

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE QUÍMICA



GRADO EN QUÍMICA

**SÍNTESIS DE DENDRÍMEROS MEDIANTE
CICLOADICIÓN AZIDA-ALQUINO ASISTIDA POR
MICROONDAS**

Curso 2018/19

Bruno Delgado González

El presente trabajo se ha realizado en el **Centro Singular de Investigación en Química Biológica y Materiales Moleculares (CiQUS)**.

C/ Jenaro de la Fuente s/n (esquina con Avda. Mestre Mateo)

Campus Vida Universidad de Santiago de Compostela

15782 Santiago de Compostela

España

D. EDUARDO FERNÁNDEZ MEGÍA, Profesor Titular de Química Orgánica en la Universidad de Santiago de Compostela.

INFORMA: Que **Bruno Delgado González** realizó el trabajo titulado “**Síntesis de Dendrímeros mediante cicloadición Azida-Alquino asistida por microondas**” bajo mi dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Santiago de Compostela, dedicando a su ejecución un tiempo superior al mínimo legal requerido; autorizando, por lo tanto, a su presentación como Trabajo de Fin de Grado en Química.

Santiago de Compostela a de Julio de .

Fdo. Eduardo Fernández Megía

ABREVIATURAS

δ	Desplazamiento químico
μL	Microlitros
AAC	<i>Azide-Alkyne Cycloaddition</i>
$^{\circ}\text{C}$	Grados Centígrados
c	Cuartete
CuAAC	<i>Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition</i>
d	Doblete
Da	Dalton
DMSO	Dimetilsulfóxido
eq	Equivalentes
g	Gramos
h	Horas
Hz	Hertzios
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
M	Molar
m	Multiplete
mg	Miligramos
min	Minutos
mmol	Milimoles
mL	Mililitros
MPLC	Medium pressure liquid chromatography
TEG	Trietilenglicol
ppm	Partes por millón
psi	Pounds force per square inch
q	Quintuplete
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singulete
t	Triplete

t.a.

Temperatura ambiente

W

Wattios

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	3
1. ABSTRACT.....	6
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	8
2.1 Estructura de los dendrímeros.....	8
2.2 Síntesis de dendrímeros.....	9
2.3 Química “click”.....	10
2.4 Utilización de radiación microondas.....	14
2.5 Aplicaciones de los dendrímeros.....	15
3. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.....	17
3.1 Objetivos.....	17
3.2 Plan de trabajo.....	17
3.2.1 Materiales.....	17
3.2.2 Desarrollo experimental.....	18
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	28
4.1 Síntesis de la unidad de repetición.....	28
4.2 Síntesis del dendrímero.....	30
4.2.1 Crecimiento:.....	30
4.2.2 Activación:.....	33
4.3 Etapa de purificación.....	35
4.4 Elección de disolventes para llevar a cabo la reacción.....	38
5. CONCLUSIONES.....	40
6. BIBLIOGRAFÍA.....	41

1. ABSTRACT.

Los dendrímeros son macromoléculas sintéticas con forma arborescente, que se caracterizan por tener estructuras monodispersas, bien definidas y con disposición globular en disolución. A diferencia de los polímeros tradicionales, son sintetizadas con un control preciso de seis parámetros de diseño fundamentales: tamaño, forma, superficie química, flexibilidad, arquitectura y composición elemental.

Los dendrímeros se sintetizan a partir de un núcleo central multivalente al cual se le unen de una forma iterativa sucesivas capas de unidades ramificadas. Este tipo de química nos permite controlar el tamaño, el número de grupos funcionales en la periferia, y consecuentemente, sus propiedades físico-químicas. Todas las características mencionadas convierten a los dendrímeros en candidatos ideales para ser usados en un amplio rango de aplicaciones, desde catálisis, hasta aplicaciones en biomedicina.

Sin embargo, la síntesis de estas moléculas es un proceso lento que requiere tiempo, precisión y un elevado número de etapas de purificación. El propósito de este proyecto es, por lo tanto, usar las nuevas oportunidades que nos ofrece la química click para optimizar la síntesis de dendrímeros. Este concepto, introducido por Sharpless en 2001, es usado para describir un tipo de química que se centra en diseñar nuevas rutas sintéticas con el fin de alcanzar altos rendimientos, evitar el uso de disolventes tóxicos y aumentar la economía atómica. En este trabajo, el concepto de “química click” va acompañado del uso de radiación microondas para disminuir el tiempo de reacción y alcanzar mejores rendimientos.

Dendrimers are synthetic tree-like, well-defined, monodisperse and globular macromolecules that, in contrast to traditional polymers, are synthesized with precise control over six critical nanoscale design parameters: size, shape, surface chemistry, flexibility/rigidity, architecture, and elemental composition. They are composed of repetitive layers of branching units that emerge from a central core. This type of structure allow us to control the size, the number of terminal groups, and consequently, the physicochemical properties of dendrimers. All of these characteristics make them ideal candidates for a wide range of applications from catalysis to biomedical tools.

Nevertheless, the synthesis of dendrimers is a slow process which requires time, accuracy and extensive purification steps. The purpose of this project is to show

the new tools that click chemistry could provide us to improve the efficiency of dendrimer's synthesis. The concept "*click chemistry*", which was introduced by Sharpless in 2001, is focused on the development of new synthetic routes with the goal of reach high yields, the non-use of toxic solvents, and the improvement of chemical economy. In the project this concept goes hand in hand with the use of microwave irradiation to reach the reaction products and better yields.

Os dendrímeros son macromoléculas sintéticas con forma arborescente, caracterizadas por ter estruturas monodispersas, ben definidas e con disposición globular en disolución. A diferenza dos polímeros tradicionais, son sintetizadas cun control preciso de seis parámetros de deseño fundamentais: tamaño, forma, superficie química, flexibilidade, arquitectura e composición elemental.

Os dendrímeros sintetízanse a partir dun núcleo central multivalente ó cal engádeselle de forma iterativa capas sucesivas de unidades ramificadas. Este tipo de química permítenos controlar o tamaño, o número de unidades na periferia e consecuentemente, as súas propiedades físicoquímicas. Todas as características mencionadas convirten ós dendrímeros en candidatos ideais para ser usados nun amplo rango de aplicación, dende catálisis, ata aplicacións biomédicas.

Sen embargo, a síntese destas moléculas é un proceso lento que require tempo, precisión e un elevado número de etapas de purificación. O propósito deste proxecto é polo tanto, empregar as novas oportunidades que nos ofrece a "química click" para optimizar a síntese de dendrímeros. Este concepto, introducido por Sharpless en 2001, utilízase para describir un tipo de química centrada en diseñar novas rutas sintéticas co fin de alcanzar altos rendementos, evitar o uso de disolventes tóxicos e aumentar a economía atómica. Neste traballo o concepto de química click vai acompañado do emprego de radiación microondas para diminuír o tempo de reacción e alcanzar mellores rendementos.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

2.1 Estructura de los dendrímeros.

Los dendrímeros descritos por primera vez por Newkome¹, Tomalia² y Vögtle³ son un tipo de macromoléculas sintéticas, monodispersas, con forma arborescente y con estructura globular en disolución. Sus propiedades físico-químicas difieren tanto de los polímeros clásicos que usualmente son vistos como una clase diferente de macromoléculas. Estas diferencias radican en tres parámetros fundamentales: su monodispersidad, su multivalencia y su estructura globular.

Estructuralmente, están compuestos por tres regiones bien diferenciadas, las cuales pueden tener propiedades distintas. Como se puede observar en la Figura 1, la región central de la molécula es el núcleo o “core”, es una molécula multivalente a partir de la cual crece la estructura dendrítica. La región contigua al núcleo son las ramificaciones interiores, las cuales configuran la estructura dendrítica y confieren la estructura arborescente a la molécula. Por último, nos encontramos con la superficie, la cual dota a la macromolécula de diferentes propiedades dependiendo de su naturaleza. Suele estar compuesta por grupos funcionales capaces de interactuar con el entorno, y puede tener propiedades muy distintas al resto de la molécula.

El número de puntos de ramificación desde el núcleo hasta la periferia determina la generación. Además el diámetro del dendrímero crece linealmente a medida que aumentamos la generación, y por su parte el número de grupos funcionales, lo hace exponencialmente.

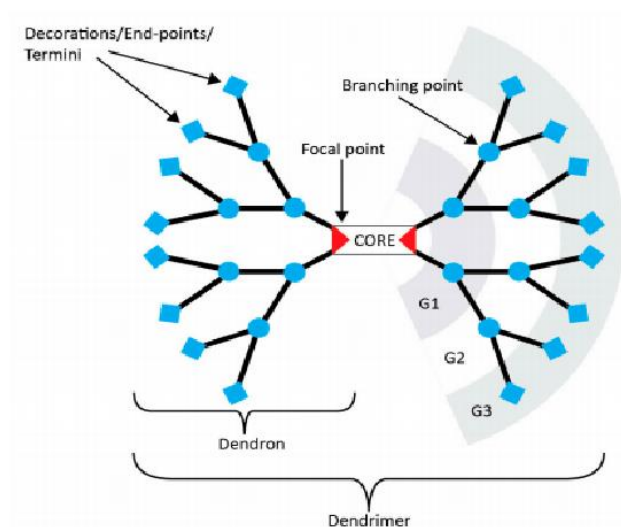


FIGURA 1. REPRESENTACIÓN DE LA ESTRUCTURA DEL DENDRÍMERO¹²

2.2 Síntesis de dendrímeros

Los dendrímeros son especies monodispersas, es decir, que son sintetizadas de tal manera que tanto el peso molecular, como el número de grupos terminales crecen de forma controlada. Esto no ocurre en el caso de los polímeros convencionales, y es crucial ya que nos permite modular el tamaño y la funcionalidad de las moléculas.

Actualmente, las síntesis de dendrímeros más utilizadas se dividen en dos clases: divergente^{1,2,3} y convergente⁴.

La síntesis divergente tiene su origen en los experimentos llevados a cabo por Tomalia y Newkome, y su fundamento es sintetizar el dendrímero desde el núcleo hacia la periferia. Partimos de una molécula central multivalente, a la cual se le añaden de forma iterativa unidades monoméricas. La unión de estas unidades se realiza normalmente en dos etapas, las cuales se repiten hasta llegar a la generación deseada: en primer lugar se realiza el acoplamiento de la unidad monomérica a partir de la cual se sintetiza la estructura dendrítica, y posteriormente la desprotección o activación del grupo superficial para continuar el crecimiento del dendrímero. En el proceso divergente de síntesis de dendrímeros existe un inconveniente, el rápido aumento del número de puntos de reacción, y del peso molecular da como resultado cinéticas de reacción más lentas a medida que aumenta la generación, lo cual conlleva el aumento de defectos en las generaciones más altas⁵.

El otro tipo de síntesis, denominada convergente, la estructura dendrítica se construye desde la superficie hacia el interior. Los procedimientos llevados a cabo se basan en crear estructuras llamadas dendrones que se unirán posteriormente al núcleo central multivalente. La ventaja de este tipo de síntesis reside en la disminución del número de sitios reactivos, lo cual nos lleva a menores tiempos de reacción y a minimizar los productos defectuosos. Sin embargo, este método solo se ha conseguido aplicar de forma satisfactoria a generaciones dendríticas bajas, lo cual limita enormemente su utilidad, ya que es en las generaciones dendríticas altas en las que propiedades de los dendrímeros se encuentran amplificadas.

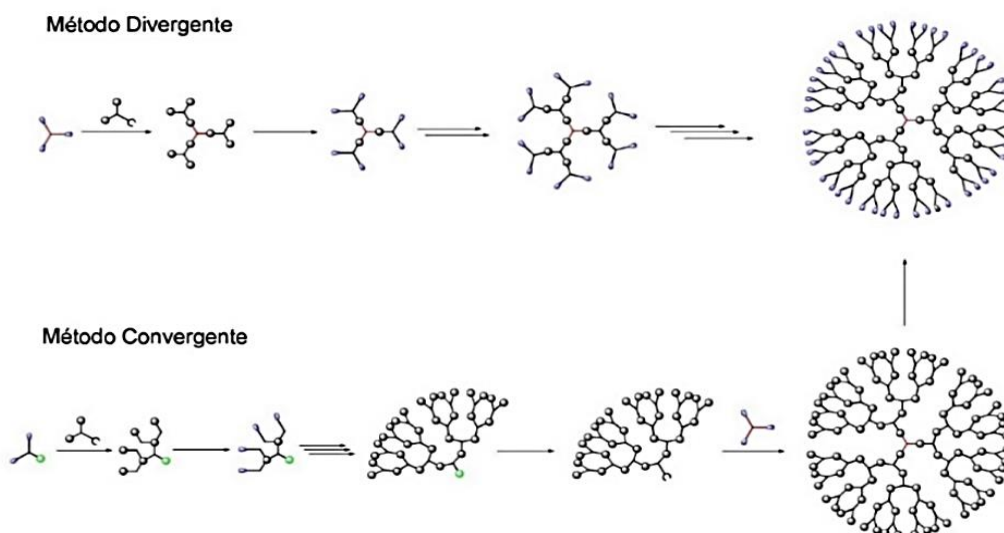


FIGURA 2. MÉTODOS DE SÍNTESIS DE DENDRÍMEROS.

2.3 Química “click”

El concepto de “química click” fue introducido por Sharpless⁶ en 2001, y se utiliza para designar a reacciones y métodos sintéticos que cumplen ciertas características:

“La reacción debe ser modular, de amplio alcance, proporcionar muy altos rendimientos, generar únicamente subproductos inofensivos que puedan ser eliminados por métodos no cromatográficos, y ser estereoespecífica (aunque no necesariamente enantioselectiva). Las características requeridas para el proceso incluyen, condiciones de reacción simples (idealmente, el proceso debe ser insensible al agua y al oxígeno), fácil obtención de los materiales de partida y de los reactivos, la no utilización de disolvente, o el uso de disolventes benignos (como agua) o fáciles de eliminar, y el fácil aislamiento del producto de reacción. La purificación (si fuese necesaria) debe ser no cromatográfica, por cristalización o destilación por ejemplo, y el producto debe ser estable bajo condiciones fisiológicas. Además los procesos click deben ser rápidos y altamente selectivos para un único producto.”⁶

Como podemos entender, este concepto agrupa varios aspectos cruciales para el futuro de la química, tales como: la economía atómica, el decaimiento del uso de disolventes o la generación de subproductos benignos y fáciles de eliminar.

Por lo tanto, el empleo de estas reacciones en la síntesis de cualquier molécula resulta conveniente, tanto para la mejora de rendimientos, como para reducir los residuos derivados del proceso. En este caso se han aplicado a la síntesis de dendrímeros⁷, compuestos que como veremos pueden tener numerosas aplicaciones en ámbitos muy variados.

Las reacciones “click”, es decir las que se encuentran englobadas en este concepto, más comunes están agrupadas en los cuatro grupos siguientes:

- Adiciones a enlaces múltiples carbono-carbono, como las epoxidaciones, formación de aziridinas, dihidroxilaciones, y también las adiciones de Michael.
- Cicloadiciones de especies insaturadas, como las de la familia de la Diels-alder y las cicloadiciones 1,3-dipolares.
- Sustituciones nucleófilas, especialmente las reacciones de apertura de anillos de heterociclos tensionados como los epóxidos, las aziridinas...
- Química de grupos carbonilo, siempre y cuando no sean de tipo "aldol". En este grupo se incluyen la formación de tioureas, ureas, heterociclos aromáticos...

