



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0416417-2 B1



(22) Data do Depósito: 23/11/2004

(45) Data de Concessão: 01/12/2020

(54) Título: DENDRÍMEROS, SEUS PROCESSOS DE PREPARAÇÃO, COMPOSTOS, PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS E USO DOS DENDRÍMEROS

(51) Int.Cl.: C08G 83/00.

(30) Prioridade Unionista: 24/11/2003 FR 0313751.

(73) Titular(es): RHODIA UK LIMITED; CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.).

(72) Inventor(es): ANNE-MARIE CAMINADE; JEAN - PIERRE MAJORAL; LAURENT GRIFFE; CÉDRIC TURRIN; PASCAL METIVIER.

(86) Pedido PCT: PCT FR2004002989 de 23/11/2004

(87) Publicação PCT: WO 2005/052032 de 09/06/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 23/05/2006

(57) Resumo: "DENDRÍMEROS, SEUS PROCESSOS DE PREPARAÇÃO, COMPOSTOS, PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS E USO DOS DENDRÍMEROS". O presente pedido refere-se a novos dendrímeros que possuem terminações monofosfônicas ou dimetil-fosfonatos, bem como a seu processo de preparação e a seus usos.

**“DENDRÍMEROS, SEUS PROCESSOS DE PREPARAÇÃO, COMPOSTOS,
PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS E USO DOS
DENDRÍMEROS”**

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] Os dendrímeros são macromoléculas constituídas por monômeros que se associam segundo um processo arborescente em torno de um núcleo central plurifuncional.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] Os dendrímeros, também chamados de “moléculas em cascata” são polímeros funcionais altamente ramificados de estrutura definida. Essas macromoléculas são efetivamente polímeros uma vez que se baseiam na associação de unidades de repetição. Entretanto, os dendrímeros diferem fundamentalmente dos polímeros clássicos pelo fato de possuírem propriedades próprias devido à sua construção arborescente. O peso molecular e a forma dos dendrímeros podem ser precisamente controlados e todas as funções estão situadas na terminação das arborescências, formando uma superfície, o que as torna facilmente acessíveis.

[003] Os dendrímeros são construídos etapa por etapa pela repetição de uma seqüência de reação que permite a multiplicação de cada unidade de repetição e das funções terminais. Cada seqüência de reação forma o que é chamado de uma “nova geração”. A construção arborescente é efetuada pela repetição de uma seqüência de reação que permite a obtenção no fim de cada ciclo reacional de uma nova geração e de um número crescente de ramificações idênticas. Depois de algumas gerações, os dendrímeros adquirem, em geral, uma forma globular altamente ramificada e plurifuncionalizada graças às numerosas funções terminais presentes na periferia.

[004] Esses polímeros foram descritos, em particular, por Launay

et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, 33, 15/16, 1589-1592, ou ainda Launay et al., *Journal of Organometallic Chemistry*, 1997, 529, 51-58.

[005] O tratamento das superfícies, por exemplo, para sua proteção utiliza o fenômeno de adesão. Esse fenômeno requer, muitas vezes, a presença de grupos doadores e receptores de ligações de hidrogênio, na superfície e/ou agente de proteção. É, portanto, desejável colocar à disposição agentes que apresentem uma forte potencialidade de ligação de hidrogênio como agente de tratamento de superfície.

[006] Devido à sua estrutura, os dendrímeros apresentam uma forte densidade de terminações e, portanto, uma forte densidade funcional em sua periferia. Considerou-se, assim, preparar dendrímeros funcionais que permitam a criação de ligações de hidrogênio com a finalidade de utilizá-los como agente de tratamento de superfície.

[007] A função ácido fosfônico é particularmente propícia à formação de ligações de hidrogênio. É, portanto, desejável preparar dendrímeros que apresentem terminações com função ácido fosfônico.

[008] Dendrímeros com diversas funções fosforadas (fosfina, fosfinato, fosfato, fosfonato, fosforano, espirofosforano) foram descritos, em particular, nos artigos citados acima ou no pedido de patente FR 9.506.281.

[009] Todavia, nenhum dendrímero com terminações ácido fosfônico livres, ou eventualmente em forma de sais ou do éster metílico correspondente foi descrito. Na verdade, até hoje nunca foi possível preparar essas funcionalizações nos dendrímeros. Mais precisamente, nunca foi possível preparar dendrímeros com a função ácido fosfônico a partir dos ésteres de alquila correspondentes. Isso se tornou agora possível a partir do éster metílico correspondente.

[010] Os inventores descobriram agora uma reação que permite ter acesso a esse tipo de funcionalização terminal de tipo éster metílico ou

ácido fosfônico nos dendrímeros.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

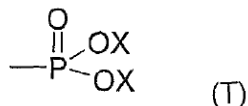
[011] De acordo com um primeiro objeto, a presente invenção refere-se, portanto, aos dendrímeros que apresentam uma função terminal -PO(OMe)₂ ou -PO(OH)₂ ou os sais correspondentes, na terminação de cada arborescência.

[012] De acordo com um segundo objeto, a presente invenção refere-se também ao processo para a preparação desses dendrímeros.

[013] De acordo com um outro objeto, a presente invenção refere-se ainda ao uso dos dendrímeros de acordo com a presente invenção para o tratamento de superfícies.

[014] A presente invenção trata, portanto, dos dendrímeros caracterizados pelo fato de serem constituídos por:

- um núcleo central § de valência m;
- eventualmente por cadeias de gerações em arborescência em torno do núcleo;
- uma cadeia intermediária na extremidade de cada ligação em torno do núcleo, ou eventualmente na extremidade de cada cadeia de geração, se for o caso; e
- um grupo terminal em arborescência na extremidade de cada cadeia intermediária, de fórmula:



em que:

X representa um radical -Me, -H, e/ou M⁺ em que M⁺ é um cátion;

n representa a geração do dendrímero considerado; ele representa um número inteiro compreendido entre 0 e 12,

m representa um número inteiro superior ou igual a 1.

[015] Na maior parte das vezes, os dendrímeros da presente invenção comportam cadeias intermediárias terminadas por um grupo terminal:

- na extremidade de cada cadeia de geração eventualmente presente; ou

- na extremidade de cada ligação em torno do núcleo não-ligada a uma cadeia de geração.

[016] Os dendrímeros da presente invenção compreendem assim, em geral, m braços ligados ao núcleo central §, em que cada um desses braços é:

- um braço de tipo (1), ou seja, um braço constituído por uma cadeia intermediária terminada por um grupo terminal de fórmula (T); ou

- um braço de tipo (2), ou seja, um braço constituído por uma ou mais cadeias de geração que comportam em suas extremidades uma cadeia intermediária terminada por um grupo terminal de fórmula (T).

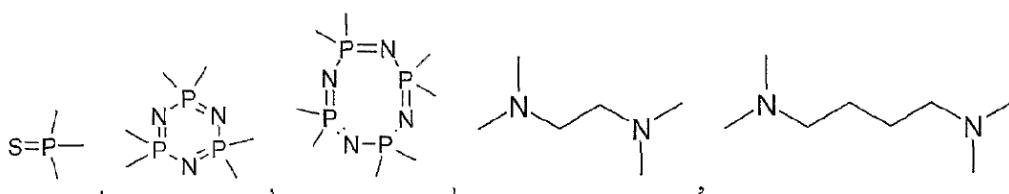
[017] De acordo com um modo de realização particular, os dendrímeros comportam apenas braços de tipo (1) ligados ao núcleo central §.

[018] De acordo com outro modo de realização, os dendrímeros só comportam braços de tipo (2) ligados ao núcleo central §.

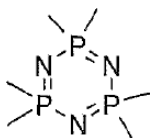
[019] Qualquer que seja o modo de realização, o núcleo central § é constituído por pelo menos um átomo de valência m.

[020] De preferência, o núcleo central § apresenta pelo menos um átomo de fósforo.

[021] De preferência, o núcleo § é escolhido entre os seguintes grupos: SPCl_3 , $\text{P}_3\text{N}_3\text{Cl}_6$, $\text{P}_3\text{N}_3\text{Cl}_8$,



[022] De preferência, o núcleo central § corresponde à fórmula:

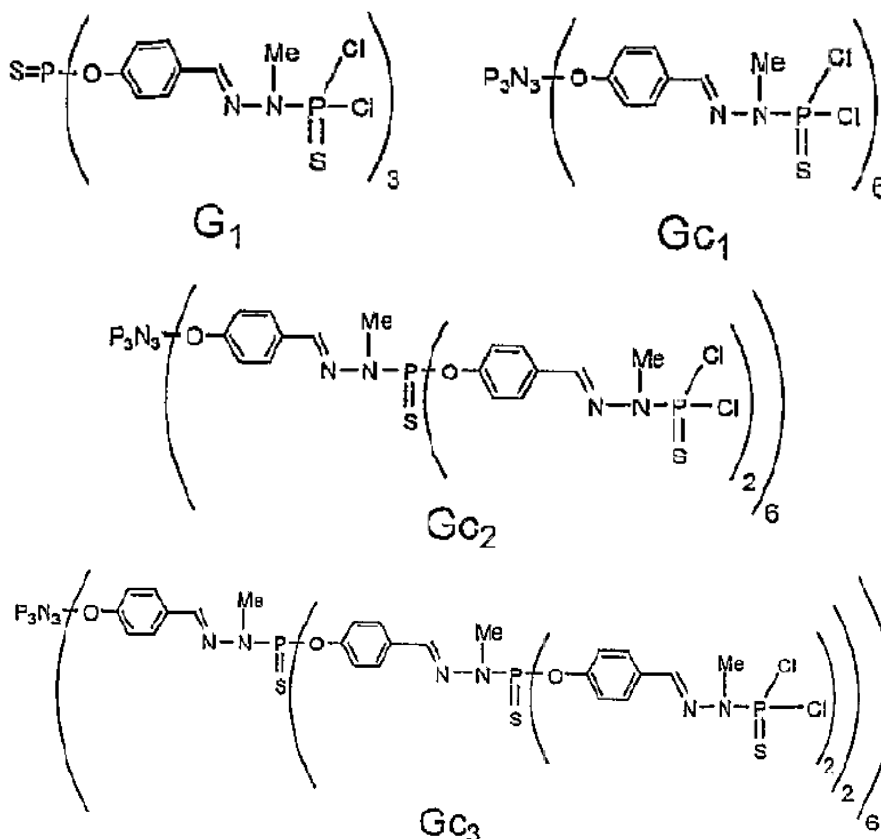


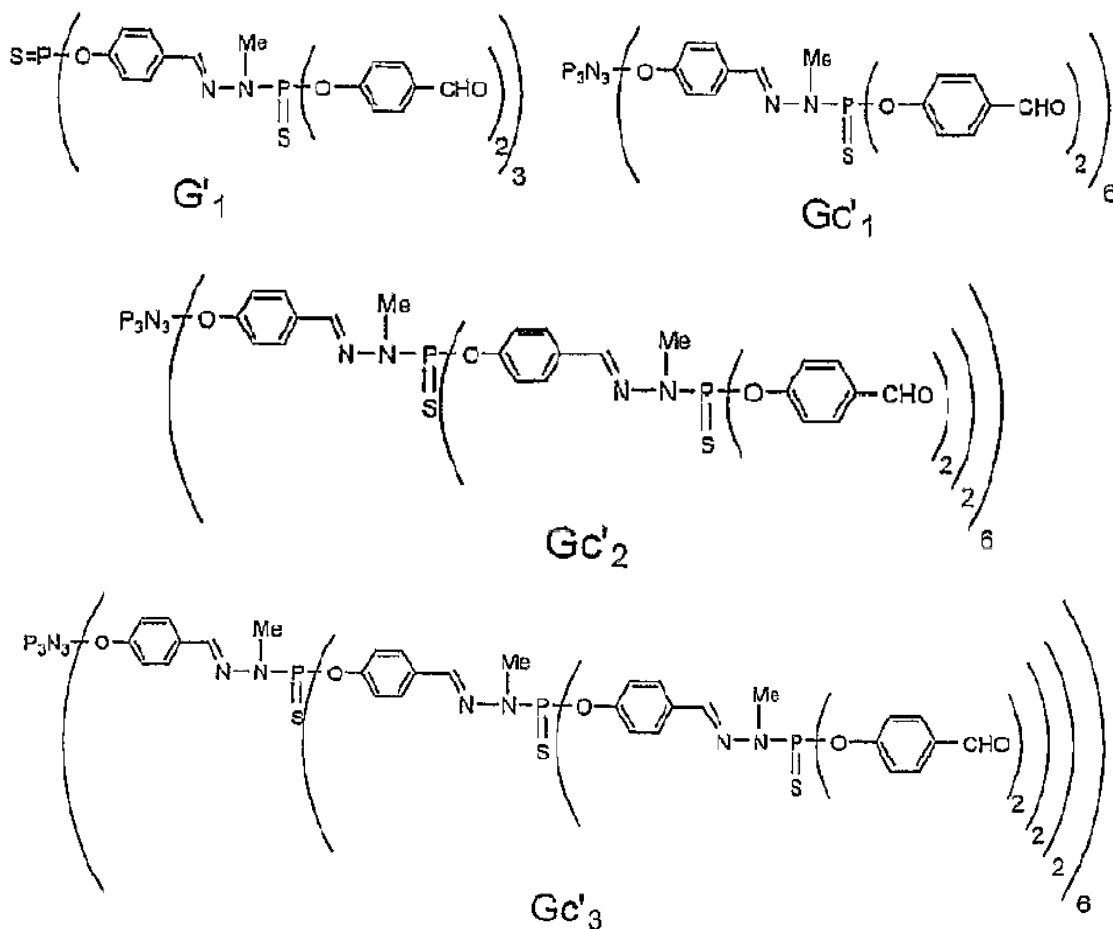
[023] De preferência, n está compreendido entre 0 e 3.

[024] De preferência, m é escolhido entre 3, 4 e 6.

[025] De preferência, os dendrímeros da presente invenção correspondem aos dendrímeros comerciais nos quais foram enxertados o grupo terminal $-P(=O)(OX)_2$.

[026] De acordo com a presente invenção, ditos dendrímeros comerciais são escolhidos, em particular, entre os dendrímeros de tipo DAB-AM, PAMAM (em particular, Starbust®) que apresentam funções terminais $-NH_2$, $-OH$ ou $-COOH$, ou ainda entre os dendrímeros de tipo PMMH, tais como Ciclofosfazeno- ou Tiofosforil-PMMH, ou ainda escolhidos entre:





bem como os dendrímeros de geração ulterior.

[027] Todos esses dendrímeros são comercializados pela Aldrich.

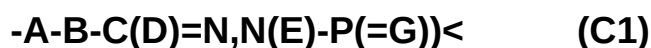
[028] De preferência, M representa um elemento do grupo IA, IIA, IIB ou IIIA da classificação periódica; de preferência, M é escolhido entre os átomos de sódio, potássio, cálcio, bário, zinco, magnésio, lítio e alumínio e é, de maior preferência, o sódio, o lítio e o potássio.

[029] M^+ é um cátion de um átomo, por exemplo, um átomo de metal, ou um cátion derivado de qualquer radical suscetível de ser estável em forma de cátion. Dito cátion pode ser escolhido, em particular, entre os sais de amônio, sozinhos ou em mistura, em particular com os tensoativos catiônicos.

[030] De preferência, M^+ representa o cátion de uma base nitrogenada, tal como $HNEt_3^+$.

[031] As cadeias de geração são escolhidas entre qualquer cadeia hidrocarbonada com 1 a 12 membros, linear ou ramificada, contendo eventualmente uma ou mais ligações duplas ou triplas, sendo que cada um dos ditos membros pode eventualmente ser escolhido entre um heteroátomo, um grupo arila, heteroarila, $>C=O$, $>C=NR$, e cada membro pode ser eventualmente substituído por um ou mais substituinte(s) escolhido(s) entre -alquila, -Hal, $-NO_2$, $-NRR'$, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-O$ -alquila, -arila, -aralquila, em que R e R', idênticos ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogênio ou um radical -alquila, -arila, -aralquila.

[032] De preferência, as cadeias de geração, idênticas ou diferentes, são representadas pela fórmula:



em que:

A representa um átomo de oxigênio, enxofre, fósforo ou um radical -NR-;

B representa um radical -arila-, -heteroarila-, -alquila-, em que cada um pode ser eventualmente substituído por um átomo de halogênio ou um radical $-NO_2$, $-NRR'$, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, -alquila, -arila, -aralquila;

C representa um átomo de carbono,

D e E, idênticos ou diferentes representam independentemente um átomo de hidrogênio, um radical -alquila, -O-alquila, -arila, aralquila, e cada um pode ser eventualmente substituído por um átomo de halogênio ou um radical $-NO_2$, $-NRR'$, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, -alquila, -arila, -aralquila;

G representa um átomo de enxofre, oxigênio, enxofre, selênio, telúrio ou um radical $=NR$;

N representa o átomo de nitrogênio;

P representa o átomo de fósforo;

< representa as 2 ligações situadas na extremidade de cada

cadeia de geração.

[033] De preferência, na fórmula geral (C1) acima, A representa um átomo de oxigênio.

[034] De preferência, na formula geral (C1) acima, B representa um núcleo fenila, eventualmente substituído por um átomo de halogênio ou um radical -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -alquila, -arila, -aralquila; de maior preferência ainda, B representa um núcleo fenila não-substituído.

[035] De preferência, na fórmula geral (C1) citada acima, D representa um átomo de hidrogênio.

[036] De preferência, na fórmula geral (C1) citada acima, E representa um radical -alquila.

[037] De preferência, na fórmula geral (C1) acima, G representa um átomo de enxofre.

[038] De acordo com outro aspecto preferido, as cadeias de geração são representadas pela fórmula:



em que:

A' e B' representam independentemente um radical -alquila, -alquenila, -alquinila, por um ou mais substituinte(s) escolhido(s) entre -alquila, -Hal, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -O-alquila, -arila, -aralquila;

R e R' são conforme descritos anteriormente.

[039] De preferência, A' representa -alquila-, de maior preferência ainda, -etila. De preferência, B' representa -alquila-, de maior preferência ainda, -etila.

[040] De preferência, R representa um átomo de hidrogênio.

[041] De acordo com outro aspecto preferido, as cadeias de geração são representadas pela fórmula:



em que:

A'' representa um radical -alquila, -alquenila, -alquinila, por um ou mais substituinte(s) escolhido(s) entre -alquila, -Hal, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -O-alquila, -arila, -aralquila, em que RR' são conforme descritos anteriormente.

[042] De preferência, A'' representa -alquila- e, de maior preferência ainda, -propila-.

[043] De acordo com outro aspecto preferido, os dendrímeros de acordo com a presente invenção de geração 1 não compreendem uma cadeia de geração. Em particular, no caso da cadeia de geração ser representada pelas fórmulas (C1') ou (C1''), os dendrímeros correspondentes de geração 1 não compreendem uma cadeia de geração.

[044] As cadeias intermediárias são escolhidas entre qualquer cadeia hidrocarbonada com 1 a 12 membros, linear ou ramificada, que contém eventualmente uma ou mais ligações duplas ou triplas, e cada uma das ditas cadeias pode eventualmente ser escolhida entre um heteroátomo, um grupo arila, heteroarila, >C=O, >C=NR, e cada membro pode ser eventualmente substituído por um ou mais substituinte(s) escolhido(s) entre -alquila, -Hal, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -O-alquila, -arila, -aralquila,

em que R, R' são conforme descritos anteriormente.

[045] De preferência, as cadeias intermediárias apresentam uma ligação simples em sua extremidade.

[046] De preferência, as cadeias intermediárias, idênticas ou diferentes, são representadas pela fórmula:



em que:

J representa um átomo de oxigênio, enxofre ou um radical -NR-;

K representa um radical -arila -, -heteroarila-, -alquila-, sendo que

cada um pode ser eventualmente substituído por um átomo de halogênio ou um radical -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -alquila, -arila, -aralquila;

L representa uma cadeia hidrocarbonada com 1 a 6 membros, linear ou ramificada, que contém eventualmente um ou mais heteroátomos e/ou contém eventualmente uma ou mais ligações duplas ou triplas, sendo que cada um dos ditos membros pode eventualmente ser substituído por um ou mais substituintes escolhido(s) entre -OH, NRR', -O-alquila, -alquila, -Hal, -NO₂, -CN, -CF₃, -arila, -aralquila.

[047] R e R', idênticos ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogênio ou um radical -alquila, -arila, -aralquila.

[048] De preferência, na fórmula (C2) acima, J representa um átomo de oxigênio.

[049] De preferência, na fórmula (C2) acima, K representa um núcleo fenila, eventualmente substituído; de maior preferência, K representa um núcleo fenila não-substituído.

