

SEP

SES

TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO



**Instituto Tecnológico de Tijuana
Centro de Graduados e Investigación en Química**

TRABAJO DE TESIS

“Dendrímeros en la síntesis de aminoácidos y como organocatalizadores”

Presentado por
M.C. Ricardo Ángel Gutiérrez Bernal

Para obtener el grado de
DOCTOR EN CIENCIAS EN QUÍMICA

Director de tesis
Dr. Domingo Madrigal Peralta
Codirector
Dr. Gerardo Aguirre Hernández

TIJUANA, B.C.

MARZO 2020



Instituto Tecnológico de Tijuana

"Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Tijuana, B.C., 20/noviembre/2020

Oficio No. 125/CG/2020

Asunto: **Se autoriza impresión de trabajo de tesis**

C. YAZMÍN MALDONADO ROBLES
JEFA DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PRESENTE

Los que suscriben tienen a bien informar que el manuscrito de tesis titulado "Dendrímeros en la síntesis de aminoácidos y como organocatalizadores", presentado por la C. Ricardo Ángel Gutiérrez Bernal, (con número de control D06210651), cumple con los requisitos de calidad y formato para tesis de Doctorado en Ciencias en Química. Por consiguiente, se aprueba y autoriza al interesado para que proceda a la impresión del mismo.

A T E N T A M E N T E

DOMINGO MADRIGAL PERALTA
Presidente

GERARDO AGUIRRE HERNÁNDEZ
Secretario del Jurado
DANIEL CHÁVEZ VELASCO
1er. Vocal del Jurado
MANUEL ALATORRE MEDA
2do. Vocal del Jurado
AMELIA OLIVAS SARABIA
3er. Vocal del Jurado

C.p. Oficina de Titulación
C.p. Expediente
C.p. Interesado
GEPL/MAM/IARE/MTOG/AOS/bmgm





EDUCACIÓN
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA



TECNOLÓGICO
NACIONAL DE MÉXICO

Instituto Tecnológico de Tijuana

Tijuana, Baja California, 13/enero/2021
OFICIO No. 003/DEPI/2021
Asunto: Autorización de Impresión de Tesis

MARIBEL GUERRERO LUIS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE SERVICIOS ESCOLARES
PRESENTE

En lo referente al trabajo de tesis, "Dendrímeros en la síntesis de aminoácidos y como organocatalizadores". Presentado por C. Ricardo Ángel Gutiérrez Bernal, alumno del Doctorado en Ciencias en Química con número de control D06210651; informo a usted que a solicitud del comité de tutorial, tengo a bien Autorizar la impresión de Tesis, atendiendo las disposiciones de los Lineamientos para la Operación de Estudios de Posgrado del Tecnológico Nacional de México.

Sin más por el momento le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

*Excelencia en Educación Tecnológica.
Por una juventud integrada al desarrollo de México.*

YAZMIN MALDONADO ROBLES
JEFA DE DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

ccp. Archivo
YMR/lap.



INSTITUTO TECNOLÓGICO DE TIJUANA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN**



Calzada del Tecnológico S/N Esq. Av. Castillo de Chapultepec y calle Cuauhtemotzin, Fracc. Tomás Aquino C.P. 22414, Tijuana, Baja California. (664) 6078400 Ext. 101 / e-mail: dir_tijuana@tecnm.mx
tecnm.mx | tijuana.tecnm.mx



INSTITUTO TECNOLÓGICO DE TIJUANA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS

En la ciudad de Tijuana, B.C. del 10 de febrero del 2021, el estudiante **Ricardo Ángel Gutiérrez Bernal**, alumno del Programa de **Doctorado en Ciencias en Química** con numero de control **D06210651**, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de tesis bajo la dirección de **Dr. Domingo Madrigal Peralta** y ceden los derechos del trabajo intitulado “**Dendrímeros en la síntesis de aminoácidos y como organocatalizadores**” al Tecnológico Nacional de México /IT Tijuana para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, figuras, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y del director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección de correo electrónico: madrigal.peralta@tectijuana.edu.mx. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.



M.C. Ricardo Ángel Gutiérrez Bernal

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a mi familia.

A mis compañeros u amigos del Centro de Graduados e Investigación en Química.

Mi más sincero agradecimiento al Dr. Domingo Madrigal Peralta por aceptarme en su equipo de trabajo, por su paciencia, por compartir sus experiencias, conocimientos, orientarme, su amistad valiosa y el haber hecho este trabajo posible.

A los miembros del comité tutorial y de revisión de tesis: Dr. Domingo Madrigal Peralta, Dr. Gerardo Aguirre Hernández, Dr. Daniel Chávez Velasco, Dr. Manuel Alatorre Meda y Dra. Amelia Olivas Sarabia.

A los profesores Dr. Ignacio Rivero Espejel, Dr. Valentín Miranda Soto y Dra. Rosa María Félix Navarro por ayudarme con el apoyo de material y con las pruebas de caracterización espectroscópica.

A los estudiantes Alonso Herrera Sánchez, Katia Suguey Romero Palafox así como al Dr. Juan Pablo Camarena Diaz, a la Dra. Melissa Diaz-Duarte Ramírez y a la M.C. Martha Elena Ávila por brindarme su amistad y apoyo.

A mis profesores del Centro de Graduados e Investigación en Química por compartir sus conocimientos.

CONTENIDO

Autorización de impresión de tesis firmada por el comité	<i>iii</i>
Autorización de impresión de tesis emitida por DEPI.....	<i>iv</i>
Carta de cesión de derechos.....	<i>v</i>
Agradecimientos.....	<i>vi</i>
Contenido.....	<i>vii</i>
Lista de Abreviaturas.....	<i>xiii</i>
Lista de Figuras.....	<i>xv</i>
Lista de Esquemas.....	<i>xviii</i>
Lista de Tablas.....	<i>xix</i>
Dedicatoria.....	<i>xx</i>
Reconocimientos institucionales	<i>xxi</i>
Vita.....	<i>xxii</i>
Resumen.....	<i>xxv</i>
Publicaciones producto de la tesis	<i>xxvii</i>
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	5
2.1. Justificación	5
2.2. Objetivos	5
2.2.1. Objetivo general	5
2.2.2. Objetivos particulares.....	5
III. ANTECEDENTES.....	6
3.1. Síntesis de los dendrímeros.....	6
3.2. Síntesis de β-amino ácidos	23

3.3. Dendrímeros como organocatalizadores	29
3.4. Hipótesis	40
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	31
4.1. Síntesis de dendrímeros a partir de triacrilato de trimetilolpropano (1)	31
4.2. Síntesis de dendrímeros a partir de tetraacrilato de pentaeritritol (2)	40
4.3. Síntesis de β -amino ésteres a partir de dendrímeros derivados de pentaeritritol y trimetilolpropano	45
4.3.1. Síntesis de 3-(dibutilamino)propanoato (6c) de metilo a partir de bis(3 (dibutllamino)propanoato) de 2-(((3-(dibutilamino)propanoil)oxi)metil)-2-ethylpropano-1,3-diilo (4c).....	46
4.3.2. Síntesis a partir de bis (3- (dibutilamino) propanoato de 2,2-bis(((3-(dibutilamino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (5c)	50
4.4. Síntesis de β -amino ésteres derivados de etanol a partir de dendrímeros derivados de trimetilolpropano y pentaeritritol	54
4.5. Síntesis de β -amino ácidos a partir de dendrímeros tri- y tetrarramificados	60
4.6. Síntesis de <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-feniletíl)-3-(((<i>S</i>)-1-feniletíl)amino)propanamida (9a)	66
4.7. Síntesis de (2 <i>S</i> ,16 <i>S</i>)-9-etil-9-((2-hidroxi-3-(((<i>S</i>)-1-feniletíl)amino) propoxi) metil)-2, 16-difenil-7,11-dioxa-3,15-diazaheptadecano-5,13-diol (11a)	70
4.8. Síntesis de 9-(((3-(bis(2-hidroxietil)amino)-2-hidroxipropoxi)metil)-9-etil-3,15-bis(2-hidroxietil)-7,11-dioxa-3,15-diazaheptadecano-1,5,13,17-tetraol (11e).....	73
4.9. Reacciones de organocatálisis	77
4.10. Cálculos teóricos	79
4.10.1. Estados de transición de la reacción entre acetona y β -nitroestireno utilizando derivados de ciclohexanodiamina como catalizadores	79
4.10.2. Estados de transición de la reacción entre acetona y β -nitroestireno utilizando el dendrímero derivado de pentaeritritol como catalizador	83

4.10.3. Estados de transición de la reacción entre acetona y β -nitroestireno utilizando el dendrímero derivado de trimetilolpropano como catalizador.....	84
V. EXPERIMENTAL.....	85
5.1. Condiciones de trabajo.....	85
5.1.1. Equipo instrumental del Instituto Tecnológico de Tijuana.....	85
5.2. Técnicas analíticas.....	85
5.3. Síntesis de dendrímeros derivados de triacrilato de trimetilolpropano.....	87
5.3.1. bis(3-(((S)-1-feniletíl)amino)propanoato) de 2-etil-2-(((3-(((S)-1-feniletíl)amino)propanoil)oxo)metil)propano-1,3-diilo (4a)	87
5.3.2. bis (3-(bencilamino)propanoato) de 2-(((3-(bencilamino)propanoil)oxi)metil)-2-etilpropano-1,3-diilo (4b)	88
5.3.3. bis(3-(dibutilamino)propanoato) de 2-(((3-(dibutilamino)propanoil)oxi)metil)-2-etilpropano-1,3-diilo (4c).....	89
5.3.4. bis(3-morfolinopropanoato) de 2-etil-2-(((3-morfolinopropanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (4d).....	90
5.3.5. bis(3-(bis(2-hidroxietil)amino)propanoato) de 2-(((3-(bis(2-hidroxietil)amino)propanoil)oxi)metil)-2-etilpropano-1,3-diilo (4e)	91
5.3.6. bis(3-((4-metiloxifenil)amino)propanoato de 2-etil-2-(((3-((4-metoxifenil)amino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (4f)	92
5.3.7. bis(3-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)propanoato) de 2,2-bis(((3-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (4g)	93
5.4. Síntesis de dendrímeros derivados de tetraacrilato de pentaeritritol	94
5.4.1. bis(3-(((S)-1-feniletíl)amino)propanoato) de 2,2-bis(((3-(((S)-1-feniletíl)amino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (5a)	94

5.4.2.	Síntesis del dendrímero bis(3-(bencilamino)propanoato) de 2,2-bis(((3-(bencilamino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (5b).....	94
5.4.3.	bis(3-(dibutilamino)propanoato de 2,2-bis(((3-(dibutilamino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (5c).....	95
5.4.4.	bis(3-morfolinopropanoato) de 2,2-bis(((3-morfolinopropanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (5d).....	96
5.4.5.	bis(3-(bis(2-hidroxietyl)amino)propanoato) de 2,2-bis(((3-(bis(2-hidroxietyl)amino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (5e).....	97
5.4.6.	bis(3-((4-metoxifenil)amino)propanoato de 2,2-bis(((3-((4-metoxifenil)amino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (5f).....	98
5.4.7.	bis(3-((2-metoxi-2-oxoetyl)amino)propanoato) de 2,2-bis(((3-((2-metoxi-2-oxoetyl)amino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (5g).....	99
5.5.	Síntesis de metil- β-amino ésteres	100
5.5.1.	(S)-3-((1-feniletíl)amino) propanoato de metilo (6a).....	100
5.5.1.1.	A partir de bis(3-(((S)-1-feniletíl)amino)propanoato) de 2-etyl-2-(((3-(((S)-1-feniletíl)amino)propanoil)oxo)metil)propano-1,3-diilo (4a).....	100
5.5.1.2.	A partir de bis(3-(((S)-1-feniletíl)amino)propanoato) de 2,2-bis(((3-(((S)-1-feniletíl)amino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (5a).....	101
5.5.2.	(S)-3'-(bencilamino) propanoato de metilo (6b).....	102
5.5.2.1.	A partir de bis (3-(bencilamino)propanoato) de 2-(((3-(bencilamino)propanoil)oxi)metil)-2-etylpropano-1,3-diilo (4b).....	102
5.5.2.2.	A partir de bis(3-(bencilamino)propanoato) de 2,2-bis(((3-(bencilamino) propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (5b).....	102
5.5.3.	3-(dibutilamino) propanoato de metilo (6c).....	103
5.5.3.1.	Síntesis, a partir de bis(3-(dibutilamino)propanoato) de 2-(((3-(dibutilamino) propanoil)oxi)metil)-2-etylpropano-1,3-diilo (4c).....	103

5.5.3.2. A partir de bis (3- (dibutilamino) propanoato de 2,2-bis(((3-(dibutilamino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (5c)	104
5.5.4. 3-morfolinopropanoato de metilo (6d).....	105
5.5.4.1. Síntesis, a partir de bis(3-morfolinopropanoato) de 2-etil-2-(((3-morfolinopropanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (4d)	105
5.5.4.2. Síntesis, a partir de bis(3-morfolinopropanoato) de 2,2-bis(((3-morfolinopropanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (5d)	106
5.5.5. Síntesis de 3-(bis(2-hidroxi)etil)amino)propanoato de metilo (6e).....	107
En el matraz con el dendrímero 5e se agregaron 10 mL de metanol para efectuar la transesterificación del dendrímero. La reacción se calentó a reflujo durante 8 h y se obtuvo el β -amino éster 3-morfolinopropanoato de metilo (6e).....	107
5.5.6. Síntesis de 3-((4-metoxifenil)amino)propionato de metilo (6f)	107
5.5.7. Síntesis de 3-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)propanoato de metilo (6g).....	108
5.6. Síntesis de etil-β-amino ésteres.....	109
5.6.1. (S)-3-((1-fenilet)amino)propanoato de etilo (7a).....	109
5.6.2. 3-(bencilamino)propanoato de etilo (7b).....	109
5.6.3. Síntesis de 3-(dibutilamino)propanoato de etilo (7c)	110
5.6.4. Síntesis de 3-morfolinopropionato de etilo (7d).....	111
5.6.5. Síntesis de 3-((4-metoxifenil)amino)propanoato de etilo (7f)	112
5.6.6. Síntesis de 3-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)propanoato de etilo (7g).....	112
5.7. Síntesis de β-amino ácidos.....	113
5.7.1. (S)-3-((1-fenilet)amino)propanoico (8a)	113
5.7.2. Ácido 3-(bencilamino)propanoico (8b).....	114
5.7.3. Ácido 3-(dibutilamino)propanoico (8c).....	115
5.7.4. Ácido 3-morfolinopropanoico (8d)	116

5.7.5. Ácido 3-(bis(2-hidroxietil) amino) propiónico (8e)	117
5.7.6. Ácido 3-((4-metoxifenil)amino)propanoico (8f)	118
5.7.7. Ácido 3-((carboximetil)amino)propanoico (8g)	119
5.8. Síntesis de N-((S)-1-feniletíl)-3-(((S)-1-feniletíl) amino) propanamida (9a)	120
5.9. Síntesis de (2S,16S)-9-etil-9-((2-hidroxi-3-(((S)-1-feniletíl)amino) propoxi) metil)-2,16-difenil-7,11-dioxa-3,15-diazaheptadecano-5,13-diol (11a)	121
5.10. Síntesis de 9-((3-(bis(2-hidroxietil)amino)-2-hidroxi-propoxi)metil)-9-etil-3, 15-bis(2-hidroxietil)-7,11-dioxa-3, 15-diazaheptadecano-1,5,13,17-tetraol (11e)	122
5.11. Reacciones de organocatálisis	123
5.12. Cálculos teóricos	123
VI. CONCLUSIONES	125
VII. REFERENCIAS	126
VIII. ANEXOS	1

LISTA DE ABREVIATURAS

4T1	Células cancerígenas de las glándulas mamarias
ADN	Ácido desoxirribonucleico
Ala	Alanina
cc-pVDZ	Conjunto de bases teóricas consistentes para la correlación y polarización en la capa de valencia
Cat	Catalizador
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CLAR	Cromatografía líquida de alta resolución
Dap	Ácido diaminopimélico
DCM	Diclorometano
DFT	Teoría funcional de la densidad (por sus siglas en ingles)
DIEA o DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMSO-<i>d</i>₆	Dimetilsulfóxido deuterado
EM	Espectrometría de masas
Gly	Glicina
HATU	Hidroxiapatita
HBTU	Hexafluorofosfato de (2-(1-benzotriazol-1il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
His	Histidina
IR	Infrarrojo
MALDI-TOF	Desorción/Ionización láser asistida por matriz en tiempo de vuelo
MAP	Péptidos antígenos múltiples, por sus siglas en inglés
NIH/3T3	Células cancerígenas de los fibroblastos del ratón
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
PAMAM	Poliamidoamina

PAMAMOS	Dendrímtero de poliamidoamina compuesto de grupos hidrófobos de silicio
PEI	Polietilenimina
PPI	Poli(propilenimina)
RMN ¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
(S)-MBA	(S)- α -metilbencilamina
Ser	Serina
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
TBAB	Bromuro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
THF	Tetrahidrofurano
TMP	Trimetilolpropano
TMS	Tetrametilsilano
UV-Vis	Ultravioleta Visible

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Estructura de un dendrímero.....	1
Figura 2.	Método divergente de síntesis de dendrímeros.....	2
Figura 3.	Método convergente de síntesis de dendrímeros.....	3
Figura 4.	Dendrímero tipo Janus XVI	13
Figura 5.	Tamaños de partícula de los complejos de ADN/dendrímeros G3-G5.	16
Figura 6.	Citotoxicidad de los dendrímeros PD G3-G5 examinados con células NIH 3T3 . La viabilidad celular relativa fue medida mediante MTT.....	17
Figura 7.	Dendrímero peptídico de tercera generación con núcleo PEG.	19
Figura 8.	Potencial Z correspondiente al dendrímero peptídico de tercera generación con núcleo PEG.	19
Figura 9.	Curva de disolución del trombo, utilizando el dendrímero peptídico de tercera generación con núcleo PEG.	20
Figura 10.	Perfiles de permeación de dendrímero con grupos terminales de histidina a través de la epidermis humana con iontoforesis.	22
Figura 11.	Dendrímero quiral con ramificaciones de éter-bencílicas.....	32
Figura 12.	Dendrímero de poliestireno con resina de Wang como núcleo.....	33
Figura 13.	Dendrímero funcionalizado con grupos terminales de hidroxiprolina.....	34
Figura 14.	Dendrímero PPI (XCII).	38
Figura 15.	Triacrilato de trimetilolpropano (1) y Tetraacrilato de pentaeritritol (2).....	31
Figura 16.	Espectro de IR correspondiente al dendrímero 4a	33
Figura 17.	Espectro de RMN ¹ H correspondiente al dendrímero 4a	34
Figura 18.	Espectro de RMN ¹³ C correspondiente al dendrímero 4a	35
Figura 19.	EMIES correspondiente al dendrímero 4a	37
Figura 20.	Espectro de RMN ¹ H correspondiente al dendrímero tetraramificado 5b	41

Figura 21.	Espectro de RMN ¹³ C correspondiente al dendrímero tetrarramificado 5b	42
Figura 22.	Espectro de RMN ¹ H de 3-(dibutilamino)propanoato de metilo (6c).....	47
Figura 23.	Espectro de RMN ¹³ C de 3-(dibutilamino)propanoato de metilo (6c).....	49
Figura 24.	EMIE correspondiente a 3-(dibutilamino)propanoato de metilo (6c).....	50
Figura 25.	Espectro de RMN ¹ H correspondiente al amino éster 3-morfolinopropionato de etilo (7d).	55
Figura 26.	Espectro de RMN ¹³ C correspondiente al aminoéster 3-morfolinopropionato de etilo (7d).	56
Figura 27.	.Espectro de masas EMIE correspondiente al aminoester 7d	58
Figura 28.	Espectro de RMN ¹ H de ácido (S)-3-((1-feniletíl)amino)propanoico (8a).....	62
Figura 29.	Espectro de RMN ¹³ C de de ácido (S)-3-((1-feniletíl)amino)propanoico(8a).....	63
Figura 30.	Espectro de RMN ¹ H correspondiente a N-((S)-1-feniletíl)-3-(((S)-1-feniletíl)amino)propanamida (9a).	67
Figura 31.	Espectro de RMN ¹³ C correspondiente a N-((S)-1-feniletíl)-3-(((S)-1-feniletíl)amino)propanamida (9a).	68
Figura 32.	Espectro de RMN ¹ H del dendrón quiral trirramificado 11a	71
Figura 33.	Espectro de RMN ¹³ C del dendrón quiral trirramificado 11a	72
Figura 34.	Espectro de RMN ¹ H del dendrímero quiral de primera generación 11e	74
Figura 35.	Espectro de RMN ¹³ C del dendrímero quiral de primera generación 11e	75
Figura 36.	Espectro de IR correspondiente a la reaccion de catalisis entre acetona y nitroestireno.....	78
Figura 37.	Espectro de HPLC correspondiente a β-nitroestireno.	79

Figura 38. Estructura del dendrímero derivado del pentaeritritol..... 80

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Ruta de síntesis de dendrón (V) de segunda generación.....	7
Esquema 2.	Acoplamiento de dendrímeros con la nanopartícula HATU.	10
Esquema 3.	Síntesis de dendrones PAMAM a partir del núcleo (2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)carbamato de tert-butilo.....	11
Esquema 4.	Polimerización de acrilamida.	24
Esquema 5.	Síntesis de las 4,5-metano- β -prolinas Boc protegidas XXXVIIa y XXXVIIb	25
Esquema 6.	Preparación del β -aminoácido quiral XLVI	26
Esquema 7.	Síntesis de un β -amino ácido quiral a partir de β -alanina.....	27
Esquema 8.	Ruta de síntesis de los productos diastereoméricos.....	27
Esquema 9.	Mecanismo de síntesis de dipéptidos a partir de α - y β -amino ácidos.	28
Esquema 10.	Ruta de síntesis de los dendrímeros soportados con resinas de Wang y grupos terminales de ciclohexanodiamina, 1,2-difenil-1,2-diaminoetano o 1,2-di- α -naftil-1,2-diaminoetano	35
Esquema 11.	Síntesis de un dendrímero de PPI de tercera generación.	37

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Reacciones catalizadas utilizando 0.24 mol% del catalizador, sin solvente.....	39
Tabla 2.	Dendrímeros derivados de trimetilolpropano.....	38
Tabla 3.	Dendrímeros derivados de pentaeritritol.....	44
Tabla 4.	Datos espectroscópicos de IR, RMN correspondientes a los β -amino ésteres de metilo.....	52
Tabla 5.	Datos espectroscópicos de IR, RMN correspondientes a los β -amino ésteres de etilo.....	59
Tabla 6.	Datos espectroscópicos de IR y RMN correspondientes a β -amino ácidos.....	65
Tabla 7.	Diferencia de energías de acuerdo en los estados de transición de acuerdo a cada modelo molecular.....	82
Tabla 8.	Organocatalizadores empleados en la reacción entre acetona y nitroestireno.....	124

DEDICATORIA

Primero a las personas que me apoyaron en todo momento: a mis familiares y amigos.

Mi más sincero agradecimiento al Dr. Domingo Madrigal Peralta por aceptarme en su equipo de trabajo, por su paciencia, por compartir sus experiencias, conocimientos, orientarme, su amistad valiosa y el haber hecho este trabajo posible.

A los miembros del comité tutorial y de revisión de tesis: Dr. Domingo Madrigal Peralta, Dr. Gerardo Aguirre Hernández, Dr. Daniel Chávez Velasco, Dr. Manuel Alatorre Meda y Dra. Amelia Olivas Sarabia.

A los profesores Dr. Ignacio Rivero Espejel, Dr. Valentín Miranda Soto y Dra. Rosa María Félix Navarro por ayudarme con el apoyo de material y con las pruebas de caracterización espectroscópica.

A los estudiantes Alonso Herrera Sánchez, Katia Suguey Romero Palafox así como al Dr. Juan Pablo Camarena Díaz, a la Dra. Melissa Diaz-Duarte Ramírez y a la M.C. Martha Elena Ávila por brindarme su amistad y apoyo.

A mis profesores del Centro de Graduados e Investigación en Química por compartir sus conocimientos

RECONOCIMIENTOS INSTITUCIONALES

Mi más sincero agradecimiento al Centro de Graduados del Instituto Tecnológico de Tijuana.

Se agradece el apoyo brindado por el CONACyT para la realización de los estudios de Posgrado mediante beca de doctorado 293544.

VITA

DATOS PERSONALES

Nombre: Ricardo Ángel Gutiérrez Bernal

Fecha de nacimiento: 31 de Julio de 1988 (32 años de edad.)

Lugar de nacimiento: Aguascalientes, Aguascalientes.

CURP: GUBR880731HASTRC09

RFC: GUBR880731GJ1

CVU: 558839

GRADOS ACADÉMICOS

Título: Ingeniero Bioquímico

Nivel de escolaridad: Licenciatura **Estatus:** Grado obtenido

Opcion de titulación: Residencia **Fecha:** 29/04/2013

Título de tesis: “Manual de conservas de productos vegetales”

País de obtención de grado: México

Institución: Instituto Tecnológico de Tijuana 2006-2013

Título: Maestro en Ciencias en Química

Nivel de escolaridad: Maestría **Estatus:** Grado obtenido

Opcion de titulación: Tesis **Fecha:** 21/04/2016

Título de tesis: “Síntesis y caracterización de dendrones di- y tri-ramificados”

País de obtención de grado: México

Institución: Centro de Graduados I.T.T. 2013-2016

PUBLICACIONES

- 2020** Ricardo Ángel Gutiérrez-Bernal, D. Chávez, G. Aguirre, M. Alatorre-Meda, A. Olivas, D. Madrigal-Peralta, "New synthesis of *N*-alkyl- β -amino acids and their methyl esters from dendrimeric molecules". *MRS Communications*. 10 (2020) 338–345; doi:10.1557/mrc.2020.32

PARTICIPACIÓN EN CONGRESOS Y TALLERES

- 2019** Cálculo de energías de estados de transición en reacción de Michael utilizando un dendrímero como organocatalizador. XV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica. Ricardo A. Gutierrez-Bernal, Domingo Madrigal-Peralta, Gerardo Aguirre-Hernández, Daniel Chávez-Velasco, Manuel Alatorre-Meda, Amelia Olivas-Sarabia. Cuernavaca, Morelos, México.
- 2018** Dendrímeros como precursores de la síntesis de aminoácidos. XI Simposio Internacional: Investigación Química en la Frontera. Ricardo A. Gutierrez-Bernal, Domingo Madrigal-Peralta, Gerardo Aguirre-Hernández, Daniel Chávez-Velasco, Manuel Alatorre-Meda, Amelia Olivas-Sarabia. Tijuana B. C. México.
- 2018** Dendrimers as precursors of the synthesis of β -aminoesters. LIII Congreso de la Sociedad Química de México. Ricardo A. Gutierrez-Bernal, Domingo Madrigal-Peralta, Gerardo Aguirre-Hernández, Daniel Chávez-Velasco, Manuel Alatorre-Meda, Amelia Olivas-Sarabia. Ciudad de México, México.
- 2018** Síntesis y caracterización de dendrímeros derivados de trimetilolpropano. XIV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica. Ricardo A. Gutierrez-Bernal, Domingo Madrigal-Peralta, Gerardo Aguirre-Hernández, Daniel Chávez-Velasco, Manuel Alatorre-Meda, Amelia Olivas-Sarabia.

Mérida, Yucatán, México.

Cálculo de las energías de los estados de transición en reacción de Michael usando un organocatalizador. LII Congreso de la Sociedad Química de México. Ricardo A. Gutierrez-Bernal, Domingo Madrigal-Peralta, Gerardo Aguirre-Hernández, Daniel Chávez-Velasco, Manuel Alatorre-Meda, Amelia Olivas-Sarabia. Puerto Vallarta, Jalisco, México.

HISTORIAL LABORAL

Instituto Tecnológico de Tijuana; 27 Feb 2020 – presente; Profesor de Cálculo Integral. Laborado 6 meses.

Colegio Internacional de Tijuana; 19 Ago 2015 – 15 Jul 2016; Tijuana; Profesor de Matemáticas y Física de Preparatoria. Laborado 11 meses.

Colegio Santa Rosa de Lima; 19 Feb 2013 – 21 Jun 2013; Tijuana; Profesor de Química y Biología de Secundaria. Laborado 3 meses.

RESUMEN

Dendrímeros en la síntesis de aminoácidos y como organocatalizadores

por

M.C. Ricardo Ángel Gutiérrez Bernal

Doctorado en Ciencias en Química

Dr. Domingo Madrigal Peralta

Director de Tesis

Dr. Gerardo Aguirre Hernández

Codirector de Tesis

En este trabajo se realizó la síntesis de *N*-alquil- β -amino ácidos y *N*-alquil- β -amino ésteres a partir de dendrímeros, preparados mediante reacciones de adición de Michael, usando acrilatos derivados de pentaeritritol y trimetilolpropano, haciéndolos reaccionar con aminas primarias o secundarias y con α -amino ácidos. La hidrólisis posterior o transesterificación de los dendrímeros condujo a los productos. Dendrímeros y productos fueron caracterizados por Infrarrojo (IR) resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN ^1H), resonancia magnética nuclear de carbono (RMN ^{13}C), espectrometría de masas por impacto electrónico (EMIE) y espectrometría de masas por ionización por electrospray (EMIES). También se efectuaron cálculos teóricos para determinar la energía de los estados de transición en reacciones de Michael, utilizando dendrímeros como organocatalizadores.

ABSTRACT

Dendrimers in the aminoacid synthesis and as organocatalysts

by

M.Sc. Ricardo Ángel Gutiérrez Bernal

Doctorate in Sciences in Chemistry

Dr. Domingo Madrigal Peralta

Thesis advisor

Dr. Gerardo Aguirre Hernández

Thesis co-advisor

In this work, the synthesis of *N*-alkyl- β -amino acids and *N*-alkyl- β -amino esters from dendrimers was performed. The dendrimers were synthesized through Michael addition reactions using acrylates derived from pentaerythritol and trimethylolpropane, reacting them with primary, secondary amines, α -amino acids. The hydrolysis or transesterification of dendrimers led to the products. These compounds were characterized by Infrared (IR), hydrogen nuclear magnetic resonance (^1H NMR), carbon nuclear magnetic resonance (^{13}C NMR), electron impact mass spectrometry and electrospray ionization mass spectrometry. Theoretical calculations were also made to determine the energy of the transition states in Michael reactions, using dendrimers as organocatalyst.

PUBLICACIONES PRODUCTO DE LA TESIS

1. Gutiérrez-Bernal, R.A.; Chávez, D.; Aguirre-Hernández, G.; Alatorre-Meda, M.; Olivas-Sarabia, A.; Madrigal-Peralta, D.; New synthesis is of N-alkyl- β -amino acids and their methyl esters from dendrimeric molecules. *MRS Commun.* **2020**, *10*, 338-345.

I. INTRODUCCIÓN

Los dendrímeros son estructuras poliméricas bien definidas que se asemejan a las ramas de un árbol y son de tamaño nanométrico llegando a medir hasta 10 nm. Los dendrímeros contienen tres elementos estructurales: el núcleo, la zona intermedia formada por las unidades de ramificación y los grupos funcionales terminales (Figura 1). Cada ramificación determina lo que se conoce como generación dendrítica. Entre las propiedades más importantes de los dendrímeros, se encuentra la capacidad de formar sistemas tipo huésped-anfitrión, una solubilidad alta, una viscosidad intrínseca baja y una temperatura de transición baja.^{1, 2}

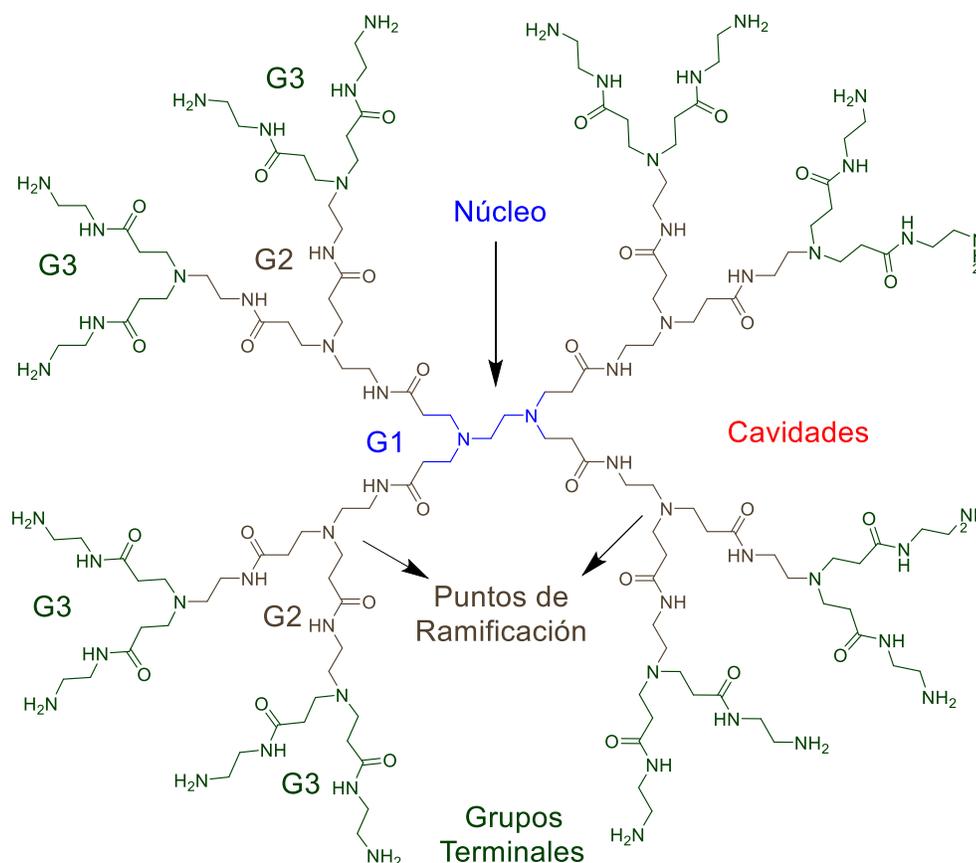


Figura 1. Estructura de un dendrímero.

Esta clase especial de polímeros fue preparada por primera vez en 1978 por Vogtle y colaboradores³ de la universidad de Bonn, dándole el nombre de “moléculas cascada”. El término “dendrímico” fue empleado por primera vez por Tomalia y colaboradores⁴ en 1985 para designar las moléculas ramificadas que había sintetizado. Este concepto procede del vocablo griego “dendón” que significa árbol. Al mismo tiempo Newkome y colaboradores⁵ reportaron la síntesis de una macromolécula similar a la cual llamó arborol.

Existen dos rutas para la síntesis de dendrímeros: el método divergente, descrito por Tomalia y su equipo de trabajo⁴, en el cual se inician las reacciones a partir del núcleo para formar las ramificaciones que constituyen las generaciones del dendrímico (Figura 2); mientras que, en el método convergente, descrito por Hawker y Frechet,⁶ dos o más ramificaciones denominadas dendrones reaccionan con el núcleo para formar el dendrímico (Figura 3).

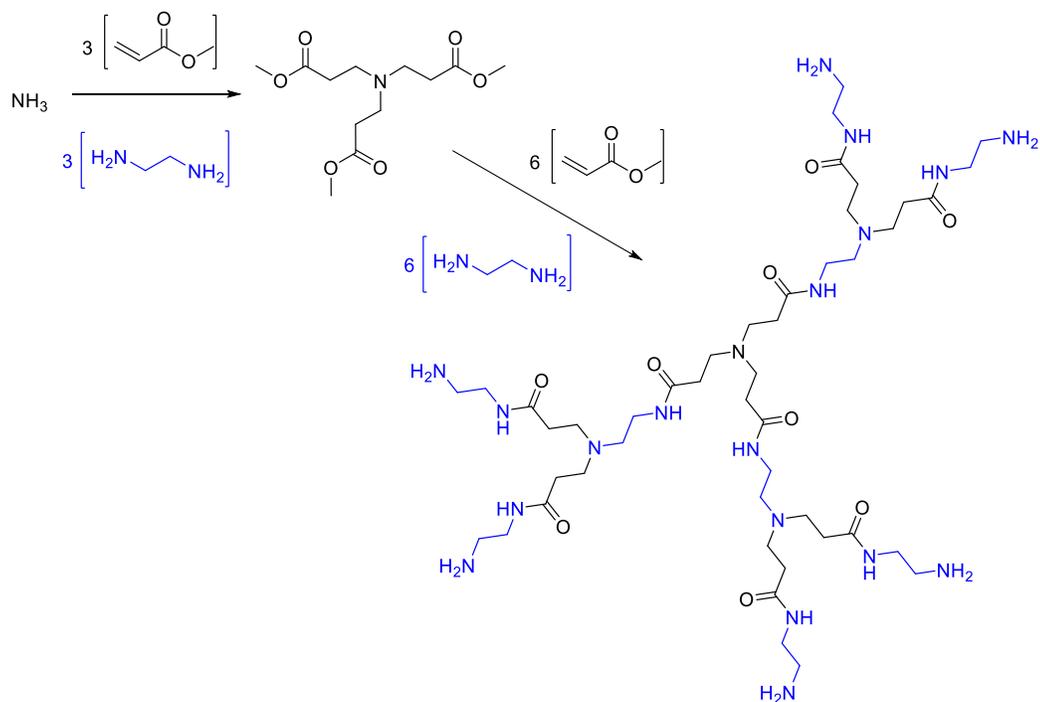


Figura 2. Método divergente de síntesis de dendrímeros.

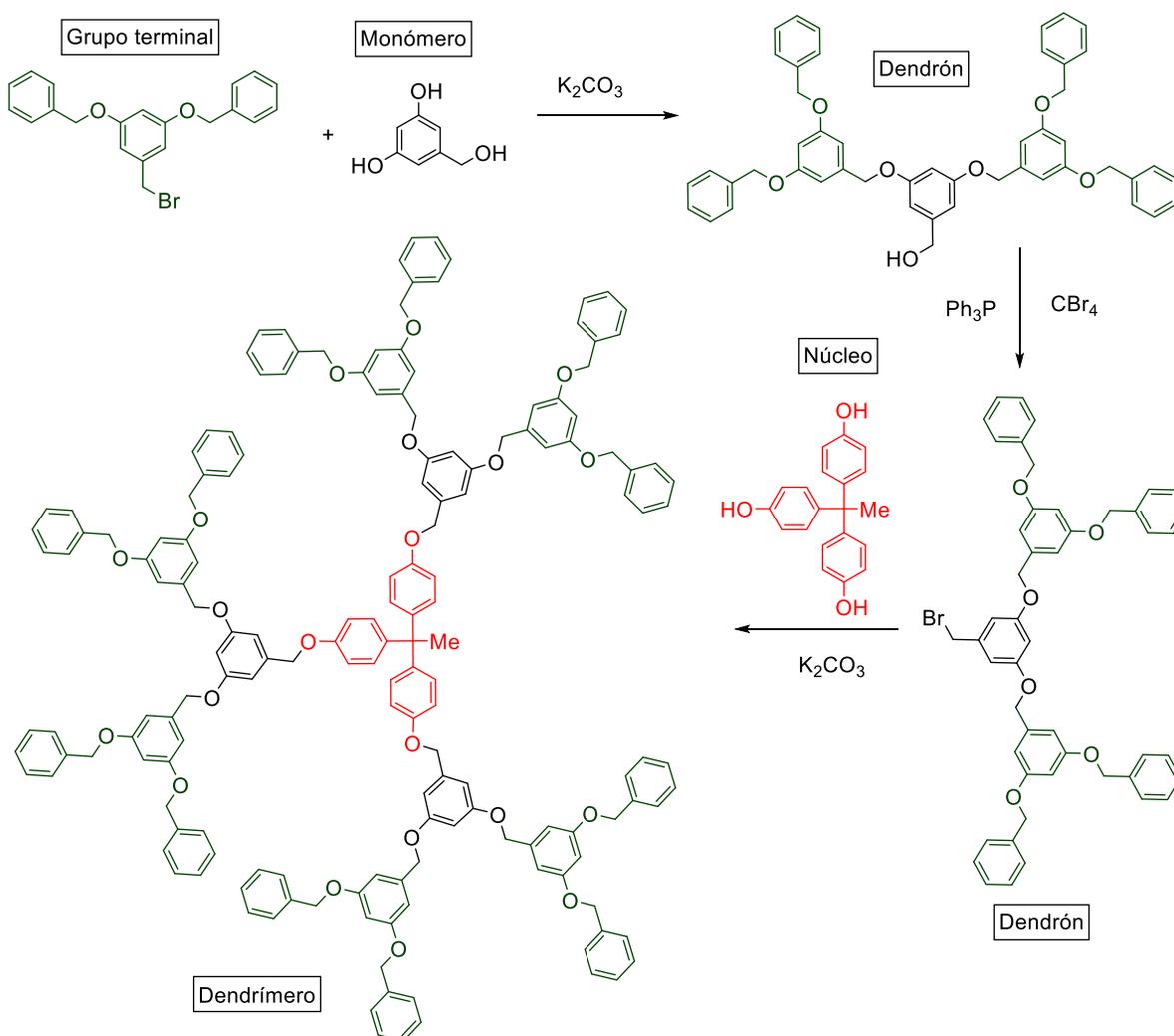


Figura 3. Método convergente de síntesis de dendrímeros.

Una de las reacciones utilizadas para la síntesis de dendrímeros es la reacción de adición de Michael en la cual se utilizan aminas como nucleófilos que se unen a compuestos carbonílico α,β -insaturados o acrilonitrilos, formando las ramificaciones de los dendrímeros.⁷

Los dendrímeros que actualmente se sintetizan y comercializan con más frecuencia son los siguientes: Los dendrímeros de poliamidoamina (PAMAM) que son fabricados siguiendo el método divergente, se sintetizan a partir de un núcleo

derivado de amina, habitualmente 1,2-diaminoetano, contienen amidas secundarias en sus ramificaciones intermedias y los grupos terminales son grupos -NH_2 u -OH .¹

Los dendrímeros poli(propilenimina) (PPI) se sintetizan mediante el método divergente empezando por un núcleo derivado una diamina, normalmente 1,4-diaminobutano, esta diamina también se utiliza para insertar las ramificaciones y el grupo terminal. Los dendrímeros quirales están basados en ramificaciones constitucionalmente diferentes que forman un núcleo quiral aunque también pueden existir estereocentros en las ramificaciones o en los grupos terminales. Los peptidodendrímeros están constituidos de ramificaciones peptídicas. Por último, los glucodendrímeros que contienen monosacáridos o disacáridos en su estructura.¹

En la actualidad los dendrímeros tienen un gran impacto en investigaciones científicas debido a sus aplicaciones en catálisis a nanoescala, sensores químicos, micelas unimoleculares, imitación de la función de las enzimas, encapsulación de moléculas, reconocimiento molecular, agentes de diagnóstico y como vehículos para el transporte de genes, fármacos, partículas metálicas, etc.⁸

Debido a las cavidades contenidas en los dendrímeros, se ha considerado su aplicación como estructuras supramoleculares en la industria farmacéutica y liberación controlada de fármacos.⁸

La organocatálisis usando dendrímeros ha recibido mucha atención durante los últimos años, debido a que no necesita un acoplamiento metálico y su utilidad ha sido demostrada en adiciones de Michael, reacciones de hidrólisis, *trans* aminación, hidroxilación y apertura del anillo de epóxidos, entre otros.^{9,10}

La actividad organocatalítica en síntesis asimétrica se puede predecir mediante la química computacional, la cual abarca un rango amplio de métodos matemáticos que pueden dividirse en dos categorías: La mecánica molecular que aplica las leyes de la física clásica al núcleo molecular sin considerar explícitamente a los electrones; y la química cuántica donde se describen las moléculas en términos de interacciones

explicitas entre núcleos y electrones.¹¹ Dentro de los métodos de mecánica cuántica se incluye el método de teoría funcional de la densidad (DFT) que calcula la densidad de probabilidad electrónica molecular y a la energía electrónica molecular a partir de ella.¹² Gran parte de estas reacciones organocatalíticas se han llevado a cabo utilizando dendrímeros, sin embargo, aún existe muy poca información sobre el uso de dendrímeros como organocatalizadores.

Por otra parte, una alternativa para la preparación de los dendrímeros como organocatalizadores biológicos consiste en la incorporación de aminoácidos,¹³ que son estructuras con grupos funcionales carboxilo y amina. Existen más de 300 aminoácidos naturales de los cuales 20 son codificados en la síntesis de proteínas dirigida por el ADN. Al enlazarse el ácido carboxílico de un aminoácido con el nitrógeno de otro se forma un dipéptido. Las proteínas son polipéptidos con más de 50 aminoácidos y ejercen funciones biológicas importantes como transportadores de oxígeno, biocatalizadores en el metabolismo, anticuerpos, reguladores de la expresión de genes, etc.¹⁴

Los aminoácidos se han utilizado como biopelículas antimicrobianas formadas por péptidos, con el objetivo de combatir hongos y bacterias oportunistas como *Pseudomonas aeruginosa*.^{15, 16}

Una rama de los aminoácidos que ha crecido en importancia son los β -aminoácidos los cuales también están presentes en el ser humano y además se ser precursores en la síntesis de β -lactamas que son activos biológicos potenciales, los β -amino ácidos también presentan aplicaciones biomédicas. Un ejemplo es la β -alanina que se encuentra presente en activos biológicos como la vitamina B₃, también está presente en la L-carnosina, un dipéptido presente en los tejidos musculares y cerebrales que secuestran aldehídos α,β -insaturados durante el estrés oxidativo; además está presente en un péptido denominado leualacina, un bloqueador del canal de calcio que se está utilizando en pruebas en el tratamiento contra enfermedades cardiovasculares. Por otra parte, la bestatina es un dipéptido

que contiene un β -amino ácido y actúa como un inhibidor competitivo de aminopeptidasas causantes del crecimiento de tumores cancerígenos.¹⁷

Existen varios reportes de síntesis y aplicaciones de dendrímeros, sin embargo, no se encontraron reportes en la literatura sobre síntesis de amino ácidos usando como materia prima dendrones o dendrímeros.

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. Justificación

Recientemente se ha incrementado la utilización de los dendrímeros como transportadores de fármacos, sensores y en micelas unimoleculares. No obstante, aún no se han utilizado dendrímeros como materia prima para la preparación de aminoácidos, haciéndose necesaria la síntesis de dendrímeros nuevos para estudiar sus propiedades fisicoquímicas, químicas, biológicas y su aplicación potencial en la síntesis de aminoácidos y como organocatalizadores.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo general

El objetivo general del proyecto es sintetizar dendrímeros con núcleos de pentaeritritol y trimetilolpropano que tengan unidos dendrones mediante grupos éster o éter y que puedan utilizarse como materias primas en la síntesis de β -aminoácidos y como organocatalizadores.

2.2.2. Objetivos particulares

- Sintetizar 14 dendrímeros con núcleo de pentaeritritol y trimetilolpropano.
- Obtener siete *N*-alquil- β -aminoácidos a partir de dendrímeros derivados del pentaeritritol.
- Efectuar cálculos teóricos para obtener las energías de los estados de transición diastereoméricos en la actividad catalítica de los dendrímeros derivados del trimetilolpropano.
- Caracterización espectroscópica (RMN, IR, raman) y espectrométrica (EM) de intermedios y productos.
- Utilizar dendrímeros derivados del pentaeritritol como organocatalizadores quirales en reacciones de condensación aldólica.

III. ANTECEDENTES

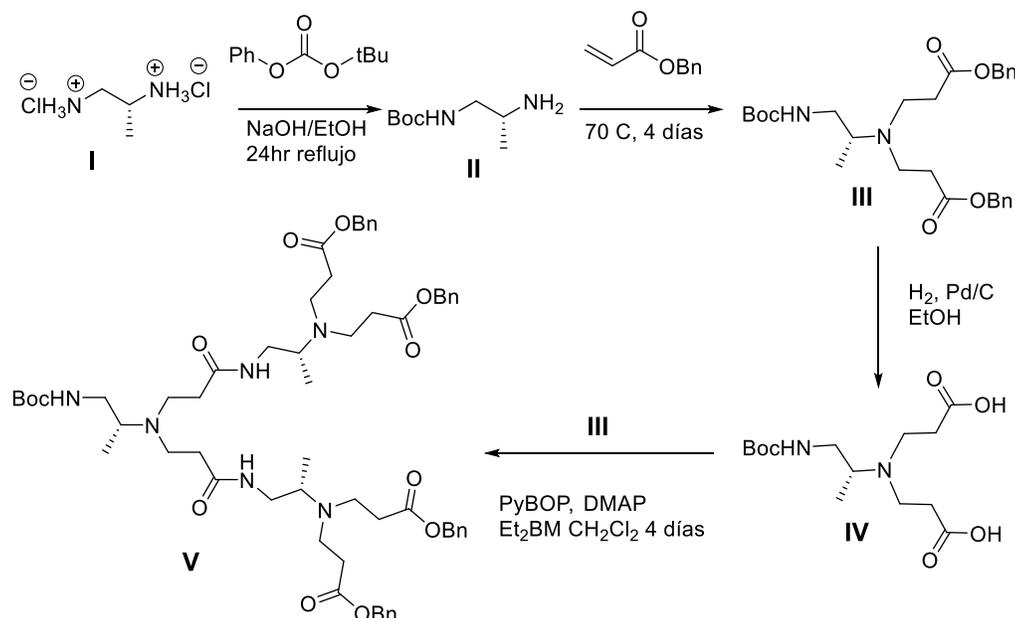
Los dendrímeros se encuentran dentro de la cuarta clase de las arquitecturas poliméricas, en la que se incluyen los dendrones, los dendri-grafts y los polímeros hiperramificados.¹

3.1. Síntesis de los dendrímeros

Las reacciones más utilizadas para sintetizar dendrímeros son las adiciones de Michael, utilizadas principalmente en la síntesis de dendrímeros PAMAM. Lu y colaboradores,¹⁸ sintetizaron un dendrímero de poliamidoamina (PAMAM) mediante una serie de dos reacciones sucesivas: a) una adición de Michael de la amina terminal de la etilendiamina sobre el acrilato de metilo, formando un dendrímero con éster terminal y b) una reacción de amidación de la etilendiamina con el éster para obtener grupos amina en la periferia del dendrímero. Posteriormente agrandaron el dendrímero hasta que éste presentó 4.5 generaciones con ésteres terminales, los cuales se hidrolizaron con NaOH. Los dendrímeros de 1.5, 2.5, 3.5 y 4.5 generaciones se sometieron a pruebas de desalinización del agua de mar mediante ósmosis forzada, generando una presión osmótica alta debido a su gran cantidad de grupos –COONa, reduciendo costos energéticos; su viscosidad baja puede reducir la polarización por concentración, aumentando el flujo de agua en la osmosis forzada, demostrando que los dendrímeros con grupos terminales –COONa son una excelente alternativa para la desalinización del mar.

