

DENDRÍMEROS: MACROMOLÉCULAS VERSÁTILES CON INTERÉS INTERDISCIPLINAR

*Beatriz Alonso Garrido
Carmen M. Casado Santana*

Departamento de Química Inorgánica. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid

RESUMEN

Los dendrímeros son una clase especial de polímeros que presentan estructuras bien definidas, altamente ramificadas en su interior y con numerosos grupos funcionales en la superficie. La posibilidad de controlar su constitución química e incorporar diferentes grupos funcionales en posiciones específicas ha llevado a que las moléculas dendríticas ofrezcan un abanico de nuevas propiedades y aplicaciones que les confiere un importante y reconocido interés interdisciplinar en áreas tan diversas como son la química inorgánica, orgánica, analítica, la biología, el diseño de nuevos materiales, la farmacología, la nanotecnología, etcétera. En este artículo proporcionamos una visión muy general de este tipo de macromoléculas, su estructura, métodos de síntesis y algunas de sus aplicaciones.

1. INTRODUCCIÓN

Los polímeros, también conocidos como macromoléculas, son moléculas de gran tamaño que se distinguen por tener una masa molecular elevada y por estar formados por múltiples unidades que se repiten, denominadas monómeros. Existen polímeros naturales como las proteínas, los ácidos nucleicos, la celulosa y también convivimos con muchos polímeros sintéticos, en su mayoría orgánicos, como el teflón, nailon, plexiglás, polietileno, aunque también los hay de naturaleza inorgánica como las siliconas. La química de los polímeros ha sido una de las áreas sobre las que se ha investigado con creciente intensidad a lo largo de los años, quizá porque muchos de los materiales que nos rodean y que utilizamos habitualmente están formados por este tipo de macromoléculas. Por este motivo, en la actualidad sigue ocupando un puesto preponderante en muy diversos campos de investigación.

Después de los primeros trabajos sobre los principios fundamentales de las reacciones de polimerización llevados a cabo por Hermann Staudinger en los años 20 (Staudinger, 1920), la mayor parte de las investigaciones estuvieron enfocadas en la síntesis y caracterización de polímeros lineales. En muchos de los casos, los métodos de síntesis convencionales no permitían controlar el peso molecular, ni la posición de los átomos, por lo que en ocasiones se obtenían productos insolubles y de estructuras poco definidas.

Más adelante, con la Teoría de las Redes Infinitas, Flory (Flory, 1941) y Stockmayer (Stockmayer, 1943) comenzaron con la química de ramificación molecular hace ahora unos setenta años. Estos investigadores unen las cadenas de los polímeros lineales dando lugar a polímeros entrecruzados o reticulares, que presentan propiedades diferentes a las de los lineales, pero en ninguno de los casos se puede controlar la arquitectura del polímero. El interés por introducir ramificaciones en los materiales poliméricos surge del deseo de modificar sus propiedades físicas, químicas y mecánicas, convirtiéndose en un tema de interés y actividad creciente en los últimos años.

A finales de la década de los 70, impulsado por los primeros trabajos sobre moléculas en cascada publicados por Vögtle y colaboradores (Buhleier y colaboradores, 1978), emergió una nueva

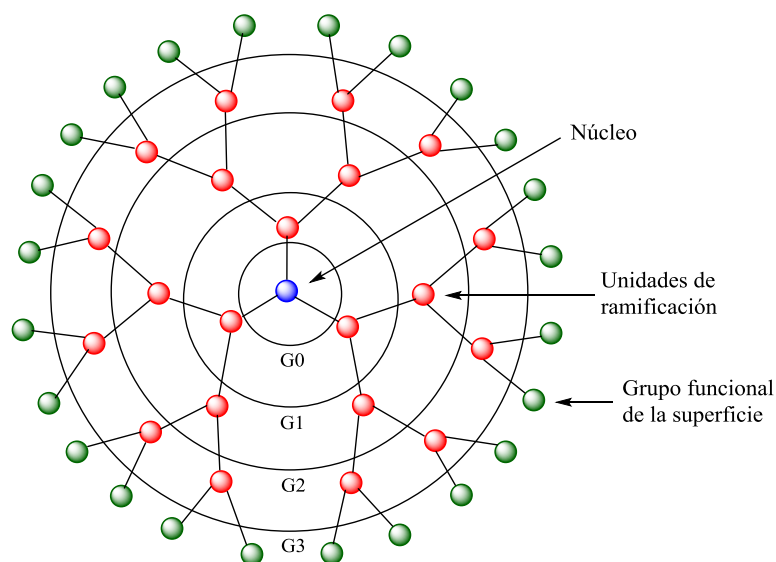
clase de arquitecturas poliméricas llamadas *polímeros dendríticos*. Este tipo de macromoléculas dendríticas comprenden principalmente a los polímeros hiperramificados y los dendrímeros, ambos formados por sucesivas unidades de ramificación. En concreto, los dendrímeros forman parte de los polímeros, pero su diferencia radica en que la distribución de las unidades que constituyen los polímeros lineales es probabilística, en tanto que, en el caso de los dendrímeros, se tiene una estructura química precisa, donde los enlaces químicos entre los átomos pueden ser descritos con exactitud. Desde mediados de los 80 el interés en estas nuevas macromoléculas ha crecido tanto, que gradualmente se ha ido convirtiendo en una de las áreas más interesantes de la ciencia de los polímeros y la ingeniería y, sin ninguna duda, constituyen el tipo de polímeros artificiales más original diseñado en los últimos 20 años.

2. ¿QUÉ SON LOS DENDRÍMEROS?

Los dendrímeros son polímeros que presentan una arquitectura regular bien definida y altamente ramificada y cuya originalidad radica en el hecho de que su tamaño y geometría pueden ser específicamente controladas en su síntesis, con el fin de que posean propiedades físicas y químicas prediseñadas y específicas (Newkome, 1994-2005; Fréchet y Tomalia, 2002).

Los dendrímeros se construyen sistemáticamente, generación tras generación, a partir de un centro molecular polifuncional reactivo que actúa como núcleo central de crecimiento. En la Figura 1 se muestra como ejemplo la estructura de un dendrímero en el que tres ramas emanan de un núcleo inicial tridireccional. Cada nueva capa de ramas se construye sobre los extremos terminales libres de la anterior, dando lugar a sistemas ordenados de monómeros que constituyen las diferentes Generaciones G ($G_0, G_1, G_2, G_3, \dots$). A medida que las capas se van formando alrededor del núcleo inicial, surge la naturaleza fractal o dendrítica de la estructura molecular creciente: las grandes zonas se asemejan a las pequeñas formadas por agrupaciones de monómeros, presentando por ello los dendrímeros un tipo de simetría que se conoce como simetría de escala.

