



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**SÍNTESIS DE DENDRÍMEROS CON UN DERIVADO DEL CICLOTRIVERATRILENO COMO
MOLÉCULA CENTRAL**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. JACOB FLORES MATURANO



TUTOR: DR. MARCOS MARTÍNEZ GARCÍA AÑO: 2008

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, a través del Posgrado en Ciencias Químicas, por darme la oportunidad de superarme profesionalmente.

Al Dr. Marcos Martínez García por su invaluable asesoría.

Al CONACyT por la beca otorgada (becario No. 201068).

Al honorable jurado por sus aportaciones para enriquecer este trabajo:

- Dra. Carolina Godoy Alcántar
- Dra. Lioudmila Fomina
- Dra. Ma. del Pilar Carreón Castro
- Dr. José Norberto Farfán García
- Dr. José Alfredo Vázquez Martínez

Al Instituto de Química y a la planta de Técnicos, por las facilidades otorgadas para la realización de este trabajo:

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

Este trabajo se realizó en el laboratorio 6, del edificio “C” del Instituto de Química, bajo la asesoría del Dr. Marcos Martínez García.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
1.0. ANTECEDENTES	2
1.1. CICLOFANOS	3
1.2. CICLOTRIVERATRILENOS	6
1.2.1. Síntesis	10
1.2.2. Conformaciones y propiedades	15
1.2.3. Reacciones y aplicaciones	18
1.3. DENDRÍMEROS	25
1.3.1. Definición	25
1.3.2. Métodos de síntesis	29
1.3.2.1. Método divergente	29
1.3.2.2. Método convergente	30
1.3.2.3. Diferencias entre los métodos convergente y divergente	32
1.3.3. Reacciones y aplicaciones	34
1.4. CALORIMETRÍA Y ANÁLISIS TÉRMICO	41
OBJETIVOS	46
2.0. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS	47
2.1. EQUIPO UTILIZADO	47
2.2. REACTIVOS Y DISOLVENTES	47
3.0. DESARROLLO EXPERIMENTAL	48
3.1. SÍNTESIS DEL DERIVADO DE CICLOTRIVERATRILENO	49
3.1.1. Síntesis del alcohol- 4- aliloxi- 3-metoxibencílico (48)	49
3.1.2. Síntesis del 2,7,12- trimetoxi- 3,8,13- tris(2-propeniloxi)- 10,15-dihidro-5H-tribenzo[a,d,g]ciclononeno (49)	50
3.1.3. Síntesis del 2,7,12-trihidroxi-3,8,13-trimetoxi-10,15-dihidro-5H- tribenzo[a,d,g]ciclononeno (38)	51
3.2. SÍNTESIS DEL DENDRÓN DE PRIMERA GENERACIÓN	52
3.2.1. Síntesis del 3,5-dihidroxibenzato de metilo (51)	52

3.2.2. Síntesis del 3,5-didodeciloxibenzoato de metilo (52)	53
3.2.3. Síntesis del alcohol- 3,5-didodeciloxibencílico (53)	54
3.2.4. Síntesis del cloruro- 3,5- didodeciloxibencílico (54)	55
3.3. SÍNTESIS DEL DENDRÓN DE SEGUNDA GENERACIÓN	57
3.3.1. Síntesis del alcohol- 3,5- bis[3,5- (didodeciloxi) benciloxi] bencílico (56)	57
3.3.2. Síntesis del cloruro- 3,5- bis[3,5- didodeciloxi)benciloxi] bencílico (57)	58
3.4. SÍNTESIS DEL DENDRÓN DE TERCERA GENERACIÓN	59
3.4.1. Síntesis del alcohol- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (didodeciloxi) benciloxi] benciloxi} bencílico (58)	59
3.4.2. Síntesis del cloruro- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (didodeciloxi) benciloxi] benciloxi} bencílico (59)	60
3.5. SÍNTESIS DEL DENDRÍMERO DE PRIMERA GENERACIÓN	62
3.6. SÍNTESIS DEL DENDRÍMERO DE SEGUNDA GENERACIÓN	63
3.7. SÍNTESIS DEL DENDRÍMERO DE TERCERA GENERACIÓN	64
4.0. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	65
4.1. SÍNTESIS DEL DERIVADO DE CICLOTRIVERATRILENO	65
4.1.1. Protección del alcohol 4-hidroxi-3-metoxibencílico (47)	66
4.1.2. Ciclización del alcohol 3-metoxi-4-(2-propeniloxi) bencílico (48)	68
4.1.3. Desprotección del 2,7,12-trimetoxi-3,8,13-tris(2-propeniloxi)-10,15-dihidro-5H-tribenzo[a,d,g] ciclononeno (49)	73
4.2. SÍNTESIS DE LOS DENDRONES	77
4.2.1. Síntesis del dendrón de primera generación	78
4.2.1.1. Síntesis del 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (51)	78
4.2.1.2. Síntesis del 3,5-didodeciloxibenzoato de metilo (52)	80
4.2.1.3. Síntesis del alcohol 3,5- didodeciloxibencílico (53)	82
4.2.1.4. Síntesis del cloruro 3,5- didodeciloxibencílico (54)	83
4.2.2. Síntesis del dendrón de segunda generación	84

4.2.2.1. Síntesis del alcohol- 3,5- bis[3,5- (didodeciloxi) benciloxi] bencílico (56)	84
4.2.2.2. Síntesis del cloruro- 3,5- bis[3,5- (didodeciloxi) benciloxi] bencílico (57)	86
4.2.3. Síntesis del dendrón de tercera generación	88
4.2.3.1. Síntesis del alcohol- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (didodeciloxi) benciloxi] benciloxi} bencílico (58)	88
4.2.3.2. Síntesis del cloruro- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (didodeciloxi) benciloxi] benciloxi} bencílico (59)	91
4.3. SÍNTESIS DE LOS DENDRIMEROS	94
4.3.1. Síntesis del dendrímero de primera generación	94
4.3.2. Síntesis del dendrímero de segunda generación	98
4.3.3. Síntesis del dendrímero de tercera generación	101
4.4. ANÁLISIS TÉRMICO DE LOS DENDRÍMEROS DE PRIMERA (60), SEGUNDA (61) Y TERCERA (62) GENERACIÓN	105
4.4.1. Termogravimetría (TG) y termogravimetría diferencial (DTG)	105
4.4.2. Análisis térmico diferencial (DTA)	108
4.4.3. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	109
5.0. CONCLUSIONES	112
6.0. PERSPECTIVAS	113
7.0. BIBLIOGRAFÍA	114
8.0. ANEXOS	118

INTRODUCCIÓN

Los cicloveratrilenos constituyen una serie de oligómeros cíclicos, los cuales se obtienen mediante el autocondensación del alcohol 3,4-dimetoxibencílico, de modo que las unidades del alcohol quedan unidas cabeza con cola a los carbonos α y C-6, por lo que los macrociclos formados poseen una estructura de *ortociclofano*. Estos compuestos son de gran interés debido principalmente a que presentan una cavidad en su estructura y por su capacidad para actuar como anfitriones moleculares.

Por otra parte, los dendrímeros son otro grupo de moléculas que han tenido gran impacto en la comunidad científica desde su descubrimiento. 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 han hecho de los dendrímeros un campo fértil para la investigación.

Con el propósito de unificar estos dos grupos de moléculas, los dendrímeros y los cicloveratrilenos, es que en el presente trabajo de investigación se realizó la síntesis de dendrímeros de primera, segunda y tercera generación que presentan en su centro un derivado del ciclotriveratrilenos y ramificaciones de polibenciléter con cadenas de *n*-dodecilo en la periferia.

La estructura de esta tesis contempla una sección de “Antecedentes”, en la cual se exponen de manera general los aspectos más importantes de los dendrímeros, así como los de los ciclotriveratrilenos. Posteriormente se plantean los “Objetivos”, del presente trabajo de investigación. En la sección “Especificaciones Técnicas”, se mencionan 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.

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 más importantes de los compuestos obtenidos durante el desarrollo experimental.

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

1.0. ANTECEDENTES

Los reportes sobre la síntesis controlada de tamaño y forma de compuestos macrocíclicos se han incrementado en los últimos años de manera impresionante y esto es debido al descubrimiento de un gran número de nuevas familias de macrociclos de origen natural, semisintéticos o sintéticos, entre los que podemos mencionar a las porfirinas, ftalocianinas, ciclodextrinas, calixarenos, coronandos, criptandos, esferandos, etc. La importancia de los macrociclos se debe además, a que un gran número de estructuras han servido de base para estudios de actividad biológica. Algunos compuestos macrocíclicos han sido aislados de bacterias terrestres y más recientemente de organismos marinos.⁴⁸ La importancia de estos metabolitos puede ser ilustrada por sus aplicaciones médicas como antibióticos (eritromicina y nonactina), inmunosupresores (ciclosporina y FK506) y como agentes anticancerígenos (citovaricina), por mencionar algunas aplicaciones.

El auge de los macrociclos se debe también a su empleo como anfitriones moleculares. Por más de 150 años, los químicos orgánicos se preocuparon principalmente por las moléculas orgánicas constituidas principalmente por enlaces covalentes.³ Desde que Charles J. Pedersen, Jean-Marie Lehn y Donald J. Cram quienes descubrieron que moléculas de gran importancia como el DNA estaban formadas por enlaces no covalentes tales como puentes de hidrógeno, fuerzas de Van der-Waals, interacciones π - π , CH- π , N- π etc. estos investigadores fueron galardonados con el Premio Nobel de Química en 1987, dando paso a la “Química Supramolecular”, la química orgánica ha tenido un nuevo enfoque, especialmente en cuanto a la síntesis de moléculas que pueden emplearse para reconocimiento molecular por medio de uniones no covalentes, tales como interacciones tipo van der Waals, interacciones electrostáticas, puentes de hidrógeno, interacciones CH- π y π - π .

Los éteres corona, los podandos y especialmente los ciclofanos, son las moléculas más empleadas para ser los anfitriones en el reconocimiento molecular, ya que durante su síntesis pueden controlarse aspectos como; tamaño, forma y los grupos funcionales presentes, y un aspecto de gran relevancia que presentan estos macrociclos, es que poseen una cavidad en su estructura, lo que les permite ser empleados en la química supramolecular. Los ciclofanos son macromoléculas cíclicas que presentan grupos

aromáticos en su estructura unidos con grupos alquilo, en donde la cavidad de la estructura depende del tamaño del macrociclo. Los ciclofanos más representativos son los benzoéteres corona, calixarenos, resorcinarenos y los cicloveratrilenos. Debido a que los cicloveratrilenos son de particular interés para este trabajo de investigación, se dará una breve reseña de los ciclofanos de manera muy general y se profundizará en la síntesis y propiedades físicoquímicas de los ciclotriveratrilenos.

1.1. CICLOFANOS

En 1951, Cram y Steinberg¹ reportaron la síntesis del compuesto **1**, en la cual dos anillos de benceno se unían cara a cara por puentes de metileno y lo nombraron [2.2]*paraciclofano* (Figura 1).

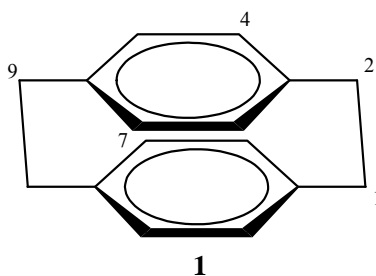


Figura 1. [2.2]*paraciclofano*.

El nombrar al compuesto **1** como [2.2]*paraciclofano*, llevó al desarrollo de la nomenclatura de los ciclofanos,² para los compuestos aromáticos con puentes. De acuerdo a esta sistematización, todos los compuestos con al menos un anillo aromático, unido por un puente alifático de al menos n - miembros ($n \geq 1$), pueden ser llamados ciclofanos (Figura 2), el nombre de los ciclofanos, también incluye la posición en el anillo aromático por la cual están unidos los puentes alifáticos, de tal manera que podemos encontrar los *metaciclofanos*, los *ortociclofanos* y los *paraciclofanos*. Este tipo de compuestos solían denominarse compuestos *ansa* (asa en latín) por Albert Lüttringhaus, pionero de la química de los macrociclos.³ Una de las características más importantes que presentan algunos ciclofanos, es su capacidad para actuar como receptores moleculares, la cual fue estudiada por Donald J. Cram, quien fue pionero en la química actual de ciclofanos pequeños y su subsiguiente desarrollo como anfitriones moleculares.⁴

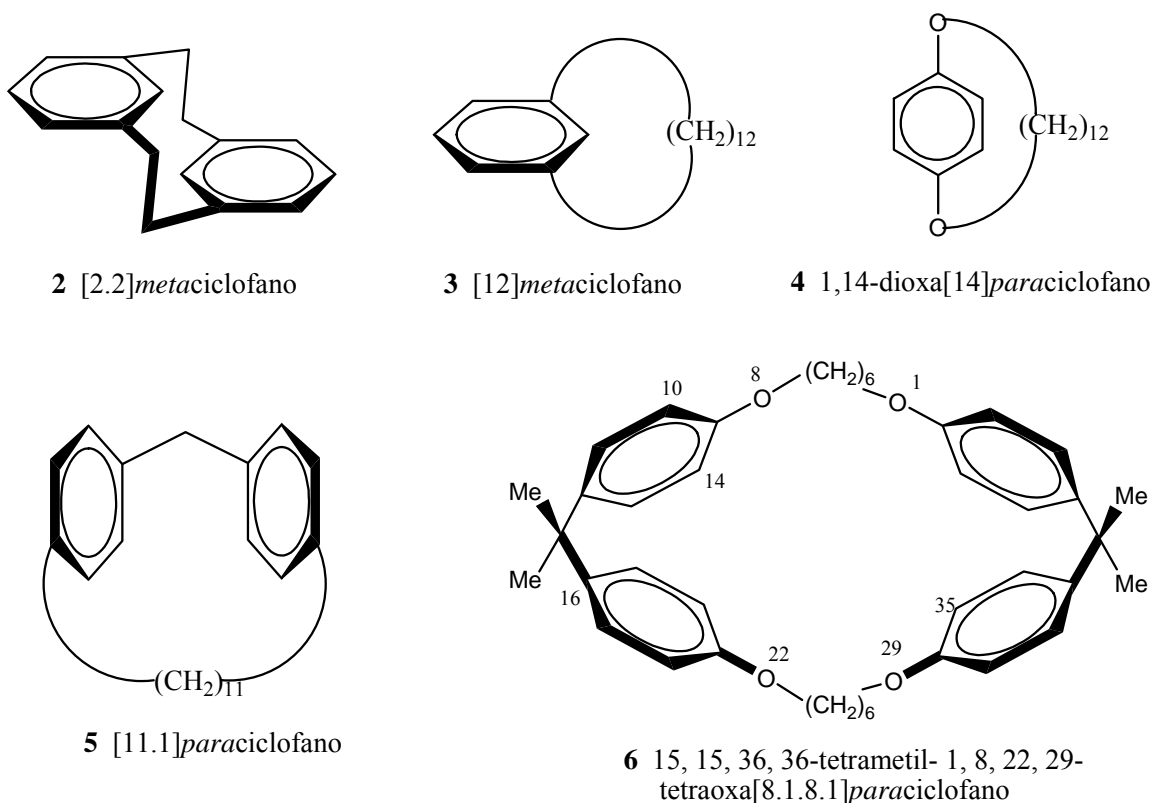
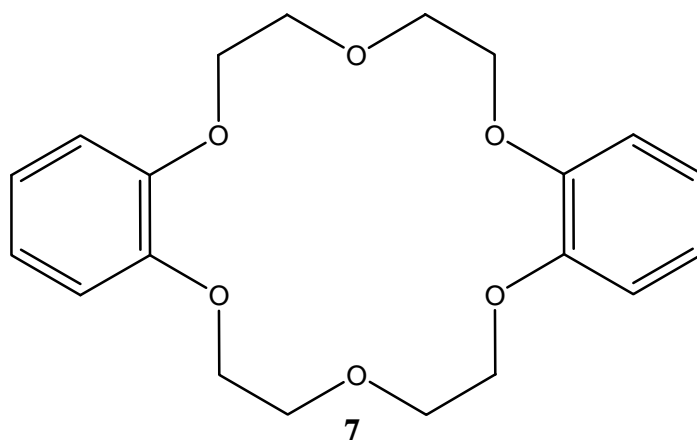


Figura 2. Ejemplos de algunos ciclofanos.

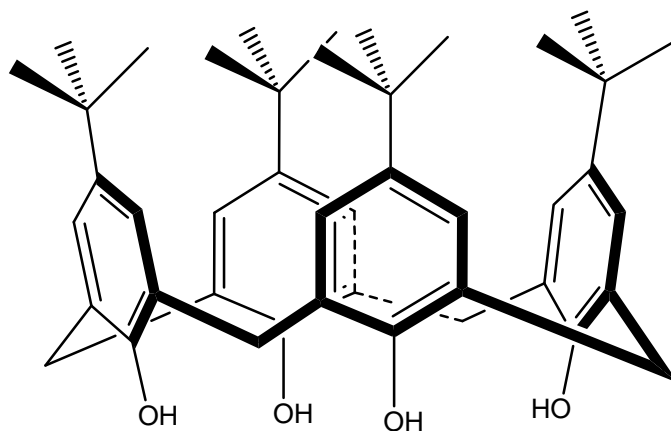
Los ciclofanos representan la clase central de receptores sintéticos (anfitriones) de reconocimiento molecular. Todo tipo de sustratos (huéspedes), desde moléculas neutras, hasta cationes y aniones inorgánicos y orgánicos, han formado complejos con los ciclofanos. En estos procesos de asociación, todas las formas de interacciones intermoleculares han sido empleadas. Ciclofanos tales como: benzoéteres corona, criptandos, esferandos y cavitandos, han sido empleados para formar complejos con cationes. Por ejemplo, el hexaoxa[7.7]ortociclofano mejor conocido como el dibenzo- 18-corona- 6 (Figura 3), es uno de los primeros éteres corona reportados en 1967 por Pedersen.



1, 4, 7, 14, 17, 20- hexaoxa[7.7]ortociclofano

Figura 3. Un dibenzoétercorona es también un ortociclofano.

Los calixarenos son considerados como *metaciclofanos*. El nombre de calixarenos proviene del griego *kalix* que significa vaso o copa y fue propuesto por C. David Gutsche, quien les denominó de este modo a los oligómeros obtenidos de la reacción de condensación entre el formaldehído con el *p*-alquilfenoles. El oligómero de 4 unidades es el que más se asemeja a una copa y de ahí su nombre (Figura 4). Para especificar el número de unidades monoméricas del macrociclo se debe incluir en el nombre el número de unidades monoméricas entre corchetes, por tanto el calix[n]areno contiene *n* unidades.⁵

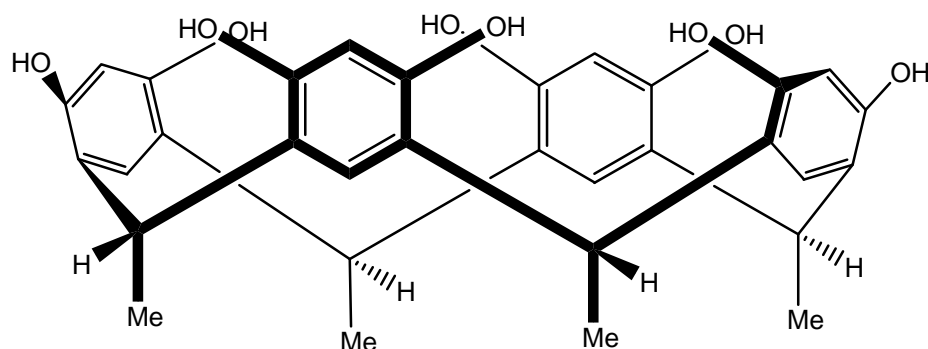


8 *p*-tert-butylcalix[4]areno

Figura 4. Los calixarenos son metaciclofanos.

Al igual que los calixarenos, los resorcinarenos son considerados *metaciclofanos*. Se les denomina resorcinarenos a los oligómeros cíclicos que resultan de la condensación

en medio ácido entre el resorcinol y el formaldehído o cualquier otro aldehído. También son conocidos como calixresorcinarenos a derivados de resorcinol, y su nomenclatura es muy similar a la de los calixarenos, ya que para especificar el número de unidades monoméricas del macrociclo también se incluye en el nombre, el número de estas entre corchetes, por tanto el resorcin[n]areno contiene n unidades (Figura 5).



9 C-metilresorcin[4]areno

Figura 5. Los resorcinarenos son metaciclofanos.

Otro miembro de la familia de los ciclofanos y en particular de los *ortociclofanos*, son los oligómeros cíclicos denominados cicloveratrilenos. Debido al especial interés del presente trabajo de investigación, se profundizará en el siguiente apartado sobre estos macrociclos, en particular sobre el ciclo de tres unidades monoméricas denominado ciclotrimeratrileno.

1.2. CICLOTRIVERATRILENOS

El ciclotrimeratrileno es un compuesto que entra dentro de la clasificación de los ciclofanos y su historia comenzó a partir del reporte realizado por Gertrude M. Robinson en 1915,⁶ en donde realizó la condensación, catalizada en medio ácido, del alcohol veratrílico (**10**) con si mismo, así como la condensación del formaldehído con veratrol (**11**), observando que se producía un compuesto con un punto de ebullición de 227 °C y con un excelente rendimiento (Figura 6).

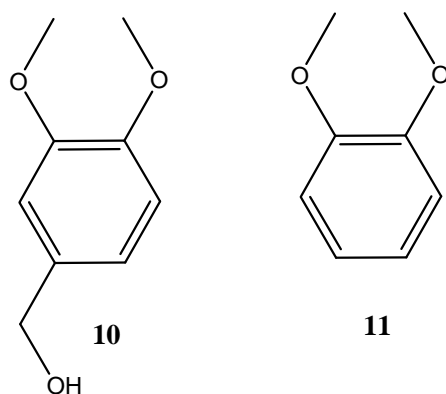


Figura 6. Alcohol veratrílico (10) y veratrol (11).

Robinson consideraba que se trataba del 2,3,6,7-tetrametoxi-9,10- dihidroantraceno (**12**), debido a que, al realizarle una reacción de nitración, se producían los compuestos esperados de acuerdo a la naturaleza de **12**, e incluso se producía un poco de 2, 3, 6, 7-tetrametoxiantraceno en la reacción de deshidrogenación (Figura 7).

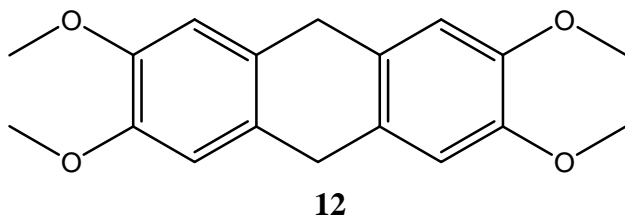


Figura 7. 2,3,6,7-tetrametoxi-9,10- dihidroantraceno (12).

Sin embargo, G. M. Robinson contempló también que el compuesto que obtuvo podría tratarse del 2,3,6,7- dimetilendioxi- 9,10- dihidroantraceno (**13**), de acuerdo a un trabajo publicado en 1909 por A. J. Ewins,⁷ en el que la condensación en medio ácido del alcohol piperonílico (**14**) o de su cloruro (Figura 8), producían un compuesto con características muy similares al obtenido por ella mediante la condensación en medio ácido de **10**.

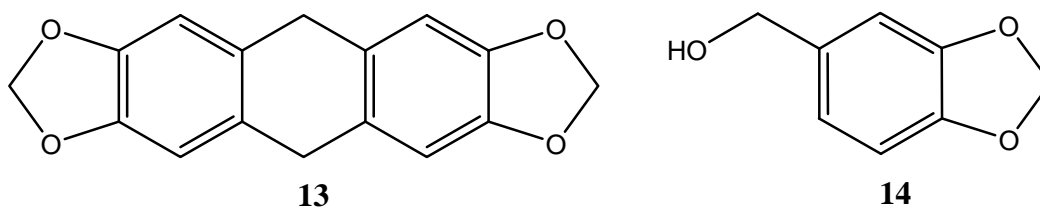


Figura 8. 2,3,6,7- dimetilendioxi- 9,10- dihidroantraceno (13) y alcohol piperonílico (14).

Las estructuras **12** y **13** fueron aceptadas por mucho tiempo para el compuesto sintetizado por Robinson y Ewins, respectivamente. Y no fue hasta los años 1950, que se comenzó a cuestionar sobre la estructura del dihidroantraceno de estos compuestos. Los datos obtenidos en aquel momento, permitieron proponer nuevas estructuras para estos compuestos y en la Figura 9 se presentan las estructuras del hexámero cíclico (**15** y **16**) obtenidas a partir de la evidencia de su reactividad química y determinaciones de grupos espaciales y dimensiones de celda mediante difracción de rayos-X.⁸

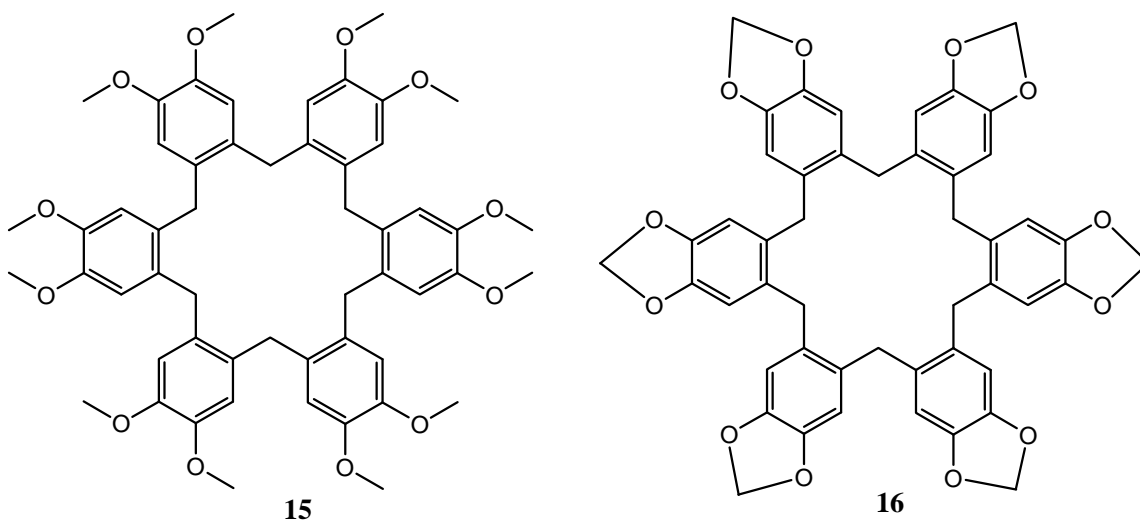


Figura 9. Hexámeros productos de la condensación del alcohol veratrílico (15) y del alcohol piperonílico (16).

Entre 1963 y 1965 Lindsey,⁹ Erdtman¹⁰ y Goldup,¹¹ realizaron nuevamente la revisión en la interpretación de los datos de difracción de rayos-X, reactividad química y los datos de la espectroscopia de RMN, y con base en determinaciones de peso molecular, se encontró que los compuestos **12** y **13** tenían la estructura de un trímero. Se hizo evidente también la conformación de corona con una simetría C_{3v} la cual fue confirmada

posteriormente por difracción de rayos-X de monocristal.¹² Finalmente, la estructura propuesta con base a la nueva evidencia experimental encontrada, es la que se muestra en la Figura 10. Como se puede apreciar esta simetría C_{3v} obedece al grupo puntual del compuesto **17**, ya que el eje de mayor orden es aquel que pasa entre justo en medio del ciclo de 9 carbonos, equidistante de los anillos fenílicos. Dado que al rotar la molécula, de acuerdo a este eje imaginario, cada 120° nos devuelve la misma cara, ($360/120 = 3$) se dice que el eje es de tercer orden. Como cada uno de los planos de simetría encontrados es de 120° colineales con dicho eje, se dice que los planos son verticales y de ahí la determinación del grupo puntual de **17** como C_{3v} .

El nombre ciclotriveratrilenio (CTV) fue acuñado por A. S. Lindsey en 1963 para el compuesto **17**, aunque también se le conoce como 11, 12, 15, 16, 19, 20- hexametoxti-TBCN (acrónimo de tribenzociclononatrieno), 2, 3, 7, 8, 12, 13-hexametoxti-10,15-dihidro-5H-tribenzo[a,d,g]ciclononeno, o bien de acuerdo a la nomenclatura de los ciclofanos se le denomina 4, 5, 11, 12, 17, 18-hexametiloxi[1.1.1]ortociclofano.

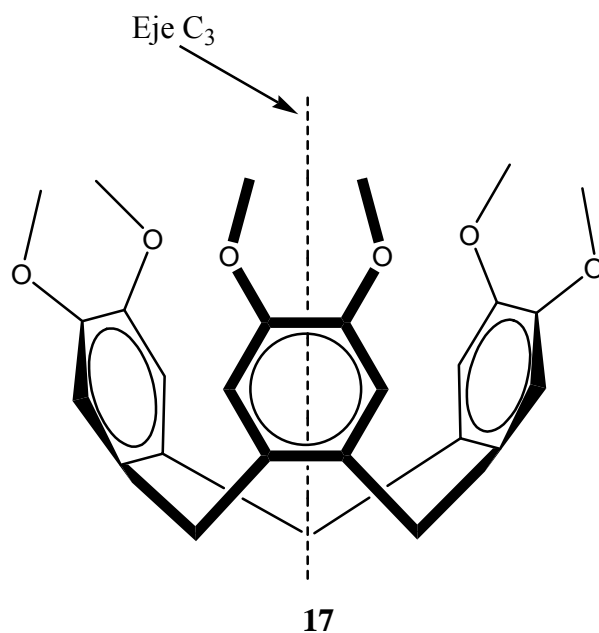


Figura 10. Ciclotriveratrilenio CTV **17 con simetría C_{3v} .**

Ciclotriveratrilenio es el nombre más común para el compuesto **17**, sin embargo, el término se ha aplicado indistintamente a los derivados de éste, por algunos autores,¹³ es por esta razón que este apartado se llama ciclotriveratrilenos, por lo que debe entenderse que se hace referencia al compuesto **17** junto con sus derivados. Se consideran derivados del

ciclotriveratrileno a compuestos tales como; a los compuestos que poseen un núcleo de TBCN (tribenzociclononatrieno, ver Figura 11) que puede presentar diferentes sustituyentes tanto en lugar de los grupos metoxilo, como sobre los anillos aromáticos del mismo.

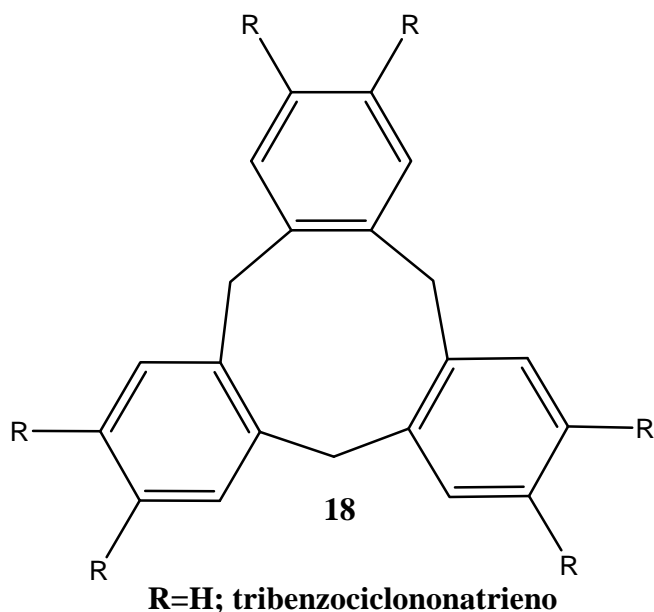
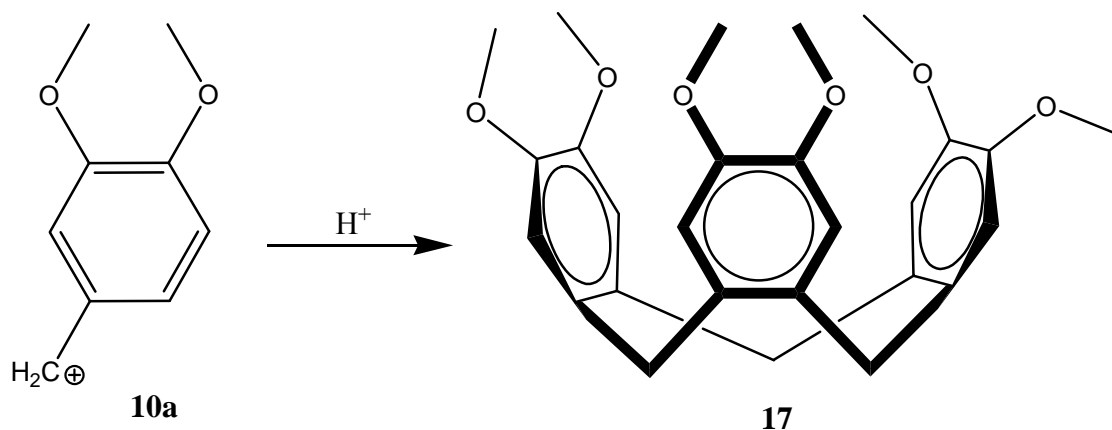


Figura 11. Estructura del TBCN 18.

Durante mucho tiempo se ha centrado la atención tanto en el compuesto **17** como en sus derivados, ya que presentan la capacidad para formar compuestos cristalinos de inclusión con pequeñas moléculas.¹⁴ Debido a la rigidez que presenta el ciclotriveratrileno, y algunos de sus derivados sustituidos, estos pueden presentar quiralidad, esta propiedad ha sido aprovechada para la investigación y aplicación en campos tales como espectroscopias de Ultravioleta (UV) y de Dicroísmo Circular (DC), también en la química de huésped-anfitrión (química supramolecular), mecánica molecular, cristales líquidos, etc., lo que ha contribuido también a la innovación y eficiencia en rutas sintéticas para obtener moléculas que contengan como molécula núcleo al ciclotriveratrileno CTV.

1.2.1. Síntesis

La síntesis del ciclotriveratrileno **17**, así como de sus derivados, se inicia por la autocondensación del catión veratrilico (**10a**), catalizada en medio ácido, como se muestra en el Esquema 1.



Esquema 1. Síntesis del ciclotriveratrilenos (17) a partir del catión veratrílico.

Las materias primas más comunes para realizar la síntesis de los cicloveratrilenos son el alcohol veratrílico (**10**) o el formaldehído junto con veratrol (**11**), aunque se han reportado rutas alternas de síntesis para la obtención del CTV **17**, a partir de derivados de la N-tosil veratrilamina (**19**), que es un precursor alternativo del catión veratrílico (**10a**).¹⁵

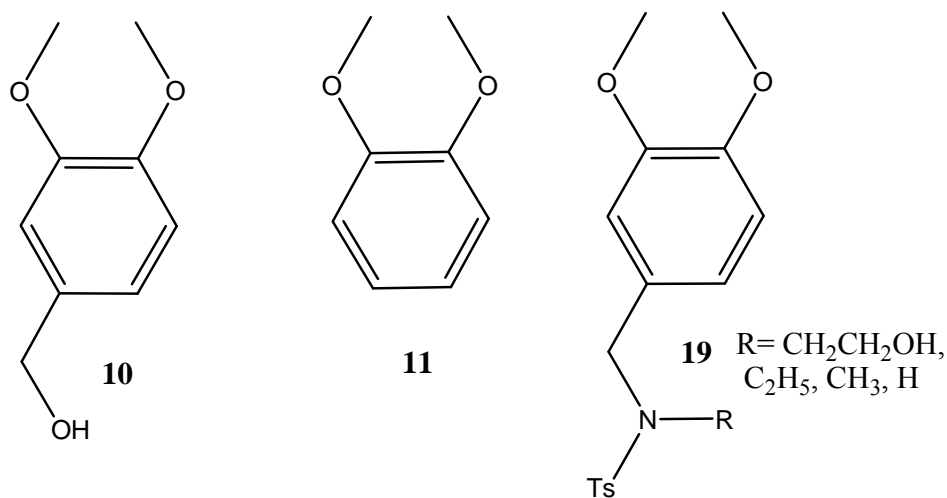


Figura 12. Materias primas empleadas para la síntesis de cicloveratrilenos.

Cabe destacar que durante la síntesis de **17** se obtienen también, ya sea en menor o mayor proporción, compuestos cíclicos de mayor peso molecular tales como; el tetrámero, llamado ciclotetraveratrilenos (CTTV) (**20**)¹⁶ el ciclopentaveratrilenos (**21**) y el ciclohexaveratrilenos (**15**).

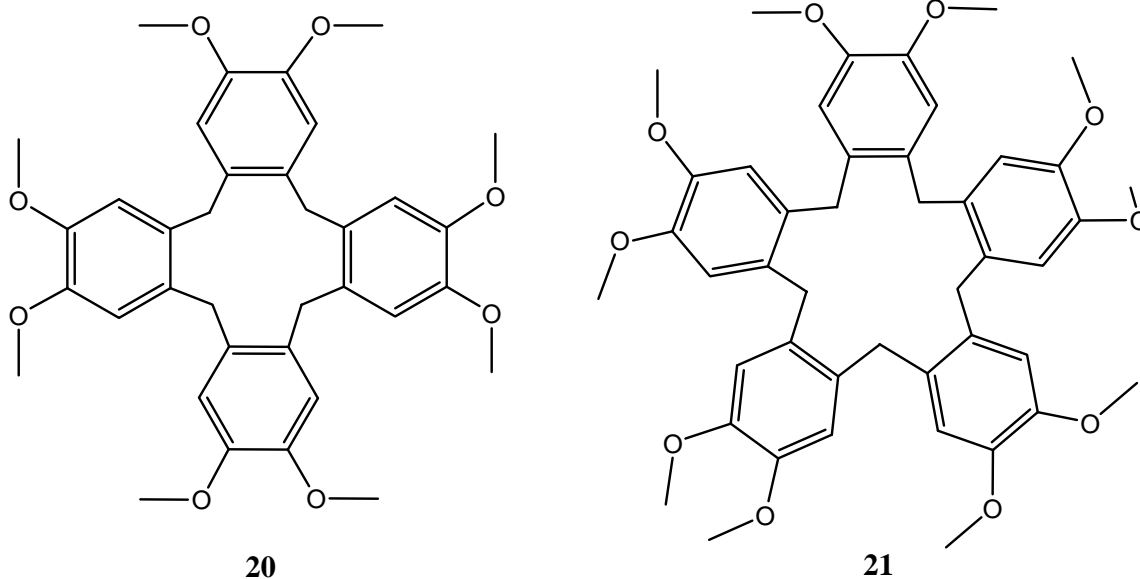
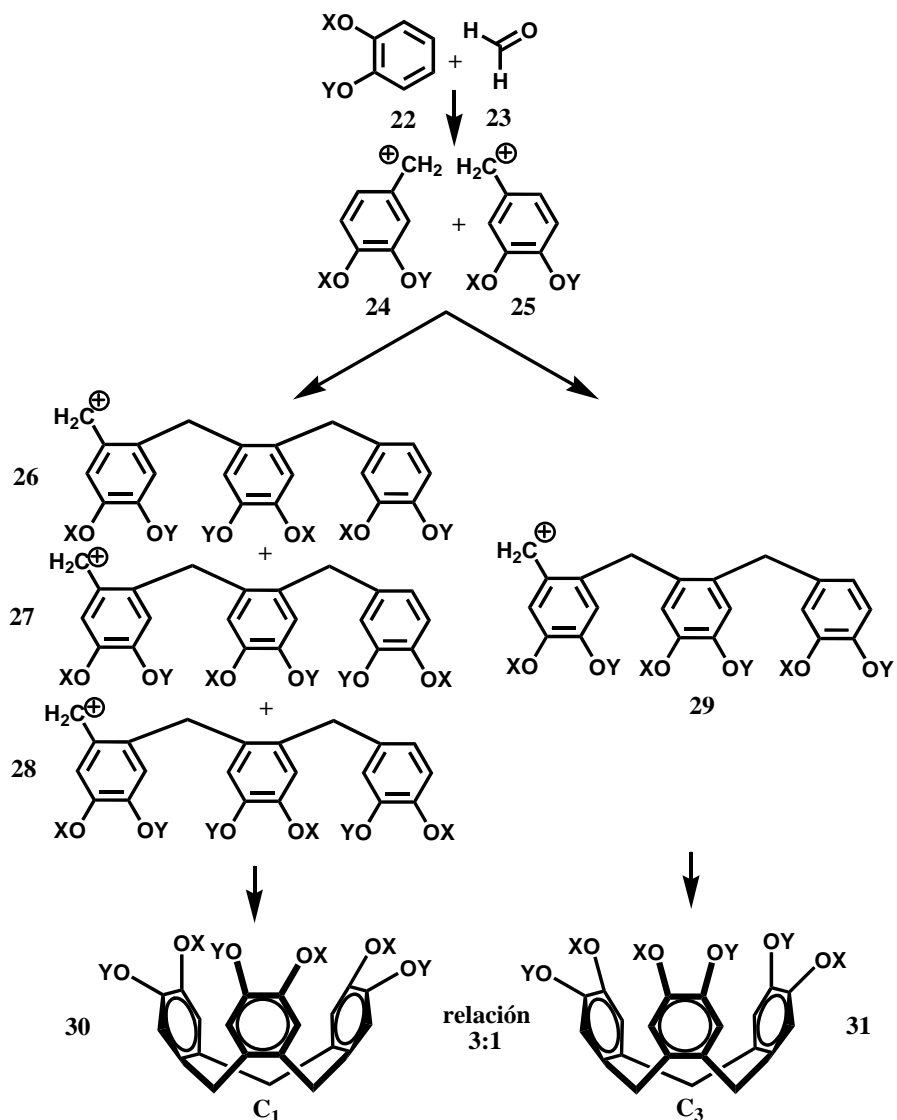


Figura 13. Ciclotetrameratrileno (20) y ciclopentameratrileno (21).

En general, la síntesis de los ciclos triveratrilenos o sus derivados se realiza por la trimerización del catión bencílico **10a**, ya sea:

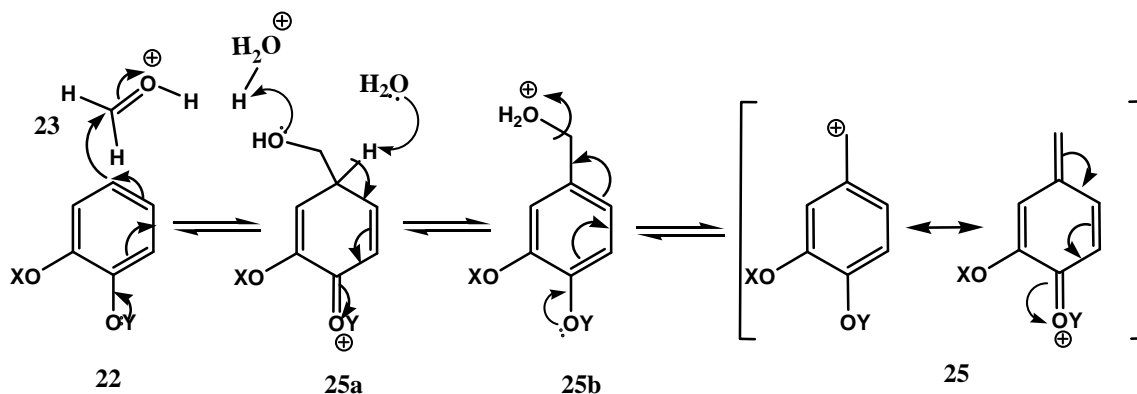
- a)** Empleando el compuesto aromático 1, 2-disustituido (**22**) y formaldehído (**23**);
- b)** El alcohol bencílico correspondiente.

Ambos métodos son eficaces para obtener derivados de **17** si los sustituyentes de los anillos aromáticos son iguales, sin embargo, es muy importante elegir el método adecuado cuando los sustituyentes del anillo aromático son diferentes entre sí, ya que si se emplea el método **a)** pueden tenerse dos regioisómeros. En el Esquema 2, se presentan los intermediarios de reacción para la formación de un derivado del ciclotrimeratrileno cuando se emplea el método **a)** y existen sustituyentes diferentes representados por “**X**” y “**Y**”.



Esquema 2. Ciclotrimerización, empleando formaldehído (23) y un compuesto aromático 1,2-disustituido (22).

El mecanismo de reacción para la obtención del trímero cíclico es el siguiente: inicialmente ocurre la condensación del formaldehído (23) con el compuesto aromático 1,2-disustituido (22) (ver Esquema 3), dando lugar a dos regioisómeros del catión bencílico correspondiente 24 y 25 estabilizados por una estructura resonante. El mecanismo para la obtención de 24 ocurre de manera análoga al de 25 mostrado en el Esquema 3, pero el ataque a 23 se da desde la posición *para* al grupo OX, inducido por el par de electrones del oxígeno de ese grupo.

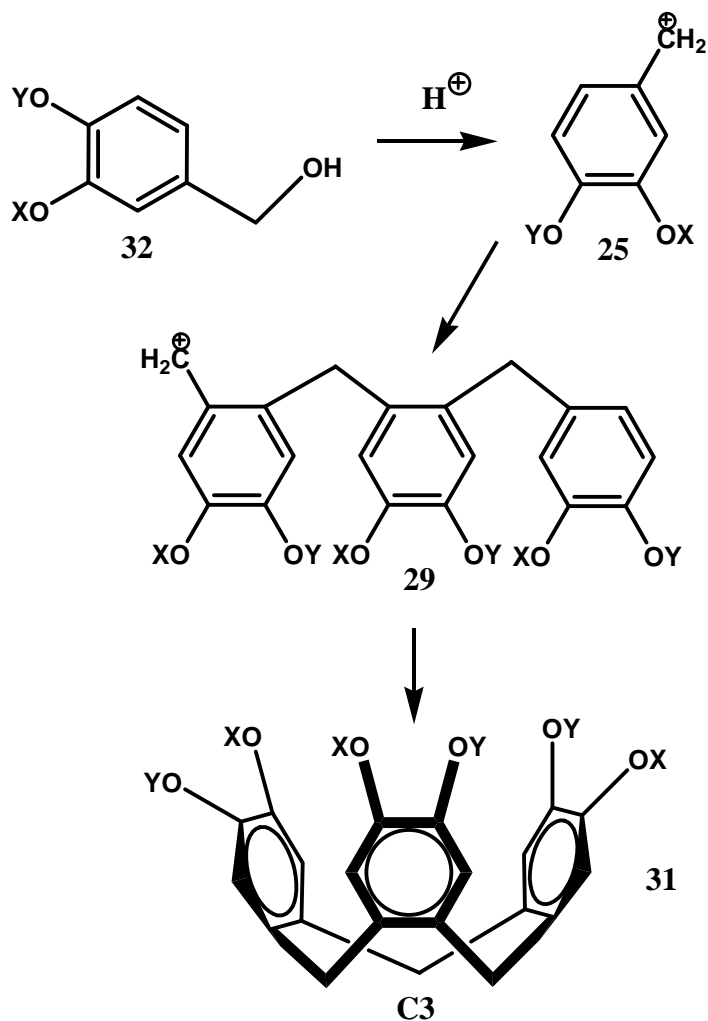


Esquema 3. Mecanismo de reacción de la formación del catión bencílico 24.

Esta mezcla de regioisómeros del catión bencílico da origen a 4 trímeros posibles con diferentes orientaciones de los sustituyentes **26**, **27**, **28** y **29**. Al final se tendrán dos trímeros cíclicos con simetría C_1 y C_3 compuestos **30** y **31** con una relación 3:1, respectivamente. Esta relación se debe a que de los 4 posibles trímeros, el trímero **29** es el único que al ciclarse dará un derivado del CTV con simetría C_3 . Nótese que de ser “**X**”= “**Y**” el compuesto cíclico obtenido sería uno solo y de simetría C_{3v} .

La ruta alterna **b**) para preparar derivados de **17** es empleando alcoholes bencílicos 3,4-disustituídos (**32**) (ver Esquema 4). El mecanismo de reacción involucra también la formación del catión bencílico correspondiente catalizado por el medio ácido. De hecho, el mecanismo es análogo al paso de la estructura **25b** a **25** del Esquema 3.

Una vez formado el catión bencílico este se trimeriza para dar lugar a **29**, siendo este el único intermediario, el cual al ciclizarse da lugar exclusivamente al compuesto **31**.



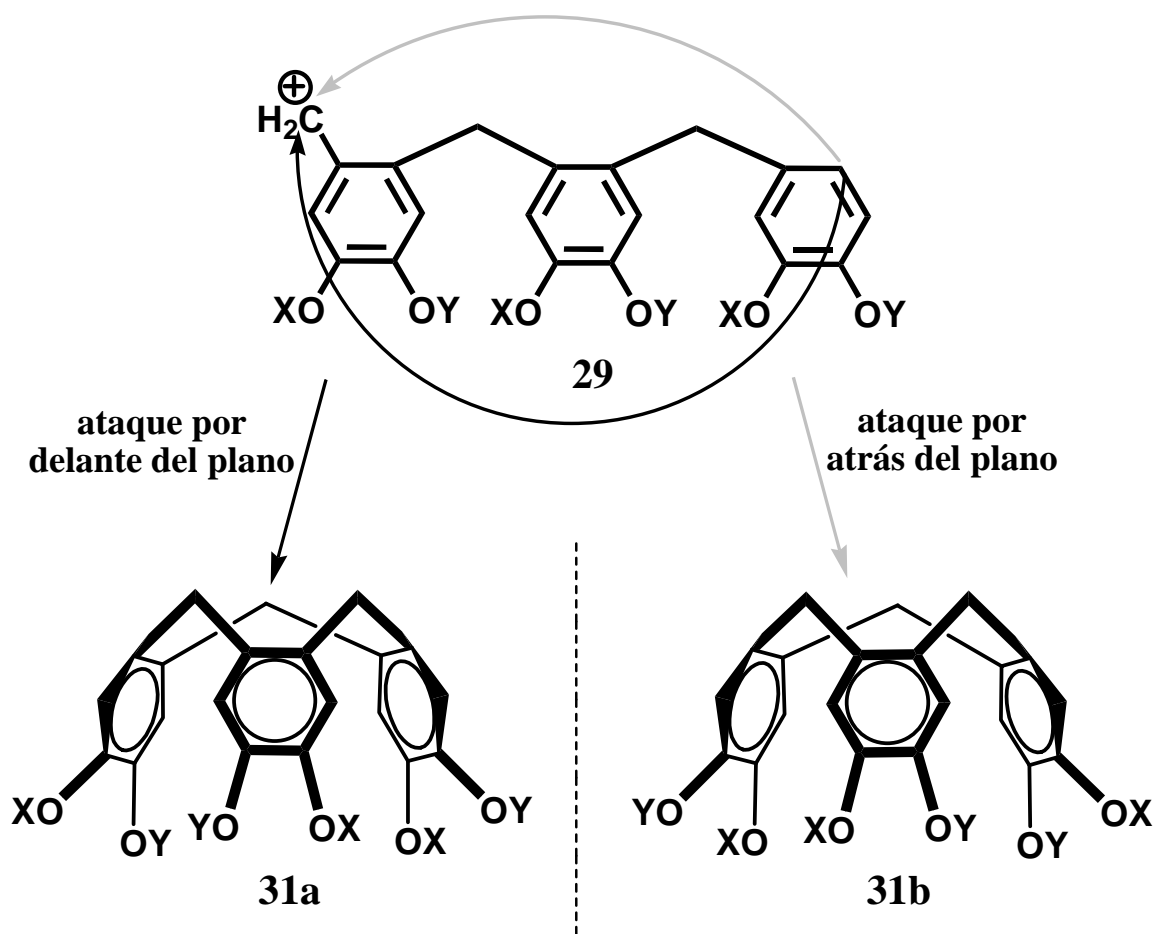
Esquema 4. Ciclotrimerización empleando un alcohol bencílico 3, 4-disustituido.

El ciclotrimeratrileno al igual que sus derivados, tienen propiedades muy peculiares que han representado un campo de investigación fértil para diversos grupos de científicos alrededor del mundo. En la siguiente sección, se precisarán estas propiedades y se mencionarán algunas reacciones que involucran ciclotrimeratrilenos.

1.2.2. Conformaciones y propiedades

Como se observó en el Esquema 4, el emplear el alcohol bencílico 3,4-disustituido (**32**) para la síntesis de derivados de ciclotrimeratrileno, evitará la producción de los isómeros **30** y **31** que se presentan en el Esquema 2 dado que se obtiene un solo trímero intermediario

(29). Sin embargo, aún obteniéndose un solo trímero lineal intermediario (29), el compuesto 31 suele ser un compuesto quiral y se obtiene la mezcla racémica. Esto se explica porque la ciclización puede darse en dos formas. Considerando que el intermediario trimérico 29 describe un plano, la ciclización puede darse hacia atrás del plano, representado en el Esquema 5 con la flecha de color claro, lo que daría el compuesto 31b; si la ciclización se da hacia adelante del plano (representado por la flecha oscura), el compuesto resultante será el 31a. Como puede verse, 31b es la imagen especular de 31a.



Esquema 5. La ciclización del trímero 29 da lugar a la mezcla racémica de 31.

Lo que resulta aún más interesante es que, a pesar de que la molécula de ciclotriveratrilenos presenta una estructura rígida y dada esta rigidez se creía que existía solo en forma de corona, esta conformación de los ciclotriveratrilenos puede llevar a la inversión, en donde el núcleo en forma de sombrilla se invierte en su estructura reflejada, por lo que aún teniendo por separado los enantiómeros 31a y 31b, se obtendrá la mezcla

racémica nuevamente si se encuentran en disolución. La explicación a este fenómeno indujo a los científicos a sugerir la existencia de un intermediario que permitiera el paso de la estructura **31a** a **31b**.

La racemización de numerosos ciclotriveratrilenos de estructura quiral fue observada por diferentes investigadores.¹⁷ La inspección de modelos y cálculos cuánticos sugieren que el proceso de inversión involucra la forma de silla de montar (**33**) como intermediario, más que el estado de transición plano forzado.⁸ Esto llevó a concluir que el núcleo de TBCN (**18**) podía adquirir dos conformaciones de mínima energía, una corona rígida (como la de **17**) y una silla de montar flexible (**33**). En la mayoría de los derivados de TBCN sustituidos en las posiciones en *orto* ($R \neq H$, en la Figura 11), la forma de silla es menos estable que la de corona, aparentemente debido a las interacciones repulsivas entre el hidrógeno que apunta hacia dentro y el anillo bencénico opuesto, como se indica en la Figura 13. De hecho, el mínimo de energía de la silla de montar corresponde a una estructura torcida (twisted) más que a una simétrica (C_s) como la que se muestra en la Figura 13.

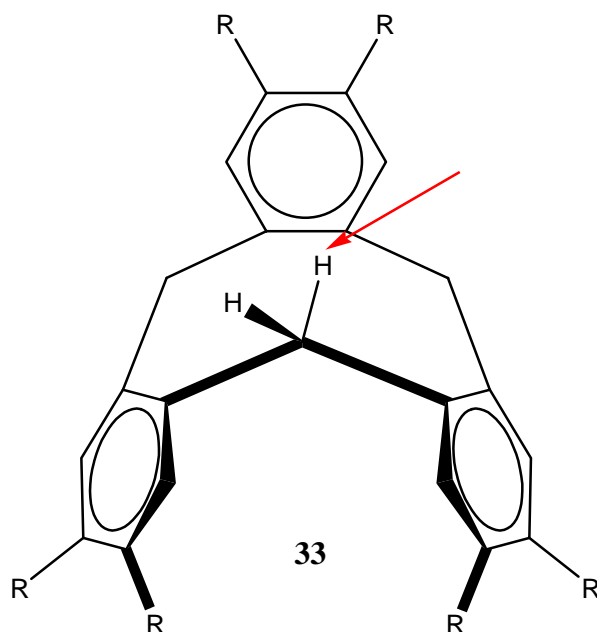


Figura 13. Estructura de silla de montar (33) del núcleo de TBCN.

Se ha estimado que la conformación de silla de montar es al menos 12-16 kJ/ mol más alta en energía que el isómero de corona.⁸ Sin embargo, la conformación de silla de

montar se estabiliza respecto a la de corona cuando el anillo de TBCN (**18**) es modificado (por ejemplo, oxidando el grupo metileno, o si se sustituye éste por un grupo voluminoso, o cuando se reemplaza por un heteroátomo), o cuando las posiciones *orto* en los anillos bencénicos se sustituyen por grupos voluminosos.

El aislamiento de la conformación de silla de montar fue intentado por diferentes investigadores¹⁸ con la premisa de que al menos una pequeña cantidad del isómero de silla de montar podía estar presente en equilibrio con la forma de corona en disolución. La manera en la que intentaron detectar esta conformación en el CTV fue empleando RMN a altas temperaturas o en muestras templadas (quenched samples), sin embargo, no tuvieron éxito.

Recientemente, Herbert Zimmermann y colaboradores¹⁹ encontraron que la estructura de silla de montar de CTV y de otros derivados puede obtenerse, en cantidades suficientes para caracterizarse, enfriando rápidamente una disolución caliente del CTV o llevándolo de alta temperatura de fusión a una temperatura por debajo de la ambiente.

Con base en las propiedades antes mencionadas, se han encontrado algunas aplicaciones para los ciclotriveratrilenos,

1.2.3. Reacciones y aplicaciones

La geometría de un tazón rígido, propia de los ciclotriveratrilenos es de gran importancia para la formación de complejos supramoleculares anfitrión-huésped. Esto ha sido un blanco atractivo de la química supramolecular, ya que es posible la construcción de dispositivos para emplearse en los procesos de reconocimiento molecular; por lo que, la síntesis de receptores eficientes y selectivos que tengan la forma y tamaño complementarios con el huésped deseado, sigue representando un campo de interés actual. El enfoque sintético que se sigue para la síntesis de estos anfitriones a base de macrociclos consiste en dos pasos principales: funcionalización del borde inferior para arreglar la plataforma en la conformación de cono rígido y luego la introducción de sitios adicionales de unión en el borde superior. En el caso de los ciclotriveratrilenos que son macrociclos rígidos y que tienen una estructura cónica poco profunda con simetría de orden 3, y sostienen todos los grupos de uso potencial en el borde superior. La forma de la cavidad del anfitrión puede ser definida mediante el ángulo δ entre los anillos aromáticos y el plano definido por los

carbonos del metileno puente. Este ángulo δ es de 132° para el ciclotriveratrilenos a diferencia de los 115° en el conformero de cono de los calix[4]arenos.

Al igual que los calixarenos, los ciclotriveratrilenos muestran propiedades supramoleculares sumamente interesantes. Sin embargo, los ciclotriveratrilenos son diferentes del primero, ya que su habilidad para actuar como cavitandos y formar complejos de inclusión con cavidad *endo* en solución ha sido evidenciada hasta ahora solo ocasionalmente. Sin embargo, existen ejemplos de derivados de CTV que han sido empleados para hospedar la molécula de fullereno C_{60} y al *o*-carborano en solución, aunque el papel de la cavidad π -donadora de la cavidad de CTV permanece cuestionable.²⁰

Algunos derivados del CTV en el que los grupos metilo han sido reemplazados por cadenas de gran longitud y de diferentes tipos, son capaces de formar complejos en solución, casi siempre debido más a las cadenas que a la estructura de CTV. Las primeras de estas moléculas fueron descritas por Hyatt²¹ con CTV's tipo otopus (**34 a-f**) con cadenas de polioxietileno, las cuales (salvo **34 a**) solvatan sales de metales alcalinos en solventes apróticos con un poder de solubilización comparable al del éter 18-corona-6.

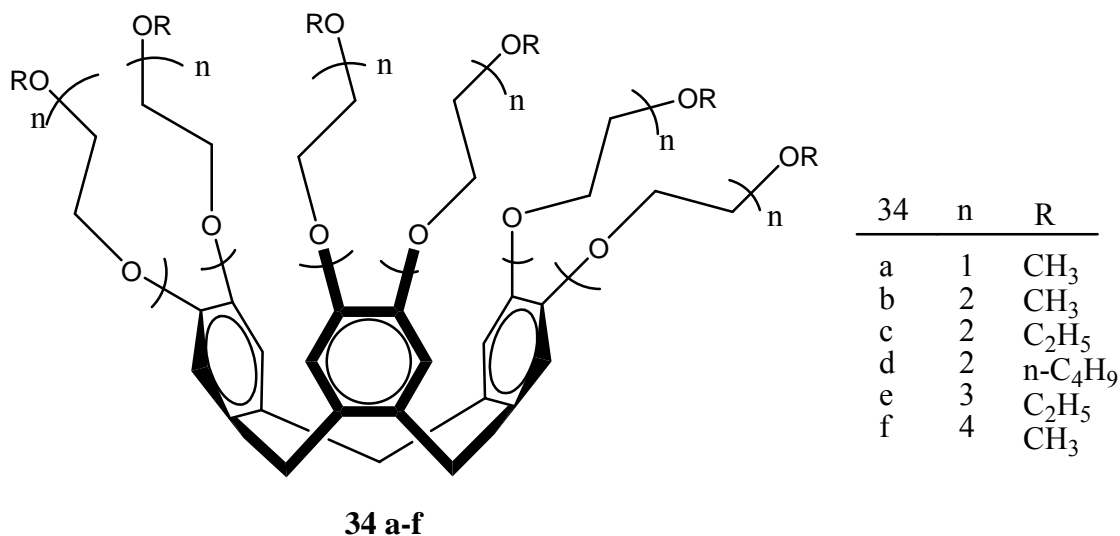


Figura 14. Ciclotriveratrilenos funcionalizados con cadenas de poliéter tipo octopus.

Otro ejemplo de molécula CTV-octopus es el compuesto **35**, sintetizado por F. Menger y colaboradores,²² que a diferencia de los compuestos **34 b-f**, acompleja moléculas orgánicas en agua, en un medio básico.

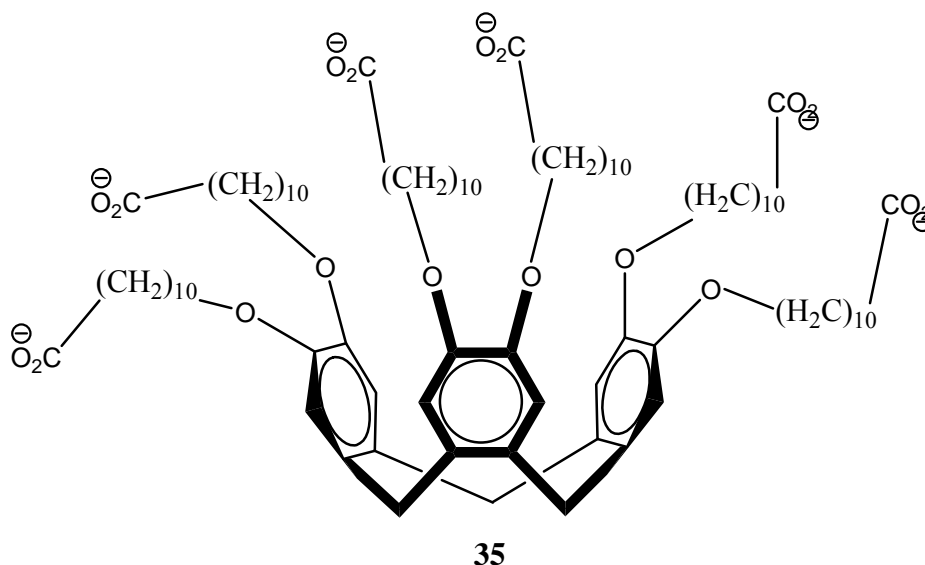


Figura 15. Derivado de ciclotrimeratrileno que acompleja moléculas orgánicas en medio básico.

A. Arduini y colaboradores,²³ reportaron recientemente un estudio sintético para extender la cavidad aromática de la plataforma CTV mediante el uso de sus grupos fenólicos para anclar tres unidades aromáticas y los otros tres átomos de oxígeno para incrementar la lipofilidad del receptor.

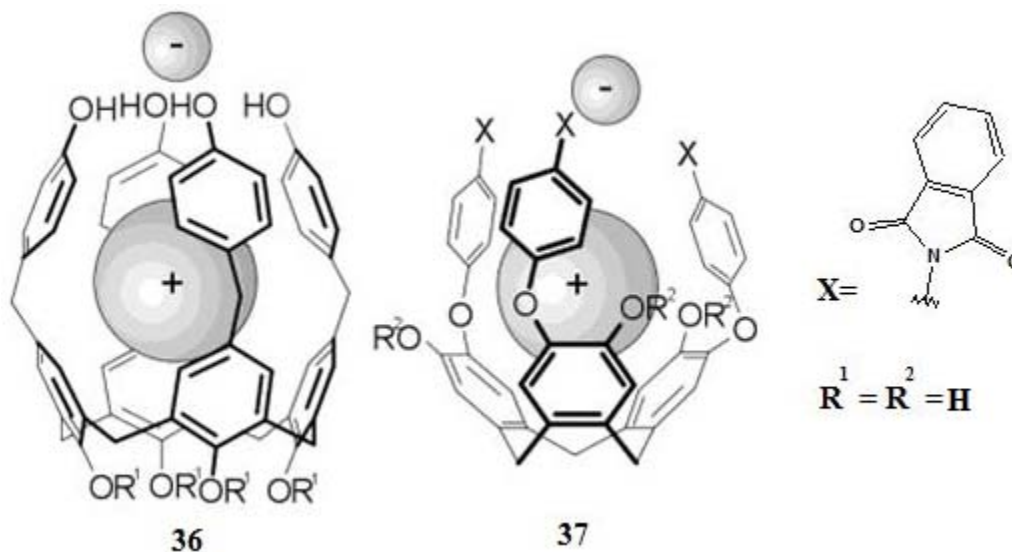


Figura 16. Complejos de Calix[4]areno 36 y ciclotrimeratrileno 37 con sales de tetrabutil amonio.

El diseño de anfitriones basados en CTV fue inspirado en resultados previos obtenidos de anfitriones heteroditópicos de calix[4]areno²⁴ como el complejo **36** que se muestra en la Figura 16, en donde se compleja el par iónico de sales de tetrabutil amonio en

un medio apolar. En la Figura 16 puede observarse que los 4 sustituyentes *p*-bencilo presentes en el borde más amplio de **36** fueron capaces de interactuar con las sales de tetrametilamonio a través de un efecto cooperativo ejercido por la cavidad del anfitrión y la habilidad donadora de enlace de hidrógeno de los grupos fenólicos, favoreciendo así un efecto alostérico positivo en el reconocimiento de pares iónicos. Por esta razón, los autores consideraron que el empleo de anfitriones con simetría de orden 3 dando origen al complejo **37** con el objetivo de mejorar de las propiedades de reconocimiento.

La preparación de este anfitrión se logró mediante la introducción de unidades arílicas sobre el borde superior del CTV, llevada a cabo por una reacción de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr)²⁵ sobre los tres grupos hidroxilo del ciclotriguaiacileno²⁶ (**38**). Para obtener buenos rendimientos en el ataque nucleofílico aromático triple, se eligieron derivados de *p*-fluorobenceno (**39**) teniendo sustituyentes electroattractores (**X**) en la posición *para*.