[050] De preferência, na fórmula (C2), L representa um radical -alquila-, -alquenila, ou -alquinila, sendo que cada um pode ser eventualmente substituído por um ou mais substituintes escolhidos entre -OH, -NRR', -O-alquila; de maior preferência, L representa um radical -alquila, eventualmente substituído por um radical -OH, ou um radical -alquenila; de maior preferência ainda, L representa um radical -alquila- eventualmente substituído por um radical -OH.

[051] De acordo com um aspecto preferido, as cadeias intermediárias podem ser representadas pela fórmula (C2'):



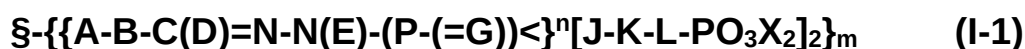
em que L'' representa uma cadeia -alquila- com 1 a 6 membros, eventualmente substituída por um ou mais substituintes escolhidos entre -OH, -

NRR', -O-alquila; de maior preferência, L representa um radical -alquila-, de preferência, -metila-.

[052] De preferência, as cadeias de geração são idênticas.

[053] De preferência, nas fórmulas (C1) e (C2) citadas acima, J e K são iguais a A e B, respectivamente.

[054] De preferência, os dendrímeros de acordo com a presente invenção podem ser representados pela fórmula (I-1) a seguir:



em que:

§, A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, L, X, m, n, < são conforme descritos anteriormente.

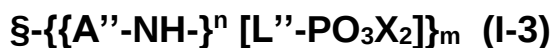
[055] De acordo com outro aspecto preferido, os dendrímeros de acordo com a presente invenção podem ser representados pela fórmula (I-2) indicada a seguir:



em que:

§, A', B', C, N, P, X, L'', m, n são conforme descritos anteriormente.

[056] De acordo com outro aspecto preferido, os dendrímeros de acordo com a presente invenção podem ser representados pela fórmula (I-3) indicada a seguir:



em que:

§, A'', N, P, X, L'', m, n são conforme descritos anteriormente.

[057] De acordo com a presente invenção $\{\}^n$ designa a estrutura em arborescência de geração n do dito radical.

[058] De acordo com a presente invenção, o radical -alq, -alquila, ou -alquila- representa um radical alquila, ou seja, um radical

hidrocarbonado e saturado, em cadeia linear ou ramificada, com 1 a 20 átomos de carbono, de preferência, 1 a 5 átomos de carbono.

[059] Podem-se citar, em particular, quando forem lineares, os radicais metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, octila, nonila, decila, dodecila, hexadecila, e octadecila.

[060] Podem-se citar, em particular, quando forem ramificados ou substituídos por um ou mais radicais alquila, os radicais isopropila, *terc*-butila, 2-etilexila, 2-metilbutila, 2-metilpentila, 1-metilpentila e 3-metileptila.

[061] Alquenila ou -alquenila- designa um grupo hidrocarbonado alifático que contém pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono e que pode ser linear ou ramificada com cerca de 2 a cerca de 15 átomos de carbono na cadeia. Grupos alquenila preferidos possuem 2 a cerca de 12 átomos de carbono na cadeia; e, de maior preferência, cerca de 2 a cerca de 4 átomos de carbono na cadeia. “Ramificado” significa que um ou mais grupos alquila inferiores, tais como metila, etila ou propila, estão ligados a uma cadeia alquenila linear. Exemplos típicos de grupos alquenila compreendem a etenila, a propenila, a n-butenila, a i-butenila, a 3-metil-2-butenila, a n-pentenila, a heptenila, a octenila, a ciclohexilbutenila e a decenila.

[062] Alquinila ou -alquinila- designa um grupo hidrocarbonado alifático que contém pelo menos uma tripla ligação carbono-carbono e que pode ser linear ou ramificada com 2 a cerca de 15 átomos de carbono na cadeia. Grupos alquinila preferidos possuem 2 a cerca de 12 átomos de carbono na cadeia; e, de maior preferência, cerca de 2 a cerca de 4 átomos de carbono na cadeia. “Ramificado” significa que um ou mais grupos alquila inferiores, tais como metila, etila ou propila, estão ligados a uma cadeia alquinila linear. Exemplos típicos de grupos alquinila compreendem a etinila, a propinila, a n-butinila, a 2-butinila, a 3-metilbutinila, a n-pentinila, a heptinila, a octinila, e a decinila.

[063] Entre os átomos de Halogênio, pode-se citar mais particularmente os átomos de flúor, de cloro, de bromo e de iodo, de preferência, o flúor.

[064] O radical -arila ou -arila- representa um radical arila, ou seja, um sistema aromático hidrocarbonado, mono- ou bicíclico com 6 a 10 átomos de carbono.

[065] Entre os radicais arila, pode-se citar, em particular, o radical fenila ou naftila, mais particularmente, substituído por pelo menos um átomo de halogênio.

[066] Entre os radicais -aralquila (-alquilarila) pode-se citar, em particular, o radical benzila ou fenetila.

[067] O termo “heteroátomo” designa um átomo de nitrogênio, de oxigênio, silício, fósforo ou enxofre.

-Heteroarila ou -heteroarila- designa um radical heteroarila, ou seja, um sistema aromático que compreende um ou mais heteroátomos escolhidos entre o nitrogênio, o oxigênio ou o enxofre, mono- ou bicíclico, com 5 a 10 átomos de carbono. Entre os radicais heteroarilas, pode-se citar a pirazinila, a tienila, a oxazolila, a furazanila, a pirrolila, a 1,2,4-tiadiazolila, a naftiridinila, a piridazinila, a quinoxalinila, a ftalazinila, a imidazol-[1,2-a]-piridina, a imidazo-[2,1-b]-tiazolila, a cinolinila, a triazinila, a benzofurazanila, a azaindolila, a benzimidazolila, a benzotienila, a tienopiridila, a tienopirimidinila, a pirrolopiridila, a imidazopiridila, o benzoazaindol, a 1,2,4-triazinila, a benzotiazolila, a furanila, a imidazolila, a indolila, a triazolila, a tetrazolila, a indolizinila, a isoxazolila, a isoquinolinila, a isotiazolila, a oxadiazolila, a pirazinila, a piridazinila, a pirazolila, a piridila, a pirimidinila, a purinila, a quinazolinila, a quinolinila, a isoquinolila, a 1,3,4-tiadiazolila, a tiazolila, a triazinila, a isotiazolila, a carbazolila, bem como os grupos correspondentes provenientes de sua fusão ou da fusão com o núcleo fenila. Os grupos heteroarila preferidos compreendem a tienila, a pirrolila, a

quinoxalinila, a furanila, a imidazolila, a indolila, a isoxazolila, a isotiazolila, a pirazinila, a piridazinila, a pirazolila, a piridila, a pirimidinila, a quinazolinila, a quinolinila, a tiazolila, a carbazolila, a tiadiazolila, e os grupos provenientes da fusão com um núcleo fenila e, mais particularmente, a quinolinila, a carbazolila, a tiadiazolila.

[068] De acordo com a presente invenção, entende-se por “dendrímero correspondente” o dendrímero de mesma geração que possui os mesmos núcleos, cadeias de geração, cadeias intermediárias e grupos terminais distintos.

[069] Os sais dos compostos de acordo com a presente invenção fazem referência aos sais de adição dos compostos da presente invenção. Esses sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento final e a purificação dos compostos. Os sais de adição podem ser preparados fazendo-se reagir separadamente o composto purificado sob sua forma ácida com uma base orgânica ou inorgânica e isolando-se o sal assim formado. Os sais de adição compreendem os sais aminados e metálicos. Os sais metálicos adaptados compreendem os sais de sódio, potássio, cálcio, bário, zinco, magnésio e alumínio. Os sais de sódio e de potássio são preferidos. Os sais de adição inorgânicos de base adaptados são preparados a partir de bases metálicas que compreendem hidreto de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de alumínio, hidróxido de lítio, hidróxido de magnésio, hidróxido de zinco.

[070] De acordo com um outro objeto, a presente invenção refere-se também ao processo para a preparação dos dendrímeros citados acima.

[071] Os compostos da presente invenção podem ser preparados por aplicação ou adaptação de qualquer método conhecido *per se* e/ou ao alcance do técnico no assunto que permita o enxerto de funções $-PO_3X_2$, em particular, os descritos por Larock em *Comprehensive Organic*

Transformations, VCH Pub., 1989, ou por aplicação ou adaptação dos processos descritos nos exemplos dados a seguir.

[072] Nas reações descritas a seguir, pode ser necessário proteger os grupos funcionais reativos, por exemplo, os grupos hidróxi, amino, imino, tio, carbóxi, quando eles são desejados no produto final, para evitar sua participação indesejável nas reações. Os grupos de proteção tradicionais podem ser utilizados de acordo com a prática padrão, como exemplos ver T.W. Green e P.G.M. Wuts em *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, 1991; J.F.W. McOmie em *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

[073] De acordo com a presente invenção, o processo para a preparação de um dendrímero de acordo com a presente invenção que compreende o grupo terminal $-P(=O)(OX)_2$ compreende:

(i) a reação do dendrímero correspondente que apresenta uma função terminal $-CHO$, $-CH=NR$, ou $P(=G)Cl_2$ com um composto correspondente que apresenta uma funcionalidade $-PO_3Me_2$;

(ii) seguida eventualmente, quando X representar H ou M, da etapa que consiste em transformar o dendrímero obtido em (i) que apresenta uma terminação $-PO_3Me_2$ no dendrímero correspondente que apresenta uma terminação $-P(=O)(OH)_2$,

(iii) seguida eventualmente, quando X representar M, da etapa que consiste em transformar o dendrímero obtido em (ii) que apresenta uma terminação $(OH)_2$ no sal do dendrímero correspondente que apresenta uma terminação $P(=O)(OM)_2$.

[074] De acordo com a presente invenção, a etapa (i) compreende a reação do dendrímero correspondente de mesma geração n que apresenta uma função terminal $-CHO$, $-CH=NR$, ou $-(P(=S)Cl_2)$ com um composto de fórmula $Z-PO_3Me_2$, em que Z representa, respectivamente:

- seja -H quando a função for -CHO ou CH=NR,
- seja a cadeia intermediária anteriormente definida quando dita função representar $-(P(=S)Cl_2)$.

[075] De acordo com uma primeira alternativa, a etapa (i) compreende a ação de HPO_3Me_2 sobre o dendrímero correspondente que apresenta uma terminação -CHO ou CH=NR por aplicação ou adaptação do método descrito em *J. Org. Chem.* 1997, 62, 4834.

[076] Mais precisamente, dita reação é efetuada sob agitação, em solução em um solvente polar, aprótico, tal como o THF, o clorofórmio, o diclorometano, a acetonitrila, de preferência, sem solvente, na presença de uma base orgânica ou inorgânica, de preferência, uma base nitrogenada, tal como a trietilamina, a uma temperatura compreendida entre $-80^{\circ}C$ e $100^{\circ}C$, de preferência, à temperatura ambiente.

[077] O composto de fórmula HPO_3Me_2 está disponível comercialmente (Aldrich) e pode ser preparado segundo métodos conhecidos *per se*.

[078] De acordo com uma segunda alternativa, a etapa (i) compreende a ação de um composto de fórmula $Z-PO_3Me_2$, em que Z representa a cadeia intermediária definida anteriormente sobre um dendrímero de saída que representa a função terminal $-(P(=S)Cl_2)$.

[079] Dita reação é efetuada sob agitação, em solução em um solvente polar, aprótico, tal como o THF, o clorofórmio, o diclorometano, a acetonitrila, a acetona, a DMF, de preferência, o THF, na presença de uma base orgânica ou inorgânica, de preferência, de tipo carbonato, tal como o carbonato de cézio, a uma temperatura compreendida entre $-80^{\circ}C$ e $100^{\circ}C$, de preferência, à temperatura ambiente.

(ii) seguida eventualmente, quando X representar H ou M, da etapa que consiste em transformar o dendrímero obtido em (i) que apresenta

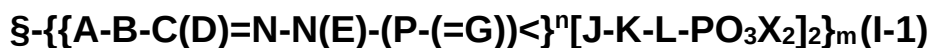
uma terminação $-\text{PO}_3\text{Me}_2$ no dendrímero correspondente que apresenta uma terminação $-\text{PO}_3\text{H}_2$,

- por ação de halogeneto de trimetilsilano, de preferência, o brometo de trimetilsilano (Me_3SiBr), em um solvente orgânico aprótico, polar, tal como o clorofórmio, o diclorometano, a acetonitrila, de preferência a acetonitrila. De preferência, opera-se por adição lenta de halogeneto de trimetilsilano, mantendo a mistura reacional a uma temperatura compreendida entre -80°C e 100°C , de preferência, a cerca de 0°C .

- seguida da ação de MeOH anidro, adicionado à mistura reacional;

(iii) seguida eventualmente, quando X representar M, da etapa que consiste em transformar o dendrímero obtido em (ii) que apresenta uma terminação $-\text{PO}_3\text{H}_2$ no sal do dendrímero correspondente que apresenta uma terminação $-\text{PO}_3\text{M}_2$.

[080] Mais precisamente, de acordo com a presente invenção, quando o dendrímero for de fórmula (I-1)



em que $\S$, A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, L, X, m, n, < são conforme descritos anteriormente,

a etapa (i) compreende a reação sobre o dendrímero correspondente n de fórmula



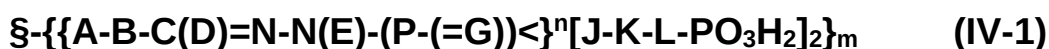
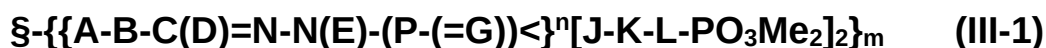
em que Y representa:

- seja $-J-K-L'$, em que L' representa um radical $-\text{CHO}$ ou $-\text{CH}=\text{NR}$;
- seja $-\text{Cl}$;

um composto de fórmula $Z-\text{PO}_3\text{Me}_2$, em que Z representa, respectivamente:

- seja H- quando Y representar $-J-K-L'$;
- seja H-J-K-L quando Y representar Cl ;

(ii) seguida eventualmente, quando X representar H ou M, da etapa que consiste em transformar o dendrímero de fórmula (III-1) obtido em (i) em que X representa um radical metila no dendrímero correspondente de fórmula (I) em que X representa um átomo de hidrogênio, segundo o esquema reacional indicado a seguir:

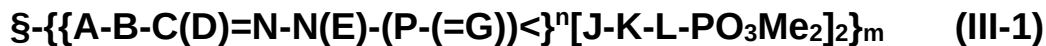
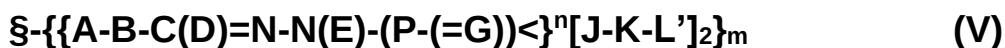


em que $\S$, A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, L, m, n, < são conforme descritos anteriormente,

(iii) seguida eventualmente, quando X representar M, da etapa que consiste em transformar o dendrímero de fórmula (IV) obtido em (ii) no sal correspondente.

[081] O produto de fórmula (III-1) é obtido segundo a etapa (i) por um ou outros dos seguintes métodos:

[082] De acordo com uma primeira alternativa da etapa (i), o produto de fórmula (III-1) é obtido pela seguinte reação:



em que $\S$, A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, L, L', m, n, < são conforme descritos anteriormente.

[083] Dita reação pode ser efetuada por aplicação ou adaptação do método descrito em *J. Org. Chem.* 1997, 62, 4834.

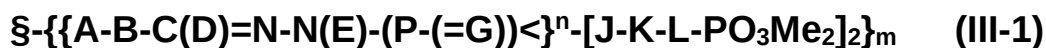
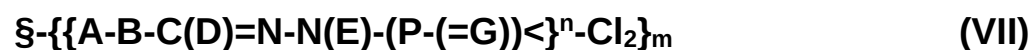
[084] Mais precisamente, dita reação é efetuada sob agitação, eventualmente em solução em um solvente polar, aprótico, tal como o THF, o diclorometano, o clorofórmio ou a acetonitrila, de preferência, sem solvente, na presença de uma base orgânica ou inorgânica, de preferência, nitrogenada, tal

como a trietilamina, a uma temperatura compreendida entre -80°C e 1000°C, de preferência, à temperatura ambiente.

[085] O composto de fórmula (VI) está comercialmente disponível (Aldrich) ou pode ser preparado pelos métodos conhecidos *per se*.

[086] Os dendrímeros de fórmula (V-1) estão comercialmente disponíveis (Aldrich) ou podem ser preparados pelos métodos conhecidos *per se*.

[087] De acordo com uma segunda alternativa, o composto de fórmula (III-1) é obtido de acordo com a seguinte reação:

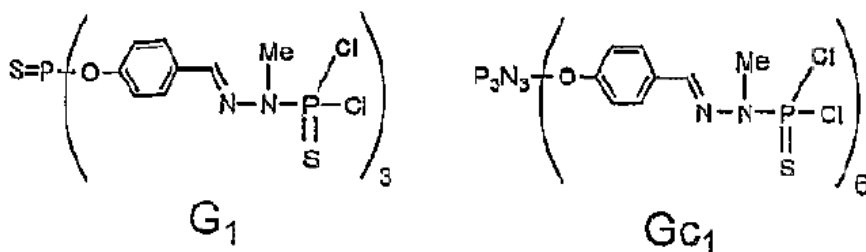


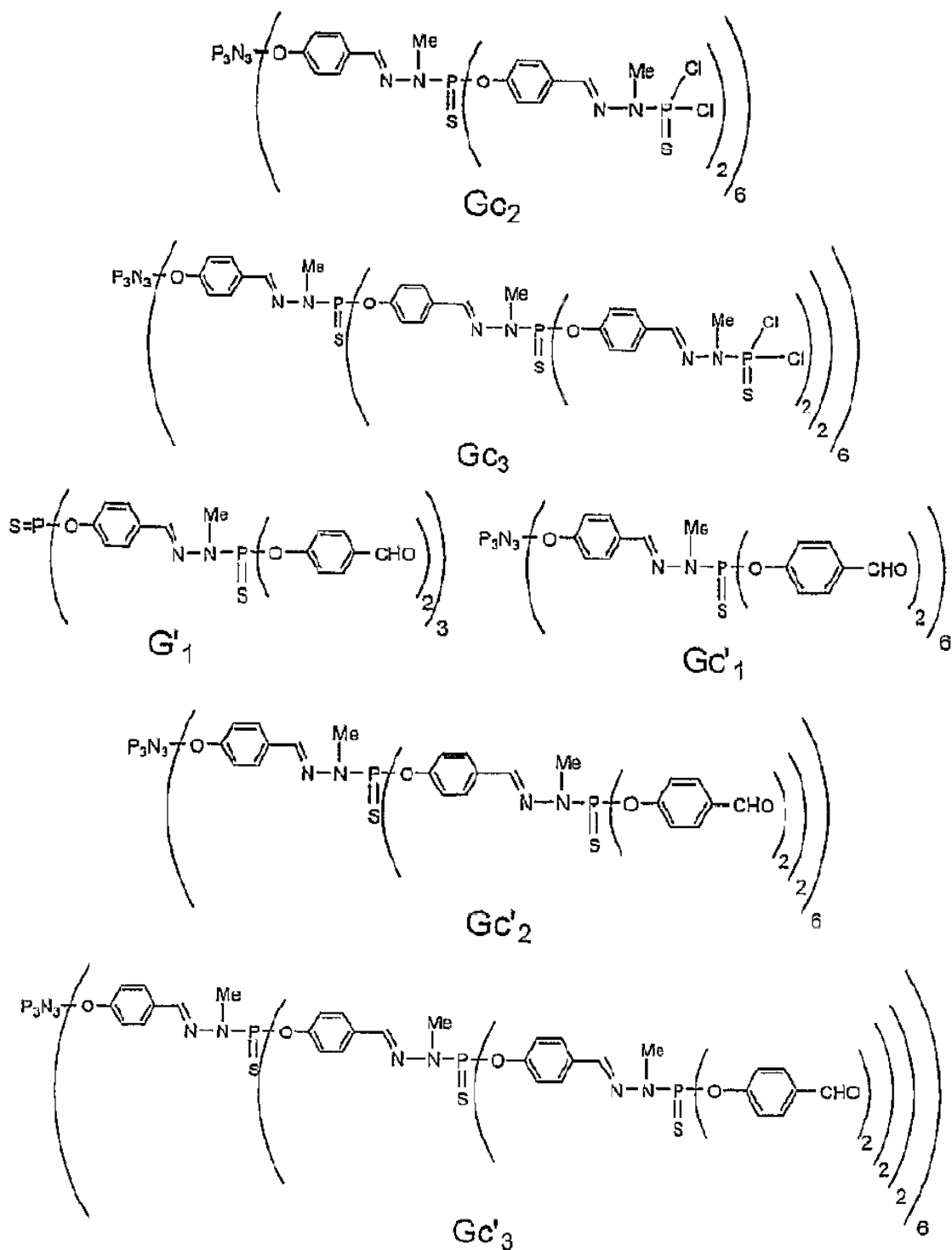
em que $\S$, A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, L, m, n são conforme descritos anteriormente.

