

Moléculas Dendríticas

La mayoría de los materiales que nos rodean y utilizamos habitualmente están formados por polímeros. La idea de fabricar este tipo de macromoléculas con propiedades útiles arranca de los experimentos realizados por Staudinger en los años 30 en la Universidad de Friburgo. De estas experiencias surgieron los primeros polímeros lineales como polietileno y poliestireno.

En un intento de modificar las propiedades de estas macromoléculas, Flory en la Universidad de Cornell y Stockmayer del Instituto Tecnológico de Massachusetts, unen las cadenas de los polímeros lineales a través de unidades moleculares que actúan de puente entre ellas dando lugar a los polímeros entrecruzados o reticulares que presentan estructuras tridimensionales rígidas originando materiales más resistentes como el poliuretano o las resinas epoxi ampliamente utilizados.

De esta manera, se introduce el concepto de ramificación molecular. Los polímeros entrecruzados presentan propiedades diferentes a las de los lineales. Pero, en ambos casos, las longitudes y tamaño de las cadenas son muy variables, siendo imposible para el químico averiguar su disposición interna con detalle. Y, por tanto, no pueden predecirse las propiedades que van a presentar.

Con este panorama, surgen, en la década de los 80, los Dendrimeros, también llamados árboles moleculares, moléculas en cascada, macromoléculas dendríticas o arboroles⁽¹⁻³⁾. La principal característica de este nuevo tipo de moléculas es su arquitectura tridimensional altamente ramificada, cuyo tamaño, forma y topología pueden ser precisamente controlados en el proceso de síntesis. A diferencia de lo que ocurre en los polímeros lineales, que podríamos denominar como clásicos, los dendrimeros presentan estructuras homogéneas y regulares, con lo que la deseada relación estruc-

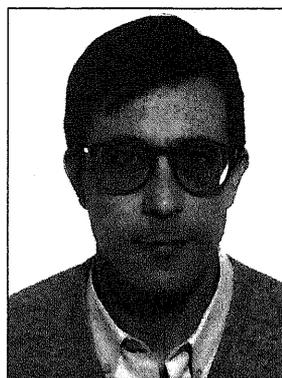
tura-propiedades puede ser racionalizada de una manera más precisa que en aquellos.

Como se ilustra en el Esquema 1, las macromoléculas dendríticas emanan de un centro molecular reactivo, que actúa como núcleo inicial de crecimiento (generación G_0), ramificándose generación tras generación, en un proceso de crecimiento que es enteramente análogo al de los árboles en la Naturaleza (dendrímero deriva de la palabra griega dendrón= árbol).

El crecimiento de los árboles moleculares se efectúa multiplicando en cada paso el número de ramas, hasta que se alcanza la congestión superficial y el tamaño nanoscópico. Este tipo de

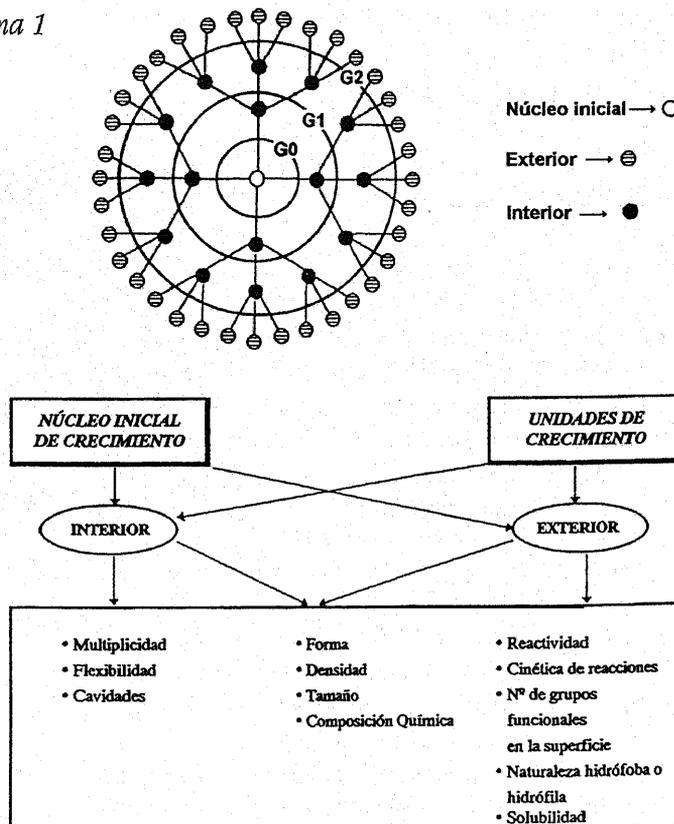
ramificación es análogo al concepto de curvas y dimensiones fractales descritas por los matemáticos Cantor, Koch y Mandelbrot, de ahí que hablemos de dimensiones fractales en la superficie de los dendrimeros.

Como las características geométricas de los dendrimeros, así como su tamaño y propiedades dependen directamente de la direccionalidad del núcleo inicial de crecimiento, número y longitud de las ramificaciones, los químicos tenemos en las manos una ocasión única para manipular las características moleculares, tanto del interior como del exterior del dendrímero y poder diseñar moléculas dendríticas de dimensiones variables y que



Moisés Morán
Departamento de Química
Universidad Autónoma
de Madrid

Esquema 1



realicen funciones específicas de un modo hasta ahora imposible de conseguir.

En la construcción de los dendrímeros la información molecular se transmite de una generación a otra, por lo que recibe el nombre de Síntesis Genealógicamente Dirigida, en una clara alusión a la situación similar que se produce en sistemas biológicos como la duplicación del ADN.