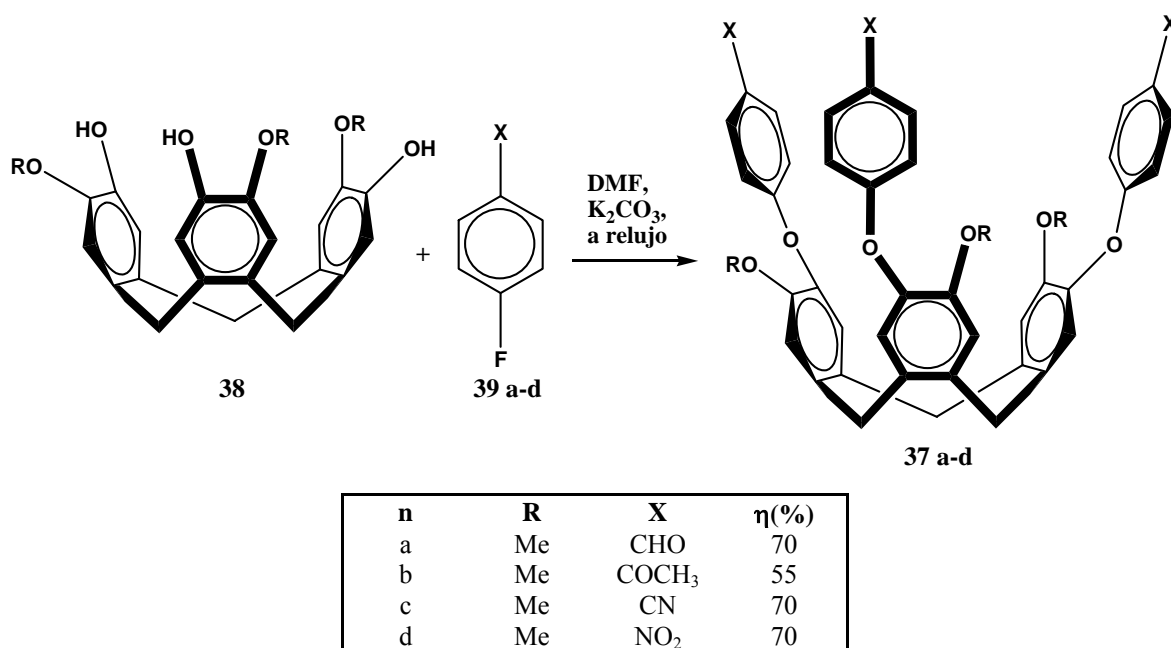


Figura 17. Obtención de ciclotriveratrilenos con cavidad extendida.

Los grupos **X** de la serie de compuestos **37** de la Figura 17 fueron convertidos después en grupos electrodonadores tales como NH₂ u OH con el objetivo de incrementar la capacidad de donador π de los anillos fenólicos y la habilidad de reconocimiento del

anfitrión, también se probó desmetilando la posición **R**. Desafortunadamente el único anfitrión que demostró tener habilidad para hospedar sales de tetrabutilamonio fue el compuesto **37'** que se muestra en la siguiente Figura 18.

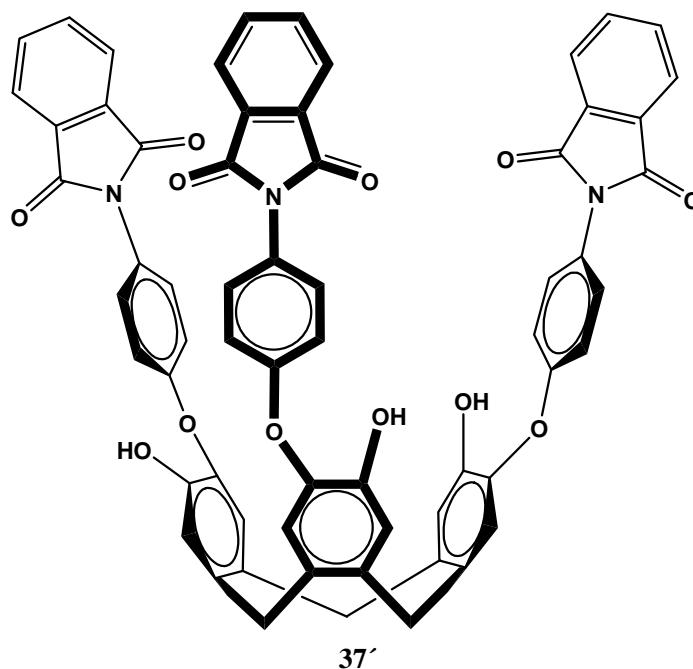


Figura 18. Ciclotriveratrilenos de cavidad extendida capaz de alojar el par iónico tetrabutil amonio en un medio aprótico.

Por otro lado, los ciclotriveratrilenos también pueden formar complejos supramoleculares en estado sólido, incorporando huéspedes dentro de su estructura cristalina. La capacidad del CTV para formar compuestos de inclusión cristalinos con agua y benceno fue observada desde 1931 por Bhagwat y colaboradores.²⁷ Posteriormente, B. Umezawa y colaboradores,²⁸ reportaron la formación de compuestos de inclusión con diversas moléculas variando su tamaño, desde el etanol hasta la decalina (Tabla 1), identificándose dos tipos de fases monoclinicas (α y β) mediante la determinación de la dimensión de la celda por IR y mediciones de rayos X.

Tabla 1. Compuestos de inclusión del ciclotriveratrileno.

Molécula huésped	Tipo	Distancia del traslape entre dos CTV's en una columna (Å)	Proporción CTV: huésped
Benceno	α	9.61	1:0.59
Benceno-agua	α	9.629	1:0.47:0.8
Clorobenceno	α	9.64	1:0.55
Tolueno	α	9.73	1:0.47
Cloroformo	α	9.78	1:2.1
Acetona	β	8.39	1:0.42
Disulfuro de carbono	β	8.28	1:0.48
Ácido butírico	β	8.07	1:1
Acetato de etilo	--	---	1:1.6
Metiletilcetona	--	---	1:3.2
Etanol	--	---	1:0.41
Tetrahidrofurano	--	---	1:0.45
Agua	--	---	1:0.35-0.73
Tiofeno	--	---	---
Decalina	--	---	---

A pesar de lo interesante que resultan estos compuestos de inclusión en estado sólido, es en solución que se ha encontrado una de las aplicaciones más prometedoras para un derivado de CTV. Esta novedosa aplicación fue desarrollada por James A. Gawenis y colaboradores,²⁹ quienes investigaron la capacidad de extracción en nitrometano, de los aniones pertecnetato (TcO_4^-) y perrenato (ReO_4^-) de una solución salina al 9% por medio de un ciclotriveratrileno derivatizado con $[\text{CpFe}(\text{areno})]^+$, representado por la estructura **40** de la Figura 19; dicha extracción mostró alta selectividad y eficiencia.

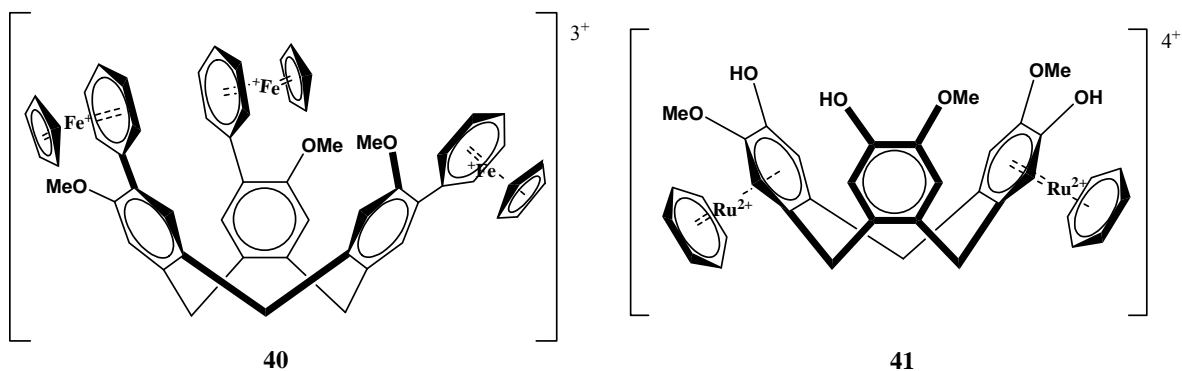


Figura 19. Derivados de ciclotrimeratrileno capaces de unir TcO_4^- y ReO_4^- .

La trascendencia de este trabajo radica en que el Tecnecio-99 (β^- , $t_{1/2}=2.15 \times 10^5$ años) es obtenido en un 6% de rendimiento en los reactores de fisión, por lo que se ha convertido en la gran preocupación de los gobiernos que poseen plantas nucleares, ya que se propaga rápidamente durante el ciclo de reproceso y después su salida al ambiente como pertecnetato (TcO_4^-), su forma química más común en los ambientes oxidantes acuosos. Los métodos utilizados en la actualidad para la remoción del pertecnetato, tienen efectos colaterales y producen impactos adicionales al medio ambiente.

Con base en los trabajos de J. W. Steed y colaboradores,³⁰ en el cual la estructura **41** (ver Figura 19) presenta afinidad por los aniones perrenato y pertecnetato, el equipo de Gawenis se percató de la potencial aplicación de esa propiedad del ciclotrimeratrileno derivatizado para formar complejos con ese tipo de aniones y encontró una mayor selectividad de la estructura **40** por el pertecnetato respecto a la estructura **41**. El compuesto **40** mostró una extracción del 95% de pertecnetato y perrenato en nitrometano, de una solución salina en presencia de aniones competidores, mejorando incluso los materiales previamente reportados tales como fosfato de tributilo y agentes para apareamiento de iones, tales como sales de tetraorganoamonio, fosfonio y arsonio.

Como hemos visto a lo largo de éste apartado, el ciclotrimeratrileno y sus derivados tienen propiedades y aplicaciones muy promisorias. Un dato relevante sobre el estudio de los ciclotrimeratrilenos, es el reciente incremento en el interés por estas moléculas, ya que desde su acuñamiento en 1963 y hasta 1996 cuenta con menos de 90 citas en la literatura, sin embargo de 1996 a 2006 se encuentran más de 100 citas.

Por otro lado, en los últimos años se han sintetizado un nuevo tipo de macromoléculas que desde su descubrimiento han tenido gran impacto en la comunidad

científica. A estas macromoléculas de alto peso molecular y un gran orden en su estructura se les denominó dendrímeros. 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.

1.3. DENDRÍMEROS

El desarrollo de la nanotecnología ha sido impresionante durante la última década. Esta área involucra nuevos avances para la miniaturización de computadoras, manipulación de señales ópticas, eléctricas y magnéticas, sensores para información; además, por el lado biológico, la nanotecnología también ha significado una herramienta muy útil para entendimiento y control de los fundamentos de los complejos bioquímicos para el transporte de fármacos y terapia génica.

La síntesis de nanoestructuras ha sido el objetivo principal de la nanociencia hoy en día y son precisamente los polímeros los ejemplos más conocidos en el desarrollo de nanomoléculas. Sin embargo, los polímeros presentan algunas limitaciones, como su polidispersidad y muchas veces presentan la carencia de biodegradabilidad, lo que deja mucho que desear ante los requerimientos tecnológicos tan puntuales de nuestros tiempos.

Los dendrímeros han significado, en gran parte, la solución a las limitaciones de los polímeros, ya que se puede ejercer un gran control durante su síntesis, por lo que han llegado a ser las primeras macromoléculas sintéticas precisas con una polidispersidad de cerca de 1.00 aún a altos pesos moleculares.³¹En los siguientes apartados se detallarán algunos aspectos de estas innovadoras moléculas.

1.3.1. Definición

Teniendo como tendencia mundial lo referente a los requerimientos de moléculas cada vez más precisas en su tamaño y arquitectura, así como de el control de las propiedades fisicoquímicas, se puede destacar que las aplicaciones encontradas para los polímeros han sido de gran importancia desde su descubrimiento y 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 permita saber con exactitud el tamaño del polímero

obtenido. Esto da lugar a que la masa molecular del polímero resultante sea un promedio (polidispersidad) y no un valor puntual exacto.

Los dendrímeros (del griego *dendron*-árbol y *meros*-partes) son 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 cabalmente caracterizables por las técnicas habituales en química orgánica.

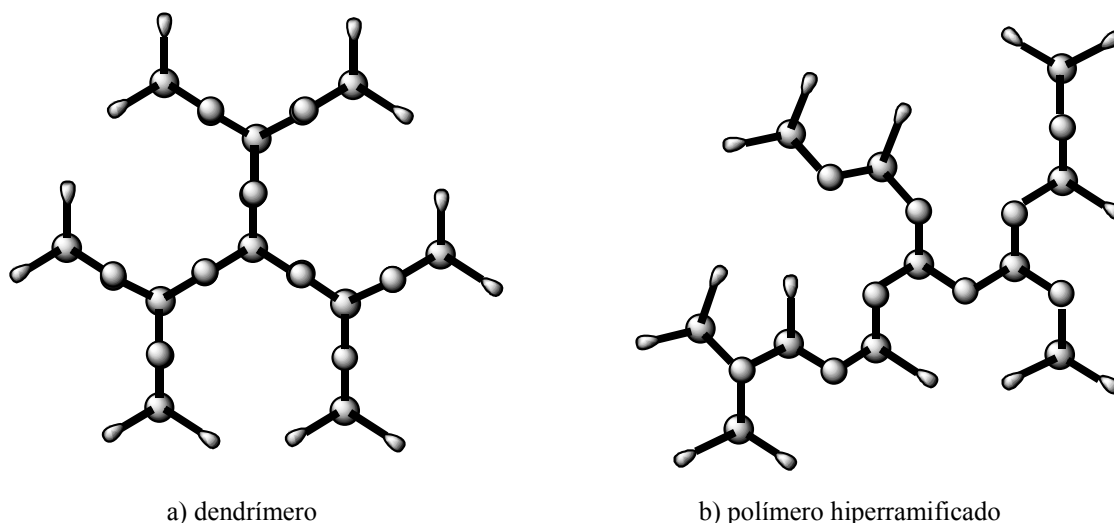


Figura 20. Diferencias estructurales entre los dendrímeros y polímeros hiperramificados

A diferencia de los polímeros, los dendrímeros son macromoléculas monodispersas perfectas, con una arquitectura en tres dimensiones regular y altamente ramificada (ver Figura 20). La síntesis de los dendrímeros se realiza mediante una secuencia de reacciones de activación y acoplamiento que se llevan a cabo alternadamente. Los dendrímeros presentan un número exacto de capas concéntricas de puntos ramificados o “generaciones”, estas están representadas por G1, G2 y G3 en la Figura 21, en donde se ilustra un dendrímero de 3ª generación. Estas moléculas representan actualmente la vanguardia en la evolución de la química macromolecular.³² Su estructura (Figura 21) está 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.³³

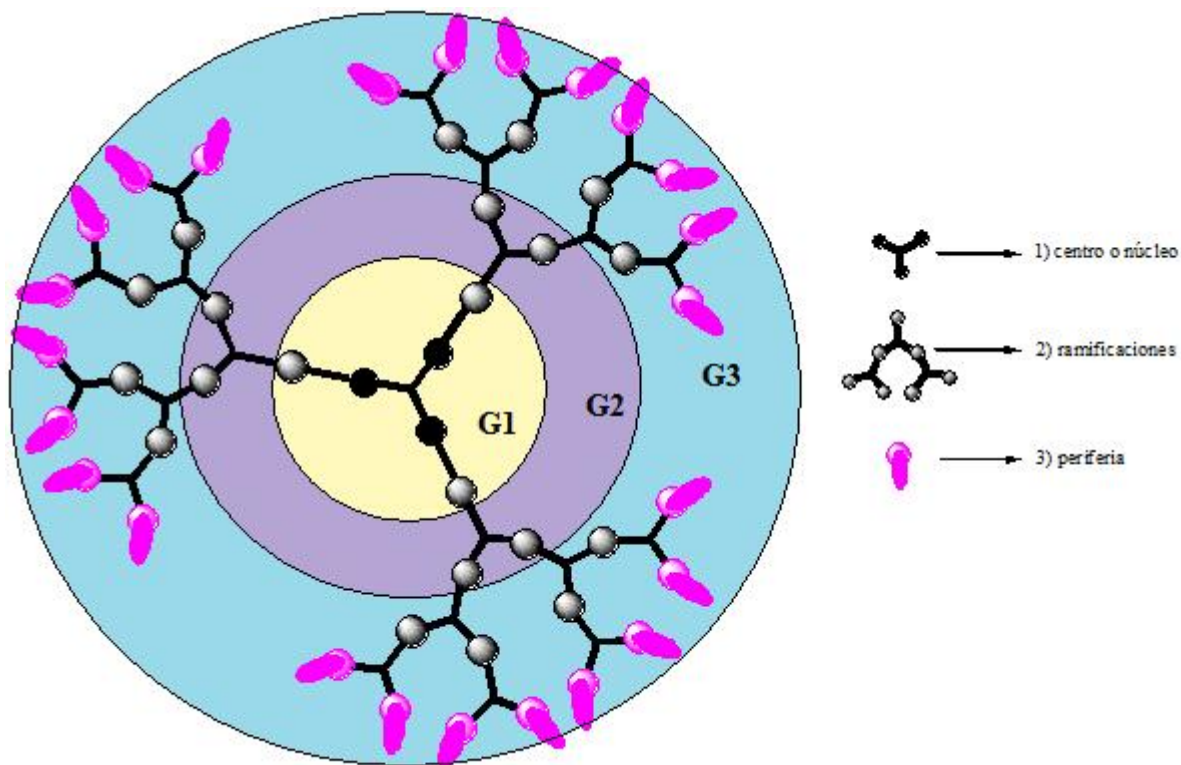


Figura 21. Regiones en la estructura de los dendrímeros.

La síntesis de estas macromoléculas comenzó en 1978, cuando Vögtle y colaboradores³⁴ publicaron un trabajo basado en la síntesis de estructuras ramificadas. La construcción de dichas estructuras, se hizo a través de una secuencia iterativa de reacciones que Vögtle denominó: “síntesis en cascada”. Posteriormente, entre los años 1984 y 1985, Tomalia y colaboradores sintetizaron la primera familia de dendrímeros^{35,36} llamados PAMAM (dendrimeros de poli(amidoamina)), cuyos pesos moleculares llegaron a ser mayores a 25,000 uma (Figura 22). Los dendrímeros PAMAM son las estructuras dendríticas que más se han estudiado y que más atención han recibido hasta la fecha, incluso se encuentran disponibles comercialmente y son producidos a gran escala por Dendritech[®] Inc.

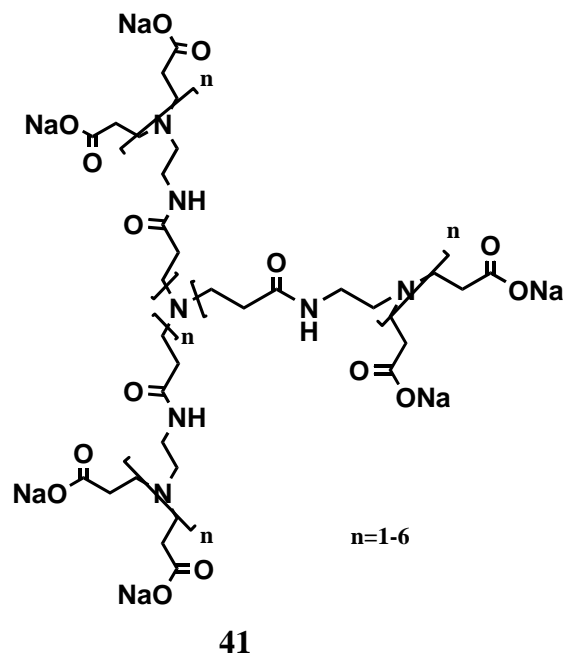


Figura 22. Dendrimeros PAMAM sintetizados por Tomalia D.A. y colaboradores.

La síntesis de la familia de dendrimeros PAMAM se realizó creciendo del dendrimerio desde el centro hacia la periferia, mediante una secuencia de etapas utilizando alternadamente la reacción de adición de Michael y una reacción de amidación.

A partir de ese momento, un gran número de científicos sintetizaron otros dendrimeros de la misma manera, es decir, partiendo de una molécula central y creciendo ramificaciones hacia el exterior, con grupos funcionales muy similares a los empleados por Tomalia, variando la estructura del centro, la longitud de las ramificaciones o los grupos funcionales de la periferia. Sin embargo, en 1989-1990, el grupo de trabajo encabezado por Hawker y Fréchet, hizo una de las aportaciones más importantes a la química de los dendrimeros, que está vigente hasta nuestros días. Ellos desarrollaron una nueva metodología, en la cual el crecimiento de los dendrimeros^{37,38} 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 dendrimeros.

1.3.2. Métodos de síntesis

Como se mencionó anteriormente se han reportado en la bibliografía dos métodos de síntesis para los dendrímeros, el método divergente y el método convergente,³⁹ ambos han sido empleados y estudiados ampliamente, sus características principales se mencionan a continuación.

1.3.2.1. Método divergente

Este método proviene de los trabajos pioneros de D. A. Tomalia³⁶ y G. R. Newkome,⁴⁰ así como el trabajo del modelo ramificado de Vögtle.³⁴ La síntesis se inicia con el crecimiento en torno al que se convertirá en el centro (Figura 23i) del dendrímero, se continúa el crecimiento hacia el exterior mediante una secuencia repetitiva de reacciones de acoplamiento y activación (Figura 23).

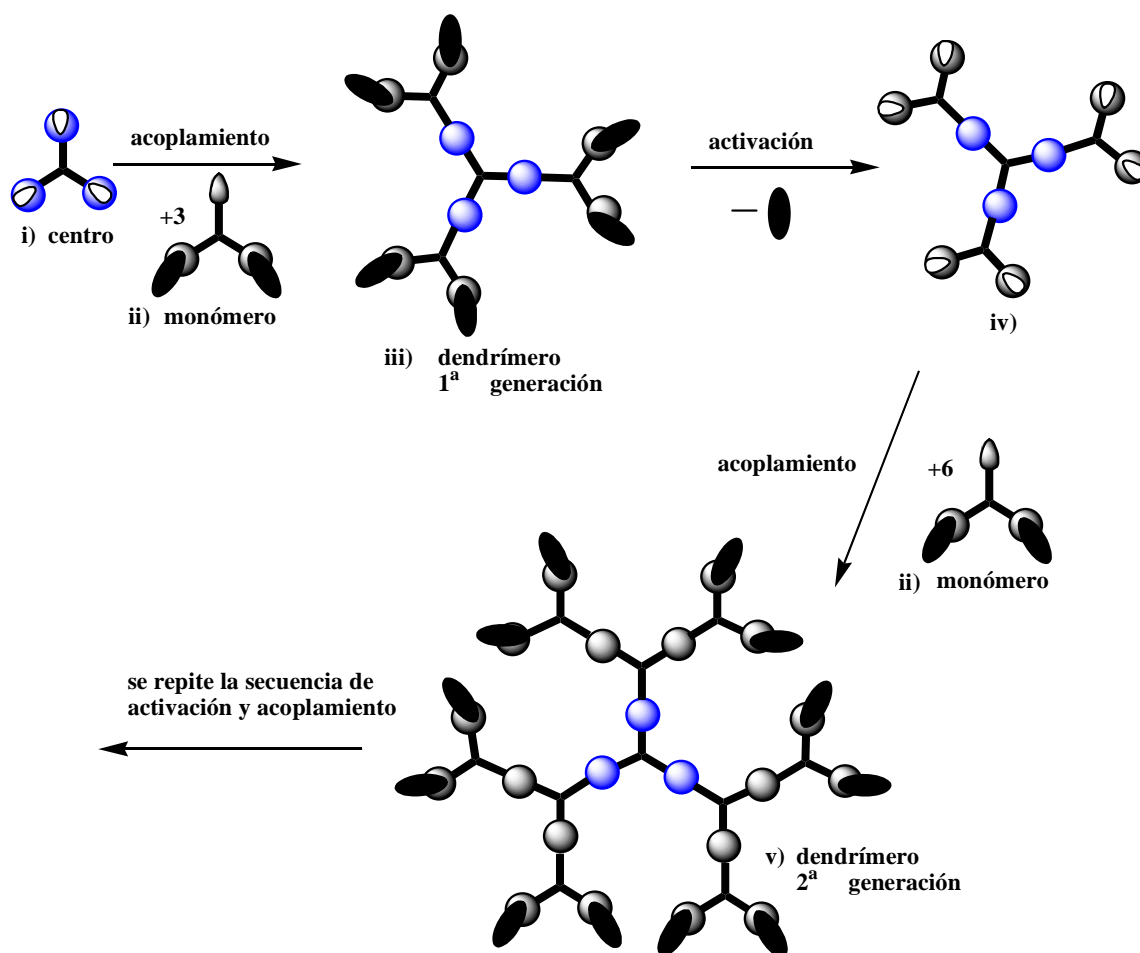


Figura 23. Síntesis de dendrímeros por el método divergente.

La reacción de los grupos funcionales ubicados en la periferia con el grupo reactivo del monómero (Figura 23ii), 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 23. También puede verse que en esta primera reacción los grupos funcionales ubicados en la periferia (Figura 23iii), 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 (Figura 23iv), 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.

1.3.2.2. Método convergente

Para esta ruta sintética, el crecimiento de la molécula se inicia con lo que se convertirá en el exterior (Figura 24i) y continúa hacia el interior mediante el acoplamiento de los grupos terminales a cada “rama” del monómero (Figura 24ii).

El grupo funcional inerte del monómero (Figura 24iii) 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 Figura 24). La molécula resultante de dicha activación (Figura 24iv) se le conoce dentro del área de los dendrímeros como dendrón²⁶ 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 24.

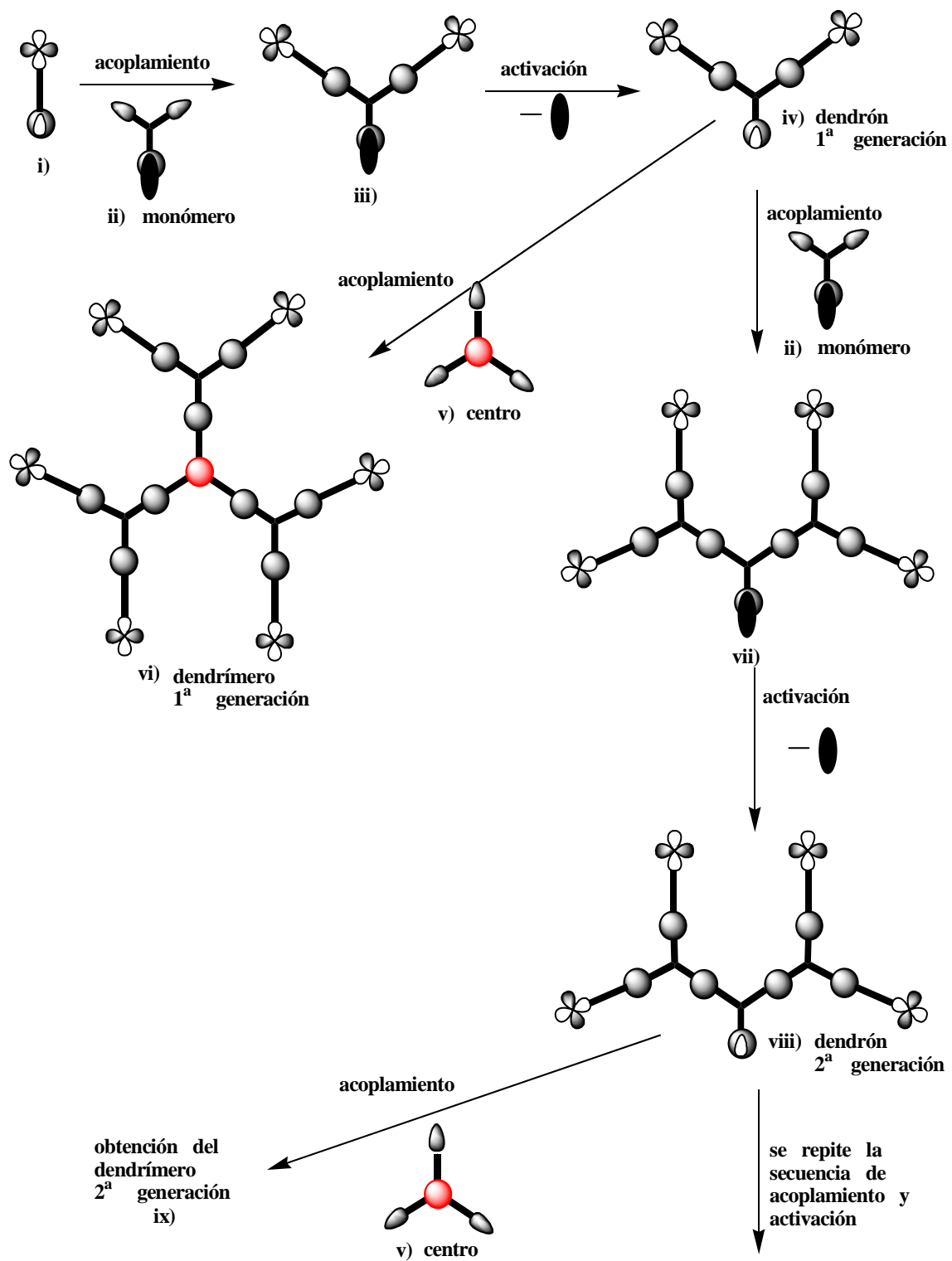
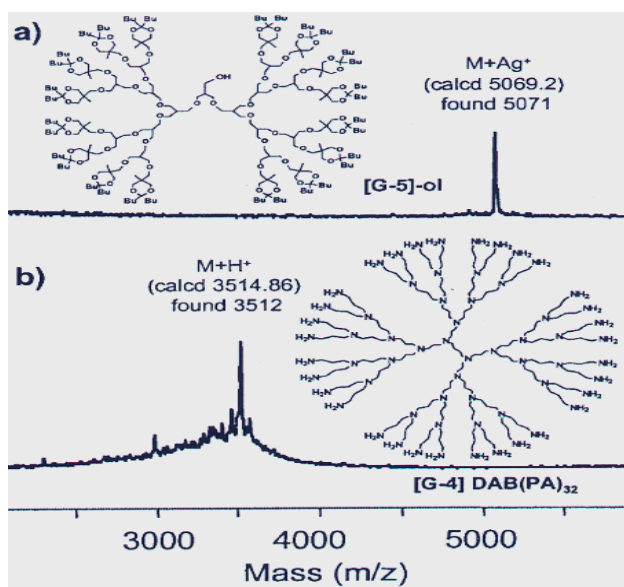


Figura 24. Síntesis de dendrímeros por el método convergente.

1.3.2.3. 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 aumentan 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 secundarias (de ciclización principalmente) o de una incompleta funcionalización. 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 25^φ en donde se muestra el espectro de masas MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight).



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

Figura 25^φ. Espectro de masas MALDI-TOF de a) un dendrón sintetizado por el método convergente y b) un dendrímero sintetizado por el método divergente.

En el espectro de masas puede observarse que el dendrón Figura 25 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 25 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 25 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.

1.3.3. Reacciones y aplicaciones

En un principio las publicaciones sobre dendrímeros se enfocaban a la síntesis y a la caracterización de estas macromoléculas, sin embargo, el interés por hallar aplicaciones específicas o particulares ha aumentado 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), sistemas de almacenamiento de luz, química supramolecular y en catálisis²⁵ por mencionar algunas.

Los dendrímeros luminiscentes tienen gran potencial para ser empleados en fibras ópticas y en otros dispositivos de amplificación de señales.³² Los dendrímeros formados por dendrones tipo Fréchet (cadenas de polibenciléter) con un carboxilato en el punto focal y un centro de Ln^{3+} (Figura 26) presentan un efecto luminiscente muy interesante;⁴¹ 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+} .

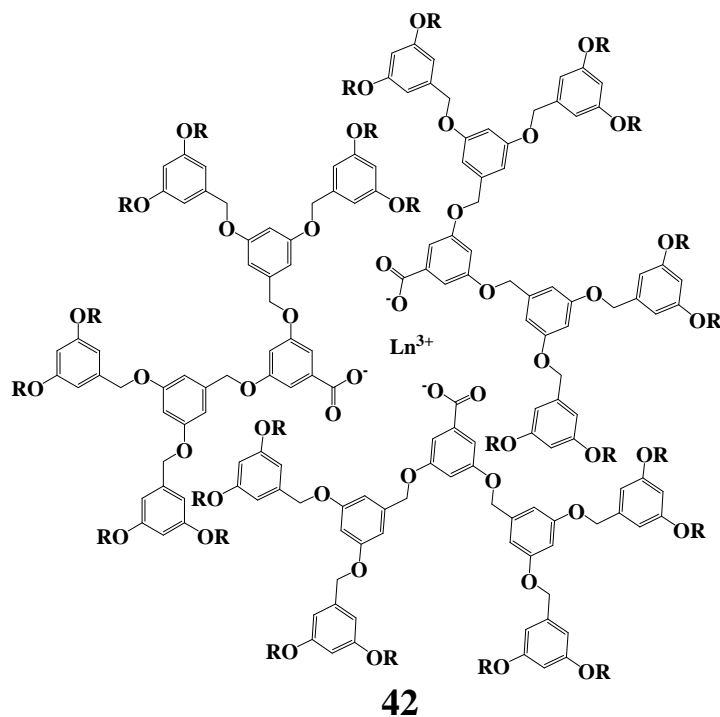
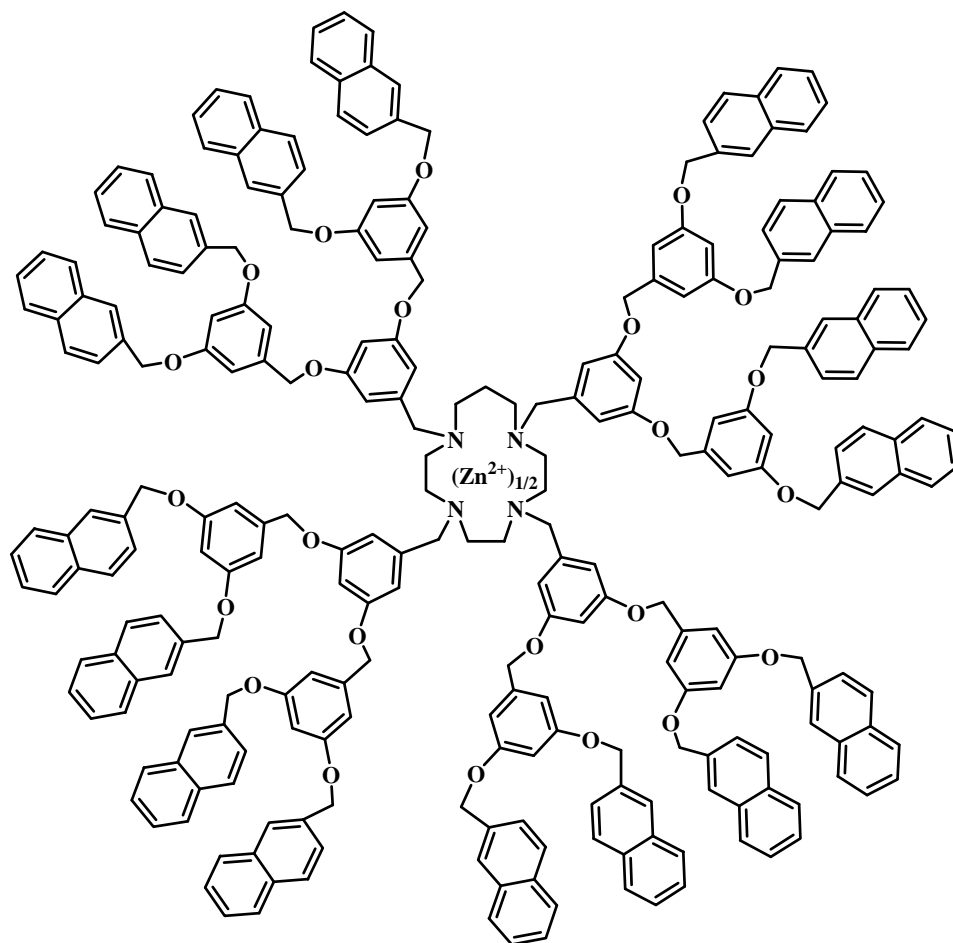


Figura 26. Dendrímero de polibenciléter y Ln^{3+} .

Recientemente, C. Saudan y colaboradores⁴² sintetizaron un dendrímero capaz de formar un complejo luminiscente con Zn^{2+} . Emplearon el 1, 4, 8, 11-tetraazaciclotetradecano (Cyclam) como centro del dendrímero y dendrones de tipo Fréchet (cadenas de polibenciléter) con metilnaftaleno como grupo terminal (ver Figura 27). A través de la interacción de los pares libres de los nitrógenos del Cyclam con el Zn^{2+} se obtuvo un complejo molecular con estequiometría 2:1 del dendrímero respecto al metal. Esto resultó de gran interés ya que los complejos moleculares con Cyclam y Zn^{2+} presentan una estequiometría 1:1, lo que quiere decir que los dendrones influyeron significativamente en la formación del complejo. Por otro lado, dadas las propiedades de luminiscencia, se espera que la aplicación de este dendrímero en procesos de almacenamiento de luz y procesos multiredox.



43

Figura 27. Dendrímero con un complejo de 1, 4, 8, 11- tetraazaciclotetradecano (Cyclam) y $\frac{1}{2}\text{Zn}^{2+}$ como centro.

Una de las líneas de investigación en la cual los dendrímeros tienen un papel prometedora es la catálisis. Los dendrímeros tienen dimensiones nanoscópicas y pueden ser disueltos molecularmente. Esta combinación de características hace a los dendrímeros aptos para cerrar la brecha entre catálisis homogénea y heterogénea, ofreciendo una combinación de las ventajas de ambas. Además, la estructura de los dendrímeros (ver Figura 21) da la opción para se coloquen los centros catalíticos en el centro, en las ramificaciones o en la periferia, de acuerdo a las necesidades del estudio. Por ejemplo, S-M. Lu y H. Alper⁴³ desarrollaron un método eficiente y general para la síntesis de heterociclos (Figura 29) que contienen oxígeno, n tr geno o azufre, fusionados entre dos anillos bencénicos por reacciones intramoleculares con dendrímeros (Figura 28) soportados en sílica que forman un complejo con paladio.

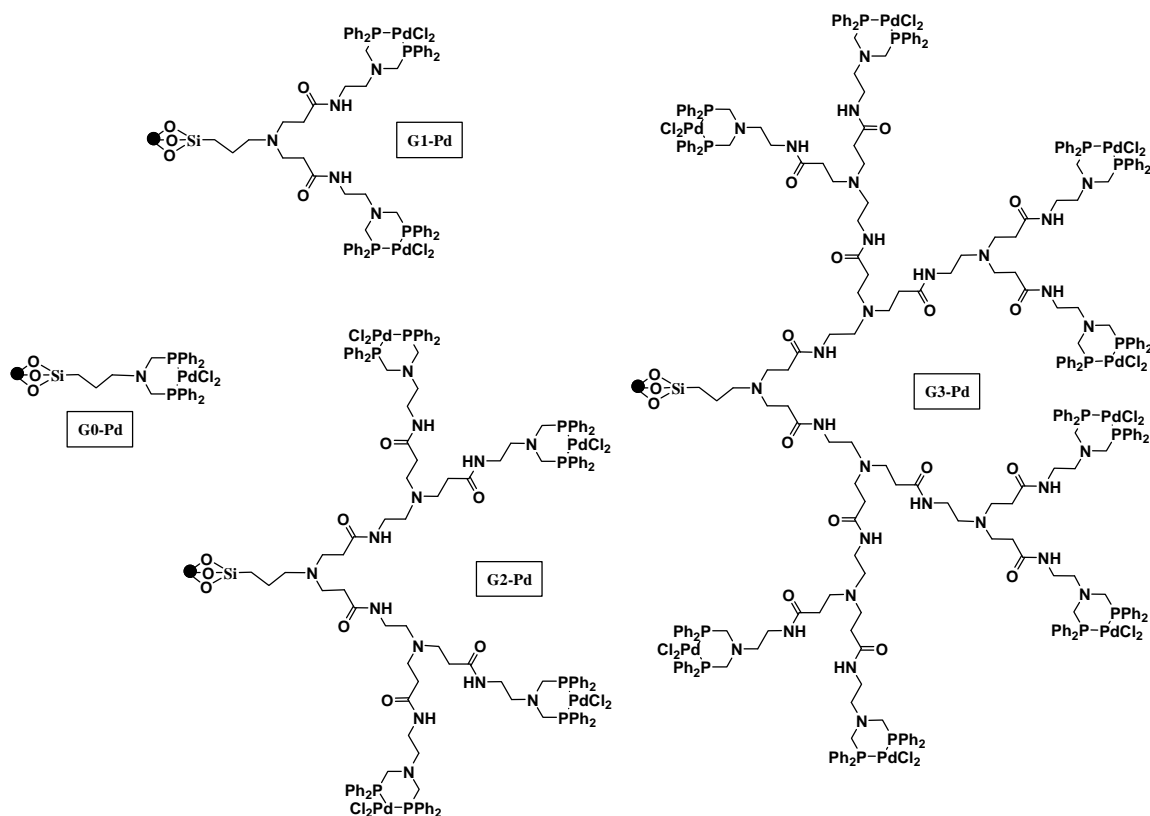


Figura 28. Dendrimeros con terminales catalíticas en la periferia.

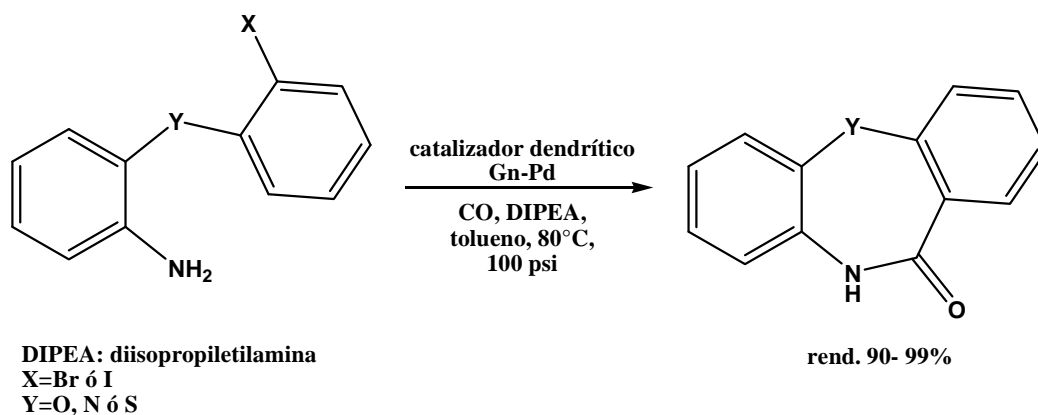
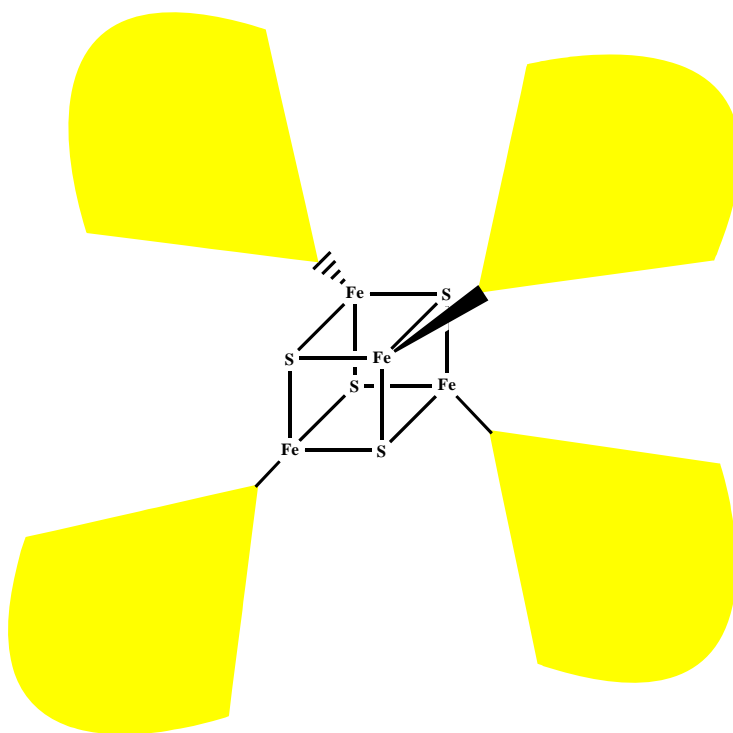


Figura 29. Reacción de carbonilación catalizada por dendrimeros con terminales catalíticas en la periferia.

La actividad redox de algunas moléculas, que conforman el centro del dendrimer, puede ser modificada por el efecto que los dendrones provocan sobre el centro del dendrimer. Por ejemplo, el potencial de reducción de un “cluster” de Fe₄S₄ en DMF tiene un valor más negativo cuando los dendrones de poliariléter están acoplados a este “cluster”

(Figura 30) 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 dendrímero bloquea tanto cinética como termodinámicamente la reducción del cluster de azufre- hierro. Esta propiedad puede aplicarse en la elaboración de interruptores moleculares “molecular switches”.



44

Figura 30. Dendrímero con moléculas de Fe_4S_4 en el centro.

Los dendrímeros son muy atractivos para su aplicación en la química farmacéutica, ya que pueden ser utilizados 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 dendrímero. Otra aplicación dentro de la industria farmacéutica, es debida a la “polivalencia” o presencia de grupos activos múltiples de los dendrímeros. Por ejemplo, Starpharma[®], una compañía farmacéutica, ha aprovechado esta propiedad de los dendrímeros, bajo el principio de unir copias múltiples de un grupo activo a la superficie de un dendrímero para alcanzar un efecto polivalente en los sistemas biológicos. Esto es de una gran importancia ya que, la presencia simultánea de grupos activos puede producir

actividad biológica nueva o mejorada, en comparación con la presencia de un solo grupo activo del mismo tipo, esta idea se ilustra en la Figura 31, en la imagen (a) se muestra que una molécula pequeña interactúa típicamente con un solo receptor en una superficie biológica, sin embargo en la imagen (b), el tamaño y la naturaleza polivalente del dendrímero, puede actuar en múltiples receptores de manera simultánea.

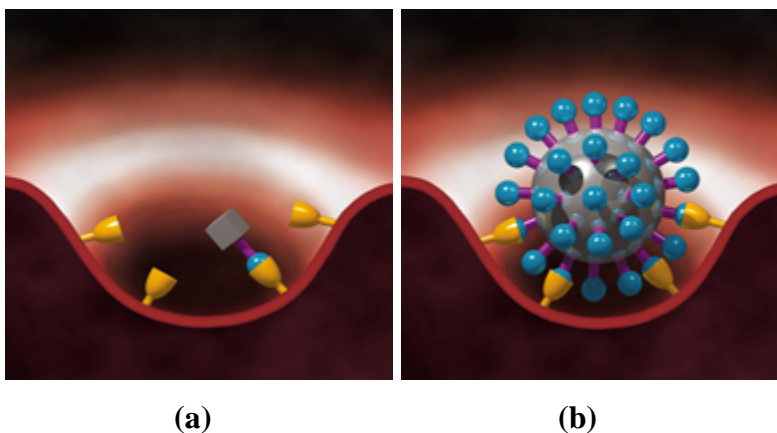


Figura 31. (a) Una pequeña molécula corresponderá a un solo receptor, (b) dendrímero polivalente interactuando con múltiples receptores.

Dentro de la química supramolecular, pero con un enfoque diferente al de los sistemas biológicos, Jean-François Nierengarten y colaboradores,⁴⁴ prepararon derivados dendríticos de ciclotriveratrileno para la formación de complejos con fullereno C_{60} (45) y metanofullereno (46) (ver Figura 32).

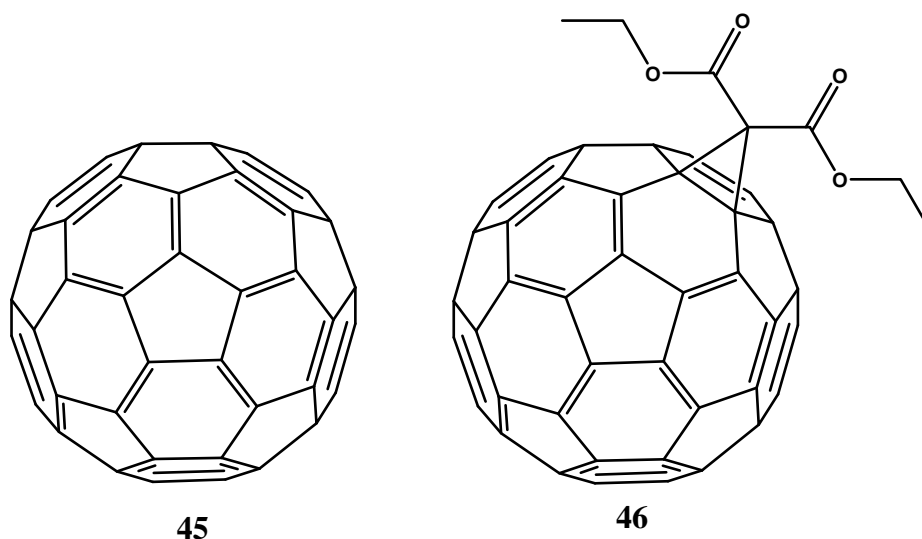


Figura 32. Fullereno C_{60} y un metanofullereno.

Las moléculas anfitrión fueron una serie de dendrímeros de polibenciléter, teniendo como centro un derivado de CTV (**38'**). En la Figura 33, se representa la posición sustituida del ciclotriveratrilenio **38'** por G_n , donde n es el número de la generación de los dendrones sustituidos en esta posición y van desde la cero hasta la tercera (G0- G3).

El grupo de Nierengarten determinó las constantes de asociación por medio de titulaciones, añadiendo la molécula anfitrión a una disolución del fullereno C_{60} (**45**) o el derivado C_{61} (**46**) en diclorometano por un lado y por otro en benceno, mediante UV-vis.

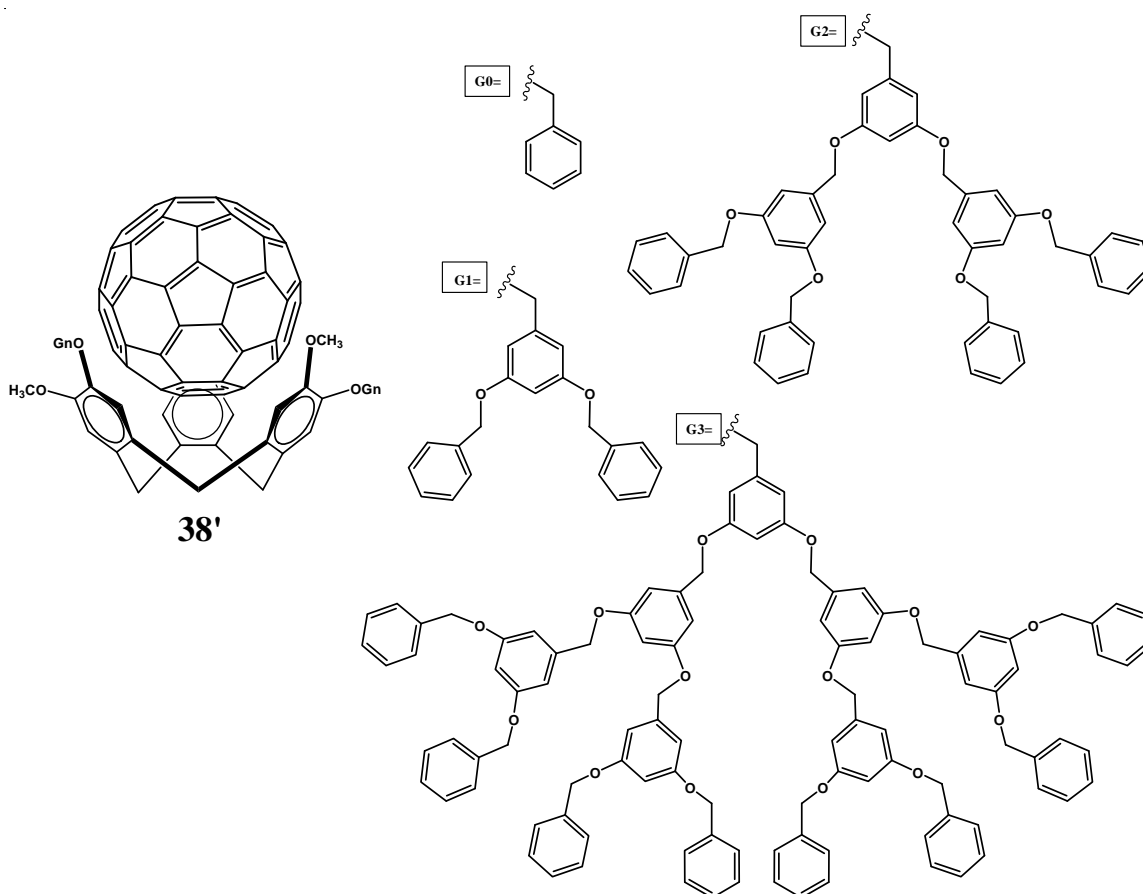


Figura 33. Tres diferentes generaciones del ciclotriveratrilenio por G_n , donde n es el número de la generación de los dendrones (G0- G3).

Se observó, en ambos disolventes y para ambos sustratos (C_{60} (**45**) y C_{61} (**46**)), que los valores de las constantes K_a se incrementan significativamente con el número de la generación de los sustituyentes dendríticos. Este efecto, sugieren los autores, podría deberse a las interacciones π - π adicionales entre los dendrones de poliariléter y el fullereno huésped.

El número de anillos aromáticos se incrementa en paralelo con la generación de los dendrones, por lo que se vuelven disponibles más y más interacciones π - π y la difusión del huésped se vuelve más difícil.

En los apartados anteriores de esta sección de Antecedentes, se ha hablado de diferentes técnicas de estudio y caracterización para los compuestos mencionados hasta el momento (dendrímeros y cilotrimeratrilenos), que van desde el estudio de su reactividad y titulaciones para determinar constantes de acoplamiento, hasta la espectrometría MALDI-TOF y espectroscopia de fluorescencia. Sin embargo, es importante destacar el papel del análisis térmico para determinar propiedades de estabilidad, cambios de fase, entre otras; esto para cualquier compuesto, pero especialmente se emplea en áreas como la investigación de materiales, compuestos poliméricos, excipientes y fármacos. Debido a la importancia de ésta técnica para el estudio de materiales macromoleculares, como en el caso de las moléculas sintetizadas en este trabajo, se mencionarán algunos aspectos importantes de las técnicas de análisis térmico en el siguiente apartado.

1.4. CALORIMETRÍA Y ANÁLISIS TÉRMICO

La calorimetría mide la cantidad de energía generada en procesos de intercambio de calor. Las técnicas de análisis, basadas en el hecho de que los materiales sufren cambios como consecuencia de ser sometidos a la acción del calor, se agrupan bajo la denominación de *Análisis Térmico*, el “Análisis térmico es la medida de una propiedad física de una sustancia cuando es sometida a un calentamiento controlado”.⁴⁵ Los estudios calorimétricos más comunes se muestran en la Tabla 2.

El análisis termogravimétrico (TG) es una prueba que está diseñada para determinar los cambios en la masa en relación con los cambios de la temperatura. Tales análisis proporcionan con gran precisión en la pérdida de masa, la temperatura de calentamiento y la determinación de la temperatura a la cual ocurre el cambio. Debido a que las curvas de pérdida de masa pueden verse idénticas entre sí, la curva de pérdida de masa puede requerir una transformación antes de ser interpretada, por ejemplo generando una curva de pérdida de masa derivada, que se conoce como termogravimetría diferencial (DTG), la cual nos indica en que punto la pérdida de masa es más representativa.

Tabla 2. Técnicas de análisis térmico más comunes.

Técnica calorimétrica	Abreviatura	Propiedad medida
Análisis térmico diferencial	DTA	Diferencia de temperatura
Termogravimetría	TG	Pérdida de masa
Análisis termomecánico	TMA	Deformación
Análisis termoóptico	TOA	Aspecto físico
Análisis dinamomecánico	DMA	Viscoelasticidad
Calorimetría diferencial de barrido	DSC	Flujo de calor

Por otro lado, el análisis térmico diferencial (DTA) es la técnica en la cual a la muestra se le calienta a una determinada temperatura, haciendo esto al mismo tiempo a una muestra de referencia, la cual es inerte a esta temperatura. Si la muestra a medir presenta cambios ocasionados por la temperatura, estos cambios en el comportamiento son registrados de manera gráfica en el termograma.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) es una técnica alternativa que tiene las mismas bases que el análisis térmico diferencial (DTA).⁴⁶ La DSC es una técnica termoanalítica, en la cual la diferencia en la cantidad de calor requerida para incrementar la temperatura de una muestra y una referencia son medidas en función de la temperatura. Ambas, la muestra y la referencia son mantenidas a la misma temperatura a lo largo del experimento. Generalmente, el programa de temperatura para un análisis de DSC está diseñado tal que la temperatura del soporte de la muestra se caliente linealmente en función del tiempo. La muestra de referencia debe tener una capacidad calorífica bien definida sobre el intervalo de temperaturas que serán barridas. El principio básico de esta técnica es que, cuando la muestra conlleva a una transformación física tales como transiciones de fase, se necesitará que más calor fluya hacia la muestra, que hacia la referencia esto ocurre para que se logre mantener tanto a la muestra como a la referencia a la misma temperatura. Lo anterior está en función de dos procesos, el exotérmico y el endotérmico. Por ejemplo,

cuando a una muestra sólida se le calienta y ésta se funde pasará a ser líquida, en este proceso se requerirá más calor que fluya hacia la muestra para incrementar su temperatura a la misma velocidad que la referencia. Esto se debe a la absorción de calor por la muestra entonces ocurre un proceso de transición de fase denominado endotérmico de sólido a líquido. Asimismo, cuando la muestra experimenta procesos exotérmicos, tales como la cristalización, se requiere de menos calor para alcanzar la temperatura de la muestra.

La DSC puede ser empleada para medir un número de propiedades características de una muestra. Usando esta técnica se pueden observar fenómenos de fusión, cristalización y transición vítrea (T_g). DSC puede ser también empleada para el estudio de la oxidación, así como transformaciones químicas (Figura 34).⁴⁵

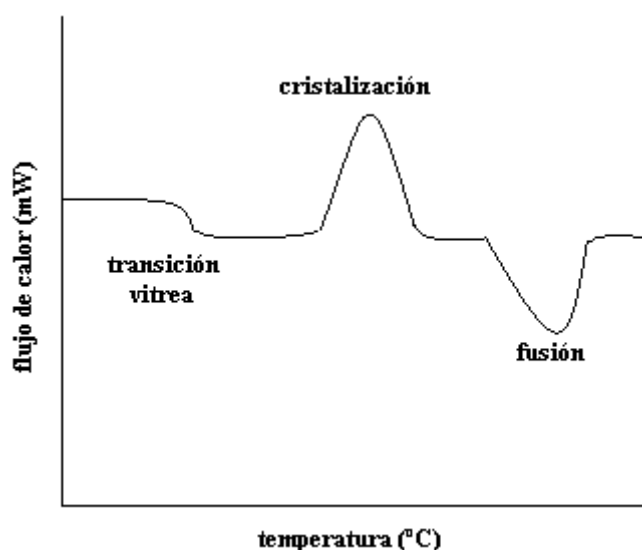


Figura 34. Características de una curva de DSC.

Las transiciones vítreas ocurren cuando se incrementa la temperatura de un sólido amorfo. Estas transiciones aparecen como un escalón en la línea base de la señal de DSC. Esto se debe a que la muestra experimenta un cambio en su capacidad calorífica, y no ocurre un cambio formal de fase. La temperatura de transición vítrea (T_g) es la temperatura debajo de la cual las propiedades de los materiales amorfos varían de manera similar que aquellos en la fase sólida (estado vítreo), y arriba de la cual los materiales amorfos se comportan como líquidos (estado gomoso o elástico). La temperatura de transición vítrea de un material (T_g) es la temperatura debajo de la cual las moléculas tienen una pequeña movilidad relativa. T_g generalmente es aplicable a fases amorfas totales o parciales tales

como vidrios y plásticos. Para vidrios inorgánicos o minerales, como el vidrio de dióxido de silicio (SiO_2), la temperatura de transición vítrea se encuentra en el punto medio de un intervalo de temperatura en la cual ellos se vuelven gradualmente más viscosos y cambian de líquidos a sólidos. Los polímeros termoplásticos (no entrecruzados) son más complejos debido a que, además de la temperatura de fusión T_m , arriba de la cual toda su estructura cristalina desaparece, esos plásticos tienen un valor de T_g menor, por debajo del cual se vuelven rígidos y quebradizos, y pueden romperse o agrietarse bajo estrés.

A medida que la temperatura se incrementa, un sólido amorfo será menos viscoso. En determinado punto la molécula puede tener la libertad de movimiento suficiente para que espontáneamente se autoarreglen en una forma cristalina. Esto es conocido como temperatura de cristalización (T_c). Esta transición de sólido amorfo a sólido cristalino es un proceso exotérmico, lo que resulta un pico en la señal de DSC. A medida que la temperatura se incrementa, la muestra eventualmente alcanza su temperatura de fusión (T_m). El proceso de fusión resulta en un pico endotérmico en la curva de DSC. La facultad para determinar temperaturas de transición y entalpías, hace de la DSC una herramienta invaluable para elaborar diagramas de fase para varios sistemas químicos.⁴⁶

La DSC puede emplearse también en el estudio de cristales líquidos; debido a que las transiciones de la materia entre sólido y líquido regularmente pasan por un tercer estado, que posee propiedades de ambas fases. Este líquido anisotrópico es conocido como líquido cristalino o estado mesomorfo. Mediante la DSC, es posible observar los pequeños cambios de energía que ocurren durante las transiciones de la materia, de sólido a cristal líquido y de cristal líquido a líquido isotrópico. Se considera una mesofase nemática cuando el cristal líquido se encuentra en una fase más cercana a la de líquido isotrópico. Cuando el cristal líquido tiene una fase más cercana a la de un sólido, se considera que tiene una mesofase sméctica.

El uso de la calorimetría diferencial de barrido para estudiar la estabilidad oxidativa de diversas muestras, generalmente requieren de cámaras de muestra libres de aire. Comúnmente, tales pruebas se realizan isotérmicamente cambiando la atmósfera de la muestra. Primero, la muestra es llevada a la temperatura de prueba deseada bajo atmósfera inerte, nitrógeno generalmente. Después, se introduce oxígeno al sistema. Cualquier oxidación que ocurra se observa como una desviación de la línea base. Tales análisis

pueden ser empleados para determinar la estabilidad y las condiciones de almacenamiento óptimo para un compuesto.

DSC es empleada también en la industria de polímeros y farmacéutica. Para el químico especialista en polímeros, DSC es una herramienta muy útil para estudios de procesos de “endurecimiento”, lo que permite conocer muy finamente las propiedades del polímero. El entrecruzamiento de las moléculas del polímero que ocurre durante el proceso de “endurecimiento” es exotérmico, lo que resulta en un pico positivo en la curva de DSC que usualmente aparece enseguida de una transición vítrea.

En la industria farmacéutica es necesaria la perfecta caracterización de un fármaco para definir los parámetros del procesamiento. Por ejemplo, si es necesario llevar un fármaco en forma amorfa, es deseable que las temperaturas en el proceso del fármaco estén por debajo de la temperatura de cristalización.

Existen pocos reportes en la bibliografía que se refieran al comportamiento térmico de los dendrímeros. Howell y colaboradores,⁴⁷ reportaron que los dendrímeros tipo PANAM con un fármaco de platino situado en la periferia, estos presentan dos etapas de descomposición al realizar estudios de termogravimetría. La primera descomposición comenzaba a 173 °C y la segunda a 518 °C, sin embargo, los autores no especifican las pérdidas, es decir, si la pérdida de masa ocurría por la descomposición de inicial de los brazos dendríticos o por una pérdida inicial de la periferia.

De igual manera Martínez y colaboradores,⁴⁸ reportaron la presencia de una transición vítrea en los resorcinaren-dendrímeros, en la cual los autores indicaban que la presencia de una transición vítrea es de gran importancia para la formación de monocapas de dendrímeros. Ya que esto permite su aplicación en áreas como óptica no lineal y compuestos orgánicos emisores de luz (OLEDs).

Una vez que se ha destacado la importancia del análisis térmico para el estudio de macromoléculas y con base en lo mencionado anteriormente sobre de propiedades fisicoquímicas de los ciclotriveratrilenos, al presentar una cavidad y al poder sustituir los grupos funcionales presentes en su estructura; así como las propiedades de fisicoquímicas de los dendrímeros, es que en este trabajo se conjuntaron estos dos tipos de moléculas para formar una nueva serie de macromoléculas, los ciclotriveratrilén-dendrímeros. Para lo cual se plantearon los siguientes objetivos.

OBJETIVOS

Objetivo general

Sintetizar por primera vez dendrímeros de primera, segunda y tercera generación, empleando un derivado trifuncionalizado del ciclotriveratrilenio como centro, con ramificaciones de polibenciléter y cadenas de *n*- dodecilo en la periferia.

Objetivos particulares

- 1.- Sintetizar un derivado del ciclotriveratrilenio, funcionalizado con tres grupos hidroxilo a partir del alcohol 4-hidroxi- 3-metoxibencílico.
- 2.- Sintetizar dendrones de polibenciléter de primera, segunda y tercera generación con cadenas de *n*- dodecilo como grupos terminales.
- 3.- Realizar las reacciones de acoplamiento de los dendrones del punto anterior con el derivado del ciclotriveratrilenio, para obtener los dendrímeros de primera, segunda y tercera generación.
- 4.- Estudiar el comportamiento térmico de los tres diferentes dendrímeros.

2.0. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

2.1. EQUIPO UTILIZADO

Resonancia Magnética Nuclear

Brucker Advance	300 MHz ¹ H y 75 MHz ¹³ C
Varian Unity	300 MHz ¹ H y 75 MHz ¹³ C
Jeol Eclipse	300 MHz ¹ H y 75 MHz ¹³ C
Referencia:	¹ H Tetrametilsilano (Me ₄ Si, 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⁺)

2.2. REACTIVOS Y DISOLVENTES

Agua, hexano,* acetona,* diclorometano,* metanol,* etanol,* celita, ácido sulfúrico concentrado, ácido perclórico (70 %, J. T. Baker), éter etílico (grado reactivo, J. T. Baker), dioxano (99 %, Aldrich), paladio/ carbono (10%, Aldrich), alumina (Aldrich), tetrahidrofurano (Aldrich), alcohol 4-hidroxi- 3-metoxibencílico (98 %, Aldrich), ácido 3,5-dihidroxibenzóico (97 %, Aldrich), alcohol 3,5- dihidroxibencílico (99 %, Aldrich), 1-bromododecano (97 %, Aldrich), bromuro de alilo (97 %, Aldrich), carbonato de potasio

(99.9 %, 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 (para el hexano), cloruro de calcio (para el diclorometano) y malla molecular (para la acetona) para secarlos. El tetrahidrofurano fue secado utilizando sodio como agente secante y benzofenona como indicador.