Como se observa en la Figura 3 estas transformaciones fueron llevadas a cabo por Sharpless y sus colaboradores en diferentes secuencias sintéticas⁶.

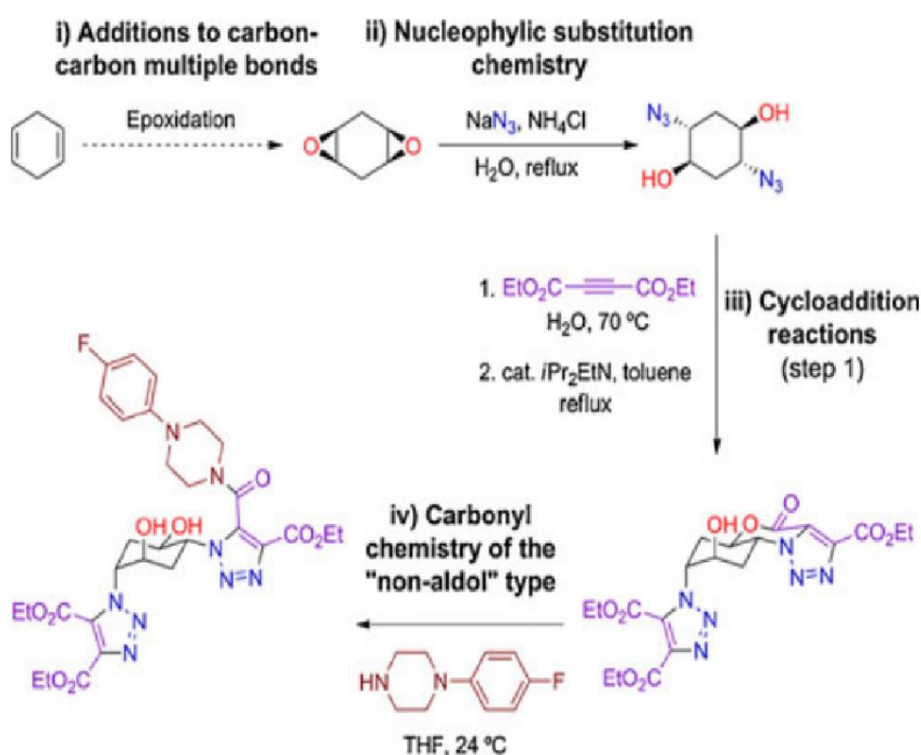


FIGURA 3 SECUENCIA SINTÉTICA REALIZADA POR SHARPLESS Y COLABORADORES

A pesar de que existen múltiples reacciones "click", La adición 1,3-dipolar azida-alquino de Huisgen⁸ (AAC) ha sido reconocida como el máximo exponente de entre todas las reacciones Click descritas.

Originalmente la reacción producía 1,2,3-triazoles de forma no regioselectiva, lo cual afectaba negativamente al rendimiento, por lo que surgieron modificaciones para superar estas limitaciones.

Una de ellas es la cicloadición catalizada por cobre de azidas y alquinos terminales (CuAAC). Esta reacción surgió cuando los grupos de Medal⁹ y Sharpless¹⁰ en 2002, modificaron la cicloadición térmica 1,3-dipolar de azidas y alquinos terminales de Huisgen⁸ (AAC) añadiendo cantidades traza de una sal de Cu en el medio de reacción. Esto ocasionaba un efecto catalítico sobre la transformación mejorando el rendimiento y la regioselectividad, así como reduciendo el tiempo de reacción.

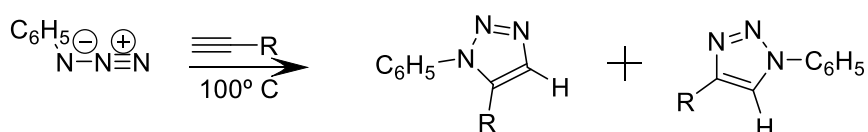


FIGURA 4 ESQUEMA DE REACCIÓN DE LA CICLOADICIÓN TÉRMICA AZIDA-ALQUINO DE HUISGEN

Gracias a la sal de Cu, se promueve otro mecanismo de reacción, que produce de forma selectiva 1,4-triazoles, aumentando la velocidad de reacción, y que permite realizar la reacción a temperatura ambiente.

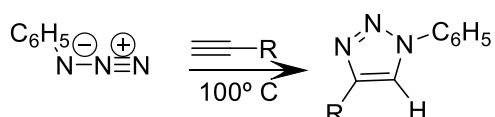


FIGURA 5 ESQUEMA DE REACCIÓN DE LA CICLOADICIÓN AZIDA-ALQUINO CATALIZADA POR CU

El mecanismo propuesto en la figura 5, fue propuesto por Sharpless en 2002, y se fundamenta en la interacción entre el átomo de Cu con los grupos Azida y Alquino, que finalmente resulta en la formación del enlace N-C. Este tipo de proceso pone de manifiesto el potencial del grupo azida en la síntesis orgánica, ya que durante varios años estuvo en un segundo plano¹¹. Esta reacción ha mostrado potencial en ámbitos muy diversos, como por ejemplo en química supramolecular¹¹.

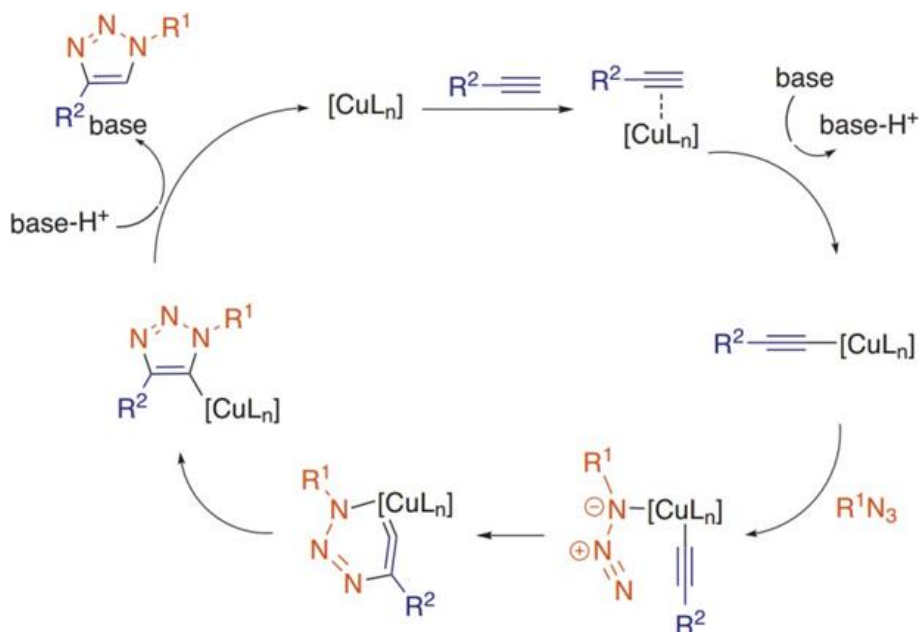


FIGURA 6 MECANISMO REACCIÓN CuAAC PUBLICADO POR SHARPLESS⁹

Sin embargo, a pesar de su enorme potencial, es incompatible con los sistemas biológicos, debido a la citotoxicidad del Cu, y los problemas que acarrea su utilización en presencia de ciertas macromoléculas (capaces de complejarse con el Cu), limitaron los potenciales roles de la reacción, y llevaron a los investigadores a buscar alternativas para poder aplicar esta química en sistemas biológicos.

De esta manera surgen variantes como la cicloadición azida-alquino promovida por tensión anular (*strain-promoted azide-alkyne cycloaddition*, SPAAC).¹²

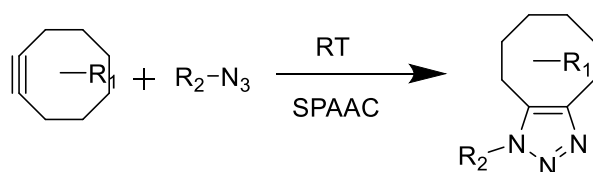


FIGURA 7 ESQUEMA DE REACCIÓN SPAAC

En esta reacción un grupo azida, reacciona con un cicloalquino tensionado (ciclooctino) para dar el correspondiente grupo triazol, en este caso no obtenemos un único producto como en la catalizada por cobre, y además la velocidad de reacción decrece bruscamente. Por lo tanto, este campo puede ser muy explotado en el futuro, ya que la química click en ausencia de catalizadores metálicos constituiría una herramienta muy útil en diversas áreas.

Un ejemplo de estas nuevas metodologías es el trabajo desarrollado por el grupo de Mathieu Arseneault¹³, en el cuál se lleva a cabo la síntesis de estructuras

dendríticas mediante cicloadición azida-alquino en ausencia de catalizadores metálicos. En lugar de aprovechar el efecto catalítico del Cu en la reacción, utilizan como reactivos alquinos activados (como el grupo alquino del ácido acetilendicarboxílico) que generan el producto deseado, y evitan los problemas asociados al uso de metales.

2.4 Utilización de radiación microondas.

Desde las primeras evidencias observadas, ha existido cierta curiosidad sobre el uso de radiación microondas para sustituir el calentamiento convencional. El interés por la síntesis asistida por microondas surge como consecuencia de la observación de mejoras producidas en muchas reacciones debido al aumento de la velocidad de reacción, hecho que no puede reproducirse mediante el calentamiento convencional. El uso de este tipo de calentamiento permite realizar reacciones en condiciones más suaves y alcanzar mejores rendimientos.

Una de las principales diferencias entre el calentamiento convencional y el proporcionado por la radiación microondas reside en el mecanismo por el cual se produce.¹⁴ El calentamiento por microondas se caracteriza por la habilidad de ciertas moléculas de soluto, las cuales adquieren el nombre de “molecular radiator”¹⁵, capaces de absorber gran cantidad de energía electromagnética y de transformarla en calor. La cantidad de energía transformada dependerá de la viscosidad del medio, del momento dipolar y tamaño de la molécula que absorbe y de la intensidad del campo aplicado. Los momentos dipolares de las moléculas intentan alinearse con el campo electromagnético de la radiación incidente. Este efecto provoca movimientos a nivel molecular tales como rotaciones, que derivan en colisiones con el medio de reacción y la consecuente pérdida de energía por rozamiento, este es el motivo del calentamiento del medio. Por otra parte, en el calentamiento convencional, lo único que ocurre es el calentamiento de una resistencia eléctrica que cede calor a la reacción.

Cómo es sabido, la conducción de calor se debe a flujos de energía calorífica impulsados por gradientes de temperaturas, tomando como base este aspecto se ha detectado otra diferencia crucial entre ambos métodos: el sentido de dichos gradientes, y como consecuencia, de los flujos. En el calentamiento convencional, el flujo de calor parte de la resistencia (foco caliente), y se dirige al centro de la disolución (foco frío), por lo tanto es evidente que el flujo va desde el exterior hacia el interior de la reacción, dando como resultado mayor temperatura en la superficie de la disolución. Sin embargo, en el calentamiento por microondas, el sentido es opuesto, el foco caliente lo constituyen los radiador moleculares, y se dirige hacia el medio, y posteriormente a los alrededores. Este método, proporciona un calentamiento homogéneo, ya que se produce de forma

formación de micelas y nanopartículas¹⁷ para transporte de fármacos o ensamblaje de péptidos y proteínas¹⁸.

A la vista de las aplicaciones, vemos que la mayoría se encuentran relacionadas con la medicina en campos de enorme interés como: transporte dirigido, estudios de reconocimiento celular o farmacología.

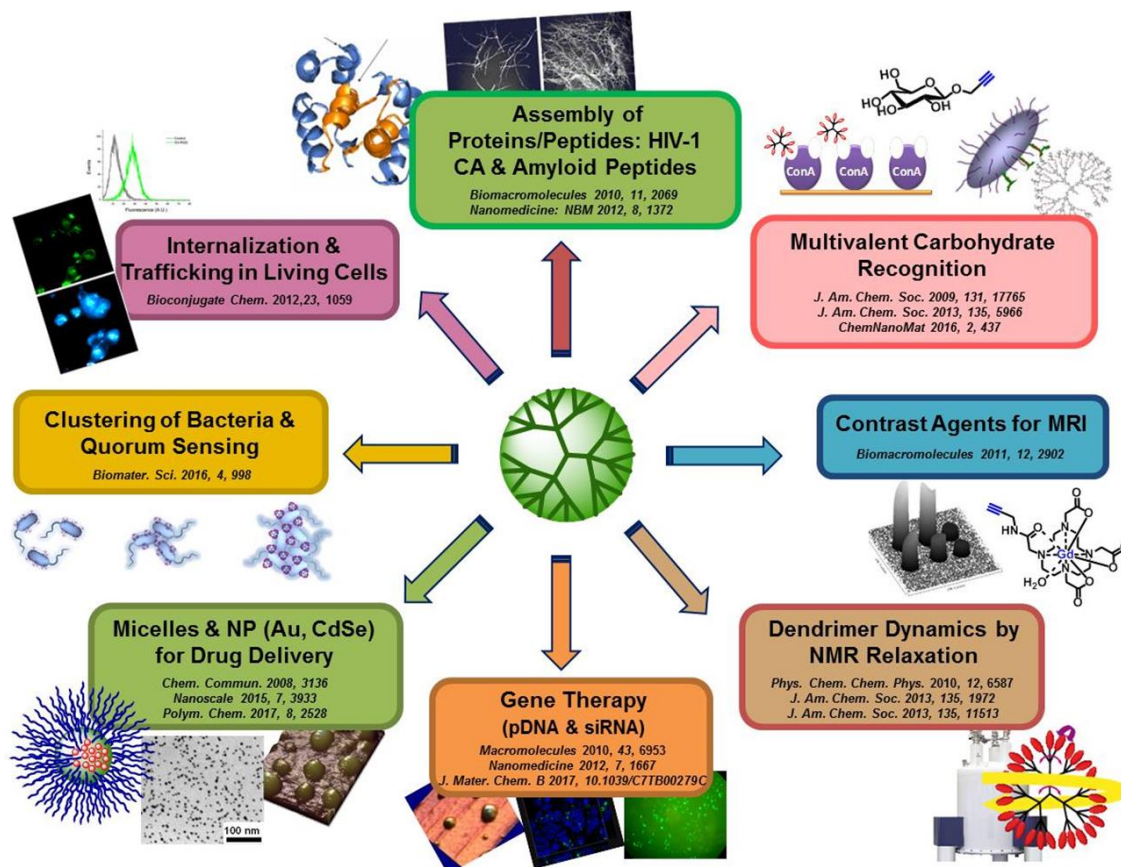


FIGURA 9. APLICACIONES DE LOS DENDRÍMEROS GATG.¹⁹

3. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.

3.1 Objetivos.

Este proyecto pretende sentar las bases para una síntesis efectiva de dendrímeros, empleando reacciones y procedimientos pertenecientes al ámbito de la "Metal-free Click Chemistry". Los objetivos principales del proyecto son:

- Síntesis y desarrollo de una nueva unidad de repetición caracterizada por enlaces de tipo éster y un alquino activado para la posterior construcción del bloque dendrítico.
- Llevar a cabo la síntesis de la estructura dendrítica mediante cicloadiciones [3+2] azida-alquino de una manera rápida y eficaz sin necesidad de recurrir a catalizadores metálicos

3.2 Plan de trabajo.

3.2.1 Materiales.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros Bruker DRX-500 (500 MHz resonancia de ^1H); Varian Mercury 300 (300 MHz resonancia ^1H). Para los espectros de RMN se empleó CDCl_3 .

