

Curso: Materiales Funcionales Orgánicos

DENDRÍMEROS

Dra. Patricia Guadarrama

IIM-Polímeros

UNAM

2008

ARQUITECTURAS MACROMOLECULARES



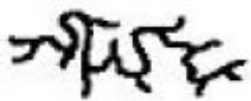


I. Lineal	II. Entrecruzada	III. Ramificada
 1930 Nylon	1940 Hules 	1960 Polietileno 
IV. Dendrimérica		
		
Dendrimeros		Polímeros Hyper-ramificados

Figura 1. Principales arquitecturas macromoleculares

Conceptos para definir tamaño, masa y forma de macromoléculas

- a) Masa molecular y conectividad
- b) Polidispersidad
- c) Radio de giro

a) Límite inferior de masa molecular para macromoléculas: $M=10^3-10^4$ uma

Masa de moléculas
Con peso molecular M_i

No. de moléculas con peso
molecular M_i

$$\bar{M}_n \equiv \frac{\sum_i w_i}{\sum_i N_i} = \frac{\sum_i N_i M_i}{\sum_i N_i}$$

$$\bar{M}_w \equiv \frac{\sum_i w_i M_i}{\sum_i w_i} = \frac{\sum_i N_i M_i^2}{\sum_i N_i M_i}$$

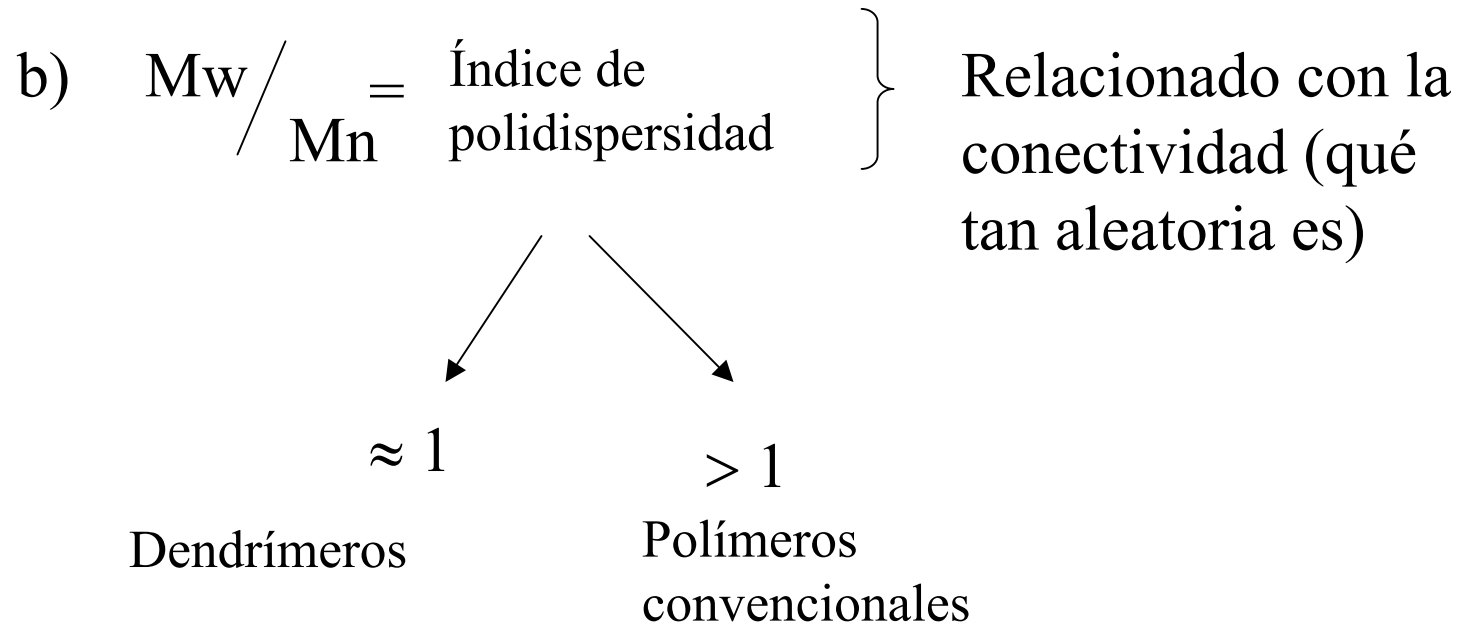
$$\text{Da} = \text{uma} = 1.66053886 \times 10^{-27} \text{ kg}$$

Suma=30

Ej: Moléculas con PM= 2,4,6,8 y 10 uma

$$\bar{M}_n = 2/5 + 4/5 + 6/5 + 8/5 + 10/5 = 6$$

$$\bar{M}_w = 2^2/30 + 4^2/30 + 6^2/30 + 8^2/30 + 10^2/30 = 7.3$$



c) Radios de giro: caracterización de la extensión de una macromolécula en el espacio.

$$s^2 = \left(\frac{n+2}{n+1} \right) \frac{nl^2}{6} \quad \text{en condiciones } \theta \text{ (control entrópico)}$$

Donde:

n= no. de enlaces

l= longitud entre n+1 átomos

Parámetro de globularidad; v

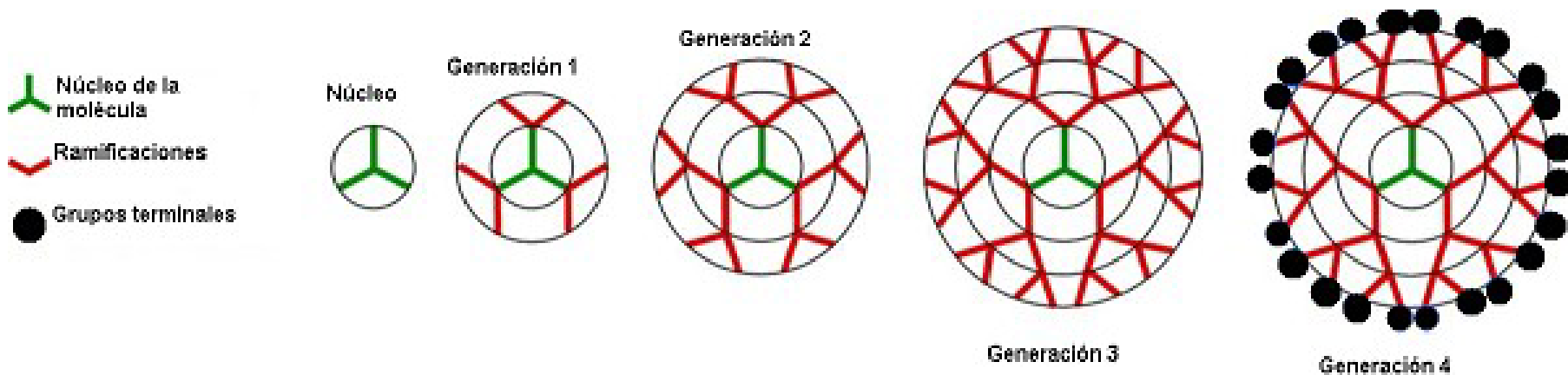
$$s^2 = n^{2v}$$

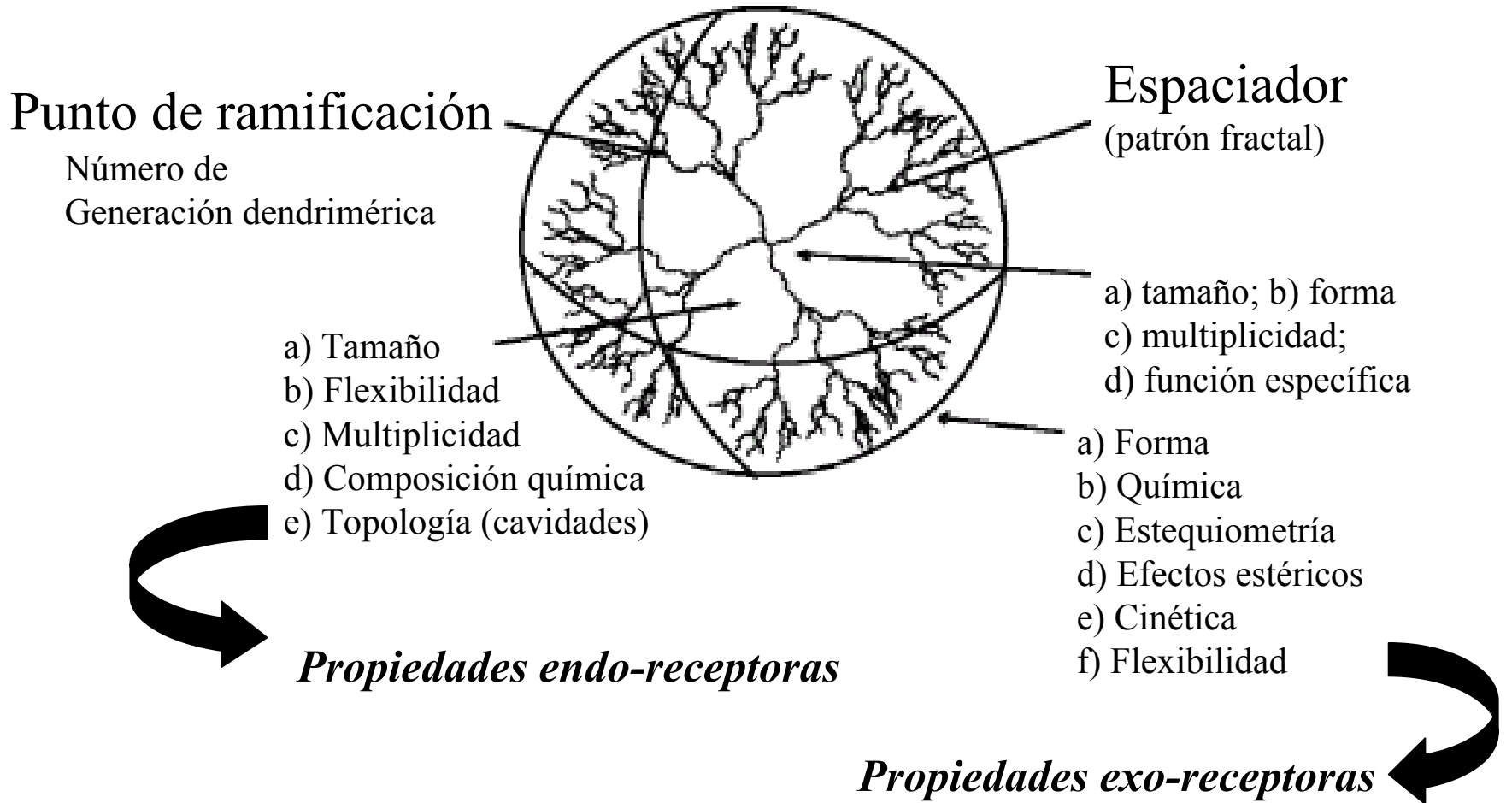
Valores de v para varias conformaciones

Conformación	v
Globular densa uniforme	0.33
Espiral aleatoria (disolvente θ)	0.5
Espiral aleatoria (“buen” disolvente)	0.6
Lineal rígida (diámetro cte.)	1.0
Dendrimérica	0.15-0.21

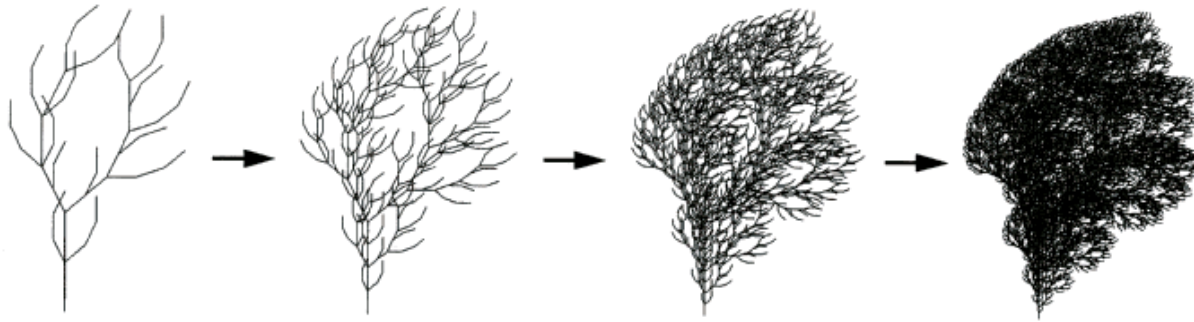
Definición

Dendrimeros (del griego *dendron* = árbol); también llamados moléculas cascada, son macromoléculas bien definidas, monodispersas, altamente ramificadas, construidas a partir de un núcleo iniciador con respecto al cual crecen capas ramificadas, covalentemente unidas de forma radial, llamadas generaciones.

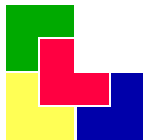
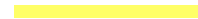
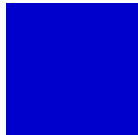


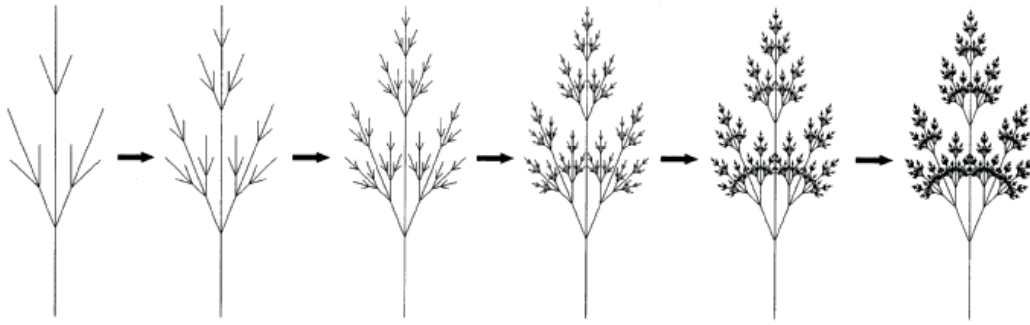


Fractalidad

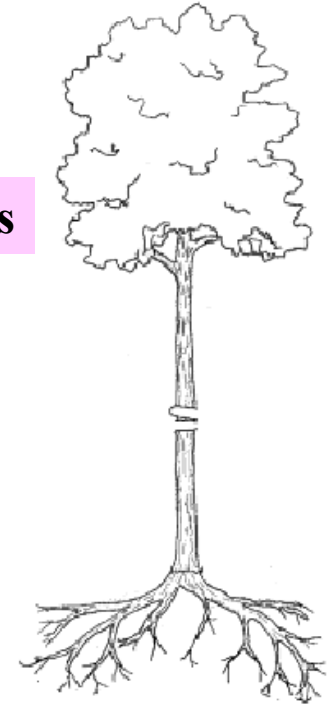


Auto-similitud

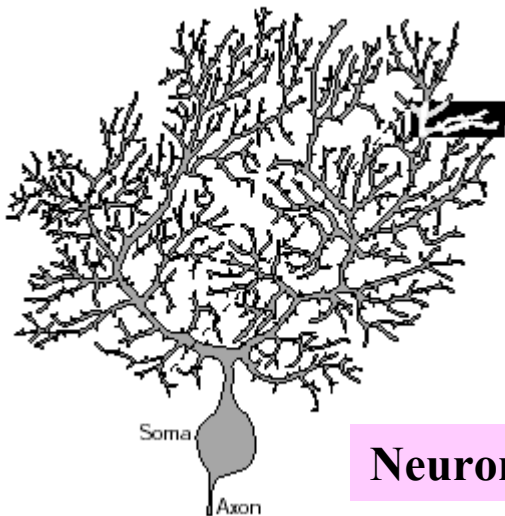




Ramas y raíces

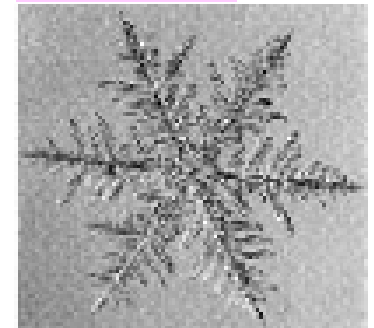
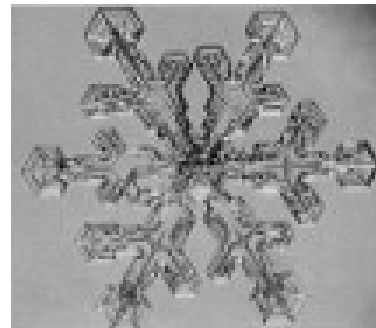


En la naturaleza...

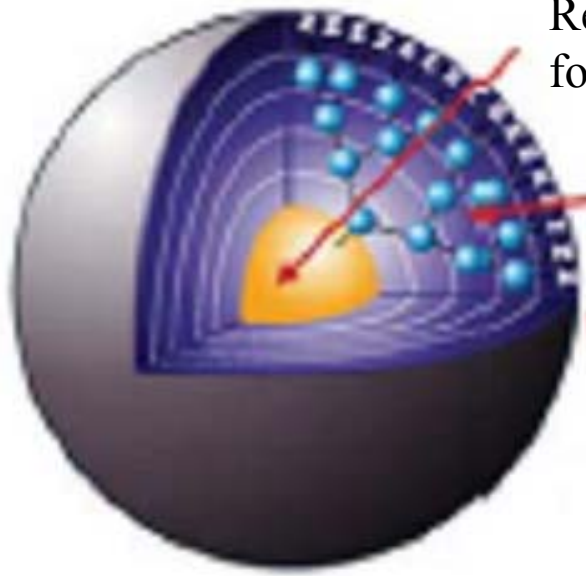


Neuronas

Cristales



Regiones



I. Core

Región de información molecular (tamaño, forma, direccionalidad y multiplicidad)

II. Interior

Amplificación de la región de ramificación

III. Superficie

Grupos terminales reactivos

N_c : multiplicidad del core

N_b : multiplicidad de la ramificación

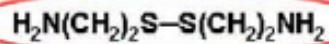
Z : no. de grupos terminales

G : generación

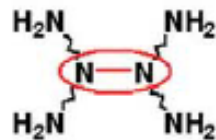
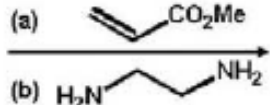
No. de enlaces covalentes = $N_c \left[\frac{N_b^G - 1}{N_b - 1} \right]$
formados/generación

$$Z = N_c(N_b)^G$$

$$N_c = 4$$



Core



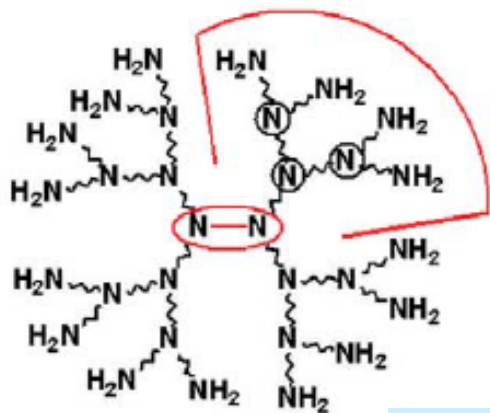
Gen 0

(a) then (b)



Gen 1

(a) then (b)



Gen 2

$$N_b = 2$$

Ejemplo

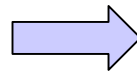
$$Z = 4(2)^2 = 16$$

Gen	No. de grupos NH ₂ en la superficie	Fórmula molecular	PM	Diámetro hidrodinámico (nm)
0	4	$\text{C}_{24}\text{H}_{52}\text{N}_{10}\text{O}_4\text{S}_2$	609	1.5
1	8	$\text{C}_{64}\text{H}_{132}\text{N}_{26}\text{O}_{12}\text{S}_2$	1,522	2.2
2	16	$\text{C}_{144}\text{H}_{292}\text{N}_{58}\text{O}_{28}\text{S}_2$	3,348	2.9
3	32	$\text{C}_{304}\text{H}_{612}\text{N}_{122}\text{O}_{60}\text{S}_2$	7,001	3.6
4	64	$\text{C}_{624}\text{H}_{1252}\text{N}_{250}\text{O}_{124}\text{S}_2$	14,307	4.5
5	128	$\text{C}_{1264}\text{H}_{2532}\text{N}_{508}\text{O}_{252}\text{S}_2$	28,918	5.4
6	256	$\text{C}_{2544}\text{H}_{5032}\text{N}_{1018}\text{O}_{508}\text{S}_2$	58,140	6.7
7	512	$\text{C}_{5104}\text{H}_{10212}\text{N}_{2042}\text{O}_{1020}\text{S}_2$	116,585	8.1

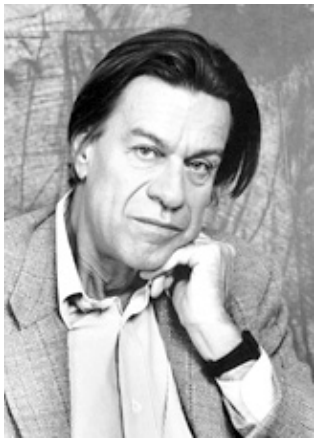
Principales diferencias entre polímeros lineales convencionales y Dendrímeros

- i) Los dendrímeros pueden aislarse como compuestos monodispersos, a diferencia de los polímeros convencionales cuya síntesis produce un rango de especies moleculares con diferentes pesos moleculares.
- ii) Ciertas propiedades de los dendrímeros (p. ej. Solubilidad, reactividad química, Tg) son dominadas por la naturaleza de los grupos terminales. A diferencia de los polímeros convencionales, con solo dos grupos terminales, el número de grupos terminales en un dendrímero se incrementa exponencialmente con la generación y por ello, los grupos terminales frecuentemente son la principal interfase entre los dendrímeros y su entorno.
- iii) En contraste con el crecimiento teóricamente infinito en polímeros lineales, el crecimiento dendrimérico está matemáticamente limitado. Durante el crecimiento de un dendrímero, el número de unidades monoméricas aumenta exponencialmente en cada generación, mientras que el volumen disponible solo crece proporcionalmente al cubo del radio del dendrímero.

Límite estérico para observar
crecimiento **normal**



Empacamiento denso de De Gennes



m=generación
 R=radio
 M=peso molecular
 a=longitud

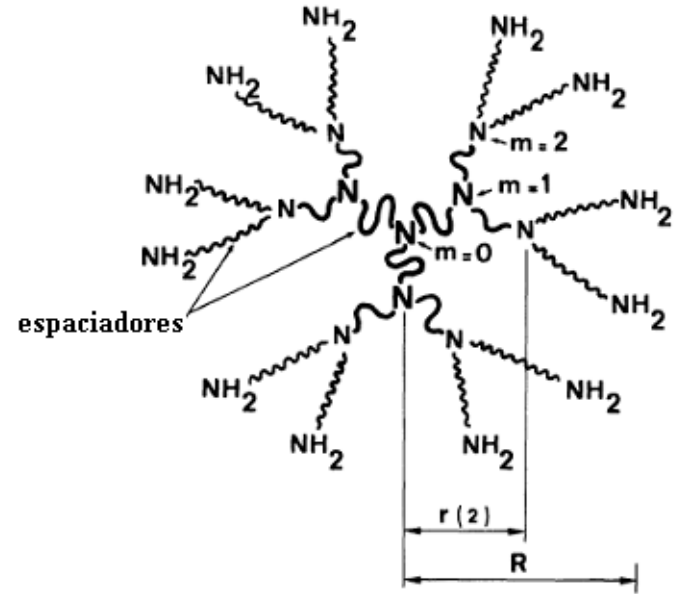
Pierre-Gilles de Gennes

Premisa: El crecimiento exponencial no puede seguir indefinidamente debido a impedimentos estéricos; entonces, debe haber un número de generación límite (m_1) o un radio límite (R_1) o un peso molecular límite (M_1) más allá del cual las estructuras se vuelven imperfectas.

En el estudio teórico se asume que:

- El disolvente es muy bueno.
- En cada generación el sistema reacciona totalmente.
- Los espaciadores son largos y flexibles.

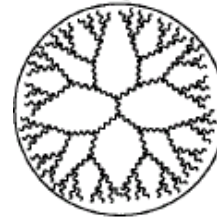
Se evalúa la competencia de dos componentes de energía libre: a) repulsión intermolecular y b) elasticidad de los espaciadores.



Conclusión: El crecimiento de un dendrímero “ideal” se restringe a un número de generaciones $m \leq m_1$, donde $m_1 \sim 2.88(\ln P + 1.5)$ y $P =$ no. de monómeros. A este escenario corresponde un radio límite R_1 . Cuando $R > R_1$, se esperan estructuras compactas: $R \sim M^{0.33}$

$$\frac{M_1}{M_0} \cong 2.1 \left(\frac{R_1}{a} \right)^3$$

Algunas otras características



Configuración aleatoria

Materiales cristalinos/semi-cristalinos

Altas T°C de T_g

Alta viscosidad

Conductividad electrónica anisotrópica

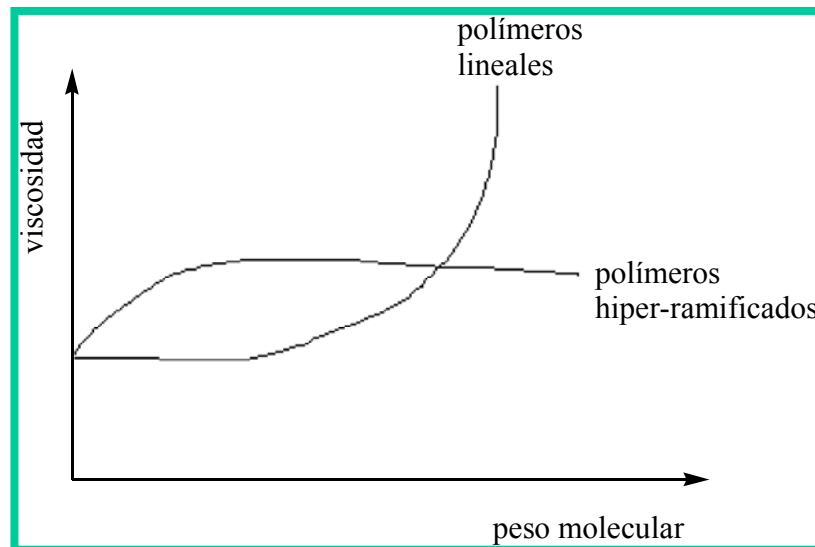
Forma predecible

Materiales amorfos

Bajas T°C de T_g

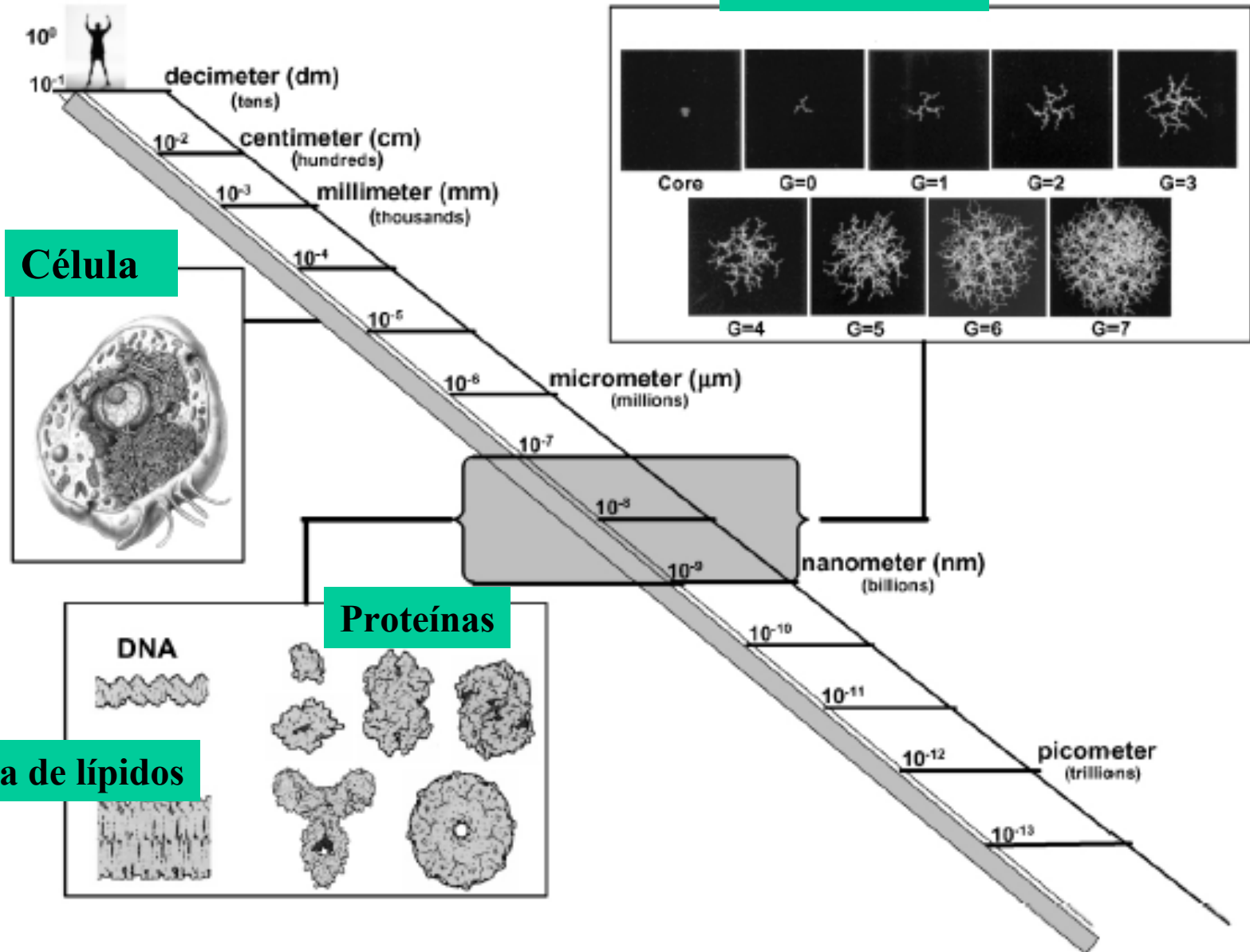
Baja viscosidad

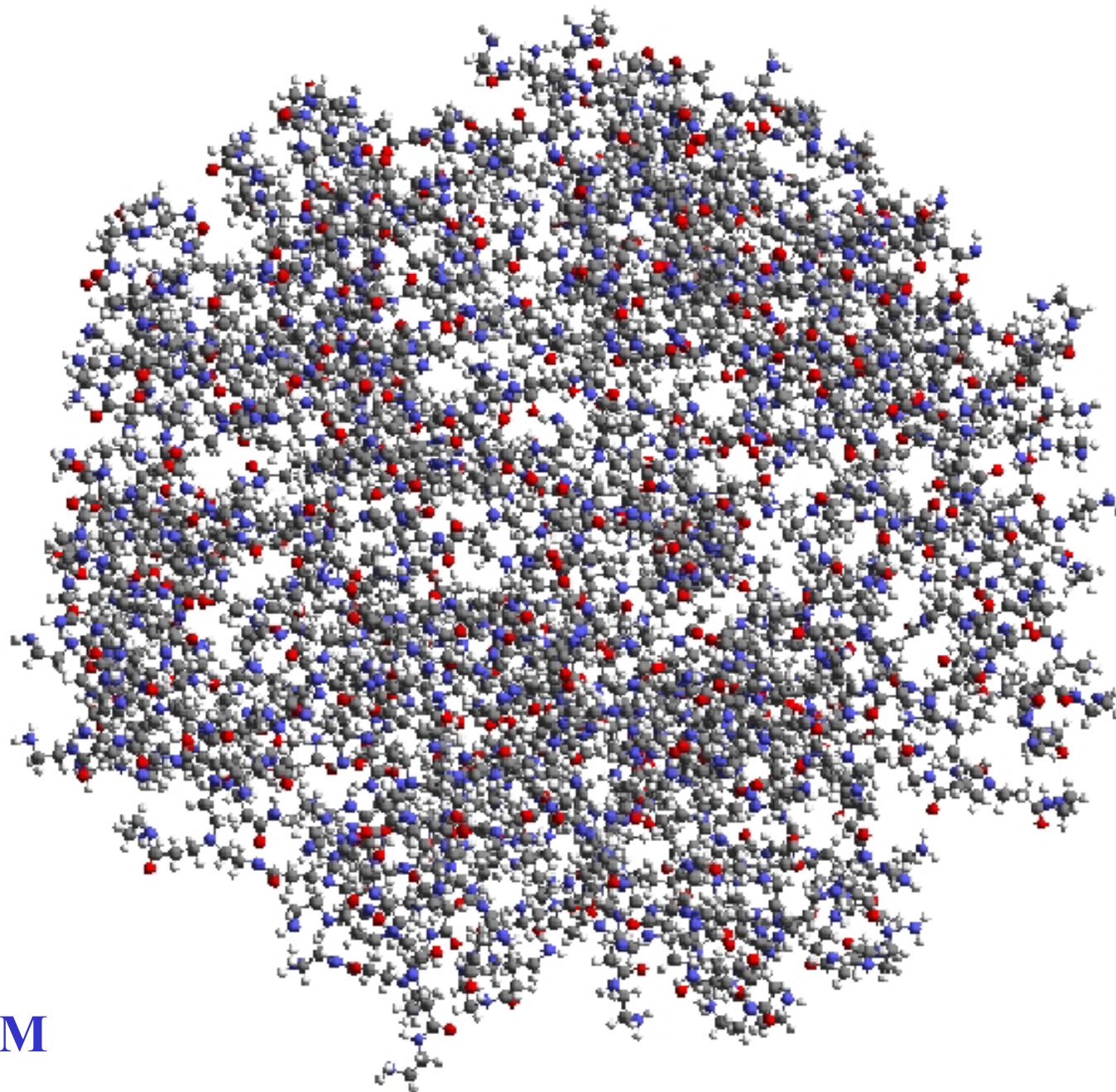
Conductividad electrónica isotrópica



Dimensiones

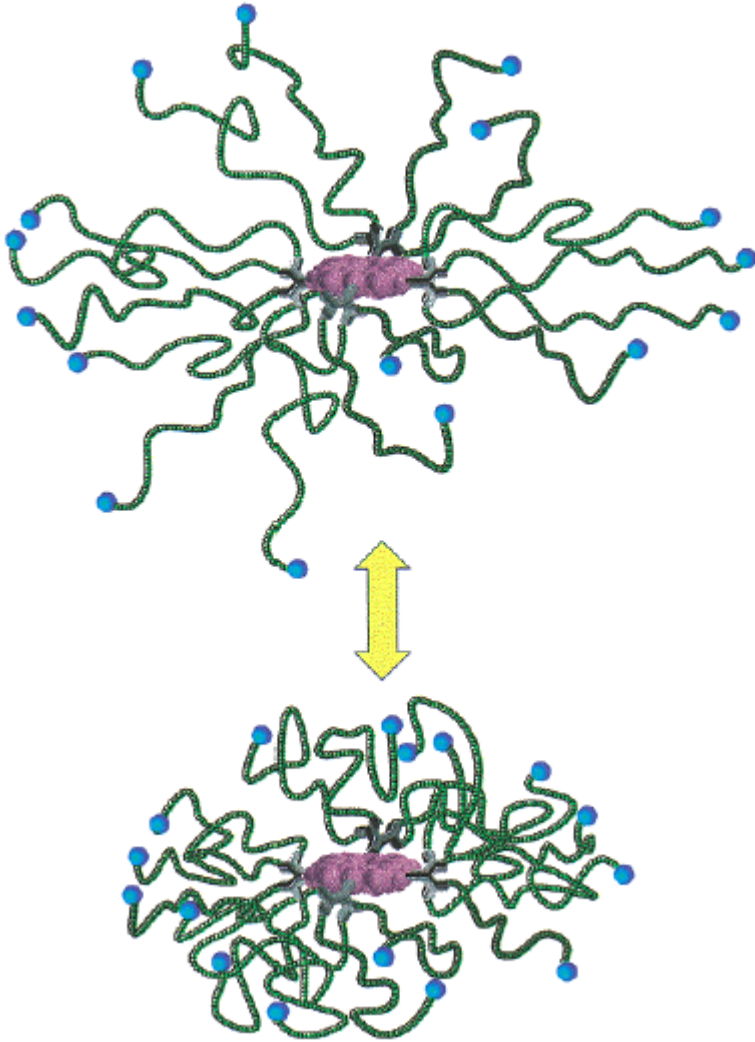
Dendrimeros





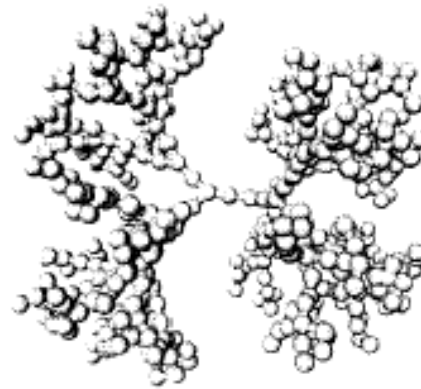
PAMAM

Comportamiento de solubilidad



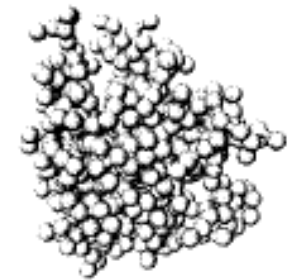
Baja [sal]

Alta [sal]

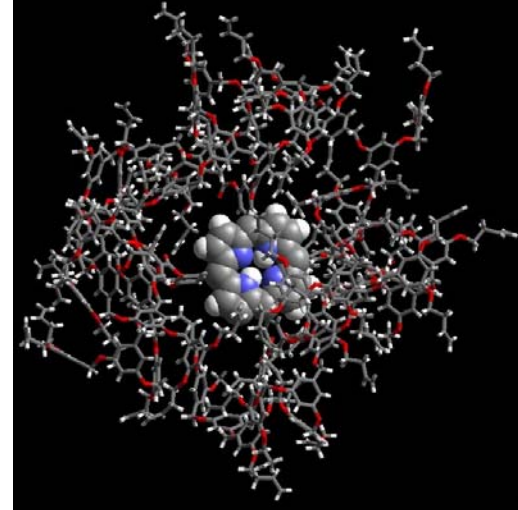
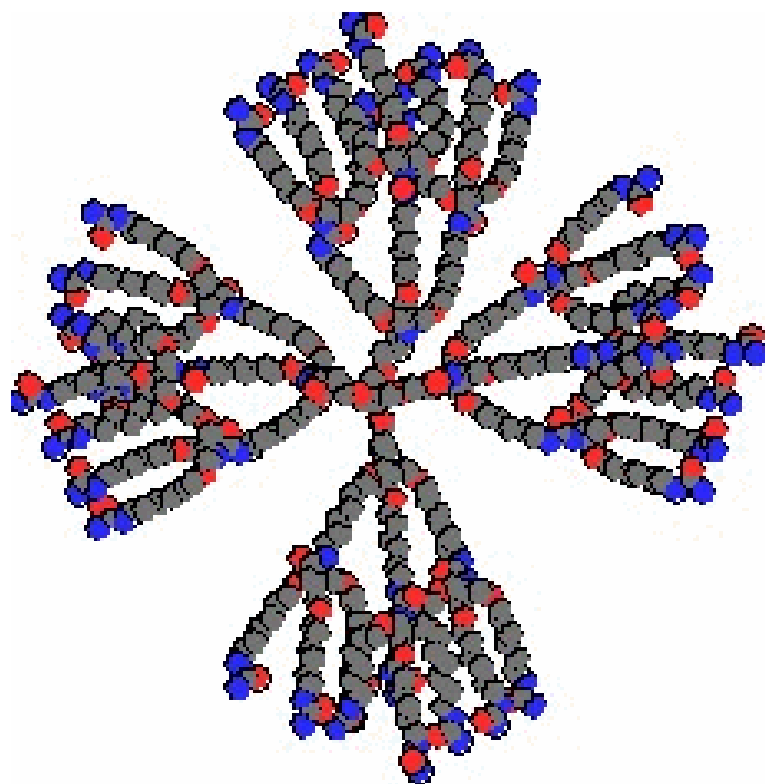


A

[sal]
↔
pH



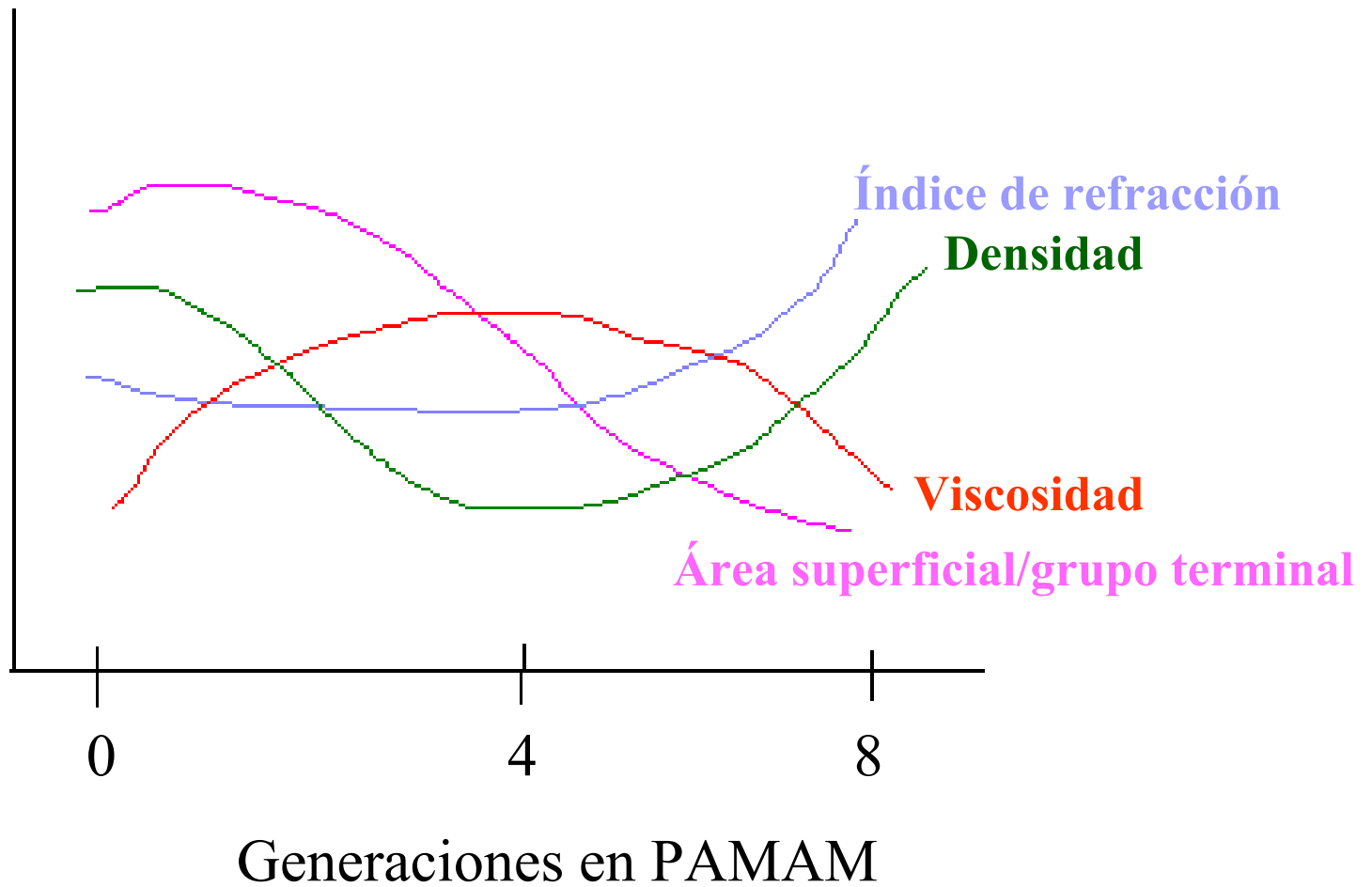
B



Energía inicial = 85 kcal/mol

Energía final = -100 kcal/mol

Efecto de la generación dendrimérica



Síntesis

Evolución

1778: Lavoisier describe la ley de conservación de la masa. Síntesis con átomos.

1808: Dalton describe la hipótesis molecular. Cada elemento está formado por átomos con pesos atómicos característicos.

1828: Wohler. Química Orgánica. Conversión de cianato de amonio (compuesto inorgánico obtenido a partir de cianato de plata y cloruro de amonio) en urea (compuesto orgánico).

1926: Staudinger. Hipótesis macromolecular (premio Nobel 1953).

