



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 289 338**

51 Int. Cl.:
C08F 283/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03771490 .4**

86 Fecha de presentación : **14.07.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1539847**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.06.2005**

54 Título: **Proceso para la preparación de un copolímero de bloques.**

30 Prioridad: **25.07.2002 EP 02102059**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

73 Titular/es: **DSM IP Assets B.V.**
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL

72 Inventor/es: **Heise, Andreas;**
Palmans, Ann, Rita, Alberta y
Thomassen, Paul, Johannes

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 289 338 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de un copolímero de bloques.

5 La invención se refiere a un proceso para la preparación de un copolímero multibloque, llevándose a cabo el proceso en presencia de un iniciador multifuncional, comprendiendo dicho proceso al menos una reacción de homo- o copolimerización catalizada enzimáticamente, seleccionada del grupo que comprende una reacción de polimerización con apertura de anillo (ROP) y una reacción de policondensación, y al menos una reacción de homo- o copolimerización controlada catalizada por vía no enzimática.

10 La invención se refiere también a un copolímero de bloques quiral y a un copolímero de bloques quiral que puede obtenerse por el proceso de acuerdo con la invención.

15 Un proceso para la preparación de un copolímero de bloques se describe en U. Meyer *et al.*, *Macromolecules* (2002) 35, 2873. Este proceso combina una polimerización con apertura de anillo de ϵ -caprolactona (ϵ -CL) catalizada por lipasa con polimerización de estireno por radicales de transferencia de átomos (ATRP) en dos pasos consecutivos, en presencia de un iniciador bifuncional, produciéndose copolímeros dibloque de ϵ -CL y estireno.

20 Un inconveniente del método conocido es que se requiere CuBr como catalizador para la reacción ATRP. Dependiendo de su estructura, un catalizador de este tipo puede inhibir la reacción de homo- o copolimerización catalizada enzimáticamente en el método conocido. Éste es particularmente el caso cuando la polimerización con apertura de anillo catalizada por lipasa y la reacción ATRP se llevan a cabo simultáneamente en un solo reactor o cuando la polimerización con apertura de anillo catalizada por lipasa se lleva a cabo después de la reacción ATRP en el mismo medio de reacción. Adicionalmente, para muchas aplicaciones, por ejemplo en el campo biomédico y el campo de la microelectrónica, la presencia de un catalizador metálico de este tipo en el producto es indeseable. Aunque es posible la eliminación del catalizador metálico, ello requiere pasos de purificación adicionales.

25 La finalidad de la presente invención es por tanto proporcionar un proceso para la preparación de un copolímero de bloques en el cual se aplican al menos una reacción de homo- o copolimerización catalizada enzimáticamente y al menos una reacción de homo- o copolimerización controlada catalizada por vía no enzimática y en el que se evita el uso de un catalizador metálico.

30 Esto se consigue de acuerdo con la invención por aplicación como la reacción de homo- o copolimerización controlada catalizada por vía no enzimática de una reacción de polimerización seleccionada del grupo que comprende una reacción de polimerización por radicales libres, una reacción de polimerización iónica, una reacción de policondensación, y una reacción de polimerización con apertura de anillo (ROP).

35 Sorprendentemente, se ha encontrado que dichas reacciones de polimerización controladas catalizadas por vía no enzimática pueden realizarse en el proceso de acuerdo con la invención sin inhibir la enzima utilizada en la reacción de homo- o copolimerización catalizada enzimáticamente en un grado significativo. De hecho, dichas reacciones de polimerización catalizadas por vía no enzimática pueden utilizarse, antes, durante o después de la reacción de polimerización catalizada enzimáticamente, en el mismo medio de reacción, en presencia de un iniciador multifuncional, dando como resultado la formación de un copolímero de bloques.

40 En el marco de la presente invención, debe entenderse que una reacción de polimerización controlada catalizada por vía no enzimática es una reacción de polimerización que se lleva a cabo en presencia de un iniciador, a saber un iniciador multifuncional, y en la cual el iniciador se incorpora en la cadena de polímero en crecimiento.

45 En el marco de la invención, debe entenderse que una reacción de polimerización de radicales libres catalizada por vía no enzimática es una reacción de polimerización seleccionada del grupo que comprende Polimerización por Transferencia de Cadena con Fragmentación de Adición Reversible (RAFT), polimerización de radicales mediada por nitróxidos, y polimerización Iniferters. Tales reacciones de polimerización se describen por ejemplo en K. Matyjaszewski (compilador), "Controlled Radical Polymerization", ICS Symposium Series 685, Oxford University Press (1998). Tales reacciones de polimerización pueden realizarse en ausencia de un catalizador que contenga metales.

50 En el marco de la invención, las reacciones de polimerización iónicas catalizadas por vía no enzimática pueden ser reacciones de polimerización aniónicas o catiónicas. Tales reacciones de polimerización se describen por ejemplo en los documentos WO-A-2000/063256 y WO-A-96/28487, respectivamente.