Los desplazamientos químicos están expresados en ppm (δ).

Se utilizó el programa MestreNova (Mestrelab Research) para el procesado de espectros.

Para la cromatografía en capa fina (CCP) se empleó gel de sílice 60F254 Merck y las manchas se visualizaron bajo luz UV (254nm) para compuestos que absorben a dicha longitud de onda, y cuando fue necesario se utilizó como agente revelador permanganato potásico.

Los espectros de infrarrojos usados para el seguimiento de las reacciones fueron registrados en un espectrómetro Perkin-Elmer SpectrumTwo.

Para la síntesis de los compuestos se emplearon disolventes de grado HPLC y secos (cuando fue necesario), bajo atmosfera de Ar, inmediatamente antes de su uso.

El secado de las disoluciones obtenidas tras la elaboración de cada reacción se llevó a cabo sobre MgSO_4 anhidro.

Estas disoluciones secas fueron concentradas a presión reducida mediante el uso de rotavapor y posterior tratamiento a alto vacío.

La purificación de los compuestos se realizó mediante cromatografía líquida de media presión (MPLC) en un equipo Teledyne ISCO CombiFlashRf con columnas de sílica RediSep Rf 4g fase normal.

3.2.2 Desarrollo experimental.

Unidad de repetición (1). Ácido acetilendicarboxílico (2.0g, 17.5 mmol), tolueno (30mL), 2-(2-(2-cloroetoxi)etoxi)etanol (6.5g, 38.6 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (80 μ L, 1.5 mmol) fueron añadidos a un matraz de fondo redondo, al que previamente se le había acoplado un montaje Dean-Stark y un condensador de reflujo. Se dejó a reflujo la mezcla de reacción a 110°C durante 22h. Transcurrido ese tiempo, se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, y el crudo de reacción fue distribuido entre una mezcla de éter etílico y NaHCO₃ saturado (75 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O (4 x 75mL), secada con MgSO₄ y concentrada hasta obtener **1** en forma de un aceite incoloro (6.5 g, 89%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ : 4.40 - 4.36 (m, 4H), 3.78 - 3.62 (m, 20H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 151.7, 74.9, 71.4, 70.7, 70.6, 68.5, 65.8, 42.7.

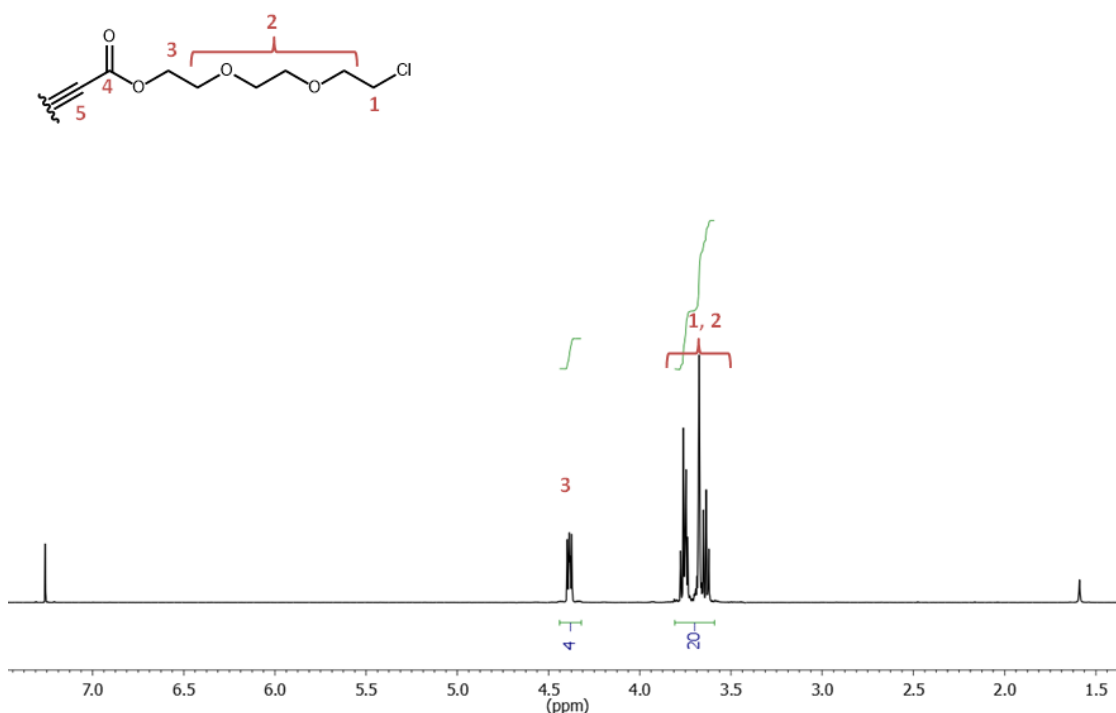


FIGURA 10. ¹H-RMN ESPECTRO DE **1** EN CDCl₃

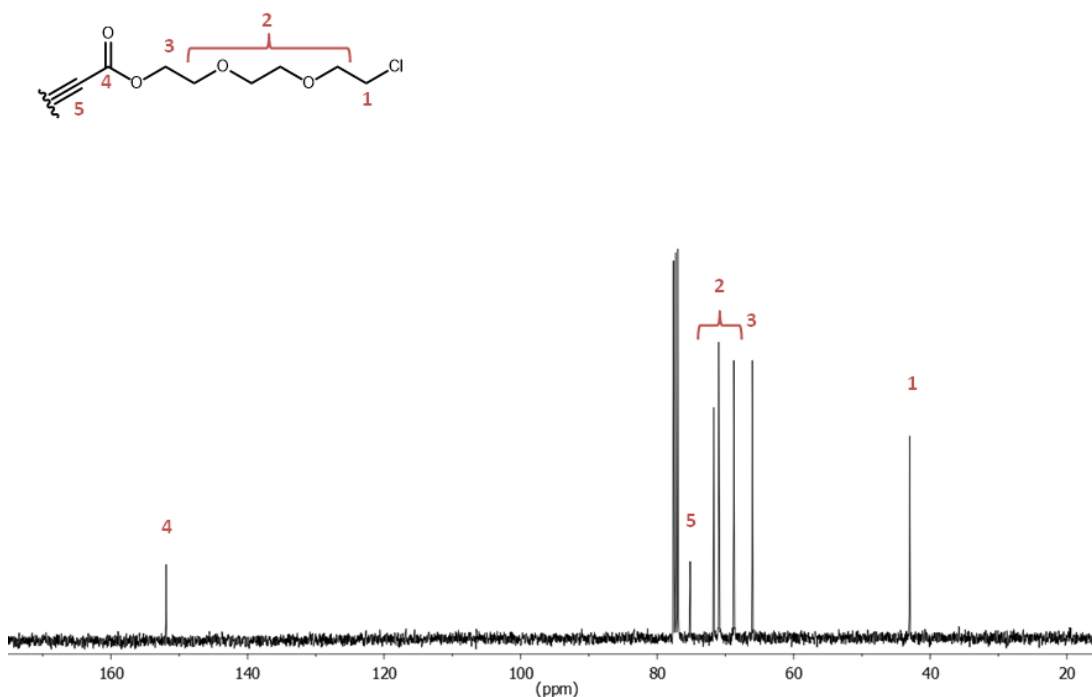


FIGURA 11. ^{13}C -RMN ESPECTRO DE **1** EN CDCl_3

TEG[G1]-Cl (2). 1,3,5-tris(2-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)etoxi)bencono (110mg, 0.185mmol) y **1** (460mg, 1.11 mmol) fueron añadidos a un tubo de microondas y disueltos en AcOEt (277 μL). La mezcla fue sometida a agitación a 50° C, bajo radiación microondas (20 W, flujo de aire 14 psi) durante 30 min. Transcurrido ese tiempo, el producto crudo fue concentrado y purificado mediante MPLC automático (Gradiente de eluyente desde heptano a acetona 100% en una columna rellena con sílica, y un cartucho sólido lleno de sílica, 12 min) para alcanzar **2** en forma de un aceite amarillo pálido (322 mg, 99%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 6.07 (s, 3H), 4.81 (t, $J = 5.2$ Hz, 6H), 4.50 (ddd, $J = 10.2, 4.8, 3.3$ Hz, 12H), 4.01 (dd, $J = 5.7, 3.7$ Hz, 6H), 3.88 - 3.51 (m, 84H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 160.4, 159.9, 158.2, 139.5, 131.6, 94.2, 71.4, 71.3, 70.9, 70.7, 70.6, 70.5, 70.3, 69.5, 69.3, 68.7, 68.4, 67.3, 65.4, 64.6, 50.1, 42.8.

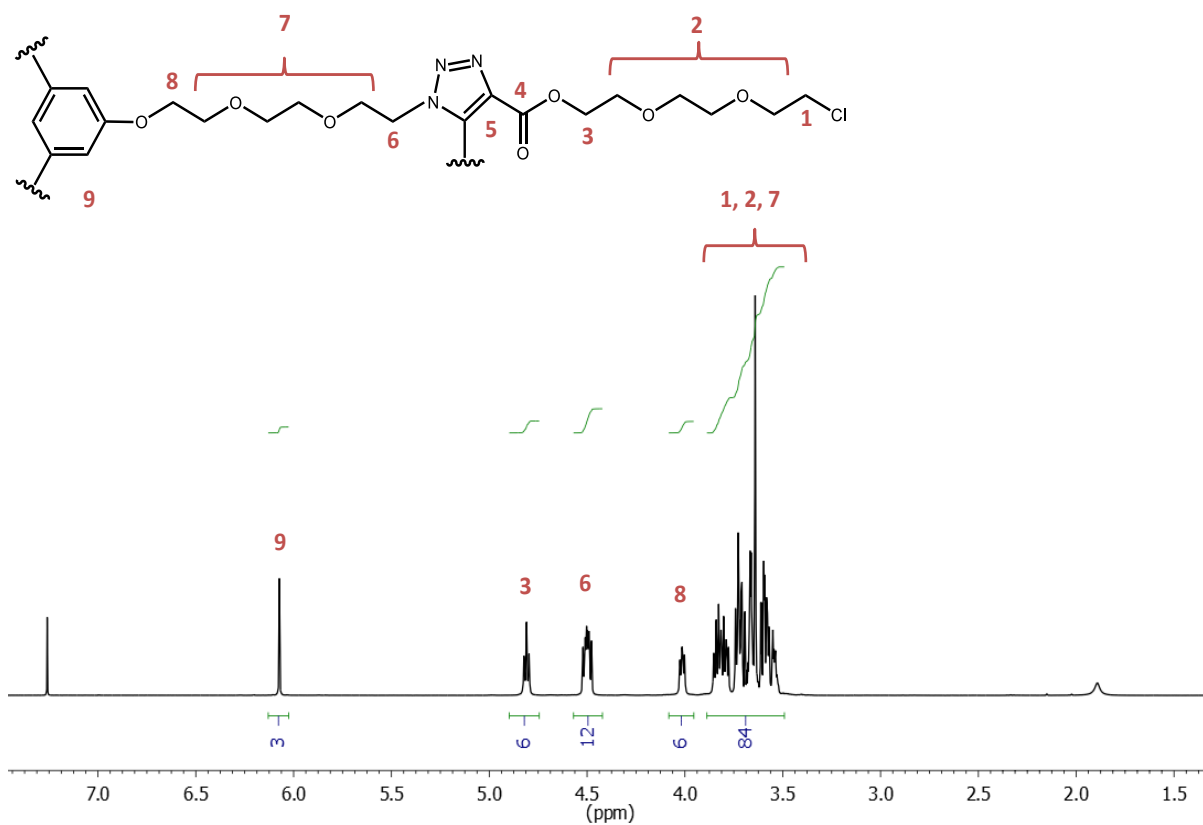


FIGURA 12. $^1\text{H-RMN}$ ESPECTRO DE 2 EN CDCl_3

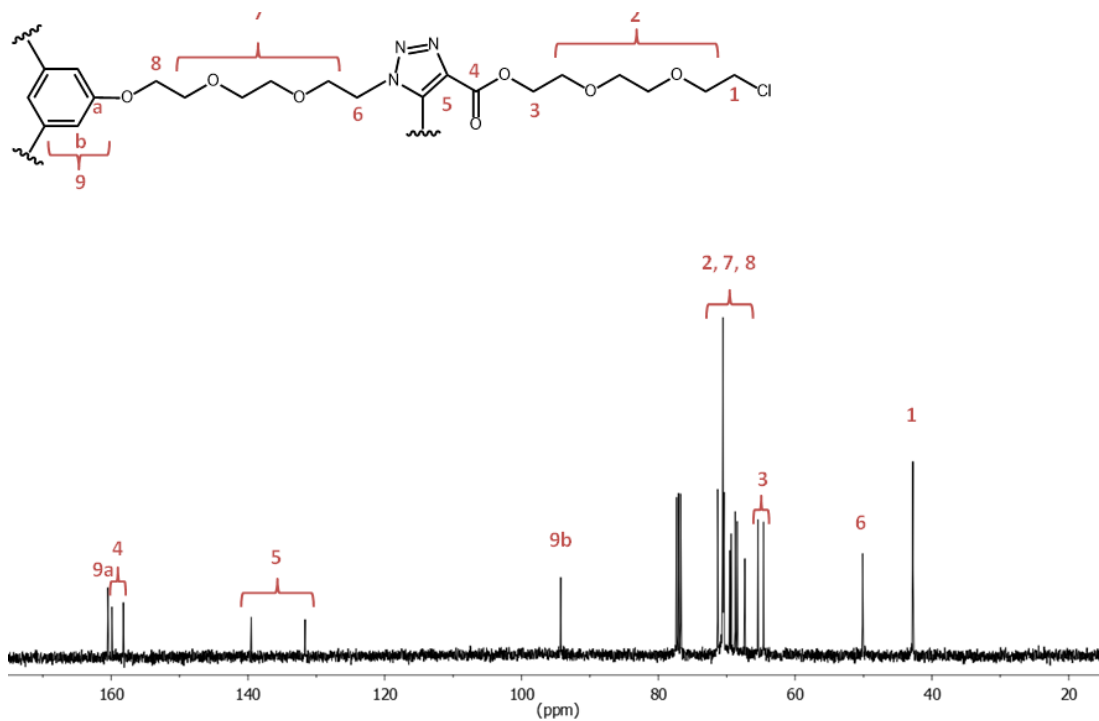


FIGURA 13 C^{13}RMN 2 ESPECTRO EN CDCl_3

^{TEG}[G2]-Cl (4). En tubo de microondas equipado con una barra magnética se añaden NaN₃ (41 mg, 0.63 mmol) y 15-corona-5 (6.7 mg, 31.5 μmol) a una disolución de **2** (97mg, 52.6 μmol) en DMSO seco (312μL). La mezcla se sometió a agitación durante 25 min a 80°C bajo radiación microondas (20 W, flujo de aire de 20 psi). Pasado ese tiempo el producto crudo fue distribuido entre una mezcla de AcOEt (15mL) y H₂O (15mL). La fase acuosa se lavó con AcOEt (3 x 15mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 15 mL). Acto seguido, se secó la fracción orgánica con MgSO₄ y se concentró para dar **^{TEG}[G1]-N₃ (3)**, en forma de un aceite amarillo pálido (98mg, 99%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 6.08 (s, 3H), 4.81 (t, *J* = 5.1 Hz, 6H), 4.50 (dd, *J* = 9.6, 5.0, Hz, 12H), 4.04 - 4.00 (m, 6H), 3.86 - 3.56 (m, 72 H), 3.36 (dd, *J* = 8.56, 4.47 Hz, 12H).

