

**ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL**  
(FOR EVALUATION OF THE ACT DOCTORAL THESIS)

Año académico (academic year): 2016/17

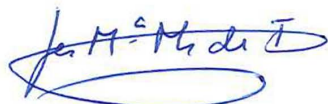
DOCTORANDO (candidate PHD): **GUTIÉRREZ ULLOA, CARLOS EMILIO**  
D.N.I./PASAPORTE (Id.Passport): \*\*\*\*4914  
PROGRAMA DE DOCTORADO (Academic Committee of the Programme): **D348 DOCTORADO EN QUÍMICA FINA**  
DEPARTAMENTO DE (Department): **QUÍMICA ORGÁNICA Y QUÍMICA INORGÁNICA**  
TITULACIÓN DE DOCTOR EN (Phd title): **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 24/02/17, reunido el tribunal de evaluación, constituido por los miembros que suscriben el presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral **con Mención Internacional** (In today assessment met the court, consisting of the members who signed this Act, the candidate defended his doctoral thesis with mention as International Doctorate), elaborada bajo la dirección de (prepared under the direction of) **RAFAEL GÓMEZ RAMÍREZ // FRANCISCO J. DE LA MATA DE LA MATA**.

Sobre el siguiente tema (Title of the doctoral thesis): **SISTEMAS DENTRÍTICOS CARBOSILANO DE DIFERENTE TIPOLOGÍA: SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y APLICACIONES BIOMÉDICAS**

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL<sup>1</sup> de (**no apto, aprobado, notable y sobresaliente**) (After the defense and defense of the thesis, the court agreed to grant the GLOBAL RATING (fail, pass, good and excellent): **SOBRESALIENTE**

Alcalá de Henares, a 24 de FEBRERO de 2017



Fdo. (Signed): Julián M. de la Torre



Fdo. (Signed): Rafael Gómez Ramírez



Fdo. (Signed): JESUS CANO

FIRMA DEL ALUMNO (candidate's signature),

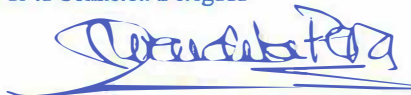


Carlos Emilio Gutierrez

Con fecha 29 de marzo de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"  
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada



<sup>1</sup> La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad. (The grade may be "fail" "pass" "good" or "excellent". The panel may confer the distinction of "cum laude" if the overall grade is "Excellent" and has been awarded unanimously as such after secret voting.)

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:  
(Incidents / Comments)

El presente informe tiene como objetivo informar a la gerencia de la empresa sobre el estado de los recursos humanos y el desempeño de los empleados durante el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2023. El informe se basa en los datos recopilados durante el periodo y en las evaluaciones de desempeño realizadas por los supervisores directos de los empleados.

El informe se divide en tres secciones principales: el primer apartado describe el estado de los recursos humanos, el segundo apartado describe el desempeño de los empleados y el tercer apartado describe las acciones que se tomarán para mejorar el desempeño de los empleados.

El presente informe tiene como objetivo informar a la gerencia de la empresa sobre el estado de los recursos humanos y el desempeño de los empleados durante el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2023. El informe se basa en los datos recopilados durante el periodo y en las evaluaciones de desempeño realizadas por los supervisores directos de los empleados.



Universidad  
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES  
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 29 de marzo, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *GUTIÉRREZ ULLOA, CARLOS EMILIO*, el día 24 de febrero de 2017, titulada *SISTEMAS DENTRÍTCOS CARBOSILANO DE DIFERENTE TIPOLOGÍA: SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y APLICACIONES BIOMÉDICAS*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

***MENCIÓN "CUM LAUDE"***

Alcalá de Henares, 31 de marzo de 2017  
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS  
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Juan Ramón Velasco Pérez

**Copia por e-mail a:**

Doctorando: GUTIÉRREZ ULLOA, CARLOS EMILIO

Secretario del Tribunal: JESÚS CANO SIERRA.

Directores de Tesis: RAFAEL GÓMEZ RAMÍREZ // FRANCISCO J. DE LA MATA DE LA MATA



# Universidad de Alcalá

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y QUÍMICA INORGÁNICA

Unidad docente de Química Inorgánica

## **SISTEMAS DENDRÍTICOS CARBOSILANO DE DIFERENTE TOPOLOGÍA: SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y APLICACIONES BIOMÉDICAS**

**DOCTORADO EN QUÍMICA FINA**

Memoria presentada en la Universidad de Alcalá para  
optar al grado de Doctor en Química por el

Licenciado:

**CARLOS EMILIO GUTIÉRREZ ULLOA**

Realizada bajo la dirección del Prof. Dr. Rafael  
Gómez Ramírez y el Prof. Dr. Francisco Javier de la  
Mata de la Mata



**D. RAFAEL GOMÉZ RAMÍREZ**, Catedrático de Universidad del Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá, y

**D. Fco. JAVIER DE LA MATA DE LA MATA**, Catedrático de Universidad del Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá.

**CERTIFICAN:**

Que la presente Memoria titulada “**Sistemas dendríticos carbosilano de diferente topología: síntesis, caracterización y aplicaciones biomédicas.**” ha sido realizada por el licenciado Carlos Emilio Gutiérrez Ulloa en el Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá con nuestra inmediata dirección e informamos favorablemente y autorizamos su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Alcalá de Henares, 19 de Diciembre de 2016

Fdo. Dr. Rafael Gómez Ramírez

Fdo. Dr. Fco. Javier de la Mata de la Mata



**D<sup>a</sup>. CAROLINA BURGOS GARCÍA**, Profesor Titular de Universidad y Directora del Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá,

**CERTIFICA:**

Que la presente Memoria titulada “**Sistemas dendríticos carbosilano de diferente topología: síntesis, caracterización y aplicaciones biomédicas.**” ha sido realizada por el licenciado Carlos Emilio Gutiérrez Ulloa en el Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá, y dirigida por los Dres. Rafael Gómez Ramírez y F. Javier de la Mata de la Mata, y da su conformidad para la presentación de la misma como Tesis Doctoral.

Alcalá de Henares, 19 de Diciembre de 2016

Fdo. Dra. Carolina Burgos García





Cuando se está culminando una etapa que ha sido anhelada con muchas ganas desde que era muy joven, es necesario hacer un alto en el camino y pensar que en muchas circunstancias de la vida, las cosas no se logran por sí solas. Hoy recuerdo cuando comencé mi licenciatura y pensaba en lo maravilloso que sería poder llegar a ser un científico útil para la sociedad, alguien que pudiera contribuir con un granito de arena en la solución de por lo menos uno de los muchos problemas que nos rodean. En este momento puedo decir sin temor a equivocarme que el camino hacia esa meta acaba de empezar y me siento preparado con las herramientas necesarias para enfrentarlo.

Antes que nada quiero agradecer a Dios por llenar mi vida de tantas bendiciones y poner delante de mí esta oportunidad, soy consciente que el tren de las oportunidades solo pasa una vez en la vida y puede ser una decisión sabia el tomarlo o dejarlo pasar. En esa ocasión decidí tomarlo y sé que no me equivoqué, aunque eso me obligara a dejar lo que más amo en mi vida, mi familia. Gracias a mis padres quienes con su esfuerzo diario han hecho de mí la persona que soy, gracias por su apoyo incondicional, por sus consejos, por reír y llorar conmigo cuando ha sido necesario. Por ello, solo le pido a la vida que me dé la oportunidad de devolverles aunque sea una pequeña parte de todo eso que me han regalado, por esto y mucho más con orgullo les digo que esta Tesis es para ustedes. Sepan que los amo con toda mi vida porque son el tesoro más grande que tengo.

A mi hermana, directa responsable de ser Químico. Aún recuerdo cuando comencé la universidad y me abriste tu vida para guiarme y ayudarme, estuviste conmigo y hoy en día a pesar de los años y de la distancia lo sigues haciendo, te adoro hermanita y gracias por tu apoyo. A mi hermano, el pequeño de la casa gracias también porque he notado tu cariño en todos los momentos y sé que aunque no eres el más expresivo siempre estas pendiente de las cosas que me pasan. Espero poder ser un ejemplo para tu vida.

Moisito, sabes que esto es de los dos, sin tu apoyo, sin tu fortaleza y sin tu ayuda no lo habría conseguido. Hoy quiero decirte gracias por ser todo en mi vida, por regalarme la tuya y estar siempre acompañándome y ayudándome, sacrificando incluso muchas cosas

tuyas por verme crecer. Quiero que sigamos construyendo muchos más logros como este por el resto de nuestras vidas, TE ADORO.

Cuando se abandona todo lo que te ha acompañado siempre y emprendes una aventura hacia un lugar desconocido, tus amigos se convierten en esa segunda familia que se encarga de hacer un poco más suave la soledad del sacrificio realizado. Por ello, a mis grandes amigas del labo, las atrevidas, las llevaré siempre en mi corazón, puesto que la experiencia termina pero la amistad es para siempre y eso es lo más valioso que me quedará después de esta aventura. Silvia mi primera compañera de trabajo y antes que nada amiga, te adoro con mi corazón y donde quiera que me encuentre existirá ese lazo que nos une por que los dos somos unos aventureros de la vida. Tania, mi sexy girl la mayor parte del tiempo te tuve a mi derecha e incluso muchas de las frases recogidas en este trabajo son de tu autoría, sabes que te quiero demasiado y te echaré de menos siempre puesto que te has convertido en esa personita que me genera los más bellos sentimientos que pueden existir. Marotico, como no recordar las locuras, las charlas a la hora de la comida, el jamón y sobre todo tu familia, sabes que te quiero mucho y espero poder coincidir contigo en un futuro puesto que personas como tu hacen que investigar en este campo sea la más bella de las experiencias. Cornelia, los dos extranjeros del grupo quizá por ello siempre me has sabido entender y aconsejar puesto que tu corazón latino y el mío saben cómo palpar cuando se está pasando por momentos buenos y malos, eres sencillamente espectacular. María me cautivaste con tu forma de ser, la originalidad que te caracteriza y tu desparpajo han sabido sacarme sonrisas en muchos momentos importantes de mi vida. Isa, a pesar de ser la chica tímida del grupo, has sido incondicional en cada uno de los momentos en que te he necesitado, sabes que te quiero mucho y te deseo lo mejor en los proyectos que decidas emprender, nunca pares de soñar.

Al resto de mis compañeros del grupo de investigación Andrea, Gabriel, Jael, Claudimar y María gracias también por todo lo que me han podido ofrecer desde que llegaron a esta familia llamada BioInden, este hermoso mundo de la ciencia continua en sus manos, aprendan nuevas cosas, aprovechen cada segundo y sobre todo pásenla muy bien haciendo

algo tan bonito como lo es investigar. A los que han pasado por acá y se han tenido que marchar para continuar en la búsqueda de sus sueños Edwin, Juan Manuel, Paulo, Anderson y Pilar gracias también a cada uno de ustedes por sus sabias enseñanzas y por darme una luz en el camino cuando más lo he necesitado. A Jorge, Tamara y Natalia también gracias por tan bonitos momentos vividos y compartidos.

A mis jefes Rafael Gómez Ramírez y Francisco Javier de la Mata mil gracias por haber depositado en mí su confianza desde el minuto cero brindándome la oportunidad de pertenecer a este grandioso grupo, por comprenderme y apoyarme siendo mis guías en todos los aspectos de la vida científica. A Javier Sánchez-Nieves, el Jefecito, no sé qué hubiese sido de mi trabajo sin tu ayuda, sin tus consejos, sin tus propuestas arriesgadas y repentinas y sobre todo sin nuestras largas discusiones sobre los maravillosos e inexplicables fenómenos de la ciencia, por todo ello mil y mil gracias. A Paula Ortega, la chica del grupo, siempre has estado presente y dispuesta a ayudarme en todos los aspectos, gracias también a ti por tantos momentos maravillosos compartidos, eres una luchadora y eso te hace una excelente persona.

Finalmente, quiero agradecer a mi grupo de amigos de actividades extracurriculares jajaja...Mariana, Erica, Conney, Diego y Ronnan gracias por darme ese toque de alegría y diversión. Gracias por ser mi familia Colombiana en España y sobre todo por compartir conmigo tantas fechas especiales haciéndome sentir más cerca de casa. A mi familia y amigos en general los quiero mucho y esto es por todos ustedes.

Quisiera poder agradecer a cada una de las personas que han tenido que ver con esta etapa de mi vida, pero me es imposible nombrarlos a todos, solo puedo decir mil y mil gracias porque también sé que sin ustedes y sin su granito de arena no hubiese sido posible terminar este proyecto.



*“El hombre nunca sabe de lo que es capaz  
hasta que lo intenta”*

*Charles Dickens*



**TABLA DE CONTENIDO**

**ÍNDICE GENERAL** ..... i

**ÍNDICE DE ABREVIATURAS** ..... ix

**ÍNDICE DE COMPUESTOS** ..... xiii

**PRESENTACIÓN Y OBJETIVOS**

PRESENTACIÓN ..... xxiii

OBJETIVOS Y DISTRIBUCIÓN DE LA MEMORIA ..... xxiv

**CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN** ..... 1

**1.1 SISTEMAS DENDRÍTICOS** ..... 3

    1.1.1 Estructura de dendrones y dendrímeros ..... 3

    1.1.2 Métodos de síntesis de sistemas dendríticos ..... 6

    1.1.3 Tipos de dendrímeros ..... 7

    1.1.4 Sistemas dendríticos de naturaleza carbosilano ..... 9

**1.2 FUNCIONALIZACIÓN DE SISTEMAS DENDRÍTICOS** ..... 11

    1.2.1 Dendrímeros ..... 11

    1.2.2 Cuñas dendríticas ..... 13

**1.3 USO DE DENDRONES COMO BLOQUES DE CONSTRUCCIÓN EN PROCESOS DE DENDRONIZACIÓN** ..... 15

    1.3.1 Obtención de nuevas topologías ..... 15

    1.3.2 Ensamblaje supramolecular ..... 18

    1.3.3 Dendronización de materiales nanoestructurados ..... 19

**1.4 BIBLIOGRAFÍA** ..... 24

**CAPÍTULO 2: SISTEMAS DENDRÍTICOS ANIÓNICOS HOMOFUNCIONALIZADOS DE DISTINTA TOPOLOGÍA** ..... 29

**2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS** ..... 31

    2.1.1 Dendrímeros esféricos aniónicos homofuncionalizados ..... 31

    2.1.2 Dendrímeros tipo bow-tie homofuncionalizados ..... 36

**2.2 PRESENTACIÓN Y OBJETIVOS** ..... 40



<b>2.3 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE DENDRÍMEROS CARBOSILANO FUNCIONALIZADOS CON GRUPOS SULFATO EN LA PERIFERIA .....</b>	<b>41</b>
2.3.1 Características de los dendrímeros precursores .....	41
2.3.2 Obtención de dendrímeros carbosilano homofuncionalizados con grupo sulfato .....	41
2.3.2.1 Sulfatación de sistemas dendríticos funcionalizados con monoalcoholes .....	42
2.3.2.2 Sulfatación de sistemas dendríticos funcionalizados con dioles .....	44
<b>2.4 DENDRÍMEROS CARBOSILANO TIPO BOW-TIE FUNCIONALIZADOS CON GRUPOS SULFONATO EN LA PERIFERIA .....</b>	<b>52</b>
2.4.1 Características de los dendrones precursores .....	52
2.4.2 Sistemas dendríticos bow-tie tipo $A_m G_n X G_n A_m$ .....	53
2.4.3 Sistemas dendríticos bow-tie tipo $(SO_3)_m G_n X G_n (SO_3)_m$ .....	65
<b>2.5 BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>70</b>
<b>CAPÍTULO 3: HETEROFUNCIONALIZACIÓN DE CUÑAS DENDRÍTICAS DE NATURALEZA CARBOSILANO EN LA OBTENCIÓN DE SISTEMAS ANFIFÍLICOS .....</b>	<b>73</b>
<b>3.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS .....</b>	<b>75</b>
3.1.1 Heterofuncionalización de cuñas dendríticas .....	75
<b>3.2 PRESENTACIÓN Y OBJETIVOS .....</b>	<b>80</b>
<b>3.3 CUÑAS DENDRÍTICAS HETEROFUNCIONALIZADAS CON GRUPOS IÓNICOS EN LA PERIFERIA Y UNA CADENA DE ÁCIDO GRASO EN EL PUNTO FOCAL .....</b>	<b>81</b>
3.3.1 Caracterización de cuñas dendríticas precursoras .....	81
3.3.2 Síntesis y caracterización de sistemas dendríticos precursores .....	82
3.3.3 Síntesis y caracterización de sistemas dendríticos iónicos .....	87
3.3.4 Estudios químico-físicos de formación de agregados supramoleculares .....	97
3.3.4.1 Determinación de la concentración micelar crítica y otros parámetros químico físicos .....	98
3.3.4.2 Determinación del radio hidrodinámico por DLS .....	111
3.3.4.3 Determinación del potencial zeta .....	114
<b>3.4 BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>116</b>

<b>CAPÍTULO 4: DENDRONIZACIÓN DE NANOTUBOS DE CARBONO CON CUÑAS IÓNICAS DE NATURALEZA CARBOSILANO</b> .....	119
<b>4.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS</b> .....	121
4.1.1 Características generales de los CNTs.....	121
4.1.2 Metodologías para la funcionalización de CNTs.....	122
4.1.3 Formación de sistemas híbridos a partir de CNTs.....	124
<b>4.2 PRESENTACIÓN Y OBJETIVOS</b> .....	130
<b>4.3 DENDRONES IÓNICOS DE NATURALEZA CARBOSILANO FUNCIONALIZADOS CON PIRENO EN EL PUNTO FOCAL</b> .....	131
4.3.1 Nomenclatura de las cuñas dendríticas precursoras .....	131
4.3.2 Síntesis y caracterización de sistemas dendríticos precursores .....	131
4.3.3 Síntesis y caracterización de sistemas dendríticos iónicos .....	136
<b>4.4 DENDRONIZACIÓN DE NANOTUBOS DE CARBONO CON CUÑAS DENDRÍTICAS DE NATURALEZA CARBOSILANO</b> .....	146
4.4.1 Dendronización de nanotubos de carbono con cuñas catiónicas .....	146
4.4.2 Dendronización de CNTs con cuñas aniónicas.....	157
<b>4.5 BIBLIOGRAFÍA</b> .....	164
<b>CAPÍTULO 5: SISTEMAS DENDRÍTICOS ANIÓNICOS CON NÚCLEO DE TRIAZINA</b> .....	167
<b>5.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS</b> .....	169
5.1.1 Sistemas dendríticos basados en triazina .....	171
<b>5.2 PRESENTACIÓN Y OBJETIVOS</b> .....	174
<b>5.3 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE SISTEMAS DENDRÍTICOS HETEROFUNCIONALIZADOS CON NÚCLEO DE TRIAZINA</b> .....	175
5.3.1 Características de las cuñas precursoras .....	175
5.3.2 Síntesis y caracterización de sistemas precursores .....	176
5.3.2.1 Sistemas monosustituidos.....	177
5.3.2.2 Sistemas disustituidos.....	179
5.3.2.3 Sistemas trisustituidos .....	181
5.3.3 Dendronización de los sistemas precursores.....	185

<b>5.4 BIBLIOGRAFÍA</b> .....	195
<b>CAPÍTULO 6: APLICACIONES BIOMÉDICAS</b> .....	197
<b>6.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS</b> .....	199
6.1.1 Sistemas dendríticos como agentes terapéuticos .....	199
6.1.2 Sistemas dendríticos como nanotransportadores .....	208
<b>6.2 PRESENTACIÓN Y OBJETIVOS</b> .....	213
<b>6.3 SISTEMAS ANIÓNICOS COMO AGENTES ANTIVIRALES</b> .....	214
6.3.1 Dendrimeros carbosilano funcionalizados con grupos sulfato en la periferia.....	214
6.3.2 Dendrimeros carbosilano tipo bow-tie funcionalizados con grupos sulfato en la periferia.....	218
6.3.3 Dendrones de naturaleza carbosilano funcionalizados con ácidos grasos en el punto focal .....	222
<b>6.4 DENDRONES CATIONICOS DE NATURALEZA CARBOSILANO FUNCIONALIZADOS CON ÁCIDOS GRASOS EN EL PUNTO FOCAL COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS</b> .....	227
<b>6.5 SISTEMAS CATIONICOS COMO NANOTRANSPORTADORES DE MATERIAL GENÉTICO</b> .....	231
6.5.1 Nanotubos de carbono dendronizados con cuñas catiónicas .....	231
6.5.2 Dendrones catiónicos de naturaleza carbosilano funcionalizados con ácidos grasos en el punto focal.....	237
<b>6.6 SISTEMAS MICELARES COMO NANOTRANSPORTADORES DE FÁRMACOS</b> .....	241
6.6.1 Estudio espectrofotométrico de la encapsulación de procaina .....	241
<b>6.7 BIBLIOGRAFÍA</b> .....	246
<b>CAPITULO 7: PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	251
<b>7.1 MÉTODOS Y TÉCNICAS EXPERIMENTALES</b> .....	253
7.1.1 Condiciones generales de trabajo .....	253
7.1.2 Técnicas experimentales .....	253
<b>7.2 MATERIALES UTILIZADOS</b> .....	257
7.2.1 Reactivos y materiales .....	257
7.2.2 Métodos de purificación .....	257

7.2.3 Líneas celulares.....	259
<b>7.3 ENSAYOS BIOMÉDICOS Y BIOFÍSICOS</b> .....	<b>260</b>
7.3.1 Capacidad antibacterial.....	260
7.3.2 Toxicidad y capacidad antiviral.....	261
7.3.3 Formación de nanoconjugados .....	263
<b>7.4 DESCRIPCIÓN DE LAS PREPARACIONES</b> .....	<b>264</b>
7.4.1 Metodologías sintéticas.....	264
7.4.1.1 Protocolo 1: Reacción de hidrotiolación de dobles enlaces .....	264
7.4.1.2 Protocolo 2: Reacción de sulfatación de mono y dialcoholes.....	265
7.4.1.3 Protocolo 3: Sustitución nucleofílica entre dendrones con un átomo de bromo en el punto focal y derivados ácido carboxílico o alcohol .....	265
7.4.1.4 Protocolo 4: Cicloadición de Huisgen catalizada por Cu(I).....	266
7.4.1.5 Protocolo 5: Reacción de formación de enlaces tipo urea.....	266
7.4.1.6 Protocolo 6: Reacción de neutralización de grupos NMe <sub>2</sub> HCl .....	266
7.4.1.7 Protocolo 7: Reacción de cuaternización de los grupos NMe <sub>2</sub> .....	267
7.4.1.8 Protocolo 8: Dendronización de CNTs.....	267
7.4.1.9 Protocolo 9: Reacción de sustitución de la triazina.....	267
7.4.2 Síntesis y caracterización de los sistemas dendríticos .....	268
7.4.2.1 Sistemas dendríticos funcionalizados con monoalcoholes en la periferia <b>(1-2)</b> .	268
7.4.2.2 Sulfatación de dendrímeros funcionalizados con monoalcoholes en la periferia <b>(3-4)</b> .....	269
7.4.2.3 Dendrímeros funcionalizados con fragmentos glicerol en la periferia <b>(5-7)</b> .....	270
7.4.2.4 Dendrímeros funcionalizados con grupos sulfato en la periferia <b>(8-10)</b> .....	272
7.4.2.5 Dendrones funcionalizados con hidroquinona en el punto focal <b>(11-13)</b> .....	273
7.4.2.6 Sistemas dendríticos bow-tie tipo A <sub>m</sub> G <sub>n</sub> XG <sub>n</sub> A <sub>m</sub> <b>(14-22)</b> .....	275
7.4.2.7 Sistemas dendríticos bow-tie tipo (SO <sub>3</sub> Na) <sub>m</sub> G <sub>n</sub> XG <sub>n</sub> (SO <sub>3</sub> Na) <sub>m</sub> <b>(23-31)</b> .....	280
7.4.2.8 Dendrones precursores funcionalizados con ácidos grasos en el punto focal <b>(32-43)</b> .....	286
7.4.2.9 Dendrones iónicos y neutros funcionalizados con ácidos grasos en el punto focal <b>(44-67)</b> .....	294

7.4.2.10 Dendrones precursores funcionalizados con pireno en el punto focal (68-73).	310
7.4.2.11 Dendrones iónicos y neutros funcionalizados con pireno en el punto focal (74-85).....	314
7.4.2.12 Nanotubos de carbono dendronizados con cuñas iónicas (86-103) .....	322
7.4.2.13 Triazinas mono, di y trisustituidas (104-106) .....	323
7.4.2.14 Dendronización de triazinas con dendrones alilo (107-108).....	324
7.3.2.15 Dendronización de triazinas con dendrones aniónicos (109-111) .....	325
<b>7.5 BIBLIOGRAFÍA</b> .....	327
<b>CAPÍTULO 8: CONCLUSIONES</b> .....	330
<b>CHAPTER 9: SUMMARY AND CONCLUSIONS</b> .....	338
<b>9.1 INTRODUCTION</b> .....	340
<b>9.2 RESULTS AND DISCUSSION</b> .....	342
9.2.1 Homofunctionalized anionic systems of different topology.....	342
9.2.2 Ionic dendrons functionalized with fatty acids at the focal point.....	347
9.2.3 Ionic carbosilane dendrons with pyrene at the focal point .....	357
9.2.4 Hybrid dendritic systems using triazine as core .....	360
<b>9.3 CONCLUSIONS</b> .....	362
<b>9.4 REFERENCES</b> .....	367

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

A continuación aparecen en orden alfabético las abreviaturas incluidas a lo largo de la presente memoria, con el objetivo de facilitar la lectura de cada uno de los Capítulos, Esquemas, Tablas y Figuras.

<i>Abreviatura</i>	<i>Nombre completo</i>
[ ]	Concentración
<b>A</b>	Área de interfase
<b>a<sub>c</sub></b>	Área transversal de la cadena alifática
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>a<sub>h</sub></b>	Área de cabeza de grupo
<b>ALS</b>	Lauril sulfato de amonio
<b>Ar</b>	Aromático
<b>Boc</b>	terc-Butiloxicarbonilo
<b>Calc. /Exp.</b>	Calculado/Experimental
<b>Cat.</b>	Catalizador
<b>CBS</b>	Carbosilano
<b>CD4</b>	Glicoproteína expresada por algunas células T.
<b>Ce</b>	Concentración en equilibrio
<b>CI<sub>50</sub></b>	Concentración inhibitoria de la mitad de las células
<b>CMB</b>	Concentración mínima inhibitoria
<b>CMC</b>	Concentración micelar crítica
<b>CMI</b>	Concentración mínima bactericida
<b>CMSP</b>	Células homonucleares de sangre periférica
<b>CNT-COOH</b>	Nanotubo de carbono oxidado
<b>CNTs</b>	Nanotubos de carbono
<b>Col.</b>	Colaboradores
<b>CTAB</b>	Bromuro de hexadeciltrimetilamonio
<b>CXCR4/CCR5</b>	Receptor de quimiocina de tipo 4 / tipo 5
<b>d</b>	Doblete

<b>Da</b>	Dalton
<b>Dde</b>	N-2-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)etil
$d_h$	Diámetro hidrodinámico
<b>DIPEA</b>	N,N-diisopropiletilamina
<b>DLS/DDL</b>	Dynamic Light Scattering
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>DMPA</b>	2,2-dimetoxifenilacetofenona
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfoxido
<b>EDC</b>	1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
<b>Et<sub>2</sub>O</b>	Dietiléter
<b><i>f</i>-MWCNT</b>	Nanotubo de carbono de múltiples paredes funcionalizado
<b><i>f</i>-SWCNT</b>	Nanotubo de carbono de pared sencilla funcionalizado
<b>g, mg</b>	Unidades de masa gramo, miligramo
<b>Gn</b>	Generación dendrítica
<b>HMDA</b>	Hexmetilendiamino
<b>HSQC</b>	<i>Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation</i>
<b>hν</b>	Luz ultravioleta
<b><i>k</i></b>	Conductividad
<b>Kd</b>	Constante de disociación
<b>K<sub>L</sub></b>	Constante de Langmuir
<b>L, mL, μL</b>	Litro, mililitro, microlitro
<b>m</b>	Multiplete
<b>M, mM, μM</b>	Concentración molar, milimolar, micromolar
<b>m/z</b>	Masa/carga
<b>Me</b>	Grupo metilo
<b>MTT</b>	Bromuro 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazoilo
<b>MWCNT/MWCNTs</b>	Nanotubo de carbono de paredes múltiples
<b>MWCNT-COOH</b>	Nanotubo de carbono de paredes múltiples oxidado
<b>N</b>	Número de Avogadro

<b>NT</b>	Células sin tratar
<b>°C</b>	Grado Celsius
<b>P</b>	Coefficiente de reparto
<b>PABS</b>	Poli(ácido aminobencensulfónico)
<b>PAMAM</b>	Dendrímeros poli(amidoamina)
<b>PBLG</b>	Poli( $\gamma$ -bencil-L-glutamato)
<b>PEG</b>	Polietilenglicol
<b>PEHA</b>	Pentaetilenhexamina
<b>PEI</b>	Poli(etilenimina)
<b>pH</b>	Logaritmo negativo de la concentración $H^+$
<b>PPI</b>	Dendrímeros poli(propilenimina)
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>Prg</b>	Propargilo
<b>Py</b>	Piridina
<b>Pyr</b>	Pireno
<b><math>q_m</math></b>	Constante de saturación teórica
<b><math>r_h</math></b>	Radio hidrodinámico
<b>rt</b>	Temperatura ambiente
<b>s</b>	Singlete
<b>siRNA</b>	Pequeño ácido ribonucleico de interferencia
<b>SWCNT/ SWCNTs</b>	Nanotubo de carbono de pared sencilla
<b>SWCNT-COOH</b>	Nanotubo de carbono de pared sencilla oxidado
<b>TEA/Et<sub>3</sub>N</b>	Trietilamina
<b>TFA</b>	Ácido trifluoroacético
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TOCSY</b>	Espectroscopia de correlación total (RMN)
<b>UV-Vis</b>	Ultravioleta-visible
<b>VHS</b>	Virus del herpes simple
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana

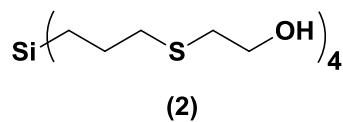
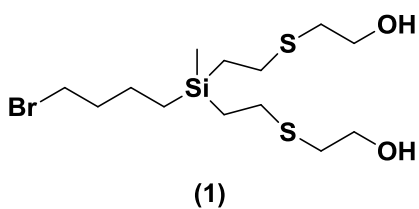


$\Gamma$	Exceso superficial estimado
$\delta$	Desplazamiento químico
$\lambda$	Longitud de onda
$\sigma$	Tensión superficial

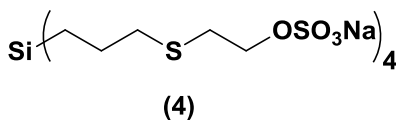
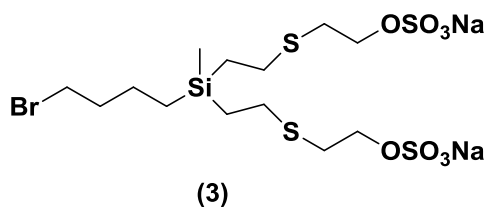
## ÍNDICE DE COMPUESTOS

## CAPÍTULO 2

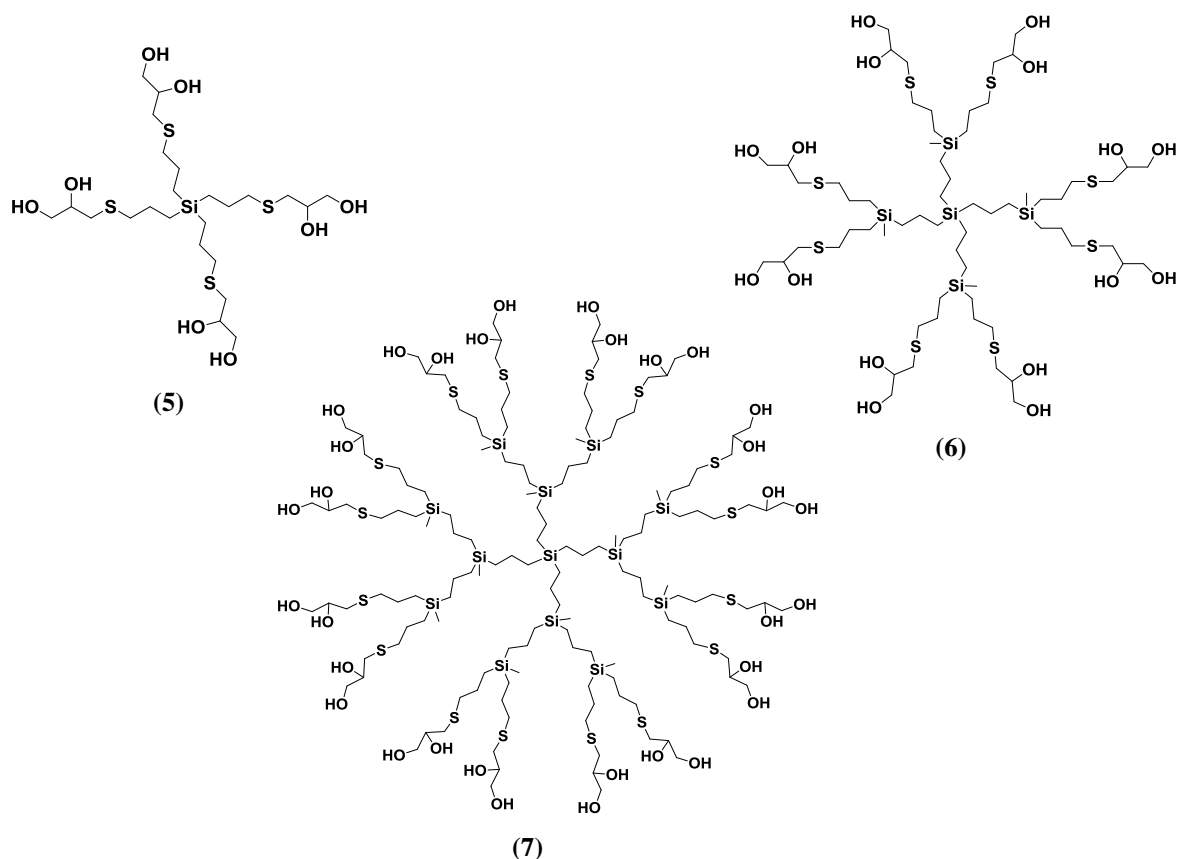
- *Sistemas dendríticos funcionalizados con mono-alcoholes*



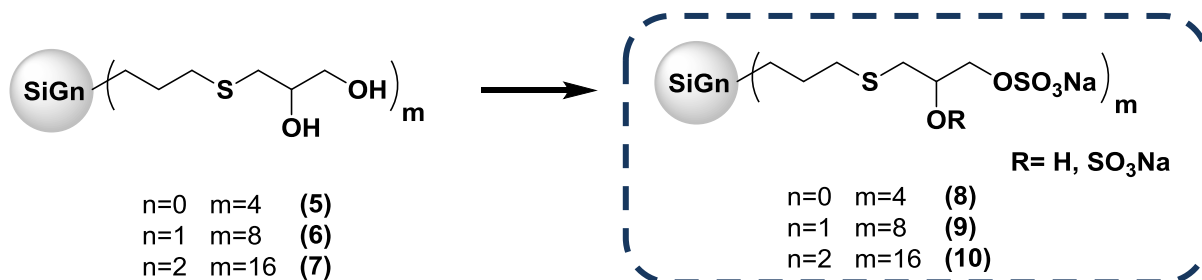
- *Dendrimeros funcionalizados con grupos sulfato a partir de 1 y 2.*



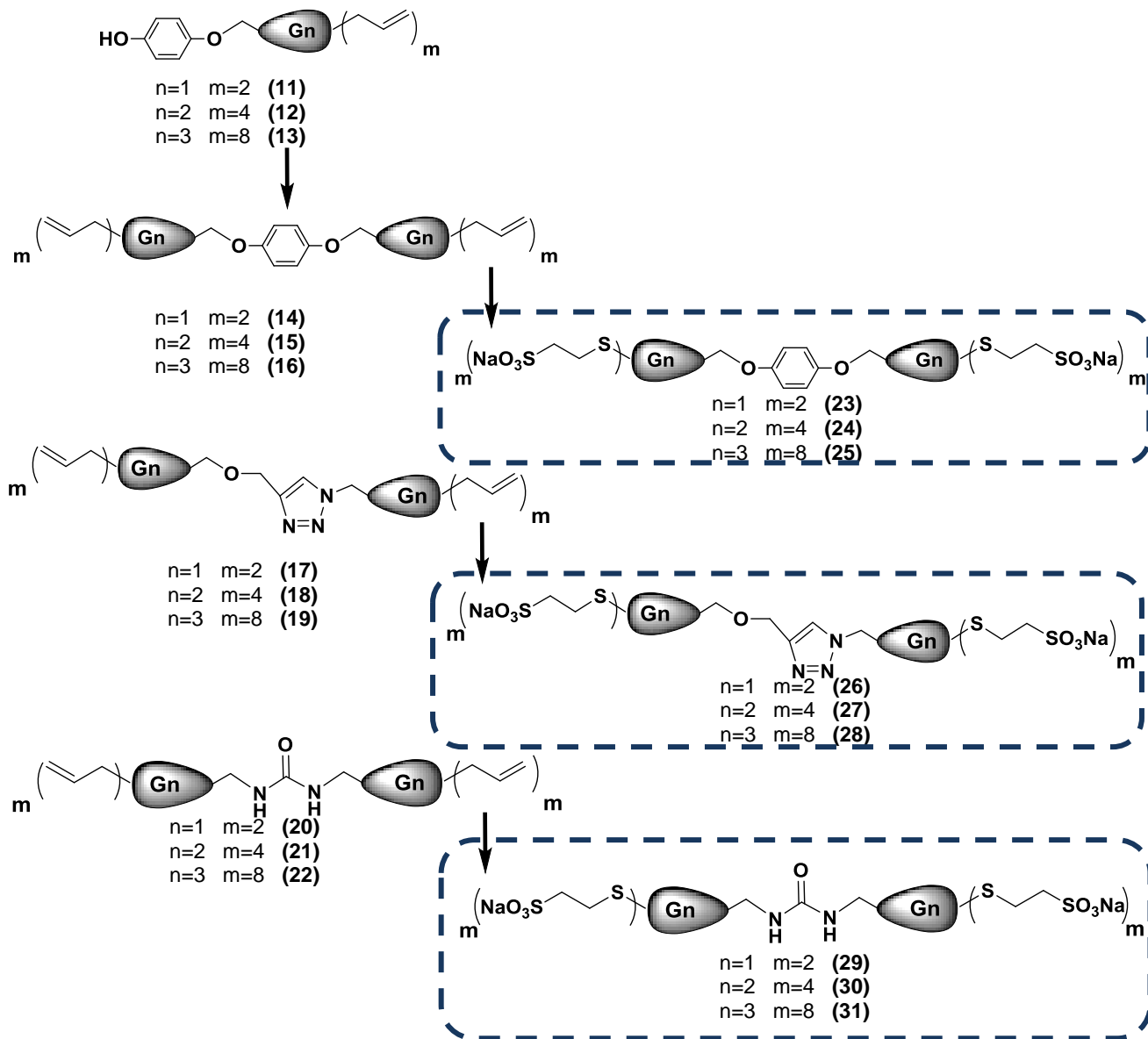
• *Dendrimeros funcionalizados con dioles*



• *Dendrimeros funcionalizados con grupos sulfato*

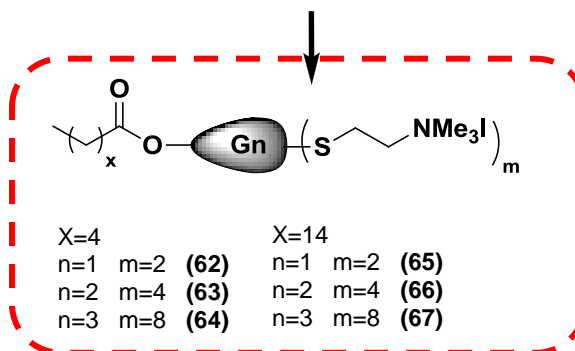
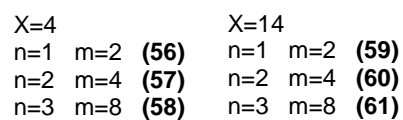
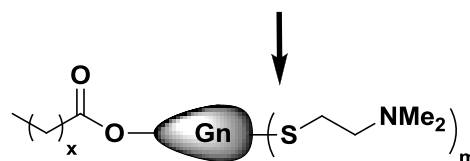
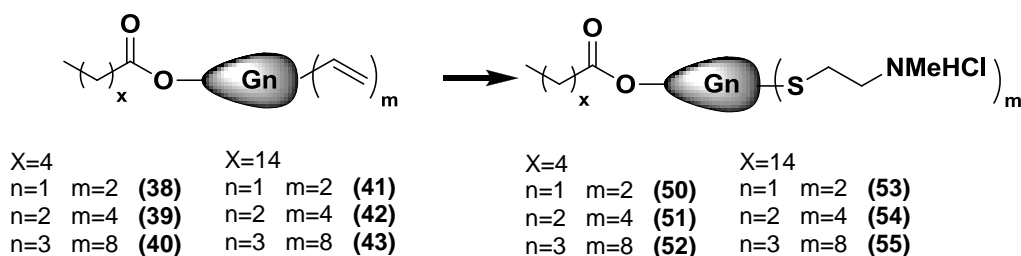
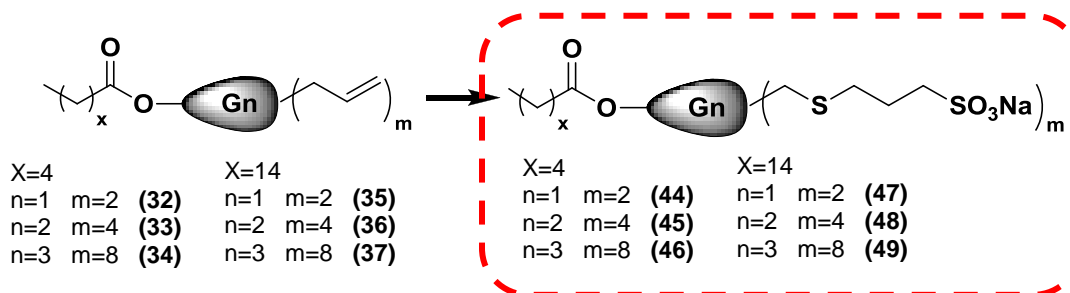


• *Dendrimeros tipo bow-tie*

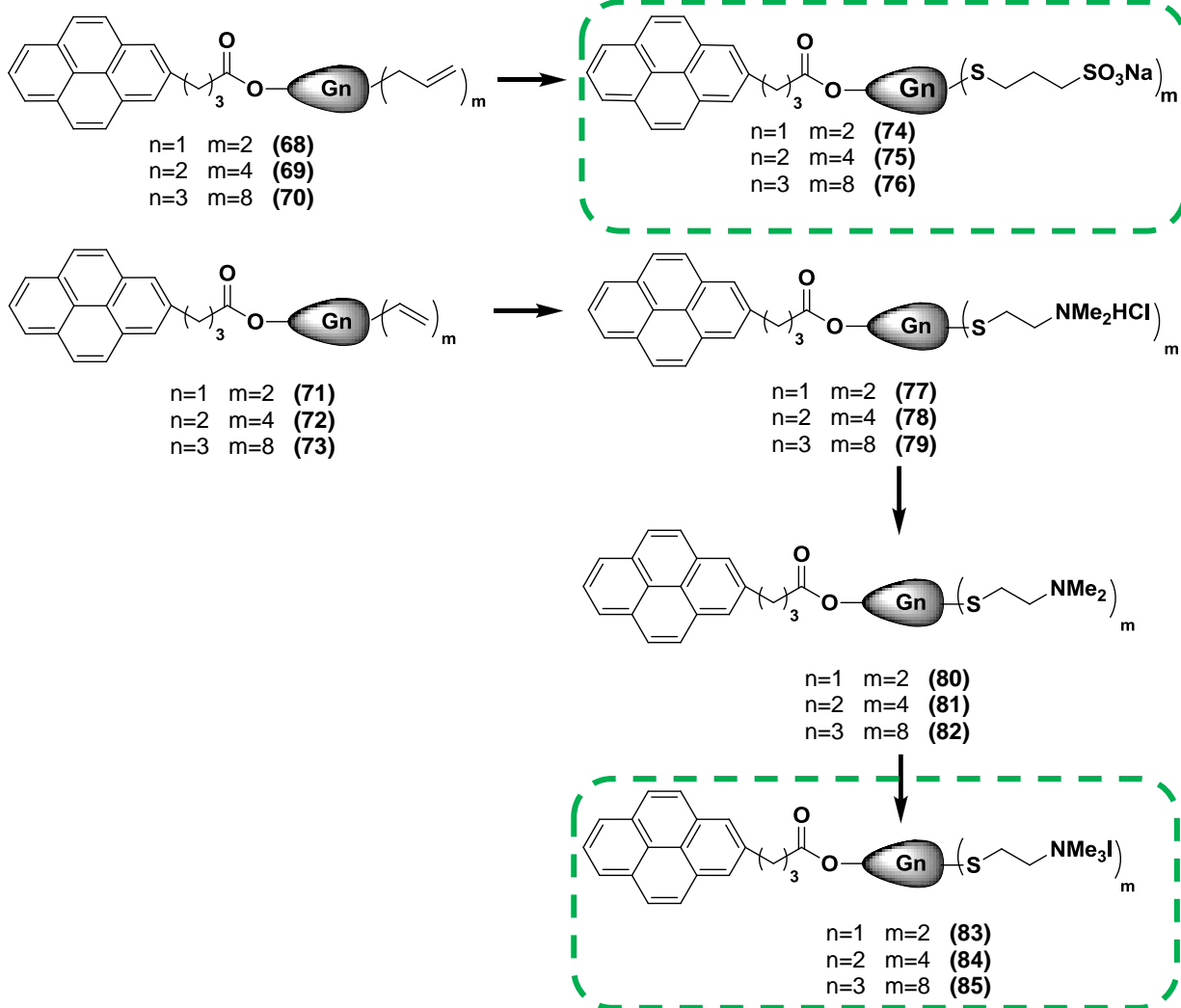
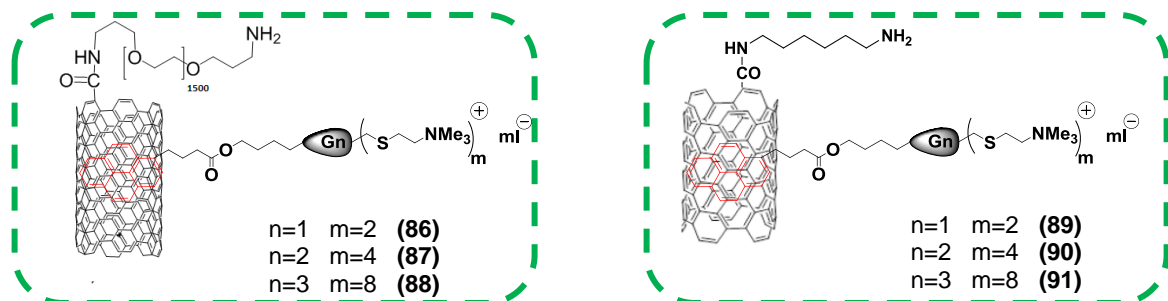


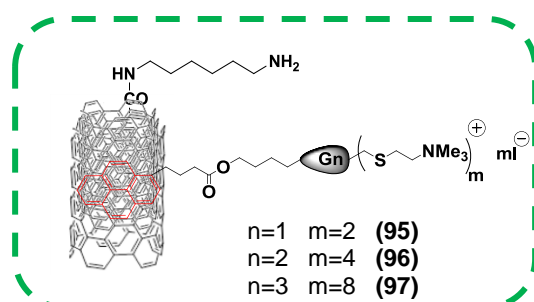
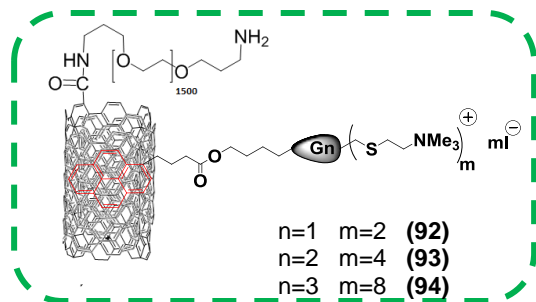
CAPÍTULO 3

- Dendrones anfílicos funcionalizados con ácidos grasos en el punto focal*

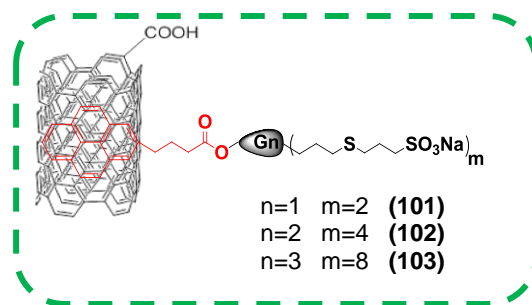
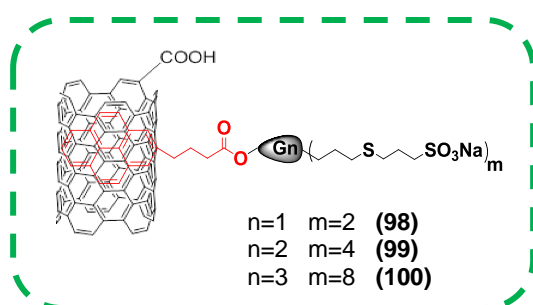


## CAPÍTULO 4

• *Dendrones funcionalizados con pireno en el punto focal*• *Nanotubos de carbono dendronizados con cuñas dendríticas catiónicas*

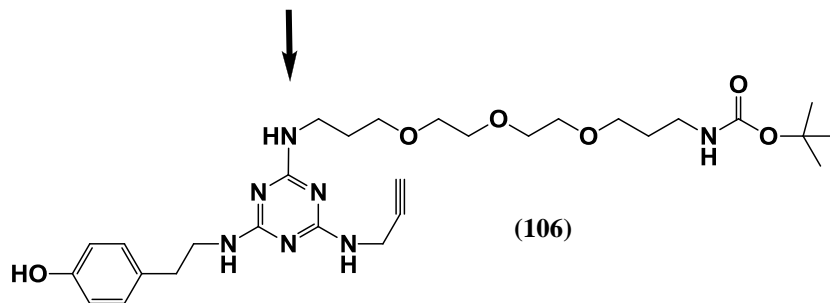
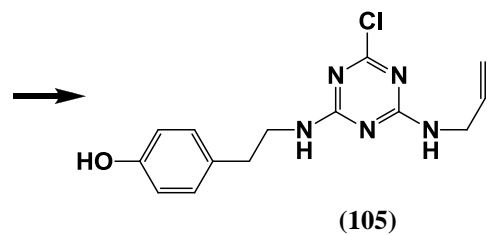
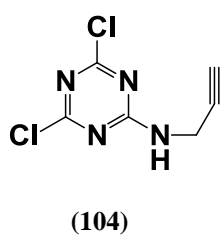


• *Nanotubos de carbono dendronizados con cuñas dendríticas aniónicas*

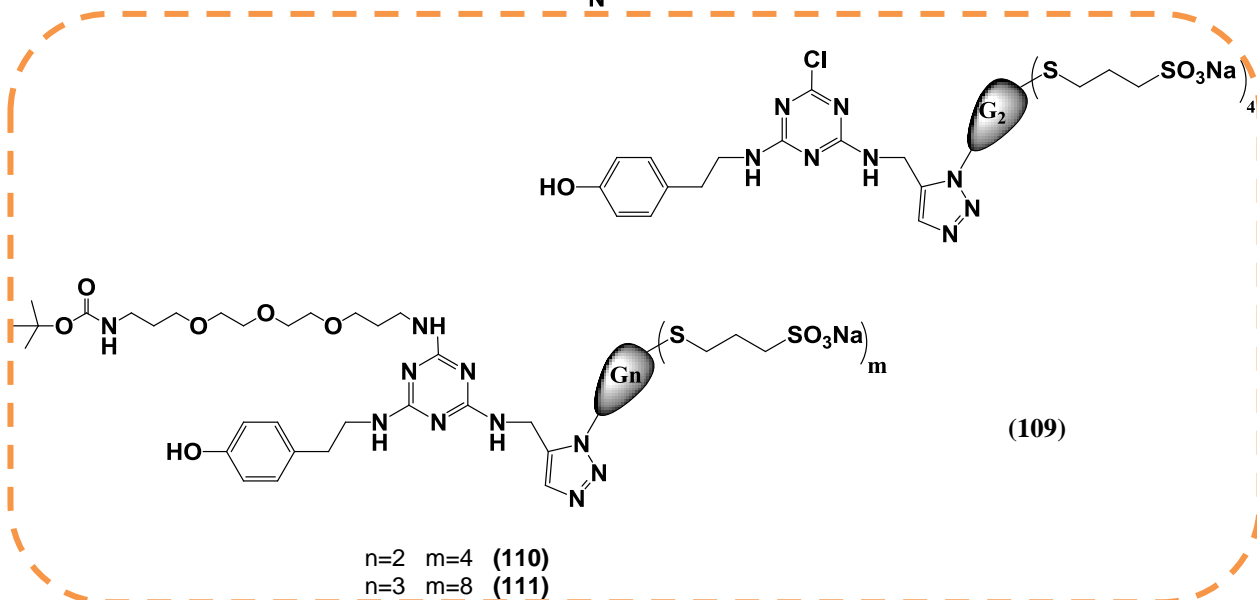
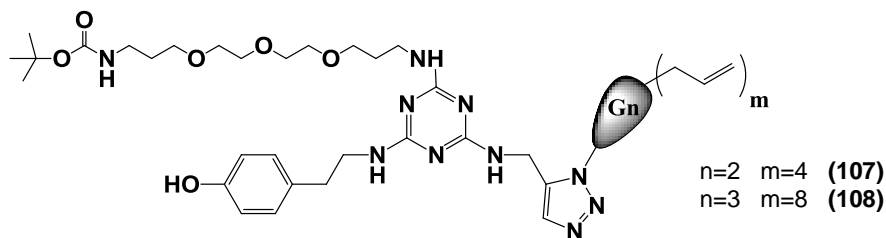


CAPÍTULO 5

• *Triazina mono, di y trisustituida*



• *Dendronización de triazina di y trisustituida con cuñas dendríticas aniónicas*







---

## *PRESENTACIÓN Y OBJETIVOS*



## **PRESENTACIÓN**

La ciencia con el pasar de los años ha avanzado en la búsqueda de nuevas metodologías y estrategias que permitan obtener sistemas de interés en múltiples áreas de investigación. Es por ello que la síntesis y caracterización de diferentes macromoléculas, entre las que se encuentran los dendrímeros, ha tenido un gran auge científico. El interés por estos nanosistemas crece cada vez más debido a la amplia capacidad de funcionalización estructural que poseen.

Nuestro grupo de investigación lleva un tiempo centrando sus esfuerzos en el desarrollo de nuevos sistemas dendríticos de estructura carbosilano de diferentes topologías con propiedades específicas que les permite ser aplicados en el campo de la biomedicina. Estas propiedades se han conseguido de manera puntual mediante la introducción de grupos iónicos en la periferia dendrítica, lo cual ha permitido que estos sistemas sean estudiados como agentes antivirales, agentes antibacterianos, anticancerígenos o como agentes de transporte de ácidos nucleicos o de fármacos.

El trabajo recogido en esta Tesis Doctoral se encuadra dentro de los esfuerzos realizados por explorar diversas estrategias sintéticas capaces de generar nuevos sistemas dendríticos de diferentes topologías. Este trabajo es fruto de un proyecto de investigación del grupo BioInDen de la Universidad de Alcalá, financiado por el ministerio de Economía y Competitividad del Gobierno de España, en el que han colaborado el grupo de Ecología microbiana y parasitaria (Biomedicina y Biotecnología) de la Universidad de Alcalá, el grupo de Micro y Nanoconjugados de tensoactivos y el grupo de Polímeros y Supramoléculas del Departamento de Química Analítica, Química-Física e Ingeniería Química de la Universidad de Alcalá, el grupo de Inmunobiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), el Instituto de Biología Química y Medicina Fundamental (ICBFM) de la Rama Siberiana de la Academia de Ciencias Rusa, en Novosibirsk (Rusia) y el Grupo de Síntesis Química Macromolecular del Departamento de Química y Bioquímica de la Universidad Cristiana de Texas (TCU) (Fort Worth, Texas,

USA), en el cual se ha realizado la estancia predoctoral exigida según la normativa vigente que rige los estudios de doctorado internacional bajo la dirección del Profesor Eric Simanek.

## **OBJETIVOS**

La experiencia y el trabajo de nuestro grupo de investigación junto con el ánimo a contribuir en el desarrollo de la ciencia, nos ha llevado a plantear para este trabajo los siguientes objetivos:

### **❖ Objetivo General**

Sintetizar y caracterizar nuevos sistemas dendríticos iónicos de naturaleza carbosilano de diferentes topologías solubles en agua y evaluar su actividad como agentes terapéuticos y/o vehículos de transporte.

### **❖ Objetivos particulares**

- I.** Sintetizar y caracterizar sistemas dendríticos aniónicos homofuncionalizados de diferentes topologías con el fin de determinar el efecto de la conformación estructural en las aplicaciones biomédicas.
- II.** Obtener cuñas dendríticas iónicas de naturaleza carbosilano heterofuncionalizadas con características anfifílicas a través de la funcionalización con ácidos grasos y estudiar su capacidad para formar agregados supramoleculares.
- III.** Sintetizar y caracterizar cuñas dendríticas iónicas de tipo carbosilano con pireno en el punto focal capaces de dendronizar materiales nanoestructurados como los nanotubos de carbono, dando lugar a sistemas híbridos que puedan funcionar como vehículos de transporte mediante su interacción con biomacromoléculas.

- IV. Establecer una nueva metodología sintética que permita obtener sistemas dendríticos aniónicos con un núcleo de triazina.
- V. Evaluar la actividad biomédica de los sistemas sintetizados como agentes antivirales, antibacterianos o como transportadores de material genético o fármacos según corresponda.

## **DISTRIBUCIÓN DE LA MEMORIA**

El trabajo realizado en el desarrollo de esta Tesis Doctoral se describirá en esta memoria de acuerdo a la siguiente distribución:

En el **Capítulo 1** se hace una revisión general sobre los antecedentes, avances y aportes más relevantes de la química de los dendrímeros.

En el **Capítulo 2** se aborda la síntesis y caracterización de sistemas dendríticos aniónicos de naturaleza carbosilano de distintas topologías. Dentro de éstos se presenta una estrategia para sintetizar dendrímeros funcionalizados con grupos sulfatos en la periferia y se describe la síntesis de diversos sistemas tipo bow-tie funcionalizados con grupos sulfonato en la periferia.

En el **Capítulo 3** se aborda la síntesis y caracterización de cuñas dendríticas de naturaleza carbosilano anfifílicas, funcionalizadas con ácidos grasos de diferente longitud en el punto focal (palmítico y hexanoico). La capacidad de formar agregados micelares será evaluada mediante estudios químico-físicos.

En el **Capítulo 4** se recoge la síntesis y caracterización de cuñas dendríticas con pireno en el punto focal, que posteriormente serán utilizadas para la dendronización de nanotubos de carbono (CNTs) de pared sencilla y múltiple. La interacción nanotubo-dendrón será caracterizada a través de diversas técnicas químico-físicas.

En el **Capítulo 5** se describe la síntesis y caracterización de nuevos sistemas dendríticos híbridos partiendo de la triazina como núcleo de la estructura.

En el **Capítulo 6** se presentan los ensayos biomédicos realizados con los sistemas sintetizados a lo largo del desarrollo de esta memoria, analizados como agentes antivirales, agentes antibacterianos y como transportadores ácidos nucleicos y de fármacos según su naturaleza.

En el **Capítulo 7** se describe la parte experimental de la síntesis de los compuestos obtenidos haciendo énfasis en las condiciones experimentales de trabajo y los datos de caracterización estructural de los mismos.

En el **Capítulo 8** a modo de conclusiones se destacan los resultados más relevantes de este trabajo.

Finalmente y de acuerdo con la normativa vigente que rige los estudios de doctorado internacional, se añade un resumen en inglés del trabajo desarrollado y las conclusiones extraídas del mismo (**Capítulo 9: Summary and conclusions**). La bibliografía utilizada en la redacción de esta memoria podrá ser localizada al final de cada capítulo.

# CAPÍTULO 1

---

## *INTRODUCCIÓN*



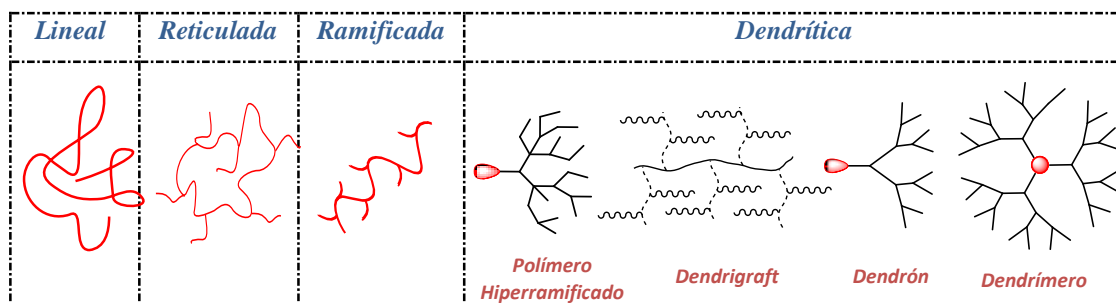


## 1.1 SISTEMAS DENDRÍTICOS.

Los dendrímeros son un tipo de macromoléculas de tamaño nanoscópico radialmente simétricas y bien definidas con elevada monodispersidad, compuestas de una serie de brazos o ramificaciones que le dan una estructura arborescente.<sup>1</sup>

La primera síntesis de un sistema dendrítico fue publicada en 1978 por Fritz Vögtle,<sup>2</sup> quien denominó a este nuevo tipo de sistemas “moléculas en cascada” haciendo alusión a su síntesis iterativa. No fue, sin embargo, hasta mediados de los años 80 cuando Donald Tomalia<sup>3</sup> y George Newkome<sup>4</sup> publicaron sus trabajos de manera independiente y acuñaron el nombre de “dendrímeros” que en griego se traduce “árboles”. A principios de los años 90 el número de publicaciones relacionadas con este tema no era muy elevado, pero esta tendencia cambió radicalmente a finales de esta década, cuando este campo de investigación comenzó a tener un importante espacio en el ámbito científico.

Hoy en día, los sistemas dendríticos son reconocidos como una de las cuatro estructuras poliméricas principales, junto con la estructura lineal, reticulada y ramificada. Así, las macromoléculas dendríticas pueden a su vez clasificarse de manera ascendente en función del grado de orden estructural como polímeros hiperramificados, dendrigraft, dendrón y dendrímeros<sup>5</sup> (Figura 1.1).

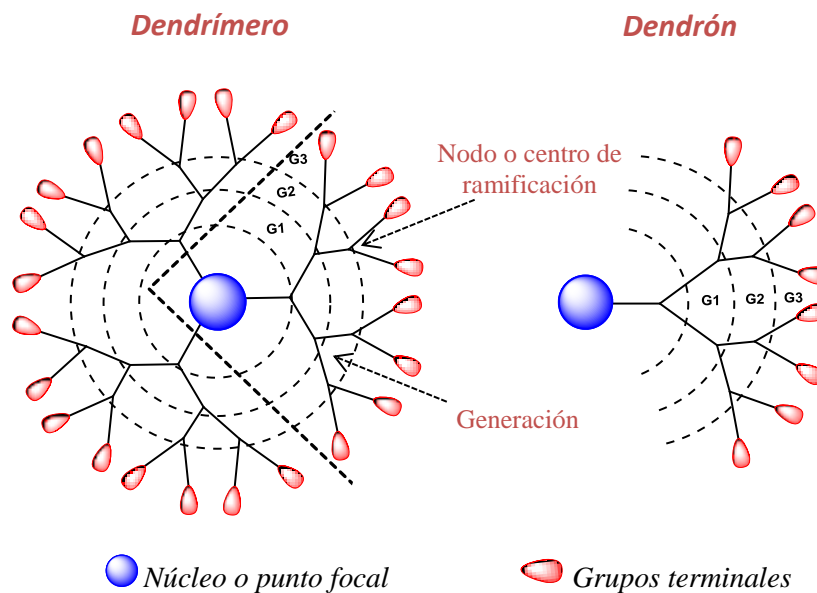


**Figura 1.1** Representación de las principales estructuras macromoleculares

### 1.1.1 Estructura de dendrones y dendrímeros.

Desde el punto de vista de la topología, dentro de la familia dendrítica se pueden identificar básicamente dos tipos de subestructuras monodispersas, los dendrímeros y los

dendrones siendo la principal diferencia entre ellos la distribución estructural (Figura 1.2). Los dendrímeros se generan desde un núcleo en todas las direcciones mediante el anclaje de unidades repetitivas dando como resultado estructuras tridimensionales idealmente monodispersas. Los dendrones se construyen desde un punto focal en una única dirección y se caracterizan por presentar distribución cónica o lo que es equivalente a una estructura tridimensional semejante a una cuña, por lo que también son llamados cuñas dendríticas. Estos dos términos, dendrón y cuña dendrítica, serán utilizados en esta memoria indistintamente para referirse a este tipo de estructura dendrítica de ahora en adelante.



**Figura 1.2** Estructuras esquematizadas de un dendrímero y un dendrón.

Los dos sistemas dendríticos descritos anteriormente coinciden en tres componentes fundamentales desde el punto de vista estructural, ya que la cuña dendrítica representa una parte del dendrímero esférico.<sup>6</sup>

Dichos componentes serían:

- El núcleo o centro de la estructura dendrítica que es el punto de donde emergen las ramificaciones que componen el sistema. La naturaleza del mismo es variada y puede presentar desde una sola función hasta varias, ofreciendo así la posibilidad de

obtener sistemas con múltiples ramificaciones. En el caso del dendrón, éste es conocido como punto focal y puede ser un grupo funcional o una molécula de interés.

- La zona intermedia o ramificaciones está compuesta por unidades repetitivas que son los responsables de dar el tamaño y la estructura al sistema dendrítico. A medida que esta zona va creciendo, la posibilidad de obtener sistemas con variedad de grupos funcionales también aumenta. De esta manera, se introduce el término “generación” que básicamente corresponde a cada una de las capas concéntricas que rodean el núcleo y que conforman su estructura. A medida que se va construyendo el dendrímero, se genera una molécula igual a la anterior pero con un mayor número de grupos funcionales. El control proporcionado por el método de síntesis en el crecimiento de esta zona es lo que hace que estos sistemas sean monodispersos.
- En la superficie de la estructura se encuentran los grupos terminales o funcionales que son los responsables en gran medida de las propiedades químico-físicas que direccionan el campo en el que estas macromoléculas pueden ser utilizadas. La multivalencia que presentan estos sistemas debido a la presencia de varios grupos funcionales en la superficie genera una sinergia conocida como efecto “clúster” o dendrítico.<sup>7</sup>

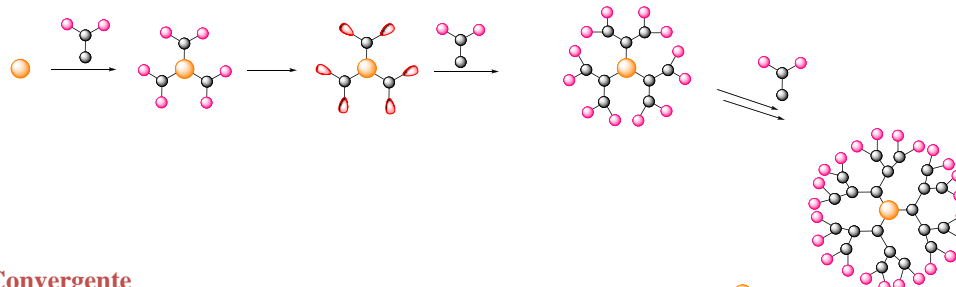
La flexibilidad o rigidez del sistema dendrítico aportada por la naturaleza de la zona intermedia es de vital importancia en el momento de analizar el comportamiento de este tipo de moléculas en cada una de las aplicaciones en las cuales sean empleadas. Así, sistemas muy flexibles pueden determinar que los grupos funcionales no estén totalmente expuestos sino que por el contrario se encuentren plegados hacia el interior de la estructura. Este hecho provoca que el núcleo pueda estar ubicado más al exterior de la posición central dando como resultado superficies menos homogéneas y alterando por ende la actividad del sistema.<sup>8</sup>

### 1.1.2 Métodos de síntesis de sistemas dendríticos.

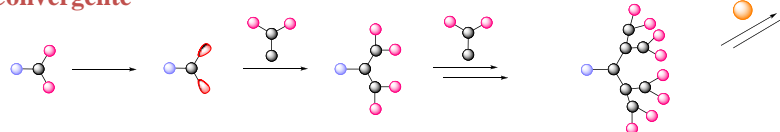
Es posible encontrar de forma general tres metodologías tradicionales para la síntesis de la mayoría de los sistemas dendríticos: método divergente, convergente y mixto<sup>9</sup> (Esquema 1.1).

- **Método Divergente:** La síntesis a través de esta metodología se lleva a cabo por etapas, partiendo de un núcleo multifuncional con sitios de acoplamiento químicamente activos sobre el cual se unen unidades en forma de ramas dendríticas. Una nueva generación surge en cada ciclo del proceso haciendo que dicho crecimiento se desarrolle desde el interior hacia la periferia. Una ventaja del método divergente, que fue el primero en ser desarrollado por Vögtle,<sup>2</sup> Tomalia<sup>3</sup> y Newkome,<sup>4</sup> es la posibilidad de obtener nanoestructuras de alta generación automatizando el proceso.

#### Método Divergente



#### Método Convergente



**Esquema 1.1** Métodos de síntesis de estructuras dendríticas.

- **Método Convergente:** este tipo de síntesis, introducida por Fréchet<sup>10</sup> en 1990, ocurre en sentido opuesto al método anterior, es decir, desde la periferia del sistema hacia el núcleo. Dicho procedimiento se fundamenta en el acoplamiento de dendrones o cuñas dendríticas sobre el núcleo multifuncional. Estas unidades son sintetizadas previamente en una serie de reacciones en cadena hasta obtener la generación

deseada. La ventaja de aplicar esta metodología se basa principalmente en la posibilidad de obtener dendrímeros sin defectos estructurales.<sup>11,12</sup> Además de todo esto, los subproductos generados en cada paso de reacción difieren considerablemente unos de los otros en el tamaño molecular, lo que facilita los procesos de purificación. Esta técnica es, por ende, la más utilizada cuando se desean acoplar dendrones de diferente naturaleza sobre un mismo núcleo para establecer sinergias.<sup>13</sup> Una de las desventajas de este modelo sintético radica en el impedimento estérico que se puede llegar a tener en el momento de realizar el acoplamiento de los dendrones al núcleo polifuncional cuando se trabaja con generaciones muy grandes.

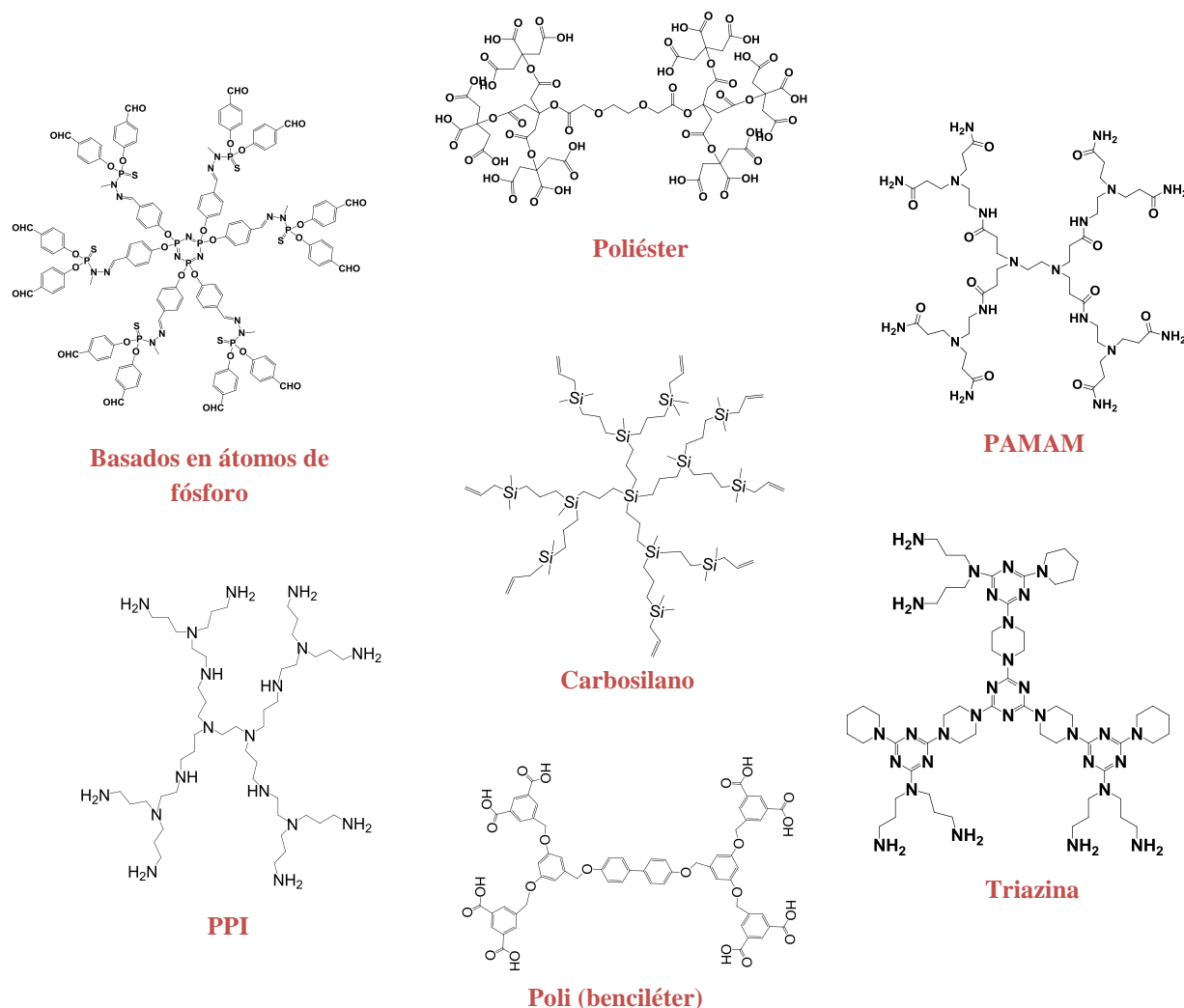
- Método mixto: el tercer método consiste en una mezcla de los dos métodos descritos anteriormente, generando dendrones de manera convergente que reaccionan con núcleos sintetizados de manera divergente. Cuando se trabajan estas dos metodologías de manera complementaria, los resultados obtenidos desde el punto de vista sintético pueden ser muy novedosos.<sup>14,15</sup>

No obstante, en la actualidad son muchos los trabajos en los que se continúa explorando otras alternativas sintéticas que permitan obtener sistemas dendríticos de una manera más rápida, disminuyendo pasos de reacción y mejorando los rendimientos. Solo por nombrar algunos de los métodos descritos recientemente nos encontramos con la síntesis ortogonal,<sup>16,17</sup> síntesis convergente en doble fase,<sup>18,19</sup> método de doble exponencial,<sup>14,20</sup> entre otros.

### **1.1.3 Tipos de Dendrímeros.**

Son muchos los trabajos que han sido publicados dentro del campo de los dendrímeros y de la misma manera cada día ha ido aumentando la motivación por sintetizar compuestos con diferentes propiedades químicas para ser utilizados en diversas aplicaciones.<sup>21</sup> Este hecho se debe a la amplia posibilidad de funcionalización y la gran versatilidad que

proporciona la síntesis controlada en cada una de las regiones que constituyen estas macromoléculas.<sup>22</sup>



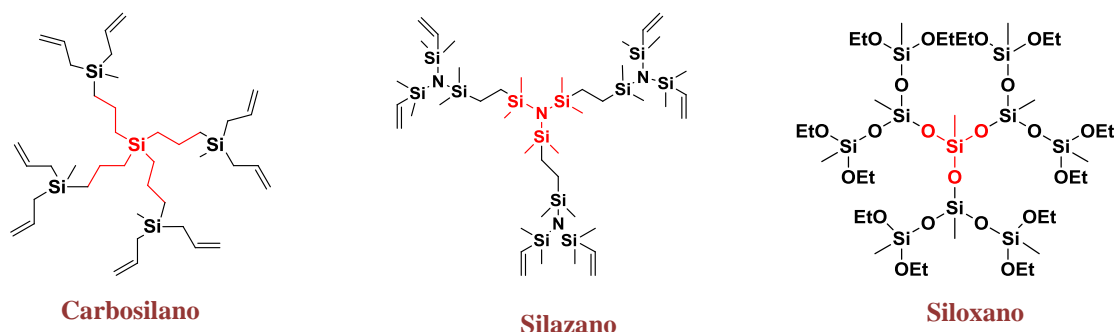
**Figura 1.3** Ejemplos de familias de dendrímeros con distintas unidades estructurales.

En la actualidad existe una gran variedad de sistemas dendríticos los cuales podrían ser divididos en dos grupos. En el primero estarían aquellos sistemas cuya estructura es flexible como por ejemplo los dendrímeros basados en esqueleto de poli(amidoamina) o PAMAM,<sup>3</sup> poli(propilenimina) o PPI,<sup>23,24</sup> carbosilano,<sup>25-27</sup> dendrímeros de fósforo,<sup>28-30</sup> poliglicerol<sup>31,32</sup> o poliéster.<sup>33</sup> Por otro lado, se encuentran los sistemas cuyo esqueleto tiene mayor rigidez, éstos son construidos normalmente a través de la introducción de grupos

con anillos aromáticos en la estructura.<sup>10</sup> Algunos ejemplos de ellos son los dendrímeros de triazina<sup>34,35</sup> y los de poli(benciléter) o de tipo Frechet<sup>10,12</sup> (Figura 1.3).

#### 1.1.4 Sistemas dendríticos de naturaleza carbosilano.

Algunos de los sistemas dendríticos más estudiados son aquellos que poseen átomos de silicio en su estructura. Éstos se pueden clasificar atendiendo a la naturaleza del enlace en el que el átomo de silicio está involucrado como silano (Si-Si), silazano (Si-N), siloxano (Si-O) y carbosilano (Si-C)<sup>36</sup> (Figura 1.4). Los dendrímeros que poseen estas estructuras centran su importancia en el átomo de silicio, el cual tiene la capacidad de formar cuatro enlaces proporcionando una amplia variedad de compuestos desde el punto de vista estructural<sup>37</sup> (Figura 1.4).



**Figura 1.4** Ejemplos de familias de dendrímeros basados en el átomo de silicio.

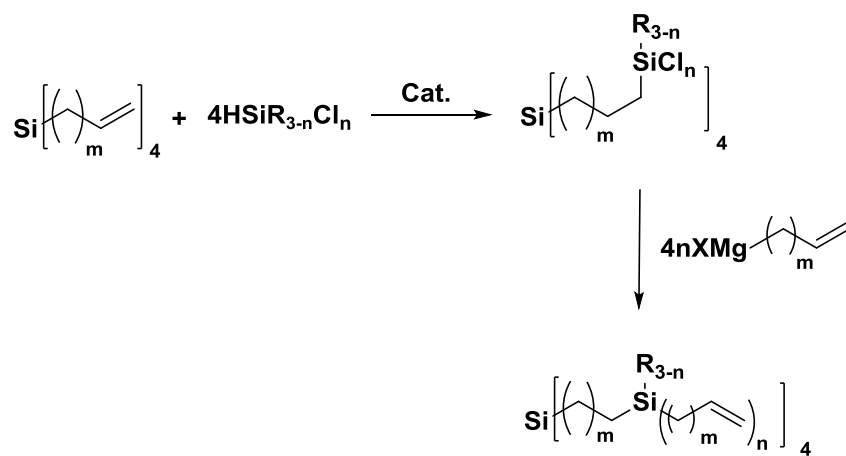
Los dendrímeros de naturaleza carbosilano poseen alta flexibilidad y elevada estabilidad cinética y termodinámica.<sup>38</sup> Al igual que el carbono, el silicio unido a través de enlaces covalentes a sustituyentes orgánicos es tetravalente y por ende muestra una estructura tetraédrica.

El primer compuesto orgánico de silicio conocido fue el tetraetilsilano, descubierto por Charles Friedel y James Crafts en 1863, aunque no fue hasta finales de los años 90 cuando van der Made,<sup>26</sup> Roovers<sup>39</sup> y Muzafarov publicaron la primera síntesis de macromoléculas dendríticas de naturaleza carbosilano. Poco después, Moran<sup>40</sup> y Seyferth<sup>37</sup> profundizaron en los métodos de síntesis aportando algunos cambios que permitieron mejorar la obtención de este tipo de compuestos.



Generalmente estos sistemas dendríticos se sintetizan de forma clásica a través de una metodología de tipo divergente que involucra básicamente dos reacciones en cadena. La primera de ellas consiste en una reacción de hidrosililación sobre una molécula que posee dobles enlaces en la periferia, proceso que se suele hacer en presencia de un catalizador de platino como puede ser el de Karstedt o de Speier, con el fin de favorecer la adición del silano en el carbono  $\beta$ . La elección del silano adecuado dependerá de la estructura y del número de ramificaciones que se quiera tener en la estructura final.<sup>41</sup>

La segunda parte de esta metodología sintética se encuentra determinada por el ataque nucleofílico de un agente magnesiano como pueden ser el bromuro de alilmagnesio o vinilmagnesio, el cual desplaza los átomo de halógeno de la molécula obtenida en el paso anterior aprovechando la alta reactividad del enlace silicio-cloro inicial. El mecanismo mencionado permite obtener sistemas dendríticos de altas generaciones con elevada monodispersidad<sup>42</sup> (Esquema 1.2).



**Esquema 1.2** Reacción de hidrosililación.

De manera significativa la baja polaridad del esqueleto carbosilano es la propiedad más importante que diferencia los dendrímeros de naturaleza carbosilano de otros sistemas dendríticos como los PAMAM o PPI.<sup>43</sup> Esta característica ha hecho que estos sistemas puedan ser utilizados en algunos campos como por ejemplo en biomedicina. Estudios anteriores han revelado que las interacciones entre los sistemas dendríticos y las células se

podrían encontrar más favorecidas debido a la similitud que existe entre la polaridad de estas macromoléculas dendríticas con la de la membrana celular.

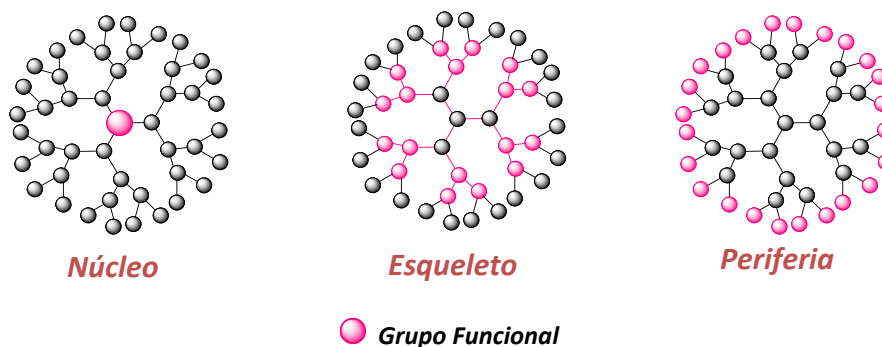
## 1.2 FUNCIONALIZACIÓN DE SISTEMAS DENDRÍTICOS.

La fascinación por la química de los dendrímeros se debe esencialmente a la posibilidad que ofrece la estructura de estos sistemas para diseñar macromoléculas con funcionalidades específicas.<sup>44</sup> La funcionalización de este tipo de sistemas puede dar como resultado la obtención de nuevas moléculas con unidades catalíticas o fotoactivas en su estructura, así como también permite la modificación de propiedades químico-físicas como la solubilidad o la viscosidad.<sup>45</sup> Todo dependerá básicamente de la naturaleza y la posición en la que se encuentren los grupos funcionales dentro de la estructura dendrítica.

### 1.2.1 Dendrimeros.

#### 1.2.1.1 Homofuncionalizados

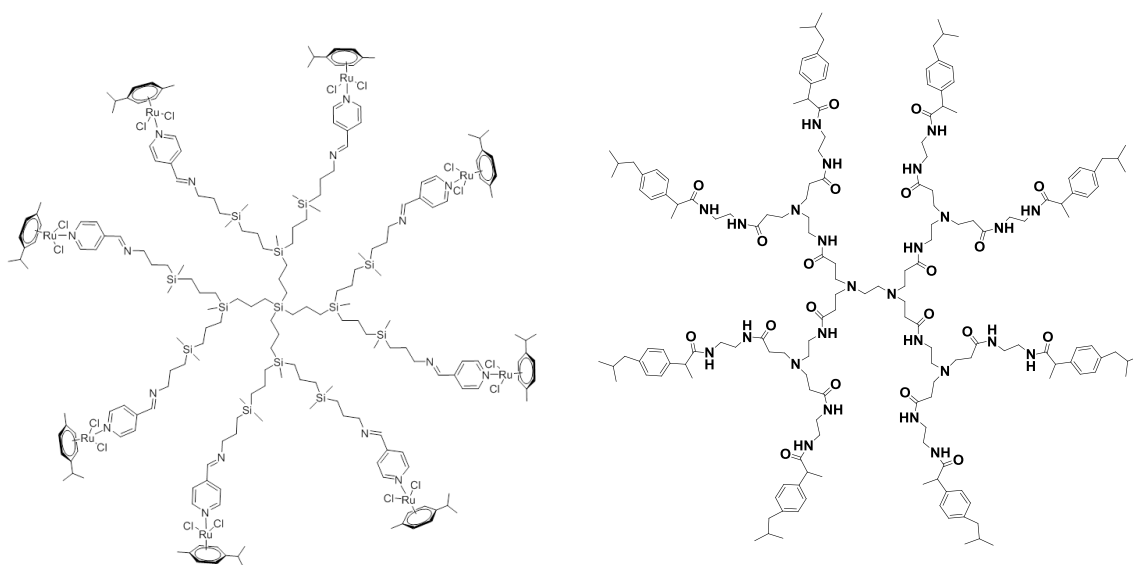
Dentro de este tipo de sistemas dendríticos se encuentran esencialmente aquellos que han sido funcionalizados única y exclusivamente en una zona de su estructura con grupos funcionales de la misma naturaleza. Dicha funcionalización puede ser inducida, por ejemplo, sobre el núcleo mediante síntesis convergente, en el esqueleto dendrítico o sobre la periferia del sistema<sup>46-48</sup> (Figura 1.5).



**Figura 1.5** Posibilidades de homofuncionalización de dendrímeros.

A pesar de existir diversas formas para obtener estos sistemas, la mayor parte de los trabajos realizados en el ámbito de la homofuncionalización de dendrímeros se hacen sobre la periferia. Ésto es debido a que la mayoría de las propiedades químico-físicas de la macromolécula son proporcionadas por los grupos funcionales presentes en esta zona.<sup>49-52</sup> No obstante, aunque en menor proporción, otros trabajos describen la funcionalización sobre el esqueleto dendrítico, añadiendo grupos funcionales en el interior de la estructura mediante la modificación de las ramas durante el proceso de crecimiento.<sup>53</sup> Por último es posible encontrar en la bibliografía, procedimientos que describen la reacción de los grupos funcionales presentes el esqueleto dendrítico con otras moléculas de interés externas al sistema situación que se observa por ejemplo en la coordinación de metales en las ramas del dendrímero.<sup>54</sup>

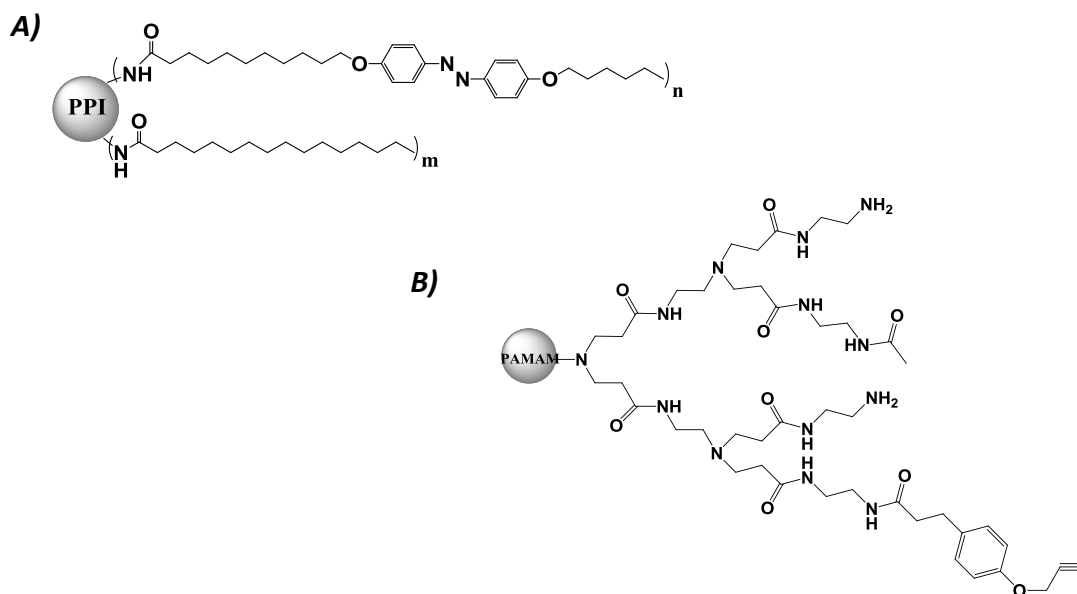
Solo por nombrar algunos ejemplos de dendrímeros homofuncionalizados en la periferia se encuentran aquellos que poseen fármacos en su estructura, como por ejemplo el ibuprofeno<sup>55</sup> con propiedades antiinflamatorias o los metalodendrímeros con rutenio que presentan actividad anticancerígena<sup>56</sup> (Figura 1.6).



**Figura 1.6** Ejemplos de dendrímeros homofuncionalizados con rutenio o ibuprofeno.

### 1.2.1.2 Heterofuncionalizados

Los sistemas dendríticos heterofuncionalizados, se obtienen cuando la estructura presenta más de un tipo de grupo funcional. La obtención de estos sistemas puede darse de dos maneras. La primera de ellas se presenta cuando la funcionalización está dada por dos tipos de grupos que se encuentran distribuidos en forma de bloques. Esta situación se observa por ejemplo en dendrímeros de naturaleza PPI funcionalizados con cadenas hidrofóbicas de ácido palmítico y cadenas que contienen el grupo azobenceno, los cuales han sido utilizados en la construcción de películas fotosensibles (Figura 1.7 A).<sup>57,58</sup> Por el contrario, la segunda situación se observa cuando dichas funciones están intercaladas de forma individual como es el caso de algunos dendrímeros tipo PAMAM funcionalizados con varios ligandos (Figura 1.7 B) utilizados como vehículos de transporte de fármacos.<sup>59</sup>



**Figura 1.7** Ejemplo de estructuras de dendrímeros heterofuncionalizados.

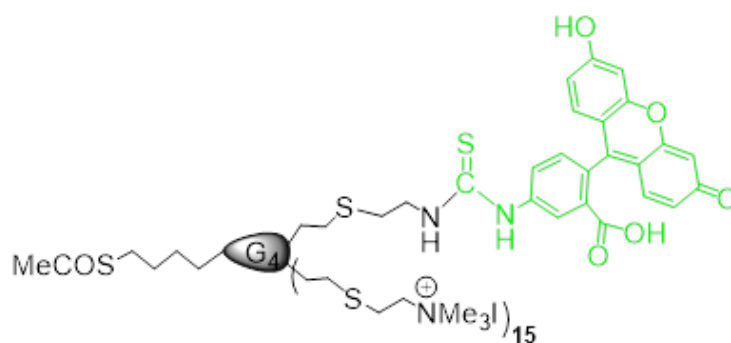
### 1.2.2 Cuñas dendríticas.

Desde el punto de vista de la topología, las cuñas dendríticas o dendrones son sistemas cónicos que permiten poner al menos dos tipos de grupos funcionales en su estructura, uno

en el punto focal y otro en la periferia, pudiéndose establecer o no efectos cooperativos. En caso de que se establezcan estos efectos, las propiedades aisladas de cada uno de ellos pueden ser potenciadas a través del establecimiento de sinergias.<sup>60,61</sup>

Dependiendo de la aplicación que se quiera proporcionar a estos sistemas, durante el proceso de síntesis se suelen utilizar metodologías que involucran el uso de algunas moléculas de interés entre las que se encuentra la unión a ácidos grasos, cromóforos, fármacos o átomos metálicos entre otros. Esta posibilidad permite la obtención de cuñas heterofuncionalizadas con grupos de la misma naturaleza en la periferia dendrítica, como algunos sistemas tipo Frechet que utilizan unidades de ferroceno en la periferia y un grupo ácido en el punto focal.<sup>62</sup>

Por otro lado, cuando los grupos funcionales sobre la periferia son de distinta naturaleza se pueden generar por ejemplo algunos dendrones de tipo carbosilano catiónicos con una unidad fluoresceína en la periferia y un grupo tioacetato en el punto focal, los cuales están siendo sintetizados en nuestro grupo de investigación (Figura 1.8).



**Figura 1.8** Ejemplo de un dendrón de naturaleza carbosilano trifuncionalizado.

---

---

## 1.3 USO DE DENDRONES COMO BLOQUES DE CONSTRUCCIÓN EN PROCESOS DE DENDRONIZACIÓN.

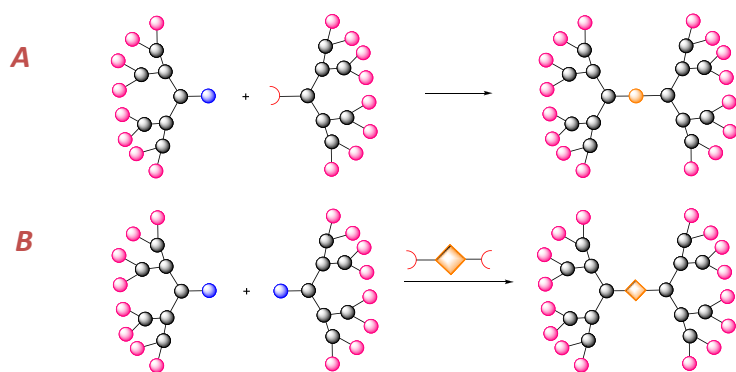
La heterofuncionalización de cuñas dendríticas ha demostrado ser la herramienta apropiada en la obtención de nuevas estructuras mediante su uso como bloques de construcción. Las propiedades de dichos sistemas estarán siempre influenciadas por los grupos funcionales presentes tanto en el punto focal como en la periferia de las mismas. De esta manera, la reactividad del grupo funcional presente en el punto focal permitirá, por ejemplo, su unión a distintas plataformas en un proceso denominado dendronización.

### 1.3.1 Obtención de nuevas topologías.

Estudios previos han mostrado que las propiedades de un sistema dendrítico se encuentran relacionadas de forma directa con la topología que tenga el sistema.<sup>63</sup> Por ello, las cuñas dendríticas juegan un papel importante debido a su tamaño, forma y estructura. La unión de dos cuñas dendríticas de distinta o similar naturaleza da como resultado nuevas topologías dendríticas con características que distan de las de un dendrímero esférico o de las de un dendrón, presentando un comportamiento particular dependiendo del tipo de unión que se establezca entre ellas.

#### 1.3.1.1 *Sistemas bow-tie*

Son también conocidos como sistemas tipo pajarita o reloj de arena por su estructura cónica y se caracterizan por la unión de dos dendrones o cuñas exactamente iguales.<sup>64</sup> El punto focal de las unidades dendríticas que van a ser acopladas puede ser igual o distinto. Esto dependerá de la metodología sintética que se vaya a seguir para realizar la unión de las mismas. De esta manera, dicha unión puede ser mediante la reacción directa entre los grupos presentes en el punto focal de los dendrones (método **A**), o a través de la reacción de los mismos con un núcleo bifuncional que se convertirá en el centro de la nueva estructura sintetizada (método **B**). Estas dos alternativas son las únicas conocidas hasta el momento dentro de la síntesis de este tipo de sistemas (Esquema 1.3).



**Esquema 1.3** Ejemplos de metodologías para obtener sistemas bow-tie: (método **A**) dendrones con distinto punto focal; (método **B**) dendrones con igual punto focal.

Algunos trabajos previos han tomado como punto de partida el hecho de que la distribución estructural de un sistema pajarita o tipo bow-tie es diferente a la de un dendrón y por consiguiente a la de un dendrímero. Dicha observación ha servido para estudiar y establecer la influencia que tiene la topología sobre las propiedades de estos sistemas en cuanto a su actividad se refiere dentro de las distintas aplicaciones en que han sido utilizados.<sup>65,66</sup>

### 1.3.1.2. *Sistemas tipo Janus*

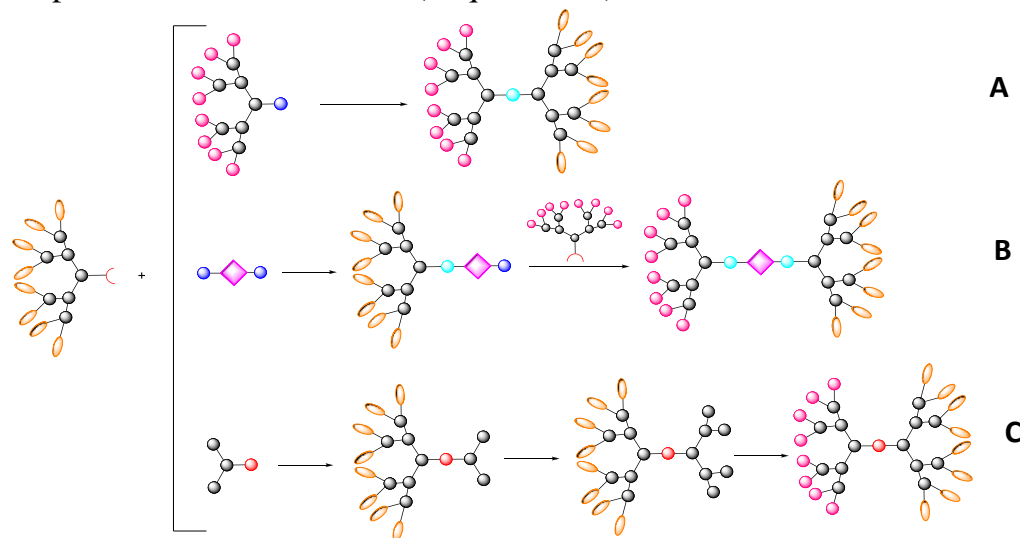
El arte de diseñar macromoléculas avanza hacia la síntesis de nuevos compuestos con más de una función específica. Esto se consigue cuando se establece la unión covalente entre dos cuñas dendríticas de diferente naturaleza dando como resultado sistemas tipo Janus, los cuales aparecen a principios de los años 90 y cuya síntesis fue desarrollada inicialmente por Frechet.<sup>67</sup> Esta nueva alternativa sintética se llevó a cabo debido a la necesidad de potenciar la actividad aislada de cada uno de los dendrones mediante el establecimiento de un comportamiento sinérgico, por acción conjunta o solapada de las propiedades individuales de cada uno de los componentes del nuevo sistema. Por lo anterior, se puede determinar que estos sistemas son capaces de desarrollar dos o más tareas dentro de una misma aplicación.<sup>68</sup>

Inicialmente, la síntesis de este tipo de sistemas estaba enfocada a mejorar algunas propiedades de los dendrones de forma individual, como la solubilidad. Años más tarde, la

investigación fue avanzando hasta llegar a la creación de compuestos con características hidrófobas y/o hidrófilas específicas que les permitían interactuar en diferentes ambientes químico-físicos, pudiendo ser utilizados como vehículos de transporte de unidades químicamente activas en aplicaciones específicas.<sup>69,70</sup>

Desde el punto de vista sintético, la obtención de estos compuestos es similar a la descrita anteriormente para los sistemas bow-tie. La única diferencia radica en que al estar trabajando con dendrones que poseen distintas propiedades químicas, las condiciones de reacción así como el orden en el procedimiento sintético, deben ser optimizados de una manera más cuidadosa que en el caso de los sistemas simétricos.

Aunque son varios los protocolos de síntesis, se conocen tres metodologías básicas. La primera de ellas (método **A**) se basa en la unión directa entre dos dendrones de naturaleza o funcionalidad distinta pero con puntos focales complementarios que reaccionan entre sí. La segunda (método **B**) describe el acoplamiento directo de uno de los dos dendrones sobre un núcleo al menos bifuncional para luego dar paso al acoplamiento del segundo dendrón sobre la función activa disponible en el mismo. Finalmente, la tercera (método **C**) consiste en el crecimiento divergente de una cuña dendrítica a partir del punto focal de un dendrón que ha sido previamente sintetizado<sup>71</sup> (Esquema 1.4).



**Esquema 1.4** Principales métodos de síntesis de sistemas tipo Janus.



### 1.3.2 Ensamblaje supramolecular.

La formación de agregados supramoleculares estables se produce a partir de la organización espontánea de sistemas intrínsecamente desordenados por efecto del medio en el cual se encuentran, teniendo como base las características químico-físicas de las mismas.<sup>72</sup> Generalmente, estas unidades se agregan o se ensamblan en forma de bloques a través de interacciones no covalentes, las cuales pueden dar como resultado conformaciones de alto interés científico. Algunas de las estructuras que se han logrado obtener son las micelas, los liposomas o vesículas, las fibras y algunas películas delgadas, las cuales son utilizadas posteriormente en una gran variedad de aplicaciones debido a las múltiples características que presentan.<sup>73</sup>

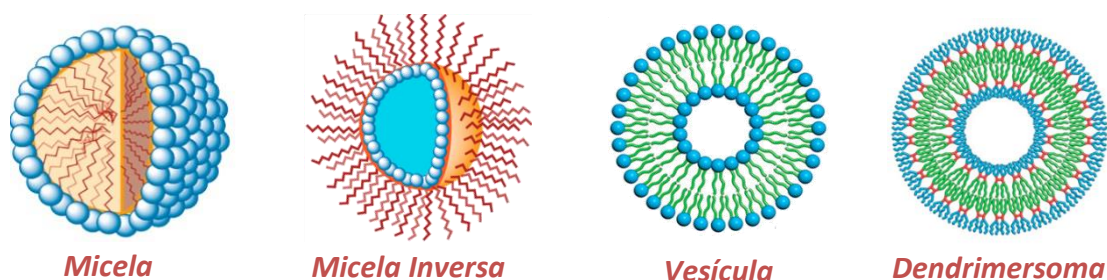
Las condiciones para que se pueda producir el auto-ensamblaje han sido extrapoladas a la síntesis de cuñas dendríticas. De esta manera, solamente los dendrones con estructura anfifílica son capaces de generar este tipo de agregados. A partir de esta idea, es preciso decir que la capacidad de una molécula anfifílica para formar un agregado supramolecular está determinada en primera instancia por su concentración en disolución, conocida en este campo como concentración micelar crítica (CMC). Así mismo, tanto el equilibrio hidrofilia-hidrofobia como la posición y el volumen que presentan los grupos que componen la estructura química juegan un papel importante en la obtención de los agregados deseados.<sup>74</sup>

Hoy en día, predecir la posibilidad de un ensamblaje molecular, así como la forma y el tamaño del mismo es posible. Ésto se consigue por medio de la determinación de algunos parámetros químico-físicos denominados “parámetros de empaquetamiento molecular” combinados con algunos principios generales de la termodinámica. Estos parámetros inicialmente fueron introducidos y establecidos por Israelalchvili y Tanford en los años 70.<sup>75</sup>

### 1.3.2.1 *Micelas, vesículas y dendrimersomas*

Las micelas y las vesículas son solo dos ejemplos de las múltiples estructuras que se pueden obtener como resultado del autoensamblaje supramolecular.<sup>73</sup> La micela está definida como una conformación geométrica de moléculas con características anfifílicas distribuidas entre una cabeza polar y una cola no polar. Dichas moléculas estarán orientadas de forma específica dependiendo de la naturaleza del disolvente en que se encuentren dispersas teniendo la posibilidad de ser normales o inversas.

Una vesícula es una conformación globular generalmente de mayor tamaño que la micela, caracterizada por una doble capa en su periferia, similar a la de una membrana celular encargada de rodear y aislar una cavidad en el interior de la estructura.<sup>76</sup> Cuando las unidades o los bloques que se ordenan para conformar estos agregados moleculares son específicamente dendrones anfifílicos, estos sistemas se denominan dendrimersomas (Figura 1.9).



**Figura 1.9** Ejemplos de agregados supramoleculares.

La importancia de este tipo de sistemas radica en la capacidad que tienen para agregar, encapsular y proteger moléculas de interés bioquímico, generalmente de naturaleza no polar, modificando la solubilidad de las mismas para luego transportarlas hasta su lugar de acción, hecho que ocurre principalmente en el campo de la biomedicina.

### 1.3.3 Dendronización de materiales nanoestructurados.

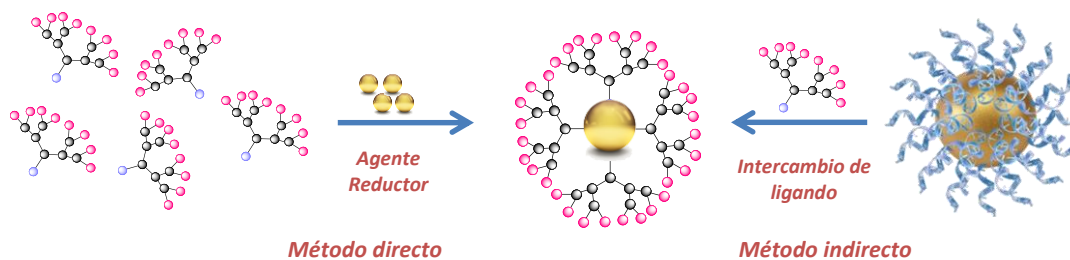
El uso de cuñas dendríticas para funcionalizar proteínas, péptidos o nanopartículas metálicas así como la superficie de algunos nanomateriales como el grafeno o los

nanotubos de carbono es hoy en día un método muy utilizado. Ésto es debido a las propiedades que se han observado en los nuevos sistemas híbridos, resultado de una actividad cooperativa o sinérgica entre las características propias de los componentes aislados.<sup>77</sup> Se puede de esta manera establecer que los materiales sometidos a un proceso de dendronización se convierten de manera inmediata en nuevos sistemas híbridos. De esta forma, aunque dichos materiales mantienen algunas de sus propiedades físicas y químicas iniciales, muchas otras son modificadas.<sup>78</sup>

### 1.3.3.1 Nanopartículas metálicas

La funcionalización de nanopartículas ha sido uno de los procesos más estudiados en los últimos tiempos en cuanto a modificación de superficies de materiales nanoestructurados se refiere. Este hecho se fundamenta en las interesantes propiedades que poseen los sistemas obtenidos que les ha permitido ser aplicados como sensores químicos, en nanotecnología, como nanodispositivos médicos<sup>79</sup> y en ciencias biológicas.<sup>80</sup> La síntesis de este tipo de sistemas puede ser realizada mediante dos metodologías: (i) a través del método indirecto en el cual se parte de una nanopartícula preformada seguido del intercambio de cada uno de sus ligandos con los dendrones de interés, (ii) o a través del método directo mediante el uso de un precursor metálico que se reduce en presencia de los dendrones, los cuales estabilizan la nanopartícula (Esquema 1.5).

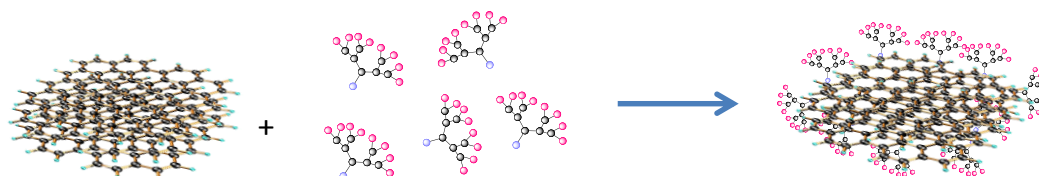
Las nanopartículas dendronizadas se caracterizan por ser muy estables puesto que los métodos de síntesis han sido optimizados cuidadosamente y permiten tener un control muy preciso del tamaño y la reactividad de la superficie.<sup>81</sup>



**Esquema 1.5** Dendronización de nanopartículas metálicas.

### 1.3.3.2 Grafeno

Este nanomaterial es otro de los más utilizados en la obtención de nuevos sistemas híbridos mediante la funcionalización de su superficie ya que características tales como su bidimensionalidad, la hibridación  $sp^2$  que tienen sus átomos de carbono y su tamaño nanométrico, les hace susceptible a reaccionar con otras unidades afines (Esquema 1.6). A pesar de su baja solubilidad en agua, trabajos previos han conseguido mediante su funcionalización, crear sistemas muy estables y dispersos en medio acuoso, de manera que sea posible aplicarlos en diferentes campos de la investigación.<sup>82</sup>

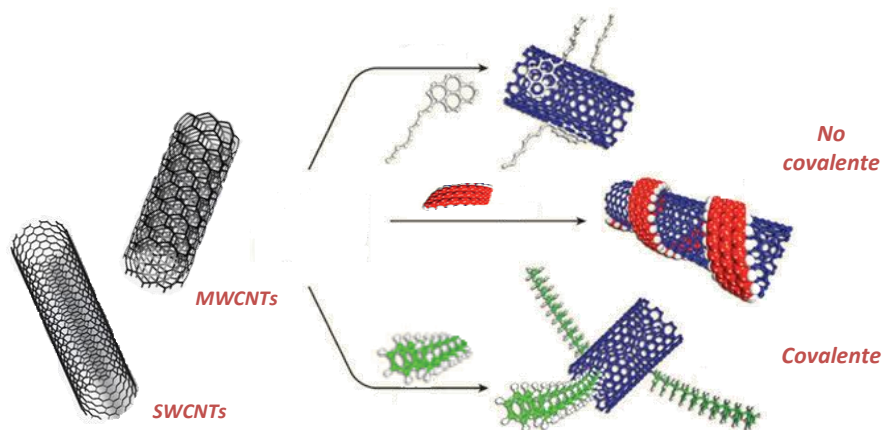


**Esquema 1.6** Funcionalización de grafeno con dendrones.

### 1.3.3.3 Nanotubos de carbono

Con una conformación estructural de los átomos de carbono similar al grafeno pero morfológicamente diferente se encuentran los nanotubos de carbono o CNTs, conocidos así por sus siglas en inglés. Este nanomaterial ha ido incrementando el interés de los científicos por la particularidad de sus propiedades físicas, químicas y mecánicas, difícilmente encontradas en otros materiales. Sin embargo, la poca solubilidad que presentan estas estructuras en agua representa un obstáculo para aplicarlos en los diferentes campos.<sup>83,84</sup>

La modificación de la superficie de los nanotubos de carbono, los cuales pueden ser de pared sencilla (SWCNTs) o de pared múltiple (MWCNTs),<sup>85</sup> ha sido hasta ahora la mejor herramienta para eliminar el problema de solubilidad (Esquema 1.7).

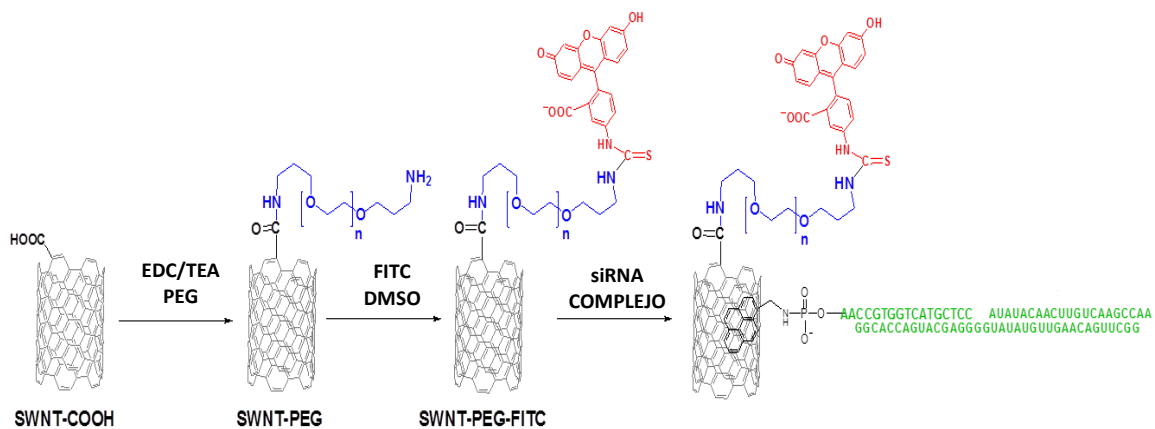


**Esquema 1.7** Alternativas para la funcionalización de nanotubos de carbono.

De la misma forma, a través de esta modificación estructural se han logrado minimizar los problemas de agregación en medios biológicos que presentaban estas estructuras. No obstante el grado de funcionalización de los nanotubos de carbono no es elevado comparado con otros nanomateriales que son por naturaleza más solubles, aunque suele ser el suficiente para proporcionarles actividad y solubilidad en medio acuoso.

Dentro de las alternativas para funcionalizar nanotubos de carbono existe la posibilidad de establecer interacciones de tipo covalente. Para ello, se requiere la oxidación previa del sistema que luego será derivatizado a través de reacciones de amidación o esterificación. También es posible establecer interacciones de tipo no covalente dentro de las cuales se destaca la interacción de tipo  $\pi$ - $\pi$  que se produce entre los anillos aromáticos presentes en el cuerpo del nanotubo y un derivado policíclico aromático hidrocarbonado que se encuentra en el punto focal del dendrón.<sup>86,87</sup>

Debido a las propiedades estructurales que presentan los nanotubos de carbono es posible obtener sistemas homo y heterofuncionalizados con dendrones o pequeñas moléculas de igual o distinta naturaleza. Para esto, es necesario tener presente la diferencia de reactividad que existe entre los extremos del nanotubo que son susceptibles a procesos de oxidación y el cuerpo del mismo que prefiere las interacciones no covalentes (Esquema 1.8).



**Esquema 1.8** Heterofuncionalización de nanotubos de carbono.

La obtención de nanotubos de carbono funcionalizados con más de un grupo funcional ha permitido obtener compuestos con propiedades particulares, las cuales los han hecho cada día más útiles en distintos campos de investigación como la electrónica, fotónica, materiales, energía, biotecnología, catálisis, biomedicina entre otros.<sup>88,89</sup>

## 1.4 BIBLIOGRAFÍA

- (1) Abbasi, E.; Aval, S. F.; Akbarzadeh, A.; Milani, M.; Nasrabadi, H. T.; Joo, S. W.; Hanifehpour, Y.; Nejati-Koshki, K.; Pashaei-Asl, R. *Nanoscale Res. Lett.* **2014**, *9*, 1.
- (2) Buhleier, E.; Wehner, W.; Vögtle, F. *Synthesis* **1978**, 155.
- (3) Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, M.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P. *Polym. J.* **1985**, *17*, 117.
- (4) Newkome, G. R.; Yao, Z.-Q.; Baker, G. R.; Gupta, V. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2003.
- (5) Tomalia, D. A.; Frechet, J. M. J. *J. Polym. Sci. A. Polym. Chem.* **2002**, *40*, 2719.
- (6) Stoddart, F. J.; Welton, T. *Polyhedron*. **1999**, *18*, 3575.
- (7) Tomalia, D. A. *New. J. Chem.* **2012**, *36*, 264.
- (8) Scherrenberg, R.; Coussens, B.; van Vliet, P.; Edouard, G.; Brackman, J.; de Brabander, E.; Mortensen, K. *Macromolecules*. **1998**, *31*, 456.
- (9) Vögtle, F.; Richardt, G.; Werner, N. In *Dendrimer Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2009**, p 25.
- (10) Hawker, C.; Frechet, J. M. J. *J. Chem. Soc.* **1990**, 1010.
- (11) Biricova, V.; Laznickova, A. *Top. Curr. Chem.* **2009**, *37*, 185.
- (12) Hawker, C. J.; Frechet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638.
- (13) Maraval, V.; Laurent, R.; Donnadiou, B.; Mauzac, M.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2499.
- (14) Kawaguchi, T.; Walker, K. L.; Wilkins, C. L.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2159.
- (15) L'Abbe, G.; Forier, B.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **1996**, 2143.
- (16) In, I.; Kim, S. Y. *Macromolecules*. **2005**, *38*, 9399.
- (17) Zeng, F.; Zimmerman, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5326.
- (18) Wooley, K. L.; Hawker, C. J.; Frechet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4252.
- (19) Miller, T. M.; Neenan, T. X.; Zayas, R.; Bair, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1018.
- (20) Klopsch, R.; Schlüter, A. D.; Franke, P. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1330.
- (21) Murer, P.; Seebach, D. *Angew. Chem.* **1995**, *34*, 2116.
- (22) Antoni, P.; Hed, Y.; Nordberg, A.; Nyström, D.; von Holst, H.; Hult, A.; Malkoch, M. *Angew. Chem.* **2009**, *48*, 2126.
- (23) Wörner, C.; Mülhaupt, R. *Angew. Chem.* **1993**, *32*, 1306.
- (24) Wörner, C.; Mülhaupt, R. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1367.
- (25) Rasines, B.; Sanchez-Nieves, J.; Maiolo, M.; Maly, M.; Chonco, L.; Jiménez, J. L.; Muñoz-Fernández, M. A.; de la Mata, F. J.; Gómez, R. *Dalton. Trans.* **2012**, *41*, 12733.

- (26) van der Made, A. W.; van Leeuwen, P. W. N. M.; de Wilde, J. C.; Brandes, R. A. C. *Adv. Mater.* **1993**, *5*, 466.
- (27) van der Made, A. W.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc.* **1992**, 1400.
- (28) Keller, M.; Collière, V.; Reiser, O.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P.; Ouali, A. *Angew. Chem.* **2013**, *52*, 3626.
- (29) Slany, M.; Caminade, A.-M.; Majoral, J. P. *Tetrahedron. Lett.* **1996**, *37*, 9053.
- (30) Loup, C.; Zanta, M.-A.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P.; Meunier, B. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3644.
- (31) Lee, H.; Ooya, T. *J. Phys. Chem.* **2012**, *116*, 12263.
- (32) Yang, S. K.; Zimmerman, S. C. *Macromolecules* **2015**, *48*, 2504.
- (33) Twibanire, J. d. A.; Grindley, T. B. *Polymers* **2014**, *6*, 179.
- (34) Lim, J.; Simanek, E. E. *Adv. Drug. Deliver. Rev.* **2012**, *64*, 826.
- (35) Lee, C.; Lo, S.-T.; Lim, J.; da Costa, V. C. P.; Ramezani, S.; Öz, O. K.; Pavan, G. M.; Annunziata, O.; Sun, X.; Simanek, E. E. *Mol. Pharm.* **2013**, *10*, 4452.
- (36) Le Nôtre, J.; Firet, J. J.; Sliedregt, L. A. J. M.; van Steen, B. J.; van Koten, G.; Klein Gebbink, R. J. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 363.
- (37) Seyferth, D.; Son, D. Y.; Rheingold, A. L.; Ostrander, R. L. *Organometallics* **1994**, *13*, 2682.
- (38) Frey, H.; Lach, C.; Lorenz, K. *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 279.
- (39) Zhou, L. L.; Roovers, J. *Macromolecules* **1993**, *26*, 963.
- (40) Alonso, B.; Cuadrado, I.; Morán, M.; Losada, J. *J. Chem. Soc.* **1994**, 2575.
- (41) Krupková, A.; Čermák, J.; Walterová, Z.; Horský, J. *Macromolecules* **2010**, *43*, 4511.
- (42) Kim, C.; Kim, H. *Molecules* **2009**, *14*, 1605.
- (43) Elshakre, M.; Atallah, A. S.; Santos, S.; Grigoras, S. *Comput. Theor. Polym. S.* **2000**, *10*, 21.
- (44) Smith, D. K.; Diederich, F. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1353.
- (45) Vögtle, F.; Richardt, G.; Werner, N. In *Dendrimer Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2009**, p 49.
- (46) Kawa, M.; Fréchet, J. M. J. *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 286.
- (47) Stone, D. L.; Smith, D. K.; McGrail, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 856.
- (48) Tzalis, D.; Tor, Y. *Tetrahedron. Lett.* **1996**, *37*, 8293.
- (49) Malkoch, M.; Schleicher, K.; Drockenmuller, E.; Hawker, C. J.; Russell, T. P.; Wu, P.; Fokin, V. V. *Macromolecules* **2005**, *38*, 3663.
- (50) Dahan, A.; Portnoy, M. *Macromolecules* **2003**, *36*, 1034.
- (51) I. Peerlings, H. W.; Nepogodiev, S. A.; Stoddart, J. F.; Meijer, E. W. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1998, 1879.
- (52) Lindhorst, T. K.; Kieburg, C. *Angew. Chem.* **1996**, *35*, 1953.