MÉTODOS DE SINTESIS

Durante la pasada década, se han desarrollado una serie de procedimientos de síntesis iterativas que permiten la polimerización en condiciones controladas para obtener dendrímeros estructuralmente perfectos y con elevado grado de pureza.

El método divergente, desarrollado por Vögtle⁽⁴⁾, Tomalia⁽⁵⁾ y Newkome⁽⁶⁾, involucra el crecimiento del dendrímero a partir de un núcleo central, produciéndose la ramificación mediante una serie de etapas repetitivas de adición y activación que multiplica rápidamente el número de ramas.

El crecimiento del dendrímero (Esquema 2), se produce generación tras generación, desde dentro hacia fuera y puede ser controlado por el número de grupos funcionales (N_c) y direccionalidad del núcleo y el de ramas (N_r), de forma que el número total de ramas o grupos funcionales terminales es $Z = N_c \cdot N_r^G$, siendo G el número de la generación.

La alternativa a este método, es la llamada síntesis convergente desarrollado por Fréchet⁽⁷⁾ y Miller y Neenan⁽⁸⁾, y en esencia es justamente lo contrario al método anterior. Se construyen primero los bloques de crecimiento que constituirán la superficie del dendrímero. Estos bloques reciben el nombre de "dendrones", que además poseen un grupo reactivo en la posición focal(X), a través del cual se unen al núcleo central dando lugar al dendrímero.

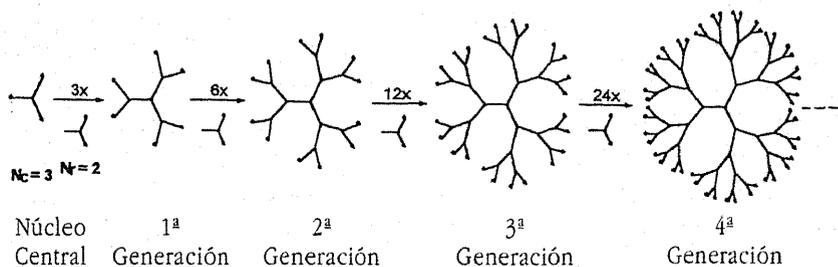
Con estos procedimientos se ha conseguido crecer macromoléculas enormes con pesos moleculares de hasta un millón de Dalton y tamaños que oscilan entre 10 y 500 Å, es decir tan grandes como algunas biomacromoléculas como las proteínas, enzimas o la hemoglobina.

Esquema 2

1.- MÉTODO DIVERGENTE

Año 1985: Tomalia y Newkome

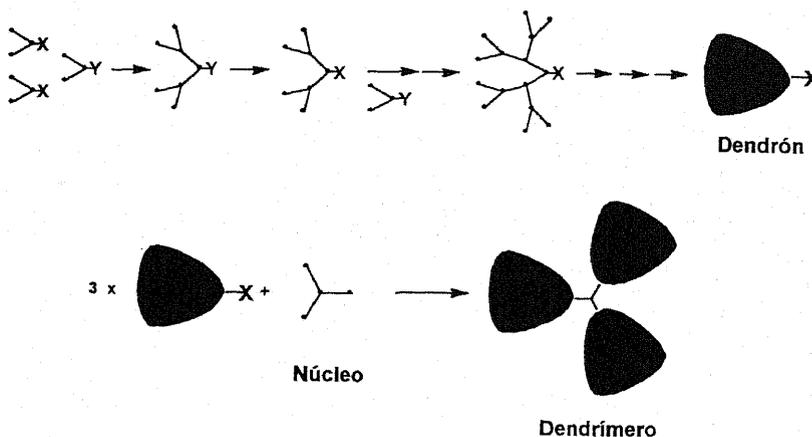
crecimiento desde el interior hacia el exterior



2.- MÉTODO CONVERGENTE

Año 1990: Hawker y Frechet y Miller y Neenan

crecimiento desde el exterior hacia el interior

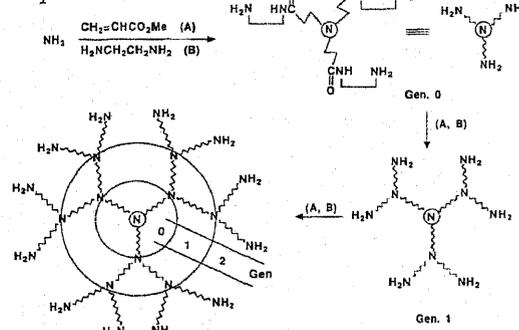


Además, éstas moléculas dendriméricas son monodispersas lo que equivale a decir que todas tienen exactamente el mismo peso molecular y dimensiones, situación totalmente impensable en los polímeros convencionales.

Dos ejemplos representativos de dendrímeros sintetizados por el método divergente, que actualmente se producen en cantidades de kilogramos, son los llamados poliamidoamina (PAMAM) comercializados con el nombre de STARBURST sintetizados por Tomalia y los de polipropilenoimina (PPI) comercializados por DSM con el nombre de ASTRAMOL. Estos últimos se construyen de un núcleo central de diaminobutano. El procedimiento de síntesis

puede verse en el esquema 3. Los dendrímeros PAMAM se obtienen en la adición de Michael de acrilato de metilo a la molécula de amoníaco que actúa como núcleo central de crecimiento tridireccional. La adición del triéster así formado a un exceso de etilendiamina forma la triamina indicada en el esquema. La repetición de las dos etapas anterior-

Esquema 3



res permite obtener los dendrímeros de generaciones crecientes, hasta alcanzar la décima generación en la que se consigue la congestión superficial. Los dendrímeros de esta generación tienen un peso molecular de 700.000 Da. y la friolera cantidad de 3.072 grupos funcionales amino en la superficie.