[088] Dita reação é efetuada sob agitação, em solução em um solvente polar, aprótico, tal como o THF, o clorofórmio, o diclorometano, a acetonitrila, a acetona, a DMF, de preferência, o THF, na presença de uma base orgânica ou inorgânica, de preferência, de tipo carbonato, tal como o carbonato de cézio, a uma temperatura compreendida entre -80°C e 100°C, de preferência, à temperatura ambiente.

[089] Os dendrímeros de fórmula (VII) estão comercialmente disponíveis (Aldrich) ou podem ser preparados pelos métodos conhecidos *per se*.

[090] Os dendrímeros de fórmula (V) e (VII) podem ser escolhidos, em particular, entre:



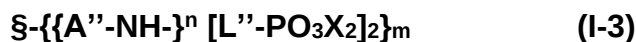


[091] Mais precisamente, quando os dendrímeros de acordo com a presente invenção são representados pela fórmula (I-2) indicada a seguir:



em que S, A', B', C, N, P, X, L'', m, n são conforme descritos anteriormente.

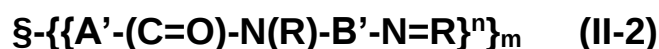
[092] Ou a fórmula (I-3) indicada a seguir:



em que $\S$, A'' , N , P , X , L'' , m , n são conforme descritos anteriormente,

o processo compreende:

a etapa (i) que compreende a reação sobre o dendrímero correspondente n de fórmula:



em que R é um radical >alquila

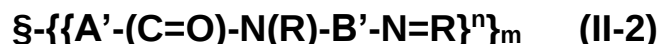
com um composto de fórmula $\text{H-PO}_3\text{Me}_2$ (VI).

[093] Dita reação pode ser efetuada por aplicação ou adaptação do método descrito em *J. Org. Chem.* 1997, 62, 4834.

[094] Mais precisamente, dita reação é efetuada sob agitação, eventualmente em solução em um solvente polar, aprótico, tal como o THF, o clorofórmio, o diclorometano, a acetonitrila, de preferência, sem solvente, na presença de uma base orgânica ou inorgânica, de preferência, nitrogenada, tal como a trietilamina, a uma temperatura compreendida entre -80°C e 100°C , de preferência, à temperatura ambiente.

[095] O composto de fórmula (VI) está comercialmente disponível (Aldrich) ou pode ser preparado pelos métodos conhecidos *per se*.

[096] Os dendrímeros de fórmula:



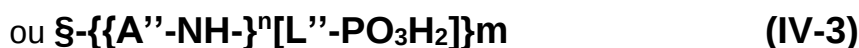
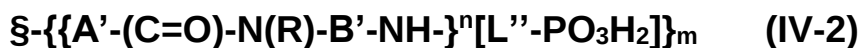
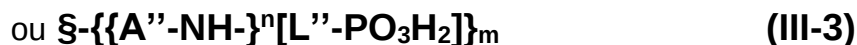
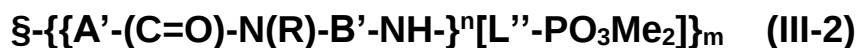
podem ser obtidos a partir dos dendrímeros correspondentes de fórmula:



comerciais, por aplicação ou adaptação de qualquer reação conhecida *per se*, que permita transformar o grupo terminal -NH₂ na função terminal -N=R desejada. Esses métodos, ao alcance do técnico no assunto, já foram descritos, em particular, por Larock et al., (acima).

[097] Os dendrímeros de fórmula (XVI) e (XVII) estão comercialmente disponíveis e podem ser escolhidos, em particular, entre os dendrímeros de tipo DAB ou PAMAM.

(ii) seguida eventualmente, quando X representar H ou M, da etapa que consiste em transformar o dendrímero de fórmula (III-2) ou (III-3) obtido em (i) em que X representa um radical metila no dendrímero correspondente de fórmula (I) em que X representa um átomo de hidrogênio, de acordo com o esquema reacional indicado a seguir:



(iii) seguida eventualmente, quando X representar M, da etapa que consiste em transformar o dendrímero de fórmula (IV) obtido em (ii) no sal correspondente.

[098] Em todos os casos, a reação (ii) é efetuada:

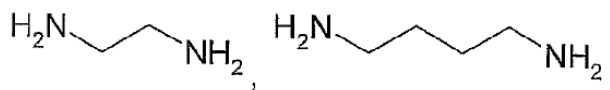
- por ação de halogeneto de trimetilsilano, de preferência, o brometo de trimetilsilano (Me₃SiBr), em um solvente orgânico aprótico, polar, tal como a acetonitrila, o clorofórmio ou o diclorometano, de preferência, a acetonitrila. De preferência, opera-se por adição lenta de halogeneto de trimetilsilano, mantendo a mistura reacional a uma temperatura compreendida entre -80°C e 100°C, de preferência, a cerca de 0°C.

- seguida da ação de MeOH anidro, adicionado à mistura reacional.

[099] Na etapa (iii), os sais de ácidos dos compostos de acordo com a presente invenção podem ser obtidos a partir dos compostos de acordo com a presente invenção que apresentam uma cadeia terminal em que Z representa um átomo de hidrogênio, por aplicação ou adaptação dos processos conhecidos, por adição de uma base. De preferência, opera-se em solução, sob agitação, em um solvente apropriado prótico ou aprótico, apolar, tal como os álcoois, a água, o THF, o diclorometano, o clorofórmio, a acetonitrila, a DMF, a água, de preferência a água, na presença de uma base orgânica ou inorgânica, tal como os hidróxidos, os carbonatos, as bases nitrogenadas, de preferência, o hidróxido de sódio, de lítio ou de potássio, de acordo com o sal desejado.

[0100] Quando são utilizados dendrímeros de partida que apresentam grupos terminais diferentes das funções terminais descritas acima para os dendrímeros de fórmula (II-1), (II-2) ou (II-3), o processo de acordo com a presente invenção compreende a etapa preliminar adicional que permite transformar ditos grupos nas ditas funções desejadas. Por exemplo, no caso de dendrímeros que apresentam grupos terminais de tipo ácido carboxílico ou hidroxila, basta efetuar qualquer reação que permita converter ditos grupos de tipo ácido carboxílico ou hidroxila nas funções de tipo -NH_2 , -CHO , -C=NR ou -PSCl_2 correspondentes aos dendrímeros s de fórmula (II-1), (II-2) ou (II-3). Essas reações são conhecidas pelo técnico no assunto e/ou podem ser efetuadas por aplicação ou adaptação das que foram discutidas por Larock et al. (acima).

[0101] Para se obter um dendrímero de acordo com a presente invenção de geração 0, as reações acima podem ser efetuadas da mesma maneira, operando-se a partir do núcleo que apresenta a funcionalidade desejada. Por exemplo, as reações de geração podem ser efetuadas operando-se a partir de um núcleo PSCl_3 , $\text{P}_3\text{N}_3\text{Cl}_6$, $\text{P}_4\text{N}_4\text{Cl}_8$ ou



[0102] Os compostos de fórmula (VIII) são novos e também fazem, portanto, parte da presente invenção.

[0103] A presente invenção trata também dos compostos de fórmula (VIII):



em que:

Z representa H ou um grupo protetor da função -JH; ditos grupos protetores são conhecidos *per se* e podem ser, em particular, identificados em Greene et al., ou McOmie *et al.*, mencionados acima. De preferência, quando J representar um átomo de oxigênio, Z representa o grupo TBDMS (radical *terc*-butil-dimetil-silila);

J representa um átomo de oxigênio, enxofre, ou um radical -NR-;

K representa um radical -arila-, -heteroarila-, -alquila-, e cada um pode ser eventualmente substituído por um átomo de halogênio ou um radical -NO₂, NRR', -CN, -CF₃, -OH, -alquila, -arila, -aralquila.

L representa uma cadeia hidrocarbonada com 1 a 6 membros, linear ou ramificada, sendo que cada um dos ditos membros pode eventualmente ser escolhido entre um heteroátomo, de preferência, o nitrogênio, e/ou contém eventualmente uma ou mais ligações duplas ou triplas, e cada um dos ditos membros pode eventualmente ser substituído por um ou mais substituintes escolhido(s) entre -OH, NRR', -O-alquila, -alquila, -Hal, -NO₂, -CN, -CF₃, -arila, -aralquila.

[0104] R, R', idênticos ou diferentes representam, independentemente um do outro, um átomo de hidrogênio ou um radical -alquila, -arila, -aralquila.

[0105] De preferência, na fórmula (VIII) acima, J representa um

átomo de oxigênio.

[0106] De preferência, na fórmula (VIII) acima, K representa um núcleo fenila, eventualmente substituído; de maior preferência, K representa um núcleo fenila não-substituído.

[0107] De preferência, na fórmula (VIII) acima, L representa um radical -alquila-, eventualmente substituído por um radical -OH, ou um radical -alquenila; de maior preferência, L representa um radical -alquila-.

[0108] Os compostos de fórmula (VIII) podem ser obtidos da seguinte maneira:



em que Z, J, K, L são conforme descritos anteriormente, Hal representa um átomo de halogênio, de preferência, o bromo.

[0109] No caso de, na fórmula (VIII), Z = H, o produto de fórmula (VIII) é obtido a partir do produto de fórmula (VIII) em que Z é um grupo protetor, por aplicação ou adaptação de qualquer método conhecido de desproteção do grupo protetor Z, em particular, os descritos em Greene et al., ou McOrmie et al., (acima). Em particular, no caso de J = O e Z = TBDMS, opera-se por ação de fluoreto de tetrabutilamônio, de preferência, 2 equivalentes, sob agitação, em solução em um solvente polar, aprótico, tal como o THF, o clorofórmio, o diclorometano, a acetonitrila, a DMF, de preferência, o THF, a uma temperatura compreendida entre -80°C e 100°C, de preferência, à temperatura ambiente.

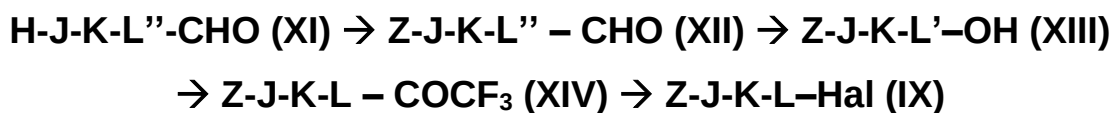
[0110] O produto de fórmula (VIII) em que Z é um grupo protetor é obtido a partir do produto de fórmula (IX) por aplicação ou adaptação da reação de Arbuzow descrita, em particular, em *B.A. Arbuzow, Pure appl. Chem.*, 1964, 9, 307, ou qualquer reação equivalente. Em particular, se faz com que o produto de fórmula (IX) reaja na presença de trimetilfosfito de fórmula:

P(OMe)₃ (X)

sob agitação, em solução em um solvente polar, aprótico, tal como o THF, o clorofórmio, o diclorometano, acetonitrila, de preferência, sem solvente, a uma temperatura compreendida entre -80°C e 150°C, de preferência, a cerca de 80°C.

[0111] O produto de fórmula (IX) pode ser obtido por aplicação ou adaptação do método descrito por Olszewski et al., em *J. Org. Chem.* 1994, 59, 4285-4296.

Em particular, pode-se operar da seguinte maneira:



em que Z, J, K, L, Hal são conforme descritos acima e L'' representa um radical correspondente a L em que um átomo de hidrogênio e de carbono foram formalmente eliminados.

[0112] O produto de fórmula (IX) é obtido a partir do produto de fórmula (XIV) por aplicação ou adaptação de qualquer reação conhecida de substituição do grupo trifluoroacetato por um átomo de halogênio, em particular o bromo, por exemplo, por ação de LiBr sob agitação, em solução em um solvente polar, aprótico, tal como o THF, o clorofórmio, o diclorometano, a acetonitrila, a DMF, de preferência, o THF, ao refluxo, durante um tempo necessário para a obtenção de um rendimento aceitável da reação, por exemplo entre 5 e 20 horas.

[0113] O produto de fórmula (XIV) é obtido a partir do produto de fórmula (XIII) por aplicação ou adaptação de qualquer reação conhecida de substituição da função hidróxi por um radical trifluoroacetato, em particular, por ação do anidrido trifluoroacético (CF₃CO)₂O sob agitação, em solução em um solvente polar, aprótico, tal como o THF, o clorofórmio, o diclorometano, a acetonitrila, a DMF, de preferência, o THF, ao refluxo, durante um tempo

necessário para a obtenção de um rendimento aceitável da reação, por exemplo, entre 5 minutos e 5 horas.

[0114] O produto de fórmula (XIII) é obtido a partir do produto de fórmula (XII) por aplicação ou adaptação de qualquer reação conhecida de redução da função aldeído em função hidróxi, em particular, por ação de um agente redutor tal como NaBH_4 ou qualquer agente equivalente, em solução em um solvente polar, prótico ou aprótico, tal como o éter, o THF, os álcoois, a água, de preferência, a mistura THF/EtOH (5/1), ao refluxo, durante um tempo necessário para a obtenção de um rendimento aceitável da reação, por exemplo, entre 1 hora e 10 dias.

[0115] O produto de fórmula (XII) é obtido a partir do produto de fórmula (XI) por aplicação ou adaptação de qualquer reação conhecida de proteção da função -JH por um grupo protetor Z ou qualquer outro grupo protetor apropriado, por aplicação ou adaptação dos métodos descritos por Green et al., ou Wuts et al., mencionados acima. No caso de proteção por TBDMS, atua-se, em particular, por ação de Cl-TBDMS (XV) sob agitação, em solução em um solvente polar, aprótico, tal como o THF, o clorofórmio, o diclorometano, a acetonitrila, a DMF, de preferência, o diclorometano, na presença de uma base tal como a trietilamina (2 equivalentes), a uma temperatura compreendida entre -80°C e 100°C , de preferência, à temperatura ambiente.

[0116] O produto de fórmula (XI) é comercial e pode ser, em particular, obtido junto à Aldrich.

[0117] Na descrição do processo acima, dois grupos são denominados “correspondentes” quando estiverem respectivamente incluídos em um produto de saída e de entrada, e sua estrutura for idêntica e puder ser

deduzida a partir da outra.

[0118] Eventualmente, dito processo pode ainda compreender a etapa que consiste em isolar o produto obtido ou o produto final formado de modo intermediário ao final das etapas (i), (ii) ou (iii).

[0119] O composto assim preparado pode ser recuperado a partir da mistura reacional pelos meios tradicionais. Por exemplo, os compostos podem ser recuperados destilando-se o solvente da mistura reacional ou, se necessário, depois da destilação do solvente da mistura da solução, despejando-se o resto na água, seguindo-se uma extração com um solvente orgânico imiscível em água e destilando-se o solvente do extrato. Além disso, o produto pode, se for o caso, ser ainda mais purificado por diversas técnicas, tais como a recristalização, a reprecipitação ou as diversas técnicas de cromatografia, em particular, a cromatografia em coluna ou a cromatografia em camada delgada preparativa.

[0120] Deve-se notar que os compostos úteis de acordo com a presente invenção podem conter centros assimétricos. Ditos centros assimétricos podem estar independentemente em configuração R ou S. O técnico no assunto notará que alguns compostos úteis de acordo com a presente invenção podem também apresentar uma isomeria geométrica. Deve-se compreender que a presente invenção compreende isômeros geométricos individuais e estereoisômeros e misturas desses, inclusive misturas racêmicas, dos compostos de fórmula (I) acima. Ditos isômeros podem ser separados de suas misturas, por aplicação ou adaptação de processos conhecidos, por exemplo, técnicas de cromatografia ou técnicas de recristalização, ou são preparados separadamente a partir dos isômeros apropriados de seus intermediários.

[0121] Para os fins deste texto, deve ficar entendido que as formas tautoméricas estão compreendidas na citação de um grupo dado, por exemplo, tio/mercapto ou óxi/hidróxi.

[0122] Os compostos úteis de acordo com a presente invenção podem ser facilmente preparados ou formados a partir do processo da presente invenção, em forma de solvatos (por exemplo, hidratos). Os hidratos dos compostos úteis de acordo com a presente invenção podem ser facilmente preparados pela recristalização de uma mistura de solvente aquoso/orgânico, utilizando-se solventes orgânicos, tais como dioxano, tetrahidrofurano, ou metanol.

[0123] Os produtos de base ou os intermediários podem ser preparados pela aplicação ou a adaptação de processos conhecidos, como por exemplo, processos tais como descritos nos Exemplos de referência ou suas equivalências químicas evidentes.

[0124] Os inventores descobriram que os dendrímeros de acordo com a presente invenção apresentam propriedades particularmente vantajosas de tratamento de superfície, em particular, as superfícies metálicas ou à base de silício ou à base de óxido, tais como a sílica, os óxidos de titânio, zircônio, etc. Eles podem também ser utilizados a título de aditivo em qualquer composição destinada ao contato ou ao tratamento de ditas superfícies por exemplo, a título de agente anticorrosivo, agente lubrificante, agente antitártaro ou agente ignífugo, em particular para polímeros plásticos.

EXEMPLOS

GENERALIDADES

[0125] As reações foram realizadas sob atmosfera de argônio

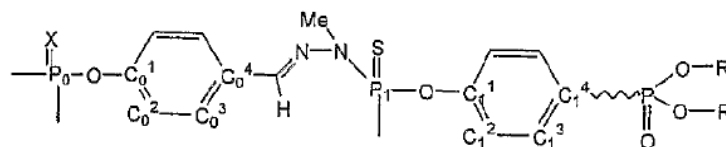
seco (argônio U, *Air Liquide*). Os solventes indicados a seguir foram secos e destilados sob argônio imediatamente antes do uso de acordo com as técnicas descritas por Perrin e al., *Purification of Laboratory Chemicals*, 3ª edição, Press P., Ed.: Oxford, 1988, tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrila, pentano, tolueno, éter dietílico, clorofórmio, trietilamina, piridina.

[0126] As cromatografias em camada fina foram realizadas sobre placas de alumínio revestidas de sílica de tipo Merck Kieselgel 60F₂₅₄.

[0127] Os espectros de NMR foram registrados com aparelhos Brüker (AC200, AM250, DPX 300). Os deslocamentos químicos estão expressos em parte por milhão (ppm) em relação ao ácido fosfórico a 85% em água para o NMR ³¹P e em relação ao tetrametilsilano para a NMR ¹H e ¹³C. Foram utilizadas as seguintes abreviações para expressar a multiplicidade dos sinais: "s" indica simples (singlet), "d" indica duplo (doublet), "dl" indica duplo amplo (doublet large), "dd" indica dupla de duplas (doublet dédoublé), "sist. AB" indica sistema AB (système AB), "t" indica triplo (triplet), "td" indica dupla de triplas (triplet dédoublé), "q" indica quádruplo (quadruplet), "hept" indica heptuplo (heptuplet), "m" indica múltiplo (multiplet non résolu).

