

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
18 de noviembre de 2010 (18.11.2010)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2010/130867 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C08F 26/06 (2006.01)

Y Tecnología De Polímeros (ictp), C/ Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES).

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2010/070325

(74) Mandatario: PONS ARIÑO, Ángel; Glorieta de Rubén Dario, 4, E-28010 Madrid (ES).

(22) Fecha de presentación internacional:
14 de mayo de 2010 (14.05.2010)

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 200930174 14 de mayo de 2009 (14.05.2009) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC) [ES/ES]; C/ Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): FERNÁNDEZ-MAYORALAS, Alfonso [ES/ES]; Instituto De Química Orgánica General (iqog), C/ Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). GALLARDO, Alberto [ES/ES]; Instituto De Ciencia Y Tecnología De Polímeros (ictp), C/ Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). GARCÍA-DOYAGÜEZ, Elisa [ES/ES]; Instituto De Química Orgánica General (iqog), C/ Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). CORRALES, Guillermo [ES/ES]; Instituto De Química Orgánica General (iqog), C/ Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). PARRA, Francisco [ES/ES]; Instituto De Ciencia

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: HYDROXYPROLINE POLYMERS, PRODUCTION METHOD THEREOF AND USE OF SAME AS CATALYSTS

(54) Título : POLÍMEROS DE HIDROXIPROLINA, PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN Y SU USO COMO CATALIZADORES

(57) Abstract: The invention relates to polymer compounds containing hydroxyproline, which can be bound to molecules such as dextrans and which can be used as catalysts in aldol reactions. The invention also relates to a method for obtaining said polymer compounds.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a unos compuestos poliméricos basados en hidroxiprolina, que pueden anclarse a moléculas como las dextrinas, y que son útiles para usarse como catalizadores en reacciones aldólicas. Además la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de dichos compuestos poliméricos.



WO 2010/130867 A1

POLÍMEROS DE HIDROXIPROLINA, PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN Y SU USO COMO CATALIZADORES.

La presente invención se refiere a unos compuestos poliméricos basados
5 en hidroxiprolina, además de su procedimiento de obtención y sus usos
como catalizadores para reacciones aldólicas.

ESTADO DE LA TECNICA ANTERIOR

10 Actualmente existe un interés creciente en el uso del aminoácido prolina y
sus derivados en organocatálisis asimétrica. Las principales ventajas de
usar prolina como catalizador son que las reacciones pueden ser llevadas a
cabo de una manera estereoselectiva, en condiciones suaves y sin la
necesidad de ningún metal. Además, ambos enantiómeros de prolina están
15 disponibles. Desde un punto de vista práctico, el uso de prolina soportada
en polímeros tiene el interés de que la purificación del producto y la
recuperación del catalizador están facilitadas. Por estas razones hay un
gran interés en la comunidad científica para anclar prolina, hidroxiprolina o
derivados de prolina a diferentes superficies y polímeros. Estos métodos
20 habitualmente unen el derivado de prolina a un transportador polimérico ya
formado, como el PEG o el PS, lo que reduce las posibilidades que podría
ofrecer la preparación mediante polimerización de monómeros precursores
que incorporen prolina o derivados de la misma, posibilidades como la de
incorporar otros componentes tales como comonómeros activos en la
25 catálisis o comonómeros que controlen la solubilidad en agua o en
diferentes disolventes orgánicos. En este sentido, L-prolina y 4-hidroxi-L-
prolina son los constituyentes principales del colágeno y han sido también
usados como bloques constructores en química de polímeros para preparar
macromoléculas, aunque en la gran mayoría de los casos no con fines
30 catalíticos. Se han descrito polímeros portadores de prolina o derivados en
la cadena principal como poliésteres o poliamidas, así como polímeros
portadores de prolina o derivados en la cadena lateral como diferentes

poliacrílicos. Sin embargo, estos poliacrílicos, como los derivados de N-acriloil-L-prolina o N-acriloil-L-hidroxiprolina, no son polizwitteriones ya que los grupos amina han sido convertidos en amida. Estos polímeros han mostrado carácter anionizable o termosensibilidad dependiendo de la naturaleza del grupo carboxílico (COOH o COOMe respectivamente). Muy recientemente se ha descrito en la literatura la O-acilación de hidroxiprolina con una función acrililoilo, así como la preparación de los correspondientes poliacrilatos [Kristensen TE; Hansen FK; Hansen T. Eur. J. Org. Chem. 2009, 387-395].

10

Por otra parte, aminoácidos como prolina o hidroxiprolina son zwitteriones naturales pues tienen al menos una función *amino* cationizable y una función *ácido* anionizable. Por eso, aminoácidos multifuncionales pueden ser usados para obtener monómeros zwitteriónicos y los correspondientes polianfolitos bio-relacionados. Para ello, se deben preservar al menos un grupo anionizable y otro cationizable (por ejemplo, los grupos *amino* y *ácido*). Un estudio relevante que usa esta estrategia para obtener polianfolitos basados en aminoácidos es el trabajo en N-acriloil y N-metacriloil-L-histidinas de Casolaro y colaboradores [Casolaro M; Bottari S, Cappelli A, Mendichi R; Ito, Y. Biomacromolecules 2004, 5, 1325-1332]; en estos trabajos, el grupo cationizable remanente es el anillo de imidazol ya que el grupo amina es convertido en amida al anclar la funcionalidad acrílica polimerizable.

20

Polianfolitos son polímeros anfifílicos que contienen tanto grupos aniónicos como catiónicos en la misma unidad monomérica, y debido a ello muestran un comportamiento acuoso y unas interacciones biológicas muy particulares que las hacen ser macromoléculas muy atractivas en ciertas bio-aplicaciones. Así, son consideradas bio- y hemo-compatibles, característica que está relacionada con su naturaleza altamente higroscópica. Los copolímeros del anteriormente mencionado N-metacriloil-L-histidina con metacrilato de butilo, han mostrado propiedades 'non-

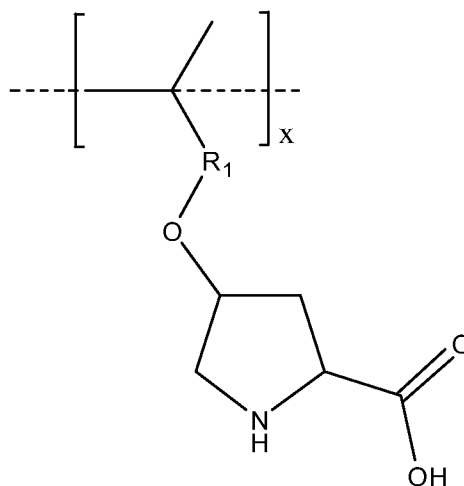
30

fouling' de pasivado superficial. Este tipo de polianfolitos son también polímeros sensibles al pH, y presentan un punto isoeléctrico (IEP), que es el pH al cual no hay carga global neta en la macromolécula y ésta es eléctricamente neutra. Cuando más se aleja el pH del IEP, mayor es la carga neta (positiva o negativa) y más extendida es la conformación. Este tipo de polímeros sensibles al pH y a otros estímulos son materiales muy atractivos en diferentes áreas biomédicas y biotecnológicas.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

10

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

15 donde

R_1 es $-\text{CO}-[\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}]_m-$, siendo m 0 ó 1 y n un valor entre 1 y 10
 x es un valor mayor de 1.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (I) descrito anteriormente m es 0.

20

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (I) descrito anteriormente m es 1. Más preferiblemente, en el compuesto de fórmula (I) descrito anteriormente n puede variar entre 4 y 8, aún más preferiblemente n es 6.

- 5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (I) que comprende la polimerización por vía de radicales libres de un metacrilato precursor. Preferiblemente, en dicho procedimiento hay una segunda etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina.

10

En la presente invención, el término “polimerización por vía de radicales libres” describe la reacción de polimerización en cadena de monómeros vinílicos para dar lugar a polímeros en la que los centros activos que se crean en iniciación y que se regeneran en la propagación son radicales

15 libres.

15

En la presente invención, el término “metacrilato precursor” describe el monómero metacrílico que incorpora el derivado de hidroxiprolina y que tras la polimerización y en su caso desprotección dará lugar a la unidad

20 repetitiva de cualquiera de las estructuras comprendidas en la Fórmula (I).

20

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el metacrilato precursor es 4-(metacriloiloxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico.

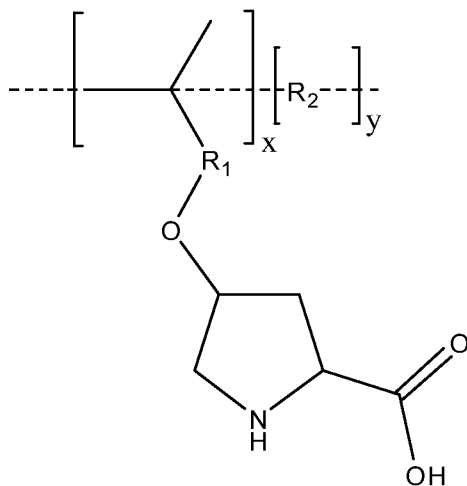
- 25 Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-(metacriloiloxi)prolinato.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-[6-(metacriloiloxi)hexilcarbamoil]prolinato.

30

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente la segunda etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina se realiza empleando ácido trifluoracético.

- 5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II)



Fórmula (II)

donde

- 10 R_1 es $-\text{CO}-[\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}]_m-$, siendo m 0 ó 1 y n un valor entre 1 y 10, R_2 es un comonómero vinílico polimerizable y x e y son, iguales o diferentes entre sí, y con valores mayores o iguales a 1.

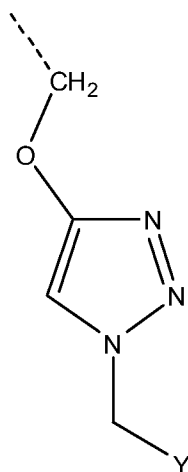
- 15 En la presente invención el término “comonómero vinílico polimerizable” define a cualquiera de los compuestos vinílicos que pueden copolimerizar en cadena mediante radicales libres, como las familias de estireno y derivados, vinilnaftaleno y derivados, estilbeno y derivados, metacrilatos y derivados, acrilato y derivados, acrilamida y derivados, metacrilamida y derivados, o vinilpirrolidona y derivados.