En el esquema 4 se muestra el procedimiento de síntesis de los dendrímeros de polipropilenimina (PPI). Partiendo de un núcleo inicial de diaminobutano y siguiendo etapas repetitivas de adición de acrilonitrilo y posterior reducción a amina, se consiguen dendrímeros que contienen hasta 64 grupos amino o nitrilo en la superficie con un alto grado de pureza.

Aprovechando la reactividad de estos grupos se ha desarrollado una exhaustiva

química en la superficie de las moléculas dendríticas, y actualmente puede disponerse de dendrímeros con cualquier grupo funcional conocido en la superficie.

La caracterización de los dendrímeros es complicada, siendo necesario recurrir, entre otras a técnicas especiales de espectrometría de masas como MALDI-TOF y ES-MS, que originariamente fueron desarrolladas para el estudio de biomacromoléculas como las proteínas. Resulta muy difícil la cristalización de estas macromoléculas, habiéndose conseguido solo en algunos casos y en generaciones bajas. Ante la casi total ausencia de datos estructurales de difracción de rayos X, hay que recurrir a la simulación de modelos moleculares para poder disponer de información estructural de este tipo de moléculas.

De los estudios realizados en modelos moleculares generados con métodos de Mecánica y Dinámica Molecular se desprende que la forma de los dendrímeros depende mucho de las características moleculares del núcleo de crecimiento y de las unidades de ramificación. Pero en general, se observa un cambio en la forma de las moléculas desde una estructura discoidal plana en las generaciones bajas, hasta una más globular o esférica en altas generaciones. En algunos casos, pueden verse separados los dendrones que forman la molécula dendrítica, como el que se muestra en la portada, que corresponde a un dendrímero organometálico con 16 unidades de ferroceno en la superficie, crecido sobre un núcleo central tetradireccional de ciclotetrasiloxano.

Esquema 4

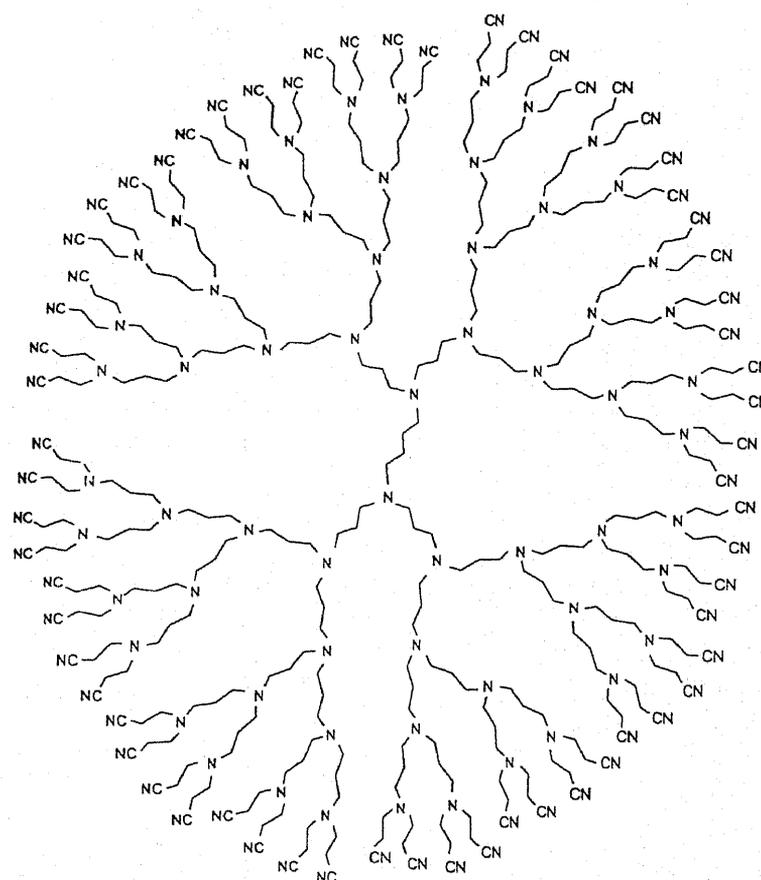
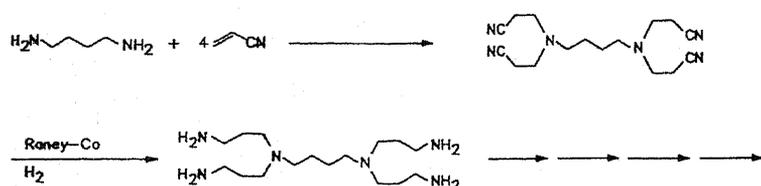
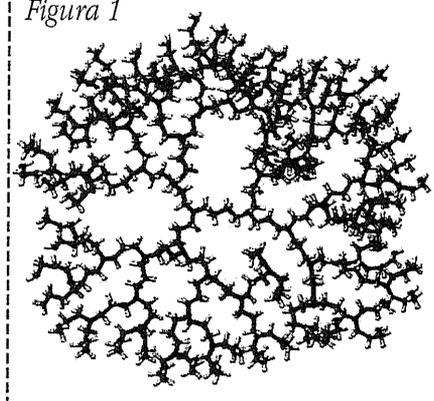


Figura 1



Estas simulaciones revelan además, que sobre todo en generaciones altas el exterior del dendrímero, (Figura 1) está densamente ocupado por los grupos terminales, algunas veces forzado por enlaces de hidrógeno, aunque en algunas ocasiones, varias ramificaciones se retuercen y los grupos terminales penetran en el interior, situación que también se da curiosamente en algunas especies de árboles que podemos observar en nuestros bosques. El interior presenta numerosos canales y cavidades donde pueden incluirse especies químicas del tamaño adecuado, y así, los dendrímeros han pasado a formar parte de la Química Supramolecular⁽⁹⁾.