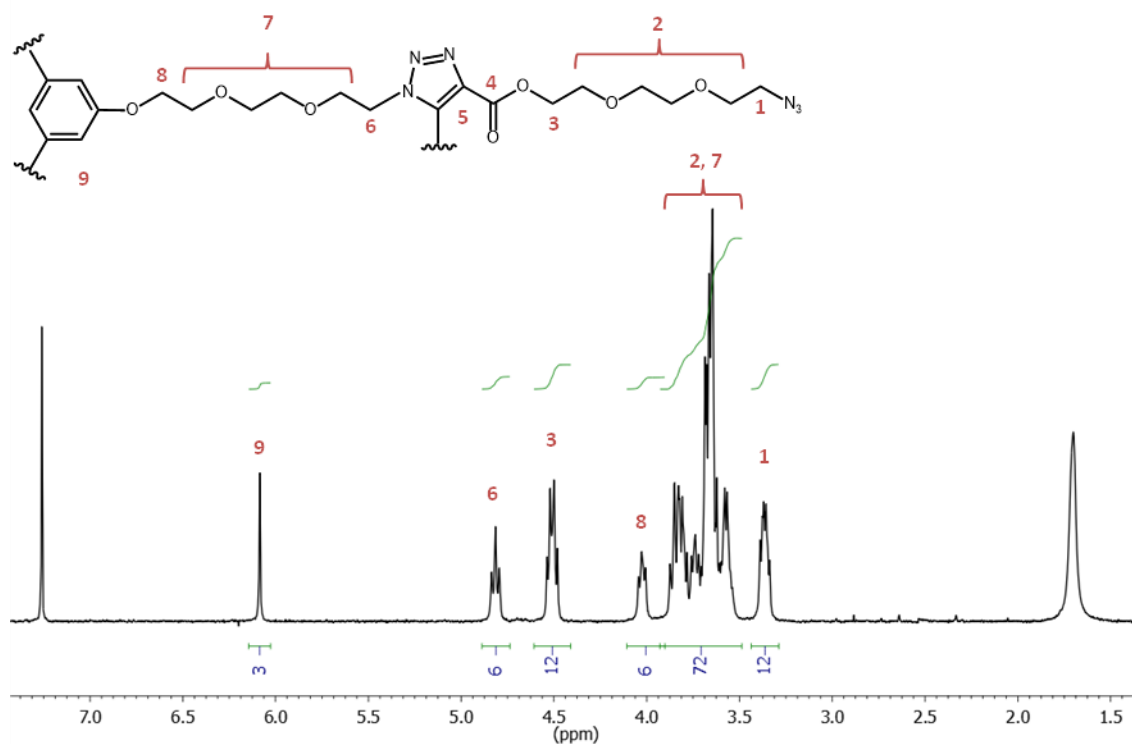


FIGURA 14. ¹H-RMN ESPECTRO DE **3** EN CDCl₃

3 (226 mg, 120 mmol) y **1** (598mg, 1.44 mmol) fueron añadidos en tubo de microondas y disueltos en AcOEt (360μL). La mezcla fue sometida a agitación a

50°C bajo radiación microondas (20 W, flujo de aire de 14 psi) durante 30 min. Transcurrido ese tiempo el producto crudo fue concentrado y purificado mediante MPLC automatizado, (Gradiente de eluyentes desde Heptano hasta acetona 100% en una columna rellena con sílica y en un cartucho lleno de sílica, 12min) para obtener **4** en forma de un aceite amarillo pálido (322mg, 99%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 6.07 (s, 3H), 4.82 - 4.78 (m, 18H), 4.53 - 4.44 (m, 36H), 4.02 (dd, $J = 5.7, 3.7$ Hz, 6H), 3.86 - 3.51 (m, 192H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 160.5, 159.9, 158.2, 139.7, 139.5, 131.6, 131.3, 94.3, 71.3, 70.6, 70.5, 70.4, 70.2, 69.6, 69.4, 69.3, 69.2, 68.8, 68.6, 68.5, 68.4, 67.4, 65.5, 65.4, 64.7, 64.6, 50.1, 42.8.

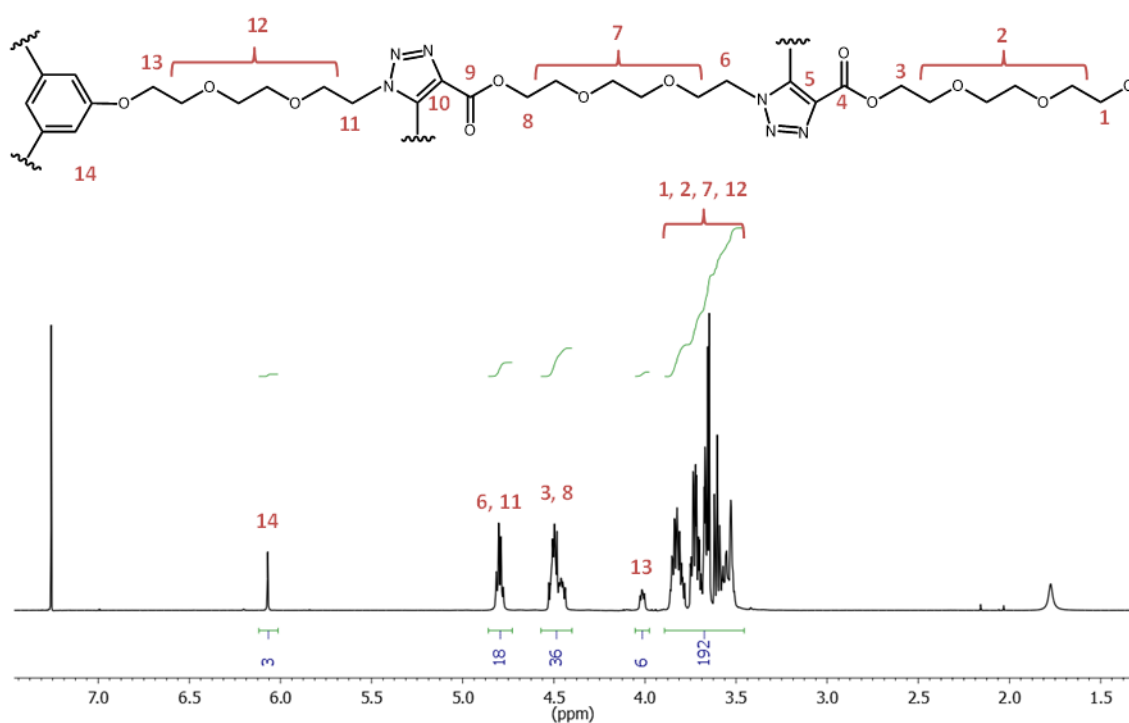


FIGURA 15. ^1H -RMN ESPECTRO DE **4** EN CDCl_3

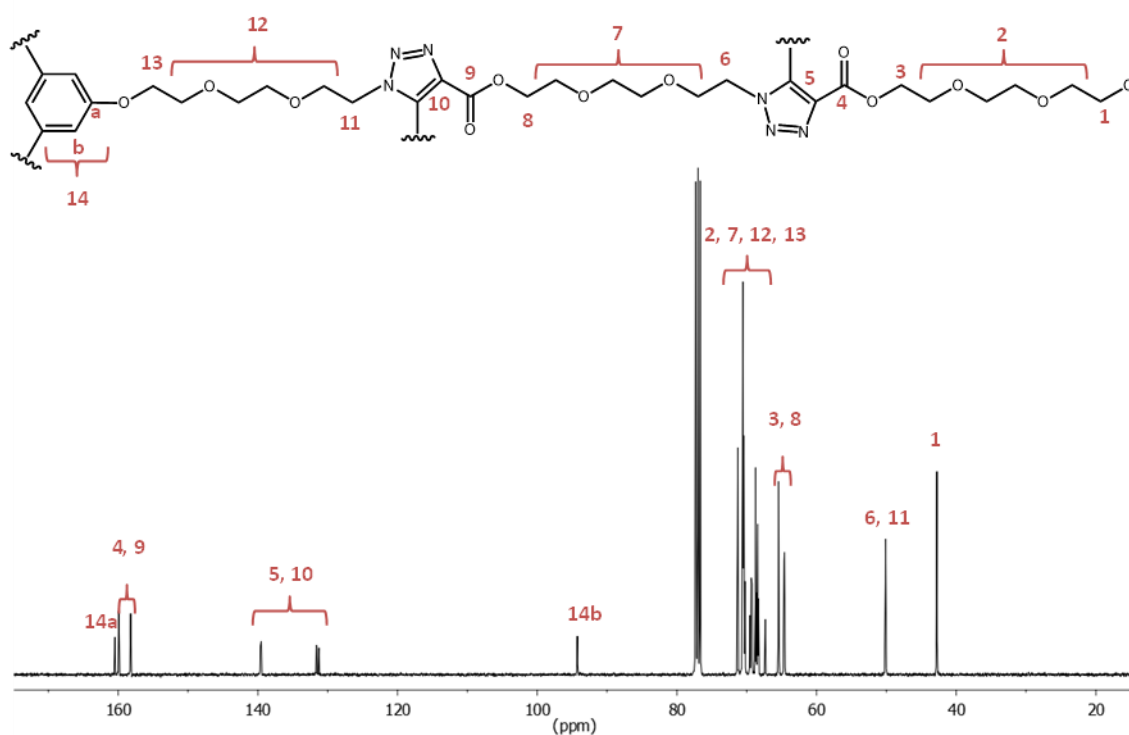


FIGURA 16. ^{13}C -RMN ESPECTRO DE **4** EN CDCl_3

TEG[G3]-Cl (6). En un tubo de microondas equipado con una barra magnética NaN_3 (45 mg, 0.69 mmol) y 15-corona-5 (7.6 mg, 33.6 μmol) fueron añadidos a una disolución de **4** (126 mg, 28.8 μmol) previamente disuelto en DMSO seco (688 μL). La mezcla fue sometida a agitación durante 25 min a 80°C bajo radiación microondas (20 W, flujo de aire de 20 psi). Una vez transcurrido ese tiempo, el producto crudo fue distribuido entre una mezcla de EtOAc (15 mL) y H_2O (15 mL). La fase acuosa se lavó con EtOAc (3 x 15 mL) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera. (5 x 15 mL). Por último se secaron las fases orgánicas con (MgSO_4) y se concentraron para dar **TEG[G2]-N₃ (5)** en forma de un aceite amarillo pálido (119 mg, 93%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 6.07 (s, 3H), 4.82-4.75 (m, 18H), 4.54 - 4.40 (m, 36H), 4.06 - 3.98 (m, 6H), 3.90 - 3.48 (m, 168H), 3.42 - 3.31 (m, 24H).

5 (133 mg, 29.8 μmol) y **1** (297 mg, 0.72 mmol) se añadieron a un tubo de microondas y se disolvieron en EtOAc (179 μL). La mezcla se sometió a agitación a 50 °C bajo radiación microondas (20 W, flujo de aire de 14 psi) durante 30 min. Después de ese tiempo el producto crudo fue purificado y concentrado utilizando MPLC (Gradiente de eluyentes desde Hexano 100% en una columna rellena con sílica y un cartucho sólido lleno de sílica, 12 min) obteniendo **6** como un aceite amarillo pálido (270 mg, 97%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 6.05 (s, 3H), 4.82 - 4.74 (m, 42H), 4.52 - 4.41 (m, 84H), 4.00 (dd, $J = 5.9, 3.6$ Hz, 6H), 3.86 - 3.48 (m, 408H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 160.4, 159.9, 158.2, 158.1, 139.6, 139.4, 131.5, 94.2, 71.3, 71.2, 70.5, 70.4, 68.7, 65.4, 50.1, 42.8.