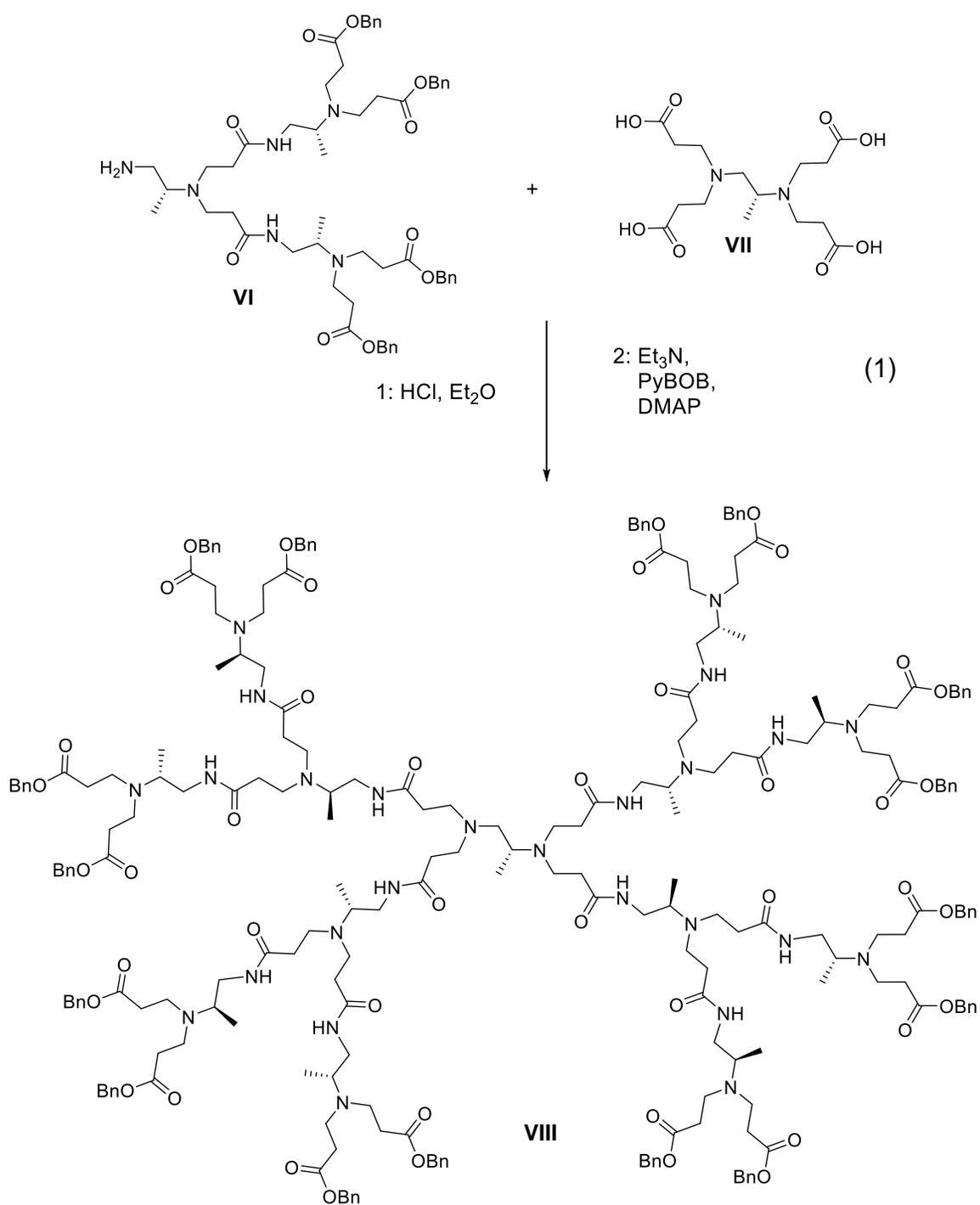
Por otra parte, Christensen y colaboradores¹⁹ sintetizaron un dendrímero quiral de poliamidoamina (PAMAM) de tercera generación, mediante reacciones de adición de Michael y amidación. Inicialmente, realizaron una mono protección de la amina menos impedida de la molécula de 1,2-diaminopropano diclorohidratado (**I**) con fenilcarbonato de terbutilo (boc) en medio básico para liberar la amina más impedida, la cual se hizo reaccionar la otra amina del diaminopropano con dos moléculas de

acrilato de bencilo, para obtener el dendrón de primera generación (**III**); posteriormente se hidrolizaron los ésteres, se alquilaron dos dendrones con la segunda amina liberada in situ para obtener un dendrón de segunda generación (**V**) (Esquema 1).



Esquema 1. Ruta de síntesis de dendrón (**V**) de segunda generación.

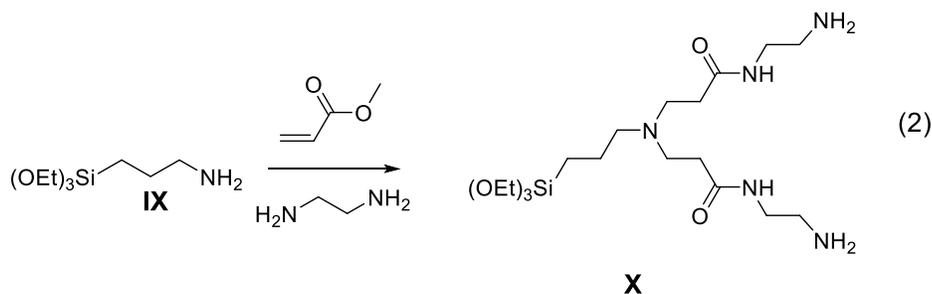
Adicionalmente, el grupo de trabajo de Christensen¹⁹ sintetizó un dendrímero de primera generación quiral ramificado internamente con 1,2-diaminopropano (**VII**) y anclaron cuatro dendrones de segunda generación (**VI**) al dendrímero **VII** para obtener un dendrímero quiral de tercera generación (**VIII**) (Ecuación 1).



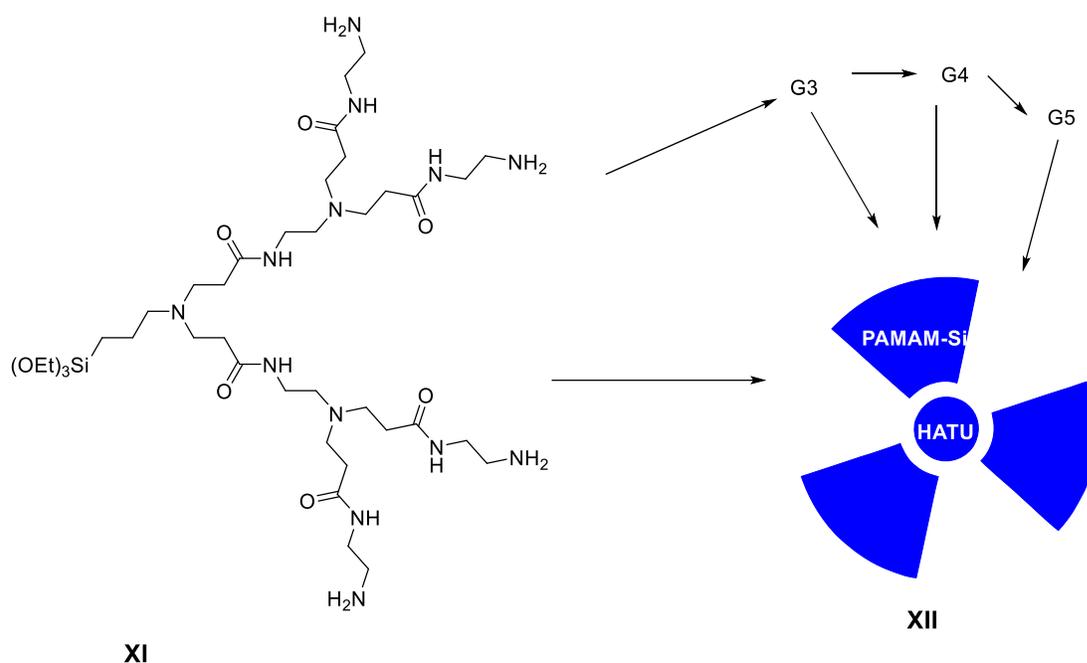
El dendrímero de tercera generación **VIII** fue utilizado para encapsular nanopartículas de paladio y rodio, de esta manera podrían aplicarse en reacciones estereoselectivas.¹⁹

Otro grupo que utilizó la etilendiamina como núcleo para sintetizar un dendrímero fue el grupo de trabajo de Zhang,²⁰ que hizo reaccionar los dos aminas de la dietanolamina con un equivalente de triacrilato de trimetilolpropano cada una para obtener un dendrímero con carbonos vinílicos terminales, los cuales reaccionaron con etilendiamina para alargar las ramificaciones del dendrímero, de tal manera que las aminas de la etilendiamina que no reaccionaron, se adicionen a uno de los acrilatos de moléculas nuevas del triacrilato de trimetilolpropano para formar un dendrímero de generación mayor.

Quienes también trabajaron en la síntesis de dendrímeros a partir de adiciones de Michael fueron Huysal y Senel.²¹ Su reporte consistió en síntesis de dendrones PAMAM con punto focal de siloxano a temperatura de refrigeración, utilizando metanol. La ruta sintética se muestra en la Ecuación 2.



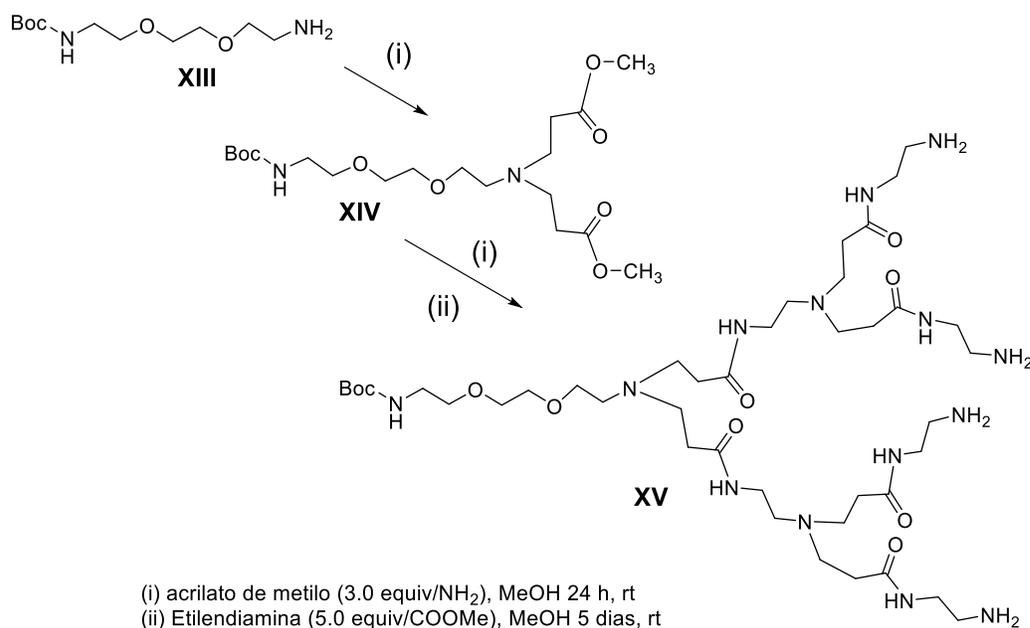
Huysal y Senel²¹ sintetizaron dendrones de hasta cinco generaciones. Posteriormente ensamblaron una nanopartícula de hidroxiapatita (HATU) a una serie de dendrones de cada una de las generaciones (Esquema 2).



Esquema 2. Acoplamiento de dendrímeros con la nanopartícula HATU.

Con los complejos PAMAM(Gm)-HATU ($m=1, 2, 3, 4$ y 5), Huysal y Senel²¹ proponen mejorar las propiedades de la nanopartícula HATU como material biocompatible en el campo de ingeniería de tejidos.

A diferencia de Huysal y Senel²¹ y el grupo de trabajo de Christensen¹⁹, Schneider y colaboradores²² sintetizaron dendrones derivados de PAMAM de primera y segunda generación a partir de un núcleo de (2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)carbamato de tert-butilo, el cual reaccionó con acrilato de metilo y después con etilendiamina para formar los dendrones de primera y segunda generación (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de dendrones PAMAM a partir del núcleo (2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)carbamato de tert-butilo.

Posteriormente, Schneider y colaboradores²² acoplaron las porfirinas en los grupos terminales amina, utilizando DMF como eluyente a 100 °C para generar los dendrones funcionalizados que se podrían utilizar en la distinción de tumores cancerígenos y benignos, mediante la fototerapia dinámica para el tratamiento contra el cáncer.

Roghani-Mamaqani y colaboradores²³ sintetizaron dendrímeros de PPI de cuarta generación utilizando nanopartículas de oro con moléculas terminales de cisteamina como núcleo, y grupos dialcohólicos terminales para transportar el fármaco doxorubicina.

La síntesis se inició con la funcionalización de las nanopartículas de Au con cisteamina a temperatura ambiente en la oscuridad, las nanopartículas Au-NH₂ se purificaron mediante centrifugaciones a 10000 rpm por 30 minutos y se secaron a vacío a 40 °C durante la noche. Posteriormente se efectuaron reacciones de Michael entre los grupos NH₂ terminales de las nanopartículas de Au-NH₂ con acetonitrilo, seguidas de las reducciones de los grupos nitrilos con el propósito de activar los

grupos terminales del dendrímero y aumentar el número de generaciones. Una vez que el dendrímero presenta cuatro generaciones se hizo reaccionar con glicidol para obtener grupos terminales de OH los cuales se enlazaron a los folatos mediante reacciones de transesterificación. La conjugación de los folatos terminales de las nanopartículas dendriméricas con la doxorubicina facilitaron el transporte y la liberación del fármaco en células cancerosas, la cual se aumentó a medida que se disminuía el Ph.²³

Newcome y colaboradores²⁴ sintetizaron dendrímeros con núcleo de pentaeritritol y grupos terminales trietil éster. Primeramente, se hizo reaccionar el pentaeritritol con acrilonitrilo usando KOH como catalizador y dioxano como disolvente a temperatura ambiente durante 24 h. Posteriormente se lavó en una solución en metanol como disolvente y con HCl seco a reflujo durante 2 h para obtener esteres terminales, los cuales se hidrolizaron con NaOH a 70 ° C, con el objetivo de activar los grupos terminales y hacerlos reaccionar con SOCl₂ y finalmente obtener cloruros de acilo terminales. Por otra parte se realizó el mismo procedimiento para el compuesto 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol hasta obtener un dendrón con ésteres terminales. Por último, se llevaron a cabo sustituciones nucleofílicas para obtener un dendrímero de primera generación.

Weck y colaboradores²⁵ sintetizaron dendrones de poliamida basados en monómeros ramificados **1**→**3** los cuales permiten tres términos distintos en cada monómero.

Los dendrímeros tipo Janus fueron sintetizados mediante el enlace de dos dendrones Pre-sintetizados tipo Newkome.⁵ Se protegió la amina del primer dendrón con Fmoc, posteriormente se desprotegieron los nueve ácidos terminales para reaccionar con 3-azidopropilamina, en presencia de HATU y DIPEA. Una vez desprotegida la amina del dendrón, ésta se hizo reaccionar con el punto focal del segundo dendrón para obtener el dendrímero completo. Al igual que con el primer dendrón se removieron los grupos Boc terminales para activar los ácidos del segundo dendrón que reaccionaron con propilamina en presencia de HATU y DIPEA,

con el propósito de obtener el dendrímero bifuncional Janus **XVI** (Figura 4). Este dendrímero fue purificado usando diálisis (1000 MWCO) en metanol.²⁵

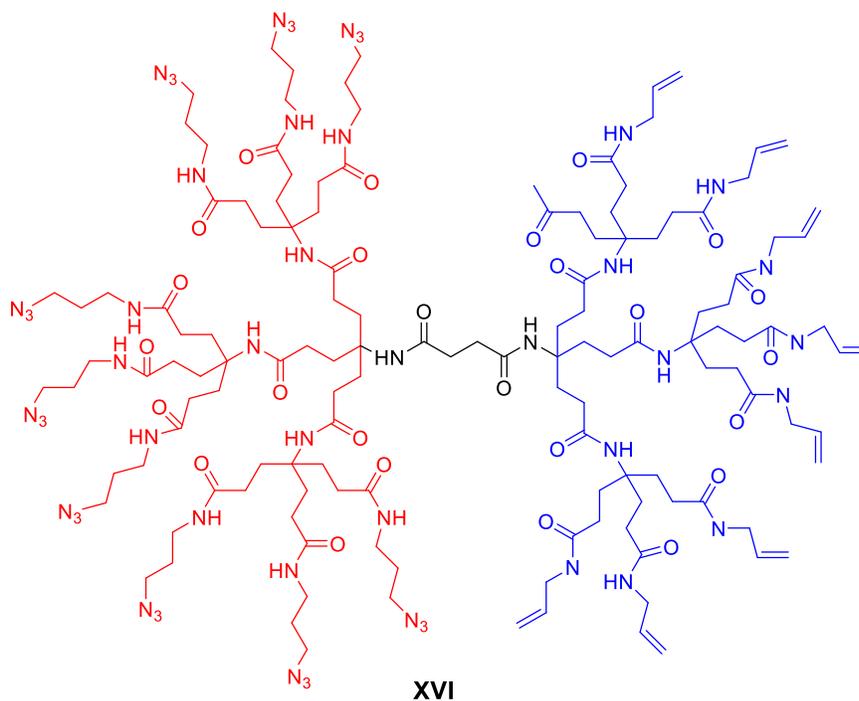
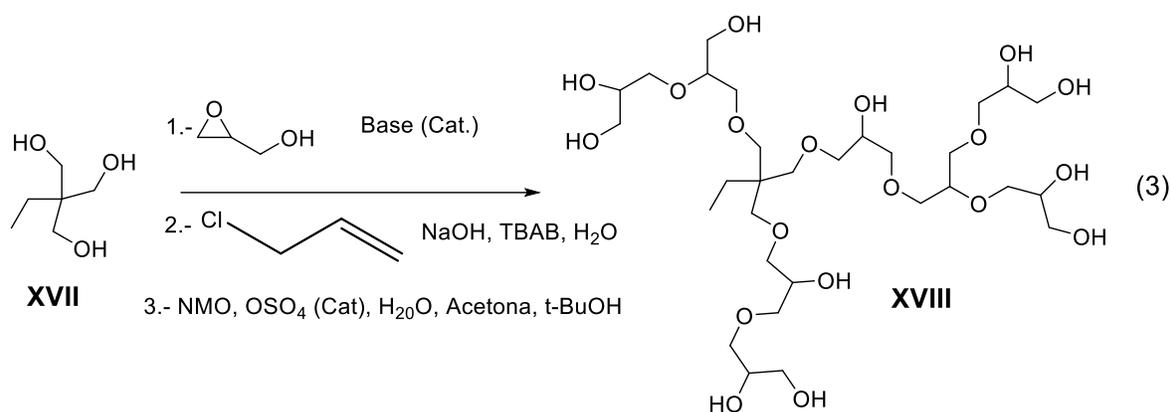
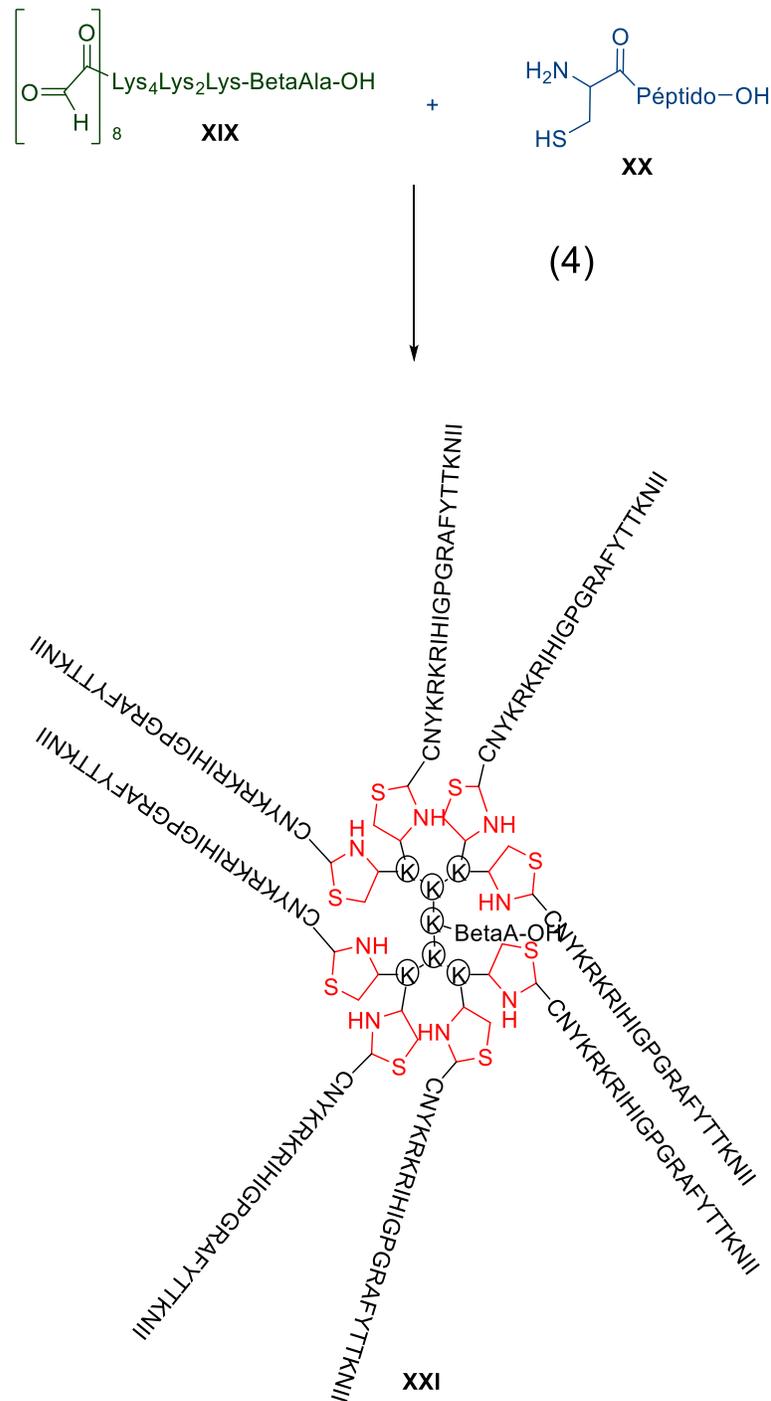


Figura 4. Dendrímero tipo Janus **XVI**.

Por otra parte, Haag y colaboradores²⁶ sintetizaron polímeros dendríticos a partir de reacciones de apertura del anillo entre moléculas de trimetilolpropano (TMP) y glicidol, seguidas de reacciones de Williamson con cloruro de alilo y, por último, la formación de dioles terminales utilizando OsO₄ (Ecuación 3).



Rao y Tam²⁷ sintetizaron un péptido dendrímico tiazolidinil con un peso molecular de 24,025 umas, mediante la reacción de la fracción 1,2-aminotiol de la cisteína terminal de un péptido de 24 aminoácidos con un aldehído del andamio octarramificado de glioxililo, formando un anillo de tiazolidina en condiciones ácidas (Ecuación 4).



El andamio está compuesto por una secuencia MAP la cual consiste en ocho niveles de lisina secuencialmente ramificada (Lys₄Lys₂Lys-β-Ala), a la cual se le

agregó serina, cuya fracción 1,2-aminoetanol reaccionó con alquil aldehído en peryodato de sodio a pH de 7 para obtener el andamio **XX**.²⁷

La fracción 1,2-aminotiol de Cys pertenece a un péptido de 24 aminoácidos (CNYKRKRIHIGPGRAFYTCKNII) (**XX**), que contiene el neutralizador principal de la capa superficial de la proteína gp 120 del virus VIH-1.²⁷

Kong y colaboradores²⁸ sintetizaron los dendrímeros del grupo de trabajo de Newcome²⁴ para formar complejos con ADN, cuyo análisis se determinó mediante gel de electroforesis. El retardamiento de gel indica la formación de los complejos de los dendrímeros de tercera, cuarta y quinta generación. Los dendrímeros son capaces de formar complejos con plásmidos de ADN vía interacción electrostática. Sin embargo, los complementos parecen ser grandes dependientes de la generación dendrímica. Como se muestra en la Figura 5, los dendrímeros podrían compactar DNA sobre nanopartícula de 200 a 300 nm de diámetro mientras que la partícula G3/DNA es mayor a 400 nm.²⁸

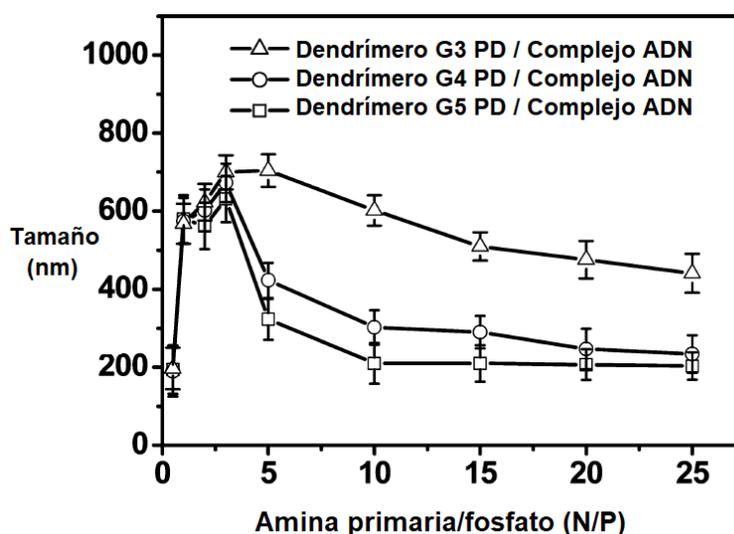


Figura 5. Tamaños de partícula de los complejos de ADN/dendrímeros G3-G5.

Al mismo radio N/P, el tamaño de la partícula disminuyó con el incremento del número de generación de los dendrímeros, La carga de superficie neta de las partículas incrementaron de negativo a positivo, a medida que los radios N/P aumentaron. La citotoxicidad de los dendrímeros PD fue evaluada con células NIH 3T3 mediante el ensayo MTT. Como se muestra en la Figura 6.²⁸

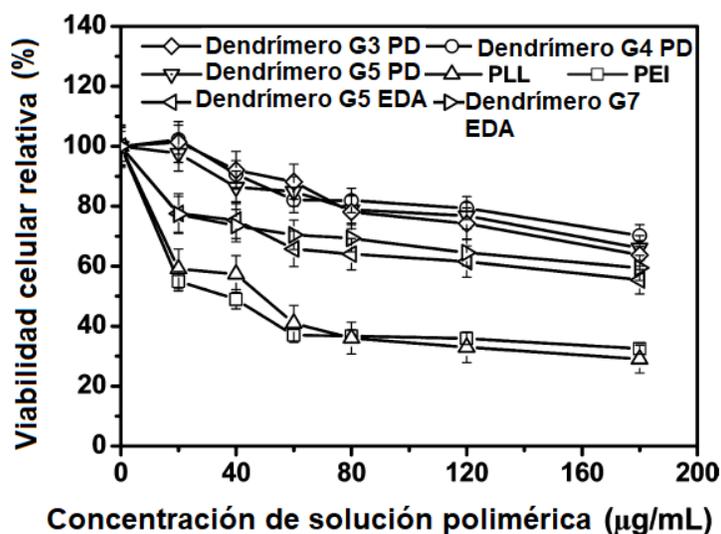


Figura 6. Citotoxicidad de los dendrímeros PD G3-G5 examinados con células NIH 3T3 . La viabilidad celular relativa fue medida mediante MTT.

La citotoxicidad de los dendrímeros PD fue independiente de la generación dendrímica y fue mucho más baja que los polímeros PEI y PLL. Además de ser más baja que dos dendrímeros comerciales como los dendrímeros EDA de generación 5 y 7.²⁸

La eficiencia de transfección fue evaluada con líneas celulares diferentes. La eficiencia de transfección incremento a medida que aumentaban las generaciones de los dendrímeros, siendo el complejo con el dendrímtero de generación 5 quien presentó mejor eficiencia. La eficiencia de transferencia disminuyó a medida que aumentaban los radios N/P, sin embargo, siguió siendo mayor que la eficiencia

mostrada por los polímeros PEI y PLL, así como los dendrímeros comerciales EDA de generación 5 y 7. Estos resultados confirman que los dendrímeros PD son muy valiosos para investigaciones en transporte de genes.²⁸

Por otra parte, Wang y colaboradores²⁹ sintetizaron dendrímeros a partir de dendrones con ramificaciones de lisina y moléculas de arginina en la parte terminal. Los dendrones se adicionaron a un dendrímero con ramificaciones de lisina de tercera generación. Posteriormente, se encapsularon genes de ADN en los dendrímeros.²⁹

Mediante la potencial zeta, se demostró que los complejos dendrímero/gen, cargados positivamente, pueden interactuar con las membranas celulares cargadas negativamente. Con el microscopio de fuerza atómica se determinó el tamaño de los complejos gen/dendrímero en 250-260 nanómetros y se describió como una nanopartícula esférica.²⁹

Wang y colaboradores²⁹ realizaron pruebas de viabilidad celular en células cancerosas NIH/3T3 y 4T1, durante uno dos y tres días y se observó que el dendrímero de quinta generación es más biocompatible que el dendrímero de sexta generación y el polímero polieterimida (PEI). Por último, se observó que el dendrímero de quinta generación mostró una capacidad mayor de transporte del gen a las células cancerosas 4T1 mediante la prueba de actividad de luciferasa, en contraste con la polieterimida.

Quienes también sintetizaron dendrímeros a partir de aminoácidos fueron Gao y colaboradores³⁰, que sintetizaron dendrímeros con núcleo de PEG y ramificaciones peptídicas de ácido glutámico en atmosfera de nitrógeno, utilizando DIPEA como base, en la Figura 7 se muestra el dendrímero de tercera generación **XXII**.

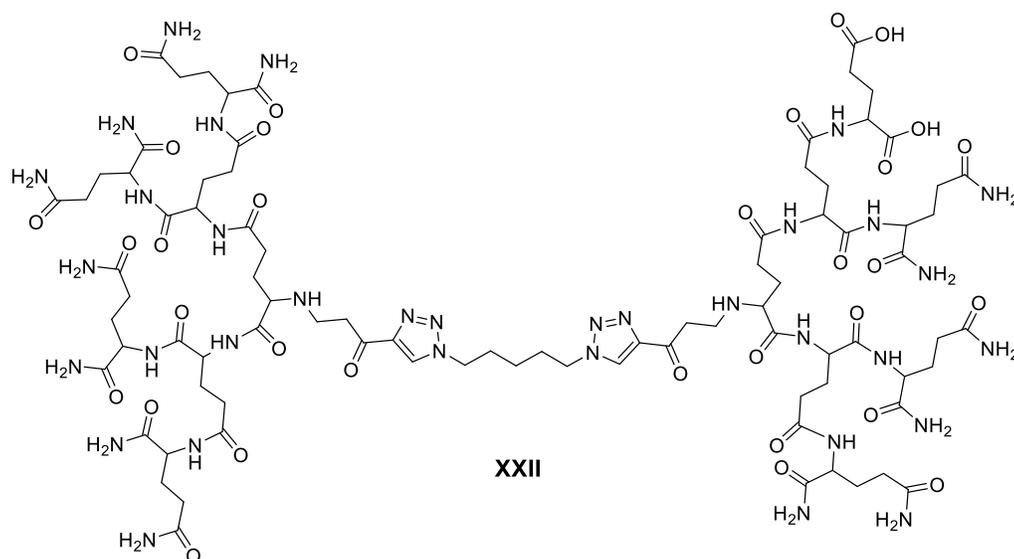


Figura 7. Dendrímero peptídico de tercera generación con núcleo PEG.

Mediante la potencial zeta se observó que el complejo dendrimérico de tercera generación es capaz de transportar el fármaco NK mediante interacciones electrostáticas entre las cargas negativas del complejo dendrimérico y las cargas positivas del fármaco, cuando la proporción dendrímero–fármaco es 6:1 (Figura 8).³⁰

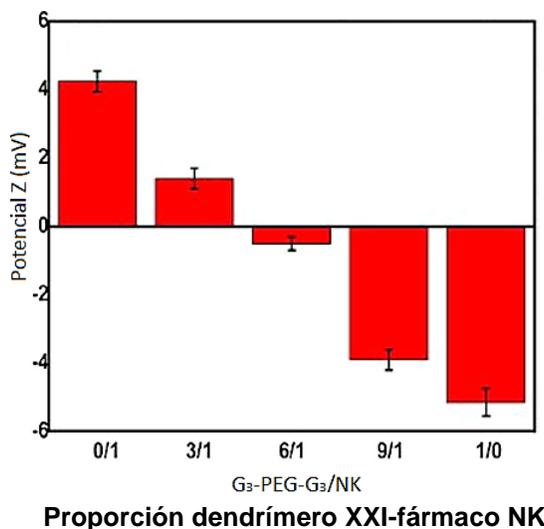


Figura 8. Potencial Z correspondiente al dendrímero peptídico de tercera generación con núcleo PEG.

Por último, Gao y colaboradores³⁰ realizaron pruebas de trombólisis *in vitro* para analizar la disminución del peso del trombo en 70 h, utilizando el complejo dendrímico XXII-NK y los compuestos PBS y NK. Cuando se utilizó el complejo dendrímico XXII-NK, la masa del trombo disminuyó hasta menos del 30% (Figura 9).

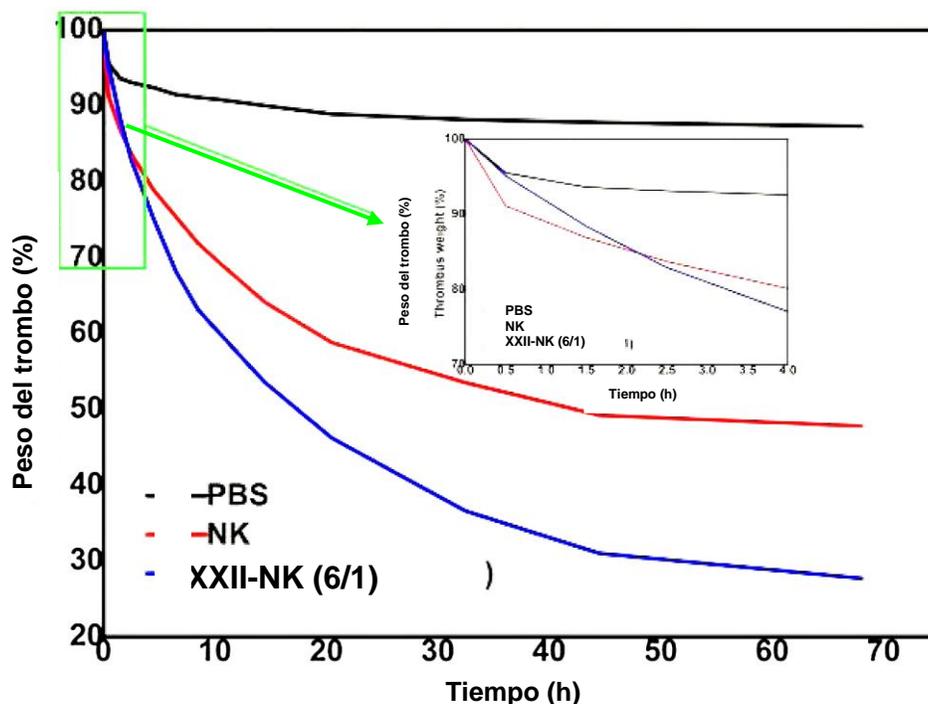


Figura 9. Curva de disolución del trombo, utilizando el dendrímico peptídico de tercera generación con núcleo PEG.

Mediante estas pruebas, Gao y colaboradores³⁰ demostraron que los complejos dendriméricos pueden transportar fármacos eficientemente debido a su biocompatibilidad y sensibilidad al ambiente, en el tratamiento de la trombosis.

Por otra parte, Mutalik y colaboradores³¹ sintetizaron dendrímeros peptídicos de varias cargas (4^+ , 8^+ y 16^+) para utilizarse en la liberación de ketoprofeno con ultrasonido en la piel de un ratón. La síntesis se inició a partir de la desprotección de

glicina con piperidina, después la glicina se activó con HBTU y DIEA para acoplarse con la resina de rink. Posteriormente se realizaron secuencias peptídicas de lisina y arginina a partir de la glicina acoplada para obtener los dendrímeros con carga positiva.

El dendrímero con carga de 16⁺ se acopló con el fármaco ketoprofeno. En la prueba de calorimetría diferencial de barrido, el complejo dendrímero-ketoprofeno no mostró señales predominantes que indicaran su punto de fusión entre 100 y 300 °C; estos picos sí se mostraron en el termograma correspondiente al dendrímero y al ketoprofeno por separado (264 y 94 °C, respectivamente). En la prueba de potencial zeta, el valor correspondiente al complejo dendrímero-ketoprofeno fue más alto que el valor correspondiente al dendrímero. Por último, Mutalik y colaboradores³¹ realizaron pruebas de penetración transdérmica del fármaco de ketoprofeno con los dendrímeros cargados positivamente y el complejo dendrímero-ketoprofeno, empleando ultrasonido de baja frecuencia. Mediante estas pruebas se demostró que la penetración del fármaco transportado por el complejo dendrímero-ketoprofeno, empleando ultrasonido puede ser una alternativa viable para mejorar la absorción del fármaco en el plasma sanguíneo.

El grupo de trabajo de Mutalik³² también sintetizó dendrímeros con núcleos de glicina y ramificaciones y grupos terminales de arginina e histidina de primera a tercera generación en fase sólida iniciando con el acoplamiento de la glicina F-moc protegida a la resina de amida de rink, se continuó con el acoplamiento de las ramificaciones de los aminoácidos de histidina y arginina hasta completar la formación de los dendrímeros cuyos pesos moleculares oscilan entre los 477 y los 2223 U.M.M. Posteriormente se efectuaron estudios de permeación de los dendrímeros en piel abdominal, donada por una voluntaria de 44 años, los cuales consistieron en difusión pasiva e iontoforesis. En ambas técnicas se observó la estabilidad de los dendrímeros en soluciones de HEPES y NaCl. Sin embargo, la permeabilidad de los dendrímeros fue inversamente proporcional a su peso

molecular, a pesar del aumento de su carga positiva, como se muestra en la Figura 10.

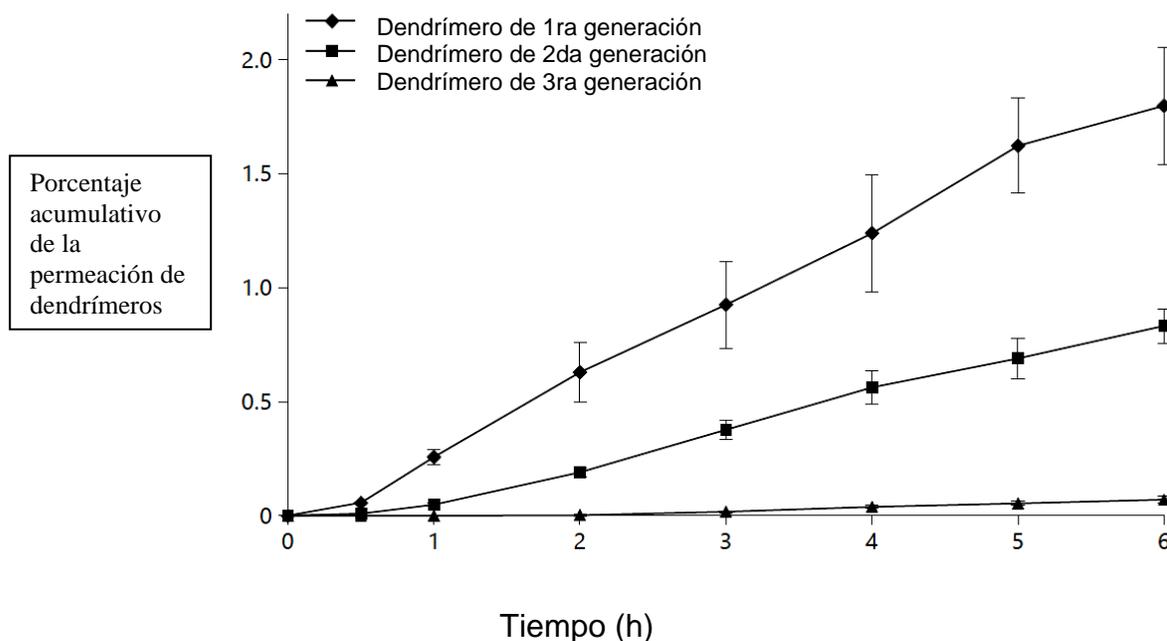
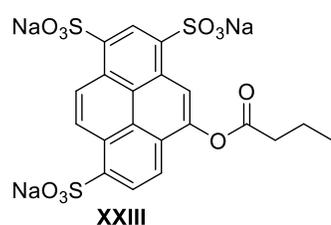
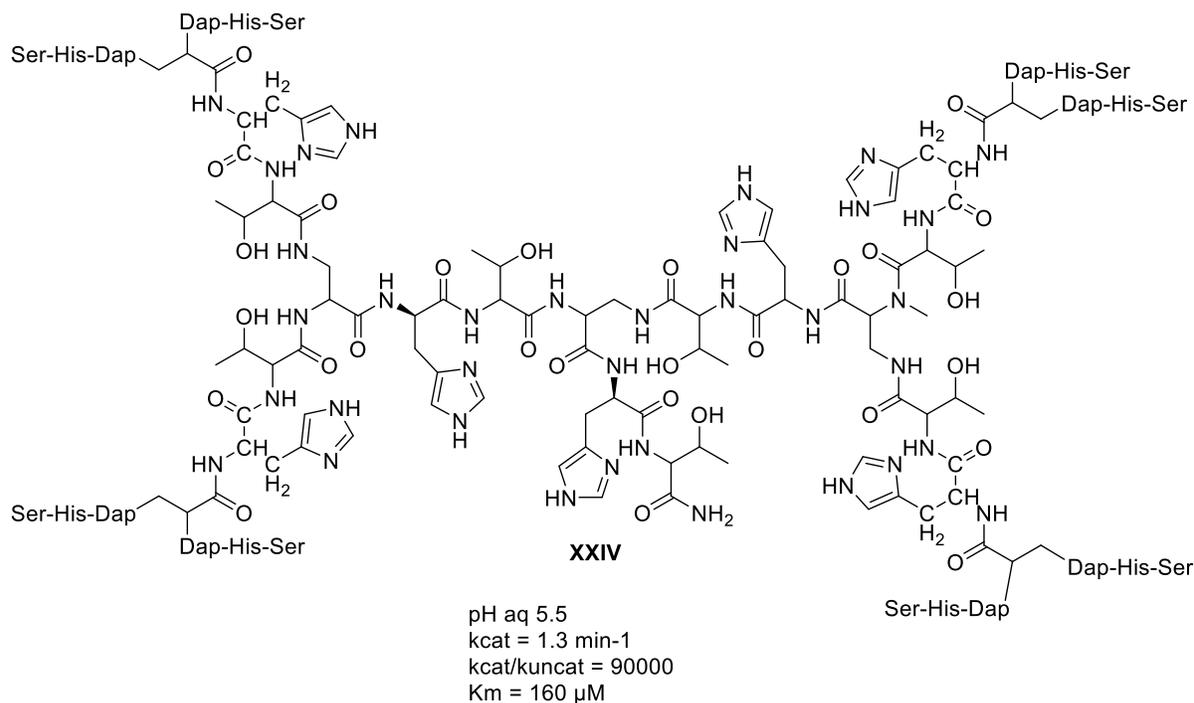


Figura 10. Perfiles de permeación de dendrímero con grupos terminales de histidina a través de la epidermis humana con iontoforesis.

La técnica de iontoforesis aumentó la permeación de los dendrímeros a través de la piel en comparación con la técnica de difusión pasiva, además la implementación de la electroósmosis dentro de la iontoforesis aumentó la permeación en dendrímeros de mayor peso molecular.³²

Los dendrímeros sintetizados a partir de aminoácidos también se pueden utilizar como organocatalizadores. Reymond y colaboradores³³ obtuvieron dendrímeros de generaciones 1-4, utilizando secuencias repetitivas del péptido Dap-His-Ser, y los utilizaron en la catálisis de la reacción de hidrólisis de 1,3,6-trisulfonato de 9-aciloxipireno **XXVI** (Ecuación 5).



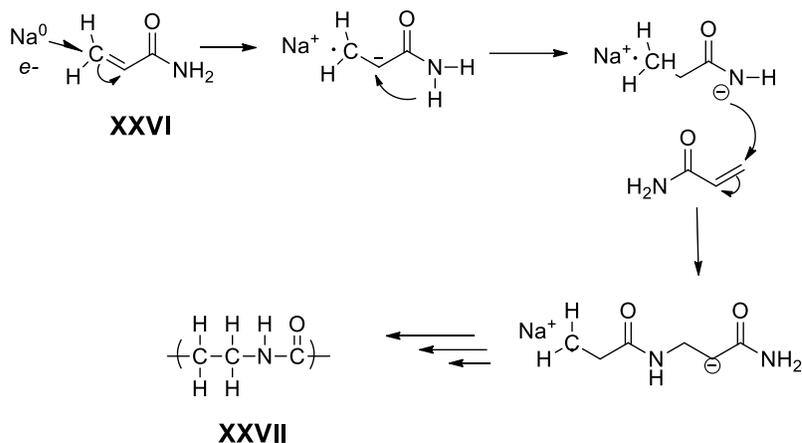
(5)

3.2. Síntesis de β -amino ácidos

Los amino ácidos son muy importantes debido a que participan en todo el proceso metabólico del ser humano, se pueden utilizar en la industria agrícola y como suplemento alimenticio, además de utilizarse en el área de química orgánica como catalizadores. Por lo tanto, es muy importante mejorar el rendimiento y velocidad de reacción en la síntesis de aminoácidos, péptidos y proteínas.

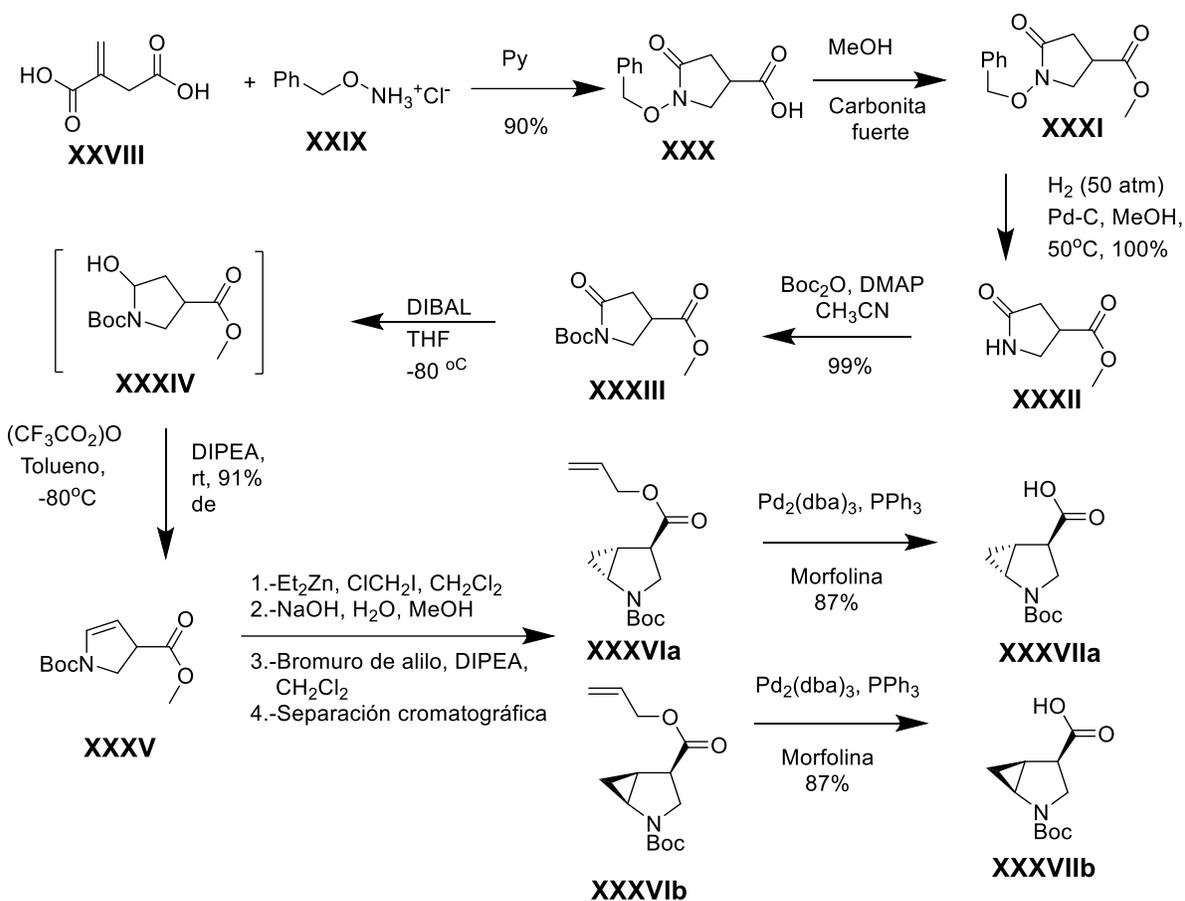
Carraher³⁴ sintetizó el polímero de β -alanina a partir de acrilamida catalizada con sodio metálico como base. En el Esquema 4 se muestra el mecanismo de

polimerización. Posteriormente, el polímero se hidrolizó en medio ácido para obtener β -alanina.



Esquema 4. Polimerización de acrilamida.

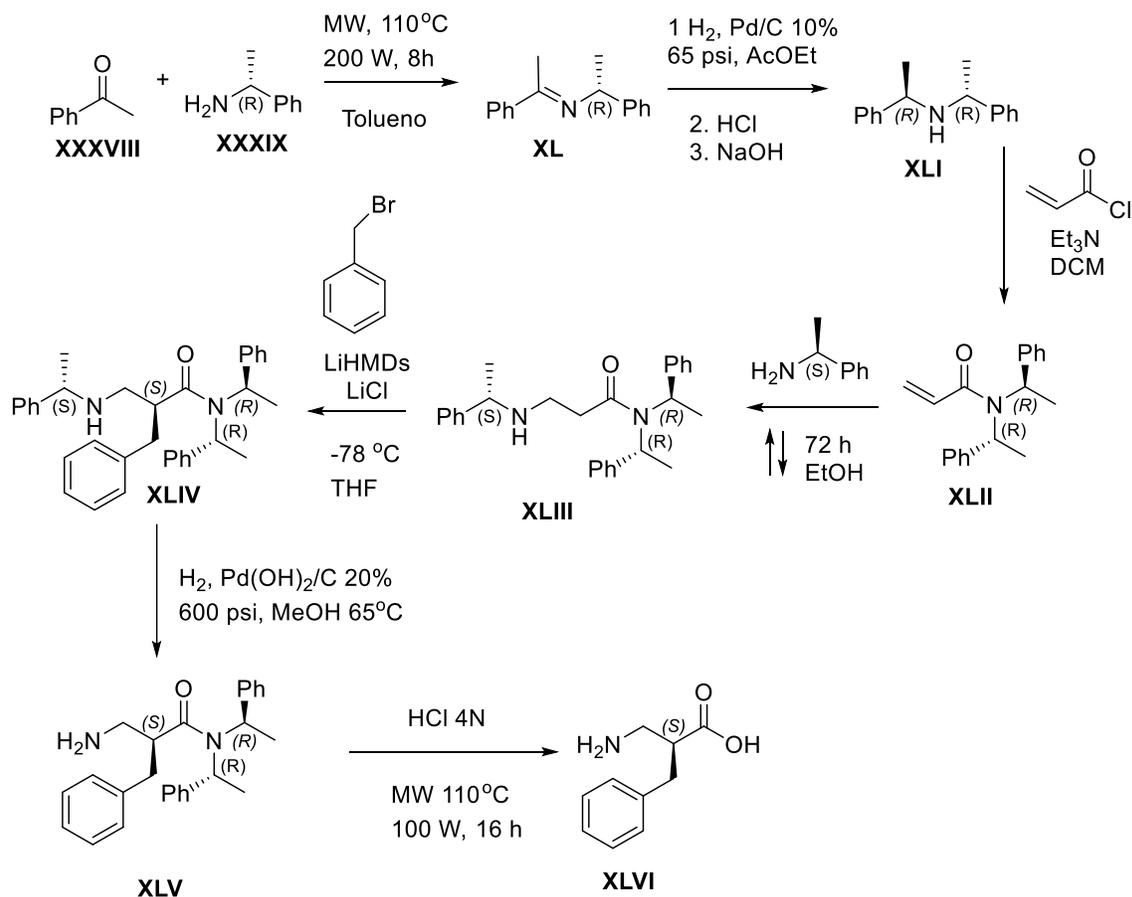
Por otra parte, Grygorenko y colaboradores³⁵ desarrollaron un método eficiente para la preparación del β -aminoácido 4,5-metano- β -prolina iniciando con la reacción entre el ácido itacónico y la *O*-bencilhidroxilamina clorhidratada. La desprotección del átomo de nitrógeno en **XXX** mediante hidrogenación catalítica, usando paladio sobre carbono (Pd/C) como catalizador, se llevó a cabo en 20 atm de atmosfera de hidrógeno. La reducción de pirrolidina en **XXXII** fue llevada a cabo utilizando un exceso de DIBAL-H; el producto obtenido fue tratado con anhídrido trifluoroacético en tolueno a $-80\text{ }^\circ\text{C}$, posteriormente se trató el compuesto con DIPEA para dar una enamina, la cual se utilizó en una variación de la reacción de Simmon-Smith. La reacción mostró una diastereoselectividad moderada y obtuvieron una mezcla 1:3 los esteres correspondientes los cuales se hidrolizaron con una base para dar una mezcla de los ácidos carboxílicos en un 94%. Por último, los ésteres se transformaron en ésteres alílicos, los cuales se trataron con tetrakis trifenilfosfina paladio (0) para obtener los β -amino ácidos protegidos (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de las 4,5-metano- β -prolinas Boc protegidas **XXXVIIa** y **XXXVIIb**.