La mayoría de los dendrímeros son de naturaleza orgánica; las conexiones utilizadas en las ramificaciones pueden ser muy variadas: amina, amida, éster, éter etc. Pero, recientemente se ha desarrollado la química de los dendrímeros que

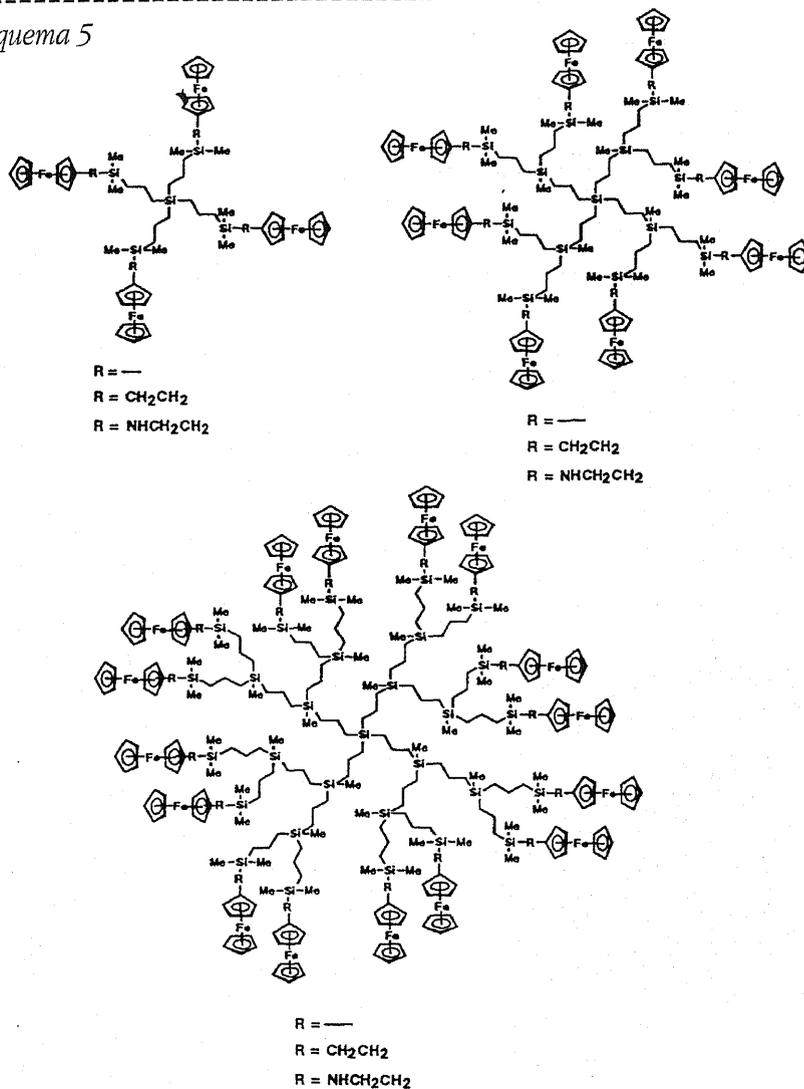
contienen otro elemento diferente al carbono como Si, P, B, Ge, Bi y metales de transición⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

DENDRIMEROS ORGANOMETÁLICOS

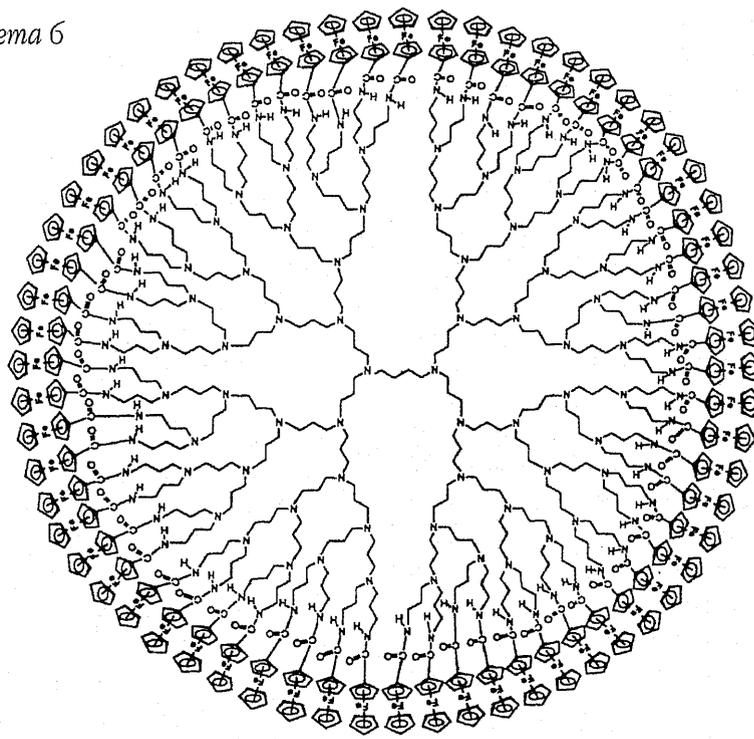
La introducción de metales en estas superestructuras representa una considerable ventaja, ya que permite la síntesis de macromoléculas organometálicas nanoestructuradas de la deseada ramificación y con nuevas topologías⁽¹²⁾. La posibilidad de variar el carácter σ o π del enlace metal-carbono, la flexibilidad en los índices de coordinación de los elementos de transición, así como la amplia gama de estados de oxidación, influye decisivamente en la reactividad del dendrímico, con lo cual disponemos de una oportunidad única para construir dendrímicos organometálicos con las propiedades deseadas. La propia estructura de dendrímico permite la colocación regular de centros organometálicos con funciones específicas en la superficie, lo que permite el uso potencial de los mismos para la amplificación química.