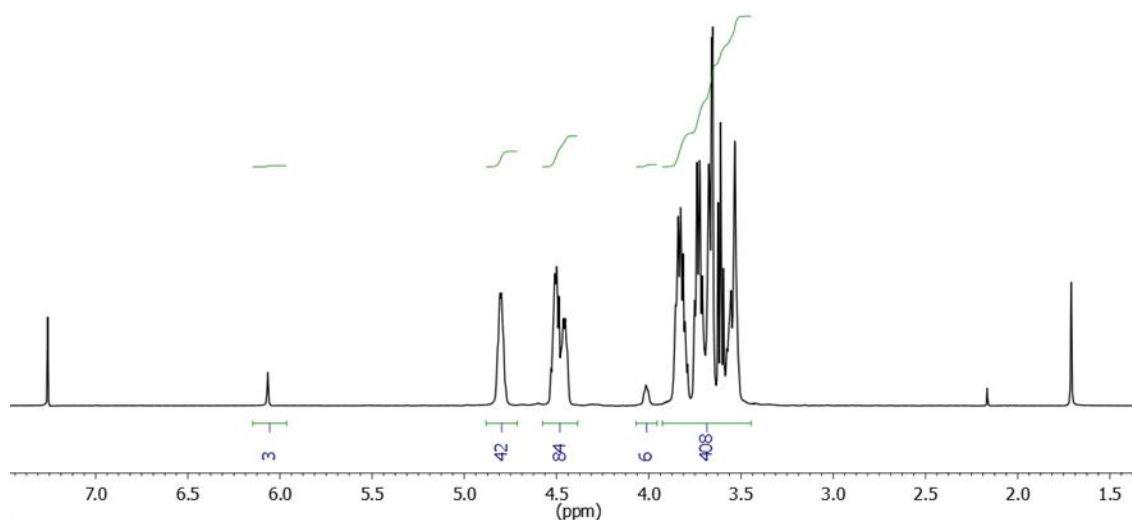


FIGURA 17. ^1H -RMN ESPECTRO DE **6** EN CDCl_3

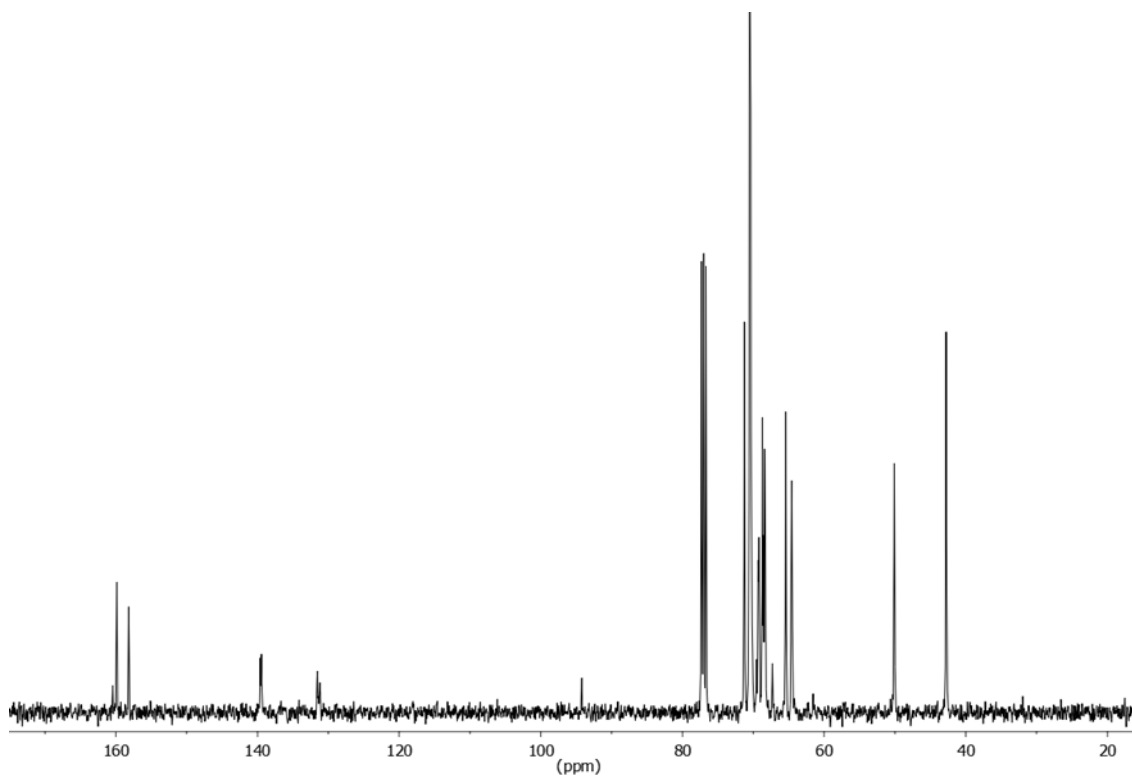


FIGURA 18. ^{13}C -RMN ESPECTRO DE **6** EN CDCl_3

^{TEG}[G4]-Cl (**8**). En un tubo de microondas provisto de una barra magnética NaN₃ (21 mg, 0.33 mmol) y 15-corona-5 (3.6 mg, 16.6 μmol) fueron añadidos a una disolución de **6** (65 mg, 68.9 μmol) disuelto a priori en DMSO seco (331 μL). La mezcla se sometió a agitación durante 25 min a 80°C bajo radiación microondas (20 W, flujo de aire de 20 psi). Una vez transcurrido ese tiempo el producto crudo fue distribuido entre una mezcla EtOAc (15 mL) y H₂O (15 mL). La fase acuosa se lavó con EtOAc (3x 15 mL) y las fases orgánicas combinadas con salmuera (5x 15 mL). La parte orgánica fue secada (MgSO₄) y concentrada para dar ^{TEG}[G3]-N₃ (**7**) como un aceite amarillo pálido (65 mg, 98%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 6.07 (s, 3H), 4.85 - 4.75 (m, 42H), 4.55 - 4.42 (m, 84H), 4.05 - 3.99 (m, 6H), 3.93 - 3.47 (m, 360H), 3.43 - 3.33 (m, 48H).

7 (69 mg, 7.2 μmol) y **1** (143 mg, 0.35 mmol) fueron añadidos a un tubo de microondas y disueltos en EtOAc (86 μL). La mezcla fue agitada a 50 °C bajo radiación microondas (20 W, flujo de aire de 14 psi) durante 30 min. Después de ese tiempo el producto crudo fue concentrado y purificado mediante MPLC (Gradiente de eluyentes desde heptano hasta acetona 100%, en cartucho sólido relleno de sílica y sin columna, 12 min) para alcanzar **8** en forma de un aceite amarillo pálido (122 mg, 87%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 6.07 (bs, 3H), 4.76 - 4.85 (m, 90H), 4.56 - 4.40 (m, 180H), 4.06 - 3.98 (m, 6H), 3.92 - 3.46 (m, 840H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 160.5, 159.9, 158.2, 139.6, 139.4, 131.6, 131.5, 131.4, 131.3, 131.2, 94.2, 71.3, 71.2, 70.5, 70.4, 70.2, 69.4, 69.3, 69.2, 68.7, 68.6, 68.4, 68.3, 65.5, 64.7, 64.6, 50.2, 42.9.

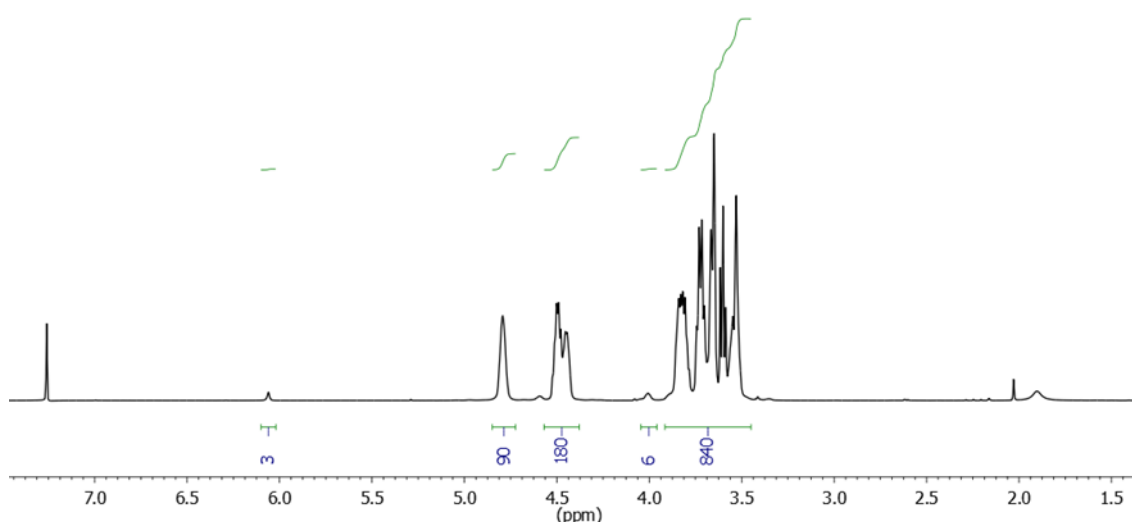


FIGURA 19. ¹H-RMN ESPECTRO DE **8** EN CDCl₃

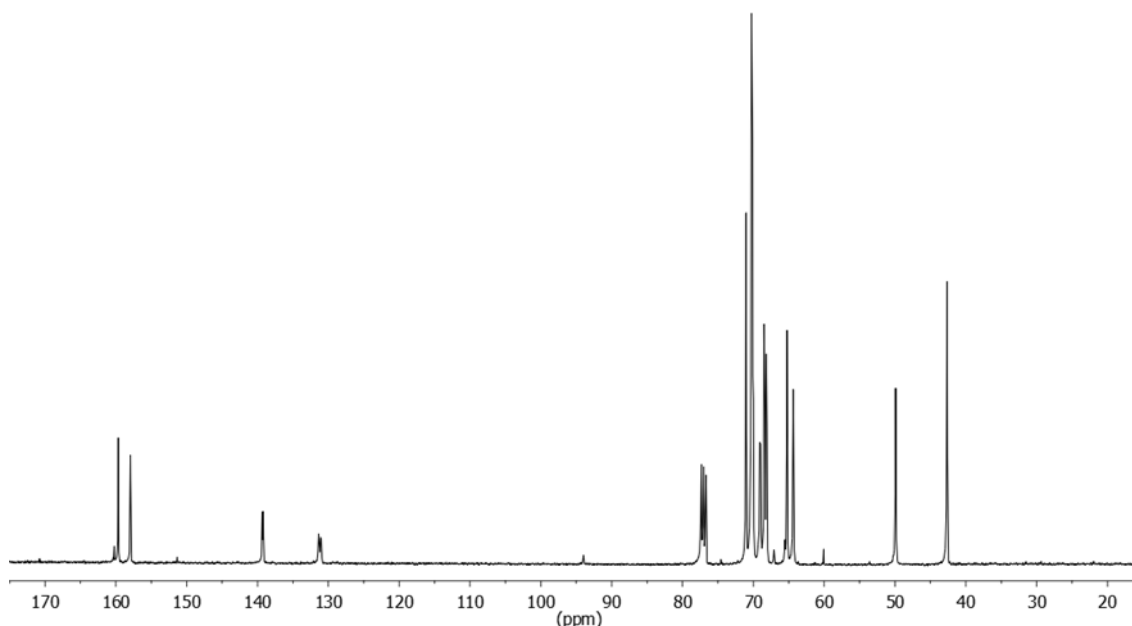


FIGURA 20. ^{13}C -RMN ESPECTRO DE **8** EB CDCl_3

$\text{TEG}[\text{G5}]\text{-Cl}$ (10**).** En un tubo de microondas equipado con una barra magnética, NaN_3 (14 mg, 0.21 mmol) y 15-corona-5 (2.3 mg, 10.6 μmol) fueron añadidos a una disolución de **8** (44 mg, 2.2 μmol) en DMSO seco (331 μL). La mezcla se sometió a agitación durante 25 min at 80 $^\circ\text{C}$ bajo radiación microondas (20 W, flujo de aire de 20 psi). Transcurrido ese tiempo el product crudo fue distribuido entre una mezcla de EtOAc (15 mL) y H_2O (15 mL). La fase acuosa fue lavada con EtOAc (3 x 15 mL) y las fases orgánicas combinadas con salmuera (5 x 15 mL). La parte orgánica se secó con MgSO_4 y concentró para dar **$\text{TEG}[\text{G4}]\text{-N}_3$ (**9**)** como un aceite amarillo pálido (41 mg, 92%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 6.07 (s, 3H), 4.86 - 4.74 (m, 90H), 4.56 - 4.40 (m, 180H), 4.05 - 3.99 (m, 6H), 3.91 - 3.46 (m, 744H), 3.43 - 3.31 (m, 96H).

9 (55 mg, 2.8 μmol) y **1** (110 mg, 0.27 mmol) fueron añadidos a un tubo de microondas y disueltos en EtOAc (66 μL). La mezcla se sometió a agitación a 50 $^\circ\text{C}$ bajo radiación microondas (20 W, flujo de aire de 14 psi) durante 30 min. Una vez transcurrido ese tiempo el producto crudo fue concentrado y purificado mediante MPLC (Gradiente de eluyentes desde heptano hasta acetona 100%, en un cartucho sólido lleno de sílica y sin columna, 12 min) para alcanzar **10** en forma de un aceite amarillo pálido (88 mg, 80%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 6.03 (bs, 3H), 4.82 - 4.69 (m, 186H), 4.53 - 4.36 (m, 372H), 4.02 - 3.96 (m, 6H), 3.90 - 3.42 (m, 1800H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 160.3, 159.8, 158.1, 139.5, 139.3, 131.6, 131.5, 131.4, 131.2, 131.1, 131.0, 94.5, 71.2, 71.1, 70.5, 70.4, 70.3, 70.2, 70.1, 69.3, 69.2, 69.1, 68.6, 68.5, 68.3, 69.2, 65.4, 64.6, 64.5, 50.0, 42.8.

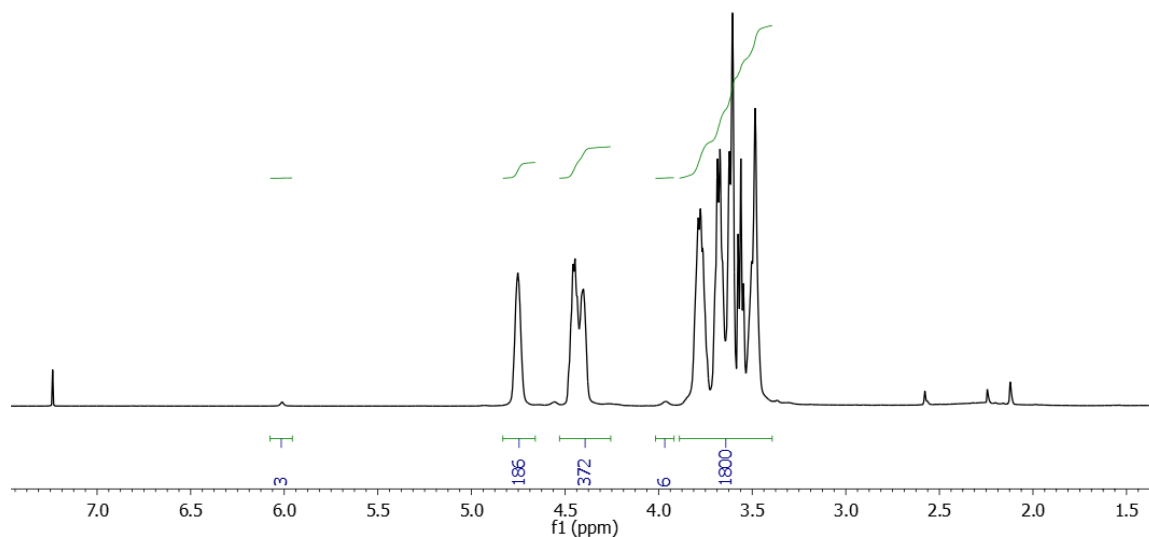


FIGURA 21. ^1H -RMN ESPECTRO DE **10** EN CDCl_3

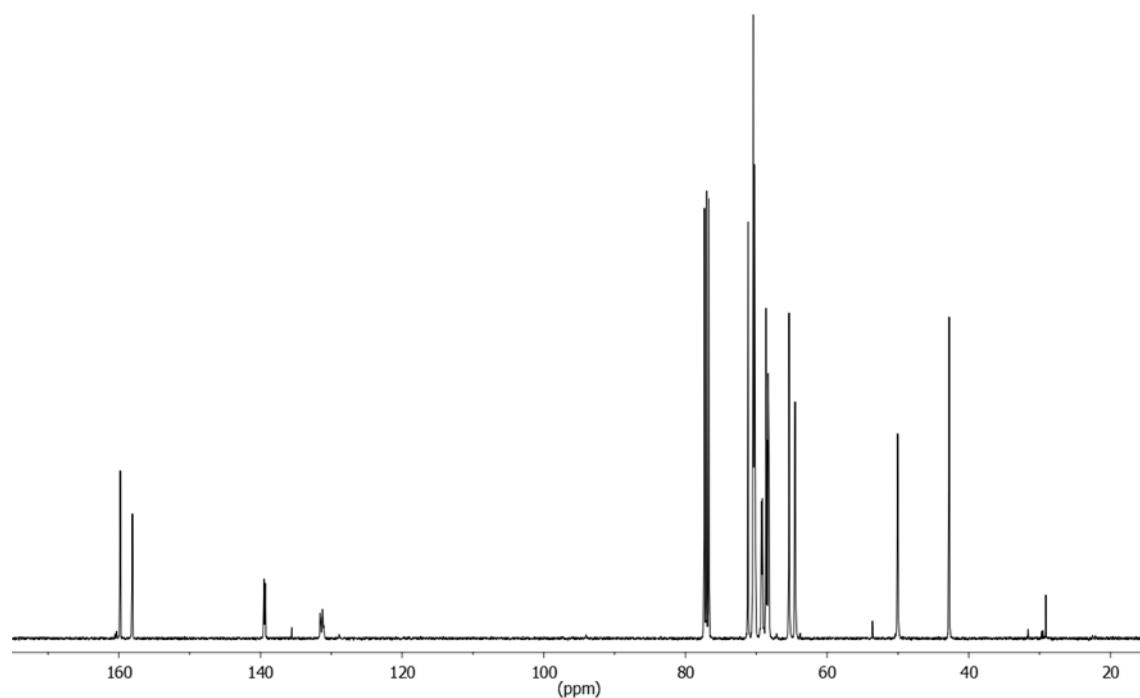
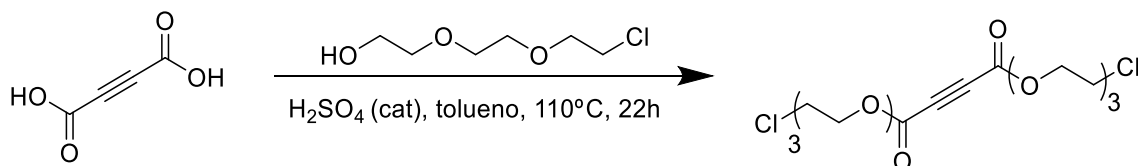


FIGURA 22. ^{13}C -RMN ESPECTRO DE **10** EN CDCl_3

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1 Síntesis de la unidad de repetición.

