

Polímeros Dendríticos

Mercedes Marcos^a y José Luis Serrano^{a,b}

Dedicado a la memoria del Profesor Moises Morán, pionero en el estudio de dendrímeros en España

Resumen: Los polímeros dendríticos son una nueva clase de macromoléculas estructuralmente controladas que representan la cuarta clase de arquitecturas poliméricas. La naturaleza monodispersa de algunos de ellos (los dendrímeros) hace que sean materiales muy interesantes para aplicaciones en nanomedicina y nanotecnología. En este artículo, se abordarán los procedimientos de síntesis de estos materiales, haciendo mención especial a la de los dendrímeros. Se estudiarán los dendrímeros y polímeros hiperramificados comerciales y se enumerarán una serie de aplicaciones técnicas y médicas de los mismos.

Palabras clave: Dendrímtero, dendrón, polímero hiperramificado, nanotecnología, nanobiomedicina.

Abstract: Dendritic polymers are a new class of structurally controlled macromolecules which are the fourth class of polymer architectures. The monodisperse nature of some of them (dendrimers) make them interesting materials for nanomedicine and nanotechnology applications. In this paper, the synthetic procedures are presented, emphasizing those of dendrimers. Commercial dendrimers and hyperbranched polymers are presented and finally, a series of technical and medical applications are reviewed.

Keywords: Dendrimer, dendron, hyperbranched polymer, nanotechnology, nanobiomedicine.

Introducción

¿Qué es un polímero dendrítico?

Los polímeros dendríticos son conocidos como la cuarta clase de las arquitecturas poliméricas, y se dividen a su vez en cinco subclases: (1) polímeros hiperramificados al azar, (2) polímeros arborescentes ("Dendrigraft") ó estructuras dendríticas insertadas, (3) dendrones, (4) dendrímeros y (5) tecto(dendrímteros) o megámeros^[1] (Figura 1).

El término "dendrímtero" fue propuesto a principios de 1985 por Tomalia^[2] y proviene del término griego *dendra* que significa árbol. Términos sinónimos son "arborol", propuesto por Newkome,^[3] derivado del término griego arbor que significa rama y moléculas "cascada" utilizado por Vögtle.^[4]

En la década de los 90 se produce un crecimiento explosivo tanto a nivel de publicaciones académicas como de patentes, lo que contribuye a la comercialización de los mismos. De momento sus precios son elevados, aunque se espera que su mayor demanda en el futuro los haga más asequibles.

Los dendrímeros, (Figura 1a) contienen tres elementos estructurales: el *núcleo*, que determina el tamaño, forma, dirección y multiplicidad, la *zona intermedia* formada por las unidades de ramificación y los *grupos funcionales* terminales en la periferia. Cada capa existente entre el núcleo y la periferia determina lo que se conoce como generación de la estructura dendrítica.

Por otra parte estas unidades estructurales pueden dejar cavidades en el interior de la macromolécula dependiendo de las interacciones entre las unidades de ramificación y los grupos funcionales de la periferia.^[1]

Los dendrones, (Figura 1b), también llamados cuñas, son moléculas ramificadas monodispersas que tienen diferentes grupos funcionales en el núcleo y en la periferia. Los dendrones se sintetizan paso a paso, lo que conlleva un aumento exponencial del número de grupos terminales. En el último paso de la síntesis los dendrones se unen desde su punto focal a un núcleo central dando lugar al dendrímtero.

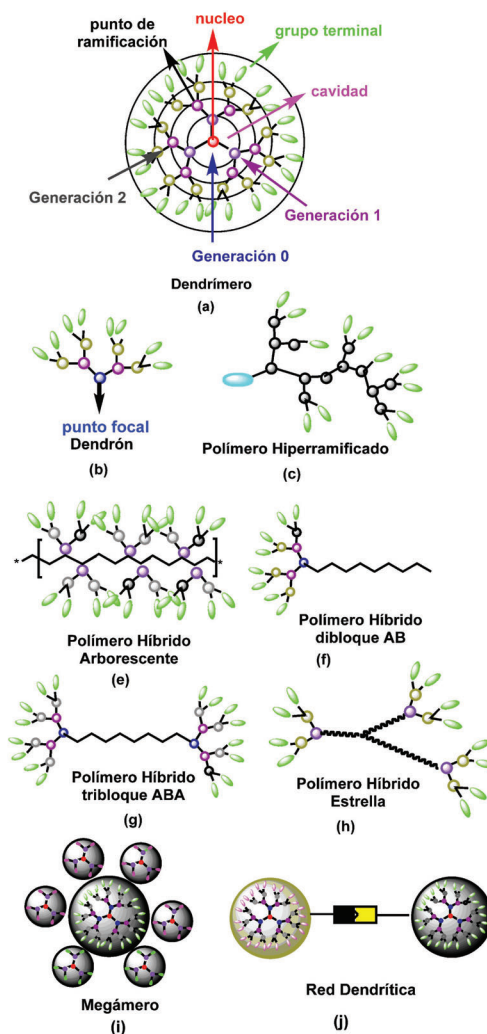


Figura 1. Representación esquemática de diferentes tipos de polímeros dendríticos y macromoléculas híbridas dendríticas-lineales.



M. Marcos



J. L. Serrano

^aInstituto de Ciencia de Materiales de Aragón (CSIC-UZ).

^bInstituto de Nanociencia de Aragón (UZ).

Universidad de Zaragoza-CSIC, 50009-Zaragoza.

C-e: mmarcos@unizar.es

Recibido: 12/02/2009. Aceptado: 01/04/2009.

Los polímeros hiperramificados al azar (Figura 1c), son macromoléculas menos perfectas que los dendrímeros^[5] pero todavía presentan una arquitectura ampliamente ramificada con multitud de grupos terminales. Normalmente la síntesis de los dendrímeros es laboriosa, compuesta por varios pasos que hay que ir purificando cada vez. Por este motivo los polímeros hiperramificados al azar, con un alto número de grupos funcionales y más bajo coste de producción, son una alternativa muy prometedora para muchas aplicaciones cuando éstas toleran la imperfección.^[6]

Los copolímeros híbridos dendríticos-lineales, son estructuras híbridas que combinan dos tipos de arquitectura macromolecular muy diferentes y pueden dividirse en cuatro familias: i) copolímeros dibloque AB (Figura 1f); ii) copolímeros tribloque ABA, a veces referidos como "dumbbell" cuando B es una macromolécula lineal (Figura 1g); iii) copolímeros dendronizados "dendronized" (Figura 1e); iv) copolímeros estrella dendríticos-lineales, (Figura 1h).