3.0. DESARROLLO EXPERIMENTAL

En esta sección se describe ampliamente la metodología empleada para obtener tanto los intermediarios como los productos finales de este trabajo de investigación. Así mismo, se muestran los datos de la caracterización de cada uno de los compuestos, para lo cual se emplearon las técnicas espectroscópicas de IR, UV, RMN de ^1H y de ^{13}C y en algunos casos espectrometría de masas. Los espectros correspondientes se encuentran en la sección 7.0. ANEXOS, en la última sección de este trabajo de investigación.

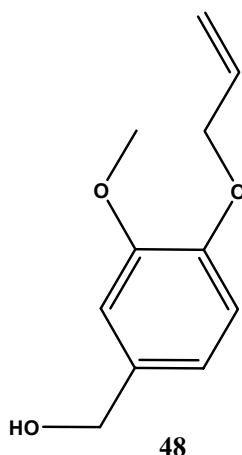
Algunos de los compuestos sintetizados se encuentran reportados y ampliamente descritos en la literatura, por ejemplo, la síntesis del derivado del ciclotriveratrilenos **38**,^{17, 26 y 52} así como el crecimiento de los dendrones tipo Fréchet a partir del derivado **51**,^{32 y 33} sin embargo, existen algunas diferencias respecto a la metodología de síntesis o en el tratamiento y purificación de los mismos, por lo que se describen nuevamente en este trabajo de investigación. Esto permite también, que la metodología empleada tenga continuidad, con el fin de facilitar al lector su seguimiento.

3.1. SÍNTESIS DEL DERIVADO DE CICLOTRIVERATRILENO

3.1.1. Síntesis del alcohol 4-aliloxi-3-metoxibencílico (48)

En un matraz se colocaron 10 g (65 mmol) del alcohol 4-hidroxi-3-metoxibencílico (compuesto **47**, ver Esquema 7 en la pág. 67) en 100 mL de acetona, posteriormente se adicionaron 6 mL (70 mmol) de bromuro de alilo (3-bromoprop-1-eno), finalmente, se añadieron 10 g (70 mmol) de carbonato de potasio, la mezcla se dejó a reflujo con

agitación constante por 12 horas. La mezcla de reacción se monitoreó por cromatografía en placa fina y al final de la reacción, la mezcla se filtró sobre celita a fin de eliminar el carbonato que no reaccionó; el filtrado se evaporó a sequedad y se agregó una mezcla de diclorometano y agua. Se separaron las fases, el disolvente orgánico con el producto se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó parcialmente y se adicionaron 10 mL de éter etílico, la mezcla se dejó en reposo por una noche, obteniéndose con un rendimiento del 80%, como un precipitado el compuesto **48** el cual se filtró al vacío.



Alcohol 3-metoxi-4-(2-propeniloxi) bencílico (**48**)

$C_{11}H_{14}O_3$

FT-IR (película, CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3335, 3257, 3075, 2994, 2976, 2942, 2906, 2856, 2842, 2042, 1942, 1861, 1784, 1704, 1647, 1592, 1514, 1457, 1420, 1364, 1322, 1294, 1254, 1233, 1139, 1061, 1025, 1005, 991, 926, 853, 805, 742.

UV (CH_2Cl_2 , 500-200 nm): 281 (ϵ 0.353) y 234 (ϵ 0.954).

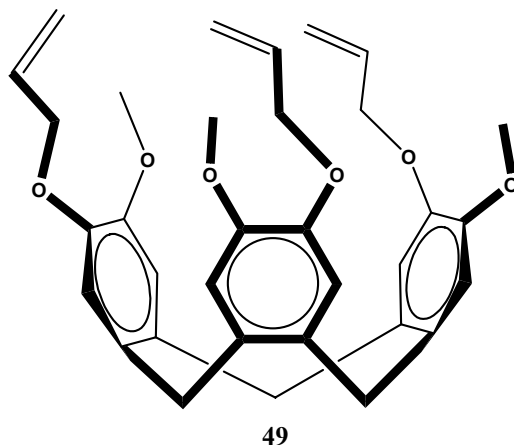
EM (IE^+): 194 m/z.

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz, δ ppm): 2.08 (s, 1H, OH), 3.86 (s, 3H, CH_3-O), 4.59 (m, 4H, $O-CH_2$ y CH_2-OH), 5.28 (d, d, 1H, $CH_2=C$, J_{cis} = 10.5 Hz, J_{gem} = 1.5 Hz), 5.40 (d,d, 1H, $CH_2=C$, J_{trans} = 17.4 Hz, J_{gem} = 1.8 Hz), 6.07 (m, 1H, $-CH=C$), 6.83 (s, 1H, Ar-H), 6.84 (s, 1H, Ar-H), 6.91 (s, 1H, Ar-H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, δ ppm): 55.7 (CH_3-O), 65.0 (CH_2-OH), 69.8 (OCH_2), 110.7 (Ar), 113.3 (Ar), 117.86 ($CH_2=$), 119.1 (Ar), 133.2 ($HC=$), 133.9 (Ar_{ipso}), 147.3 (Ar-O), 149.4 (Ar-O).

3.1.2. Síntesis del 2,7,12-trimetoxi-3,8,13-tris(2-propeniloxi)-10,15-dihidro-5H-tribenzo[a,d,g]ciclo noneno (49)

Se colocaron 5 g (26 mmol) del alcohol 3-metoxi-4-(2-propeniloxi) bencílico (48) en 100 mL de diclorometano, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua y se le adicionó, ácido trifluoroacético 20 mL (270 mmol) gota a gota. Después de la adición, se detuvo la agitación y la mezcla de reacción se dejó reposar por 18 horas. La mezcla de reacción se colocó en un embudo de extracción y se lavó vigorosamente con agua hasta pH neutro. La fase orgánica se secó empleando sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente parcialmente y se le adicionó éter etílico y se dejó reposar obteniéndose un precipitado de color blanco, el cual se filtro al vacío con un papel filtro, el compuesto 49 se obtuvo con un rendimiento del 35 %.



2,7,12-trimetoxi-3,8,13-tris(2-propeniloxi)-10,15-dihidro-5H-tribenzo[a,d,g]ciclo noneno (49)

$C_{33}H_{36}O_6$

FT-IR (pastilla, KBr, cm^{-1}): 3075, 2906, 2844, 1647, 1604, 1510, 1458, 1437, 1401, 1336, 1276, 1193, 1165, 1101, 998, 930, 882, 851, 787, 751, 614, 569.

UV (CH_2Cl_2 , 400-200 nm): 289 (ϵ 0.341) y 235 (ϵ 0.973).

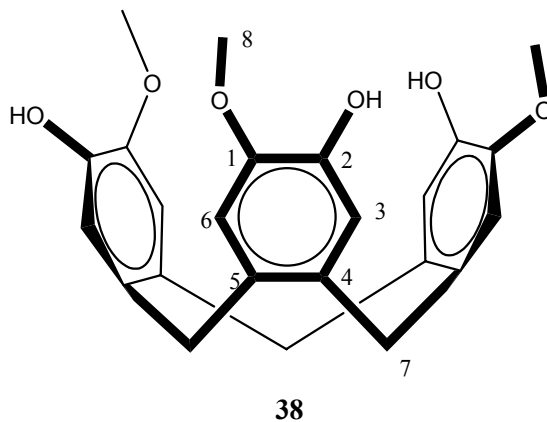
EM (FAB⁺): 528 m/z.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): 3.51 (d, 3H, CH₂, J= 13.8 Hz), 3.84 (s, 9H, O-CH₃), 4.59 (m, 6H, O-CH₂), 4.74 (d, 3H, CH₂, J= 13.6 Hz), 5.25 (d, d, 3H, CH₂=C, J_{cis}= 10.4 Hz, J_{gem}= 1.4 Hz), 5.37 (d, d, 3H, CH₂=C, J_{trans}= 17.2 Hz, J_{gem}=1.4 Hz), 6.06 (m, 3H, -CH=C), 6.80 (s, 3H, Ar-H), 6.85(s, 3H, Ar-H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 36.5 (CH_2), 56.2 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 70.3 (OCH_2), 114.0 (Ar), 116.0 (Ar), 117.4 ($\text{CH}_2\text{=}$), 131.9 (Ar- CH_2), 132.5 (Ar- CH_2), 133.8 (HC=), 146.9 (Ar-O), 148.4 (Ar-O).

3.1.3. Síntesis del 2,7,12-trihidroxi-3,8,13-trimetoxi-10,15-dihidro-5H-tribenzo[a,d,g]cliclononeno (**38**)

Se disolvieron 2.5g (4.8 mmol) del compuesto **49** en 15 mL de dioxano caliente. Posteriormente se adicionaron 20 mL de etanol, 1g de paladio en carbono al 10 % y finalmente se adicionaron 0.5 mL de ácido perclórico al 70 % gota a gota. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante a 55-60° C bajo atmósfera de nitrógeno por 18 h, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con 10 mL de dioxano y 50 de diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua hasta llegar a pH neutro y finalmente se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó parcialmente y se dejó precipitar durante la noche. Se obtuvo un sólido de color blanco, el cual se filtró al vacío y resultó ser el compuesto **38** con rendimiento del 65 %.



2,7,12-trihidroxi-3,8,13-trimetoxi-10,15-dihidro-5H-tribenzo[a,d,g]cliclononeno (**38**)

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_6$

EM (IE^+): 408 m/z.

FT-IR (película, CHCl_3 , cm^{-1}): 3414, 3029, 2964, 2932, 2842, 1707, 1618, 1592, 1512, 1470, 1447, 1360, 1275, 1214, 1176, 1141, 1084, 1011, 933, 885, 848, 744, 648, 618, 591, 526, 495, 449.

UV (CHCl_2 , 600-200 nm): 291 (ϵ 1.207) y 235 (ϵ 2.384).

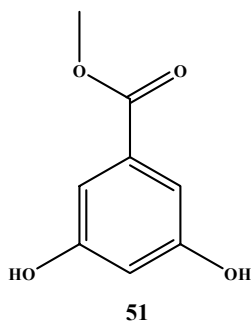
RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ ppm): 3.48 (d, 3H, CH_2 , $J= 13.8$ Hz), 3.85 (s, 9H, O- CH_3), 4.71 (d, 3H, CH_2 , $J= 13.8$ Hz), 5.38 (s, 3H, OH), 6.79 (s, 3H, Ar-H), 6.88 (s, 3H, Ar-H).

RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$, 75 MHz, δ ppm): 35.2 (CH_2 , carbono 7), 55.6 ($\text{CH}_3\text{-O}$, carbono 8), 113.2 (Ar, carbono 6), 116.3 (Ar, carbono 3), 130.1 (Ar- CH_2 , carbono 5), 132.1 (Ar- CH_2 , carbono 4), 144.6 (Ar-O, carbono 2), 145.7 (Ar-O, carbono 1).

3.2. SÍNTESIS DEL DENDRÓN DE PRIMERA GENERACIÓN

3.2.1. Síntesis del 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (**51**)

Se colocaron 10.0 g (64 mmol) de ácido 3,5-dihidroxibenzoico (compuesto **50**, ver Esquema 11, en la pág. 78) en 100 mL de metanol, posteriormente se adicionaron lentamente 0.5 mL de ácido sulfúrico concentrado; la mezcla de reacción se dejó a reflujo y agitación constante por 13 horas. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina y al término de la reacción, se adicionó carbonato de sodio hasta pH neutro. La mezcla se filtró sobre celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. Obteniéndose un polvo blanco, compuesto **51** con un rendimiento del 98%.



3,5-dihidroxibenzoato de metilo (**51**)

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4$

FT-IR (pastilla KBr, cm^{-1}): 3384, 3252, 1693, 1608, 1487, 1445, 1349, 1308, 1262, 1171, 999.

UV (CH_3OH , 600-200 nm): 309 (ϵ 0.271), 251 (ϵ 0.614) y 214 (ϵ 1.625).

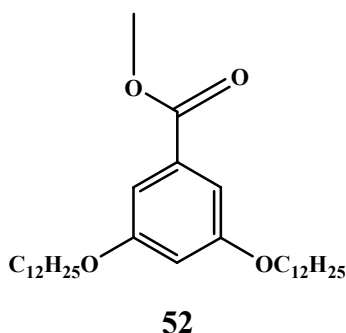
EM (IE^+): 168 m/z.

RMN ^1H (acetona- d_6 , 300 MHz δ ppm): 3.82 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 6.58 (t, 1H, Ar-H, $J = 2.3$ Hz), 6.99 (d, 2H, Ar-H, $J = 2.3$ Hz).

RMN ^{13}C (acetona- d_6 , 75 MHz, δ ppm): 52.3 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 108.0 (Ar *para*), 108.6 (Ar *orto*), 133.1 (Ar_{ipso}, unido al grupo éster), 159.5 (Ar-O), 167.98 (C=O).

3.2.2. Síntesis del 3,5-didodeciloxibenzoato de metilo (52)

Se disolvieron 14.5 g (86 mmol) del compuesto **51** en 200 mL de acetona, a esta disolución se adicionaron 46 mL (189 mmol) de 1-bromododecano. Una vez disueltos estos componentes se adicionaron 40 g (280 mmol) de K_2CO_3 . La mezcla de reacción se dejó a reflujo por 16 h, la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a vacío sobre celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se redisolvió en diclorometano y se enfrió en baño de hielo; posteriormente se agregó hexano obteniéndose un precipitado blanco. El precipitado se filtró al vacío, y se aisló el compuesto **52** con un rendimiento del 87 %.



3,5-didodeciloxibenzoato de metilo (**52**)

$C_{32}H_{56}O_4$

FT-IR (pastilla KBr, cm^{-1}): 2921, 2852, 1724, 1604, 1471, 1443, 1391, 1324, 1240, 1164, 1122, 1054, 1003, 857, 764, 720, 636.

UV (CH_2Cl_2 , 500-230 nm): 307 (ϵ 0.424) y 254 (ϵ 0.723).

EM (IE^+): 504 m/z.

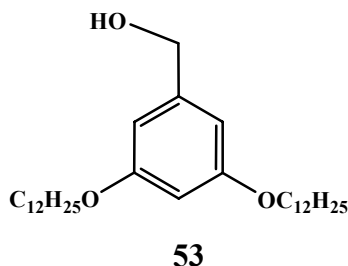
RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz, δ ppm): 0.88 (t, 6H, CH_3 , $J=6.4$ Hz); 1.26-1.44 (m, 36H, CH_2), 1.77 (q, 4H, CH_2 $J=7.8$), 3.89 (s, 3H, CH_3-O), 3.96 (t, 4H, CH_2-O , $J=6.5$), 6.63 (t, 1H, Ar-H, $J=2.3$ Hz), 7.21 (d, 2H, Ar-H, $J=2.3$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, δ ppm): 14.0 (CH_3), 22.6 (CH_2), 26.0 (CH_2), 29.2-29.5 (CH_2), 52.0 (CH_3-O), 68.3 (CH_2-O), 106.7 (Ar *para*), 107.7 (Ar *orto*), 131.9 (Ar_{ipso}, unido al grupo éster), 160.2 (Ar-O), 166.9 (C=O).

3.2.3. Síntesis del alcohol- 3,5-didodeciloxibencílico (**53**).

Se colocaron 0.38 g (10 mmol) de $LiAlH_4$ en un matraz redondo de 250 mL, este se sumergió parcialmente en un baño de hielo- agua y se le adicionaron, 20 mL de

tetrahidrofurano recién destilado mediante un embudo de adición gota a gota. Posteriormente, se adicionaron 5 g (10 mmol) del compuesto **52** disuelto en 50 mL de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se dejó en agitación constante por 12 h bajo atmósfera de nitrógeno, la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina y cuando se consumió el compuesto **52**, se adicionó MeOH a la mezcla y finalmente algunas gotas de agua. En la mezcla resultante se observó la presencia de grumos, por lo que se sometió a agitación a fin de deshacer dichos grumos, posteriormente se filtró sobre celita lavando con CH₂Cl₂ abundantemente. Se evaporó el disolvente a sequedad y se redisolvió en diclorometano, la disolución se secó con sulfato de sodio, se decantó y finalmente se evaporó el disolvente. El compuesto **53** se obtuvo con un rendimiento del 96 %.



Alcohol- 3,5- didodeciloibencílico **53** (G1-OH)

C₃₁H₅₆O₃

FT-IR (pastilla KBr, cm⁻¹): 3513, 3102, 2921, 2854, 1612, 1591, 1470, 1397, 1313, 1168, 1060, 1027, 981, 929, 838, 714, 678, 621, 520.

UV (CH₂Cl₂, 500-230 nm): 281.0 (Abs. 0.575).

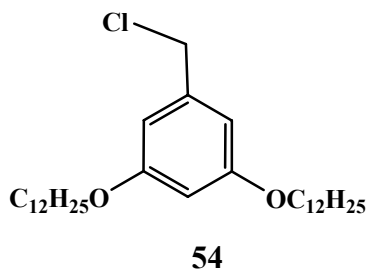
EM (IE⁺): 476 m/z.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 0.88 (t, 6H, CH₃, J=6.96 Hz); 1.26-1.45 (m, 36H, CH₂), 1.75 (q, 4H, CH₂ J=8.0 Hz), 1.85 (s, 1H, OH), 3.92 (t, 4H, CH₂-O, J= 6.6 Hz), 4.59 (s, 2H, CH₂-OH), 6.36 (t, 1H, Ar-H, J= 2.3 Hz), 6.48 (d, 2H, Ar-H, J= 2.3 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 14.0 (CH₃), 22.6 (CH₂), 26.0 (CH₂), 29.3-29.5 (CH₂), 31.9 (CH₂), 65.4 (CH₂-OH), 68.1 (CH₂-O), 100.7 (Ar *para*), 105.1 (Ar *orto*), 143.2 (Ar_{ipso}, unido al metileno base de oxígeno), 160.6 (Ar-O).

3.2.4. Síntesis del cloruro- 3,5- didodeciloibencílico (**54**)

Se disolvieron 5.0 g (10 mmol) del compuesto **53** en 100 mL de diclorometano. El matraz se colocó en un baño de hielo-agua con agitación magnética; cuando la mezcla alcanzó la temperatura del baño de hielo-agua, se agregó 1.0 mL (15 mmol) de cloruro de tionilo. Después se agregaron 1.1 mL (14 mmol) de piridina. La reacción se colocó bajo atmósfera de nitrógeno y en agitación durante 5 h, monitoreándose constantemente por cromatografía en capa fina. Cuando se terminó la materia prima, el disolvente se evaporó a sequedad y se formó un sólido blanco, que de acuerdo al Esquema 16 (pág. 83) debe tratarse de la sal de cloruro de piridinio. Teniendo como principio la poca solubilidad del cloruro de piridinio en disolventes apolares, se lavó el compuesto clorado con abundante hexano, sin embargo, se solubilizaba un poco de cloruro de piridinio, por lo que se concentró la disolución de hexano y se purificó por columna cromatográfica, empacada con alúmina empleando inicialmente hexano como fase móvil, aumentando la polaridad hasta 80 % hexano- 20 % CH₂Cl₂. El compuesto **54** se obtuvo con rendimiento del 85 % como un sólido amorfo de color blanco.



Cloruro- 3,5- dibutiloxibencílico (**54**) (G1-Cl).

C₃₁H₅₅ClO₂

FT-IR (pastilla KBr, cm⁻¹): 2922, 2851, 1601, 1467, 1392, 1345, 1298, 1262, 1173, 1063, 951, 836, 714, 689, 594.

UV (CH₂Cl₂, 500-200 nm): 284 (□ 0.168), 210 (□ 2.053).

EM (IE⁺): 494 m/z.

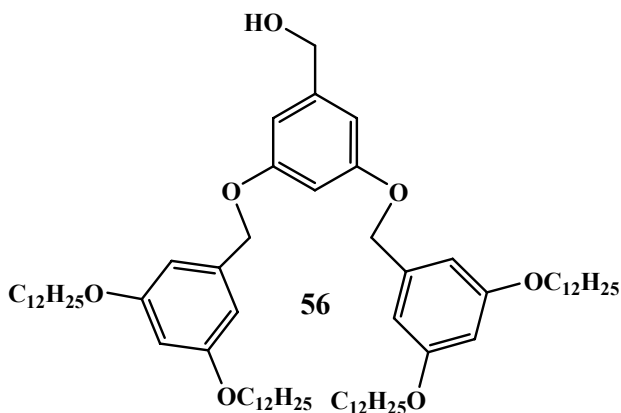
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 0.88 (t, 6H, CH₃, J=6.9 Hz); 1.26-1.46 (m, 36H, CH₂), 1.76 (q, 4H, CH₂ J=8.0 Hz), 3.92 (t, 4H, CH₂-O, J= 6.5 Hz), 4.49 (s, 2H, CH₂-Cl), 6.39 (t, 1H, Ar-H, J= 2.2 Hz), 6.50 (d, 2H, Ar-H, J= 2.2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 14.0 (CH₃), 22.6 (CH₂), 26.0 (CH₂), 29.2-29.5 (CH₂), 31.9 (CH₂), 46.4 (CH₂-Cl), 68.1 (CH₂-O), 101.4 (Ar *para*), 107.0 (Ar *orto*), 139.4 (Ar_{ipso}, unido al metileno base de halógeno), 160.6 (Ar-O).

3.3. SÍNTESIS DEL DENDRÓN DE SEGUNDA GENERACIÓN

3.3.1. Síntesis del alcohol- 3,5- bis [3,5- (didodeciloxi) benciloxi] bencilico (56)

Se disolvieron 5 g (10 mmol) del compuesto **54**, 0.67 g (4.8 mmol) del compuesto **55** (ver Esquema 17, en la pág. 85) en 100 mL de acetona, posteriormente, se adicionaron 3.0 g (21 mmol) de K_2CO_3 . La mezcla de reacción se dejó a reflujo por 48 h, la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina. Una vez concluida la reacción, la mezcla se filtró sobre celita y se lavó con abundantemente con diclorometano, el disolvente se evaporó a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna, con alúmina como fase estacionaria y hexano como fase móvil inicial, aumentando la polaridad hasta llegar a una mezcla 60 % hexano- 40 % CH_2Cl_2 , obteniéndose el compuesto **56** con un de rendimiento del 89 %.



Alcohol- 3,5- bis[3,5- (didodeciloxi)benciloxi] bencilico (**56**) (G2-OH)

$C_{69}H_{116}O_7$

FT-IR (película, $CHCl_3$, cm^{-1}): 3369, 2925, 2854, 1599, 1461, 1379, 1345, 1324, 1295, 1165, 1057, 832, 722, 684.

UV (CH_2Cl_2 , 500-200 nm): 282 (\square 0.380), 232 (\square 1.257).

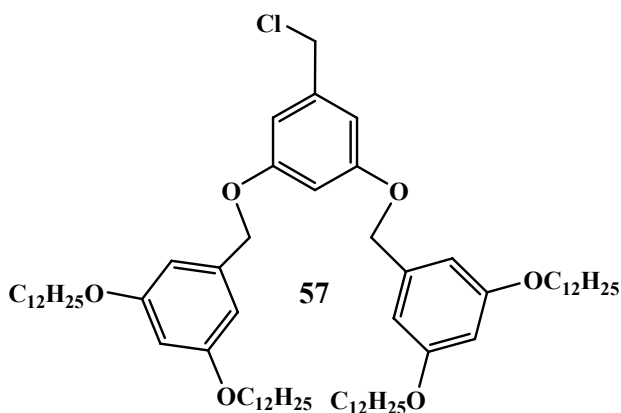
EM (FAB⁺): 1056 m/z.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 0.88 (t, 12H, CH₃, J= 7.2 Hz); 1.26-1.46 (m, 72H, CH₂), 1.65 (s, 1H, OH), 1.76 (q, 8H, CH₂, J= 7.8 Hz), 3.93 (t, 8H, CH₂-O, J= 6.6 Hz), 4.62 (s, 2H, CH₂-OH), 4.94 (s, 4H, ArCH₂-O), 6.40 (t, 2H, Ar-H, J= 2.4 Hz), 6.45 (t, 1H, Ar-H, J= 2.4 Hz), 6.49 (d, 2H, Ar-H, J= 2.1 Hz), 6.54 (d, 4H, Ar-H, J= 2.1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 14.0 (CH₃), 22.6 (CH₂), 26.0 (CH₂), 29.2-29.6 (CH₂), 31.9 (CH₂), 65.4 (CH₂-OH), 68.0 (CH₂-O), 70.1 (ArCH₂-O), 100.5 (Ar), 100.7 (Ar), 105.0 (Ar), 105.7 (Ar), 139.0 (Ar_{ipso}), 143.2 (Ar_{ipso}), 160.2 (Ar-O), 160.5 (Ar-O).

3.3.2. Síntesis del cloruro- 3,5- bis [3,5- (didodeciloxi) benciloxi] bencilico (57)

Se disolvieron 5.0 g (4.7 mmol) del compuesto **56** en 100 mL de diclorometano. El matraz se colocó en un baño de hielo-agua. Posteriormente, se agregaron 0.5 mL (7 mmol) de cloruro de tionilo. Después, se adicionaron 0.5 mL (6.6 mmol) de piridina. Se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno y en agitación constante durante 8 h. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina. Finalmente el disolvente se evaporó a sequedad, obteniéndose un sólido blanco, que fue lavado abundante hexano y desechado después. La disolución de hexano se concentró y se purificó por cromatografía en columna empacada con alúmina, empleando inicialmente hexano como fase móvil, aumentando la polaridad hasta 70 % hexano- 30 % CH₂Cl₂. El compuesto **57** se obtuvo en un 77 % de rendimiento.



Cloruro- 3,5- bis[3,5- (didodeciloxi)benciloxi] bencilico (**57**) (G2-Cl).

C₆₉H₁₁₅ClO₆

FT-IR (película, CHCl₃, cm⁻¹): 2925, 2854, 1598, 1461, 1376, 1346, 1324, 1297, 1167, 1056, 833, 719, 682.

UV (CH₂Cl₂, 500-230 nm): 283 (□1.077), 235.5 (□ 2.445).

EM (FAB⁺): 1075 m/z.

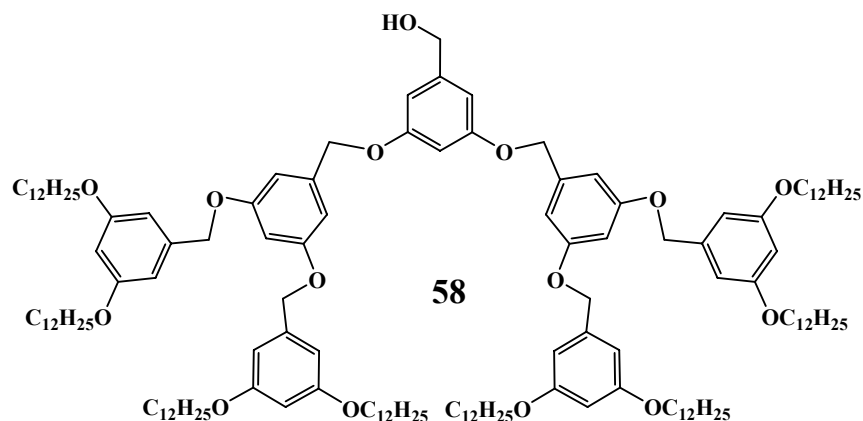
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 0.88 (t, 12H, CH₃, J= 6.1 Hz); 1.26-1.46 (m, 72H, CH₂), 1.76 (q, 8H, CH₂, J= 6.8 Hz), 3.93 (t, 8H, CH₂-O, J= 6.5 Hz), 4.50 (s, 2H, CH₂-Cl), 4.94 (s, 4H, ArCH₂-O), 6.40 (t, 2H, Ar-H, J= 2.2 Hz), 6.54 (d, 5H, Ar-H, J= 1.7 Hz), 6.62 (d, 2H, Ar-H, J= 1.8 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 13.9 (CH₃), 22.7 (CH₂), 26.1 (CH₂), 29.3-29.6 (CH₂), 31.9 (CH₂), 46.2 (CH₂-Cl), 68.3 (CH₂-OAr), 70.4 (ArCH₂-O), 101.3 (Ar), 102.5 (Ar), 106.0 (Ar), 107.9 (Ar), 139.0 (Ar_{ipso}), 139.6 (Ar_{ipso}), 160.3 (Ar-O), 160.8 (Ar-O).

3.4. SÍNTESIS DEL DENDRÓN DE TERCERA GENERACIÓN

3.4.1. Síntesis del alcohol- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (didodeciloxi)benciloxi] benciloxi} bencilico (58)

Se disolvieron 5.0 g (4.6 mmol) del compuesto **57** y 0.3 g (2.2 mmol) del compuesto **55** (ver Esquema 19, en la pág. 88) en 100 mL de acetona. Una vez disueltos los reactivos, se adicionaron 1.4 g (10 mmol) de K₂CO₃. La mezcla de reacción se dejó a reflujo por 72 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, empleando alúmina como fase estacionaria y hexano como fase móvil de inicio, la polaridad se aumentó con diclorometano hasta llegar a una mezcla 40 % hexano- 60 % CH₂Cl₂, obteniéndose el compuesto **58** con un de rendimiento del 70 %.



Alcohol- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (didodeciloxi)benciloxi] benciloxi} bencilico (**58**) (G3-OH).

$C_{145}H_{236}O_{15}$

FT-IR (película, $CHCl_3$, cm^{-1}): 2925, 2854, 1599, 1461, 1375, 1344, 1325, 1296, 1166, 1056, 909, 832, 734, 683.

UV (CH_2Cl_2 , 400-200 nm): 282 (\square 0.290), 231 (\square 1.118).

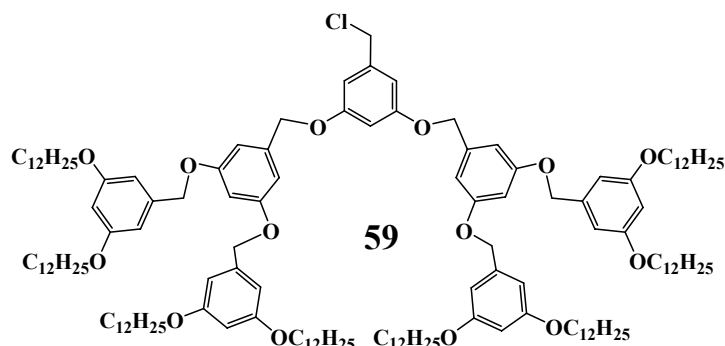
RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz, δ ppm): 0.88 (t, 24H, CH_3 , $J = 6.9$ Hz), 1.26-1.46 (m, 144H, CH_2), 1.65 (s, 1H, OH), 1.76 (q, 16H, CH_2 , $J = 7.8$ Hz), 3.92 (t, 16H, CH_2-O , $J = 6.6$ Hz), 4.61 (s, 2H, CH_2-OH), 4.94 (s, 8H, $ArCH_2-O$), 4.97 (s, 4H, $ArCH_2-O$), 6.39 (t, 4H, $Ar-H$, $J = 2.1$), 6.53 (t, 1H, $Ar-H$, $J = 2.1$ Hz), 6.54 (d, 8H, $Ar-H$, $J = 2.1$ Hz), 6.56 (t, 2H, $Ar-H$, $J = 2.4$ Hz), 6.59 (d, 2H, $Ar-H$, $J = 2.4$ Hz), 6.66 (d, 4H, $Ar-H$, $J = 2.1$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, δ ppm): 14.0 (CH_3), 22.6 (CH_2), 26.0 (CH_2), 29.2-29.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 65.2 (CH_2-OH), 68.0 (CH_2-OAr), 70.1 ($ArCH_2-OAr$), 70.1 ($ArCH_2-OAr$), 100.8 (Ar), 101.3 (Ar), 101.6 (Ar), 105.7 (Ar), 106.3 (Ar), 138.9 (Ar_{ipso}), 139.2 (Ar_{ipso}), 143.4 (Ar_{ipso}), 160.1 (Ar-O), 160.1 (Ar-O), 160.5 (Ar-O).

3.4.2. Síntesis del cloruro- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (didodeciloxi) benciloxi] bencilico (**59**)

Se disolvieron 5g (2.2 mmol) de **58** en 100 mL de diclorometano en un matraz redondo de 250 mL, colocado sobre un baño de hielo-agua, posteriormente se adicionaron 0.25 mL (3.4 mmol) de cloruro de tionilo. Después, se adicionaron 0.25 mL (3.2 mmol) de piridina. La mezcla de reacción se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno y en agitación constante durante 10 h. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina, y cuando la materia prima se consumió, el disolvente se evaporó a sequedad, obteniéndose un sólido blanco, que fue lavado abundante hexano y desechado después. La disolución de hexano

se concentró y se purificó por cromatografía en columna empacada con alúmina empleando inicialmente hexano como fase móvil, aumentando la polaridad hasta 60 % hexano- 40 % CH₂Cl₂. El compuesto **59** se obtuvo en un 70 % de rendimiento.



Cloruro- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (didodeciloxi)benciloxi] benciloxi} bencilico (**59**) (G3-Cl).

C₁₄₅H₂₃₅ClO₁₄

FT-IR (película, CHCl₃, cm⁻¹): 2925, 2854, 1598, 1461, 1375, 1344, 1324, 1297, 1166, 1056, 832, 720, 682.

UV (CH₂Cl₂, 400-200 nm): 283 (□ 0.370), 232 (□ 1.369).

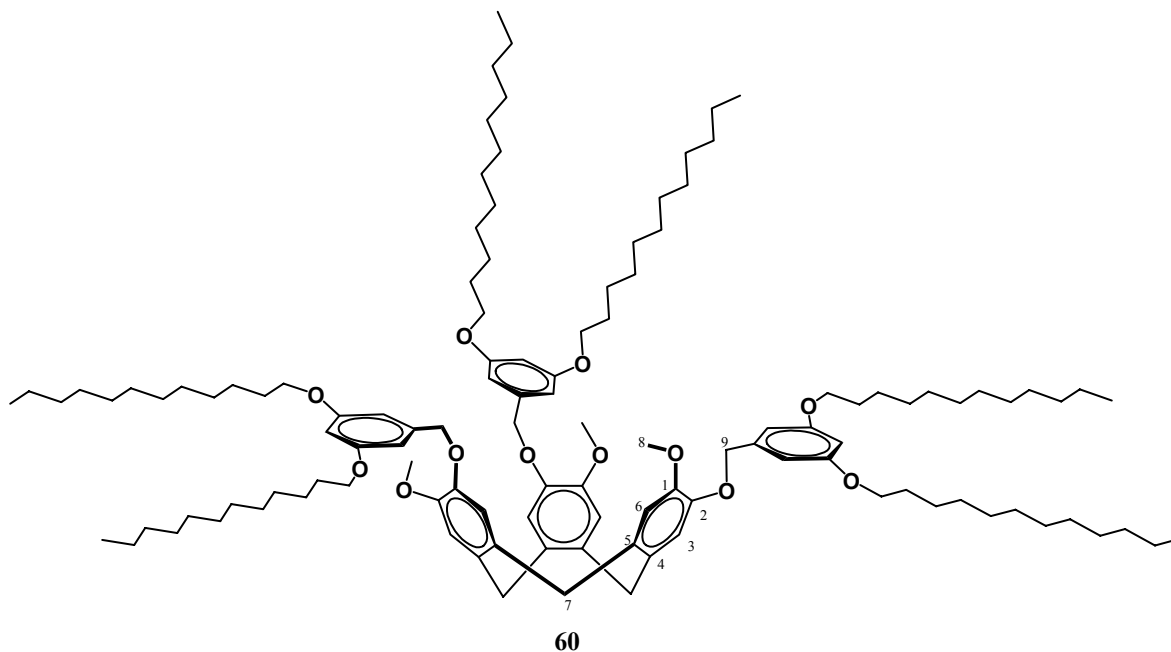
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 0.88 (t, 24H, CH₃, J= 6.9 Hz); 1.26-1.45 (m, 144H, CH₂), 1.76 (q, 16H, CH₂, J= 7.8 Hz), 3.93 (t, 16H, CH₂-O, J= 6.6 Hz), 4.50 (s, 2H, CH₂-Cl), 4.94 (s, 8H, ArCH₂-O), 4.96 (s, 4H, ArCH₂-O), 6.40 (t, 4H, Ar-H, J= 2.10), 6.54 (d, 9H, Ar-H, J= 2.4 Hz), 6.56 (t, 2H, Ar-H, J= 2.1 Hz), 6.62 (d, 2H, Ar-H, J= 2.4 Hz), 6.66 (d, 4H, Ar-H, J= 2.4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, δ ppm): 14.0 (CH₃), 22.6 (CH₂), 26.0 (CH₂), 29.2-29.6 (CH₂), 31.9 (CH₂), 46.2 (CH₂-Cl), 68.1 (CH₂-OAr), 70.1 (CH₂-OAr), 70.2 (CH₂-O), 100.9 (Ar), 101.7 (Ar), 102.0 (Ar), 105.7 (Ar), 106.4 (Ar), 107.7 (Ar), 138.9 (Ar_{ipso}), 139.0 (Ar_{ipso}), 139.5 (Ar_{ipso}), 160.0 (Ar-O), 160.2 (Ar-O), 160.5 (Ar-O).

3.5. SÍNTESIS DEL DENDRÍMERO DE PRIMERA GENERACIÓN

Se disolvieron 800 mg (1.62 mmol) del dendrón **54** y 200 mg (0.49 mmol) del derivado de ciclotriveratrilenos **38** en 80 mL de acetona (ver Esquema 21, en la pág. 95).

Posteriormente, se adicionaron 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 se lavó con diclorometano, el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto **60** se obtuvo con un 82 % de rendimiento.



Dendrímero de 1^a generación **60**

$C_{117}H_{186}O_{12}$

FT-IR (película, $CHCl_3$, cm^{-1}): 2925, 2854, 1600, 1513, 1462, 1380, 1346, 1325, 1292, 1265, 1220, 1166, 1086, 1063, 849, 834, 720, 685.

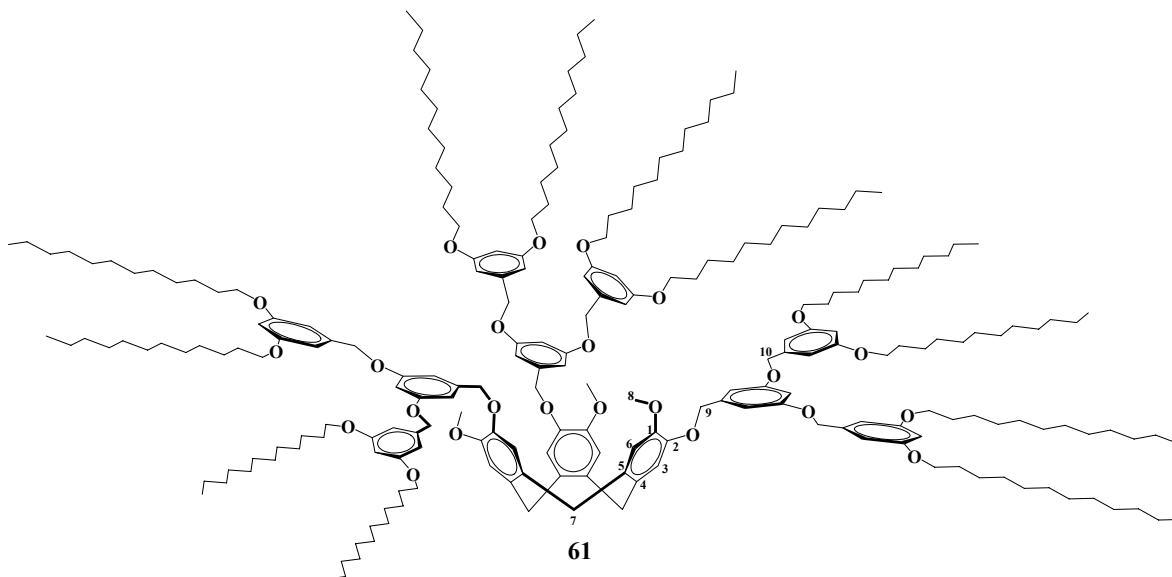
UV (CH_2Cl_2 , 600-200 nm): 285 (\square 0.516), 233 (\square 1.565).

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz, δ ppm): 0.88 (t, 18H, CH_3 , $J= 6.9$ Hz); 1.26-1.41 (m, 108H, CH_2), 1.74 (q, 12H, CH_2 , $J= 7.6$ Hz), 3.43 (d, 3H, CH_2 , $J= 13.8$ Hz), 3.71 (s, 9H, CH_3-O), 3.90 (t, 12H, CH_2-O , $J= 6.5$ Hz), 4.67 (d, 3H, CH_2 , $J= 13.5$ Hz), 5.01 (s, 6H, $ArCH_2-OCTV$), 6.36 (t, 3H, $Ar-H$, $J= 2.4$ Hz), 6.55 (d, 6H, $Ar-H$, $J= 2.4$ Hz), 6.64 (s, 3H, $Ar-H$), 6.82 (s, 3H, $Ar-H$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, δ ppm): 14.0 (CH_3), 22.6 (CH_2), 26.1 (CH_2), 29.3-29.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 36.5 (CH_2 puente), 56.3 (CH_3-O), 68.2 (CH_2-OAr), 72.1 ($ArCH_2-OCTV$, carbono 9), 100.9 (Ar), 105.4 (Ar), 114.2 ($ArHCTV$, carbono 6), 116.8 ($ArHCTV$, carbono 3), 131.9 ($ArCTV-CH_2$ puente, carbono 4), 132.8 ($ArCTV-CH_2$ puente, carbono 5), 140.1 (Ar_{ipso}), 147.5 ($ArCTV-O$), 148.7 ($ArCTV-O$), 160.7 ($Ar-O$).

3.6. SÍNTESIS DEL DENDRÍMERO DE SEGUNDA GENERACIÓN

Se disolvieron 1.75 g (1.63 mmol) del dendrón **57** y 200 mg (0.49 mmol) del derivado de ciclotriveratrilenio **38** en 80 mL de acetona (ver Esquema 22, en la pág. 98). Posteriormente, se adicionaron 350 mg (2.5 mmol) de K_2CO_3 . La mezcla de reacción se dejó a reflujo por 90 h, ésta se monitoreó por cromatografía en capa fina. Una vez concluida la reacción, la mezcla se filtró al vacío sobre celita y se lavó con diclorometano, el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto **61** se obtuvo con un 77 % de rendimiento.



Dendrímtero de 2^a generación **61**

$C_{231}H_{366}O_{24}$

FT-IR (película, $CHCl_3$, cm^{-1}): 2925, 2854, 1599, 1513, 1461, 1375, 1344, 1324, 1295, 1266, 1165, 1061, 832, 756, 721, 684.

UV (CH_2Cl_2 , 600-200 nm): 283 (ϵ 0.935), 236 (ϵ 2.472).

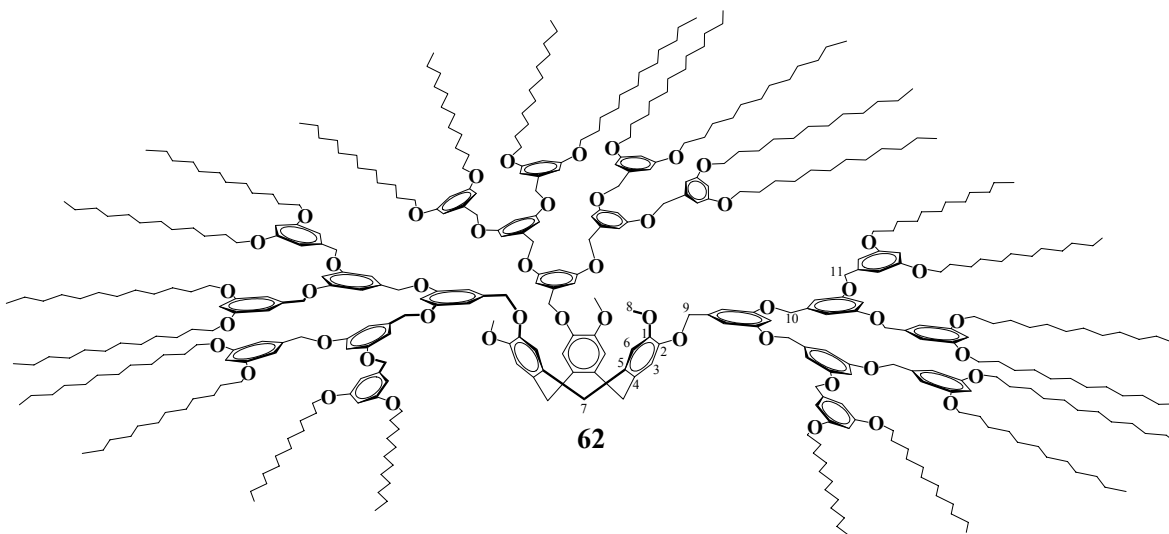
RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, δ ppm): 0.88 (t, 36H, CH_3 , $J= 7.2$ Hz); 1.25-1.45 (m, 216H, CH_2), 1.75 (q, 24H, CH_2 , $J= 7.8$ Hz), 3.44 (d, 3H, CH_2 puente, $J= 13.8$ Hz), 3.74 (s, 9H, CH_3-O), 3.91 (t, 24H, CH_2-O , $J= 6.6$ Hz), 4.68 (d, 3H, CH_2 puente, $J= 13.5$ Hz), 4.91 (s, 12H, $ArCH_2-OAr$), 5.02 (s, 6H, $ArCH_2-OCTV$), 6.39 (t, 6H, $Ar-H$, $J= 2.1$ Hz), 6.53 (d, 15H, $Ar-H$, $J= 2.1$ Hz), 6.67 (d, 9H, $Ar-H$, $J= 2.4$ Hz), 6.84 (s, 3H, $Ar-H$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, δ ppm): 14.0 (CH_3), 22.6 (CH_2), 26.0 (CH_2), 29.2-29.6 (CH_2), 31.8 (CH_2), 39.4 (CH_2 puente), 56.1 (CH_3-O), 68.0 (CH_2-OAr), 70.1 ($ArCH_2-OAr$), 71.8 ($ArCH_2-OCTV$), 100.7 (Ar), 101.3 (Ar), 105.7 (Ar), 113.6 ($ArHCTV$, carbono 6), 116.3

(ArHCTV, carbono 3), 131.6 (ArCTV-CH₂ puente, carbono 4), 132.6 (ArCTV-CH₂ puente, carbono 5), 138.8 (Ar_{ipso}, carbono 10), 140.1 (Ar_{ipso}, carbono 9), 147.1 (ArCTV-O), 148.4 (ArCTV-O), 160.1 (Ar-OAr), 160.4 (Ar-Oalif.).

3.7. SÍNTESIS DEL DENDRÍMERO DE TERCERA GENERACIÓN

Se disolvieron 900 mg (0.40 mmol) del dendrón **59**, 50 mg (0.12 mmol) del derivado de ciclotriveratrilenio **38** en 80 mL de acetona (ver Esquema 23, en la pág. 102). Posteriormente, se adicionaron 350 mg (2.5 mmol) de K₂CO₃. La mezcla de reacción se dejó a reflujo por 120 h, ésta se monitoreó por cromatografía en capa fina. Una vez concluida la reacción, la mezcla se filtró a vacío sobre celita y se lavó con diclorometano, el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto **62** se obtuvo con un 73 % de rendimiento.



Dendrímtero de 3^a generación **62**

C₄₅₉H₇₂₆O₄₈

FT-IR (película, CHCl₃, cm⁻¹): 2925, 2854, 1598, 1513, 1461, 1374, 1344, 1324, 1296, 1269, 1166, 1057, 832, 720, 682.

UV (CH₂Cl₂, 600-200 nm): 283 (ε 0.332), 232 (ε 1.252).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm): 0.87 (t, 72H, CH₃, J= 6.9 Hz); 1.25-1.45 (m, 432H, CH₂), 1.73 (q, 48H, CH₂, J= 7.5 Hz), 3.45 (d, 3H, CH₂ puente), 3.76 (s, 9H, CH₃-O), 3.89 (t, 48H, CH₂-O, J= 6.6 Hz), 4.65 (d, 3H, CH₂ puente), 4.90 (s, 24H, ArCH₂-O), 4.92 (s, 12H, ArCH₂-O), 5.02 (s, 6H, ArCH₂-OCTV), 6.38 (t, 12H, Ar-H, J= 1.8), 6.52 (d, 24H, Ar-H, J=

2.1 Hz), 6.54 (t, 6H, Ar-H, J= 2.4 Hz), 6.65 (d, 15H, Ar-H, J= 1.8 Hz), 6.68 (d, 6H, Ar-H), 6.72 (s, 3H, Ar-H), 6.85 (s, 3H, Ar-H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 14.1 (CH_3), 22.7 (CH_2), 26.06 (CH_2), 29.3-29.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 36.5 (CH_2 puente), 56.2 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 68.0 ($\text{CH}_2\text{-OAr}$), 70.1 ($\text{ArCH}_2\text{-OAr}$), 71.8 ($\text{ArCH}_2\text{-OCTV}$) 100.8 (Ar), 101.6 (Ar), 105.7 (Ar), 106.40 (Ar), 113.9 (ArHCTV), 116.5 (ArHCTV), 131.8 (ArCTV-CH_2 puente, carbono 4), 132.7 (ArCTV-CH_2 puente, carbono 5), 138.9 (Ar_{ipso}), 139.1 (Ar_{ipso}), 147.2 (ArCTV-O), 148.6 (ArCTV-O), 160.2 ($\text{Ar-OCH}_2\text{Ar}$), 160.5 (Ar-Oalif.).

4.0. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. SÍNTESIS DEL DERIVADO DE CICLOTRIVERATRILENO

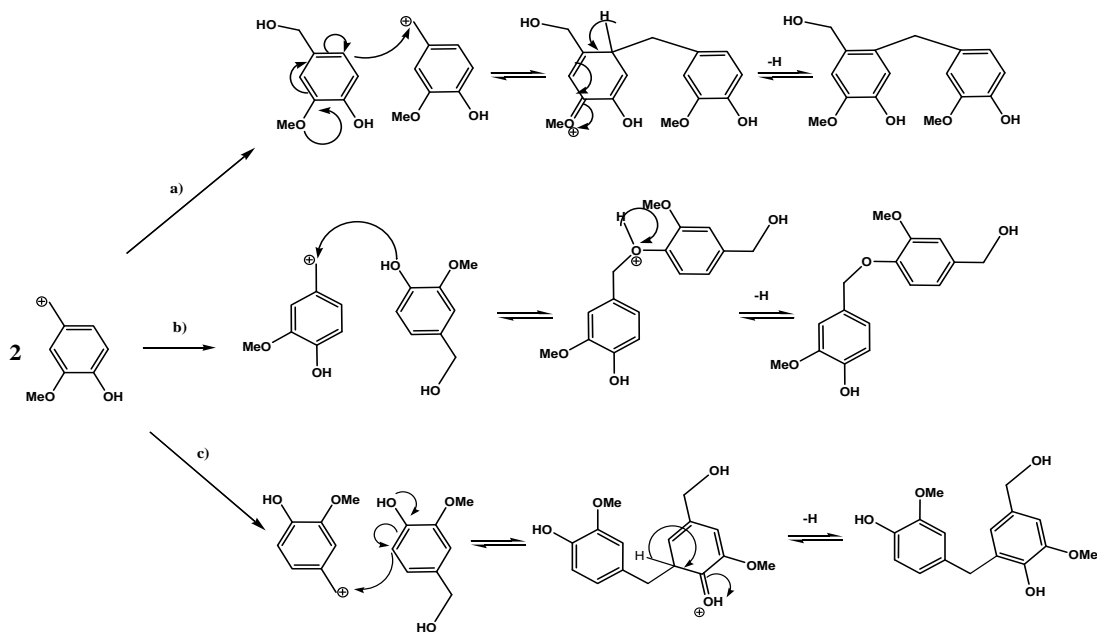
La síntesis de compuestos macrocíclicos, con una estructura perfectamente definida y con la presencia de grupos funcionales capaces de ser modificados, ha sido un esfuerzo continuo de los químicos sintéticos, con el fin construir estructuras más complejas con otros compuestos así como para modificar las propiedades fisicoquímicas de estos.⁴⁸

La atención tanto en el ciclotriveratrilenos **17** como de sus derivados, se ha centrado durante mucho tiempo en su capacidad para formar compuestos cristalinos de inclusión con pequeñas moléculas. Debido a la rigidez que presenta el ciclotriveratrilenos, y algunos de sus derivados sustituidos, estos han encontrado aplicación en campos tales como espectroscopias de Ultravioleta (UV) y de Dicroísmo Circular (DC), también en la química de huésped-anfitrión (química supramolecular), mecánica molecular, cristales líquidos, entre otras, lo que ha contribuido también a la innovación y eficiencia en rutas sintéticas para obtener macromoléculas que contengan como molécula núcleo al ciclotriveratrilenos CTV. Los ciclotriveratrilenos también son de gran interés, ya que sirven de base para la síntesis de moléculas más complejas, debido a que no presentan impedimento estérico y pueden presentar hasta 6 grupos hidroxilo para la obtención de moléculas de alto peso molecular en una sola etapa.

El ciclotriveratrilenos puede poseer tres sitios funcionales alternados entre si, como el caso del 2,7,12-trihidroxi- 3,8,13-trimetoxi- 10,15-dihidro- 5H-tribenzo[a,d,g] ciclononeno (**38**) comúnmente conocido como ciclotriguaiacileno o CTG (ver Esquema 9, en la pág. 73).²⁶

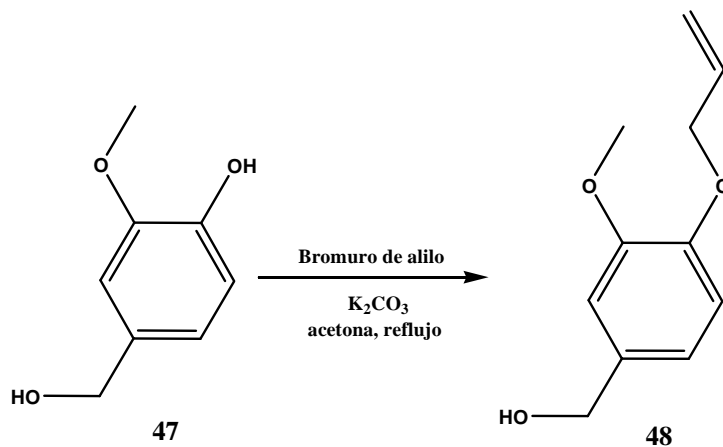
4.1.1. Protección del alcohol 4-hidroxi-3-metoxibencílico (**47**)

La síntesis del 2,7,12-trihidroxi- 3,8,13-trimetoxi- 10,15-dihidro- 5H-tribenzo[a,d,g] ciclononeno (**38**) se realizó a partir del alcohol 4-hidroxi-3-metoxibencílico (**47**). La posición hidroxilo del compuesto **47** tuvo que ser protegida empleando 3-bromoprop-1-eno (bromuro de alilo) mediante una reacción de Williamson (ver Esquema 13, en la pág. 81). La protección es necesaria, ya que de lo contrario se pueden obtener productos no deseados en el momento de la ciclización, como los que se muestran en el Esquema 6.



Esquema 6. a) Reacción esperada para la oligomerización del catión bencílico; b) y c) posibles reacciones que podrían ocurrir de no realizar la protección del alcohol fenílico.

Así que para la protección, se hicieron reaccionar el alcohol 4-hidroxi-3-metoxibencílico (**47**) y bromuro de alilo, en 100 mL de acetona, en presencia de carbonato de potasio. El compuesto **48** se obtuvo como un precipitado, con un rendimiento del 80 % (Esquema 7).



Esquema 7. Protección del alcohol 47 con bromuro de alilo.

El compuesto **48** fue caracterizado por resonancia magnética nuclear de protón, en el espectro se observó una señal simple en 2.08 ppm, correspondiente al protón del grupo hidroxilo, una señal simple en 3.86 ppm correspondiente a los protones del metilo CH_3-O , una señal múltiple en 4.59 ppm asignados a los protones de los metilenos unidos a oxígeno,

tanto del metileno del grupo alilo, como el unido al grupo hidroxilo. De igual manera se observan cuatro señales dobles en 5.28 y 5.40 ppm debidos a los protones del grupo $\text{CH}_2=\text{C}$ con constantes de acoplamiento de $J_{\text{cis}}= 10.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{gem}}= 1.5 \text{ Hz}$ y $J_{\text{trans}}= 17.40 \text{ Hz}$, $J_{\text{gem}}=1.8 \text{ Hz}$. Una señal múltiple en 6.07 ppm debido al protón del grupo $\text{CH}=\text{C}$, y finalmente tres señales simples pertenecientes a los protones del anillo aromático en 6.83, 6.84 y 6.91 ppm.

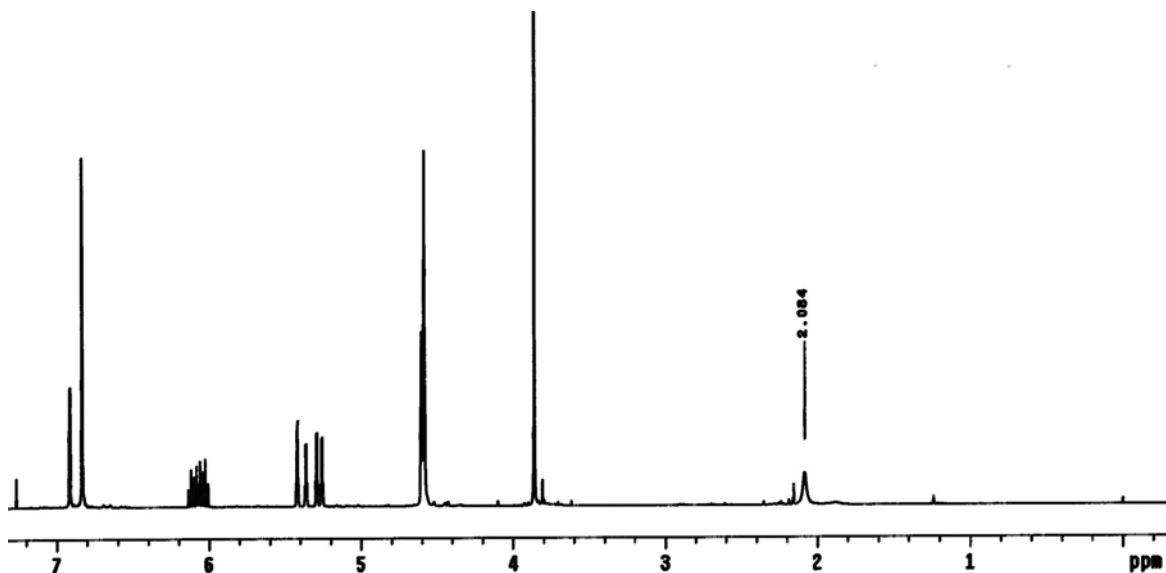
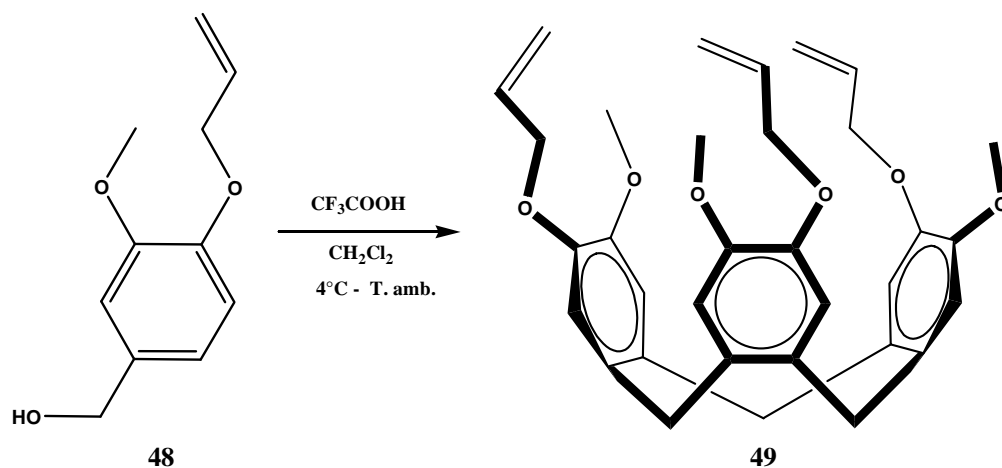


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 48 en cloroformo.

4.1.2. Ciclización del alcohol 3-metoxi-4-(2-propeniloxi) bencílico (48)

Una vez obtenido el alcohol protegido 48, se realizó la reacción de ciclización en diclorometano, empleando ácido trifluoroacético. El compuesto 49 se obtuvo con un rendimiento del 35 % (Esquema 8).



Esquema 8. Ciclización del alcohol 48 en medio ácido.

El derivado de ciclotriveratrilenio **49** se ha obtenido previamente por otros grupos de investigación,⁵² su estructura se confirmó mediante la caracterización inicial por RMN de ^1H , en el espectro (Figura 36) se pueden observar dos señales dobles, que corresponden a los hidrógenos en los metilenos puente, en 3.51 y 4.74 ppm con constantes de acoplamiento de $J= 13.8$ Hz y $J= 13.6$ Hz respectivamente; de igual manera se puede observar una señal simple en 3.84 ppm debido a los protones del metilo ($\text{CH}_3\text{-O}$), un par de dobles de dobles, en 5.25 y en 5.37 ppm debidos a los protones del grupo $\text{CH}_2=$ con constantes de acoplamiento de $J_{\text{cis}}= 10.4$ Hz, $J_{\text{gem}}= 1.4$ Hz y $J_{\text{trans}}= 17.2$ Hz. Además se observa también una señal múltiple en 6.06 ppm debido al protón del grupo CH= , y finalmente dos señales simples 6.80 y 6.85 ppm pertenecientes a los protones del anillo aromático.

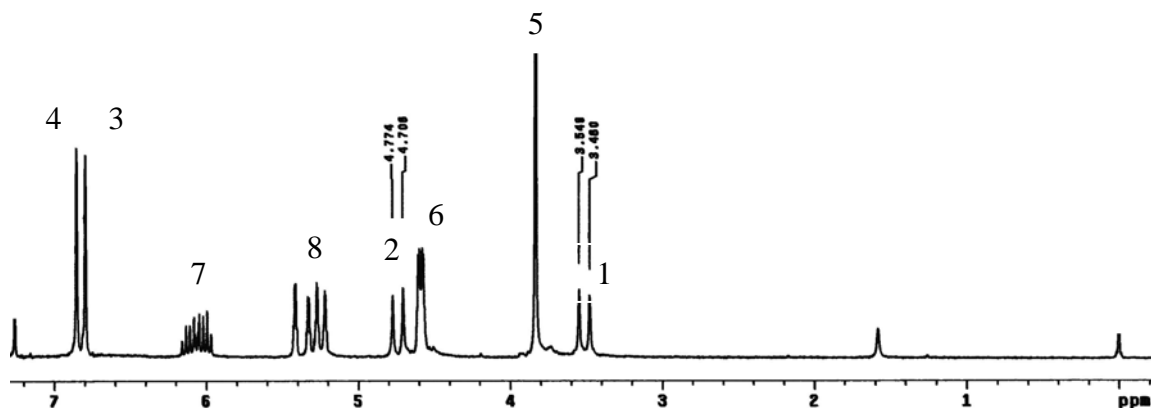


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **49** en cloroformo.

Debido a la importancia de este intermediario, en la Figura 37 se ilustran los hidrógenos numerados para facilitar la localización de las señales correspondientes en el espectro de la Figura 36.

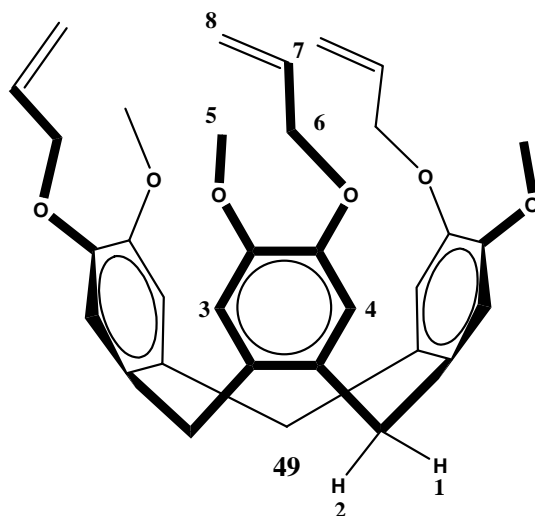


Figura 37. Asignación de los tipos de protones presentes en el compuesto 49 para su localización en el espectro de la Figura 36.

Un detalle importante durante la síntesis del compuesto **49** es que en la reacción de ciclización del alcohol **48** (Esquema 8), también se obtuvieron los macrociclos de mayor peso molecular al esperado para el macrociclo **49**. Esto se hizo evidente en una placa cromatográfica comparando el compuesto **49** con una muestra tomada de la mezcla diclorometano-éter donde se dejó precipitar el compuesto **49**; se observó que la muestra que contenía la mezcla de macrociclos se arrastraba a lo largo de la elución.

Al evaporar el disolvente de la mezcla diclorometano-éter, se obtuvo un sólido de color amarillento. A esta muestra se le realizó un análisis mediante espectrometría de masas, lo que permitió confirmar la presencia fragmentos de mayor y menor peso molecular, respecto al derivado de cicloveratrilenos **49**. Como puede verse en el espectro de masas de esta muestra (Figura 38), se encuentran presentes el monómero, con una relación m/z de 177, en 351 el dímero, en 527 el trímero, en 704 el tetrámero, en 880 el pentámero y en 1056 el hexámero.