-*Síntesis:*



Para la unidad de repetición se han elegido como reactivos el ácido acetilendicarboxílico, y un derivado de trietilenglicol. Estos reactivos reaccionarán mediante una esterificación Fisher en medio ácido (proporcionado por el H_2SO_4) para generar como producto la unidad de repetición deseada.

Esta unidad de repetición constituye una estructura idónea para las reacciones que se realizarán a posteriori gracias a sus particulares propiedades que se explican a continuación:

Por un lado, se trata de una molécula simétrica, lo cual nos permite obtener de forma selectiva los productos que deseamos a pesar de que la reacción de crecimiento no sea del todo regioselectiva. Otra propiedad importante es el efecto que tienen los grupos éster sobre el alquino, estos grupos lo activan retirándole carga por efecto resonante, y lo convierten así en un reactivo mucho más activo de cara a la reacción que se va a llevar a cabo. Además, es necesario destacar las propiedades que los enlaces éster y las cadenas de trietilenglicol confieren a la estructura, ya que ambas funcionalidades contribuyen a mejorar la biocompatibilidad de los compuestos que las contengan. Por una parte las cadenas de trietilenglicol aumentan la solubilidad de la molécula, mejorando su estabilidad en medio fisiológico, y a su vez los grupos éster facilitan la biodegradación del compuesto, debido a que pueden ser hidrolizados por diversas enzimas en las condiciones adecuadas.

La reacción se completó finalmente con un rendimiento del 89% obteniendo un total de 6,5g.

Para confirmar el éxito de la reacción llevada a cabo se realizó un análisis por $^1\text{H-RMN}$ en CDCl_3 . Como resultado se obtuvo el espectro de la Figura 23 en el cual vemos una zona característica del trietilenglicol, que consta de una señal a

$\delta \approx 3,5-4$ ppm correspondiente a los H situados en α a átomos muy electronegativos, en este caso Cl y O. También hay otra señal, en torno a los 4,5 ppm que se corresponde con los H en α al grupo éster, y en β con respecto al oxígeno del grupo éter y que constituye un elemento diferencial que deja en evidencia que la reacción ha ocurrido. La caracterización del producto se completó mediante un análisis por ^{13}C -RMN, del cual se obtuvo el espectro de la Figura 24, en el cuál detectamos una señal a $\delta \approx 80$ ppm y otra a $\delta \approx 150$ ppm, que se corresponden respectivamente con el grupo alquino y el carbonilo del grupo éster, demostrando, que ambos están presentes en nuestro producto, y que tenemos la estructura deseada.

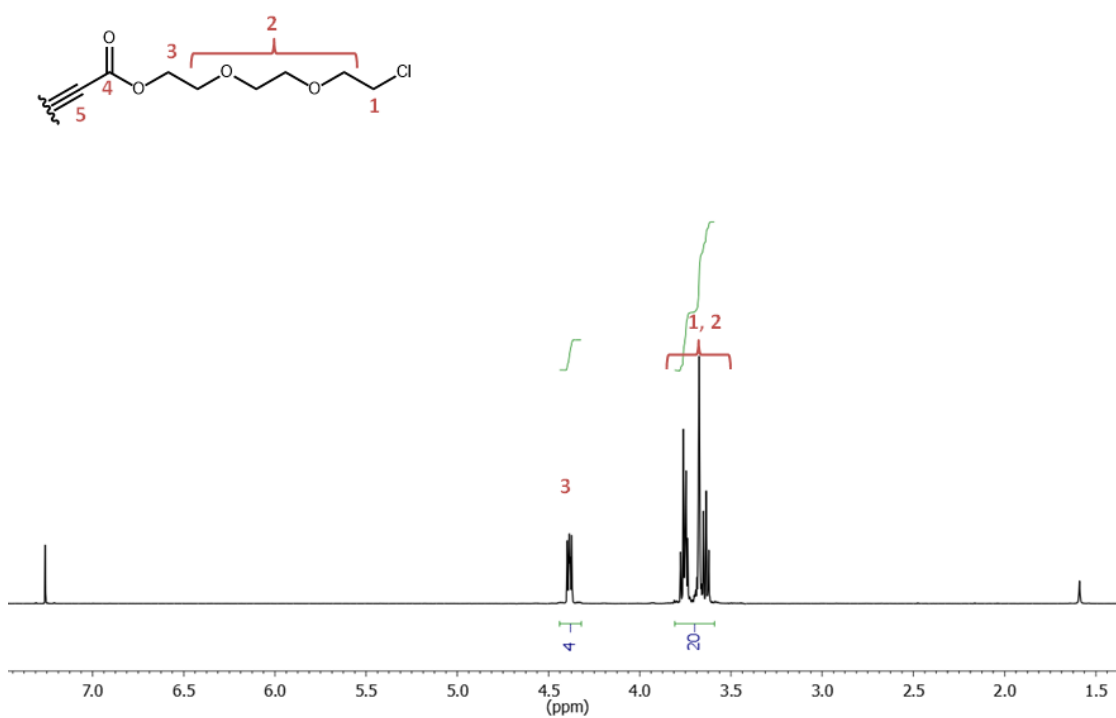


FIGURA 23 ESPECTRO DE H^1RMN DE LA UNIDAD DE REPETICIÓN EN CHCl_3

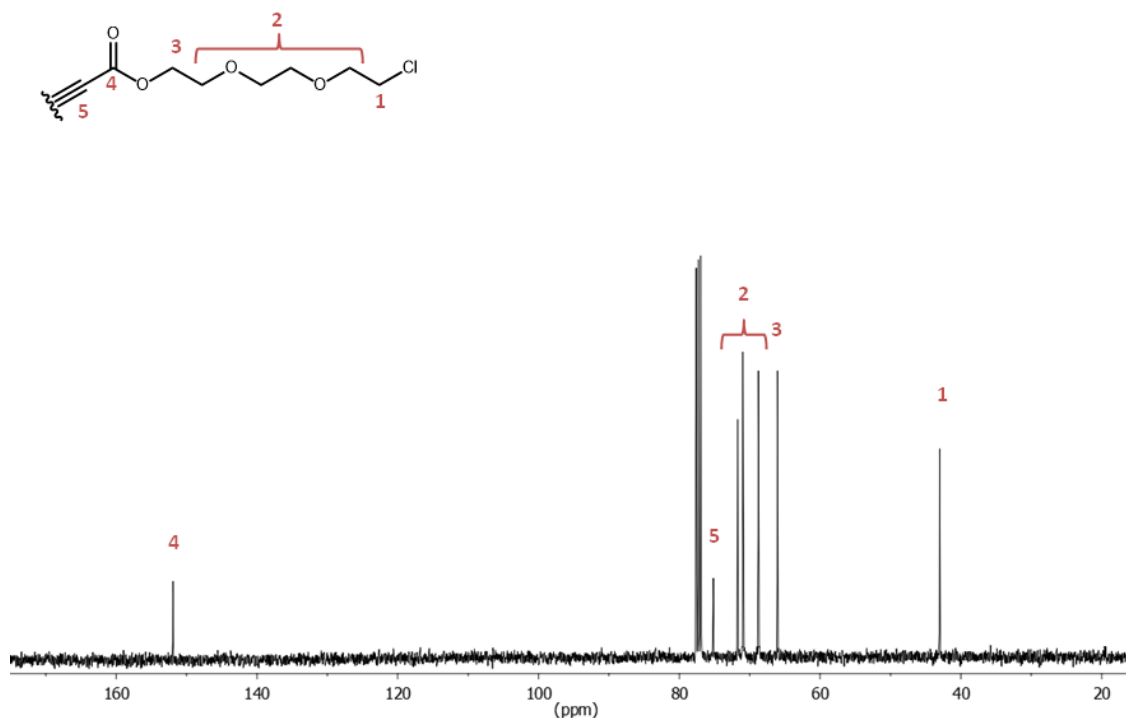


FIGURA 24. ESPECTRO DE C^{13} RMN DE LA UNIDAD DE REPETICIÓN EN CHCl_3

4.2 Síntesis del dendrímero.

En este apartado se va describir el proceso de síntesis de la estructura dendrítica, tomando como referencia la primera generación, dado que el método sintético es común al proceso de síntesis de todas las generaciones.

Se trata de una síntesis divergente, y consta de dos etapas o fases: crecimiento y activación. Estas etapas formarán parte de un proceso iterativo, en el cual se repetirán hasta llegar a la generación 5, como está descrito en el desarrollo práctico.

4.2.1 Crecimiento:

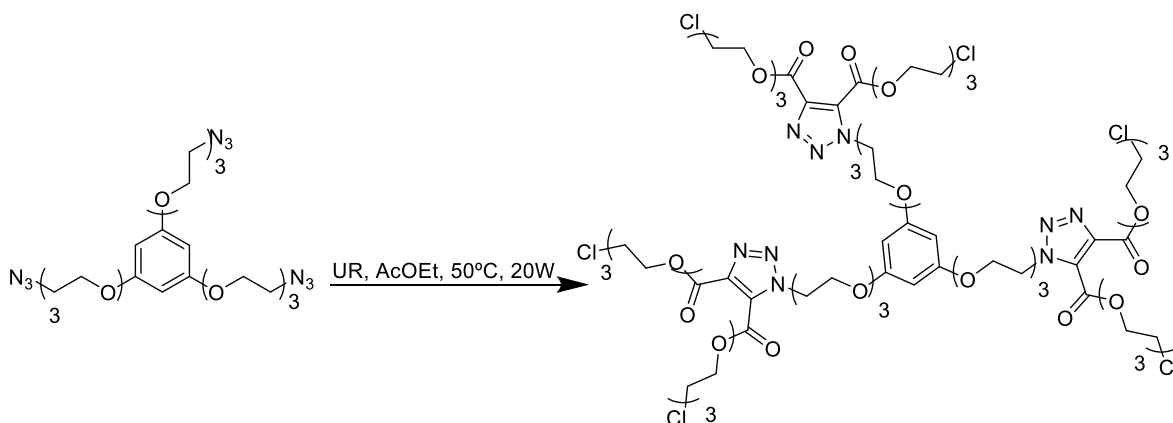
En esta fase ocurre el crecimiento de la estructura dendrítica.

La reacción utilizada es la cicloadición [3+2] azida-alquino en ausencia de catalizadores metálicos.¹³ El producto obtenido, será el consecuente anillo de triazol sustituido en las posiciones 1 y 4, a pesar de que la reacción no es regioselectiva conseguimos un único producto gracias a la simetría de la unidad de repetición utilizada. En todas las reacciones de crecimiento se utilizó exceso de la Unidad de repetición, ya que esto aumenta la velocidad de reacción y agiliza el proceso de síntesis, además aunque pareciera que desperdiciamos

reactivo, gracias al empleo de MPLC en la purificación podemos recuperar dicho exceso.

Como se puede ver en la estructura de cada anillo de triazol parten dos cadenas con un cloruro terminal, el cual tendrá un papel fundamental en la siguiente etapa.

La reacción se completó con un rendimiento del 99%, obteniéndose 322mg.



La etapa de crecimiento se monitorea mediante espectroscopía de infrarrojos, en este espectro lo que se detecta es la desaparición de la banda correspondiente al grupo R-N₃ a 2100 cm⁻¹, de esta forma podemos evaluar el avance de la reacción.

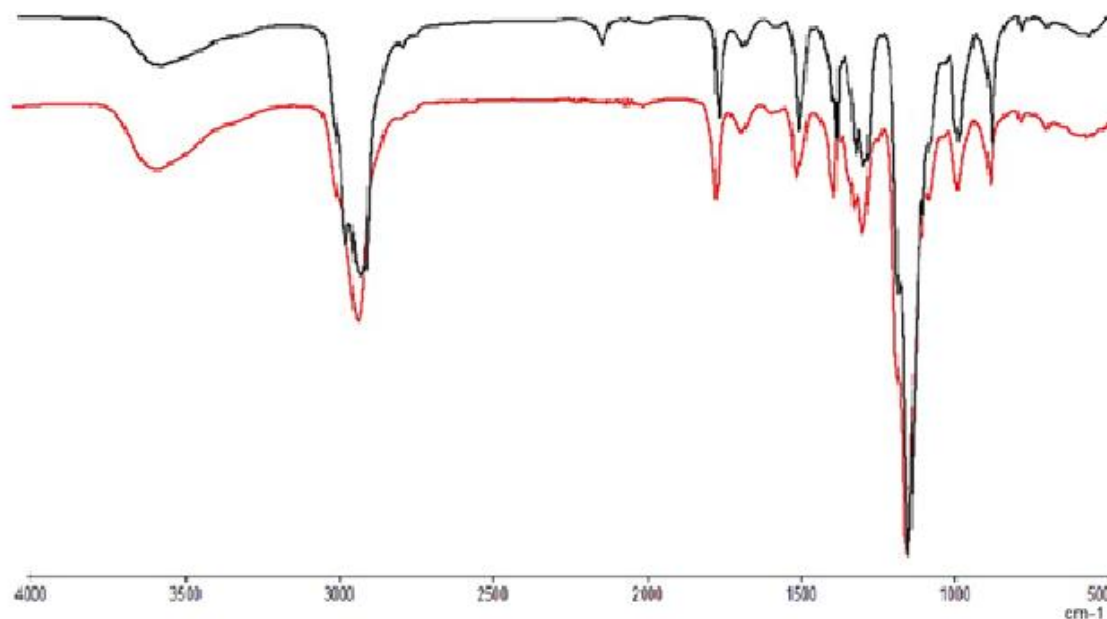


FIGURA 24. ESPECTRO IR PARA EL MONITOREO DE LA REACCIÓN DE CRECIMIENTO.