Los copolímeros híbridos dendronizados son un tipo de arquitectura formada por una cadena principal rodeada de dendrones como cadenas laterales. El término "dendronized" fue propuesto por Schlüter.^[7]

El término genérico "megámero" fue propuesto por Tomalia y col.^[8] para describir un núcleo catiónico dendrítico rodeado por un caparazón de dendrímeros aniónicos en exceso que da origen a una especie neutra llamada "core-shell tecto(dendrimers)". Los megámeros pueden estar formados por enlaces covalentes (estructura controlada, supermolecular) o construidos al azar (supramolecular). (En la figura 1i puede verse una representación esquemática de un megámero). Los megámeros como los definió Tomalia son casi monodispersos.^[8]

Las "redes dendríticas" (Figura 1j), son polímeros formados por entrecruzamiento de dendrímeros,^[9] fueron sugeridas hace varios años y representan el orden más alto de los ensamblajes macromoleculares. Una red dendrítica se define como la conexión intencionada, a través de enlaces covalentes o no covalentes de múltiples unidades dendríticas (normalmente preconstruidas) dando lugar a estructuras con dimensiones más grandes que las que se obtendrían por preparación de dendrímeros estándar.

Las redes dendríticas pueden dividirse, en principio, por el modo de ensamblaje en: (1) *al azar*, cuando la conexión no es controlada, de forma análoga a la preparación de polímeros clásicos, donde los dendrímeros actúan como monómeros o bloques y se orientan de una manera esencialmente "no sistemática", (2) *ordenada*, cuando existe una conexión controlada de los elementos o bloques. Las redes dendríticas tienen aplicaciones, al igual que los dendrímeros, en diversas áreas de la ciencia de materiales tal como electrónica molecular, ingeniería biomolecular y cristales líquidos por mencionar unas pocas aplicaciones.

Si aceptamos que los dendrímeros pueden ser considerados en esencia como esferas, se puede predecir que las interacciones entre los dendrímeros puede ocurrir en la región exterior (superficie) y la región interior (área interna). Las conexiones dendríticas pueden tener lugar a través de una combinación de estas regiones: a) exterior-exterior de las esferas b) exterior-interior de las esferas c) interior-interior de las esferas.^[9]

Síntesis de los dendrímeros

La síntesis de los dendrímeros puede llevarse a cabo principalmente mediante dos estrategias.^[1] La primera, descrita por Tomalia y col.,^[2,10] llamada "método divergente", es un proceso de síntesis que consiste en una serie de pasos repetitivos partiendo de un núcleo iniciador central. Cada subsiguiente paso de crecimiento representa una nueva "generación" del dendrítico con un mayor diámetro molecular, dos veces el número de sitios reactivos en la superficie y aproximadamente el doble del peso molecular que la generación precedente. (Figura 2a). La segunda estrategia de síntesis fue descrita por primera vez por Fréchet y col.,^[11] se denomina "método convergente". Avanza desde lo que será la superficie funcionalizada del dendrítico hacia un punto focal interior reactivo, dando lugar a la formación de lo que se denomina "dendrón".

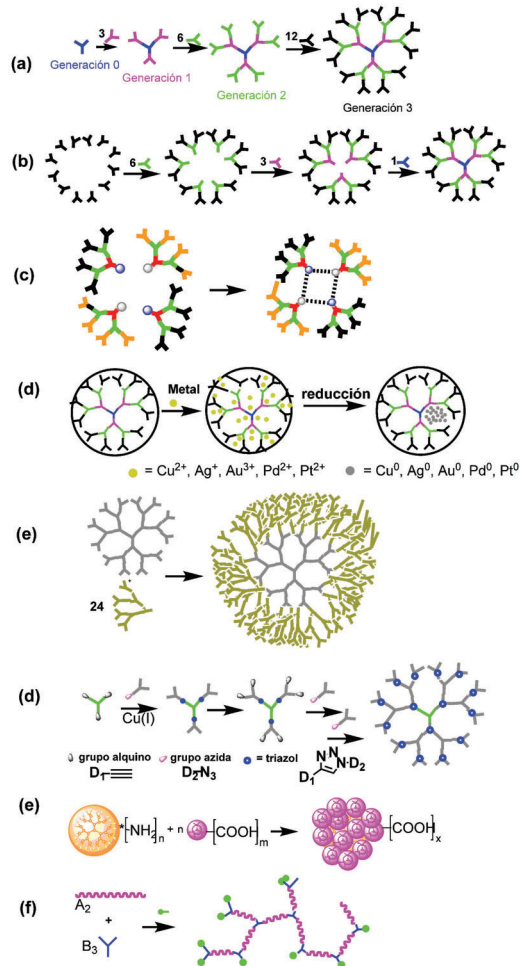


Figura 2. Esquema de los algunos procedimientos de síntesis de polímeros dendríticos: a) divergente, b) convergente, c) por puentes de hidrógeno, d) nanopartículas, e) *lego chemistry*, f) *click chemistry*, g) *megámeros*, h) hiperramificados.

Varios dendrones reaccionan con un núcleo multifuncional para dar lugar al dendrítico. (Figura 2b). La mayoría de las síntesis divergentes requieren un exceso de carga de monómero y separaciones por cromatografía a veces muy lentas y tediosas, en particular para las generaciones altas. Por otro lado las estrategias de síntesis convergente están limitadas a la construcción de dendrímeros de más bajas genera-

ciones debido a la congestión estérica que se produce cuando se unen dendrones de generación alta al núcleo central.

Como continuación del método convergente y con el objetivo de aumentar la producción y eficacia de la síntesis de los dendrímeros han ido apareciendo en la literatura un número de innovaciones y adaptaciones del método: a) método "double-stage", descrito por primera vez por Wooley y col.^[12] que consiste en unir grandes dendrones con alto grado de funcionalización ("hipermonómeros") a la superficie de pequeños dendrímeros ("hipernúcleos") dando lugar a un gran incremento del número de grupos terminales. b) método "double exponential growth" desarrollado por Moore et al. en 1995.^[13] Con esta estrategia se puede preparar rápidamente dendrímeros de alto peso molecular en sólo tres o cuatro pasos, consiste en crecer un dendrón en dos direcciones en la periferia y el punto focal. c) método llamado "orthogonal coupling strategy" descrito por primera vez por Fréchet y col. en el año 1993.^[14] En esta estrategia se usa dos tipos diferentes de dendrones AB₂ que contienen grupos funcionales complementarios, lo que significa que llevan grupos protectores diferentes y cada monómero da lugar a una nueva generación.