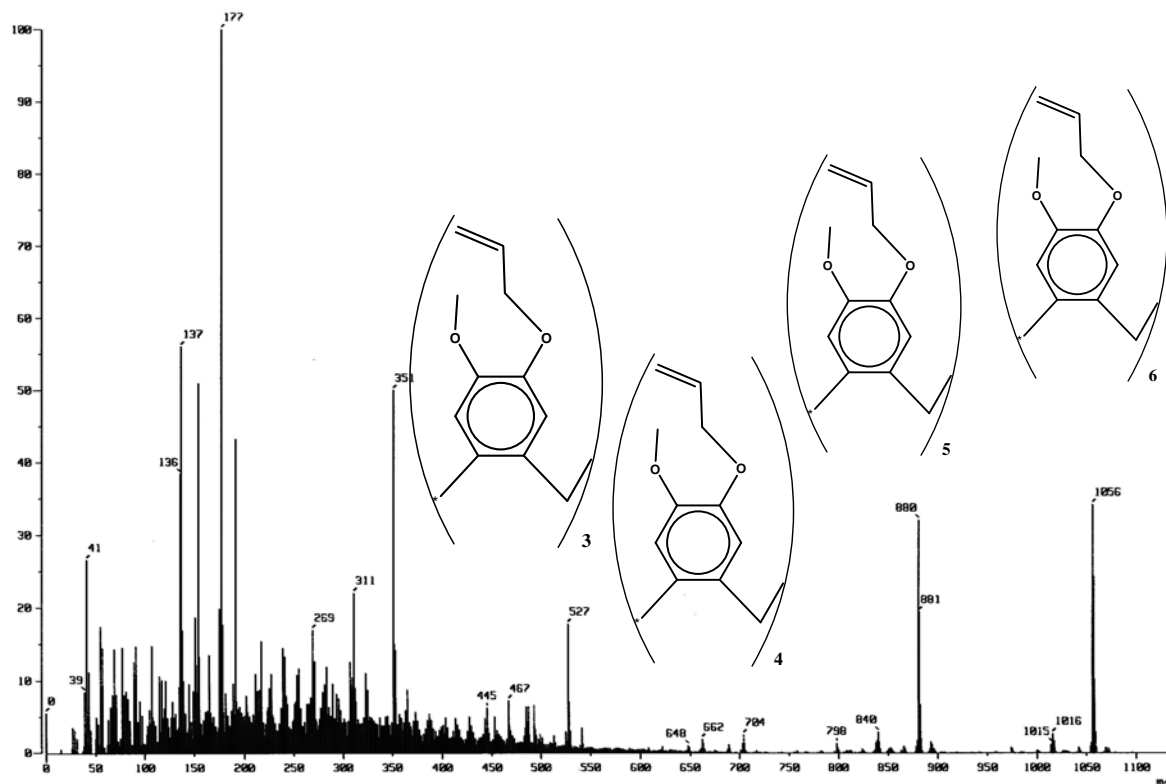


Figura 38. Espectro de masas mostrando la presencia de macrociclos de mayor peso molecular al del compuesto 49.

La mezcla de macrociclos se caracterizó también por resonancia magnética nuclear de protón. En el espectro (Figura 39) se observaron señales más anchas y con mayor multiplicidad, respecto al espectro del compuesto **49** (Figura 36). Además, señales dobles correspondientes a los protones de los metilenos puente de la Figura 36 (protones 1 y 2), ya no se observan como tales en la Figura 37, sino como una señal ancha en 3.62 ppm, debido a que los oligómeros de más de tres miembros, presentan una gran flexibilidad, por lo que los protones de los metilenos puente se vuelven indistinguibles.

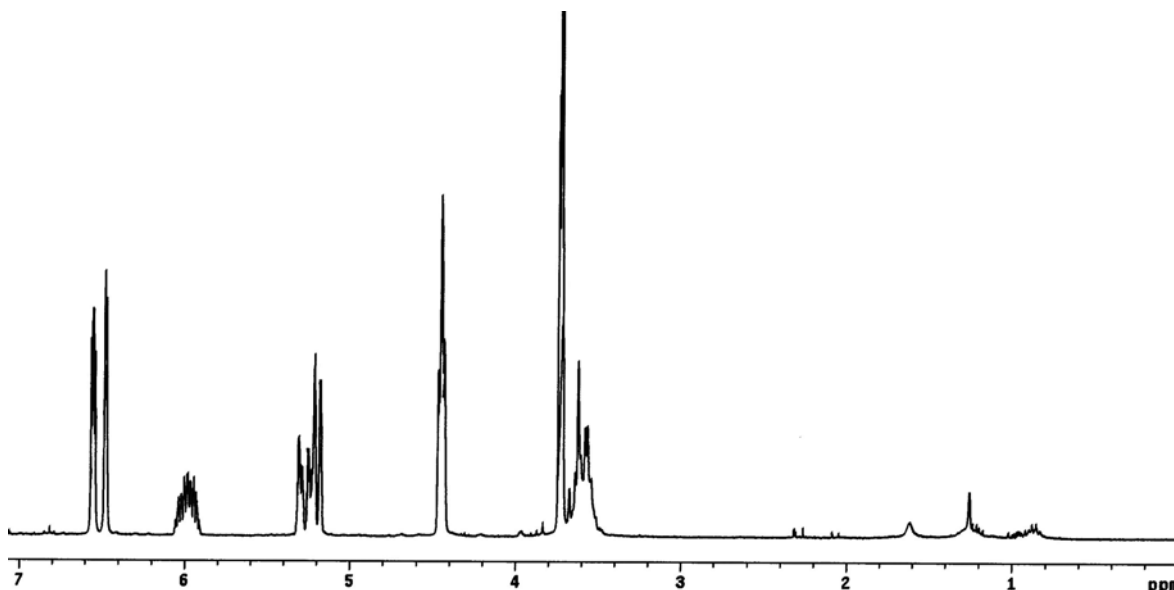


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H de los oligómeros de mayor peso molecular del derivado de CTV 49 en diclorometano.

Esta flexibilidad de los oligómeros de más de tres miembros de cicloveratrilenos, facilita las interconversiones entre diferentes conformaciones de estos macrociclos, ya que no presentan la rigidez del trímero cíclico. En nuestro grupo de investigación, se han estudiado previamente estas interconversiones por resonancia magnética nuclear de protón para el ciclotetraveratrilenos (**20**) y se encontró que pasa de la conformación de “sofá” a la conformación de “corona” rápidamente aún a bajas o altas temperaturas (Figura 38).

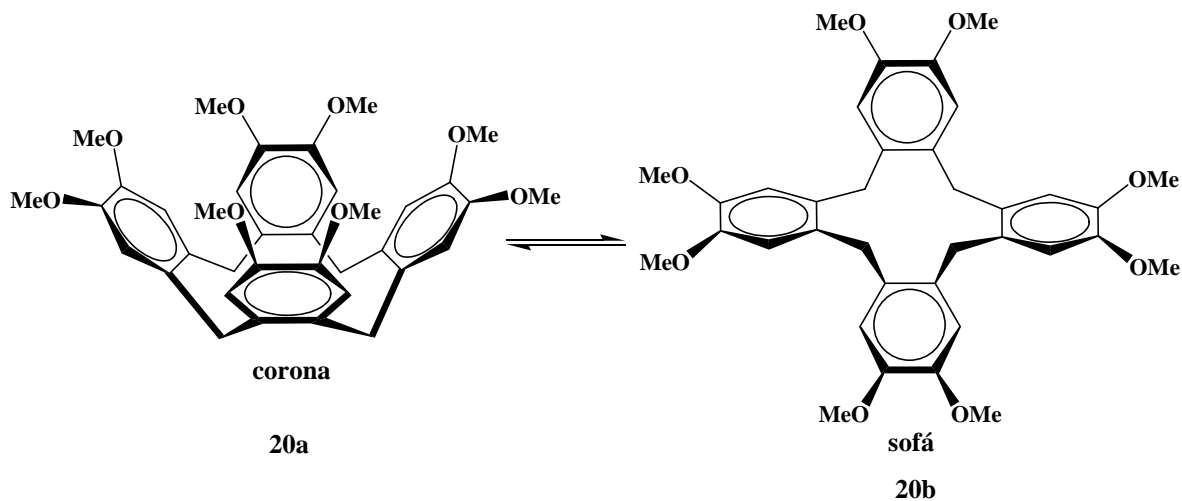
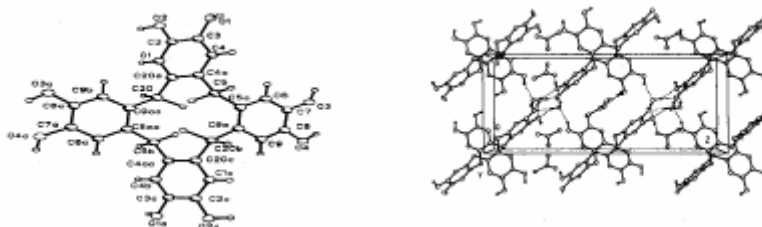


Figura 38. Interconversión entre las estructuras de corona (**20a**) y de sofá (**20b**) para el ciclotetraveratrilenos (**20**).

Incluso, dentro de nuestro grupo de investigación, se lograron obtener cristales de la calidad adecuada para un estudio de difracción de rayos-X de monocristal, evidenciando la conformación de silla del ciclotetraveratrilen. En la Figura 39, se muestra la conformación de sofá del ciclotetraveratrilen (**20b**), que fue confirmada por difracción de rayos-X.



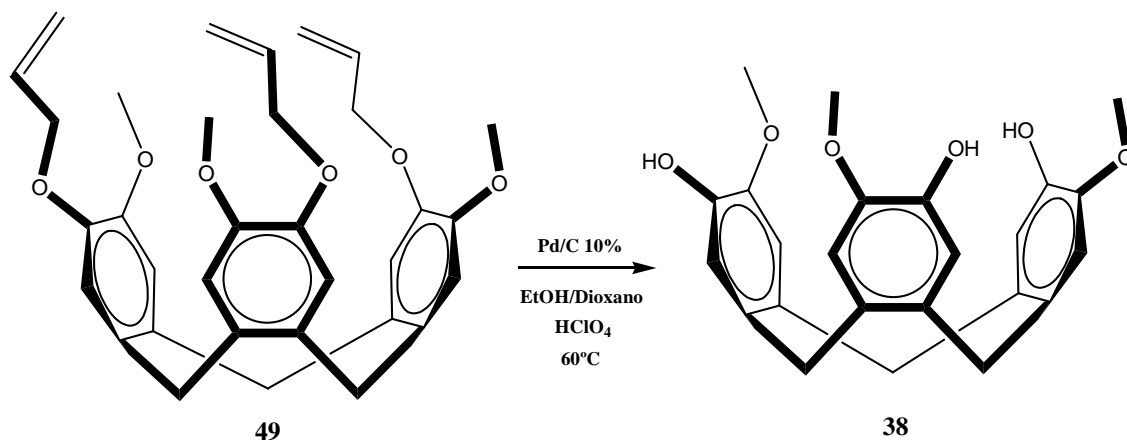
*Figura 39. Difracción de rayos-X del monocristal y celda cristalina del ciclotetraveratrilen (**20b**).*

Por otro lado, ya se ha destacado la importancia de la protección (Esquema 6, en la pág. 66) de los grupos hidroxilo del alcohol **47** previo a la ciclización (Esquema 7, en la pág. 67). La protección de fenoles puede llevarse de múltiples maneras, dando lugar a metoxilos, triflatos, tosilatos, entre otros grupos; sin embargo, la elección de un grupo alilo para la protección de los grupos hidroxilo se debió a que se ha observado que los éteres alílicos son muy estables en condiciones básicas y ácidas.⁴⁹ Debido a que las condiciones en las que se realizó la ciclización eran drásticas, ya que se empleó ácido trifluoroacético (Esquema 8, en la pág. 68), la protección con grupos aliloxi resultó una buena opción.

Una vez aislado el trímero cíclico **49** de la mezcla de oligómeros cíclicos, se realizó una reacción de desprotección sobre los grupos aliloxi, a fin de obtener los grupos hidroxilo correspondientes.

4.1.3. Desprotección del 2,7,12-trimetoxi-3,8,13-tris(2-propeniloxi)-10,15-dihidro-5H-tribenzo[a,d,g]ciclononeno (49**)**

La desprotección del derivado de ciclotriveratrilen **49** consistió en una reacción de desalilación, empleando paladio sobre carbono al 10%, ácido perclórico y una mezcla dioxano-etanol como disolventes (Esquema 9), obteniéndose el compuesto **38** como un sólido blanco.

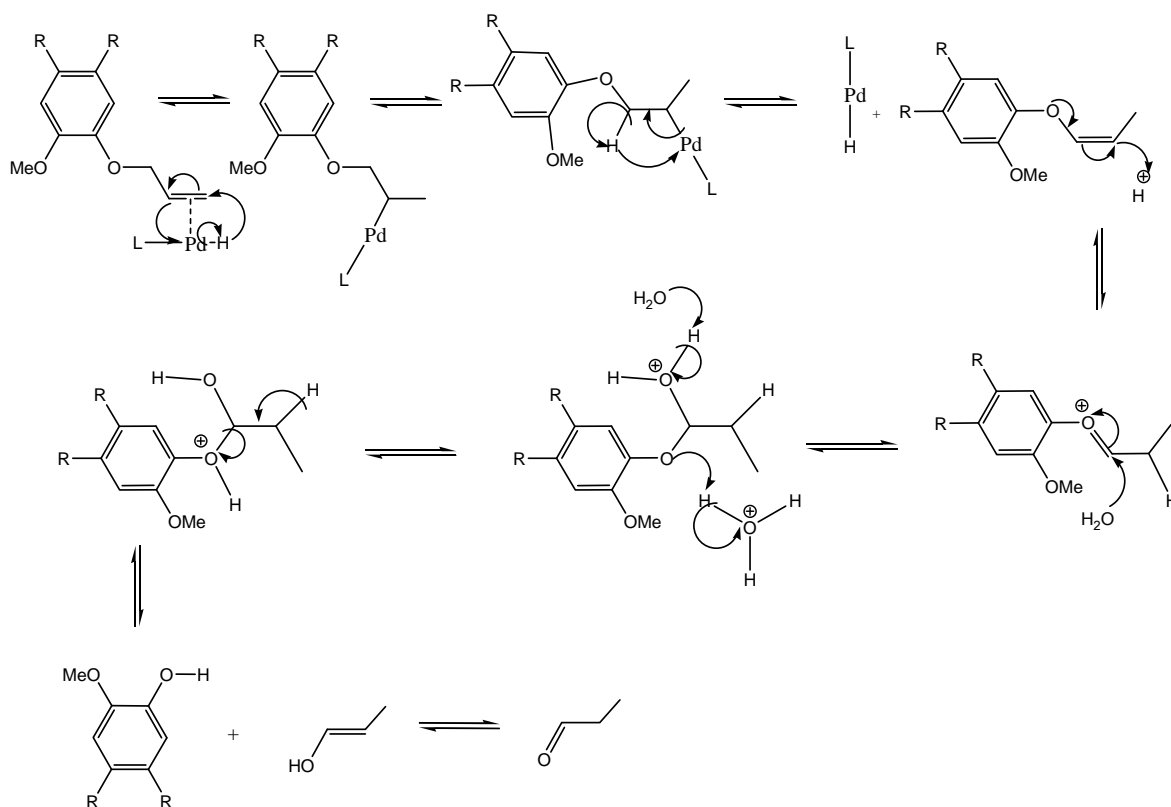


Esquema 9. Obtención del derivado de ciclotriveratrilenos 38.

La reacción del Esquema 9 tiene su fundamento en un trabajo reportado previamente por Boss y Scheffold,⁴⁹ en el cual se mencionan las ventajas de proteger alcoholes con grupos alilo y propone una nueva metodología empleando Pd/C para eliminar este grupo y obtener el hidroxilo.

Esta desprotección está basada en que el paladio cataliza la isomerización de aliléteres al éter *cis*-enólico correspondiente.^{50, 51} Por lo que se emplean condiciones en las que se favorece la hidrólisis del éter *cis*-enólico, para producir el alcohol y propionaldehído, éste último tiene un punto de ebullición muy bajo (49° C), por lo que calentando un poco la mezcla de reacción se elimina fácilmente.

Con base a lo anterior, en el Esquema 10 se ilustra el mecanismo de reacción propuesto para la reacción de desalilación.



Esquema 10. Mecanismo propuesto para la desalilación empleando Pd/C.

El ciclotrimeratrileno desprotegido **38** se caracterizó por resonancia magnética nuclear de carbono trece, en el espectro (Figura 40) se puede observar una señal en 35.2 ppm asignado a los metilenos de unión, una señal en 55.6 ppm correspondiente a los carbonos del grupo metoxilo, así como dos señales en 113.2 y 116.3 ppm correspondientes a los carbonos no sustituidos de los anillos aromáticos. Un par de señales en 130.1 ppm y en 132.1 correspondiente a los carbonos aromáticos unidos al metileno puente, y finalmente dos señales en 144.6 y 145.7 asignados a los carbonos de los anillos aromáticos unidos a oxígeno.

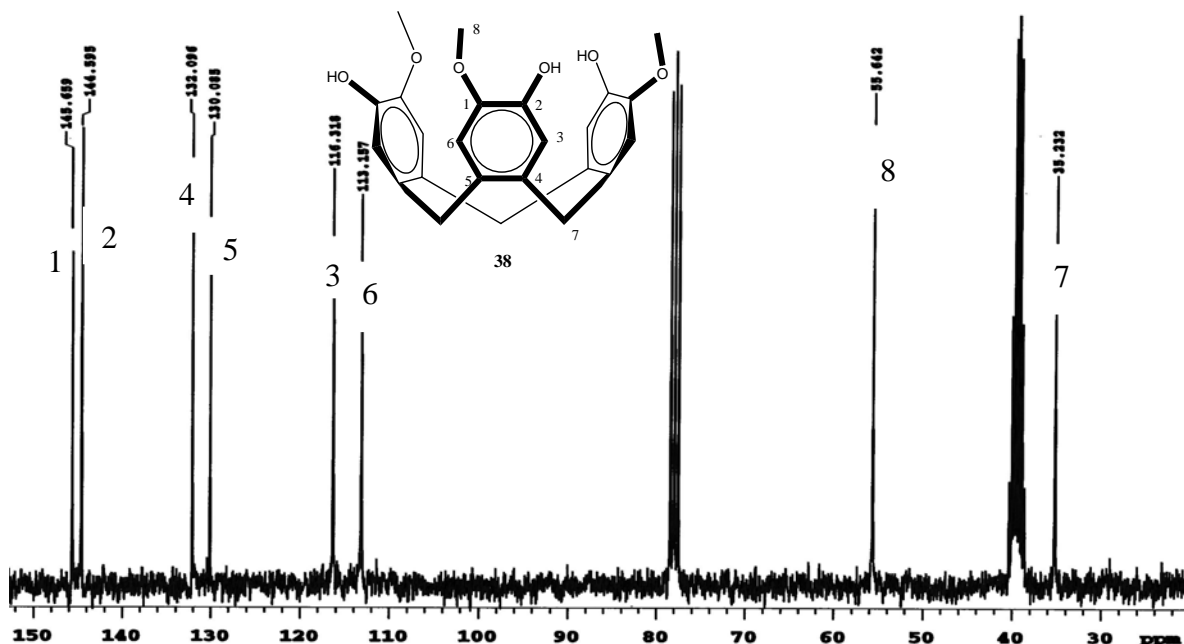


Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C del derivado de ciclotriveratrileno **38** en $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$.

La formación del ciclotriveratrileno desprotegido, además de haber sido caracterizado por las espectroscopias de IR, UV y RMN de ^1H y ^{13}C , la estructura del ciclotriguaiacileno **38** se confirmó por difracción de rayos-X de monocristal (Figura 41).

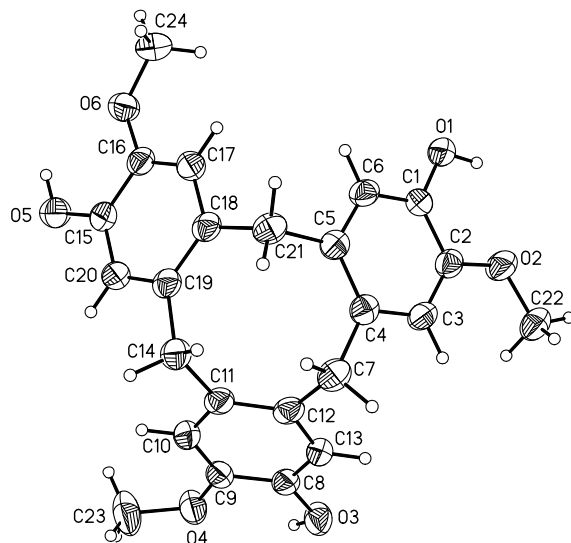


Figura 41. Estructura cristalina del compuesto **38**. Longitudes de enlace seleccionados (Å): C1-O1=1.369, C2-O2= 1.365, C4-C7=1.514, C7-C12= 1.524. Ángulos de enlace seleccionados (°): C4-C7-C12= 112.4.

Los datos más importantes sobre el cristal del compuesto **38** y de el refinamiento de estructura se encuentran reportados en la siguiente Tabla 3 (los datos completos se encuentran en la sección 7.0. ANEXOS):

Tabla 3. Datos del cristal y el refinamiento de estructura del compuesto 38.

Sistema del cristal	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Dimensiones de celda unitaria	a= 7.177Å $\alpha= 88.67^\circ$ b= 12.949Å $\beta= 76.71^\circ$ c= 15.364 $\gamma=78.67^\circ$
Intervalo de theta para la colección de datos	2.08 a 25.46°
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²
F(000)	576
Ajuste a F ²	0.851
Índices R finales	R1= 0.0540, wR2= 0.1257 R2= 0.1007, wR2= 0.1399

En la Figura 42 se muestra la celda unitaria de los cristales del compuesto **38** (imagen **a**), en cual se puede observar que se forma una “nanocaja” (imagen **b**) constituida por dos unidades del ciclotriguaiacileno (**38**), que están unidos entre sí por puentes de hidrógeno (distancia (H···O)= de 2.073 a 2.102 Å, ángulo (O-H···O-H)= 154 a 160°); Tomando en cuenta estas distancias de enlace entre las unidades de ciclotriguaiacileno, así como las distancias de enlace entre los átomos que conforman el macrociclo (ver la sección correspondiente en la sección 7.0. ANEXOS), las dimensiones de la “nanocaja” van de alrededor de los 0.57 hasta los 0.85 nm. Así mismo, se puede observar que existen dos unidades de dioxano que penden de la “nanocaja” por medio de una unión por puente de hidrógeno (distancia (H···O)= 2.114 Å, ángulo (O-H···O)= 151°).

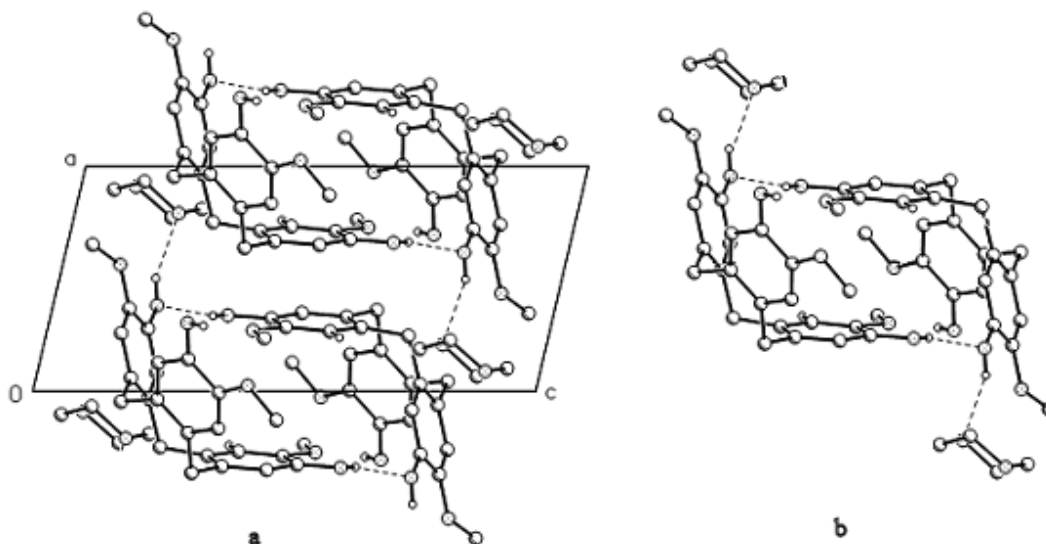


Figura 42. (a) Celda unitaria y formación de una nanocaja en la estructura cristalina del compuesto 38.

Una vez que se obtuvo el centro dendrimérico **38**, se inició con la síntesis de dendrones tipo Fréchet con cadenas terminales de *n*- dodecilo, desde la primera hasta la tercera generación. Los detalles más relevantes de su síntesis se mencionan a continuación.

4.2. SÍNTESIS DE LOS DENDRONES

En los últimos años los requerimientos de macromoléculas cada vez más precisas en su tamaño y arquitectura, así como en el control de sus propiedades fisicoquímicas, han ido en aumento. Inicialmente los polímeros cubrían en gran medida estos requerimientos, 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 durante su síntesis haciendo que durante el proceso de polimerización no se pudiera conocer con exactitud el tamaño del polímero obtenido. Esto da lugar a que la masa molecular del polímero resultante sea un promedio (polidispersidad) y no un valor puntual exacto.

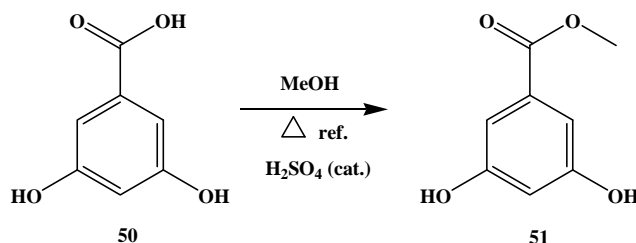
Los dendrímeros son un nuevo grupo de macromoléculas que presentan una perfección en su arquitectura, por el control que se ejerce durante su síntesis y además porque son, en función de los grupos presentes en la macromolécula, caracterizables por las técnicas habituales en química orgánica. Como se mencionó anteriormente, los dendrímeros se pueden obtener por dos diferentes metodologías. Cuando se emplea el método

convergente, como en el caso de este trabajo, se inicia por la síntesis de los dendrones de las diferentes generaciones para finalmente realizar una reacción de acoplamiento al centro, dando como resultado el dendrímero deseado; por lo que a continuación se describe la síntesis de los dendrones.

4.2.1. SÍNTESIS DEL DENDRÓN DE PRIMERA GENERACIÓN

4.2.1.1. Síntesis del 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (51)

Dado que la síntesis de dendrímeros por el método convergente implica el uso del dendrón de primera generación en casi todas las etapas de síntesis, es por lo que este compuesto requirió ser sintetizado en grandes cantidades. Para tal efecto, se partió del ácido 3,5-dihidroxibenzoico **50**, al cual se le hizo una reacción de esterificación con metanol y ácido sulfúrico como catalizador, de acuerdo con la siguiente reacción (Esquema 11):



Esquema 11. Reacción de esterificación del ácido- 3,5-dihidroxibenzoico (50).

Esta síntesis ha sido reportada previamente por Hawker y Fréchet.³⁸ Inicialmente el compuesto **51** fue caracterizado por espectrometría de masas (Figura 43) en donde se observó un pico en 168 m/z correspondiente a la masa molecular del compuesto, en 153 m/z se observa un pequeño pico correspondiente a la pérdida del grupo metilo y el pico base del espectro en 137 m/z corresponde a la pérdida del grupo metoxilo.

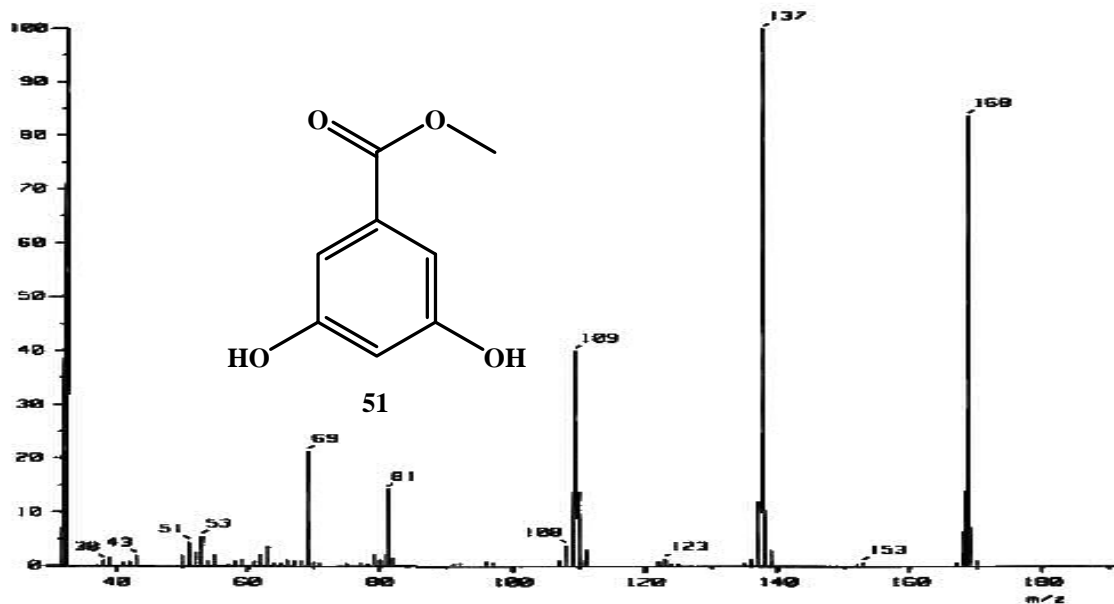


Figura 43. Espectro de masas del compuesto 51.

De igual manera este compuesto se caracterizó por espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^{13}C (Figura 44), en el espectro se observa una señal en 52.3 ppm que corresponde al carbono del grupo metoxilo del éster, en 108.0 y 108.6 se encuentran dos señales que corresponden a los carbonos *para* y *orto* al grupo éster, respectivamente. En 133.1 ppm se encuentra una señal que corresponde al carbono *ipso*, en 159.5 ppm se encuentra una señal que corresponde a los carbonos aromáticos base de oxígeno, finalmente en 168.0 ppm se encuentra la señal del carbono del grupo carbonilo.

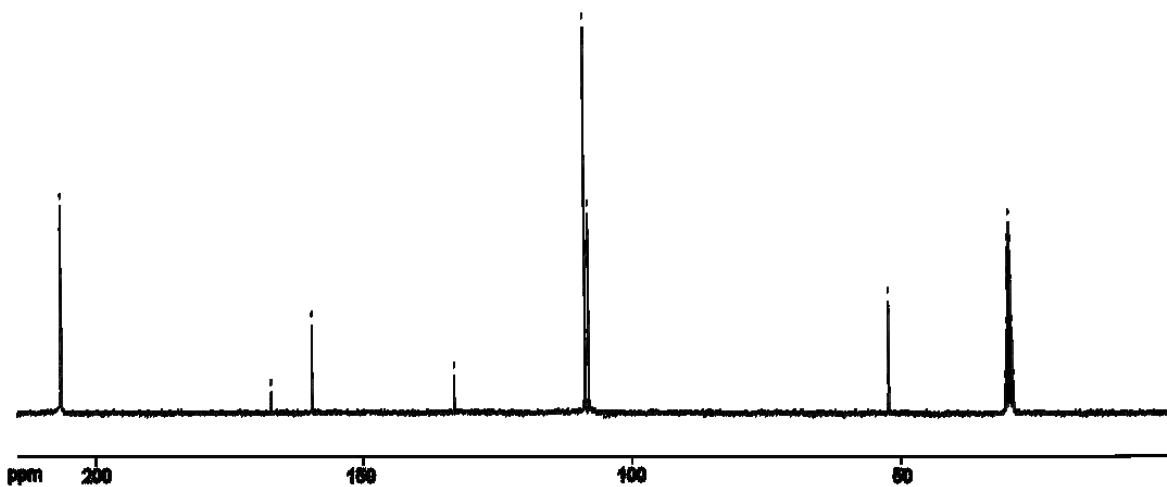
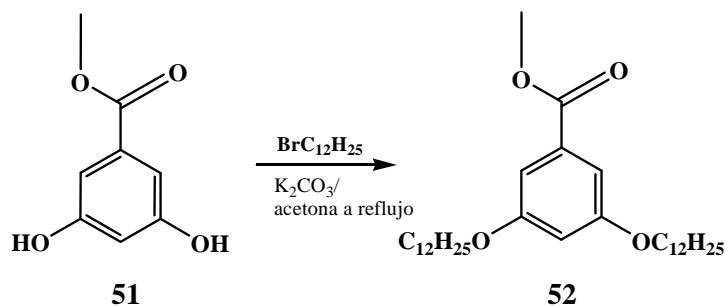


Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 51 en acetona- d_6 .

4.2.1.2. Síntesis del 3,5-didodeciloibenzoato de metilo (52)

Una vez caracterizado el compuesto **51**, se hizo reaccionar con bromuro de *n*-dodecilo por medio de una reacción de O-alkilación de Williamson sobre los grupos hidroxilo, bajo las condiciones descritas en el Esquema 12:



Esquema 12. Alquilación del 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (51).

El compuesto **52** fue caracterizado por RMN ^1H , en cuyo espectro (Figura 45) se pueden observar las señales correspondientes a los protones de las cadenas alifáticas desde 0.88 y hasta 1.77 ppm, en 3.89 ppm se observa la señal de los protones del metoxilo del grupo éster y en 3.96 ppm se observa una señal triple que corresponde a los protones del metileno base de oxígeno de la cadenas alifáticas. Los protones correspondientes al anillo aromático se observan como una señal triple en 6.63 ppm que corresponde al protón en la posición *para* al grupo éster y una señal doble en 7.21 ppm que corresponde a los protones en las posiciones *orto* al grupo éster.

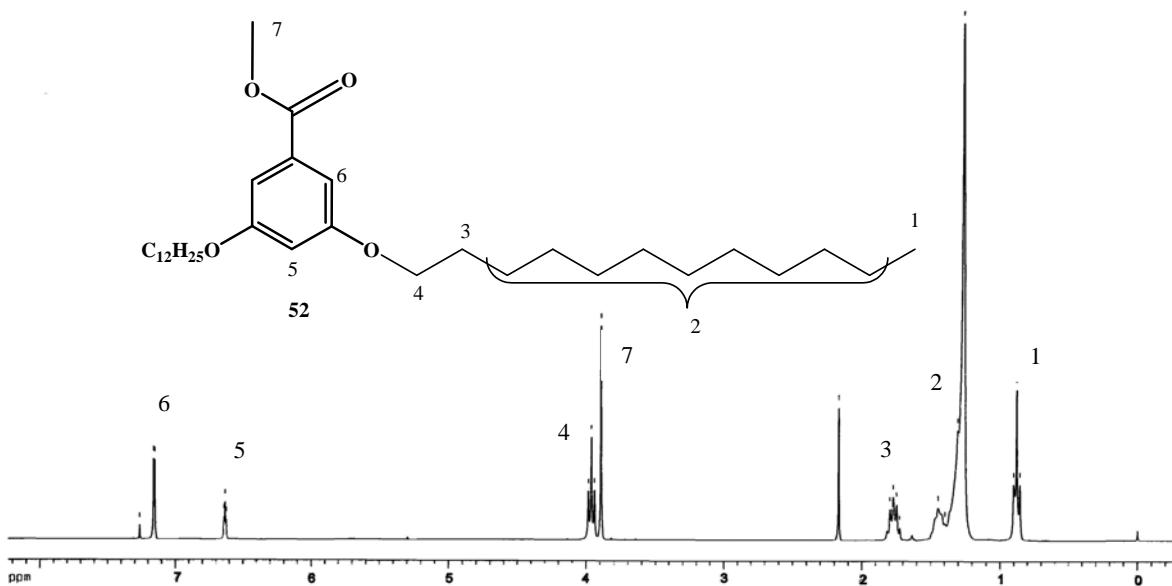
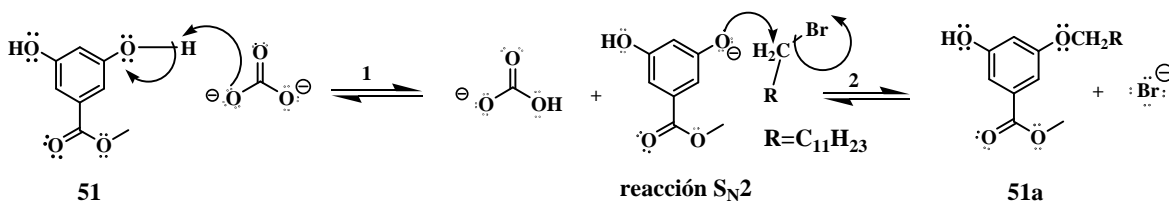


Figura 45. Espectro de RMN ^1H del compuesto 52 en CDCl_3 .

Como ya se ha mencionado, el crecimiento de dendrones implica reacciones sucesivas de acoplamiento, la reacción de acoplamiento empleada fue la reacción de Williamson. En este caso, para el acoplamiento de la periferia (cadenas de *n*- dodecilo) con el anillo aromático, se hizo reaccionar un fenol con un halogenuro de alquilo, en presencia de carbonato de potasio como catalizador, obteniéndose el éter correspondiente.

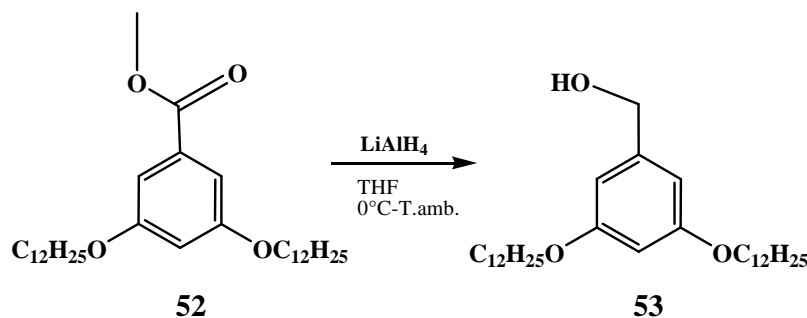
En el Esquema 13, se describe el mecanismo de reacción por el que ocurre la reacción de Williamson, como se puede observar que en un medio básico el carbonato de potasio abstrae el protón de uno de los grupos hidroxilo del éster y da lugar a la formación de un anión feniloxi y al bicarbonato (carbonato monoácido) de potasio. Posteriormente, ocurre el ataque del nucleófilo (anión feniloxi) al metileno unido a bromo del bromuro de alquilo, mediante una sustitución nucleofílica de segundo orden ($\text{S}_{\text{N}}2$), como se muestra en el segundo paso, para formar el derivado monosustituido. La repetición de los pasos 1 y 2 (Esquema 13) sobre el grupo hidroxilo restante del éster **51a**, forma el derivado disustituido **52**.



Esquema 13. Mecanismo de reacción para la alquilación de Williamson.

4.2.1.3. Síntesis del alcohol 3,5- didodeciloxibencílico (53)

Una vez obtenido y caracterizado el compuesto **52** se efectuó una reducción del grupo éster, de acuerdo con el Esquema 14, con LiAlH_4 en THF. La reacción procedió de manera muy limpia, ya que se observó un solo producto. El compuesto **53** se obtuvo como un sólido de color blanco, con 98% de rendimiento, Esquema 14.



Esquema 14. Reducción del grupo éster del compuesto 52.

Inicialmente el compuesto **53** fue caracterizado por espectrometría de masas. En el espectro se observó un ion molecular en 252 m/z correspondiente al peso molecular del compuesto. Además, en el espectro de infrarrojo del compuesto **53** se observa la banda característica de las vibraciones de los grupos OH a 3512 cm^{-1} (Figura 46).

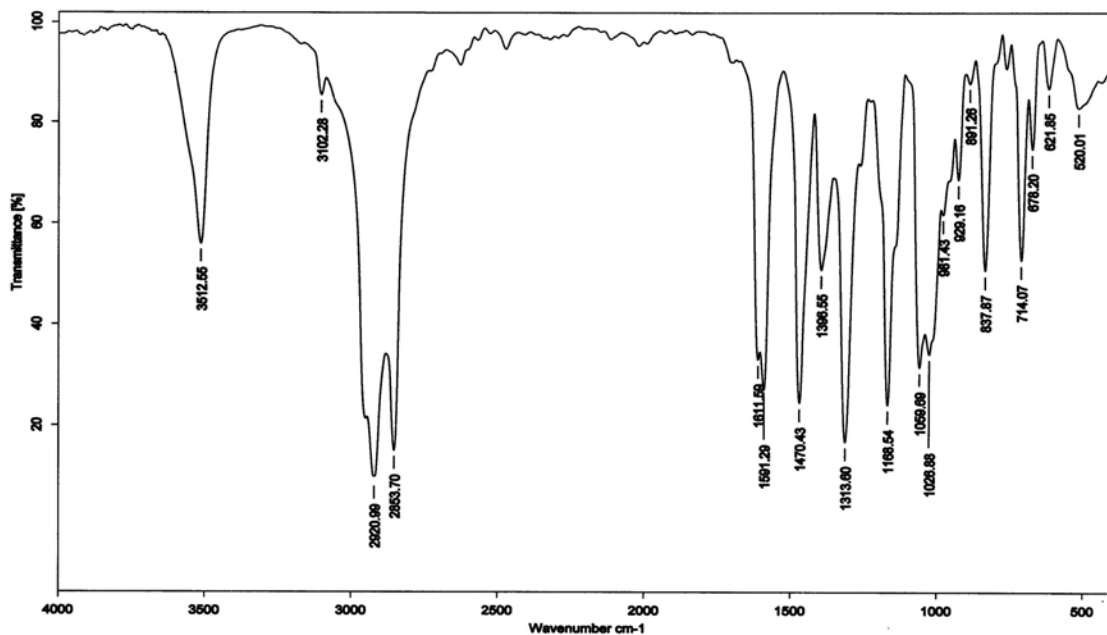
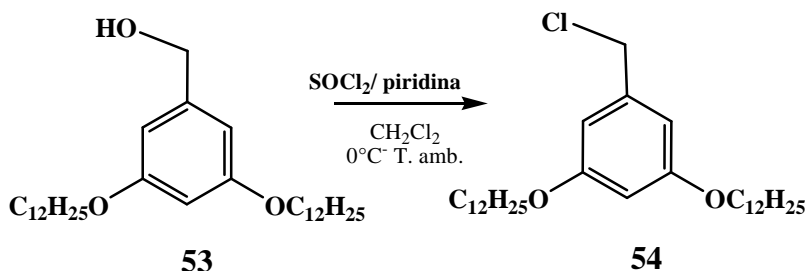


Figura 46. Espectro de infrarrojo del compuesto 53.

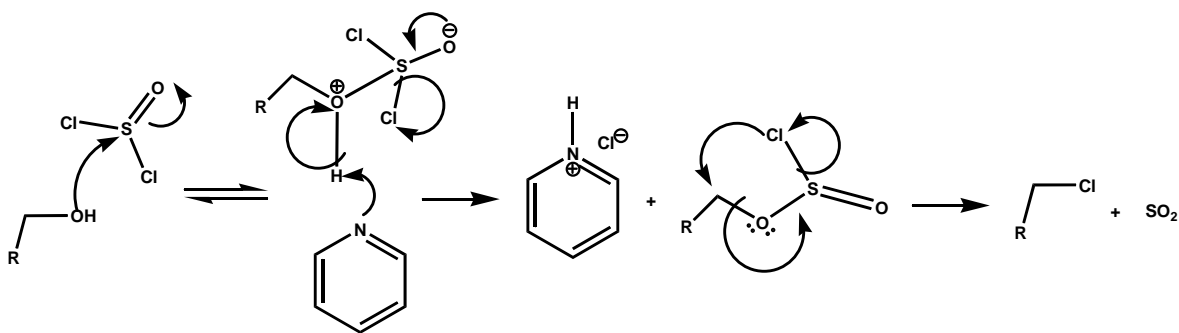
4.2.1.4. Síntesis del cloruro 3,5- didodeciloibencílico (54)

Una vez obtenido y caracterizado el compuesto **53**, se efectuó una halogenación con cloruro de tionilo y piridina (Esquema 15).



Esquema 15. Cloración del alcohol **53** (obtención del dendrón de 1ª generación **54**).

En el mecanismo de reacción de la halogenación mostrado en el Esquema 16, se observa que inicialmente ocurre el ataque del alcohol hacia el SOCl_2 , por esta razón se agregó primero este reactivo junto con el alcohol **53** y posteriormente la piridina, la cual abstrae el protón del grupo hidroxilo para formar un intermediario y el cloruro de piridinio, para que posteriormente en un ataque intramolecular, el cloro ataque el metileno base de oxígeno y de lugar a la formación del compuesto halogenado, con la liberación de SO_2 del seno de la reacción.



Esquema 16. Mecanismo de reacción de la cloración empleando SOCl_2 .

Después de eliminar el cloruro de piridinio, el compuesto **54** se obtuvo en un 85 % de rendimiento. Este compuesto fue caracterizado por espectrometría de masas, cuyo espectro se presenta en la Figura 47, en donde se puede observar que el ión molecular aparece en 494 m/z, así mismo se observa la pérdida del cloro en 459 m/z. Otros picos de

interés se encuentran en 326 y en 158 m/z, que corresponden al ión producido por la pérdida de una y de dos cadenas alifáticas, respectivamente.

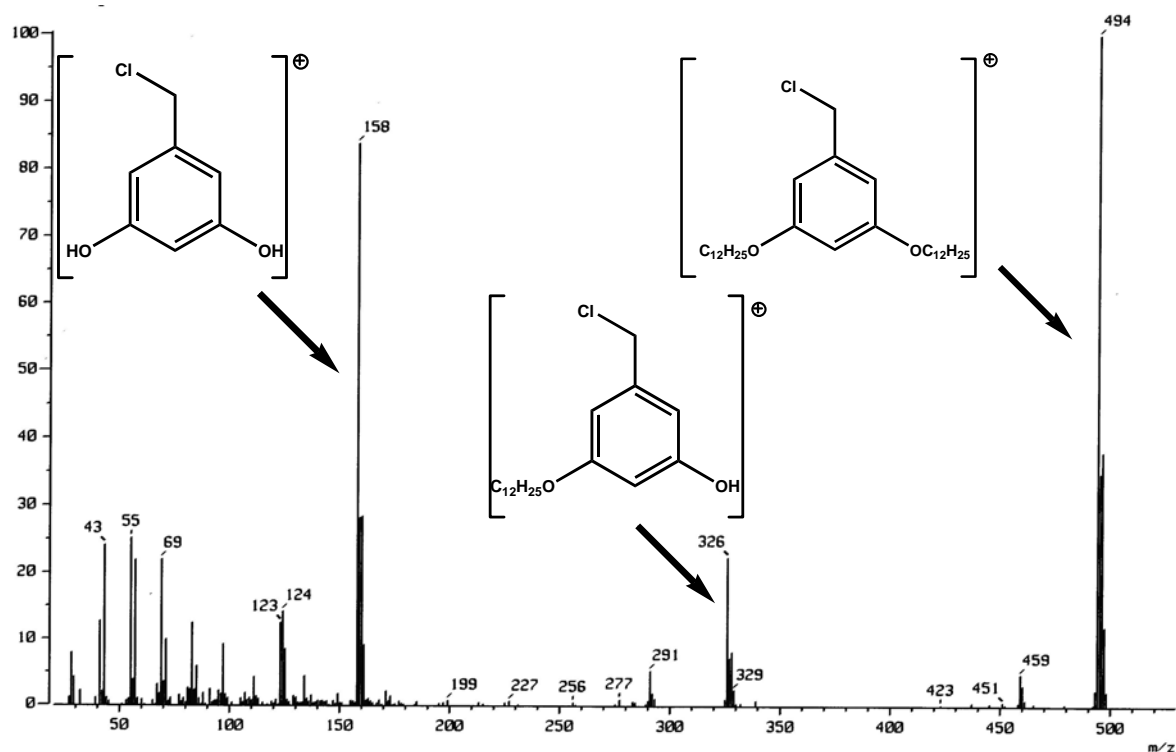


Figura 47. Espectro de masas del compuesto 54.

4.2.2. SÍNTESIS DEL DENDRÓN DE SEGUNDA GENERACIÓN

4.2.2.1. Síntesis del alcohol- 3,5- bis[3,5- (didodeciloxi)benciloxi] bencílico (56)

Para la síntesis del compuesto **56** se empleó el cloruro 3,5- didodeciloxybencílico (**54**) sintetizado en el paso anterior (ver Esquema 15). El compuesto **54** fue acoplado a los grupos hidroxilo del alcohol 3,5-dihidroxibencílico (**55**), mediante un acoplamiento de Williamson (ver Esquema 17). Después de la purificación por columna cromatográfica, el rendimiento obtenido para este compuesto fue del 89 %.

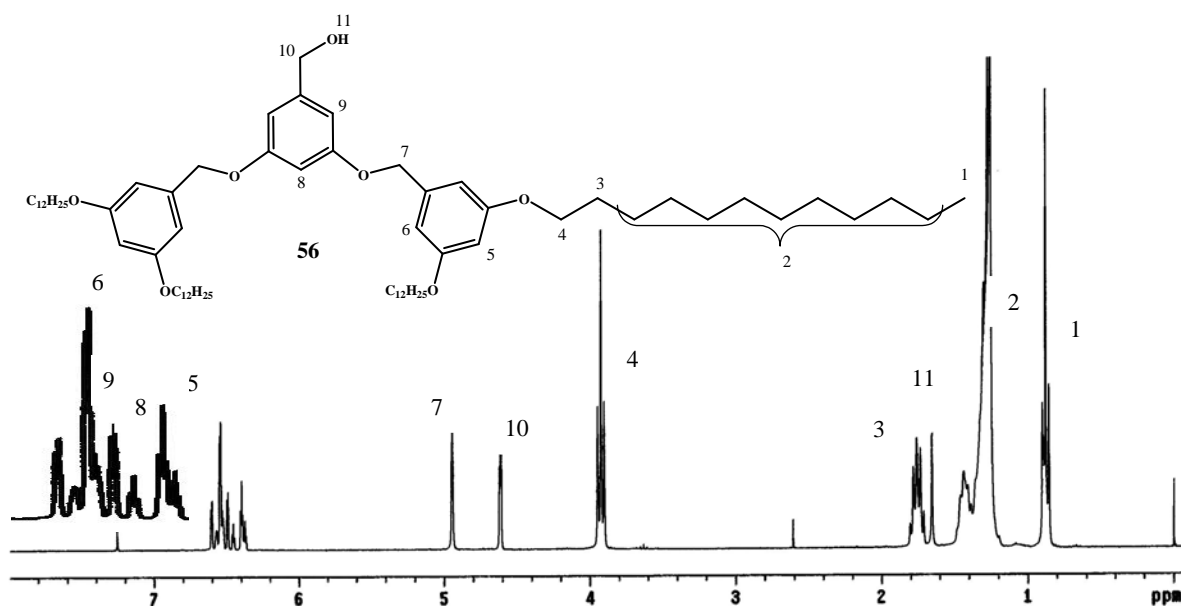
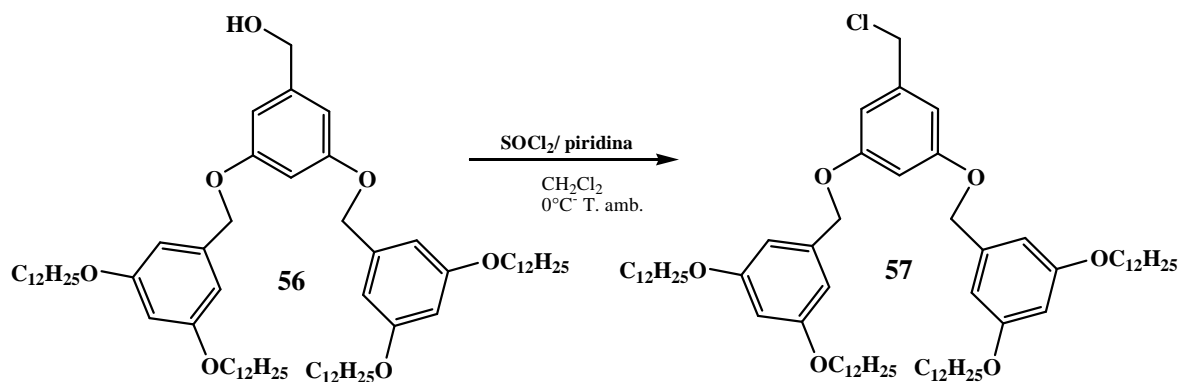


Figura 48. Espectro de RMN ^1H del compuesto **56** en CDCl_3 .

4.2.2.2. Síntesis del cloruro- 3,5- bis[3,5- (didodeciloxi)benciloxi] bencílico (**57**)

Una vez obtenido y caracterizado el compuesto **56**, se efectuó una halogenación con cloruro de tionilo y piridina (Esquema 18). La reacción se montó al igual que en la cloración del compuesto **53**, con base al mecanismo mostrado en el Esquema 16. La purificación también requirió retirar la mayor parte del cloruro de piridinio formado durante la reacción y posteriormente, una cromatografía en columna. El rendimiento del compuesto **57** fue del 77 %.



Esquema 18. Cloración del compuesto **56**.

En el espectro de masas del compuesto **57** se observó el ión molecular en 1075 m/z correspondiente a la masa esperada para el dendrón de segunda generación. El espectro de infrarrojo de este compuesto carece de la banda correspondiente a los grupos hidroxilos. Y en el espectro de RMN ^{13}C (Figura 49) se puede observar una señal en 14.0 ppm correspondiente a los metilos, se observan una serie de señales desde 22.7 hasta 31.9 ppm correspondiente a los grupos CH_2 de las cadenas alifáticas, una señal en 46.2 correspondiente al grupo CH_2 unido al cloro, en 68.3 y 70.5 un par de señales correspondientes a los carbonos CH_2 base de oxígeno (alifático y bencílico respectivamente), en 101.4, 102.5, 106.1 y 108.0 ppm se observan las señales correspondientes a los carbonos aromáticos no sustituidos. Para los carbonos *ipso* se observan dos señales en 139.0 y en 139.6 ppm, finalmente en 160.4 y en 160.8 ppm se observan las señales correspondientes a los carbonos aromáticos base de oxígeno.

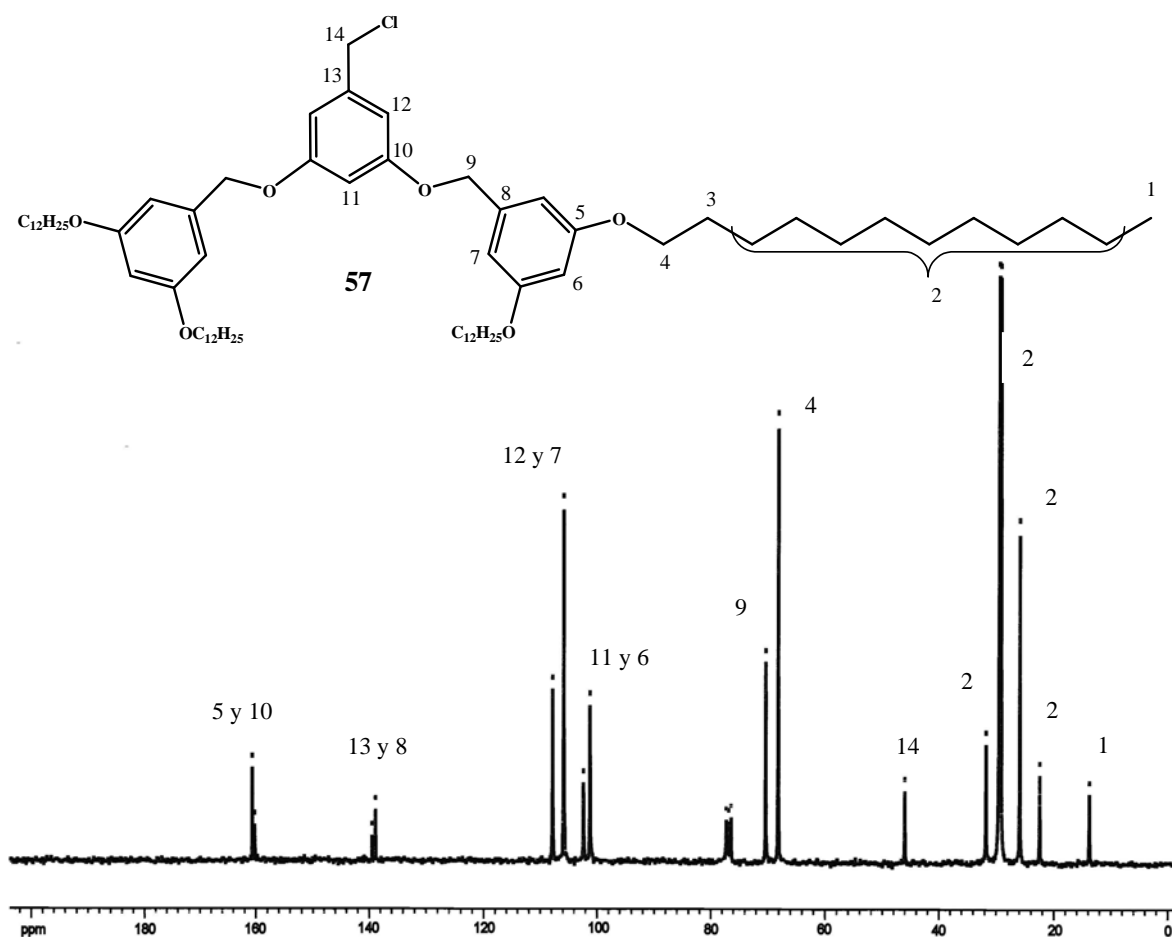
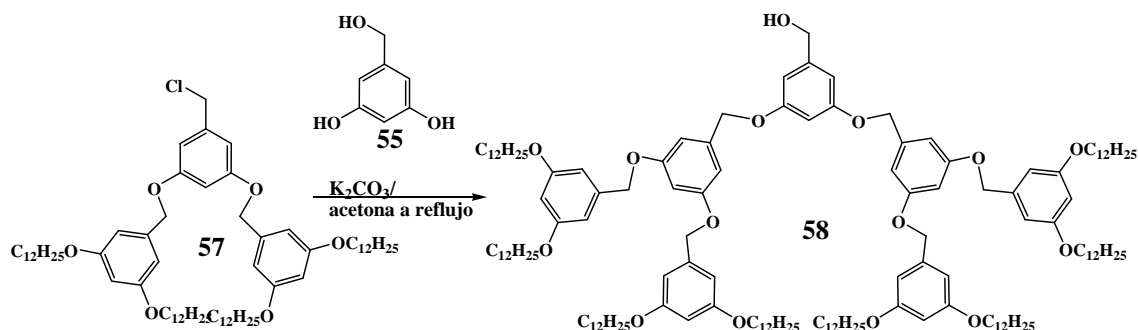


Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto **57** en CDCl_3 .

4.2.3. SÍNTESIS DEL DENDRÓN DE TERCERA GENERACIÓN

4.2.3.1. Síntesis del alcohol- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (didodeciloxi)benciloxi] benciloxi} bencilico (58)

Para la obtención de lo dendrón de tercera generación por el método convergente, se empleó nuevamente la reacción de Williamson, inicialmente empleamos el alcohol 3,5-dihidroxibenzóico **55** y el dendrón de segunda generación activado **57**, estos se hicieron reaccionar en acetona junto con carbonato de potasio (Esquema 19). Dada la importancia del impedimento estérico para las reacciones del tipo S_N2 , la reacción tardó un poco más en completarse, hasta por 72 h. La purificación se hizo mediante cromatografía en columna, sin embargo, se empleó una polaridad mayor que la empleada para el análogo de segunda generación. El rendimiento obtenido para el alcohol **42** fue del 70%.



Esquema 19. Síntesis del compuesto 58.

Inicialmente, este compuesto se caracterizó por resonancia magnética nuclear de protón RMN ¹H (Figura 50), en donde se observa una señal triple en 0.88 ppm con una constante de acoplamiento J= 6.9 Hz correspondiente a los protones de los metilos. De 1.26 y 1.76 ppm una serie de señales múltiples correspondientes a los grupos CH₂ de la cadena alifática de la periferia, entre estos se encuentra una señal simple en 1.65 ppm correspondiente al protón del hidroxilo. En 3.92 ppm se observa una señal triple que integra para 16 protones con una constante de acoplamiento de J= 6.6 Hz correspondiente a los grupos CH₂ unidos a oxígeno de la periferia, de igual manera se observa una señal simple en 4.61 ppm correspondiente al CH₂ unido al grupo hidroxilo, se observan dos señales

simples en 4.94 y en 4.97 ppm correspondientes a los metilenos unidos a los anillos aromáticos y al oxígeno. Los protones aromáticos se observan como un par de señales triples en 6.39 y en 6.53 ppm con una constante de acoplamiento $J = 2.1$ Hz para ambos, una señal doble en 6.54 con una constante de acoplamiento $J = 2.1$ y una señal triple en 6.56 ppm con una constante de acoplamiento $J = 2.4$ Hz. Finalmente un par de señales dobles en 6.59 y en 6.66 ppm con constantes de acoplamiento de $J = 2.4$ Hz y $J = 2.1$ Hz, respectivamente.

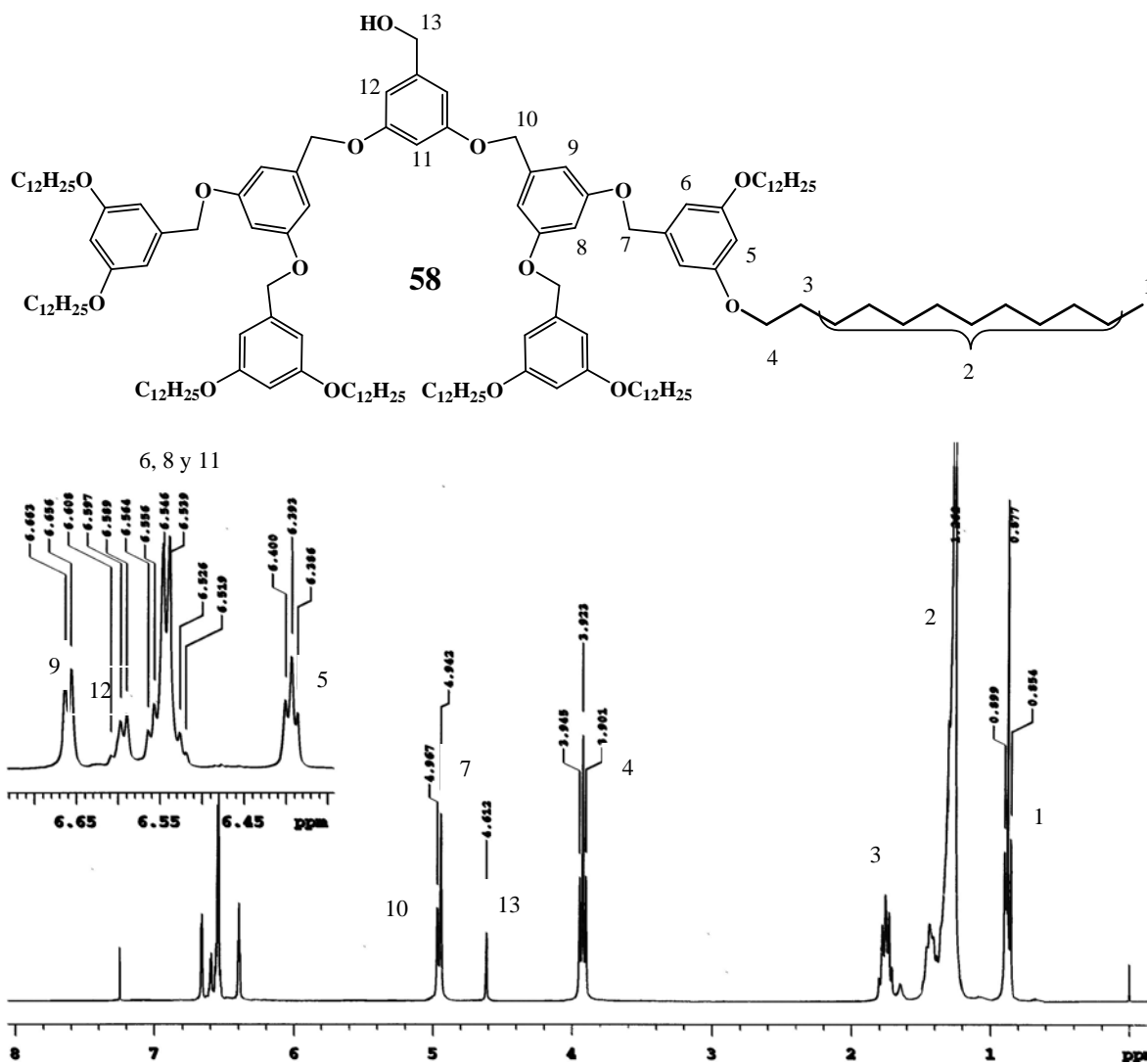


Figura 50. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 58 en CDCl_3 .

Uno de los aspectos más notorios durante la caracterización de este alcohol fue la ausencia de la banda representativa de los grupos hidroxilo en el espectro de IR, esto se debe a que la intensidad de la banda es proporcional al número de grupos presentes en la

molécula, y debido a que para la tercera generación predominan los grupos aromáticos y sobre todo los alifáticos sobre el grupo hidroxilo esa banda no se observa. En la Figura 51 se puede observar que la banda de los grupos hidroxilo es muy intensa para el dendrón de primera generación, y disminuye significativamente en la segunda generación, hasta desaparecer en el caso del dendrón de tercera generación.

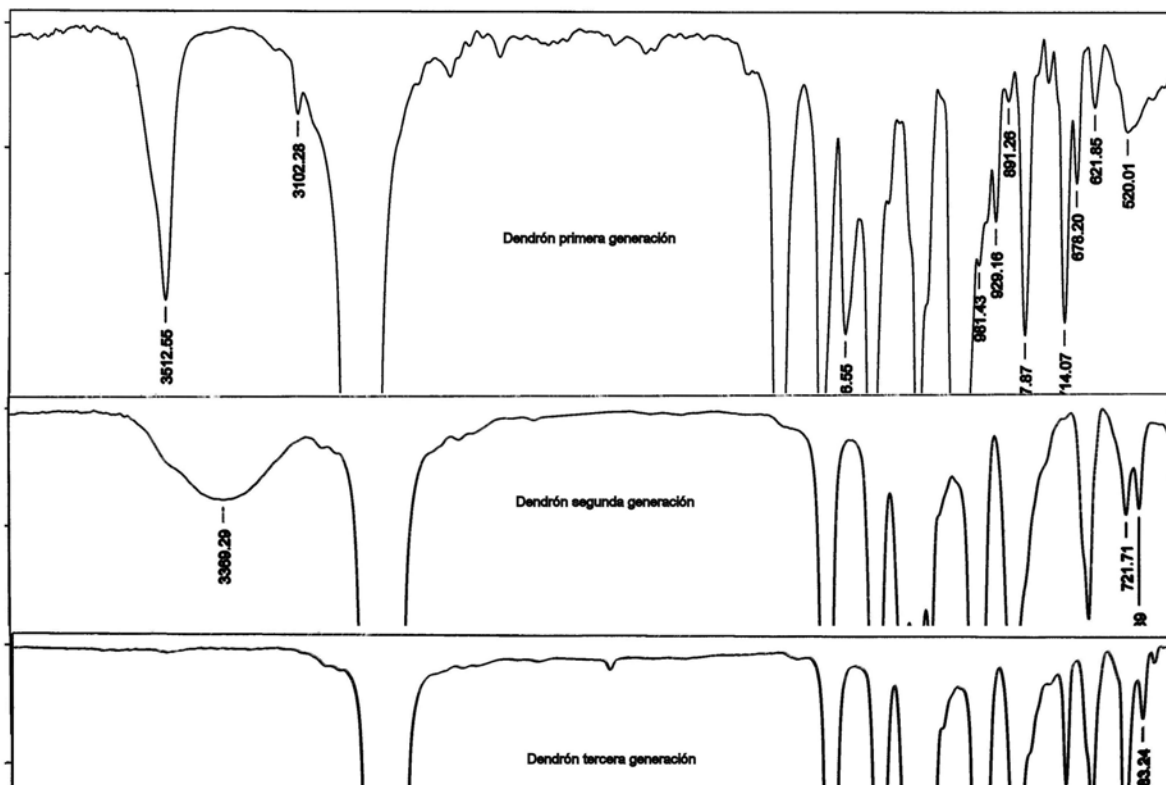
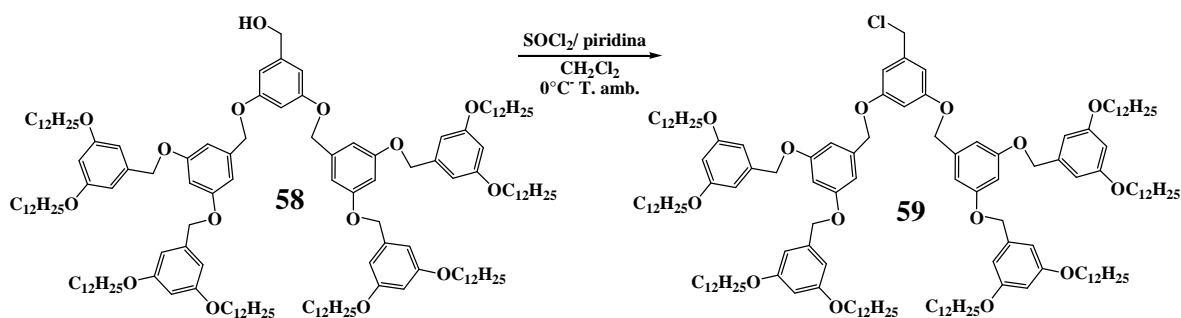


Figura 51. La banda característica del grupo hidroxilo disminuye conforme aumenta la generación del dendrón.

