



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 350 675**

② Número de solicitud: 201031349

⑤ Int. Cl.:
C07C 15/54 (2006.01)
C07C 33/28 (2006.01)
C08F 38/02 (2006.01)
C08L 49/00 (2006.01)
C09D 149/00 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **10.09.2010**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2011**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
26.01.2011

⑦ Solicitante/s:
Universidade de Santiago de Compostela
Edificio Emprendia - Campus Sur
15782 Santiago de Compostela, A Coruña, ES

⑦ Inventor/es: **Regueira, María;**
Urzúa, Julio;
Torneiro, Mercedes y
Mouriño, Antonio

⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Estructuras dendríticas en base a tetraarilmetano.**

⑤ Resumen:

Estructuras dendríticas en base a tetraarilmetano. La presente invención se refiere a dendrímeros de fórmula I constituidas por unidades tetraédricas con rigidez radial de tetrafenilmetano de tipo AB₃ enlazadas entre sí mediante conectores lineales rígidos.

También se refiere a los dendrones de fórmula II intermedios y a un procedimiento muy versátil para la preparación de los dendrímeros de fórmula I.

ES 2 350 675 A1

DESCRIPCIÓN

Estructuras dendríticas en base a tetraarilmetano.

5 Sector de la técnica

La presente invención se refiere a nuevos materiales útiles en el campo de la nanotecnología, en concreto se refiere a estructuras dendríticas.

10 Antecedentes

Los tetraarilmetanos en general y el tetrafenilmetano en particular son importantes bloques de construcción moleculares, muy utilizados como núcleo en la síntesis de nuevos nanomateriales por su geometría tetraédrica, y su rigidez radial, lo que les proporciona gran cantidad de aplicaciones. Entre las más destacadas se encuentran: la síntesis de tripodafirinas nanométricas, utilizadas en la microscopía de sonda de barrido (STM) (Rukavishnikov L, Petukhov AV, Zaikova PA, Keana TO. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3631-3634), la formación de cristales líquidos y de materiales emisores de luz (OLEDs) o transportadores de carga (Yeh H, Lee R, Chan L, Lin T, Chen C, Tao Y. *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 2788-2796) y la preparación de materiales fluorescentes solubles en agua, utilizados en el campo del diagnóstico clínico (Toutchkine A, Kraynov V, Hahn K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4132-4145).

El tetrafenilmetano también se ha utilizado como núcleo en la construcción de dendrímeros, por ejemplo ciertos dendrímeros de polifenileno (U.-M. Wiesler, A. J. Berresheim, F. Morgenroth, G. Lieser, K. Mullen. *Macromolecules* **2001**, *34*, 187-199).

En la bibliografía se describen tres tipos principales de dendrímeros rígidos, así como las ventajas que estos presentan de cara a sus aplicaciones, en comparación con los dendrímeros convencionales construidos con unidades flexibles: forma persistente, permiten localizar los grupos funcionales terminales en la periferia del dendrímero, en ciertos casos la densidad aumenta desde el núcleo hasta la periferia, y pueden formar huecos o cavidades en su interior. Estos dendrímeros rígidos están constituidos por unidades aromáticas tipo AB₂ conjugadas directamente o a través de triples enlaces, por lo que la rigidez es parcial, se trata de rigidez local o radial de las subunidades repetitivas, que se traduce en la limitación del número de conformaciones accesibles para la estructura global.

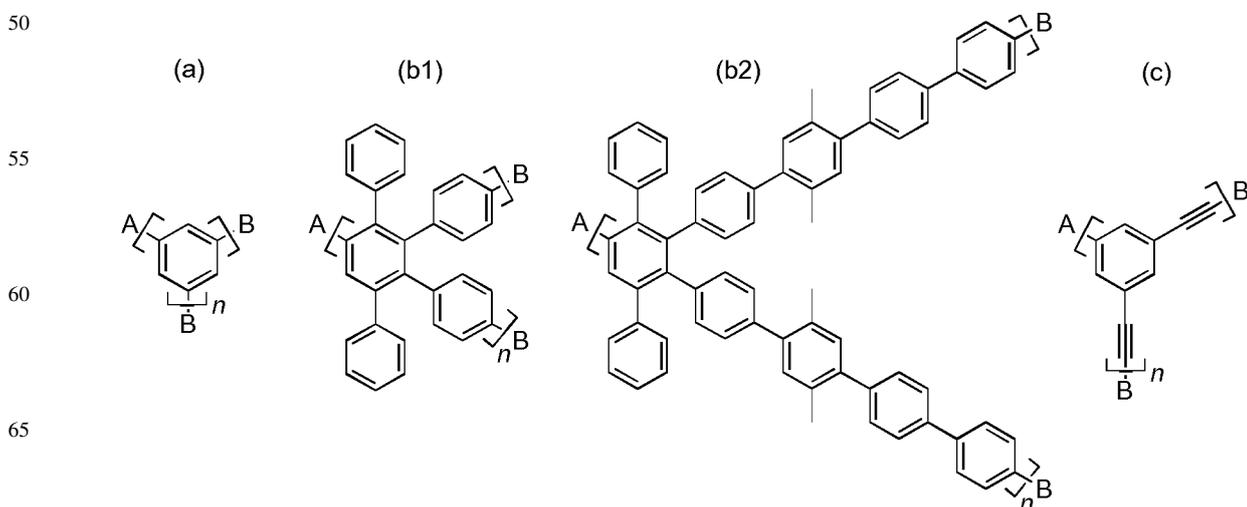
Estos tres tipos de estructuras dendríticas son las siguientes:

35 (a) polifenilenos, derivados de trifenilbenceno (Miller T.M., Neenan T.X., *Chem. Mater.* **1990**, *2*, 346-349; Miller T.M., Neenan T.X., Zayas R., Bair H.E., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1018-1025)

(b) derivados de pentaarilbenceno y análogos (Wiesler U, Berresheim AJ, Morgenroth F, Lieser G, Mullen K. *Macromolecules* **2001**, *34*, 187-199; Andreitchenko, E.V., Clark, Jr., G.C., Bauer, R.E., Lieser, G., Mullen, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6348-6354)

(c) polifenilenoetilenos (Z. Xu, M. Kahr, K. L. Walker, C. L. Wilkins, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4537-4550).

45 A continuación se representan las unidades ramificadas de repetición de estos tres tipos de dendrímeros rígidos, donde A corresponde al punto por donde la unidad se une al núcleo o a la unidad anterior más próxima al núcleo, y B corresponde a los puntos por donde se unen nuevas unidades correspondientes a la capa o generación siguiente del dendrímero o las unidades periféricas del dendrímero.



En los dendrímeros mencionados anteriormente sus unidades presentan movilidad restringida, ya que solo son posibles las rotaciones alrededor de enlaces sencillos C-C entre anillos aromáticos o entre anillos y grupos etinileno, lo que convierte al dendrímero en una estructura mucho más rígida que los dendrímeros convencionales con enlaces alifáticos. Sin embargo, al estar constituidos por unidades planas, estas estructuras plantean el problema de que no resulta fácil controlar la forma global del dendrímero (Wiesler U, Berresheim AJ, Morgenroth F, Lieser G, Mullen K. *Macromolecules* **2001**, 34, 187-199).

Los dendrímeros de tipo (a) y (c) se basan en la utilización de bencenos 1,3,5-sustituídos como puntos de ramificación. Unas unidades pueden girarse respecto a otras debido a la movilidad rotacional alrededor de enlaces sigma C-C, y la estructura global teóricamente adquiere forma globular para evitar la congestión estérica. Sin embargo, se ha visto por análisis de rayos X que es posible que estas estructuras se aplanen formando moléculas con forma de disco. Los dendrímeros de tipo (b) se basan en la utilización de bencenos 1,3,4-sustituídos como puntos de ramificación. Poseen, por lo tanto, cadenas lineales de *para*-polifenileno. Las cadenas más largas comienzan en el núcleo y terminan en la superficie de la molécula. Cada dos anillos empieza una nueva cadena más corta (cada 5 anillos en las estructuras expandidas (b2)). Además, el ángulo entre las cadenas es siempre 60°, por lo que la distribución de anillos aromáticos está limitada a regiones definidas dentro de la molécula y tiene que haber regiones dentro del dendrímero que estén vacías y otras que estén densamente pobladas, según los autores. La forma global de la estructura depende en gran medida de la unidad utilizada como núcleo y se propone que el tetrafenilmetano, en comparación con otros núcleos, proporciona una estructura más rígida necesaria para tener moléculas con forma persistente. No obstante, estos dendrímeros todavía adolecen de la falta de una geometría tridimensional bien definida en los puntos de ramificación.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona estructuras dendríticas constituidas por unidades tetraédricas con rigidez radial de tetrafenilmetano de tipo AB₃ enlazadas entre sí mediante conectores lineales rígidos. Debido a estas características, las estructuras dendríticas de la invención tienen una estructura tridimensional nueva.

Las estructuras dendríticas de la invención presentan además las siguientes características:

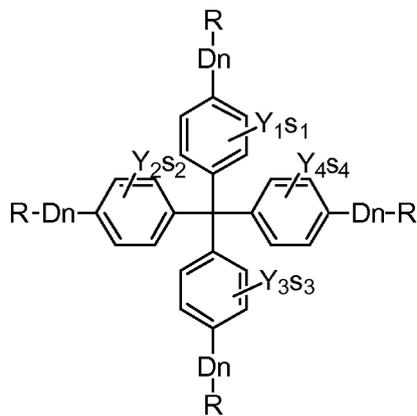
1. Poseen canales o cavidades interiores bien definidos, incluso para bajas generaciones (2-4).
2. Poseen forma globular persistente, incluso para generaciones bajas (2-4). El dendrímero de generación 1 posee forma de estrella.
3. Los grupos funcionales terminales están posicionados en la periferia del dendrímero.

Una ventaja de estas estructuras dendríticas es que es posible su funcionalización y/o sustitución y/o conjugación en el interior y/o en la periferia.

Una ventaja adicional es que se puede lograr un alto control del tamaño de la estructura global, el tamaño de los canales o cavidades interiores, el tamaño de los poros en la superficie del dendrímero (la boca o entrada de los canales), en función del número de generaciones de la estructura y la naturaleza de las unidades tetraédricas y los conectores.

Además, el hecho de que estas características se logren para generaciones bajas tiene la ventaja de que estos dendrímeros se puede obtener en una síntesis más corta.

Así, en un aspecto la invención se dirige a un compuesto de fórmula (I)



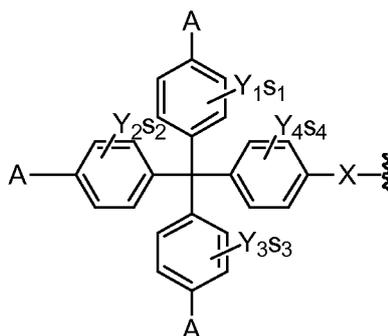
ES 2 350 675 A1

donde

n representa el número de capas de la unidad de repetición D y es un valor que se selecciona entre 1, 2, 3 y 4,

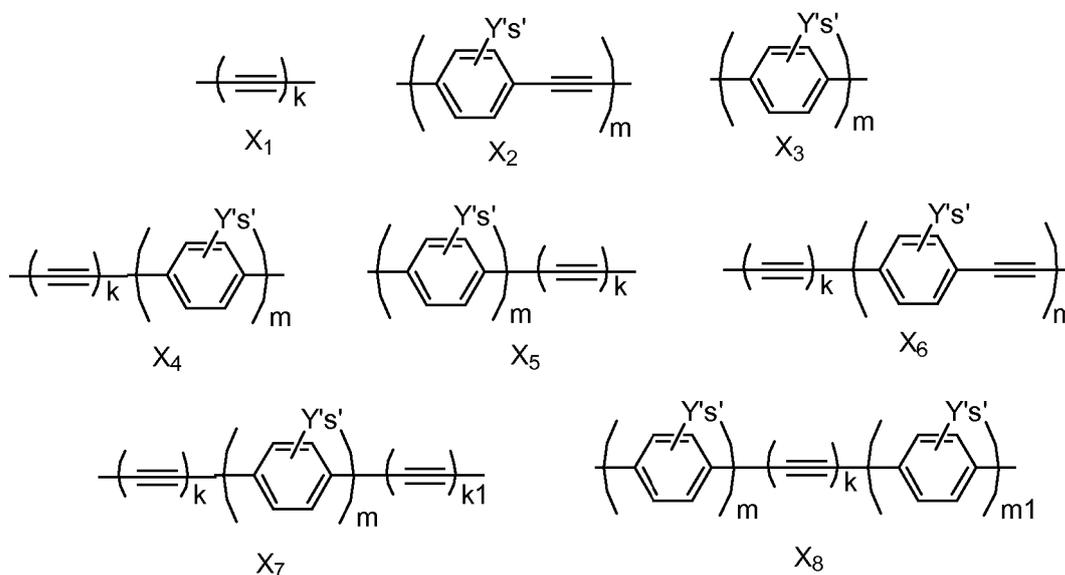
R se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, alcoxilo, tioalcoxilo, amino, alquilcarboxilo, alcocarbonilo, $-\text{CO}_2\text{H}$, aminocarbonilo, nitro, CF_3 , $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p\text{-OH}$, $-(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_p\text{-OH}$, donde p tiene un valor entre 1 y 100, $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_j\text{-OCH}_3$, $-(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_j\text{-OCH}_3$, donde j tiene un valor entre 1 y 10,

D representa una unidad de repetición con la siguiente fórmula, que se selecciona independientemente para cada capa



A representa un enlace sencillo que une esta unidad de repetición D con otra unidad de repetición D, o con R,

X se selecciona de entre el grupo constituido por



m y m1 se seleccionan independientemente entre 1, 2, 3 ó 4,

k y k1 se seleccionan independientemente entre 1, 2, 3 ó 4,

s' es 1, 2, 3, 4,

Y' se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, alcoxilo, tioalcoxilo, amino, alquilcarboxilo, alcocarbonilo, $-\text{CO}_2\text{H}$, aminocarbonilo, nitro y CF_3 ,

cada Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no

ES 2 350 675 A1

sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, alcoxilo, $-(OCH_2CH_2)_j-OCH_3$, donde j tiene un valor entre 1 y 10, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, $-CO_2H$ y amino,

5 cada s_1, s_2, s_3, s_4 se selecciona de forma independiente de entre 1, 2, 3, 4.

En otro aspecto, la invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I como se definió anteriormente.

10 En otro aspecto, la invención se dirige al uso de un compuesto de fórmula I como se definió anteriormente, como componentes de sistemas micro o nano electrónicos, en sensores, para preparar cristales líquidos, para utilizar como sondas en la microscopía de sonda de barrido (STM), para preparar materiales emisores de luz (OLEDs y DLEDs), "light-harvesting antennas", materiales transportadores de carga, materiales fluorescentes.

15 Descripción de las figuras

Figura 1. Representa el resultado de la modelización molecular para el compuesto 8.

Figura 2. Representa el resultado de la modelización molecular para el compuesto 12.

20

Descripción detallada de la invención

“Alquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, cíclica o acíclica formada por átomos de carbono e hidrógeno, sin insaturaciones, de 1 a 12, preferiblemente ocho, más preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxilo, un grupo arilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo aminocarbonilo, un grupo tialcoxilo, un grupo tioacetato, un grupo heterociclilalquilo, un grupo heterociclilo o CF_3 , por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, etc.

30

“Alquenilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, cíclica o acíclica formada por átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos una insaturación, conjugada o no, de 2 a 12, preferiblemente de dos a ocho, más preferiblemente de dos a cuatro átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo aminocarbonilo, un grupo tialcoxilo, un grupo heterociclilalquilo, un grupo heterociclilo o CF_3 ; por ejemplo, vinil, alil, butenil (por ejemplo, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil), o pentenil (por ejemplo, 1-pentenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 4-pentenil).

40 “Alquinilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, cíclica o acíclica formada por átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono no terminal, conjugado o no, de tres a doce, preferiblemente de tres a ocho, más preferiblemente de tres a cuatro átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, tal como $-CCCH_3$, $-CH_2CCCH_3$. Los radicales alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo tialcoxilo, un grupo heterociclilalquilo, un grupo heterociclilo o CF_3 .

50 “Arilo” se refiere a un hidrocarburo aromático de 6 a 10 átomos de carbono, tal como fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo aminocarbonilo, un grupo tialcoxilo, un grupo alquilo o CF_3 .

“Arlalquilo” se refiere a uno o varios grupos arilo unidos al resto de la molécula mediante un radical alquilo, por ejemplo, bencil, 3-(fenil)-propil, etc.

55

“Heterociclilo” se refiere a un anillo estable de 3 a 15 miembros formado por átomos de carbono y entre 1 a 5 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros formado por uno o más heteroátomos, y más preferiblemente un anillo de 5 a 6 miembros con uno o más heteroátomos. Para los propósitos de esta invención, los grupos heterociclilo pueden ser sistemas monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, que pueden incluir anillos fusionados; y el átomo de nitrógeno o de azufre en el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente oxidado; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternarizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. Los radicales heterociclilos pueden ser aromáticos (por ejemplo, pueden tener uno o más anillos aromáticos) en cuyo caso se consideran como “heteroarilos” para los propósitos de la presente invención. El anillo heterocíclico puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxilo, un grupo alquilo, un grupo amino, un grupo aminocarbonilo, un grupo tialcoxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, CF_3 o a otro grupo heterociclilo (ejemplo de dos tiofenos unidos). Ejemplos de tales heterociclos incluyen, por ejemplo, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, triazol, isotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, benzoimidazol, tetrahidrofurano.

65

ES 2 350 675 A1

En una realización particular, cada Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 en el compuesto de fórmula I, se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, alcoxilo, $-(OCH_2CH_2)_j-OCH_3$, donde j tiene un valor entre 1 y 10, alcoxycarbonilo, $-CO_2H$ y amino. Preferiblemente, cada Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxilo y amino. Más preferiblemente, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 son hidrógeno.

De acuerdo con una realización particular, Y' en el compuesto de fórmula I se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, alcoxilo, tioalcoxilo, amino, alquilcarboxilo, alcoxycarbonilo, $-CO_2H$, aminocarbonilo, nitro y CF_3 . De acuerdo con una realización más particular, Y' en el compuesto de fórmula I se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxilo y amino. De acuerdo con una realización más particular, Y' es hidrógeno.

