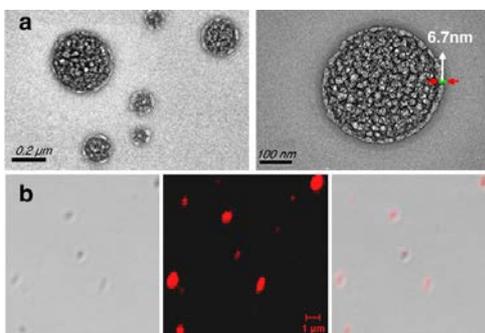


Trabajo final de grado

“Síntesis y caracterización de fosfazenos para su uso como transportadores de fármacos”



Autor: Raúl Vidal Lamban

Dirigido por Dra. Josefina Jiménez

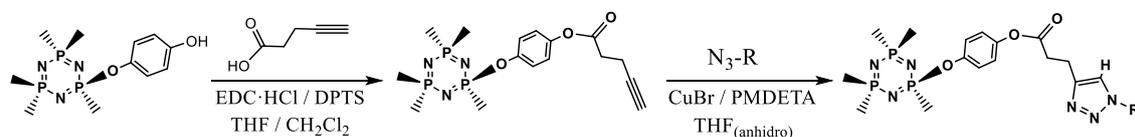
Septiembre de 2018

Realizado en el Departamento de Química Inorgánica- Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea. Grupo Cristales Líquidos y Polímeros

RESUMEN

En el presente trabajo de fin de grado se han sintetizado y caracterizado nuevos ciclofosfazenos anfifílicos, con grupos laterales hidrófilos poli(etilenglicol), PEG, y grupos laterales hidrófobos basados en azobencenos para la preparación de autoensamblados fotoestimulables, de potencial utilidad como transportadores y liberadores de fármacos.

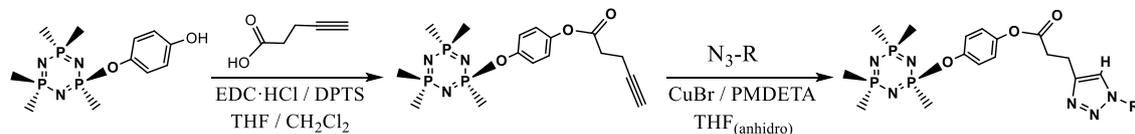
La estrategia de síntesis que se ha seguido es la mostrada en la figura. Partiendo de dos ciclofosfazenos hidroxifuncionalizados, un trímero y un dendrímero, con 6 o 12 grupos hidróxilo, se han obtenido dos nuevos fosfazenos con 6 y 12 grupos alquino terminales, **G0-(alquino)₆** y **G1-(alquino)₁₂**. En este trabajo se ha utilizado el derivado con 6 grupos alquino terminales, **G0-(alquino)₆** para, mediante una reacción de cicloadición de azidas a alquinos terminales, obtener los nuevos fosfazenos funcionalizados con 6 grupos hidrófobos, **G0-(hidrófobo)₆**, seis grupos hidrófilos, **G0-(hidrófilo)₆**, o derivados anfifílicos con grupos terminales hidrófilos e hidrófobos de composición aproximada **G0-(hidrófobo)₃(hidrófilo)₃**.



ABSTRACT

In this work we have synthesized and characterized new amphiphilic cyclophosphazenes, with hydrophilic side groups poly (ethylene glycol), PEG, and hydrophobic side groups based on azobenzene for the preparation of self-assembled photostimulants, which have potential utility in drug-delivery applications.

The synthesis strategy that has been followed is the one shown in the figure. Starting from two hydroxi-functionalized cyclophosphazenes, trimer and dendrimer, with 6 or 12 hydroxi groups, two new phosphazenes with 6 and 12 alkynyl groups have been obtained, **G0-(alkynyl)₆** and **G1-(alkynyl)₁₂**. Besides, in this work, the compound with 6 alkynyl groups, **G0-(alkynyl)₆**, has been used to obtain new phosphazenes functionalized with 6 groups hydrophobic, **G0-(hydrophobic)₆**, with six hydrophilic groups, **G0-(hydrophilic)₆** or, with both groups, giving amphiphilic derivatives, **G0-(hydrophobic)₃(hydrophilic)₃**.



INDICE

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	pág 1
II. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	pág 7
II.1. Síntesis y caracterización de los fosfazenos de partida GO-(OH) ₆ y G1-(OH) ₁₂	pág 7
II.2. Síntesis y caracterización de nuevos fosfazenos GO-(alquino) ₆ y G1-(alquino) ₁₂	pág 10
II.3. Reacciones de cicloadición de azidas a alquinos en GO-(alquino) ₆	pág 13
III. CONCLUSIONES.....	pág 19
IV. PARTE EXPERIMENTAL.....	pág 20
IV.1. Instrumentación utilizada. Reactivos.....	pág 20
IV.2. Síntesis de los compuestos.....	pág 21
V. ANEXOS.....	pág 26
V.I. Anexo 1: Datos de caracterización de todos los compuestos preparados.....	pág 26
V.II. Anexo 2: Espectros de los compuestos preparados.....	pág 31

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.

El presente trabajo de fin de grado corresponde a un trabajo de tipo 1, de carácter experimental en el laboratorio y, en concreto, de iniciación a la investigación, incluyendo los siguientes objetivos:

- Aprendizaje de las técnicas de síntesis y de purificación más habituales en el campo de la química, especialmente de la química orgánica e inorgánica.
- Uso e interpretación de las técnicas de caracterización más empleadas en dicho campo.
- Uso y búsqueda bibliográfica.

En el grupo de investigación en el que se ha realizado este trabajo hay un gran interés en la síntesis de nuevas especies derivadas de fosfazenos con nuevas propiedades biomédicas. Por ello, para la consecución de los objetivos anteriores se planteó la síntesis y caracterización de fosfazenos para su potencial uso como transportadores de fármacos.

El desarrollo de nuevos métodos de dosificación que mejoren los perfiles de eficacia/seguridad de fármacos ha sido objeto de intensa investigación en los últimos años. Uno de los métodos desarrollados consiste en el uso de moléculas anfílicas capaces de autoensamblarse formando estructuras idóneas para encapsular y liberar fármacos.

Los copolímeros bloque anfífilos pueden exhibir microsegregación en un disolvente selectivo para uno de los bloques; en el caso del autoensamblaje en agua, está regido por el efecto de la hidrofobicidad. Cuando se introduce en agua un copolímero bloque anfílico sus partes hidrófobas tienden a interactuar entre sí para minimizar el contacto con el agua, desfavorecido desde el punto de vista entálpico, mientras que las hidrófilas quedan solvatadas por moléculas de agua. Este autoensamblado se traduce en diversos tipos de micelas o vesículas. Las micelas poliméricas consisten en un núcleo formado por la parte hidrófoba y una corona formada por la parte hidrófila. Si se consigue encapsular en el núcleo moléculas hidrófobas (p. ej. medicamentos), las micelas pueden usarse como transportadoras de sustancias con concentraciones que pueden superar su valor de solubilidad en agua. Por otra parte, las vesículas poliméricas contienen un volumen interno encapsulado por una membrana con estructura bicapa. Las vesículas tienen particular interés por su interior hidrófilo y su robusta membrana hidrófoba lo que le permite encapsular tanto moléculas hidrófobas (dentro de la membrana) como hidrófilas (en el interior), tal y como se muestra esquemáticamente en la *Figura 1.1.* ^[1]

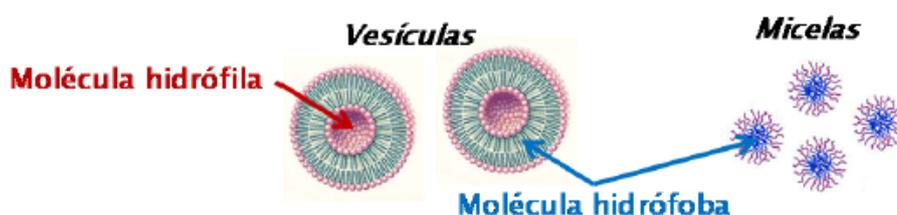


Figura 1.1. Ensamblados en forma de micelas y vesículas a partir de moléculas anfílicas y disposición de moléculas encapsuladas.

Los autoensamblados en agua obtenidos a partir de polímeros anfífilos presentan una serie de ventajas frente a los surfactantes tradicionales, como son su estabilidad y la posibilidad de introducir

[1]Yoon S. Lee, Self-assembly and nanotechnology. A force balance approach. Jhon Wiley & Sons, 2008

diferentes grupos funcionales. Además, es posible modificar la morfología del autoensamblado, produciendo transiciones de nanofibras-micelas-vesículas, variando la proporción relativa en peso de la parte hidrófoba e hidrófila, ^[1] como, por ejemplo, ha descrito nuestro grupo de *Cristales Líquidos y Polímeros* de la *Universidad de Zaragoza* para copolímeros bloque dendrítico-lineal como los mostrados en la *Figura 1.2*. ^[2]

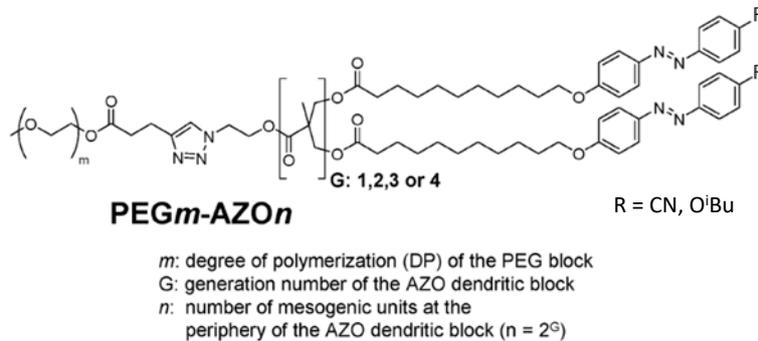


Figura 1.2. Estructura química del copolímero bloque dendrítico lineal PEG_m-AZO_n,

De particular interés en el campo del encapsulado y liberación de fármacos es la preparación de autoensamblados poliméricos sensibles a determinados estímulos como la temperatura, el pH o la luz. En este último caso, la síntesis de copolímeros bloque anfífilos que incorporen en su estructura unidades de azobenceno, supone la principal alternativa para la preparación de autoensamblados poliméricos fotoestimulables ^[3, 4] Esto es debido a la capacidad de isomerización fotoinducida del azobenceno entre sus dos isómeros E (trans, termodinámicamente estable) y Z (cis), generando un cambio estructural y de polaridad, como se muestra en la *Figura 1.3*. El retorno al isómero *trans* puede inducirse también por luz o por temperatura (*Figura 1.3*). Ambos isómeros tienen diferente espectro de absorción de ahí su carácter fotocromático.

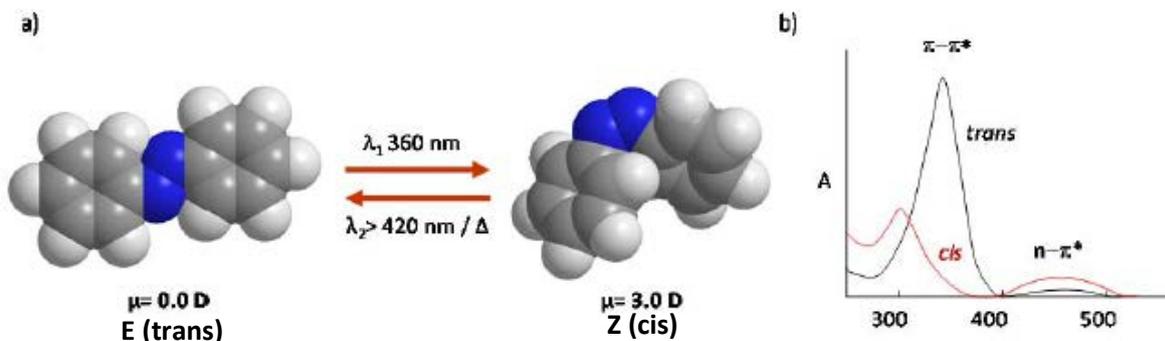


Figura 1.3. a) Isomerización del azobenceno. b) Espectro UV típico de los dos isómeros de azobencenos.

Las micelas y, principalmente, las vesículas poliméricas fotoestimulables es un área de intensa investigación actual en nuestro grupo de investigación, por su interés en el transporte y liberación

[2] J. del Barrio, L. Oriol, C. Sánchez, J. L. Serrano, A. Di Cicco, P. Keller, M. H. Li, Self-Assembly of Linear-Dendritic Diblock Copolymers: From Nanofibers to Polymersomes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3762-3769

[3] Y. Zhao, Photocontrollable block copolymer micelles: what can we control? *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 4887-4895.