- (53) Hecht, S. *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* **2003**, *41*, 1047.
- (54) Chow, H.-F.; Ng, M.-K.; Leung, C.-W.; Wang, G.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12907.
- (55) Kurtoglu, Y. E.; Mishra, M. K.; Kannan, S.; Kannan, R. M. *Int. J. Pharm.* **2010**, *384*, 189.
- (56) Maroto-Díaz, M.; Elie, B. T.; Gómez-Sal, P.; Perez-Serrano, J.; Gómez, R.; Contel, M.; de la Mata, F. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 7049.
- (57) de Groot, D.; de Waal, B. F. M.; Reek, J. N. H.; Schenning, A. P. H. J.; Kamer, P. C. J.; Meijer, E. W.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8453.
- (58) Weener, J. W.; Meijer, E. W. *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 741.
- (59) Mullen, D. G.; Fang, M.; Desai, A.; Baker Jr, J. R.; Orr, B. G.; Banaszak Holl, M. M. *ACS Nano* **2010**, *4*, 657.
- (60) Galán, M.; Fuentes-Paniagua, E.; de la Mata, F. J.; Gómez, R. *Organometallics* **2014**, *33*, 3977.
- (61) Al-Jamal, K. T.; Ramaswamy, C.; Florence, A. T. *Adv. Drug. Deliver. Rev.* **2005**, *57*, 2238.
- (62) Cheng, Z.; Xu, P.; Guo, B.; Qiu, Y.; Fan, H.; Chang, X.; Ren, B. *Ionics* **2015**, *21*, 1489.
- (63) Antoni, P.; Hed, Y.; Nordberg, A.; Nyström, D.; von Holst, H.; Hult, A.; Malkoch, M. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2160.
- (64) Friedlander, T.; Mayo, A. E.; Tlustý, T.; Alon, U. *Plos. Comput. Biol.* **2015**, *11*, 1.
- (65) Asaftei, S.; De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3480.
- (66) Namazi, H.; Adeli, M. *Eur. Polym. J.* **2003**, *39*, 1491.
- (67) Wooley, K. L.; Hawker, C. J.; Frechet, J. M. J. *J. Chem. Soc. Perk. T. 1* **1991**, 1059.
- (68) Feng, X.; Taton, D.; Ibarboure, E.; Chaikof, E. L.; Gnanou, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11662.
- (69) Sánchez-Nieves, J.; Fransen, P.; Pulido, D.; Lorente, R.; Muñoz-Fernández, M. Á.; Albericio, F.; Royo, M.; Gómez, R.; de la Mata, F. *J. Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 43.
- (70) Zhang, L.; Chen, Y.; Li, Z.; Li, L.; Saint-Cricq, P.; Li, C.; Lin, J.; Wang, C.; Su, Z.; Zink, J. I. *Angew. Chem.* **2016**, *55*, 2118.
- (71) Caminade, A.-M.; Laurent, R.; Delavaux-Nicot, B.; Majoral, J.-P. *New. J. Chem.* **2012**, *36*, 217.
- (72) Tu, R. S.; Tirrell, M. *Adv. Drug. Deliver. Rev.* **2004**, *56*, 1537.
- (73) Raghupathi, K. R.; Guo, J.; Munkhbat, O.; Rangadurai, P.; Thayumanavan, S. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2200.
- (74) Israelachvili, J. N.; Mitchell, D. J.; Ninham, B. W. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1976**, *72*, 1525.
- (75) Tanford, C. *J. Phys. Chem.* **1972**, *76*, 3020.
- (76) Zhang, S.; Sun, H.-J.; Hughes, A. D.; Moussodia, R.-O.; Bertin, A.; Chen, Y.; Pochan, D. J.; Heiney, P. A.; Klein, M. L.; Percec, V. *P. Natl. Acad. Sci.* **2014**, *111*, 9058.

- (77) Soleyman, R.; Adeli, M. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 10.
- (78) Sun, J.-T.; Hong, C.-Y.; Pan, C.-Y. *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 998.
- (79) Kudernac, T.; Katsonis, N.; Browne, W. R.; Feringa, B. L. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 7168.
- (80) Sastry, M.; Rao, M.; Ganesh, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 847.
- (81) Sodipo, B. K.; Abdul Aziz, A. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, *23*, 354.
- (82) Maity, A. R.; Chakraborty, A.; Mondal, A.; Jana, N. R. *Nanoscale* **2014**, *6*, 2752.
- (83) Ouyang, M.; Huang, J.-L.; Lieber, C. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 1018.
- (84) Ostapenko, S. *Appl. Phys. A-Mater.*, *69*, 225.
- (85) Spitalsky, Z.; Tasis, D.; Papagelis, K.; Galiotis, C. *Prog. Polym. Sci.* **2010**, *35*, 357.
- (86) You, Y. Z.; Hong, C. Y.; Pan, C. Y.; Wang, P. H. *Adv. Mater.* **2004**, *16*, 1953.
- (87) Sahoo, N. G.; Rana, S.; Cho, J. W.; Li, L.; Chan, S. H. *Prog. Polym. Sci.* **2010**, *35*, 837.
- (88) Apartsin, E. K.; Buyanova, M. Y.; Novopashina, D. S.; Ryabchikova, E. I.; Filatov, A. V.; Zenkova, M. A.; Venyaminova, A. G. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2014**, *6*, 1454.
- (89) Adeli, M.; Soleyman, R.; Beiranvand, Z.; Madani, F. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5231.



## CAPÍTULO 2

---

# *SISTEMAS DENDRÍTICOS ANIÓNICOS HOMOFUNCIONALIZADOS DE DISTINTAS TOPOLOGÍAS*



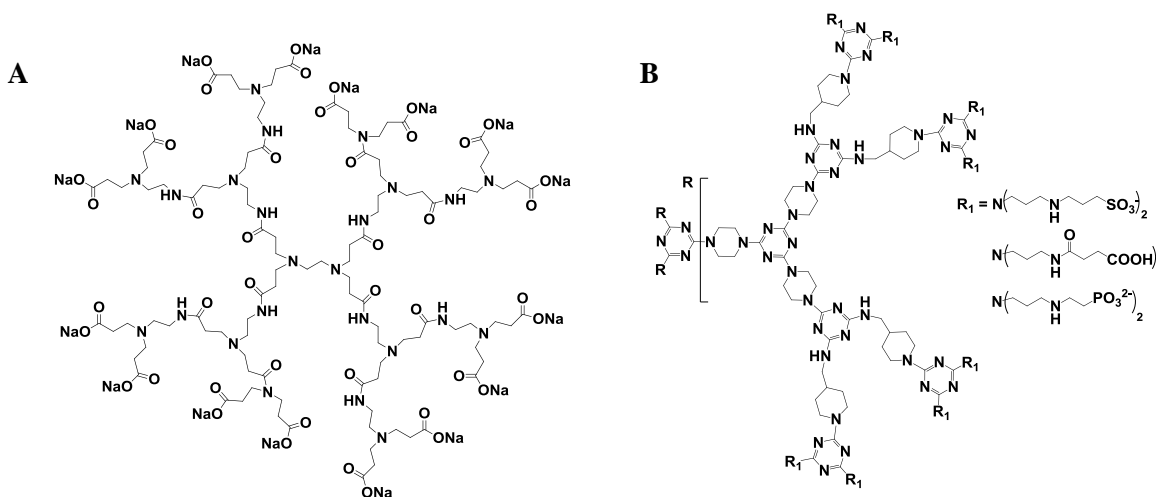
## **2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.**

En la actualidad es posible encontrar una gran variedad de dendrímeros de distinta naturaleza funcionalizados con cargas aniónicas en la periferia. Dentro de estos sistemas sobresalen aquellos que poseen grupos sulfato, sulfonato, carboxilato, fosfonato y algunos otros derivados de los mismos. Por otro lado, algunas de las propiedades de los sistemas dendríticos como la flexibilidad y la forma de la estructura, son responsables directamente de la densidad de carga superficial negativa, haciendo que la interacción con algunos sistemas biológicos sea diferente cuando se utilizan unas macromoléculas u otras. Por ello, en vista de que estas propiedades están ligadas de manera directa con la topología del sistema, sería de gran utilidad enfocar nuestro estudio en esta característica general.

### **2.1.1 Dendrímeros esféricos aniónicos homofuncionalizados.**

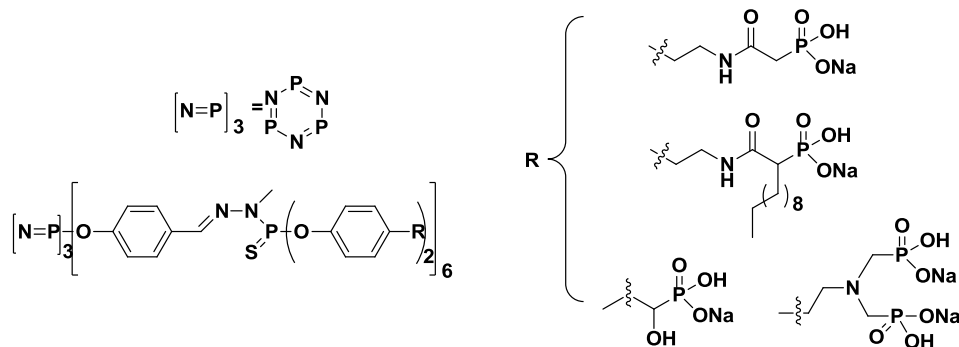
Dentro de este amplio grupo de sistemas dendríticos, los más utilizados y citados en la bibliografía son los dendrímeros PAMAM con grupos carboxilato en la periferia. Esto es debido probablemente a que suelen ser productos comerciales.<sup>1</sup> Dentro de las aplicaciones más relevantes se encuentra el transporte de fármacos mediante la encapsulación dentro de la estructura o a través de su interacción con los grupos funcionales presentes en la superficie del sistema dendrítico.<sup>2,3</sup>

A continuación se mencionan algunos de los trabajos más relevantes desarrollados dentro de la síntesis de dendrímeros esféricos aniónicos con grupos funcionales de la misma naturaleza. El grupo de Simanek ha sintetizado dendrímeros con esqueleto de triazina homofuncionalizados en la periferia con grupos aniónicos los cuales han sido utilizados como biosensores y en quimioterapia<sup>4,5</sup> (Figura 2.1).



**Figura 2.1** Ejemplos de dendrímeros aniónicos homofuncionalizados (A) con esqueleto PAMAM y (B) triazina.

El grupo de Majoral ha desarrollado sistemas dendríticos con un núcleo hexafuncional de  $N_3P_3Cl_6$  y esqueleto de polifosfohidrazona funcionalizados en la periferia con una gran variedad de ligandos terminados en grupos fosfonato, los cuales han sido estudiados como agentes antiinflamatorios<sup>6,7</sup> (Figura 2.2).



**Figura 2.2** Dendrímeros basados en átomos de fósforo funcionalizados con varios ligandos con grupos fosfonato en la periferia.

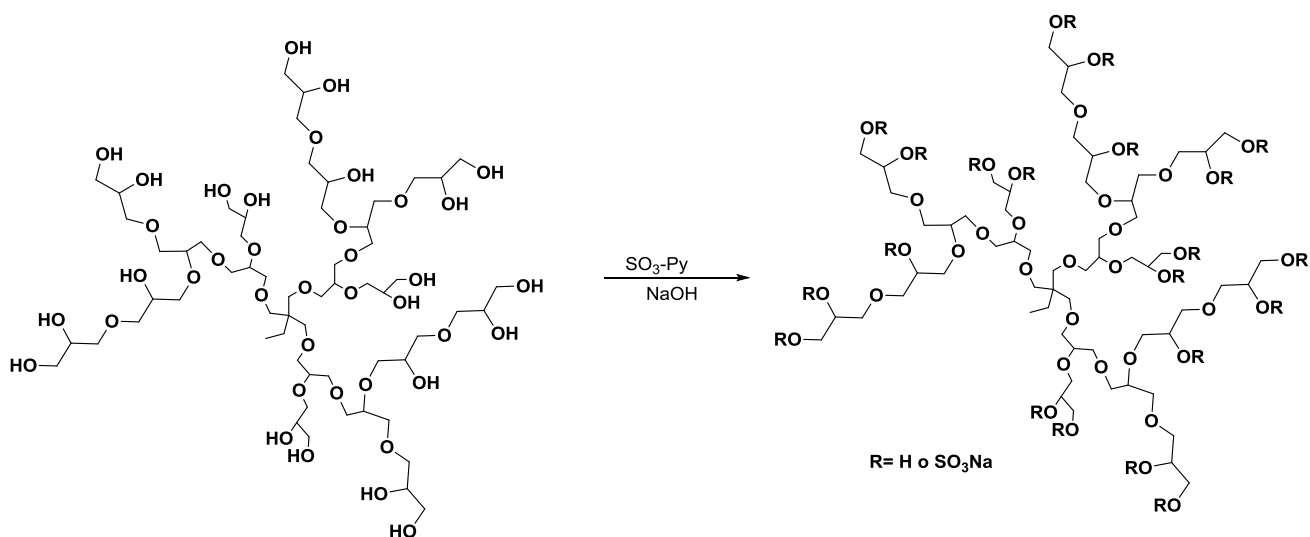
### 2.1.1.1 Sistemas aniónicos basados en átomos de azufre

Los dendrímeros funcionalizados con grupos que contienen átomos de azufre han obtenido una gran atención principalmente en el campo de la biomedicina debido a la efectividad que han presentado en el tratamiento de algunos virus como el VIH. Dentro de este grupo,

vale la pena resaltar la actividad que han demostrado los sistemas dendríticos con grupos sulfato, sulfonato y dentro de estos últimos los naftilsulfonato.<sup>8</sup>

La síntesis de este tipo de compuestos se puede realizar a través de dos rutas sintéticas. La primera es una técnica rápida que consiste en la sulfatación directa de algunos grupos específicos presentes en el sistema neutro.

De esta forma, son muchos los grupos de investigación que han centrado parte de sus trabajos en la síntesis de dendrímeros funcionalizados con grupos sulfato a través de esta metodología. Así, en el año 2004, Haag describió la síntesis de sistemas aniónicos a través de la sulfatación de un polímero hiperramificado que contenía unidades de glicerol en la periferia, utilizando un aducto de  $\text{SO}_3\text{-Py}$ . Estos sistemas demostraron tener actividad anticoagulante análoga a la proporcionada por la heparina,<sup>9</sup> así como también actividad antiinflamatoria<sup>10</sup> (Esquema 2.1).

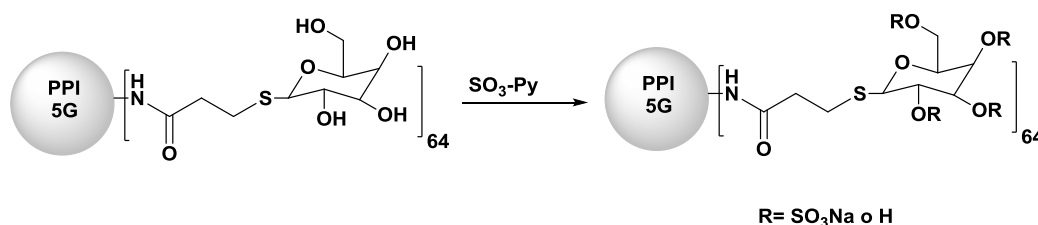


**Esquema 2.1** Síntesis directa de polímeros hiperramificados con grupos sulfato.

Algunos glicodendrimeros sulfatados fueron también sintetizados por el grupo de Schengrund y colaboradores quienes funcionalizaron estructuras dendríticas de esqueleto poli(propilenoimina) o PPI de quinta generación con ligandos de tipo galactosa a través de un enlace tipo amida. Los grupos hidroxilo presentes en la superficie de los compuestos



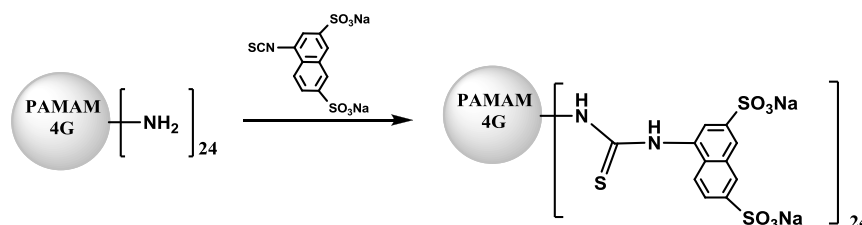
obtenidos fueron sometidos a un proceso aleatorio de sulfatación utilizando el aducto  $\text{SO}_3\text{-Py}$ . Estos compuestos han mostrado una buena actividad antiviral como correceptores alternativos del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1)<sup>11</sup> (Esquema 2.2).



**Esquema 2.2** Sulfatación de dendrímeros PPI funcionalizados con grupos galactosa.

La segunda metodología sintética, consta de dos etapas en las cuales se obtiene primero el ligando aniónico aislado y posteriormente se acopla al sistema dendrítico neutro de interés. Así, es posible encontrar también en la bibliografía sistemas obtenidos a través de la metodología por etapas, descrita anteriormente.

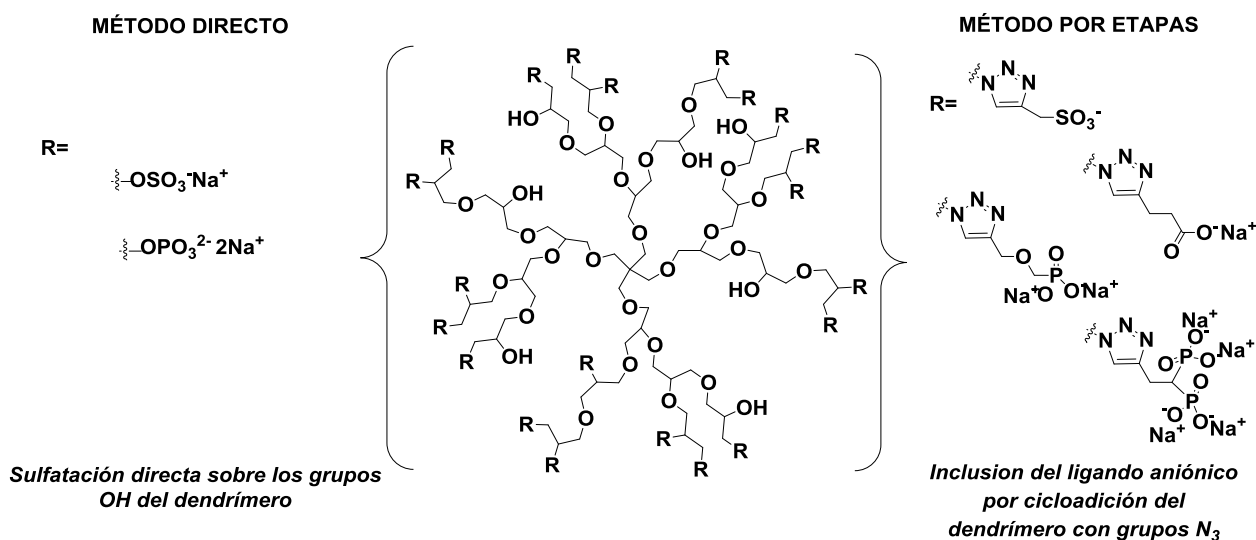
Dentro de los primeros trabajos siguiendo este tipo de síntesis se encuentra la obtención de dendrímeros tipo PAMAM funcionalizados con anillos de naftilsulfonato en la periferia a partir de un ligando que contenía grupos isotiocianato.<sup>12</sup> De igual manera, dendrímeros de polilisina fueron funcionalizados con ligandos de la misma naturaleza mediante enlace covalente tipo amida.<sup>13</sup> Esta ruta sintética permitió obtener los precursores del compuesto SPL7013 que es considerado el principio activo del VivaGel, la única formulación farmacéutica de naturaleza dendrítica que se encuentra en ensayos clínicos para el tratamiento del VIH (Esquema 2.3).



**Esquema 2.3** Síntesis de dendrímeros PAMAM con grupos naftilsulfonato a través de la inclusión de un ligando aniónico.

En el año 2008, Fernández-Megía y colaboradores publicaron la síntesis de dendrímeros con fragmentos de ácido gálico pegilados en el punto focal y grupos azida en la periferia, sobre los cuales se realizó una cicloadición de Huisgen catalizada por una especie de Cu(I) utilizando ligandos con grupos alquino sulfatados previamente.<sup>14</sup>

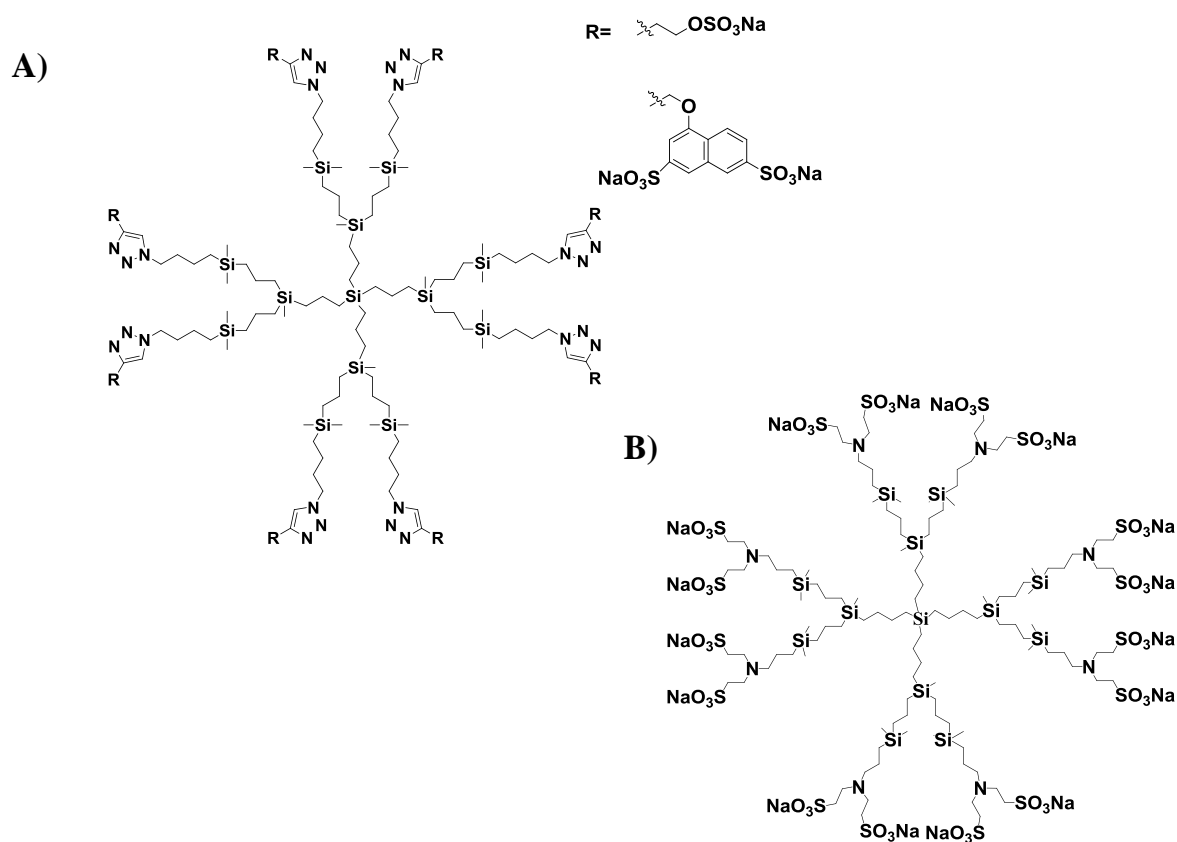
Años más tarde en el 2011, Haag y colaboradores extrapolaron esta misma metodología y la compararon con la sulfatación directa descrita anteriormente. Así, los dendrímeros con glicerol sufrieron un proceso de mesilación seguido de una sustitución nucleofílica con azida de sodio para obtener dendrímeros funcionalizados con grupos  $N_3$ .<sup>15</sup> Sobre estos compuestos se realizó el acoplamiento de algunos derivados alquino aniónicos con distintos grupos como sulfonatos, formando las unidades triazol correspondientes<sup>16</sup> (Figura 2.3).



**Figura 2.3** Síntesis de dendrímeros con grupos aniónicos a partir de dendrímeros con grupos glicerol a través de dos metodologías: directa y por etapas.

En nuestro grupo de investigación se han sintetizado diferentes familias de dendrímeros de naturaleza carbosilano funcionalizados con grupos sulfato, sulfonato, naftilsulfonato y fosfonato.<sup>8</sup> Los sistemas sintetizados utilizando el mismo método descrito por Fernández-Megía y colaboradores,<sup>14</sup> han demostrado tener buenas propiedades como microbicidas en la prevención del VIH (Figura 2.4 A).<sup>17</sup>

Por otro lado, se han sintetizado también dendrímeros esféricos funcionalizados con grupos  $\text{NH}_2$  en la periferia, sobre los cuales se realiza una adición tipo Michael utilizando vinilsulfonato de sodio. De esta forma, es posible obtener sistemas dendríticos con el doble de grupos sulfonato que de grupos  $\text{NH}_2$  iniciales. De todos los sistemas sintetizados a través de esta metodología, el que mejor capacidad antiviral ha demostrado es el dendrímero de segunda generación conocido como AB216 (Figura 2.4 **B**).<sup>18</sup>



**Figura 2.4** Dendrímeros carbosilano con grupos sulfato y sulfonato de segunda generación sintetizados vía **(A)** “click” azida-alquino o **(B)** adición de Michael.

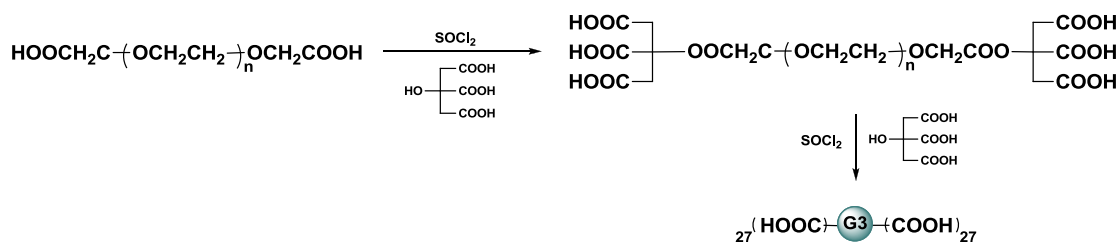
### 2.1.2 Dendrímeros tipo bow-tie homofuncionalizados.

Muchos de los sistemas dendríticos encontrados en la literatura que presentan esta distribución estructural han sido sintetizados con el fin de poder estudiar de manera específica el efecto que tiene la topología sobre las propiedades de este tipo de

macromoléculas. Las metodologías sintéticas publicadas para la obtención de sistemas dendríticos con esta topología, permiten tener un control sobre la funcionalización de cada uno de los dendrones que van a ser utilizados individualmente.<sup>19</sup>

Aunque los antecedentes bibliográficos no muestran evidencias claras de sistemas aniónicos con esta topología, existen algunos dendrímeros funcionalizados con otro tipo de grupos. Frechet en uno de sus trabajos con dendrímeros de naturaleza poliéster manifiesta que el peso molecular y la arquitectura de los compuestos utilizados en el transporte de fármacos afectan las propiedades farmacocinéticas.<sup>20</sup> Por consiguiente, sintetizar compuestos con alto número de grupos funcionales en la periferia soportados en sistemas de bajo peso molecular podría ser una solución a los problemas de biocompatibilidad y toxicidad que suelen presentar algunas moléculas con actividad biomédica. Los sistemas bow-tie justamente poseen estas características.

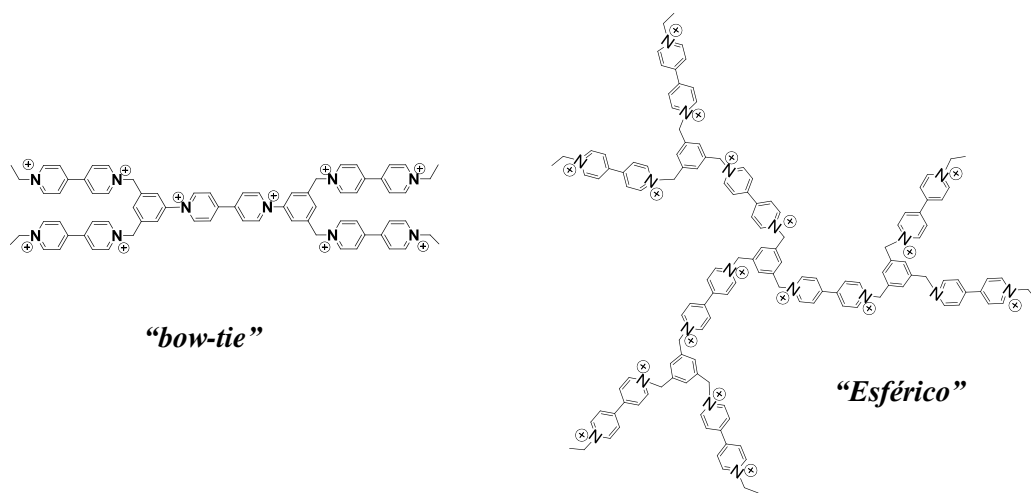
Un ejemplo claro de la utilidad de esta topología se presenta en la síntesis divergente de un sistema tipo bow-tie a partir de un núcleo de polietilenglicol diácido. Al tratarlo con cloruro de tionilo y reaccionar con unidades de ácido cítrico se obtiene un dendrímero de tercera generación con 27 grupos ácido a cada lado de la estructura.<sup>21</sup> Esta macromolécula es utilizada para solubilizar y transportar fármacos de bajo peso molecular insolubles en agua, a través de una variedad de interacciones que dependerán de la naturaleza de los mismos (Esquema 2.3).



**Esquema 2.3** Síntesis de sistemas tipo bow-tie con núcleo de polietilenglicol.

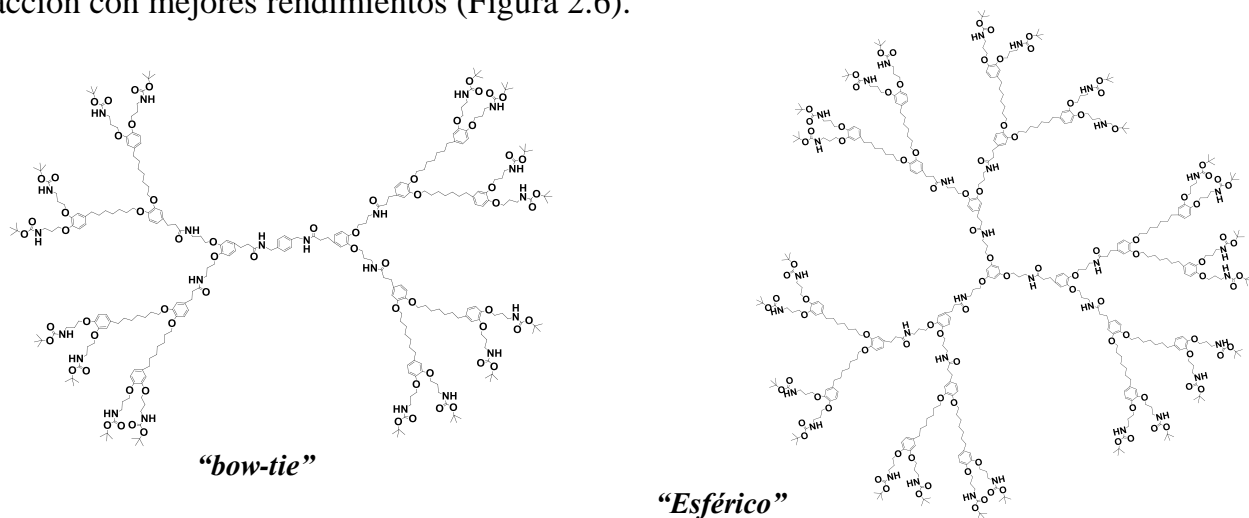
Estudios hechos con sistemas dendríticos sintetizados a partir de viológeno con dos topologías diferentes, esférica y bow-tie, han revelado la importancia de la conformación estructural del compuesto en el momento de establecer interacciones con diferentes virus

como el VIH o el Herpes. Este tipo de sistemas impiden la replicación del virus y aunque las dos topologías utilizadas mostraron actividad antiviral, los sistemas tipo pajarita presentaron una capacidad de inhibición ligeramente menor que sus homólogos esféricos<sup>22</sup> (Figura 2.5).



**Figura 2.5** Dendrímeros basados en viológeno de distintas topología.

Siguiendo la misma línea de estudio, Mitsuru<sup>23</sup> publicó en el año 2012 la síntesis de dendrímeros de poliamida alifáticos con topología esférica y bow-tie. De esta forma, fue posible obtener sistemas a través de metodologías que involucraban menos pasos de reacción con mejores rendimientos (Figura 2.6).



**Figura 2.6** Dendrímeros de poliamida de distintas topología.

Finalmente, el grupo de Majoral y colaboradores ha logrado demostrar recientemente que no sólo la topología y los grupos funcionales influyen en las propiedades químico-físicas de un nanosistema, sino que la naturaleza del esqueleto dendrítico es de vital importancia. Así, diferentes familias de dendrímeros esféricos funcionalizados con el mismo tipo de ligandos pero con diferente estructura interna fueron sintetizadas y analizadas. Los resultados obtenidos evidencian claramente que pequeñas diferencias en el esqueleto dendrítico se amplifican en ambientes biológicos reales ocasionando diferencias marcadas sobre sus propiedades particulares en el momento de actuar como activadores de monocitos.<sup>24</sup>

## 2.2 PRESENTACIÓN Y OBJETIVOS

En el **Capítulo 2** se presenta la síntesis y caracterización de nuevos sistemas dendríticos de naturaleza carbosilano homofuncionalizados con grupos aniónicos en la periferia. El trabajo está enfocado hacia el estudio de dos topologías distintas como lo son los dendrímeros esféricos y los sistemas tipo pajarita o bow-tie.

El primer apartado describe las diferentes estrategias sintéticas abordadas para la obtención de dendrímeros esféricos de naturaleza carbosilano con grupos sulfato en la periferia, empezando por las rutas que no tuvieron éxito hasta llegar a aquella metodología que finalmente permitió su obtención.

En segundo lugar, se encuentra la síntesis y caracterización de diferentes familias de dendrímeros de naturaleza carbosilano tipo bow-tie funcionalizadas con grupos sulfonato en la periferia. Estas estructuras presentan diferencias en la naturaleza del núcleo debido al acoplamiento de dendrones con diferentes puntos focales.

Los objetivos particulares de este capítulo se presentan a continuación:

- Optimizar nuevas metodologías para la síntesis de dendrímeros carbosilano con grupos sulfato en la periferia.
- Sintetizar y caracterizar diferentes familias de sistemas dendríticos de naturaleza carbosilano tipo bow-tie funcionalizados con grupos sulfonato en la periferia a través de distintos acoplamientos en el núcleo.

## **2.3 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE DENDRÍMEROS CARBOSILANO FUNCIONALIZADOS CON GRUPOS SULFATO EN LA PERIFERIA.**

### **2.3.1 Características de los dendrímeros precursores.**

Los sistemas dendríticos sintetizados en este apartado fueron obtenidos a partir de dendrímeros carbosilano de generación 0, 1 y 2 con un átomo de silicio en el núcleo de la estructura y grupos alilo en la periferia. La síntesis de dichos precursores se encuentra descrita en la bibliografía.<sup>25-29</sup>

Con el fin de facilitar la lectura de la presente memoria se utilizará una nomenclatura abreviada para hacer referencia a los dendrímeros esféricos que se encontrarán en este apartado a través de los siguientes términos:

- $G_n$  = generación dendrítica, donde  $n=0,1$  ó  $2$ .
- $Si$  = núcleo del dendrímero.
- $Y_m$  = grupos funcionales presentes en la periferia, donde  $Y$  representa el tipo de grupo y  $m$  el número de grupos presentes.

Estos tres términos pueden agruparse en uno sólo para dar como resultado una expresión completa tal como  $G_nSiY_m$ , donde  $Y$  puede corresponder a grupos alilo, alcohol o sulfato.

### **2.3.2 Obtención de dendrímeros carbosilano homofuncionalizados con grupos sulfato.**

En nuestro grupo de investigación se han sintetizado previamente dendrímeros carbosilano aniónicos funcionalizados con grupos sulfato en la periferia vía “click” alquino-azida. Sin embargo, esta metodología sintética contiene muchos pasos de reacción y requiere largos periodos de tiempo para obtener los compuestos finales. Además, el uso de un metal como catalizador del acoplamiento, el cual podría llegar a coordinarse dentro del sistema dendrítico, genera algunos problemas en la purificación ya que su eliminación puede resultar compleja.



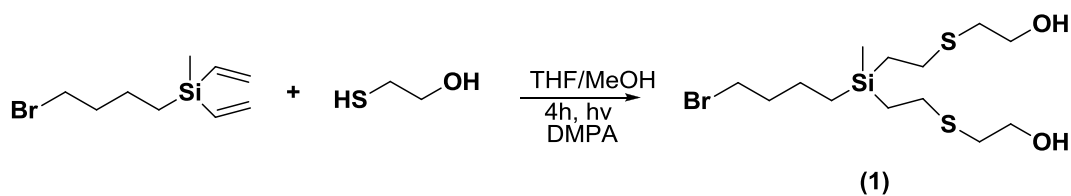
Todo esto, junto con los excelentes resultados obtenidos en los ensayos de inhibición de la infección por VIH que han demostrado tener los dendrímeros sulfatados,<sup>8</sup> motivaron a la búsqueda de nuevas alternativas para obtener dichos sistemas.

### 2.3.2.1. Sulfatación de sistemas dendríticos funcionalizados con monoalcoholes

Los intentos más relevantes para lograr obtener dendrímeros carbosilano con grupos sulfato en la periferia se basaron de forma general en la reacción de sulfatación de dos sistemas dendríticos de diferente topología funcionalizados con grupos hidroxilo en la periferia, utilizando el aducto SO<sub>3</sub>-Py.

#### ➤ Cuña dendrítica

Un dendrón de primera generación con un átomo de bromo en el punto focal y grupos vinilo en la periferia, sintetizado previamente por nuestro grupo de investigación,<sup>30</sup> se hizo reaccionar con 2-mercaptoetanol para su funcionalización a través de una metodología tipo “click” tiol-eno. Dicho proceso se realiza siguiendo un mecanismo radicalario caracterizado por la adición anti-Markonikov de un derivado tiol sobre un doble enlace en presencia de un fotoiniciador bajo luz UV<sup>31-33</sup> (Esquema 2.4).



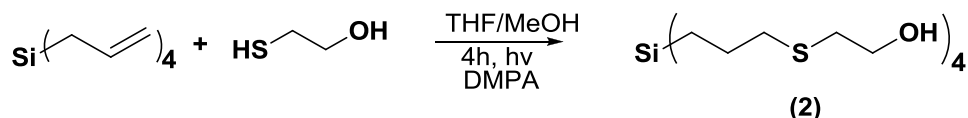
**Esquema 2.4** Síntesis del compuesto 1.

El avance de la reacción es seguido mediante RMN de <sup>1</sup>H, que permite observar de forma significativa la desaparición de las señales correspondientes al grupo vinilo y la aparición de un triplete a 2,65 ppm correspondiente al grupo metileno unido al átomo de azufre del tiol en el compuesto obtenido. Por otro lado, el grupo metino (-CH) del fragmento vinilo se convierte en grupo metileno tras la adición lo cual se evidencia a través del triplete en

torno a 2,47 ppm. El compuesto **1** se obtiene como un aceite amarillo, soluble en los disolventes orgánicos habituales con un rendimiento del 90%.

➤ Dendrímero esférico

En la bibliografía se encuentran publicados algunos sistemas dendríticos de generación cero funcionalizados con 2-mercaptoetanol partiendo de tetravinilsilano.<sup>34</sup> Por ello, se decidió sintetizar un dendrímero análogo a éstos partiendo de tetraalilsilano, con el fin de obtener sistemas dendríticos estructuralmente similares a los sintetizados previamente en nuestro grupo de investigación (Esquema 2.5).

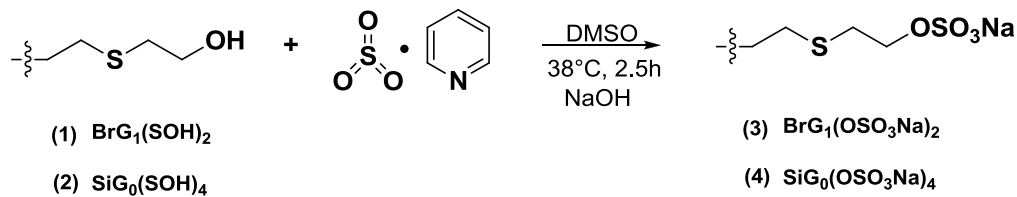


**Esquema 2.5** Síntesis del compuesto **2**.

La metodología sintética y la caracterización estructural del dendrímero obtenido es exactamente la misma que se describió para la funcionalización de la cuña dendrítica **1**. Así, el compuesto **2** se obtiene como un aceite incoloro soluble en MeOH con un rendimiento del 85%.

➤ Reacción de los sistemas dendríticos con el aducto SO<sub>3</sub>-Py

Los dos sistemas dendríticos sintetizados anteriormente se trataron siguiendo el procedimiento sintético descrito por el grupo de Han y colaboradores.<sup>35</sup> Dicha metodología consiste en la disolución del compuesto precursor en DMSO en presencia de un exceso del aducto SO<sub>3</sub>-Py manteniéndose con agitación constante a 38°C durante 2,5 horas. La neutralización del producto de reacción utilizando una disolución de NaOH al 15% permitió obtener los sistemas deseados solubles en agua (Esquema 2.6).



**Esquema 2.6** Sulfatación de sistemas dendríticos (1) y (2).

La formación de los compuestos **3** y **4** se corrobora mediante RMN de  $^1\text{H}$  donde es posible observar en un primer momento el desplazamiento a campo más bajo del triplete correspondiente al grupo metileno unido al átomo de oxígeno desde 3,65 ppm en el sistema precursor hasta 4,06 ppm en el compuesto sulfatado.

Sin embargo, los sistemas dendríticos sintetizados anteriormente comenzaron a sufrir un proceso de degradación inmediato, lo que se observó inicialmente a través de cambios en su solubilidad. Al realizar nuevamente un análisis de RMN de  $^1\text{H}$  se comprobó, efectivamente, la aparición de una serie de señales y la desaparición de otras, entre ellas la del grupo metileno unido directamente al grupo sulfato. Por esta razón no fue posible aislarlos ni caracterizarlos completamente.

### 2.3.2.2. Sulfatación de sistemas dendríticos funcionalizados con dioles

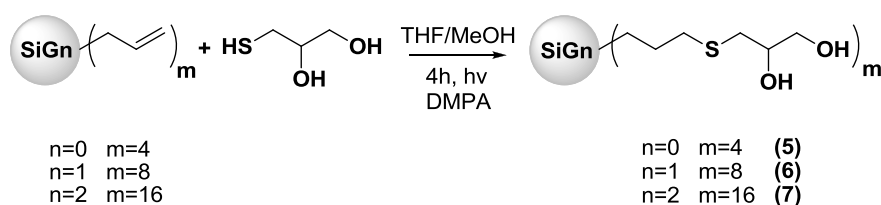
La idea de explorar otros métodos para obtener sistemas dendríticos esféricos con grupos sulfato en la periferia, nos incentivó a proponer la síntesis de dendrímeros carbosilano funcionalizados con grupos glicerol en la periferia. Estos sistemas serán luego sulfatados siguiendo la metodología utilizada por Haag y colaboradores en la que utilizan un diol.<sup>9</sup>

Aunque se utilizó el método de sulfatación directa, los dendrímeros esféricos funcionalizados con grupos sulfato en la periferia, se prepararon en dos etapas:

#### Primera etapa

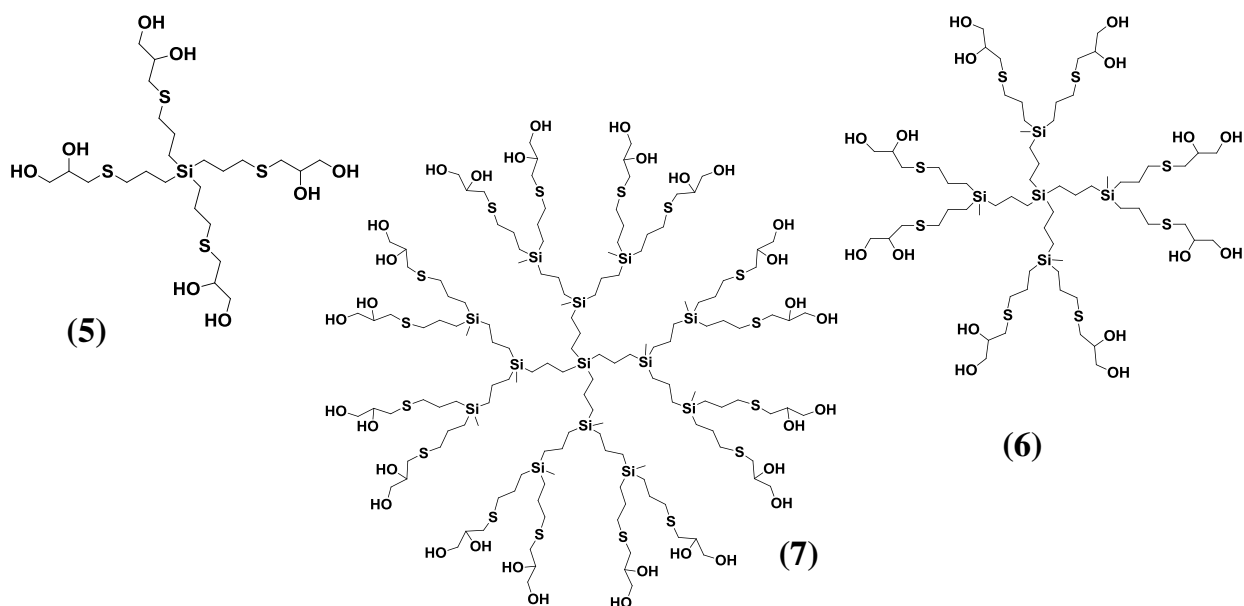
➤ Procedimiento sintético

El primer paso consiste en la reacción entre dendrímeros de tipo  $G_nSiA_m$  con un exceso del 10% de 1-tioglicerol a través de la vía “click” tiol-eno. El derivado tiol se divide en cuatro porciones las cuales son añadidas consecutivamente cada hora sobre la disolución del dendrímero, junto con el fotoiniciador 2,2-dimetoxifenilacetofenona (DMPA) al 0,025%. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas en presencia de luz ultravioleta para obtener los compuestos de fórmula general  $G_nSi((CH_2)_3SCH_2CH(OH)CH_2OH)_m$  donde  $n=0$ ,  $m=4$  (**5**),  $n=1$ ,  $m=8$  (**6**) y  $n=2$ ,  $m=16$  (**7**). Tras la finalización de la reacción se evapora el disolvente y el crudo se obtiene como un aceite amarillo.



**Esquema 2.7** Funcionalización de dendrímeros con 1-tioglicerol.

Los compuestos obtenidos presentan solubilidad en metanol y tras la purificación fue posible obtener **5-7** como aceites de color amarillo pálido con altos rendimientos (85-91%) (Figura 2.7).



**Figura 2.7** Representación estructural de los compuestos **5-7**.

➤ Caracterización Estructural

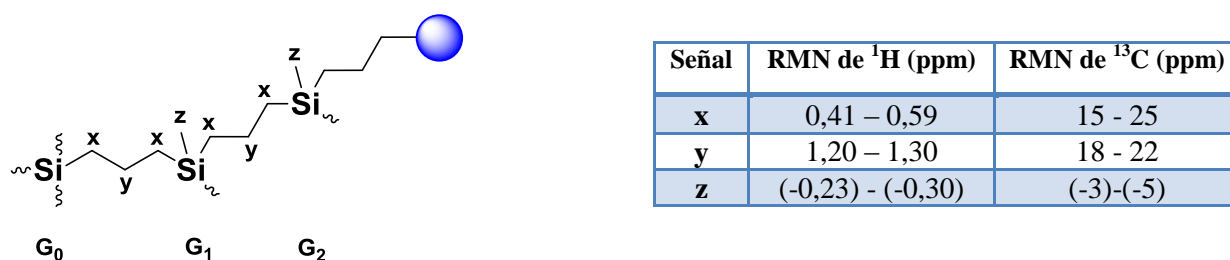
Los dendrímeros descritos han sido caracterizados por RMN multinuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{29}\text{Si}$ , análisis elemental y espectrometría de masas.

*a) Espectroscopia de resonancia magnética nuclear*

El desplazamiento químico en RMN característico de los átomos que componen el esqueleto dendrítico es independiente de la generación y de los grupos funcionales presentes en la estructura. De esta manera, la única diferencia significativa que se evidencia al aumentar la generación es el ensanchamiento de las señales debido al solapamiento de las mismas, por el aumento del número de átomos con entornos y desplazamientos químicos similares presentes en el esqueleto dendrítico.

Con el fin de evitar repeticiones en la discusión correspondiente a la caracterización por RMN de los compuestos sintetizados en este apartado únicamente se analizarán las señales producto de la funcionalización de la periferia dendrítica. Los datos completos se encuentran en la parte experimental de esta memoria (Capítulo 7).

A continuación se presentan las principales señales del esqueleto carbosilano comunes en los sistemas obtenidos.

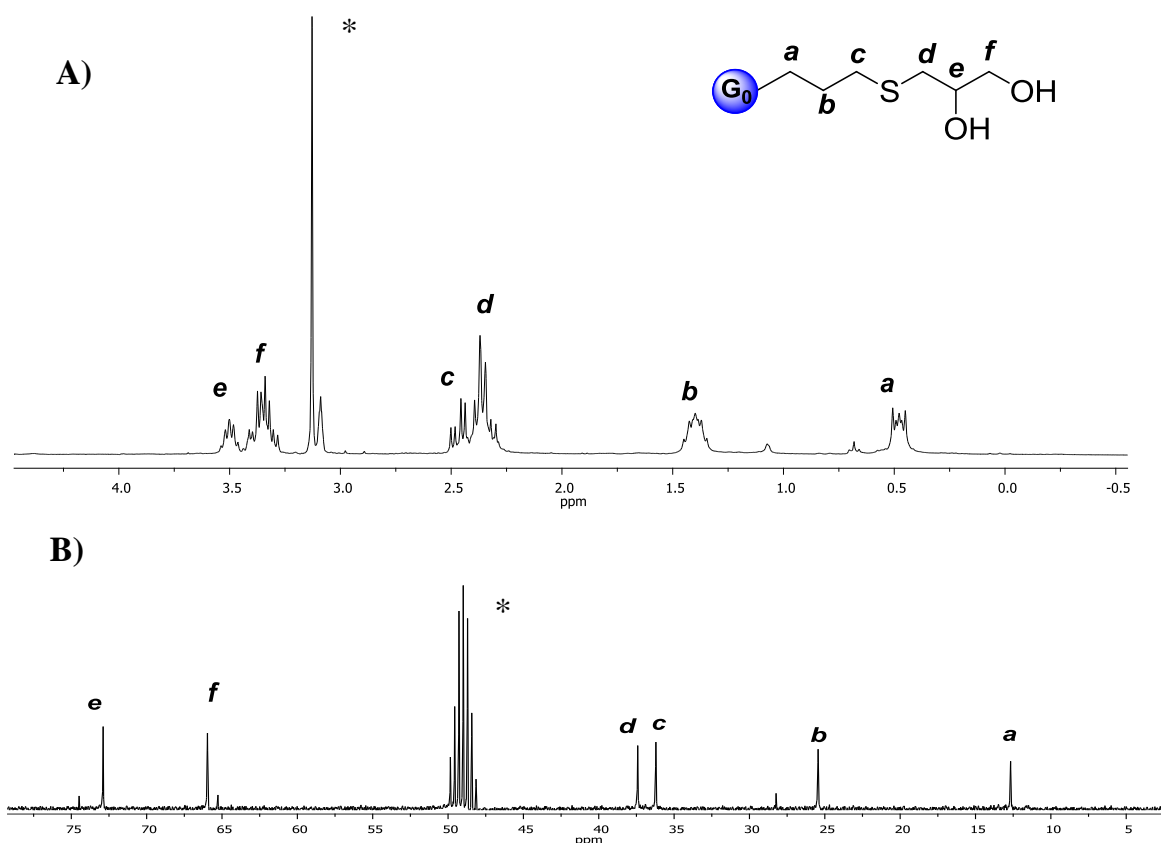


**Figura 2.8** Desplazamientos en RMN del esqueleto carbosilano.

La funcionalización de los dendrímeros precursores vía adición tiol-eno para obtener los compuestos **5-7** se identifica claramente por RMN de  $^1\text{H}$ . En el espectro se observa la aparición de un multiplete en torno a 1,50 ppm que corresponde al grupo metileno en posición  $\beta$  de la nueva cadena  $-\text{Si}-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-$  (**b**). Así mismo, los dos grupos metilenos unidos al átomo de azufre  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$  se encuentran como dos multipletes muy cercanos

entre 2,37 y 2,45 ppm (**d**) y (**c**). Por último, los grupos  $-\text{CH}-$  y  $-\text{CH}_2-$  que soportan los grupos  $-\text{OH}$  en el fragmento glicerol aparecen como dos multipletes a campo más bajo a 3,50 ppm (**e**) y 3,35 ppm (**f**) respectivamente.

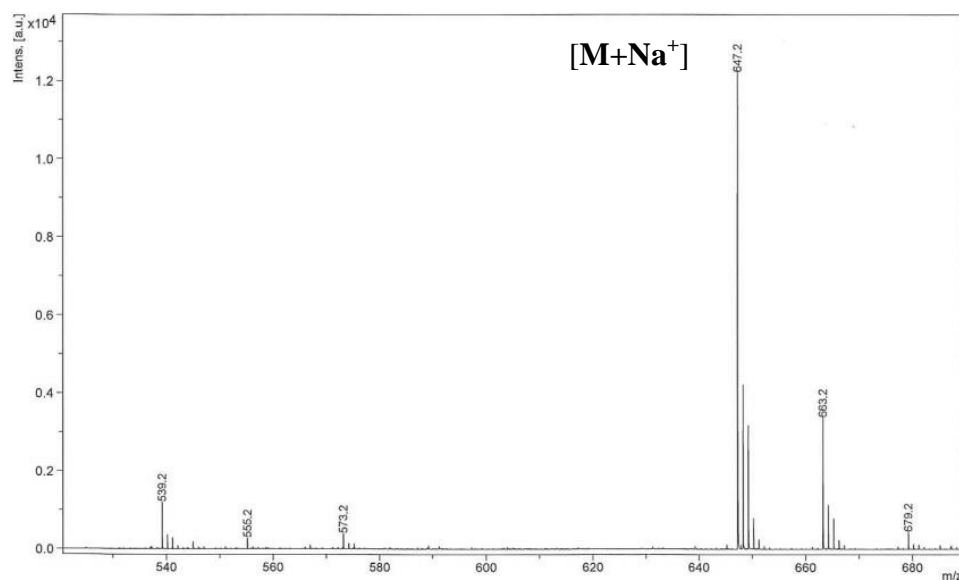
En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ , el fragmento terminal de los dendrímeros obtenidos **5-7**, presentan señales a 72,8 (**e**), 65,9 (**f**) y 37,4 ppm (**d**) que corresponden a los carbonos de los grupos  $-\text{CH}-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$  y  $-\text{S}-\text{CH}_2$  respectivamente. Las señales que se observan a campo más alto a 36,2 ppm (**c**) y 25,4 ppm (**b**) representan los carbonos en posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  con respecto al átomo de azufre en la nueva cadena  $-\text{Si}-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-$  (Figura 2.9).



**Figura 2.9** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (A) y de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (B) para el compuesto **5** en  $^*\text{CD}_3\text{OD}$ .

### *b) Espectrometría de masas*

Los espectros de masas ESI muestran los picos correspondientes al ion molecular  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  de los dendrímeros funcionalizados con fragmentos glicerol: **5** ( $m/z = 647$  uma), **6** ( $m/z = 1585$  uma) y **7** ( $m/z = 3461$  uma).



**Figura 2.10** Espectro de masas del dendrímero **5**.

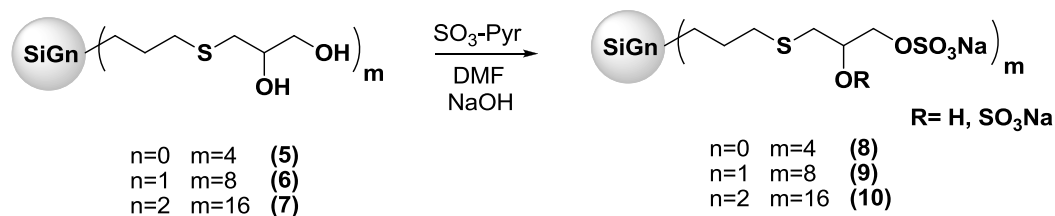
## Segunda Etapa

### ➤ Procedimiento sintético

Los dendrímeros esféricos funcionalizados en el paso anterior son sulfatados en una segunda etapa de reacción siguiendo el procedimiento descrito inicialmente por Alban.<sup>36</sup> Para ello, una disolución del aducto SO<sub>3</sub>-Py en DMF se adiciona lentamente con agitación contante y bajo atmosfera inerte sobre otra disolución del dendrímero sintetizado (compuestos **5-7**) que se encuentra a 60°C en DMF.

Después de 6 horas se retira el calentamiento y la mezcla de reacción se deja 18 horas más con agitación a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se añaden 30 mL de agua destilada e inmediatamente se adiciona una disolución 1M de NaOH hasta alcanzar pH =11 (Esquema 2.8).

Tras la purificación se obtienen los dendrímeros **8-10** de fórmula general G<sub>n</sub>Si((CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH(OSO<sub>3</sub>Na)CH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>Na)<sub>m</sub> donde n=0, m=4 (**8**), n=1, m=8 (**9**) y n=2, m=16 (**10**), como sólidos blancos solubles en agua con altos rendimientos (80-86%).



Esquema 2.8 Sulfatación de dendrímeros carbosilano poliglicerados.

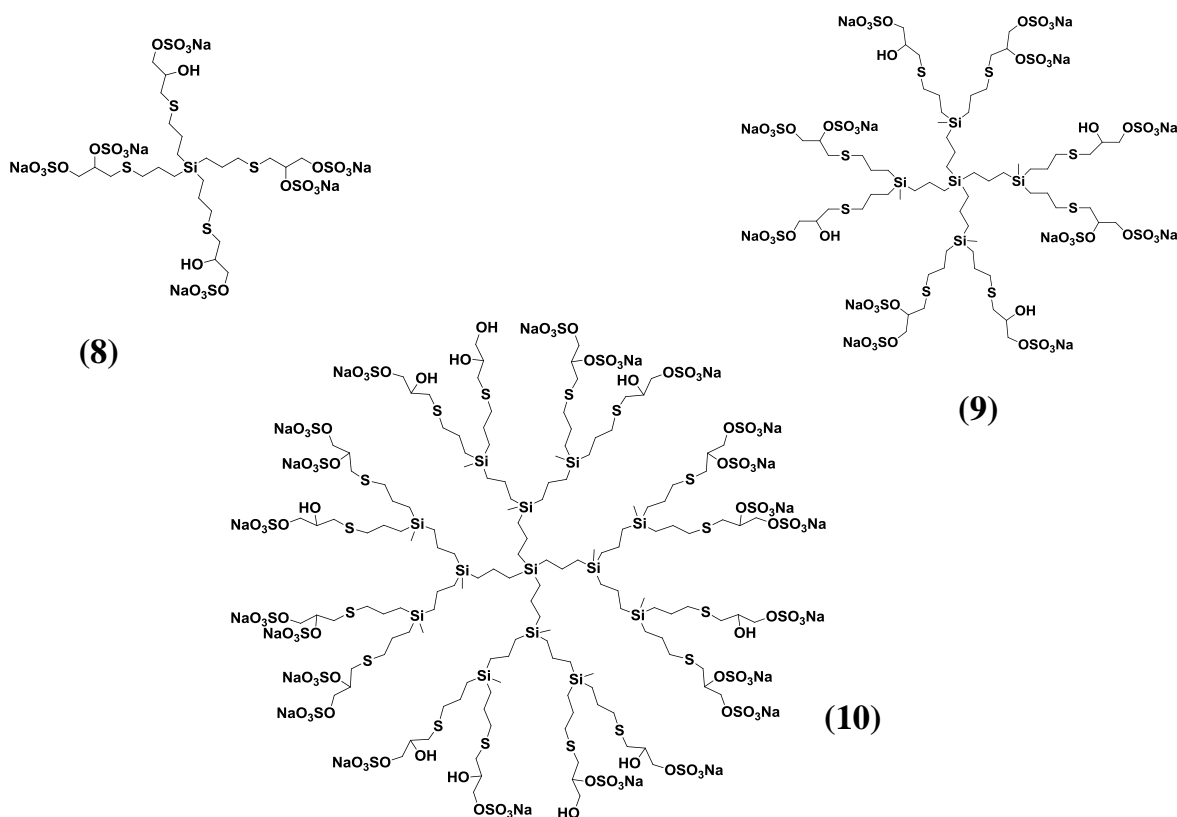


Figura 2.11 Representación estructural de los compuestos 8-10.

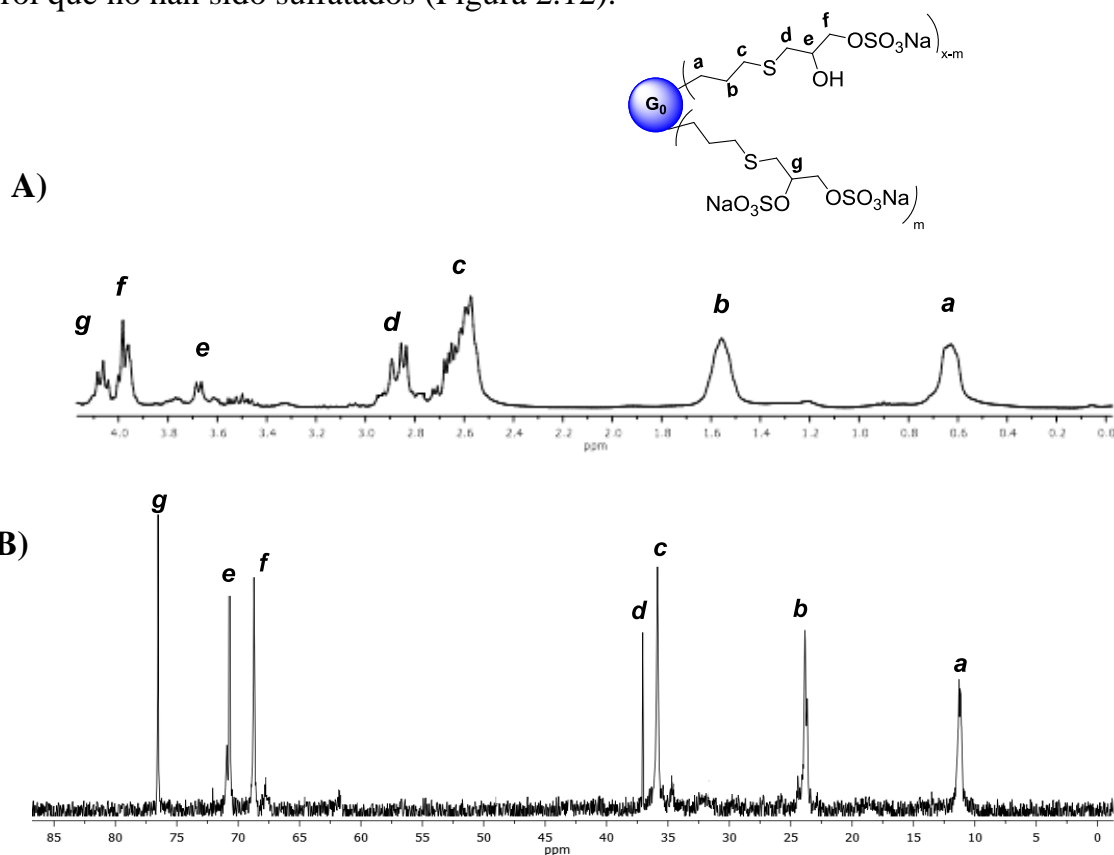
### ➤ Caracterización estructural

Para estos sistemas la caracterización mediante RMN permite estimar que la sulfatación de los sistemas no es completa ya que en la zona en torno a 3,60 ppm del espectro de RMN de <sup>1</sup>H del dendrímero de generación cero funcionalizado con grupos sulfato (compuesto 8), se observa una pequeña señal al mismo desplazamiento que la señal del grupo -CHOH- (e) del compuesto precursor, es decir del dendrímero funcionalizado con dioles. Este hecho que se presenta en las tres generaciones indica que quedan grupos -OH internos sin sulfatar. A campo más bajo se observan dos multipletes en torno a 3,98 y 4,06 ppm



correspondientes a los protones de los fragmentos  $-\text{CH}_2\text{OSO}_3^-$  (**f**) y  $-\text{CHOSO}_3^-$  (**g**) respectivamente.

De la misma forma, las señales a 68,7 ppm (**f**) y 76,5 ppm (**g**) en RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  corresponden a los carbonos de los grupos metileno y metino que soportan los nuevos grupos  $-\text{OSO}_3\text{Na}$ . La señal adicional que se observa en torno a 70,7 ppm pertenece al grupo metileno (**e**) lo cual ratifica la presencia de grupos  $-\text{OH}$  internos del fragmento glicerol que no han sido sulfatados (Figura 2.12).



**Figura 2.12** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (A) y RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (B) para el compuesto **8** en  $\text{D}_2\text{O}$ .

El ligero exceso del aducto  $\text{SO}_3\text{-Py}$  utilizado en la síntesis, evita que quede algo del sistema diol de partida. Si tenemos en cuenta que la posibilidad de tener ramificaciones con el grupo  $-\text{OH}$  interno sulfatado y el grupo externo sin sulfatar, es una opción que no está favorecida en este tipo de sistemas, debido a que los grupos  $-\text{OH}$  externos se encuentran más expuestos, solamente podríamos tener en nuestro producto final ramas

dendríticas con los dos grupos OH sulfatados y ramas con el grupo externo sulfatado pero no el interno.

La relación entre los valores de las integrales de las señales que aparecen en torno a 3,50 y 4.0 ppm en RMN de  $^1\text{H}$  de los compuestos sulfatados, junto a los resultados del análisis elemental que se encuentran detallados en la parte experimental de esta memoria (Capítulo 7), permiten determinar un grado de sulfatación entre 70-85%.

Ésto permite concluir que la mayoría de las ramificaciones de cada uno de los sistemas sintetizados, se encuentran disulfatadas. Como se aprecia en la tabla de resultados, dicho comportamiento es independiente de la generación, ya que no hay una tendencia a medida que se trabaja con compuestos que poseen un mayor número de grupos OH (Tabla 2.1).

Generación	Grado de sulfatación (%)
G <sub>0</sub> (8)	85
G <sub>1</sub> (9)	70
G <sub>2</sub> (10)	80

**Tabla 2.1** Grado de sulfatación de los compuestos 8-10.

Finalmente, destacar que estudios biomédicos realizados con algunos sistemas análogos a los sintetizados en este apartado,<sup>37</sup> permiten predecir que el grado de sulfatación alcanzado en cada uno de estos dendrímeros, es suficiente para que puedan llegar a presentar actividad antiviral en cuanto a su aplicación biomédica se refiere.

## 2.4 DENDRÍMEROS CARBOSILANO TIPO “BOW-TIE” FUNCIONALIZADOS CON GRUPOS SULFONATO EN LA PERIFERIA.

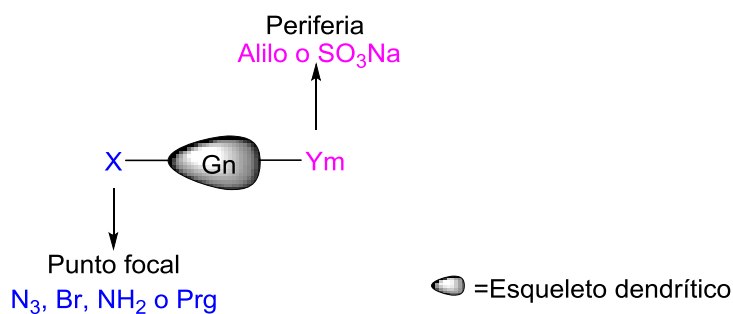
Al inicio del capítulo se describió el efecto que ha demostrado tener la topología y la naturaleza de los átomos que componen la estructura dendrítica sobre sus propiedades químico-físicas. Por otro lado, los dendrímeros funcionalizados con grupos sulfonato han demostrado tener buena capacidad antiviral al ser utilizados en ensayos biomédicos.

Este análisis, nos ha llevado a sintetizar tres familias de dendrímeros funcionalizados con grupos sulfonato tipo “bow-tie”. La diferencia entre dichas familias está directamente relacionada con la naturaleza del núcleo. De esta forma, se han seleccionado tres tipos de uniones químicamente estables: (i) enlace éter, (ii) unión a través de la formación de un anillo triazol y (iii) enlace tipo urea.

### 2.4.1 Características de los dendrones precursores utilizados en este apartado.

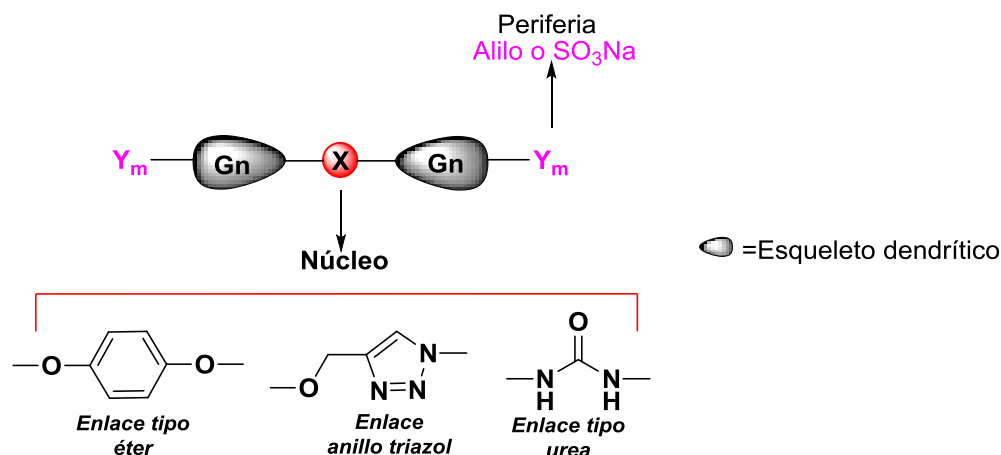
Los sistemas dendríticos sintetizados en este apartado fueron obtenidos a partir de cuñas dendríticas de naturaleza carbosilano de generación 1, 2 y 3 con distintos grupos funcionales en el punto focal y grupos alilo en la periferia. La síntesis de estos precursores fue hecha por nuestro grupo de investigación y se encuentra publicada en la bibliografía.<sup>38</sup>

La nomenclatura utilizada para representar los dendrones es similar a la presentada en el apartado anterior (Figura 2.13).



**Figura 2.13** Nomenclatura de los dendrones de partida.

La unión de dos cuñas dendríticas para formar sistemas “bow-tie” se realiza a través de diversas metodologías con el fin de obtener núcleos de diferente naturaleza, tal como se mencionó anteriormente. Con el fin de facilitar los esquemas de reacción, estos sistemas se representarán como se muestra a continuación (Figura 2.14).



**Figura 2.14** Nomenclatura de los sistemas bow-tie sintetizados.

## 2.4.2 Sistemas dendríticos bow-tie tipo $A_mG_nXG_nA_m$ .

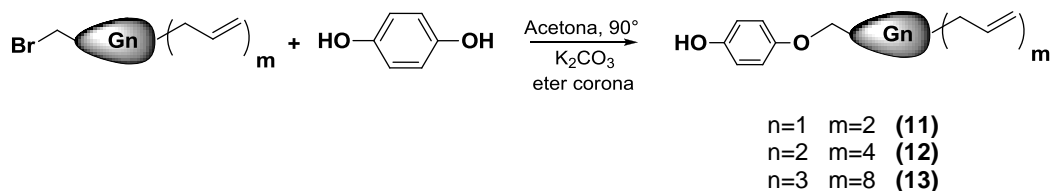
### 2.4.2.1 Sistemas bow-tie con enlace tipo éter en el núcleo

La primera familia sintetizada en este apartado surge de la unión entre dos cuñas dendríticas de naturaleza carbosilano, utilizando un núcleo polifenólico como la hidroquinona como centro de anclaje. Dicha unión se establece a través de la sustitución de los protones de los grupos OH, dando como resultado la formación de enlaces tipo éter.

#### ➤ Procedimiento sintético

La síntesis de esta familia de compuestos se lleva a cabo en dos etapas. La primera de ellas consiste en la reacción entre una cuña dendrítica de tipo  $BrG_nA_m$ ,<sup>38</sup> la cual se trata con un exceso de hidroquinona en presencia de éter corona y en medio básico por adición de carbonato de potasio. Después de 12 horas de reacción con agitación constante, 90°C bajo

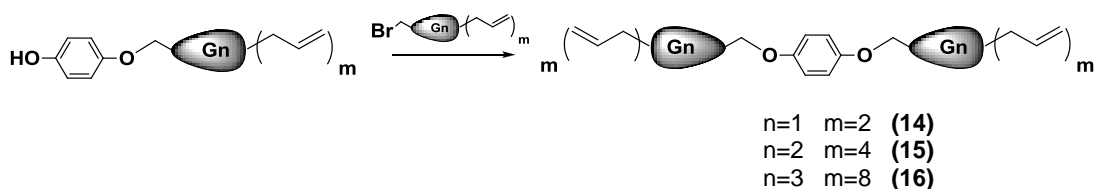
atmósfera inerte y utilizado como disolvente acetona, se obtienen los sistemas monosustituídos<sup>39</sup> (Esquema 2.9).



**Esquema 2.9** Síntesis de cuñas dendríticas con grupos alilo en la periferia y HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O- en el punto focal.

Después del proceso de purificación, es posible aislar los compuestos **11-13** de fórmula general HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OG<sub>n</sub>A<sub>m</sub>, donde n=1, m=2 (**11**), n=2, m=4 (**12**) y n=3, m=8 (**13**), como aceites amarillos con rendimientos moderados cercanos al 90%. Aunque es evidente que el esquema anterior permite obtener también de forma directa los sistemas disustituídos utilizando cantidades estequiométricas de hidroquinona y cuña dendrítica los sistemas monosustituídos poseen un alto interés debido a que pueden dar lugar a sistemas heterofuncionalizados tipo Janus.

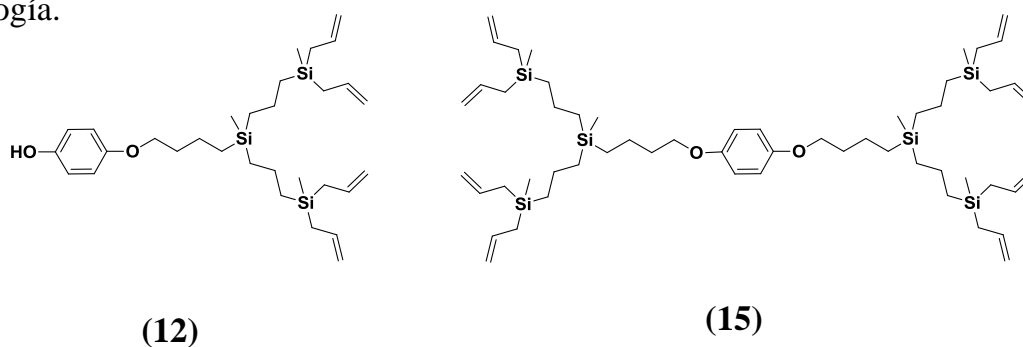
Sobre los compuestos **11-13** se adiciona un exceso de cuña dendrítica BrG<sub>n</sub>A<sub>m</sub> y siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente se sintetizan los sistemas disustituídos tipo bow-tie con núcleo aromático **14-16**, de fórmula general A<sub>m</sub>G<sub>n</sub>[OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O]G<sub>n</sub>A<sub>m</sub> donde n=1, m=2 (**14**), n=2, m=4 (**15**) y n=3, m=8 (**16**), como aceites amarillos solubles en disolventes orgánicos con buenos rendimientos cercanos al 84% (Esquema 2.10).



**Esquema 2.10** Síntesis de sistemas tipo bow-tie con núcleo hidroquinona.

La síntesis de los compuestos **14-16** también se realizó en un sólo paso, es decir variando la estequiometría de la reacción de forma tal que se alcanzara la disustitución de la hidroquinona directamente, sin obtener el sistema monosustituido como producto intermedio.

Aunque esta ruta permite sintetizar el producto deseado, la probabilidad de tener mezclas entre el sistema mono y disustituido es menor cuando se realiza en dos etapas. Por esta razón y teniendo presente la necesidad de aislar el sistema intermedio para sintetizar futuros sistemas dendríticos heterofuncionalizados tipo Janus, se optó por la primera metodología.

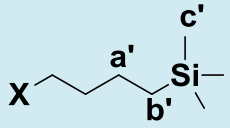
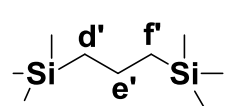
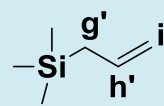


**Figura 2.15** Sistemas dendríticos obtenidos mediante mono y disustitución de los grupos -OH de la hidroquinona.

➤ Caracterización estructural

*a) Espectroscopia de resonancia magnética nuclear.*

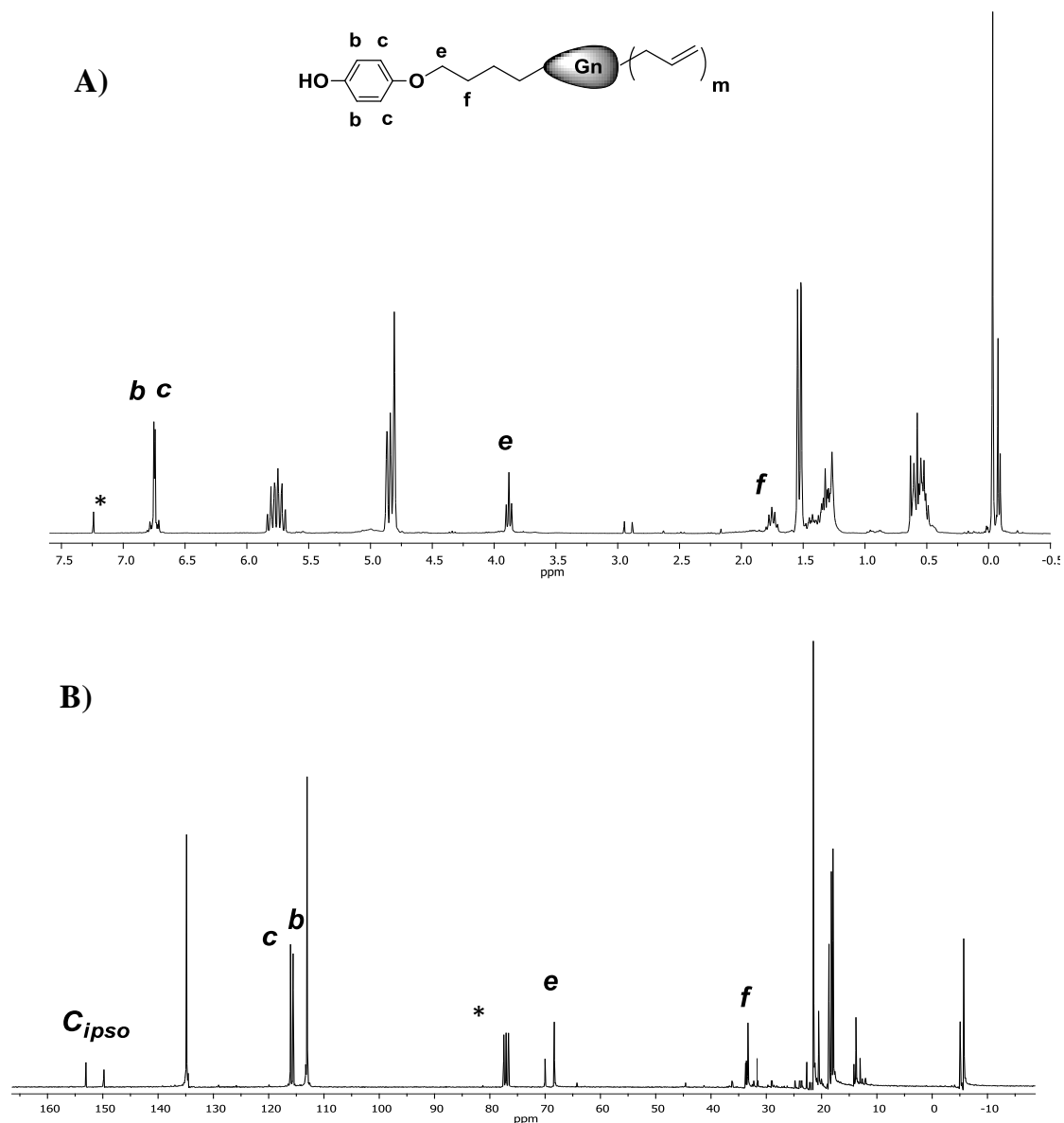
Teniendo presente que todos los compuestos sintetizados se caracterizan por RMN y con el fin de evitar repeticiones en la escritura de la memoria, se presenta el esquema para las señales comunes que describe el esqueleto de las cuñas dendríticas. Esta asignación es independiente de la generación (Tabla 2.2).

Fragmento	Señal	RMN de $^1\text{H}$ ppm	RMN de $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } ppm
	<b>a'</b> <b>b'</b> <b>c'</b>	1,26 0,57 (-0,03) - (-0,09)	20,4 13,8 (-5,1) - (-5,7)
	<b>e'</b> <b>d',f'</b>	1,26 0,60	18,6 17,8
	<b>g'</b> <b>h'</b> <b>i'</b>	1,51 5,75 4,81	21,5 134,5 113,0

**Tabla 2.2** Desplazamientos de RMN de  $^1\text{H}$  para el esqueleto de cuñas dendríticas de naturaleza carbosilano.

La monofuncionalización de la hidroquinona con una cuña dendrítica se observa claramente por RMN de  $^1\text{H}$ . De esta manera en torno a 6,76 ppm se observa un multiplete que corresponde con un sistema AA'BB' debido a los grupos -CH del anillo aromático. Por otra parte, el grupo metileno del dendrón unido directamente al átomo de oxígeno de la hidroquinona se observa en forma de triplete a 3,88 ppm (**e**) y los protones del carbono beta con respecto al anillo aromático aparecen como un multiplete a 1,75 ppm (**f**).

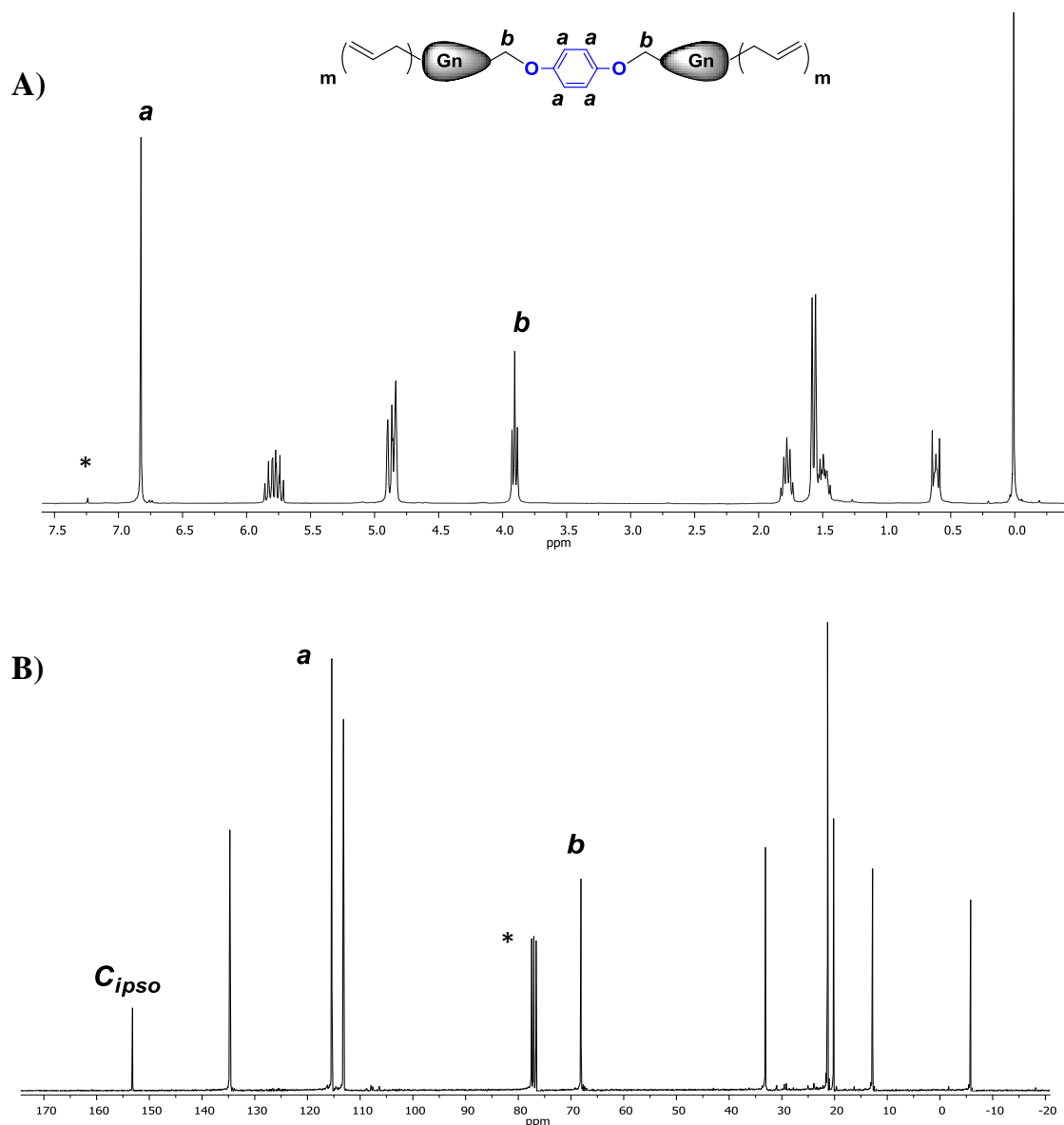
En los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ }, se observan dos señales a 149,3 y 152,8 ppm correspondientes a los carbonos *ipso* del anillo aromático que en este caso no son equivalentes. Los cuatro grupos -CH del anillo aparecen como dos señales a 115,9 ppm (**c**) y 115,4 ppm (**b**). Esto ocurre debido a que los dos carbonos más cercanos al grupo -OH son químicamente equivalentes, al igual que los dos carbonos próximos al dendrón (**c**) (Figura 2.16).



**Figura 2.16** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (A) y de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (B) para el compuesto **12** en  $^*\text{CDCl}_3$ .

El sistema dendrítico tipo bow-tie hace referencia a la hidroquinona bifuncionalizada. De esta manera, el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de esta estructura únicamente presenta un cambio en las señales que lo conforman con respecto al sistema monofuncionalizado. Así, se observa un singlete a 6,80 ppm (**a**) que corresponde a los protones de los cuatro grupos -CH equivalentes del anillo aromático disustituido confirmando un sistema de spin  $A_4$ .





**Figura 2.17** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (A) y de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (B) para el compuesto **14** en  $^*\text{CDCl}_3$ .

La espectroscopia de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  muestra dos nuevas señales a 153,15 y 115,01 ppm que corresponden a los carbonos *ipso* y a los grupos -CH (**a**) del anillo aromático respectivamente del sistema bifuncionalizado con grupos alilo en la periferia (Figura 2.17).

### b) Espectrometría de masas

La caracterización por espectrometría de masas ESI-TOF permite identificar los picos correspondientes al ion molecular  $[\text{M}+\text{H}^+]$  de cada uno de los dendrímeros tipo bow-tie: **14**

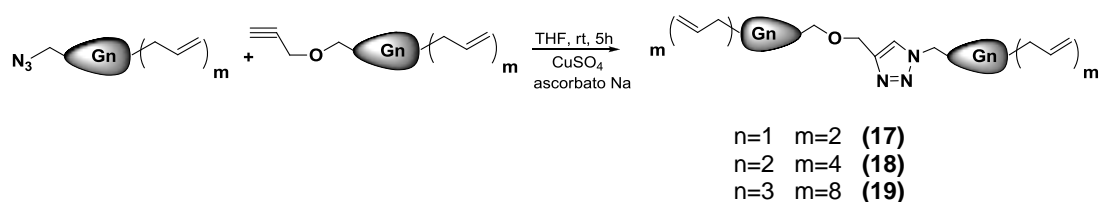
( $m/z = 474$  uma), **15** ( $m/z = 977$  uma) y **16** ( $m/z = 1987$  uma), lo que corrobora la formación de los compuestos de interés.

#### 2.4.2.2 Sistemas bow-tie con anillo triazol en el núcleo

La cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos se encuentra dentro de la denominada “click chemistry”. La síntesis de sistemas dendríticos tipo bow-tie con un núcleo de naturaleza 1,2,3-triazol surgió a partir de la idea de obtener estructuras estables utilizando dendrones funcionalizados en el punto focal con grupos de diferente naturaleza.

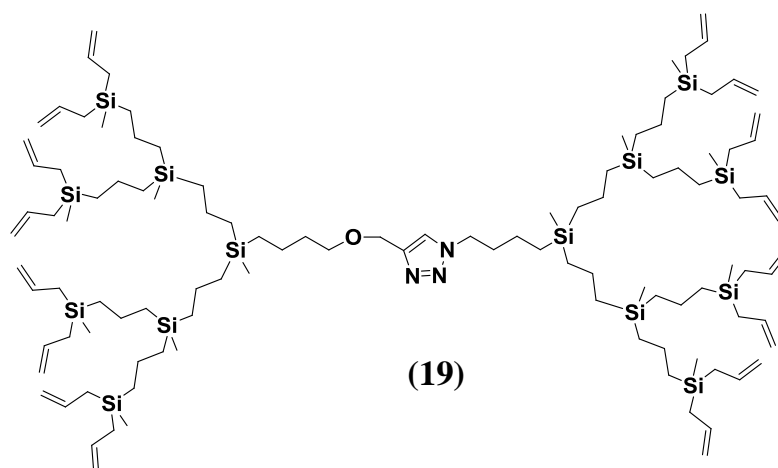
##### ➤ Procedimiento sintético

La síntesis de los sistemas tipo bow-tie a través de la cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino, se logra a través de la reacción de una cuña dendrítica del tipo  $N_3G_nA_m$  con otra funcionalizada con un grupo propargilo en el punto focal  $PrgG_nA_m$ .<sup>38</sup> Esta unión se realiza en THF utilizando como catalizador una especie de Cu(I), la cual es obtenida a partir de la reducción de los átomos de cobre presentes en el sulfato de cobre, por acción del ascorbato sódico al 10%. Esta mezcla se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 5 horas tras las cuales se adiciona una pequeña cantidad de amoníaco al 25% que induce a la formación de un complejo que permite retirar el cobre presente en el medio de reacción (Esquema 2.11).



**Esquema 2.11** Síntesis de sistemas bow-tie con núcleo de triazol.

El crudo de reacción es extraído utilizando una mezcla de dietiléter/agua. De esta manera, es posible obtener los compuestos **17-19** de fórmula general  $A_mG_n[OCH_2CCHN_3]G_nA_m$ , donde  $n=1$ ,  $m=2$  (**17**),  $n=2$ ,  $m=4$  (**18**) y  $n=3$ ,  $m=8$  (**19**), como aceites de color amarillo pálido con altos rendimientos (79-87%) (Figura 2.18).



**Figura 2.18** Dendrímtero de tercera generación tipo bow-tie con núcleo de triazol.

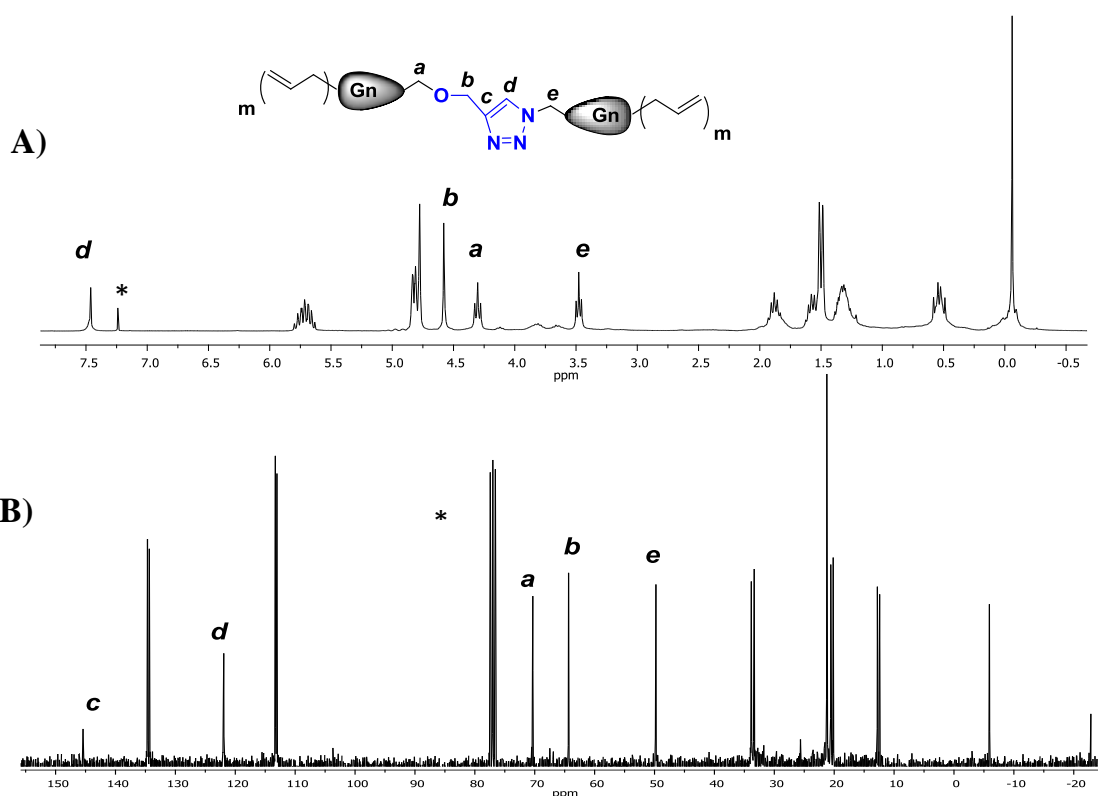
➤ Caracterización estructural

*a) Espectroscopia de resonancia magnética nuclear.*

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de los compuestos **17-19** muestra un singlete a 7,46 ppm que corresponde al único protón del anillo heteroaromático (**d**). Por otro lado, se observa la desaparición de la señal que se encontraba a 2,41 ppm correspondiente al protón del fragmento -CCH y la señal del grupo metileno ubicado entre el átomo de oxígeno y el anillo, la cual se desplaza a campo más bajo hasta 4,58 ppm (**b**). El triplete debido a los protones que están sobre el carbono  $\alpha$  con respecto al nitrógeno en la cuña dendrítica aparece a 3,48 ppm (**e**), desplazándose a campo más bajo con respecto al dendrón de partida.

Son estos mismos grupos los que sufren fundamentalmente mayor variación en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , donde se evidencia la formación del anillo triazol por la desaparición del triple enlace de la cuña de partida que se encontraban en torno a 80,1 ppm, mientras que aparecen las señales a 145,4 ppm del carbono *ipso* (**c**) y a 121,9 ppm la correspondiente al grupo -CH en el doble enlace del triazol (**d**). El grupo metileno que se encuentra entre el átomo de oxígeno y el anillo da una señal a 64,4 ppm, sufriendo un

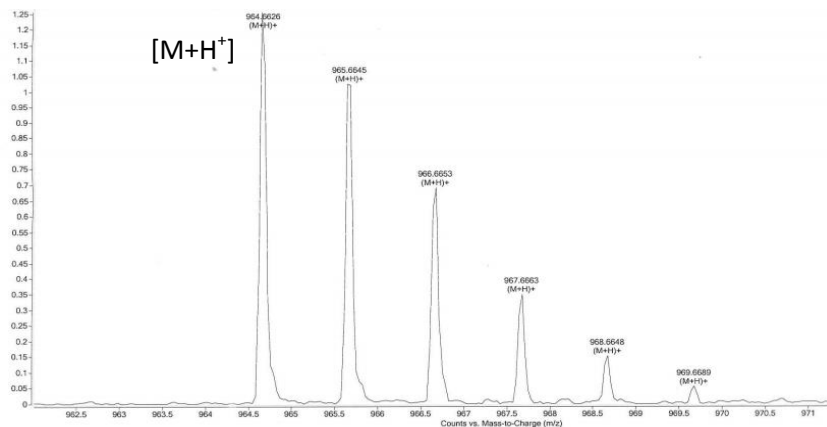
desplazamiento a campo más bajo respecto al dendrón de partida (**b**). Por último, el grupo -CH<sub>2</sub> unido al átomo de nitrógeno del anillo aparece a 49,9 ppm (**e**) (Figura 2.19).



**Figura 2.19** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (A) y de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}(B) para el compuesto **17** en \*CDCl<sub>3</sub>.

### b) Espectrometría de masas

Los espectros de masas ESI-TOF muestran los picos correspondientes al ion molecular [M+H<sup>+</sup>] de los dendrímeros tipo bow-tie: **17** (m/z = 460 uma), **18** (m/z = 965 uma) y **19** (m/z = 1976 uma).



**Figura 2.20** Espectro de masas del dendrímero **18**.

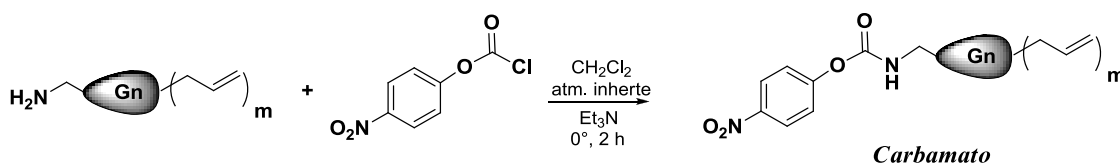
### 2.4.2.3 Sistemas bow-tie con enlace tipo urea en el núcleo

La síntesis de sistemas dendríticos tipo bow-tie con un enlace urea como núcleo de la estructura es la última de las familias sintetizadas en este trabajo.

➤ Procedimiento sintético

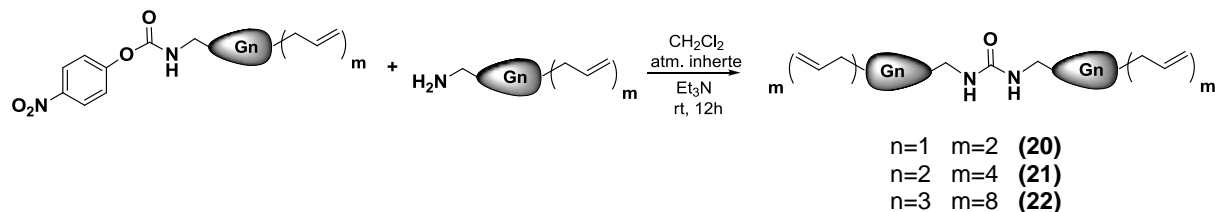
El mecanismo de la reacción involucra la sustitución nucleofílica del grupo amino de un dendrón funcionalizado con grupos  $-NH_2$  en el punto focal sobre el grupo carbonilo de 4-nitrofenilcloroformiato. Esta reacción da como resultado un carbamato como compuesto intermedio, por la sustitución del átomo de cloro. La adición de un exceso de cuña dendrítica sobre el intermedio anterior, conduce a la eliminación de p-nitrofenol y a la formación del derivado disustituido final. De la misma manera que sucede en la sustitución de los grupos  $-OH$  en la hidroquinona, esta reacción permite obtener el sistema monosustituido utilizando las condiciones adecuadas para la eliminación selectiva del átomo de cloro.<sup>40</sup>

Así, se prepara una disolución que contiene la cuña dendrítica  $NH_2G_nA_m$ <sup>38</sup> y  $Et_3N$  en diclorometano. Ésta es añadida gota a gota sobre un Schlenk que contiene una disolución de 4-nitrofenilcloroformiato en el mismo disolvente y que se encuentra a  $0^\circ C$ . Después de 2 horas, se observa la finalización de la reacción mediante la formación del p-nitrofenoxycarbamato (Esquema 2.12).<sup>41,42</sup>



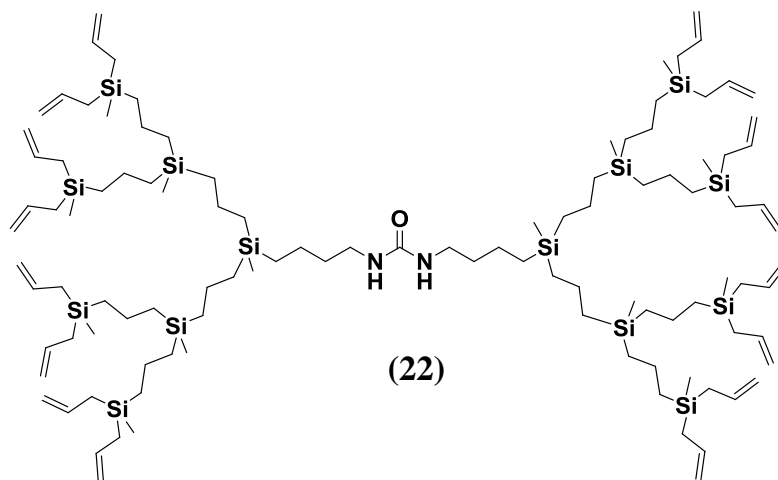
**Esquema 2.12** Sustitución nucleofílica sobre el 4-nitrofenilcloroformiato.

Al intentar aislar el derivado carbamato obtenido en este paso de reacción se pudo observar por RMN de  $^1H$  que este sistema no era estable. Por ello, la adición de un segundo equivalente de cuña dendrítica de la misma naturaleza para obtener el sistema disustituido se llevó a cabo de forma continua e *in situ* (Esquema 2.13).



**Esquema 2.13** Síntesis de dendrímeros tipo bow-tie con unión tipo urea.

Después de evaporar el disolvente, se realiza la extracción utilizando una mezcla Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O para eliminar el derivado p-nitrofenol resultante. En vista de que este subproducto es soluble en agua y presenta color amarillo es fácil identificar en qué momento se ha eliminado por completo del medio. El producto obtenido se purifica entonces utilizando una columna de exclusión por tamaños, para obtener así los compuestos **20-22** de fórmula general A<sub>m</sub>G<sub>n</sub>[NHCONH]G<sub>n</sub>A<sub>m</sub>, donde n=1, m=2 (**20**), n=2, m=4 (**21**) y n=3, m=8 (**22**), como aceites incoloros con rendimientos moderados (72-80%).



**Figura 2.21** Dendrímtero de tercera generación tipo bow-tie con enlace tipo urea.

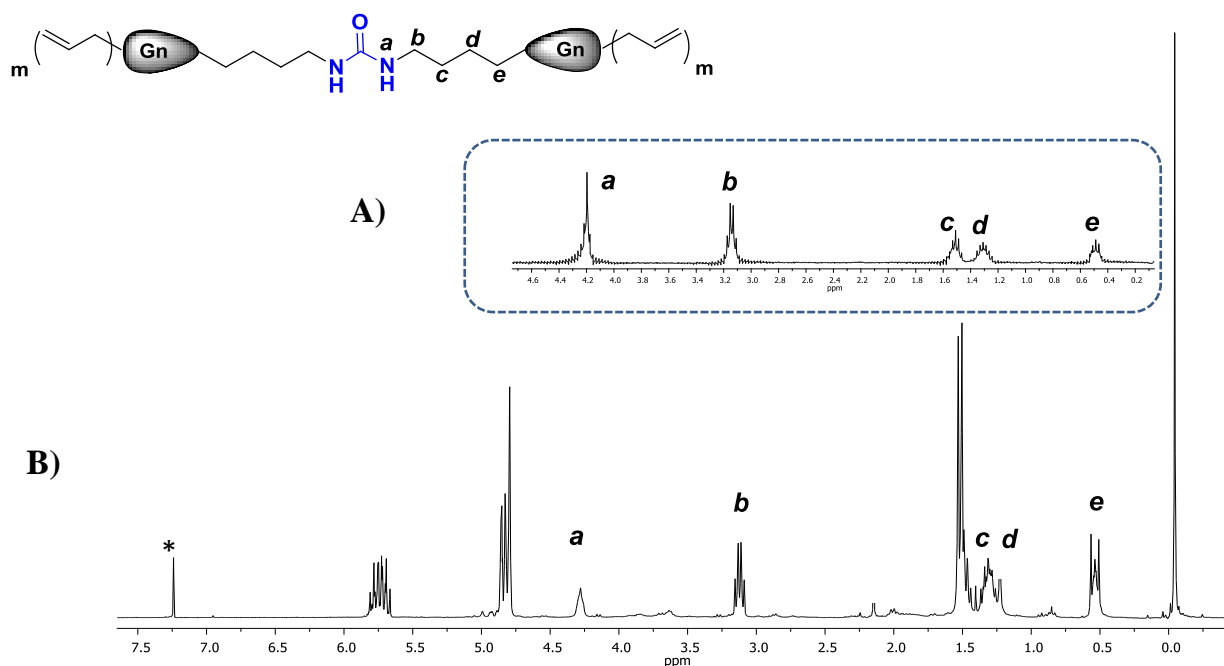
➤ Caracterización estructural

a) *Espectroscopia de resonancia magnética nuclear.*

La caracterización por RMN de <sup>1</sup>H permite observar claramente la desaparición del triplete a 2,61 ppm del grupo metileno unido al grupo amino en la cuña de partida y la aparición de

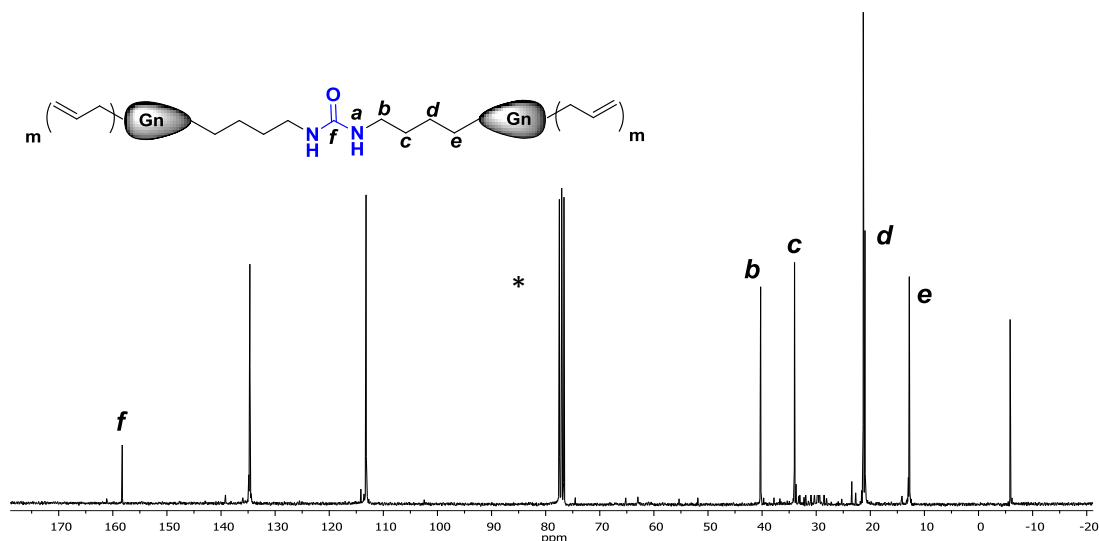
un multiplete a 3,15 ppm correspondiente a los fragmento metileno unidos a los grupos -NH- del nuevo enlace tipo urea (**b**). La señal del grupo metileno en posición  $\beta$  respecto al enlace urea aparece a 1,30 ppm (**c**).

De la misma manera, es posible asignar la señal producida por el protón del grupo -NH- que se encuentra como un multiplete a 4,52 ppm (**a**) por medio de un experimento monodimensional TOCSY-1D. Esta técnica corrobora que dicha señal pertenece a este protón ya que se observan claramente los acoplamientos correspondientes a la cadena -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (Figura 2.22).



**Figura 2.22** Datos espectroscópicos del dendrímoro **20** en \*CDCl<sub>3</sub>: (A) Experimento monodimensional TOCSY-1D; (B) RMN de <sup>1</sup>H.

En el espectro de RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} se observa una señal a 158,2 ppm que corresponde al carbono del grupo carbonilo (**f**). Así mismo, se observan las señales de los grupos metileno en posición  $\alpha$  a 40,2 ppm (**b**) y en posición  $\beta$  a 33,9 ppm (**c**), con respecto al átomo de nitrógeno. Estas señales aparecen desplazadas a campo más alto con respecto a los valores que tenían en el dendrón de partida, por efecto del grupo carbonilo presente en la estructura (Figura 2.23).



**Figura 2.23** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para el compuesto **20** en  $^*\text{CDCl}_3$ .

### *b) Espectrometría de masas*

La caracterización por espectrometría de masas ESI-TOF permite identificar los picos correspondientes al ion molecular  $[\text{M}+\text{H}^+]$  de los dendrímeros tipo bow-tie: **20** ( $m/z = 421$  uma), **21** ( $m/z = 926$  uma) y **22** ( $m/z = 1937$  uma), corroborando así la formación de los mismos.

### **2.4.3 Sistemas dendríticos bow-tie tipo $(\text{SO}_3)_m\text{G}_n\text{XG}_n(\text{SO}_3)_m$ .**

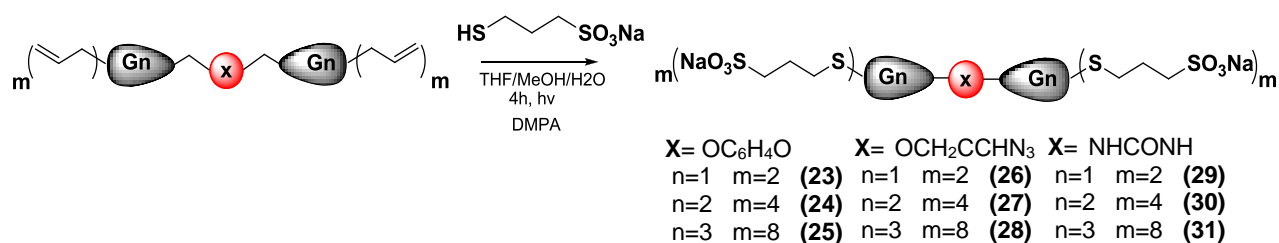
Los dendrímeros de naturaleza carbosilano tipo bow-tie con grupos alilo en la periferia sintetizados en el apartado anterior son los precursores para la obtención de sistemas aniónicos funcionalizados con grupos sulfonato en la periferia. La funcionalización de los sistemas con grupos cargados permite cambiar la solubilidad de los dendrímeros neutros, obteniéndose ahora sistemas solubles en agua. En este caso particular, la selección de un grupo funcional con las características del grupo sulfonato se realizó teniendo presente las aplicaciones biomédicas para las cuales fueron sintetizados.



➤ Procedimiento sintético

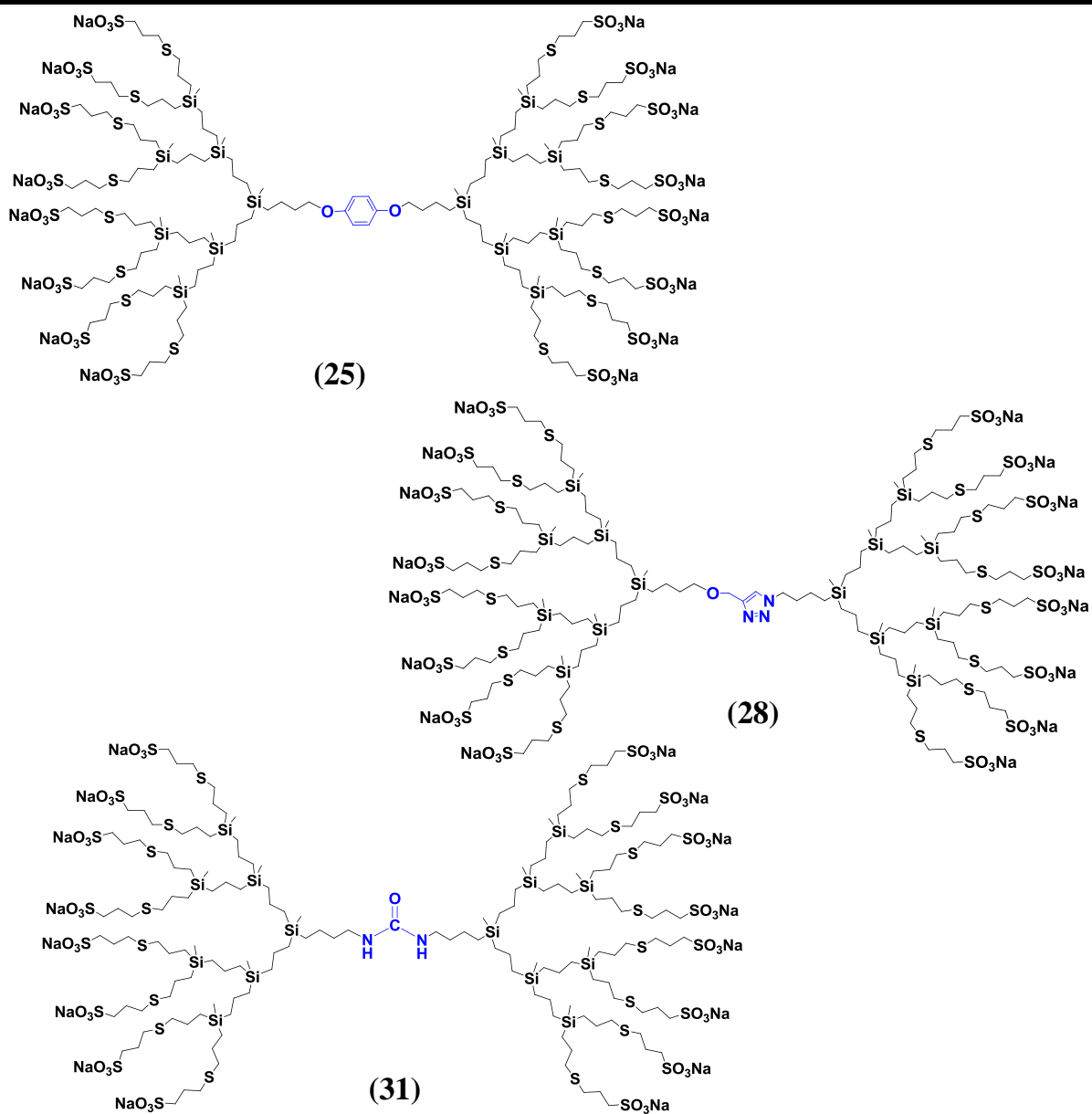
La funcionalización de los sistemas dendríticos de tipo  $A_mG_nXG_nA_m$  correspondiente a los compuestos **14-22**, se realiza mediante reacciones de adición “click” tiol-eno, independientemente de la generación y de la naturaleza que tenga el núcleo de la estructura dendrítica. De esta manera, se prepararon disoluciones en THF de los dendrímeros tipo bow-tie, **14-22**, sobre las que se añadió una pequeña cantidad de MeOH. El derivado tiol utilizado para la funcionalización fue 3-mercapto-1-propanosulfonato sódico, el cual se adicionó en un exceso del 10% en cuatro porciones (una cada hora), solubilizado en la mínima cantidad de agua posible.

El fotoiniciador 2,2-dimetoxifenilacetofenona (DMPA) también fue añadido en cuatro porciones de 0,025% junto con el derivado tiol. La mezcla de reacción se deja con agitación en presencia de luz ultravioleta durante 4 horas para obtener así los compuestos de fórmula general  $(SO_3)_mG_n[OC_6H_4O]G_n(SO_3)_m$ , donde  $n=1, m=2$  (**23**),  $n=2, m=4$  (**24**) y  $n=3, m=8$  (**25**),  $(SO_3)_mG_n[OCH_2CCHN_3]G_n(SO_3)_m$ , donde  $n=1, m=2$  (**26**),  $n=2, m=4$  (**27**) y  $n=3, m=8$  (**28**) y  $(SO_3)_mG_n[NHCONH]G_n(SO_3)_m$ , donde  $n=1, m=2$  (**29**),  $n=2, m=4$  (**30**) y  $n=3, m=8$  (**31**). La reacción se sigue por RMN de  $^1H$  y se determina que ha finalizado cuando todos los grupos alilo presentes en la periferia han sido sustituidos (Esquema 2.14).



**Esquema 2.14** Síntesis de dendrímeros tipo bow-tie funcionalizados con grupos sulfonato en la periferia.

Los sólidos obtenidos después de evaporar el disolvente se redisuelven en agua y se purifican por nanofiltración utilizando membranas de celulosa de corte MWCO = 500 y MWCO = 1000 Da. Finalmente, se obtienen los compuestos **23-30** como sólidos blancos solubles en agua con rendimientos moderados (72-86%) (Figura 2.24).