Cada s_1, s_2, s_3, s_4 y s' representa el número de sustituyentes Y o Y' en los correspondientes grupos arilo. De acuerdo con una realización particular, s_1, s_2, s_3, s_4 y s' en el compuesto de fórmula I es 1 ó 2, preferiblemente 1.

De acuerdo con una realización particular, R en el compuesto de fórmula I se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxilo, amino y $-(OCH_2CH_2)_p-OH$, donde p es como se definió anteriormente, $-(OCH_2CH_2)_j-OCH_3$, $-(OCH(CH_3)CH_2)_j-OCH_3$, donde j es como se definió anteriormente. De acuerdo con una realización más particular, R en el compuesto de fórmula I es alcoxilo.

En una realización particular, el grupo alcoxilo es preferiblemente metoxilo, etoxilo o isopropoxilo. En una realización particular, el grupo amino es preferiblemente dimetilamino, dietilamino, diisopropilamino. En una realización particular, el grupo alquilo sustituido está preferiblemente sustituido con alcoxilo o arilo.

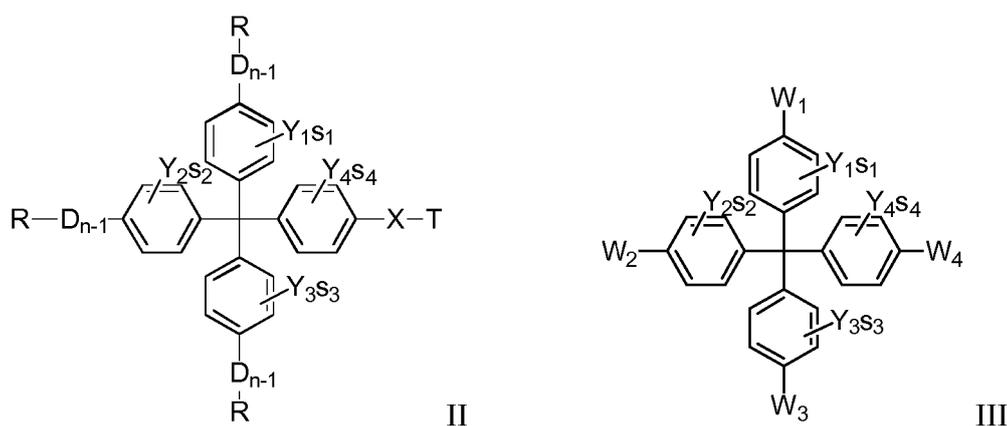
De acuerdo con una realización particular, k y k_1 en el compuesto de fórmula I es 1. En una realización particular, m y m_1 en el compuesto de fórmula I es 1 ó 2.

De acuerdo a una realización más particular, X en el compuesto de fórmula I es X_1 y k es 1.

De acuerdo a una realización más particular, en el compuesto de fórmula I Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 e Y' son hidrógeno, R es alcoxilo, X es X_1 , k es 1 y n es 1 ó 2.

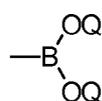
Síntesis de un compuesto de fórmula I

En otro aspecto, la invención se dirige a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I como se definió anteriormente, que comprende una reacción de acoplamiento entre un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III



donde,

- si X es X_1, X_2, X_5, X_6 o X_7 , entonces T es hidrógeno, y



- si X es X_3, X_4 o X_8 , entonces T es OO , donde Q y Q' se seleccionan entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o juntos pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido,

cada $W_1, W_2, W_3,$ y W_4 se selecciona independientemente de entre cloro, bromo, yodo y $-OS(O)_2CF_3$, y

ES 2 350 675 A1

D, n, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, s₁, s₂, s₃, s₄, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇ y X₈ son como se definieron anteriormente.

En una realización particular, la reacción de acoplamiento tiene lugar en presencia de un catalizador metálico. En una realización particular, el catalizador se selecciona entre Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(PhCN)₂Cl₂, Pd(OAc)₂, Pd(dppf)₂Cl₂·CH₂Cl₂, Pd₂(dba)₃ o Pd₂(dba)₃·CHCl₃, PdCl₂, Na₂PdCl₄, opcionalmente en presencia de fosfinas o arsinas. En una realización particular, la reacción de acoplamiento tiene lugar además en presencia de una base. En una realización particular, dicha base se selecciona de entre el grupo constituido por Et₃N, Et₂NH, nPrNH₂, nPr₂NH, iPrNH₂, iPr₂NH, piridina, piperidina, DBU, Ag₂O, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄, K₂CO₃.

Preferiblemente, la reacción de acoplamiento se selecciona entre el grupo constituido por una reacción tipo Sonogashira-Hagihara y tipo Suzuki-Miyaura. Para los propósitos de la invención, la reacción tipo Sonogashira-Hagihara consiste en el acoplamiento entre un alquino terminal y un bromuro, yoduro o triflato de arilo, catalizada por un complejo de paladio y opcionalmente cocatalizada por un compuesto de cobre(I), por ejemplo yoduro de cobre o acetato de cobre (II). El catalizador típico utilizado es Pd(PPh₃)₄, PdCl₂, Pd(OAc)₂ o Pd(PPh₃)₂Cl₂ opcionalmente en presencia de fosfinas o arsinas, típicamente seleccionadas entre PPh₃, P^tBu₃, PCy₃ o AsPh₃. Por lo general la reacción se suele llevar a cabo en presencia de una base, las bases típicas son Et₃N, Et₂NH, nPrNH₂, nPr₂NH, iPrNH₂, iPr₂NH, piridina, piperidina, DBU, Ag₂O, Cs₂CO₃. Condiciones típicas de la reacción de Sonogashira-Hagihara son conocidas por un experto en la materia y algunos ejemplos se pueden consultar en (a) P. Fitton, E. A. Rick, *J. Organomet. Chem.* **1971**, 28, 287-291; (b) Takahashi, S.; Koroyama, Y.; Sosnogashira, K.; Hagihara, N. *Synthesis* **1980**, 627; (c) G.W. Gray, M. Hird, D. Lacey, K. J. Toyne, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, 2041-2053; (d) Sonogashira, K. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 3, pp 521-549; (e) Chinchilla, R.; Njera, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874-922.

Para los propósitos de la invención, la reacción tipo Suzuki-Miyaura consiste en el acoplamiento entre un bromuro, yoduro o triflato de arilo con un ácido arilborónico o un éster de un ácido arilborónico. Los catalizadores generalmente empleados son Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃ o Pd₂(dba)₃·CHCl₃, opcionalmente en presencia de fosfinas o arsinas, típicamente seleccionadas entre PPh₃, P^tBu₃, PCy₃ o AsPh₃. En los casos en los que se emplea una base, las bases típicas son Na₂CO₃, K₃PO₄, K₂CO₃.

Condiciones típicas de la reacción de Suzuki-Miyaura son conocidas por un experto en la materia y algunos ejemplos se pueden consultar en (a) Miyaura N, Yanagi T, Suzuki A. *Synth. Comm.* **1981**, 11, 513-519. (b) Miyaura N, Suzuki A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483. (c) Tanja Weil, Uwe M. Wiesler, Andreas Herrmann, Roland Bauer, Johan Hofkens, Frans C. De Schryver, Klaus Mullen. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8101-8108.

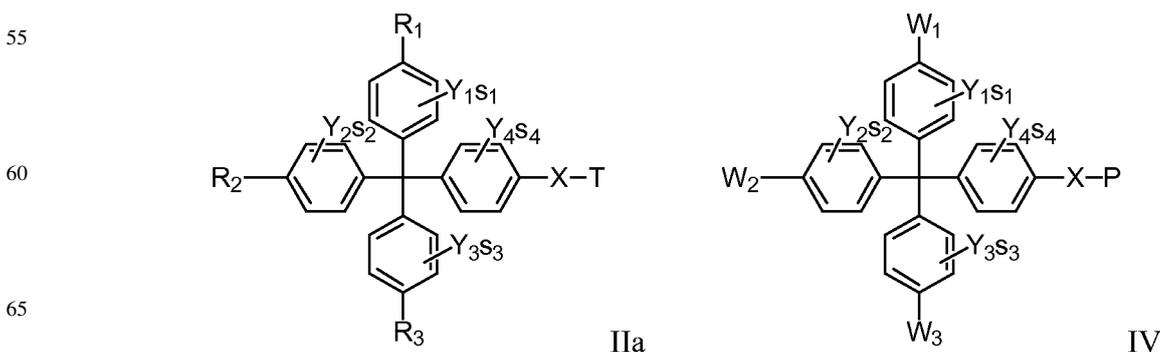
Los sustituyentes Y de los grupos arilo del compuesto de fórmula III se seleccionan de forma independiente de los sustituyentes Y de los grupos arilo del compuesto de fórmula II, de manera que el tetraarilmetano central puede ser diferente de las unidades de repetición D en el compuesto de fórmula I. En una realización particular el compuesto de fórmula III tiene los mismos valores para Y que el compuesto de fórmula II.

La preparación de los compuestos de fórmula I se lleva a cabo empleando un método convergente, construyendo los dendrímeros de fórmula I desde la periferia hacia el centro: un dendrón de fórmula II reacciona con la unidad central de fórmula III para preparar los dendrímeros de fórmula I. Los nuevos compuestos de fórmula II son intermedios útiles en la síntesis de los compuestos de fórmula I. Así, los compuestos de fórmula II son también un aspecto adicional de la invención.

Síntesis de un compuesto de fórmula II

Otro aspecto de la invención es un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula II, cuando n en el compuesto de fórmula I es 2, 3, ó 4, que comprende

a) reacción de acoplamiento tipo Sonogashira-Hagihara o Suzuki-Miyaura entre un compuesto de fórmula IIa y un compuesto de fórmula IV



ES 2 350 675 A1

donde

P es un grupo sililo,

5 cada R_1 , R_2 y R_3 se selecciona independientemente de entre los valores de R como se definió anteriormente,

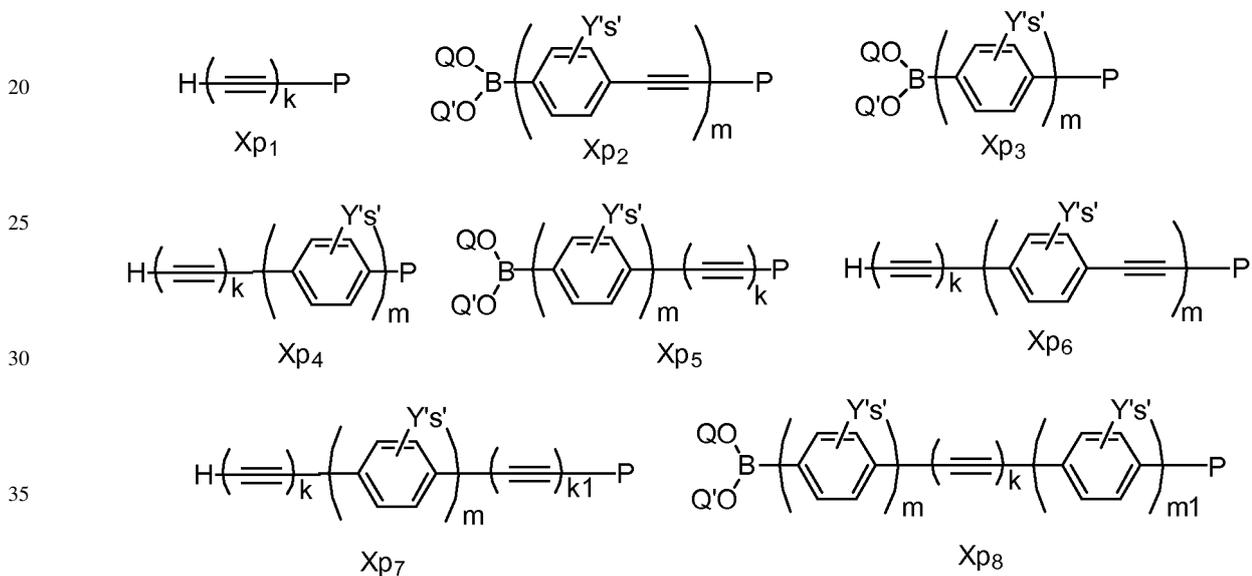
D, n, s_1 , s_2 , s_3 , s_4 , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , X, T, W_1 , W_2 y W_3 son como se definieron anteriormente, y

b) activación.

10

En una realización preferida, P es trimetilsililo cuando X es X_3 , X_4 o X_8 .

Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento tipo Sonogashira-Ha-
gihara o Suzuki-Miyaura, como se definieron anteriormente, entre un compuesto de fórmula III, como se definió
15 anteriormente, y 1 equivalente de un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por



40 donde Y' , s' , k, m, k_1 , m_1 , P, Q y Q' son como se definieron anteriormente.

El compuesto de fórmula IIa es el caso particular del compuesto de fórmula II cuando n es 1, es decir, el dendrón necesario para preparar el dendrímero de generación 1.

45 La repetición iterativa de las etapas a) a b) tienen como resultado el crecimiento de los dendrones de fórmula II en una generación superior. De este modo, si el compuesto de fórmula IIa necesario para preparar un compuesto de fórmula I de generación 1 ($n=1$) se somete a una etapa a) en la que reacciona con un compuesto IV, y una etapa b) de activación, se produce como resultado el crecimiento de dicho compuesto en una generación superior, es decir, el compuesto de fórmula II útil en la síntesis de los compuestos de fórmula I de generación 2 ($n=2$). Si se repite otra vez esta secuencia de etapas de a) a b) a partir del último compuesto obtenido, se obtiene el compuesto de fórmula II útil en la síntesis de los compuestos de fórmula I de generación 3. Y si se repite otra vez esta secuencia de etapas de a) a b) se obtiene el compuesto de fórmula II útil en la síntesis de los compuestos de fórmula I de generación 4. Es decir, el compuesto de fórmula II útil en la preparación de un compuesto de fórmula I de una generación es, a su vez, el intermedio necesario para preparar el compuesto de fórmula II de la generación siguiente. En cada iteración se
50 seleccionan los valores de los sustituyentes del compuesto de fórmula IV, de forma que un compuesto de fórmula IV puede ser diferente al compuesto de fórmula IV de la iteración anterior, y de este modo se obtienen dendrones cuyas unidades de repetición D pueden ser diferentes para cada capa.

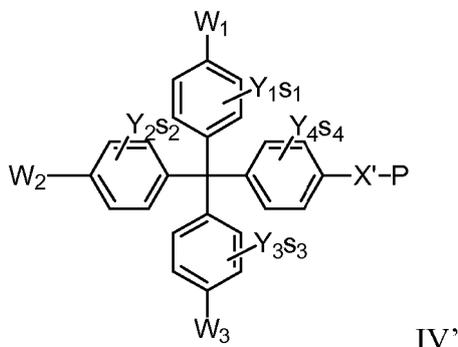
55 La estructura IIa corresponde a la estructura de la unidad de repetición de la última capa en los dendrones de fórmula II y en los dendrímeros de fórmula I. Cuando los valores de las variables X, Y y s en el compuesto de fórmula IIa son diferentes de los valores de X, Y y s en los compuestos de fórmula IV, entonces la unidad de repetición de la última capa es diferente de las unidades de repetición D de otras capas, en el dendrón de fórmula II obtenido.

60 De este modo, es posible diseñar dendrímeros en los que se diferencien las unidades de repetición de la última capa (o capa más externa o unidad terminal) de las unidades de repetición de las otras capas. Y también es posible diseñar dendrímeros en los que se diferencien las unidades de repetición de cada capa.

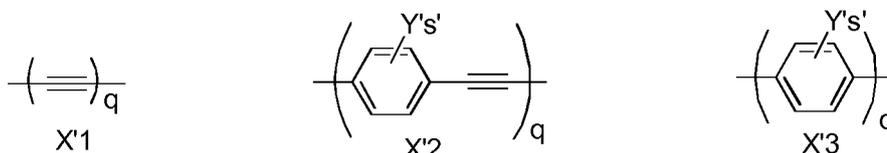
ES 2 350 675 A1

Otro aspecto de la invención es un procedimiento alternativo de preparación de los compuestos de fórmula II, cuando n en el compuesto de fórmula I es 2, 3, ó 4, que comprende

i) reacción de acoplamiento tipo Sonogashira-Hagihara o Suzuki-Miyaura entre un compuesto de fórmula IIa, como se definió anteriormente, y un compuesto de fórmula IV'

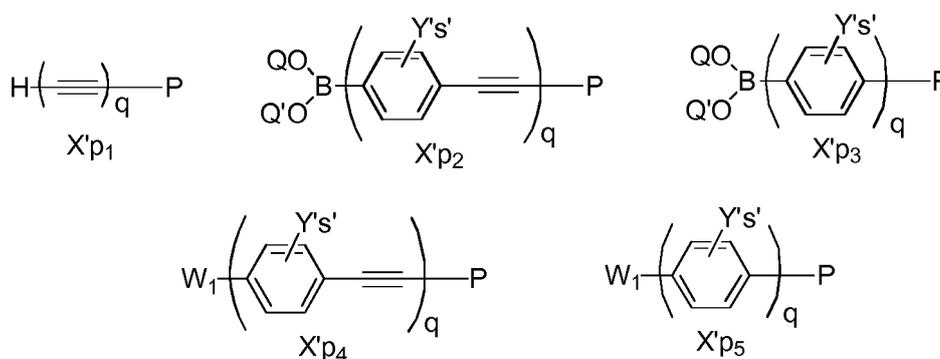


donde X' se selecciona de entre el grupo constituido por



ii) activación

iii) un acoplamiento tipo Sonogashira-Hagihara o Suzuki-Miyaura con un compuesto que se selecciona de entre el grupo X'p que consiste en



iv) activación,

q es 1, 2, 3, 4

s₁, s₂, s₃, s₄, s', Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y', X, W₁, W₂, W₃, Q, Q' y P son como se definieron anteriormente.

De acuerdo a una realización particular, cuando el grupo terminal X' en el compuesto de fórmula IV' es X'₁ ó X'₂, entonces el compuesto X'p en la etapa iii) se selecciona de entre el grupo que consiste en X'p₄ y X'p₅. De acuerdo a una realización particular, cuando el grupo terminal X' en el compuesto de fórmula IV' es X'₃, entonces el compuesto X'p en la etapa iii) se selecciona de entre el grupo constituido por X'p₁, X'p₂ y X'p₃.

