

Nabil Bensabeh

Treball de fi de grau

Síntesi d'hidroxipolièsters derivats de l'àcid 10-undecenoic i post modificació amb cisteïna

Dirigit pel Dr. Joan Carles Ronda i Llicenciat per Dra. Virgínia Cádiz

Grau en Química



Carragona

2016

Índex

1. Abstract	2
2. Objectiu	3
3. Introducció	4
4. Part experimental.....	12
4.1. Reactius i dissolvents	12
4.2. Tècniques de caracterització.....	13
4.2.1. Ressonància magnètica nuclear (RMN).....	13
4.2.2. Cromatografia de capa fina (CCF).....	13
4.2.3. Cromatografia d'exclusió molecular (SEC)	13
4.3. Síntesi, polimerització i modificació de l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic	14
4.3.1. Síntesi de l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic (DHU)	14
4.3.2. Polimerització de l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic	14
4.3.3. Modificació del polièster obtingut amb cisteïna.....	15
4.3.4. Reacció de modificació del polièster amb L-cisteïna	17
5. Resultats i discussió.....	18
5.1. Síntesi de l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic (DHU)	18
5.2. Polimerització del DHU	21
5.3. Modificació de PDHU	27
5.3.1. Síntesi de l'àcid 2,2-dimetiltiazolidin-3-(N-formil)-4-carboxílic (DMFT)	27
5.3.2. Modificació del polièster de l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic amb DMFT	30
6. Conclusions	33
7. Gestió de residus	34
8. Annex.....	35
9. Bibliografia	37

1. Abstract

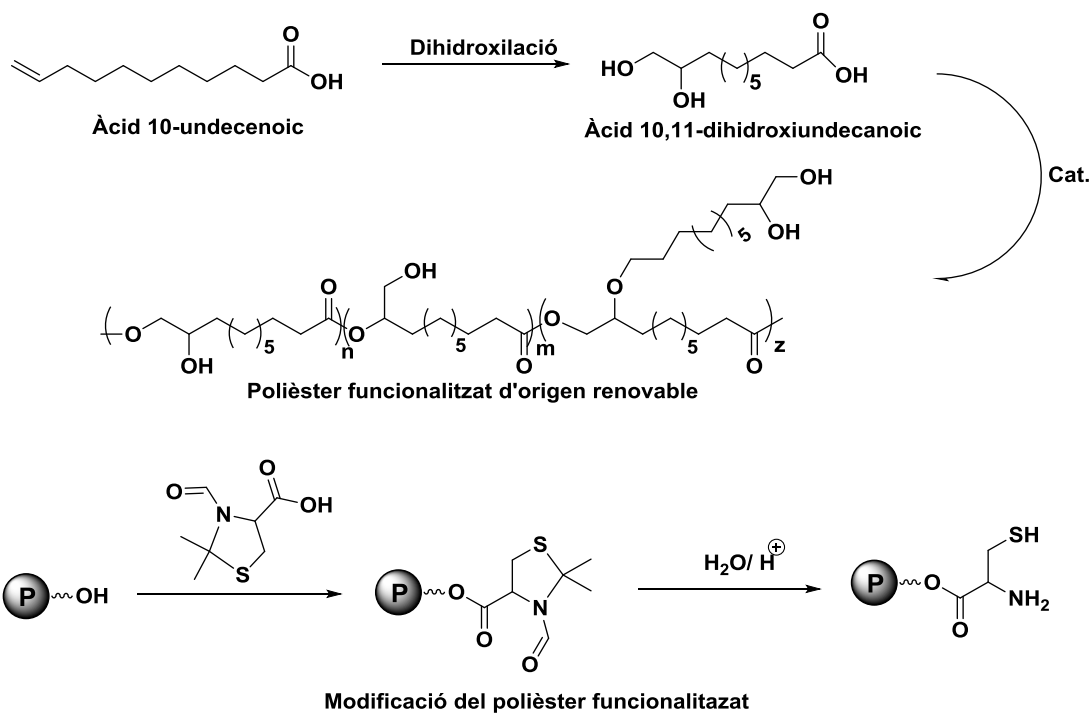
Nowadays for environmental, economic and social reasons, the substitution of petroleum-based chemical building blocks is emerging as a crucial necessity. Because of that, the utilization and the incorporation of renewable raw materials, in particular from de biomass, for chemical processes are considered as a sustainable and suitable alternative.

Fatty acids from natural oils occupy a prominent place because of their easily accessible and present quantity. In this work, 10-undecenoic acid, obtained in one step from ricinoleic acid of castor oil, was used as a renewable resource to obtain a monomeric product, dihydroxiundecanoic acid, which was used to carry out its polymerization testing different types of catalysts such as $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, PTSA or $\text{I}_2/\text{P}(\text{Ph})_3/\text{imidazol}$ to obtain a functionalized polyester.

After obtaining the polymer it was modified with a bioactive molecule, L-cysteine, to produce biomaterials with the suitable functional groups for anchoring peptides, proteins and other bioactive molecules which can be used in drug delivery devices.

2. Objectiu

L'objectiu principal d'aquest treball és sintetitzar un monòmer a partir d'un derivat d'un oli vegetal amb la seva posterior polimerització amb diferents catalitzadors obtenint d'aquesta manera un polímer funcionalitzat d'origen renovable. Aquest polímer es pot modificar posteriorment amb un aminoàcid com és la cisteïna. Concretament, l'àcid gras utilitzat és l'àcid 10-undecenoic, un compost comercial i econòmicament assequible derivat de l'oli de ricí, el qual ens permet accedir a l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic que es polimeritza donant un polièster amb grups funcionals hidroxils capaços d'anclar molècules de cisteïna, tal i com s'observa en l'esquema següent.



3. Introducció

El present treball s'ha realitzat a la Universitat Rovira i Virgili al Departament de Química Analítica i Química Orgànica dins del grup Suspol, el qual treballa en la síntesi i caracterització de polímers a partir de fonts renovables.

Al llarg d'aquestes últimes dècades la població mundial ha augmentat de manera exponencial i conseqüentment s'ha produït un augment paral·lel de la demanda de productes bàsics de primera necessitat derivats principalment de combustibles fòssils, el processament dels quals genera una elevada quantitat de substàncies químiques perjudicials tant per al medi ambient com per als essers vius.

Així doncs, per raons mediambientals, econòmiques i socials ha augmentat considerablement la recerca de noves alternatives basades en l'ús de productes naturals amb l'objectiu de reduir la dependència de les fonts no renovables i obtenir de la mateixa manera els principals productes de primera necessitat a partir de fons renovables. Per tant, un dels principals camps on s'està investigant molt per evitar el problema dels combustibles fòssils és el cas dels polímers, ja que, constitueixen la majoria dels productes que avui en dia es produeixen a gran escala degut a que posseeixen excel·lents propietats físico-químiques a més de ser fàcilment processables i molt econòmics.

Per tant, vist la gran importància que tenen els polímers en la indústria química, un gran nombre de les investigacions dutes a terme durant els últims anys s'han centrat en la seva obtenció a partir de la biomassa, un mètode basat en fonts renovables i pertant sostenible i amigable amb el medi ambient, complint d'aquesta manera amb alguns dels dotze principis de la química verda¹.

La biomassa és la font d'una àmplia varietat de molècules que tenen una gran utilitat des del punt de vista químic, ja que, són fàcilment modificables per tal d'obtenir altres compostos de gran valor afegit. Entre aquesta alta varietat de molècules provinents de la biomassa cal destacar els olis vegetals, els quals són fàcilment accessibles i presents en una elevada quantitat a la natura i posseeixen una elevada utilitat per a la preparació de productes dels sectors farmacèutic i cosmètic.

Una característica important dels olis vegetals és la seva estructura molecular, la qual es troba constituïda per triglicèrids, un tipus de lípids formats per una molècula de glicerol la qual es troba esterificada en els seus tres grups hidroxils amb tres àcids grassos saturats o insaturats. Aquesta estructura presenta una elevada quantitat de punts reactius, entre els quals els grups esters (a), els dobles enllaços (b), les posicions al·líliques (c) i les posicions bisal·líliques (d)² (figura 1).

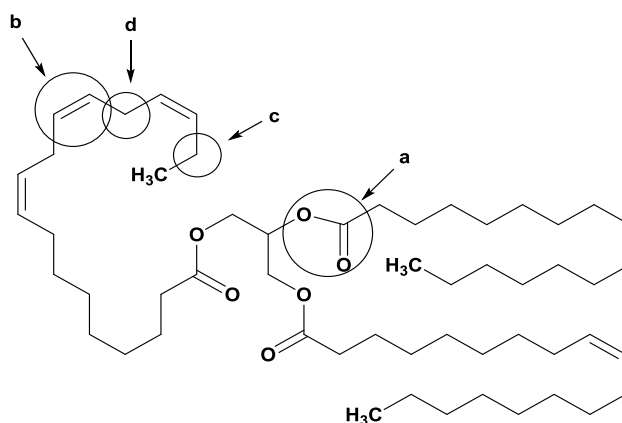


Figura 1. Estructura molecular i els punts més reactius dels triglicèrids.

Les propietats físiques i químiques dels olis vegetals es troben determinades principalment pels àcids grassos, és a dir, per la longitud de la seva cadena i pel nombre i la localització dels dobles enllaços. També és important destacar que normalment la longitud de la cadena dels àcids grassos es troba compresa entre 12 i 20 àtoms de carboni, sent els més comuns l'àcid oleic, l'àcid linoleic i l'àcid linolènic, constituïts cadascun per 18 àtoms de carboni i un, dos i tres dobles enllaços respectivament.

Incloent els àcids mencionats anteriorment, en la figura 2 es representa l'estructura molecular d'altres que són els més comuns en el camp de la química de polímers³.

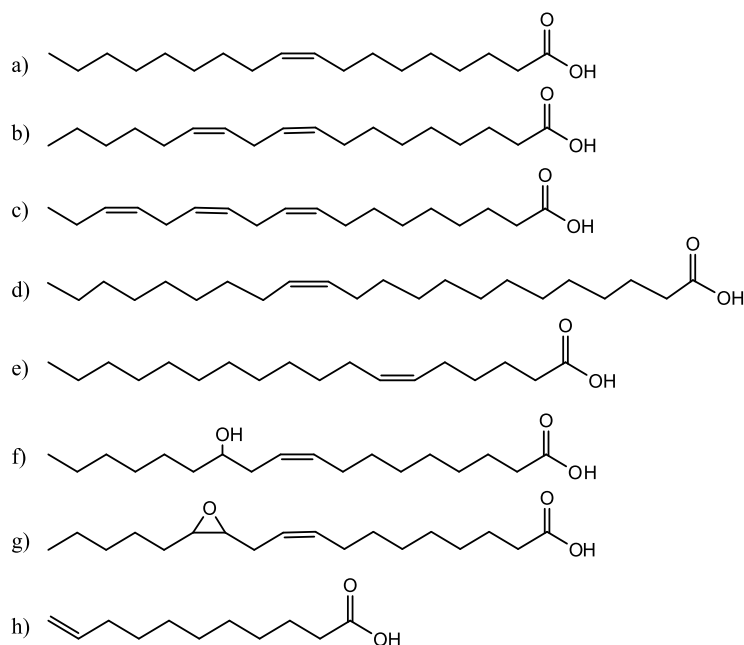


Figura 2. Exemples d'àcids grassos d'un triglicèrid. a) àcid oleic, b) àcid linoleic, c) àcid linolènic, d) àcid erúric, e) àcid petroselínic, f) àcid ricinoleic, g) àcid vernòlic, h) àcid 10-undecenoic.

