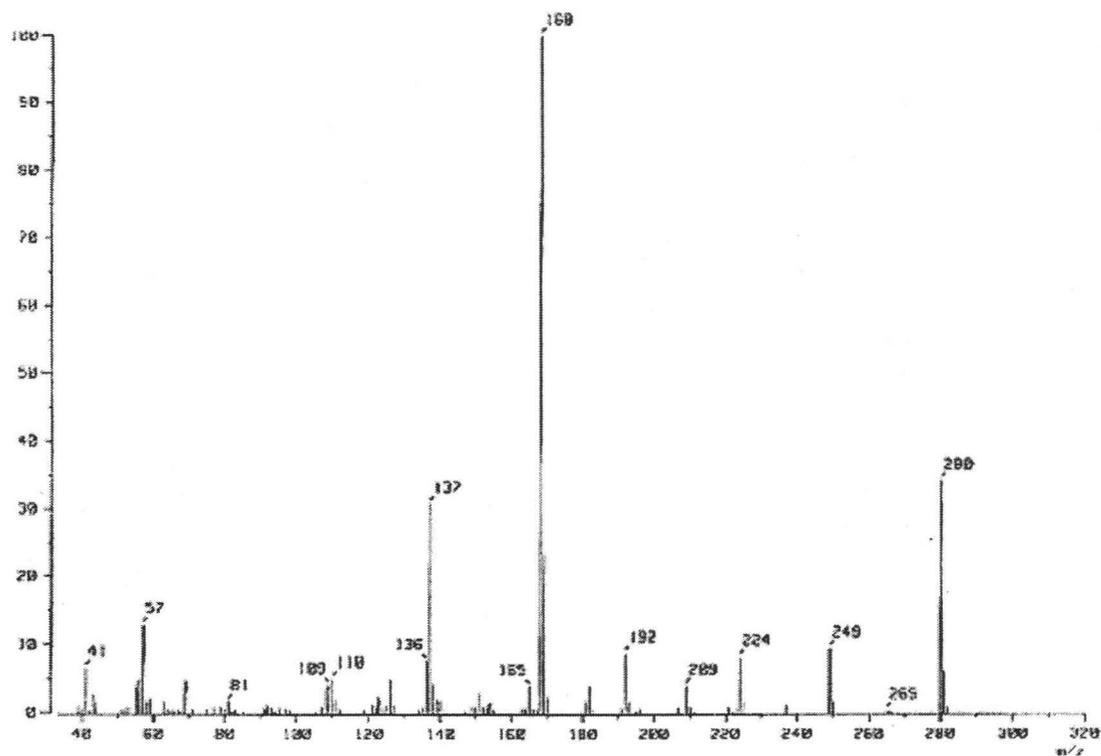
7.2.1. ESPECTRO DE RMN ¹H



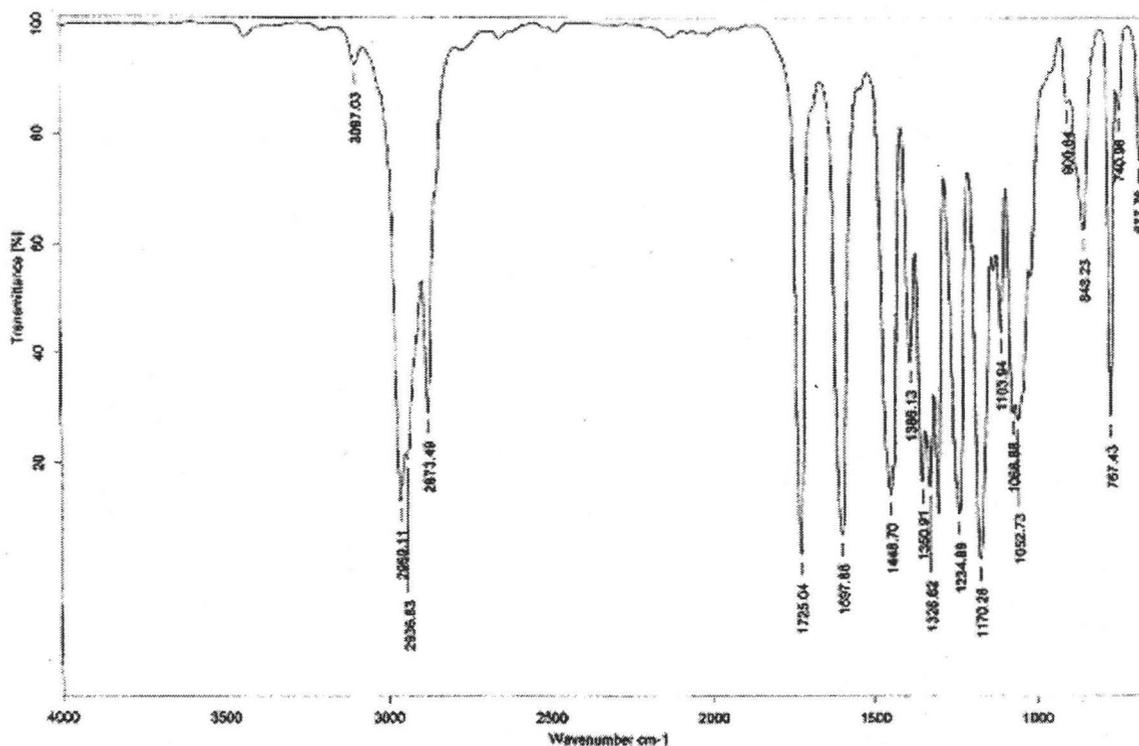
7.2.2. ESPECTRO DE RMN ¹³C



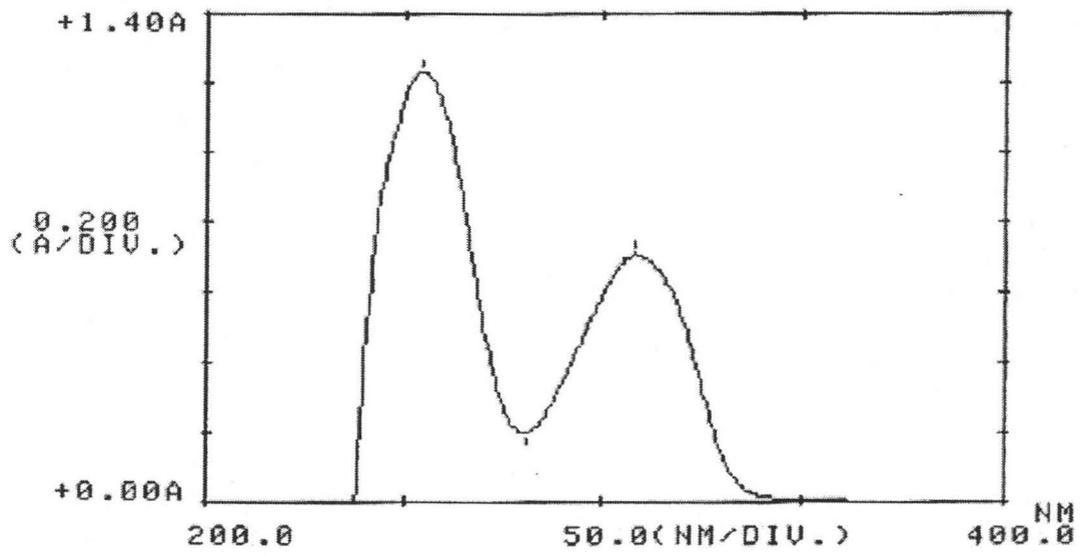
7.2.3. ESPECTRO DE MASAS



7.2.4. ESPECTRO DE FT-IR

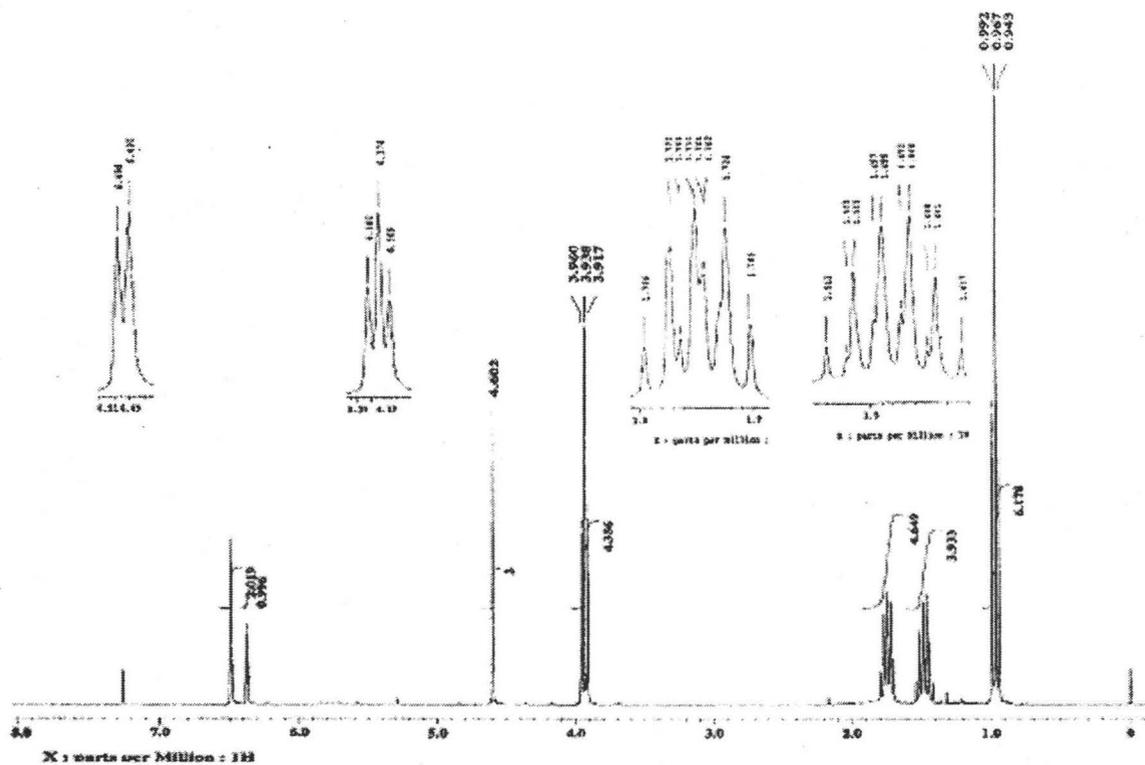


7.2.5. ESPECTRO DE UV-VIS