20

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (II) descrito anteriormente m es 0.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (II) descrito anteriormente m es 1. Más preferiblemente, en el compuesto de fórmula (I) descrito anteriormente n puede variar entre 4 y 8, aún más preferiblemente n es 6.

- 5 Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (II) descrito anteriormente R_2 es estireno. Más preferiblemente, en el compuesto de fórmula (II) el grupo fenilo del estireno está sustituido en posición *para* por el siguiente sustituyente:



10

donde Y es una ciclodextrina o su derivado permetilado.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (II) descrito anteriormente R_2 es vinilnaftaleno.

- 15 Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (II) descrito anteriormente R_2 es estilbeno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (II) que comprende la
20 polimerización simultánea por vía de radicales libres del comonómero R_2 y el metacrilato precursor. Preferiblemente en dicho procedimiento hay una

segunda etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina.

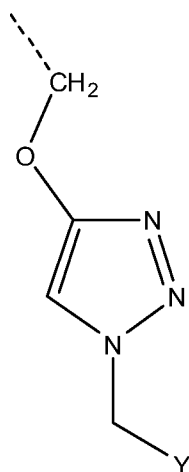
Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el metacrilato precursor es 4-(metacrililoiloxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-(metacrililoiloxi)prolinato.

10 Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-[6-(metacrililoiloxi)hexilcarbamoil]prolinato.

15 Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente la etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina, se realiza empleando ácido trifluoracético.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonómero R₂ es estireno. Más preferiblemente, en el compuesto de fórmula (II) el grupo fenilo del estireno está sustituido en posición *para* por el siguiente sustituyente

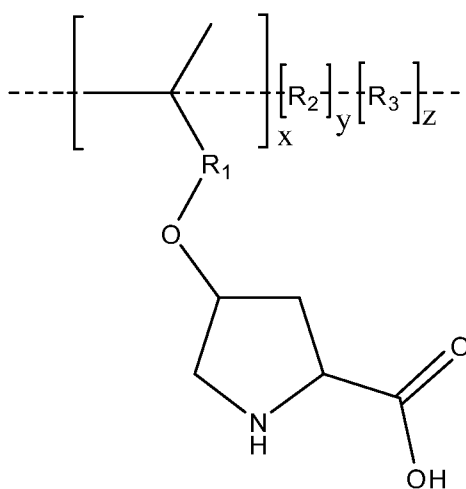


donde Y es una ciclodextrina o su derivado permetilado.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero R_2 es vinilnaftaleno.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero R_2 es estilbeno.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (III):



Fórmula (III)

donde

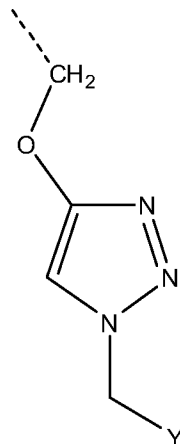
R_1 es $-\text{CO}-[\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}]_m-$, siendo m 0 ó 1 y n un valor entre 1 y 10, R_2 o R_3 son, iguales o diferente entre sí, comonomeros vinílicos polimerizables y x , y y z son tres valores, iguales o diferentes entre sí, y mayores o iguales a 1.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (III) descrito anteriormente m es 0.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (III) descrito anteriormente m es 1. Más preferiblemente, en el compuesto de fórmula (III) descrito anteriormente n puede variar entre 4 y 8, aún más preferiblemente n es 6.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (III) descrito anteriormente R_2 es estireno. Más preferiblemente, en el compuesto de fórmula (II) el grupo fenilo del estireno está sustituido en posición *para* por el siguiente sustituyente:

5



donde Y es una ciclodextrina o su derivado permetilado.

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (III) descrito anteriormente R_2 es vinilnaftaleno.

10

Preferiblemente, en el compuesto de fórmula (III) descrito anteriormente R_2 es estilbeno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (III) que comprende la polimerización simultánea por vía de radicales libres de los comonómeros R_2 y R_3 y el metacrilato precursor. Preferiblemente, en dicho procedimiento hay una segunda etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina.

20

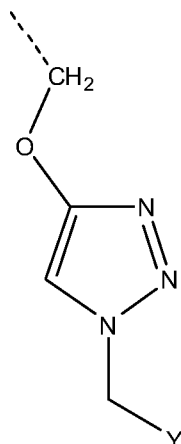
Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el metacrilato precursor es 4-(metacriloiloxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-(metacrililoiloxi)prolinato.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-[6-(metacrililoiloxi)hexilcarbamoil]prolinato.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente la etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina se realiza empleando ácido trifluoracético.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonómero R₂ es estireno. Más preferiblemente, en el compuesto de fórmula (II) el grupo fenilo del estireno está sustituido en posición *para* por el siguiente sustituyente:



donde Y es una ciclodextrina o su derivado permetilado.

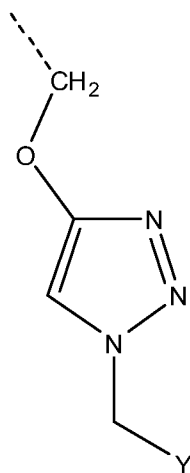
Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonómero R₂ es vinilnaftaleno.

20

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonómero R₂ es estilbeno.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero R_3 es un acrilato, metacrilato o un derivado de los mismos.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero R_3 es un estireno o un derivado del mismo. Más preferiblemente, en el compuesto de fórmula (II) el grupo fenilo del estireno está sustituido en posición *para* por el siguiente sustituyente



donde Y es una ciclodextrina o su derivado permetilado.

10

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero R_3 es un vinilnaftaleno o un derivado del mismo.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero R_3 es estilbeno o un derivado del mismo.

Más preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero R_3 es un metacrilato de un oligómero de etilenglicol.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero R_3 es una acrilamida, metacrilamida, o un derivado de los mismos.

Preferiblemente, en el procedimiento descrito anteriormente el comonomero R_3 es vinilpirrolidona o un derivado del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) según descrito anteriormente como catalizador en una reacción aldólica.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (II) según descrito anteriormente como catalizador en una reacción aldólica.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (III) según descrito anteriormente como catalizador en una reacción aldólica.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

25

Fig. 1. Esquema de síntesis de compuestos de fórmula (I) donde R_1 es $-\text{CO}-[\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}]_m-$, siendo m 0 (polímeros A y A' en la figura) ó m 1 y n es 6 (polímero B en la figura).

30 **Fig. 2.** Esquema de síntesis de compuestos de fórmula (II) donde R_1 es $-\text{CO}-[\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}]_m-$, siendo m 0 y R_2 es estireno (polímero C en la figura) ó m 1 y n 6 y R_2 es estireno (polímero D en la figura).

Fig. 3. Esquema de síntesis del compuesto **14**.

Fig. 4. Esquema de síntesis de compuestos de fórmula (II) donde R_1 es $-\text{CO}-[\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}]_m-$, siendo $m \geq 0$ y R_2 es estireno con el grupo fenilo sustituido en posición *para* por un sustituyente derivado de ciclodextrina permetilada (polímero E en la figura) ó $m = 1$ y $n = 6$ y R_2 es estireno con el grupo fenilo sustituido en posición *para* por un sustituyente derivado de ciclodextrina permetilada (polímero F en la figura).

Fig. 5. Absorbancia a 400 nm frente al pH para los polímeros **A** (Δ) y **B** ($\circ$). Fuerza iónica, 0.15. Los aumentos de absorbancia se producen por la turbidez asociada a la insolubilización y precipitación de los polímeros. Se ha tomado como punto isoeléctrico el punto intermedio entre los dos puntos de incremento de absorbancia.

EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la especificidad y efectividad de los compuestos descritos en la presente invención.

Reactivos

2,2'-Azobis-isobutironitrilo (AIBN, Merck) se recrystalizó dos veces en etanol. Los tampones de pH 1 a 10 y fuerza iónica 150 mM y 1 M se prepararon usando el '*buffer calculator*' de la Universidad de Liverpool [<http://www.liv.ac.uk/buffers/buffercalc.html>. Nov. 26th 2008]; NaCl fue la sal usada para controlar la fuerza iónica. El resto de los reactivos se usaron tal y como se recibieron. El compuesto 1 se obtuvo tal y como ha sido descrito anteriormente [Font D; Jimeno C, Pericàs MA. Org.Lett 2006, 20, 4653-4655].

Síntesis *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-(metacriloiloxi)prolinato (2). A una solución del compuesto **1** (540 mg, 1,88 mmol) en piridina (2,17 ml) y CH₂Cl₂ (2,17 mL), se añadió cloruro de metacriloilo (348 µl, 3,76 mmol) bajo agitación y se mantuvo a temperatura ambiente durante 4,5 horas.

- 5 Después de este tiempo, el disolvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante columna cromatográfica (hexano/EtOAc 1:1) dando lugar a un aceite incoloro que aun contiene trazas de cloruro de metacriloilo. El aceite se disolvió en diclorometano (50 mL) y se lavó con una solución acuosa de NaOH 5% (75 mL x 3). La fase orgánica se secó y
10 concentró, obteniéndose un aceite incoloro (514 mg, 77 %).

$[\alpha]_D^{25}$ - 39.8° (c 1.63, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 5.99 (s, 1H, CH=C), 5.43 (s, 1H, CH=C), 5.1-5.0 (m, 1H, CH-4), 4.1-4.0 (m, 1H, CH-2), 3.7-3.4 (m, 2H, CH₂-5), 2.4-2.3 (m, 1H, CH-3_A), 2.2-2.0 (m, 1H, CH-3_B), 1.80 (s, 3H, CH₃), 1.4-1.2 (m, 18H, 6 x CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ
15 171.7 (COOtBu), 166.7 (C=O acrilato), 153.9 (NCOOtBu), 136.1(CH=C), 126.3 (CH=C), 81.4 (COOCMe₃), 80.3, 80.2 (NCOOCMe₃), 73.1, 72.2 (C-4), 58.6 (C-2), 52.3, 52.0 (C-5), 36.7, 35.6 (C-3), 28.4-28.1 (CH₃ Boc), 18.2 (CH₃ acrilato). EM (ES): *m/z* 378.3 (M+23); análisis elemental calculado (%) for C₁₈H₂₉NO₆: C 60.83, H 8.22, N 3.94; encontrado: C 60.75, H 8.41, N
20 3.86.