55 Las reacciones de policondensación catalizadas por vía no enzimática, que pueden utilizarse en el proceso de acuerdo con la presente invención, se describen por ejemplo en G.C. Eastmond *et al.*, *Comprehensive Polymer Science*, Vol. 5, Pergamon Press (1989).

60 Las reacciones ROP catalizadas por vía no enzimática se describen por ejemplo en E.F. Connor *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 124 (2002) 914.

65 De las reacciones de homo- o copolimerización controladas catalizadas por vía no enzimática arriba mencionadas, en el proceso de acuerdo con la invención se utiliza preferiblemente una reacción de polimerización de radicales libres,

más preferiblemente una reacción de polimerización de radicales mediada por nitróxidos. Los iniciadores de nitróxido son relativamente fáciles de sintetizar, se activan térmicamente y son aplicables a una gran diversidad de monómeros, dando como resultado polímeros con peso molecular predecible y polidispersidad estrecha. Ejemplos adecuados de iniciadores de nitróxido se mencionan por ejemplo en Hawker *et al.*, Chem. Rev. (2001) 101, p. 3661, que se incorpora en esta memoria por referencia.

Las reacciones de polimerización de radicales libres controladas, en particular reacciones de polimerización de radicales mediadas por nitróxido, implican generalmente la homo- o copolimerización de un monómero que puede estabilizar los radicales que se propagan durante la reacción de polimerización. Ejemplos de tales monómeros incluyen los mencionados en Hawker *et al.*, Chem. Rev. (2001) 101, p. 3661, por ejemplo (met)acrilatos, estirenos, acrilonitrilos, vinil-piridinas, vinil-formamida, (met)acrilamidas, y maleimidias. Preferiblemente se utilizan (met)acrilatos o estirenos como el monómero en la reacción de polimerización controlada catalizada por vía no enzimática.

La reacción de homo- o copolimerización catalizada enzimáticamente se selecciona preferiblemente del grupo que comprende una reacción de polimerización con apertura de anillo catalizada enzimáticamente (ROP) y una reacción de policondensación catalizada enzimáticamente. Descripciones generales de estos tipos de polimerización se dan en S. Kobayashi *et al.*, Chem. Rev., 101 (2001), p. 3793-3818.

Más preferiblemente, una reacción ROP catalizada enzimáticamente se aplica como la reacción de homo- o copolimerización catalizada enzimáticamente. Reacciones ROP catalizadas enzimáticamente implican la polimerización con apertura de anillo de una o más clases de compuestos cíclicos.

En la reacción de homo- o copolimerización catalizada enzimáticamente, se utilizan preferiblemente como un monómero lactonas (ésteres cíclicos), lactamas (amidas cíclicas), anhídridos de ácido cíclicos, carbonatos cíclicos, y lactidas. Ejemplos de lactonas incluyen β -propiolactona, β -butirolactona, β -valerolactona, γ -butirolactona, γ -valerolactona, γ -caprilolactona, ε -caprolactona, δ -estearolactona, ε -caprilolactona, y ε -palmitolactona; ejemplos de lactamas incluyen β -propiolactama, γ -butirolactama, γ -valerolactama, δ -valerolactama, ε -caprolactama, y hecтолactama; ejemplos de anhídridos de ácido cíclicos incluyen anhídrido succínico, anhídrido maleico, anhídrido glutámico y anhídrido ftálico; ejemplos de carbonatos cíclicos incluyen carbonato de etileno, carbonato de propileno, y carbonato de trimetileno; y ejemplos de lactidas incluyen dilactida, diglicolida y diglicerida.

En particular se utilizan lactonas, por ejemplo una ε -CL opcionalmente sustituida. Sustituyentes posibles a ε -CL incluyen por ejemplo un halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amina, un grupo amida, un grupo tiol, un grupo alcoxi con, por ejemplo, 1 a 20 átomos C, un grupo (hetero)arilo con por ejemplo 1 a 20 átomos C y un grupo arilo con por ejemplo 1 a 20 átomos C. Ejemplos de ε -CL's sustituidas son 2-bromo- ε -caprolactona, 4-metil- ε -caprolactona, 4-etil- ε -caprolactona, 4-fenil- ε -caprolactona, y 3,5-dimetil- ε -caprolactona, como se menciona por ejemplo en M. Trollsas *et al.*, Macromolecules, 32 (1999), p. 4917. Cuando se utilizan tales ε -CL's sustituidas, la enzima utilizada en la reacción de homo- o copolimerización catalizada enzimáticamente puede catalizar la polimerización de un solo enantiómero de una mezcla racémica de tales ε -CL's quirales, siendo por tanto capaz de polimerizar selectivamente dicho enantiómero.