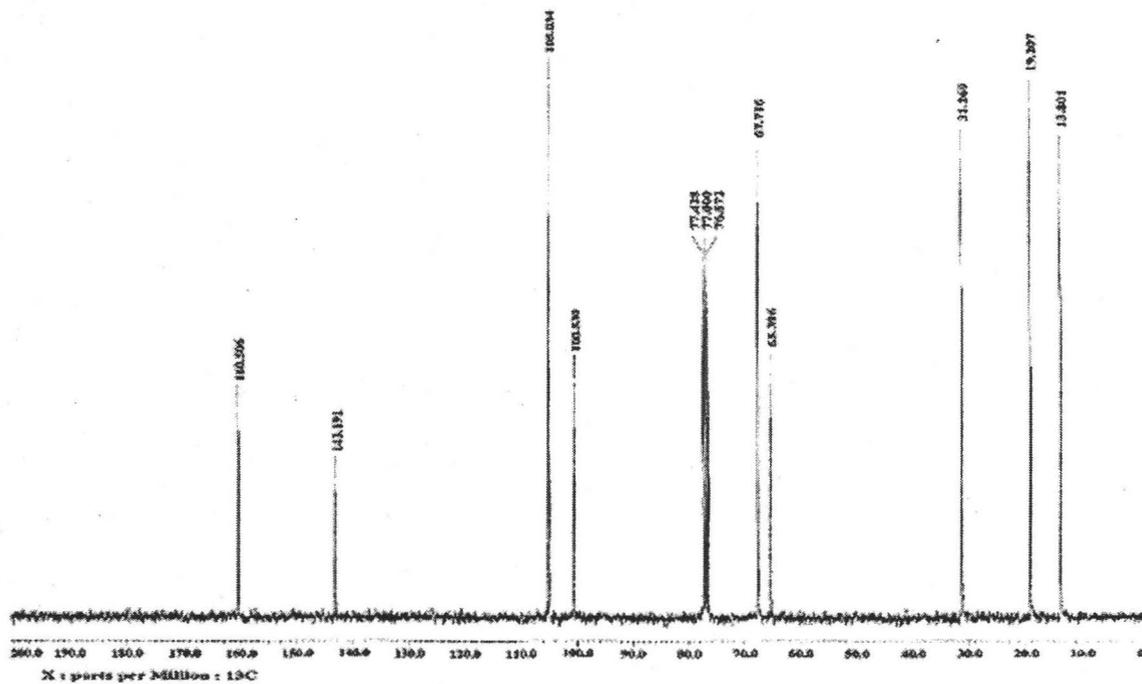


7.3. ALCOHOL-3,5-DIBUTILOXIBENCÍLICO (4).

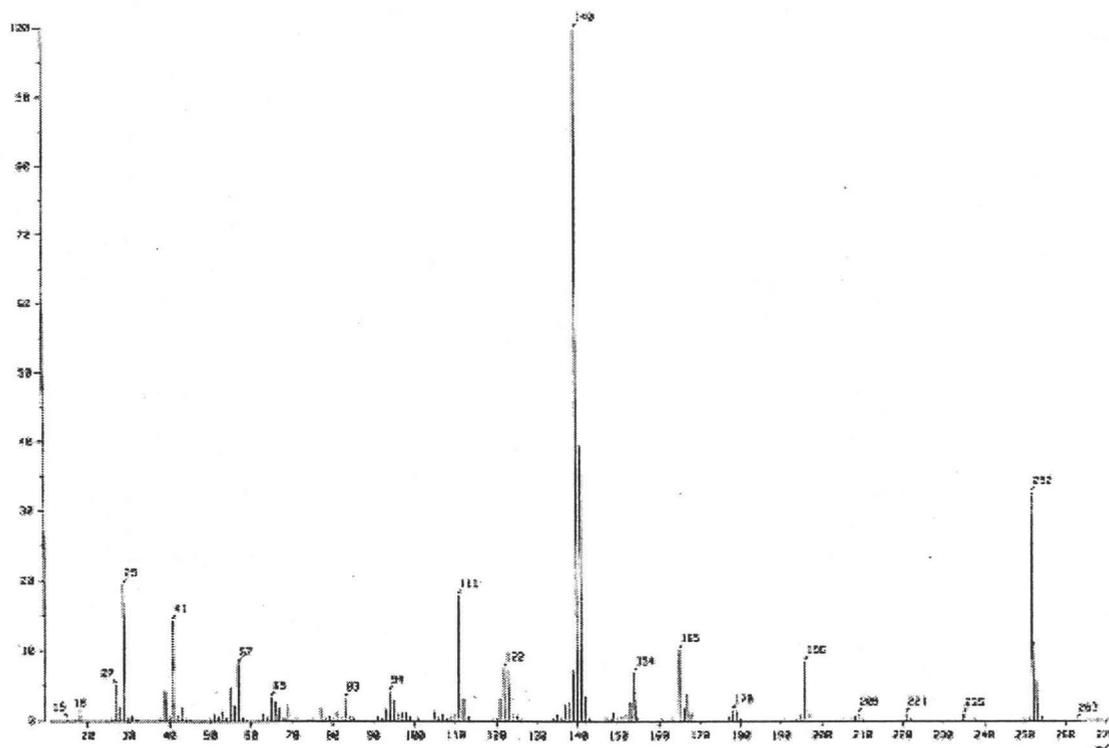
7.3.1. ESPECTRO DE RMN ^1H



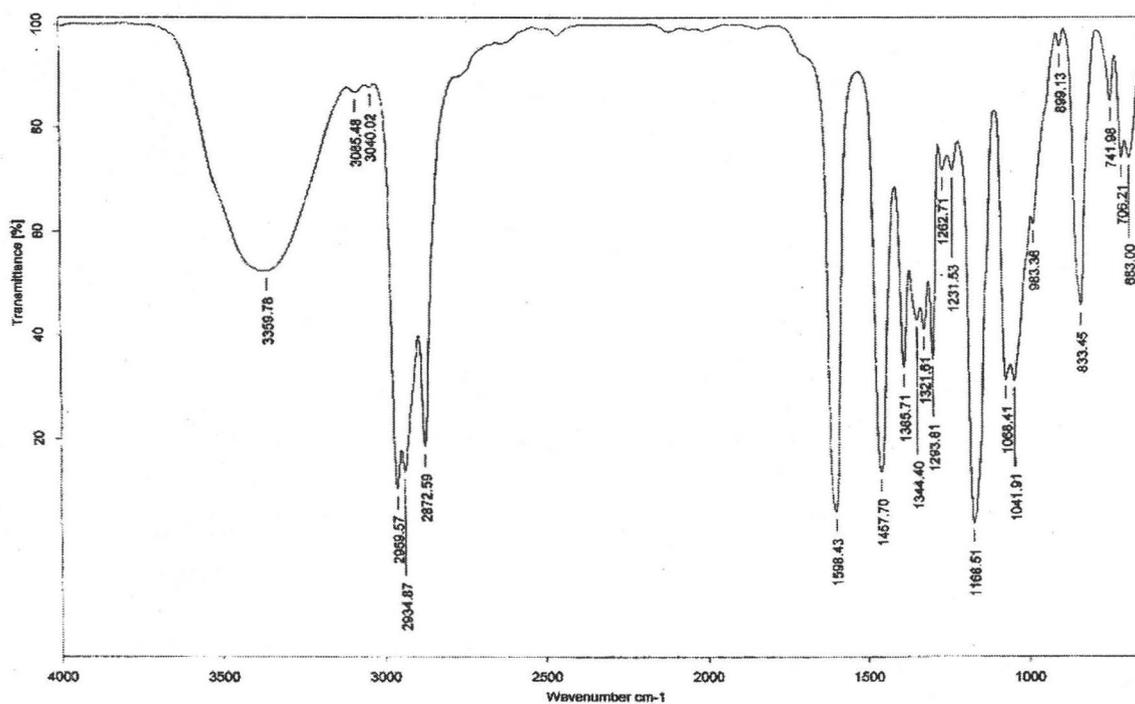
7.3.2. ESPECTRO DE RMN ^{13}C



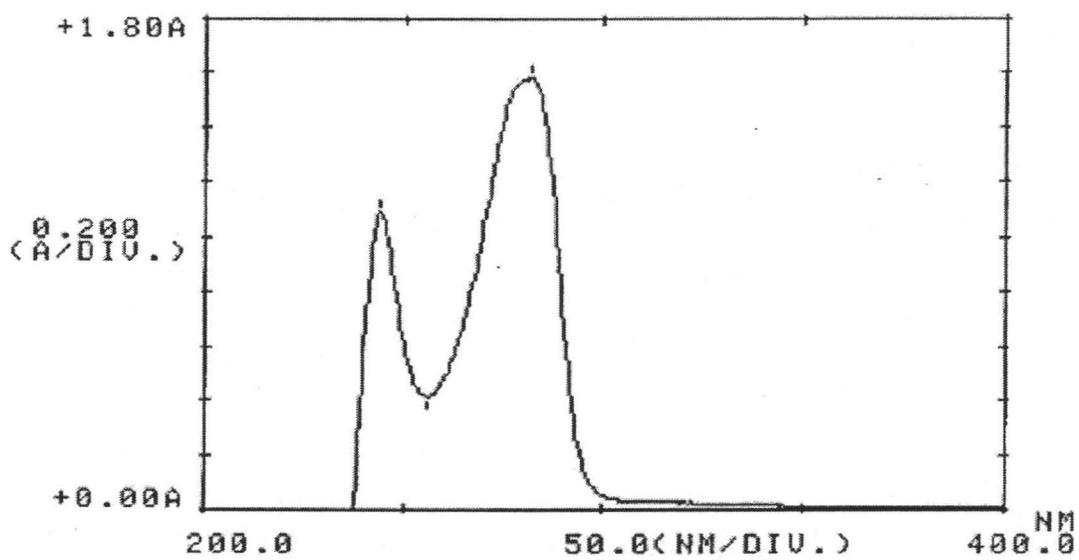