4-(metacriloiloxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico (4).

- A una solución de **2** (350 mg, 0.99 mmol) en CH₂Cl₂ (27 mL), se añadió TFA (5,38 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera
25 de Ar durante 5 h. A continuación, se evaporó el disolvente a presión y el residuo se purificó por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 1:1→EtOAc/MeOH 1:1 →MeOH) obteniéndose un sólido blanco (145 mg, 74 %).

$[\alpha]_D^{25}$ - 20.8° (c 0.48, MeOH); m.p.: 102-105 °C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, 298 K): δ 6.17 (s, 1H, CH=C), 5.70 (s, 1H, CH=C), 5.5-5.4 (m, 1H, CH-4), 4.20 (dd, 1H, *J*= 12 Hz, 6 Hz, CH-2), 3.68 (dd, 1H, *J*= 12 Hz, 6 Hz,

30

CH₂-5_A), 3.33 (d, 1H, *J*= 12 Hz, CH₂-5_B), 2.6-2.5(m, 1H, CH-3_A), 2.4-2.2 (m, 1H, CH-3_B), 1.95 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD): δ 171.9 (C=O), 166.5 (C=O acrilato), 136.0 (CH=C), 126.1 (CH=C), 74.0 (C-4), 60.5 (C-2), 50.8 (C-5), 35.5 (C-3), 17.1 (CH₃ acrilato). EM (ES): *m/z* 200.0 (M+1); análisis elemental calculado. (%) for C₉H₁₃NO₄: C 54.26, H 6.58, N 7.03; encontrado: C 54.33, H 6.41, N 6.89.

***tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-(1*H*-imidazol-1-carboxiloiloxi)prolinato (5).**

N, N'-Carbonildiimidazol (2.24 g, 13.81 mmol) se añadió a una solución de **1** (3,31 g, 11,52 mmol) en dioxano seco (13 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar durante 15 h. A continuación, se evaporó el disolvente a presión y el residuo se purificó por columna cromatográfica (EtOAc/hexano 1:2, 1% de Et₃N) obteniéndose un sólido blanco (4.04 g, 92%).

[α]_D²⁰ -54.0° (c=0.47, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =8.20 (s, 1H, NCHN), 7.40 (s, 1H, NCH=CHN), 7.12 (s, 1H, NCH=CHN), 5.55 (s, 1H, H-4), 4.5-4.2 (m, 1H, H-2), 4.0-3.4 (m, 2H, H-5), 2.7-2.5 (m, 1H, H-3_A), 2.4-2.2 (m, 1H, H-3_B), 1.6-1.1 (m, 18H, tBu). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ =171.2 (C=O), 153.9 (NCOOtBu), 153.7 (NCOO), 134.0 (N=CH-N), 130.2 (C=CH-N), 105.3 (C=CH-N), 81.9 (COOCMe₃), 80.8 (NCOOCMe₃), 69.5 (C-4), 58.2 (C-2), 51.7 (C-5), 36.5 (C-3), 28.3 (Me C-tBu), 28.0 (Me NtBu); MS(ES): *m/z* (%):382.3 [M+ 1]; análisis elemental calculado (%)for C₁₈H₂₇N₃O₆: C 56.68, H 7.13, N 11.02; encontrado: C 56.57, H 7.24, N 10.95.

***tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-[(6-hidroxihexil)carbamoil]prolinato (6).**

El compuesto **5** (1.6 g, 13,65 mmol) se disolvió en THF anhidro (53 mL) y se añadió 6-amino-1-hexanol (4,04 g, 10,59 mmol) y Et₃N (17 mL). La mezcla se agitó a 50 °C bajo atmósfera de Ar durante 1.5 h. A continuación, se evaporó el disolvente a presión y el residuo se purificó por columna

cromatográfica (EtOAc/hexano 1:1) obteniéndose un aceite incoloro (3,65 g, 80%).

$[\alpha]_D^{25}$ -48.70° (c=0.78, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =5.2-5.1 (m, 1H, H-4), 4.9-4.8 (m, 1H, NH), 4.3-4.1 (m, 1H, H-2), 3.7-3.5 (m, 4H, CH₂-5, CH₂OH), 3.2-3.1 (m, 2H, CH₂NH), 2.4-2.3 (m, 1H, H-3_A), 2.2-2.0 (m, 1H, H-3_B), 1.6-1.4 (m, 4H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH), 1.5-1.4 (m, 18H, tBu); 1.4-1.2 (m, 4H, HOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ =171.65 (C=O tBu), 155.63 (NH C=O), 153.84 (N C=O tBu), 81.29 (COO CMe₃), 80.21 (NCOO CMe₃), 72.94, 72.05 (C-4), 62.47 (CH₂OH), 58.47 (C-2), 52.12 (C-5), 40.74 (CH₂NH), 36.89 (C-3), 29.74 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH), 28.29, (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH), 28.24 (Me C-tBu), 27.92 (Me NtBu), 26.30, 25.23 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH); MS(ES): m/z (%):453.5 [M+ 23]; análisis elemental calculado (%) for C₂₁H₃₈N₂O₇: C 58.58, H 8.90, N 6.51; encontrado: C 58.39, H 9.15, N 6.73.

***tert*-Butil (2S,4R)-N-Boc-4-[6-(metacriloiloxi)hexilcarbamoil]prolinato (7).**

A una solución de **6** (250 mg, 0.58 mmol) en piridina (0.7 mL) y diclorometano anhidro (0.7 mL), se añadió anhídrido metacrílico (173 μL, 1.16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar durante 2 h. A continuación se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se eluyó a través de una columna cromatográfica (EtOAc/hexano 1:2) obteniéndose un aceite incoloro que contiene trazas de anhídrido metacrílico. El aceite se disolvió en diclorometano (50 mL) y se lavó con una solución acuosa de NaOH al 5% (75 mL x 3). La fase orgánica se concentró y seco, obteniéndose un aceite incoloro (214 mg, 74%).

$[\alpha]_D^{25}$ -45.70° (c=3.66, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =6.18 (s, 1H, CH₂=C), 5.53 (s, 1H, CH₂=C), 5.2-5.1 (m, 1H, H-4), 4.8-4.7 (m, 1H, NH), 4.3-4.2 (m, 1H, H-2), 4.13 (t, 2H, J= 1.6 Hz, CH₂OCOC=CH₂), 3.7-3.5 (m, 2H, CH₂-5), 3.2-3.1 (m, 2H, CH₂NH), 2.5-2.3 (m, 1H, H-3_A), 2.2-2.1 (m, 1H,

H-3_B) , 1.93 (s, 3H, Me), 1.67 (q, 2H, $J=1.7$ Hz, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH), 1.6-1.5 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH) 1.5-1.4 (m, 18H, tBu); 1.4-1.3 (m, 4H, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ =171.68 (COOtBu), 167.49 (COC=CH₂), 155.65 (NHCOO), 154.18, 153.86 (NCOOtBu), 136.44 (C=CH₂), 125.23 (C=C₂), 81.29 (COOCMe₃), 80.20, 79.99 (NCOOCMe₃), 73.04, 72.14 (C-4), 64.5 (OCH₂), 58.46 (C-2), 52.53 (C-5), 40.85 (CH₂NH), 36.98, 35.79 (C-3), 29.78 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH), 28.49, (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH), 27.97 (Me C-tBu), 27.89 (Me NtBu), 26.33, 25.55 (OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH), 18.29 (Me acrilato); MS(ES): m/z (%):521.5 [M+ 23]; análisis elemental calculado (%) for C₂₅H₄₂N₂O₈: C 60.22, H 8.49, N 5.62; encontrado: C 59.88, H 8.42, N 5.72.

15 Propargil 4-vinilbencil éter (**12**)

Una disolución de alcohol propargílico (224 mg, 4 mmol) en THF (5 mL), se trató con hidruro sódico (150 mg, 6,25 mmol) con agitación durante 15 minutos (en baño de hielo). A continuación se calentó a temperatura ambiente y se añadieron cloruro de 4-vinil bencilo (**11**, 610 mg, 4 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (750 mg, 2,36 mmol), dejándose con agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió metanol (0,5 mL) para eliminar el exceso de hidruro sódico y, posteriormente, diclorometano (40 mL). La mezcla resultante se lavó con agua (3x15 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (hexano- acetato de etilo, 6:0 → 6:1). Se obtuvo **12** (420 mg, 59%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.5-7.2 (m, 4H, CH-Ar), 6.63 (dd, 1H, $J=10.9$ Hz, 17.8 Hz, CH=CH₂), 5.78 (d, 1H, $J=15.7$ Hz, CH=CH₂), 5.30 (d, 1H, $J=15.7$ Hz, CH=CH₂), 4.65 (s, 2H, ArCH₂O), 4.20 (s, 2H, ArCH₂OCH₂), 2.51 (s, 1H, C≡CH) ; ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD): δ 137.5 (C-Ar), 137.1 (C-Ar), 136.7 (CH=CH₂), 128.6 (CH-Ar), 126.5 (CH-Ar), 114.2

(CH=CH₂), 79.8 (C≡CH), 74.9 (C≡CH), 71.5 (ArCH₂O), 57.2 (ArCH₂OCH₂).
 EM (ES): Masas exactas: m/z 195.0781 (M+23). Anal. Calcd. (%) para C₁₂H₁₂O: C, 83.69; H, 7.02. Encontrado: C, 83.22; H, 6.73.