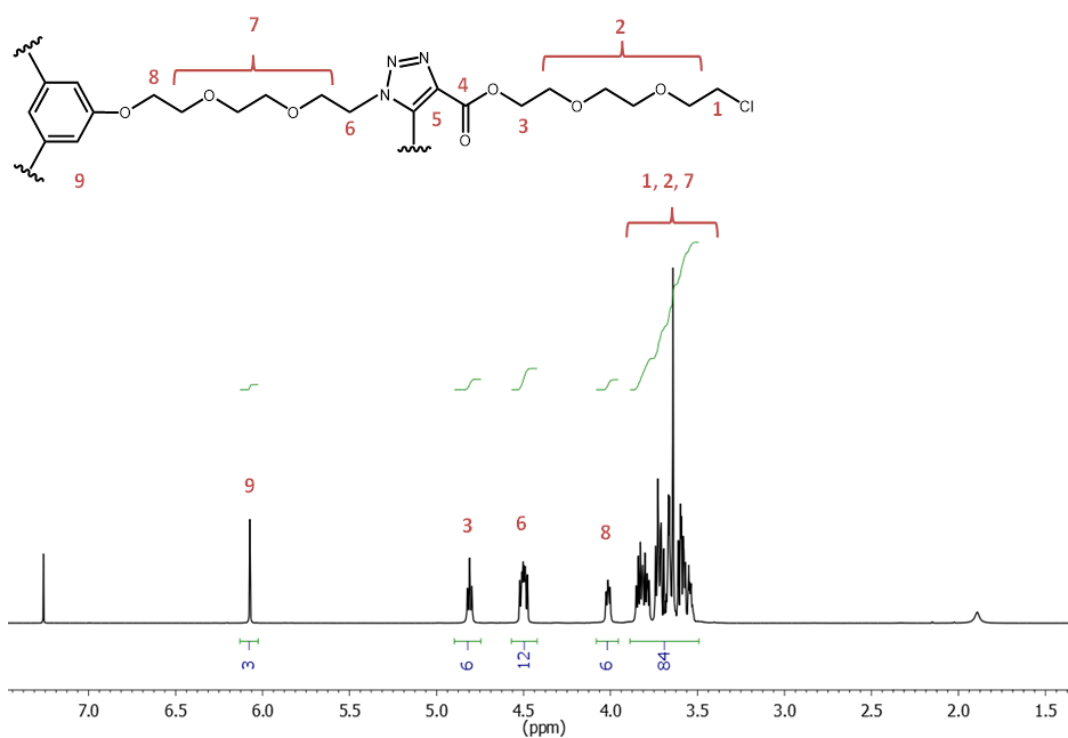


FIGURA 25. ESPECTRO DE $^1\text{HRMN}$ DE $\text{PEG}[\text{G1}]\text{-Cl}$ EN CHCl_3

En el espectro de $^1\text{HRMN}$ comprobamos la aparición de varias señales características del producto: La más representativa es el triplete que visualizamos en torno a $\delta = 4,5$ ppm, esta señal se corresponde con los átomos de H en posición α con respecto al anillo de triazol, que se encuentran acoplados con otros dos pertenecientes al fragmento $\text{R}_1\text{-O-CH}_2\text{-R}_2$. La siguiente señal característica se corresponde a su vez con los protones en α al grupo éster unido al anillo de triazol ($\delta = 4,8$ ppm), en este caso, estos protones también se acoplan con los del grupo $\text{R}_1\text{-CH}_2\text{-R}_2$, obteniendo como resultado el correspondiente triplete.

Con el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ confirmamos las evidencias detectadas en el IR, y en $^1\text{H-RMN}$. Lo más característico de este espectro es la desaparición de la señal correspondiente al alquino ($\delta \approx 80$ ppm) y la aparición de dos nuevas señales a campo más bajo ($\delta \approx 140$ ppm) que corresponden al anillo del triazol. La segunda señal más característica es la presencia de la señal asignable al carbonilo ($\delta \approx 160$ ppm).

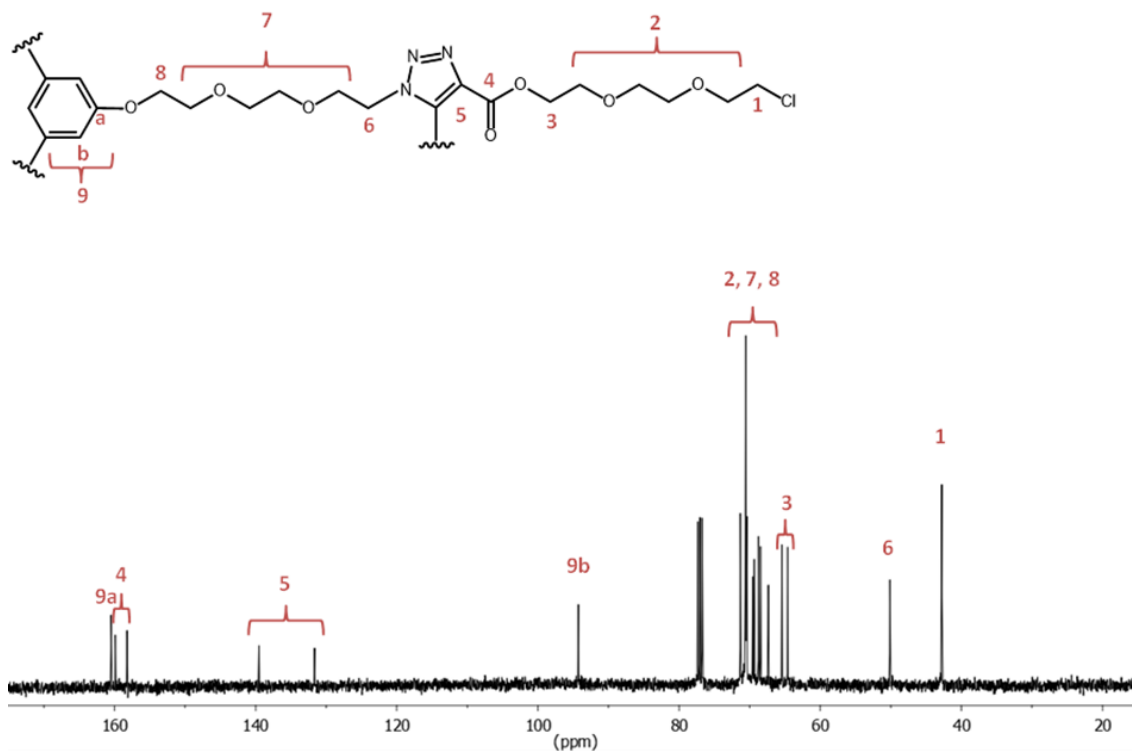


FIGURA 26. ESPECTRO DE ^{13}C -RMN DE TEG[G1]-CL EN CHCl_3

4.2.2 Activación:

En esta etapa tiene lugar la activación de la superficie dendrítica, es decir, se produce la funcionalización del dendrímoro con grupos

La reacción llevada a cabo es una sustitución nucleófila, en la cual el grupo azida (perteneciente a la azida sódica) sustituye al Cl en los extremos de la molécula. Esta transformación genera un producto con una azida terminal en cada una de las cadenas que parten desde las posiciones 4 y 5 de los anillos de triazol, que tras la etapa de purificación, quedará disponible para una nueva etapa de crecimiento.

En esta etapa el disolvente utilizado es DMSO, el cual es capaz de disolver el dendrímoro y sales como la azida sódica.

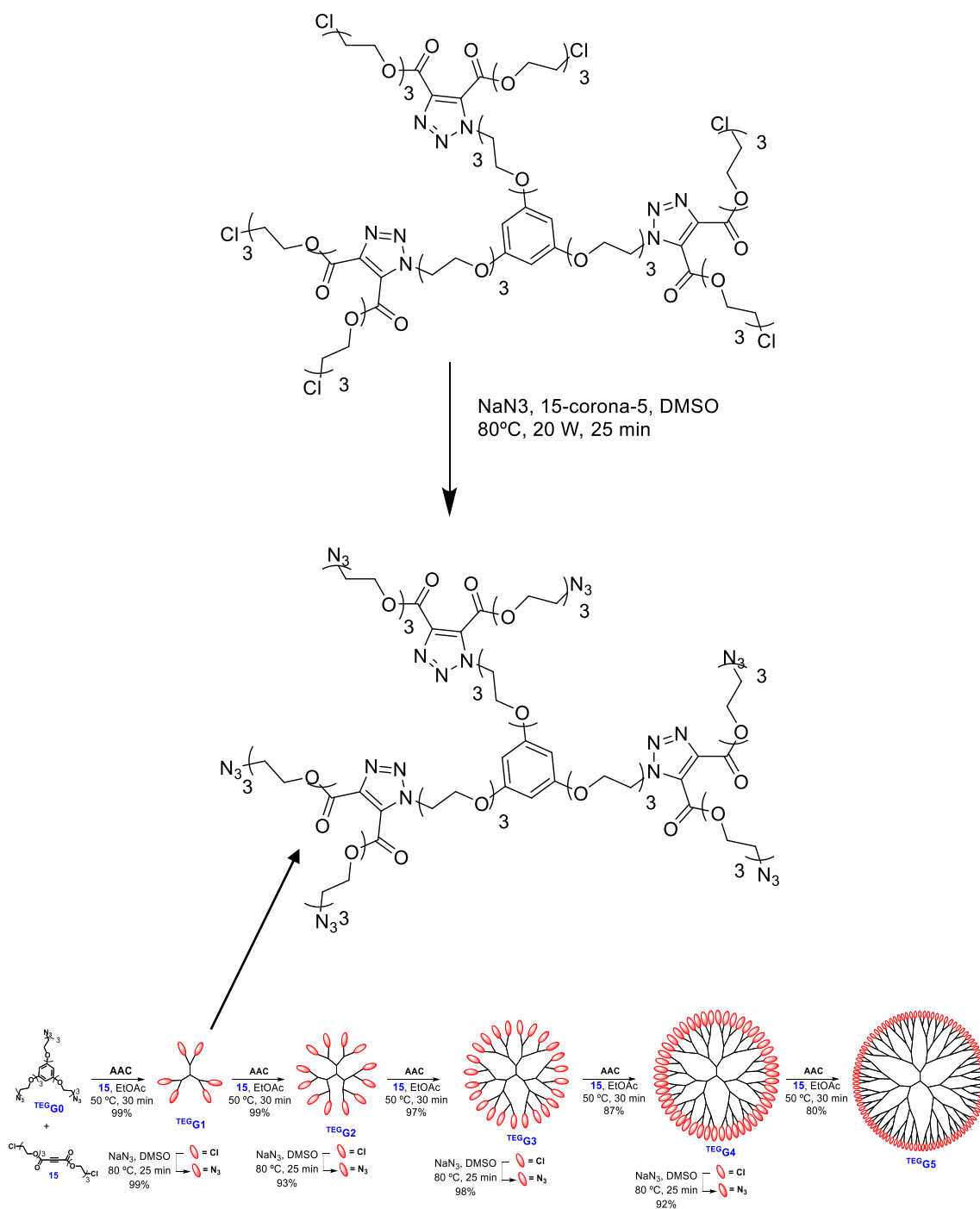


FIGURA 27. REPRESENTACIÓN DEL PROCESO DE SÍNTESIS HASTA LA 5ª GENERACIÓN DENDRÍTICA.

Como se muestra en la Figura 27, repitiendo estas reacciones en un proceso iterativo, se ha conseguido llegar a la quinta generación dendrítica ($\text{TEG}^G[\text{G5}]\text{-Cl}$), logrando altos rendimientos a pesar del elevado número de reacciones. Por lo tanto, esta metodología se muestra como una prometedora herramienta en la síntesis de dendrímeros.

En este caso, la técnica utilizada para comprobar el éxito de la reacción es la Resonancia Magnética Nuclear, mediante la cual se obtuvo el espectro de ^1H -RMN.

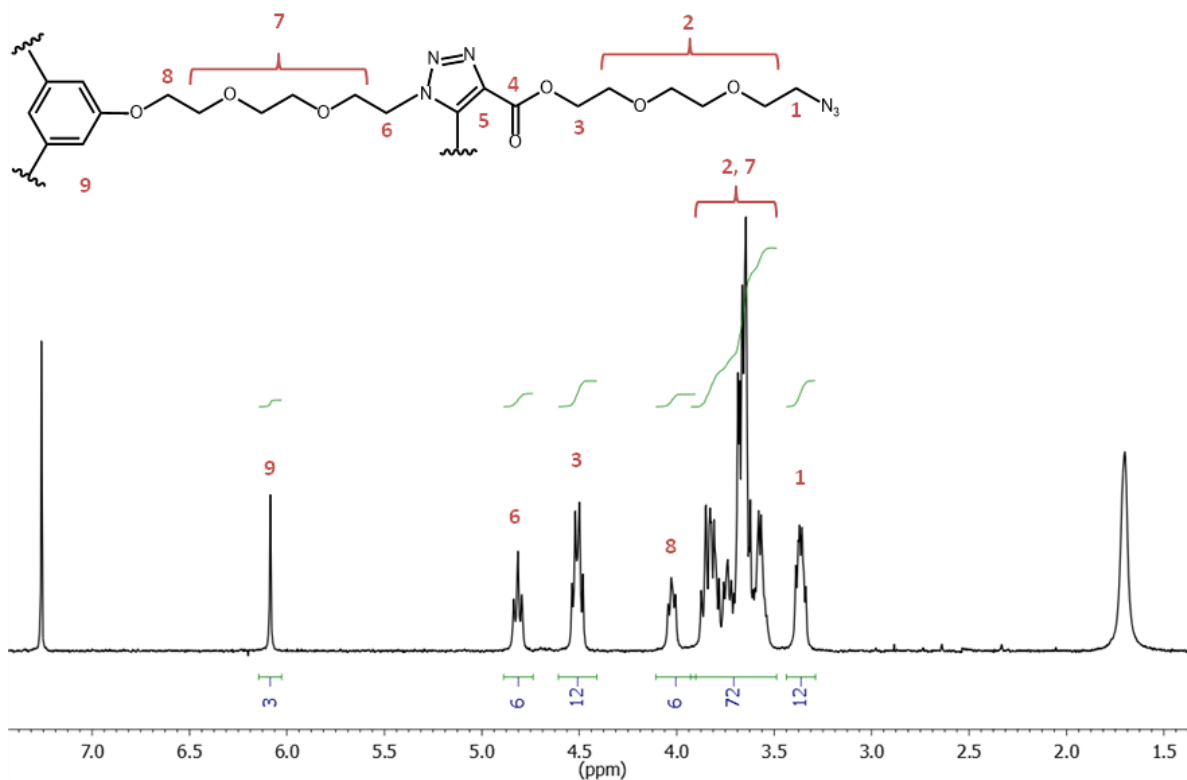


FIGURA 28. ESPECTRO DE ^1H RMN DE TEG[G1]-N₃ EN CDCl₃

En este espectro observamos una nueva señal con un desplazamiento químico de $\delta=3,4$ ppm, que se corresponde con los H en posición α al grupo azida, y es la característica diferenciadora de estos productos frente al reactivo utilizado.

4.3 Etapa de purificación.

El método elegido para purificación de nuestros productos fue MPLC (Medium pressure liquid chromatography). Elegimos este sistema que trabaja a mediana presión debido a que simplifica y agiliza enormemente esta fase. Además nos ayuda a limitar el uso tanto de sílica como de disolventes.

Este equipo consta de aparatos sofisticados como una bomba capaz de inyectar disolventes en gradiente, puertos de inyección de disolventes y muestras, o un detector UV para identificar las fracciones. Las funciones de estos elementos se

controlan desde una consola central en la que el operador puede variar las condiciones de la separación y la duración.

Para nuestros experimentos necesitamos un gradiente de disolventes que parta represente también un gradiente de polaridad, es decir, que parta de un disolvente apolar y que termine con uno polar. Por lo tanto en primer lugar debemos elegir un disolvente de partida apolar, lo normal sería optar por el hexano (disolvente más común en este tipo de procedimientos), sin embargo hemos elegido el heptano. Esta elección se fundamenta en la diferencia entre sus procesos de obtención. Por un lado el hexano se obtiene a gran escala como un producto derivado de la destilación fraccionada del petróleo crudo, lo cual es muy desfavorable desde el punto de vista medioambiental, debido a los numerosos problemas que acarrea la utilización de estos compuestos en todos los ámbitos de la sociedad. Por otra parte, el heptano se obtiene al destilar la resina del pino de Jeffrey (*Pinus Jeffrey* o pino amarillo). Como se puede apreciar la producción de heptano supone un proceso más sostenible y favorable medioambientalmente, y si a esto se le suma la gran similitud de sus propiedades fisicoquímicas con las del hexano, pasa a convertirse en un candidato idóneo para sustituirlo como disolvente, sobretudo en el ámbito de la química “click”, la cual intenta promover el empleo de disolventes limpios (“green solvents”).

Por último, debemos seleccionar el disolvente polar, que constituirá nuestra mezcla de disolventes, será la acetona, compuesto perfectamente soluble con heptano y que junto a este constituye un medio ideal para realizar la purificación de nuestros productos.