Junto con las síntesis descritas, los dendrímeros también pueden formarse por autoensamblaje de dendrones crecidos de forma convergente.^[15] Los dendrones deben contener funciones capaces de formar: a) puentes de hidrógeno b) enlaces a través de un centro metálico ó c) interacciones iónicas, que dan lugar a complejos bien definidos y que presentan estructuras dendríméricas.

Este campo fue explorado en un principio por el grupo de Zimmerman^[16] quien construyó dendrímeros a través de autoensamblaje de dendrones mediante puentes de hidrógeno (Figura 2c). A principios de los 90 los grupos de Balzani^[17] y Newkome^[18] describen la formación de dendrímeros por integración de iones metálicos en la arquitectura dendrítica, (metalodendrimeros).^[19] Esta incorporación puede tener lugar en diferentes partes del dendrimer: a) como núcleo, b) como parte de la unidad repetitiva, c) en la superficie como grupo terminal y d) encapsulado como nanopartículas dendríticas (Figura 2d). Se han descrito metalodendrimeros de níquel, cobre, rodio, paladio, rutenio, titanio, hierro, cobalto, manganeso, iridio y lantánidos entre otros.

Continuando con la búsqueda de un método sintético más simple, recientemente, se han descrito dos nuevas estrategias para la síntesis de dendrímeros. La primera, llamada "lego chemistry", que utiliza núcleos altamente funcionalizados y monómeros ramificados para crear los dendrímeros. Este método ha sido puesto en marcha por Majoral y col.^[20] para preparar dendrímeros derivados de fósforo y permite multiplicar el número de grupos terminales de la superficie, usando monómeros tipo AB₂ y CD₂ en los que A reacciona sólo con D y B reacciona solo con C, la cuarta generación se obtiene en sólo 4 pasos en lugar de ocho etapas que emplearía el método clásico. Estas reacciones no necesitan ningún grupo protector y sólo se obtiene H₂O y N₂ como subproductos. Una segunda estrategia está basada en la llamada "click chemistry"^[21] que permite obtener dendrímeros con varias clases de grupos en la superficie, con gran pureza y alto rendimiento a través de la síntesis de 1,2,3-triazoles por reacción de azidas y alquinos usando Cu (I) como catalizador. Una gran variedad de grupos funcionales son compatibles con este procedimiento y sólo se obtiene NaCl como subproducto mayo-

ritario, por lo que cumple los requisitos para la aplicación a gran escala.

Debido a la complejidad que presenta la estructura de los dendrímeros, éstos se suelen representar mediante una esfera unida por una línea a la función terminal (ver Figura 3 a y b).

Dendrimeros y polímeros hiperramificados comerciales

A pesar de que en los últimos 25 años se ha sintetizado una gran cantidad de series de dendrímeros, en la actualidad sólo se producen en grandes cantidades, y están disponibles comercialmente unos pocos dendrímeros y dendrones y algún polímero hiperramificado en diferentes "generaciones" y con diferentes pesos moleculares y tamaños.

Los dendrímeros "poli(amidoamina)" (PAMAM), son producidos por *Dendritic Nanotechnologies, Inc.*,^[22] (USA) y comercializados en varias generaciones (Figura 3a). Son fabricados siguiendo el método divergente y se sintetizan empezando por un núcleo derivado de una amina, habitualmente amoniaco o 1,2-diaminoetano. Se comercializa desde la generación 0 (4 grupos en la superficie) hasta la generación 10 (4096 grupos en la superficie) cuando los grupos terminales son grupos NH₂. Cuando la reacción se para en el paso de reacción con ácido acrílico, y por consiguiente los grupos terminales de la superficie son ahora grupos -COOH (o carboxilatos de sodio), estamos hablando de generaciones medias (G=0.5 por ejemplo para seis u ocho ramas terminales según el núcleo hasta G=9.5). También son comercializados por la misma casa los dendrímeros derivados del PAMAM con grupos funcionales terminales hidroxilos (-OH) desde G=2 hasta G=10.

Los dendrímeros "poli(propilenimina)" (PPI) son producidos por *Symo-Chem*^[23] (Holanda) y son comerciales las generaciones G=1 hasta G=5 con 4, 8, 16, 32 y 64 grupos NH₂ terminales respectivamente (Figura 3b), se sigue el procedimiento divergente y fue sintetizado por primera vez, de forma independiente, por Mülhaupt^[24] y Meijer.^[25] Se sintetizan empezando por un núcleo derivado de una diamina, normalmente 1,4-diaminobutano.

Los dendrímeros "Priostar" producidos y comercializados por *Dendritic Nanotechnologies, Inc.*,^[22] se construyen a través de una serie de procesos de síntesis repetitivos. El diámetro del dendrimer aumenta de forma lineal mientras que el número de grupos de la superficie aumenta de forma geométrica. Se comercializa con grupos terminales amina, hidroxilo, carboxilato de sodio y epóxido (Figura 3c).

Los dendrímeros "PAMAMOS" suministrados por la casa *Dendritic Nanotechnologies, Inc.*,^[22] son los primeros dendrímeros comerciales que contienen silicio. Tienen una parte interior hidrofílica/nucleofílica consistiendo en PAMAM rodeada exteriormente de grupos derivados de silicio (OS) hidrófobos, lo que da origen al acrónimo PAMAMOS con el que se les conoce. (Figura 3d)

Polymer Factory,^[26] vende cuatro tipos de materiales dendríticos basados en ácido 2,2-bis(metilol) propiónico (bis-MPA), fabricados siguiendo el método convergente: 1) dendrones basados en bis-MPA con 8, 16 o 32 grupos funcionales en la superficie (G= 3, 4, 5 respectivamente). Grupos como -OH, -acetileno, -azida, -COOH, y en el núcleo activo grupos como -COOH -azida, -acrilato, -benzilo etc... 2) dendrímeros, basados en bis-MPA (Figura 3e) que son tridendrones con un

gran número de grupos funcionales en la periferia 12, 24, 48, 96 ($G = 2, 3, 4, 5$), los grupos de la periferia de estos dendrímeros vienen determinados por los grupos periféricos de los dendrones que lo forman. 3) *dendrímeros bifuncionales*, están formados por la unión de dos dendrones que llevan diferentes funciones en la periferia (-OH, -COOH, -N₃, -acetileno, etc..) y 4) *polímeros hiperramificados*, son moléculas menos perfectas pero con estructura altamente ramificada y alto número de grupos funcionales. Están disponibles las generaciones 2, 3, y 4 con 16, 32, 64 grupos OH en la superficie.