En una realización preferida, P en la fórmula IV es trimetilsililo cuando X' es X'₃.

En una realización preferida, P en la fórmula X'p₃ y X'p₅ es trimetilsililo.

Los compuestos de fórmula IV', intermedios útiles en la síntesis de los compuestos de fórmula II y de fórmula I, pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento tipo Sonogashira-Hagihara o Suzuki-Miyaura entre un

ES 2 350 675 A1

compuesto de fórmula III, como se definió anteriormente, y 1 equivalente de un compuesto de fórmula $X'p_1$, $X'p_2$, $X'p_3$ como se definieron anteriormente.

5 La reacción de acoplamiento tipo Sonogashira-Hagihara o Suzuki-Miyaura tienen las características y condiciones descritas anteriormente.

10 La repetición iterativa de las etapas iii) a iv) proporciona la unión de dos ó más conectores X' para obtener el conector X de interés en la siguiente capa, en el compuesto de fórmula II. La repetición iterativa de las etapas i) a iv) tienen como resultado el crecimiento de los dendrones de fórmula II en una generación superior. En cada iteración el compuesto de fórmula IV' puede ser diferente al compuesto de fórmula IV' de la iteración anterior, y también las iteraciones iii) a iv) pueden ser diferentes, y así se obtienen dendrones cuyas unidades de repetición D son diferentes para cada capa.

15 Los compuestos Xp y $X'p$ llevan en un extremo una funcionalidad adecuada para realizar acoplamientos tipo Sonogashira-Hagihara o Suzuki-Miyaura (un alquino terminal, un ácido arilborónico o un arilboronato y un cloruro, bromuro, yoduro o triflato de arilo) y en el otro extremo una funcionalidad enmascarada que puede activarse en una etapa posterior para realizar otro acoplamiento tipo Sonogashira-Hagihara o Suzuki-Miyaura (un alquino terminal protegido o un ariltrimetilsilano).

20 Así, la activación en las etapas b), ii) y iv) comprende:

1) una desprotección en medio básico o en presencia de un fluoruro, si el compuesto acoplado en la etapa anterior, IV, IV' o $X'p$ posee un alquino terminal protegido, o

25 2) a) una reacción de yododesililación, si el compuesto acoplado en la etapa anterior, IV, IV' o $X'p$ posee un grupo sililarilo terminal

y opcionalmente, b) una reacción de borilación,

30 donde X'' es un conector seleccionado entre el grupo que consiste en X_3 , X_4 , X_5 como se definieron anteriormente,

R, D, n, s_1 , s_2 , s_3 , s_4 , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 son como se definieron anteriormente.

35 La secuencia de reacciones de acoplamiento y activación de las etapas iii) y iv) es conocida en bibliografía y hay ejemplos de esta sucesión de reacciones, aplicada a diferentes casos ((a) Hong, Dong-Je; Lee, Eunji; Lee, Jeong-Kyu; Zin, Wang-Cheol; Han, Minwoo; Sim, Eunji; Lee, Myongsoo. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14448-14449; (b) Julien Frey, Christian Tock, Jean-Paul Collin, Valrie Heitz, Jean-Pierre Sauvage, Kari Rissanen. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11013-11022; (c) Raanan Carmieli, Qixi Mi, Annie Butler Ricks, Emilie M. Giacobbe, Sarah M. Mickley, Michael R. Wasielewski. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8372-8373; (d) Yoshihiro Yamaguchi, Yukihiro Shimoi, Takanori Ochi, Tateaki Wakamiya, Yoshio Matsubara, Zen-ichi Yoshida. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 5074-5084; (e) Jung-Keun Kim, Eunji Lee, Min-Cheol Kim, Eunji Sim, Myongsoo Lee. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17768-17770; (f) Dennis Mossinger, Jens Hornung, Shengbin Lei, Steven De Feyter, Sigurd Hoger. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6802-6806; (g) Yasuhiro Shirai, Yuming Zhao, Long Cheng, James M. Tour. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2129-2132). Y también es conocida esta secuencia de acoplamiento y activación en el caso de dendrímeros para introducir conectores triareno entre unidades ramificadas de pentafenilbenceno en dendrímeros de poliareno: Ekaterina V. Andreitchenko, Christopher G. Clark, Jr., Roland E. Bauer, Gunter Lieser, Klaus Mullen. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6348 -6354; y para elongar las unidades ramificadas AB_2 en dendrímeros polifenilenoetnileno: Xu, Z.; Moore, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1354.

50 Los compuestos de fórmula Xp y $X'p$ están disponibles, bien comercialmente o bien son conocidos por un experto en la materia ya que se encuentran descritos en bibliografía. Por ejemplo, un compuesto de fórmula Xp_2 , donde Q y Q' juntos forman un cicloalquilo, P es triisopropilsililo m es 1 e Y' es hidrógeno en posiciones 2 y 5, se utilizan en *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6802 -6806. Otro compuesto de fórmula Xp_2 , donde Q y Q' son hidrógeno, P es triisopropilsililo, m es 1 e Y' es hidrógeno, se describe en *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2837-2842.

55 Son conocidos compuestos de fórmula Xp_3 , por ejemplo, un compuesto de fórmula Xp_3 , donde Q y Q' son hidrógeno, m es 1 y P es trimetilsililo, es comercial (catálogo de Aldrich, producto de referencia 523674). Por ejemplo, otro compuesto de fórmula Xp_3 , donde Q y Q' son hidrógeno, m es 1, P es trimetilsililo e Y' es metoxilo en posiciones 2 y 5, se describe en *Chem. Phys. Chem.*, **2009**, *10*(8), 1203-1206. Por ejemplo, otro compuesto de fórmula Xp_3 , donde Q y Q' son hidrógeno, m es 1, P es trimetilsililo e Y' es etilo en posiciones 2 y 5, se describe en *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11013-11022. Por ejemplo, otro compuesto de fórmula Xp_3 , donde Q y Q' juntos forman un cicloalquilo, P es trimetilsililo, m es 1 e Y' es etilo en posiciones 2 y 5, se utiliza en *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6802 -6806 y se describe en *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 303-309.

65 Compuestos de fórmula $X'p_4$ son también conocidos, por ejemplo, se describen en *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2837-2842 donde W es bromo, Y' es hidrógeno y P es triisopropilsililo o por ejemplo, se utilizan en *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6802 -6806 donde W es yodo, Y es alcoxilo en posiciones 2 y 5 y P es un (3-cianopropil)dimetilsililo.

ES 2 350 675 A1

Compuestos de fórmula X'p₅ son conocidos, por ejemplo, en *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11013-11022 donde W es bromo, P es trimetilsililo e Y' es etilo en las posiciones 2 y 5 o en *Chem. Phys. Chem.* **2009**, *10*(8), 1203-1206, donde W es bromo, P es trimetilsililo e Y' es metoxilo en las posiciones 2 y 5.

5 También son conocidas combinaciones de compuestos de fórmula Xp, útiles en la preparación de conectores de fórmula X. Algunos ejemplos se recogen en la siguiente tabla:

10	$\text{H} \left(\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right)_o \text{SiPh}_2\text{tBu}$ <p style="text-align: center;">donde o es 2, 3 ó 4</p>	<p><i>J. Med. Chem.</i>, 1995, <i>38</i>, 5015-5022 <i>Chem. Lett.</i> 1990, 2267-2268 <i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i> 1994, <i>67</i>, 1717</p>
15		<p><i>J. Org. Chem.</i> 2005, <i>70</i>, 2816-2819</p>
20		<p><i>Org. Lett.</i>, 2004, <i>6</i>, 2129-2132</p>
25		<p><i>Monatshefte für Chemie</i>, 2007, <i>138</i>, 791-796; <i>Tetrahedron</i>, 1996, <i>52</i>, 5495</p>
30		
35		

La reacción de desprotección de la etapa 1) se lleva a cabo en las condiciones típicas de desprotección según Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^o Ed., Wiley-Interscience, New York, 1999.

40 La reacción de yododesilación de la etapa 2a) puede llevarse a cabo con monoclورو de yodo según las condiciones descritas en B. C. Berris, G. H. Hovakeemian, Y.-H. Lai, H. Mestdagh, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5670-5687. Alternativamente, puede llevarse a cabo con yodo y trifluoroacetato de plata según las condiciones descritas en: Man Shing Wong, Ping Fang Xia, Xiao Ling Zhang, Pik Kwan Lo, Yuen-Kit Cheng, Kai-Tai Yeung, Xiliang Guo, Shaomin Shuang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2816-2819.

45 De acuerdo a una realización particular de la invención, el grupo protector P, en un compuesto de fórmula IV, IV', Xp o X'p que posee un grupo arilo terminal, es un grupo triazeno, preferiblemente N₃Et₂. En una realización particular, cuando P es un grupo triazeno entonces la reacción de activación de las etapas b), ii), iv) consiste en una reacción de intercambio por yodo según las condiciones descritas en *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, *46*, 6845-6848.

50 La reacción de borilación de la etapa 2b) es opcional. Un experto en la materia podrá llevar a cabo una reacción de borilación cuando sea de su interés realizar una posterior reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura: por ejemplo para realizar el acoplamiento de la etapa iii) con el compuesto X'p₄ o X'p₅; por ejemplo, para realizar el acoplamiento con un compuesto de fórmula III para obtener los dendrímeros de fórmula I; por ejemplo, para realizar el acoplamiento con un compuesto de fórmula IV' cuando se lleva a cabo la repetición iterativa de las etapas i) a iv). De forma preferida, un experto en la materia realizará la reacción de borilación de la etapa 2b) cuando el compuesto con el que se va a realizar el posterior acoplamiento posea un grupo arilo funcionalizado con un grupo W, como se definió anteriormente.

60 Son conocidos varios métodos para llevar a cabo una borilación como en la etapa 2b), por ejemplo, mediante reacción catalizada por Pd con bispinacolatodiboro u otros reactivos alcoxidiboro para obtener un arilboronato: (a) Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510. (b) T. Ishiyama, Y. Itoh, T. Kitano, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3447-3450; (c) T. Ishiyama, K. Ishida, N. Miyaura, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9813-9816; (d) A. Furstner, G. Seide, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 541 - 543; (e) C. Xu, J.-F. Gong, M.-P. Song, Y.-J. Wu, *Transition Met. Chem.* **2009**, *34*, 175 - 179; (f) Tanja Weil, Uwe M. Wiesler, Andreas Herrmann, Roland Bauer, Johan Hofkens, Frans C. De Schryver, Klaus Mullen. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8101-8108; (g) Duangkhae Srikun, Aaron E. Albers, Christine I. Nam, Anthony T. Iavarone, Christopher J. Chan. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4455-4465; o mediante reacción con *n*-BuLi y reactivos trioxiboro para obtener un ácido arilborónico: (h) Julien Frey, Christian Tock, Jean-Paul Collin, Valérie Heitz, Jean-Pierre Sauvage, Kari Rissanen. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11013-

11022. (i) *Boronic Acids-Preparation, Applications in Organic Synthesis and Medicine* (Ed.: D. G. Hall), Wiley-VCH, Weinheim, 2005. Otro método (j) Christian Kleeberg, Li Dang, Zhenyang Lin, and Todd B. Marder. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5350-5354.

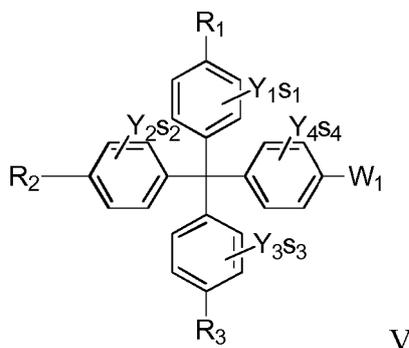
5 De acuerdo a una realización particular de la invención, la reacción de borilación puede llevarse a cabo directamente sobre el precursor donde P es trimetilsililo, sin llevar a cabo previamente la yododesililación, en condiciones conocidas por un experto en la materia, como están descritas en *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1018-1025.

10 En resumen, en la metodología de la invención, las unidades tetraédricas terminales de fórmula II y IIa son las unidades básicas de construcción, intermedios útiles en la preparación de un compuesto de fórmula I. Los nuevos compuestos de fórmula II y IIa tienen una funcionalización reactiva -X-T y así, si estos intermedios reaccionan con un compuesto de fórmula III, que tienen 4 grupos reactivos W, se obtiene un dendrímero de fórmula I; y si reaccionan con un compuesto de fórmula IV ó IV' (tipo AB₃), que tienen 3 grupos reactivos W y un conector X ó X' protegido y son el punto focal, se obtiene un dendrón de generación superior, útil en la preparación de un dendrímero de generación superior.

Síntesis de un compuesto de fórmula IIa

20 De acuerdo a otro aspecto, la invención se dirige a un procedimiento para preparar un compuesto IIa que comprende

a') una reacción de acoplamiento tipo Sonogashira-Hagihara o Suzuki-Miyaura entre un compuesto de fórmula V y un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en X_{p1}, X_{p2}, X_{p3}, X_{p4}, X_{p5}, X_{p6}, X_{p7} y X_{p8}, como se definieron anteriormente,



40 b') activación,

donde R₁, R₂, R₃, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, S₁, S₂, S₃, S₄ y W₁ son como se definieron anteriormente.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento alternativo de preparación de los compuestos de fórmula IIa, que comprende

45 i') una reacción de acoplamiento tipo Sonogashira-Hagihara o Suzuki-Miyaura entre un compuesto de fórmula V y un compuesto de fórmula X'_{p1}, X'_{p2}, X'_{p3}, como se definieron anteriormente,

50 ii') activación,

iii') un acoplamiento tipo Sonogashira-Hagihara o Suzuki-Miyaura con un compuesto X'_{p1}, X'_{p2}, X'_{p3}, X'_{p4}, X'_{p5}, como se definieron anteriormente,

55 iv') activación.

La repetición iterativa de las etapas iii') a iv') proporciona la unión de dos o más conectores para obtener los grupos X en el compuesto de fórmula IIa.

60 La reacción de acoplamiento tipo Sonogashira-Hagihara o Suzuki-Miyaura tienen las características y condiciones descritas anteriormente. Las etapas de activación b'), ii') y iv') tienen las características y condiciones descritas anteriormente para las etapas b), ii) y iv).

65 Los compuestos de fórmula III están disponibles porque son conocidos por un experto en la materia ya que se encuentran descritos en bibliografía. En el caso particular en el que un grupo W en el compuesto de fórmula III es -OS(O)₂CF₃, se prepara fácilmente mediante un procedimiento que comprende la reacción de un precursor hidroxilado con una triflimida o con anhídrido triflico, generalmente en presencia de una base. Estos precursores hidroxilados están disponibles porque son conocidos por un experto en la materia ya que se encuentran descritos en bibliografía.

ES 2 350 675 A1

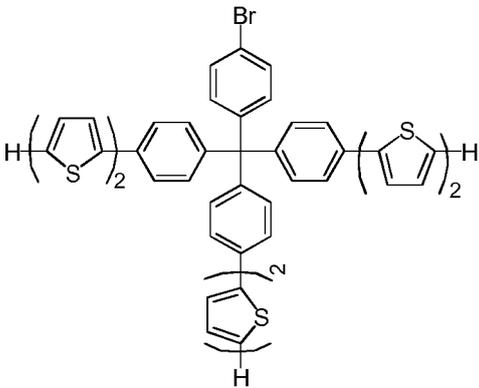
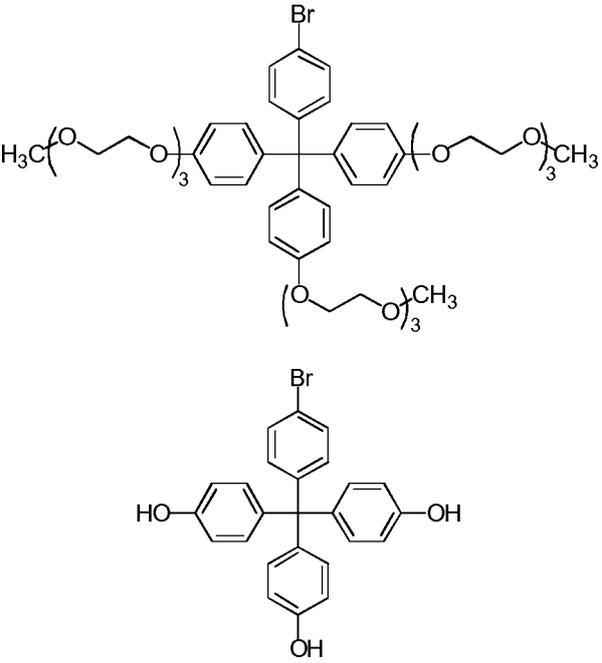
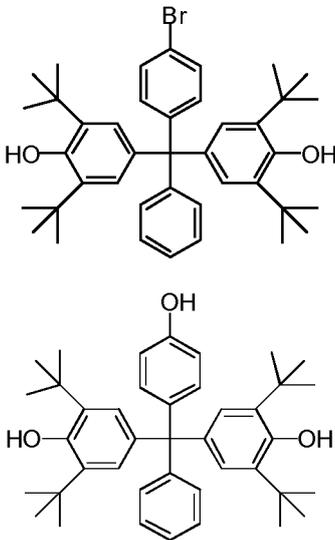
En la siguiente tabla se muestran algunos ejemplos de compuestos III y de precursores hidroxilados descritos en bibliografía.

<p>5 10 15 20 25 30 35 40 45</p> <p>Preparación de tetrafenilmetanos. Kubo, Youhei; Nakamura, Koki; Watanabe, Katsuyuki. U.S. Pat. Appl. Publ. (2009), US20090227812 A1 20090910.</p>	
<p>Michel Simard, Dan Su, James D. Wuest, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 4696-4698.</p>	
<p>Sengupta, S.; Sadhukhan, S. K., Organometallics 2001, 20, 1889-1891</p>	

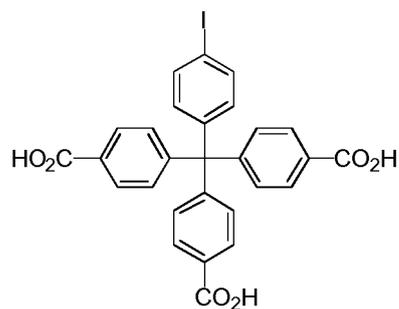
Los compuestos de fórmula V están disponibles porque son conocidos por un experto en la materia ya que se encuentran descritos en bibliografía. En el caso particular en el que W en el compuesto de fórmula V es $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ se preparan fácilmente a partir de un precursor hidroxilado mediante un procedimiento que comprende la reacción con una triflimida o con anhídrido trífico, generalmente en presencia de una base. Estos precursores hidroxilados están disponibles porque son conocidos por un experto en la materia ya que se encuentran descritos en bibliografía.