Un espectro típico proporcionado por este método es similar al de la Figura 28 en el cual podemos visualizar el espectro de absorción UV, el número de tubo que contiene cada fracción y la composición de la fase móvil a la que eluye cada una. Como se puede observar nuestros productos eluyen a los 8 min y a una composición de eluyente del 60% de acetona en hexano.



FIGURA 29. ILUSTRACIÓN DEL EQUIPO MPLC

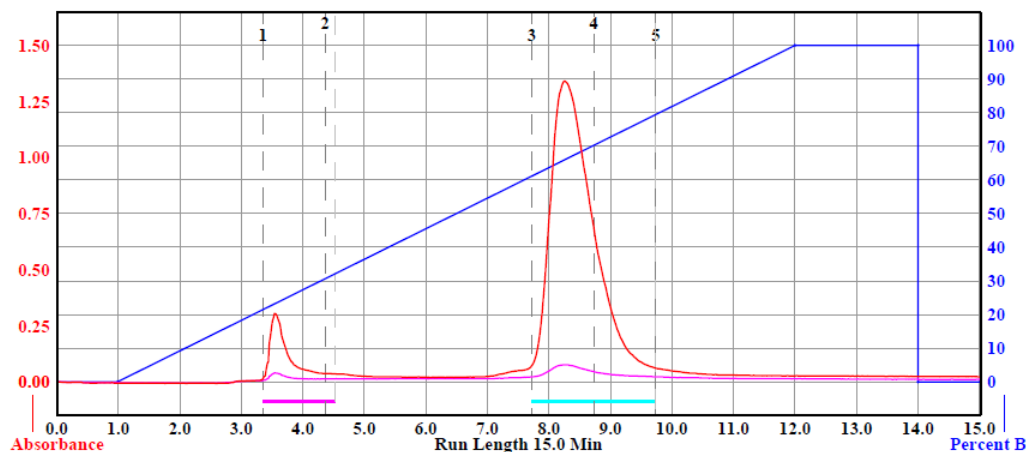


FIGURA 30. ELUGRAMA OBTENIDO EN EL EQUIPO MPLC.

Para confirmar la efectividad de la purificación, muestras de cada uno de los dendrímeros obtenidos tras dicha etapa, se inyectaron en un sistema cromatográfico de exclusión molecular. Este tipo de sistemas realizan la separación de los componentes de las muestras en función del tamaño, y representan cada compuesto como picos en un cromatograma. Para nuestros productos dichos cromatogramas mostraban un único pico, confirmando que los compuestos estaban puros y eran perfectamente monodispersos.

Además, como era de esperas, se detectó una relación entre la generación dendrítica y el tiempo de retención de los compuestos en el sistema de exclusión molecular, la cual se muestra en la Figura 31.

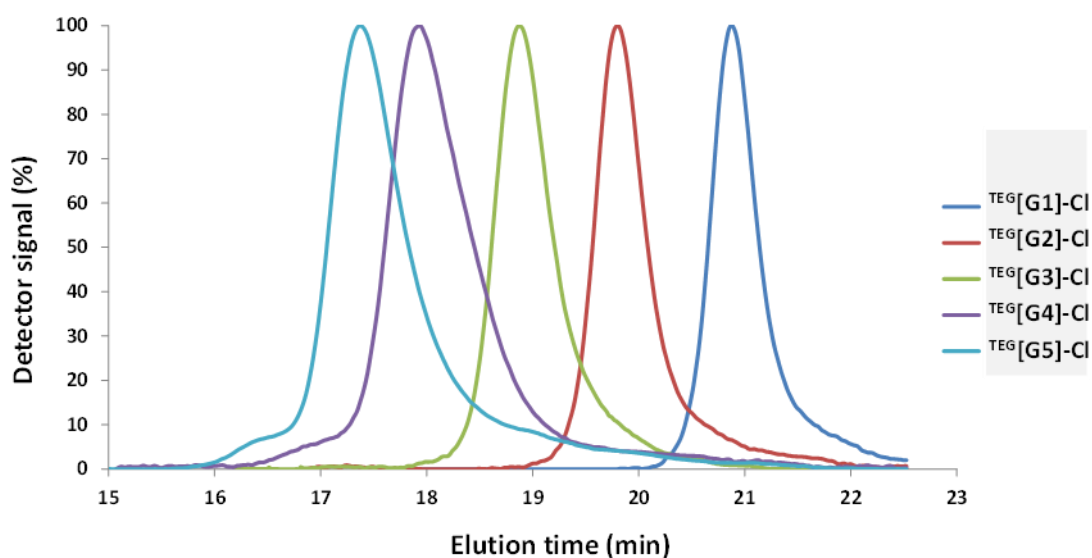


FIGURA 31. REPRESENTACIÓN DE LOS PICOS DEL ELUGRAMA DE LAS DISTINTAS GENERACIONES DENDRÍTICAS FRENTE AL TIEMPO DE ELUCIÓN.

4.4 Elección de disolventes para llevar a cabo la reacción.

Es importante tener en cuenta el tipo de disolvente utilizado, ya que aunque pueda parecer un aspecto con poca relevancia en un trabajo de síntesis, tiene un trasfondo de gran interés. Esto es debido a que debemos elegir un disolvente que interactúe de la manera que nosotros queremos con la radiación microondas, para así poder alcanzar las condiciones de reacción necesarias para que ocurra la transformación deseada. Por lo tanto, diferencia de en las reacciones realizadas con calentamiento convencional, el punto de ebullición pasa a ser un factor secundario en el proceso de elección del disolvente, mientras que el momento dipolar, la constante dieléctrica y el parámetro “pérdida dieléctrica” pasan a un primer plano²⁰.

En la capacidad de absorción de las moléculas influyen varios factores: la constante dieléctrica, el momento dipolar y la pérdida dieléctrica. Tomando como referencia el último parámetro los disolventes pueden agruparse en tres grupos: altamente absorbentes, absorbentes medios y absorbentes débiles.²⁰

Por lo tanto, teniendo en cuenta las condiciones que se necesitan en las reacciones hemos optado por utilizar AcOEt y DMSO. Estos disolventes presentan comportamientos muy distintos al ser irradiados con ondas microondas, el DMSO provoca el calentamiento rápido y acentuado del medio de reacción, es por esto por lo que su utilización se acompaña de un flujo de aire mayor, y la reacción en la que se utiliza ocurre a 80°C.; sin embargo, el AcOEt prácticamente no interactúa con la radiación microondas y por lo tanto las condiciones de reacción resultantes son suaves, a pesar de que reducimos el flujo de aire.

Solvent (bp °C)	Dielectric Constant (ϵ')	Solvent	Tan δ	Solvent	Dielectric Loss (ϵ'')
Water (100)	80.4	Ethylene Glycol	1.350	Ethylene Glycol	49.950
Formic Acid (100)	58.5	Ethanol	.941	Formic Acid	42.237
DMSO (189)	45.0	DMSO	.825	DMSO	37.125
DMF (153)	37.7	2-Propanol	.799	Ethanol	22.866
Acetonitrile (82)	37.5	1-Propanol	.757	Methanol	21.483
Ethylene Glycol (197)	37.0	Formic Acid	.722	Nitrobenzene	20.497
Nitromethane (101)	36.0	Methanol	.659	1-Propanol	15.216
Nitrobenzene (202)	34.8	Nitrobenzene	.589	2-Propanol	14.622
Methanol (65)	32.6	1-Butanol	.571	Water	9.889
NMP (215)	32.2	Isobutanol	.522	1-Butanol	9.764
Ethanol (78)	24.3	2-Butanol	.447	NMP	8.855
Acetone (56)	20.7	2-Methoxyethanol	.410	Isobutanol	8.248
1-Propanol (97)	20.1	o-Dichlorobenzene	.280	2-Butanol	7.063
MEK (80)	18.5	NMP	.275	2-Methoxyethanol	6.929
2-Propanol (82)	18.3	Acetic Acid	.174	DMF	6.070
1-Butanol (118)	17.1	DMF	.161	o-Dichlorobenzene	2.772
2-Methoxyethanol (124)	16.9	1,2-Dichloroethane	.127	Acetonitrile	2.325
2-Butanol (100)	15.8	Water	.123	Nitromethane	2.304
Isobutanol (108)	15.8	Chlorobenzene	.101	MEK	1.462
1,2-Dichloroethane (83)	10.4	Chloroform	.091	1,2-Dichloroethane	1.321
o-Dichlorobenzene (180)	9.9	MEK	.079	Acetone	1.118
Dichloromethane (40)	9.1	Nitromethane	.064	Acetic Acid	1.079
THF (66)	7.4	Acetonitrile	.062	Chloroform	0.437
Acetic Acid (113)	6.2	Ethyl Acetate	.059	Dichloromethane	0.382
Ethyl Acetate (77)	6.0	Acetone	.054	Ethyl Acetate	0.354
Chloroform (61)	4.8	THF	.047	THF	0.348
Chlorobenzene (132)	2.6	Dichloromethane	.042	Chlorobenzene	0.263
o-Xylene (144)	2.6	Toluene	.040	Toluene	0.096
Toluene (111)	2.4	Hexane	.020	o-Xylene	0.047
Hexane (69)	1.9	o-Xylene	.018	Hexane	0.038

Altamente
Absorbentes

Absorbentes
medios

Poco
Absorbentes

FIGURA 32. TABLA DE DISOLVENTES²⁰

5. CONCLUSIONES

- Hemos logrado sintetizar con éxito una unidad de repetición compatible con el método sintético que se quería aplicar.
 - Hemos conseguido sintetizar cinco generaciones dendríticas con altos rendimientos pese al elevado número de reacciones.
 - Hemos mostrado el posible potencial de la química click asistida por microondas aplicada a la síntesis de dendrímeros.
-
- We have managed to synthesize a repeating unit in a successful way, which is compatible with the synthetic method that we wanted to apply.
 - We have been able to synthesize five dendritic generations with high yields despite the large number of reactions.
 - We have shown the possible potential of microwave-assisted click chemistry applied to the synthesis of dendrimers.
-
- Logramos sintetizar con éxito una unidade de repetición compatible co método sintético que queríamos aplicar.
 - Fomos capaces de sintetizar cinco xeracións dendríticas con altos rendementos a pesar do elevado número de reaccións.
 - Amosamos o posible potencial da química click asistida por microondas aplicada á síntese de dendrímeros.

6. BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Roush, W.; Harris, M. Cascade Molecules: A New Approach to Micelles. A -Arbor01. *J. Org. Chem* **1985**, No. 3, 2003–2004.
- (2) Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P. A New Class of Polymers: Starburst-Dendritic Macromolecules. *Polym. J.* **1985**, 17 (1), 117–132. <https://doi.org/10.1295/polymj.17.117>.
- (3) Buhleier, E.; Wehner, W.; Vögtle, F. "Cascade"-and Nonskid-Chain-like" Synthesis of Molecular Cavities Topologies. *Synthesis (Stuttg)*. **1978**, 2, 155.
- (4) Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. Preparation of Polymers with Controlled Molecular Architecture. A New Convergent Approach to Dendritic Macromolecules. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (21), 7638–7647. <https://doi.org/10.1021/ja00177a027>.
- (5) Bosman, A. W.; Janssen, H. M.; Meijer, E. W. About Dendrimers: Structure, Physical Properties, and Applications. *Chem. Rev.* **1999**, 99 (7), 1665–1688. <https://doi.org/10.1021/cr970069y>.
- (6) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2001**, 40 (11), 2004–2021. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5).
- (7) Arseneault, M.; Wafer, C.; Morin, J. F. Recent Advances in Click Chemistry Applied to Dendrimer Synthesis. *Molecules* **2015**, 20 (5), 9263–9294. <https://doi.org/10.3390/molecules20059263>.
- (8) Prof R Huisgen, B. D. Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions [*]. *Angew. Chem. internat. Ed.* **1962**, 75 (1), 565.
- (9) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (9), 3057–3064. <https://doi.org/10.1021/jo011148j>.
- (10) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, 41 (14), 2596–2599. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4).
- (11) Kukwikila, M.; Gale, N.; El-Sagheer, A. H.; Brown, T.; Tavassoli, A. Assembly of a Biocompatible Triazole-Linked Gene by One-Pot Click-DNA Ligation. *Nat. Chem.* **2017**, 9 (11), 1089–1098. <https://doi.org/10.1038/NCHEM.2850>.

- (12) Arseneault, M.; Levesque, I.; Morin, J. F. F.; Wafer, C.; Morin, J. F. F.; Sousa-Herves, A.; Novoa-Carballal, R.; Riguera, R.; Fernandez-Megia, E.; Amaral, S. P.; et al. Assembly of a Biocompatible Triazole-Linked Gene by One-Pot Click-DNA Ligation. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *9* (9), 3933–3940. <https://doi.org/10.1021/ma100785m>.
- (13) Arseneault, M.; Levesque, I.; Morin, J. F. Efficient and Rapid Divergent Synthesis of Ethylene Oxide-Containing Dendrimers through Catalyst-Free Click Chemistry. *Macromolecules* **2012**, *45* (9), 3687–3694. <https://doi.org/10.1021/ma300648r>.
- (14) Rosana, M. R.; Hunt, J.; Ferrari, A.; Southworth, T. A.; Tao, Y.; Stiegman, A. E.; Dudley, G. B. Microwave-Specific Acceleration of a Friedel-Crafts Reaction: Evidence for Selective Heating in Homogeneous Solution. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (16), 7437–7450. <https://doi.org/10.1021/jo501153r>.
- (15) De La Hoz, A.; Díaz-Ortiz, Á.; Moreno, A. Microwaves in Organic Synthesis. Thermal and Non-Thermal Microwave Effects. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34* (2), 164–178. <https://doi.org/10.1039/b411438h>.
- (16) Raviña, M.; De La Fuente, M.; Correa, J.; Sousa-Herves, A.; Pinto, J.; Fernandez-Megia, E.; Riguera, R.; Sanchez, A.; Alonso, M. J. Core-Shell Dendriplexes with Sterically Induced Stoichiometry for Gene Delivery. *Macromolecules* **2010**, *43* (17), 6953–6961. <https://doi.org/10.1021/ma100785m>.
- (17) Sousa-Herves, A.; Sánchez Espinel, C.; Fahmi, A.; González-Fernández, Á.; Fernandez-Megia, E. In Situ Nanofabrication of Hybrid PEG-Dendritic-Inorganic Nanoparticles and Preliminary Evaluation of Their Biocompatibility. *Nanoscale* **2015**, *7* (9), 3933–3940. <https://doi.org/10.1039/c4nr06155a>.
- (18) Doménech, R.; Abian, O.; Bocanegra, R.; Correa, J.; Sousa-Herves, A.; Riguera, R.; Mateu, M. G.; Fernandez-Megia, E.; Velázquez-Campoy, A.; Neira, J. L. Dendrimers as Potential Inhibitors of the Dimerization of the Capsid Protein of HIV-1. *Biomacromolecules* **2010**, *11* (8), 2069–2078. <https://doi.org/10.1021/bm100432x>.
- (19) Sousa-Herves, A.; Novoa-Carballal, R.; Riguera, R.; Fernandez-Megia, E. GATG Dendrimers and PEGylated Block Copolymers: From Synthesis to Bioapplications. *AAPS J.* **2014**, *16* (5), 948–961. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9642-3>.
- (20) L., B. H. P.; D. *Microwave Synthesis, Chemistry at the Speed of Light*; CEM Publishing, 2002.