Estos materiales son solubles en agua, biocompatibles, biodegradables y no tóxicos lo que los hace muy adecuados para aplicaciones en biomedicina.

El grupo *Perstorp* (Suecia)^[27] suministra los polímeros dendríticos designados con el nombre genérico "*Boltorn Hxs*", nombre comercial de una clase de poliésteres dendríticos con diferentes grados de ramificación (o generaciones)

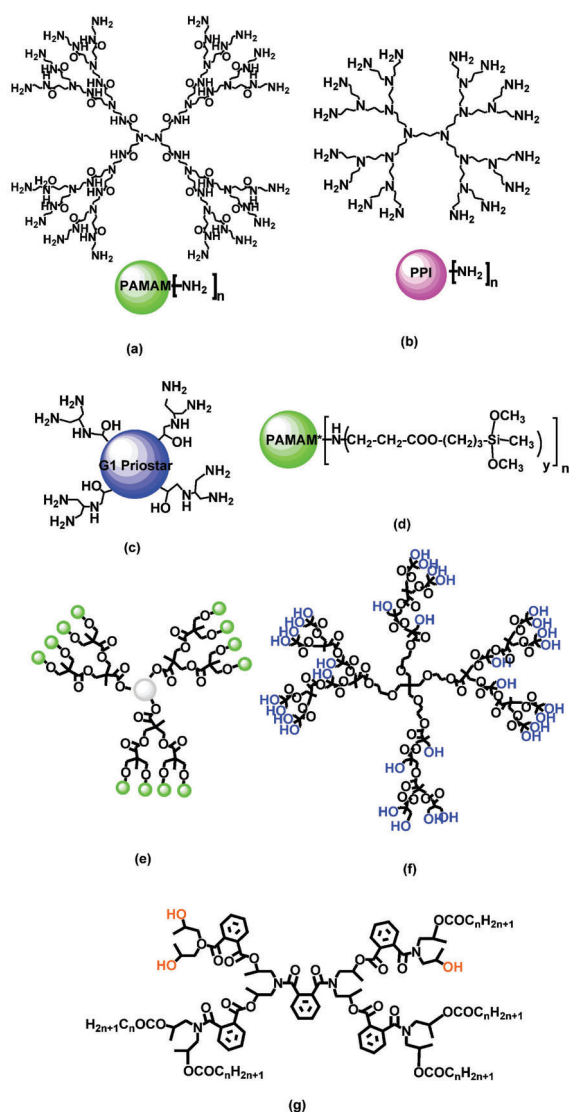


Figura 3. Estructura química de los dendrímeros a) poli(amidoamina) (PAMAM) de la tercera generación, con 16 aminas en la periferia, y b) poli(propilenimina) (PPI) de la tercera generación con 16 aminas en la periferia. c) Priostar primera generación. d) PAMAMOS: primeros dendrímeros comerciales que contienen silicio. e) Dendrimer poliéster alifático basado en el ácido bis-MPA de $G=4$ (48 grupos terminales). f) genérico "*Boltorn Hxs*". g) Molécula "*Hybrane*" (poliésteramida hiperramificada).

que tienen diferente número de grupos hidroxilo en su superficie capaces de ser funcionalizados. Son comerciales, por ejemplo, Boltorn H20 (16 grupos OH), Boltorn H30 (32 grupos OH), Boltorn H40 (64 grupos OH). (Figura 3f). Estos polímeros dendríticos son solubles en agua y son biodegradables y biocompatibles además no son tóxicos.

"*Poliésteramidas hiperramificadas*" (Figura 3g), comercializadas por *DMS Hybrane*^[28] en tres generaciones se designan como Hybrane® 1690, 1500, 1200. Están basadas en un anhídrido cíclico (por ejemplo, succínico etc.) y diisopropanoamina. Se comercializa con los grupos terminales -OH, ésteres de ácidos grasos, -COOH entre otros pudiéndose combinar varios tipos de grupos terminales entre otros.

Recientemente también se comercializan algunos *dendrímeros* derivados de fósforo y polilisinas, a través de *Aldrich Chemistry*.

Propiedades fisicoquímicas de los dendrímeros

Las propiedades fisicoquímicas de los dendrímeros dependen de varios factores y pueden dar lugar a cambios conformacionales, podemos destacar el efecto del crecimiento molecular, efecto del pH, efecto del disolvente, efecto de la concentración y efecto salino.^[1]

Aplicaciones de los polímeros dendríticos^[1, 6, 29, 30, 33]

Los polímeros dendríticos tienen aplicación en campos tan diversos como: Ciencia de Materiales, Ciencia Interfacial, Química Supramolecular, y Biomedicina.

Aplicaciones técnicas

Las aplicaciones técnicas las podemos resumir en los apartados que se recogen a continuación:

1.- Sistemas "Host-Guest" dendríticos. Una de las aplicaciones más importantes de los dendrímeros está relacionada con la posibilidad de encapsular moléculas huésped. Los sistemas "Host-Guest" dendríticos se pueden clasificar de acuerdo con el tipo de interacción entre el huésped y el anfitrión, por ejemplo interacciones electrostáticas, enlace por puentes de hidrógeno o interacciones hidrófobas. A su vez éstos se subdividen de acuerdo con el sitio de reconocimiento molecular, en el núcleo (endo-receptor), en los puntos de ramificación o en la periferia del dendrimer (exo-receptor).^[17b] Los dendrímeros PAMAM y PPI tienen buenas estructuras receptoras debido a su gran tamaño y superficie. La caja dendrítica ("*dendritic box*") "descrita por Meijer y col."^[30] es un ejemplo de estos sistemas, que pueden encapsular un número de moléculas huésped y liberarlas luego por diferentes mecanismos. Esto abre una gran variedad de aplicaciones químicas y bioquímicas. (Figura 4).

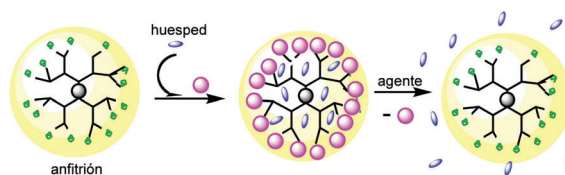


Figura 4. Caja dendrítica.