Figura 1. Representación esquemática de un dendrímero.

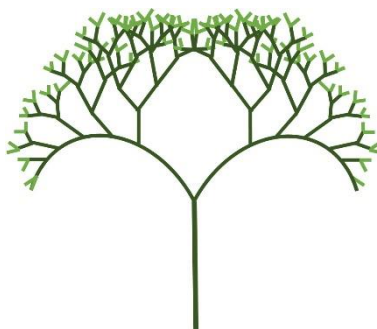


La selección apropiada del núcleo central y de las ramas de crecimiento gobierna el número de grupos funcionales en la superficie, así como el tamaño, porosidad, densidad, tipo de cavidades internas, naturaleza hidrófoba o hidrófila de la macromolécula, solubilidad, etc. En definitiva, la posibilidad de elegir y variar adecuadamente la naturaleza y topología, tanto del núcleo central, como de las unidades de ramificación y grupos situados en la periferia del dendrímero, permite manipular la

composición exacta y las características estructurales de las macromoléculas, y así diseñar moléculas discretas de dimensiones nanoscópicas, controlando la reactividad y propiedades de las mismas.

Este tipo de crecimiento y la simetría de los dendrímeros recuerda claramente a la que presentan los árboles en la Naturaleza (Figura 2), de ahí que el término dendrímero se creara a partir del vocablo que en griego significa árbol, ($\delta\epsilon\nu\delta\rho\nu$ = dendron) y del sufijo mer que por analogía con los polímeros indica la unidad estructural más pequeña que se repite para dar una macromolécula mayor. Por este mismo motivo se utilizan también los términos *árboles moleculares* o *arbores* para designar esta clase de macromoléculas.

Figura 2. Estructura arborescente de los dendrímeros.



Hay que remarcar que su topología ramificada única les confiera propiedades que difieren frecuentemente de las de los polímeros lineales, estimulando de esta forma el interés y curiosidad de miles de investigadores en todo el mundo.

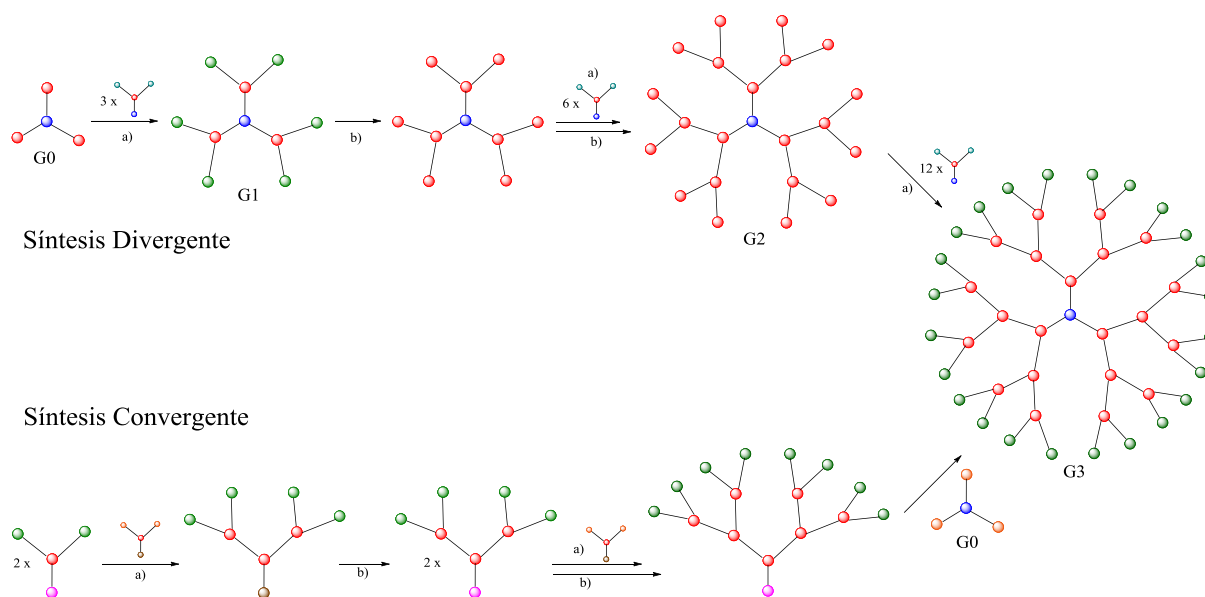
3. MÉTODOS DE SÍNTESIS

Tradicionalmente se han utilizado dos rutas principales de síntesis, ambas basadas en procesos iterativos, y conocidas como método divergente y método convergente.

La primera de ellas, síntesis *divergente*, fue desarrollada por los grupos de investigación de Tomalia y Newkome en el año 1985 (Newkome y colaboradores, 1985; Tomalia y colaboradores, 1985), sobre la base de los trabajos pioneros de Vögtle sobre moléculas en cascada (Buhleier y colaboradores, 1978). El dendrímero se construye mediante etapas repetitivas a partir de un núcleo central multifuncional, introduciendo reiteradamente nuevos centros de ramificación (Figura 3). El mismo grupo funcional se ensambla sobre el extremo de cada nueva rama, con objeto de continuar el proceso de división y obtener la generación superior. El crecimiento del dendrímero se produce capa tras capa, desde dentro hacia afuera, recordando la estructura de una cebolla¹. El principal inconveniente del método divergente es que requiere un gran exceso de la especie monómera utilizada como unidad de crecimiento, con el fin de asegurar que todas las funciones periféricas reaccionen. Al ir aumentando las generaciones, la utilización de este exceso es cada vez más importante, y como resultado, las purificaciones de los productos dendríticos finales se hacen cada vez más difíciles.

¹ El crecimiento del dendrímero se produce de un modo totalmente controlado por el número de grupos funcionales del núcleo, N_c , y el número de grupos funcionales de las ramas, N_r , de forma que el número de grupos funcionales de la periferia es $Z = N_c \times N_r^G$, siendo G el número de generaciones.

Figura 3. Métodos divergente y convergente para la síntesis de dendrímeros.