De esta manera, nuestro equipo de investigación publicó en 1994⁽¹³⁾, la síntesis de los primeros dendrímicos organometálicos electroactivos. Como se indica en el esquema 5, las diferentes familias de dendrímicos de ferroceno se obtienen partiendo de núcleos de crecimiento tetradireccionales con diferentes topologías tales como tetraalilsilano o tetrametiltetraciclosiloxano y las unidades organometálicas de ferroceno se unen a la superficie a través de enlaces Si-ciclo-pentadieno, Si-NH o utilizando espaciadores de cadenas de grupos metileno. Así, se consigue crecer dendrímicos que contienen hasta 16 unidades de ferroceno en la superficie. Por otro lado, la modificación de los dendrímicos de PPI mencionados anteriormente permite la síntesis de la molécula indicada en el esquema 6, que contiene 64 ferrocenos electroactivos en la superficie. Este compuesto es el dendrímico organometálico más grande y con mayor número de átomos metálicos colocados en la periferia de los conocidos hasta ahora. A pesar de la proximidad de los átomos metálicos, el compuesto se oxida reversiblemente sin inte-

Esquema 5



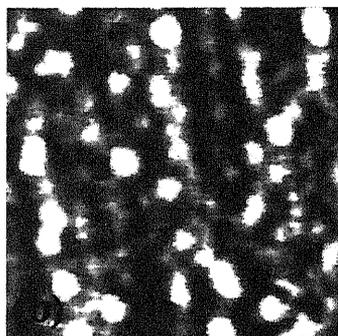
Esquema 6



racciones electrónicas entre las diferentes unidades de ferroceno, comportándose, de esta manera como un "almacén" de 64 electrones⁽¹⁴⁾.

Se ha podido visualizar esta macromolécula mediante microscopía de fuerza atómica (AFM)⁽¹⁵⁾. En la Figura 2 se muestra la imagen de una película del dendrímero depositada sobre una lámina de platino. En ella pueden apreciarse las esferas que corresponden a las moléculas individuales del dendrímero del tamaño aproximado de 50 Å de diámetro, que está en buen acuerdo con los cálculos realizados mediante Mecánica Molecular, y que se disponen en la superficie del platino con una relativa ordenación.

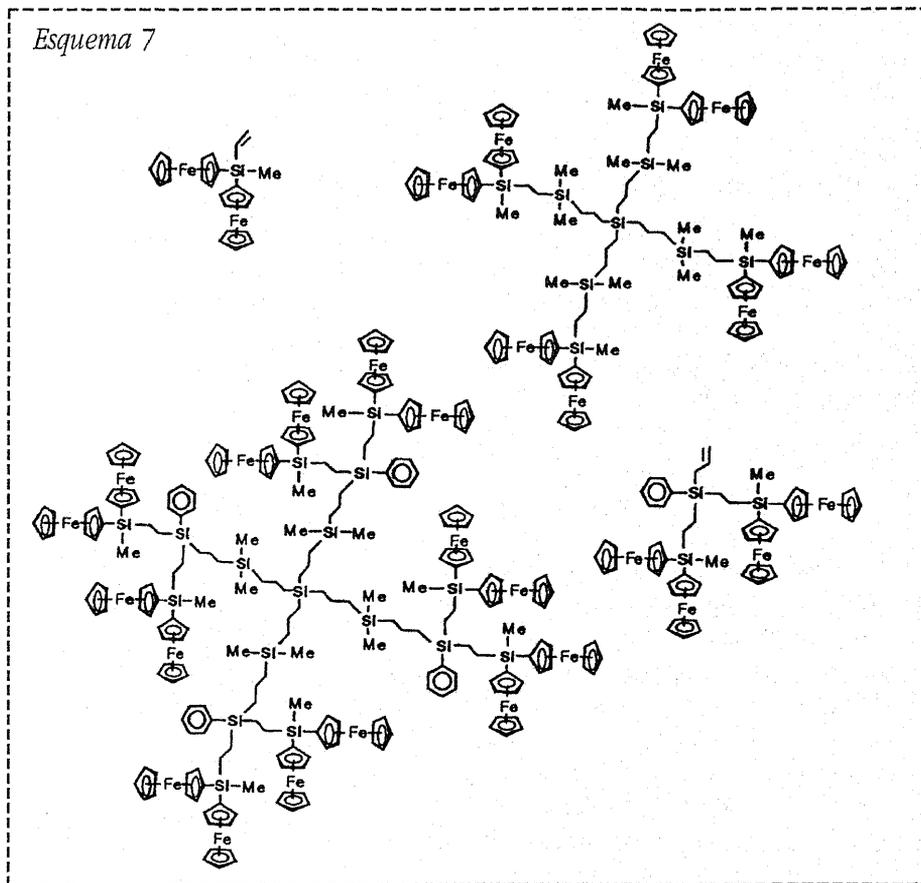
Figura 2



Los grupos ferroceno neutro periféricos pueden incluirse dentro de la cavidad de β -ciclodextrina, facilitando de esta manera la solubilización del dendrímero organometálico hidrófobo en agua formando asociaciones supramoleculares de peso molecular tan alto como 11kDa. La asociación se destruye cuando se produce la oxidación electroquímica del ferroceno, con lo que tenemos un ejemplo de asociación supramolecular controlada por el proceso redox⁽¹⁶⁾.