Així doncs, degut a la gran varietat de punts reactius que posseeixen els triglicèrids en la seva estructura molecular existeix una ampla varietat de metodologies químiques que es podrien emprar amb la finalitat de modificar la seva estructura i obtenir

compostos més simples que es podrien utilitzar com a productes de partida de moltes reaccions químiques. Un exemple clar és el cas de l'oli de ricí, un oli vegetal molt ric en àcid ricinoleic, al voltant del 90 %, i una petita quantitat d'altres àcids grassos. La composició es detalla en la (taula 1).

Taula 1. Composició de l'oli de ricí.

Àcid gras	Fórmula molecular	Composició (%)
Palmític	$C_{16}H_{32}O_2$	0.8 - 1.1
Estèàric	$C_{18}H_{36}O_2$	0.7 - 1.0
Oleic	$C_{18}H_{34}O_2$	2.2 - 3.3
Linoleic	$C_{18}H_{32}O_2$	4.1 - 4.7
Linolènic	$C_{18}H_{30}O_2$	0.5 - 0.7
Ricinoleic	$C_{18}H_{34}O_3$	87.7 - 90.4

Quan l'oli de ricí experimenta una reacció de saponificació o hidròlisi s'obté una gran quantitat d'àcid ricinoleic, el qual és un producte de partida per a l'obtenció d'una gran quantitat de compostos amb un elevat valor afegit (figura 3).

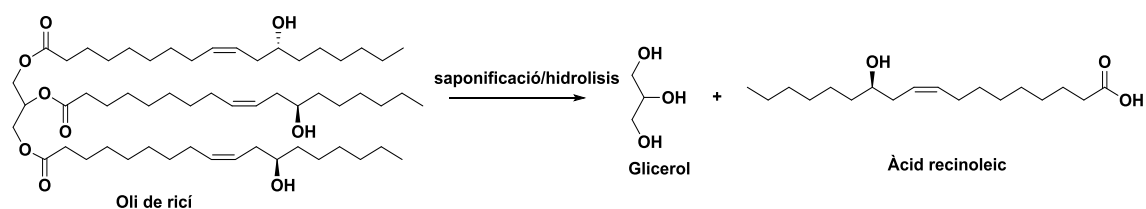


Figura 3. Reacció d'obtenció de l'àcid ricinoleica a partir de l'oli de ricí.

Un d'aquests compostos és el cas de l'àcid 10-undecenoic, que s'obté mitjançant una reacció de piròlisi de l'àcid ricinoleic sota pressió atmosfèrica i elevades temperatures (450-600 °C)⁴ (figura 4).

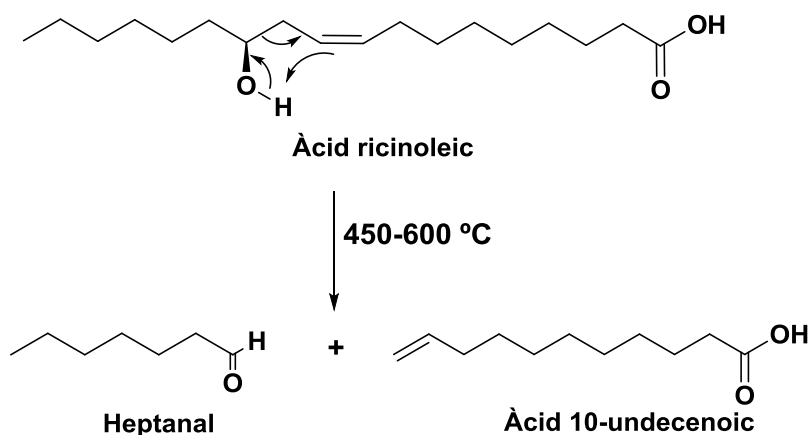


Figura 4. Reacció de piròlisi per a l'obtenció de l'àcid 10-undecenoic a partir de l'àcid ricinoleic.

Els dos principals productes obtinguts, heptanal i l'àcid 10-undecenoic, són precursors molt importants en els sectors cosmètic (aldehids de 7 i 11 àtoms de carboni són utilitzats per produir sabons, xampús, perfums, etc), farmacèutic i compostos polimèrics. A més, l'heptanal s'utilitza com a solvent per a l'obtenció de cautxú, resines i plàstics. En canvi l'àcid 10-undecenoic es pot utilitzar directament com a bactericida i fungicida a part de ser un precursor per a la síntesi de compostos antitumorals i antibiòtics. Una altra utilitat de l'àcid 10-undecenoic és com a precursor per obtenir materials que posseeixen aplicacions molt importants. A més, buscant aplicar alguns principis de la química verda, com ara evitar l'ús de dissolvents o reaccions catalitzades, també es van desenvolupar noves metodologies per sintetitzar sintons fotopolimeritzables i esters de carbonat de glicerol basats en l'àcid 10-undecenoic que permeten desenvolupar foto polímers i polihidroxiuretans basats d'aquesta manera en fonts renovables⁵.

Hi ha altres tipus de monòmers interessants i fàcils d'obtenir a partir de l'àcid 10-undecenoic, per exemple, com són l'àcid 11-aminoundecanoic (a), precursor de les poliamides com ara el nylon 11 comercial o l'àcid 11-hidroxiundecanoic (b), l'àcid 10,11-epoxiundecanoic(c) i l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic (d) per obtenir polièsters Figura 5.

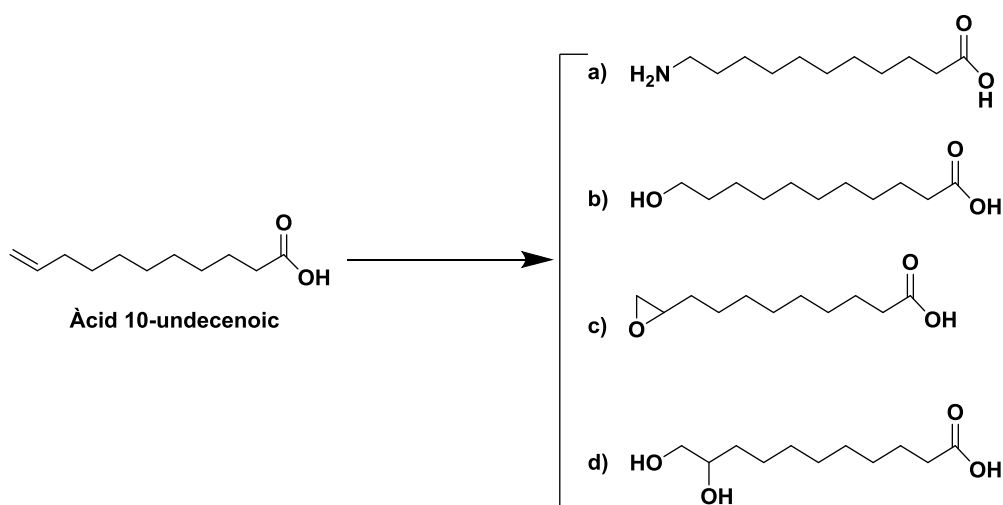


Figura 5. Monòmers interessants i fàcils d'obtenir a partir de l'àcid 10-undecenoic.

El nostre interès es centra en l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic i la seva obtenció a partir de l'àcid 10-undecenoic. Per dur a terme aquesta reacció existeixen diferents metodologies, una de les quals consisteix en formar un grup epòxid a partir d'una olefina amb la seva posterior hidròlisi catalitzada per un àcid o per una base. En aquest cas, per transformar el grup alquè de l'àcid 10-undecenoic en l'epòxid corresponent es pot aconseguir amb l'ajuda de peroxiàcids (RCO_3H). El peroxiàcid reacciona amb l'alquè mitjançant una reacció electrofílica concertada en la que els enllaços es formen i es trenquen simultàniament. La reacció entre l'olefina i el peroxiàcid té lloc mitjançant un únic pas mecanístic i els productes del procés són l'epòxid i l'àcid carboxílic (figura 6).

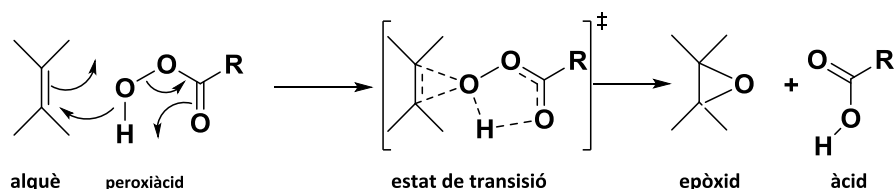


Figura 6. Reacció d'epoxidació d'una olefina mitjançant un peroxiàcid.

Com que la reacció d'epoxidació té lloc en un sol pas la estereoquímica present en l'alquè es manté en l'epòxid. L'àcid peroxibenzoic i l'àcid m-clorperbenzoic (MCPBA) són dos dels reactius més utilitzats en reaccions d'epoxidació.

Una altra manera per formar epòxids és la que es dur a terme mitjançant halohidrines, les quals es preparen per reacció de l'alquè en dissolucions aquoses d'halògens. Quan l'halohidrina es tracta amb una base es produeix un reacció SN^2 intramolecular que dona lloc a l'epòxid corresponent (figura 7).

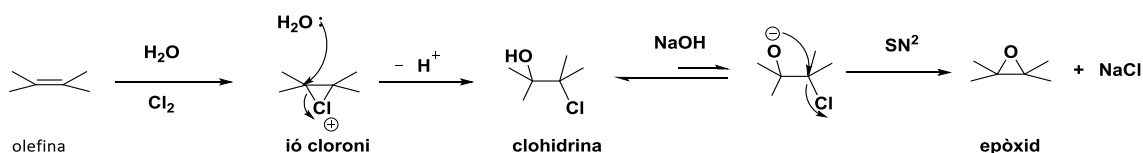


Figura 7. Reacció d'epoxidació d'olefines mitjançant el procés de les halohidrines.

D'aquesta manera, una vegada format l'epòxid el següent pas consisteix en l'apertura d'aquest o bé en medi àcid o bé en medi bàsic per obtenir el diol (figura 8).

En el cas de l'apertura en medi àcid, l'epòxid reacciona amb aigua per formar glicols amb estereoquímica anti. El mecanisme del procés consisteix en la protonació de l'oxigen de l'anell epoxídic seguida d'un atac nucleofílic de la molècula d'aigua. En el cas de l'apertura en medi bàsic, es tracta d'una reacció que s'explica mitjançant un atac SN^2 de l'ió hidròxid sobre l'anell oxirànic seguida de la protonació del grup alcòxid.