[4] N. Fomina, J. Sankaranarayanan, A. Almutairi, Photochemical mechanisms of light-triggered release from nanocarriers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2012**, *64*, 1005-1020.

estimulada de sustancias de diversos tipos. Los primeros sistemas descritos en nuestro grupo son los copolímeros bloque anfífilos dendrítico-lineales mencionados anteriormente, que están funcionalizados con unidades de azobenceno (Figura 1.2) [2-5] Estos derivados forman vesículas que se deforman e incluso se rompen al ser irradiadas con luz UV y que son capaces de encapsular-liberar sondas fluorescentes, comprobándose que es posible controlar tanto el encapsulado como la posterior liberación estimulada con luz (Ver Figura 1.4), lo que abre la posibilidad de utilizarlas para encapsular otras moléculas de interés, como fármacos, que puedan ser liberados a demanda con luz como estímulo. [5]

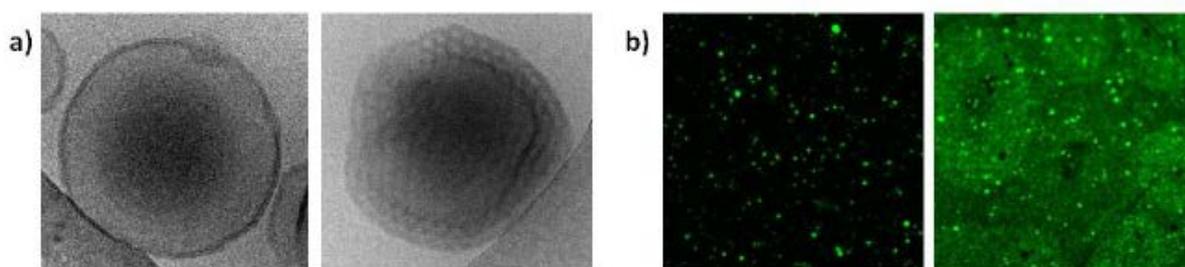
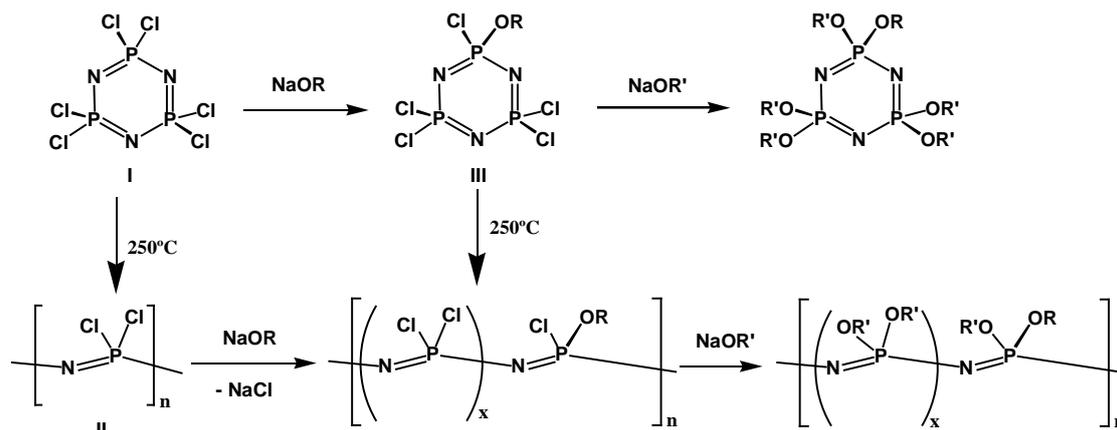


Figura 1.4 a) Cryo-TEM de vesículas antes (izquierda) y después (derecha) de irradiación con UV. **b)** Microscopía de fluorescencia de vesículas antes (izquierda) y después de irradiación UV (derecha) en la que se observa liberación de una sonda hidrófila fluorescente. (Adaptado ref.[5])

En esta línea de obtener compuestos capaces de autoensamblarse se conocen también en la bibliografía distintos trabajos con fosfazenos, compuestos con los que también trabaja nuestro grupo. De hecho, se ha indicado que éstos ofrecen una plataforma única para el desarrollo de biomateriales avanzados [6] debido a su biocompatibilidad, biodegradabilidad y a la existencia de una ruta sintética muy versátil, que permite una diversidad estructural sin precedentes [7, 8]. Estas moléculas sintéticas, basadas en la unidad de repetición [NPX₂] y que incluyen oligómeros cíclicos o lineales y polímeros de alta masa molecular, se obtienen principalmente a partir del trímero cíclico comercial, hexaclorociclotrifosfazeno, [N₃P₃Cl₆] (I) tal y como se recoge en el siguiente esquema 1.



- Esquema 1-

[5] E. Blasco, J. del Barrio, C. Sánchez-Somolinos, M. Piñol, L. Oriol, Light induced molecular release from vesicles base on amphiphilic linear-dendritic block copolymers. *Polym. Chem.*, **2013**, *4*, 2246–2254

[6] R.S. Ullah, L. Wang, H. Yu, N.M. Abbasi, M. Akram, Z. -ul-Abdin, M. Saleem, M. Haroon, R. U. Khan, Synthesis of polyphosphazenes with different side groups and various tactics for drug delivery. *RSC Adv.*, **2017**, *7*, 23363–23391 y referencias dentro.

[7] H.R. Allcock. *Chemistry and Applications of Polyphosphazenes*; Wiley, 2002.

[8] A. K. Andrianov. *Polyphosphazenes for Biomedical Applications*; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2009

I. Introducción y Objetivos

Los derivados más estudiados son los trímeros cíclicos y los polímeros. Los trímeros cíclicos se obtienen por sustitución nucleófila de los átomos de cloro en el trímero clorado $[N_3P_3Cl_6]$ (I), y los polímeros (polifosfazenos, PPZ) por polimerización térmica de este mismo trímero, $[N_3P_3Cl_6]$, y posterior sustitución nucleófila de los átomos de cloro en el polidiclorofosfazeno (II). Este método de sustitución nucleófila, tanto en los trímeros como en los polímeros, es muy versátil, de forma que es posible introducir casi cualquier grupo lateral, conociéndose así cientos de fosfazenos de fórmula general $[NPR_2]_n$, cuyas propiedades pueden prediseñarse eligiendo apropiadamente dicho grupo lateral.

La observación anterior es importante porque las propiedades de estos compuestos dependen, no sólo del esqueleto P-N, sino también de la naturaleza del grupo lateral. Entre las diferentes propiedades impuestas por el esqueleto P-N se encuentran: transparencia óptica desde el IR cercano hasta ca. 210 nm en el UV (lo que es importante para el desarrollo de dispositivos ópticos), alta flexibilidad, alta estabilidad térmica y baja inflamabilidad. Sin embargo, por elección apropiada del grupo lateral es posible modificar la flexibilidad y cristalinidad del material, su solubilidad, su carácter hidrófilo o hidrófobo, su estabilidad química general e, incluso, es posible diseñar materiales con propiedades que son difíciles de obtener con otros polímeros más convencionales.^[9]

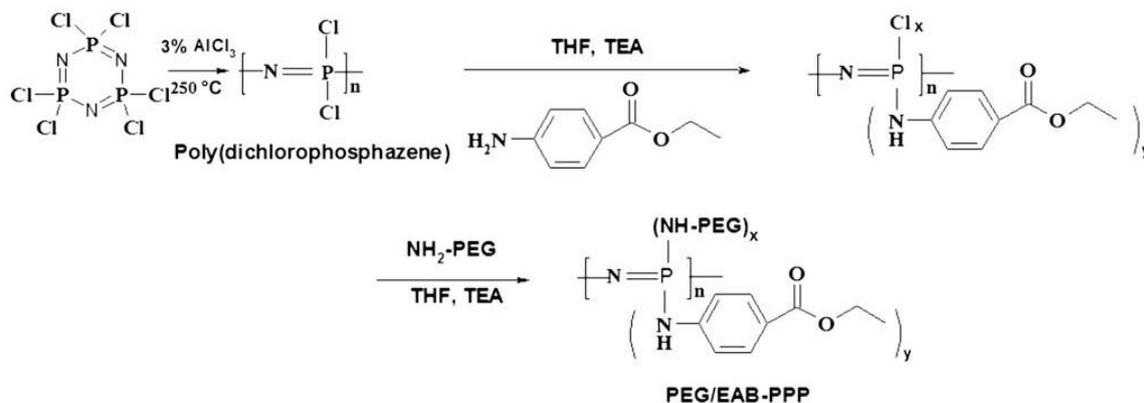
La gran versatilidad sintética de este sistema fosfazeno, ya sea en los ciclos o en los polímeros, permite además la fácil modificación de su carácter hidrófobo/hidrófilo ajustándolos a los valores adecuados para permitir su autoensamblaje en micelas o vesículas. Hoy se sabe, además, que mediante la introducción de grupos laterales adecuados en la cadena fosfazeno (como ésteres de aminoácidos, alcóxidos, imidazoles o aminas) es posible obtener PPZ degradables y sensibles a la hidrólisis e incluso es posible controlar la degradación mediante la introducción de grupos hidrófobos e hidrófilos en la relación apropiada.^[10] La velocidad de degradación puede también controlarse por un estímulo externo, como temperatura, radiación o pH.

Por todo lo anterior, estos compuestos son de gran interés en medicina, especialmente en aplicaciones de transporte y emisión controlada de fármacos.^[6] De hecho, en los últimos años se han desarrollado una variedad de polifosfazenos capaces de encapsular fármacos por diferentes métodos, entre ellos mediante conjugados polímero-fármaco (en los que el fármaco está químicamente unido al PPZ), hidrogeles, microesferas, micelas o vesículas.^[6] Así, como los copolímeros orgánicos anfifílicos, los PPZ anfifílicos se autoensamblan en una variedad de estructuras, incluyendo vesículas y micelas esféricas, que han demostrado ser útiles para la encapsulación de fármacos, especialmente proteínas y fármacos anticancerígenos. Li Wang y Haojie Yu han revisado muy recientemente este tema^[6]. En todos los casos se trata de PPZ anfifílicos en los que se han introducido diferentes grupos laterales hidrófobos e hidrófilos mediante el método de sustitución macromolecular y en los que se estudia esencialmente cómo influye la estructura de los grupos laterales introducidos y la relación hidrófobo/hidrófilo en la estructura autoensamblada resultante. En el esquema 2 se recogen alguno de ellos a modo de ejemplo. Los resultados indican que la morfología del autoensamblado varía de micelas a vesículas al disminuir la relación

[9] (a) C.H. Honeyman, I. Manners, C.T. Morrisey, H.R. Allcock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *17*, 7035 y referencias dentro. (b) G.A. Carriedo, L. Fernández-Catuxo, F.J. García-Alonso, P. Gómez-Elípe, P.A. González, G. Sánchez, *J. Appl. Polym. Sci.*, **1996**, *59*, 1879. (c) C.W. Allen, *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 119. (d) R. De Jaeger, M. Gleria, *Prog. Polym. Sci.*, **1998**, *23*, 179. (e) H.R. Allcock, J.L. Desorcie, G.H. Riding, *Polyhedron*, **1987**, *6*, 119. (f) V. Chandrasekhar, K.R. Justin Thomas, *Appl. Organomet. Chem.* **1993**, *7*, 1.

[10] C. T. Laurencin, M. E. Norman, H. M. Elgendy, S. F. El-Amin, H. R. Allcock, S. R. Pucher and A. A. Ambrosio, Use of polyphosphazenes for skeletal tissue regeneration. *J. Biomed. Mater. Res.*, **1993**, *27*, 963–973.

hidrófilo/hidrófobo como consecuencia de (a) modificar la estructura del grupo hidrófobo ^[11] (b) disminuir la longitud de la cadena del grupo PEG hidrófilo ^[12a] o (c) modificar la relación molar de los grupos laterales hidrófilo/hidrófobo en la reacción de sustitución macromolecular (valores de x e y en la fórmula recogida en el esquema 2). ^[12b]



Los ciclofosfazenos son también atractivos en este campo. Recientemente se han publicado en la bibliografía ciclotrifosfazenos monodispersos con grupos laterales hidrófilos (MPEG) e hidrófobos (oligopeptidos) que forman micelas termodinámicamente muy estables por auto-ensamblaje en disolución acuosa. ^[13] Los ciclofosfazenos se pueden también utilizar como base de dendrímeros, dando lugar a una gran variedad de moléculas ramificadas, que se podrían funcionalizar adecuadamente para utilizarlos en estas aplicaciones, ^[14] con la ventaja adicional frente a los polímeros lineales de un fácil control de su peso molecular debido a la monodispersidad del esqueleto fosfazeno trímero.

Para este TFG, nos propusimos sintetizar y caracterizar nuevos ciclofosfazenos anfifílicos, con grupos laterales hidrófilos poli(etilenglicol), PEG, y grupos laterales hidrófobos basados en azobencenos para la preparación de autoensamblados fotoestimulables.

Para su obtención nos propusimos seguir la estrategia de síntesis mostrada en la *Figura 1.5*, partiendo de los ciclofosfazenos, trímero y dendrímero, hidroxifuncionalizados que se muestran en la *Figura 1.6*, G0-(OH)₆ y G1-(OH)₁₂, que son conocidos en nuestro grupo. Así, a partir de ellos, nos planteamos obtener fosfazenos funcionalizados con grupos alquino terminales cuya posterior reacción de ciclo-adición con las azidas hidrófobas e hidrófilas adecuadas nos llevará a los fosfazenos anfífilos deseados.

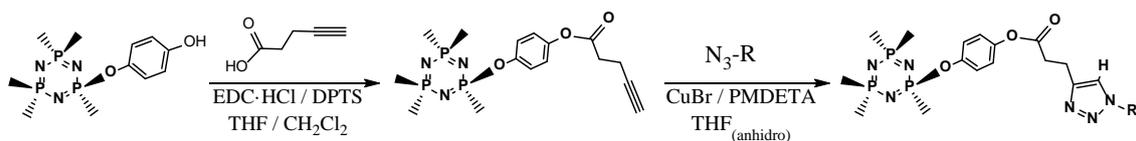
[11] Fu J, Qiu L. Optimizing Hydrophobic Groups in Amphiphiles to induce Gold Nanoparticle Complex Vesicles for Stability Regulation. *Langmuir*, **2017**, 33, 12291-12299

[12] (a) C. Zheng, L. Qiu, K. Zhu. Novel polymersomes based on amphiphilic graft polyphosphazenes and their encapsulation of water-soluble anti-cancer drug. *Polymer*, **2009**, 50,1173–1177; (b) J. Xu, Q. Zhao, Y. Jin, L. Qiu. High loading of hydrophilic/hydrophobic doxorubicin into polyphosphazene polymersome for breast cancer therapy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, **2014**, 10, 349-358

[13] (a) Y.J. Jun, U.S. Toti, H.Y. Kim, J.Y. Yu, B.M. Jeong, M.J. Jun, Y. S. Sohn, Thermoresponsive Micelles from Oligopeptide-Grafted Cyclotriphosphazenes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 6173-6176. (b) U.S. Toti, S.H. Moon, H. Y. Kim, Y.J. Jun, B.M. Kim, Y.M. Park, B.M. Jeong, Y. S. Sohn, J. Control. Release, **2007**, 73, 137-172.