-
-
-

1985: Donald Tomalia et al. “A new class of polymers: Starburst-dendritic macromolecules” (Polymer Journal, 1985, 17, 117-132)

Autores importantes en el área de los dendrímeros

Vögtle

Maciejewski

De Gennes

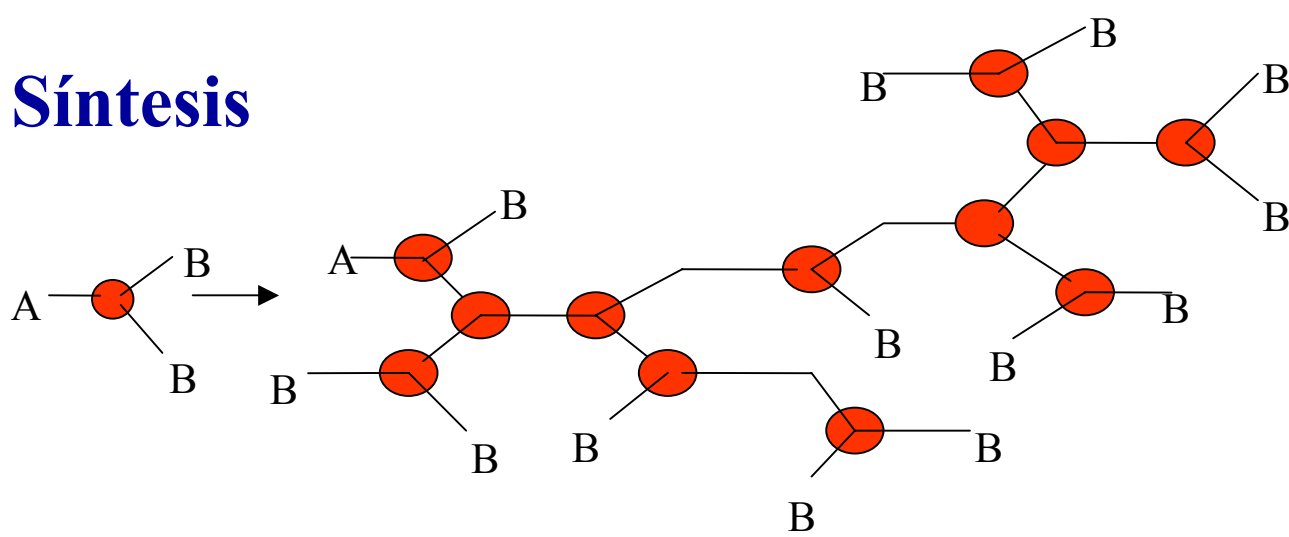
Tomalia/Turro/Goddard

Newkome/Moorefield

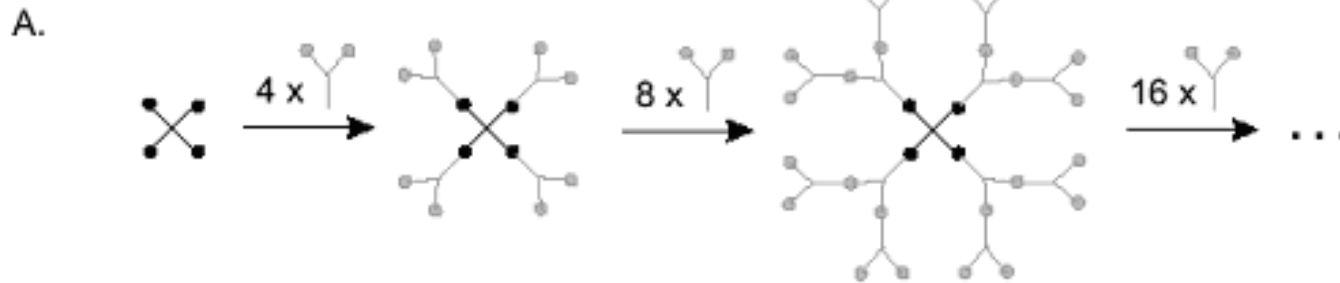
Fréchet/Hawker

Miller/Neenan

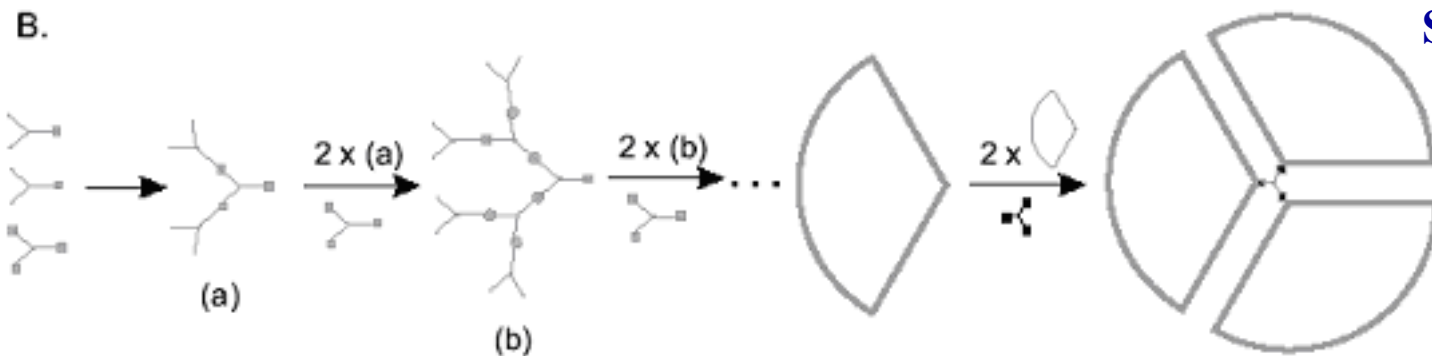
Síntesis



Polimerización en un solo paso de un monómero tipo AB_2



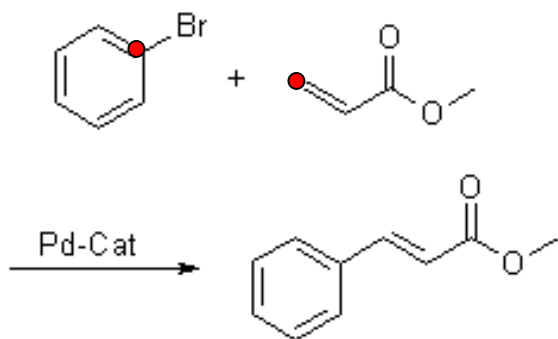
Síntesis Divergente



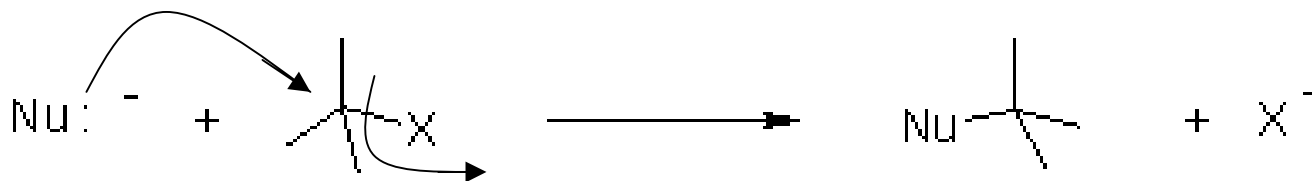
Síntesis Convergente

Algunas reacciones en Química Orgánica

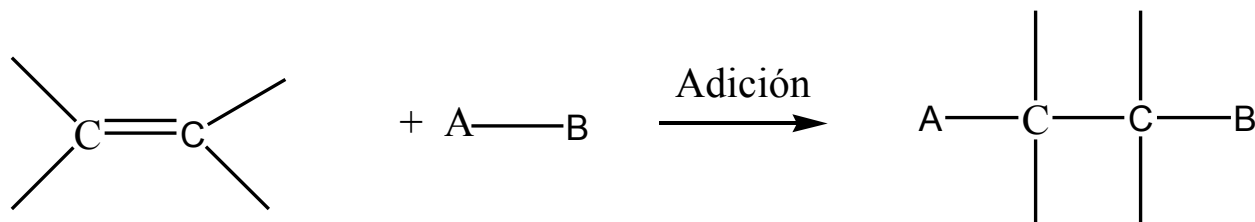
1. Reacciones de acoplamiento C-C (p. ej. Reacción de Heck)



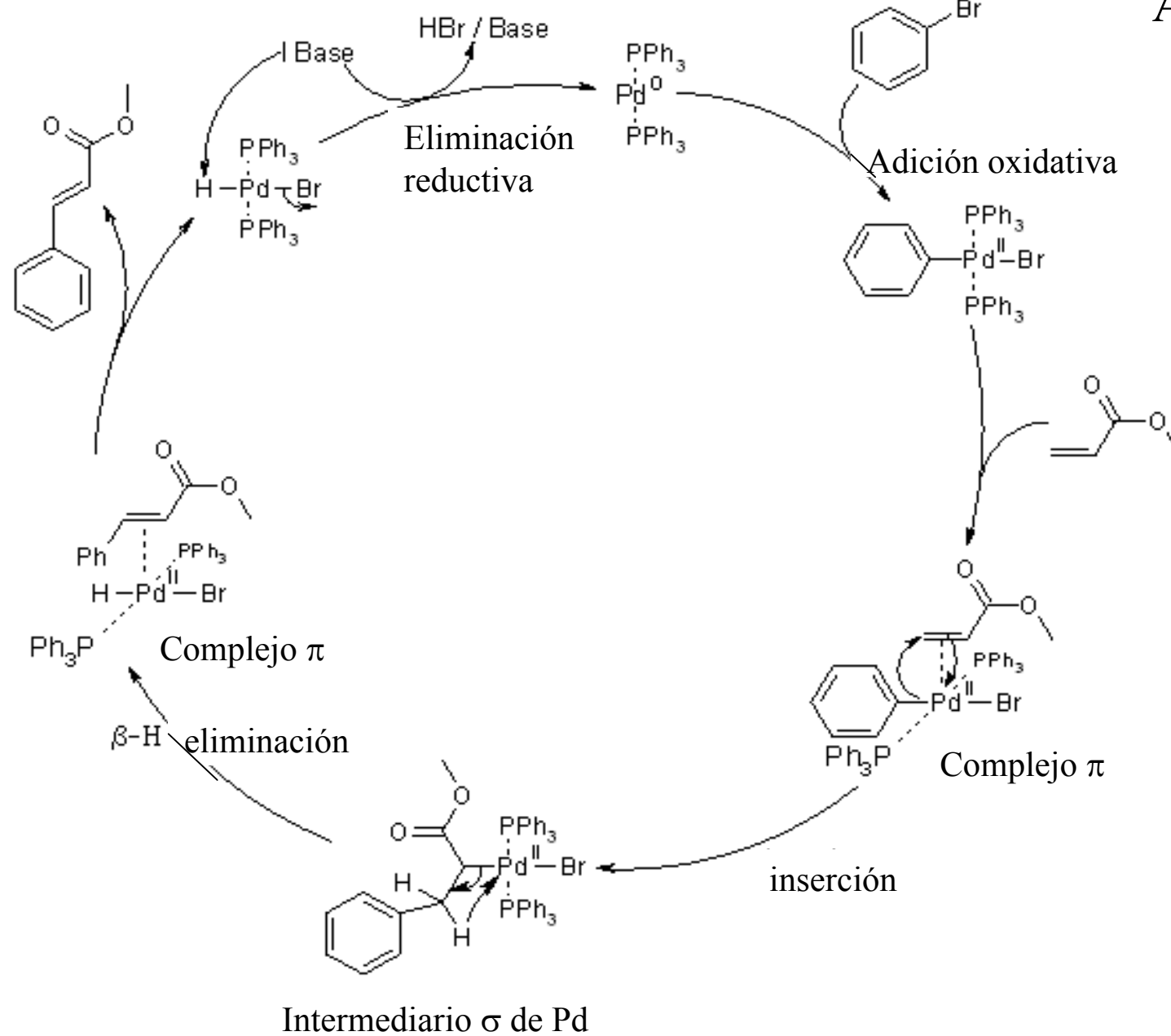
2. Sustituciones nucleofílicas



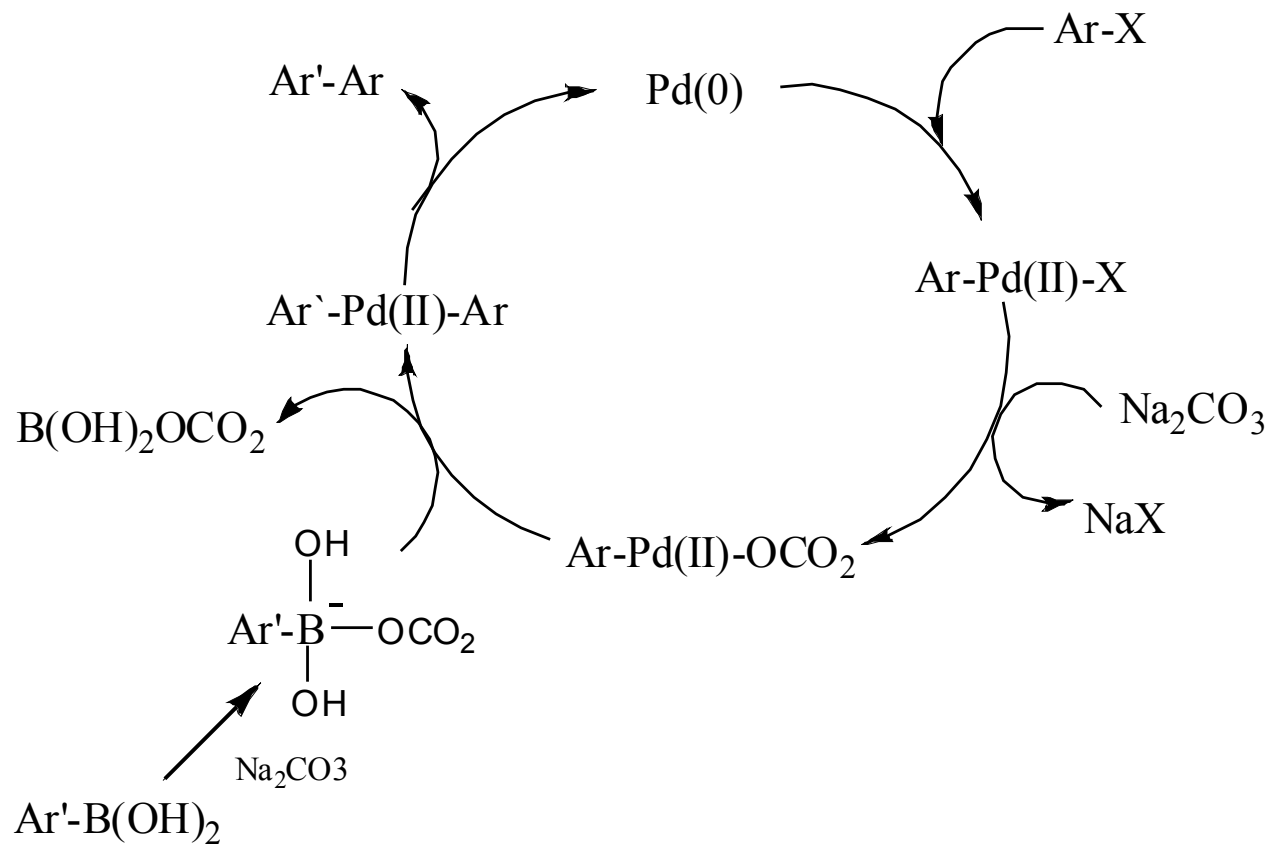
3. Reacciones de adición



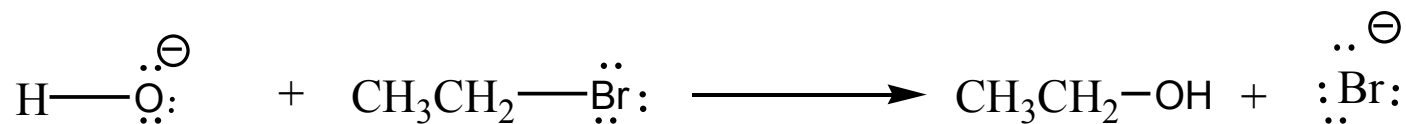
Reacción de Heck Acoplamiento C-C



Acoplamiento de Suzuki



2. Sustituciones nucleofílicas



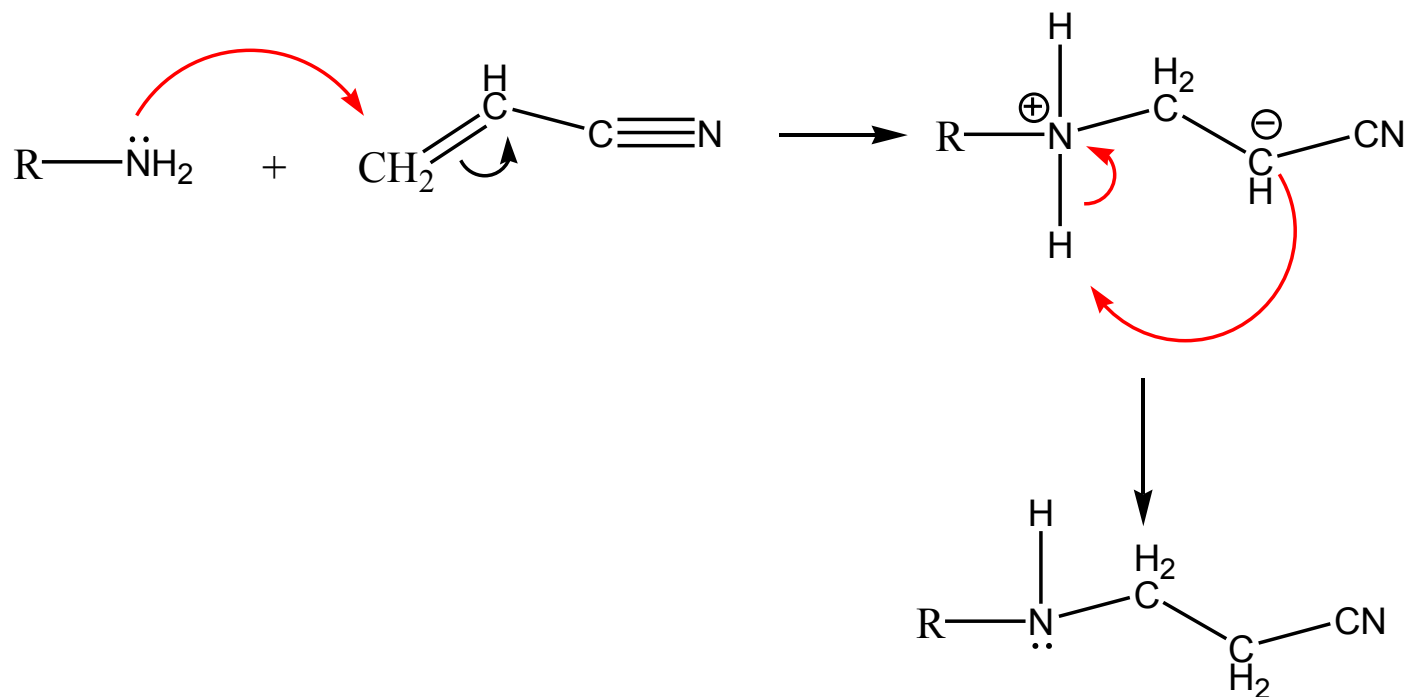
Nucleófilo

**Halogenuro
de alquilo**

Alcohol

Grupo saliente

3. Adiciones (ejemplo específico: Adición de Michael)



Síntesis en un solo paso

Obtención de polímeros hiper-ramificados a partir de monómeros de tipo AB_x , donde $x \geq 2$

Grado de ramificación: 55-70%. Polidispersidades altas

Grado de ramificación; **GR**, es una medida de la imperfección en el patrón fractal en estructuras altamente ramificadas. Por definición, **GR=1** para dendrímeros perfectos y **GR=0** para polímeros lineales.

$$GR = [D+T] / [D+T+L]$$

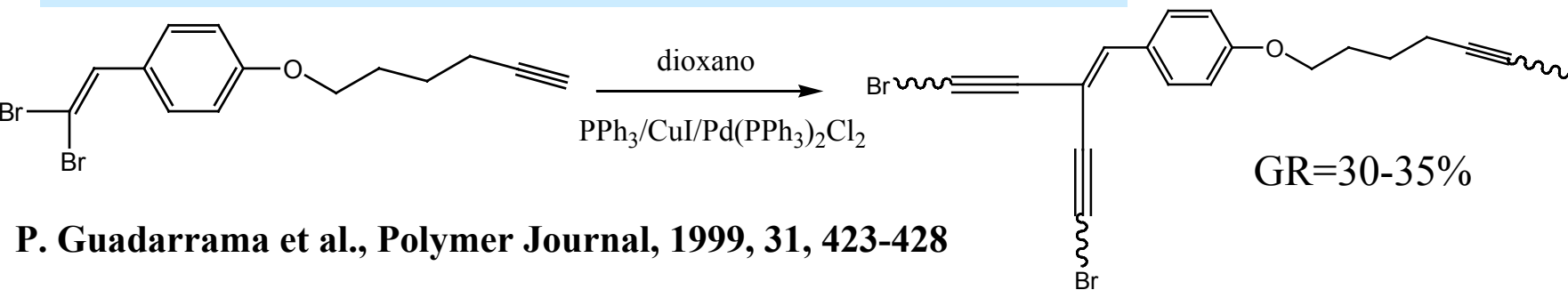
D=unidades dendriméricas (ramificación perfecta)

T=unidades terminales (sustitución nula)

L=unidades lineales (semiramificadas)

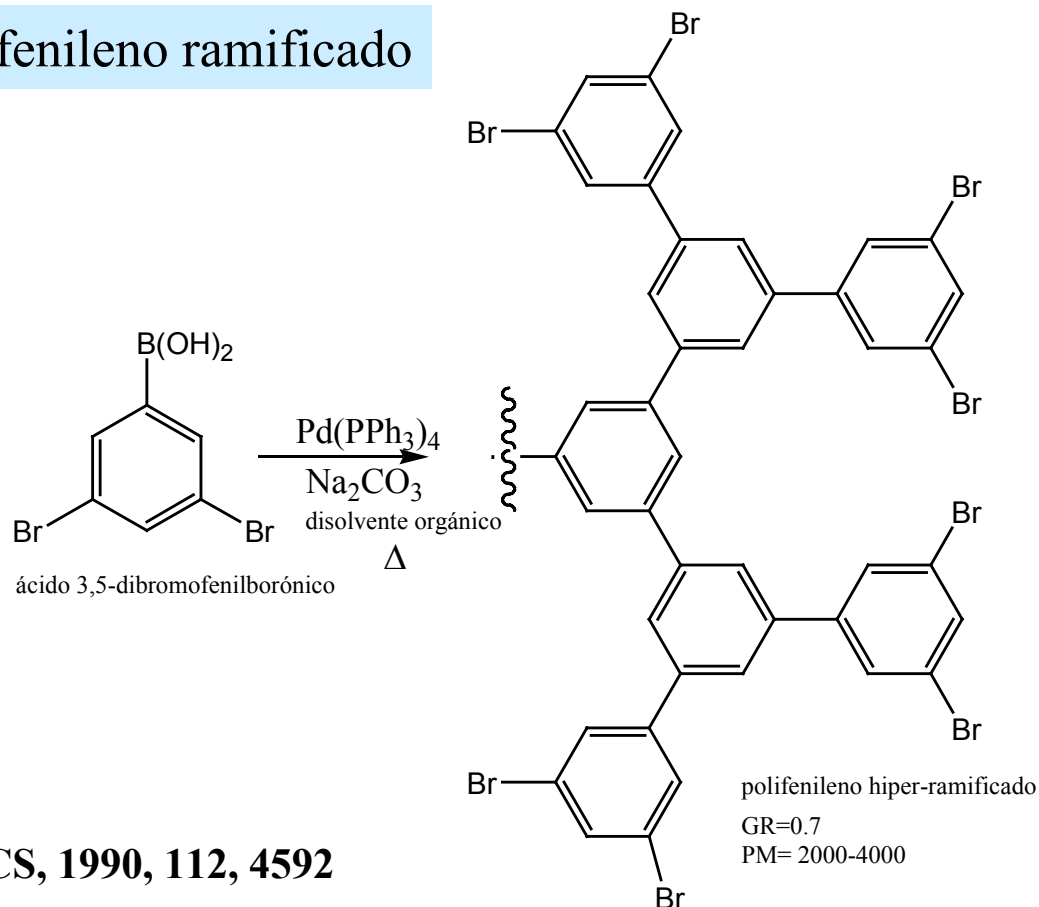
Ejemplos

1. Síntesis de poli(4-(5-hexiniloxi)- β,β -dietinilestireno)



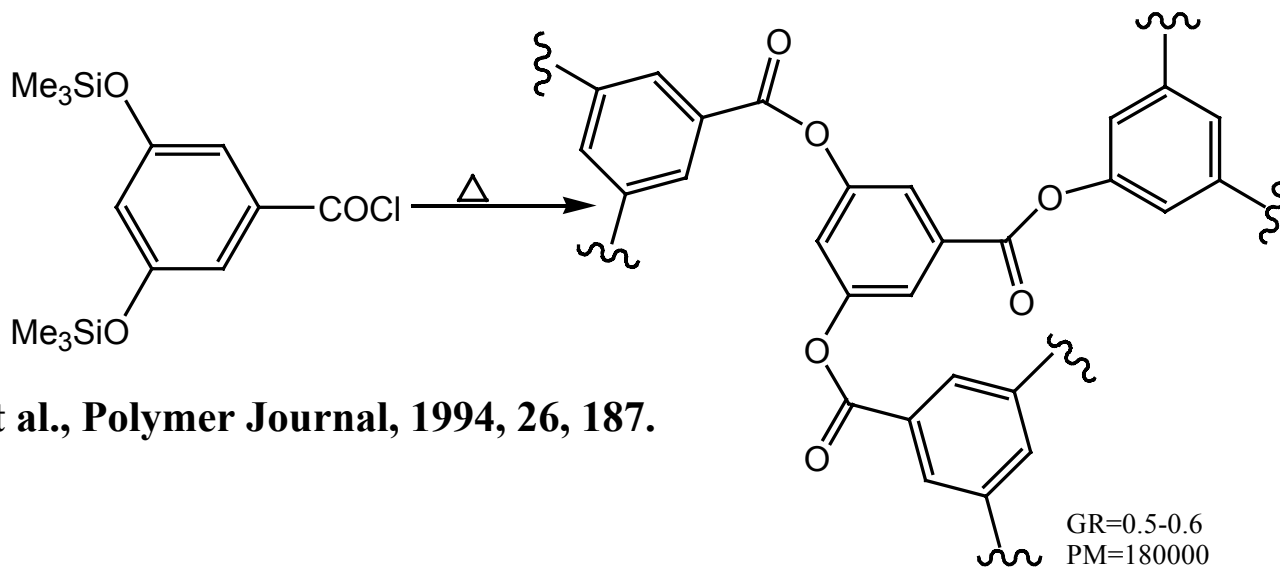
P. Guadarrama et al., *Polymer Journal*, 1999, 31, 423-428

2. Síntesis de polifenileno ramificado



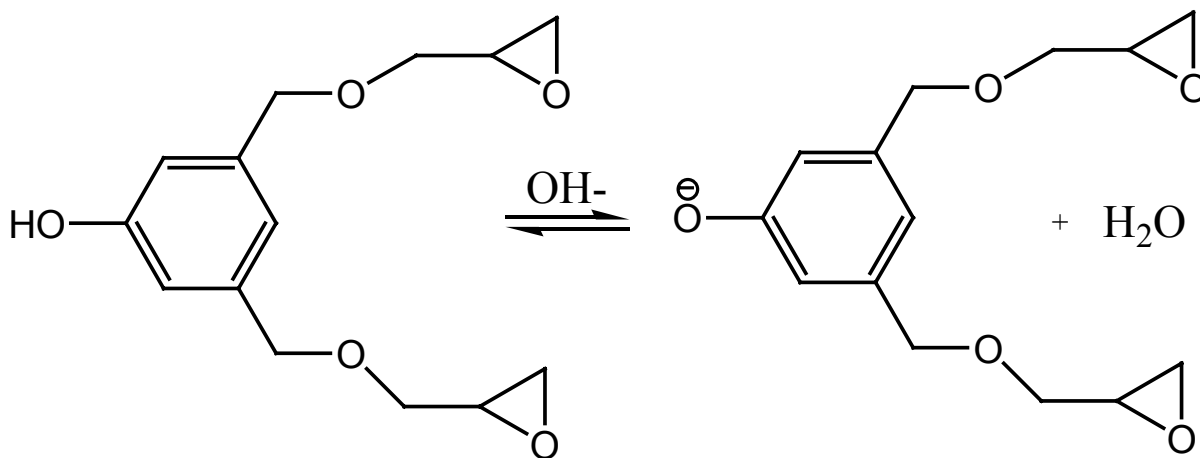
Kim & Webster, *JACS*, 1990, 112, 4592

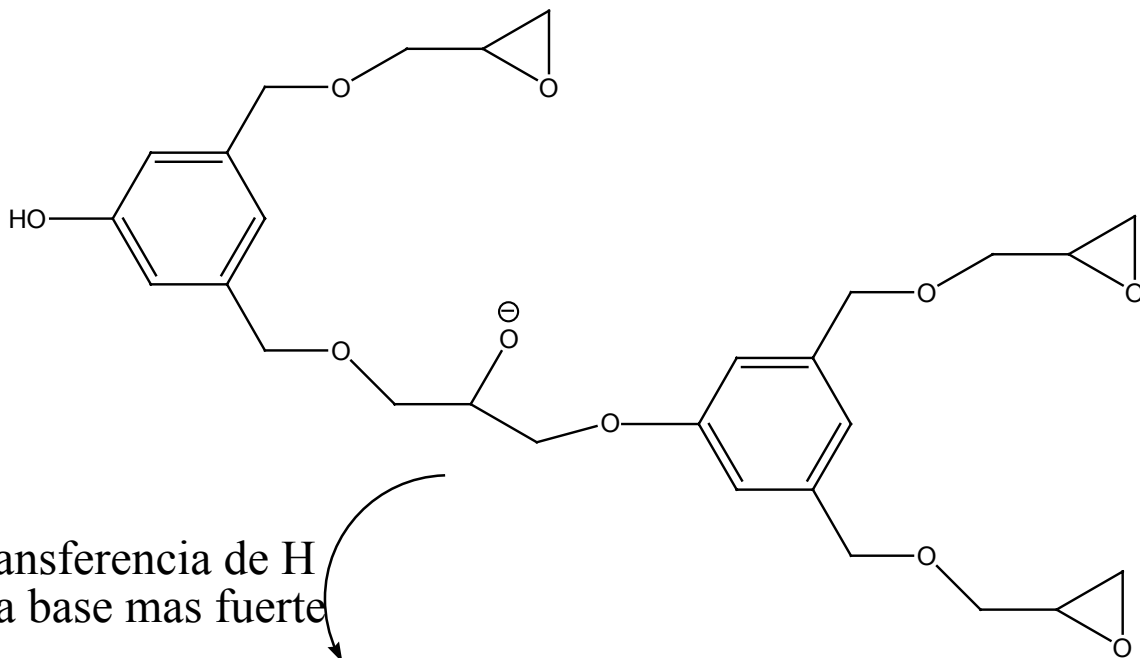
3. Síntesis de poliéster hiper-ramificado



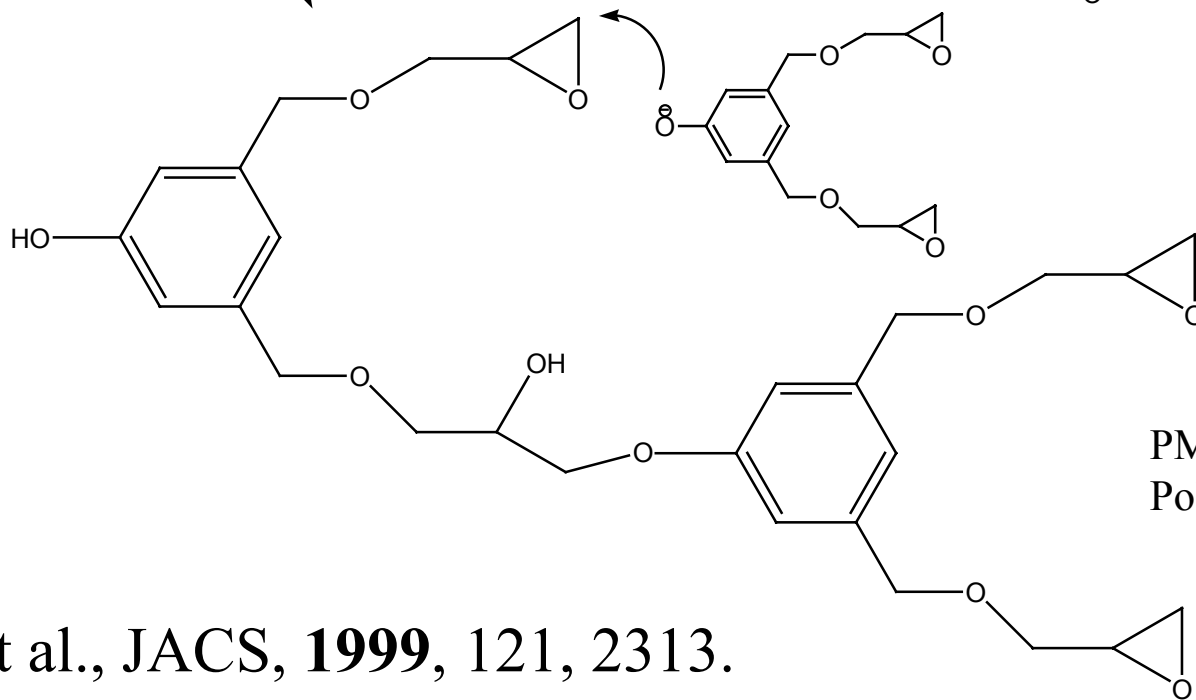
Fréchet et al., *Polymer Journal*, 1994, 26, 187.

4. Síntesis de poliariéter hiper-ramificado Polimerización por transferencia de H



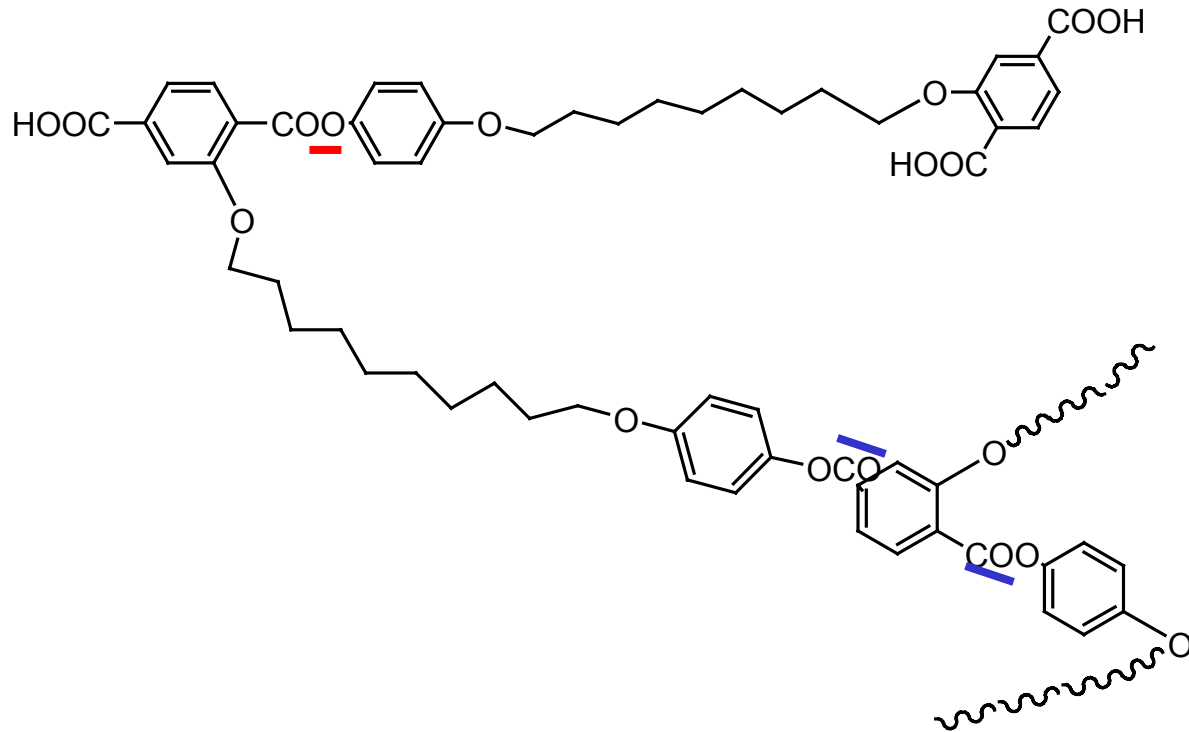
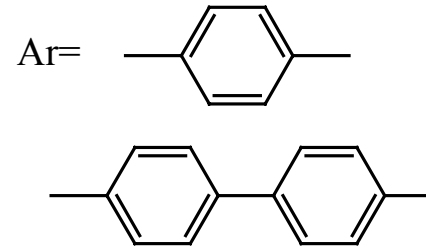
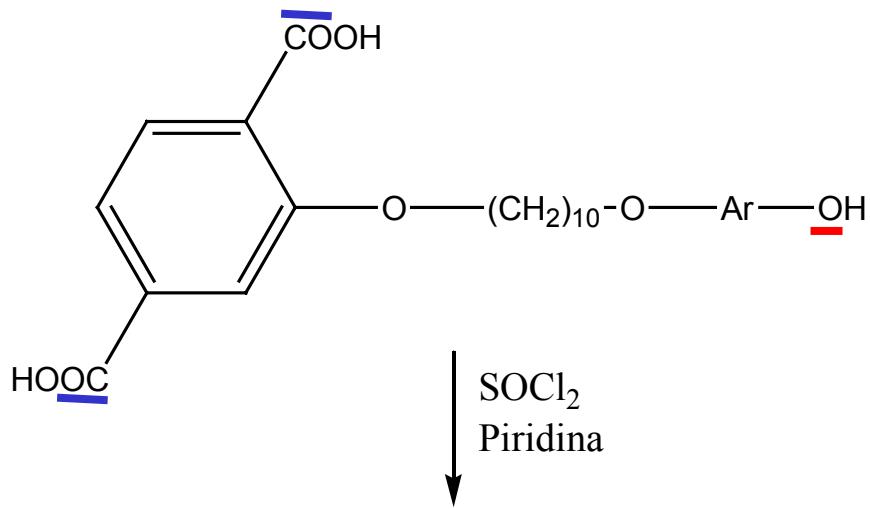


Transferencia de H
a la base mas fuerte



PM 206000
Polidisp. 1.3-12 !!

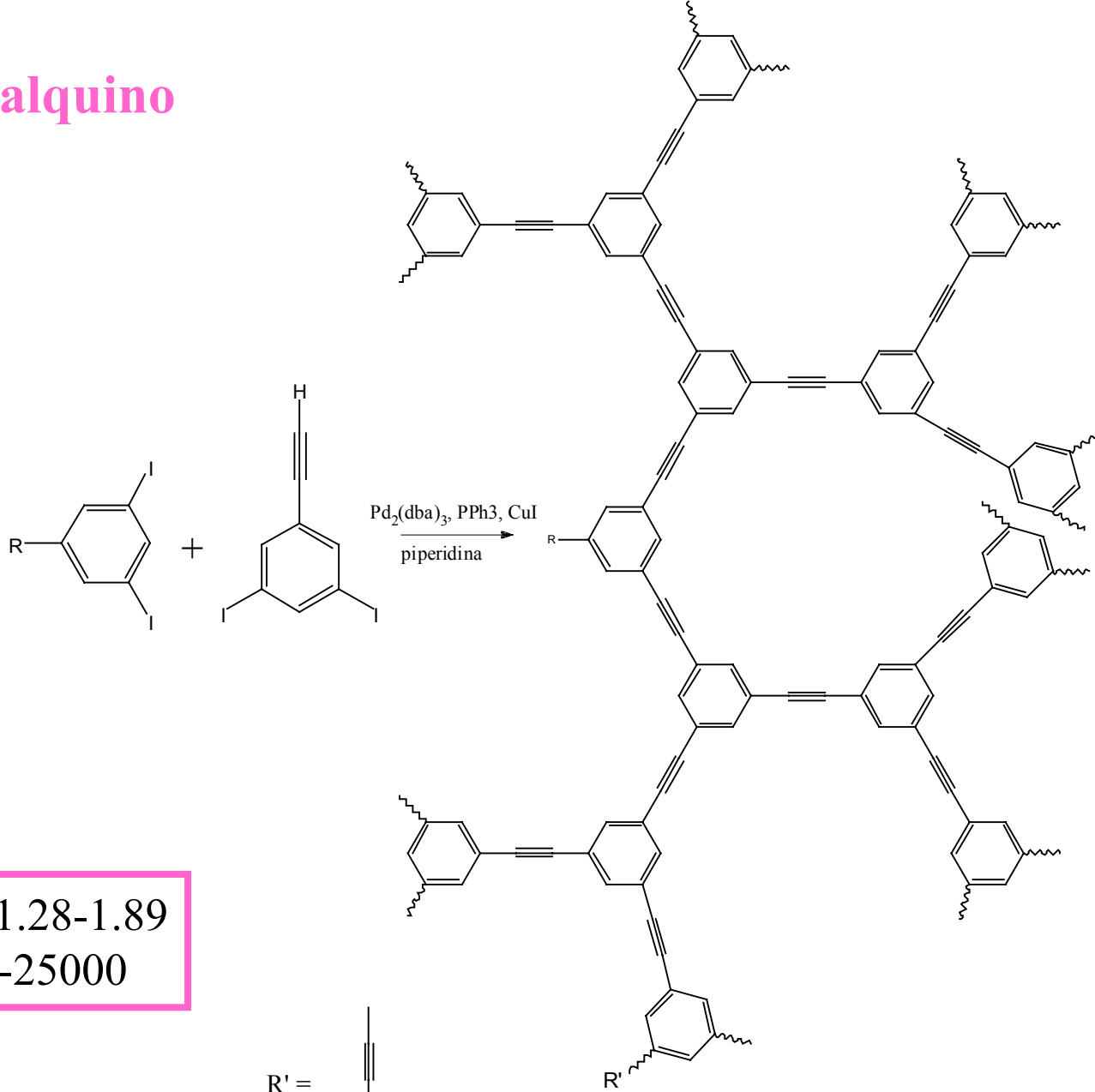
Fréchet et al., JACS, 1999, 121, 2313.



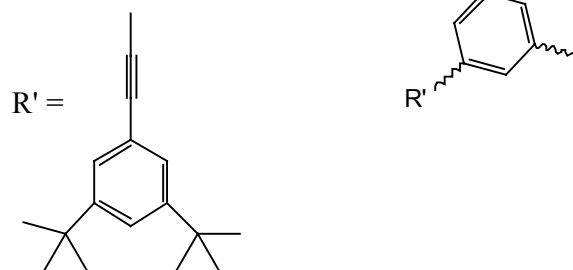
P.M.=15050
GR=40%

Polímero hiper-ramificado con propiedades de cristal líquido termotrópico a base de tereftalatos

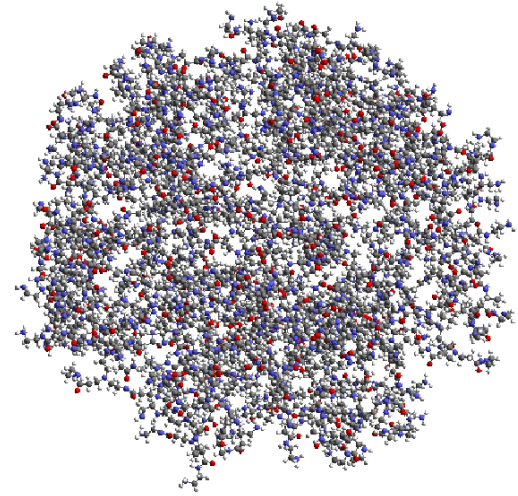
Poli-aril-alquino



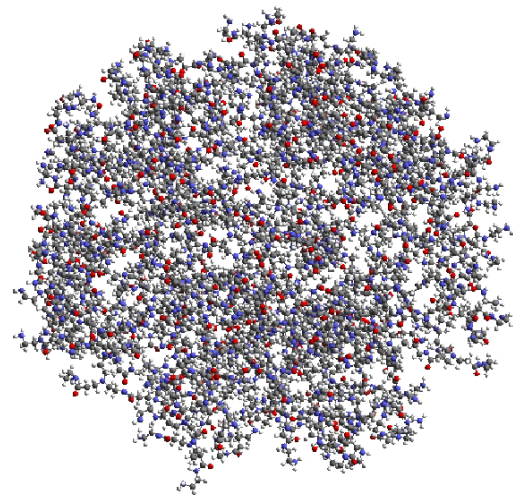
Polidisp.=1.28-1.89
P.M. 5000-25000



JACS, 1994, 116, 10841

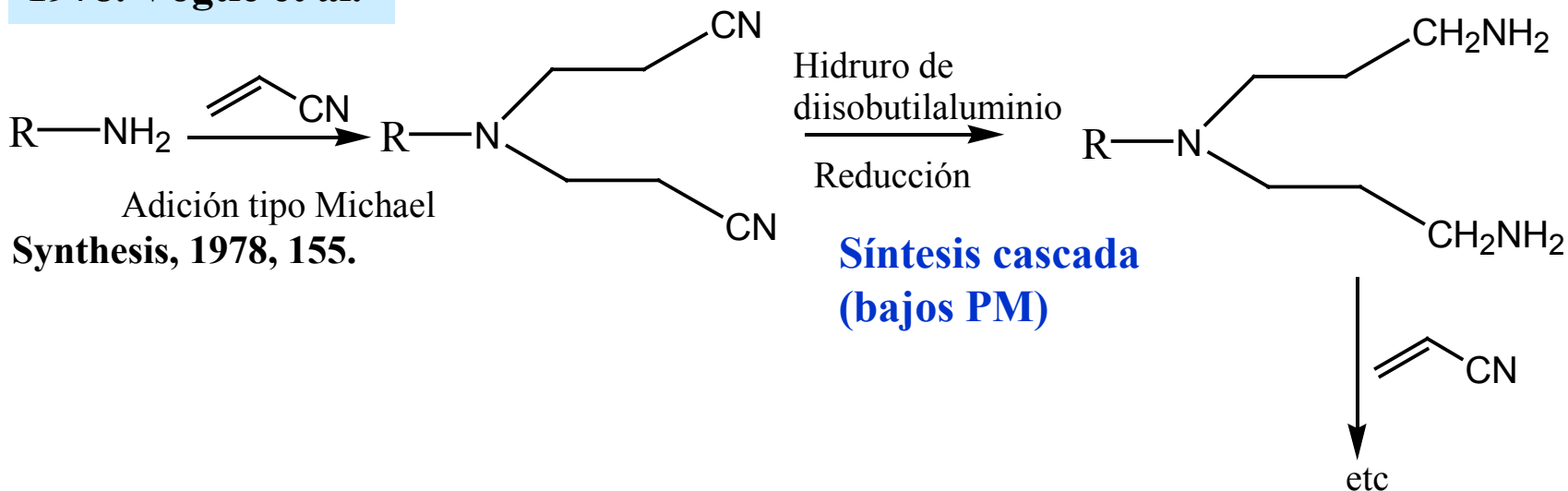


Síntesis de Dendrimeros

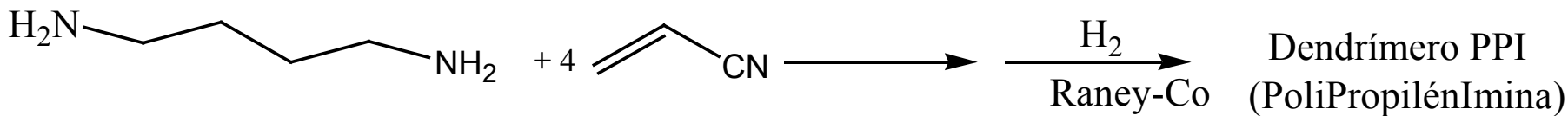


Síntesis divergente

1978. Vögtle et al.

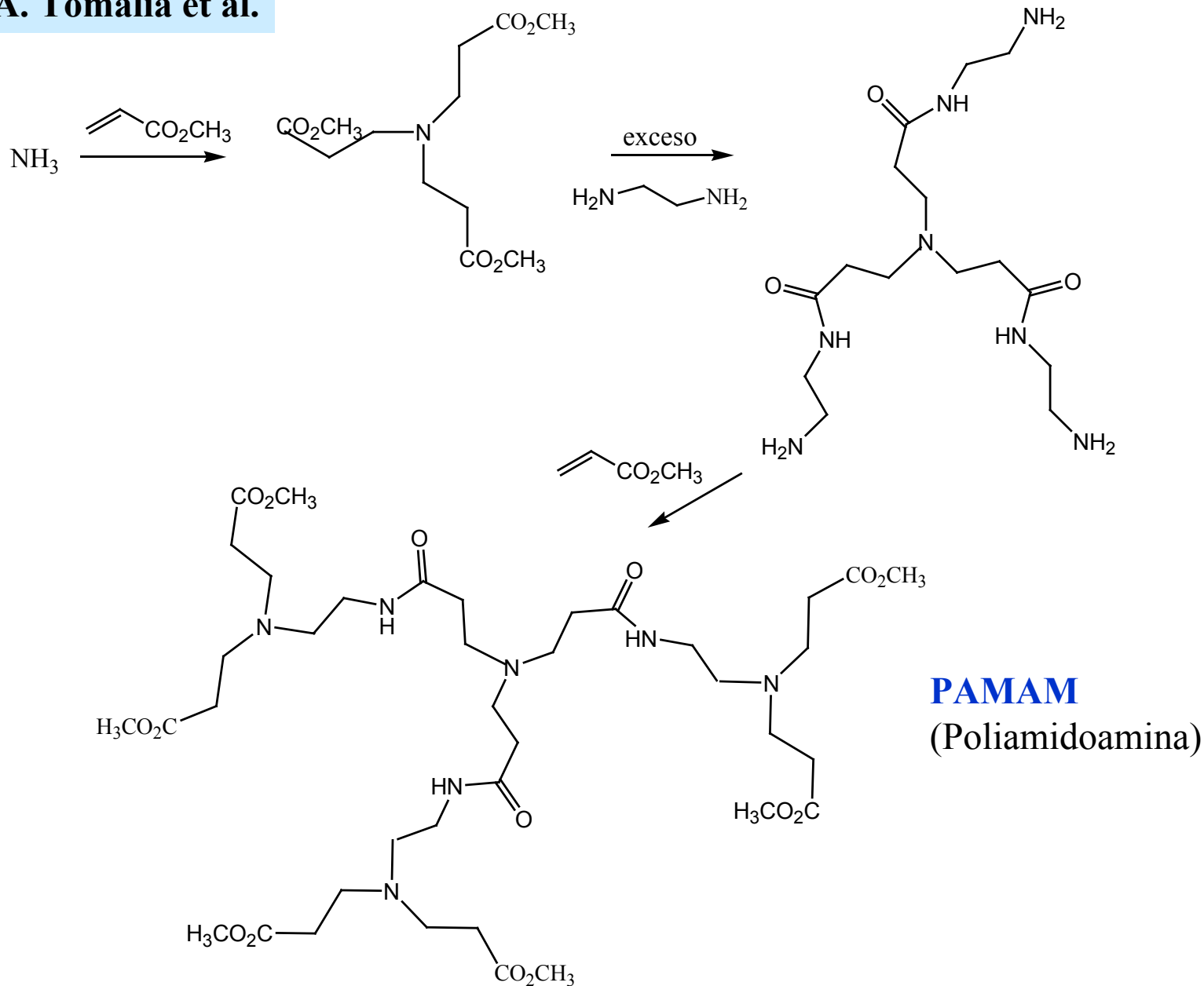


1993. E.W. Meijer



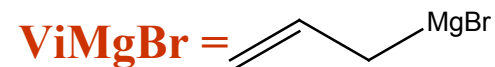
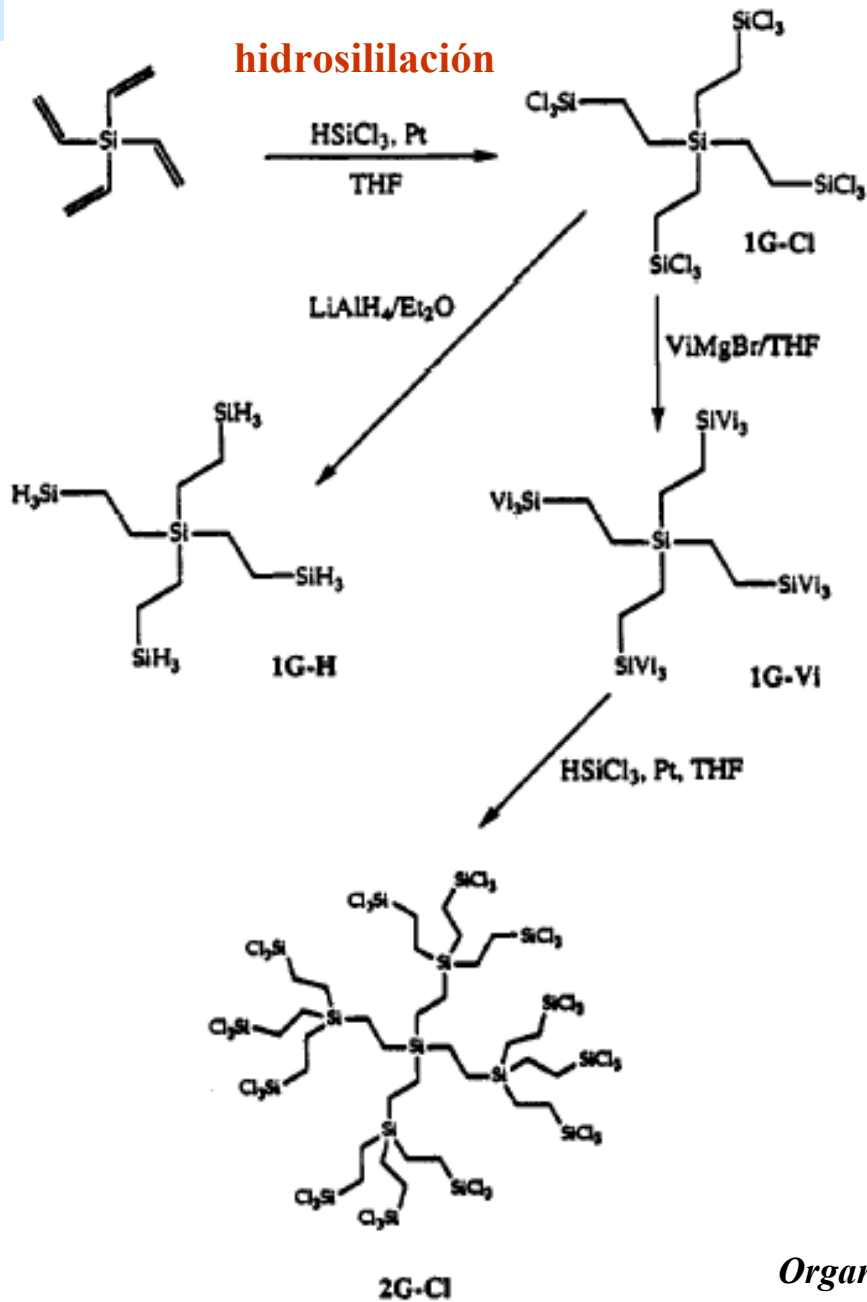
Angew. Chem. Int. Ed.engl., 1993, 32, 1308