A partir de una mezcla racémica de un monómero de ε -CL sustituido, la aplicación de una reacción de homo- o copolimerización enantioselectiva de este tipo en el proceso de acuerdo con la invención puede dar como resultado la formación de copolímeros quirales multibloque en los cuales al menos uno de los bloques comprende al menos un derivado de ε -CL sustituido.

La invención se refiere también por tanto a un copolímero de bloques quiral en el cual al menos un bloque comprende al menos un derivado de ε -CL sustituido que puede obtenerse por el proceso de acuerdo con la invención.

La reacción de polimerización catalizada enzimáticamente está catalizada generalmente por una lipasa. Las lipasas son triacilglicerol-éster-hidrolasas clasificadas como EC 3.1.1.3. Lipasas particularmente adecuadas son por ejemplo la lipasa B de *Candida antarctica*, inmovilizada opcionalmente sobre, por ejemplo, resina acrílica (Novozym 435), *Pseudomonas cepacia* (lipasa PS-30), lipasa pancreática de porcino (PPL), *Candida cylindracea* (lipasa CCL), *Candida rugosa* (lipasa CR), *Mucor miehei* (lipozima), *Pseudomonas aeruginosa* (lipasa PA), *Pseudomonas fluorescence* (lipasa PF), y *Aspergillus niger* (lipasa A). También pueden utilizarse como la enzima proteasas.

El proceso de acuerdo con la invención, que comprende al menos una reacción de homo- o copolimerización catalizada enzimáticamente y al menos una reacción de homo- o copolimerización controlada catalizada por vía no enzimática, puede realizarse en masa y en presencia de uno o más disolventes.

Por ejemplo, cuando se aplica una reacción de polimerización de radicales mediada por nitróxidos en combinación con una reacción ROP catalizada enzimáticamente, esta reacción puede realizarse convenientemente en masa y en presencia de uno o más disolventes orgánicos. Pueden estar presentes codisolventes o agentes tensioactivos adicionales, tales como glicoles o sales amónicas de ácidos grasos. Si se utilizan disolventes orgánicos, disolventes o mezclas adecuados(as) son típicamente hidrocarburos alifáticos, por ejemplo hexano, heptano, octano, o isoctano; hidrocarburos aromáticos, por ejemplo benceno, tolueno, o xileno; hidrocarburos halogenados, por ejemplo clorobenceno, 1,1,2-triclorotrifluoroetano, cloroformo u o-diclorobenceno; y éteres, por ejemplo dietil-éter, dipropil-éter, dibutil-éter, diisopropil-éter o tetrahidrofurano; o mezclas de los mismos.

ES 2 289 338 T3

En el proceso de acuerdo con la invención, al menos una reacción de polimerización catalizada enzimáticamente y al menos una reacción de polimerización controlada catalizada por vía no enzimática se llevan a cabo ambas preferiblemente en masa. De este modo se evita la necesidad de eliminación del disolvente después de la reacción.

5 Dicha combinación de una reacción de polimerización catalizada enzimáticamente y una reacción de polimerización catalizada por vía no enzimática puede llevarse a cabo en cualquier orden, en una disposición de reacción en un solo reactor o en varios reactores, simultáneamente o una tras otra. Preferiblemente, dichas reacciones de polimerización se llevan a cabo en un solo reactor. La realización de las reacciones de polimerización en un solo reactor evita
10 pasos de tratamiento intermedios y limita la cantidad de equipo necesaria. Más preferiblemente, dichas reacciones de polimerización se llevan a cabo simultáneamente para minimizar el tiempo de reacción y maximizar la producción.

El proceso de acuerdo con la invención se lleva a cabo generalmente a una temperatura de reacción comprendida entre 50 y 200°C, preferiblemente entre 70 y 140°C, más preferiblemente entre 90 y 110°C. La presión a la que se lleva a cabo el proceso de acuerdo con la invención no es particularmente crítica y depende, por ejemplo, de los
15 monómeros y del disolvente utilizado así como de la temperatura de reacción. El tiempo de reacción está comprendido generalmente entre 0,5 h y 7 días, preferiblemente entre 4 y 72 h. Las condiciones de reacción pueden variar entre las diferentes reacciones de polimerización, es decir, la reacción de polimerización catalizada enzimáticamente y una reacción de polimerización catalizada por vía no enzimática, así como dentro de una reacción de polimerización.

20 El proceso de acuerdo con la invención que comprende una reacción de polimerización catalizada enzimáticamente y una reacción de polimerización catalizada por vía no enzimática puede llevarse a cabo en presencia de un iniciador multifuncional que comprende al menos un grupo funcional que inicia una reacción ROP catalizada enzimáticamente o una reacción de policondensación catalizada enzimáticamente y al menos un grupo funcional que inicia una reacción de polimerización de radicales libres catalizada por vía no enzimática, una reacción de polimerización aniónica
25 catalizada por vía no enzimática, o una reacción ROP catalizada por vía no enzimática.