[14] L. Wang, Y.-X. Yang, X. Shi, S. Mignani, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, Cyclotriphosphazene core-based dendrimers for biomedical applications: an update on recent advances. *J. Mater. Chem. B*, **2018**, 6, 884-895.

I. Introducción y Objetivos

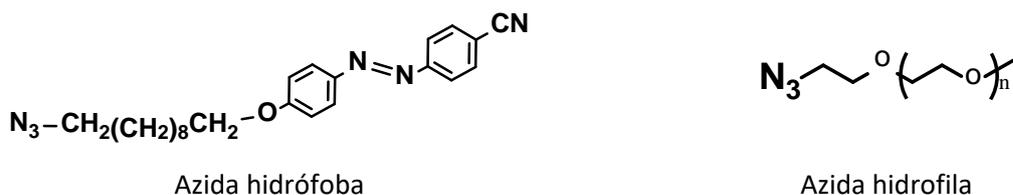


-Figura 1.5-



-Figura 1.6-

En la *Figura 1.7* se recogen las azidas, hidrófila e hidrófoba, que se han utilizado en este trabajo. La primera de ellas es comercial y la segunda, con grupos azobenceno, disponíamos de ella en nuestro grupo de investigación de anteriores trabajos. Se ha elegido la reacción de cicloadición de azidas a alquinos terminales porque es una reacción que evoluciona en condiciones suaves con un alto rendimiento, lo que es un requisito imprescindible para la funcionalización completa de dendrímeros o moléculas con un alto número de grupos reactivos.



-Figura 1.7-

A continuación, en el siguiente apartado II, recogemos los resultados obtenidos en este trabajo y su discusión. Las conclusiones se recogen en el apartado III y las condiciones concretas de obtención de los compuestos que se describen en esta memoria en el apartado IV (parte experimental). La instrumentación utilizada para la caracterización de los compuestos, los datos y los espectros de infrarrojo (IR) y de resonancia magnética nuclear (RMN) se recogen en el anexo.

II. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Para la consecución de los objetivos planteados ha sido necesario obtener los fosfazenos funcionalizados con grupos alquino que pretendemos utilizar y, por tanto, primero sus fosfazenos de partida $G0-(OH)_6$ y $G1-(OH)_{12}$ (figura 1.6) para, posteriormente, estudiar las reacciones de aquellos con las azidas mencionadas. Todos los fosfazenos de partida han sido preparados para la realización de este trabajo, aunque ya habían sido sintetizados previamente en nuestro grupo, por lo que los métodos ya estaban optimizados ^[1,2].

A continuación, en el apartado II.1, describimos brevemente la síntesis y caracterización de todos estos fosfazenos de partida. Para su caracterización sólo hemos utilizado las técnicas más habituales (espectroscopias IR y RMN), puesto son conocidos en nuestro grupo. En los apartados II.2 y II.3 se describen los nuevos fosfazenos (con grupos alquino) y sus reacciones con azidas.

II.1. Síntesis y caracterización de los fosfazenos de partida $G0-(OH)_6$ y $G1-(OH)_{12}$.

Los ciclofosfazenos funcionalizados con grupos hidroxilo, $G0-(OH)_6$ y $G1-(OH)_{12}$, se han obtenido mediante las reacciones recogidas en los esquemas 1 y 2 ^[1,2] (ver página 7) partiendo del único fosfazeno comercial que, como se comentó en la introducción, es el hexaclorociclotrifosfazeno, $N_3P_3Cl_6$.

Como puede observarse en el esquema 2, en el dendrímero $G1-(OH)_{12}$ el núcleo central (o "core") es el ciclotrifosfazeno funcionalizado con seis grupos hidroxilo, el compuesto hexa(4-hidroxifenoxi)ciclotrifosfazeno (compuesto $G0-(OH)_6$ en el esquema 1). La unidad repetitiva es el grupo 2-fenil-5-metil-1,3-dioxan-5-carbonilo, que se acopla al fosfazeno como se recoge en dicho esquema 2: por reacción del ciclofosfazeno hidroxifuncionalizado, $G0-(OH)_6$, con exceso del anhídrido 2-fenil-5-metil-1,3-dioxan-5-carboxílico. Se obtiene así el fosfazeno $G1-(O_2Bn)_6$, cuya reacción con hidrógeno a aproximadamente 7 atmósferas, utilizando Pd como catalizador, permite eliminar los grupos protectores bencilo dando el nuevo ciclofosfazeno hidroxifuncionalizado $G1-(OH)_{12}$ pero ahora con doce grupos -OH, en lugar de los seis que había en el producto de partida $G0-(OH)_6$. En el esquema 3 recogemos la secuencia de reacciones que hemos seguido para obtener el anhídrido 2-fenil-5-metil-1,3-dioxan-5-carboxílico que también se ha preparado en este trabajo, mediante el método descrito en la bibliografía.

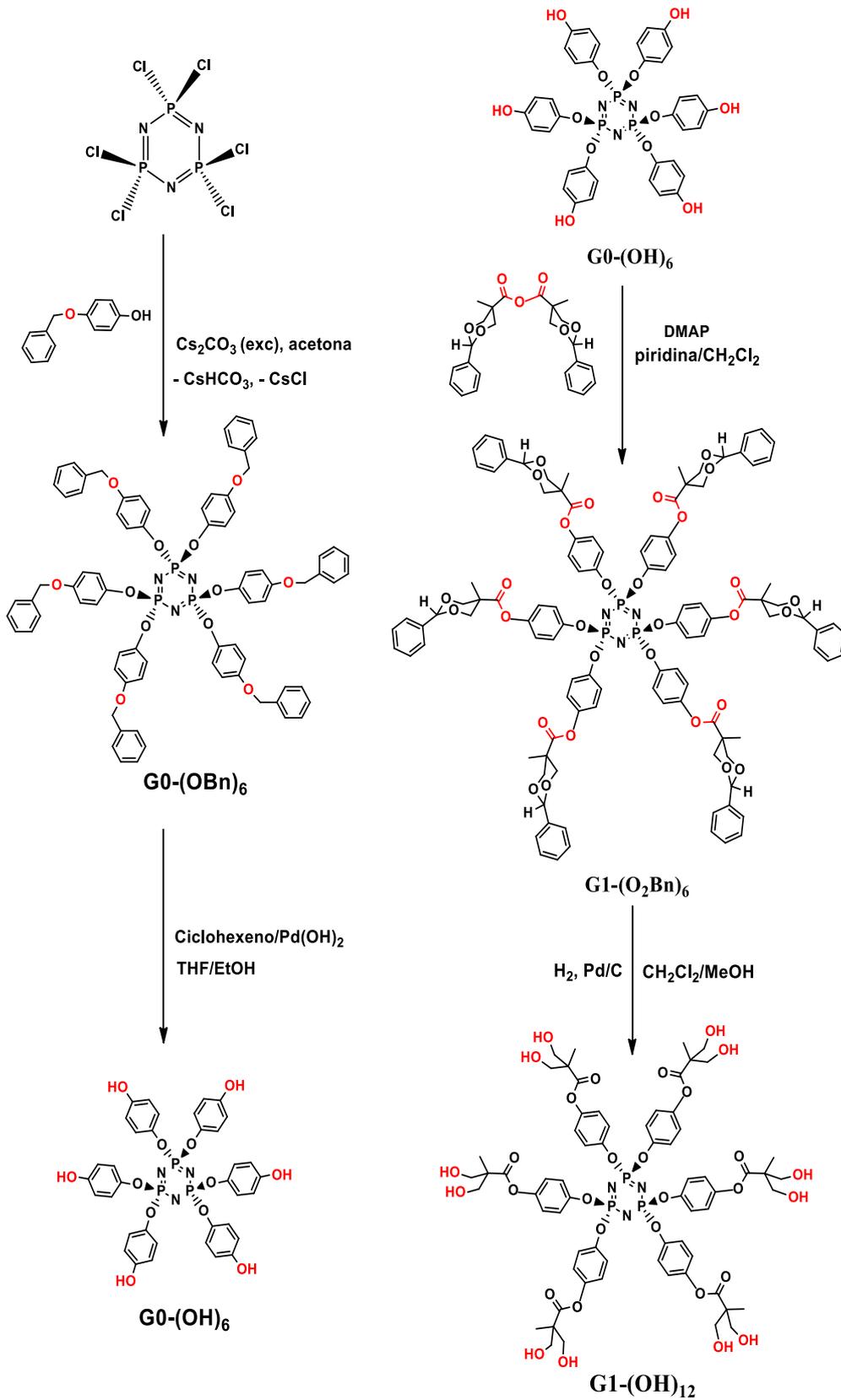
Las condiciones concretas de cada reacción, así como el método de aislamiento y purificación utilizado, se han recogido en la parte experimental de esta memoria. Además, como ahí se indica, todas las reacciones de obtención de estos fosfazenos, $G0-(OH)_6$, $G1-(O_2Bn)_6$, $G1-(OH)_{12}$ se monitorizan mediante RMN de $^{31}P\{^1H\}$ y de 1H . Así, mientras las reacciones avanzan, el espectro de RMN de $^{31}P\{^1H\}$ pasa de ser un singulete del producto de partida (de acuerdo con la equivalencia química de los tres fósforos) a una señal complicada de uno o varios sistemas de spin AX_2 o AB_2 a, finalmente, otro singulete del producto final, de acuerdo nuevamente con la equivalencia química de los tres fósforos, y que

[1] J. Barberá, M. Bardají, J. Jiménez, A. Laguna, M.P. Martínez, L. Oriol, J.L. Serrano, I. Zaragoza, Columnar Mesomorphic Organizations in Cyclotriphosphazenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8994-9002

[2] J. Jiménez, A. Laguna, E. Gascón, J.A. Sanz, J.L. Serrano, J.Barberá, L. Oriol, New Liquid Crystalline Materials Based on Two Generations of Dendronised Cyclophosphazenes. *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 16801-16814.

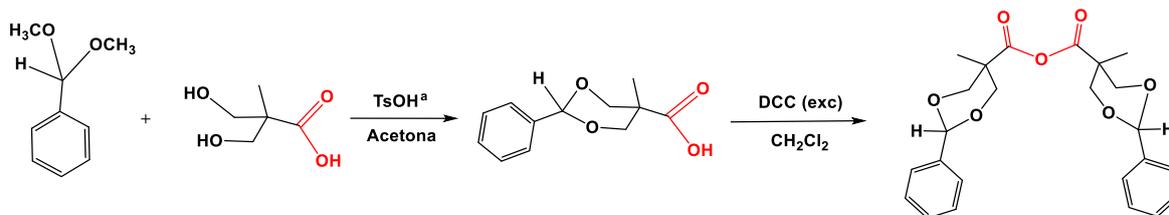
II. Resultados y Discusión

aparece ligeramente desplazado en su posición de resonancia con respecto al inicial del producto de partida. En la tabla 1 recogemos las posiciones de resonancia observadas para todos estos compuestos.



-Esquema 1-

-Esquema 2-



^a TsOH = ácido p-toluensulfónico, Cc1ccc(S(=O)(=O)O)cc1

-Esquema 3-

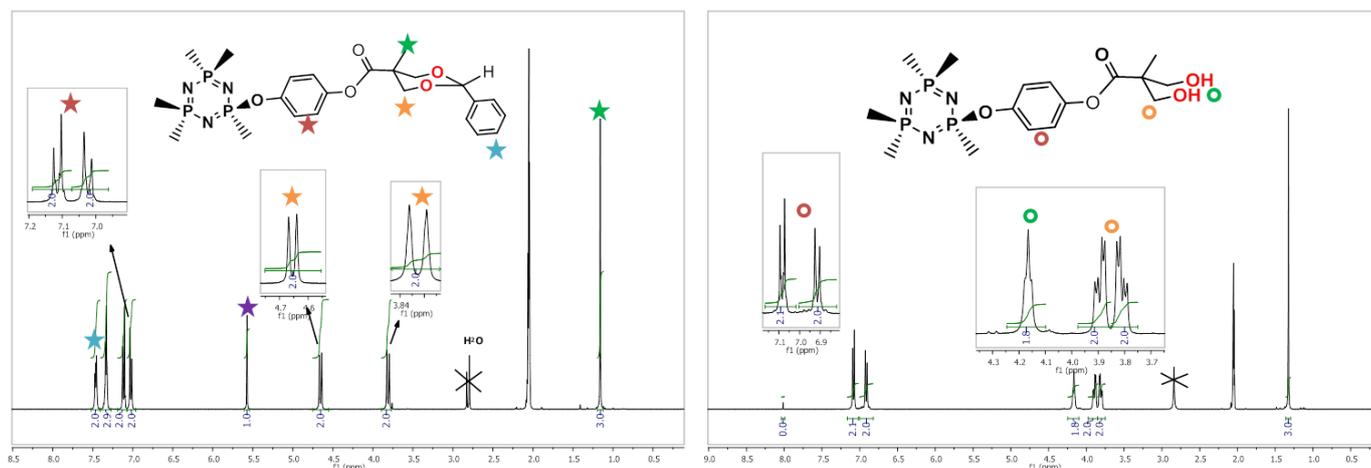
Tabla 1. Datos espectroscópicos de RMN de ³¹P{¹H} de los ciclofosfacenos obtenidos.