Sin embargo, una evidencia contundente de la presencia de este grupo, independientemente de que no se observa la banda característica en el espectro de infrarrojo, es precisamente el espectro de resonancia magnética nuclear de protón, si se compraran los desplazamientos de los protones de los metilenos unidos al grupo hidroxilo a lo largo de las generaciones, el desplazamiento se encuentra alrededor de 4.60 ppm, estos desplazamientos se detallan en la segunda columna de la Tabla 4 (pág. 93)

4.2.3.2. Síntesis del cloruro- 3,5- bis{3,5- bis[3,5- (didodeciloxi)benciloxi] benciloxi} bencilico (59)

La activación del dendrón **58** se realizó de la misma manera que en las halogenaciones anteriores (Esquema 20). El tratamiento de la reacción, una vez completada, involucró la eliminación del cloruro de piridinio y la purificación por cromatografía en columna. El compuesto **59** se obtuvo con un 75 % de rendimiento.



Esquema 20. Cloración del alcohol **59**.

Al caracterizar el compuesto **59** por RMN ^{13}C (Figura 52), las señales para los carbonos de los metilenos de la cadena alifática van desde 14.1 hasta 31.9 ppm. La señal del carbono del metileno unido a cloro se encuentra en 46.2 ppm y la del metileno alifático base de oxígeno en 68.1 ppm. Las señales para los carbonos de los metilenos bencilicos se encuentran sobrepuestas y se observan en 70.1 y 70.2 ppm. En 100.9, 101.7 y 102.1 ppm se observan 3 señales, que corresponden a los carbonos aromáticos en la posición *para* al carbono *ipso*; mientras que las señales para los carbonos *orto* al carbono *ipso* se encuentran en 105.8, 106.4 y 107.7 ppm. Estos carbonos aromáticos no sustituidos se distinguen entre sí ya que las señales de los *orto* son del doble de tamaño que las señales de los carbonos en posición *para*.

Finalmente, las señales de los carbonos aromáticos *ipso* aparecen en 138.9, 139.0 y en 139.6 ppm; mientras que los carbonos aromáticos base de oxígeno se encuentran en 160.1, 160.2 y 160.5 ppm.

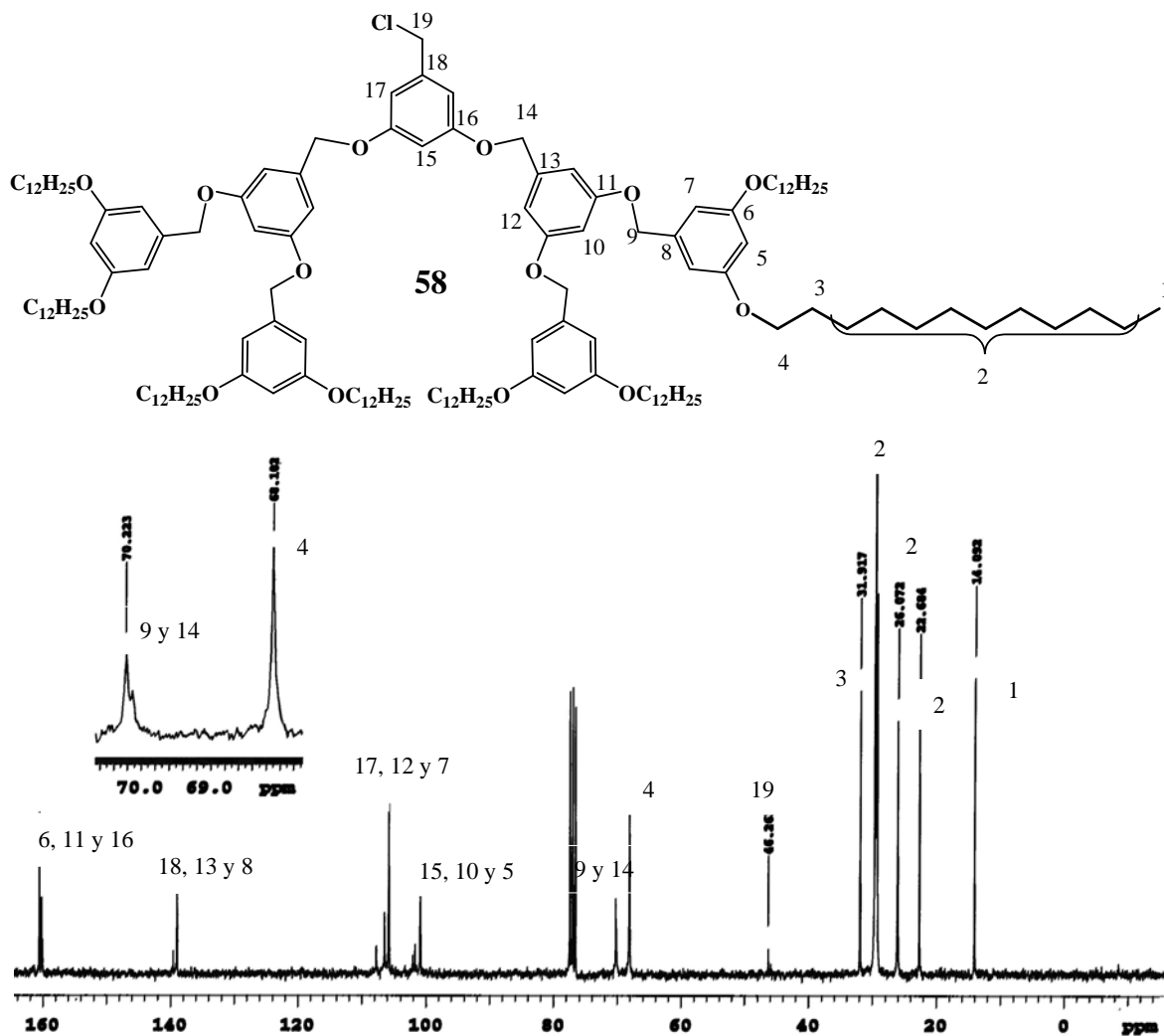


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **59** en CDCl_3 .

Para hacer evidente la halogenación del compuesto hidroxilado **58** y la obtención del clorado **59**, podríamos comparar la banda característica de los grupos hidroxilo en los espectros de infrarrojo, sin embargo, esto resultaría poco práctico, ya que como se hizo la observación en el apartado anterior, esta banda no se aprecia en el compuesto **58**. Sin embargo, los espectros de resonancia magnética nuclear, tanto de protón como de carbono trece, aportan evidencia suficiente de esta halogenación; particularmente por el desplazamiento de las señales de los carbonos y de los protones del grupo metileno unido a OH, respecto a las señales de estos metilenos, pero unidos a Cl. En las siguientes Tablas se muestra el cambio en los desplazamientos de los hidrógenos (Tabla 4) y de los carbonos (Tabla 5) de los metilenos unidos a OH y después a Cl.

Tabla 4. Desplazamientos en RMN de ^1H de los hidrógenos de los metilenos para los dendrones de primera G1, segunda G2 y tercera G3 generación.

Generación del dendrón	$\delta(\text{ppm})$ ^1H-RMN; CH₂-OH	$\delta(\text{ppm})$ ^1H-RMN; CH₂-Cl
G1	4.59	4.49
G2	4.62	4.50
G3	4.61	4.50

Tabla 5. Desplazamientos en ^{13}C RMN en ppm de los carbonos de los metilenos para los dendrones de primera (G1), segunda (G2) y tercera (G3) generación.

Generación del dendrón	$\delta(\text{ppm})$ ^{13}C-RMN; CH₂-OH	$\delta(\text{ppm})$ ^{13}C-RMN; CH₂-Cl
G1	65.43	46.40
G2	65.40	46.21
G3	65.29	46.26

Se puede observar en la Tabla 4 que el cambio en el desplazamiento de los protones del metileno en ^1H RMN, al cambiar el grupo funcional de OH a Cl, es de 0.1 ppm hacia frecuencias bajas. Esta influencia de la diferencia de grupo funcional se manifiesta también para la señal del carbono del metileno en ^{13}C RMN (Tabla 5), aunque de manera más evidente, ya que el cambio en el desplazamiento es de aproximadamente 19 ppm frecuencias bajas.

Una vez obtenidos los dendrones de primera (**54**), segunda (**57**) y tercera generación (**59**), se acoplaron al centro derivado de ciclotrimeratrileno trifuncionalizado (**38**), mediante una reacción de Williamson, con el fin de obtener los dendrímeros de las generaciones correspondientes.

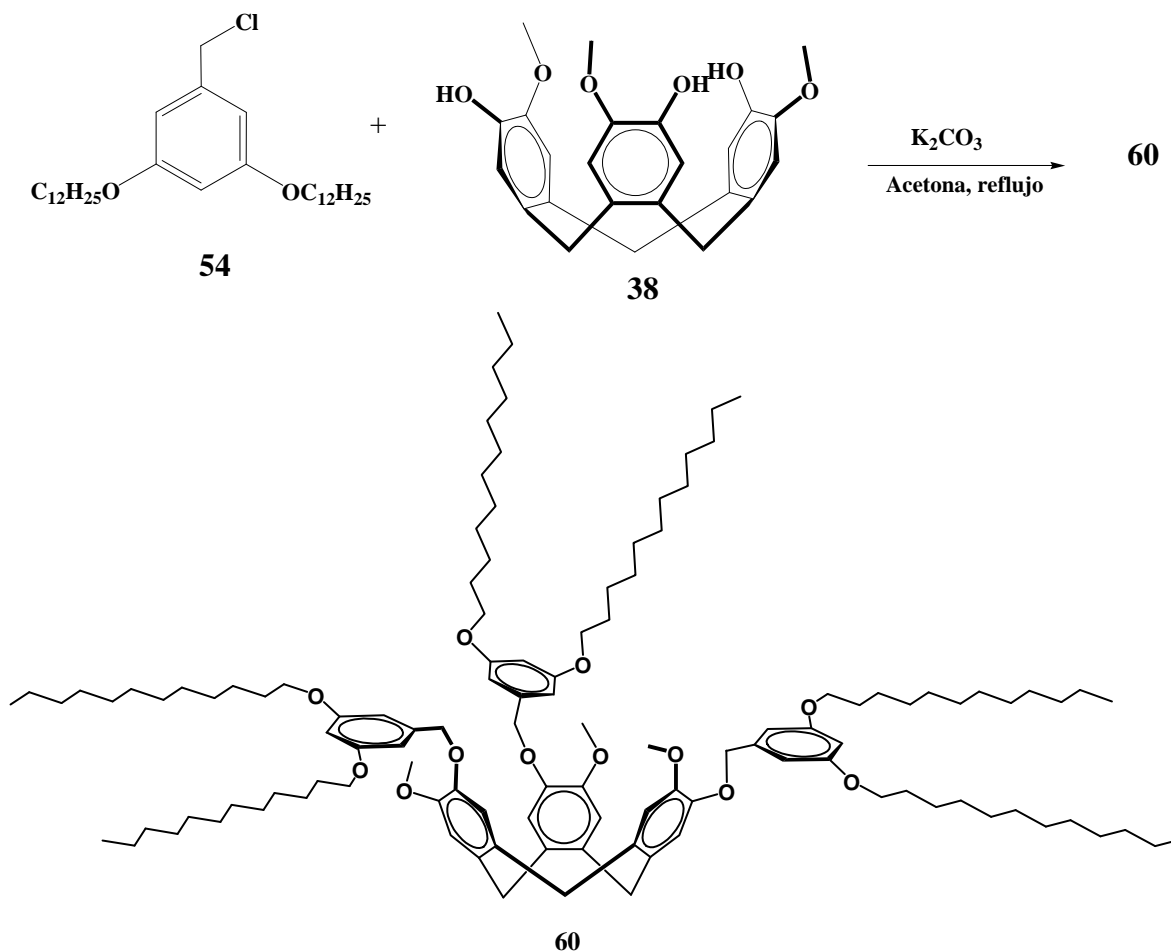
4.3. SÍNTESIS DE LOS DENDRIMEROS

La nanociencia ha representado un área de estudio muy importante en los últimos años. Algunas de las características que se busca dentro de la nanociencia es el diseño y síntesis de macromoléculas con una estructura perfectamente bien definida, que permita obtener compuestos con propiedades fisicoquímicas específicas, para aplicaciones en las diferentes áreas como medicina, catálisis, dispositivos optoelectrónicos, entre otros.³¹

Los dendrímeros son el tipo de moléculas que cubren satisfactoriamente las necesidades del desarrollo científico-tecnológico de la actualidad, ya que se puede ejercer un control total de su crecimiento durante su síntesis, por lo que han llegado a ser las primeras macromoléculas sintéticas precisas con una polidispersidad de cerca de 1.00 aún a altos pesos moleculares. Los dendrímeros se pueden obtener por dos diferentes metodologías, ya sea empleando el método convergente o el método divergente. En el caso de este trabajo de investigación, para la síntesis de los dendrímeros se empleó el método convergente. Para lo cual, se realizó inicialmente la síntesis del centro dendrimérico y después la síntesis de los dendrones, para que una vez que se tuvieran estos dos componentes, únicamente se realizara una reacción de acoplamiento mediante la reacción de O-alkilación tipo Williamson (de manera análoga que el que se muestra en el Esquema 13) para obtener los dendrímeros.

4.3.1. Síntesis del dendrímero de primera generación **60**

La reacción entre el dendrón **54** y el derivado de ciclotriveratrilenos **38** en acetona bajo las condiciones descritas en el Esquema 21, produjo el compuesto **60** con un 82 % de rendimiento.



Esquema 21. Síntesis del dendrímero de 1ª generación 60.

La caracterización del dendrímero **60** se realizó inicialmente por espectroscopia de IR, con el fin de determinar si los tres grupos hidroxilo, en el derivado de ciclotriveratrilenio (**38**), habían sido sustituidos. En el espectro (Figura 53) se observan bandas correspondientes a grupos aromáticos y alifáticos, pero no se observa la banda característica de los grupos hidroxilo, lo que muestra que se sustituyeron las tres posiciones hidroxilo del compuesto **38**.

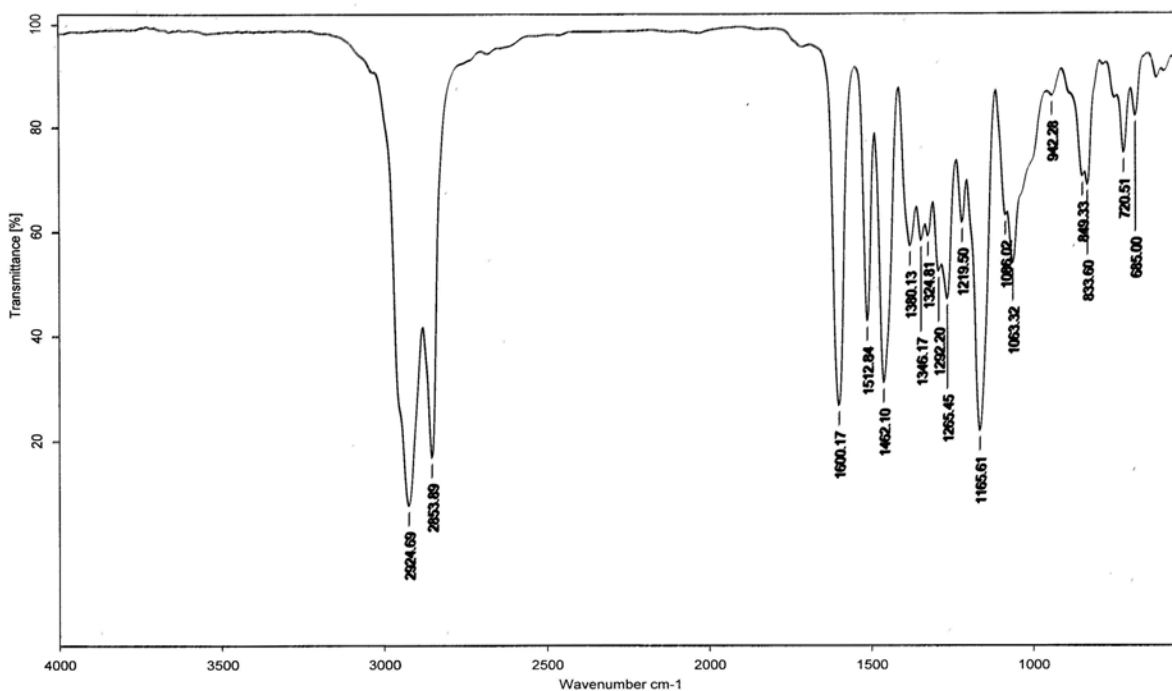


Figura 53. Espectro de infrarrojo del dendrímoro 60.

Otra técnica espectroscópica que contribuyó a confirmar de manera contundente la obtención del dendrímoro **60**, fue la resonancia magnética nuclear de hidrógeno. RMN ^1H (Figura 54) en donde se observa una señal triple en 0.88 ppm con una constante de acoplamiento $J= 6.9$ Hz correspondiente a los protones de los metilos de las cadenas alifáticas. De 1.26 a 1.74 ppm se observa una serie de señales múltiples correspondientes a los grupos CH_2 de la cadena alifática de la periferia, en 3.43 ppm se observa una señal doble, con una constante de acoplamiento $J= 13.8$ Hz, correspondiente a uno de los hidrógenos de los carbonos puente. La señal simple que aparece en 3.71 ppm corresponde a los grupos metoxilo del macrociclo. En 3.90 ppm se observa una señal triple que integra para 12 protones con una constante de acoplamiento de $J= 6.5$ Hz correspondiente a los grupos CH_2 unidos a oxígeno de la cadena alifática de la periferia. La señal del otro hidrógeno del metileno puente aparece en 4.67 ppm como una señal doble, con una constante de acoplamiento $J= 13.5$ Hz. En 5.01 ppm aparece una señal simple que corresponde a los hidrógenos del metileno bencílico que sufrió el ataque del grupo hidroxilo del derivado de CTV (**38**) para el acoplamiento. Los protones aromáticos de los anillos trisustituidos se observan en 6.36 ppm como una señal triple y en 6.55 ppm como una señal doble para las posiciones *para* y *orto* respectivamente. Finalmente, las señales

para los protones aromáticos del macrociclo se encuentran como dos señales simples en 6.64 y 6.82 ppm.

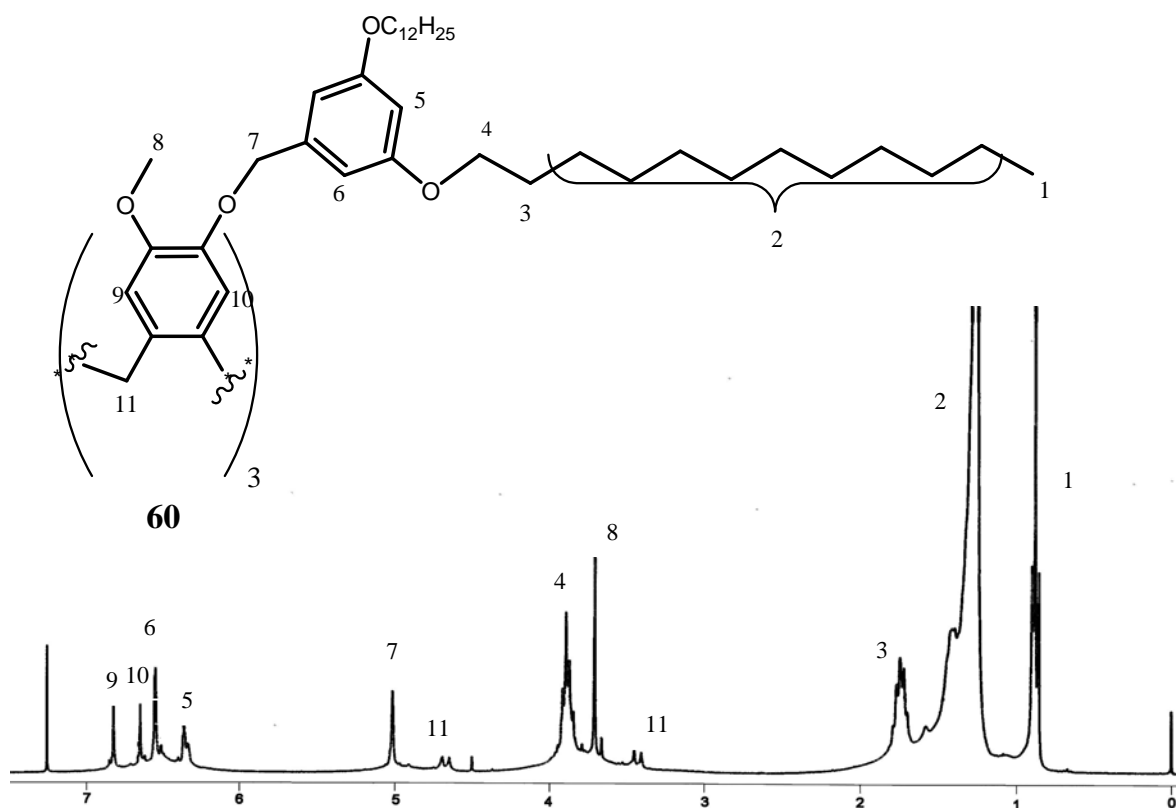


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H del dendrímero **60**.

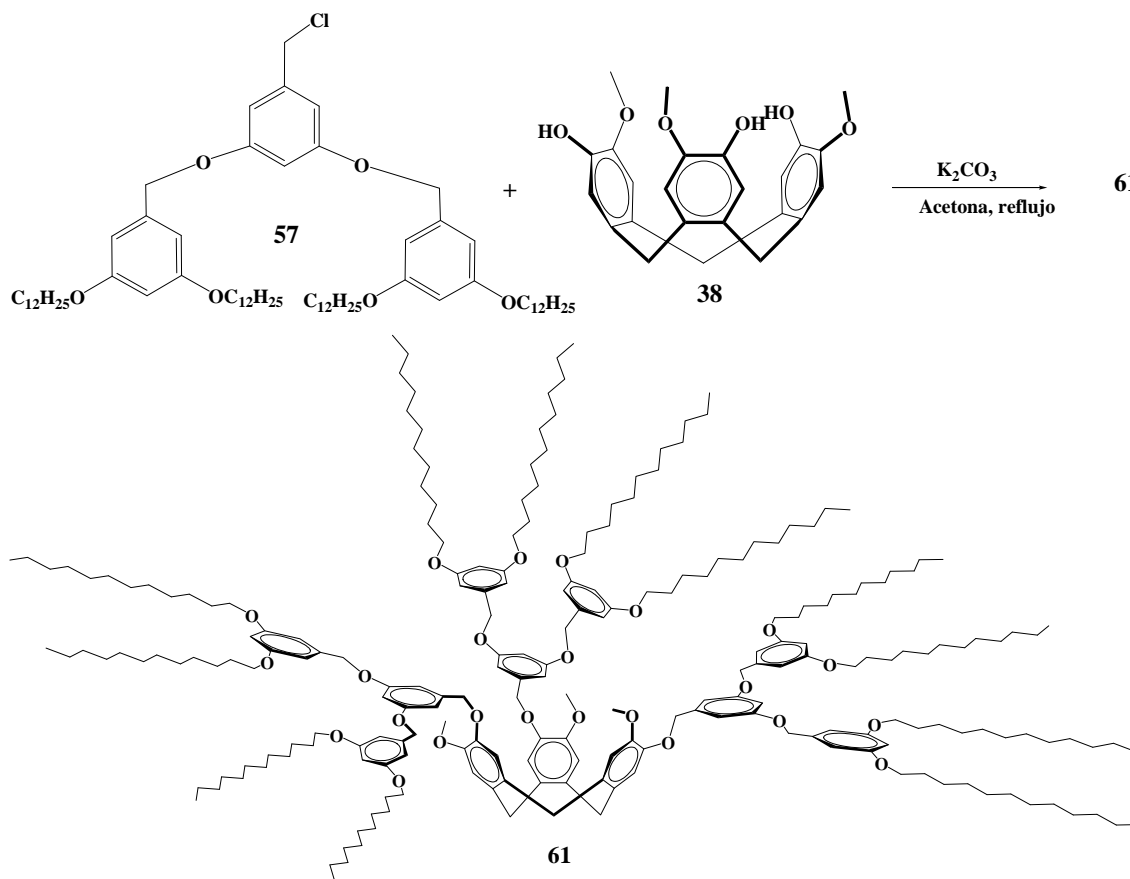
La señal en 5.01 ppm, de los protones del metileno bencílico que se unió al centro dendrímérico **38**, aporta la mayor información del acoplamiento, ya que la señal de estos protones experimenta cambios en su desplazamiento en RMN de ^1H , desde que forman parte del dendrón (**53** y **54**) hasta que forman parte del dendrímero (**60**). En la Tabla 6, se muestran los desplazamientos de los protones del metileno bencílico presentes en alcohol **53**, en el dendrón activado **54** y en el dendrímero de primera generación **60**.

Tabla 6. Desplazamiento químico de los protones del metileno bencílico a lo largo de la síntesis del dendrímero de primera generación.

Desplazamientos del metileno	$\delta(\text{ppm})$ ^1H -RMN; (53) X= OH	$\delta(\text{ppm})$ ^1H -RMN; (54) X= Cl	$\delta(\text{ppm})$ ^1H -RMN; (60) X= OCTV
Ph-CH ₂ -X	4.59	4.49	5.01

4.3.2. Síntesis del dendrímero de segunda generación **61**

Para la síntesis del dendrímero de segunda generación se empleó la misma metodología que en el caso anterior, la única diferencia fue que se requirió más tiempo de reacción, en este caso el tiempo de reacción fue de 90 h para obtener el dendrímero de segunda generación (**61**) con un 77 % de rendimiento.



*Esquema 22. Síntesis del dendrímero de 2ª generación **61**.*

Al igual que en el dendrímero anterior, se realizó la caracterización del compuesto **61** por espectroscopia de infrarrojo, La ausencia en el espectro de IR (Figura 55) de la banda característica de los grupos hidroxilo alrededor de 3500 cm^{-1} , fue evidencia de la trisustitución del dendrón **57**, en los tres grupos hidroxilo del derivado de CTV (**38**).

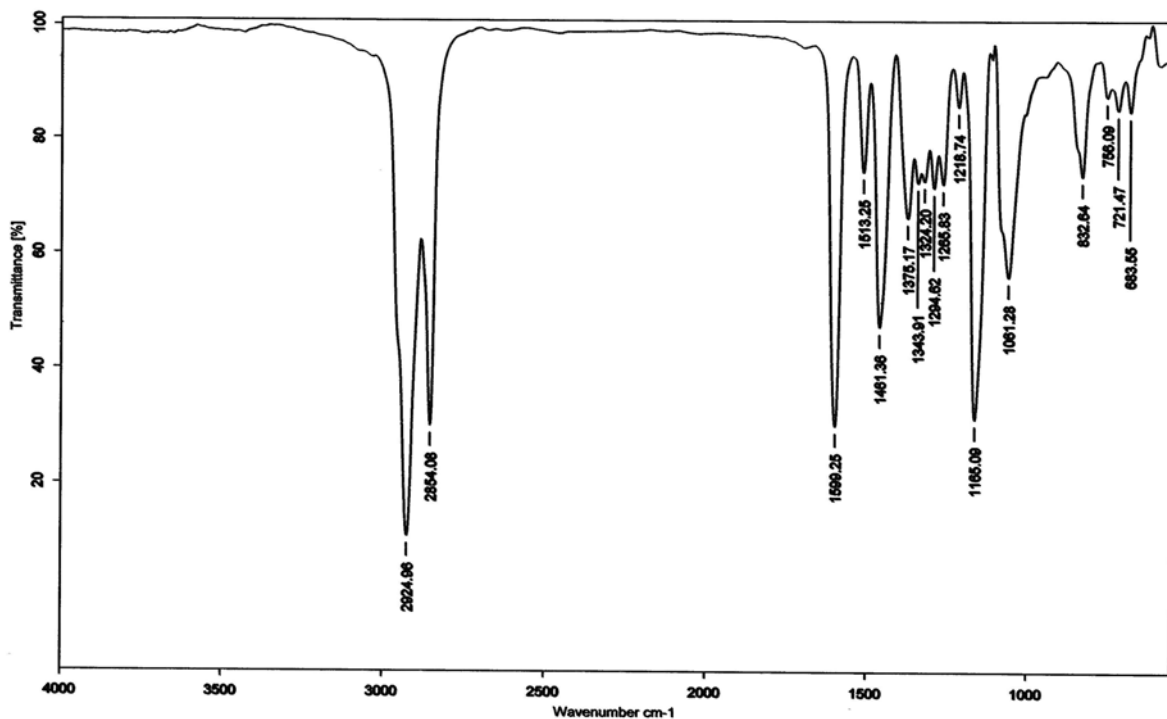


Figura 55. Espectro de IR del dendrímoro 61.

Este dendrímoro (**61**) se caracterizó también por resonancia magnética nuclear de protón RMN ^1H , en el espectro (Figura 56), en donde se puede observar una señal triple en 0.88 ppm con una constante de acoplamiento $J=7.2$ Hz correspondiente a los protones de los metilos de la cadena alifática. De 1.25 a 1.75 ppm una serie de señales múltiples correspondientes a los grupos CH_2 de la cadena alifática de la periferia, en 3.44 se encuentra una señal doble con una constante de acoplamiento $J=13.8$ Hz y que corresponde a uno de los protones del metileno puente. La señal para los protones del grupo metoxilo del macrociclo se encuentra en 3.74 ppm como una señal simple que integra para nueve hidrógenos. Los hidrógenos del metileno alifático base de oxígeno se encuentra como una señal triple en 3.91 ppm con una constante de acoplamiento $J=6.6$ Hz. El otro protón del metileno puente aparece en el espectro como una señal doble en 4.68 ppm con una constante de acoplamiento $J=13.5$ Hz. Los protones de los metilenos bencílicos de los anillos fenílicos que sostienen las cadenas alifáticas se observan como una señal simple en 4.91 ppm, mientras que los hidrógenos de los metilenos bencílicos que se acoplaron al derivado del CTV se observan como una señal simple en 5.02 ppm. Los protones aromáticos de los anillos fenílicos que conforman las ramificaciones se observan como una

señal triple en 6.39 ppm, con constante de acoplamiento $J = 2.1$ Hz, que integra para 6 hidrógenos y que corresponde a los hidrógenos en posición *para* al carbono *ipso* de los anillos aromáticos más externos. En 6.53 ppm se encuentra una señal doble con una constante de acoplamiento $J = 2.1$ Hz y que corresponde a los hidrógenos en posición *orto* al carbono *ipso* de los anillos fenílicos más externos del dendrímero. Aunque en total los hidrógenos en esa posición sumarían 12 hidrógenos, esta señal doble integra para 15 hidrógenos, esto se debe a que dentro de esta misma señal se encuentra la señal triple que correspondería a los 3 hidrógenos en posición *para* al carbono *ipso* de los anillos fenílicos más internos.

En 6.67 ppm se encuentra otra señal doble, con una constante de acoplamiento $J = 2.4$ Hz, que corresponde a los protones de los anillos alifáticos en posición *orto* al carbono *ipso* de los anillos aromáticos más internos. Sin embargo, la integración corresponde a 9 hidrógenos, es decir 3 hidrógenos más de los esperados. Esto se debe a que dentro de esta señal se encuentra una señal simple que corresponde a la señal debida a los 3 hidrógenos de los anillos aromáticos del macrociclo. En 6.84 ppm se encuentra la otra señal simple que corresponde al otro tipo de hidrógeno aromático de macrociclo, esta señal integra para tres protones.

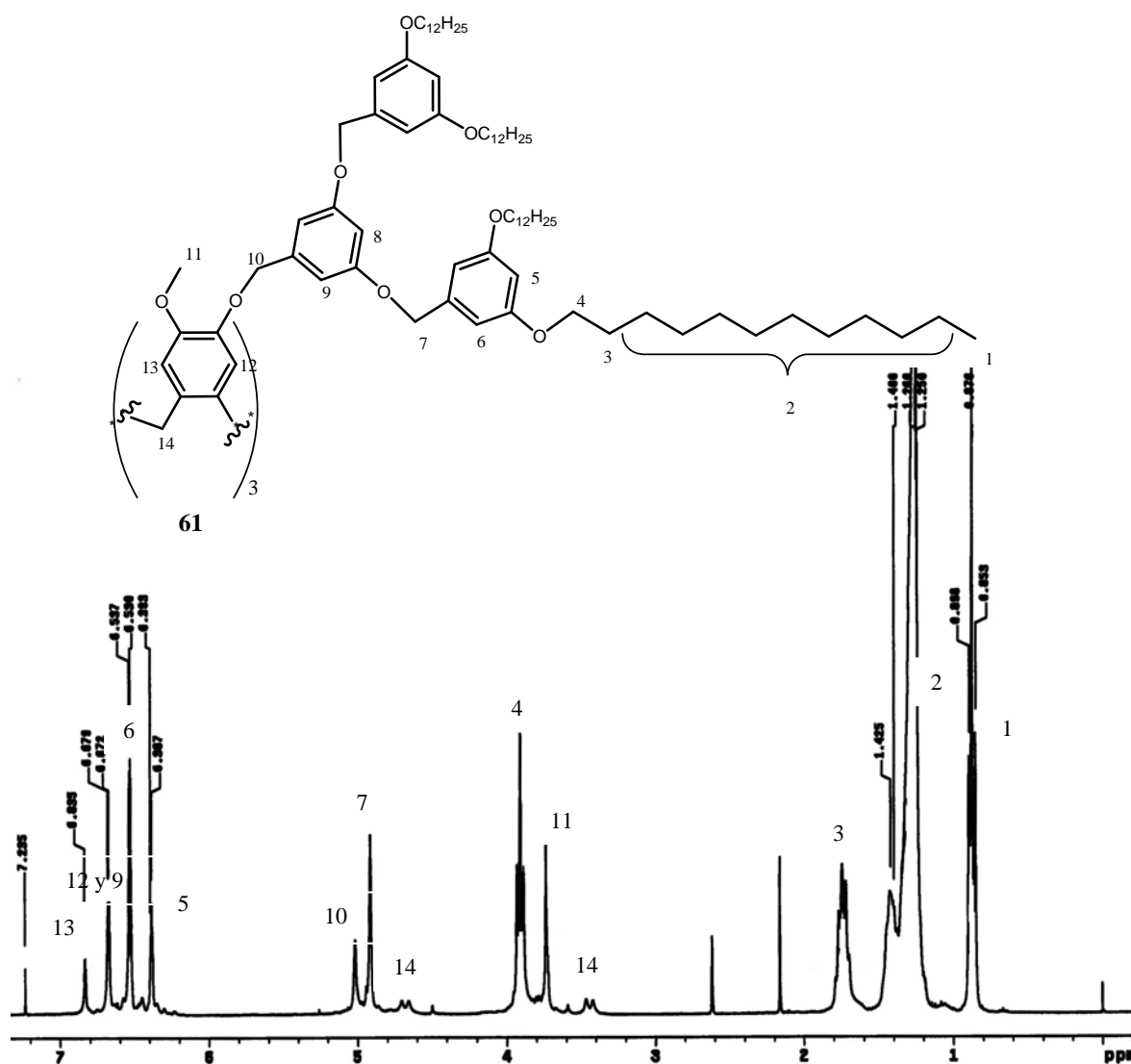
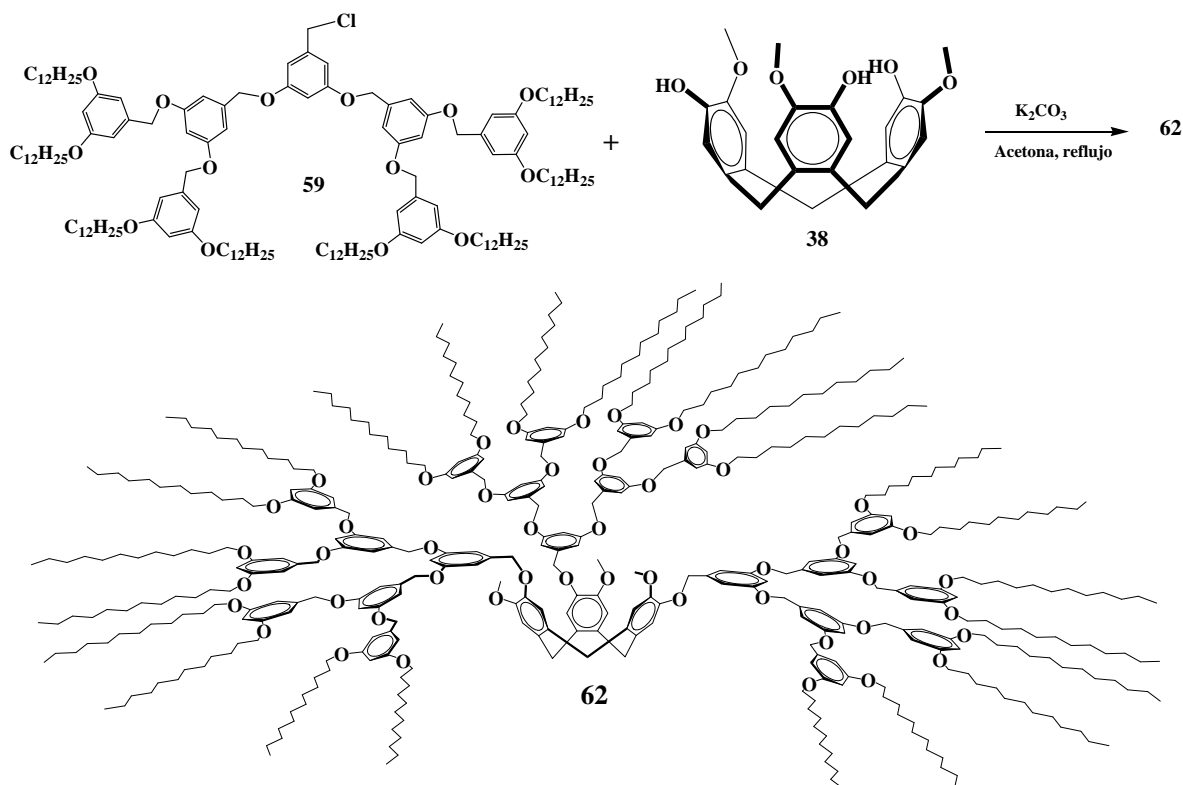


Figura 56. Espectro de RMN de ¹H del dendrímtero 61 en CDCl₃.

4.3.3. Síntesis del dendrímtero de tercera generación 62

El dendrón de tercera generación se sintetizó empleando la misma metodología que en los casos anteriores requiriendo un mayor tiempo para el acoplamiento de los tres dendrones al derivado de ciclotriveratrileno. El tiempo requerido para esta síntesis fue de 120 h. La inversión de un mayor tiempo de reacción puede estar asociado probablemente al impedimento estérico, el cual aumenta conforme aumenta la generación del dendrón, ya que como se mencionó anteriormente, la reacción de acoplamiento de Williamson es una

reacción del tipo S_N2, por lo que es susceptible al impedimento estérico. Sin embargo, el rendimiento obtenido fue del 73%.



Esquema 23. Síntesis del dendrímero de 3^a generación 62.

Este dendrímero se caracterizó por resonancia magnética nuclear de hidrógeno (Figura 57), en donde se observan las señales de los protones de la cadena alifática, comenzando por una señal triple en 0.87 ppm con una constante de acoplamiento J= 6.9 Hz correspondiente a los protones de los metilos; y de 1.25 a 1.73 ppm una serie de señales múltiples correspondientes a los grupos CH₂ de la cadena alifática de la periferia. En 3.45 ppm se observa una pequeña señal doble que integra para 3 hidrógenos y que corresponde a uno de los hidrógenos del metileno puente del macrociclo. En 3.76 ppm se encuentra la señal simple correspondiente a los protones del grupo metoxilo. La señal triple que se observa a 3.89 ppm corresponde a los protones del metileno base de oxígeno de la cadena alifática. El otro protón del metileno puente se encuentra en 4.65 ppm como una señal doble.

Alrededor de 4.90 ppm aparece una señal con un pequeño hombro, ésta se debe a dos señales simples. Una señal simple en 4.90 ppm que corresponde a los protones del

metileno unido al anillo que sostiene las cadenas alifáticas y otro en 4.92 ppm, que corresponden a los protones del metileno bencílicos de la siguiente capa dendrítica.

En 5.02 ppm se encuentra una señal simple que corresponde a los protones de los metilenos bencílicos base de oxígeno, unidos al macrociclo, en 6.38 ppm se encuentra una señal triple que integra para 12 protones con una constante de acoplamiento $J = 1.8$ Hz y que corresponde a los protones aromáticos en posición *para* al carbono *ipso* del anillo aromático que sostiene las cadenas alifáticas. Los hidrógenos en posición *orto* de ese mismo anillo se observan como una señal doble en 6.52 ppm, con una constante de acoplamiento $J = 2.1$ Hz y que integra para 24 hidrógenos.

Las señales para los protones de la siguiente capa de anillos aromáticos se observan, como una señal triple en 6.54 ppm con $J = 2.4$ Hz que integra para 6 protones y como una señal doble en 6.65 ppm con $J = 1.8$ Hz que integra para 15 protones, para los protones en posición *para* y *orto*, respectivamente.

Debido a la integración de la señal en 6.65 ppm (15 hidrógenos), debe estar incluido la señal triple esperada para los protones aromáticos en posición *para* de los anillos unidos al centro dendrimérico, que correspondería a tres hidrógenos. Los protones en posición *orto* del anillo aromático unido al macrociclo se observan como una señal doble en 6.68 ppm con una integración para seis hidrógenos.

Por último se observan dos señales simples en 6.72 y 6.85 ppm que corresponden a los protones aromáticos de los fenilos que forman parte del macrociclo.

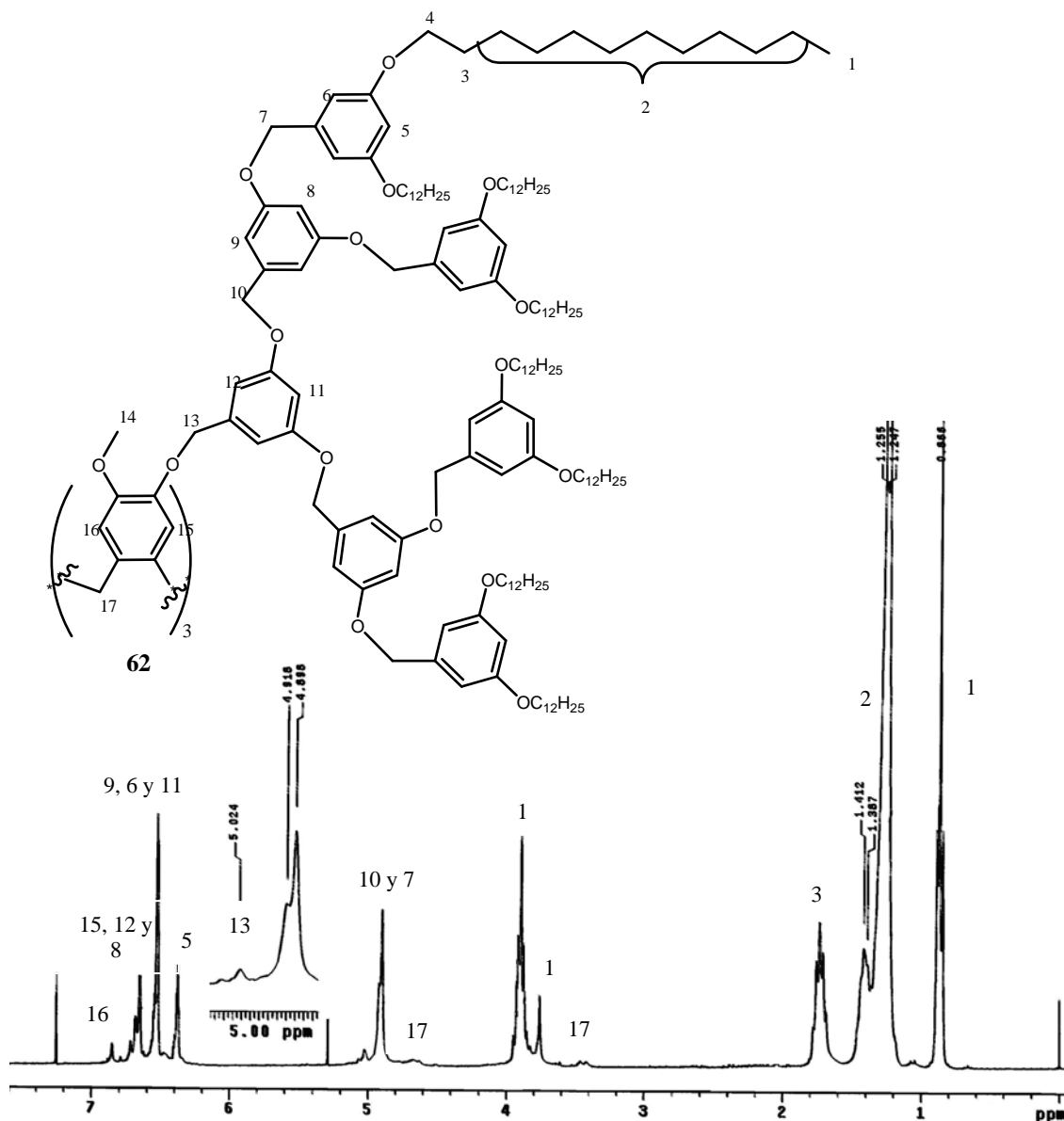


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H del dendrímtero 62 en CDCl_3 .

Por otro lado, con el fin de conocer más sobre los dendrímteros que fueron sintetizados en este trabajo, se realizó un análisis térmico para cada uno de ellos. Las técnicas empleadas fueron termogravimetría (TG) y su análisis diferencial (DTG), análisis térmico diferencial (DTA) y calorimetría de barrido diferencial (DSC). Los resultados de estos análisis, así como la información que aportaron se detallan en el siguiente apartado.

4.4. ANÁLISIS TÉRMICO DE LOS DENDRÍMEROS DE PRIMERA (60), SEGUNDA (61) Y TERCERA (62) GENERACIÓN

El análisis térmico de nuevos materiales permite conocer su comportamiento ante las variaciones de temperatura, para determinar su aplicación en distintos campos de investigación científica, tales como, ciencia y tecnología de polímeros, industria farmacéutica, ciencia de materiales, entre otras. Debido a lo útil que resulta para el estudio de materiales en general, es que se decidió realizar un análisis térmico a los dendrímeros sintetizados de primera, segunda y tercera generación, con el objetivo de determinar, la estabilidad térmica de éstos, así como su comportamiento a lo largo de un tratamiento térmico antes de su descomposición. Para tal efecto se emplearon las técnicas de análisis térmico: TG, DTG, DTA y DSC.

El estudio térmico de los dendrímeros sintetizados en este trabajo de investigación resulta de particular interés, ya que pueden presentar tres tipos de interacciones intermoleculares debido a la naturaleza de su estructura. La primera de ellas son las interacciones del tipo van der Waals entre las cadenas alifáticas. Las interacciones del tipo π - π o CH- π debidas a los anillos aromáticos de las ramificaciones serían el segundo tipo de interacción; y por último, las interacciones entre las unidades del centro derivado del CTV, las cuales podrían apilarse como un cono dentro de otro, para formar estructuras columnares. Además, se debe tener presente la interconversión de las conformaciones de la unidad de CTV, de corona a silla de montar; sin embargo, resultaría difícil pensar en este tipo de interconversión, debido al impedimento estérico causado por los dendrones unidos al centro de CTV.

4.4.1. Termogravimetría (TG) y termogravimetría diferencial (DTG)

En la Figura 58, se muestra el termograma que corresponde al análisis termogravimétrico de los dendrímeros **60**, **61** y **62**, de los termogramas se observa que los tres dendrímeros, son perfectamente estables hasta los 220° C, y a partir de los 230° C comienzan a descomponer. Sin embargo, el termograma derivado (DTG) mostrado en la Figura 59 (pág.

107), proporciona un valor más exacto de la temperatura de descomposición, siendo esta a 250 °C para los dendrímeros de primera y segunda generación, y a 230 °C para el de tercera generación.

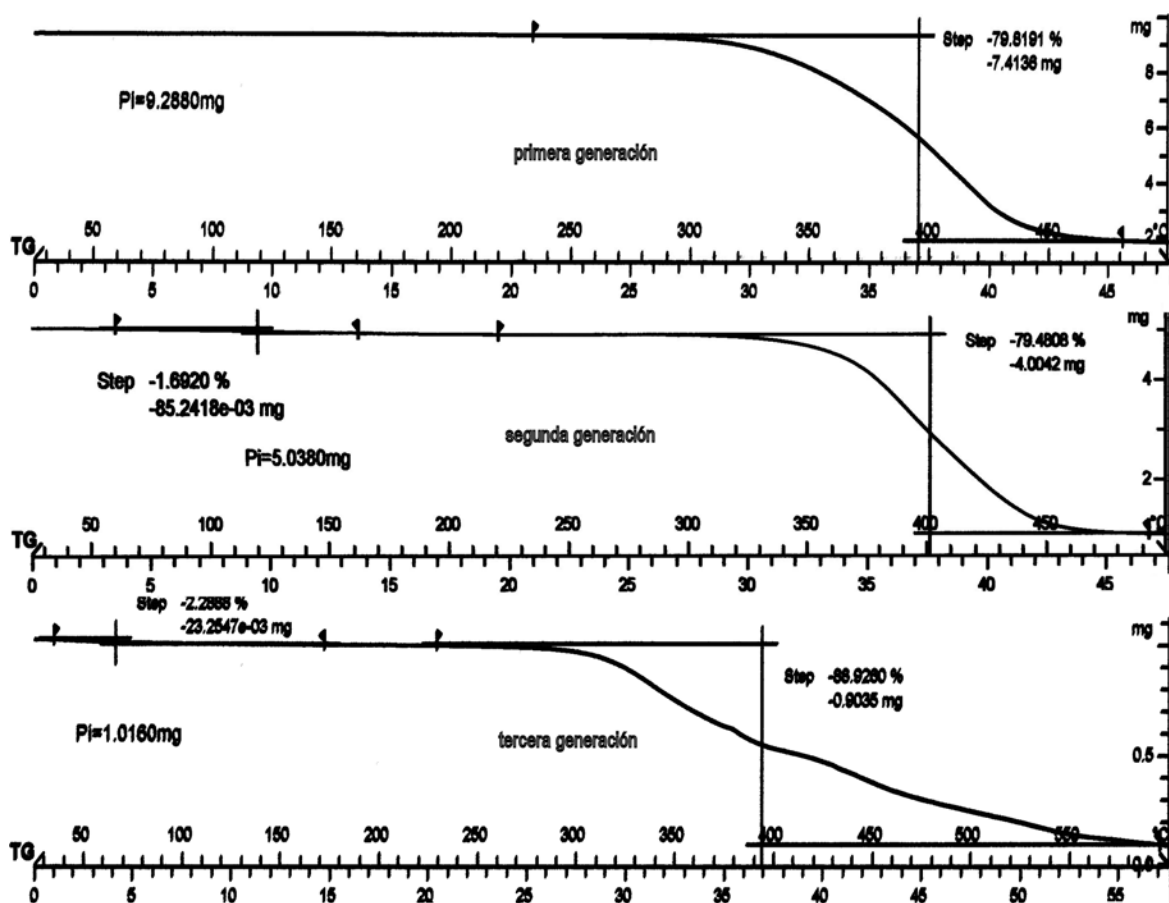


Figura 58. Análisis termogravimétrico para los tres dendrímeros sintetizados.

Por otra parte, para el dendrímero de primera generación se observa únicamente la pérdida de masa por descomposición a partir de los 250° C, sin embargo, los dendrímeros de segunda y tercera generación presentan una ligera pérdida de masa (del 2% aproximadamente) previa a la descomposición, entre los 50 y los 100° C (ver Figura 59), esto puede deberse a la presencia de disolvente que se empleó en la purificación de los dendrímeros; el disolvente pudo haber quedado retenido en la molécula por los brazos dendríticos y las ramificaciones. Esto no ocurre con el dendrímero de primera generación, probablemente porque los brazos dendríticos y ramificaciones aún no son tan extensas para retener al disolvente, por lo que se libera más fácilmente.

La termogravimetría diferencial (Figura 59), mostró a detalle la temperatura en la que ocurre la mayor pérdida de masa para los dendrímeros, 410 °C para el dendrímero de primera, 390 °C para el dendrímero de segunda generación y para el dendrímero de tercera generación fue a 340 °C.

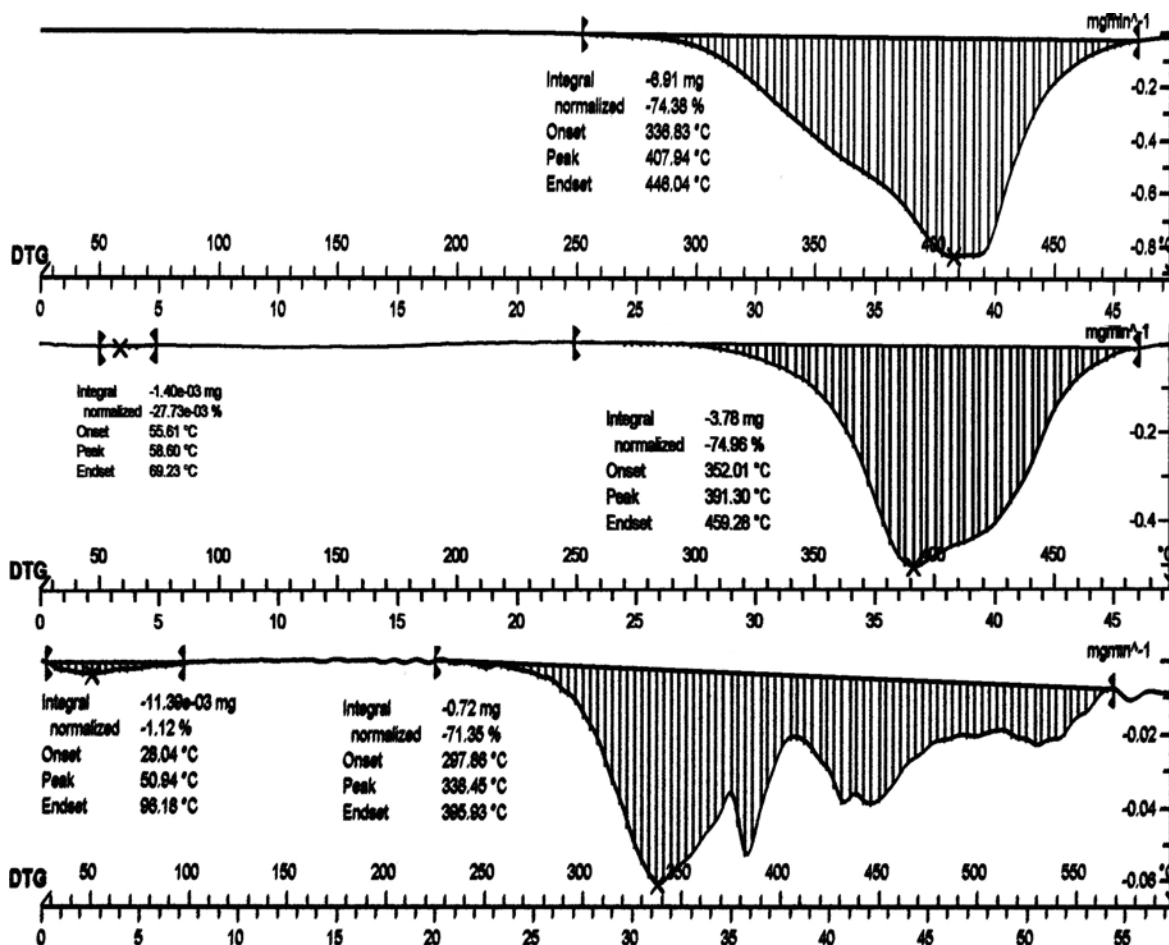


Figura 59. Comparación entre los termogramas de DTG de los tres dendrímeros.

Además, en los termogramas de DTG se observó que la pérdida de masa más representativa ocurre en un intervalo de aproximadamente 100° C, en donde se pierde la misma proporción de masa en los tres dendrímeros. En la Tabla 7, se muestran los intervalos de temperatura en los que ocurre la primera pérdida de masa, así como la porción de masa que se pierde para cada dendrímero. En la Tabla 7, se puede observar que la primera pérdida es de aproximadamente el 70% para los tres dendrímeros.

Tabla 7. Pérdida de masa de los dendrímeros para un intervalo de temperatura.

Generación del Dendrímtero	Intervalo de temperatura (°C)	Diferencia de temperatura (°C)	Porcentaje de pérdida de masa
G1	337-446	109	74.38
G2	352-459	107	74.96
G3	298-396	98	71.35

Coincidentemente, si se calcula la proporción de la masa de capa dendrítica más externa de los dendrímeros, es decir, los anillos aromáticos más distantes al centro dendrimérico, junto con las cadenas alifáticas (periferia), resulta ser de alrededor del 70% para todos los tres dendrímeros. Así que la pérdida de masa del 70% por descomposición térmica, probablemente se deba a pérdida de la capa más externa de cada dendrímtero.

4.4.2. Análisis térmico diferencial (DTA)

En los termogramas de DTA para los dendrímeros de primera y segunda generación (Figura 60), se observa un comportamiento de la curva muy parecido entre ellos, ya que presentan una pendiente similar hasta antes de su temperatura de descomposición, aproximadamente a los 250° C.

Debido a que en el DTA, lo que se registra es el cambio de temperatura al proporcionar energía calorífica a la muestra, podríamos decir que la capacidad calorífica de los dendrímeros de primera y segunda generación es muy similar, ya que registran un cambio en la temperatura parecido para una misma cantidad de calor suministrada. Sin embargo, la pendiente es significativamente menor en el termograma de DTA del dendrímtero de tercera generación, para el mismo intervalo estudiado en los dendrímeros de primera y segunda generación, lo que indica que la capacidad calorífica del dendrímtero de tercera generación es mayor, respecto a los dos análogos de generación menor.

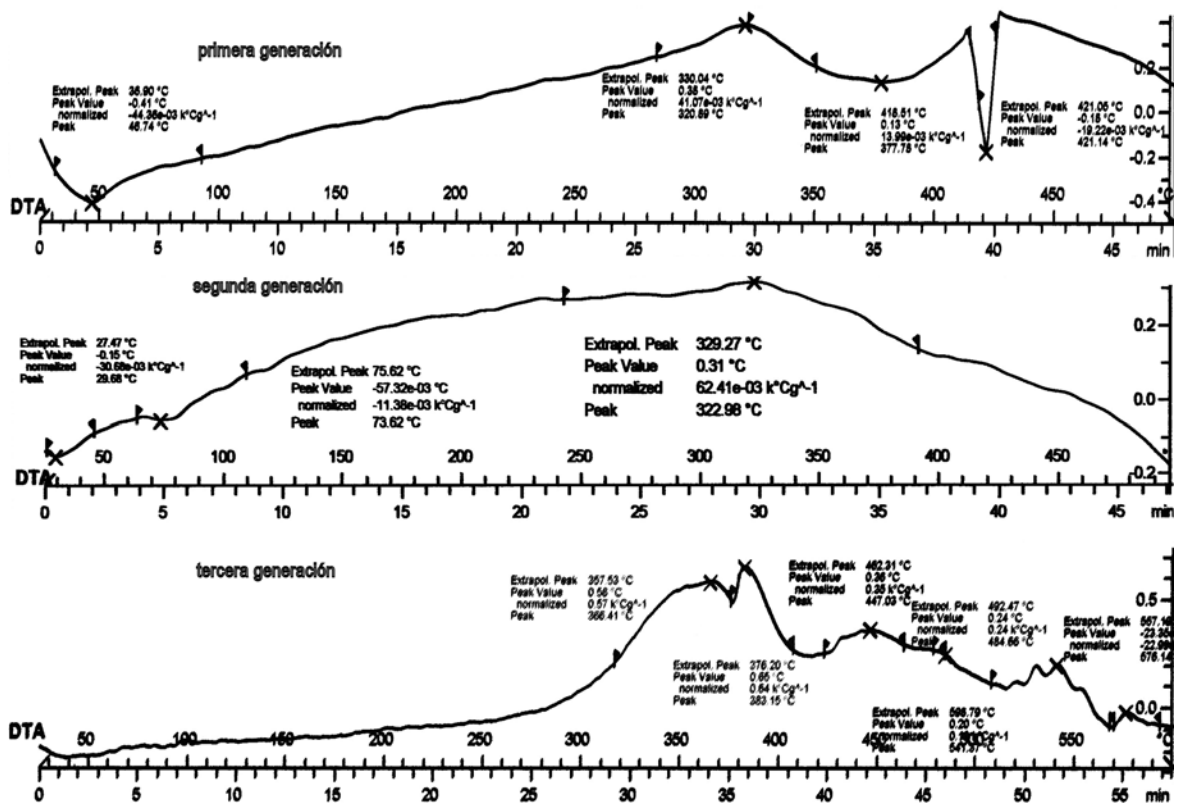


Figura 60. Comparación entre los termogramas de DTA para los tres dendrímeros.

4.4.3. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Cuando las muestras de los dendrímeros de primera y segunda, se llevaron a análisis térmico, estas presentaban un estado de agregación como un sólido amorfo de color ámbar, con un aspecto similar al de la cera; mientras que el dendrímero de tercera generación tenía un estado de agregación más parecido al de la grasa, de color amarillento. Las muestras se corrieron con una razón de calentamiento de 10° C/min, iniciando el calentamiento desde los 25° C hasta los 500 °C.

En el termograma del dendrímero de primera generación (60) (Figura 61), puede observarse una curva que representa un proceso endotérmico, por lo que puede decirse que el dendrímero experimenta una fusión cerca de los 50°, y posteriormente, una transición vítrea alrededor a los 130° C, ocasionada quizá al rearrreglo en la asociación intermolecular debida a las tres posibles interacciones intermoleculares mencionadas en la sección 4.4 en la pág. 105, pasando de un estado vítreo a un estado elástico o gomoso. Finalmente, a partir de 250° C la muestra experimenta un proceso exotérmico, que de acuerdo a los

termogramas de TG (Figura 58) y DTG (Figura 59) es debido a la descomposición del dendrímero.

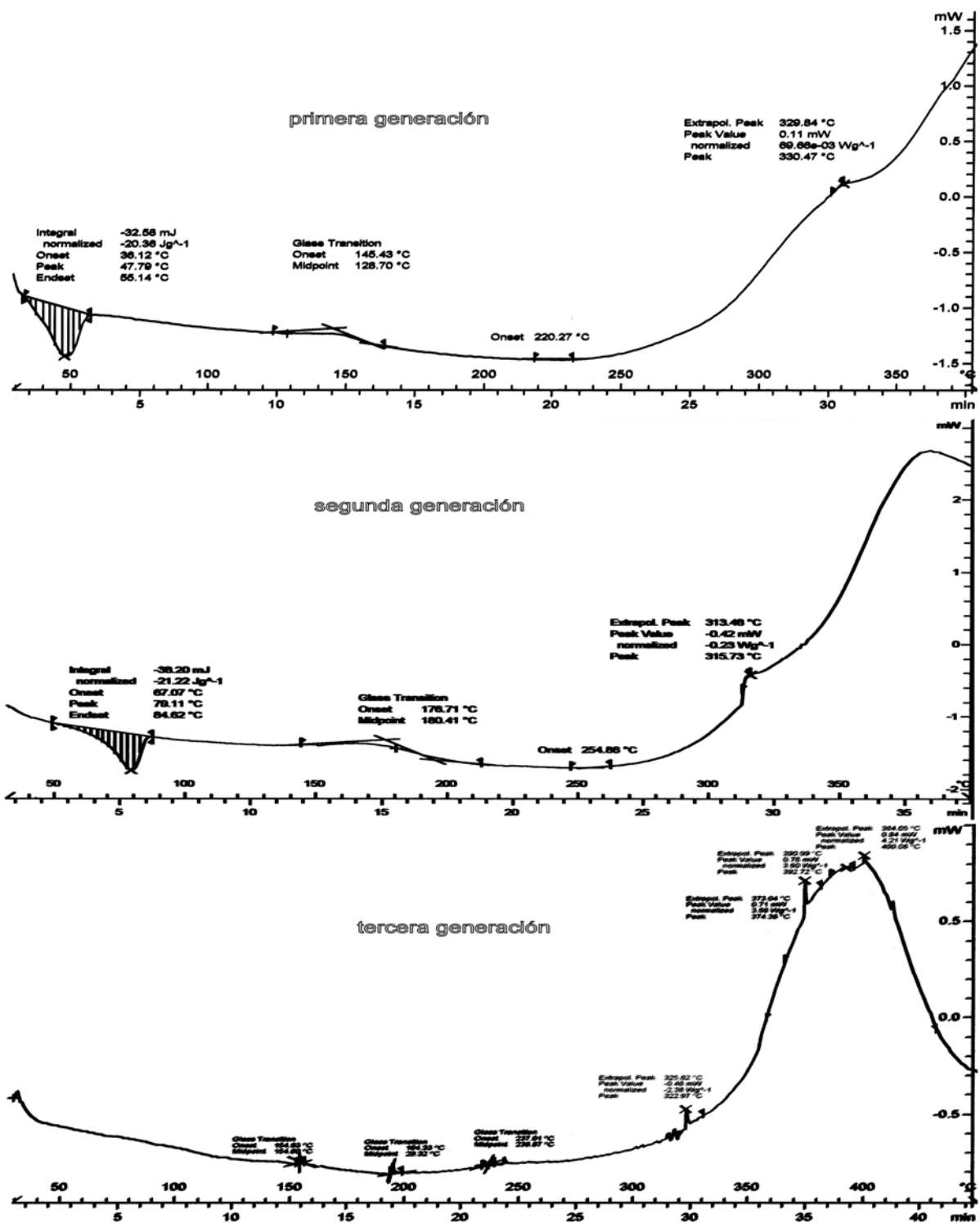


Figura 61. Comparación entre los termogramas de DSC para los tres dendrímeros (los termogramas se encuentran en la sección 7.0 ANEXOS).