5 Preparación del monómero 14

6'-Azido-6'-desoxi-β-ciclodextrina permetilada (compuesto **13**) se sintetizó tal y como está descrito en la literatura [Yuan, D. -Q.; Lu, J.; Atsumi, M.; Yan, J. -M.; Kai, M.; Fujita, K. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2932-2939.]. A una disolución de **13** (970 mg, 0,673 mmol) en DMF:H₂O (1:1, 22 mL) se añadió sucesivamente **12** (191 mg, 1.108 mmol), CuSO₄·5 H₂O (185 mg) y ascorbato sódico (156 mg, 0,873 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 20 minutos en microondas. Al cabo de este tiempo, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 X 10 mL). Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se eliminó el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se purificó mediante una columna de gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH 20:1), dando lugar a **14** (210 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.63 (s, 1H, NCH=C), 7.35 (d, 2H, J = 8.19 Hz, CH-Ar), 7.27 (d, 2H, J = 8.19 Hz, CH-Ar), 6.67 (dd, 1H, J = 10.9 Hz, 17.6 Hz, CH=CH₂), 5.71 (dd, 1H, J = 0.98 Hz, 17.6 Hz, CH=CH₂_{trans}), 5.26 (d, 1H, J = 3.51 Hz, CH-anom), 5.22 (dd, 1H, J = 0.78 Hz, 10.9 Hz, CH=CH₂_{cis}), 5.15-5.05 (m, 6H, CH-anom), 4.63 (s, 2H, ArCH₂OCH₂), 4.55 (s, 2H, ArCH₂O), 3.9-3.7 (m, 10H, CH y CH₂ CD), 3.6-3.5 (m, 32H, CH y CH₂ CD, OMe), 3.5-3.4 (m, 34H, CH y CH₂ CD, OMe), 3.4-3.2 (m, 14H, CH y CH₂ CD, OMe), 3.2-3.1 (m, 12H, CH y CH₂ CD); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 144.5 (C-triazol), 137.2 (C-Ar), 137.1 (C-Ar), 136.3 (CH=CH₂), 128.0 (CH-Ar), 126.2 (CH-Ar), 124.8 (CH-triazol), 113.9 (CH=CH₂), 99.1-98.7 (CH-anom), 82.0-81.0 (CH CD), 80.2-77.2 (CH CD), 72.2 (ArCH₂O), 71.3-70.2 (CH₂-CD), 63.6 (CH₂ triazol), 61.6-61.2 (CH CD), 59.1-58.3 (CH CD). EM (IES): Masas exactas (M+Na)⁺ calculado para C₇₄H₁₂₁N₃O₃₅: 1634.7678; Encontrado: 1634.7691.

Procedimiento general de polimerización y desprotección.

Todos los polímeros protegidos (**3**, **8**, **9**, **10**, **15** y **16**) se prepararon mediante polimerización radical en *N,N*-dimetil formamida (DMF), a 60°C, durante 24 horas y usando AIBN como iniciador. Las reacciones se llevaron a cabo en ausencia de oxígeno mediante burbujeo de nitrógeno durante 40 min antes de cerrar el sistema. Las concentraciones de monómero e iniciador fueron respectivamente 1 y 0.015 mol/L, excepto para los polímeros que incorporan ciclodextrina que fueron 0.5 y 0.025 mol/L. Una vez transcurridas las 24 horas, la mezcla de reacción se vertió sobre agua, y el precipitado resultante se secó a vacío durante la noche. Al producto seco se adicionó diclorometano (DCM)/ácido trofluoroacético (TFA) 1:2 y se dejó agitando toda la noche a temperatura ambiente para llevar a cabo la desprotección, obteniéndose los polímeros desprotegidos **A**, **B**, **C**, **D**, **E** y **F**. La relación de volumen DCM-TFA/DMF fue 5:1. Tras este tratamiento, los polímeros se concentraron, se precipitaron en éter y se secaron a vacío toda la noche. El Polímero **A'** se preparó en las mismas condiciones pero a partir del monómero **2** desprotegido y usando agua destilada con NaCl al 0.1 M como disolvente. El polímero **A'** se aisló mediante precipitación y lavado en acetona, seguido de secado a vacío. Los polímeros usados en turbidimetría se purificaron mediante diálisis secuencial en etanol y agua (48 horas en cada uno), y se liofilizaron.

Polímero 3. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 5.2-5.0 (m, 1H, H-4), 4.4-4.2 (m, 1H, H-2), 3.8-3.4 (m, 2H, CH_2 -5), 2.4-2.2 (m, 1H, CH-3_A), 2.2-2.0 (m, 1H, CH-3_B), 2.0-1.6 (m, 2H, (CH_2 CMe), 1.6-1.4 (m, 18H, 6 x CH_3), 1.2-0.8 (m, 3H, Me (methacryl)); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ =171.5-171.4 ($\text{COO}t\text{Bu}$, $\text{O}C\text{OCMe}$), 153.55, 153.33 ($\text{N}C\text{OO}t\text{Bu}$), 81.20 ($\text{COO}C\text{Me}_3$), 79.85 ($\text{NCOO}C\text{Me}_3$), 73.13, 72.92 (C-4), 58.36 (C-2, CH_2 CMe), 51.63, 50.76 (C-5), 44.99 ($C\text{MeCOO}$), 36.45 (C-3), 30.73, 28.27 (Me C-*t*Bu), 27.93 (Me *Nt*Bu), 25.41, 24.69 (Me acrilato); IR (KBr): ν = 2979, 2934 (C-H), 1739

(C=O), 1706 (C=O), 1479, 1457 (tBu), 1399(tBu), 1367, 1257, 1222 (COO), 1153 (OCC), 1063, 993, 939, 842, 770, 554 cm^{-1} ; análisis elemental calculado (%) para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_6$: C 60.83, H 8.22, N 3.94; encontrado: C 60.59, H 7.98, N 3.92.

5

Polímeros A y A'. ^1H NMR (300 MHz, D_2O , 298 K): δ 5.2-5.0 (m, 1H, H-4), 4.4-4.2 (m, 1H, H-2), 3.8-3.4 (m, 2H, CH_2 -5), 2.4-2.2 (m, 2H, CH_2 -3), 2.0-1.7 (m, 1H, CH_2CMe), 1.0-0.8 (m, 3H, Me (methacryl)); IR (KBr): ν =3431 (br, N-H, COOH), 2997 (C-H), 1736 (C=O), 1667 (C=O), 1177 (COO, OCC) cm^{-1} ; análisis elemental calculado (%) para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_6$: C 42.18, H 4.51, N 4.47; encontrado (**A**): C 42.75, H 4.24, N 4.83.

10

Polímero 8. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 5.6-5.4 (m, 1H, NH), 5.2-5.1 (m, 1H, H-4), 4.3-4.1 (m, 1H, H-2), 4.0-3.8 (m, 2H, CH_2OCO), 3.7-3.4 (m, 2H, CH_2 -5), 3.2-3.0 (m, 2H, CH_2NH), 2.5-2.3 (m, 1H, CH-3_A), 2.2-2.0 (m, 1H, CH-3_B), 1.7-1.6 (m, 4H, $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$, CH_2CMe), 1.6-1.5 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 1.5-1.4 (m, 18H, 6 x CH_3), 1.4-1.3 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 1.2-0.8 (m, 3H, Me (methacryl)); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =171.94 (COOtBu), 171.74 (OCOCMe), 156.06 (NHCOO), 154.40, 154.06 (NCOOtBu), 81.55 (COOCMe_3), 80.41, 80.22 (NCOOCMe_3), 73.08, 72.16 (C-4), 65.04 (OCH_2), 58.71 (C-2), 52.76, 52.36 (C-5), 45.07 (CMeCOO), 41.16 (CH_2NH), 37.12, 36.71 (C-3), 35.98 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 30.05, ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 28.55, 28.24 (Me C-tBu), 28.15 (Me NtBu), 26.68 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 26.03 (Me acrilato); IR: ν =3504 (br, N-H), 2974, 2932, 2869 (C-H), 1956, 1727 (C=O), 1678 (C=O), 1454 (tBu), 1368(tBu), 1350, 1253 (COO), 1125 (OCC), 995, 950, 864, 771, 748, 659 cm^{-1} ; análisis elemental calculado (%) para $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8$: C 60.22, H 8.49, N 5.62; encontrado: C 59.84, H 8.70, N 5.39.

30

Polímero B. ^1H NMR (300 MHz, D_2O , 298 K): δ 5.3-5.1 (m, 1H, H-4), 4.2-4.1 (m, 1H, H-2), 4.0-3.8 (m, 2H, CH_2OCO), 3.6-3.4 (m, 2H, CH_2 -5), 3.1-2.9 (m, 2H, CH_2NH), 2.5-2.3 (m, 1H, CH -3_A), 2.3-2.1 (m, 1H, CH -3_B), 1.7-1.1 (m, 10H, $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, CH_2CMe), 1.0-0.6 (m, 3H, Me (metacrilóilo)) ; ^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ =172.07 (COOH , COO acrilato), 156.63 (NCOO), 73.54 (C-4), 61.04 (OCH_2), 59.13 (C-2), 51.31 (C-5), 48.98, 40.62 (CH_2NH), 35.21 (C-3), 34.97 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 34.61 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 31.27, 29.20 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 25.74 (Me acrilato) ;IR (KBr): ν =3435 (br, N-H, COOH), 2929, 2851 (C-H), 1724 (C=O), 1631 (C=O), 1059 cm^{-1} ; análisis elemental calculado (%) para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_8$: C 47.37, H 5.96, N 6.14; encontrado: C 46.98, H 5.82, N 6.31.

Polímero 9. Se obtuvo como un sólido blanco (82%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 7.4-6.6 (m, 5H, Ar), 5.2-4.8 (m, $2 \times 1\text{H}$, H-4pro), 4.4-3.8 (m, $2 \times 1\text{H}$, H-2pro), 3.8-3.0 (m, $2 \times 2\text{H}$, CH_2 -5pro), 2.8-0.2 (m, 53H, CH_2 -3pro, CH_2CMe , CH -Ar, CH_2CHAr , CH_3 (^tBu), CH_3 (methacryl)).

Polímeros C. ^1H NMR (300 MHz, D_2O , 298 K): δ 6.6-7.4 (s ancho, 5H, aromáticos), 5.2-5.0 (m, 1H, H-4), 4.0-2.2 (m, H-2, CH_2 -5, CH_2 -3), 2.0-0.8 (m, CH_2CMe , Me (methacryl)).

Polímero 10. Se obtuvo como un sólido blanco (86 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 7.4-6.7 (m, 5H, Ar), 5.3-5.1 (m, $2 \times 1\text{H}$, H-4 pro), 4.2-4.1 (m, $2 \times 1\text{H}$, H-2pro), 3.9-3.3 (m, $2 \times 4\text{H}$, CH_2 -5pro, CH_2OCO), 3.2-3.0 (m, $2 \times 2\text{H}$, CH_2NH), 2.5-2.0 (m, 5H, CH_2 -3pro, CH -Ar), 1.8-0.6 (m, 64H, $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, CH_2CHAr , CH_3 (^tBu), CH_2CMe , CH_3 (methacryl)).