COMPUESTO	δ(³¹ P)
N ₃ P ₃ Cl ₆	20.66 (s) ^a
G0-(OBn) ₆	10.07 (s) ^a / 10.98 (s) ^b
G0-(OH) ₆	10.34 (s) ^b
G1-(O ₂ Bn) ₆	10.24 (s) ^b
G1-(OH) ₁₂	10.44 (s) ^b

Valores en ppm utilizando los siguientes disolventes: ^a CDCl₃, ^b (CD₃)₂CO.

Para el seguimiento de las reacciones de obtención de los derivados hidroxilados, **G0-(OH)₆** y **G1-(OH)₁₂**, es especialmente destacable el espectro de RMN de ¹H. Así, la desaparición de las señales correspondientes a los grupos bencilo en los espectros de RMN de ¹H indica la completa conversión de **G0-(OBn)₆** y **G1-(O₂Bn)₆** en **G0-(OH)₆** y **G1-(OH)₁₂**, respectivamente. Para la obtención del fosfazeno hidroxifuncionalizado **G1-(OH)₁₂** debe destacarse además que es necesaria la total eliminación de la 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) y la piridina utilizadas en la obtención del producto de partida, **G1-(O₂Bn)₆**. Una pequeña cantidad de dichos reactivos debe impurificar al catalizador, inhibiendo su actividad en el siguiente proceso de hidrogenación.

Los datos espectroscópicos de IR y de RMN de ¹H de todos estos ciclofosfacenos obtenidos los recogemos en las tablas siguientes, 2 y 3. No se ha pretendido la asignación completa y detallada de todas y cada una de las bandas observadas en el IR, sino sólo aquellas más características. Para facilitar la comprensión de los datos de los espectros de RMN de ¹H recogidos en la tabla 3, a continuación, mostramos el espectro de los compuestos **G1-(O₂Bn)₆** y **G1-(OH)₁₂** (figura 2.2).



-Figura 2.2- Espectro de RMN de ¹H del compuesto **G1-(O₂Bn)₆** y **G1-(OH)₁₂** en (CD₃)₂CO.

Tabla 2. Datos espectroscópicos de IR de los compuestos G0-(OBn)₆, G0-(OH)₆, G1-(O₂Bn)₆, G1-(OH)₁₂.

COMPUESTO	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{PN})$	$\nu(\text{P-OC})$	$\delta(\text{POC})$
G0-(OBn) ₆	–	–	1215 (m) 1177 (s,br) 1164 (s,br)	1102 (m)	949 (s)
G0-(OH) ₆	3252 (m,br)	–	1221 (m) 1164 (s,br)	1096 (s)	947 (s)
G1-(O ₂ Bn) ₆	–	1752 (s)	1211 (m) 1158 (vs,br)	1087 (vs, br)	949 (vs,br)
G1-(OH) ₁₂	3368 (m,br)	1749 (s) 1740 (s)	1205 (m) 1163 (s) 1147 (vs)	1096 (vs)	956 (vs)

Valores medidos en cm⁻¹. Bandas observadas mediante la técnica ATR con muestra sólida.

Tabla 3. Datos espectroscópicos de RMN de ¹H de los compuestos G0-(OBn)₆, G0-(OH)₆, G1-(O₂Bn)₆, G1-(OH)₁₂ en acetona deuterada. Valores en ppm.

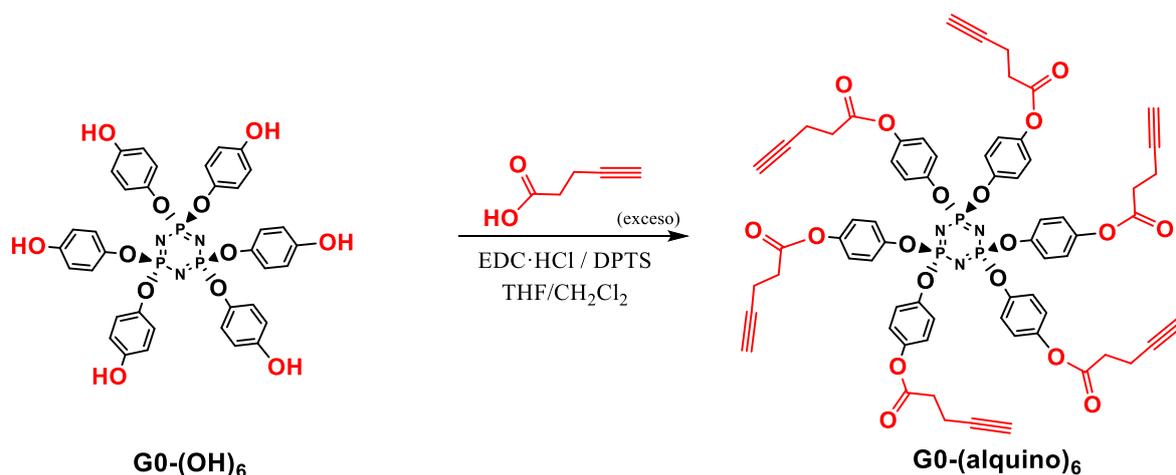
COMP.	$\delta(\text{C}_6\text{H}_5)$	$\delta(\text{OC}_6\text{H}_4\text{O})$	$\delta(\text{OH})$	$\delta(\text{CHPh})$	$\delta(\text{OCH}_2)$	$\delta(\text{CH}_3)$
G0-(OBn) ₆	7.45- 7.42(m, 2H) 7.36- 7.30(m, 3H)	6.88 (“d”) 6.86 (“d”) (Sistema AA’BB’, ³ J(H,H)= 9.8 Hz, 4H)	–	5.07 (s, 2H)	–	–
G0-(OH) ₆	–	6.74, 6.71 (Sistema AA’BB’, ³ J(H,H) = 9.8 Hz, 4H)	8.31 (s, 1H)	–	–	–
G1-(O ₂ Bn) ₆ ^b	7.47- 7.44(m, 2H) 7.36- 7.32(m, 3H)	7.11 (“d”) 7.02 (“d”) (Sistema AA’BB’, ³ J(H,H) = 9.0 Hz, 4H)	–	5.57 (s, 1H)	4.65 (“d”) y 3.81 (“d”) (Sistema AA’BB’ ² J(H,H) = 11.4 Hz, 4H)	1.16 (s, 3H)
G1-(OH) ₁₂	–	7.08 (“d”) 6.91 (“d”) (Sistema AA’BB’, ³ J(H,H)= 8.8 Hz, 4H)	4.16 (“t”, ³ J(H,H) = 4.6 Hz, 2H)	–	3.91 y 3.79 (Sistema ABX, ² J(H,H) = 10.4 Hz, ³ J(H,H)= 4.6 Hz, 4H)	1.33 (s, 3H)

II.2 Síntesis y caracterización de nuevos fosfazenos G0-(alquino)₆ y G1-(alquino)₁₂

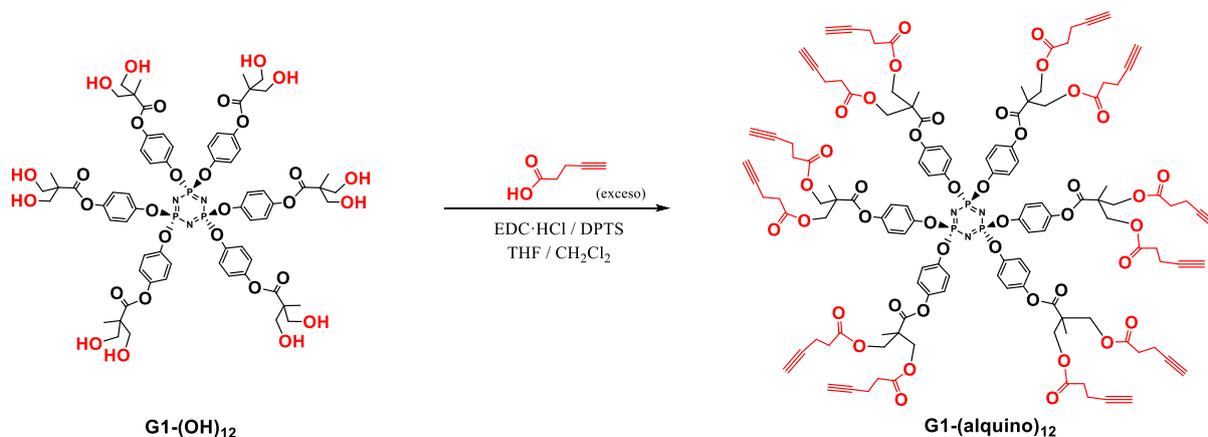
Los nuevos fosfazenos funcionalizados con grupos alquino, G0-(alquino)₆ y G1-(alquino)₁₂, se han obtenido mediante las reacciones recogidas en los esquemas 4 y 5 a partir de los fosfazenos análogos funcionalizados con 6 o 12 grupos hidroxilo G0-(OH)₆ y G1-(OH)₁₂, respectivamente, por esterificación con el ácido pentinoico. Las condiciones concretas de cada reacción, así como el método de asilamiento y purificación utilizado, se han recogido en la parte experimental de esta memoria. No obstante, conviene indicar que ambas reacciones se llevan a cabo en presencia de DPTS y de N-etil-N’-(3-dimetilaminopropil)carbodimida hidrocloreuro (EDC·HCl), que se añade a 0°C para activar el grupo ácido del pentinoico y permitir la condensación. En ambos casos para completar la esterificación fue necesario

II. Resultados y Discusión

utilizar exceso de ácido pentinoico. En el caso de **G0-(alquino)₆** se necesitó utilizar una relación de 2 mol de ácido por mol de OH y en el caso de **G1-(alquino)₁₂** una relación de 3 mol de ácido por mol de OH. Ambas reacciones se monitorizan también mediante RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y de ^1H . Así, mientras las reacciones avanzan, el espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ pasa de ser un singulete del producto de partida a una señal complicada de uno o varios sistemas de spin AX_2 o AB_2 a, finalmente, otro singulete del producto final que aparece ligeramente desplazado en su posición de resonancia con respecto al inicial del producto de partida (10.19 ppm para **G0-(alquino)₆** frente a 10.34 ppm del **G0-(OH)₆** y 9.96 ppm para **G1-(alquino)₁₂** frente a 10.44 ppm del **G1-(OH)₁₂**, todos los datos en acetona como disolvente).



-Esquema 4-



Esquema 5-

También el espectro de ^1H es importante en el seguimiento de estas reacciones. Así, la desaparición de la señal correspondiente a los grupos hidroxilo y la aparición de nuevas señales de todos los grupos $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ equivalentes (es decir, de un único grupo pentinoico) indica la completa conversión. En las tablas 4 y 5 se recogen estos datos espectroscópicos de los compuestos aislados, comparados con los de los productos de partida.

Como puede observarse en dichas tablas, la posición de resonancia de las señales del grupo pentinoato en los compuestos finales **G0-(alquino)₆** y **G1-(alquino)₁₂** aparecen suficientemente desplazadas con respecto a las del ácido pentinoico de partida como para permitir la observación del

II. Resultados y Discusión

avance de la reacción. En ambos casos, al producirse la esterificación, dichas señales se desplazan a campos más bajos.

Tabla 4. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H de G0-(alquino)_6 y sus productos de partida en acetona deuterada. Valores en ppm.

COMPUESTO	$\delta(\text{OC}_6\text{H}_4\text{O})$	$\delta(\text{OH})$	$\delta(\text{C}(\text{O})\text{CH}_2)$	$\delta(\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH})$	$\delta(\text{C}\equiv\text{CH})$
G0-(OH)_6	6.74 y 6.71 (sistema AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 9.8\text{Hz}$, 4H)	8.31 (s, 1H)	—	—	—
$\text{HOC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	—	—	2.52(m, 2H)	2.44 (m, 2H)	2.36 (t, 1H) $^4\text{J}(\text{H},\text{H})=2.8\text{Hz}$
G0-(alquino)_6	7.08 ("d"), 7.00 ("d") (Sistema AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 8$ Hz, 4H)	—	2.85(t, 2H) $^3\text{J}(\text{H},\text{H})= 7.2\text{Hz}$	2.62(td, 2H), $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 7.2\text{Hz}$, $^4\text{J}(\text{H},\text{H}) = 2.8\text{Hz}$	2.46(t, 1H) $^4\text{J}(\text{H},\text{H})= 2.8\text{Hz}$

Tabla 5. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H de G1-(alquino)_{12} y sus productos de partida en acetona deuterada.