7.3.3. ESPECTRO DE MASAS



7.3.4. ESPECTRO DE FT-IR

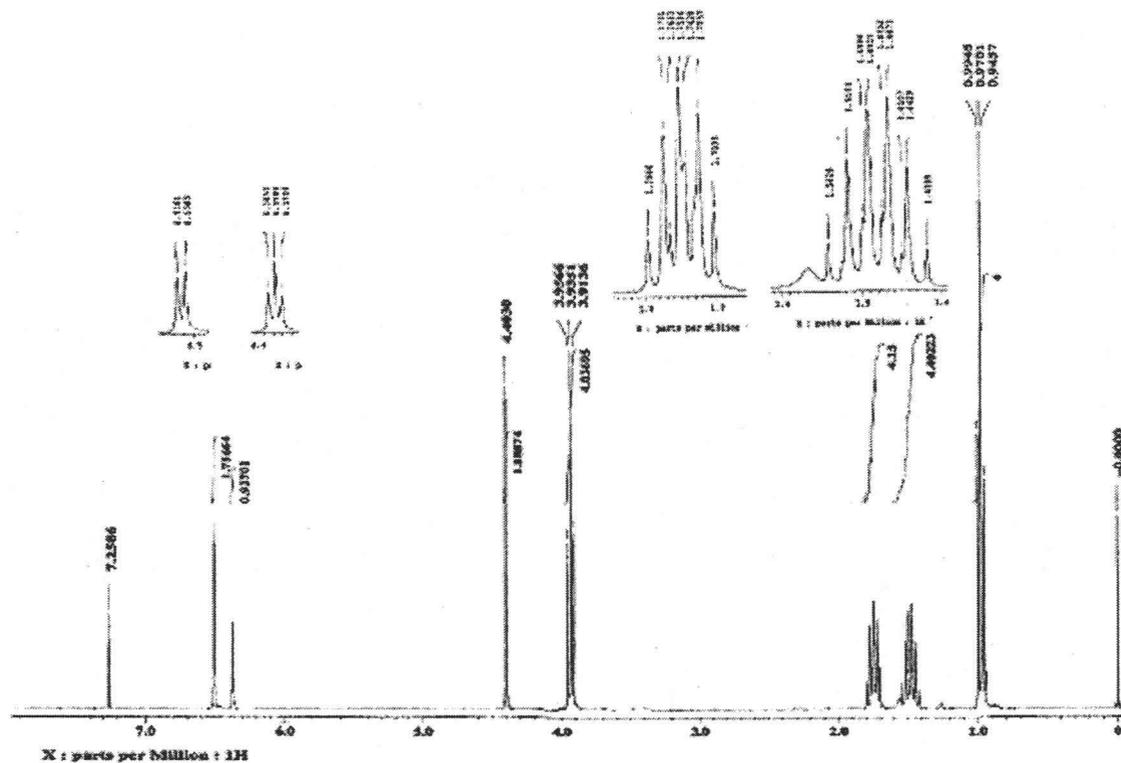


7.3.5. ESPECTRO DE UV-VIS

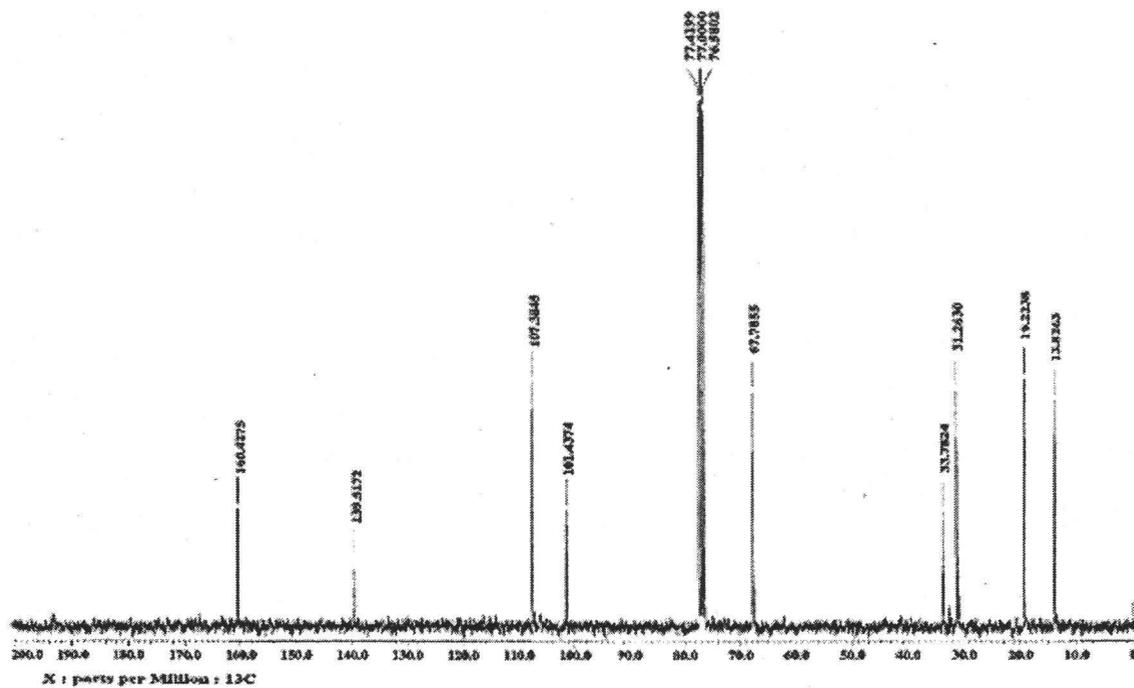


7.4. BROMURO-3,5-DIBUTILOXIBENCÍLICO (5).

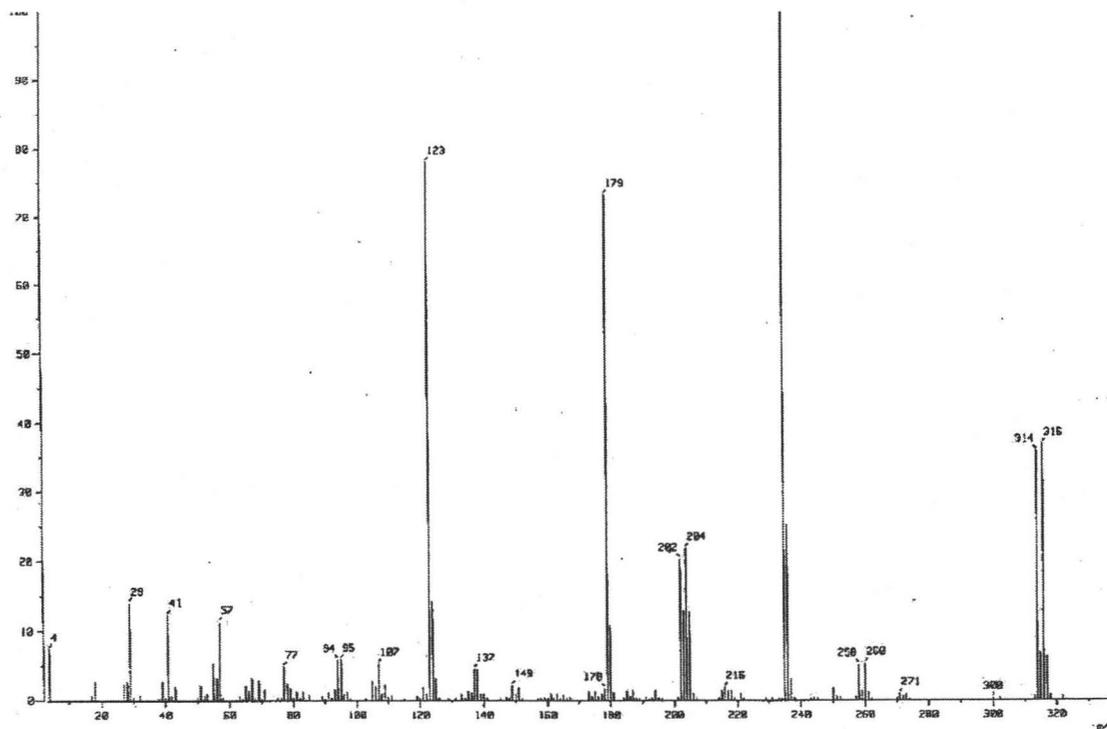
7.4.1. ESPECTRO DE RMN ^1H