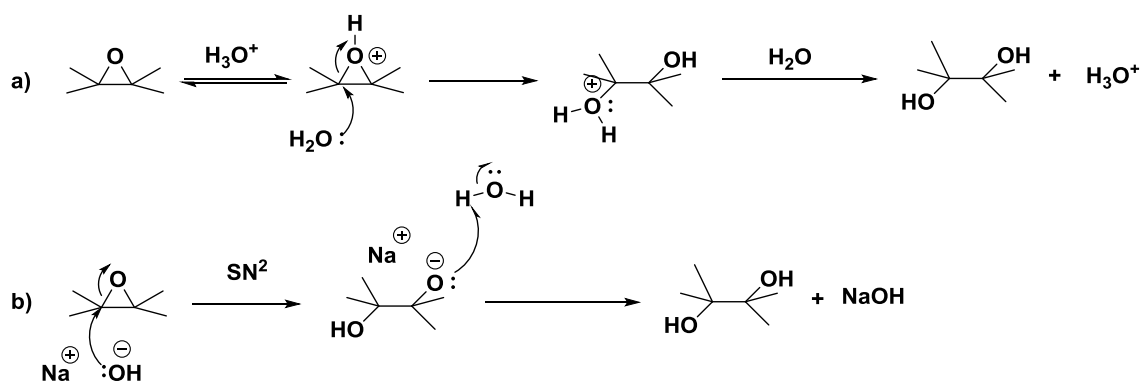


Figura 8. Apertura d'epòxids en medi àcid (a) i en medi bàsic (b).

Així doncs, cal destacar que existeixen altres metodologies per a la síntesi de grups 1,2-diols com ara l'oxidació amb tetròxid d'osmi i/o permanganat potàssic. En el cas del tetròxid d'osmi es pot realitzar directament la hidroxilació sense passar a través de l'epòxid intermedi. La reacció té lloc amb una estereoquímica *sin* i no involucra un carbocatió intermediari, ja que, succeeix a través d'un osmat cíclic intermediari, el qual es forma en una sola etapa per addició de OsO_4 a l'alquè. Aquest osmat cíclic es trenca utilitzant bisulfit de sodi aquós, NaHSO_3 ⁶ (figura 9).

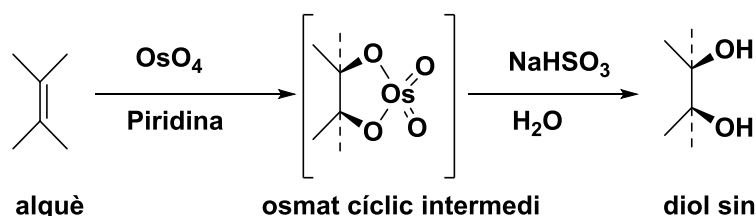


Figura 9. Reacció d'hidroxilació directa d'olefines mitjançant tetròxid d'osmi.

Desafortunadament, un problema amb la reacció de l'osmi és que el OsO_4 és molt car i molt tòxic, com a resultat, la reacció es realitza generalment utilitzant únicament una petita quantitat catalítica.

En el cas del permanganat de potassi, la reacció es dur a terme d'una manera molt semblant on pràcticament l'única diferència respecte el OsO_4 és que es dur a terme en medi neutre no és tant tòxic i és més econòmic (figura 10).

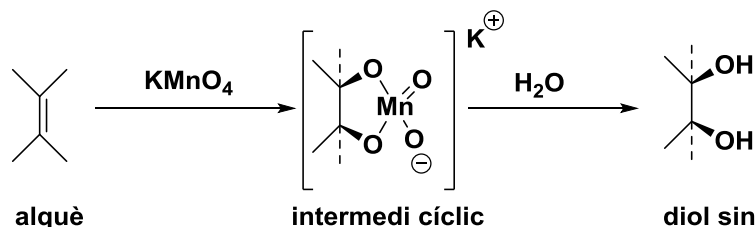


Figura 10. Reacció d'hidroxilació d'olefines mitjançant permanganat potàssic.

En el cas específic d'aquest treball s'ha optat per utilitzar la metodologia que consisteix en obtenir en una primera etapa l'epòxid, generant en situ el peràcid emprant àcid fòrmic i aigua oxigenada, i tot seguit es dur a terme la seva apertura en medi àcid. S'ha elegit aquest mètode en front dels altres degut a que és molt econòmic, no tòxic i empra reactius provinents de materials renovables (àcid fòrmic) complint d'aquesta manera amb alguns dels principis de la química verda.

Una vegada obtingut l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic aquest es pot utilitzar com a producte de partida per l'obtenció de polièsters. Es tracta d'un monòmer que conté en la mateixa molècula un grup àcid carboxílic i grups hidroxils capaços de donar reaccions d'autocondensació generant grups ester (figura 11).

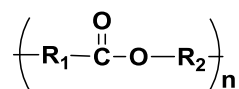


Figura 11. Grup ester.

El polièsters, tant els alifàtics com els aromàtics, tenen un ampli ventall d'aplicacions i propietats molt importants avui en dia. Així doncs, en el cas dels polièsters alifàtics, els quals presenten una temperatura de fusió relativament baixa i aplicacions importants en el camp dels plastificants, presenten una elevada utilitat com a allargadors de cadena, com a adhesius o com a escumes en forma de resines de baix pes molecular amb grups hidroxil com a grups finals⁷.

Així doncs, per a la preparació dels polièsters existeixen molts mètodes de polimerització, el més comú dels quals és la polimerització per condensació d'alcohols i àcids carboxílics. Aquest mètode bàsicament consisteix en dur a terme una reacció d'esterificació on el monòmer que es va incorporant a la cadena polimèrica va perdent petites molècules, com ara aigua o àcid clorhídric, depenent dels grups reactius que es troben involucrats en la reacció, és a dir, en funció de si s'utilitzen àcids carboxílics o els seus derivats (figura 12).

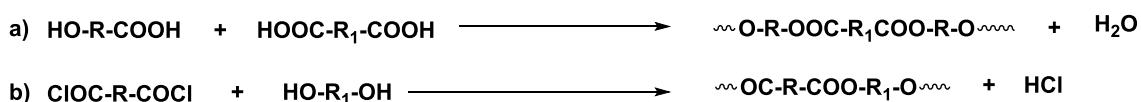


Figura 12. Reacció d'esterificació emprant grups reactius de diferent tipologia per l'obtenció de polièsters. a) emprant àcid carboxílics, b) emprant derivats d'àcids carboxílics.

Si ambdós grups reactius hidroxil i àcid carboxílic estan presents en la mateixa molècula, presenten més avantatges respecte de si es troben en molècules diferents, especialment quan es tracta d'un monòmer AB (un grup hidroxil i un grup carboxílic), ja que, l'estequiometria entre els dos grups reactius sempre és la mateixa i això permet l'obtenció de polímers d'alt pes molecular (figura 13).

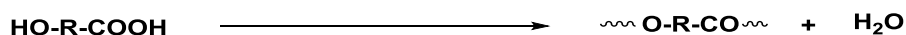


Figura 13. Reacció d'esterificació per l'obtenció de polièsters a partir d'un monòmer tipus AB.

Destacar també que les reaccions de polimerització es poden dur a terme en presència de dissolvent o sense (en bulk), però per si soles són bastant lentes i necessiten temps de reacció molt grans per a que es desplaci l'equilibri. Degut a aquest fet, normalment les reaccions d'esterificació es duen a terme mitjançant la presència de catalitzadors de diferent tipologia: organometàl·lics, orgànics i enzimàtics.

Els catalitzadors organometàl·lics constitueixen els catalitzadors més comuns i més eficients per a l'obtenció de polièsters. Els de major eficàcia són els alcòxids de titani i zirconi i els derivats d'estany com ara Bu_2SnO i $\text{Sn}(\text{oct})_2$. També, existeixen d'altres

d'elevada selectivitat com ara $\text{HfCl}_4(\text{THF})_2$, el qual està descrit que reacciona selectivament amb alcohols primaris en presència d'alcohols secundaris. Uns altres catalitzadors com ara els acetats de Zn, Pb, Al, Mn, Mg, Cd, Co, els acetilacetons de Cu i La i els Sb_2O_3 exhibeixen una reactivitat bastant inferior⁸. Però degut a la seva toxicitat, difícil eliminació i la necessitat d'una transició cap a una química més sostenible, moltes investigacions dutes a terme els últims anys s'han centrat en desenvolupar catalitzadors més sostenibles amb el medi ambient i amb absència de metalls en la seva estructura.

Els catalitzadors orgànics es poden definir com a compostos orgànics amb activitat catalítica formats per elements no metàl·lics com carboni, hidrogen, nitrogen, fòsfor o sofre. Els principals avantatges d'aquests catalitzadors respecte els organometàl·lics són principalment la gran varietat de catalitzadors disponibles i sintetitzables degut a la versatilitat de la química orgànica, la seva fàcil purificació i la possibilitat de dissenyar-los inerts a l'aigua i a l'aire facilitant la seva manipulació i emmagatzematge i finalment perquè són menys tòxics i es poden eliminar amb relativa facilitat del polímer. Com a exemples, destacar el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecè (DBU), $\text{I}_2/\text{P}(\text{Ph})_3/\text{imidazol}$, l'àcid p-toluensulfònic (PTSA), l'àcid trifluorometansulfònic (HOTf), 4-dimetilaminopiridina (DMPA),⁹, etc.

Últimament els catalitzadors enzimàtics han estat molt estudiats en l'obtenció de polièsters per aplicacions biomèdiques. Les lipases són biocatalitzadors que tenen una elevada eficiència i especialitat per donar reaccions d'esterificació en medi orgànic¹⁰.

Actualment, els polièsters alifàtics continuen rebent una especial atenció en el seu disseny i construcció per a la obtenció de materials sintètics per al seu ús en aplicacions biomèdiques degut a la seva biocompatibilitat i biodegradabilitat. Però, degut a l'absència de funcionalitats reactives en la seva estructura, el seu ús queda restringit per aquells polímers que precisen una posterior modificació. Per tant, l'obtenció de polièsters alifàtics funcionalitzats com ara els que posseeixen grups hidroxil constitueixen una classe de polímers amb el potencial per unir covalentment molècules bioactives com ara la cisteïna (figura 14).

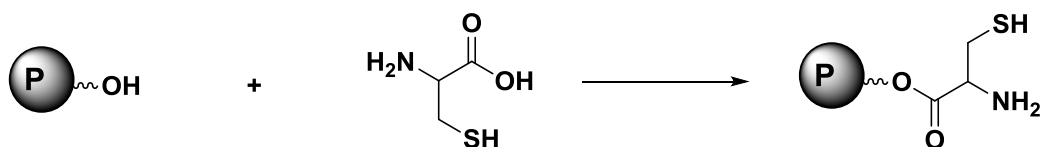


Figura 14. Reacció de polièsters funcionalitzats amb grups hidroxil amb molècules bioactives com ara la cisteïna.