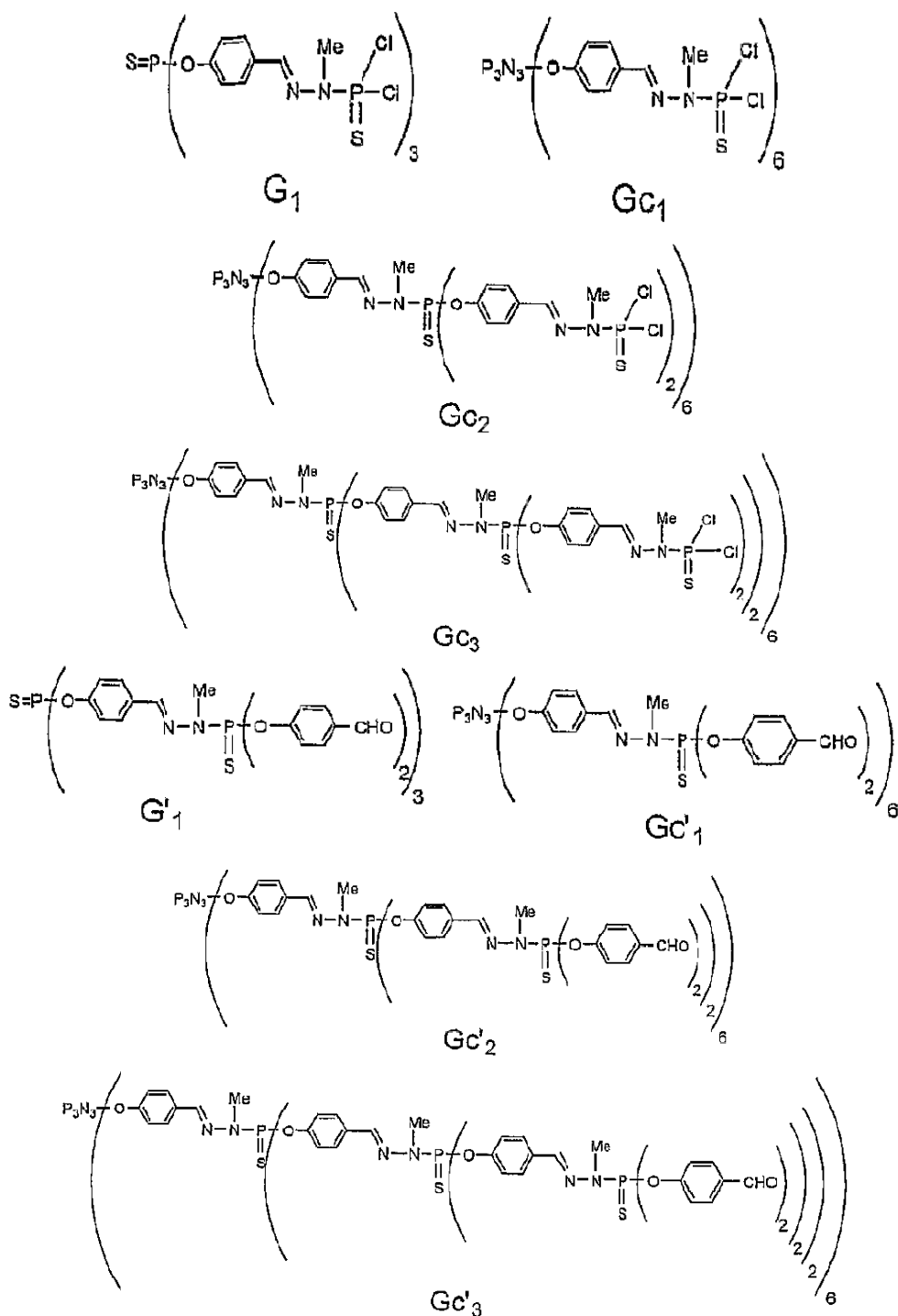
[0128] A espectroscopia vibracional no infravermelho foi realizada com um espectrômetro Perkin Elmer FT 1725x. A espectroscopia UV-visível foi realizada com um aparelho HP 4852A. As medidas termogravimétricas foram realizadas com um aparelho Netzch DSC 204 ou Setaram TGA 92-16.18.

NUMERAÇÃO UTILIZADA PARA A ATRIBUIÇÃO EM NMR



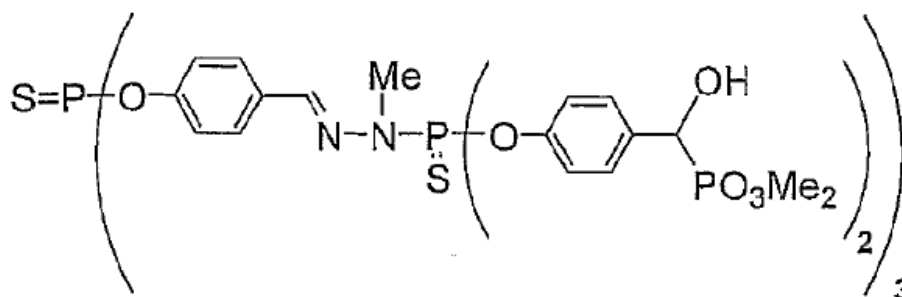
R = Me, H, Na

Exemplo de numeração para um dendrímero de primeira geração

ESTRUTURAS DOS DIFERENTES DENDRÍMEROS UTILIZADOS COMO PRODUTO DE SAÍDA**EXEMPLO 1****SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE PRIMEIRA GERAÇÃO (NÚCLEO P = S) COM****EXTREMIDADES α -HIDROXIDIMETILFOSFONATO**

[0129] O dendrímero G'_1 (0,14 mmol, 200 mg) foi colocado em

solução em 0,2 ml de THF com trietilamina destilada (0,126 mmol, 4,5 μ L), e dimetilfosfito (1,26 mmol, 115 μ L). Deixou-se a mistura durante 12 horas com uma agitação magnética. A pasta obtida foi lavada a seguir com uma mistura THF/Et₂O: 1/1, para gerar um pó branco. O produto final foi isolado com um rendimento final de 72%.



[0130] NMR ³¹P-{¹H} (DMSO d₆): δ = 27,10 (s, P(O)(O-CH₃)₂), 56,10 (s, Po), 65,91 (s, P₁) ppm.

[0131] NMR ¹H (DMSO d₆): δ = 3,34 (d, ³J_{HP} = 9,8 Hz, 9H, CH₃-N-P₁), 3,52 (d, 18H, ³J_{HP} = 10,3 Hz, P(O)-O-CH₃), 3,57 (d, 18H, ³J_{HP} = 11,6 Hz, P(O)-O-CH₃), 5,01 (dd, ³J_{HH} = 4,5 Hz, ²J_{HP} = 13,0 Hz, 6H, CH-P(O)), 6,33 (dd, ³J_{HH} = 5,6 Hz, ³J_{HP} = 15,7 Hz, 6H, OH), 7,18-7,93 (m, 39H, H_{arom}, CH=N) ppm.

[0132] NMR ¹³C-{¹H} (DMSO d₆): δ = 33,9 (d, ²J_{CP} = 12,1 Hz, CH₃-N-P₁), 53,7 (d, ²J_{CP} = 6,8 Hz, CH₃-O-P(O)), 54,2 (d, ²J_{CP} = 7,0 Hz, CH₃-O-P(O)), 70,0 (d, ¹J_{CP} = 162,8 Hz, C-OH), 121,3 (s amplo, C₁²), 122,4 (d, ³J_{CP} = 3,8 Hz, C₀²), 129,4 (s, C₀³), 129,8 (d, ³J_{CP} = 5,6 Hz, C₁³), 133,6 (s, C₀⁴), 136,4 (s, C₁⁴), 141,4 (d, ³J_{CP} = 14,5 Hz, CH=N), 150,3 (dd, ⁵J_{CP} = 3,4 Hz, ²J_{CP} = 6,6 Hz, C₁¹), 151,4 (d, ²J_{CP} = 8,0 Hz, C₀¹) ppm.

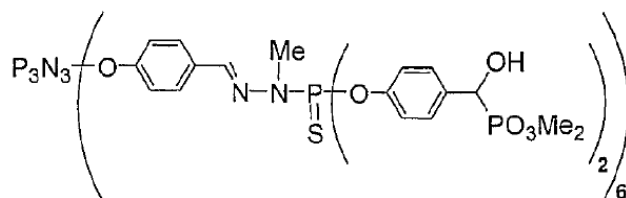
EXEMPLO 2

SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE PRIMEIRA GERAÇÃO (NÚCLEO P₃N₃) COM

EXTREMIDADES α -HIDROXIDIMETILFOSFONATO

[0133] Colocou-se 1 g de Gc'1 (0,35 mmol) em solução em 1 ml de THF e adicionou-se a seguir trietilamina destilada (10 μ L, ou seja 0,84.10⁻³ mol),

e o dimetilfosfito (382 μL , ou seja $4,2 \cdot 10^{-3}$ mol) (1 equiv. por $-\text{CHO}$). Deixou-se a mistura durante 12 horas sob agitação. A pasta obtida foi lavada a seguir com uma mistura THF/ Et_2O : 1/1, para gerar um pó branco. O produto final foi isolado com um rendimento final de 72%.



[0134] NMR $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (DMSO d_6): δ = 11,46 (s, P_0), 27,10 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{CH}_3)_2$), 66,07 (s, P_1) ppm.

[0135] NMR ^1H (DMSO d_6): δ = 3,35 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,5 Hz, 18H, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$), 3,54 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,3 Hz, 36H, $\text{P}(\text{O})\text{-O-CH}_3$), 3,59 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,4 Hz, 36H, $\text{P}(\text{O})\text{-O-CH}_3$), 5,01 (dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 5,2 Hz, $^2J_{\text{HP}}$ = 13,5 Hz, 12H, $\text{CH-P}(\text{O})$), 6,41 (dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 5,6 Hz, $^3J_{\text{HP}}$ = 15,5 Hz, 12H, OH), 7,18-7,93 (m, 78H, H_{arom} , CH=N) ppm.

[0136] NMR $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (DMSO d_6): δ = 32,8 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 11,9 Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$), 52,7 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,9 Hz, $\text{CH}_3\text{-O-P}(\text{O})$), 53,2 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,9 Hz, $\text{CH}_3\text{-O-P}(\text{O})$), 68,2 (d, $^1J_{\text{CP}}$ = 162,3 Hz, C-OH), 120,4 (s amplo, C_1^2), 120,8 (s, C_0^2), 128,2 (s, C_0^3), 128,7 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 5,7 Hz, C_1^3) 132,0 (s, C_0^4), 135,5 (s, C_1^4), 140,2 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 13,8 Hz, CH=N), 149,4 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,3 Hz, C_1^1) 150,5 (s, C_0^1) ppm.

[0137] IR: Ausência de $\nu(\text{CHO})$ a 1670 cm^{-1} ; $\nu(\text{OH})$ a 3271 cm^{-1} .

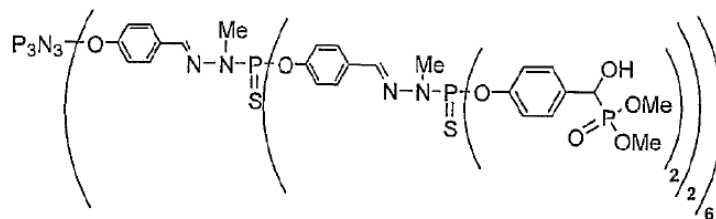
EXEMPLO 3

SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE SEGUNDA GERAÇÃO COM EXTREMIDADES

α -HIDROXIDIMETILFOSFONATO

[0138] O dendrímero Gc'_2 (0,146 mmol, 1g) foi colocado em solução em 1 ml de THF com trietilamina destilada (1,3 mmol, 15 μL), e dimetilfosfito (3,5 mmol, 319 μL). Deixou-se a mistura durante 12 horas com uma agitação magnética. A pasta obtida foi lavada a seguir com uma mistura THF/ Et_2O : 1/1, para gerar um pó branco. O produto final foi isolado com um

rendimento final de 80%.



[0139] NMR $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (DMSO d_6): $\delta = 11,7$ (s, P_0), 27,10 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{CH}_3)_2$), 66,1 (s amplo, $\text{P}_{1,2}$) ppm.

[0140] NMR ^1H (DMSO d_6): $\delta = 3,29$ (d amplo, $^3J_{\text{HP}} = 9,2$ Hz, 54H, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$, $\text{CH}_3\text{-N-P}_2$), 3,49 (d, $^2J_{\text{CP}} = 10,9$ Hz, 72H, $\text{P}(\text{O})\text{-O-CH}_3$), 3,55 (d, $^2J_{\text{CP}} = 10,6$ Hz, 72H, $\text{P}(\text{O})\text{-O-CH}_3$), 5,00 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5,4$ Hz, $^2J_{\text{HP}} = 15,7$ Hz, 24H, $\text{CH-P}(\text{O})$), 6,30 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5,4$ Hz, $^2J_{\text{HP}} = 15,7$ Hz, 24H, OH), 7,0-8,0 (m, 186H, H_{arom} , CH=N) ppm.

[0141] NMR $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO d_6): $\delta = 32,8$ (d amplo, $^2J_{\text{CP}} = 11,3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_{1,2}$), 52,7 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-O-P}(\text{O})$), 53,2 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-O-P}(\text{O})$), 68,2 (d, $^1J_{\text{CP}} = 163,0$ Hz, C-OH), 120,4 (s amplo, C_2^2), 120,8 (s amplo, C_0^2), 121,4 (s, C_1^2), 128,2 (s, C_0^3), 128,2 (s, C_1^3), 128,7 (d, $^3J_{\text{CP}} = 3,7$ Hz, C_2^3), 132,1 (s, C_0^4), 132,1 (s, C_1^4), 135,4 (s, C_2^4), 140,2 (s amplo, $\text{CH=N-N}(\text{Me})\text{-P}_{1,2}$), 149,4 (d, $^2J_{\text{CP}} = 3,8$ Hz, C_2^1) 150,4 (s, C_0^1) 150,7 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,4$ Hz, C_1^1) ppm.

[0142] IR: Ausência de $\nu(\text{CHO})$ a 1670 cm^{-1} ; $\nu(\text{OH})$ a 3271 cm^{-1} .

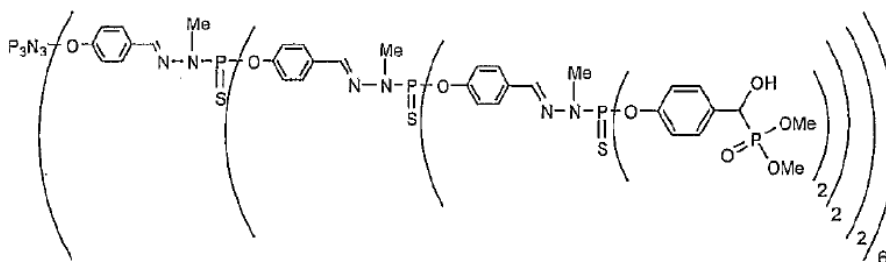
EXEMPLO 4

SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE TERCEIRA GERAÇÃO COM EXTREMIDADES

α -HIDROXIDIMETILFOSFONATO

[0143] O dendrímero Gc'_3 ($1,35 \cdot 10^{-2}$ mmol, 0,2 g) foi colocado em solução em 0,2 ml de THF com trietilamina destilada (0,8 mmol, 10 μL), e dimetilfosfito (0,648 mmol, 59 μL). Deixou-se a mistura durante 12 horas com uma agitação magnética. A pasta obtida foi lavada a seguir com uma mistura THF/ Et_2O : 1/1, para gerar um pó branco. O produto final foi isolado com um

rendimento final de 85%.



[0144] NMR $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (DMSO d_6): δ = 11,7 (s, P_0), 28,6 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{CH}_3)_2$) 66,4 (s amplo, $\text{P}_{1,2,3}$) ppm.

[0145] NMR ^1H (DMSO d_6): δ = 3,40 (d amplo, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,7 Hz, 126H, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$, $\text{CH}_3\text{-N-P}_2$, $\text{CH}_3\text{-N-P}_3$), 3,60 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 13,15 Hz, 144H, $\text{P}(\text{O})\text{-O-CH}_3$), 3,65 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 13,16 Hz, 144H, $\text{P}(\text{O})\text{-O-CH}_3$), 5,10 (dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 4,3 Hz, $^2J_{\text{HP}}$ = 15,3 Hz, 48H, $\text{CH-P}(\text{O})$), 6,4 (dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 4,3 Hz, $^2J_{\text{HP}}$ = 15,3 Hz, 48H, OH), 7,0-8,1 (m, 402H, H_{arom} , CH=N) ppm.

[0146] NMR $^{13}\text{C-CH}$ (DMSO d_6): δ = 32,8 (s amplo, $\text{CH}_3\text{-N-P}_{1,2,3}$), 52,7 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,3 Hz, $\text{CH}_3\text{-O-P}(\text{O})$), 53,2 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 7,4 Hz, $\text{CH}_3\text{-O-P}(\text{O})$), 68,1 (d, $^1J_{\text{CP}}$ = 162,8 Hz, C-OH), 119,5 (s, C_1^2), 120,4 (s amplo, C_3^2 , C_0^2), 121,4 (s, C_2^2), 128,3 (s amplo, C_0^3 , C_1^3 , C_2^3), 128,6 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 4,2 Hz, C_3^3), 132,1 (s, C_0^4 , C_1^4 , C_2^4), 135,5 (s, C_3^4), 140,2 (s amplo, $\text{CH=N-N}(\text{Me})\text{-P}_{1,2,3}$), 149,4 (s, d, $^2J_{\text{CP}}$ = 8,3 Hz, C_3^1), 150,6 (s amplo, C_0^1 , C_1^1 , C_2^1) ppm.

[0147] IR: Ausência de $\nu(\text{CHO})$ a 1670 cm^{-1} ; $\nu(\text{OH})$ a 3271 cm^{-1} .

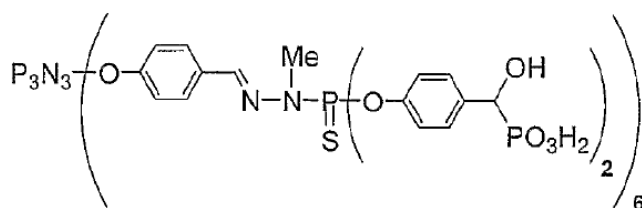
EXEMPLO 5

SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE PRIMEIRA GERAÇÃO COM EXTREMIDADES ÁCIDO

α -HIDROXIFOSFÔNICO

[0148] O dendrímérico de primeira geração ($4,78 \cdot 10^{-2}$ mmol, 200 mg) com extremidades α -hidroxidimetilfosfonato foi colocado em suspensão em acetonitrila (4 mL), bem como trietilamina (0,575 mmol, 20,5 μL) a 0°C . Em seguida, o brometo de trimetilsilano (1,72 mmol, 229 μL) foi adicionado lentamente a 0°C , o conjunto voltou lentamente à temperatura ambiente

durante 6 horas. A seguir, adicionou-se metanol anidro (1 mL). Após 2 horas de agitação, a mistura reacional foi seca sob pressão reduzida. A seguir, o pó foi colocado em suspensão em um mínimo de água durante 30 minutos com forte agitação. Após filtração, o produto foi seco e lavado abundantemente com éter. De preferência, para obter um dendrímero solúvel, o dendrímero final não deve estar totalmente dessolvatado. O produto final foi isolado com um rendimento final de 51%.



[0149] NMR $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (DMSO d_6): $\delta = 11,40$ (s, P_0), $22,0$ (m, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$), $66,05$ (s, P_1) ppm.

[0150] NMR ^1H (DMSO d_6): $\delta = 3,29$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,5$ Hz, 18H , $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$), $4,67$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 13,9$ Hz, 12H , -CH-OH), $4,7\text{-}5,7$ (m, 36H , -OH), $7,0\text{-}8,0$ (m, 78H , H_{arom} , CH=N) ppm.

[0151] NMR $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (DMSO d_6): $\delta = 32,9$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 15,7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$), $69,5$ (d, $^1J_{\text{CP}} = 163,5$ Hz, C-OH), $120,0$ (s amplo, C_1^2), $120,7$ (s, C_0^2), $128,2$ (s, C_0^3), $128,6$ (s, C_1^3), $132,0$ (s, C_0^4), $137,1$ (s, C_1^4), $140,2$ (s amplo, CH=N), $148,8$ (s, C_1^1), $150,4$ (s, C_0^1) ppm.

[0152] IR: Ausência de $\nu(\text{CHO})$ a 1670 cm^{-1} ; $\nu(\text{OH})$ a 3271 cm^{-1} .

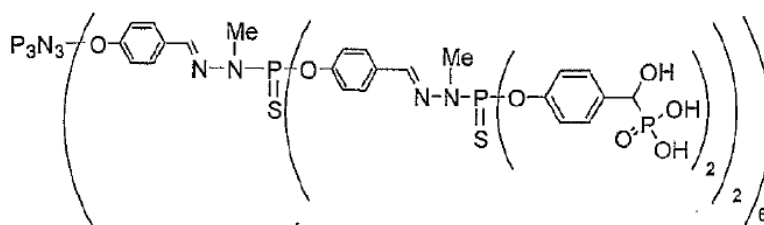
EXEMPLO 6

SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE SEGUNDA GERAÇÃO COM EXTREMIDADES

ÁCIDO α -HIDROXIFOSFÔNICO

[0153] O dendrímero de segunda geração ($3,16 \cdot 10^{-2}$ mmol, 300 mg) com extremidades α -hidroxidimetilfosfonato foi colocado em suspensão em acetonitrila ($1,5\text{ mL}$), bem como trietilamina ($0,86\text{ mmol}$, $30\text{ }\mu\text{L}$) a 0°C . A seguir, o brometo de trimetilsilano ($2,3\text{ mmol}$, $304\text{ }\mu\text{L}$) foi adicionado lentamente a 0°C ,

o conjunto voltou lentamente à temperatura ambiente durante 6 horas. A seguir, adicionou-se metanol anidro (1 mL). Após 2 horas de agitação a mistura reacional foi seca sob pressão reduzida. A seguir, o pó foi colocado em suspensão em um mínimo de água durante 30 minutos com forte agitação. Após filtração, o produto foi seco e lavado abundantemente com éter. De preferência, se um produto solúvel for desejado, o dendrímero final não deve estar totalmente dessolvatado. O produto final foi isolado com um rendimento final de 62%.