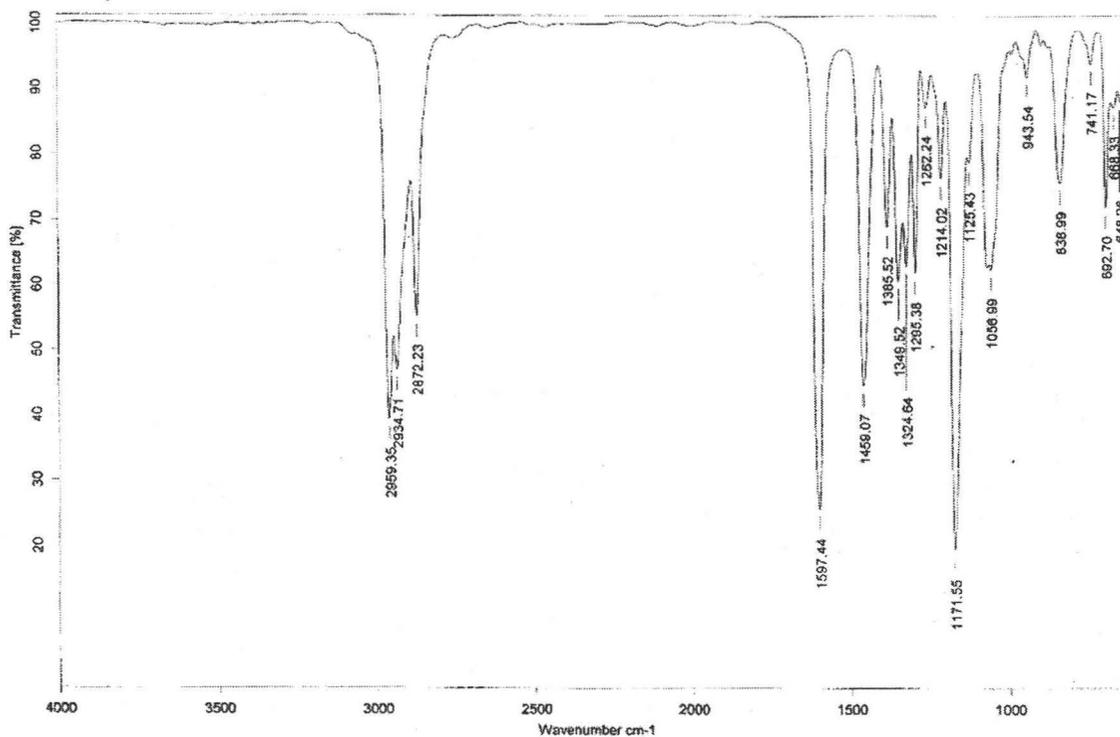
7.4.2. ESPECTRO DE RMN ^{13}C



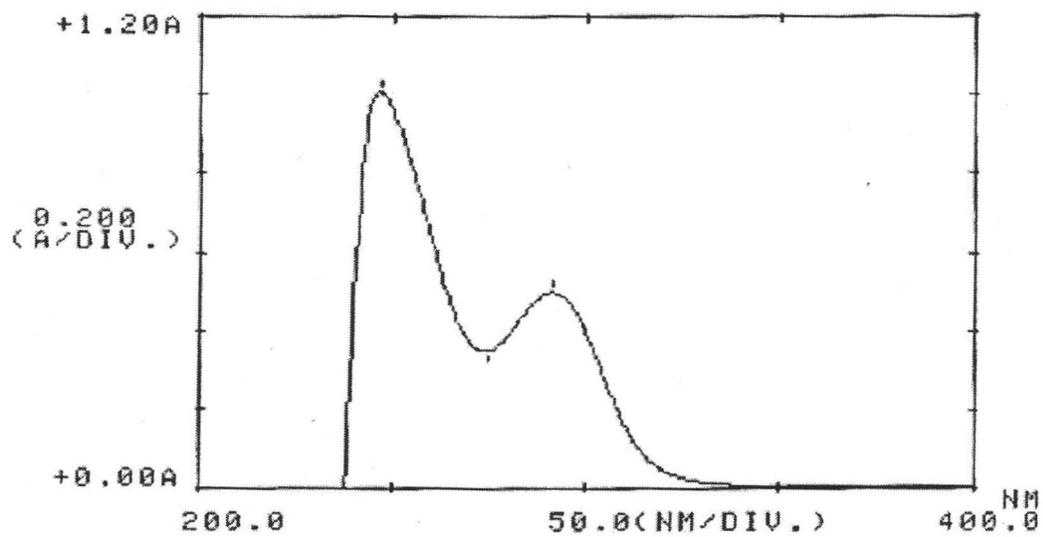
7.4.3. ESPECTRO DE MASAS



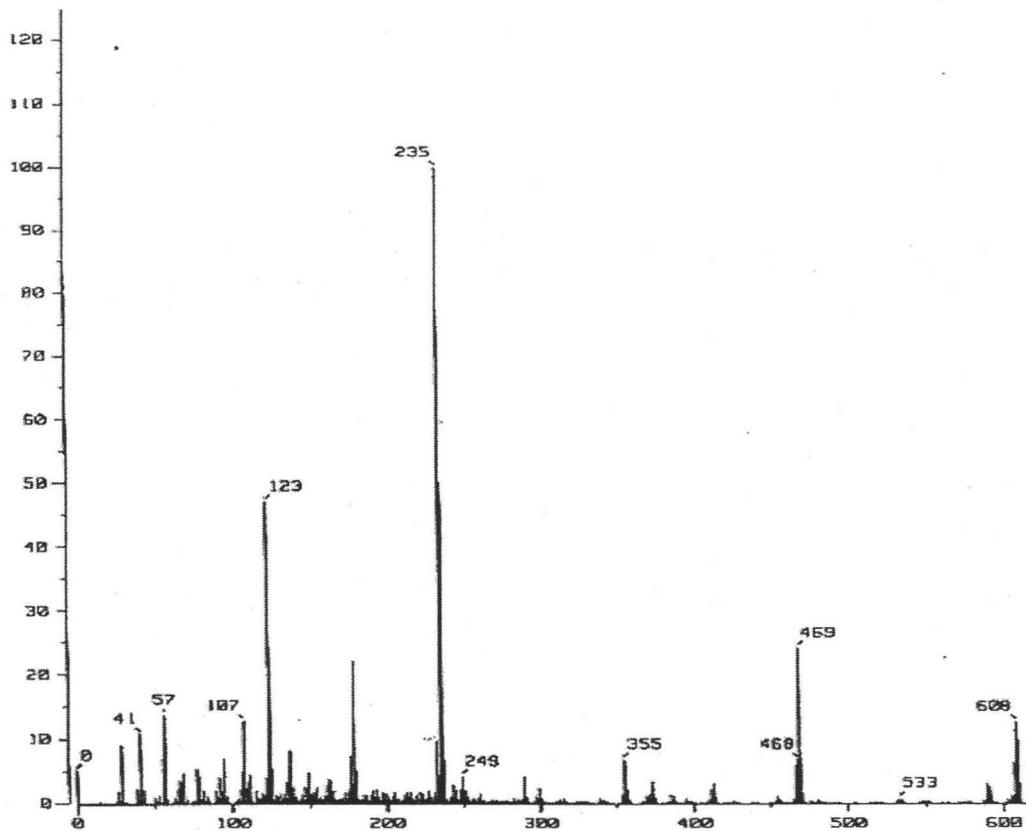
7.4.4. ESPECTRO DE FT-IR



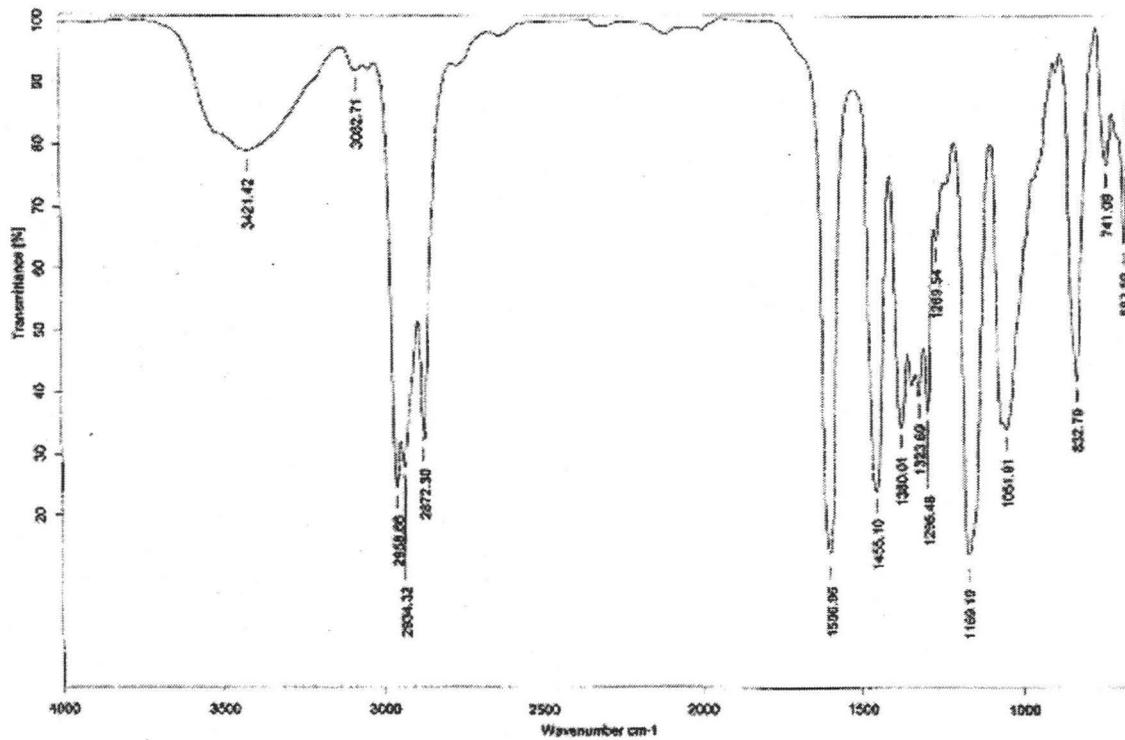
7.4.5. ESPECTRO DE UV-VIS



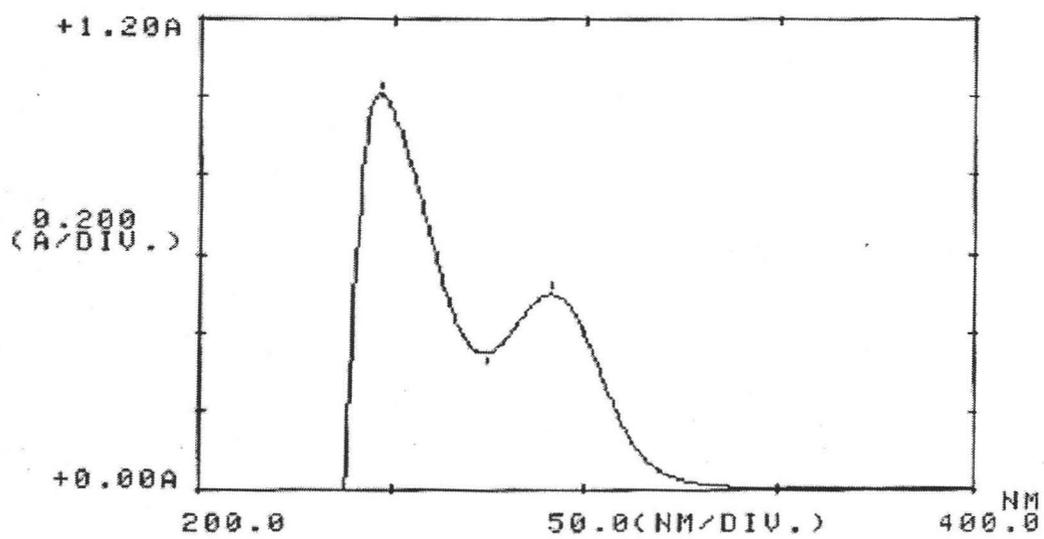