El grupo de trabajo de Juaristi³⁶ también sintetizó β -amino ácidos a partir de acetofenona. Primeramente, se realizó la iminación de la acetofenona con (S)-MBA (**XXVII**), mediante irradiación por microondas; posteriormente se redujo el nitrógeno para formar el (*R,R*)-bis(α -feniletil)amina, la cual se hizo reaccionar con cloruro de acrilóilo para obtener una amida terciaria. Se efectuó una adición de Michael con **XXVII** para formar una aminoamida derivada de β -alanina, la cual se trató con LiHMDS y LiCl para hacerse reaccionar con bromuro de bencilo. Se desprotegió la amina en posición β con respecto al carbonilo. Por último, la amidoamina se hidrolizó

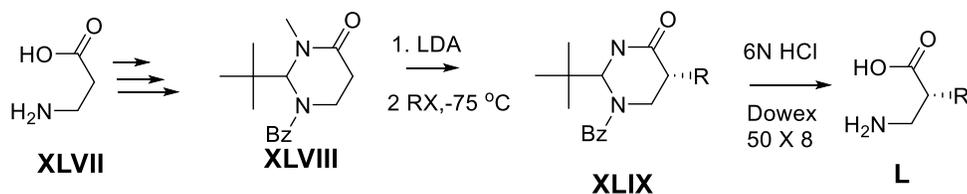
con HCl, utilizando irradiación por microondas, para formar el aminoácido, el cual se purificó utilizando resina DOWEX 50w4 en columna de cromatografía (Esquema 6).



Esquema 6. Preparación del β -aminoácido quiral **XLVI**.

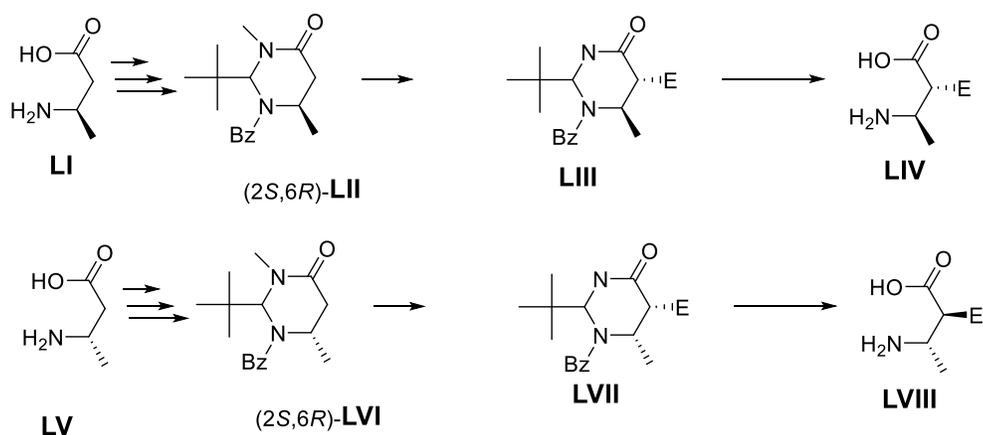
Juaristi y colaboradores³⁷ prepararon β -amino ácidos quirales a partir de β -alanina (**XLVII**). Primeramente, se preparó el heterociclo 1-benzoil-2-tert-butil-3-metiperhidropirimidin-4-ona (**XLVIII**) mediante la conversión del éster metílico de la β -alanina a su *N*-metilamida, la cual formó una base de Schiff con pivalaldehído. La ciclación de la imina fue posible mediante el tratamiento con anhídrido benzoico y

calentando a 180 °C por 8 h. Se alquiló el heterociclo utilizando LDA en THF. Por último, se realizó la hidrólisis de los heterociclos alquilados **XLIX** en condiciones ácidas, generando los β -aminoácidos quirales **L** (Esquema 7). se observó una diastereoselectividad alta favoreciendo los productos trans.



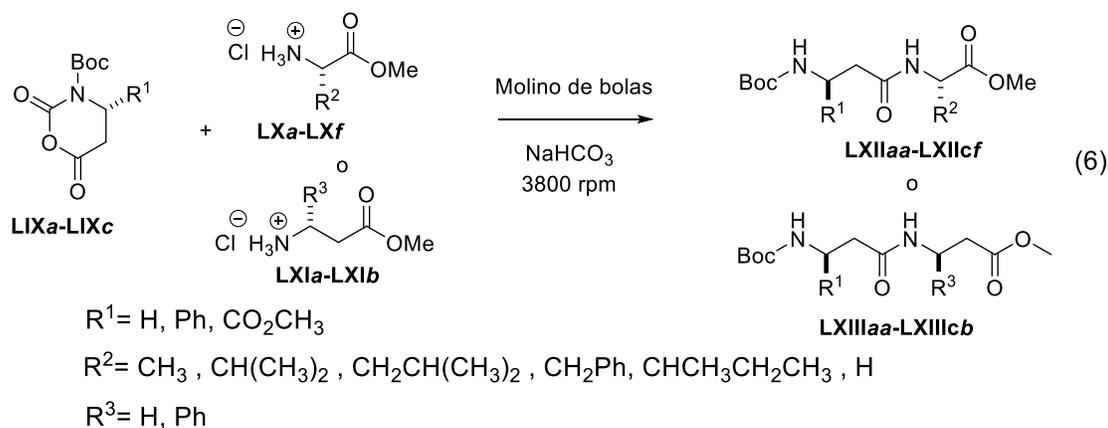
Esquema 7. Síntesis de un β -amino ácido quiral a partir de β -alanina.

Este mismo método fue utilizado por Juaristi y Escalante,³⁸ quienes realizaron la preparación de beta amino ácidos diastereoméricos *like* y *unlike*, a partir de los ácidos (*R*)- y (*S*)- β -aminobutíricos (**LI** y **LV**) (Esquema 7).

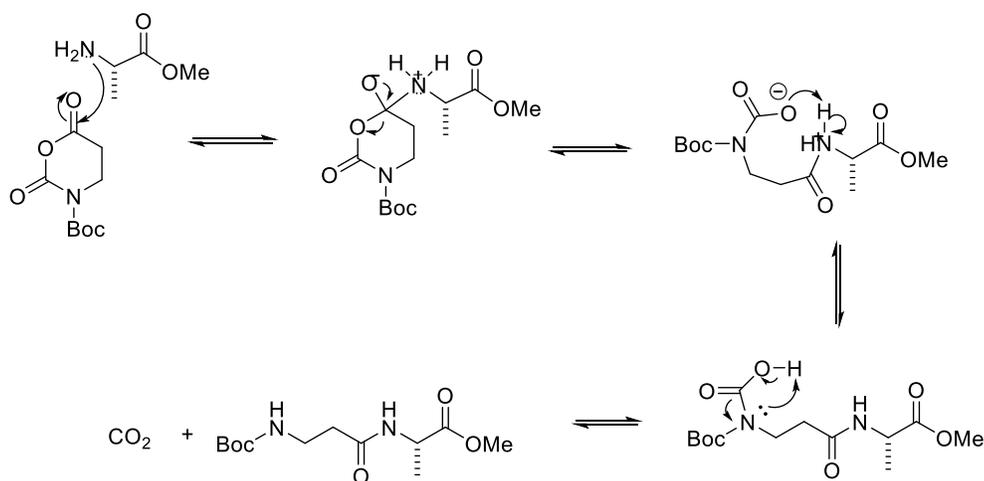


Esquema 8. Ruta de síntesis de los productos diastereoméricos.

Por otra parte, Juaristi y Hernandez³⁹ obtuvieron dipéptidos a partir de α y β clorhidratos de aminoácidos y derivados de carboxianhídridos de uretano (Ecuación 6).



El mecanismo de la síntesis de dipéptidos consiste en la polimerización de apertura del anillo de los carboxianhídridos (Esquema 8).³⁹



Esquema 9. Mecanismo de síntesis de dipéptidos a partir de α - y β -amino ácidos.

La reacción se efectuó en un molino de bolas de energía alta, utilizando NaHCO_3 como base durante 2 h. Una vez que se retiró el producto del molino de bolas, se lavó con agua con sal y se extrajo con acetato de etilo; después de eliminar el disolvente, el producto se secó y se obtuvieron los dipéptidos como sólidos blancos. Los dipéptidos sintetizados podrán utilizarse en la síntesis de fármacos nuevos en el tratamiento contra el cáncer o el SIDA.³⁹

3.3. Dendrímeros como organocatalizadores

La organocatálisis es una rama reciente de la química orgánica en la cual se utilizan compuestos orgánicos, biomoléculas o polímeros como catalizadores, sin la presencia de un metal. Un ejemplo de organocatálisis es propuesto por el equipo de trabajo de Somanathan,⁴⁰ quienes utilizaron una monosulfonamida quiral que presenta una función doble en el mecanismo de la adición de Michael; la cual actúa como un donador débil en el enlace de hidrógeno y al mismo tiempo, contiene una amina primaria que puede activar la acetona mediante la generación de una enamina. Se colocaron grupos electroattractores o electrodonadores en las posiciones *orto* y *para* del anillo del catalizador, tratando de ver la influencia electrónica y estérica que pudieran tener los sustituyentes. Sin embargo, no se observaron cambios notorios en el rendimiento del producto y en la enantioselectividad.

Por lo tanto, se consideraron otros tipos de interacciones que pudieran incrementar la actividad catalítica de la monosulfonamida en la adición de la acetona al nitroestireno, y encontraron que Allen y colaboradores⁴¹ reportaron interacciones oxígeno-cloro en la estructura de rayos X de 2,5-dicloro-1,4-benzoquinona, de tal manera que Somanathan y colaboradores⁴⁰ decidieron introducir sustituyentes de cloro en el organocatalizador pensando en la posibilidad de una interacción cloro-oxígeno que incrementara la actividad catalítica y tuviera influencia en la enantioselectividad. Se encontró que un cloro en la posición *orto* del anillo

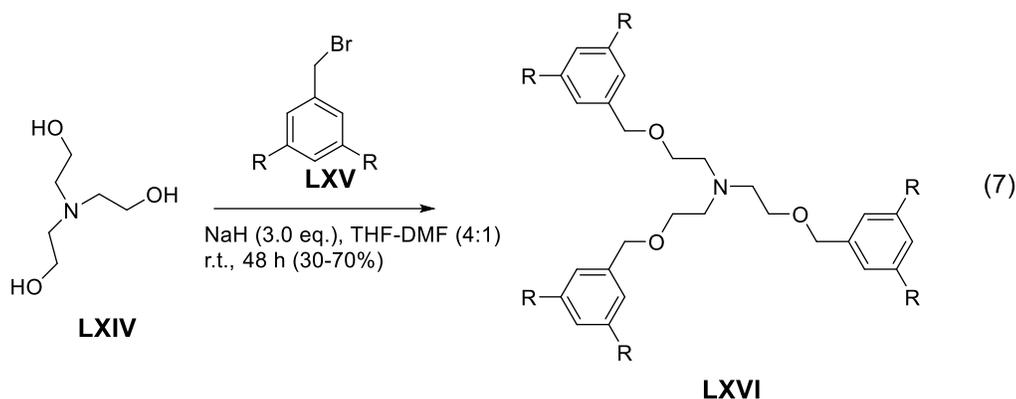
incrementa el rendimiento de reacción y la enantioselectividad, favoreciendo al enantiómero (S).⁴⁰

Mediante cálculos teóricos, utilizando el método DFT, el funcional híbrido B3LYP y la base ccp-vdz, se demostró que el estado de transición PRO-S es más favorecido debido a la interacción entre uno de los oxígenos del grupo nitro con el cloro en la posición *orto* de la sulfonamida quiral, mientras que el otro oxígeno del grupo nitro interacciona con el hidrógeno de la sulfonamida. Esta interacción doble contribuye a una estructura más rígida en el estado de transición, favoreciendo la enantioselectividad, mientras que en el estado de transición PRO-R, sólo un oxígeno del grupo nitro interacciona con el cloro y el hidrógeno, haciendo el sistema menos rígido y consecuentemente de mayor energía, conduciendo a una menor enantioselectividad.⁴⁰

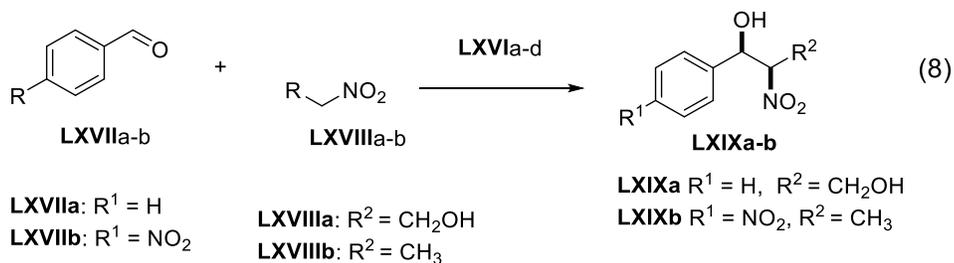
Somanathan y colaboradores⁴⁰ demostraron que se pueden usar organocatalizadores derivados de la ciclohexanodiamina en reacciones de Michael y puede haber interacciones adicionales entre nitroestireno y el organocatalizador con grupos funcionales presentes, favoreciendo la estereoselectividad en la reacción.

Algunos organocatalizadores sintetizados son dendrímeros y su utilidad reside en las interacciones que presenten los dendrímeros con los reactivos, tanto en sus cavidades, como sus grupos terminales.

Un ejemplo del uso de dendrímeros como catalizadores es el trabajo de Morao y Cossio⁴², quienes utilizaron prepararon dendrones de poliestireno mediante la síntesis divergente de Hawker y Frechet,⁶ los cuales se ensamblaron a un núcleo de trietanolamina **LXIV** para obtener los dendrímeros (**LXVI**) de primera a cuarta generación (Ecuación 7).



Estos dendrímeros se utilizaron en la catálisis de la reacción de Henry, con el propósito de formar nitro aldoles. Estas reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente utilizando nitro alcano como solvente y 15% mol del catalizador. (Ecuación 8).⁴²



El dendrímero con mayor actividad catalítica fue el de primera generación debido a que solamente requirió de 4 h para catalizar la reacción, a diferencia del dendrímero de cuarta generación que catalizó la reacción en 48 h. El *p*-nitro benzaldehído es más reactivo y requiere menos tiempo de reacción que el benzaldehído, sin embargo, las reacciones que involucran al benzaldehído son más selectivas.⁴²

Un ejemplo del uso de dendrímeros como catalizadores es el trabajo de Zhao y colaboradores⁴³ quienes, al igual que el grupo de trabajo de Somanathan,⁴⁰ catalizaron la adición de carbonilos a nitroestireno, usando un dendrímero quiral con ramificaciones éter bencílicas (**LXX**) (Figura 11).⁴³

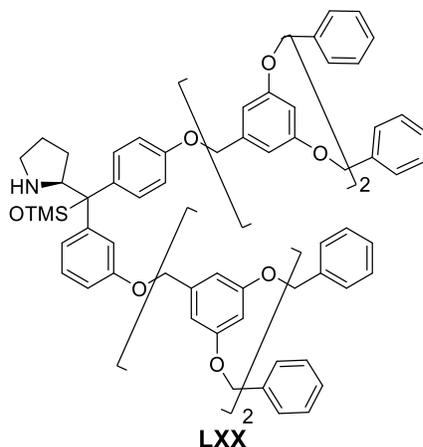
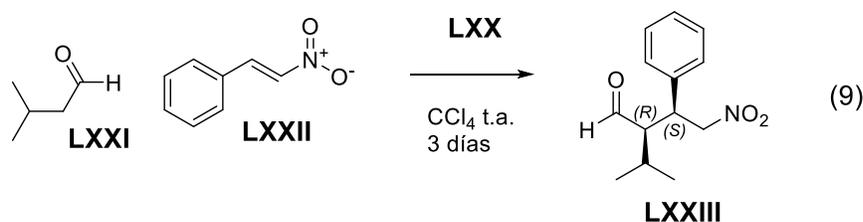
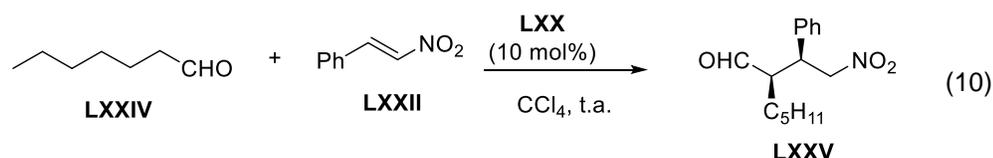


Figura 11. Dendrímero quiral con ramificaciones de éter-bencílicas.

Zhao y colaboradores⁴³ utilizaron el dendrímero **LXX** como catalizador en la adición de Michael del isovaleraldehído (**LXXI**) al nitroestireno (**LXXII**) (Ecuación 9) bajo condiciones diferentes de reacción, obteniendo el producto con un rendimiento bueno del 81%, una diastereoselectividad moderada (80:20) favoreciendo la conformación *syn* y una enantioselectividad alta (99%) favoreciendo la configuración *R,S* del producto cuando se utiliza tetracloruro de carbono a temperatura ambiente durante tres días.



También se utilizó el dendrímero como catalizador en la adición de Michael empleando derivados de aldehído y nitroolefinas diferentes, obteniendo los mejores resultados de rendimiento (82%) y diastereoselectividad (95/5 favoreciendo la configuración *sin*) cuando se efectuó la reacción entre el heptanaldehído (**LXXIV**) y el nitroestireno **LXXII** (Ecuación 10).⁴³



El dendrímero **LXX** se reutilizó durante seis veces y su actividad catalítica solamente disminuyó hasta el 60%. En este artículo se muestra la efectividad de los dendrones como catalizadores, así como su diastereoselectividad y reutilización.⁴³

Por otra parte Kehat y Portnoy⁴⁴ utilizaron dendrones de primera a tercera generación con ramificaciones éter bencílicas y un núcleo de resina de Wang, previamente sintetizados por Dahan y Portnoy⁴⁵ (Figura 12), para enlazarse con (2*S*,4*R*)-*O*-propargil-*N*-Tritil,-4-Hidroxiprolina mediante la química de clic (Figura 13).⁴⁴

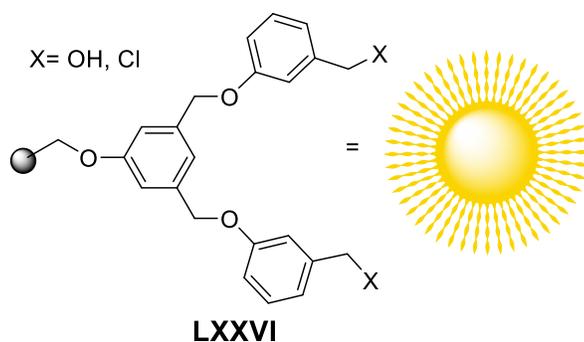


Figura 12. Dendrímero de poliestireno con resina de Wang como núcleo.

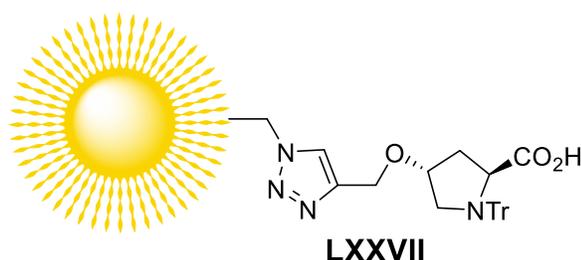
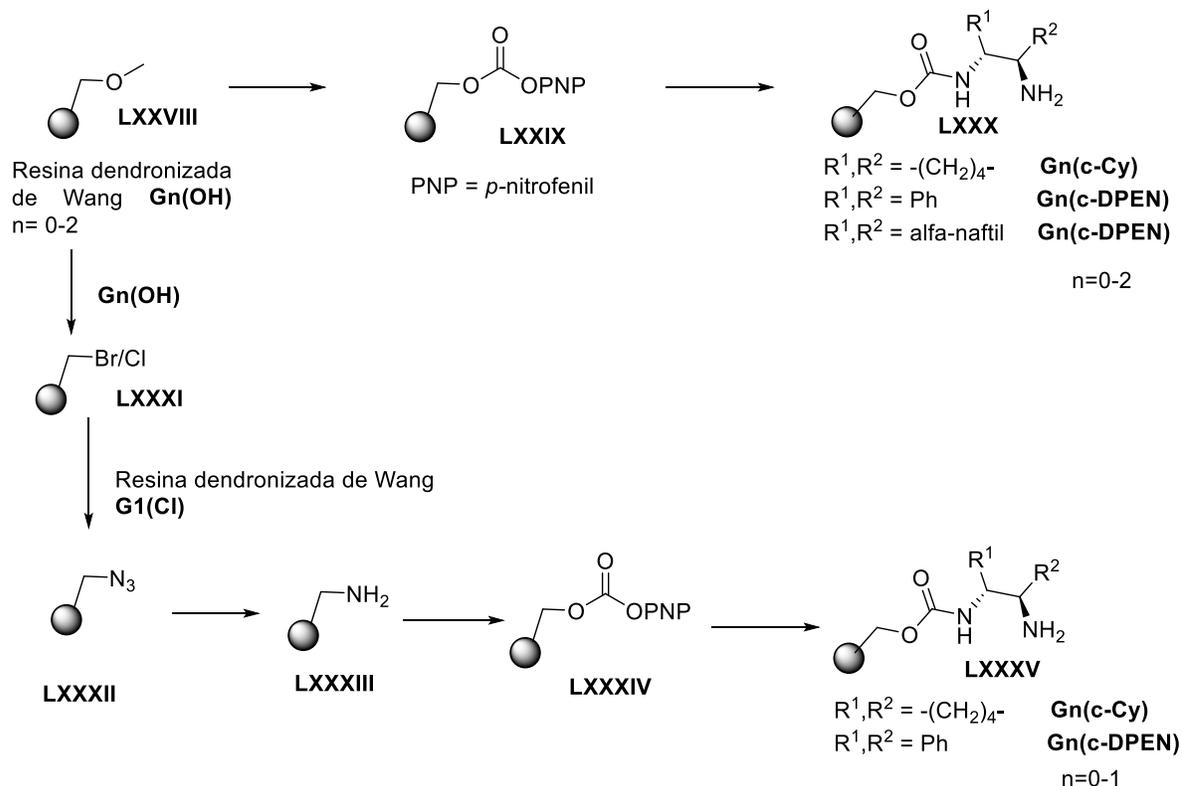


Figura 13. Dendrímtero funcionalizado con grupos terminales de hidroxiprolina

Los dendrímeros funcionalizados se utilizaron como catalizadores en la reacción de adición de Michael para la formación de aldoles a partir de acetona y benzaldehído o 4-nitrobenzaldehído. Los dendrímeros de segunda generación presentaron los mejores resultados en las pruebas de catálisis.⁴⁴

Por otra parte, Tuchman-Shukron y Portnoy⁴⁶ utilizaron una serie de dendrímeros soportados en resinas de Wang, con ramificaciones éter bencílicas y grupos terminales de ciclohexanodiamina, 1,2-difenil-1,2-diaminoetano o 1,2-di- α -naftil-1,2-diaminoetano los cuales utilizaron como catalizadores en la reacción de adición de Michael de acetona a nitroestireno. Primeramente, los dendrímeros de generación 0 a 2 se trataron con *p*-nitrofenilcloroformato y DIPEA, con el propósito de formar un carbonato mixto. Seguido por la reacción con la diamina quiral apropiada para producir la diamina quiral apropiada. Estos compuestos poseen un grupo quiral que proveen un protón medianamente ácido y una amina primaria básica que puede actuar como una base de Lewis. Los dendrímeros soportados con resinas de Wang también fueron tratados con hexacloroetano, trifenilfosfano a temperatura ambiente. Posteriormente se trataron los dendrímeros con NaN₃, Bromuro de Tetrabutilamonio (TBAI) con LiBH₄ para obtener grupos bencilazida terminales las cuales se redujeron para obtener aminas terminales. Por último, los dendrímeros se trataron con Cloroformato de *p*-nitrofenilo y DIPEA para formar carbamatos activados en los dendrímeros de generación 0 y 1 (Esquema 9).



Esquema 10. Ruta de síntesis de los dendrímeros soportados con resinas de Wang y grupos terminales de ciclohexanodiamina, 1,2-difenil-1,2-diaminoetano o 1,2-di- α -naftil-1,2-diaminoetano

En las pruebas de catálisis de la reacción de la adición de Michael, el dendrímero G0 resultó con mayor estéreo selectividad (82%) sin embargo el dendrímero con mayor equilibrio entre rendimiento y enantioselectividad fue el de segunda generación.⁴⁶

Otro grupo que también utilizó dendrímeros de Hawker y Frechet⁶ como catalizadores fue el grupo de trabajo de Gao⁴⁷ quienes ensamblaron los dendrones de ramificaciones de poliestireno con un grupo alquino como punto focal, a la molécula de azidometilpirrolidina mediante química de clic. Los dendrímeros de primera a tercera generación se utilizaron en reacciones de adición de Michael de

nitroestireno a ciclohexanona, sin utilizar un solvente orgánico; con rendimientos, diastereoselectividad y enantioselectividad muy altos.

Por otra parte, Krishnan y Sreekumar⁴⁸ sintetizaron dendrímeros de poliamidoamina de primera, segunda y tercera generación a partir de un soporte de poliestireno entrecruzado.

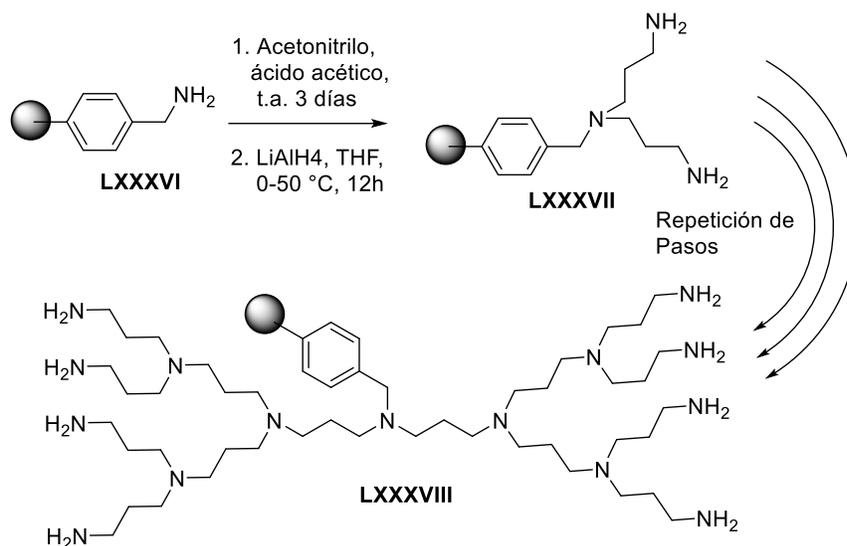
La función del dendrímero como catalizador consistió en la activación de un epóxido mediante la interacción de los hidrógenos de las aminas terminales del dendrímero con el oxígeno del epóxido, con el propósito de habilitar el ataque nucleofílico de la anilina al anillo del epóxido, generando el correspondiente 2-amino alcohol.⁴⁸

Krishnan y Sreekumar⁴⁸ realizaron cinco experimentos utilizando concentraciones molares diferentes del catalizador en la apertura del anillo del óxido de ciclohexeno con anilina y se reportó que, con una concentración del 2%, se obtiene un rendimiento óptimo. También se realizaron pruebas para determinar el efecto del número de generaciones del dendrímero y se observó que el incremento de la generación aumenta la actividad catalítica del dendrímero.

Krishnan y Sreekumar⁴⁸ utilizaron varios derivados de la anilina para para abrir los epóxidos del óxido de ciclohexeno, el óxido de estireno y el óxido de 2-buteno obteniendo los rendimientos más altos cuando se hizo reaccionar la anilina, la *o*-toluidina y la *p*-metoxianilina con el óxido de ciclohexeno.

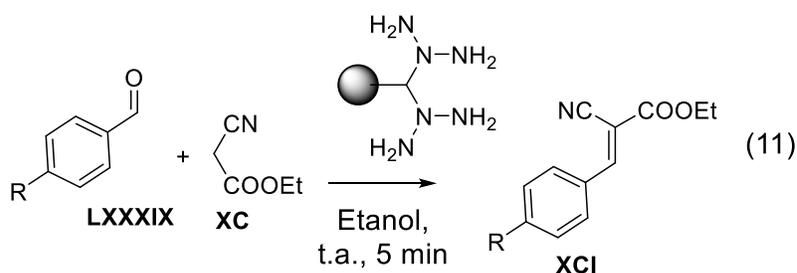
El dendrímero se reutilizó por seis veces sin una disminución significativa de su actividad catalítica.⁴⁸

Krishnan y Sreekumar,⁴⁹ también sintetizaron dendrímeros de primera a tercera generación derivados de polipropilenimina (PPI), utilizando 4-aminometil poliestireno 1% entrecruzado con divinil benceno como núcleo, mediante una serie de adiciones de Michael y reducciones posteriores (Esquema 10).



Esquema 11. Síntesis de un dendrímero de PPI de tercera generación.

Los dendrímeros de PPI se utilizaron como organocatalizadores en reacciones de condensación de Knoevenagel entre aldehídos y cianuros (Ecuación 11).⁴⁹



Krishnan y Sreekumar⁴⁹ realizaron cinco experimentos utilizando concentraciones molares del catalizador diferentes en la condensación de Knoevenagel y reportaron que, con una concentración del 0.5% en etanol, se obtiene un rendimiento óptimo, mientras que, a la misma concentración, pero sin disolvente se obtiene un rendimiento del 98%. El dendrímero se pudo utilizar hasta ocho veces

sin una disminución significativa de su actividad catalítica. El producto α,β -insaturado que se obtuvo de la condensación de Knoevenagel, catalizada por el dendrímico, se podría utilizar como material fluorescente.

Verkade y colaboradores⁵⁰ desarrollaron dendrímeros con ramificaciones PPI (Figura 14).

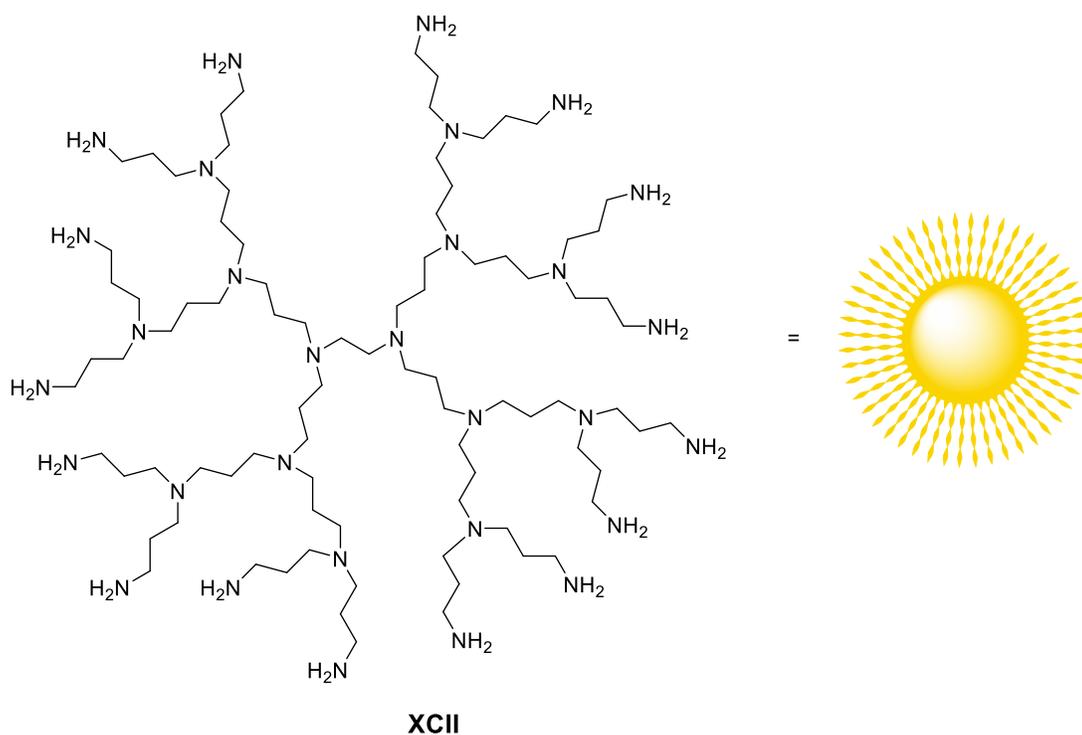
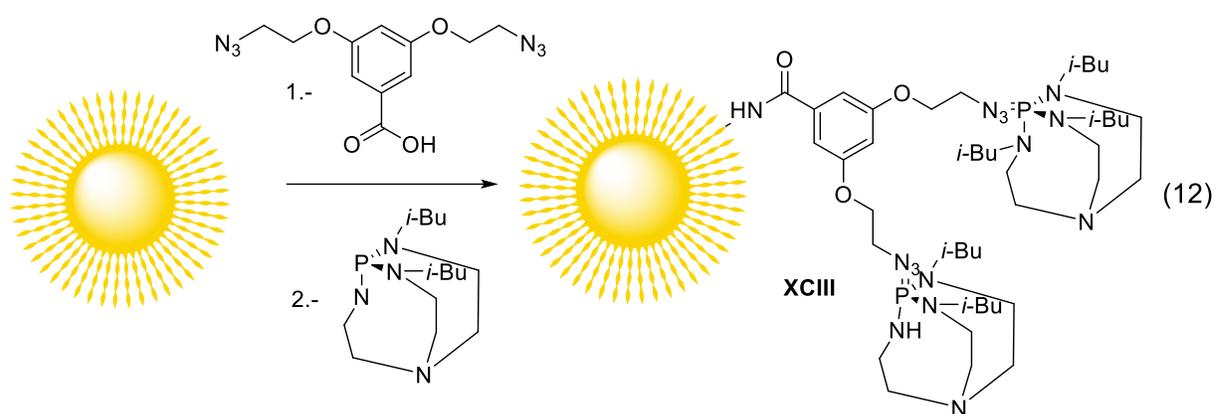


Figura 14. Dendrímico PPI (XCII).

Los dendrímeros PPI se ensamblaron al ácido 3,5-bis(2-azidoetoxi)benzoico. posteriormente se adicionó la fosfina bicíclica en atmosfera de argón, de esta manera se obtuvo el dendrímico con grupos terminales de azidofosfina (Ecuación 12).⁵⁰



El dendrímero obtenido se utilizó como catalizador en las reacciones de adición de Michael, los cuales se presentan en la Tabla 1.⁵⁰

Tabla 1. Reacciones catalizadas utilizando 0.24 mol% del catalizador, sin solvente.

Reactivos	Producto	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
		25	99
		25	96
		48	79
		48	95

3.4. Hipótesis

Los dendrímeros derivados del tetraacrilato de pentaeritritol serán precursores en la síntesis de *N*-alquil- β -amino ésteres y *N*-alquil- β -amino ácidos. Los dendrímeros derivados de éter triglicidil de trimetilolpropano podrán ser usados como catalizadores en reacciones de Michael.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de derivados de β -amino ácidos, se efectuó utilizando, como materias primas, triacrilato de trimetilolpropano (**1**) (Figura 15) y tetraacrilato de pentaeritritol (**2**) (Figura 15) los cuales se hicieron reaccionar con (*S*)-(-)- α -metilbencilamina (**3a**), bencilamina (**3b**), dibutilamina (**3c**), morfolina (**3d**), dietanolamina (**3e**), *p*-anisidina (**3f**) y éster de glicina (**3g**) para obtener dendrímeros derivados de trimetilolpropano (**4a-f**) y pentaeritritol (**5a-g**). Los dendrímeros **4a-f** y **5a-g** se utilizaron para la síntesis de β -aminoácidos (**6a-f**) y β -aminoésteres (**7a-f**), mediante hidrolisis y transesterificación respectivamente con metanol y etanol. El dendrímero **5a** se transamidó con (*S*)-(-)- α -metilbencilamina para obtener la β -amino amida **9a** que se utilizó como organocatalizador en la reacción de adición de acetona a nitroestireno. También se utilizaron como organocatalizadores los dendrímeros **4a** y **5a**, y **17a**.

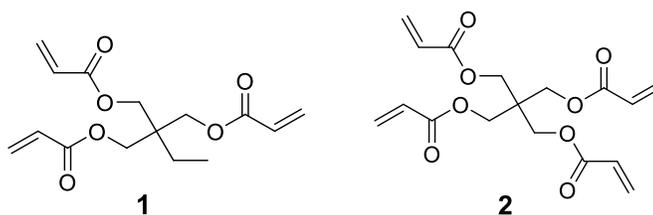
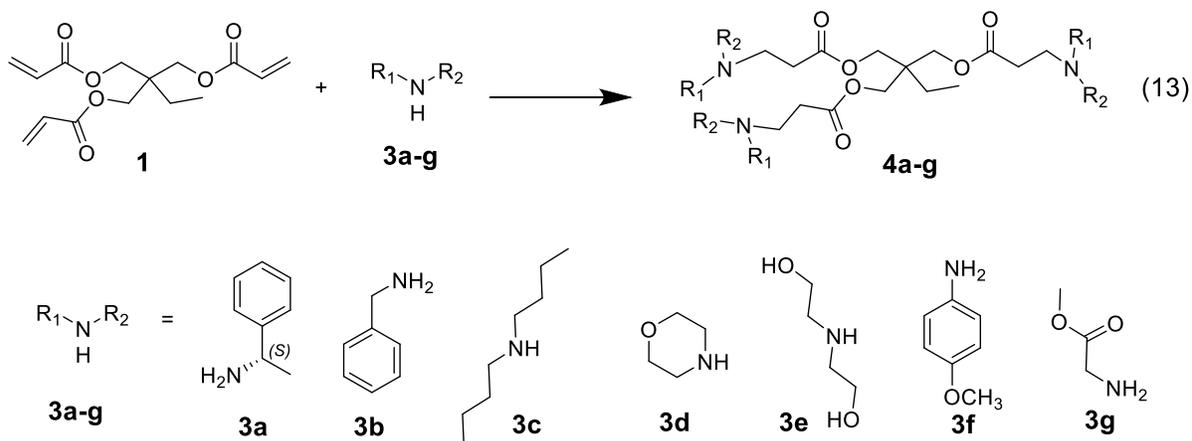


Figura 15. Triacrilato de trimetilolpropano (**1**) y Tetraacrilato de pentaeritritol (**2**).

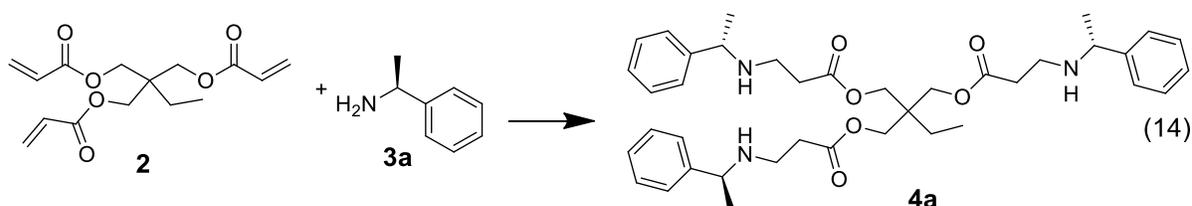
4.1. Síntesis de dendrímeros a partir de triacrilato de trimetilolpropano (**1**)

La síntesis de dendrímeros trirramificados con núcleo de trimetilolpropano, se efectuó mediante una reacción de adición de Michael con el triacrilato de trimetilolpropano (**1**) y las aminas primarias y secundarias **3a-g**. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se utilizó THF como disolvente para obtener los

dendrimeros quirales triramificados **4a-g** (Ecuación 13). Los productos **4a-d** fueron purificados mediante cromatografía en columna utilizando AcOEt como disolvente.



En la Ecuación 14, se muestra el caso particular para la síntesis del dendrimer **4a** producto de la reacción entre el triacrilato **1** y la amina (S)- α -(-)-metilbencilamina (**3a**).



A continuación, se hace una descripción detallada del estudio espectroscópico de infrarrojo (IR) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de **4a**, como ejemplo de lo hecho para todos y cada uno de los compuestos incluidos en este trabajo.

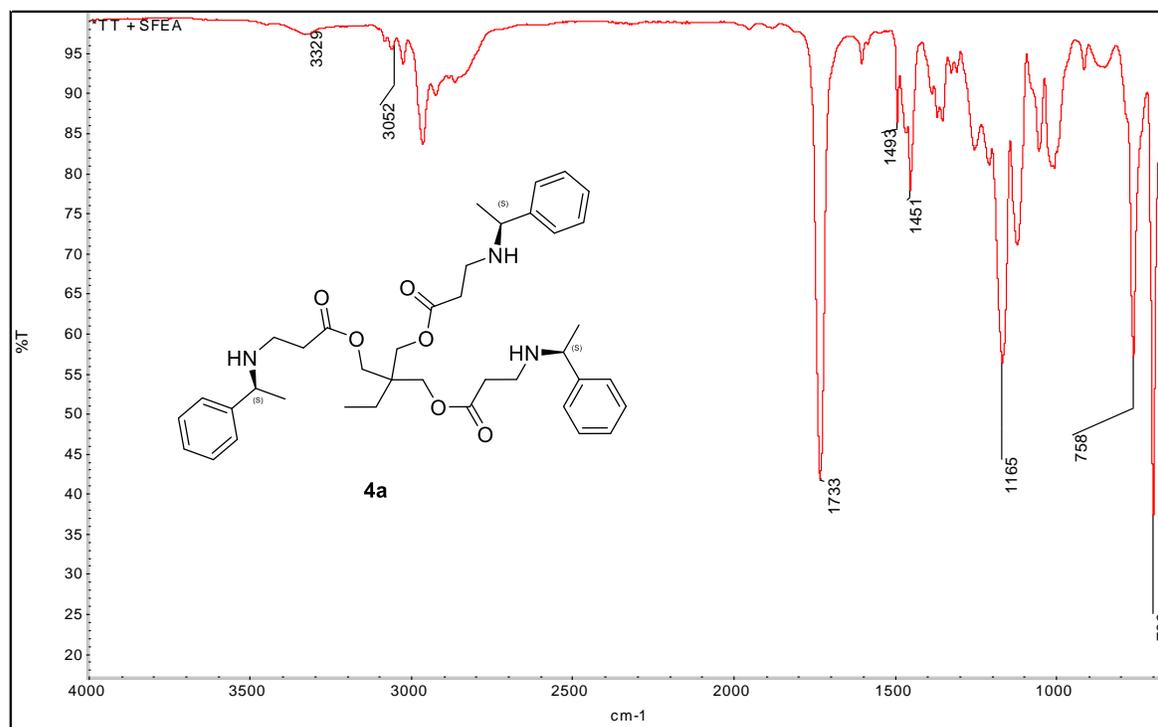


Figura 16. Espectro de IR correspondiente al dendrímtero **4a**.

En el espectro de IR de la Figura 16 correspondiente al dendrímtero **4a** se observa una señal a 3329 cm⁻¹ que corresponde a la frecuencia de estiramiento del enlace N-H de la amina secundaria. A 3052 cm⁻¹ se observa una señal que corresponde a frecuencia de estiramiento del enlace C-H del anillo aromático. A 1733 cm⁻¹ se observa una señal correspondiente a la frecuencia de estiramiento del enlace C=O de éster. A 1493 cm⁻¹ se observa una señal de intensidad mediana que corresponde a la frecuencia de torsión del enlace C-H de metilo. A 1451 cm⁻¹ se observa una señal mediana que corresponde a la frecuencia de torsión del enlace C-H de metileno. A 1165 cm⁻¹ se observa una señal que corresponde a la frecuencia de flexión del enlace sencillo C-O.

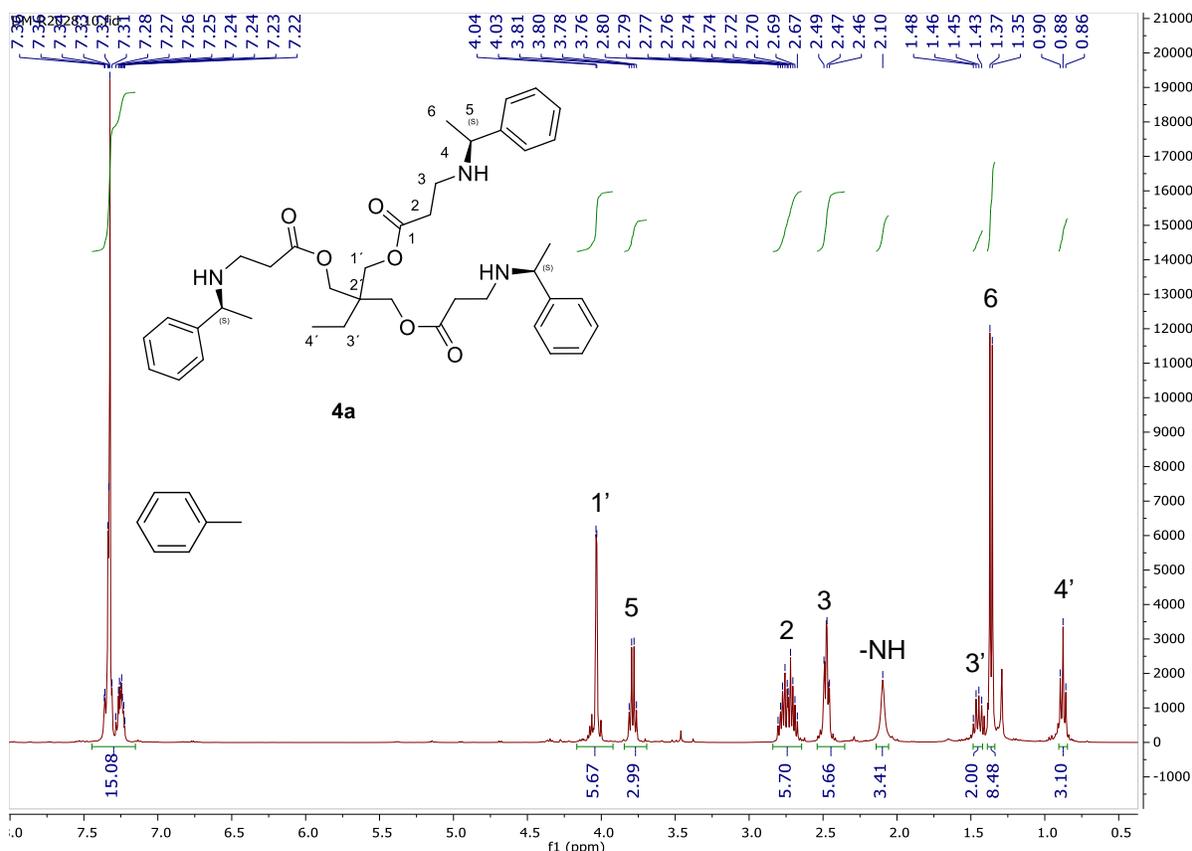


Figura 17. Espectro de RMN ^1H correspondiente al dendrímtero **4a**.

En el espectro de RMN ^1H de la Figura 17 correspondiente al dendrímtero **4a**, se observan las señales correspondientes a los fragmentos del éster y la (S)- α -metilbencilamina. En el fragmento del éster se observa un triplete a 0.85 ppm con una constante de acoplamiento de 7.2 Hz que corresponde a los tres hidrógenos del metilo 4' enlazado al metileno 3', cuyos dos hidrógenos se observan como un cuarteto a 1.43 ppm con una constante de acoplamiento de 7.2 Hz. El metileno 3' está conectado al carbono cuaternario al igual que los metilenos 1', cuyos seis hidrógenos son representados en un singulete a 4.01 ppm. Los metilenos 1' están enlazados a los oxígenos de éster. Los seis hidrógenos de los metilenos 2, α a los carbonilos de éster, se aprecian como un triplete a 2.44 ppm con una constante de acoplamiento de 6.4 Hz. A 2.71 ppm se observa un triple de dobles con constantes de acoplamientos de 13.6, 12.0 y 6.4 Hz que corresponden a los tres hidrógenos 3a,

mientras que a 2.76 ppm se observa un triple de dobles con constantes de acoplamiento de 13.6, 12.0 y 6.4 Hz que corresponden a los tres hidrógenos 3b. Los hidrógenos son diastereotópicos debido a la influencia de la (*S*)- α -metilbencilamina en el ambiente. El fragmento de la metilbencilamina contiene un metino que se observa como un cuarteto a 3.77 ppm con una constante de acoplamiento de 6.4 Hz, el cual esta enlazado al metilo 6 y al anillo aromático. Los nueve hidrógenos del metilo 6 se observan como un doblete a 1.33 ppm con una constante de acoplamiento de 6.4 Hz. Por último, los 15 hidrógenos aromáticos se observan como señales que localizan en una región de 7.22 a 7.30 ppm. En total, las señales corresponden a los 53 hidrógenos del dendrímero **4a**.

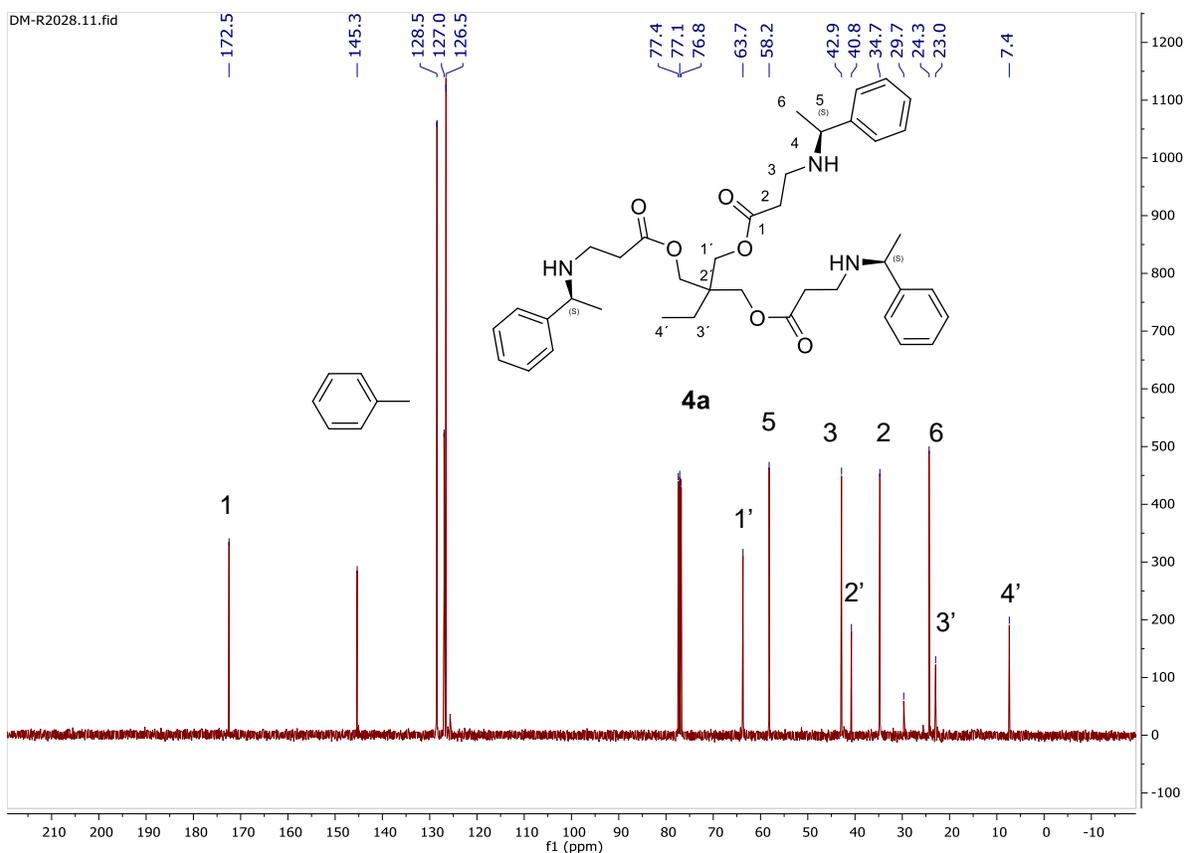


Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C correspondiente al dendrímero **4a**.

En el espectro de RMN ^{13}C de la Figura 18 se observan la señal correspondiente a los carbonos de los carbonilos 1 a 172.5 ppm. A 145.3 ppm se observan la señal que corresponde al carbono cuaternario aromático. A 128.5 ppm se observa la señal que corresponde a los carbonos aromáticos 8. A 127.0 ppm se observa una señal que corresponde a los carbonos aromáticos 10. A 126.5 ppm se observan una señal que corresponde a los carbonos aromáticos 9. Los carbonos de los metilenos 1 se aprecian en una señal a 63.7 ppm. A 58.2 ppm se observa una señal que corresponde a los carbonos de los metinos 5. A 42.9 ppm se observa una señal que corresponde a los carbonos de los metilenos 3. A 40.8 ppm se observa una señal que corresponde al carbono cuaternario 2'. A 34.7 ppm se observa la señal que corresponde a los carbonos de los metilenos 2. A 24.3 ppm se observa la señal que corresponde a los carbonos de los metilos 6; mientras que a 23.0 ppm se observa la señal que corresponde al carbono del metileno 3'; por último, a 7.4 ppm se observa la señal que corresponde al carbono del metilo 4'.

En el espectro de masas por electrospray (Figura 21) se observa una señal que correspondiente al peso molecular del ion cuasimolecular del dendrímero **4a** ($[\text{M} + \text{H}]^+$ 660 uma).