2.- Dendrimeros fotoactivos

2.1-Dendrimeros fotodireccionables. Se han descrito cajas dendríticas fotodireccionables derivadas de dendrimeros de poli(propilenoimina) ($G=1-4$) que llevan unidos grupos azobenceno, los cuales cuando se irradian con luz sufren reacciones reversibles de fotoisomerización que van acompañadas de grandes cambios geométricos (forma E y Z). La forma E tiene una geometría más o menos lineal mientras que la forma Z tiene una geometría angular.^[31] Se ha encontrado que en DMF el dendrimer de todo E-azobenceno puede cambiar de forma reversible a su forma todo Z cuando se irradia con luz y muestran las mismas propiedades que los derivados monómeros de azobenceno. Estudios llevados a cabo por Balzani^[32] de insertar en el dendrimer moléculas de eosina como huésped han demostrado que (i) la eosina se aloja en el dendrimer y (ii) que la forma Z es mejor anfitrión que la forma E, (iii) la forma Z suprime la fluorescencia de la eosina de manera mucho más eficaz que la E.

2.2-Dendrimeros luminiscentes. La luminiscencia puede ser definida como la emisión de luz ultravioleta (UV), visible (Vis), o cerca del rango de infrarrojo por estados excitados electrónicos de átomos o moléculas. Si unimos luminiscencia con la química de dendrimeros podemos obtener sistemas capaces de presentar funciones muy interesantes, tales como, amplificadores de luz, etc. Las unidades luminiscentes pueden estar unidas covalentemente a diferentes regiones de la estructura dendrítica y también pueden ser encapsuladas de manera no covalente en los huecos del dendrimer o asociados a la superficie del mismo.^[31, 32]

2.3.-Sistemas de captación de luz. Debido a la morfología especial de los dendrimeros, se pueden construir sistemas que actúen como eficientes amplificadores de luz (efecto antena). Los grupos funcionales actúan de cromóforos y pueden estar situados en la periferia, en el punto focal y/o en los puntos de ramificación de la estructura.

Hay dos opciones para el mecanismo de transferencia de energía: una es la transferencia de excitación directa desde los distintos elementos funcionales al núcleo (Figura 5, flechas de color lila), otro es la transferencia sucesiva a través del esqueleto dendrímérico aprovechando la estructura especial de la molécula. (Figura 5, flechas de color rojo).

Esta propiedad permite nuevas aplicaciones de los dendrimeros como, por ejemplo, que puedan ser usados en la amplificación de una señal fluorescente, catálisis, detección de concentraciones ultra bajas, etc. La habilidad de transferencia de energía aumenta con la generación debido al aumento de los grupos cromóforos periféricos.^[32, 33]

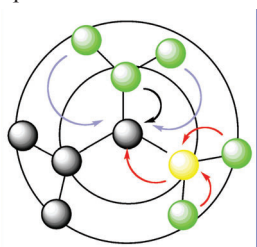


Figura 5. Mecanismo de transferencia de energía.

3.- "Quantum dots" estabilizados por dendrimeros

Quantum dots (QDs) son cristales semiconductores de dimensiones nanométricas, que presentan fluorescencia cuando son excitados por la luz emitiendo colores brillantes, fenómeno

que puede ser importante para varias aplicaciones. La estructura de un ligando dendrónico es ideal para estabilizar los QDs. El empaquetamiento cerrado de los dendrones en forma de cono alrededor de la nanopartícula creará una pantalla en la interfase del metal, la cual puede ser más eficiente en pasar la superficie que la pantalla de ligando tradicional formada por cadenas hidrocarbonadas flexibles o polímeros lineales. El grado de protección del dendón depende del pH y a valores altos de pH depende de los grupos funcionales terminales del dendrimer. Los dendrimeros terminados en grupos carboxilatos dan más alta protección que los aminados y su eficacia luminiscente es significativamente mayor.^[34]

4.-Dendrimeros en catálisis

Se ha descrito que algunos dendrimeros encapsulando metales presentan actividad catalítica, actuando como nanoreactores porosos (Figura 6).

Varios grupos han centrado sus investigaciones en la incorporación o coordinación de fragmentos metálicos (metales de transición) en la periferia de los dendrimeros, actualmente se conoce un amplio espectro de estos metalodendrimeros.^[19, 35] Una de las aplicaciones más interesantes de estas especies es el campo de la catálisis homogénea. Aunque, en general, estos metalodendrimeros están pensados para ser materiales macromoleculares que puedan combinar las ventajas de ambas catálisis, homogénea y heterogénea. Debido a su naturaleza pseudo-esférica y sus posibles conformaciones, las posiciones del metal en estos catalizadores poliméricos, deberían ser fácilmente accesibles por las moléculas sustrato y los reactivos y, por tanto, exhibir características inusuales a las encontradas en catálisis homogénea tal como cinética rápida, especificidad y solubilidad. Debido a su tamaño pueden ser fácilmente eliminados de los productos, por ejemplo por técnicas de ultra-centrifugación.

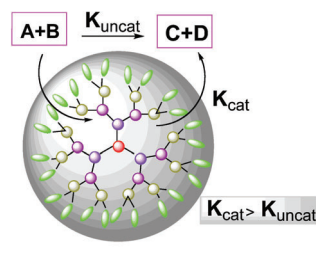


Figura 6. Catálisis en el interior de un dendrimer.

Una de las principales limitaciones de los catalizadores dendríticos es su síntesis, debido a que es necesaria la unión cuantitativa de los ligandos a la periferia. Una solución alternativa sería el anclaje no covalente del catalizador al dendrimer soporte. La naturaleza reversible de este tipo de interacción no covalente permite la refuncionalización del dendrimer, incluso la variación del catalizador durante la catálisis lo que permite su utilización para reacciones en cascada.

5.-Dendrimeros cristales líquidos

En 1992 Virgil Percec publicó el primer ejemplo de un polímero dendrítico cristal líquido.^[36] Los dendrimeros cristal líquido o dendromesógenos han demostrado ser especialmente interesantes en los estudios sobre la relación entre

la estructura de un compuesto y su actividad como cristal líquido. En estos compuestos, la interacción entre las unidades mesógenas puede modificar en buena medida la geometría molecular y por consiguiente, el tipo de mesofase observado, sus propiedades y sus posibles aplicaciones.^[37, 38] Existen dos aproximaciones generales a la síntesis de este tipo de materiales. La primera consiste en la formación de macromoléculas mediante un proceso de crecimiento estructural regular^[39-41] donde las unidades mesógenas se incorporan sucesivamente en las ramas de cada generación del dendrímico (Figura 7a). Ringsdorf^[40] y Percec^[36, 41] han descrito dendrímicos sintetizados según esta primera aproximación. La capacidad de estas macromoléculas para adoptar una forma anisótropa da lugar a la aparición de un orden cristal líquido nemático.