**Figura 2.24** Dendrimeros de tercera generacion tipo bow-tie con nucleos de diferente naturaleza.

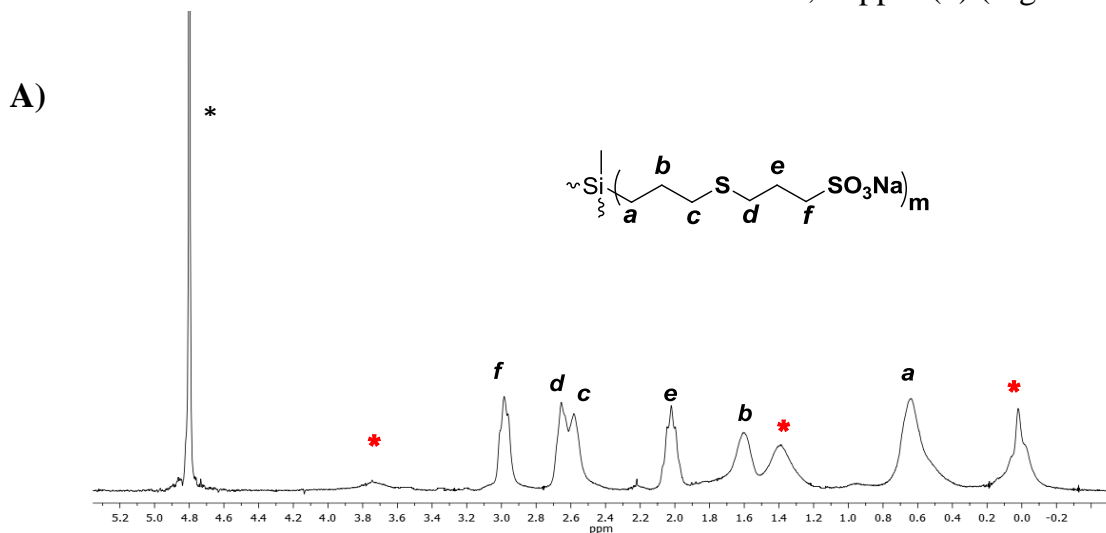
➤ Caracterización estructural

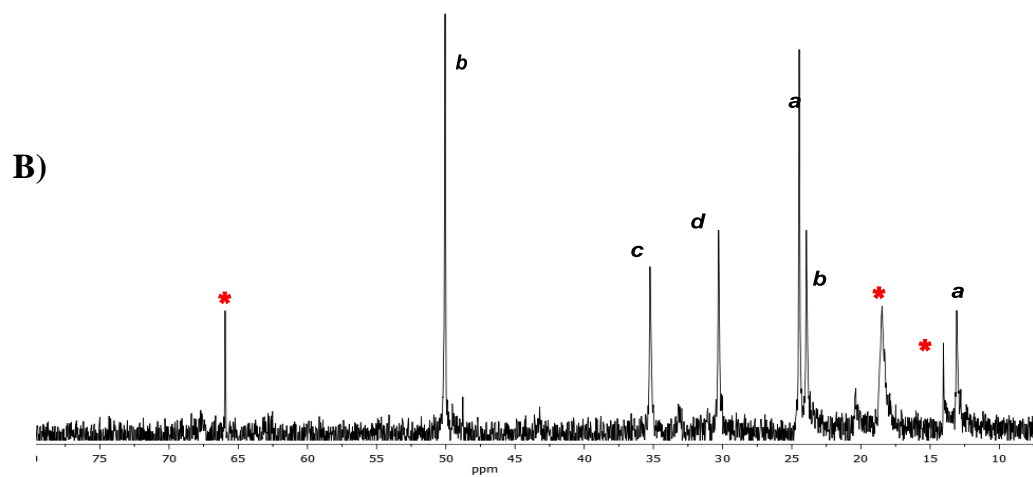
Teniendo en cuenta que la única diferencia que existe entre los espectros de RMN de distintas generaciones dentro de una misma familia es la intensidad de las señales y el valor de la integral de las mismas, las señales observadas para un sistema serán iguales en todas las generaciones.

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{D}_2\text{O}$  de este tipo de sistemas dendríticos permite observar las señales correspondientes a las dos nuevas cadenas de la estructura formada. La primera de ellas es la cadena del derivado tiol que se ha utilizado para funcionalizar la periferia dendrítica la cual presenta un multiplete a 2,98 ppm que corresponde al grupo metileno en posición  $\alpha$  (**f**) y otra a 2,02 ppm correspondiente al fragmento metileno en posición  $\beta$  (**e**) respecto al grupo sulfonato.

El grupo  $-\text{CH}_2-$  que se encuentra en posición  $\gamma$  respecto al grupo aniónico resuena a 2,65 ppm (**d**). Por otro lado, el grupo metileno de la cadena formada como resultado de la adición sobre el doble enlace y que está en posición  $\gamma$  respecto al átomo de silicio resuena a 2,58 ppm (**c**). Los dos grupos metileno restantes resuenan a 1,61 ppm el fragmento intermedio (**b**) y a 0,64 ppm el grupo que está unido directamente al átomo de silicio (**a**).

De la misma forma, la señal que se encuentra a 50,0 ppm en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  corresponde al carbono del grupo metileno unido al grupo sulfonato (**f**). Los dos carbonos unidos al átomo de azufre se localizan a 30,2 ppm y 35,2 ppm para la cadena del tiol (**d**) y la cadena resultado de la adición tiol-eno (**c**) respectivamente. Los grupos metileno ubicados en la mitad de las dos cadenas aparecen a 24,2 ppm para el carbono en posición  $\beta$  respecto al grupo sulfonato (**e**) y 23,9 ppm para el carbono en posición  $\beta$  respecto al átomo de silicio (**b**). Finalmente, la señal correspondiente al carbono del grupo metileno unido directamente al átomo de silicio se observa a 13,05 ppm (**a**) (Figura 2.25).





**Figura 2.25** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (A) y de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (B) para el compuesto **24** en  $^*\text{D}_2\text{O}$ .

\*Señales de la estructura interna.

## 2.5 BIBLIOGRAFÍA

- (1) Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P. *Polym J.* **1985**, *17*, 117.
- (2) Pisani, M. J.; Wheate, N. J.; Keene, F. R.; Aldrich-Wright, J. R.; Collins, J. G. *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 373.
- (3) Kirkpatrick, G. J.; Plumb, J. A.; Sutcliffe, O. B.; Flint, D. J.; Wheate, N. J. *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105*, 1115.
- (4) Steffensen, M. B.; Hollink, E.; Kuschel, F.; Bauer, M.; Simanek, E. E. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44*, 3411.
- (5) Lim, J.; Simanek, E. E. *Adv. Drug. Delivery. Rev.* **2012**, *64*, 826.
- (6) Cavero, E.; Zablocka, M.; Caminade, A. M.; Majoral, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 2759.
- (7) Rolland, O.; Griffe, L.; Poupot, M.; Maraval, A.; Ouali, A.; Coppel, Y.; Fournié, J. J.; Bacquet, G.; Turrin, C. O.; Caminade, A. M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4836.
- (8) Arnaiz, E.; Vacas-Cordoba, E.; Galán, M.; Pion, M.; Gómez, R.; Muñoz-Fernández, M. a.; Mata, F. J. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2014**, *52*, 1099.
- (9) Türk, H.; Haag, R.; Alban, S. *Bioconjug. Chem.* **2004**, *15*, 162.
- (10) Dervede, J.; Rausch, A.; Weinhart, M.; Enders, S.; Tauber, R.; Licha, K.; Schirner, M.; Zügel, U.; von Bonin, A.; Haag, R. *P. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 19679.
- (11) Kensinger, R. D.; Catalone, B. J.; Krebs, F. C.; Wigdahl, B.; Schengrund, C.-L. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2004**, *48*, 1614.
- (12) Witvrouw, M.; Fikkert, V.; Pluymers, W.; Matthews, B.; Mardel, K.; Schols, D.; Raff, J.; Debyser, Z.; De Clercq, E.; Holan, G. *Mol. Pharmacol.* **2000**, *58*, 1100.
- (13) Bourne, N.; Stanberry, L.; Kern, E.; Holan, G.; Matthews, B.; Bernstein, D. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2000**, *44*, 2471.
- (14) Sousa-Herves, A.; Fernandez-Megia, E.; Riguera, R. *Chem. Commun.* **2008**, 3136.
- (15) Roller, S.; Zhou, H.; Haag, R. *Mol. Diversity.* **2005**, *9*, 305.
- (16) Weinhart, M.; Gröger, D.; Enders, S.; Dervede, J.; Haag, R. *Biomacromolecules.* **2011**, *12*, 2502.
- (17) Vacas Cordoba, E.; Arnaiz, E.; Relloso, M.; Sánchez-Torres, C.; Garcia, F.; Perez-Alvarez, L.; Gómez, R.; de la Mata, F. J.; Pion, M.; Muñoz-Fernández, M. A. *AIDS.* **2013**, *27*, 1219.
- (18) Chonco, L.; Pion, M.; Vacas, E.; Rasines, B.; Maly, M.; Serramia, M.; Lopez-Fernandez, L.; De la Mata, J.; Alvarez, S.; Gomez, R. *J. Control. Release.* **2012**, *161*, 949.
- (19) Lee, C. C.; Gillies, E. R.; Fox, M. E.; Guillaudeu, S. J.; Fréchet, J. M.; Dy, E. E.; Szoka, F. C. *P. Natl. Acad. Sci.* **2006**, *103*, 16649.
- (20) Gillies, E. R.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14137.
- (21) Namazi, H.; Adeli, M. *Eur. Polym. J.* **2003**, *39*, 1491.

- (22) Asaftei, S.; De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3480.
- (23) Ito, Y.; Higashihara, T.; Ueda, M. *Macromolecules.* **2012**, *45*, 4175.
- (24) Caminade, A.-M.; Fruchon, S.; Turrin, C.-O.; Poupot, M.; Ouali, A.; Maraval, A.; Garzoni, M.; Maly, M.; Furer, V.; Kovalenko, V. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 1.
- (25) Alonso, B.; Cuadrado, I.; Morán, M.; Losada, J. *J. Chem. Soc.* **1994**, 2575.
- (26) Cuadrado, I.; Morán, M.; Losada, J.; Casado, C.; Pascual, C.; Alonso, B.; Lobete, F.; Newkome, G. *Vol. 3JAI, Greenwich, CT* **1996**.
- (27) van der Made, A. W.; Van Leeuwen, P. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1400.
- (28) Comanita, B.; Roovers, J. *Des. Monomers Polym.* **1999**, *2*, 111.
- (29) Krska, S. W.; Seyferth, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3604.
- (30) Heerbeek, R. v.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7127.
- (31) Hoyle, C. E.; Lowe, A. B.; Bowman, C. N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1355.
- (32) Kade, M. J.; Burke, D. J.; Hawker, C. J. *J. Polym. Sci., Part A: Polymer Chem.* **2010**, *48*, 743.
- (33) Dryja, T. P.; Kimball, G. P.; Albert, D. M. *Invest. Ophth. Vis. Sci.* **1980**, *19*, 559.
- (34) Rissing, C.; Son, D. Y. *Organometallics.* **2008**, *27*, 5394.
- (35) Han, S.; Yoshida, D.; Kanamoto, T.; Nakashima, H.; Uryu, T.; Yoshida, T. *Carbohydr. Polym.* **2010**, *80*, 1111.
- (36) Alban, S.; Kraus, J.; Franz, G. *Arzneimittel-Forschung.* **1992**, *42*, 1005.
- (37) Quadir, M. A.; Haag, R. *J. Control. Rel.* **2012**, *161*, 484.
- (38) Galán, M.; Fuentes-Paniagua, E.; de la Mata, F. J.; Gómez, R. *Organometallics.* **2014**, *33*, 3977.
- (39) Fuentes-Paniagua, E.; Peña-González, C. E.; Galán, M.; Gómez, R.; de la Mata, F. J.; Sánchez-Nieves, J. *Organometallics.* **2013**, *32*, 1789.
- (40) Frezza, M.; Castang, S.; Estephane, J.; Soulère, L.; Deshayes, C.; Chantegrel, B.; Nasser, W.; Queneau, Y.; Reverchon, S.; Doutheau, A. *Bioorgan. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4781.
- (41) Choy, N.; Moon, K.; Park, C.; Son, Y.; Jung, W.; Choi, H.-I.; Lee, C.; Kim, C.; Kim, S.; Yoon, H. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28*, 173.
- (42) García-Río, L.; Mejuto, J.; Pérez-Lorenzo, M. *Colloid. Surfaces A.* **2005**, *270*, 115.



## CAPÍTULO 3

---

*HETEROFUNCIONALIZACIÓN DE CUÑAS  
DENDRÍTICAS DE NATURALEZA CARBOSILANO  
EN LA OBTENCIÓN DE SISTEMAS ANFIFÍLICOS*





### 3.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

La heterofuncionalización de los primeros sistemas dendríticos se realizó en los años 90. Esta nueva metodología sintética nació con la idea de aprovechar algunas características estructurales que poseen los sistemas dendríticos entre las que se encuentra la amplia posibilidad de funcionalización.<sup>1</sup> Dentro de estos sistemas sobresalen aquellos bifuncionalizados, es decir que poseen dos grupos funcionales diferentes en su estructura.

La heterofuncionalización se puede aplicar sobre todas las topologías desarrolladas dentro la química de los dendrímeros pero sin duda alguna, las cuñas dendríticas han sido las más utilizadas para este propósito. Este hecho se basa en la facilidad que brindan los dendrones para poder acoplar diferentes grupos funcionales en el núcleo y la periferia en distintas etapas de síntesis de manera controlada.

#### 3.1.1 Heterofuncionalización de cuñas dendríticas.

Dependiendo de las características finales que se quieran obtener en las estructuras dendríticas será necesario incluir dentro de la metodología sintética el uso de determinados grupos funcionales. De esta manera es posible encontrar en la bibliografía dendrones funcionalizados con fármacos<sup>2</sup>, fragmentos metálicos<sup>3,4</sup>, cromóforos<sup>5,6</sup> o agentes de imagen<sup>7</sup>, en el punto focal o en la periferia.

En las últimas décadas, los sistemas heterofuncionalizados con características anfifílicas han aumentado su interés por las múltiples propiedades que han demostrado tener principalmente dentro del campo de la biomedicina. La síntesis de estos sistemas está basada en la estructura de los tensoactivos, los cuales han demostrado capacidad para formar agregados supramoleculares.<sup>8,9</sup>

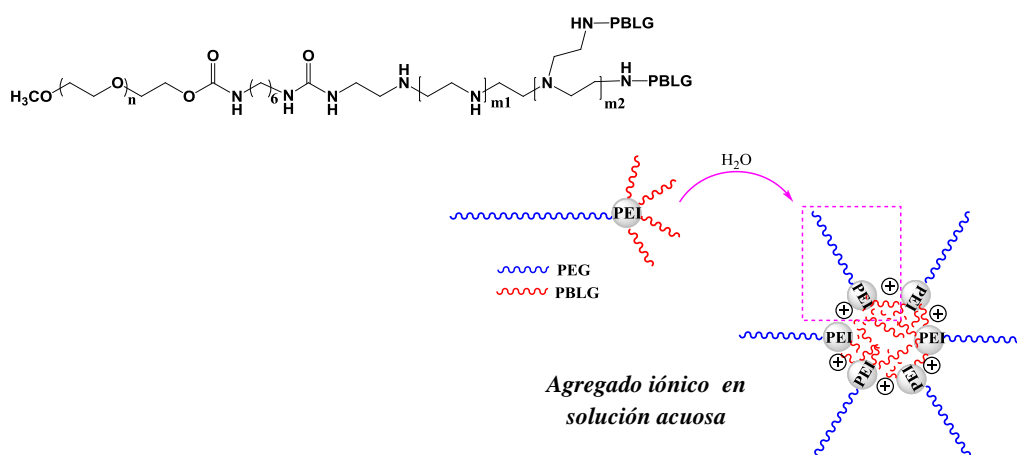
##### 3.1.1.1 *Dendrones funcionalizados con una cadena lineal*

Los sistemas dendríticos sintetizados con el objetivo de ser utilizados en la formación de agregados supramoleculares deben poseer algunas características particulares adicionales a su naturaleza anfifílica.<sup>10</sup> Estos compuestos deben presentar un equilibrio hidrofobia-

hidrofilia adecuado y una conformación geométrica definida. Por lo tanto, la cuña dendrítica inicial, deberá ser funcionalizada con moléculas específicas que permitan obtener el equilibrio mencionado.

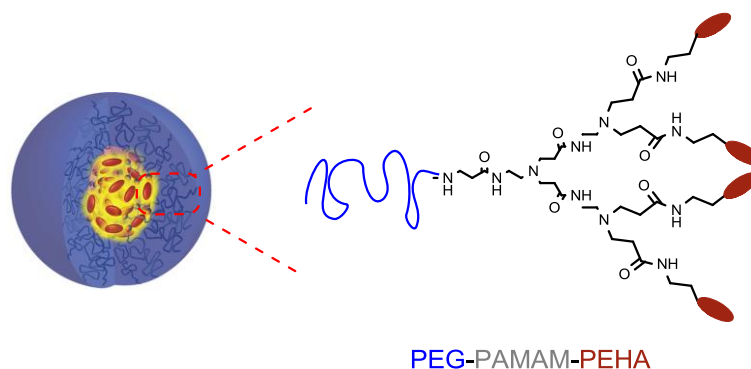
a) Funcionalización del núcleo con cadenas hidrófilas

Los primeros intentos para obtener sistemas anfifílicos se realizaron sobre polímeros hiperramificados. En el año 2005 Chen y colaboradores acoplaron sobre el punto focal de un polímero de polietilenimina una cadena de PEG<sub>500</sub> obteniendo de esta forma un copolímero de estructura PEG-PEI-NH<sub>2</sub>.<sup>11</sup> La periferia del polímero fue posteriormente funcionalizada con unidades de poli( $\gamma$ -bencil-L-glutamato) dando como resultado el sistema PEG-PEI-PBLG soluble en agua con capacidad de auto-ensamblaje debido al adecuado equilibrio hidrofilia/hidrofobia que presenta<sup>12</sup> (Figura 3.1).



**Figura 3.1** Sistema anfifílico copolimérico de esqueleto poli(etilenimina).

Esta metodología fue extrapolada a la síntesis de cuñas dendríticas tipo PAMAM modificadas en el punto focal con un grupo propargilo.<sup>13,14</sup> El acoplamiento fue llevado a cabo a través de una reacción tipo click con una cadena de polietilenglicol obteniéndose el sistema PEG-PAMAM. A continuación, la periferia fue funcionalizada mediante adición de varias aminas entre ellas la pentaetilenhexamina (PEHA) dando lugar a compuestos anfifílicos capaces de transportar moléculas que bloquean el crecimiento tumoral<sup>15</sup> (Figura 3.2).

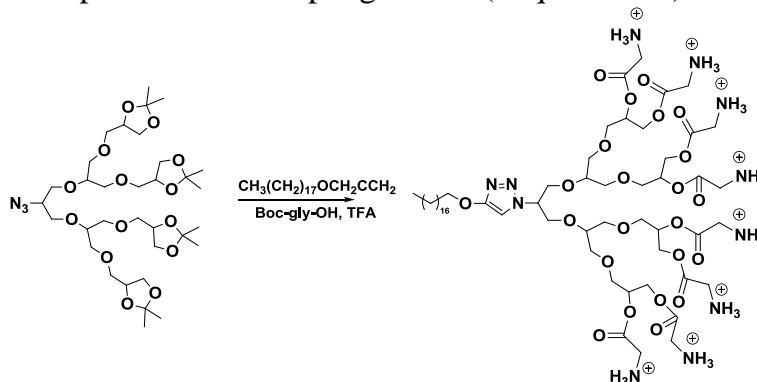


PEG-PAMAM-PEHA

**Figura 3.2** Dendrón PAMAM anfílico bifuncionalizado con PEG y PEHA.b) Funcionalización del núcleo con cadenas hidrófobas

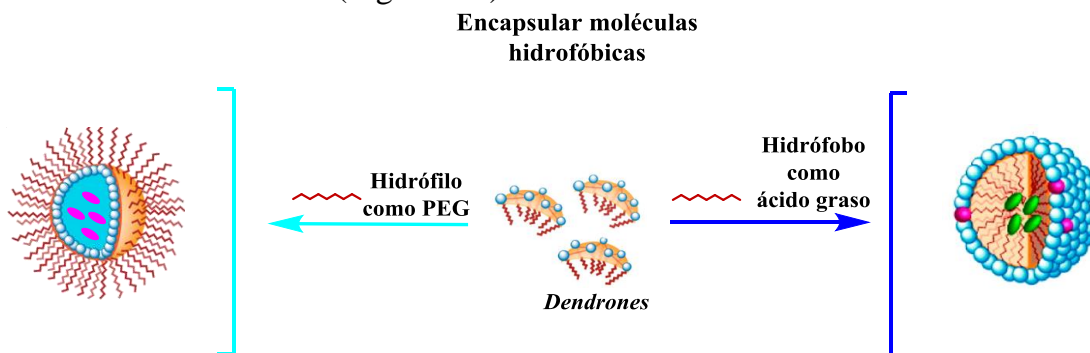
Dentro de esta metodología sintética para obtener nuevos compuestos, inicialmente algunas proteínas hidrosolubles fueron acopladas a polímeros lineales para obtener sistemas con características similares a las de los surfactantes de bajo peso molecular. Estos nuevos híbridos anfílicos de tamaño nanométrico servirían de modelo en la síntesis de otros compuestos más complejos con interesantes propiedades químico-físicas.<sup>16</sup>

Así, Reiner Haag y colaboradores funcionalizaron el punto focal de cuñas dendríticas de esqueleto de poliglicerol con una cadena alquílica de 18 carbonos a través de una reacción tipo click, mediante un acoplamiento azida-alquino catalizada por cobre.<sup>17</sup> La periferia inicialmente compuesta por grupos NH-Boc fue desprotegida con ácido trifluoroacético (TFA) para conseguir estructuras catiónicas de tipo  $\text{-NH}_3^+$ . Estos grupos integrantes de fragmentos glicina son capaces de transportar siRNA y ADN mediante interacciones electrostáticas para su aplicación en terapia génica<sup>18</sup> (Esquema 3.1).

**Esquema 3.1** Dendrón anfílico de esqueleto poliglicerol.

El uso de este tipo de cadenas alquílicas se ha extrapolado a la funcionalización de poliésteres o poliéteres hiperramificados<sup>19</sup> con el fin de obtener sistemas capaces de encapsular y transportar pequeñas moléculas mediante interacciones no covalentes.<sup>20</sup>

Hammond y colaboradores publicaron la síntesis de dendrones de tipo poliéster con una cadena peptídica en el punto focal con el fin de lograr un óptimo equilibrio hidrofilia-hidrofobia. Para generar agregados supramoleculares los dendrones fueron funcionalizados con cadenas de polietilenglicol del tipo COOH-PEG-COOH en la periferia, a través de reacciones de esterificación y luego fueron desprotonados.<sup>21</sup> Debido a la naturaleza hidrófoba de la cadena alquílica estos agregados supramoleculares tienen una distribución inversa a la presentada por los sistemas con cadenas de naturaleza hidrófila en el punto focal logrando que la interacción con agentes terapéuticos se establezca en una u otra región de la micela resultante (Figura 3.3).



**Figura 3.3** Posibilidades de interacción entre agregados supramoleculares y algunos agentes terapéuticos.

### 3.1.1.2 Dendrones funcionalizados con dos o más cadenas lineales

La distribución estructural así como la proporción de la parte hidrofílica e hidrofóbica en un sistema es de vital importancia para predecir el tipo de agregado y su geometría.<sup>22</sup> Los dendrones heterofuncionalizados con más de una cadena alifática en el punto focal tienden a adquirir una topología dendrítica tipo Janus o reloj de arena. De esta manera, se ha determinado que el auto-ensamblaje de estas estructuras da como resultado la formación de una bicapa no lineal que se organiza en forma de vesículas. La diferencia entre este tipo de agregados y las micelas es el espacio interior hidrosoluble que se crea debido a la

imposibilidad estructural que tienen los dendrímeros para coincidir en un punto central.<sup>23</sup> Estos agregados han despertado gran interés por la capacidad que tienen para solubilizar, transportar, introducir y liberar agentes terapéuticos dentro de las células.<sup>24</sup>

Algunas de las conformaciones que se han alcanzado al realizar modificaciones estructurales sobre el número de cadenas hidrocarbonadas presentes en las unidades susceptibles a agregarse son:

a) *Polimersomas*: Estos agregados con elevada estabilidad se alcanzan cuando se utilizan polímeros anfifílicos como bloques construcción.<sup>25</sup> Aún así, presentan algunos problemas entre los cuales resalta la falta de biofuncionalidad, que restringe la capacidad de interactuar con células.

b) *Dendrimersomas*: El término dendrimersoma se aplica para las vesículas que resultan del ensamblaje de dendrímeros anfifílicos tipo Janus. Estos sistemas se caracterizan por tener membranas biofuncionales más estables y monodispersas que las formadas en las vesículas obtenidas al utilizar polímeros.

c) *Quatsomes*: Aunque en este campo de la química no existe una metodología sintética que permita obtener este tipo de sistemas, algunos trabajos han demostrado que la unión entre una cadena alquílica como los surfactantes con grupos amonio y un esteroil induce el paso de micela a vesícula.

## 3.2 PRESENTACIÓN Y OBJETIVOS

En el **Capítulo 3** se describe la síntesis y caracterización de cuñas dendríticas de naturaleza carboxilano bifuncionalizadas. Estos sistemas presentan ácidos grasos de distintas longitudes acoplados en el punto focal y diferentes grupos iónicos tales como  $-\text{SO}_3\text{Na}$ ,  $-\text{NMe}_2\text{HCl}$  y  $-\text{NMe}_3\text{I}$  en la periferia capaces de generar sistemas solubles en agua.

La funcionalización con ácidos grasos se realiza con el objetivo de obtener estructuras anfifílicas capaces de formar agregados supramoleculares, los cuales podrían ser utilizados como nanotransportadores de fármacos o biomoléculas. Por otro lado, este tipo de estructuras pueden llegar a establecer efectos sinérgicos entre algunas de las propiedades que han demostrado tener este tipo de cadenas alifáticas, tal como su compatibilidad con la membrana celular y aquellas presentadas por las cuñas dendríticas iónicas, las cuales han demostrado actividad como agentes antivirales o antibacterianos.

Los objetivos particulares de este capítulo se presentan a continuación:

- Sintetizar y caracterizar diferentes familias de cuñas dendríticas de naturaleza carboxilano heterofuncionalizadas, conteniendo grupos iónicos en la superficie y una cadena de ácido graso en el punto focal.
- Evaluar a través de técnicas químico-físicas la capacidad que poseen los sistemas sintetizados para formar agregados supramoleculares.

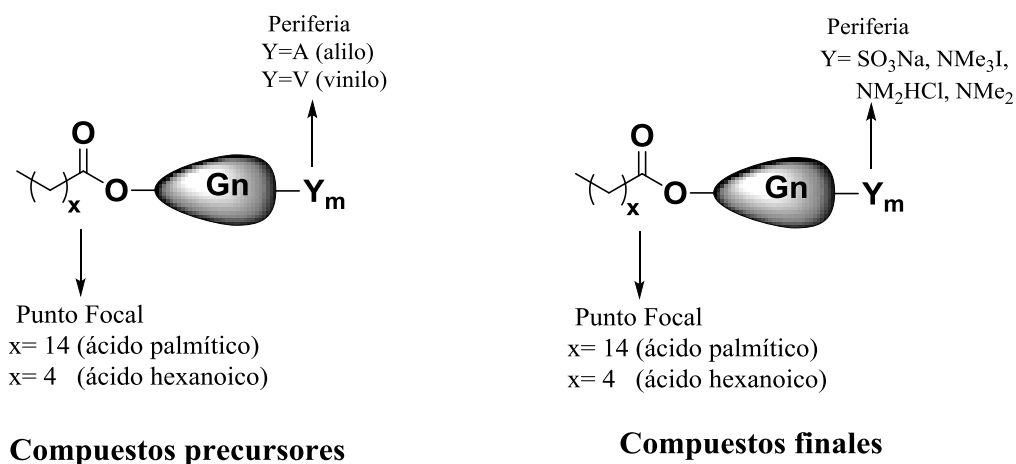
### 3.3 CUÑAS DENDRÍTICAS HETEROFUNCIONALIZADAS CON GRUPOS IÓNICOS EN LA PERIFERIA Y UNA CADENA DE ÁCIDO GRASO EN EL PUNTO FOCAL.

#### 3.3.1 Características de las cuñas dendríticas precursoras y de los compuestos obtenidos.

Los sistemas dendríticos sintetizados en este apartado fueron obtenidos a partir de dendrones de naturaleza carbosilano de primera, segunda y tercera generación, con un átomo de bromo en el punto focal y grupos alilo<sup>26</sup> y vinilo<sup>27</sup> en la periferia, sintetizados previamente por nuestro grupo de investigación.

Con el fin de simplificar los esquemas de reacción, la nomenclatura que se utilizará para denotar los compuestos obtenidos en este capítulo se muestra a continuación.

- **G<sub>n</sub>** = generación dendrítica, donde **n**=1, 2 ó 3.
- **x** = número de carbonos internos de la cadena alifática.
- **Y<sub>m</sub>**= grupos funcionales presentes en la periferia dendrítica, donde **Y** representa el tipo de grupo y **m** el número de grupos presentes en el sistema.



**Figura 3.4** Nomenclatura de los dendrones bifuncionalizados.



### 3.3.2 Síntesis y caracterización de sistemas dendríticos precursores.

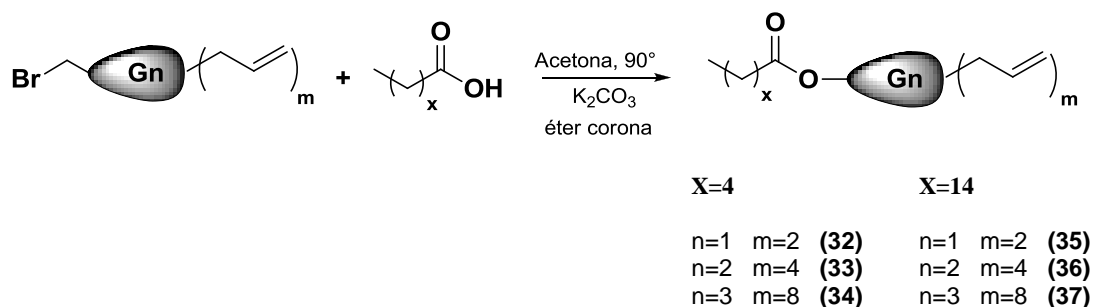
La funcionalización de cuñas dendríticas en el punto focal se llevó a cabo utilizando dos tipos de ácidos grasos, uno de cadena larga y otro de cadena corta, como son el ácido palmítico y el ácido hexanoico respectivamente. Estas familias de compuestos se sintetizaron con el objetivo de poder determinar el efecto que tiene la longitud de la cadena alifática sobre las propiedades de los sistemas obtenidos.

➤ Procedimiento sintético

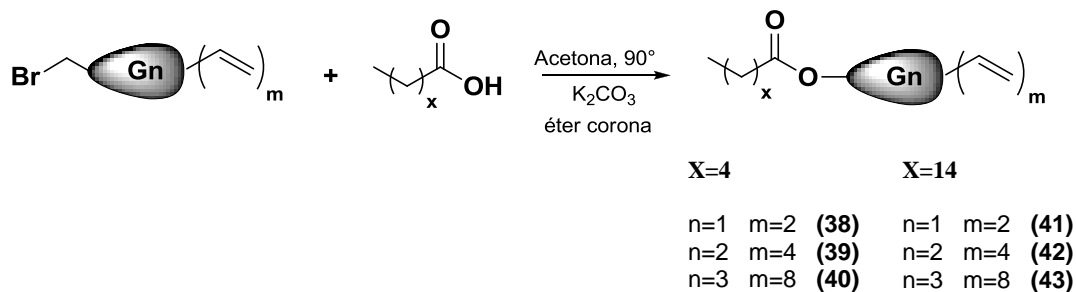
El acoplamiento de ácidos grasos sobre cuñas dendríticas con un átomo de bromo en el punto focal se realizó a través de reacciones de esterificación. Inicialmente, la metodología sintética estaba planteada utilizando dendrones funcionalizados con grupos alilo en la periferia. La limitación que presentan estos sistemas es su capacidad de reaccionar con derivados tiol de naturaleza aniónica pero no catiónica. Por esta razón y con el objetivo de tener mayor diversidad de grupos funcionales sobre los sistemas dendríticos finales, fue necesario utilizar también dendrones con grupos más reactivos, como son los grupos vinilo, de forma que reaccionen con derivados tiol cargados positivamente.<sup>27</sup>

De esta manera, la reacción general para todos los sistemas involucra la mezcla bajo atmósfera inerte de un equivalente de ácido graso  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_x\text{COOH}$  con otro equivalente de cuña dendrítica del tipo  $\text{BrG}_n\text{Y}_m$ . Esta reacción de esterificación se realiza en presencia de éter corona y carbonato de potasio, agitando durante 12 horas a  $90^\circ\text{C}$ , utilizando acetona como disolvente (Esquema 3.2).

A)

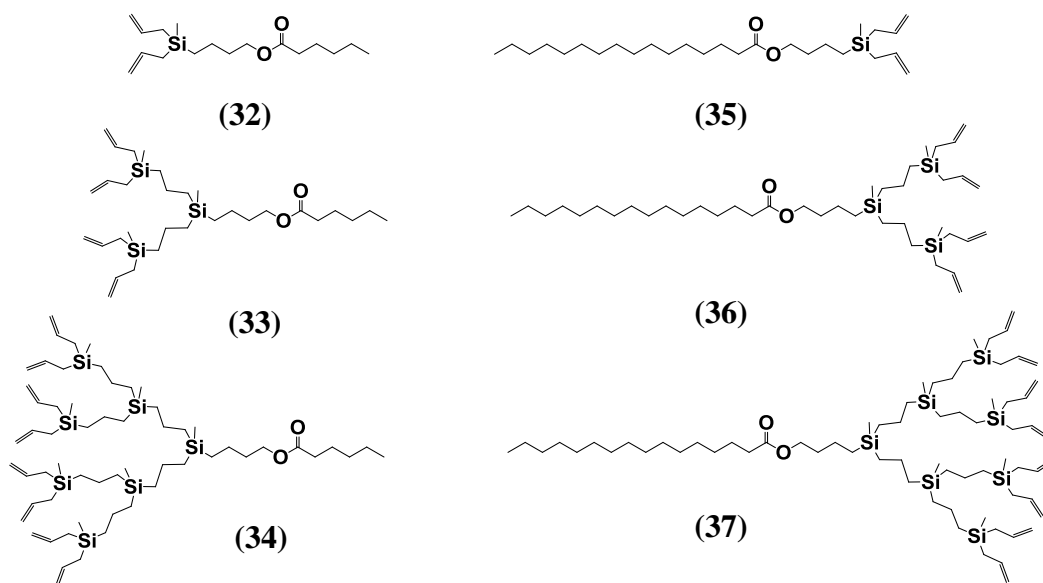


B)

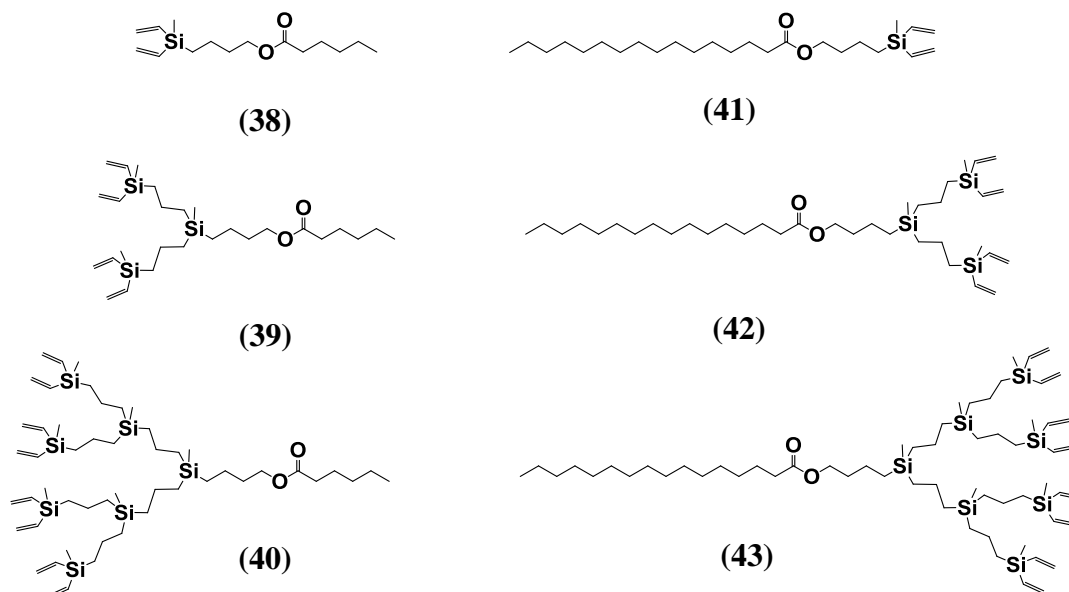


**Esquema 3.2** Dendrones funcionalizados con ácidos grasos en el punto focal con (A) grupos alilo, (B) grupos vinilo en la periferia.

La reacción se sigue por medio de espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ . Una vez finalizada, el crudo de reacción es extraído en una mezcla  $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$  y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, siendo el éter corona retirado usando silica gel con agitación durante 10 minutos. De esta manera, es posible obtener los compuestos **32-34** de fórmula general  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{COOG}_n\text{A}_m$  donde  $n=1$ ,  $m=2$  (**32**),  $n=2$ ,  $m=4$  (**33**),  $n=3$ ,  $m=8$  (**34**), **35-37** de fórmula general  $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOG}_n\text{A}_m$  donde  $n=1$ ,  $m=2$  (**35**),  $n=2$ ,  $m=4$  (**36**),  $n=3$ ,  $m=8$  (**37**), **38-40** de fórmula general  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{COOG}_n\text{V}_m$  donde  $n=1$ ,  $m=2$  (**38**),  $n=2$ ,  $m=4$  (**39**),  $n=3$ ,  $m=8$  (**40**) y **41-43** de fórmula general  $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOG}_n\text{V}_m$  donde  $n=1$ ,  $m=2$  (**41**),  $n=2$ ,  $m=4$  (**42**),  $n=3$ ,  $m=8$  (**43**), como aceites amarillos con altos rendimientos (83-96%).



**Figura 3.5** Estructuras de dendrones con ácidos grasos en el punto focal y grupos alilo.



**Figura 3.6** Estructuras de dendrones con ácidos grasos en el punto focal y grupos vinilo.

➤ Caracterización estructural

*a) Espectroscopia de resonancia magnética nuclear.*

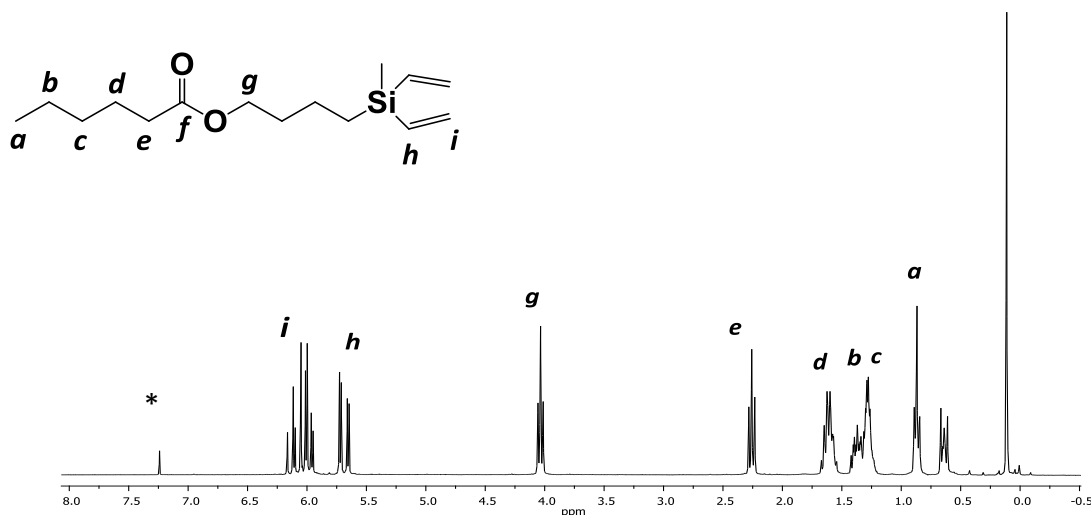
Teniendo presente que la caracterización del esqueleto dendrítico fue descrita en el apartado 2.4.2.1, este estudio sólo hará referencia a las señales correspondientes al nuevo fragmento acoplado al dendrón. En la siguiente tabla se muestran las señales de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  correspondientes a los grupos alilo y vinilo presente en la periferia de los sistemas sintetizados en este apartado (Tabla 3.1).

Fragmento	Señal	RMN $^1\text{H}$ (ppm)	RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ppm)
	j k l	1,51 5,75 4,81	21,5 134,5 113,0
	h i	5,71 6,05	136,8 132,9

**Tabla 3.1** Desplazamientos aproximados en RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para los grupos alilo y vinilo de cuñas dendríticas de naturaleza carbosilano.

El acoplamiento entre la cuña dendrítica y el ácido graso se evidencia claramente por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ , donde el grupo metileno que estaba unido al átomo de bromo en la cuña precursora resuena ahora a campo más bajo como un triplete a 4,03 ppm (**g**). Por su parte el ácido graso presenta cuatro señales características independientemente de la longitud de la cadena alquílica, estableciéndose la única diferencia en la intensidad y el valor de las integrales.

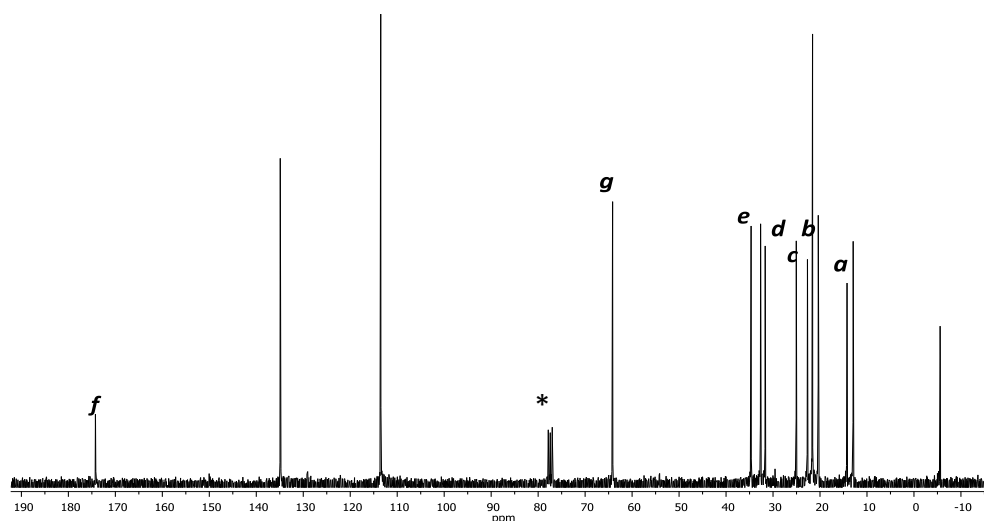
Un triplete a 0,88 ppm (**a**) y un multiplete en 1,26 ppm (**b**, **c**) identifican al grupo metilo y los grupos metilenos de la cadena alifática respectivamente. De la misma manera, el triplete que corresponde al grupo  $-\text{CH}_2$  en posición alfa al fragmento carbonilo presenta un leve desplazamiento a campo más alto desde 2,30 ppm hasta 2,26 ppm (**e**), cuando se ha formado el nuevo enlace éster. El multiplete correspondiente al grupo metileno en posición  $\beta$  respecto al carbono del grupo carbonilo se mantiene a 1,61 ppm (**d**) (Figura 3.7).



**Figura 3.7** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para el compuesto **38** en  $^*\text{CDCl}_3$ .

La señal que se observa a 64,1 ppm en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  corresponde al carbono del grupo metileno de la cuña dendrítica unido directamente al grupo éster (**g**), y corrobora el éxito del acoplamiento. La señal correspondiente al carbono del grupo carbonilo se encuentra en torno a 174,2 ppm (**f**) y la señal correspondiente al carbono en posición alfa al grupo éster aparece en 34,6 ppm (**e**). De la misma manera, los grupos

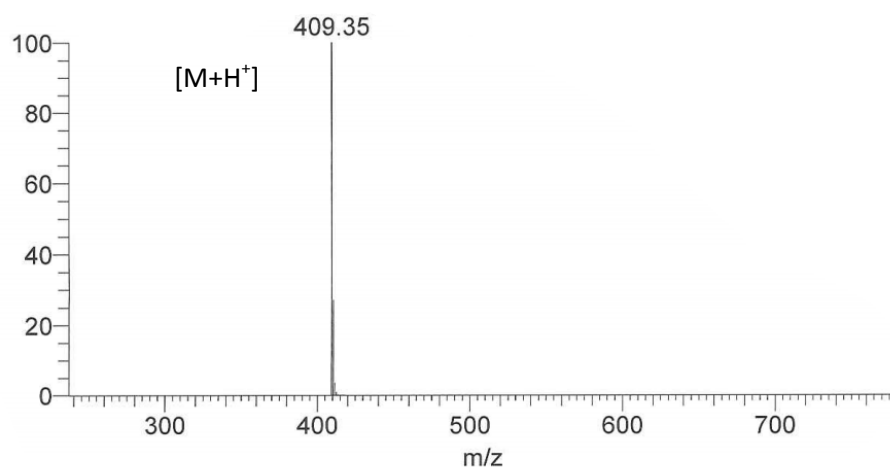
metileno de la cadena del ácido graso aparecen en la región comprendida entre 22,6 ppm y 33,0 ppm y el grupo metilo del extremo resuena a 14,2 ppm (**a**) (Figura 3.8).



**Figura 3.8** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para el compuesto **32** en  $^*\text{CDCl}_3$ .

### b) Espectrometría de masas

Los espectros de masas ESI-TOF muestran los picos correspondientes al ion molecular  $[\text{M}+\text{H}^+]$  de los dendrones neutros sintetizados en este apartado: **32** ( $m/z = 298$  uma), **33** ( $m/z = 551$  uma), **34** ( $m/z = 1056$  uma), **35** ( $m/z = 439$  uma), **36** ( $m/z = 691$  uma), **37** ( $m/z = 1196$  uma), **38** ( $m/z = 270$  uma), **39** ( $m/z = 495$  uma), **40** ( $m/z = 944$  uma), **41** ( $m/z = 409$  uma), **42** ( $m/z = 634$  uma) y **43** ( $m/z = 1084$  uma) (Figura 3.9).



**Figura 3.9** Espectro de masas del compuesto **41**.

### 3.3.3 Síntesis y caracterización de sistemas dendríticos iónicos.

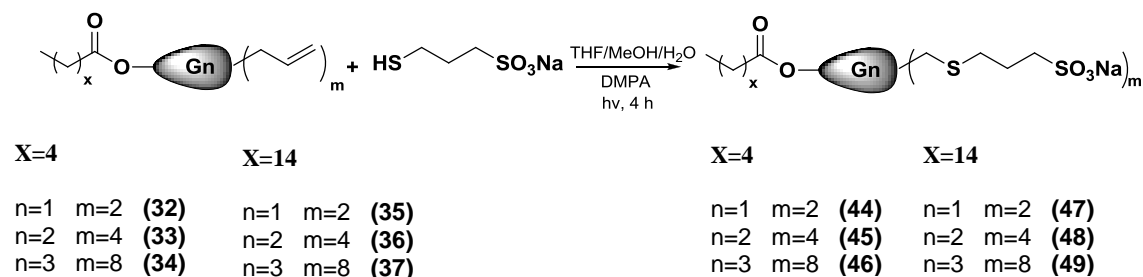
De manera general, todos los compuestos precursores fueron funcionalizados en la periferia con derivados tiol comerciales que soportan grupos de diferente naturaleza en su estructura a través de reacciones de adición tiol-eno. Ésto permitió obtener los sistemas catiónicos y aniónicos deseados tal como se detalla a continuación.

#### 3.3.3.1 Síntesis y caracterización de sistemas aniónicos

Los sistemas dendríticos con ácidos grasos en el punto focal y grupos alilo en la periferia fueron tratados de forma selectiva con un derivado tiol que contiene grupos sulfonato. La desaparición de las señales correspondientes a los grupos alilo indica el final de la reacción.

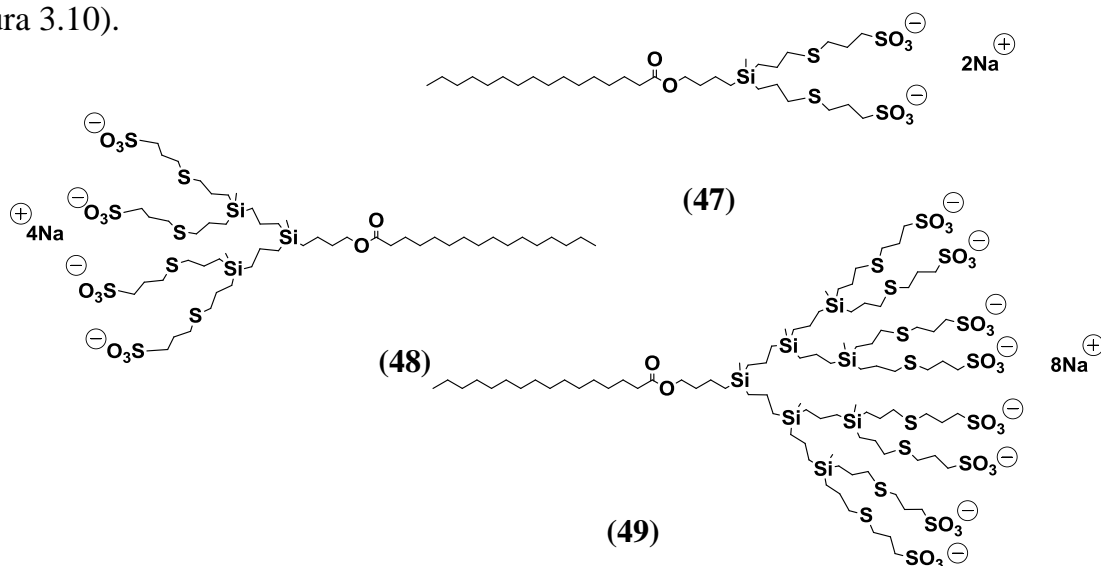
##### ➤ Procedimiento sintético

La obtención de los dendrones aniónicos se realiza a partir de cuñas dendríticas con fórmula general  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_x\text{COOG}_n\text{A}_m$  correspondientes a los compuestos **32-37**, las cuales son disueltas en THF junto con una pequeña porción de MeOH. El derivado tiol comercial 3-mercaptopropanosulfonato sódico se pesa teniendo presente un exceso del 10%. Siguiendo una metodología similar a la descrita en el apartado 2.4.3 se obtienen los compuestos dendríticos de fórmula general  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOG}_n(\text{SO}_3\text{Na})_m$  donde  $n=1$ ,  $m=2$  (**44**),  $n=2$ ,  $m=4$  (**45**) y  $n=3$ ,  $m=8$  (**46**) y los sistemas  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOG}_n(\text{SO}_3\text{Na})_m$  donde  $n=1$ ,  $m=2$  (**47**),  $n=2$ ,  $m=4$  (**48**) y  $n=3$ ,  $m=8$  (**49**) (Esquema 3.3).



**Esquema 3.3** Cuñas dendríticas bifuncionalizadas con ácidos grasos en el punto focal y grupos sulfonato en la periferia.

El sólido obtenido para cada sistema tras la evaporación de los disolventes se redisuelve en agua y se purifica utilizando la técnica de nanofiltración con membranas de celulosa de corte MWCO=500 y MWCO=1000 Da. Finalmente, el compuesto se lleva a sequedad y se lava utilizando Et<sub>2</sub>O. El sólido final es secado en la línea de vacío para obtener así los compuestos **44-49** como sólidos blancos solubles en agua con altos rendimientos (81-91%) (Figura 3.10).



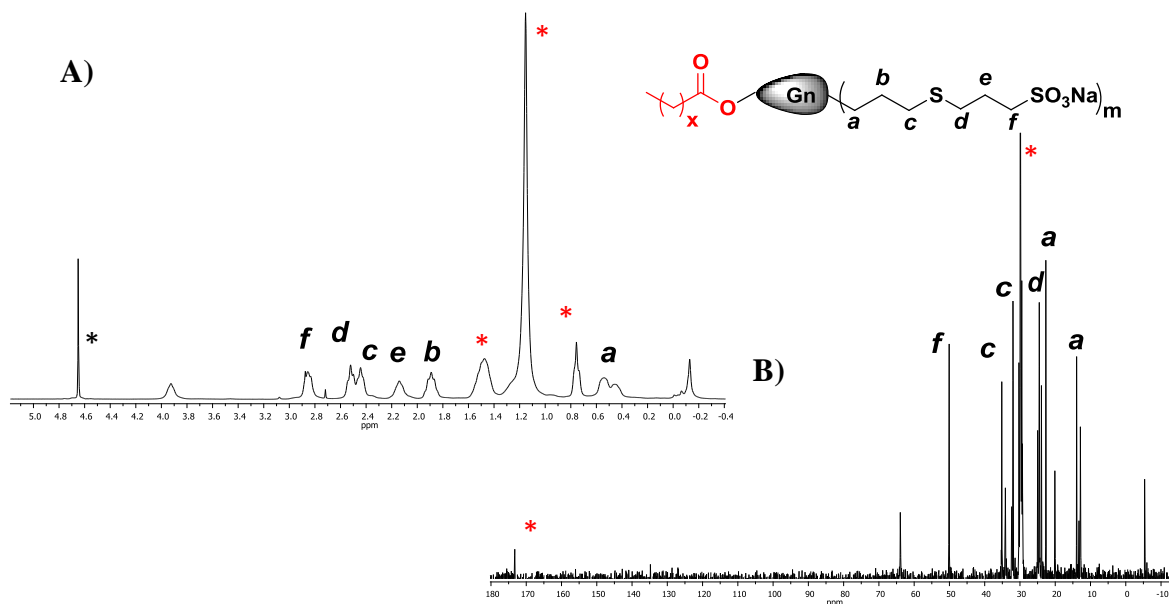
**Figura 3.14** Sistemas dendríticos de distinta generación bifuncionalizados con grupos aniónicos en la periferia y ácido palmítico en el punto focal.

➤ Caracterización estructural

Los sistemas **44-49** fueron caracterizados por espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H utilizando agua deuterada como disolvente. En el espectro se pueden apreciar las señales correspondientes al nuevo fragmento tiol adicionado, donde destacan dos multipletes, el primero a 2,85 ppm correspondiente al grupo metileno en posición α (**f**) y el segundo a 2,14 ppm correspondiente al fragmento metileno en posición β (**e**), respecto al grupo sulfonato.

Los dos grupos  $-\text{CH}_2$  que están unidos al átomo de azufre resuenan a 2,52 ppm (**d**) y 2,44 ppm (**e**). El primer desplazamiento corresponde a los protones situados en posición  $\gamma$  respecto al grupo sulfonato y el segundo a los que se encuentran también en posición  $\gamma$  pero con respecto al átomo de silicio. Las señales del esqueleto dendrítico y del ácido graso no cambian de forma significativa el desplazamiento inicial puesto que la funcionalización de la periferia no modifica la estructura interna del sistema.

El espectro obtenido por RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  permite observar la señal a 50,1 ppm correspondiente al carbono del grupo metileno unido directamente al grupo sulfonato (**f**). Los carbonos en posición  $\beta$  y  $\gamma$  con respecto al mismo grupo se observan a 24,5 y 30,3 ppm respectivamente (**e**, **d**). En la región comprendida entre 25,1 y 30,2 ppm resuenan los carbonos metilénicos de la cadena alifática y el grupo metilo del extremo aparece en torno a 13,9 ppm (**a**). Finalmente, es evidente la desaparición de las señales correspondientes a los grupos alilo y la formación de la nueva cadena  $-\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{S}-$ . Así, las señales que se observan en 13,2, 23,9 y 35,1 ppm corresponden a los grupos metileno en posición  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  respectivamente con respecto al átomo de silicio en la nueva cadena formada (**a**, **b** y **c**) (Figura 3.11).



**Figura 3.11** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (A) y de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (B) para el compuesto **44** en  $^*\text{D}_2\text{O}$ .

\*Señales de la cadena alifática.



### 3.3.3.2 Síntesis y caracterización de sistemas catiónicos

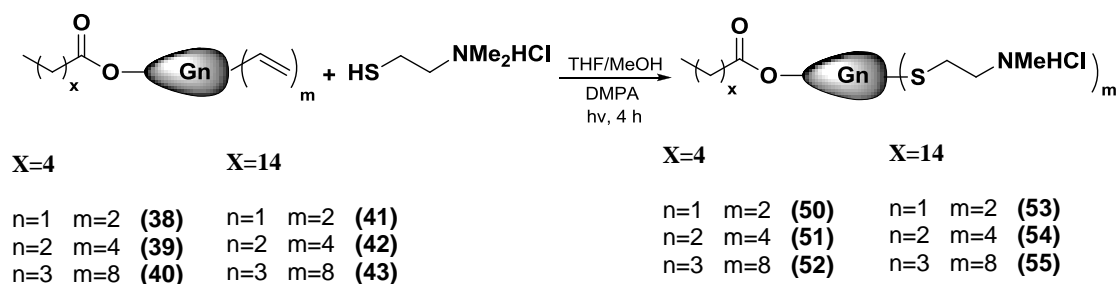
La síntesis de sistemas dendríticos heterofuncionalizados cargados positivamente se realizó utilizando las cuñas dendríticas con ácidos grasos en el punto focal y grupos vinilo en la periferia.

#### a) Compuestos con estructura $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_x\text{COOG}_n(\text{NMe}_2\text{H}^+\text{Cl}^-)_m$

##### ➤ Procedimiento sintético

Esta metodología permite realizar la funcionalización de los dendrones neutros que corresponden a los compuestos **38-43** con el tiol  $\text{HSC}_2\text{H}_4\text{NMe}_2\text{HCl}$  a través de la reacción de adición tiol-eno de forma análoga a la descrita para los sistemas con grupos alilo en la periferia.

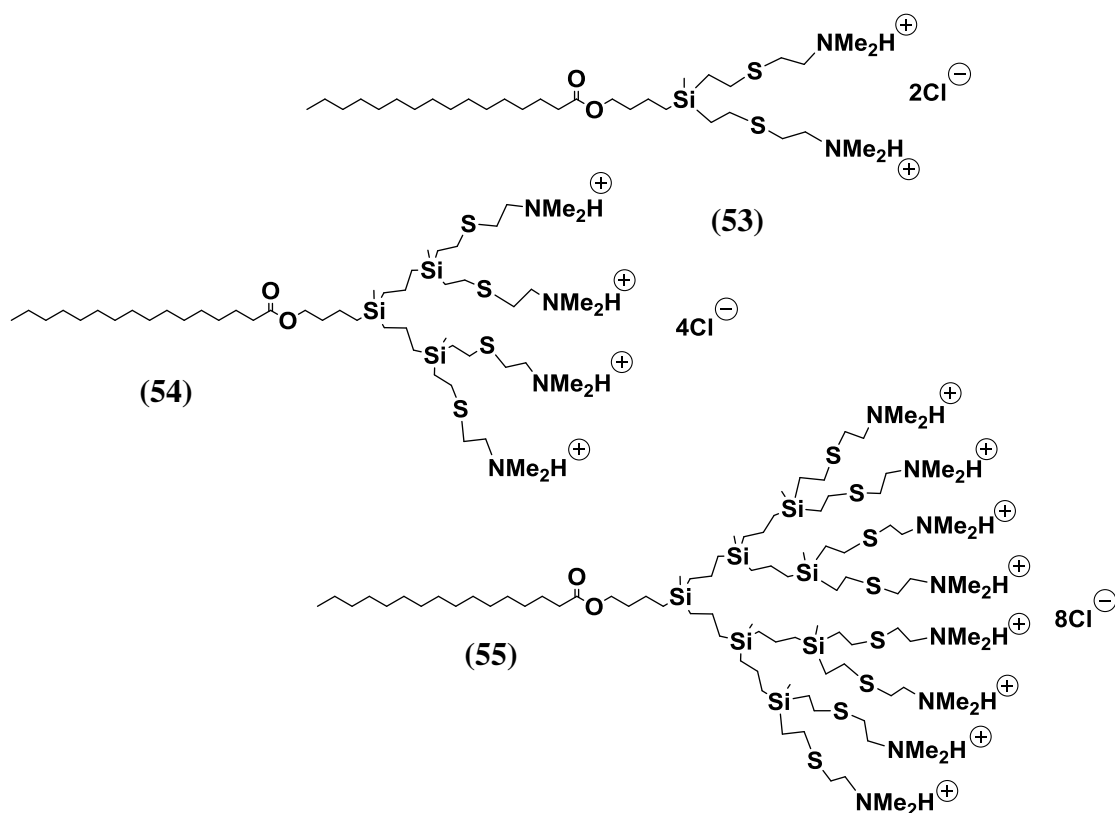
De esta manera, los sistemas dendríticos se disuelven en una mezcla THF/MeOH (2:1), sobre la cual se adiciona el derivado tiol dividido en dos porciones, cada dos horas junto con un 5% de fotoiniciador DMPA. La mezcla de reacción se deja bajo luz ultravioleta con agitación constante durante 4 horas y es seguida por RMN de  $^1\text{H}$ . Después de este tiempo es posible obtener los derivados de fórmula general  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOG}_n(\text{NMe}_2\text{H}^+\text{Cl}^-)_m$  donde  $n=1$ ,  $m=2$  (**50**),  $n=2$ ,  $m=4$  (**51**),  $n=3$ ,  $m=8$  (**52**) y  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOG}_n(\text{NMe}_2\text{H}^+\text{Cl}^-)_m$  donde  $n=1$ ,  $m=2$  (**53**),  $n=2$ ,  $m=4$  (**54**),  $n=3$ ,  $m=8$  (**55**) (Esquema 3.4).



**Esquema 3.4** Cuñas dendríticas catiónicas heterofuncionalizadas.

Los disolventes se evaporan, el producto de reacción se redissuelve en agua y se purifica por nanofiltración utilizando membranas de celulosa de corte MWCO=500 y

MWCO=1000 Da para eliminar el derivado tiol, productos de la oxidación y el fotoiniciador. Así, se obtienen los compuestos **50-55** como sólidos blancos solubles en agua y cloroformo. El rendimiento de forma general para los sistemas de segunda y tercera generación son altos (84-89%). En el caso de los sistemas de primera generación, el rendimiento fue un poco menor debido a su proximidad de tamaño con respecto al de la membrana utilizada para llevar a cabo la purificación, lo que dificulta su aislamiento (Figura 3.12).

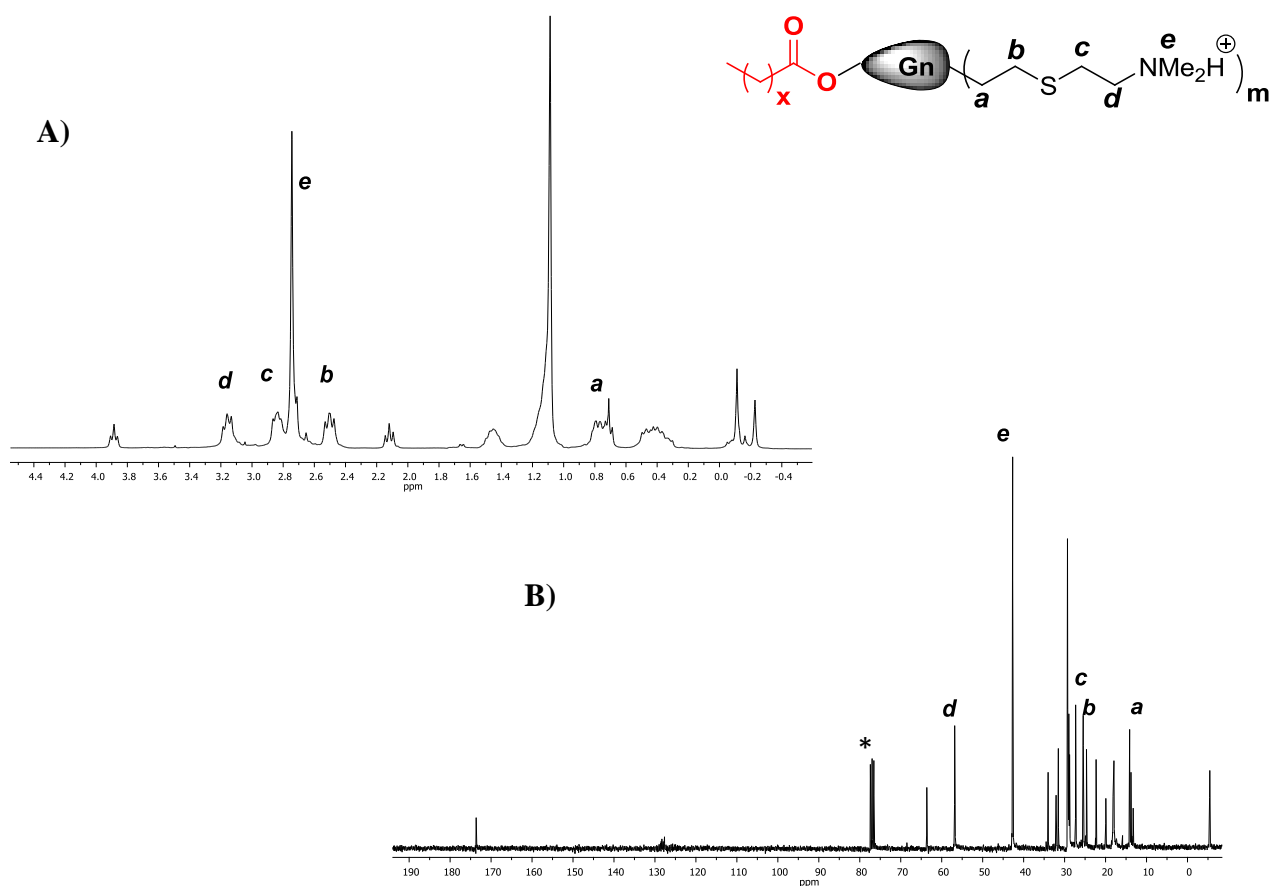


**Figura 3.12** Sistemas dendríticos de distinta generación heterofuncionalizados con grupos catiónicos en la periferia y ácido palmítico en el punto focal.

➤ Caracterización estructural

Todos los sistemas fueron caracterizados por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ , técnica que permite identificar las señales de la nueva cadena formada una vez producida la adición tiol-eno.

El grupo metileno en posición  $\alpha$  respecto al átomo de silicio en la nueva cadena formada -SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S- se observa como un multiplete a 0,76 ppm debido a que se superpone con la señal del grupo metilo terminal del ácido graso (**a**). Por su parte, el grupo metileno contiguo en la misma cadena aparece como un triplete a 2,50 ppm (**b**). El fragmento -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N- correspondiente al tiol adicionado en la periferia del sistema dendrítico presenta tres señales características. Las dos primeras señales se pueden observar a 2,83 y 3,16 ppm y pertenecen a los grupos metilenos en posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  respectivamente al átomo de azufre (**c**, **d**). Finalmente, la tercera señal es un singlete a 2,74 ppm que representa los grupos metilo que están unidos al átomo de nitrógeno en el extremo de la cadena (**e**). Las demás señales del sistema dendrítico se encuentran asignadas en la parte experimental de esta memoria (Figura 3.13).



**Figura 3.13** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (A) y de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (B) para el compuesto **54** en \*CDCl<sub>3</sub>.

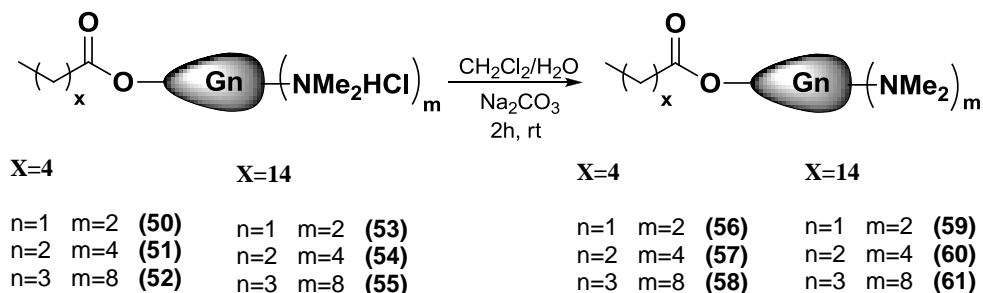
El análisis del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  permite asignar las señales de la nueva cadena formada tras la adición del tiol. Así, en torno a 13,7 ppm se observa la señal para el grupo metileno unido al átomo de silicio (**a**) y a 25,4 ppm el grupo  $-\text{CH}_2$  representado como (**b**). Los grupos metileno de la cadena del tiol resuenan a 24,6 y 56,8 ppm que corresponden a (**c**) y (**d**) respectivamente. La señal más intensa del espectro que se encuentra a 42,6 ppm corrobora la presencia de los fragmentos metilo unidos al átomo de nitrógeno (**e**).

**b) Compuestos con estructura  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_x\text{COOG}_n(\text{NMe}_2)_m$**

Los compuestos sintetizados deben ser solubles en agua para su posterior aplicación biomédica, por ello es necesario que la periferia este ionizada debido al carácter hidrofóbico del esqueleto carbosilano. Sin duda alguna, los sistemas descritos cumplen con este requisito, pero en vista de que el fragmento  $-\text{NMe}_2\text{H}$  es susceptible de ser desprotonado en función del pH, otra opción consiste en cuaternizar la superficie dendrítica con otro grupo funcional que no introduzca un enlace  $-\text{NH}$  y por tanto no sea susceptible a ser influenciado por cambios de pH. Para ello es necesario neutralizar los compuestos obtenidos.

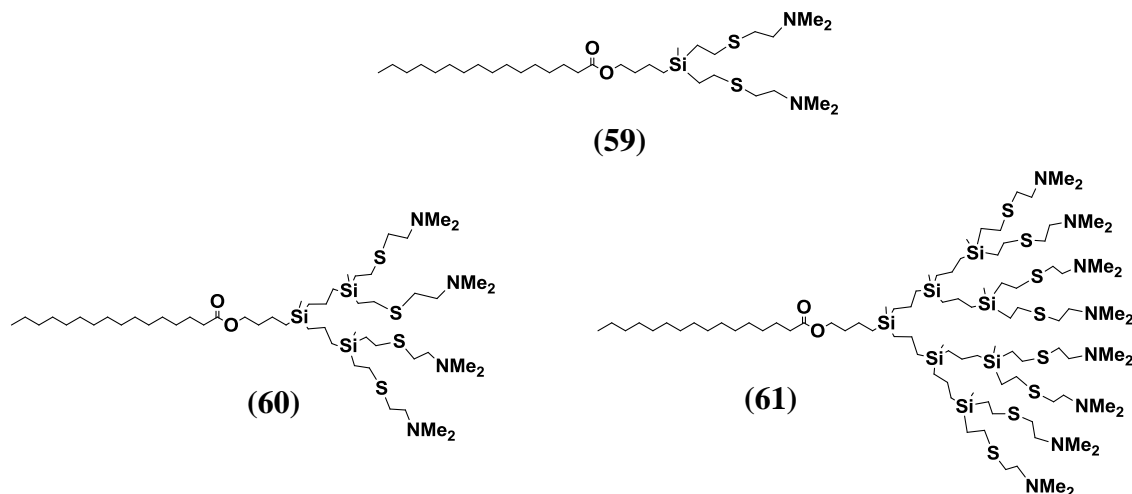
➤ Procedimiento sintético

La adición de una base como el  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sobre las cuñas dendríticas **50-55** que se encuentran disueltas en una mezcla  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , permite obtener los compuestos neutros de fórmula general  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_x\text{COOG}_n(\text{NMe}_2)_m$  donde  $n=1$ ,  $m=2$  (**56**),  $n=2$ ,  $m=4$  (**57**),  $n=3$ ,  $m=8$  (**58**) y  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOG}_n(\text{NMe}_2)_m$  donde  $n=1$ ,  $m=2$  (**59**),  $n=2$ ,  $m=4$  (**60**),  $n=3$ ,  $m=8$  (**61**) (Esquema 3.5).



**Esquema 3.5** Neutralización de cuñas dendríticas catiónicas heterofuncionalizadas.

Los productos de reacción son extraídos en la fase orgánica y secados sobre sulfato de magnesio anhidro. Así, los compuestos **56-61** se obtienen como aceites amarillos solubles en disolventes orgánicos con altos rendimientos (88-98%) (Figura 3.14).

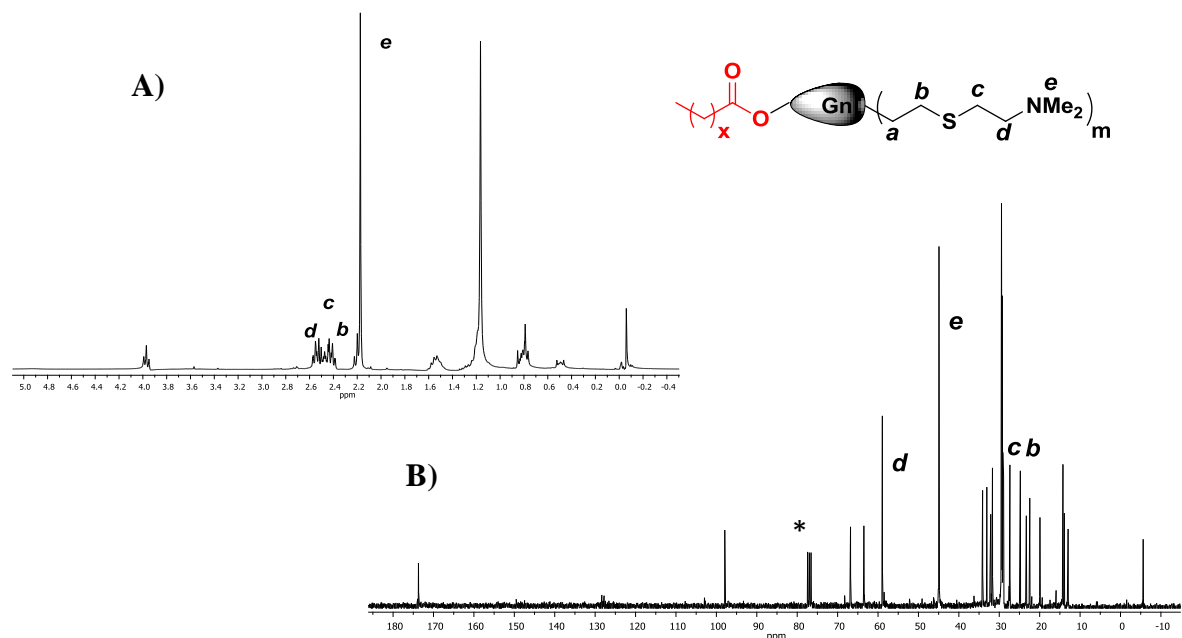


**Figura 3.14** Sistemas dendríticos neutros heterofuncionalizados de diferente generación.

➤ Caracterización estructural

La desprotonación de los grupos  $\text{-NMe}_2\text{H}^+$  terminales produce el desplazamiento de las señales correspondientes a los grupos más cercanos al átomo de nitrógeno hacia campo más alto. Ésto es debido a la disminución del efecto inductivo del átomo de nitrógeno al adquirir un carácter neutro. Así, en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se puede ver este efecto de manera considerable en la señal correspondiente a los grupos  $\text{-CH}_2\text{N}$ , cuyo multiplete se desplaza desde 3,16 hasta 2,52 ppm (**d**) y la señal correspondiente a los grupos  $\text{-NMe}_2$  cuyo singlete se desplaza desde 2,74 hasta 2,17 ppm (**e**).

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  todos los desplazamientos permanecen casi inalterados excepto los correspondientes a los grupos mencionados en el espectro de protón. De esta manera, el carbono correspondiente a los grupos metilo aparece a 44,9 ppm (**e**) y el carbono del grupo metileno en posición  $\alpha$  respecto al átomo de nitrógeno se observa a 58,9 ppm (**d**) (Figura 3.15).



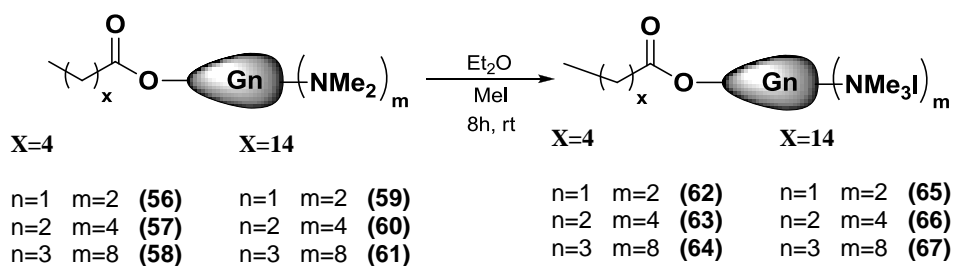
**Figura 3.15** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (A) y de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (B) para el compuesto **59** en  $^*\text{CDCl}_3$ .

*c) Compuestos con estructura  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_x\text{COOG}_n(\text{NMe}_3\text{I})_m$*

La cuaternización con yoduro de metilo (MeI) ha demostrado ser una buena alternativa para obtener sistemas dendríticos solubles en agua con elevada estabilidad puesto que el nuevo enlace N-C no es susceptible de modificación por variación del pH del medio.

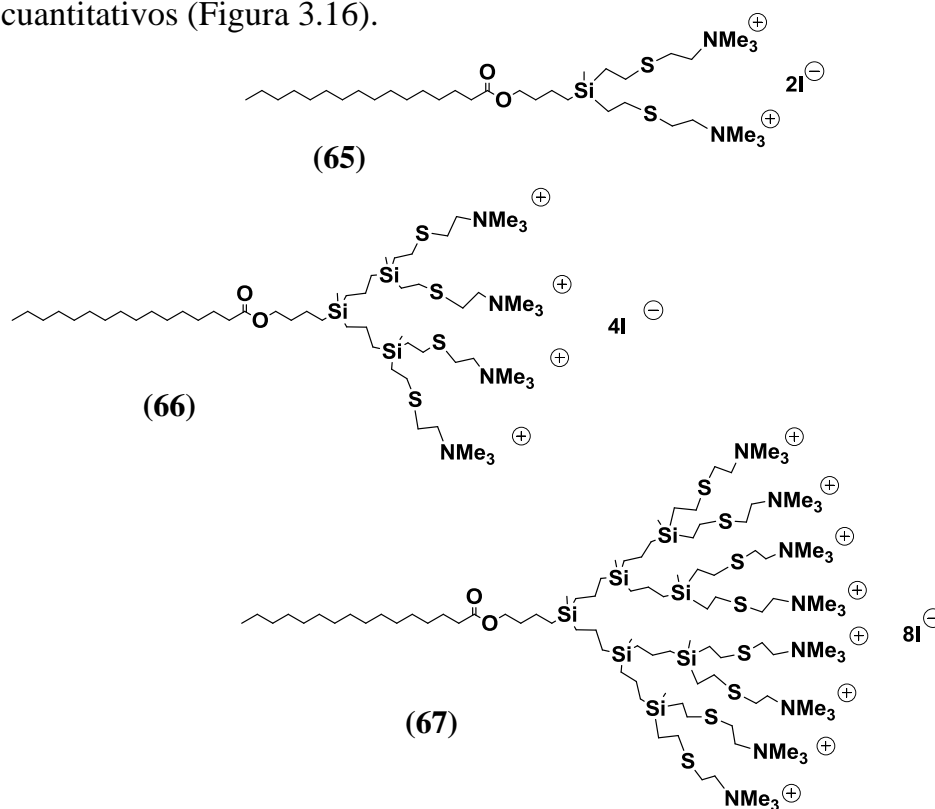
➤ Procedimiento sintético

Las cuñas dendríticas neutras bifuncionalizadas correspondientes a los compuestos **56-61** son disueltas en éter etílico y sobre ellas se adiciona un exceso de MeI. De esta manera es posible obtener los compuestos catiónicos de fórmula general  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOG}_n(\text{NMe}_3\text{I})_m$  donde  $n=1$ ,  $m=2$  (**62**),  $n=2$ ,  $m=4$  (**63**),  $n=3$ ,  $m=8$  (**64**) y  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOG}_n(\text{NMe}_3\text{I})_m$  donde  $n=1$ ,  $m=2$  (**65**),  $n=2$ ,  $m=4$  (**66**),  $n=3$ ,  $m=8$  (**67**) (Esquema 3.7).



**Esquema 3.6** Cuaternización de cuñas dendríticas neutras con MeI.

Tras evaporar el disolvente y el MeI en exceso, los compuestos sintetizados se secan utilizando la línea de vacío. De esta manera, es posible obtener las cuñas dendríticas catiónicas bifuncionalizadas que corresponden a los compuestos **62-67** como sólidos blancos solubles en agua, DMSO y alcoholes de cadena corta como el metanol, con rendimientos cuantitativos (Figura 3.16).



**Figura 3.16** Cuñas dendríticas catiónicas heterofuncionalizadas de diferente generación.

➤ Caracterización estructural

El espectro bidimensional HSQC {<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C} permite observar claramente el desplazamiento de las dos señales correspondientes a los grupos directamente enlazados al átomo de nitrógeno. De esta manera, los protones de los grupos metilo resuenan a 3,20 ppm desplazándose a campo más bajo respecto al compuesto neutro (**e**). Por su parte los grupos metileno unidos al átomo de -N cargado positivamente se desplazan hasta 3,70 ppm por efecto inductivo del nitrógeno (**d**), las demás señales prácticamente no modifican su desplazamiento.

Los carbonos de estos mismos grupos sufren desplazamientos a campo bajo. Así, los grupos metilo resuenan a 52,0 ppm (**e**), mientras que el carbono del grupo metileno unido directamente al átomo de nitrógeno se deslaza hasta 65,1 ppm (**d**) (Figura 3.17).

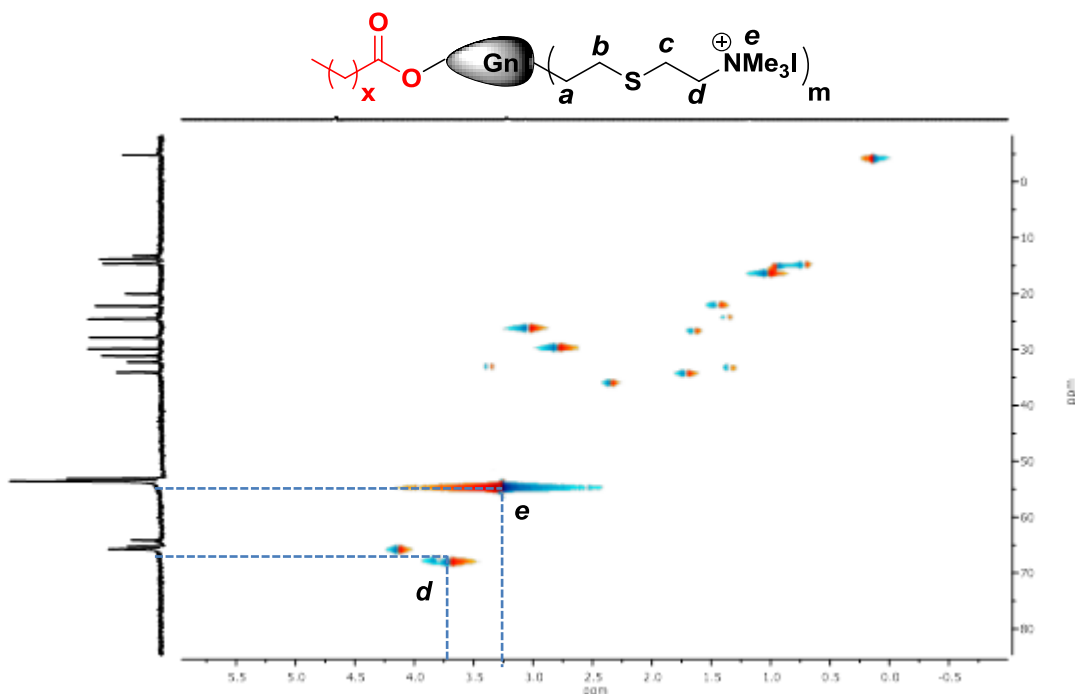


Figura 3.17 Espectro HSQC  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$  del derivado **62**.

### 3.3.4 Estudio químico-físico de formación de agregados supramoleculares a partir de sistemas anfifílicos.

La síntesis de cuñas dendríticas iónicas heterofuncionalizadas, estructuralmente similares a algunos tensoactivos comerciales como el bromuro de hexadeciltrimetilamonio CTAB<sup>28</sup> de naturaleza catiónica o el lauril sulfato de amonio ALS<sup>29</sup> de naturaleza aniónica, llevó a plantearnos una serie de estudios químico-físicos para analizar la capacidad que tienen los sistemas dendríticos con grupos sulfonato ( $\text{SO}_3^-$ ) (**44-49**) y  $\text{NMe}_3^+$  (**62-67**) de formar agregados supramoleculares.



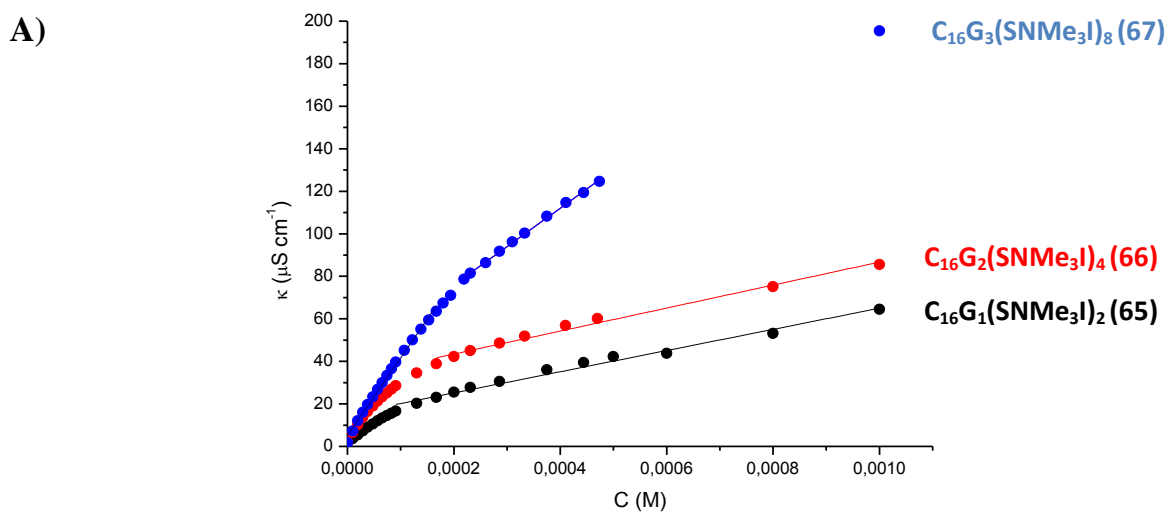
### 3.3.4.1 Determinación de la concentración micelar crítica (CMC) y otros parámetros químico-físicos

Como ya se ha mencionado anteriormente, los sistemas anfifílicos que poseen un óptimo equilibrio hidrofilia-hidrofobia en su estructura tienen la capacidad de auto-ensamblarse para formar micelas a concentraciones mayores de un valor determinado. Dicha concentración es conocida como concentración micelar crítica (CMC).

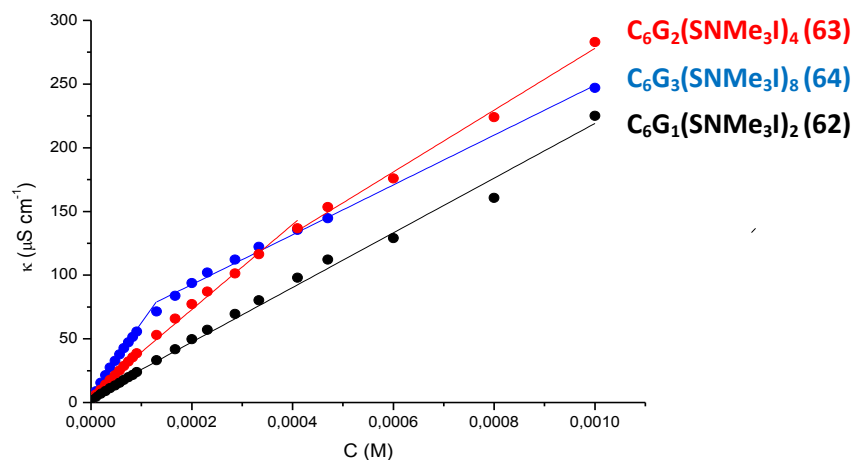
En la bibliografía se encuentran descritas varias técnicas que permiten determinar este parámetro. Dentro de las más usadas están las medidas de conductividad<sup>30</sup>, tensión superficial<sup>31</sup> y fluorescencia<sup>32</sup>, utilizando en esta última distintos patrones de medida como el pireno.<sup>33</sup> La determinación de este parámetro para los sistemas dendríticos iónicos sintetizados en este capítulo se realizará utilizando las dos primeras técnicas mencionadas.

#### a) Determinación de la CMC por medidas de conductividad

Los sistemas anfifílicos iónicos permiten estudiar su capacidad para formar micelas cuando son disueltos en agua. De esta manera, la conductividad de distintas disoluciones que contienen cada uno de los sistemas dendríticos iónicos bifuncionalizados fue medida a temperatura ambiente y sin fuerza iónica, utilizando una celda con constante  $k=0,8 \text{ cm}^{-1}$ , es decir, con electrodos pequeños y espaciados. Durante el proceso se fue aumentando lentamente la concentración de dendrón y los resultados obtenidos se muestran a continuación (Figura 3.18 y 3.19).



B)



**Figura 3.18** Gráficas de conductividad vs concentración de los sistemas dendríticos catiónicos funcionalizados con ácidos grasos (A) de cadena larga (**65-67**) y (B) de cadena corta (**62-64**).

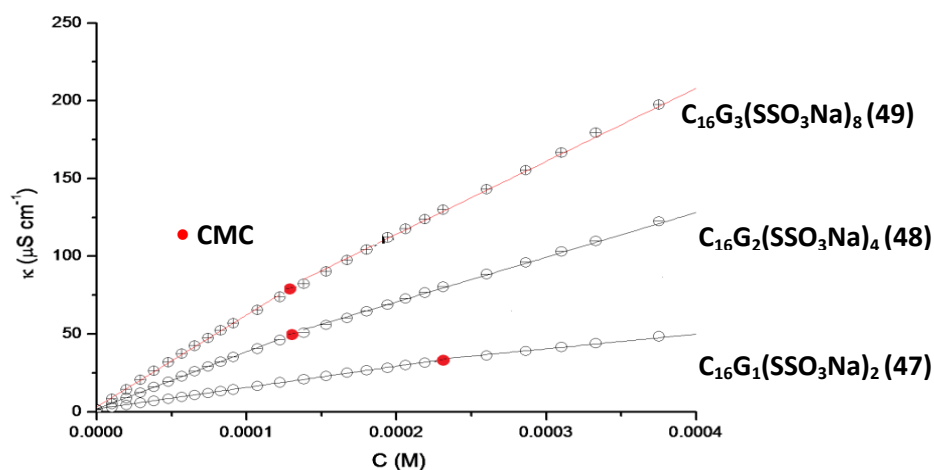
En primer lugar, las medidas fueron realizadas utilizando los sistemas catiónicos funcionalizados con grupos  $\text{NMe}_3^+$  en la periferia y una cadena hidrocarbonada en el punto focal: ácido hexanoico (**62-64**) o ácido palmítico (**65-67**). De forma general, las gráficas para la mayoría de los sistemas presentan un punto de inflexión en el cual hay un cambio de la pendiente. Este valor representa la concentración micelar crítica (CMC). A concentraciones por debajo de dicho punto el grado de asociación de los dendrones en la disolución es bajo.

Al superar la CMC se induce la formación de micelas poco ionizadas cuya carga global se encuentra parcialmente estabilizada por los contraiones presentes en la disolución. Teniendo presente que la micela es de mayor tamaño que los dendrones, su difusión será más lenta provocando una variación menos significativa en el aumento de la conductividad.

Por otro lado, es posible deducir que la longitud de la cadena alifática ejerce un efecto importante sobre la capacidad de los sistemas para formar micelas. Siguiendo este parámetro, los dendrones de pequeña generación funcionalizados con el ácido graso de cadena corta presentan un equilibrio hidrofília-hidrofobia menos favorecido en comparación con aquellos que poseen un ácido graso de cadena larga en el punto focal,

como el ácido palmítico. Teniendo en cuenta que el esqueleto carbosilano es de naturaleza hidrofóbica, solamente los dendrones de alta generación son capaces de equilibrar pequeñas longitudes en la cadena alifática. Por consiguiente, la cuña dendrítica catiónica de tercera generación funcionalizada con ácido hexanoico (**64**) y los sistemas dendríticos funcionalizados con ácido palmítico (**65-67**) son los únicos que presentan un comportamiento micelar (Tabla 3.2).

De igual forma, la determinación de la CMC para las cuñas dendríticas bifuncionalizadas con grupos sulfonato en la periferia se realizó a través de medidas de conductividad, siguiendo el mismo protocolo utilizado para los sistemas catiónicos (Grafica 3.19).



**Figura 3.19** Grafica de conductividad vs concentración de los sistema dendríticos aniónicos **47-49**.

Los resultados obtenidos permiten calcular el valor exacto de CMC, a pesar de que en algunos casos el cambio en la pendiente no es tan pronunciado. Esta determinación se torna un poco más complicada a medida que aumenta la generación lo que posiblemente puede estar relacionado con el grado de ionización de los sistemas aniónicos.<sup>34</sup>

Compuestos Aniónicos	CMC (μM)	Compuestos Catiónicos	CMC (μM)
C <sub>6</sub> G <sub>1</sub> ( <b>44</b> )	---	C <sub>6</sub> G <sub>1</sub> ( <b>62</b> )	---
C <sub>6</sub> G <sub>2</sub> ( <b>45</b> )	---	C <sub>6</sub> G <sub>2</sub> ( <b>63</b> )	---
C <sub>6</sub> G <sub>3</sub> ( <b>46</b> )	100	C <sub>6</sub> G <sub>3</sub> ( <b>64</b> )	120

<b>C<sub>16</sub>G<sub>1</sub> (47)</b>	240	<b>C<sub>16</sub>G<sub>1</sub> (65)</b>	120
<b>C<sub>16</sub>G<sub>2</sub> (48)</b>	150	<b>C<sub>16</sub>G<sub>2</sub> (66)</b>	110
<b>C<sub>16</sub>G<sub>3</sub> (49)</b>	140	<b>C<sub>16</sub>G<sub>3</sub> (67)</b>	190

**Tabla 3.2** Valores de CMC determinados por medidas de conductividad para sistemas dendríticos iónicos heterofuncionalizados.

De forma general, es posible observar que los sistemas dendríticos iónicos funcionalizados con ácido palmítico en el punto focal así como los sistemas iónicos de tercera generación funcionalizados con ácido hexanoico en dicho punto, muestran valores de CMC comprendidos entre 100 y 240  $\mu\text{M}$  sin existencia de fuerza iónica.

- Determinación del grado de ionización

Con el fin de poder analizar más a fondo el proceso de formación de agregados supramoleculares a través del estudio del estado de los dendrones en la disolución, se procedió a determinar el grado de ionización de cada uno de los sistemas, utilizando la relación de las pendientes de las gráficas obtenidas anteriormente (Tabla 3.3).

<b>Compuestos Aniónicos</b>	<b>Grado de ionización</b>	<b>Compuestos Catiónicos</b>	<b>Grado de ionización</b>
<b>C<sub>6</sub>G<sub>1</sub> (44)</b>	---	<b>C<sub>6</sub>G<sub>1</sub> (62)</b>	---
<b>C<sub>6</sub>G<sub>2</sub> (45)</b>	---	<b>C<sub>6</sub>G<sub>2</sub> (63)</b>	---
<b>C<sub>6</sub>G<sub>3</sub> (46)</b>	0,24	<b>C<sub>6</sub>G<sub>3</sub> (64)</b>	0,33
<b>C<sub>16</sub>G<sub>1</sub> (47)</b>	0,69	<b>C<sub>16</sub>G<sub>1</sub> (65)</b>	0,37
<b>C<sub>16</sub>G<sub>2</sub> (48)</b>	0,78	<b>C<sub>16</sub>G<sub>2</sub> (66)</b>	0,20
<b>C<sub>16</sub>G<sub>3</sub> (49)</b>	0,79	<b>C<sub>16</sub>G<sub>3</sub> (67)</b>	0,49

**Tabla 3.3** Grado de ionización de los sistemas dendríticos heterofuncionalizados.

Los datos de la tabla muestran de forma general un menor grado de ionización de los sistemas catiónicos con respecto a los sistemas aniónicos. El hecho de que los sistemas funcionalizados con grupos amonio se encuentren menos ionizados permite que el número de agregación sea más grande, generando una menor carga iónica en la disolución y por ende un menor ascenso en los valores de la conductividad.

Para el caso de los sistemas aniónicos, esta situación es inversa puesto que se encuentran dos o tres veces más ionizados que sus análogos catiónicos. Ésto se produce debido a que los contraiones presentes en la disolución son incapaces de amortiguar las cargas negativas presentes en la estructura dendrítica lo que genera una mayor carga iónica en la disolución.

- Determinación de la energía libre de Gibbs

Como en todos los procesos químicos para que un fenómeno se produzca de forma espontánea la variación de la energía libre de Gibbs debe ser negativa, es decir el balance entre la contribución entálpica que favorece la formación de las micelas y la entrópica que previene el crecimiento de ellas hasta una fase macroscópica deberá ser favorable.<sup>35</sup>

De esta manera, el equilibrio dinámico entre las moléculas no-agregadas denominadas monómeros y los agregados micelares puede interpretarse mediante el modelo de separación de pseudo-fase o a través de la ley de acción de masas. Para este caso en concreto, la energía libre de Gibbs ha sido determinada a través de una variación del modelo de separación de pseudo-fase donde  $\Delta_{mic}G^0$  es directamente proporcional a el producto  $iRT \ln X_{CMC}$  (Tabla 3.4).

Compuestos Aniónicos	$\Delta G^{\circ}$ (kJmol <sup>-1</sup> )	Compuestos Catiónicos	$\Delta G^{\circ}$ (kJmol <sup>-1</sup> )
<b>C<sub>6</sub>G<sub>1</sub> (44)</b>	---	<b>C<sub>6</sub>G<sub>1</sub> (62)</b>	---
<b>C<sub>6</sub>G<sub>2</sub> (45)</b>	---	<b>C<sub>6</sub>G<sub>2</sub> (63)</b>	---
<b>C<sub>6</sub>G<sub>3</sub> (46)</b>	-131	<b>C<sub>6</sub>G<sub>3</sub> (64)</b>	-258
<b>C<sub>16</sub>G<sub>1</sub> (47)</b>	-41	<b>C<sub>16</sub>G<sub>1</sub> (65)</b>	-65
<b>C<sub>16</sub>G<sub>2</sub> (48)</b>	-127	<b>C<sub>16</sub>G<sub>2</sub> (66)</b>	-130
<b>C<sub>16</sub>G<sub>3</sub> (49)</b>	-255	<b>C<sub>16</sub>G<sub>3</sub> (67)</b>	-250

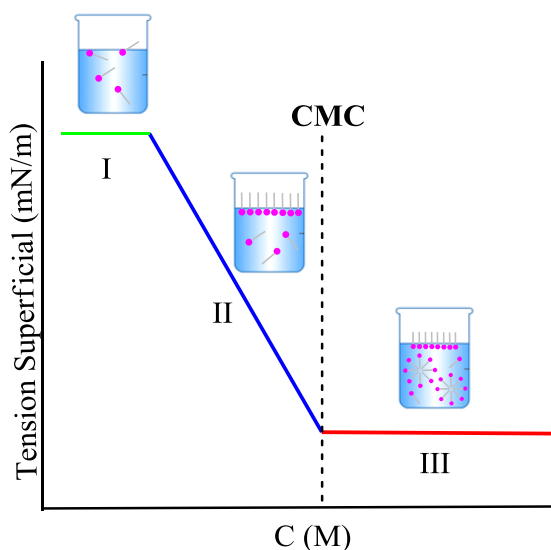
**Tabla 3.4** Energía libre de Gibbs de micelización determinada a partir de la concentración crítica micelar.

Los resultados obtenidos para la energía libre permiten observar que la formación de agregados es espontánea y se encuentra favorecida para todos los sistemas analizados.

***b) Determinación de la CMC por medidas de tensión superficial***

Cuando una molécula anfifílica se encuentra disuelta en medio acuoso, ésta se organiza de tal modo que las dos partes que componen su estructura, la hidrofílica y la hidrofóbica, se encuentren en un entorno adecuado. Esta característica generalmente se consigue en la interfase de una mezcla de disolventes o en la superficie del agua donde existe una brusca transición de la polaridad. De esta manera, las moléculas se orientan de forma perpendicular de tal manera que el fragmento hidrofílico se encuentre en la fase acuosa mientras que el grupo lipofílico se ubique en el ambiente no polar, en este caso el aire.

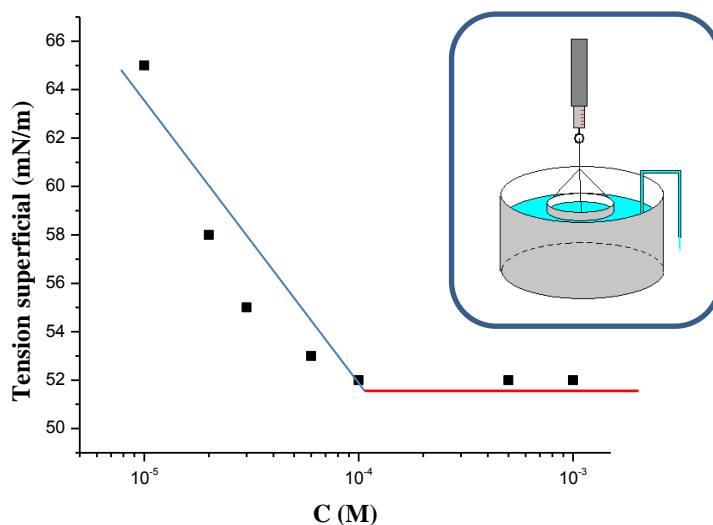
Los sistemas que siguen esta tendencia se denominan tensoactivos y al ubicarse en la superficie de la fase acuosa disminuyen su tensión superficial a través del desplazamiento de moléculas de agua hacia el seno de la disolución. Un sistema que forma micelas y que se determina por medidas de tensión superficial sigue un comportamiento similar al de una isoterma de Gibbs (Figura 3.20).



**Figura 3.20** Representación de la isoterma de Gibbs.

Existen varias metodologías para determinar la tensión superficial del agua en presencia de un tensoactivo. Algunas de ellas generalmente se realizan a través de medidas de fuerza,

otras de presión y las últimas analizan las deformaciones en la superficie. Para este caso en concreto las medidas se realizaron utilizando el método del anillo (Nouy) el cual busca el equilibrio entre la fuerza ejercida por el instrumento y la fuerza de tensión de la superficie del líquido.<sup>36</sup>



**Figura 3.21** Medidas de tensión superficial para el compuesto **49**.

Las primeras medidas realizadas para los sistemas aniónicos corroboran la formación de micelas ya que se ajustan a una isoterma de Gibbs con un valor de CMC similar al obtenido a través de medidas de conductividad (Figura 3.21). Estos valores de CMC son aún muy altos si la idea es utilizar estos sistemas en biomedicina. Por esta razón se planteó la idea de buscar condiciones óptimas de formación de micelas, que permitiesen disminuir este valor lo máximo posible.

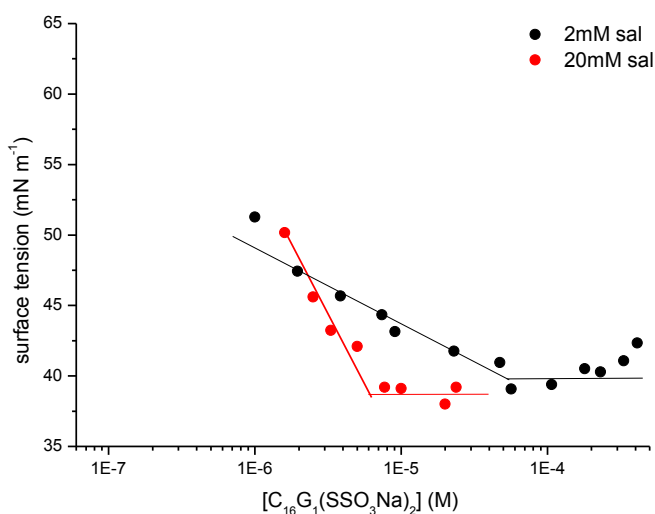
Estudios previos descritos en la bibliografía, han demostrado que la adición de un electrolito a la disolución aumenta su fuerza iónica, disminuyendo la repulsión existente entre los grupos cargados que se encuentran en el extremo hidrofílico de los monómeros, favoreciendo el proceso de agregación y disminuyendo la tensión superficial y la CMC.<sup>37</sup>

Dentro de esta alternativa, por ejemplo experimentos clásicos establecieron la serie de Hofmeister para los iones demostrando que la solubilidad de muchas proteínas depende de la concentración y la naturaleza del electrolito que posean.<sup>38</sup> Por regla general, es conocido que la adición de alcoholes o sales a este tipo de disoluciones disminuye la concentración

crítica micelar aumentando el número de agregación de los sistemas anfifílicos.<sup>39,40</sup> Teniendo como base lo anterior, se seleccionó NaCl por poseer el mismo contraión que los sistemas dendríticos aniónicos y por qué el átomo de cloro presenta un tamaño razonable puesto que si es muy grande podría llegar a cambiar la geometría del agregado.

El primer paso consistió en realizar un estudio preliminar para poder observar si en efecto la adición de un electrolito modificaba el comportamiento de nuestros sistemas en medio acuoso. Al repetir las medidas en presencia de una cantidad representativa de NaCl, se pudo observar efectivamente una disminución en el valor de la CMC. Así, para el sistema dendrítico **47** la CMC con fuerza iónica de 2 mM fue de 50  $\mu\text{M}$  (Figura 3.22).

Debido a esta observación, se probaron diferentes concentraciones de sal en un rango desde 0 hasta 100 mM, observándose que las disoluciones preparadas con una concentración mayor a 20 mM de NaCl no presentaban cambios significativos en el valor de la concentración micelar crítica. Por dicha razón, éste será el valor utilizado para todos los estudios a partir de este momento.



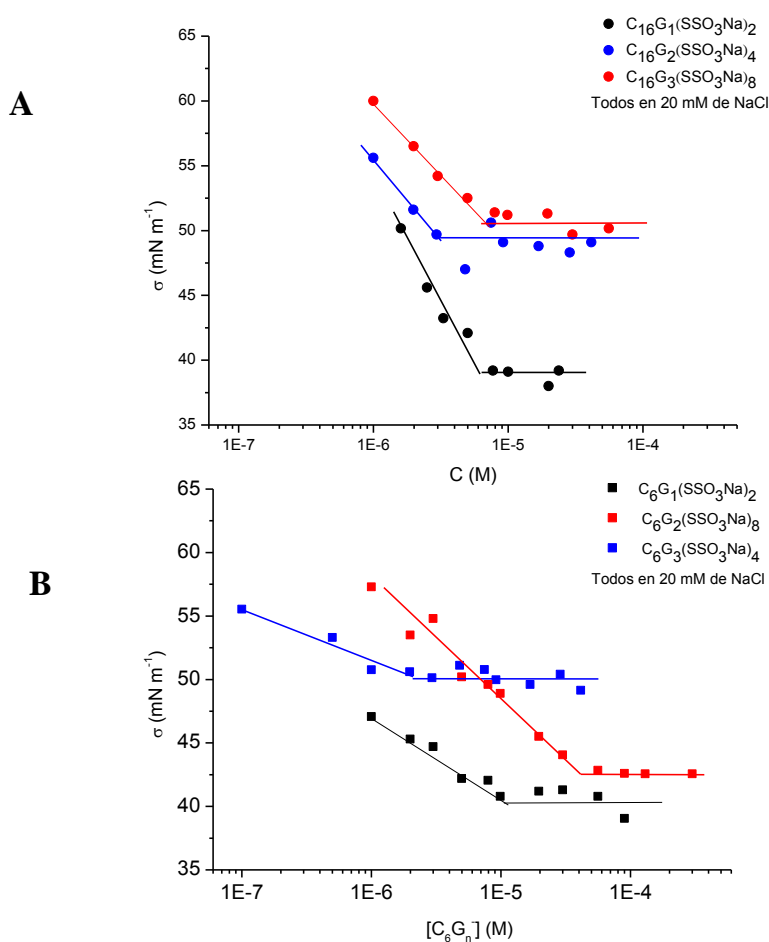
**Figura 3.22** Efecto de la concentración de sal sobre la CMC del compuesto **47**.

Este comportamiento permite concluir que los cationes sodio que provienen del electrolito adicionado no solo ejercen un efecto pantalla electrostático, sino que también disminuyen la repulsión existente entre los grupos funcionales cargados negativamente, favoreciendo la



formación de micelas. De esta manera, la CMC será alcanzada más rápidamente que cuando se trabaja en ausencia de dicho electrolito.

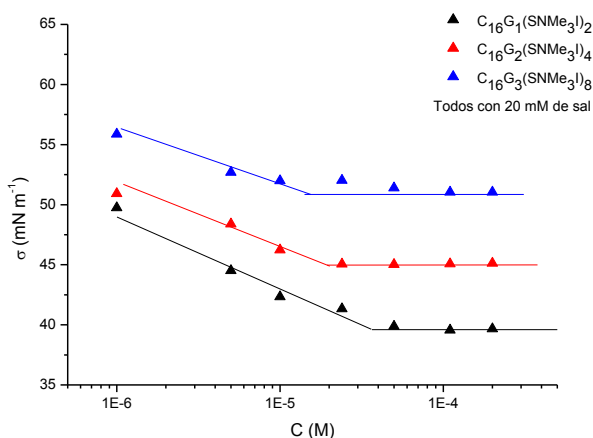
Después de establecer la concentración óptima de trabajo de NaCl, se realizaron las medidas de tensión superficial con fuerza iónica para todos los sistemas dendríticos. Así, los valores de CMC encontrados para los derivados aniónicos con ácido palmítico en el punto focal, **47-49**, fueron 6-8  $\mu\text{M}$  (Tabla 3.5 y Figura 3.23 A). En el caso de los sistemas aniónicos con ácido hexanoico en el punto focal, el sistema de tercera generación **46**, alcanza un valor de CMC de 1,5  $\mu\text{M}$  (Tabla 3.5 y Figura 3.23 B).



**Figura 3.23** Medidas de tensión superficial para los compuestos aniónicos con ácido palmítico **47-49** (A) y ácido hexanoico **44-46** (B) en el punto focal en presencia de 20 mM de NaCl.

En los compuestos catiónicos fue posible observar que solo los sistemas funcionalizados con el ácido graso de cadena larga, **65-67**, siguen un comportamiento tipo isoterma de

Gibbs. Por el contrario en los sistemas catiónicos funcionalizados con ácido hexanoico de nuevo solo el compuesto de tercera generación **64**, manifiesta una reducción significativa del valor de la CMC (ver Tabla 3.6). Además, indicar que el efecto sobre la CMC por la adición del electrolito, se nota de manera más precisa sobre los sistemas aniónicos como consecuencia del mayor grado de ionización que estos presentan (Figura 3.24).



**Figura 3.24** Determinación de CMC por tensión superficial para los compuestos catiónicos con ácido palmítico en el punto focal **65-67**.

- Adsorción de los dendrones en la interfase aire/agua

Conociendo que el decrecimiento gradual en la tensión superficial del agua en una disolución que contiene moléculas anfifílicas se debe a la ubicación de las mismas en la interfase agua/aire, sería interesante poder analizar las características de dicha zona. De esta manera, algunos parámetros como la tensión superficial ( $\sigma$ ) permiten determinar el exceso superficial estimado ( $\Gamma$ ) y el área ocupada por cada molécula ( $\mathbf{A}$ ).<sup>41,42</sup>

El cálculo de la concentración superficial de exceso ( $\Gamma$ ) que se expresa en mol/m<sup>2</sup>, se realiza mediante la ecuación de Gibbs utilizando el valor de la pendiente calculada en la gráfica de la variación de la tensión superficial frente al logaritmo de la concentración de la cuña dendrítica antes de llegar a la CMC.

$$\Gamma_{CMC} = \frac{1}{2.30RT} \left( - \frac{\partial \sigma}{\partial \log c} \right)$$

El inverso del producto de este factor multiplicado por el número de Avogadro (**N**) da como resultado el área de interfase ocupada por un mol de moléculas absorbidas ( $\text{nm}^2/\text{mol}$ ). Este valor suele ser bajo cuando se trabaja en una interfase aire/agua y tiende a ir aumentando en interfaces que contienen fases orgánicas.

$$A = \frac{1}{N\Gamma}$$

Los resultados obtenidos para los sistemas aniónicos y catiónicos tras el tratamiento de los datos con las dos ecuaciones anteriormente descritas se muestran a continuación.

Compuestos Aniónicos	CMC ( $\mu\text{M}$ )	$\Gamma$ ( $\mu\text{mol}\cdot\text{m}^{-2}$ )	A ( $\text{nm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ )
<b>C<sub>6</sub>G<sub>3</sub> (46)</b>	1,5	0,68	2,4
<b>C<sub>16</sub>G<sub>1</sub> (47)</b>	6	2,7	0,61
<b>C<sub>16</sub>G<sub>2</sub> (48)</b>	6	2,2	0,75
<b>C<sub>16</sub>G<sub>3</sub> (49)</b>	8	1,7	0,98

**Tabla 3.5** Propiedades interfaciales para los sistemas dendríticos aniónicos.

Compuestos Catiónicos	CMC ( $\mu\text{M}$ )	$\Gamma$ ( $\mu\text{mol}\cdot\text{m}^{-2}$ )	A ( $\text{nm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ )
<b>C<sub>6</sub>G<sub>3</sub> (64)</b>	12	0,83	2,0
<b>C<sub>16</sub>G<sub>1</sub> (65)</b>	25	1,0	1,7
<b>C<sub>16</sub>G<sub>2</sub> (66)</b>	19	0,77	2,1
<b>C<sub>16</sub>G<sub>3</sub> (67)</b>	17	0,69	2,4

**Tabla 3.6** Propiedades interfaciales para los sistemas dendríticos catiónicos.

El factor que describe el exceso superficial ( $\Gamma$ ) presente en la interfase es de vital importancia para entender la manera como se organizan nuestros sistemas en esta zona. En primer lugar, el hecho de que este parámetro sea positivo para todos los sistemas estudiados permite analizar la efectividad de la adsorción de los mismos. Es decir, que los dendrones anfifílicos se adsorben preferentemente en la interfase y no en el seno de la disolución. Este comportamiento es comparable al que presentan los surfactantes

comerciales que forman sistemas micelares y que han sido objeto de estudio a través de los últimos años tal como se describió en la introducción de este capítulo.

De esta forma, cuando un sistema muestra esta preferencia por la interfase tiende a saturarla rápidamente desplazando las moléculas de agua presentes, de manera que se favorezca de forma directa la formación de agregados en la disolución. En otras palabras, un gran exceso superficial aumenta la saturación de la interfase y disminuye el valor de la CMC del sistema, este fenómeno se observa en la mayoría de los dendrones.

Por otro lado, el área por molécula ocupada (factor **A**) depende del exceso superficial, siendo estos dos parámetros químico-físicos inversamente proporcionales. Este parámetro concuerda en este caso con el tamaño de la cuña siendo posible observar un incremento en este valor a medida que aumenta la generación en casi todos los sistemas. En este punto es bueno enfatizar que según estos resultados, la manera en que se ubiquen los dendrones en la interfase dependerá tanto de la longitud de la cadena alifática como de la carga de los grupos funcionales presentes en la periferia. Así, dendrones de la misma generación funcionalizados con el mismo ácido graso pero con distinto grupo iónico en la periferia ocupan diferente área.

Por otro lado, sistemas de igual generación y carga pero funcionalizados con diferente ácido graso, como los compuestos **44** y **47**, presentan también diferencias en este parámetro. Así, el sistema que posee ácido palmítico en su estructura presenta un área más pequeña que aquel sistema funcionalizado con ácido hexanoico. Ésto se relaciona con la efectividad de la adsorción del dendrón en la interfase que para el sistema **47** se encuentra más favorecido. De forma casi general y siguiendo este patrón, los sistemas anfifílicos aniónicos cuya parte hidrófoba es más larga favorecen la formación de una monocapa en la interfase en donde las moléculas empaquetadas se encuentran mucho más cerca. Este comportamiento no se observa en los sistemas catiónicos debido a que las fuerzas de repulsión no son contrarrestadas por la presencia del electrolito.

Finalmente, con el propósito de analizar un poco más a fondo el efecto que tiene la concentración de sal sobre los parámetros estudiados en la interfase de la disolución, se realizó el mismo tratamiento usando la ecuación de Gibbs para dos valores distintos de fuerza iónica (Tabla 3.7).

Compuestos Aniónicos	NaCl (mM)	CMC ( $\mu\text{M}$ )	$\Gamma$ ( $\mu\text{mol}\cdot\text{m}^{-2}$ )	A ( $\text{nm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ )
$\text{C}_{16}\text{G}_1$ (47)	2	50	0,77	2,1
$\text{C}_{16}\text{G}_1$ (47)	20	6	2,7	0,61

**Tabla 3.7** Propiedades interfaciales según la concentración de electrolito.

Al adicionar mayor concentración de electrolito, aumenta la adsorción del sistema en la interfase agua/aire lo cual hace que el exceso superficial aumente y el área por molécula disminuya. Ésto se ve favorecido por la disminución entre las fuerzas de repulsión presentes en la cabeza del dendrón.

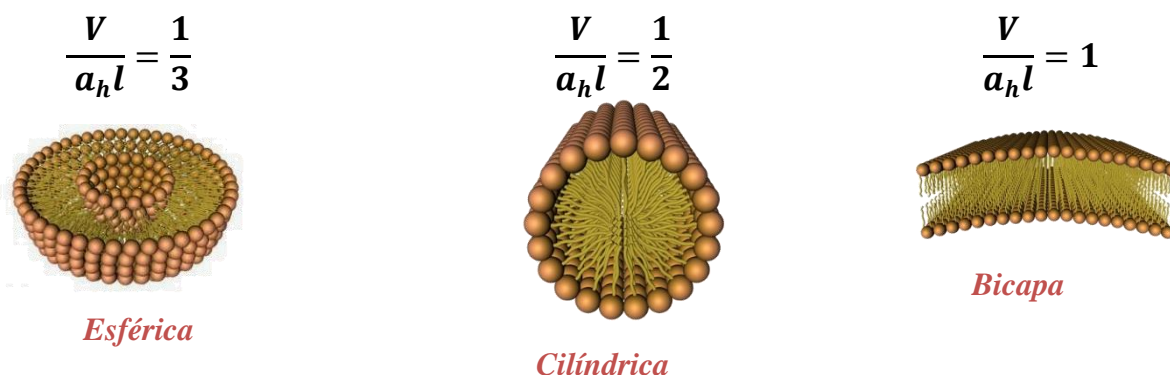
- Geometría del agregado supramolecular

La forma de un agregado supramolecular depende de algunos parámetros como la repulsión existente entre los grupos iónicos que promueven la formación de agregados esféricos. Esta tendencia a minimizar el contacto del hidrocarburo con el agua favorece una conformación de bicapa. En base a ello, es posible calcular el factor de empaquetamiento P que relaciona los valores del área transversal de la cadena alifática  $\mathbf{a}_c$  y la cabeza de grupo  $\mathbf{a}_h$ . El área de la cadena alquílica puede ser calculada y representada a partir del volumen ( $\mathbf{v}$ ) y la máxima longitud de la cadena alquílica ( $\mathbf{l}$ ) cuyo dato dependerá del número de átomos de carbono que constituyen la cadena  $n_c$ .<sup>43</sup>

$$\mathbf{v} = 27,4 + 26,9 n_c$$

$$\mathbf{l} = 1,5 + 1,26 n_c$$

En el año 1976, Israelachvili, Mitchell y Ninham<sup>44</sup> publicaron una teoría similar a la descripción anterior basada en la geometría de varias estructuras micelares y el espacio ocupado por los grupos hidrofílicos e hidrofóbicos que componen la molécula anfifílica. De esta manera, estos autores representan el factor de empaquetamiento mediante la expresión  $P = V/a_h l$  simplificando así un poco la expresión inicial. El valor resultante da información precisa de la forma del agregado presente en la disolución.<sup>45</sup>



**Figura 3.25** Geometría del agregado supramolecular dependiendo de P.

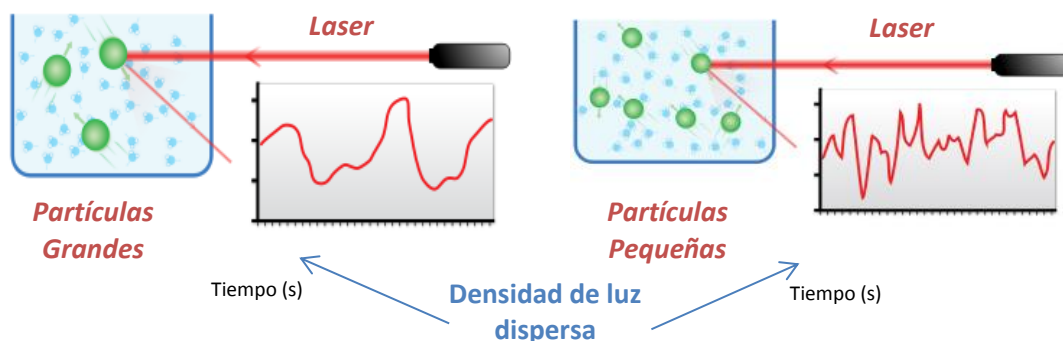
Estructuras compuestas de unidades anfifílicas iónicas a menudo poseen un parámetro P con valores por debajo de 0,33 puesto que debido a la repulsión existente entre los grupos hidrofílicos, el área transversal de la estructura suele ser grande a pesar de que se adicione un electrolito. De esta forma, la adición de sal disminuye las repulsiones electrostáticas lo cual provoca que el área transversal de la cabeza también disminuya generando sistemas de mayor tamaño pero con la misma conformación estructural.