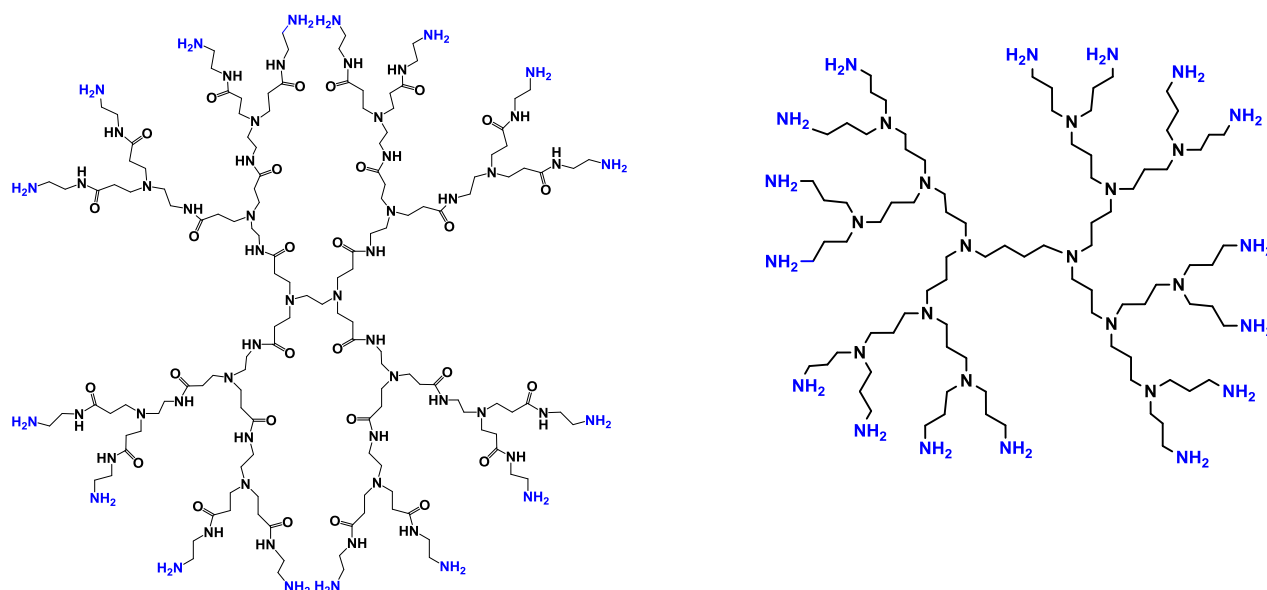
En el método *convergente*, la síntesis del dendrímero comienza por lo que finalmente será la superficie externa del mismo y progresa hacia el interior, siendo en esencia el proceso inverso al anterior. Se construyen previamente las ramas funcionalizadas, bloque que se conoce con el nombre de *dendrón*, que poseen una sola unidad reactiva, denominada punto focal, para unirse a otro monómero y continuar su crecimiento, o para unirse finalmente al núcleo central polifuncional y terminar así el ensamblaje del dendrímero. Este procedimiento fue simultáneamente desarrollado en el año 1990 por los grupos de Fréchet (Hawker y Fréchet, 1990), y Miller (Miller y Neenan, 1990). Este último método ofrece por tanto un mayor control sobre los grupos funcionales de la superficie dendrítica que la síntesis divergente. Por otro lado, el hecho de trabajar con estructuras de menor tamaño y con un menor número de centros reactivos permite utilizar un menor exceso de la unidad de crecimiento. Sin embargo, una limitación del método convergente es que al aumentar el tamaño del dendrón, se produce también una mayor congestión estérica en el centro reactivo del mismo (punto focal). Este hecho limita el tamaño de las macromoléculas que pueden prepararse por esta vía.

En cualquiera de los dos tipos de estrategias es fundamental la total conversión de todas las posiciones terminales reactivas, ya que una conversión incompleta daría lugar a defectos en las ramas que modificarían la topología del dendrímero y podrían afectar a las propiedades del mismo.

Debido principalmente a impedimentos estéricos, el acceso a ciertas arquitecturas dendríticas solamente puede alcanzarse mediante una combinación de ambos métodos. La unión final de dendrones construidos convergentemente puede facilitarse mediante el uso de dendrones sintetizados de manera divergente, que posean grupos terminales menos congestionados.

Estos métodos tradicionales de síntesis son costosos y consumen mucho tiempo lo que limita su accesibilidad comercial a los dendrímeros PAMAM[®] (dendrímeros poliaminoamida), PPI o DAB[®] (dendrímeros polipropilenimina) (Figura 4), PMMH[®] (dendrímeros de fósforo) y bis-MPA[®] (dendrímeros ácido 2,2-bis(metilol)propiónico).

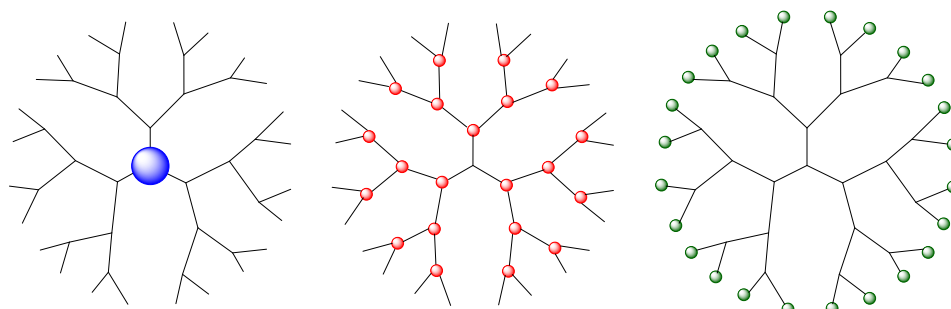
Figura 4. Dendrimeros PAMAM[®] y PPI o DAB[®] de tercera generación con 16 grupos amina en la periferia de su estructura.



Más recientemente se han desarrollado nuevos procedimientos de síntesis, para obtener dendrímeros de altas generaciones, que evitan las purificaciones tediosas, permiten obtener mayores rendimientos y reducir el número de etapas de reacción (Carlmark y colaboradores, 2009). Así, por ejemplo, en 2005 se empezó a utilizar la *Química Click* (reacción entre una azida y un triple enlace, catalizada por cobre) que ha permitido obtener dendrímeros sin apenas purificaciones. En 2008, mediante un “método acelerado” basado en la química click, se han sintetizado dendrímeros utilizando un menor número de etapas y en las que no ha sido necesario el uso de grupos protectores o activantes. El principal inconveniente en estos procesos es que se dan en condiciones muy específicas y limitadas.