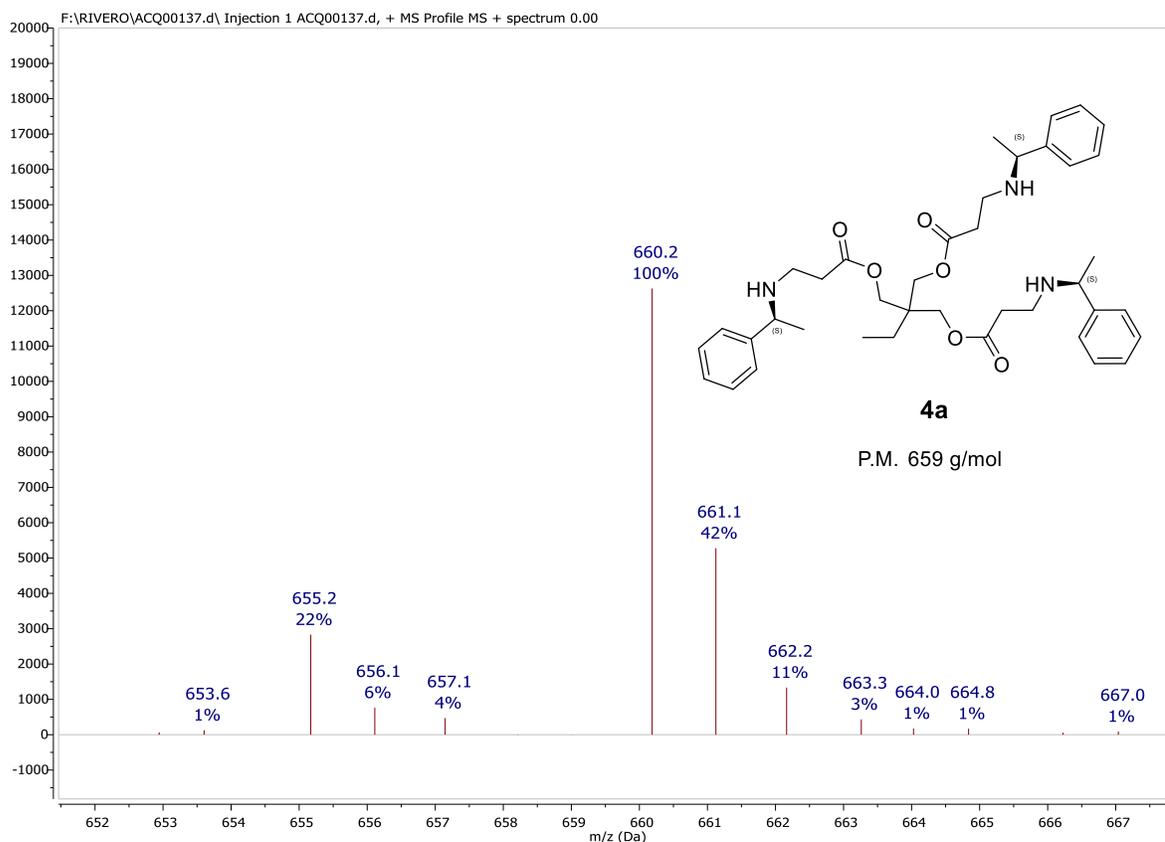


Figura 19. EMIES correspondiente al dendrímtero **4a**.

En base a los resultados del estudio espectroscópico de IR, RMN y de espectrometría de Masas (EMIES), se confirma la estructura del dendrímtero **4a**, el cual se obtuvo con un rendimiento del 94%, producto de la reacción entre el triacrilato **1** y la (*S*)- α -metilbencilamina (**3a**). Este dendrímtero se probó como catalizador en la reacción de adición de acetona a nitroestireno; sin embargo, la reacción de catálisis no procedió debido a que no se observan señales de formación del producto. Este dendrímtero también se utilizó como precursor del amino éster y el amino ácido con grupo terminal (*S*)-MBA. En la Tabla 2 se muestra un resumen de la caracterización por RMN- ^1H y de ^{13}C de los dendrímteros obtenidos a partir de las reacciones de adición de Michael entre el triacrilato **1** y las aminas **3a-g**.

Tabla 2. Dendrímeros derivados de trimetilolpropano.

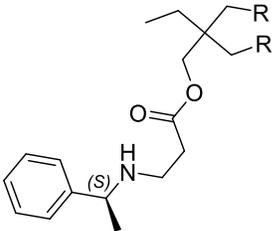
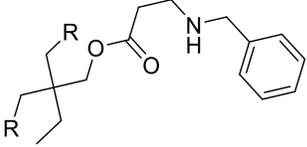
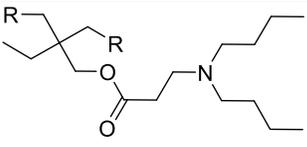
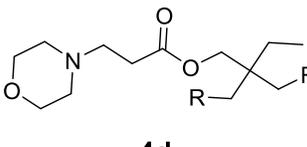
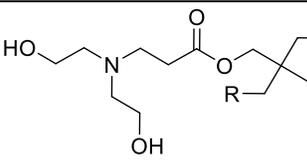
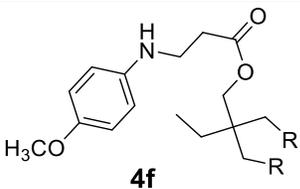
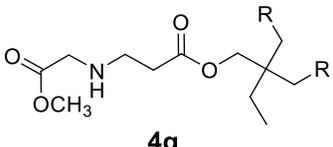
Dendrímero	IR (cm ⁻¹)	RMN ¹ H (δ)	RMN ¹³ C(δ)
 <p>4a</p>	3334, 3056, 2962, 1730, 1493, 1163.	7.36-7.22 (m, C ₆ H ₅ -), 4.03 (s, -CH ₂ O-), 3.79 (c, <i>J</i> = 6.4 Hz, -CHAr), 2.78 (ddt, <i>J</i> = 13.6, 12.0, 6.4 Hz, 1H), 2.70 (ddt, <i>J</i> = 13.6, 12.0, 6.4 Hz, 1H), 2.48 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, -CH ₂ CO ₂ -), 2.10 (s, -NH-), 1.46 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₂ -), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, -CH ₃), 0.85 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, -CH ₃).	172.5, 145.3, 128.5, 127.0, 126.6, 63.7, 58.2, 42.9, 40.9, 34.8, 24.3, 23.0, 7.4.
 <p>4b</p>	3312, 3061, 1726, 1451, 1159, 731, 699.	7.32-7.23 (m, C ₆ H ₅ -), 4.05 (s, CH ₂ O-), 3.80 (s, -CH ₂ Ar), 2.90 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, -CH ₂ NH-), 2.53 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, CH ₂ CO ₂ -), 1.78 (s, -NH-), 1.47 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₂ -), 0.88 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, -CH ₃).	172.4, 140.1, 128.4, 128.1, 127.0, 63.7, 53.7, 44.5, 40.8, 34.7, 23.0, 7.4.
 <p>4c</p>	2957, 2931, 2871, 2801, 1741, 1167.	4.04 (s, -CH ₂ O-), 2.77 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₂ NH-), 2.44 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, -CH ₂ CO ₂ -), 2.40 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₂ -), 1.50 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, -CH ₂ -), 1.40 (quin, <i>J</i> = 6.8 Hz, -CH ₂ -), 1.30 (sx, <i>J</i> = 6.8 Hz, -CH ₂ -), 0.91 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, CH ₃ -), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, -CH ₃).	172.5, 63.8, 53.6, 49.4, 40.6, 32.3, 29.3, 23.0, 20.6, 14.0, 7.4.
 <p>4d</p>	2953, 2850, 2810, 1732, 1114.	4.06 (s, -CH ₂ O-), 3.69 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, -CH ₂ O-), 2.67 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, -CH ₂ N-), 2.51 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, -CH ₂ CO ₂ -), 2.45 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, -CH ₂ CO ₂ -), 2.43 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, -CH ₂ N-), 1.51 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₂ -), 0.91 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, -CH ₃).	171.9, 66.9, 63.6, 53.9, 53.4, 41.0, 32.1, 22.9, 7.4.
 <p>4e</p>	3258, 2918, 2878, 1569, 1029	4.10 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, -CH ₂ OH), 3.88 (s, CH ₂ O-), 3.43 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, -CH ₂ N-), 3.25 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, -CH ₂ N-), 2.87 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, -CH ₂ CO ₂ -), 1.82 (c, <i>J</i> = 7.6 Hz, -CH ₂ -), 1.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₃).	175.3, 62.1, 55.8, 50.9, 43.4, 32.8, 21.5, 7.6.

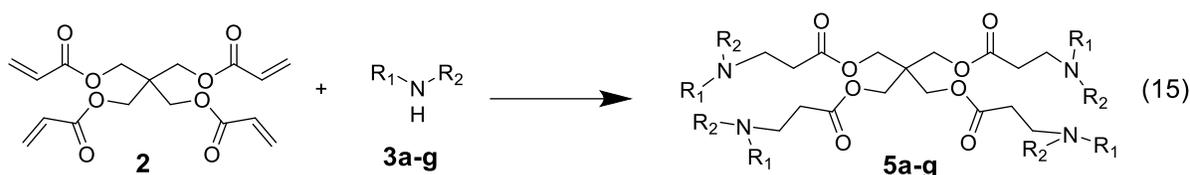
Tabla 2. Dendrímeros derivados de trimetilolpropano (continuación).

Dendrímero	IR (cm ⁻¹)	RMN ¹ H (δ)	RMN ¹³ C(δ)
 <p>4f</p>	3382, 1725, 819	6.76 (d, $J = 8.0$, -HN-C=CH-), 6.62 (d, $J = 8.0$ Hz, -O-C=CH), 4.03 (s, -CH ₂ O-), 3.73 (s, CH ₃ O-) 3.42 (t, $J = 6.4$ Hz, -CH ₂ NH-), 2.55 (t, $J = 6.4$ Hz, -CH ₂ CO ₂ -). 1.41 (c, $J = 6.4$ Hz, -CH ₂ -), 0.85 (t, $J = 5.6$ Hz, -CH ₃).	172.0, 152.8, 141.1, 115.0, 114.8, 63.7, 55.6, 48.1, 40.8, 33.9, 23.1, 7.3.
 <p>4g</p>	3332, 2957, 2916, 2848, 1728, 1160.	4.05 (s, -CH ₂ O-), 3.72 (s, -CH ₃ O-)) 3.41 (s, -HN-CH ₂ -CO ₂ -), 2.89 (t, $J = 6.4$ Hz, -CH ₂ NH-), 2.51 (t, $J =$ 6.4 Hz, -CH ₂ CO ₂ -), 1.47 (c, 6.4 Hz, -CH ₂ -), 0.88 (s, -NH-).	172.6, 172.0, 63.7, 51.7, 50.5, 44.7, 40.8, 34.8, 30.3, 22.9, 7.3

Los dendrímeros **4a-4g** se utilizaron como precursores de la síntesis de aminoácidos y amino ésteres derivados de metanol, etanol y fenol, con esto se propone un sistema novedoso de síntesis de β-aminoácidos y β-amino ésteres. El dendrímero **4a** se utilizó como órgano catalizador en la reacción de Michael de acetona a nitro estireno, sin embargo, la reacción no funcionó debido a no se observan señales que indiquen la formación del producto. No se observan la espectrometría de masas debido a que solamente se pudo caracterizar el compuesto **4a**.

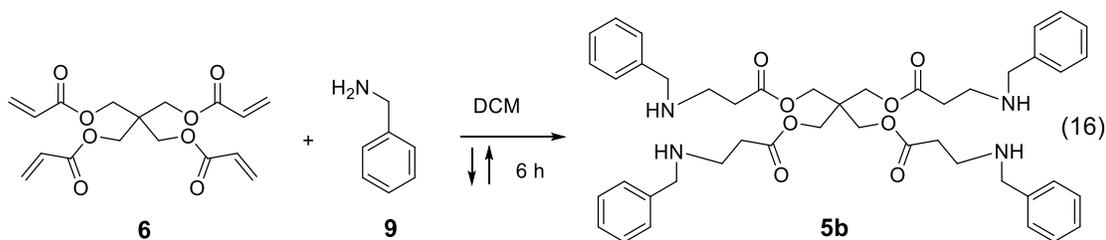
4.2. Síntesis de dendrímeros a partir de tetraacrilato de pentaeritritol (2)

Se realizó la síntesis de dendrímeros tetrarramificados con núcleo de pentaeritritol los cuales se utilizaron como precursores en la preparación de amino ésteres y aminoácidos mediante reacciones de transesterificación e hidrólisis, a partir de la reacción de las aminas primarias y secundarias **3a-g** con el tetraacrilato de pentaeritritol (**2**). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se utilizaron DCM o THF como disolventes, este método se muestra para obtener los dendrímeros tetrarramificados (**5a-g**) (Ecuación 15).



Un ejemplo de estos dendrímeros derivados del pentaeritritol es el dendrímero **5b** obtenido a partir de la reacción entre el tetraacrilato **2** y la bencilamina (**3b**).

Para la preparación del dendrímero **5b**, se efectuó la adición de Michael entre los carbonos vinílicos terminales del tetraacrilato **6** y los nitrógenos nucleófilo de bencilamina (**9**), en DCM, a reflujo durante de 6 h para obtener el dendrímero **10** (Ecuación 16).



En el espectro de IR del dendrímero **5b** (Anexo 3) se observa una señal débil a 3312 cm^{-1} que corresponde al estiramiento del enlace N-H, mientras que a 3061 cm^{-1} se observa una señal débil correspondiente al estiramiento del enlace C-H del anillo aromático. El estiramiento de los enlaces C-H de las cadenas alifáticas se observa a 2903 y 2823 cm^{-1} . A 1726 cm^{-1} se observa una señal intensa correspondiente al estiramiento del enlace C=O, a 1451 cm^{-1} se observa una señal mediana que corresponde a la flexión de los enlaces C-H de los metilenos enlazados al carbono de carbonilo, a 1159 cm^{-1} se observa una señal intensa correspondiente al enlace C-O de éster. Por último, se observan dos señales, una a 731 cm^{-1} y otra a 699 cm^{-1} , que corresponden a la flexión del enlace C-H del fenilo monosustituido.

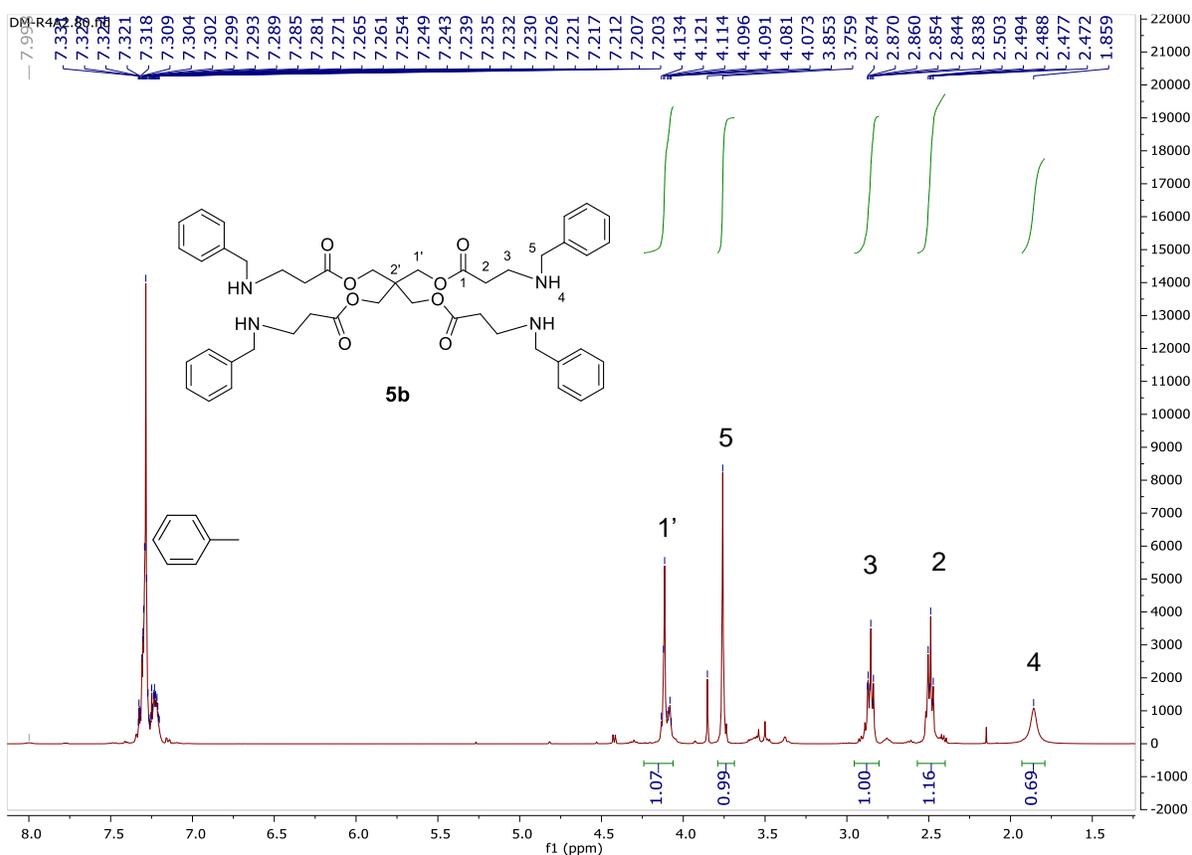


Figura 20. Espectro de RMN ^1H correspondiente al dendrímero tetrarramificado **5b**.

En la Figura 22 se observa el espectro de RMN ^1H del dendrímero tetrarramificado de generación cero **5b**. Primeramente se observa un singlete ancho a 1.86 ppm correspondiente a los cuatro hidrógenos de las aminas 4'. Dos tripletes se observan a 2.49 y 2.85 ppm; el primer triplete corresponde a los ocho hidrógenos de los metilenos 2' mientras que el segundo triplete corresponde a los ocho hidrógenos de los metilenos 3'. También se observan dos singletes a 3.76 y 4.11 ppm, el primer singlete corresponde a los ocho hidrógenos de los metilenos 5' mientras que el segundo singlete corresponde a los ocho hidrógenos de los metilenos 1'. A campos más bajos se observan los 20 hidrógenos aromáticos del sistema $\text{A}_2\text{B}_2\text{C}$. En total se observan 64 hidrógenos del dendrímero **5b**.

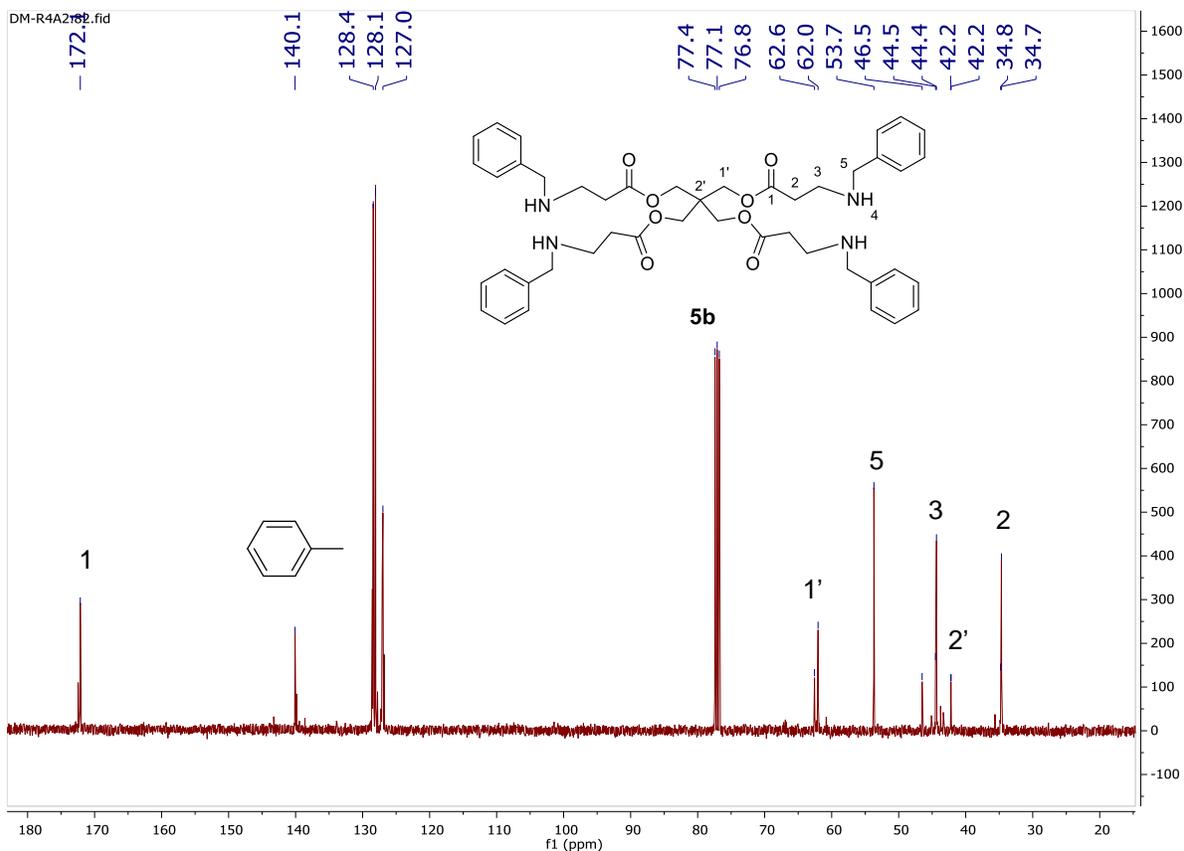


Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C correspondiente al dendrímero tetrarramificado **5b**.

En el espectro de RMN ^{13}C de la Figura 21 se observa una señal correspondiente a los carbonos de los metilenos 2. Una señal pequeña se observa a 42.2 ppm y corresponde al carbono cuaternario 2'. A 44.4 ppm se observa una señal correspondiente a los carbonos de los metilenos 3. Los carbonos de los metilenos 5 que están enlazados a los grupos fenilo se aprecian como una señal a 53.7 ppm, mientras que los carbonos de los metilenos 1 que están enlazados al carbono cuaternario se aprecian como una señal a 62.0. En la zona con un intervalo de desplazamientos entre 127.1 y 140.3 se observan las señales correspondientes a los carbonos aromáticos. Por último, se observa una señal a 172.1 ppm que corresponde a los carbonos de los carbonilos 1'.

De acuerdo con la caracterización de los espectros de IR y RMN se muestra la caracterización del dendrímero **5b**, el cual fue utilizado como precursor de β -amino ésteres y β -amino ácidos.

En la Tabla 3 se muestran los dendrímeros obtenidos a partir de la reacción entre el tetraacrilato **2** y las aminas correspondientes.

Tabla 3. Dendrímeros derivados de pentaeritritol.

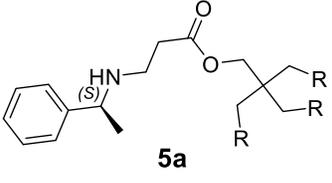
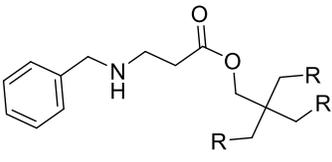
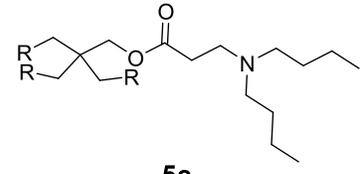
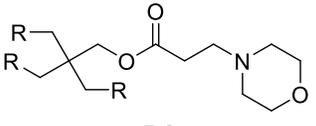
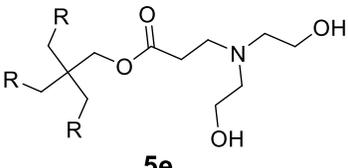
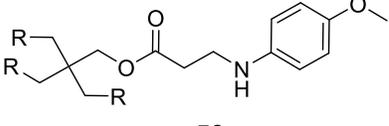
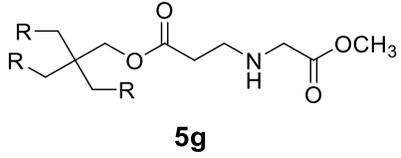
Dendrímero	IR (cm ⁻¹)	RMN ¹ H (δ)	RMN ¹³ C(δ)
 <p>5a</p>	3334, 3056, 2962, 1730, 1493, 1453, 1163.	7.37-7.23 (m, C ₆ H ₅ -), 4.12 (s, -CH ₂ O-), 3.78 (c, <i>J</i> = 6.4 Hz, -CH-) 2.73 (m, -CH ₂ NH-) 2.47 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, -CH ₂ CO ₂ -), 2.03 (s, -NH-), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, -CH ₃).	173.2, 140.1, 128.4, 128.1, 127.0, 53.7, 51.6, 44.4, 43.3, 34.5.
 <p>5b</p>	3321, 3084, 1729, 1158, 732, 698.	7.34-7.18 (m, C ₆ H ₅ -), 3.82 (s, -CH ₂ O-), 3.69 (s, -CH ₂ C ₅ H ₆), 2.92 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, -CH ₂ NH-), 2.49 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, -CH ₂ CO ₂ -), 1.86 (s, -NH-).	172.1, 140.1, 128.4, 128.1, 127.0, 62.0, 53.7, 44.4, 42.2, 34.7.
 <p>5c</p>	2957, 2931, 2871, 2801, 1741, 1167.	4.13 (s, -CH ₂ O-), 2.75 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, CH ₂ N-), 2.43 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, -CH ₂ CO ₂ -), 2.39 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, -CH ₂ N-), 1.40 (quin, <i>J</i> = 6.8 Hz, -CH ₂ -), 1.30 (sx, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₂ -) 0.91 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, CH ₃ -).	172.2, 62.2, 53.6, 49.3, 41.9, 32.2, 29.3, 20.6, 14.0.
 <p>5d</p>	2953, 2850, 2810, 1732, 1114.	4.16 (s, -CH ₂ O-), 3.66 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, -CH ₂ O-), 2.64 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, -CH ₂ NH-), 2.50 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, -CH ₂ CO ₂ -), 2.43 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, -CH ₂ O-).	171.6, 66.8, 61.9, 53.9, 53.4, 42.6, 32.1.
 <p>5e</p>	3346, 2949, 2874, 1730, 1178, 1023	3.93 (s, CH ₂ O-) 3.36 (t, -CH ₂ N-, <i>J</i> = 5.6 Hz) 3.32 (t, -CH ₂ OH, <i>J</i> = 5.6 Hz), 2.68 (t, -CH ₂ N-, <i>J</i> = 6.8 Hz), 2.43 (t, -CH ₂ CO ₂ -, <i>J</i> = 6.4 Hz).	172.9, 67.1, 59.2, 56.2, 32.0, 25.2
 <p>5f</p>	1724, 1031, 814.	6.75 (d, -HN-C=CH-, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, -O-C=CH-), 4.07 (s, -CH ₂ O-), 3.73 (s, CH ₃ O-) 3.40 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, -CH ₂ NH-) 2.51 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, -CH ₂ CO ₂ -).	171.9, 152.4, 141.7, 115.0, 114.5, 61.9, 55.8, 43.9, 40.4, 33.9.

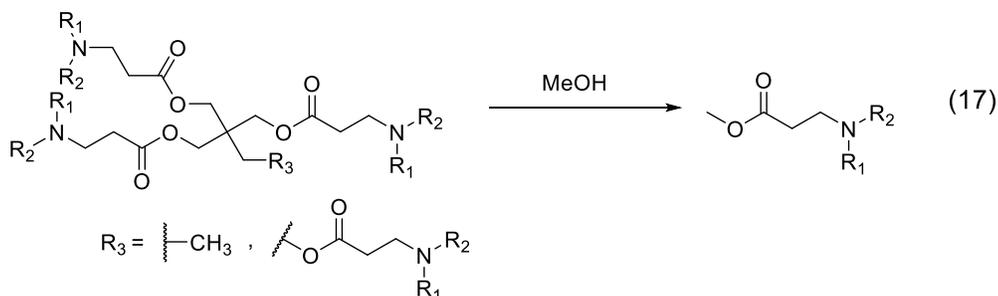
Tabla 3. Dendrímeros derivados de pentaeritritol (continuación).

Dendrímero	IR (cm ⁻¹)	RMN ¹ H (δ)	RMN ¹³ C(δ)
 <p style="text-align: center;">5g</p>	3332, 2957, 2916, 2848, 1728, 1160.	4.16 (s, -CH ₂ O-), 3.72 (s, -CH ₃ O-), 3.43 (s, -HN-CH ₂ -CO ₂ -), 2.89 (t, -CH ₂ NH-, J = 6.4 Hz), 2.52 (t, -CH ₂ CO ₂ -, J = 6.4 Hz), 1.26 (s, -NH-).	172.6, 171.8, 62.5, 62.0, 51.7, 51.4, 50.5, 44.6, 34.7, 29.6

Los dendrímeros **5a-5e** se utilizaron como precursores de la síntesis de aminoácidos y amino ésteres derivados de metanol, etanol y fenol, con esto se propone un sistema novedoso de síntesis de β-aminoácidos y β-amino ésteres. El dendrímero **5a** se utilizó como organocatalizador en la reacción de Michael de acetona a nitroestireno, sin embargo, no se observa la formación del enantiómero. No se observan la espectrometría de masas debido a que solamente se pudo caracterizar el compuesto **5g**. Estos dendrímeros se compararon con los dendrímeros derivados del trimetilolpropano.

4.3. Síntesis de β-amino ésteres a partir de dendrímeros derivados de pentaeritritol y trimetilolpropano

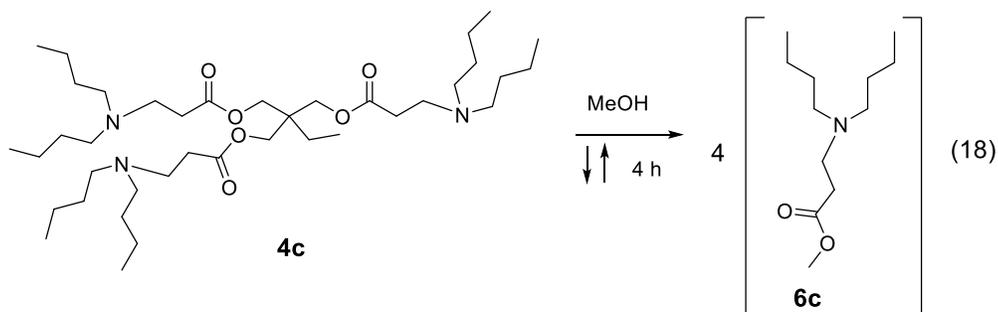
Se efectuó la reacción de los dendrímeros tri y tetrarramificados con metanol con la finalidad de obtener β-amino ésteres, mediante una reacción de transesterificación, los β-amino ésteres son compuestos muy importantes, debido a que pueden usarse en reacciones de síntesis de péptidos figurando como β-amino ácidos protegidos. Cabe resaltar, que las reacciones se efectuaron en un solo matraz (one pot) desde el acrilato, evitando al menos dos etapas de purificación en el proceso de síntesis hasta los productos. Los disolventes que mejores resultados fueron DCM, THF y éter dietílico, a temperaturas no mayores de 65 ° C. (Ecuación 17).



Un ejemplo es la transesterificación de los dendrímeros con grupos terminales de dibutilamina (**4c** y **5c**) para obtener el β -amino éster **6c** (Ecuación 18).

4.3.1. Síntesis de 3-(dibutilamino)propanoato (**6c**) de metilo a partir de bis(3-(dibutilamino)propanoato) de 2-(((3-(dibutilamino)propanoil)oxi)metil)-2-ethylpropano-1,3-diilo (**4c**)

Se efectuó la transesterificación del dendrímero derivado del trimetilolpropano **4c** con metanol, con el objetivo de obtener el β -amino éster **6c**, esta reacción se calentó a 65 °C durante 8 h.



Este producto fue analizado mediante IR y RMN. No se utilizó columna de cromatografía para este producto debido a que los espectros de RMN mostraban muy pocas impurezas; en esta reacción se observa la obtención fácil de este β -amino éster a partir del dendrímero correspondiente. En el espectro de infrarrojo correspondiente al β -amino éster **6c** (Anexo 6) se observan señales intensas entre 2956 y 2799 cm^{-1} , que corresponden a las frecuencias de estiramiento de los enlaces C-H de las cadenas alifáticas del amino éster **6c**. También se observa una señal intensa a 1735 cm^{-1} que corresponde a la frecuencia de estiramiento del enlace C=O del éster. Por último, a 1176 cm^{-1} se observa una señal que corresponde a la frecuencia de estiramiento del enlace sencillo C-O.

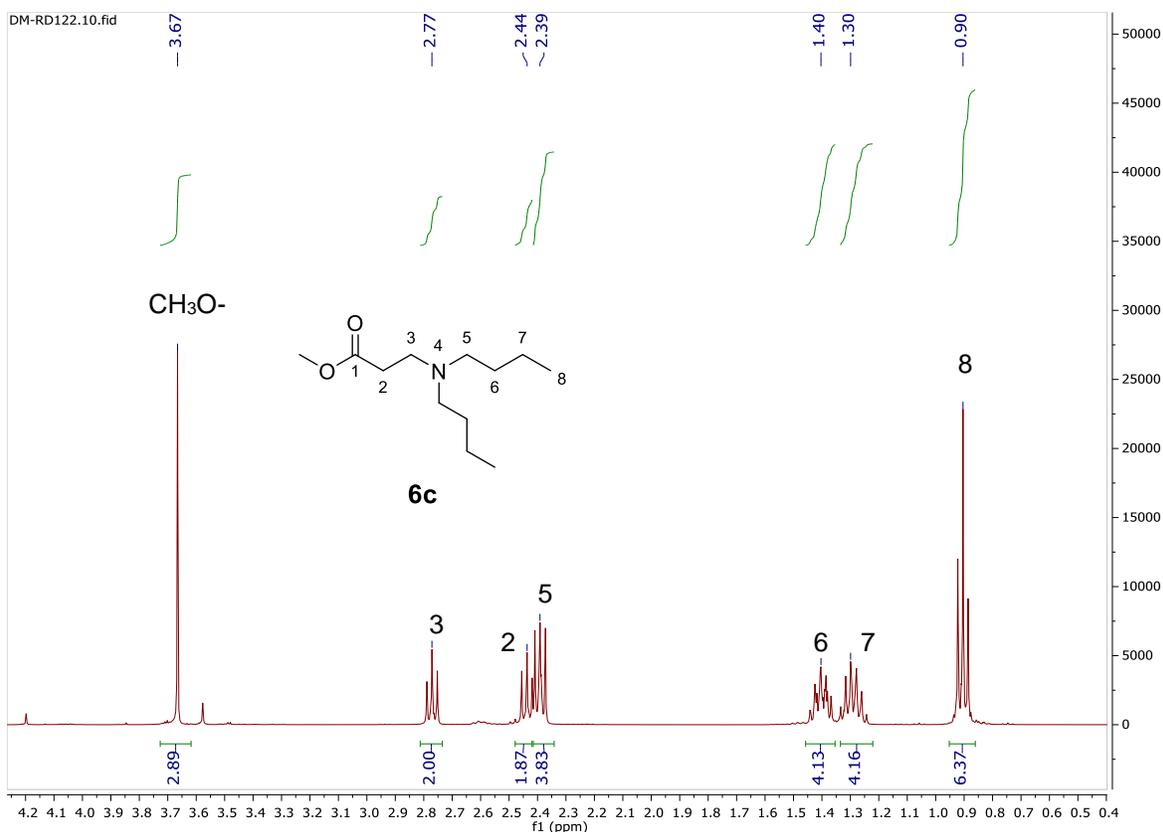


Figura 22. Espectro de RMN ^1H de 3-(dibutilamino)propanoato de metilo (**6c**).

En el espectro de RMN ^1H de la Figura 22 correspondiente al β -amino éster **6c** se observan las señales correspondientes a los fragmentos del éster y la dibutilamina. En el fragmento del éster se encuentra el metoxilo, el cual se observa como un singulete a 3.67 ppm. Por otra parte, los dos hidrógenos del metileno 2 enlazado al carbonilo se observa como un triplete a 2.44 ppm con una constante de acoplamiento de 7.2 Hz, mientras que a 2.77 ppm se observa un triplete con una constante de acoplamiento de 7.2 Hz que corresponde a los dos hidrógenos del metileno 3, el cual esta enlazado al metileno 2. Con respecto al fragmento de la dibutilamina, se observa un triplete a 2.39 ppm con una constante de 7.2 Hz que se traslapa con el metileno 2 y corresponde a los cuatro hidrógenos de los metilenos 5. También se observa un quintuplete a 1.40 ppm con una constante de acoplamiento de 6.4 Hz correspondiente a los cuatro hidrógenos de los metilenos 6. A 1.30 ppm se observa un sextuplete con una constante de acoplamiento de 7.2 Hz correspondiente a los cuatro hidrógenos de los metilenos 7. Por último, se observa un triplete a 0.90 ppm con una constante de acoplamiento de 7.2 Hz correspondiente a los seis hidrógenos de los metilos 8. En este espectro se observan las señales para los 25 hidrógenos del β -amino éster **6c**.

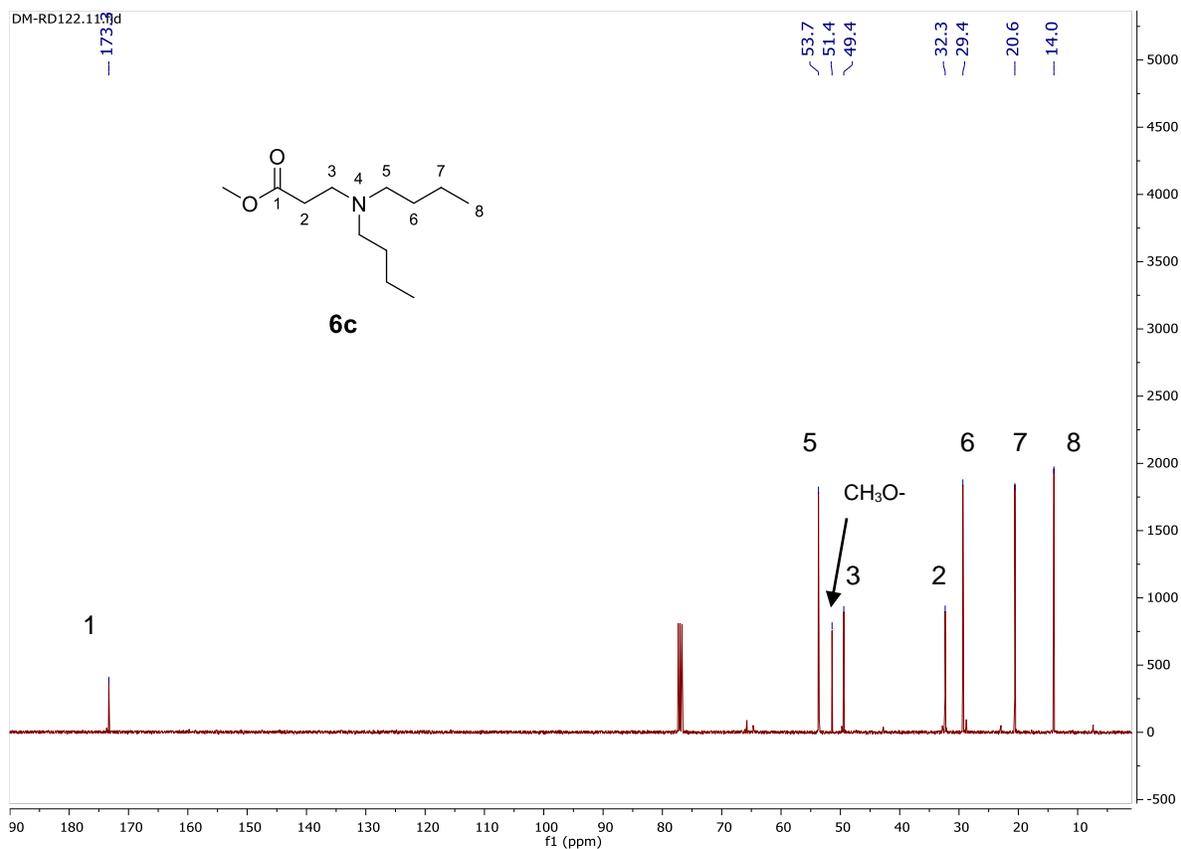


Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C de 3-(dibutilamino)propanoato de metilo (**6c**).

En el espectro de RMN ^{13}C correspondiente de la Figura 23 al β -amino éster **6c** se observa una señal a 14.0 ppm correspondiente a los carbonos de los metilos 8. Los carbonos de los metilenos 7 y 6 se aprecian como señales a 20.6 y 29.4 ppm. Los carbonos de los metilenos 2 y 3 se aprecian como señales a 32.3 y 49.4 ppm. El metoxilo se aprecia como una señal a 51.3 ppm. Por último, a 173.3 ppm se observa la señal asignada al carbono de carbonilo 1.

En el espectro de masas por impacto electrónico de la Figura 24 se observa el ion correspondiente al peso molecular (M^+ 215 umas). El pico base a 172.2 uma indica la pérdida del ion propilo, mientras que el pico a 130.1 indica la pérdida de un grupo butilo y un grupo etilo. Mediante los espectros de EMIE, IR y RMN se

determinó la obtención del amino éster **6c** con un 77% de rendimiento. Este β -amino éster se espera utilizar como reserva del β -amino ácido.

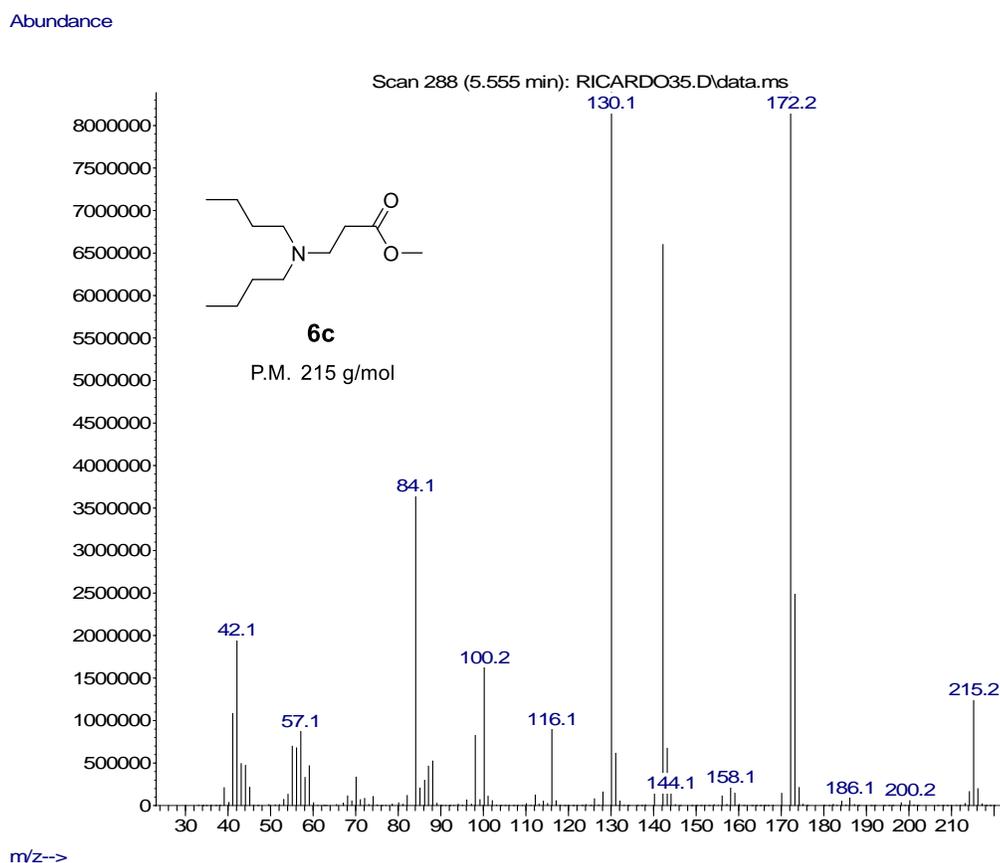
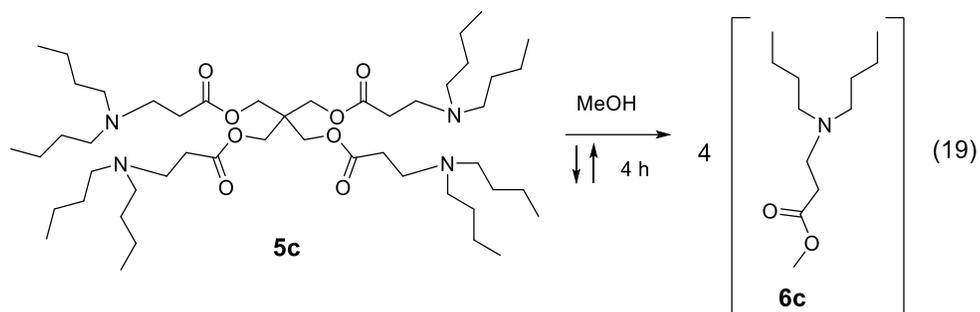


Figura 24. EMIE correspondiente a 3-(dibutilamino)propanoato de metilo (**6c**).

4.3.2. Síntesis a partir de bis (3- (dibutilamino) propanoato de 2,2-bis(((3-(dibutilamino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**5c**)

Se efectuó la reacción de transesterificación del dendrímero derivado del pentaeritritol **5c** con metanol con la intención de obtener el β -amino éster **6c** (Ecuación 19).



Este producto fue analizado mediante IR y RMN. No se utilizó columna de cromatografía para este producto debido a que los espectros de IR y RMN mostraban muy pocas impurezas; en esta reacción se observa la obtención fácil de este β -amino éster a partir del dendrímico correspondiente. Los espectros correspondientes al amino éster obtenido a partir del dendrímico con núcleo de pentaeritritol (**5c**) coinciden con los espectros correspondientes al amino éster obtenido a partir del dendrímico con núcleo de trimetilolpropano (**4c**), por lo tanto, se confirma la obtención del amino éster **6c** con un 84% de rendimiento.

Dados los rendimientos obtenidos en ambos procedimientos, se concluye que la síntesis del amino éster es más viable a partir del dendrímico con núcleo de pentaeritritol, debido a que presenta un rendimiento 7% mayor en comparación con el dendrímico con núcleo de trimetilolpropano **4c**.

En la Tabla 4 se resume la descripción de la espectroscopia de IR y RMN de los β -amino ésteres derivados de metanol.

Tabla 4. Datos espectroscópicos de IR, RMN correspondientes a los β-amino ésteres de metilo.

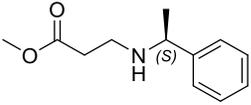
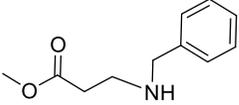
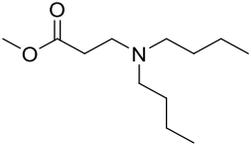
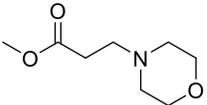
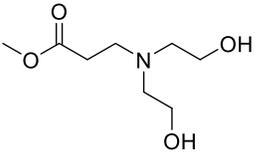
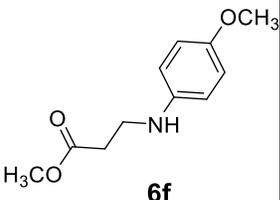
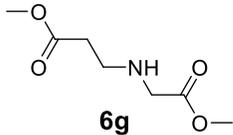
β-amino éster	IR (cm ⁻¹)	RMN ¹ H (δ)	RMN ¹³ C(δ)
 <p>6a</p>	3329, 3052, 1728, 1488, 1442, 1173, 761, 698.	7.34-7.21 (m, C ₆ H ₅ -), 3.77 (c, -CHAr), 3.66 (s H ₃ CO-) 2.73 (ddt, <i>J</i> = 12.0, 12.0, 6.4 Hz, 1H), 2.67 (ddt, <i>J</i> = 12.0, 12.0, 6.4 Hz, 1H), 2.46 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, -CH ₂ CO ₂ -), 1.74 (s, -NH-), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, -CH ₃).	173.2, 145.5, 128.4, 126.9, 126.6, 58.2, 51.5, 42.9, 34.7, 24.5.
 <p>6b</p>	3308, 3063, 1727, 1461, 1432, 1167, 727, 689.	7.32-7.24 (m, C ₆ H ₅ -), 3.80 (s, -CH ₂ Ar), 3.67 (s, CH ₃ O-), 2.90 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, -CH ₂ NH-), 2.54 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, -CH ₂ CO ₂ -), 2.35 (s, -NH-).	173.1, 139.9, 128.4, 128.1, 127.0, 53.7.0, 51.6, 44.4, 34.5.
 <p>6c</p>	2955, 2928, 2870, 2857, 2799, 1735, 1176.	3.67 (s, H ₃ CO-), 2.77 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₂ N-), 2.44 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₂ CO ₂ -), 2.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₂ N-), 1.40 (quin, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₂ -), 1.30 (sx, <i>J</i> = 6.4 Hz, -CH ₂ -) 0.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₃)	173.3, 53.7, 51.4, 49.4, 32.3, 29.4, 20.6, 14.0.
 <p>6d</p>	2854, 2804, 1732, 1115.	3.61 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, -CH ₂ O-), 3.61 (s, H ₃ CO-), 2.61 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, -CH ₂ N-), 2.43 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, CH ₂ CO ₂ -), 2.38 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, -CH ₂ N-).	172.7, 66.8, 53.9, 53.3, 51.5, 31.8.
 <p>6e</p>	3729, 2931, 2876, 1725, 1601, 1416, 1024.	3.70 (s, H ₃ CO-) 3.49 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, -CH ₂ OH) 3.41 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, -CH ₂ N-) 2.80 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, -CH ₂ N-), 2.57 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, -CH ₂ CO ₂ -)	173.1, 59.6, 56.6, 50.6, 30.9.
 <p>6f</p>	3385, 2961, 2967, 1724, 1224, 1161, 821.	6.79 (dd, <i>J</i> = 9.2 Hz, -HN-C=CH-), 6.61 (dd, <i>J</i> = 9.2 Hz, -O-C=CH), 4.13 (s, CH ₃ OAr-), 3.75 (s, CH ₃ O-), 3.48 (s, -HN-) 3.39 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, -CH ₂ NH-), 2.61 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, -CH ₂ -CO ₂ -).	172.3, 152.2, 141.6, 115.0, 114.6, 62.1, 55.8, 40.6 34.1.

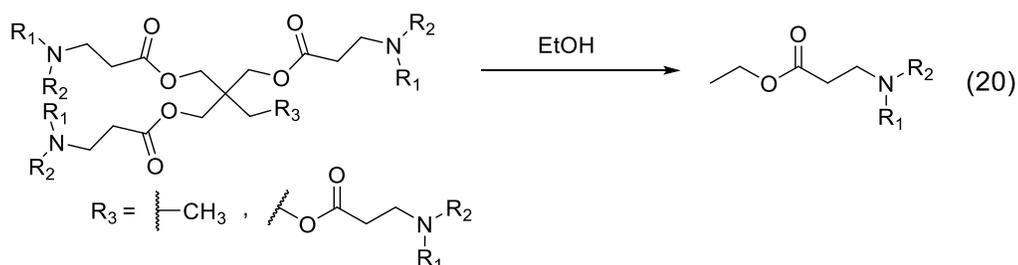
Tabla 4. Datos espectroscópicos de IR, RMN correspondientes a los β -amino ésteres de metilo (Continuación).

β aminoéster	IR (cm^{-1})	RMN ^1H (δ)	RMN ^{13}C (δ)
 <p style="text-align: center;">6g</p>	3331, 2953, 2851, 1731, 1172, 1139	3.72 (s, $\text{H}_3\text{CO-}$), 3.68 (s, $\text{H}_3\text{CO-}$), 3.41 (s, $\text{OOC-CH}_2\text{-N-}$), 2.89 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N-}$), 2.51 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-}$).	172.8, 172.6, 51.8, 51.6, 50.6, 44.7, 34.6.

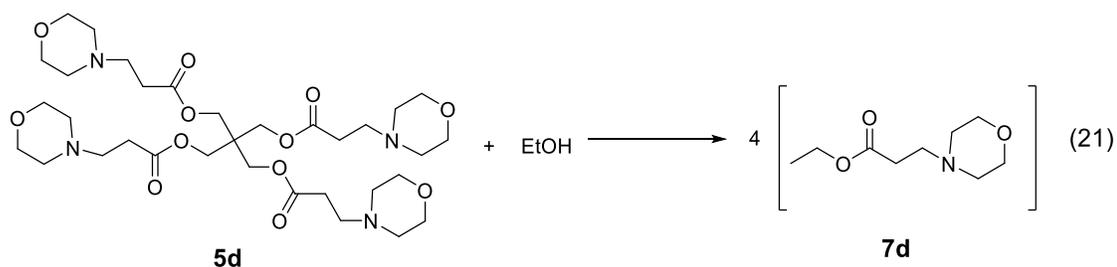
Al sintetizar estos β -amino ésteres se confirma que el método de síntesis a partir de dendrímeros derivados de pentaeritritol y trimetilolpropano es sencilla y no se requieren condiciones extremas.