La segunda aproximación sintética se basa en la capacidad reactiva de los grupos funcionales terminales de algunos dendrímicos. Estos grupos pueden reaccionar con moléculas que incorporan funciones específicas, como es el caso de las unidades mesógenas. Esta aproximación permite, por lo tanto, la modulación de las propiedades de los derivados dendrímicos. De este modo, es posible obtener arquitecturas dendríticas que posean propiedades de cristal líquido mediante la introducción de unidades mesógenas con forma de varilla^[42] o con forma de disco^[43] en la periferia del dendrímico de partida. El resultado final es que el núcleo dendrímico primitivo queda rodeado por un "caparazón" de cristal líquido. (Figura 7b)

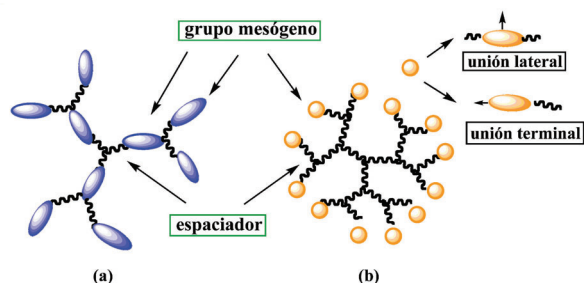


Figura 7. a) Estructura de un dendrímico con unidades mesógenas en las ramificaciones. b) Estructura de un dendrímico con unidades mesógenas en la periferia con los elementos que los constituyen: matriz dendrímica, espaciador y unidades mesógenas (unidas lateral o terminalmente al dendrímico).

Se han descrito polímeros dendríticos cristal líquido para todas las subclases descritas anteriormente: dendrímicos, dendrones, polímeros hiperramificados al azar y polímeros dendríticos de injerto. Los tipos de mesofases que presentan los dendrímicos cristalinos líquidos termótrópos son las mismas que las presentadas por los compuestos de bajo peso molecular (Figura 8): nemáticos, esmécticos (tipo A, C etc.), columnares (hexagonal, rectangular) y fases cúbicas. El que presenten uno u otro tipo de mesofase depende de la estructura, de la generación y de los grupos funcionales del dendrímico o polímero dendrítico.

Los principales tipos de dendrímico cristal líquido descritos son derivados de aminas, como (poli(propilenoiminas) (PPI), amidas, como poli(amidoaminas) (PAMAM), poliésteres, poliéteres y dendrímicos que contienen silicio en su esqueleto, como los carbosilanos (enlaces Si-C), los siloxanos (enlaces Si-O) y los carbosilazanos (enlaces Si-N). La mayoría de los dendrímicos cristal líquido descritos están constituidos por moléculas covalentes neutras, sin embargo recientemente

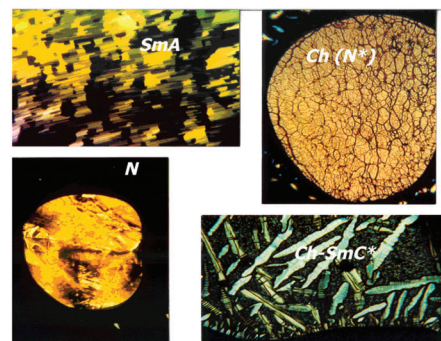


Figura 8. Texturas de las mesofases esméctica A (*SmA*), colestérica (*Ch* ó *N**), nemática (*N*) y transición de fase colestérica a mesofase esméctica C quiral (*SmC**), observadas por microscopio óptico con polarizadores cruzados.

se han descrito ejemplos de dendrímicos cristal líquido iónicos. Se entiende que la fuerza conductora capaz de organizar estos bloques de moléculas iónicas en estructuras ordenadas que dan lugar a conducta mesomórfica es la microsegregación anfífilica que entra en competición con la parte lipofílica de la molécula.^[37-39]

Aplicaciones médicas,^[29, 44-50]

Los dendrímicos son sistemas ideales para aplicaciones en medicina, como el transporte de fármacos (Figura 9) ó de genes, porque aumentan la solubilidad en agua, incrementan el tiempo de vida en circulación, atraviesan ciertos tejidos, mejoran el tránsito a través de las barreras biológicas y presentan un lento metabolismo del fármaco.

Las principales aplicaciones de los dendrímicos en el campo de la biomedicina las podemos dividir según la función que vayan a tener en los siguientes apartados: 1.- Dendrímicos para transporte y liberación controlada de fármacos.^[51] 2.- Dendrímicos como nano-fármacos.^[52] 3.- Dendrímicos como agentes de diagnóstico.^[53] 4.- Dendrímicos para transferencia de genes.^[54] 5.- Dendrímicos para terapia fotodinámica.^[55]

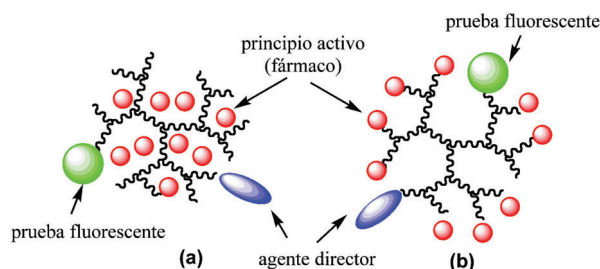


Figura 9. Las dos estrategias principales para el transporte de fármacos usando dendrímicos como vehículos. (a) fármaco como huésped (enlace no covalente) (b) fármaco unido covalentemente al dendrímico.

Biocompatibilidad de los dendrímicos^[56]

Para poder utilizar los dendrímicos como agentes biológicos deben de cumplir una serie de requisitos como: a) no tóxicos, b) no inmunogénicos, c) que puedan atravesar biobarreras (por ejemplo la pared del intestino, de los vasos sanguíneos o las membranas celulares), d) que sean capaces de estar en circulación durante el tiempo necesario para tener un efecto clínico, e) que sean capaces de dar estructuras específicas.

Las propiedades biológicas como toxicidad o inmunogenicidad de un dendrímico están gobernadas en gran medida por

el tamaño del dendrímero y por los grupos funcionales de la superficie del dendrímero. El interior de la estructura dendrítica normalmente es de menor importancia ya que, en general, las interacciones entre el dendrímero y el entorno tiene lugar a través de los grupos expuestos en la superficie del dendrímero, lo que puede permitir al dendrímero penetrar a través de la superficie de la célula por una vía funcional o destructora.