En la siguiente tabla se muestran algunos ejemplos de compuestos V y algunos precursores hidroxilados descritos en la bibliografía.

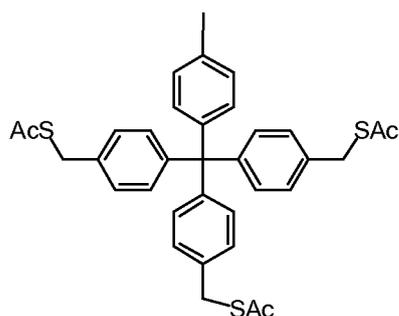
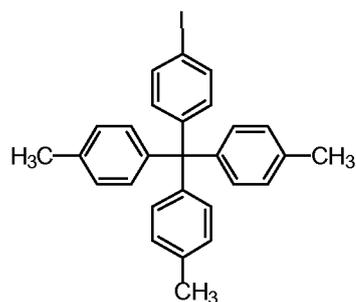
<p>55 60 65</p> <p>Proceso para la preparación de tetraaminas aromáticas. Xu, Hongjie; Fang, Jianhua; Yin, Jie; Shi, Zixing, Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu (2005), CN 1569812 A</p>	
---	--

20050126.	
5 Xue-Ming Liu, Chaobin He, Jian-Wei Xu, Tetrahedron Letters 45 (2004) 1593– 1597 10 15	 <p>Chemical structure showing a central carbon atom bonded to four groups: a bromophenyl group (top), a phenylthioether group (right), a phenylthioether group (left), and a thiophene group (bottom).</p>
20 Aya Tanatani, Thomas S. Hughes, Jeffrey S . Moore. Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 25 41, 325 30 35 40 45	 <p>Chemical structure showing a central carbon atom bonded to four groups: a bromophenyl group (top), a poly(ethylene glycol) chain (right), a poly(ethylene glycol) chain (left), and a poly(ethylene glycol) chain (bottom).</p>
50 H.-D. Becker. Journal of Organic Chemistry (1967), 37(7), 2124-2130 55 60 65	 <p>Chemical structure showing a central carbon atom bonded to four groups: a bromophenyl group (top), a phenol group (right), a phenol group (left), and a phenyl group (bottom).</p>

Heather W. Daniell, Eric J. F. Klotz,
Barbara Odell, Tim D. W. Claridge,
Harry L. Anderson, *Angew. Chem. Int.*
Ed. 2007, 46, 6845 –6848



Lingyun Wei, Kisari Padmaja, W. Justin
Youngblood, Andrey B.
Lysenko, Jonathan S. Lindsey, David F.
Bocian, *J. Org. Chem.* 2004, 69, 1461

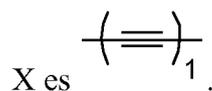


Otro ejemplo en el que los sustituyentes R e Y son hidrógeno, y W es yodo se describe en Quan Li, Aleksey V. Rukavishnikov, Pavel A. Petukhov, Tatiana O. Zaikova, John F. W. Keana. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3631-3634.

Los siguientes modos de realización y ejemplos sirven para ilustrar la invención y en ningún caso deberán de interpretarse como limitativos de la misma.

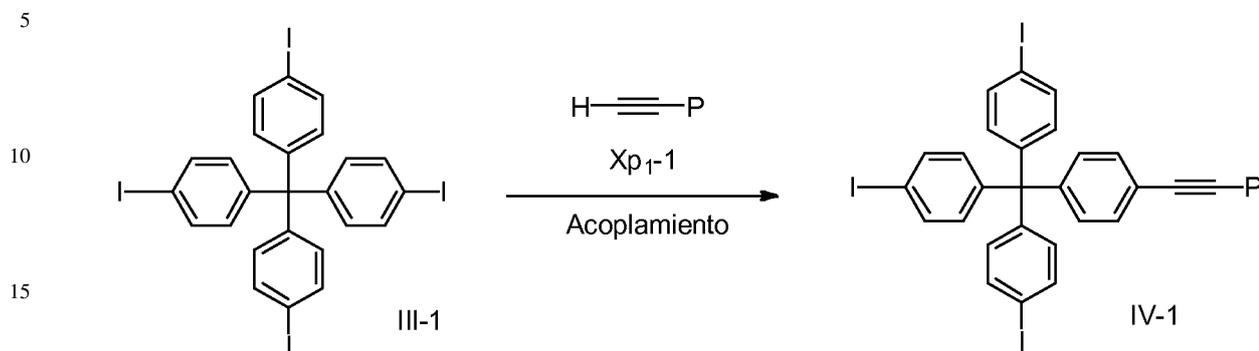
Modo de realización 1

A continuación se expone un modo de realización para preparar los dendrímeros I de generación 1, 2, 3 y 4 donde todos los grupos R son CH₃, todos los grupos Y son H y



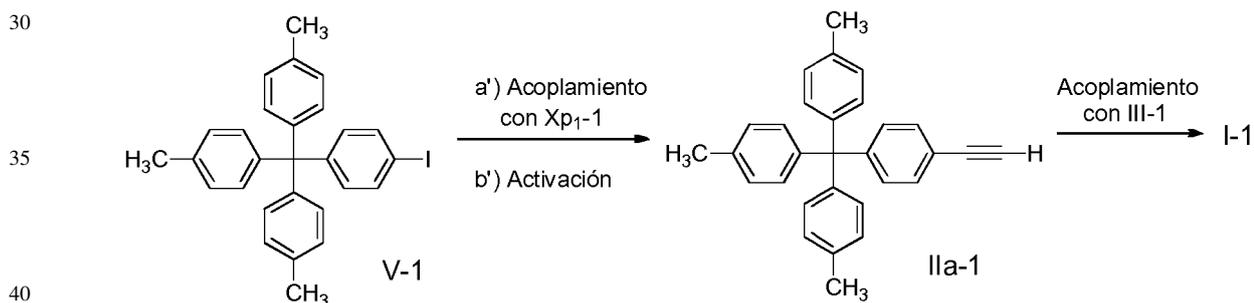
ES 2 350 675 A1

En primer lugar se obtiene la unidad del punto focal IV-1 a partir de la unidad central III-1 (*J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4696-4698) mediante un acoplamiento parcial, es decir, empleando 1 equivalente de Xp_{1-1} :

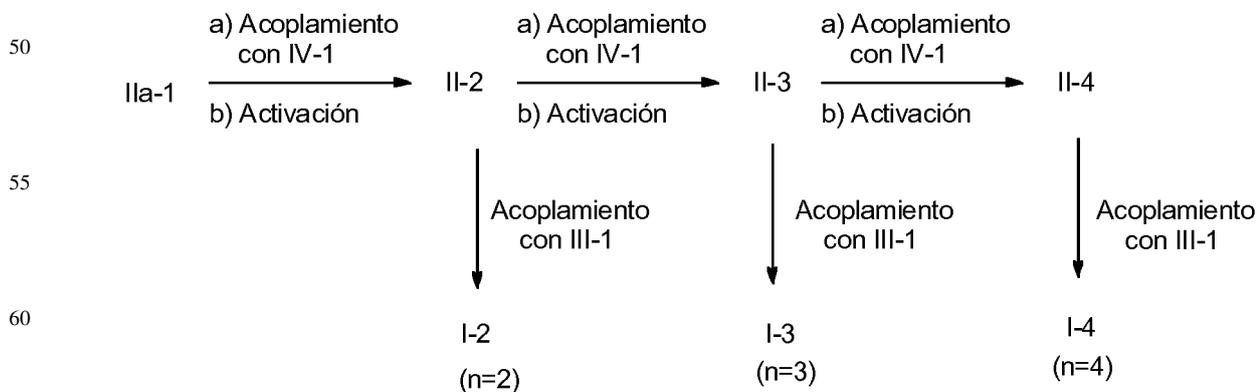


20 A continuación se lleva a cabo el acoplamiento tipo Sonogashira entre el compuesto V-1 (*J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1461) y el conector protegido Xp_{1-1} y la activación mediante desprotección en medio básico o con fluoruro para obtener el dendrón IIa-1 de generación 1 ($n=1$).

25 Este dendrón puede acoplarse con III-1 para obtener el dendrímero 1-1 de generación 1, o bien puede emplearse como precursor del dendrón de generación superior, es decir, para obtener el dendrón II-2 de generación 2 ($n=2$), mediante la secuencia de reacciones: a) acoplamiento con el punto focal IV-1 y b) activación.



45 Así, la repetición iterativa de la secuencia de reacciones de acoplamiento y desprotección conduce al crecimiento de los dendrones de fórmula II; por otro lado, si cualquiera de estos dendrones lo sometemos a una reacción de acoplamiento con la unidad central III-1, entonces se obtiene el correspondiente dendrímero de fórmula I.



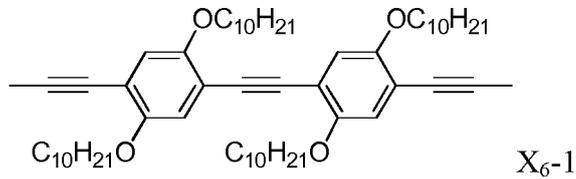
ES 2 350 675 A1

Modo de realización 2

Preparación de un dendrímero I de generación 2 donde el conector es X₆-1 (conector X₆ donde k es 1, m es 2, Y' es OC₁₀H₂₁ y s' es 2) y todos los R son CH₃:

5

10



15

Se prepara el punto focal IV-2 mediante la reacción de acoplamiento parcial tipo Sonogashira entre la unidad central III-1 y el compuesto X_{p6}-1 (*Org. Lett.*, **2004**, 6, 2129-2132) que posee un grupo alquino terminal reactivo y otro grupo alquino protegido con un grupo sililo, triisopropilsililo.

20

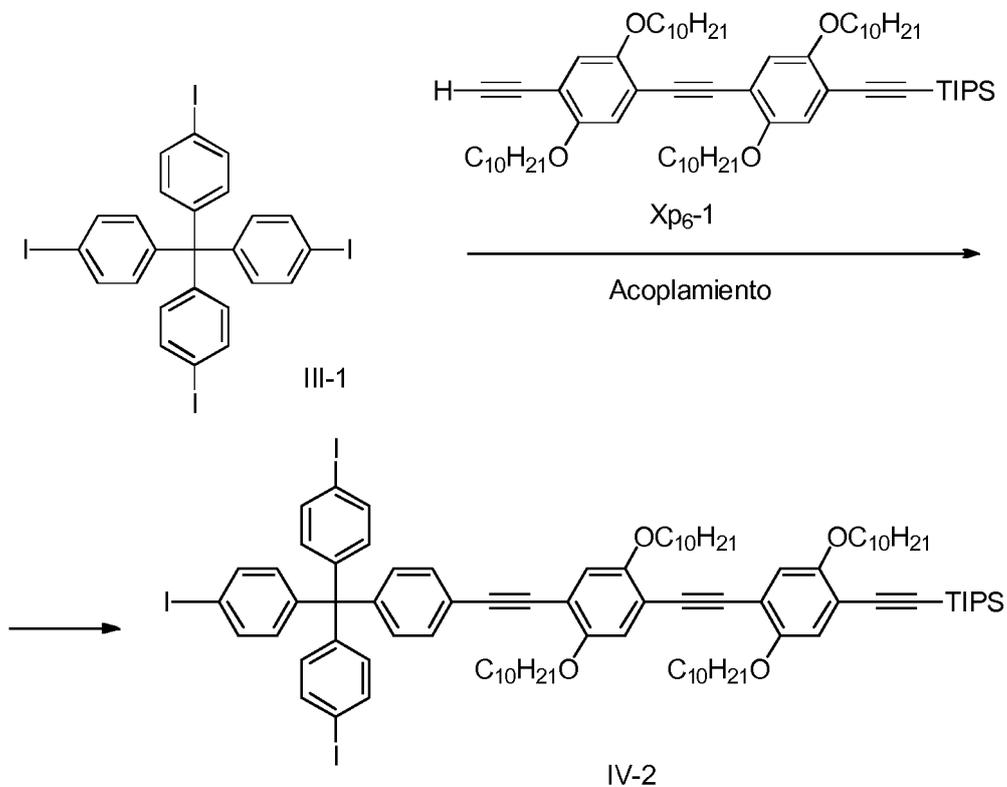
25

30

35

40

45



50

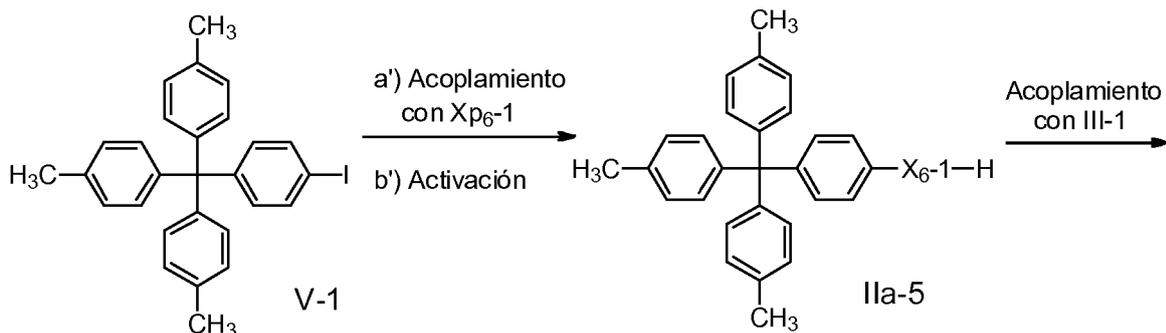
La reacción de acoplamiento entre el compuesto V-1 con X_{p6}-1, seguida de la activación con fluoruro conduce al dendrón IIa-5.

El dendrón IIa-5 es útil en la preparación del dendrímero 1-5 de generación 1, mediante el acoplamiento tipo Sonogashira con la unidad central III-1, como se muestra en el siguiente esquema.

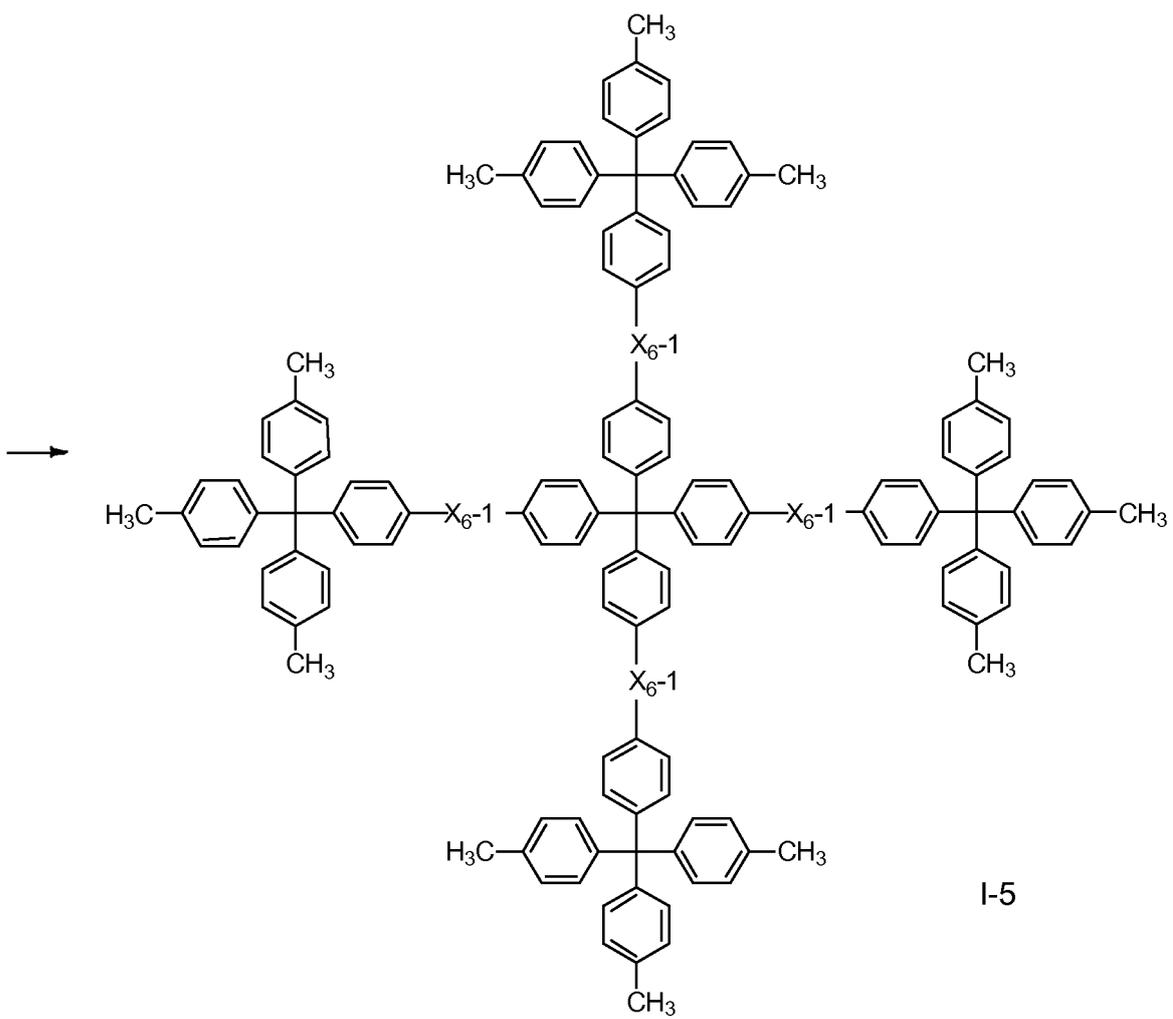
55

60

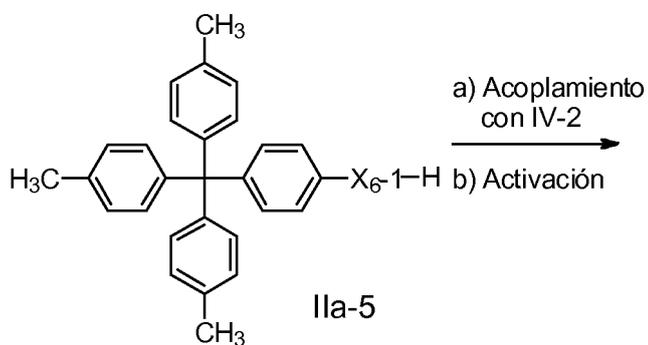
65



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



El dendrón IIa-5 también es útil para la preparación del dendrón de generación superior, II-6 (n=2) que se obtiene mediante la secuencia de reacciones de acoplamiento con IV-2 y activación.