4.4. Síntesis de β -amino ésteres derivados de etanol a partir de dendrímeros derivados de trimetilolpropano y pentaeritritol

Se llevó a cabo la transesterificación de los dendrímeros tri y tetrarramificados con etanol con la finalidad de observar el comportamiento de la reacción con alcoholes de mayor peso molecular, y como alternativa para obtener β -amino ésteres con grupos protectores diferentes. Estos β -amino ésteres también se obtuvieron mediante reacciones de un solo matraz (one pot) (Ecuación 20).



Se efectuó la transesterificación del dendrímero que contiene grupos terminales morfolina **5d** con etanol, con la intención de obtener el β -amino éster **7d** (Ecuación 21).



En el espectro de IR de **7d** (Anexo 7) se observan señales a 2964, 2851 y 2807 cm^{-1} que corresponden a las frecuencias de estiramiento de los enlaces C-H alifáticos. A 1734 cm^{-1} se observa una señal intensa que corresponde a la frecuencia de estiramiento del enlace C=O de éster. Por otra parte, se observa una señal a 1460 cm^{-1} que corresponde a la frecuencia de torsión del enlace C-H de metileno. Por último, se observa una señal a 1112 cm^{-1} que corresponde al enlace C-O de éster.

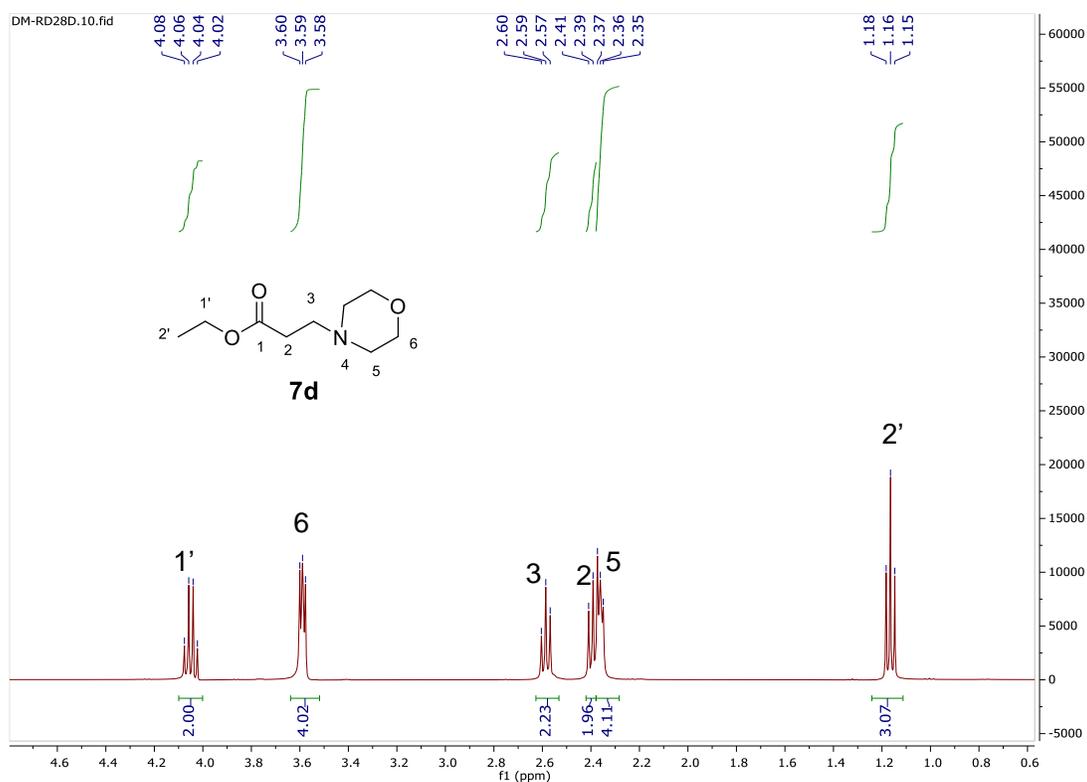


Figura 25. Espectro de RMN ^1H correspondiente al amino éster 3-morfolinopropionato de etilo (**7d**).

En el espectro de RMN ^1H de la Figura 25 correspondiente al β -amino éster **7d** se observan las señales correspondientes al fragmento del éster. Primeramente, se observa un triplete a 1.16 ppm que corresponde al metilo 2', el cual está conectado al

metileno 1', el cual se observa como un cuarteto a 4.05 ppm con una constante de acoplamiento de 7.2 Hz que corresponde a los dos hidrógenos del metileno 1'. El metileno 2 enlazado al carbonilo se observa como un triplete a 2.39 ppm con una constante de acoplamiento de 7.2 Hz, mientras que el metileno 3 se observa como un triplete con una constante de acoplamiento de 7.2 Hz. En el espectro correspondiente al β -aminoéster **7d** también se observan las señales correspondientes al fragmento de la morfolina. A 2.36 ppm se observa un triplete inclinado hacia la derecha con una constante de acoplamiento de 4.8 Hz, el cual corresponde a los cuatro hidrógenos del metileno 5; esta señal se traslapa con el triplete correspondiente al metileno 2. Por último, a 3.59 ppm se observa un triplete con una constante de acoplamiento de 4.8 Hz que corresponde a los cuatro hidrógenos del metileno 6.

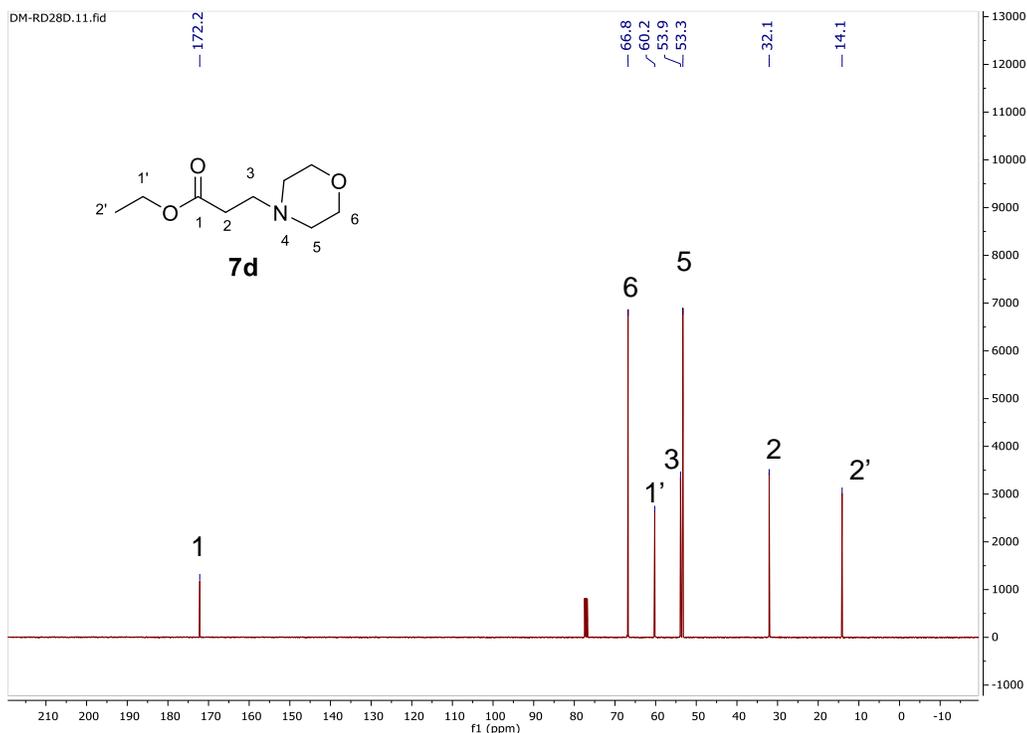


Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C correspondiente al aminoéster 3-morfolinopropionato de etilo (**7d**).

En el espectro de RMN ^{13}C de la Figura 26 correspondiente al amino éster **7d** se observa una señal a 14.1 ppm que corresponde al carbono del metileno 2'. También se observa una señal a 32.1 ppm que corresponde al carbono del metileno 2. Se observa una señal a 53.3 ppm que corresponde a los carbonos de los metilenos 5; esta señal está muy cercana a la señal a 53.9 ppm que corresponde al carbono del metileno 3. También se observa una señal a 60.2 ppm que corresponde al carbono del metileno 1'. También a 66.8 ppm se observa una señal que corresponde a los carbonos de los metilenos 6. Por último, a 172.2 ppm se observa una señal que corresponde al carbono del carbonilo 1. Las constantes de acoplamiento de las señales correspondientes a los metilenos 2 y 3 son mayores en comparación con las constantes de las señales correspondientes a los metilenos 5 y 6 debido a que el efecto inductivo del oxígeno disminuye los tiempos de relajación de los hidrógenos de los metilenos 5 y 6.

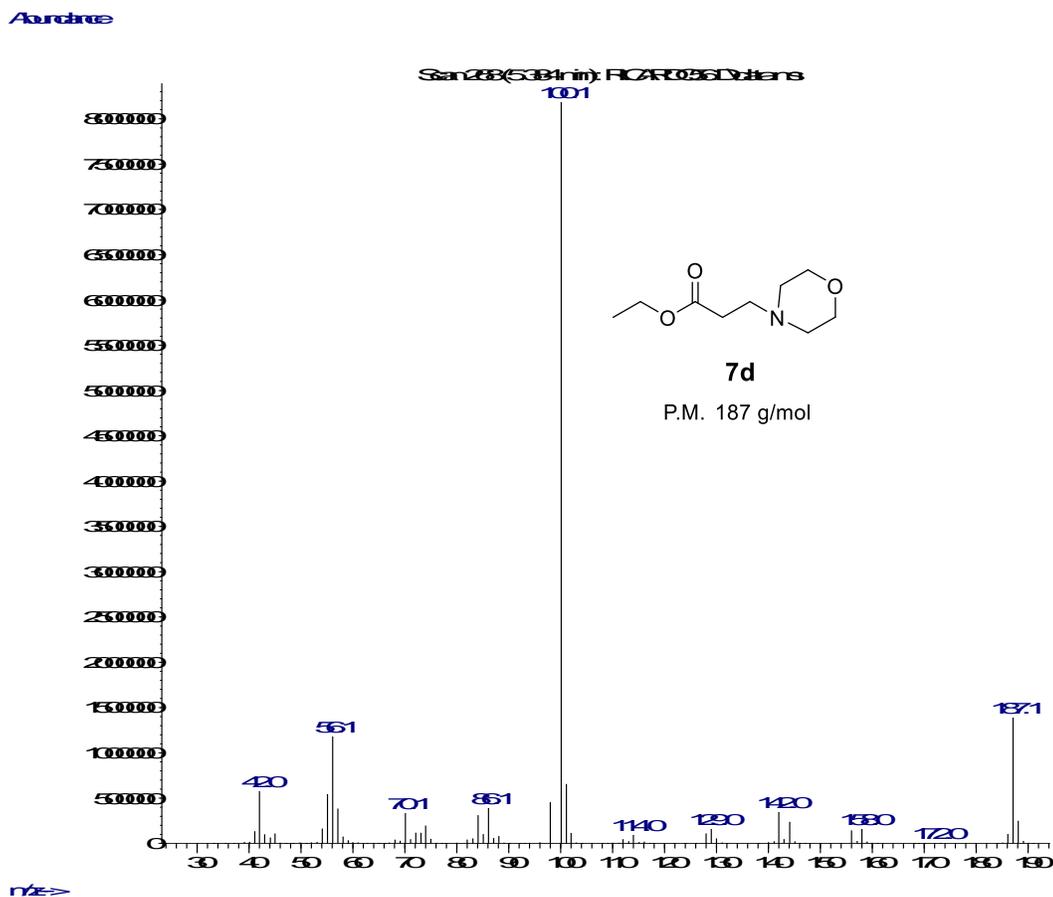


Figura 27. .Espectro de masas EMIE correspondiente al aminoéster **7d**.

En la Figura 29 se observa el espectro de masas por impacto electrónico se observa el ion correspondiente al amino éster **7d**, cuyo peso molecular es (M^+ 187 umas). El pico base a 100 uma indica la pérdida de acetato de etilo.

Se confirma la obtención del β -amino éster **7d**, con un 43% de rendimiento, en base a su caracterización mediante los espectros de IR y RMN. Además, se confirma la facilidad con la que se obtiene este compuesto mediante el método de transesterificación del dendrímero tetrarramificado **5d**.

En la Tabla 5 se muestran las señales de IR y RMN de los β -amino ésteres derivados de metanol.

Tabla 5. Datos espectroscópicos de IR, RMN correspondientes a los β-amino ésteres de etilo.

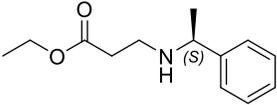
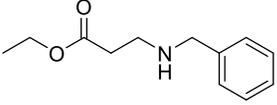
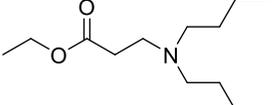
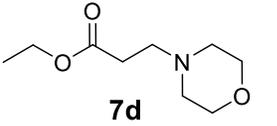
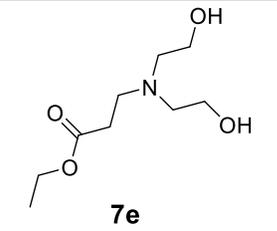
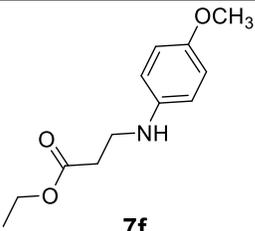
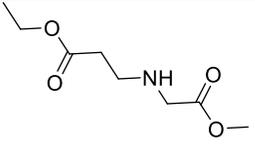
B-amino éster	IR (cm ⁻¹)	RMN ¹ H (δ)	RMN ¹³ C(δ)
 <p>7a</p>	3332, 2978, 1728, 1176, 1029, 759, 697	7.33-7.25 (m, C ₆ H ₅ -), 4.15 (c, -CH ₂ O-), 3.80 (c, <i>J</i> =6.6 Hz, -CHAr), 2.77 (ddt, <i>J</i> = 13.6, 12.9, 6.4 Hz, -CH ₂ NH-), 2.72 (ddt, <i>J</i> = 13.6, 12.9, 6.4 Hz, -CH ₂ NH-), 2.48 (t, <i>J</i> = 6 Hz, -CH ₂ CO ₂ -), 1.76 (s.a., -NH-), 1.37 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, -CH ₃) 1.27 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₃)	173.3, 145.5, 128.4, 126.9, 126.5, 60.3, 58.2, 43.0, 34.9, 24.4, 14.2.
 <p>7b</p>	3325, 2977, 1725, 1172, 1026, 730, 696	7.33-7.26 (m, C ₆ H ₅ -), 4.16 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, -CH ₂ O-), 3.82 (s, -CH ₂ Ar), 2.92 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, -CH ₂ NH-), 2.54 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, -CH ₂ CO ₂ -), 1.82 (s.a., NH), 1.27 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, -CH ₃)	172.7, 140.2, 128.4, 128.1, 126.9, 60.4, 53.8, 44.5, 34.8, 14.2.
 <p>7c</p>	2955, 2931, 2871, 2800, 1734, 1185, 1042	4.10 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₂ O-), 2.76 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, -CH ₂ N-), 2.40 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₂ CO ₂ -), 2.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₂ -), 1.39 (quin, <i>J</i> = 6.4 Hz, -CH ₂ -), 1.28 (sx, <i>J</i> = 6.8 Hz, -CH ₂ -), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₃), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₃)	172.9, 60.2, 53.6, 49.4, 32.5, 29.3, 20.6, 14.1, 14.0.
 <p>7d</p>	2964, 2851, 2807, 1734, 1460, 1112	4.05 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₂ O-), 3.59 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, -CH ₂ O-), 2.59 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₂ N-), 2.39 (t, <i>J</i> = 7.2, CH ₂ CO ₂ -), 2.36 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, CH ₂ N-) 1.16 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₃)	172.2, 60.8, 60.2, 53.9, 53.3, 32.1, 14.1
 <p>7e</p>	3347, 2944, 2783, 1726, 1605, 1639, 1185, 1032.	4.12 (c, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₂ O-), 3.72 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, -CH ₂ OH), 3.26 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, -CH ₂ N-), 3.24 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, -CH ₂ N-), 2.53 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, -CH ₂ CO ₂ -), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, -CH ₃)	178.4, 61.1, 58.9, 54.9, 51.4, 31.2, 16.9.

Tabla 5. Datos espectroscópicos de IR, RMN correspondientes a los β -amino ésteres de etilo (continuación).

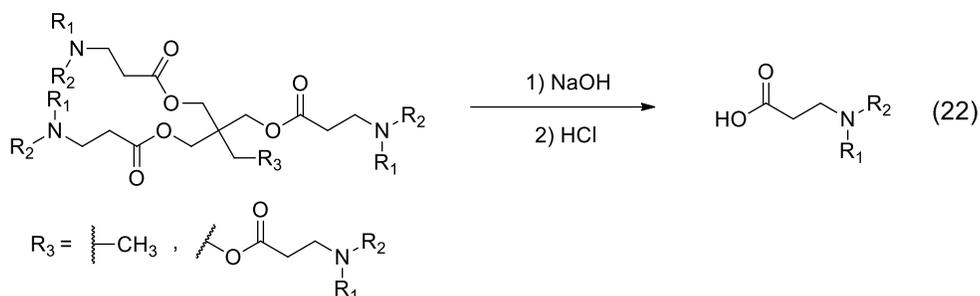
β -amino éster	IR (cm ⁻¹)	RMN ¹ H (δ)	RMN ¹³ C(δ)
 <p style="text-align: center;">7f</p>	3379, 2961, 2925, 2870, 2859, 1725, 1580, 1232, 1164, 819	6.79 (d, $J = 9.2$ Hz, -NH-C=CH-), 6.61 (d, $J = 9.2$ Hz, -O-C=CH-), 4.13 (s, CH ₂ O-), 3.76 (s, H ₃ CO-), 3.38 (t, $J = 6.4$ Hz, -CH ₂ NH-), 2.61 (t, $J = 6.4$ Hz, -CH ₂ -CO ₂ -), 1.35 (s -CH ₂ O-). 0.95 (d, $J = 7.6$ Hz, -CH ₃)	172.3, 152.2 141.6, 115.0, 114.6, 68.2, 55.8, 40.6 34.0.
 <p style="text-align: center;">7g</p>	3335, 2950, 2839, 1727, 1450, 1187, 1153.	4.15 (c, $J = 6.8$ Hz, -CH ₂ O-), 3.73 (s H ₃ CO-), 3.69 (s, OOC-CH ₂ -N-), 3.44 (s, -NH-) 2.91 (t, $J = 6.4$ Hz, -CH ₂ N-), 2.51 (t, $J = 6.4$ Hz, -CH ₂ CO ₂ -), 1.26 (s, $J = 6.8$ Hz, -CH ₃).	172.8, 172.6, 60.5, 51.8, 50.6, 44.7, 34.7, 14.2.

La Tabla 5 muestra los tipos diferentes de β -amino ésteres que se obtuvieron a partir de la transesterificación de los dendrímeros derivados de pentaeritritol con etanol. Estos β -amino ésteres se obtuvieron de forma sencilla en reacciones de un solo paso y sin condiciones extremas, concluyendo que el método de la obtención de beta amino ésteres mediante transesterificación de dendrímeros es muy sencillo.

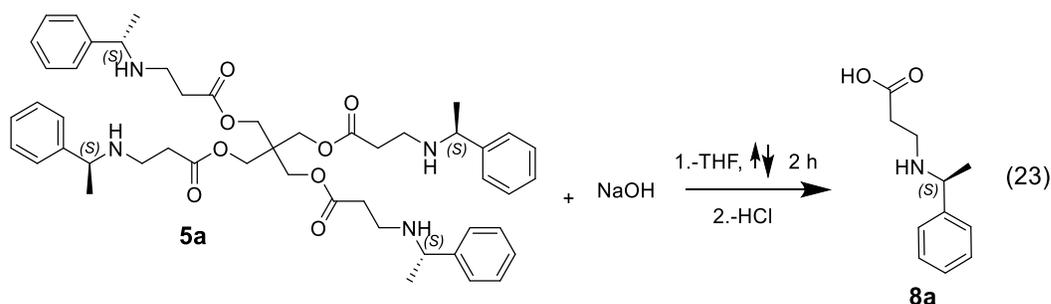
4.5. Síntesis de β -amino ácidos a partir de dendrímeros tri- y tetrarramificados

Se sintetizaron β -amino ácidos mediante reacciones de saponificación de los dendrímeros con NaOH y protonación posterior con HCl, con el propósito de comprobar la facilidad de la obtención de los β -amino ácidos al descomponerse los dendrímeros por hidrólisis, además de utilizar dichos aminoácidos en aplicaciones

biológicas. Estos β -amino ácidos se purificaron empleando una columna con resina de intercambio catiónico DOWEX 50 WX8. En la Ecuación 22 se muestra la reacción de hidrólisis de los dendrímeros para formar β -amino ácidos.



Se realizó la reacción de hidrólisis del dendrímoro **5a** con una solución acuosa de NaOH (Ecuación 23), utilizando THF para disolver el dendrímoro, se calentó el dendrímoro por dos horas, posteriormente se agregó HCl hasta pH = 1, se realizaron lavados con AcOEt y la fase acuosa se pasó por resina DOWEX 50 WX8, y se obtuvo el amino ácido (S)-3-((1-feniletíl)amino)propanoico (**8a**).



En el espectro de infrarrojo de **8a** (Anexo 8) se observa una banda ancha correspondiente a enlace O-H a 3238 cm^{-1} . mientras que a 3061 cm^{-1} se observa una señal débil correspondiente al estiramiento del enlace C-H del anillo aromático. A 1584 cm^{-1} , se observa una señal intensa que corresponde al estiramiento de enlace C=O de ácido. A 1008 cm^{-1} se observa una señal correspondiente al estiramiento del enlace C-O. Por último, se observan dos señales a 765 y 699 cm^{-1} que corresponden a la frecuencia de flexión de los enlaces C-H del anillo aromático monosustituido.

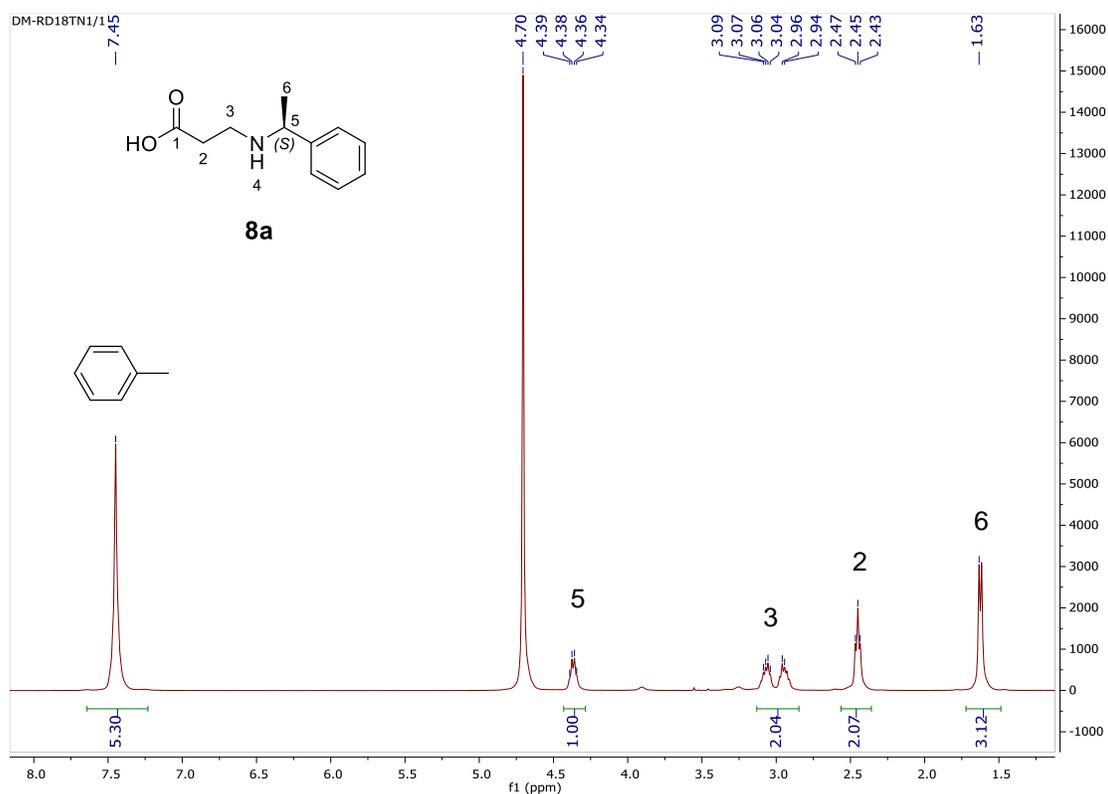


Figura 28. Espectro de RMN ^1H de ácido (*S*)-3-((1-feniletil)amino)propanoico (**8a**).

La Figura 28 corresponde al espectro de RMN ^1H del β -amino ácido **8a**, se observan las señales correspondientes al fragmento de ácido. A 2.45 ppm se observa un triplete con una constante de acoplamiento de 6.4 Hz correspondiente a

los hidrógenos del metileno 2. También se observan dos dobles de quintetos a 2.94 y 3.01 ppm con constantes de acoplamiento de 16.2, 15.8, 6.4 y 6.4 Hz correspondientes a los hidrógenos del metileno 3a y 3b respectivamente; lo que muestra que los hidrógenos del metileno 3 son diastereotópicos debido al ambiente quiral de la (*S*)- α -metilbencilamina. También se observan las señales correspondientes al fragmento de (*S*)- α -metilbencilamina. A 4.36 ppm se observa un cuarteto con una constante de acoplamiento de 6.4 Hz que corresponde al hidrogeno del metino 5. El metilo 6 se observa como un doblete a 1.62 ppm con una constante de acoplamiento de 6.4 Hz. Por último, los hidrógenos aromáticos se observan como un singulete a 7.45 ppm debido a que el disolvente oxido deuterado aumenta el tiempo de relajamiento de los hidrógenos aromáticos, dando como resultado una señal muy fina.

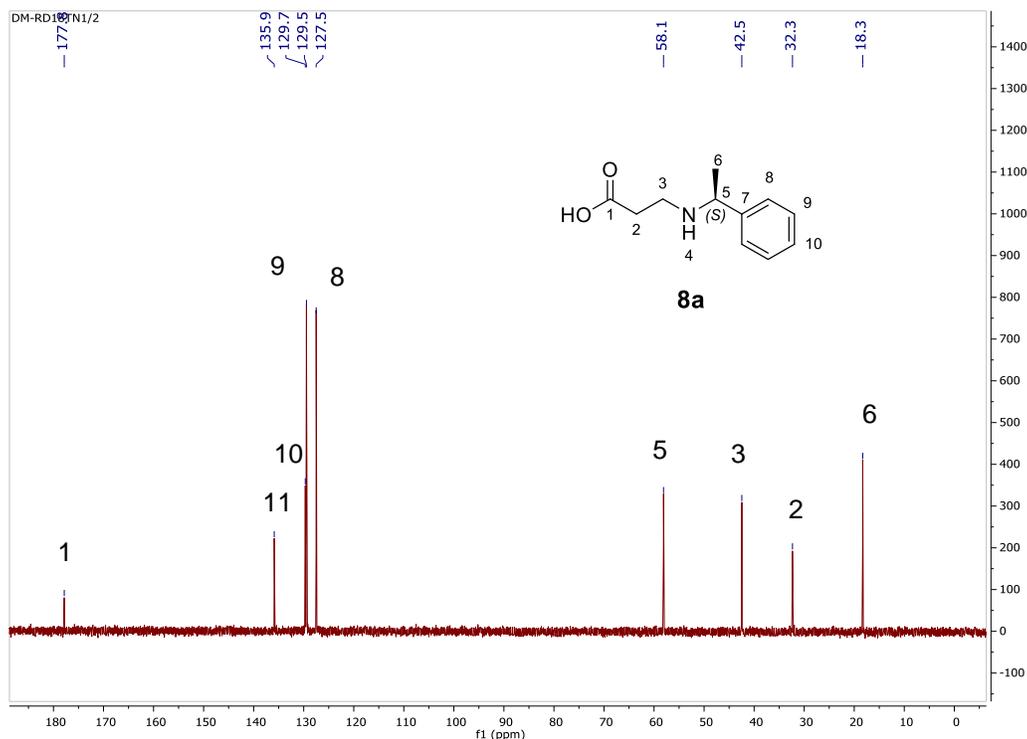


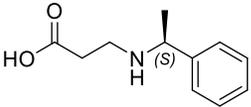
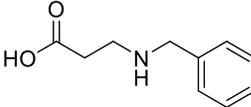
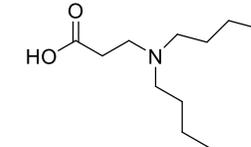
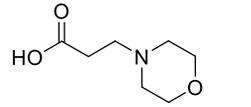
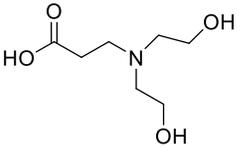
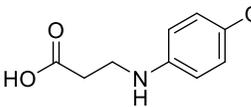
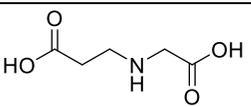
Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C de de ácido (*S*)-3-((1-phenil)amino)propanoico(**8a**).

En el espectro de RMN ^{13}C de la Figura 29 correspondiente al amino ácido **8a** se observa una señal a 18.3 ppm correspondiente al carbono del metilo 6. A 32.3 ppm se observa una señal correspondiente al metileno 2 mientras que a 42.5 ppm se observa una señal correspondiente al metileno 3. A 58.1 ppm se observa una señal correspondiente al metino 5. A 127.5 se observa una señal que corresponde a los carbonos aromáticos 8, a 129.4 ppm se observa una señal que corresponde a los carbonos aromáticos 9, a 129.7 ppm se observa una señal correspondiente al carbono aromático 10 y a 135.9 ppm se observa la señal correspondiente al carbono aromático 7. Por último, a 177.9 ppm se observa una señal correspondiente al carbono del carbonilo 1. En este espectro se observan las señales correspondientes al β -amino ácido **8a**; sin embargo, también se observa una señal a 61.1 ppm que corresponde al pentaeritritol.

En el espectro de masas por impacto electrónico obtenido por inserción directa (Anexo 9) se observa el ion correspondiente al peso molecular (M^+ 193 uma) así como los fragmentos resultantes a 179.1, 120.1, 118.1, 106.1, 91.1, 70.1, 57.1 y 42.1 uma. El pico base a 178.1 uma, indica la pérdida del metilo. Mediante los espectros de EMIE, IR y RMN se determinó la formación del amino ácido **8a** con un 60% de rendimiento. De esta manera se obtuvo el β -amino ácido **8a** mediante la hidrólisis del dendrímero 5a, esta ruta de síntesis resultó ser sencilla y eficaz.

La Tabla 6 contiene las señales de los espectros de RMN y IR correspondientes a los β -amino ácidos **8a-8g**, sintetizados en este trabajo.

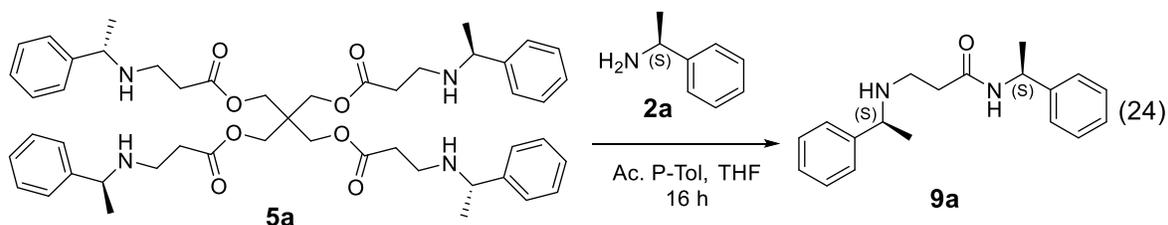
Tabla 6. Datos espectroscópicos de IR y RMN correspondientes a β -amino ácidos.

β -amino ácido	IR (cm^{-1})	RMN ^1H (δ)
 8a	3338, 3064, 1564, 1008, 765, 699	7.58-7.51 (m, C_6H_5 -), 4.46 (c, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CHAr}$), 3.64 (s, $-\text{NH}$ -), 3.16 (dq, $J = 15.8, 6.8, 6.4$ Hz, 1H) 3.04 (dq, $J = 16.2, 6.8, 6.4$ Hz, 1H) 2.53 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ -), 1.72 (d, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_3$).
 8b	3357, 3064, 1571, 1005, 749, 698	7.52-7.40 (m, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 4.28 (s, $-\text{CH}_2\text{Ar}$), 3.56 (s, $-\text{NH}$ -), 3.19 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{NH}$ -), 2.54 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ -)
 8c	3330, 2957, 2932, 2874, 1573, 1014	3.31 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$ -), 3.12 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$ -), 2.57 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ -), 1.67 (quin, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2$ -), 1.36 (sx, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2$ -), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_3$).
 8d	3393, 1709, 1577, 1371, 1112	3.89 (t, $J = 4.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{O}$ -) 3.25, (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$ -) 3.21 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$ -) 2.55 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ -)
 8e	3261, 2918, 1572, 1023	3.78 (t, $J = 5.6$ Hz, $-\text{CH}_2\text{OH}$) 3.22 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$ -) 3.13 (t, $J = 5.6$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$ -), 2.48 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ -)
 8f	3330, 2957, 2932, 2874, 1573, 1014	7.13 (dd, $J = 8.8$ Hz, $-\text{HN-C=CH}$ -), 6.94 (dd, $J = 8.8$ Hz, $-\text{O-C=CH}$ -), 3.72 (s, CH_3OAr -), 3.37 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{NH}$ -), 2.44 (t, $J = 6.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ -)
 8g	3196, 1564, 1035	(s, $-\text{CH}_2\text{NH}$ -), 3.30 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$ -), 2.66 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ -).

La β -amino ácidos sintetizados que se muestran en la Tabla 6 fueron preparados en condiciones de temperatura no mayor a 65 ° C a presión normal y solamente se utilizó la resina DOWEX 50 WX8 para purificar el β -amino ácido.

4.6. Síntesis de *N*-((*S*)-1-feniletíl)-3-(((*S*)-1-feniletíl)amino)propanamida (**9a**)

Se sintetizó la β -amino amida **9a** con el propósito de utilizarla como catalizador en la adición de Michael de la acetona al nitroestireno, además de establecer una ruta para la síntesis de dipéptidos. Para la síntesis de la β -amido amina **9a** se efectuó la reacción de amidación del dendrímero **5a** utilizando la amina quiral **3a** en THF (Ecuación 24). Se agregó ácido *p*-toluensulfónico como catalizador. La reacción se calentó durante 16 h y se obtuvo la amidoamina *N*-((*S*)-1-feniletíl)-3-(((*S*)-1-feniletíl)amino)propanamida (**9a**).



En el espectro de infrarrojo de **9a** (Anexo 10) se observa una señal a 3821 cm^{-1} que corresponde a la frecuencia del estiramiento del enlace N-H, también se observan señales a 3062, 2029, 2969, 2925 y 2868 cm^{-1} se observa una señal que corresponde a la frecuencia de estiramiento de los enlaces alifáticos C-H. Por otra parte, se observa una señal intensa a 1638 cm^{-1} que corresponde a la frecuencia de estiramiento del enlace C=O de amida. Por último, se observan dos señales a 759 y 698 cm^{-1} que corresponden a la frecuencia de torsión de los enlaces C-H aromáticos pertenecientes a un anillo monosustituido.

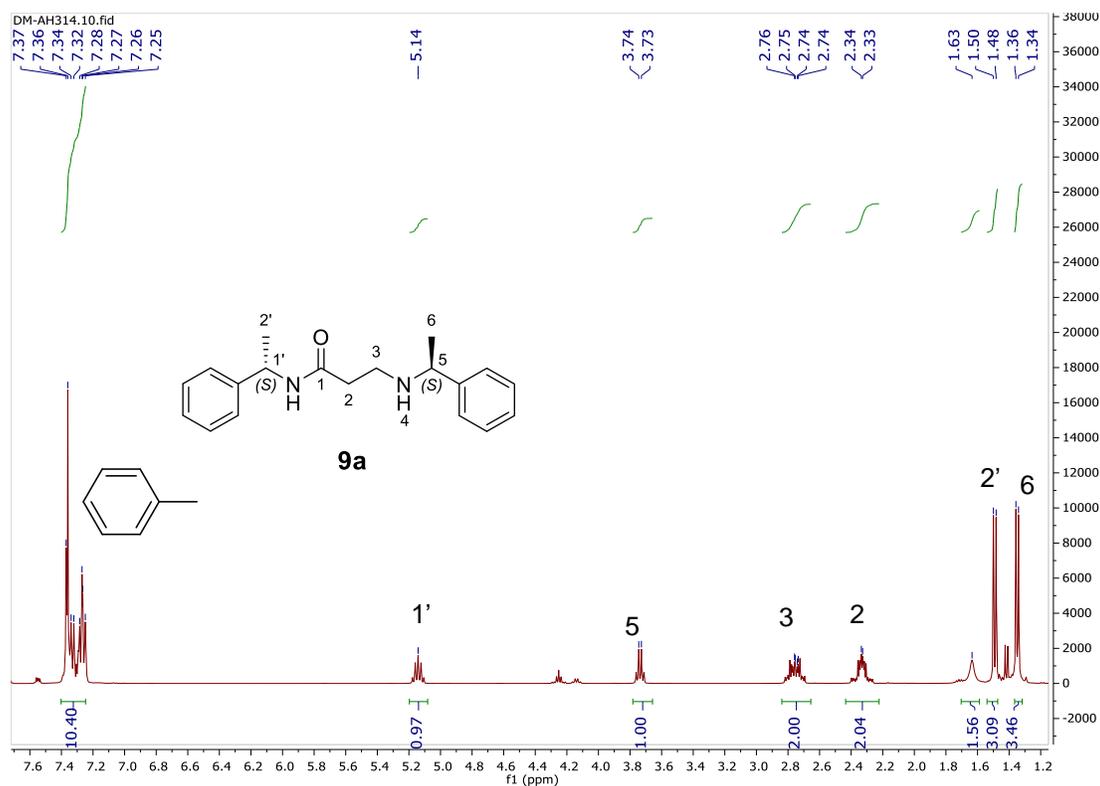


Figura 30. Espectro de RMN ^1H correspondiente a *N*-((*S*)-1-feniletíl)-3-(((*S*)-1-feniletíl)amino)propanamida (**9a**).

En el espectro de RMN ^1H de la Figura 30 correspondiente a la aminoamida **9a** se observan señales correspondientes al fragmento de la amida. Primeramente, se observa un quinteto a 5.14 ppm con una constante de acoplamiento de 6.8 Hz, que corresponde al hidrógeno del metino 1'; este hidrógeno se ve con el quinteto debido a que presenta una correlación con el hidrógeno de la amida.

El metileno 1 está conectado con el anillo aromático cuyas señales se localizan en la región de 7.25 a 7.37 ppm; el metileno 1 también está enlazado con el metilo 2', cuyos hidrógenos se observan como un doblete a 1.49 ppm, con una constante de acoplamiento de 6.8 Hz.

A 2.29 y 2.37 ppm se observa un doblete de triples de cuartetos, con constantes de acoplamiento de 13.4, 9.1 y 4.6 Hz, que corresponden a los hidrógenos a y b del

metileno 2, mientras que a 2.72 y 2.79 ppm se observa un doble de triples de dobles de triples, con constantes de acoplamiento de 16.3, 12.0, 7.3 y 4.0 Hz, que a los hidrógenos a y b del metileno 3.

En el espectro de RMN ^1H , también se observan señales correspondientes al fragmento de la (*S*)-(α)-metilbencilamina. A 1.63 ppm se observa un singlete correspondiente al hidrógeno de la amina. A 3.74 ppm se observa un cuarteto con una constante de acoplamiento de 7.2 Hz que corresponde al hidrógeno del metino 5. Este metino está enlazado al metilo 6, el cual se observa como doblete a 1.49 ppm con una constante de acoplamiento de 6.8 Hz. Por último, en la región de 7.25 ppm a 7.37 ppm se observan las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos de los fenilos monosustituídos.

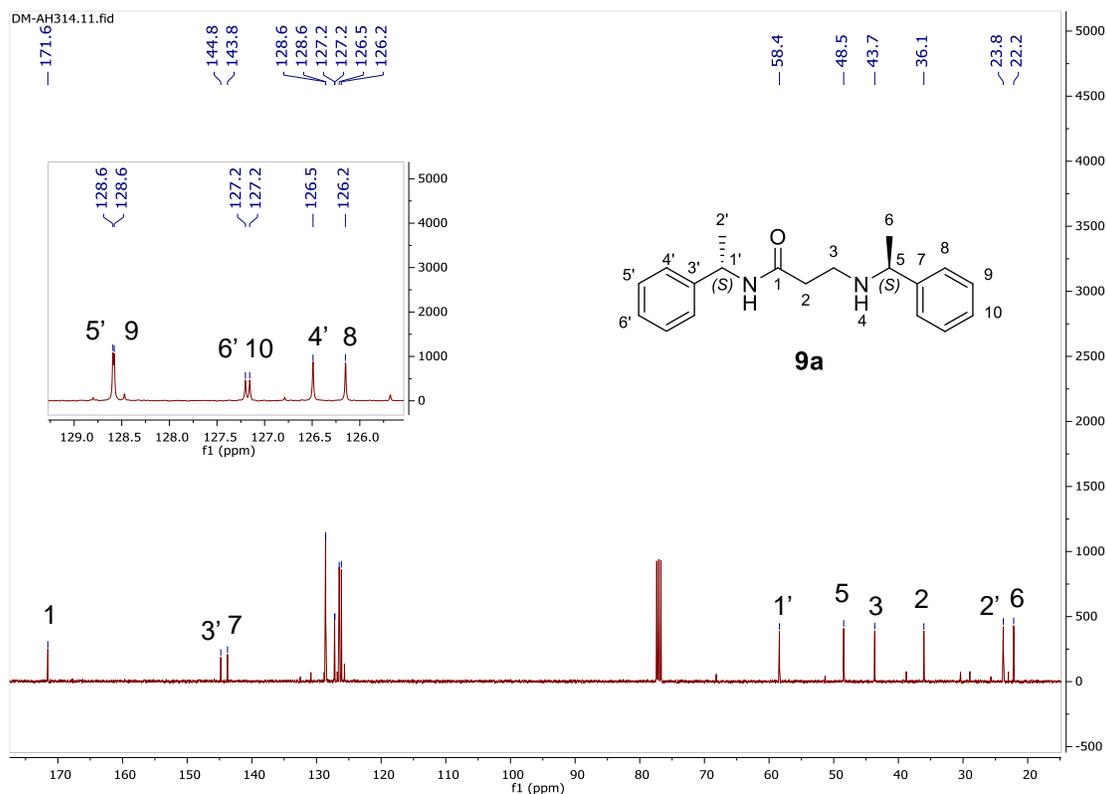


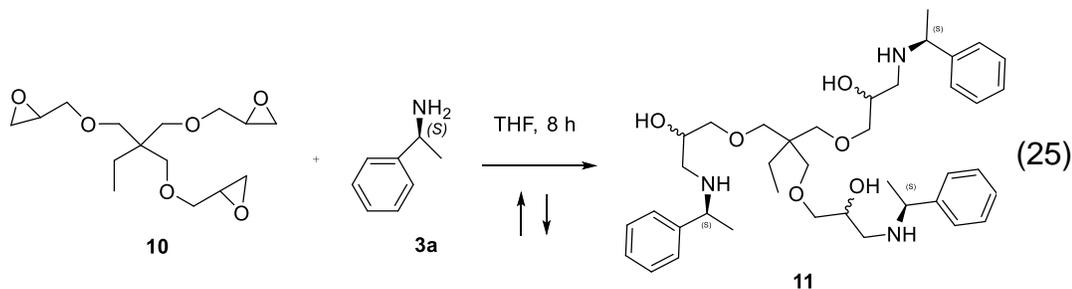
Figura 31. Espectro de RMN ^{13}C correspondiente a N-((*S*)-1-feniletíl)-3-(((*S*)-1-feniletíl)amino)propanamida (**9a**).

En el espectro de RMN ^{13}C de la Figura 31 correspondiente a la amino amida **9a** se observan dos señales a 22.2 y 23.8 ppm que corresponden a los carbonos de los metilos 6 y 2' respectivamente, también se observa a 36.1 ppm una señal que corresponde al carbono del metileno 2. A 43.7 ppm se observa una señal que corresponde al carbono del metileno 3, mientras que a 48.5 ppm se observa una señal que corresponde se observa una señal que corresponde al carbono del metino 5. El carbono del metino 1' se observa como una señal a 58.4 ppm. El carbono aromático 8 se observa como una señal a 126.2 ppm, mientras que a 126.5 ppm se observa una señal correspondiente al carbono 4'. Los carbonos aromáticos 10 y 6' se observan a 127.2 ppm. Los carbonos aromáticos 9 y 5' se observan a 128.6 ppm. El carbono aromático 7 se observa como una señal a 143.8 ppm mientras que el carbono 3' se observa como una señal a 144.8 ppm. Por último, se observa una señal a 171.6 que corresponde al carbono de carbonilo de la amida.

Se confirma la obtención de la β -aminoamida **9a**, en base a su caracterización mediante los espectros de IR y RMN. Con la obtención de esta β -amino amida se utilizaron los dendrímeros como materias primas para la preparación de dipéptidos conformados con un alfa aminoácido y un β amino ácido; sin embargo, el efecto estérico causado por el anillo aromático impidió la transamidación del dendrímeros para obtener el dipéptido.

4.7. Síntesis de (2S,16S)-9-etil-9-((2-hidroxi-3-(((S)-1 feniletil)amino) propoxi) metil)-2, 16-difenil-7,11-dioxa-3,15-diazaheptadecano-5,13-diol (11a)

Se sintetizó el dendrímero derivado del trimetilolpropano **11a** con el propósito de utilizarse como catalizador en la reacción de Michael, en la adición de acetona a nitroestireno. Para preparar el dendrímero, se efectuó la reacción entre éter triglicidil .de trimetilolpropano (**10**) y la amina **3a** calentándose a reflujo durante ocho horas utilizando THF (Ecuación 25). El análisis espectroscópico se efectuó con la mezcla de estereoisómeros obtenidos en la reacción.



En el espectro de IR (Anexo 11) se observa una banda ancha a 3352 cm^{-1} que corresponden a la frecuencia de estiramiento del enlace O-H. También se observan señales que corresponden a la frecuencia de estiramiento del enlace sencillo C-H entre 2966 y 2862 cm^{-1} . A 1098 cm^{-1} se observan una señal intensa que corresponde a la frecuencia de flexión enlace sencillo C-O, dos señales a 769 y 704 cm^{-1} que representan la frecuencia de flexión de los enlaces C-H del fenilo monosustituido. Además, ya no se observan las señales características de los epóxidos a 1280 y 906 cm^{-1} , que caracterizan al reactivo **10** (Anexo 12).

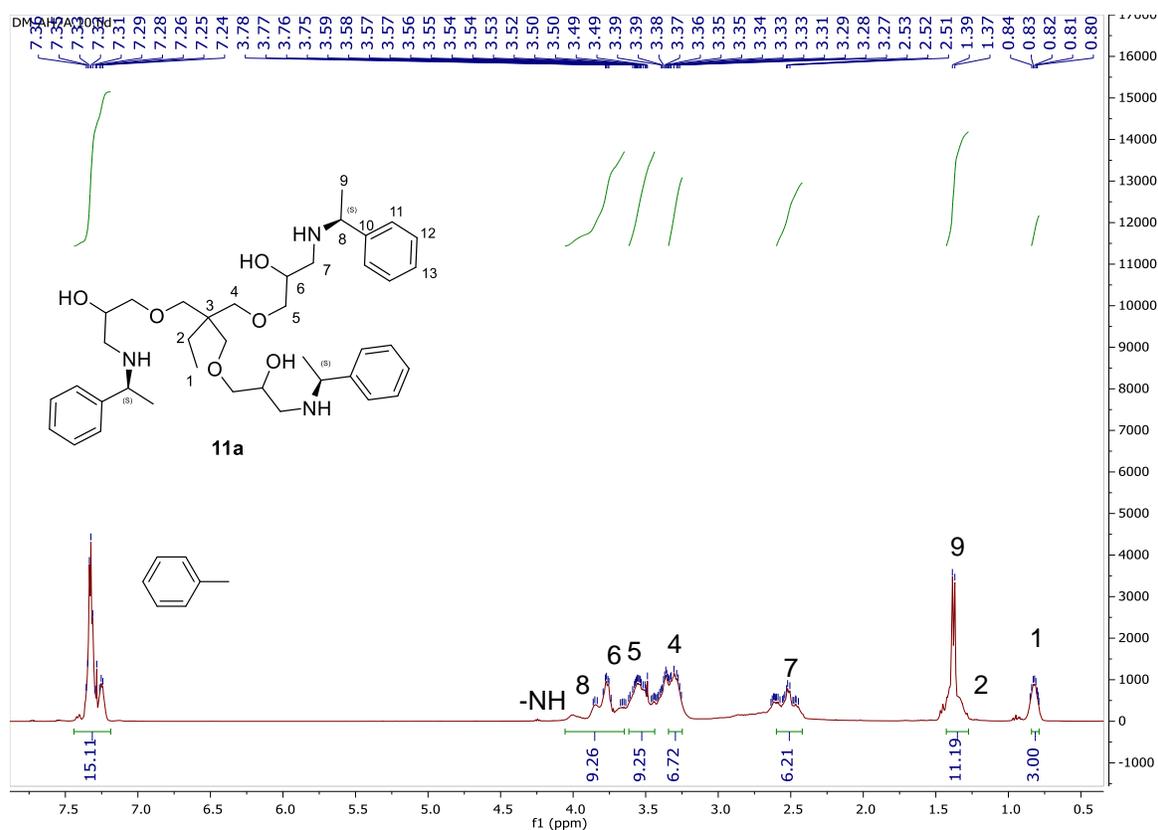


Figura 32. Espectro de RMN ^1H del dendrón quiral trirramificado **11a**.

La Figura 34 corresponde al espectro de RMN ^1H del dendrímtero **11a** se observa un triplete a 0.83 ppm que corresponde a los tres hidrógenos del metilo 1 que están enlazados con un metileno 2 cuyos dos hidrógenos se observan como un cuarteto a 1.29 ppm, esta señal se traslapada con un doblete a 1.38 ppm que corresponde a los nueve hidrógenos de los metilos 9. Se observa un multiplete a 2.52 ppm que corresponde a los seis hidrógenos de los metilenos 7, también se observa multiplete a 3.29 ppm que corresponde a los seis hidrógenos de los metilenos 4 y un multiplete a 3.35 ppm que corresponde a los seis hidrógenos de los metilenos 5. Se observa un multiplete a 3.66 ppm que corresponde a los tres hidrógenos de los metinos 6. Se observa un cuarteto que integra para los tres hidrógenos de los metinos 8 a 3.78 ppm. Por último, se observa un multiplete en 7.22-7.34 ppm que corresponde a los hidrógenos aromáticos de los sistemas $\text{A}_2\text{B}_2\text{C}$.

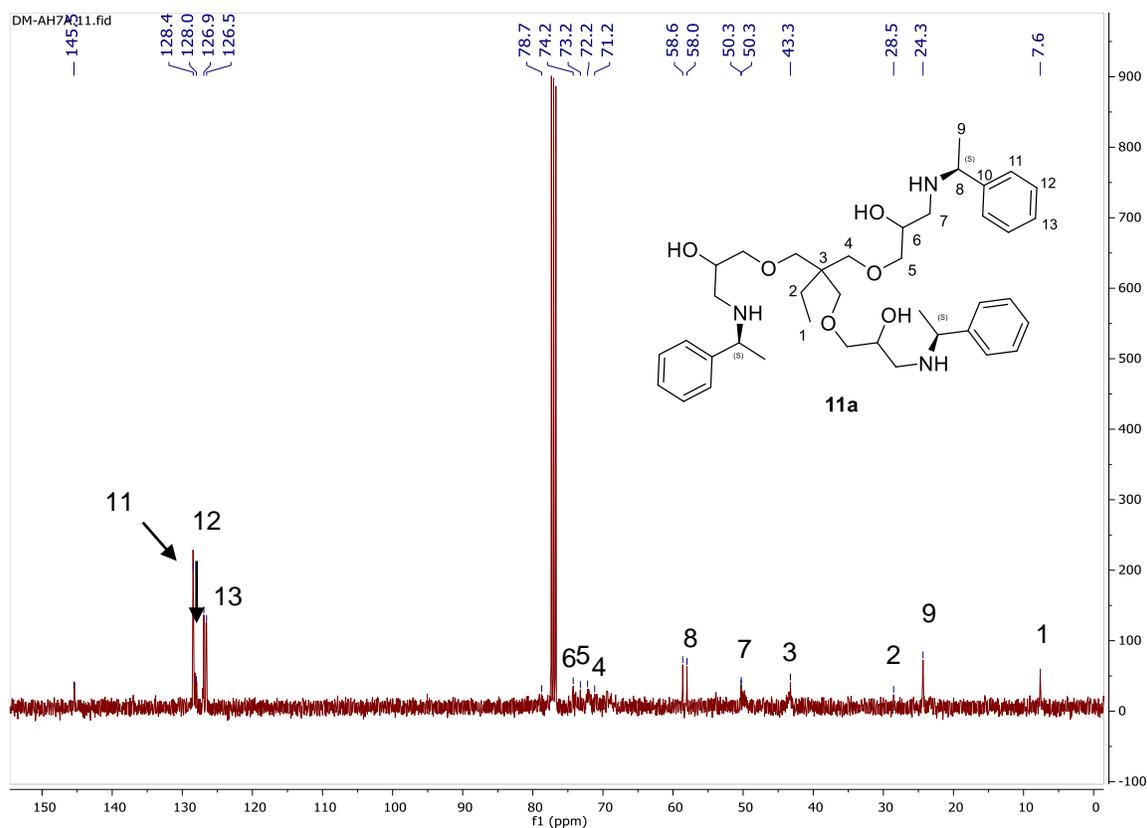


Figura 33. Espectro de RMN ^{13}C del dendrón quiral triramificado **11a**.