1986. D.A. Tomalia et al.

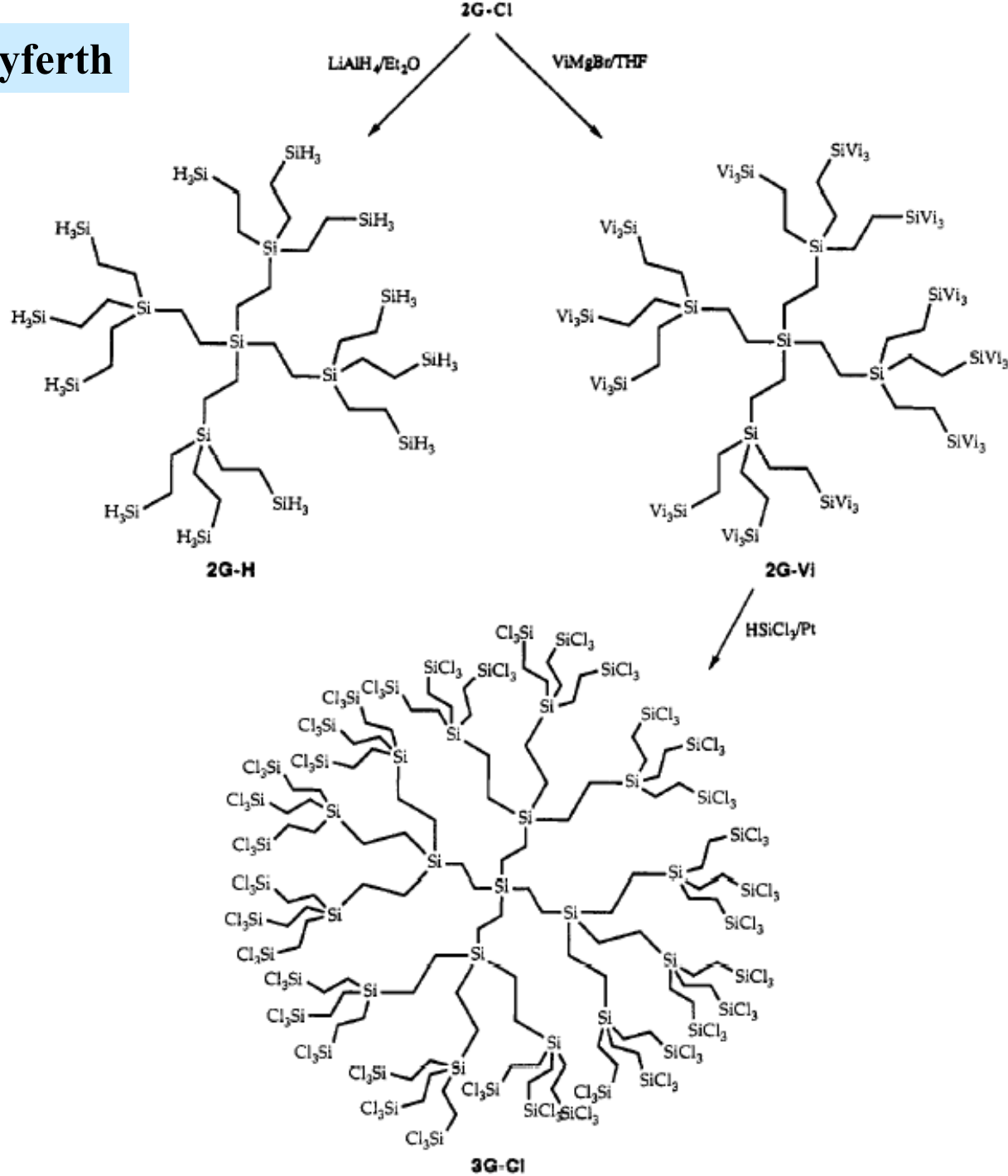


1994. D. Seyferth

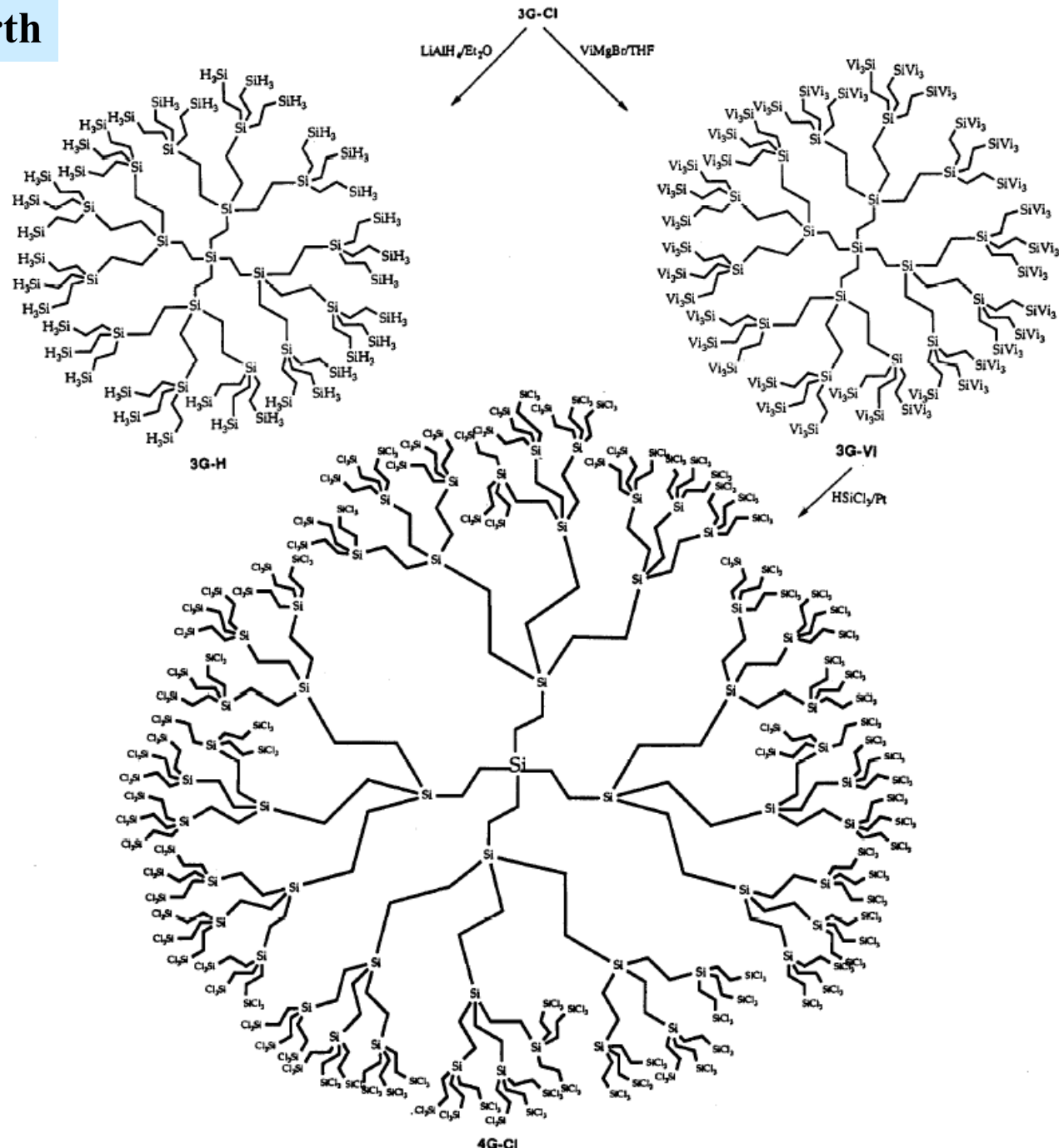
Tetravinilsilano (core)



1994. D. Seyferth

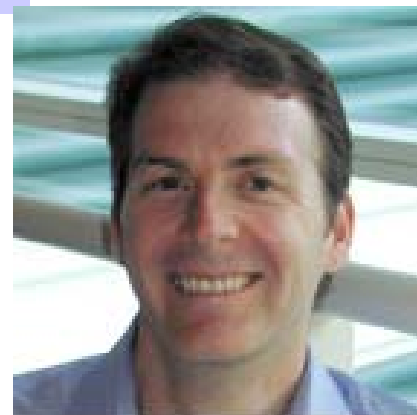


1994. D. Seyferth



Síntesis Convergente

Método reportado en 1989-1990
por Fréchet y Hawker



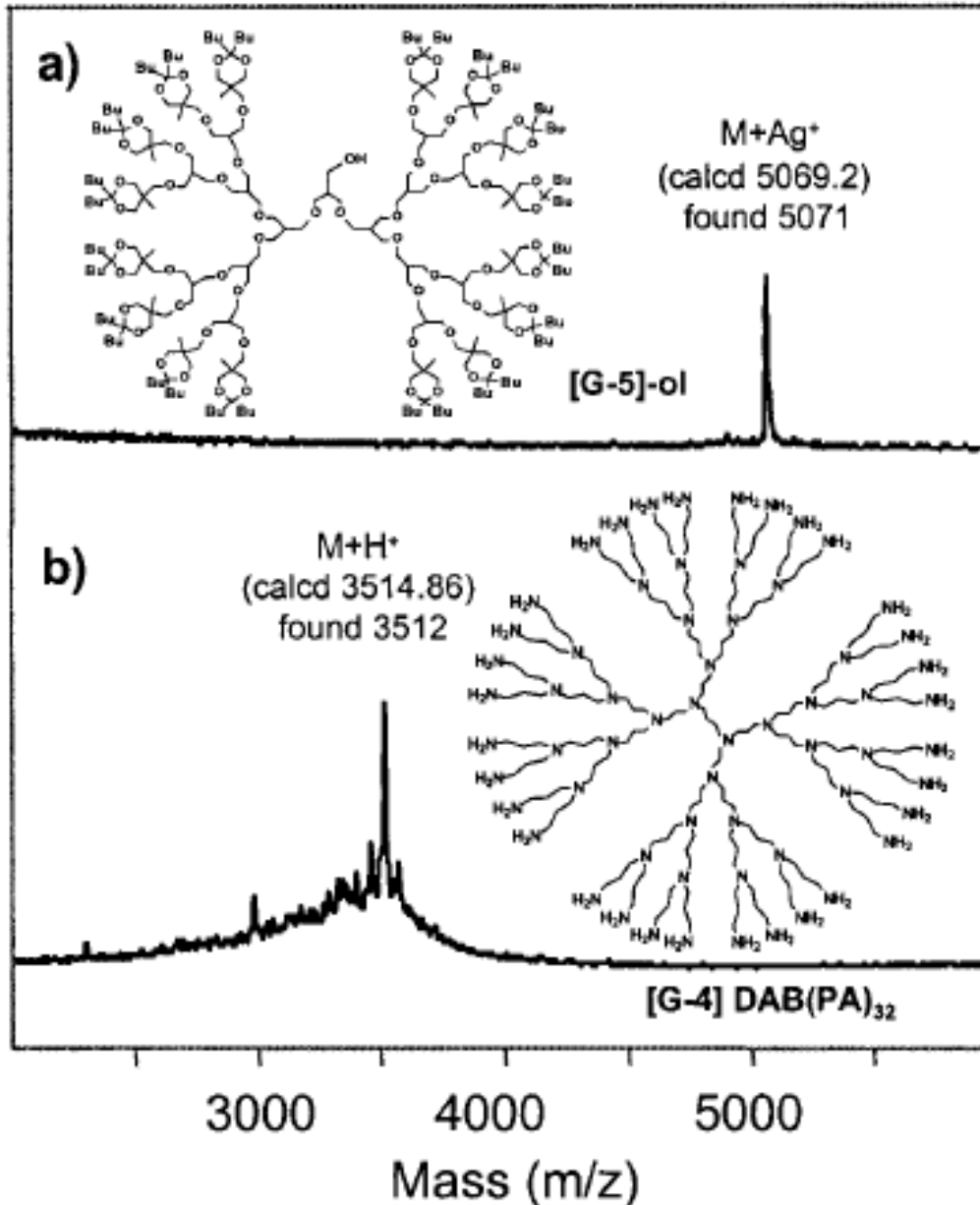
Características

- Mayor control estructural en comparación con la síntesis divergente debido al menor número de reacciones de acoplamiento.
- Colocación precisa de grupos funcionales a través de la estructura dendrímica.
- Modificación selectiva del punto focal o de las cadenas terminales.
- Posible preparación de dendrímeros asimétricos bien definidos.

Jean M. J. Fréchet, S. M. Grayson
(Chem. Rev., 2001, 101, 3819-3867)

Pureza estructural

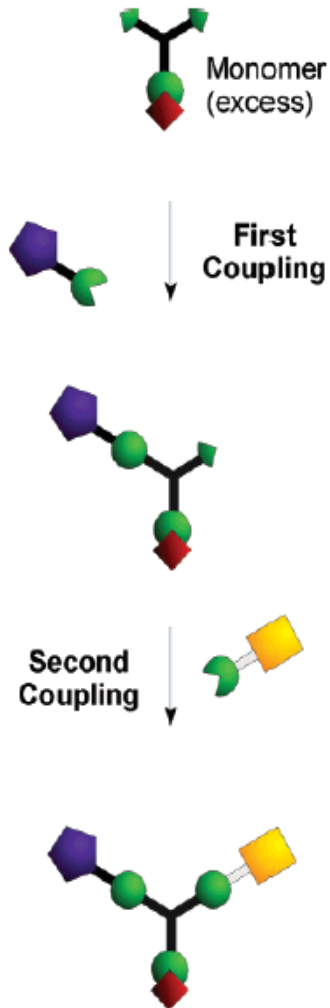
Empleando MALDI-TOF-MS (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time Of Flight Mass Spectroscopy)



- (a) Dendrímero de Poli(éter) alifático (5ta. Gen) sintetizado de manera convergente.
- (b) Dendrímero PPI (polipropilén-imina) de 4ta. Gen, preparado por vía divergente.

Al analizar el espectro de masas (b), entre ciclizaciones y acoplamientos incompletos, la pureza del PPI de 4ta Gen resultó ser solo del 41%.

Versatilidad sintética



Posible preparación de “codendrimeros” (crecimiento asimétrico).

1990. Preparación de dendrimeros asimétricamente funcionalizados [Macromolecules, 1990, 23, 4726].

1991. Copolímeros dendríticos no obtenidos por ningún otro método [JCS Perkin Trans. 1, 1991, 1059].

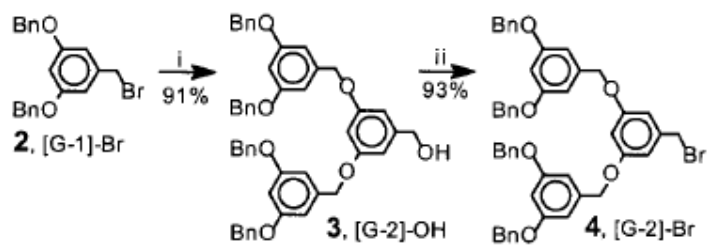
Las síntesis convergentes más empleadas a la fecha permiten obtener: dendrimeros de poli(aril-éter) [Fréchet et al.] y poli(aril-alquino) [Moore et al.].

A. Síntesis convergente en una etapa:

Activación y acoplamiento

Se requieren monómeros que produzcan altos rendimientos en los pasos de activación y acoplamiento. Especialmente el paso de acoplamiento debe ser altamente eficiente para sobrepasar las condiciones demandantes de impedimento estérico a altas generaciones.

Dendrímeros de Poli(aril-éter)



De 2 a 3: Acoplamiento (Acoplamiento de Williamson)
De 3 a 4: Activación (bromación)

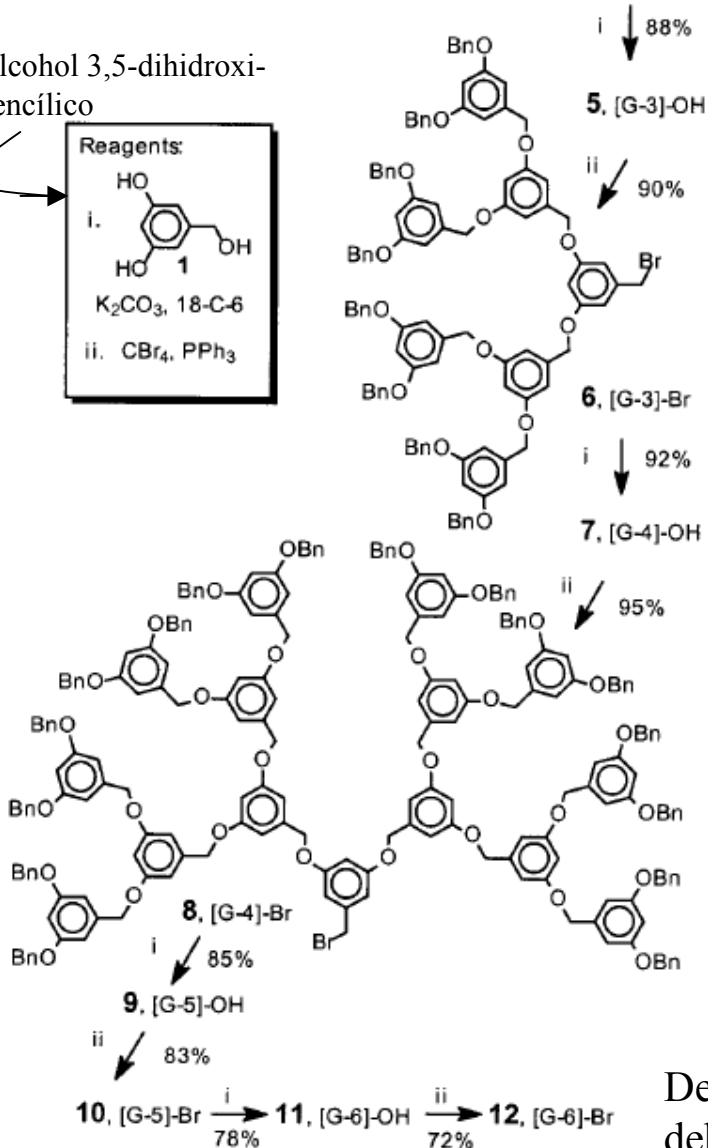
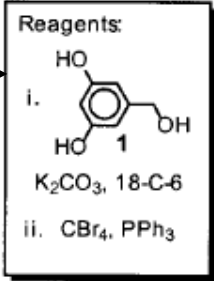
Características importantes:

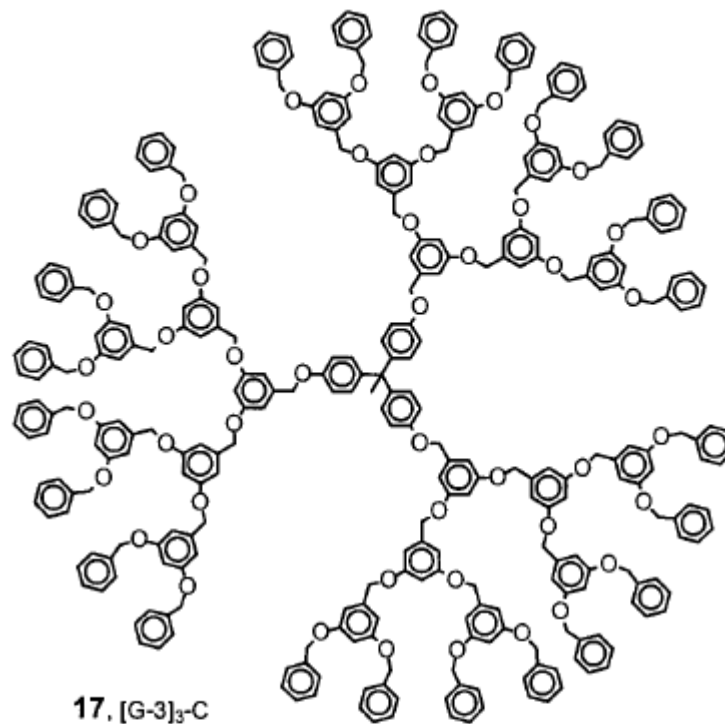
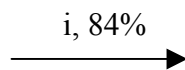
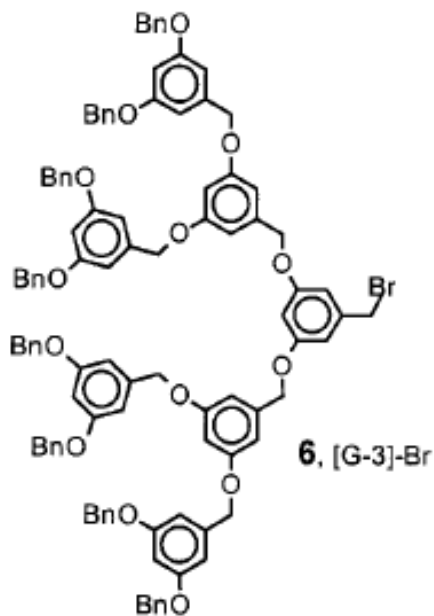
- * Generación de un fenolato altamente nucleofílico a partir del monómero.
- * Presencia de un sustrato bencílico que previene reacciones de eliminación, frecuentemente presentes en desplazamientos nucleofílicos.

OJO

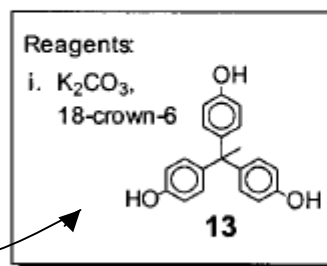
De G4 a G5: caída de rendimiento
debida a impedimentos estéricos

Alcohol 3,5-dihidroxibencílico

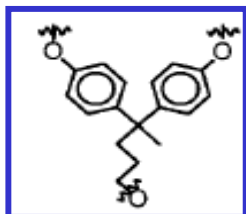




	BnBr	\xrightarrow{i}	14, [G-0]₃-C
		87%	
	2	\xrightarrow{i}	15, [G-1]₃-C
		91%	
	4	\xrightarrow{i}	16, [G-2]₃-C
		89%	
	8	\xrightarrow{i}	18, [G-4]₃-C
		84%	
	10	\xrightarrow{i}	19, [G-5]₃-C
		76%	
	12	\xrightarrow{i}	20, [G-6]₃-C
		51%	



Núcleo tris-fenólico

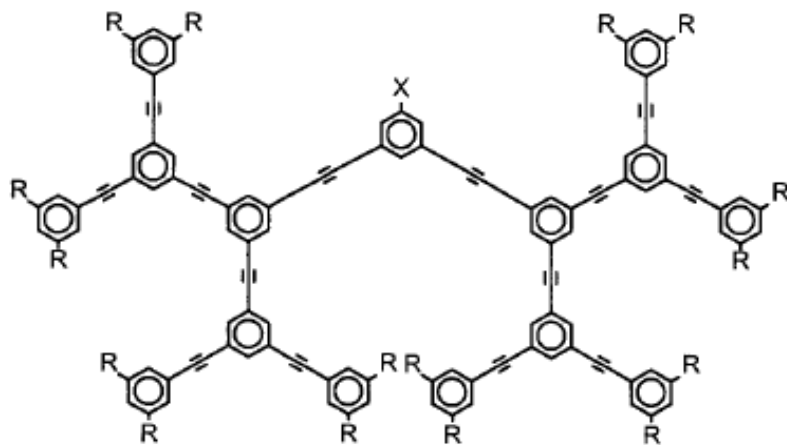
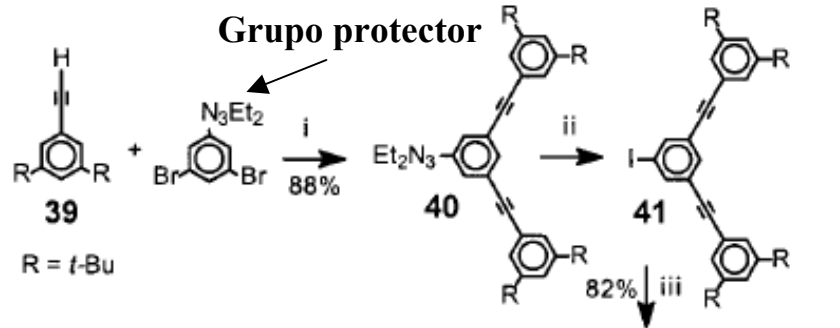


Core mas flexible
Hasta 7a Gen !!
JACS, 1991, 113, 4252
Wooley et al.

Dendrímeros de Poli(aril-alquino)

Construcción basada en unidades de fenilacetileno

Hasta 5ta Gen.



X = N₃Et₂

42

Reagents:

i. Pd(dba)₂, PPh₃,
CuI, Et₃N

ii. MeI, 110 °C

iii. Pd(dba)₂, PPh₃,
CuI, Et₃N, H—C≡C—

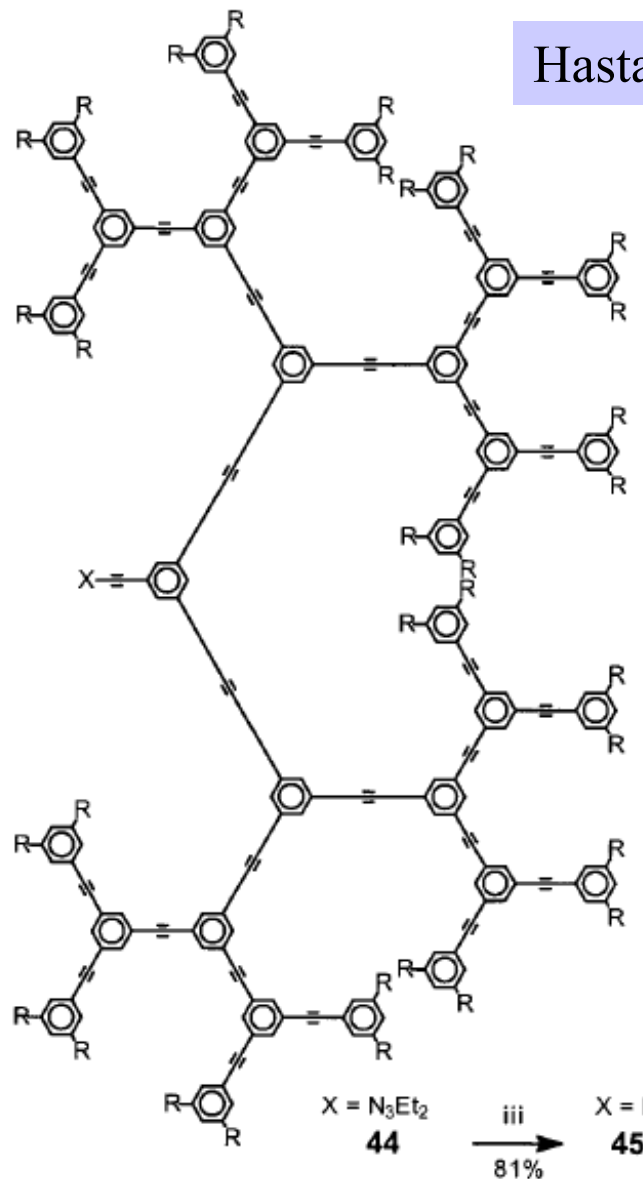
38

N₃Et₂

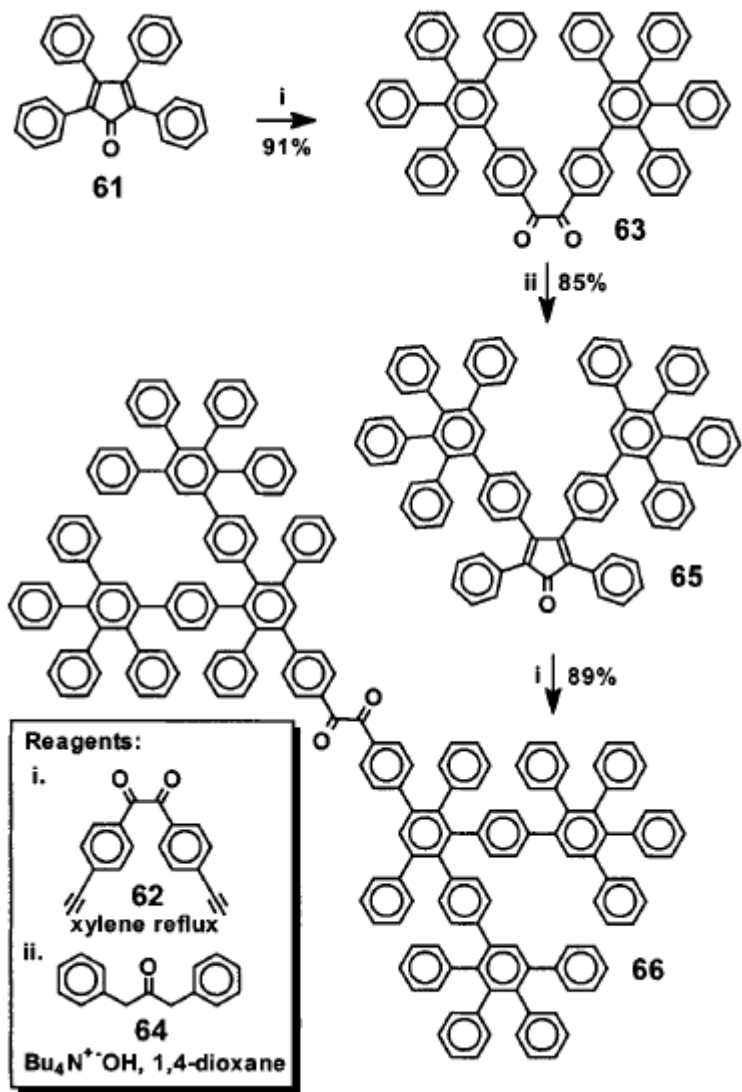
X = I

43

84%



Dendrimeros de Poli(fenileno)



Hasta 2da Gen
Solamente !!

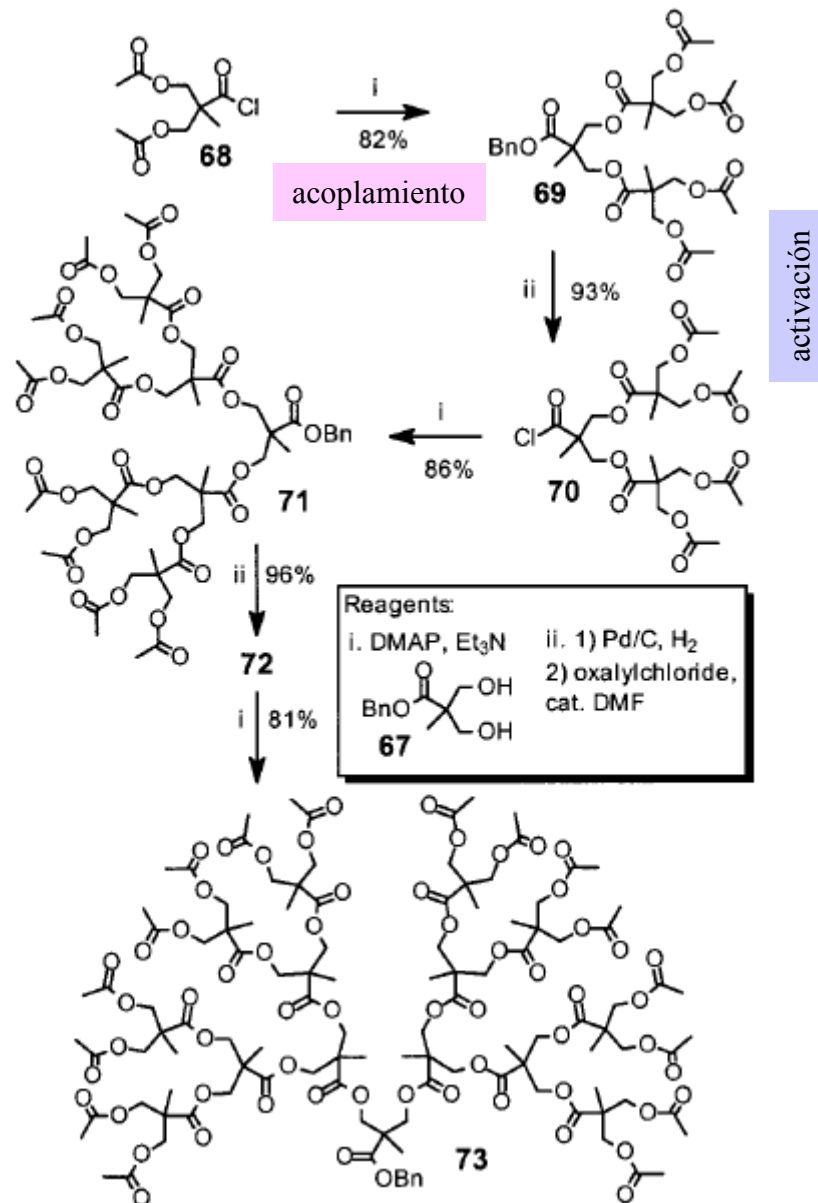
Wiesler, U. M.; Müllen, K. *Chem. Commun.* **1999**, 2293-2294

De 61 a 63: Acoplamiento: Rx de Diels-Alder

De 63 a 65: Activación: Condensación de Knoevenagel

Dendrimeros de Poli(alquil-éster)

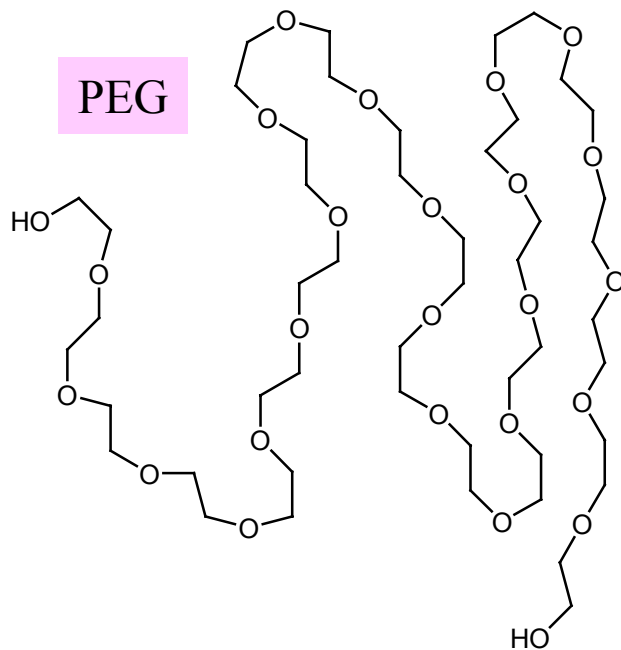
Unidades de ácido 2,2-bis(hidroximetil)propanoico



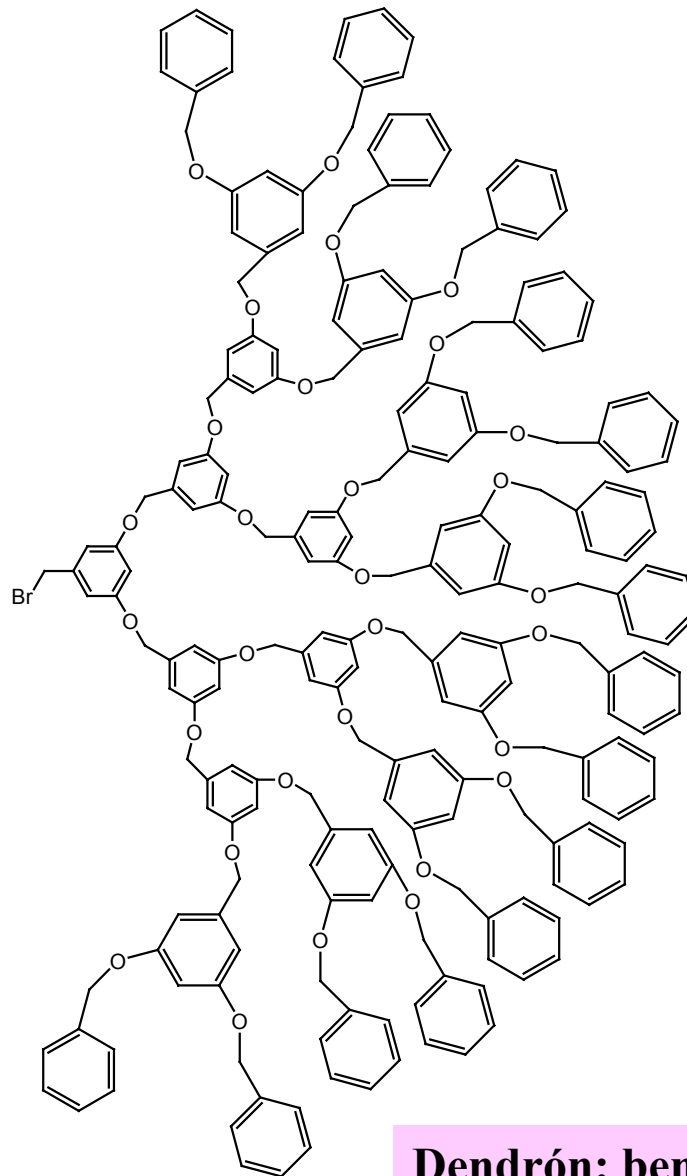
Hasta 4ta Gen

Hult et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6388.

1992. Gitsov et al.



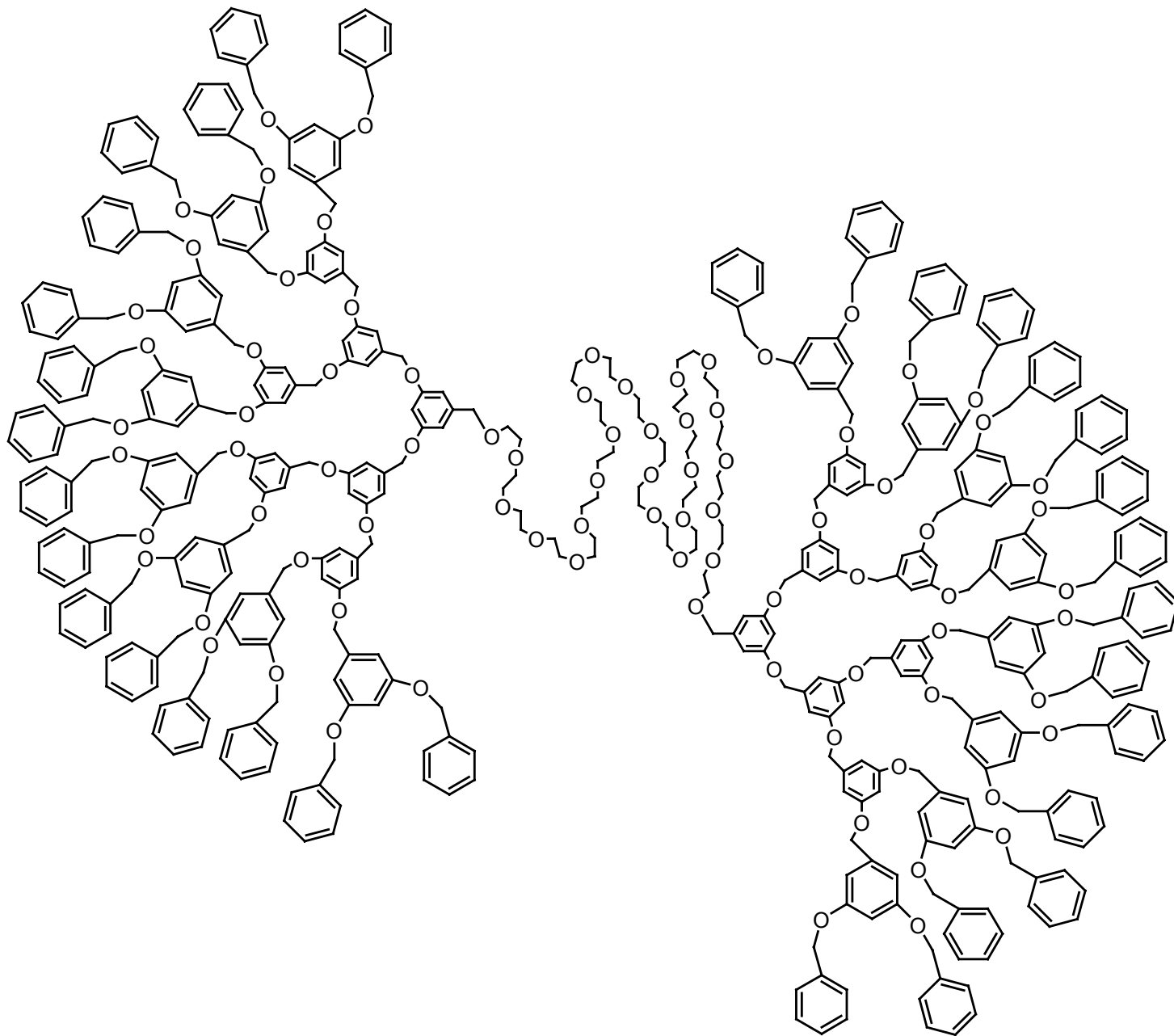
+



NaH

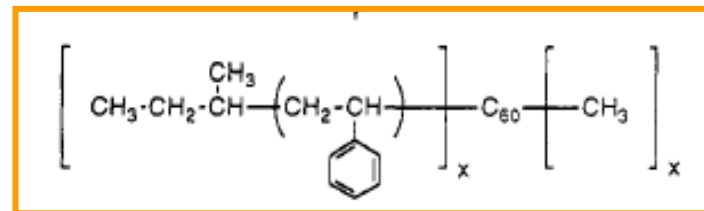
A

Dendron: bencil-éter

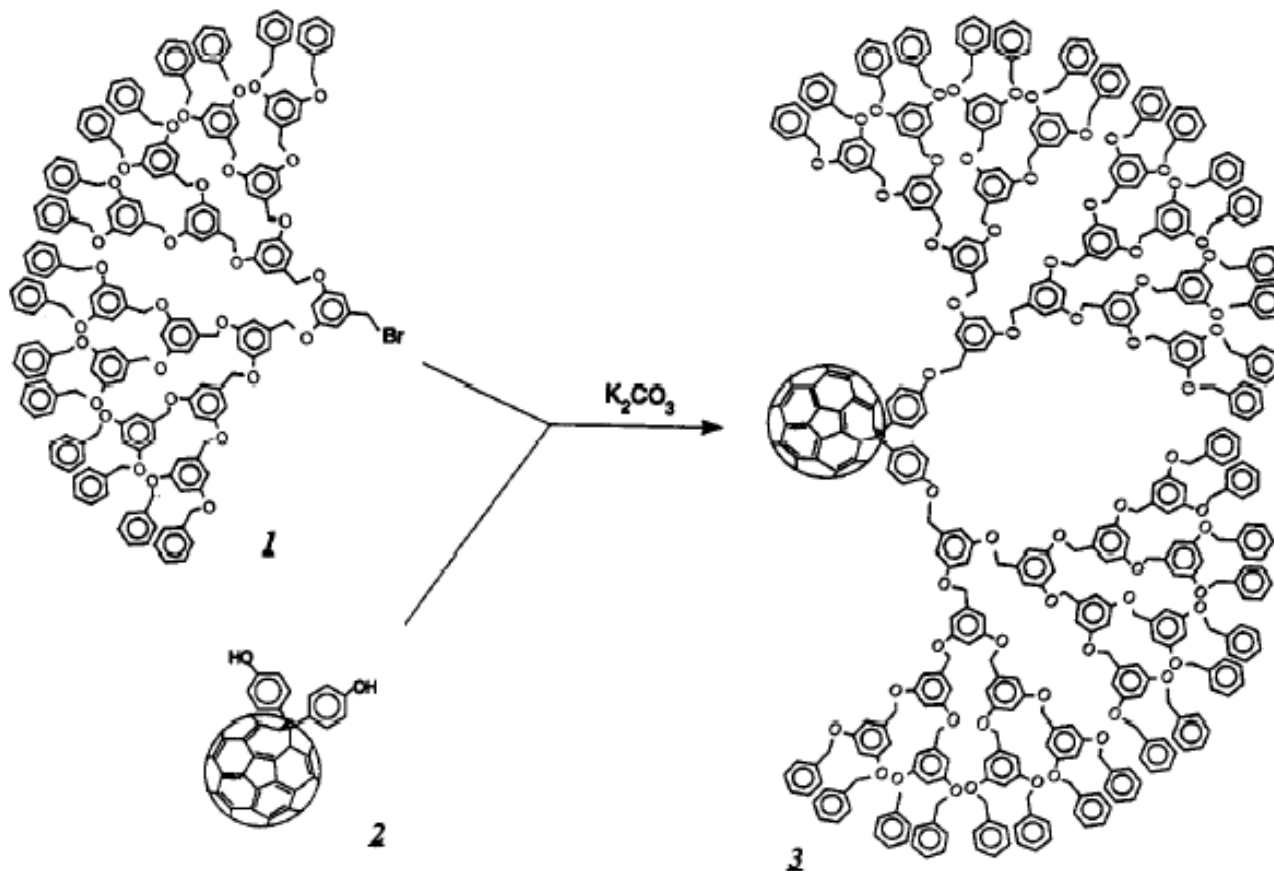


Macromolecules, 1993, 26, 6536 y 1994, 27, 7309.