La bio conjugació de residus de cisteïna amb grups amino-tiol lliures representa una de les millors estratègies per produir biomaterials amb propietats redox i moduladors del

pH adequats per anclar pèptids, proteïnes i altres molècules bioactives les quals són propenses a ser utilitzades com a mecanisme d'administració de fàrmacs¹¹, .

4. Part experimental

4.1. Reactius i dissolvents

Reactius^{*} :

- Àcid 10-undecenoic 98 % Aldrich
- àcid fòrmic 98 %
- Peròxid d'hidrogen 50 %
- Hidròxid sòdic
- Àcid clorhídric 37 %
- Iode
- Trifenilfosfina
- Imidazol
- Àcid acètic glacial
- L- cisteïna (Aldrich)

Dissolvents^{*} :

- Toluè
- Hexà
- Acetat d'etil
- Èter dietílic
- Cloroform
- Acetona
- Tetrahidrofurà
- N,N-dimetilformamida
- Dimetilsulfòxid
- Diclorometà

L'acetona es va assecar de tal manera que prèviament es va eliminar la major quantitat d'aigua amb K_2CO_3 anhidre i posteriorment es va destil·lar.

Catalitzadors:

- Octoat d'estany
- Tetraclorur d'Hafni
- Àcid p-toluensulfònic monohidratat (Sigma-Aldrich)
- Iode/trifenilfosfina/imidazol
- Diciclohexilcarbodiimida (DCC)
- Dimetilaminopiridina (DMAP)

Altres:

- Pentòxid de fòsfor

- Carbonat potàssic anhidre
- Clorur de calci anhidre
- Tamís molecular 4 Å
- Celita 503

* A l'annex es troben les característiques de perillositat i manipulació dels reactius més representatius.

4.2. Tècniques de caracterització

4.2.1. Ressonància magnètica nuclear (RMN)

Els espectres de RMN ^1H i ^{13}C es van enregistrar emprant un aparell VARIANT Gemini que opera a 400 MHz. Les senyals de desplaçament es donen en unitats de parts per milió (ppm) respecte la senyal de referència del tetrametilsilà (TMS). El dissolvent emprat per a les mostres ha estat el cloroform deuterat (CDCl_3) i Dimetilsulfòxid deuterat (DMSO).

4.2.2. Cromatografia de capa fina (CCF)

El seguiment del curs de les reaccions es va seguir emprant aquesta senzilla tècnica que permet detectar la presència dels reactius de partida i els productes de reacció emprant plaques de sílica-gel 60 F₂₅₄ (Merk). Com a eluent es va utilitzar una solució 8:2 hexà : acetat pels monòmers i acetona pels polímers.

Com a reveladors es va emprar una solució d'anisaldehid-àcid sulfúric en etanol per determinar els compostos carbonitzables. I un altre específic per detectar compostos insaturats format per una solució de fluoresceïna sòdica en etanol.

4.2.3. Cromatografia d'exclusió molecular (SEC)

Aquesta tècnica permet la determinació del pes molecular dels polímers obtinguts. L'equip utilitzat és un Agilent 1200 series, equipat amb un sistema de tres columnes lineals (PL Gel MIXED-A, PL Gel MIXED-D i PL Gel MIXED-E) amb un detector d'índex de refracció (RI) Agilent 1100 series. El flux de treball emprat durant l'anàlisi va ser de 1 ml/min, amb una concentració de la mostra de 0.1% (p/p) i un volum d'injecció de 100 µl. Com a fase mòbil es va emprar THF i toluè com a patró intern. L'equip es va calibrar prèviament amb patrons de poliestirè monodispers.

4.3. Síntesi, polimerització i modificació de l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic

4.3.1. Síntesi de l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic (DHU)

En un matràs de fons rodó de 1 l s'afegeixen 27 g (0.14 mol) d'àcid 10-undecenoic i 132 ml (3.41 mol) d'àcid fòrmic. La mescla s'agita vigorosament durant 30 min. i posteriorment s'afegeix gota a gota 18 ml (0.18 mol) de peròxid d'hidrogen al 50 % de tal manera que la temperatura de la mescla no superi els 40°C (20 minuts aproximadament). Acabada l'adició, la reacció es deixar agitant a 40°C durant 24 hores. Un cop acabada la reacció el contingut del matràs es concentra al rotavapor per eliminar l'excés d'àcid fòrmic. Posteriorment, amb agitació, s'afegeix una solució de NaOH 1.5 M fins arribar a pH 11. La mescla s'escalfa a reflux durant 2 hores i un cop finalitzada la saponificació, es trasbalsa a un matràs erlenmeyer de 1 l, es refreda exteriorment amb un bany de gel mantenint l'agitació i es procedeix a acidificar el medi fins a pH=1 molt lentament amb HCl 37 %, controlant que la reacció estigui a 0 °C durant 1 hora per completar la solidificació del producte. A continuació la mescla es filtra i el sòlid blanc resultant es renta amb aigua i s'asseca en un dessecador al buit sobre pentòxid de fòsfor durant 2 dies. El rendiment obtingut és del 84 %.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm, TMS): 3.71 (m, 1H, OH-CH₂-CHOH-CH₂-), 3.68 (dd, 1H, J_{gauche}= 3 Hz, OH-CH₂-CH-OH-), 3.44 (dd, 1H, J_{anti}= 7 Hz, OH-CH₂-CH-OH-), 2.34 (t, 2H, -CH₂-COOH), 1.66-1.31 (m, 14H, -CH₂-).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz, δ ppm, TMS): 175 (s, 1C, -COOH), 72 (s, 1C, HO-CH₂-CH(OH)-), 65 (s, 1C, HO-CH₂-CH(OH)-), 34-33 (2s, 2C, -CH₂-COOH; -CH(OH)-CH₂-), 30-29 (3s, 3C, -CH₂-), 26-25 (2s, 2C, -CH₂-CH₂-CH₂-COOH).

4.3.2. Polimerització de l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic

El procediment per dur a terme la polimerització de l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic canvia en funció del tipus de catalitzador emprat.

4.3.2.1. Polimerització de l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic amb Sn(Oct)₂ o PTSA

En un matràs de fons rodó de 10 ml s'addiciona 0.5 g (0.0023 mol) d'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic i la quantitat necessària per addicionar 1 % mol de catalitzador (1 gota aproximadament). A continuació, sota el buit i agitació es col·loca el matràs dins d'un bany de polietilenglicol a una temperatura de 110 °C, en el cas d'emprar Sn(Oct)₂,

o 120 °C en el cas del PTSA. El temps de reacció és de 24 hores. El polímer obtingut es precipita en èter fred i posteriorment es filtra i s'asseca.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm, TMS): 5.20 (s, 1H, -COO-CH-(R)(-CH₂-OOC-), 4.90 (s, 1H, -COO-CH-(R)(-CH₂-OH-)), 4.25 i 4.05 (d, 2H, -COO-CH-(R)(-CH₂-OOC-)), 4.15 i 3.95 (t i m, 2H, -COO-CH₂-CH₁ (OH)-), 3.85 (s, 1H, -CH(OH)-), 3.65 i 3.45 (2xm, 2H, HO-CH₂-CH(R)-OOC-), 2.35 (t, 2H, -CH₂-COO-), 1.00-1.60 (m, nH, -(CH₂)_n-).

4.3.2.2. Polimerització de l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic amb I₂/trifenilfosfina/imidazol¹²

En un matràs aforat de 250 ml s'addiciona 50 ml de diclormetà i a continuació 1.3 g de I₂ (1.5 mmol). Un cop dissolt el iode s'addiciona 2.7 g de trifenilfosfina (1.5 mmol) i a continuació 1.5 g de imidazol (3.3 mmol). Seguidament, s'addiciona la solució d'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic (1.5 g en 50 ml de diclormetà) i 38 ml més de diclormetà. A continuació, es posa tota la mescla de reacció a reflux a una temperatura de 40 °C, mantenint agitació, durant 15 hores. Finalitzada la reacció es va rotaevaporar pràcticament tot el diclormetà fins obtenir un oli marronós. Seguidament es precipita el polímer en una solució de HCl 2 M sota agitació vigorosa i es renta en un primer lloc amb aigua destil·lada, hexà: èter etílic 8:1, hexà: èter etílic 1:1 i finalment amb èter etílic 100 %.

4.3.2.3. Polimerització de l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic amb HfCl₄(THF)₂¹³

En un matràs aforat de fons rodó i dues boques, que es troba connectat directament a un condensador de pressió compensada carregat de tamís molecular de 4 Å i aquest a la vegada connectat a un reflux, es va addicionar 0.75 g d'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic completament sec i 32 ml de toluè sota atmosfera d'argó. Es deixa refluxant la solució durant 8 hores per tal d'assecar el toluè amb el tamís molecular. Al cap de 8 hores, sota atmosfera d'argó es dissol una espatulada de HfCl₄(THF)₂ en 1.6 ml de THF sec i amb l'ajuda d'una xeringa s'addiciona dins del matràs de reacció i es deixa la reacció sota reflux durant 24 hores. Tot seguit, es procedeix a la seva dissolució en cloroform i èter etílic.

4.3.3. Modificació del polièster obtingut amb cisteïna

Un vegada obtingut el polièster d'origen renovable el següent pas a realitzar és la seva modificació amb L-cisteïna. Per dur a terme aquest pas es realitza prèviament la protecció del grups amino i tiol d'aquesta per evitar reaccions indesitjades durant el procés de modificació. Aquesta protecció consta de dues etapes, una primera que

consisteix en sintetitzar el derivat de la L-cisteïna anomenat àcid 2,2-dimetiltiazolidin-4-carboxílic protegint d'aquesta manera el grup amino i tiol formant un tioaminal, i finalment una última etapa que consisteix en protegir l'amina secundària obtinguda després de la primera etapa sintetitzant l'àcid 2,2-dimetiltiazolidin-3-(N-formil)-4-carboxílic

4.3.3.1. Síntesi de l'àcid 2,2-dimetiltiazolidin-4-carboxílic¹⁴

En un matràs aforat de 2 l que conté 1 l d'acetona, completament seca, s'addicionen 4 g de L-cisteïna i tres cullerades aproximadament de tamís molecular. La mescla es posa a refluxar durant 4 h i 45min mantenint agitació i amb un tub de CaCl₂ a la part superior del reflux. A continuació, es destil·la la mescla de reacció fins concentrar-la a 200 ml aproximadament i es procedeix a la seva filtració afegint prèviament celita per aconseguir una procés de filtració més eficaç. Finalment, la solució obtinguda es concentra una mica al rotavapor i s'introdueix a la nevera per a la formació completa d'una suspensió blanquinosa la qual es filtra sota el buit i es renta amb Acetona:èter etílic 1:1. El rendiment obtingut per aquesta etapa és de 64 %.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm, TMS): 12.95(s, 1H, -COOH), 6.30 (s, 1H, -NH-COOH), 4.35 (t, 1H, -N-(CH₂)CH-COOH), 3.55-3.35 (dd/dd, 2H, -SCH₂-), 1.78-1.72 (2s, 6H, -2xCH₃).