Tipos de dendrímeros biocompatibles^[48]

Las estructuras de dendrímeros biocompatibles más utilizadas para aplicaciones biomédicas son principalmente: a) Poli(amidoamina) (PAMAM) b) Poli(propilenimina) (PPI). c) dendrímeros derivados de poliariil-éteres. d) dendrones de polilisina. e) dendrímeros poliéster basado en el ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico. f) dendrímeros poliéster basados en glicerol y ácido succínico g) polímeros hiperramificados derivados de poliglicerol (Figura 10).

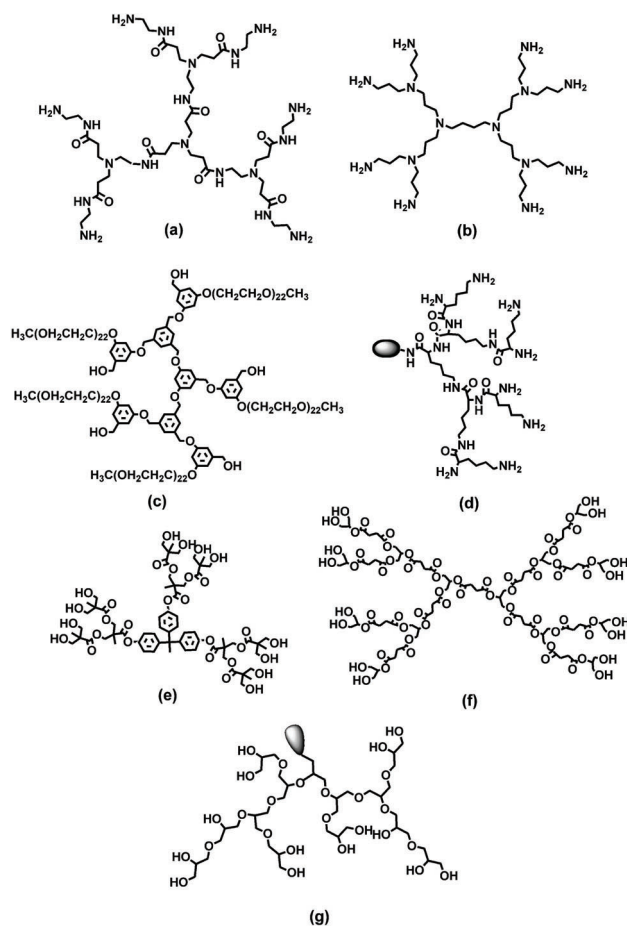


Figura 10. Estructuras de dendrímeros biocompatibles que se han utilizado para aplicaciones en liberación de fármacos.

Medicinas basadas en dendrímeros^[47]

En la actualidad se están desarrollando varios productos basados en dendrímeros para el tratamiento y diagnóstico de una amplia variedad de enfermedades.

La firma australiana *Starpharma* ha desarrollado un gel (*VivaGel*®) cuyo componente activo es un dendrímero de polilisina, desarrollado para prevenir la transmisión del VIH. Ha funcionado también en estudios en animales para la prevención de otras enfermedades de transmisión sexual como el herpes genital y la clamidia. La misma firma está desarrollan-

do dendrímeros activos por vía inhalatoria frente al virus sincitial respiratorio y patógenos emergentes como el coronavirus que produce el síndrome respiratorio severo agudo (SARS).

SuperFect®, desarrollado por *Qiagen*, es un reactivo de transfección formado por dendrímeros activos, que puede transportar cantidades más grandes de material genético que los virus modificados para terapia genética. Los laboratorios de la "*US Army Research*" han desarrollado un sistema de diagnóstico basado en dendrímeros para la detección de antrax (llamado *Alert Ticket*™). Y por último, "*Dade Behring*" ha comercializado un sistema basado en dendrímeros (denominado *Stratus*® *CS*) que sirve para el diagnóstico rápido de dolencias cardíacas.

Conclusiones

El objetivo de este trabajo ha sido proporcionar una visión general de los tipos de polímeros dendríticos, su síntesis y algunas propiedades y aplicaciones, así como citar los polímeros dendríticos comerciales. Los dendrímeros y los polímeros hiperramificados representan una clase relativamente nueva de materiales con propiedades de solubilidad mejoradas y un alto grado de control sobre su arquitectura molecular y sus dimensiones comparados con los polímeros lineales tradicionales. Estos compuestos tienen en la superficie un gran número de grupos funcionales, lo que hace que sean útiles en aplicaciones en campos tan diversos como la ciencia de materiales y la biomedicina. Los agentes activos pueden estar encapsulados en el interior de los dendrímeros, pueden estar químicamente unidos o físicamente absorbidos en la superficie del dendrímero, con la opción de adaptar las propiedades de los esqueletos dendríticos a las necesidades específicas del material activo en sus aplicaciones. Los recientes éxitos en la simplificación de la síntesis de dendrímeros han dado lugar a una amplia variedad de compuestos dendríticos, al mismo tiempo que han reducido el coste de su producción. Por otro lado la fusión entre la química de dendrímeros y el concepto de autoensamblaje ha dado lugar a nuevas posibilidades en la construcción de estructuras dendríticas reduciendo el tiempo y el esfuerzo en su preparación.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto *CTQ2006-15611-CO2-01*), a la UE (*7th FP - THE PEOPLE PROGRAMME. The Marie Curie Actions - ITN, N° 215884-2*) y al Gobierno de Aragón por financiar nuestras investigaciones.

Bibliografía

- [1] a) D. A. Tomalia, J. M. J. Fréchet, *J. Polym. Sci. A-Polym. Chem.* **2002**, *40*, 2719–2728. b) J. M. J. Fréchet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and other Dendritic Polymers*, Wiley Series in Polymer Science. Wiley: Chichester, England, **2002**. c) G. R. Newkome, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendrimers and Dendrons: Concepts, Synthesis, Applications*. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2001**.
- [2] D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J.* **1985**, *17*, 117–132.
- [3] G. R. Newkome, Z. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2004–2006.
- [4] E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis*, **1978**, 155–158.
- [5] a) Y. H. Kim, *J. Polym. Sci. A-Polym. Chem.* **1998**, *36*,