COMPUESTO	$\delta(\text{OC}_6\text{H}_4\text{O})$	$\delta(\text{OH})$	$\delta(\text{OCH}_2)$	$\delta(\text{CH}_3)$	$\delta(\text{C}(\text{O})\text{CH}_2)$	$\delta(\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH})$	$\delta(\text{C}\equiv\text{CH})$
G1-(OH)_{12}	7.08 ("d") y 6.91 ("d") (Sistema AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 8.8$ Hz, 4H)	4.16("t", $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) =$ 4.6 Hz, 2H)	3.91 y 3.79 (sistema ABX, $^2\text{J}(\text{H},\text{H}) = 10.4$ Hz, $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 4.6$ Hz, 4H)	1.33 (s, 3H)	—	—	—
$\text{HOC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{C}\equiv\text{CH}$	—	—	—	—	2.52(m, 2H)	2.44 (m, 2H)	2.36 (t, 1H) $^4\text{J}(\text{H},\text{H})=2.8\text{Hz}$
G1-(alquino)_{12}	7.14 ("d") y 7.03 ("d") (Sistema AA'BB', $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 9.0$ Hz, 4H)	—	4.45(m, sistema AA'BB', 4H)	1.48 (s, 3H)	2.62 ("t", $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 7.0$ Hz, 4H)	2.48 ("td", $^3\text{J}(\text{H},\text{H})$ =7.0Hz, $^4\text{J}(\text{H},\text{H}) =$ 2.8Hz, 4H)	2.36(t, $^4\text{J}(\text{H},\text{H})$ = 2.8 Hz, 2H)

Una vez confirmado que las reacciones se han completado de acuerdo con los datos anteriores, los dos compuestos se aíslan de una forma muy simple. En ambos casos se evapora el disolvente y se añaden 20 ml de agua destilada para eliminar el exceso de ácido pentónico y EDC-HCl utilizados y el catalizador, DPTS (todos ellos solubles en agua). Los sólidos resultantes se redisuelven en DCM y se secan con MgSO_4 anhidro. Por evaporación de los disolventes y adición de etanol precipitan los compuestos G0-(alquino)_6 y G1-(alquino)_{12} como sólidos blancos con rendimientos altos, 74.8% y 82.9% respectivamente.

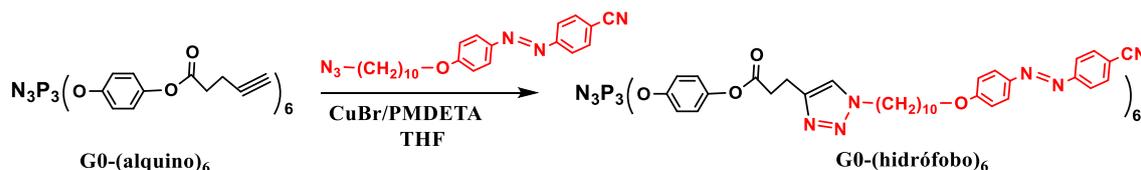
Estos nuevos fosfazenos se han caracterizado también por espectroscopia IR y espectrometría de masas (MALDI-TOF, utilizando ditranol como matriz) y todos estos datos están, también, de acuerdo con la estructura propuesta. Los datos de IR se recogen en la siguiente tabla 6, donde se muestran las señales más significativas, en comparación con las de los productos de partida. Destacamos la nueva señal debida a la $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$. En los espectros de masas se observa el pico correspondiente al ion molecular, $m/z = 1270.2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100% de intensidad) para G0-(alquino)_6 y $m/z = 2447.4$ ($[\text{M}]^+$, 100% de intensidad) para G1-(alquino)_{12} .

Tabla 6. Datos espectroscópicos de IR de los compuestos **G0-(alquino)₆** y **G1-(alquino)₁₂** y sus productos de partida.

COMPUESTO	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C}\equiv\text{C})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{PN})$	$\nu(\text{P-OC})$	$\delta(\text{POC})$
G0-(OH)₆	3252(m, br)	—	—	1221 (m), 1164 (s, br)	1096 (s)	947 (s)
HOC(O)CH₂CH₂C≡CH	3275(s)	2119(vw)	1693 (vs)	—	—	—
G0-(alquino)₆	—	2120 (w)	1750 (s)	1205 (m), 1154 (vs), 1134 (vs)	1092 (s)	961 (s)
G1-(OH)₁₂	3368(m, br)	—	1749 (s), 1740 (s)	1205 (m), 1163 (s), 1147 (vs)	1096 (vs)	956 (vs)
G1-(alquino)₁₂	—	2119 (vw)	1736 (s)	1205 (m), 1152 (vs)	1109 (vs)	951 (s)

II.3 Reacciones de cicloadición de azidas a alquinos en **G0-(alquino)₆**.

La reacción de **G0-(alquino)₆** con exceso de azida hidrófoba (N_3 -hidrófoba) (figura 2.4), en presencia de cantidades catalíticas de CuBr y PMDETA en THF desoxigenado, evoluciona con la cicloadición esperada de la azida a todos los grupos alquino terminales del fosfazeno. [3]



-Figura 2.4-

Como en los casos anteriores, el avance de la reacción fue seguido por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y ^1H . Especialmente indicativo es también, en este caso, el RMN de ^1H puesto que las señales de los metilenos del grupo pentinoato del fosfazeno de partida se modifican mucho una vez producida la adición “click”. Así, tras 24h se comprueba que la reacción es completa. En la figura 2.9 (página 18) se recoge el espectro de RMN de ^1H del compuesto final aislado **G0-(hidrófobo)₆** y del producto de partida **G0-(alquino)₆**, donde puede verse cómo en la zona 2-3 ppm no se observa ahora ninguna señal de los metilenos del pentinoato.

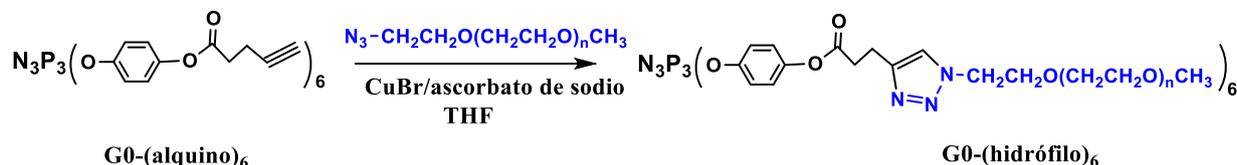
El compuesto final **G0-(hidrófobo)₆** se aísla también de una forma simple. Por evaporación del disolvente de la mezcla de reacción y adición de 20 mL de acetona se elimina el exceso de azida utilizado, que es soluble en este disolvente. El compuesto deseado es también algo soluble en acetona por lo que se pierde algo en este proceso de lavado. [4] Las sales de cobre presentes todavía, se eliminan pasando una disolución del sólido obtenido en diclorometano por una corta columna de alúmina (ver parte experimental).

[3] Las condiciones utilizadas se recogen en la parte experimental de esta memoria y son similares a las utilizadas por otros autores, por ejemplo, en *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 9292-9302, con un exceso de azida de 1.5 mol por mol de alquino terminal.

[4] Esta es la razón por la que el rendimiento obtenido no es muy alto (54.9%).

II. Resultados y Discusión

Las condiciones de la reacción click anterior no fueron satisfactorias para la adición de la azida hidrófila, N3-PEG. En este caso se utilizó CuSO₄·5H₂O y ascorbato de sodio en una mezcla de H₂O/THF desoxygenado. Para que la reacción sea completa fue necesario trabajar con algo más de exceso de azida (1.8 mol por mol de alquino terminal). Como en el caso anterior, la no observación de señales en la zona 2-3 ppm del espectro de RMN de ¹H permitió comprobar que la reacción se completa a aprox. las 24 h de reacción.



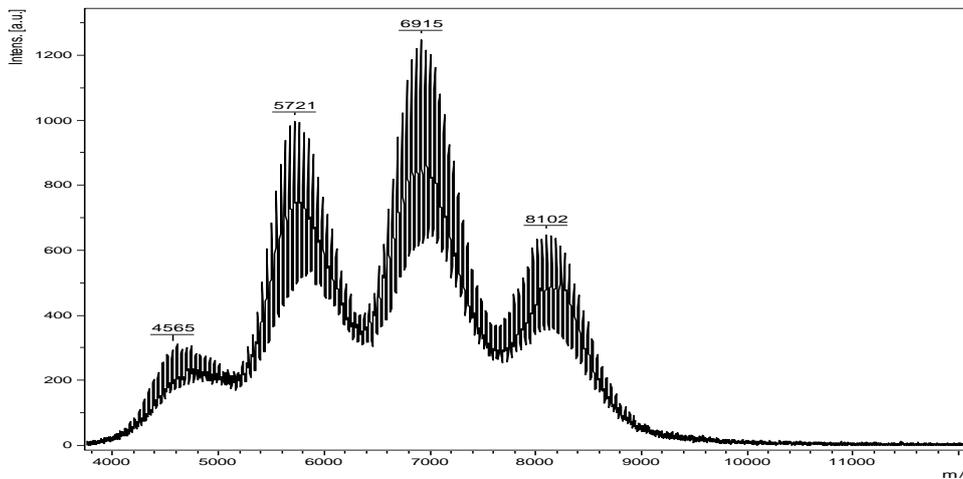
-Figura 2.5-

El proceso de purificación del compuesto final **G0-(hidrófilo)₆** no es tan simple como en el caso anterior, puesto que la solubilidad de dicho compuesto y de la azida hidrófila es parecida. Para eliminar el exceso de azida fue necesario utilizar una columna de exclusión de tamaño que permite discriminar masas entre 600- 14.000, como se indica en la parte experimental.

Ambos compuestos **G0-(hidrófobo)₆** y **G0-(hidrófilo)₆** se han caracterizado por las técnicas habituales en nuestro campo. Como se ha indicado el espectro de RMN de ¹H es especialmente significativo e indica claramente la completa funcionalización del fosfazeno. En la tabla 7 (página 17) se recogen los datos observados en dichos espectros de ambos compuestos, respectivamente, junto con sus productos de partida. Para una mayor claridad en la figura- (página -) se recogen dichos espectros con la identificación de cada una de las señales, que se ha hecho de acuerdo con su multiplicidad y por comparación con los productos de partida. Los datos de IR se recogen en la tabla 8 (página 18), donde se muestran las señales más significativas, en comparación con las de los productos de partida. Es importante destacar la desaparición en estos espectros de la señal $\nu(\text{N}_3)$ de la azida de partida a 2087 cm⁻¹ para la azida hidrófoba y a 2098 cm⁻¹ para la azida hidrófila. [5] El espectro de RMN de ³¹P{¹H} también está de acuerdo con la completa funcionalización en el caso de **G0-(hidrófobo)₆** para el que se observa un singulete, de acuerdo con la equivalencia química de los 3 fósforos. Sin embargo, en el caso del compuesto **G0-(hidrófilo)₆** se observan varias señales indicando, por tanto, que no todos los fósforos son equivalentes. (ver espectro en el anexo IV). Puesto que en el RMN de ¹H parece claro que no queda ningún alquino terminal sin reaccionar, esta no equivalencia puede ser debida a la polidispersidad de la azida de PEG utilizada. En el espectro de masas de **G0-(hidrófobo)₆** se observa el pico correspondiente al ion molecular, m/z= 3695.2 (17%) y otros picos derivados: m/z (%) = 3758.1 (100) [M+Cu]⁺, 3733.3 (50) [M+K]⁺, 3716.8 (50) [M+Na]⁺ y picos derivados de la pérdida sucesiva de grupos C(O)CH₂CH₂CC(H)N₃(CH₂)₁₀OC₆H₄NNC₆H₄CN. Para **G0-(hidrófilo)₆** el espectro de masas observado se recoge en la siguiente figura 2.6. En el que se observan cuatro picos con el patrón correspondiente a las cadenas de PEG (variación en 44 unidades de CH₂CH₂O). Un análisis exhaustivo de dichas señales nos lleva a asignar que dichos picos corresponden a lo siguiente. El pico a m/z= 8102 corresponde al ion molecular **G0-(hidrófilo)₆** más sodio, con valor de n (unidades de repetición del PEG) de 147. El pico a m/z= 6915 corresponde también al ion molecular más sodio, pero ahora con n= 120. El pico a m/z= 5721

[5] Los datos de caracterización de IR y RMN de ¹H y los espectros de las azidas hidrófoba e hidrófila utilizadas los hemos recogido también en los anexos de esta memoria.

corresponde al ion **G0-(hidrófilo)₅(alquino)** más sodio, con n=94. Este último pico podría estar presente en el producto obtenido o ser el resultado de la ruptura de uno de los grupos laterales del ion molecular.



-Figura 2.6.- Espectro de masas MALDI+ de **G0-(hidrófilo)₆**

Una vez conocidas las condiciones de reacción adecuadas para cada una de las azidas por separado, se llevó a cabo la reacción del mismo fosfazeno, **G0-(alquino)₆** pero ahora utilizando las dos azidas, hidrófila e hidrófoba en la misma proporción, con la intención de obtener un fosfazeno anfifílico con una composición aproximada **G0-(hidrófobo)₃(hidrófilo)₃**. Dicha reacción se llevó a cabo de dos formas distintas: (a) **Método 1:** con adición simultánea de las dos azidas, en presencia de cantidades catalíticas de CuBr y PMDETA en THF desoxigenado, como se recoge en la parte experimental, y (b) **Método 2:** mediante adición sucesiva de las dos azidas. En éste último método, primero se hizo reaccionar el fosfazeno con la azida hidrófila en relación molar 1:3, para que se produzca la cicloadición a sólo 3 de los 6 alquinos terminales del fosfazeno y, una vez confirmada que la cicloadición de la azida hidrófila es completa, [6] se adicionó la azida hidrófoba en exceso para completar la adición a los 3 alquinos terminales restantes. Como en los casos anteriores, mediante RMN de ¹H es posible confirmar la funcionalización completa de los 6 alquinos del fosfazeno, dando en ambos casos un compuesto con una relación aproximada de azida hidrófila/hidrófoba (1/1).