Aunque los primeros dendrímeros sintetizados eran de naturaleza exclusivamente orgánica, posteriormente la conformación y propiedades de los dendrímeros se han modificado mediante la introducción de grupos funcionales en distintas posiciones de la estructura dendrítica. Se han preparado dendrímeros que contienen heteroátomos tales como silicio y fósforo (Majoral y Caminade, 1999) o metales (Hearshaw y Moss, 1999; Newkome y colaboradores, 1999; Chase y colaboradores, 2004) que incorporen centros redox, sitios catalíticamente activos, o grupos fluorados (García-Bernabé y colaboradores, 2004), cromóforos, quirales, mesógenos, fotoactivos, etcétera. Así, aunque inicialmente el principal objetivo era la síntesis de dendrímeros de gran tamaño, posteriormente el interés se desplazó hacia la obtención de árboles moleculares con grupos funcionales que pueden servir para obtener nuevos materiales con propiedades específicas. Entre este tipo de macromoléculas destacan aquellas que contienen metales, denominadas *metalodendrimeros*. En ellos, el centro metálico puede estar situado en diferentes posiciones de la estructura dendrítica: constituir el núcleo, formar parte del esqueleto o decorar la periferia (Figura 5).

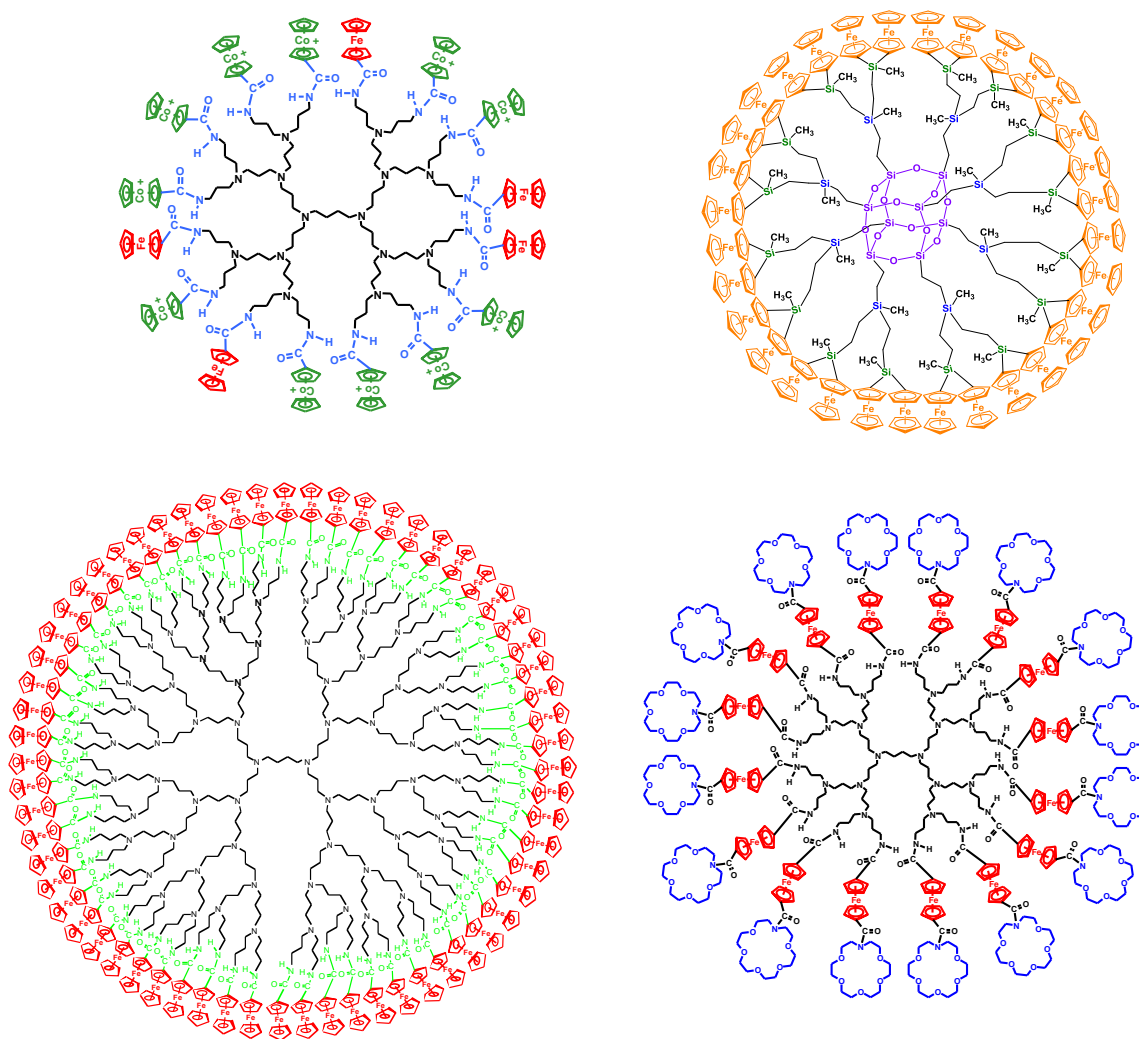
Figura 5. Localización de los centros metálicos en la estructura de un dendrímero.



Balzani (Denti y colaboradores, 1991) y Newkome (Newkome y colaboradores, 1991) fueron los primeros en incorporar centros metálicos a dendrímeros, utilizando los metales como puntos de ramificación o introduciéndolos mediante complejación en puntos de unión específicos, respectivamente. La incorporación de metales confiere a los dendrímeros novedosas e interesantes propiedades físicas, ópticas, electroquímicas, fotoquímicas, biológicas y catalíticas (Astruc y colaboradores, 2010; Casado y colaboradores, 2012).

Algunos ejemplos de este tipo de dendrímeros desarrollados en nuestro grupo de investigación, se muestran en la Figura 6.

Figura 6. Ejemplos de dendrímeros funcionalizados con unidades organometálicas.



No hay duda de que el número de tipos diferentes de arquitecturas dendríticas sólo está limitado por la imaginación de los químicos. No es sorprendente, por tanto, que se hayan descrito numerosas aplicaciones potenciales para dendrímeros en los innumerables artículos y revisiones publicadas en la literatura científica.