7.5.3. ESPECTRO DE MASAS



7.5.4. ESPECTRO DE FT-IR

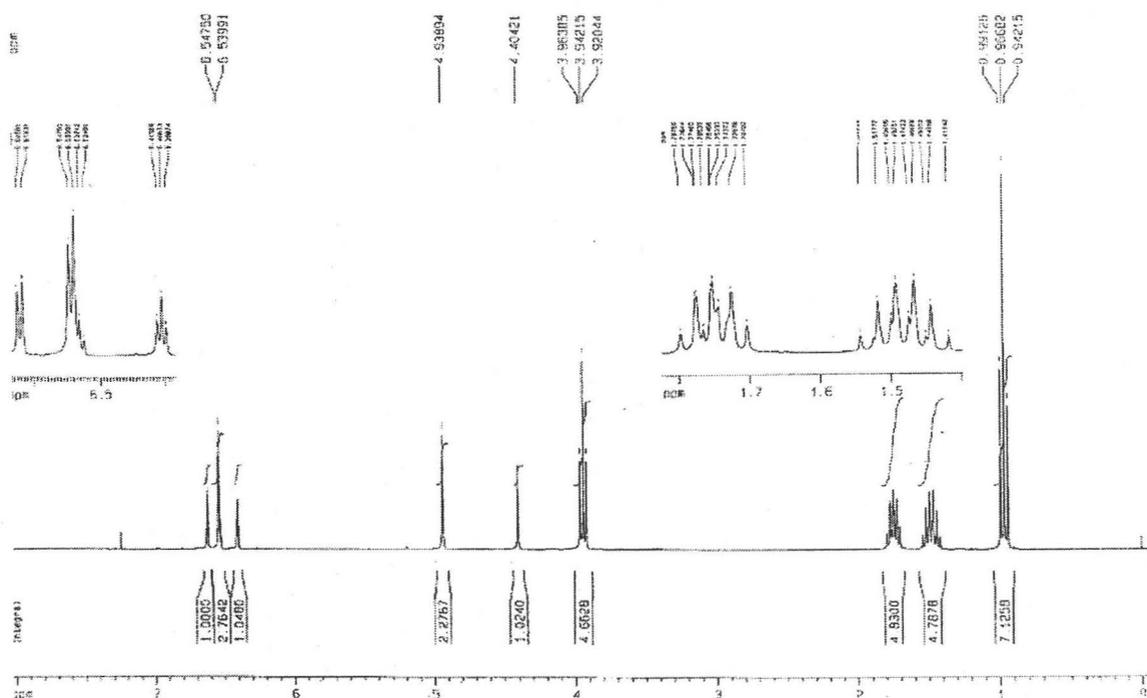


7.5.5. ESPECTRO DE UV-VIS

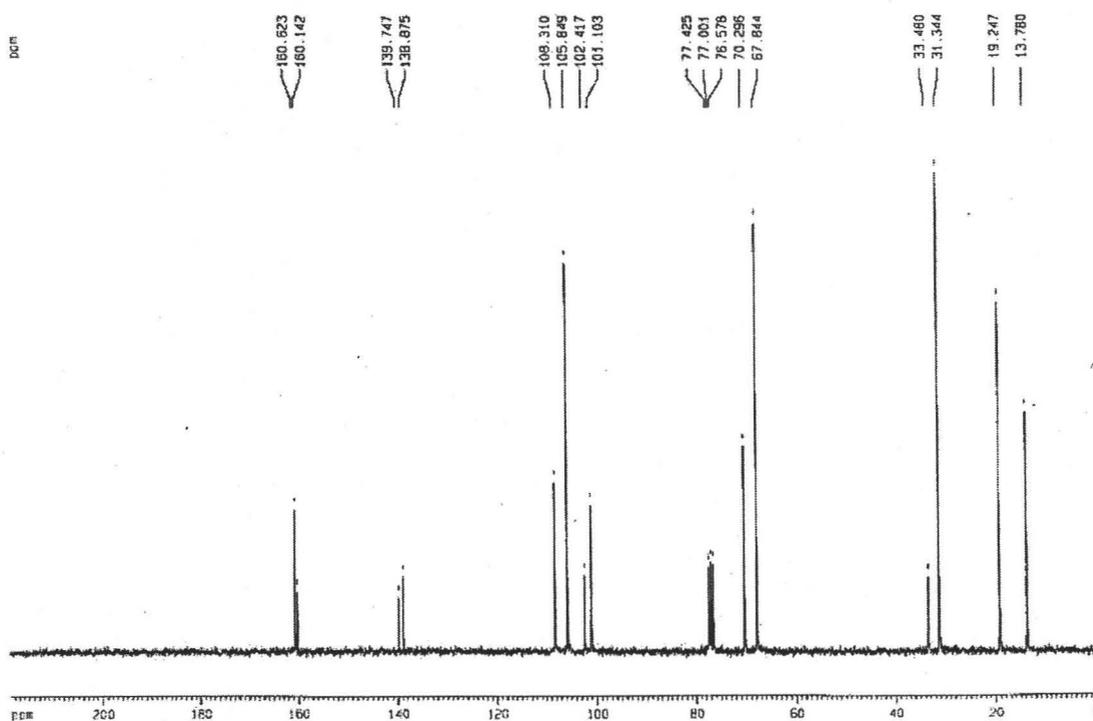


7.6. BROMURO- 3,5- bis [3,5- (DIBUTILOXI) BENCILOXI] BENCÍLICO (7).

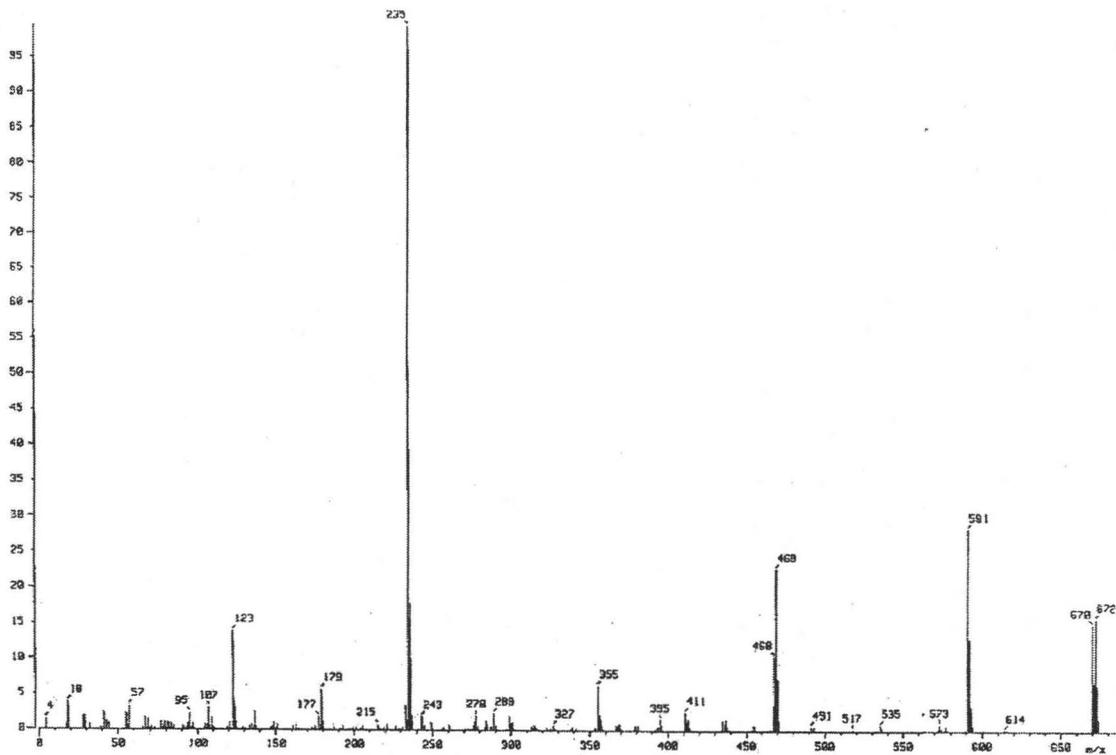