4.3.3.2. Síntesi de l'àcid 2,2-dimetiltiazolidin-3-(N-formil)-4-carboxílic¹¹

En un matràs aforat de fons rodó de 100 ml es dissolen 0.2 g (19mmol) de formiat sòdic en 4 ml d'àcid fòrmic. A continuació, a 0 °C s'addicionen 0.5 g (19 mmol) d'àcid 2,2-dimetiltiazolidin-4-carboxílic fins a la seva completa dissolució. Tot seguit s'addicionen gota a gota 1.5 ml (102 mmol) d'anhídrid acètic, mantenint la temperatura de la mescla a 0 °C, durant 1 h aproximadament. Es deixa la mescla sota agitació 15 h amb la formació d'un precipitat blanc, a la mescla s'afegeixen 50 ml d'aigua amb gel i es procedeix immediatament a la seva filtració i rentatge amb aigua freda amb gel. Finalment, es dur a terme la recristal·lització del sòlid blanc obtingut en la mínima quantitat d'una solució de etanol:aigua 1:1 i a continuació es filtra en calent. El producte purificat es deixa cristal·litzar a la nevera, es filtra i s'asseca al dessecador. El rendiment obtingut per aquesta etapa és del 38 %

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, δ ppm, TMS): 12.95(s, 1H, COOH), 8.40-8.23(2s, 1H, -NCOH), 5.07-4.82 (dd/dq, 1H, -NCHCOOH), 3.45-3.14 (m, 2H, -SCH₂-), 1.78-1.72 (2s, 6H, -2xCH₃).

4.3.4. Reacció de modificació del polièster amb L-cisteïna¹⁵

En un matràs de fons rodó de 50 ml es dissolen 118.9 mg (0.460 mmol) de polièster, 88.7 mg (0.506 mmol) d'àcid 2,2-dimetiltiazolidin-3-(N-formil)-4-carboxílic (DMFT), 189.9 mg (0.921 mmol) de diciclohexilcarbodiimida (DCC) i 2.81 mg (0.023 mmol) de dimetilaminopiridina (DMAP) en 8 ml de dimetilformamida. A continuació es filtra la solució obtinguda i el filtrat es concentra al rotavapor. Tot seguit, la mescla es deixa agitant-se a temperatura ambient i sota atmosfera d'argó durant 18 h. El producte impurificat es va redissoldre en acetona i precipitat en èter etílic. El precipitat es va filtrar i rentat finalment amb aigua destil·lada.

5. Resultats i discussió

5.1. Síntesi de l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic (DHU)

Tal i com s'ha esmentat en apartats anteriors, l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic es pot sintetitzar hidrolitzant l'àcid 10,11-epoxiundecanoic obtenint un diol veïnal. Aquesta metodologia es va dur a terme en el nostre laboratori obtenint molt bons resultats on l'únic inconvenient trobat va ser l'elevat temps de reacció. Degut a aquest fet, en aquest treball s'opta per dur a terme la reacció mitjançant àcid fòrmic i aigua oxigenada els quals són reactius provinents de fonts renovables i per tant respectables amb el medi ambient¹⁶ (figura 15).

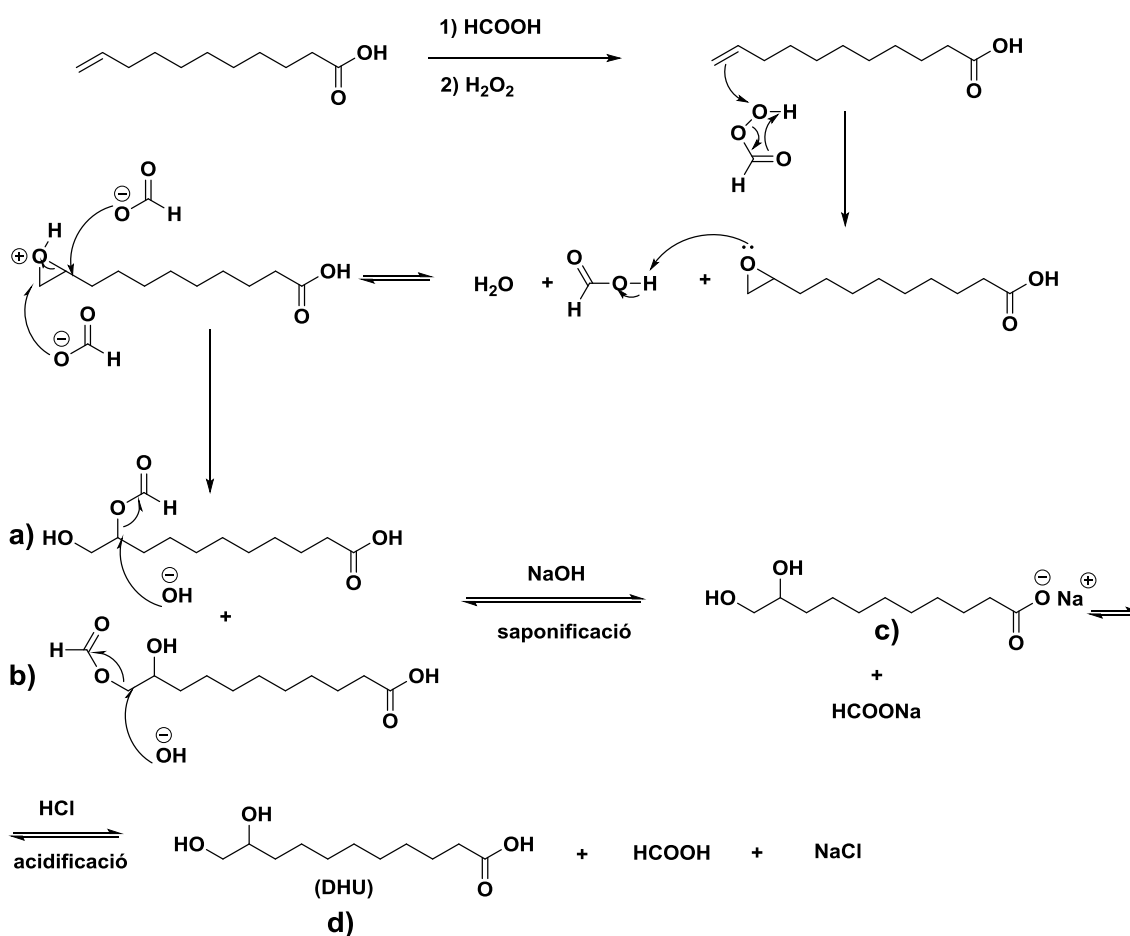


Figura 15. Mecanisme de la síntesi de l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic (DHU).

El primer pas de la reacció de síntesi del DHU consisteix en generar "in situ" el peroxiàcid corresponent, àcid perfòrmic, al posar en contacte i en excés àcid fòrmic i un agent oxidant com és l'aigua oxigenada. D'aquesta manera, es dur a terme l'oxidació del doble enllaç de l'àcid 10-undecenoic generant un epòxid intermediari el

qual es protona amb l'àcid fòrmic i experimenta l'apertura de l'anell amb l'ajuda del format acabat de formar donant lloc als compostos (a) i (b). És indiferent la posició on es produeixi l'apertura de l'anell tot i que és més favorable la posició més substituïda en medi àcid, ja que, amb la següent etapa, que consisteix en una reacció de saponificació, es produeix una hidròlisi bàsica dels esters obtenint d'aquesta manera el 10,11-dihidroxiundecanoat de sodi (c). Així doncs, la reacció s'acaba amb una acidificació per tal d'obtenir el DHU (d). D'aquesta manera s'obté el monòmer blanquinós amb un rendiment del 84 %.

Per acabar de confirmar l'obtenció del DHU, es dur a terme la seva caracterització mitjançant ressonància magnètica nuclear (RMN) de protó i carboni-13. Els espectres de RMN-¹H del producte de partida (àcid 10-undecenoic) i el DHU i el RMN-¹³C d'aquest últim obtinguts són els que s'observen en les figures 16, 17 i 18 respectivament. Així doncs, tal i com s'observa en l'espectre de RMN-¹H del DHU no hi ha presència de les senyals característiques dels protons olefínics del producte de partida que apareixen aproximadament a 5 i 5.7 ppm, confirmant d'aquesta manera l'obtenció del monòmer objectiu amb l'aparició de noves senyals corresponents a la formació del grup diol. Destacar també que a 3.45 i 3.65 ppm apareixen les senyals dels protons diastereotòpics H11' i H11 com a 2 doblets. A més aquesta assignació s'ha fet tenint en compte que la conformació més estable és la que es mostra en la figura degut a la formació de ponts d'hidrogen intramoleculars, que provoquen que els protons H11'-H10, que es troben en conformació anti, tinguin una constant d'acoblament (J), $J_{H11'-H10} = 7$ Hz, superior a la que tenen els protons H11-H10 ($J_{H11-H10} = 3$ Hz), ja que, es troben en conformació sesgada entre si. Per una altra banda el protó del C10 apareix com un multiplet a 3.72 ppm mentre que la resta de senyals de l'estructura del compost apareixen assignades en l'espectre.

Per una altra banda, en la figura 18 es representa l'espectre de RMN-¹³C de DHU i l'assignació de les senyals de tots els àtoms de carboni que formen part de la seva estructura molecular. De les senyals obtingudes cal destacar les senyals més representatives com són la que corresponen al carboni carbonílic a 180 ppm així com al C10 i C11 del diol veïnal que apareixen a 72 i 65 ppm respectivament.

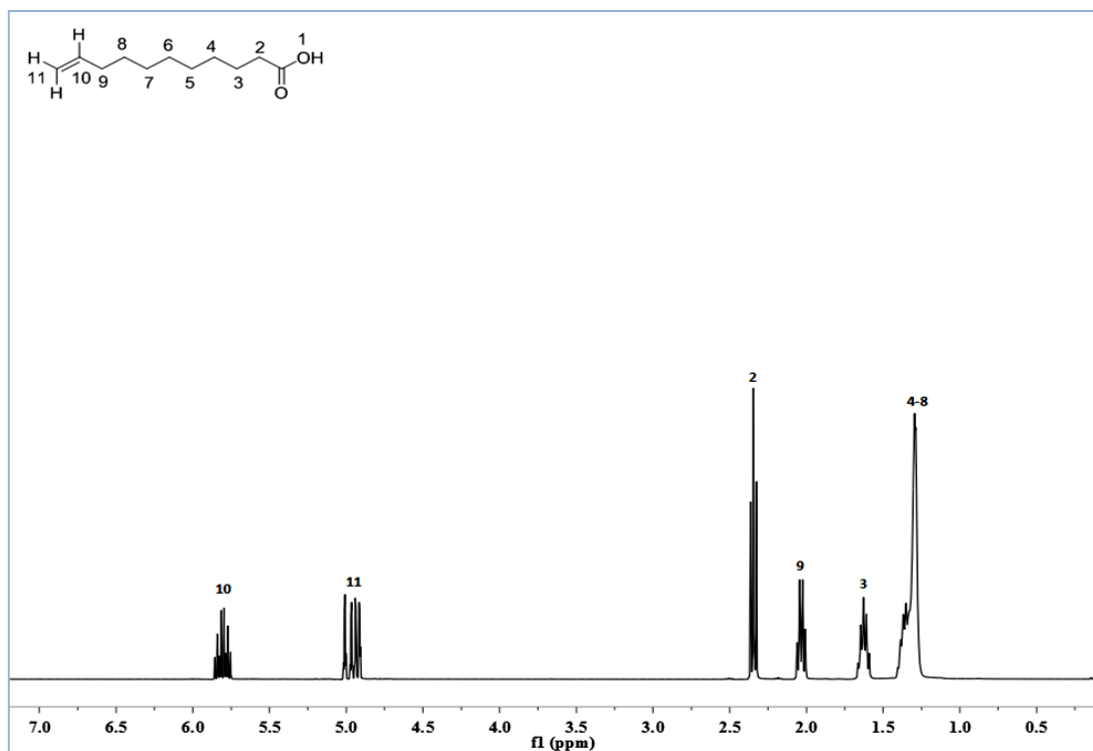


Figura 16. Espectre RMN-¹H de l'àcid 10-undecenoic en CDCl₃.