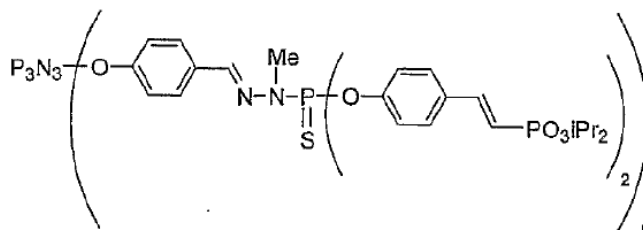
[0154] NMR ^{31}P -{ ^1H } (DMSO d_6): δ = 11,9 (s, P_0), 21,5 (m, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$), 66,00 (s amplo, $\text{P}_{1,2}$) ppm.

[0155] NMR ^1H (DMSO d_6): δ = 3,06 (s amplo, 54H, $\text{CH}_3\text{-N-P}_{1,2}$), 4,66 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 14,0 Hz, 24H, -CH-OH), 3,7-5,2 (m, 72H, -OH), 6,7-8,0 (m, 186H, H_{arom} , CH=N) ppm.

[0156] NMR ^{13}C -{ ^1H } (DMSO d_6): δ = 33,6 (s amplo, $\text{CH}_3\text{-N-P}_{1,2}$), 70,2 (d, $^1J_{\text{CP}}$ = 158,5 Hz, C-OH), 121,0 (s amplo, C_2^2 , C_0^2), 122,0 (s, C_1^2) 129,5 (s amplo, C_0^3 , C_1^3 , C_2^3), 132,8 (s, C_0^4 , C_1^4), 137,4 (s, C_2^4), 141,0 (s amplo, CH=N), 149,8 (s amplo, C_2^1) 151,2 (s amplo, C_0^1 , C_1^1) ppm.

[0157] IR: Ausência de $\nu(\text{CHO})$ a 1670 cm^{-1} ; $\nu(\text{OH})$ a 3271 cm^{-1} .

[0158] Os derivados com terminações ácido fosfônico podem ser obtidos por aplicação ou adaptação desse método a partir dos compostos dos exemplos 1 a 5 e 8 a 10 que apresentam um grupo fosfonato. Essa reação não funciona a partir do composto que apresenta um grupo diisopropila fosfonato do exemplo 7.

EXEMPLO 7**SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE PRIMEIRA GERAÇÃO COM TERMINAÇÕES****VINIL-DIISOPROPILOSFONATOS**

[0159] O tetraisopropilmetileno-gem-difosfonato (3 mmol) bem como o hidreto de sódio (3 mmol, 75 mg) foram colocados em solução em 2 mL de THF destilado. Essa solução foi deixada sob forte agitação durante 2 horas à temperatura ambiente. Depois de terminada a liberação de hidrogênio, ela foi adicionada lentamente sobre o dendrímero Gc₁ (0,17 mmol, 500 mg) que foi previamente colocado em solução em 3 mL de THF destilado. A adição foi efetuada a 0°C, e a seguir deixou-se a mistura voltar à temperatura ambiente durante uma noite. O sólido branco foi então lavado com uma mistura pentano/éter 1/1 de modo a retirar o excesso de tetraisopropilmetileno-gem-difosfonato. A seguir, o dendrímero foi colocado em suspensão no mínimo de água, a solução turva obtida foi centrifugada. Um pó branco foi recuperado após centrifugação, mas pode ser às vezes necessário repetir uma segunda vez a operação (centrifugação) sempre com o mínimo de água. O produto final foi isolado com um rendimento final de 55%.

[0160] NMR ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 11,66 (s, P₀); 65,73 (s, P₁); 20,31 (s, P=O) ppm.

[0161] NMR ¹H (CDCl₃): δ = 1,26 (d, ³J_{HH} = 6,2 Hz, 72H, CH₃-CH); 1,32 (d, ³J_{HH} = 6,2 Hz, 72H CH₃-CH); 3,27 (d, ³J_{HP} = 10,4 Hz, 18H, N-Me); 4,66 (hept, ³J_{HH} = 5,9 Hz, 24H, O-CH-(CH₃)₂); 6,14 (dd, ³J_{HH trans} = ²J_{HP(O)} = 17,1 Hz, 12H, -CH=CH-P(O)); 6,9-7,7 (m, 90H, CH_{arom}, CH=N, CH=CH-P(O)) ppm.

[0162] NMR ¹³C-{¹H} (CDCl₃): δ = 24,0 (d, ³J_{CP} = 5,0 Hz, CH₃-CH);

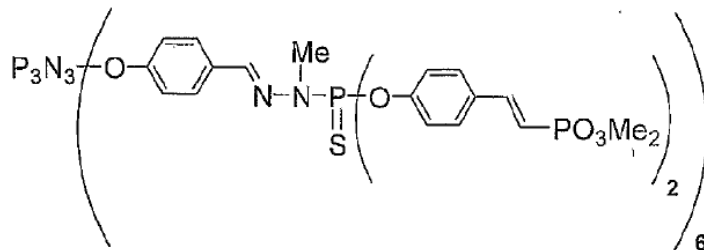
32,9 (d, $^2J_{CP} = 12$ Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$); 70,5 (d, $^2J_{CP} = 5,0$ Hz, $-\text{O}-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_3$); 116,1 (d, $^1J_{CP} = 192,52$ Hz, $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{P}(\text{O})(\text{OiPr})_2$); 121,4 (s amplo, C_0^2); 121,8 (d, $^3J_{CP} = 4,9$ Hz, C_1^2); 128,3 (s, C_0^1), 129,0 (s, C_1^3); 132,2 (d, $^3J_{CP} = 18,7$ Hz, C_1^4); 132,7 (s, C_0^4); 139,0 (d, $^3J_{CP} = 14,46$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$); 146,3 (d, $^2J_{CP} = 6,3$ Hz, $-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{P}(\text{O})(\text{OiPr})_2$); 151,3 (s amplo, C_0^1); 151,6 (d, $^2J_{CP} = 5,7$ Hz C_1^1); ppm.

EXEMPLO 8

SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE PRIMEIRA GERAÇÃO COM TERMINAÇÕES

VINIL-DIMETILFOSFONATOS

[0163] O tetrametilmetileno-gem-difosfonato (11,7 mmol, 2,7 g) bem como o hidreto de sódio (11,7 mmol, 281 mg) foram colocados em solução em 10 mL de THF destilado. Essa solução foi deixada sob forte agitação durante 2 horas à temperatura ambiente. Depois de terminada a liberação de hidrogênio, ela foi adicionada lentamente sobre o dendrímero Gc'2 (0,7 mmol, 1 g) que foi previamente colocado em solução em 5 mL de THF destilado. A adição foi efetuada a 0°C e a seguir deixou-se a mistura retornar à temperatura ambiente durante uma noite. O sólido branco foi então lavado com uma mistura pentano/éter 1/1 de modo a retirar o excesso de tetrametilmetileno-gem-difosfonato. A seguir, o dendrímero foi colocado em suspensão no mínimo de água, a solução turva obtida foi centrifugada. Um pó branco foi recuperado depois da centrifugação, mas pode ser às vezes preciso repetir uma segunda vez a operação (centrifugação) sempre com o mínimo de água. O produto final foi isolado com um rendimento final de 63%.



[0164] NMR $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 11,7$ (s, P_0); 65,5 (s, P_1); 25,43

(s, P=O) ppm.

[0165] NMR ^1H (CDCl_3): δ = 3,27 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 9,5 Hz, 18H, N-Me); 3,72 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,6 Hz, O-CH₃); 6,08 (dd, $^3J_{\text{HH trans}}$ = $^2J_{\text{HP(O)}}$ = 16,9 Hz, 12H, -CH=CH-P(O)); 6,9-7,8 (m, 90H, CH_{arom} , CH=N, -CH=CH-P(O)) ppm.

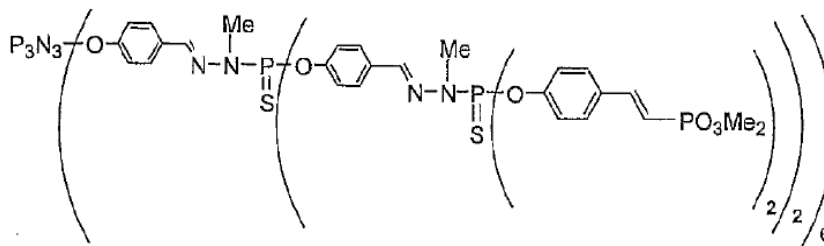
[0166] NMR ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 32,9 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 12,13 Hz, CH_3 -N-P₁); 52,4 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 5,6 Hz, -O-CH₃); 112,7 (d, $^1J_{\text{CP}}$ = 191,64 Hz, -CH=CH-P(O)(OMe)₂); 121,3 (s amplo, C₀²); 121,7 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 3,2 Hz, C₁²); 128,2 (s, C₀³); 129,1 (s, C₁³); 131,9 (s, C₀⁴); 132,1 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 16,9 Hz, C₁⁴); 139,0 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 13,4 Hz, CN=N); 148,03 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,8 Hz, -CH = CH-P(O)-(OMe)₂); 151,2 (s amplo, C₀¹); 151,8 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,3 Hz, C₁¹) ppm.

EXEMPLO 9

SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE SEGUNDA GERAÇÃO COM TERMINAÇÕES

VINIL-DIMETILFOSFONATOS

[0167] O tetrametilmetileno-gem-difosfonato (0,77 mmol, 0,18 g) bem como o hidreto de sódio (0,78 mmol, 19 mg) foram colocados em solução em 4 mL de THF destilado, essa solução foi deixada sob forte agitação durante 2 horas à temperatura ambiente. Depois de terminada a liberação de hidrogênio, ela foi adicionada lentamente sobre o dendrímero Gc'2 ($2,9 \cdot 10^{-2}$ mmol, 0,2 mg) que foi previamente colocado em solução em 2 mL de THF destilado. A adição foi efetuada a 0°C, e a seguir deixou-se a mistura voltar à temperatura ambiente durante uma noite. O sólido branco foi então lavado com uma mistura pentano/éter 1/1 de modo a retirar o excesso de tetrametilmetileno-gem-difosfonato. A seguir, o dendrímero foi colocado em suspensão no mínimo de água, a solução turva obtida foi centrifugada. Um pó branco foi recuperado depois da centrifugação, mas pode ser às vezes preciso repetir uma segunda vez a operação (centrifugação) sempre com o mínimo de água. O produto final foi isolado com um rendimento final de 68%.



[0168] NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 11,8$ (s, P_0); 65,4 (s, P_2); 65,9 (s, P_1); 25,4 (s, $\text{P}=\text{O}$) ppm.

[0169] NMR ^1H (CDCl_3): $\delta = 3,26$ (d amplo, $^3J_{\text{HP}} = 10,2$ Hz, 54H, N-Me); 3,66 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,4$ Hz, 144H, O-CH₃); 6,06 (dd, $^3J_{\text{HH trans}} = ^2J_{\text{HP(O)}}$ = 16,9 Hz, 24H, -CH=CH-P(O)); 6,9-7,8 (m, 210H, CH_{arom} , CH=N, -CH=CH-P(O)) ppm.

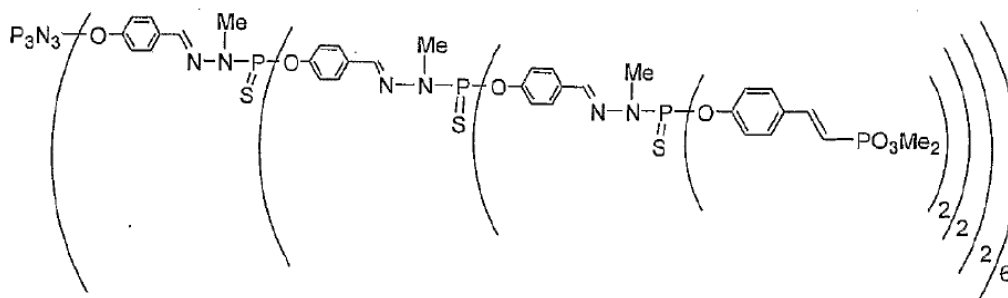
[0170] NMR ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 33,0$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 12,5$ Hz, CH_3 -N- $\text{P}_{1,2}$); 52,5 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5,3$ Hz, -O-CH₃); 112,6 (d, $^1J_{\text{CP}} = 192,08$ Hz, -CH=CH-P(O)(OMe)₂); 121,4 (s amplo, C_0^2); 121,9 (s amplo, C_1^2 , C_2^2); 128,4 (s amplo, C_0^3 , C_1^3); 129,2 (s, C_2^3); 132,0 (s, C_1^4); 132,4 (s amplo, C_0^4 , C_2^4); 139,2 (d, $^3J_{\text{CP}} = 13,6$ Hz, CH=N); 148,1 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5,4$ Hz, -CH=CH-P(O)(OMe)₂); 151,2 (s, C_0^1); 151,3 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,9$ Hz, C_1^1); 151,8 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,4$ Hz, C_2^1) ppm.

EXEMPLO 10

SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE TERCEIRA GERAÇÃO COM TERMINAÇÕES

VINIL-DIMETILFOSFONATOS

[0171] O tetrametilmetileno-gem-difosfonato (0,71 mmol, 165 mg) bem como o hidreto de sódio (0,71 mmol, 17,1 mg) foram colocados em solução em 5 mL de THF destilado, essa solução foi deixada sob forte agitação durante 2 horas à temperatura ambiente. Depois de terminada a liberação de hidrogênio, ela foi adicionada lentamente sobre o dendrímero Gc'3 ($1,35 \cdot 10^{-2}$ mmol, 200 mg) que foi previamente colocado em solução em 3 mL de THF destilado. A adição foi efetuada a 0°C, e a seguir deixou-se a mistura retornar à temperatura ambiente durante uma noite. O sólido branco foi então lavado com

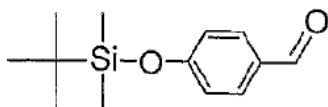


[0173] NMR ^1H (CDCl_3): δ = 3,29 (s amplo, 126H, N-Me); 3,68 (d, $^3J_{\text{HP}} = 7,7 \text{ Hz}$, 288H, O-CH₃); 6,08 (dd, $^3J_{\text{HH trans}} = ^2J_{\text{HP(O)}}$ = 17,6 Hz, 48H, -CH=CH-P(O)); 6,9-7,8 (m, 450H, CH_{arom}, CH=N, -CH=CH-P(O)) ppm.

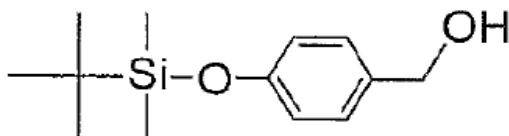
[0174] NMR $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 33,0$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 13,1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_{1,2,3}$); 52,5 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5,5$ Hz, $-\text{O}-\underline{\text{CH}_3}$); 112,6 (d, $^1J_{\text{CP}} = 192,2$ Hz, $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}\text{-P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); 121,9 (d amplo, $^3J_{\text{CP}} = 2,7$ Hz, C_0^2 , C_1^2 , C_2^2 , C_3^2); 128,3 (s amplo, C_0^3 , C_1^3 , C_2^3); 129,1 (s, C_3^3); 131,9 (s amplo, C_0^4 , C_2^4); 132,1 (s, C_1^4); 132,2 (s, C_3^4); 139,2 (d, $^3J_{\text{CP}} = 13,2$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$); 148,3 (s amplo, $-\underline{\text{CH}}=\text{CH}\text{-P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); 151,3 (s, C_1^1 , C_0^1); 151,8 (s, C_3^1); 152,0 (s, C_2^1) ppm.

SÍNTESE DE 4-HIDROXIBENZILDIMETILFOSFONATO

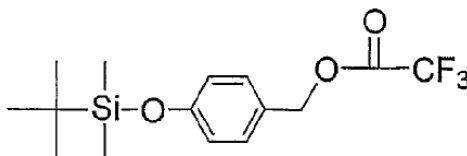
[0175] As etapas a) a d) dessa síntese multietapas já foram descritas por J.D. Olsiewski et al., *J. Org. Chem.* 1994, 59, 4285-4296.

A) SÍNTESE DO 4-TERC-BUTILDIMETILSILILBENZALDEÍDO

[0176] O 4-hidróxi-benzaldeído (10 g, 0,082 mol) foi colocado em solução em 100 mL de diclorometano. Adicionou-se a essa solução à temperatura ambiente o clorotrimetilsilano (11,72 g, 0,078 mol) bem como dimetilaminopiridina (1 g, 0,008 mol) e trietilamina (23 mL, 0,164 mol). O conjunto foi deixado à temperatura ambiente 48 horas com agitação magnética e a seguir o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi agitado no pentano puro (3x200 mL), e extraiu-se assim o produto sililado.

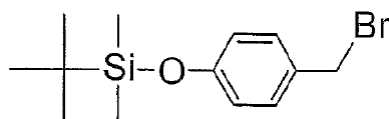
B) SÍNTESE DO 4-TERC-BUTILDIMETILSILILBENZALDEÍDO

[0177] O 4-*tert*-butildimetilsililbenzaldeído (28 g, 0,118 mol) foi colocado em solução em uma mistura THF/etanol (50 ml/10 ml). Adicionou-se a essa solução, à temperatura ambiente, boroidreto de sódio (9 g, 0,237 mol); essa suspensão foi agitada sob argônio e à temperatura ambiente durante 4 dias. A seguir, evaporam-se sob pressão reduzida todos os solventes do meio reacional e obteve-se assim um gel branco muito compacto. Esse gel foi colocado em suspensão em éter e adicionou-se a seguir muito lentamente uma solução de cloridrato de amônio saturada, até a obtenção de uma solução mais homogênea nas duas fases. Quando as duas fases ficaram homogêneas, o produto final foi separado por simples decantação água/éter. A fase com éter foi evaporada e o produto obtido foi recuperado no pentano e lavado uma vez com água.

C) SÍNTESE DO 4-TERC-BUTILDIMETILSILILBENZALDEÍDO

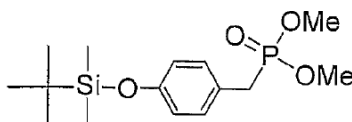
[0178] O álcool benzílico (27 g 0,113 mol) foi colocado em solução em THF (100 mL); a essa solução, adicionou-se o anidrido trifluoroacético (19,2 mL, 0,136 mol) à temperatura ambiente. A seguir, o conjunto foi mantido ao refluxo do THF durante uma hora. Deixou-se a seguir a mistura voltar lentamente à temperatura ambiente, e evaporaram-se 75% do THF em seguida recuperou-se o conjunto no éter e lavou-se primeiramente com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio (2x100 mL) e uma vez com água (100 mL).

D) SÍNTESE DO 4-TERC-BUTILDIMETILSILILBENZALDEÍDO



[0179] O trifluoroacetato (35 g, 0,105 mol) foi colocado em solução em THF (100 mL), a essa solução, adicionou-se brometo de lítio (11 g, 0,126 mol) o conjunto foi mantido ao refluxo do THF durante 18 horas. O THF foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi recuperado a seguir em 40 mL de acetonitrila e procedeu-se a uma decantação com hexano (4x100 mL). O hexano foi evaporado e obteve-se um óleo esbranquiçado que continha cristais brancos. Foi preciso então recuperar o óleo utilizando novamente o hexano mas filtrando esses cristais. O produto foi isolado com um rendimento de 84%.

E) SÍNTESE DO 4-TERC-BUTILDIMETILSILILBENZILDIMETILFOSFONATO



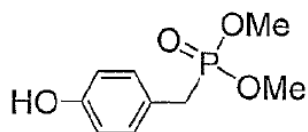
[0180] O brometo de benzila do 4-*terc*-butildimetilsiloxano (2,72 mmol, 800 mg), foi adicionado ao trimetilfosfito (4 mmol, 0,47 mL). O trimetilfosfito foi adicionado em várias vezes: em um primeiro momento, o primeiro equivalente foi adicionado (0,32 mL), e a seguir o conjunto foi levado a 80°C com agitação e sem solvente. A reação liberada do brometo de metila que

teve ser retirado para que a reação seja total. Depois de 4 horas de refluxo, o excesso de trimetilfosfito foi adicionado (0,15 mL). A mistura reacional foi novamente levada a 80°C durante 2 horas. A mistura final contém vestígios de trimetilfosfito que pode ser eliminado sob pressão reduzida a 80°C, bem como o metildimetilfosfito, que é um subproduto devido à formação de brometo de metila.