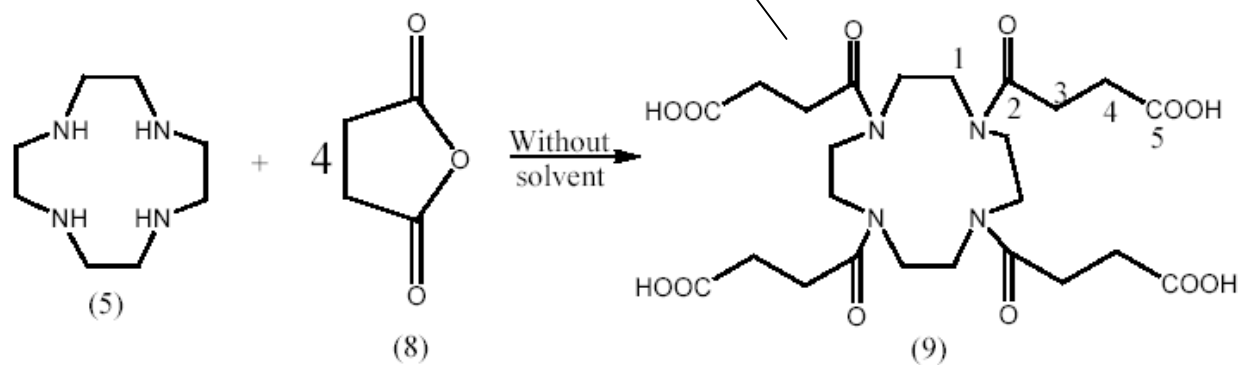
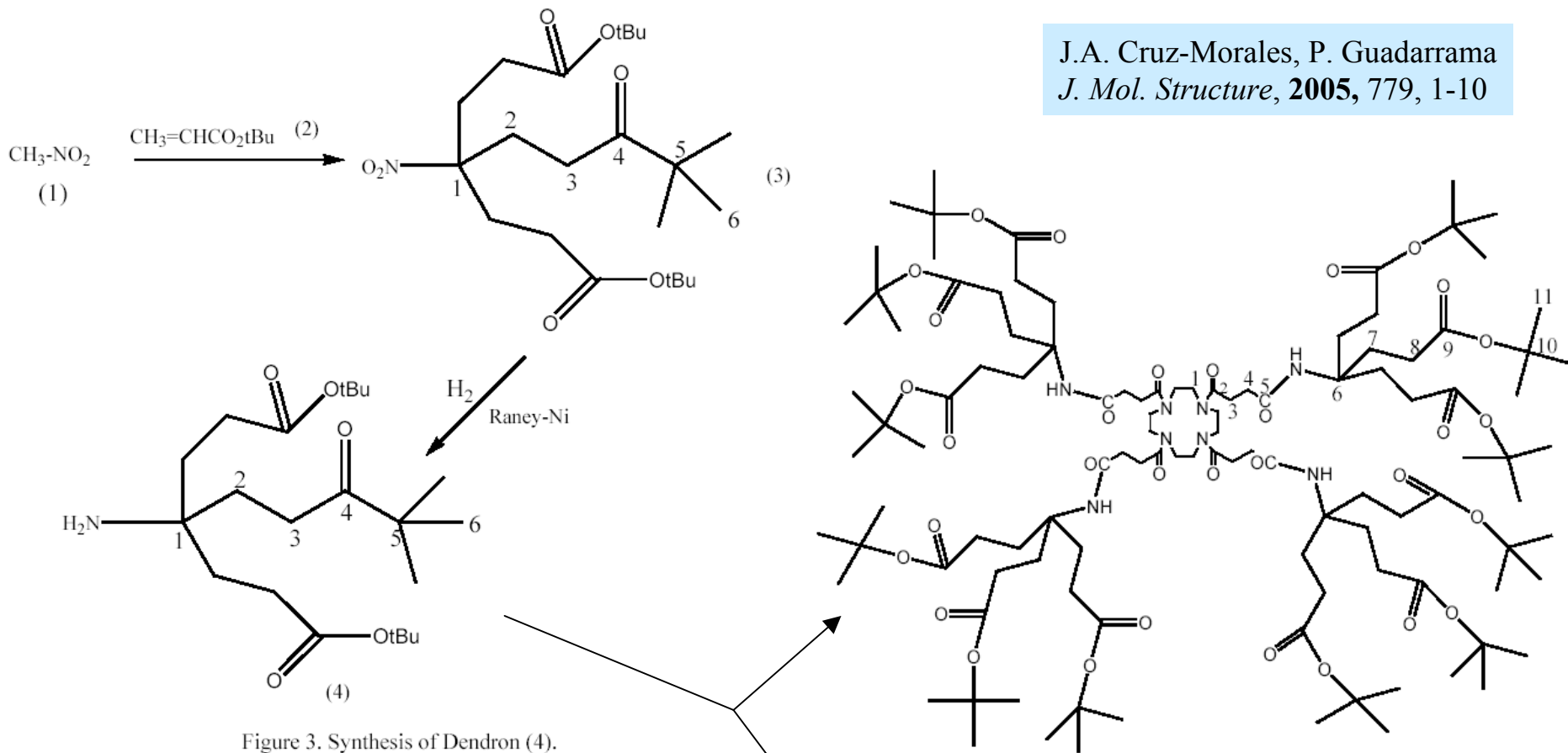
J. M. J. Fréchet et al.



Chem. Mater. 1992,4, 1153-1157



Aumento drástico de la solubilidad del fullereno



Síntesis Convergente

Aproximaciones Aceleradas

```
graph TD; A[Aproximaciones Aceleradas] --> B[Síntesis en doble etapa]; A --> C[Acoplamiento ortogonales]; A --> D[Crecimiento doblemente exponencial];
```

Síntesis en doble etapa

Acoplamiento ortogonales

Crecimiento doblemente exponencial

Síntesis en doble etapa

1991. Fréchet et al.

Idea

Preparación de un hipernúcleo (hypercore) flexible

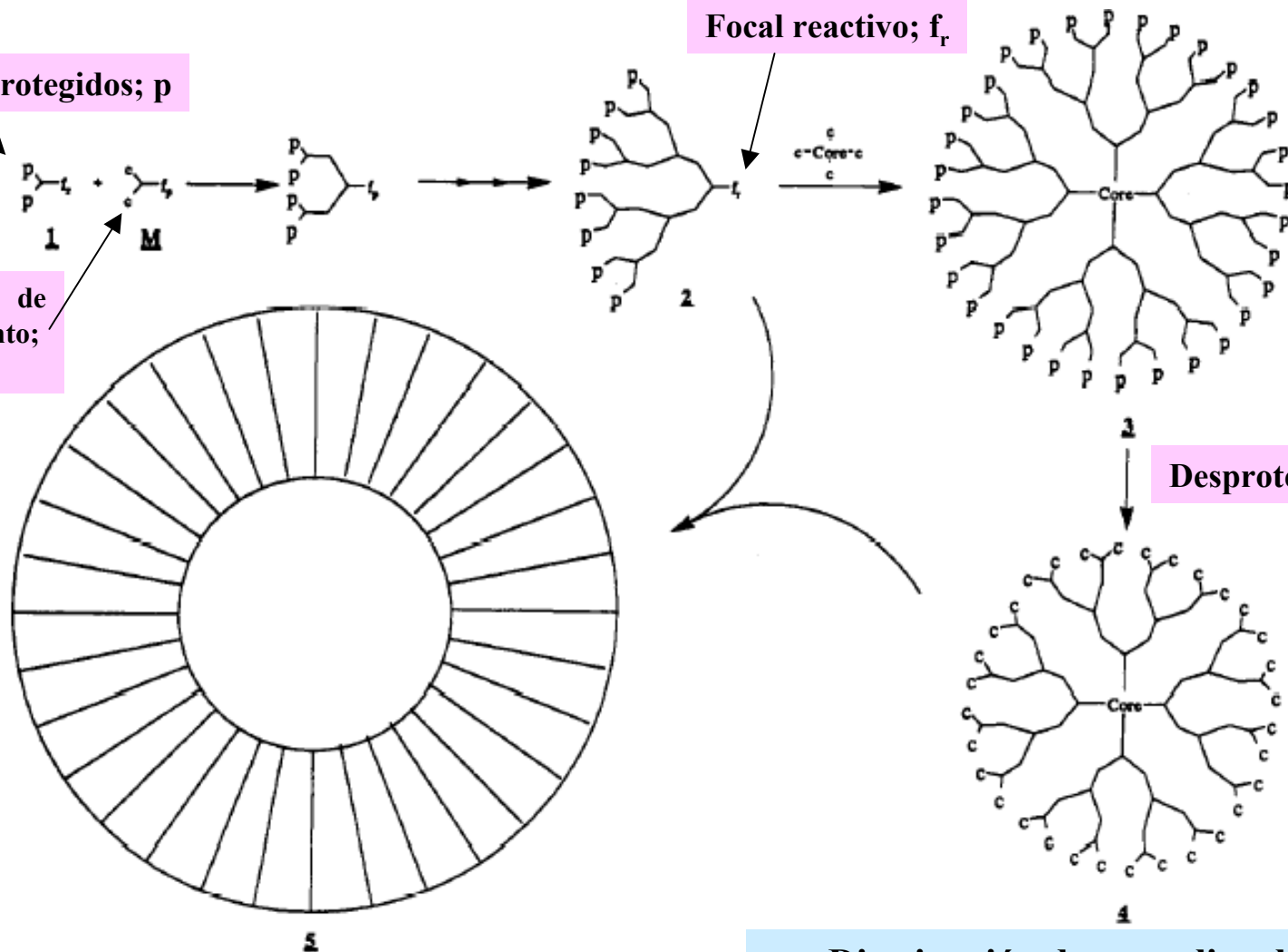
Dendrón + hipernúcleo=5 (mayor PM)

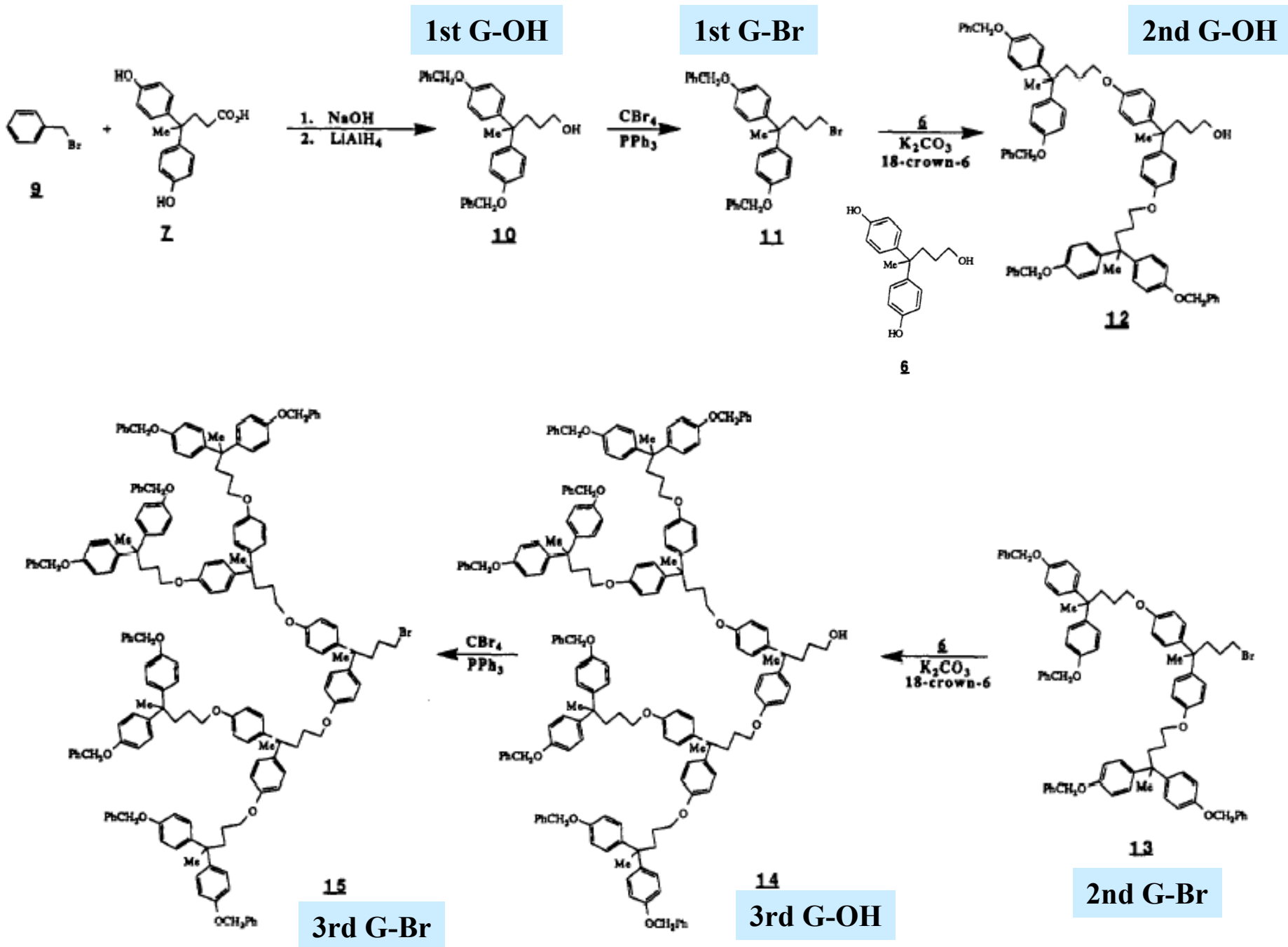
Grupos protegidos; p

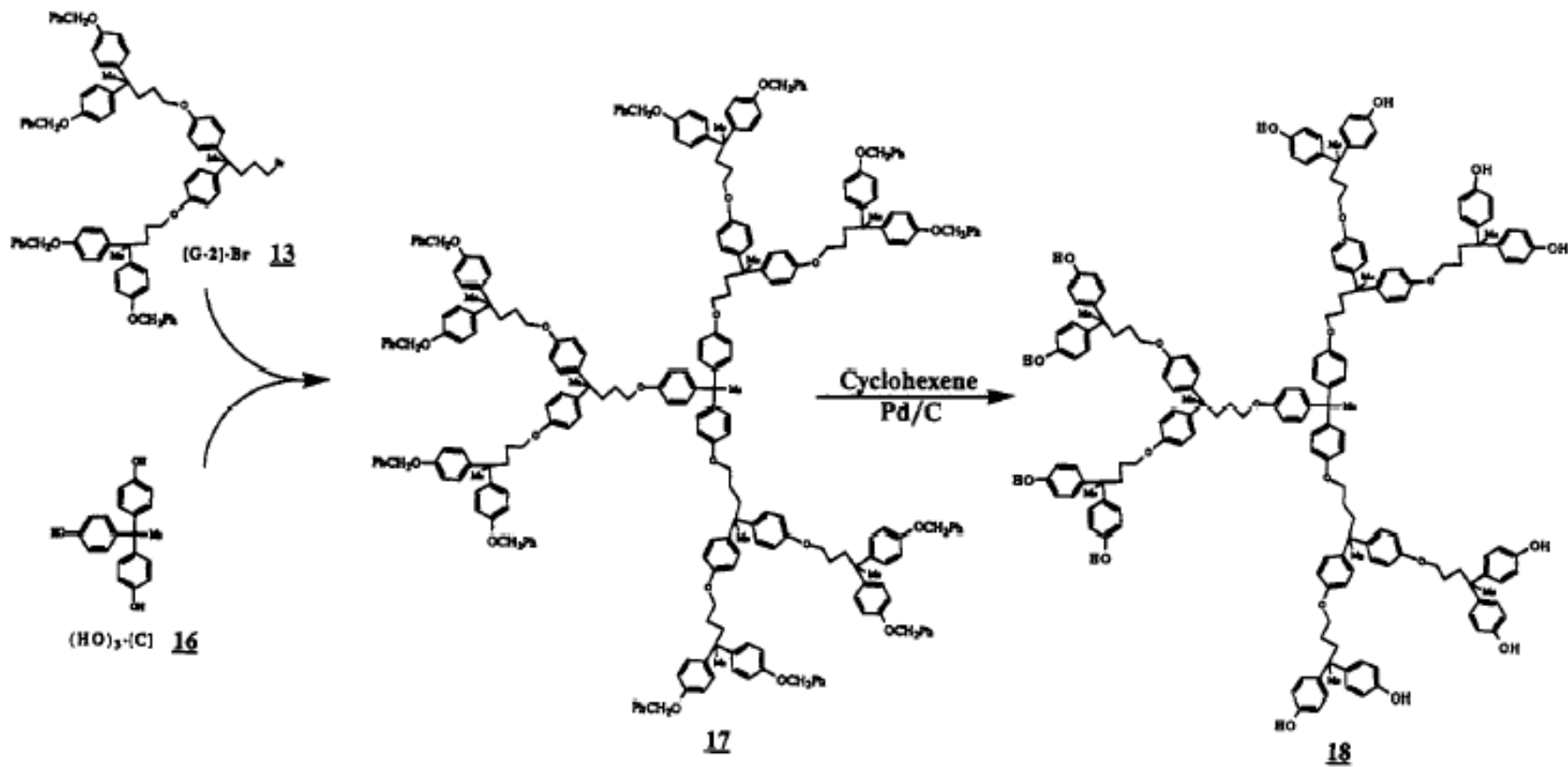
Grupos de acoplamiento; c

Focal reactivo; f_r

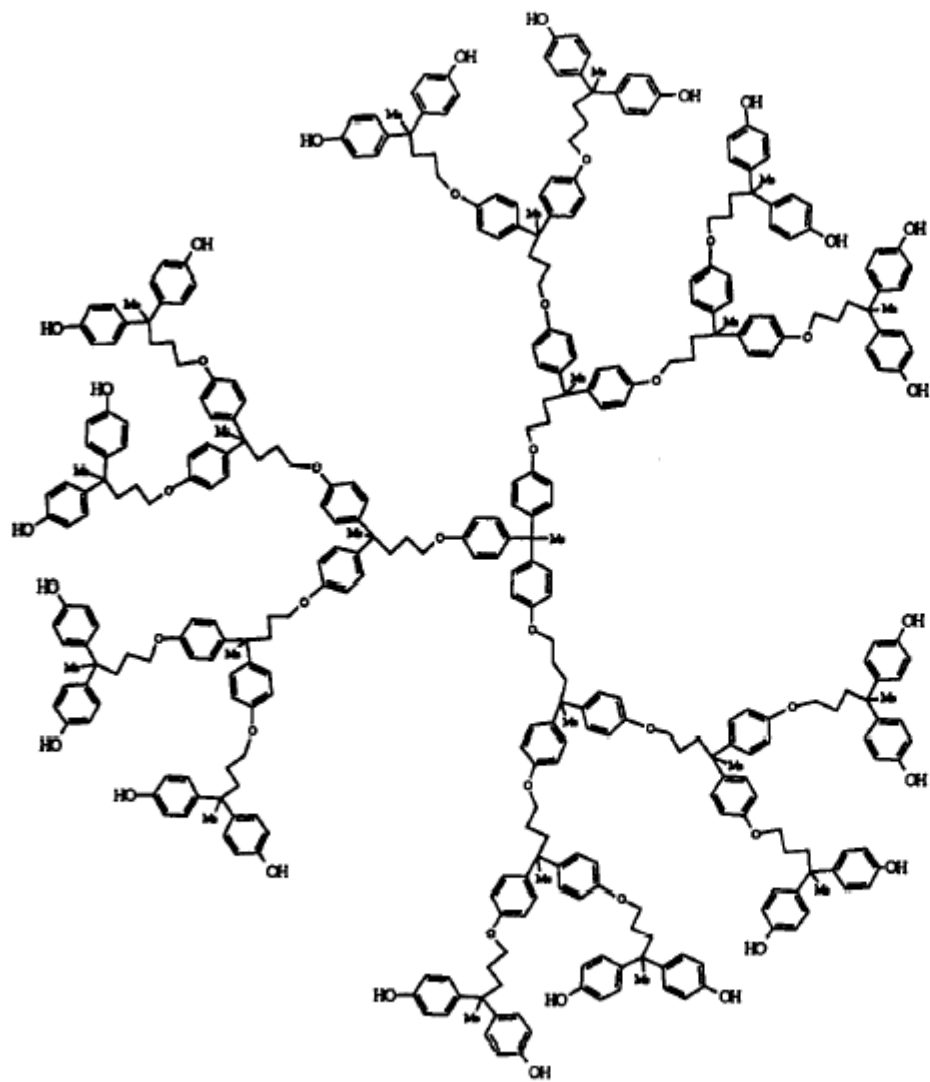
Desprotección



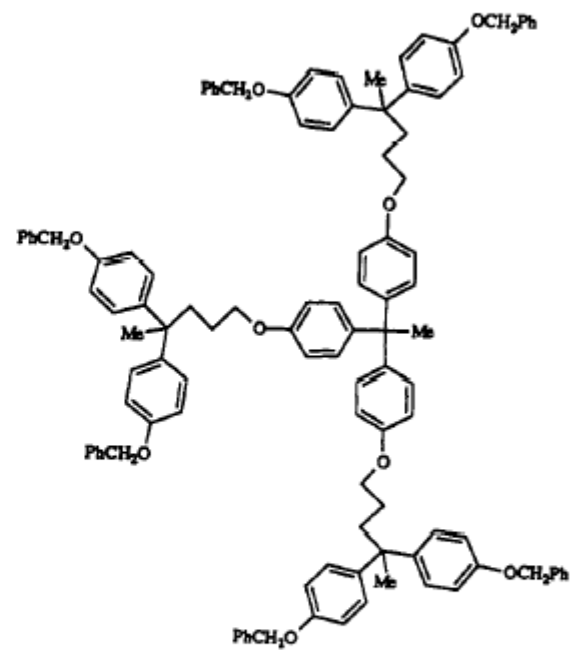




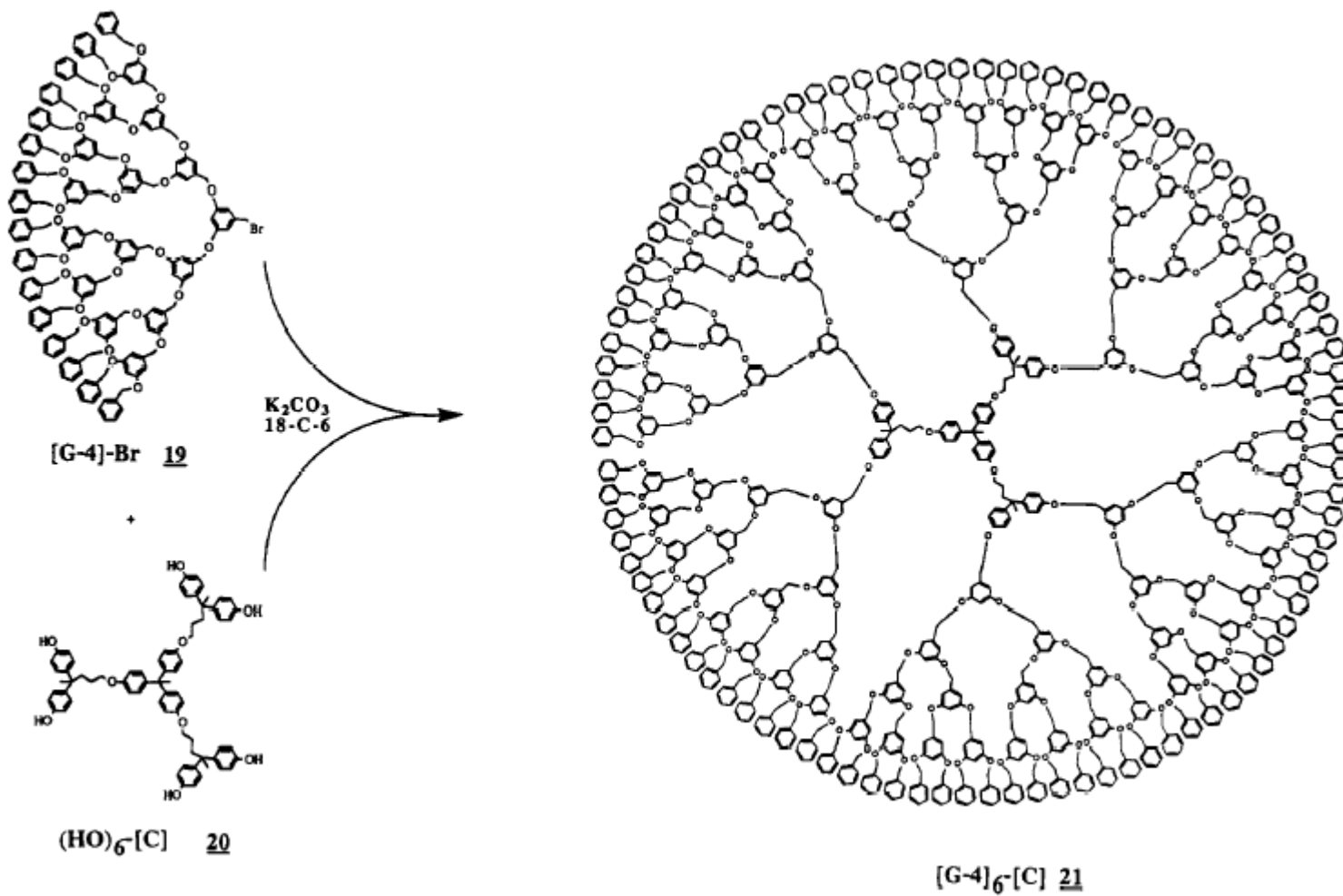
Hiper-núcleo



24



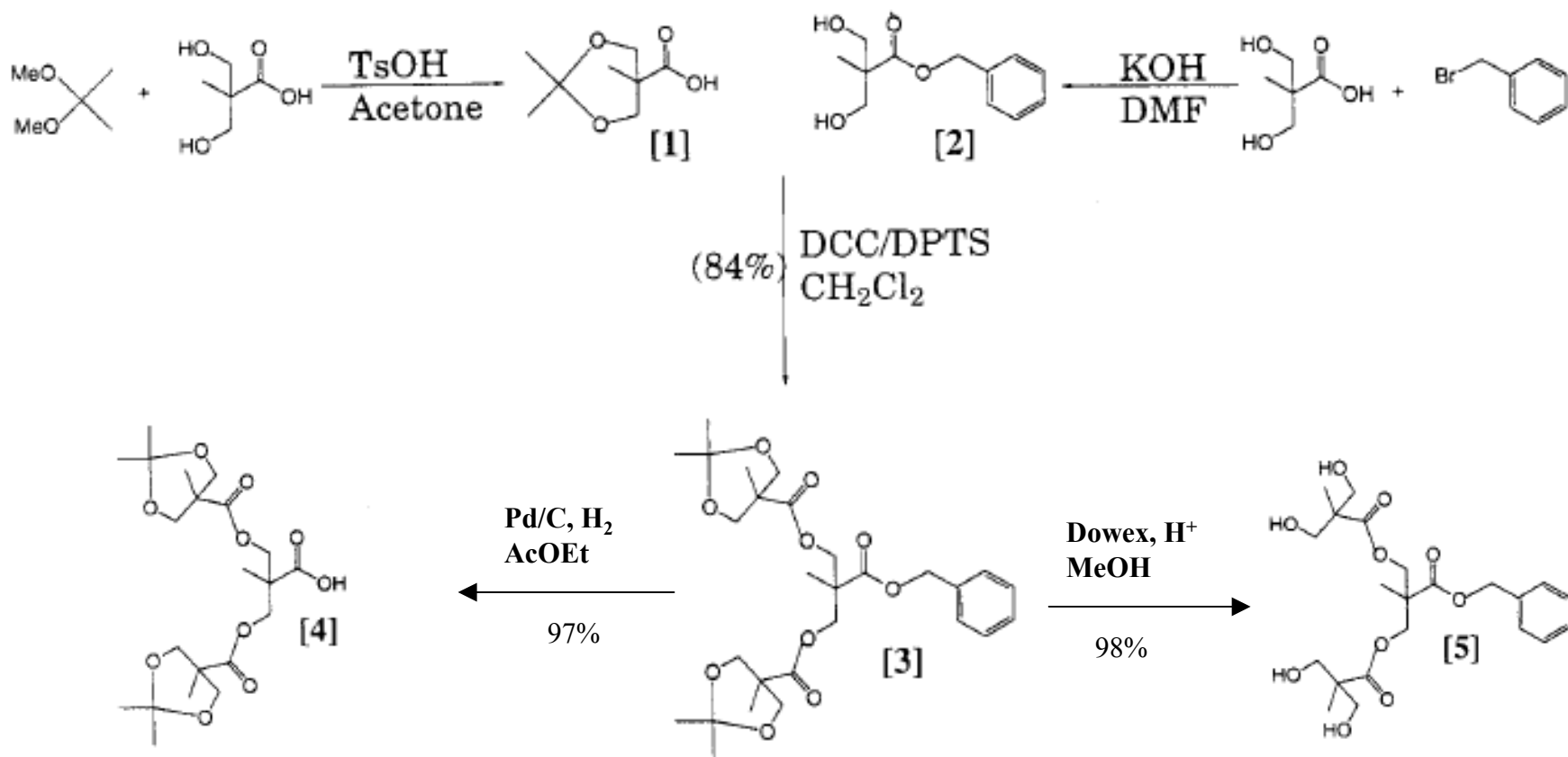
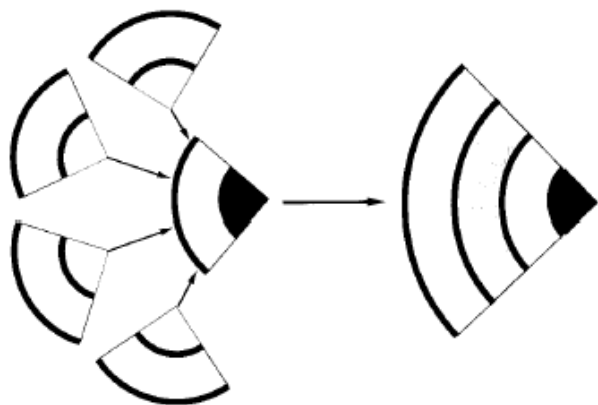
25

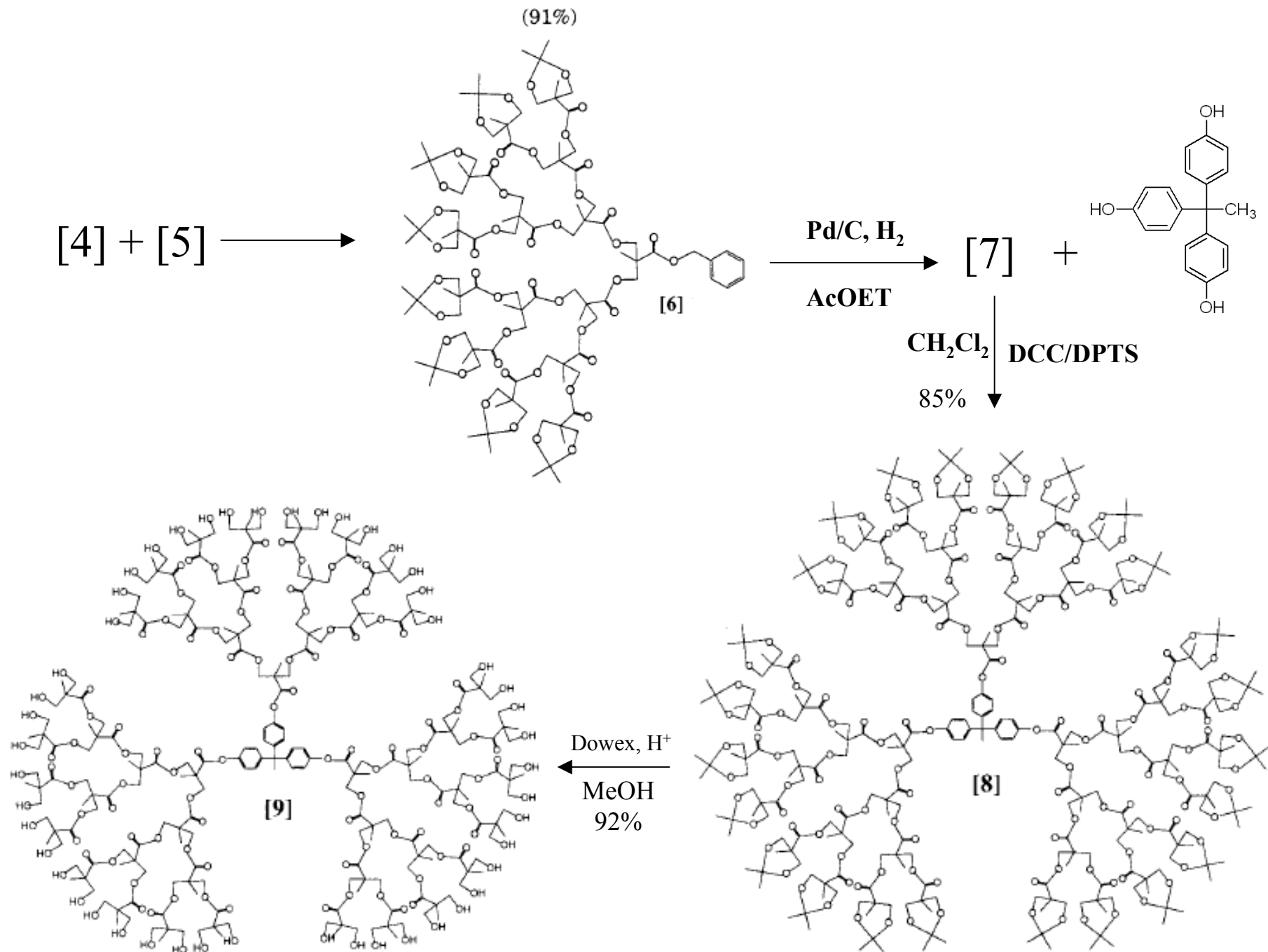


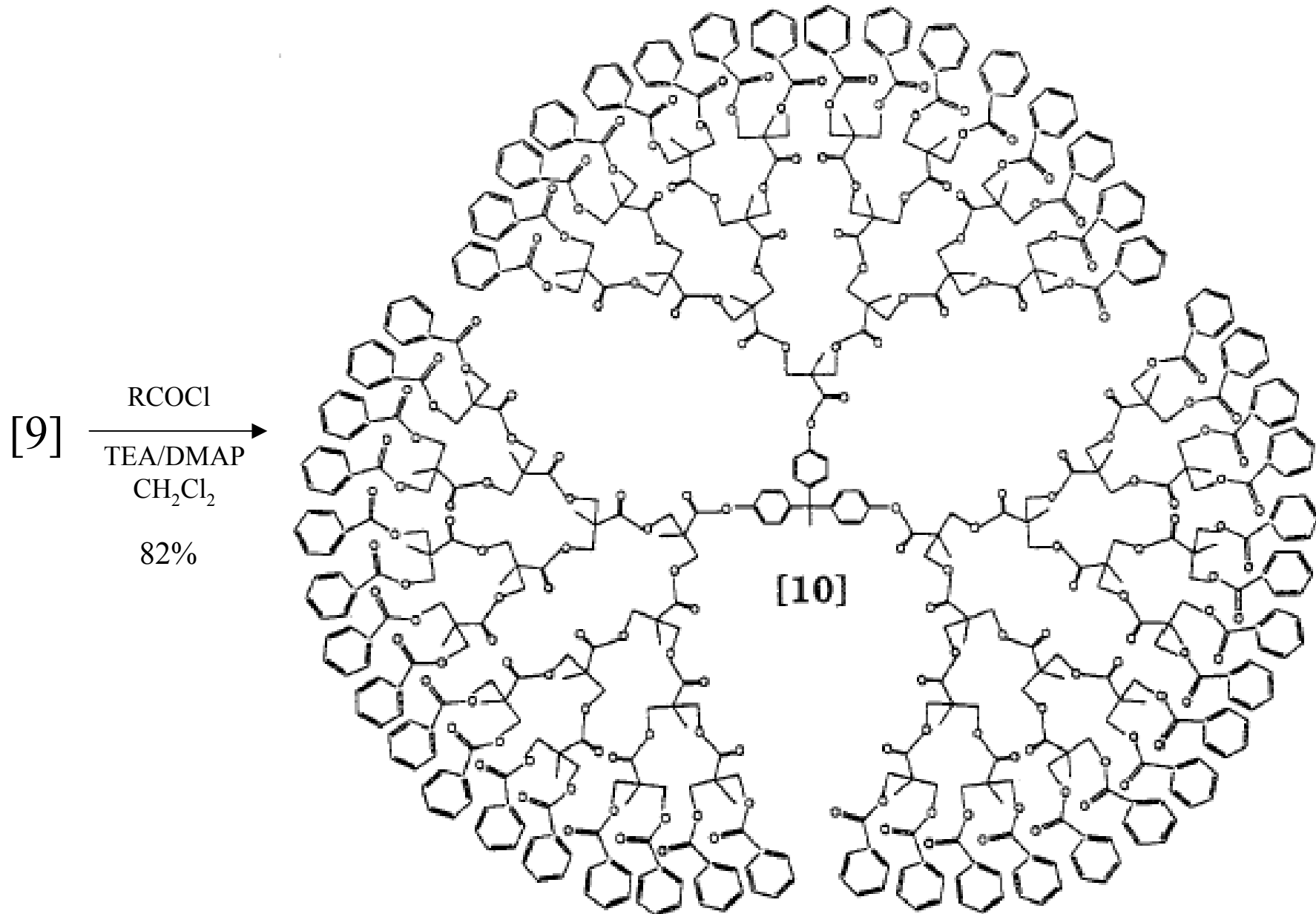
58%

Anders Hult* et al.

Representación esquemática de la síntesis convergente en doble etapa de un dendrón de cuarta generación.







Crecimiento doblemente exponencial (CDE)

1995. Jeffrey S. Moore et al.

grado de polimerización; gp
 n =generación

Método convergente:

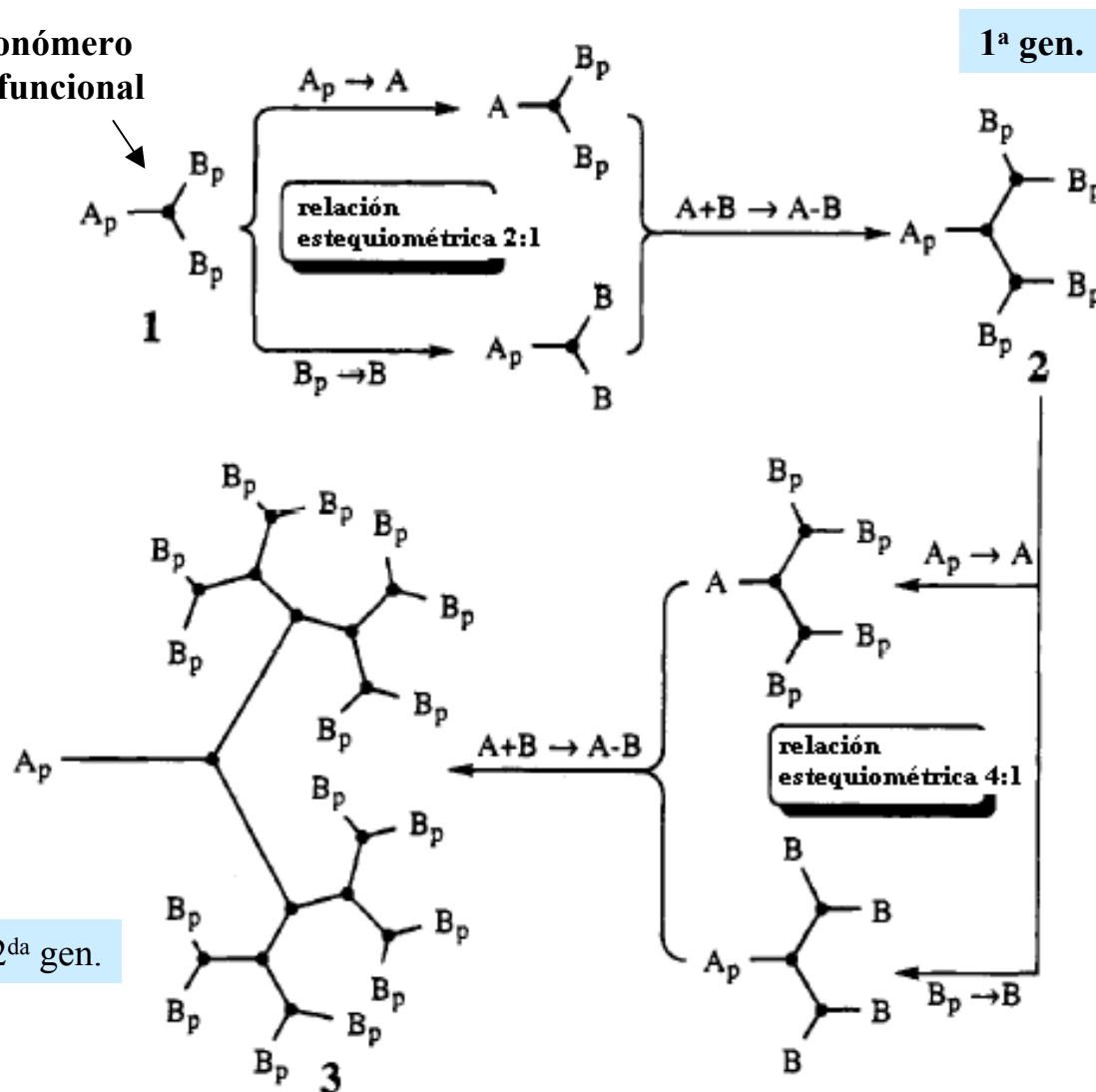
$$gp = 2^{(n+1)} - 1$$

CDE:

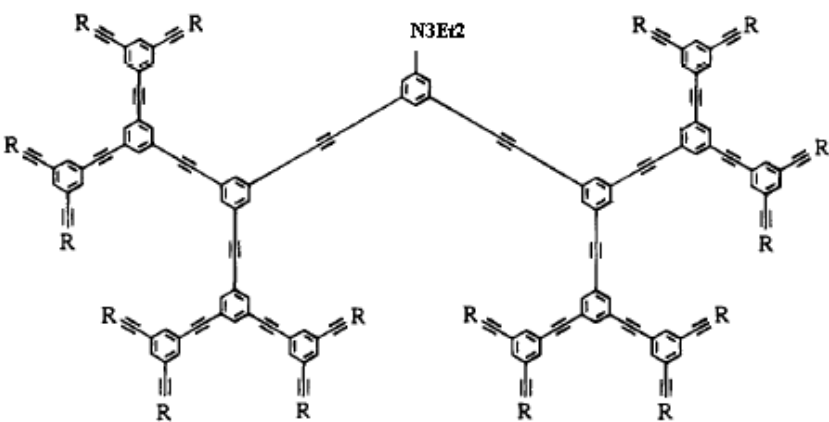
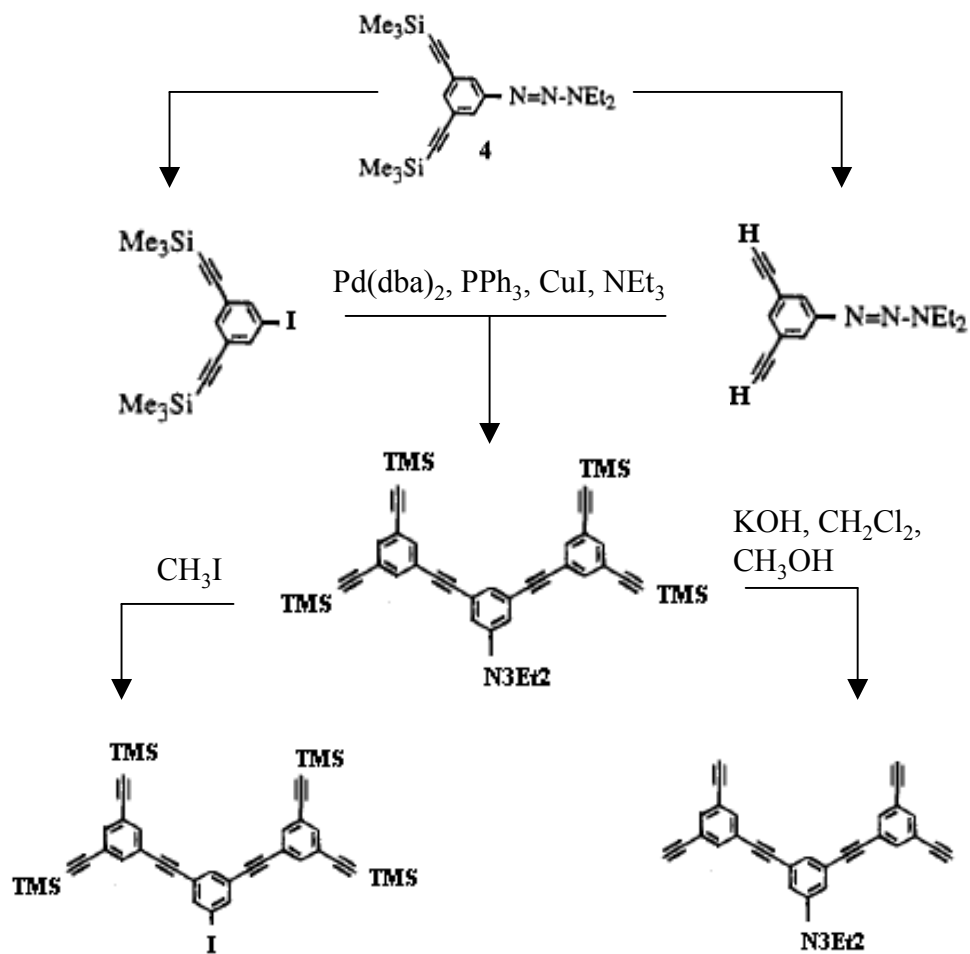
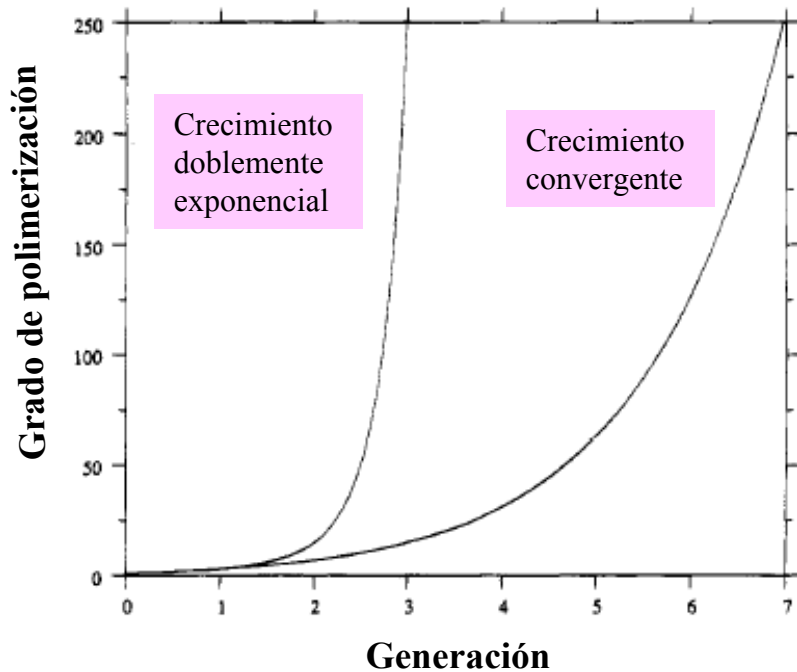
$$gp = 2^{2^n} - 1$$

Monómero trifuncional

Desprotección selectiva



Comparación:



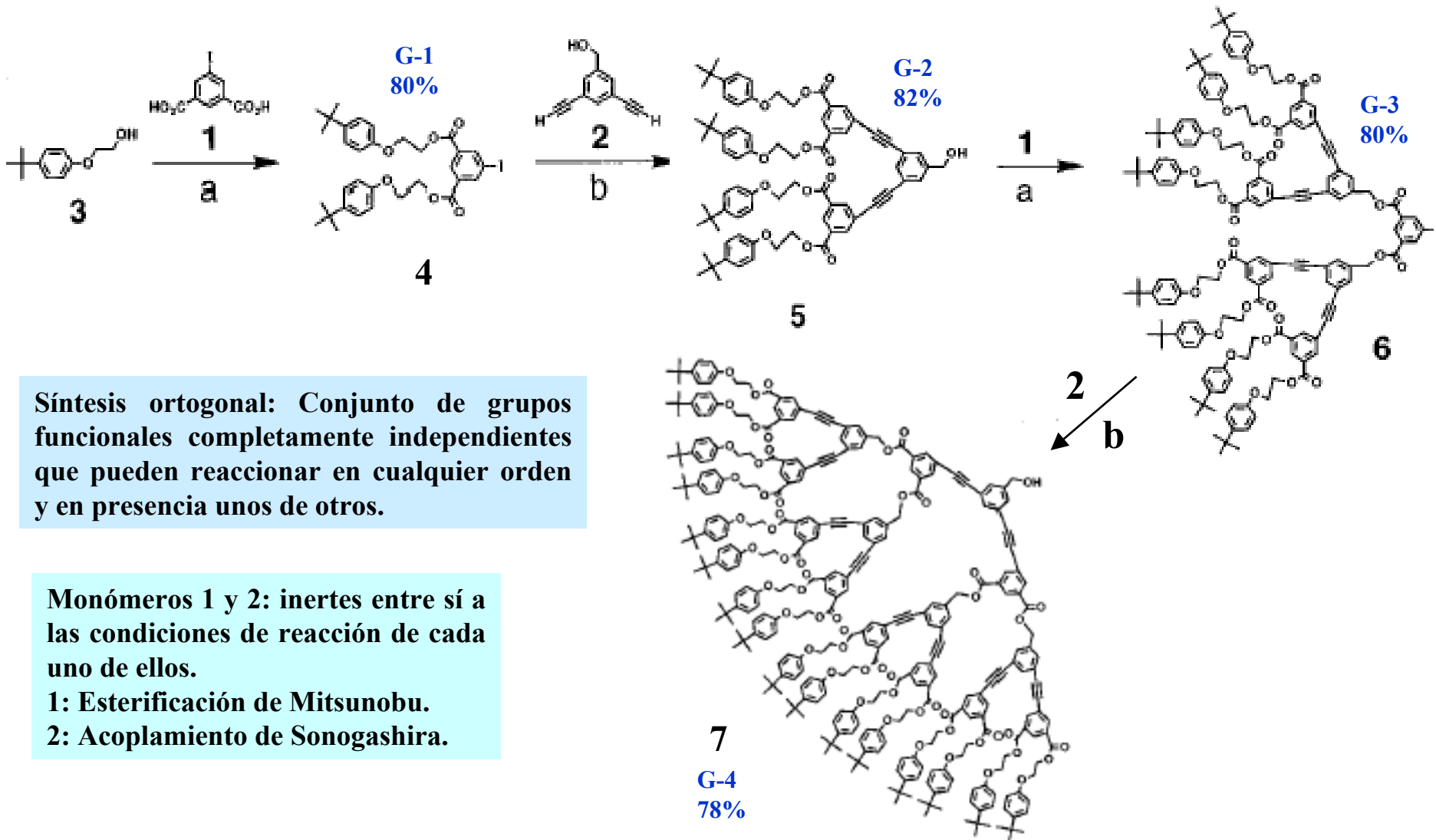
$\text{R} = -\text{SiMe}_3$

Aunque exitosa, esta metodología requiere del uso de grupos protectores.