7.6.1. ESPECTRO DE RMN ^1H



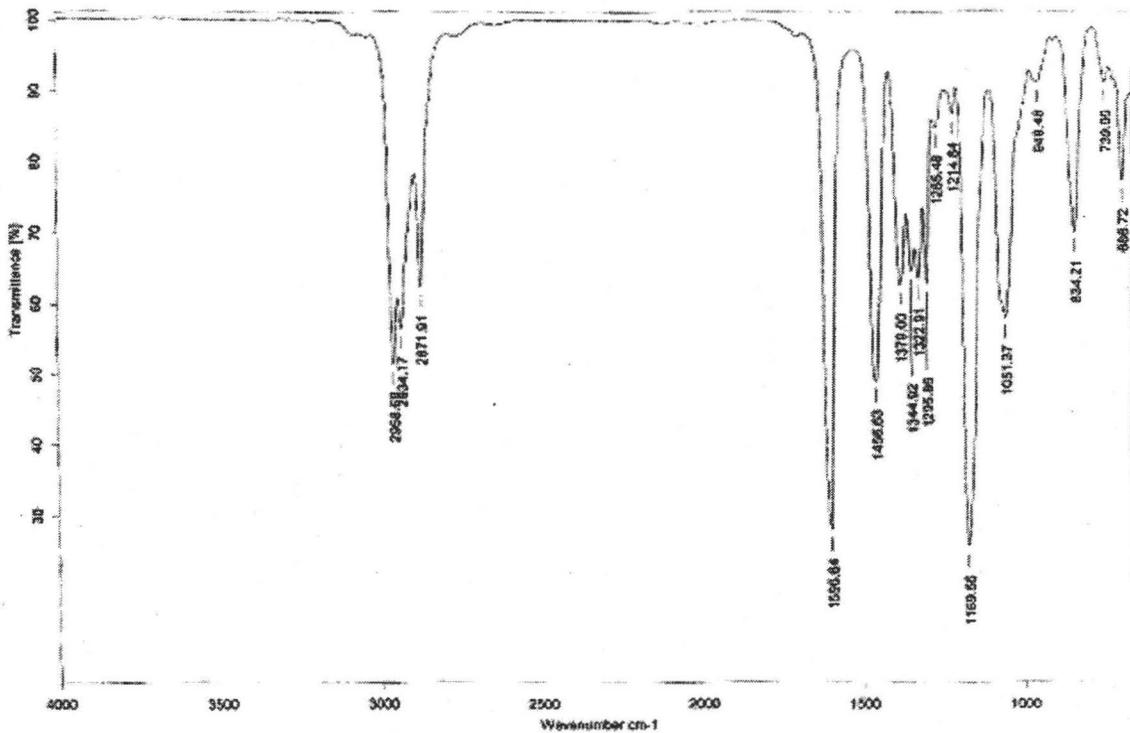
7.6.2. ESPECTRO DE RMN ^{13}C



7.6.3. ESPECTRO DE MASAS

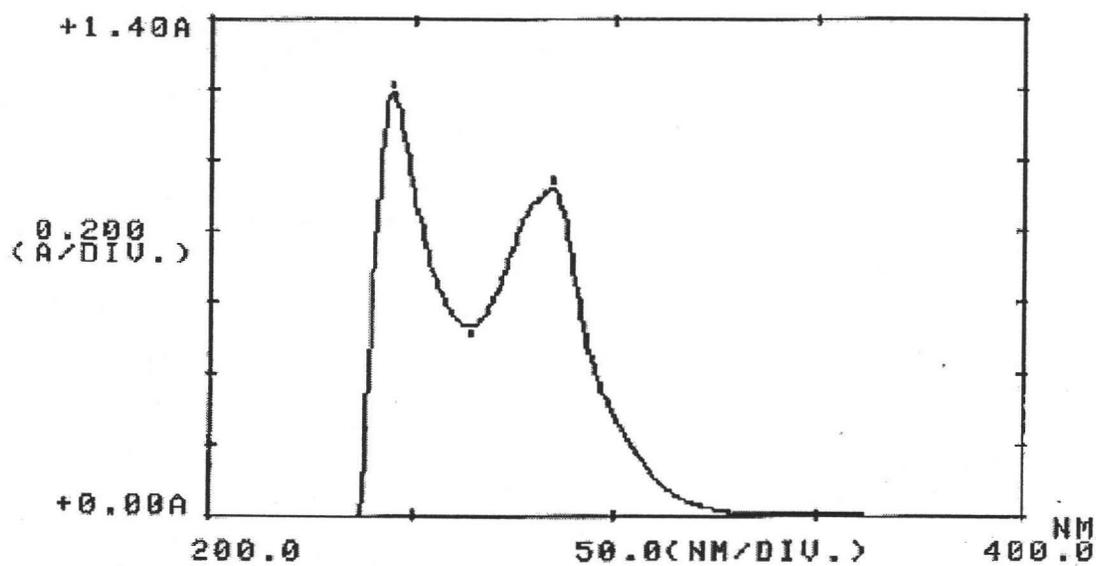


7.6.4. ESPECTRO DE FT-IR



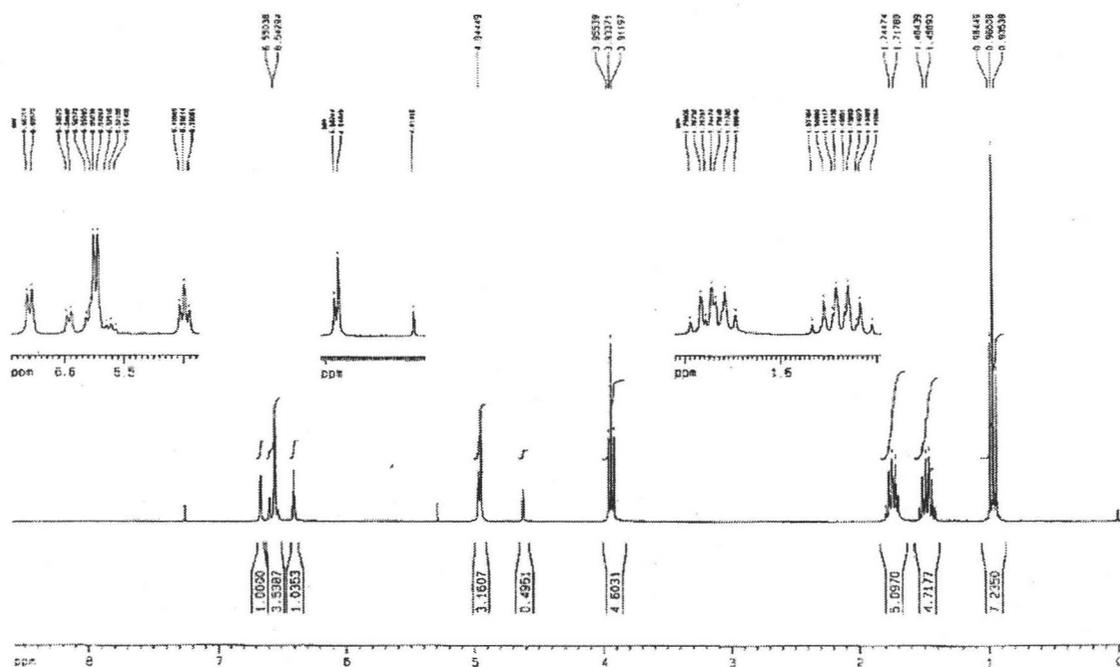
ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