La utilización del método convergente para sintetizar dendrones organometálicos como los indicados en el esquema 7, con dos unidades de ferroceno próximos unidos por un átomo de silicio, permite la síntesis de dendrímeros que, a diferencia de los descritos anteriormente, presentan interacciones electrónicas en el proceso redox. De esta manera tenemos acceso a disponer de dendrímeros organometálicos con apreciable movilidad electrónica y consecuentemente interesantes propiedades eléctricas y magnéticas⁽¹⁷⁾.

Esquema 7



También se han obtenido dendrímeros organometálicos con otras funcionalidades en la superficie como carbonilos de Cr, Ru, Fe, y Co todas ellas de interés catalítico. En la actualidad se está desarrollando toda una química organometálica en la superficie de los dendrímeros.

APLICACIONES

La aplicaciones de los dendrímeros son ya bastante numerosas, no solo en el campo de la Química y Ciencia de Materiales, sino también en el de la Biología y Medicina.

Así, los dendrímeros electroactivos forman películas sobre las superficies de electrodos con el espesor de una monocapa, bien por adsorción o mediante electrodeposición oxidativa. Las películas formadas de esta manera son extraordinariamente estables y pueden ser utilizadas en procesos electrocatalíticos o en reacciones de transferencia multielectrónica simultánea.

Algunos se han utilizado en reconocimiento molecular electroquímico. Los dendrímeros indicados en el esquema 5, con enlaces N-H, interaccionan con facilidad

con oxoaniones formando un par iónico y mediante enlace de Hidrógeno. Esta interacción está especialmente favorecida cuando el tamaño del anión es el adecuado para introducirse en las cavidades que se localizan entre cada dos ramas de la superficie del dendrímero próximos a la unidad electroactiva. De esta manera puede reconocerse selectivamente aniones como hidrógenofosfato o hidrógeno sulfato en presencia de otros aniones⁽¹⁸⁾.

Los dendrímeros pueden utilizarse también como sensores químicos. Así, las moléculas dendríticas PAMAM se unen fácilmente a la superficie de un electrodo de oro formando una monocapa que posteriormente se compacta por la adsorción de un tiol de cadena larga. Dependiendo del pH del medio, los grupos amino del exterior de dendrímero están protonados o no, permitiendo selectivamente el paso, a través de los canales interiores del mismo, de aniones o cationes. De esta manera, el dendrímero colocado en la superficie del oro actúa como una "puerta molecular" que es atravesada por especies químicas de una forma controlada pudiendo ser utilizado en separaciones moleculares. Este comportamiento es enteramente

análogo al que presentan las membranas proteínicas celulares.

Dendrímeros electroactivos como los indicados en el Esquema 5, se han utilizado como biosensores amperométricos⁽¹⁹⁾ muy efectivos para la determinación de glucosa en medio acuoso. La sensibilidad de estos sensores depende en gran medida de la generación y de la separación de la especie electroactiva de la superficie del dendrímero.

Los dendrímeros se utilizan en la construcción de materiales nanoestructurados, que se autoensamblan originando arquitecturas macroscópicas que pueden ser controladas sintéticamente. Así, Percec⁽²⁰⁾ obtiene dendrones de diferentes generaciones derivados del ácido gálico que poseen en la posición focal (X) un grupo polimerizable (Esquema 8) y que exhiben propiedades de cristal líquido. A bajos grados de polimerización se obtienen moléculas esféricas que se organizan en una estructura cúbica; por el contrario, a altos grados de polimerización se produce una asociación supramolecular dando lugar a moléculas cilíndricas que se organizan en una estructura hexagonal.

Dentro de la llamada Nanoquímica, los dendrímeros pueden utilizarse como nano-reactores en reacciones de polimerización. Las moléculas del monómero difunden en las cavidades internas del dendrímero, se produce la polimerización y el extremo final