5

10

15

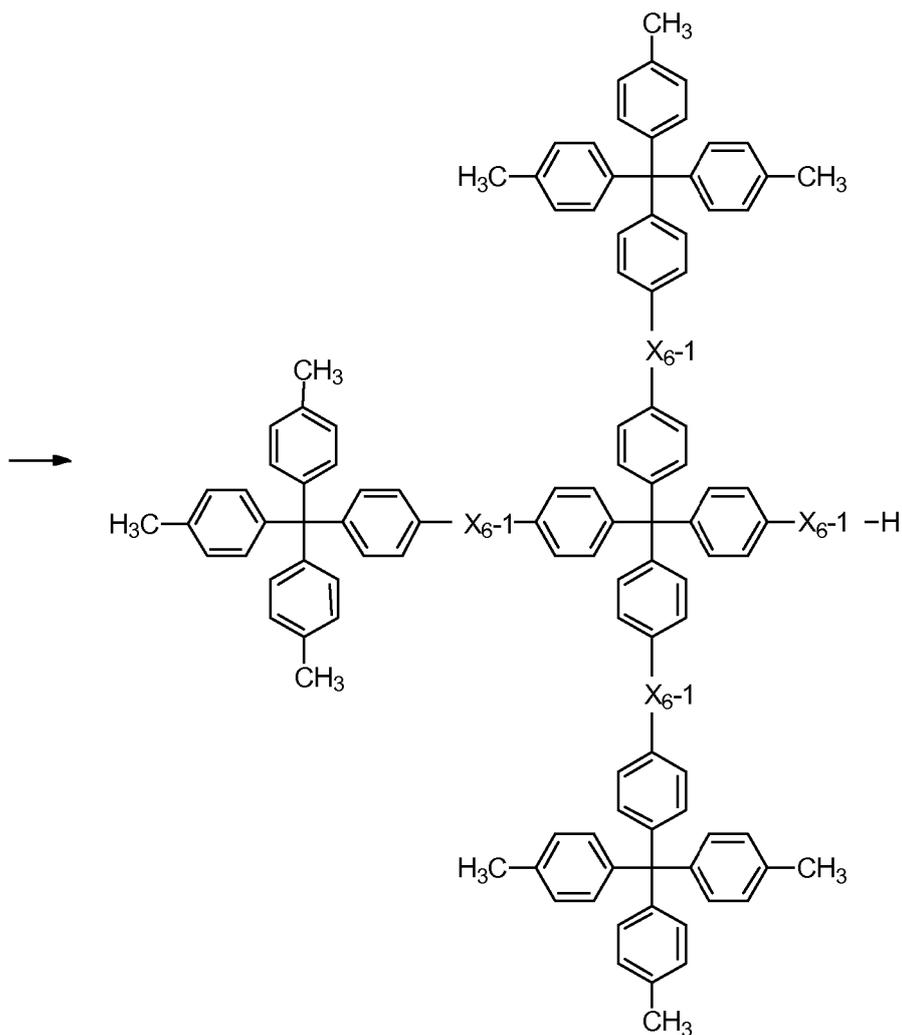
20

25

30

35

40



II-6

El acoplamiento final entre el dendrón II-6 y la unidad central III-1 conduce al dendrímero de generación 2, I-6.

45

Si se selecciona una unidad central diferente para llevar a cabo el acoplamiento final con el dendrón IIa-5, por ejemplo III-2 (preparado a partir del correspondiente derivado hidroxilado descrito en *Organometallics* 2001, 20, 1889-1891, mediante reacción con el anhídrido trífico en presencia de una base), entonces el resultado es un dendrímero de generación 1, I'-5, donde los sustituyentes de los arilos de la unidad central y de las unidades de repetición son diferentes, como se describe en la memoria en la página 13.

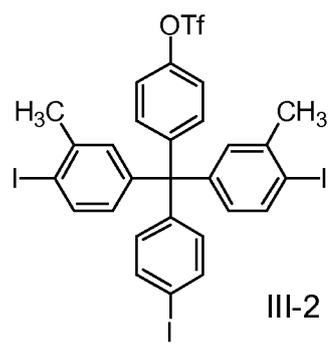
50

55

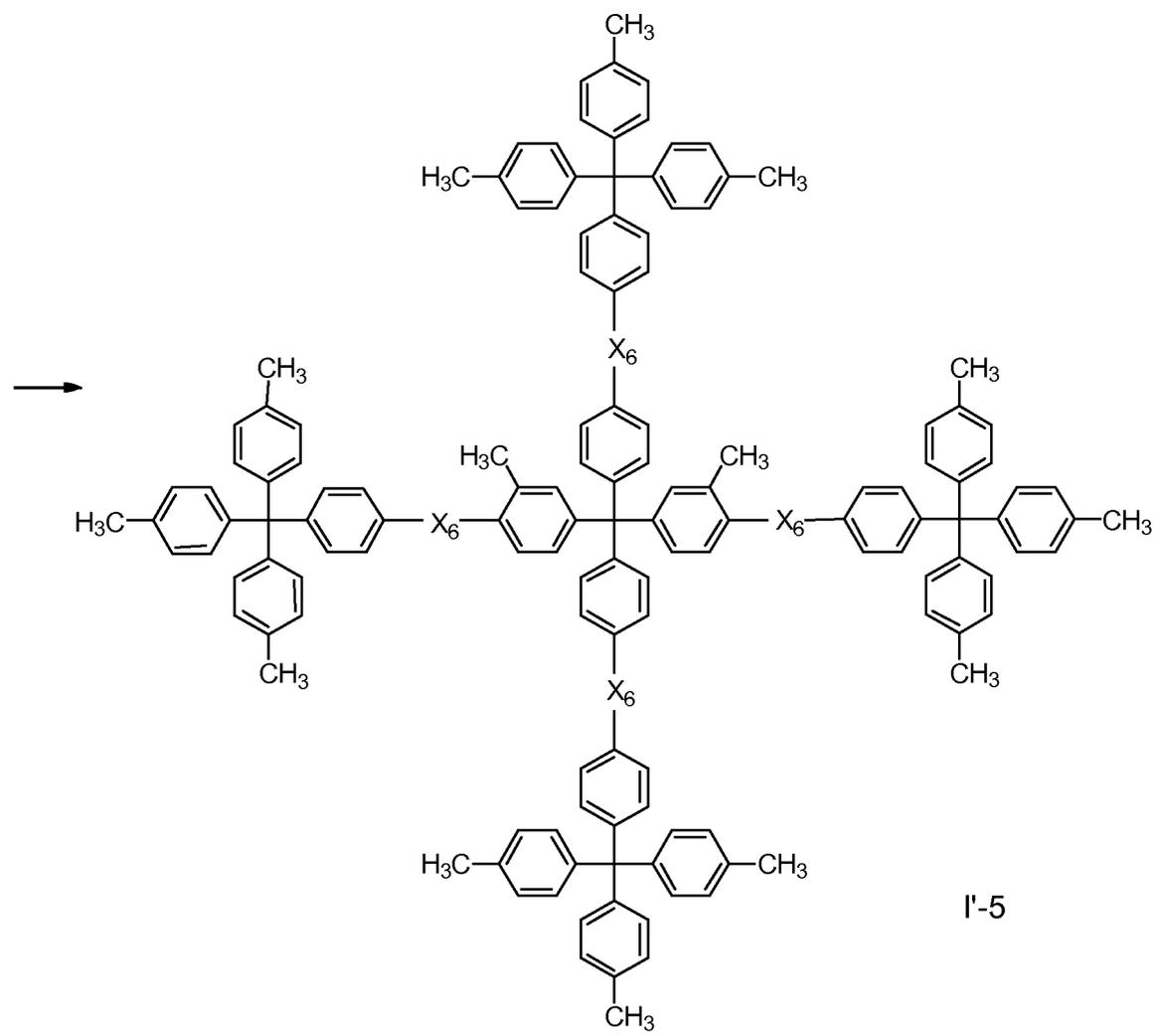
60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55



IIa-5 $\xrightarrow{\hspace{10em}}$



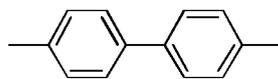
60 Modo de realización 3

En este caso se ilustra la obtención de un dendrímero de generación 2 en el que el conector se prepara mediante el procedimiento alternativo que implica la repetición de una secuencia de reacciones para la elongación del conector.

65

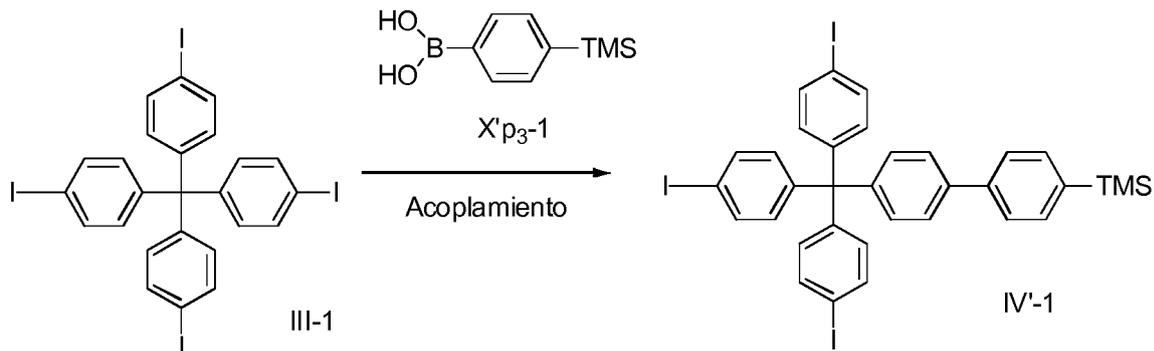
ES 2 350 675 A1

El conector en este caso es X₃, donde m es 2 e Y' es hidrógeno (X₃-1):

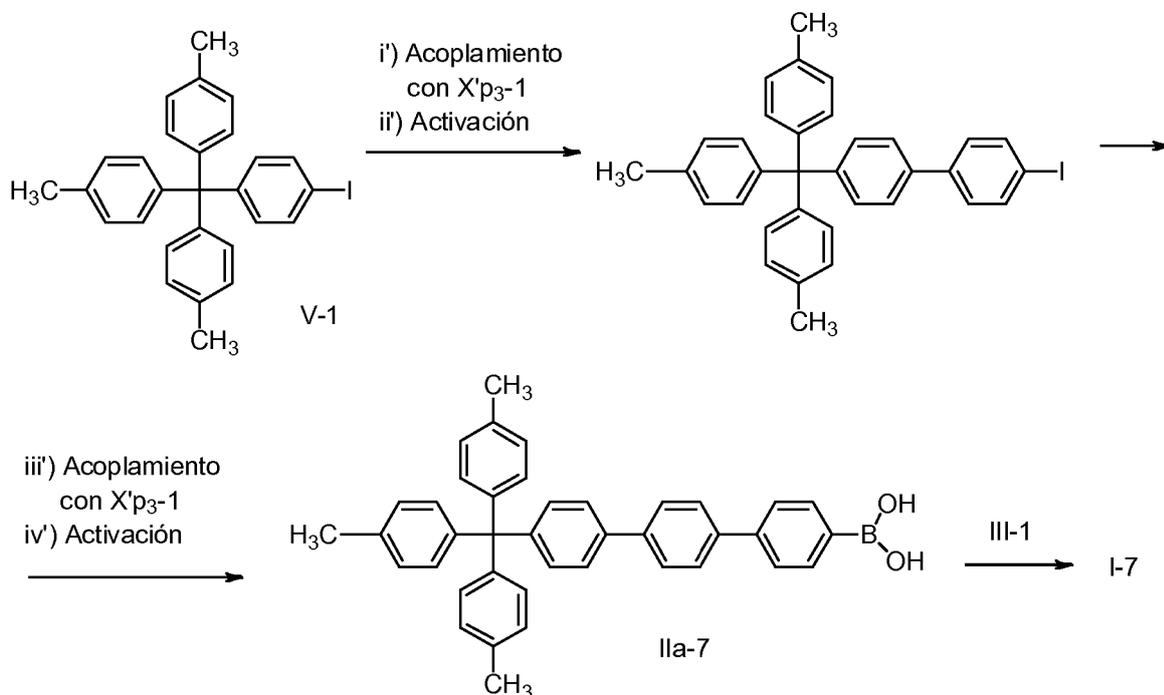


X₃-1

En primer lugar se prepara el punto focal IV'-1 mediante una reacción de acoplamiento tipo Suzuki entre la unidad central III-1 y el compuesto comercial X'_{p3}-1 (donde q es 1 e Y' es hidrógeno), el ácido 4-(trimetilsilil)fenilborónico.



El acoplamiento i') tipo Suzuki entre un compuesto V-1 y X'_{p3}-1, seguido de ii') yododesililación conduce a un compuesto intermedio yodado. La secuencia de reacciones de iii') acoplamiento con el compuesto X'_{p3}-1 y iv') yododesililación-borilación conduce a la obtención del dendrón correspondiente IIa-7.



El acoplamiento final de IIa-7 con la unidad central III-1 conduce al dendrímico de generación 1,I-7.

La secuencia de reacciones i) acoplamiento de IIa-7 con la unidad de punto focal IV'-1, ii) activación, iii) acoplamiento con X'_{p3}-1, y iv) activación, que consiste en yododesililación y borilación, conduce al dendrón II-8. Este dendrón es útil para realizar un acoplamiento tipo Suzuki con la unidad central III-1 y obtener finalmente el dendrímico correspondiente de generación 2.

ES 2 350 675 A1

Es posible que en la siguiente iteración de reacciones i) a iv) se seleccione el punto focal IV-1, con lo que se obtiene un dendrón II de generación superior, II-9, en el que las unidades de repetición D son diferentes en la capa 1, respecto a las unidades de repetición D de las capas 2 y 3. La reacción del dendrón II-9 con una unidad central III-2 conduce a un dendrímero de generación 3, en el que las unidades de repetición D de las capas 3 y 2 son iguales, las unidades de repetición de la capa 1 son diferentes a las anteriores, y la unidad central también tiene diferentes sustituyentes.

Esto demuestra que el método es versátil y permite diseñar los dendrímeros de fórmula I para cada situación o necesidad de aplicación.