7.6.5. ESPECTRO DE UV-VIS

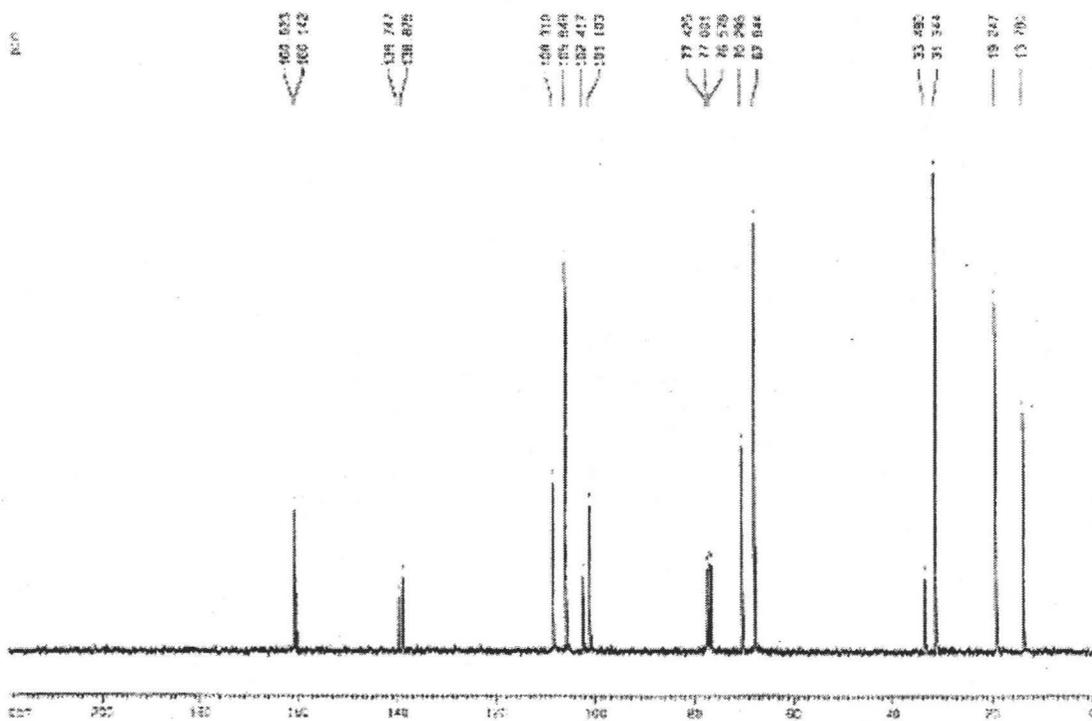


7.7. ALCOHOL- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (DIBUTILOXI) BENCILOXI] BENCILOXI} BENCÍLICO (8).

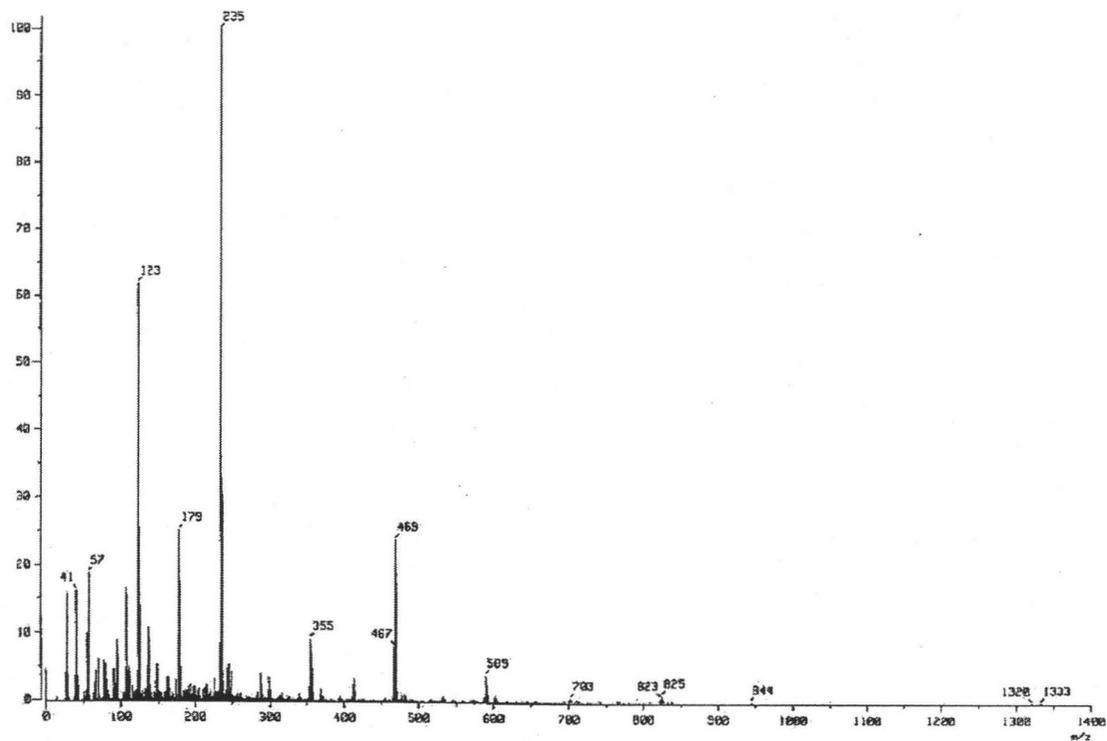
7.7.1. ESPECTRO DE RMN ¹H



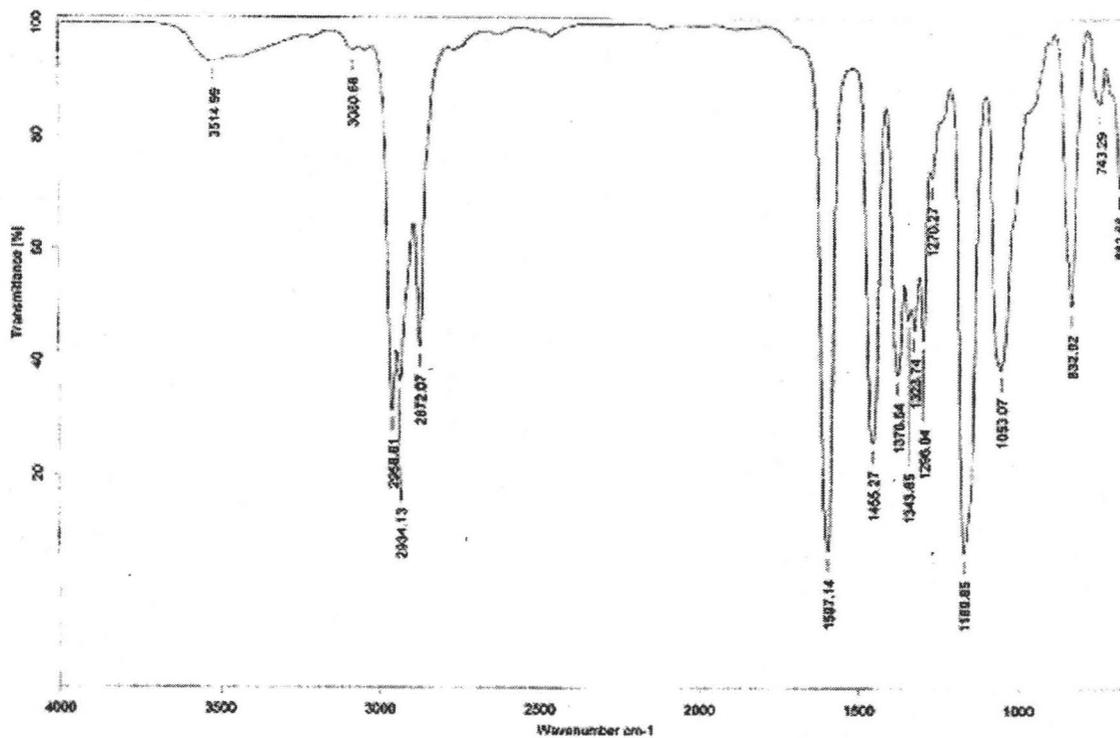
7.7.2. ESPECTRO DE RMN ¹³C



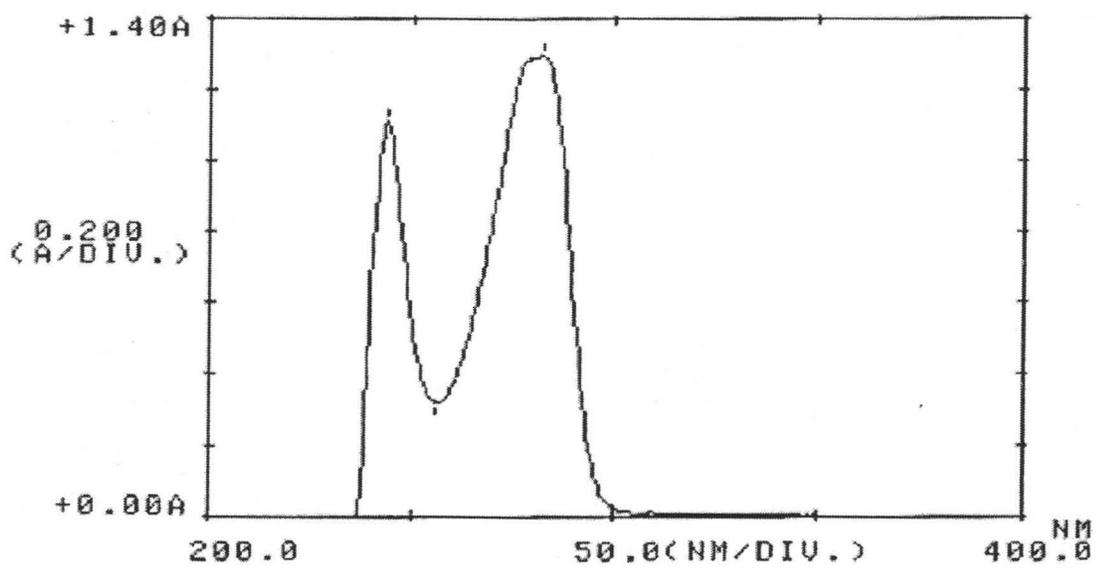
7.7.3. ESPECTRO DE MASAS



7.7.4. ESPECTRO DE FT-IR

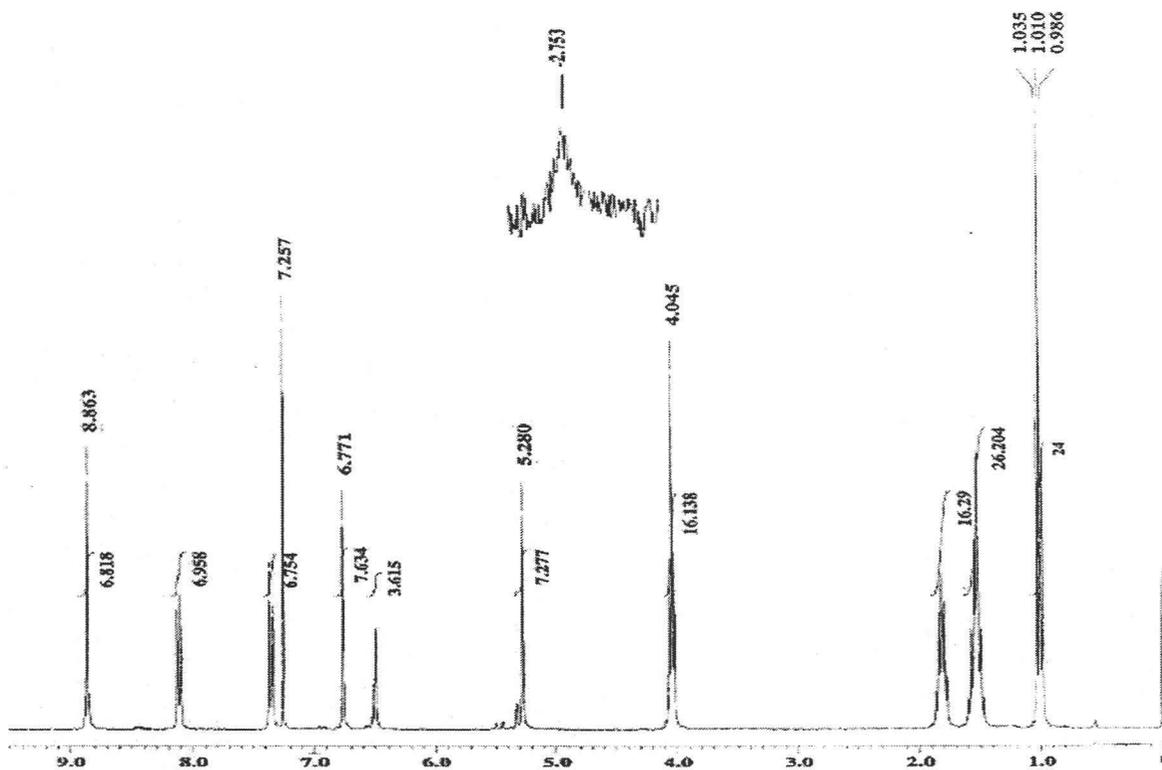


7.7.5. ESPECTRO DE UV-VIS