En el termograma de DSC para el dendrímero de segunda generación (**61**) (Figura 61), se observa un comportamiento muy similar al de su homólogo de primera generación. Ocurre una fusión del dendrímero alrededor de los 80° C, y se observa como un proceso endotérmico. Posteriormente se presenta una transición vítrea alrededor de los 180° C. La descomposición de este dendrímero ocurre como un proceso exotérmico a partir de 254° C. Esto también fue observado en los termogramas de TG (Figura 58) y DTG (Figura 59).

Finalmente, el termograma de DSC para el dendrímero de tercera generación (**62**) (Figura 61) muestra un comportamiento muy diferente, respecto a los dendrímeros de primera y segunda generación. En primer lugar, ocurre una absorción considerablemente rápida de calor antes de los 50° C, debida quizá a la evaporación del disolvente de cristalización retenido en la estructura dendrítica y que se observa como una pérdida de masa a 50° C en el termograma de DTG (Figura 59). Sin embargo, a partir de éste punto, la absorción de calor se vuelve gradual, sin que exista un proceso endotérmico abrupto que nos permita indicar un fenómeno de fusión. Por otra parte, la muestra presenta tres transiciones vítreas, una a 154° C, otra a 194° C y una más a 237 ° C. Las dos primeras transiciones pueden deberse a un primer rearrreglo en la asociación de las moléculas de dendrímero por la pérdida del disolvente, pasando de un estado vítreo a uno gomoso o elástico, la segunda transición vítrea podría deberse a un segundo rearrreglo intermolecular tanto de brazos como de ramificaciones, por lo que el aumento de la energía cinética, debida al aumento de la temperatura, comienza a ganar terreno sobre las interacciones intermoleculares antes mencionadas, incluso hablarse de una transición de cristal líquido, en la cual, el líquido cristalino pasa de una mesofase sméctica (cercana a la fase sólida) a una mesofase nemática (cercana a la fase líquida), aunque se requerirían estudios de microscopía para determinarlo con certeza. La última transición vítrea podría ser un último rearrreglo, previo a la descomposición del dendrímero, de los brazos dendríticos junto con el centro. Sin embargo, el termograma de DTG (Figura 59) indica que la muestra comienza a descomponer alrededor de los 230° C, así que esta última transición vítrea podría deberse también a un rearrreglo en la asociación intermolecular de un primer producto de descomposición y no propiamente del dendrímero **62**.

5.0. CONCLUSIONES

1. Se realizó la síntesis del 2,7,12-trihidroxi- 3,8,13-trimetoxi- 10,15-dihidro- 5H-tribenzo[a,d,g] ciclononeno (Ciclotriveratrilenos **38**) a partir del alcohol 4-hidroxi- 3-metoxibencílico (**47**). La protección previa del alcohol **47** con 3-bromoprop-1-eno en el grupo hidroxilo, evitó que durante la ciclización se dieran productos colaterales.
2. El estudio de difracción de rayos-X de monocristal del compuesto **38** mostró interacciones del tipo puente de hidrógeno de 2.073 y 2.102 Å, mediante las cuales se unen dos unidades del compuesto **38** formando una “nanocaja”. Dentro del empaquetamiento del 2,7,12-trihidroxi- 3,8,13-trimetoxi- 10,15-dihidro- 5H-tribenzo[a,d,g] ciclononeno (**38**), se encuentran alojadas moléculas de dioxano, unidas a uno de los grupos hidroxilo por una interacción de puente de hidrógeno de 2.114 Å.
3. 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*- dodecilo.
4. Se confirmó la obtención de los dendrones de primera, segunda y tercera generación por las técnicas de caracterización tradicionales en Química Orgánica.
5. Se realizó por primera vez la síntesis de dendrímeros de polibenciléter, por el método convergente, empleando el 2,7,12-trihidroxi- 3,8,13-trimetoxi- 10,15-dihidro- 5H-tribenzo[a,d,g] ciclononeno (**38**) como centro del dendrímero y cadenas de *n*-dodecilo en la periferia.
6. Se demostró la formación de los dendrímeros por espectroscopia de RMN ¹H y ¹³C, además de que se caracterizaron por espectroscopias de IR y UV.
7. Se realizó el estudio calorimétrico por TG, DTG, DTA y DSC a los tres dendrímeros obtenidos. De los estudios de DSC se observó una transición vítrea para los

dendrimeros de primera (**60**) y segunda (**61**) generación a 130° y 180° C, respectivamente, lo que muestra que pasa de un estado vítreo a un estado gomoso o elástico. Para el dendrimeros de tercera generación (**62**) se observaron tres transiciones, a 154°, 194° y 237° C. lo que puede indicar que el dendrimeros de tercera generación podría tratarse de un cristal líquido.

6.0. PERSPECTIVAS

- a) Debido al potencial de los dendrimeros **60**, **61** y especialmente el **62**, para formar cristales líquidos, se pretende hacer los estudios de microscopía con luz polarizada con el fin de determinar la presencia de fases cristalinas que puedan evidenciar la propiedad de cristal líquido.

- b) Con el fin de determinar cuáles son las fracciones que se pierden durante la descomposición, se pretende detener el barrido de temperatura durante el experimento de TG y caracterizar los compuestos formados para determinados valores de temperatura una vez que se descompone el dendrimeros. Esto permitirá ampliar el campo de estudio sobre los dendrimeros de polibenciléter, ya que como se mencionó en la pág. 45, no existen reportes detallados sobre las pérdidas por descomposición térmica de los dendrimeros.

7.0. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Cram D. J. y Steinberg H., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5691.
- ² Vögtle F. y Neumann P., *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 5847.
- ³ Diederich F., “Cyclophanes”, de la serie Monographs in Supramolecular Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Gran Bretaña, **1991**.
- ⁴ Cram D. J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 1039.
- ⁵ Gutsche C. D., “Calixarenes”, de la serie Monographs in Supramolecular Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Gran Bretaña, **1989**.
- ⁶ Robinson G. M., *J. Chem. Soc.*, **1915**, *102*, 266.
- ⁷ Ewins A. J., *J. Chem. Soc.*, **1909**, *95*, 1482.
- ⁸ Collet A., *Tetrahedron*, 1987, *43*, 5725.
- ⁹ Lindsey A. S., *J. Chem. Soc.*, **1965**, 1685.
- ¹⁰ Erdtman H., Haglid F. y Ryhage R., *Acta Chem. Scand.* **1964**, *18*, 1249.
- ¹¹ Goldup A., Morrison A. B. y Smith G. W., *J. Chem. Soc.*, **1965**, 3864.
- ¹² Cerrini S., Giglio E., Mazza F. y Pavel N. V., *Acta Cryst.*, **1979**, *B35*, 2605.
- ¹³ (a) Holman K. T., Halihan M. M., Jurisson S. S., Atwood J. L., Burkhalter R. S., Mitchell A. R. y Steed J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 9567; (b) Holman K. T., Orr G. W., Steed J. W. y Atwood J. L., *Chem. Commun.*, **1998**, 2109; (c) Arduini A., Calzavacca F., Demuru D., Pochini A. y Secchi A., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1386.
- ¹⁴ Bhagwat V. K., Moore D. K. y Pyman F. L., *J. Chem. Soc.*, **1931**, 443.
- ¹⁵ Umezawa B., Hocino O., Hara H., Ohyama K., Mitsubayashi S. y Sakakibara J., *Chem. Pharm. Bull.*, **1969**, *17*, 2240.

- ¹⁶ (a) White J. D. y Gesner B. D., *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 1591; b) White J. D. y Gesner B. D., *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 2273.
- ¹⁷ a) Lüttringhaus A. y Peters K. C., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1966**, *5*, 593; (b) Collet A. y Jacques J., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1265; (c) Collet A. y Gabard J., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 5400; (d) Canceill J., Collet A. y Gottarelli G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5997.
- ¹⁸ (a) Miller B., y Gesner B. D., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 3351; (b) Cookson R. C., Halton B. y Stevens D. R., *J. Chem. Soc.*, **1968**, *B*, 767.
- ¹⁹ Zimmermann H., Tolstoy P., Limbach H.-H., Poupko R. y Luz Z., *J. Phys. Chem.*, **2004**, *B*, *108*, 18772.
- ²⁰ Arduini A., Calzavacca F., Demuru D., Pochini A. y Secchi A., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1386.
- ²¹ Hyatt J. A., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1808.
- ²² Menger F., Takeshita M y Chow F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5938.
- ²³ Arduini A., Calzavacca F., Demuru D., Pochini A. y Secchi A., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1386.
- ²⁴ Arduini A., Giorgi G., Pochini A., Secchi A. y Ugozzoli F., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8302.
- ²⁵ Holman K.T., Orr G. W., Steed J. W. y Atwood J. L., *Chem. Commun.*, **1998**, 2109.
- ²⁶ Canceill J., Collet A. y Gottarelli G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5997.
- ²⁷ Bhagwat V. K., Moore D. K. y Pyman F. L., *J. Chem. Soc.*, **1931**, 443.
- ²⁸ Umezawa B., Hocino O., Hara H. y Sakakibara J., *Chem. Pharm. Bull.*, **1968**, *16*, 177.
- ²⁹ Gawenis J. A., Holman K. T., Atwood J. L. y Jurisson S. S., *Inorg. Chem.*, **2002**, *41*, 6028.

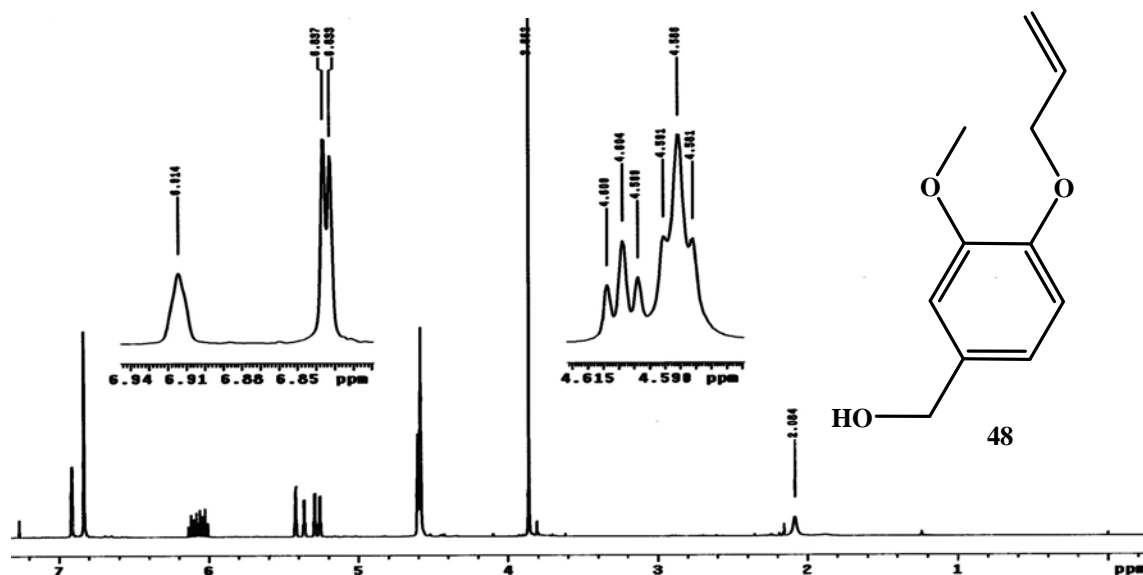
- ³⁰ Steed J. W., Juneja R. K., y Atwood J. L., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 2456.
- ³¹ Astruc D., *C. R. Chimie*, **2003**, *6*, 709.
- ³² Bossman A.W., Janssen H. M. y Meijer E.W., *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 1665.
- ³³ Grayson S. M. y Fréchet J. M. J., *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3820.
- ³⁴ Buhleier E.W., Wehner W., y Vögtle F., *Synthesis*, **1978**, 155.
- ³⁵ Tomalia D. A., Dewald J., Hall M., Martin S. y Smith P., "Prepr. 1st SPSJ Int. Polym. Conf.", Soc. Polym. Sci. Jpn. (Kyoto), **1984**, 65.
- ³⁶ Tomalia D. A., Baker H., Dewald J., Hall M., Kallos G., Martin S., Roeck J., Ryder J. y Smith P., *Polym. J.*, **1985**, *17*, 117.
- ³⁷ Fréchet J. M. J., Jiang Y., Hawker C. J. y Philippides A. E., "Proc. IUPAC Int. Symp., Macromol. (Seoul), **1989**, 19.
- ³⁸ Hawker C. J. y Fréchet J. M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 7638.
- ³⁹ Grayson S. M. y Fréchet J. M. J., *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3821.
- ⁴⁰ Newkome G. R., Yao Z., Baker G. R. y Gupta V. K., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2003.
- ⁴¹ Kawa M. y Fréchet J. M. J., *J. Chem. Soc. Mater.*, **1998**, *10*, 286.
- ⁴² Saudan C., Balzani V., Gorka M., Lee S.-K., Maestri M., Vicinelli V. y Vögtle F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 4424.
- ⁴³ Lu S.-M. y Alper H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14776.
- ⁴⁴ Nierengarten J.-F., Oswald L., Eckert J.-F., Nicoud J.-F. y Armaroli Nicola, *Tetrahedron Letters*, **1999**, *40*, 5681.
- ⁴⁵ Dean J. A., "The Analytical Chemistry Handbook", McGraw Hill Inc., Nueva York, **1995**.
- ⁴⁶ Skoog D. A., Holler F. J. y Nieman T., "Principles of Instrumental Analysis", 5a edición, New York, **1998**.

- ⁴⁷ Howell B. A., D. Fan y Rakesh L., *J. Therm. Anal. Cal.*, **2006**, 85, 17-20.
- ⁴⁸ Martínez G. M., Lijanová I., Domínguez C. J. G., Klimova T., Klimova E., “Resorcinarene-Dendrimers” de la Enciclopedia of Nanoscience and Nanotechnology, **2007**. *In press*.
- ⁴⁹ Boss R. y Scheffold R., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1976**, 15, 558.
- ⁵⁰ Clarck H. C. y Kurosawa H., *Inorg. Chem.*, **1973**, 12, 357.
- ⁵¹ Clarck H. C. y Kurosawa H., *Inorg. Chem.*, **1973**, 12, 1566.
- ⁵² Wei Q., Seward G. K., Hill A., Patton B., Dimitrov I. E., Kuzma N. N. y Dmochowski I. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 13274-13283.

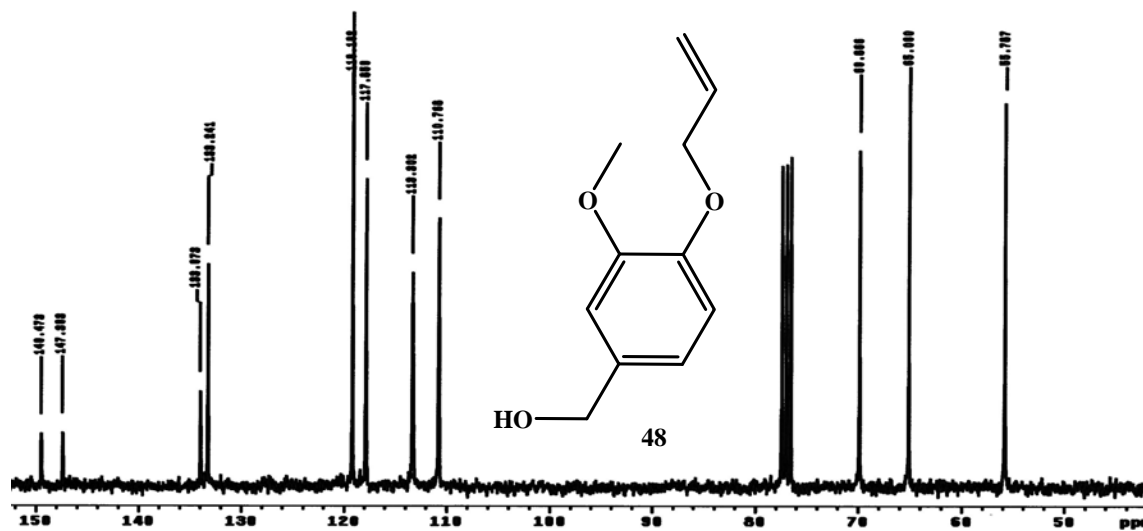
8.0. ANEXOS

En la presente sección se encuentran los todos los espectros y gráficos obtenidos para la caracterización de los compuestos sintetizados. Las especificaciones de las condiciones en las que fueron tomados los espectros se encuentran en la sección del 3.0. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

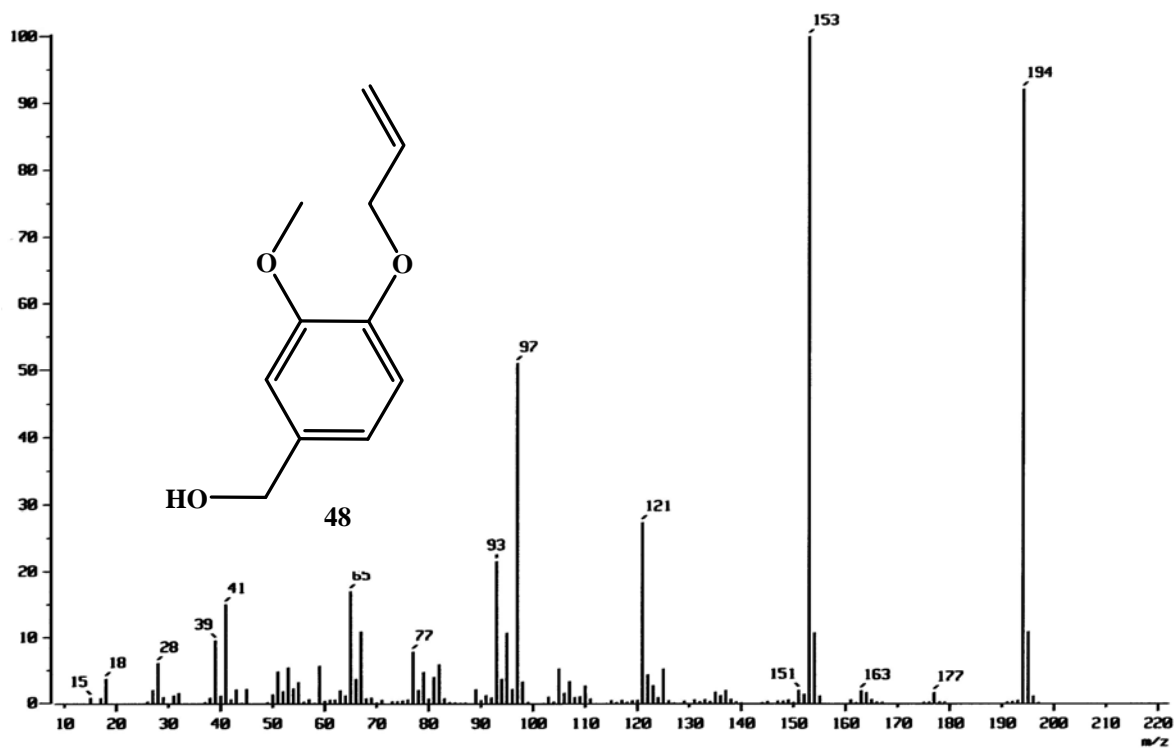
8.1. CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO 48



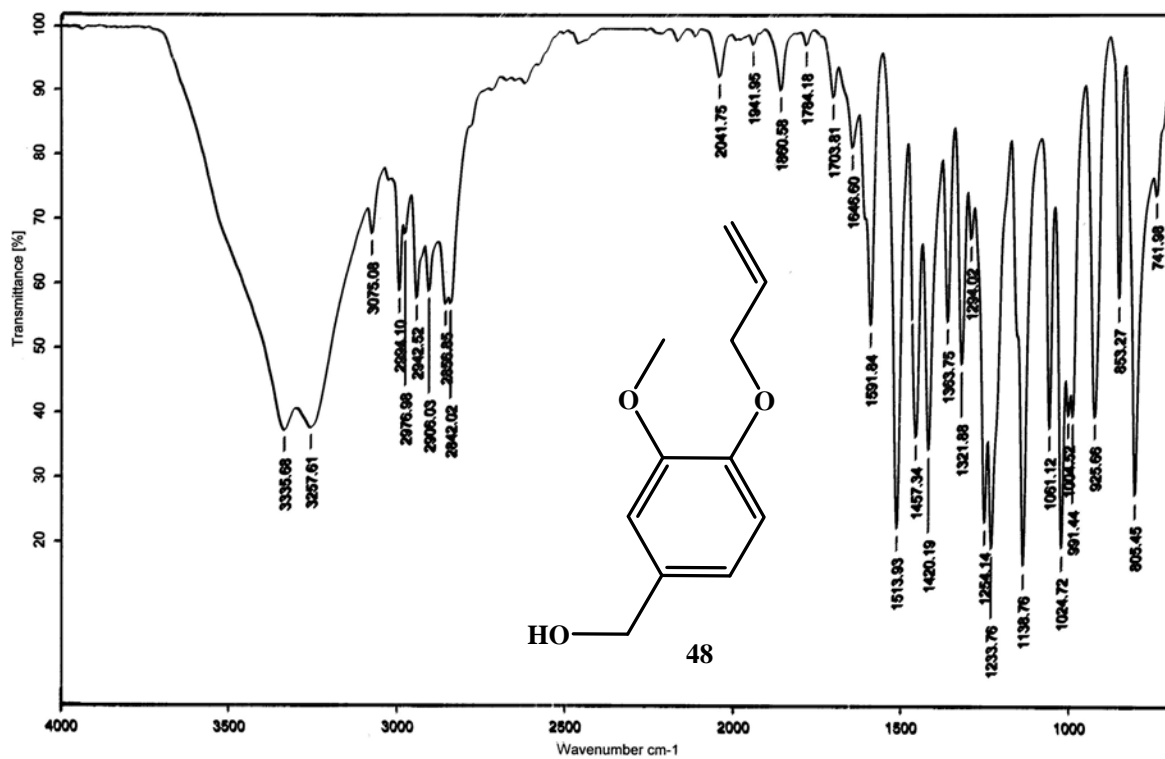
8.1.1. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 48.



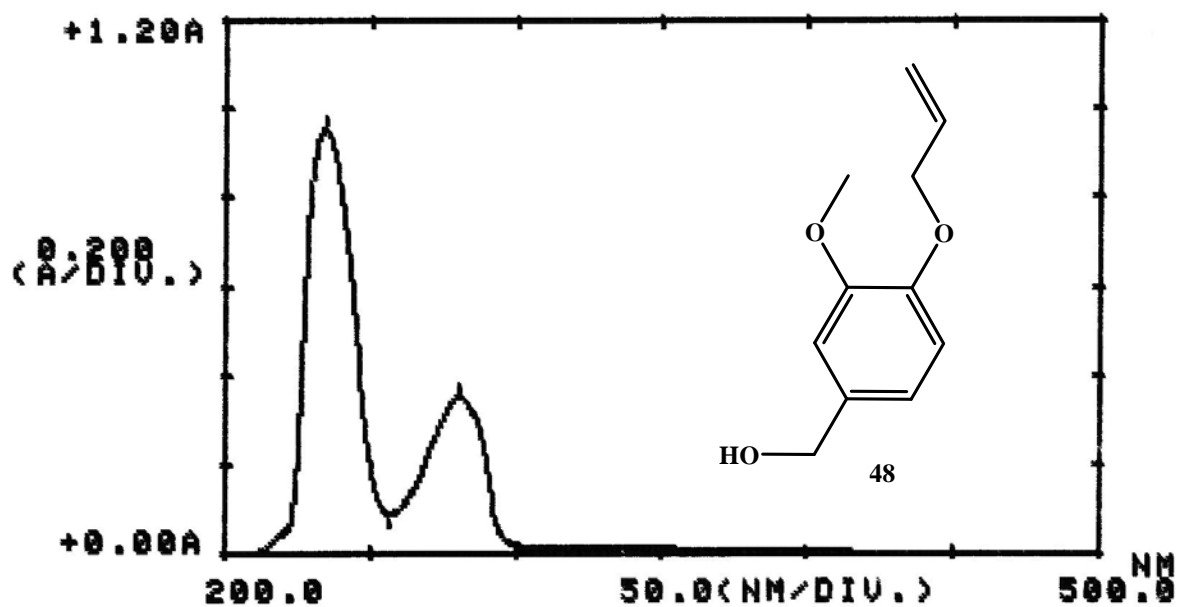
8.1.2. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 48.



8.1.3. Espectro de masas del compuesto 48.

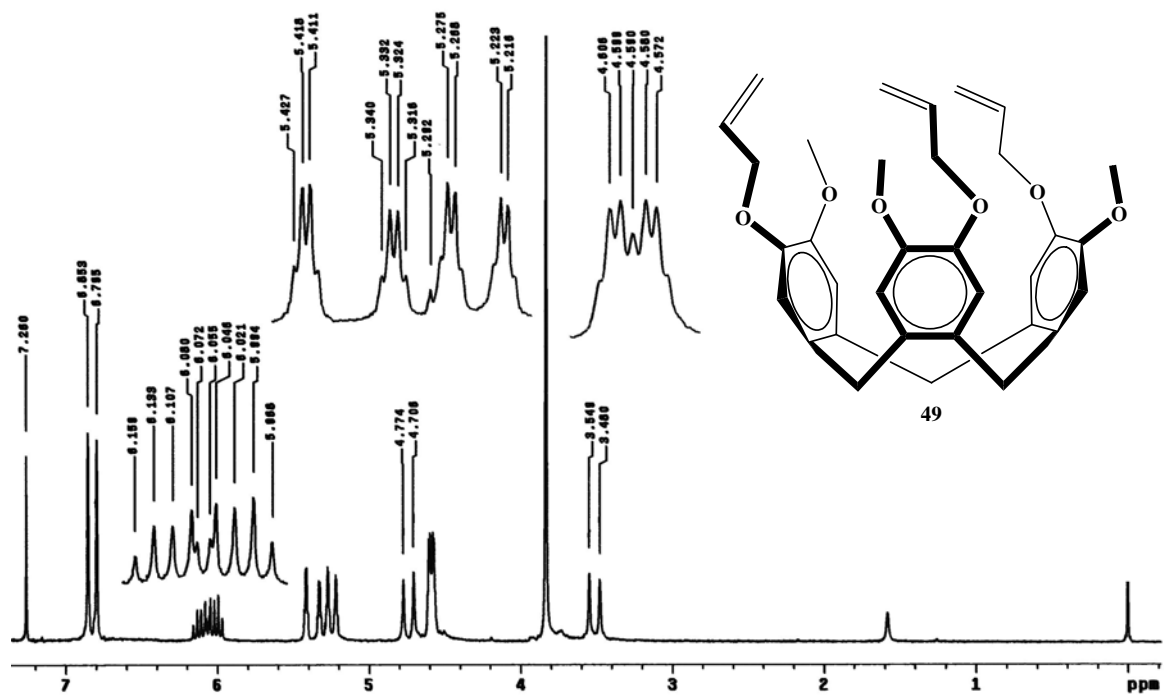


8.1.4. Espectro de IR del compuesto 48.

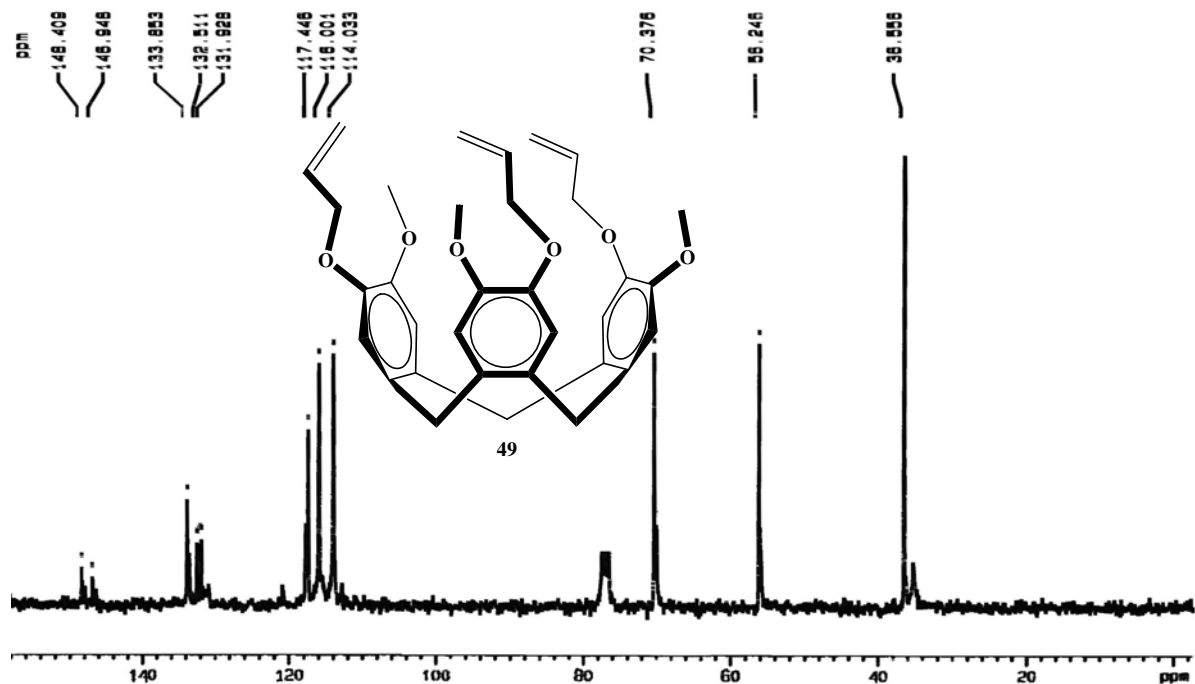


8.1.4. Espectro de UV del compuesto 48.

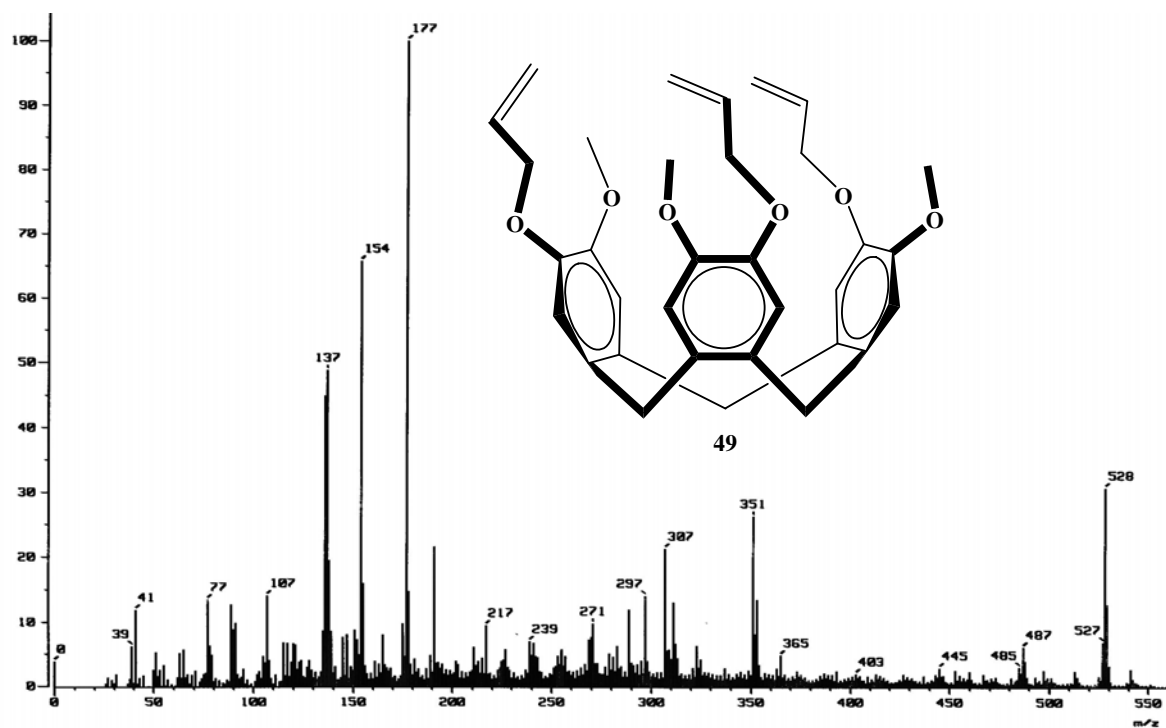
8.2. CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO 49



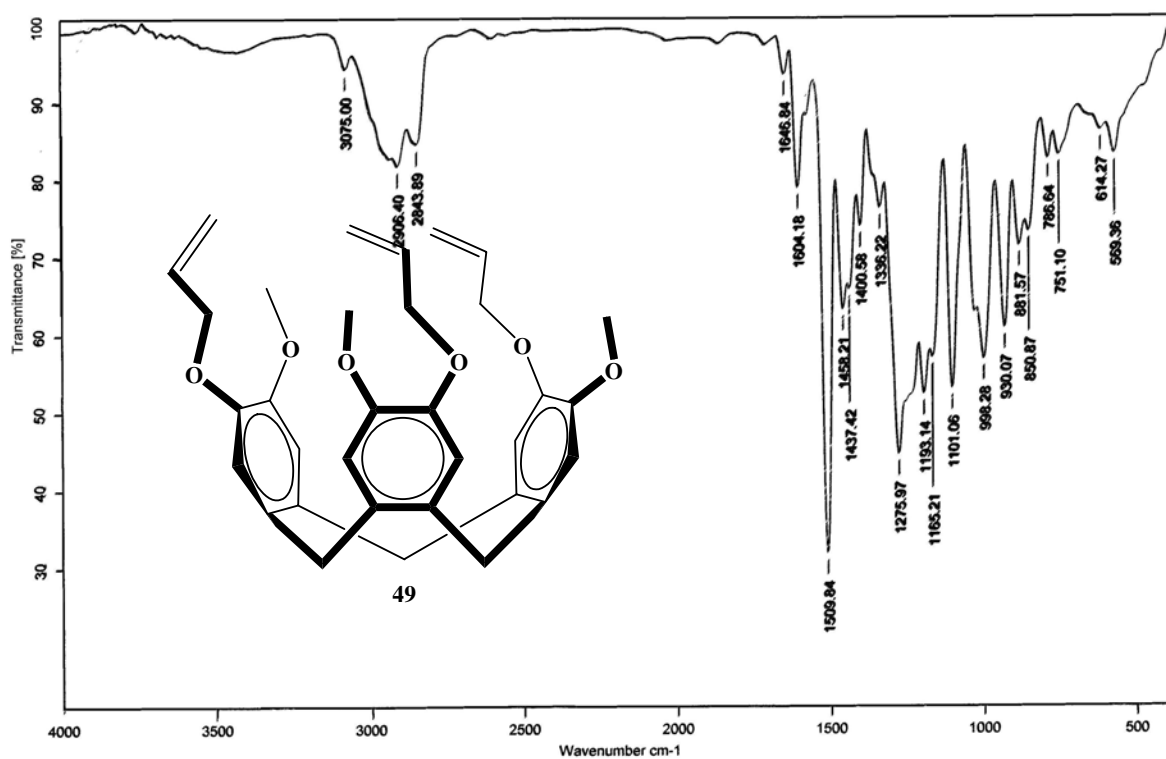
8.2.1. Espectro de RMN de 1H del compuesto 49.



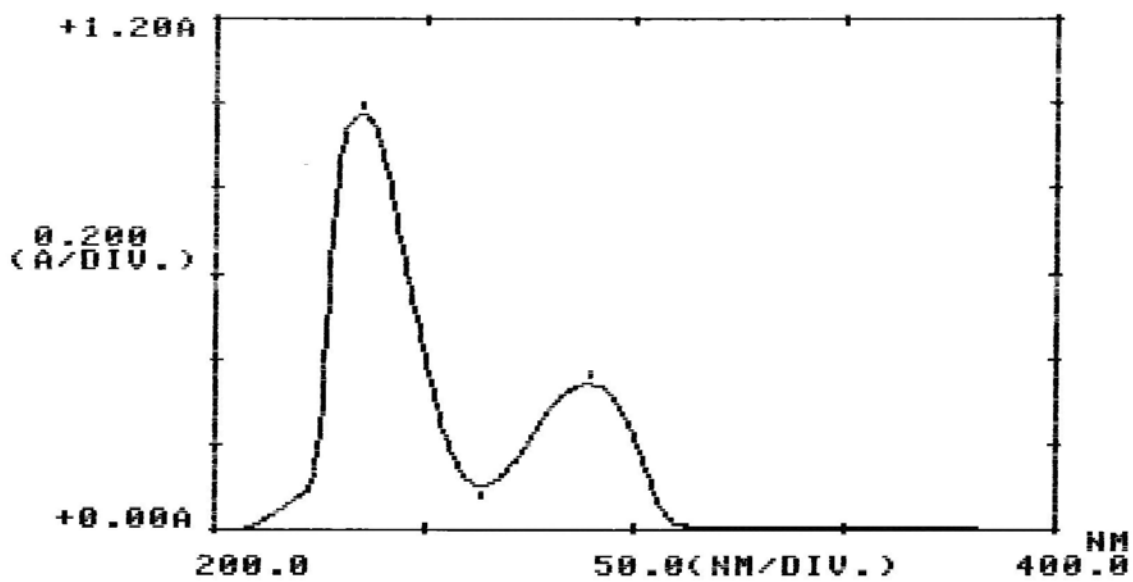
8.2.2. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 49.



8.2.3. Espectro de masas del compuesto 49.

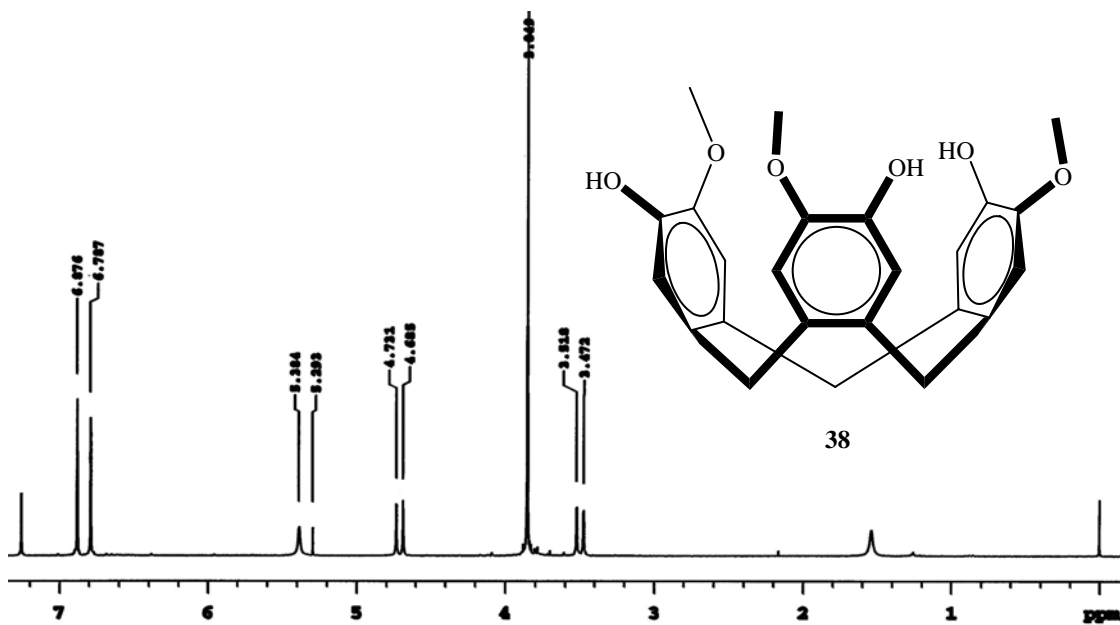


8.2.4. Espectro de IR del compuesto 49.

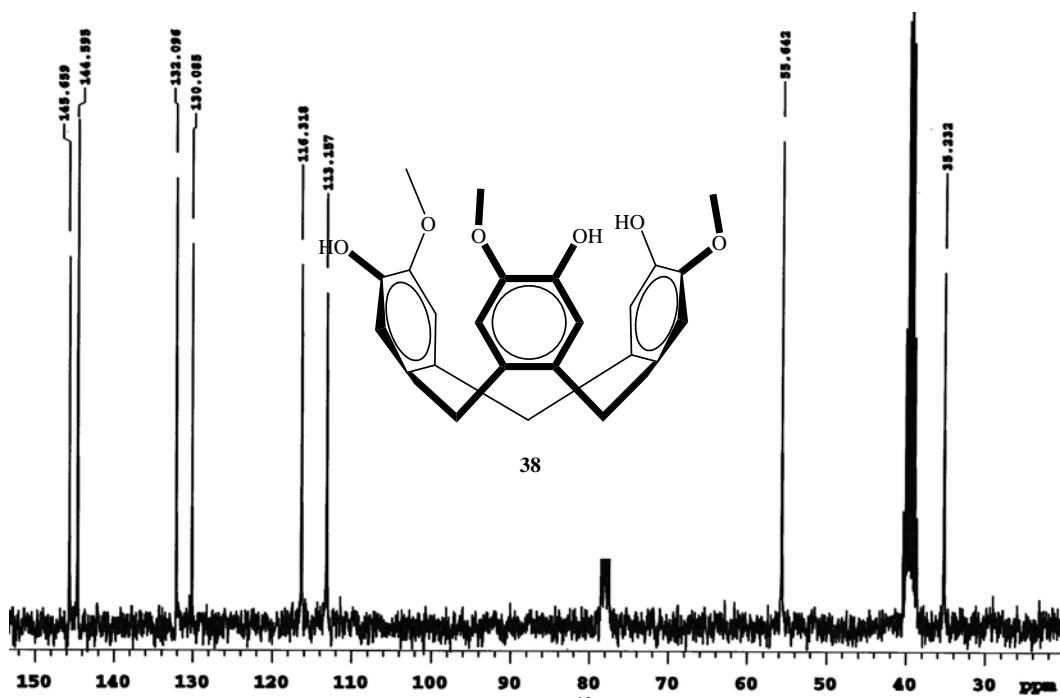


8.2.5. Espectro de UV del compuesto 49.

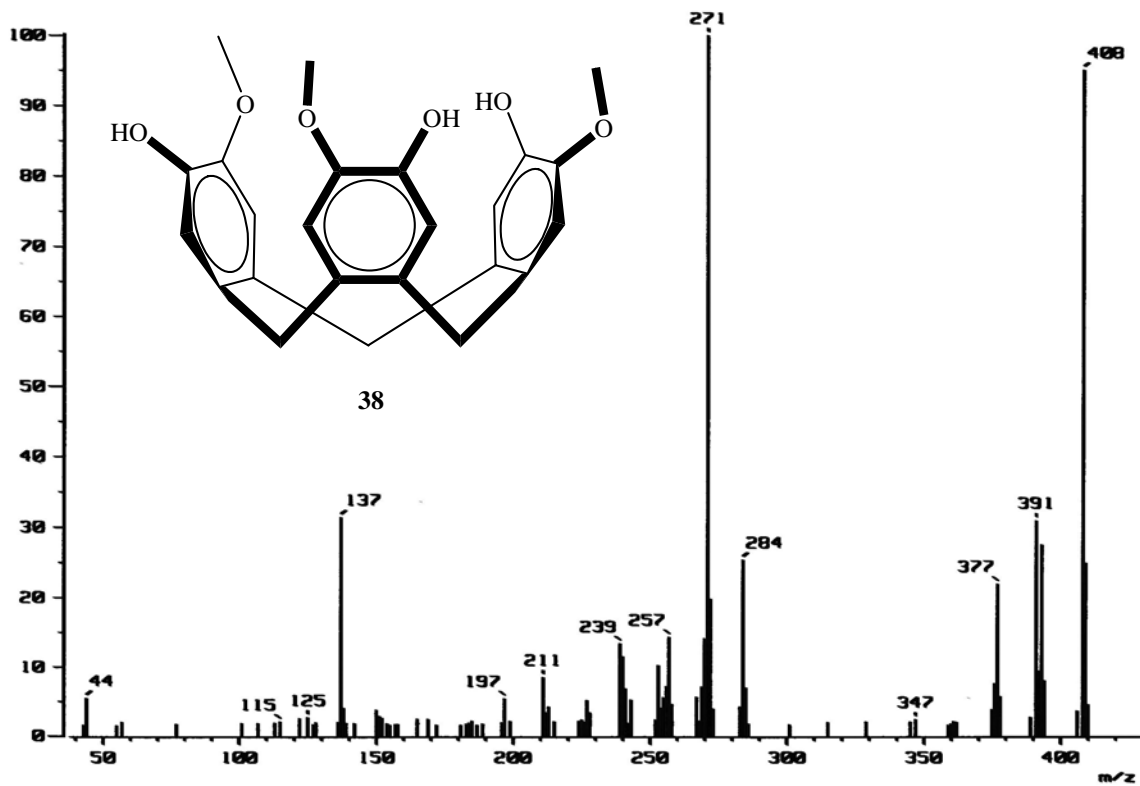
8.3. CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO 38



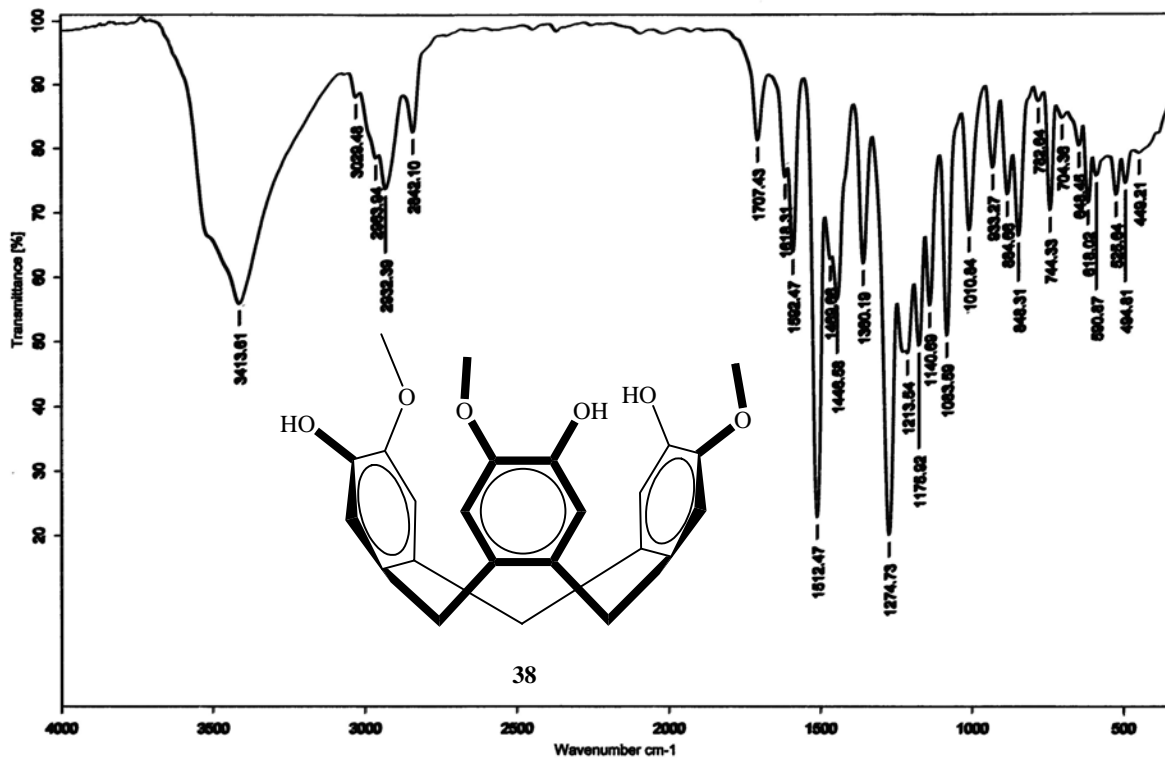
8.3.1. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 38.



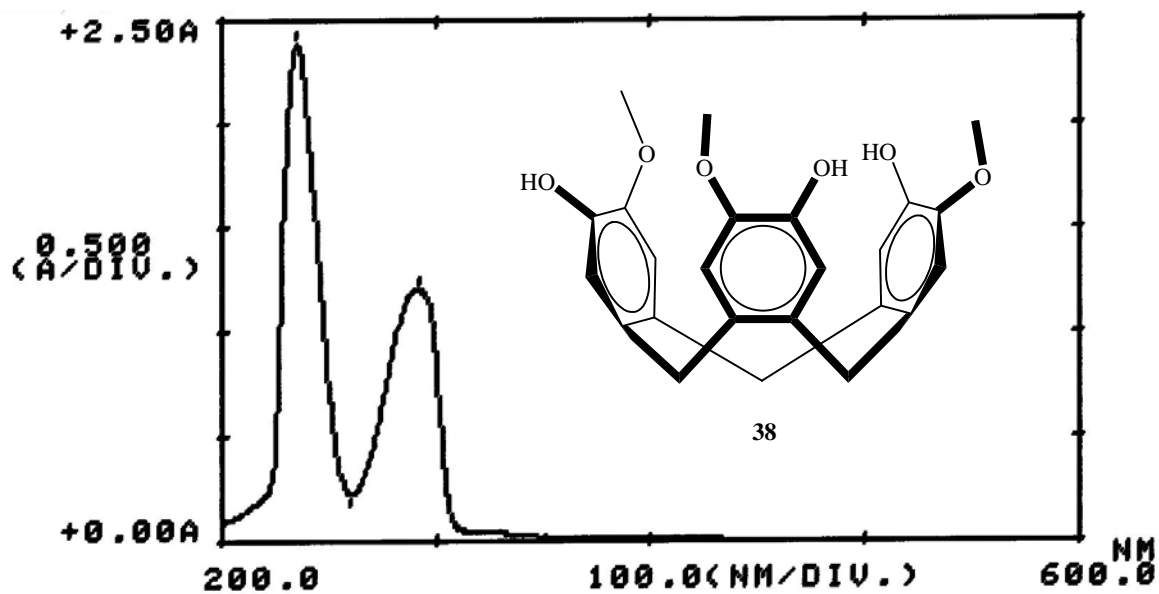
8.3.2. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 38.



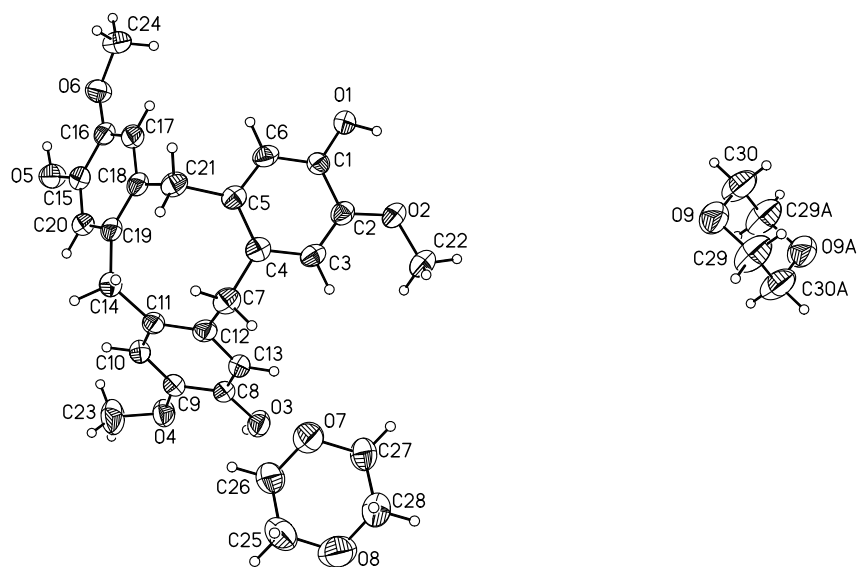
8.3.3. Espectro de masas del compuesto 38.



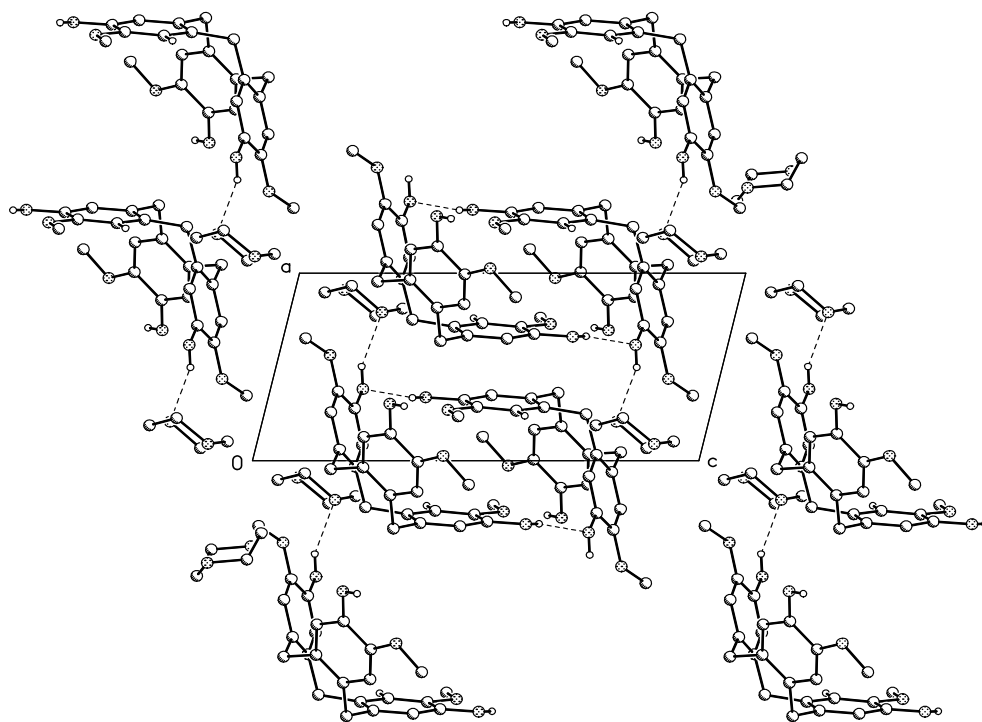
8.3.4. Espectro de IR del compuesto 38.



8.3.5. Espectro de UV del compuesto 38.



8.3.5. Estructura cristalina del compuesto 38.



8.3.5. Estructura cristalina del compuesto 38.

8.3.6. Datos de la estructura del cristal obtenido para el compuesto 38

Empirical formula	$C_{30} H_{36} O_9$	
Formula weight	540.59	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	$a = 7.1772(11) \text{ Å}$	$\alpha = 88.670(2)^\circ$.
	$b = 12.9498(19) \text{ Å}$	$\beta = 76.712(2)^\circ$.
	$c = 15.364(2) \text{ Å}$	$\gamma = 78.671(2)^\circ$.
Volume	$1362.3(4) \text{ Å}^3$	
Z	2	
Density (calculated)	1.318 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.097 mm^{-1}	
F(000)	576	

Crystal size / shape / color	0.20 x 0.18 x 0.08 mm / Prism/ Colourless
Theta range for data collection	2.08 to 25.46°.
Diffractometer used /Scan Mode	Bruker Smart APEX AXS CCD area detector/ omega scans
Index ranges	-8<= h <=8, -15<= k <=15, -18<= l <=18
Reflections collected	11364
Independent reflections	5015 [R(int) = 0.0414]
Completeness to theta = 25.46°	99.1 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5015 / 3 / 364
Goodness-of-fit on F ²	0.851
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0540, wR2 = 0.1257
R indices (all data)	R1 = 0.1007, wR2 = 0.1399
Largest diff. peak and hole	0.466 and -0.215 e.Å ⁻³
Solved by	Simon Hernandez-Ortega

Distancias de enlace [Å] y ángulos [°] para **38**

O(1)-C(1)	1.369(3)	C(9)-C(10)	1.379(4)
O(1)-H(1)	0.847(10)	C(10)-C(11)	1.396(4)
O(2)-C(2)	1.365(3)	C(11)-C(12)	1.396(3)
O(2)-C(22)	1.417(3)	C(11)-C(14)	1.518(3)
O(3)-C(8)	1.380(3)	C(12)-C(13)	1.401(3)
O(3)-H(3)	0.843(10)	C(14)-C(19)	1.524(3)
O(4)-C(9)	1.374(3)	C(15)-C(20)	1.374(4)
O(4)-C(23)	1.411(3)	C(15)-C(16)	1.403(4)
O(5)-C(15)	1.368(3)	C(16)-C(17)	1.367(3)
O(5)-H(5)	0.850(10)	C(17)-C(18)	1.398(3)
O(6)-C(16)	1.374(3)	C(18)-C(19)	1.396(4)
O(6)-C(24)	1.416(3)	C(18)-C(21)	1.516(3)
C(1)-C(6)	1.376(3)	C(19)-C(20)	1.395(4)
C(1)-C(2)	1.390(4)	O(7)-C(27)	1.420(3)
C(2)-C(3)	1.379(4)	O(7)-C(26)	1.422(3)
C(3)-C(4)	1.399(3)	O(8)-C(25)	1.426(4)
C(4)-C(5)	1.400(3)	O(8)-C(28)	1.434(4)
C(4)-C(7)	1.514(4)	C(25)-C(26)	1.473(4)
C(5)-C(6)	1.392(3)	C(27)-C(28)	1.487(4)
C(5)-C(21)	1.509(3)	O(9)-C(30)	1.369(4)
C(7)-C(12)	1.524(4)	O(9)-C(29)	1.442(4)
C(8)-C(13)	1.368(4)	C(29)-C(30)#1	1.504(5)
C(8)-C(9)	1.386(3)	C(30)-C(29)#1	1.504(5)
C(1)-O(1)-H(1)	110(2)	C(3)-C(2)-C(1)	118.9(3)
C(2)-O(2)-C(22)	118.7(2)	C(2)-C(3)-C(4)	122.2(2)
C(8)-O(3)-H(3)	108(2)	C(3)-C(4)-C(5)	118.8(3)
C(9)-O(4)-C(23)	117.6(2)	C(3)-C(4)-C(7)	117.6(2)
C(15)-O(5)-H(5)	113(2)	C(5)-C(4)-C(7)	123.6(2)
C(16)-O(6)-C(24)	117.9(2)	C(6)-C(5)-C(4)	117.9(2)
O(1)-C(1)-C(6)	119.4(2)	C(6)-C(5)-C(21)	118.0(2)
O(1)-C(1)-C(2)	121.5(2)	C(4)-C(5)-C(21)	124.1(2)
C(6)-C(1)-C(2)	119.1(3)	C(1)-C(6)-C(5)	122.9(2)
O(2)-C(2)-C(3)	126.6(2)	C(4)-C(7)-C(12)	112.4(2)
O(2)-C(2)-C(1)	114.4(3)	C(13)-C(8)-O(3)	119.1(2)

C(13)-C(8)-C(9)	119.5(3)	O(6)-C(16)-C(15)	114.1(2)
O(3)-C(8)-C(9)	121.4(3)	C(16)-C(17)-C(18)	122.4(3)
O(4)-C(9)-C(10)	126.0(3)	C(19)-C(18)-C(17)	118.2(3)
O(4)-C(9)-C(8)	115.1(2)	C(19)-C(18)-C(21)	124.1(2)
C(10)-C(9)-C(8)	119.0(3)	C(17)-C(18)-C(21)	117.6(2)
C(9)-C(10)-C(11)	122.1(3)	C(20)-C(19)-C(18)	119.1(3)
C(10)-C(11)-C(12)	118.9(2)	C(20)-C(19)-C(14)	117.8(2)
C(10)-C(11)-C(14)	117.3(3)	C(18)-C(19)-C(14)	123.0(3)
C(12)-C(11)-C(14)	123.8(3)	C(5)-C(21)-C(18)	113.4(2)
C(11)-C(12)-C(13)	118.0(3)	C(15)-C(20)-C(19)	122.1(3)
C(11)-C(12)-C(7)	124.1(2)	C(27)-O(7)-C(26)	108.8(2)
C(13)-C(12)-C(7)	117.8(2)	C(25)-O(8)-C(28)	108.5(3)
C(8)-C(13)-C(12)	122.5(3)	O(8)-C(25)-C(26)	111.5(3)
C(11)-C(14)-C(19)	114.7(2)	O(7)-C(26)-C(25)	109.3(3)
O(5)-C(15)-C(20)	119.9(3)	O(7)-C(27)-C(28)	109.2(2)
O(5)-C(15)-C(16)	121.3(3)	O(8)-C(28)-C(27)	110.2(3)
C(20)-C(15)-C(16)	118.8(3)	C(30)-O(9)-C(29)	108.5(3)
C(17)-C(16)-O(6)	126.6(2)	O(9)-C(29)-C(30)#1	109.6(3)
C(17)-C(16)-C(15)	119.3(3)	O(9)-C(30)-C(29)#1	110.9(3)

Transformaciones para generar átomos equivalentes:

#1 -x+1,-y,-z+2

Enlaces de hidrógeno para **38** [Å y °].

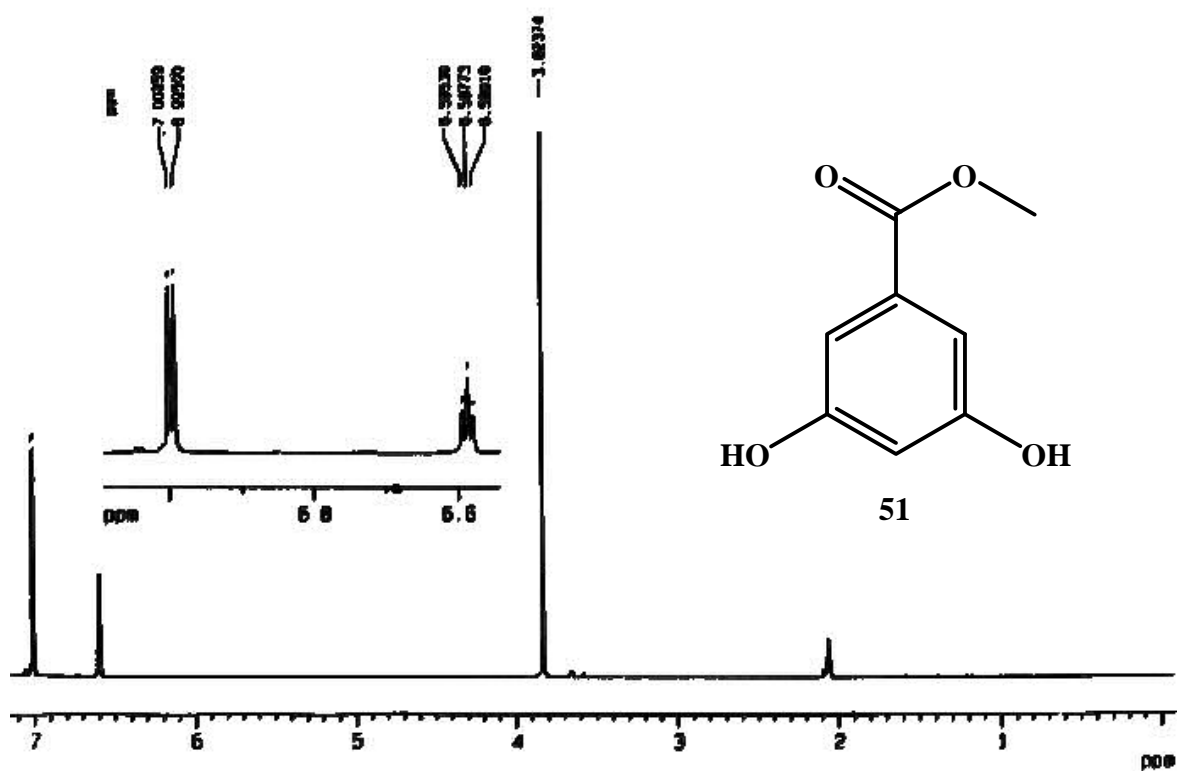
D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(1)-H(1)...O(3)#2	0.847(10)	2.073(16)	2.860(3)	154(3)
O(1)-H(1)...O(2)	0.847(10)	2.22(3)	2.671(3)	113(2)
O(3)-H(3)...O(7)#3	0.843(10)	2.114(18)	2.881(3)	151(3)
O(3)-H(3)...O(4)	0.843(10)	2.24(3)	2.688(3)	113(3)
O(5)-H(5)...O(1)#4	0.850(10)	2.102(14)	2.913(3)	160(3)

Transformaciones para generar átomos equivalentes:

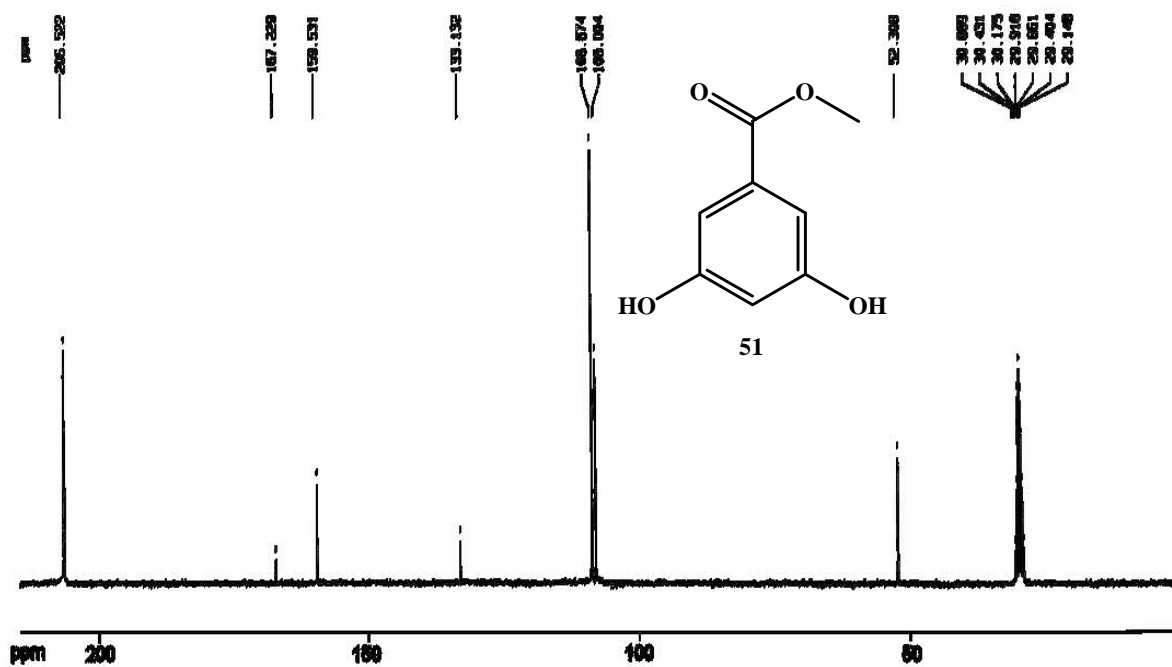
#1 -x+1,-y,-z+2 #2 -x+2,-y+1,-z+1 #3 x+1,y,z

#4 -x+2,-y+2,-z+1

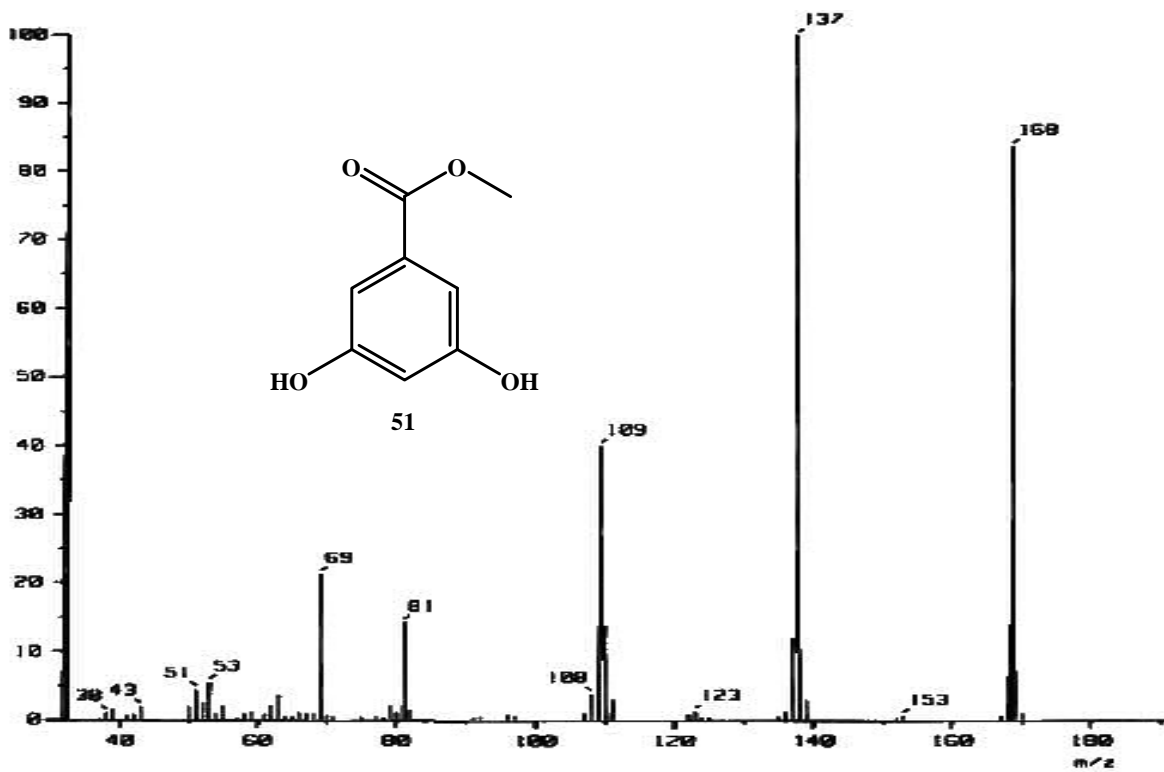
8.4. CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO 51



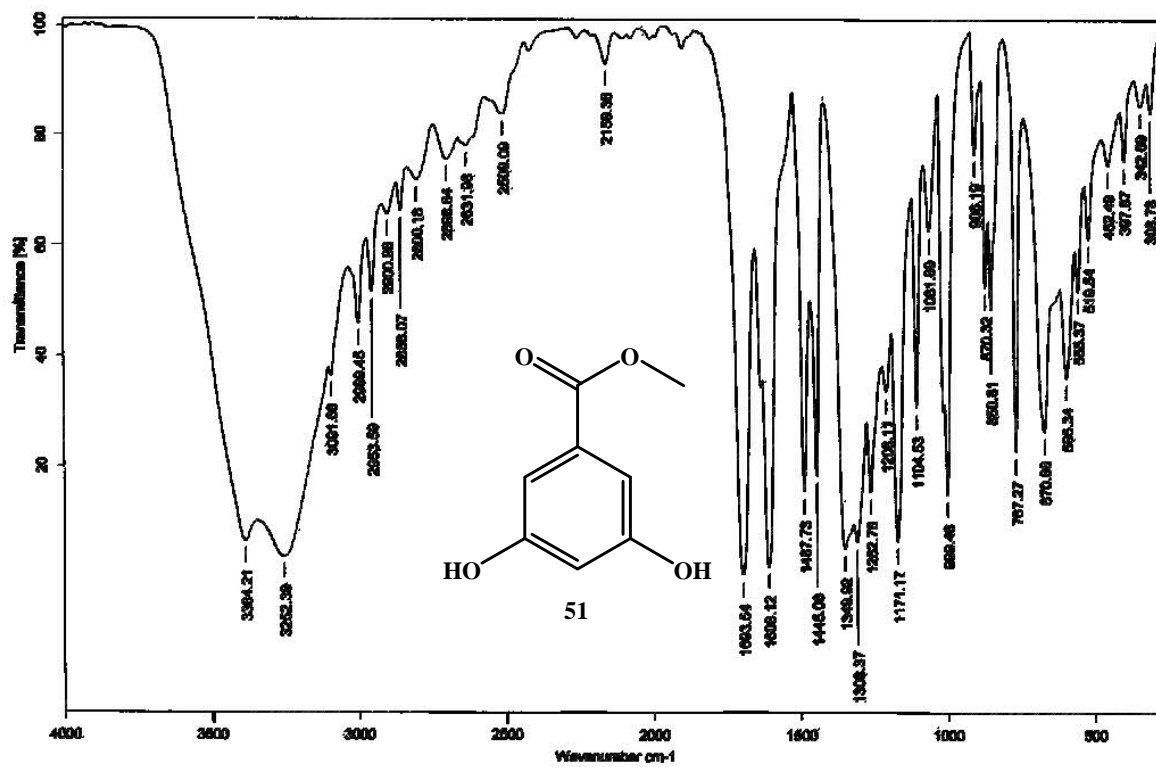
8.4.1. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 51.