Preferiblemente, el grupo funcional que inicia una reacción de homo- o copolimerización catalizada enzimáticamente seleccionada del grupo que comprende una reacción de polimerización con apertura de anillo (ROP) y una reacción de policondensación es un grupo hidroxilo, amino o ácido carboxílico. Más preferiblemente, se aplica un grupo
30 hidroxilo debido a su fácil integración en la cadena del polímero.

El grupo funcional que inicia una reacción de polimerización de radicales libres catalizada por vía no enzimática, una reacción de polimerización aniónica catalizada por vía no enzimática, o una reacción ROP catalizada por vía no enzimática es generalmente un grupo que se convierte fácilmente en o representa una especie iniciadora activa tal
35 como un radical, un ion o cualquier otro grupo reactivo, que puede formar un enlace covalente con la cadena del polímero. Grupos funcionales adecuados incluyen por ejemplo grupos halógeno, nitróxido, tiol, y alcohol.

La invención se refiere también a un copolímero de bloques quiral. El término "copolímero de bloques" es conocido generalmente en la técnica y se entiende que es un copolímero que comprende al menos dos tipos de monómeros
40 que están dispuestos en una estructura de bloques. En el copolímero de bloques quiral de acuerdo con la invención, al menos un bloque comprende al menos un derivado de ϵ -CL sustituido. Preferiblemente, el derivado de ϵ -CL sustituido se selecciona del grupo que comprende 2-bromo- ϵ -caprolactona, 4-metil- ϵ -caprolactona, 4-etil- ϵ -caprolactona, 4-fenil- ϵ -caprolactona, y 3,5-dimetil- ϵ -caprolactona. El copolímero de bloques quiral comprende al menos otro bloque, que puede ser también quiral, que comprende un monómero seleccionado del grupo que comprende (met)acrilatos, estirenos, acrilonitrilos, vinil-piridinas, vinil-formamida, (met)acrilamidas, y maleimidias. Preferiblemente, el copolí-
45 mero de bloques quiral de acuerdo con la invención comprende al menos otro bloque que comprende un (met)acrilato o un estireno. Ejemplos adecuados de tales copolímeros de bloques son copolímeros de bloques que comprenden al menos 2-bromo- ϵ -caprolactona y un (met)acrilato, 2-bromo- ϵ -caprolactona y estireno, 4-metil- ϵ -caprolactona y un (met)acrilato, 4-metil- ϵ -caprolactona y estireno, 4-etil- ϵ -caprolactona y un (met)acrilato, 4-etil- ϵ -caprolactona y es-
50 tireno, 4-fenil- ϵ -caprolactona y un (met)acrilato, 4-fenil- ϵ -caprolactona y estireno, 3,5-dimetil- ϵ -caprolactona y un (met)acrilato, y 3,5-dimetil- ϵ -caprolactona y estireno.

El copolímero de bloques quiral de acuerdo con la invención tiene un peso molecular medio ponderal (M_w), medido por Cromatografía de Permeación de Gas (GPC), en el intervalo de 500-1.000.000 g/mol, más preferiblemente en el
55 intervalo de 1.000-100.000 g/mol, y muy preferiblemente en el intervalo de 3000-50.000 g/mol, y una distribución de pesos moleculares, medida como la relación entre el peso molecular medio ponderal y el peso ponderal medio numérico (M_w/M_n) en el intervalo de 1,0-2,5, preferiblemente en el intervalo 1,1-1,8.

La invención se ilustra con referencia a los ejemplos siguientes sin limitarse a los mismos.

60 Ejemplos

Materiales de partida

65 Se obtuvo Novozym 435 de NOVO NORDISK. El estireno y la ϵ -CL se destilaron antes de la primera reacción. Todos los restantes productos químicos están disponibles comercialmente y se utilizaron sin purificación ulterior, a no ser que se indique otra cosa.

ES 2 289 338 T3

Análisis

Los experimentos NMR se llevaron a cabo en un equipo Bruker 300 DPX (300 MHz para $^1\text{H-NMR}$) y en un equipo Bruker Avance 300 (300 MHz para $^1\text{H-NMR}$). Las abreviaturas utilizadas son s = singulete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, dt = doblete de tripletes, q = cuartete, dq = doblete de cuartetos, se = sextete, o = octete, m = multiplete y br = ancho.

Aislamiento de los polímeros

La precipitación de los polímeros se llevó a cabo por goteo de una solución concentrada en CHCl_3 del polímero en metanol enfriado con hielo y filtración subsiguiente de la suspensión, después de lo cual se secó el polímero a vacío. La cantidad de enzima utilizada era por lo general aproximadamente una décima parte del peso de monómeros de $\epsilon\text{-CL}$ más iniciador.