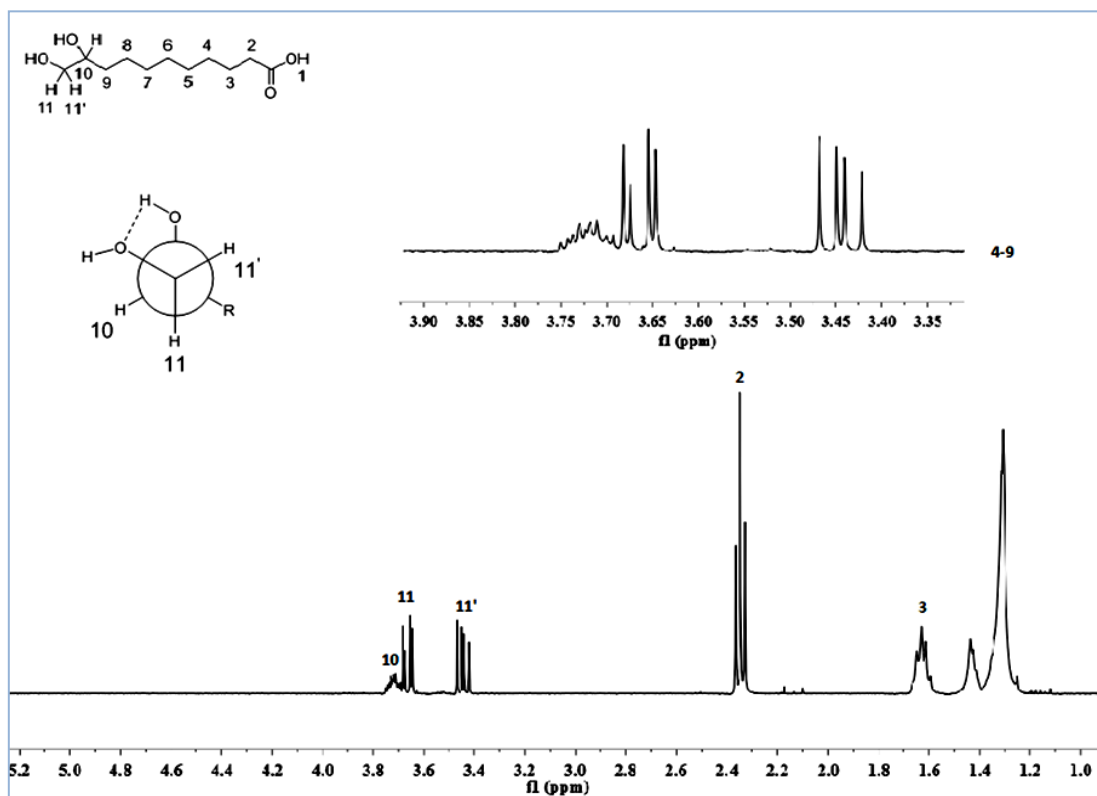


Figura 17. Espectre de RMN-¹H en CDCl₃ i projecció de NEWMAN de l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic.

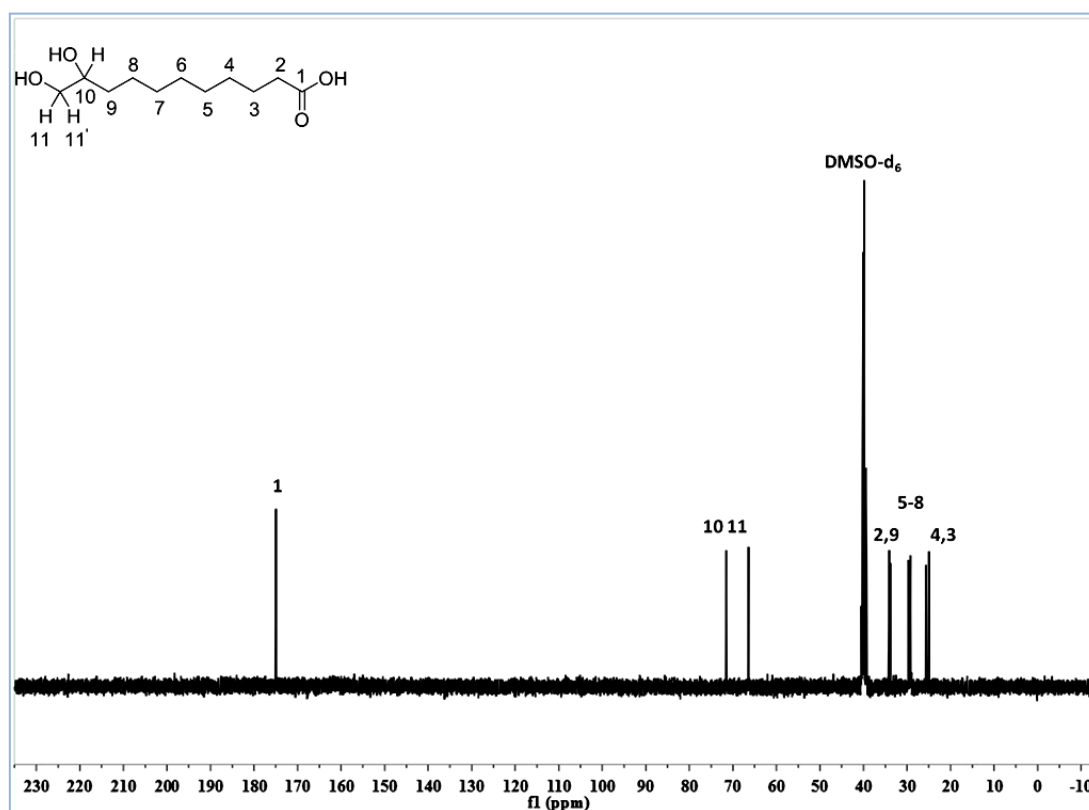


Figura 18. Espectre RMN- ^{13}C de l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic en DMSO-d_6 .

5.2. Polimerització del DHU

Una vegada finalitzada la síntesi i la caracterització del monòmer (DHU) es va procedir a realitzar els assajos de polimerització del mateix. El DHU és una molècula trifuncional (dos grups hidroxil i un àcid carboxílic) el que significa que té la capacitat per actuar com a monòmer tipus AB o tipus AB_2 . En condicions estequiomètriques i amb els catalitzadors adequats pot comportar-se com un monòmer AB reaccionant el grup carboxil amb un dels dos grups hidroxil i produint polímers lineals. Aquests polímers és d'esperar que estiguin constituïts per dos tipus d'unitats repetitives segons si el grup carboxílic reacciona amb el grup hidroxil primari (més reactiu) o amb el grup hidroxil secundari. La primera d'aquestes unitats repetitives es denomina "normal" per incloure un enllaç ester primari i la segona es denominarà "anormal" per incloure un enllaç ester secundari. La proporció d'ambdues unitats repetitives en el polímer dependrà de la selectivitat del tipus de catalitzador utilitzat, factor que tindrà una especial rellevància. Amb catalitzadors molt actius, el grup carboxil del DHU pot reaccionar amb els dos grups hidroxil a la vegada produint un polímer més o menys ramificat i en condicions extremes inclús un polímer entrecreuat. Aquesta estructura diferent, a més de

contenir unitats repetitives "normals" i "anormals" contendrà unitats repetitives amb dos grups ester que denominarem "ramificades". Com que el DHU té dos grups hidroxil per cada grup carboxil, això implica que per cada unitat "ramificada" ha d'existir una ramificació finalitzada amb un grup final 1,2-diol. L'estructura general dels diferents possibles polièsters amb els seus respectius tipus d'unitats repetitives es mostren en la figura 19.

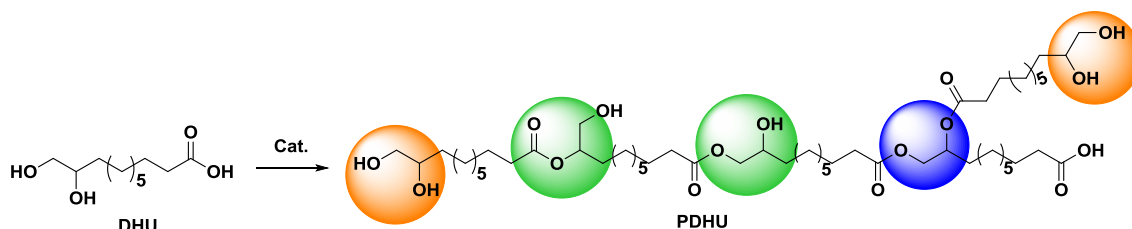


Figura 19. Estructura representativa dels polièsters produïts per polimerització del DHU amb diferents catalitzadors. En l'estructura es mostren les unions ester de les unitats repetitives "normal" i "anormal" (verd), les unions ester en les unitats "ramificades" (blau) i els grups diol dels extrems de la cadena (taronja).

L'assignació de les senyals del polièster es va poder realitzar tenint en compte càlculs empírics, la multiplicitat de les senyals i per comparació amb els espectres del monòmer de partida de compostos model sintetitzats prèviament en el nostre laboratori: l'1-(n-hexanoil)-1-hidroxihexà (A) (model de les unions "normals"); el 2-(n-hexanoil)-1-hidroxihexà (B) (model de les unions "anormals") i l'1,2-dihexanoilhexà (C) (model de les unions "ramificades"), els quals es mostren en la figura 20.

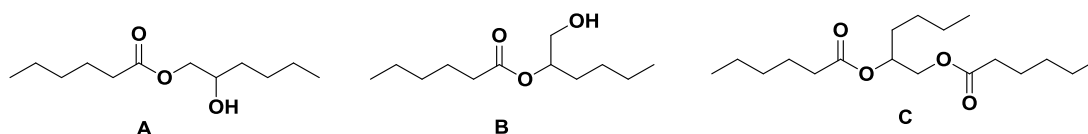


Figura 20. Estructures dels compostos model utilitzats per l'assignació dels diferents tipus d'unió en els polièsters derivats de l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic.