Acoplamiento ortogonal

1996. Steven C. Zimmerman et al.

Se obvian los grupos protectores mediante el uso de monómeros ortogonales, acelerando así la preparación de dendrímeros.

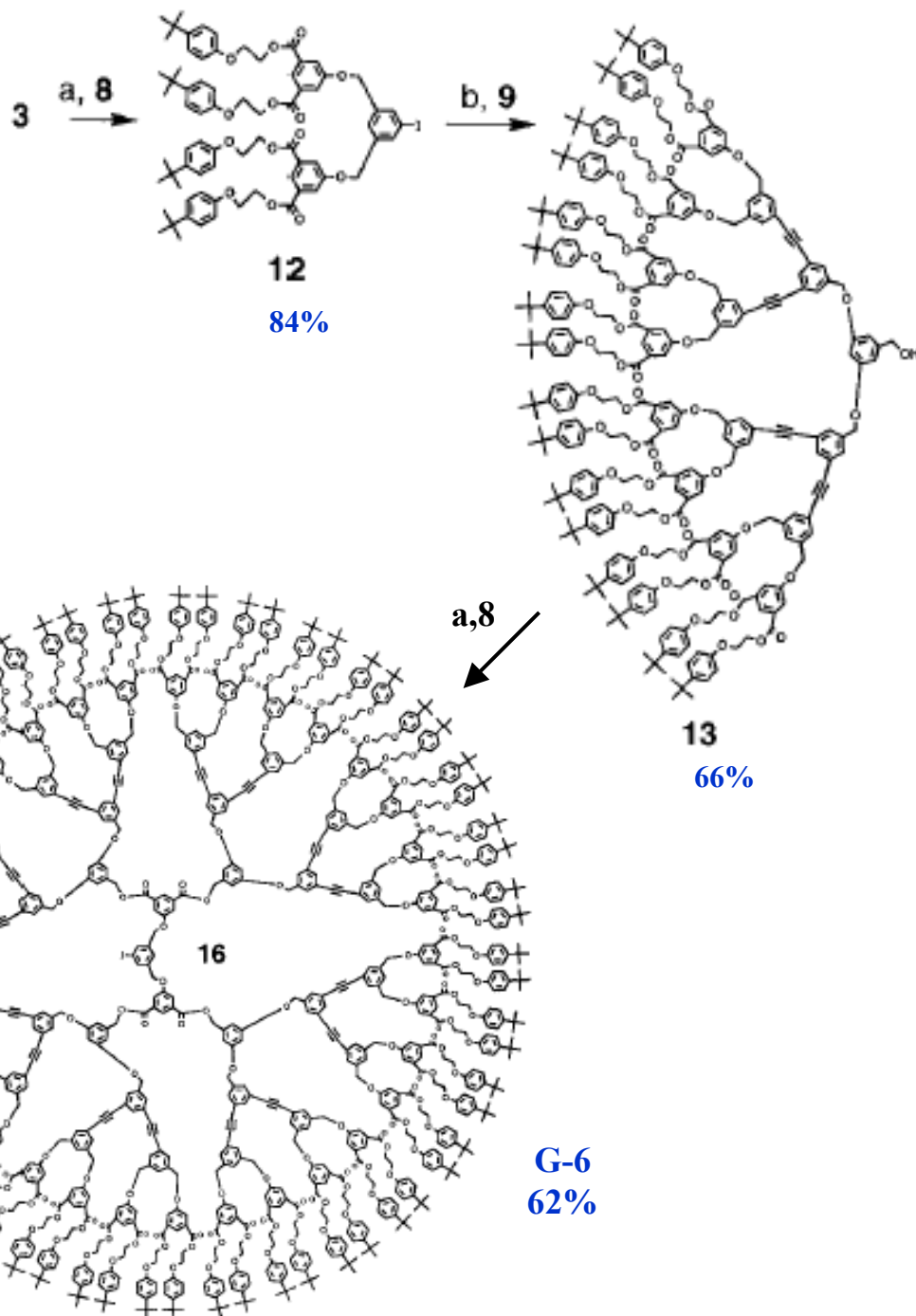
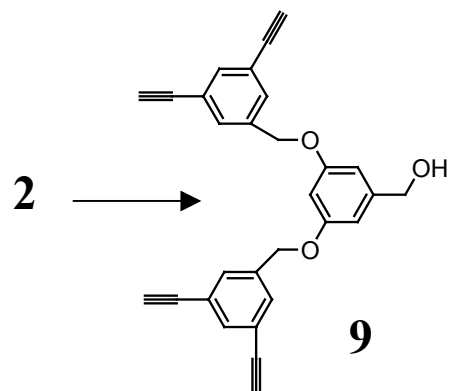
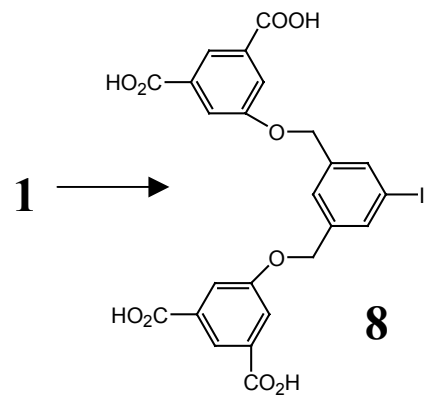


Síntesis ortogonal: Conjunto de grupos funcionales completamente independientes que pueden reaccionar en cualquier orden y en presencia unos de otros.

Monómeros 1 y 2: inertes entre sí a las condiciones de reacción de cada uno de ellos.

1: Esterificación de Mitsunobu.
2: Acoplamiento de Sonogashira.

Monómeros de G-2



1. Electroforésis

Principio: Una partícula con una carga neta se mueve bajo la influencia de un campo eléctrico, hacia un electrodo con carga opuesta.

La funcionalización de dendrímeros con grupos como: $-\text{NH}_3^+$, $-\text{COO}^-$, PO_4^- permite analizarlos mediante esta técnica

Soportes sólidos: **poliacrilamida**, agarosa y almidón

Ventajas: No requiere de instrumentación sofisticada; tiene alta resolución; puede ser cuantitativa.

Limitantes: Los dendrímeros a analizar deben ser solubles en agua y poseer partículas cargadas. Hay una gran dependencia del pH del medio.

El movimiento de una partícula depende del campo eléctrico; E , y de la carga neta de la partícula; z .

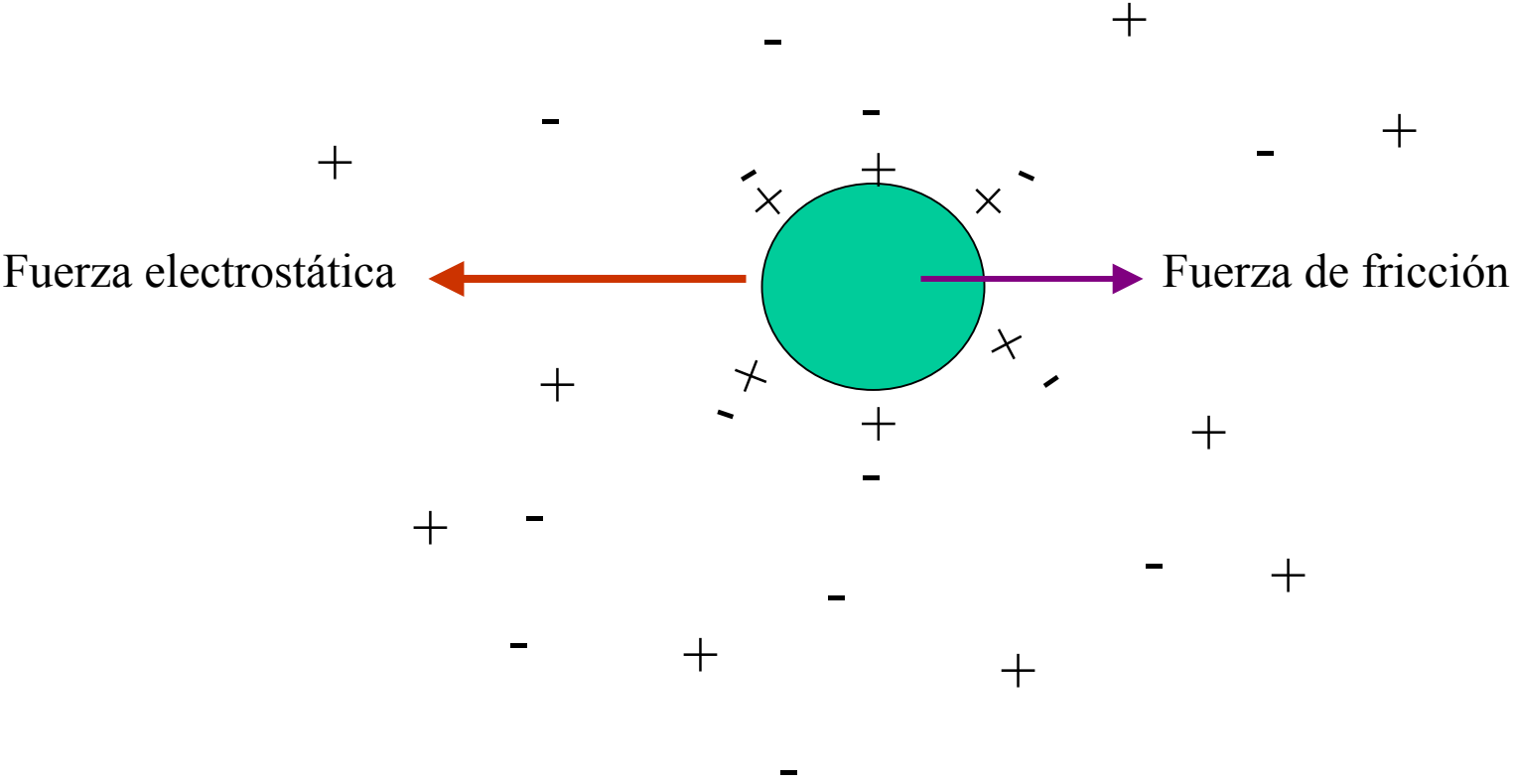
Según ley de Stokes en solución:

$$f = 6\pi r v \eta$$

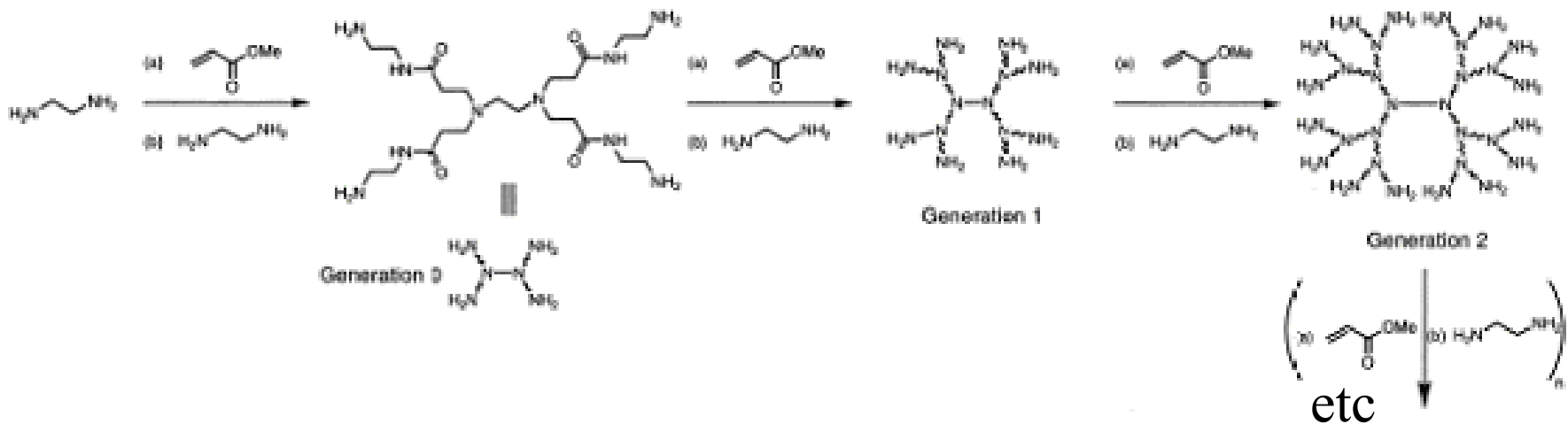
Movilidad electroforética

$$m = \frac{d}{E \cdot t} = \frac{v}{E}$$

Campo eléctrico ←



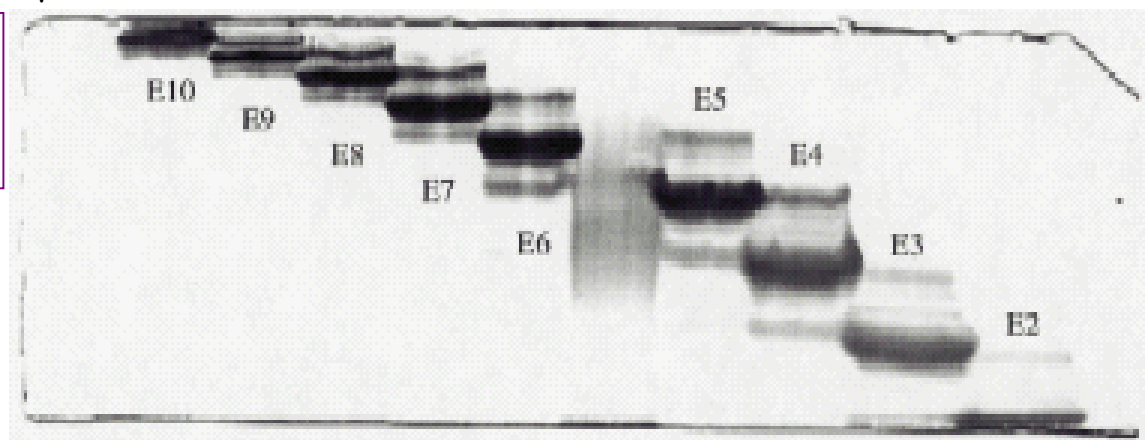
PAGE: Polyacrylamide-Gel-Electrophoresis



E: terminales de Etiléndiamina

Cantidades requeridas: μL

Tiempo de análisis: 50 min.
E=200 V

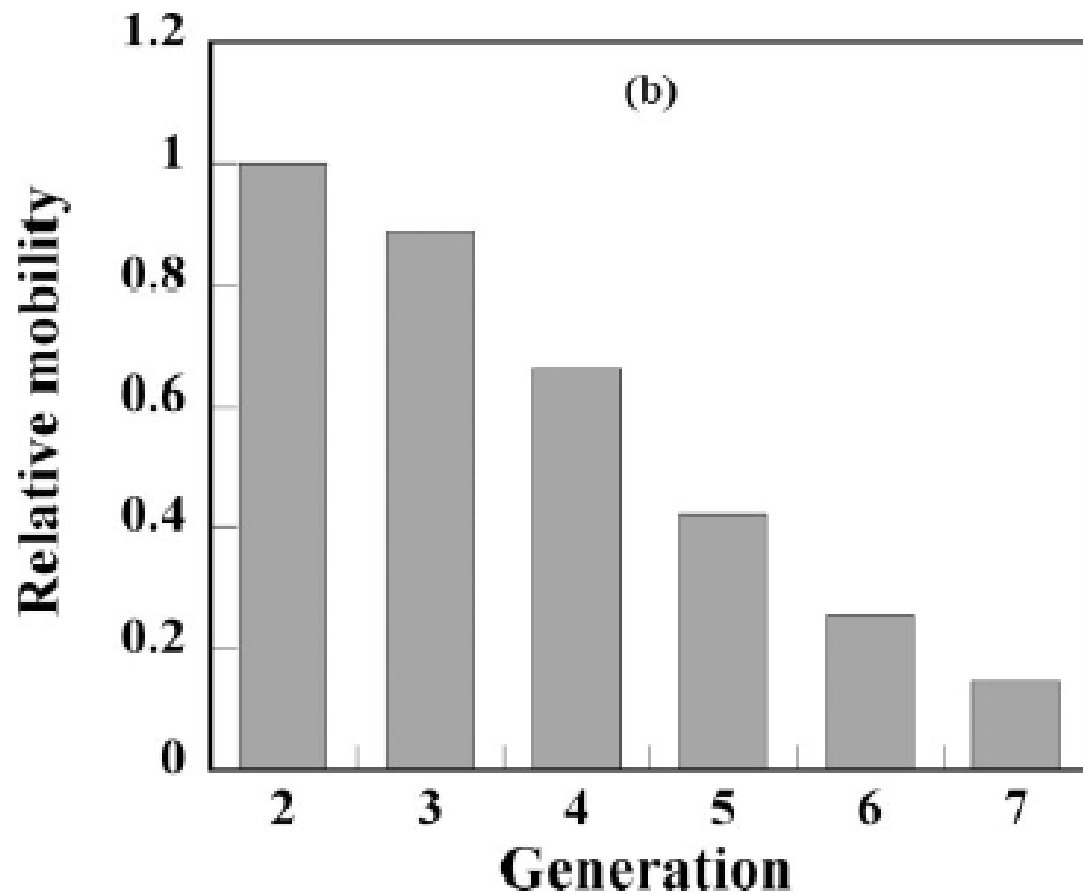


Generaciones de 2 a 10

Gel de poliacrilamida

Fig. 2. Electrophoretogram of several generations of EDA-core PAMAM dendrimers analyzed on a 5–40% T polyacrylamide gel. The letter E before the generation number indicates an EDA-core PAMAM dendrimer. A 0.1 M citric acid buffer, pH 3.0, was used as the run buffer in both the upper and lower tanks. The generations descend from ten through two from left to right. The unlabelled smear in the middle of the gel is a proprietary sample.

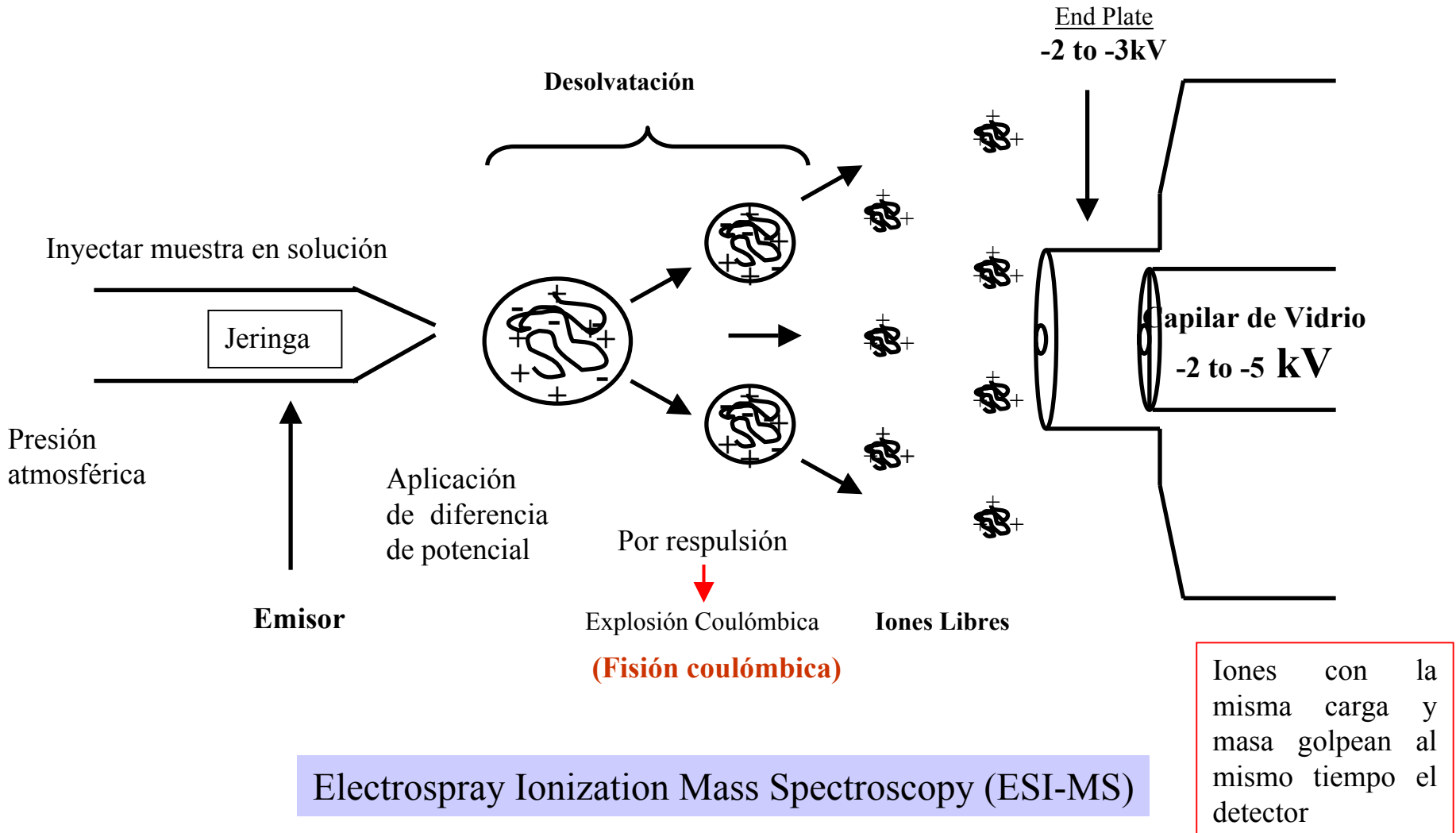
Electroforetograma



La movilidad relativa decrece con el aumento en el número de generación dendrímica.

2. Espectrometría de masas

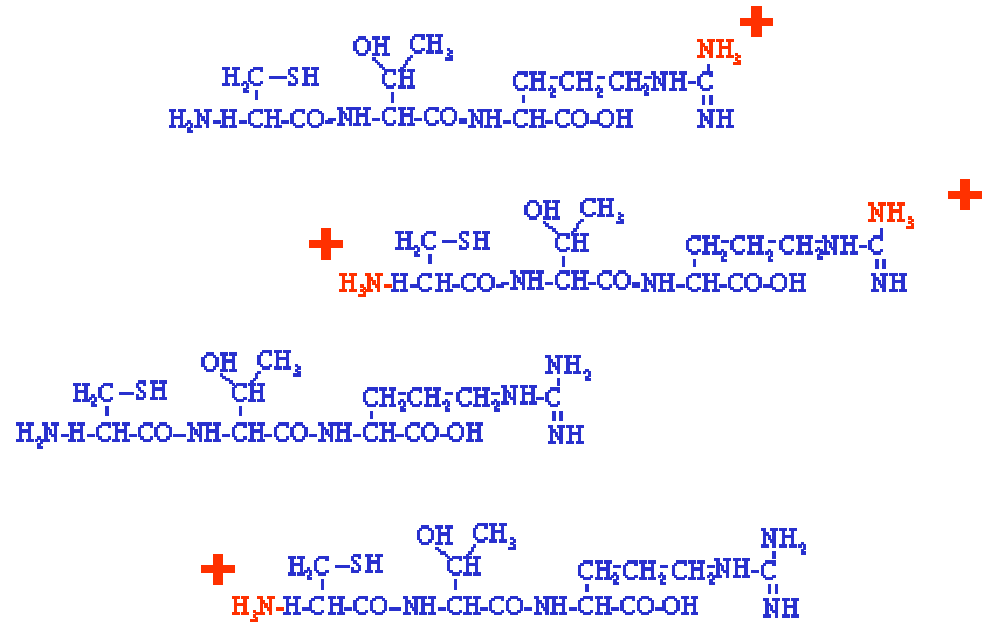
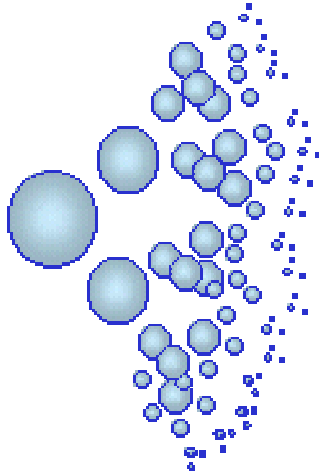
Técnica para determinar propiedades intramoleculares de los dendrímeros, tales como: errores de ramificación, ciclización de grupos; pero sobre todo, para determinar el peso molecular del dendrímero, su polidispersidad y la pureza dendrímica.



Electrospray Ionization Mass Spectrometry (ESI-MS)

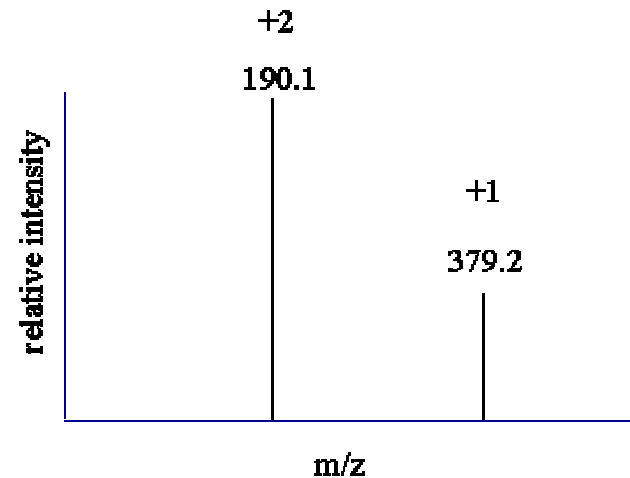
Generación de iones por Electrospray

IonSource.Com



Se aplica un potencial a una corriente de disolvente: generación de gotas. El electrospray se acompaña por un proceso de nebulización (vía un gas inerte).

Se producen péptidos cargados y no cargados

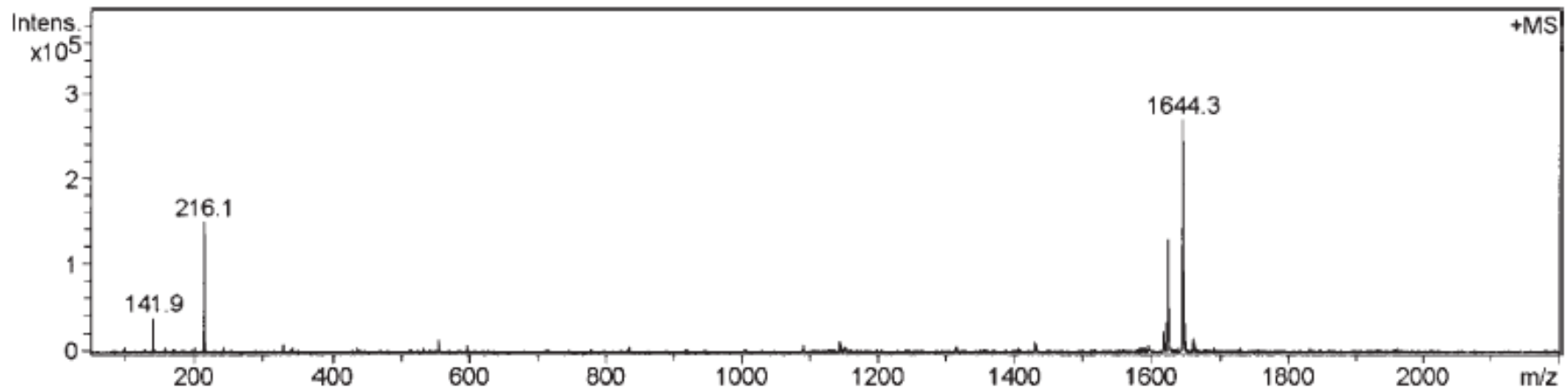


Ventajas:

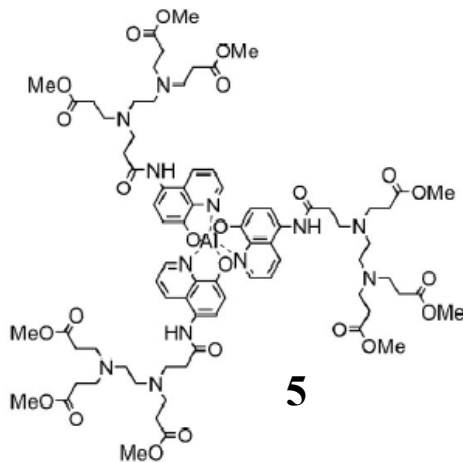
-**Ionización suave:** los dendrímeros requieren de condiciones suaves para poder dar señales cercanas a su peso molecular; si se aplicará un método tradicional (DEP-MS) sólo se detectarían los fragmentos característicos.

-**Fragmentación controlada:** al controlar las diferencias de potencial que se aplican sobre la muestra se puede inducir la formación de cierta clase de iones, de preferencia monocargados, que permitirán obtener valores mucho más cercanos al peso molecular.

- **Se pueden analizar** muestras directamente de soluciones acuosas o acuosas/orgánicas



ESI-MS spectrum of dendrimer 5



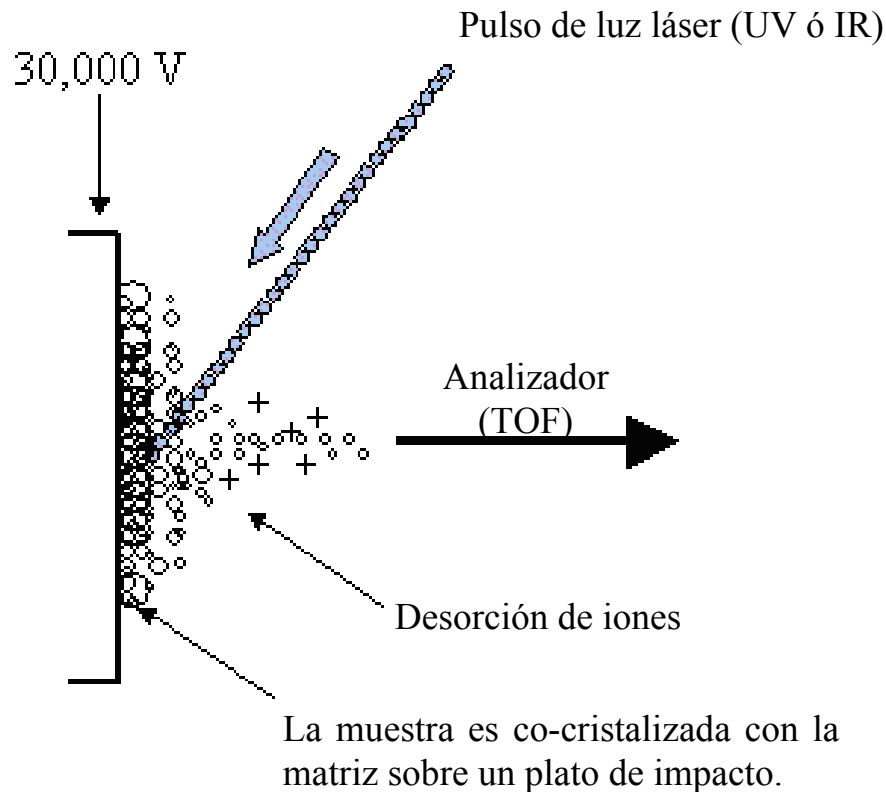
5

La señal más intensa y de mayor peso molecular corresponderá al dendrímero; el resto de las señales corresponden a errores de ramificación y/o ciclizaciones.

Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectroscopy (MALDI-TOF-MS)

Técnica relativamente nueva para caracterizar biomoléculas (proteínas, péptidos, oligosacáridos y oligonucleótidos) y, actualmente, **DENDRÍMEROS**.

i) Las masas moleculares pueden oscilar entre 400 y 350,000 Da; ii) rango de detección: 10^{-15} a 10^{-18} moles (altamente sensible); iii) tiempos de medición muy cortos: minutos.

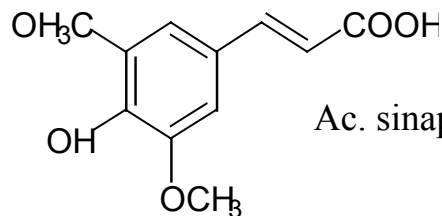


MALDI-TOF

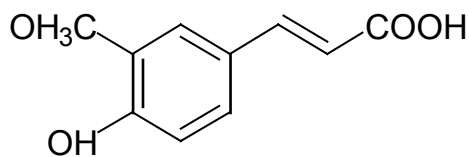
Matrix-**A**ssisted:

El compuesto de interés se co-cristaliza con un compuesto (matriz) que absorbe luz.

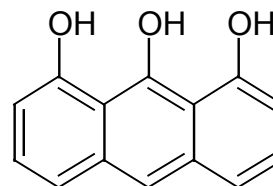
Matrices comunes



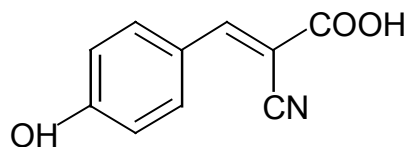
Ac. sinapínico



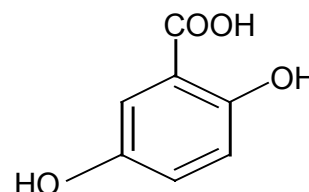
Ac. ferúlico



ditranol



Ac. 4-hidroxi-α-ciano
cinámico

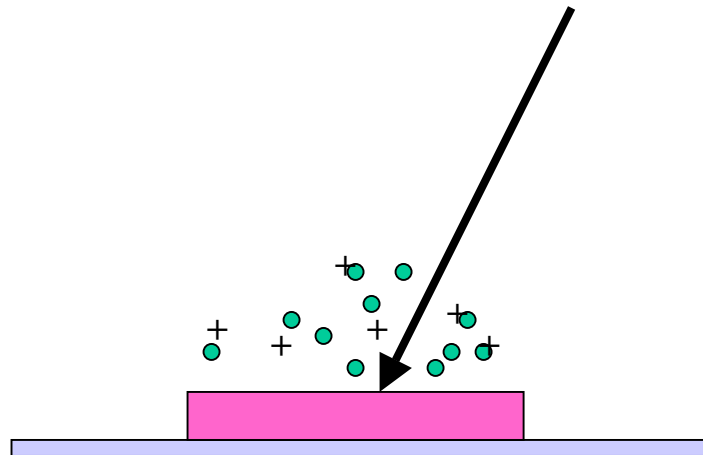


Ac. 2,5-dihidroxibenzoico
(DHB)

MALDI-TOF

Laser

Desorption/Ionization: Un pulso de luz láser es utilizado para forzar a las moléculas a pasar a fase gas y ionizarlas.



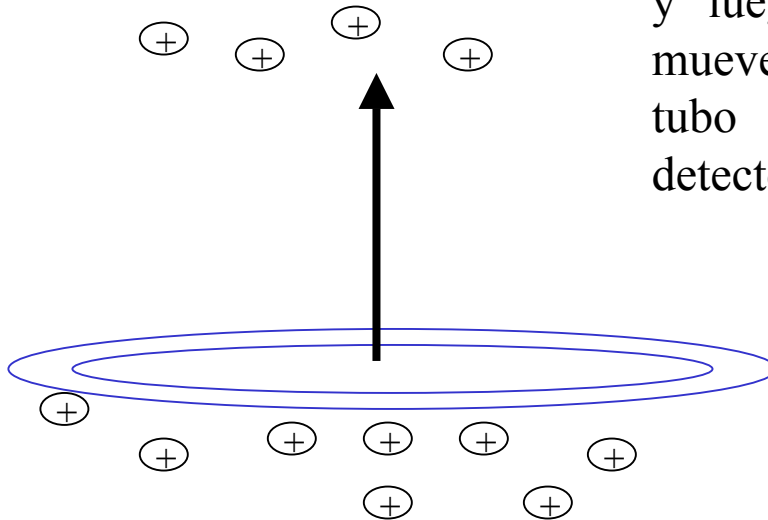
MALDI-TOF

Time-Of-Flight: Los iones son acelerados en presencia de un campo eléctrico...

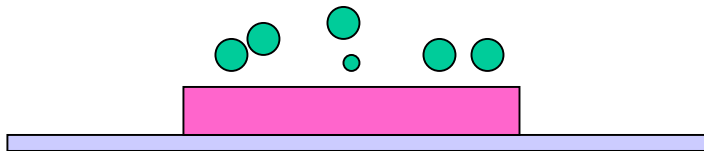
y luego quedan a la deriva y se mueven libremente hasta el final del tubo de vuelo donde golpean el detector.

El tiempo de vuelo es medido en nanosegundos.

(-)

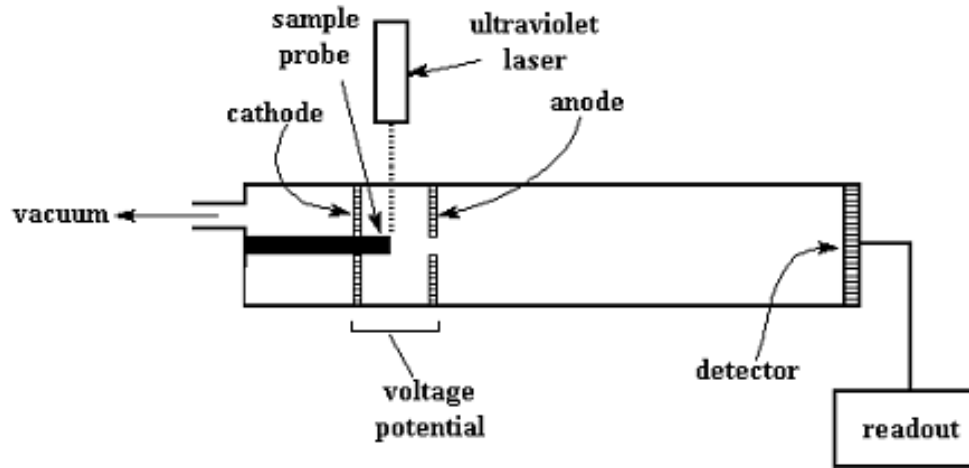


(+)



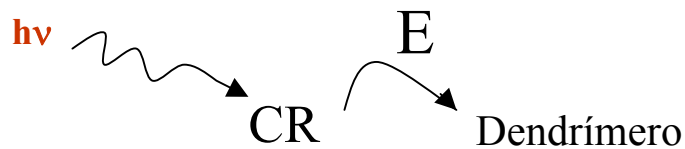
El tiempo de vuelo así medido permite determinar las masas porque:
tiempo~velocidad~aceleración~masa

Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectroscopy (MALDI-TOF-MS)



Dendrímero + compuesto que absorbe luz UV; CR (10^4 veces mas concentrado que el dendrímero)

Irradiación con un láser en la región UV: 330-360 nm

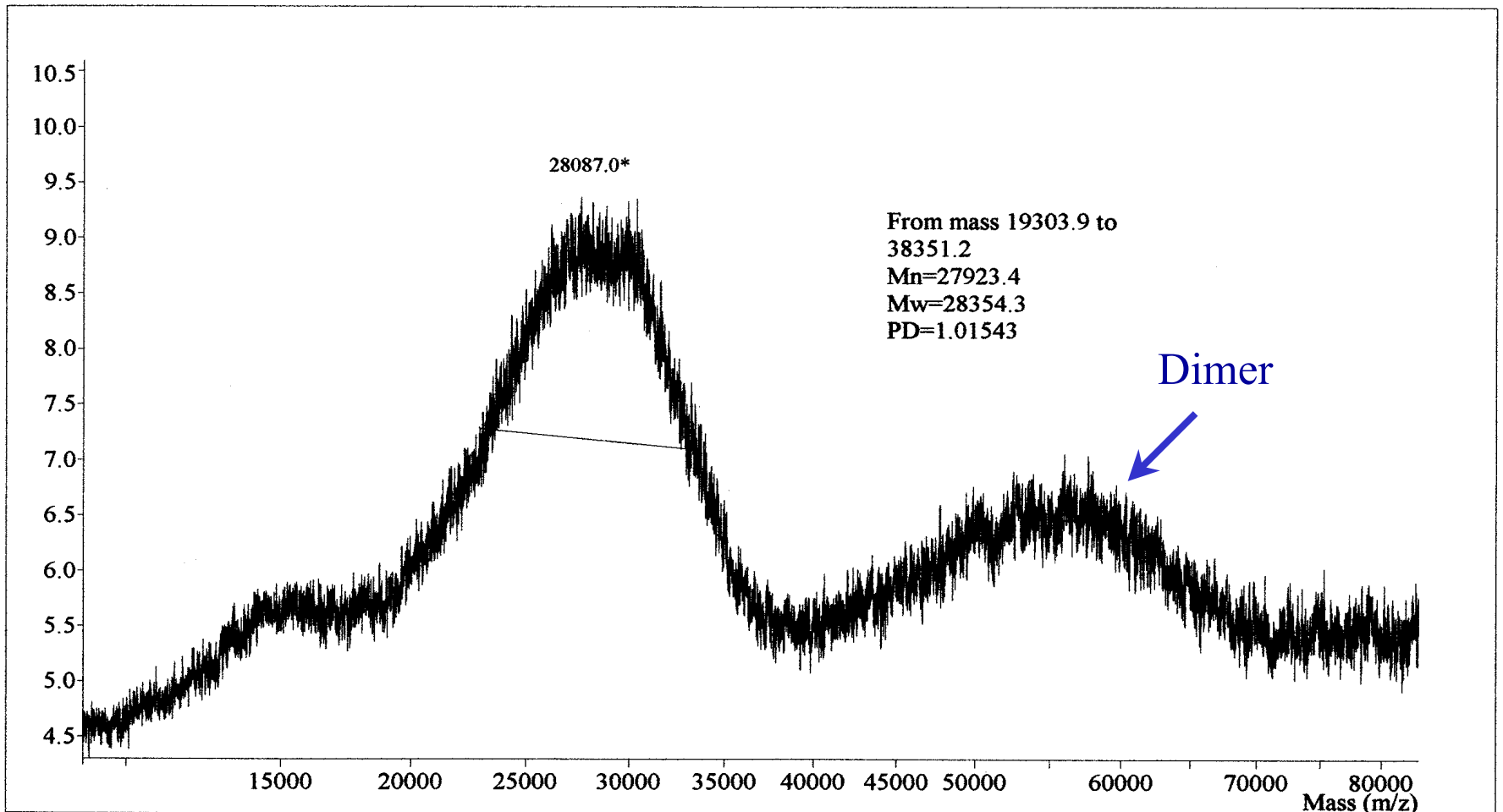


(formación de moléculas en estado gaseoso)

bajas presiones
altas temperaturas

Ventajas:
Determinación absoluta del PM

G-5 Dendrimer



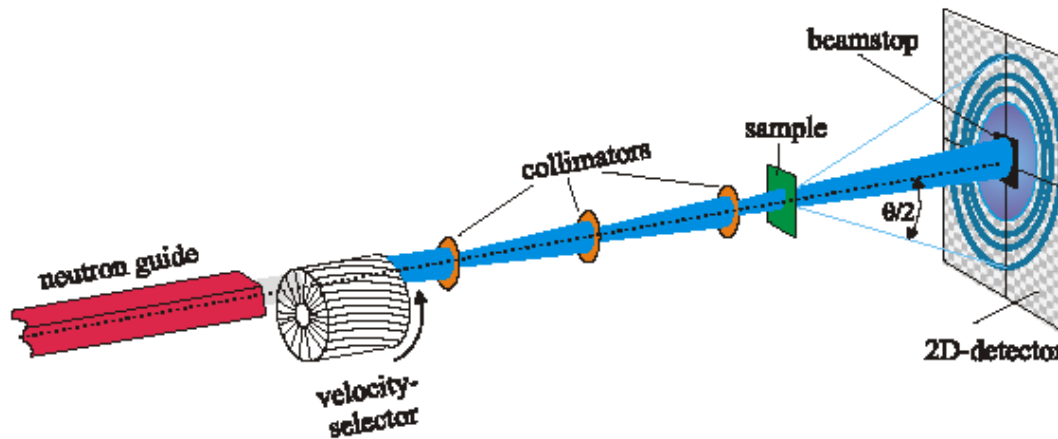
SAXS (Small Angle X-Ray Scattering) y SANS (Small Angle Neutron Scattering)

Estos métodos de dispersión de luz nos permiten examinar sistemas directamente en suspensión o solución

Parámetros que se pueden obtener:

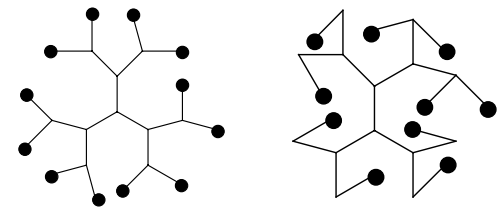
Tamaño, Conformación, Radio de giro, Radio hidrodinámico, Arquitectura, Interacción entre las diferentes moléculas y detección de posibles defectos estructurales.

Equipo



SANS

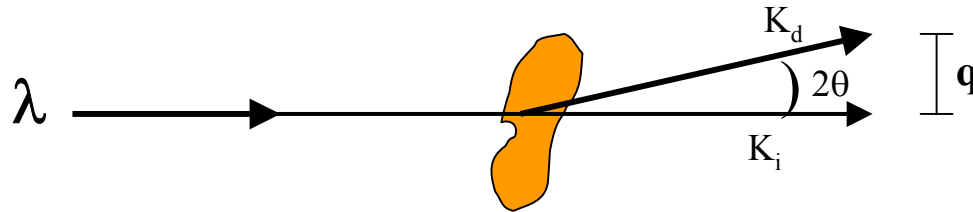
Localización de grupos terminales:



Marcaje con deuterio

Algo de teoría ...

Las bases teóricas para ambos métodos; SANS y SAXS son muy similares. De forma esquemática, el fenómeno que se observa es el siguiente:



La muestra es irradiada con energía de cierta longitud de onda; λ , que es dispersada a cierto ángulo θ . Se puede establecer una relación que se conoce como vector de dispersión; q :

$$q = \frac{4\pi}{\lambda} \text{Sen}\left(\frac{\theta}{2}\right) \quad \text{donde } \theta = 0.3-5^\circ$$

Eventualmente, el vector de dispersión; \mathbf{q} , permite medir la intensidad; $\mathbf{I}(\mathbf{q})$, que a su vez está relacionada con parámetros de interés, empleando diferentes modelos matemáticos.

Modelos matemáticos más utilizados:

1) Modelo de Zimm: útil para la descripción de polímeros convencionales

$$I(q) = \left(1 + \frac{q^2 R_g^2}{3}\right)^{-1}$$

2) Modelo de Guinier: útil para la descripción de macromoléculas esferoidales

$$I(q) = I_e(q) N(\Delta\rho V^2) e^{\frac{-q^2 R_g^2}{3}}$$

donde:

$I(q)$: Intensidad de dispersión

N : Número de partículas por unidad de volumen

V : Volumen de las partículas

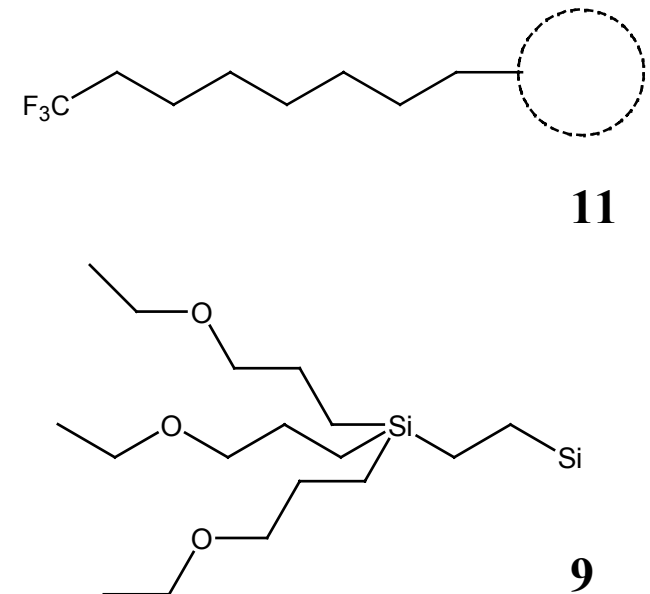
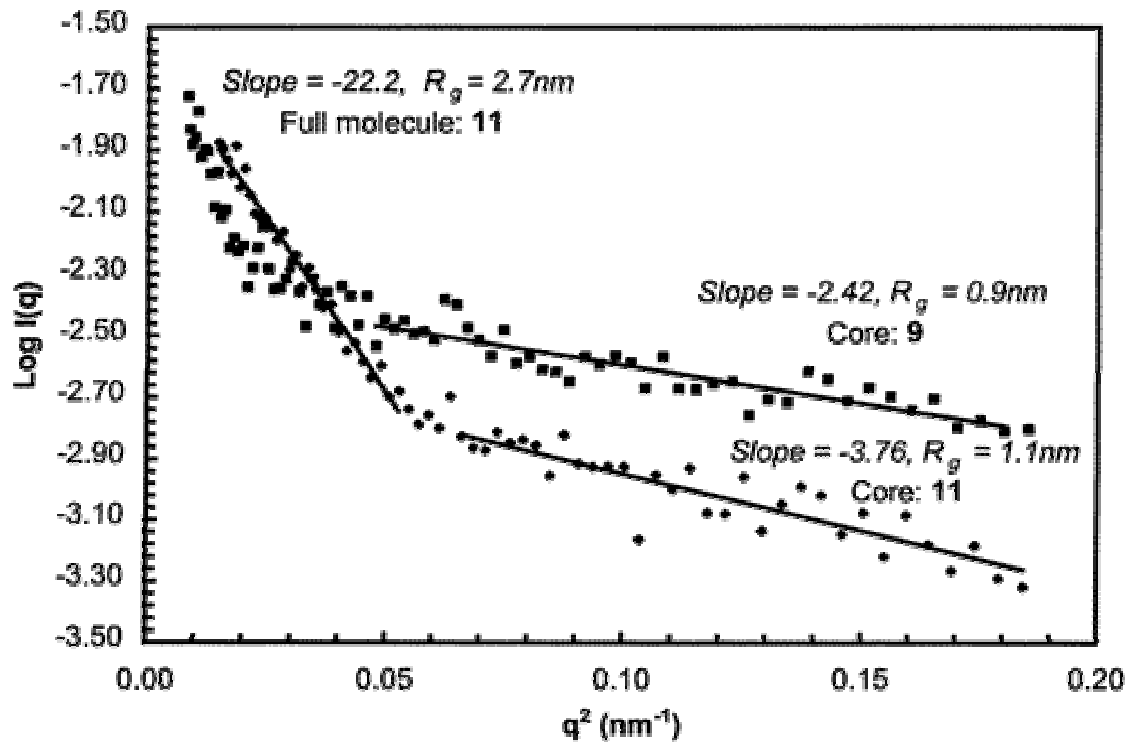
R_g : Radio de giro

$\Delta\rho$: Contraste

SAXS

- La fuente de radiación de rayos x puede ser de Cu.
- Se utilizan soluciones muy diluidas para evitar interpenetraciones y observar así tamaño y forma adecuadamente.