Ejemplo I

Síntesis del iniciador bifuncional [4-(-[*terc*-butil(2-metil-1-fenilpropil)amino]oxi)etil]fenil]-metanol (5)

Los pasos 1-3 se llevaron a cabo de acuerdo con métodos de la bibliografía, véase por ejemplo *J. Dao et al., J. Pol. Sci. A, Polym. Chem.*, 30 (1998) 2161-2167.

Paso 1

N-terc-butyl- α -isopropilnitrona (1)

En 97 ml de agua se disolvieron 5,0 g (48,5 mmol) de 2-metil-2-nitropropano, 4,4 ml (48,5 mmol) de isobutiraldehído y 2,9 g (53,3 mmol) de cloruro de amonio. La solución resultante se enfrió a 0°C . Se añadieron a esta solución 49 ml de dietil-éter (Et_2O) y 12,7 g (194 mmol) de polvo de cinc en porciones, después de lo cual la mezcla se agitó durante 20 horas. Después de esto, se separó el sólido por filtración y se lavó con metanol frío. El filtrado se extrajo tres veces con 20 ml de CH_2Cl_2 , después de lo cual las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con 20 ml de salmuera y se secaron con Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente proporcionó un producto puro de punto de fusión bajo y color verde claro. Rendimiento: 5,2 g (74%). TLC = 10:1 acetato de etilo/metanol (EtOAc/MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (300,13 MHz; CDCl_3 , 298 K): δ = 6,52 (d, 1H, $^3J(\text{H,H})$ = 6,9 Hz, H vinílico), 3,10 (o, 1H, $^3J(\text{H,H})$ = 6,9 Hz, H alílico), 1,38 (d, 9H, H's de *t*-butilo), 0,95 (d, 6H, $^3J(\text{H,H})$ = 6,7 Hz, H's de *i*-propilo).

Paso 2

2,2,5-trimetil-4-fenil-3-azahexano-3-nitróxido (2)

A 50 ml de tetrahidrofurano (THF) se añadieron 3,38 g (23,7 mmol) de (1), después de lo cual la solución resultante se puso en una atmósfera de argón y se enfrió a 0°C . Mediante una jeringuilla se añadieron 62 ml (62 mmol) de bromuro de fenilmagnesio 1M en éter en el transcurso de 5 minutos. Después de agitar durante 17 horas, se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y 50 ml de agua. La mezcla se extrajo tres veces con 25 ml de Et_2O y después de esto las capas orgánicas reunidas se secaron con MgSO_4 . Después de evaporación de la mayor parte del disolvente, se añadió la solución a una mezcla de 100 ml de MeOH , 8 ml de solución acuosa de hidróxido de amonio y 0,24 g (1,18 mmol) de acetato de cobre, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Se borboteó aire a través de esta mezcla, mientras se agitaba la misma, hasta que el color se volvió verde. Después de esto, se concentró la solución y se disolvió en un sistema bifásico constituido por 100 ml de CHCl_3 y 100 ml de agua. Después de separación de las capas, la capa acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de CHCl_3 y las capas orgánicas reunidas se lavaron con 40 ml de una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado, se secaron con MgSO_4 y se concentraron. El aislamiento del producto se realizó por cromatografía en columna, eluyendo con hexano/ EtOAc 20:1, después de eluir primeramente con hexano para una mejor separación. El producto deseado se obtuvo como un aceite de color anaranjado claro. Rendimiento: 3,74 g (72%). TLC = 16:1 hexano/ EtOAc .

Paso 3

*1-(1-[*Terc*-butil(2-metil-1-fenilpropil)amino]-oxi)etil)-4-(clorometil)benceno (3)*

A una mezcla de 125 ml de tolueno y 125 ml de etanol, que se había borboteado con aire durante una hora, se añadieron 2,39 g (10,8 mmol) de (2), 2,62 g (17,2 mmol) de cloruro de 4-vinilbencilo, 2,0 g (2,86 mmol) de cloruro de ($\text{N,N'$ -bis{3,5-di-*terc*-butilsalicilideno}-1,2-ciclohexanodiaminato)manganeso(III) (catalizador {R,R} de Jacobsen) y 1,31 g (34,2 mmol) de NaBH_4 en el orden mencionado. Se borboteó aire a través de la solución durante 13 horas mientras se continuaba la agitación. La mezcla se filtró luego a través de una capa de sílice sobre arena para eliminar los sólidos. La sílice se lavó subsiguientemente con CH_2Cl_2 . La solución orgánica se concentró y el producto deseado se obtuvo por cromatografía en columna, eluyendo con 1:18 CH_2Cl_2 /hexano, aumentando gradualmente la cantidad de CH_2Cl_2 . El producto se obtuvo como un aceite incoloro. Rendimiento: 2,43 g (60%), TLC = 18:1 hexano/ CH_2Cl_2 , $^1\text{H-NMR}$ (300,13 MHz, CDCl_3 , 298 K, ambos diastereoisómeros): δ = 7,5-7,1 (m, 18H, H's aromáticos), 4,87 (dq, 1H, $^3J(\text{H,H})$ = 6,7 Hz, CHO), 4,55 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 4,52 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 3,39 (d, 1H, $^3J(\text{H,H})$ = 10,5 Hz, CH-N), 3,28