En la figura 21, a mode d'exemple es mostra l'espectre de ^1H RMN del polímer aïllat per precipitació, obtingut amb $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ a 120°C després de 6 h (entrada 5 en Taula 2) junt amb una ampliació de la regió de l'espectre compresa entre 5.5 i 3.0 ppm que és on apareixen les senyals dels metilens i metins units als grups ester i als grups hidroxil. En la figura es recullen també les assignacions realitzades per les diferents unitats.

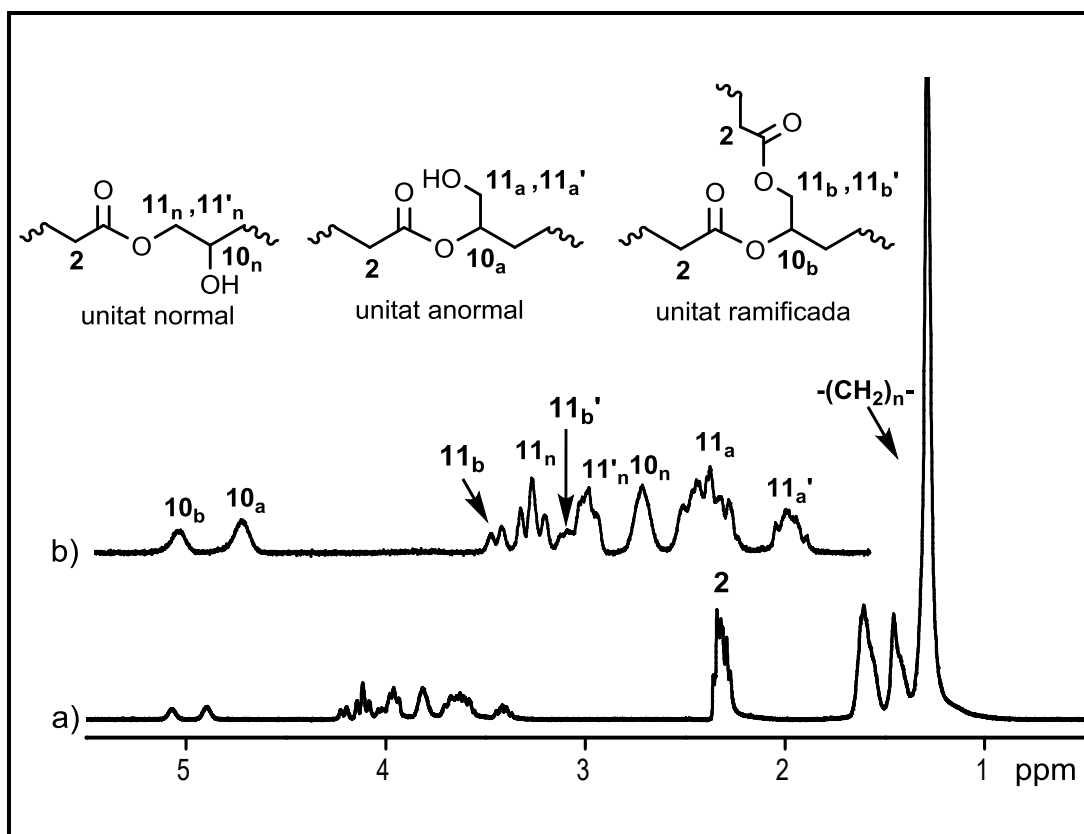


Figura 21. Espectres de ^1H RMN del polièster obtingut en l'experiència 4 de la taula 2. a) polímer aïllat per reprecipitació. b) ampliació de la zona de l'espectre compresa entre 5.5 i 3 ppm.

Com es pot observar en l'espectre del polímer precipitat s'observen clarament les senyals dels protons dels metilens units al grup ester (11n, 11'n) i del metí unit a l'hidroxil (10n) de les unitats "normals", a 4.15 i a 3.95 ppm. Aquestes senyals no apareixen solapades a altres i per tant la seva intensitat permet calcular el percentatge d'unitats "normals" en el polímer (taula 2).

A 4.90, 3.65 i 3.45 ppm apareixen respectivament les senyals del metí unit a l'ester (10a) i dels dos protons units a l'alcohol (11a, 11'a') de les unitats "anormals". La intensitat de la senyal a 4.9 ppm (10a) ens permet determinar el % d'unitats "anormals" del polímer (taula 2), però les senyals a 3.65 i 3.45 ppm apareixen solapades amb les corresponents als grups finals diol (en el polímer).

També es poden observar altres senyals de menor intensitat a 5.20, 4.25 i 4.05 ppm que es poden assignar als protons metínics (10b) i metilènics (11b, 11b') respectivament d'unitats ramificades, la intensitat de les quals ens permet calcular el % d'unitats ramificades en el polímer (taula 2).

D'acord amb l'estructura proposada en la figura 19, per cada ramificació existeix un grup diol extrem de cadena, per tant coneixent els percentatges d'unitats ramificades i d'unitats anormals en el polímer es pot calcular el percentatge de la senyal que

s'observa entre 3.70 i 3.40 ppm que correspon a protons del polímer i, per diferència, quin percentatge correspon a protons del monòmer sense reaccionar en els espectres del cru de reacció. D'aquesta manera es pot estimar la conversió del monòmer de cada assaig de polimerització (taula 2).

En aquest treball es van provar diferents catalitzadors (organometàl·lics i orgànics) i condicions de polimerització els resultats dels quals es mostren en la taula 2.

Taula 2. Conversió, pes molecular i composició dels PDHU obtinguts en la polimerització del DHU.

Entr.	Cat.	Solv.	Temp °C	T (h)	Conv. % ^(a)	FS. % ^(b)	FI. % ^(c)	Mn ^(d)	PDI ^(d)	N % ^(e)	B % ^(f)
1	--	Toluè	110	24	29	(g)	--	--	--	--	--
2	PTSA	--	120	4	~100	--	100	--	--	--	--
3	Sn(Oct) ₂	--	110	6	27	11	--	1450	1.30	80	2
4	Sn(Oct) ₂	--	110	24	95	37	--	3900	4.53	47	24
5	Sn(Oct) ₂	--	120	6	62	29	--	2700	1.78	59	12
6	Sn(Oct) ₂	--	120	24	~100	--	100	--	--	--	--
7	Sn(Oct) ₂	--	140	4	~100	--	100	--	--	--	--
8	I ₂ /imid./P(Ph) ₃	diclormetà	40	24	(h)	(h)	--	--	--	--	--
9	HfCl ₄	toluè	110	24	67	10	--	850	1.24	39	37

a) conversió de monòmer calculada per RMN-¹H a partir del cru de reacció; b) fracció soluble (obtinguda per precipitació de la solució en THF sobre èter etílic); c) fracció insoluble; d) pes molecular i índex de polidispersitat obtinguts per cromatografia d'exclusió; e) percentatge d'unions normals determinades per RMN-¹H (N); f) percentatge d'unions ramificades determinades per RMN-¹H; g) el polímer apareix barrejat amb els productes de reacció; h) només dímers i trímers.

En primer lloc es va dur a terme un experiment en blanc en el que es va escalfar el monòmer dissolt en toluè durant 24 hores (entrada 1). En aquestes condicions, l'espectre del cru de reacció mostra majoritàriament les senyals corresponents al monòmer sense reaccionar (3.80 a 3.40 ppm) junt amb unes altres de baixa intensitat (5.00-3.80 ppm) que com es veurà més endavant corresponen al producte d'esterificació. La integració dels dos grups de senyals va permetre estimar que la proporció de monòmer era del 81 %. El fet de que el cru de reacció fos completament soluble en èter etílic revela que en absència de catalitzador l'esterificació es produeix en una extensió molt limitada i produint estructures de molt baix pes molecular (dímers/trímers).

A continuació es va dur a terme un assaig de polimerització utilitzant un catalitzador convencional d'esterificació com és l'àcid p-toluensulfònic (PTSA) (entrada 2). Els àcid pròtics són catalitzadors habituals en les reaccions d'esterificació d'àcid carboxílics amb alcohols, els quals produeixen aigua com a subproducte i com a conseqüència per desplaçar l'equilibri i augmentar la formació de l'ester és precís eliminar l'aigua que es va formant, per a aquest propòsit existeixen diferents procediments descrits.

En el nostre cas es va utilitzar un 1 % de PTSA a 120 °C i a la mescla de polimerització en massa es va aplicar buit per eliminar l'aigua a mesura que la reacció progressa. Al cap de només 4 h de reacció es va observar la formació d'una massa sòlida blanca que va resultar insoluble en dissolvents com el tetrahidrofurà (THF) o el dimetilsulfòxid (DMSO) fet que indica que la reacció s'ha produït en la seva màxima extensió produint-se un polímer entrecreuat.

A continuació es va decidir assajar el bis(2-etilhexanoat d'estany) (octanoat d'estany, $\text{Sn}(\text{Oct})_2$). Aquest catalitzador és un dels més habitualment utilitzats en la indústria per a la preparació de polièsters mitjançant reaccions d'esterificació o transesterificació degut a la seva efectivitat, baix cost, fàcil manipulació, baixa volatilitat i la relativament baixa toxicitat dels derivats d'estany que romanen en el polímer final. Per a aquest catalitzador se solen utilitzar temperatures relativament elevades. En el nostre cas es van dur a terme assaigs amb un 1 % de $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ a 110, 120 i 140 °C també per polimerització en massa i amb aplicació de buit extern. Els assaigs amb aquest catalitzador es van anar realitzant de major a menor temperatura.

En el cas de la polimerització a 140 °C (entrada 7) després de 4 h es va observar la formació d'una massa de polímer amb el mateix aspecte i insolubilitat que en l'experiència anterior, el que indica que en aquestes condicions també s'obté un polímer entrecreuat, ja que era insoluble tant en THF com en N,N-dimetilformamida. A 120 °C i temps de polimerització curts (entrada 5) s'observa la formació d'un polièster soluble en THF, el que indica que la seva estructura és lineal o ramificada però no reticulada, amb una conversió del 62 %. La característica més important d'aquest polièster és que, d'acord amb l'espectre de RMN-1H, conté un 12 % d'unitats ramificades. Al intentar augmentar el grau de conversió allargant el temps de polimerització a 24 h (entrada 6) es va obtenir novament un polímer insoluble i per tant entrecreuat. Reduint la temperatura a 110 °C es va observar una excel·lent conversió a un polímer soluble tot i que es van necessitar 24 h de polimerització (entrada 4). D'acord amb els resultats del RMN-¹H, el polièster obtingut contenia un 47 % d'unions normals i un 24 % d'unions ramificades i per tant es pot considerar un polièster altament ramificat amb un pes molecular moderat (3900 Da). Reduint el temps de polimerització s'obté un polímer amb un 80 % d'unions normals i pràcticament exent de ramificacions fet que es pot considerar que es tracta d'un polímer lineal (entrada 3). No obstant, la conversió aconseguida i el percentatge de polímer obtingut són baixos.