10

Síntesis de 8

15

20

25

30

35

40

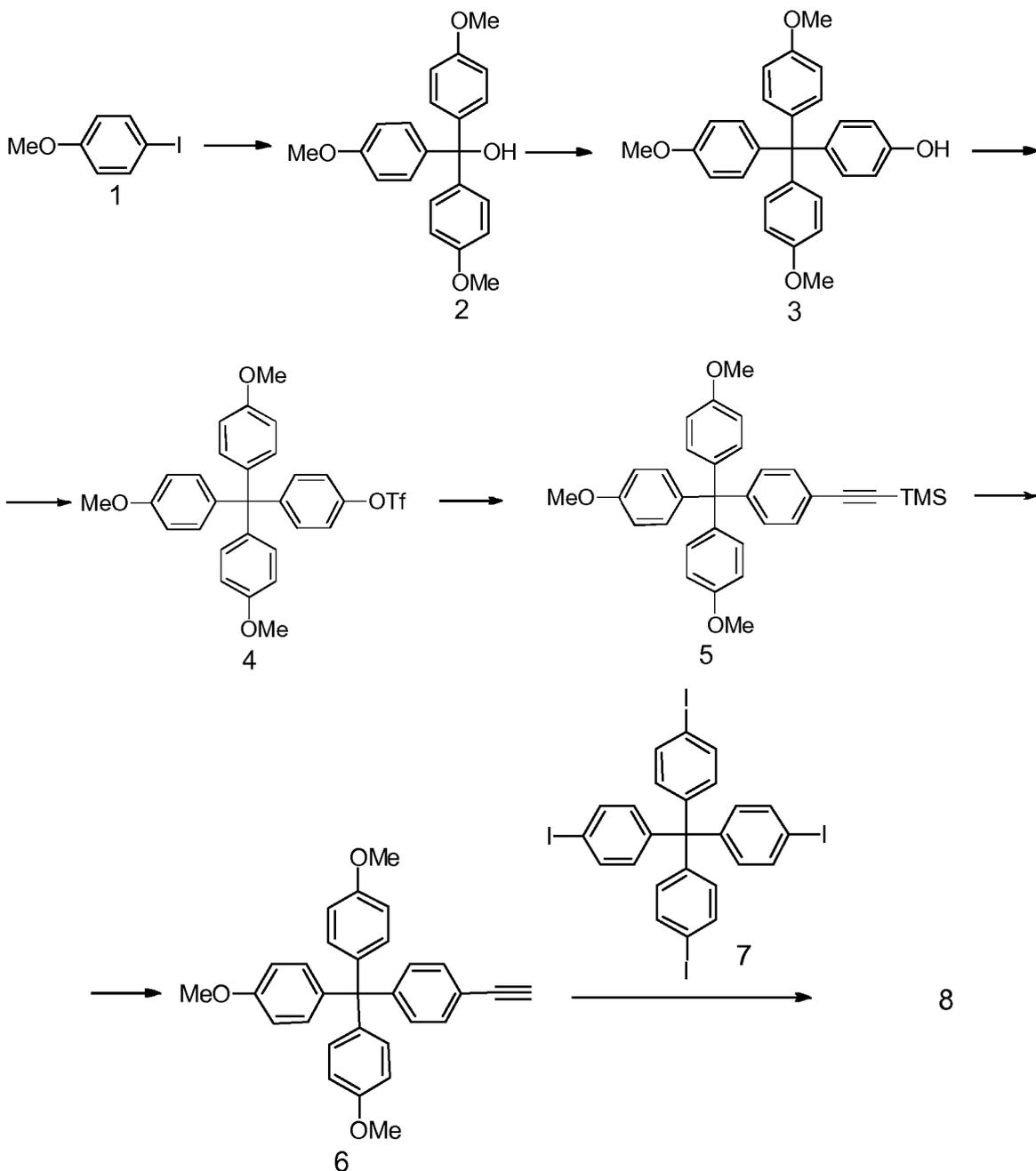
45

50

55

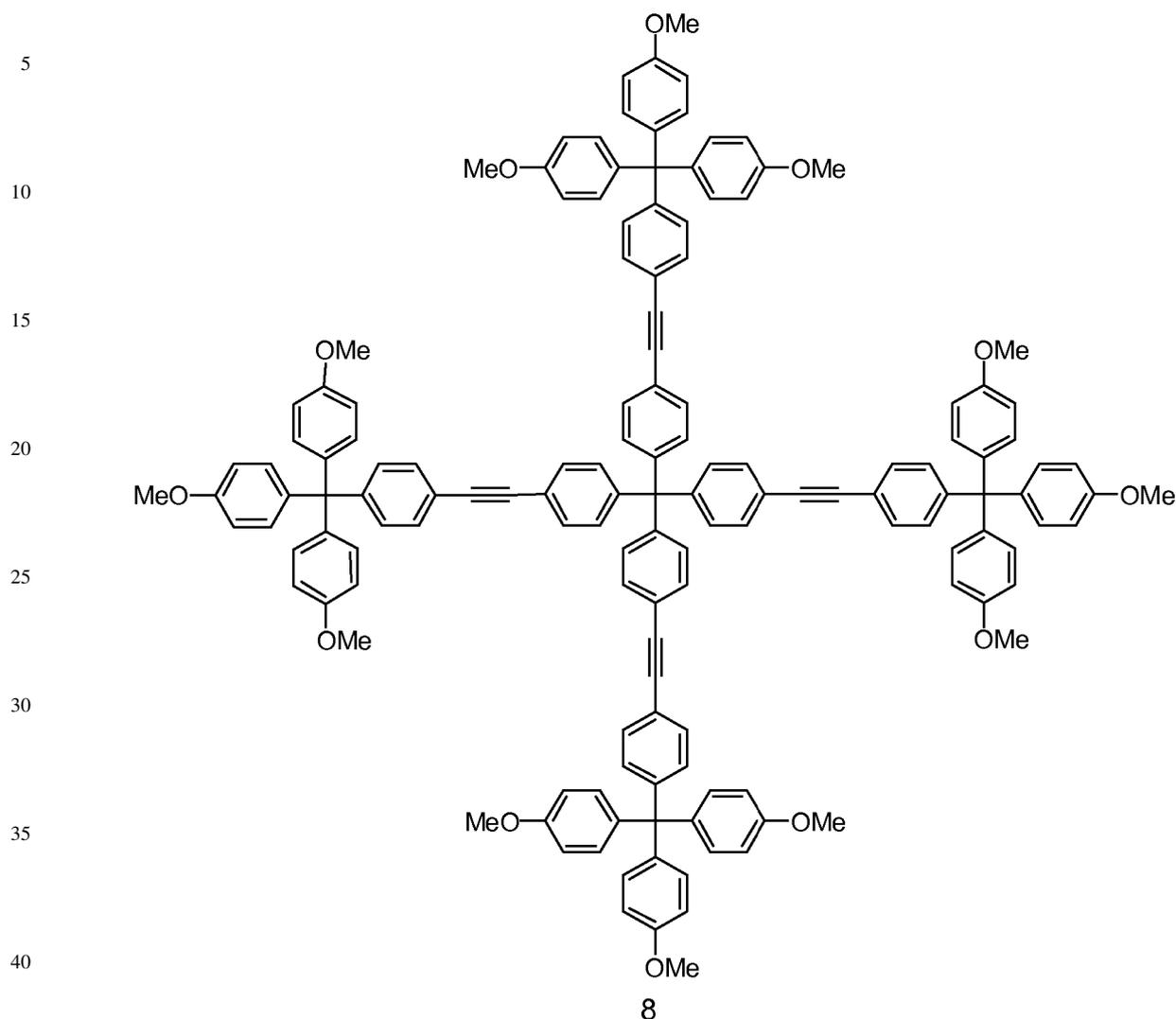
60

65



ES 2 350 675 A1

Esquema 1



Ejemplo 1

Obtención de tris(4-metoxifenil)metanol (2)

50 En un matraz de fondo redondo de 100 mL, provisto de septum para la entrada de argón, se disolvió el compuesto 1 (5 g, 21.3 mmol, 3.1 eq.) en THF (25 mL). La disolución obtenida se enfrió a -78°C y se trató con $^n\text{BuLi}$ (15 mL, 22 mmol, 3.1 eq, 1.4M). Después de 1 h, se añadió lentamente carbonato de dimetilo (0.7 mL, 6.9 mmol, 1 eq) y se dejó alcanzar *ta* durante toda la noche. La mezcla de reacción se lavó con disolución saturada de NaCl (30 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x15 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 5x15 cm, 10% EtOAc/hexanos) para dar 2 [6.47 g, 18.5 mmol, 87%, $R_f = 0.25$ (20% EtOAc/hexanos), sólido blanco],

55 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz): 7.43 (6H, m, H-3), 7.05 (6H, m, H-2), 3.99 (9H, m, CH_3O), 3.53 (1H, s, OH). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 63 MHz): 162.3 (C, 3xC-1), 143.7 (C, 3xC-4), 133.0 (CH, 6xC-3), 116.9 (CH, 6xC-2), 84.9 (C, C-5), 59.0 (CH_3 , 3x CH_3O). **MS** ($[\text{CI}]^+$, m/z, %): 351 ($[\text{M}+1]^+$, 48), 350 ($[\text{M}]^+$, 45), 434 ($[(\text{M}+1)\text{-OH}]^+$, 48). **HRMS** $[\text{CI}]^+$: calculado para $[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4]^+ [\text{M}]^+$: 350.1518; encontrado: 350.1522.

Ejemplo 2

Obtención de 4-(tris(4-metoxifenil)metil)fenol (3)

65 En un matraz de fondo redondo de 500 mL provisto de refrigerante y septum para la entrada de argón, una mezcla de 2 (2.0 g, 4.7 mmol, 1 eq) y fenol (4.4 g, 47 mmol, 10 eq) se calentó a 80°C hasta fundirse por completo. A continuación se añadieron 10 gotas de H_2SO_4 (c) y se calentó a 120°C durante dos días. A la mezcla obtenida se

ES 2 350 675 A1

añadió una disolución de NaOH (20 mL, 10%) y la fase acuosa se extrajo con una mezcla de acetona/EtOAc (1:10, 3x30 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 4x15 cm, 10% EtOAc/hexanos) para dar 3 [1.73 g, 4.06 mmol, 86%, Rf= 0.25 (30% EtOAc/hexanos), sólido blanco],

5

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 7.45 (6H, m, H-3), 7.39 (2H, m, H-7), 7.15 (6H, m, H-2), 7.06 (2H, m, H-8), 5.74 (1H, s, OH), 4.16 (9H, s, CH₃O). ¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz): 157.2 (C, 3xC-1), 153.4 (C, C-9), 139.7 (C, 3xC-4), 139.7 (C, C-6), 132.1 (CH, 6xC-3), 131.9 (CH, 2xC-7), 114.0 (CH, 2xC-8), 112.5 (CH, 6xC-2), 62.1 (C, C-5), 55.1 (CH₃, 3xCH₃O). MS ([CI]⁺, m/z, %): 427 ([M+1]⁺, 65), 426 ([M]⁺, 54), 317 [(M+1)-3OMe-OH]⁺, 100). HRMS [CI]⁺: calculado para [C₂₈H₂₆O₄]⁺ ([M]⁺): 426.1831; encontrado: 426.1833.

10

Ejemplo 3

15 Obtención de 4-(tris(4-metoxifenil)metil)feniltrifluorometanosulfonato (4)

En un matraz de fondo redondo de 50 mL provisto de septum para la entrada de argón, se disolvieron el compuesto 3 (1.2 g, 2.81 mmol, 1 eq) y Et₃N (1.2 mL, 8.7 mmol, 3.1 eq) en CH₂Cl₂ seco (20 mL). La disolución obtenida se enfrió a -78°C durante 10 min. A continuación se añadió Tf₂O (0.51 mL, 3.1 mmol, 1.1 eq) y se dejó llegar a *ta* durante toda la noche. La mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada de NH₄Cl (40 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 4x13 cm, 10% EtOAc/hexanos) para dar 4 [1.38 g, 2.47 mmol, 89%, Rf= 0.50 (30% EtOAc/hexanos), sólido blanco].

20

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 7.10 (2H, m, H-7), 6.97 (2H, m, H-8), 6.87 (6H, m, H-3), 6.62 (6H, m, H-2), 3.62 (9H, s, CH₃O). ¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz): 157.6 (C, 3xC-1), 148.1 (C, C-9), 147.4 (C, C-6), 138.5 (C, 3xC-4), 132.6 (CH, 2xC-7), 131.8 (CH, 6xC-3), 119.9 (CH, 2xC-8), 112.5 (CH, 6xC-2), 62.1 (C, C-5), 55.1 (CH₃, 3xCH₃O). MS ([CI]⁺, m/z, %): 559 ([M+1]⁺, 36), 558 ([M]⁺, 41), 410 [(M+1)-OTf]⁺, 27). HRMS [CI]⁺: calculado para [C₂₉H₂₅F₃O₆S]⁺ ([M]⁺): 558.1324; encontrado: 558.1321.

25

Ejemplo 4

35 Obtención de trimetil(2-(4-(tris(4-metoxifenil)metil)fenil)etnil)silano (5)

Se disolvió el compuesto 4 (0.9 g, 1.61 mmol, 1 eq), CuI (0.061 g, 0.32 mmol, 0.2 eq) y Pd(PPh₃)₄ (0.37 g, 0.32 mmol, 0.2 eq) en THF seco (20 mL) en un tubo sellado de 50 mL. Sobre esta disolución se añadió sucesivamente piperidina (2.0 mL, 21.0 mmol, 13 eq) y trimetilsililacetileno (1.1 mL, 8.06 mmol, 5 eq). La mezcla obtenida se calentó a 50°C durante 4 horas. A continuación se dejó enfriar a *ta* y se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (20 mL), la mezcla se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 4x13 cm, 5% EtOAc/hexanos) para dar 5 [0.490 g, 0.968 mmol, 60%, Rf= 0.60 (30%) EtOAc/hexanos), sólido espumoso blanco].

40

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 7.10 (2H, m, H-8), 6.89 (2H, m, H-7), 6.82 (6H, m, H-3), 6.53 (6H, m, H-2), 3.53 (9H, s, MeO), 0.00 (9H, s, CH₃Si). ¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz): 157.5 (C, 3xC-1), 148.2 (C, C-6), 138.9 (C, 3xC-4), 131.9 (CH, 6xC-3), 130.9 (CH, 2xC-8), 130.8 (CH, 2xC-7), 120.3 (C, C-9), 112.7 (CH, 6xC-2), 105.0 (C, C-10), 94.0 (C, C-11), 62.8 (C, C-5), 55.1 (CH₃, 3xMeO), 0.0 (CH₃, 3xCH₃Si). MS ([CI]⁺, m/z, %): 507 ([M+1]⁺, 94), 506 ([M]⁺, 36), 435 ([M-TMSH]⁺, 8). HRMS [CI]⁺: calculado para [C₃₃H₃₄O₃Si]⁺ ([M]⁺): 506.2277; encontrado: 506.2280.

45

Ejemplo 5

55 Obtención de 1-etnil-4-(tris(4-metoxifenil)metil)benceno (6)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de septum para la entrada de argón, se disolvió el compuesto 5 (0.480 g, 0.95 mmol, 1 eq) en THF seco (25 mL). La disolución obtenida se trató con una disolución de NaOH (10 mL, 1M) y la mezcla se dejó agitando por 12 horas. Se añadió una disolución de HCl (40 mL, 10%) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x25 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 2.5x13 cm, 5% EtOAc/hexanos) para dar 6 [0.400 g, 0.922 mmol, 98%, Rf= 0.40 (20% EtOAc/hexanos), aceite incoloro].

60

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 7.21 (2H, m, H-8), 7.00 (2H, m, H-7), 6.62 (6H, m, H-3), 6.91 (6H, m, H-2), 3.62 (9H, s, CH₃O), 2.88 (1H, s, C=C-H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz): 157.4 (C, 3xC-1), 148.5 (C, C-6), 138.9 (C, 3xC-4), 131.9 (CH, 6xC-3), 131.1 (CH, 2xC-8), 130.8 (CH, 2xC-7), 119.3 (C, C-9), 112.6 (CH, 6xC-2), 83.6 (C, C-10), 77.0 (CH, C-11), 62.8 (C, C-5), 55.1 (CH₃, 3xCH₃O). MS ([CI]⁺, m/z, %): 435 ([M+1]⁺, 86), 434 ([M]⁺, 34), 317 ([M-TMSH-3OMe]⁺, 9). HRMS [CI]⁺: calculado para [C₃₀H₂₆O₃]⁺ ([M]⁺): 434.1882; encontrado: 434.1880.

65

ES 2 350 675 A1

Ejemplo 6

Obtención de *tetrakis(4-(2-(4-(tris(4-metoxifenil)metil)fenil)etinil)fenil)-metano (8)*

5 En un tubo sellado provisto de barra magnética y septum para la entrada de argón, se disolvió 7 (0.095 g, 0.115 mmol, 1 eq), 6 (0.4 g, 0.921 mmol, 8 eq), (PPh₃)₄Pd (0.027 g, 0.023 mmol, 0.2 eq) y CuI (0.004 g, 0.023 mmol, 0.2 eq) en THF seco (20 mL). Sobre esta disolución se añadió piperidina (0,15 mL, 1.5 mmol, 13 eq) y la mezcla se calentó a 80°C durante toda la noche. Sobre la mezcla de reacción se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (30 mL) y se extrajo con EtOEt (3x30 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 3.5x13 cm, 40% EtOAc/hexanos) para dar 8 [0.140 g, 0.068 mmol, 60%, R_f= 0.25 (40% EtOAc/hexanos), sólido blanco].

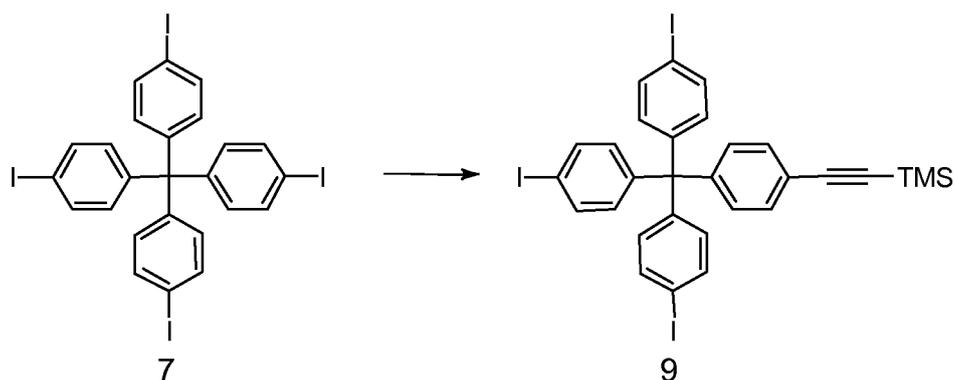
15 ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 7.51 (16H, dd, J₁=6.8 Hz, J₂=15.4 Hz, H-8, H-13), 7.31 (16H, dt, J₁=3.6 Hz, J₂=11.9 Hz, H-7, H-14), 7.21 (24H, dd, J₁=3.6 Hz, J₂=8.8 Hz, H-3), 6.90 (24H, dd, J₁=2.1 Hz, J₂=8.8 Hz, H-2), 3.88 (36H, s, CH₃O). ¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz): 157.5 (C, 12xC-1), 148.0 (C, 4xC-6, 4xC-15), 145.8 (C, 12xC-4), 139.0 (C, 3xC-9, 4xC-12), 131.9 (CH, 18xC-3), 130.9 (CH, 6xC-8, 8xC-13), 130.6 (CH, 6xC-7, 8xC-14), 112.7 (CH, 24xC-2), 89.7 (C, 4xC-10), 88.8 (C, 4xC-11), 62.8 (C, 4xC-5, C-19), 55.1 (CH₃, 12xCH₃O). MS ([Cl]⁺, m/z, %): 1615 ([M-(MeOPh)₃CPhC=C]⁺, 23). HRMS [ESI-TOF]⁺: calculado para [C₁₁₅H₉₁O₉]⁺ ([M-(MeOPh)₃CPhC=C]⁺): 1615.6663; encontrado: 1615.6683. EM (MALDI-TOF): 2072 (M+Na)⁺.