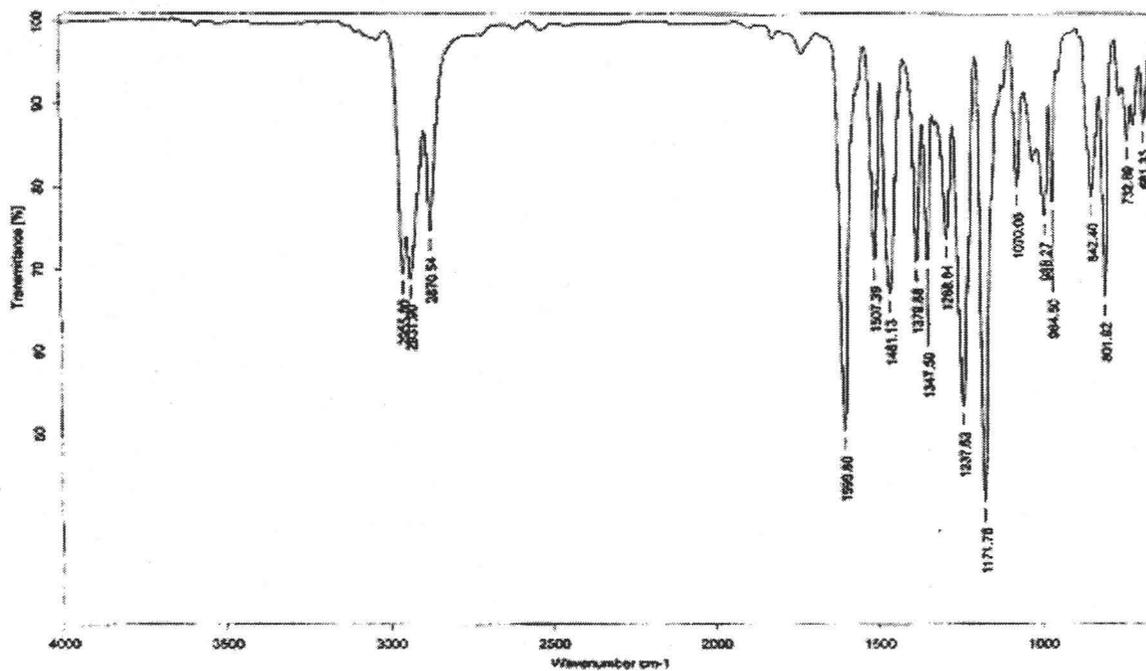


7.10. DENDRÍMERO DE PRIMERA GENERACIÓN (11)

7.10.1. ESPECTRO DE RMN ^1H

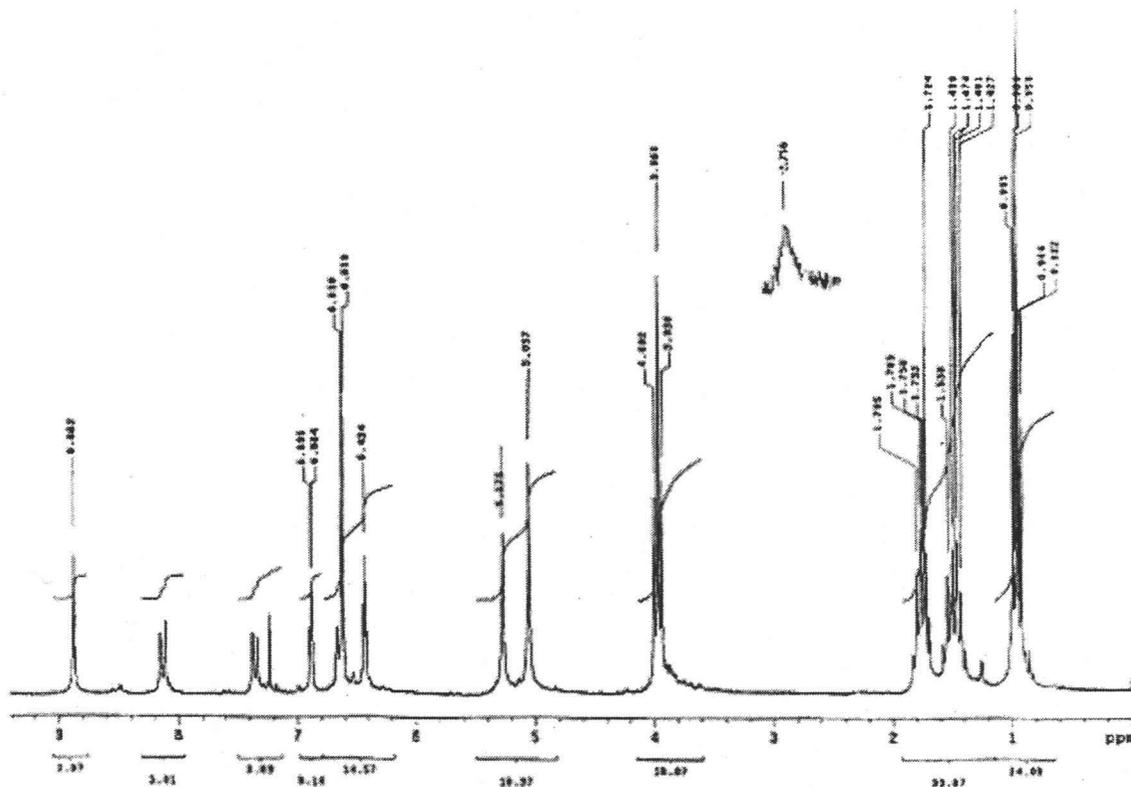


7.10.2. ESPECTRO DE FT-IR

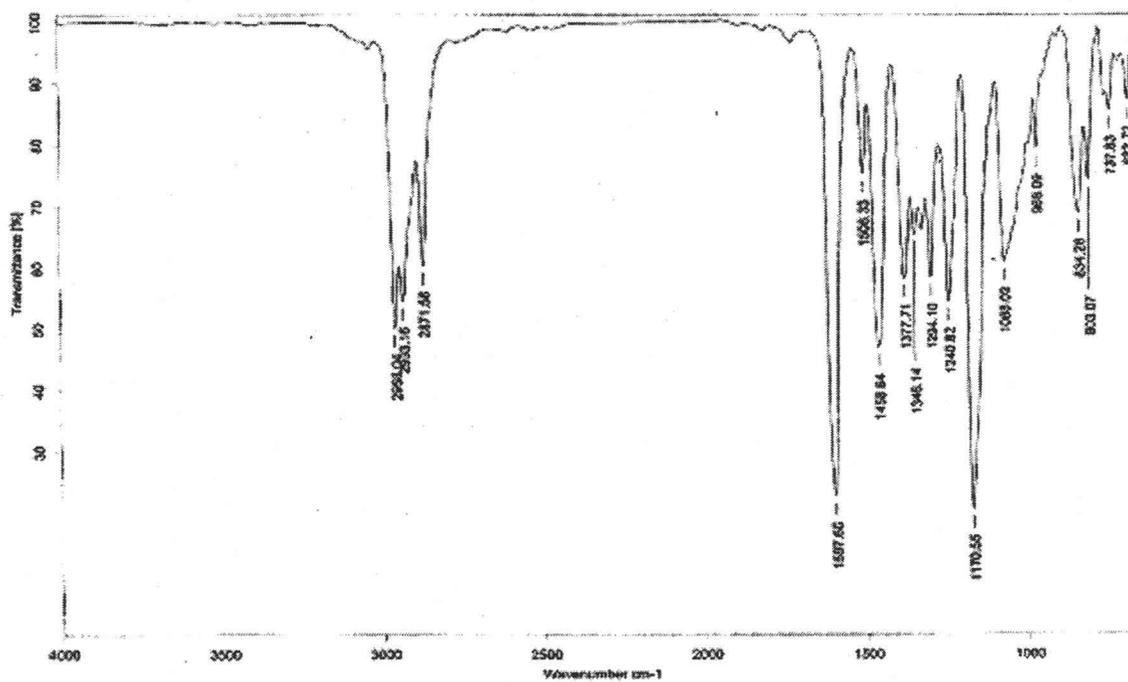


7.11. DENDRÍMERO DE SEGUNDA GENERACIÓN (12)

7.11.1. ESPECTRO DE RMN ^1H

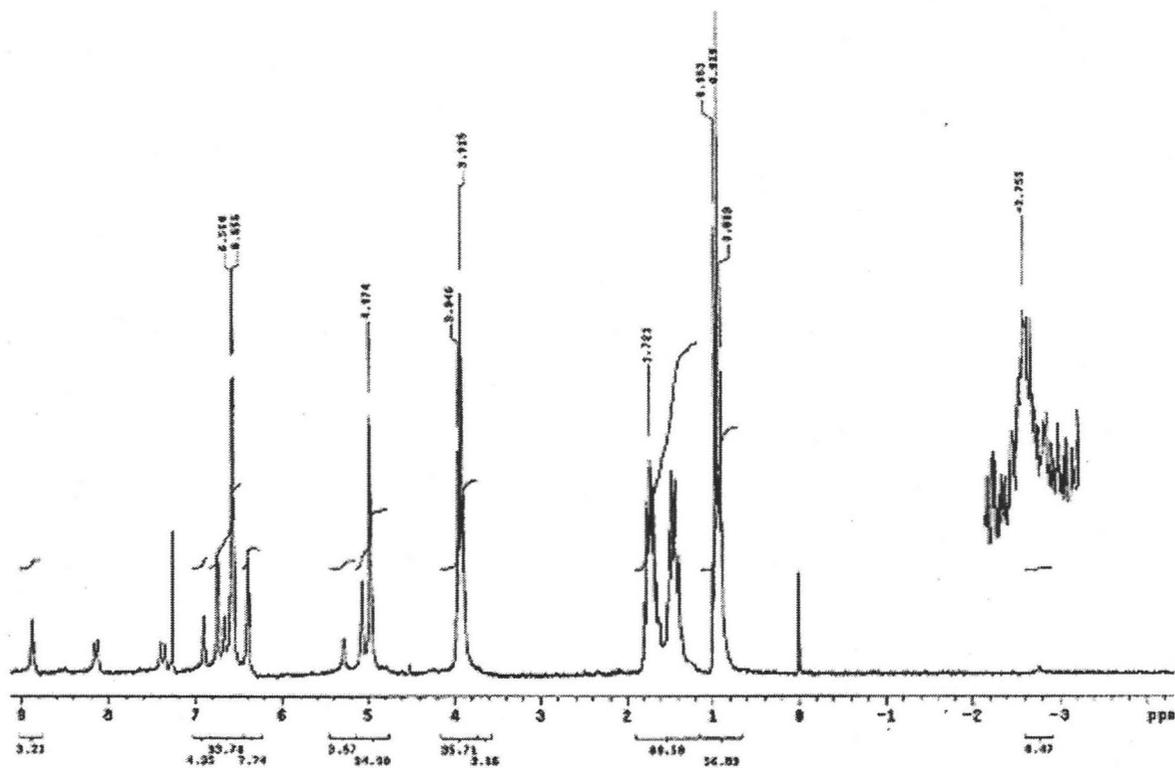


7.11.2. ESPECTRO DE FT-IR



7.12. DENDRÍMERO DE TERCERA GENERACIÓN (13)

7.12.1. ESPECTRO DE RMN ^1H



7.12.2. ESPECTRO DE RMN ^{13}C