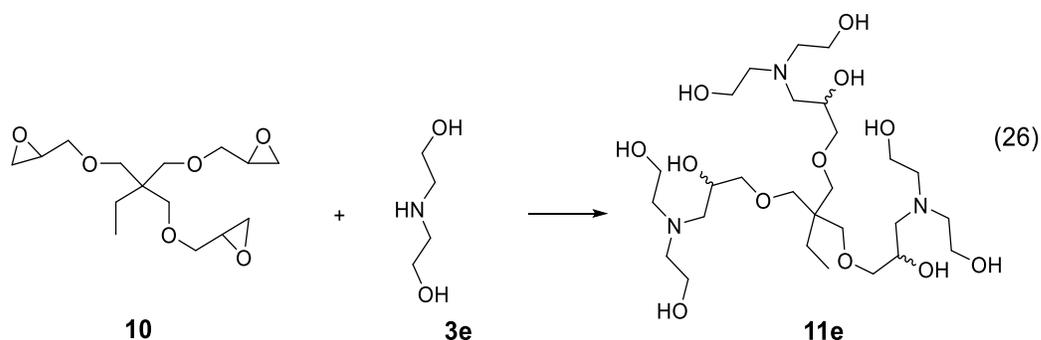
En la Figura 33 correspondiente al espectro de RMN de ^{13}C se puede observar una señal a 7.6 ppm perteneciente al carbono del metilo 1, así como una señal a 24.9 ppm que corresponde a los carbonos de los metilos 9. A 28.5 ppm se observa una señal para el carbono del metileno 2. El carbono cuaternario se ve en la señal a 43.3 ppm, los carbonos de los metilenos 7 se observan a 50.3 ppm y a 58.0 ppm se observa una señal para los carbonos de los metinos 8. Por otra parte, se observa a 71.2 ppm una señal que corresponde a los carbonos de los metilenos 4, mientras que los metinos 5 se aprecian como una señal a 74.2. Los carbonos de los metinos 6 se observan como una señal a 78.7 ppm. Por último, desde 125.7 ppm hasta 128.5 ppm se observan las señales correspondientes a los carbonos aromáticos exceptuando los carbonos aromáticos cuaternarios que se aprecian en una señal a 145.4 ppm.

En base a los espectros de IR, RMN se confirma la estructura del dendrímero **11a**, obtenido a partir de la apertura de los anillos de **10** utilizando tres moléculas de la amina quiral **3b**, este producto se obtuvo en un 20% de rendimiento.

Este dendrímero se utilizó como organocatalizador para la reacción entre la acetona y nitroestireno, sin embargo, la reacción de Michael no procedió.

4.8. Síntesis de 9-((3-(bis(2-hidroxietil)amino)-2-hidroxiopropoxi)metil)-9-etil-3,15-bis(2-hidroxietil)-7,11-dioxa-3,15-diazaheptadecano-1,5,13,17-tetraol (**11e**)

Se llevó a cabo la reacción entre el reactivo comercial éter triglicidil de trimetilolpropano **16** y la amina **3e** calentándose a reflujo durante ocho horas utilizando THF, de esta manera se obtuvo el dendrímero **11e**, el cual podría ser utilizado para aplicaciones biológicas. (Ecuación 26). El análisis espectroscópico se efectuó con la mezcla de estereoisómeros obtenidos en la reacción.



En el espectro de IR del producto **11e** (Anexo 13) se observa la presencia de una banda bastante ancha a 3320cm^{-1} que corresponde a la frecuencia de estiramiento del enlace O-H. También se observan las señales correspondientes a la

frecuencia de estiramiento del enlace C-H a 2939 y 2885 cm^{-1} . Por otra parte, se observa una señal intensa a 1032 cm^{-1} . Esta banda confirma la formación de alcoholes a partir de la apertura de los epóxidos cuyas bandas características (a 1252, 908 y 838 cm^{-1}) sólo se aprecian en el espectro del triepóxido **10** (Anexo 34).

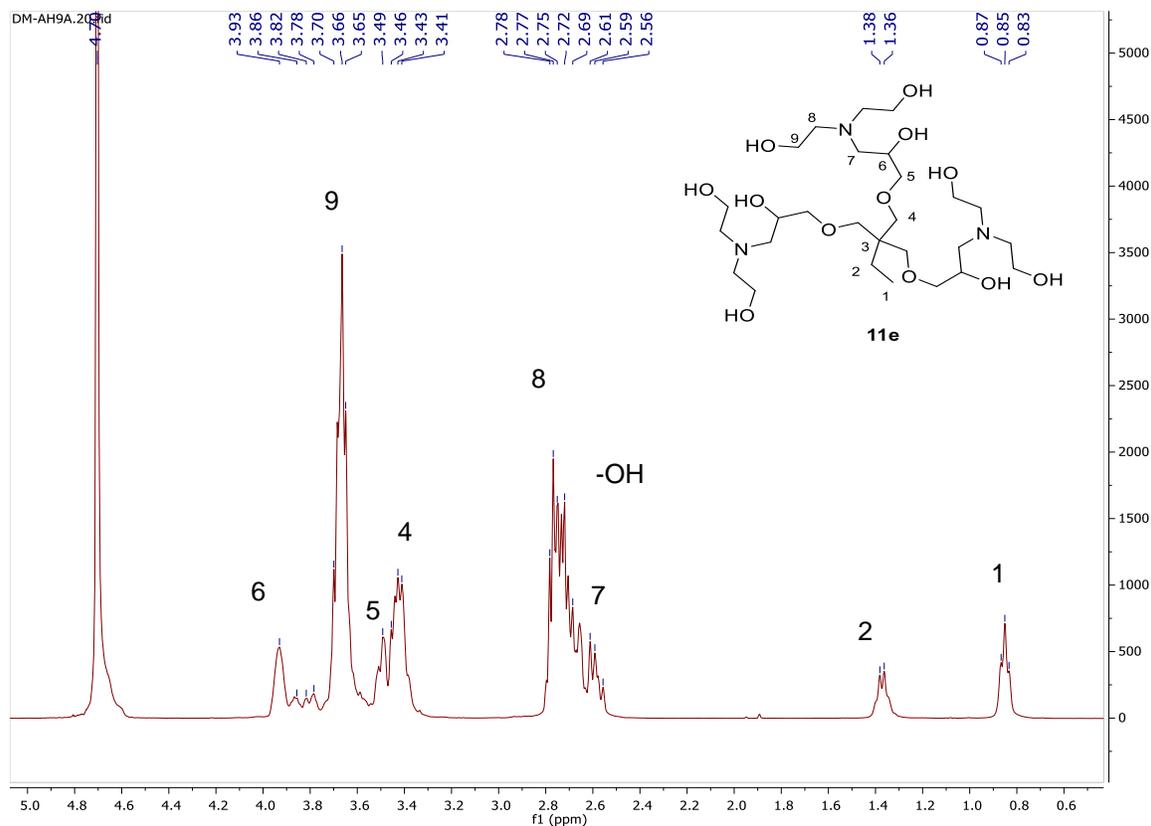


Figura 34. Espectro de RMN ^1H del dendrímero quiral de primera generación **11e**.

En la Figura 36 correspondientes al espectro de RMN ^1H se observa un triplete a 0.85 ppm que corresponden a los hidrógenos de los metilos 1 y un cuadruplete que corresponde a los hidrógenos del metileno 2 a 1.37 ppm. A 2.56 se observa un singulete que corresponde a los hidrógenos de los hidroxilos enlazados al carbono del metileno 7, mientras que a 2.78 ppm se observa un triplete que corresponde a los

12 hidrógenos de los metilenos 8. La señal correspondiente a los hidrógenos de los metilenos 4 se observan a 3.41 ppm, mientras que a 3.49 ppm se observa una señal que corresponde a los seis hidrógenos de los metilenos 5. La señal correspondiente a los 12 hidrógenos de los metilenos 9 se observan a 3.68 ppm, mientras que a 3.93 ppm se observa una señal que corresponde a los tres hidrógenos de los metinos 6. Por último, la señal correspondiente al agua residual se encuentra a 4.79 ppm.

En el espectro de COSY de **11e** (Anexo 14) se observa la correlación entre los hidrógenos de los metilenos 8 a 2.78 ppm y los hidrógenos de los metilenos 9 a 3.68 ppm, así como la correlación entre los metinos 6 a 3.93 ppm con los metinos 5 a 3.49 ppm y los metinos 7 a 2.56 ppm.

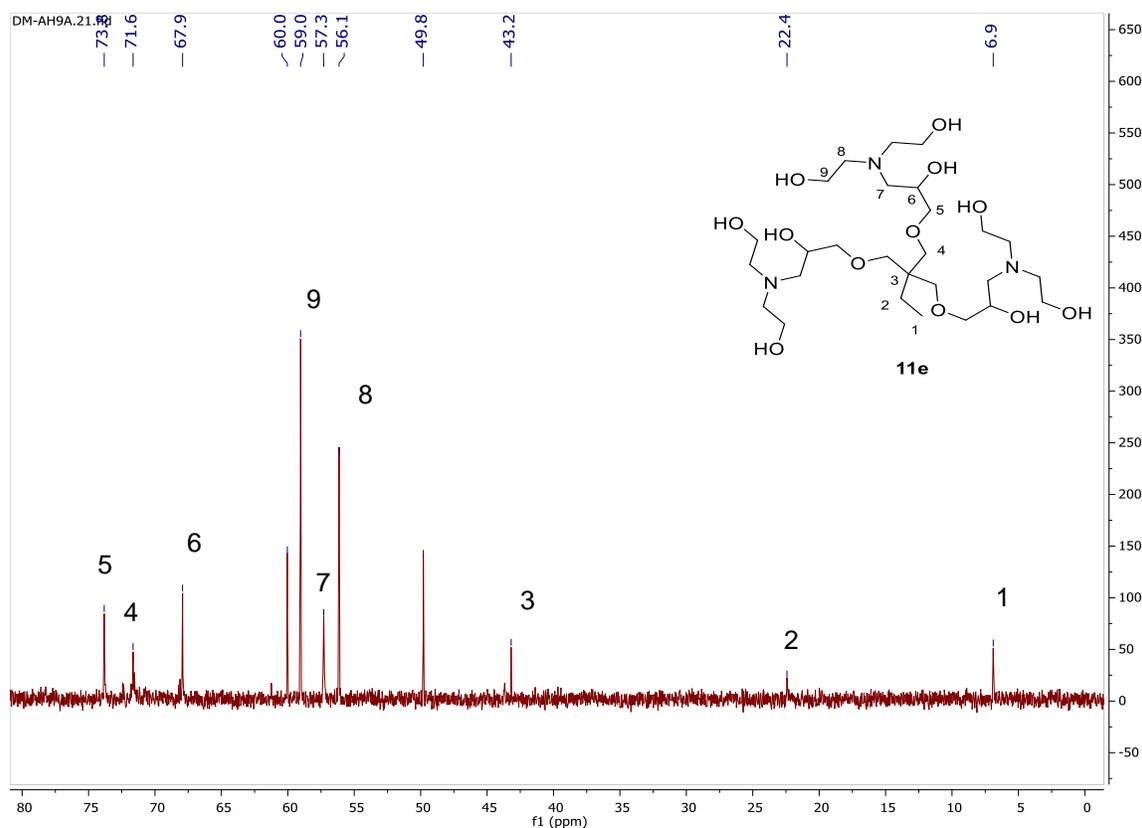


Figura 35. Espectro de RMN ^{13}C del dendrímero quiral de primera generación **11e**.

En la Figura 35 correspondiente al espectro de RMN ^{13}C del dendrímero **11e** se observa a 6.9 ppm el carbono del metilo 1, además del carbono del metileno 2 que se observa a 22.4, el carbono cuaternario se observa a 43.2 ppm, Los carbonos de los metilenos 8 se aprecian en una señal a 56.1 ppm, también se observa el carbono del metileno 7 a 57.3 ppm, a 59.0 ppm se observa una señal que integra para el carbono de los metilenos 9, a 67.9 ppm se observa a los carbonos de los metinos 6 y a 71.3 ppm se observa una señal que integra para los carbonos de los metileno 4. Por último, a 73.2 ppm se observa una señal que corresponde a los metilenos 5.

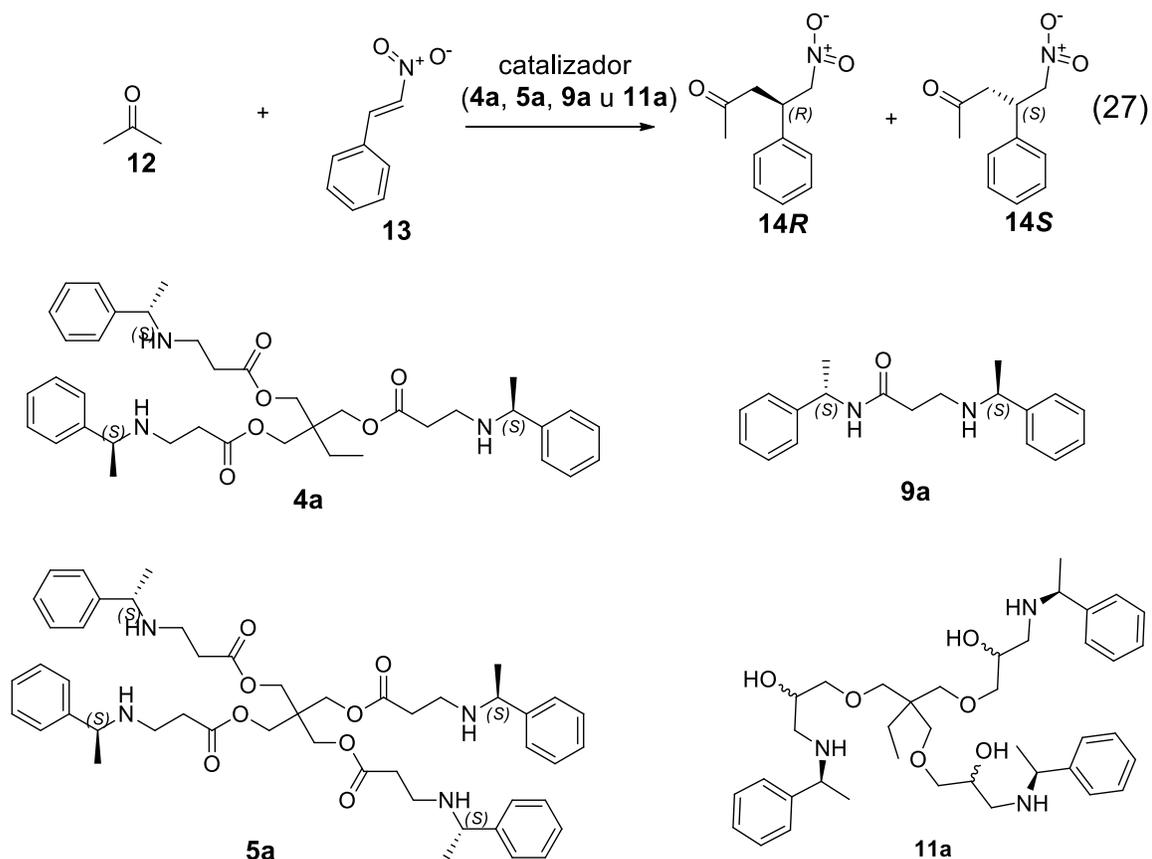
En el espectro de HSQC (Anexo 15) se observa que los hidrógenos que se observan a 2.56 ppm correlaciona con los carbonos que se observan a 57.3 ppm y estos corresponden al metileno 7. Mientras que los hidrógenos que se observan a 3.49 ppm se correlacionan con los carbonos que se observan a 73.83 ppm y corresponden a los metilenos 5. Por último, los hidrógenos a 3.41 ppm correlacionan con la señal a 71.3 ppm y corresponden a los metilenos 4.

En el espectro de HMBC (Anexo 16) se observa la correlación a tres enlaces de los hidrógenos del metileno 7 a 2.56 ppm con los carbonos de los metilenos 8 a 56.1 ppm, lo que significa que se ha abierto el epóxido al reaccionar el éter triglicidil de trimetilolpropano y la dietanolamina y se ha formado el dendrímero 11e.

Con base al análisis espectroscópico de IR y RMN se confirma la estructura del dendrímero **11e**, obtenido a partir de la apertura de los anillos del triepóxido **10** utilizando tres moléculas de dietanolamina **3d**, con un rendimiento de 39%.

4.9. Reacciones de organocatálisis

Con el antecedente de que los dendrímeros se han usado como organocatalizadores y considerando la estructura de los compuestos obtenidos en este trabajo, se tomó en cuenta la posibilidad de que actuaran como organocatalizadores eficientes. Por lo tanto, se efectuaron reacciones de organocatálisis utilizando los dendrímeros **4a**, **5a** y **11a**, así como la β -amino amida **9a** en reacciones de Michael en la adición de acetona a β -nitroestireno (Ecuación 27).



Se efectuó la reacción de adición de Michael en agitación durante 20 días, y posteriormente se calentó a 45 °C durante 8 h. Al analizar la mezcla de reacción, en el espectro de infrarrojo se observaron señales intensas correspondientes al nitroestireno **13**, además de que no se observó la formación del producto (Figura 36). Por lo tanto, se concluye que la reacción no procedió y que los dendrímeros **4a**, **5a**, y **11a**, así como la β -aminoamida **9a** no tuvieron actividad catalítica.

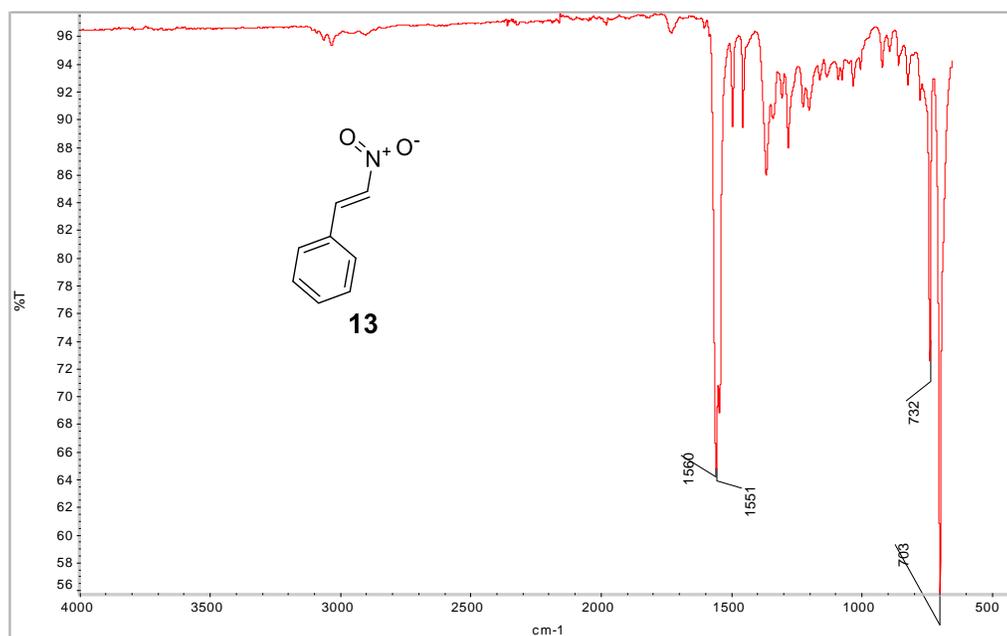


Figura 36. Espectro de IR correspondiente a la reacción de catalisis entre acetona y nitroestireno.

También se observa el tiempo de retención de 12.017 min. correspondiente al nitroestireno en el espectro de cromatografía líquida de resolución alta (Figura 37)

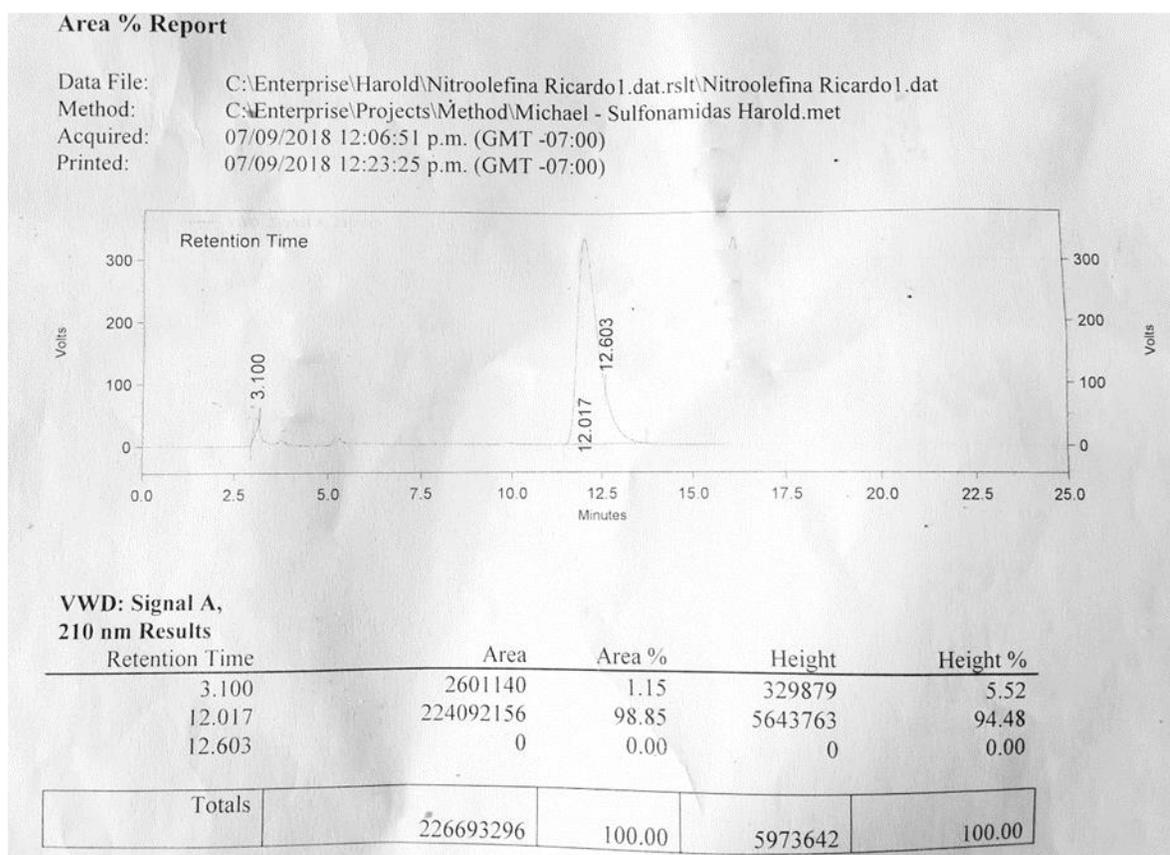


Figura 37. Espectro de HPLC correspondiente a β -nitroestireno.

En base a estos resultados se concluye que no procedieron las reacciones de organocatálisis.

4.10. Cálculos teóricos

4.10.1. Estados de transición de la reacción entre acetona y β -nitroestireno utilizando derivados de ciclohexanodiamina como catalizadores

La estereoselectividad en química asimétrica, se puede predecir mediante la química computacional. Se llevaron a cabo cálculos teóricos para obtener las energías de los estados de transición enantioméricos, utilizando dendrímeros con

ciclohexanodiaminas terminales como organocatalizadores en la reacción de adición de acetona a β -nitroestireno y de este modo predecir la proporción de estereoisómeros producidos en la reacción química. Los cálculos se realizaron utilizando el programa Gaussian 09, el nivel de teoría DFT, el funcional híbrido B3LYP y la base ccp-vdz. Las moléculas consideradas en esta sección no se sintetizaron en este estudio, los cálculos se realizaron para determinar la estereoselectividad de los organocatalizadores, y de acuerdo a los resultados teóricos obtenidos considerar la factibilidad de la síntesis y su uso en reacciones de adición.

Se determinó la estereoselectividad teórica del dendrímero derivado de pentaeritritol (**15**) como catalizador en la reacción de Michael, en la adición de acetona **12** a β -nitroestireno **12** considerando centros quirales (S) en los carbonos con grupos hidroxilos (Figura 38).

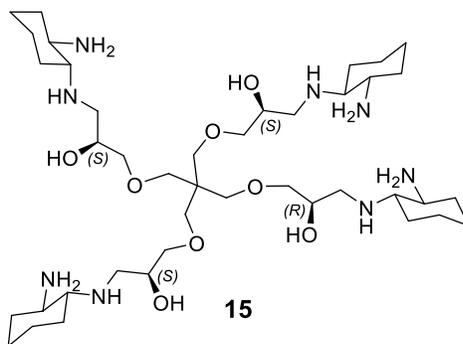
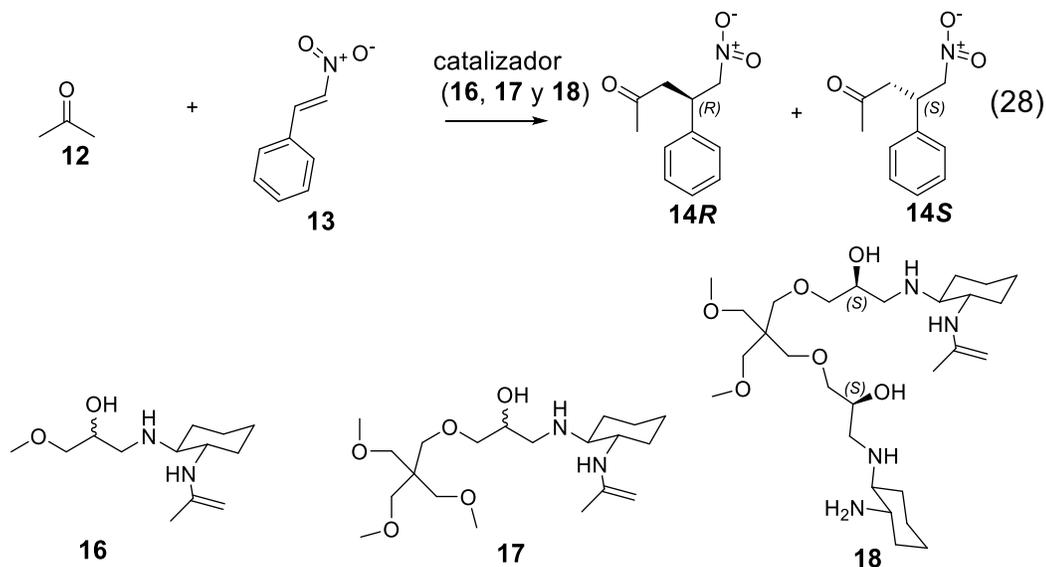


Figura 38. Estructura del dendrímero derivado del pentaeritritol.

Sin embargo, debido a que al efectuar cálculos teóricos utilizando el dendrímero directamente, sería muy complicado y llevaría mucho tiempo dado el gran tamaño de la molécula, se trabajó con moléculas relativamente más pequeñas.

Los modelos moleculares usados para el cálculo fueron las enaminas **16**, **17**, y **18**. Se obtuvo la optimización de la geometría y posteriormente la frecuencia de las energías de los estados de transición diastereoméricos de la reacción entre la acetona (**10**) y el nitroestireno (**11**) (Ecuación 28), utilizando cada uno de los modelos moleculares.



En la Tabla 7 se muestran los resultados obtenidos, indicando la proporción de los enantiómeros (**12R** y **12S**), cuando se utilizaron los organocatalizadores **16**, **17** y **18** en la reacción de adición de acetona a nitroestireno. También se muestran las diferencias de energías de los estados de transición ($\Delta\Delta G$) al utilizar cada uno de los modelos moleculares.

Tabla 7. Diferencia de energías de acuerdo en los estados de transición de acuerdo a cada modelo molecular.

Catalizador	$\Delta\Delta G^a$	Proporción de enantiómeros (%)	
		Kcal/mol	R
16R*	2.64	99.9	0.01
16S*	2.06	97	3
17R*	1.71	22	78
17S*	0.87	19	81
18SS*	1.38	9	91

*La estereoquímica indicada, se refiere a la configuración del carbono con grupo OH.

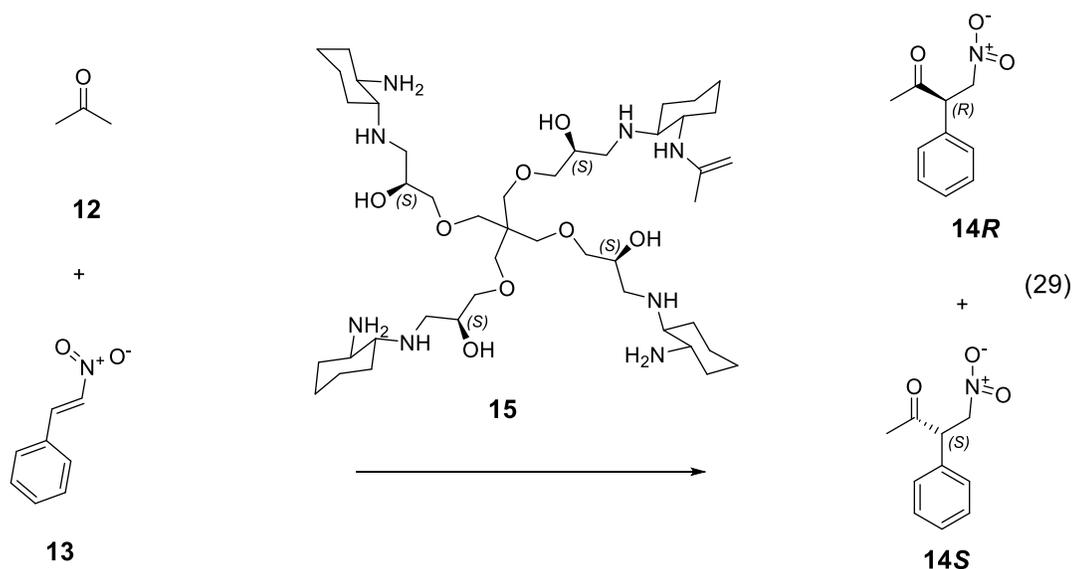
$$^a\Delta\Delta G = \Delta G_R - \Delta G_S$$

Los resultados de esta predicción muestran que el organocatalizador de menor peso molecular (**16**) presenta una estereoselectividad semejante al organocatalizador de estructura (**18**), el cual es más cercano a la estructura de un dendrímero.

Además, se observa que al utilizar ambos diastereómeros del organocatalizador **16** se obtiene el enantiómero **14R** como producto mayoritario, mientras que al utilizar ambos diastereómeros del organocatalizador **18** se obtiene el enantiómero **14S** como producto mayoritario.

4.10.2. Estados de transición de la reacción entre acetona y β -nitroestireno utilizando el dendrímero derivado de pentaeritritol como catalizador

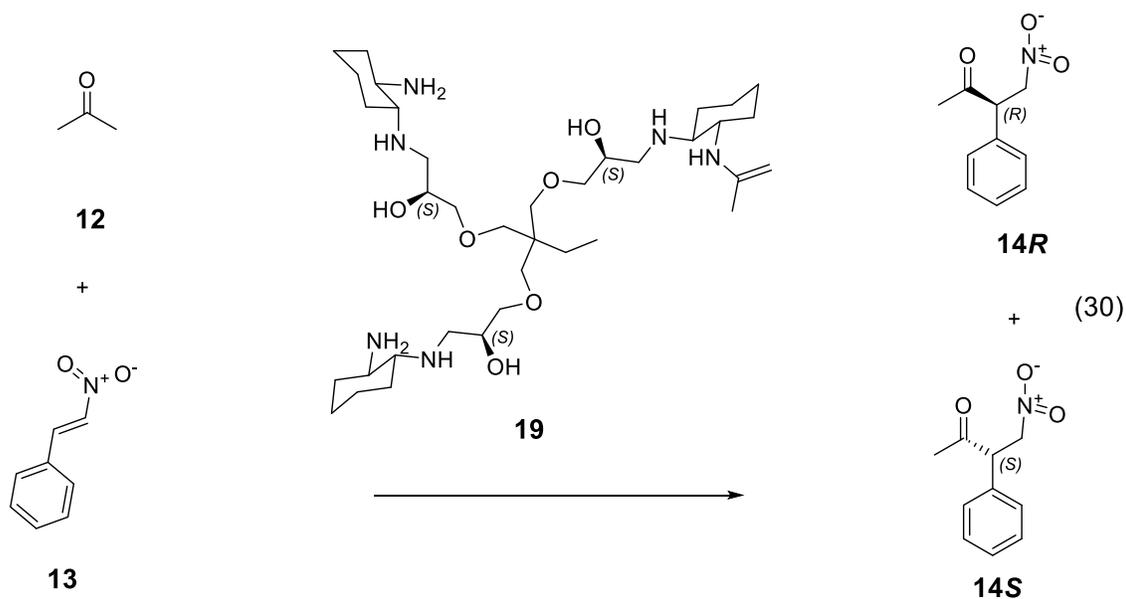
Se realizaron los cálculos de optimización de la geometría y frecuencia de la reacción de adición de Michael entre la acetona y el β -nitroestireno utilizando el dendrímero tetrarramificado completo (**15**) (Ecuación 29).



De acuerdo a los resultados de los cálculos, los valores de la energía del estado de transición, la reacción favorece al enantiómero S, sin embargo, solamente existe un exceso enantiómero del 8%, por lo que se predice que catalizador **15** no conducirá a una alta estereoselectividad.

4.10.3. Estados de transición de la reacción entre acetona y β -nitroestireno utilizando el dendrímero derivado de trimetilolpropano como catalizador

Se efectuaron los cálculos de optimización de la geometría y frecuencia de la reacción de adición de Michael entre la acetona y el nitroestireno utilizando el dendrímero trirramificado derivado de trimetilolpropano (**19**), sin embargo, no se obtuvo la geometría idónea para el estado de transición debido a gran tamaño de la estructura del dendrímero (Ecuación 30).



V. EXPERIMENTAL

5.1. Condiciones de trabajo

El desarrollo experimental realizó en el laboratorio de síntesis orgánica 01 del Centro de Graduados e Investigación en Química del Instituto Tecnológico de Tijuana.

Los reactivos utilizados fueron adquiridos comercialmente y son de grado reactivo.

Los disolventes para el análisis de Cromatografía en columna son de grado HPLC.

5.1.1. Equipo instrumental del Instituto Tecnológico de Tijuana

Destilador a presión reducida, BUCHI Rotavapor R114.

Espectrofotómetro de Infrarrojo, Perkin Elmer FT-IR Spectrum 400.

Espectrómetro de masas por impacto electrónico, Agilent Technologies 5975C.

Espectro de masas por impacto electrónico Franklin Electric Modelo 1603007402.

Equipo de resonancia magnética nuclear: RMN BRUKER AVANCE III HD 400 MHz.

Campanas de extracción: Labconco No. 7280300.

5.2. Técnicas analíticas

Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN ^1H) y resonancia magnética nuclear de carbono (RMN ^{13}C) se obtuvieron en un espectrómetro de resonancia magnética nuclear marca Bruker Avance III HD de 400 MHz. Los disolventes deuterados usados fueron CDCl_3 , DMSO-d_6 y D_2O , los

desplazamientos químicos (δ) de ^1H y ^{13}C se expresan en ppm relativos al TMS (tetrametilsilano) utilizado como estándar interno, los valores de las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertzios (Hz) en todos los casos, los valores de desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm).

Los espectros de infrarrojo (IR) Se obtuvieron en un espectrofotómetro de Infrarrojo Perkin Elmer FT-IR Spectrum 400. Los espectros de infrarrojo se visualizan en un gráfico, en el cual el eje horizontal representa la absorbancia de luz infrarroja o transmitancia en función de la frecuencia o la longitud de onda en el eje horizontal. La unidad de frecuencia utilizada en el espectro de IR es el centímetro recíproco (cm^{-1}). En el espectrofotómetro de infrarrojo se utilizó en la región de infrarrojo medio (aproximadamente $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$) con el propósito de estudiar las vibraciones fundamentales de estiramiento y flexión de los enlaces en los productos obtenidos.

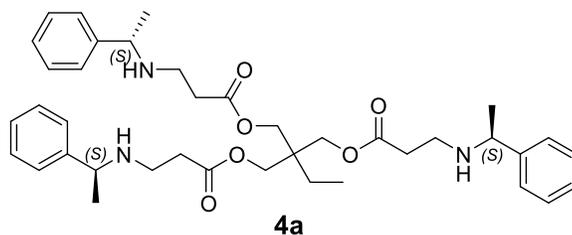
Para llevar a cabo el análisis de los dendrímeros obtenidos se utilizó un equipo de Espectrometría de Masas con Ionización por Electrospray (EMIES) Franklin Electric, Modelo 1603007402.

Para el análisis de los β -amino ésteres y β -amino ácidos obtenidos, se utilizó un equipo de Espectrometría de Masas (EM) Agilent technologies, modelo 5975C acoplado a un cromatógrafo de gases, marca 7890A gc system, inert XK EI/CI MSD, con un detector de triple eje.

La purificación de productos se efectuó por cromatografía de columna utilizando gel de sílice. La cromatografía de capa fina fue realizada utilizando placas de gel de sílice sobre soporte de aluminio, revelándose por exposición a la luz UV y revelándose por yodo molecular. Los β -amino ácidos se purificaron mediante intercambio iónico utilizando una columna con resina DOWEX 50 WX8.

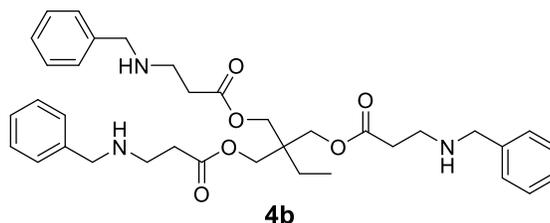
5.3. Síntesis de dendrímeros derivados de triacrilato de trimetilolpropano

5.3.1. bis(3-(((S)-1-feniletíl)amino)propanoato) de 2-etil-2-(((3-(((S)-1-feniletíl)amino)propanoil)oxo)metil)propano-1,3-diilo (**4a**)



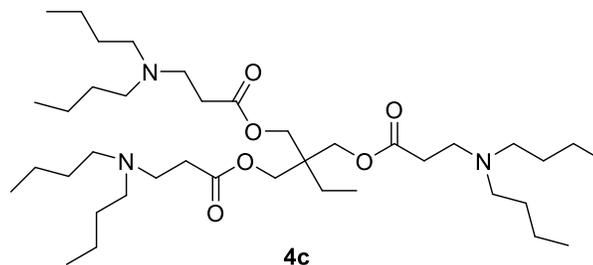
En un matraz de 50 mL se agregaron 1 g (3.37 mmol) de triacrilato de trimetilolpropano (**1**), posteriormente se adicionaron 10 mL de DCM y 1.78 mL (13.82 mmol) de (S)- α -MBA (**3a**). La reacción se calentó a reflujo durante 4 h. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de silicio utilizando acetato de etilo como disolvente. Se obtuvo el dendrímero quiral triramificado bis(3-(((S)-1-feniletíl)amino)propanoato) de (S)-2-etil-2-(((3-(((S)-1-feniletíl)amino)propanoil)oxo)metil)propano-1,3-diilo (**4a**). Líquido amarillo, 94%, r.f. 0.54, IR: 3334, 3056, 2962, 1730, 1463, 1163 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.36-7.22 (m, C_6H_5 -), 4.03 (s, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.79 (c, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CHAr}$), 2.76 (ddt, $J = 13.6, 12.0, 6.4$ Hz, 1H), 2.71 (ddt, $J = 13.6, 12.0, 6.4$ Hz, 1H) 2.48 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 2.10 (s, $-\text{NH}-$), 1.46 (c, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_3$), 0.88 (t, $J = 7.6$, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172.5, 145.3, 128.5, 127.0, 126.5, 63.7, 58.2, 42.9, 40.8, 34.7, 24.3, 23.0, 7.4. EM-IES $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_6$ m/e $[\text{M}+1]^+$ 660 uma.

5.3.2. bis (3-(bencilamino)propanoato) de 2-(((3-(bencilamino)propanoil)oxi)metil)-2-etilpropano-1,3-diilo (**4b**)



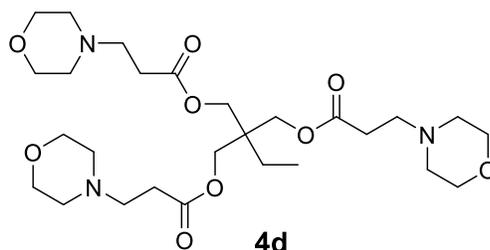
En un matraz de 50 mL se colocaron 0.91 mL (3.37 mmol) del triacrilato **1** disueltos en 10 mL de DCM. Posteriormente se añadieron, gota a gota, 1.51 mL (13.82 mmol) de bencilamina (**3b**). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de silicio utilizando acetato de estilo como disolvente. Se obtuvo el dendrímero bis(3-(bencilamino)propanoato) de 2-(((3-(bencilamino)propanoil)oxi)metil)-2-etilpropano-1,3-diilo (**4b**). Estado líquido blanco, 90%, r.f. 0.125 IR: 3312, 3061, 1726, 1451, 1159, 731, 699 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.37-7.23 (m, C_6H_5 -), 4.05 (s, $\text{CH}_2\text{-O-}$), 3.80 (s, $-\text{CH}_2\text{Ar}$), 2.90 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{NH-}$), 2.53 (t, $J = 6.4$ Hz, CH_2CO_2 -), 1.78 (s, $-\text{NH-}$) 1.47 (c, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2$ -), 0.88 (d, $J = 7.6$ Hz, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (CDCl_3 100 MHz) δ 172.4, 140.1, 128.4, 128.1, 127.0, 63.7, 53.7, 44.5, 40.8, 34.7, 23.0, 7.4. EM-IES m/e $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+1]^+$ 617 uma.

5.3.3. bis(3-(dibutilamino)propanoato) de 2-(((3-(dibutilamino)propanoil)oxi)metil)-2-etilpropano-1,3-diilo (**4c**)



En un matraz de 50 mL se colocaron 0.91 mL del triacrilato 1, 10 mL de éter etílico y 2.33 ml de dibutilamina (**3c**). La reacción se calentó a reflujo durante 4 h y se obtuvo el dendrímero bis(3-(dibutilamino)propanoato) de 2-(((3-(dibutilamino)propanoil)oxi)metil)-2-etilpropano-1,3-diilo (**4c**). Estado líquido transparente 71% r.f.: 0.17 IR: 2957, 2931, 2871, 2801, 1741, 1167 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.04 (s $-\text{CH}_2\text{O}-$), 2.77 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 2.44 (t, $J = 7.6$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 2.40 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 1.50 (t, $J = 7.6$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 1.40 (quin, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 1.30 (sx, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, CH_3-), 0.89 (t, $J = 7.6$ Hz, CH_3-). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172.5, 63.8, 53.6, 49.4, 43.4, 40.6, 32.3, 29.3, 23.0, 20.6, 14.0, 7.4.

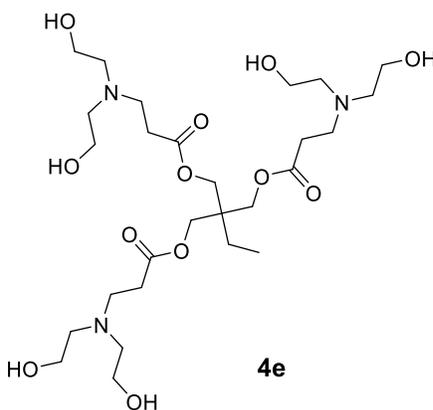
5.3.4. bis(3-morfolinopropanoato) de 2-etil-2-(((3-morfolinopropanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**4d**)



En un matraz de 50 mL se agregaron 0.91 mL del triacrilato **1**, 5 mL de THF, por último, se agregaron, gota a gota, 1.21 mL (13.82 mmol) de morfolina (**3d**) disueltos en 5 mL de THF. La reacción se agitó durante 90 h. Se eliminó el disolvente y se obtuvo el dendrímero bis(3-morfolinopropanoato) de 2-etil-2-(((3-morfolinopropanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**4d**). Estado líquido amarillo, 98% r.f. 0.45, IR: 2953, 2850, 2810, 1732, 1114 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.06 (s, - CH_2O -), 3.69 (t, $J = 4.8$ Hz, - CH_2O -), 2.67 (t, $J = 6.8$ Hz, - CH_2N -), 2.51 (t, $J = 6.8$ Hz, - CH_2CO_2 -), 2.45 (t, $J = 4.4$ Hz, - CH_2N -) 1.51 (c, $J = 7.2$ Hz, - CH_2 -), 0.91 (t, $J = 7.6$ Hz, - CH_3). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.9, 66.9, 63.6, 53.9, 53.4, 41.0, 32.1, 22.9, 7.4.

5.3.5. bis(3-(bis(2-hidroxietil)amino)propanoato) de 2-(((3-(bis(2-hidroxietil)amino)propanoil)oxi)metil)-2-etilpropano-1,3-diilo (**4e**)

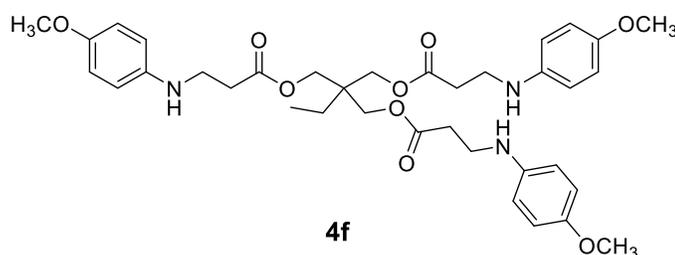
En un matraz de 50 mL se colocaron 1.13 mL (0.012 mmol) de dietanolamina (**3e**), 10 mL de THF y 0.91 mL de tetraacrilato de trimetilolpropano (**1**). La reacción se calentó a reflujo durante 10 h. Se obtuvo el dendrímero bis(3-(bis(2-hidroxietil)amino)propanoato) de 2-(((3-(bis(2-hidroxietil)amino)propanoil)oxi)metil)-2-etilpropano-1,3-diilo (**4e**).



Estado líquido amarillo, 60%, r.f.: 0.10. (AcOEt 1:1 MeOH). IR: 3258, 2918, 2878, 1569, 1029 cm^{-1} . RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 4.10 (t, $J = 6.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3.88 (s, $\text{CH}_2\text{O}-$), 3.43 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 3.25 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 2.87 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 1.82 (c, $J = 7.6$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 175.3, 62.1, 55.8, 50.9, 43.4, 32.8, 21.5, 7.6.

5.3.6. bis(3-((4-metiloxifenil)amino)propanoato de 2-etil-2-(((3-((4-metoxifenil)amino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**4f**)

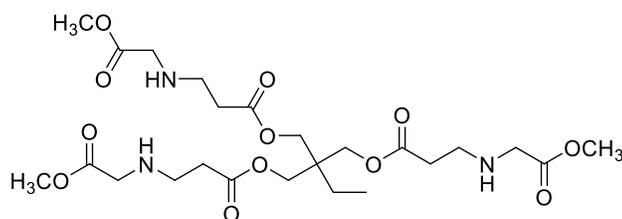
En un matraz de 50 mL se colocaron 0.254 g (2.063 mmol) de *p*-anisidina (**4f**), 2 mL de DCM y 0.181 mL (0.675 mmol) de triacrilato **1**. La reacción se calentó a reflujo durante 10 h. Se eliminó el disolvente. Se obtuvo el dendrímero bis(3-((4-metiloxifenil)amino)propanoato de 2-etil-2-(((3-((4-metoxifenil)amino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**4e**).



Estado viscoso, café oscuro, 50%. IR: 3382, 1725, 819 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 400 MHz) δ 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, $-\text{HN}-\text{C}=\underline{\text{CH}}-$) 6.62 (d, $J = 8.0$ Hz, $-\text{O}-\text{C}=\underline{\text{CH}}-$), 4.03 (s, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.73 (s, $\text{CH}_3\text{O}-$) 3.42 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 2.55 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$). 1.41 (c, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 0.85 (t, 5.6 Hz, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (CDCl_3 100 MHz) δ 172.0, 152.8, 141.1, 115.0, 114.8, 63.7, 55.6, 48.1, 40.8, 33.9, 23.1, 7.3.

5.3.7. bis(3-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)propanoato) de 2,2-bis(((3-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**4g**)

En un matraz de 50 mL se adicionaron 1.74 g de éster de glicina clorhidratada (2.09 mmol) y 2 mL (2.09 mmol) de trietilamina. La mezcla se agitó en 5 mL de DCM durante 1 h. A continuación, se adicionaron 0.91 mL (3.37 mmol) de triacrilato **1** disuelto en 2 mL de DCM. La mezcla se calentó durante 48 h a reflujo. Se realizaron dos lavados con agua de la fase orgánica, posteriormente se eliminó el disolvente y se obtuvo el dendrímero bis(3-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)propanoato) de 2,2-bis(((3-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**4g**).



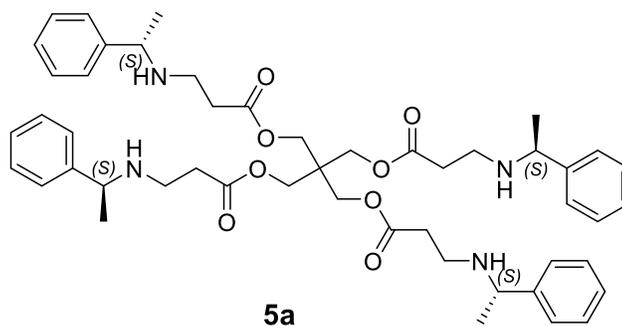
4g

Estado líquido viscoso, amarillo, 72%. IR: 3332, 2957, 2916, 2848, 1728, 1160 cm^{-1} RMN ^1H (CDCl_3 400 MHz) δ 4.05 (s, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.72 (s, $\text{H}_3\text{CO}-$) 3.41 (s, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{NH}-$), 2.89 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 2.51 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$), 1.47 (c, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.42 (s, $-\text{NH}-$) 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (CDCl_3 100 MHz) δ 172.6, 172.0, 63.7, 51.7, 50.5, 44.7, 40.7, 30.3, 22.9, 7.3.

5.4. Síntesis de dendrímeros derivados de tetraacrilato de pentaeritritol

5.4.1. bis(3-(((S)-1-feniletil)amino)propanoato) de 2,2-bis(((3-(((S)-1-feniletil)amino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**5a**)

En un matraz de 50 mL se agregaron 1g (2.84 mmol) de tetraacrilato de pentaeritritol (**2**), posteriormente se adicionaron 15 mL de Et₂O y 1.53 mL (11.89 mmol) de (S)- α -metilbencilamina (**3a**). La reacción se calentó a reflujo durante 5 h y se obtuvo el dendrímero quiral tetrarramificado bis(3-(((S)-1-feniletil)amino)propanoato) de 2,2-bis(((3-(((S)-1-feniletil)amino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**5a**).

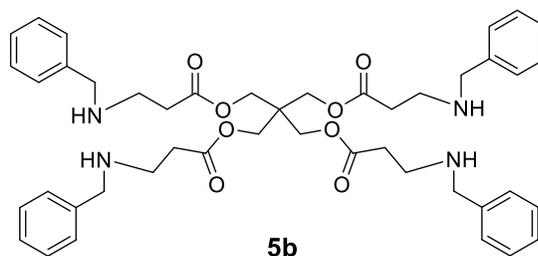


Líquido blanco, 98%, r.f. 0.54, IR: 3334, 3056, 2962, 1730, 1493, 1453, 1163, 761, 700 cm⁻¹ RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.37-7.23 (m, C₆H₅-), 4.12 (s, -CH₂O-), 3.78 (c, *J* = 6.4 Hz, -CH-), 2.73 (m, -CH₂NH-) 2.47 (td, *J* = 6.4 Hz, -CH₂CO₂-), 1.89 (s, -NH-), 1.35 (d, -CH₃). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 172.2, 145.4, 128.5, 126.9 126.5, 62.0, 58.2, 42.8, 42.2, 34.7, 24.4.