4. APLICACIONES DE LOS DENDRÍMEROS

La investigación sobre dendrímeros ha ido evolucionado con el tiempo. Durante los años 80 se prestó atención a los dendrímeros porque son macromoléculas estéticamente bellas, estructuralmente perfectas y altamente simétricas, desarrollándose diferentes procedimientos sintéticos. En la década de los 90 se produce un crecimiento exponencial “explosivo” de trabajos y patentes publicadas sobre este

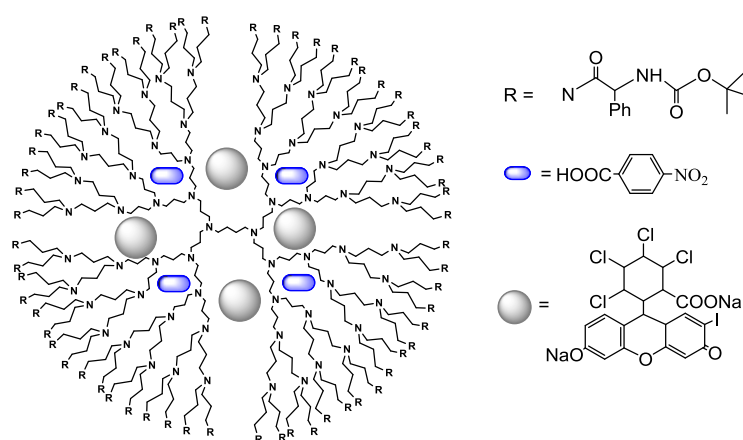
tipo de macromoléculas. Por su peculiar topología, los dendrímeros son unas moléculas muy atractivas, ya que el hecho de poder predeterminar su composición y arquitectura hace que muestren un conjunto de propiedades tanto físicas como químicas que determinan su posible aplicación. Por este motivo, el campo de los dendrímeros sigue siendo atractivo. Además de nuevos retos de síntesis, las moléculas dendríticas ofrecen un abanico de nuevas propiedades y aplicaciones que no se encuentran en ningún otro tipo de compuestos y que las confiere un importante y reconocido interés interdisciplinar. En este sentido, los dendrímeros han sido investigados para usos en catálisis biomimética, como vehículos para drogas y medicamentos, como portadores de centros catalíticos para catálisis química, como componentes de materiales, etcétera.

4.1. Dendrímeros como receptores o receptáculos (cajas dendríticas)

Los dendrímeros, que en muchas ocasiones poseen cavidades internas, se han convertido en uno de los principales bloques de crecimiento empleados en el campo de la Química Supramolecular, concretamente en las áreas del autoensamblaje y reconocimiento molecular, ya que son unas moléculas adecuadas para actuar como anfitriones de otras (sistema “anfitrión-huésped”).

Meijer y colaboradores fueron los primeros que demostraron el potencial que tienen los dendrímeros como receptores o receptáculos (Jansen y colaboradores, 1994, 1996). Emplearon un dendrímero de poli(propilamina) con 64 ramas modificadas con aminoácidos L-fenilalanina protegidos con tert-butiloxycarbonilo (t-BOC) en el grupo amino (Figura 7). Estas moléculas se denominan cajas dendríticas, debido a que su estructura se caracteriza por volúmenes interiores huecos flexibles, y por una periferia muy congestionada estéricamente y con enlaces de hidrógeno, que forman una corteza rígida. Cuando estas cajas se construyen en presencia de las moléculas huésped, éstas son capturadas en las cavidades internas de las cajas dendríticas. La difusión de las moléculas huésped a la disolución, fuera de las cajas, es extremadamente lenta debido al empaquetamiento exterior. Estos dendrímeros fueron capaces de atrapar un máximo de 6 radicales 3-carboxi-proxil y, en otros experimentos, 4 moléculas de Rosa de Bengala y de 8 a 10 moléculas de ácido p-nitrobenzoico en los huecos internos que la arquitectura dendrítica forma. Estos huéspedes se liberan de una forma controlada. Después de una hidrólisis suave de los grupos protectores t-BOC, la corteza es perforada, permitiendo la extracción de los huéspedes más pequeños, el ácido p-nitrobenzoico. Condiciones de hidrólisis más severas rompen los enlaces peptídicos, perforando aún más la superficie globular del dendrímero, creando aperturas suficientemente grandes como para extraer la Rosa de Bengala, el huésped más grande.

Figura 7. Dendrímero PPI como “caja dendrítica”.



Son muchos los trabajos que se han publicado en esta línea, sobre la encapsulación de moléculas neutras como yodo, piridina, ácido benzoico, etcétera, algunas con interés foto físico, nanopartículas y muchos medicamentos. Esta peculiaridad permite su uso en una gran variedad de

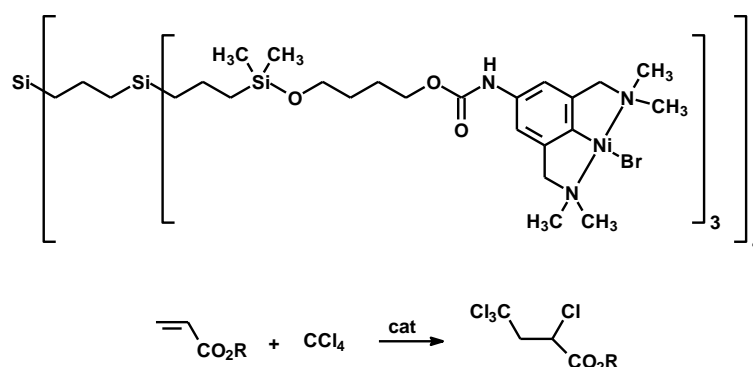
aplicaciones tales como liberación de medicamentos, catálisis, así como interesantes aplicaciones tecnológicas (Astruc y colaboradores, 2010).

4.2. Dendrímeros en catálisis

La catálisis constituye un área en la cual los dendrímeros, y más concretamente los metalodendrímeros, tienen interesantes aplicaciones (Astruc y Chardac, 2001). Los dendrímeros funcionalizados con metales situados en posiciones específicas pueden combinar las ventajas de la catálisis homogénea y heterogénea, ya que teniendo dimensiones nanoscópicas son solubles en un amplio rango de disolventes, y pueden separarse de la disolución mediante técnicas como nanofiltración o diálisis.