Teniendo presentes estos parámetros teóricos y ante la imposibilidad de realizar los cálculos para determinar el factor P para nuestros sistemas, se puede concluir a partir del tipo de estructura y de los valores de tensión superficial obtenidos que estamos trabajando probablemente con sistemas micelares esféricos.

#### 3.3.4.2 Determinación del radio hidrodinámico por DLS

La dispersión dinámica de luz (DDL o DLS, por sus siglas en inglés de "Dynamic light Scattering"), es una técnica químico-física empleada para la determinación de la

distribución de tamaños de partículas en suspensión o macromoléculas en solución.<sup>46</sup> Como consecuencia del movimiento browniano, las posiciones relativas de las partículas varían constantemente entre sí provocando cambios en las condiciones de interferencia y en la propia intensidad de dispersión.



**Figura 3.26** Representación del modelo de medición por DLS.

Si las partículas se mueven rápidamente (partículas pequeñas), también se acelera la variación de la intensidad de dispersión. Por el contrario, las partículas lentas (grandes) presentan menos variaciones. Vale la pena enfatizar que el término dinámica no se refiere al movimiento de la muestra como un conjunto sino a la vibración de las partículas que la componen<sup>47</sup> (Figura 3.26). Siguiendo este principio, se determinó el diámetro hidrodinámico  $d_H$  de todos los sistemas dendríticos iónicos heterofuncionalizados con ácidos grasos en el punto focal, utilizando como instrumento un Zetasizer Nano 2S (Malvern Instruments) a temperatura ambiente. Este parámetro fue medido a una concentración por debajo de la CMC y a tres concentraciones por encima de ella con el fin de observar la estabilidad de las micelas formadas (Tabla 3.8 y 3.9)

Sistemas aniónicos	$1,6 \times 10^{-6}$ M	$2,5 \times 10^{-5}$ M	$5,0 \times 10^{-5}$ M	$1 \times 10^{-4}$ M
46	59,63 nm	5,05 nm	4,35 nm	4,85 nm
47	39,53 nm	6,85 nm	7,08 nm	6,60 nm
48	51,37 nm	5,86 nm	5,86 nm	5,19 nm
49	105,3 nm	5,03 nm	5,38 nm	4,92 nm

Debajo de la CMC

Arriba de la CMC

**Tabla 3.8** Diámetro hidrodinámico de los sistemas aniónicos.

Sistemas catiónicos	$1,6 \times 10^{-6}$ M	$5 \times 10^{-5}$ M	$2 \times 10^{-5}$ M	$3 \times 10^{-4}$ M
64	175,6 nm	4,03 nm	6,23 nm	6,39 nm
65	28,29 nm	6,44 nm	6,23 nm	6,39 nm
66	41,27 nm	4,63 nm	4,64 nm	4,71 nm
67	95,35 nm	4,46 nm	4,49 nm	4,58 nm

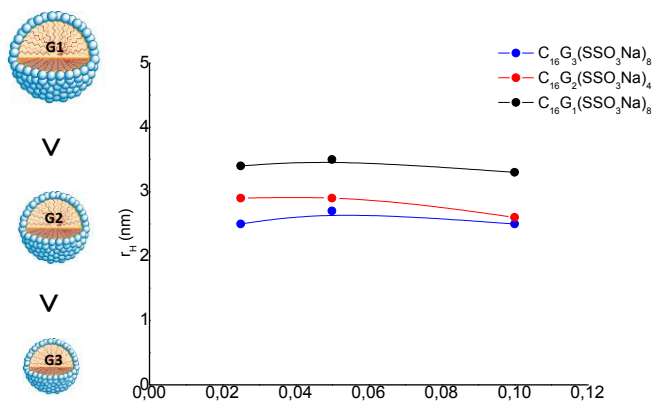
Debajo de la CMC

Arriba de la CMC

**Tabla 3.9** Diámetro hidrodinámico de los sistemas catiónicos.

Los datos obtenidos muestran claramente que la concentración del sistema dendrítico por encima de la CMC no afecta representativamente el tamaño de la micela. Esto permite concluir entonces que cuando se adiciona más cantidad de dendrones a la disolución se produce un aumento en el número de micelas y no en su tamaño promedio. Este comportamiento que se puede evidenciar de forma más clara en la Figura 3.27 es típico de sistemas con geometría esférica, lo que corrobora la conclusión presentada anteriormente.

Así mismo, el tamaño del dendrón influye de manera significativa sobre las dimensiones del agregado supramolecular. Es posible evidenciar que a medida que aumenta la generación, disminuye el diámetro de las micelas lo cual es coherente con la teoría, puesto que al tratarse de un proceso de auto-ensamblaje se favorecerá la agregación de los sistemas cuya cabeza este más compacta. Esta situación se fundamenta en la repulsión de cargas y el impedimento estérico.



**Figura 3.27** Diámetro hidrodinámico medido por DLS para los compuestos 47-49.

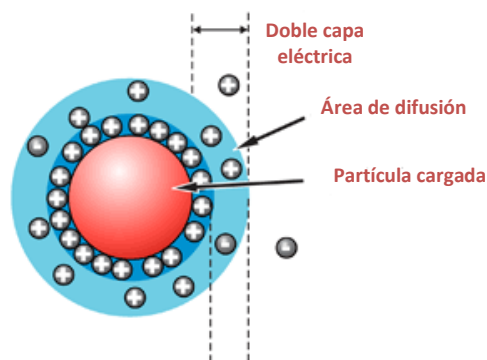


Es evidente que los sistemas con ácidos grasos de cadena larga presentan agregados micelares de mayor radio que aquellos funcionalizados con ácido hexanoico, como resultado de la longitud y el volumen que ocupa la cadena alifática. De la misma manera, los sistemas aniónicos son capaces de formar micelas más grandes que los sistemas catiónicos, lo cual complementa el planteamiento que relaciona la carga de la molécula con el área que ocupa.

Finalmente, cuando el sistema aún no ha formado dichos agregados, es decir por debajo de la CMC, el valor del diámetro no sigue una tendencia determinada. Ésto es debido a que por debajo de la CMC los dendrones forman agregados no homogéneos y desestructurados. Los sistemas catiónicos con ácido hexanoico en el punto focal, **62-63**, no presentan radios hidrodinámicos definidos lo cual concuerda satisfactoriamente con las medidas realizadas por otros métodos que revelaban la falta de formación de agregados micelares.

### 3.3.4.3 Determinación del potencial zeta ( $\zeta$ )

Este parámetro utilizado para estudiar y analizar partículas de tamaño nanométrico, se define como el potencial de difusión eléctrico existente en la doble capa que rodea las nanopartículas en disolución. De igual forma, puede ser considerado como una medida de la repulsión entre los coloides que posean carga similar y que se encuentran muy cercanos.



**Figura 3.28** Esquema de la doble capa eléctrica en la medida de potencial zeta.

La estabilidad de un sistema coloidal puede determinarse también analizando el valor de esta medida. Dependiendo de esto, una partícula se puede considerar aproximadamente neutra si se encuentra entre 10 y -10 mV mientras que si está por arriba de 30 mV o por debajo de -30 mV son consideradas fuertemente iónicas.<sup>48</sup> De esta manera, a modo de ejemplo, se determinó el potencial zeta de varias soluciones de diferente concentración del compuesto aniónico **47** por encima de la CMC en presencia y ausencia de fuerza iónica (Tabla 3.10).

Concentración (μM)	Potencial zeta sin NaCl (mV)	Potencial zeta con 20 mM de NaCl (mV)
500	-52,3	-61,2
1000	-51,7	-57,3
5000	-54,9	-63,7

**Tabla 3.10** Medida del potencial zeta del compuesto **47** con y sin sal a concentraciones por arriba de la CMC.

Aparentemente la presencia de sal en las disoluciones no afecta de manera significativa el valor del potencial zeta. Es posible entonces establecer que dicho parámetro para este compuesto en concreto se encuentra cercano a  $-61 \pm 5$  mV con fuerza iónica y a  $52 \pm 5$  mV sin fuerza iónica, indicando la gran estabilidad que posee este tipo de agregados.

En conclusión, es posible determinar que nuestros sistemas dendríticos iónicos funcionalizados con ácidos grasos en el punto focal tienen la capacidad de formar agregados micelares en disolución acuosa. Estas estructuras son estables y su formación ocurre de manera espontánea. De igual forma, se pudo observar que la adición de un electrolito en las disoluciones, tiene un efecto positivo sobre el proceso de formación de estos agregados. Finalmente, las características químico-físicas de estas micelas tales como el tamaño, el área que ocupan y la forma de las mismas, dependerán del tamaño de la cadena hidrofóbica, de la generación del dendrón y de la concentración del sistema en disolución.

### 3.4 BIBLIOGRAFÍA

- (1) van Dongen, S. F.; de Hoog, H.-P. M.; Peters, R. J.; Nallani, M.; Nolte, R. J.; van Hest, J. C. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6212.
- (2) Zolotarskaya, O. Y.; Xu, L.; Valerie, K.; Yang, H. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 58600.
- (3) Sağır, T.; Işık, S.; Şenel, M. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 4867.
- (4) Dijkgraaf, I.; Rijnders, A. Y.; Soede, A.; Dechesne, A. C.; van Esse, G. W.; Brouwer, A. J.; Corstens, F. H. M.; Boerman, O. C.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 935.
- (5) Kose, M. M.; Onbulak, S.; Yilmaz, I. I.; Sanyal, A. *Macromolecules.* **2011**, *44*, 2707.
- (6) Fuentes-Paniagua, E.; Serramía, M. J.; Sánchez-Nieves, J.; Álvarez, S.; Muñoz-Fernández, M. Á.; Gómez, R.; de la Mata, F. J. *Eur. Polym. J.* **2015**, *71*, 61.
- (7) Luo, K.; Liu, G.; She, W.; Wang, Q.; Wang, G.; He, B.; Ai, H.; Gong, Q.; Song, B.; Gu, Z. *Biomaterials.* **2011**, *32*, 7951.
- (8) Čudina, O.; Brborić, J.; Janković, I.; Karljiković-Rajić, K.; Vladimirov, S. *Colloids Surface B.* **2008**, *65*, 80.
- (9) Enache, M.; Anghelache, I.; Volanschi, E. *Int. J. Pharm.* **2010**, *390*, 100.
- (10) Rosenbaum, I.; Harnoy, A. J.; Tirosch, E.; Buzhor, M.; Segal, M.; Frid, L.; Shaharabani, R.; Avinery, R.; Beck, R.; Amir, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2276.
- (11) Petersen, H.; Fechner, P. M.; Fischer, D.; Kissel, T. *Macromolecules.* **2002**, *35*, 6867.
- (12) Tian, H.; Deng, C.; Lin, H.; Sun, J.; Deng, M.; Chen, X.; Jing, X. *Biomaterials.* **2005**, *26*, 4209.
- (13) Lee, J. W.; Kim, J. H.; Kim, H. J.; Han, S. C.; Kim, J. H.; Shin, W. S.; Jin, S.-H. *Bioconjugate. Chem.* **2007**, *18*, 579.
- (14) Hua, C.; Peng, S.-M.; Dong, C.-M. *Macromolecules.* **2008**, *41*, 6686.
- (15) Yu, H.; Nie, Y.; Dohmen, C.; Li, Y.; Wagner, E. *Biomacromolecules.* **2011**, *12*, 2039.
- (16) Dirks, A. T. J.; Nolte, R. J.; Cornelissen, J. J. *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 3953.
- (17) Malhotra, S.; Calderón, M.; Prasad, A. K.; Parmar, V. S.; Haag, R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2228.
- (18) Malhotra, S.; Bauer, H.; Tschiche, A.; Staedtler, A. M.; Mohr, A.; Calderón, M.; Parmar, V. S.; Hoeke, L.; Sharbati, S.; Einspanier, R. *Biomacromolecules.* **2012**, *13*, 3087.
- (19) Saha, A.; Ramakrishnan, S. *Macromolecules* **2009**, *42*, 4028.
- (20) Kumari, M.; Gupta, S.; Achazi, K.; Böttcher, C.; Khandare, J.; Sharma, S. K.; Haag, R. *Macromol. Rapid Commun.* **2015**, *36*, 254.
- (21) Tian, L.; Hammond, P. T. *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 3976.
- (22) Percec, V.; Wilson, D. A.; Leowanawat, P.; Wilson, C. J.; Hughes, A. D.; Kaucher, M. S.; Hammer, D. A.; Levine, D. H.; Kim, A. J.; Bates, F. S. *Science.* **2010**, *328*, 1009.

- (23) Zhang, X.; Rehm, S.; Safont-Sempere, M. M.; Würthner, F. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 623.
- (24) Guo, C.; Al-Jamal, W. T.; Toma, F. M.; Bianco, A.; Prato, M.; Al-Jamal, K. T.; Kostarelos, K. *Bioconjugate Chem.* **2015**, *26*, 1370.
- (25) Discher, B. M.; Won, Y.-Y.; Ege, D. S.; Lee, J. C.; Bates, F. S.; Discher, D. E.; Hammer, D. A. *Science.* **1999**, *284*, 1143.
- (26) Galán, M.; Fuentes-Paniagua, E.; de la Mata, F. J.; Gómez, R. *Organometallics.* **2014**, *33*, 3977.
- (27) Fuentes-Paniagua, E.; Peña-González, C. E.; Galán, M.; Gómez, R.; de la Mata, F. J.; Sánchez-Nieves, J. *Organometallics.* **2013**, *32*, 1789.
- (28) Feng, J.; Wu, S.; Wang, H.; Liu, S. *Colloid Surface A.* **2016**, *504*, 190.
- (29) Fuji, M.; Kato, T.; Zhang, F.-Z.; Takahashi, M. *Ceram. Int.* **2006**, *32*, 797.
- (30) Nagaraj, K.; Sakthinathan, S.; Arunachalam, S. *J. Iran. Chem. Soc.* **2015**, *12*, 267.
- (31) Jackson, L. P.; Andrade, R.; Pleasent, I.; Grady, B. P. *J. Surfactants. Deterg.* **2014**, *17*, 911.
- (32) Zhu, Q.; Huang, L.; Su, J.; Liu, S. *Chem. Commun.* **2013**, *50*, 1107.
- (33) YAN, F.; WANG, X.-g.; CAO, X.-l.; SONG, X.-w.; LI, Z.-q.; ZHAO, S.; AN, J.-y.; YU, J.-y. *Photographic Science and Photochemistry* **2007**, *2*, 004.
- (34) Nguyen, H. T.; Chang, W.-S.; Nguyen, N. C.; Chen, S.-S.; Chang, H.-M. *Water Sci. Technol.* **2015**, *72*, 2045.
- (35) Katime, I.; Quintana, J. R.; Villacampa, M. *Rev. Iberoam. Polím.* **2003**, *4*, 123.
- (36) Salager, J. L.; Anton, R. *Universidad de Los Andes, Facultad de Ingeniería, Escuela de Ingeniería Química, Lab. Fórmulación, Interfases, Reología y Procesos, Mérida, Venezuela* **2005**.
- (37) Luo, G.; Qi, X.; Han, C.; Liu, C.; Gui, J. *J. Surfactants. Deterg.* **2013**, *16*, 531.
- (38) Sunayana, S., National institute of technology, Roukela. **2010**.
- (39) Leontidis, E. *Curr. Opin. Colloid. Interface. Sci.* **2002**, *7*, 81.
- (40) Sidim, T. *Asian J. Chem.* **2016**, *28*, 459.
- (41) Sakai, K.; Umezawa, S.; Tamura, M.; Takamatsu, Y.; Tsuchiya, K.; Torigoe, K.; Ohkubo, T.; Yoshimura, T.; Esumi, K.; Sakai, H.; Abe, M. *J. Colloid. Interf. Sci.* **2008**, *318*, 440.
- (42) Ao, M.; Huang, P.; Xu, G.; Yang, X.; Wang, Y. *Colloid. Polym. Sci.* **2009**, *287*, 395.
- (43) Pasqualí, R. C.; Bregni, C.; Serrao, R. *Acta Farm Bonaerense.* **2005**, *24*.
- (44) Israelachvili, J. N.; Mitchell, D. J.; Ninham, B. W. *J. Chem. Soc., Faraday Trans 2.* **1976**, *72*, 1525.
- (45) Singh, G.; Singh, G.; Kang, T. S. *The Journal of Physical Chemistry B* **2016**, *120*, 1092.
- (46) Foord, R.; Jakeman, E.; Oliver, C.; Pike, E. *Nature* **1970**, *227*, 242.
- (47) Estelrich, J.; Pons, M. *Industria farmacéutica: Equipos, Procesos y Tecnología.* **1991**, 81.
- (48) McNeil, S. E. *Characterization of nanoparticles intended for drug delivery*; Springer, **2011**; Vol. 697.



## CAPÍTULO 4

---

### *DENDRONIZACIÓN DE NANOTUBOS DE CARBONO CON CUÑAS IÓNICAS DE NATURALEZA CARBOSILANO*



## 4.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

La nanotecnología trabaja con sistemas de tamaño nanoscópico, considerados normalmente, entre 1 y 100 nanómetros. Dentro de este campo de estudio es posible encontrar algunos materiales nanoestructurados entre los que destacan los nanotubos de carbono o CNTs (*Carbon nanotubes*) por sus siglas en inglés.

Los nanotubos de carbono son una forma alotrópica del carbono. Dependiendo de su estructura, los CNTs pueden clasificarse en dos categorías: nanotubos de carbono de pared sencilla (SWCNTs) y nanotubos de carbono de paredes múltiples (MWCNTs). La diferencia entre estos dos tipos se encuentra en el número de capas de grafeno enrolladas una dentro de la otra formando estructuras cilíndricas.<sup>1</sup> Los sistemas multicapa presentan un espacio aproximado de 0,34 nm entre una capa y otra que es exactamente el mismo que existe en las capas de grafeno planas.<sup>2</sup>

Uno de los primeros trabajos que describía la síntesis de filamentos de carbono fue publicado por Hugues y Chambers, quienes sintetizaron este tipo de filamentos mediante una técnica de vapor utilizando hidrogeno y metano<sup>3</sup>. No fue hasta en 1950 cuando fue posible observar a través de microscopia de transmisión electrónica (TEM) dichas estructuras y validarlas. Sin embargo, en el año 1991 Iijima introdujo finalmente este tipo de nanomateriales con las propiedades y características que se conocen en la actualidad.<sup>2</sup>

### 4.1.1. Características generales de los CNTs.

Los nanotubos de carbono poseen propiedades estructurales, mecánicas y electrónicas excepcionales que difícilmente pueden ser encontradas en otros nanomateriales. Aún así, su pobre solubilidad, la toxicidad biológica y la baja biocompatibilidad que presentan han hecho que sea necesario conjugarlos con otras moléculas para poder obtener sistemas más dispersos (aunque la mayoría de trabajos utilizan el término “solubles”), menos tóxicos y más biocompatibles. Para lograr este objetivo muchos trabajos han centrado sus esfuerzos en la funcionalización de su superficie utilizando moléculas de distinta naturaleza como polímeros lineales o hiperramificados, dendrímeros, proteínas o lípidos, entre otros.<sup>4</sup>



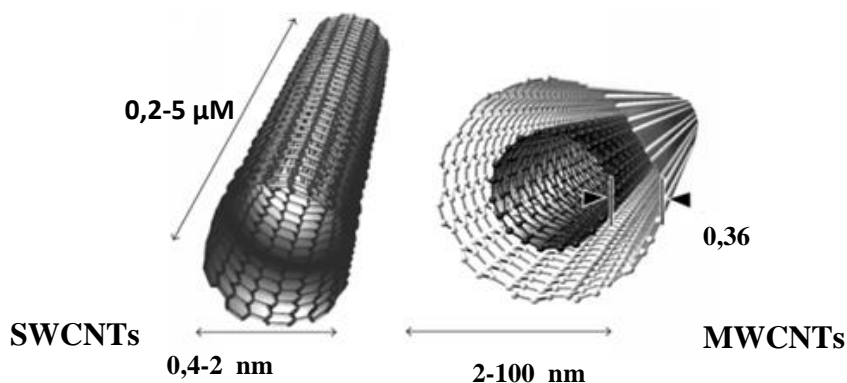
Estos sistemas conjugados han presentado un elevado interés en muchos campos de la investigación, aunque sin duda alguna dentro de la biomedicina es donde más se han estudiado. Este hecho se ha visto reflejado en el alto número de trabajos publicados durante los últimos años donde dichos sistemas han sido utilizados en ingeniería biomédica,<sup>5-7</sup> neurobiología,<sup>8</sup> como agentes de imagen,<sup>9</sup> para transporte de fármacos,<sup>10,11</sup> en terapia del cáncer,<sup>12,13</sup> terapia génica,<sup>14</sup> terapia celular<sup>15</sup> y en la modulación de algunas funciones moleculares.<sup>16</sup>

Así, estudios previos han demostrado que el uso de nanotubos de carbono como vehículos de transporte de moléculas terapéuticamente activas es una manera de mejorar su biodistribución y aumentar el tiempo de circulación en la sangre.<sup>17</sup> Una de las propiedades más importantes que han demostrado tener este tipo de sistemas radica en su capacidad para atravesar barreras o membranas biológicas presentes en el cuerpo humano sin generar respuestas inmunogénicas ni efectos tóxicos.

#### **4.1.2 Metodologías para la funcionalización de CNTs.**

La funcionalización de nanotubos de carbono utilizando moléculas de distinta naturaleza se puede realizar básicamente a través de la formación de enlaces covalentes o interacciones no covalentes.<sup>18</sup> Dicha funcionalización ha demostrado ser una herramienta eficaz para evitar problemas de agregación aumentando la dispersión de los nanotubos en distintos medios y mejorando a su vez la interacción con las células. Este hecho realza su función como sistemas transportadores de moléculas terapéuticas.

De esta manera, en términos de reactividad es posible subdividir la estructura de los nanotubos de carbono en dos zonas: los extremos y la pared transversal. Después de analizar las interacciones establecidas entre este nanomaterial y una gran variedad de compuestos, se ha determinado que los extremos del nanotubo tienen mayor tendencia a establecer enlaces covalentes mientras que las paredes prefieren las interacciones no covalentes<sup>19</sup> (Figura 4.1).



**Figura 4.1** Tipos, zonas y medidas de los nanotubos de carbono.

(i) Funcionalización no covalente

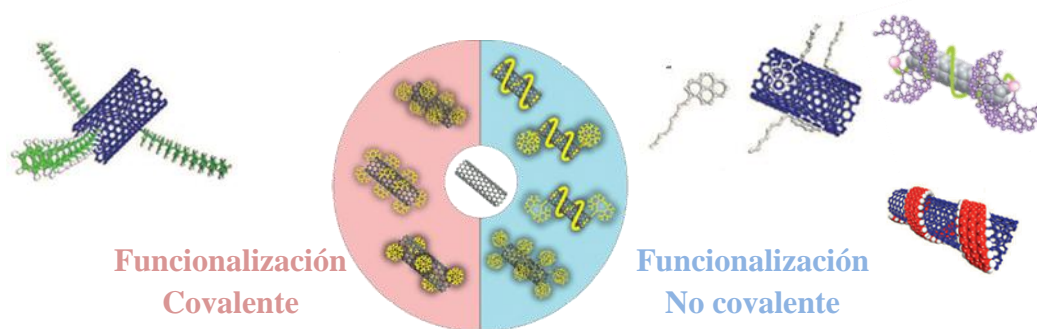
Las interacciones de tipo Van der Waals,  $\pi$ - $\pi$  e hidrofóbicas de grupos funcionales biocompatibles con la superficie de los CNTs, como algunos surfactantes, ácidos grasos o los biopolímeros, se encuentran dentro de este tipo de funcionalización. La principal característica de esta metodología es la mínima modificación superficial que ocasiona al nanomaterial ayudándolo a mantener sus características electrónicas iniciales puesto que se trata de una red de anillos aromáticos.<sup>20</sup>

(ii) Funcionalización covalente

La funcionalización con grupos biocompatibles, principalmente en los extremos de los CNTs, es otro método de funcionalización. La modificación de estos nanomateriales a través de esta metodología se ha convertido en una plataforma adecuada para establecer enlaces más fuertes dando lugar a complejos con mayor estabilidad. Algunas de las reacciones más comunes que dan como resultado enlaces de este tipo son la halogenación,<sup>21</sup> hidrogenación,<sup>22</sup> cicloadición,<sup>23</sup> y las adiciones electrofílica<sup>24</sup> y nucleofílica.<sup>25</sup>

La mayoría de técnicas conocidas para la funcionalización covalente de nanotubos de carbono generan algunas impurezas y algunos subproductos de reacción. Por esto, la oxidación de nanotubos de carbono utilizando ácidos fuertes como ácido nítrico o ácido

sulfúrico, se presenta como una excelente alternativa para establecer enlaces de este tipo, ofreciendo la posibilidad de purificar los sistemas obtenidos. Este proceso da como resultado la funcionalización del nanotubo con grupos carboxílicos (COOH), los cuales aparecen sobre los puntos defectuosos formados en las paredes pero mayoritariamente en los extremos del mismo.<sup>26</sup> Estos grupos ofrecen la posibilidad de ser derivatizados en una etapa posterior a través de reacciones de amidación o esterificación, utilizando algunas moléculas de interés como polietilenglicol (PEG) o compuestos hidrófilos. Los productos finales han mostrado tener la capacidad de formar nanoconjugados estables en medios biológicos.



**Figura 4.2** Diferentes metodologías para la funcionalización de CNTs.

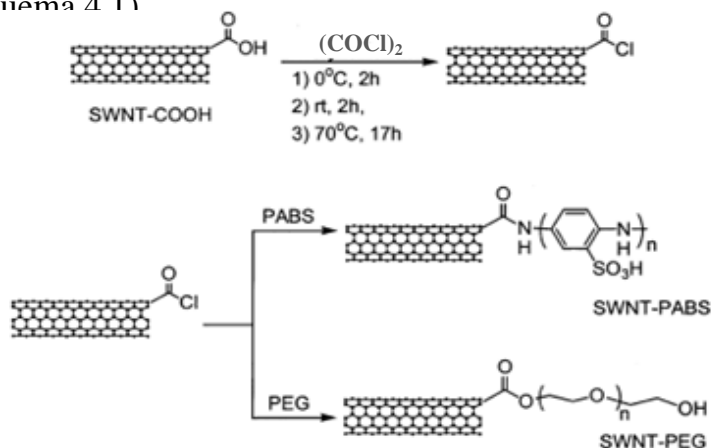
### 4.1.3 Formación de sistemas híbridos utilizando nanotubos de carbono.

En la bibliografía es posible encontrar un gran número de moléculas y compuestos que han sido utilizados en la funcionalización de nanotubos de carbono. En este caso en particular se presentan algunos ejemplos en los que se utilizan principalmente polímeros y sistemas dendríticos a través de enlaces covalentes e interacciones no covalentes debido a que estos protocolos han servido de base para la síntesis de los sistemas que se presentan en esta memoria.

#### 4.1.3.1 Sistemas híbridos a partir de CNTs y polímeros

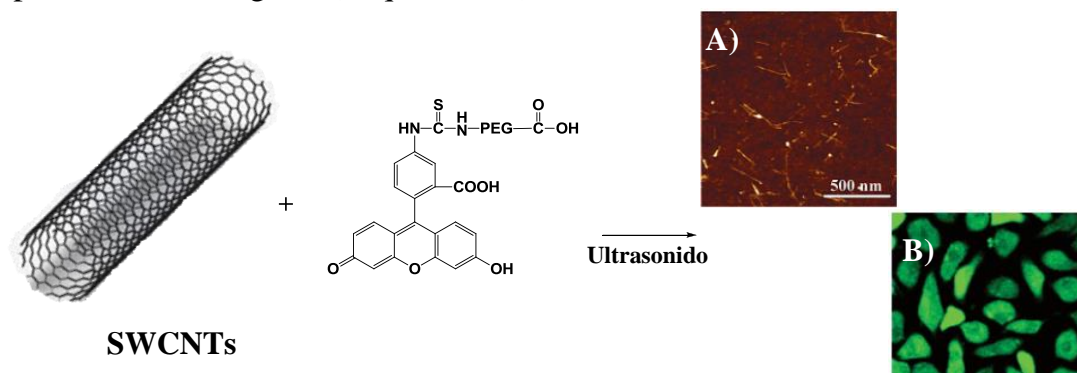
En el año 2004, el grupo de Haddon y colaboradores publicaron la funcionalización de nanotubos de carbono de pared sencilla (SWCNTs) con unidades de polietilenglicol (PEG) y poli(ácido aminobencensulfónico) (PABS), a través de enlaces covalentes.<sup>27</sup> Estos

sistemas solubles en agua representaron uno de los primeros intentos de funcionalización con copolímeros, los cuales fueron utilizados como elementos activos de sensores electrónicos<sup>28</sup> (Esquema 4.1)



**Esquema 4.1** Funcionalización de nanotubos de carbono con PEG y PABS.

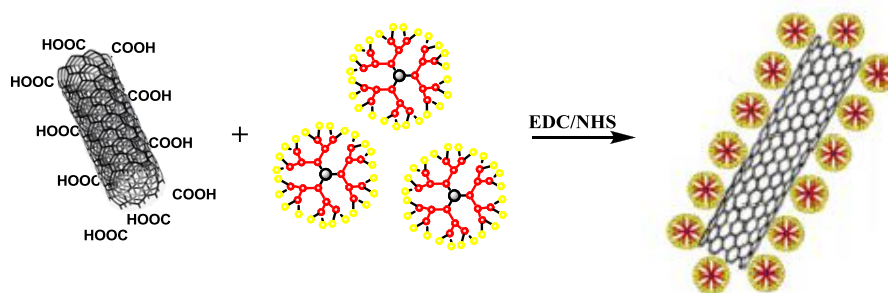
Dentro de la misma línea, se encuentra la funcionalización de nanotubos de carbono utilizando unidades de polietilenglicol modificadas con fluoresceína en uno de sus extremos. Esta interacción al ser de tipo  $\pi$ - $\pi$  (no covalente) mantiene las propiedades electrónicas del nanotubo y da como resultado sistemas con buena dispersión en medio acuoso.<sup>29</sup> La fluorescencia presente en el híbrido final ha sido de gran utilidad para la observación, clasificación y detección de un tipo particular de células cancerígenas en algunas aplicaciones biológicas (Esquema 4.2).



**Esquema 4.2** Funcionalización de CNTs con polímeros por interacción no covalente. (A) AFM, y (B) Fluorescencia confocal de células incubadas con el híbrido.

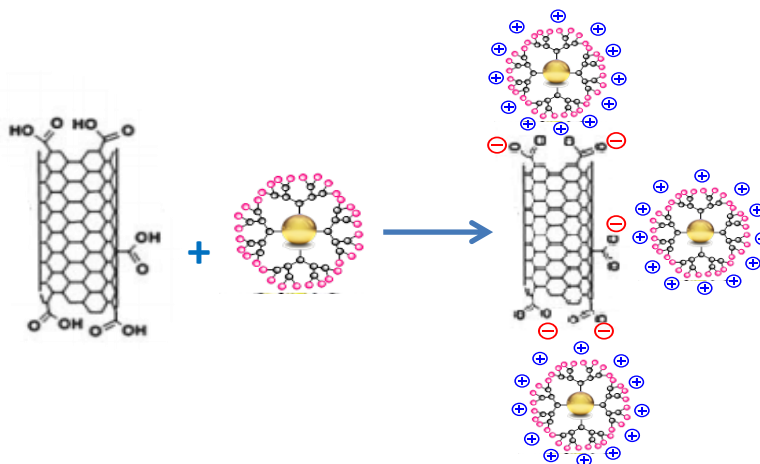
4.1.3.2 Sistemas híbridos a partir de CNTs y dendrímeros esféricos

La funcionalización con dendrímeros ha sido realizada sobre sistemas de diferente naturaleza.<sup>30</sup> Los compuestos sintetizados utilizando dendrímeros PAMAM son los más comunes en la bibliografía. Siguiendo un procedimiento sencillo, la funcionalización de MWCNTs con dendrímeros de cuarta generación que poseen grupos  $-NH_2$  en la periferia se realiza a través de la formación de enlaces covalentes tipo amida en presencia un agente acoplante como el EDC.<sup>31</sup> Estos sistemas solubles en agua han sido utilizados como vehículos de transporte de algunos fármacos iónicos (Esquema 4.3).



**Esquema 4.3** Diagrama de funcionalización de MWCNTs con PAMAM-G4.

Dentro del uso de sistemas de la misma topología, en el año 2010 Herrero y colaboradores<sup>32</sup> presentaron la funcionalización de SWCNTs a través de interacciones electrostáticas utilizando nanopartículas de oro encapsuladas en dendrímeros tipo PAMAM de sexta generación como nanotransportadores de fármacos y como agentes de imagen (Esquema 4.4).

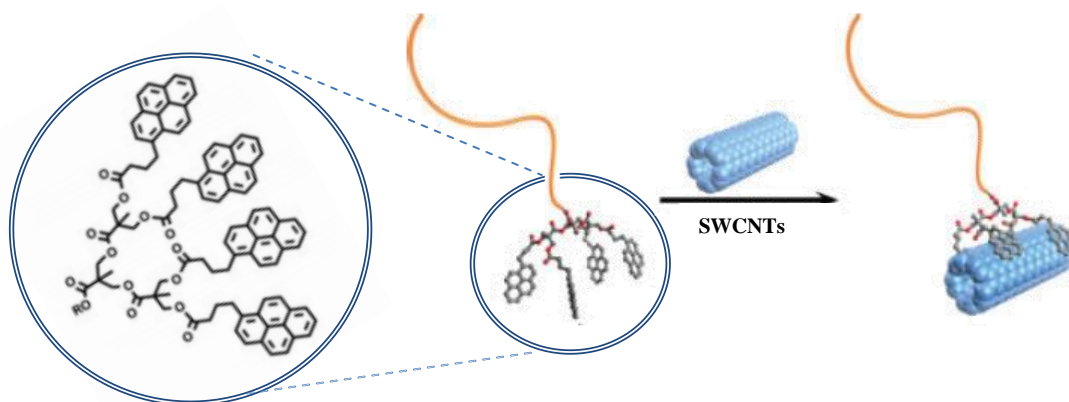


**Esquema 4.4** SWCNTs funcionalizados con nanopartículas de oro encapsuladas con PAMAM-G6.

#### 4.1.3.3. Sistemas híbridos a partir de CNTs y dendrones

El uso de cuñas dendríticas para la funcionalización de nanotubos de carbono también se encuentra descrito en la literatura. De forma adicional, algunos derivados de hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH's) como el naftaleno, antraceno y pireno han sido unidos sobre polímeros y cuñas dendríticas, que serán utilizadas posteriormente en la formación de híbridos con los nanotubos de carbono a través de interacciones no covalentes tipo  $\pi$ - $\pi$ .

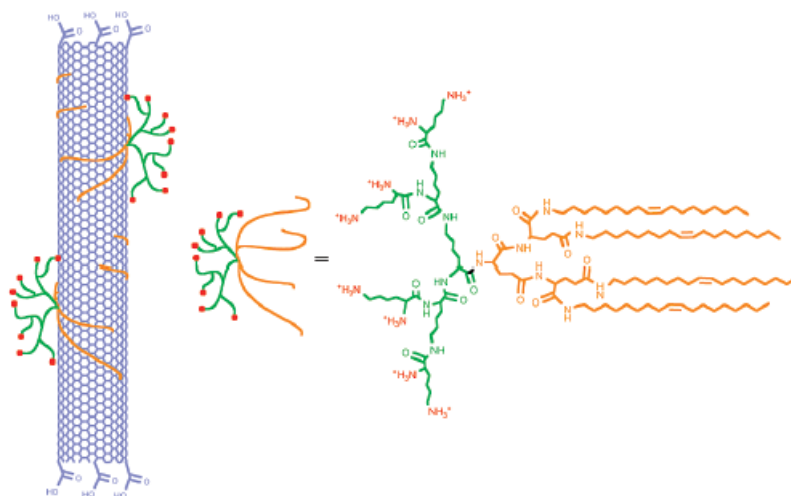
No son muchos los sistemas que han sido funcionalizados con cuñas dendríticas si se compara con el uso de polímeros lineales.<sup>33-36</sup> Aún así, en el año 2009 dendrones de naturaleza poliéster que contenían una cadena polimérica lineal en el punto focal fueron funcionalizados con un derivado pireno en la periferia a través de un acoplamiento ácido-alcohol.<sup>37</sup> Estas moléculas se anclaron posteriormente a nanotubos de carbono de pared sencilla y múltiple (SWCNTs y MWCNTs) dando como resultado sistemas solubles en agua con interesantes propiedades químico-físicas (Figura 4.3).



**Figura 4.3** Interacción entre un sistema híbrido polímero-dendron poliéster y SWCNTs.

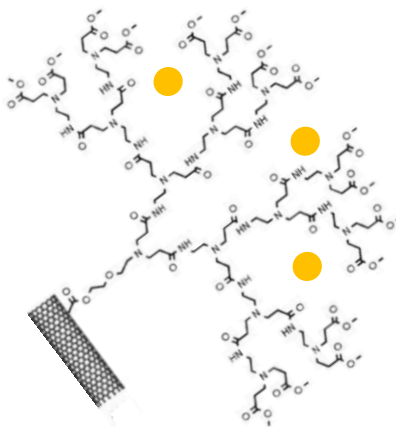
Por otro lado, algunos trabajos utilizan las interacciones no covalentes que se producen por la compatibilidad existente entre la hidrofobia de fragmentos alifáticos presentes en las moléculas y la superficie de los nanotubos. Así en el año 2009, se publicó la funcionalización no covalente de SWCNTs con sistemas dendríticos tipo Janus constituidos en un extremo por un dendron catiónico formado a partir de aminoácidos naturales y en el otro el mismo dendron pero funcionalizado con hidrocarburos

insaturados.<sup>38</sup> Estos complejos han sido utilizados como vehículos de transporte de ácidos nucleicos y fármacos (Figura 4.4).



**Figura 4.4** Interacción entre el nanotubo de carbono y las cadenas hidrocarbonadas del sistema dendrítico.

La funcionalización de nanotubos de carbono utilizando dendrones a través de enlaces covalentes fue publicada por Haddleton y colaboradores,<sup>39</sup> quienes en el año 2006 funcionalizaron nanotubos de carbono oxidados (SWCNTs-COOH) a través de la formación de un enlace de tipo éster. Los híbridos resultantes fueron utilizados como plantillas para depositar átomos de oro. Estos sistemas fueron caracterizados a través de microscopía electrónica de transmisión (TEM) (Figura 4.5).



**Figura 4.5** Sistemas híbridos con partículas de oro depositadas sobre dendrones.

Finalmente, vale la pena mencionar que son muy pocos los trabajos publicados en los que se presentan nanotubos de carbono funcionalizados con sistemas cargados negativamente. Algunos de los pocos que existen describen interacciones de van der Waals entre la parte hidrofóbica de algunos tensoactivos, como el dodecil sulfato de sodio SDS, y la pared del nanotubo dando como resultado la formación de dispersiones estables en agua.<sup>40</sup> Estudios químico-físicos también han mostrado que estos surfactantes se organizan en forma de semicilindros sobre la superficie del nanomaterial, modificando sus propiedades de la misma manera que lo hacen los polímeros y los dendrones.<sup>41</sup>



## 4.2 PRESENTACIÓN Y OBJETIVOS

En el **Capítulo 4** se describe la formación de cuñas dendríticas de naturaleza carbosilano funcionalizadas con grupos alilo y vinilo en la periferia y un grupo pireno en el punto focal, a través de una reacción de esterificación. Estos sistemas fueron funcionalizados posteriormente con grupos iónicos en la superficie, tales como  $-\text{SO}_3\text{Na}$ ,  $-\text{NMe}_2\text{HCl}$  o  $-\text{NMe}_3\text{I}$ , con el fin generar sistemas solubles y estables en agua.

Las unidades de pireno presentes en la estructura dendrítica además de permitir su caracterización por medidas de fluorescencia, son capaces de establecer interacciones no covalentes de tipo  $\pi$ - $\pi$  con los anillos aromáticos presentes en el cuerpo de los nanotubos de carbono, lo cual favorece la funcionalización de la superficie de estos nanomateriales. Con el fin de obtener productos de partida más dispersos en agua, se presenta la oxidación de los nanotubos de carbono seguida de la adición covalente de unidades de polietilenglicol o HMDA a través de la formación de enlaces de tipo amido sobre los grupos  $-\text{COOH}$  del mismo.

Los objetivos particulares de este capítulo se presentan a continuación:

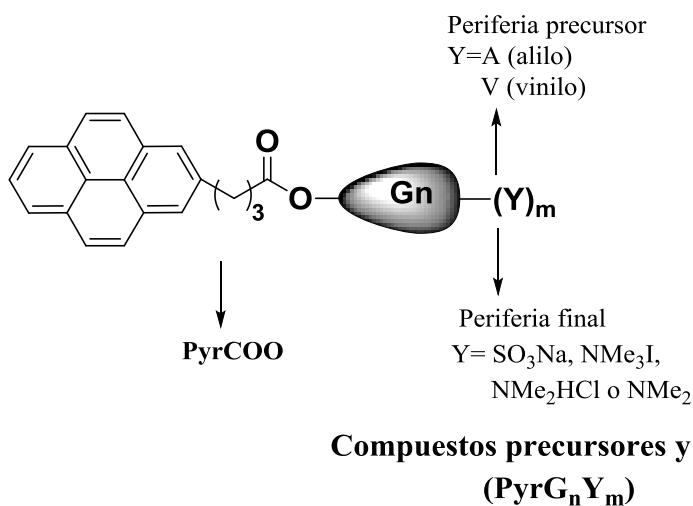
- Sintetizar y caracterizar diferentes familias de cuñas dendríticas iónicas de naturaleza carbosilano funcionalizadas con pireno en el punto focal.
- Realizar la oxidación y posterior funcionalización de los extremos de los nanotubos de carbono de pared sencilla SWCNTs y de pared múltiple MWCNTs utilizando unidades de PEG y HMDA para obtener sistemas dispersos en agua.
- Dendronizar los nanotubos de carbono modificados anteriormente con cuñas dendríticas iónicas.

### 4.3 DENDRONES IÓNICOS DE NATURALEZA CARBOSILANO FUNCIONALIZADOS CON PIRENO EN EL PUNTO FOCAL.

#### 4.3.1 Nomenclatura de las cuñas dendríticas precursoras y los compuestos finales.

Las cuñas dendríticas sintetizadas en este apartado fueron obtenidas a partir de dendrones de naturaleza carbosilano de generación 1, 2 y 3 con un átomo de bromo en el punto focal, sintetizados previamente por nuestro grupo de investigación.<sup>42,43</sup>

Con el fin de simplificar los esquemas de reacción, la nomenclatura que se utilizará para nombrar los compuestos obtenidos se muestra a continuación.



**Figura 4.6** Nomenclatura de dendrones carbosilano con un derivado pireno en el punto focal.

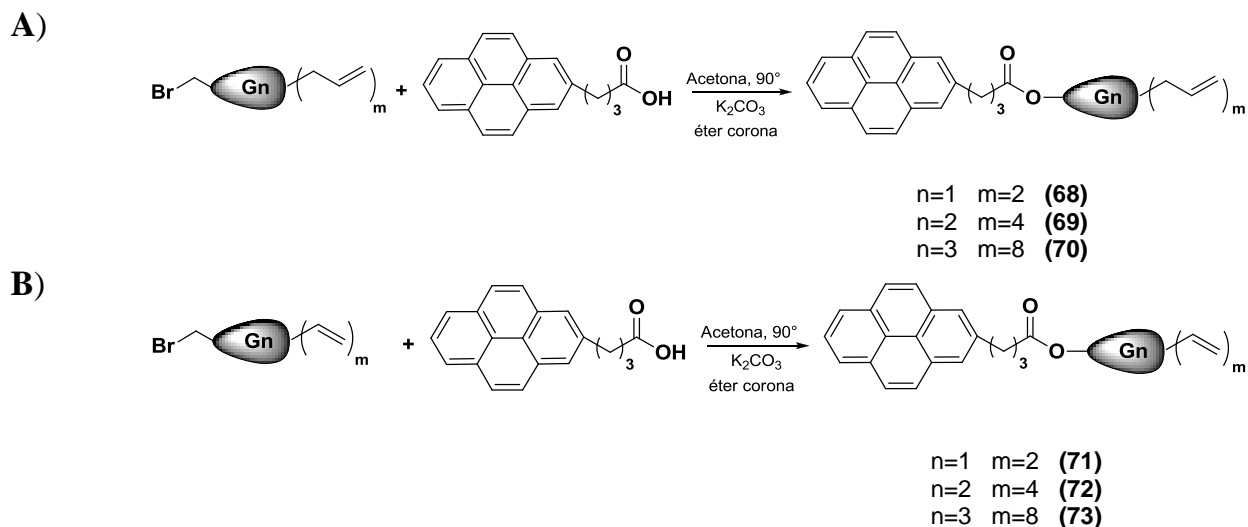
#### 4.3.2 Síntesis y caracterización de sistemas dendríticos precursores.

La funcionalización de cuñas dendríticas de naturaleza carbosilano con un derivado pireno en el punto focal, a través de la formación de un enlace tipo éster, se realizó con el objetivo de poder dendronizar nanotubos de carbono a través de interacciones no covalentes de tipo  $\pi$ - $\pi$ .

➤ Procedimiento sintético

El acoplamiento de una unidad de pireno sobre cuñas dendríticas de naturaleza carbosilano que poseen un átomo de bromo en el punto focal y grupos alilo en la periferia fue realizada a través de una reacción de esterificación. En vista de que los grupos alilo presentan baja reactividad frente a la reacción de adición tiol-eno con tioles cargados positivamente, en este caso se procedió a trabajar de forma paralela con cuñas funcionalizadas con grupos vinilo en miras de obtener sistemas aniónicos y catiónicos.

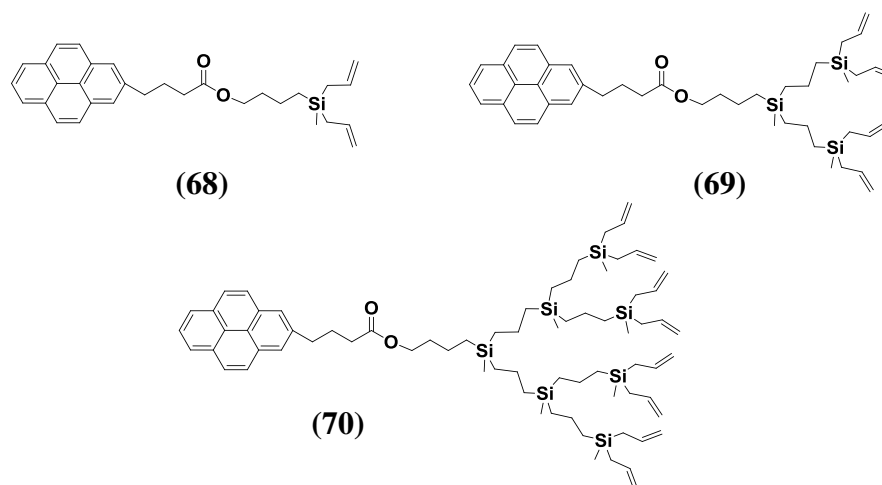
De forma general, todos los sistemas utilizados siguen el mismo procedimiento sintético donde un equivalente de ácido 1-pirenobutírico (PyrCOOH) se hace reaccionar con un equivalente de cuña dendrítica del tipo  $\text{BrG}_n\text{Y}_m$ . La esterificación se realiza en presencia de 10% de éter corona y dos equivalentes de carbonato de potasio, utilizando acetona como disolvente (Esquema 4.5).



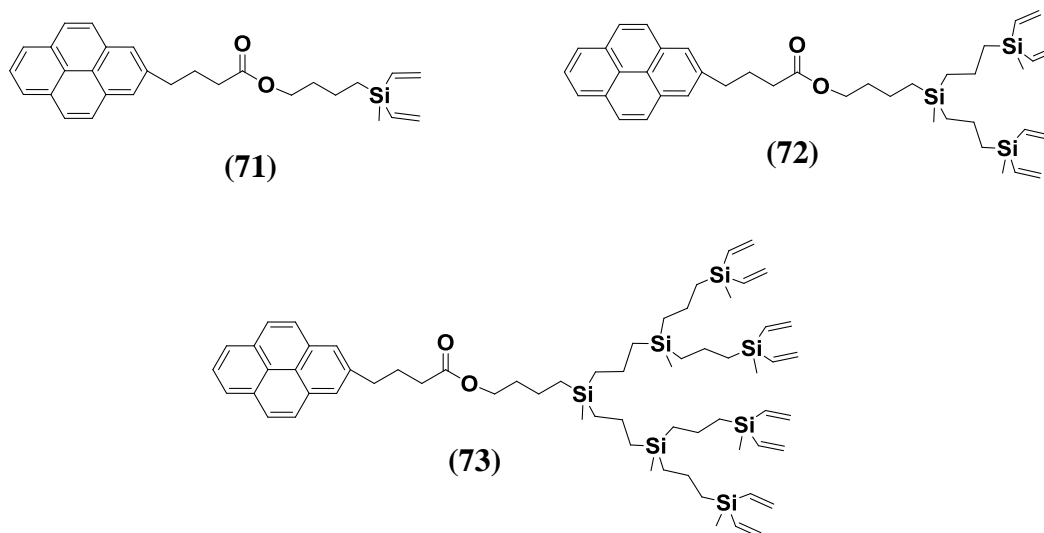
**Esquema 4.5** Dendrones funcionalizados con pireno en el punto focal con **(A)** grupos alilo y **(B)** grupos vinilo en la periferia.

La reacción es seguida a través de RMN de  $^1\text{H}$ . Cuando se observa la finalización de la misma se evapora el disolvente y el crudo es extraído utilizando una mezcla  $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica se seca y el éter corona es retirado usando silica gel. Finalmente, se obtienen

los compuestos de fórmula general  $\text{PyrG}_n\text{A}_m$  donde  $n=1$ ,  $m=2$  (**68**),  $n=2$ ,  $m=4$  (**69**),  $n=3$ ,  $m=8$  (**70**) y los compuestos de fórmula general  $\text{PyrG}_n\text{V}_m$  donde  $n=1$ ,  $m=2$  (**71**),  $n=2$ ,  $m=4$  (**72**),  $n=3$ ,  $m=8$  (**73**), como aceites amarillos con buenos rendimientos cercanos al 90%.



**Figura 4.7** Ejemplos de estructuras de dendrones con pireno en el punto focal y grupos alilo.



**Figura 4.8** Ejemplos de estructuras de dendrones con pireno en el punto focal y grupos vinilo.

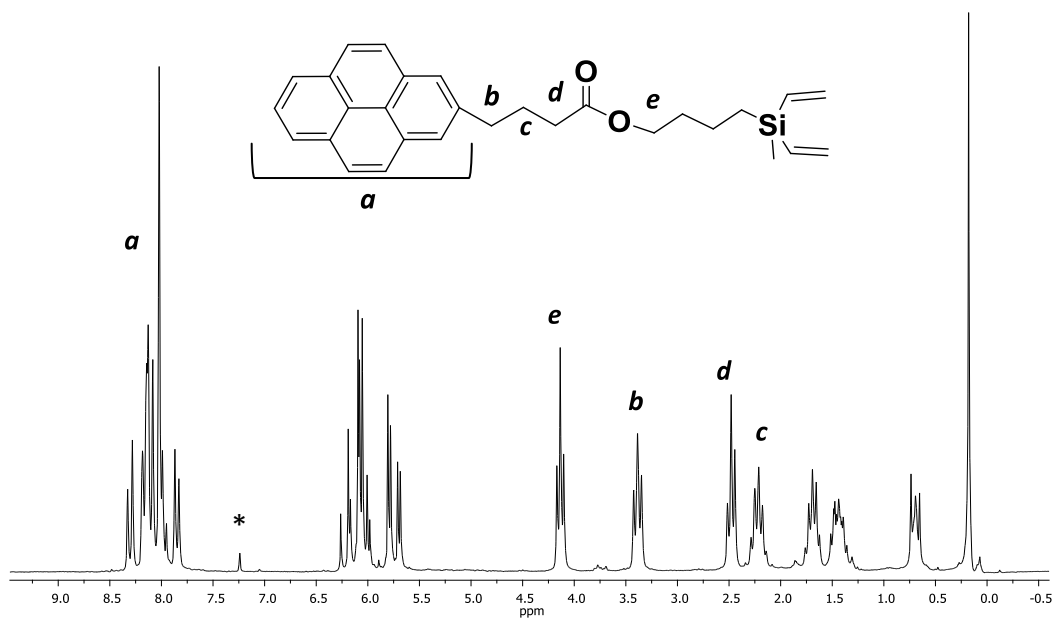
➤ Caracterización estructural

a) *Espectroscopia de resonancia magnética nuclear*

Teniendo presente que la caracterización del esqueleto dendrítico fue descrita en el apartado 2.4.2.1 y la correspondiente a los grupos alilo y vinilo se encuentra en el apartado 3.3.2, este estudio solo hará referencia a las señales producidas por el nuevo fragmento acoplado al punto focal del dendrón.

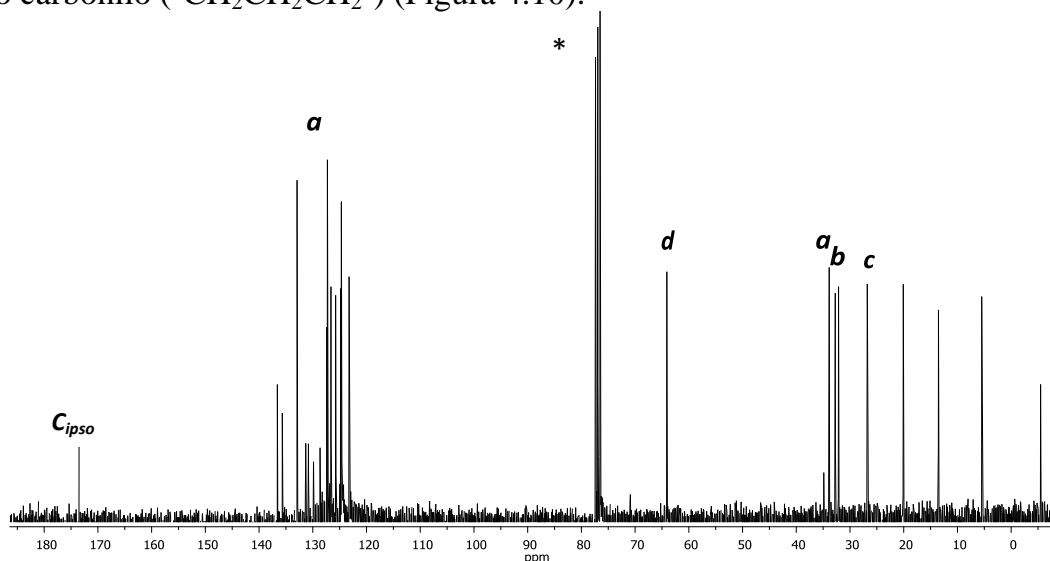
Así, a través de espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  es posible observar el acoplamiento entre la cuña dendrítica con un átomo de bromo en el punto focal y la molécula de pireno. Dentro de los desplazamientos más relevantes se puede observar que el triplete correspondiente al grupo metileno que estaba unido al átomo de bromo en la cuña de partida se desplaza a campo más bajo hasta 4,13 ppm (**e**). Por otra parte el nuevo fragmento adicionado a la estructura dendrítica presenta señales en dos zonas muy bien definidas del espectro.

En torno a 8,02 ppm se observa claramente el conjunto de señales correspondientes a los protones del grupo pireno (**a**), a su vez la cadena alifática  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  unida al derivado aromático policíclicos hidrocarbonado presenta tres señales a: 3,38 ppm el grupo  $-\text{CH}_2$  en posición alfa respecto al pireno (**b**), 2,21 ppm el grupo metileno intermedio (**c**) y 2,47 ppm el grupo metileno unido directamente al grupo carbonilo (**d**) (Figura 4.9).



**Figura 4.9** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para el compuesto **71** en  $^*\text{CDCl}_3$ .

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  permite corroborar la unión entre la cuña y el grupo pireno. Así, la señal que se encuentra en torno a 64,1 ppm corresponde al carbono del grupo metileno (**e**) de la cuña dendrítica unido tras el acoplamiento al grupo carbonilo. La señal correspondiente al carbono del grupo carbonilo resuena a 173,5 ppm y en la región entre 123,3 y 136,6 ppm se encuentran los carbonos aromáticos del grupo pireno (**a**). Por su parte, las tres señales que aparecen a 33,9 (**b**), 26,8 (**c**) y 32,7 (**d**) ppm corresponden, probablemente en este orden, a la cadena alifática que se encuentra entre el grupo pireno y el grupo carbonilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) (Figura 4.10).



**Figura 4.10** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para el compuesto **71** en  $^*\text{CDCl}_3$ .

### *b) Espectrometría de masas*

Los espectros de masas ESI-TOF muestran los picos correspondientes al ión molecular  $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$  de los dendrones precursores sintetizados en este apartado: **68** ( $m/z = 486$  uma), **69** ( $m/z = 739$  uma), **70** ( $m/z = 1244$  uma), **71** ( $m/z = 458$  uma), **72** ( $m/z = 682$  uma) y **73** ( $m/z = 1134$  uma) (Figura 4.11).

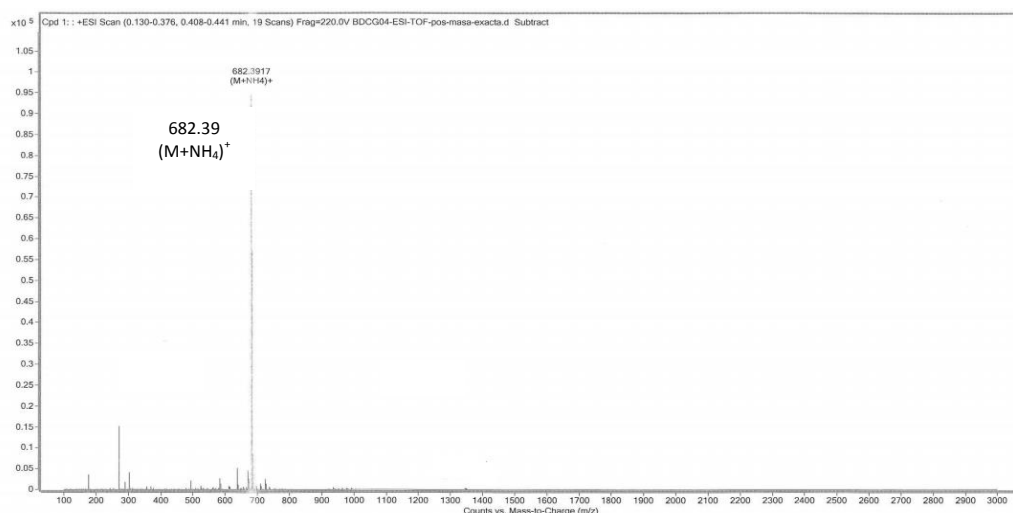


Figura 4.11 Espectro de masas del compuesto **72**.

### 4.3.3 Síntesis y caracterización de sistemas dendríticos iónicos.

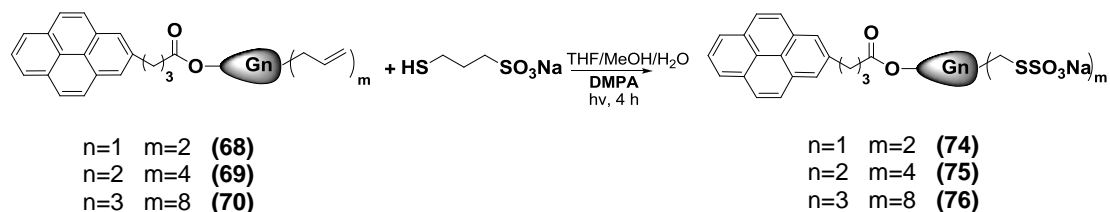
Al igual que se describe en los capítulos anteriores presentados en esta memoria, todos los compuestos precursores fueron funcionalizados con derivados tiol comerciales que soportan grupos de diferente naturaleza en su estructura a través de la reacción de adición tiol-eno. Esto permitió obtener sistemas iónicos tal como se detalla a continuación.

#### 4.3.3.1 Síntesis y caracterización de sistemas aniónicos

Los sistemas dendríticos sintetizados y funcionalizados con el derivado pireno en el punto focal y grupos alilo en la periferia, **68-70**, fueron tratados de forma selectiva con un derivado tiol que contenía grupos sulfonato en su estructura. La desaparición de las señales correspondientes a los grupos alilo indica el final de la reacción.

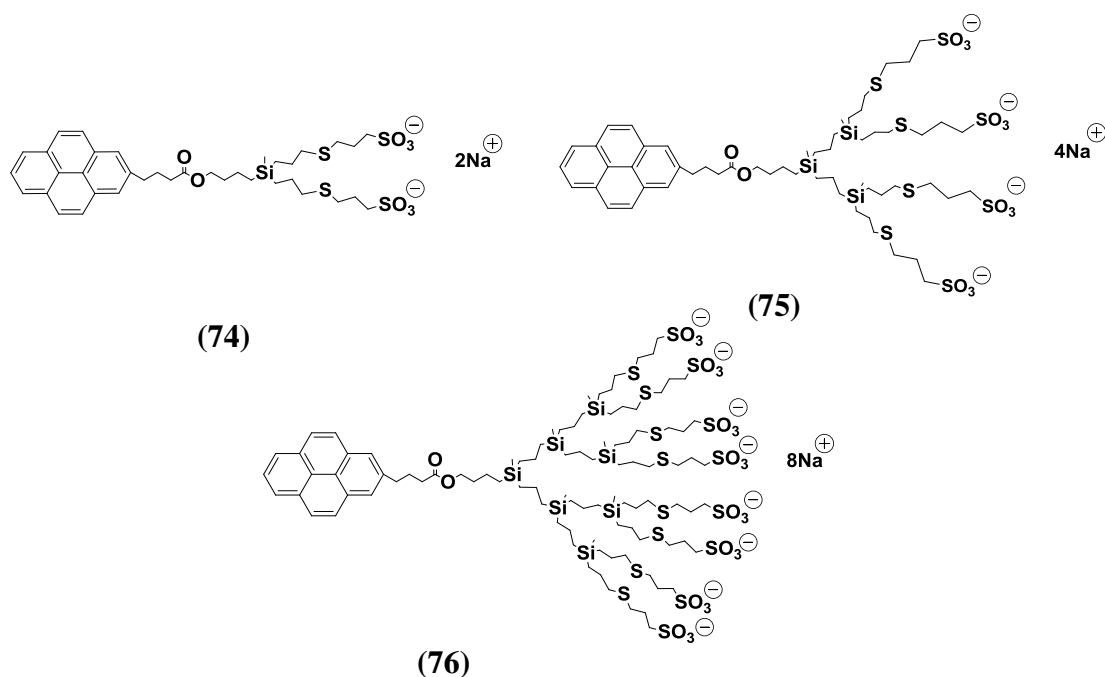
#### ➤ Procedimiento sintético

Las cuñas dendríticas de fórmula general  $\text{PyrG}_n\text{A}_m$ , correspondientes a los compuestos **68-70**, reaccionan con el derivado tiol, 3-mercapto-1-propanosulfonato sódico. La adición tiol-eno se lleva a cabo en presencia de DMPA bajo luz UV. De esta manera se obtienen los compuestos dendríticos de fórmula general  $\text{PyrG}_n(\text{SO}_3\text{Na})_m$  donde  $n=1$ ,  $m=2$  (**74**),  $n=2$ ,  $m=4$  (**75**) y  $n=3$ ,  $m=8$  (**76**) (Esquema 4.6).



**Esquema 4.6** Cuñas dendríticas funcionalizadas con pireno en el punto focal y grupos sulfonato en la periferia.

El sólido obtenido en cada una de las reacciones, se redisuelve en agua y se purifica a través de nanofiltración utilizando membranas de celulosa de corte MWCO=500 y MWCO=1000 Da. Los sólidos blancos que se obtienen después del proceso de purificación, se secan en la línea de vacío, permitiendo así obtener los compuestos **74-76**, solubles en agua, con altos rendimientos (80-87%) (Figura 4.12).



**Figura 4.12** Sistemas dendríticos funcionalizados con grupos aniónicos en la periferia y pireno en el punto focal.

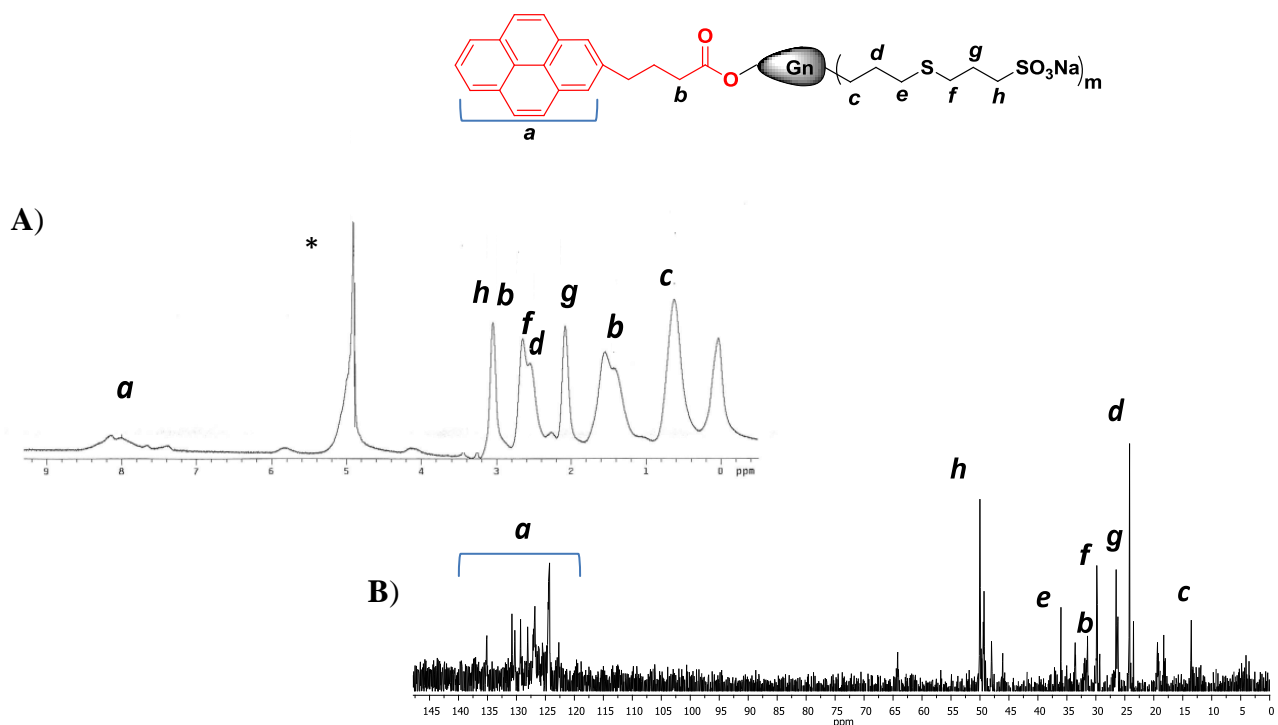
#### ➤ Caracterización estructural

Los sistemas aniónicos fueron caracterizados por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  utilizando agua deuterada como disolvente. Así, en el espectro se pueden apreciar las señales



correspondientes al nuevo fragmento tiol, donde destaca un multiplete a 3,04 ppm correspondiente al grupo metileno en posición  $\alpha$  (**h**) y otro a 2,07 ppm correspondiente al grupo metileno en posición  $\beta$  (**g**) respecto al grupo sulfonato.

Los dos grupos  $-\text{CH}_2$  que están unidos directamente al átomo de azufre resuenan a 2,64 ppm (**f**) y a 2,54 ppm (**e**). Los desplazamientos de las señales correspondientes al esqueleto dendrítico y al pireno no se ven alterados de forma significativa puesto que la funcionalización de la periferia no modifica la estructura interna del sistema dendrítico.



**Figura 4.13** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (A) y de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (B) para el compuesto **74** en  $^*\text{D}_2\text{O}$ .

De forma similar, el espectro obtenido por RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  permite observar la señal a 50,1 ppm correspondiente al carbono del grupo metileno unido directamente al grupo sulfonato (**h**). Los protones en posición  $\beta$  y  $\gamma$  con respecto al mismo grupo se observan a 24,5 (**g**) y 30,3 (**f**) ppm respectivamente. En la región comprendida entre 120 y 135 ppm resuenan los carbonos del derivado pireno (**a**) y es evidente la desaparición de las señales correspondientes a los carbonos de los grupos alilo. Las demás señales no se ven prácticamente afectadas.

Finalmente, los carbonos de la nueva cadena formada  $-\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{S}-$  resuenan a 12,9 (c), 23,9 (d) y 35,2 (e) ppm y corresponden a los grupos metileno en posición  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  respectivamente con respecto al átomo de silicio.

#### 4.3.3.2 Síntesis y caracterización de sistemas catiónicos

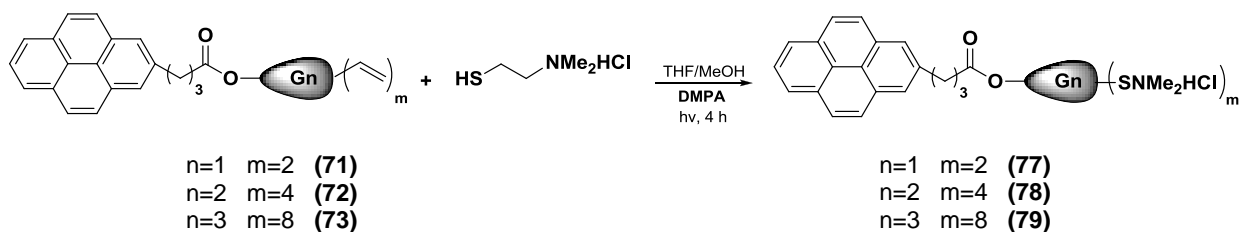
La síntesis de los sistemas dendríticos catiónicos se realizó a partir de las cuñas dendríticas con pireno en el punto focal y grupos vinilo en la periferia.

##### a) Compuestos con estructura $\text{PyrG}_n(\text{NMe}_2\text{H}^+\text{Cl}^-)_m$

Esta metodología sintética permite realizar la funcionalización de los dendrones precursores que corresponden a los compuestos **71-73** a través de la reacción de adición tiol-eno de forma análoga a la descrita para los sistemas con grupos alilo en la periferia.

##### ➤ Procedimiento sintético

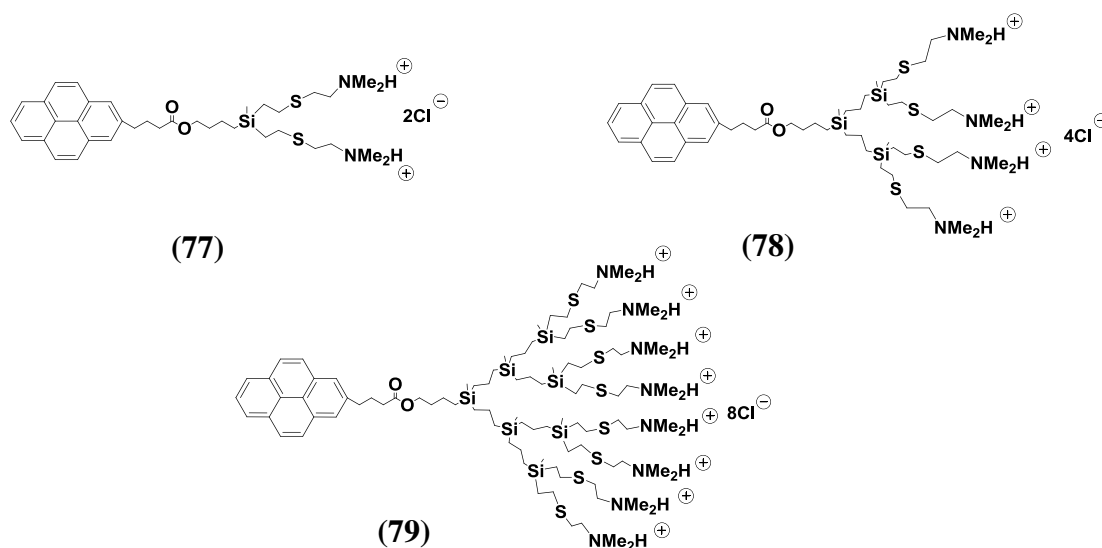
Los sistemas dendríticos de fórmula general  $\text{PyrG}_n\text{V}_m$  (**71-73**), se disuelven en una mezcla THF/MeOH (2:1). Sobre esta disolución se adiciona el derivado tiol 2-dimetilaminoetanotiol ( $\text{HSC}_2\text{H}_4\text{NMe}_2\text{HCl}$ ). La mezcla de reacción se deja 4 horas bajo luz ultravioleta y es seguida por RMN de  $^1\text{H}$ . Después de este tiempo es posible obtener los derivados de fórmula general  $\text{PyrG}_n(\text{SNMe}_2\text{H}^+\text{Cl}^-)_m$  donde  $n=1$ ,  $m=2$  (**77**),  $n=2$ ,  $m=4$  (**78**), y  $n=3$ ,  $m=8$  (**79**) (Esquema 4.7).



**Esquema 4.7** Cuñas dendríticas catiónicas funcionalizadas con pireno en el punto focal.

Los disolventes se evaporan y el producto de reacción se redisuelve en agua y se purifica por nanofiltración utilizando membranas de celulosa de corte MWCO=500 y

MWCO=1000 Da para eliminar el derivado tiol y el fotoiniciador. De esta forma, se obtienen los compuestos **77-79** con rendimientos altos cercanos al 84%, como sólidos blancos solubles en agua (Figura 4.14).



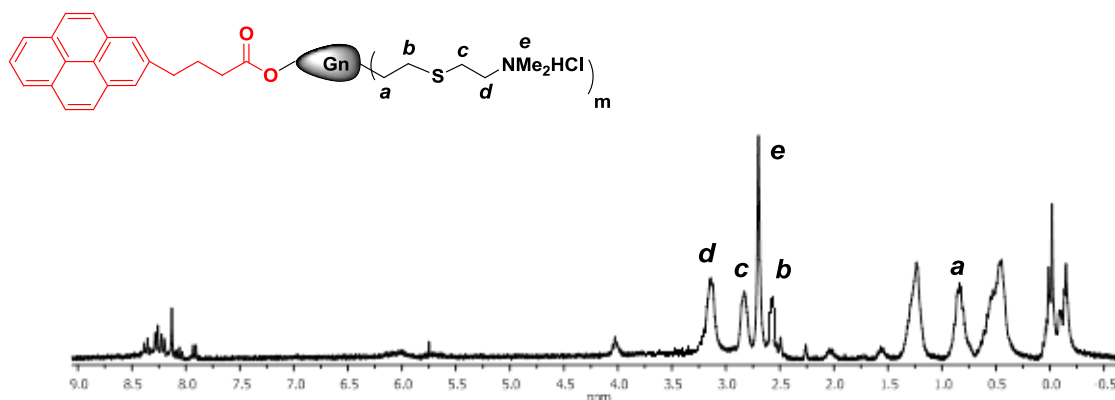
**Figura 4.14** Estructuras de los sistemas dendríticos funcionalizados con grupos  $\text{-NMe}_2\text{HCl}$  en la periferia y pireno en el punto focal.

➤ Caracterización estructural

Todos los sistemas fueron caracterizados por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ . Así, La desaparición de las señales correspondientes a los grupos vinilo corrobora la sustitución sobre los dobles enlaces. Los grupos metileno de la nueva cadena  $\text{-SiCH}_2\text{CH}_2\text{S-}$  que se forma se observan como dos multipletes: el primero a 0,84 ppm correspondiente a los protones que se encuentran sobre el carbono  $\alpha$  con respecto al átomo de silicio (**a**) y a 2,50 ppm los protones que se encuentran sobre el carbono  $\beta$  en la misma cadena (**b**).

El fragmento  $\text{-SCH}_2\text{CH}_2\text{N-}$  correspondiente al derivado tiol adicionado en la periferia del sistema dendrítico presenta tres señales características. Las dos primeras se pueden observar a 2,83 (**c**) y 3,15 (**d**) ppm que pertenecen a los grupos metilenos en posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  respectivamente con relación al átomo de azufre. Finalmente, la tercera señal es un singlete a 2,74 ppm que representa los grupos metilo que están unidos al átomo de

nitrógeno en el extremo de la cadena (**e**). Las demás señales del sistema dendrítico se encuentran asignadas en la parte experimental de esta memoria y no se describen en este apartado puesto que no sufren modificaciones representativas (Figura 4.15).



**Figura 4.15** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para el compuesto **79** en  $\text{DMSO-}d_6$ .

Estos sistemas también fueron caracterizados por de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  pero con el fin de no hacer repetitiva la asignación, esta se encuentra detallada en la sección experimental.

#### b) Compuestos con estructura $\text{PyrG}_n(\text{SNMe}_2)_m$

Como se describió en el capítulo anterior, el fragmento  $-\text{NMe}_2\text{HCl}$  es susceptible a sufrir una reacción de desprotonación en función del pH del medio, por lo que se procedió a cuaternizar el átomo de nitrógeno con otro grupo funcional a través de un enlace más estable. Para lograr este objetivo es necesario primero neutralizar los compuestos obtenidos en el paso anterior.

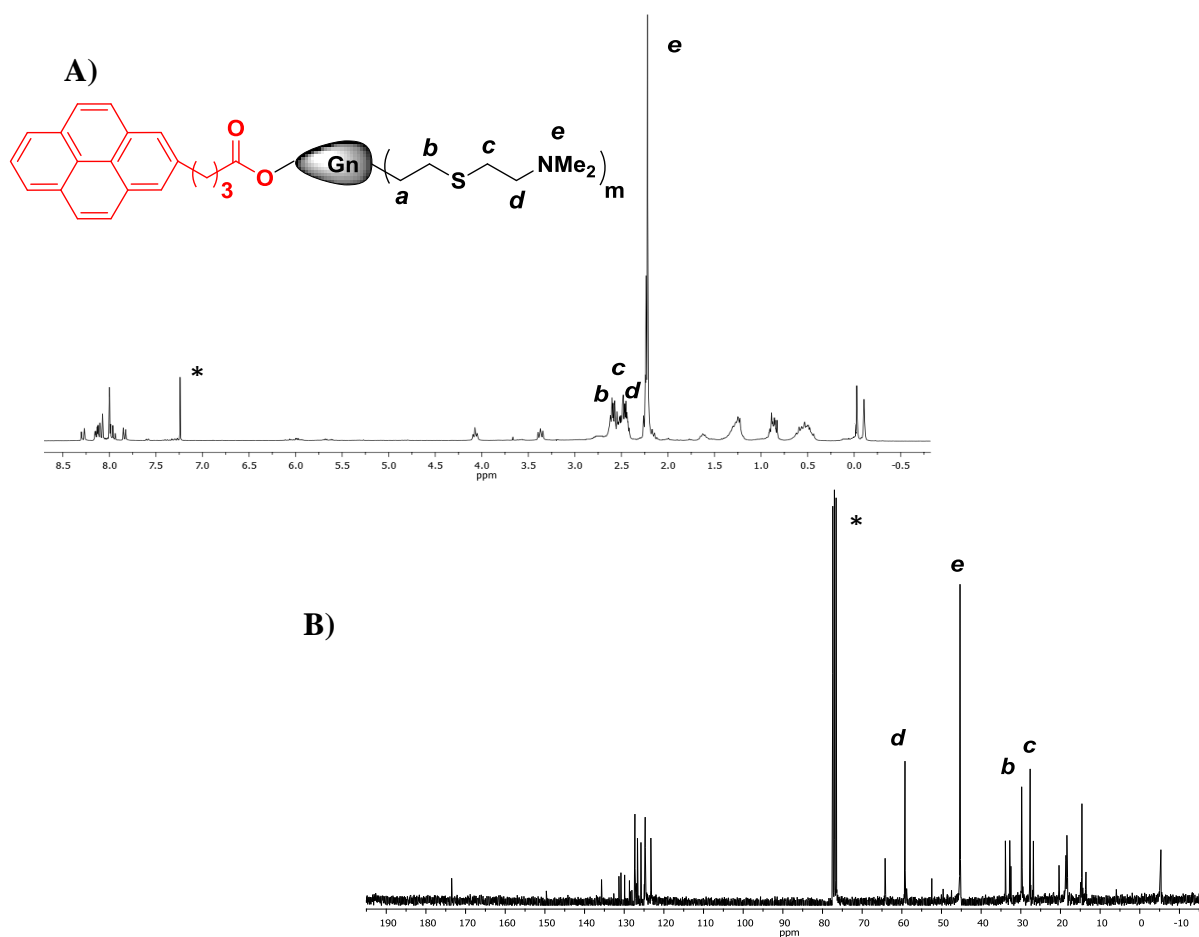
##### ➤ Procedimiento sintético

La adición estequiométrica de una base como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sobre las cuñas dendríticas disueltas en una mezcla  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , permite obtener los compuestos neutros de fórmula general  $\text{PyrG}_n(\text{SNMe}_2)_m$ , donde  $n=1$ ,  $m=2$  (**80**),  $n=2$ ,  $m=4$  (**81**) y  $n=3$ ,  $m=8$  (**82**) (Esquema 4.8).



multiplete (**d**) se desplaza desde 3,15 hasta 2,57 ppm y también la señal de los protones del fragmento  $-NMe_2$  cuyo singlete (**e**) se desplaza desde 2,74 hasta 2,21 ppm. Las demás señales no presentan desplazamientos significativos con respecto al espectro del sistema iónico.

De manera similar, en el espectro de RMN de  $^{13}C\{^1H\}$  casi todas las señales permanecen en el mismo desplazamiento excepto las correspondientes a los grupos mencionados anteriormente en el análisis del espectro de protón. Así, el carbono correspondiente a los grupos metilo (**e**) aparece a 45,2 ppm y el carbono del grupo metileno en posición  $\alpha$  respecto al átomo de nitrógeno (**d**) se observa a 59,1 ppm (Figura 4.17).



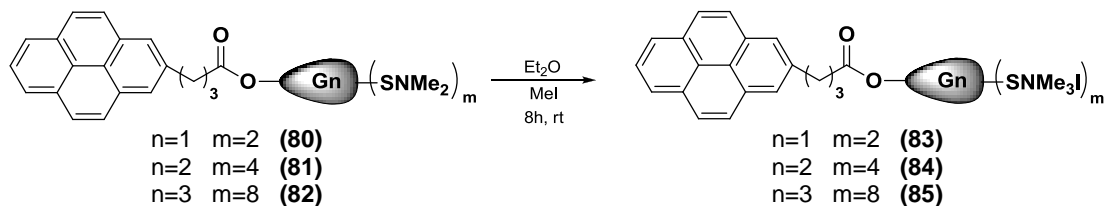
**Figura 4.17** Espectros de RMN de  $^1H$  (A) y de  $^{13}C\{^1H\}$  (B) para el compuesto **81** en  $^*CDCl_3$ .

c) Compuestos con estructura  $\text{PyrG}_n(\text{SNMe}_3\text{I})_m$

El proceso de cuaternización utilizando MeI ha demostrado ser una buena alternativa para obtener sistemas dendríticos solubles en agua con elevada estabilidad.

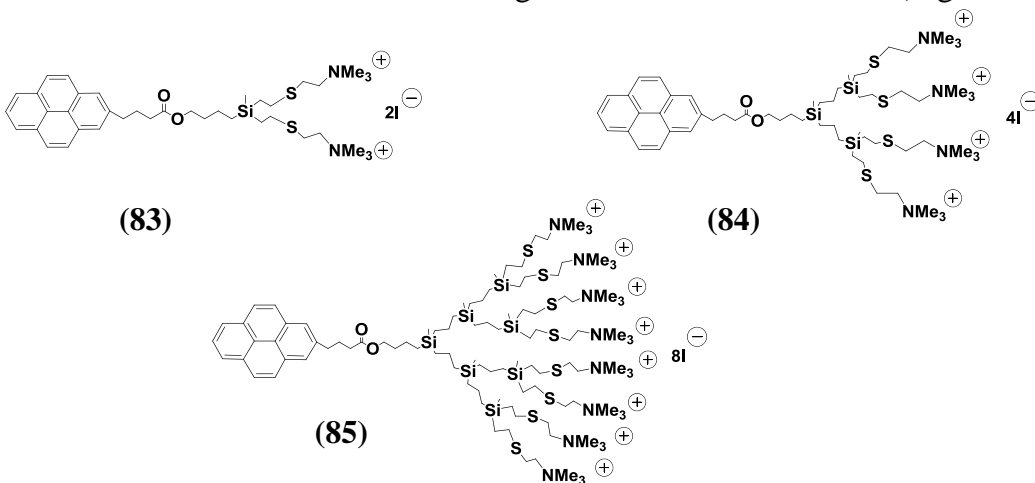
➤ Procedimiento sintético

Las cuñas dendríticas neutras funcionalizadas con pireno en el punto focal correspondientes a los compuestos **80-82** son disueltas en éter etílico y sobre ellas se adiciona un exceso de MeI. De esta manera, es posible obtener los compuestos catiónicos de fórmula general  $\text{PyrG}_n(\text{SNMe}_3\text{I})_m$ , donde  $n=1$ ,  $m=2$  (**83**),  $n=2$ ,  $m=4$  (**84**) y  $n=3$ ,  $m=8$  (**85**) (Esquema 4.9).



**Esquema 4.9** Cuaternización de las cuñas dendríticas neutras **80-82** utilizando MeI.

Tras evaporar el disolvente y el exceso de MeI, los compuestos sintetizados se secan utilizando la línea de vacío. De esta manera es posible obtener las cuñas dendríticas catiónicas funcionalizadas con pireno en el punto focal que corresponden a los compuestos **83-85** como sólidos blancos solubles en agua con altos rendimientos (Figura 4.18).

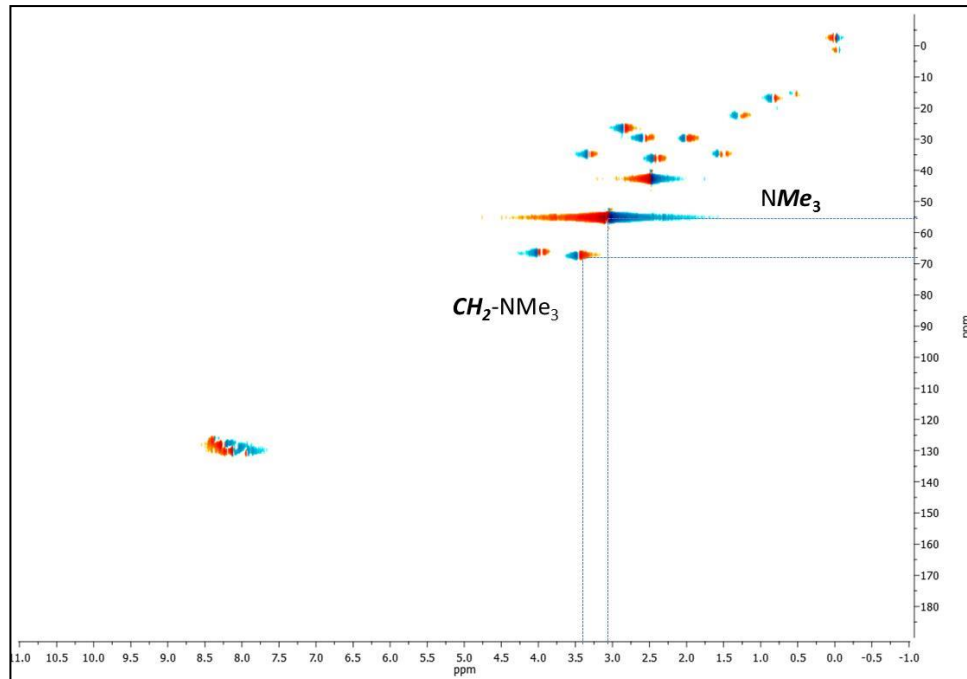


**Figura 4.18** Cuñas dendríticas catiónicas con pireno en el punto focal.

➤ Caracterización estructural

El espectro de RMN bidimensional HSQC  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$  permite observar claramente el desplazamiento de las dos señales correspondientes a los grupos directamente enlazados al átomo de nitrógeno. De esta manera, los protones de los grupos metilo resuenan a 3,04 ppm, desplazándose a campo más bajo respecto al compuesto con grupos  $\text{NMe}_2$ . Por su parte, los grupos metileno unidos al mismo átomo de nitrógeno cuaternizado se desplazan hasta 3,32 ppm por efecto inductivo del nitrógeno. Las demás señales no sufren cambios significativos en comparación con el compuesto neutro.

Las señales debidas a los carbonos de estos mismos grupos sufren desplazamientos a campo bajo. Así, la señal de los grupos metilo  $-\text{NMe}_3^+$  aparece a 55,6 ppm mientras que el carbono del grupo metileno unido directamente al átomo de nitrógeno se desplaza hasta 68,8 ppm (Figura 4.19).



**Figura 4.19** Espectro HSQC  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$  del derivado **84**.



#### **4.4 DENDRONIZACIÓN DE NANOTUBOS DE CARBONO CON CUÑAS DENDRÍTICAS DE NATURALEZA CARBOSILANO.**

La dendronización o funcionalización de CNTs utilizando los dendrones sintetizados que contienen dentro de su estructura una unidad de pireno en el punto focal, será la siguiente etapa en pro de obtener los sistemas deseados y planteados al inicio de este capítulo.

El proceso de dendronización de CNTs fue realizado sobre los dos tipos de nanotubos disponibles comercialmente. Así, se procedió a trabajar con aquellos nanosistemas compuestos de una sola capa de grafeno (SWCNTs) y con aquellos formados por múltiples capas (MWCNTs).

Es necesario resaltar que los nanotubos sin funcionalizar tienden a formar agregados debido a las fuertes interacciones de van der Waals que se pueden crear producto de la alta densidad electrónica presente en su estructura. Dicha agregación puede ser fácilmente dispersada utilizando algunas técnicas como ultrasonido. Este hecho es importante a la hora de trabajar sobre la superficie de este material nanoestructurados, puesto que disponer de una mayor área superficial favorecería el proceso de dendronización.<sup>44</sup>

Por otro lado, el uso de sistemas dendríticos que contengan algún componente fluorescente en su estructura química es una metodología bastante útil en el estudio de su comportamiento en procesos de auto-ensamblaje.<sup>45</sup> De esta manera, pireno es un buen candidato puesto que sus propiedades fluorescentes han sido ampliamente estudiadas mostrando una sensibilidad representativa en estudios a microescala.<sup>46</sup>

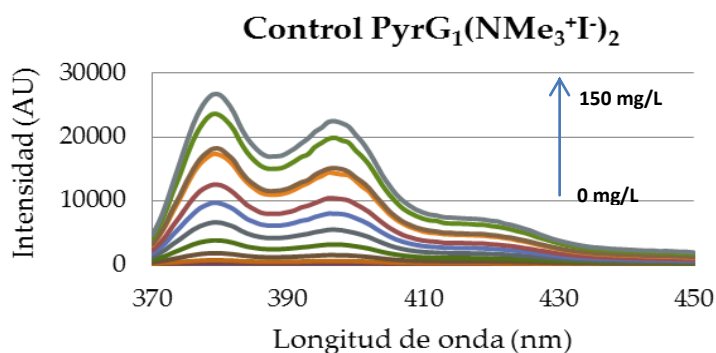
##### **4.4.1 Dendronización de nanotubos de carbono con cuñas catiónicas.**

###### *4.4.1.1 Dendronización de nanotubos de carbonos no oxidados*

El primer intento para funcionalizar los nanotubos de carbono utilizando las cuñas dendríticas catiónicas con pireno en el punto focal y grupos  $-NMe_3^+$  en la periferia (**83-85**), comprendió la dispersión directa de los nanotubos en agua hasta alcanzar una

concentración de 1000 mg/L. Esta disolución que será llamada a partir de ahora disolución patrón de nanotubo, se sonicó durante 20 minutos a temperatura ambiente.

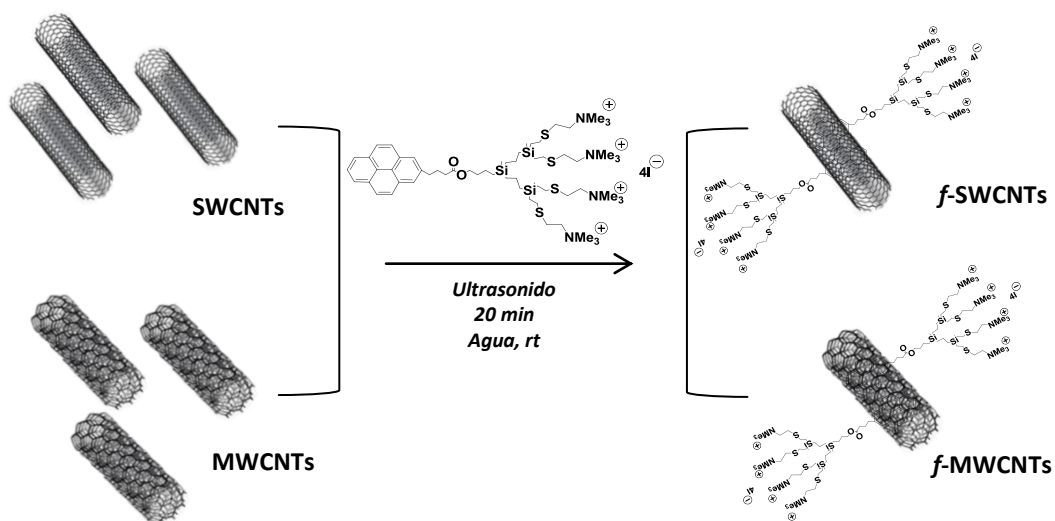
Antes de realizar la mezcla entre el nanotubo y los dendrones fue necesario desarrollar las correspondientes curvas de calibración a través de medidas de fluorescencia, utilizando diferentes concentraciones de cada uno de los dendrones desde 0 hasta 150 mg/L. Estas medidas permitirán más adelante poder analizar y estudiar el efecto de la adición del nanotubo de carbono en las disoluciones de cuña dendrítica (Figura 4.20).



**Figura 4.20** Medidas de fluorescencia para el rango de concentraciones entre 0-150 mg/L del compuesto **83** sin nanotubo de carbono.

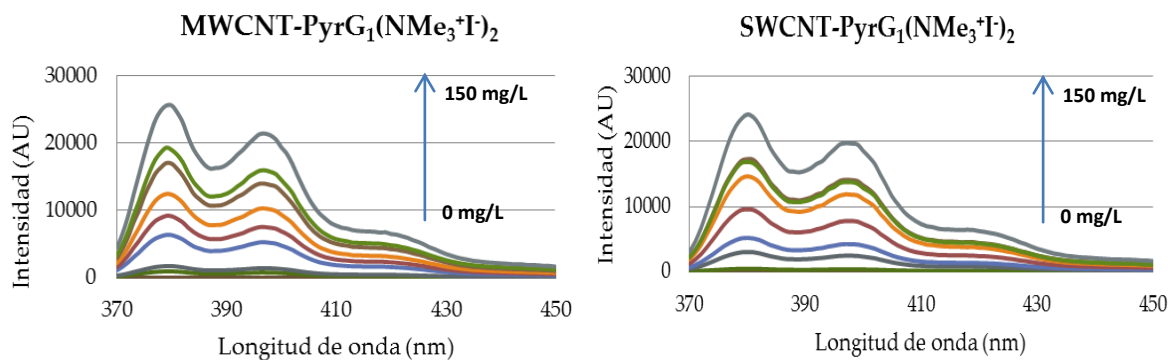
Después de corroborar a través de medidas de fluorescencia que es posible observar pequeñas variaciones en la concentración de pireno presente en una disolución, se adiciona una cantidad fija de nanotubo de 50 mg/L sobre cada una de las disoluciones utilizadas para realizar las curvas de calibración. Este valor se toma en base en algunas publicaciones que lo sugieren como una cantidad óptima para realizar estudios químico-físicos. Cada una de las disoluciones con el nanotubo ya adicionado, se sonica nuevamente durante otros 20 minutos a temperatura ambiente.

A pesar de que los SWCNTs se dispersan en medio acuoso más rápido y fácilmente que los MWCNTs, no fue posible obtener disoluciones bien dispersas en ninguno de los dos casos (Esquema 4.10).



**Esquema 4.10** Dendronización directa de CNTs utilizando la cuña dendrítica cationica **84**.

A simple vista se puede concluir que el nivel de adsorción del dendrón sobre la superficie de los nanotubos fue muy bajo, hecho que se determina al observar la poca disminución en la intensidad de la fluorescencia de las disoluciones después de adicionar 50 mg/L de nanotubo, con respecto a la intensidad de las curvas de calibración iniciales (comparar la figura 4.20 con la figura 4.21). Cuando se trabaja con los nanotubos de pared múltiple esta situación es más notoria lo cual concuerda con su menor capacidad para dispersarse en agua. Este resultado condujo a buscar nuevas alternativas que permitieran mejorar el proceso de dendronización.



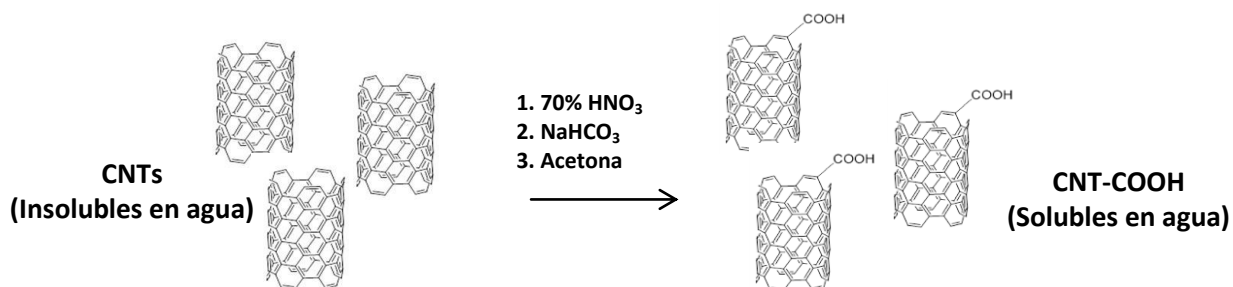
**Figura 4.21** Medidas de fluorescencia en presencia de 50 mg/L de MWCNT y SWCNT para un rango de concentraciones entre 0-150 mg/L del compuesto **83**.

## 4.4.1.2 Dendronización de nanotubos de carbono derivatizados

a) Oxidación de nanotubos de carbono.

Es conocido, que la mayoría de técnicas para sintetizar nanotubos de carbono no involucran procesos de purificación. Aún así, diferentes estudios han logrado optimizar varios métodos para purificar y solubilizar parcialmente estos materiales nanoestructurados. Dentro de dichas alternativas es preciso destacar el uso de técnicas cromatográficas, nanofiltración, centrifugación y algunos procesos de derivatización química.<sup>47,48</sup>

Una de las técnicas más utilizadas para conseguir dicho objetivo es la oxidación de los nanotubos de carbono utilizando ácidos fuertes como se ha mencionado previamente. Este tratamiento permite eliminar una gran parte de las impurezas metálicas, además de aumentar la dispersión de estos sistemas en medio acuoso. Desafortunadamente, como la mayoría de tratamientos químicos, cuando se utilizan condiciones fuertes se generan cambios desde el punto de vista estructural en el producto obtenido.<sup>49</sup> En este caso, la condición de medio ácido fuerte favorece la fragmentación de los nanotubos generando piezas más pequeñas con funciones carboxílicas en los extremos de los mismos y alrededor de las paredes donde las curvaturas de los tubos presentan altas tensiones generando puntos defectuosos.<sup>50</sup> Aún así, se realizó la oxidación de los nanotubos, tanto de pared sencilla como de pared múltiple, disolviéndolos en ácido nítrico al 70% con agitación constante durante 6 horas a 115°C. Posteriormente, la disolución fue neutralizada utilizando  $\text{NaHCO}_3$  y se filtró. El producto final se lavó con acetona y se dejó secar obteniéndose un polvo negro con aspecto más fino que el compuesto de partida (Esquema 4.11).



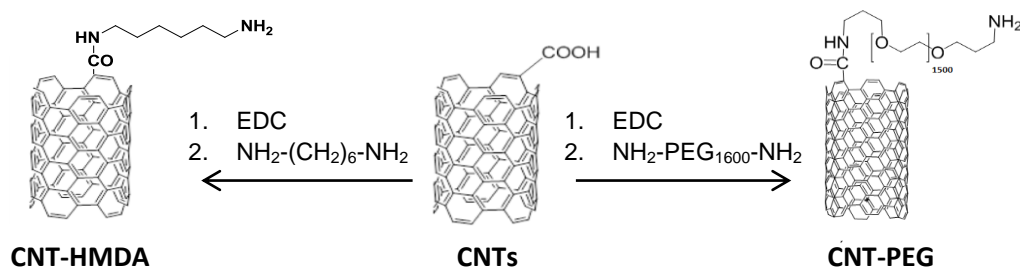
**Esquema 4.11** Oxidación de nanotubos de carbono.

b) Derivatización de los fragmentos carboxílicos

Dada la naturaleza catiónica de las cuñas dendríticas que van a ser utilizadas en el proceso de dendronización de los nanotubos de carbono, existe la posibilidad de que se llegasen a establecer interacciones electrostáticas entre las cargas positivas de los grupos amonio presentes en la periferia de los dendrones y las cargas negativas soportadas sobre los grupos -COOH presentes en la estructura del nanotubo después de la oxidación. Así, con el fin de evitar este tipo de interacciones y favorecer únicamente la dendronización a través de interacciones no covalentes  $\pi$ - $\pi$ , fue necesario derivatizar los fragmentos carboxílicos presentes en el nanotubo. Estas reacciones de derivatización involucran esencialmente esterificaciones y amidaciones.

Dentro de este campo, Haddon y colaboradores fueron los primeros en describir el uso de grupos ácidos para unir cadenas alquílicas de diferente longitud a superficies de nanotubos de carbono vía enlace tipo amida, a través de interacciones iónicas carboxilato-sal de amonio,<sup>23,51</sup> o mediante reacciones de esterificación.<sup>52,53</sup>

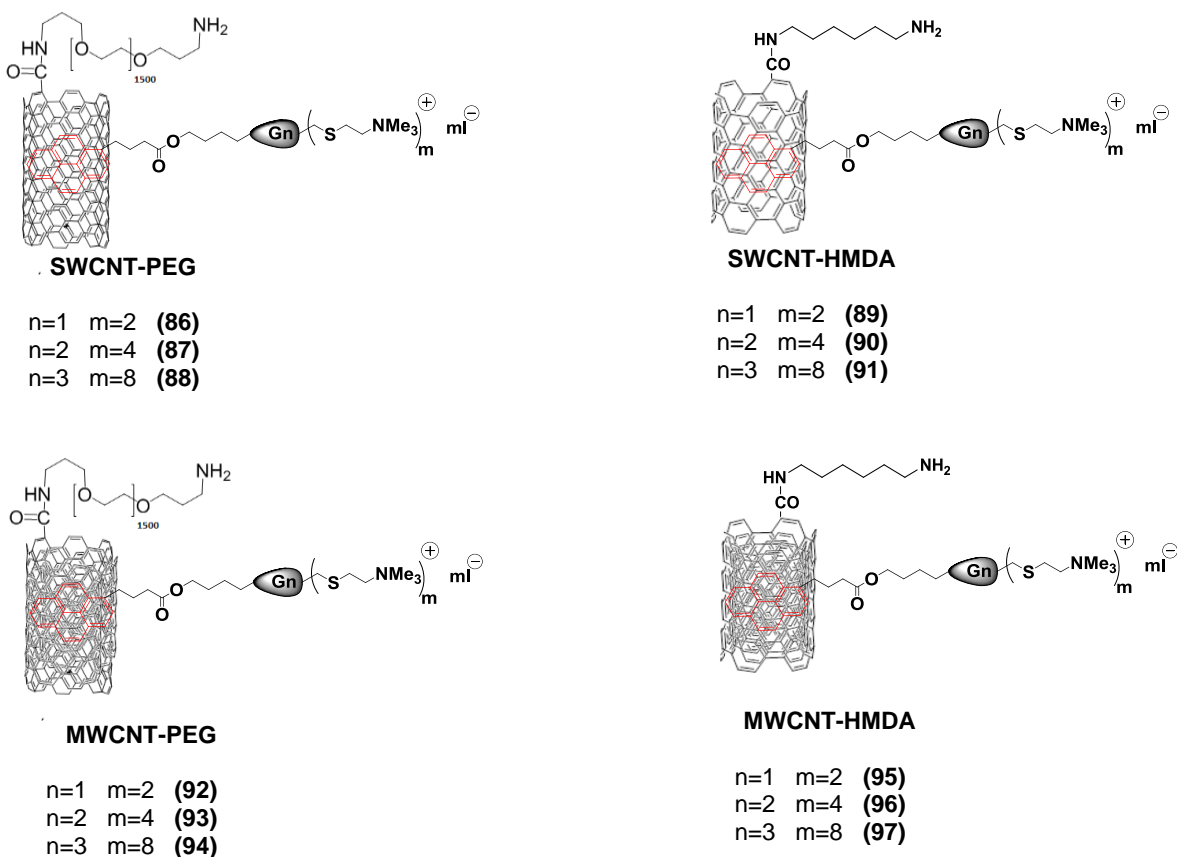
Basados en estos antecedentes y en colaboración con el Instituto de Biología Química y Medicina Fundamental de Novosibirsk (Rusia), se procedió a realizar este proceso de derivatización, utilizando dos cadenas de diferente polaridad: (i) una cadena de polietilenglicol  $\text{NH}_2\text{-PEG}_{1600}\text{-NH}_2$  y (ii) una cadena alifática como es hexametildiamino (HMDA). Los protocolos para realizar dichos procesos de funcionalización fueron aplicados sobre los dos tipos de nanotubos (SWCNT y MWCNT) y la metodología se encuentra descrita en la literatura<sup>54,55</sup> (Esquema 4.12).



**Esquema 4.12** Derivatización de nanotubos de carbono a través de enlaces tipo amida.

c) Dendronización de los nanotubos.

La modificación de los extremos del nanotubo a simple vista logró mejorar considerablemente su dispersión en agua. Teniendo presente este hecho se procedió a repetir el proceso de dendronización utilizando las cuñas dendríticas con pireno en el punto focal y grupos  $\text{NMe}_3^+$  en la periferia. Este proceso se llevó a cabo siguiendo la misma metodología descrita para la dendronización de CNTs sin oxidar (apartado 4.4.1). Al final del proceso fue posible obtener 12 sistemas híbridos distintos (**86-97**) tal como se detalla a continuación (Figura 4.22).

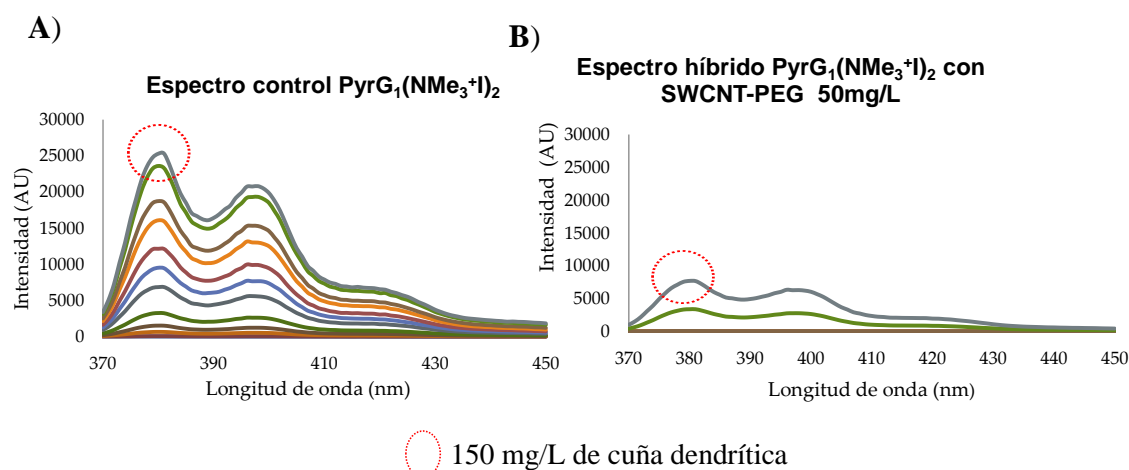


**Figura 4.22** Híbridos formados a partir de la interacción entre nanotubos de pared múltiple (*f*-MWCNT) o de pared sencilla (*f*-SWCNT) con dendrones catiónicos de naturaleza carbo-silano.

Durante la preparación de estos híbridos fue posible observar que los nanotubos de pared sencilla se dispersan mucho mejor en disolución acuosa que los nanotubos de múltiples

paredes a pesar de estar igualmente modificados. De la misma manera, aquellos sistemas que contienen una cadena de polietilenglicol presentan mayor solubilidad que aquellos que contienen la cadena de HMDA, lo cual es razonable teniendo presente que la cadena de PEG es más hidrofílica.

En contraste con las primeras medidas de fluorescencia realizadas al híbrido formado con el nanotubo sin derivatizar, la presencia de nanotubo de carbono modificado en la disolución causa una reducción significativa de la intensidad de la fluorescencia del grupo pireno. Por tanto, es posible proponer que este fenómeno indica la exitosa adsorción del dendrón sobre la superficie del nanotubo de carbono (Figura 4.23).



**Figura 4.23** Espectros de fluorescencia del compuesto **83** (A) en ausencia de nanotubo de carbono y (B) con 50 mg/L de SWCNT-PEG.

Es importante destacar que estudios realizados variando la temperatura mostraron que la interacción pireno-nanotubo es estable hasta una temperatura de 70°C.

d) Estudios químico-físicos sobre la formación de los híbridos catiónicos.

Dentro de sus múltiples aplicaciones, los nanotubos de carbono destacan en el campo de la biomedicina como transportadores de ácidos nucleicos, fármacos, proteínas entre otros.<sup>17</sup> Basados en este hecho y con el fin de aprovechar esta propiedad es necesario asegurar que

se alcance el mayor grado de adsorción del dendrón sobre la superficie del nanotubo, de tal manera que el área sin funcionalizar sea la mínima posible.

Estudios previos publicados en la bibliografía sugieren que la cantidad de material adsorbente presente en el medio influye sobre la adsorción. Es decir, que el hecho de tener mayor concentración de nanotubo presente aumentaría el grado de dendronización puesto que existiría mayor superficie disponible. Con el fin de estudiar esta variable se procedió a realizar estudios de adsorción utilizando dos concentraciones diferentes de CNT: 50 y 100 mg/L.

Los resultados encontrados revelaron que el hecho de adicionar mayor concentración de nanotubo sobre la misma cantidad de dendrón no mejora de forma representativa el grado de adsorción. Por esta razón y teniendo como base que por naturaleza el nanotubo de carbono posee toxicidad inherente, se optó por trabajar con la menor concentración, es decir 50 mg/L para todos los ensayos, tal como se había venido realizando.

Teniendo presentes los parámetros establecidos y las consideraciones discutidas a lo largo de este apartado, se procedió a preparar las distintas disoluciones adicionando siempre el dendrón (desde 0 hasta 150 mg/L), sobre el nanotubo de carbono (concentración fija en 50 mg/L). El nivel de adsorción fue determinado a través de medidas de fluorescencia excitando las muestras a 347 nm y tomando siempre el valor de máxima intensidad en cada uno de los experimentos, el cual se encuentra a una longitud de onda de 380 nm aproximadamente. La cantidad de pireno-dendrón adsorbido sobre la superficie del nanotubo de carbono  $q_e$  (en mg/L) fue calculada mediante la ecuación:

$$q_e = \frac{\left(1 - \frac{I_{380}}{I_{380}^0}\right) C_e}{C_{CNT}}$$

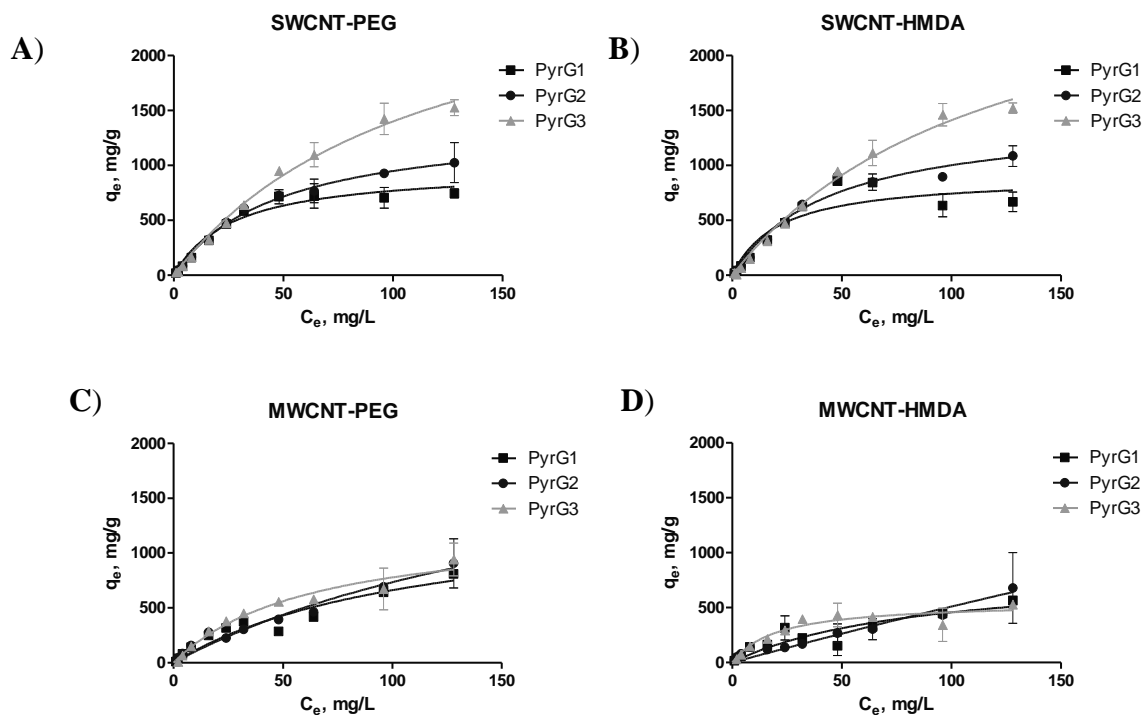
donde  $C_e$ , es la concentración de pireno-dendrón en disolución en mg/L,  $I$  es la intensidad de fluorescencia del pireno a 378 nm,  $I^0$  es la intensidad de fluorescencia en ausencia de nanotubo y  $C_{CNT}$  es la concentración fija de nanotubo de carbono en todas las disoluciones.



Los datos experimentales fueron tratados usando un modelo derivado de la isoterma de Langmuir:

$$q_e = \frac{q_m K_L C_e}{1 + K_L C_e} = \frac{q_m C_e}{\frac{1}{K_L} + C_e} = \frac{q_m C_e}{K_d + C_e}$$

donde  $K_L$ , es la constante de Langmuir,  $K_d$  es la constante de disociación y  $q_m$  es una constante en [mg/g] que representa la saturación teórica del nanotubo de carbono cuando todos los sitios susceptibles de ser funcionalizados están ocupados (Figura 4.24).



**Figura 4.24** Isothermas de adsorción de cañas dendríticas modificadas con pireno de diferente generación sobre (A) SWCNT-PEG, (B) SWCNT-HMDA, (C) MWCNT-PEG y (D) MWCNT-HMDA.

Analizando los resultados obtenidos en las gráficas anteriores, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

(I) La eficiencia desde el punto de vista de la adsorción es más alta cuando se trabaja con nanotubos de pared sencilla (SWCNT) que cuando se hace con nanotubos de paredes múltiples (MWCNT). Este hecho puede estar relacionado con la capacidad que poseen los primeros para dispersarse en disolución acuosa más fácilmente que los segundos.

(II) De forma análoga y quizá debido al mismo fenómeno, los nanotubos que poseen cadena de polietilenglicol dentro de su estructura tienden a adsorber más dendrón sobre la superficie, aunque este efecto es pequeño. Dicha situación podría ser de bastante relevancia si lo que se desea es analizar el efecto de la polaridad de la cadena utilizada para derivatizar estos materiales nanoestructurados.

(III) La dendronización de SWCNT depende en forma directa de la generación de la cuña dendrítica. Así, el dendron de tercera generación presenta una mayor adsorción en comparación a la cuña de segunda generación y ésta a su vez se adsorbe mejor en comparación a la de primera generación. Esta situación permite atribuir este comportamiento a posibles interacciones hidrofóbicas que se pueden establecer entre el esqueleto del dendrón y el cuerpo del nanotubo de carbono. En contraste con esta situación y según los resultados obtenidos, la funcionalización no covalente de los sistemas con MWCNT es independiente de la generación de la cuña dendrítica.

(IV) En cuanto a la cantidad de dendrón funcionalizado con grupos pireno necesaria para saturar la superficie del nanotubo, dependerá igualmente del tipo de nanotubo con el que nos encontremos trabajando y de la generación del dendrón. Teniendo en cuenta estas variables es evidente que los sistemas SWCNT-PEG y SWCNT-HMDA alcanzan la máxima saturación a partir de 50 mg/L de cuña dendrítica cuando se trabaja con generaciones 1 y 2. Esto permite poder definir una relación en concentración 1:1 (dendrón: nanotubo) si lo que se desea es tener la mayoría de la superficie funcionalizada sin presencia de un gran exceso de cuña dendrítica en el medio.

Para formar los híbridos de tercera generación sería necesario poner mayor concentración de sistema dendrítico para alcanzar dicha saturación. En base a la aplicación que se les

quiere dar a estos sistemas es más favorable trabajar con generaciones bajas desde el punto de vista de la toxicidad. Por esta razón se desestimó conocer este parámetro para la tercera generación.

(V) Una situación similar a la descrita es la que se observa cuando se trabaja con MWCNT-PEG y MWCNT-HMDA:

(i) En el primero de ellos la cadena de polietilenglicol proporciona mayor solubilidad al sistema y por ende se favorece el proceso de adsorción. Debido a que la eficiencia es baja se necesitan mayores concentraciones de nanotubo para adsorber la misma concentración de dendrón si se compara con los sistemas SWCNT. Esta situación es coherente teniendo en cuenta que en los sistemas multicapa los nanotubos se encuentran enrollados uno dentro del otro haciendo menos asequible la funcionalización de las capas internas. Por esta razón se ha establecido una relación en concentración de 1:2 (dendrón-nanotubo).