Polímero D. ^1H NMR (300 MHz, D_2O , 298 K): δ 6.6-7.4 (s ancho, 5H, aromáticos), 5.3-5.1 (m, 1H, H-4), 3.4-3.7 (m, 1H, H-2), 2.5-3.3 (m, CH_2OCO , CH_2 -5, CH_2NH , CH -3_A), 2.3-0.6 (m, CH -3_B,

OCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH, CH₂CMe, Me (methacryl).

Polímero 15. Se obtuvo como un sólido blanco (74%).

- 5 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.8-7.6 (s ancho, 1H, triazol), 7.2-7.0 (s ancho, Ar), 7.0-6.7 (s ancho, Ar), 5.4-5.2 (m, 2 × 1H, H-4pro), 5.2-5.1 (m, 7H, CH-anom), 5.0-4.8 (m), 4.7-4.6 (m), 4.6-4.4 (m), 4.3-4.0 (m) 4.0-3.1 (m), 2.5-2.0 (m, CH₂-3pro), 1.8-1.2 (m, CH₂CMe, CH₂CHAr, CH₃^tBu), 1.1-0.8 (m, CH₃ metacrilóilo).

10

Polímero 16. Se obtuvo como un sólido blanco (100%).

- ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.8-7.6 (s ancho, 1H, triazol), 7.2-7.0 (s ancho, Ar), 7.0-6.7 (s ancho, Ar), 5.6-5.4 (m, 2 × 1H, H-4pro), 5.2-5.0 (m, 7H, CH-anom), 4.8-4.4 (m), 4.3-4.1 (m) 4.1-2.8 (m), 2.5-2.2 (m, 2 × 1H, CH₂-3Apro), 2.2-2.0 (m, 2 × 1H, CH₂-3Bpro), 1.8-1.2 (m, CH₂CMe, CH₂CHAr, CH₃^tBu), 1.0-0.6 (m, CH₃ metacrilóilo).

15

Polímero E. Se obtuvo como un sólido blanco (100 %).

- ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 8.0-7.8 (s ancho, 1H, triazol), 7.3-6.8 (s ancho, 4H, Ar), 5.3-5.0 (m), 4.2-4.0 (m), 4.0-3.8 (m), 3.8-2.8 (m), 2.5-1.6 (m, CH₂-3pro, CH₂CMe, CH-Ar, CH₂CHAr), 1.1-0.4 (m, CH₃ metacrilóilo).

20

Polímero F. Se obtuvo como un sólido blanco (63 %).

- ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 8.0-7.8 (s ancho, 1H, triazol), 7.2-6.7 (s ancho, 4H, Ar), 5.3-5.0 (m), 4.2-4.1 (m), 4.0-2.8 (m), 2.5-2.3 (m, 2 × 1H, CH₂-3Apro), 2.2-2.0 (m, 2 × 1H, CH₂-3Bpro), 1.6-0.9 (m, CH₂CMe, CH₂CHAr, CH₃ metacrilóilo).

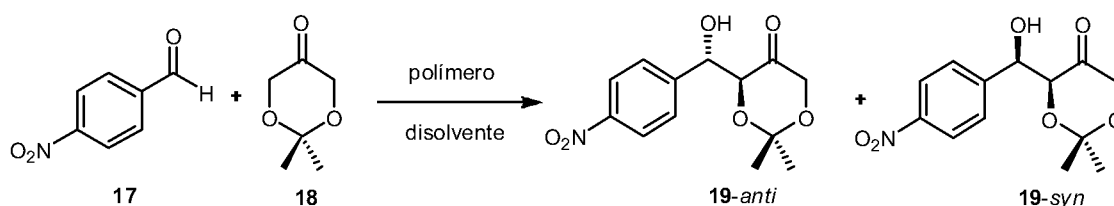
25

Procedimiento general para la reacción aldólica asimétrica catalizada de *p*-nitrobenzaldehído (17) y cetona 18 catalizada por los polímeros A, B, C y D.

30

A una suspensión/solución de cetona **18** (16.9 mg, 0.13 mmol) y del catalizador (30% mol) en el disolvente correspondiente (0.21 mL), se añadió el aldehído **17** (10 mg, 0.065 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en las tablas 1 y 2. A continuación se añadió agua (2 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 2 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío. Los rendimientos y diastereoselectividades se dan en las tablas 1 y 2. Los datos espectroscópicos del compuesto **19** son consistentes con los descritos en [Suri JT, Ramachary DB, Barbas III CF. Org. Lett. 2005, 7, 1383-1385]. Columna cromatográfica en gel de sílice (hexano/AcOEt 3:1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K) δ mayor 8.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.5-4.1 (m, 3H), 3.8-3.7 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃, 298 K) δ mayor 210.6 (C), 146.5 (C), 138.3 (CH), 127.9 (CH), 123.2 (CH), 101.4 (C), 75.8 (CH), 71.7 (CH), 66.6 (CH₂), 23.4 (CH₃), 23.3 (CH₃); MS (EI): *m/z* 585.3 [2M⁺+23]; análisis elemental calculado (%)for C₁₃H₁₅NO₆: C, 55.51; H, 5.38; N, 4.98; encontrado: C, 55.33; H, 5.22; N, 5.18; retention time (HPLC, Daicel Chiralpak OD-H, hexano/*i*-PrOH = 90:10, flow 1 mL/min, λ = 254 nm) : *t_R* = 11.17 (*anti*, mayor), *t_R* = 12.79 (*anti*, menor), *t_R* = 16.62 (*syn*).

20

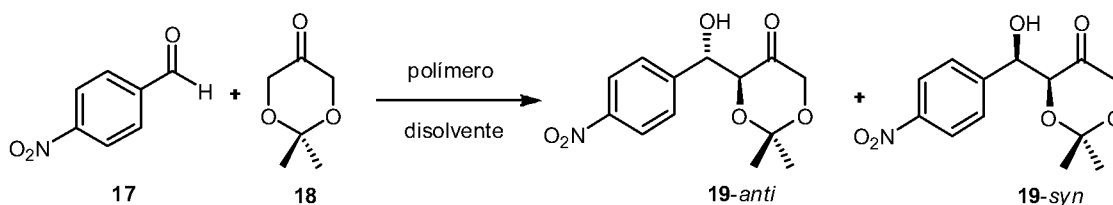


polímero	disolvente	tiempo (h)	conversión ^a (%)	diastereosel. ^a 19- <i>anti</i> :19- <i>syn</i>
A	H ₂ O	48	-	-

B	H ₂ O	48	11	1:1
A	DMF	48	78	8:1
		64	90	7:1
B	DMF	48	84	3:1
		64	99	3:1

^a Los valores fueron determinados por cromatografía de HPLC (columna Daicel Chiralpak OD-H; eluyente: hexano/*i*-PrOH, 90:10; flujo 1 mL/min; λ = 254 nm).

Tabla 1. Resultados de la reacción de adición aldólica entre 17 y 18 catalizada por los polímeros A y B en agua y en DMF.



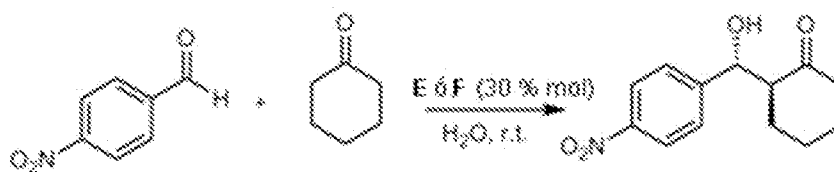
polímero	relación n/m	tiempo (h)	conversión ^a (%)	diastereosel. ^a 19- <i>anti</i> :19- <i>syn</i>
C	2:1	24	97	1:1
C	4:1	24	33	1:1
D	2:1	24	85	1:3
D	4:1	24	86	1:3

^a Los valores fueron determinados por cromatografía de HPLC (columna Daicel Chiralpak OD-H; eluyente: hexano/*i*-PrOH, 90:10; flujo 1 mL/min; λ = 254 nm)

Tabla 2. Resultados de la reacción de adición aldólica entre 17 y 18 catalizada por los polímeros C y D en agua.

Procedimiento general para la reacción aldólica asimétrica en agua entre 17 y 20 catalizada por E y F.

A una disolución del polímero (30 % mol) en tampón fosfato (75 μ L, 50 mM, pH 7), se añadió el aldehído **17** (3.75 mg, 0.025 mmol) y la cetona **20** (0,125 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en la Tabla 3. A continuación se añadió agua (1 mL), y la
 5 mezcla se extrajo con diclorometano (3×1 mL). La fase orgánica se concentró a presión reducida. Conversiones y estereoselectividades se



muestran en la Tabla 3.

	17	20	21
Polímero	t [h]	Conv. [%] ^[a]	<i>anti:sin</i> ^[a]
E	14	97	8:1
F	20	71	20:1

^[a] Determinado por ^1H RMN y HPLC. ^[b] Determinado por HPLC y referido al diastereoisómero mayoritario.

Tabla 3. Resultados de la reacción de adición aldólica entre 17 y 20
 15 catalizada por los polímeros E y F en agua.

Instrumentación

La cromatografía en capa fina (TLC) se llevó a cabo en planchas de
 20 aluminio-gel de sílice 60 F₂₅₄ Merck y los compuestos se visualizaron por irradiación con luz UV y/o por tratamiento con una solución de Ce₂MoO₄ seguido de calentamiento. La cromatografía 'flash' se llevó a cabo usando columnas de pared gruesa, y usando gel de sílice (Merck 60: 0,040-0,063 nm). Los espectros de RMN (^1H , ^{13}C) se obtuvieron en un espectrómetro
 25 de 300 MHz (Varian Unity 300 or Bruker 300) o de 400 MHz (Varian Unity),

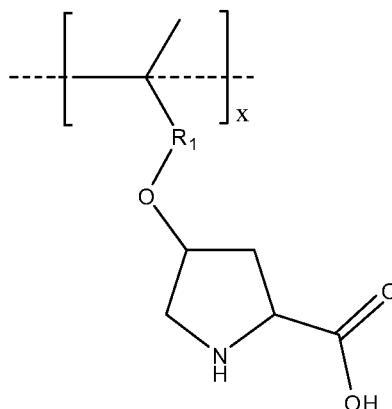
usando diferentes disolventes deuterados y a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (δ) relativos a tetramethylsilane (TMS) en ^1H y CDCl_3 ($\delta = 77,0$) en ^{13}C NMR. Las constantes de acoplamiento (valores J) se dan en Hertzios (Hz), y las multiplicidades de spin se indican mediante los siguientes símbolos: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete). El exceso diastereomérico y enantiomérico se calculó por HPLC Dionex P680 usando un detector DAD (a 254 nm). La columna analítica fue Daicel Chiralpak OD-H. Las rotaciones ópticas se obtuvieron en un Polarímetro Perkin Elmer 241 ($\lambda = 589$ nm, 1 dm cell) y los espectros de masas en un espectrómetro hp series 1100 MSD. Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum One ($240\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$) y los Análisis Elementales en un analizador Heraeus CHN-O Rapid.