[0181] NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 32,6$ (s, P) ppm.

[0182] NMR ^1H (CDCl_3): $\delta = 0,17$ (s, 6H, Si- CH_3); 0,97 (s, 9H, Si-tBu); 3,09 (d, $^2J_{\text{HP}} = 21,2$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,63 (d, $^2J_{\text{HP}} = 10,7$ Hz, 6H, O-Me); 6,78 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, 2H, CH_{arom}); 7,15 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, $^4J_{\text{HP}} = 2,5$ Hz, 2H, CH_{arom}) ppm.

F) SÍNTESE DE 4-HIDROXIBENZILDIMETILFOSFONATO



[0183] O 4-hidroxibenzildimetilfosfonato (2,72 mmol) foi colocado em solução em THF anidro 5 mL, e a seguir o fluoreto de tetrabutilamônio em solução anidra a 1 M no THF foi adicionado (5,4 mmol, 5,5 mL). A mistura foi deixada por 48 horas à temperatura ambiente. A essa mistura reacional foram adicionadas algumas gotas de água; após 1 hora de agitação, o produto foi lavado com pentano. O produto foi purificado a seguir por filtração em sílica por meio de um gradiente de solvente: primeiramente, éter puro e a seguir, com uma mistura pentano/THF 1/1.

[0184] O produto final foi cristalizado novamente no diclorometano, e para isso ele foi dissolvido em um mínimo de diclorometano a quente e deixado voltar muito lentamente à temperatura ambiente e, finalmente, a -20°C o produto foi recuperado totalmente puro, em forma de cristais brancos.

[0185] NMR $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 32,4$ (s, P) ppm.

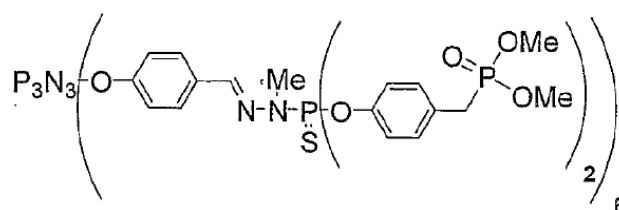
[0186] NMR ^1H (CDCl_3): $\delta = 3,07$ (d, $^2J_{\text{HP}} = 22,0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,68 (d, $^2J_{\text{HP}} = 10,8$ Hz, 6H, O-Me); 6,64 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,6$ Hz, $^5J_{\text{HP}} = 0,78$ Hz, 2H, CH_{arom}); 7,04 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,6$ Hz, $^4J_{\text{HP}} = 2,8$ Hz, 2H, CH_{arom}); 7,68 (s amplo, 1 H, OH) ppm.

[0187] NMR $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 31,7$ (d, $^1J_{\text{CP}} = 139,6$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{P}$); 53,1 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,9$ Hz, -OMe); 116,0 (s, C_2); 120,8 (d, $^2J_{\text{CP}} = 8,17$ Hz, C_4); 130,7 (d, $^3J_{\text{CP}} = 7,54$ Hz, C_3), 156,0 (d, $^5J_{\text{CP}} = 3,14$ Hz, C_1) ppm.

EXEMPLO 12

SÍNTESE DE UM DENDRÍMERO DE PRIMEIRA GERAÇÃO COM EXTREMIDADES

BENZILDIMETILFOSFONATO



[0188] O dendrímoro de primeira geração com extremidades diclorotiofosfina Gc_1 (0,109 mmol, 200 mg) foi colocado em solução em THF (2 mL); a essa solução foi adicionado carbonato de césio (2,6 mmol, 853 mg). Finalmente, o 4-hidroxibenzildimetilfosfonato foi adicionado (1,3 mmol, 282 mg). A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente. A seguir, a amostra foi mantida sob vácuo até a obtenção de um pó branco que foi lavado com uma mistura pentano éter (1/1). O produto final foi isolado com um rendimento final de 73%.

[0189] NMR $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 66,2$ (s, P_1); 31,9 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); 12,3 (s, P_0) ppm.

[0190] NMR ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = 3,15$ (d, $^2J_{\text{HP}} = 21,5$ Hz, 24H, CH_2); 3,32 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,5$ Hz, 18H, $\text{CH}_3-\text{N}-\text{P}_1$); 3,58 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,9$ Hz, 72H, $\text{P}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$); 6,90-7,90 (m, 78H, H_{arom} , $\text{CH}=\text{N}$) ppm.

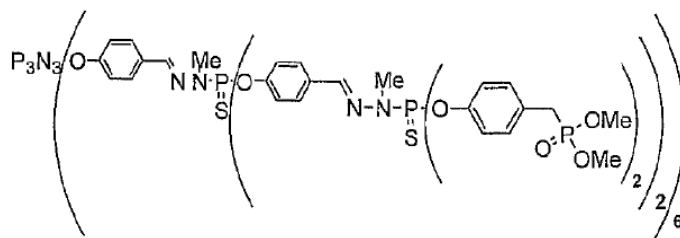
[0191] NMR $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = 31,85$ (d, $^1J_{\text{CP}} = 136,4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); $33,4$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 16,8$ Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$); $52,8$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,8$ Hz, $-\text{O-CH}_3$); $121,9$ (s amplo, C_0^2 e C_1^2); $129,1$ (s, C_0^3); $130,3$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 8,6$ Hz, C_1^4); $131,8$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,18$ Hz, C_1^3); $133,3$ (s, C_0^4); $140,4$ (d, $^3J_{\text{CP}} = 14,04$ Hz, CH=N); $150,3$ (d amplo, $^2J_{\text{CP}} = 3,8$ Hz, C_1^1); $152,0$ (d amplo, C_0^1) ppm.

EXEMPLO 13

SÍNTESE DE UM DENDRÍMERO DE SEGUNDA GERAÇÃO COM EXTREMIDADES

BENZILDIMETILFOSFONATO

[0192] O dendrímero de segunda geração com extremidades diclorotiofosfina Gc_2 (0,02 mmol, 100 mg) foi colocado em solução em THF (2 mL). A essa solução, adicionou-se carbonato de cézio (1,5 mmol, 490 mg). Finalmente, o 4-hidroxibenzildimetilfosfonato foi adicionado (0,53 mmol, 113 mg). Deixou-se a mistura sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente. A seguir, a amostra foi mantida sob vácuo até a obtenção de um pó branco que foi lavado com uma mistura pentano/éter (1/1). O produto final foi isolado com um rendimento final de 78%.



[0193] NMR $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 66,0$ (s, P_2); $65,9$ (s, P_1); $31,8$ (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); $11,8$ (s, P_0) ppm.

[0194] NMR ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = 3,15$ (d, $^2J_{\text{HP}} = 22,2$ Hz, 48H, CH_2); $3,25$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 11,2$ Hz, 54H, $\text{CH}_3\text{-N-P}_{1,2}$); $3,55$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,8$ Hz, 144H, $\text{P}(\text{O})\text{-O-CH}_3$); $6,70\text{-}7,90$ (m, 186H, H_{arom} , CH=N) ppm.

[0195] NMR $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 32,1$ (d, $^1J_{\text{CP}} = 138,6$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); $33,0$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 12,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_{1,2}$); $52,9$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,3$ Hz, $-\text{O-CH}_3$); $121,4$ (s, C_0^2); $121,5$ (s, C_1^2); $121,6$ (d amplo, $^3J_{\text{CP}} = 3,5$ Hz, C_2^2); $128,3$

SÍNTESE DE UM DENDRÍMERO DE TERCEIRA GERAÇÃO COM EXTREMIDADES BENZILDIMETILFOSFONATO

$$\left(\text{P}_3\text{N}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{N}-\text{N}-\text{P}(\text{Me})_2\text{S} \right)_2 \left(\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{N}-\text{N}-\text{P}(\text{Me})_2\text{S} \right)_2 \left(\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{P}(\text{OMe})_2\text{O} \right)_2$$

[0199] NMR $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 31,8$ (d, $^1J_{\text{CP}} = 122,5$ Hz, $-\text{CH}_2-$); $33,1$ (s, $\text{CH}_3\text{-N-P}_{1,2,3}$); $52,9$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,4$ Hz, $-\text{O-CH}_3$); $121,2$ (s, C_1^2); $121,5$ (s, C_3^2); $121,7$ (s amplo, C_2^2 , C_0^2); $128,3$ (s, C_0^3 , C_1^3 , C_2^3); $128,4$ (d,

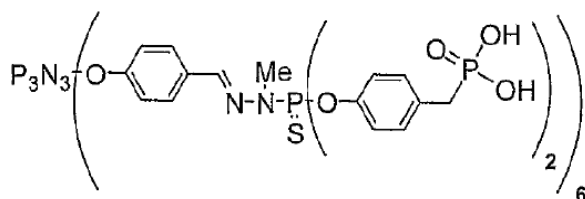
$^2J_{CP} = 10,1$ Hz, C_3^4); 130,5 (s, C_0^4); 130,6 (s, C_1^4); 130,8 (d, $^2J_{CP} = 6,2$ Hz, C_3^3); 132,2 (s, C_2^4); 138,7 (d amplo $^3J_{CP} = 13,6$ Hz, $\underline{CH=N-N(Me)-P_{1,2,3}}$); 148,3 (s amplo, C_0^1); 149,6 (dd, $^2J_{CP} = 4,3$ Hz, $^5J_{CP} = 4,3$ Hz, C_3^1); 151,2 (d, $^2J_{CP} = 7,1$ Hz, C_1^1 , C_2^1) ppm.

EXEMPLO 15

SÍNTESE DE UM DENDRÍMERO DE PRIMEIRA GERAÇÃO COM EXTREMIDADES

BENZILFOSFÔNICO

[0200] O dendrímero de primeira geração com extremidades benzildimetilfosfonatos (400 mg, 0,1 mmol) foi colocado em solução em acetonitrila (1 mL). A mistura foi resfriada a 0°C, e adicionou-se lentamente a seguir o bromotrimetilsilano (386 µl, 2,9 mmol) ou seja, 1,2 equivalente de silano por extremidades metila. A mistura foi deixada durante 16 horas à temperatura ambiente. A amostra foi mantida a seguir sob vácuo durante 2 horas. Após a obtenção de um pó, adicionou-se metanol anidro (1 mL), agitou-se a suspensão durante 2 horas, e finalmente o produto foi colocado sob vácuo durante 1 hora. O pó obtido foi lavado diversas vezes com água e com éter. O produto final foi isolado com um rendimento de 70%.



[0201] NMR $^{31}P\{-^1H\}$ (DMSO d_6): $\delta = 66,1$ (s, P_1); 25,2 (s, $P(O)(OH)_2$); 11,7 (s, P_0) ppm.

[0202] NMR 1H (DMSO d_6): $\delta = 2,89$ (d, $^2J_{HP} = 20,7$ Hz, 24H, CH_2); 3,22 (d, $^3J_{HP} = 10,6$ Hz, 18H, CH_3-N-P_1); 4,0-5,2 (m, 24H, $-PO_3H_2$); 6,70-7,90 (m, 78H, H_{arom} , $CH=N$) ppm.

[0203] NMR $^{13}C\{-^1H\}$ (DMSO d_6): $\delta = 32,8$ (d, $^2J_{CP} = 11,3$ Hz, CH_3-N-P); 34,3 (d, $^1J_{CP} = 132,7$ Hz, $\underline{CH_2-P(O)(OH)_2}$); 120,4 (s, C_1^2); 120,9 (s, C_0^2);

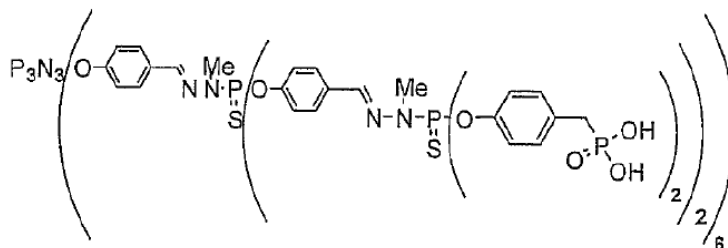
128,2 (s, C₀³); 130,9 (d, C₁³, ²J_{CP} = 6,8 Hz); 131,1 (s, C₁⁴); 132,1 (s, C₀⁴); 139,8 (d amplo, ³J_{CP} = 10,8 Hz, CH=N); 148,3 (d, ²J_{CP} = 7,2 Hz, C₁¹) 150,4 (s, C₀¹) ppm.

EXEMPLO 16

SÍNTESE DE UM DENDRÍMERO DE SEGUNDA GERAÇÃO COM EXTREMIDADES

BENZILFOSFÔNICO

[0204] O dendrímero de segunda geração com extremidades benzildimetilfosfonatos (130 mg, 0,014 mmol) foi colocado em solução na acetonitrila (1 mL). A mistura foi resfriada a 0°C, e a seguir adicionou-se lentamente o bromotrimetilsilano (101 µl, 0,76 mmol) ou seja 1,2 equivalente de silano por extremidades metila. A mistura foi deixada durante 16 horas à temperatura ambiente. A seguir, a amostra foi mantida sob vácuo durante 2 horas. Após obtenção de um pó, adicionou-se metanol anidro (1 mL), agitou-se a suspensão durante 2 horas, e finalmente o produto foi colocado sob vácuo durante uma hora. O pó obtido é lavado várias vezes com água e com éter. O produto final foi isolado com um rendimento de 63%.



[0205] NMR ³¹P-{¹H} (DMSO d⁶/D₂O): δ = 66,1 (s, P_{1,2}); 25,5 (s, P(O)(OH)₂); 11,9 (s, Po) ppm.

[0206] NMR ¹H (DMSO d⁶/D₂O): δ = 2,95 (s amplo, 48H, CH₂); 3,40-3,75 (m, 54H, CH₃-N-P_{1,2}); 6,50-7,30 (m, 186H, H_{arom}, CH=N) ppm.

[0207] NMR ¹³C-{¹H} (DMSO d⁶/D₂O): δ = 32,9 (d, ²J_{CP} = 11,5 Hz, CH₃-N-P_{1,2}); 34,5 (d, ¹J_{CP} = 133,7 Hz, -CH₂-P(O)(OH)₂); 119,5 (s, C₀²); 120,4 (s, C₂²); 121,4 (s, C₁²); 128,2 (s, C₀³, C₁³); 131,0 (s amplo, C₂⁴, C₂³); 132,1 (s, C₀⁴,

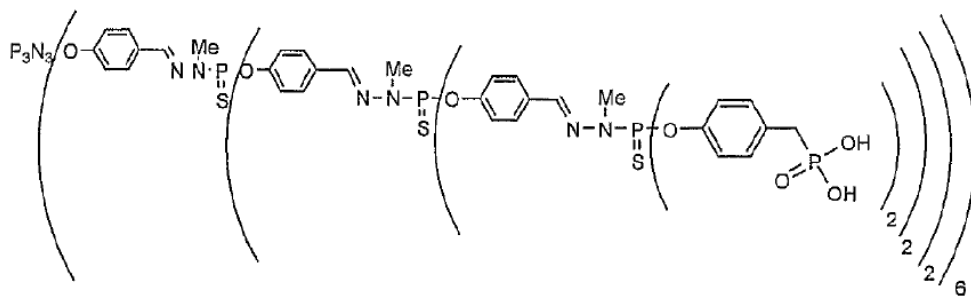
C₁⁴); 140,3 (d amplo, ³J_{CP} = 11,1 Hz, CH=N); 148,3 (d, ²J_{CP} = 3,6 Hz, C₂¹); 150,3 (s, C₀¹); 150,7 (s, ²J_{CP} = 6,0 Hz, C₁¹) ppm.

EXEMPLO 17

SÍNTESE DE UM DENDRÍMERO DE TERCEIRA GERAÇÃO COM

EXTREMIDADES BENZILFOSFÔNICO

[0208] O dendrímero de terceira geração com extremidades benzildimetilfosfonatos (200 mg, 0,01 mmol) foi colocado em solução em acetonitrila (1 mL). A mistura foi resfriada a 0°C, e adicionou-se lentamente a seguir o bromotrimetilsilano (146 µL, 1,09 mmol), ou seja 1,1 equivalente de silano por extremidades metila. A mistura foi deixada durante 16 horas à temperatura ambiente. A seguir, colocou-se a amostra sob vácuo durante 2 horas. Após obtenção de um pó, adicionou-se metanol anidro (1 mL), agitou-se a suspensão durante 2 horas, e finalmente o produto foi recolocado sob vácuo durante uma hora. O pó obtido foi lavado várias vezes com água e com éter. O produto final foi isolado com um rendimento de 81%.



[0209] NMR ³¹P-{¹H} (DMSO d₆): δ = 66,1 (s, P_{1,2,3}); 25,1 (s, P(O)(OH)₂); 11,7 (s, P₀) ppm.

[0210] NMR ¹H (DMSO d₆): δ = 2,94 (d, ²J_{HP} = 23,1 Hz, 96H, CH₂); 3,10-3,40 (m, 126H, CH₃-N-P_{1,2,3}); 5,2-6,2 (m, 96H, -PO₃H₂); 7,00-8,10 (m, 402H, H_{arom}, CH=N) ppm.

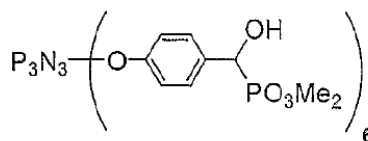
[0211] NMR ¹³C-{¹H} (DMSO d₆): δ = 32,9 (d, ²J_{CP} = 12,2 Hz, CH₃-N-P_{1,2,3}); 34,5 (d, ¹J_{CP} = 132,1 Hz, -CH₂P(O)(OH)₂); 119,5 (s, C₀²); 120,4 (s, C₃²); 120,6 (s, C₂²); 121,4 (s, C₁²); 128,3 (s, C₀³, C₁³, C₂³); 131,0 (s amplo, C₃⁴,

C_3^3); 132,1 (s amplo, C_0^4 , C_1^4, C_2^4); 140,3 (d amplo, $^3J_{CP} = 10,4$ Hz, $CH=N$); 148,3 (d, $^2J_{CP} = 6,2$ Hz, C_3^1); 150,6 (d amplo, $^2J_{CP} = 7,2$ Hz, C_0^1 , C_1^1 , C_2^1) ppm.

EXEMPLO 18

SÍNTESE DO DENDRÍMERO GERAÇÃO ZERO (NÚCLEO P_3N_3) COM EXTREMIDADES α -HIDROXIDIMETILFOSFONATO

[0212] A 301 mg de $P_3N_3(OC_6H_4-CHO)_6$ (0,35 mmol) em solução em 1 ml de THF, adicionou-se trietilamina destilada (5 μ l, ou seja, $0,42 \cdot 10^{-3}$ mol), e dimetilfosfito (196 μ L, ou seja, $2,1 \cdot 10^{-3}$ mol) (1 equiv. por -CHO). A mistura foi deixada durante 12 horas sob agitação. A pasta obtida foi lavada a seguir com uma mistura THF/ Et_2O : 1/1, para dar um pó branco. O produto final foi isolado com um rendimento de 78%.



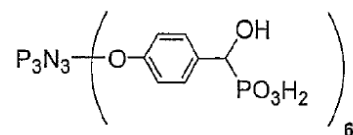
[0213] NMR ^{31}P - $\{^1H\}$ (DMSO d_6): $\delta = 11,5$ (s, P_0), 27,2 (s, $P(O)(O-CH_3)_2$) ppm.

EXEMPLO 19

SÍNTESE DO DENDRÍMERO GERAÇÃO ZERO COM EXTREMIDADES ÁCIDO α -HIDROXIFOSFÔNICO

[0214] O dendrímero de geração zero do exemplo 18 ($4,78 \cdot 10^{-2}$ mmol, 72 mg) com extremidades α -hidroxidimetilfosfonato foi colocado em suspensão em acetonitrila (4 mL) com trietilamina (0,288 mmol, 10,25 μ L) a 0°C. A seguir, o brometo de trimetilsilano (0,86 mmol, 115 μ L) foi adicionado lentamente a 0°C, o conjunto voltou lentamente à temperatura ambiente durante 6 horas, e adicionou-se a seguir metanol anidro (1 mL). Após 2 horas de agitação, a mistura reacional foi seca sob pressão reduzida. Em seguida, o pó foi colocado em suspensão em um mínimo de água durante 30 minutos com forte agitação. Após filtração, o produto foi seco e lavado abundantemente com

éter. De preferência, para obter um dendrímero solúvel, o dendrímero final não deve estar totalmente dessolvatado. O produto final foi isolado com um rendimento de 60%.