(ii) El segundo tipo de nanotubo (MWCNT-HMDA) al tener fragmentos más hidrofóbicos en su estructura presenta mayor dificultad para dispersarse lo cual se ve reflejado en la baja capacidad que tiene para adsorber los dendrones con pireno en el punto focal.

Aplicando las ecuaciones mostradas anteriormente relacionadas con el mismo modelo químico-físico, fue posible determinar finalmente los valores de  $K_d$  siendo posible estimar la tendencia de  $q_m$  (Tabla 4.1).

Tipo de CNTs	$K_d$ , mg/L		
	$PyrG_1$	$PyrG_2$	$PyrG_3$
<b>SWCNT-PEG</b>	27.2±4.3	48.0±6.6	115.6±15.4
<b>SWCNT-HMDA</b>	21.3±5.8	44.6±7.8	121.6±18.2
<b>MWCNT-PEG</b>	115.4±10.6	215.2±20.8	63.32±19.5
<b>MWCNT-HMDA</b>	86.3±12.5	-	20.73±7.5

**Tabla 4.1** Valores de  $K_d$  para los híbridos sintetizados a partir de dendrones catiónicos de naturaleza carbosilano.

A partir de estos valores es posible determinar que la estabilidad de los sistemas obtenidos utilizando dendrones de generación 1 y 2 y nanotubos de pared sencilla (SWCNT) es más alta que la de los demás híbridos obtenidos. De esta manera, el valor de  $q_m$  disminuirá con la generación. En el caso de los sistemas que poseen nanotubos de pared múltiple (MWCNT) se observa un fenómeno contrario puesto que los valores de  $K_d$  y  $q_m$  no tienen una dependencia ni una relación directa con la generación del sistema dendrítico debido probablemente a la baja solubilidad y dificultad de dispersión que presentan en medio acuoso, lo que genera una insuficiencia en la disponibilidad de superficie a ser funcionalizada.

#### **4.4.2. Dendronización de nanotubos de carbono con cuñas aniónicas.**

El desarrollo y estudio de los nanotubos dendronizados con sistemas catiónicos sirvieron como referencia para la síntesis y obtención de sistemas análogos de naturaleza aniónica. Para este caso en particular se utilizarán las cuñas dendríticas funcionalizadas con una unidad de pireno en el punto focal y grupos sulfonato ( $-\text{SO}_3^-$ ) en la periferia (74-76).

El protocolo y las condiciones para realizar la dendronización de nanotubos incluyen, de forma similar que para el caso de los sistemas catiónicos, el uso de nanotubos de carbono oxidados: de pared sencilla (SWCNT-COOH) y de pared múltiple (MWCNT-COOH). En todos los experimentos se mantiene constante la concentración de nanotubo en 50 mg/L y la concentración de dendron varía entre 0 y 150 mg/L.

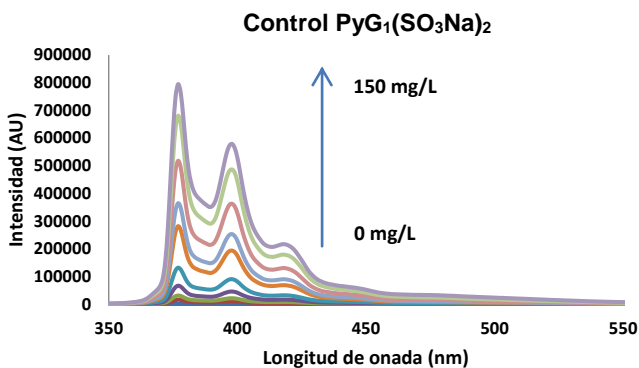
##### a) Modificación covalente de la superficie del nanotubo

Para este caso se utilizaron directamente los nanotubos de carbono obtenidos después del proceso de oxidación. A diferencia de la situación expuesta en los sistemas funcionalizados con dendrones catiónicos donde existía la posibilidad de generarse interacciones electrostáticas nanotubo-dendrón, cuando se trabaja con dendrones cargados negativamente esa posibilidad ya no existe. Por esta razón, la derivatización de los nanotubos de carbono a través de un enlace tipo amida ya no es necesaria y solamente se utilizan los nanotubos oxidados, es decir con funciones ácido carboxílico en su estructura.

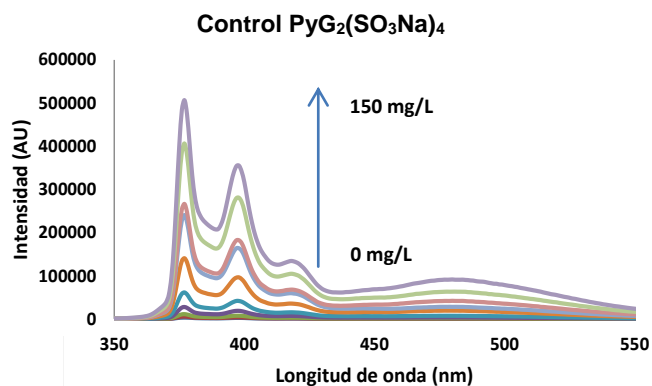
b) Modificación no covalente: interacciones tipo  $\pi$ - $\pi$

De la misma manera que en el apartado anterior y como protocolo general antes de establecer la interacción nanotubo-cuña dendrítica, se realizó el análisis a través de medidas de fluorescencia de las disoluciones control, que son disoluciones de las cuñas dendríticas **74-76** de concentración entre 0 y 150 mg/L en ausencia de nanotubo (Figura 4.25).

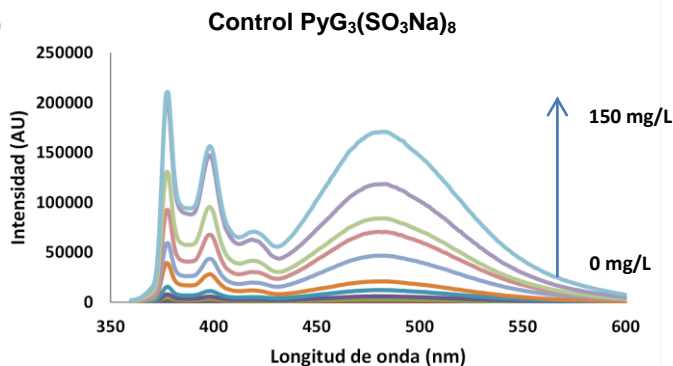
A)



B)



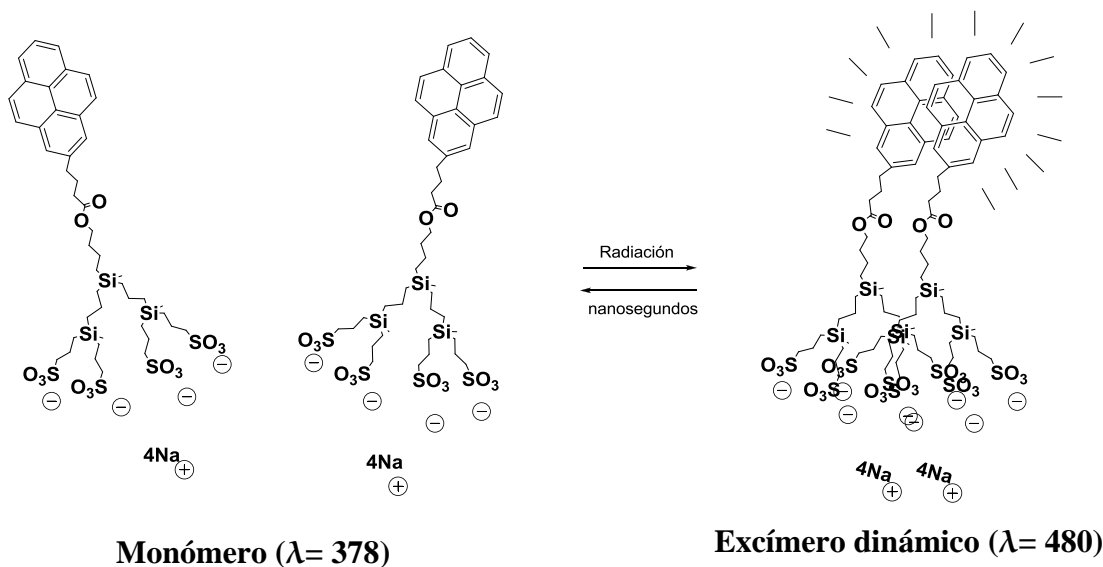
C)



**Figura 4.25** Espectros de fluorescencia de cuñas dendríticas aniónicas modificadas con pireno de (A) primera, (B) segunda y (C) tercera generación.

Sorprende de manera particular que a medida que aumenta la generación del dendrón aparece una nueva señal de alta intensidad cercana a los 480 nm. Este efecto no se observó en los estudios realizados para las cuñas dendríticas catiónicas. Esta nueva banda que aparece, generalmente se suele relacionar con la formación de un dímero de baja estabilidad formado por dos especies donde al menos una de ellas se encuentra en un estado excitado, conocido como excímero.<sup>56</sup>

Este excímero generalmente se crea a partir de la interacción de dos moléculas de pireno. Cuando el sistema se irradia estas moléculas pasan a un estado electrónico excitado y es justamente en este momento en el que emiten y se confirma la formación de los mismos (Esquema 4.13).

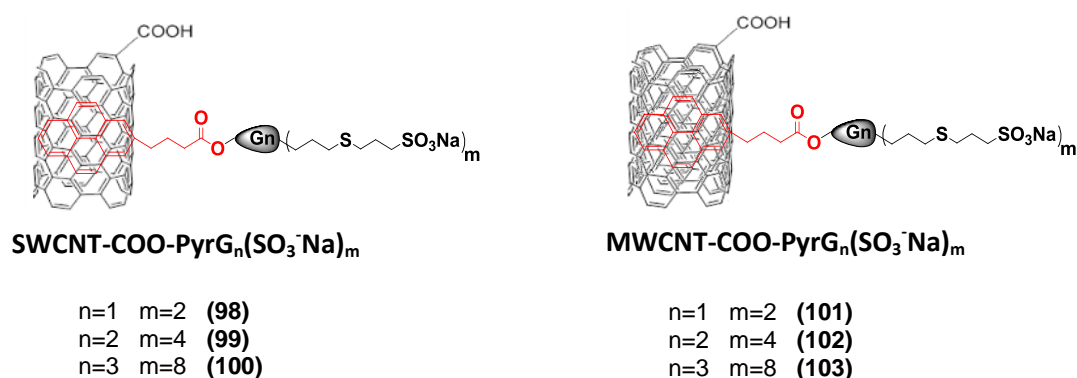


**Esquema 4.13** Formación de excímeros a partir de dendrones aniónicos.

El tiempo de vida de estos excímeros suele ser muy corto y normalmente al regresar a su estado basal los componentes se disocian y en algunos casos pueden llegar incluso a repelerse. Finalmente, cuando la formación de excímeros está favorecida a consecuencia por ejemplo de una alta densidad de monómeros presentes en la disolución, la banda de emisión del monómero suele disminuir su intensidad situación que se evidencia claramente en los resultados obtenidos.

El hecho de que estos dímeros no sean estables, teóricamente no debería afectar el proceso de adsorción sobre la superficie del nanotubo de carbono, puesto que las interacciones no covalentes de tipo  $\pi$ - $\pi$  con el material nanoestructurado serían más estables.

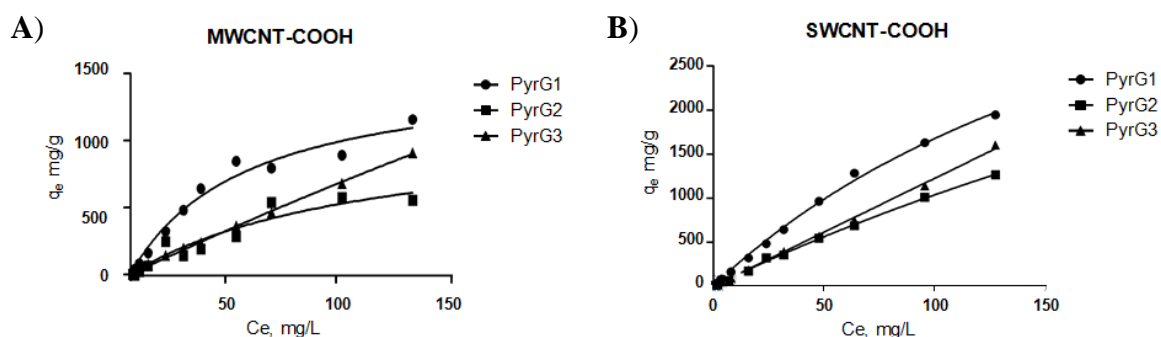
Una vez analizado este fenómeno, la síntesis de los híbridos aniónicos se realizó utilizando nanotubo de pared sencilla oxidado (SWCNT-COOH) y nanotubo de pared múltiple oxidado (MWCNT-COOH), tal como se mencionó anteriormente. La mezcla de estos sistemas con las cuñas dendríticas funcionalizadas con grupos sulfonato en la periferia fue sonicada durante 20 minutos lo cual permitió obtener 6 nuevos sistemas **98-103** (Figura 4.26).



**Figura 4.26** Nanotubos de carbono funcionalizados con cuñas dendríticas aniónicas modificadas con pireno.

c) Estudios químico-físicos sobre la formación de los híbridos aniónicos

Mediante un análisis cualitativo de los datos obtenidos a través de las medidas de fluorescencia es posible observar la adsorción de los dendrones en cada uno de los híbridos formados. Los datos fueron tratados de la misma forma que en el caso de los sistemas catiónicos y los resultados finales se muestran a través de la aproximación a la isoterma de Langmuir (Figura 4.27).



**Figura 4.27** Isothermas de adsorción de cuñas dendríticas aniónicas modificadas con pireno sobre (A) MWCNT-COOH y (B) SWCNT-COOH.

Los resultados muestran claramente un comportamiento similar al encontrado en los sistemas catiónicos. Así, la adsorción del dendrón se encuentra más favorecida cuando se utilizan los nanotubos de pared sencilla independientemente de la generación. Esto corrobora nuevamente la importancia que tiene el hecho de trabajar con un sistema que tenga la capacidad de dispersarse fácilmente en disolución acuosa.

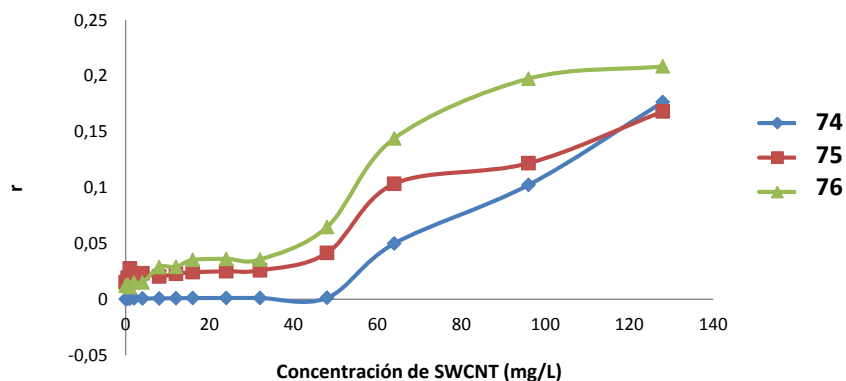
Según estos resultados, en los dos casos el proceso de dendronización depende de la generación de la cuña dendrítica, observándose que los sistemas tanto de la primera como de la segunda generación saturan más rápidamente la superficie que la tercera generación. Esto se corrobora en la tendencia que existe para alcanzar una meseta.

La anisotropía es un parámetro relacionado con la movilidad de una molécula en un medio determinado. El análisis determina la capacidad que tiene la misma para rotar midiéndose así su velocidad de difusión rotacional. Este factor puede ser determinado de diferentes maneras aunque una de las más utilizadas es a través de fluorescencia, midiendo la intensidad de la luz polarizada. Este parámetro se ve afectado por distintos factores, tales como el disolvente, el tamaño de las moléculas que se encuentran en el mismo medio y la interacción que pueda establecer nuestra molécula en estudio con las demás.<sup>57</sup>

Para la determinación de este parámetro se utilizaron los dendrones funcionalizados con grupos sulfonato en la periferia de las tres generaciones (74-76) con SWCNT. Los datos



experimentales fueron obtenidos a través de medidas de fluorescencia manteniendo siempre constante la concentración del dendrón a 50 mg/L y variando entre 0-140 mg/L la concentración de nanotubo de carbono presente en la disolución. Entre cada adición de nanotubo, la muestra fue sonicada durante 20 minutos a temperatura ambiente con el fin de favorecer el proceso de adsorción sobre la superficie del material nanoestructurado (Figura 4.28).



**Figura 4.28** Medida de la anisotropía de los híbridos formados entre los compuestos aniónicos  $\text{PyrG}_n(\text{SO}_3^-)_m$  y SWCNT.

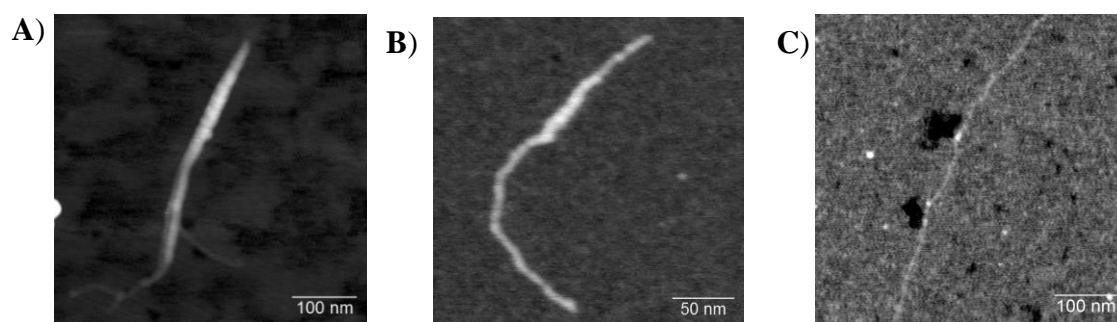
Estos datos muestran un comportamiento similar al descrito anteriormente. Es evidente que al inicio de las medidas cuando en la disolución predomina la presencia de dendrón, la anisotropía del sistema es relativamente constante tendiendo a cero. Este comportamiento es característica de un medio prácticamente homogéneo que altera con poca intensidad la rotación de las moléculas de pireno, produciendo que la reorientación del momento dipolar en un estado excitado sea la misma antes y después de hacer incidir la radiación.

De la misma manera, es posible observar como el tamaño del dendrón se ve más o menos afectado por la presencia de nanotubo de carbono. Así, prácticamente desde el momento en el que se adiciona la primera cantidad de nanotubo, la anisotropía de la cuña dendrítica de tercera generación ya presenta algunos cambios en comparación con sus análogos de menores generaciones, ya que su anisotropía nunca es cero.

De forma general se observa un aumento marcado en la anisotropía a partir de una concentración de nanotubo de carbono de 50 mg/L. Este hecho corrobora la estequiometría establecida en los estudios anteriores como la concentración en la que la superficie del material se encuentra prácticamente saturada.

d) Estudio de los híbridos a través de microscopia de fuerza atómica (AFM)

Mediante AFM (por sus siglas en inglés Atomic Force Microscopy), se pueden caracterizar y visualizar muestras de dimensiones nanométricas (Figura 4.29).



**Figura 4.29** Imágenes obtenidas por AFM de (A) MWCNT-COOH, (B) SWCNT-COOH y (C) SWCNT-COO-PyrG<sub>1</sub>(SO<sub>3</sub><sup>-</sup>)<sub>2</sub>.

Las imágenes obtenidas no permiten observar la unión del dendrón al nanotubo de carbono. Lo único que es posible concluir es que la estructura del nanomaterial se mantiene intacta después de la serie de reacciones químicas a las que se ve sometido. Así mismo, también, es posible corroborar la eficiencia de la reacción de oxidación que rompe los agregados del nanotubo desde su estructura inicial en la cual se encuentran conformando bloques, estado en el que sería imposible distinguir una unidad de la otra.

## 4.5 BIBLIOGRAFÍA

- (1) Guo, C.; Al-Jamal, W. T.; Toma, F. M.; Bianco, A.; Prato, M.; Al-Jamal, K. T.; Kostarelos, K. *Bioconjugate. Chem.* **2015**, *26*, 1370.
- (2) Iijima, S. *Nature.* **1991**, *354*, 56.
- (3) Tibbetts, G. G. *Carbon.* **1989**, *27*, 745.
- (4) Ciofani, G.; Raffa, V.; Vittorio, O.; Cuschieri, A.; Pizzorusso, T.; Costa, M.; Bardi, G. *Carbon Nanotubes: Methods and Protocols.* **2010**, 67.
- (5) Bandaru, N. M.; Voelcker, N. H. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 8748.
- (6) Balasubramanian, K.; Burghard, M. *Small.* **2005**, *1*, 180.
- (7) Bianco, A.; Kostarelos, K.; Partidos, C. D.; Prato, M. *Chem. Commun.* **2005**, 571.
- (8) Malarkey, E. B.; Parpura, V. *Neurodegener. Dis.* **2007**, *4*, 292.
- (9) Liu, Z.; Yang, K.; Lee, S.-T. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 586.
- (10) Bianco, A. *Expert. Opin. Drug. Del.* **2004**, *1*, 57.
- (11) Madani, S. Y.; Naderi, N.; Dissanayake, O.; Tan, A.; Seifalian, A. M. *Nanomedicine.* **2011**, *6*, 2963.
- (12) Prakash, S.; Malhotra, M.; Shao, W.; Tomaro-Duchesneau, C.; Abbasi, S. *Adv. Dru. Deliver. Rev.* **2011**, *63*, 1340.
- (13) Zhang, Y.; Bai, Y.; Yan, B. *Drug. Discovery. Today.* **2010**, *15*, 428.
- (14) Yang, R.; Yang, X.; Zhang, Z.; Zhang, Y.; Wang, S.; Cai, Z.; Jia, Y.; Ma, Y.; Zheng, C.; Lu, Y.; Roden, R.; Chen, Y. *Gene. Ther.* **2006**, *13*, 1714.
- (15) Ciofani, G.; Raffa, V. *Mini reviews in Medicinal Chemistry.* **2009**, *9*, 1251.
- (16) Ménard-Moyon, C.; Kostarelos, K.; Prato, M.; Bianco, A. *Chem. Biol.* **2010**, *17*, 107.
- (17) Adeli, M.; Soleyman, R.; Beiranvand, Z.; Madani, F. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5231.
- (18) Tasis, D.; Tagmatarchis, N.; Bianco, A.; Prato, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1105.
- (19) Prato, M.; Kostarelos, K.; Bianco, A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 60.
- (20) Liu, Z.; Sun, X.; Nakayama-Ratchford, N.; Dai, H. *Am. Chem. Soc. Nano.* **2007**, *1*, 50.
- (21) Unger, E.; Graham, A.; Kreupl, F.; Liebau, M.; Hoenlein, W. *Curr. Appl. Phys.* **2002**, *2*, 107.
- (22) Pekker, S.; Salvetat, J.-P.; Jakab, E.; Bonard, J.-M.; Forro, L. *J. Phys. Chem.* **2001**, *105*, 7938.
- (23) Chen, Y.; Haddon, R.; Fang, S.; Rao, A. M.; Eklund, P.; Lee, W.; Dickey, E.; Grulke, E.; Pendergrass, J.; Chavan, A. *J. Mater. Res.* **1998**, *13*, 2423.
- (24) Tagmatarchis, N.; Georgakilas, V.; Prato, M.; Shinohara, H. *Chem. Commun.* **2002**, 2010.
- (25) Georgakilas, V.; Gournis, D.; Karakassides, M. A.; Bakandritsos, A.; Petridis, D. *Carbon.* **2004**, *42*, 865.
- (26) Klumpp, C.; Kostarelos, K.; Prato, M.; Bianco, A. *Biochem. Biophys. Acta. (BBA) - Biomembranes.* **2006**, *1758*, 404.

- (27) Zhao, B.; Hu, H.; Yu, A.; Perea, D.; Haddon, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8197.
- (28) Bekyarova, E.; Davis, M.; Burch, T.; Itkis, M.; Zhao, B.; Sunshine, S.; Haddon, R. *J. Phys. Chem.* **2004**, *108*, 19717.
- (29) Nakayama-Ratchford, N.; Bangsaruntip, S.; Sun, X.; Welsher, K.; Dai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2448.
- (30) Qin, W.; Yang, K.; Tang, H.; Tan, L.; Xie, Q.; Ma, M.; Zhang, Y.; Yao, S. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* **2011**, *84*, 206.
- (31) Zhang, B.; Chen, Q.; Tang, H.; Xie, Q.; Ma, M.; Tan, L.; Zhang, Y.; Yao, S. *Colloids. Surf. B.* **2010**, *80*, 18.
- (32) Herrero, M. A.; Guerra, J.; Myers, V. S.; Gomez, M. V.; Crooks, R. M.; Prato, M. *Am. Chem. Soc. Nano.* **2010**, *4*, 905.
- (33) Petrov, P.; Stassin, F.; Pagnouille, C.; Jérôme, R. *Chem. Commun.* **2003**, 2904.
- (34) Lou, X.; Daussin, R.; Cuenot, S.; Duwez, A.-S.; Pagnouille, C.; Detrembleur, C.; Bailly, C.; Jérôme, R. *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 4005.
- (35) Bahun, G. J.; Wang, C.; Adronov, A. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44*, 1941.
- (36) Choi, I. H.; Park, M.; Lee, S.-S.; Hong, S. C. *Eur. Polym. J.* **2008**, *44*, 3087.
- (37) Bahun, G. J.; Adronov, A. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2010**, *48*, 1016.
- (38) McCarroll, J.; Baigude, H.; Yang, C.-S.; Rana, T. M. *Bioconjugate Chem.* **2009**, *21*, 56.
- (39) Tao, L.; Chen, G.; Mantovani, G.; York, S.; Haddleton, D. M. *Chem. Commun.* **2006**, 4949.
- (40) Richard, C.; Balavoine, F.; Schultz, P.; Ebbesen, T. W.; Mioskowski, C. *Science.* **2003**, *300*, 775.
- (41) Wanless, E. J.; Ducker, W. A. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 3207.
- (42) Galán, M.; Fuentes-Paniagua, E.; de la Mata, F. J.; Gomez, R. *Organometallics* **2014**, *33*, 3977.
- (43) Fuentes-Paniagua, E.; Peña-González, C. E.; Galán, M.; Gómez, R.; de la Mata, F. J.; Sánchez-Nieves, J. *Organometallics* **2013**, *32*, 1789.
- (44) Popov, V. N. *Mater. Sci. Eng. R.* **2004**, *43*, 61.
- (45) Park, C.; Lee, I. H.; Lee, S.; Song, Y.; Rhue, M.; Kim, C. *P. Natl. Acad. Sci.* **2006**, *103*, 1199.
- (46) Cardona, C. M.; Wilkes, T.; Ong, W.; Kaifer, A. E.; McCarley, T. D.; Pandey, S.; Baker, G. A.; Kane, M. N.; Baker, S. N.; Bright, F. V. *J. Phys. Chem.* **2002**, *106*, 8649.
- (47) Niyogi, S.; Hu, H.; Hamon, M.; Bhowmik, P.; Zhao, B.; Rozenzhak, S.; Chen, J.; Itkis, M.; Meier, M.; Haddon, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 733.
- (48) Tang, B. Z.; Xu, H. *Macromolecules* **1999**, *32*, 2569.
- (49) Wang, S.; Humphreys, E. S.; Chung, S.-Y.; Delduco, D. F.; Lustig, S. R.; Wang, H.; Parker, K. N.; Rizzo, N. W.; Subramoney, S.; Chiang, Y.-M. *Nat. Mater.* **2003**, *2*, 196.

- (50) Liu, J.; Rinzler, A. G.; Dai, H.; Hafner, J. H.; Bradley, R. K.; Boul, P. J.; Lu, A.; Iverson, T.; Shelimov, K.; Huffman, C. B. *Science*. **1998**, *280*, 1253.
- (51) Chen, J.; Rao, A. M.; Lyuksyutov, S.; Itkis, M. E.; Hamon, M. A.; Hu, H.; Cohn, R. W.; Eklund, P. C.; Colbert, D. T.; Smalley, R. E. *J. Phys. Chem.* **2001**, *105*, 2525.
- (52) Riggs, J. E.; Guo, Z.; Carroll, D. L.; Sun, Y.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5879.
- (53) Sun, Y.-P.; Huang, W.; Lin, Y.; Fu, K.; Kitaygorodskiy, A.; Riddle, L. A.; Yu, Y. J.; Carroll, D. L. *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 2864.
- (54) Apartsin, E. K.; Buyanova, M. Y.; Novopashina, D. S.; Ryabchikova, E. I.; Filatov, A. V.; Zenkova, M. A.; Venyaminova, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *6*, 1454.
- (55) Apartsin, E.; Novopashina, D.; Nastaushev, Y. V.; Ven'yaminova, A. *Nanotechnologies*. **2012**, *7*, 99.
- (56) Kim, S. K.; Bok, J. H.; Bartsch, R. A.; Lee, J. Y.; Kim, J. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4839.
- (57) Pan, B.; Chakraborty, R.; Berglund, K. A. *J. Cryst. Growth*. **1993**, *130*, 587.

## CAPÍTULO 5

---

### *SISTEMAS DENDRÍTICOS ANIÓNICOS CON NÚCLEO DE TRIAZINA*



## **5.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS**

En la actualidad existe una gran variedad de sistemas dendríticos que han sido obtenidos a partir de distintas metodologías. Cada uno de estos sistemas posee características y propiedades particulares dependiendo del esqueleto dendrítico y de los grupos funcionales que lo compongan.<sup>1</sup>

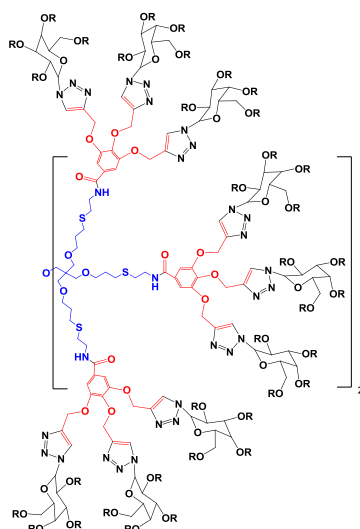
Estudios previos han demostrado que la síntesis de los sistemas denominados “híbridos”, es decir aquellos que se componen de fragmentos de dendrímeros de diferente naturaleza, es una buena herramienta para establecer efectos sinérgicos que permitan potenciar las actividades aisladas de cada uno de los componentes del sistema.

Dentro de esta alternativa sintética, el grupo de Fréchet y colaboradores comenzaron a buscar diferentes métodos para obtener híbridos copoliméricos entre dendrones de naturaleza poliéter y polímeros lineales.<sup>2-4</sup> Fue en el año 1996 cuando este grupo describió el primer uso de este tipo de dendrones como iniciadores de procesos de polimerización de monómeros vinilo para obtener sistemas híbridos.<sup>5</sup>

Algunos sistemas, han sido sintetizados específicamente con el propósito de ser aplicados en biomedicina. Roy y colaboradores presentaron inicialmente una serie de compuestos sintetizados a través de metodología convergente y divergente (aproximación onion-peel) usando glicodendrímeros.<sup>6,7</sup> Teóricamente las membranas celulares de los mamíferos poseen oligo- y polisacáridos unidos a proteínas y lípidos capaces de reconocer y por ende interaccionar directamente con células, virus, bacterias o toxinas.<sup>8</sup> El papel de estas estructuras sintéticas modificadas con carbohidratos es interferir sobre dicho reconocimiento e impedir por tanto estas interacciones previniendo la infección por virus o bacterias.<sup>9-11</sup>

Para lograr este objetivo, se utilizaron varios tipos de ligandos para funcionalizar una estructura dendrítica por medio del ensamblaje de bloques. El resultado de dicho trabajo ha permitido obtener dendrímeros de baja generación con un elevado número de grupos funcionales en la periferia (Figura 5.1).

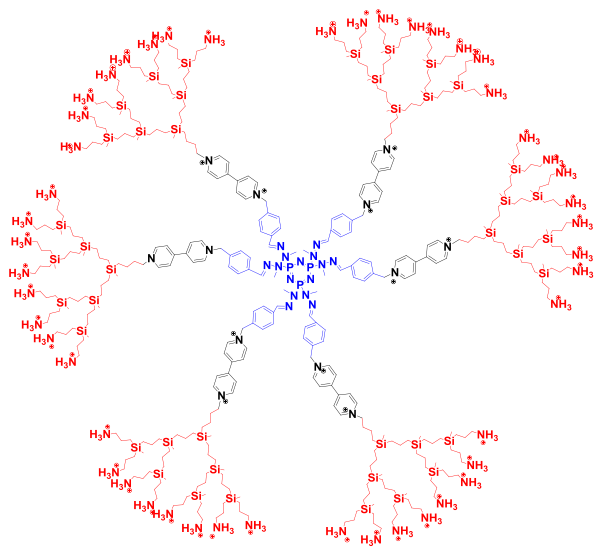




**Figura 5.1** Glicodendrímtero híbrido sintetizado vía “onion peel”.

Estos sistemas dendríticos, cuyo núcleo es una molécula de dipentaeritritol, solubles en medio acuoso, han mostrado tener buena actividad como agentes antibacterianos.<sup>12,13</sup>

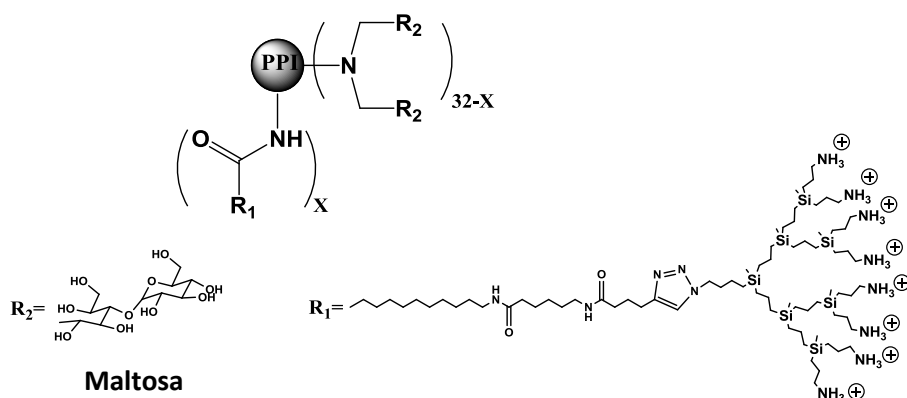
En nuestro grupo de investigación se ha sintetizado una nueva familia de sistema híbridos conformados por bloques dendríticos. Esta metodología ha permitido combinar características propias de cada uno de los bloques que componen la estructura, como es la naturaleza lipofílica de los dendrímteros carbosilano, la polaridad del viológeno presente en las ramas y las propiedades de los dendrímteros basados en átomos de fósforo<sup>14</sup> (Figura 5.2).



**Figura 5.2** Sistema dendrítico híbrido carbosilano-viológeno-fósforo.

Estos sistemas solubles en agua, han sido estudiados como posibles agentes antibacterianos y como vectores no virales de ácidos nucleicos.

Continuando dentro de la química de los glicodendrimeros se ha descrito la síntesis de híbridos a partir de dendrimeros esféricos con esqueleto de polipropilenimina (PPI), los cuales poseen algunas unidades de maltosa en la periferia y espaciadores con grupos amonio.<sup>15</sup> Estos sistemas han sido funcionalizados con dendrones de naturaleza carbosilano catiónicos de tercera generación con el fin de poder obtener estructuras con mayor solubilidad en agua capaces de formar complejos con péptidos terapéuticos frente al VIH (Figura 5.3).<sup>16</sup>



**Figura 5.3** Glicodendrímtero funcionalizado con dendrones de naturaleza carbosilano catiónicos.

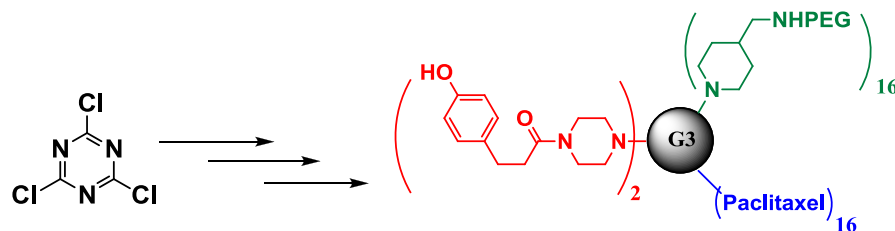
Hoy en día, son muchos los sistemas de este tipo descritos en la bibliografía que cada vez toman más relevancia por las propiedades que se han logrado potenciar en los distintos campos de investigación.

### 5.1.1 Sistemas dendríticos basados en triazina.

La triazina también conocida como cloruro cianúrico, es uno de los pocos derivados aromáticos utilizados en la síntesis de dendrimeros, que posee la capacidad de ser trifuncionalizado con grupos de distinta naturaleza de forma selectiva y controlada.<sup>17</sup> Debido a esta propiedad es posible encontrar una amplia variedad de sistemas dendríticos heterosustituidos con baja polidispersidad y múltiple actividad en diversos campos de la investigación.

La funcionalización se puede llevar a cabo asimétricamente gracias a la diferencia de reactividad existente entre los átomos de cloro presentes en la estructura de la triazina. La sustitución selectiva de estas clorotriazinas (mono, di y tricloro), para dar sistemas con altos rendimientos está condicionada a un cierto número de moléculas, como las aminas, por medio de sustituciones nucleofílicas aromáticas manipulando la temperatura y los tiempos de reacción.<sup>18,19</sup>

Sin duda alguna, Simanek y colaboradores han sido los encargados de explorar la química que se esconde detrás de estos sistemas dendríticos. Para ello, ha sido necesario el uso de una amplia variedad de grupos funcionales dentro de las distintas metodologías sintéticas, siendo posible obtener sistemas híbridos con propiedades particulares.<sup>20</sup> Así, se han sintetizado algunos dendrímeros de triazina marcados y funcionalizados en la periferia con unidades de polietilenglicol (PEG) y paclitaxel (taxol) el cual es un agente anticancerígeno muy activo contra diferentes tipos de cáncer<sup>21,22</sup> (Figura 5.4).

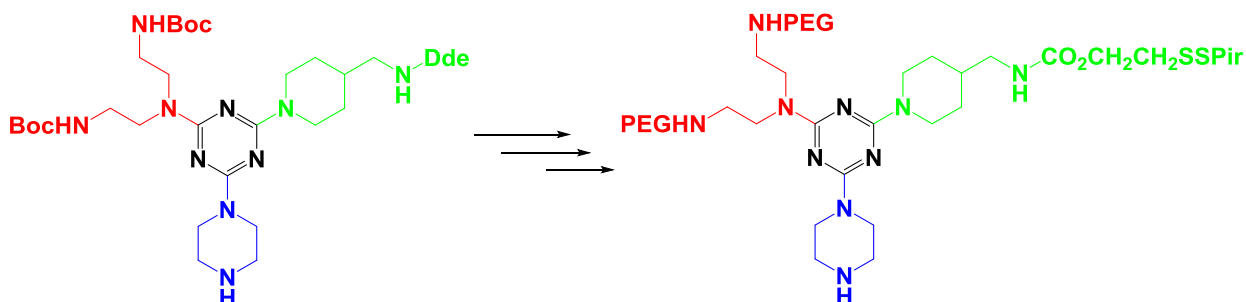


**Esquema 5.1** Síntesis de dendrímeros de triazina heterofuncionalizados.

Ha sido tal la eficiencia encontrada en estas estructuras marcadas y solubles en medio acuoso, que han llegado a ser comparadas con otros tipos de vehículos utilizados en el transporte de fármacos tales como liposomas, micelas, emulsiones u otras nanopartículas.<sup>23,24</sup>

Por otro lado, la funcionalización de este tipo de dendrímeros puede ser realizada con el fin de obtener sistemas precursores. Los grupos funcionales de estos híbridos deben ser capaces de reaccionar en una etapa posterior con una variedad de moléculas de interés biomédico. De esta manera, se encuentra publicada la síntesis de un dendrímero de esqueleto de triazina funcionalizado con dos aminas protegidas a través de una

metodología ortogonal.<sup>25</sup> Los grupos Boc (*t*-butoxicarbonilo) y Dde (*N*-2-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)etil) son reactivos en presencia de ácidos o bases como la hidracina, lo que les permite ser eliminados y sustituidos selectivamente en el sistema.<sup>26</sup>



**Esquema 5.2** Síntesis de dendrímeros de triazina heterofuncionalizados con unidades de polietilenglicol y tiopiridilo.

Los grupos Boc pueden ser eliminados en presencia de un ácido fuerte como el trifluoroacético (TFA) dejando el grupo amino desprotegido. Éste puede reaccionar por ejemplo con cadenas de polietilenglicol a través de la formación de enlaces covalentes. De la misma manera, los grupos Dde pueden ser eliminados en presencia de una base, dejando un sitio capaz de reaccionar con derivados tiol o alcohol mediante un intercambio tiol-disulfuro. Dentro de las propiedades que poseen estos sistemas híbridos se destaca la solubilidad y la biocompatibilidad aportada por las cadenas de polietilenglicol presentes en la estructura, lo que les confiere además la capacidad de ser utilizados como vehículos de transporte de moléculas o péptidos de interés terapéutico.<sup>27</sup>

## 5.2 PRESENTACIÓN Y OBJETIVOS

En el **Capítulo 5** se presenta la síntesis y caracterización de nuevos sistemas dendríticos híbridos asimétricos con una unidad de triazina en el núcleo de la estructura.

El primer apartado describe por un lado la síntesis y caracterización de triazinas mono y disustituidas utilizando una unidad de propargilamina que permite introducir dendrones carbosilano vía click chemistry en una etapa posterior y otra de tiramina con el objetivo de obtener sistemas susceptibles al marcaje.

A continuación se presenta la síntesis de triazinas trisustituidas, heterofuncionalizadas a través de la sustitución del átomo de cloro libre en los sistemas disustituidos por una cadena de polietilenglicol (PEG). Esta metodología permitirá estudiar el efecto de una cadena hidrofílica sobre algunas propiedades como la solubilidad y la biocompatibilidad de nuestros sistemas.

Finalmente, se detalla la dendronización de todos los sistemas precursores sintetizados en este apartado, utilizando dendrones de naturaleza carbosilano funcionalizados con grupos sulfonato en la periferia y un grupo azida en el punto focal.

Los objetivos particulares de este capítulo se presentan a continuación:

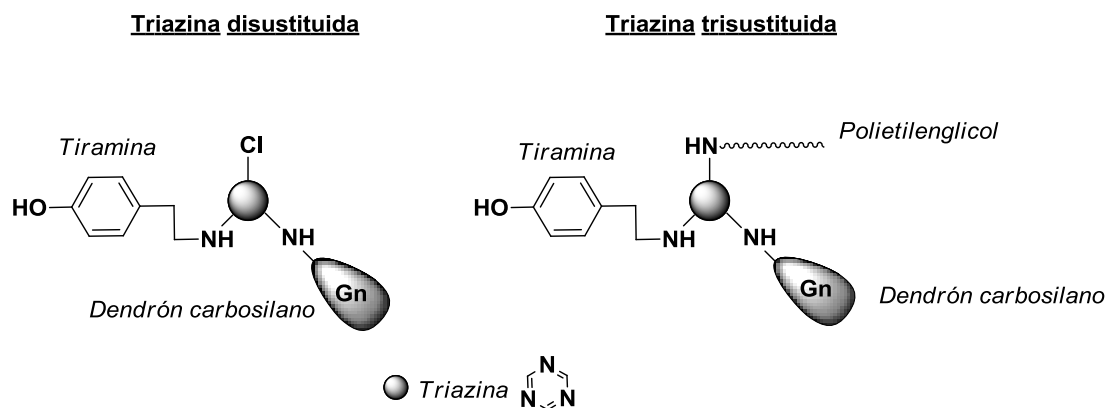
- Optimizar una metodología sintética que permita obtener sistemas mono, di y trisustituidos teniendo como núcleo una unidad de triazina.
- Dendronizar los sistemas heterofuncionalizados sintetizados previamente con dendrímeros aniónicos de naturaleza carbosilano.

### 5.3 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE SISTEMAS DENDRÍTICOS HETEROFUNCIONALIZADOS CON NÚCLEO DE TRIAZINA.

Este trabajo se ha desarrollado en el marco de una estancia de investigación del autor de esta memoria en el grupo del Profesor Eric Simanek, en la Universidad Cristiana de Texas (TCU) en Fort Worth (Estados Unidos), con el objetivo de defender esta Tesis Doctoral bajo el formato de Mención Internacional.

#### 5.3.1 Características de las cuñas dendríticas precursoras y los compuestos obtenidos.

Los sistemas dendríticos sintetizados en este apartado fueron obtenidos a partir de dendrones de naturaleza carbosilano de segunda y tercera generación con un grupo azida ( $-N_3$ ) en el punto focal y grupos sulfonato en la periferia, sintetizados previamente en nuestro grupo de investigación.<sup>28</sup> Los esquemas que se muestran a continuación serán los utilizados para representar los compuestos obtenidos (Figura 5.4).



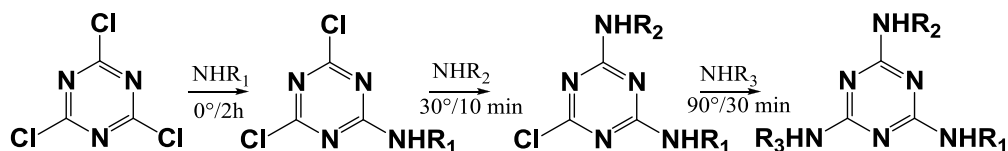
**Figura 5.4** Esquema de los sistemas di y trisustituidos dendronizados.

Para la síntesis de los compuestos disustituidos se seleccionaron dos sistemas de interés como la tiramina y la propargilamina. Por su parte, los sistemas trisustituidos adicionan a los dos anteriores una cadena de polietilenglicol.

### 5.3.2 Síntesis y caracterización de sistemas precursores.

La funcionalización de 1,3,5-triazina se llevó a cabo a través de reacciones de sustitución de los átomos de cloro presentes en la estructura química, donde básicamente sistemas nucleofílicos como las aminas reaccionan con este derivado heterocíclico. Estos compuestos se sintetizaron con el fin de obtener un sistema precursor capaz de acoplar dendrones de naturaleza carbosilano.

La obtención de estos compuestos se realiza en distintos pasos puesto que cada una de las sustituciones sobre la triazina requiere de condiciones distintas. Aunque los primeros protocolos empleados para desarrollar este tipo de sustituciones están publicados utilizando baños térmicos tradicionales, hoy en día estas sustituciones se realizan a través de reacciones asistidas por microondas,<sup>29</sup> puesto que aumenta la velocidad de la reacción obteniendo los compuestos deseados en un menor tiempo y con mejores rendimientos. Además, reduce la formación de subproductos generando reacciones más limpias<sup>30</sup> (Figura 5.3).



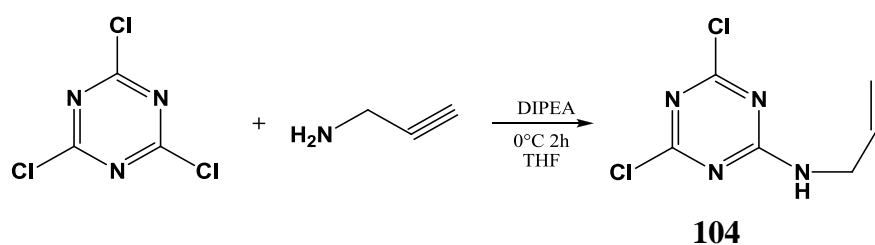
**Esquema 5.3** Condiciones para obtener sistemas con triazina mono, di y trisustituída.

La única limitación que presenta la reacción soportada por microondas se encuentra en la monosustitución de la triazina, puesto que al ser una reacción tan específica necesita de temperaturas muy bajas en torno a  $0^\circ\text{C}$ , lo que no hace posible usar esta metodología. Debido a esta situación, la reacción de monosustitución se hace en un baño de hielo y la di y trisustitución a través de microondas.

### 5.3.2.1 Sistemas monosustituidos

#### ➤ Procedimiento sintético

La primera aproximación para obtener este tipo de compuestos se basó en la reacción entre cantidades estequiométricas de triazina y propargilamina (1:1), utilizando THF como disolvente y en presencia de una base como N,N-diisopropiletilamina (DIPEA). Esta reacción se mantiene durante 2 horas en un baño de hielo y es seguida a través de espectrometría de masas (Esquema 5.4).



**Esquema 5.4** Monosustitución de triazina utilizando propargilamina.

Una vez finalizada la reacción, el compuesto **104** fue extraído en una mezcla acetato de etilo-agua. La fase orgánica se concentró y el compuesto fue purificado a través de cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , aumentando poco a poco la polaridad hasta alcanzar una proporción 80:20. El producto final se obtiene como un sólido blanco con un rendimiento cercano al 81%, soluble en disolventes orgánicos de uso común.

#### ➤ Caracterización estructural

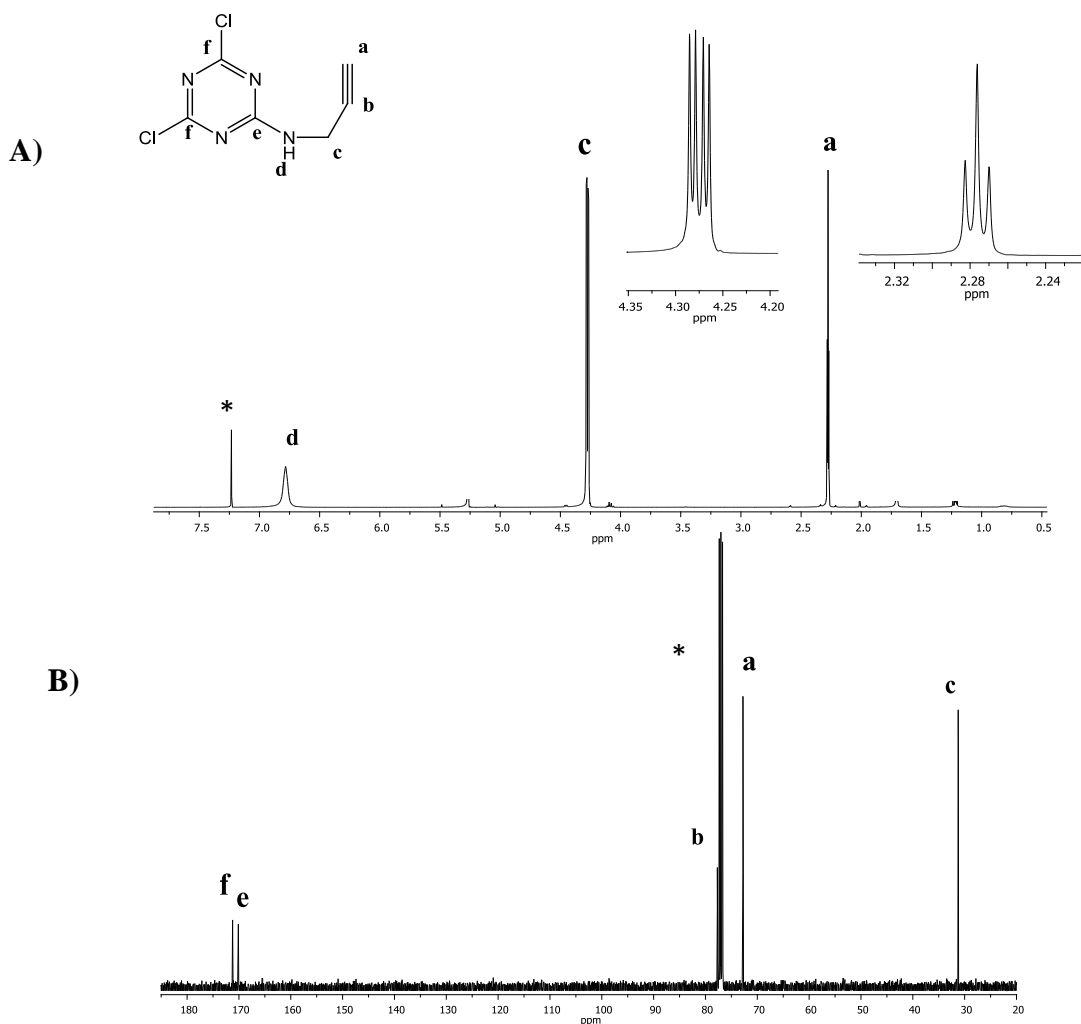
##### a) *Espectroscopia de resonancia magnética nuclear*

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se observan claramente tres señales que corresponden a la estructura del compuesto. Así, a 2,28 ppm se observa un triplete que corresponde al protón del grupo -CH del fragmento propargilo (**a**). A campo más bajo resuenan los protones del metileno en forma de multiplete a 4,27 ppm (**c**). Finalmente, en torno a 6,78 ppm es posible observar una señal un poco más ancha que correspondería al protón soportado



sobre el átomo de nitrógeno que se encuentra unido directamente al anillo de la triazina (**d**).

Por otro lado, el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  permite observar la señal a 31,1 ppm correspondiente al carbono del grupo metileno en posición  $\alpha$  respecto al grupo NH (**c**). A campo más bajo en torno a 72,7 ppm se encuentra la señal correspondiente al carbono del grupo -CH del triple enlace (**a**) y en 77,7 ppm la señal correspondiente al carbono cuaternario del grupo alquilo (**b**). Los carbonos que conforman el anillo aromático de la triazina resuenan a 170,1 y 170,2 ppm. La primera señal corresponde al carbono unido directamente al átomo de nitrógeno de la propargilamina (**e**) y la segunda a los dos carbonos unidos a los átomos de cloro que son equivalentes (**f**) (Figura 5.5).



**Figura 5.5** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (A) y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (B) para el compuesto **104** en  $^*\text{CDCl}_3$ .

### b) Espectrometría de masas

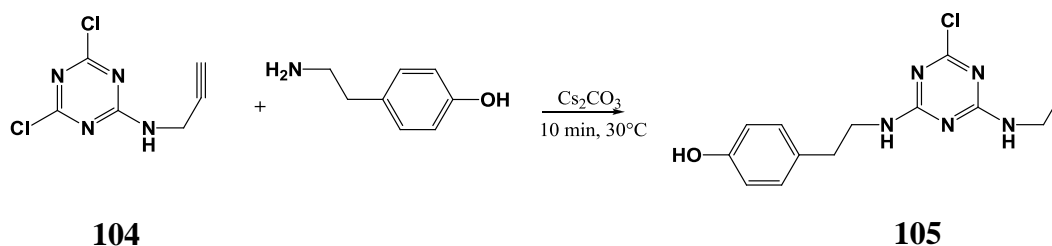
A través de espectrometría de masas es posible identificar el pico correspondiente al ion molecular  $[M+H^+]$  de la triazina monosustituída sintetizada en este apartado: **104** ( $m/z = 204$  uma).

#### 5.3.2.2 Sistemas disustituídos

El sistema sintetizado anteriormente aún posee dos átomos de cloro unidos directamente a la triazina susceptibles de ser sustituidos.

##### ➤ Procedimiento sintético

Para la disustitución se selecciona la tiramina como molécula de interés debido a su capacidad de captar átomos de iodo, marcando de esta forma el sistema al que se encuentra unida. Esta propiedad sería de gran utilidad en el momento de su utilización dentro de la biomedicina. Así, sobre **104** se adiciona la tiramina manteniendo una estequiometría 1:1 en presencia de  $Cs_2CO_3$  utilizando 1,4-dioxano como disolvente. Esta mezcla se deja reaccionar bajo microondas durante 10 minutos a  $30^\circ C$  y se detecta su finalización a través de espectrometría de masas (Esquema 5.5).



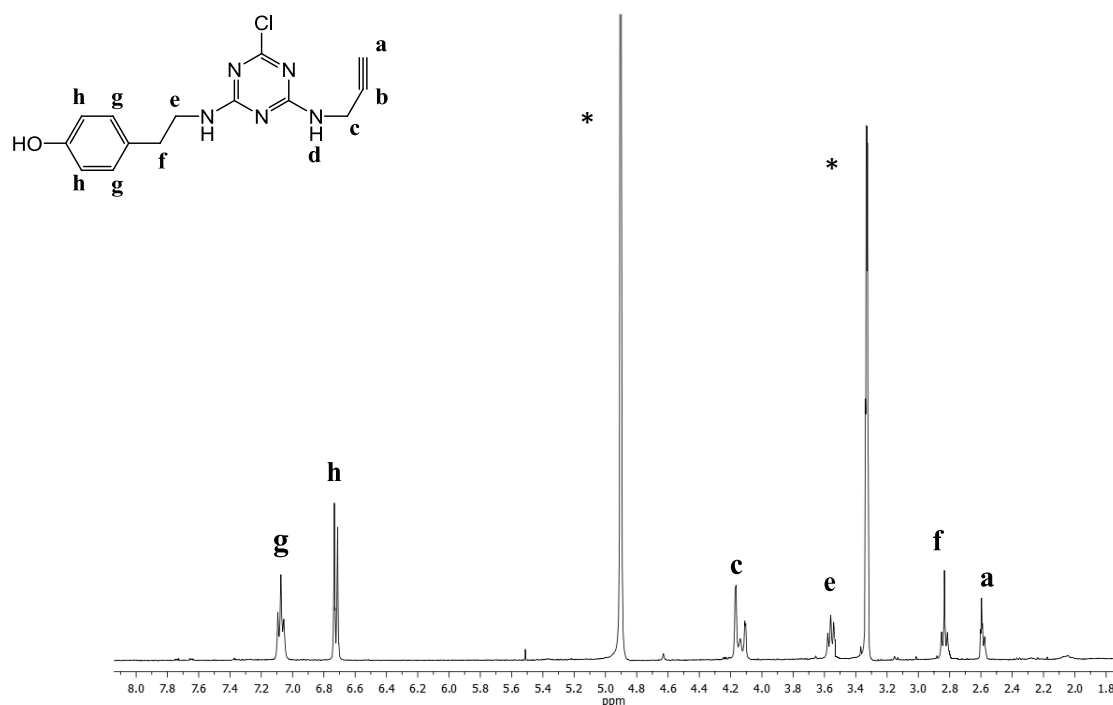
**Esquema 5.5** Disustitución de la triazina con tiramina y propargilamina.

Una vez finalizada la reacción de sustitución, el producto es purificado utilizando cromatografía en columna de gel de sílice con una mezcla  $CH_2Cl_2/MeOH$  (85:15). De esta forma, es posible obtener el derivado de triazina disustituída (**105**) como un sólido blanco soluble en metanol y THF con alto rendimiento (86%).

➤ Caracterización estructural

a) *Espectroscopia de resonancia magnética nuclear*

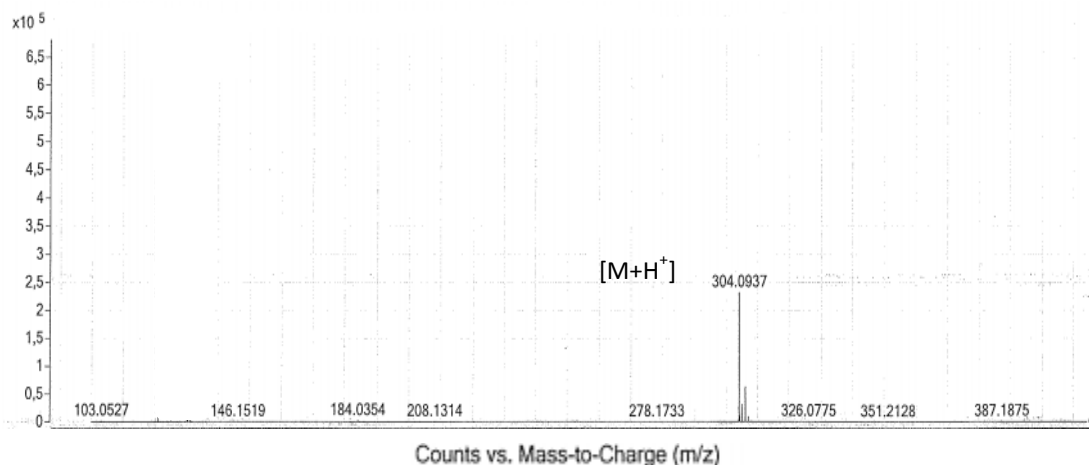
El producto obtenido fue caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  utilizando metanol deuterado como disolvente. En el espectro se observa la señal que corresponde al grupo  $-\text{CH}$  del triple enlace a 2,59 ppm como un multiplete (a). A campo más bajo aparecen los protones del grupo metileno de la cadena  $-\text{CHCCH}_2\text{NH}-$  en forma de multiplete a 4,16 ppm (c). En torno a 2,83 ppm resuenan los protones del grupo metileno unido directamente al átomo de nitrógeno en la cadena  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}-$  (e), mientras que el grupo metileno de la misma directamente unido al anillo aromático aparece como un triplete a 3,56 ppm (f). Finalmente, la señal en torno a 6,73 ppm corresponde a los dos grupos  $-\text{CH}$  equivalentes dentro del anillo aromático más cercanos al grupo  $-\text{OH}$  (h) y los dos grupos  $-\text{CH}$  restantes cercanos al grupo metileno resuenan a 7,07 ppm (g) (Figura 5.6).



**Figura 5.6** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **105** en \*MeOD.

### b) Espectrometría de masas

A través de espectrometría de masas es posible identificar el pico correspondiente al ion molecular  $[M+H^+]$  de la triazina disustituida sintetizada **105** ( $m/z = 304$  uma).



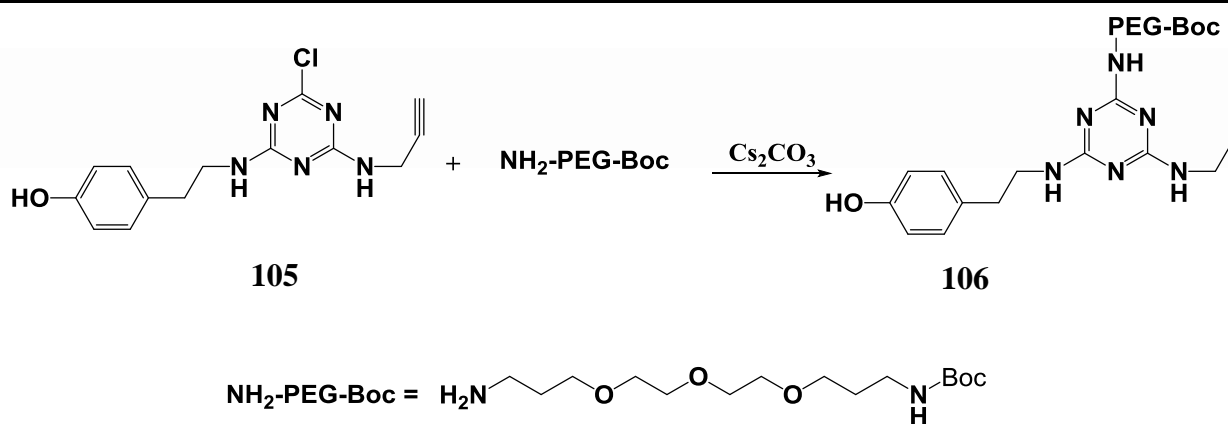
**Figura 5.7** Espectro de masas del compuesto **105**.

#### 5.3.2.3 Sistemas trisustituidos

La triazina trisustituida se sintetizó con el fin de poder establecer la capacidad que tiene una cadena de polietilenglicol para determinar las propiedades finales de un sistema como el nuestro.

##### ➤ Procedimiento sintético

Para lograr este objetivo se continúa con la misma metodología descrita para la funcionalización de las triazinas partiendo del compuesto **105**. De esta manera, la triazina disustituida se mezcla con el derivado PEG, *N*-Boc-4,7,10-trioxa-1,13 tridecanodiamina, en presencia de  $Cs_2CO_3$ . La reacción se deja aproximadamente 30 minutos a  $95^\circ C$  en microondas utilizando 1,4-dioxano como disolvente. La finalización de la trisustitución se observa por espectrometría de masas (Esquema 5.6).



**Esquema 5.6** Trisustitución de la triazina utilizando una cadena de polietilenglicol.

Una vez finalizada la trisustitución de la triazina, el producto final se purifica utilizando cromatografía en columna de gel de sílice con una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (90:10). De esta forma, el derivado de triazina **106** se obtiene como un aceite marrón soluble en disolventes orgánicos con rendimientos cercanos al 80%.

➤ Caracterización estructural

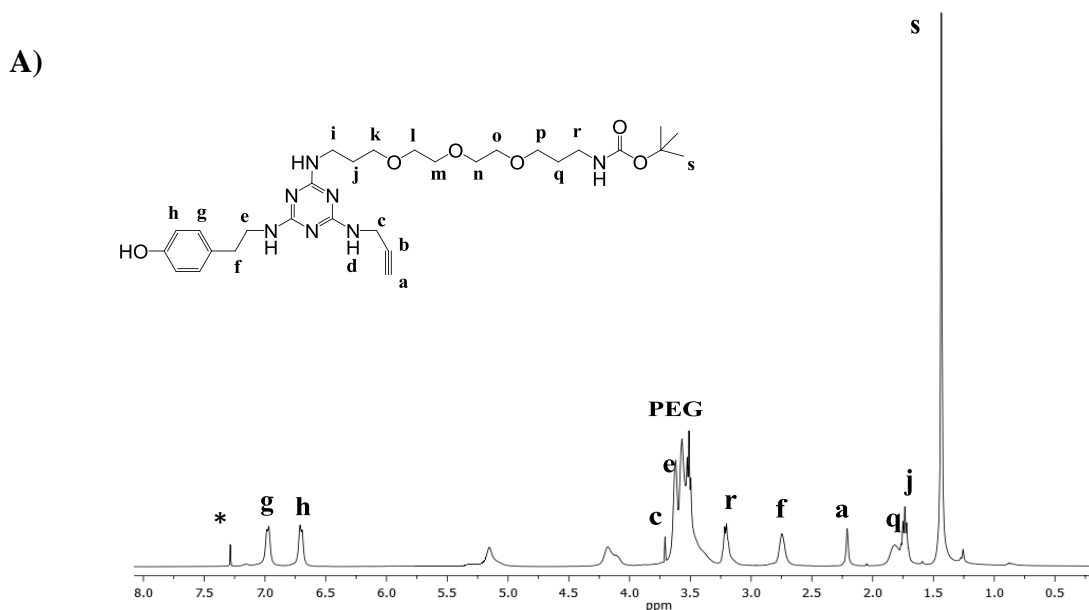
*a) Espectroscopia de resonancia magnética nuclear.*

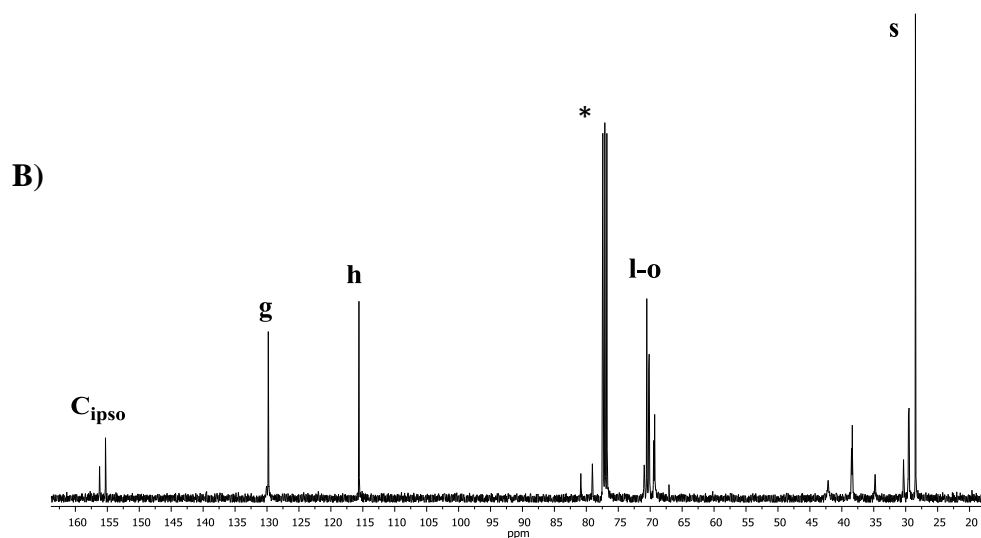
El sistema trisustituido fue caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  utilizando cloroformo deuterado como disolvente. En el espectro se observan las señales de cada uno de los fragmentos que componen el sistema. Así, en primer lugar analizamos la cadena de polietilenglicol donde es posible observar la señal que corresponde a los grupos metilo del grupo Boc que resuenan en forma de singlete a 1,43 ppm (**s**). Moviéndonos a campo más bajo se encuentra un multiplete en torno a 1,73 ppm que corresponde a los grupos metileno en posición  $\beta$  respecto a los dos átomos de nitrógeno en el fragmento PEG de la cadena - $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ - (**q, j**) y los protones del grupo metileno en posición  $\alpha$  con respecto al átomo de nitrógeno protegido por el grupo -Boc resuenan a 3,20 ppm (**r**). En torno 3,56 ppm aparece un multiplete que corresponde a todos los grupos metileno restantes del fragmento PEG (**i, k, l, m, n, o, p**). Con respecto al fragmento propargilamina, se observa el singlete correspondiente al grupo -CH del grupo alquino (**a**) en torno a 2,21 ppm,

mientras que la señal producida por el grupo  $-\text{CH}_2$  se encuentra solapada con algunas señales el fragmento PEG.

Por último, el fragmento correspondiente a la tiramina se observa a través de una señal ancha que corresponde al grupo metileno que se encuentra unido directamente al anillo aromático que resuena a 2,74 ppm (**f**). El grupo  $-\text{CH}_2-$  restante (**e**) aparece también por debajo de la señal del PEG. Las dos señales de los grupos  $-\text{CH}$  del anillo aromático de la tiramina resuenan a 6,98 ppm (**h**) y 6,71 ppm (**g**). Los dos multipletes anchos que aparecen en 5,12 y 4,14 ppm corresponden a los grupos  $-\text{OH}$  y  $-\text{NH}$  respectivamente.

De forma equivalente, el espectro obtenido por RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  permite observar las señales características de los grupos representativos. Así, es posible observar a 28,4 ppm la señal correspondiente a los grupos metilo (**s**). Los carbonos de los grupos  $-\text{CH}$  del anillo aromático de la tiramina resuenan a 129,7 ppm (**g**) y 115,6 ppm (**h**) y se observan como dos señales intensas. Por último, las señales de la cadena de polietilenglicol aparecen juntas en la región entre 65,1 y 75,2 ppm. Las demás señales aparecen a los mismos desplazamientos ya descritos y se detallan en la sección experimental de esta memoria (Figura 5.8).

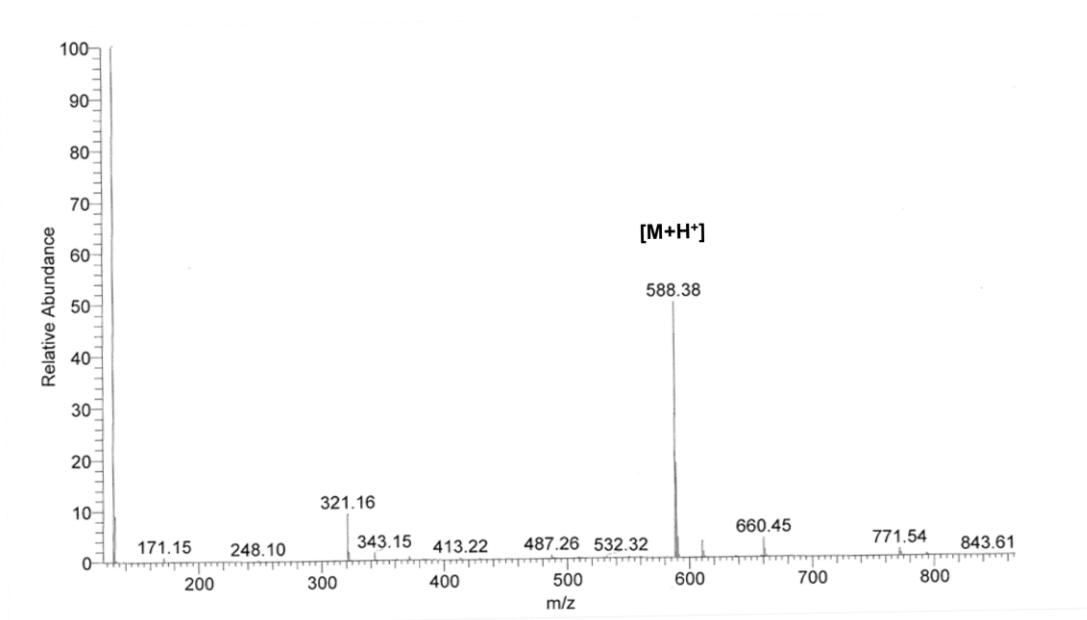




**Figura 5.8** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (A) y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (B) para el compuesto **106** en  $^*\text{CDCl}_3$ .

*b) Espectrometría de masas*

A través de espectrometría de masas es posible identificar el pico correspondiente al ion molecular  $[\text{M}+\text{H}^+]$  de la triazina trisustituida sintetizada **106** ( $m/z = 588$  uma) (Figura 5.9).



**Figura 5.9** Espectro de masas del compuesto **106**.

### 5.3.3 Dendronización de los sistemas precursores

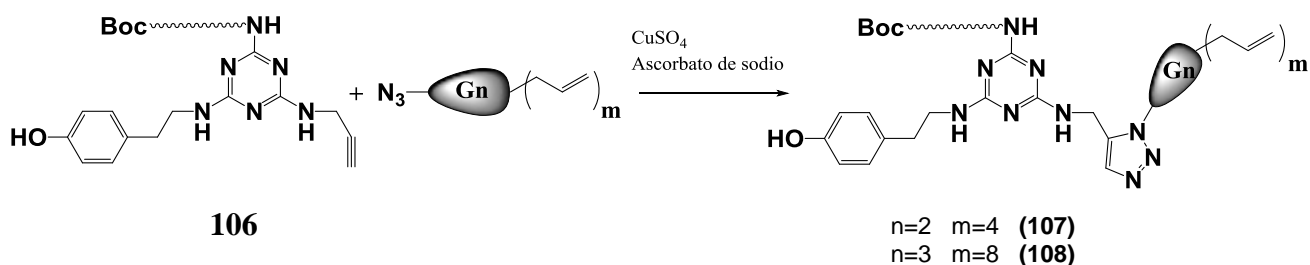
Una vez obtenidos los sistemas mono, di y trisustituidos, el paso siguiente es el acoplamiento de dendrones de naturaleza carbosilano para originar los sistemas híbridos. De esta forma, los compuestos serán solubles en agua además de tener otras propiedades que ya se han discutido a lo largo de este capítulo.

#### 5.3.3.1 Dendronización con cuñas funcionalizadas con grupos alilo en la periferia

Se propone inicialmente realizar un acoplamiento azida-alquino a través de una reacción tipo click catalizada por cobre. Para ello se usará el triple enlace que está presente en el sistema precursor y los dendrones de naturaleza carbosilano de diferente generación sintetizados previamente en nuestro grupo de investigación con un grupo azida en el punto focal y grupos alilo en la periferia.<sup>28</sup>

##### ➤ Procedimiento sintético

El compuesto **106** se disuelve junto con la cuña  $N_3G_nA_m$  en THF. Este acoplamiento se realiza en presencia de una especie de Cu(II) como  $CuSO_4$ , que es reducido por ascorbato sódico al 10%, dando lugar a una especie de Cu (I) que actúa como catalizador. Esta mezcla se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 7 horas y es seguida por espectrometría de masas hasta su finalización (Esquema 5.7).



Esquema 5.7 Dendronización del compuesto **106**.

Tras comprobar la finalización de la reacción, se adiciona una pequeña cantidad de amoníaco al 25% con el fin de retirar el cobre presente en la mezcla de reacción a través de

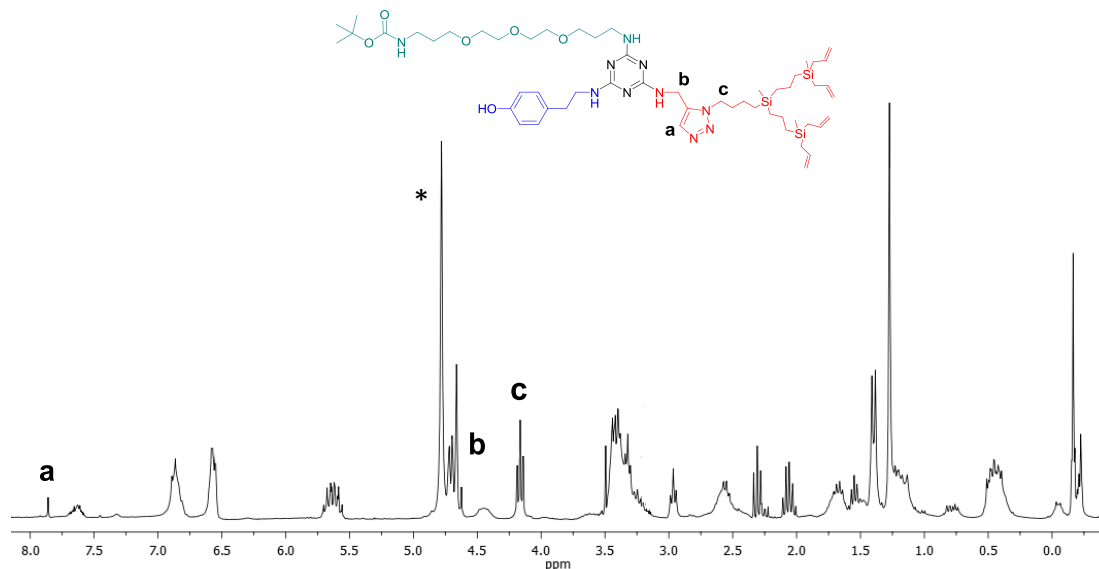


la formación de un complejo. El producto obtenido es purificado utilizando una columna de exclusión de tamaños para obtener así los compuestos **107-108** donde  $n=1$ ,  $m=2$  (**107**) y  $n=2$ ,  $m=4$  (**108**) como aceites marrones solubles en disolventes orgánicos, con rendimientos moderados (75%).

➤ Caracterización estructural

a) *Espectroscopia de resonancia magnética nuclear.*

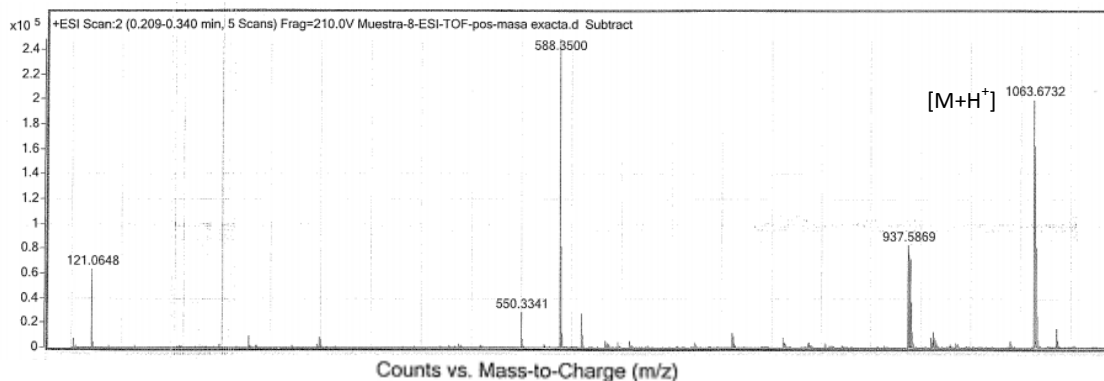
El sistema trisustituido dendronizado fue caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  utilizando metanol deuterado como disolvente. En el espectro es posible observar las señales correspondientes al nuevo anillo triazol formado. Así, a 7,85 ppm se observa un pequeño singlete que corresponde al grupo  $-\text{CH}$  del anillo triazol (**a**). En torno a 4,61 ppm y casi por debajo de la señal de los grupos alilo resuena el grupo  $-\text{CH}_2$  (**b**) que une el anillo triazol con la triazina. Finalmente, el grupo  $-\text{CH}_2$  de la cuña dendrítica que anteriormente estaba unido al grupo azida y que ahora se encuentra en posición  $\alpha$  respecto al anillo triazol, aparece como un triplete a 4,12 ppm (**c**). Las demás señales correspondientes a cada uno de los fragmentos PEG y tiramina, así como las de la cuña dendrítica con grupos alilo se encuentran descritas en la sección experimental de esta memoria.



**Figura 5.10** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **107** en \*MeOD.

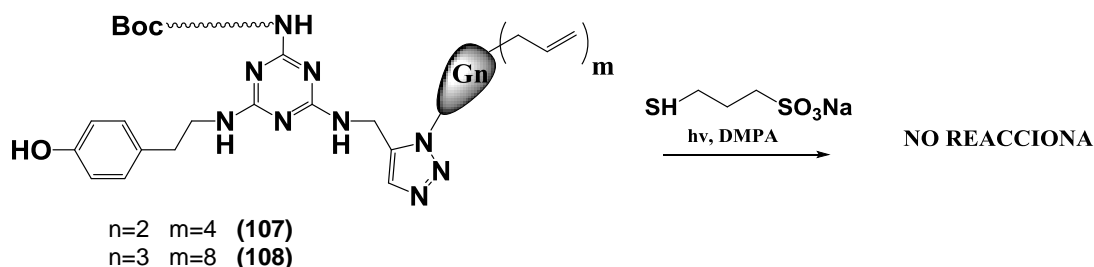
### b) Espectrometría de masas

Utilizando espectrometría de masas fue posible corroborar la síntesis de los sistemas híbridos a través del pico correspondiente al ion molecular  $[M+H^+]$ : **107** ( $m/z = 1063$  uma) y **108** ( $m/z = 1569$  uma) (Figura 5.11).



**Figura 5.11** Espectro de masas del compuesto **107**.

El inconveniente de esta metodología surge cuando se desea realizar la reacción “click” tiol-eno para funcionalizar los grupos alilo ya que no fue exitosa. Teniendo presente que esta reacción se realiza bajo luz ultravioleta a través de un mecanismo radicalario, es probable que el hecho de tener un sistema con una amplia variedad de átomos de nitrógeno, éstos sean capaces de interactuar con el fotoiniciador e impedir el proceso de iniciación de la reacción. Probablemente debido a este comportamiento es imposible funcionalizar los sistemas a través de esta vía.



**Esquema 5.8** Intento de acoplamiento tiol-eno sobre los sistemas dendronizados.

5.3.3.2 Dendronización con cuñas funcionalizadas con grupos sulfonato en la periferia

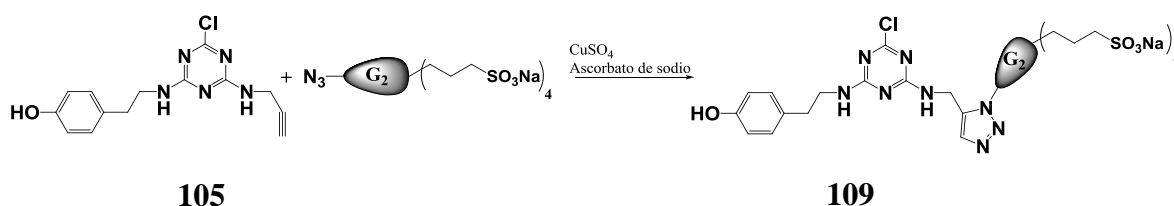
(I) A partir de triazina disustituida

En vista del problema descrito anteriormente, se modificó el procedimiento sintético con el fin de poder obtener los sistemas de interés a partir del dendrón funcionalizado previamente con grupos aniónicos.

➤ Procedimiento sintético

Como es conocido cuando se trabaja con sistemas dendríticos aniónicos, la toxicidad y la actividad antiviral de los dendrones dependen en gran medida de la generación de los mismos. Por esta razón, se ha seleccionado el dendrón de naturaleza carbosilano de segunda generación con un grupo azida en el punto focal y grupos sulfonato en la periferia para realizar el acoplamiento azida-alquino catalizado por Cu(I).

De esta manera, se mezcla el compuesto **105** disuelto en THF con la cuña  $N_3G_2(SO_3Na)_4$  disuelta previamente en la mínima cantidad de agua posible. El acoplamiento se realiza en presencia de una especie de Cu(II) como  $CuSO_4$ , el cual será reducido por ascorbato sódico al 10%, para generar una especie de Cu(I) que actúa como catalizador. Esta mezcla se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 7 horas y es seguida por espectrometría de masas hasta su finalización (Esquema 5.9).



**Esquema 5.9** Dendronización del sistema **105**.

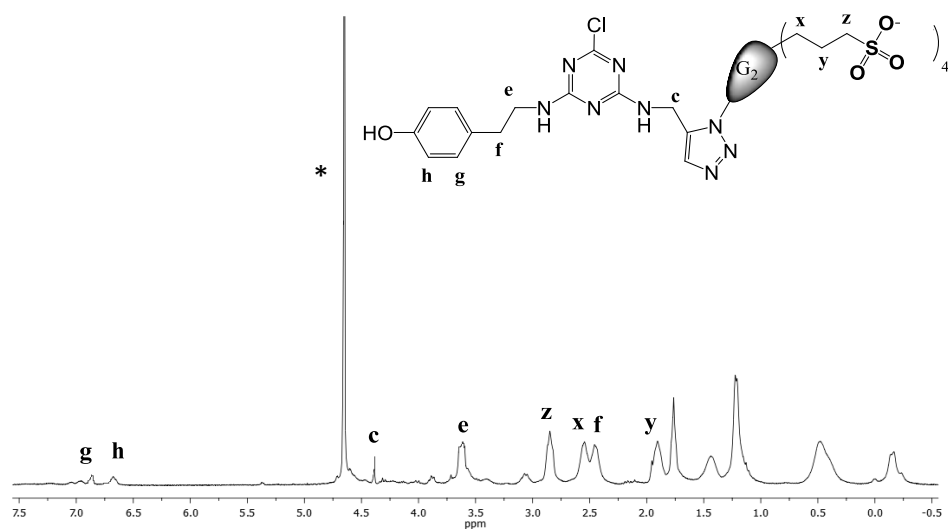
Tras comprobar la finalización de la reacción, se adiciona una pequeña cantidad de amoníaco al 25% con el fin de retirar el cobre presente en la mezcla de reacción. El THF se evapora a vacío y la disolución resultante se purifica por nanofiltración utilizando una

membrana de celulosa de corte MWCO= 1000 Da. Finalmente, el producto puro se lleva a sequedad y se obtiene el compuesto **109** como un sólido blanco parcialmente soluble en agua con rendimiento moderado (70%).

➤ Caracterización estructural

*a) Espectroscopia de resonancia magnética nuclear*

El sistema disustituido dendronizado fue caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  utilizando agua deuterada como disolvente. En el espectro se aprecian las señales correspondientes a la cuña con grupos sulfonato que ya han sido mencionadas en los capítulos anteriores de esta memoria (**x**, **y**, **z**). Así mismo, es posible observar las señales a 3,62 ppm correspondiente al grupo metileno unido al grupo fenol (**e**) y a 6,73 ppm (**h**) y a 6,91 (**g**) a los protones aromáticos de la tiramina. La señal identificada con la letra (**f**) que corresponde al grupo  $-\text{CH}_2$  unido directamente al anillo aromático de la tiramina, aparece próxima a la señal en torno a 2,6 ppm, que corresponden al grupo  $-\text{CH}_2$  (**x**) en la cuña dendrítica. Las nuevas señales del producto de acoplamiento y la formación del anillo triazol no se observan claramente, aunque a 4,2 ppm se logra identificar el grupo  $-\text{CH}_2$  que une el anillo de la triazina con el anillo de triazol formado (**c**) (Figura 5.12).

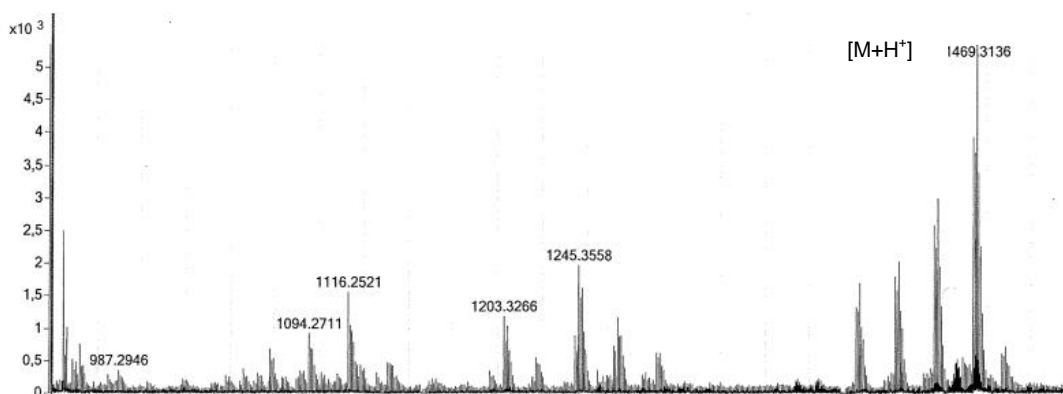


**Figura 5.12** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **109** en agua deuterada  $^*\text{D}_2\text{O}$ .

Por otra parte, el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  permite observar únicamente las señales más intensas correspondientes a los protones del esqueleto dendrítico y los grupos funcionales del mismo.

**b) Espectrometría de masas**

Utilizando la espectrometría de masas fue posible corroborar la formación del sistema híbrido **109** a través del pico correspondiente al ion molecular  $[\text{M}+\text{H}^+]$  con  $m/z = 1469$  una (Figura 5.13).



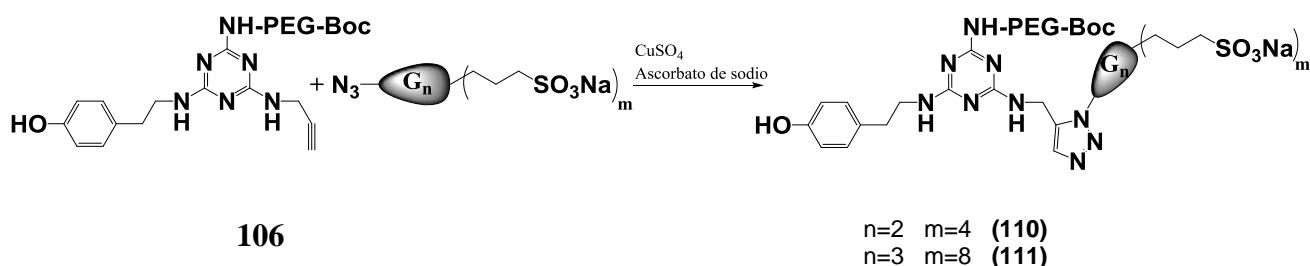
**Figura 5.13** Espectro de masas del compuesto **109**.

**(II) A partir de triazina trisustituida.**

Los derivados de triazina trisustituida fueron dendronizados de la misma manera que los sistemas disustituidos. En este caso en particular, además de poner una cadena de polietilenglicol en la estructura con el fin de poder hacer estudios futuros de biocompatibilidad y dar solubilidad de los sistemas, también se decidió utilizar los dendrones de generación dos y tres de naturaleza carbosilano, con el fin de poder estudiar el efecto del tamaño del sistema dendrítico sobre la capacidad antiviral y la toxicidad.

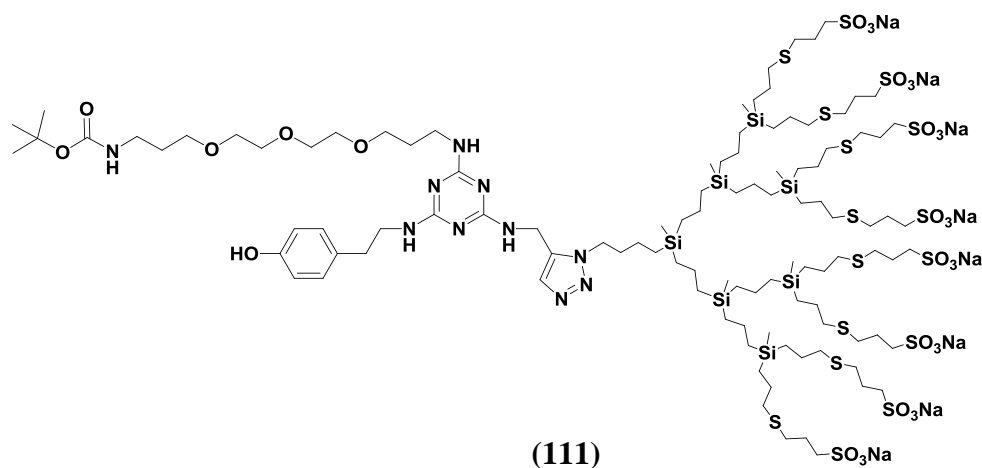
➤ Procedimiento sintético

Para obtener los derivados dendronizados a partir de triazina trisustituida, se mezcla el compuesto **106** disuelto con la cuña dendrítica de estructura  $N_3G_n(SO_3Na)_m$  que se encuentra disuelta previamente en la mínima cantidad de agua posible. La reacción sigue las mismas características descritas cuando se partió de la triazina disustituida (Esquema 5.10).



**Esquema 5.10** Dendronización del sistema **106**.

Tras comprobar la finalización de la reacción se adiciona una pequeña cantidad de amoníaco al 25% con el fin de retirar el cobre presente en la mezcla. El THF es evaporado y la disolución resultante se purifica por nanofiltración utilizando una membrana de celulosa de corte MWCO= 1000 Da. Finalmente, el producto puro se llevó a sequedad para obtener los compuestos **110-111** donde n=2, m=4 (**110**) y n=3, m=8 (**111**) como solidos marrones solubles en agua con rendimientos entre 70-80% (Figura 5.14).



**Figura 5.14** Disposición estructural del compuesto **111**.

➤ Caracterización estructural

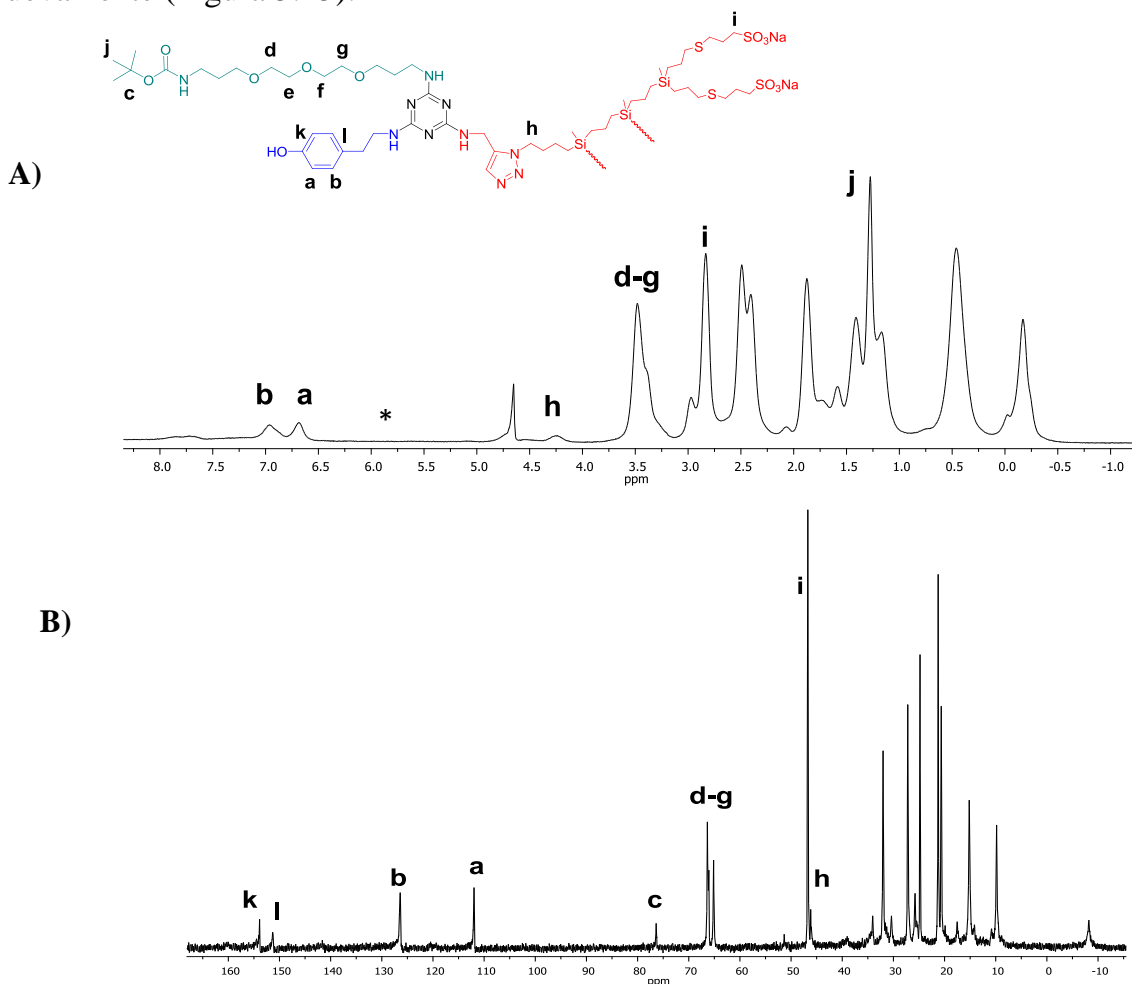
*a) Espectroscopia de resonancia magnética nuclear.*

Los sistema trisustituidos dendronizados fueron caracterizados a través de RMN de  $^1\text{H}$  utilizando agua deuterada como disolvente. En vista de la complejidad de la estructura y del disolvente que se utiliza para la caracterización, la mayoría de las señales aparecen anchas y superpuestas ya que muchas de ellas presentan desplazamientos similares puesto que se encuentran en entornos parecidos.

En el espectro se observan algunas señales características que permiten corroborar la trisustitución y dendronización del sistema. Así, los grupos  $-\text{CH}$  del anillo aromático de la tiramina aparecen como dos multipletes anchos de baja intensidad a 6,92 ppm (**b**) y 6,69 ppm (**a**). De igual forma, en torno a 4,21 ppm se observa la señal característica del grupo metileno unido directamente al nuevo anillo triazol formado (**h**) lo cual permite corroborar el acoplamiento azida-alquino. Las señales representativas de la cadena de polietilenglicol se presentan como dos multipletes anchos, el primero a 3,47 ppm que corresponde a los grupos metileno de los fragmentos  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$  (**d-g**) y el segundo a 1,27 ppm correspondiente a los grupos metilo del grupo protector Boc (**j**). La señal correspondiente al grupo metileno que une a la triazina con el nuevo anillo triazol formado no se observa. Finalmente, aparecen las señales características del dendrón carbosilano funcionalizado con grupos sulfonato tal como se detalla en el apartado 2.4.3 de la presente memoria.

El espectro obtenido por RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  permite observar las señales características de los mismos grupos representativos. Así, es posible identificar a 153,9 ppm (**k**) y 151,3 ppm (**l**) las señales de los carbono *ipso* del grupo fenol. De igual manera los grupos  $-\text{CH}$  del mismo fragmento resuenan a 129,4 ppm (**b**) y 111,9 ppm (**a**). Sin duda alguna, la señal que más información nos da acerca de la unión de las moléculas es la que se encuentra a 46,1 ppm (**h**) que representa al grupo metileno en posición  $\alpha$  respecto al átomo de nitrógeno del nuevo anillo triazol formado. Las demás señales son características de la presencia de la triazina trisustituida como la correspondiente a los grupos metileno de la cadena de

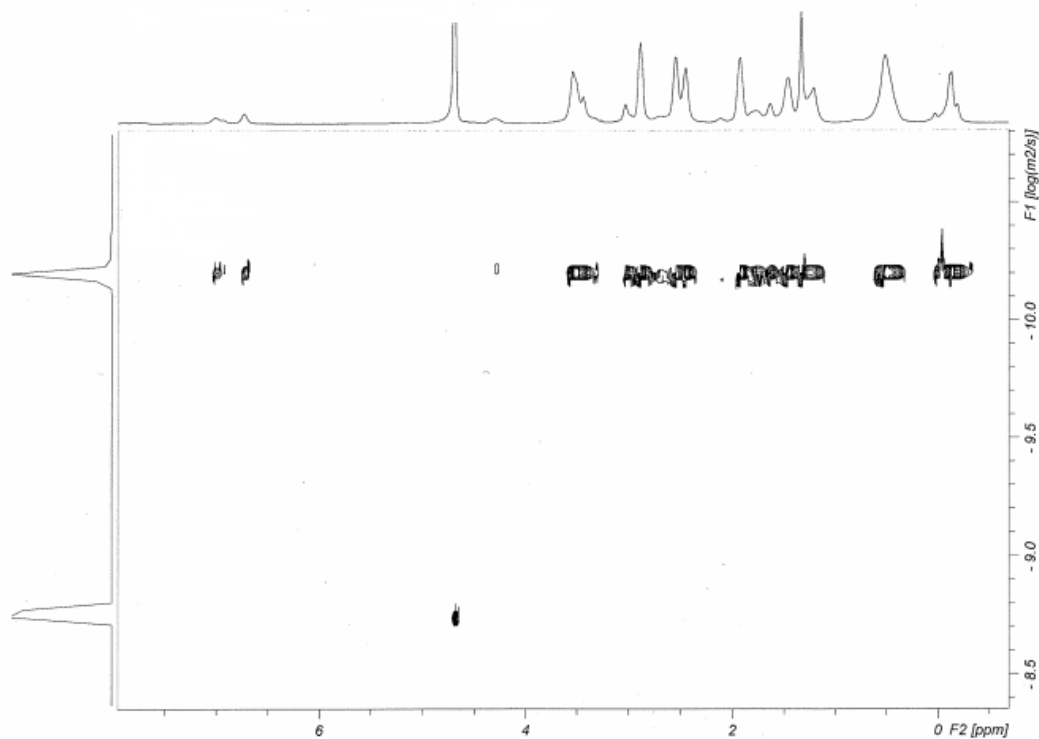
polietilenglicol que aparece a 66,3 ppm (**d-g**) o la del carbono *ipso* del grupo -Boc a 76,3 ppm (**c**). Las señales del dendrón de naturaleza carbosilano han sido descritas en el Capítulo 2 de la presente memoria y por simplicidad no se describirán en este apartado nuevamente (Figura 5.15).



**Figura 5.15** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (A) y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (B) para el compuesto **111** en  $^*\text{D}_2\text{O}$ .

Un experimento bidimensional de difusión (DOSY-2D) fue realizado con el fin de corroborar la formación de los sistemas dendríticos de interés. En el espectro del compuesto **111** que se muestra en la figura 5.16 se aprecia como las señales que corresponden a los diferentes fragmentos que sustituyen la triazina difunden a la misma velocidad, ratificando la existencia de un único compuesto.





**Figura 5.16** Espectro DOSY-2D para el compuesto **111** en  $^*D_2O$ .

Los sistemas sintetizados en este capítulo presentan características que los hacen candidatos para realizar un gran número de sustituciones sobre su estructura asimétrica. Ésto les permitirá en un futuro ser utilizados en diferentes campos de investigación dependiendo de los fragmentos que se deseen acoplar. Una de las ventajas que a simple vista resalta es la estabilidad que presentan y su solubilidad en medio acuoso, lo cual es de vital importancia para ser utilizados en diferentes aplicaciones biomédicas.

## 5.4 BIBLIOGRAFÍA

- (1) Antoni, P.; Hed, Y.; Nordberg, A.; Nyström, D.; von Holst, H.; Hult, A.; Malkoch, M. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2160.
- (2) Frechet, J. M. *Science-AAAS-Weekly Paper Edition-including Guide to Scientific Information* **1994**, *263*, 1710.
- (3) Gitsov, I.; Frechet, J. M. *Macromolecules* **1993**, *26*, 6536.
- (4) Gitsov, I.; Ivanova, P. T.; Frechet, J. M. *Macromol. Rapid. Commun.* **1994**, *15*, 387.
- (5) Leduc, M. R.; Hawker, C. J.; Dao, J.; Fréchet, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11111.
- (6) Sharma, R.; Naresh, K.; Chabre, Y. M.; Rej, R.; Saadeh, N. K.; Roy, R. *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 4321.
- (7) Sharma, R.; Kottari, N.; Chabre, Y. M.; Abbassi, L.; Shiao, T. C.; Roy, R. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13300.
- (8) Turnbull, W. B.; Stoddart, J. F. *Rev. Mol. Biotechnol.* **2002**, *90*, 231.
- (9) Pieters, R. J. *Drug. Discov. Today.* **2009**, *6*, e27.
- (10) Chabre, Y. M.; Roy, R. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2010**, *63*, 165.
- (11) Gingras, M.; Chabre, Y. M.; Roy, M.; Roy, R. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4823.
- (12) Berthet, N.; Thomas, B.; Bossu, I.; Dufour, E.; Gillon, E.; Garcia, J.; Spinelli, N.; Imberty, A.; Dumy, P.; Renaudet, O. *Bioconjugate Chem.* **2013**, *24*, 1598.
- (13) Bernardi, A.; Jiménez-Barbero, J.; Casnati, A.; De Castro, C.; Darbre, T.; Fieschi, F.; Finne, J.; Funken, H.; Jaeger, K.-E.; Lahmann, M. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4709.
- (14) Moreno, S.; Szwed, A.; El Brahmi, N.; Milowska, K.; Kurowska, J.; Fuentes-Paniagua, E.; Pedziwiatr-Werbicka, E.; Gabryelak, T.; Katir, N.; de la Mata, F. J. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 25942.
- (15) Córdoba, E. V.; Pion, M.; Rasines, B.; Filippini, D.; Komber, H.; Ionov, M.; Bryszewska, M.; Appelhans, D.; Muñoz-Fernández, M. *Nanomed. Nanotechnol.* **2013**, *9*, 972.
- (16) Ionov, M.; Ciepluch, K.; R Moreno, B.; Appelhans, D.; Sánchez-Nieves, J.; Gómez, R.; J de la Mata, F.; A Munoz-Fernandez, M.; Bryszewska, M. *Curr. Med. Chem.* **2013**, *20*, 3935.
- (17) Zhang, W.; Simanek, E. E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 843.
- (18) Moreno, K. X.; Simanek, E. E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1152.
- (19) Steffensen, M. B.; Simanek, E. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2359.
- (20) Lim, J.; Simanek, E. E. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2012**, *64*, 826.
- (21) Lim, J.; Simanek, E. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 201.
- (22) Lee, C.; Lo, S.-T.; Lim, J.; da Costa, V. C.; Ramezani, S.; Öz, O. K.; Pavan, G. M.; Annunziata, O.; Sun, X.; Simanek, E. E. *Mol. Pharm.* **2013**, *10*, 4452.
- (23) Lee, S. C.; Huh, K. M.; Lee, J.; Cho, Y. W.; Galinsky, R. E.; Park, K. *Biomacromolecules.* **2007**, *8*, 202.

- (24) Ooya, T.; Lee, J.; Park, K. *Bioconjugate Chem.* **2004**, *15*, 1221.
- (25) Umali, A. P.; Crampton, H. L.; Simanek, E. E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9866.
- (26) Chhabra, S. R.; Hothi, B.; Evans, D. J.; White, P. D.; Bycroft, B. W.; Chan, W. C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1603.
- (27) Umali, A. P.; Simanek, E. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1245.
- (28) Galán, M.; Fuentes-Paniagua, E.; de la Mata, F. J.; Gómez, R. *Organometallics* **2014**, *33*, 3977.
- (29) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225.
- (30) Enciso, A. E.; Abid, Z. M.; Simanek, E. E. *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 4635.

## CAPÍTULO 6

---

### *APLICACIONES BIOMÉDICAS*



## 6.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Durante las últimas décadas, los sistemas dendríticos han adquirido gran interés debido a las propiedades que han demostrado tener en algunos campos de la investigación como por ejemplo en catálisis,<sup>1,2</sup> como sensores<sup>3</sup> o en materiales<sup>4</sup>. Sin embargo, la biomedicina es una de las áreas de trabajo donde que mayor influencia ha tenido el uso de este tipo de nanosistemas.

Este auge científico se encuentra sustentado en la actividad que han demostrado tener estos nanosistemas frente a algunas enfermedades neurodegenerativas<sup>5</sup> incluyendo el Alzheimer,<sup>6</sup> inflamatorias,<sup>7</sup> el virus de inmunodeficiencia humana (VIH),<sup>8</sup> virus del herpes simple (VHS),<sup>9</sup> bacterias<sup>10</sup> y cáncer.<sup>11</sup>

Basados en todo lo anterior y habiendo analizado previamente la importancia que tiene la estructura, la topología, los grupos funcionales, el tamaño y la naturaleza de los dendrímeros, a continuación se describe la aplicación biomédica de los sistemas catiónicos y aniónicos sintetizados en esta memoria, estudiando esencialmente su acción como agentes terapéuticos y como nanotransportadores.

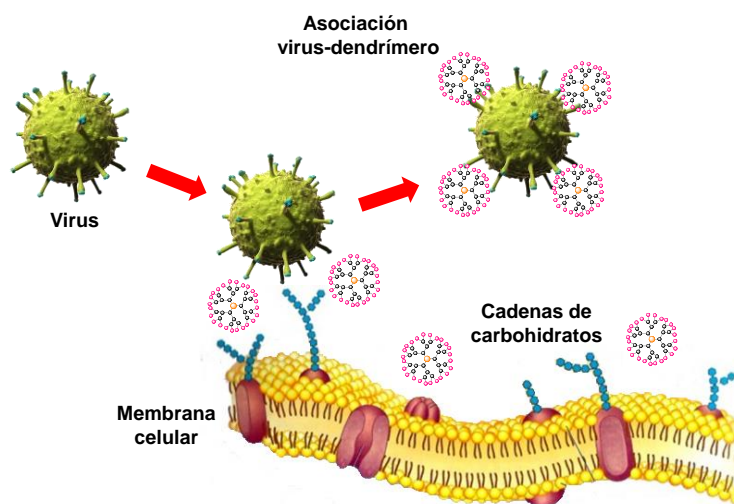
### 6.1.1 Sistemas dendríticos como agentes terapéuticos.

La funcionalización de las estructuras dendríticas con grupos cargados positiva o negativamente, orienta el tipo de aplicación biomédica a llevar a cabo.

#### 6.1.1.1 Sistemas aniónicos como agentes antivirales.

El uso de sistemas dendríticos como agentes antivirales ha sido una de las alternativas más estudiadas en los últimos tiempos. Dentro de este contexto, algunas de estas macromoléculas han demostrado actividad *in vitro* frente a una variedad de virus incluyendo la gripe, el VIH o el herpes simple.<sup>12</sup> El mecanismo de acción de estos sistemas puede ser explicado desde dos procesos distintos: (i) evitando la unión del virus sobre la superficie de la célula diana o (ii) previniendo la replicación genómica del virus.

Dentro del primer proceso, los estudios han estado centrados en la síntesis de dendrímeros capaces de interactuar con algunas proteínas presentes en el virus, bloqueando su interacción inicial con la célula lo que evitaría la infección viral. Así, han sido sintetizados dendrímeros funcionalizados con grupos carbohidrato que pueden actuar como receptores del virus en etapas tempranas, inhibiendo su actividad.<sup>13,14</sup> Así mismo, dendrímeros tipo PAMAM funcionalizados con unidades de ácido siálico en la periferia y dendrímeros de naturaleza carbozilano funcionalizados con unidades de un trisacárido como lo es la sialillactosa,<sup>15</sup> han sido evaluados como agentes terapéuticos para prevenir la infección del virus de la gripe A H3N2.<sup>16</sup>



**Figura 6.1** Representación esquemática de los dendrímeros como antivirales.

Por otro lado, el segundo proceso está orientado en evitar la replicación celular una vez la célula ha sido infectada, a través de la síntesis de sistemas dendríticos capaces de internalizarse e inhibir algunas funciones necesarias en dicha replicación. Así, sistemas polianiónicos sintetizados a partir de fulerenos dendronizados y algunos dendrímeros funcionalizados con grupos sulfonato, han demostrado ser capaces de inhibir tanto la proteasa viral como la transcriptasa inversa en linfocitos humanos primarios infectados por el VIH.<sup>17</sup>

Dendrímeros tipo PAMAM funcionalizados con fragmentos fenilcarboxilato y naftilsulfonato, han demostrado capacidad para actuar en etapas posteriores del ciclo de

replicación del virus, inhibiendo enzimas de vital importancia tales como la integrasa y la transcriptasa inversa.<sup>18</sup> Por último, dendrímeros de polilisina sulfonatados con núcleo de benzhidrilamina (SPL-2999) tienen la capacidad de inhibir la absorción viral, la infección y la síntesis de ADN por parte de células infectadas con el virus del herpes simple, es decir tanto en etapas tempranas como finales del ciclo de infección viral.<sup>19</sup>

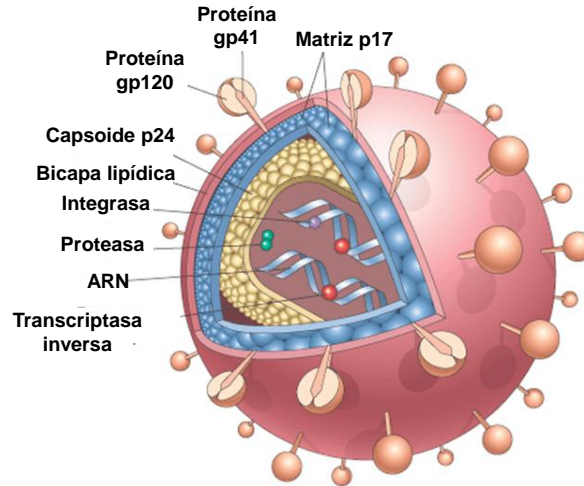
a) Ciclo repetitivo del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1)

El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), es el responsable del desarrollo del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, epidemia conocida mundialmente como SIDA.<sup>20,21</sup> Hasta el día de hoy no ha sido posible encontrar una vacuna preventiva que permita frenar este virus que ha infectado a más de 36 millones de personas en todo el mundo.<sup>22</sup> Los avances que se han logrado apuntan más hacia el descubrimiento de un sistema preventivo (microbicida) que a una vacuna, ya que éstos actúan en etapas tempranas de la infección. Este hecho demanda conocer la estructura y el mecanismo de replicación del virus para poder desarrollar herramientas que permitan atacarlo.

Estructuralmente, el VIH tiene forma esférica de unos 120 nm de diámetro y su genoma está constituido por aproximadamente 10.000 nucleótidos, el cual se encuentra protegido por cerca de 2000 copias de la proteína p24 que forman una cápside, la cual se encuentra a su vez protegida también por múltiples copias de la proteína viral p17.

Todo el sistema se encuentra rodeado por una membrana lipídica sobre la cual están ancladas las proteínas que son utilizadas por el virus para entrar en las células sanas. En concreto, la proteína fusión gp41/gp120 es la encargada de unirse al receptor CD4 presente en los linfocitos T y crear así una vía de acceso que le permita infectar la nueva célula. Una de las características particulares de este virus es que contiene su información genética en el ARN y para su reproducción necesita del ADN de una célula nueva (Figura 6.2).





**Figura 6.2** Representación esquematizada del VIH.

El ciclo replicativo del VIH puede simplificarse en 6 etapas tal como se describe a continuación y se esquematiza en la Figura 6.3.<sup>23,24</sup>

**(I) Acoplamiento y fusión:** En su cubierta, el VIH tiene proteínas como la gp120 que son atraídas con fuerza hacia los receptores CD4 presentes en la membrana celular, que se expresan de forma mayoritaria en células T (CD4<sup>+</sup>), macrófagos y células dendríticas del sistema inmune. Esta unión provoca cambios conformacionales en la proteína gp120 que permiten su interacción con los correceptores de la membrana celular CXCR4 (en células T) o CCR5 (en macrófagos). Después de la fusión, el virus libera su material genético dentro de la célula. Algunos fármacos antirretrovirales, llamados inhibidores del correceptor CCR5 como el Maraviroc o inhibidores de la fusión, actúan durante esta primera fase del ciclo viral.

**(II) Transcripción inversa:** Mediante la acción de la transcriptasa inversa, la cadena simple de ARN viral se transforma en una doble cadena de ADN. Este nuevo ADN se denomina proviral. Los fármacos antirretrovirales inhibidores de la transcriptasa inversa como el Tenofovir, están diseñados para bloquear este proceso.

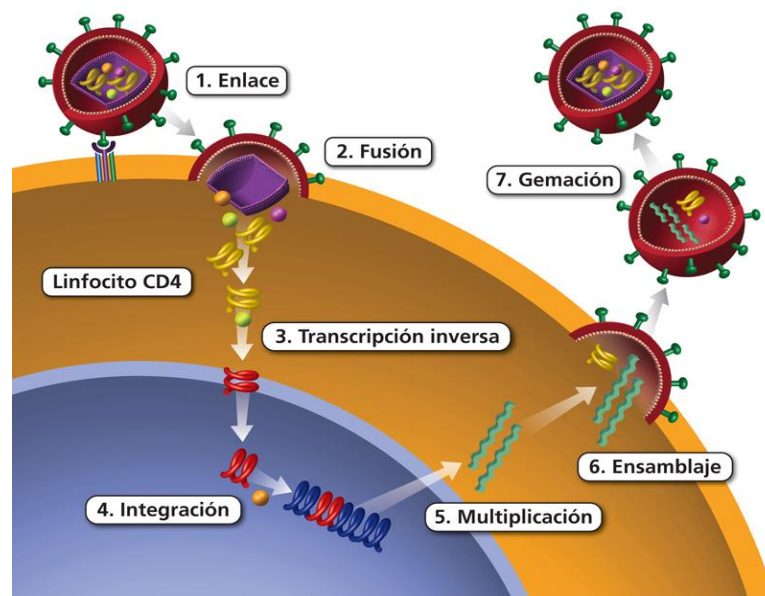
**(III) Integración:** Utilizando los orgánulos celulares de la célula huésped, el ADN proviral se traslada al núcleo celular donde se incorpora al ADN de la célula gracias a la enzima

integrasa, formándose el provirus. A partir de este momento, cuando la célula produzca nuevas proteínas también, producirá nuevas copias del VIH. Los fármacos antirretrovirales inhibidores de la integrasa, como el Raltegravir, bloquean este proceso.

**(IV) Traducción:** El provirus es capaz de utilizar las enzimas de la célula anfitriona para crear nuevas copias del material genético del virus. Como el ADN no puede abandonar el núcleo de la célula, el material genético se transcribe a ARN mensajero, el cual es capaz de formar las proteínas del virión.

**(V) Ensamblaje:** Los diferentes componentes generados en el citosol se unen para formar una nueva partícula de virus. Los fármacos antirretrovirales inhibidores de la proteasa como el Atazanavir, están diseñados para bloquear este paso.

**(VI) Gemación:** El nuevo virus ensamblado sale de la célula anfitriona. Durante este proceso acapara parte de la envoltura externa de la célula, donde posteriormente, surgirán combinaciones de proteínas y azúcares que conforman las glicoproteínas gp120 y gp41 del VIH.