La cromatografía de permeación de geles (GPC) se llevó a cabo usando columnas Resipore ($250 \times 4,6$ mm, $3\mu\text{m}$ nominal particle size) de Polymer Laboratories. Se usó DMF con 0,1% LiBr como eluyente. Las medidas se llevaron a cabo a 70°C y con un flujo de $0,3\text{ mL/min}$ usando un detector de IR. Los pesos moleculares de los polímeros se referenciaron a patrones de PEG. Se obtuvieron pesos moleculares promedio en número de 71000D y 83000 D para los polímeros **3** y **8** respectivamente.

Los cambios de turbidez de las soluciones acuosas de los polímeros (2 mg/mL) en función del pH se monitorizaron midiendo la absorbancia a 400 nm en un espectrofotómetro UV-VIS Lambda 35 (Perkin Elmer Instruments). La solución acuosa inicial de polímero se preparó en el momento del experimento usando soluciones de $0,15\text{ M}$ (or 1 M) de NaCl y $0,1\text{ M}$ de HCl. Una solución acuosa $0,1\text{ M}$ de NaOH se añadió gota a gota. El pH se monitorizó con un pHmetro Beckman 40 pH-Meter (Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

donde

R_1 es $-\text{CO}-[\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}]_m-$, siendo m 0 ó 1 y n un valor entre 1 y 10

x es un valor mayor de 1.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 donde m es 0.

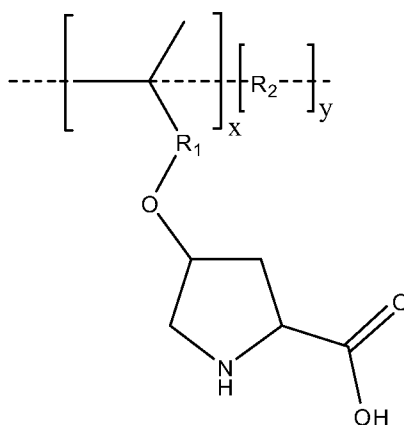
3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 donde m es 1.

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 3 donde n es 6.

5. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (I) que comprende la polimerización por vía de radicales libres de un metacrilato precursor.

6. Procedimiento según la reivindicación 5 en el que hay una segunda etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, donde el metacrilato precursor es 4-(metacriloiloxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, donde el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-(metacriloiloxi)prolinato.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, donde el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-[6-(metacriloiloxi)hexilcarbamoil]prolinato.
10. Procedimiento según la reivindicación 6 donde la segunda etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina, se realiza empleando ácido trifluoracético.
11. Compuesto de fórmula (II)



Fórmula (II)

donde

- 20 R₁ es $-\text{CO}-[\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}]_m-$, siendo m 0 ó 1 y n un valor entre 1 y 10, R₂ es un comonómero vinílico polimerizable y x e y son, iguales o diferentes entre sí, y con valores mayores o iguales a 1.

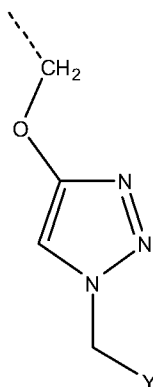
12. Compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 11 donde m es 0.

13. Compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 11 donde m es 1.

5 14. Compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 13 donde n es 6.

15. Compuesto de fórmula (II) según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 donde R₂ es estireno.

10 16. Compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 15 donde R₂ es estireno sustituido en posición *para* por el siguiente sustituyente:



donde Y es una ciclodextrina o su derivado permetilado.

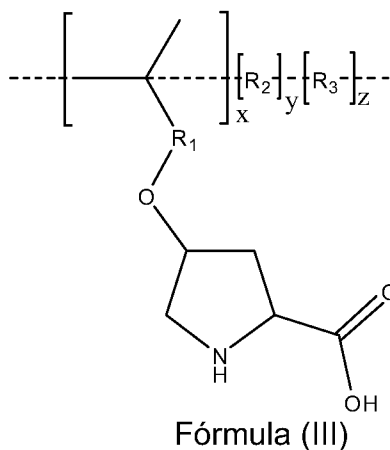
15 17. Compuesto de fórmula (II) según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 donde R₂ es vinilnaftaleno.

18. Compuesto de fórmula (II) según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 donde R₂ es estilbeno.

20 19. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (II) que comprende la polimerización simultánea por vía de radicales libres del comonómero R₂ y el metacrilato precursor.

20. Procedimiento según la reivindicación 19 en el que hay una segunda etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina.
- 5 21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 ó 20, donde el metacrilato precursor es 4-(metacriloiloxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico.
22. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 ó 20, donde
10 el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-(metacriloiloxi)prolinato.
23. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 ó 20, donde
15 el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-[6-(metacriloiloxi)hexilcarbamoil]prolinato.
24. Procedimiento según la reivindicación 20, donde la etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina, se realiza empleando ácido trifluoracético.
20
25. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, en la que el comonomero R₂ es estireno.
26. Procedimiento según la reivindicación 25, en la que el comonomero R₂
25 es estireno sustituido en posición *para* por el sustituyente descrito en la reivindicación 16.
27. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, en la que el comonomero R₂ es vinilnaftaleno.
30
28. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, en la que el comonomero R₂ es estilbeno.

29. Compuesto de fórmula (III):



donde

5 R_1 es $-\text{CO}-[\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}]_m-$, siendo m 0 ó 1 y n un valor entre 1 y 10, R_2 o R_3 son, iguales o diferente entre sí, comonómeros vinílicos polimerizables y x , y y z son tres valores, iguales o diferentes entre si, y mayores o iguales a 1.

30. Compuesto de fórmula (III) según la reivindicación 29 donde m es 0.

10

31. Compuesto de fórmula (III) según la reivindicación 29 donde m es 1.

32. Compuesto de fórmula (III) según la reivindicación 31 donde n es 6.

15 33. Compuesto de fórmula (III) según cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32 donde R_2 es estireno.

34. Compuesto de fórmula (III) según la reivindicación 33 donde R_2 es estireno sustituido en posición para por el sustituyente descrito en la
20 reivindicación 16.

35. Compuesto de fórmula (III) según cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32 donde R_2 es vinilnaftaleno.

36. Compuesto de fórmula (III) según cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32 donde R_2 es estilbeno.
37. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (III) que comprende la polimerización simultánea por vía de radicales libres de los comonómeros R_2 y R_3 y el metacrilato precursor.
38. Procedimiento según la reivindicación 37 en el que hay una segunda etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina.
39. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 37 ó 38, donde el metacrilato precursor es 4-(metacriloiloxi)pirrolidina-2-ácido carboxílico.
40. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 37 ó 38, donde el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-(metacriloiloxi)prolinato.
41. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 37 ó 38, donde el metacrilato precursor es *tert*-Butil (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-[6-(metacriloiloxi)hexilcarbamoil]prolinato.
42. Procedimiento según la reivindicación 38, donde la etapa de eliminación de los grupos protectores en las funcionalidades amino y carboxilo de la prolina se realiza empleando ácido trifluoracético.
43. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 42 en la que el comonómero R_2 es estireno.

44. Procedimiento según la reivindicación 43, en la que el comonomero R_2 es estireno sustituido en posición *para* por el sustituyente descrito en la reivindicación 16.
- 5 45. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 42 en la que el comonomero R_2 es vinilnaftaleno
46. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 42 en la que el comonomero R_2 es estilbeno
- 10 47. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 46, en la que el comonomero R_3 es un acrilato, metacrilato o un derivado de los mismos.
- 15 48. Procedimiento cualquiera de las reivindicaciones 37 a 46, en la que el comonomero R_3 es un estireno o un derivado del mismo.
49. Procedimiento según la reivindicación 48 en la que el comonomero R_2 es estireno sustituido en posición *para* por el sustituyente descrito en la
- 20 reivindicación 16.
50. Procedimiento cualquiera de las reivindicaciones 37 a 46, en la que el comonomero R_3 es un vinilnaftaleno o un derivado del mismo
- 25 51. Procedimiento cualquiera de las reivindicaciones 37 a 46, en la que el comonomero R_3 es un estilbeno o un derivado del mismo
52. Procedimiento según la reivindicación 47 en la que el comonomero R_3 es un metacrilato de un oligómero de etilenglicol.
- 30

53. Procedimiento cualquiera de las reivindicaciones 37 a 46, en la que el comonomero R_3 es una acrilamida, metacrilamida, o un derivado de los mismos.