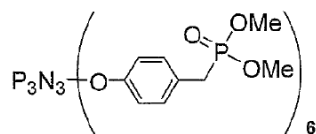
[0215] NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (DMSO d_6): δ = 11,3 (s, P_0), 22,0 (m, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$) ppm.

[0216] IR: Ausência de $\nu(\text{CHO})$ a 1670 cm^{-1} ; $\nu(\text{OH})$ a 3271 cm^{-1} .

EXEMPLO 20

SÍNTESE DE UM DENDRÍMERO DE GERAÇÃO ZERO COM EXTREMIDADES

BENZILDIMETILFOSFONATO



[0217] A uma solução de hexaclorociclotrifosfazeno (0,109 mmol, 38 mg) em 2 mL de THF foram adicionados carbonato de cézio (1,3 mmol, 427 mg) e 4-hidroxibenzildimetilfosfonato (0,65 mmol, 141 mg). A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente. Após filtração, a amostra foi mantida sob vácuo até a obtenção de um pó branco que foi lavado com uma mistura pentano/éter (1/1). O produto final foi isolado com um rendimento de 61%.

NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 12,2 (s, P_0); 31,8 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$) ppm.

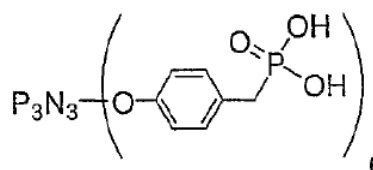
EXEMPLO 21

SÍNTESE DE UM DENDRÍMERO DE GERAÇÃO ZERO COM EXTREMIDADES

BENZILFOSFÔNICO

[0218] O dendrímero de geração zero com extremidades benzildimetilfosfonato do exemplo 20 (126 mg, 0,1 mmol) foi colocado em solução em acetonitrila (1 mL). A mistura foi resfriada a 0°C e adicionou-se

lentamente a seguir o bromotrimetilsilano (198 μ L, 1,45 mmol), ou seja, 1,2 equivalente de silano por extremidade metila. A mistura foi deixada durante 16 horas à temperatura ambiente, e depois disso a amostra foi mantida sob vácuo durante 2 horas. Após a obtenção de um pó, adicionou-se metanol anidro (1 mL), agitou-se a suspensão durante 2 horas, e recolocou-se o produto sob vácuo durante 1 hora. O pó obtido foi lavado várias vezes com água e com éter. O produto final foi isolado com um rendimento de 79%.

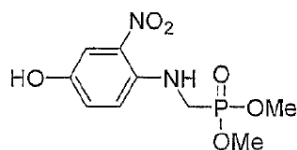


[0219] NMR $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (DMSO d_6): δ = 11,8 (s, P_O); 25,1 (m, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$) ppm.

EXEMPLO 22

SÍNTESE DO (4-HIDRÓXI-2-NITROFENILAMINO)-METILDIMETILFOSFONATO

[0220] À temperatura ambiente foram misturados 500 mg de 2-nitro-4-hidroxianilina, 1 mL de formaldeído em solução a 37% em água e 1,2 mL de dimetilfosfito. A solução vermelha resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 96 horas. O resíduo bruto foi diretamente purificado por cromatografia em sílica gel (eluente: dietiléter e, depois, acetato de etila). O resíduo vermelho obtido após cromatografia em coluna foi diluído em 300 mL de acetato de etila foi lavado a seguir com 50 mL de água. A fase orgânica foi, em seguida, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada a seco para dar o produto esperado em forma de um pó vermelho com um rendimento de 71%.



[0221] NMR $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (Acetona): δ = 28,7 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$) ppm.

[0222] NMR ^1H (Acetona): δ = 3,8 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,8 Hz, 6H, -OMe); 3,90

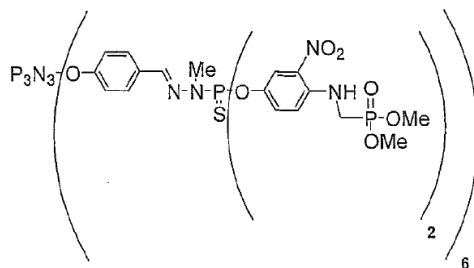
(d, $^2J_{HP} = 12,6$ Hz, 2H, N-CH₂-P); 5,9 (s amplo, 1H, -NH); 7,0-8,0 (m, 3H, CH_{arom}) ppm.

[0223] NMR $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (Acetona): $\delta = 38,5$ (d, $^1J_{CP} = 154,7$ Hz, CH₂); 52,9 (d, $^2J_{CP} = 6,0$ Hz, OMe); 110,1 (s, C_{arom}); 116,5 (s, C_{arom}); 126,8 (s, C_{arom}); 132,6 (s, C_{arom}); 139,8 (s, C_{arom}); 148,3 (s, C_{arom}) ppm.

[0224] $[M+Na]^+ = 299,2$ g.mol⁻¹.

EXEMPLO 23

SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE PRIMEIRA GERAÇÃO COM NÚCLEO CICLOTRIFOSFAZENO E COM SUPERFÍCIE 2-NITROFENILAMINOMETILDIMETILFOSFONATO



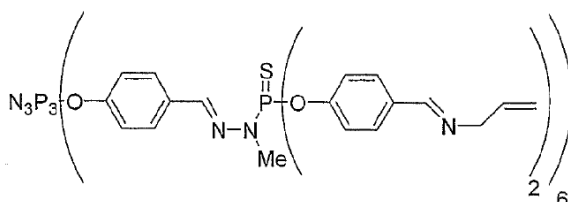
[0225] A uma suspensão de NaH (7 mg) no THF são adicionados à temperatura ambiente 90 mg de fenol (4-hidróxi-2-nitrofenilamino)-metildimetilfosfonato do exemplo 22. Após uma hora de agitação, 30 mg de dendrímico de Gc1 em solução em 5 mL de THF anidro foram adicionados. A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente e filtrada a seguir sobre celite. A mistura final foi centrifugada de modo a separar os sais. Finalmente, o produto final foi lavado por precipitação no pentano e isolado com um rendimento de 82%.

[0226] NMR $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl₃): $\delta = 66,1$ (s, P₁); 28,6 (s, P(O)(OMe)₂); 11,9 (s, P₀) ppm.

[0227] NMR ^1H (CDCl₃): $\delta = 3,6$ (d, $^3J_{HP} = 14,6$ Hz, 18H, CH₃-N-P₁); 3,78 (d, $^3J_{HP} = 10,7$ Hz, 72H, -P(O)(O-CH₃)₂); 3,9 (d, $^2J_{HP} = 12,6$ Hz, 24H, -CH₂-P(O)(OCH₃)₂); 7,0-8,1 (m, 66H, CH_{arom}, CH=N) ppm.

EXEMPLO 24**SÍNTESE DO DENDRÍMERO COM NÚCLEO CICLOTRISFOSFAZENO DE PRIMEIRA****GERAÇÃO COM SUPERFÍCIE AZA-MONO-FOSFÔNICA DERIVADO DA ALILAMINA****A) SÍNTESE DO DENDRÍMERO COM SUPERFÍCIE ALILAMINA.**

[0228] A uma solução de 230 mg (80 μ mol) de Gc'1 no THF ou o CH_2Cl_2 (5 mL) foram adicionados um amplo excesso de alilamina (10 equivalentes / CHO) e, a seguir, MgSO_4 (cerca de 2 g). A suspensão foi agitada 2 dias à temperatura ambiente e monitorada a seguir por NMR ^{31}P . A mistura foi filtrada, (duas vezes quando necessário) e foi adicionado um grande volume de pentano. O solvente foi eliminado e o sólido foi dissolvido a seguir em um mínimo de THF e precipitado com pentano. A purificação foi repetida 2 vezes. O sólido obtido foi seco sob pressão reduzida. O dendrímero com terminação alilamina foi obtido puro com um rendimento de 90% na forma de um sólido branco (240 mg).



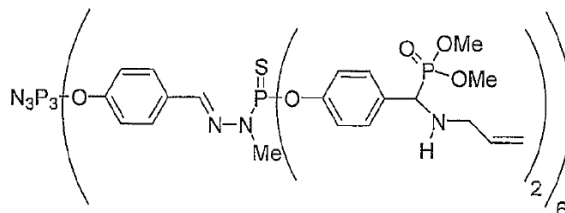
[0229] NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 12,3$ (s); 65,6 (s).

[0230] NMR ^1H (CDCl_3): $\delta = 3,23$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,5$ Hz, 18H); 4,18 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5,6$ Hz, 24H); 5,21 (m, 24H); 6,01 (m, 12H); 6,98 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, 12H); 7,21 (m, 26H); 7,60 (m, 40 H); 8,17 (s, 12H).

B) SÍNTESE DO DENDRÍMERO AZA-MONO-FOSFONATO DERIVADO DA ALILAMINA.

[0231] O dendrímero obtido na etapa (a) foi solubilizado em um grande excesso de dimetil fosfito. A solução homogênea foi agitada durante 72 horas à temperatura ambiente. 10 mL de éter destilado foram adicionados à solução. Após decantação, o solvente foi eliminado e o sólido foi lavado 3 vezes com 10 mL de éter. O sólido foi solubilizado em um mínimo de THF e

precipitado a seguir por adição de pentano. O sólido residual foi seco sob pressão reduzida e o dendrímero com terminação N-(alil)-metilfosfonato de dimetila foi obtido puro com um rendimento de 80% (pó branco).

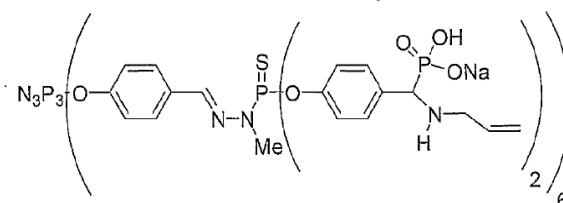


[0232] NMR ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 11,5 (s); 28,9 (s); 65,5 (s).

[0233] NMR ¹H (CDCl₃): δ = 2,00 (sl, NH); 2,99 (m, 12H); 3,21 (m, 12H); 3,30 (d, ³J_{HP} = 8,11 Hz, 18H); 3,45 (d, ³J_{HP} = 10,8 Hz, 36H); 3,64 (d, ³J_{HP} = 10,6 Hz, 36H); 4,02 (d, ²J_{HP} = 19,7 Hz, 12H); 5,01 (m, 24H); 6,69 (m, 12H); 7,04 (d, ³J_{HH} = 6,7 Hz, 12H); 7,19 (d, ³J_{HH} = 6,3 Hz, 24H); 7,31 (d, ³J_{HH} = 5,5 Hz, 36H); 7,60 (d, ³J_{HP} = 6,2 Hz, 18H).

C) SÍNTESE DO DENDRÍMERO AZA-MONO-FOSFÔNICO DERIVADO DA ALILAMINA

[0234] A uma solução de 120 mg (25,8 μmol) de dendrímero N-(alil)-metilfosfonato de dimetila da etapa b) na acetonitrila (5 mL) foram adicionados lentamente a 0°C 46 equivalentes de BrTMS (160 μL). A solução foi então agitada por 20 horas à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi tratado com 10 mL de metanol. Após 1 hora de agitação vigorosa no metanol, o sólido foi seco sob pressão reduzida e lavado 2 vezes com 20 mL de éter destilado. O solvente foi eliminado e uma solução aquosa de soda 0,1955 M (1,6 mL) foi adicionada lentamente. A solução homogênea foi liofilizada e o dendrímero com terminação N-(alil)-ácido metilfosfônico (mono sal de sódio) foi isolado em forma de um pó branco com um rendimento quantitativo.



[0235] NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): $\delta = 8,9$ (s); $10,3$ (s); $65,2$ (sl).

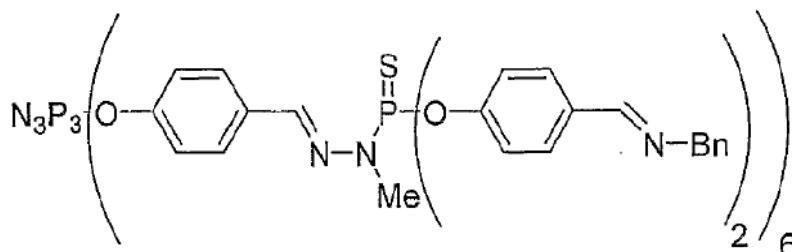
EXEMPLO 25

SÍNTESE DO DENDRÍMERO COM NÚCLEO CICLOTRIFOSFAZENO DE PRIMEIRA

GERAÇÃO COM SUPERFÍCIE AZA-MONO-FOSFÔNICO DERIVADO DA BENZILAMINA

A) SÍNTESE DO DENDRÍMERO COM SUPERFÍCIE BENZILIMINA.

[0236] A uma solução de 160 mg (56 μmol) de Gc'1 no H_2Cl_2 (5 mL) foram adicionados um amplo excesso de benzilamina (10-12 equivalentes / CHO) e a seguir MgSO_4 (cerca de 2-3 g). A suspensão foi agitada durante 24 horas à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada, e um grande volume de pentano foi adicionado. O solvente foi eliminado e em seguida o sólido foi dissolvido em um mínimo de THF e precipitado com pentano. O resíduo foi lavado duas vezes com 5 mL de éter destilado e o sólido obtido foi seco sob pressão reduzida. O dendrímero com terminação benzilimina foi obtido puro com um rendimento de 90% em forma de um sólido branco.

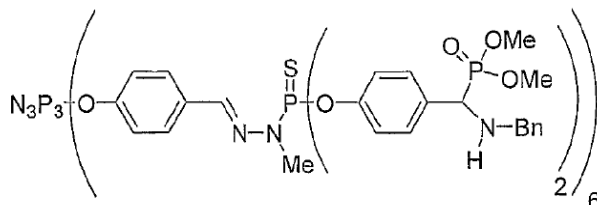


[0237] NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 12,1$ (s); $65,6$ (s).

B) SÍNTESE DO DENDRÍMERO AZA-MONO-FOSFONATO DERIVADO DA BENZILAMINA

[0238] O dendrímero anterior com terminações iminas foi solubilizado em um amplo excesso de dimetilfosfito (1 mL). A solução homogênea foi agitada 72 horas à temperatura ambiente e 10 mL de éter destilado foram adicionados a seguir à solução. Depois da decantação, o solvente foi eliminado e o sólido foi lavado com 3 vezes 10 mL de éter. O resíduo foi solubilizado em um mínimo de THF e precipitado por adição de pentano. O sólido obtido foi seco sob pressão reduzida e o dendrímero com

terminação N-(benzil)-metilfosfonato de dimetila foi obtido puro com um rendimento de 70% (pó branco).

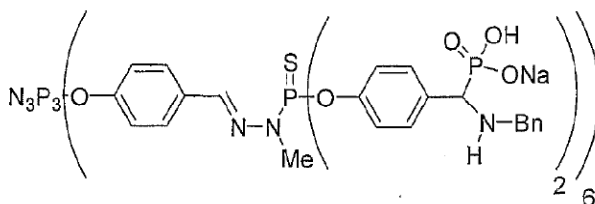


[0239] NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 11,5 (s); 28,7 (s); 65,6 (s)

[0240] NMR ^1H (CDCl_3): δ = 2,33 (sl, NH); 3,28 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,2 Hz, 18H); 3,46 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,6 Hz, 36H); 3,44 (m, 12H); 3,64 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,5 Hz, 36H); 3,74 (m, 12H); 3,98 (d, $^2J_{\text{HP}}$ = 20,0 Hz, 12H); 7,03 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,5 Hz, 12H); 7,23 (m, 78H); 7,35 (m, 30H); 7,61 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,4 Hz, 18H).

c) SÍNTESE DO DENDRÍMERO AZA-MONO-FOSFÔNICO DERIVADO DA BENZILAMINA

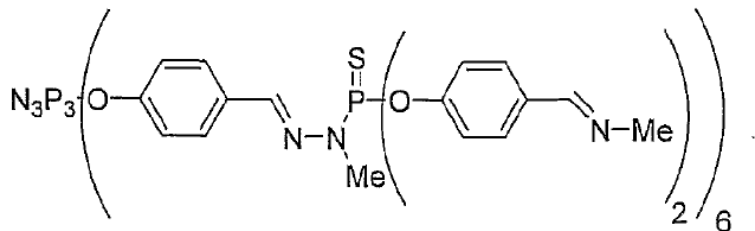
[0241] A uma solução de 160 mg (30,5 μmol) de dendrímero N-(Benzil)-metilfosfonato de dimetila em acetonitrila da etapa anterior (5 mL) foram adicionados lentamente a 0°C 46 equivalentes de BrTMS (190 μL). A solução foi então agitada por 20 horas à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi tratado com 10 mL de metanol. Depois de 1 hora de agitação vigorosa no metanol, o sólido foi seco sob pressão reduzida. O ácido fosfônico foi lavado 2 vezes com 20 mL de éter destilado. O solvente foi eliminado e o dendrímero com extremidades ácido fosfônico puro foi tratado lentamente com uma solução aquosa de soda 0,1955 M (1,9 mL). A solução homogênea foi liofilizada e o dendrímero com terminação N-(Benzil)-ácido metilfosfônico (mono sal de sódio) foi isolado com um rendimento quantitativo em forma de um pó branco.



[0242] NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ = 8,8 (s); 10,3 (s); 65,1 (sl).

EXEMPLO 26**SÍNTESE DO DENDRÍMERO COM NÚCLEO CICLOTRIPHOSFAZENO DE PRIMEIRA GERAÇÃO COM SUPERFÍCIE AZA-MONO-FOSFÔNICO DERIVADO DA METILAMINA****A) DENDRÍMERO COM SUPERFÍCIE METILIMINA**

[0243] A uma solução de 200 mg (70 μmol) de Gc'1 em THF (5 mL) foram adicionados com um amplo excesso (10-12 equivalentes / CHO) de metilamina (em solução a 8M em etanol) e a seguir MgSO_4 (cerca de 2 a 3 g). A suspensão foi agitada durante 20 horas à TA. A mistura foi filtrada, e foi adicionado um grande volume de pentano. O solvente foi eliminado e, a seguir, o sólido foi dissolvido em um mínimo de THF e precipitado com pentano. O resíduo foi lavado duas vezes com 5 mL de éter destilado e o sólido obtido foi seco sob pressão reduzida. O dendrímero com terminação metilimina foi obtido puro com um rendimento de 85% na forma de um sólido branco.



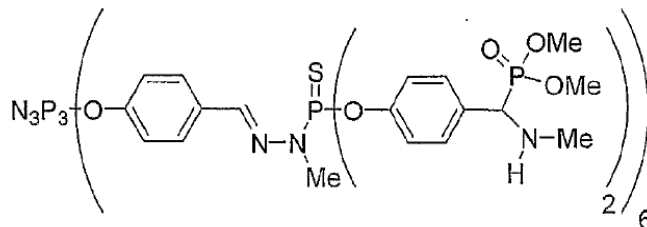
[0244] NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 12,1 (s); 65,5 (s)

[0245] NMR ^1H (CDCl_3): δ = 3,23 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,4 Hz, 18H); 3,44 (s, 36H); 6,98 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,5 Hz, 12H); 7,20 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 7,2 Hz, 24H); 7,58 (m, 42H); 8,15 e 8,16 (2s, 12H).

B) DENDRÍMERO AZA-MONO-FOSFONATO DERIVADO DA METILAMINA

[0246] O dendrímero com terminações imina da etapa anterior foi solubilizado em um amplo excesso de dimetilfosfito. A solução homogênea foi agitada durante 72 horas à temperatura ambiente e a seguir foram adicionados 10 mL de éter destilado. Depois da decantação, o solvente foi eliminado e o sólido foi lavado 3 vezes com 10 mL de éter. O resíduo foi solubilizado em um mínimo de THF e precipitado por adição de pentano. O sólido obtido foi seco

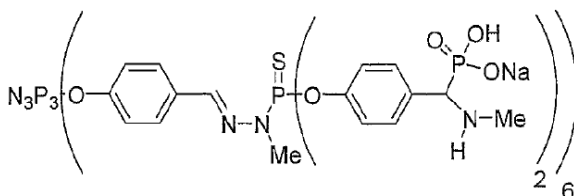
sob pressão reduzida e o dendrímero com terminação N-(metil)-metilfosfonato de dimetila foi obtido puro com um rendimento de 80% (pó branco).



[0247] NMR ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 11,5 (s); 29,0 (s); 65,2 (s).