**Figura 6.3** Representación esquematizada del ciclo de vida del VIH.

b) Microbicidas activos en el acoplamiento y fusión del virus

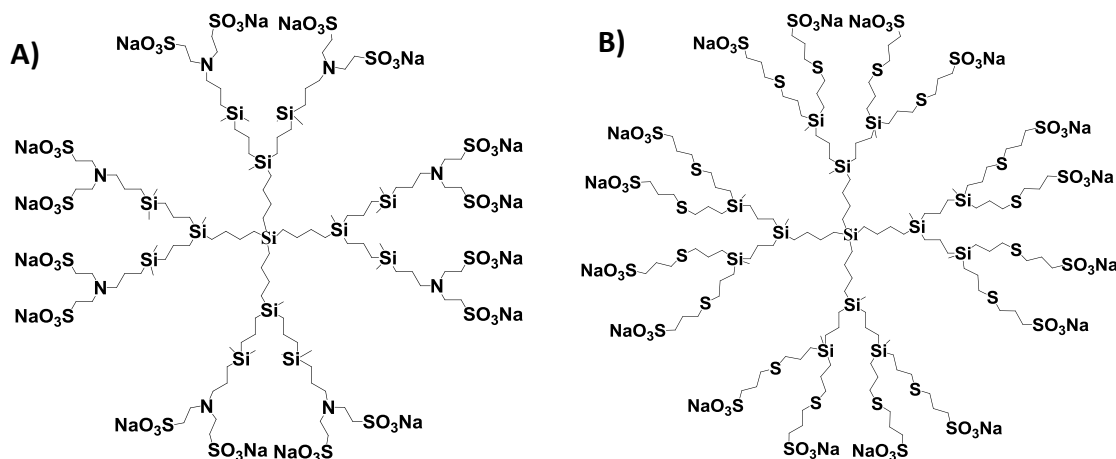
La mayoría de los sistemas aniónicos con actividad antiviral ejercen su acción en la primera etapa del ciclo replicativo del VIH-1, es decir como microbicidas.<sup>18,25,26</sup> El mecanismo de acción de este tipo de sistemas polianiónicos está centrado en el bloqueo del reconocimiento y de la entrada del virus, por su interacción con el bucle V3 presente en la proteína gp120. Este bucle tiene una región cargada positivamente que puede interaccionar de manera electrostática con las cargas negativas de los sistemas polianiónicos, de forma que se impida su interacción con los receptores de la membrana celular. Debido a que este bucle se encuentra en una zona variable, los compuestos polianiónicos son más eficaces frente a cepas virales de tropismo X4, ya que es aquí cuando la proteína presenta mayor densidad de carga positiva.<sup>27,28</sup>

Algunos de los primeros sistemas estudiados contra el VIH fueron los surfactantes, las soluciones tampón ácidas y algunos polímeros aniónicos. Estos sistemas a pesar de cumplir con algunas de las características necesarias para la inhibición del virus, no mostraron ser lo suficientemente eficientes para inhibir la infección viral en los ensayos clínicos realizados.<sup>29</sup> Siguiendo estos parámetros, la investigación se centró en la búsqueda de compuestos que no perturbaran la barrera epitelial genital sin producir inflamación, pero que fuesen capaces de prevenir la transmisión del VIH-1.

Un gran número de compuestos candidatos a microbicidas de distinta naturaleza que poseen diferentes mecanismos de acción han sido y están siendo estudiados. Generalmente son de uso tópico y se aplican en la vagina o en el recto actuando como una barrera que impide la infección por vía sexual.<sup>30</sup> Dentro de todos ellos, los dendrímeros han demostrado a lo largo de los últimos años ser excelentes candidatos como microbicidas.<sup>31</sup>

El sistema dendrítico más avanzado como microbicida posee esqueleto de polilisina y grupos naftalensulfonato, SPL7013, que comercialmente se conoce como VivaGel®. Este sistema ha demostrado capacidad antiviral frente al VIH-1 y VHS-2 y actualmente está en ensayos clínicos fase 2.<sup>32,33</sup>

En nuestro grupo de investigación se han sintetizado varios compuestos con esqueleto de naturaleza carbosilano funcionalizados con grupos aniónicos en la periferia. Algunos de ellos han demostrado muy buenos resultados *in vitro* e *in vivo* frente a la infección por VIH, siendo el más desarrollado el AB216.<sup>34</sup> Sin embargo, otros sistemas que han sido obtenidos a través de reacciones tipo “click” como el caso del G2-STE216<sup>35</sup> y algunos metalodendrimeros,<sup>36</sup> han demostrado también ser muy activos frente a este virus.



**Figura 6.4** Dendrimeros carbosilano con capacidad antiviral (A) AB216 y (B) 2G-STE16.

Actualmente la combinación de compuestos no específicos que actúen en distintas etapas de la replicación viral junto con retrovirales<sup>37,38</sup> es una de las estrategias más utilizadas con el objetivo de llegar a obtener inhibiciones cercanas al 100%. Dentro de esta línea, nuestro grupo de investigación ha combinado sistemas dendríticos de naturaleza carbosilano con algunos antirretrovirales con resultados altamente prometedores.<sup>39,40</sup>

#### 6.1.1.2 Sistemas catiónicos como agentes antibacterianos

Desde el descubrimiento de la penicilina en el año 1929 y su posterior introducción en los tratamientos clínicos, se ha llevado a cabo una intensa investigación para combatir patologías infecciosas.<sup>41</sup> Así, han sido descubiertas decenas de familias de agentes antimicrobianos con actividad frente a hongos, parásitos y bacterias.

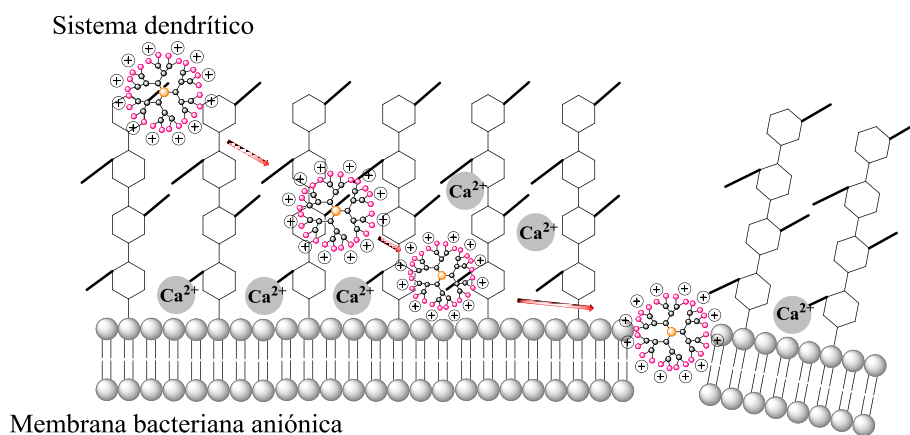
Dentro de estas familias se encuentran los antibióticos, los cuales han sido utilizados esencialmente para combatir infecciones generadas por bacterias. Desafortunadamente, su uso excesivo en los últimos años ha contribuido a la generación de resistencias bacterianas, lo que ha obligado a redoblar los esfuerzos en la búsqueda de mecanismos alternativos que permitan combatir este tipo de infección.<sup>42,43</sup>

En esta línea, se han desarrollado agentes antibacterianos que actúan a través del establecimiento de interacciones polivalentes con las bacterias para tratar así de una forma eficiente las infecciones bacterianas.<sup>44</sup> Algunos sistemas poliméricos han demostrado tener una elevada actividad biocida debido a la alta densidad de grupos funcionales presentes en su estructura ubicados muy cerca unos de los otros.<sup>45</sup> Una alternativa la constituyen los dendrímeros, debido a la posibilidad que presentan para ser funcionalizados con fragmentos cargados positivamente.

La actividad antibacteriana de los dendrímeros catiónicos se debe esencialmente a interacciones electrostáticas entre la membrana de la bacteria, que se encuentra cargada negativamente, y el sistema dendrítico.<sup>46</sup> Cuando el dendrímero entra en contacto con la bacteria desplaza inicialmente los iones divalentes que se encuentran sobre la superficie, esencialmente iones de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ . Posteriormente, las macromoléculas dendríticas establecen interacciones con los fosfolípidos presentes en la membrana, los cuales estaban neutralizados por los iones desplazados, causando un cambio en la permeabilidad de la misma.

La distorsión que sufre la membrana de la bacteria en esta etapa puede ser aún reversible. A medida que aumenta la concentración de dendrímero, las proteínas de la membrana de la bacteria pueden sufrir un proceso de desnaturalización. Esto induce la formación de pequeños agujeros, situación que aprovechan los dendrímeros para ingresar en la bicapa de fosfolípidos, donde a la par ocurre una fuga de iones potasio. La concentración necesaria para que este hecho ocurra corresponde a un nivel bacteriostático. Si continua este proceso

la membrana puede llegar a romperse por completo lo que se relaciona con un efecto bactericida<sup>47</sup> (Figura 6.5).



**Figura 6.5** Mecanismo de la actividad antibacteriana de dendrímeros cationicos.

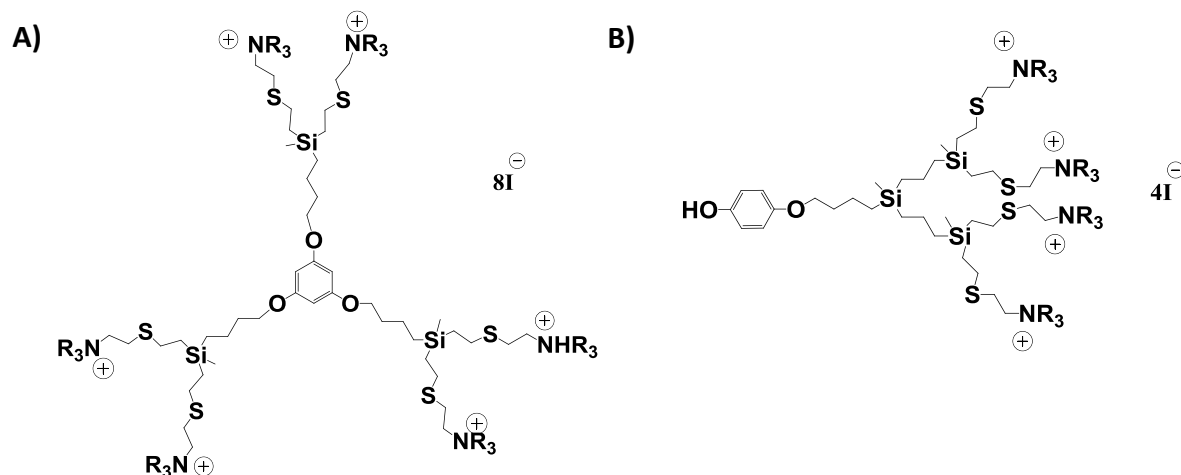
Por regla general, los sistemas biocidas deben estar cargados positivamente, aunque también la actividad de dichos compuestos dependerá de un óptimo equilibrio entre el número de cargas presentes en la estructura, la generación y la naturaleza del contraión. Así, sistemas muy grandes a pesar de tener múltiples cargas, pueden sufrir impedimento estérico al pretender interactuar con la membrana de las bacterias, lo cual se reflejaría en la imposibilidad de llegar a ejercer alguna acción terapéutica.<sup>48,49</sup>

Dentro de los sistemas que han demostrado tener buena actividad biocida destacan algunos dendrímeros de poli(propilenoimina) o PPI funcionalizados con grupos amonio, los cuales atacan las membranas de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.<sup>50</sup> Otro ejemplo, es el uso de dendrímeros tipo PAMAM funcionalizados parcialmente con algunas cadenas de un derivado PEG, estos sistemas poseen interesantes propiedades antimicrobianas frente a bacterias Gram-negativas.<sup>51</sup>

En nuestro grupo de investigación se han sintetizado algunos sistemas funcionalizados con grupos amonio en la periferia, solubles en agua que han resultado ser activos como agentes antimicrobianos.<sup>52</sup> Teniendo en cuenta que la actividad depende de múltiples factores, los protocolos sintéticos se han organizado de forma tal que sea posible obtener sistemas de

distinta topología (esféricos y cuñas), con distintos grupos funcionales en el punto focal y de diferente generación.<sup>53,54</sup>

Dentro de los compuestos de naturaleza carbosilano que mayor actividad antibacteriana han presentado se encuentran un dendrímero esférico de primera generación y una cuña dendrítica de segunda generación con un grupo fenol en el punto focal<sup>55</sup> (Figura 6.6).

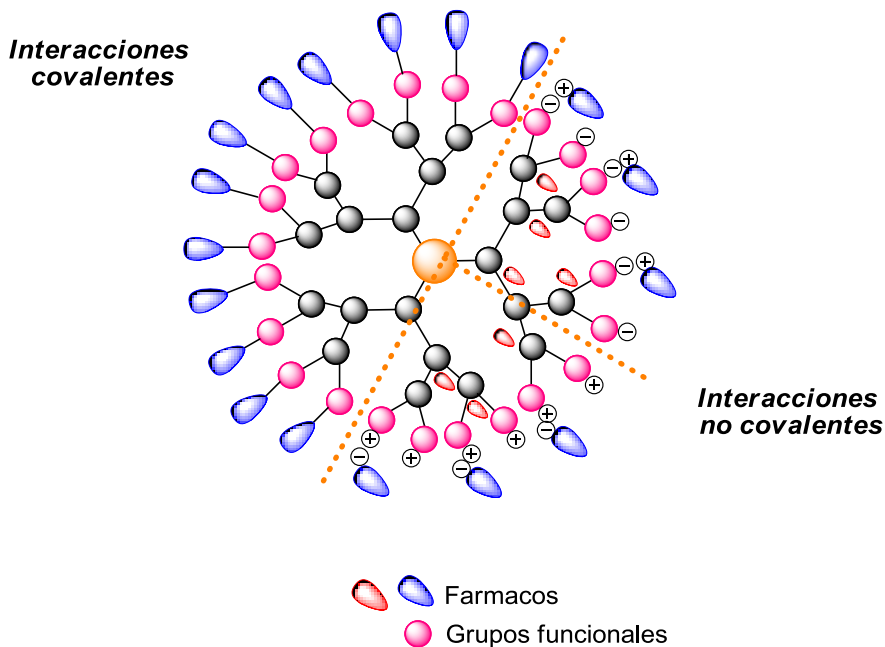


**Figura 6.6** Sistemas dendríticos carbosilano con buena actividad antibacteriana: (A) dendrímero esférico y (B) cuña dendrítica.

### 6.1.2 Sistemas dendríticos como nanotransportadores.

Algunas propiedades tales como la monodispersidad, la naturaleza estructural y la posibilidad de funcionalizar de forma controlada la superficie, hacen de los dendrímeros excelentes vehículos para el transporte efectivo de material genético y de fármacos.<sup>56</sup> Así, los sistemas dendríticos actúan como nanotransportadores principalmente a través de dos vías: (i) por interacción de las moléculas con la estructura dendrítica (interacción no covalente) dentro de las que se encuentran las interacciones hidrofóbicas, van der Waals y electrostáticas,<sup>57,58</sup> ó (ii) a través de enlace covalente entre el fármaco y los grupos funcionales presentes en la periferia del sistema.

De forma general, la conjugación covalente se utiliza principalmente para lograr una mayor carga útil de los fármacos, mientras que las interacciones no covalentes se han utilizado para mejorar la solubilidad en agua de moléculas insolubles en este medio.<sup>59-61</sup>



**Figura 6.7** Posibles alternativas para el transporte de fármacos utilizando dendrímeros como vehículo.

### 6.1.2.1 Transporte de material genético

La terapia génica incluye dentro de sus protocolos la transfección de ADN, oligonucleótidos antisentido o pequeños ARN de interferencia, capaces de silenciar un gen específico. Sin embargo, los principales retos de este tipo de terapia son por una parte aumentar la captación celular de los ácidos nucleicos y por la otra garantizar su estabilidad enzimática de forma tal que no sufran procesos de degradación antes de llegar a la célula diana. El gran número de cargas negativas así como el elevado peso molecular que poseen este tipo de moléculas, hacen que el proceso de entrada a la célula sea complejo.

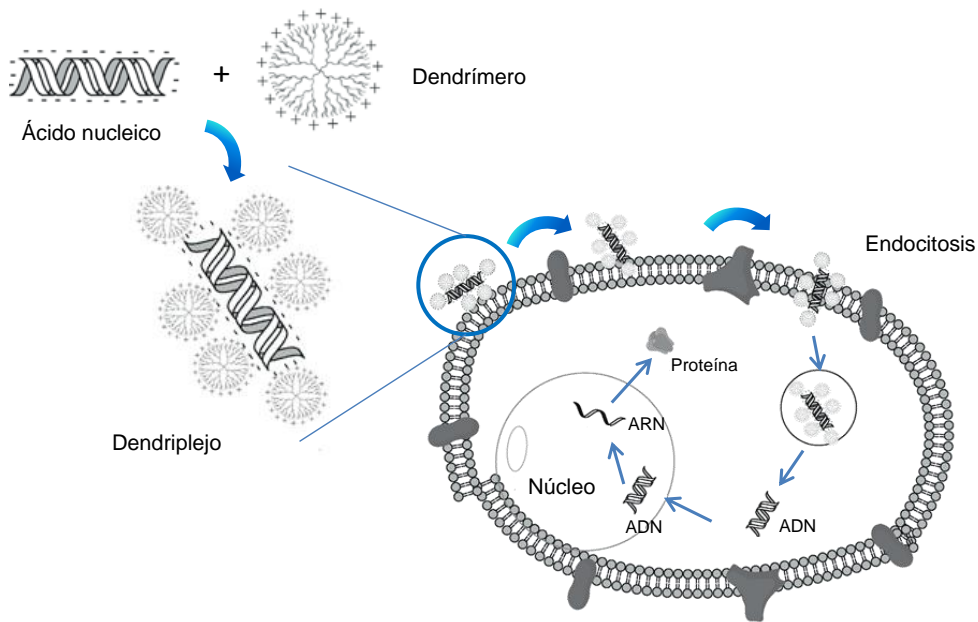
En comparación con los vectores virales, los vectores no virales (dentro de los que se encuentran los dendrímeros, los polímeros y los lípidos catiónicos) son más seguros y ofrecen mayor flexibilidad en el momento de interactuar con la célula. La ventaja de



utilizar estos nanotransportadores radica en su capacidad de originar interacciones electrostáticas con la carga negativa presente en la estructura de los ácidos nucleicos. El exceso de carga positiva presente en el nanoconjugado aportada por el vehículo de transporte, favorece la interacción con la membrana celular.<sup>62</sup>

Sin embargo, algunos vectores no virales han demostrado tener algunas desventajas. Así, la actividad de los lípidos catiónicos suele decaer cuando se encuentran en suero, mientras que la polidispersidad que presentan los polímeros hace que su actividad sea variable. Este hecho ha impulsado el uso de los dendrímeros como nanotransportadores, puesto que su actividad se mantiene incluso cuando se encuentran en suero y son idealmente monodispersos.

Con respecto al mecanismo de internalización, el nanoconjugado entra en la célula vía endocitosis, allí es transportado vía endo-lisosomal antes de alcanzar el citoplasma y en última instancia el núcleo. La densidad de los grupos amino presentes en la superficie de los dendrímeros, actúa como captador de protones dentro del compartimiento endosomal, lo que lleva a un aumento de la presión osmótica y a la liberación del nanoconjugado hacia el citoplasma o a su translocación en el núcleo<sup>63</sup> (Figura 6.8).



**Figura 6.8** Mecanismo de internalización de un dendriplejo en la célula.

Varios sistemas dendríticos de diferente naturaleza han sido ampliamente utilizados como vehículos de transporte de material genético, entre ellos sobresalen los de naturaleza PAMAM y PPI terminados en grupos amino. La eficiencia de los nanoconjugados formados depende de múltiples factores tales como la relación de carga dendrímero/ácido nucleico (P:N), el tipo de dendrímero, la generación y el tipo de célula que se pretende atacar.<sup>64</sup> Se ha encontrado que los dendrímeros tipo PAMAM parcialmente degradados o fragmentados, presentan un mayor poder transfectante debido posiblemente a la flexibilidad de su estructura.<sup>65</sup> Por otro lado, un aumento en la relación P:N suele dar como resultado sistemas más pequeños y más compactos, aunque algunos dendrímeros de generación cuatro y cinco han mostrado excelentes resultados como agentes transfectantes.

La citotoxicidad y la eficiencia en el proceso de transfección del material genético, puede ser mejorado a través de la derivatización de los dendrímeros con polímeros biocompatibles tales como la ciclodextrina o el polietilenglicol.<sup>63,66</sup>

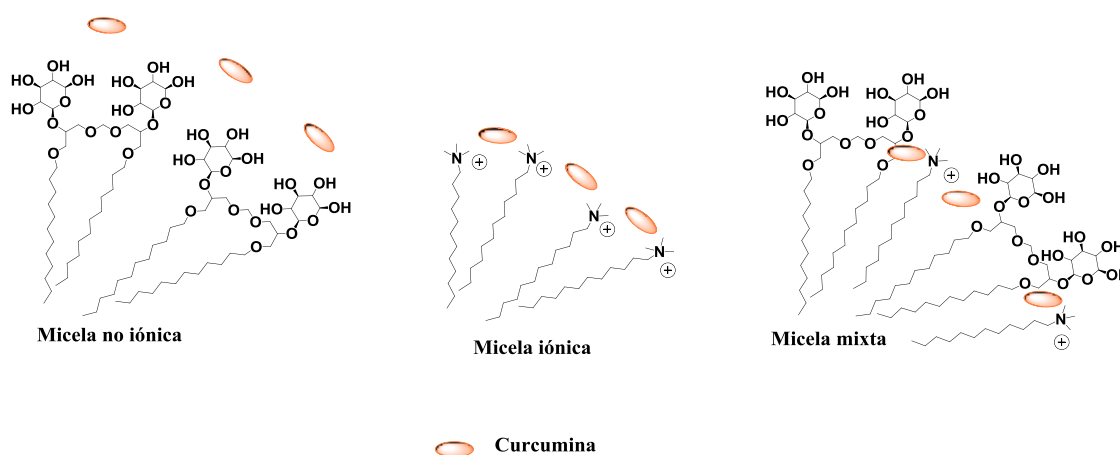
#### *6.1.2.2 Transporte de fármacos*

Los dendrímeros tienen la capacidad de transportar fármacos a través de tres vías específicas: (i) encapsulando el fármaco a través de interacciones hidrofóbicas o hidrofílicas, (ii) conjugando el fármaco a través de enlaces covalentes sobre la superficie dendrítica o (iii) mediante interacciones electrostáticas entre el fármaco y el dendrímero. Estos procesos aumentan la vida media de circulación en la sangre del fármaco, evitan que éste sea atacado por el sistema retículo-endotelial, el cual destruye y elimina cualquier partícula extraña, microorganismo o toxina presente en el cuerpo humano y ayudan a alcanzar el tejido celular donde se requiere su acción terapéutica.

Sin duda alguna, una de las mayores ventajas que representa el hecho de crear el sistema dendrímero-fármaco radica en la posibilidad de mejorar significativamente su solubilidad en medio acuoso, permitiendo así el transporte incluso de agentes hidrofóbicos.<sup>67</sup> Además de todo lo expuesto, los sistemas dendríticos tienen la capacidad de facilitar la entrada de los fármacos a la célula vía endocitosis disminuyendo la resistencia existente sobre estos.<sup>68</sup>

Algunos de los múltiples trabajos publicados con dendrímeros en este campo de la biomedicina fueron presentados por Frèchet y colaboradores, quienes describen la formación de una micela unimolecular basada en una estructura de poliéter con grupos carboxilato en la superficie capaz de disolver moléculas apolares.<sup>69</sup> Así mismo, se han sintetizado dendrímeros PAMAM modificados en la superficie con derivados del glicerol. La funcionalización da como resultado la obtención de dendrímeros hidrosolubles capaces de unir compuestos aromáticos antibacterianos, los cuales se liberan cuando el pH baja.<sup>70</sup>

Otra aproximación consiste en la encapsulación de fármacos dentro de agregados supramoleculares formados a partir de dendrones anfifílicos, teniendo como base los estudios realizados utilizando tensoactivos comerciales. Un ejemplo consiste en la encapsulación de la curcumina trianiónica con el fin de protegerla de una posible degradación por parte de sistemas biológicos. Para ello se utilizaron tres tipos de micelas, una neutra, otra catiónica y otra mixta. Estudios químico-físicos permitieron corroborar que la curcumina no estableció interacción alguna con el sistema neutro, con el sistema catiónico quedó retenida en la superficie micelar, mientras que con el sistema mixto la curcumina se ubicó en las capas internas de la micela<sup>71</sup> (Figura 6.9).



**Figura 6.9** Interacción entre la curcumina y agregados supramoleculares de diferente carga superficial.

## 6.2 PRESENTACIÓN Y OBJETIVOS

En el **Capítulo 6** se presentan los estudios realizados sobre los sistemas sintetizados a lo largo de esta memoria en distintas aplicaciones biomédicas. La naturaleza del grupo funcional será determinante para direccionar su aplicación.

De esta manera, se presentan los resultados obtenidos en los ensayos realizados utilizando los distintos sistemas dendríticos como agentes antivirales, agentes antibacterianos, nanotransportadores de material genético y de fármacos.

Los objetivos particulares de este capítulo se presentan a continuación:

- Estudiar la capacidad que tienen los compuestos aniónicos como agentes antivirales frente al VIH-1.
- Determinar la capacidad que tienen los sistemas catiónicos como agentes antibacterianos.
- Estudiar la capacidad que tienen los sistemas catiónicos como nanotransportadores de ácidos nucleicos.
- Determinar la capacidad que presentan los diferentes dendrones iónicos funcionalizados con ácidos grasos en el punto focal para encapsular fármacos.

### 6.3 SISTEMAS ANIÓNICOS COMO AGENTES ANTIVIRALES.

Los estudios que se presentan en este apartado, fueron realizados en colaboración con el laboratorio de Inmunobiología Molecular del Hospital Gregorio Marañón de Madrid, bajo la dirección de la Dra. M<sup>a</sup> Ángeles Muñoz Fernández.

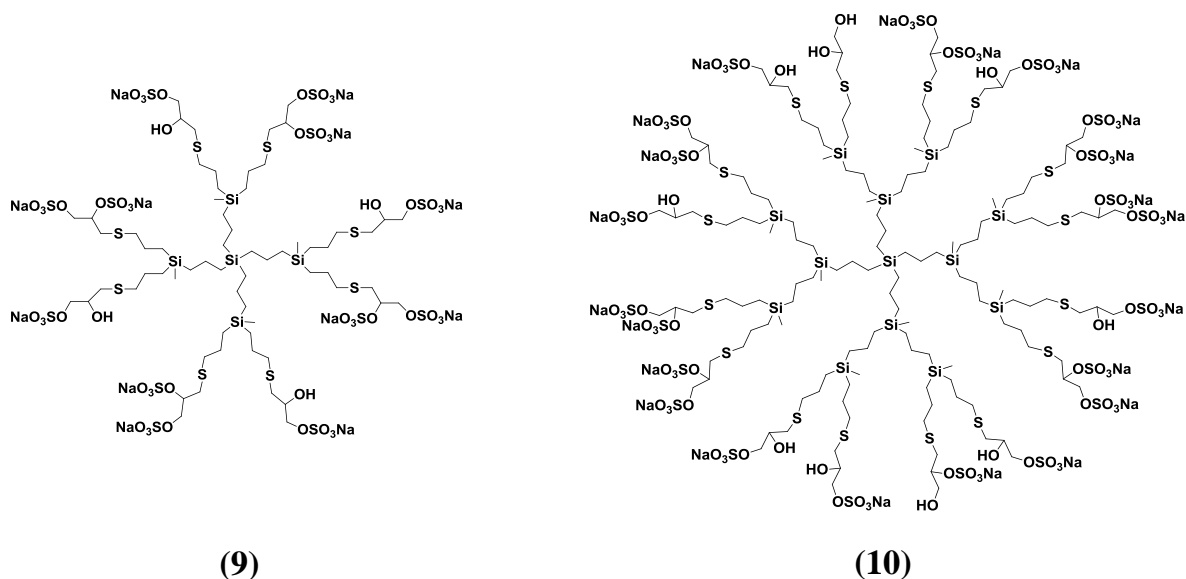
Todos los compuestos aniónicos sintetizados durante el desarrollo de este trabajo son potenciales candidatos como agentes antivirales, ya que poseen las características necesarias para bloquear algunos dominios catiónicos de receptores celulares o virales, tal como se describió en la introducción del presente capítulo. Este hecho evitaría que el virus estableciera algún tipo de interacción con la célula disminuyendo sustancialmente la posibilidad de infección y replicación.

Para evaluar la actividad antiviral que poseen los sistemas aniónicos, se han realizado de forma general los siguientes ensayos:

1. *Estudio de la biocompatibilidad*: fue realizado en diferentes líneas celulares mediante ensayo MTT (método colorimétrico), el cual permite determinar el rango de concentraciones en el que es posible trabajar.
2. *Ensayos de inhibición de la infección*: permite determinar la actividad profiláctica del sistema a la concentración mínima no tóxica.

#### 6.3.1 Dendrímeros carbosilano funcionalizados con grupos sulfato en la periferia.

Para realizar los estudios biomédicos se han seleccionado los dos dendrímeros sintetizados de generaciones 1 y 2 funcionalizados con grupos sulfato en la periferia (**9** y **10**) (Figura 6.10).

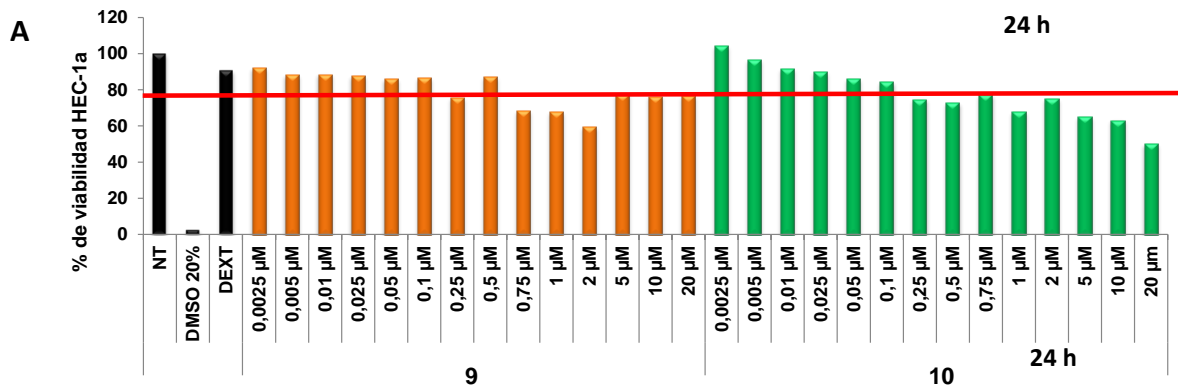


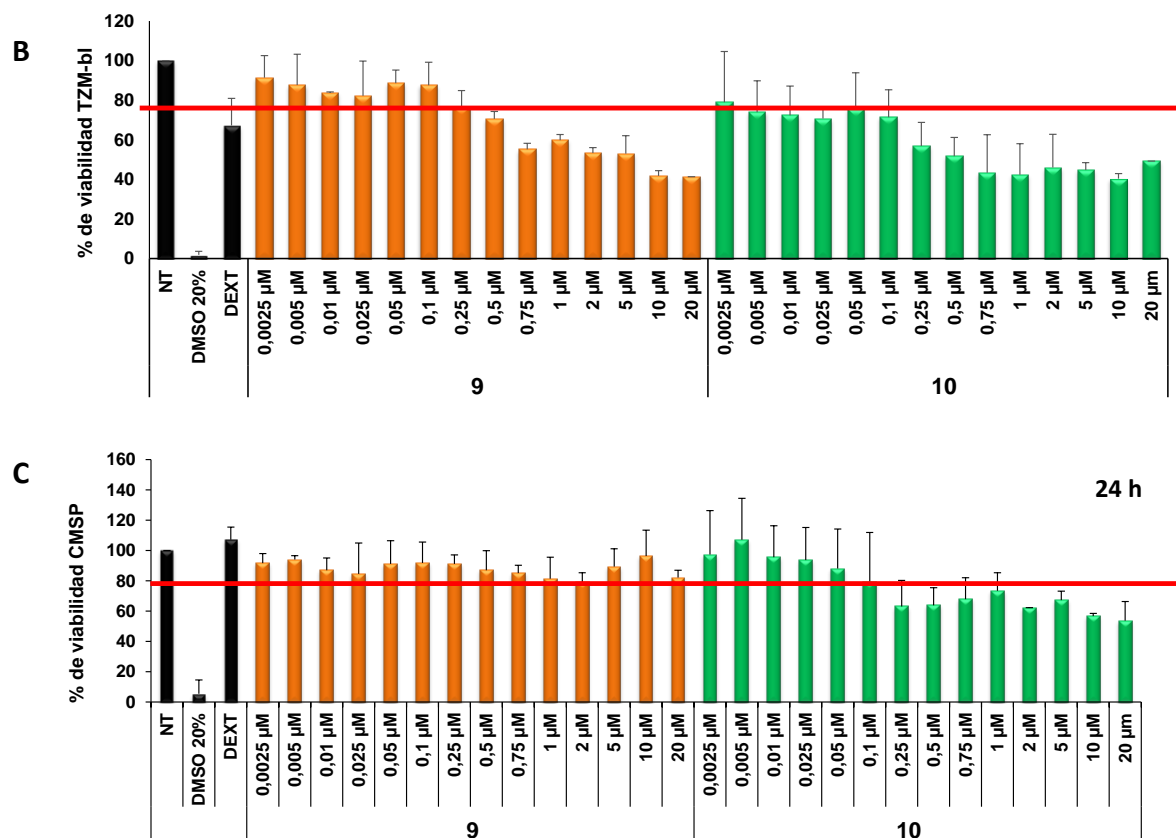
**Figura 6.10** Representación estructural de los dendrimeros funcionalizados con grupos sulfato **9-10**.

a) Ensayo de la biocompatibilidad.

Los ensayos fueron realizados en tres líneas celulares distintas: células epiteliales, HEC-1a y TZM-bl, las cuales conforman la primera barrera de defensa contra el VIH, y en células mononucleares de sangre periférica (CMSP), las cuales conforman la segunda barrera de defensa.

En todos los ensayos de biocompatibilidad se han utilizado como controles: NT (células sin tratar), DMSO (10-20%, control de muerte celular) y dextrano (control macromolecular de viabilidad). Valores de viabilidad celular inferiores al 80% serán considerados indicios de toxicidad por parte del sistema. De esta forma, los resultados obtenidos se presentan en la Figura 6.11.





**Figura 6.11** Ensayo MTT en células (A) HEC-1a, (B) TZM-b1 y (C) CMSP tratadas durante 24 horas con los dendrimeros **9** y **10**.

Los ensayos realizados permiten observar de forma general que la toxicidad del dendrímero sulfatado de segunda generación (**10**) es mayor que la de su análogo de primera generación (**9**) en todas las líneas celulares en que fueron medidos. Esta situación se debe fundamentalmente al hecho de que la toxicidad de un sistema dendrítico es proporcional al tamaño del mismo. De igual manera, se evidencia que la toxicidad de los dos dendrímeros es mayor en células epiteliales (TZM-b1 y HEC-1<sup>a</sup>) que en células CMSP. Así, el compuesto **9** no presenta toxicidad hasta valores superiores a 0,5 µM en células epiteliales y 20 µM en CMSP. Por su parte el compuesto **10** no presenta toxicidad hasta valores superiores a 0,1 µM en células epiteliales y 1,0 µM en CMSP.

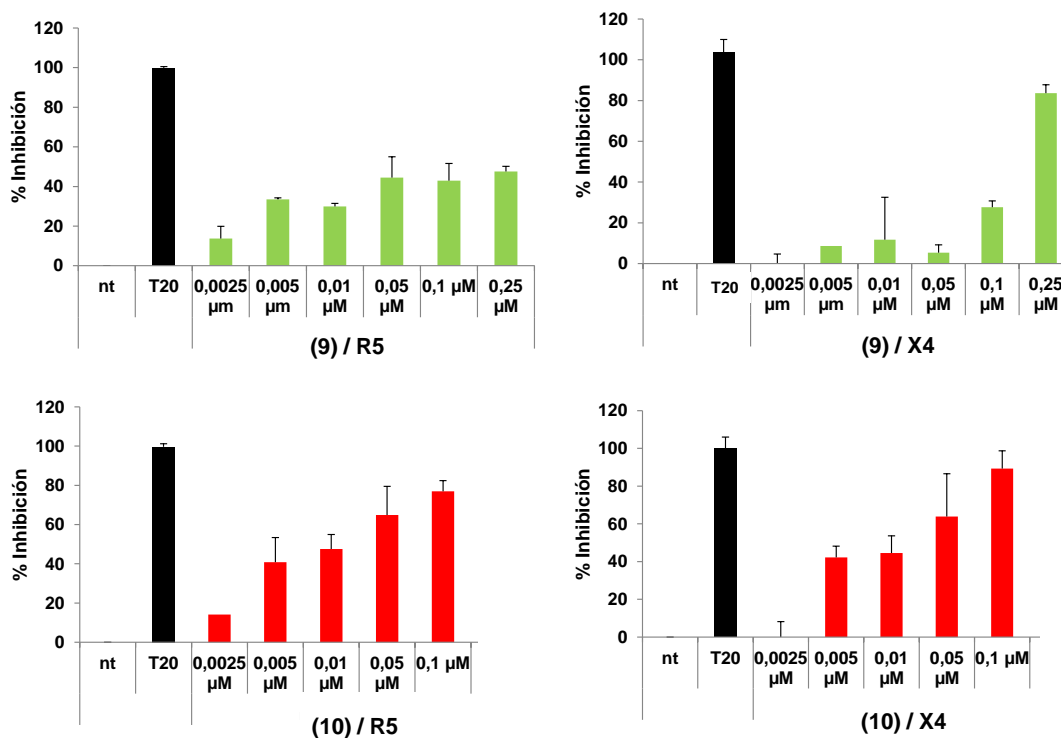
b) Ensayos de inhibición frente al VIH.

Tras analizar los valores de toxicidad encontrados en cada línea celular, los ensayos de inhibición de la infección por VIH fueron realizados sobre la línea celular TZM-b1,

utilizando concentraciones no tóxicas, puesto que este tipo de células se encuentran en la primera barrera de defensa contra infecciones virales.

Para estos ensayos se utilizaron dos aislados virales: X4-VIH-1<sub>NL4.3</sub>, el cual es mayoritario en la fase crónica de la infección y R5-VIH-1<sub>NLAD8</sub> mayoritario en la fase aguda de la misma. De esta forma, las células se ponen en contacto en primer lugar con cada uno de los dendrímeros a las concentraciones seleccionadas y luego son infectadas con los aislados virales. La cuantificación del porcentaje de células infectadas se realiza transcurridas 48 horas a través de medidas de luminiscencia.

Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 6.12. En ellos, la barra correspondiente a nt representa las células infectadas sin previo tratamiento con el dendrímero y la barra de T20 es un inhibidor de la entrada y fusión del virus.



**Figura 6.12** Porcentaje de inhibición en la línea celular TZM-b1 con los dendrímeros **9** y **10**.

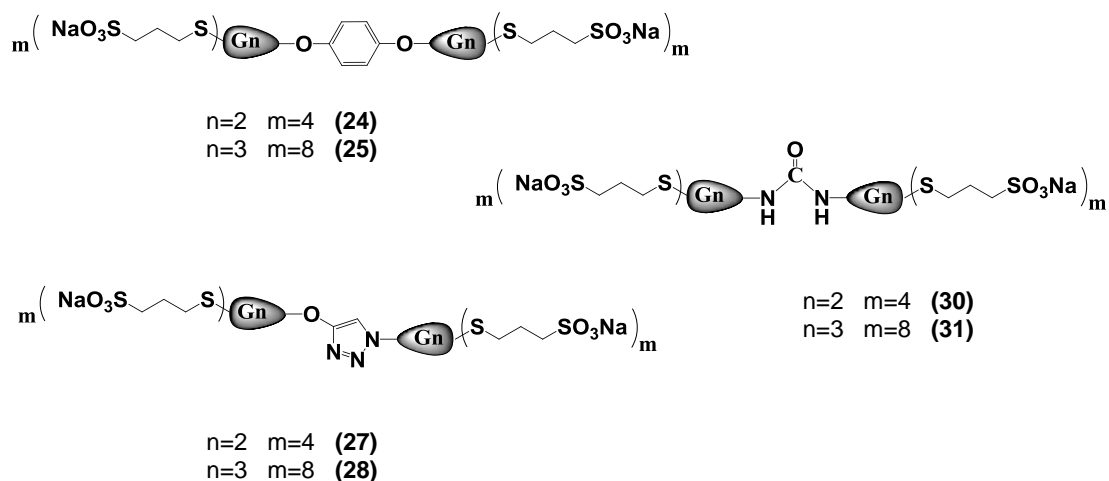
De forma general, el dendrímero de segunda generación (**10**) presenta un mayor grado de inhibición que su análogo de primera generación (**9**), lo cual es coherente al tratarse de un



sistema con mayor número de grupos aniónicos en la estructura dendrítica. Polímeros hiperramificados sintetizados por Reiner Haag<sup>72</sup> y dendrímeros carbosilano sintetizados en nuestro grupo de investigación,<sup>73</sup> presentan mejor actividad antiviral que la de los dendrímeros **9** y **10**. No obstante, no es posible una comparación precisa, puesto que la línea celular en las que ha sido determinada la actividad en cada uno de los casos es distinta.

### 6.3.2 Dendrímeros carbosilano tipo bow-tie funcionalizados con grupos sulfonato en la periferia.

Con el fin de poder determinar el efecto que tiene la topología de un sistema dendrítico sobre la actividad antiviral, se realizaron los ensayos de biocompatibilidad e inhibición utilizando los dendrímeros tipo bow-tie de segunda y tercera generación sintetizados en esta memoria.

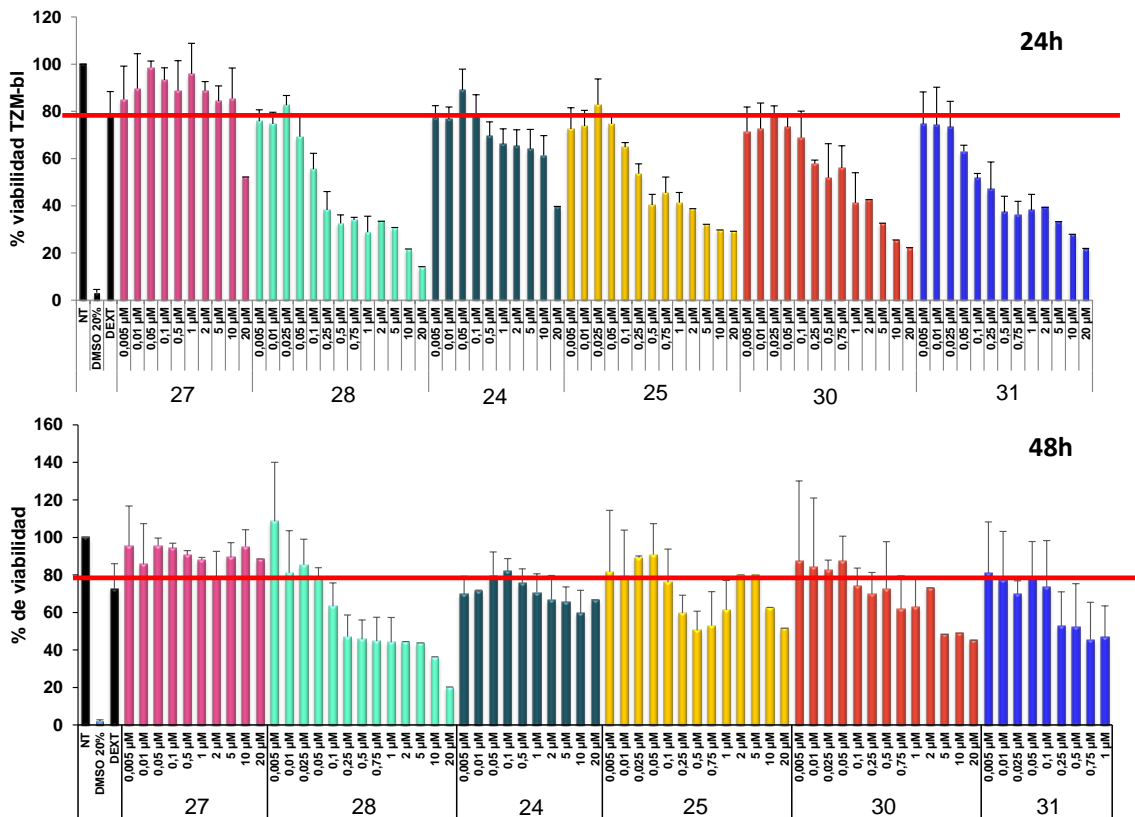


**Figura 6.13** Sistemas dendríticos aniónicos tipo bow-tie **24-25**, **27-28** y **30-31**.

#### a) Ensayo de la biocompatibilidad.

La toxicidad de los sistemas dendríticos tipo bow-tie presentados anteriormente fue medida utilizando la línea celular TZM-b1 a 24 y 48 horas, teniendo presente las consideraciones mencionadas en el apartado anterior para los sistemas esféricos. En todos los ensayos de

biocompatibilidad se han utilizado como controles: NT (células sin tratar), DMSO (10-20%, control de muerte celular) y dextrano (control macromolecular de viabilidad).



**Figura 6.14** Ensayo MTT en TZM-b1 tratadas durante 24 y 48 horas con los dendrímeros tipo bow-tie de segunda y tercera generación.

Los resultados, permiten concluir de forma general que los sistemas de segunda generación, es decir **27**, **24** y **30** presentan mayor biocompatibilidad que los sistemas de tercera generación. Por otro lado la viabilidad aumenta con el tiempo, esta situación puede ser debida a que después de 24 horas las células que han sobrevivido han podido proliferar.

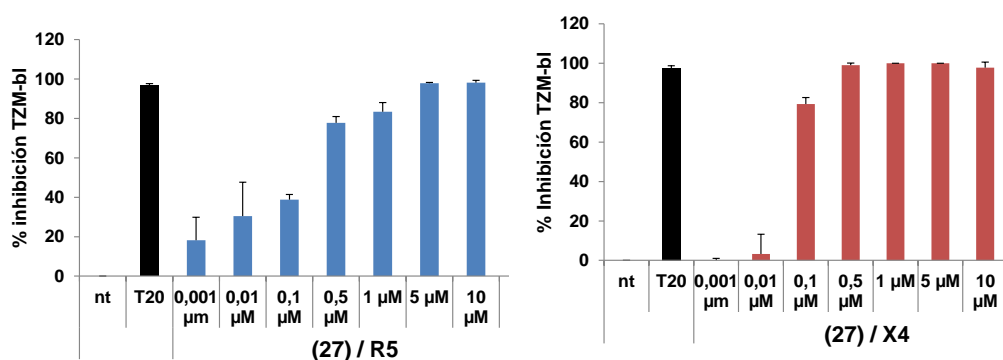
Teniendo presente que estos sistemas dendríticos se diferencian únicamente por el tipo de unión que presentan en el núcleo, las pequeñas diferencias entre los valores de viabilidad que se observan puede estar relacionada con esta situación.

Así, los tres sistemas de tercera generación, es decir **28**, **25** y **31**, son tóxicos prácticamente en todo el intervalo de concentraciones en los que fueron medidos. Por su parte, entre los

sistemas de segunda generación, el sistema **27** que tiene un anillo triazol en el núcleo de la estructura, no presenta toxicidades hasta concentraciones de 10  $\mu\text{M}$ , a diferencia de sus análogos que son tóxicos a concentraciones mucho más bajas. Teniendo presente este comportamiento es posible concluir que la naturaleza del núcleo y la generación en los sistemas tipo bow-tie influye considerablemente en la biocompatibilidad de estos compuestos.

b) Ensayos de inhibición frente al VIH.

Teniendo presente todas las observaciones descritas anteriormente, únicamente se procederá a determinar la inhibición del sistema dendrítico **27** sobre la línea celular TZM-b1, utilizando los dos aislados virales X4-VIH-1<sub>NL4.3</sub> y R5-VIH-1<sub>NLAD8</sub> (Figura 6.15).



**Figura 6.15** Porcentaje de inhibición en la línea celular TZM-b1 para el sistema dendrítico tipo bow-tie **27**.

Los resultados obtenidos permiten determinar que el compuesto **27** tiene la capacidad de inhibir la infección viral, presentando un mayor poder frente al aislado viral con tropismo X4-VIH-1<sub>NL4.3</sub>. Este comportamiento coincide con algunos estudios realizados anteriormente, donde sistemas polianiónicos presentan mayor actividad frente a cepas virales que usan los correceptores CXCR<sub>4</sub>.<sup>74</sup> De esta manera, el sistema dendrítico en estudio inhibe la infección a partir de 0,5  $\mu\text{M}$  para el aislado viral X4 y a partir de 5  $\mu\text{M}$  frente al aislado viral R5-VIH-1<sub>NLAD8</sub>.

Con el fin de poder determinar el efecto que tiene la topología sobre la actividad de los sistemas dendríticos como agentes antivirales frente al virus de VIH, se comparó las actividades que presenta un sistema esférico con 16 grupos sulfonato<sup>35,38</sup>, un dendrón con 8 grupos sulfonato en la periferia y un grupo  $-NH_2$  en el punto focal<sup>75</sup> y nuestro sistema bow-tie con 8 grupos sulfonato en su estructura (27).

Topología	No cargas negativas	Conc. $\mu M$	% Inhibición R5	% Inhibición X4
Dendrón	8	0,5	65	95
Bow-tie	8	0,5	79	100
Dendrímero	16	0,1	82	95

**Tabla 6.1** Porcentaje de inhibición en la línea celular TZM-b1 para sistemas dendríticos carbosilano de diferentes topologías.

La tabla 6.1 permite observar que la topología de los sistemas dendríticos tiene algún efecto sobre la capacidad de inhibición frente a la infección por VIH-1. Así, al comparar el dendrón con el sistema bow-tie, con el mismo número de grupos sulfonato sobre la periferia dendrítica, se observa que aunque los dos sistemas son capaces de inhibir prácticamente en su totalidad la infección frente el aislado X4-VIH-1<sub>NL4.3</sub>, el sistema tipo bow-tie presenta una actividad ligeramente superior. Este mismo comportamiento se aprecia frente al aislado R5-VIH-1<sub>NLAD8</sub>, pero con valores de actividad menores para los dos sistemas.

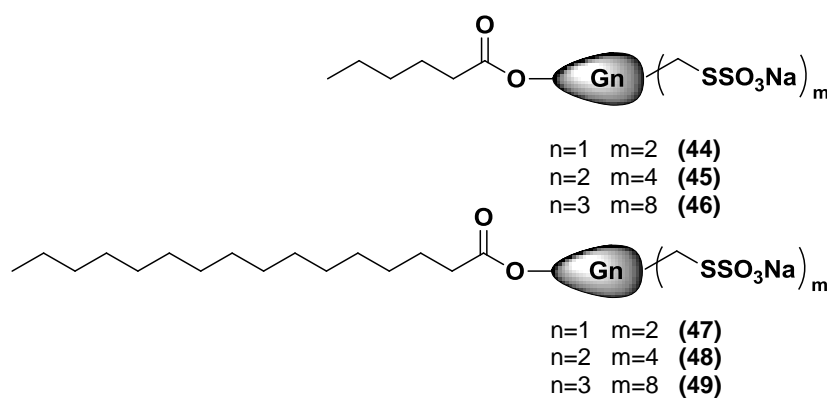
Por otro lado, si se compara el dendrímero esférico con el sistema bow-tie, se observa que el primero es capaz de alcanzar casi la misma actividad que su análogo tipo bow-tie, cuando se encuentra a concentraciones cinco veces menor frente al aislado X4-VIH-1<sub>NL4.3</sub>. Este resultado era de esperarse, si se tiene en cuenta que el dendrímero esférico tiene el doble de cargas negativas que el sistema tipo pajarita.

Los valores presentados en la tabla anterior, permiten concluir que efectivamente la topología de los sistemas dendríticos tiene influencia sobre su capacidad como agentes

antivirales. Este hecho abre la puerta a continuar realizando más estudios con el fin de poder encontrar el sistema idóneo que tenga la capacidad de inhibir la infección viral.

### 6.3.3 Dendrones de naturaleza carbosilano funcionalizados con ácidos grasos en el punto focal.

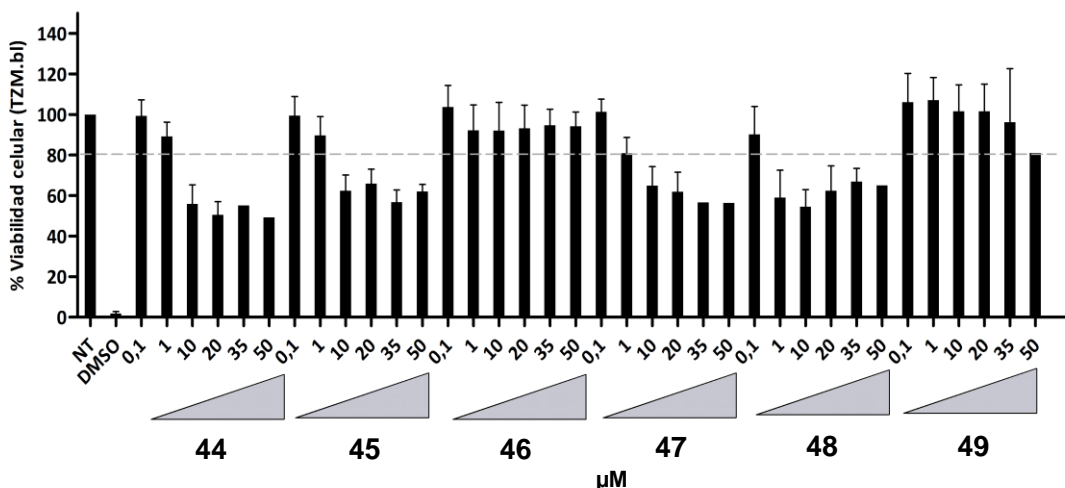
La actividad antiviral de los dendrones de naturaleza carbosilano funcionalizados con grupos sulfonato en la periferia y ácidos grasos en el punto focal (hexanoico y palmítico), fue estudiada frente al VIH-1. Dichos sistemas corresponden a los compuestos **44-49**.



**Figura 6.16** Estructura de dendrones carbosilano aniónicos funcionalizados con una cadena de ácido graso en el punto focal.

#### a) Ensayo de la biocompatibilidad.

La biocompatibilidad de los sistemas **44-49** fue evaluada en células TZM-b1 las cuales fueron tratadas durante 48 horas con cada uno de los sistemas dendríticos en un rango de concentraciones entre 0,1 y 50  $\mu\text{M}$ . En todos los ensayos de biocompatibilidad se han utilizado como controles: NT (células sin tratar) y DMSO (10-20%, control de muerte celular) (Figura 6.17).



**Figura 6.17** Ensayo MTT en TZM-b1 tratadas durante 48 horas con los dendrímeros aniónicos funcionalizados con una cadena de ácido graso en el punto focal.

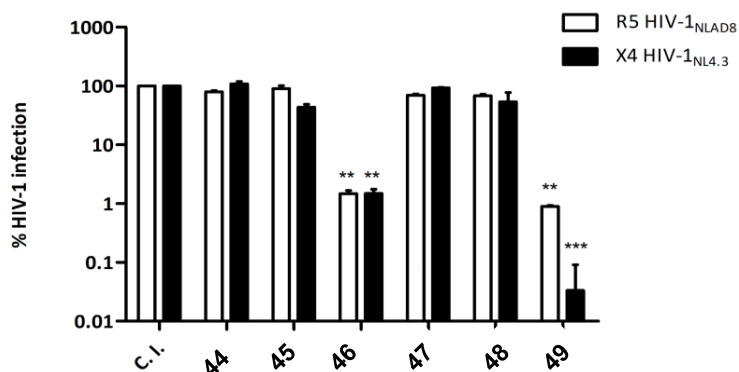
De forma general, se evidencia que los dendrones de tercera generación (**46** y **49**) no son tóxicos a concentraciones inferiores de 50  $\mu\text{M}$ , mientras que los sistemas de segunda y primera generación son tóxicos a menores concentraciones. Es decir, **44**, **45** y **47** no son tóxicos a concentraciones inferiores de 1  $\mu\text{M}$  mientras que **48** tampoco lo es a concentraciones inferiores de 0,1  $\mu\text{M}$ , convirtiéndose este último en el compuesto que presenta mayor toxicidad en esta línea celular. Finalmente, es posible concluir que la biocompatibilidad de los sistemas estudiados es independiente de la longitud del ácido graso presente en la estructura.

Sorprende que los sistemas menos tóxicos sean los de tercera generación, ya que la toxicidad suele aumentar con la generación. Esta situación puede estar relacionada con el hecho de que estos dendrones forman agregados micelares cuyo diámetro disminuye con el aumento de la generación dendrítica. En otras palabras, los sistemas de tercera generación forman micelas más pequeñas que los sistemas de segunda generación y estos a su vez que los de primera. Teniendo presente que el tamaño de los sistemas aniónicos influye sobre la toxicidad, es lógico que los agregados formados a partir de **46** y **49** sean los que menos toxicidad presentan.

b) Ensayos de inhibición frente al VIH.

Este ensayo fue realizado utilizando todos los sistemas dendríticos a concentraciones no tóxicas. Para esto se ha seleccionado una concentración de 10  $\mu\text{M}$  para los sistemas de tercera generación **46** y **49**, 1  $\mu\text{M}$  para los sistemas de primera generación **44** y **47** y 0,1  $\mu\text{M}$  para los sistemas de segunda generación **45** y **48**.

Los ensayos de inhibición de la replicación del VIH fueron realizados siguiendo el procedimiento descrito en los anteriores apartados, en el que se utilizan dos aislados virales el R5-VIH-1<sub>NLAD8</sub> y el X4-VIH-1<sub>NL4.3</sub> y la línea celular TZM-b1 (Figura 6.18).



**Figura 6.18** Porcentaje de inhibición en la línea celular TZM-b1 para los dendrones **44-49**.

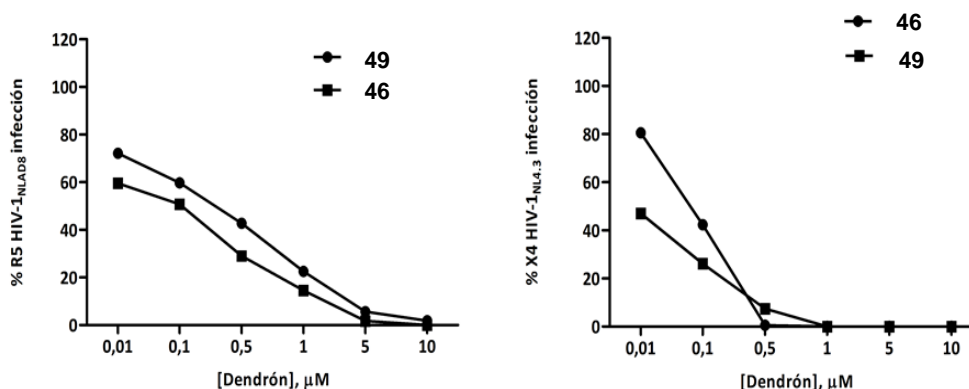
Los resultados revelan que las cuñas dendríticas de primera y segunda generación funcionalizadas con ácido palmítico y ácido hexanoico, no tienen la capacidad de inhibir de la infección producida por ambos aislados virales a la concentración máxima no tóxica. Por su parte, los sistemas de tercera generación disminuyen significativamente la infección por VIH-1 especialmente frente al aislado viral X4-VIH-1<sub>NL4.3</sub>. Así, el compuesto **46** inhibe un 98,5% la infección en ambos aislados virales mientras que el compuesto **49** inhibe la infección por el aislado viral R5-VIH-1<sub>NLAD8</sub> en un 99,1%, y el aislado viral X4-VIH-1<sub>NL4.3</sub> en más de un 99,9%.

Finalmente, este estudio permite concluir que la longitud de la cadena del ácido graso no presenta efecto alguno cuando los dendrones de tercera generación actúan frente al aislado

viral R5-VIH-1<sub>NLAD8</sub>, mientras que dicha longitud si afecta de forma representativa la actividad de dichos sistemas frente al aislado X4-VIH-1<sub>NL4.3</sub>.

c) Determinación de la concentración inhibitoria al 50% (CI<sub>50</sub>).

En base a los resultados obtenidos en los estudios anteriores se procede a calcular el valor de la concentración del sistema dendrítico necesaria para inhibir la infección en un 50% (CI<sub>50</sub>). Esta determinación se realiza utilizando únicamente los dos sistemas dendríticos de tercera generación correspondientes a los compuestos **46** y **49** en un rango de concentración entre 0,001 y 10  $\mu$ M, puesto que son los únicos que presentan actividad frente a los dos aislados virales.



**Figura 6.19** Curvas dosis-respuesta obtenidas para los dendrones **46** y **49**.

Las curvas de inhibición obtenidas muestran en todos los casos un comportamiento dosis-dependiente, ya que a medida que se aumenta la concentración del dendrón, se obtiene una mejor inhibición. En el aislado viral R5 VIH-1<sub>NLAD8</sub> se observa que a una concentración de 5  $\mu$ M los dos sistemas **46** y **49** alcanzan una inhibición superior al 95%. En el caso del aislado viral X4 VIH-1<sub>NL4.3</sub>, se alcanzan tasas de inhibición de un 100% a partir de 1  $\mu$ M en ambos dendrones. Estos resultados vuelven a confirmar que los dendrones son más eficaces frente al aislado viral X4 VIH-1<sub>NL4.3</sub> que frente al R5 VIH-1<sub>NLAD8</sub>. Esta situación se conoce como actividad tropismo dependiente puesto que la capacidad para inhibir un aislado viral es mayor que para el otro.



Una vez obtenidas las curvas de inhibición, se calcularon los valores de  $CI_{50}$ , utilizando el software informático CalcuSyn.

	X4-VIH-1 $CI_{50}$ (nM)	R5-VIH-1 $CI_{50}$ (nM)
<b>46</b>	35	105
<b>49</b>	7,3	53
DO3AG <sub>3</sub> (COONa) <sub>8</sub>	31	570
DO3AG <sub>3</sub> (SO <sub>3</sub> Na) <sub>8</sub>	15	70
NH <sub>2</sub> G <sub>3</sub> (SO <sub>3</sub> Na) <sub>8</sub>	80	200

**Tabla 6.2** Valores de  $CI_{50}$  para los compuestos **46**, **49**, dendrones con DO3A y dendrón con un grupo NH<sub>2</sub> en el punto focal sobre células TZM-b1.

Los resultados permiten observar que la concentración del compuesto **46** necesaria para inhibir la infección en un 50% es más alta que la del compuesto **49**. A su vez, el valor de  $CI_{50}$  de este dendrón funcionalizado con ácido palmítico en el punto focal es el más bajo encontrado para ambos aislados virales, con respecto a los valores obtenidos con dendrones de tercera generación funcionalizados con grupos sulfonato y carboxilato en la periferia y con el ligando DO3A en el punto focal, sintetizados en trabajos anteriores en nuestro grupo de investigación.<sup>76</sup>

Al comparar el compuesto **49** con un sistema sencillo como lo es su análogo que tiene un grupo NH<sub>2</sub> en el punto focal, la concentración necesaria para inhibir el 50% de la infección también es menor para ambos aislados virales.

En definitiva, es posible determinar que el sistema que mejor inhibe la infección por VIH-1 es el dendrón aniónico de tercera generación funcionalizado con ácido palmítico en el punto focal (**49**). Con esto se demuestra que la naturaleza del grupo funcional presente en el punto focal junto con las características hidrófobas o hidrófilas del mismo, influye considerablemente sobre la capacidad del sistema para inhibir el virus VIH-1.

#### **6.4 DENDRONES CATIÓNICOS DE NATURALEZA CARBOSILANO FUNCIONALIZADOS CON ÁCIDOS GRASOS EN EL PUNTO FOCAL COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS.**

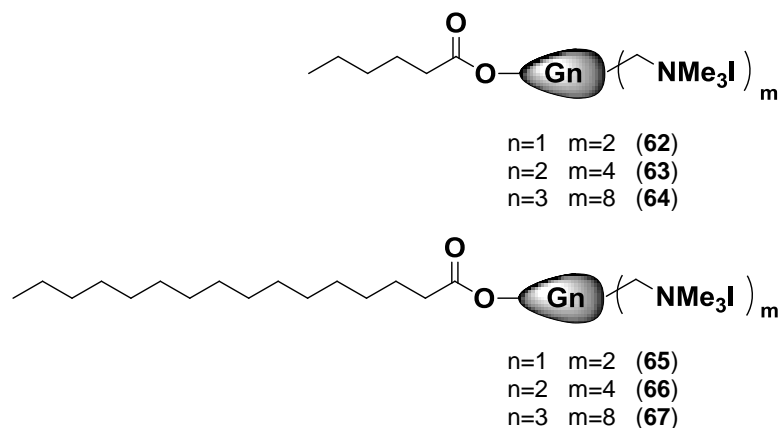
Los estudios realizados sobre la capacidad antimicrobiana que se presentan en este apartado se han realizado en el Departamento de Biomedicina y Biotecnología de la Universidad de Alcalá con la colaboración de los Dres. Juan Soliveri de Carranza y José Luis Copa Patiño. Todos los ensayos que se describen a continuación, han sido realizados por el autor de esta memoria en el desarrollo de la presente Tesis Doctoral.

Las pruebas para la determinación de la actividad antibacteriana se realizaron utilizando dos tipos de bacterias: *Escherichia coli* (CECT 515) y *Staphylococcus aureus* (CECT 240). La diferencia entre estos dos tipos de bacterias se encuentra en la estructura de la pared celular, siendo así la primera representativa de las bacterias tipo Gram negativa y la segunda tipo Gram positiva. La pared celular que rodea a las bacterias es compleja. En el caso de las bacterias Gram positivas se encuentra formada por una gruesa capa de peptidoglucano, mientras que las Gram negativas están compuestas de una capa delgada de peptidoglucano además de una membrana externa (doble capa), lo que les hace más resistente al ataque externo.

La actividad antibacteriana se determinó utilizando el método de microdilución en placa, midiendo la concentración mínima inhibitoria (CMI), la cual se define como la concentración necesaria para inhibir el crecimiento bacteriano (efecto bacteriostático), y la concentración mínima bactericida (CMB), definida como la concentración necesaria para producir la muerte bacteriana (efecto bactericida). Generalmente, los agentes antibacterianos presenta valores bajos de CMB y CMI, siendo siempre la CMI igual o inferior a la CMB.

Para realizar dicho estudio se utilizaron los dendrones catiónicos de naturaleza carbosilano de diferentes generaciones funcionalizados en el punto focal con una cadena de ácido graso

**62-64** (ácido hexanoico) y **65-67** (ácido palmítico), cuya síntesis se encuentra recogida en el Capítulo 3 de la presente memoria.



**Figura 6.20** Estructura de dendrones carboxilano catiónicos funcionalizados con una cadena de ácido graso en el punto focal.

Los resultados obtenidos se muestran a continuación.

Compuesto	<i>Staphylococcus aureus</i> (Gram +)		<i>Escherichia coli</i> (Gram -)	
	CMI (ppm)	CMB (ppm)	CMI (ppm)	CMB (ppm)
<b>62</b>	32	32	64	64
<b>63</b>	1	2	2	2
<b>64</b>	4	4	8	8
<b>65</b>	16	32	32	64
<b>66</b>	16	16	32	32
<b>67</b>	16	8	32	32

**Tabla 6.3** Actividad antibacteriana para dendrones catiónicos funcionalizados con una cadena de ácido graso en el punto focal.

El análisis de los resultados anteriores permite comentar que:

(I) La concentración mínima inhibitoria y bactericida de todos los dendrones catiónicos frente a bacterias Gram + es siempre menor que la necesaria para bacterias Gram -. Esta situación se encuentra en concordancia con el hecho de que las bacterias que poseen una única bicapa en su membrana son más sensibles a la acción biocida.

(II) De forma general, se puede concluir que todos los sistemas funcionalizados con el ácido graso de cadena más larga, es decir el ácido palmítico, presentan menor actividad bactericida. Esto se ve reflejado en el hecho de que son necesarias mayores concentraciones de dendrón tanto para inhibir el crecimiento como para matar las bacterias. Este fenómeno es importante puesto que plantea la necesidad de contar con una óptima relación hidrofilia-hidrofobia en la estructura molecular para lograr obtener sistemas con buena capacidad antibacteriana.

(III) En ninguno de los dos casos, la CMI y la CMB dependen de la generación de dendrón. Esto indica que los sistemas con mayor número de cargas positivas no siempre son los que mejor actividad bactericida presentan, sino que por el contrario existen otros factores, como el impedimento estérico o posibles interacciones producto de la afinidad hidrofóbica entre el sistema y la membrana, que sí determinan dicha actividad.

(IV) De todos los sistemas estudiados el que mejor actividad antibacteriana presenta es el dendrón catiónico de segunda generación funcionalizado con ácido hexanoico en el punto focal, correspondiente al compuesto **63**. La capacidad antibacteriana que presenta el sistema **63**, se comparó con la de otros sistemas dendríticos sintetizados previamente en nuestro grupo de investigación,<sup>55</sup> así como también con algunos antibióticos.

Compuesto	No de grupos catiónicos	<i>Staphylococcus aureus</i> (Gram +)		<i>Escherichia coli</i> (Gram -)	
		CMI (ppm)	CMB (ppm)	CMI (ppm)	CMB (ppm)
<b>63</b>	4	1	2	2	2
HOArOG <sub>2</sub> (NMe <sub>3</sub> I) <sub>4</sub>	4	2	4	4	4
G <sub>1</sub> O <sub>3</sub> (NH <sub>3</sub> Cl) <sub>6</sub>	6	2	2	2	2
Penicilina V	--	0,016	0,031	256	256
Tetraciclina	--	0,125	16	1	128

**Tabla 6.4** Actividad antibacteriana del compuesto **63**, HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OG<sub>2</sub>(NMe<sub>3</sub>I)<sub>4</sub>, G<sub>1</sub>O<sub>3</sub>(NH<sub>3</sub>Cl)<sub>6</sub>, penicilina V potásica y tetraciclina.

Los valores de actividad antibacteriana permiten concluir que el grupo funcional presente en el punto focal no tiene un efecto marcado sobre la actividad antibacteriana del sistema dendrítico. De esta forma, el dendrón de segunda generación funcionalizado con un grupo fenol en el punto focal ( $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{OG}_2(\text{NMe}_3\text{I})_4$ ), posee una actividad similar que su análogo funcionalizado con el ácido hexanoico **63**. Ello corrobora la importancia de obtener sistemas que presenten un óptimo equilibrio hidrofilia-hidrofobia en su estructura.

En cuanto a la topología, los dendrones presentan mayor capacidad antibacteriana que los dendrimeros esféricos, puesto que a pesar de que en la tabla los valores de CMB y CMI son similares, el dendrímero posee mayor número de cargas positivas.

A pesar de que la penicilina es mucho más activa que los sistemas dendríticos, este antibiótico es activo únicamente frente a bacterias Gram positivas. Así, la ventaja que presenta nuestro sistema es que es activo frente a bacterias Gram + y Gram-, lo cual lo convierte en un agente antibacteriano de amplio espectro. Finalmente, la tetraciclina a pesar de ser activa contra los dos tipos de bacterias, presenta mejor capacidad inhibitoria que los sistemas dendríticos pero peor capacidad bactericida.

## **6.5 SISTEMAS CATIONICOS COMO NANOTRANSPORTADORES DE MATERIAL GENÉTICO.**

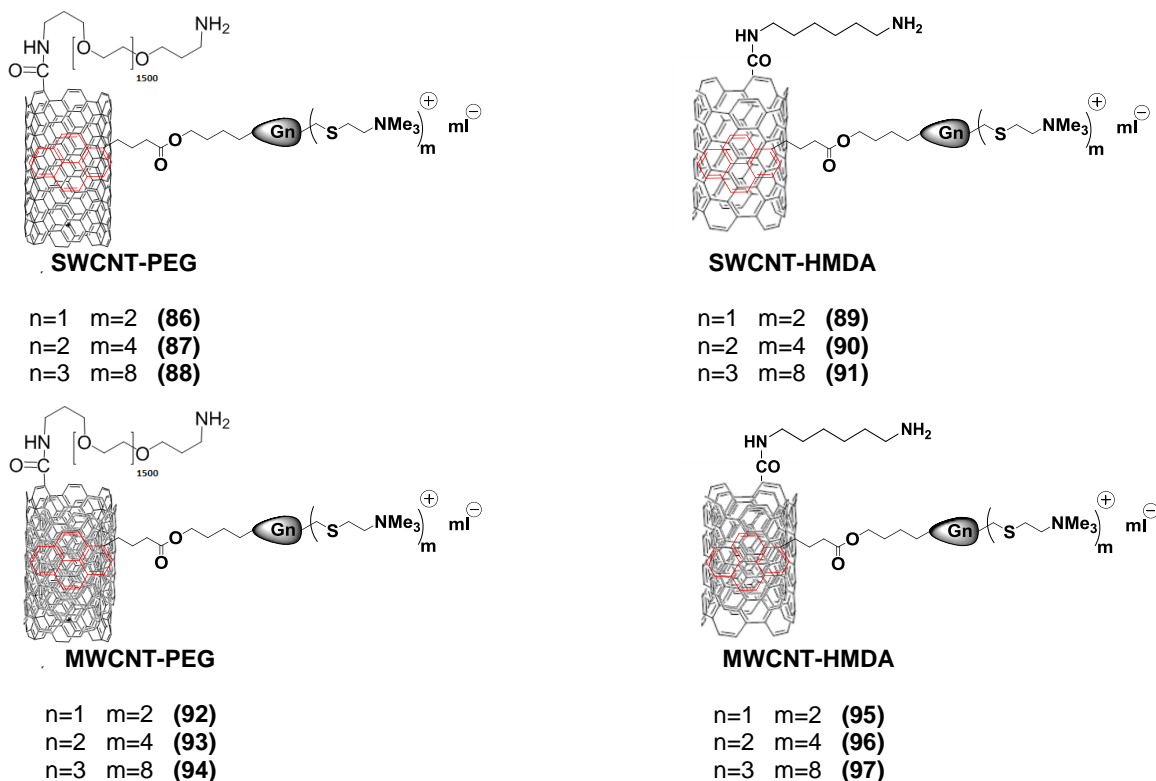
El estudio de la capacidad que poseen algunos de los sistemas catiónicos sintetizados en esta memoria para transportar ácidos nucleicos fue realizado en el Instituto de Biología Química y Medicina Fundamental de Novosibirsk (Rusia). El trabajo fue desarrollado por el autor de esta memoria durante una estancia en dicho instituto.

En este caso específico se ha estudiado esta capacidad sobre los sistemas híbridos formados a partir de la dendronización de nanotubos de carbono y los dendrones catiónicos funcionalizados con ácidos grasos. Aunque son muchos los tipos de ARN de interferencia existentes (siRNA por sus siglas en inglés), se ha utilizado un fragmento del tipo Mcl-1, el cual posee la capacidad de silenciar genes antiapoptóticos presentes en células enfermas. La división descontrolada de este tipo de células puede llegar a generar tumores cancerígenos, por ello este tipo de siRNA es denominado anticancerígeno.

Hoy en día existen diversas alternativas que permiten retener pequeños fragmentos de ARN de interferencia sobre los sistemas encargados de suministrarlos a la célula. De forma específica, los ensayos que se presentan en este apartado están basados en interacciones electrostáticas entre las cargas positivas de nuestros sistemas dendríticos y las cargas negativas presentes en la estructura del siRNA.

### **6.5.1 Nanotubos de carbono dendronizados con cuñas catiónicas.**

Se ha estudiado la capacidad que poseen los nanotubos de carbono funcionalizados con cuñas dendríticas catiónicas para inmovilizar pequeños fragmentos del siRNA Mcl-1 anticancerígeno. Las medidas de biocompatibilidad serán realizadas con todos los compuestos obtenidos a partir de la dendronización de CNTs, es decir **86-97**. Por el contrario, en el estudio de la capacidad de retención de ácidos nucleicos no se han utilizado los sistemas formados a partir de MWCNT-PEG, es decir los compuestos **92-94**, debido a la menor habilidad que demostraron tener para adsorber las cuñas dendríticas sobre su superficie.



**Figura 6.21** Híbridos formados a partir de la interacción entre nanotubos de pared múltiple (*f*-MWCNT) o de pared sencilla (*f*-SWCNT) con dendrones catiónicos de naturaleza carboxilano.

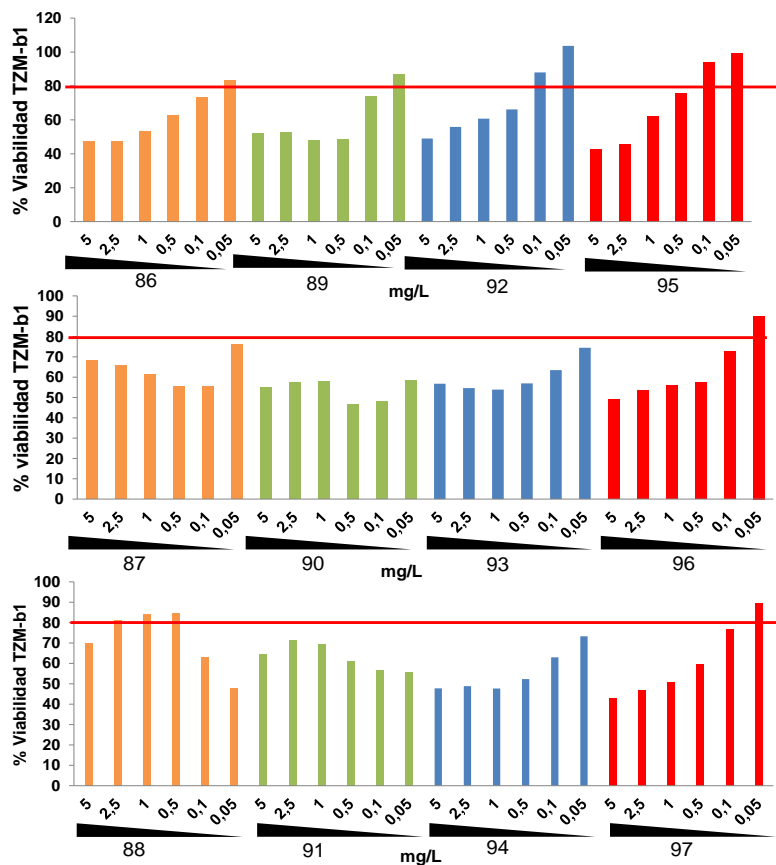
a) Ensayo de biocompatibilidad

Como se ha mencionado anteriormente, uno de los mayores objetivos por el cual se realiza la funcionalización de los nanotubos de carbono es disminuir la toxicidad inherente que estos sistemas poseen. En nuestro caso, además de los nanotubos de carbono, la molécula de pireno ha demostrado ser tóxica debido a los anillos aromáticos presentes en su estructura química.

Para ello, primero se realizaron los ensayos de viabilidad sobre células TZM-b1 utilizando los dendrones de primera, segunda y tercera generación libres, es decir sin estar unidos a los CNTs, con el fin de poder comparar su toxicidad con la de los sistemas híbridos. Efectivamente, tal como se preveía, estos dendrones mostraron tener una toxicidad significativa puesto que con ninguna de las tres generaciones fue posible alcanzar una

viabilidad celular superior al 50% cuando se utilizó una concentración de 0,1 mg/L. Ello demuestra que la presencia de pireno otorga al dendrón una alta toxicidad.

Después de conocer estos resultados, se realizó el mismo ensayo utilizando los dendrones adsorbidos sobre la superficie de los nanotubos de carbono, es decir **86-88**, **89-91** y **95-97**. Estos datos fueron analizados 48 horas después de tratar las células con nuestros sistemas (Figura 6.22).



**Figura 6.22** Ensayo MTT en células TZM-b1 tratadas durante 48 horas con los nanotubos de carbono dendronizados.

A partir de estos resultados es posible deducir lo siguiente:

(I) Los sistemas híbridos, de forma general presentan una viabilidad celular superior a la de los dendrones libres. Esto permite concluir que la toxicidad aportada por la molécula de pireno a los dendrones se ve contrarrestada cuando el sistema se adsorbe sobre la superficie del nanotubo.

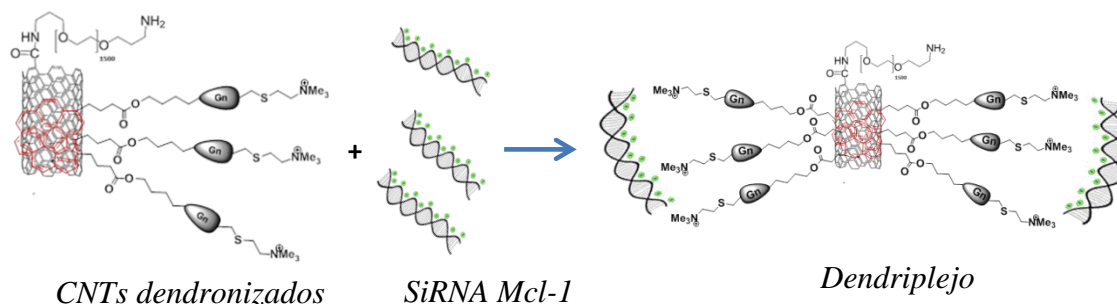


(II) Estos sistemas, a pesar de presentar toxicidad a altas concentraciones, permiten su uso en posteriores ensayos biomédicos cuando se utilizan a bajas concentraciones. Es decir que los cuatro sistemas dendronizados con cuñas de primera generación, **86**, **89**, **92** y **95**, no son tóxicos a concentraciones inferiores a 0,1-0,05 mg/L. De igual forma, los nanotubos de carbono de pared múltiple funcionalizados con HMDA y dendrones de segunda (**96**) y tercera generación (**97**), tampoco son tóxicos por debajo de 0,05 mg/L.

b) Estudios de la formación de nanoconjugados

Después de conocer la toxicidad de los nanotubos de carbono dendronizados y observar que es posible su uso en ensayos biomédicos a concentraciones bajas, se procederá a verificar si son capaces de retener ácidos nucleicos sobre su estructura química. Tal como se mencionó anteriormente, se ha evaluado dicha capacidad utilizando un ARN pequeño de interferencia (siRNA), capaz de suprimir la expresión de un gen determinado.

La proteína Mcl-1 se encuentra dentro de uno de los dos subgrupos derivados de la familia de las proteínas Bcl-2. Esta proteína, clasificada dentro del grupo de las anti-apoptóticas, se encuentra sobre-expresada en células leucémicas humanas.<sup>77</sup> De esta forma, el hecho de utilizar un siRNA de este mismo subtipo, el cual posee 40 cargas negativas, ayudará a silenciar genes responsables de la supervivencia de este tipo de células cancerígenas. La concentración de siRNA utilizada en todos los experimentos es la mínima es de 4  $\mu$ M con el fin de hacer visibles los ensayos.



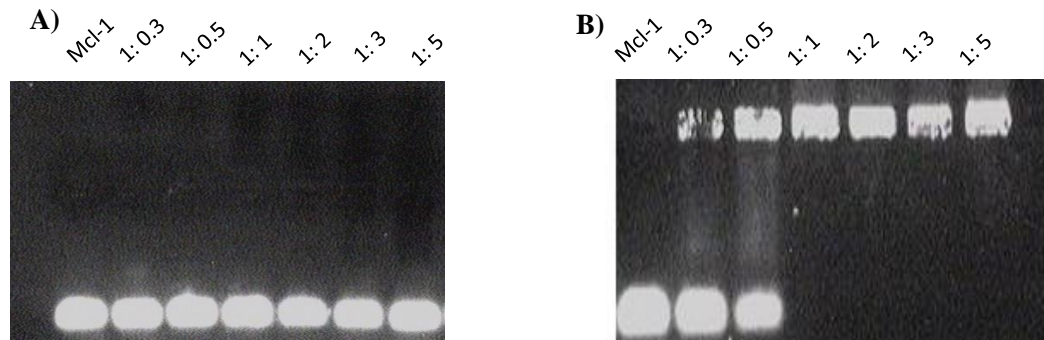
**Figura 6.23** Retención de siRNA Mcl-1 anticancerígeno sobre los nanotubos de carbono dendronizados.

- *Ensayo de electroforesis en gel de agarosa*

El ensayo de electroforesis se usa para analizar la migración de una partícula cargada bajo la influencia de un campo eléctrico. El gel de agarosa actúa en dicho ensayo como un tamiz molecular que permite separar las moléculas cargadas en función de su tamaño y de su forma.

Siguiendo esos parámetros, el material genético al tener su estructura cargada negativamente, en presencia de un campo eléctrico migrará hacia el polo positivo cuando se encuentre libre, es decir cuando no esté retenido sobre ningún sistema. Sin embargo, cuando el sistema sea capaz de interactuar con el ácido nucleico (nanoconjugado), éste quedará retenido en el pocillo.

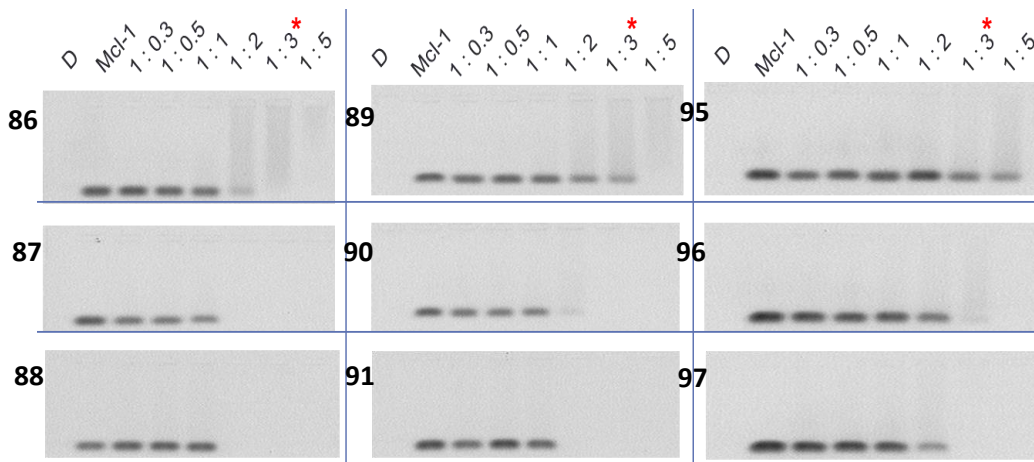
Antes de realizar los ensayos utilizando los nanotubos de carbono dendronizados, se realizaron ensayos control utilizando los dendrones libres y nanotubos de carbono funcionalizados de forma covalente con cadenas de PEG (Figura 6.24).



**Figura 6.24** Ensayos de electroforesis control utilizando (A) Mcl-1: SWCNT-PEG y (B) Mcl-1: **84** en diferentes relaciones de carga.

Los ensayos control permiten observar claramente como el nanotubo de carbono sin dendronizar no tiene la capacidad de retener el siRNA a pesar de las cargas positivas presentes en su estructura debido a los grupos amino protonados terminales de los fragmentos PEG o HMDA. Sin embargo, los dendrones catiónicos libres, es decir sin estar unidos a la superficie del nanotubo, retienen el siRNA eficientemente a partir de una relación de cargas 1:1.

A continuación se presentan los ensayos realizados utilizando los híbridos sintetizados. Para ello se utilizó como control los nanotubos de carbono dendronizados (D) y el siRNA libre. Los pocillos que se muestran a continuación presentan distintas relaciones de carga siRNA: CNTs dendronizado (N:P). Por último, mencionar que el polo positivo está ubicado en la parte inferior de las columnas (Figura 6.25).

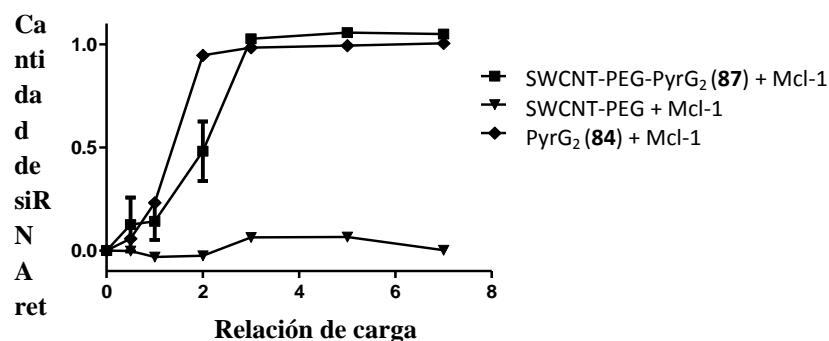


**Figura 6.25** Electroforesis de los conjugados Mcl-1: **86-91, 95-97** para diferentes relaciones de carga negativa: positiva.\* Relación óptima N:P

A través de este ensayo es posible observar que los sistemas dendronizados con cuñas de segunda y tercera generación son capaces de retener el siRNA con mayor eficiencia que los sistemas dendronizados con cuñas de primera generación. De igual forma, los nanotubos de carbono funcionalizados con cadenas de polietilenglicol (PEG), retienen los fragmentos de ácido nucleico de forma más eficiente que aquellos funcionalizados de forma covalente con una cadena menos hidrofílica como lo es HMDA.

Esta situación está relacionada con el hecho de que los sistemas que poseen un fragmento más hidrofílico como el caso del PEG, son capaces de dispersarse mejor en medio acuoso, lo cual favorece la interacción con las unidades de siRNA si se compara con aquellos funcionalizados con el fragmento más lipofílico. Así, es posible establecer una relación 1:3 entre el siRNA Mcl-1 y los nanotubos de carbono dendronizados con cuñas de segunda y tercera generación, como la relación óptima que podría ser utilizada para futuros trabajos sobre distintas líneas celulares.

Tanto el dendrón catiónico libre como el nanotubo de carbono dendronizado poseen capacidad para retener el siRNA (Figura 6.26). Teniendo presente que el nanotubo de carbono dendronizado posee mayor biocompatibilidad que el dendrón funcionalizado con pireno, estos nanoconjugados se muestran como potenciales sistemas de transporte de ácidos nucleicos a desarrollar en investigaciones futuras.

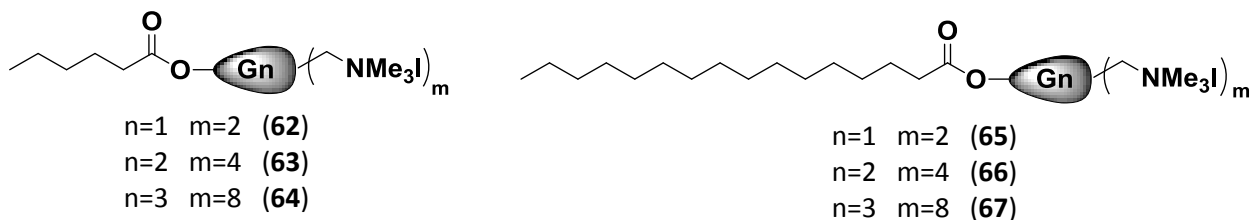


**Figura 6.26** Capacidad que presenta el dendrón catiónico **84**, el CNT sin dendronizar y el nanotubo de carbono dendronizado **87**.

### 6.5.2 Dendrones catiónicos de naturaleza carboxilano funcionalizados con ácidos grasos en el punto focal.

#### a) Estudios de formación de nanoconjugados

En este caso se ha estudiado la capacidad que poseen los dendrones catiónicos funcionalizados con una cadena de ácido graso, hexanoico **62-64** o palmítico **65-67**, en el punto focal, para retener pequeños ARN de interferencia (siRNA), y ser utilizados como nanotransportadores.

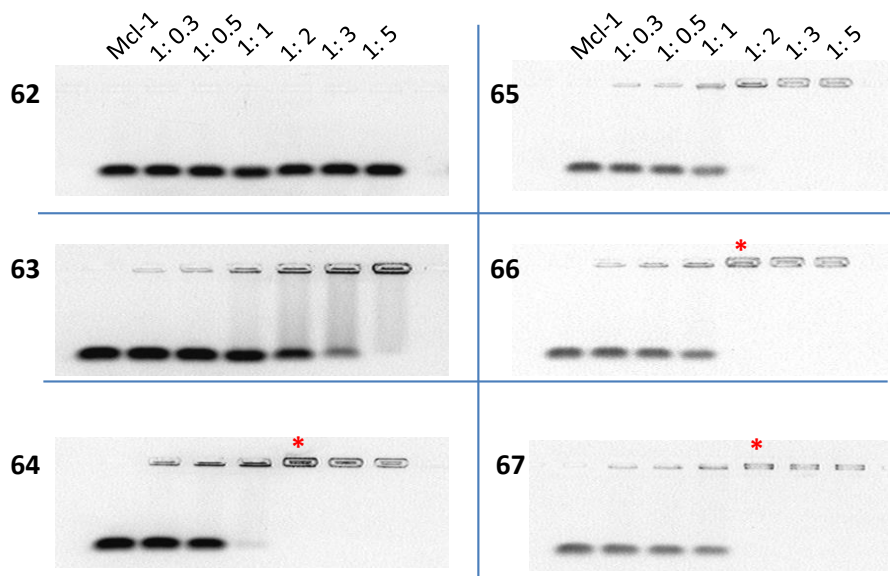


**Figura 6.27** Estructura de dendrones carboxilano catiónicos funcionalizados con una cadena de ácido graso en el punto focal.

En el Capítulo 3, se describió la capacidad que posee este tipo de dendrones para formar micelas a partir de una concentración crítica. Esta propiedad nos ha impulsado a estudiar la posibilidad de que estos agregados supramoleculares puedan actuar como vehículos de transporte de ácidos nucleicos.

- *Ensayo de electroforesis en gel de agarosa*

En este caso también se ha utilizado siRNA Mcl-1 anticancerígeno a una concentración de 4  $\mu\text{M}$  en PBS con el fin de hacer visible el ensayo. A partir de este dato se establecen varias relaciones carga negativa: carga positiva (N:P) tal como se muestra a continuación (Figura 6.28).



**Figura 6.28** Electroforesis de los conjugados Mcl-1: **62-67**, para diferentes relaciones de carga negativa: positiva. \* Concentración de dendrón necesaria para retener si siRNA: **64** (40  $\mu\text{M}$ ), **65** (160  $\mu\text{M}$ ), **66** (80  $\mu\text{M}$ ), **67** (40  $\mu\text{M}$ ).

De esta manera, se determinan las siguientes situaciones:

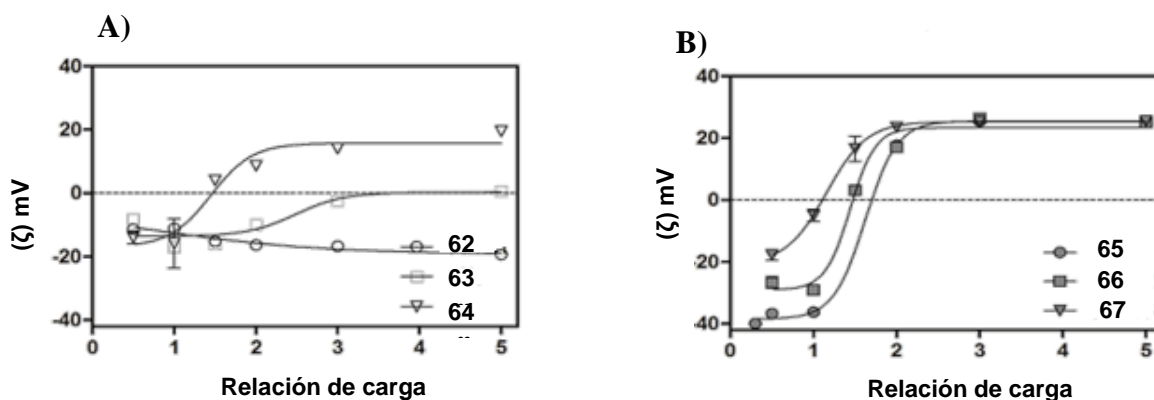
(I) Los sistemas que no tienen la capacidad de formar micelas, es decir el **62** y el **63**, no presentan habilidad para retener el siRNA Mcl-1. Esto puede deberse a que al no originar agregados micelares, el número de cargas que posee cada sistema no es suficiente para retener el siRNA.

(II) Los sistemas catiónicos que demostraron tener capacidad para formar agregados micelares, es decir los compuestos **64**, **65**, **66** y **67**, retienen el siRNA a concentraciones superiores de la CMC. Teniendo en cuenta que en estos ensayos la fuerza iónica del medio fue inferior a 20  $\mu\text{M}$ , los valores de la CMC en este caso deben ser superiores a los presentados en la Tabla 3.6 (Capítulo 3).

(III) Al comparar la capacidad que tienen los sistemas **62** y **65** para retener siRNA, se observa como el sistema de primera generación que no se encuentra formando micelas (**62**), no retiene el siRNA, mientras que su análogo de primera generación (**65**) que si forma micelas es capaz de retener el ácido nucleico. Este hecho corrobora la capacidad que tienen los agregados supramoleculares para conferir propiedades que los dendrones de forma aislada no poseen, en este caso como nanotransportadores de material genético.

- *Medidas de potencial zeta ( $\zeta$ )*

Para realizar estas medidas se parte de una disolución acuosa que contiene siRNA 4  $\mu\text{M}$ . Sobre ella se va adicionando la cantidad necesaria de dendrón que permita obtener las diferentes relaciones de carga analizadas anteriormente por electroforesis en gel de agarosa. Una vez llevada a cabo la adición, se agita la disolución y se incuba durante 5 minutos antes de realizar la medida (Figura 6.29).



**Figura 6.29** Potencial zeta para distintas relaciones de carga de los nanoconjugados formados por (A) dendrones **62-64** y Mcl-1 y (B) dendrones **65-67** y Mcl-1.

En función de los resultados obtenidos es posible corroborar que el sistema de tercera generación (**64**) y los tres sistemas funcionalizados con ácido palmítico (**65-67**) son capaces de formar dendriplejos ligeramente estables con el siRNA a una relación de carga 1:2 (siRNA: dendrón), tal cual se había observado en el estudio por electroforesis. Esto se deduce a partir de los valores de potencial zeta superiores a 20 mV.

En resumen, tanto los nanotubos de carbono dendronizados como las micelas catiónicas, han demostrado capacidad para retener siRNA Mcl-1 en su estructura química. Aunque la diferencia en la capacidad de retención entre uno y otro sistema es pequeña, lo que si se observa claramente es que los CNTs funcionalizados con dendrones de primera generación no son capaces de retener el siRNA mientras que los agregados micelares formados a partir de dendrones de primera generación funcionalizados con ácido palmítico (**65**) sí lo hacen. Esta situación permite predecir que la capacidad que posee el agregado micelar para retener ácidos nucleicos con respecto al nanotubo de carbono dendronizado es ligeramente mayor. Incluso así, sería interesante realizar en un futuro estudios *in vitro* con el fin de poder determinar con exactitud la capacidad y el mecanismo que siguen estos dos tipos de vehículos de transporte como agentes transfectantes.

## 6.6 SISTEMAS MICELARES COMO NANOTRASNPORTADORES DE FÁRMACOS.

La búsqueda de distintos métodos que permitan solubilizar y transportar fármacos de manera que éstos puedan llegar al sitio requerido para su efecto terapéutico, cada día ocupa mayor espacio en el campo de la biomedicina. De esta forma, aunque son varias las alternativas encontradas, la encapsulación de moléculas dentro de agregados supramoleculares como micelas o vesículas está tomando una importancia creciente. Esta metodología favorece principalmente a fármacos neutros puesto que ofrece la posibilidad de aumentar su solubilidad en agua.

La mayoría de los trabajos publicados en la bibliografía utilizan tensoactivos comerciales iónicos y no iónicos para formar agregados supramoleculares. En este caso se utilizarán las micelas formadas a partir de los dendrones anfifílicos sintetizados en esta memoria. Para estudiar la capacidad de éstos sistemas para encapsular fármacos, se usó, a modo de ejemplo y como una prueba de concepto, las micelas procedentes del dendrón aniónico **47**.

Se ha seleccionado como fármaco procaína hidrociorada, que tiene la capacidad de bloquear la conducción nerviosa, hecho que le confiere capacidad para actuar como un anestésico local. La idea de trabajar con este fármaco está basada en poder comparar los resultados obtenidos en este trabajo con otros estudios realizados anteriormente, en los cuales ha sido estudiada la posibilidad de encapsular procaína en micelas formadas a partir de surfactantes comerciales.<sup>78</sup> El parámetro que proporciona información preliminar para saber si la procaína ha sido encapsulada es el coeficiente de reparto (P).<sup>79</sup> De esta forma, el coeficiente de reparto (P) de la procaína hidrociorada utilizando SDS como tensoactivo fue de 281 medido a 25°C, según los datos reportados en la bibliografía.<sup>80</sup>

### 6.6.1 Estudio espectrofotométrico de la encapsulación de la procaína.

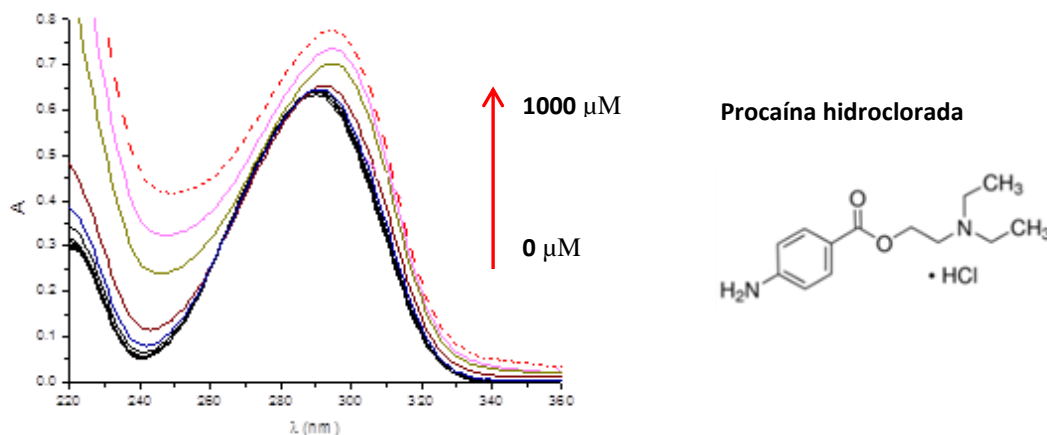
El estudio de la interacción entre procaína hidrociorada y la micela aniónica formada a partir del dendrón aniónico de primera generación funcionalizado con una cadena de ácido palmítico en el punto focal (**47**), fue realizado a través de medidas de absorción utilizando



un espectrofotómetro UV-Vis. El hecho de utilizar un sistema aniónico y un fármaco catiónico está fundamentado en análisis teóricos que describen que la encapsulación de una molécula iónica está favorecida en primera instancia por interacciones electrostáticas seguidas por interacciones hidrofóbicas, que son las responsables mayoritariamente de mantener el fármaco dentro de la micela. Así mismo, el estudio se realizará en ausencia y en presencia de un electrolito con NaCl con el fin de observar el efecto de la fuerza iónica sobre la capacidad de encapsulación.

a) Estudio en ausencia de NaCl

Para realizar el estudio espectrofotométrico se adiciona en una cubeta procaína hidrociorada (32  $\mu\text{M}$ ), concentración que permanecerá constante durante todo el estudio. Sobre ella, se adiciona el dendrón aumentando su concentración entre cada medida, en un rango entre desde 1 y 1000  $\mu\text{M}$ . Después de cada adición del sistema dendrítico, la disolución se agita y se deja reposar 3 minutos. Los espectros obtenidos se presentan a continuación.



**Figura 6.30** Variación de la absorbancia de la procaína por incremento de la concentración de dendrón de 1 a 1000  $\mu\text{M}$  en ausencia de sal.

Tal como se observa en la Figura 6.30, en las primeras disoluciones a baja concentración de dendrón, la absorbancia máxima producida únicamente por la procaína se mantienen prácticamente constante. Ésto es debido a que en esta región la concentración de dendrón aún no alcanza el valor de la CMC. A medida que se supera esta concentración, la

absorbancia del sistema comienza a aumentar hasta alcanzar un valor donde permanece constante. De forma paralela a este aumento de absorbancia, la longitud de onda de máxima intensidad sufre un efecto batocrómico, es decir un desplazamiento hacia mayores longitudes de onda.

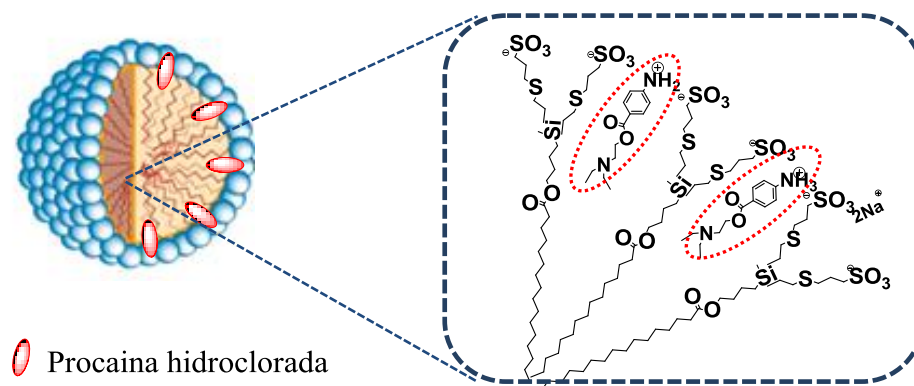
Estos dos efectos son característicos de cambio del ambiente en el cual se encuentra la molécula que se absorbe. Teniendo presente que la absorbancia del sistema es proporcional a la concentración de procaína y que la concentración de ésta no cambia, la única razón que justifica estos efectos es el cambio de la molécula de un ambiente muy polar, como el agua, a uno menos polar, como el interior de la micela. En otras palabras, la procaína se encuentra ahora distribuida hacia el interior de la micela.

La concentración de dendrón a la cual se comienza a observar el aumento de la absorbancia y el desplazamiento del espectro hacia mayores longitudes de onda es aproximadamente 50  $\mu$ M. Este valor se encuentra por debajo de la CMC determinada inicialmente para este sistema en ausencia de fuerza iónica, lo cual indica que la procaína se está comportando como un electrolito favoreciendo la formación de micelas a concentraciones más bajas.

Teniendo como base los valores de la absorbancia, es posible determinar el coeficiente de partición a través del modelo de pseudo-fase, el cual ha sido descrito previamente y utilizado en estudios con micelas formadas a partir de surfactantes convencionales.<sup>78</sup>

El método de mínimos cuadrados, permite obtener un coeficiente de reparto para nuestro sistema de 922 ( $\log P = 2.96$ ) medido a 25°C. Al comparar este valor con el que se encuentra publicado para sistemas con surfactantes convencionales, se puede concluir que las micelas formadas a partir de este dendrón tienen una capacidad para solubilizar este fármaco aproximadamente 4 veces mayor. La gran diferencia entre estos valores es debida a que en nuestras micelas, la fuerza electrostática que existe entre el fármaco y la superficie del agregado, marca el camino hacia la encapsulación del mismo.

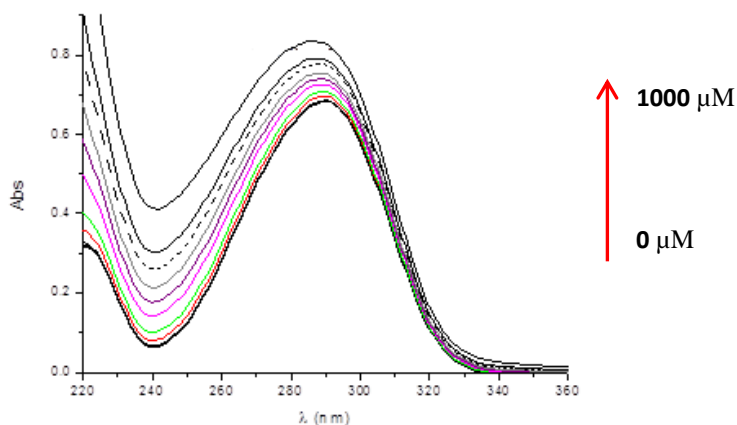
Dentro de este contexto, la procaína probablemente se encuentre localizada entre las cabezas de los dendrones direccionando su carga positiva para tratar de contrarrestar la repulsión existente entre las cargas negativas de la superficie de la micela.



**Figura 6.31** Ubicación tentativa de procaína hidrociorada dentro de la micela en ausencia de un electrolito.

- Estudio en presencia de NaCl

El mismo ensayo fue realizado en presencia de NaCl (20 mM). El objetivo de este estudio es observar la capacidad de la micela para encapsular procaína cuando se encuentra en un medio que favorece su formación. Los perfiles de absorción de procaína en presencia de la micela y el electrolito se presentan a continuación (Figura 6.34).

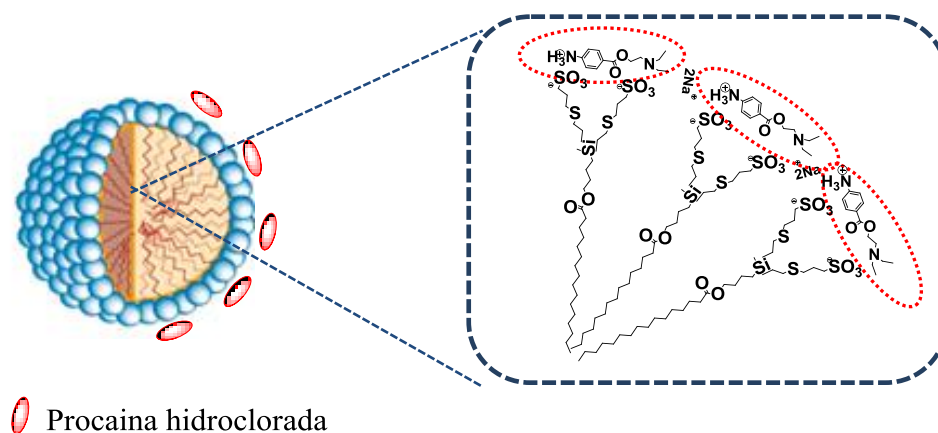


**Figura 6.32** Variación de la absorbancia de la procaína por incremento de la concentración de dendrón de 1 a 1000  $\mu\text{M}$  en presencia de sal.

A medida que se incrementa la concentración del dendrón por encima de la CMC, es posible observar un aumento en la absorbancia, producto de la procaína presente en la disolución. La diferencia que existe respecto al sistema que no contenía electrolito, es que no es posible observar un efecto batocrómico, es decir que la señal de máxima absorbancia no se desplaza a mayores longitudes de onda.

Este hecho revela que la procaína se está moviendo hacia un entorno con menor polaridad, lo que se ve reflejado en el aumento de la absorbancia. No obstante, el fármaco probablemente esté en la superficie de la micela ya que los iones  $\text{Na}^+$  que están neutralizando la carga negativa del agregado, impiden el paso del fármaco al interior de la micela.

El coeficiente de reparto determinado para este sistema utilizando el mismo modelo matemático que para el sistema sin sal es de 214. Sin embargo, no es posible realizar una comparación con el tensoactivo SDS al no encontrarse este dato registrado en la bibliografía en estas condiciones de trabajo.



**Figura 6.33** Ubicación tentativa de la procaína hidrocloreto en presencia de un electrolito.

Como conclusión final de este estudio, se puede destacar que las micelas obtenidas a partir de dendrones carboxilato anfifílicos, pueden ser en un futuro una excelente alternativa para el transporte de fármacos, debido a la alta capacidad que presentan para encapsular moléculas en su interior.

## 6.7 BIBLIOGRAFÍA

- (1) Caminade, A.-M.; Turrin, C.-O.; Laurent, R.; Ouali, A.; Delavaux-Nicot, B. *Dendrimers: towards catalytic, material and biomedical uses*; John Wiley & Sons, 2011.
- (2) Bagul, R. S.; Jayaraman, N. *Inorg. Chim. ACTA*. **2014**, *409*, 34.
- (3) Turp, D.; Nguyen, T.-T.-T.; Baumgarten, M.; Mullen, K. *New. J. Chem.* **2012**, *36*, 282.
- (4) Caminade, A.-M.; Ouali, A.; Laurent, R.; Turrin, C.-O.; Majoral, J.-P. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *308*, Part 2, 478.
- (5) Solassol, J.; Crozet, C.; Perrier, V.; Leclaire, J.; Béranger, F.; Caminade, A.-M.; Meunier, B.; Dormont, D.; Majoral, J.-P.; Lehmann, S. *J. Gen. Viro.* **2004**, *85*, 1791.
- (6) Klajnert, B.; Cortijo-Arellano, M.; Cladera, J.; Bryszewska, M. *Biochem. Bioph. Res. Com.* **2006**, *345*, 21.
- (7) Chauhan, A.; Diwan, P.; Jain, N.; Raghavan, K.; Google Patents: 2002.
- (8) McCarthy, T. D.; Karellas, P.; Henderson, S. A.; Giannis, M.; O'Keefe, D. F.; Heery, G.; Paull, J. R.; Matthews, B. R.; Holan, G. *Mol. Pharmacol.* **2005**, *2*, 312.
- (9) Bourne, N.; Stanberry, L.; Kern, E.; Holan, G.; Matthews, B.; Bernstein, D. *Antimicrob. Agents. Chem.* **2000**, *44*, 2471.
- (10) Chen, C. Z.; Beck-Tan, N. C.; Dhurjati, P.; van Dyk, T. K.; LaRossa, R. A.; Cooper, S. L. *Biomacromolecules.* **2000**, *1*, 473.
- (11) Pospíšil, M.; Vannucci, L.; Fišerova, A.; Krausova, K.; Horvath, O.; Křen, V.; Mosca, F.; Lindhorst, T. K.; Sadalapure, K.; Bezouška, K. In *Progress in Basic and Clinical Immunology*; Springer: **2001**, p 343.
- (12) Kensinger, R. D.; Catalone, B. J.; Krebs, F. C.; Wigdahl, B.; Schengrund, C.-L. *Antimicrob. Agents.* **2004**, *48*, 1614.
- (13) Roy, R. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1996**, *6*, 692.
- (14) Tsvetkov, D.; Cheshev, P.; Tuzikov, A.; Chinarev, A.; Pazynina, G.; Sablina, M.; Gambaryan, A.; Bovin, N.; Rieben, R.; Shashkov, A. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2002**, *28*, 470.
- (15) Matsuoka, K.; Terunuma, D.; Kuzuhara, H.; Suzuki, Y.; Natori, Y.; Nishikawa, K.; Google Patents: 2001.
- (16) Landers, J. J.; Cao, Z.; Lee, I.; Piehler, L. T.; Myc, P. P.; Myc, A.; Hamouda, T.; Galecki, A. T.; Baker, J. R. *J. Infect. Dis.* **2002**, *186*, 1222.
- (17) Schinazi, R.; Brettreich, M.; Hirsch, A.; Google Patents: 2003.
- (18) Witvrouw, M.; Fikkert, V.; Pluymers, W.; Matthews, B.; Mardel, K.; Schols, D.; Raff, J.; Debyser, Z.; De Clercq, E.; Holan, G. *Mol. Pharm.* **2000**, *58*, 1100.

- (19) Gong, Y.; Matthews, B.; Cheung, D.; Tam, T.; Gadawski, I.; Leung, D.; Holan, G.; Raff, J.; Sacks, S. *Antivir. Res.* **2002**, *55*, 319.
- (20) Koff, W. C. *Vaccine* **2012**, *30*, 4310.
- (21) Idele, P.; Gillespie, A.; Porth, T.; Suzuki, C.; Mahy, M.; Kasedde, S.; Luo, C. *JAIDS J. Acq. Imm. Def. Synd.* **2014**, *66*, S144.
- (22) HIV/AIDS., J. U. N. P. o.; Organization, W. H. *Report on the global HIV/AIDS epidemic*; Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 1998.
- (23) Sierra, S.; Kupfer, B.; Kaiser, R. *J. Clin. Virol.* **2005**, *34*, 233.
- (24) Frankel, A. D.; Young, J. A. *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, *67*, 1.
- (25) Balzarini, J.; Van Damme, L. *The Lancet*, *369*, 787.
- (26) Jiang, Y.-H.; Emau, P.; Cairns, J. S.; Flanary, L.; Morton, W. R.; McCarthy, T. D.; Tsai, C.-C. *AIDS Res. Hum. Retrovir.* **2005**, *21*, 207.
- (27) Moulard, M.; Lortat-Jacob, H.; Mondor, I.; Roca, G.; Wyatt, R.; Sodroski, J.; Zhao, L.; Olson, W.; Kwong, P. D.; Sattentau, Q. J. *J. Virol.* **2000**, *74*, 1948.
- (28) Ariën, K. K.; Jespers, V.; Vanham, G. *Rev. Med. Virol.* **2011**, *21*, 110.
- (29) Abdool Karim, S. S.; Baxter, C. *Best. Pract. Res. Cl. Ob.* **2012**, *26*, 427.
- (30) Nuttall, J. *Drugs.* **2010**, *70*, 1231.
- (31) Gupta, S. K. *Ind. J. Med. Res.* **2011**, *134*, 939.
- (32) Price, C. F.; Tyssen, D.; Sonza, S.; Davie, A.; Evans, S.; Lewis, G. R.; Xia, S.; Spelman, T.; Hodsman, P.; Moench, T. R.; Humberstone, A.; Paull, J. R. A.; Tachedjian, G. *PLoS ONE* **2011**, *6*, e24095.
- (33) Pirrone, V.; Passic, S.; Wigdahl, B.; Krebs, F. C. *Virol. J.* **2012**, *9*, 1.
- (34) Chonco, L.; Pion, M.; Vacas, E.; Rasines, B.; Maly, M.; Serramia, M.; López-Fernández, L.; De la Mata, J.; Alvarez, S.; Gómez, R. *J. Control. Release.* **2012**, *161*, 949.
- (35) Sánchez-Rodríguez, J.; Díaz, L.; Galán, M.; Maly, M.; Gómez, R.; de la Mata, F. J.; Jiménez, J. L.; Muñoz-Fernández, M. *J. Biomed. Nanotech.* **2015**, *11*, 1783.
- (36) García-Gallego, S.; Díaz, L.; Jiménez, J. L.; Gómez, R.; de la Mata, F. J.; Muñoz-Fernández, M. Á. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *98*, 139.
- (37) Sepúlveda-Crespo, D.; Sánchez-Rodríguez, J.; Serramía, M. J.; Gómez, R.; De La Mata, F. J.; Jiménez, J. L.; Muñoz-Fernández, M. Á. *Nanomedicine.* **2015**, *10*, 899.
- (38) Sepúlveda-Crespo, D.; Lorente, R.; Leal, M.; Gómez, R.; Francisco, J.; Jiménez, J. L.; Muñoz-Fernández, M. Á. *Nanomed-Nanotechnol.* **2014**, *10*, 609.
- (39) Vacas-Córdoba, E.; Galán, M.; de la Mata, F. J.; Gómez, R.; Pion, M.; Muñoz-Fernández, M. Á. *Int. J. Nanomed.* **2014**, *9*, 3591.