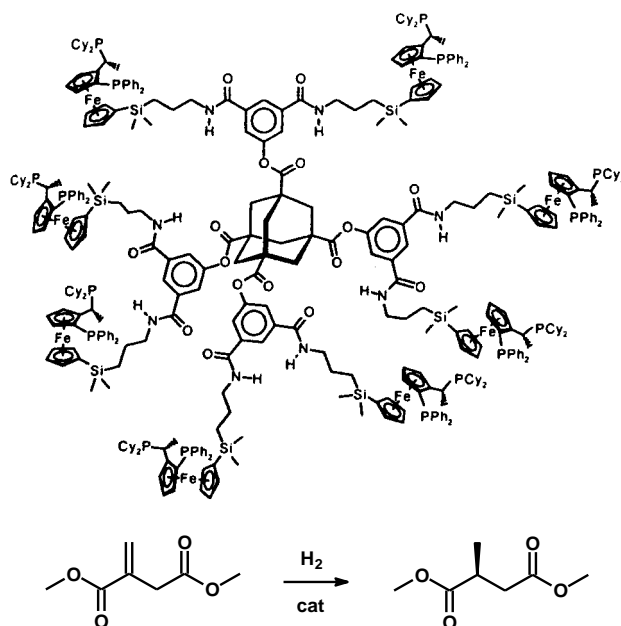
El primer ejemplo de catálisis con dendrímeros fue publicado por van Koten y colaboradores, que funcionalizaron las generaciones cero y uno de dendrímeros carbosilano con hasta doce complejos diaminoarilníquel(II) (Knapen y colaboradores, 1994) (Figura 8). Estos dendrímeros se utilizaron como catalizadores en la reacción de Kharasch de adición de tetraclorometano a metacrilato. La actividad catalítica del catalizador dendrítico de primera generación, con doce átomos de Ni(II), es un 30% menor que la del compuesto análogo monómero. Sin embargo, se ha demostrado que es posible la aplicación de este sistema catalítico en un proceso continuo utilizando un reactor de membrana.

Figura 8. Metalodendrímero de van Koten que cataliza la adición de Kharasch de polihaloalcanos a dobles enlaces C=C.



Togni y colaboradores sintetizaron dendrímeros que contienen ligandos quirales difosferroceno (Köllner y colaboradores, 1998) (Figura 9) y obtuvieron los correspondientes complejos de rodio con estos dendrímeros. Estos complejos de Rh catalizan la hidrogenación del dimetilitaconato. El exceso enantiomérico obtenido es del 98%, muy similar al obtenido con el análogo mononuclear del 99%. Los dendrímeros estudiados son de baja generación, pero se pueden separar de la mezcla de reacción con una membrana de nanofiltración.

Figura 9. Dendrúmero con ocho ligandos quirales difosfinoferroceno.



En los primeros ejemplos en los que se emplearon dendrímeros en aplicaciones catalíticas, los centros metálicos se encontraban situados en la periferia, de tal forma que los centros catalíticos eran más fácilmente accesibles para los sustratos. A medida que aumenta la generación se produce una más alta densidad local de centros activos, que puede transformarse, en algunos casos, en un efecto catalítico favorable, conocido como “efecto dendrítico positivo”, mientras que en otros da lugar a un “efecto dendrítico negativo” debido a impedimentos estéricos (Chow y colaboradores, 2003). Posteriormente se han desarrollado sistemas dendríticos más sofisticados en los que la catálisis se desarrolla en el interior del dendrúmero. En estos casos el dendrúmero juega el papel de un nanoreactor. La localización del centro activo en el núcleo dendrítico permite ejercer un efecto protector del sitio catalítico, aumentando la selectividad en algunos casos y biometizando el comportamiento catalítico de las enzimas naturales (Wang y Astruc, 2013).

4.3. Dendrimeros en medicina

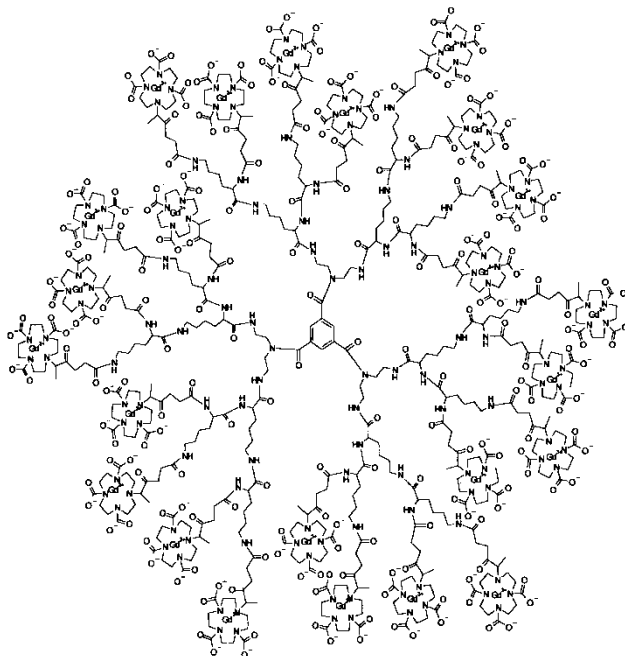
Las características estructurales de los dendrímeros, tales como la monodispersidad, la posible presencia de cavidades en su interior, así como la gran variedad de grupos funcionales que pueden poseer tanto en el núcleo, el interior o en su superficie, hacen de estas moléculas unos análogos sintéticos muy parecidos a las biomoléculas y por ese motivo las más recientes e interesantes aplicaciones de los dendrímeros, en lo que se refiere al aspecto técnico y comercial, se están desarrollando en las áreas biomédica y farmacéutica.

En medicina los dendrímeros tienen posibles aplicaciones, entre otras, como herramientas de diagnóstico, agentes terapéuticos, reconocimiento molecular, vehículos de transporte de genes y fármacos, etcétera. Los dendrímeros con múltiples ligandos idénticos, es decir, con una alta densidad local de grupos activos, son muy atractivos para la farmacología, ya que estas estructuras pueden proporcionar una amplificación del centro activo.