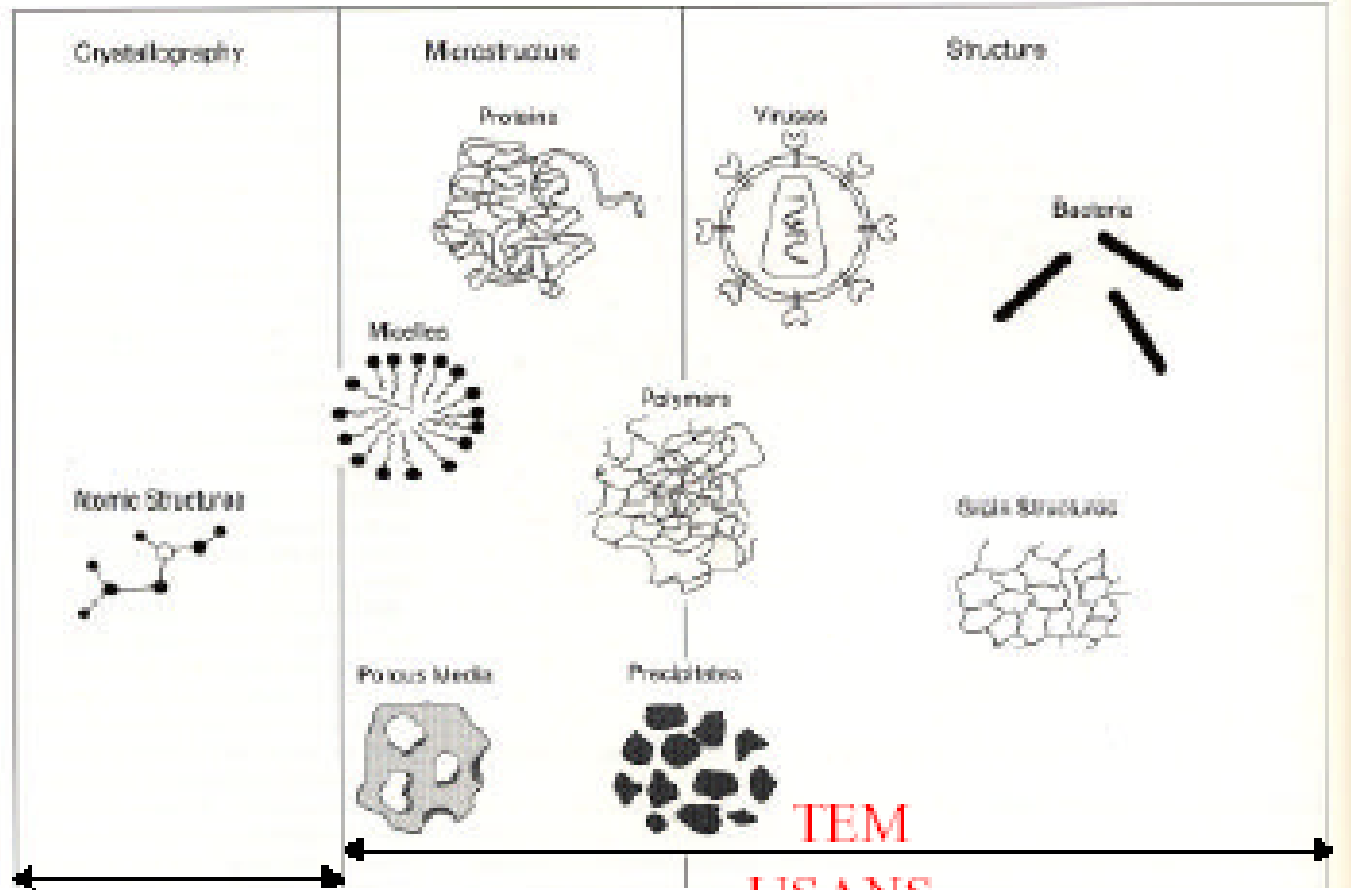
Comúnmente se grafica $\text{Log } I(q)$ vs q^2 para obtener de la pendiente el R_g , entre otros parámetros.



11

9

10^{-11} m 10^{-9} 10^{-7} 10^{-5} 10^{-3} m



DIFFRACTION
X-ray, n, e

SANS/SAXS
10-1000 Å

TEM
USANS

Optical microscopy
Light scattering

From LANSCE Neutron Scattering A Primer

TEM (Transmission Electronic Microscopy)

Diseñado por Max Knoll y Erns Ruska en 1931 en Alemania

Se emplea un haz de electrones altamente energéticos, con lo que se puede lograr una magnificación de hasta 10000x

Información obtenida:

- 1) Topografía: características superficiales de la muestra, textura. Propiedades: dureza, reflectividad.
- 2) Morfología: forma y tamaño de las partículas. Propiedades: ductilidad, resistencia, dureza, reactividad.
- 3) Composición: elementos y compuestos que conforman la muestra. Propiedades: conductividad, propiedades eléctricas, dureza química.
- 4) Información cristalográfica: arreglo de los átomos. Propiedades: conductividad, propiedades eléctricas, dureza.

La técnica de TEM permite entonces obtener una imagen individual de un dendrímero, dando información directa de tamaño, forma, polidispersidad y alineamiento de las moléculas. En comparación con SANS y SAXS, TEM es la mejor técnica para visualizar moléculas individuales de manera directa.

Generaciones G10-G5 de PAMAM

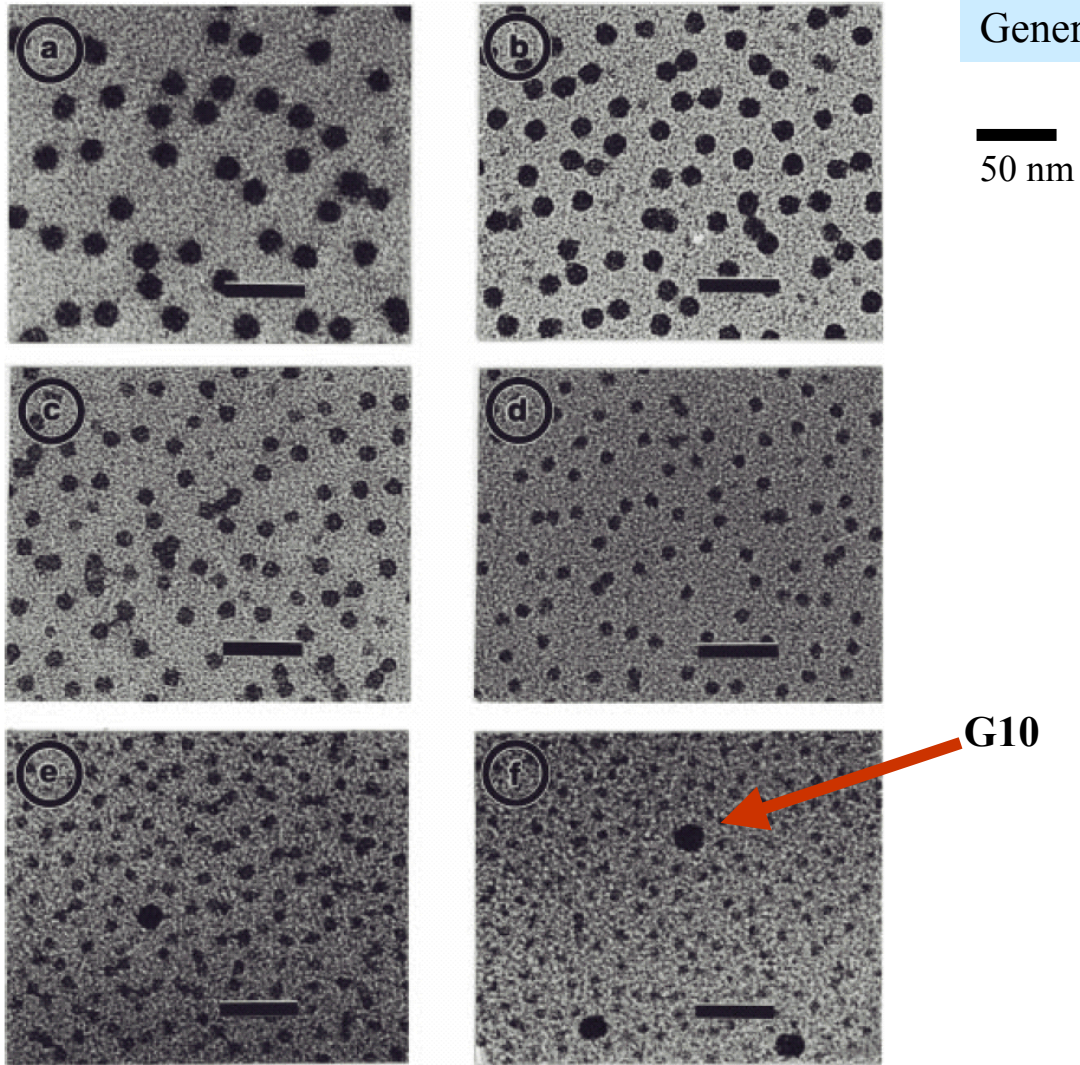
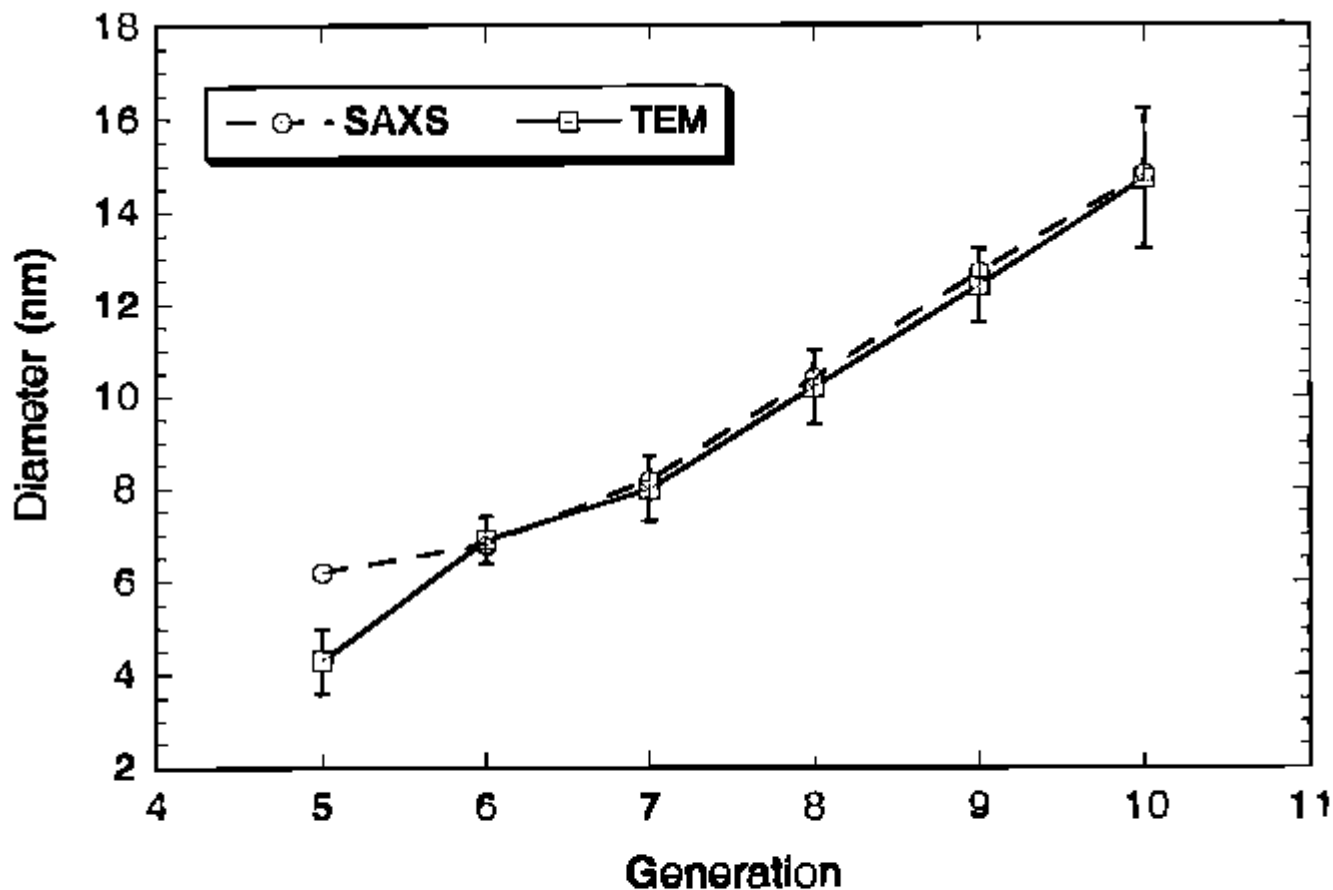


Figure 1. PAMAM dendrimers positively stained with 2% aqueous sodium phosphotungstate imaged by conventional TEM: (a) G10, (b) G9, (c) G8, (d) G7, (e) G6, (f) G5. The scale bars indicate 50 nm. For G6 and G5, a small amount of G10 has been added as a focusing aid; see text for details.



Comparison of mean dendrimer diameters measured by TEM (\square) and small-angle X-ray scattering (\circ) techniques, as a function of generation number and molecular weight.

TEM en nanomateriales ...

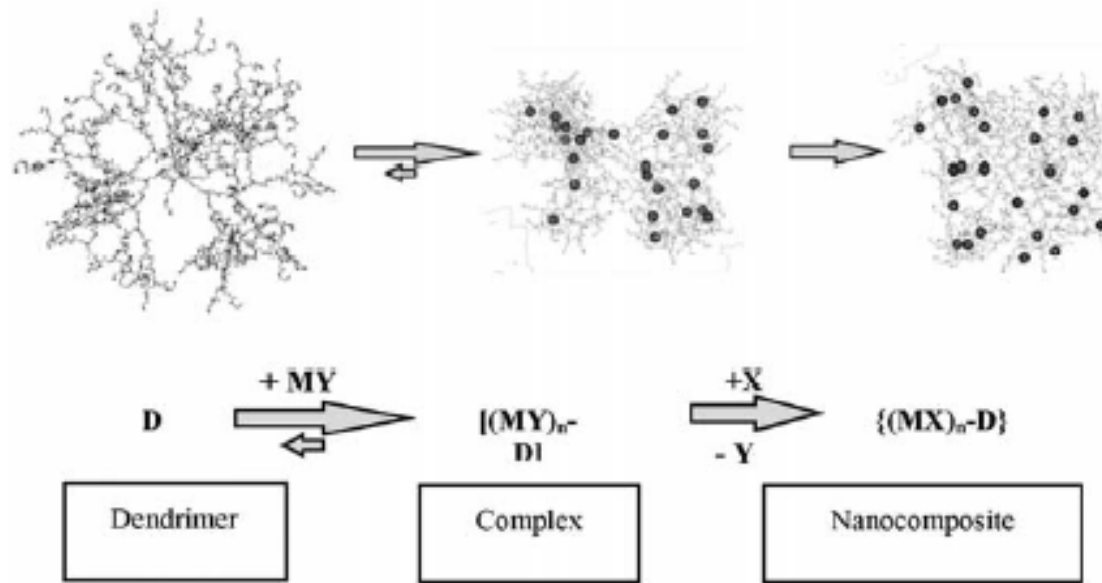


Figure 3. General scheme of dendrimer nanocomposite synthesis through a metal ion complex intermediate.

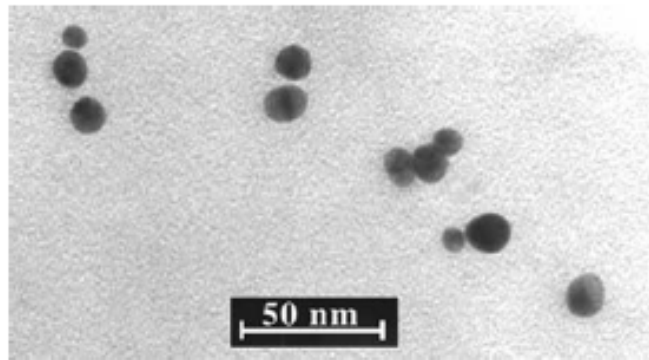


Figure 5. TEM of the particular gold nanocomposite used in the experiment described in the text. Single nanocomposite units appear as grayish round objects while small clusters display straight lines due to the higher local concentration of gold in the connecting planes.

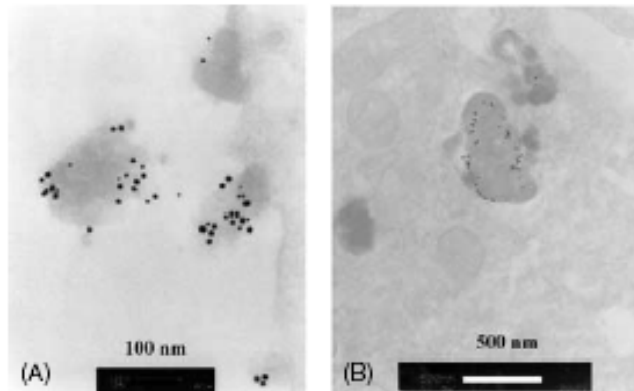


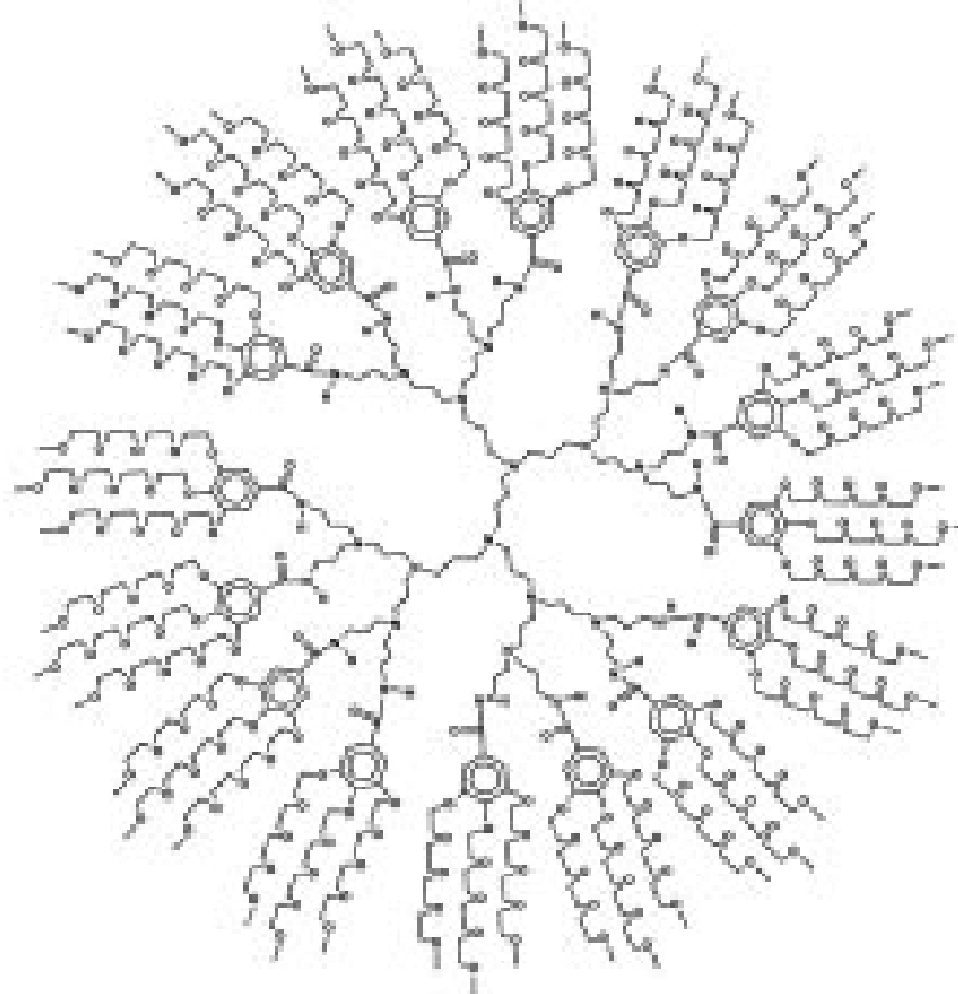
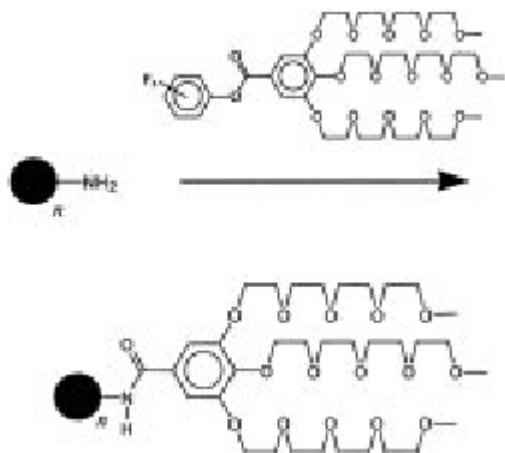
Figure 8. (A) Random distribution of {Au}_n nanocomposite clusters before and during cell surface attachment, and (B) localized near the internal membrane of the lysosome after approximately 4 h.

Relaciones estructura-propiedades y técnicas idóneas

Información estructural	Preguntas críticas	Implicaciones aplicativas	SANS	SAXS	TEM
Distribución de segmentos	Uniforme ó difusa?	Solubilidad	+	++	+
Tipo de ramificación	Diferencias importantes?	Diferencia en costo	+	+	+
Localización de grupos terminales	En la superficie o en el interior?	Posibilidad de ensamblaje	++	+	-
Interacción D-D	Interpenetración o colapsamiento?	Nanoestructuras ordenadas	+	++	+
Variación del tamaño con el disolvente	Si el tamaño es estable, éste cambia mucho?	Estándares de suministro de medicamentos	+	+	-

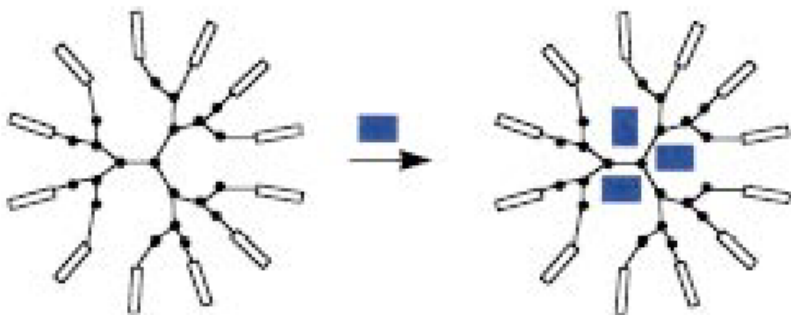
Modificación de superficies

Funcionalización de PPI

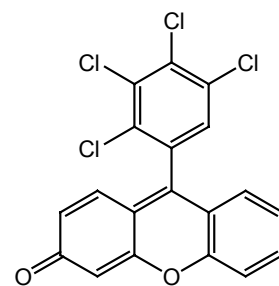


E. W. Meijer

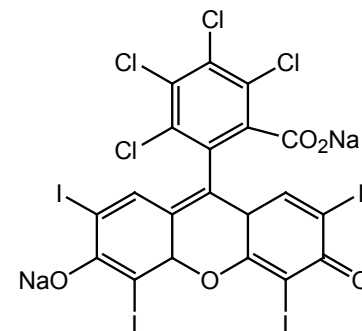
Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 1285.



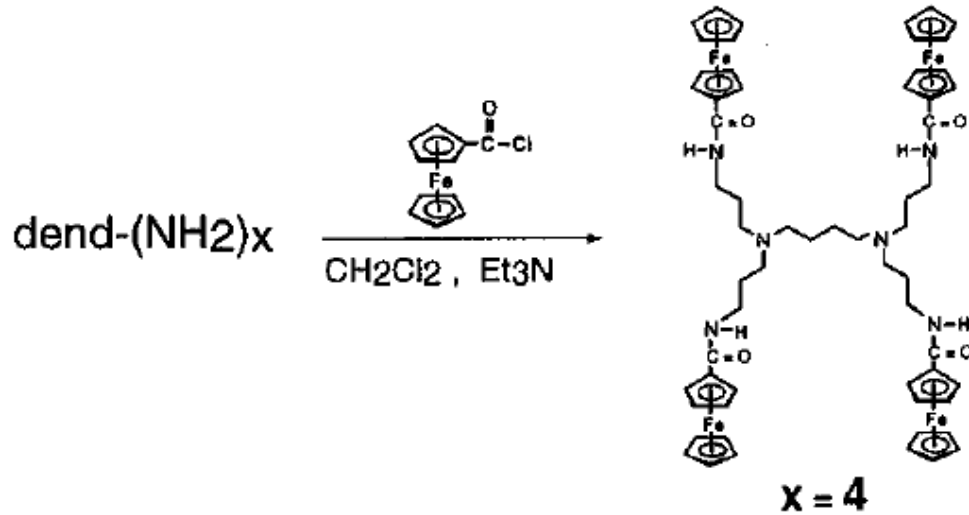
Localización preferencial de las moléculas huésped determinada por saxs



Tetracloro-fluoresceina

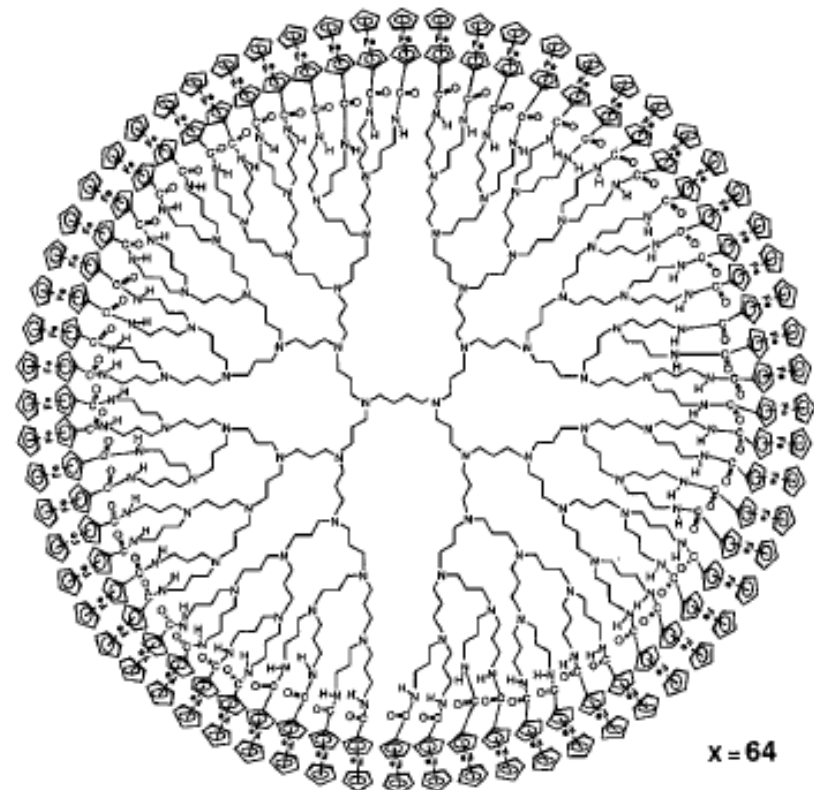


Rosa de bengala



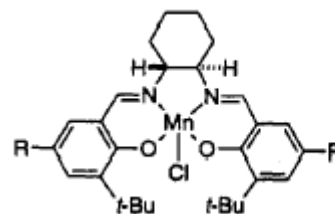
Modificación de PPI: poliferrocenos hasta 5ta generación

Dendrímeros funcionalizados que exhiben un solo proceso de oxidación reversible que sugiere que todos los centros metálicos son electroquímicamente equivalentes.



Effect of Chiral Quaternary Ammonium Salts on (salen)Mn-Catalyzed Epoxidation of cis-Olefins. A Highly Enantioselective, Catalytic Route to Trans-Epoxides

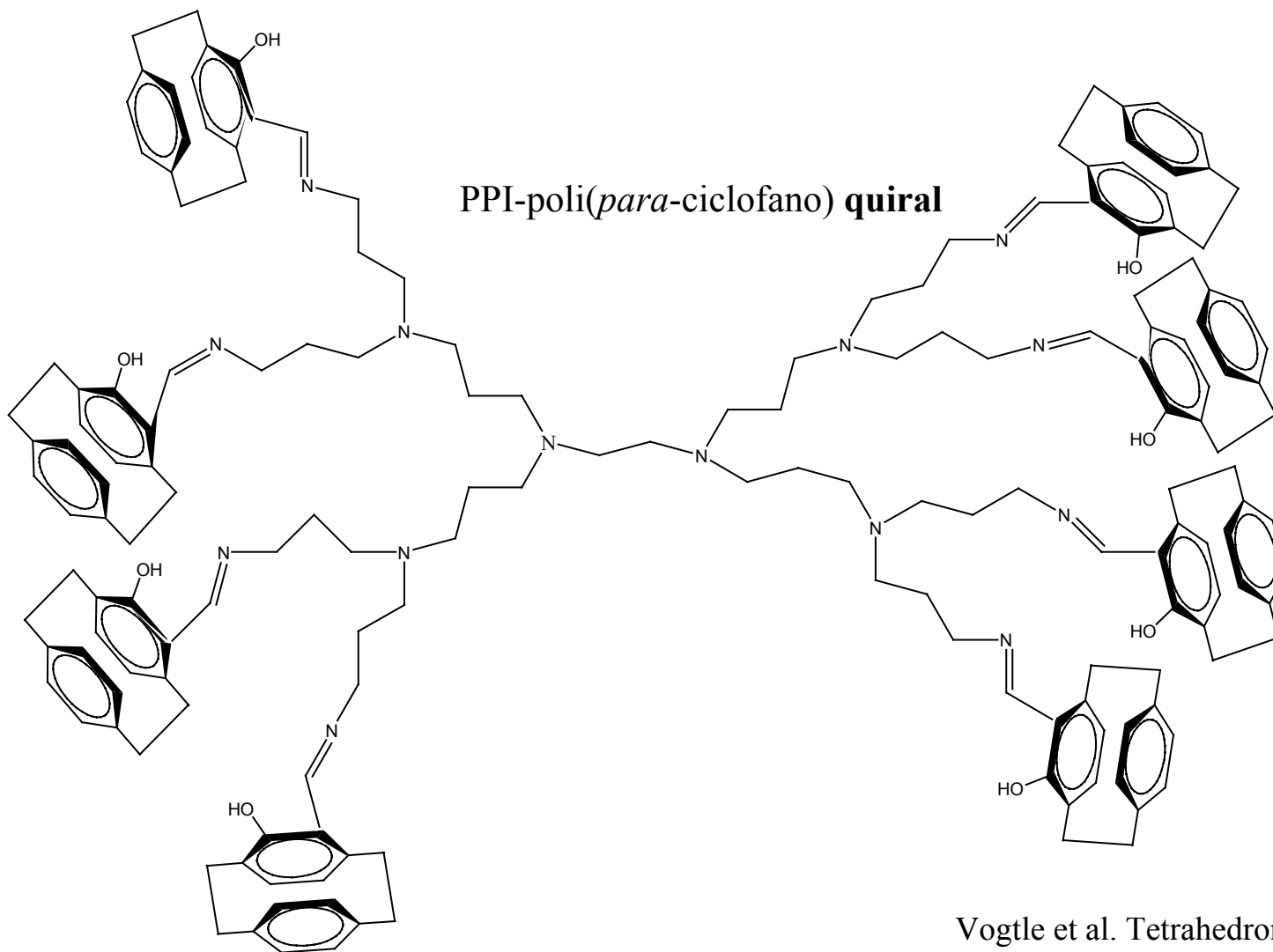
Sukbok Chang, Jennifer M. Galvin,¹ and Eric N. Jacobsen*



1: R = *t*-Bu
2: R = OSi*t*-Pr₃

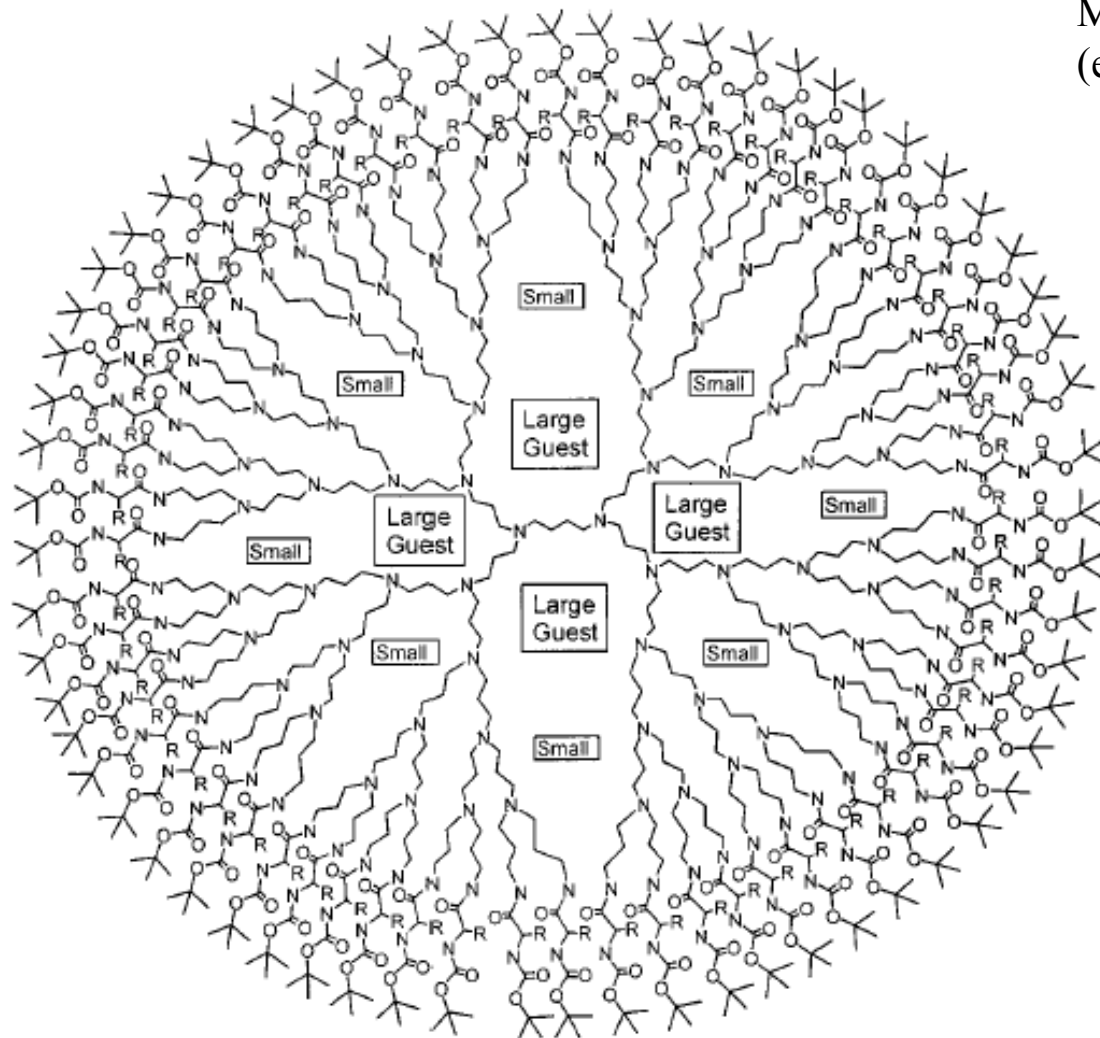
J. Am. Chem. Soc. **1994**, *116*, 6937–6938


PPI-poli(*para*-ciclofano) quiral



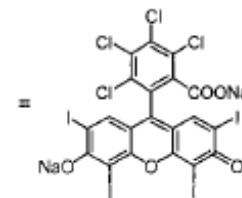
Vogtle et al. *Tetrahedron asymmetry*, 1996, *7*, 2223

Modificación de PPI (encapsulamiento estéricamente inducido)

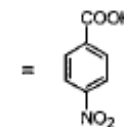


where R = 

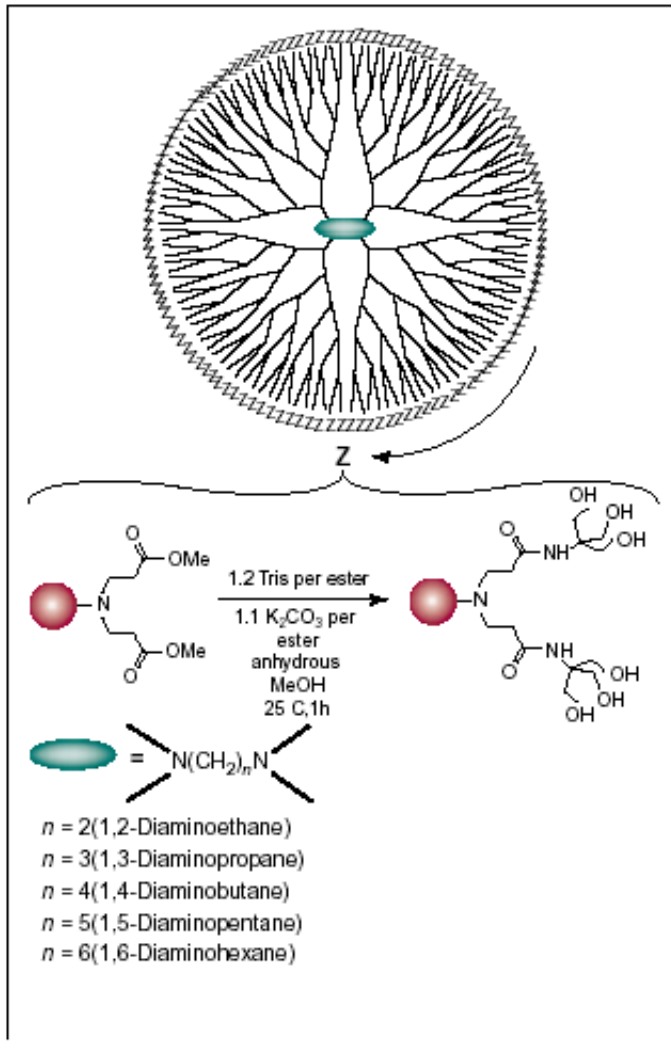
Large Guest



Small



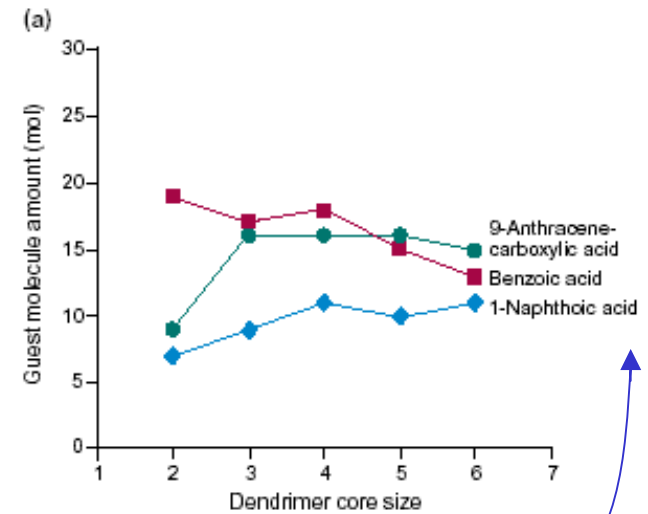
Modificación de PAMAM



Modificación con grupos hidrofílicos mediante el ataque nucleofílico de tri-hidroximetilaminometano sobre el dendrímico con terminales tipo éster.

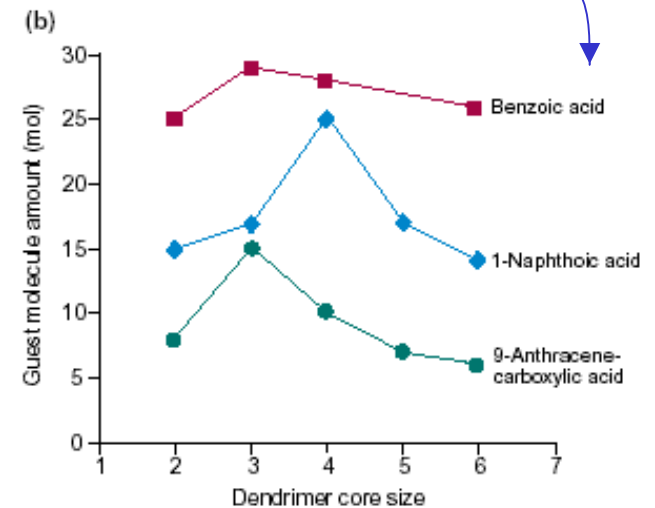
Interacciones huésped-anfitrión

G=2 (24-OH)



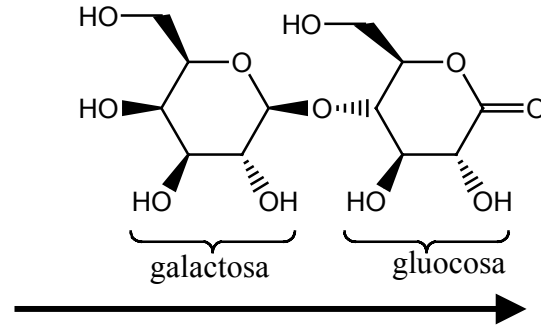
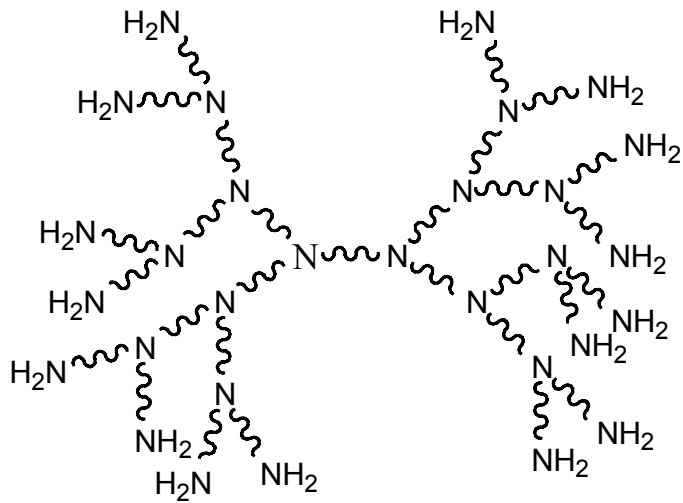
Moléculas hidrofóbicas

G=3 (48-OH)



En reconocimiento molecular...

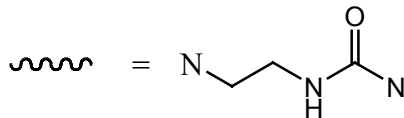
Modificación de PAMAM con derivados de galacto- o gluco-piranosil lactona



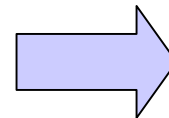
“bolas de azúcar”

Interacción con concanavalina A (CoA)

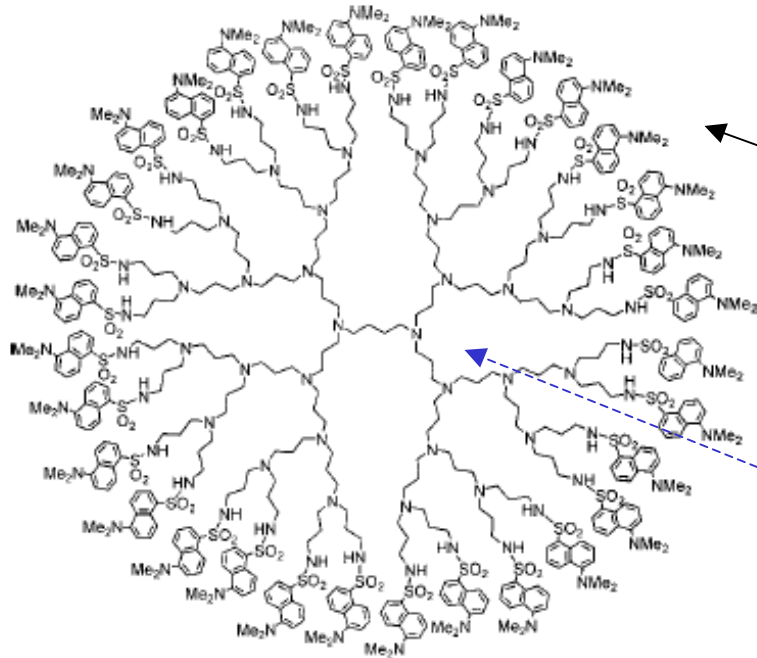
La concanavalina A es una proteína globular de origen vegetal que se utiliza para la identificación de glicoproteínas y polisacáridos.



PAMAM modificado



Reconocimiento de CoA
vía unidades “gluco” y
no “galacto”



G4

Modificación de PPI

Grupos dansilo: amplifican la sensibilidad del dendrímtero como sensor.