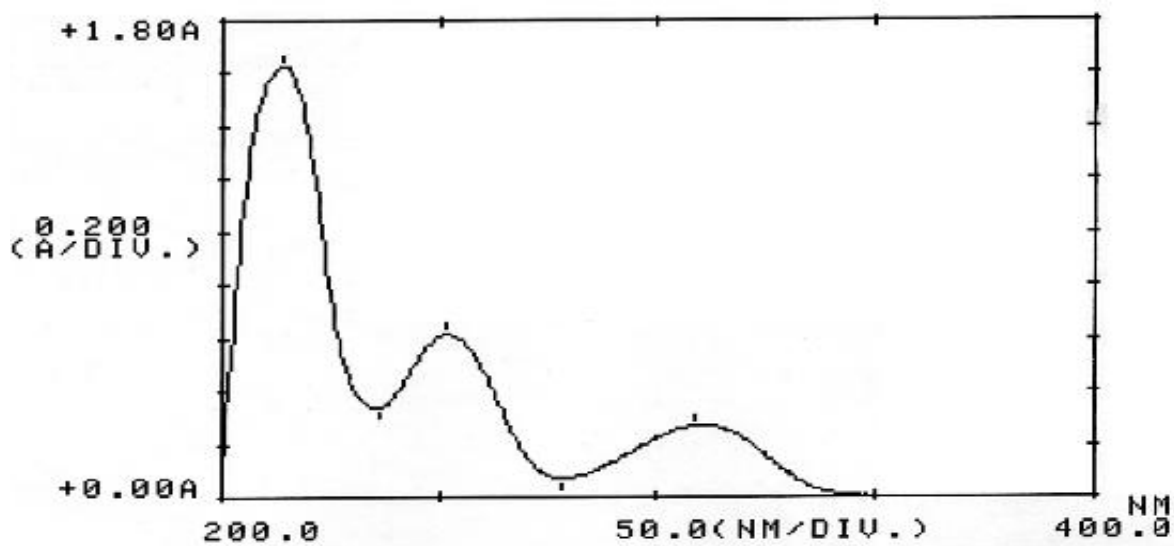
8.4.2. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 51.



8.4.3. Espectro de masas del compuesto 51.

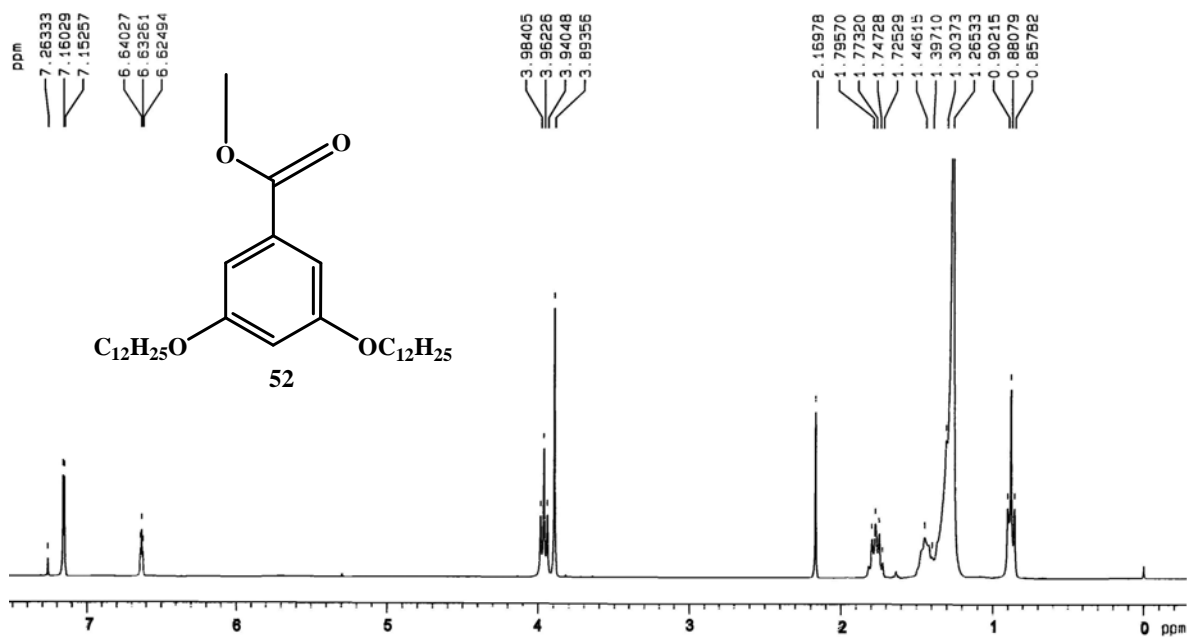


8.4.4. Espectro de IR del compuesto 51.

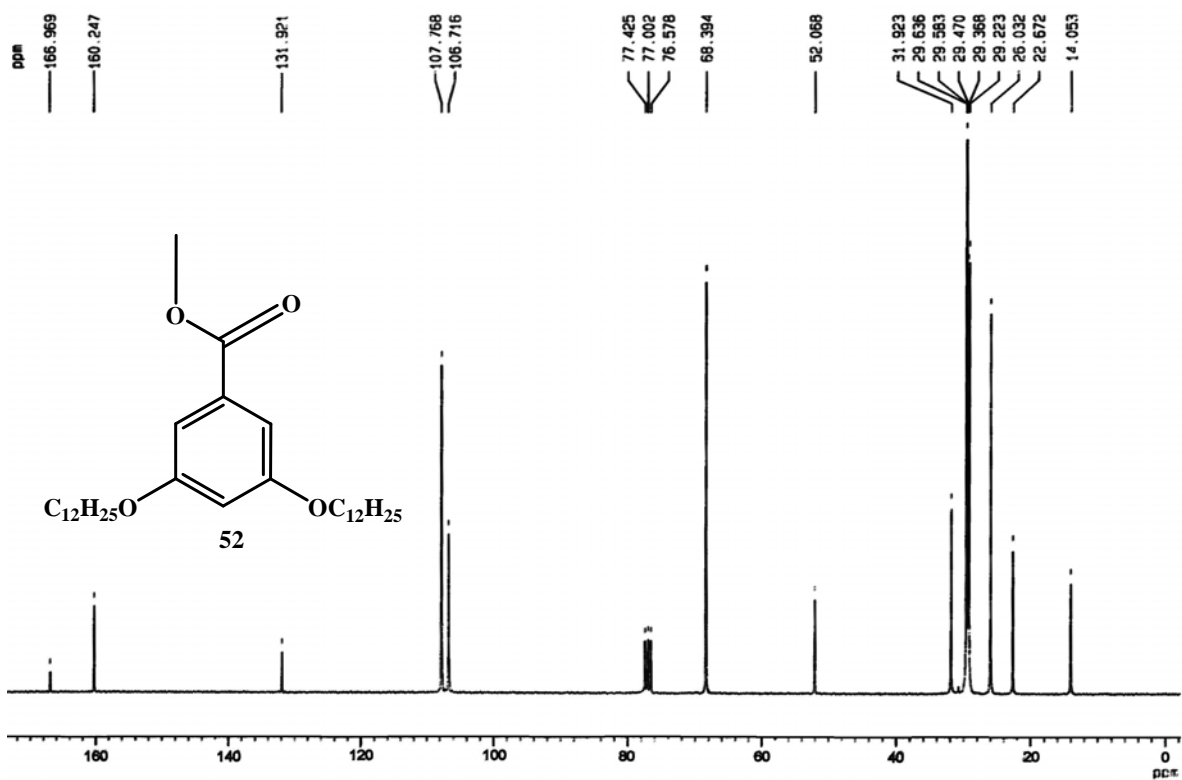


8.4.5. Espectro de UV del compuesto 51.

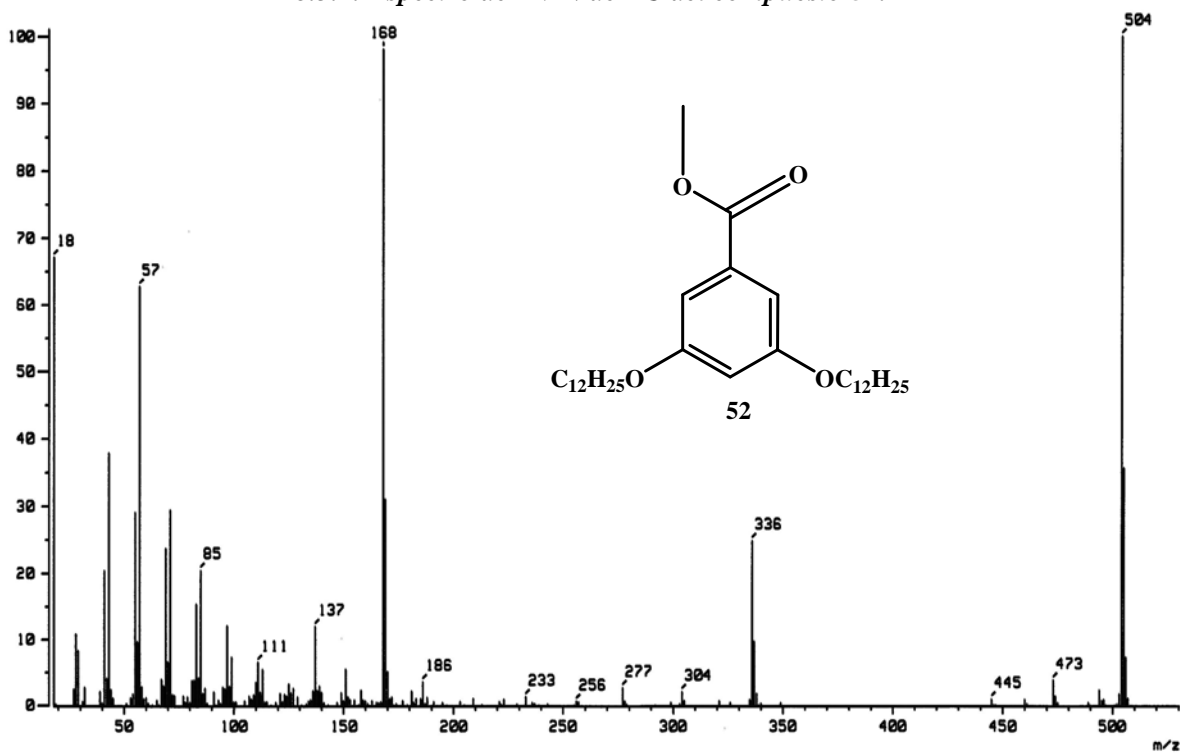
8.5. CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO 52



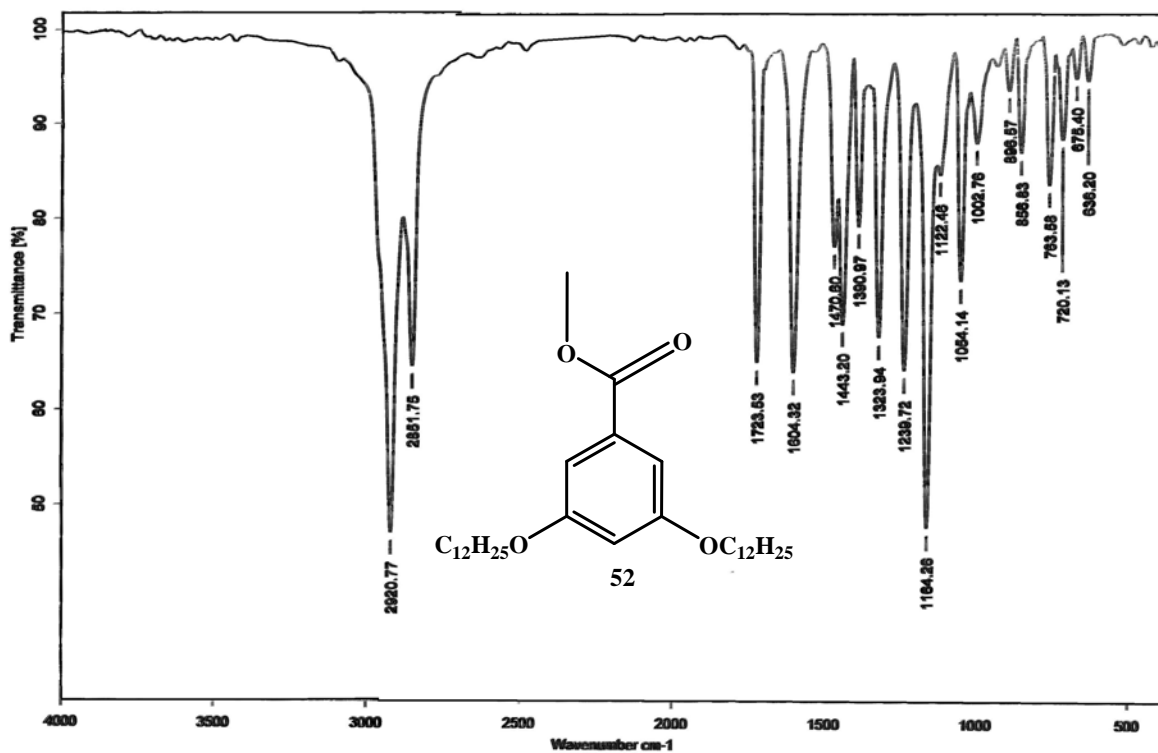
8.5.1. Espectro de RMN de ¹H del compuesto 52.



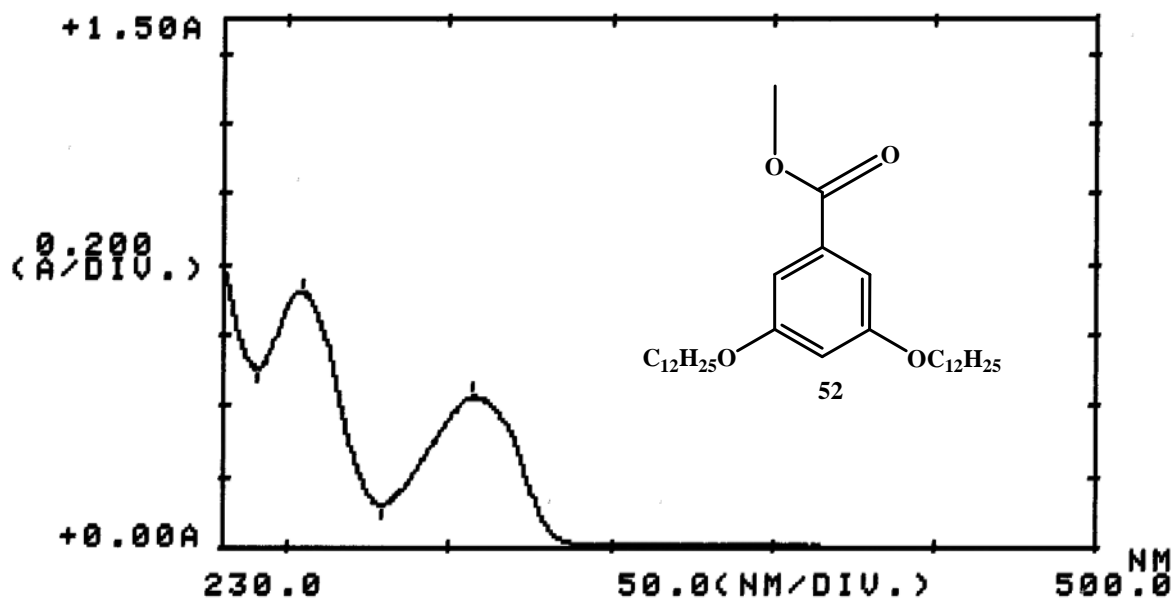
8.5.2. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 52.



8.5.3. Espectro de masas del compuesto 52.

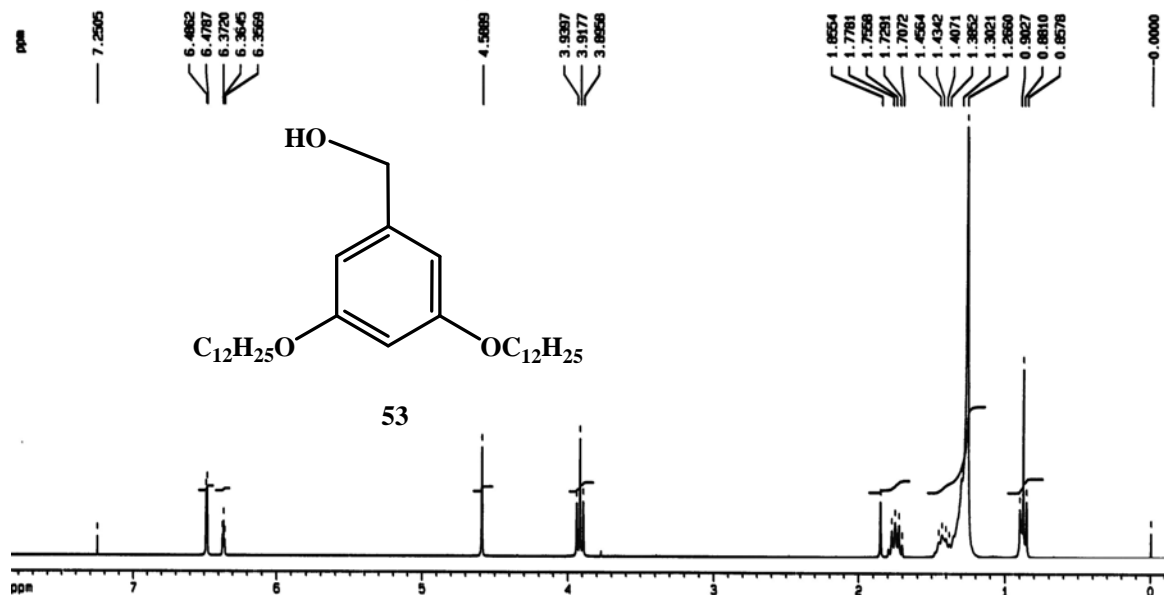


8.5.4. Espectro de IR del compuesto 52.

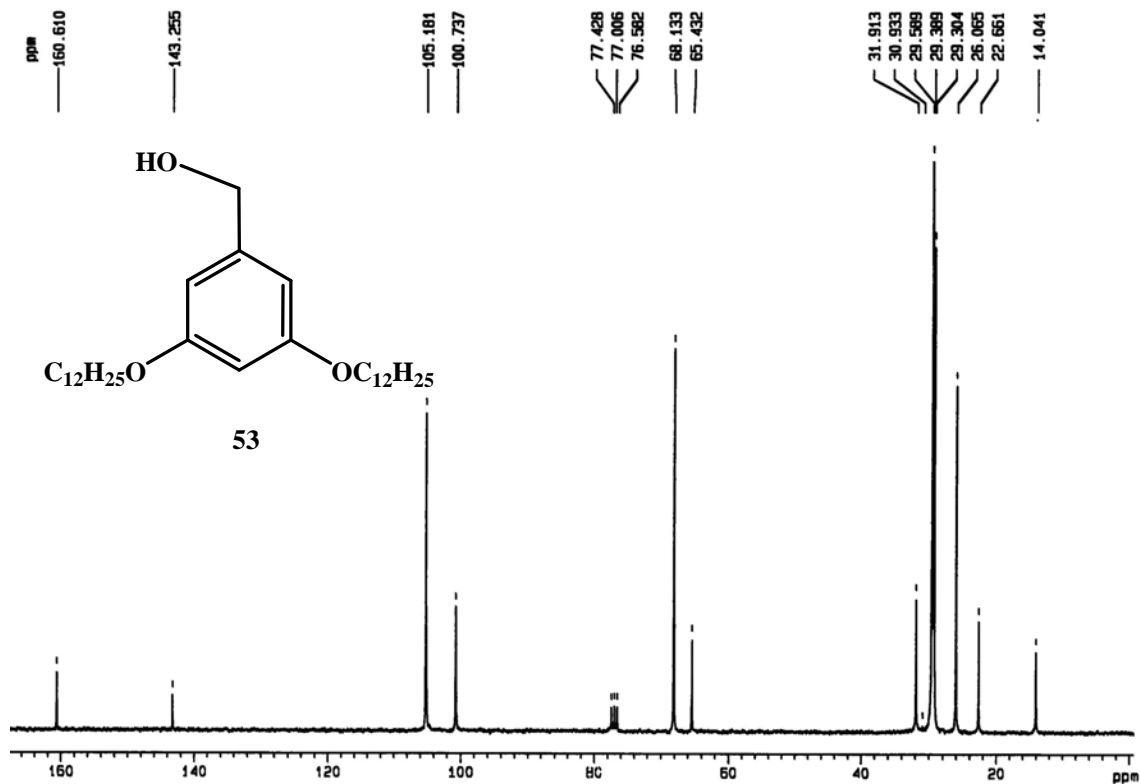


8.5.5. Espectro de UV del compuesto 52.

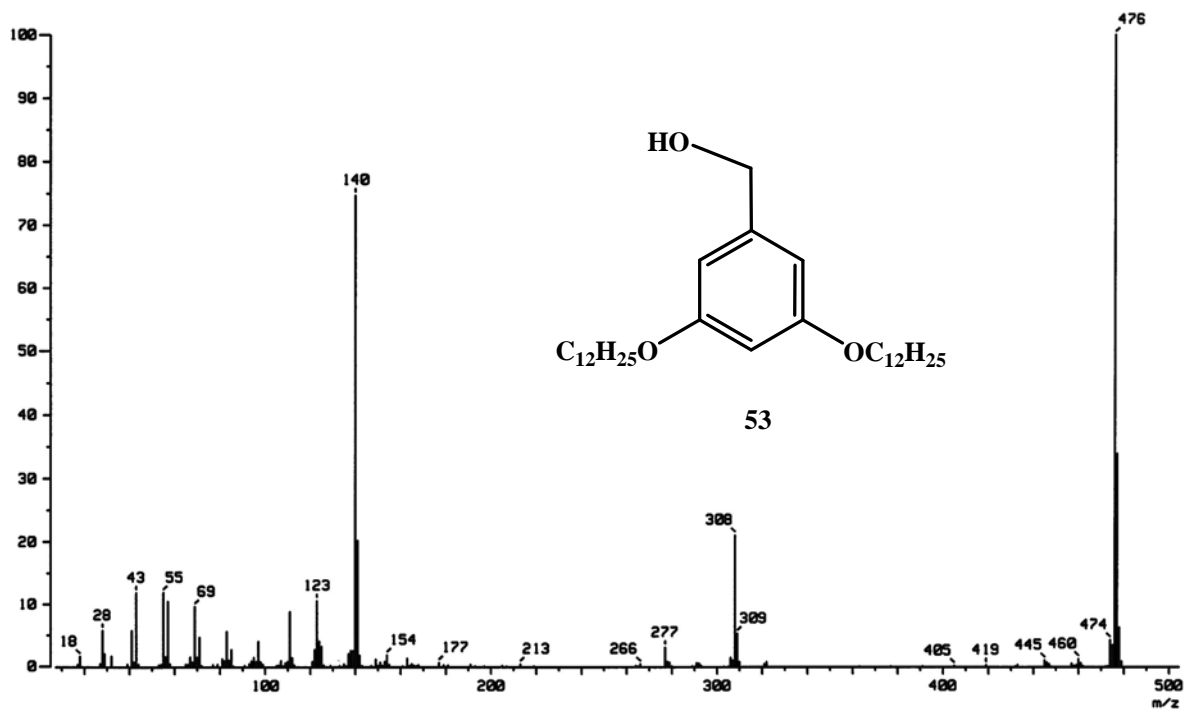
8.6. CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO 53



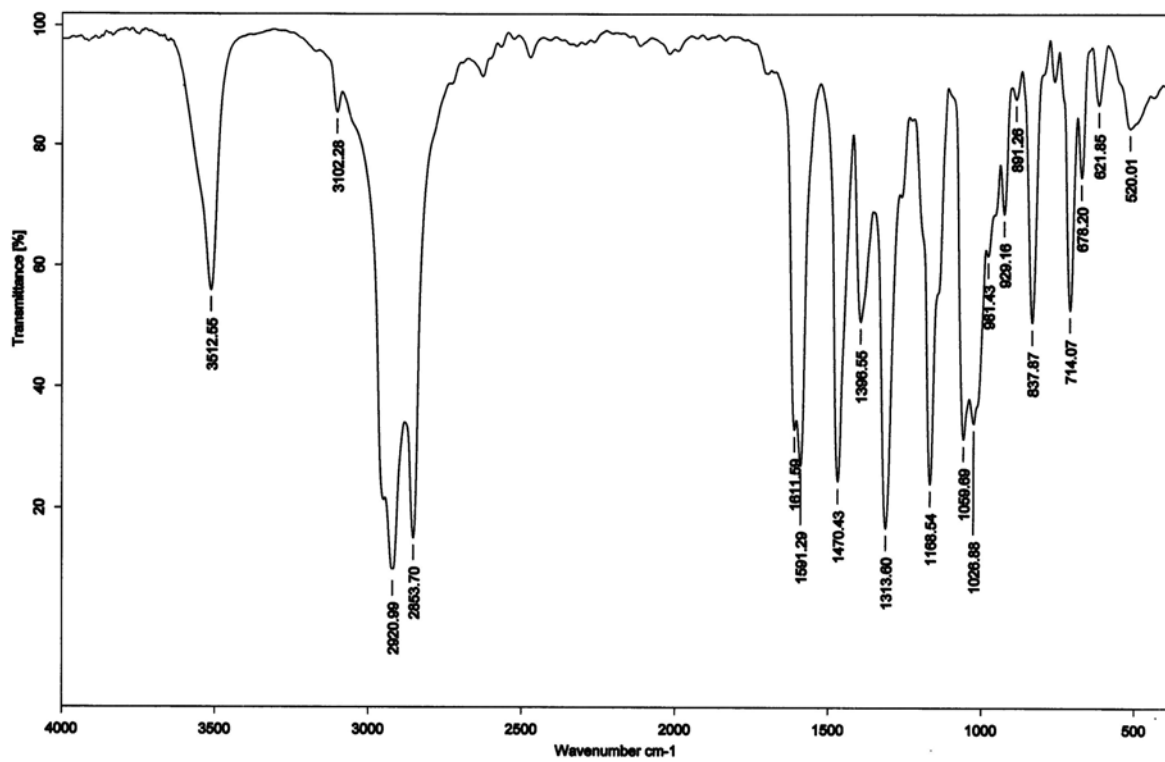
8.6.1. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 53.



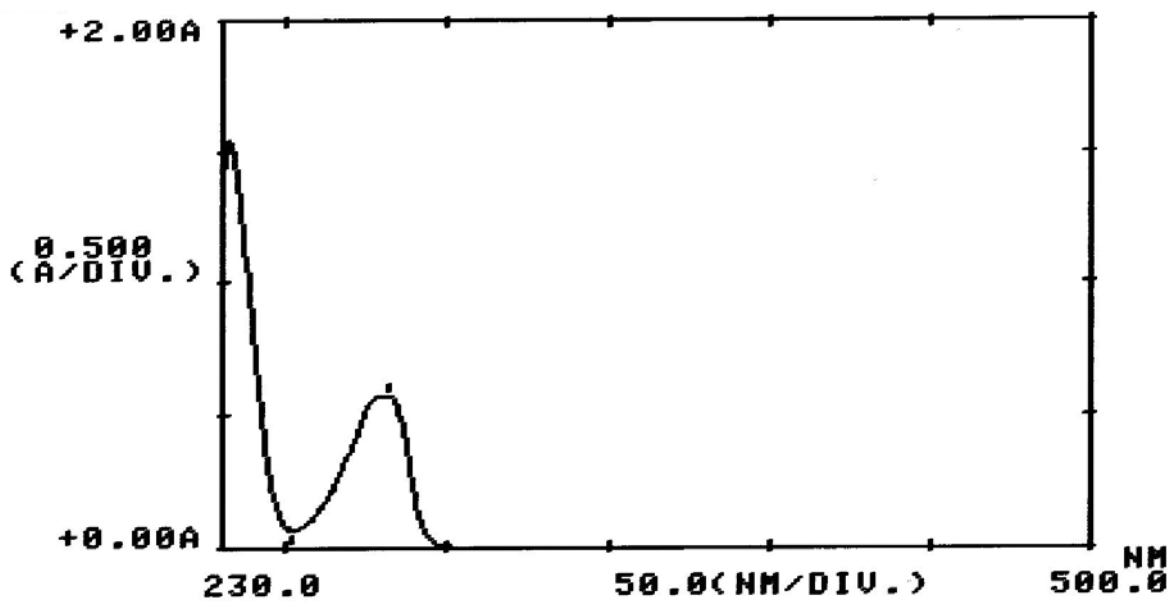
8.6.2. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 53.



8.6.3. Espectro de masas del compuesto 53.

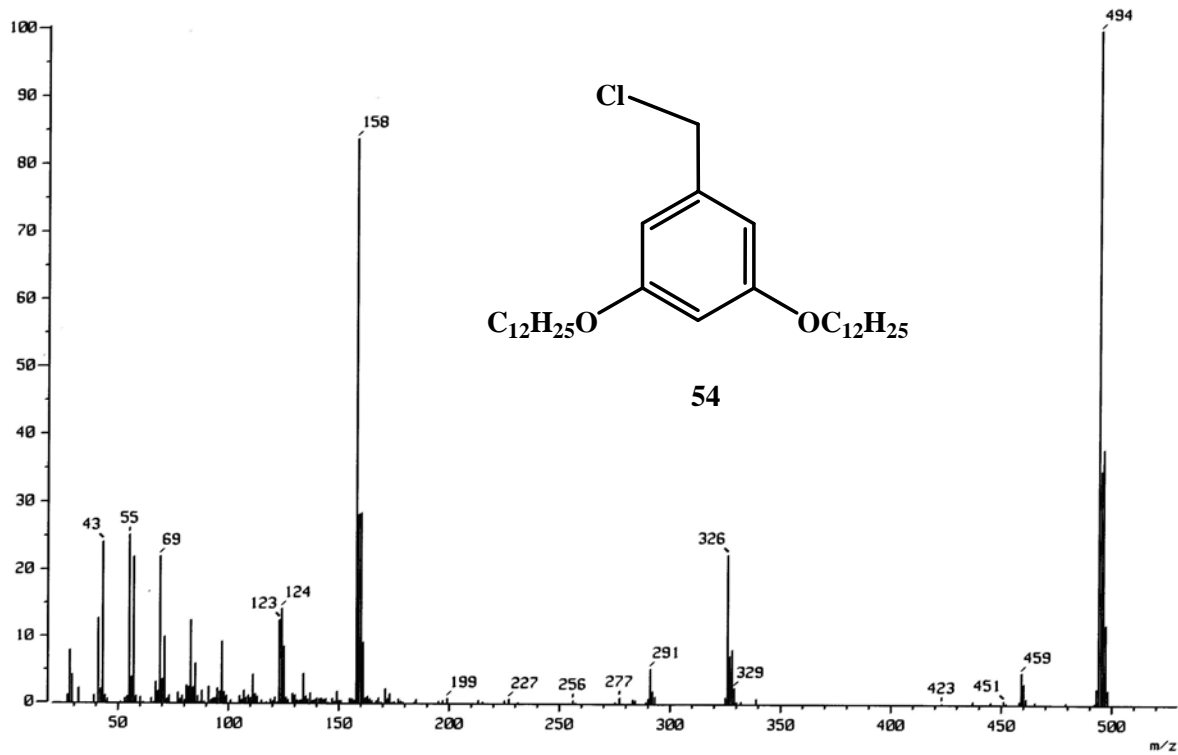


8.6.4. Espectro de IR del compuesto 53.

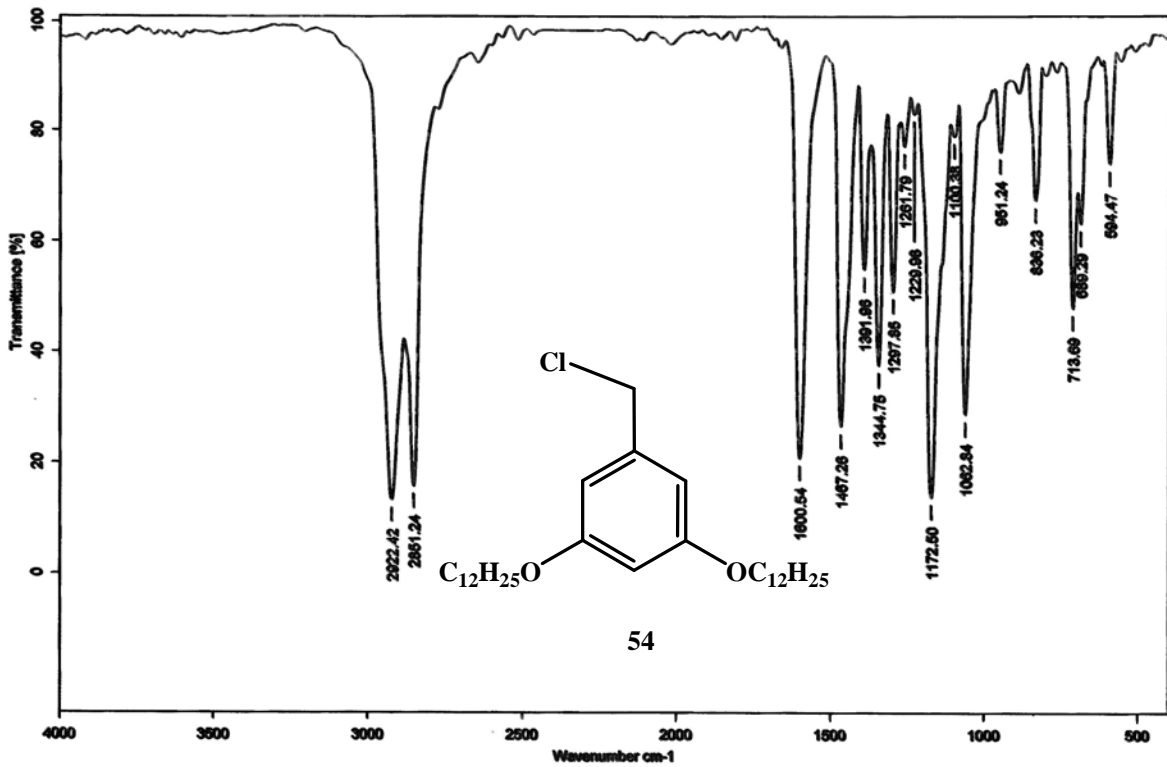


8.6.5. Espectro de UV del compuesto 53.

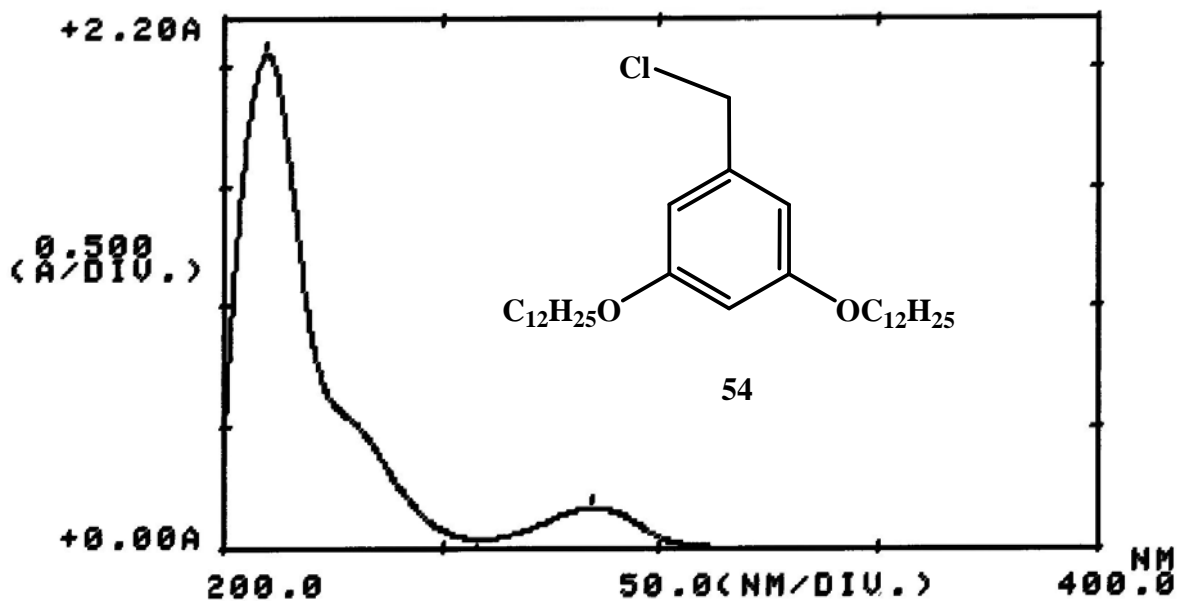
e
8.7.2. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 54.



8.7.3. Espectro de masas del compuesto 54.

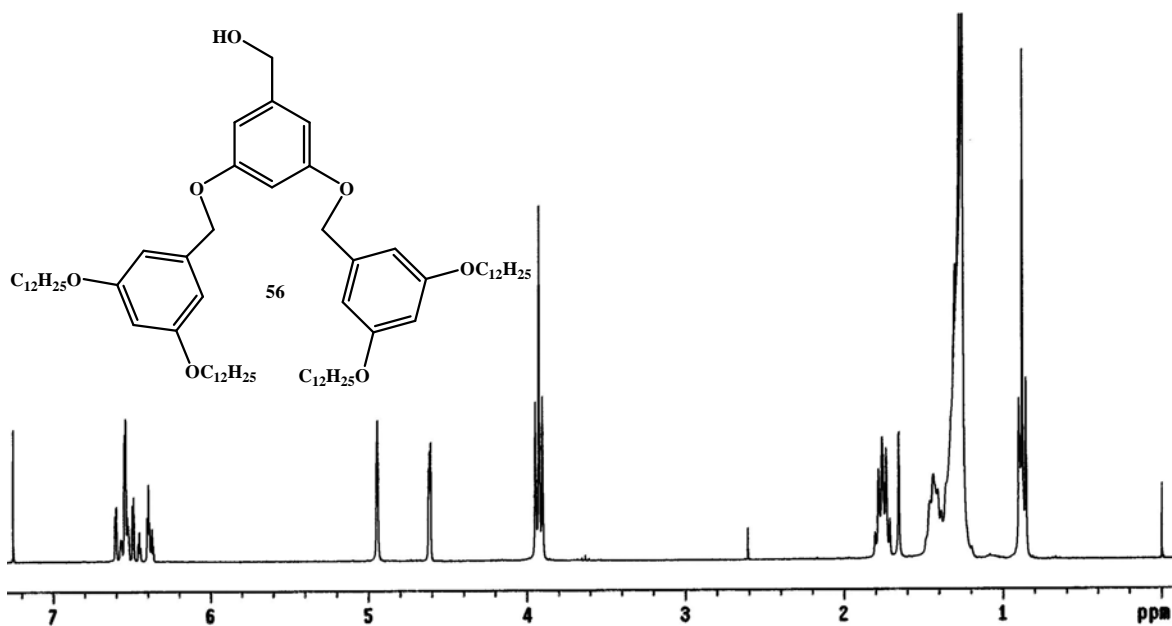


8.7.4. Espectro de IR del compuesto 54.

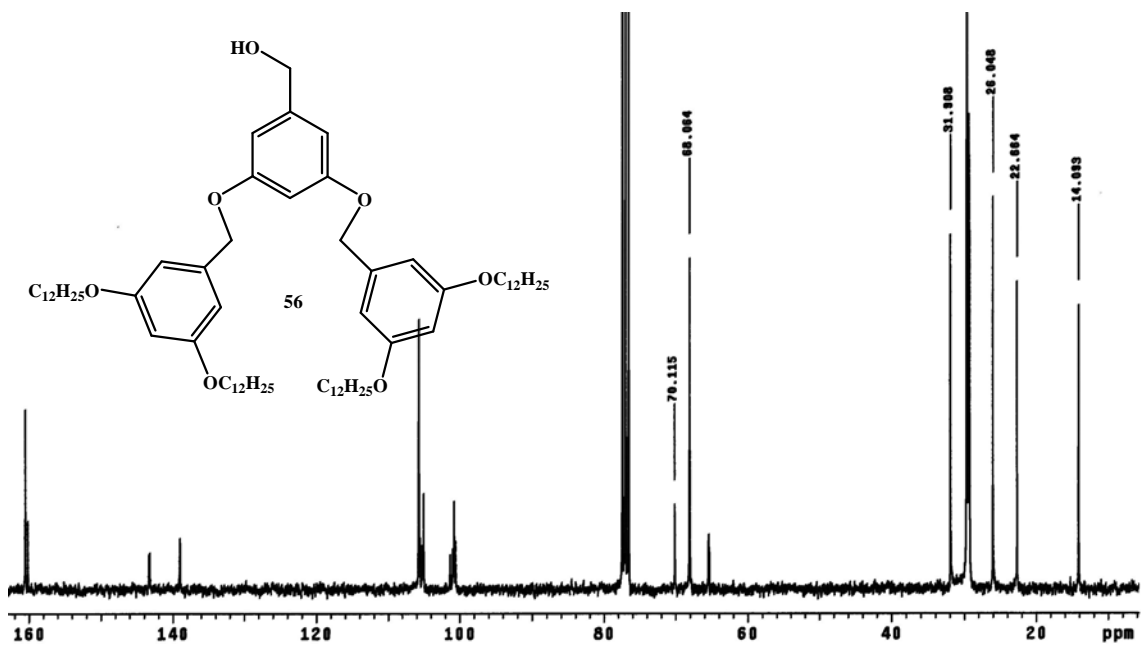


8.7.5. Espectro de UV del compuesto 54.

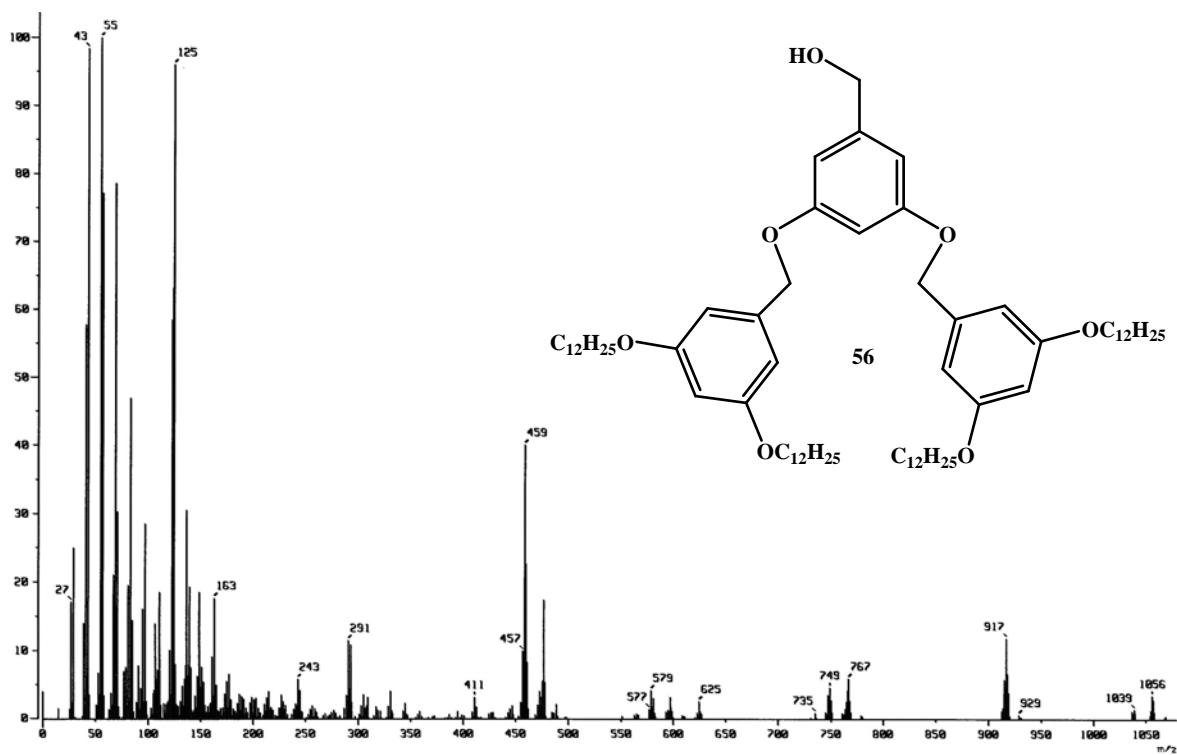
8.8. CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO 56



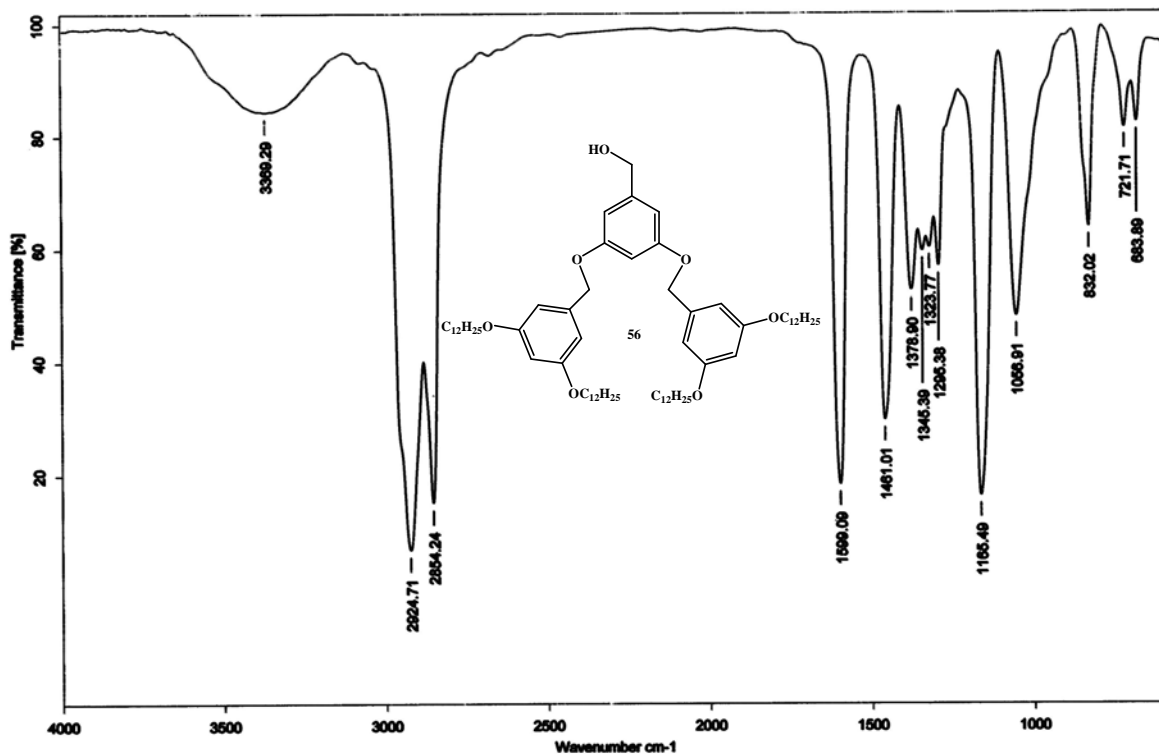
8.8.1. Espectro de RMN de ¹H del compuesto 56.



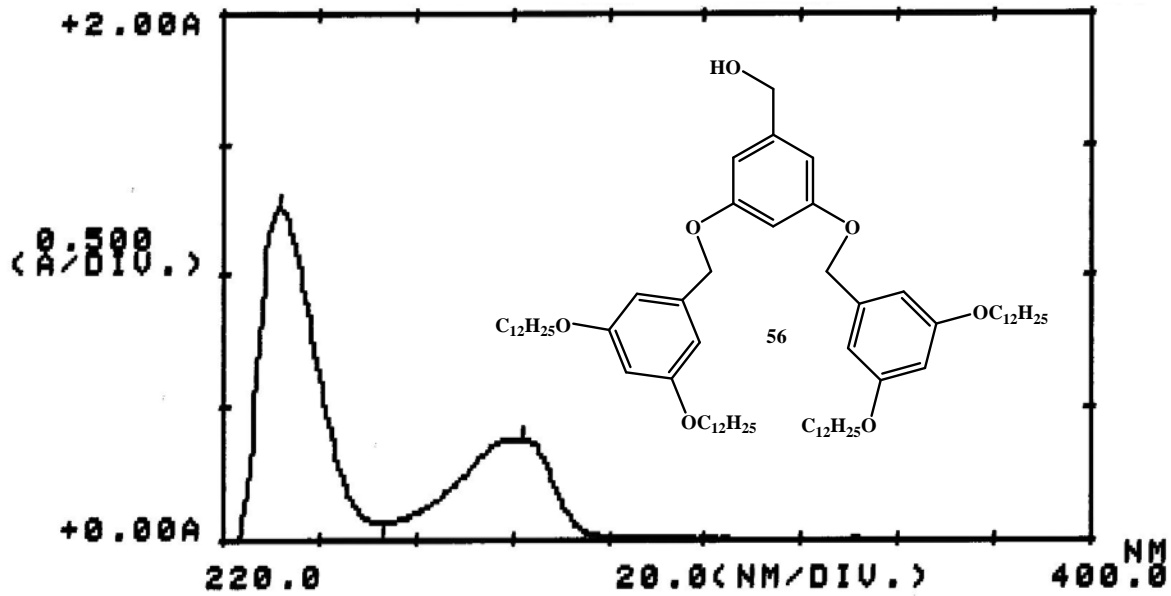
8.8.2. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 56.



8.8.3. Espectro de masas del compuesto 56.

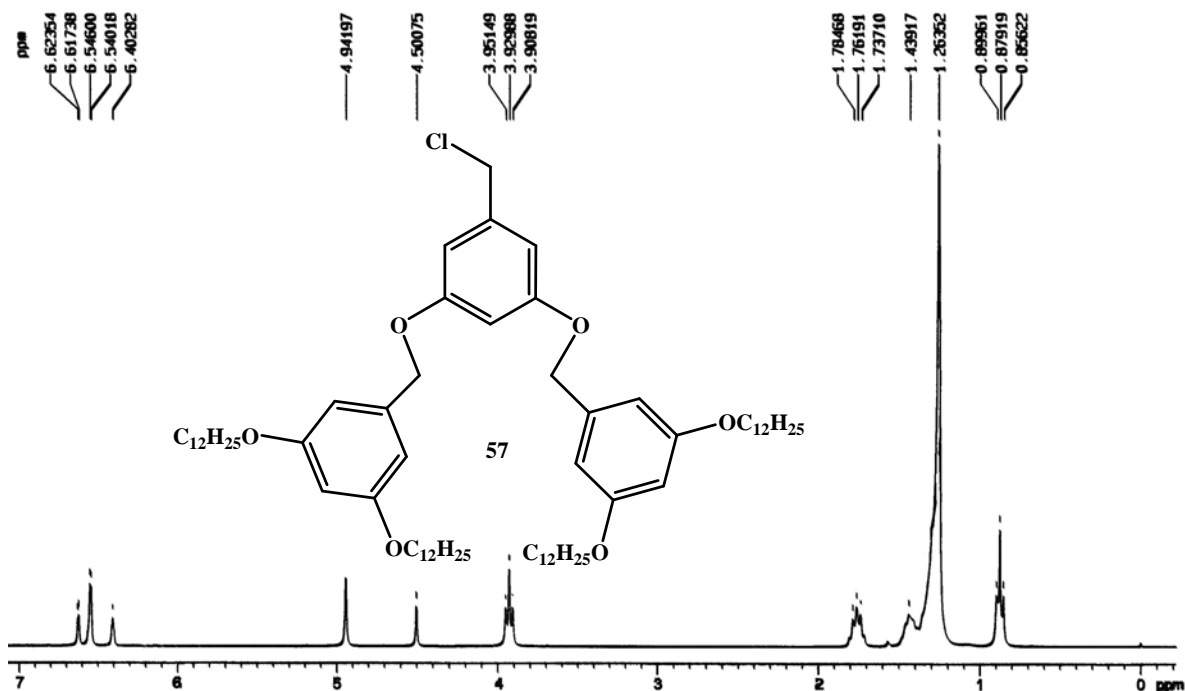


8.8.4. Espectro de IR del compuesto 56.

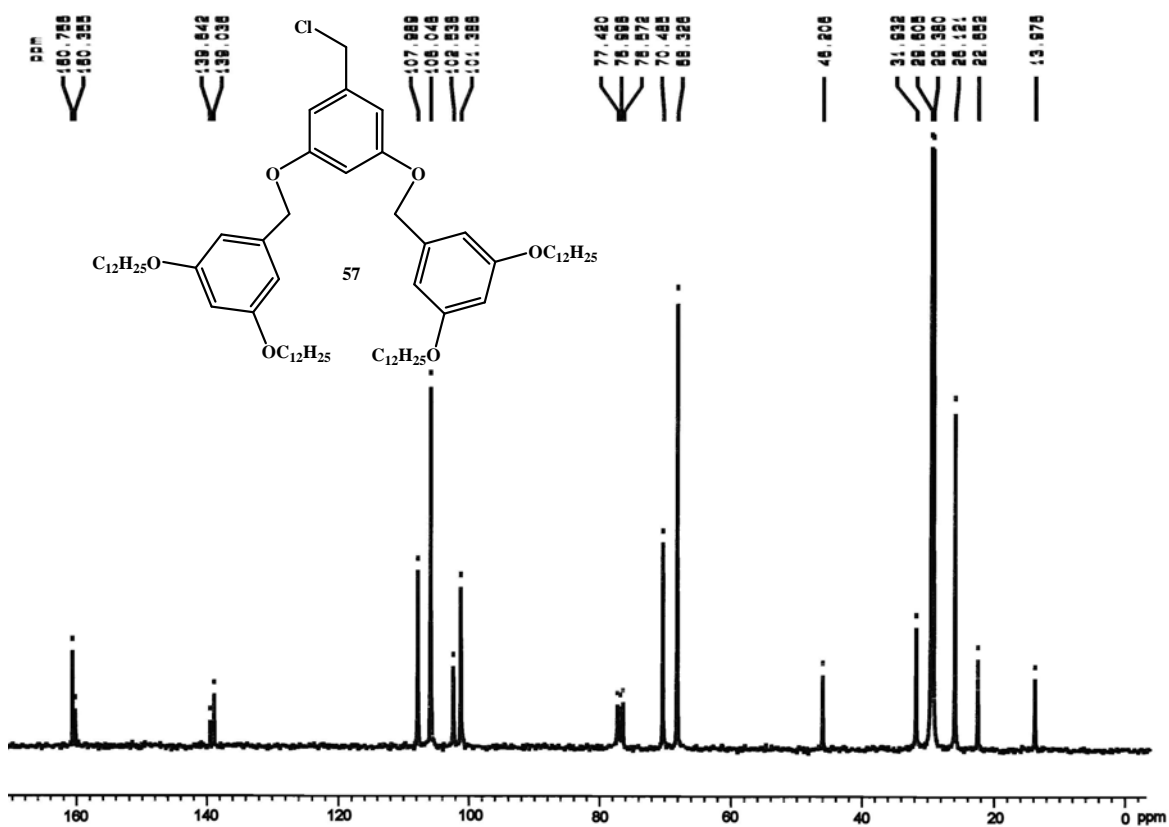


8.8.5. Espectro de UV del compuesto 56.

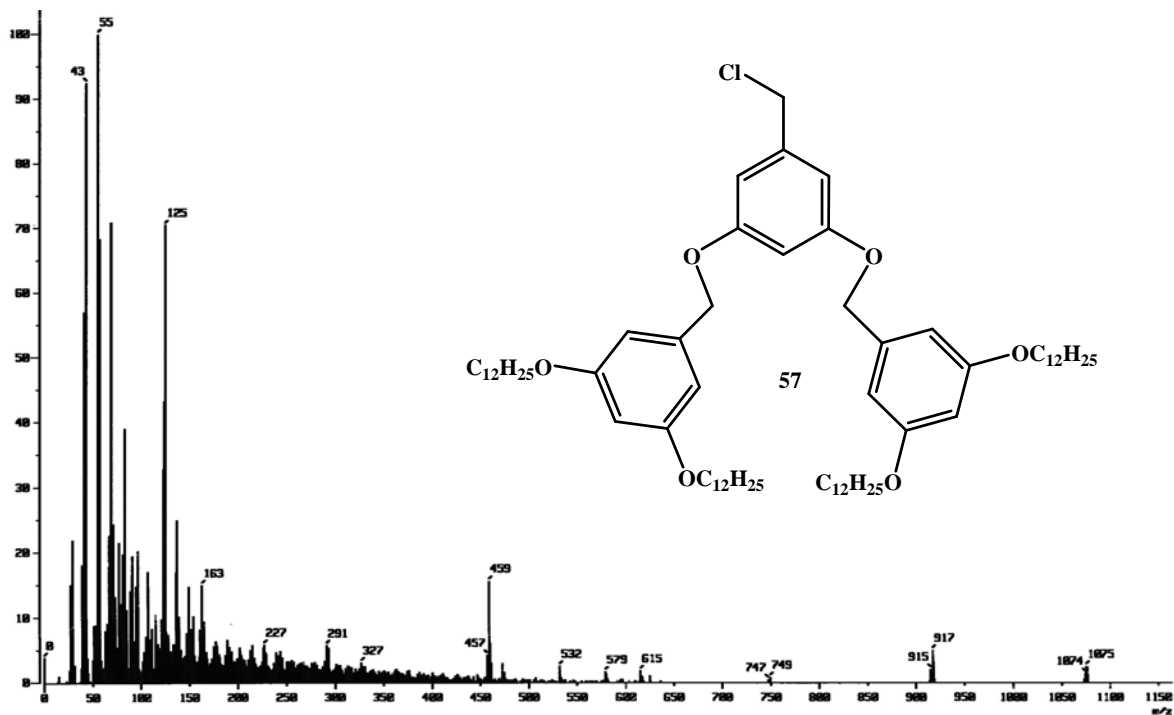
8.9. CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO 57



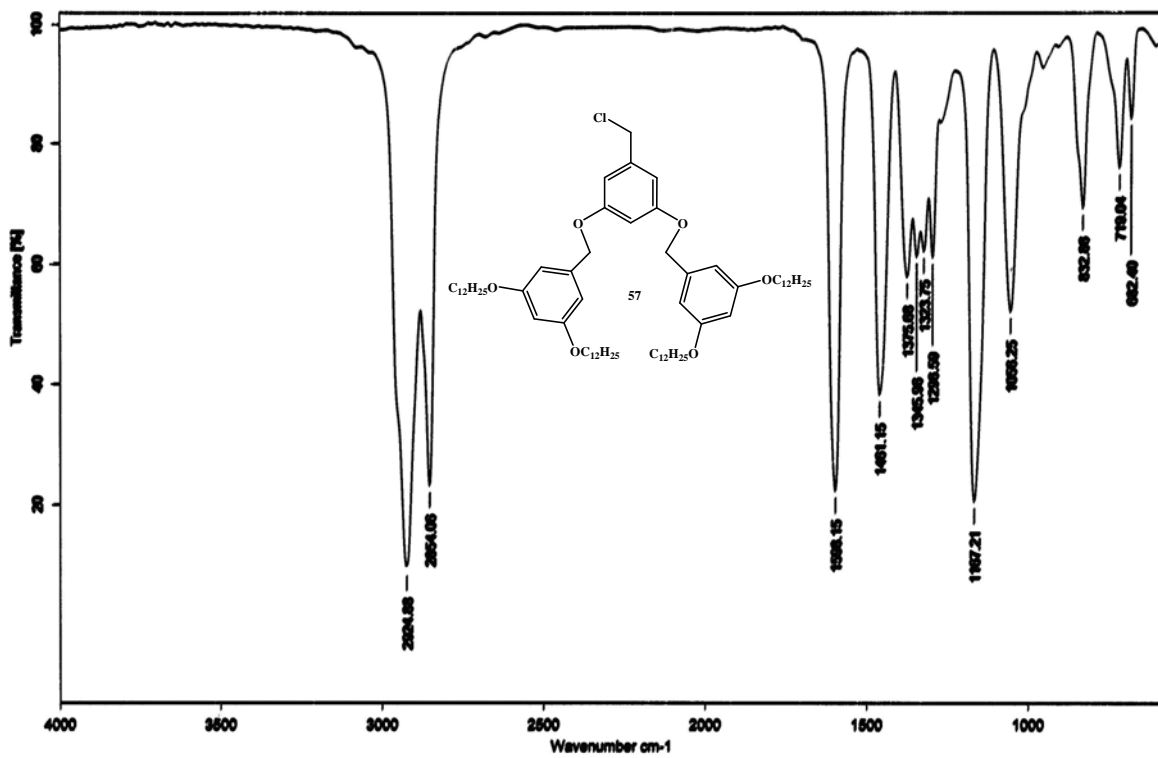
8.9.1. Espectro de RMN de ¹H del compuesto 57.