5.4.2. Síntesis del dendrímero bis(3-(bencilamino)propanoato) de 2,2-bis(((3-(bencilamino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**5b**)

En un matraz de 50 mL se colocó 1 g de tetraacrilato **2** (2.84 mmol), posteriormente se agregaron 16 mL de DCM y 1.30 mL (11.93 mmol) de la

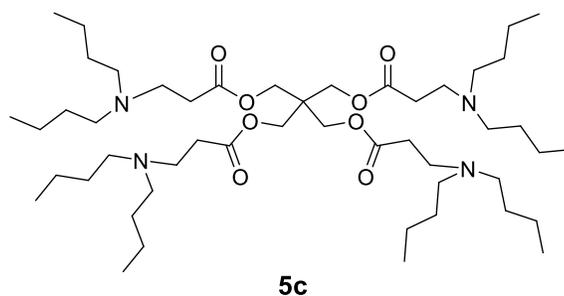
bencilamina **3b**. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y se eliminó el disolvente obtener el dendrímero bis(3-(bencilamino)propanoato) de 2,2-bis(((3-(bencilamino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**5b**).



Líquido transparente, 86%. IR: 3321, 3084, 1729, 1158, 732, 698 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.34-7.18 (m, C_6H_5 -), 4.11 (s, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.76 (s, $-\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_6$), 2.85 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 2.49 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 1.86 (s, $-\text{NH}-$). RMN ^{13}C (CDCl_3 100 MHz) δ 172.1, 140.1, 128.4, 128.1, 127.0, 62.0, 53.7, 44.4, 42.2, 34.7.

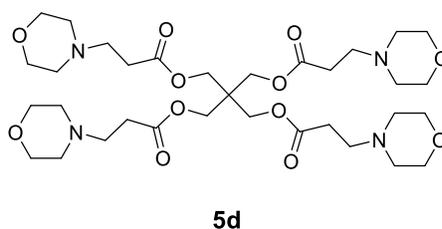
5.4.3. bis(3-(dibutilamino)propanoato) de 2,2-bis(((3-(dibutilamino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**5c**)

En un matraz de 50 mL se colocaron 1 g (2.84 mmol) de tetraacrilato **2** y se agregaron 20 mL de éter etílico y 1.93 mL (11.36 mmol) de dibutilamina **3c**. La reacción se mantuvo en agitación constante durante 4 h, de esta manera se obtuvo el dendrímero de primera generación bis(3-(dibutilamino)propanoato) de 2,2-bis(((3-(dibutilamino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**5c**).



Líquido transparente. 77%. IR: 2957, 2931, 2871, 2801, 1741, 1167 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.13 (s, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 2.75 (t, $J = 7.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{N}-$), 2.43 (t, $J = 7.6$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2$), 2.39 (t, $J = 7.6$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 1.40 (quin, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 1.30 (sx, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2-$) 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172.2, 62.2, 53.6, 49.3, 41.9, 32.2, 29.3, 20.6, 14.0.

5.4.4. bis(3-morfolinopropanoato) de 2,2-bis(((3-morfolinopropanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**5d**)

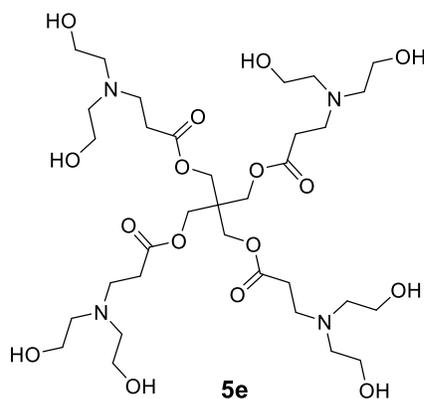


En un matraz de 50 mL se colocaron 0.84 mL (2.84 mmol) del tetraacrilato **2**, posteriormente se agregaron 5 mL de THF y 1.018 mL (11.77 mmol) de morfolina **3f**. La mezcla se agitó durante 90 h. De esta manera se obtuvo el dendrímero bis(3-morfolinopropanoato) de 2,2-bis(((3-morfolinopropanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**5d**).

Líquido viscoso, amarillo 60%, r.f. 0.34. IR: 2953, 2850, 2810, 1732, 1114 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 400 MHz) δ 4.16 (s, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.66 (t, $J = 5.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 2.64 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 2.50 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 2.43 (t, $J = 5.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{O}-$). RMN ^{13}C (CDCl_3 100 MHz) δ 171.6, 66.8, 61.9, 53.9, 53.4, 42.6, 32.1 ppm.

5.4.5. bis(3-(bis(2-hidroxietil)amino)propanoato) de 2,2-bis(((3-(bis(2-hidroxietil)amino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**5e**)

En un matraz de 25 mL se colocaron 0.200 g (0.57 mmol) del tetraacrilato **6** y 0.2902 mL (2.10 mmol) de dietanolamina (**3e**) en THF. Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 45 min. Se obtuvo el dendrímero bis(3-(bis(2 hidroxietil)amino)propanoato) de 2,2-bis(((3-(bis(2-hidroxietil)amino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**5e**).

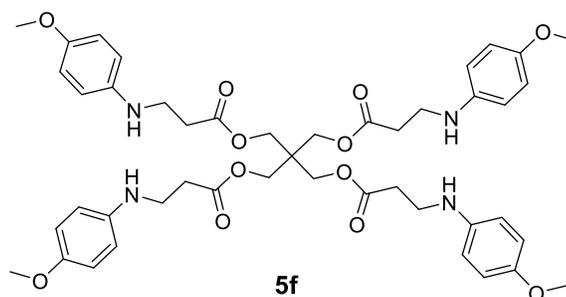


Líquido transparente. 71%. IR: 3346, 2949, 2874, 1730, 1178, 1023 cm^{-1} . RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 3.93 (s, $\text{CH}_2\text{O}-$) 3.36 (t, $-\text{CH}_2\text{N}-$, $J = 5.6$ Hz) 3.32 (t, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $J = 5.6$ Hz), 2.78 (t, $-\text{CH}_2\text{N}-$, $J = 6.8$ Hz), 2.43 (t, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$, $J = 6.4$ Hz). RMN

^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 172.9, 67.1, 59.2, 56.2, 32.0, 25.2. Los datos espectroscópicos están acordes con los reportados en la literatura.⁵¹

5.4.6. bis(3-((4-metoxifenil)amino)propanoato de 2,2-bis(((3-((4-metoxifenil)amino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**5f**)

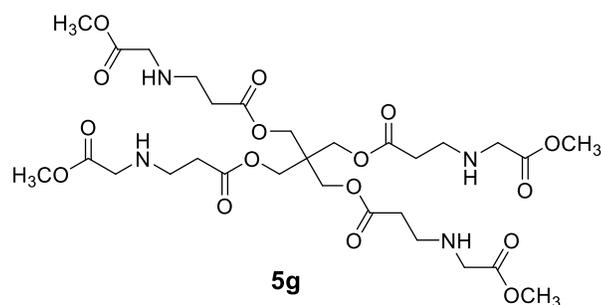
En un matraz de 50 mL se colocaron 1.40 g de *p*-anisidina (**3f**), 5 mL de DCM y 0.84 mL de tetraacrilato **6**. La reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Se eliminó el disolvente. Se obtuvo el dendrímero bis(3-((4-metoxifenil)amino)propanoato de 2,2-bis(((3-((4-metoxifenil)amino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**5f**). Estado viscoso, café oscuro, 80%.



IR: 3382, 1724, 1031, 814 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 400 MHz) δ 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, $-\text{HN}-\text{C}=\text{CH}-$), 6.56 (d, $J = 8.8$ Hz, $-\text{O}-\text{C}=\text{CH}$), 4.07 (s, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.73 (s, $\text{CH}_3\text{O}-$) 3.40 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{NH}-$) 2.51 (t, $J = 6.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$). RMN ^{13}C (CDCl_3 100 MHz) δ 171.9, 152.4, 141.7, 115.0, 114.5, 61.9, 55.8, 43.9, 40.4, 33.9.

5.4.7. bis(3-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)propanoato) de 2,2-bis(((3-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**5g**)

En un matraz de 50 mL se adicionaron 0.0296 g de éster de glicina clorhidratada 1.46 g (11.64 mmol) y 2 mL de trietilamina (14.35 mmol). La mezcla se agitó en 5 mL de DCM durante 12 h. A continuación, se adicionaron 0.84 mL (2.84 mmol) de tetraacrilato **2** disuelto en 2 mL de DCM. La mezcla se calentó durante 48 h a reflujo. Se realizaron dos lavados con agua de la fase orgánica, posteriormente se eliminó el disolvente y se obtuvo el dendrímero bis(3-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)propanoato) de 2,2-bis(((3-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**5g**).



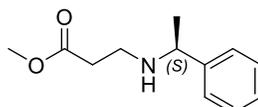
Líquido viscoso, amarillo, 76%. IR: 3332, 2957, 2916, 2848, 1728, 1160 cm^{-1}
 RMN ^1H (CDCl_3 400 MHz) δ 4.16 (s, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.72 (s, $-\text{CH}_3\text{O}-$) 3.41 (s, $-\text{HN}-\text{CH}_2-\text{CO}_2-$), 2.89 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 2.51 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 1.26 (s, $-\text{NH}-$)
 RMN ^{13}C (CDCl_3 100 MHz) δ 172.7, 171.8, 62.0, 51.7, 51.4, 50.5, 44.6, 34.7 ppm.
 EM-IES m/e $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+1]^+$ 709 uma.

5.5. Síntesis de metil- β -amino ésteres

5.5.1. (S)-3-((1-feniletil)amino) propanoato de metilo (6a)

5.5.1.1. A partir de bis(3-(((S)-1-feniletil)amino)propanoato) de 2-etil-2-(((3-(((S)-1-feniletil)amino)propanoil)oxo)metil)propano-1,3-diilo (4a)

En el matraz con el dendrímero **4a** se agregaron 10 mL de metanol y la reacción se calentó a reflujo durante 9 h. El crudo de reacción se filtró a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de silicio utilizando acetato de etilo como disolvente. Se obtuvo el compuesto (S)-3-((1-feniletil) amino) propanoato de metilo (**6a**).

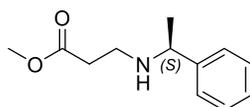


6a

Líquido amarillo, 88% IR: 3329, 3052, 1728, 1488, 1442, 1173, 761, 698 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.34-7.21 (m, C_6H_5 -), 3.77 (c, $-\text{CHAr}$), 3.66 (s H_3CO -) 2.73 (ddt, $J = 12.0, 12.0, 6.4$ Hz, 1H), 2.67 (ddt, $J = 12.0, 12.0, 6.4$ Hz, 1H), 2.46 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ -), 1.74 (s, $-\text{NH}$ -), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.2, 145.5, 128.4, 126.9, 126.5, 58.2, 51.5, 42.9, 34.7, 24.5. EM-IE m/e ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$): M^+ 207 (1) 192 (100) 160 (16) 134 (24), 120 (36), 118 (74), 105 (86), 98 (6), 91 (24) 77 (17) 56 (7) 42 (3) uma. Los datos espectroscópicos están acordes con los reportados en la literatura.⁵²

5.5.1.2. A partir de bis(3-(((S)-1-feniletíl)amino)propanoato) de 2,2-bis(((3-(((S)-1-feniletíl)amino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**5a**)

Se adicionaron 10 mL de metanol al matraz con el crudo de reacción que contiene el dendrímero derivado de (S)-MBA **3a** y la reacción se calentó a reflujo durante 8 h. El crudo de reacción se filtró a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de silicio utilizando acetato de etilo como disolvente. Se obtuvo el compuesto (S)-3-((1-feniletíl) amino) propanoato de metilo (**6a**).

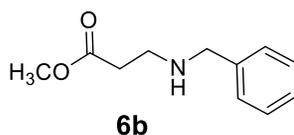


6a

Líquido amarillo, 91%, r.f.= 0.49 (AcOEt) IR: 3334, 3065, 1730, 1494, 1438, 1172, 761, 701 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.34-7.21 (m, C_6H_5 -), 3.77 (c, $J = 6.6$ Hz, $-\text{CHAr}$), 3.66 (s, CH_3O -), 2.73 (ddt, $J = 12.0, 12.0, 6.4$ Hz, 1H), 2.67 (ddt, $J = 12.0, 12.0, 6.4$ Hz, 1H), 2.46 (t, $J = 6.5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ -), 1.74 (s.a., $-\text{NH}$ -), 1.34 (t, $J = 6.6$ Hz, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.3, 145.5, 128.4, 126.9, 126.5, 58.2, 51.5, 42.9, 34.7, 24.5. EM-IE m/e ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$): M^+ 207 (1) 192 (100) 160 (16) 134 (24), 120 (36), 118 (74), 105 (86), 98 (6), 91 (24) 77 (17) 56 (7) 42 (3) uma. Los datos espectroscópicos están acordes con los reportados en la literatura.⁵²

5.5.2. (S)-3'-(bencilamino) propanoato de metilo (**6b**)5.5.2.1. A partir de bis (3-(bencilamino)propanoato) de 2-(((3-(bencilamino)propanoil)oxi)metil)-2-etilpropano-1,3-diilo (**4b**)

En el matraz de 50 mL con el dendrímero **4b** se adicionaron 8 mL de metanol y 8 mL de DCM. La reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Se corrió una columna de cromatografía utilizando AcOEt como disolvente y se obtuvo el β -aminoéster (S)-3'-(bencilamino) propanoato de metilo (**6b**).

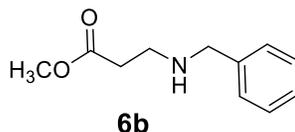


Líquido amarillo, 81% r.f. 0.41 (AcOEt) IR: 3308, 3063, 1727, 1461, 1432, 1167, 727, 689 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.32-7.24 (m, C_6H_5 -), 3.80 (s, $-\text{CH}_2\text{Ar}$), 3.67 (s, CH_3O -), 2.90 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{NH}$ -), 2.54 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ -), 2.35 (s, $-\text{NH}$ -). RMN ^{13}C (CDCl_3 100 MHz) δ 173.1, 139.9, 128.4, 128.1, 127.0, 53.7, 51.6, 44.4, 34.5. EMIE m/e ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$): M^+ 193.1 (31) 120.1 (89) 118.1 (29) 106.1 (100) 102 (22) 101 (21) 91.1 (100), 84.1 (9), 77.1 (9), 65.1 (21) 42.1 (9) uma. Los datos espectroscópicos están acordes con los reportados en la literatura.⁵³

5.5.2.2. A partir de bis(3-(bencilamino)propanoato) de 2,2-bis(((3-(bencilamino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**5b**)

Se adicionaron 10 mL de metanol al matraz con el crudo de reacción que contiene el dendrímero **5b** y la reacción se calentó a reflujo durante 6 h. El crudo de reacción se filtró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en

columna utilizando acetato de etilo como disolvente. Se obtuvo el compuesto (S)-3'-(bencilamino) propanoato de metilo (**6b**).

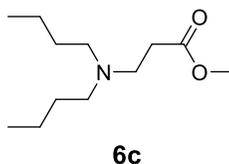


Líquido amarillo claro, 77%, r.f.: 0.63, (AcOEt) IR: 3323, 3061, 1732, 1457, 1437, 1353, 734, 695 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.32-7.24 (m, C_6H_5 -), 3.80 (s, $-\text{CH}_2\text{Ar}$), 3.67 (s, CH_3O -), 2.90 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{NH}$ -), 2.54 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ -), 2.35 (s, $-\text{NH}$ -). RMN ^{13}C (CDCl_3 100 MHz) δ 173.1, 139.9, 128.4, 128.1, 127.0, 53.7, 51.6, 44.4, 34.5. EM-IE m/e ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$): M^+ 193.1 (31) 120.1 (89) 118.1 (29) 106.1 (100) 102 (22) 101 (21) 91.1 (100), 84.1 (9), 77.1 (9), 65.1 (21) 42.1 (9) uma. Los datos espectroscópicos están acordes con los reportados en la literatura.⁵³

5.5.3.3-(dibutilamino) propanoato de metilo (**6c**)

5.5.3.1. Síntesis, a partir de bis(3-(dibutilamino)propanoato) de 2-(((3-(dibutilamino)propanoil)oxi)metil)-2-etilpropano-1,3-diilo (**4c**)

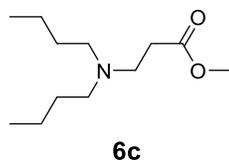
En el matraz que contiene el dendrímero **4c**, se adicionaron 5 mL de MeOH para efectuar la transesterificación con los carbonilos del dendrímero y obtener el β -aminoéster **6c**.



La reacción se calentó a reflujo durante 8 h. Se obtuvo el producto 3-(dibutilamino) propanoato de metilo (**6c**). Estado líquido amarillo, 55%. IR: 2955, 2928, 2870, 2857, 2799 1735, 1176 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.67 (s, H_3CO -), 2.77 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$ -), 2.44 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ -), 2.39 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$ -), 1.40 (quin, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2$ -), 1.30 (sx, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2$ -) 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.3, 53.7, 51.4, 49.4, 32.3, 29.4, 20.6, 14.0. EM-IE m/e ($\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_2$): M^+ 215.2 (15), 172.5 (29), 172.2 (100), 142.2 (78), 130.1 (100), 116.1 (11), 100.2 (20), 84.1 (44), 70.1 (4), 57.1 (11), 42.1 (24), 41.1 (13) 33.1 (1) uma.

5.5.3.2. A partir de bis (3- (dibutilamino) propanoato de 2,2-bis(((3-(dibutilamino)propanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**5c**)

En el matraz que contiene el dendrímero **5c**, se adicionaron 5 mL de MeOH para efectuar la transesterificación con los carbonilos del dendrímero y obtener el β -aminoéster **6c**.

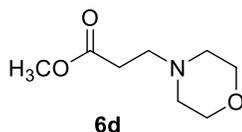


La reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Se obtuvo el producto 3-(dibutilamino) propanoato de metilo (**6c**). Estado líquido amarillo, 65%. IR: 2956, 2930, 2870, 2805, 1739, 1165 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.67 (s, H_3CO -), 2.77 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$ -), 2.44 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ -), 2.39 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$ -), 1.40 (quin, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2$ -), 1.30 (sx, 7.2 Hz, $-\text{CH}_2$ -) 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.3, 53.7, 51.3, 49.4, 32.2, 29.3, 20.6, 14.0. EM-IE m/e ($\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_2$): M^+ 215.2 (8), 200.2 (1), 186.2 (1), 172.2 (100), 158.2 (2), 142.2 (60), 130.1 (100), 116.1 (8), 100.2 (17), 84.1 (27), 70.1 (3), 57.1 (8), 42.1 (18), 33.1 (1) uma.

5.5.4.3-morfolinopropanoato de metilo (6d)

5.5.4.1. Síntesis, a partir de bis(3-morfolinopropanoato) de 2-etil-2-(((3-morfolinopropo noil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**4d**)

En el matraz con el dendrímero **4d** se agregaron 10 mL de metanol para efectuar la transesterificación del dendrímero. La reacción se calentó a reflujo durante 11 h y se obtuvo el β -amino éster 3-morfolinopropanoato de metilo (**6d**).

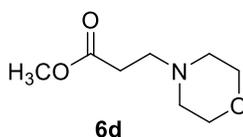


Líquido amarillo claro, 88%, r.f.: 0.63, (AcOEt) IR: 2854, 2804, 1732, 1115 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.61 (t, $J = 6.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{O}$ -), 3.61 (s, H_3CO -), 2.61 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$ -), 2.43 (t, $J = 7.2$ Hz, CH_2CO_2 -), 2.38 (t, $J = 4.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$ -). RMN ^{13}C (CDCl_3 100 MHz) δ 172.7, 66.8, 53.9, 53.3, 51.5, 31.8. EM-IE m/e ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$): M^+

173.2 (33), 142 .1 (4), 100 (100), 84.1 (10), 70.1 (10), 56.1 (44), 42.1 (24) uma. Los datos espectroscópicos están acordes con los reportados en la literatura.⁵⁴

5.5.4.2. Síntesis, a partir de bis(3-morfolinopropanoato) de 2,2-bis(((3-morfolinopropa noil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (**5d**)

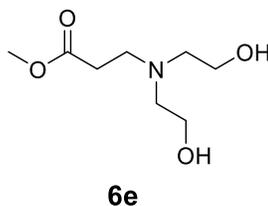
En el matraz con el dendrímero **5d** se agregaron 10 mL de metanol para efectuar la transesterificación del dendrímero. La reacción se calentó a reflujo durante 11 h y se obtuvo el β -amino éster de 3-morfolinopropanoato de metilo (**6d**).



Líquido amarillo claro, 27%, r.f.: 0.63, (AcOEt) IR: 2850, 2810, 1736, 1117 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.63 (t, $J = 5.6$ Hz, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.63 (s, $\text{H}_3\text{CO}-$), 2.63 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 2.46 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 2.41 (t, $J = 5.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}-$). RMN ^{13}C (CDCl_3 100 MHz) δ 172.7, 66.8, 53.9, 53.3, 51.5, 31.8. EM-IE m/e ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$): M^+ 173.2 (33), 142 .1 (4), 100 (100), 84.1 (10), 70.1 (10), 56.1 (44), 42.1 (24) uma. Los datos espectroscópicos están acordes con los reportados en la literatura.⁵⁴

5.5.5. Síntesis de 3-(bis(2-hidroxietil)amino)propanoato de metilo (**6e**).

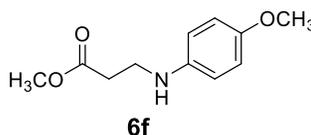
En el matraz con el dendrímero **5e** se agregaron 10 mL de metanol para efectuar la transesterificación del dendrímero. La reacción se calentó a reflujo durante 8 h y se obtuvo el β -amino éster 3-morfolinopropanoato de metilo (**6e**).



Líquido amarillo claro, 62%, r.f.: 0.63, (AcOEt) IR: 3729, 2931, 2876, 1725, 1601, 1416, 1024. cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.70 (s, H_3CO -) 3.49 (t, $J = 5.6$ Hz, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3.41 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$ -), 2.80 (t, $J = 5.6$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$ -), 2.57 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ -). RMN ^{13}C (CDCl_3 100 MHz) δ 173.1, 59.6, 56.6, 50.6, 30.9. Los datos espectroscópicos están acordes con los reportados en la literatura.⁵¹

5.5.6. Síntesis de 3-((4-metoxifenil)amino)propionato de metilo (**6f**)

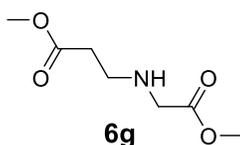
En un matraz de 50 mL se agregaron 240 mg (0.284 mmol) de metanol para efectuar la transesterificación del dendrímero **5e**. La reacción se calentó a reflujo durante 16 h y se obtuvo el β -aminoéster 3-((4-metoxifenil)amino)propionato de metilo (**6f**).



Líquido verde, 53% r.f.: 0.38 (DCM-AcOEt (2:1)) IR: 3385, 2967, 2961, 1724, 1224, 1161, 821 cm^{-1} RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.79 (dd, $J = 9.2$ Hz, $-\text{HN}-\text{C}=\text{CH}-$), 6.61 (dd, $J = 9.2$ Hz, $-\text{O}-\text{C}=\text{CH}-$), 4.13 (s, CH_3OAr -), 3.75 (s, CH_3O -), 3.48 (s, $-\text{HN}-$) 3.39 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 2.61 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2-$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172.3, 152.2, 141.6, 115.0, 114.6, 62.1, 55.8, 40.6, 34.1.

5.5.7. Síntesis de 3-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)propanoato de metilo (**6g**)

En el matraz con el dendrímero **5g** se agregaron 10 mL de metanol para efectuar la transesterificación del dendrímero. La reacción se calentó a reflujo durante 11 h y se obtuvo el β -amino éster de 3-morfolinopropanoato de metilo (**6g**).

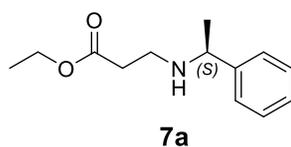


Líquido amarillo 98%. IR: 3331, 2953, 2851, 1731, 1172, 1139 cm^{-1} . δ 3.71 (s H_3CO -), 3.68 (s H_3CO -), 3.41 (s, $\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{N}$ -), 2.89 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$ -), 2.51 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172.8, 172.6, 51.8, 51.6, 50.6, 44.7, 34.6.

5.6. Síntesis de etil-β-amino ésteres

5.6.1. (S)-3-((1feniletil)amino)propanoato de etilo (**7a**)

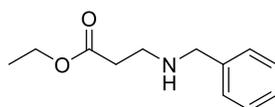
En el matraz con el dendrímero **5a** se agregaron 10 mL de etanol para efectuar la transesterificación del dendrímero. La reacción se calentó a reflujo durante 16 h y se obtuvo el β-amino éster de (S)-3-((1feniletil)amino)propanoato de etilo (**7a**).



Líquido amarillo, 50% IR: 3332, 2978, 1728, 1176, 1029, 759, 697 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.33-7.25 (m, C_6H_5 -), 4.15 (c, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.80 (c, $J = 6.6$ Hz, $-\text{CHAr}$), 2.77 (ddt, $J = 13.6, 12.9, 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 2.72 (ddt, $J = 13.6, 12.9, 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 2.48 (t, $J = 6.0$ Hz, CH_2CO_2-), 1.76 (s.a., $-\text{NH}-$), 1.37 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_3$) 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172.8, 145.5, 128.4, 126.9, 126.5, 60.3, 58.2, 43.0, 34.9, 24.4, 14.2. EM-IE m/e ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$): M^+ 221.2 (1), 220.2 (3), 206.2 (100), 160.1 (14), 134.2 (31), 120.2 (50), 118.2 (72), 105.2 (92), 91.1 (22), 77.1 (18), 56.1 (7), 42.1 (4) uma. Los datos espectroscópicos están acordes con los reportados en la literatura.⁵⁵

5.6.2. 3-(bencilamino)propanoato de etilo (**7b**)

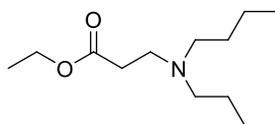
En el matraz con el dendrímero **5b** se agregaron 10 mL de etanol para efectuar la transesterificación del dendrímero. La reacción se calentó a reflujo durante 16 h y se obtuvo el β-amino éster de 3-(bencilamino)propanoato de etilo (**7b**).

**7b**

Líquido amarillo, 48% IR: 3325, 2977, 1725, 1172, 1026, 730, 696 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.33-7.26 (m, C_6H_5 -), 4.16 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.82 (s, $-\text{CH}_2\text{Ar}$), 2.92 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 2.54 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 1.82 (s.a., NH), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172.7, 140.2, 128.4, 128.1, 126.9, 60.4, 53.8, 44.5, 34.8, 14.2. EM-IE m/e ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$): M^+ 207.2 (2), 206.2 (4), 120.2 (84), 106.2 (100), 91.2 (100), 65.1 (16), 42.1 (6) uma.

5.6.3. Síntesis de 3-(dibutilamino)propanoato de etilo (**7c**)

En el matraz con el dendrímero **5c** se agregaron 10 mL de etanol para efectuar la transesterificación del dendrímero. La reacción se calentó a reflujo durante 16 h y se obtuvo el β -amino éster de 3-(bencilamino)propanoato de etilo (**7c**).

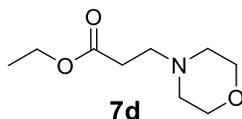
**7c**

Líquido amarillo, 62% IR: 2955, 2931, 2871, 2800, 1734, 1185, 1042 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.10 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 2.76 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 2.40 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 2.39 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 1.39 (quin, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2-$),

1.28 (sx, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_3$), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172.9, 60.2, 53.6, 49.4, 32.5, 29.3, 20.6, 14.1, 14.0. EM-IE m/e ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$): M^+ 229.3 (11), 187.2 (30), 186.2 (100), 144.2 (73), 142.2 (77), 100.2 (20), 84.1 (26), 42.2 (14) uma. Los datos espectroscópicos están acordes con los reportados en la literatura.⁵⁶

5.6.4. Síntesis de 3-morfolinopropionato de etilo (**7d**)

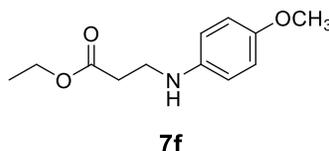
En el matraz con el dendrímero **5d** se agregaron 10 mL de etanol para efectuar la transesterificación del dendrímero. La reacción se calentó a reflujo durante 16 h y se obtuvo el β -amino éster de 3-(bencilamino)propanoato de etilo (**7d**).



Líquido amarillo, 43% IR: 2964, 2851, 2807, 1734, 1460, 1112 cm^{-1} RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.05 (c, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.59 (t, $J = 4.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 2.59 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 2.39 (t, $J = 7.2$ Hz, CH_2CO_2-), 2.36 (t, $J = 4.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{N}-$), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (CDCl_3 100 MHz) δ 172.2, 60.8, 60.2, 53.9, 53.3, 32.1, 14.1. EM-IE m/e ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$): M^+ 187.1 (19), 142.0 (5) 100.1 (100), 56.1 (16), 42.0 (8) uma. Los datos espectroscópicos están acordes con los reportados en la literatura.⁵⁶

5.6.5. Síntesis de 3-((4-metoxifenil)amino)propanoato de etilo (**7f**)

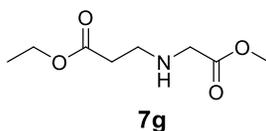
En el matraz con 240 mg dendrímero **5f** se agregaron 10 mL de etanol para efectuar la transesterificación del dendrímero. La reacción se calentó a reflujo durante 16 h y se obtuvo el β -amino éster de 3-(bencilamino)propanoato de etilo (**7f**).



Líquido verde r.f.: 0.25 34% IR: 3379, 2961, 2925, 2870, 2859, 1725, 1580, 1232, 1164, 819 cm^{-1} RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.79 (d, $J = 9.2$ Hz, $-\text{NH}-\text{C}=\text{CH}-$), 6.61 (d, $J = 9.2$ Hz, $-\text{O}-\text{C}=\text{CH}-$), 4.13 (s, $\text{CH}_2\text{O}-$), 3.76 (s, $\text{H}_3\text{CO}-$), 3.38 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 2.61 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2-$), 1.35 (s $-\text{CH}_2\text{O}-$), 0.95 (t, $J = 7.6$ Hz, CH_3-). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172.3, 152.2, 141.6, 115.0, 114.6, 68.2, 55.8, 40.6, 34.0, 11.0.

5.6.6. Síntesis de 3-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)propanoato de etilo (**7g**)

En el matraz con 100 mg el dendrímero **5g** se agregaron 10 mL de etanol para efectuar la transesterificación del dendrímero. La reacción se calentó a reflujo durante 16 h y se obtuvo el β -amino éster de 3-(bencilamino)propanoato de etilo (**7g**).

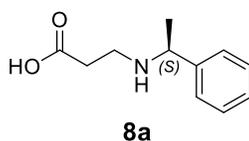


Líquido amarillo 54% δ 4.15 (c, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.73 (s $\text{H}_3\text{CO}-$), 3.69 (s, $\text{OOC}-\text{CH}_2\text{-N}-$), 3.44 (s, $-\text{NH}-$), 2.91 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 2.51 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 1.26 (s, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172.8, 172.6, 60.5, 51.8, 50.6, 44.7, 34.7, 14.2.

5.7. Síntesis de β -amino ácidos.

5.7.1. (S)-3-((1-feniletil)amino)propanoico (**8a**)

En un matraz de 50 mL se agregaron 2.38 g (2.84 mmol) del dendrímero **5a**, 10 mL de THF y una solución de 0.47g (11.64 mmol) de NaOH disueltos en 5 mL de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, posteriormente se calentó a 64°C durante 2 h. Se realizaron dos extracciones con Et_2O Para neutralizar la carga iónica de la fase acuosa se agregaron 4 mL de HCl 37% hasta pH 1. Nuevamente se realizaron dos extracciones con Et_2O . La fase acuosa se pasó por resina DOWEX 50 WX8 y de esta manera se obtuvo el ácido (S)-3-((1-feniletil)amino)propanoico (**8a**).

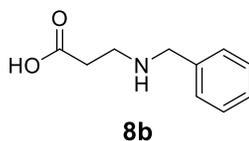


Líquido amarillo, 98% IR: 3338, 3064, 1564, 1008, 765, 699 cm^{-1} . RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) δ 7.45 (m, C_6H_5-), 4.37 (c, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CHAr}$), 3.16 (dq, $J = 15.8, 6.8, 6.4$ Hz, 1H), 3.04 (dq, $J = 16.2, 6.8, 6.4$ Hz, 1H), 2.45 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (D_2O , 100 MHz) δ 177.9, 135.9, 129.7, 129.5, 127.5,

58.1, 42.5, 32.4, 18.3. EM-IE m/e ($C_8H_{15}NO_3$): M^+ 193.1 (1), 179.0 (15), 178.1 (100), 160.1 (12), 120.1 (7), 118.1 (85), 104.1 (16), 103.1 (13), 98.1 (8), 91.1 (39), 79.1 (17), 77.1 (30), 56.1 (20), 51.0 (12), 42.1 (14). Los datos espectroscópicos están acordes con los reportados en la literatura.⁵⁷

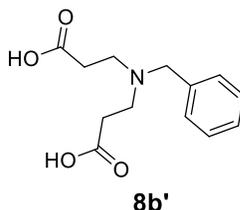
5.7.2. Ácido 3-(bencilamino)propanoico (**8b**)

En un matraz de 50 mL se agregaron 2.22 g (2.84 mmol) del dendrímero **5b**, 10 mL de THF y una solución de 0.47g (11.64 mmol) de NaOH disueltos en 5 mL de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, posteriormente se calentó a 64 ° C durante 2 h. Se realizaron dos extracciones con Et₂O. Para neutralizar la carga iónica de la fase acuosa se agregó 1 mL de HCl 37% hasta pH 1. Nuevamente se realizaron dos extracciones con Et₂O. La fase acuosa se pasó por resina DOWEX 50 WX8 y de esta manera se obtuvo el ácido 3-(bencilamino)propanoico (**8b**).



Líquido ambar, 53%, IR: 3357, 3064, 1571, 1005, 749, 698 cm^{-1} RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) 7.44 (s, -C₆H₅), 4.18 (s, -CH₂Ar), 3.17 (t, $J = 6.8$ Hz, -CH₂NH-), 2.52 (t, $J = 6.8$ Hz, -CH₂CO₂-) ppm. RMN ¹³C (D₂O, 100 MHz) 177.8, 130.8 129.7, 129.7, 129.3, 50.8, 43.7, 32.2 ppm. EM-IE m/e ($C_8H_{15}NO_3$): M^+ 179.1 (3), 120.1 (33), 118.1 (18), 106.1 (82), 91.1 (100), 70.1 (14), 57.1 (15) 42.1 (14). Los datos espectroscópicos están acordes con los reportados en la literatura⁵⁸.

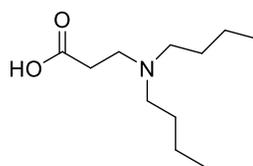
También se obtuvo el amino diácido ácido 3,3'-(bencilazanedil)dipropanoico (**8b'**)



$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 7.44 (s, -Ph), 4.27 (s, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.25 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.55 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2^-$) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 100 MHz) δ 177.4, 130.6, 130.0, 129.7, 129.4, 56.7, 50.0, 30.6 ppm. EIMS m/z (rel. int.): $[\text{M}]^+$ 179.1 (3), 120.1 (33), 118.1 (18), 106.1 (82), 91.1 (100), 70.1 (14), 57.1 (15) 42.1 (14).

5.7.3. Ácido 3-(dibutilamino)propanoico (**8c**)

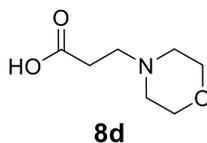
En un matraz de 50 mL se agregaron 2.46 g (2.84 mmol) del dendrímero **5c**, 10 mL de THF y una solución de 0.47g (11.64 mmol) de NaOH disueltos en 5 mL de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, posteriormente se calentó a 64°C durante 2 h. Se realizaron dos extracciones con Et_2O . Para neutralizar la carga iónica de la fase acuosa se agregó 1 mL de HCl 37% hasta pH 1. Nuevamente se realizaron dos extracciones con Et_2O . La fase acuosa se pasó por resina DOWEX 50 WX8 y de esta manera se obtuvo el ácido 3-(bencilamino)propanoico (**8b**).

**8c**

Líquido blanco, 83%, IR: 3330, 2957, 2932, 2874, 1573, 1014 cm^{-1} . RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) δ 3.31 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 3.12 (t, $J = 8.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 2.57 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 1.67 (quin, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 1.36 (sx, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 177.8, 52.6, 50.2, 30.6, 25.3, 19.2, 12.9.

5.7.4. Ácido 3-morfolinopropanoico (**8d**)

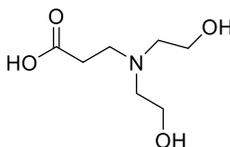
En un matraz de 50 mL se agregaron 2.38 g (2.84 mmol) del dendrímero **5d** y una solución de 0.47g (11.64 mmol) de NaOH disueltos en 5 mL de agua. Para solubilizar el dendrímero se utilizó como disolvente THF. La mezcla de reacción se calentó a 64 °C durante 2 h. Para neutralizar la carga iónica del producto se agregaron 4 mL de HCl 37% hasta pH 1. Se realizaron dos extracciones con AcOEt. La fase acuosa se pasó por resina DOWEX 50 WX8 y de esta manera se obtuvo el ácido 3-(dibutilamino)propanoico (**8d**).

**8d**

Líquido blanco, 100% IR: 3383, 1575, 1087 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.89 (s, CH_2O -), 3.25 (t, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$ -), 3.21 (t, $J = 6.4$ Hz, CH_2N -), 2.55 (t, $J = 6.8$ Hz, CH_2CO_2 -). RMN ^{13}C (CDCl_3 100 MHz) δ 177.8, 64.1, 61.1, 54.2, 51.6, 31.0.

5.7.5. Ácido 3-(bis(2-hidroxietil) amino) propiónico (**8e**)

En un matraz de 50 mL se agregaron 2.46 g (2.84 mmol) del dendrímero **5e**, 10 mL de THF y una solución de 0.47g (11.64 mmol) de NaOH disueltos en 5 mL de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, posteriormente se calentó a 64°C durante 2 h. Se realizaron dos extracciones con Et_2O . Para neutralizar la carga iónica de la fase acuosa se agregó 1 mL de HCl 37% hasta pH 1. Nuevamente se realizaron dos extracciones con Et_2O . La fase acuosa se pasó por resina DOWEX 50 WX8 y de esta manera se obtuvo el ácido 3-(bencilamino)propanoico (**8e**).

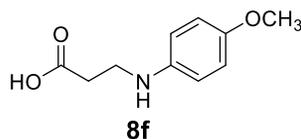


8e

Líquido blanco, 20% IR: 3261, 2918, 1572, 1023 cm^{-1} . RMN ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 3.83 (t, $J = 6.0$ Hz, HO-CH_2 -), 3.28 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$ -), 3.19 (t, $J = 6.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}$ -), 2.53 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ -) ppm. RMN ^{13}C (DMSO-d_6 , 100 MHz) δ 178.8, 56.0, 54.8, 51.4, 30.9 ppm. EM-IE m/e ($\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_4$): M^+ 177.1 (3), 160.1 (7), 146.1 (17), 138.1 (2), 128.1 (51), 118.1 (10), 110.1(1), 99.1 (8), 87.1 (15), 86.1 (68), 74.1 (100), 65.1 (1), 56.1 (50), 42.1 (37), 30.1 (13) uma. Los datos espectroscópicos están acordes con los reportados en la literatura⁵⁹.

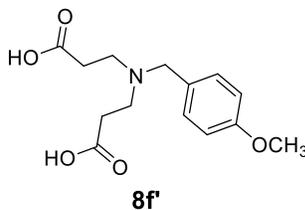
5.7.6. Ácido 3-((4-metoxifenil)amino)propanoico (**8f**)

En un matraz de 50 mL se agregaron 2.38 g (2.84 mmol) del dendrímero **5f** y una solución de 0.47g (11.64 mmol) de NaOH disueltos en 5 mL de agua. Para solubilizar el dendrímero se utilizó como disolvente. La mezcla de reacción se calentó a 64 °C durante 2 h. Para neutralizar la carga iónica del producto se agregaron 4 mL de HCl 37% hasta pH 1. Se realizaron dos extracciones con AcOEt. La fase acuosa se pasó por resina DOWEX 50 WX8 y de esta manera se obtuvo el ácido (S)-3-((1-feniletil)amino)propanoico (**8f**).



Sólido rojo, p.f. 60-65 °C, 22%, IR: 3330, 2957, 2932, 2874, 1573, 1014 cm⁻¹. RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, -NH-C=CH-), 7.03 (d, *J* = 9.2 Hz, -O-C=CH-), 3.76 (s, H₃CO-), 3.62 (t, *J* = 6.0 Hz, -CH₂N-), 2.23 (t, *J* = 6.0 Hz, CH₂CO₂-). RMN ¹³C (CDCl₃ 100 MHz) δ 178.0, 157.2, 132.2, 123.7, 115.8, 55.4, 48.9, 30.9.

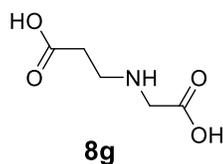
También se obtuvo el amino diácido ácido 3,3'-(bencilazanedil)dipropoico (**8b'**).



RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) δ 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, $-\text{NH}-\text{C}=\text{CH}-$), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, $-\text{O}-\text{C}=\text{CH}-$), 3.72 (s, $\text{H}_3\text{CO}-$), 3.37 (t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 2.44 (t, $J = 6.8$ Hz, CH_2CO_2-).
 RMN ^{13}C (CDCl_3 100 MHz) δ 178.8, 157.2, 132.2, 121.6, 115.4, 55.8, 46.7, 33.2.

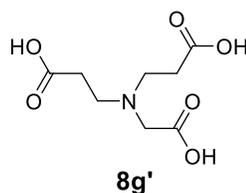
5.7.7. Ácido 3-((carboximetil)amino)propanoico (**8g**)

En un matraz de 50 mL se agregaron 2.38 g (2.84 mmol) del dendrímero **5g** y una solución de 0.47g (11.64 mmol) de NaOH disueltos en 5 mL de agua. Para solubilizar el dendrímero se utilizó como disolvente THF. La mezcla de reacción se calentó a 64°C durante 2 h. Para neutralizar la carga iónica del producto se agregaron 4 mL de HCl 37% hasta pH 1. Se realizaron dos extracciones con AcOEt. La fase acuosa se pasó por resina DOWEX 50 WX8 y de esta manera se obtuvo el ácido 3-(dibutilamino)propanoico (**8g**).



Líquido blanco 19% IR: 3196, 1564, 1035 cm^{-1} RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.68 (s, $\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{N}-$), 3.30 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 2.66 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$).
 RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.4, 170.5, 49.2, 44.4, 32.3.

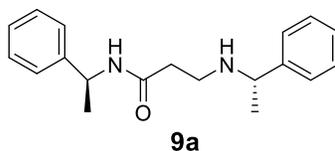
También se obtuvo el aminodiácido ácido ((carboximetil)azanedil)dipropanoico (**8g'**) 19%. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.79 (s, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{N}-$), 3.47 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 177.8, 177.4, 55.6, 51.7, 30.8.



5.8. Síntesis de *N*-((*S*)-1-feniletil)-3-(((*S*)-1-feniletil) amino) propanamida (**9a**)

Para efectuar la amidación, se agregaron 0.238 g (0.284 mmol) del dendrímero **5a**, 10 mL de THF y 50 mg de ácido *p*-toluensulfónico como catalizador al crudo de reacción que contiene el dendrímero **9a**. La reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Se realizaron dos lavados con agua y dos extracciones con DCM. Se secó con sulfato de sodio anhidro y posteriormente se eliminó el disolvente. Se purificó el producto **9a** mediante cromatografía en columna.

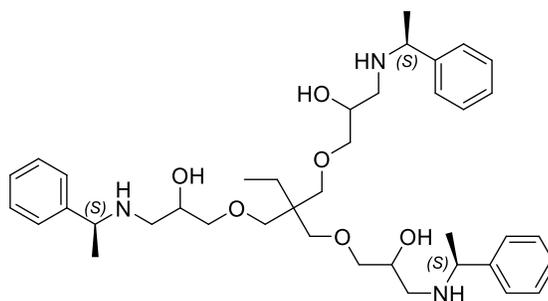
Se obtuvo la amidoamina *N*-((*S*)-1-feniletil)-3-(((*S*)-1-feniletil) amino) propanamida (**9a**).



Líquido amarillo, 40% r.f. 0.14 (AcOEt) IR: 3821, 3062, 2029, 2969, 2965, 2868, 1638, 759, 698 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.37-7.25 (m, C_6H_5 -), 5.14 (quin, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CHAr}$), 3.74 (c, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CHAr}$), 2.79 (dtdt, $J = 16.3, 12.0, 7.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.72 (dtdt, $J = 16.3, 12.0, 7.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.37 (dtq, 13.4, 9.1 y 4.9 Hz, 1H), 2.29 (dtq, 13.4, 9.1 y 4.9 Hz, 1H), 1.63 (s.a. $-\text{NH}$ -), 1.49 (d, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_3$), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (CDCl_3 100 MHz) δ 171.6, 143.7, 128.6, 127.3, 127.2,

126.5, 126.2, 58.4, 48.5, 43.6, 35.9, 23.6, 22.2. EM-IE m/e ($C_{19}H_{24}N_2O$): M^+ 296 (1), 281.1 (8), 191.1 (44), 177.1 (6), 160.1 (6), 146.1 (2), 133.1 (9), 120.1 (94), 105.1(100), 87.1 (15), 44.1 (10) uma.

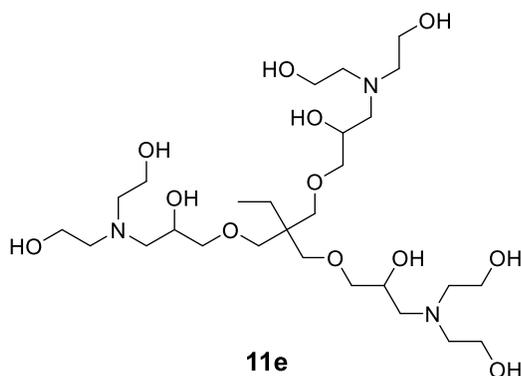
5.9. Síntesis de (2S,16S)-9-etil-9-((2-hidroxi-3-(((S)-1-feniletil)amino) propoxi)metil)-2,16-difenil-7,11-dioxa-3,15-diazaheptadecano-5,13-diol (11a)



11a

En un matraz erlenmeyer de 100 ml se colocó 1 g (3.30 mmol) del éter triglicidil de trimetilolpropano (**16**), se agregaron 10 mL de DCM y 1.33 ml (10.23 mmol) de la metilbencilamina **3a**. El matraz con la mezcla de reacción se colocó a temperatura ambiente y en agitación constante durante 8 h, obteniéndose (2S,16S)-9-etil-9-((2-hidroxi-3-(((S)-1-feniletil)amino)propoxi)metil)-2,16-difenil-7,11-dioxa-3,15-diazaheptadecano-5,13-diol (**11a**) El producto de reacción fue sometido a análisis espectroscópicos sin purificarse. Estado Líquido amarillo, 20%, 1.37 g, Rf: 0.05 (AcOEt), IR: 3363, 761, 700 cm^{-1} . RMN 1H (400 MHz $CDCl_3$) δ 7.33 (ddd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 2H) 7.25 (q, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.78 (c, $CH_3-CH-NH$), 3.66 (m, 3H), 3.35 (m, 3H), 3.29 (m, 6H), 2.52 (m, 6H), 1.38 (d, 9H), 1.26 (c, 2H), 0.83 (t, 3H) ppm. RMN H^1 ($CDCl_3$, 100 MHz) 145.4, 128.5, 126.6, 125.7, 60.4, 58.6, 51.3, 43.1, 25.7, 24.4, 21.0, 14.2, 7.6. ppm.

5.10. Síntesis de 9-((3-(bis(2-hidroxietyl)amino)-2-hidroxiopropoxi)metil)-9-etil-3,15-bis(2-hidroxietyl)-7,11-dioxa-3,15-diazaheptadecano-1,5,13,17-tetraol (11e)



En un matraz de 50 mL se colocaron 1 g (3.30 mmol) del éter **16** y 1 mL (10.23 mmol) de dietanolamina **3d**. El matraz con la mezcla de reacción se colocó a temperatura ambiente y en agitación constante durante 8 h. El producto obtenido 9-((3-(bis(2-hidroxietyl)amino)-2-hidroxiopropoxi)metil)-9-etil-3,15-bis(2-hidroxietyl)-7,11-dioxa-3,15-diazaheptadecano-1,5,13,17-tetraol (**11e**) fue sometido a análisis espectroscópicos sin purificarse. Estado Líquido transparente, 39%, 1.51 g, Rf: 0.43 (AcOEt), I.R. 3348, 2939, 2885, 1035 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz CDCl_3) δ 3.93 (s, 3H), 3.68 (m, 12H), 3.49 (d, 6H), 3.41 (s, 6H), 2.78 (t, 12H), 2.56 (d, 6H), 1.37 (c, 2H), 0.85 (t, 3H) ppm. RMN ^{13}C (100 MHz CDCl_3) δ 73.6, 72.2, 68.2, 61.1, 59.6, 58.0, 57.6, 51.0, 43.3, 23.4, 7.6 ppm.

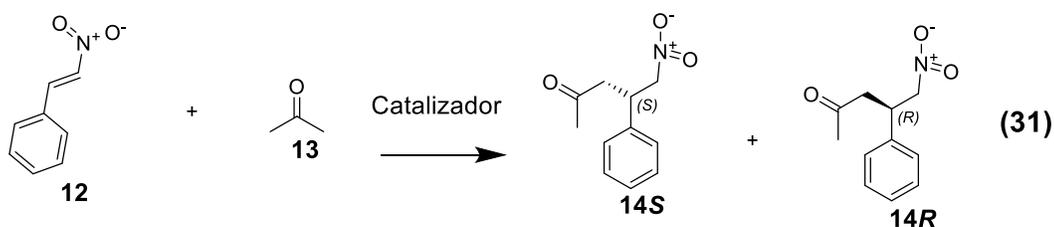
5.11. Reacciones de organocatálisis.

En un vial de 20 mL se colocaron 2 mL de Acetona y 50 mMol del catalizador; se agitaron durante 1 h y se adicionaron 90 mg de β -nitroestireno. La reacción se agitó durante 20 días, posteriormente la reacción se calentó en un matraz de 50 mL a 45 °C durante 8 h.

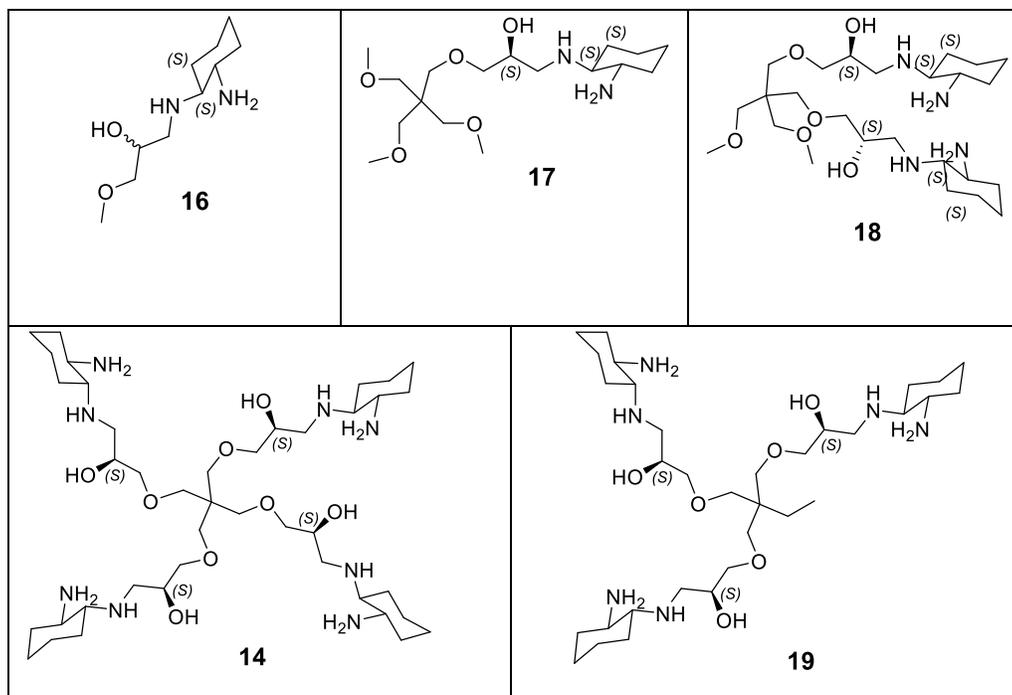
5.12. Cálculos teóricos

Para calcular las energías de optimización, las geometrías de las estructuras, así como la frecuencia de energía de los estados de transición, se efectuaron cálculos teóricos, empleando el programa Gaussian 09. Las estructuras de todos los compuestos fueron construidas usando el programa Gaussview 5.0. Se utilizó el nivel de teoría DFT, un método híbrido B3LYP y la base cc-pvdz, con el propósito de obtener una predicción lo más acertada posible de la estereoselectividad de los dendrímeros como organocatalizadores para las reacciones de organocatálisis.