Incorporación de Co²⁺

“apagado” de fluorescencia

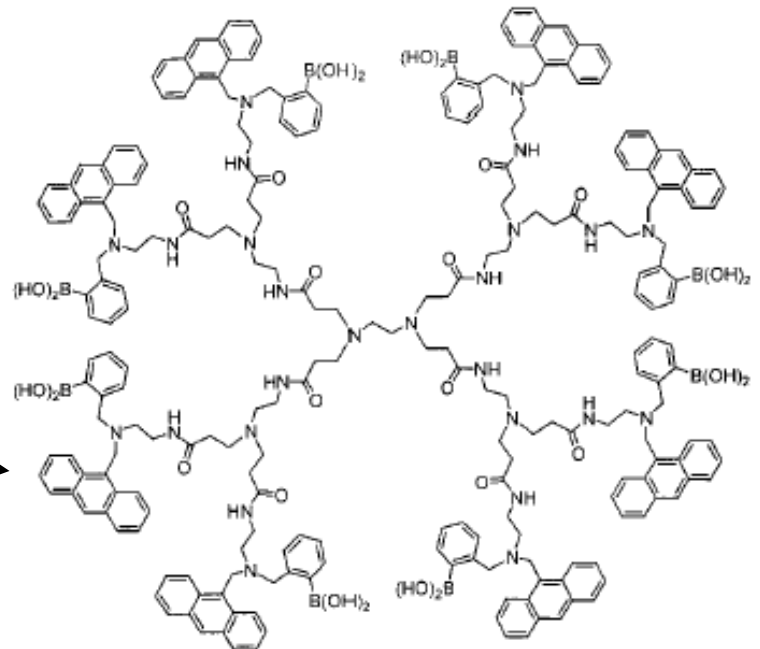
Possible coordinación de iones metálicos

Rango de detección de Co²⁺: [4.6x10⁻⁷ M]

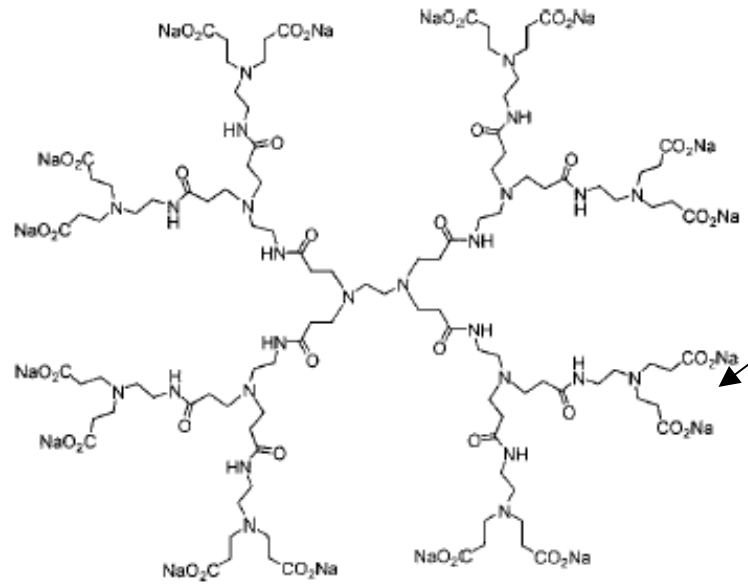
Modificación de PAMAM

Ácido borónico →
(interacciona con sacáridos)

Antraceno →
(da cuenta de la interacción mediante cambios de fluorescencia)

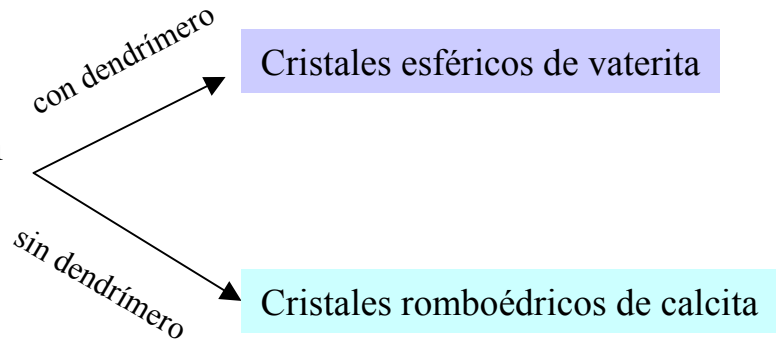


Modificación de PAMAM
(promotores de cristalización)



Grupos carboxilato: inducen cambios morfológicos

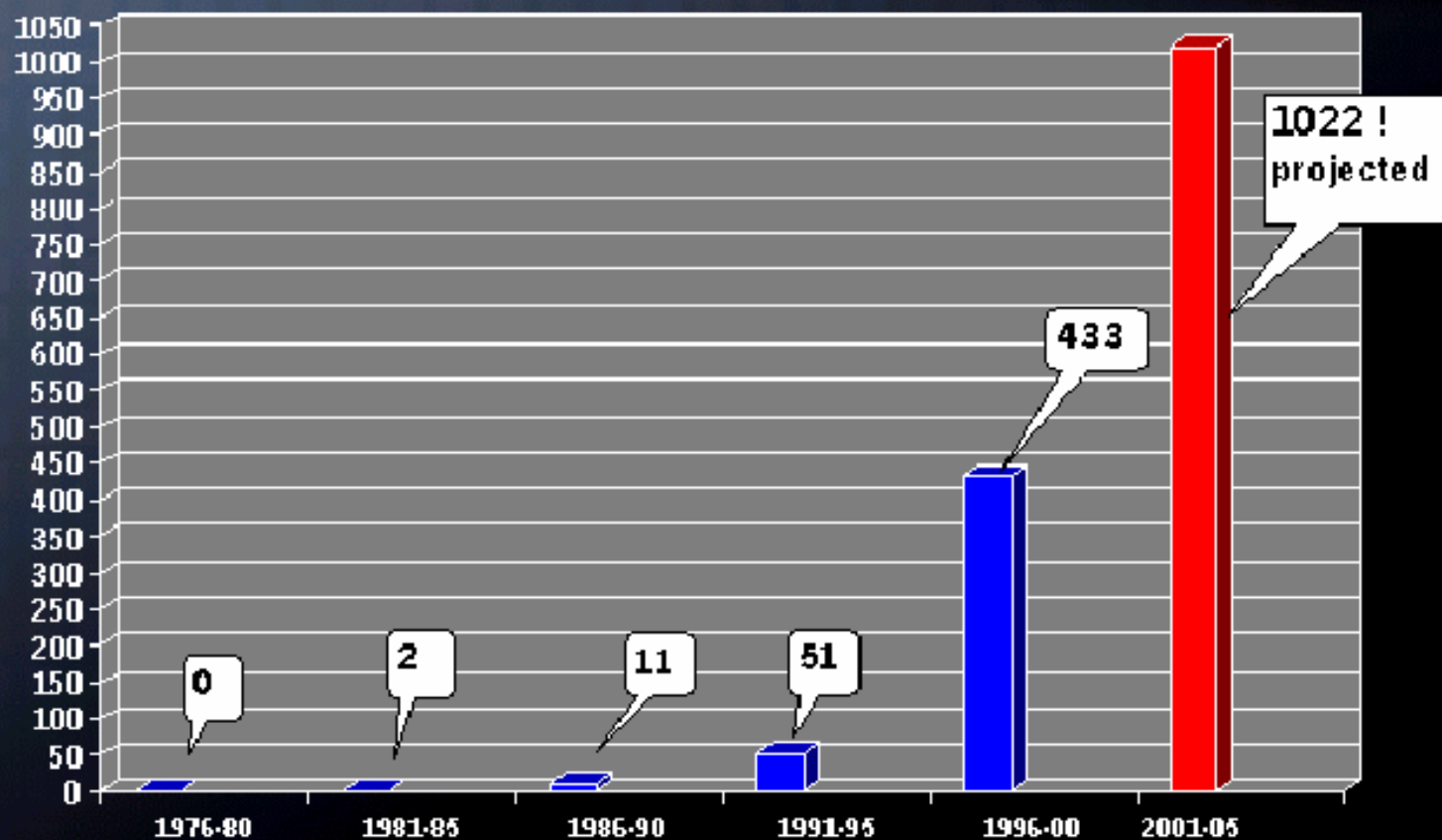
Cristalización
de CaCO₃



Aplicaciones

- Catálisis
- Acarreamiento de fármacos
- Encapsulamiento
- Sensores, detectores
- Óptica
- Agentes gelantes
- Antenas moleculares
- Adhesión
- Separación

Explosive Growth in Dendrimer Patenting

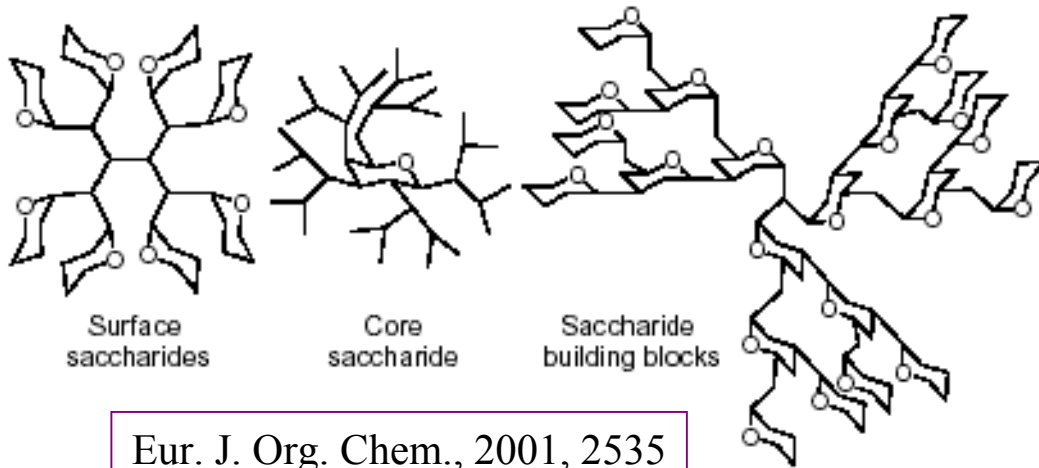


Aplicaciones Biológicas

Forma y tamaño adecuados

Fácil funcionalización

Habilidad de desplegar copias múltiples de grupos superficiales para procesos de reconocimiento biológico



Eur. J. Org. Chem., 2001, 2535

Glicodendrimeros:

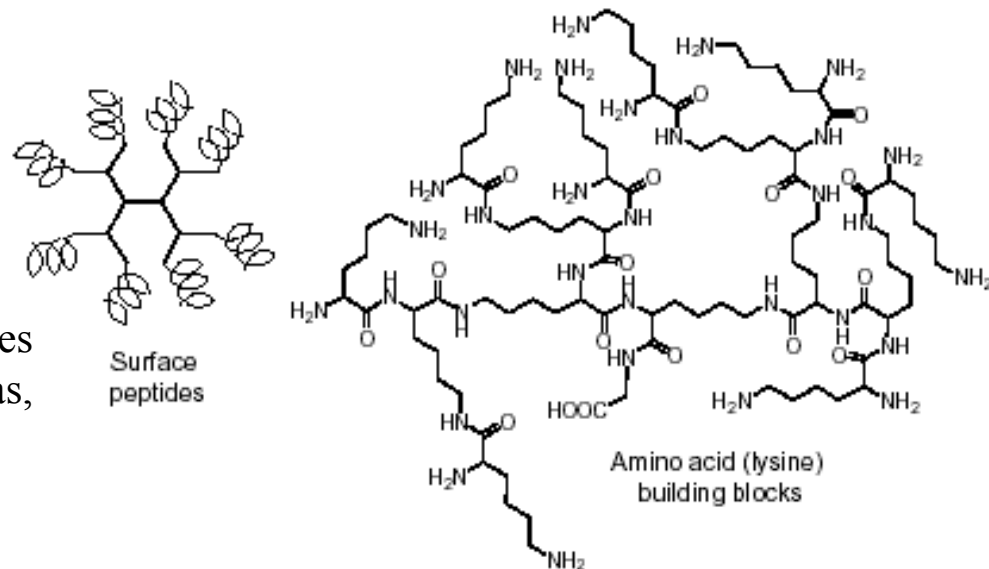
Dendrimeros que incorporan carbohidratos en su estructura. Utilizados para estudiar interacciones proteína-carbohidrato, presentes en eventos de reconocimiento celular.

Dendrimeros peptídicos

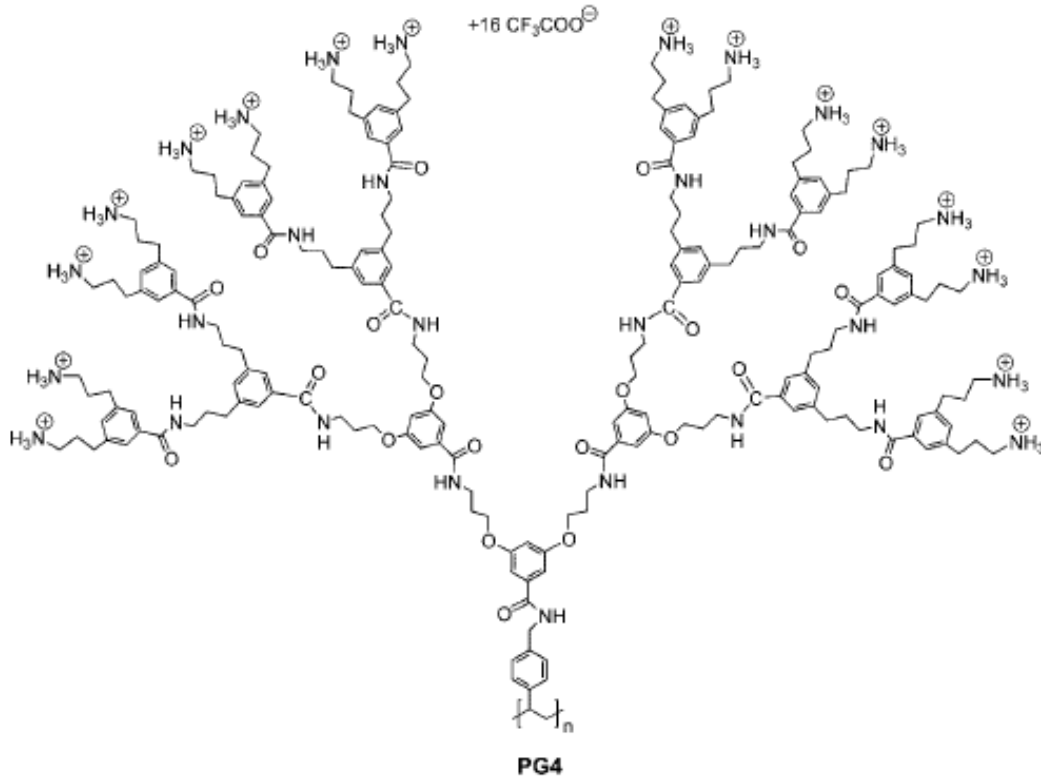
Péptidos en la superficie
Aminoácidos incorporados en el dendrímoro

Aplicaciones como: mímicos proteicos, agentes anti-virales y anti-cancerígenos, vacunas, sistemas acarreadores de genes y de fármacos

Eur J. Biochem, 2002, 269, 923

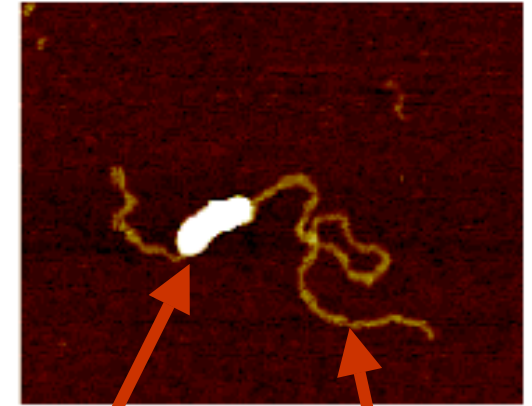


Dendrímeros en terapia genética: Los dendrímeros se comportan como vectores no-virales que protegen al DNA de la degradación enzimática, lo cual ayuda a su “entrega” dentro de la célula. [JACS, 2002, 124, 6860]



Polímero “dendronizado”

Scanning force microscopy (SFM)

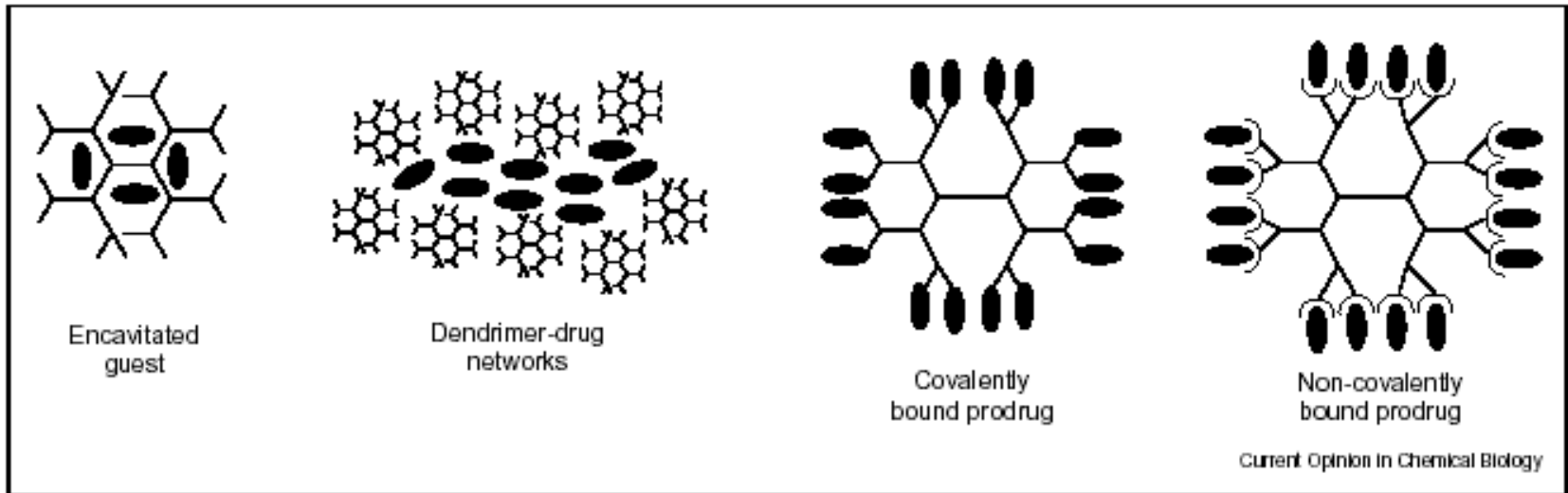


dendron

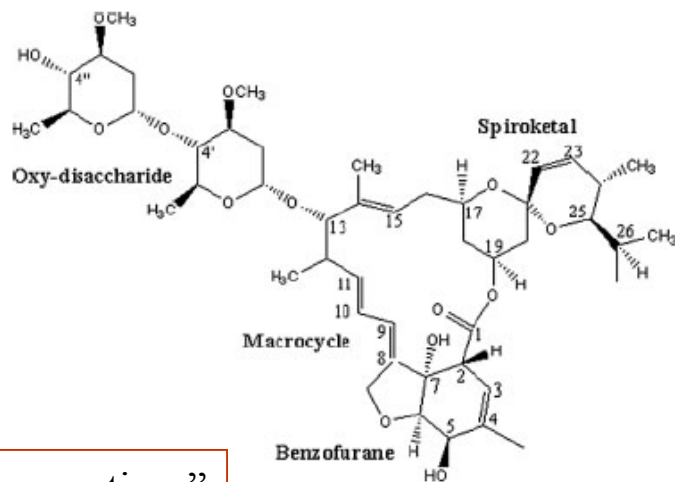
Hebra de DNA

Acarreamiento y “entrega” de fármacos

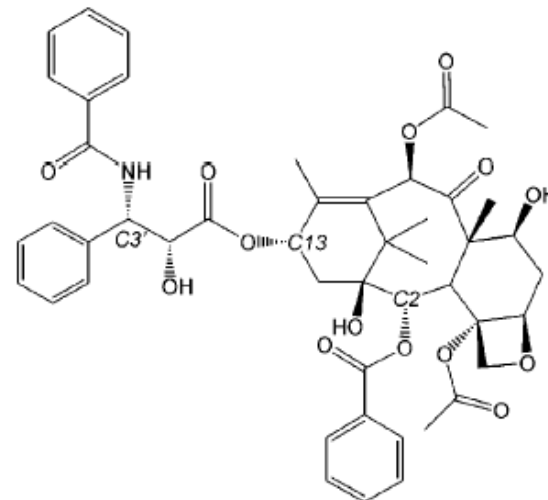
Posibles escenarios...



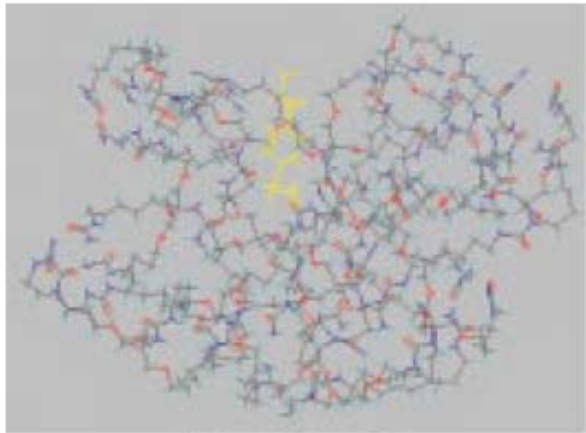
Algunos ejemplos ...



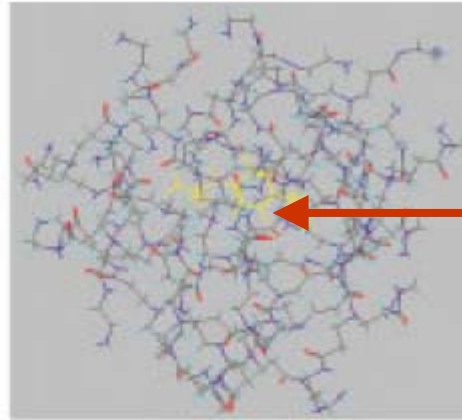
“avermectinas”



Taxol

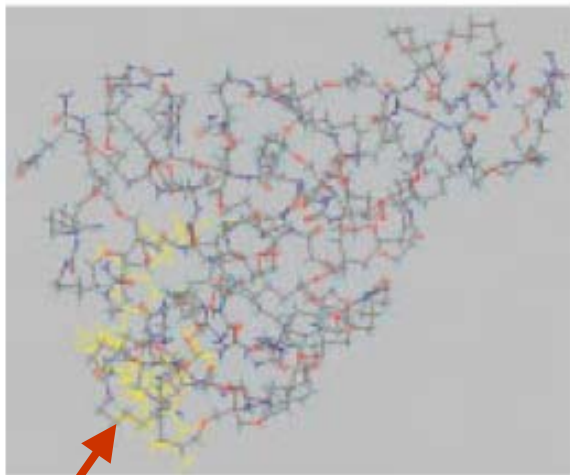


Denurea-Ibuprofen



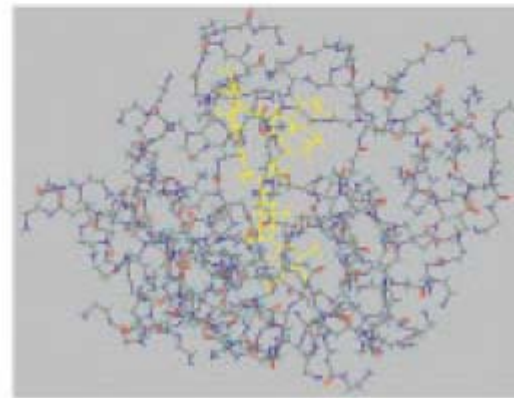
PAMAM-Ibuprofen

farmaco



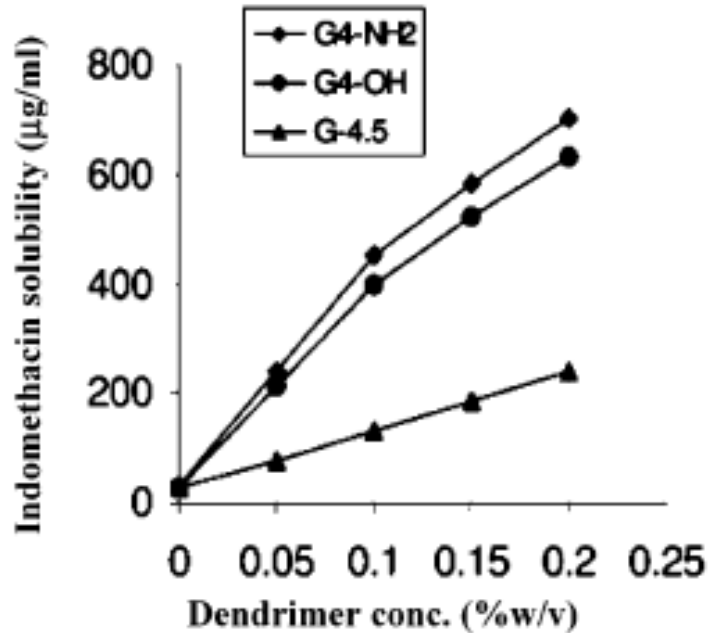
Denurea-Avermectin

farmaco



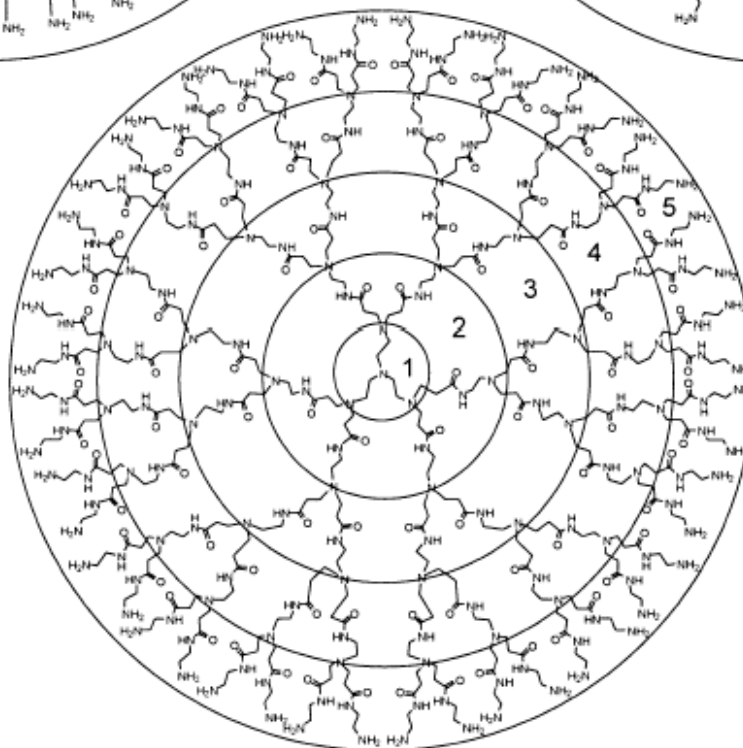
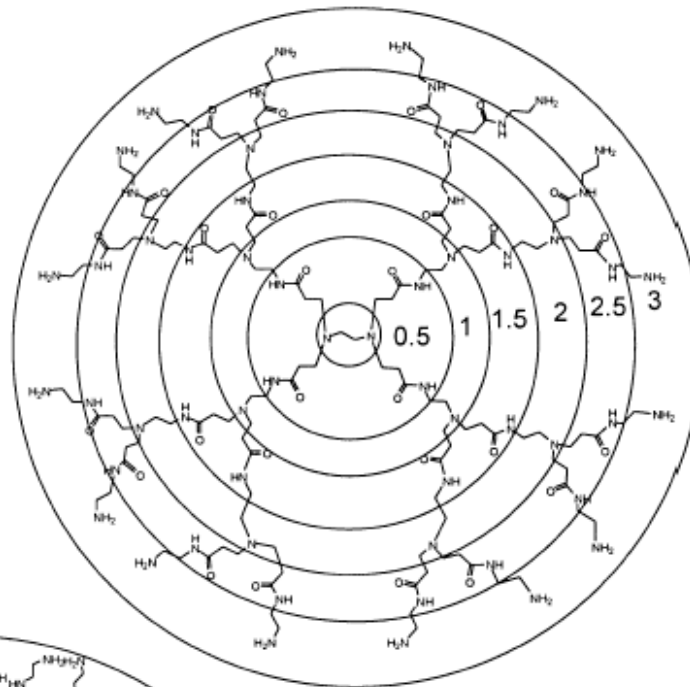
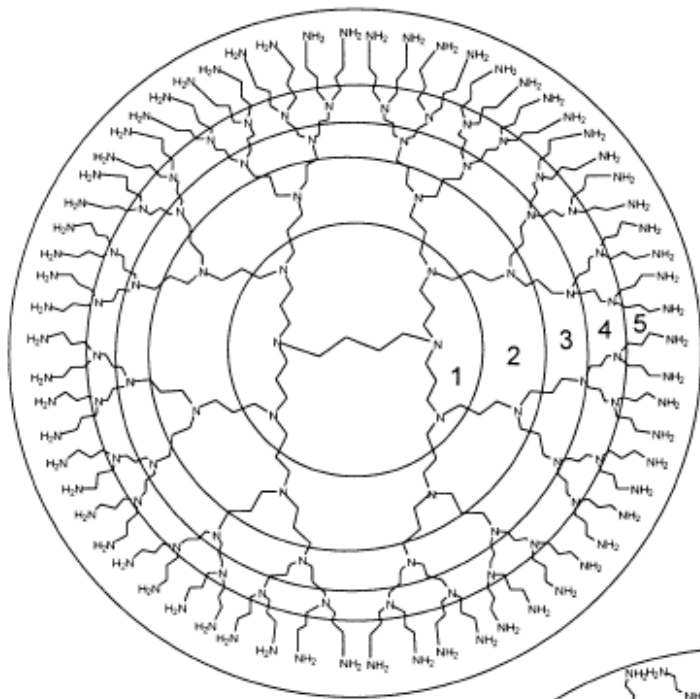
PAMAM-Avermectin

Al respecto...una buena revisión: *Biomacromolecules*, 2006, 7, 649-658.



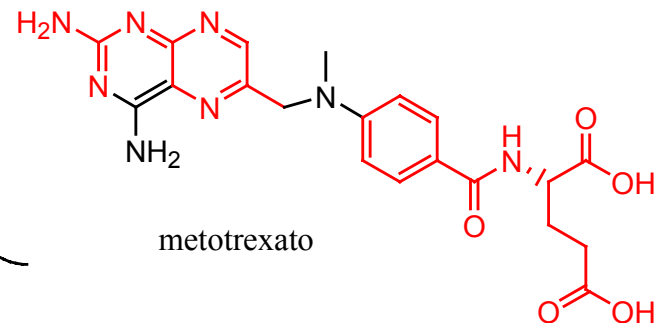
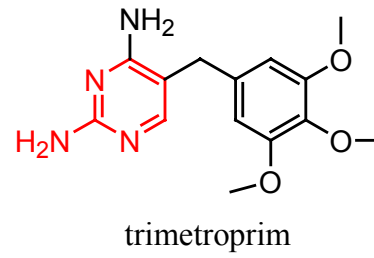
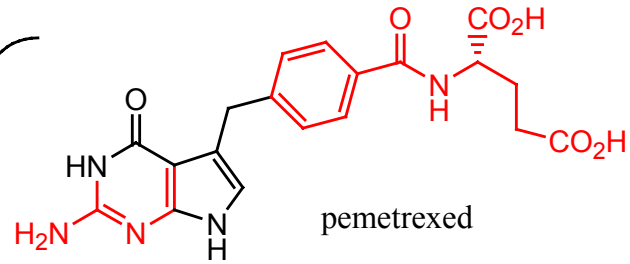
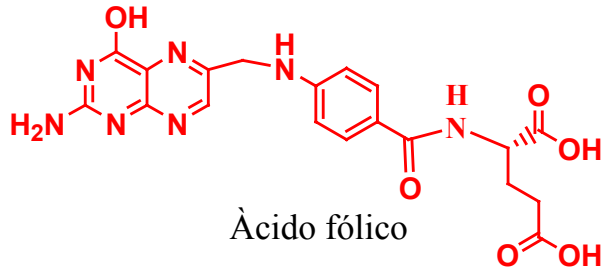
- | | | |
|---|--|---|
| 1 | amine- and ester-terminated polyamido amine (PAMAM) dendrimers ⁴⁰ | Nifedipine |
| 2 | -OH-terminated PAMAM dendrimer ⁵³ | benzoic acid
3-amino 1,5 -dibromo phenol
iodine
salicylic acid
2, 6 dibromo 4-nitrophenol |
| 3 | [Gn]-PGLSA-OH dendrimers ⁶⁷ | Reichardt's dye
(2,8-diphenyl)
4-(2,4,6-triphenyl
pyridinio phenolate)
10 hydroxy camptothecin
(10-HCPT) |
| 4 | PAMAM NH ₂ and PAMAM -OH dendrimers ⁴¹ | Indomethacin |
| 5 | PEG polyether dendrimers ²⁰ | Indomethacin |
| 6 | PAMAM dendrimers ⁴⁶ | Flurbiprofen |
| 7 | Polyglycerol dendrimer ⁵² | Paclitaxel |

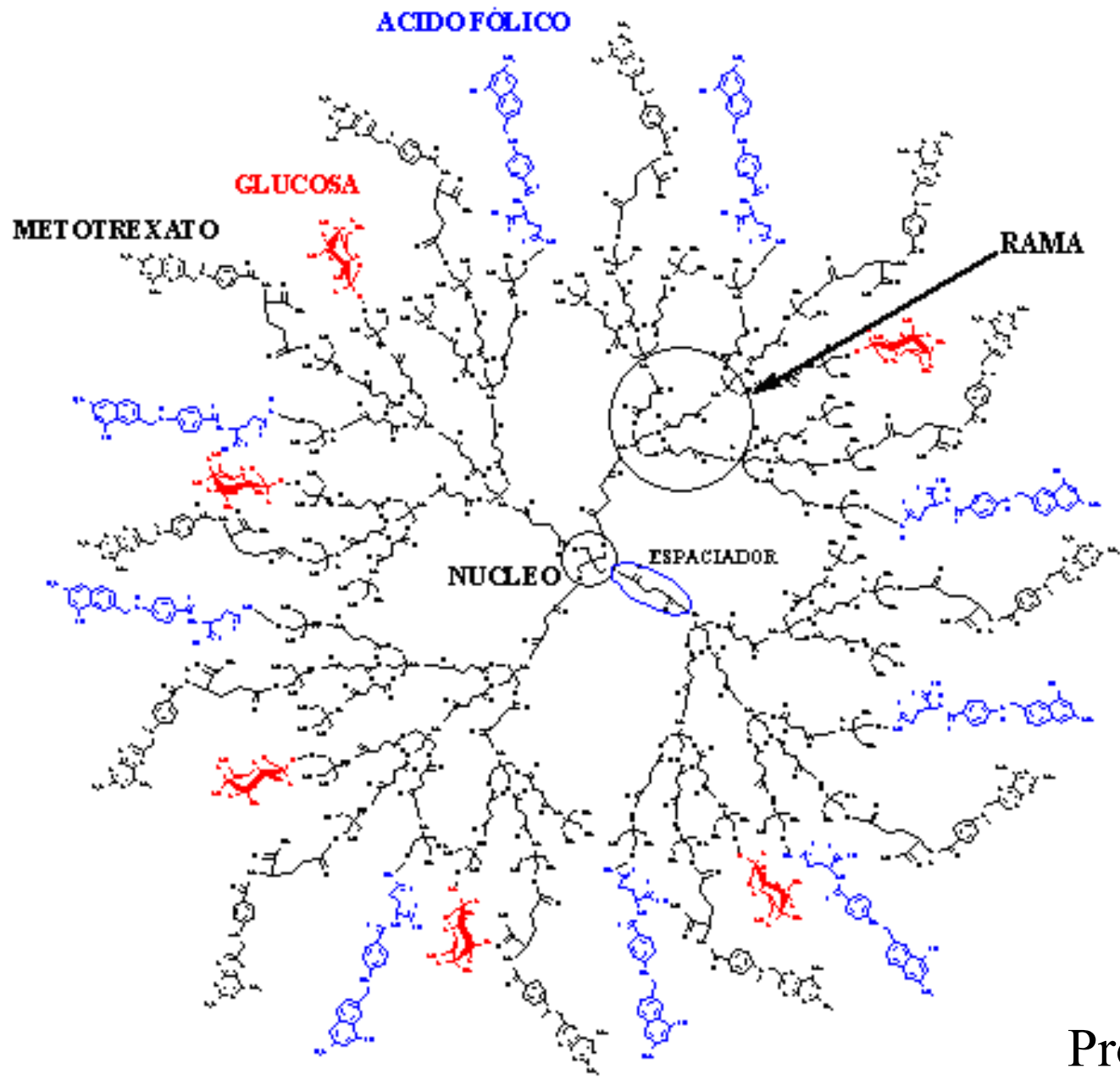
- | | | |
|----|---|---|
| 17 | PEG-PAMAM dendrimer ⁵⁷ | Methotrexate |
| 18 | PAMAM dendrimer ⁶² | Methotrexate |
| 19 | PEG-PAMAM dendrimer ⁵⁷ | Adriamycin |
| 20 | polyether dendrimer ⁵¹ | Anthracene
1,4-diamino anthraquinone
2,3,6,7-tetranitro fluorescein |
| 21 | PAMAM and Lauroyl PAMAM dendrimer ⁶¹ | Propranolol |



Dendrimeros comercialmente disponibles

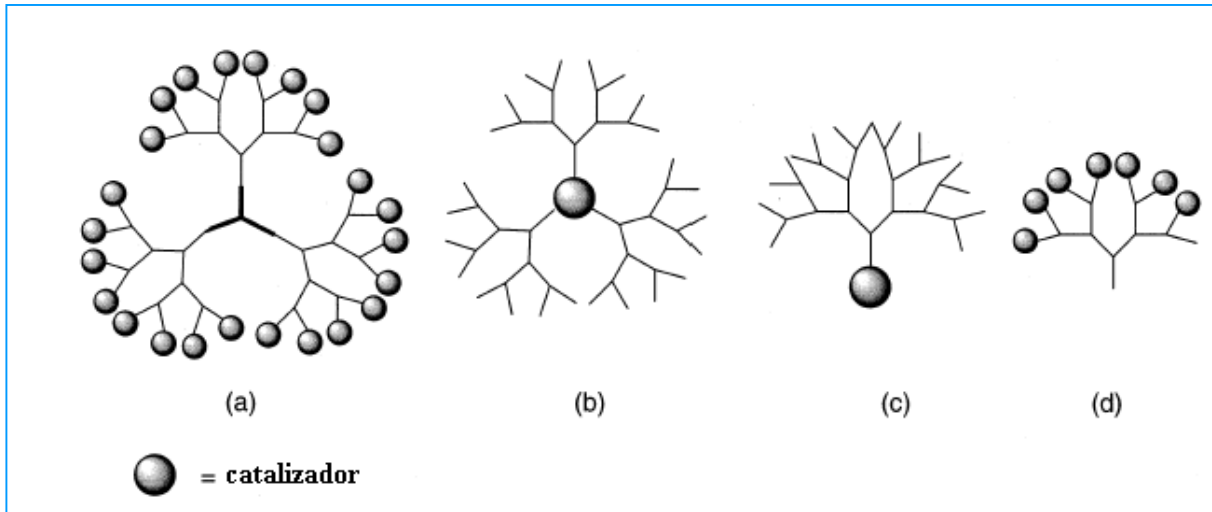
Fármacos anti-metabolitos



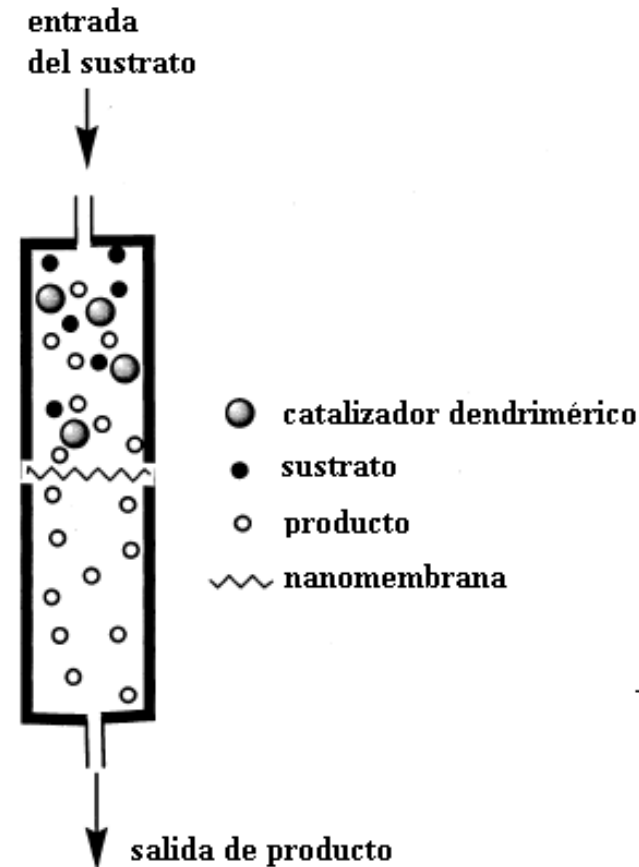


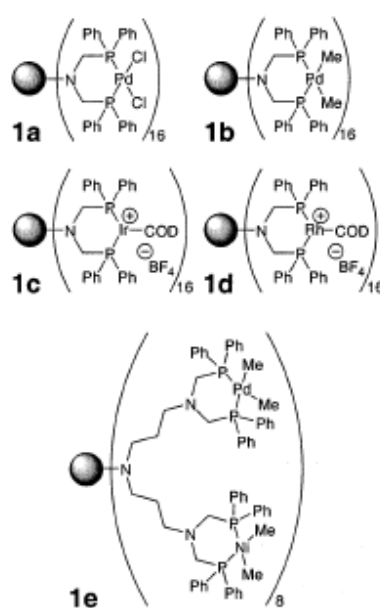
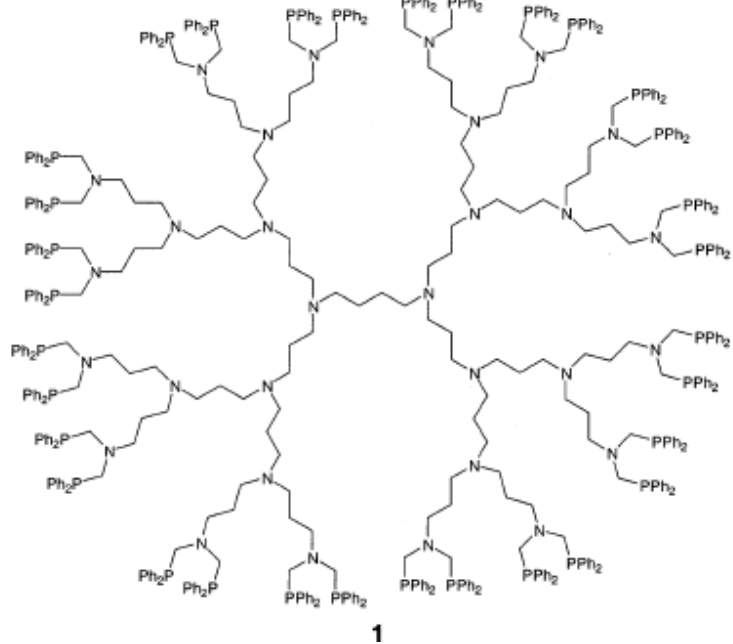
Prototipo

En catálisis

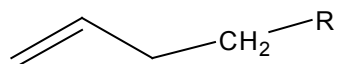


Diferentes escenarios: a) periferia (catálisis reactiva); b) núcleo (catálisis selectiva); c) punto focal de dendrón y d) periferia de dendrón.

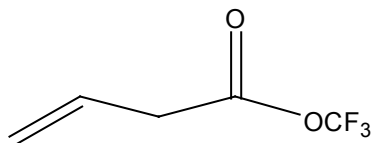




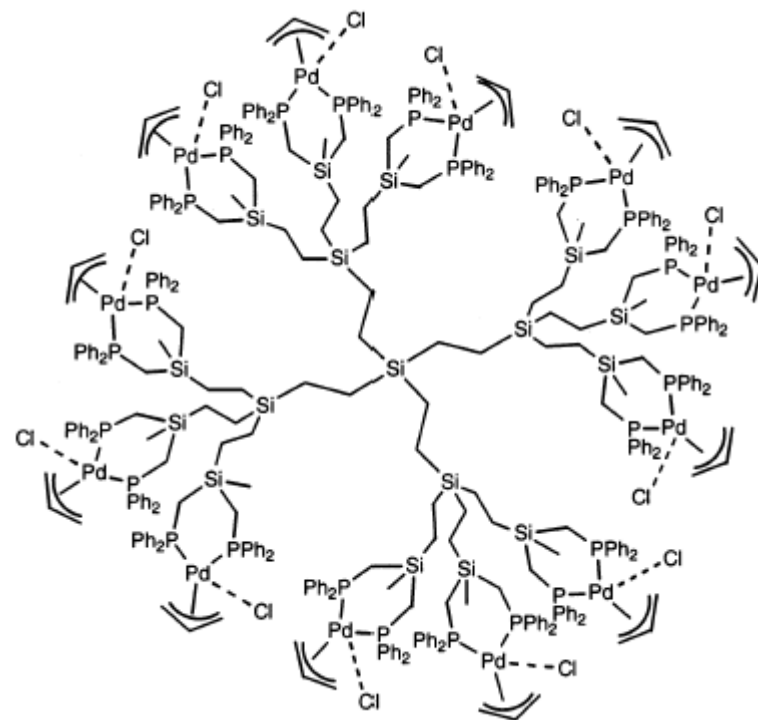
Catalizadores para alquilación de grupos alilo:

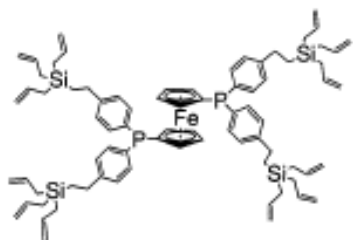


Conversión 100-75%

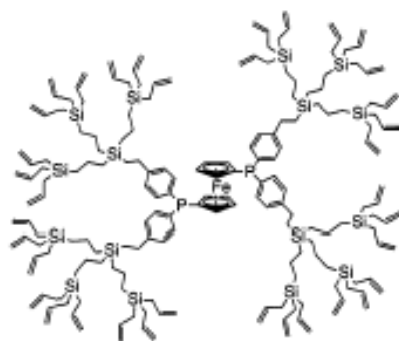


Conversión 75%

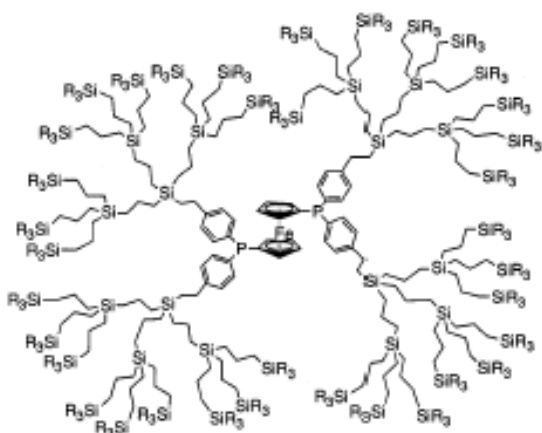




5a



5b



R = allyl

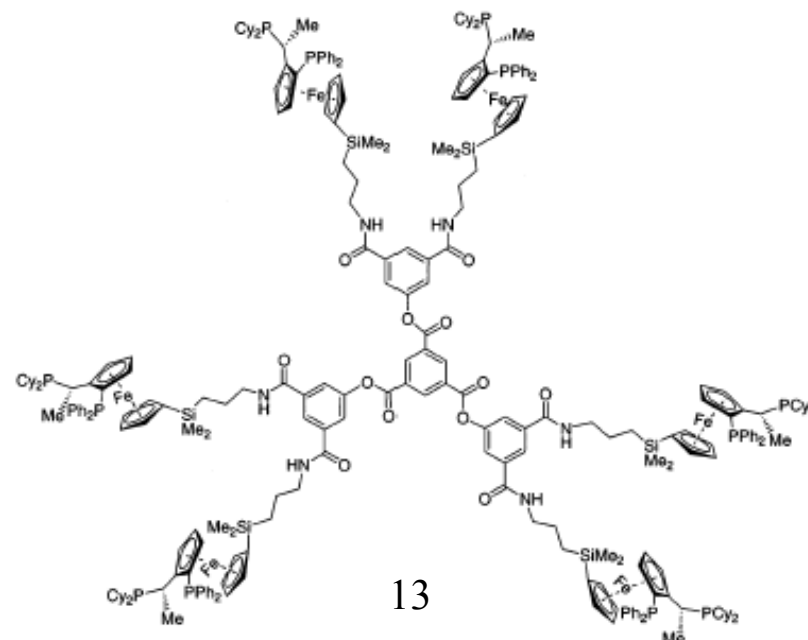
5c

Conversión > 60%
y alta selectividad

Hydrogenación asimétrica

	enantiomeric excess (%)
13	98.1
14	98.0

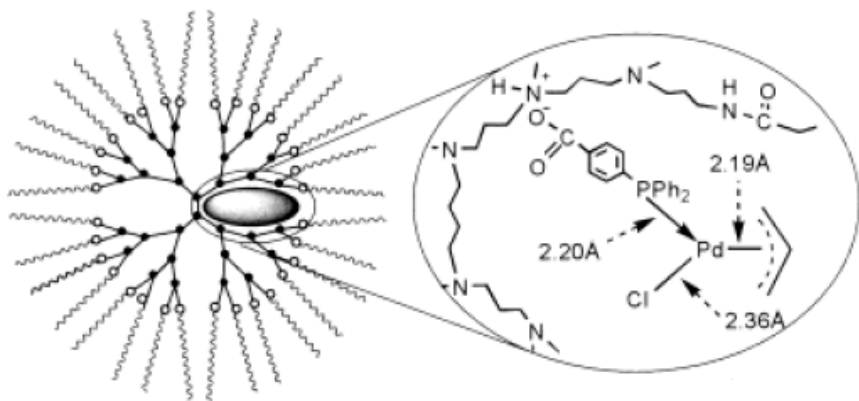
^a Conditions: 1 mol % RH catalyst, 1 bar H₂ pressure, MeOH.



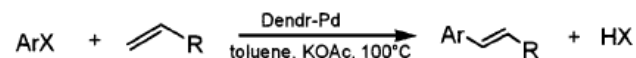
13

En catálisis...