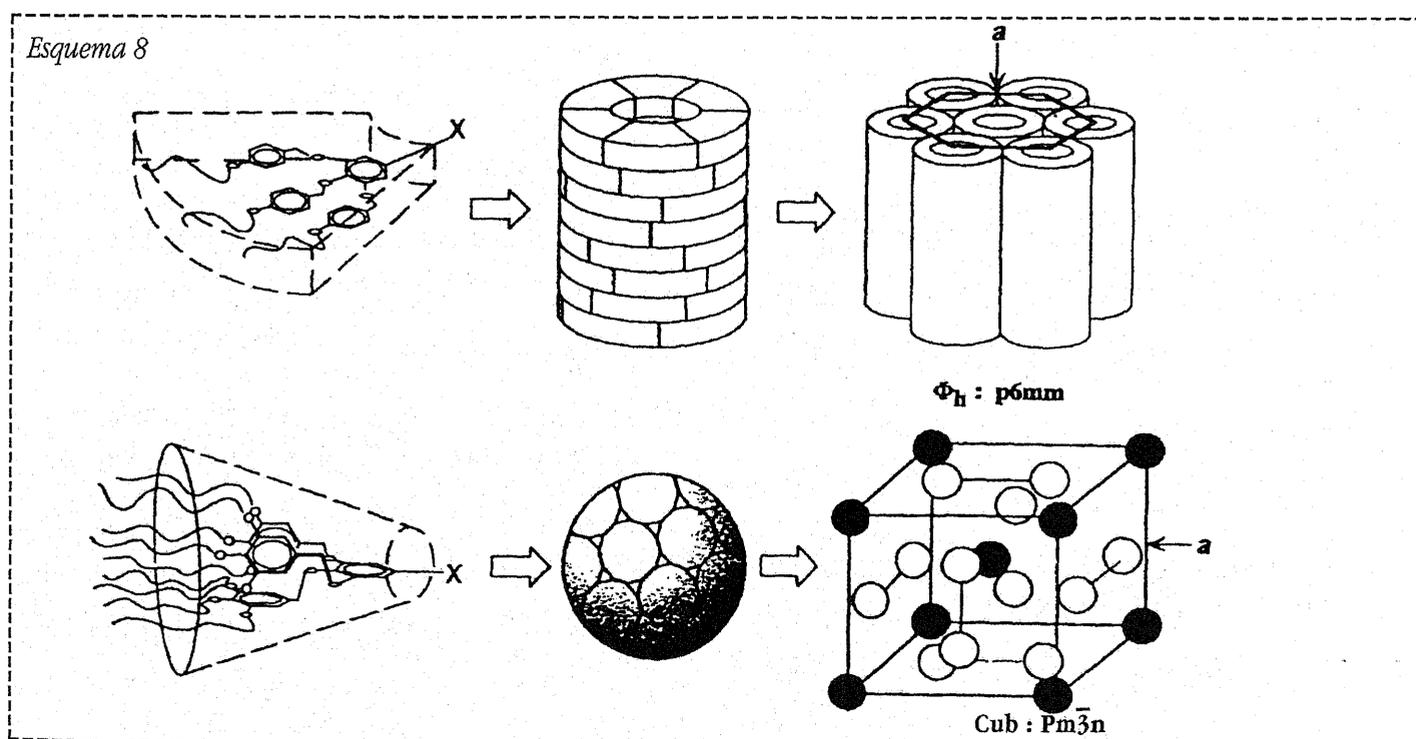
de la cadena formada se une a la superficie mientras que el extremo del polímero que sigue creciendo permanece dentro del dendrímero, impidiendo de esta manera el entrecruzamiento de cadenas y otras reacciones secundarias. Las características topológicas de la cavidad dendrímica controlan el grado de polimerización y la distribución de pesos moleculares del polímero formado.

Las moléculas dendríticas también pueden actuar como agentes encapsulantes de nanopartículas originando materiales compuestos adecuados para su utilización en procesos catalíticos. Estos nuevos materiales se preparan introduciendo iones Pt(II) y Pd(II) en las cavidades internas de los dendrímeros PAMAM modificados con grupos hidroxilo en la superficie que les confiere solubilidad en agua. La reducción química con BH_4^- da lugar a nanopartículas del metal en su estado elemental formadas por agregados de 40 o 60 átomos de Pd o Pt que permanecen confinados en el interior del dendrímero. El material así obtenido es un catalizador efectivo en la hidrogenación de alquenos en medio acuoso. Su actividad catalítica depende de la generación del dendrímero, siendo más efectivas las bajas generaciones, puesto que las más altas tienen congestionada la superficie dificultando la penetración del sustrato. El dendrímero actúa como un "nanofiltro" cuyo tamaño de poro puede ser controlado⁽²¹⁾.

Los dendrímeros organometálicos son materiales prometedores para su utilización en Catálisis^(22,23). Debido a efectos cooperativos, los catalizadores dendríticos con múltiples centros catalíticos pueden ofrecer una reactividad superior a sus análogos mononucleares. Además, debido a su tamaño nanoscópico pueden ser eliminados fácilmente del medio de reacción por cristalización o métodos de ultrafiltración lo que, sin duda, representa una gran ventaja para catálisis homogénea. Así, catalizadores dendríticos funcionalizados en la superficie con compuestos organometálicos de Ni y Rh han demostrado una gran efectividad en procesos catalíticos como la reacción de Karash o en la hidrogenación de olefinas. Lamentablemente, la actividad catalítica decrece cuando se utilizan dendrímeros de altas generaciones en los que la congestión superficial es importante. Son necesarios, pues, más estudios encaminados al diseño de superficies dendríticas que posean las características adecuadas para evitar este problema y permitan conseguir que todos los centros catalíticos sean accesibles al sustrato.

La especial forma de las moléculas dendríticas, así como su tamaño, cavidades internas y canales recuerdan a las proteínas, enzimas y virus, de ahí que este tipo de compuestos hallan encontrado aplicaciones llamativas en Biología y Medicina. Los dendrímeros pueden actuar como "cajas

Esquema 8



moleculares" para transportar moléculas "huésped" hacia objetivos biológicos. Esta propiedad puede aprovecharse para diagnóstico mediante imágenes por resonancia magnética (MRI), radioterapia y medicamentos anticancerígenos.

Ejemplos cajas dendríticas⁽²⁴⁾ se han construido mediante reacción de los dendrímeros PPI con aminoácidos quirales protegidos, lo que confiere una cierta rigidez a la superficie. La molécula huésped puede ser capturada en el interior durante el proceso de síntesis, para ser posteriormente liberada mediante hidrólisis controlada a velocidad suficientemente lenta. Los resultados preliminares ensayados en este sentido, indican que los dendrímeros posiblemente puedan utilizarse para el transporte de drogas con aplicaciones farmacéuticas.