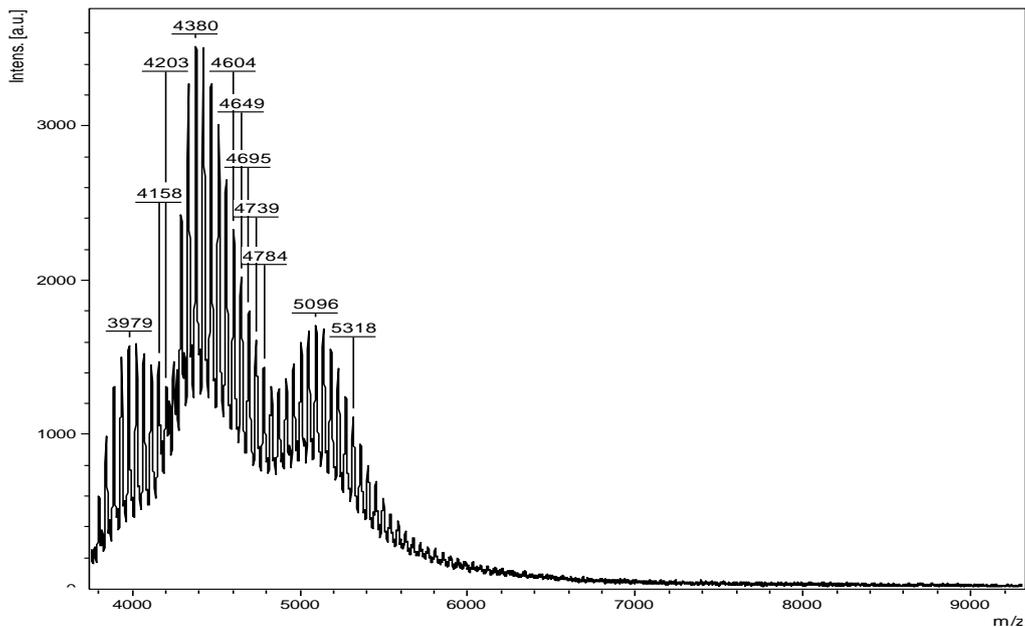
Los datos de RMN de ¹H e IR de los compuestos obtenidos por ambos métodos son esencialmente iguales, como puede verse en los espectros que se recogen en los anexos y cuyos datos recogemos en las tablas 7 y 8, respectivamente (páginas 17 y 18). Sin embargo, el espectro de ³¹P{¹H} es diferente. Como era esperable, en ninguno se observa una única señal de fósforo, de acuerdo con que la cicloadición de ambas azidas sea estadística. Se observa un mayor número de señales, y por tanto una mayor dispersidad, en el fosfazeno anfifilo obtenido por el segundo método, es decir añadiendo las azidas de forma secuencial.

Los espectros de masas de los compuestos obtenidos por ambos métodos y que designamos como **G0-(hidrófobo)₃(hidrófilo)₃-1** y **G0-(hidrófobo)₃(hidrófilo)₃-2** se muestran en la figura 2.7 y 2.8, respectivamente. En él que se observan picos con el patrón correspondiente a las cadenas de PEG

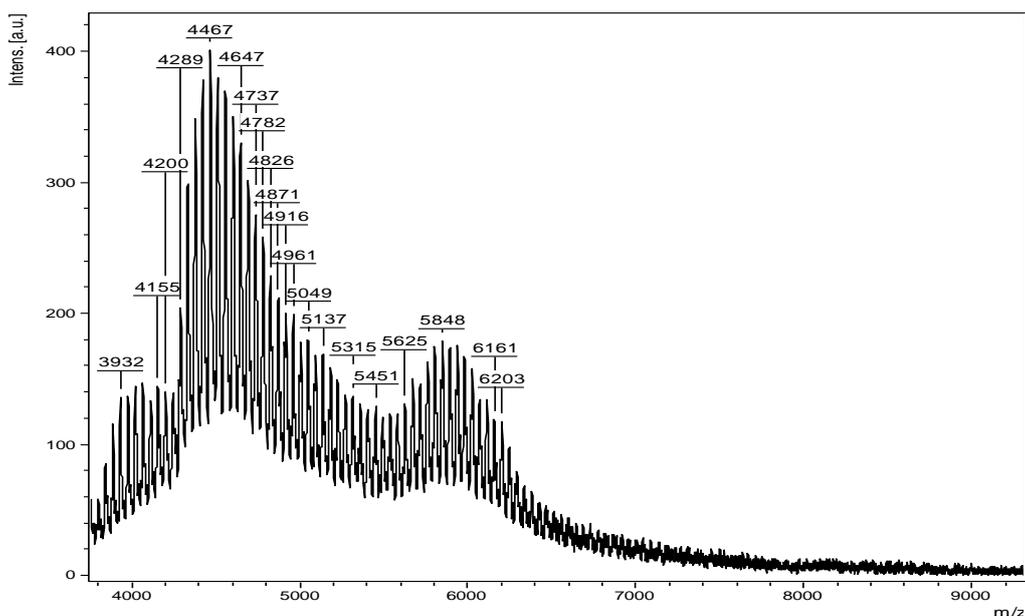
[6] En el anexo IV de esta memoria se recoge el espectro de RMN de ¹H de esta primera parte de la reacción, es decir con la azida hidrófila en relación molar 1:3, donde se confirma la cicloadición a tres de los 6 alquinos terminales, observándose ahora las señales de los metilenos terminales sin reaccionar en la zona de 2 – 3 ppm. Como era de esperar en el espectro de RMN de ³¹P{¹H} se observan varias señales, como consecuencia de que la reactividad de los alquinos es esperable que sea aleatoria. Los átomos de fósforo sólo serían equivalente en el caso de que reaccionase un solo alquino de cada fósforo en posición cis.

II. Resultados y Discusión

(variación en 44 unidades de $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$). Un análisis exhaustivo de dichas señales nos lleva a asignar que dichos picos corresponden a lo siguiente. Para el compuesto del **método 2** (adición sucesiva), el pico a $m/z= 5893$ corresponde al ion molecular **G0-(hidrófobo)₃(hidrófilo)₃** más sodio, con valor de n (unidades de repetición del PEG) de 76; el pico a $m/z= 5225$ corresponde al ion **G0-(hidrófobo)₄(hidrófilo)₂** más sodio, con $n= 54$. Para el compuesto del **método 1** (adición simultánea), el análisis indica que no se observa el ion molecular **G0-(hidrófobo)₃(hidrófilo)₃**, aunque sí otros picos relacionados como los siguientes: el pico a $m/z= 5096$ corresponde al ion **G0-(hidrófobo)₄(hidrófilo)₂** más sodio, con valor de $n= 51$; el pico a $m/z= 4380$ corresponde al ion **G0-(hidrófobo)₅(hidrófilo)₁** más sodio, con $n= 28$



-Figura 2.7- Espectro de masas MALDI+ de **G0-(hidrófobo)₃(hidrófilo)₃-1**



-Figura 2.8- Espectro de masas MALDI+ de **G0-(hidrófobo)₃(hidrófilo)₃-2**

II. Resultados y Discusión

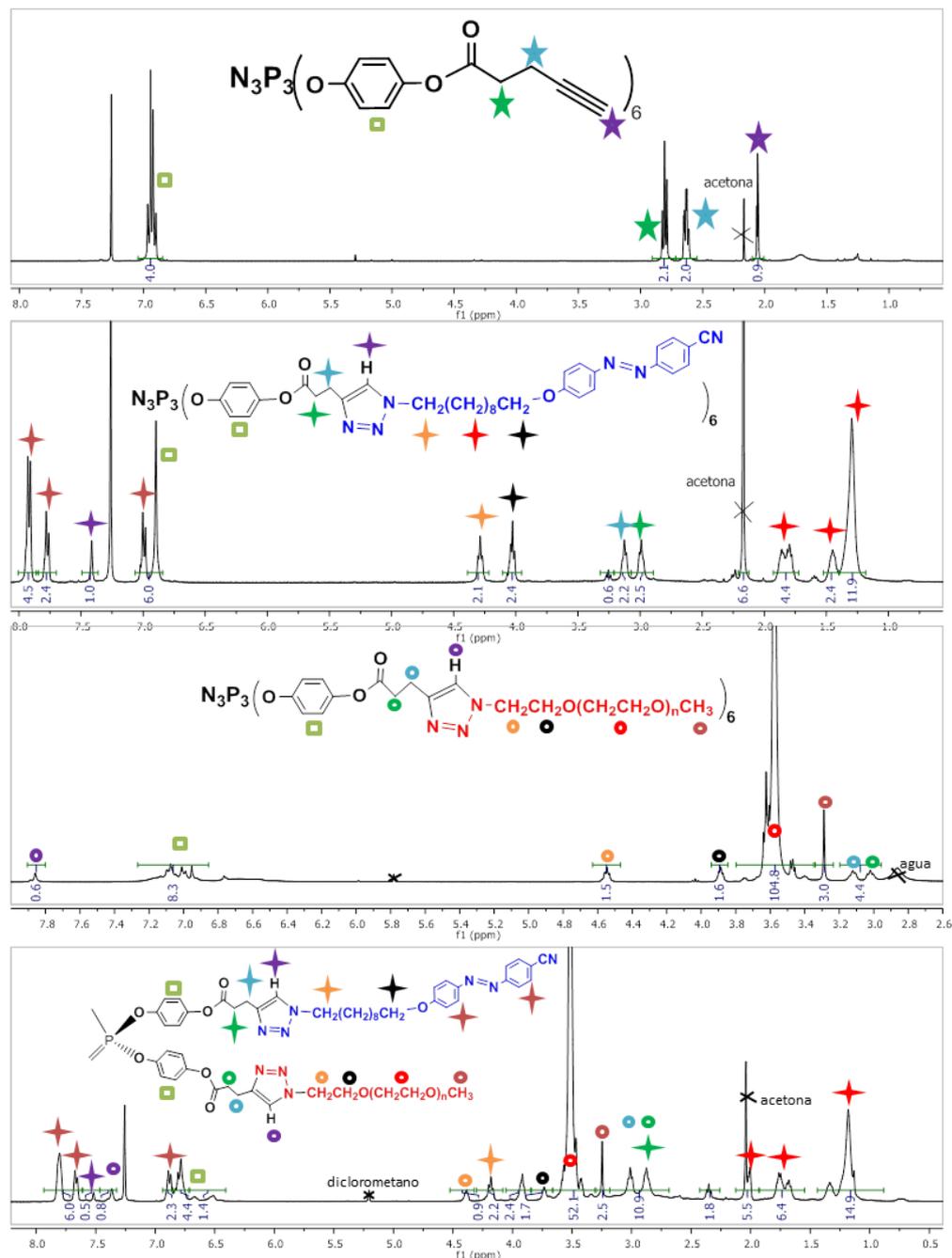
Tabla 7. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H . Valores en ppm.

COMP.	$\delta(\text{C}_6\text{H}_4)$	$\delta(\text{C}(\text{O})\text{CH}_2)$	$\delta(\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH})$	$\delta(\text{C}\equiv\text{CH})$	$\delta(\text{OCH}_2)$	$\delta(\text{N}_3\text{CH}_2)$	$\delta(\text{CH}_2)$ ó $\delta(\text{CH}_3)$
G0-(alquino)₆ en CDCl_3	6.95 y 6.91 (m, 4H)	2.81(t, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=7.6\text{Hz}$, 2H)	2.63(td, 2H)	2.06(t, $^4\text{J}(\text{H},\text{H})=2.8\text{Hz}$, 1H)	–	–	–
Azida hidrófoba en CDCl_3	7.94 (“d”, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=9.2\text{Hz}$, 4H) 7.79 (“d”, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=9.2\text{Hz}$, 2H) 7.02 (“d”, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=9.2\text{Hz}$, 2H)	–	–	–	4.06 (t, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=6.4\text{Hz}$, 2H)	3.26 (t, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=7.0\text{Hz}$, 2H)	1.83 (m, 2H) 1.60 (m, 2H) 1.49 (m, 2H) 1.33 (m, 10H)
G0-(hidrófobo)₆ en CDCl_3	7.92 (“d”, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=8.4\text{Hz}$, 4H) 7.77 (“d”, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=8.4\text{Hz}$, 2H) 6.99 (“d”, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=8.4\text{Hz}$, 2H) 6.90(m, 4H)	2.99(m, 2H)	3.13(m, 2H)	7.41(s, 1H)	4.03 (t, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=6.0\text{Hz}$, 2H)	4.29 (t, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=6.0\text{Hz}$, 2H)	1.86 (m, 2H) 1.80 (m, 2H) 1.45 (m, 2H) 1.30 (m, 10H)
G0-(alquino)₆ en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	7.08 (“d”) y 7.00 (“d”) (sistema AA'BB'), $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=8.0\text{Hz}$, 4H)	2.85 (t, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=7.2\text{Hz}$, 2H)	2.62 (td, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=7.2\text{Hz}$, $^4\text{J}(\text{H},\text{H})=2.8\text{Hz}$, 2H)	2.46 (t, $^4\text{J}(\text{H},\text{H})=2.8\text{Hz}$, 1H)	–	–	–
Azida hidrófila en CDCl_3	–	–	–	–	3.64 (m, 98H) 3.54 (m, 2H)	3.38 (m, 2H)	3.37 (s, 3H)
Azida hidrófila en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	–	–	–	–	3.69 (m, 2H) 3.58 (m, 100H)	3.39 (m, 2H)	3.29 (s, 3H)
G0-(hidrófilo)₆ en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	7.13 – 6.92 (m, 4H)	3.02 (t, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=7.0\text{Hz}$, 2H)	3.12 (t, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=7.0\text{Hz}$, 2H)	7.86 (s, 1H)	3.89 (t, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=6.0\text{Hz}$, 2H) 3.58 (m, 104H)	4.55 (t, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=6.0\text{Hz}$, 2H)	3.29 (s, 3H)
G0-(hidrófobo)₃(hidrófilo)₃ en CDCl_3	7.80 (br, 4H) 7.66 (“d”, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=8.0\text{Hz}$, 2H) 6.88 (“d”, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=8.0\text{Hz}$, 2H) 6.80 (m, 8H)	2.87 (br, 4H)	3.03 (br, 4H)	7.52 (s, 1H) 7.37 (s, 1H)	3.29 (br, 2H) 3.73 (br, 2H) 3.52 (m, 62H)	4.39 (br, 2H) 4.18 (t, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})=7.2\text{Hz}$, 2H)	3.25 (s, 3H) 1.75 (m, 2H) 1.68 (m, 2H) 1.35 (m, 2H) 1.18 (m, 10H)

Tabla 8. Datos espectroscópicos de IR de los nuevos fosfazenos obtenidos.