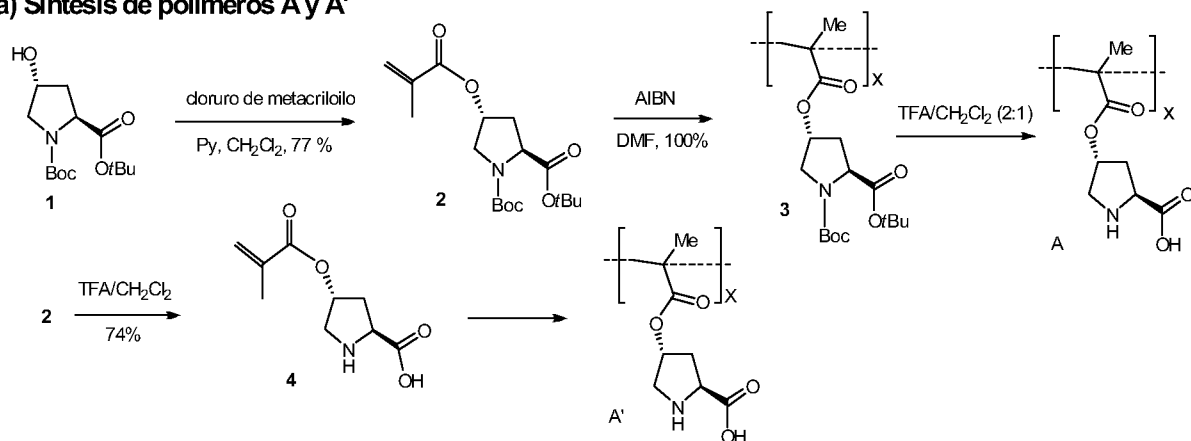
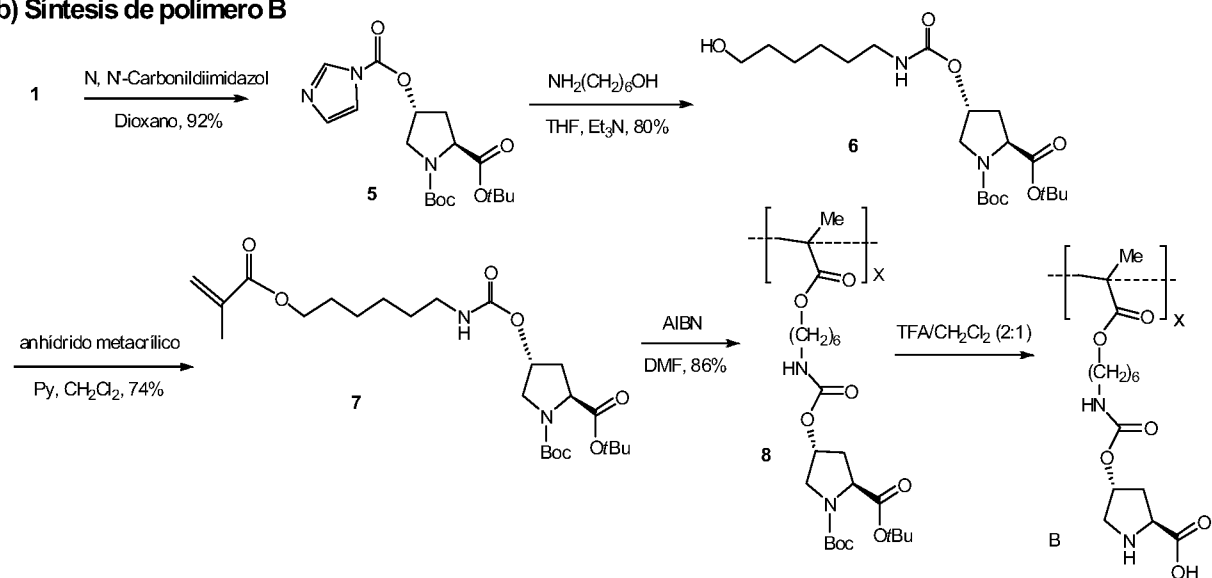
5 54. Procedimiento cualquiera de las reivindicaciones 37 a 46, en la que el comonomero R_3 es una vinilpirrolidona, o un derivado de los mismos

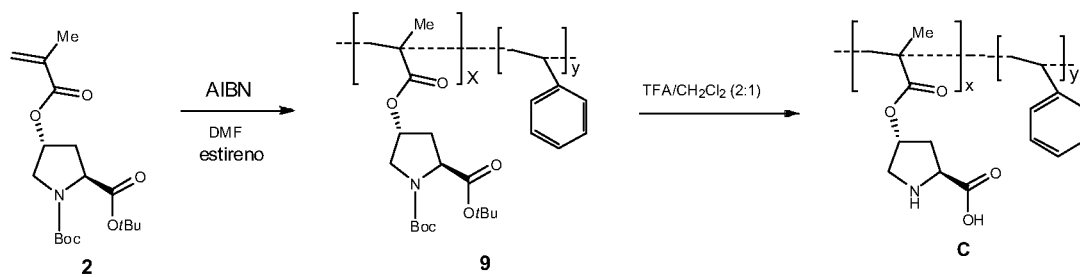
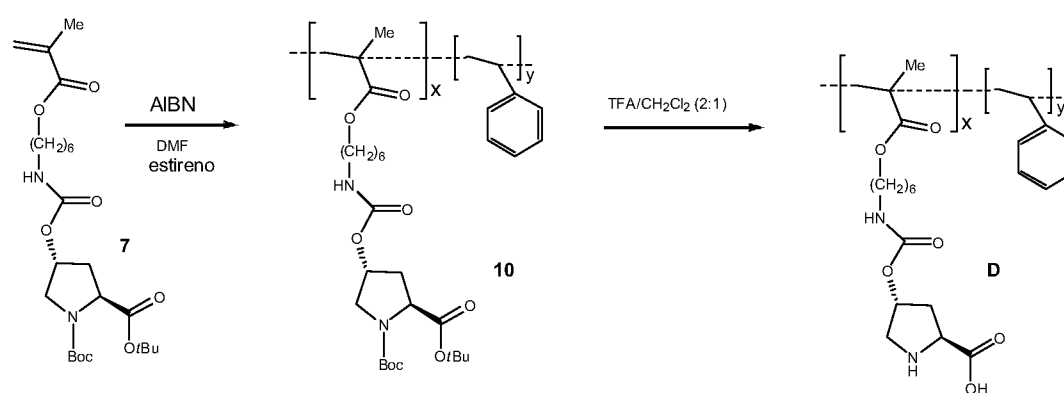
55. Uso de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como catalizador en una reacción aldólica.

10

56. Uso de un compuesto de fórmula (II) según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18, como catalizador en una reacción aldólica.

15 57. Uso de un compuesto de fórmula (III) según cualquiera de las reivindicaciones 29 a 36 como catalizador en una reacción aldólica.

(a) Síntesis de polímeros A y A'**(b) Síntesis de polímero B****FIG 1**

(a) Síntesis de polímero C**(b) Síntesis de polímero D****FIG 2**

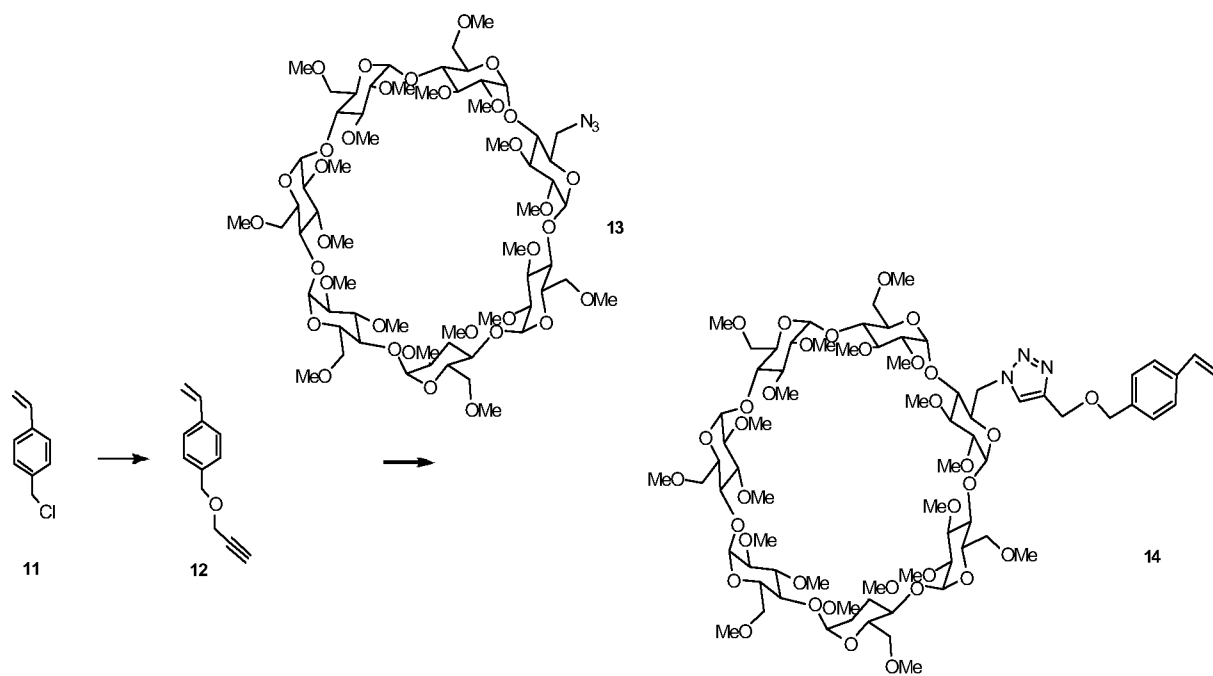
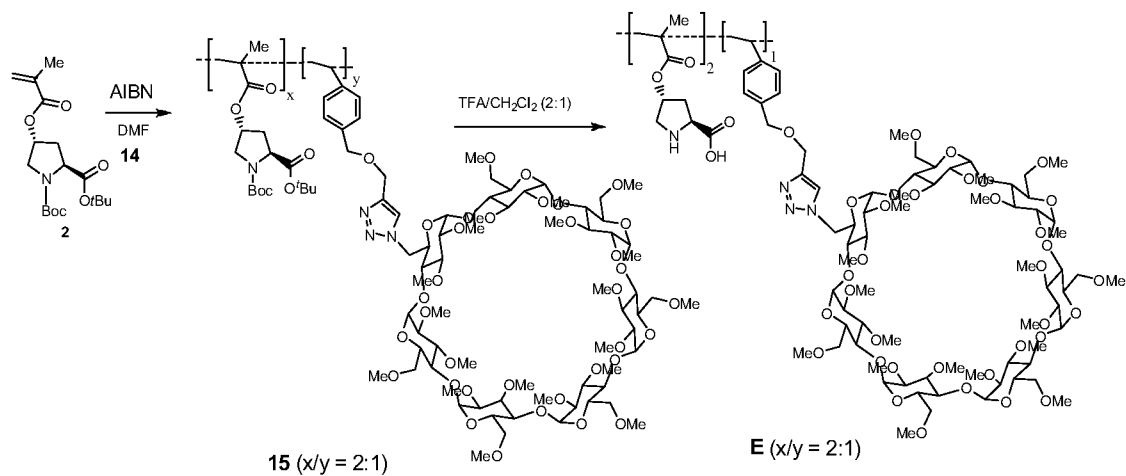