20

Síntesis de 12

25

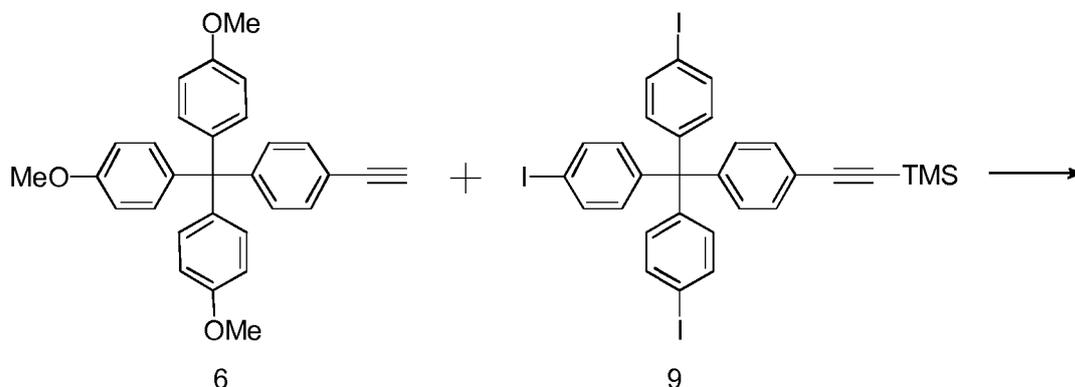
30



40

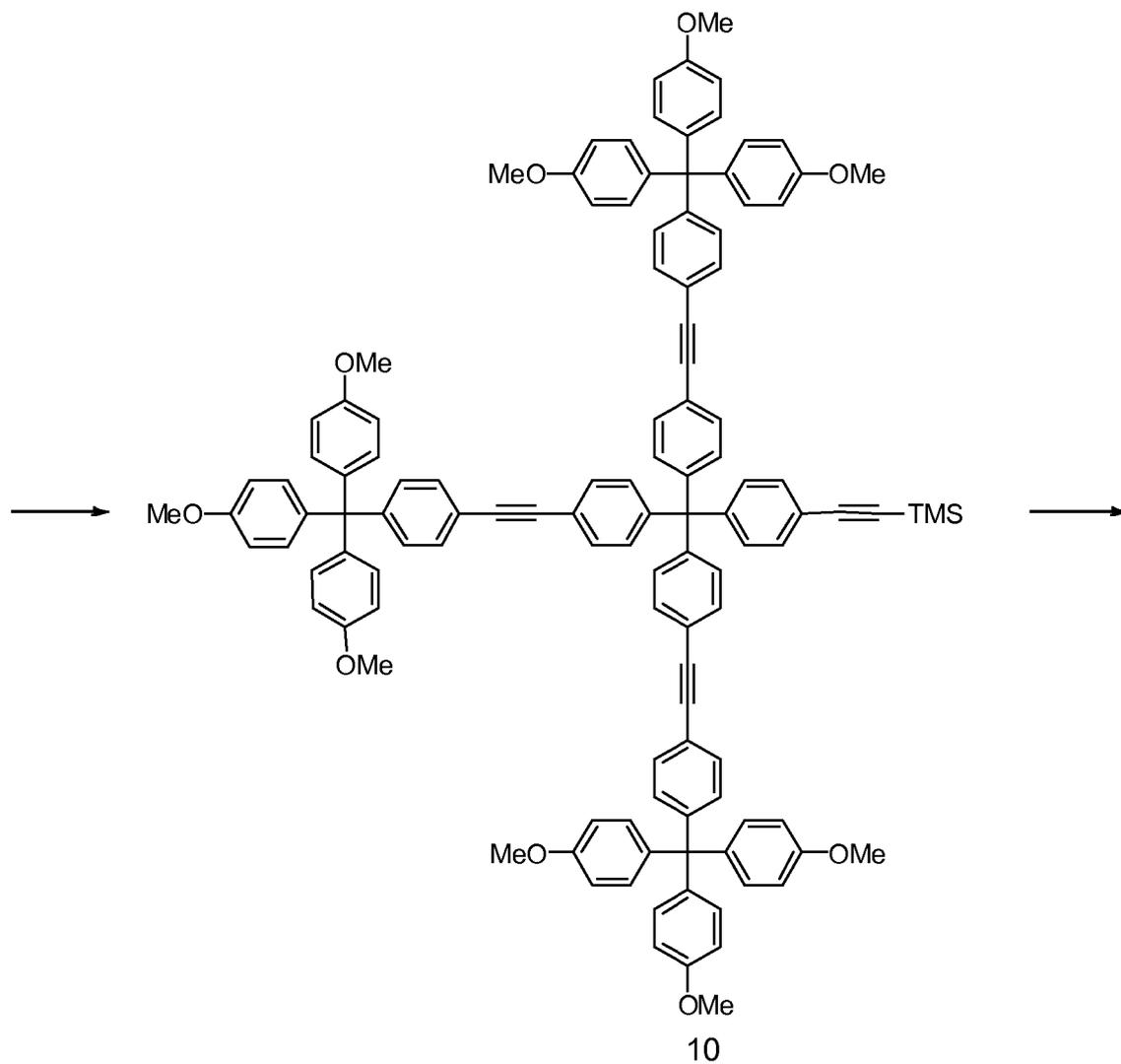
45

50

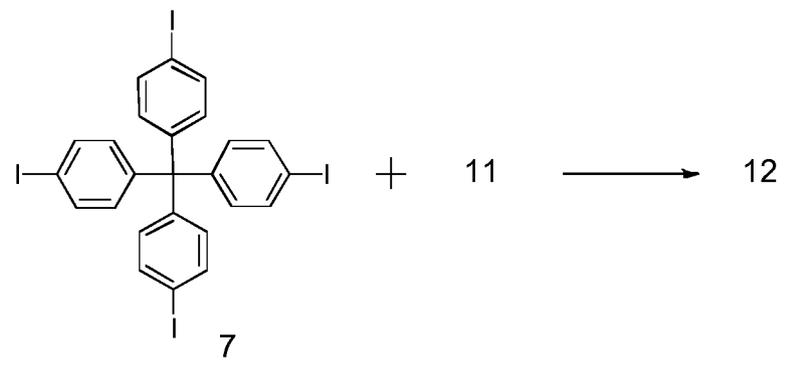
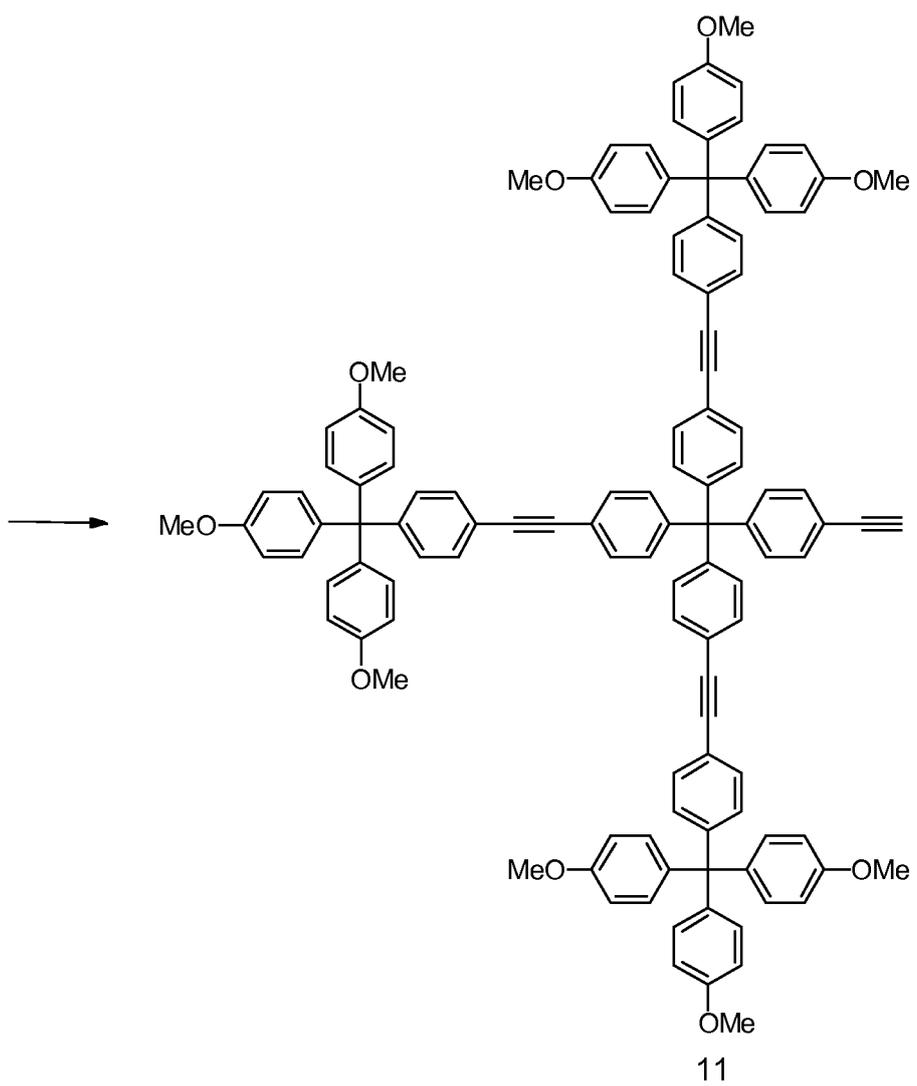


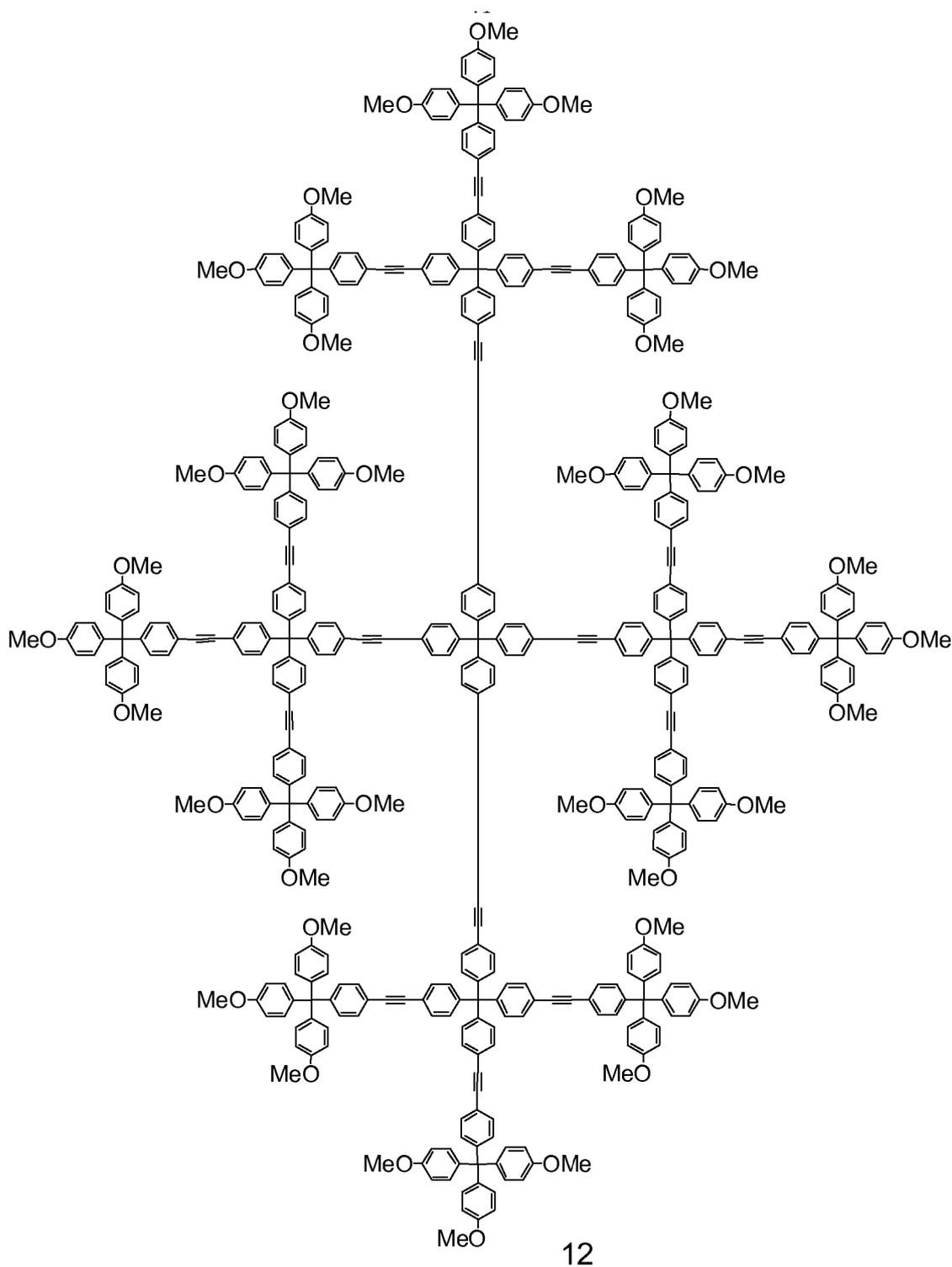
60

65



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65





Ejemplo 7

Obtención de trimetil(2-(4-(tris(4-yodofenil)metil)fenil)etnil)-silano (9)

En un tubo sellado provisto de septum para la entrada de argón, se disolvió 7 (1.0 g, 1.21 mmol, 1 eq), CuI (0.046 g, 0.24 mmol, 0.2 eq) y $(PPh_3)_2PdCl_2$ (0.17 g, 0.24 mmol, 0.2 eq) en DMF seca (20 mL). Esta disolución se trató con trimetilsililacetileno (0.13 mL, 0.97 mmol, 0.8 eq) y Et_3N (2 mL) y se agitó durante 1 h a *ta*. Sobre la mezcla de reacción se añadió una disolución saturada de NaCl (30 mL) y la fase acuosa se extrajo con hexano (5x25 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró. El residuo obtenido se purificó en cromatografía en columna (SiO_2 , 3.5x10 cm, hexano) para dar 9 [0.327 g, 0.411 mmol, 34%, R_f = 0.20 (hexanos), sólido blanco],

ES 2 350 675 A1

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 7.34 (6H, dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=7.0$ Hz, H-2), 7.13 (2H, d, $J=8.6$ Hz, H-8), 6.84 (2H, m, H-7), 6.65 (6H, m, H-3), 0.00 (9H, s, CH₃-Si). ¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz): 147.7 (C, C-6), 145.1 (C, 3xC-4), 137.0 (CH, 6xC-2), 135.6 (CH, 2xC-8), 132.6 (CH, 6xC-3), 131.5 (CH, 2xC-7), 121.3 (C, C-9), 94.1 (C, C-10), 92.6 (C, C-11), 92.5 (C, 3xC-1), 64.2 (C, C-5), 0.0 (CH₃, 3xCH₃Si).

5

Ejemplo 8

Obtención de trimetil(2-(4-(tris(4-(2-(4-(tris(4-metoxifenil)metil)fenil)etinil)fenil)-metil)fenil)etinil)silano (10)

10

En un tubo sellado provisto de septum para la entrada de argón, se disolvió 6 (0.300 g, 0.690 mmol, 4.0 eq), 9 (0.137 g, 0.173 mmol, 1.0 eq), CuI (0.07 g, 0.034 mmol, 0.2 eq) y (PPh₃)₄Pd (0.04 g, 0.034 mmol, 0.2 eq) en THF seco (20 mL). Sobre esta disolución se añadió piperidina (0.9 mL, 8.98 mmol, 13 eq) y se calentó a 70°C durante toda la noche. Sobre la mezcla de reacción se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (40 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 3.5x13 cm, 30% EtOAc/hexanos) para dar 10 [0.179 g, 0.104 mmol, 59%, Rf= 0.40 (30% EtOAc/hexanos), sólido blanco].

15

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 7.14 (14H, m, H-8, H-13, H-19), 6.93 (14H, dd, $J_1=4.5$ Hz, $J_2=8.3$ Hz, H-7, H-14, H-18), 6.84 (18H, m, H-3), 6.53 (18H, dd, $J_1=1.9$ Hz, $J_2=7.0$ Hz, H-2), 3.51 (27H, s, CH₃O), 0.0 (9H, CH₃-Si). ¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz): 157.5 (C, 9xC-1), 148.0 (C, 3xC-6, 3xC-15, C-17), 145.7 (C, 9xC-4), 139.0 (C, 3xC-9, 3xC-12, C-20), 131.9 (CH, 18xC-3), 130.9 (CH, 6xC-8, 6xC-13, 2xC-19), 130.6 (CH, 6xC-7, 6x C-14, 2xC-18), 112.7 (CH, 18xC-2), 89.7 (C, 3xC-10), 89.5 (C, C-21), 89.3 (C, C-22), 88.8 (C, 3xC-11), 62.9 (C, 3xC-5, C-16), 55.1 (CH₃, 9xMeCH₃O), 0.0 (CH₃, 3xCH₃Si). MS ([ESI-TOF]⁺, m/z, %): 1713 ([M+1]⁺, 12), 434 ([M]⁺, 34), 317 ([M-TMSH-3OMe]⁺, 9). HRMS [ESI-TOF]⁺: calculado para [C₂₀H₁₀₀O₉Si]⁺ ([M-TMSH-3OMe]⁺): 1640.6741; encontrado: 1712.7133.

20

25

Ejemplo 9

30

Obtención de tris(4-(2-(4-(tris(4-metoxifenil)metil)-fenil)etinil)fenil)(4-etinilfenil)-metano (11)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de septum para la entrada de argón, se disolvió el compuesto 10 (0.179 g, 0.104 mmol, 1 eq) en THF anhidro (25 mL). La disolución obtenida se trató con TBAF (0.4 mL 0.396 mmol, 1M 4 eq) y se dejó reaccionando durante toda la noche. Sobre la mezcla de reacción se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (40 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x25 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 2.5x13 cm, 30% EtOAc/hexanos) para dar 11 [0.1 g, 0.061 mmol, 98%, Rf= 0.40 (30% EtOAc/hexanos), sólido blanco].

35

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 7.25 (14H, m, H-8, H-13, H-19), 7.04 (14H, m, H-7, H-14, H-18), 6.94 (18H, dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=9.0$ Hz, H-3), 6.63 (18H, dd, $J_1=2.2$ Hz, $J_2=9.0$ Hz, H-2), 3.63 (27H, s, CH₃O), 3.10 (1H, s, OC-H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz): 157.5 (C, 9xC-1), 148.0 (C, 3xC-6, 3xC-15, C-17), 145.7 (C, 9xC-4), 139.0 (C, 3xC-9, 3xC-12, C-20), 131.9 (CH, 18xC-3), 130.9 (CH, 6xC-8, 6xC-13, 2xC-19), 130.6 (CH, 6xC-7, 6x C-14, 2xC-18), 112.7 (CH, 18xC-2), 89.7 (C, 3xC-10), 89.5 (C, C-21), 89.2 (C, C-22), 88.8 (C, 3xC-11), 62.8 (C, 3xC-5, C-16), 55.1 (CH₃, 9xMeCH₃O). MS ([CI]⁺, m/z, %): 1260 ([M-(MeOPh)₃CPhC=C + K]⁺, 23). HRMS [ESI-TOF]⁺: calculado para [C₈₈H₆₇KO₆]⁺ ([M-(MeOPh)₃CPhC=C + K]⁺): 1259.4575; encontrado: 1259.4563.