- 1685–1698. b) K. Inoue, *Prog. Polym. Sci.* **2000**, *25*, 453–571.
- [6] C. Gao, D. Yan, *Prog. Polym. Sci.* **2004**, *29*, 183–275.
- [7] a) A. A. Schlüter, *Top. Curr. Chem.* **1998**, *197*, 165–191, b) A. A. Schlüter, J. P. Rabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 863–883.
- [8] a) J. Li, D. R. Swanson, D. Qin, H. M. II, Brothers, L. Piehler, D. A. Tomalia, D. J. Meier, *Langmuir*, **1999**, *15*, 7347–7350. b) D. A. Tomalia, D. R. Swanson, *Dendrimers and other Dendritic Polymers*, Wiley Series in Polymer Science. Wiley: Chichester, England, **2002**. pp 617–629.
- [9] G. R. Newkome, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendrimers and Dendrons: Concepts, Synthesis, Applications*. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2001**. pp 539–562.
- [10] D. A. Tomalia, *Macromol. Symp.* **1996**, *101*, 243–255.
- [11] a) C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638–7647. b) S. M. Grayson, J. M. J. Fréchet, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3819–3867.
- [12] K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4252–4261.
- [13] T. Kawaguchi, K. L. Walker, C. L. Wilkins, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2159–2165.
- [14] R. Spindler, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1993**, *1*, 913–918.
- [15] T. Emrick, J. M. J. Fréchet, **1999**, *4*, 15–23.
- [16] a) S. C. Zimmerman, F. Zeng, D. E. C. Reichert, S. V. Kolotuchin, *Science*, **1996**, *271*, 1095–1098. b) F. Zeng, S. C. Zimmerman, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1681–1712.
- [17] a) G. Denti, S. Campagna, S. Serroni, N. Ciano, V. Balzani, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2944–2950. b) V. Balzani, A. Juris, M. Venturi, S. Campagna, S. Serroni, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 759–833.
- [18] G. R. Newkome, R. Günther, C. N. Moorefield, F. Cardullo, L. Echegoyen, E. Pérez-Cordero, H. Luftmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2023–2026.
- [19] a) G. R. Newkome, E. F. He, C. N. Moorefield, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1689–1746. b) I. Cuadrado, M. Moran, C. M. Casado, B. Alonso, L. Losada, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *395*, 193–195. c) C. B. Gorman, J. C. Smith, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 60–71. d) D. Astruc, F. Chardac, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2991–3024.
- [20] a) V. Maraval, J. Pyzowski, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6043–6046, b) V. Maraval, R. Laurent, P. Marchand, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2458–2471.
- [21] a) P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Fréchet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928–3932. b) H. Nandivada, X. i Jiang, J. Lahann, *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 2197–2208.
- [22] <http://www.dnanotech.com>
- [23] <http://www.Symo-Chem.nl>
- [24] C. Wörner, R. Mülhaupt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1306–1308.
- [25] E. M. M. De Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1308–1311.
- [26] <http://www.polymerfactory.com>
- [27] <http://www.Perstorp.com>
- [28] <http://www.DMS.com>
- [29] B. Helms, E. W. Meijer, *Science* **2006**, *313*, 929–930.
- [30] JFGA. Jansen, EMM. de Brabander- van den Berg, E. W. Meijer, *Science* **1994**, *266*, 1226–1229.
- [31] F. Vögtle, S. Gestermann, R. Hesse, H. Schwierz, B. Windisch, *Prog. Polym. Sci.* **2000**, *25*, 987–1041.
- [32] P. Ceroni, G. Bergamini, F. Marchioni, V. Balzani, *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 453–473.
- [33] a) J. M. J. Fréchet, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, 4782–4787. b) J. M. J. Fréchet, *J. Pol. Sci. Part A Polymer Chemistry*, **2003**, *41*, 3713–3725.
- [34] B. Huang, D. A. Tomalia, *J. Luminescence*, **2005**, *111*, 215–223.
- [35] S.-H. Hwang, C. D. Shreiner, Ch. N. Moorefield, G. R. Newkome, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1192–1217.
- [36] V. Percec, M. Kawasumi, *Macromolecules*, **1992**, *25*, 3843–3850.
- [37] B. Donnio, D. Guillon, *Adv. Polym. Sci.*, **2006**, *201*, 45–155.
- [38] M. Marcos, R. Martín-Rapún, A. Omenat, J. L. Serrano, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1889–1901.
- [39] S. A. Ponomarenko, N. I. Boiko, V. P. Shibaev, *Polym. Sci., Ser. C* **2001**, *43*, 1–45.
- [40] S. Bauer, H. Fisher, H. Ringsdorf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, *32*, 1589–1591.
- [41] a) V. Percec, J. Heck, G. Johansson, D. Tomazos, M. Kawasumi, P. Chu, G. Ungar, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1994**, *254*, 137. b) V. Percec, P. Chu, G. Ungar, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11441–11454.
- [42] J. Barberá, M. Marcos, J. L. Serrano, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1834–1840.
- [43] M. D. McKenna, J. Barebrá, M. Marcos, J. L. Serrano, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 619–625.
- [44] a) S.-E. Stiriba, H. Frey, R. Haag, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1329–1334. b) F. Aulenta, W. Hayes, S. Rannard, *Eur. Polym. J.* **2003**, *39*, 1741–1771. c) S. Svenson, D. A. Tomalia, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, *57*, 2106–2129.
- [45] U. Boas, J. B. Christensen, P. M. H. Heegaard, *Dendrimers in Medicine and Biotechnology*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge CB4 0WF, UK, **2006**.
- [46] B. Klajnert, M. Bryszewska, *Dendrimers in Medicine*, Nova Science Publishers, Inc., New York, **2007**.
- [47] I. J. Majoros, J. R. Baker Jr., *Dendrimer-Based Nanomedicine*, Pan Stanford Publishing Pte. Ltd. Singapore 596224, **2008**.
- [48] E. R. Gilles, J. M. J. Fréchet, *Drug Discov. Today* **2005**, *10*, 35–43.
- [49] W.-D. Jang, K. M. K. Selim, C.-H. Lee, I.-K. Kang, *Prog. Polym. Sci.* **2009**, *34*, 1–23.
- [50] R. Kumar Takede, P. Vijayarai Kumar, N. Kumar Jain, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 49–87.
- [51] A. D'Emanuele, D. Attwood, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, *57*, 2147–2162.
- [52] U. Boas and P. M. H. Heegaard, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 43–63.
- [53] S. Langereis, A. Dirksen, T. M. Hackeng, M. H. P. Genderen, E. Meijer, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1152–1160.
- [54] a) C. Dufès, I. F. Uchegbu, A. G. Schätzlein, *Adv Drug Deliv Rev.* **2005**, *57*, 2177–2202. b) L. A. Kubasiak and D. A. Tomalia, in M. M. Amiji, ed., *Polymeric Gene Delivery: Principles and Applications*, CRC Press, Boca Raton, Flor., **2004**, pp. 133–157.
- [55] N. Nishiyama, W.-D. Jang, K. Kataoka, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1074–1082.
- [56] Duncan R, Izzo L., *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, *57*, 2215–2237.