La reacción que se utilizó fue la adición de Michael entre acetona y nitroestireno (Ecuación 46).



En la Tabla 18 se muestra la estructura de los catalizadores **14**, **16-19** que fueron considerados para el estudio teórico.

Tabla 8. Organocatalizadores empleados en la reacción entre acetona y nitroestireno.

VI. CONCLUSIONES

- Se ha desarrollado un método sencillo para sintetizar dendrímeros con núcleo de pentaeritritol, utilizando condiciones de temperatura menores a 45 ° C a presión atmosférica, siendo posible la preparación de 14 dendrímeros.
- Los dendrímeros sintetizados resultan ser materias primas efectivas para la preparación de *N*-alquil- β -amino ácidos y de *N*-alquil- β -amino ésteres, aportando un novedoso método de síntesis, en donde se usa por primera vez dendrímeros como materia prima para obtener β -amino ácidos.
- De acuerdo a los resultados preliminares, los ésteres dendriméricos derivados del pentaeritritol, se perfilan como materiales potenciales para la preparación de dipéptidos conformados con un α -amino ácido y un β -amino ácido.
- Los cálculos teóricos efectuados en este trabajo, sugieren que los dendrímeros derivados de éter triglicidil de trimetilolpropano con diaminociclohexano, conducirán a enantioselectividades bajas en reacciones de adición de Michael.
- El estudio teórico para predecir la enantioselectividad de un dendrímero derivado de éter triglicidil de trimetilolpropano, tomando como modelo fragmentos moleculares del mismo, en este caso no fue favorable, debido a la estereoselectividad alta que, obtenida con los fragmentos, no correlacionando con la estereoselectividad baja obtenida utilizando el dendrímero.

VII. REFERENCIAS

1. Marcos, M.; Serrano, J. L. Polímeros Dendríticos. *An. Quím.* **2009**, *105*, 103–110.
2. Klajnert, B.; Bryszewska, M. Dendrimers: properties and applications. *Acta Biochim. Pol.* **2001**, *48*, 199-208.
3. Buhleier, E.; Wehner, W.; Vogtle, F. "Cascade"- and "Nonskid-Chain-like" Syntheses of Molecular Cavity Topologies. *Synthesis* **1978**, *2*, 155-158.
4. Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P. A new class of polymers: Starbust-dendritic macromolecules. *Polym. J.* **1985**, *17*, 117-132.
5. Newkome, G.; Yao, Z.; Baker, G.; Gupta, V. Cascade molecules: a new approach. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2003-2004.
6. Hawker, C.; Fréchet, J. A New Convergent Approach to Monodisperse Dendritic Macromolecules. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, *15*, 1010-1013.
7. Newkome, G. R.; Shreiner, C. D. Poly(amidoamide), polypropileneimine, and related dendrimers and dendrones possessing different 1 → 2 branching motifs: an overview of the divergent procedures. *Polymer* **2008**, *49*, 1-173.
8. a) Villanueva, J. R.; Guzmán, M.; Rodríguez, L. Dendrimers as a promising tool in ocular therapeutics: Latest advances and perspectives. *Int. J. Pharm.* **2016**, *511*, 359–366. b) Saldías, C; Méndez-López, M.; Saavedra-Torres, M; Pereira, A.; Rojas, M.; Fabián, F; Saldías, D.; Quezada, C.; Leiva, A.; Radic, D. Interfacial behavior of PAMAM-PCL dendrimers and in situ spontaneous formation of gold nanoparticles at the toluene-water and air-water interfaces: Experimental and theoretical studies. *Eur. Polym. J.* **2016**, *84*, 188-204. c) Selin, M.; Peltonen, L.; Hirvonen, J.; Bimbo, L. M. Dendrimers and their supramolecular nanostructures for biomedical applications. *J. Drug. Deliv. Sci. Technol.* **2016**, *34*, 10-20.
9. Wang, D.; Astruc, D. Dendritic catalysis-Basic concepts and recent trends. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 2317– 2334.

10. Sardon, H.; Pascual, A.; Mecerreyes, D.; Taton, D.; Cramail, H.; Hendrick, J. Synthesis of Polyurethanes Using Organocatalysis: A Perspective. *Macromolecules* **2015**, *48*, 3153–3165.
11. Valles-Sánchez, A.; Rosales-Marines, L.; Serrato-Villegas, L.E.; Farías-Cepeda, L. Métodos y usos de la química computacional. *Acta Quim. Mex.* **2014**, *6*, 16-21.
12. Androta, S.; Kumar, S.; Kour, M. Vikas; Chayawan; Sharma, V.; Jaglan, S.; Pandey S.K. Synthesis, spectroscopic, DFT and in vitro biological studies of vanadium(III) complexes of aryldithiocarbonates Spectrochim. *Acta A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2017**, *180*, 127-137.
13. Li, Y.; Li, Q.; Li, F.; Zhang, H.; Jia, L.; Yu, L.; Fang, Q.; Cao, A. Amphiphilic Poly(l-lactide)-b-dendritic Poly(l-lysine)s Synthesized with A Metal-Free Catalyst and New Dendron Initiators: Chemical Preparation and Characterization. *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 224-231.
14. Bischoff, R.; Schluter, H. Amino acids: Chemistry, functionality and selected non-enzymatic post-translational modifications. *J. Proteomics* **2012**, *75*, 2275-2296.
15. Bouvier, B. Optimizing the Multivalent Binding of the Bacterial Lectin LecA by Glycopeptide Dendrimers for Therapeutic Purposes. *J. Chem. Inf. Model.* **2016**, *56*, 1193–1204.
16. Ionov, M.; Ciepluch, K.; Graiova, Z.; Melikishviki, S.; Michlewska, S.; Balcerzak, L.; Glinska, S.; Milowska, K.; Gomez, R.; Mata, F.; Shcharbin, D.; Waczulikova, I.; Bryszewska, M.; Hianik, T. Dendrimers complexed with HIV-1 peptides interact with liposomes and lipid monolayers. *Biochim. Biophys. Acta* **2015**, *1848*, 907–915.
17. Bruneau, C.; Renaud J. L.; Jerphagnon T. Synthesis of β -aminoacid derivatives via enantioselective hydrogenation of β -substituted- β -(acrylamino)acrylates. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 532-544.
18. Zhao, D.; Cheng, S. Wang, P.; Zhao, Q.; Lu, X. A Dendrimer-Based Forward Osmosis Draw Solute for Seawater Desalination. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**, *53*, 16170-16175.

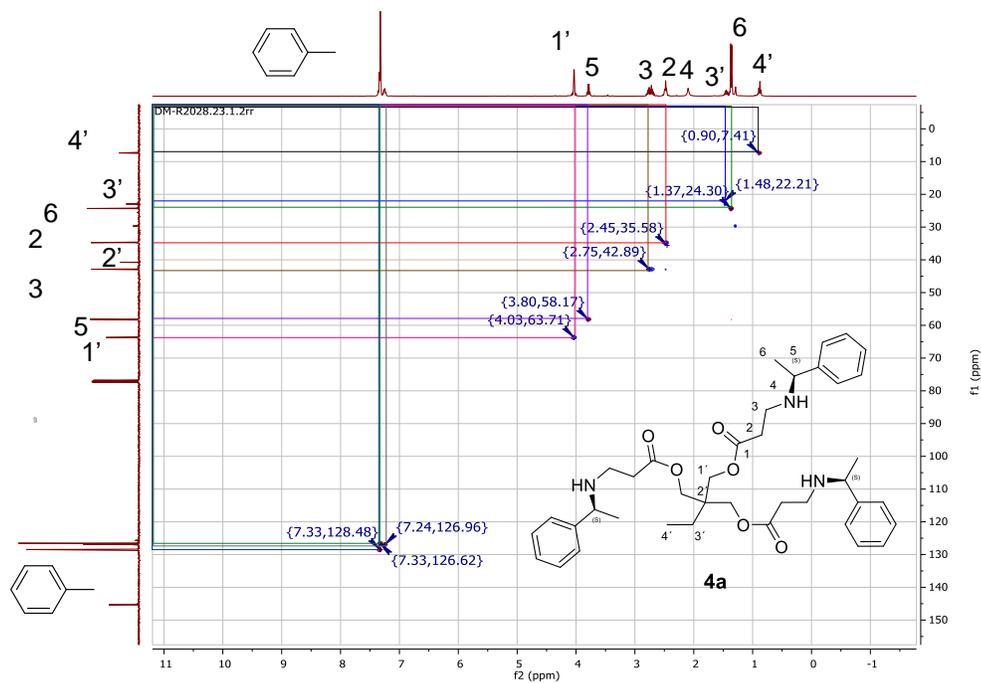
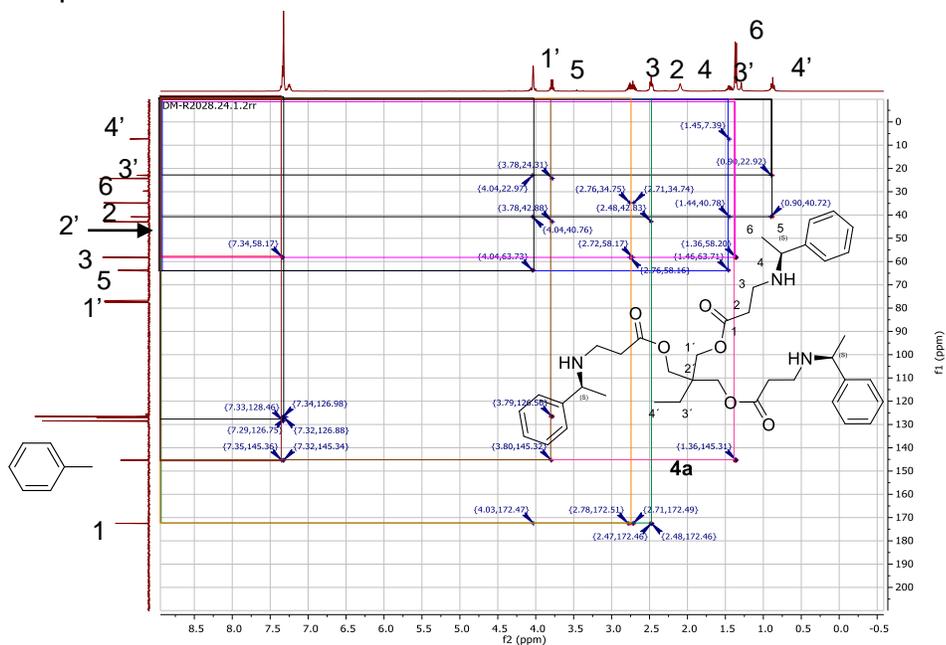
19. Petersen, J. F.; Tortzen, C. G.; Pittelkow, M.; Christensen, J.B. Synthesis and properties of quiral internally Branched. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1109-1116.
20. Xu, D.; Zhang, K.; Zhu, X. Fast growing dendritic poly(eter-amines) from alternate reaction of EDA and TMPTA. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2503-2505.
21. Huysal, M. Senel, M. Dendrimer Functional hydroxyapatite nanoparticles generated by functionalization with siloxane-cored PAMAM dendrons. *J. Colloid Interface Sci.* **2017**, *500*, 105-112.
22. Morosini, V.; Frochot, C.; Barberi-Heyob, M.; Schneider, R.; Divergent synthesis of novel unsymmetrical dendrons containing photosensitizing units. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8745-8749.
23. Golshan, M.; Salami-Kalajahi, M.; Mirshekarpour, M.; Roghani-Mamaqani, H.; Mohammadi, M. Synthesis and characterization of poly(propylene imine)-dendrimer-grafted gold nanoparticles as nanocarriers of doxorubicin. *Colloid Surface B.* **2017**, *155*, 257-265.
24. Newkome, G.; Lin X. Symmetrical, Four-Directional, Poly (ether-amide) Cascade Polymers. *Macromolecule* **1991**, *24*, 1443-1444.
25. Kaufman, E.; Tarallo, R.; Elaqua, E.; Carberry, T.P.; Weck M. Synthesis of Well-Defined Bifunctional Newkome-Type Dendrimers. *Macromolecules* **2017**, *50*, 4997-4905.
26. Haag, R.; Sunder, A.; Stumbé, J.F. An Approach to Glycerol Dendrimers and Pseudo-Dendritic Polyglycerols. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2954-2955.
27. Rao, C.; Tam, J. P. Synthesis of Peptide Dendrimer. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6975-6976.
28. Wang, Y.; Kong, W.; Song, Y.; Duan, Y.; Wang, L.; Steinhoff, G.; Kong, D.; Yu, Y. Polyamidoamine Dendrimers with a Modified Pentaerythritol Core Having High Efficiency and Low Cytotoxicity as Gene Carriers. *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 617-622.
29. Luo, K.; Li, C.; Li, L.; She, W.; Wang, G.; Gu, Z. Arginine functionalized peptide dendrimers as potential gene delivery vehicles. *Biomaterials* **2012**, *33*, 4917-4927.

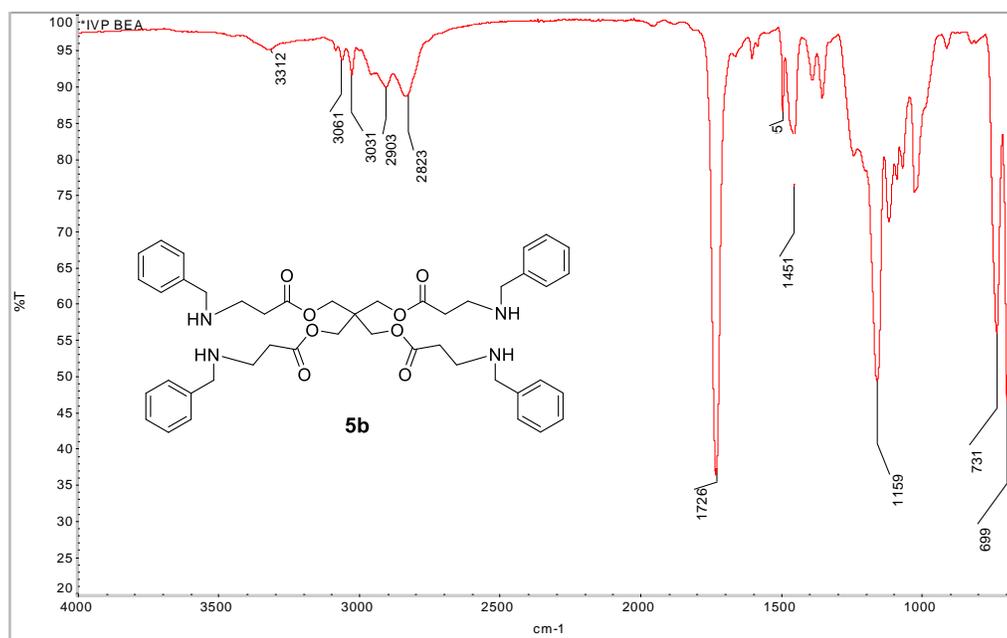
30. Zhang, Z. F.; Gao, C.; Lu, S.; He, J.; Liu, M.; Wu, C.; Liu, Y.; Zhang, X.; Liu, Z. Synthesis of PEGylated polyglutamic acid peptide dendrimer and its application in dissolving thrombus. *Colloids Surf. B.* **2017**, *159*, 284-292.
31. Manikkath, J.; Hegde, A. R.; Kalthur, G.; Parekh, H. S.; Mutalik S. Influence of peptide dendrimers and sonophoresis on the transdermal delivery of ketoprofen. *Int. J. Pharm.* **2017**, *521*, 110-119.
32. Mutalik, S.; Parekh, H.S.; Anissimov, Y.G.; Grice, J.E.; Roberts, M.S. Iontophoresis-Mediated Transdermal Permeation of Peptide dendrimers across Human Epidermis. *Skin Pharmacol. Physiol.* **2013**, *26*, 127-138.
33. Delort, E.; Nguyen, N. Q.; Darbre, T.; Reymond, J.L. Synthesis and Activity of Histidine-Containing Catalytic Peptide Dendrimers. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4468-4480.
34. Carraher, C. E. Synthesis of Poly (β -Alanine) and β -Alanine. *J. Chem. Educ.* **1978**, *55*, 668-669.
35. Tyntsunik, A.V.; Ivon, Y.M.; Komarov, I.V.; Greygorenko, O.O. Synthesis of Boc-protected 4,5-methano- β -proline. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3312-3315.
36. Guzman-Mejía, R.; Reyes-Rangel, G.; Juaristi H. Preparation of chiral derivatives of β -Ala containing the α -phenylethyl group: useful starting materials for the asymmetric synthesis of β -aminoacids. *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2759-2766.
37. Juaristi E.; Quintana, D.; Lamatsch, B.; Seebach, D. Asymmetric Synthesis of β -Amino Ácidos. 1. Highly Diastereoselective Addition of a Racemic β -Alanine Enolate Derivative to Electrophiles. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2553-2557.
38. Juaristi, E.; Escalante, J. Enantioselective synthesis of beta amino acid 4 1,2 asymmetric induction in the alkylation of 1-Benzoyl-3,6(S)-dimethylperhydropyrimidin-4-one. Preparation of the Like and Unlike Stereoisomers of 2-Methyl- and 2-Benzyl-3(S)-aminobutanoic. Acid. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2282-2285.
39. Juaristi, E.; Hernandez J. A Green Synthesis of α,β - and β,β - Dipeptides Under Solvent-Free Conditions. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7107-7111.

40. Romero, J. A.; Navarrete, A.; Servín, F. A.; Madrigal, D.; Cooksy, A.; Aguirre, G.; Chávez, D.; Somanathan, R. Oxygen-chlorine interactions in the transition state of asymmetric Michael additions of carbonyl compounds to β -nitrostyrene. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 997-1001.
41. Lommerse, J. P.; Stone, A. J.; Taylor, R.; Allen, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3108-3116.
42. Morao, I.; Cossio, F.P.; Dendritic Catalysis for the Nitroaldol (Henry) Reaction. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6461-6464.
43. Li, Y.; Liu, X.; Zhang, G.; Zhao, G. Effective and recyclable dendritic catalyst for the direct asymmetric Michael addition of aldehydes to nitrostyrenes. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2034-2039.
44. Kehat, T.; Portnoy, M.; Polymer-supported proline-decorated dendrons: Dendritic effect in asymmetric aldol reaction, *Chem. Commun.* **2007**, 2823-2825.
45. Dahan, A.; Portnoy, M. Synthesis of poly (aryl-benzyl ether) dendrimers on solid support. *Macromolecules* **2003**, *36*, 1034-1038.
46. Tuchman-Shukron, L.; Moshe, P. Polymer-Supported Highly Enantioselective Catalyst for Nitro-Michael Addition: Tuning through Variation of the Number of H - Bond Donors and Spacer Length. *Adv. Synth Catal.* **2009**, *351*, 541-546.
47. Lv, G. Jin, R.; Mai, W.; Gao, L. Highly efficient and recoverable dendritic organocatalyst from click chemistry for the asymmetric Michael addition of ketones to nitroolefins without the use of organic solvent. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 2658-2572.
48. Krishnan, G. R.; Sreekumar, K. Ring opening of epoxides catalyzed by poly(amidoamine) dendrimer supported on crosslinked polystyrene. *Polymer* **2008**, *49*, 5233-5240.
49. Krishnan, G. R.; Sreekumar, K. Synthesis of on resin poly(propylene imine) dendrimer and its use as organocatalyst. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2352-2354.
50. Sakar, A.; Ilankumaran, P.; Kisanga, P.; Verkade, J.G. First synthesis of a highly basic dendrimer and its catalytic applications in organic methodology. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1093-1096.

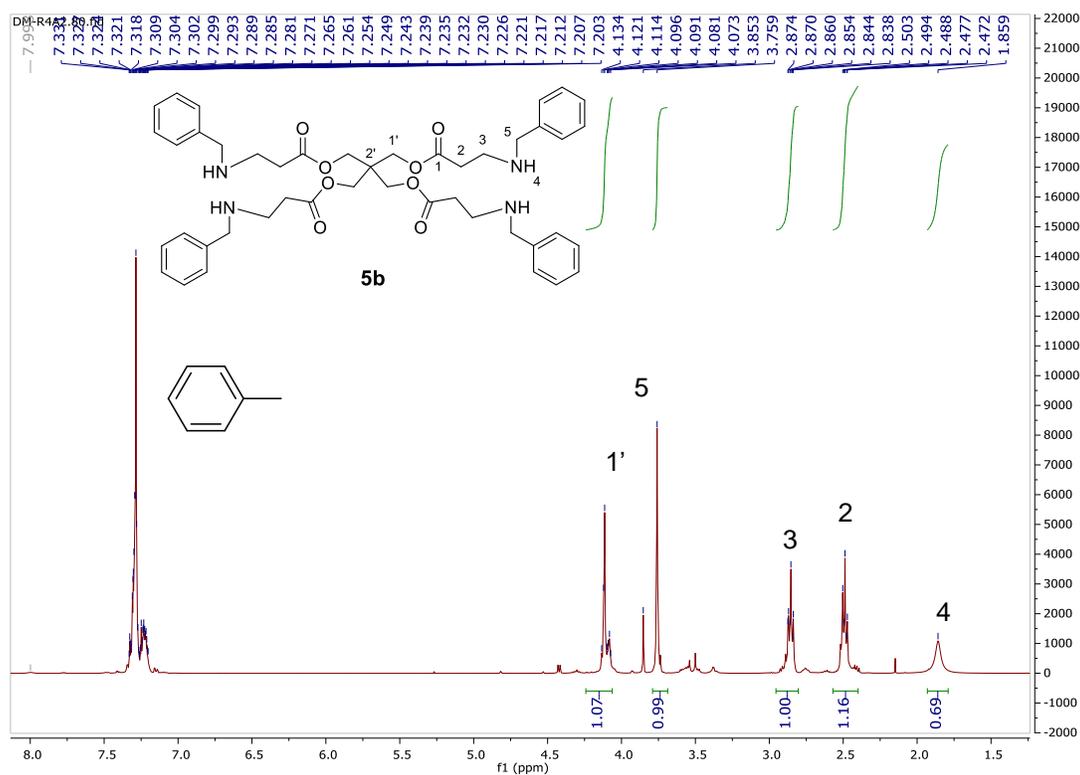
51. Yaping, Z.; Jiaoxia, Z.; Xiaodong, Y.; Lan, L. The synthesis of hyperbranched poly (amine-ester) and study on the properties of its UV-curing film. *J. Adhes. Sci. Technol.* **2013**, *27*, 2666-2675.
52. Bonke, G.; Vedel, L.; Will, M.; Jaroszewski, J.W.; Olsen, C.; Franzyk, H. Dimeric Building Blocks for Solid-Phase Synthesis of α -Peptide- β -Peptoid Chimeras. *Synthesis* **2008**, *15*, 2381.
53. Liu, X.; Lu, M.; Gu, G.; Lu, T. J. Aza-Michael Reactions in Water Using Functionalized Ionic Liquids as the Recyclable Catalysts. *Iran. Chem. Soc.* **2011**, *8*, 775.
54. Yao, R.; Wu, S.; Jiang, L.; Deng, S.; Yu, S. An improved procedure for the synthesis of 2-morpholinoethanamine. *Res. Chem. Intermediat.* **2010**, *36*, 523-528.
55. Xu, f.; Wu, W.; Chen, X.; Xianfu, L.; Wu, Q. A Single Lipase-Catalysed One-Pot Protocol Combining Aminolysis Resolution and Aza-Michael Addition: An Easy and Efficient Way to Synthesize β -Amino Acid Esters. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *24*, 5393-5401.
56. Zhang, Y.; Wang, Y.; Zhang, H.; Liu, L.; Xu, H. RuCl_3 in Poly(ethylene glycol): A Highly Efficient and Recyclable Catalyst for the Conjugate Addition of Nitrogen and Sulfur Nucleophiles. *Synthesis* **2005**, *13*, 2129-2136.
57. Olsen C.A.; Lambert, M.; Witt, M.; Franzyk, H.; Jaroszewski, J.W. Solid-phase peptide synthesis and circular dichroism study of chiral β -peptoid homooligomers. *Amino Acids* **2007**, *34*, 465-471.
58. Cruz-Huerta, J.; Carrillo-Morales, M.; Santacruz-Juárez, E.; Hernandez-Ahuactzi, I.F.; Escalante-Garcia, J.; Godoy-Alcantar, C.; Guerrero-Alvarez, J.A.; Höpfl, H.; Morales-Rojas, H.; Sánchez, M. Macrocyclic Diorganotin Complexes of γ -Amino Acid Dithiocarbamates as Hosts for Ion-Pair Recognition. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 9874-9885.
59. Wang, X.; Guo, X.; Zhang, T.; Wang, H.; Guo P. Properties of Polymers as a Nanoscale Material for Fibers in Leather. *Fiber. Polym.* **2017**, *18*, 1504-1511.

VIII. ANEXOS

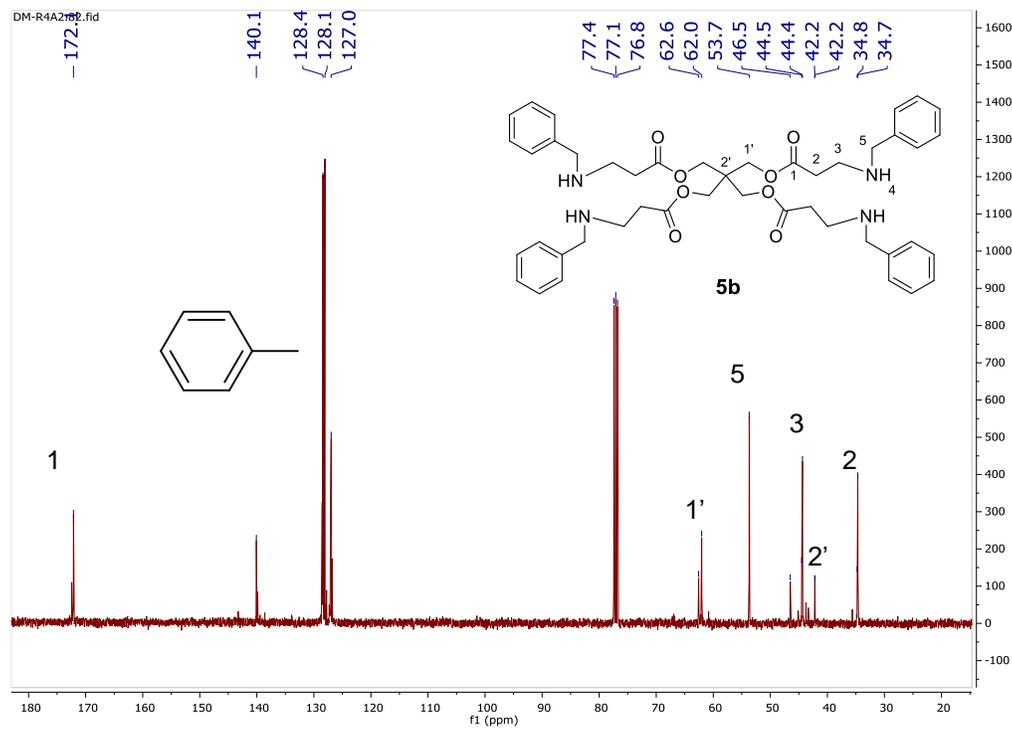
Anexo 1. Espectro bidimensional RMN ^1H - ^{13}C HSQC del dendrímtero 4a.Anexo 2. Espectro bidimensional RMN ^1H - ^{13}C HMBC del dendrímtero 4a.



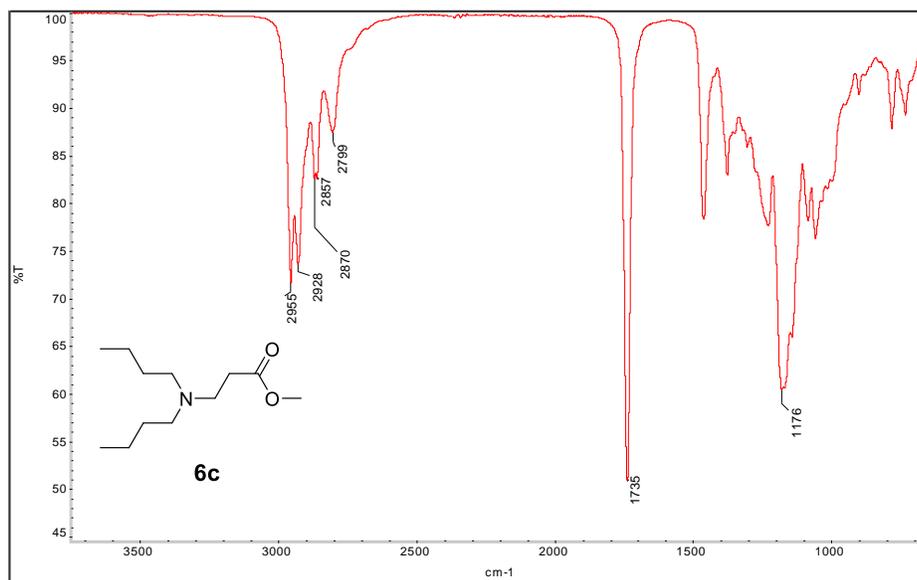
Anexo 3. Espectro de FT-IR correspondiente al dendrímtero **5b**.



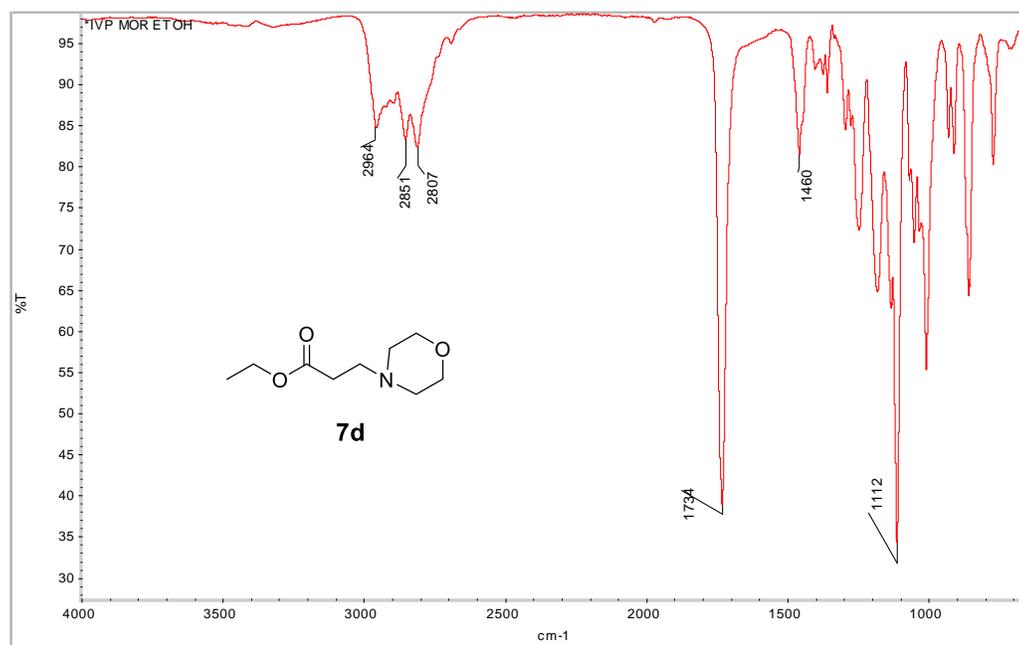
Anexo 4. Espectro de RMN ^1H correspondiente al dendrímtero tetrarramificado **5b**.



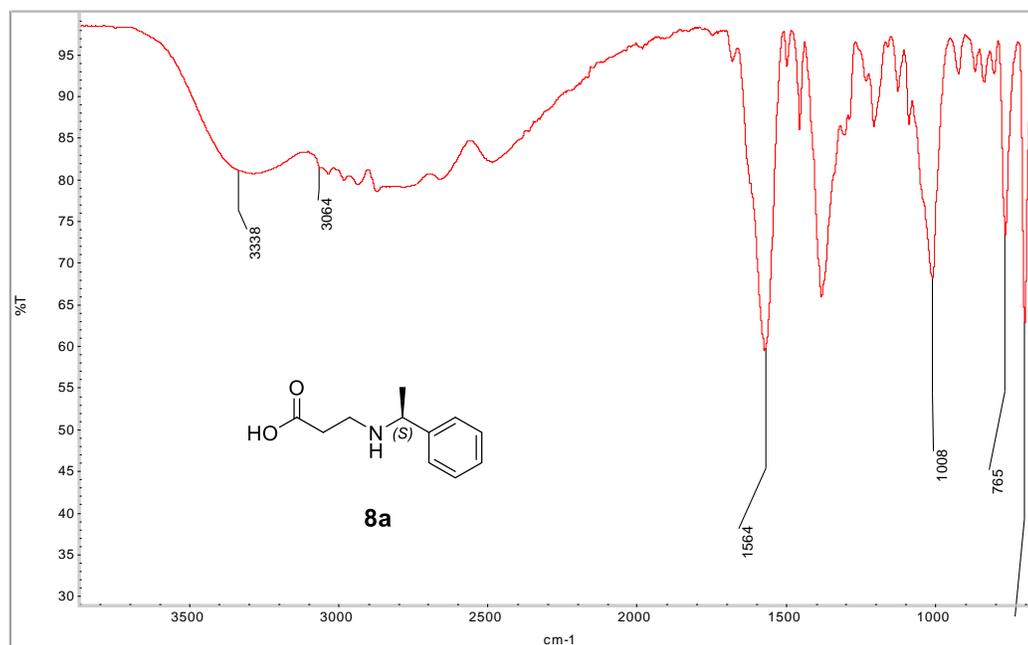
Anexo 5. Espectro de RMN ^{13}C correspondiente al dendrímico tetrarramificado **5b**.



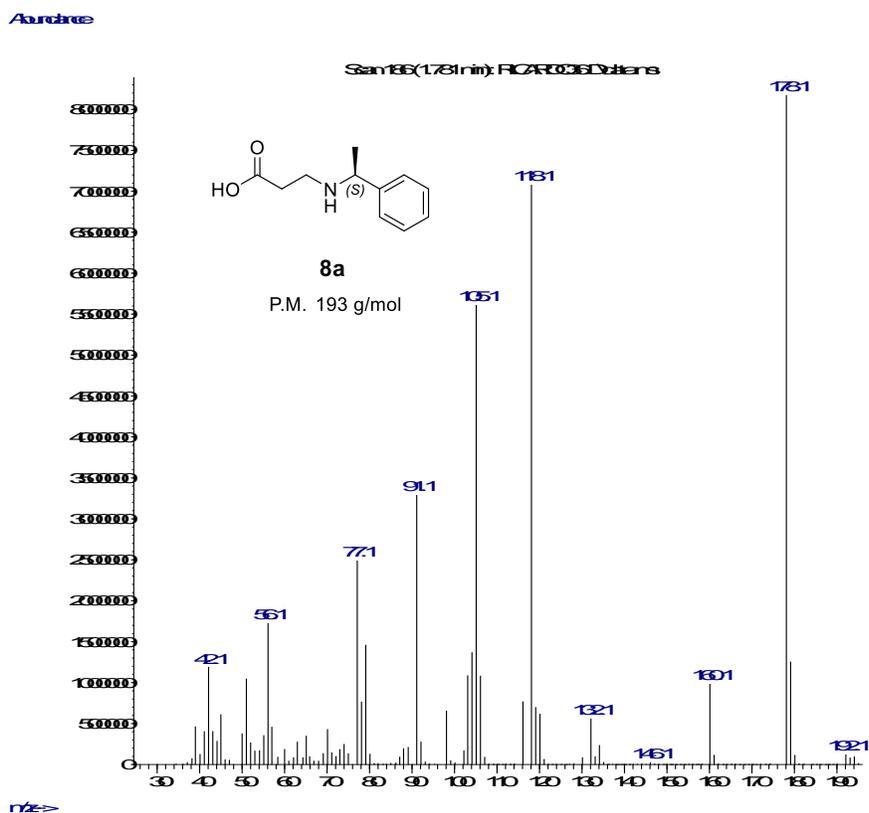
Anexo 6. Espectro de FT-IR de 3-(dibutilamino)propanoato de metilo (**6c**).



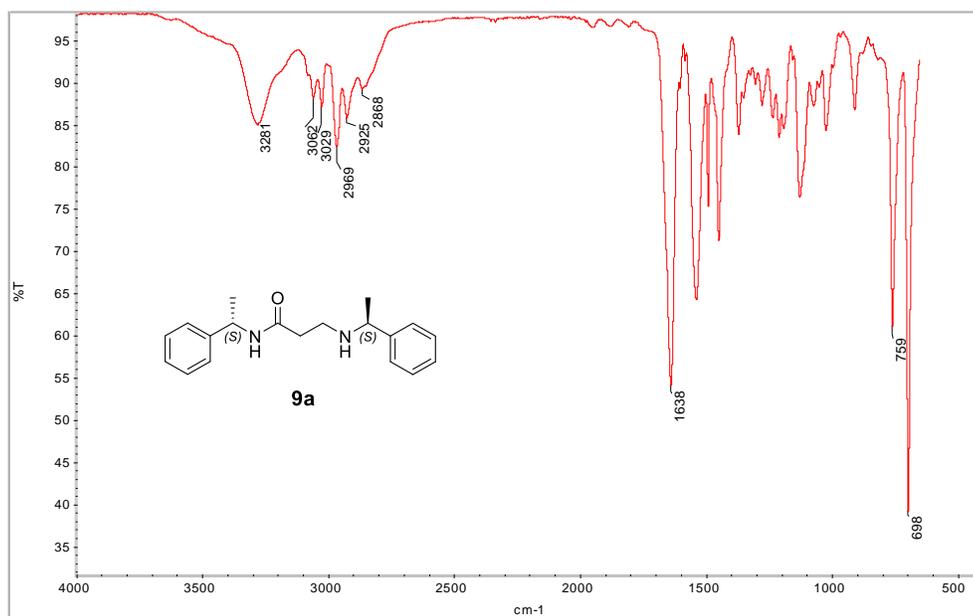
Anexo 7. Espectro de IR correspondiente al β-amino éster 3-morfolinopropionato de etilo (**7d**).



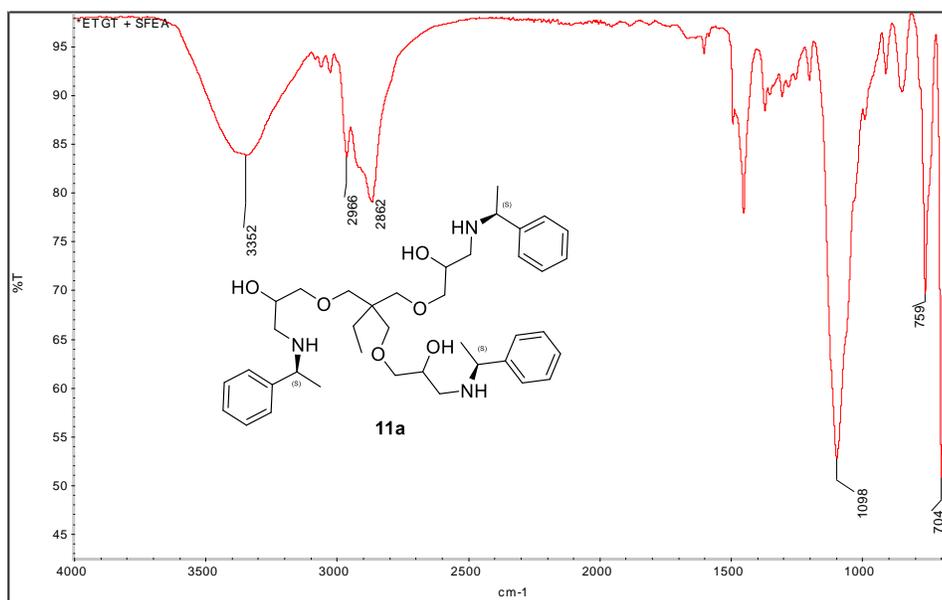
Anexo 8. Espectro de FT-IR correspondiente al ácido (S)-3-((1-phenylethyl)amino)propanoico (**8a**).



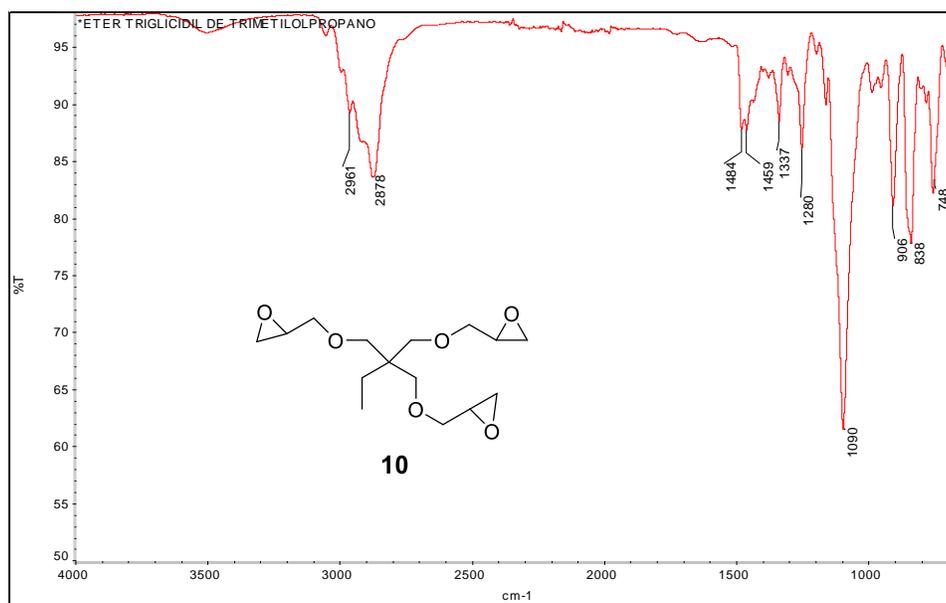
Anexo 9. EMIE correspondiente al ácido (S)-3-((1-feniletil)amino)propanoico (**8a**).



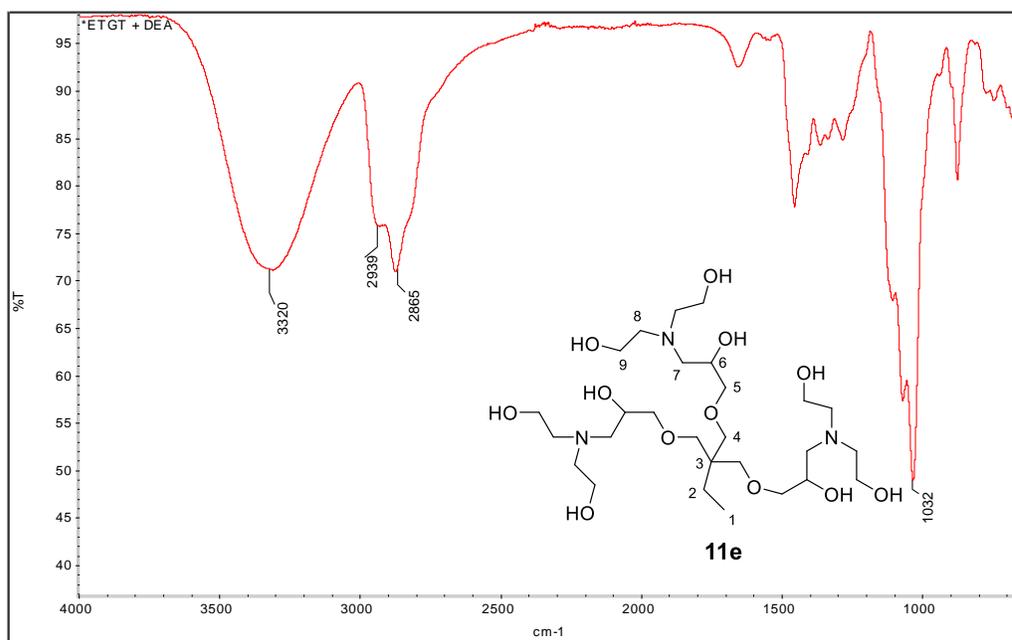
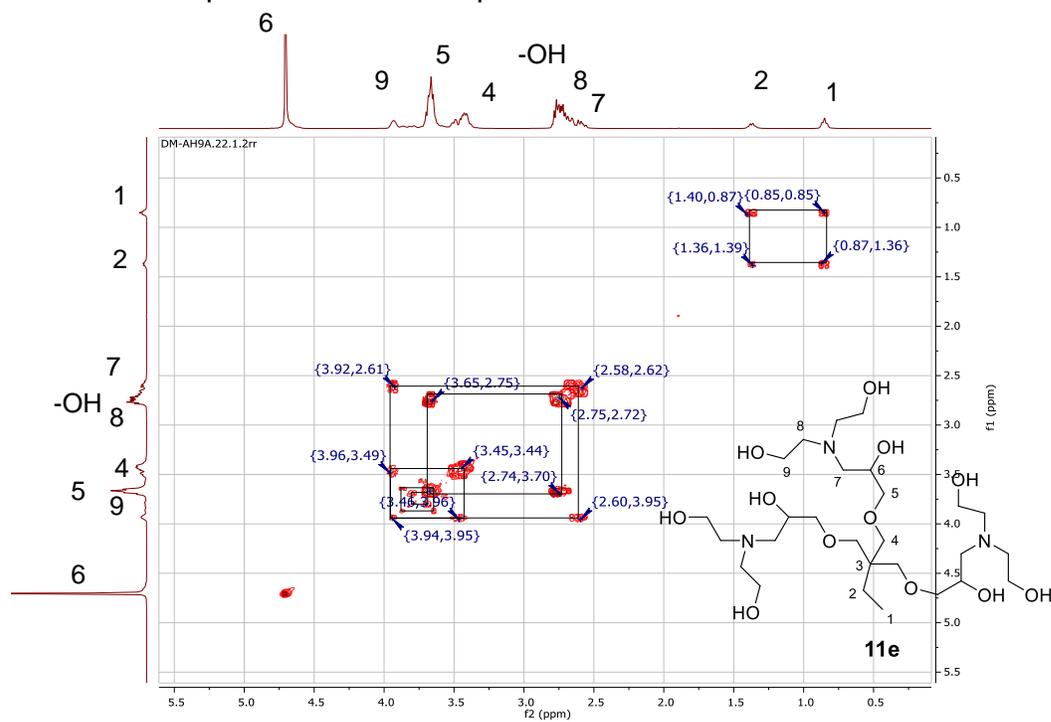
Anexo 10. Espectro de IR correspondiente a N-((S)-1-feniletil)-3-(((S)-1-feniletil)amino)propanamida (**9a**).

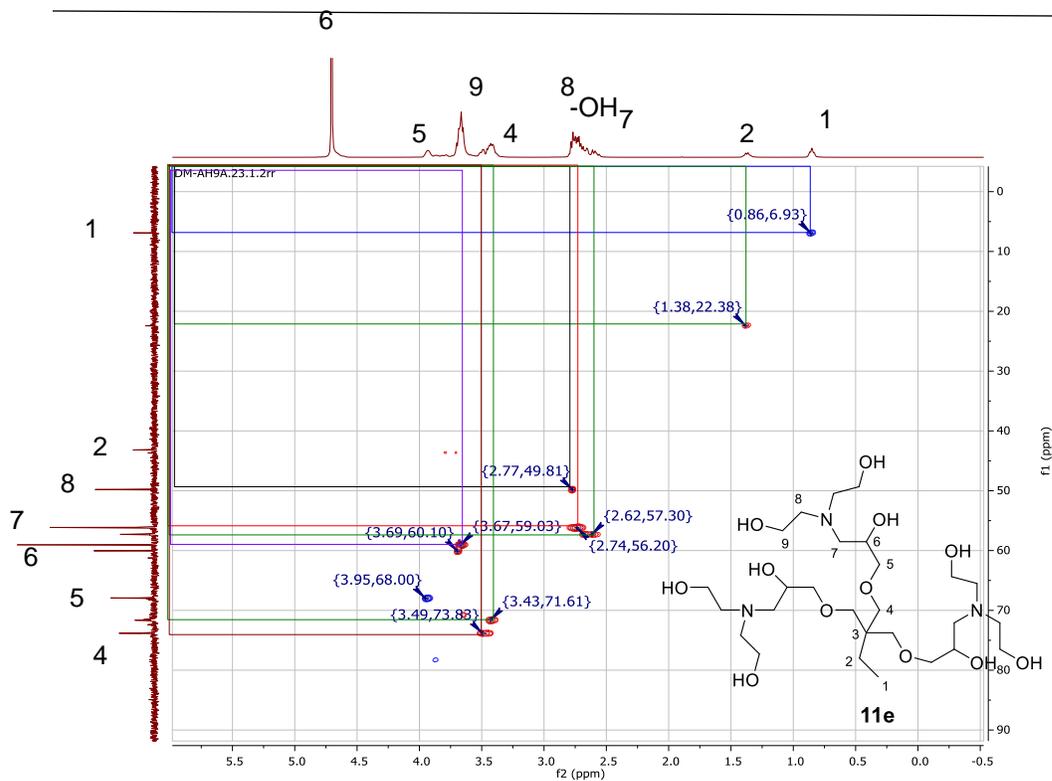
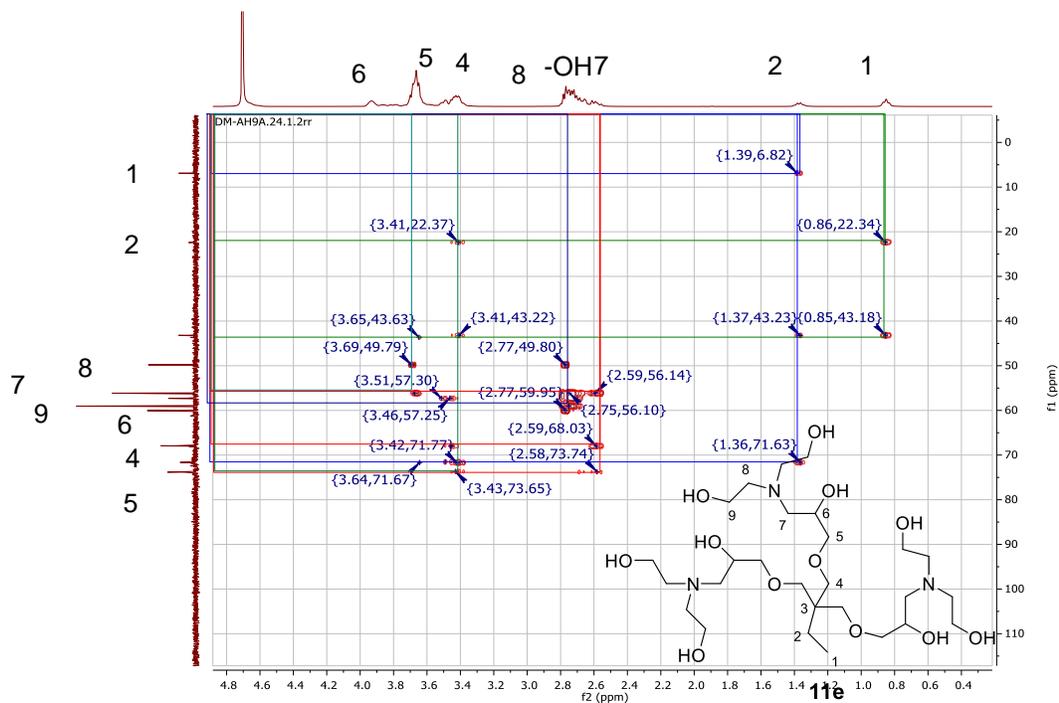


Anexo 11. Espectro de IR del dendrón quiral triramificado **11a**.



Anexo 12. Espectro de IR del éter triglicidil de trimetilopropano **10**.

Anexo 13. Espectro de IR correspondiente al dendrmero **11e**.Anexo 14. Espectro bidimensional RMN ^1H COSY del dendrmero **11e**.

Anexo 15. Espectro bidimensional RMN ^1H - ^{13}C HSQC del dendrímtero **11e**.Anexo 16. Espectro bidimensional RMN ^1H - ^{13}C HMBC del dendrímtero **11e**.