COMPUESTO	$\nu(\text{CN})$	$\nu(\text{C}\equiv\text{C})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{C} + \text{N}=\text{N})$	$\nu(\text{PN})$	$\nu(\text{P}-\text{OC})$	$\delta(\text{POC})$
G0-(alquino)₆	–	2120(w)	1750(s)	–	1205(m) 1154(vs) 1134(vs)	1092(s)	961(s)
G0-(hidrófobo)₆	2225(w)	–	1752(m)	1599(m) 1582(m)	1167(vs) 1136(vs)	1052(vs)	954(m)
G0-(hidrófilo)₆	–	–	1756(m)	–	1174(m) 1140(s)	1060(vs)	953(m)
G0-(hidrófobo)₃(hidrófilo)₃	2228(w)	–	1754(m)	1600(m) 1583(m)	1167(s) 1133(vs)	1042(m)	952(m)

Valores medidos en cm^{-1} . Bandas observadas mediante la técnica ATR con muestra sólida.



-Figura 2.9.- Espectros de RMN de ^1H de los compuestos mostrados en la figura

III. CONCLUSIONES

1. Los fosfazenos hidroxifuncionalizados, **G0-(OH)₆** y **G1-(OH)₁₂**, reaccionan con exceso de ácido pentanoico, en presencia de EDC.HCl y DPTS, para dar los nuevos fosfazenos monodispersos funcionalizados con 6 y 12 alquinos terminales respectivamente, **G0-(alquino)₆** y **G1-(alquino)₁₂**,
2. La reacción de **G0-(alquino)₆** con exceso de azida hidrófoba, en presencia de cantidades catalíticas de CuBr y PMDETA, evoluciona con la cicloadición esperada de la azida a todos los grupos alquino terminales, obteniéndose un fosfazeno trímero monodisperso completamente funcionalizado con grupos hidrófobos azobenceno fotoestimulables, **G0-(hidrófobo)₆**.
3. La reacción del mismo fosfazeno trímero **G0-(alquino)₆** con exceso de azida hidrófila, en presencia de cantidades catalíticas de CuSO₄ y ascorbato, también evoluciona según el espectro de RMN de ¹H con la cicloadición esperada de la azida a todos los grupos alquino, dando el compuesto **G0-(hidrófilo)₆**. La inequivalencia de los fósforos observada en el espectro de RMN ³¹P{¹H} puede deberse a la polidispersidad de las cadenas de la azida hidrófila, N₃-PEG.
4. La reacción del mismo fosfazeno, **G0-(alquino)₆** pero ahora utilizando las dos azidas, hidrófila e hidrófoba en la misma proporción, da lugar a un fosfazeno anfifílico con una composición aproximada **G0-(hidrófobo)₃(hidrófilo)₃**. Dicha reacción se llevó a cabo de dos formas distintas: (a) **Método 1**: con adición simultánea de las dos azidas, y (b) **Método 2**: mediante adición sucesiva de las dos azidas. dando en ambos casos un compuesto con una relación aproximada de azida hidrófila/hidrófoba (1/1). Los datos espectroscópicos de IR y de RMN de ¹H de los compuestos obtenidos por ambos métodos son esencialmente iguales. Sin embargo, el espectro de ³¹P{¹H} es diferente, observándose una mayor dispersidad en el fosfazeno anfifilo obtenido por el segundo método. Los espectros de masas también son algo diferentes, observándose el pico correspondiente al ion molecular solo en el espectro del compuesto realizado por el método 2.

Esta última observación parece indicar que, en presencia de las dos azidas, reacciona preferentemente la azida hidrófoba.
5. En todas las reacciones realizadas en este trabajo, el RMN de ¹H ha mostrado ser una herramienta muy útil para seguir el avance de la reacción.

IV. PARTE EXPERIMENTAL.

IV. 1. INSTRUMENTACIÓN UTILIZADA. REACTIVOS

(A) ANÁLISIS CUANTITATIVO. Los análisis cuantitativos elementales de carbono, hidrógeno y nitrógeno se han realizado en un microanalizador Perkin Elmer 2400.

(B) TÉCNICAS ESTRUCTURALES

Espectroscopia infrarroja. Los espectros de infrarrojo se han realizado en un espectrofotómetro Perkin Elmer FT-IR Spectrum One que cubre un rango de 4000 a 250 cm^{-1} . La técnica utilizada ha sido el ATR, que consiste en depositar el sólido sobre la ventana de lectura del espectrofotómetro y su posterior prensado.

Nuestros espectros incluyen suficientes bandas en zonas limpias del espectro como para poder asignar cualitativamente aquellas absorciones que permiten identificar la presencia de determinados grupos. No se ha pretendido la asignación completa y detallada de todas y cada una de las bandas sino de aquellas más características, como las correspondientes al enlace N-P del esqueleto fosfazeno, P-O y otras características de los grupos laterales del fosfazeno.

Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ se han realizado en un espectrofotómetro Bruker AV 400, con las muestras disueltas en el disolvente deuterado adecuado. Como referencia externa se ha tomado tetrametilsilano (para ^1H) y 85% H_3PO_4 (para ^{31}P).

Espectroscopía de masas Los espectros de masas se han realizado en un espectrofotómetro Esquire3000 plus, usando la técnica MALDI (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization) con un detector (TOF) de tiempo de vuelo y como matriz ditranol.

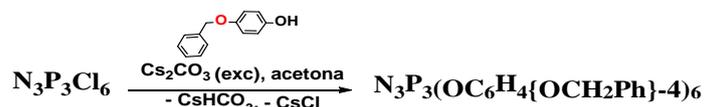
(C) REACTIVOS.

El único fosfazeno comercial, hexaclorociclotrifosfazeno ($\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$) (Strem Chemicals) fue purificado por recristalización en hexano caliente y secado a vacío. El carbonato utilizado, Cs_2CO_3 (Panreac), fue secado a 140 $^\circ\text{C}$ antes de usarlo. Los siguientes reactivos: 4-benciloxifenol ($\{4\text{-BnO}\}\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$) (Aldrich), ciclohexeno (Aldrich), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% peso en carbono) (Aldrich), ácido 2,2-bis(hidroximetil) propiónico (Aldrich), (dimetoximetil)benceno (Aldrich), ácido 4-toluensulfónico monohidrato (Aldrich), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (Aldrich), 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (Aldrich), piridina (Fluka), Pd/C (5%) (Aldrich), ácido pentanoico (Aldrich), N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida hidrocloreto (EDC-HCl) (Aldrich), y la azida hidrófila $\text{N}_3\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ ($\text{N}_3\text{-PEG}_{1000}$, Aldrich) fueron usados sin modificaciones previas. Se han usado dos botes de la azida $\text{N}_3\text{-PEG}_{1000}$ comerciales distintos que tienen diferente masa molecular media, de acuerdo con su espectro de masas: $\text{N}_3\text{-PEG}_{1000}(1)$ con un $\text{Mw} = 1280$ y $\text{N}_3\text{-PEG}_{1000}(2)$ con un

Mw= 1157. El compuesto p-toluensulfonato de (N,N'-dimetilamino)piridinio (DPTS) fue preparado de acuerdo a los datos bibliográficos. La azida hidrófoba, $N_3-(CH_2)_{10}-OC_6H_4N=NC_6H_4CN$, no es comercial pero disponíamos de ella en el grupo de investigación. [1]

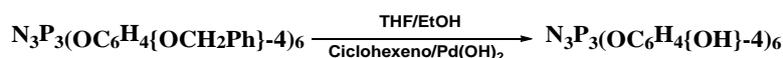
IV. 2. PARTE EXPERIMENTAL. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS

Síntesis de $N_3P_3(OC_6H_4\{OCH_2Ph\}-4)_6$; $G0-(OBn)_6$ [2]:



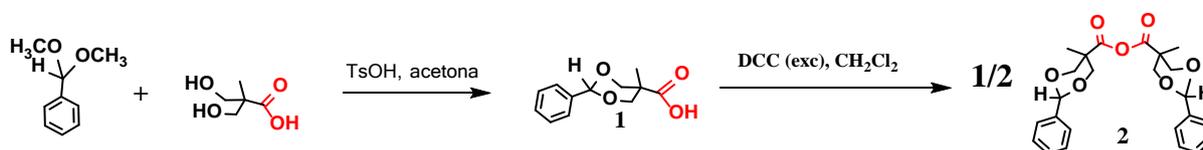
A una disolución de $N_3P_3Cl_6$ (1 mmol, 348 mg) en 50 mL de acetona seca se le añade 4-benciloxifenol ($4-(BnO)C_6H_4OH$, 6.60 mmol, 10 % exceso, 1.32 g) y carbonato de cesio (Cs_2CO_3 , 15 mmol, 4.88 g). La mezcla se mantiene bajo argón con agitación magnética y a reflujo hasta la sustitución completa de los cloros en el producto de partida (aprox. 15 horas), lo que se comprueba por RMN de $^{31}P\{^1H\}$ de la mezcla de reacción. Al cabo de ese tiempo, la mezcla se lleva a sequedad y se añaden 30 mL de CH_2Cl_2 . Los sólidos iónicos se filtran y lavan con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) y la disolución resultante se evapora a sequedad. Por adición de 30 mL de etanol precipita el compuesto deseado $G0-(OBn)_6$ como un sólido blanco: 1.04 g (78.2%). El exceso de nucleófilo utilizado es soluble en etanol.

Síntesis de $N_3P_3(OC_6H_4\{OH\}-4)_6$; $G0-(OH)_6$ [2]:



A una disolución de $N_3P_3(OC_6H_4\{OCH_2Ph\}-4)_6$; $G0-(OBn)_6$, 1 mmol, 1.33 g) en THF seco (10 mL) se añade ciclohexeno (6 mL), $Pd(OH)_2$ (1.02 mmol, 20 % peso en carbón, 0.40 g) y etanol desoxigenado (6 mL), y la mezcla se mantiene a reflujo durante aprox. 3 horas hasta que la reacción ha sido completa. Esto último se comprueba mediante RMN de 1H . La mezcla de reacción se filtra sobre tierra de diatomeas (para separar el $Pd(OH)_2$) y se lava con EtOH (3 x 5 mL) y acetona (3 x 5 mL), donde el producto es soluble. La disolución incolora resultante se lleva a sequedad obteniéndose un aceite. Por adición de diclorometano (20 mL) se obtiene el compuesto deseado $G0-(OH)_6$ como un sólido blanco: 703 mg. (89.0 %).

Síntesis de ácido 2-fenil-5-metil-1,3-dioxan-5-carboxílico (1) y su anhídrido (2) [3]:



[1] J. Royes, J. Rebol, L. Custardoy, N. Gimeno, L. Oriol, R. M. Tejedor, M. Piñol, Preparation of Side-Chain Liquid Crystalline Azopolymers by CuAAC Postfunctionalization Using Bifunctional Azides: Induction of Chirality Using Circularly Polarized Light. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2012**, *50*, 1579–1590

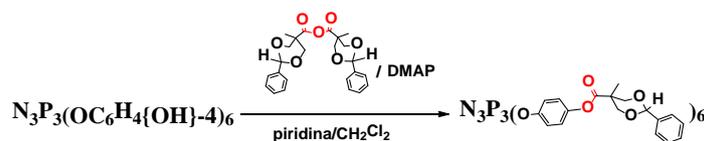
[2] J. Barberá, M. Bardají, J. Jiménez, A. Laguna, M.P. Martínez, L. Oriol, J.L. Serrano, I. Zaragozano, Columnar Mesomorphic Organizations in Cyclotriphosphazenes. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8994 - 9002.

[3] H. Ihre, O.L. Padilla De Jesús, J.M.J. Fréchet, Fast and Convenient Divergent Synthesis of Aliphatic Ester Dendrimers by Anhydride Coupling. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5908-5917

A una suspensión de ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (35 mmol, 98 %, 4.79 g) en 35 mL de acetona seca, se añade (dimetoximetil)benceno (52.5 mmol, $d = 1.014 \text{ g/mL}$, 99 %, 8 mL) y ácido 4-toluensulfónico monohidrato ($\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, 1.73 mmol, 98 %, 0.34 g). Tras la adición, la mezcla se clarifica, observándose la paulatina precipitación de un sólido blanco, y se mantiene bajo agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, la mezcla se mantiene en el frigorífico durante aprox. 8 horas y, posteriormente, el sólido precipitado del compuesto deseado **1** se filtra y se lava con acetona fría (3 x 3 mL). Se obtiene así **1** como un sólido blanco cristalino: 5.06 g (65.0%).