ES 2 289 338 T3

(d, 1H, $^3J(\text{H,H}) = 10,7$ Hz, CH-N), 2,31 (2m, 2H, H de *i*-propilo), 1,59 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6,5$ Hz, CH₃-C-O), 1,51 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6,5$ Hz), 1,27 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6,3$ Hz, CH₃ de *i*-propilo), 1,01 (s, 9H, CH₃'s de *t*-butilo), 0,89 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6,3$ Hz, CH₃ de *i*-propilo), 0,75 (s, 9H, CH₃'s de *t*-butilo), 0,51 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6,5$ Hz, CH₃ de *i*-propilo), 0,20 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6,8$ Hz, CH₃ de *i*-propilo).

5

Paso 4

Acetato de 4-(1-[[terc-butil(2-metil-1-fenilpropil)amino]oxi]etil)-bencilo (4)

10 Una solución de 2,56 g (6,85 mmol) de (3), 2,07 g (21,12 mmol) de acetato de potasio (KAc), 10 mg (0,06 mmol) de KI y 60 mg de 18-corona-6-éter en 25 ml de DMSO se agitó a 60°C durante 40 horas. Después de esto, la solución se vertió en 200 ml de agua y la solución obtenida se extrajo tres veces con 50 ml de CH₂Cl₂, después de lo cual las capas orgánicas reunidas se lavaron con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera y se secaron con MgSO₄. El producto se obtuvo como un líquido amarillento después de concentración de la solución y cromatografía en columna, eluyendo con hexano/CH₂Cl₂ 1:1. Rendimiento: 1,57 g (58%), TLC = 1:6 hexano/CH₂Cl₂, ¹H-NMR (300,13 MHz, CDCl₃, 298 K, ambos diastereoisómeros): $\delta = 7,5-7,1$ (m, 18H, H's aromáticos), 5,10 (s, 2H, CH₂-O), 5,06 (s, 2H, CH₂-O), 4,88 (dq, 2H, $^3J(\text{H,H}) = 6,5$ Hz, CH-O), 3,40 (d, 1H, $^3J(\text{H,H}) = 10,7$ Hz, CH-N), 3,29 (d, 1H, $^3J(\text{H,H}) = 10,7$ Hz, CH-N), 2,33 (2m, 2H, H de *i*-propilo), 2,08 (s, 3H, CH₃-COO), 2,08 (s, 3H, CH₃-COO), 1,59 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6,7$ Hz, CH₃ de *i*-propilo), 1,52 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6,5$ Hz, CH₃ de *i*-propilo), 1,27 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6,3$ Hz, CH₃ de *i*-propilo), 1,02 (s, 9H, H's de *t*-butilo), 0,91 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6,3$ Hz, CH₃ de *i*-propilo), 0,76 (s, 9H, H's de *t*-butilo), 0,52 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6,5$ Hz, CH₃ de *i*-propilo), 0,21 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6,7$ Hz, CH₃ de *i*-propilo).

15

20

Paso 5

[4-([Terc-butil(2-metil-1-fenilpropil)amino]-oxi)etil]-fenil]metanol (5)

25

30

En 20 ml de THF se disolvieron 3,8 g (9,56 mmol) de (4) y se añadieron a esta solución 50 ml de una solución acuosa 2M de KOH (5,61 g de KOH), después de lo cual se añadieron 2 gotas de 15-corona-5-éter y el sistema bifásico se agitó a 85°C durante 18 horas (reflujo de THF). Cuando la se hubo completado la reacción, se añadieron 20 ml de Et₂O y se separaron las capas, después de lo cual se extrajo tres veces la capa acuosa con 10 ml de Et₂O y las capas orgánicas reunidas se extrajeron con 10 ml de agua. Después de secado de la capa orgánica con Na₂SO₄, el producto deseado se obtuvo como un aceite incoloro después de concentración de la solución y cromatografía en columna, eluyendo con hexano/CH₂Cl₂ 1:2. TLC = 1:6 hexano/CH₂Cl₂.