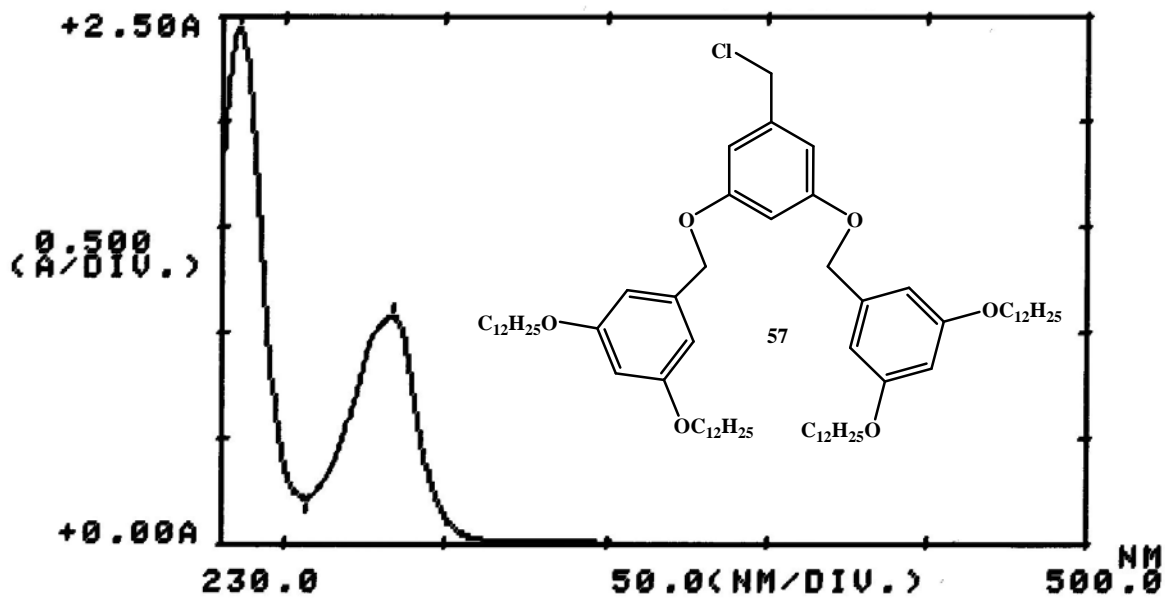
8.9.2. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto 57.



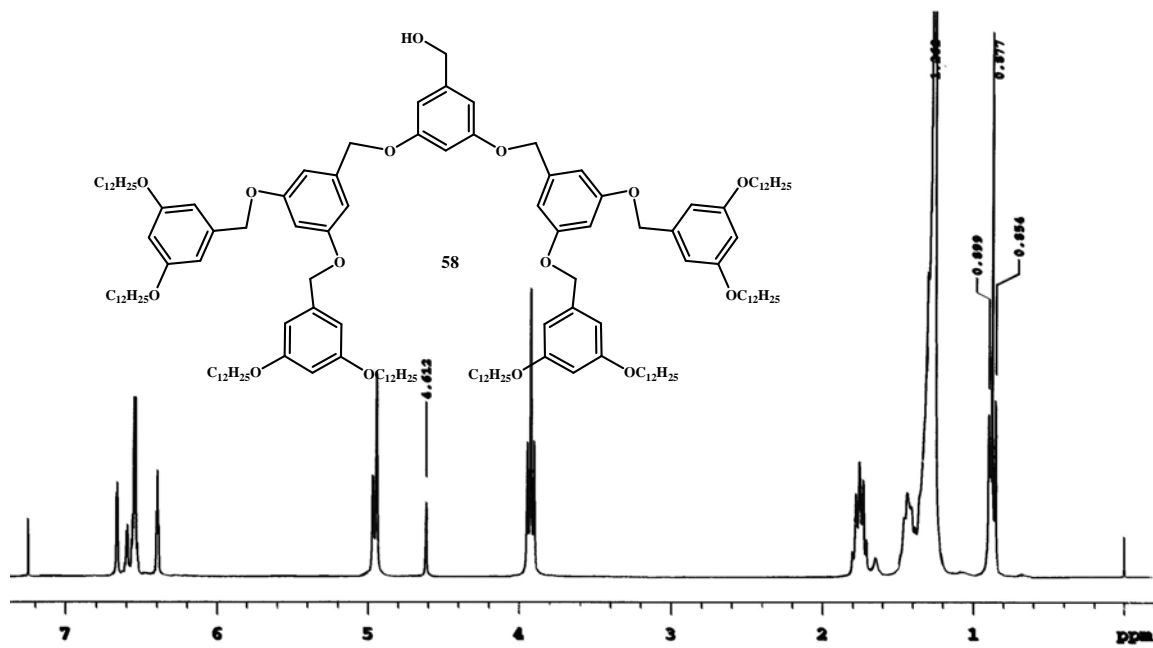
8.9.3. Espectro de masas del compuesto 57.

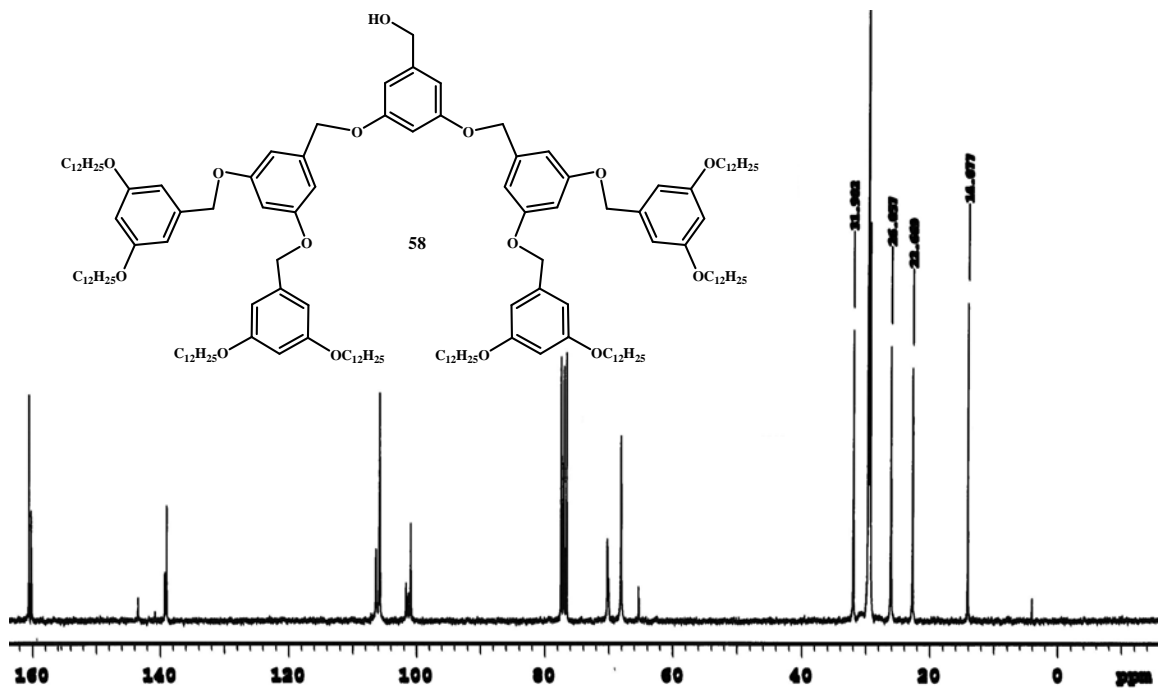


8.9.4. Espectro de IR del compuesto 57.

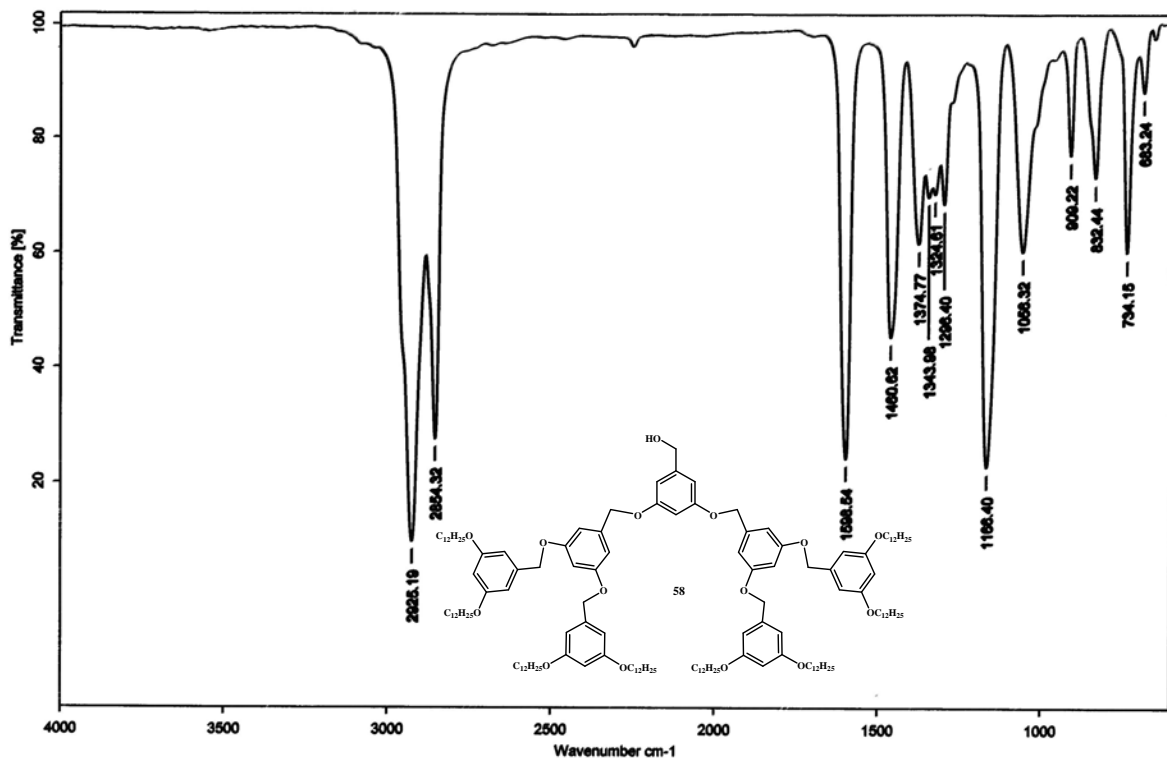


8.10. CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO 58

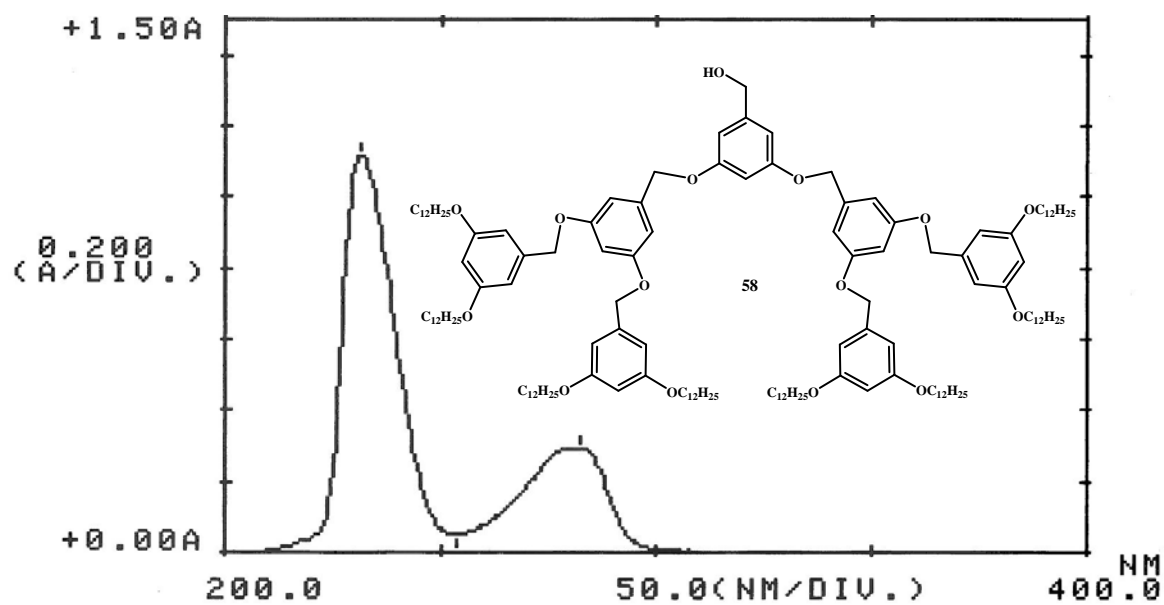




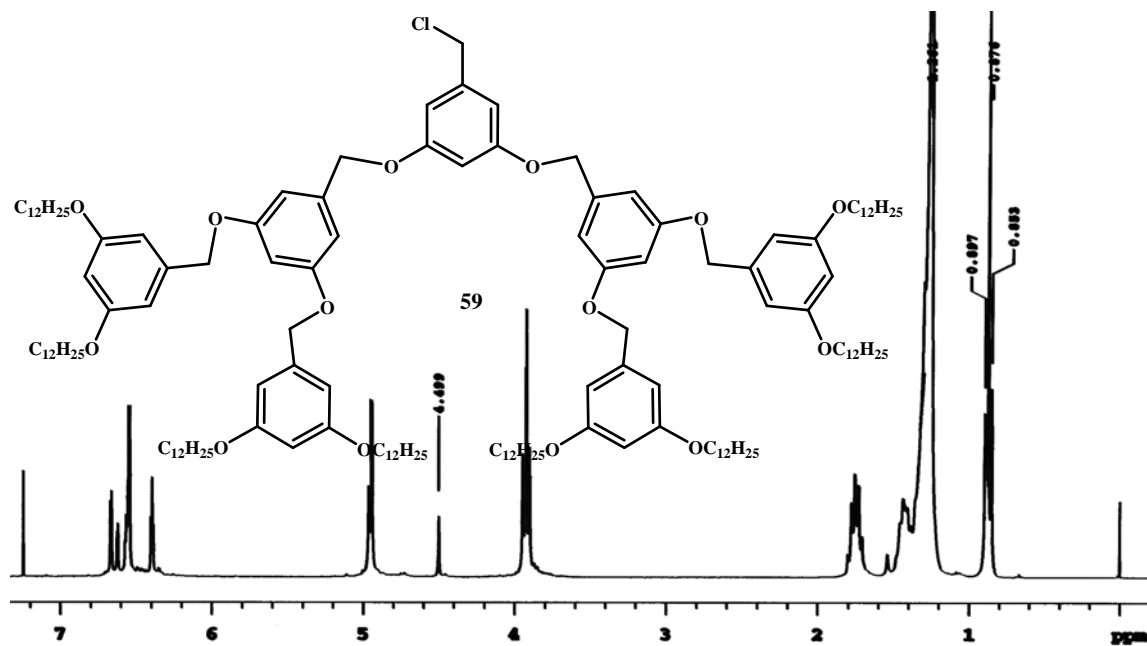
8.10.2. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 58.

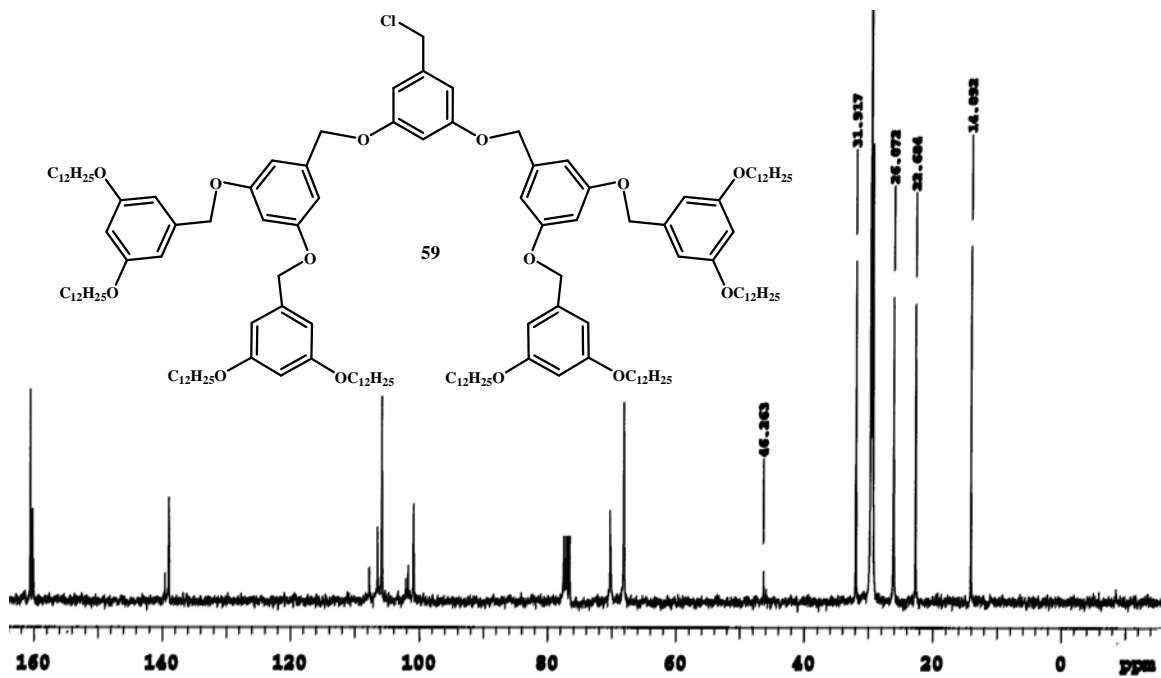


8.10.3. Espectro de IR del compuesto 58.

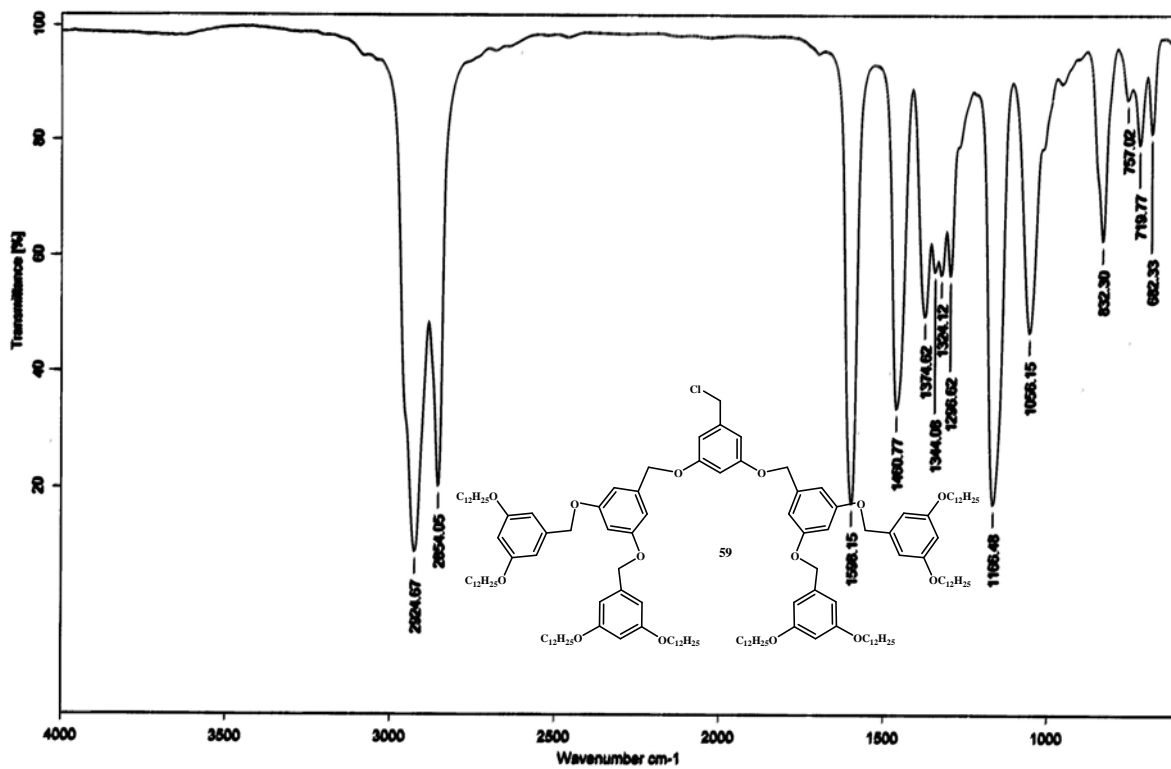


8.11. CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO 59

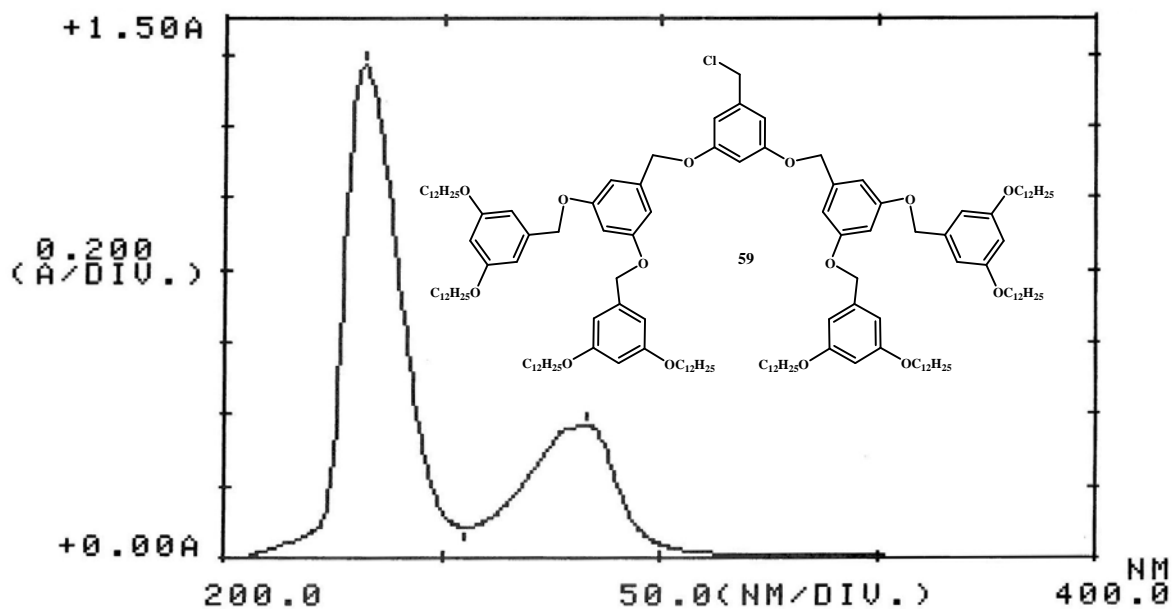




8.11.2. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto 59.

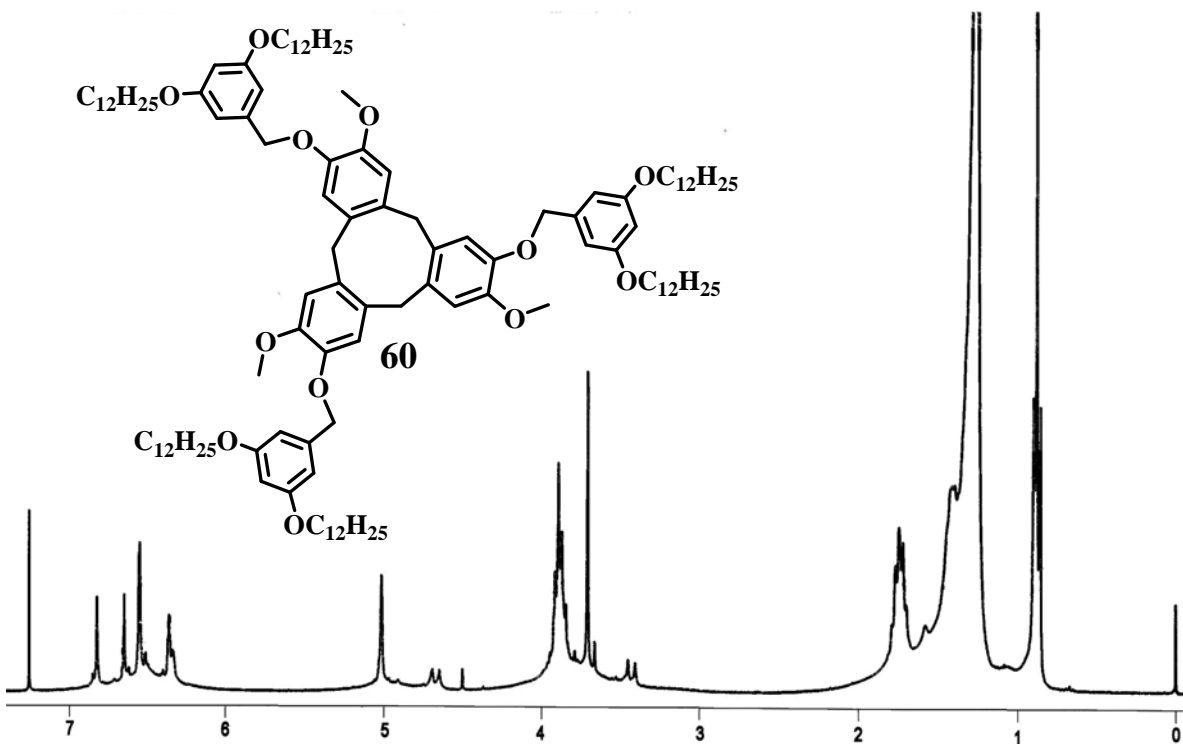


8.11.3. Espectro de IR del compuesto 59.

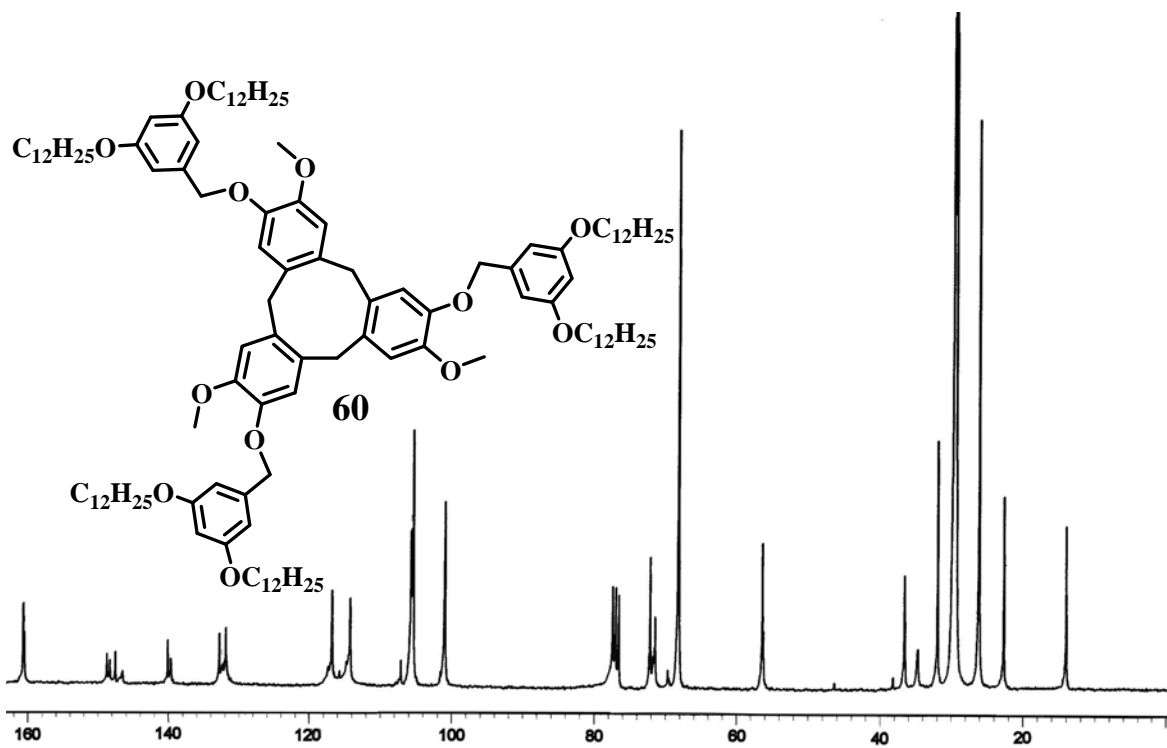


8.11.4. Espectro de UV del compuesto 59.

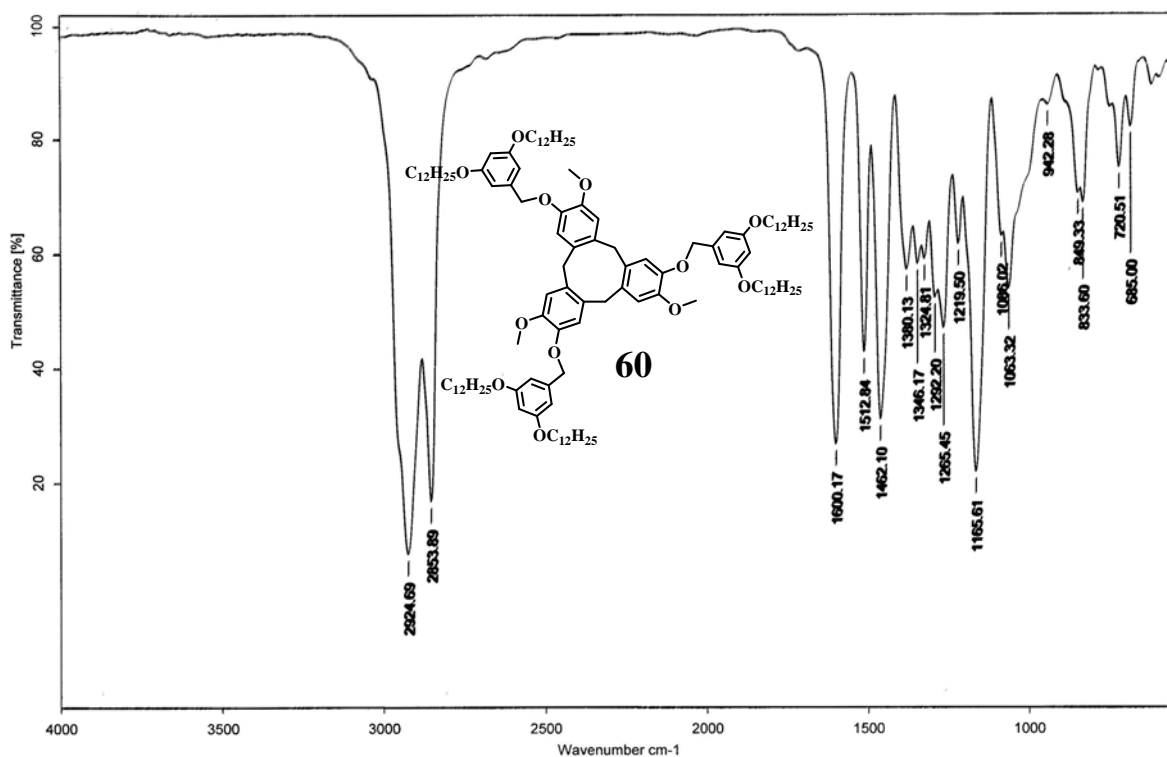
8.12. CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO 60



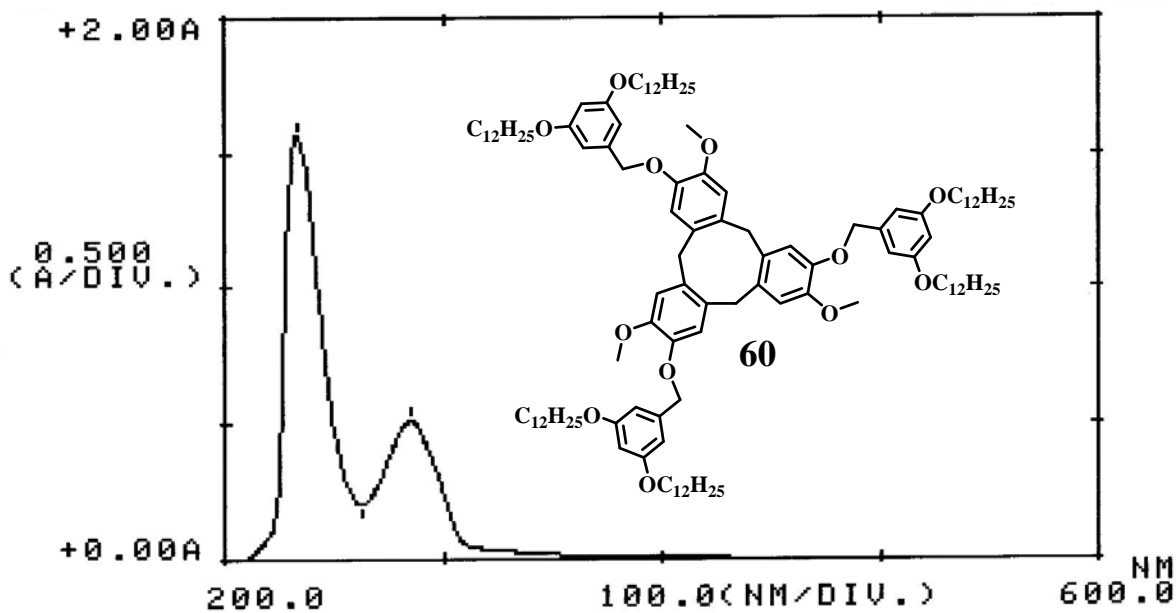
8.12.1. Espectro de RMN de ¹H del compuesto 60.



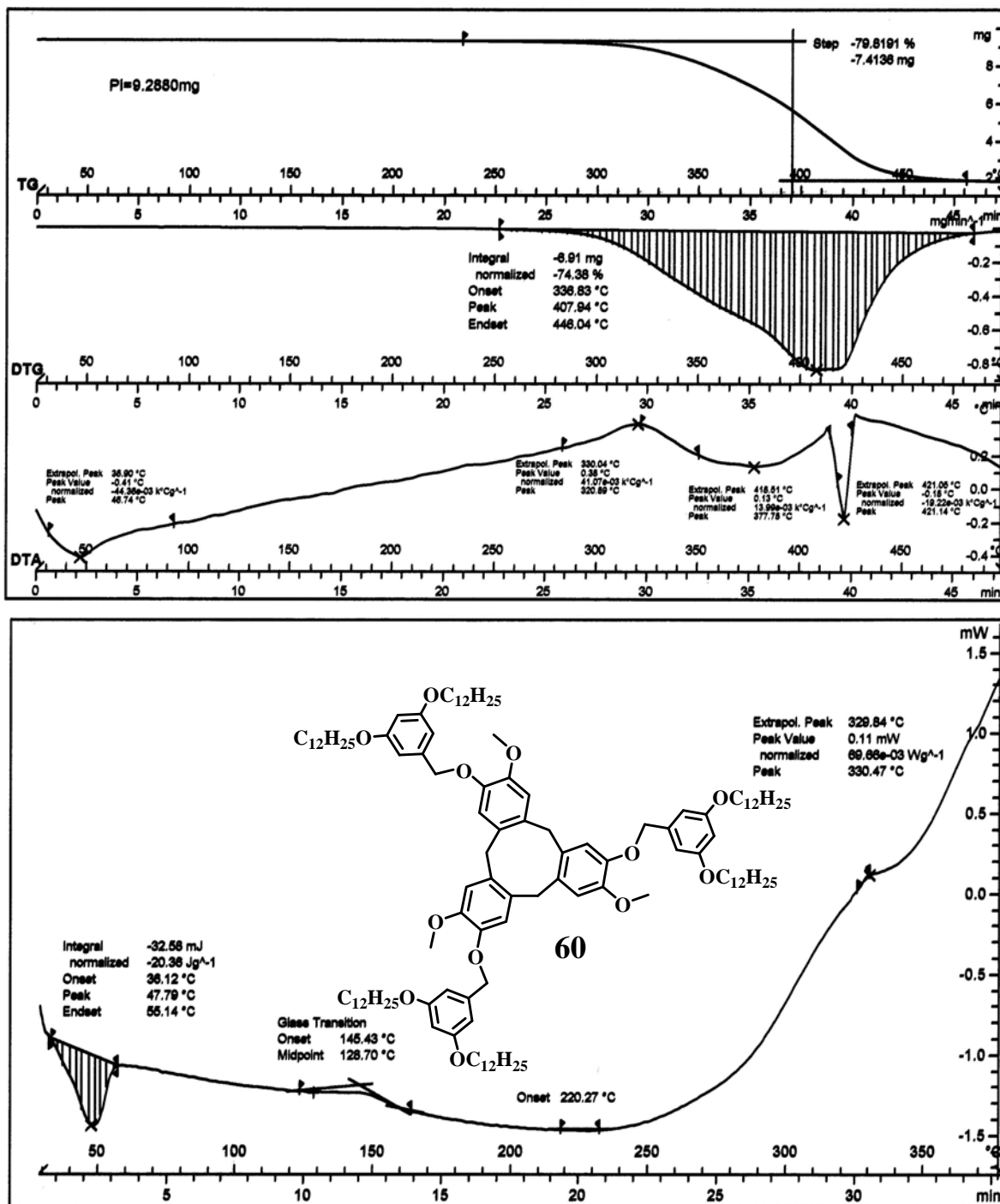
8.12.2. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto 60.



8.12.3. Espectro de IR del compuesto 60.

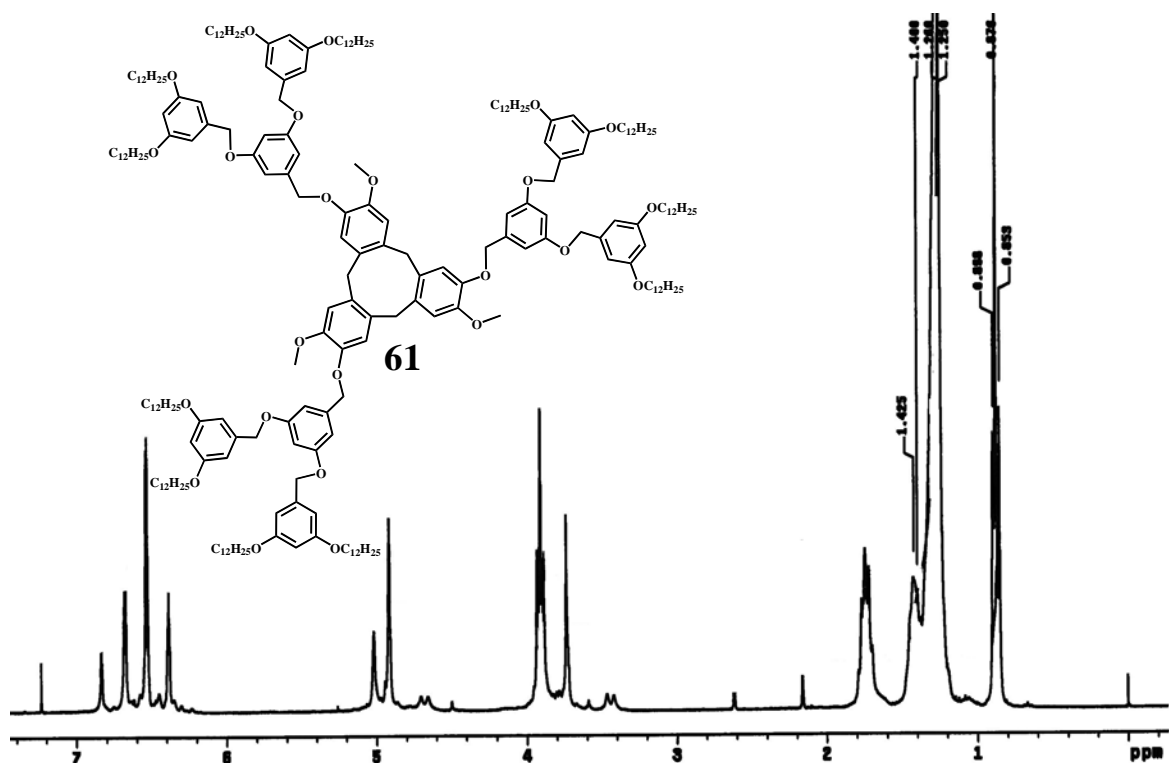


8.12.4. Espectro de UV del compuesto 60.

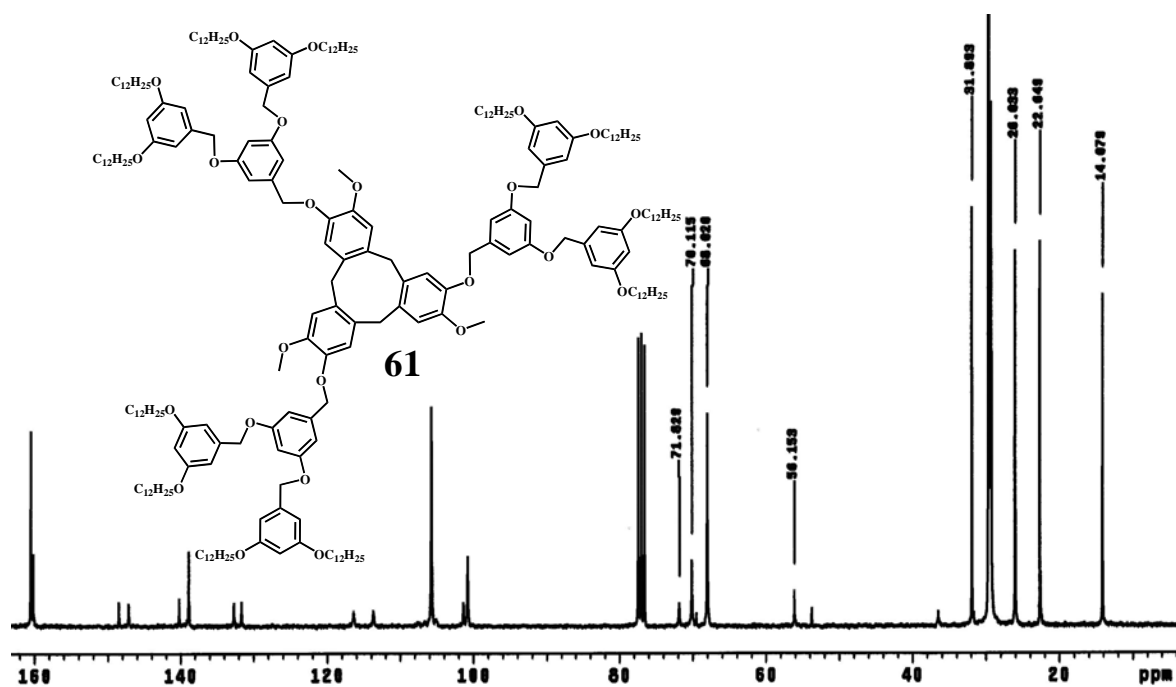


8.12.5. Termogramas de TG, DTG, DTA y DSC del compuesto 60.

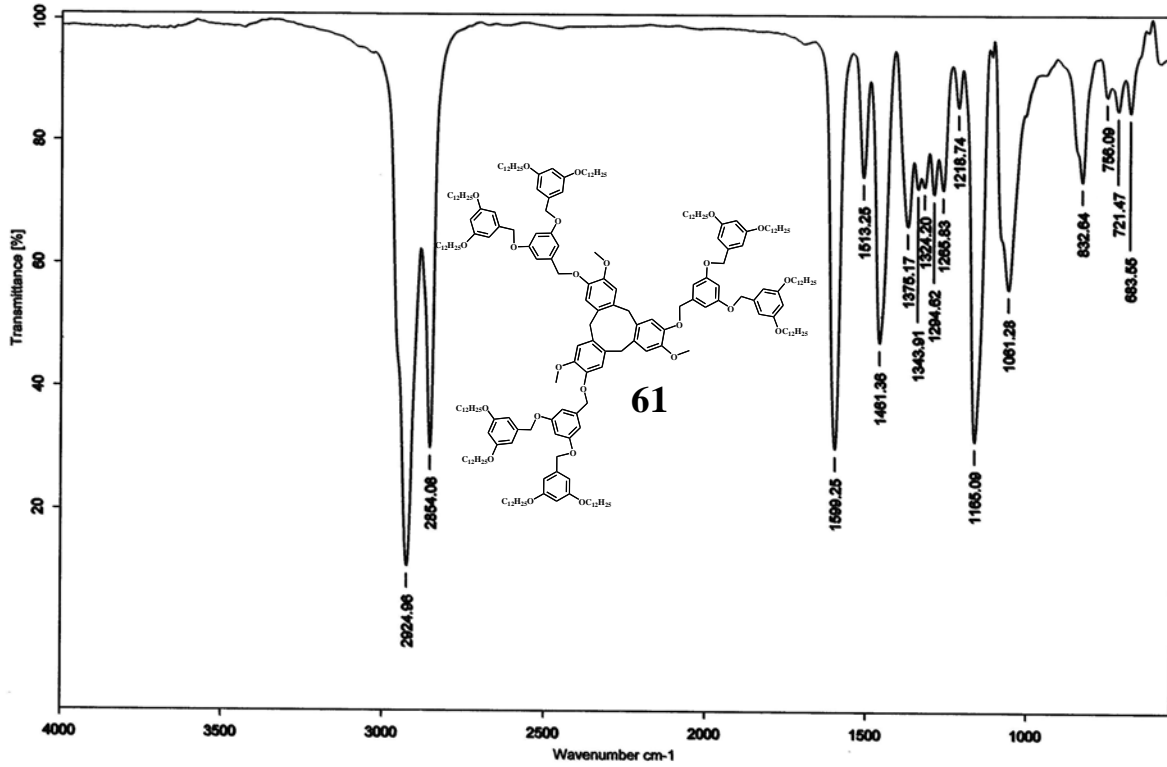
8.13. CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO 61



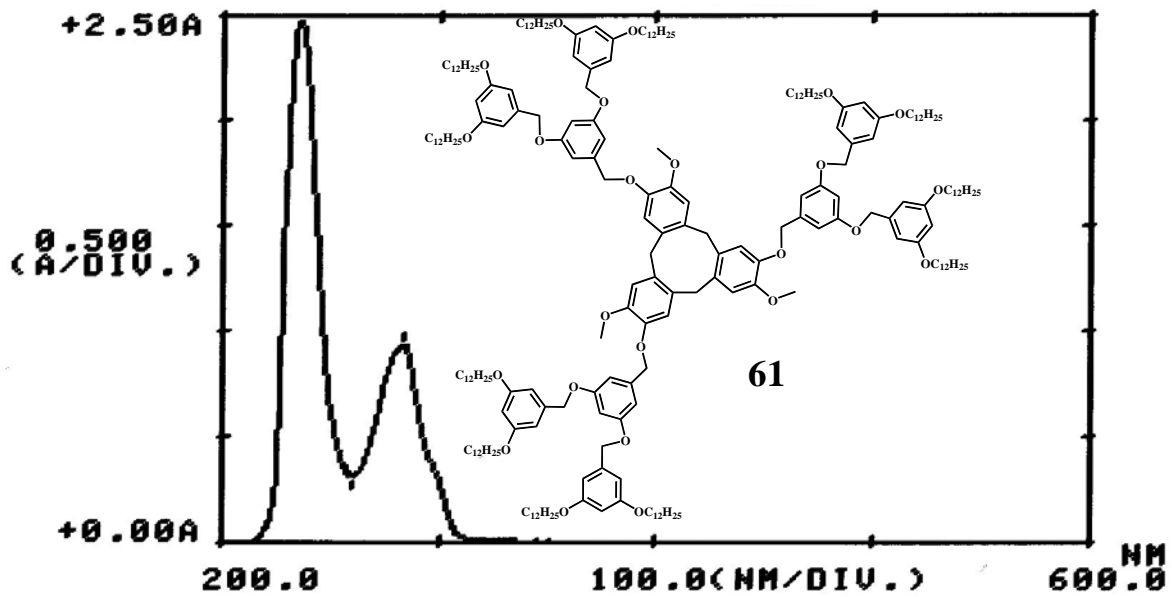
8.13.1. Espectro de RMN de ¹H del compuesto 61.



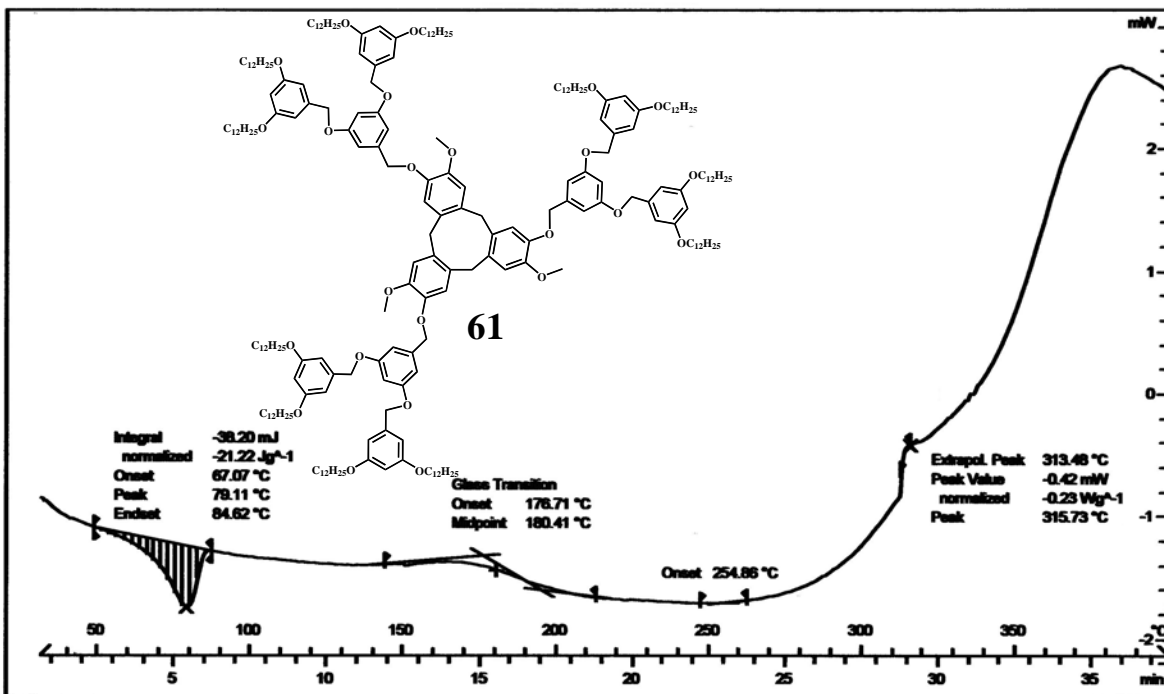
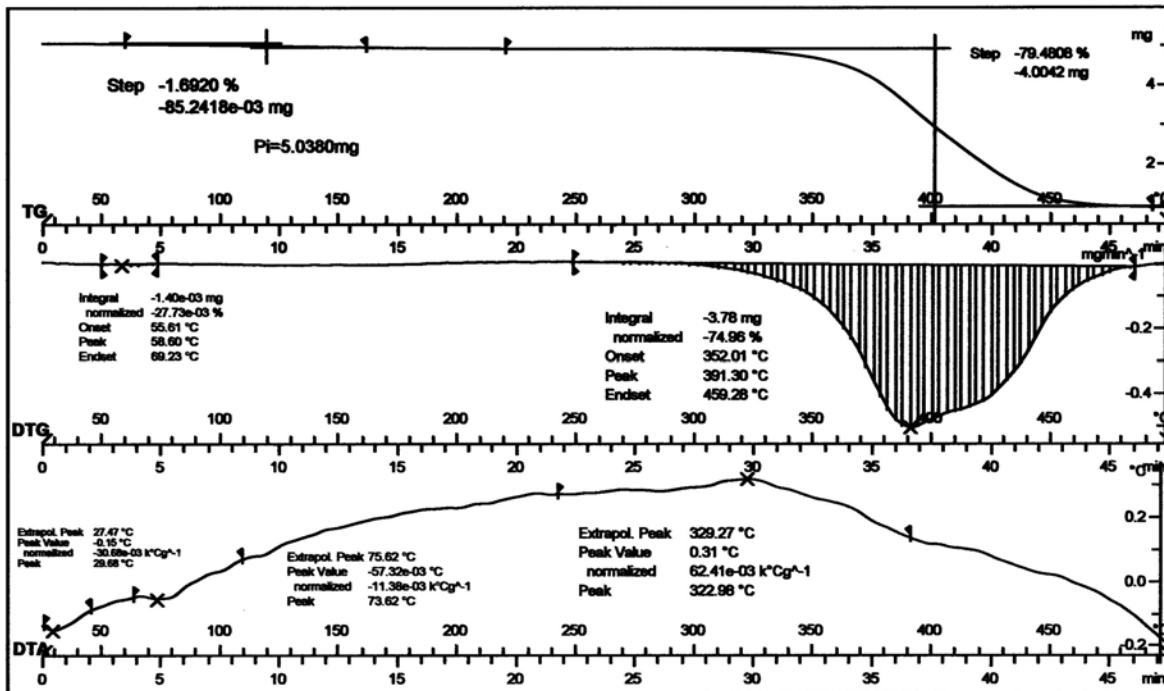
8.13.2. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto 61.



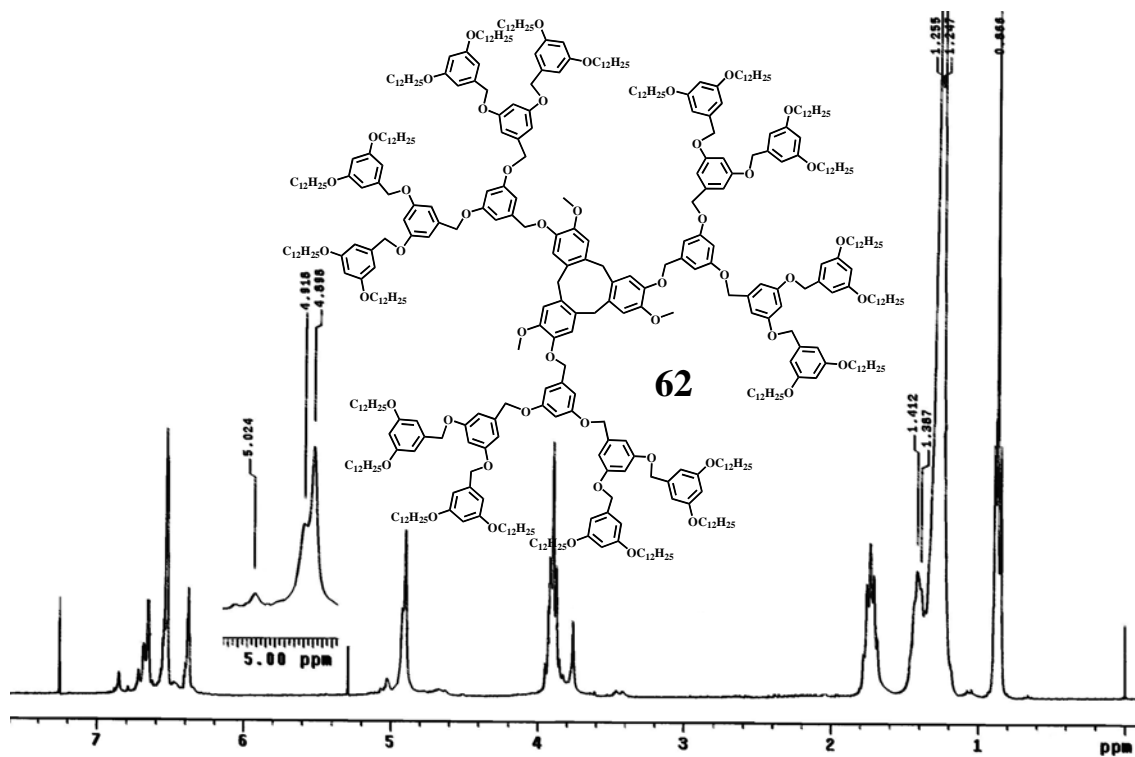
8.13.3. Espectro de IR del compuesto 61.



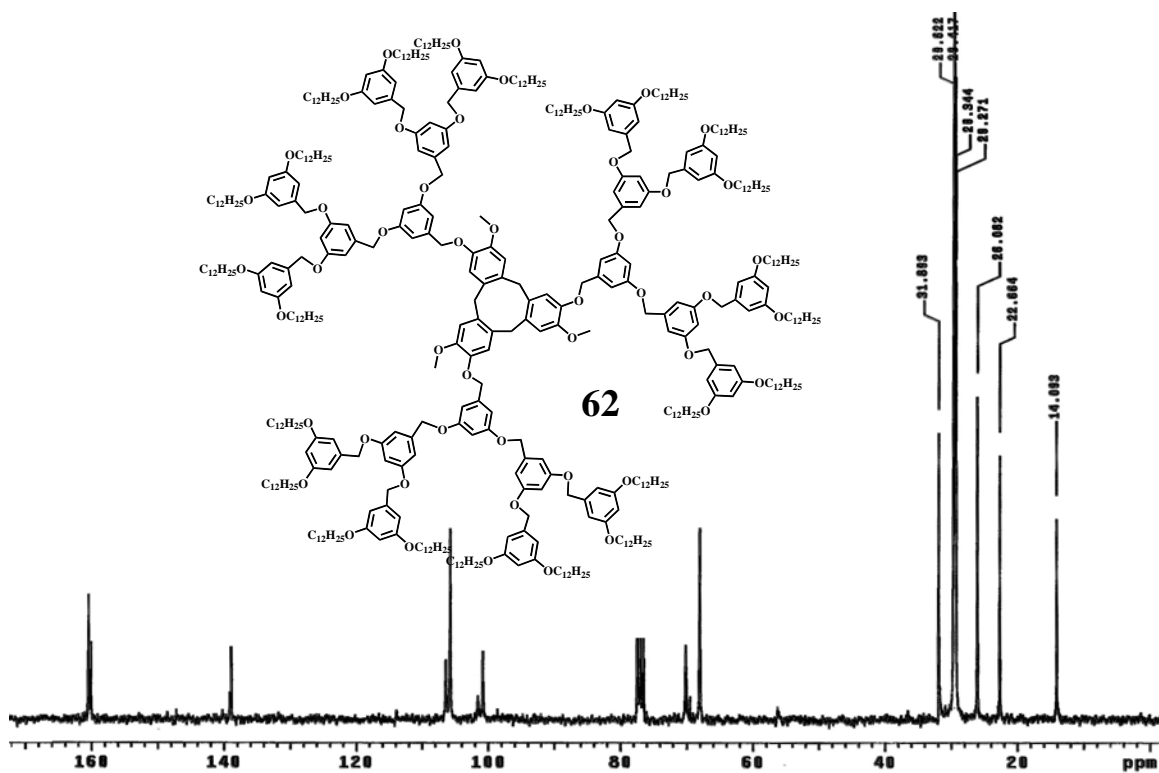
8.13.4. Espectro de UV del compuesto 61.



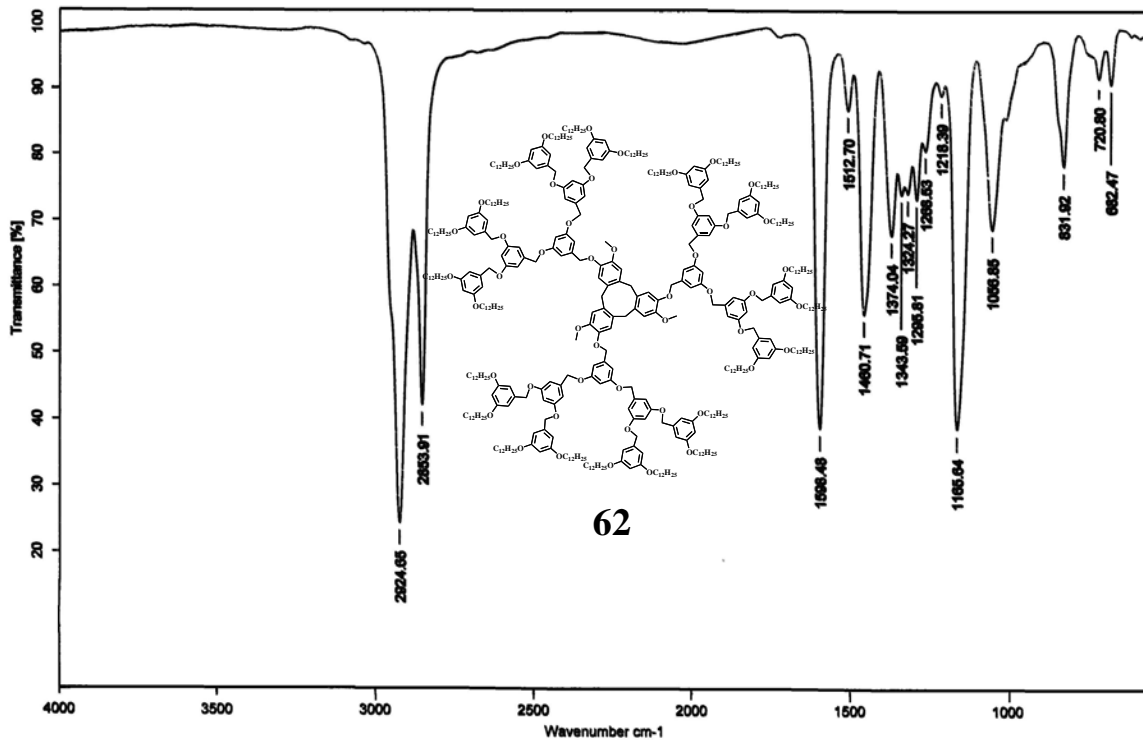
8.14. CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO 62



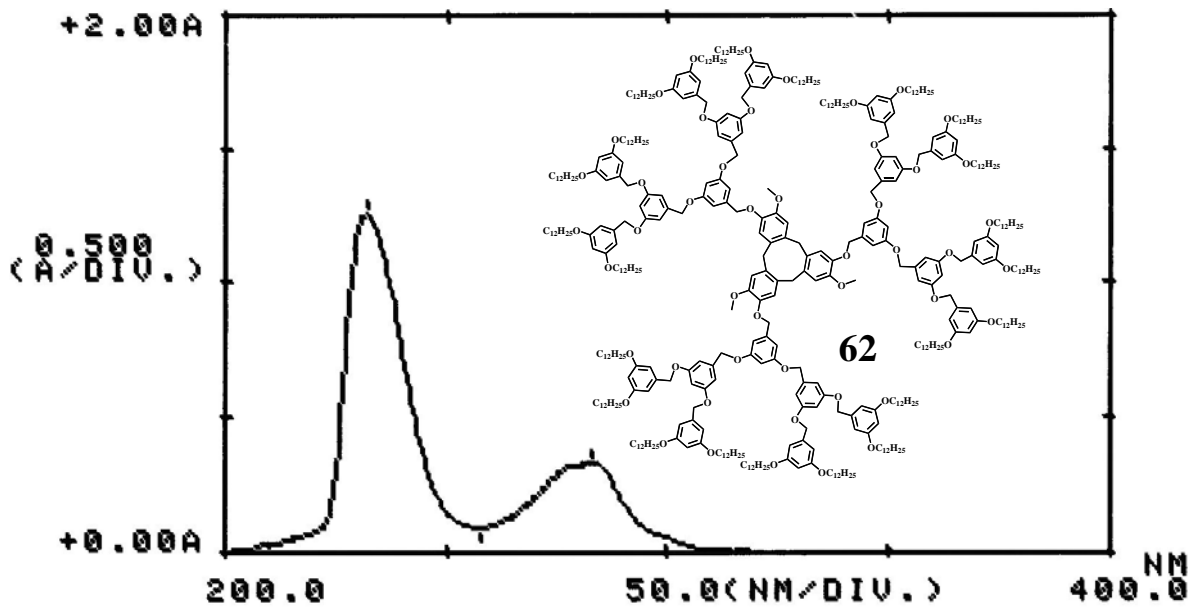
8.14.1. Espectro de RMN de ¹H del compuesto 62.



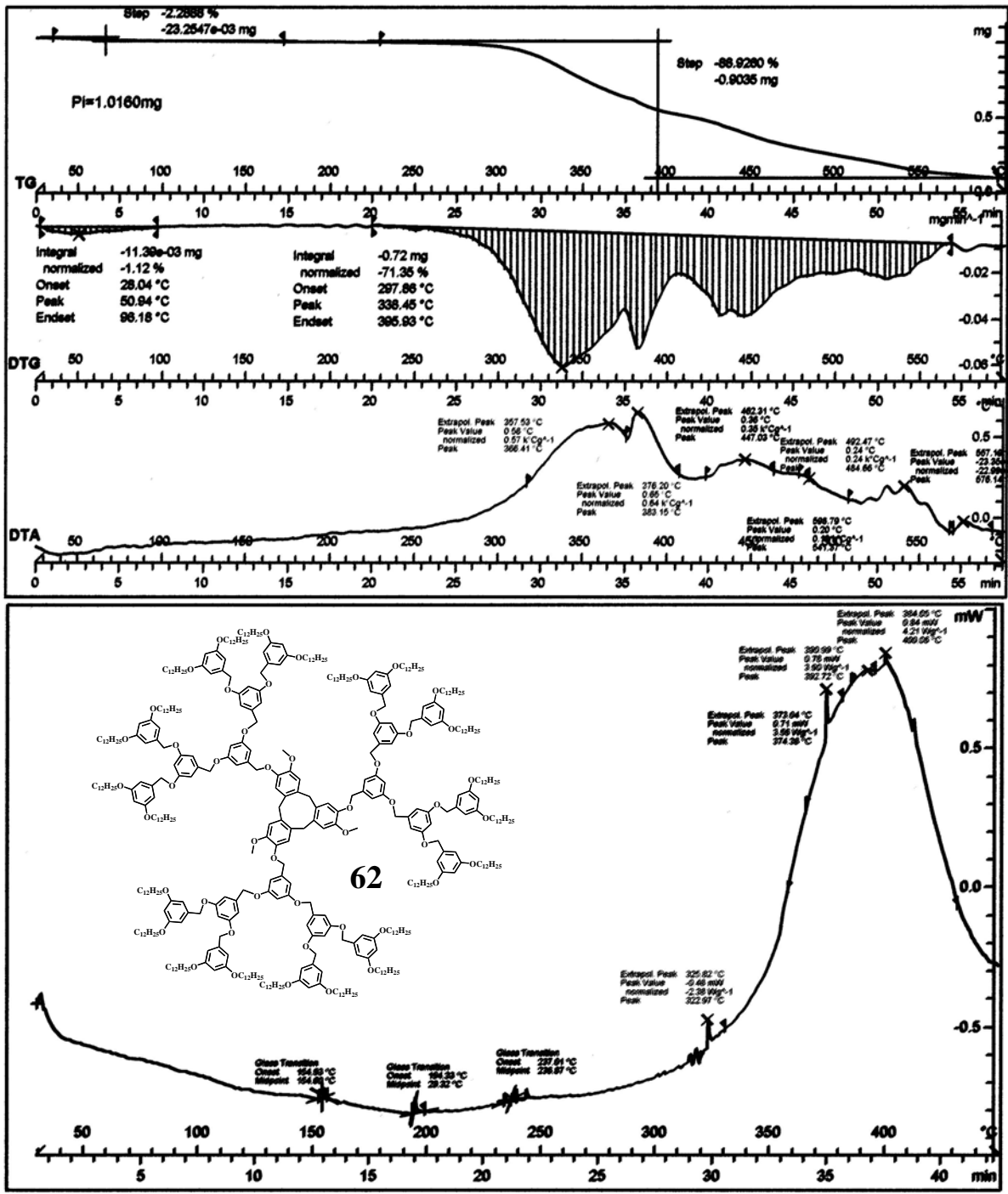
8.14.2. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto 62.



8.14.3. Espectro de IR del compuesto 62.



8.14.4. Espectro de UV del compuesto 62.



8.14.5. Termogramas de TG, DTG, DTA y DSC del compuesto 62.