PPI

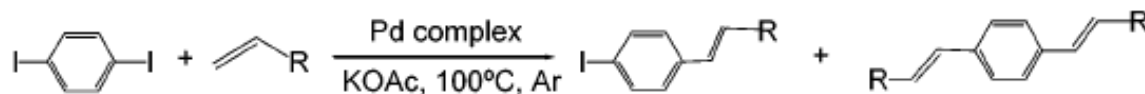


Heck Reaction Catalyzed by Dendrimer-Encapsulated Pd Complexes



entry	ArX	R	dendrimers	P/Pd	yield (%) ^b
1 ^c	PhI	-CO ₂ Bu	1a	1	72
2	PhI	-CO ₂ Bu	1a	2	59
3	PhI	-CO ₂ Bu	2a	2	89
4	PhI	-CO ₂ Bu	3a	1	92
5	PhI	-CO ₂ Bu	3a	2	89
6	PhI	-CO ₂ Bu	3a	3	37
7	PhI	-CO ₂ Bu	3a	4	19
8	1-C ₁₀ H ₇ I	-CO ₂ Bu	3a	1	83
9	PhI	-CO ₂ Bu	none	1	<1
10 ^{c,d}	PhI	-CO ₂ Bu	3a	1	38
11 ^e	PhI	-Ph	3a	1	99
12 ^e	1-C ₁₀ H ₇ I	-Ph	3a	1	99

Scheme 1. Heck Reaction of *p*-Diiodobenzene with Olefins Using Pd Complexes^{a–d}



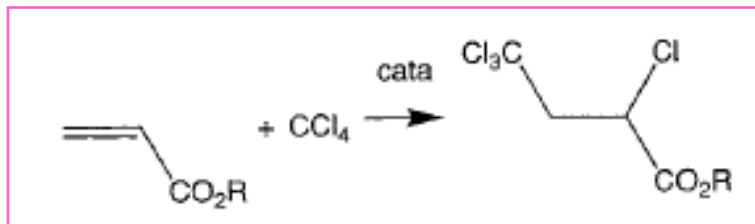
(1.0 mmol) (1.0 mmol)

selectivity (%)^{c,d}

R = -CO ₂ Bu	with 3a ^a	92 (86)*	8 (7)
	without dendrimer ^b	45 (30)	55 (35)
R = -Ph	with 3a ^a	93 (87)	7 (6)
	without dendrimer ^b	63 (46)	37 (27)

*(rendimiento)

Adición de Kharasch

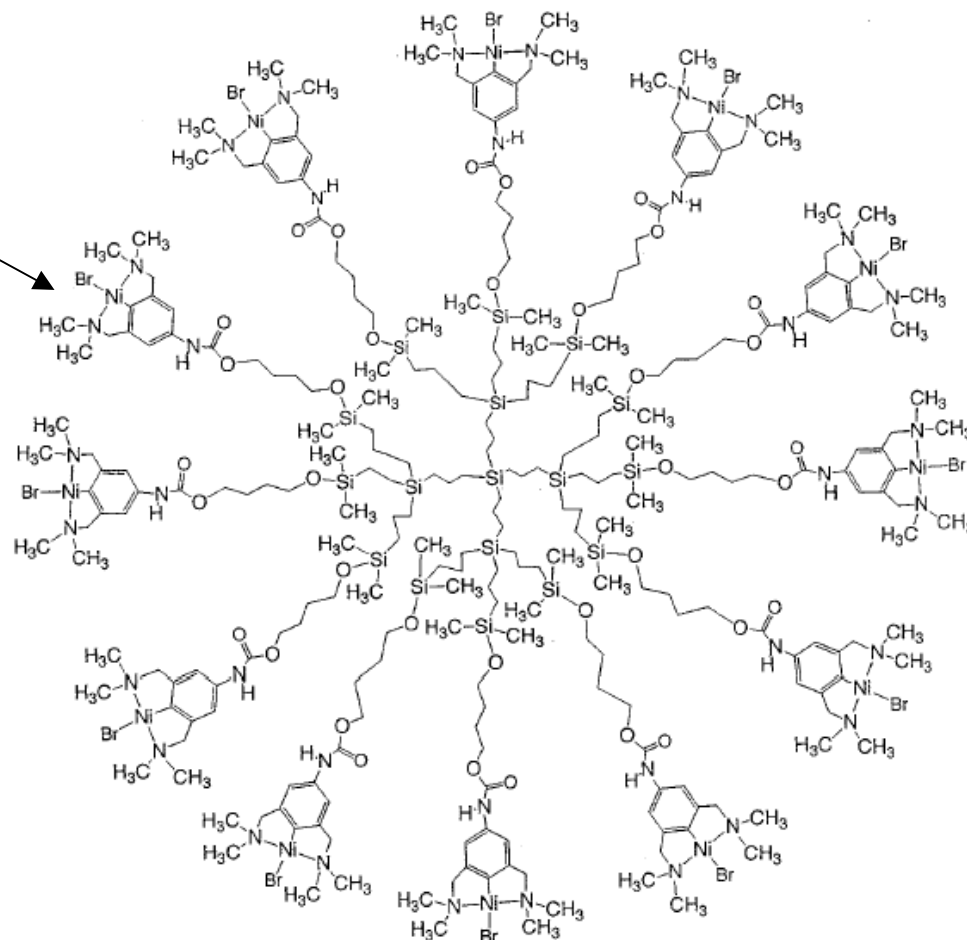


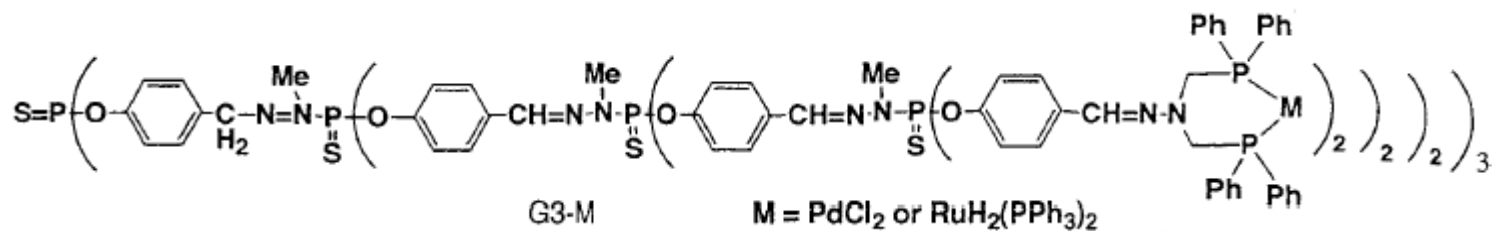
G. van Koten

Nature **1994**, 372, 659-663.

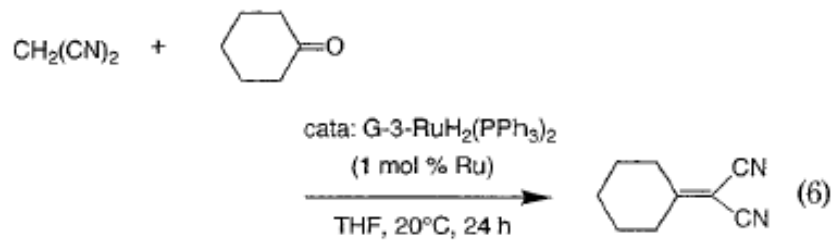
Catalizador metalodendrímico para adición de Kharasch de alcanos polihalogenados a enlaces C=C.

Grupos diaminoaril-Ni(II)

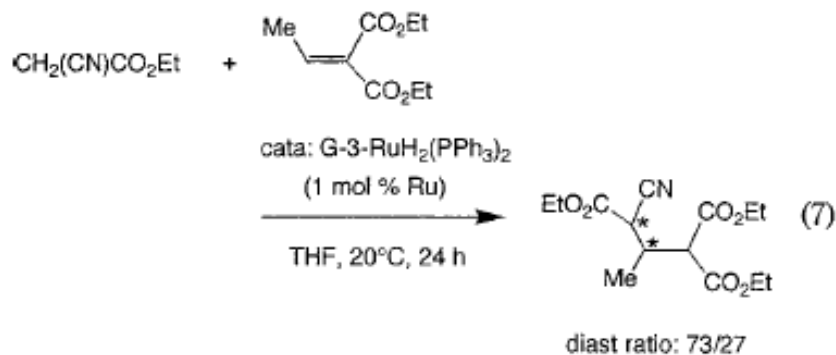




Catalizador de G3 con grupos difosfina con 24 átomos de Pd o de Ru



Actividad ≥ complejos monoméricos



Es posible el re-uso del catalizador, sin pérdida significativa de actividad.

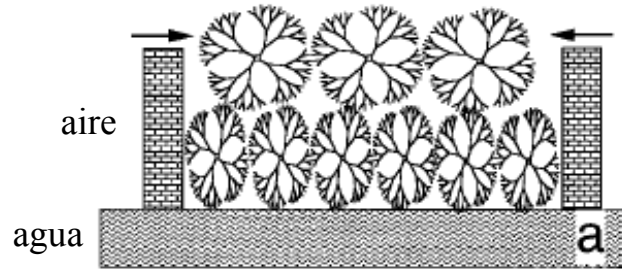
Como adhesivos ...

Adv. Mater, 1998, 10, 253

Esquema general de moléculas dendriméricas en interfases

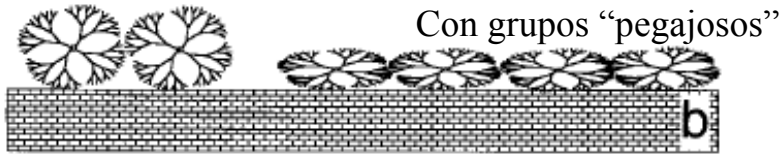
Flexibilidad ✓

Baja T°C de transición vítrea ✓

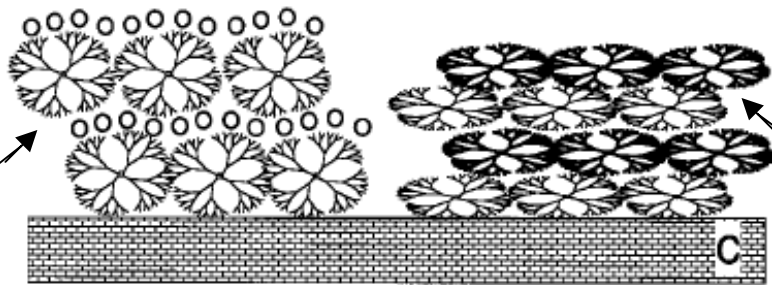


Bicapas comprimidas de Langmuir

Dendrímeros neutros



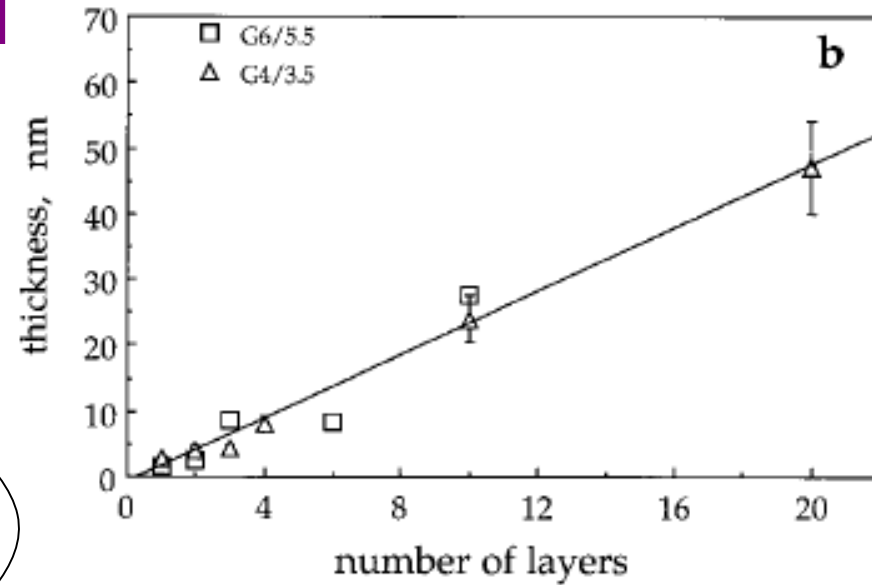
Adsorción



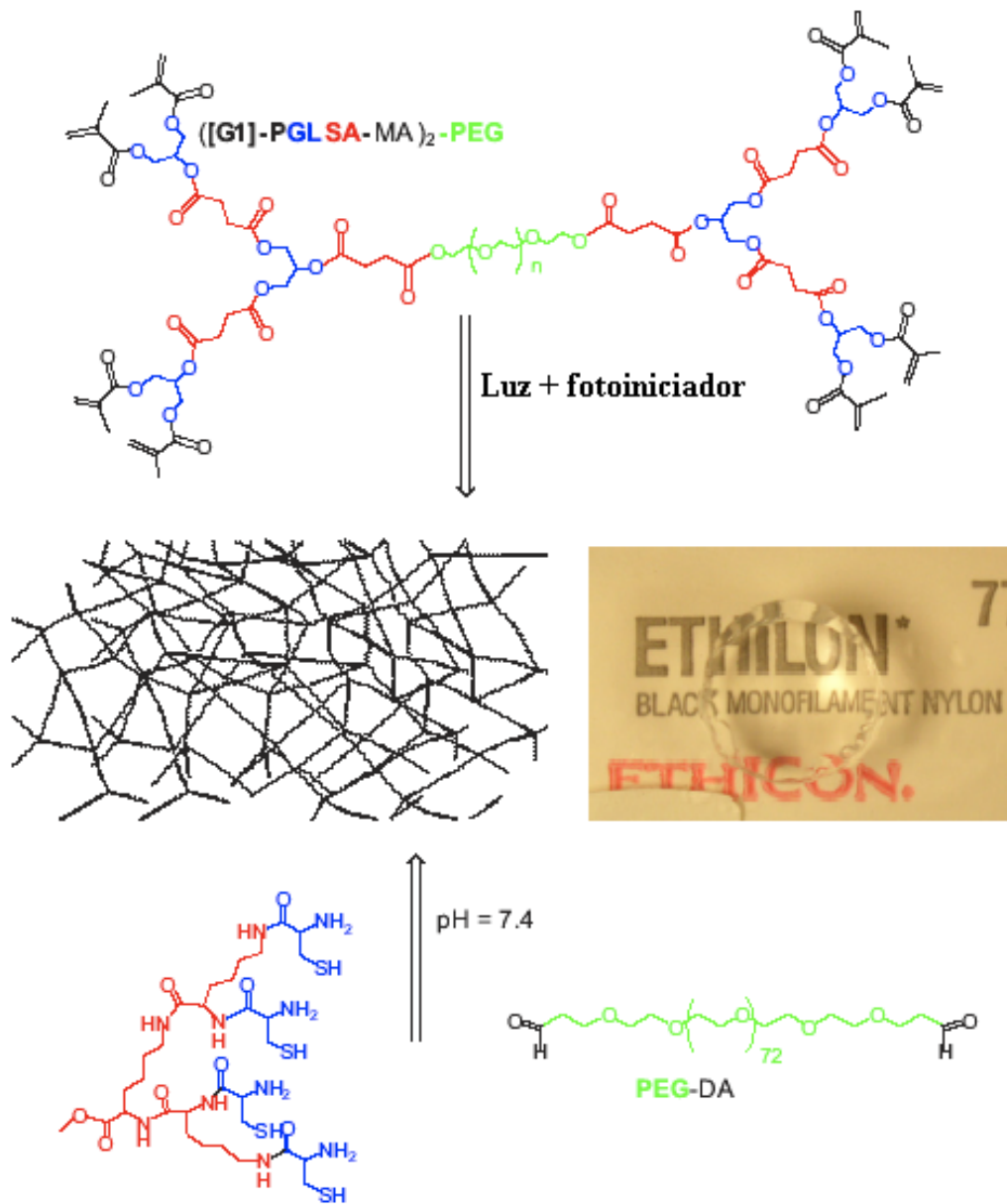
Multi-capas auto-ensambladas

Capa por capa

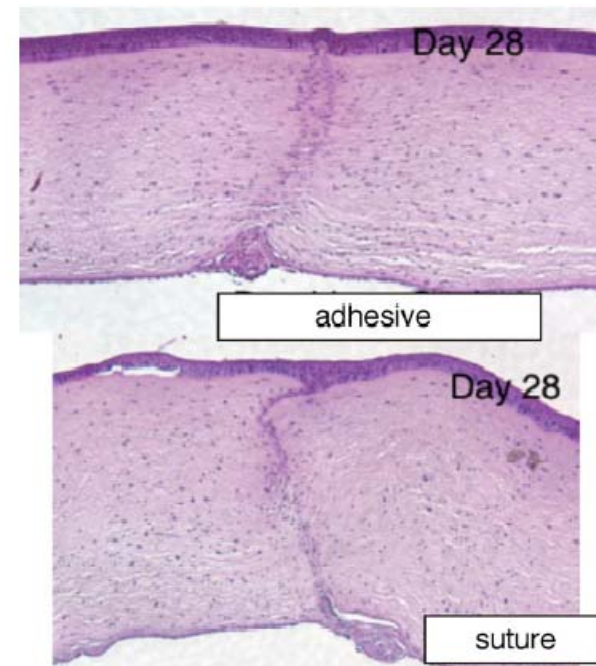
Interacción entre generaciones adyacentes



Hidrogeles adhesivos para reparación de córnea



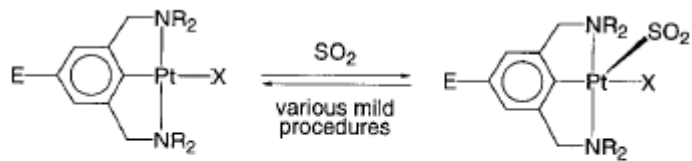
97% de sellado



- 1) Adhesión a la superficie húmeda de la córnea;
- 2) baja viscosidad para una rápida aplicación;
- 3) tiempo de sellado rápido (<30s);
- 4) biocompatible, flexible y no albergar bacterias.

Sensores

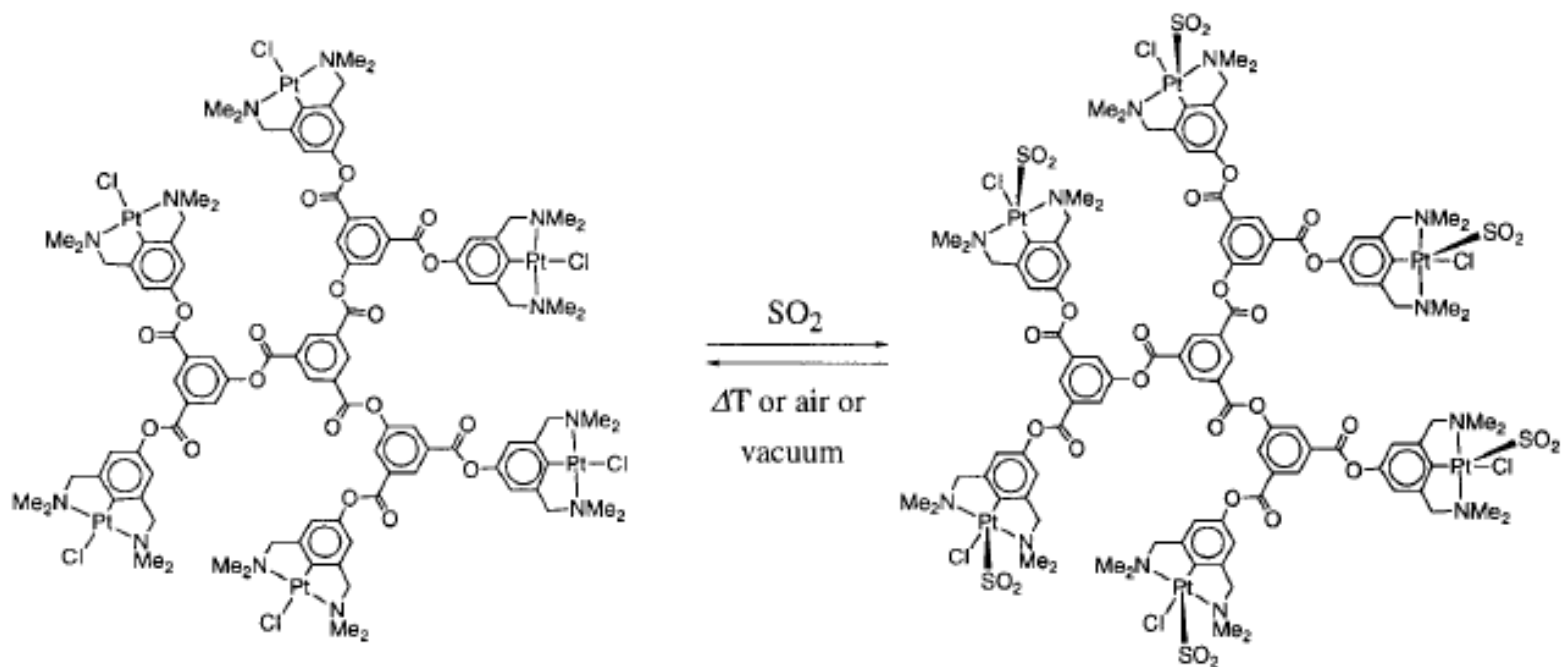
Gerard van Koten*
Adv. Mater. 1999, 11, 171



1
colorless

X = Cl, Br, I
R = Me, Et, (CH₂)₄
E = H, OH, OSiMe₂tBu

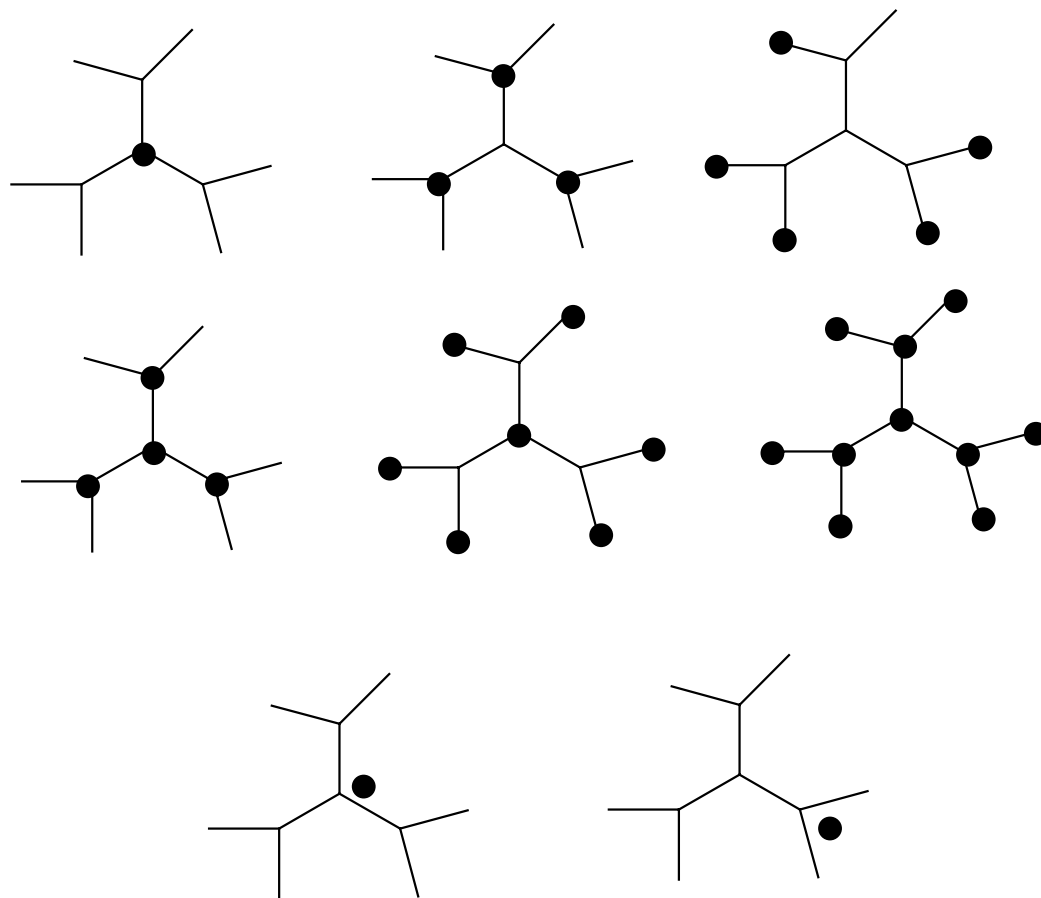
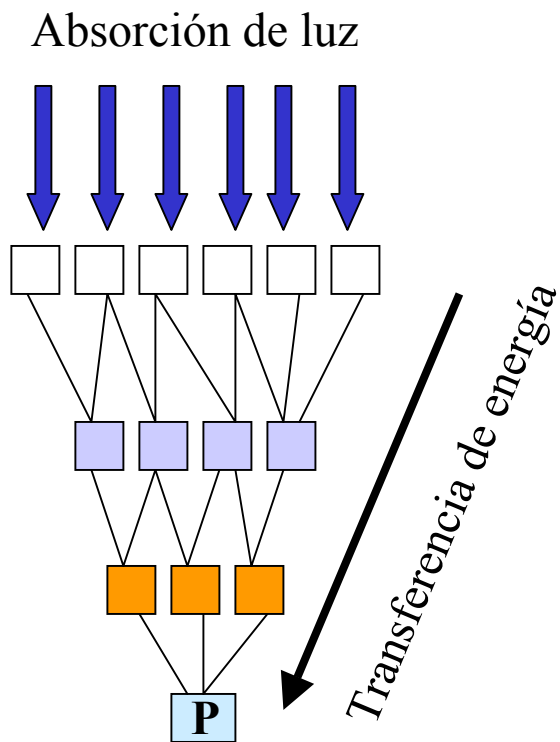
2
orange



Como antenas moleculares...

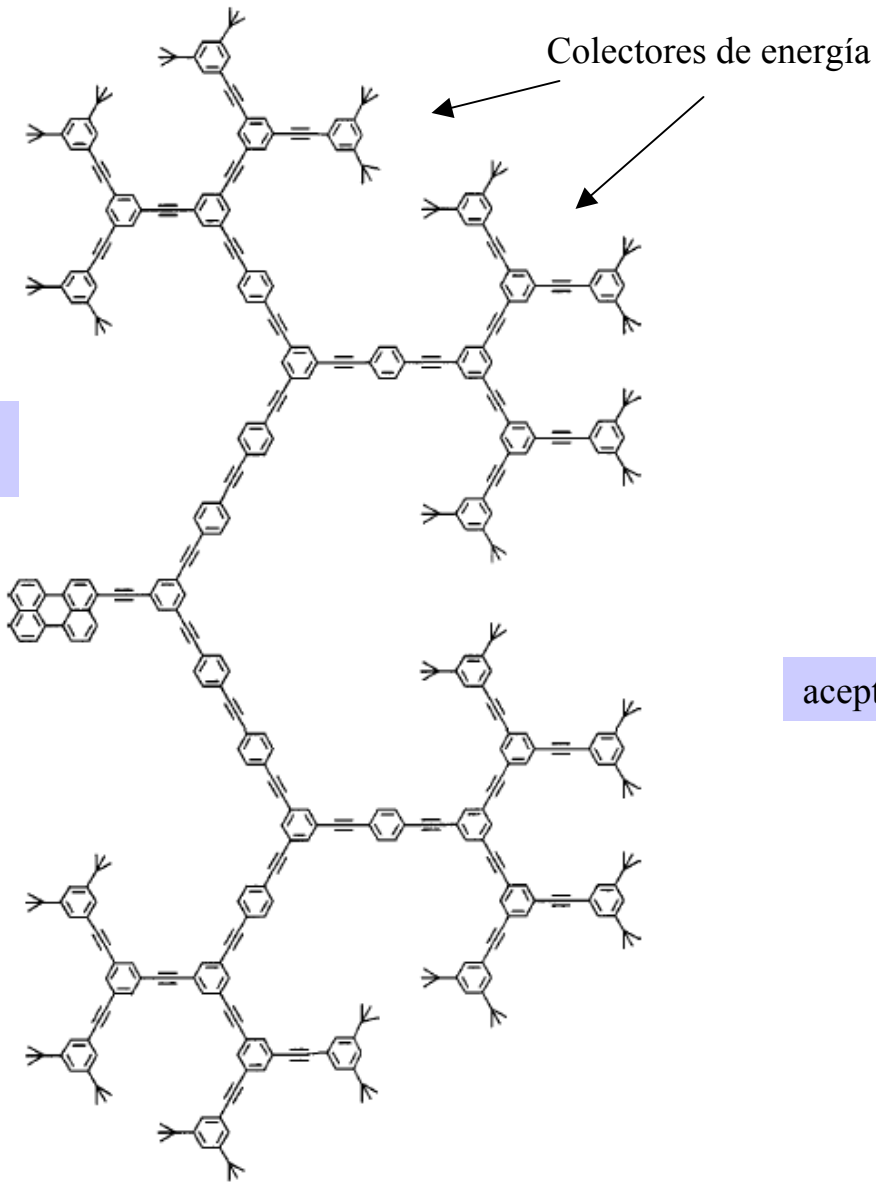
Posibles localizaciones de unidades fotoactivas en un dendrímtero

Principio:



P: Molécula cuya energía de excitación es canalizada

Perileno
(cromóforo)



“canales” de energía

aceptor

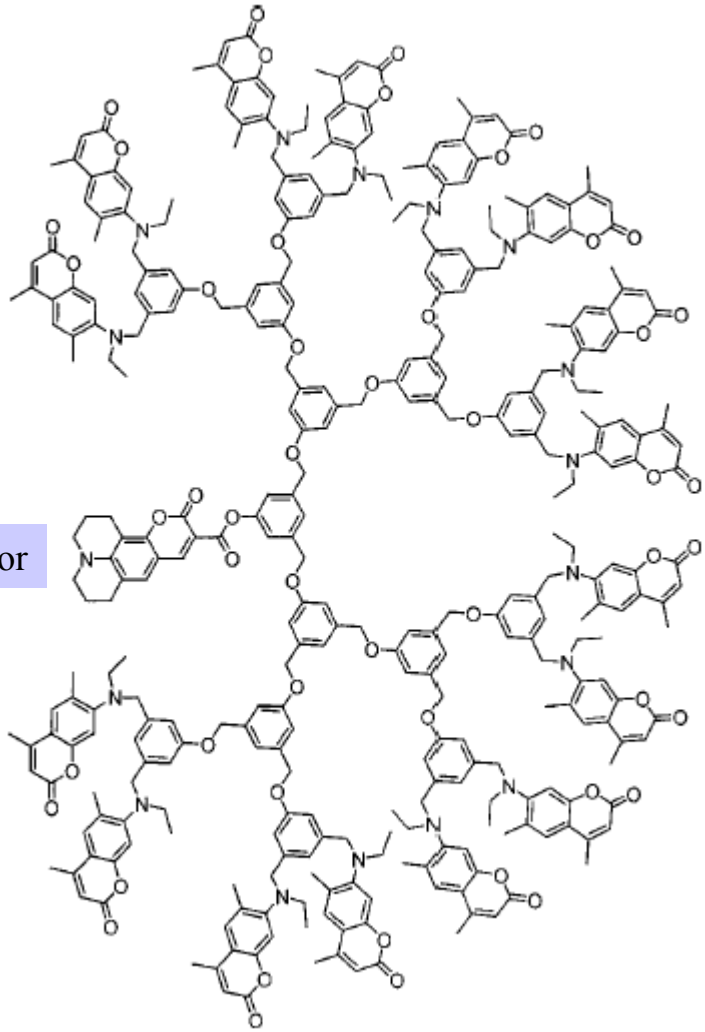
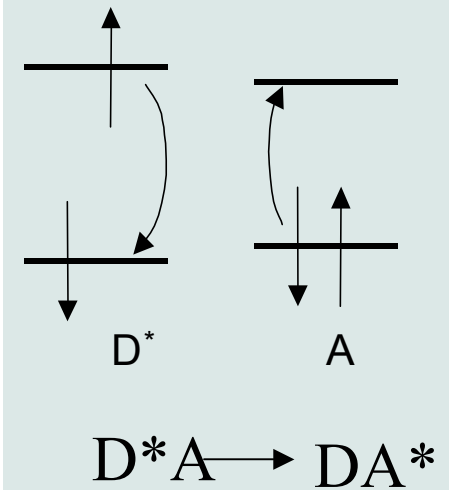
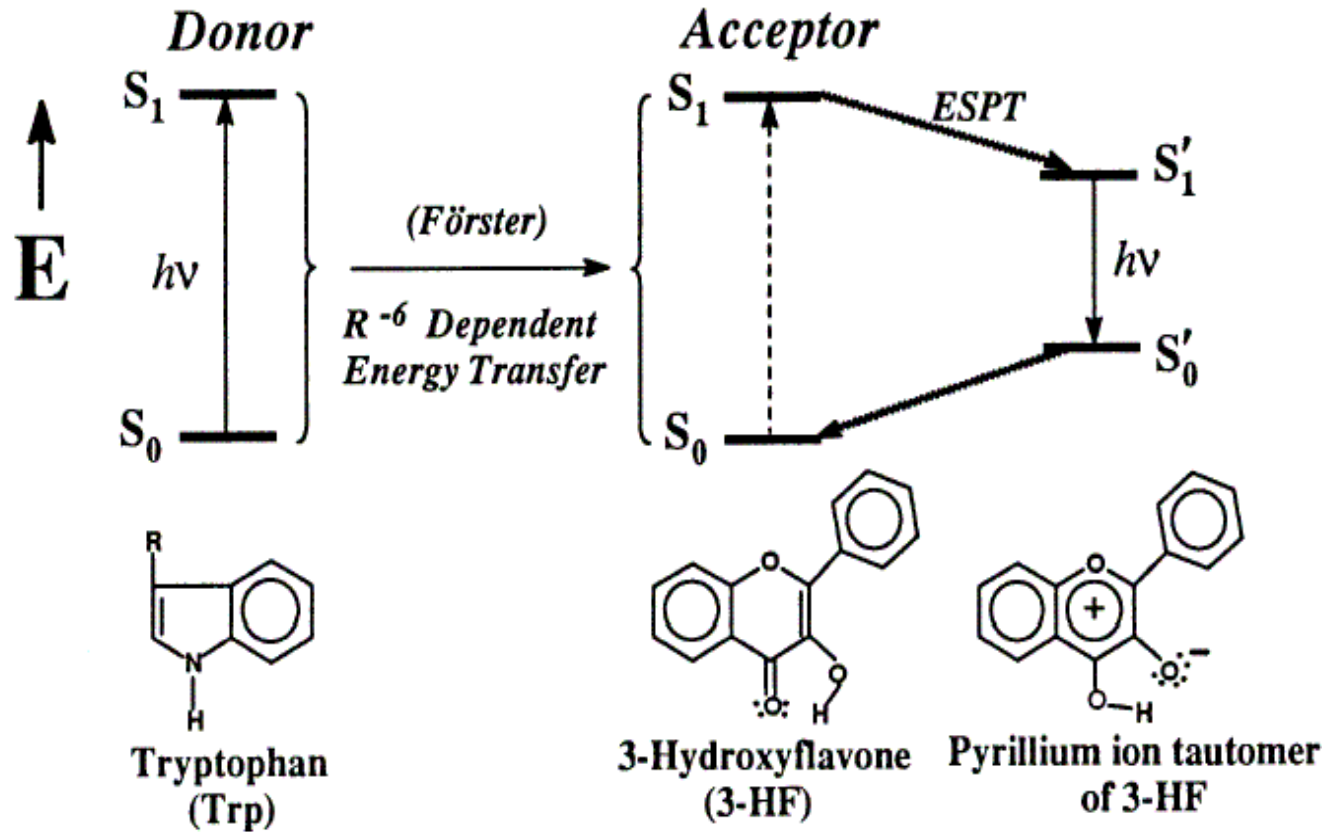
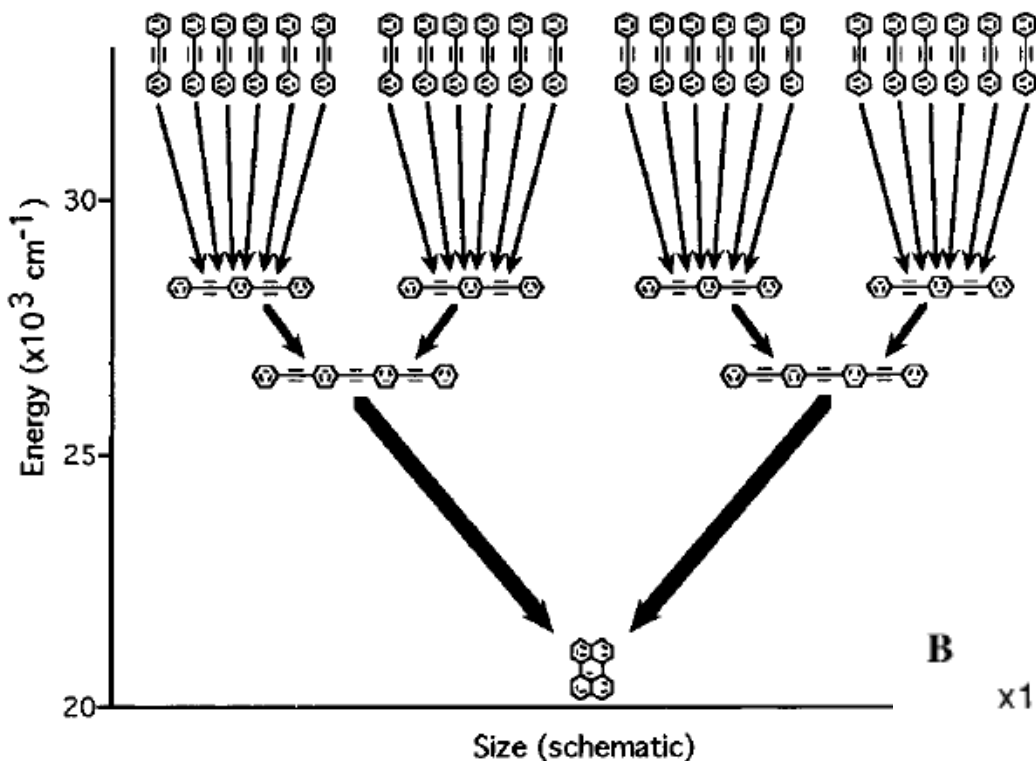


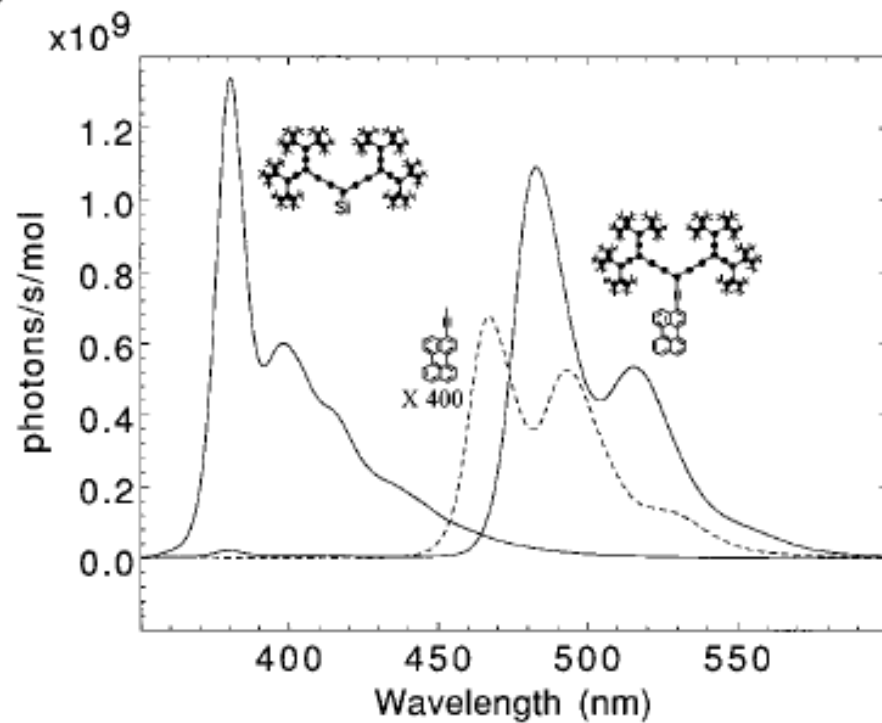
Figure 11. Conjugated dendritic branch possessing an energy gradient (25) shows *ultrafast* energy transfer to the perylene core.

Mecanismo de Förster (transferencia resonante de energía entre 2 cromóforos)





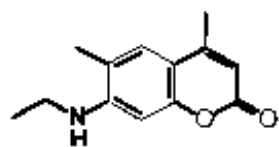
B



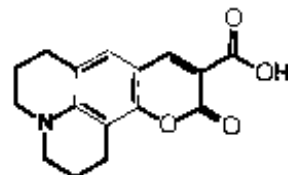
✿ La fluorescencia del dendrímero en 370 nm se “apaga” ya que la energía es canalizada al etinilperileno.

✿ La fluorescencia del etinilperileno unido al dendrímero es 3 órdenes de magnitud más intensa que cuando éste está aislado.

Donador

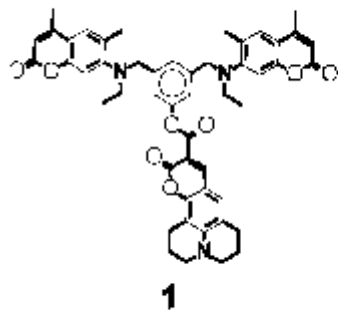


Coumarin 2

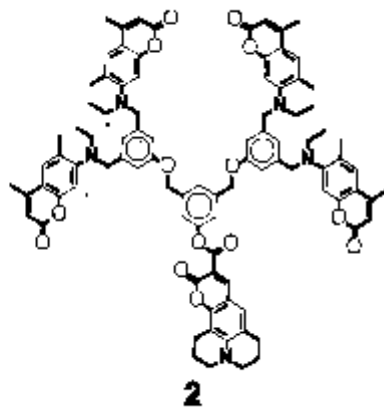


Coumarin 343

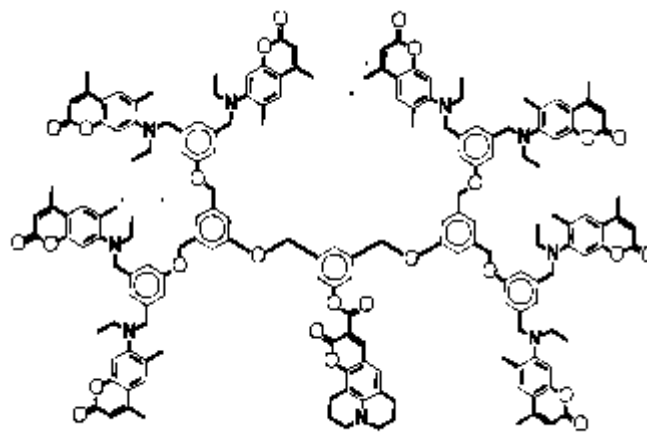
Aceptor



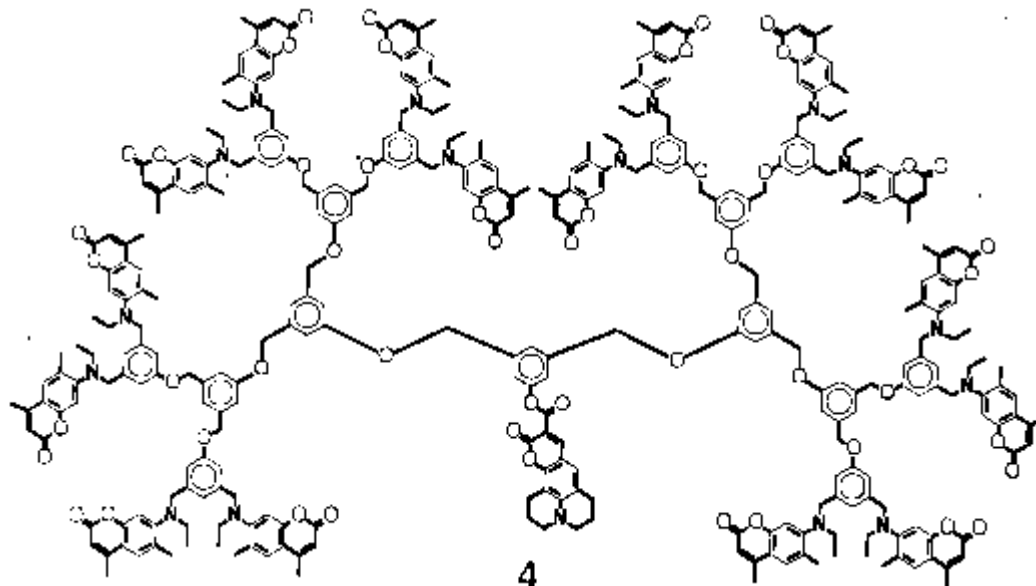
1



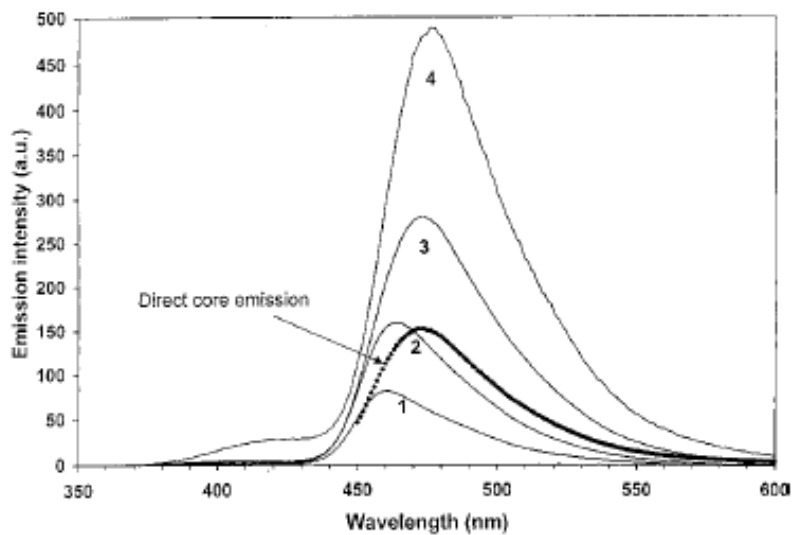
2



3



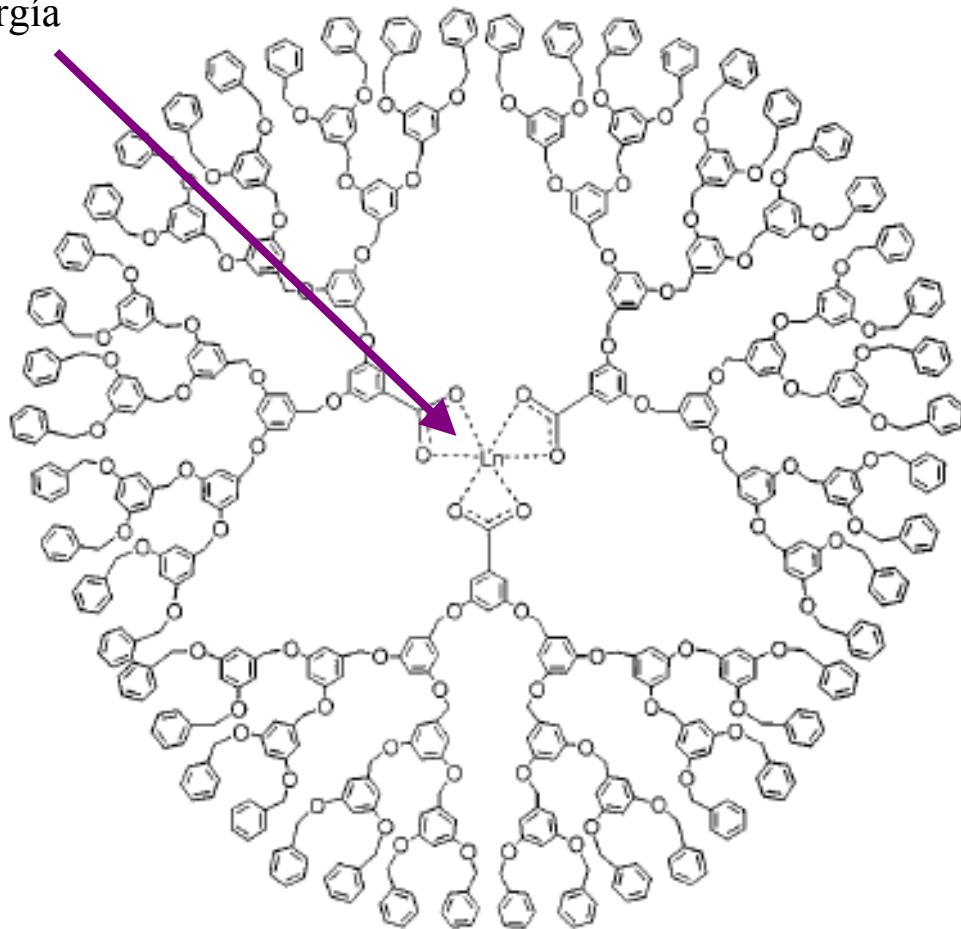
4



Como medio de aislamiento de un “core” ...

Kawa M and Fréchet JMJ, Self-assembled lanthanide-cored dendrimer complexes: enhancement of the luminescence properties of lanthanide ions through site-isolation and antenna effects. *Chem Mater* 10:286–296 (1998).

Transferencia de energía



Se observó que la luminiscencia de los cationes de lantánidos depende del tamaño de las capas dendriméricas.

Con este tipo de arreglos se previene la interacción Ln-Ln con lo que se evita el “apagado” de su luminiscencia.

Adicionalmente, existe un efecto de antena molecular ya que las propiedades luminiscentes de los lantánidos se incrementan.

Bibliografía

Dendrímeros

- 1) G.R. Newkome; C.N. Moorefield; F. Vögtle, “Dendritic Molecules. Concepts. Syntheses. Perspectives”. VCH 1996.
- 2) J.M.J. Fréchet; D.A. Tomalia, “Dendrimers and other Dendritic Polymers”. Wiley 2001.