35

40

¹H-NMR (300,13 MHz, CDCl₃, 298 K), ambos diastereo-isómeros): $\delta = 7,5-7,1$ (m, 18H, H's aromáticos), 4,89 (dq, 2H, $^3J(\text{H,H}) = 6,5$ Hz, CH-O), 4,65 (d, 2H, $^3J(\text{H,H}) = 2,5$ Hz, CH₂-O), 4,61 (d, 2H, $^3J(\text{H,H}) = 3,2$ Hz, CH₂-O), 3,37 (d, 1H, $^3J(\text{H,H}) = 10,7$ Hz, CH-N), 3,27 (d, 1H, $^3J(\text{H,H}) = 10,9$ Hz, CH-N), 2,29 (2m, 2H, H de *i*-propilo), 1,69 (s, br, 1H, OH), 1,68 (s, br, 1H, OH), 1,57 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6,5$ Hz, CH₃-C-O), 1,49 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6,5$ Hz), 1,26 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6,5$ Hz, CH₃ de *i*-propilo), 1,00 (s, 9H, CH₃'s de *t*-butilo), 0,90 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6,3$ Hz, CH₃ de *i*-propilo), 0,73 (s, 9H, H's de *t*-butilo), 0,49 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6,5$ Hz, CH₃ de *i*-propilo), 0,19 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6,5$ Hz, CH₃ de *i*-propilo).

Ejemplo II

Comparación de iniciadores para ROP de ϵ -CL

45

50

Se ensayó si ROP de ϵ -CL a policaprolactama (PCL), catalizada por Novozym 435, podría tener lugar en el iniciador multifuncional (5) a una velocidad eficiente, por comparación de la velocidad de polimerización de ϵ -CL por Novozym 435 en (5) con las correspondiente en alcohol bencílico y [4-(terc-butil)fenil]metanol. Las reacciones ROP se llevaron a cabo utilizando 2,0 M de ϵ -CL y 0,2 M de (5) en tolueno deuterado dentro de un tubo NMR a 60°C. Se siguieron la conversión, la eficiencia del iniciador y el grado de polimerización utilizando ¹H-NMR. A partir de las gráficas de conversión obtenidas, se obtuvieron los valores de velocidad (k's) de las reacciones representando gráficamente $-\ln([\epsilon\text{-CL}]/[\epsilon\text{-CL}]_0)$ en función del tiempo y midiendo la pendiente de la línea aproximadamente recta al comienzo de la reacción. Las velocidades de reacción (k), las eficiencias de iniciador (IE) y los grados de polimerización (DP) se presentan en la Tabla 1.

55

TABLA 1

Comparación de ROP de ϵ -CL por Novozym 435 en tres iniciadores diferentes a 60°C

60

65

Iniciador	K ($\cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$)	IE (%)	DP
(5)	23,2	81	13
Alcohol bencílico	23,5	89	11
[4-(terc-butil)fenil]metanol	13,9	73	6,5
Los resultados indican que (5) es capaz de iniciar ROP.			

ES 2 289 338 T3

Ejemplo III

Síntesis en dos reactores de un co-polímero PCL-PS

- 5 Se añadió a 121,3 mg de Novozym 435 una mezcla de 70,7 mg (0,199 mmol) de (5) y 1,108 ml (10,0 mmol) de ϵ -CL. Esta mezcla se agitó a 60°C durante 3,5 horas durante las cuales la mezcla se volvió muy viscosa. La reacción se paró por adición de CHCl_3 , seguido por filtración para eliminar la enzima. Se obtuvo el polímero de caprolactona (PCL) por precipitación.
- 10 En 2,00 ml (17,46 mmol) de estireno se disolvieron luego 328 mg de -PCL. La solución resultante se liberó de oxígeno utilizando el método congelación-bomba-descongelación y se agitó subsiguientemente durante 18 horas a 95°C, durante cuyo tiempo la mezcla se solidificó. El gel obtenido se disolvió en cloroformo, se filtró y precipitó para dar copolímeros PS-PCL. PCL/PS = 0,13/1. GPC: $M_w = 130 \text{ kg/mol}$; $M_w/M_n = 2,3$. DSC: $T_{\text{fusión:PCL}} = 57,4^\circ\text{C}$; $\Delta H = 0,789 \text{ Jg}^{-1}$; $T_{\text{g:estireno}} = 96,2^\circ\text{C}$; $\Delta C_p = 0,225 \text{ Jg}^{-1} (\text{C}^{-1})$.

Ejemplo IV

Síntesis en un solo reactor y en dos pasos de un copolímero PCL-PS

- 20 A una mezcla de 1,158 ml (10,4 mmol) de ϵ -CL y 1,611 ml (14,1 mmol) de estireno se añadieron 50,4 mg (0,142 mmol) de (5) y 173,4 mg de Novozym 435. Esta mezcla se liberó de oxígeno utilizando el método congelación-bomba-descongelación y se agitó durante 285 minutos a 60°C, después de lo cual se elevó la temperatura a 95°C durante 43,5 horas. Después de esto, la mezcla se había vuelto un gel espeso. Se obtuvieron los copolímeros por disolución del gel en cloroformo, filtración de la enzima y precipitación. PCL/PS = 1,08/1. GPC: $M_w = 20 \text{ kg/mol}$; $M_w/M_n = 1,4$. DSC: $T_{\text{fusión:PCL}} = 58,1^\circ\text{C}$; $\Delta H = 4,991 \text{ Jg}^{-1}$.