La compañía Schering AG ha desarrollado dendrímeros con unidades de lisina en las ramificaciones y con 24 iones Gadolinio complejados en la superficie como agentes de contraste para MRI.⁽²⁵⁾ Los experimentos realizados indican que la sustancia tiene una eliminación renal cuantitativa y un alto tiempo de retención intravascular lo que asegura una buena relación señal-ruido, obteniéndose imágenes de una gran resolución. El método es particularmente útil en angiografías coronarias.

Por otro lado, dendrímeros con unidades de decaborano (B₁₀H₁₄) en las ramificaciones han sido utilizados en la terapia por captura de neutrones por el Boro para el tratamiento del cáncer.

Estas son sólo algunas de las aplicaciones de los dendrímeros. Aunque el número de publicaciones sobre este tipo de com-

puestos ha crecido exponencialmente desde 1984 (en 1997 se contabilizaron cerca de 400 trabajos publicados), es evidente que la Química de los Dendrímeros no ha hecho nada más que comenzar y que su Época Dorada está aún por llegar.

AGRADECIMIENTOS

El autor de éste artículo muestra su agradecimiento a los miembros del equipo de investigación que han trabajado esforzadamente en el desarrollo de este tipo de compuestos. Agradece, igualmente, la financiación concedida por la DGES (proyecto PB-97-0001), OTAN, Comisión de intercambio Cultural, Educativo y Científico entre España y Estados Unidos de América y el Programa Iberdrola de Profesores Visitantes.



REFERENCIAS

- 1.-G.R.Newkome, C.N.Moorefield y F.Vögtle. Dendritic Molecules. VCH, Weinheim, 1996.
- 2.-D.A.Tomalia y H.D.Durst, Topics in Current Chemistry, 165, 197, 1993.
- 3.-G.R.Newkome Ed., Advances in Dendritic Macromolecules, Vol. 1-3, 1994-1996.
- 4.-E.Buhleier, W.Wehtner y F.Vögtle, Synthesis, 155, 1978.
- 5.-D.A.Tomalia, H.Baker, J.R.Dewald, M.Hall, G.Kallos, S.Martin, J.Roeck, J.Ryder y P.Smith, Polym.J., 17, 117, 1985.
- 6.-G.R.Newkome, Z.Q.Yao, G.R.Baker y V.K.Gupta, J.Org.Chem., 50, 2003, 1985.
- 7.-C.J.Hawker y J.M.J.Fréchet, J.Amer.Chem.Soc., 112, 7638, 1990.
- 8.-T.M.Miller, E.W.Kwock y T.X.Neenan, Macromolecules, 25, 3143, 1992.
- 9.-F.Zeng y S.C.Zimmerman, Chem.Rev., 97, 1681, 1999.
- 10.-J.P.Majoral y A.M.Caminade, Chem.Rev., 99, 845, 1999.
- 11.-M.A.Hearshaw y J.R.Moss, Chem Comm., 1, 1999.
- 12.-I.Cuadrado, M.Morán, J.Losada, C.M.Casado, C.Pascual, B.Alonso, F.Lobete, Advances in Dendritic Macromolecules, vol3, p.151, 1996.
- 13.-B.Alonso, I.Cuadrado, M.Morán y J.Losada, Chem. Comm., 2575, 1994.
- 14.-I.Cuadrado, M.Morán, C.M.Casado, B.Alonso, F.Lobete, B.García, M.Ibiate y J.Losada, Organometallics, 15, 5278, 1996.
- 15.-K.Takada, D.J.Diaz, H.D.Abruña, I.Cuadrado, C.M.Casado, B.Alonso, M.Morán y J.Losada, J.Am.Chem.Soc., 119, 10763, 1997.
- 16.-R.Castro, I.Cuadrado, B.Alonso, C.M.Casado, M.Morán y A.Kaifer, J.Am.Chem.Soc., 119, 5760, 1997.
- 17.-I.Cuadrado, C.M.Casado, B.Alonso, M.Morán, J.Losada y V.Belsky, J.Am.Chem.Soc., 119, 7613, 1997.
- 18.-C.M.Casado, I.Cuadrado, B.Alonso, M.Morán y J.Losada, J.Electroanal.Chem., 463, 87, 1999.
- 19.-J.Losada, I.Cuadrado, M.Morán, C.M.Casado, B.Alonso, M.Barranco, Anal.Chim.Acta., 191, 338, 1997.
- 20.-V.Percec, W.D.Cho, P.F.Mosier, G.Ungar y D.J.P.Yeardley, J.Am.Chem.Soc., 120, 11061, 1998.
- 21.-M.Zhao y R.M.Crooks, Angew.Chem.Int.Ed., 38, 364, 1999.
- 22.-J.W.J.Knapen, A.W. van der Made, J.C. de Wilde, P.W.N.M. van Leeuwen, P.Wijkens, D.M.Grove y G. Van Koten, Nature, 372, 659, 1994.
- 23.-S.C.Bourque, F.Maltais, W.J.Xiao, O.Tardif, H.Alper, P.Arya y L.E.Manzner, J.Am.Chem.Soc., 121, 3035, 1999.
- 24.-J.F.G.A.Jansen, E.M.M. de Brabander-van der Berg y E.W.Meijer, Science, 266, 1226, 1994.
- 25.-M.Fisher y F.Vögtle, Angew.Chem.Int.Ed., 38, 884, 1999.