- (40) Córdoba, E. V.; Arnáiz, E.; Francisco, J.; Gómez, R.; Leal, M.; Pion, M.; Muñoz-Fernández, M. Á. *Aids* **2013**, *27*, 2053.
- (41) Fleming, A. *Brit. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226.
- (42) Bax, R.; Anderson, R.; Crew, J.; Fletcher, P.; Johnson, T.; Kaplan, E.; Knaus, B.; Kristinsson, K.; Malek, M.; Strandberg, L. *Nat. Med.* **1998**, *4*, 545.
- (43) Coates, A.; Hu, Y.; Bax, R.; Page, C. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2002**, *1*, 895.
- (44) Mammen, M.; Choi, S.-K.; Whitesides, G. M. *Angew. Chem.* **1998**, *37*, 2754.
- (45) Kenawy, E.-R.; Worley, S.; Broughton, R. *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 1359.
- (46) Gajbhiye, V.; Palanirajan, V. K.; Tekade, R. K.; Jain, N. K. *J. Pharm. Pharmacol.* **2009**, *61*, 989.
- (47) Chen, C. Z.; Cooper, S. L. *Biomaterials* **2002**, *23*, 3359.
- (48) Caminade, A.-M.; Fruchon, S.; Turrin, C.-O.; Poupot, M.; Ouali, A.; Maraval, A.; Garzoni, M.; Maly, M.; Furer, V.; Kovalenko, V. *Nat. Comm.* **2015**, *6*.
- (49) Muñoz-Bonilla, A.; Fernández-García, M. *Prog. Polym. Sci.* **2012**, *37*, 281.
- (50) Chen, C. Z.; Cooper, S. L.; Tan, N. C. B. *Chem. Comm.* **1999**, 1585.
- (51) Calabretta, M. K.; Kumar, A.; McDermott, A. M.; Cai, C. *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 1807.
- (52) Rasines, B.; Hernández-Ros, J. M.; de las Cuevas, N.; Copa-Patiño, J. L.; Soliveri, J.; Muñoz-Fernández, M. A.; Gómez, R.; de la Mata, F. J. *Dalton. Trans.* **2009**, 8704.
- (53) Lozano-Cruz, T.; Ortega, P.; Batanero, B.; Copa-Patiño, J. L.; Soliveri, J.; de la Mata, F. J.; Gómez, R. *Dalton. Trans.* **2015**, *44*, 19294.
- (54) Fuentes-Paniagua, E.; Hernández-Ros, J. M.; Sánchez-Milla, M.; Camero, M. A.; Maly, M.; Pérez-Serrano, J.; Copa-Patiño, J. L.; Sánchez-Nieves, J.; Soliveri, J.; Gómez, R. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 1256.
- (55) Fuentes-Paniagua, E.; Sánchez-Nieves, J.; Hernández-Ros, J. M.; Fernández-Ezequiel, A.; Soliveri, J.; Copa-Patiño, J. L.; Gómez, R.; de la Mata, F. J. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 7022.
- (56) Stevelmans, S.; Van Hest, J.; Jansen, J.; Van Boxtel, D.; De Brabander-van den Berg, E.; Meijer, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7398.
- (57) Aulenta, F.; Hayes, W.; Rannard, S. *Eur. Polym. J.* **2003**, *39*, 1741.
- (58) Svenson, S.; Tomalia, D. A. *Adv. Drug. Deliver. Rev.* **2012**, *64*, 102.
- (59) Crampton, H. L.; Simanek, E. E. *Polym. Int.* **2007**, *56*, 489.
- (60) Kolhe, P.; Khandare, J.; Pillai, O.; Kannan, S.; Lieh-Lai, M.; Kannan, R. M. *Biomaterials* **2006**, *27*, 660.

- (61) Patri, A. K.; Kukowska-Latallo, J. F.; Baker Jr, J. R. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2005**, *57*, 2203.
- (62) Eichman, J. D.; Bielinska, A. U.; Kukowska-Latallo, J. F.; Baker, J. R. *J. Pharm. Sci. Tech.* **2000**, *3*, 232.
- (63) Dufès, C.; Uchegbu, I. F.; Schätzlein, A. G. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2005**, *57*, 2177.
- (64) Boas, U.; Heegaard, P. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 43.
- (65) Tang, M. X.; Redemann, C. T.; Szoka, F. C. *Bioconjugate. Chem.* **1996**, *7*, 703.
- (66) Zinselmeyer, B. H.; Mackay, S. P.; Schatzlein, A. G.; Uchegbu, I. F. *Pharmaceut. Res.* **2002**, *19*, 960.
- (67) Baker, J. R. *ASH Education Program Book* **2009**, 2009, 708.
- (68) Wolinsky, J. B.; Grinstaff, M. W. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2008**, *60*, 1037.
- (69) Hawker, C. J.; Wooley, K. L.; Frechet, J. M. J. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1993**, 1287.
- (70) Twyman, L. J.; Beezer, A. E.; Esfand, R.; Hardy, M. J.; Mitchell, J. C. *Tetrahedron. Lett.* **1999**, *40*, 1743.
- (71) Feng, J.; Wu, S.; Wang, H.; Liu, S. *Colloid. Surfaces. A.* **2016**, *504*, 190.
- (72) Dervede, J.; Rausch, A.; Weinhart, M.; Enders, S.; Tauber, R.; Licha, K.; Schirner, M.; Zügel, U.; von Bonin, A.; Haag, R. *P. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 19679.
- (73) Arnaiz, E.; Vacas-Cordoba, E.; Galan, M.; Pion, M.; Gomez, R.; Munoz-Fernandez, M. a.; Mata, F. J. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2014**, *52*, 1099.
- (74) Sepúlveda-Crespo, D.; Gómez, R.; De La Mata, F. J.; Jiménez, J. L.; Muñoz-Fernández, M. Á. *Nanomed-Nanotechnol.* **2015**, *11*, 1481.
- (75) Galán, M.; Fuentes-Paniagua, E.; de la Mata, F. J.; Gomez, R. *Organometallics* **2014**, *33*, 3977.
- (76) Tesis doctoral de Silvia Moreno Pinilla UAH 2016.
- (77) Yang, T.; Kozopas, K. M.; Craig, R. W. *J. Cell. Biol.* **1995**, *128*, 1173.
- (78) Hosseinzadeh, R.; Gheshlagi, M.; Tahmasebi, R.; Hojjati, F. *Eur. J. Chem.* **2009**, *7*, 90.
- (79) Opong-Mensah, K.; Woller, T. W.; Obaseki, A. O.; Porter, W. R. *J. Pharmaceut. Biomed.* **1984**, *2*, 381.
- (80) Waters, L. J.; Kasprzyk-Hordern, B. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2010**, *102*, 343.





## CAPÍTULO 7

---

### *PARTE EXPERIMENTAL*



## 7.1 MÉTODOS Y TÉCNICAS EXPERIMENTALES

### 7.1.1 Condiciones generales de trabajo

La mayoría de las preparaciones sintéticas se realizaron bajo condiciones de manipulación normales. Sin embargo, dada la sensibilidad a la humedad de algunos productos utilizados en este trabajo, las reacciones necesarias para su obtención fueron realizadas bajo atmósfera inerte. Dichas condiciones especiales necesitan del uso de técnicas de Schlenk en líneas de vacío/argón (argón de tipo UN-45 de Air-Liquide con cantidades O<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O inferiores a 3 ppm) y disolventes secos grado analítico,

Todas las reacciones de adición “click” tiol-eno se han llevado a cabo bajo irradiación de una lámpara de mercurio HPK 125 W, Heraeus Noblelight con el máximo de emisión en  $\lambda_{\text{max}} = 365$  nm. Con el fin de evitar la formación de puentes disulfuro producto de la oxidación, todas las disoluciones han sido desoxigenadas utilizando una corriente de argón antes de la reacción.

Finalmente, en cuanto a los ensayos biomédicos, las medidas antibacterianas fueron realizadas en condiciones de esterilidad como se describen en los protocolos, utilizando una cabina de seguridad biológica Telstar Bio II-A de flujo laminar vertical que se encuentra en el Departamento de Biomedicina y Biotecnología, en la unidad docente de Microbiología y Parasitología de la Universidad de Alcalá.

### 7.1.2 Técnicas instrumentales

- **Análisis elemental:** Los análisis cuantitativos de C, H, N y S de cada uno de los productos obtenidos en esta memoria, se llevaron a cabo con microanalizadores LECO CHNS-392, del Centro de Apoyo a la Investigación en Química de la Universidad de Alcalá (CAIQ-UAH).
- **Dispersión dinámica de luz (DLS):** El diámetro hidrodinámico de los agregados supramoleculares obtenidos fue determinado utilizando un Zetasizer Nano ZS (Instrumentos Malvern Ltd. UK), el cual se encuentra equipado con NBS. Las

medidas fueron hechas a temperatura ambiente (25°C) y las disoluciones se prepararon utilizando agua mili-Q en cubetas desechables de plástico.

- **Potencial zeta ( $\zeta$ ):** Este parámetro fue medido utilizando un equipo Zetasizer Nano ZS (Instrumentos Malvern Ltd, UK) a temperatura ambiente (25°C) en cubetas de plástico. Las disoluciones fueron preparadas con agua mili-Q a las concentraciones requeridas.
- **Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN):** Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fueron realizados en espectrómetros Varian Unity-500, Unity-300 y Mercury-300, pertenecientes al CAIQ-UAH. Los experimentos bidimensionales de correlación HMBC (Heteronuclear Múltiple Bond Correlation), HSQC (Heteronuclear Single Quantum Correlation  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) y DOSY-2D (Diffusion Ordered Spectroscopy), fueron realizados a 25°C en un espectrómetro Bruker AV400. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) se midieron relativos a la señal residual de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los respectivos disolvente deuterados.
- **Espectrometría de masas:** Los compuestos obtenidos a lo largo de esta memoria han sido caracterizados mediante la técnica de ionización MALDI-TOF o ESI-TOF en un equipo Agilent 6210 TOF LC/MS, el cual se encuentra en el Centro de Ayuda a la Investigación en Química de la Universidad de Alcalá.
- **Tensión superficial:** Las medidas de tensión superficial fueron realizadas a través del método de anillo utilizando un tensiómetro LAUDA TE-1C, el cual se encuentra en la unidad docente de Química-Física de la UAH. Todas las medidas fueron realizadas a 25°C con una desviación estándar inferior a 0,1 Nm/m. Las disoluciones fueron preparadas con agua desionizada.
- **Espectroscopia UV-Vis:** Los estudios espectrofotométricos fueron realizados utilizando un espectrofotómetro UVIKON 941 Plus de doble haz. Las medidas fueron realizadas a 25°C utilizando celdas de cuarzo de 1 cm de espesor.

- **Conductividad:** La concentración micelar crítica (CMC), determinada a través de medidas de conductividad se realizó utilizando un conductímetro 712 METROHM dotado con una celda de constante  $k=0,8 \text{ cm}^{-1}$  con electrodos pequeños y espaciados. Las medidas fueron realizadas a  $25^{\circ}\text{C}$ .
- **Fluorescencia:** Las medidas de fluorescencia fueron hechas utilizando dos instrumentos, El primero es un espectrofluorómetro PTI Quanta Master equipado con una lámpara de Xenón como fuente de luz. El instrumento posee monocromadores de rejilla individual cóncava Glan-Thompson y polarizadores en los caminos de excitación y emisión, La detección es hecha por un fotomultiplicador que es enfriado por un sistema Peltier.

El segundo instrumento es un equipo CLARIO con lector de microplatos (BMG LABTECH, Alemania) utilizando celdas de cuarzo, que se encuentra en el Instituto de Biología Química y Medicina Fundamental de Novosibirsk, Rusia.

- **Anisotropía:** Las medidas de anisotropía se realizaron utilizando el espectrofluorómetro PTI Quanta Master equipado con una lámpara de Xenón como fuente de luz.
- **Microscopia de fuerza atómica (AFM):** La caracterización de los nanotubos de carbono utilizando esta técnica fue hecha en el Instituto de Biología Química y Medicina Fundamental de Novosibirsk, Rusia, utilizando un microscopio de fuerza atómica de 8 nodos de la compañía Bruker, US.

Indicar que el trabajo basado en la química de la triazina incluyendo la síntesis y caracterización de todos los sistemas, fue desarrollado en la Universidad Cristiana de Texas (TCU) en la ciudad de Fort Worth –Estados Unidos de América bajo la supervisión del Dr. Eric Simanek. Por esto todos los reactivos y disolventes utilizados en el desarrollo de las metodologías descritas fueron suministrados por este grupo de investigación proveniente de la casa comercial Aldrich así como los equipos de Resonancia Magnética

Nuclear, Espectrometría de Masas y los sistemas de cromatografía en columna de sílice automatizados.

## 7.2 MATERIALES UTILIZADOS

### 7.2.1 Reactivos y materiales

Los reactivos utilizados en todos los procedimientos sintéticos necesarios para obtener cada uno de los compuestos descritos en esta memoria fueron usados tal cual se recibieron de las casas comerciales, al igual que los disolventes necesarios en el desarrollo de las metodologías que no requerían condiciones especiales.

Cuando fue necesario utilizar disolventes orgánicos para trabajar bajo técnicas Schlenk, éstos fueron purificados mediante un sistema MB-SPS o en su defecto secados, destilados y recogidos bajo atmósfera inerte utilizando metodologías tradicionales.<sup>1</sup>

Para transferir las disoluciones se han utilizado cánulas de acero flexible de 0,5-1 mm de espesor. Estas cánulas fueron inyectadas utilizando tapones tipo Suba-seal, aplicando presión en el Schlenk de origen con gas inerte. Las filtraciones se llevaron a cabo utilizando el mismo procedimiento, con la diferencia de que en uno de los extremos de la cánula se fija una campana de vidrio de aproximadamente 8 mm de diámetro; en dicho cilindro se soporta el agente filtrante siendo este un papel Whatman n° 40, o bien, doble papel con una capa de celite para conseguir un menor diámetro de poro.

### 7.2.2 Métodos de purificación

Los productos intermedios neutros que se obtienen en los procedimientos sintéticos, han sido purificados mediante algunas técnicas tradicionales como extracción, precipitación, filtración etc. Sin embargo, existen situaciones en que los productos poseen características similares en cuanto a tamaño o solubilidad. En estos casos es necesario recurrir a otras técnicas más complejas que permitan purificar los compuestos deseados.

De este modo dependiendo de la solubilidad del sistema existen varias alternativas:

(I) Productos solubles en disolventes orgánicos: en este caso se han realizado columnas cromatográficas de exclusión por tamaños utilizando una fase estacionaria de poliestireno, Bio-Beads SX-1 de Bio-Rad y THF como eluyente.



(II) Productos solubles en agua: cuando el sistema que se pretende purificar es soluble en agua es posible recurrir a columnas cromatográficas, utilizando como fase estacionaria sephadex g-50 y H<sub>2</sub>O como eluyente, o a través de nanofiltración, utilizando membranas de celulosa de diferentes tamaños (500, 1000 Da) o mediante diálisis.

### 7.2.3 Líneas celulares

La medida de la capacidad antiviral de los compuestos aniónicos fue realizada sobre tres líneas celulares diferentes:

- **Células mononucleares de sangre periférica (CMSP):** línea celular sanguínea compuesta por unidades con un único núcleo como los linfocitos o los monocitos, los cuales conforman un componente crítico dentro del sistema inmune concretamente para combatir infecciones.
- **Células TZM-bl (ATCC<sup>®</sup> PTA-5659<sup>™</sup>):** línea celular procedente de una línea HeLa generada a partir de la línea JC53-bl, que expresa los marcadores CD4, CCR5 y CXCR4, y los genes de la luciferasa y  $\beta$ -galactosidasa bajo el control del promotor de VIH-1.
- **Células HEC-1a (ATCC HTB-112):** línea celular endometrial humana, derivada de un adenocarcinoma humano de endometrio.

Como control de muerte celular en los ensayos de toxicidad celular se empleó dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma-Aldrich). El agua libre de nucleasas (Promega) se empleó para obtener las diluciones de trabajo de los compuestos a partir del stock y PBS (Lonza, MD, USA) para hacer los lavados de las placas en los diferentes experimentos.

### 7.3 ENSAYOS BIOMÉDICOS Y BIOFÍSICOS

Los ensayos descritos en esta memoria han sido realizados en diferentes departamentos de la Universidad de Alcalá, en estancias realizadas por el autor de esta Tesis o por colaboraciones con otros grupos de investigación, según se describe a continuación.

- Las medidas biofísicas han sido realizadas en la Unidad Docente de Química Física de la Universidad de Alcalá, bajo la dirección de la Dra. Mercedes Valiente Martínez y el Dr Francisco Mendicuti Madrid.
- La capacidad antibacteriana de los dendrones catiónicos funcionalizados con ácidos grasos en el punto focal fue estudiada en el Departamento de Biomedicina y Biotecnología de la Universidad de Alcalá, bajo la dirección de los Dres, José Luis Copa Patiño y Juan Soliveri de Carranza.
- Los ensayos biofísicos y el estudio de los dendriplejos formados utilizando el siRNA anticancerígeno Mcl-1, fue desarrollado en una estancia realizada en el Instituto de Biología Química y Medicina Fundamental (ICBFM) de la Rama Siberiana de la Academia de las Ciencias Rusas, en Novosibirsk (Rusia), bajo la dirección de la Dra. Alia Venyaminova, con la supervisión del Dr. Evgeny Apartsin.
- Los ensayos de toxicidad y las medidas de inhibición así como el tratamiento del VIH-1 utilizando la mayoría de los sistemas dendríticos aniónicos descritos en esta memoria, fueron realizados en colaboración con el Laboratorio de Inmunología Molecular del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, dirigido por la Dra. M<sup>a</sup> Ángeles Muñoz Fernández.

#### 7.3.1 Capacidad antibacteriana

El estudio de la capacidad antibacteriana se ha desarrollado teniendo presente dos parámetros: la concentración mínima inhibitoria (CMI) y la concentración mínima bactericida (CMB). La CMI fue determinada utilizando microplacas de 96 pocillos a través

de los métodos estándar (ISO 20776-1).<sup>2</sup> El ensayo es realizado por sextuplicado para cada concentración. Para estos estudios se utilizaron dos tipos de bacterias *Escherichia coli* (Gram negativa) y *Staphylococcus aureus* (Gram positiva). Las dos cepas fueron proporcionadas por la “Colección Española de Cultivos Tipo” (CECT). Las microplacas son incubadas a 37°C durante 24 horas utilizando un lector de microplacas ELX808iu (Bio-Tek Instruments).

Por su parte la CMB se ha determinado inoculando 3 µL de las muestras utilizadas para el cálculo de la CMI en una placa Petri con agar Mueller-Hinton (ref, 02-136, Scharau). Tras 24 horas de incubación a 37°C, se analiza la presencia de colonias.

### 7.3.2 Toxicidad y capacidad antiviral

Las medidas de toxicidad y capacidad antiviral de todos los sistemas dendríticos aniónicos, se realizaron siguiendo el protocolo que se indica a continuación.

#### (I) Ensayo de toxicidad por reducción de sales de tetrazolio(MTT)

Esta técnica es un ensayo colorimétrico basado en la capacidad selectiva de las células vivas para reducir el bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolio en cristales insolubles de formazán. Se llevó a cabo de acuerdo a las instrucciones del fabricante (MTT, Sigma-Aldrich, St Louis, EE.UU).

Brevemente, tras el tiempo de incubación de las distintas poblaciones celulares en placa de 96 pocillos de fondo plano ( $15 \times 10^3$  células TZM-bl/pocillo) con las diferentes concentraciones seleccionadas de las nanopartículas, se retiró el sobrenadante que contiene la nanopartícula y se sustituyó por 200µL de Opti-MEM® (medio sin suero ni rojo fenol) y 20 µL de MTT (Azul de Tiazolil, 5 mg/mL, concentración final en pocillo de 0,5 mg MTT/mL) por pocillo.

Tras 2 horas de incubación en condiciones de cultivo, se procedió a la centrifugación de la placa a 1500 r.p.m. 10 min y a la posterior retirada del sobrenadante con el exceso de MTT

que no reaccionó, Los cristales de formazán se disolvieron en 200  $\mu$ L de DMSO. La placa se agitó a 700 r.p.m. para asegurar la correcta disolución de dichos cristales y la concentración de formazán se determinó por espectrofotometría utilizando un lector de placas (Multilector de placas Synergy 4, Biotek Instrument) a una longitud de onda de 570nm (referencia de 690 nm). Cada experimento se realizó por triplicado.

### **(II) Ensayo de inhibición de sistemas aniónicos: cuantificación del VIH-1**

Se determinó la capacidad de inhibición de la infección por el VIH de los sistemas aniónicos en TZM-bl. Para ello, se pre-trataron las células ( $15 \times 10^3$  células TZM-bl/pocillo) con los dendrones durante 1 hora en condiciones de cultivo, Posteriormente se infectaron las células con  $20 \text{ nm VIH}/10^6$  TZM-bl de los aislados virales R5 trópico VIH-1<sub>NLAD8</sub> y X4 trópico VIH-1<sub>NL4,3</sub> durante 3 horas.

A continuación, se retiró el sobrenadante, se lavó con PBS, y se reemplazó con 200  $\mu$ L de medio nuevo manteniéndose los cultivos durante 48 h. Posteriormente, se retiró el sobrenadante nuevamente, se lavó con PBS, y se procedió a lisar las células mediante la adición de 50  $\mu$ l de buffer de lisis (Promega) por pocillo durante 30 min a 4°C, Posteriormente, se centrifugó a 1500 r.p.m. durante 5 min para precipitar los restos celulares, y se recogieron 20  $\mu$ l del lisado celular. El volumen se transfiere a una placa de lectura para añadirle 60  $\mu$ l/pocillo de sustrato de luciferasa (Luciferase Assay System, Promega) y determinar el porcentaje de infección mediante la medida de luminiscencia utilizando un lector de placas (Multilector de placas Synergy 4, Biotek Instrument). Cada experimento se llevó a cabo por triplicado.

### **(III) Ensayos de curvas de inhibición y cálculo de $CI_{50}$**

Se determinaron las curvas de inhibición de la infección por el VIH-1 de los dendrones en la línea celular TZM-bl, Se trataron las células con diferentes concentraciones no tóxicas de los compuestos de interés en placas de 96 pocillos de fondo plano ( $15 \times 10^3$  células/pocillo). Se incubaron durante 1 hora las células con dendrones en condiciones de

cultivo y se infectaron con 20 ng VIH/10<sup>6</sup> TZM-bl de cada aislado viral durante 3 horas en condiciones de cultivo. Se retiró el sobrenadante, se realizaron dos lavados con PBS y finalmente se reemplazó con 200 µL de medio manteniéndose los cultivos durante 48 horas.

Tras este tiempo, se cuantificó la infección por VIH-1 siguiendo el mismo procedimiento detallado anteriormente. Cada experimento se llevó a cabo por triplicado, Para calcular los valores de CI<sub>50</sub>, se utilizó el software informático CalcuSyn (Biosoft, Cambridge, UK).

### 7.3.3 Formación de nanoconjugados

El estudio de la formación de nanoconjugados o dendriplejos entre los nanotubos de carbono dendronizados o los dendrones catiónicos funcionalizados con ácidos grasos en el punto focal y el siRNA Mcl-1 se ha realizado en dos etapas:

#### (I) Formación del dendriplejo

Para formar el dendriplejo se utilizó el siRNA anticancerígeno Mcl-1 que posee 40 cargas negativas en su estructura. De esta forma, 0,8 µL de siRNA tomado desde una disolución 50 µM, fue encubado en presencia de 0,8 µL de bromuro de etidio (400 pmol, 500 µM) y PBS a 25°C durante 15 minutos. El sistema dendrítico se adiciona sobre la mezcla anterior de forma que se conserven las proporciones adecuadas para tener las relaciones carga negativa: carga positiva establecidas entre 0 y 5. La mezcla de reacción final se incubó a 25°C durante 15 minutos más y finalmente se adiciona 2 µL de glicerol al 50%.

#### (II) Estudios de Electroforesis

La retención del siRNA fue evaluada utilizando electroforesis en gel de agarosa aplicando un voltaje de 70 voltios. Este gel se compone de 1% de agarosa, 0,005% de bromuro de etidio, 89 mM de Tris-borato, pH de 8,3 y 2 mM de Na<sub>2</sub>EDTA y las muestras fueron analizadas utilizando un tampón de TBE 1X (89 mM de Tris-borato, pH de 8,3 y 2 mM de Na<sub>2</sub>EDTA). Para ello se utilizó una celda de electroforesis horizontal SE-2 (Helicon,

Rusia). Finalmente, el gel fue revelado por transiluminación a 254 nm usando el sistema GI-2, Las imágenes fueron procesadas usando el software Quantity One (BioRad, US).

## 7.4 DESCRIPCIÓN DE LAS PREPARACIONES

### 7.4.1 Metodologías sintéticas

Este apartado introduce los protocolos generales de todas las rutas sintéticas con el fin de evitar repeticiones en la descripción de cada uno de los compuestos sintetizados. A continuación se detallan los resultados de la caracterización de cada compuesto siguiendo el mismo orden con que han sido presentados a lo largo de esta memoria. En caso de que exista alguna modificación relevante sobre el protocolo general de síntesis, esta será descrita antes de presentar dicha caracterización.

#### 7.4.1.1 *Protocolo 1: Reacción de hidrotiolación de dobles enlaces*

El sistema dendrítico precursor (dendrímero o dendrón) se disuelve en THF:MeOH (1,5:0,5) y se prepara una disolución del derivado tiol en exceso, esto es 1,2 moles de tiol por cada doble enlace presente en la estructura del precursor, en 0,5 mL de agua destilada para los derivados iónicos y en THF para el diol. Sobre la disolución del precursor se añade un cuarto de la disolución del derivado tiol y 0,025% molar del fotoiniciador 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona (DMPA). Tras cada adición, el crudo de reacción se desoxigena haciendo burbujear argón en su interior durante 1 minuto, y se irradia con luz UV durante un tiempo total de 1 hora. El tiempo total de irradiación tras las cuatro adiciones será entonces de 4 horas. Finalmente, se lleva a sequedad y los compuestos iónicos obtenidos se purifican por nanofiltración utilizando membranas de celulosa ( $M_{wCO} = 500-1000$  Da), mientras que para los compuestos neutros (derivado tiol glicerol) se evapora el disolvente y se realizan tres lavados utilizando 10 mL de THF para eliminar el derivado tiol en exceso.

En el caso de los sistemas iónicos, el agua es evaporada y el sólido obtenido se redissuelve en la mínima cantidad de MeOH, se precipita con éter dietílico y se filtra el disolvente. El

sólido obtenido se seca en la línea de vacío durante 12 horas y de esta manera es posible obtener los productos finales en forma de sólidos amarillo pálido.

#### 7.4.1.2 **Protocolo 2:** *Reacción de sulfatación de mono y dialcoholes*

El precursor funcionalizado (monoalcohol o diol) se disuelve en DMF dentro de una ampolla bajo atmósfera inerte, Sobre esta disolución se adiciona gota a gota con agitación constante igual número de equivalentes del aducto SO<sub>3</sub>-piridina disuelta previamente en DMF. Finalizada la adición, la mezcla se deja reaccionar durante 2 horas a 60°C, luego se retira el calentamiento y se deja la reacción 18 horas más a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se adicionan 20 mL de agua destilada y la disolución se neutraliza con NaOH 1M hasta alcanzar un pH de 11. El producto se extrae en una mezcla H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, quedando disuelto en la fase acuosa.

La purificación se realiza a través de nanofiltración en agua con membranas de celulosa (M<sub>wco</sub> = 500-1000 Da) para retirar las sales formadas. Finalmente, se evapora el agua y el producto se obtiene como sólido blanco.

#### 7.4.1.3 **Protocolo 3:** *Sustitución nucleofílica entre dendrones con un átomo de bromo en el punto focal y derivados ácido carboxílico o alcohol.*

Sobre una disolución en acetona del dendrón funcionalizado con un átomo de bromo en el punto focal, se añaden dos equivalentes de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0,1 equivalentes de éter corona 18-corona-6 y 1 equivalente del derivado alcohol o ácido carboxílico (0,5 equivalentes para la disustitución), sobre el que se va a realizar la sustitución. La mezcla se calienta en acetona a 90°C bajo atmósfera inerte durante 12 horas con agitación constante. Una vez finalizada la reacción, se eliminan los volátiles en la línea de vacío, se realiza una extracción con Et<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>Cl, y la fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> durante 20 minutos. Con el fin de eliminar el éter corona se adiciona SiO<sub>2</sub> y se deja 5 minutos más la agitación. Pasado este tiempo se filtra la suspensión resultante y se evapora el disolvente obteniéndose así los compuestos deseados en su mayoría como aceites amarillos.

#### 7.4.1.4 **Protocolo 4:** *Cicloadición de Huisgen catalizada por Cu(I)*

En una ampolla se disuelve un equivalente del precursor con la función azida y otro equivalente del precursor con la función alquino en THF. Sobre esta disolución se adiciona una disolución acuosa de ascorbato de sodio (2 mL, 40% molar) y la mezcla se desoxigena durante 5 minutos haciendo burbujear argón en su interior. Finalmente, se adicionan 2 mL de una disolución acuosa de sulfato de cobre (II) 10% molar y se deja reaccionar durante 12 horas con agitación constante a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se adicionan 2 mL de una disolución de  $\text{NH}_3$  diluido al 30% y se agita durante 30 minutos.

Los disolventes se evaporan y se extrae el producto utilizando acetato de etilo, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Al final es posible obtener los compuestos neutros como aceites marrones.

#### 7.4.1.5 **Protocolo 5:** *Reacción de formación de enlaces tipo urea*

En un Schlenk de topacio, se disuelven cantidades equimolares del dendrón precursor funcionalizado con un grupo amino y 4-nitrofenilcloroformiato junto con 0,3 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco bajo atmósfera inerte. La mezcla se deja reaccionar durante 3 horas a  $0^\circ\text{C}$  con agitación constante. Transcurrido este tiempo se obtiene el intermedio carbamato monosustituido. Sobre esta disolución se añade un exceso de la cuña dendrítica junto con 0,3 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$ . La reacción se deja a temperatura ambiente durante 12 horas con agitación constante. Finalizado el tiempo, se evapora el disolvente y el producto se extrae con una mezcla  $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$ , tras lo cual la fase orgánica se lava con agua hasta que desaparece el color amarillo característico del subproducto p-nitrofenol. Se evapora la fase orgánica y se obtienen los productos como aceites marrones.

#### 7.4.1.6 **Protocolo 6:** *Reacción de neutralización de los grupos $-\text{NMe}_2\text{HCl}$*

Sobre una disolución del dendrímero funcionalizado con grupos  $-\text{NMe}_2\text{HCl}$  disuelto en una mezcla  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1), se adiciona una disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  en exceso (relación molar 1:3). La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a temperatura



ambiente y la fase orgánica se separa, siendo la fase acuosa extraída con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y los volátiles se eliminan a vacío obteniéndose los productos finales como aceites amarillo oscuro.

#### 7.4.1.7 **Protocolo 7:** *Reacción de cuaternización de los grupos $-\text{NMe}_2$*

Se pone en un Schlenk bajo atmósfera inerte el sistema dendrítico funcionalizado con grupos amino terminales, disuelto en THF seco. Sobre esta disolución se añade un exceso de MeI a temperatura ambiente y con agitación constante (relación molar 1:2). La reacción se deja durante 12 horas y se evaporan los volátiles. Posteriormente el producto es lavado varias veces con 10 mL de hexano. El sólido obtenido se deja secar en la línea de vacío durante 12 horas y de esta forma se consiguen los productos deseados como sólidos amarillo pálido.

#### 7.4.1.8 **Protocolo 8:** *Dendronización de CNTs*

La disolución patrón de CNTs de pared sencilla o múltiple, oxidados y funcionalizados con PEG o HMDA, es preparada disolviendo 1 mg del nanomaterial en 1 mL de agua. A partir de esta disolución se preparan dos disoluciones más de 256 y 64 mg/L, con el fin de poder trabajar con mayores volúmenes y facilitar la preparación de los sistemas híbridos. La disolución patrón de cada uno de los dendrones iónicos se prepara de la misma manera (1000 mg/L). Cada disolución es sonicada durante 20 minutos antes de realizar las mezclas CNT-dendrón. El proceso de dendronización se realiza mezclando el CNTs con el dendrón manteniendo fija la concentración del nanomaterial a 50 mg/L y variando la concentración del dendrón entre 0 y 150 mg/L. Cada una de las mezclas se sónica durante 20 min.

#### 7.4.1.9 **Protocolo 9:** *Reacción de sustitución de la triazina*

##### **(9a)** Reacción de monosustitución

En un Schlenk se disuelve un equivalente de triazina o cloruro cianúrico, un equivalente de propargilamina y dos equivalentes de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) en THF. La mezcla de reacción se mantiene durante 3 horas a  $0^\circ\text{C}$  con agitación constante. Una vez

finalizada la reacción, el producto se extrae en una mezcla acetato de etilo/H<sub>2</sub>O, la fase orgánica se concentra y el compuesto es purificado a través de cromatografía en columna de gel de sílice CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, aumentando poco a poco la polaridad hasta alcanzar una relación 80:20. De esta forma, es posible obtener el producto final como un aceite incoloro.

**(9b) Reacción de disustitución**

Sobre un equivalente de triazina monosustituida, se adiciona un equivalente de tiramina y dos equivalentes de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Los reactivos son disueltos en 40 mL de 1,4-dioxano como disolvente y la mezcla se deja reaccionar asistida por microondas durante 10 minutos a 30°C. Una vez completada la disustitución, el crudo de reacción se filtra para eliminar las sales formadas y el producto es purificado por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 85:15. El producto final se obtiene como un sólido blanco.

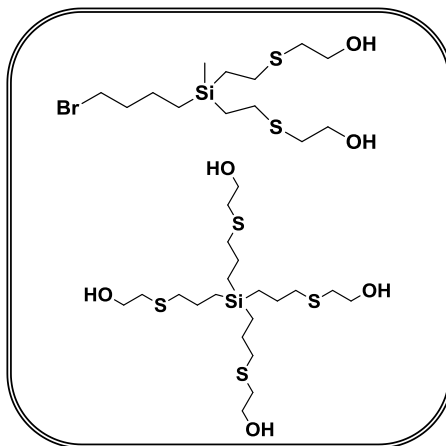
**(9c) Reacción de trisustitución**

Sobre un equivalente de triazina disustituida, se adicionan cuatro equivalentes de N-Boc-4,7,10-trioxa-1,13-tridecanodiamina y dos equivalentes de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Los reactivos son disueltos en 40 mL de 1,4-dioxano como disolvente y la mezcla se deja reaccionar asistida por microondas durante 35 minutos a 95°C. Una vez completada la trisustitución, el producto es purificado por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90:10. El producto final se obtiene como un aceite marrón.

## 7.4.2 Síntesis y caracterización de los sistemas dendríticos

### -----CAPÍTULO 2-----

#### 7.4.2.1 Sistemas dendríticos funcionalizados con monoalcoholes en la periferia



- **BrG<sub>1</sub>(SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub> (1)**

C<sub>13</sub>H<sub>29</sub>BrO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Si – 389,4 g/mol – (0,70 g, 90%).

**Protocolo 1:** Dendrón BrG<sub>1</sub>V<sub>2</sub> (0,5 g, 2,14 mmol), 2-mercaptoetanol (0,35 g, 4,50 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,07 (3H, s, SiCH<sub>3</sub>), 0,45 (2H, t, BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 0,86 (4H, t, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,42 (2H, m, BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,82 (2H, m, BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,47 (4H, t, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,65 (4H, t, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3,42 (2H, t, BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3,65 (4H, t, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>): δ -5,47 (SiCH<sub>3</sub>), 12,5 (BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 13,1 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 22,7 (BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 28,4 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 33,4 (BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 33,8 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 35,8 (BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 61,5 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH). **Análisis elemental:** Calc, % C, 40,09; H, 7,50; Exp, % C, 39,92; H, 7,32.

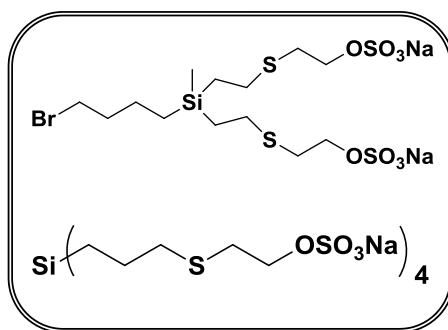
- **G<sub>0</sub>Si(SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>4</sub> (2)**

C<sub>20</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>S<sub>4</sub>Si<sub>5</sub>–504,9 g/mol – (1,5 g, 85%).

**Protocolo 1:**  $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CHCH}_2)_4$  (0,7 g, 3,63 mmol), 2-mercaptoetanol (1,16 g, 14,9 mmol).

**RMN- $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,72 (8H, t,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 1,65 (8H, m,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 2,44 (2H, m,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 2,56 (8H, t,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3,33 (8H, t,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ). **RMN- $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15,3 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 27,9 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 34,1 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 36,4 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 61,5 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ). **Análisis elemental:** Calc, % C, 47,58; H, 8,78; Exp, % C, 47,30; H, 8,21.

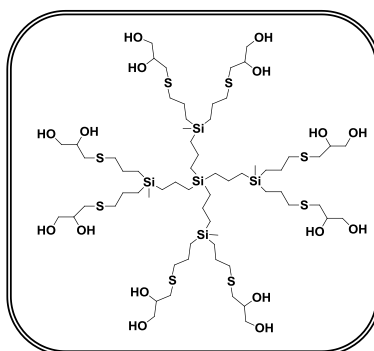
#### 7.4.2.2 Sulfatacion de dendrímeros funcionalizados con monoalcoholes en la periferia



- $\text{BrG}_1(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{Na})_2$  (**3**) y  $\text{G}_0\text{Si}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{Na})_4$  (**4**)

Los dendrímeros funcionalizados con grupos sulfato a partir de precursores funcionalizados con monoalcoholes no han sido aislados ni caracterizados en vista de su rápida descomposición. Sin embargo, si ha sido posible observar su formación en un primer momento.

#### 7.4.2.3 Dendrímeros funcionalizados con fragmentos glicerol en la periferia



- **G<sub>0</sub>Si((CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH)<sub>4</sub> (5)**

C<sub>24</sub>H<sub>52</sub>O<sub>8</sub>S<sub>4</sub>Si – 625,0 g/mol – (2,95 g, 84%).

**Protocolo 1:** Dendrímero G<sub>0</sub>SiA<sub>4</sub> (1,0 g, 5,19 mmol), 3-mercaptopropanodiol (2,24 g, 20 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (MeOD): δ 0,55 (8H, s, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,50 (8H, s, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,37 (8H, m, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2,45 (8H, m, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 3,35 (8H, m, CHOCH<sub>2</sub>OH), 3,50 (4H, m, CHOCH<sub>2</sub>OH), **RMN-<sup>13</sup>C** (MeOD): δ 11,2 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 26,4 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 36,2 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 37,4 (CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 65,9 (CHOCH<sub>2</sub>OH), 72,8 (CHOCH<sub>2</sub>OH).

**Análisis elemental:** Calc, % C, 46,12; H, 8,39; S, 20,52; Exp, % C, 46,05; H, 8,30; S, 20,13. **Espectrometría de masas:** [M+Na<sup>+</sup>] = 647,2.

- **G<sub>1</sub>Si((CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH)<sub>8</sub> (6)**

C<sub>64</sub>H<sub>140</sub>O<sub>16</sub>S<sub>8</sub>Si<sub>5</sub>–1562,73 g/mol – (1,0 g, 81%).

**Protocolo 1:** Dendrímero G<sub>1</sub>SiA<sub>8</sub> (0,5 g, 0,71 mmol), 3-mercaptopropanodiol (0,6 g, 5,68 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (MeOD): δ -0,08 (12H, s, CH<sub>3</sub>Si), 0,55 (32H, s SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiCH<sub>2</sub>), 1,32 (8H, s, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,50 (16H, s, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,37 (16H, m, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2,45 (16H, m, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 3,35 (16H, m, CHOCH<sub>2</sub>OH), 3,50 (8H, m, CHOCH<sub>2</sub>OH). **RMN-<sup>13</sup>C** (MeOD): δ -4,9 (SiMe), 11,2 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 17,2-15,5 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>), 26,4 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 36,2 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 37,4 (CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 65,9 (CHOCH<sub>2</sub>OH), 72,8 (CHOCH<sub>2</sub>OH). **Análisis elemental:** Calc, % C, 49,19; H, 4,03; S, 16,4; Exp, % C, 49,05; H, 3,99; S, 15,7. **Espectrometría de masas:** [M+Na<sup>+</sup>] = 1585,3.

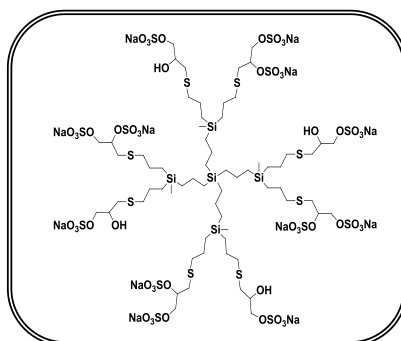
- **G<sub>2</sub>Si((CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH)<sub>16</sub> (7)**

C<sub>144</sub>H<sub>316</sub>O<sub>32</sub>S<sub>16</sub>Si<sub>13</sub>–3438,18 g/mol – (1,1 g, 77%).

**Protocolo 1:** Dendrímtero  $G_2SiA_{16}$  (0,6 g, 0,34 mmol), 3-mercapto-1,2-propanodiol (0,59 g, 5,54 mmol).

**RMN- $^1H$**  (MeOD):  $\delta$  -0,08, 0,02 (36H, s,  $CH_3Si$ ), 0,53 (80H, s  $SiCH_2CH_2CH_2SiCH_2$ ), 1,29 (36H, s,  $SiCH_2CH_2CH_2Si$ ), 1,52 (32H, s,  $SiCH_2CH_2CH_2S$ ), 2,37 (32H, m,  $CH_2SCH_2$ ), 2,45 (32H, m,  $CH_2SCH_2$ ), 3,33 (32H, m,  $CHOHCH_2OH$ ), 3,52 (16H, m,  $CHOHCH_2OH$ ), **RMN- $^{13}C$**  (MeOD):  $\delta$  -4,9, -5,2 ( $SiMe$ ), 11,1 ( $SiCH_2CH_2CH_2S$ ), 18,2-15,5 ( $SiCH_2CH_2CH_2Si$ ,  $SiCH_2$ ), 26,4 ( $SiCH_2CH_2CH_2S$ ), 36,2 ( $SiCH_2CH_2CH_2S$ ), 37,4 ( $CH_2SCH_2$ ), 65,9 ( $CHOHCH_2OH$ ), 72,8 ( $CHOHCH_2OH$ ). **Análisis elemental:** Calc, % C, 50,3; H, 9,03; S, 16,4; Exp, % C, 49,02; H, 8,96; S, 15,3. **Espectrometría de masas:**  $[M+Na^+] = 3461,4$ .

#### 7.4.2.4 Dendrímteros funcionalizados con grupos sulfato en la periferia



- $G_0Si((CH_2)_3SCH_2CH(OR)CH_2OSO_3Na)_4$  (**8**)

$C_{24}H_{46}Na_6O_{26}S_{10}Si$  – 1253,86 g/mol – (0,95 g, 78%).

**Protocolo 2:** Dendrímtero **5** (0,5 g, 0,8 mmol),  $SO_3$ -Py (1,0 g, 6,39 mmol).

**RMN- $^1H$**  ( $D_2O$ ):  $\delta$  0,57 (8H, m,  $SiCH_2CH_2$ ), 1,48 (8H, m,  $SiCH_2CH_2CH_2S$ ), 2,60 (8H, m,  $CH_2SCH_2$ ), 2,90 (8H, m,  $CH_2SCH_2$ ), 3,98 (8H, m,  $CHOHCH_2OSO_3Na$ ), 4,06 (4H, m,  $CHOSO_3NaCH_2OH$ ). **RMN- $^{13}C$**  ( $D_2O$ ):  $\delta$  11,4 ( $SiCH_2CH_2CH_2S$ ), 26,3 ( $SiCH_2CH_2CH_2S$ ), 36,3 ( $SiCH_2CH_2CH_2S$ ), 37,4 ( $CH_2SCH_2$ ), 68,7 ( $CHOHCH_2OSO_3Na$ ), 76,5 ( $CHOSO_3NaCH_2OH$ ). **Análisis elemental:** Calc, % C, 23,30; H, 3,75; S, 25,92; Exp, % C, 23,20; H, 3,70; S, 22,10.

- **G<sub>1</sub>Si((CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH(OR)CH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>Na)<sub>8</sub> (9)**

C<sub>64</sub>H<sub>128</sub>Na<sub>12</sub>O<sub>52</sub>S<sub>20</sub>Si<sub>5</sub>—2787,27 g/mol – (0,72 g, 80%).

**Protocolo 2:** Dendrímero 6 (0,5 g, 0,32 mmol), SO<sub>3</sub>-Py (0,8 g, 5,12 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (MeOD): δ 0,01 (12H, s, CH<sub>3</sub>Si), 0,55 (32H, s SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiCH<sub>2</sub>), 1,34 (8H, m, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,50 (16H, m, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,47 (16H, m, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2,90 (16H, m, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 3,98 (16H, m, CHO<sub>2</sub>HCH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>Na), 4,06 (8H, m, CHOSO<sub>3</sub>NaCH<sub>2</sub>OH). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O): δ -4,9 (SiMe), 11,4 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 18,2-15,5 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>), 26,6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 36,2 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 37,4 (CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 68,7 (CHO<sub>2</sub>HCH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>Na), 76,5 (CHOSO<sub>3</sub>NaCH<sub>2</sub>OH). **Análisis elemental:** Calc, % C, 27,58; H, 4,63; S, 23,01; Exp, % C, 27,50; H, 4,61; S, 17,15.

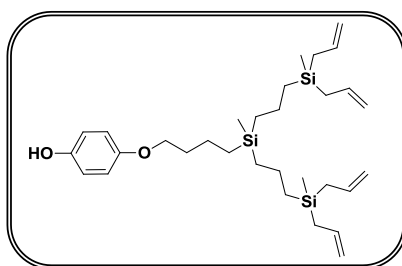
- **G<sub>2</sub>Si((CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH(OR)CH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>Na)<sub>16</sub> (10)**

C<sub>144</sub>H<sub>294</sub>Na<sub>22</sub>O<sub>98</sub>S<sub>38</sub>Si<sub>13</sub>—5683,12 g/mol – (0,65 g, 76%).

**Protocolo 2:** Dendrímero 7 (0,5 g, 0,15 mmol), SO<sub>3</sub>-Py (0,74 g, 4,65 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O): δ 0,01 (36H, s, CH<sub>3</sub>Si), 0,55 (80H, m, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiCH<sub>2</sub>), 1,24 (36H, m, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,56 (32H, m, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,47 (32H, m, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2,87 (32H, m, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 3,98 (32H, m, CHO<sub>2</sub>HCH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>Na), 4,06 (16H, m, CHOSO<sub>3</sub>NaCH<sub>2</sub>OH). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O): δ -5,0, -5,1 (SiMe), 11,3 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 19,2-15,5 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>), 26,5 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 36,3 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 37,4 (CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 68,6 (CHO<sub>2</sub>HCH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>Na), 76,5 (CHOSO<sub>3</sub>NaCH<sub>2</sub>OH). **Análisis elemental:** Calc, % C, 30,43; H, 5,21; S, 21,44; Exp, % C, 30,42; H, 4,98; S, 17,28.

#### 7.4.2.5 Dendrones funcionalizados con hidroquinona en el punto focal



- **HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OG<sub>1</sub>A<sub>2</sub> (11)**

C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si – 290,5 g/mol – (0,4 g, 70%).

**Protocolo 3:** Dendrón BrG<sub>1</sub>A<sub>2</sub> (0,5 g, 1,91 mmol), hidroquinona (0,21 g, 1,91 mmol), éter corona (0,05 g, 0,19 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,52 g, 3,83 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ -0,03 (3H, s, SiMe), 0,55 (2H, t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,29 (2H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,51 (4H, d, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1,75 (2H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 3,87 (2H, t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,83 (4H, m, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,74 (2H, m, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 6,74 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>): δ -5,4 (SiMe), 13,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21,5 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 32,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 68,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 112,9 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 115,6 y 115,9 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C-H), 134,6 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 149,4 y 152,9 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C-O). **Análisis elemental:** Calc, % C, 70,29; H, 9,02; Exp, % C, 70,21; H, 9,0.

- **HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OG<sub>2</sub>A<sub>4</sub> (12)**

C<sub>31</sub>H<sub>54</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>3</sub> – 543,01 g/mol – (0,42 g, 74%).

**Protocolo 3:** Dendrón BrG<sub>2</sub>A<sub>4</sub> (0,5 g, 0,97 mmol), hidroquinona (0,10 g, 0,97 mmol), éter corona (0,03 g, 0,09 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,26 g, 1,94 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ -0,03 y -0,09 (9H, s, SiMe), 0,55 (10H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,29 (6H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,51 (4H, d, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1,75 (2H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 3,87 (2H, t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,83 (8H, m, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,74 (4H, m, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 6,74 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>): δ -5,0, -5,2 (SiMe), 13,8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18,3, 18,5 y 18,7 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21,3 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 33,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 68,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 112,9 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 115,6 y 115,9 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C-H), 134,6 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 149,4 y 152,9 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C-O). **Análisis elemental:** Calc, % C, 68,57; H, 10,02; Exp, % C, 68,21; H, 9,87.



- **HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OG<sub>3</sub>A<sub>8</sub> (13)**

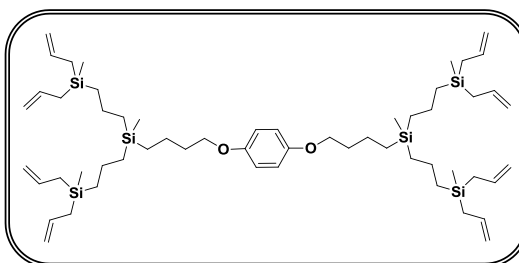
C<sub>59</sub>H<sub>110</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>7</sub> – 1048,10 g/mol – (0,39 g, 69%).

**Protocolo 3:** Dendrón BrG<sub>3</sub>A<sub>8</sub> (0,5 g, 0,49 mmol), hidroquinona (0,54 g, 0,49 mmol), éter corona (0,012 g, 0,05 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,13 g, 0,98 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ -0,11, -0,09 y 0,11 (21H, s, SiMe), 0,51 (26H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,29 (4H, m, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,41 (2H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,51 (16H, d, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1,75 (2H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 3,87 (2H, t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,83 (16H, m, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,74 (8H, m, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 6,74 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>): δ -5,2, -5,0, -4,9 (SiMe), 13,8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18,3-18,9 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21,3 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 33,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 68,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 112,9 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 115,6 y 115,9 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C-H), 134,6 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 149,4 y 152,9 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C-O). **Análisis elemental:** Calc, % C, 67,61; H, 10,58; Exp, % C, 67,61; H, 10,58.

#### 7.4.2.6 Sistemas dendríticos bow-tie tipo A<sub>m</sub>G<sub>n</sub>XG<sub>n</sub>A<sub>m</sub>

**Núcleo:** hidroquinona



- **A<sub>2</sub>G<sub>1</sub>[OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O]G<sub>1</sub>A<sub>2</sub> (14)**

C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> – 472,83 g/mol – (0,39 g, 80%).

**Protocolo 3:** Dendrón **11** (0,3 g, 1,03 mmol), hidroquinona (0,1 g, 1,03 mmol), éter corona (0,02 g, 0,10 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,28 g, 2,06 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ -0,01 (6H, s, SiMe), 0,62 (4H, t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,29 (4H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,53 (8H, d, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1,75 (4H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 3,88 (4H, t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,83 (8H, m, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,74 (4H, m, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 6,80 (4H, s, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>): δ -5,8 (SiMe), 12,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21,2 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 33,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 68,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 113,1 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 115,3 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C-H), 134,6 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 153,1 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C-O), **Análisis elemental:** Calc, % C, 71,43; H, 9,58; Exp, % C, 71,22; H, 9,45, **Espectrometría de masas:** [M+H<sup>+</sup>] = 473.

- **A<sub>4</sub>G<sub>2</sub>[OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O]G<sub>2</sub>A<sub>4</sub> (15)**

C<sub>56</sub>H<sub>102</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>6</sub> – 976,92 g/mol – (0,45 g, 84%).

**Protocolo 3:** Dendrón **12** (0,3 g, 0,55 mmol), hidroquinona (0,06 g, 0,55 mmol), éter corona (0,014 g, 0,06 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,15 g, 1,1 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ -0,04 y -0,08 (18H, s, SiMe), 0,57 (20H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,31 (12H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,53 (8H, d, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1,75 (4H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 3,88 (4H, t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,83 (16H, m, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,74 (8H, m, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 6,79 (4H, s, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>): δ -5,1, -5,7 (SiMe), 13,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 17,9, 18,2 y 18,6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21,4 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 33,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 68,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 113,0 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 115,3 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C-H), 134,6 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 153,1 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C-O). **Análisis elemental:** Calc, % C, 67,53; H, 10,93; Exp, % C, 67,45; H, 10,80. **Espectrometría de masas:** [M+H<sup>+</sup>] = 978.

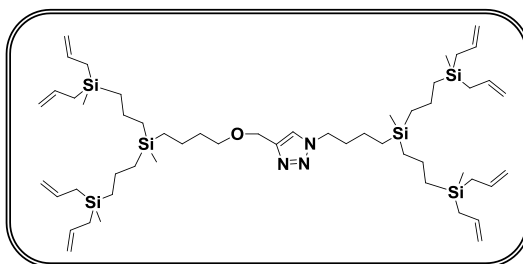
- **A<sub>8</sub>G<sub>3</sub>[OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O]G<sub>3</sub>A<sub>8</sub> (16)**

C<sub>111</sub>H<sub>214</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>14</sub> – 1985,08 g/mol – (0,48 g, 84%).

**Protocolo 3:** Dendrón **13** (0,3 g, 0,28 mmol), hidroquinona (0,03 g, 0,28 mmol), éter corona (0,007 g, 0,03 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,08 g, 0,57 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ -0,09, -0,07 y -0,03 (42H, s, SiMe), 0,53 (52H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,29 (8H, m, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,41 (4H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,51 (32H, d, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1,75 (4H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 3,87 (4H, t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,83 (32H, m, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,74 (16H, m, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 6,74 (4H, s, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>): δ -5,0, -5,1, -5,7 (SiMe), 13,8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 17,9-18,6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21,4 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 33,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 68,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 113,0 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 115,3 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C-H), 134,8 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 153,2 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C-O). **Análisis elemental:** Calc, % C, 67,53; H, 10,93; Exp, % C, 67,43; H, 10,24. **Espectrometría de masas:** [M+H<sup>+</sup>] = 1986.

**Núcleo:** anillo triazol



• **A<sub>2</sub>G<sub>1</sub>[OCH<sub>2</sub>CCHN<sub>3</sub>]G<sub>1</sub>A<sub>2</sub> (17)**

C<sub>25</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>OSi<sub>2</sub> – 459,81 g/mol – (0,9 g, 85%).

**Protocolo 4:** Dendrón N<sub>3</sub>G<sub>1</sub>A<sub>2</sub> (0,50 g, 2,24 mmol), dendrón CHCG<sub>1</sub>A<sub>2</sub> (0,52 g, 2,24 mmol), CuSO<sub>4</sub> (0,03 g, 0,22 mmol), ascorbato de sodio (0,17 g, 0,89 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ -0,03 (6H, s, SiMe), 0,53 (4H, t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,34 (4H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,51 (8H, d, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1,75 (4H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 3,48 (4H, t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,32 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 4,58 (2H, s, OCH<sub>2</sub>C), 4,83 (8H, m, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,74 (4H, m, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 7,46 (1H, s, CCHN). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>): δ -5,9 (SiMe), 12,4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21,2 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 33,3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 33,8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 49,7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 64,3 (OCH<sub>2</sub>C),

70,3 (OCH<sub>2</sub>), 113,2 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 121,9 (CCHN), 134,6 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 145,4 (CH<sub>2</sub>CCH). **Análisis elemental:** Calc, % C, 65,30; H, 9,83; Exp, % C, 65,25; H, 9,56.

**Espectrometría de masas:** [M+H<sup>+</sup>] = 461.

- **A<sub>4</sub>G<sub>2</sub>[OCH<sub>2</sub>CCHN<sub>3</sub>]G<sub>2</sub>A<sub>4</sub> (18)**

C<sub>53</sub>H<sub>101</sub>N<sub>3</sub>OSi<sub>6</sub> – 964,9 g/mol – (0,75 g, 75%).

**Protocolo 4:** Dendrón N<sub>3</sub>G<sub>2</sub>A<sub>4</sub> (0,50 g, 1,05 mmol), dendrón CHCG<sub>2</sub>A<sub>4</sub> (0,51 g, 1,05 mmol), CuSO<sub>4</sub> (0,02 g, 0,10 mmol), ascorbato de sodio (0,08 g, 0,42 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ -0,04 y -0,10 (18H, s, SiMe), 0,54 (20H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,31 (12H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,51 (16H, d, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1,76 (4H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 3,47 (2H, t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,31 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 4,58 (2H, s, OCH<sub>2</sub>C), 4,83 (16H, m, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,73 (8H, m, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 7,45 (1H, s, CCHN). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>): δ -5,2, -5,7 (SiMe), 13,4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 17,8-18,5 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21,4 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 33,6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 49,9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 64,5 (OCH<sub>2</sub>C), 70,6 (OCH<sub>2</sub>), 113,0 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 121,9 (CCHN), 134,8 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 145,4 (CH<sub>2</sub>CCH). **Análisis elemental:** Calc, % C, 65,97; H, 10,55; Exp, % C, 65,76; H, 10,75. **Espectrometría de masas:** [M+H<sup>+</sup>] = 966.

- **A<sub>8</sub>G<sub>3</sub>[OCH<sub>2</sub>CCHN<sub>3</sub>]G<sub>3</sub>A<sub>8</sub> (19)**

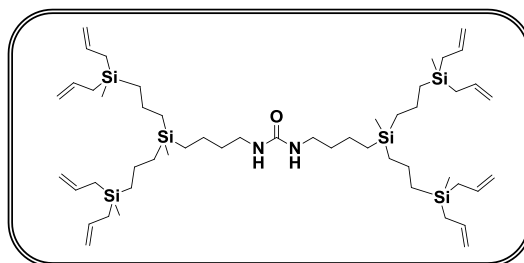
C<sub>104</sub>H<sub>211</sub>N<sub>3</sub>OSi<sub>14</sub> – 1975,07 g/mol – (0,8 g, 82%).

**Protocolo 4:** Dendrón N<sub>3</sub>G<sub>3</sub>A<sub>8</sub> (0,50 g, 0,5 mmol), dendrón CHCG<sub>3</sub>A<sub>8</sub> (0,51 g, 0,5 mmol), CuSO<sub>4</sub> (0,008 g, 0,05 mmol), ascorbato de sodio (0,04 g, 0,20 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ -0,02 y -0,09 (42H, s, SiMe), 0,58 (50H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,29 (26H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,52 (32H, d, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1,74 (4H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 3,47 (2H, t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,31 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 4,56 (2H, s, OCH<sub>2</sub>C), 4,83 (32H, m, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,73 (16H, m,

SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 7,47 (1H, s, CCHN). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>): δ -5,0, -5,5 (SiMe), 13,6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 17,9-18,9 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21,2 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 32,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 49,8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 64,5 (OCH<sub>2</sub>C), 70,6 (OCH<sub>2</sub>), 113,2 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 121,8 (CCHN), 134,7 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 145,4 (CH<sub>2</sub>CCH). **Análisis elemental:** Calc, % C, 66,28; H, 10,87; Exp, % C, 66,15; H, 10,65. **Espectrometría de masas:** [M+H<sup>+</sup>]= 1976.

**Núcleo:** enlace tipo urea



- **A<sub>2</sub>G<sub>1</sub>[NHCONH]G<sub>1</sub>A<sub>2</sub> (20)**

C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>OSi<sub>2</sub> – 420,08 g/mol – (0,64 g, 72%).

**Protocolo 5:** Dendron NH<sub>2</sub>G<sub>1</sub>A<sub>2</sub> (1,02 g, 5,06 mmol), 4-nitrofenilcloroformiato (0,51 g, 2,53 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ -0,04 (6H, s, SiMe), 0,53 (4H, t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,31 (4H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,50 (8H, d, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1,75 (4H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 3,13 (4H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,34 (2H, t, NH), 4,83 (8H, m, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,74 (4H, m, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>): δ -5,9 (SiMe), 12,7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21,2 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 33,9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 40,2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 113,2 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 134,6 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 158,2 (CO). **Análisis elemental:** Calc, % C, 65,65; H, 10,54; Exp, % C, 65,54; H, 10,32. **Espectrometría de masas:** [M+H<sup>+</sup>] = 421.

- $A_4G_2[NHCONH]G_2A_4$  (21)

$C_{53}H_{100}N_2OSi_6$  – 925,9 g/mol – (0,73 g, 74%).

**Protocolo 5:** Dendrón  $NH_2G_2A_4$  (0,99 g, 2,22 mmol), 4-nitrofenilcloroformiato (0,22 g, 1,11 mmol).

**RMN- $^1H$**  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  -0,05 y -0,10 (18H, s, *SiMe*), 0,57 (20H, m,  $NCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ,  $SiCH_2CH_2CH_2Si$ ), 1,35 (12H, m,  $NCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ,  $SiCH_2CH_2CH_2Si$ ), 1,50 (16H, d,  $SiCH_2CHCH_2$ ), 1,76 (4H, m,  $NCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ), 3,13 (4H, m,  $NCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ), 4,34 (2H, t, *NH*), 4,83 (8H, m,  $SiCH_2CHCH_2$ ), 5,75 (4H, m,  $SiCH_2CHCH_2$ ). **RMN- $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  -5,1, -5,7 (*SiMe*), 13,7 ( $NCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ), 17,9-18,7 ( $SiCH_2CH_2CH_2Si$ ), 20,5 ( $NCH_2CH_2CH_2$ ), 21,5 ( $SiCH_2CHCH_2$ ), 33,7 ( $NCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ), 40,4 ( $NCH_2CH_2CH_2$ ), 113,0 ( $SiCH_2CHCH_2$ ), 134,8 ( $SiCH_2CHCH_2$ ), 158,1 (*CO*). **Análisis elemental:** Calc, % C, 66,20; H, 10,96; Exp, % C, 66,16; H, 10,89. **Espectrometría de masas:**  $[M+H^+] = 927$ .

- $A_8G_3[NHCONH]G_3A_8$  (22)

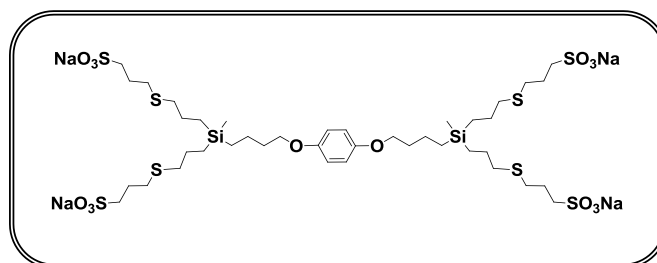
$C_{107}H_{212}N_2OSi_{14}$  – 1936,06 g/mol – (0,39 g, 69%).

**Protocolo 5:** Dendrón  $NH_2G_3A_8$  (0,5 g, 0,52 mmol), 4-nitrofenilcloroformiato (0,05 g, 0,26 mmol).

**RMN- $^1H$**  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  -0,04 y -0,10 (42H, s, *SiMe*), 0,56 (50H, m,  $NCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ,  $SiCH_2CH_2CH_2Si$ ), 1,35 (26H, m,  $NCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ,  $SiCH_2CH_2CH_2Si$ ), 1,47 (32H, d,  $SiCH_2CHCH_2$ ), 1,75 (4H, m,  $NCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ), 3,09 (4H, m,  $NCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ), 4,83 (32H, m,  $SiCH_2CHCH_2$ ), 5,75 (16H, m,  $SiCH_2CHCH_2$ ). **RMN- $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  -5,1, -5,6 (*SiMe*), 13,5 ( $NCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ), 18,0-18,9 ( $SiCH_2CH_2CH_2Si$ ), 20,5 ( $NCH_2CH_2CH_2$ ), 21,4 ( $SiCH_2CHCH_2$ ), 33,7 ( $NCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ), 40,6 ( $NCH_2CH_2CH_2$ ), 113,0 ( $SiCH_2CHCH_2$ ), 134,8 ( $SiCH_2CHCH_2$ ), 158,4 (*CO*). **Análisis elemental:** Calc, % C, 66,38; H, 10,04; Exp, % C, 66,20; H, 9,97. **Espectrometría de masas:**  $[M+H^+] = 1937$ .

7.4.2.7 Sistemas dendríticos bow-tie tipo  $(SO_3Na)_mG_nXG_n(SO_3Na)_m$

Núcleo: hidroquinona



•  $(SO_3Na)_2G_1[OC_6H_4O]G_1(SO_3Na)_2$  (23)

$C_{40}H_{74}Na_4O_{14}S_8Si_2$  – 1183,6 g/mol – (0,9 g, 72%).

**Protocolo 1:** Dendrímero **14** (0,5 g, 1,05 mmol), 3-mercapto-1-propanosulfonato (0,77 g, 4,33 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** ( $D_2O$ ):  $\delta$  0,04 (6H, s, SiMe), 0,65 (4H, m,  $OCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ), 1,30 (4H, m,  $OCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ), 1,75 (12H, m,  $OCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ,  $CH_2CH_2S$ ), 2,02 (8H, m,  $SCH_2CH_2CH_2SO_3Na$ ), 2,58 (8H, m,  $CH_2CH_2S$ ), 2,65 (8H, m,  $SCH_2CH_2CH_2SO_3Na$ ), 2,98 (8H, m,  $SCH_2CH_2CH_2SO_3Na$ ), 3,88 (4H, m,  $OCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ), 6,80 (4H, m,  $C_6H_4$ ).

**RMN-<sup>13</sup>C** ( $D_2O$ ):  $\delta$  -4,9 (SiMe), 13,1 ( $OCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ), 20,1 ( $OCH_2CH_2CH_2$ ), 23,9 ( $CH_2CH_2S$ ), 24,2 ( $SCH_2CH_2CH_2SO_3Na$ ), 30,2 ( $SCH_2CH_2CH_2SO_3Na$ ), 30,5 ( $CH_2CH_2S$ ), 33,0 ( $OCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ), 50 ( $SCH_2CH_2CH_2SO_3Na$ ), 68,2 ( $OCH_2CH_2CH_2$ ), 115,3 ( $C_6H_4$ , C-H), 153,1 ( $C_6H_4$ , C-O). **Análisis elemental:** Calc, % C, 40,59; H, 6,20; S, 21,57, Exp, % C, 40,49; H, 6,12; S, 21,40.

•  $(SO_3Na)_4G_2[OC_6H_4O]G_2(SO_3Na)_4$  (24)

$C_{80}H_{158}Na_8O_{26}S_{16}Si_6$  – 2401,56 g/mol – (0,9 g, 74%).

**Protocolo 1:** Dendrímero **15** (0,5 g, 0,60 mmol), 3-mercapto-1-propanosulfonato (0,87 g, 4,9 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O): δ 0,04 (18H, s, SiMe), 0,56 (20H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,31 (12H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,75 (4H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 2,02 (16H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2,57 (16H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,65 (16H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2,98 (16H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 3,88 (4H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 6,80 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O): δ -4,4, -4,9 (SiMe), 13,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 17,8, 18,1 y 18,5 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21,4 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 23,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 24,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 30,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 30,5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 33,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 50,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 68,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 115,3 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C-H), 153,1 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C-O). **Análisis elemental:** Calc, % C, 40,01; H, 6,63; S, 21,36, Exp, % C, 39,97; H, 6,50; S, 21,10.

• **(SO<sub>3</sub>Na)<sub>8</sub>G<sub>3</sub>[OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O]G<sub>3</sub>(SO<sub>3</sub>Na)<sub>8</sub> (25)**

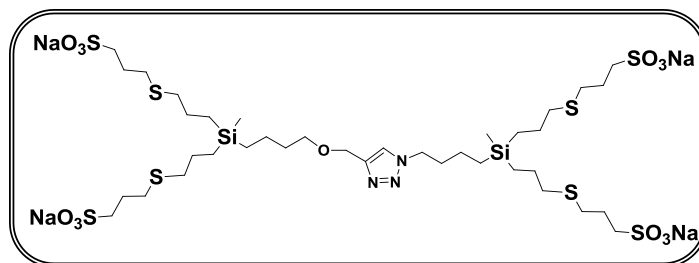
C<sub>160</sub>H<sub>326</sub>Na<sub>16</sub>O<sub>50</sub>S<sub>32</sub>Si<sub>14</sub> – 4837,3 g/mol – (0,82 g, 75%).

**Protocolo 1:** Dendrímero **16** (0,5 g, 0,25 mmol), 3-mercapto-1-propanosulfonato (0,72 g, 4,05 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O): δ 0,04 (42H, m, SiMe), 0,54 (52H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,29 (8H, m, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,41 (4H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,75 (4H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 2,01 (32H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2,56 (32H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,65 (32H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2,99 (32H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 3,87 (4H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 6,74 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O): δ -4,9, -5,1, (SiMe), 13,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18,6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 23,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 24,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 30,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 30,5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 33,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 50,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 68,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 115,4 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C-H), 153,2 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C-O). **Análisis elemental:** Calc, % C, 39,73; H, 6,79; S, 21,21, Exp, % C, 39,65; H, 6,40; S, 21,15.



**Núcleo: anillo triazol**



• **(SO<sub>3</sub>Na)<sub>2</sub>G<sub>1</sub>[OCH<sub>2</sub>CCHN<sub>3</sub>]G<sub>1</sub>(SO<sub>3</sub>Na)<sub>2</sub> (26)**

C<sub>37</sub>H<sub>73</sub>N<sub>3</sub>Na<sub>4</sub>O<sub>13</sub>S<sub>8</sub>Si<sub>2</sub> – 1172,6 g/mol – (0,8 g, 68%).

**Protocolo 1:** Dendrímero **17** (0,5 g, 1,08 mmol), 3-mercapto-1-propanosulfonato (0,79 g, 4,45 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O): δ 0,04 (6H, s, SiMe), 0,55 (4H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,34 (4H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,74 (10H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,02 (8H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2,58 (8H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,65 (8H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2,98 (8H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 3,47 (4H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,32 (2H, m, CH<sub>2</sub>O), 4,58 (2H, m, OCH<sub>2</sub>C), 7,46 (1H, s, CCHN). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O): δ -4,9 (SiMe), 12,4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 23,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 24,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 30,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 30,5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 33,3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 33,8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 49,7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 50 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 64,3 (OCH<sub>2</sub>C), 70,3 (OCH<sub>2</sub>), 121,9 (CCHN), 145,4 (CH<sub>2</sub>CCH).

**Análisis elemental:** Calc, % C, 37,90; H, 6,27; S, 21,88, Exp, % C, 37,85; H, 6,20; S, 21,50.

• **(SO<sub>3</sub>Na)<sub>4</sub>G<sub>2</sub>[OCH<sub>2</sub>CCHN<sub>3</sub>]G<sub>2</sub>(SO<sub>3</sub>Na)<sub>4</sub> (27)**

C<sub>77</sub>H<sub>157</sub>N<sub>3</sub>Na<sub>8</sub>O<sub>25</sub>S<sub>16</sub>Si<sub>6</sub> – 2390,5 g/mol – (0,8 g, 73%).

**Protocolo 1:** Dendrímero **18** (0,5 g, 0,51 mmol), 3-mercapto-1-propanosulfonato (0,74 g, 4,19 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O): δ 0,04 (18H, m, SiMe), 0,54 (20H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,31 (12H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,76 (20H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,02 (16H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2,58 (16H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,65 (16H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2,98 (16H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 3,47 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,31 (2H, m, CH<sub>2</sub>O), 4,58 (2H, s, OCH<sub>2</sub>C), 7,45 (1H, s, CCHN). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O): δ -4,9 (SiMe), 13,5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 17,8-18,5 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 23,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 24,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 30,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 30,5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 33,6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 49,9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 50,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 64,5 (OCH<sub>2</sub>C), 70,6 (OCH<sub>2</sub>), 121,9 (CCHN), 145,4 (CH<sub>2</sub>CCH). **Análisis elemental:** Calc, % C, 38,69 ; H, 6,62; S, 21,46, Exp, % C, 38,50; H, 6,50; S, 21,30.

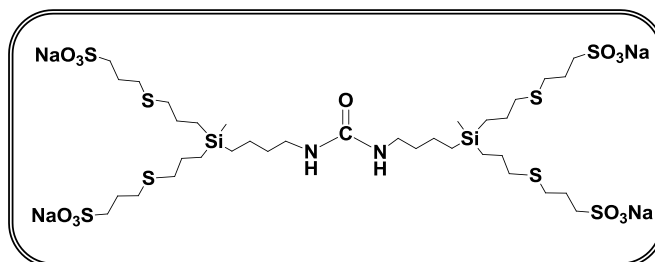
• **(SO<sub>3</sub>Na)<sub>8</sub>G<sub>3</sub>[OCH<sub>2</sub>CCHN<sub>3</sub>]G<sub>3</sub>(SO<sub>3</sub>Na)<sub>8</sub> (28)**

C<sub>157</sub>H<sub>325</sub>N<sub>3</sub>Na<sub>16</sub>O<sub>49</sub>S<sub>32</sub>Si<sub>14</sub> – 4826,3 g/mol – (0,72 g, 71%).

**Protocolo 1:** Dendrímero **19** (0,5 g, 0,25 mmol), 3-mercapto-1-propanosulfonato (0,72 g, 4,07 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O): δ 0,04 (42H, m, SiMe), 0,56 (50H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,29 (26H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,74 (36H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,02 (32H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2,58 (32H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,65 (32H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2,98 (32H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 3,47 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,31 (2H, m, CH<sub>2</sub>O), 4,56 (2H, s, OCH<sub>2</sub>C), 7,47 (1H, s, CCHN). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O): δ -5,1, -4,9 (SiMe), 13,6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 17,9-18,9 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 23,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 24,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 30,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 30,5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 32,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 49,8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 50,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 64,5 (OCH<sub>2</sub>C), 70,6 (OCH<sub>2</sub>), 121,8 (CCHN). **Análisis elemental:** Calc, % C, 39,07 ; H, 6,79; S, 21,26, Exp, % C, 38,98; H, 6,56; S, 21,10.

**Núcleo: enlace tipo urea**



• **(SO<sub>3</sub>Na)<sub>2</sub>G<sub>1</sub>[NHCONH]G<sub>1</sub>(SO<sub>3</sub>Na)<sub>2</sub> (29)**

C<sub>35</sub>H<sub>72</sub>Na<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>S<sub>8</sub>Si<sub>2</sub> – 1133,6 g/mol – (0,73 g, 67%).

**Protocolo 1:** Dendrímero **20** (0,5 g, 1,19 mmol), 3-mercapto-1-propanosulfonato (0,86 g, 4,88 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O): δ 0,04 (6H, s, SiMe), 0,55 (4H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,31 (4H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,77 (12H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,02 (8H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2,58 (8H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,65 (8H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2,98 (8H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 3,13 (4H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O): δ -5,1 (SiMe), 12,7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 23,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 24,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 30,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 30,5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 33,9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 40,2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 50,0 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na) 158,2 (CO).  
**Análisis elemental:** Calc, % C, 37,08 ; H, 6,40; S, 22,63, Exp, % C, 37,0; H, 6,34; S, 22,30.

• **(SO<sub>3</sub>Na)<sub>4</sub>G<sub>2</sub>[NHCONH]G<sub>2</sub>(SO<sub>3</sub>Na)<sub>4</sub> (30)**

C<sub>75</sub>H<sub>156</sub>Na<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>25</sub>S<sub>16</sub>Si<sub>6</sub> – 2351,5 g/mol – (0,89 g, 74%).

**Protocolo 1:** Dendrímero **21** (0,5 g, 0,54 mmol), 3-mercapto-1-propanosulfonato (0,77 g, 4,37 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O): δ 0,05 (18H, m, SiMe), 0,58 (20H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,36 (12H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,76 (20H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,02 (16H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2,58 (16H, m,

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,65 (16H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2,98 (16H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 3,13 (4H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O): δ -4,4, -5,0 (SiMe), 13,7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 17,9-18,7 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 23,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 24,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 30,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 30,5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 33,7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 40,4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 50,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 159,1 (CO). **Análisis elemental:** Calc, % C, 38,31 ; H, 6,69; S, 21,82, Exp, % C, 38,24; H, 6,50; S, 21,65.

- **(SO<sub>3</sub>Na)<sub>8</sub>G<sub>3</sub>[NHCONH]G<sub>3</sub>(SO<sub>3</sub>Na)<sub>8</sub> (31)**

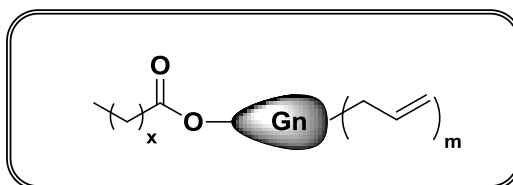
C<sub>155</sub>H<sub>324</sub>Na<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>49</sub>S<sub>32</sub>Si<sub>14</sub> – 4787,3 g/mol – (0,9 g, 75%).

**Protocolo 1:** Dendrímero **22** (0,5 g, 0,25 mmol), 3-mercaptopropanosulfonato (0,74 g, 4,15 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O): δ 0,04 (42H, s, SiMe), 0,54 (50H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,35 (26H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,75 (36H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,02 (32H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2,58 (32H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,65 (32H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2,99 (32H, m, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 3,09 (4H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O): δ -4,8, -5,1 (SiMe), 13,5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18,0-18,9 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 23,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 24,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 30,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 30,5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 33,7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 40,6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 50,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 158,4 (CO). **Análisis elemental:** Calc, % C, 38,88 ; H, 6,82; S, 21,43, Exp, % C, 38,80; H, 6,65; S, 21,30.

----- **CAPÍTULO 3** -----

**7.4.2.8 Dendrones precursores funcionalizados con ácidos grasos en el punto focal de tipo CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>COOG<sub>n</sub>Y<sub>m</sub>**



• **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>1</sub>A<sub>2</sub> (32)**

C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si – 296,52 g/mol – (0,82 g, 86%).

**Protocolo 3:** Dendrón BrG<sub>1</sub>A<sub>2</sub> (0,50 g, 1,91 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,52 g, 3,83 mmol), éter corona (0,05 g, 0,19 mmol), ácido hexanoico (0,22 g, 1,91 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ -0,05 (s, 3H, SiMe), 0,54 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,85 (t, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>), 1,23 (m, 6H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 1,37 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,49 (d, 4H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1,57 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,24 (t, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,04(t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,85 (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,75 (m, 2H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -5,58 (SiMe), 12,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 14,2 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>), 20,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 21,5 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 22,6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>), 25,0 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 31,6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,6 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 64,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 113,2 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 134,6 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 173,9 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental:** Calc, % C, 68,86; H, 10,88, Exp, %: C, 68,20; H, 10,35. **Espectrometría de masas:** [M+H<sup>+</sup>]= 297,22.

• **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>2</sub>A<sub>4</sub> (33)**

C<sub>31</sub>H<sub>60</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>3</sub> – 548,06 g/mol – (1,65 g, 76%)

**Protocolo 3:** Dendrón BrG<sub>2</sub>A<sub>4</sub> (1,80 g, 3,50 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,96 g, 7,00 mmol), éter corona 18-C-6 (0,09 g, 0,35 mmol), ácido hexanoico (0,40 g, 3,50 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03 (s, 6H, MeSiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), -0,10 (s, 3H, SiMe), 0,54 (m, 10H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,85 (t, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>), 1,37 (m, 10H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,51 (d, 8H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1,61 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,26 (t, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,04(t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,85 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,75 (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -4,73 (SiMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), -5,32 (MeSiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 14,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 14,3 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>), 18,3

(SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18,6-19,0 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 21,8 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 22,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>), 25,1 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 31,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,7 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 64,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 113,4 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 135,2 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 174,4 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental:** Calc, % C, 67,81; H, 11,01. Exp, %: C, 66,39; H, 10,0. **Espectrometría de masas:** [M+H<sup>+</sup>]= 549,4.

• **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>3</sub>A<sub>8</sub> (34)**

C<sub>59</sub>H<sub>116</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>7</sub> – 1052,15 g/mol – (1,5 g, 79%)

**Protocolo 3:** Dendrón BrG<sub>3</sub>A<sub>4</sub> (2,0 g, 1,96 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,54 g, 3,29 mmol), éter corona 18-C-6 (0,05 g, 0,19 mmol), ácido hexanoico (0,22 g, 1,96 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03 (s, 12H, MeSiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), -0,10 (s, 9H, SiMe), 0,58 (m, 26H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,85 (t, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>), 1,37 (m, 18H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,51 (d, 16H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1,61 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,26 (t, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,04 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,85 (m, 16H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,75 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -4,74 (SiMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), -5,31 (MeSiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 14,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 14,3 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>), 17,9 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 19,2-18,3 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 21,5 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 22,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>), 25,1 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 31,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,7 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 64,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 113,4 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 132,2 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 174,3 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental:** Calc, % C, 67,22; H, 11,09. Exp, %: C, 67,15; H, 10,89. **Espectrometría de masas:** [M+H<sup>+</sup>]= 1053,74.

• **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>1</sub>A<sub>2</sub> (35)**

C<sub>27</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub>Si – 436,78 g/mol – (0,65 g, 77%).

**Protocolo 3:** Dendrón BrG<sub>1</sub>A<sub>2</sub> (0,50 g, 1,91 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,52 g, 3,83 mmol), éter corona 18-C-6 (0,05 g, 0,19 mmol) ácido palmítico (0,49, 0,19 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03 (s, 3H, SiMe), 0,54 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,85 (t, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>), 1,23 (s, 24H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 1,37 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,51 (d, 4H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1,61 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,26 (t, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,04(t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,85 (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,75 (m, 2H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -5,29 (SiMe), 12,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 14,1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 20,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 21,2 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 22,6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 24,6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 29,42(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 31,9(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 63,8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 113,2 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 134,6 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 173,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental:** Calc, % C, 74,24; H, 12,00. Exp, %: C, 75,93; H 11,76. **Espectrometría de masas:** [M+H<sup>+</sup>]= 437,43.

- CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>2</sub>A<sub>4</sub> (36).

C<sub>41</sub>H<sub>80</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>3</sub> – 689,32 g/mol – (2,0 g, 83%).

**Protocolo 3:** Dendrón BrG<sub>2</sub>A<sub>4</sub> (1,80 g, 3,50 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,96 g, 7,00 mmol), éter corona 18-C-6 (0,09 g, 0,35 mmol), ácido palmítico (0,89 g, 3,50 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03 (s, 6H, MeSiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), -0,10 (s, 3H, SiMe), 0,54 (m, 10H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,85 (t, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>), 1,23 (s, 24H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 1,37 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,51 (d, 8H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1,61 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,26 (t, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,04(t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,85 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,75 (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -5,16 (SiMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), -5,76 (MeSiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 13,6

(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 14,1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 17,9 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18,6-18,2 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 21,4 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 22,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 25,0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 29,42 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 31,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 63,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 113,0 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 134,7 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 173,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental:** Calc, % C, 71,44; H, 11,70, Exp, %: C, 66,15; H, 9,8. **Espectrometría de masas:** [M+H<sup>+</sup>]= 670,4.

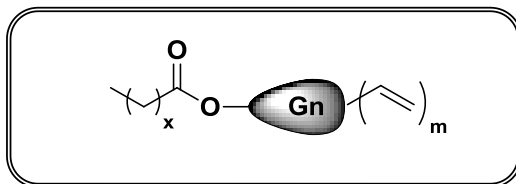
- **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>3</sub>A<sub>8</sub> (37)**

C<sub>69</sub>H<sub>136</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>7</sub> – 1194,42 g/mol – (1,8 g, 79%).

**Protocolo 3:** Dendrón BrG<sub>3</sub>A<sub>4</sub> (2,0 g, 1,96 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,54 g, 3,29 mmol), éter corona 18-C-6 (0,05 g, 0,19 mmol), ácido palmítico (0,50 g, 1,96 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03 (s, 12H, MeSiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), -0,10 (s, 9H, SiMe), 0,58 (m, 26H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,85 (t, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>), 1,23 (s, 24H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 1,37 (m, 14H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,51 (d, 16H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1,61 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,26 (t, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,04(t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,85 (m, 16H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,75 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -5,14 (SiMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), -5,76 (MeSiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 13,6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 14,1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 17,9 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18,9-18,2 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 21,4 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 22,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 25,0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 29,1-29,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 31,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 63,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 113,0 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 134,7 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 173,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental:** Calc, % C, 69,38; H, 11,48. Exp, %: C, 69,15; H, 11,01. **Espectrometría de masas:** [M+H<sup>+</sup>]= 1195,56.





- **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>1</sub>V<sub>2</sub> (38)**

C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si – 268,47 g/mol – (1,0 g, 77%).

**Protocolo 3:** Dendrón BrG<sub>1</sub>V<sub>2</sub> (1,0 g, 4,29 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,18 g, 8,58 mmol), éter corona 18-C-6 (0,11 g, 0,42 mmol), ácido hexanoico (0,49 g, 4,29 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,11 (s, 3H, SiMe), 0,65 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,86 (t, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>), 1,27 (s, 4H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 1,35 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,58 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,25 (t, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,03 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 5,66 (m, 2H, SiCHCH<sub>2</sub>), 5,97 (m, 4H, SiCHCH<sub>2</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -5,02 (SiMe), 13,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 14,3 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>), 20,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 22,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>), 25,1 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 31,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,7 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 64,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 133,3 (SiCHCH<sub>2</sub>), 137,1 (SiCHCH<sub>2</sub>), 174,3 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental:** Calc, % C, 67,11; H, 10,51, Exp, %: C, 64,75; H, 10,12. **Espectrometría de masas:** [M+H<sup>+</sup>]= 269,19.

- **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>2</sub>V<sub>4</sub> (39)**

C<sub>27</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>3</sub> – 492,97 g/mol – (1,3 g, 82%).

**Protocolo 3:** Dendrón BrG<sub>2</sub>V<sub>4</sub> (1,5 g, 3,28 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,9 g, 6,57 mmol), éter corona 18-C-6 (0,08 g, 0,32 mmol), ácido hexanoico (0,38 g, 3,28 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,106 (s, 6H, MeSiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), -0,10 (s, 3H, SiMe), 0,54 (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,68 (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,87 (t, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>), 1,29 (m, 10H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si,

SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si ), 1,60 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,26 (t, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,04(t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 5,70 (m, 4H, SiCHCH<sub>2</sub>), 6,05 (m, 8H, SiCHCH<sub>2</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -4,98 (SiMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), -5,11 (MeSiCHCH<sub>2</sub>), 13,6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 14,0 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>), 18,3 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18,4-18,7 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 22,3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>), 24,7 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 31,3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,4 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 64,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 132,6 (SiCHCH<sub>2</sub>), 137,1 (SiCHCH<sub>2</sub>), 174,0 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental:** Calc, % C, 65,78; H, 10,63, Exp, %: C, 63,55; H, 9,26. **Espectrometría de masas:** [M+H<sup>+</sup>]= 493,3.

- **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>3</sub>V<sub>8</sub> (40)**

C<sub>51</sub>H<sub>100</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>7</sub> – 941,37 g/mol – (1,6 g, 80%).

**Protocolo 3:** Dendrón BrG<sub>3</sub>V<sub>8</sub> (2,0 g, 2,20 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,61 g, 4,40 mmol), éter corona 18-C-6 (0,06 g, 0,22 mmol), ácido hexanoico (0,26 g, 2,20 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,11 (s, 12H, MeSiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), -0,11, -0,09 (s, 9H, SiMe), 0,53 (m, 18H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,69 (m, 8H, CH<sub>2</sub>SiC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>), 0,87 (t, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>), 1,30 (m, 18H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,61 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,26 (t, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,04(t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 5,70 (m, 8H, SiCHCH<sub>2</sub>), 6,05 (m, 16H, SiCHCH<sub>2</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -4,98 (SiMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), -5,22 (MeSiCHCH<sub>2</sub>), 13,6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 14,0 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>), 18,3 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 19,0-18,4 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 22,3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>), 24,7 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 31,3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,4 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 64,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 132,6 (SiCHCH<sub>2</sub>), 137,1 (SiCHCH<sub>2</sub>), 173,9 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental:** Calc, % C, 65,03; H, 10,70, Exp, %: C, 64,75; H, 10,12. **Espectrometría de masas:** [M+H<sup>+</sup>]= 942,85.

• **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>1</sub>V<sub>2</sub> (41)**

C<sub>25</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>Si – 408,78 g/mol – (1,5 g, 86%).

**Protocolo 3:** Dendrón BrG<sub>1</sub>V<sub>2</sub> (1,0 g, 4,29 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,18 g, 8,58 mmol), éter corona 18-C-6 (0,11 g, 0,42 mmol), ácido palmítico (1,10 g, 4,29 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,09 (s, 3H, SiMe), 0,60 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,81 (t, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>), 1,21 (s, 24H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 1,36 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,58 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,22 (t, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,00 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 5,66 (m, 2H, SiCHCH<sub>2</sub>), 5,97 (m, 4H, SiCHCH<sub>2</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -5,5 (SiMe), 13,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 14,0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 20,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 22,6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 24,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 29,029,6(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 31,8(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 63,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 132,8 (SiCHCH<sub>2</sub>), 136,5 (SiCHCH<sub>2</sub>), 173,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental:** Calc, % C, 73,46, H, 11,84, Exp, %: C, 72,95, H, 11,37. **Espectrometría de masas:** [M+H<sup>+</sup>]= 409,35.

• **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>2</sub>V<sub>4</sub> (42)**

C<sub>37</sub>H<sub>72</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>3</sub> – 632,22 g/mol – (1,4 g, 82%).

**Protocolo 3:** Dendrón BrG<sub>2</sub>V<sub>4</sub> (1,5 g, 3,28 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,9 g, 6,57 mmol), éter corona 18-C-6 (0,08 g, 0,32 mmol), ácido palmítico (0,84 g, 3,28 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,108 (s, 6H, MeSiCHCH<sub>2</sub>), -0,1 (s, 3H, SiMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,49 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,69 (t, 4H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,85 (t, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>), 1,23 (s, 24H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 1,33 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,60 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,26 (t, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,04 (t, 2H,

OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 5,69 (m, 4H, SiCHCH<sub>2</sub>), 6,06 (m, 8H, SiCHCH<sub>2</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) -5,1 (SiMe), -5,2 (MeSiCHCH<sub>2</sub>), 13,6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 14,1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 18,2 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18,6-18,4 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 22,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 25,0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 29,14-29,6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 31,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 63,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 132,6 (SiCHCH<sub>2</sub>), 137,1 (SiCHCH<sub>2</sub>), 173,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 70,18; H, 11,46, Exp, %: C, 70,98; H, 11,18. **Espectrometría de masas:** [M+H]<sup>+</sup> = 633,49.

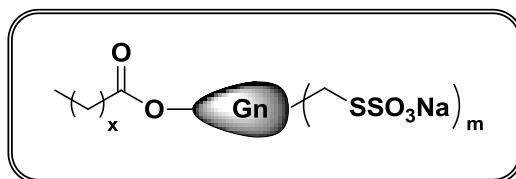
- **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>3</sub>V<sub>8</sub> (43)**

C<sub>61</sub>H<sub>120</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>7</sub> – 1082,20 g/mol – (1,9 g, 83%).

**Protocolo 3:** Dendrón BrG<sub>3</sub>V<sub>8</sub> (2,0 g, 2,20 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,61 g, 4,40 mmol), éter corona 18-C-6 (0,06 g, 0,22 mmol) ácido palmítico (0,56 g, 2,20 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ -0,1 (s, 9H, SiMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,10 (s, 12H, MeSiCHCH<sub>2</sub>), 0,58 (m, 18H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,68 (t, 8H SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,85 (t, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>), 1,23 (s, 24H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 1,35 (m, 14H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,70 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,26 (t, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,04(t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 5,68 (m, 16H, SiCHCH<sub>2</sub>), 6,09 (m, 8H, SiCHCH<sub>2</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -4,9 (SiMe), -5,2 (MeSiCHCH<sub>2</sub>), 13,6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 14,1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 17,9 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18,9-18,3 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 21,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 22,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 25,0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 29,1-29,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 31,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 63,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 132,6 (SiCHCH<sub>2</sub>), 137,1 (SiCHCH<sub>2</sub>), 173,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 67,70; H, 11,18, Exp, %: C, 64,32; H, 11,21. **Espectrometría de masas:** [M+H]<sup>+</sup> = 1083,6.

**7.4.2.9 Dendrones funcionalizados con ácidos grasos en el punto focal de tipo  $CH_3(CH_2)_xCOOG_nY_m$  iónicos.**



•  **$CH_3(CH_2)_4CO_2G_1(SO_3Na)_2$  (44)**

$C_{23}H_{46}Na_2O_8S_4Si$  – 652,16 g/mol – (2,0 g, 85%).

**Protocolo 1:** Dendrón **32** (1,0 g, 3,36 mmol), 3-mercaptopropanosulfonato (1,31 g, 7,4 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** ( $D_2O$ )  $\delta$  -0,05 (m, 3H, SiMe), 0,47 (m, 6H,  $OCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ,  $SiCH_2CH_2CH_2S$ ), 0,75 (m, 3H,  $CH_3(CH_2)_4CO_2$ ), 1,16 (m, 6H,  $CH_3(CH_2)_2(CH_2)_2CO_2$ ,  $OCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ), 1,46 (m, 8H,  $CH_3(CH_2)_2CH_2CH_2CO_2$ ,  $OCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ,  $SiCH_2CH_2CH_2S$ ), 1,87 (m, 4H,  $SCH_2CH_2CH_2SO_3$ ), 2,13 (m, 2H,  $CH_3(CH_2)_2CH_2CH_2CO_2$ ), 2,43 (m, 4H,  $SiCH_2CH_2CH_2S$ ), 2,50 (m, 4H,  $SCH_2CH_2CH_2SO_3$ ), 2,81 (m, 4H,  $SCH_2CH_2CH_2SO_3$ ), 3,91 (m, 2H,  $OCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ). **RMN-<sup>13</sup>C** ( $D_2O$ ) - 5,37 (SiMe), 12,8 ( $SiCH_2CH_2CH_2S$ ), 13,1 ( $OCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ), 13,8 ( $CH_3(CH_2)_2CH_2CH_2CO_2$ ), 22,1 ( $OCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ), 23,9 ( $SiCH_2CH_2CH_2S$ ), 24,5 ( $SCH_2CH_2CH_2SO_3$ ), 24,7 ( $CH_3(CH_2)_2CH_2CH_2CO_2$ ), 29,3-29,9 ( $CH_3(CH_2)_2CH_2CH_2CO_2$ ), 30,3 ( $SCH_2CH_2CH_2SO_3$ ), 32,2 ( $OCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ), 34,1 ( $CH_3(CH_2)_2CH_2CH_2CO_2$ ), 35,1 ( $SiCH_2CH_2CH_2S$ ), 50,1 ( $SCH_2CH_2CH_2SO_3$ ), 63,9 ( $OCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ), 173,3 ( $CH_3CH_2CH_2(CH_2)_{10}CH_2CH_2CO_2$ ). **Análisis elemental** Calc, % C, 42,31; H, 7,10; S, 19,64, Exp, %: C, 41,15; H, 6,95; S, 15,10.

•  **$CH_3(CH_2)_4CO_2G_2(SO_3Na)_4$  (45)**

$C_{43}H_{88}Na_4O_{14}S_8Si_3$  – 1261,98 g/mol – (1,82 g, 78%).

**Protocolo 1:** Dendrón **33** (1,0 g, 1,82 mmol), 3-mercapto-1-propanosulfonato (1,36 g, 7,6 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ -0,11 (m, 9H, *MeSi*), 0,50 (m, 18H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 0,77 (m, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>), 1,20 (m, 10H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,47 (m, 12H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,88 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 2,18 (m, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,45 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,52 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 2,84 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 3,93 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -5,24 (*SiMe*), 13,7 (SiCH<sub>2</sub>) 13,9 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 18,2 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 24,0 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 24,4 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 24,9 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 30,9 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 32,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 35,1 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 35,8 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 50,0 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 61,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 173,5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 40,93; H, 7,03; S, 20,33, Exp, %: C, 42,50; H, 6,50; S, 16,21.

- **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>3</sub>(SO<sub>3</sub>Na)<sub>8</sub> (46)**

C<sub>83</sub>H<sub>172</sub>Na<sub>8</sub>O<sub>26</sub>S<sub>16</sub>Si<sub>7</sub> – 2479,79 g/mol – (1,9 g, 81%).

**Protocolo 1:** Dendrón **34** (1,0 g, 0,94 mmol), 3-mercapto-1-propanosulfonato (1,38 g, 7,78 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ -0,10 (m, 21H, *MeSi*), 0,50 (m, 42H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 0,79 (m, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>), 1,21 (m, 18H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,48 (m, 20H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,88 (m, 16H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 2,14 (m, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,45 (m, 16H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,52 (m, 16H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 2,84 (m, 16H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 3,94 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -4,99 (*SiMe*), 13,1-13,2 (SiCH<sub>2</sub>,

CH<sub>2</sub>Si) 13,9 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 18,6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 24,0 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 24,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 24,6 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 30,30 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 31,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,0 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 35,2 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 50,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 61,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 178,1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 40,20; H, 6,99; S, 20,69, Exp, %: C, 42,30; H, 9,77; S, 12,53.

• **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>1</sub>(SO<sub>3</sub>Na)<sub>2</sub> (47)**

C<sub>33</sub>H<sub>66</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>4</sub>Si – 793,20 g/mol – (0,72 g, 83%).

**Protocolo 1:** Dendrón **35** (0,50 g, 1,14 mmol), 3-mercapto-1-propanosulfonato (0,45 g, 2,51 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ -0,13 (m, 3H, SiMe), 0,53 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 0,75 (m, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>), 1,15 (m, 26H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,47 (m, 8H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,89 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 2,14 (m, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,44 (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,52 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 2,85 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 3,92 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si).

**RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -5,35 (SiMe), 12,8 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 13,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 13,92 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 20,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 23,9 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 24,5 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 24,9 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 29,3-29,9 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 30,29 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 32,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,1 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 35,2 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 50,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 63,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 173,3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 49,97; H, 8,39; S, 3,54, Exp, %: C, 49,15; H, 7,95; S, 2,35.

• **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>2</sub>(SO<sub>3</sub>Na)<sub>4</sub> (48)**

C<sub>53</sub>H<sub>108</sub>Na<sub>4</sub>O<sub>14</sub>S<sub>8</sub>Si<sub>3</sub> – 1402,15 g/mol – (3,1 g, 78%).

**Protocolo 1:** Dendrón **36** (2,0 g, 2,89 mmol), 3-mercapto-1-propanosulfonato (2,16 g, 12,16 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ -0,11 (m, 9H, *MeSi*), 0,51 (m, 18H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 0,76 (m, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>), 1,15 (m, 30H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,48 (m, 12H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,89 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 2,14 (m, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,46 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,53 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 2,86 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 3,92 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) -4,97 (*SiMe*), 13,1 (SiCH<sub>2</sub>) 14,1 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 18,5 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 24,0 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 24,5 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 24,9 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 29,4-29,8 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 30,30 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 31,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,1 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 35,3 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 50,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 63,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 173,5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental**  
Calc, % C, 45,40; H, 7,76; S, 18,29, Exp, %: C, 44,15; H, 6,90; S, 12,35.

- CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>3</sub>(SO<sub>3</sub>Na)<sub>8</sub> (**49**)

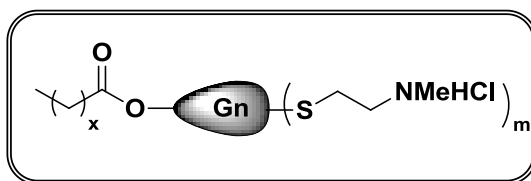
C<sub>93</sub>H<sub>192</sub>Na<sub>8</sub>O<sub>26</sub>S<sub>16</sub>Si<sub>7</sub> – 2620,06 g/mol – (3,1 g, 79%).

**Protocolo 1:** Dendrón **37** (2,0 g, 1,67 mmol), 3-mercapto-1-propanosulfonato (2,44 g, 13,7 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ -0,10 (m, 21H, *MeSi*), 0,51 (m, 42H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 0,76 (m, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>), 1,16 (m, 38H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,48 (m, 20H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,88 (m, 16H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 2,14 (m, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,46 (m, 16H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,53 (m, 16H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 2,85 (m, 16H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 3,92 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -4,86 (*SiMe*), 13,2-13,5 (SiCH<sub>2</sub>,



$\text{CH}_2\text{Si}$ ) 14,1 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 18,6 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 20,3  
 $(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si})$ , 24,1 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 24,5 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ ), 24,9  
 $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2)$ , 29,4-29-8 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 30,30  
 $(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)$ , 31,9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 34,1 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 35,3  
 $(\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})$ , 50,1 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ ), 63,9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 173,5  
 $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2)$ . **Análisis elemental** Calc, % C, 42,63; H, 7,39; S,  
 19,58, Exp, %: C, 40,60; H, 6,90; S, 15,20.



•  **$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{G}_1(\text{NMe}_2\text{HCl})_2$  (50)**

$\text{C}_{23}\text{H}_{52}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Si}$  – 551,79 g/mol – (1,4 g, 70%).

**Protocolo 1:** Dendron **38** (1,0 g, 3,72 mmol), hidrocloreto de 2-(dimetilamino)etanotiol (1,16 g, 8,19 mmol).

**RMN- $^1\text{H}$**  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -0,07 (s, 3H, *SiMe*), 0,54 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 0,86 (m, 3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2$ ), 0,90, (m, 4H,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 1,26 (s, 6H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 1,59 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 2,26 (t, 2H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2,62 (t, 2H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2,80 (m, 16H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{HCl}$ ,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 3,0 (m, 4H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{HCl}$ ), 3,28 (m, 4H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{HCl}$ ), 4,0 (t, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ). **RMN- $^{13}\text{C}$**  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -5,4 (*SiMe*), 12,5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 13,5 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 14,0 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 20,0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 24,3 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{HCl}$ ), 24,9 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 26,0 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 32,2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 34,2 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 41,4 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{HCl}$ ), 55,3 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{HCl}$ ), 63,7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 173,7 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ). **Análisis elemental** Calc, % C, 67,11; H, 10,51, Exp, %: C, 64,75; H, 10,12.

- $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{G}_2(\text{NMe}_2\text{HCl})_4$  (**51**)

$\text{C}_{43}\text{H}_{100}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_4\text{Si}_3$  – 1059,60 g/mol – (2,3 g, 71%).

**Protocolo 1:** Dendrón **39** (1,5 g, 3,04 mmol), hidrocloreto de 2-(dimetilamino)etanotiol (1,81 g, 12,8 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  0,01 (s, 6H, *MeSi*), -0,07 (s, 3H, *SiMeCH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{Si}*), 0,56 (m, 10H, *OCH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{Si}*, *SiCH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{Si}*), 0,73 (m, 4H, *SiCH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{Si}*), 0,86 (m, 11H, *CH}\_3(\text{CH}\_2)\_4\text{CO}\_2*, *SiCH}\_2\text{CH}\_2\text{S}*), 1,10 (m, 24H, *CH}\_3(\text{CH}\_2)\_2(\text{CH}\_2)\_2\text{CO}\_2*), 1,20 (m, 6H, *OCH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{Si}*, *SiCH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{Si}*), 1,50 (m, 4H, *OCH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{Si}*, *CH}\_3(\text{CH}\_2)\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{CO}\_2*), 2,11 (m, 2H, *CH}\_3(\text{CH}\_2)\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{CO}\_2*), 2,59 (m, 8H, *SiCH}\_2\text{CH}\_2\text{S}*), 2,74 (s, 24H, *SCH}\_2\text{CH}\_2\text{NMe}\_2\text{HCl}*), 2,83 (m, 8H, *SCH}\_2\text{CH}\_2\text{NMe}\_2\text{HCl}*), 3,18 (m, 8H, *SCH}\_2\text{CH}\_2\text{NMe}\_2\text{HCl}*), 3,88 (t, 2H, *OCH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{Si}*). **RMN-<sup>13</sup>C** ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -5,7 y -5,4 (*SiMe*), 13,2 (*OCH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{Si}*), 13,7 (*SiCH}\_2\text{CH}\_2\text{S}*), 14,1 (*CH}\_3(\text{CH}\_2)\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{CO}\_2*), 17,9 (*SiCH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{Si}*), 18,3-18,2 (*SiCH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{Si}*), 19,9 (*OCH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{Si}*), 24,6 (*CH}\_3(\text{CH}\_2)\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{CO}\_2*), 25,4 (*SCH}\_2\text{CH}\_2\text{NMe}\_2\text{HCl}*), 27,3 (*SiCH}\_2\text{CH}\_2\text{S}*), 32,0 (*OCH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{Si}*), 34,3 (*CH}\_3(\text{CH}\_2)\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{CO}\_2*), 42,4 (*SCH}\_2\text{CH}\_2\text{NMe}\_2\text{HCl}*), 56,8 (*SCH}\_2\text{CH}\_2\text{NMe}\_2\text{HCl}*), 63,6 (*OCH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{Si}*), 173,9 (*CH}\_3(\text{CH}\_2)\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{CO}\_2*). **Análisis elemental** Calc, % C, 48,74; H, 9,51; S, 12,10, Exp, %: C, 46,20; H, 9,10; S, 8,15.

- $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{G}_3(\text{NMe}_2\text{HCl})_8$  (**52**)

$\text{C}_{83}\text{H}_{196}\text{Cl}_8\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_8\text{Si}_7$  – 2075,23 g/mol – (1,9 g, 68%).

**Protocolo 1:** Dendrón **40** (1,5 g, 1,59 mmol), hidrocloreto de 2-(dimetilamino)etanotiol (1,85 g, 13,0 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -0,05 (s, 9H, *SiMeCH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{Si}*), 0,01 (s, 12H, *MeSi*), 0,53 (m, 26H, *OCH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{Si}*, *SiCH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{Si}*), 0,85 (m, 19H, *CH}\_3(\text{CH}\_2)\_{14}\text{CO}\_2*, *SiCH}\_2\text{CH}\_2\text{S}*), 1,29 (m, 12H, *OCH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{Si}*, *SiCH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{Si}*), 1,70 (m, 4H, *OCH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{Si}*, *CH}\_3(\text{CH}\_2)\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{CO}\_2*), 2,26 (m, 2H, *CH}\_3(\text{CH}\_2)\_2\text{CH}\_2\text{CH}\_2\text{CO}\_2*), 2,56 (m, 8H,

SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,74 (s, 48H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 2,83 (m, 16H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 3,18 (m, 16H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 3,88 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -5,7 (SiMe), -5,2 (MeSi), 12,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 13,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 14,1 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 17,9 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18,3-18,2 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 19,6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 24,3 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 25,0 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 26,0 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 32,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,3 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 41,4 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 55,8 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 63,6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 173,9 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 48,04; H, 9,52; S, 12,36, Exp, %: C, 45,10; H, 12,10; S, 8,23.

- **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>1</sub>(NMe<sub>2</sub>HCl)<sub>2</sub> (53)**

C<sub>33</sub>H<sub>72</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Si – 692,05 g/mol – (1,1 g, 71%).

**Protocolo 1:** Dendrón **41** (1,0 g, 2,44 mmol), hidrocloreto de 2-(dimetilamino)etanotiol (0,76 g, 5,38 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ 0,00 (s, 3H, SiMe), 0,54 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,84 (t, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>), 0,90, (t, 4H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,25 (s, 24H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 1,30 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,58 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,24 (t, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,62 (t, 4H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,87 (s, 12H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 3,0 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 3,27 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 4,00 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -5,4 (SiMe), 12,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 13,4 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 14,0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 20,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 22,6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 24,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 24,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 26,0 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 29,0-29,6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 31,8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 41,4 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 55,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 63,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 173,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 57,27; H, 10,49; S, 9,27, Exp, %: C, 55,15; H, 10,25; S, 7,90.

- **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>2</sub>(NMe<sub>2</sub>HCl)<sub>4</sub> (54)**

C<sub>53</sub>H<sub>120</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>4</sub>Si<sub>3</sub> – 1199,87 g/mol – (1,34 g, 74%).

**Protocolo 1:** Dendróon **42** (1,0 g, 1,58 mmol), hidrocloreto de 2-(dimetilamino)etanotiol (0,94 g, 6,64 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ -0,11 (s, 6H, MeSi), -0,22 (s, 3H, SiMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,43 (m, 10H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,71 (t, 4H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,73 (m, 11H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,10 (s, 24H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 1,20 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,50 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,11 (t, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,53 (t, 8H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,74 (s, 24H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 2,83 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 3,18 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 3,88 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -5,4 (SiMe), 13,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 13,7 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 14,1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 17,9 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18,3-18,2 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 19,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 22,3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 24,6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 25,4 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 27,3 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 28,7-29,3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 31,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 42,4 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 56,8 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 63,6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 173,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental**  
Calc, % C, 53,05; H, 10,08; S, 10,69, Exp, %: C, 54,05; H, 9,25; S, 8,54.

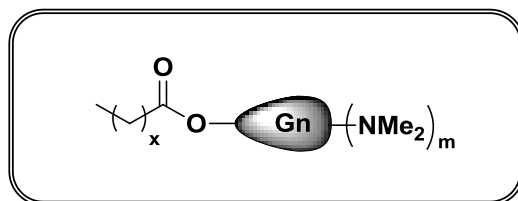
- **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>3</sub>(NMe<sub>2</sub>HCl)<sub>8</sub> (55)**

C<sub>93</sub>H<sub>216</sub>Cl<sub>8</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>8</sub>Si<sub>7</sub> – 2215,50 g/mol – (1,6 g, 72%).

**Protocolo 1:** Dendróon **43** (1,0 g, 9,22 mmol), hidrocloreto de 2-(dimetilamino)etanotiol (1,1 g, 7,56 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ -0,05 (s, 9H, SiMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,10 (s, 12H, MeSi), 0,53 (m, 26H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,85 (m, 19H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,29 (s, 24H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 1,35 (m, 14H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si),

1,70 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2,26 (t, 2H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2,56 (t, 8H,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 2,74 (s, 48H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{HCl}$ ), 2,83 (m, 16H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{HCl}$ ), 3,18 (m, 16H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{HCl}$ ), 3,88 (t, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ). **RMN- $^{13}\text{C}$**  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -5,7 (*SiMe*), -5,2 (*MeSi*), 12,9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 13,7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 14,1 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 17,9 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 18,3-18,2 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 19,6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 22,3 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 24,3 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 25,0 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{HCl}$ ), 26,0 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 28,7-29,3 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 31,9 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 32,2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 34,3 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 41,4 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{HCl}$ ), 55,8 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{HCl}$ ), 63,6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 173,9 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ). **Análisis elemental** Calc, % C, 50,42; H, 9,83; S, 8,87, Exp, %: C, 52,10; H, 9,10; S, 6,20.



•  **$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{G}_1(\text{NMe}_2)_2$  (**56**)**

$\text{C}_{23}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Si}$  – 478,87 g/mol – (1,39 g, 74%).

**Protocolo 6:** Dendrón **50** (1,7 g, 3,08 mmol).

**RMN- $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0,00 (s, 3H, *SiMe*), 0,51 (t, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 0,84 (m, 7H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}_2$ ,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 1,28 (m, 6H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 1,61 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2,24 (s, 14H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2,48 (m, 4H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ), 2,57 (m, 4H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ), 2,62 (m, 4H,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 4,00 (t, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ). **RMN- $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -5,4 (*SiMe*), 13,2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 13,8 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 14,4 ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 20,0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 22,3 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ), 24,6

(CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 29,7 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 32,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,2 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 45,0 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 59,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 63,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 173,8 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 57,69; H, 10,52; S, 13,39, Exp, %: C, 55,75; H, 9,10; S, 11,79.

- **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>2</sub>(NMe<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (57)**

C<sub>43</sub>H<sub>96</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>4</sub>Si<sub>3</sub> - 912,76 g/mol - (1,8 g, 71%).

**Protocolo 6:** Dendrón **51** (2,5 g, 2,35 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ -0,16 (s, 3H, SiMe), -0,07 (s, 6H, SiMe), 0,45 (m, 10H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,80 (m, 11H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,20 (s, 10H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,52 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,16 (s, 26H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,40 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2,50 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 2,60 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3,96 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -5,3 (SiMe), 13,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 13,9 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 14,5 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 18,2-18,3-18,6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 24,7 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 27,6 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 29,5 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 32,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,3 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 45,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 59,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 63,8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 173,7 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 56,52, H, 10,59, S, 14,04, Exp, %: C, 56,35, H, 9,18, S, 13,75.

- **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>3</sub>(NMe<sub>2</sub>)<sub>8</sub> (58)**

C<sub>83</sub>H<sub>188</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>8</sub>Si<sub>7</sub> - 1782,55 g/mol - (1,7 g, 70%).

**Protocolo 6:** Dendrón **52** (2,5 g, 1,20 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ -0,08 (s, 9H, SiMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,01 (s, 12H, MeSi), 0,53 (m, 26H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,86 (t, 19H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,30 (m, 18H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,60 (m, 4H,

OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,25 (s, 50H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,48 (m, 16H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2,57 (m, 16H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2,62 (m, 16H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 4,00 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -5,2 (SiMe), 14,6 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 16,1 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 18,2-18,3-18,7 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 27,5 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 29,8 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 32,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,2 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 45,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 59,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 63,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 173,9 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 55,89; H, 10,62; S, 14,38, Exp, %: C, 53,69; H, 9,75; S, 13,39.

- **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>1</sub>(NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (59)**

C<sub>33</sub>H<sub>70</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Si - 619,14 g/mol - (1,23 g, 69%).

**Protocolo 6:** Dendrón **53** (1,5 g, 2,16 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ -0,09 (s, 3H, SiMe), 0,43 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,84 (m, 7H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,25 (s, 24H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 1,30 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,58 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,24 (s, 14H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,48 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2,57 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2,62 (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 4,00 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -5,6 (SiMe), 12,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 13,9 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 14,2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 20,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 22,4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 23,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 24,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 29,4-28,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 29,4 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 31,6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 33,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 45,0 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 58,9 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 63,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 173,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 64,02; H, 11,40; S, 10,36, Exp, %: C, 62,15; H, 10,70; S, 8,90.

- **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>2</sub>(NMe<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (60)**

C<sub>53</sub>H<sub>116</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>4</sub>Si<sub>3</sub> - 1054,03 g/mol - (1,02 g, 69%).

**Protocolo 6:** Dendrón **54** (1,7 g, 1,41 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ -0,1 (s, 3H, *SiMe*), 0,0 (s, 6H, *SiMe*), 0,43 (m, 10H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,84 (m, 11H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,25 (s, 30H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,62 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,24 (s, 26H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,48 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2,57 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2,62 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 4,00 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -5,2 (*SiMe*), 13,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 14,0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 14,5 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 18,2-18,3-18,5 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 22,4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 24,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 27,5 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 29,5-28,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 29,6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 31,8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 45,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 59,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 63,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 173,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental**  
Calc, % C, 60,39; H, 11,09; S, 12,17, Exp, %: C, 59,99; H, 11,00; S, 8,17.

- CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>3</sub>(NMe<sub>2</sub>)<sub>8</sub> (**61**)

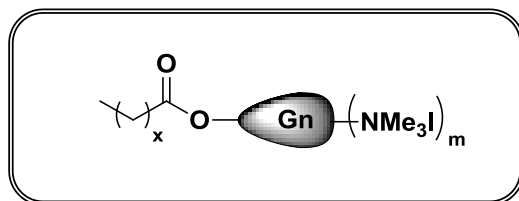
C<sub>93</sub>H<sub>208</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>8</sub>Si<sub>7</sub> – 1923,81 g/mol – (1,2 g, 72%).

**Protocolo 6:** Dendrón **55** (2,0 g, 0,90 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ -0,15 (s, 9H, *SiMe*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), -0,05 (s, 12H, *Me*Si), 0,48 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,54 (m, 24H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,81 (m, 19H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,17 (s, 24H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 1,35 (m, 14H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,56 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,24 (s, 48H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,48 (m, 16H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2,57 (m, 16H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2,62 (m, 16H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 4,00 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -5,4 (*SiMe*), 13,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 14,0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 14,5 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 18,2-18,3-18,7 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si),



20,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 22,5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 24,8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 27,5 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 29,5-28,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 29,6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 31,8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 45,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 59,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 63,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 173,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 58,06; H, 10,90; S, 13,33, Exp, %: C, 57,90; H, 10,75; S, 10,15.



- **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>1</sub>(NMe<sub>3</sub>I)<sub>2</sub> (62)**

C<sub>25</sub>H<sub>56</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Si – 762,74g/mol – (1,4 g, 98%).

**Protocolo 7:** Dendrón **56** (1,0 g, 2,08 mmol), MeI (0,52 mL, 8,35 mmol)

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ 0,05 (s, 3H, SiMe), 0,58 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,78 (m, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>), 0,94 (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,19 (m, 4H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 1,30 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,56 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,16 (m, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,74 (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3,00 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,20 (m, 18, NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,68 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,96 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -5,7 (SiMe), 12,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 13,9 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 14,2 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 20,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 23,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 24,7 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 29,4 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 33,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,2 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 53,6 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 63,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 65,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 173,7 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 39,37; H, 7,40; S, 8,41, Exp, %: C, 39,20; H, 7,29; S, 5,65.

- **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>2</sub>(NMe<sub>3</sub>I)<sub>4</sub> (63)**

C<sub>47</sub>H<sub>108</sub>I<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>4</sub>Si<sub>3</sub> – 1481,51 g/mol – (2,1 g, 96%).

**Protocolo 7:** Dendrón **57** (1,5 g, 1,64 mmol), MeI (0,82 mL, 13,1 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ -0,13 (s, 3H, *SiMe*), 0,09 (s, 6H, *SiMe*), 0,54 (m, 10H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,78 (m, 3H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>), 0,93 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,20 (m, 10H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,47 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,14 (m, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,75 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3,0 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,21 (s, 36, NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,68 (m, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,91 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -5,4 y -5,7 (*SiMe*), 13,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 14,0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 14,3 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 17,2-17,4-17,6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 24,8 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 25,5 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 28,6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 32,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,2 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 51,6 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 63,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 65,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 173,7 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 38,10; H, 7,35; S, 8,66, Exp, %: C, 37,80; H, 7,09; S, 6,87.

- CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>3</sub>(NMe<sub>3</sub>I)<sub>8</sub> (**64**)

C<sub>91</sub>H<sub>212</sub>I<sub>8</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>8</sub>Si<sub>7</sub> – 2919,05 g/mol – (1,35 g, 98%).

**Protocolo 7:** Dendrón **58** (1,5 g, 0,84 mmol), MeI (0,06 mL, 13,5 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ -0,1 (s, 9H, *SiMe*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,04 (s, 12H, *Me*Si), 0,50 (m, 18H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,63 (m, 8H, CH<sub>2</sub>SiC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S), 0,86 (m, 19H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,17 (s, 24H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 1,35 (m, 14H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,56 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,24 (m, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,62 (m, 16H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,90 (m, 16H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,12 (m, 72, NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,54 (m, 16H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,85 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -5,6 (*SiMe*), 14,0 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 14,5 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 18,0-17,3 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 27,5 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 29,6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 51,6 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 65,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>). **Análisis elemental** Calc, % C, 37,40; H, 7,32; S, 8,79, Exp, %: C, 36,20; H, 7,05; S, 6,98.

• **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>1</sub>(NMe<sub>3</sub>I)<sub>2</sub> (65)**

C<sub>35</sub>H<sub>76</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Si – 903,03 g/mol)– (1,85, 95%).

**Protocolo 7:** Dendrón **59** (1,34 g, 2,16 mmol), MeI (0,54 mL, 8,64 mmol)

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ 0,04 (s, 3H, SiMe), 0,60 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,84 (m, 7H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,22 (s, 24H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 1,30 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,67 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,24 (m, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,62 (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,86 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,12 (m, 18, NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,58 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,85 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -5,7 (SiMe), 12,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 13,9 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 14,2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 20,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 22,4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 23,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 24,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 29,4-28,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 29,4 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 31,6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 33,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 53,6 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 63,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 65,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 173,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental**  
Calc, % C, 46,55; H, 8,48; S, 7,10, Exp, %: C, 46,03; H, 8,29; S, 5,90.

• **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>2</sub>(NMe<sub>3</sub>I)<sub>4</sub> (66)**

C<sub>57</sub>H<sub>128</sub>4<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>4</sub>Si<sub>3</sub> – 1621,78 g/mol – (2,6 g, 97%).

**Protocolo 7:** Dendrón **60** (1,7 g, 1,61 mmol), MeI (0,8 mL, 12,9 mmol)

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ -0,1 (s, 3H, SiMe), 0,03 (s, 6H, SiMe), 0,53 (m, 10H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,84 (m, 11H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,25 (s, 30H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,62 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,24 (m, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,62 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,86 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,12 (m, 36, NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,58 (m, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,85 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -5,4 (SiMe), 13,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 14,0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 14,5 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S),

17,2-17,3-17,6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 22,5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 24,8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 27,5 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 29,5-28,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 29,6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 31,8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 34,2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 51,6 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 63,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 65,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 173,7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental:** Calc, % C, 42,21; H, 7,96; S, 7,91, Exp, %: C, 42,10; H, 7,54; S, 5,86.