Ejemplo V

Síntesis en un solo reactor y en dos pasos de un copolímero PCL-PS

- 30 A una mezcla de 2,316 ml (20,9 mmol) de ϵ -CL y 1,611 ml (14,1 mmol) de estireno se añadieron 33,5 mg (0,0942 mmol) de (5) y 243,2 mg de Novozym 435. Esta mezcla se liberó de oxígeno utilizando el método congelación-bomba-descongelación y se agitó durante 3 horas a 60°C, después de lo cual se elevó la temperatura a 95°C y se continuó agitando durante 18 horas más. Después de esto la mezcla se había vuelto un gel espeso. Se obtuvieron los copolímeros por disolución del gel en cloroformo y filtración de la enzima. PCL/PS = 2,45/1. GPC: $M_w = 30 \text{ kg/mol}$; $M_w/M_n = 1,6$.

Ejemplo VI

- 40 *Síntesis en un solo reactor y en un solo paso de un copolímero PCL-PS*

A una mezcla de 1,158 ml (10,4 mmol) de ϵ -CL y 1,611 ml (14,1 mmol) de estireno se añadieron 49,8 mg (0,140 mmol) de iniciador de nitróxido y 165,4 mg de Novozym 435. Esta mezcla se liberó de oxígeno utilizando el método congelación-bomba-descongelación y se agitó durante 18 horas a 95°C. Después de esto la mezcla se había vuelto un gel espeso. Se obtuvieron los copolímeros por disolución del gel en cloroformo, filtración de la enzima y precipitación. PCL/PS = 1,02/1. GPC: $M_w = 19 \text{ kg/mol}$; $M_w/M_n = 1,5$. DSC:

$$T_{\text{fusión:PCL}} = 58,1^\circ\text{C}; \Delta H = 30,392 \text{ Jg}^{-1}; T_{\text{g:estireno}} = 96,9^\circ\text{C}; \Delta C_p = 0,039 \text{ Jg}^{-1} (\text{C}^{-1}).$$

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Proceso para la preparación de un copolímero de bloques, llevándose a cabo el proceso en presencia de un iniciador multifuncional y comprendiendo al menos una reacción de homo- o copolimerización catalizada enzimáticamente y al menos una reacción de homo- o copolimerización controlada catalizada por vía no enzimática, **caracterizado** porque se evita el uso de un catalizador metálico, y porque la reacción de homo- o copolimerización controlada catalizada por vía no enzimática se selecciona del grupo que comprende una reacción de polimerización por radicales libres, una reacción de polimerización iónica, una reacción de policondensación, y una reacción de polimerización con apertura de anillo (ROP).

10 2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la reacción de polimerización controlada catalizada por vía no enzimática es una reacción de polimerización de radicales mediada por nitróxidos.

15 3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el cual la reacción de polimerización controlada catalizada por vía no enzimática implica la polimerización de un monómero seleccionado del grupo que comprende (met)acrilatos, estirenos, acrilonitrilos, vinil-piridinas, vinil-formamida, (met)acrilamidas, y maleimidias.

20 4. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual la reacción de polimerización catalizada enzimáticamente es una reacción ROP.

25 5. Proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual se utiliza como comonómero ϵ -caprolactona opcionalmente sustituida.

30 6. Proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual la ϵ -caprolactona opcionalmente sustituida es una ϵ -caprolactona sustituida.

35 7. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el cual la reacción de polimerización catalizada enzimáticamente está catalizada por una lipasa de la clase EC 3.1.1.3.

40 8. Proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual la lipasa se selecciona del grupo que comprende lipasa B de *Candida antarctica*, *Pseudomonas cepacia* (lipasa PS-30), lipasa pancreática de porcino (PPL), *Candida cylindracea* (lipasa CCL), *Candida rugosa* (lipasa CR), *Mucor miehei* (lipozima), *Pseudomonas aeruginosa* (lipasa PA), *Pseudomonas fluorescence* (lipasa PF), y *Aspergillus niger* (lipasa A).

45 9. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el cual al menos una reacción de polimerización catalizada enzimáticamente y al menos una reacción de polimerización controlada catalizada por vía no enzimática se llevan a cabo en masa.

50 10. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el cual al menos una reacción de polimerización catalizada enzimáticamente y al menos una reacción de polimerización controlada catalizada por vía no enzimática se llevan a cabo en solo reactor.

55 11. Proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el cual al menos una reacción de polimerización catalizada enzimáticamente y al menos una reacción de polimerización controlada catalizada por vía no enzimática se llevan a cabo simultáneamente.

60 12. Copolímero de bloques quiral de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, que puede obtenerse por un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11.

50

55

60

65