El uso de estructuras dendríticas para diagnóstico se basa también en la posibilidad de multiplicar ciertas funciones y obtener, por tanto, una intensificación de la señal, mayor sensibilidad, debido a una respuesta aditiva. En *Resonancia Magnética de Imagen*, método de diagnóstico clínico para visualizar órganos, tejidos y vasos sanguíneos, se utilizan habitualmente monómeros de Gd(III), como *agentes de contraste*, que se eliminan rápidamente del torrente sanguíneo. Con objeto de aumentar el tiempo de permanencia del agente de contraste, se han utilizado dendrímeros con cationes de gadolinio(III)

anclados en la superficie. Los resultados más prometedores se han obtenido con un dendrímero, denominado Gadomer 17, que consiste en un núcleo central tridireccional al que se unen dendrones lisina de segunda generación, con un total de 24 quelatos macrocíclicos de Gd(III) (Figura 10) (Krause y colaboradores, 2000).

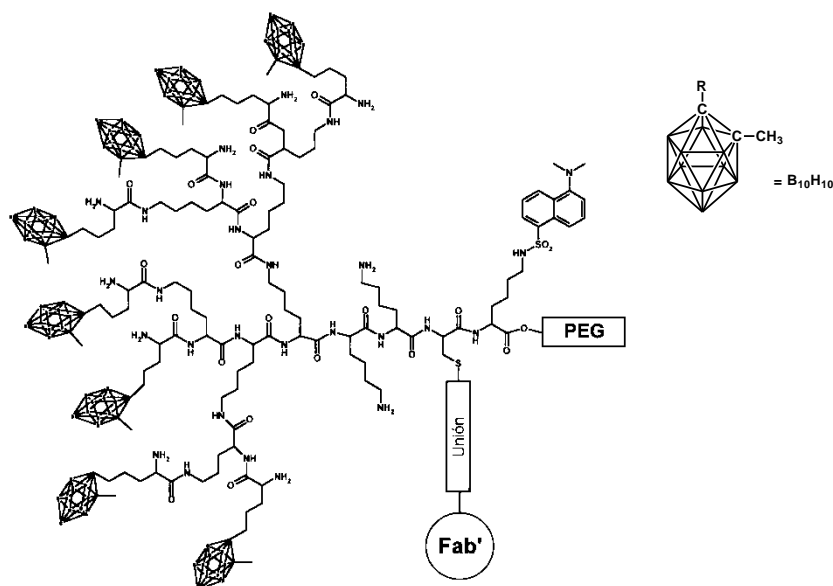
Figura 10.- Estructura del dendrímero “Gadomer 17” (24 iones complejados de Gd^{3+}).
Utilizado como agente de contraste en Resonancia Magnética de Imagen.



Las ventajas de este dendrímero son una difusión más lenta a la región extravascular que los compuestos utilizados de bajo peso molecular, los monómeros de Gd (III), y una eficiente eliminación renal, no como otros compuestos de Gd(III) de alto peso molecular basados en albúmina y dextrano que no se eliminan fácilmente (Tøth y colaboradores, 1996; Weinmann y colaboradores, 1997).

Los dendrímeros pueden emplearse también como *agentes terapéuticos*. Este es el caso de los dendrímeros modificados con clústeres de boro, probados en la terapia de captura de neutrones por boro (BNCT, boron neutron capture therapy), con la que se pueden tratar ciertas formas de cáncer incurable de manera no invasiva. En esta terapia, la generación de productos energéticos y citotóxicos a partir de reacciones de fisión nuclear entre neutrones de baja energía e isótopos de boro ^{10}B se emplea para destruir células malignas. Si una cantidad suficiente de ^{10}B se puede transportar o coordinar selectivamente hasta las células tumorales, entonces estas células se pueden destruir mediante irradiación con neutrones de baja energía, sin afectar a otras células. Un agente eficiente para esta terapia tiene que estar enriquecido en ^{10}B y ser soluble en agua. Moroder y colaboradores (Qualmann y colaboradores, 1996) consiguieron esto con un dendrímero de polilisina que contiene un clúster de boro en cada una de sus ocho ramas terminales, y además consiguieron selectividad enlazando al dendrímero un anticuerpo (Fab') que se acopla selectivamente a las células cancerígenas (Figura 11).

Figura 11. Dendrúmero basado en unidades de lisina que contiene ocho clústeres de boro.
Este dendrúmero se utiliza en terapia contra el cáncer.



El número de contribuciones en el que se describe el uso de dendrímeros en el campo de la medicina es extremadamente extenso (Klajnert, 2013; Felder-Flesch, 2016). Una prueba de que estos materiales han alcanzado un éxito significativo en una gran variedad de aplicaciones biomédicas es el hecho de que, actualmente, se están desarrollando varios productos para el tratamiento y diagnóstico de diferentes enfermedades, por ejemplo, VivaGel® (Starpharma Holdings) para la prevención del VIH, herpes genital y la clamidia, cuyo componente activo es un dendrúmero de polilisina; SuperFect® (Quiagen), reactivo basado en dendrímeros para la transfección de ADN en una amplia variedad de líneas celulares o Stratus® CS (Dade Behring) sistema basado en dendrímeros para el diagnóstico rápido de dolencias cardiacas.

En resumen, las numerosas aplicaciones encontradas a este tipo de materiales son muy prometedoras y proporcionan soportes adicionales para continuar los trabajos en esta área. Dado que sería realmente imposible revisar todas las contribuciones más recientes, hemos pretendido únicamente ofrecer una breve visión de algunos de los estudios pioneros así como una selección de aquellos trabajos sobre aplicaciones de los dendrímeros que consideramos más representativos.

5. BIBLIOGRAFÍA

- ASTRUC, D.; BOISSELIER, E.; ORNELAS, C. (2010): "Dendrimers designed for functions: From physical, photophysical, and supramolecular properties to applications in sensing, catalysis, molecular electronics, photonics, and nanomedicine". *Chem. Rev.* (110, 1857-1959).
- ASTRUC, D.; CHARDAC, F. (2001): "Dendritic catalyst and dendrimers in catalysis". *Chem. Rev.* (101, 2991-3023).
- BOLLOW, M.; TAUPITZ, M.; HAMM, B.; STAKS, T.; WOLFH, K.J.; WEINMANN, H.J. (1997): "Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA as a hepatobiliary contrast agent for use in MR cholangiography: Results of an in vivo phase-I clinical evaluation". *Eur. Radiol.* (7, 126-132).
- BUHLEIER, E.; WEHNER, W.; VÖGTLE, F. (1978): "Cascade- and nonskid-chain-like synthesis of molecular cavity topologies". *Synthesis.* (9,155-158).
- CARLMARK, A.; HAWKER, C.; HULT, A.; MALKOCH, M. (2009): "New methodologies in the construction of dendritic materials". *Chem. Soc. Rev.* (38, 352-362).
- CASADO, C.M.; ALONSO, B.; LOSADA, J.; GARCÍA-ARMADA, M.P. (2012): "Redox-active organometallic dendrimers as electrochemical sensors". (219-262) en *Designing Dendrimers*, John Wiley & Sons, New Jersey.