• **CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>G<sub>3</sub>(NMe<sub>3</sub>I)<sub>8</sub> (67)**

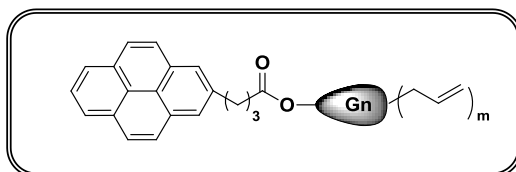
C<sub>101</sub>H<sub>232</sub>I<sub>8</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>8</sub>Si<sub>7</sub> – 3059,32 g/mol – (2,4 g, 97%).

**Protocolo 7:** Dendrón **61** (1,5 g, 0,78 mmol), MeI (0,7 mL, 12,5 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ -0,1 (s, 9H, SiMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), -0,04 (s, 12H, MeSi), 0,48 (m, 26H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,81 (m, 19H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CO<sub>2</sub>, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,17 (s, 24H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 1,35 (m, 14H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,56 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,24 (m, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,62 (m, 16H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,90 (m, 16H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub>), 3,12 (m, 72, NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,58 (m, 16H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,85 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -5,6 (SiMe), 14,0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 14,5 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 18,1-18,3-18,6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 22,5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 27,5 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 29,5-28,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 29,6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 51,6 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 65,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>). **Análisis elemental:** Calc, % C, 39,65; H, 7,64; S, 8,38, Exp, %: C, 39,20; H, 7,20; S, 6,50.

-----CAPÍTULO 4-----

**7.4.2.10 Dendrones precursores funcionalizados con pireno en el punto focal de tipo PyrCOOG<sub>n</sub>Y<sub>m</sub>**



- **PyrCO<sub>2</sub>G<sub>1</sub>A<sub>2</sub> (68)**

C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>Si – 468,70 g/mol – (0,75g, 84%).

**Protocolo 3:** Dendrón BrG<sub>1</sub>A<sub>2</sub> (0,50 g, 1,91 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,52 g, 3,83 mmol), éter corona (0,05 g, 0,19 mmol), ácido 1-pirenobutírico (0,55 g, 1,91 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ -0,04 (s, 3H, SiMe), 0,54 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,37 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,49 (d, 4H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1,57 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 2,21 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,47 (t, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3,38 (t, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,13(t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,85 (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,75 (m, 2H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 8,01 (9H, m, pireno). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -5,58 (SiMe), 12,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 21,5 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 26,8 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 32,7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 33,9 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 64,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 113,2 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 134,6 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 123,3-136,6 (pireno), 173,5 (Pyr(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 79,74; H, 7,44, Exp, %: C, 79,70; H, 7,42. **Espectrometría de masas:** [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]= 486.

- **PyrCO<sub>2</sub>G<sub>2</sub>A<sub>4</sub> (69)**

C<sub>45</sub>H<sub>64</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>3</sub> – 721,24 g/mol – (1,7 g, 85%).

**Protocolo 3:** Dendrón BrG<sub>2</sub>A<sub>4</sub> (1,5 g, 2,91 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,80 g, 5,83 mmol), éter corona 18-C-6 (0,08 g, 0,29 mmol), ácido 1-pirenobutírico (0,84 g, 2,91 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03 (s, 6H, MeSiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), -0,10 (s, 3H, SiMe), 0,54 (m, 10H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,37 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,51 (d, 8H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1,61 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 2,21 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,47 (t, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3,38 (t, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,13 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,85 (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,75 (m, 2H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 8,03 (9H, m, pireno). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -4,73 (SiMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), -5,31 (MeSiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 14,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18,3 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18,5-19,0 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 21,8

(SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 26,8 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 32,7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 33,9 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 64,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 113,2 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 134,6 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 123,5-136,6 (pireno), 173,5 (Pyr(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>).

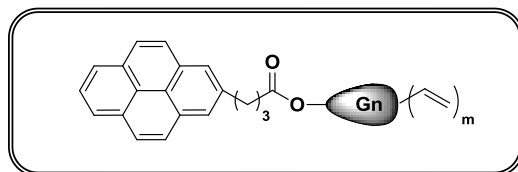
**Análisis elemental** Calc, % C, 74,94; H, 8,94. Exp, %: C, 74,80; H, 8,64. **Espectrometría de masas:** [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]= 739.

• **PyrCO<sub>2</sub>G<sub>3</sub>A<sub>8</sub> (70)**

C<sub>73</sub>H<sub>120</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>7</sub> – 1226,33 g/mol – (1,03 g, 85%).

**Protocolo 3:** Dendrón BrG<sub>3</sub>A<sub>4</sub> (1,0 g, 0,98 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,27 g, 1,96 mmol), éter corona 18-C-6 (0,025 g, 0,09 mmol), ácido 1-pirenobutírico (0,28 g, 0,98 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03 (s, 12H, MeSiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), -0,10 (s, 9H, SiMe), 0,58 (m, 26H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,37 (m, 14H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,51 (d, 16H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1,61 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 2,23 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,45 (t, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3,37 (t, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,12 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,86 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,75 (m, 16H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 8,02 (9H, m, pireno). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -4,74 (SiMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), -5,31 (MeSiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 14,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 14,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18,4 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18,6-19,2 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 21,8 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 26,7 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 32,6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 33,7 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 64,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 113,2 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 134,5 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 123,1-136,8 (pireno), 173,6 (Pyr(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 71,50; H, 9,86, Exp, %: C, 71,45; H, 9,85. **Espectrometría de masas:** [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]= 1244,12.



• **PyrCO<sub>2</sub>G<sub>1</sub>V<sub>2</sub> (71)**

C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si – 440,64 g/mol – (1,7 g, 86%).

**Protocolo 3:** Dendrón BrG<sub>1</sub>V<sub>2</sub> (1,0 g, 4,29 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,18 g, 8,58 mmol), éter corona 18-C-6 (0,11 g, 0,42 mmol), ácido 1-pirenobutírico (1,23 g, 4,29 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,11 (s, 3H, SiMe), 0,62 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,38 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,60 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 2,20 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,47 (2H, t, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3,37 (2H, t, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,13 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 5,66 (2H, m, SiCHCH<sub>2</sub>), 5,97 (4H, m, SiCHCH<sub>2</sub>), 8,02 (9H, m, pireno). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -5,4 (SiMe), 13,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 26,8 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 32,7 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 33,9 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 64,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 123,3-136,6 (pireno), 133,3 (SiCHCH<sub>2</sub>), 137,1 (SiCHCH<sub>2</sub>), 173,5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 79,03; H, 7,32, Exp, %: C, 78,90; H, 7,25. **Espectrometría de masas:** [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]= 458,09.

• **PyrCO<sub>2</sub>G<sub>2</sub>V<sub>4</sub> (72)**

C<sub>41</sub>H<sub>56</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>3</sub> – 665,13 g/mol – (1,19 g, 84%).

**Protocolo 3:** Dendrón BrG<sub>2</sub>V<sub>4</sub> (1,0 g, 2,18 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,60 g, 4,36 mmol), éter corona 18-C-6 (0,06 g, 0,21 mmol), ácido 1-pirenobutírico (0,62 g, 2,18 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,11 (s, 6H, MeSiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), -0,09 (s, 3H, SiMe), 0,56 (m, 10H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,30 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,60 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 2,20 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,47 (2H, t, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3,35 (2H, t, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,13 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 5,66 (4H, m, SiCHCH<sub>2</sub>), 5,97 (8H, m, SiCHCH<sub>2</sub>), 8,01 (9H, m, pireno). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -5,13 (SiMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), -5,24 (MeSiCHCH<sub>2</sub>), 13,6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18,2 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18,4-18,6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 26,8 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 32,8

(PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 33,9 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 64,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 123,2-132,6 (pireno), 133,4 (SiCHCH<sub>2</sub>), 137,2 (SiCHCH<sub>2</sub>), 173,6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 74,04; H, 8,49, Exp, %: C, 73,9; H, 8,39. **Espectrometría de masas:** [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] = 682.

• **PyrCO<sub>2</sub>G<sub>3</sub>V<sub>8</sub> (73)**

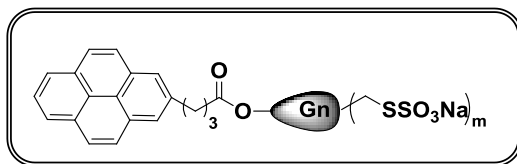
C<sub>65</sub>H<sub>104</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>7</sub> – 1114,11 g/mol – (0,83 g, 85%).

**Protocolo 3:** Dendrón BrG<sub>3</sub>V<sub>8</sub> (1,0 g, 1,10 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,31 g, 2,20 mmol), éter corona 18-C-6 (0,03 g, 0,11 mmol), ácido 1-pirenobutírico (0,31 g, 1,10 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,12 (s, 12H, MeSiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), -0,12, -0,10 (s, 9H, SiMe), 0,60 (m, 26H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,30 (m, 14H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,61 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 2,20 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,47 (2H, t, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3,35 (2H, t, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,13 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 5,66 (8H, m, SiCHCH<sub>2</sub>), 5,97 (16H, m, SiCHCH<sub>2</sub>), 8,01 (9H, m, pireno). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -4,5 (SiMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), -5,2 (MeSiCHCH<sub>2</sub>), 14,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18,3 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18,7-19,1 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 26,5 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 32,6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 32,9 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 33,5 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 64,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 123,7-132,8 (pireno), 133,8 (SiCHCH<sub>2</sub>), 137,5 (SiCHCH<sub>2</sub>), 173,9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 70,07; H, 9,41, Exp, %: C, 69,32; H, 9,39. **Espectrometría de masas:** [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] = 1134.



**7.4.2.11 Dendrones funcionalizados con pireno en el punto focal de tipo PyrCOO $G_nY_m$  iónicos.**



• **PyrCO<sub>2</sub>G<sub>1</sub>(SO<sub>3</sub>Na)<sub>2</sub> (74)**

C<sub>37</sub>H<sub>50</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>4</sub>Si – 825,11 g/mol – (1,6 g, 80%).

**Protocolo 1:** Dendron **68** (1,0 g, 2,13 mmol), 3-mercapto-1-propanosulfonato (0,76 g, 4,26 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ -0,04 (m, 3H, SiMe), 0,50 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,16 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,46 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,07 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 2,26 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,50 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,54 (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,64 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 3,04 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 3,40 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,03 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 8,00 (9H, m, pireno). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) -5,38 (SiMe), 12,8 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 13,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 22,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 23,9 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 24,5 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 26,8 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 32,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 32,7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 33,9 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 35,2 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 50,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 64,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 123,3-136,6 (pireno), 173,5 (Pyr(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental:** Calc, % C, 53,86; H, 6,11; S, 15,54, Exp, %: C, 53,60; H, 6,01; S, 15,16.

• **PyrCO<sub>2</sub>G<sub>2</sub>(SO<sub>3</sub>Na)<sub>4</sub> (75)**

C<sub>57</sub>H<sub>92</sub>Na<sub>4</sub>O<sub>14</sub>S<sub>8</sub>Si<sub>3</sub> – 1434,03 g/mol – (1,85 g, 78%).

**Protocolo 1:** Dendron **69** (1,0 g, 1,82 mmol), 3-mercapto-1-propanosulfonato (1,36 g, 7,6 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ -0,12 (m, 9H, *MeSi*), 0,50 (m, 18H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,20 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,47 (m, 10H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,07 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 2,26 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,50 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,54 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,64 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 3,01 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 3,40 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,03 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 8,00 (9H, m, pireno). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -5,20 (*SiMe*), 13,7 (SiCH<sub>2</sub>), 18,2 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 24,0 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 24,5 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 26,8 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 32,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 32,7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 33,9 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 35,2 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 50,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 64,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 123,3-136,6 (pireno), 173,5 (Pyr(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental:** Calc, % C, 47,74; H, 6,47; S, 17,89, Exp, %: C, 47,50; H, 6,36; S, 16,97.

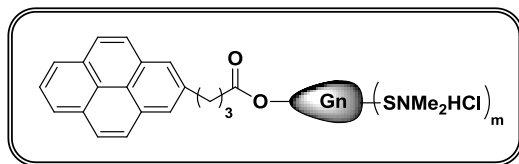
• **PyrCO<sub>2</sub>G<sub>3</sub>(SO<sub>3</sub>Na)<sub>8</sub> (76)**

C<sub>97</sub>H<sub>176</sub>Na<sub>8</sub>O<sub>26</sub>S<sub>16</sub>Si<sub>7</sub> – 2651,98 g/mol – (1,64 g, 79%).

**Protocolo 1:** Dendrón **70** (1,0 g, 0,81 mmol), 3-mercapto-1-propanosulfonato (1,16 g, 6,52 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ -0,11 (m, 21H, *MeSi*), 0,60 (m, 42H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,21 (m, 14H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,48 (m, 18H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,07 (m, 16H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 2,26 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,50 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,54 (m, 16H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,64 (m, 16H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 3,01 (m, 16H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 3,40 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,03 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 8,00 (9H, m, pireno). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -4,86 (*SiMe*), 13,1-13,2 (SiCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Si), 18,6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 24,0 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 24,5 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 26,8 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 32,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 32,7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 33,9 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 35,2

(SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 50,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 64,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 123,3-136,6 (pireno), 173,5 (Pyr(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental:** Calc, % C, 43,93; H, 6,69; S, 19,35, Exp, %: C, 43,50; H, 6,45; S, 19,19.



- **PyrCO<sub>2</sub>G<sub>1</sub>(NMe<sub>2</sub>HCl)<sub>2</sub> (77)**

C<sub>37</sub>H<sub>56</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Si – 723,97 g/mol – (1,4 g, 70%).

**Protocolo 1:** Dendron **71** (1,0 g, 2,26 mmol), hidrocloreto de 2-(dimetilamino)etanotiol (0,64 g, 4,53 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ -0,08 (s, 3H, SiMe), 0,64 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,91, (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,26 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,59 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 2,26 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,50 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,80 (m, 16H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3,0 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 3,28 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 3,40 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,03 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 8,01 (9H, m, pireno). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -5,4 (SiMe), 12,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 13,5 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 20,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 24,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 26,0 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 26,8 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 32,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 33,9 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 41,4 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 55,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 64,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 123,3-136,6 (pireno), 173,4 (Pyr(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 61,38; H, 8,70; S, 8,86 Exp, %: C, 61,26; H, 8,43; S, 8,80.

- **PyrCO<sub>2</sub>G<sub>2</sub>(NMe<sub>2</sub>HCl)<sub>4</sub> (78)**

C<sub>57</sub>H<sub>104</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>4</sub>Si<sub>3</sub> – 1231,68 g/mol – (1,89 g, 71%).

**Protocolo 1:** Dendrón **71** (1,0 g, 2,26 mmol), hidrocloreto de 2-(dimetilamino)etanotiol (0,64 g, 4,53 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ 0,02 (s, 6H, *MeSi*), -0,07 (s, 3H, *SiMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si*), 0,56 (m, 10H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si*, *SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si*), 0,73 (m, 4H, *SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si*), 1,20 (m, 6H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si*, *SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si*), 1,50 (m, 2H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si*), 2,26 (m, 2H, *PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>*), 2,50 (m, 2H, *PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>*), 2,59 (m, 8H, *SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S*), 2,74 (s, 24H, *SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl*), 2,82 (m, 8H, *SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl*), 3,18 (m, 8H, *SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl*), 3,40 (m, 2H, *PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>*), 4,05 (t, 2H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si*), 8,02 (9H, m, pireno). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -5,7 y -5,4 (*SiMe*), 13,2 (*OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si*), 13,7 (*SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S*), 17,9 (*SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si*), 18,3-18,2 (*SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si*), 19,9 (*OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si*), 25,4 (*SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl*), 26,8 (*PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>*), 27,3 (*SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S*), 32,0 (*OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si*), 33,9 (*PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>*), 42,4 (*SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl*), 56,8 (*SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl*), 64,1 (*OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si*), 123,3-136,6 (pireno), 173,2 (*Pyr(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>*). **Análisis elemental**  
Calc, % C, 55,58; H, 8,51; S, 10,41, Exp, %: C, 55,31; H, 7,98; S, 10,23.

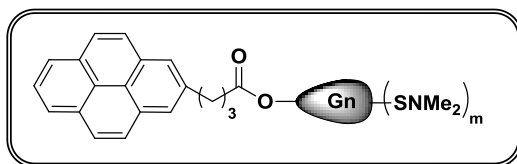
- **PyrCO<sub>2</sub>G<sub>3</sub>(NMe<sub>2</sub>HCl)<sub>8</sub> (79)**

C<sub>97</sub>H<sub>200</sub>Cl<sub>8</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>8</sub>Si<sub>7</sub> – 2247,41 g/mol – (1,31 g, 69%).

**Protocolo 1:** Dendrón **73** (1,0 g, 0,89 mmol), hidrocloreto de 2-(dimetilamino)etanotiol (1,0 g, 7,18 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ -0,04 (s, 9H, *SiMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si*), 0,02 (s, 12H, *MeSi*), 0,53 (m, 26H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si*, *SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si*), 0,85 (m, 16H, *SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S*), 1,29 (m, 12H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si*, *SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si*), 1,70 (m, 4H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si*), 2,28 (m, 2H, *PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>*), 2,52 (m, 2H, *PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>*), 2,56 (m, 8H, *SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S*), 2,74 (s, 48H, *SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl*), 2,83 (m, 16H, *SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl*), 3,18 (m, 16H, *SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl*), 3,42 (m, 2H, *PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>*), 4,03 (t, 2H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si*), 8,02 (9H, m, pireno). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -5,6 (*SiMe*), -4,9 (*MeSi*),

13,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 13,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 17,9 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 18,2-18,8 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 19,6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 25,0 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 26,0 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 26,8 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 32,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 33,9 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 41,4 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 55,8 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 64,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 123,3-136,6 (pireno), 173,2 (Pyr(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 51,84; H, 8,97; S, 11,41, Exp, %: C, 50,65; H, 8,54; S, 11,32.



- **PyrCO<sub>2</sub>G<sub>1</sub>(NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (80)**

C<sub>37</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Si – 651,05 g/mol – (0,75 g, 80%).

**Protocolo 6:** Dendrón **77** (1,0 g, 1,38 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ -0,01 (s, 3H, SiMe), 0,55 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,84 (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,28 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,61 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 2,24 (s, 12H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2,26 (t, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,45 (t, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,48 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2,57 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2,62 (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3,45 (t, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,05 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 8,01 (9H, m, pireno).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -5,2 (SiMe), 13,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 13,8 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 20,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 22,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 26,8 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 29,7 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 32,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 33,9 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 45,0 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 59,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 64,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 123,1-136,8 (pireno), 173,5 (Pyr(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 58,26; H, 8,36; S, 9,85, Exp, %: C, 57,97; H, 8,20; S, 8,43.

- **PyrCO<sub>2</sub>G<sub>2</sub>(NMe<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (81)**

C<sub>57</sub>H<sub>100</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>4</sub>Si<sub>3</sub>– 1085,94 g/mol – (0,72 g, 80%)

**Protocolo 6:** Dendrón **78** (1,0 g, 0,81 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ -0,16 (s, 3H, SiMe), -0,07 (s, 6H, SiMe), 0,45 (m, 10H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,80 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,20 (s, 6H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,52 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 2,16 (s, 24H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2,26 (t, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,45 (t, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,48 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2,50 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>HCl), 2,60 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3,46 (t, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,04 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 8,05 (9H, m, pireno). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -5,2 (SiMe), 13,5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 14,0 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 18,3-18,6-18,8 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 26,8 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27,6 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 29,5 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 32,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 33,9 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 45,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 59,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 64,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 123,3-136,5 (pireno), 173,3 (Pyr(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 63,24, H, 9,56, S, 11,81, Exp, %: C, 63,04, H, 9,28, S, 10,42.

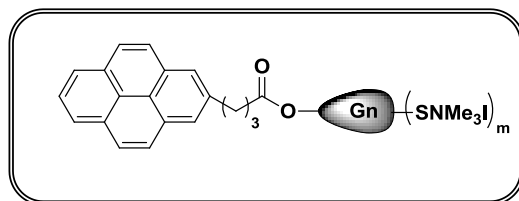
• **PyrCO<sub>2</sub>G<sub>3</sub>(NMe<sub>2</sub>)<sub>8</sub> (82)**

C<sub>97</sub>H<sub>192</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>8</sub>Si<sub>7</sub> – 1955,73 g/mol - (0,73 g, 79%).

**Protocolo 6:** Dendrón **79** (1,0 g, 0,44 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ -0,09 (s, 9H, SiMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,02 (s, 12H, MeSi), 0,53 (m, 26H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,86 (t, 16H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,30 (m, 14H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,60 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 2,20 (s, 48H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2,26 (t, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,44 (t, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,48 (m, 16H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2,57 (m, 16H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2,62 (m, 16H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3,48 (t, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4,03 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 8,01 (9H, m, pireno). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -4,9 (SiMe), 16,1 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 18,2-18,3-18,7 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 26,8 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27,5 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 29,8 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 32,4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 33,9 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 45,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 59,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 64,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 123,3-136,5 (pireno), 173,3

(Pyr(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 59,57; H, 9,90; S, 13,12, Exp, %: C, 58,43; H, 9,21; S, 12,43.



- **PyrCO<sub>2</sub>G<sub>1</sub>(NMe<sub>3</sub>I)<sub>2</sub> (83)**

C<sub>39</sub>H<sub>60</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Si – 934,92 g/mol – (1,5 g, 98%).

**Protocolo 7:** Dendron **80** (1,0 g, 1,53 mmol), MeI (0,38 mL, 6,12 mmol)

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ 0,05 (s, 3H, SiMe), 0,58 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,94 (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,30 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,56 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 2,26 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,44 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,74 (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3,00 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,20 (m, 18, NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,48 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3,68 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,96 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,03 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 8,01 (9H, m, pireno). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -5,7 (SiMe), 12,9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 13,9 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 20,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 23,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 26,8 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 29,4 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 33,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 33,9 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 53,6 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 63,7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 64,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 65,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 123,3-136,5 (pireno), 173,5 (Pyr(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 50,10; H, 6,47; S, 6,86, Exp, %: C, 48,14; H, 6,30; S, 6,32.

- **PyrCO<sub>2</sub>G<sub>2</sub>(NMe<sub>3</sub>I)<sub>4</sub> (84)**

C<sub>61</sub>H<sub>112</sub>I<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>4</sub>Si<sub>3</sub> – 1653,70 g/mol – (1,54 g, 96%).

**Protocolo 7:** Dendron **81** (1,0 g, 0,92 mmol), MeI (0,45 mL, 7,37 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ -0,13 (s, 3H, SiMe), 0,09 (s, 6H, SiMe), 0,54 (m, 10H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,93 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,20 (m, 6H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,47 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 2,26 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,44 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,75 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3,0 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,21 (s, 36, NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,48 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3,68 (m, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,96 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,03 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 8,01 (9H, m, pireno). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -5,4 y -5,7 (SiMe), 13,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 14,3 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 17,2-17,4-17,6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 20,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 25,5 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 26,5 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 29,3 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 33,0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 33,9 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 53,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 64,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 65,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 123,4-136,8 (pireno), 173,4 (Pyr(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc. % C, 44,30; H, 6,83; S, 7,76, Exp. %: C, 43,24; H, 6,21; S, 6,43.

• **PyrCO<sub>2</sub>G<sub>3</sub>(NMe<sub>3</sub>I)<sub>8</sub> (85)**

C<sub>105</sub>H<sub>206</sub>I<sub>8</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>8</sub>Si<sub>7</sub> – 3091,20 g/mol – (1,42 g, 95%).

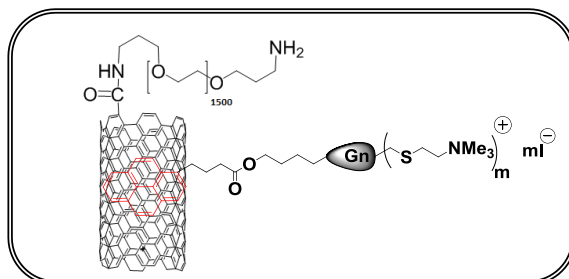
**Protocolo 7:** Dendrón **82** (1,0 g, 0,51 mmol), MeI (0,51 mL, 8,18 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ -0,1 (s, 9H, SiMeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,04 (s, 12H, MeSi), 0,50 (m, 18H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 0,63 (m, 8H, CH<sub>2</sub>SiC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>S), 0,86 (m, 16H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,35 (m, 14H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,56 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 2,26 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,44 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,62 (m, 16H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,90 (m, 16H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,12 (m, 72, NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,48 (m, 2H, PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3,68 (m, 16H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,96 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 4,03 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 8,01 (9H, m, pireno). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -5,6 (SiMe), 14,0 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 14,5 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 18,0-17,3 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 26,4 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 29,2 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 33,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 33,5 (PyrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 53,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 64,1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 65,1 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>), 123,4-136,8 (pireno), 173,4

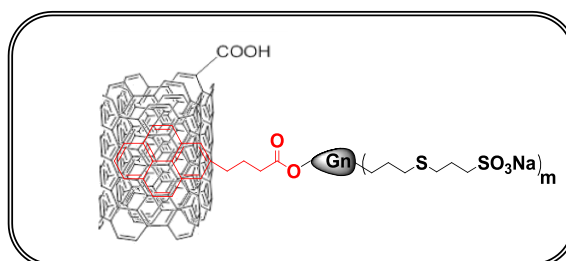


(Pyr(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, % C, 40,80; H, 7,04; S, 8,30, Exp, %: C, 40,16; H, 7,01; S, 6,50.

**7.4.2.12 Nanotubos de carbono dendronizados con cuñas iónicas.**



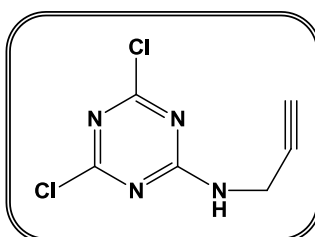
Los sistemas catiónicos **86-97** han sido sintetizados a partir de los dendrones **83-85** siguiendo el **protocolo 8** a partir de MWCNTs y SWCNTs derivatizados con cadenas PEG y HMDA.



Los sistemas aniónicos **98-103** han sido sintetizados a partir de los dendrones **74-76** siguiendo el **protocolo 8** a partir de CNTs oxidados con funciones COOH.

-----**CAPÍTULO 5**-----

**7.4.2.13 Triazinas mono, di y trisustituidas**

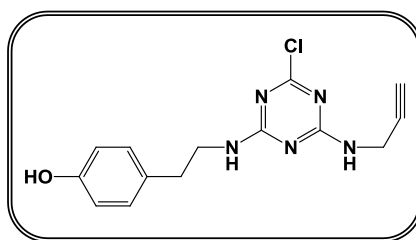


- **Triazina monosustituida (104)**

C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> – 203,02 g/mol – (4,4 g, 80%).

**Protocolo 9a:** Triazina (5,0 g, 27,1 mmol), propargilamina (1,49 g, 27,1 mmol), DIPEA (9,45 mL, 54,2 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,28 (t, 1H, NHCH<sub>2</sub>CCH), 4,27 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>CCH), 6,78 (m, 1H, NHCH<sub>2</sub>CCH). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ 31,3 (NHCH<sub>2</sub>CCH), 72,7 (NHCH<sub>2</sub>CCH), 77,7 (NHCH<sub>2</sub>CCH), 170,1 y 170,2 (C<sub>3</sub>N<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>NH). **Análisis elemental** Calc, %: C, 35,49; H, 1,99. Exp. %: C, 35,35; H, 1,90. **Espectrometría de masas:** [M+H<sup>+</sup>]= 202,98.

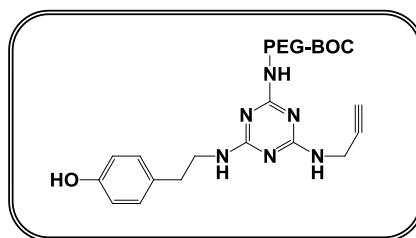


- **Triazina disustituida (105)**

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub>O – 303,7 g/mol – (1,5 g, 70%).

**Protocolo 9b:** Compuesto **104** (2,0 g, 9,85 mmol), tiramina (1,35 g, 9,85 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,42 g, 19,7 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD) δ 2,59 (s, 1H, NHCH<sub>2</sub>CCH), 2,83 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 3,56 (t, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 4,16 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>CCH), 6,73 (d, 2H, OHC(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 7,07 (d, 2H, OHC(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CD<sub>3</sub>OD) δ 31,5 (NHCH<sub>2</sub>CCH), 72,1 (NHCH<sub>2</sub>CCH), 77,3 (NHCH<sub>2</sub>CCH), 115,6 (OHC(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 115,6 (OHC(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 170,1 y 170,2 (C<sub>3</sub>N<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>NH). **Análisis elemental** Calc, %: C, 55,36; H, 4,65. Exp. %: C, 55,35; H, 4,90. **Espectrometría de masas:** [M+H<sup>+</sup>]=204,09.



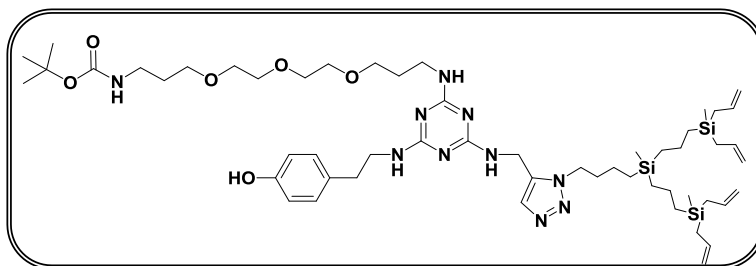
- **Triazina trisustituida (106)**

C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub> – 587,7 g/mol – (0,08 g, 85%).

**Protocolo 9c:** Compuesto **105** (5,0 g, 1,64 mmol), *N*-Boc-4,7,10-trioxa-1,13 tridecanodiamina (2,11 g, 6,58 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,07 g, 3,20 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,73 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2,21 (s, 1H, NHCH<sub>2</sub>CCH), 2,74 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 3,20 (t, 2H, CH<sub>2</sub>NHCOO), 3,56 (m, 14H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3,58 (s, 2H, NHCH<sub>2</sub>CCH), 6,71 (d, 2H, OHC(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 6,98 (d, 2H, OHC(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ 28,4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31,5 (NHCH<sub>2</sub>CCH), 65-75 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) 72,1 (NHCH<sub>2</sub>CCH), 77,3 (NHCH<sub>2</sub>CCH), 115,6 (OHC(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 115,6 (OHC(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 170,1 y 170,2 (C<sub>3</sub>N<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>NH). **Análisis elemental** Calc, %: C, 55,36; H, 4,65. Exp. %: C, 59,27; H, 7,72. **Espectrometría de masas:** [M+H<sup>+</sup>] = 588.38.

#### 7.4.2.14 Dendronización de triazinas con dendrones funcionalizados con grupos alilo



- **Dendronización de triazina trisustituida con dendrón de segunda generación (107)**

C<sub>54</sub>H<sub>94</sub>N<sub>10</sub>Na<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>3</sub> – 1063,67 g/mol – (0,21 g, 76%).

**Protocolo 4:** Compuesto **106** (0,2 g, 0,34 mmol), dendrón N<sub>3</sub>G<sub>2</sub>A<sub>4</sub> (0,16 g, 0,34 mmol), ascorbato de sodio (0,02 g, 0,13 mmol), CuSO<sub>4</sub> (0,08 g, 0,034 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ -0,04 (s, 9H, SiMe), 0,60 (m, 18H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,27 (m, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,30 (m, 6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,51 (d, 8H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 2,61 (s, 1H, NHCH<sub>2</sub>CCH), 2,84 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 3,44 (m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4,6 (s, 2H, NHCH<sub>2</sub>C), 4,85 (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,75 (m, 2H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 6,69 (d, 2H, OHC(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -5,2 (SiMe), 12,8 (CH<sub>2</sub>Si), 21,8 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 46,1 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 66,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 75,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 111,9 (OHC(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 113,2 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 130,4 (OHC(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 134,6

(SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 153,7 y 151,2 *Cipso*. **Análisis elemental** Calc, %: C, 60,98; H, 8,91. Exp. %: C, 60,75; H, 8,75.

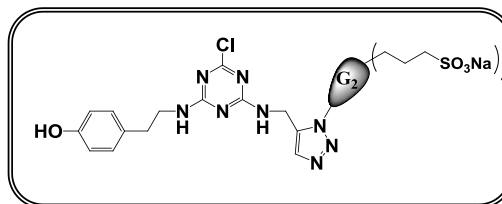
- **Dendronización de triazina trisustituida con dendrón de tercera generación (108)**

C<sub>82</sub>H<sub>2150</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>7</sub> – 1568,7g/mol – (0,6 g, 75%).

**Protocolo 4:** Compuesto **106** (0,3 g, 0,51 mmol), dendrón N<sub>3</sub>G<sub>3</sub>A<sub>8</sub> (0,51 g, 0,51 mmol), ascorbato de sodio (0,04 g, 0,20 mmol), CuSO<sub>4</sub> (0,007 g, 0,05 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ -0,03 (s, 21H, SiMe), 0,59 (m, 26H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,27 (m, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,28 (m, 6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,52 (d, 16H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 2,59 (s, 1H, NHCH<sub>2</sub>CCH), 2,84 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 3,47 (m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4,21 (s, 2H, NHCH<sub>2</sub>C), 4,85 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5,73 (m, 16H, SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>) δ -5,1 (SiMe), 13,0 (CH<sub>2</sub>Si), 46,0 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 66,2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 76,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 111,9 (OHC(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 113,2 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 130,4 (OHC(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 134,6 (SiCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 152,9 y 151,2 (*Cipso*). **Análisis elemental** Calc, %: C, 62,78; H, 9,64. Exp. %: C, 62,50; H, 9,32.

#### 7.4.2.15 Dendronización de triazinas con dendrones funcionalizados con grupos aniónicos

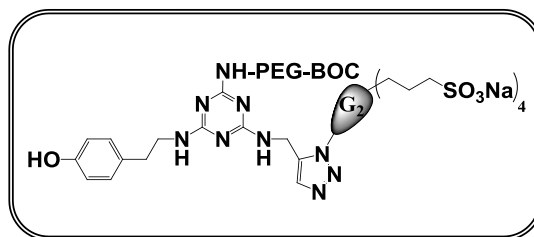


- **Dendronización de triazina disustituida (109)**

C<sub>51</sub>H<sub>91</sub>ClN<sub>8</sub>NaO<sub>13</sub>S<sub>8</sub>Si<sub>3</sub> – 1492,5 g/mol – (2,75 g, 70%).

**Protocolo 4:** Compuesto **105** (0,8 g, 2,63 mmol), dendrón N<sub>3</sub>G<sub>2</sub>(SO<sub>3</sub>Na)<sub>4</sub> (3,13 g, 2,63 mmol), ascorbato de sodio (0,2 g, 1,05 mmol), CuSO<sub>4</sub> (0,042 g, 0,26 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ -0,03 (s, 9H, SiMe), 0,59 (m, 18H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,31 (m, 6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,48 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,89 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2,44 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,59 (s, 9H, NHCH<sub>2</sub>CCH, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2,85 (m, 10H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 3,62 (m, 2H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 4,20 (s, 2H, NHCH<sub>2</sub>C), 6,73 (d, 2H, OHC(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 6,91 (d, 2H, OHC(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -5,3 (SiMe), 13,0 (CH<sub>2</sub>Si), 23,9 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 24,4 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 30,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 50 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 130,5 (OHC(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 115,6 (OHC(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>). **Análisis elemental** Calc, %: C, 41,04, H, 6,15. Exp. %: C, 40,8, H, 6,09. **Espectrometría de masas:** [M+H<sup>+</sup>]=1469,31.



- **Dendronización de triazina trisustituida con dendrón de segunda generación (110)**

C<sub>66</sub>H<sub>122</sub>N<sub>10</sub>Na<sub>4</sub>O<sub>18</sub>S<sub>8</sub>Si<sub>3</sub> – 1776,46 g/mol – (1,2 g, 80%).

**Protocolo 4:** Compuesto **106** (0,5 g, 0,85 mmol), dendrón N<sub>3</sub>G<sub>2</sub>(SO<sub>3</sub>Na)<sub>4</sub> (1,01 g, 0,85 mmol), ascorbato de sodio (0,06 g, 0,34 mmol), CuSO<sub>4</sub> (0,013 g, 0,085 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** (D<sub>2</sub>O) δ -0,03 (s, 9H, SiMe), 0,59 (m, 18H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,27 (m, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,31 (m, 6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 1,48 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1,89 (m, 8H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2,44 (m, 8H, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2,59 (s, 9H, NHCH<sub>2</sub>CCH, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 2,85 (m, 10H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 3,47 (m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4,21 (s, 2H, NHCH<sub>2</sub>C), 6,69 (d, 2H, OHC(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 6,92 (d, 2H, OHC(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>). **RMN-<sup>13</sup>C** (D<sub>2</sub>O) δ -5,3 (SiMe), 13,0 (CH<sub>2</sub>Si), 23,9 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 24,4 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 30,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 46,1 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 50 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 66,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 76,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 111,9 (OHC(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 130,4 (OHC(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 153,9 y 151,3 *Cipso*. **Análisis elemental** Calc, %: C, 44,62, H, 6,92. Exp. %: C, 44,30, H, 6,67.

- **Dendronización de triazina trisustituida con dendrón de tercera generación (111)**

$C_{106}H_{202}N_{10}Na_8O_{30}S_{16}Si_7$  – 2990,8 g/mol – (1,1 g, 80%).

**Protocolo 4:** Compuesto **106** (0,3 g, 0,51 mmol), dendrón  $N_3G_3(SO_3Na)_4$  (1,22 g, 0,51 mmol), ascorbato de sodio (0,04 g, 0,20 mmol),  $CuSO_4$  (0,008 g, 0,05 mmol).

**RMN-<sup>1</sup>H** ( $D_2O$ )  $\delta$  -0,04 (s, 21H, *SiMe*), 0,58 (m, 26H,  $NCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ,  $SiCH_2CH_2CH_2Si$ ), 1,27 (m, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1,30 (m, 6H,  $NCH_2CH_2CH_2CH_2Si$ ,  $SiCH_2CH_2CH_2Si$ ), 1,48 (m, 16H,  $SiCH_2CH_2CH_2S$ ), 1,90 (m, 16H,  $SCH_2CH_2CH_2SO_3Na$ ), 2,44 (m, 8H,  $SiCH_2CH_2CH_2S$ ), 2,59 (s, 17H,  $NHCH_2CCH$ ,  $SCH_2CH_2CH_2SO_3Na$ ), 2,85 (m, 18H,  $NHCH_2CH_2C$ ,  $SCH_2CH_2CH_2SO_3Na$ ), 3,47 (m, 8H,  $OCH_2CH_2O$ ), 4,21 (s, 2H,  $NHCH_2C$ ), 6,69 (d, 2H,  $OHC(CH)_2(CH)_2CCH_2$ ), 6,92 (d, 2H,  $OHC(CH)_2(CH)_2CCH_2$ ). **RMN-<sup>13</sup>C** ( $D_2O$ )  $\delta$  -5,3 (*SiMe*), 13,0 ( $CH_2Si$ ), 23,9 ( $SiCH_2CH_2CH_2S$ ), 24,4 ( $SCH_2CH_2CH_2SO_3Na$ ), 30,2 ( $SCH_2CH_2CH_2SO_3Na$ ), 46,1 ( $NHCH_2CH_2CH_2CH_2$ ), 50 ( $SCH_2CH_2CH_2SO_3Na$ ), 66,3 ( $OCH_2CH_2O$ ), 76,3 ( $C(CH_3)_3$ ), 111,9 ( $OHC(CH)_2(CH)_2CCH_2$ ), 130,4 ( $OHC(CH)_2(CH)_2CCH_2$ ), 153,9 y 151,3 (*Cipso*). **Análisis elemental** Calc, %: C, 42,52, H, 6,92. Exp. %: C, 42,38, H, 6,93.

## 7.5 BIBLIOGRAFÍA

- (1) Perrin, D.; Armarego, W.; Perrin, D, *Pergamon Press, Oxford*. **1988**, 220,
- (2) Reference Methods for the testing the "in vitro" activity of antimicrobial agents against bacteria involved in infectious diseases, ISO 20776-1, **2006**.



## **CAPÍTULO 8**

---

### *CONCLUSIONES*





---

A partir del trabajo presentado en esta memoria es posible extraer las siguientes conclusiones:

**I.** Se ha optimizado una metodología sintética para la preparación de dendrímeros de naturaleza carboxilano aniónicos con grupos sulfato en la periferia. Esta estrategia se fundamenta en la reacción de sulfatación entre fragmentos glicerol presentes en la superficie del dendrímero y el aducto  $\text{SO}_3\text{-Py}$ .

Estos sistemas suponen una alternativa sintética más directa en la obtención de los dendrímeros preparados previamente en nuestro grupo de investigación mediante reacciones de acoplamiento azida-alquino. Esta metodología reduce sustancialmente el número de etapas en que sucede la reacción y por ende el tiempo de obtención de los compuestos, a la vez que evita el uso de catalizadores metálicos, como cobre, haciendo que la reacción sea mucho más limpia y facilitando el proceso de purificación.

**II.** El estudio de viabilidad realizado en diferentes líneas celulares con los dendrímeros sulfatados, permite relacionar la generación del sistema dendrítico con la toxicidad, puesto que en las tres líneas estudiadas el dendrímero de segunda generación (**10**), presenta mayor toxicidad que su análogo de primera generación (**9**). Este comportamiento se encuentra relacionado directamente con el tamaño del sistema dendrítico.

**III.** El estudio de la capacidad antiviral de los dendrímeros **9** y **10**, frente al VIH-1 en la línea celular epitelial TZM-b1, permite observar que el dendrímero de segunda generación (**10**) es más activo que el de primera generación (**9**), como consecuencia del aumento del número de cargas negativas en la superficie generando un efecto multivalente mayor.

El dendrímero **10** es capaz de inhibir a concentración  $0,1 \mu\text{M}$  cerca de un 100% la infección por VIH-1 en la cepa viral X4 y un 80% para el caso de la cepa viral R5.

**IV.** Se ha optimizado una metodología sintética para la preparación y caracterización de tres familias de sistemas dendríticos tipo bow-tie, funcionalizados con grupos sulfonato en la periferia (**23-31**) con núcleos de distinta naturaleza, siendo éstos hidroquinona, anillo triazol o tipo urea. La diferencia que existe en la naturaleza de los enlaces presentes en el núcleo de los compuestos sintetizados, permite analizar su efecto sobre la toxicidad y la actividad antiviral.

**V.** Los ensayos de biocompatibilidad realizados utilizando los dendrímeros tipo bow-tie sobre células epiteliales TZM-b1 permiten concluir que:

a) Los sistemas de segunda generación, es decir **24**, **27** y **30**, son más biocompatibles que sus análogos de tercera generación, **25**, **28** y **31**, los cuales son tóxicos prácticamente en todo el intervalo de concentración en que fueron analizados.

b) Entre los sistemas de segunda generación, el compuesto **27** es biocompatible hasta una concentración de 10  $\mu\text{M}$ , a diferencia de los demás sistemas que son tóxicos a menor concentración. Estas observaciones permiten determinar que la naturaleza del núcleo y la generación dendrítica influyen de forma considerable sobre la toxicidad de estos sistemas dendríticos.

**VI.** Los estudios de la actividad antiviral del compuesto **27**, muestran que la mayor actividad se encuentra frente a cepas virales de tropismo X4. De esta manera, este compuesto es capaz de inhibir la infección por VIH-1 a partir de 0,5  $\mu\text{M}$  para el aislado viral X4 y a partir de 5  $\mu\text{M}$  para el aislado R5.

Además, el sistema **27** presenta una actividad antiviral ligeramente mayor que la de un dendrón análogo de tercera generación funcionalizado con grupos sulfonato en la periferia ( $\text{NH}_2\text{G}_3(\text{SO}_3\text{Na})_8$ ), frente al aislado X4. Por su parte, el dendrímero esférico 2G-S16, alcanza la misma inhibición a una concentración 10 veces menor debido a que posee el doble de cargas. Esto revela la influencia de la topología sobre la actividad antiviral de los sistemas dendríticos.

**VII.** Se ha desarrollado un método de síntesis para la preparación de cuñas dendríticas heterofuncionalizadas, con grupos iónicos en la periferia ( $\text{NMe}_3^+$  y  $\text{SO}_3^-$ ) y una cadena de ácido graso de diferente longitud, C6 y C16, en el punto focal. Estudios químico-físicos realizados sobre este tipo de sistemas permiten concluir que:

a) Los dendrones funcionalizados con grupos iónicos en la periferia y ácido palmítico en el punto focal, es decir **47-49** y **65-67**, son capaces de formar micelas en disoluciones sin fuerza iónica con CMC entre 110-240  $\mu\text{M}$ , dependiendo de la generación de la cuña dendrítica. Por su parte, en los sistemas funcionalizados con ácido hexanoico únicamente los compuestos de tercera generación (**46** y **64**) presentan un comportamiento micelar debido al equilibrio óptimo hidrofilia-hidrofobia presente en su estructura.

b) La adición de un electrolito como en NaCl (20 mM) sobre las disoluciones de los dendrones aniónicos, disminuye considerablemente los valores de CMC hasta un rango entre 1,5 y 8  $\mu\text{M}$ , dependiendo de la generación del dendrón y del ácido graso presente en su estructura. Por el contrario, en estas condiciones los dendrones análogos funcionalizados con grupos amonio en la periferia (**62-67**), son capaces de formar micelas a mayores concentraciones que los sistemas aniónicos, es decir entre 12 y 100  $\mu\text{M}$ .

c) Las micelas preparadas presentan una forma esférica con diámetros entre 4 y 7 nm. Su tamaño disminuye al aumentar la generación del dendrón como consecuencia del descenso del número de agregación.

**VIII.** Los estudios de viabilidad celular realizados sobre los dendrones aniónicos funcionalizados con una cadena de ácido graso en el punto focal, demuestran que los compuestos de tercera generación (**46** y **49**), no son tóxicos a concentraciones por debajo de 50  $\mu\text{M}$  en células TZM-b1. Los demás sistemas presentan valores de biocompatibilidad mucho menores.

**IX.** El resultado descrito anteriormente, es contrario a la idea de que la toxicidad aumenta con la generación. Probablemente este efecto esté relacionado con el carácter

micelar, ya que el tamaño de la micela disminuye con la generación. Este hecho podría explicar el comportamiento observado en cuanto a la biocompatibilidad de dichos sistemas.

**X.** El compuesto **49** es el que mejor capacidad antiviral presenta frente a la infección por VIH-1 (aproximadamente el 99,9 % de inhibición a 10  $\mu$ M frente a los dos aislados virales X4 y R5).

**XI.** Los sistemas catiónicos **62-67**, han demostrado actividad como agentes antibacterianos frente a bacterias Gram + y Gram -, siendo aquellos sistemas funcionalizados con ácido hexanoico los que presentan mayor actividad, demostrando que es necesario alcanzar un balance óptimo lipofilia-hidrofilia.

La capacidad bactericida y bacteriostática, no está relacionada con la generación dendrítica, puesto que el sistema que mayor actividad presenta es el **63**. Este compuesto a su vez estaría comportándose como un agente antibacteriano de amplio espectro ya que actúa eficientemente tanto en bacterias Gram + como Gram -.

La actividad que presenta el compuesto **63** es similar a la observada en algunos sistemas sintetizados previamente en nuestro grupo de investigación. Para este caso en específico, los resultados permiten observar que la longitud de la cadena hidrocarbonada presente en el punto focal de la cuña dendrítica, influye sobre la actividad antibacteriana de los dendrones.

**XII.** Se ha podido establecer que las micelas formadas a partir de dendrones carbosilano anfifílicos, son capaces de encapsular fármacos, como la procaína, convirtiéndose en una excelente alternativa futura para el transporte de moléculas de interés farmacológico.

**XIII.** Los dendrones catiónicos con ácido palmítico en el punto focal **65-67**, así como el dendrón de tercera generación con ácido hexanoico **64**, capaces de originar micelas forman dendriplejos con siRNA Mcl-1 anticancerígeno. Sin embargo, aquellos

---

---

sistemas que no dan lugar a agregados micelares no son capaces de retener el siRNA. Este comportamiento permite establecer una relación entre la capacidad micelar y la formación de nanoconjugados.

**XIV.** Se ha desarrollado una metodología sintética para la funcionalización de nanotubos de carbono de pared sencilla y múltiple (SWCNT/MWCNT), con dendrones de naturaleza carbosilano iónicos ( $\text{NMe}_3^+$  y  $\text{SO}_3^-$ ), funcionalizados con pireno en el punto focal.

**XV.** Los nanotubos de carbono dendronizados con cuñas catiónicas de segunda y tercera generación, son capaces de formar nanoconjugados con siRNA Mcl-1 anticancerígeno, con mayor eficiencia que los sistemas dendronizados con cuñas de primera generación. Aunque los dendrones libres también presentan capacidad de retención de ácidos nucleicos, los nanoconjugados formados a partir de CNTs dendronizados presentan mayor biocompatibilidad, siendo posible trabajar con ellos a concentraciones por debajo de 0,1 mg/L.

**XVI.** Por último, se ha optimizado una nueva metodología sintética que permite obtener sistemas dendríticos híbridos con núcleo de triazina mono, di y trisustituidos. Esta trifuncionalización permitirá su uso en la inclusión de bloques de construcción diferentes orientado hacia distintas aplicaciones biomédicas. Así, dicho procedimiento sintético dio lugar a sistemas trifuncionalizados de manera precisa: un dendrón de naturaleza carbosilano aniónico con potencial actividad antiviral, una cadena de polietilenglicol que aporta biocompatibilidad al sistema y una unidad de tiramina la cual permite marcar con yodo los compuestos obtenidos.



## CHAPTER 9

---

### *SUMMARY AND CONCLUSIONS*

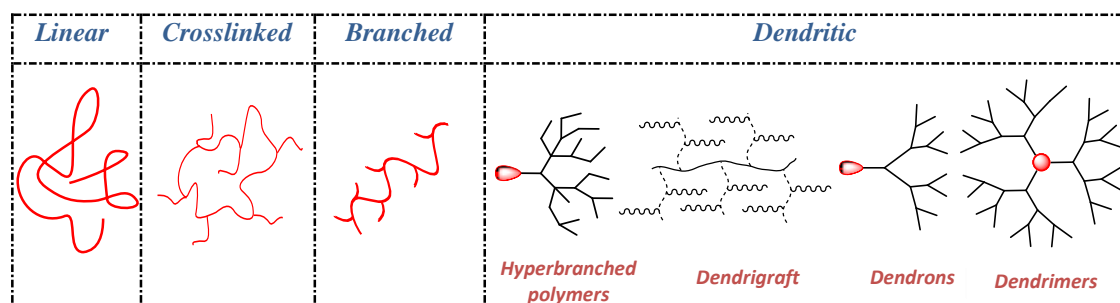




## 9.1 INTRODUCTION

Dendrimers are nano-sized, radially symmetric macromolecules with well-defined, homogeneous and monodisperse structure that has a typically symmetric core, from which a series of branches emerge.<sup>1</sup>

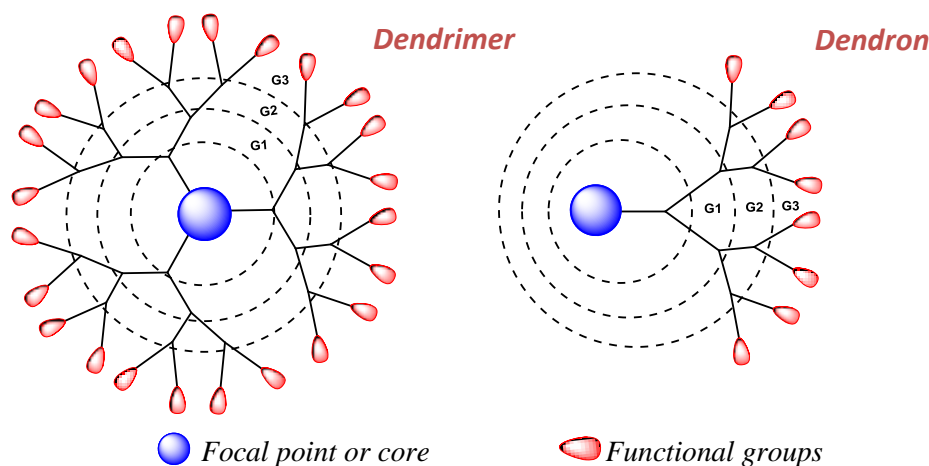
Dendritic systems are recognized as one of the four major polymer structures, thus depending on the type of structure, these macromolecules may be classified in ascending order depending on the degree of structural order such as hyperbranched polymers, dendrigraft, dendrons and dendrimers<sup>2</sup> (Figure 9.1).



**Figure 9.1** Representation of the mains macromolecular structures.

Dendritic systems can be classified into two main categories: (i) polydisperse skeletons such as hyperbranched polymers, dendrigraft and dendronized polymers and (ii) monodisperse skeletons such as dendrimers and dendrons.

In this way, dendrimers are generated from a core in all directions by anchoring repeating units resulting in three-dimensional structures ideally monodisperse. Dendrons are constructed from a focal point in a single direction and are characterized by having a conical distribution similar to a wedge, therefore also called as dendritic wedges<sup>3</sup> (Figure 9.2).



**Figure 9.2** Dendrimer and dendron structures.

In the last years, the functionalization of dendrons at the focal point using different molecules, has served as a platform for obtaining different systems with multiple applications. Thus, these systems have been used to form supramolecular aggregates such as micelles from amphiphilic systems<sup>4</sup>, dendronized nanostructured materials such as carbon nanotubes (CNTs)<sup>5</sup> or nanoparticles, as well as new topologies like bow-tie and Janus-type systems.<sup>6,7</sup>

A wide variety of dendritic systems have been used in the field of biomedicine, due to chemical and biological properties such as polyvalency, self-assembling, electrostatic interactions, chemical stability, low cytotoxicity, and solubility.<sup>8,9</sup> However, the specific application of these compounds depends on the functional groups of the dendritic periphery. From this point of view, cationic dendrimers can be used in gene therapy<sup>10</sup> or as therapeutic agents (antibacterial<sup>11</sup>) while anionic dendrimers can be used as antiviral agents against a variety of diseases such as HIV.<sup>12</sup>

Our research group has a long experience in the synthesis of water soluble carbosilane dendritic systems which can be used in different fields of nanomedicine.<sup>13,14</sup> In this work, we described the preparation of homo and heterofunctionalized dendritic macromolecules with different topologies, the dendronization of CNTs and the synthesis the trisubstituted

dendrimers based on triazine core. All compounds synthesized in this work have been characterized by NMR spectroscopy, elemental analysis, mass spectrometry and other physico-chemical techniques depending on their structure.

All these systems have been evaluated in different biomedical applications as nucleic acids or drugs nanocarriers, or as therapeutic agents (antibacterial or antiviral agents) depending of the nature of the peripheral functional groups.

## 9.2 RESULTS AND DISCUSSION

### 9.2.1 Homofunctionalized anionic systems of different topology

#### 9.2.1.1 Carbosilane dendrimers functionalized with sulfate groups

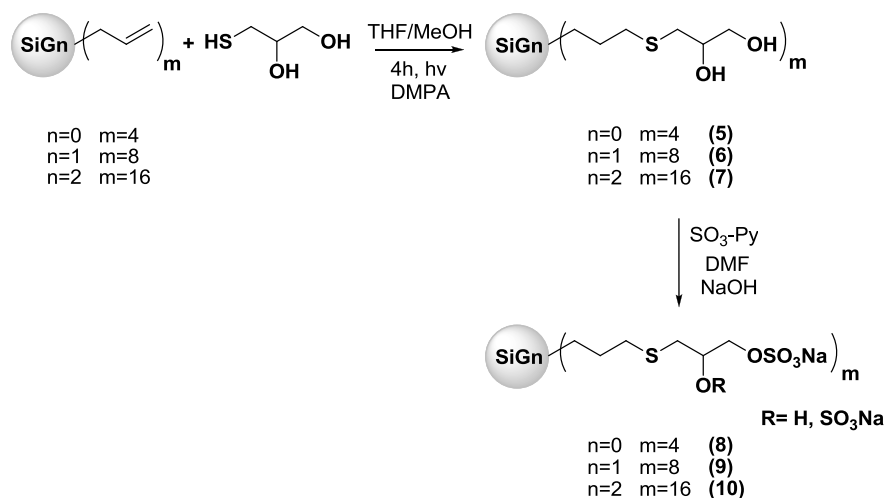
A new methodology for obtaining carbosilane dendrimers functionalized with sulfate groups at the periphery has been optimized from alcohol-terminated dendrimers.

##### a) Synthesis and characterization

The sulfation of mono-alcohol terminated dendritic systems **1** and **2** ( $\text{BrG}_1(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$  and  $\text{SiG}_0(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH})_4$ ) previously prepared *via* thiol-ene reactions afforded the corresponding sulfated compounds **3** and **4** by the use of the  $\text{SO}_3\text{-Py}$  adduct. However, these systems decomposed after 48 hours probably because of the existence of two S atoms in different oxidation states.

Respecting the di-alcohol terminated compounds, the synthetic methodology involves in a first step the formation of spherical dendrimers of zero, one and two generation functionalized with glycerol fragments in the periphery. These systems have been synthesized through thiol-ene addition between dendrimers functionalized with allyl groups at the periphery, previously synthesized in our research group,<sup>15,16</sup> and the thiol derivative 1-thioglycerol. Following this procedure is possible to obtained dendrimers with structure  $\text{G}_n\text{Si}((\text{CH}_2)_3\text{SCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH})_m$  (**5-7**). These compounds were subsequently

sulfated using the  $\text{SO}_3\text{-Py}$  adduct and  $\text{NaOH}$ . This methodology proposed by Haag et al<sup>17</sup> finally allowed obtaining sulfated carbosilane dendrimers **8-10** (Scheme 9.1).



**Scheme 9.1** Synthesis of carbosilane dendrimers with sulfate groups at the periphery.

The structural characterization of the systems **8-10**, allowed determining the degree of sulfation in each one of the compounds obtained. These results corroborate the existence of branches with a mixture of  $\text{OH}$  and  $\text{SO}_4\text{Na}$  groups. However, the degree of sulfation achieved in each case is high enough to be used as potential antiviral agents (Table 9.1).

Generation	Degree of sulfation (%)
$G_0$ ( <b>8</b> )	85
$G_1$ ( <b>9</b> )	70
$G_2$ ( <b>10</b> )	80

**Table 9.1** Degree of sulfation for **8-10**.

#### b) Biomedical applications

- Antiviral activity

Antiviral activity against HIV-1 of the compounds **9** and **10**, have been evaluated. Their toxicities have been studied in different cell cultures: HEC-1a, TZM-b1 and PBMC. The compound **8** was discarded, due to its low generation. Inhibition of infection was measured

in TZM-b1 cell line. Cells were pre-treated with the maximum no toxic concentration of dendrimers and infected with X4-HIV-1<sub>NL4.3</sub> and R5-HIV-1<sub>NLAD8</sub> viral strains (Table 9.2).

Compound	Concentration (μM)	% Viability 24h	%Inhibition	
			R5-HIV-1 <sub>NLAD8</sub>	X4-HIV-1 <sub>NL4.3</sub>
<b>9</b>	0,25	80	60	90
<b>10</b>	0,10	80	85	95

**Table 9.2** Viability of TZM-b1 cells and inhibition of HIV infection in pre-treatment against X4 and R5 viral strains.

The results show that our systems functionalized with sulfate groups, are able to inhibit viral infection in the both viral strains. The second-generation dendrimer (**10**) has a better inhibition capacity compared to the first-generation dendrimer (**9**), due to the greater number of negative charges present in its structure. Similar systems with sulfate groups have been synthesized and studied previously for other groups, although using different cell lines. For this reason a structure activity comparison is not possible.

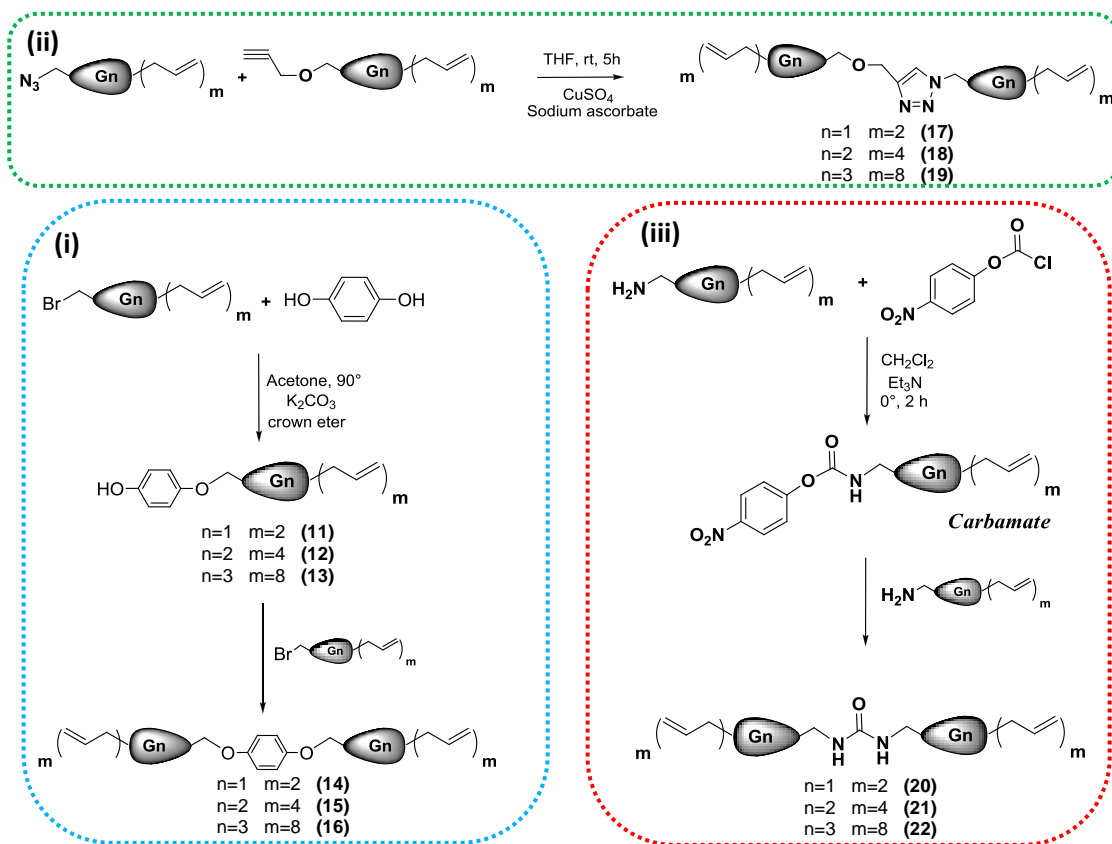
#### 9.2.1.2 Bow-tie carbosilane dendrimers functionalized with sulfonate groups

For the purpose of studying different topologies, a series of families of bow-tie carbosilane dendrimers functionalized with sulfonate groups and different core has been synthesized.

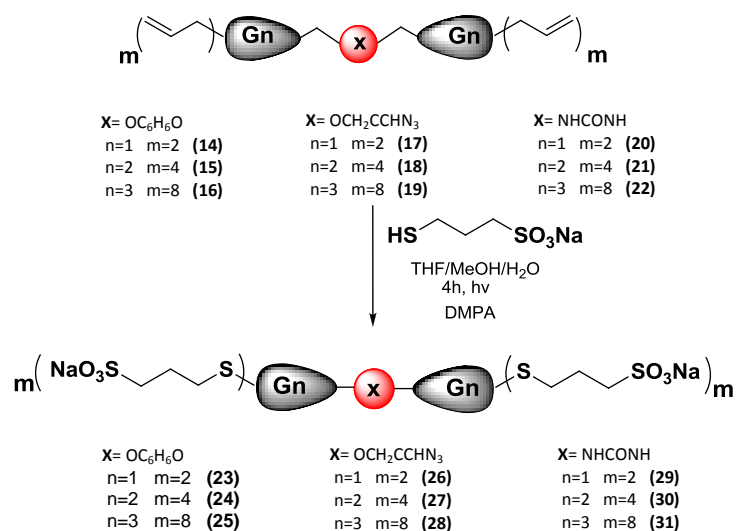
##### a) Synthesis and characterization

The synthesized bow-tie systems differ in the nature of the core: (i) hydroquinone unit, (ii) triazole ring and (iii) urea fragment.

These systems were synthesized from dendritic wedges with different functional groups at the focal point, previously prepared in our research group.<sup>18</sup> The introduction of anionic groups at the dendritic periphery was carried out *via* thiol-ene addition reaction using sodium 3-mercapto-1-propanesulfonate under irradiation with UV lamp with  $\lambda_{\max} = 365$  nm, following the procedure shown in the Schemes 9.2 and 9.3.



Scheme 9.2 Synthesis of allyl-terminated bow-tie carbosilane dendrimers.

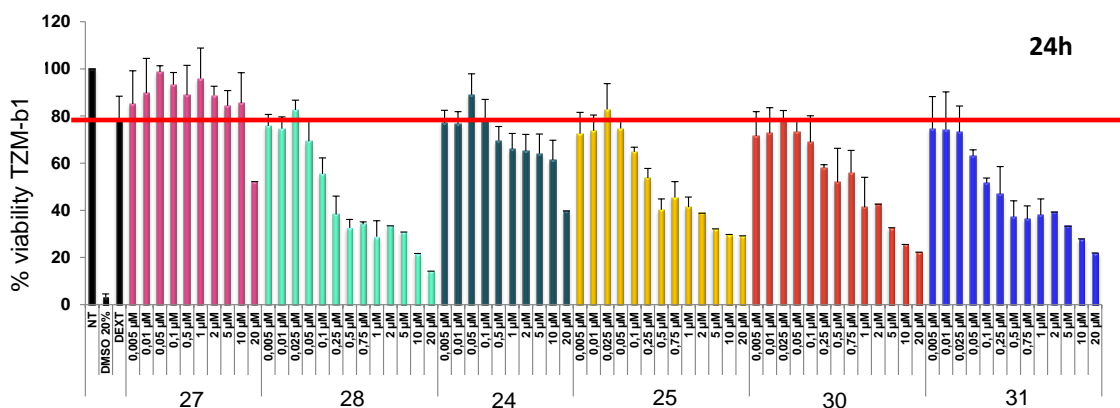


Scheme 9.3 Synthesis of anionic bow-tie carbosilane dendrimers.

b) Biomedical applications

## • Biocompatibility

Biocompatibility of the bow-tie dendrimers **24-25**, **27-28** and **30-31**, has been evaluated on TZM-b1 cells at 24. The results show that the second generation systems, **24**, **27** and **30**, present lower toxicity than the third generation systems, **25**, **28** and **31**. However, only **27** was biocompatible to proceed to further experiments. This situation allows concluding that both the generation and the nature of the core influence in the toxicity of the systems (Figure 9.3).



**Figure 9.3** Biocompatibility of the anionic bow-tie systems of second and third generation.

## • Antiviral activity

Due of the toxicity of bow-tie systems in the TZM-b1 cell line, antiviral activity measurements were only performed using compound **27** and the two strains X4 and R5 of HIV-1. The results allow concluding that the dendritic system inhibits infection from 0.5 μM for the X4 strain and from 5 μM against R5 strain. For the purpose of observing the effect of topology on the ability of systems to inhibit HIV-1, these results have been compared with those obtained previously in our research group, using a dendron and a spherical dendrimer (Table 9.3).



Topology	Negative charges	Conc. $\mu\text{M}$	% Inhibition R5	% Inhibition X4
Dendron	8	0.5	65	95
Bow-tie	8	0.5	79	100
Dendrimer <sup>(a)</sup>	16	0.1	82	95

**Table 9.3** Antiviral activity of different dendritic systems.<sup>(a)</sup>Data found in literature.<sup>19</sup>

Comparing the activity of the dendron and the bow-tie system is possible to observe that both systems are active against the X4 strain. However, the bow-tie system has a slightly higher activity reaching 100% inhibition to 0.5  $\mu\text{M}$ . The same behavior is observed against R5 strain, but the systems reach lower inhibition values respect to X4. Finally, the spherical dendrimer has a similar inhibition to that of the bow-tie system at concentration five times lower, because it has more negative charges in its structure.

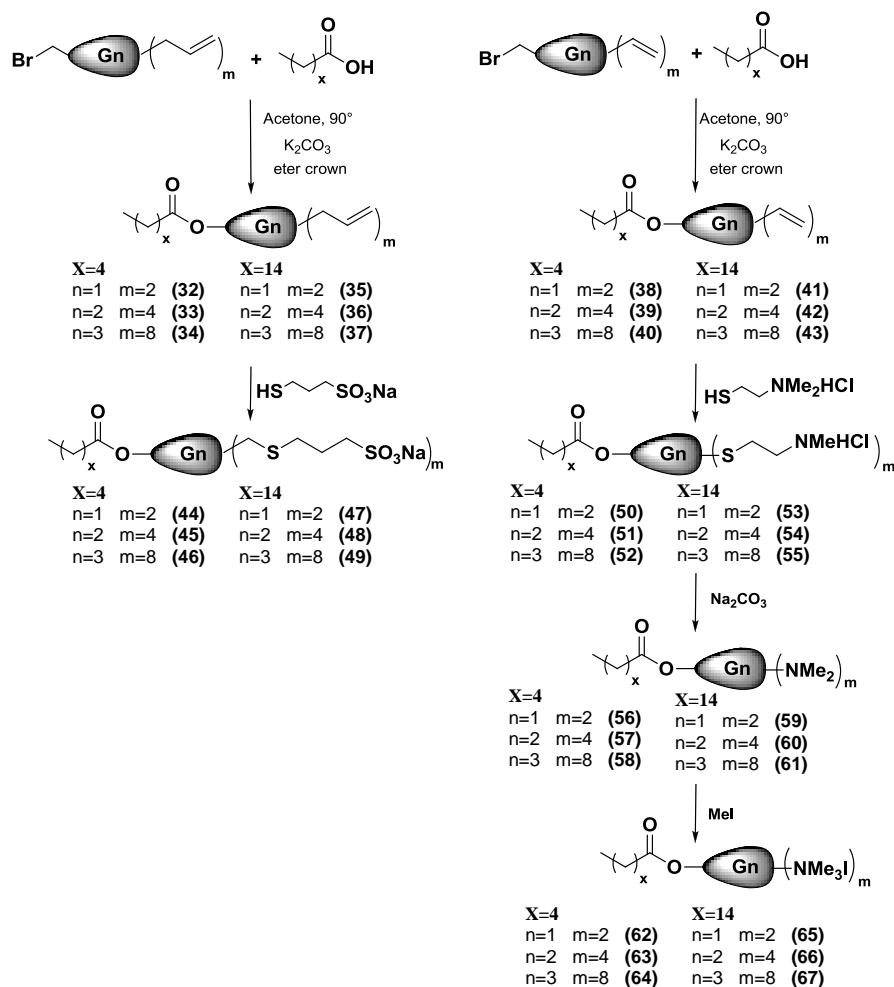
In conclusion, topology influences the biocompatibility and the antiviral activity of anionic dendrimers.

### 9.2.2 Ionic dendrons functionalized with fatty acids at the focal point

New heterofunctionalized carbosilane dendrons have been designed. The topology of these systems allow them to have ionic peripheral groups for a therapeutic action, and a fatty acid chain at the focal point, obtaining amphiphilic systems that form supramolecular aggregates.

#### a) Synthesis and characterization

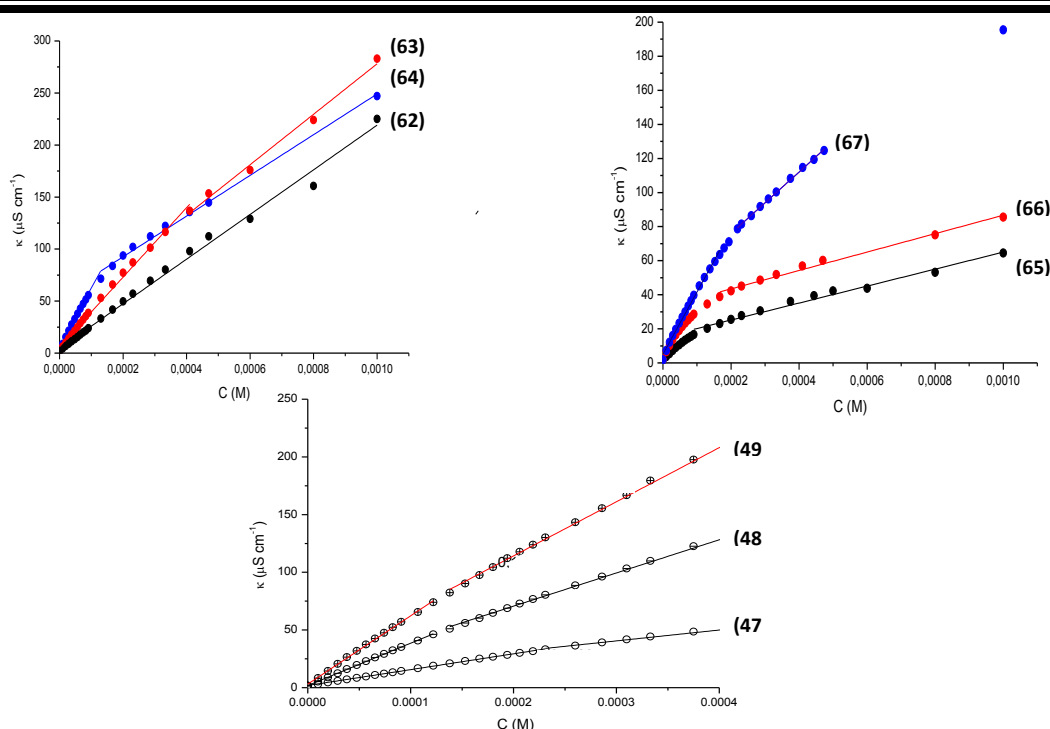
The dendrons were synthesized from carbosilane vinyl or allyl dendrons from generations 1-3 and 2, 4 and 8 functional groups at the periphery, due to the selective reactivity that have shown allyl-terminated dendrons with sulfonate thiol compounds and the vinyl-terminated dendrons with thiol-ammonium derivatives. These dendrons were obtained by substitution of the bromine atom at the focal point of the vinyl or allyl-terminated dendron with hexanoic and palmitic acid prior functionalization of the peripheral groups via thiol-ene addition reaction with different thiol derivatives (Scheme 9.4).



**Scheme 9.4** Synthesis of neutral ( $-\text{NMe}_2$ ), anionic ( $-\text{SO}_3\text{Na}$ ) and cationic ( $-\text{NMeHCl}$  or  $-\text{NMeI}$ ) terminated dendrons with one fatty acid chain at the focal point.

- Self-assembly characteristics of dendrons

First, we wanted to know if these dendrons could form micelles in aqueous solution. By conductivity measurements at different dendron concentrations, we probed the formation of these aggregates. Since a micelle is larger than a monomer, it diffuses more slowly through solution and therefore behaves as a less efficient charge carrier. A plot of conductivity against surfactant concentration is, thus expected to show a break at the critical micellar concentration (CMC) (Figure 9.4).



**Figure 9.4** CMC determination of the cationic and anionic carboxilane dendrons by conductivity. The dendritic systems containing the palmitic acid at the focal point (**47-49**) and the third generation with hexanoic acid (**46**) are able to form micelles in solutions without ionic strength. The CMC values found for these systems are in the range 100-240  $\mu\text{M}$ . These values have been determined through the slope ratio method of specific conductivity measurements (Table 9.4). Only those systems with an optimum hydrophilic-hydrophobic balance are able to form micelles.

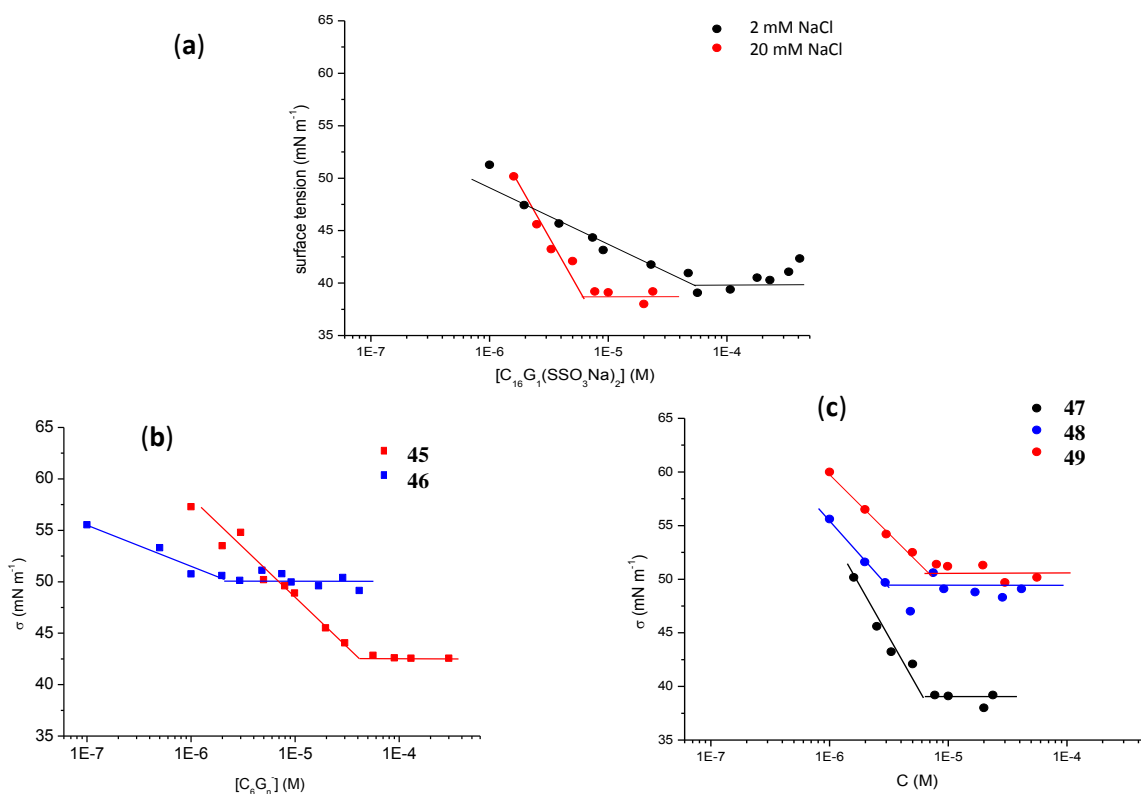
Anionic dendrons	CMC ( $\mu\text{M}$ )	Ionization degree	Cationic dendrons	CMC ( $\mu\text{M}$ )	Ionization degree
(44)	---	---	(62)	---	---
(45)	---	---	(63)	320	0,73
(46)	100	0.24	(64)	120	0,33
(47)	240	0,69	(65)	120	0,37
(48)	150	0,78	(66)	110	0,20
(49)	140	0,79	(67)	190	0,49

**Table 9.4** CMC and micellar ionization degree for micelles measured by conductivity

The micelles from cationic dendrons are much less ionized than the anionic ones giving to higher aggregation numbers and therefore affording larger micelles.

The strong electrostatic repulsion between head groups in both types of micelles can be reduced by increasing ionic strength. Among the factors known to affect the CMC in aqueous solution, the presence of added electrolyte ions is one of the most important. It is a general rule that the addition of salt decreases CMC and increases micelle aggregation number in ionic micelles. The electrostatic screening effect decreases the ionic head group repulsion to assist self-assembly formation.

Electrical conductivity measurements are not sensitive enough to evaluate CMC in presence of salt. Therefore, measurements of the dendrons with salt have carried out by surface tension experiments. Salt effect on CMC and adsorption properties at the air/water interface can be seen in Figure 9.5.



**Figure 9.5** CMC determination by surface tension (a) NaCl effect (b) anionic carbosilane dendrons with palmitic acid at the focal point, (c) anionic carbosilane dendrons with hexanoic acid at the focal point.

The CMC decreases by increasing salt concentration. Thus, NaCl addition facilitates the formation of micelle-like structures. For example, the CMC for **47** has changed from 240  $\mu\text{M}$  without salt, 50  $\mu\text{M}$  with 2 mM of salt and 6  $\mu\text{M}$  with 20 mM of salt. Salt concentrations above 20 mM produced negligible effects on the CMC value.

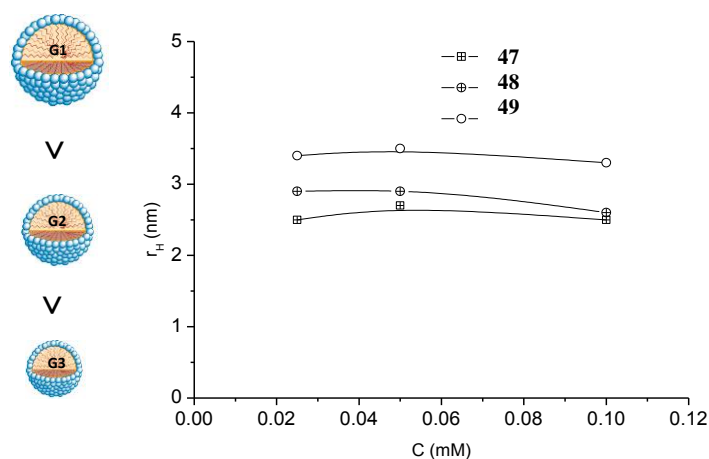
The CMC values obtained with 20  $\mu\text{M}$  of ionic strength in solution for anionic micelles are around 6-8  $\mu\text{M}$  for dendrons **47-49** and 1,5  $\mu\text{M}$  for the third generation dendron **46**. In the case of cationic micelles the CMC values found are 25-17  $\mu\text{M}$  for dendrimers **65-67** and 12  $\mu\text{M}$  for the third generation dendron **64**.

Through mathematical models, it was possible to determine some chemico-physical parameters. Values of CMC, the maximum interfacial excess concentration ( $\Gamma$ ) and the required area *per* head group at the interface A, above CMC have been calculated (Table 9.5).

Compound	CMC ( $\mu\text{M}$ )	$\Gamma$ ( $\mu\text{mol}\cdot\text{m}^{-2}$ )	A ( $\text{nm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ )
(44)	---	---	---
(45)	50	1,5	1,1
(46)	1,5	0,68	2,4
(47)	6	2,7	0,61
(48)	6	2,2	0,75
(49)	8	1,7	0,98
(63)	100	1,3	1,3
(64)	12	0,83	2,0
(65)	25	1,0	1,7
(66)	19	0,77	2,1
(67)	17	0,69	2,4

**Table 9.5** CMC, the maximum interfacial excess concentration ( $\Gamma$ ) and required area per head group at the interface (A) for the anionic systems **44-45** and cationic systems **63-67**.

Finally, the hydrodynamic diameter of the formed micelles has been determined by DLS. The results allow concluding that this parameter is independent of dendron concentration. Thus, the increase in concentration seems to increase the number of micelles and not the size of micelles. This behavior is typical for spherical ionic micelles. At low ionic dendron concentrations, we can assume that micelles are spherical structures as is usual to ionic surfactants. The diameter obtained for ionic micelles are in the range between 4-7 nm. The size increases on decreasing the dendritic generation as consequence on increase of the aggregation number.



**Figure 9.6** DLS measures for anionic systems with palmitic acid at the focal point.

#### b) Biomedical applications

These ionic dendrons functionalized with fatty acid at the focal point have been explored in different biomedical applications depending of the nature of the ionic group present on the dendritic surface. In the case of anionic dendrons, they have been used in antiviral experiments while cationic dendrons were studied as antibacterial agents or as nucleic acids carriers.

- Antiviral activity

Toxicity evaluation of anionic compounds **44-49** has been carried out for 48 hours on TZM-b1 cells. Third generation dendrons (**46** and **49**), were not toxic at the studied

concentrations up to 50  $\mu\text{M}$  while other compounds were toxic even at lower concentrations.

It surprises the fact that the more biocompatible systems are the third generation systems, because toxicity is generation dependent. Probably this can be related to the lower sizes found in these compounds after the micelle formation.

On the other hand, the inhibition of HIV-1 replication was studied using X4 and R5 strains. Our results showed that just the compounds **46** and **49** at 10  $\mu\text{M}$  decrease significantly HIV-1 infection up to 99, 9 % especially against X4 strain. Finally  $\text{IC}_{50}$  values were measured to know the efficiency of **46** and **49** against HIV-1 infection *in vitro*. The compounds showed a dose dependent inhibition of HIV-1 infection with  $\text{IC}_{50}$  values ranging from 7,3 to 105 nM. All these studies allow concluding that **49** was the dendron with the best HIV-1 inhibition values, even when is compared with other systems studied previously (Table 9.6).

Compound	X4 $\text{IC}_{50}$ (nM)	R5 $\text{IC}_{50}$ (nM)
<b>46</b>	35	105
<b>49</b>	7,3	53
$\text{DO}_3\text{AG}_3(\text{COONa})_8$	31	570
$\text{DO}_3\text{AG}_3(\text{SO}_3\text{Na})_8$	15	70
$\text{NH}_2\text{G}_3(\text{SO}_3\text{Na})_8$	80	200

**Table 9.6** 50% effective concentration ( $\text{IC}_{50}$ ) of different dendritic system in TZM-b1 cells.

- Antibacterial activity

For that, cationic dendrons **62-67**, were evaluated as antibacterial agents against *S. aureus* (Gram +) and *E. coli* (Gram -) bacteria. The results show that the compound **63** has the best antibacterial activity with respect to its analogous systems. For this reason just the activity of this compound has been compared with other similar dendritic systems<sup>20</sup> and some antibiotics (Table 9.7).

Compound	Number of cationic groups	<i>Staphylococcus aureus</i> (Gram +)		<i>Escherichia coli</i> (Gram -)	
		MIC (ppm)	MBC (ppm)	MIC (ppm)	MBC (ppm)
<b>63</b>	4	1	2	2	2
HOArOG <sub>2</sub> (NMe <sub>3</sub> I) <sub>4</sub>	4	2	4	4	4
G <sub>1</sub> O <sub>3</sub> (NH <sub>3</sub> Cl) <sub>6</sub>	6	2	2	2	2
Penicillin V	--	0,016	0,031	256	256
Tetracycline	--	0,125	16	1	128

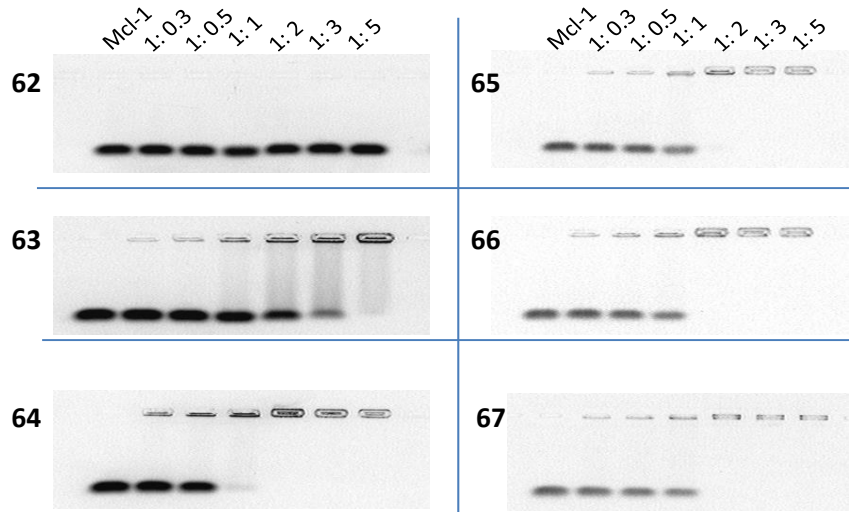
**Table 9.7** Antibacterial activity of different dendritic systems and some antibiotics.

These results allow determining that one factor that seems to significantly affect on the antibacterial activity is the balance between the hydrophobicity and hydrophilicity of the compound. Thus, the length of fatty acid of the functional group present at the focal point influences this balance. Compound **63** has shown good antibacterial activity against both kinds of bacteria and therefore acting as a broad spectrum antibacterial agent.

- Systems as carriers of nucleic acids

The same cationic compounds used for the antibacterial assay (**62-67**) were analysed as carriers in the delivery of nucleic acids. Systems **64-67** are able to form dendriplexes with anti-cancer siRNA Mcl-1 to concentrations above the CMC, from a siRNA: dendron charge ratio of 1:2 (Figure 9.10).



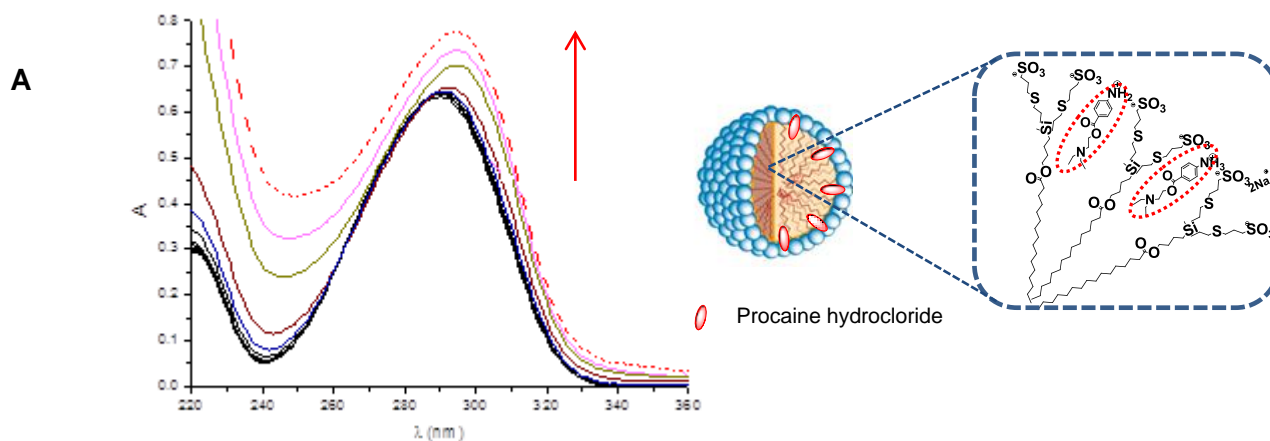


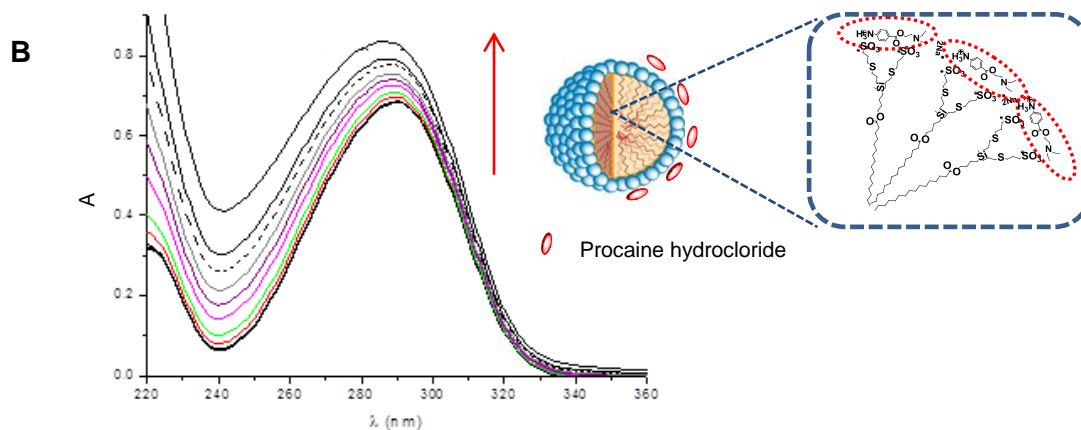
**Figure 9.10** Agarose gel electrophoresis experiment with dendrons **62-67** and siRNA Mcl-1 at different negative/positive charge ratio.

When comparing the ability of the two first generation systems (**62** and **64**) to retain nucleic acid, it is possible to observe that just the dendron capable of forming micelles (**64**) retains the anti-cancer siRNA. In this way, it can be concluded that the formation of supramolecular aggregates favors the nucleic acids retention in contrast to the free dendrons.

- Systems as carriers for drug delivery

Finally, we have studied the capacity of our amphiphilic dendrons to encapsulate drugs within the micelle formed from their self-assembly. To perform this spectrophotometric study, the system **47** and procaine have been used as an example. The assay has been carry out without and with NaCl to analyze the salt effect on the encapsulation process. The results are shown in Figure 9.11.





**Figure 9.11** Variation of absorbance by increasing of dendron concentration at related maximum absorption wavelength for procaine (**A**) without salt and (**B**) with salt.

If we compare the procaine hydrochloride UV-visible spectra in water in the presence of dendron without salt (Figure 9.11-A), it is possible to observe a small red shifting of the maximum of absorbance. This indicates that procaine is transferred from a highly polar phase ( $H_2O$ ) to a less polar site in the micellar phase.

The partition coefficient (**P**) obtained has value of 922. As we compare the partition coefficient obtained for dendron micelles with the one from surfactant micelles ( $P=282$ ), we can conclude that these micelles are more adequate media to solubilize this drug that conventional micelles of surfactant. The high value of coefficient partition is due mainly to the attractive electrostatic forces between the negative charged surface of micelles and the cationic drug.

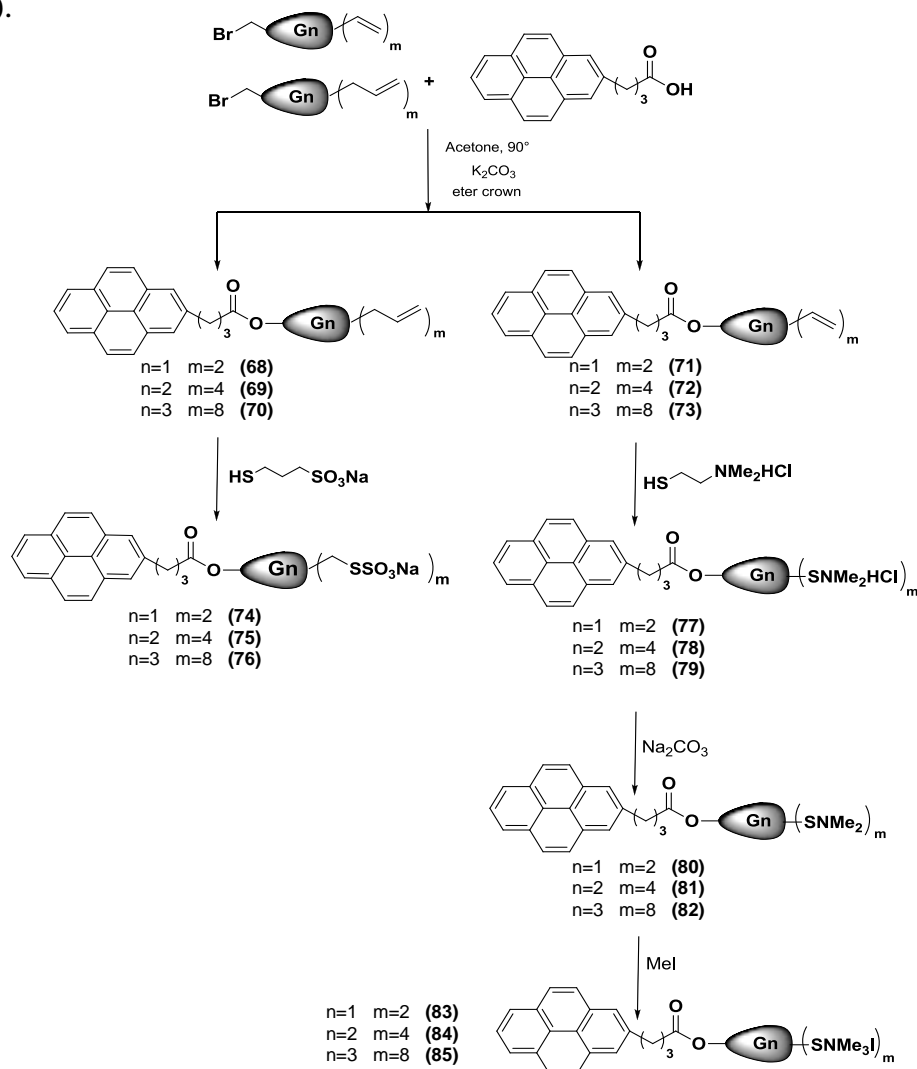
The study in presence of salt allows determining that the absorbance increases by increasing dendron concentration above CMC. In this case, the maximum absorption of procaine hydrochloride does not shift to higher wave lengths. So that, we believe that procaine solubilizes onto surface of micelles which is neutralized by salt addition being the polarity in this location similar to the water bulk.

### 9.2.3 Ionic carbosilane dendrons with pyrene at the focal point and CNTs dendronization.

A new synthetic methodology to obtain pyrene functionalized carbosilane dendrons at the focal point has been designed. These new systems have been used to dendronize carbon nanotubes.

#### a) Synthesis and characterization

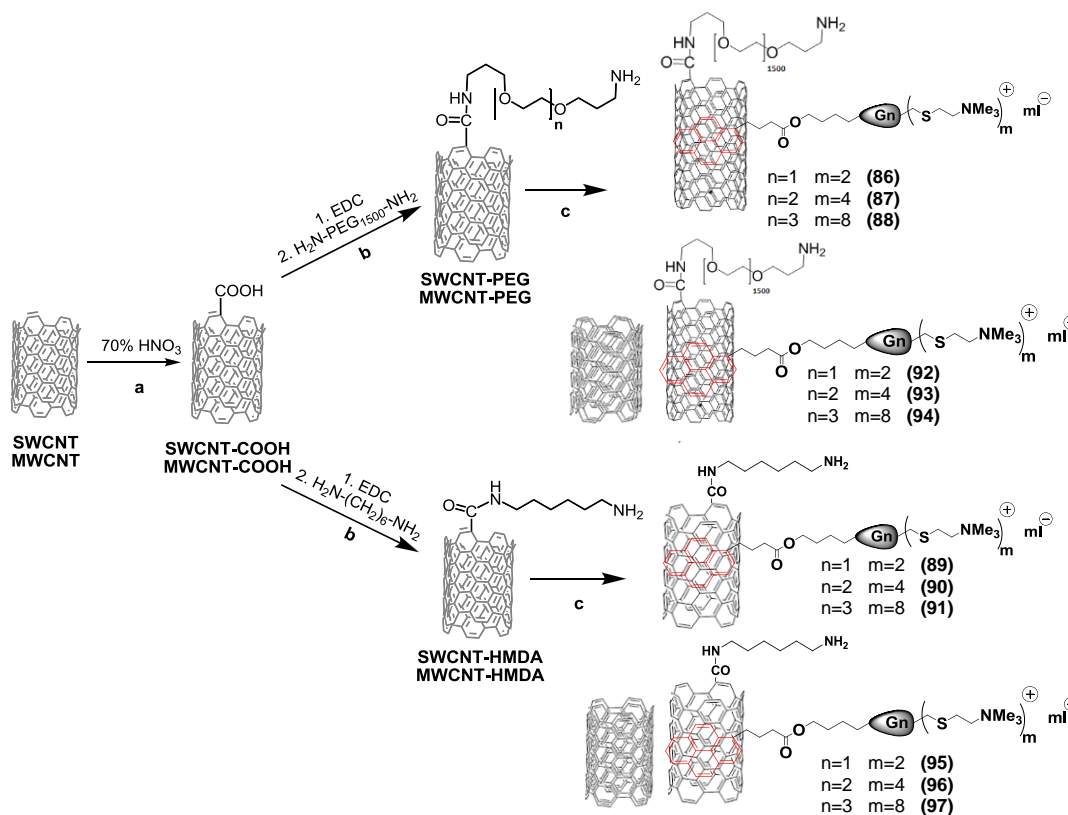
The synthesis of a variety ionic carbosilane dendrons with different peripheral functions (-NMe<sub>2</sub>HCl, -NMe<sub>3</sub>I and SO<sub>3</sub>Na) and pyrene at the focal point is described as follow (Scheme 9.5).



**Scheme 9.5** Synthesis of dendritic systems 68-85.

- Dendronization of CNTs with cationic dendrons

The compounds **83-85** have been used to dendronize carbon nanotubes. Thus, two types of carbon nanotubes, SWCNTs and MWCNTs have been oxidized and modified through covalent bond using PEG or HMDA chains. These systems (SWCNT-PEG, SWCNT-HMDA, MWCNT-PEG and MWCNT-HMDA) were non-covalently functionalized using the cationic carbosilane dendrons by  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions to obtain the hybrids **86-97** (Scheme 9.6).



**Scheme 9.6** CNT functionalization: (a) oxidation, (b) covalent functionalization and (c) non-covalent functionalization to obtain systems **86-97**.

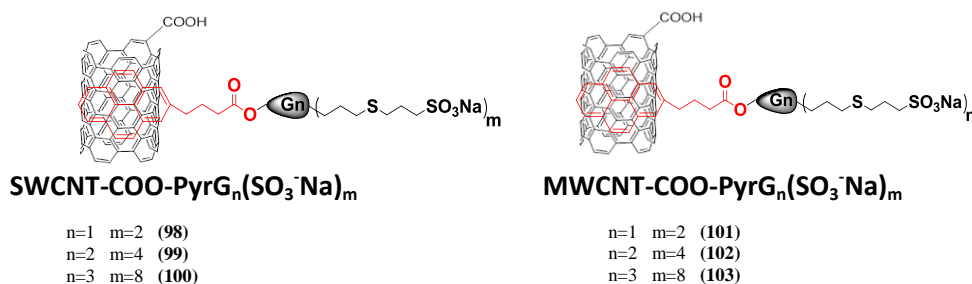
The hybrids CNT-dendron were characterized by fluorescence measurements. Pyrene-modified ionic dendrons demonstrated high affinity both to SWCNTs and to MWCNTs. Through fluorescence measurements was possible to determine that dendrons are adsorbed on SWCNTs more easily than MWCNTs. On the other hand, the adsorption on SWCNTs

depends on the generation of dendron being higher for the third generation system due to an increase of the hydrophobic interactions.

Finally, it was possible to establish the optimal CNTs-dendron ratio (w/w): 1:1 for SWCNT-dendron and 2:1 for MWCNT-dendron. With these conditions, it is possible to achieve the largest area of CNTs dendronized.

- Dendronization of CNTs with anionic dendrons

The compounds **74-76** have been used to dendronize carbon nanotubes by the same procedure described for cationic systems with the difference that oxidized nanotubes were used without covalent functionalization with PEG or HMDA.



**Figure 9.12** CNT functionalization with anionic dendrons **74-76**.

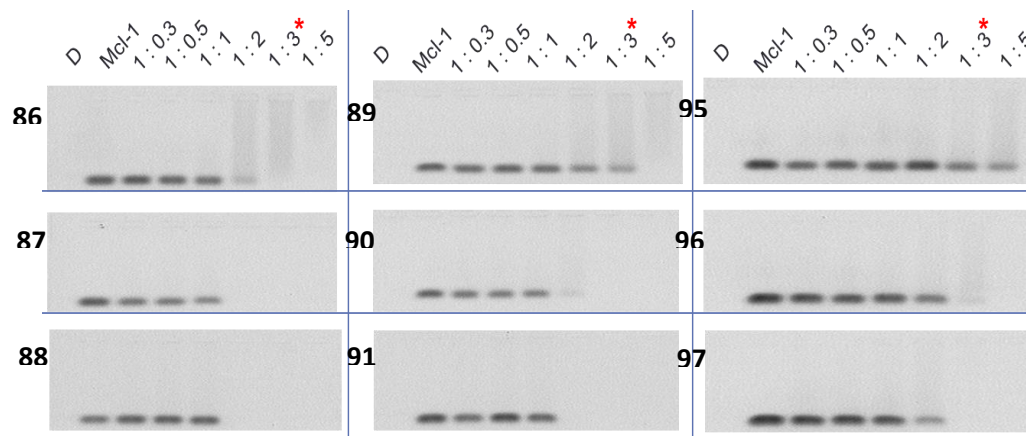
The studies of these hybrids by fluorescence measurements allow us to conclude that the adsorption process is better when we used SWCNTs. The formation of excimers in the solution when working with third generation dendrons affects the adsorption process.

#### a) Biomedical applications

Initially, evaluation of the toxicity in TZM-b1 cells of cationic dendrized CNTs (**86-97**), has been tested. The assay showed that the biocompatibility of the dendrons increases when they are attached to the carbon nanotube due to the inherent toxicity of the pyrene molecule.

The cationic systems **86-91** and **95-97** were analyzed as nucleic acids carriers. Due to the low capacity to adsorb the dendrons on the surface, the systems **92-94** were discarded.

Having compared the siRNA complexation profiles by cationic dendrons-modified SWCNTs and MWCNTs, a positive dendritic effect to siRNA binding from generation 1 to 3 was observed in all cases ( $G1 \ll G2 < G3$ ). In general, CNTs modified with dendrons of generation 2 and 3 bind siRNA much more efficiently than those modified with dendrons of generation 1 (Figure 9.13).

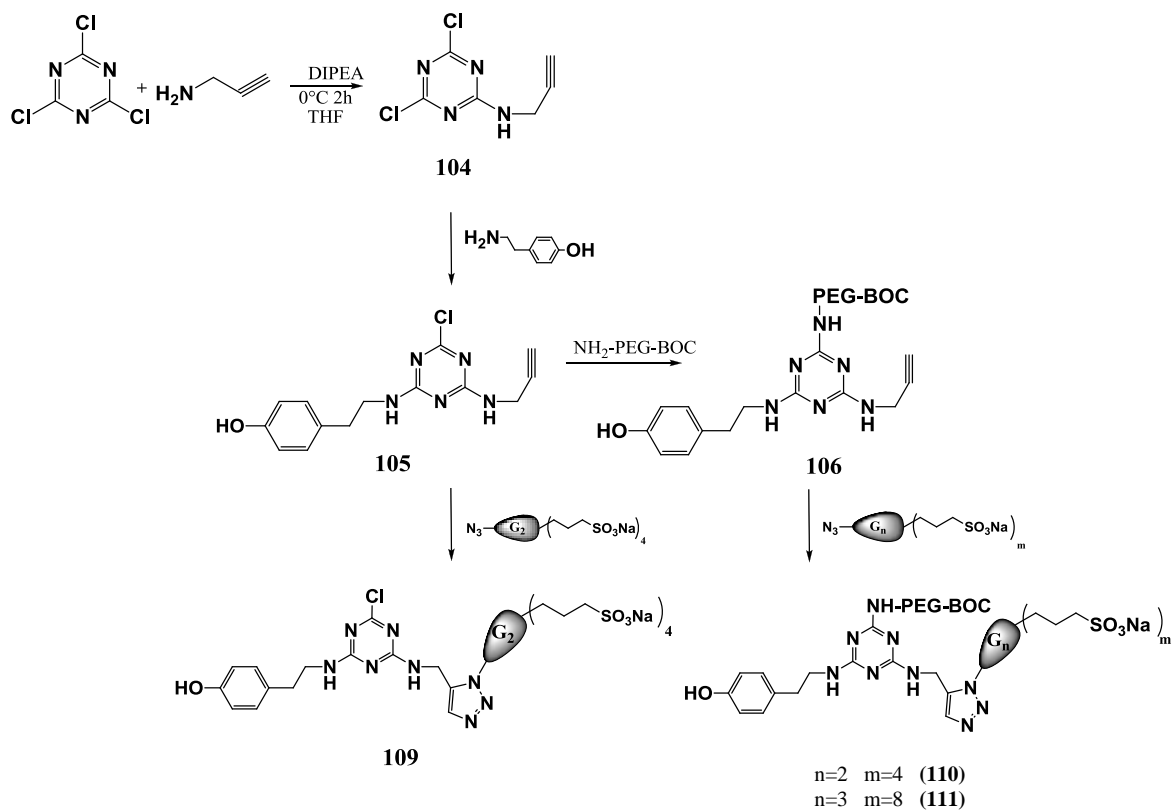


**Figure 9.13** Agarose gel electrophoresis form with dendrons **86-91** and **95-97** with siRNA Mcl-1 at different negative/positive charge ratio.

#### 9.2.4 Hybrid dendritic systems using triazine as core

Hybrid systems containing triazine at the core have been prepared using different types of couplings. In this way, it has been possible to perform mono, di and trisubstitution on the triazine using PEG, tyramine and propargylamine along with the subsequent dendronization using second and third generation anionic carbosilane dendrons (**105-111**). All these compounds have been isolated and characterized mainly by NMR and mass spectrometry (Scheme 9.7).

The obtained systems will allow understanding the effect of the PEG chain and the dendritic generation in future biomedical applications in which they are used.



**Scheme 9.7** Synthesis of the hybrid dendritic systems **104-111**.

The syntheses of these hybrid systems open the door to the preparations of a great variety of compounds with active fragments in different biomedical applications.

### 9.3 CONCLUSIONS

The scientific work here performed, has led to the following conclusions:

**I.** A synthetic methodology for the preparation of anionic carbosilane dendrimers with sulfate groups at the periphery has been optimized. This strategy is based on the sulfation reaction between the glycerol fragments present on the dendrimer surface and the SO<sub>3</sub>-Py adduct.

These systems are an alternative to the dendrimers previously prepared in our research group by azide-alkyne coupling reactions. This methodology substantially reduces the number of steps in which the reaction takes place and the time for obtaining the compounds. In the same way, this method avoids the use of metal catalysts like copper, making the reaction much cleaner and the purification process easier.

**II.** The viability study carried out in different cell lines with sulfated dendrimers allows us to relate the generation of the dendritic system with the toxicity, since in the three lines studied the second generation dendrimer (**10**) is more toxic than the first generation system (**9**). This behavior is directly related to the size of the dendritic system.

**III.** The study of the antiviral capacity of dendrimers **9** and **10** against HIV-1 in the epithelial cell line TZM-b1, shows that the second generation dendrimer (**10**) is more active than the first generation dendrimer (**9**), as a result of the increase in the number of negative charges at the surface and therefore as a consequence of a higher multivalent effect.

The dendrimer **10** is capable of inhibiting at 0,1 μM concentration about 100% HIV-1 infection in the X4 viral strain and close to 80% for the case of the R5 viral strain.

**IV.** A synthetic methodology for the preparation and characterization of three families of bow-tie dendritic systems, functionalized with sulfonate groups at the periphery (**23-31**) and different cores (hydroquinone, triazole ring or urea ) has been optimized. The



difference that exists in the nature of the core of the synthesized compounds, allows analyzing their effect on the toxicity and the antiviral activity.

**V.** The biocompatibility assays carried out using the bow-tie dendrimers on TZM-b1 epithelial cells allow to conclude that:

i) Second-generation systems, **24**, **27** and **30**, are more biocompatible than their third-generation analogs, **25**, **28** and **31**, which are toxic in the entire concentration range at which they were analyzed.

ii) Among the second generation systems, compound **27** shows no toxicity up to 10  $\mu\text{M}$ , unlike other systems that are toxic at lower concentration. These observations make it possible to determine that the nature of the core and dendritic generation have a considerable influence on the toxicity.

**VI.** Antiviral activity studies of compound **27** show that the greatest activity is found against X4 viral strains. Thus, this compound is able to inhibit HIV-1 infection from 0.5  $\mu\text{M}$  for the X4 viral isolate and from 5  $\mu\text{M}$  for the R5 isolate.

In addition, system **27** shows slightly higher antiviral activity than a third-generation dendron functionalized with sulfonate groups at the periphery ( $\text{NH}_2\text{G}_3(\text{SO}_3\text{Na})_8$ ) previously synthesized in our research group against to X4 isolate. On the other hand, the spherical dendrimer 2G-S16 achieves the same inhibition at concentration 10 times lower. This shows the influence of the topology on the antiviral activity of the systems.

**VII.** A synthetic method for the preparation of heterofunctionalized dendritic wedges with ionic groups at the periphery ( $\text{NMe}_3^+$  and  $\text{SO}_3^-$ ) and a fatty acid chain of different length, C6 and C16, at the focal point has been developed. Chemico-physical studies carried out on these systems allow to conclude that:

a) Dendrons functionalized with ionic groups at the periphery and palmitic acid at the focal point, **47-49** and **65-67**, are capable to form micelles in solutions without ionic strength at CMC between 110-240  $\mu\text{M}$  depending on the generation of the dendritic wedge. On the

other hand, among the systems functionalized with hexanoic acid just the third generation compounds (**46** and **64**) have micellar behavior due to the optimal hydrophilic-hydrophobic balance present in their structure.

b) The addition of an electrolyte as NaCl (20 mM) on the anionic dendron solutions considerably decreases the CMC values to a range between 1.5 and 8  $\mu\text{M}$ , depending of the dendron generation and the fatty acid present at the focal point. In contrast, under these conditions the analogous dendrons functionalized with ammonium groups at the periphery (**62-67**), are able to form micelles at higher concentrations than anionic systems (12-100  $\mu\text{M}$ ).

c) The micelles have spherical shape with diameters between 4 and 7 nm. The size decreases on increasing of the dendritic generation as consequence of a decrease of the aggregation number.

**VIII.** Cell viability studies carried out using anionic dendrons functionalized with a fatty acid chain at the focal point, demonstrated that third generation compounds (**46** and **49**) are non-toxic at concentrations below 50  $\mu\text{M}$  in TZM-b1 cells. The other systems have lower biocompatibility values.

**IX.** The result described above is contrary to the idea that toxicity increases with generation. Probably this effect is related to the micellar character, since the micelle size decreases with the generation. This fact could explain the observed behavior regarding the biocompatibility of such systems.

**X.** Compound **49** presents the best antiviral ability against HIV-1 infection with inhibition of 99.9% at 10  $\mu\text{M}$  against the two viral isolates (X4 and R5).

**XI.** The cationic systems **62-67** have shown activity as antibacterial agents against Gram + and Gram - bacteria, being the systems functionalized with hexanoic acid

the ones that present greater activity showing that it is necessary to achieve a correct hydrophobic-hydrophilic balance.

The bactericidal and bacteriostatic capacity is not related to dendritic generation, since the system with the highest activity is **63**. This compound would behave as a broad spectrum antibacterial agent because it acts efficiently against both Gram + and Gram - bacteria.

The activity that presents **63** is similar to that observed in some systems previously synthesized in our research group. For this specific case, the results show that the length of the hydrocarbon chain present at the focal point of the dendritic wedge influences the antibacterial activity of the dendrons.

**XII.** It has been possible to establish that micelles formed from amphiphilic carbosilane dendrons are able to encapsulate drugs, such as procaine, becoming an excellent future alternative for the delivery of molecules with pharmacological interest.

**XIII.** Cationic dendrons with palmitic acid at focal point **65-67**, as well as the third-generation dendron with hexanoic acid **64**, are capable to generate micelles that form dendriplexes with siRNA. However, those systems that do not form micellar aggregates are not capable of retaining siRNA. Then there exists a relationship between the micellar capacity and the formation of nanoconjugates.

**XIV.** A synthetic methodology for the functionalization of single and multiple-walled carbon nanotubes (SWCNT/MWCNT), with ionic carbosilane dendrons ( $\text{NMe}_3^+$  and  $\text{SO}_3^-$ ), functionalized with pyrene at the focal point has been developed.

**XV.** Dendronized carbon nanotubes with second- and third-generation cationic wedges are capable of forming nanoconjugates with anticancer siRNA Mcl-1, more efficiently than dendronized systems with first-generation wedges. Although, free dendrons also show nucleic acid retention capacity, the nanoconjugates formed from

dendronized CNTs have higher biocompatibility, being possible to work with them at concentrations below 0.1 mg / L.

**XVI.** Finally, a new synthetic methodology to obtain hybrid dendritic systems mono, di and trisubstituted with triazine core has been optimized. This synthetic procedure allowed establishing accurately trifunctionalized systems: an anionic carbosilane dendron with antiviral activity, a polyethyleneglycol chain that provides biocompatibility to the system and a unit of tyramine which allows to be labeled the obtained compounds with iodine.

## 9.4 REFERENCES

- (1) Sampathkumar, S.-G.; Yarema, K. J. In *Nanotechnologies for the Life Sciences*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2007**.
- (2) Tomalia, D. A.; Frechet, J. M. J. *J. Polym. Sci. A. Polym. Chem.* **2002**, *40*, 2719.
- (3) Stoddart, F. J.; Welton, T. *Polyhedron.* **1999**, *18*, 3575.
- (4) Raghupathi, K. R.; Guo, J.; Munkhbat, O.; Rangadurai, P.; Thayumanavan, S. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2200.
- (5) Apartsin, E. K.; Buyanova, M. Y.; Novopashina, D. S.; Ryabchikova, E. I.; Filatov, A. V.; Zenkova, M. A.; Venyaminova, A. G. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2014**, *6*, 1454.
- (6) Friedlander, T.; Mayo, A. E.; Tlustý, T.; Alon, U. *Plos. Comput. Biol.* **2015**, *11*, 1.
- (7) Wooley, K. L.; Hawker, C. J.; Frechet, J. M. J. *J. Chem. Soc. Perk. T. 1.* **1991**, 1059.
- (8) Solassol, J.; Crozet, C.; Perrier, V.; Leclaire, J.; Béranger, F.; Caminade, A.-M.; Meunier, B.; Dormont, D.; Majoral, J.-P.; Lehmann, S. *J. Gen. Viro.* **2004**, *85*, 1791.
- (9) Pospíšil, M.; Vannucci, L.; Fišerová, A.; Krausová, K.; Horvath, O.; Křen, V.; Mosca, F.; Lindhorst, T. K.; Sadalapure, K.; Bezouška, K. In *Progress in Basic and Clinical Immunology*; Springer: **2001**, p 343.
- (10) Stevelmans, S.; Van Hest, J.; Jansen, J.; Van Boxtel, D.; De Brabander-van den Berg, E.; Meijer, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7398.
- (11) Gajbhiye, V.; Palanirajan, V. K.; Tekade, R. K.; Jain, N. K. *J. Pharm. Pharmacol.* **2009**, *61*, 989.
- (12) Kensinger, R. D.; Catalone, B. J.; Krebs, F. C.; Wigdahl, B.; Schengrund, C.-L. *Antimicrob. Agents.* **2004**, *48*, 1614.
- (13) Lozano-Cruz, T.; Ortega, P.; Batanero, B.; Copa-Patiño, J. L.; Soliveri, J.; de la Mata, F. J.; Gómez, R. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 19294.
- (14) Moreno, S.; Szwed, A.; El Brahmī, N.; Milowska, K.; Kurowska, J.; Fuentes-Paniagua, E.; Pedziwiatr-Werbicka, E.; Gabryelak, T.; Katir, N.; de la Mata, F. J. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 25942.
- (15) Alonso, B.; Cuadrado, I.; Morán, M.; Losada, J. *J. Chem. Soc.* **1994**, 2575.
- (16) Cuadrado, I.; Morán, M.; Losada, J.; Casado, C.; Pascual, C.; Alonso, B.; Lobete, F.; Newkome, G. *Vol. 3JAI, Greenwich, CT.* **1996**.
- (17) Türk, H.; Haag, R.; Alban, S. *Bioconjug. Chem.* **2004**, *15*, 162.
- (18) Galán, M.; Fuentes-Paniagua, E.; de la Mata, F. J.; Gómez, R. *Organometallics.* **2014**, *33*, 3977.
- (19) Sánchez-Rodríguez, J.; Díaz, L.; Galán, M.; Maly, M.; Gómez, R.; de la Mata, F. J.; Jiménez, J. L.; Muñoz-Fernández, M. *J. Biomed. Nanotech.* **2015**, *11*, 1783.
- (20) Fuentes-Paniagua, E.; Sánchez-Nieves, J.; Hernández-Ros, J. M.; Fernández-Ezequiel, A.; Soliveri, J.; Copa-Patiño, J. L.; Gómez, R.; de la Mata, F. J. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 7022.