FIG 3

(a) Síntesis de polímero E



(a) Síntesis de polímero F

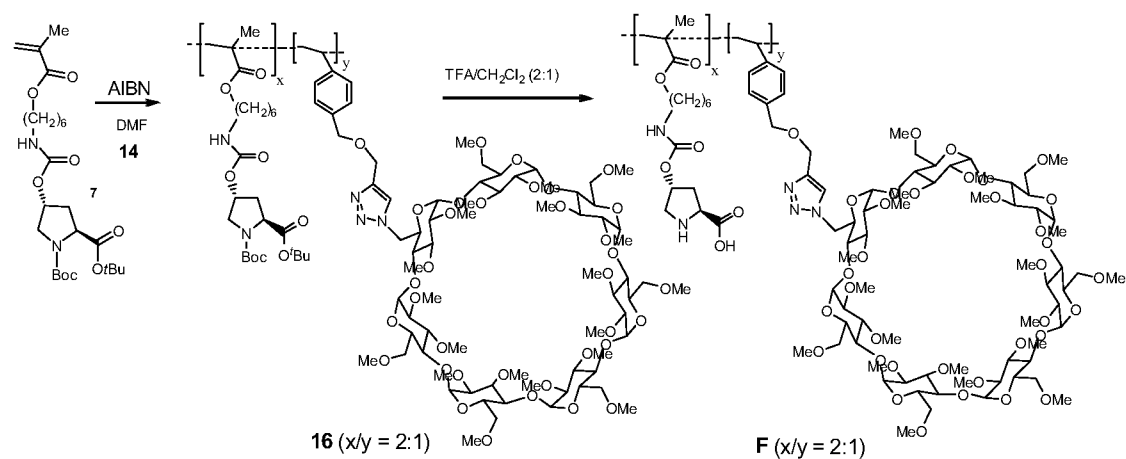
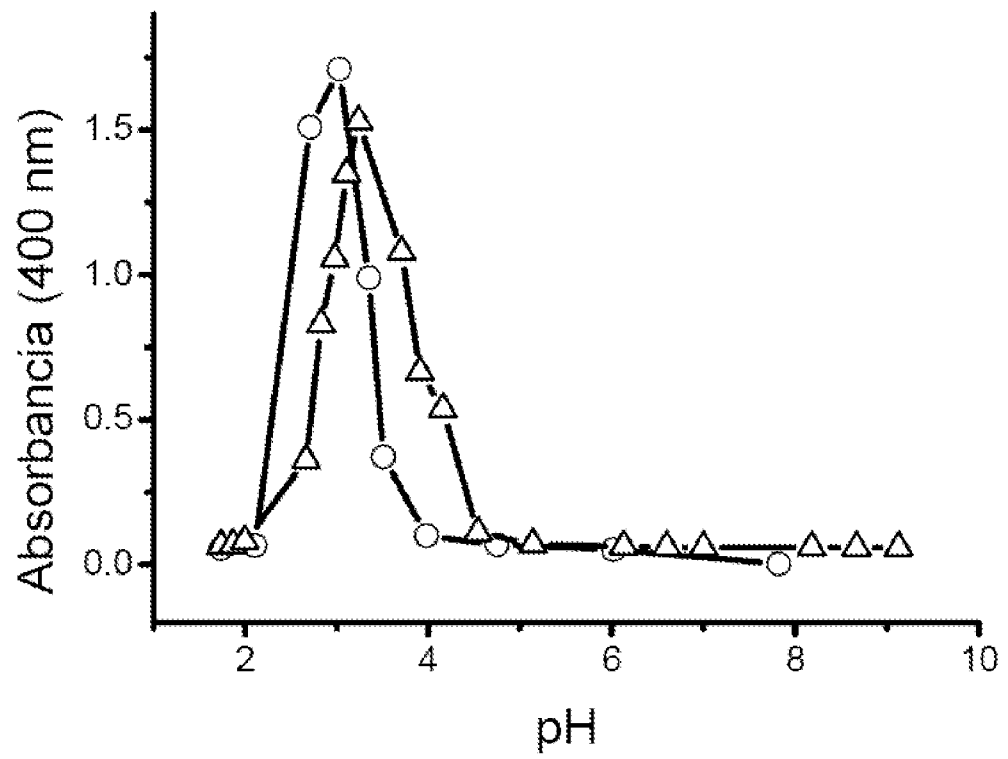


FIG 4

5/5

**FIG 5**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ ES 2010/070325

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08F 26/06 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, XPESP, BIOSIS, MEDLINE, REGISTRY, HCAPLUS.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	DOYAGÜEZ, E. G. et al. "New hydroxyproline based methacrylic polybetaines: Synthesis, pH sensitivity and catalytic activity". Polymer, 2009, Volumen 50, pages 4438-4446. See page 4438, abstract; pages 4439-4441, Experimental; page 4442, figure 2.	1-10, 55.
PX	WO 2009/087177 A1 (UNIVERSITEIT I OSLO) 16/07/2009. See page 34, example 9; pages 45-46, Example 23; pages 54-62, claims.	1,2,5,7,11, 12,19,21, 29,30,37, 39,55-57.
PX	GARG, D. et al. "Proline-Based Polymeric Monoliths: Synthesis, Characterization, and Applications as Organocatalysts in Aldol Reaction". Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry, Volumen 48, pages 1007-1015. See page 1007, Abstract; page 1009, Scheme 1.	1,2,5,7,55.

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 June 2010 (29.06.2010)

Date of mailing of the international search report

(06.07.2010)

Name and mailing address of the ISA/
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

N. Martín Laso

Telephone No. +34 91 349 32 78

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 2010/070325

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	KRISTENSEN, T. E. et al. " Synthesis of Acrylic Polymer Beads for Solid-Supported Proline-Derived Organocatalyst". Organic Letters, 2009, Volumen 11, Número 14, pages 2968-2971. See page 2968, Abstract, page 2970, column 2, paragraph 2, Scheme 4.	11,12, 19,21,29, 30,37,39, 56,57,56.
PX	KRISTENSEN, T. E. et al. "A General Approach for Preparation of Polymer-Supported Chiral Organocatalysts via Acrylic Copolymerization". Journal of Organic Chemistry, 2010, Volumen 75, pages 1620-1629. see page 1623, Scheme 2, compound 11.	11,12,19 29,30,37, 39,56,57.
A	KRISTENSEN, T. E. et al. "The Selective O-Acylation of Hydroxyproline as a Convenient Method for the Large-Scale Preparation of Novthe Proline Polymers and Amphiphiles". Journal of Organic Chemistry, 2009, pages 387-395. see page 387, Introduction; pages 387-389, Scheme 3, Results and Discussion; page 390, Scheme 4.	1-57.
A	US 2004/0198591 A1 (WÖLTINGER, J. et al.) 07/10/2004. See page 5, claims 11-21.	1-57.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 2010/070325

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009087177 A	16.07.2009	NONE	-----
-----	-----	-----	-----
US 2004198591 A	07.10.2004	WO 02087759 AB	07.11.2002
		DE 10120456 A	14.11.2002
		EP 1381462 A	21.01.2004
		JP 2004528174 T	16.09.2004
			16.09.2004
			16.09.2004
-----	-----	-----	-----

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ ES 2010/070325

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C08F 26/06 (2006.01)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

C08F

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, XPESP, BIOSIS, MEDLINE, REGISTRY, HCAPLUS.

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
PX	DOYAGÜEZ, E. G. et al. "New hydroxyproline based methacrylic polybetaines: Synthesis, pH sensitivity and catalytic activity". Polymer, 2009, Volumen 50, páginas 4438-4446. Ver página 4438, resumen; páginas 4439-4441, Experimental; página 4442, Figura 2.	1-10, 55.
PX	WO 2009/087177 A1 (UNIVERSITEIT I OSLO) 16/07/2009. Ver página 34, ejemplo 9; páginas 45-46, Ejemplo 23; páginas 54-62, reivindicaciones.	1,2,5,7,11, 12,19,21, 29,30,37, 39,55-57.
PX	GARG, D. et al. "Proline-Based Polymeric Monoliths: Synthesis, Characterization, and Applications as Organocatalysts in Aldol Reaction". Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry, Volumen 48, páginas 1007-1015. Ver página 1007, Resumen; página 1009, Esquema 1.	1,2,5,7,55.

☒ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional
29 Junio 2010 (29.06.2010)	06 JULIO 2010 (06.07.2010)
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España. N° de fax 34 91 3495304	Funcionario autorizado N. Martín Laso N° de teléfono +34 91 349 32 78

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2010/070325

C (continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
PX	KRISTENSEN, T. E. et al. " Synthesis of Acrylic Polymer Beads for Solid-Supported Proline-Derived Organocatalyst". Organic Letters, 2009, Volumen 11, Número 14, páginas 2968-2971. Ver página 2968, Resumen, página 2970, column 2, párrafo 2, Esquema 4.	11,12, 19,21,29, 30,37,39, 56,57,56.
PX	KRISTENSEN, T. E. et al. "A General Approach for Preparation of Polymer-Supported Chiral Organocatalysts via Acrylic Copolymerization". Journal of Organic Chemistry, 2010, Volumen 75, páginas 1620-1629. Ver página 1623, Esquema 2, compuesto 11.	11,12,19 29,30,37, 39,56,57.
A	KRISTENSEN, T. E. et al. "The Selective O-Acylation of Hydroxyproline as a Convenient Method for the Large-Scale Preparation of Novel Proline Polymers and Amphiphiles". Journal of Organic Chemistry, 2009, páginas 387-395. Ver página 387, Introduction; páginas 387-389, Esquema 3, Results and Discussion; página 390, Esquema 4.	1-57.
A	US 2004/0198591 A1 (WÖLTINGER, J. et al.) 07/10/2004. Ver página 5, reivindicaciones 11-21.	1-57.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2010/070325

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO 2009087177 A	16.07.2009	NINGUNO	-----
US 2004198591 A	07.10.2004	WO 02087759 AB	07.11.2002
		DE 10120456 A	14.11.2002
		EP 1381462 A	21.01.2004
		JP 2004528174 T	16.09.2004
			16.09.2004
			16.09.2004