- CHASE, R.J.; KLEIN, R.J.M.; VAN KOTEN, G. (2004): "Where organometallics and dendrimers merge: the incorporation of organometallic species into dendritic molecules". *J. Organomet. Chem.* (24, 4016-4054).
- CHOW, H.F.; LEUNG, C.F.; WANG, Y.; YANG, Y.Y. (2003): "Dendritic effects in functional dendrimer molecules". *C.R. Chimie.* (6, 735-745).
- DENTI, G.; SERRONI, S.; CAMPAGNA, S.; RICEVUTO, V.; BALZANI, V. (1991): "Directional energy transfer in a luminescent tetranuclear Ru(II) polypyridine complex that contains two different types of bridging ligands". *Inorg. Chim. Acta.* (182, 127-129).
- FELDER-FLESCHE, D. (2016): *Dendrimers in nanomedicine*, Taylor & Francis, London.
- FLORY, P.J. (1941): "Molecular size distribution in three dimensional polymers. I. Gelation". *J. Am. Chem. Soc.* (63, 3083-3090).
- GARCÍA-BERNABÉ, A.; KRAEMER, B.; HAAG, R. (2004): "Syntheses and phase-transfer properties of dendritic nanocarriers that contain perfluorinated shell structures". *Chem. Eur. J.* (11, 2822-2830).
- HAWKER, C.J.; FRÉCHET, J.M.J. (1990): "Preparation of polymers with controlled molecular architecture. A new convergent approach to dendritic macromolecules". *J. Am. Chem. Soc.* (112, 7638-7647).
- HEARSHAW, M.A.; MOSS, J.R. (1999): "Organometallic and related metal-containing dendrimers". *Chem. Commun.* (1-8).
- JANSEN, J.F.G.A.; BRABANDER-VAN DER BERG, E.M.M.; MEIJER, E.W. (1994): "Encapsulation of guest molecules into a dendritic box". *Science.* (266, 1226-1229).
- JANSEN, J.F.G.A.; BRABANDER-VAN DER BERG, E.M.M.; MEIJER, E.W. (1996): "Bengal rose@dendritic box". *Macromol. Symp.* (102, 27-33).
- KANPEN, J.W.J.; VAN DER MADE, A.W.; DE WILDE, J.C.; VAN LEEUWEN, P.W.N.M.; WIJKENS, P.; GROVE, D.M.; VAN KOTEN, G. (1994): "Homogeneous catalysts based on silane dendrimers functionalized with arylnickel(II) complexes". *Nature.* (372, 659-663).
- KLAJNERT, B.; PENG, L.; CENA, V. (2013): *Dendrimers in biomedical applications*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, United Kingdom.
- KOLLNER, C.; PUGIN, B.; TOGNI, A. (1998): "Dendrimers containing chiral ferrocenyl diphosphine ligands for asymmetric catalysis". *J. Am. Chem. Soc.* (120, 10274-10275).
- KRAUSE, W.; HACKMANN-SCHLICHTER, N.; MAIER, F.K.; MULLER, R. (2000): "Dendrimers in diagnostics". *Top. Curr. Chem.* (210, 261-308).
- MAJORAL, J.P.; CAMINADE, A.M. (1999): "Dendrimers containing heteroatoms (Si, P, B, Ge, or Bi)". *Chem. Rev.* (99, 845-880).
- MILLER, T.M.; NEENAN, T.X. (1990): "Convergent synthesis of monodisperse dendrimers based upon 1,3,5-trisubstituted benzenes". *Chem. Matter.* (2, 346-349).
- NEWKOME, G.R. (1994, 1995, 1996, 2000, 2005): *Advances in dendritic macromolecules*, JAI Press, Connecticut.
- NEWKOME, G.R.; YAO, Z.; BAKER, G.R.; GUPTA, V.K. (1985): "Cascade molecules: A new approach to micelles. A [27]-arborol". *J. Org. Chem.* (50, 2003-2004).
- NEWKOME, G.R.; HE, E.; MOOREFIELD, C.N. (1999): "Suprasuper molecules with novel properties: Metallo dendrimers". *Chem. Rev.* (99, 1698-1746).
- NEWKOME, G.R.; MOOREFIELD, C.N.; BAKER, G.R.; JOHNSON, A.L.; BEHERA, R.K. (1991): "Alkane cascade polymers possessing micellar topology: Micellanoic acid derivatives". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (30, 1176-1178).
- QUALMANN, B.; KESSELS, M.M.; MUSIOL, H.-J.; SIERRALTA, W.D.; JUNBLUT, P.W.; MORODER, L. (1996): "Synthesis of boron-rich lysine dendrimers as protein labels in electron microscopy". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (35, 909-911).
- STAUDINGER, H. (1920): "Über polymerisation" (on polymerization)". *Ver. Dtsch. Chem. Ges.* (53, 1073-1085).
- STOCKMAYER, W.H. (1943): *Theory of molecular size distribution and gel formation* (second ed.), Taylor & Francis, London.

- TOMALIA, A.; FRÉCHET, J.M.J. (2002) "Discovery of dendrimers and dendritic polymers: A brief historical perspective". *Journal of Polymer Science: PartA: PolymerChemistry*. (40, 2719-2728).
- TOMALIA, D.A.; BAKER, H.; DEWALD, J.; HALL, M.; KALLOS, G.; MARTIN, S.; RORCK, J.; RYDER, J.; SMITH, P. (1985): "A new class of polymers: Starburst-dendritic macromolecules". *Polym. J.* (17, 117-132).
- TÓTH, E.; PUBANZ, D.; VAUTHEY, S.; HELM, L.; MEHRBACH, A.E. (1996): "The role of water exchange in attaining maximum relaxivities for dendrimeric mri contrast agents". *Chem Eur. J.* (2, 1607-1615)
- WANG, D.; ASTRUC, D. (2013): "Dendritic catalysis – basic concepts and recent trends". *Coord. Chem. Rev.* (257, 2317-2334).