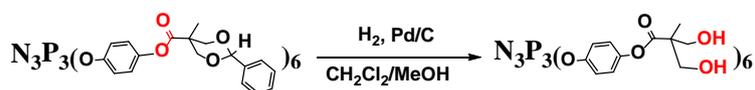
A una suspensión de ácido 2-fenil-5-metil-1,3-dioxan-5-carboxílico (**1**, 20 mmol, 4.44 g,) en 35 mL de CH_2Cl_2 seco se añade, bajo atmósfera inerte, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC; 11 mmol, 10% exceso, 2.27 g). La mezcla se mantiene bajo agitación magnética durante aprox. 12 h a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. Al cabo de ese tiempo, el precipitado formado de *N,N'*-diciclohexilurea (DCU) se filtra y lava con CH_2Cl_2 (3 x 3 mL). El filtrado incoloro se concentra hasta unos 5 mL y por adición de 30 mL de hexano precipita el compuesto deseado **2** como un sólido blanco, que se filtra y lava con hexano (3 x 2 mL) y se seca en la estufa de vacío a 40°C durante 24 h: 4.05 g (94.9%).

Síntesis de **G1-(O₂Bn)₆**^[4]:



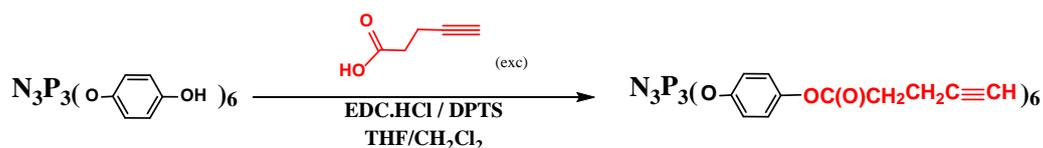
A una suspensión de $\text{N}_3\text{P}_3(\text{OC}_6\text{H}_4\{\text{OH}\}-4)_6$ (**G0-(OH)₆**, 0.45 mmol, 355 mg) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (0.90 mmol, 99%, 111 mg) en 4 mL de CH_2Cl_2 seco y 4 mL de piridina, se añade anhídrido 2-fenil-5-metil-1,3-dioxan-5-carboxílico (4.32 mmol, 1.84 g). La mezcla de reacción se mantiene bajo fuerte agitación y bajo atmósfera inerte hasta la completa conversión que se detecta mediante RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (aproximadamente un día). Transcurrido este tiempo, se añaden 2 mL de una mezcla H_2O /piridina (1:1) y se deja bajo agitación 12 horas. Después se adicionan 100 mL de CH_2Cl_2 y se lava la fase orgánica con 2 x 40 mL de una disolución acuosa de NaHSO_4 1M, 2 x 40 mL de una disolución acuosa de Na_2CO_3 al 10% y, por último, con 1 x 40 mL de una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica (incolora) se seca con Na_2SO_4 anhidro. La disolución resultante se lleva a sequedad, obteniendo el producto deseado **G1-(O₂Bn)₆** como un sólido blanco (809 mg, 89.2%).

Síntesis de **G1-(OH)₁₂**^[4]:

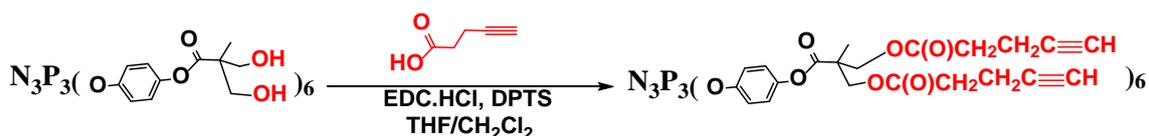


A una disolución de $\text{G1-(O}_2\text{Bn)}_6$ (0.4 mmol, 806 mg) en 4 mL de una mezcla de CH_2Cl_2 /MeOH (1:1) se añaden 400 mg de Pd/C (5%). La mezcla se introduce en un hidrogenador a presión en el que se mantiene aproximadamente 12 horas a 7 atmósferas y bajo agitación magnética. Transcurrido este tiempo la mezcla se filtra sobre tierras diatomeas y se lava con cuidado con MeOH (4 x 10 mL) y acetona (3 x 5 mL). La disolución resultante se evapora a sequedad y por adición de cloroformo (20 mL) precipita el compuesto deseado **G1-(OH)₁₂** como un sólido blanco (558 mg, 93.8%).

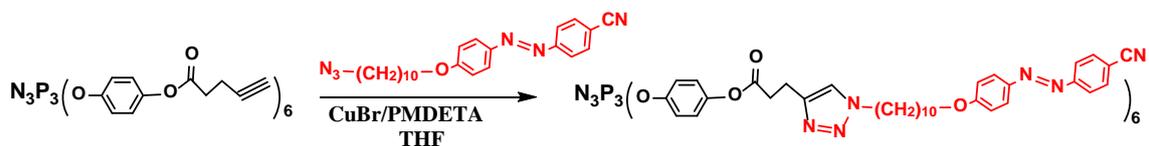
[4] J. Jiménez, A. Laguna, E. Gascón, J.A. Sanz, J.L. Serrano, J. Barberá, L. Oriol, New Liquid Crystalline Materials Based on Two Generations of Dendronised Cyclophosphazenes. *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 16801 - 16814.

Síntesis de $N_3P_3(OC_6H_4\{OC(O)CH_2CH_2CCH\}-4)_6$; G_0 -(alquino) $_6$:

Una mezcla de G_0 -(OH) $_6$ (0.25 mmol, 197 mg), ácido pentinoico (3 mmol, 294 mg, 2.0 mol por mol de OH) y p-toluensulfonato de (N,N'-dimetilamino)piridinio (DPTS, 0.75 mmol, 224 mg, 0.25 mol por mol de ácido), bajo atmósfera de Ar y disuelta en tetrahidrofurano seco (10 mL), se enfría a 0°C y se añade una disolución de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodimida hidrocioruro (EDC-HCl, 3 mmol, 575 mg, 1.0 mol por mol de ácido) en diclorometano seco (10 mL). La mezcla de reacción se agita vigorosamente bajo atmósfera de argón durante 4 días. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de $^{31}P\{^1H\}$, se evapora el disolvente y se añaden 20 mL de agua destilada. El sólido blanco obtenido se filtra y se lava con agua destilada (3 X 5 mL). Dicho sólido se redissuelve en diclorometano y se seca con sulfato de magnesio. Por evaporación de la disolución y adición de etanol precipita G_0 -(alquino) $_6$ como un sólido blanco, que se seca en estufa de vacío a vacío a 40°C durante un par de días (238 mg, 74.8%).

Síntesis de G_1 -(alquino) $_{12}$:

Una mezcla de G_1 -(OH) $_{12}$ (0.05 mmol, 74 mg), ácido pentinoico (1.8 mmol, 177 mg, 3.0 mol por mol de OH) y p-toluensulfonato de (N,N'-dimetilamino)piridinio (DPTS, 0.45 mmol, 134 mg, 0.25 mol por mol de ácido), bajo atmósfera de Ar y disuelta en tetrahidrofurano seco (5 mL), se enfría a 0°C y se añade una disolución de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodimida hidrocioruro (EDC-HCl, 1.98 mmol, 379 mg, 1.1 mol por mol de ácido) en diclorometano seco (5 mL). La mezcla de reacción se agita vigorosamente bajo atmósfera de argón durante 7 días. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de $^{31}P\{^1H\}$, se evapora el disolvente y se añaden 20 mL de agua destilada. El sólido blanco obtenido se filtra y se lava con agua destilada (3 x 5 mL). Dicho sólido se redissuelve en diclorometano y se seca con sulfato de magnesio. Por evaporación y adición de etanol obtenemos un sólido blanco de G_1 -(alquino) $_{12}$, el cual se deja secar a vacío a 40°C durante un par de días (101 mg, 82.9%).

Síntesis de G_0 -(hidrofobo) $_6$:

El fosfazeno G_0 -(alquino) $_6$ (0,02 mmol, 25 mg), la azida hidrófoba (0.18 mmol, 73 mg, 1.5 mol por mol de alquino) y el CuBr (0.02 mmol, 3 mg, 10% de azida) se añaden a un slenck y se realizan varios ciclos de argón-vacío. A dicha mezcla se añade, bajo atmósfera de argón, PMDETA (0.18 mmol, 0.04 mL) y THF seco y desoxigenado (3 mL). La disolución naranja se deja reaccionar durante 24 horas. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de $^{31}P\{^1H\}$ y 1H , se evapora el disolvente y se añaden 20 mL de acetona. El sólido naranja obtenido se filtra y se disuelve en

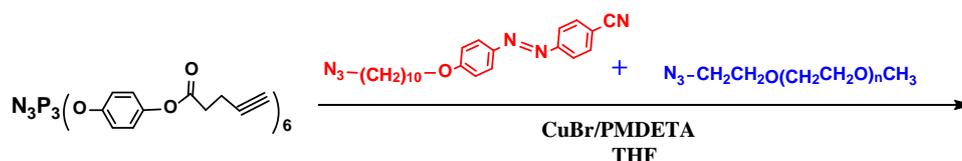
diclorometano. Dicha disolución diluida se pasó por una corta columna de alúmina. Por evaporación del disolvente y precipitación con hexano se obtiene un sólido naranja de **G0-(hidrofobo)₆**, se deja secar a vacío a 40°C durante un par de días (40 mg, 54.9%).

Síntesis de G0-(hidrófilo)₆:



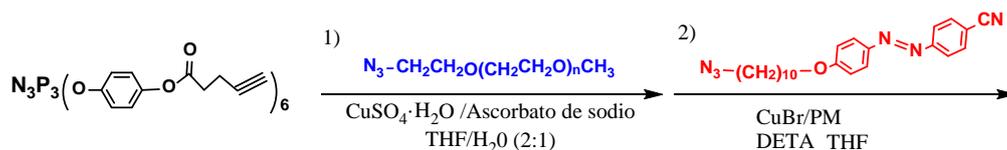
El fosfazeno **G0-(alquino)₆** (0.02 mmol, 25 mg), la azida hidrófila (azida de PEG₁₀₀₀, 0.21 mmol, 269 mg, 1.8 mol por mol de alquino) y ascorbato de sodio (0.04 mmol, 8 mg, 2 mol por mol de Cu²⁺) se añaden a un slenck y se realizan varios ciclos de argón-vacío. A dicha mezcla se añade, bajo atmósfera de argón, THF seco y desoxigenado (3 mL) y una disolución acuosa desoxigenada de CuSO₄ (0.02 mmol, 5 mg, 10 % de azida). La disolución amarilla clara se deja reaccionar durante 24 horas. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de ¹H, se diluye con THF y se pasa a través de una corta columna de alúmina. Por evaporación del disolvente queda un aceite amarillo pálido, que se trata de una mezcla del compuesto y exceso de azida de partida. La purificación del compuesto se consigue pasando una disolución de la mezcla en THF sobre una columna de exclusión de tamaño que permite discriminar masas entre 600 y 14.000. Se obtiene así un sólido amarillo pálido de **G0-(hidrófilo)₆** se deja secar a vacío a 40°C durante un par de días (66 mg, 37.7%).

Síntesis de G0-(hidrofobo)₃(hidrófilo)₃ – Método 1 (Adición simultánea):



El fosfazeno **G0-(alquino)₆** (0.025 mmol, 32 mg), la azida hidrófoba (0.12 mmol, 49 mg, 1.5 mol por mol de alquino), la azida hidrófila (0.12 mmol, 154 mg, 1.5 mol por mol de alquino), y el CuBr (0.02 mmol, 3 mg, 10% de azida) se añaden a un slenck y se realizan varios ciclos de argón-vacío. A dicha mezcla se añade, bajo atmósfera de argón, PMDETA (0.18 mmol, 0.04 mL) y THF seco y desoxigenado (3 mL). La disolución naranja se deja reaccionar durante 24 horas. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de ¹H, la mezcla de reacción se diluye con más THF y se pasa por una corta columna de alúmina. Se evapora el disolvente y se lava con 3 x 5 mL de etanol. Se obtiene así un sólido naranja del compuesto deseado, que se seca en estufa de vacío a 40°C durante 24 h (45 mg, 29%).

Síntesis de G0-(hidrofobo)₃(hidrófilo)₃ – Método 2 (Adición sucesiva):



El fosfazeno **G0-(alquino)₆** (0.02 mmol, 25 mg), la azida hidrófila (0.06 mmol, 69 mg, 0.5 mol por mol de alquino), el CuSO₄·5H₂O (0.009 mmol, 2.2 mg, 0.15 mol por mol de alquino), y el ascorbato de sodio (0.018 mmol, 3.5 mg, 2 mol por mol de Cu²⁺) se añaden a un slenck y se disuelve en una mezcla THF/H₂O (2:1). La disolución naranja resultante se deja reaccionar durante 24 horas y se comprueba por RMN de ¹H que la adición de la azida ha sido completa. Al cabo de ese tiempo, la mezcla se lleva

IV. Parte Experimental

a sequedad, se añade N₃-hidrófoba en exceso (0.11 mmol, 43.7 mg, 1.8 mol por mol de alquino terminal), CuBr (0.011 mmol, 2 mg, 10% azida) y se realizan varios ciclos de argón-vacío. A dicha mezcla se añade, bajo atmósfera de argón, PMDETA (0.2 mmol, 0.04 mL) y THF seco y desoxigenado (2 mL) y se deja reaccionar durante 24 horas. Una vez terminada la reacción, de acuerdo con el espectro de RMN de ¹H, la mezcla de reacción se diluye con más THF y se pasa por una corta columna de alúmina. Se evapora el disolvente y se lava bien el sólido con hexano. Se obtiene así un sólido naranja del compuesto deseado, que se seca en estufa de vacío a 40°C durante 24 h (61.1 mg, 49%).