C) DENDRÍMERO AZA-MONO-FOSFÔNICO DERIVADO DA METILAMINA

[0248] A uma solução de 160 mg (37 μmol) de dendrímero N-(metil)-metilfosfonato de dimetila da etapa anterior em acetonitrila (5 mL) foram adicionados lentamente a 0°C 46 equivalentes de BrTMS (230 μL). A solução foi então agitada durante 20 horas à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi tratado com 10 mL de metanol. Depois de 1 hora de agitação vigorosa no metanol, o sólido foi seco sob pressão reduzida. O ácido fosfônico foi lavado 2 vezes com 20 mL de éter destilado. O solvente foi eliminado e o dendrímero com extremidades ácido fosfônico puro foi tratado lentamente com uma solução aquosa de soda de 0,1955 M (2,3 mL). A solução homogênea foi liofilizada e o dendrímero com terminação N-(metil)-ácido metilfosfônico (mono sal de sódio) foi isolado com um rendimento quantitativo em forma de um pó branco.



[0249] NMR ³¹P-{¹H} (CD₃CN/D₂O): δ = 8,9 (s); 10,5 (s); 65,1 (sl).

EXEMPLO 27

PROPRIEDADES LUBRIFICANTES

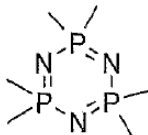
[0250] Os compostos de acordo com a presente invenção foram testados em um teste de lubrificação Falex (teste de ruptura) em contato

aço/aço. Esse teste permitiu ressaltar que os dendrímeros funcionalizados bisfosfonatos da presente invenção podiam ser utilizados como aditivo de extrema pressão de lubrificação. Esses aditivos diluídos em uma grandeza de 1% permitem obter um nível de lubrificação igual ou superior a um alquiléster fosfato, muitas vezes utilizado como aditivo de lubrificação.

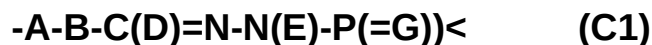
REIVINDICAÇÕES

1. DENDRÍMEROS, de geração n, constituídos por:

- um núcleo central § de fórmula:



- eventualmente por cadeias de gerações em arborescência em torno do núcleo, em que as cadeias de geração, idênticas ou diferentes, são representadas pela fórmula:



em que:

A representa um átomo de oxigênio, enxofre, fósforo ou um radical -NR-;

B representa um radical -arila-, -heteroarila-, -alquila, em que cada um pode ser eventualmente substituído por um átomo de halogênio ou um radical -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -alquila, -arila, -aralquila;

C representa um átomo de carbono,

D e E, idênticos ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogênio, um radical -alquila, -O-alquila, -arila, -aralquila, e cada um pode ser eventualmente substituído por um átomo de halogênio ou um radical -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -alquila, -arila, -aralquila;

G representa um átomo de enxofre, oxigênio, enxofre, selênio, telúrio ou um radical =NR;

R e R', idênticos ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogênio ou um radical -alquila, -arila, -aralquila;

< representa as duas ligações situadas na extremidade de cada cadeia de geração;

- uma cadeia intermediária na extremidade de cada ligação em

torno do núcleo, ou na extremidade de cada cadeia de geração, se for o caso; e

- um grupo terminal na extremidade de cada cadeia intermediária, em que n, que representa o número de cadeias de geração do dendrímero, é um número inteiro compreendido entre 0 e 12, caracterizados pelas cadeias intermediárias, idênticas ou diferentes, serem representadas pela fórmula:



em que:

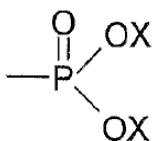
J representa um átomo de oxigênio, enxofre, ou um radical -NR-;

K representa um radical -arila, -heteroarila, -alquila, sendo que cada um pode ser eventualmente substituído por um átomo de halogênio ou por -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, um radical -alquila, -arila ou -aralquila;

L representa uma cadeia hidrocarbonada com 1 a 6 membros, que contém eventualmente um ou mais heteroátomos e/ou contém eventualmente uma ou mais ligações duplas ou triplas, sendo que cada um dos ditos membros pode eventualmente ser substituído por um ou mais substituintes escolhido(s) entre -OH, NRR', -O-alquila; e R e R', idênticos ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogênio ou um radical -alquila, -arila, ou -aralquila; e

L'' representa uma cadeia -alquila- com 1 a 6 membros, eventualmente substituída por um ou mais substituintes escolhidos entre -OH, -NRR', e -O-alquila, em que R e R', idênticos ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogênio, um radical -alquila, -arila, ou -aralquila;

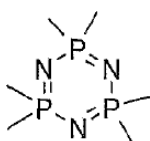
e adicionalmente em que o grupo terminal é constituído pelo grupo de fórmula:



em que cada um dos X, idêntico ou diferente, representa um radical -Me, -H, e/ou -M⁺ em que M⁺ é um cátion.

2. DENDRÍMEROS, constituídos por:

- um núcleo central § de fórmula:



- eventualmente por cadeias de geração em arborescência em torno do núcleo, representadas pela fórmula -A'-(C=O)-N(R)-B'-N, em que:

A' e B' representam, independentemente, um radical -alquila-, -alquenila-, -alquinila, eventualmente substituído por um ou mais substituinte(s) escolhido(s) entre:

-alquila, -halogênio, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -O-alquila, -arila e -aralquila; e

R e R', idênticos ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogênio ou um radical -alquila, -arila ou -aralquila;

- uma cadeia intermediária na extremidade de cada ligação em torno do núcleo, ou na extremidade de cada cadeia de geração, se for o caso; e

- um grupo terminal na extremidade de cada cadeia intermediária, em que n, que representa o número de cadeias de geração do dendrímero, é um número inteiro compreendido entre 0 e 12,

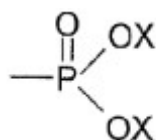
caracterizados pelas cadeias intermediárias, idênticas ou diferentes, serem representadas pela fórmula:

-L''- (C2')

em que:

L'' representa uma cadeia alquila com 1 a 6 membros, eventualmente substituída por um ou mais substituintes escolhidos entre -OH, -NRR', e -O-alquila, em que R e R' são como definidos anteriormente;

e adicionalmente em que o grupo terminal é constituído pelo grupo de fórmula:



em que cada um dos X, idêntico ou diferente, representa um radical -Me, -H e/ou -M⁺, em que M⁺ é um cátion.

3. DENDRÍMEROS, constituídos por:

- um núcleo central § de fórmula:



- eventualmente por cadeias de geração em arborescência em torno do núcleo, representadas pela fórmula -A''-N<, em que:

A'' representa um radical -alquila-, -alquenila-, -alquinila- eventualmente substituído por um ou mais substituinte(s) escolhido(s) entre:

-alquila, -halogênio, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -O-alquila, -arila e -aralquila;

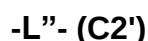
em que R e R', idênticos ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogênio ou um radical -alquila, -arila ou -aralquila;

- uma cadeia intermediária na extremidade de cada ligação em torno do núcleo, ou na extremidade de cada cadeia de geração, se for o caso;

e

- um grupo terminal na extremidade de cada cadeia intermediária, em que n, que representa o número de cadeias de geração do dendrímero, é um número inteiro compreendido entre 0 e 12,

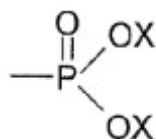
caracterizados pelas cadeias intermediárias, idênticas ou diferentes, serem representadas pela fórmula:



em que:

L'' representa uma cadeia alquila com 1 a 6 membros, eventualmente substituída por um ou mais substituintes escolhidos entre -OH, -NRR', e -O-alquila, em que R e R' são como definidos anteriormente;

e adicionalmente em que o grupo terminal é constituído pelo grupo de fórmula



em que cada um dos X, idêntico ou diferente, representa um radical -Me, -H e/ou -M⁺, em que M⁺ é um cátion.

4. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizados por M⁺ representar um cátion de um elemento do grupo IA, IIA, IIB ou IIIA da classificação periódica ou M⁺ representar HNEt₃⁺.

5. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizados por M ser escolhido entre os átomos de sódio e de potássio.

6. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizados por n estar compreendido entre 0 e 3.

7. DENDRÍMEROS, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por A representar um átomo de oxigênio.

8. DENDRÍMEROS, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por B representar um núcleo fenila, eventualmente substituído por um átomo de halogênio ou um radical -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -alquila, -arila, -aralquila;

9. DENDRÍMEROS, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por B representar um núcleo fenila não-substituído.

10. DENDRÍMEROS, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por D representar um átomo de hidrogênio.

11. DENDRÍMEROS, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por E representar um radical -alquila.

12. DENDRÍMEROS, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por G representar um átomo de enxofre.

13. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizados pelas cadeias de geração serem idênticas.

14. DENDRÍMEROS, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por J e K serem iguais a A e B, respectivamente.

15. DENDRÍMEROS, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por J representar um átomo de oxigênio.

16. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 15, caracterizados por K representar um núcleo fenila, eventualmente substituído por um átomo de halogênio ou um radical -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -alquila, -arila, -aralquila, -alquila, -Hal, -NO₂, -CN, -CF₃, -arila, -aralquila.

17. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 15, 16, caracterizados por K representar um núcleo fenila não-substituído.

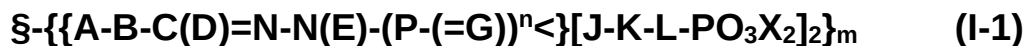
18. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 15 a 17, caracterizados por L representar um radical -alquila-, -

alquenila, ou -alquinila, sendo que cada um pode ser eventualmente substituído por um ou mais substituintes escolhidos entre -OH, NRR', -O-alquila.

19. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 15 a 18, caracterizados por L representar um radical -alquenila- ou um radical -alquila- eventualmente substituído por um radical -OH.

20. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 15 a 19, caracterizados por L representar um radical -alquila eventualmente substituído por um radical -OH.

21. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 4 a 20, caracterizados por serem representados pela fórmula (I-1) a seguir:



em que

m é o número inteiro 6, e $\S$, A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, L, X, n, < são conforme descritos nas reivindicações de 1, 4 a 20.

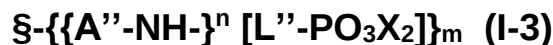
22. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2, 4 a 6, 13, caracterizados por serem representados pela fórmula (I-2) a seguir:



em que

m é o número inteiro 6, e $\S$, A', B', C, N, P, X, L'', n são conforme descritos anteriormente.

23. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3, 4 a 6, 13, caracterizados por serem representados pela fórmula (I-3) indicada a seguir:



em que:

m é o número inteiro 6, e §, A'', N, P, X, L'', n são conforme descritos anteriormente.

24. PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM DENDRÍMERO, conforme descrito nas reivindicações de 1, 4 a 21, caracterizado por compreender:

(i) a reação do dendrímero correspondente que apresenta uma função terminal -CHO, -CH=NR, ou P(=S)Cl₂

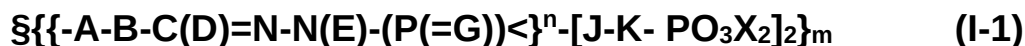
com um composto de fórmula Z-PO₃Me₂, em que Z representa, respectivamente:

- H, quando a função terminal for -CHO ou CH=NR,
- a cadeia intermediária anteriormente definida, quando dita função terminal representar -P(=S)Cl₂;

(ii) seguida, eventualmente, quando X representar H ou M, da etapa que consiste em transformar o dendrímero obtido em (i) que apresenta uma terminação -PO₃Me₂ no dendrímero correspondente que apresenta uma terminação -PO₃H₂;

(iii) seguida eventualmente, quando X representar M, da etapa que consiste em transformar o dendrímero obtido em (ii) que apresenta uma terminação -PO₃H₂ no sal do dendrímero correspondente que apresenta uma terminação -PO₃M₂.

25. PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM DENDRÍMERO, conforme definido na reivindicação 24, de fórmula:



em que:

m é o número inteiro 6, e §, A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, L, X, n, < são conforme definidos anteriormente, caracterizado por compreender:

(i) a etapa de reação de um dendrímero correspondente de fórmula



em que Y representa:

- seja -J-K-L', em que L' representa um radical -CHO ou -CH=NR;
- seja -Cl;

com um composto de fórmula Z-PO₃Me₂, em que Z representa, respectivamente:

- seja H- quando Y representar -J-K-L';
- seja H-J-K-L' quando Y representar Cl;

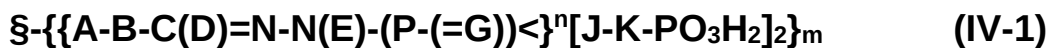
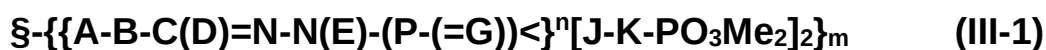
para obter o dendrímero de fórmula (III-1):



em que:

m é o número 6, e S, A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, L, R, n são conforme descritos anteriormente;

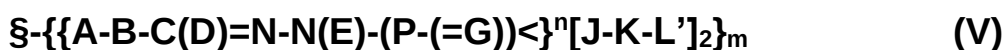
(ii) seguida eventualmente, quando X representar H ou M, da etapa que consiste em transformar o dendrímero de fórmula (III-1) obtido em (i) no dendrímero correspondente de fórmula (I), em que X representa um átomo de hidrogênio, segundo o esquema reacional indicado a seguir:

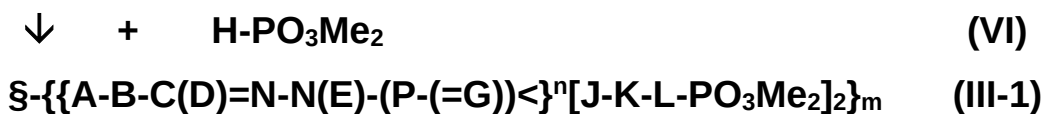


em que m é o número inteiro 6, e S, A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, L, n, < são conforme descritos anteriormente;

(iii) seguida eventualmente, quando X representar M, da etapa que consiste em transformar o dendrímero de fórmula (IV) obtido em (ii) no sal correspondente de fórmula (I) em que M representa um átomo de metal.

26. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pela etapa (i) compreender a seguinte reação:



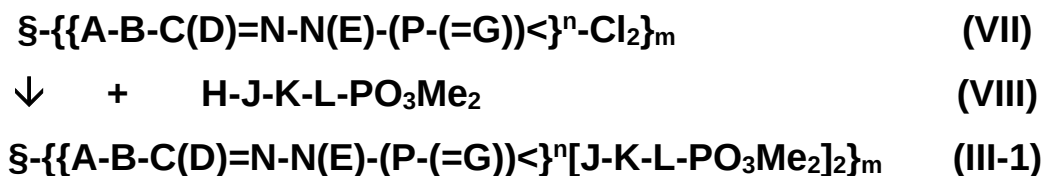


em que m é o número inteiro 6, e S, A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, L, L', n são conforme descritos anteriormente,

em que dita reação é efetuada na presença de uma base orgânica ou inorgânica, a uma temperatura compreendida entre -80°C e 100°C.

27. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pela base ser a trietilamina.

28. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pela etapa (i) compreender a seguinte reação:



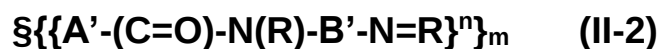
em que m é o número inteiro 6, e S, A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, L, n são conforme descritos anteriormente,

em que dita reação é efetuada em solução em um solvente polar, aprótico, na presença de uma base orgânica ou inorgânica, a uma temperatura compreendida entre -80°C e 100°C.

29. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pela base ser o carbonato de cézio.

30. PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM DENDRÍMERO, conforme descrito nas reivindicações 22 ou 23, caracterizado por compreender:

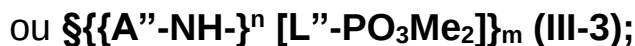
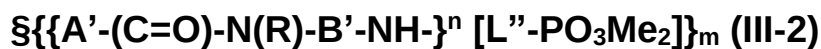
(i) a etapa de reação do dendrímero correspondente de fórmula:



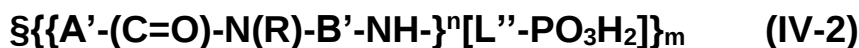
em que R é um radical alquila,

com um composto de fórmula H-PO₃Me₂ (VI) para obter o

dendrímtero de fórmula:



(ii) seguida eventualmente, quando X representar H ou M, de uma etapa de transformação do dendrímtero de fórmula (III-2) ou (III-3) obtido na etapa (i) no dendrímtero correspondente de fórmula:



(iii) seguida eventualmente, quando X representar M, de uma etapa de transformação do dendrímtero de fórmula (IV-2) ou (IV-3) obtido na etapa (ii) no sal correspondente.

31. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pela etapa (i) ser efetuada na presença de uma base orgânica ou inorgânica, a uma temperatura compreendida entre -80°C e 100°C.

32. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 30, caracterizado pela reação na etapa (ii) ser efetuada:

- por ação de halogeneto de trimetilsilano, em solvente orgânico aprótico polar sobre o dendrímtero obtido na etapa (i),

- seguida da ação de MeOH anidro, adicionado à mistura reacional.

33. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo halogeneto de trimetilsilano ser o Me₃SiBr.

34. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 30, caracterizado pela etapa (iii) compreender a reação que consiste em fazer agir os compostos de fórmula (IV) na presença de uma base.

35. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pela base ser escolhida entre o hidróxido de soda ou de potássio.

36. COMPOSTOS, caracterizados por corresponderem à fórmula (VIII):



em que

Z representa H ou um grupo protetor da função -JH;

J representa um átomo de oxigênio, enxofre, ou um radical -NR-;

K representa um radical -arila-, -heteroarila-, -alquila-, e cada um pode ser eventualmente substituído por um átomo de halogênio ou um radical -NO₂, NRR', -CN, -CF₃, -OH, -alquila, -arila, -aralquila;

L representa uma cadeia hidrocarbonada com 1 a 6 membros, linear ou ramificada, sendo que cada um dos ditos membros pode eventualmente ser escolhido entre um heteroátomo e/ou que contém eventualmente uma ou mais ligações duplas ou triplas, e cada um dos ditos membros pode eventualmente ser substituído por um ou mais substituintes escolhido(s) entre -OH, NRR', -O-alquila, -alquila, -Hal, -NO₂, -CN, -CF₃, -arila, -aralquila.

37. COMPOSTOS, de acordo com a reivindicação 36, caracterizados por J representar um átomo de oxigênio.

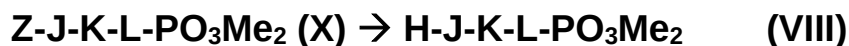
38. COMPOSTOS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 ou 37, caracterizados por K representar um núcleo fenila, eventualmente substituído.

39. COMPOSTOS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 38, caracterizados por K representar um núcleo fenila não-substituído.

40. COMPOSTOS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 39, caracterizados por L representar um radical -alquila-, eventualmente substituído por um radical -OH, ou um radical -alquenila-.

41. COMPOSTOS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 a 40, caracterizados por L representar um radical -alquila-.

42. PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS de fórmula H-J-K-L-PO₃Me₂ (VIII), conforme definido nas reivindicações 36 a 41, caracterizado por compreender a etapa correspondente a seguinte reação:



em que J, K e L são conforme descritos anteriormente e Z representa um grupo protetor da função -JH, por desproteção do grupo protetor.

43. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado por compreender a etapa que consiste em fazer agir fluoreto de tetrabutílamônio sobre o composto de fórmula (X) correspondente, quando J representar um átomo de oxigênio, Z representar o grupo TBDMS (radical *tert*-butil-dimetilsilila).

44. PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS de fórmula (VIII), de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 43, caracterizado pelo composto de fórmula (X) no qual Z representa um composto de protetor da função -JH, ser obtido a partir da etapa que compreende a seguinte reação:



em que J, K, L e Z são conforme definidos nas reivindicações 42 e 43, em que Hal representa um átomo de halogênio, por aplicação ou adaptação da reação de Arbuzow.

45. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado por Hal representar o bromo.

46. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo produto de fórmula (IX) ser levado a reagir na presença de trimetilfosfito de fórmula P(OMe)₃, a uma temperatura compreendida entre -80°C e 150°C.

47. USO DOS DENDRÍMEROS, conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizado por ser para tratar as

superfícies ou entrar em contato com as superfícies.

48. USO, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado por ditas superfícies serem metálicas ou à base de silício ou de óxidos.

49. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 47 a 48, caracterizado por ditos dendrímeros serem utilizados como aditivos em uma composição destinada ao contato ou ao tratamento da dita superfície.

50. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 47 a 49, caracterizado por ditos dendrímeros serem utilizados como agente anticorrosivo, agente lubrificante, agente antitártaro ou agente ignifugante.

RESUMO

**“DENDRÍMEROS, SEUS PROCESSOS DE PREPARAÇÃO, COMPOSTOS,
PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS E USO DOS
DENDRÍMEROS”**

O presente pedido refere-se a novos dendrímeros que possuem terminações monofosfônicas ou dimetil-fosfonatos, bem como a seu processo de preparação e a seus usos.