40

45

Ejemplo 10

50

Obtención de tetrakis(4-(2-(4-(tris(4-(2-(4-(tris(4-metoxifenil)metil)-fenil)etinil)-fenil)metil)fenil)etinil)fenil)metano (12)

En un tubo sellado provisto de septum para la entrada de argón, se disolvió 11 (0.100 g, 0.059 mmol, 5.0 eq), 7 (0.010 g, 0.012 mmol, 1.0 eq), CuI (0.001 g, 0.002 mmol, 0.2 eq) y (PPh₃)₄Pd (0.003 g, 0.002 mmol, 0.2 eq) en THF seco (20 mL). Sobre esta disolución se añadió piperidina (0.02 mL, 0.56 mmol, 13 eq) y se calentó a 80°C durante toda la noche. Sobre la mezcla de reacción se añadió una disolución saturada de NH₄Cl (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3x20 mL). La fase orgánica combinada se secó, filtró y concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 3.0x13 cm, 60% EtOAc/hexanos) para dar 12 [0.268 g, 0.039 mmol, 65%, Rf= 0.15 (40% EtOAc/hexanos), sólido blanco].

55

60

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): 7.23 (64H, m, H-8, H-13, H-19, H-25), 7.04 (64H, m, H-7, H-14, H-18, H-25), 6.92 (72H, m, H-3), 6.62 (72H, m, H-2), 3.62 (108H, s, CH₃O). ¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz): 157.5 (C, 36xC-1), 148.0 (C, 12xC-6, 12xC-15, 4xC-17, 4xC-26), 145.6 (C, 36xC-4), 139.0 (C, 12xC-9, 3xC-12, C-20), 131.9 (CH, 72xC-3), 130.9 (CH, 24xC-8, 24xC-13, 8xC-19, 8xC-24), 130.6 (CH, 24xC-7, 24xC-14, 8xC-18, 8x25), 112.7 (CH, 72xC-2), 89.7 (C, 12xC-10), 89.4 (C, 4xC-21), 89.2 (C, 4xC-22), 88.8 (C, 12xC-11), 62.9 (C, 12xC-5, 4xC-16, C-27), 55.1 (CH₃, 36xCH₃O). EM (MALDI-TOF): 6442 [(MH)⁺-C₃₀H₂₅O₃].

65

Ejemplo 11

Estudio de las características estructurales de los dendrímeros

5 Estas características se han puesto de manifiesto al realizar modelos CPK para varios ejemplos de esta clase de
compuestos. Además, se ha realizado modelización molecular utilizando el módulo Discover del programa InsightII
y el campo de fuerzas CHARM para dos ejemplos (8 y 12, Figura 1), donde se observa: (a) forma persistente para el
dendrímero de generación 1 (8) (b) forma globular persistente y presencia de canales internos bien definidos para el
10 dendrímero de generación 2 (12) y (c) la localización de los grupos funcionales terminales (OCH₃) en la superficie
exterior de los dendrímeros.

15

20

25

30

35

40

45

50

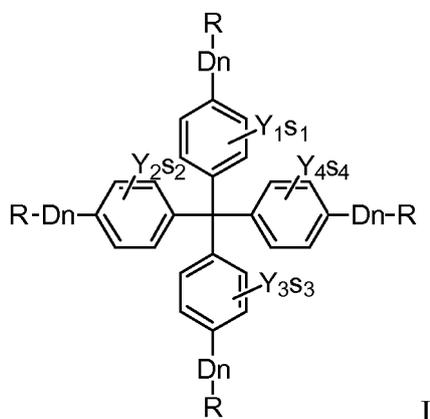
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)

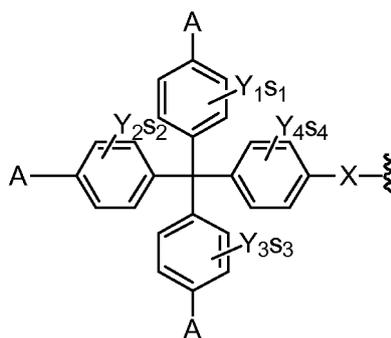


30 donde

n representa el número de capas de la unidad de repetición D y es un valor que se selecciona entre 1, 2, 3 y 4,

35 R se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, alcoxilo, tioalcoxilo, amino, alquilcarboxilo, alcoxicarbonilo, $-\text{CO}_2\text{H}$, aminocarbonilo, nitro, CF_3 , $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p\text{-OH}$, $-(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_p\text{-OH}$, donde p tiene un valor entre 1 y 100, $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_j\text{-OCH}_3$, $-(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_j\text{-OCH}_3$, donde j tiene un valor entre 1 y 10,

40 D representa una unidad de repetición con la siguiente fórmula, que se selecciona independientemente para cada capa

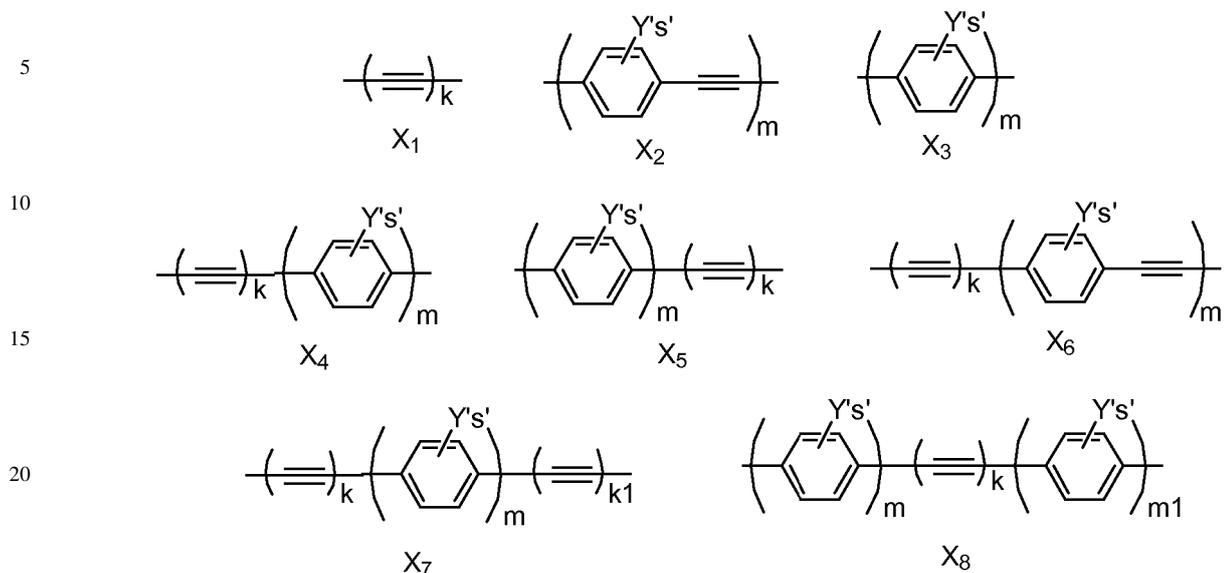


60 A representa un enlace sencillo que une esta unidad de repetición D con otra unidad de repetición D, o con R,

65

ES 2 350 675 A1

X se selecciona de entre el grupo constituido por



m y m1 se seleccionan independientemente entre 1, 2, 3 ó 4,

k y k1 se seleccionan independientemente entre 1, 2, 3 ó 4,

s' es 1, 2, 3, 4,

Y' se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, alcoxilo, tialcoxilo, amino, alquilcarboxilo, alcoxicarbonilo, -CO₂H, aminocarbonilo, nitro y CF₃,

cada Y₁, Y₂, Y₃, Y₄ se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, alcoxilo, -(OCH₂CH₂)_j-OCH₃, donde j tiene un valor entre 1 y 10, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, -CO₂H y amino,

cada s₁, s₂, s₃, s₄ se selecciona de forma independiente de entre 1, 2, 3, 4.

2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, donde X se selecciona de entre el grupo constituido por X₁, X₂, X₅, X₆, y X₇.

3. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, donde X se selecciona de entre el grupo constituido por X₃, X₄ y X₈.

4. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, donde X se selecciona de entre el grupo constituido por X₁, X₆ y X₇.

5. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, donde cada Y₁, Y₂, Y₃, Y₄ se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, alcoxilo, -(OCH₂CH₂)_j-OCH₃, donde j tiene un valor entre 1 y 10, alcoxicarbonilo, -CO₂H y amino.

6. Un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 y 5, donde cada Y₁, Y₂, Y₃, Y₄ se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxilo y amino.

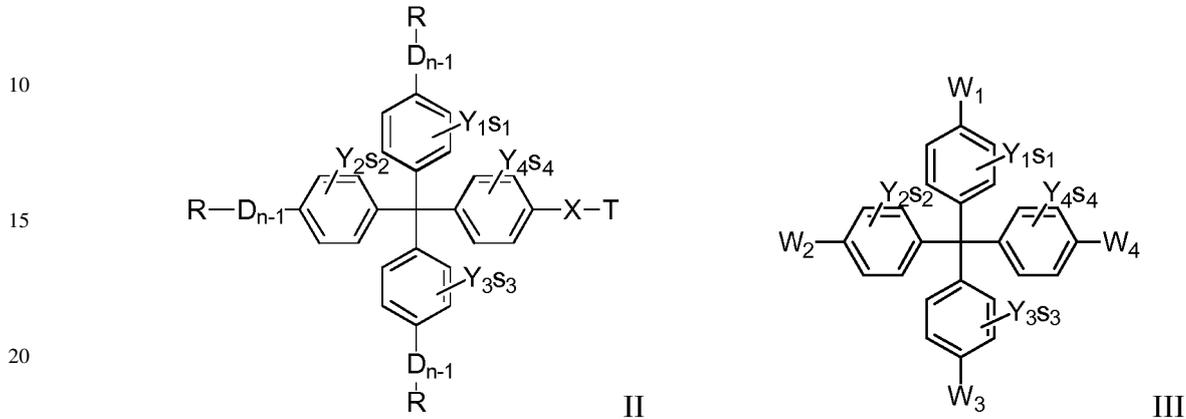
7. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, donde Y' se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, alcoxilo, tialcoxilo, amino, alquilcarboxilo, alcoxicarbonilo, -CO₂H, aminocarbonilo, nitro y CF₃.

8. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, donde R se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxilo, amino y -(OCH₂CH₂)_p-OH, -(OCH₂CH₂)_j-OCH₃, -(OCH(CH₃)CH₂)_j-OCH₃, donde p y j son como se definieron en la reivindicación 1.

ES 2 350 675 A1

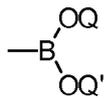
9. Un compuesto de fórmula I según las reivindicación 1, donde Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 e Y' son hidrógeno, R es alcoxilo, X es X_1 , k es 1 y n es 1 ó 2.

10. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I, como se definió en la reivindicación 1, que comprende una reacción de acoplamiento entre un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III



25 donde,

- si X es X_1, X_2, X_5, X_6 o X_7 , entonces T es hidrógeno, y

30 - si X es X_3, X_4 o X_8 , entonces T es , donde Q y Q' se seleccionan entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o juntos pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido,

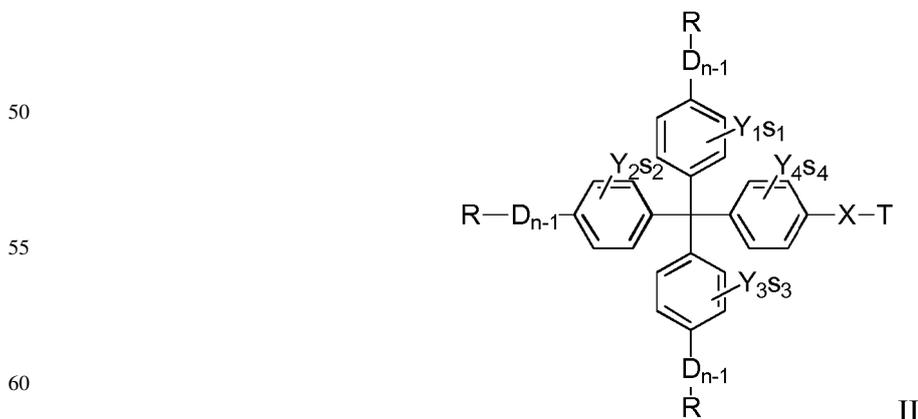
35 cada W_1, W_2, W_3 , y W_4 se selecciona independientemente de entre cloro, bromo, yodo y $-OS(O)_2CF_3$, y

D, n, $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, S_1, S_2, S_3, S_4, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7$ y X_8 son como se definieron en la reivindicación 1.

40 11. Un procedimiento según la reivindicación 10, donde la reacción de acoplamiento tiene lugar en presencia de un catalizador metálico.

12. Un procedimiento según las reivindicaciones 10 y 11, donde la reacción de acoplamiento tiene lugar además en presencia de una base.

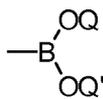
45 13. Compuesto de fórmula II



65 donde,

- si X es X_1, X_2, X_5, X_6 o X_7 , entonces T es hidrógeno, y

ES 2 350 675 A1



- 5 - si X es X₃, X₄ o X₈, entonces T es o no sustituido, o juntos pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, y D, n, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, S₁, S₂, S₃, S₄, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇ y X₈ son como se definieron en la reivindicación 1.

10 14. Uso de un compuesto de fórmula I como se definió en la reivindicación 1, como componente de sistemas micro o nano electrónicos, en sensores, para preparar cristales líquidos, para utilizar como sondas en la microscopía de sonda de barrido (STM), para preparar materiales emisores de luz (OLEDs y DLEDs), "light-harvesting antenas", materiales transportadores de carga, materiales fluorescentes.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

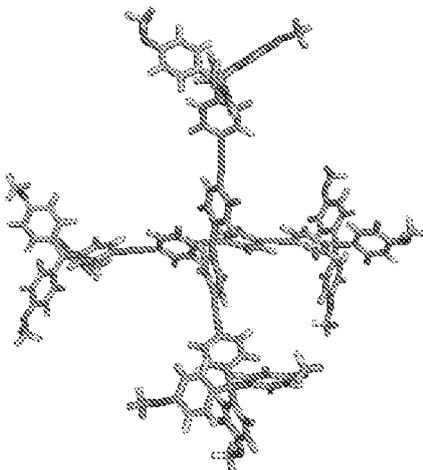


Figura 1

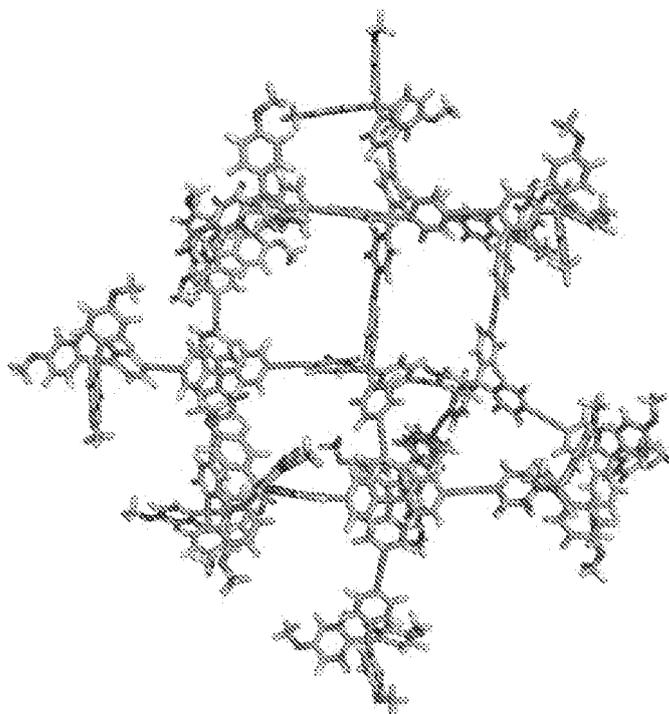


Figura 2



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud:201031349

②② Fecha de presentación de la solicitud: 10.09.2010

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2010008066 A1 (FUJIFILM) 21.01.2010, párrafos [062],[063]; páginas 24,25, párrafo [0149]; página 48, fórmulas E,F.	1-9,13
A		10-12,14
A	US 20090221779 A1 (FUJIFILM) 03.09.2009	1-14
A	G MIHOV et al, Journal Organic Chemistry 2004, vol 69, nº 23, págs 8029-8037. "Toward Nanoamphiphiles: efficient synthesis of desymmetrized polyphenylene dendrimers", resumen.	1-14

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
07.12.2010

Examinador
P. Fernández Fernández

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C15/54(01.01.2006)

C07C33/28(01.01.2006)

C08F38/02(01.01.2006)

C08L49/00(01.01.2006)

C09D149/00(01.01.2006)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C, C08F, C08L, C09D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 07.12.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 10-12,14	SI
	Reivindicaciones 1-9,13	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 10-12,14	SI
	Reivindicaciones 1-9,13	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2010/008066 A1 ((FUJIFILM))	21.01.2010

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a los dendrímeros de fórmula I (reivindicación 1) basados en unidades de tetrafenilmetano, al procedimiento para su obtención por reacciones de acoplamiento (reivindicación 10) y a los dendrones intermedios de fórmula II; también se reivindica (reivindicación 14) su uso en diversas aplicaciones, como sensores, en nanoelectrónica, como transportadores de carga...

El documento D1 se considera el más próximo del estado de la técnica. Divulga estructuras dendríticas basadas en tetrafenilmetano de fórmula (1) (ver resumen) y su uso para fabricar composiciones aislantes. Entre los compuestos de fórmula (1) divulgados en D1 y comparando los posibles sustituyentes en la fórmula I de la solicitud se deduce que los compuestos divulgados en los párrafos [062] y [063] en páginas 24 y 25, así como párrafo [0149] en página 48, fórmulas E y F de D1 anticipan los compuestos de las reivindicaciones 1-9 y 13 de la solicitud.

Por tanto se considera que las reivindicaciones que se refieren a producto 1-9 y 13 de la solicitud carecen de novedad y actividad inventiva y las reivindicaciones 10-12 y 14 que se refieren a procedimiento y uso tienen novedad y actividad inventiva, según lo establecido en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.