D'aquests resultats es conclou que l' $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ és un catalitzador de polimerització efectiu i que les temperatures elevades i els temps de polimerització llargs porten a l'obtenció de polímers entrecreuats. De les experiències realitzades a menor temperatura (110 °C) es dedueix que en les primeres etapes de la polimerització s'obté un polièster lineal, i que a mesura que la polimerització progressa es va ramificant i

finalment entrecreua. Aquest comportament es pot observar en l'augment tant del pes molecular com de la polidispersitat dels polièsters obtinguts en les experiències 3 i 4.

També es van assajar dos catalitzadors d'esterificació que es descriuen en la literatura i que destaquen per la seva elevada selectivitat front als alcohols primaris. L'objectiu consisteix en estudiar si amb el seu ús es pot obtenir un polièster regioregular en el que els grups hidroxils presents en la cadena siguin predominantment secundaris (figura 22).

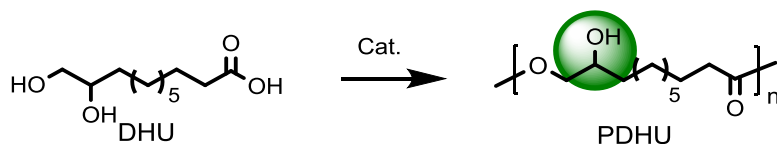


Figura 22. Reacció de poliesterificació regioselectiva per a alcohols primaris.

El primer d'ells està basat en la reacció de Garegg-Samuelsson, que s'utilitza per transformar alcohols primaris i secundaris en iodurs d'alquil utilitzant iode i trifenilfosfina¹². Aplicat aquest mètode a les reaccions d'esterificació, els àcids carboxílics són activats per reacció amb el producte de reacció de la trifenilfosfina amb l'imidazol (figura 23). El gran volum de la sal d'acil-fosfoni resultant és el responsable de la bona selectivitat d'aquesta reacció d'esterificació.

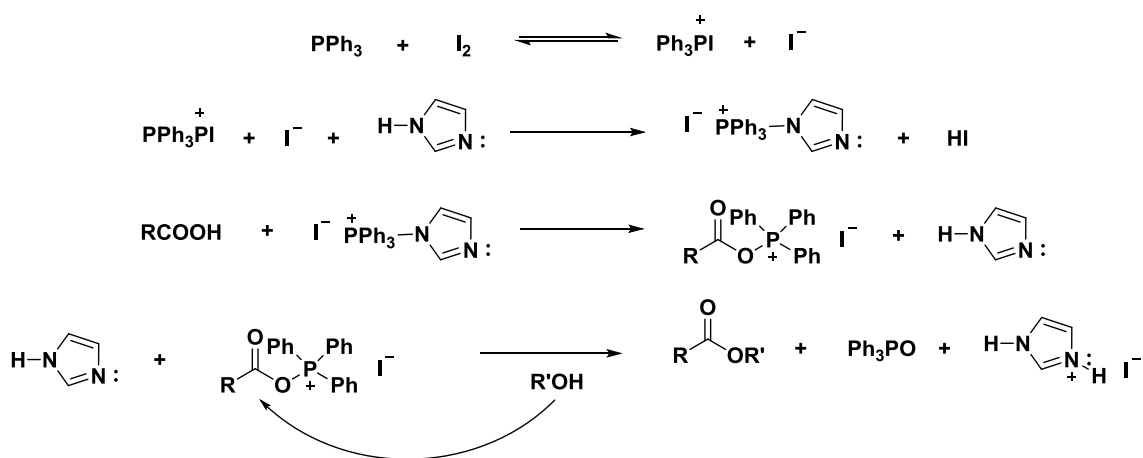


Figura 23. Mecanisme general per a la reacció d'esterificació catalitzada per $\text{I}_2/\text{P(Ph)}_3/\text{imidazol}$.

En el nostre cas es va observar la formació de polímer però va resultar pràcticament impossible d'aïllar completament dels reactius de la mescla (òxid de trifenilfosfina i imidazol). L'espectre de RMN-¹H va permetre constatar que el polièster obtingut contenia un elevat percentatge d'ambdós tipus d'unions i d'unitats ramificades, així doncs, es pot concloure que en les condicions estudiades aquest catalitzador no resulta selectiu.

El segon és un catalitzador àcid de Lewis basat en hafni, $\text{HfCl}_4(\text{THF})_2$, que ha estat provat tant en compostos senzills com per a l'obtenció de polièsters. En el nostre cas es va produir una bona conversió del monòmer però el polièster resultant a part de posseir un pes molecular molt baix, contenia un percentatge similar d'unions normals i anormals a més d'un percentatge considerable de ramificacions, fet que indica que en les condicions estudiades aquest catalitzador tampoc resulta selectiu.

5.3. Modificació de PDHU

5.3.1. Síntesi de l'àcid 2,2-dimetiltiazolidin-3-(N-formil)-4-carboxílic (DMFT)

Per la formació selectiva d'enllaços peptídics o d'enllaços ester utilitzant aminoàcids es recorre habitualment a la protecció de la resta de grups funcionals amb la finalitat d'evitar reaccions indesitjades com són la reacció del grup carboxil amb el propi grup amino de l'aminoàcid. En el cas d'introduir la cisteïna, la ruta sintètica emprada ha de tenir en compte que aquest aminoàcid posseeix dos grups funcionals que poden interferir en la reacció, el grup amino i el grup tiol, el que obliga a protegir ambdós grups funcionals. En la literatura es troba descrit un derivat de tiazolidina que pot preparar-se fàcilment a partir de la L- o D-cisteïna i que d'una forma senzilla permet protegir ambdues funcionalitats^{11,14}. Aquest derivat, l'àcid 2,2-dimetiltiazolidin-3-(N-formil)-4-carboxílic (DMFT) (figura 24) permet introduir la unitat de cisteïna protegida per reacció de l'àcid carboxílic lliure i alliberar posteriorment els grups tiol i amino per hidròlisi en medi àcid en condicions molt suaus.

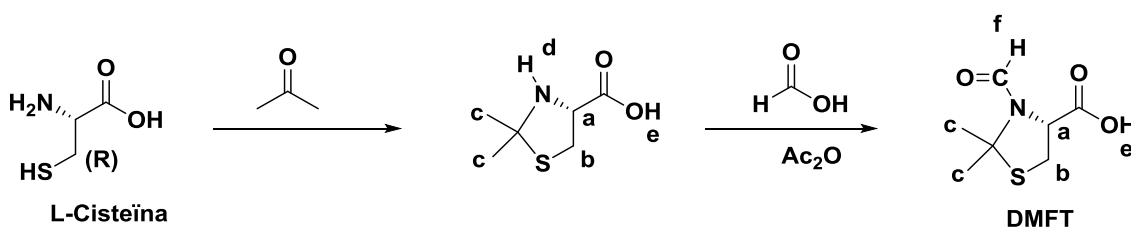


Figura 24. Esquema sintètic utilitzat per a la protecció dels grups amino i tiol de la L-cisteïna.

La primera etapa de la síntesi consisteix en la reacció dels grups amino i tiol amb un excés d'acetona en medi anhidre per produir el corresponent tioaminal cíclic mitjançant un mecanisme anàleg al que porta a la formació de cetals¹⁴. El rendiment d'aquesta etapa sol ser baix degut a la gran solubilitat del producte que dificulta la seva recristal·lització. En el nostre cas es va obtenir 64 % d'un producte blanc l'espectre de RMN-¹H del qual (figura 25) mostrava les senyals característiques per al producte: un singlet ample a 13 ppm (no mostrat en l'espectre) corresponent al protó àcid del grup carboxílic, un singlet ample a 6.40 ppm corresponent al protó de l'amina

secundària(d), un triplet a 4.35 ppm corresponent al protó metínic unit al nitrogen (a), dos doble doblets a 3.45 i 3.35 ppm corresponents als dos protons diastereotòpics del metilè unit al sofre (b) i dos singlets a 1.75 i 1.80 ppm corresponents als grups metil del grup isopropilè (c).

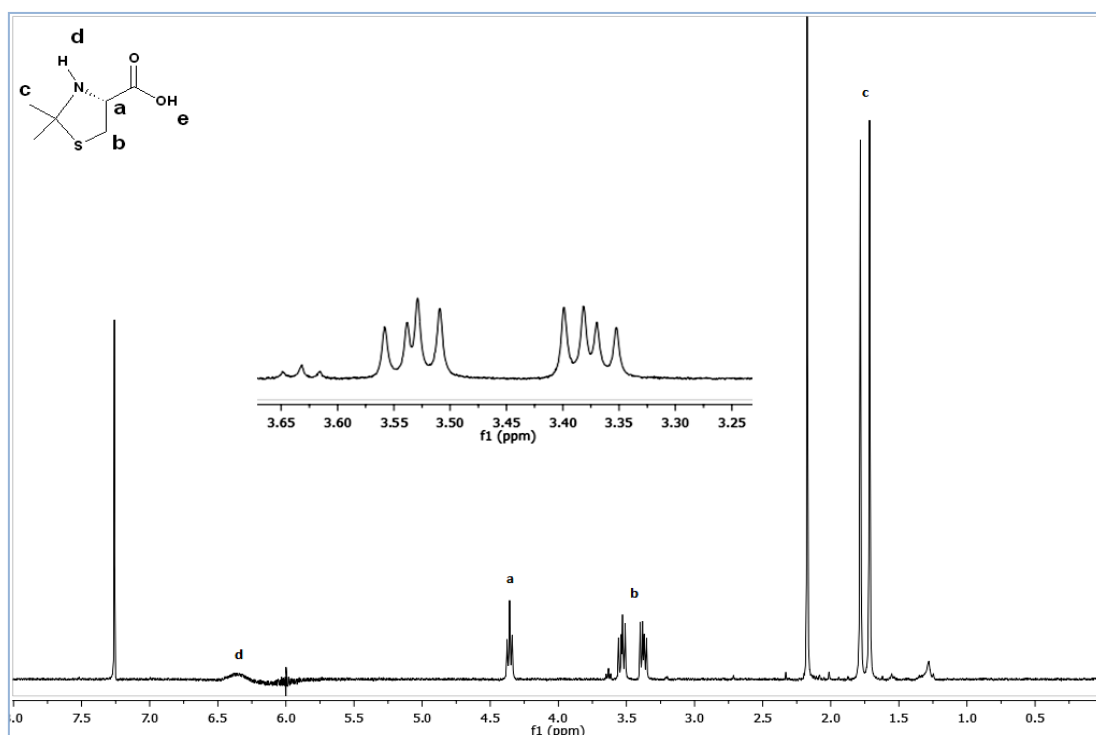


Figura 25. Espectre de ^1H RMN de l'àcid 2,2-dimetiltiazolidin-4-carboxílic en CDCl_3 .

La segona etapa consisteix en la protecció del grup amino secundari en forma de formamida, amb aquesta finalitat el compost anterior es fa reaccionar amb una mescla d'àcid fòrmic i formiat sòdic en presència d'un agent activant com és l'anhídrid acètic¹¹. Es va obtenir així un sòlid blanc que es va purificar per recristal·lització (rendiment del 38 %) i la seva estructura es va confirmar per RMN de protó (figura 26).

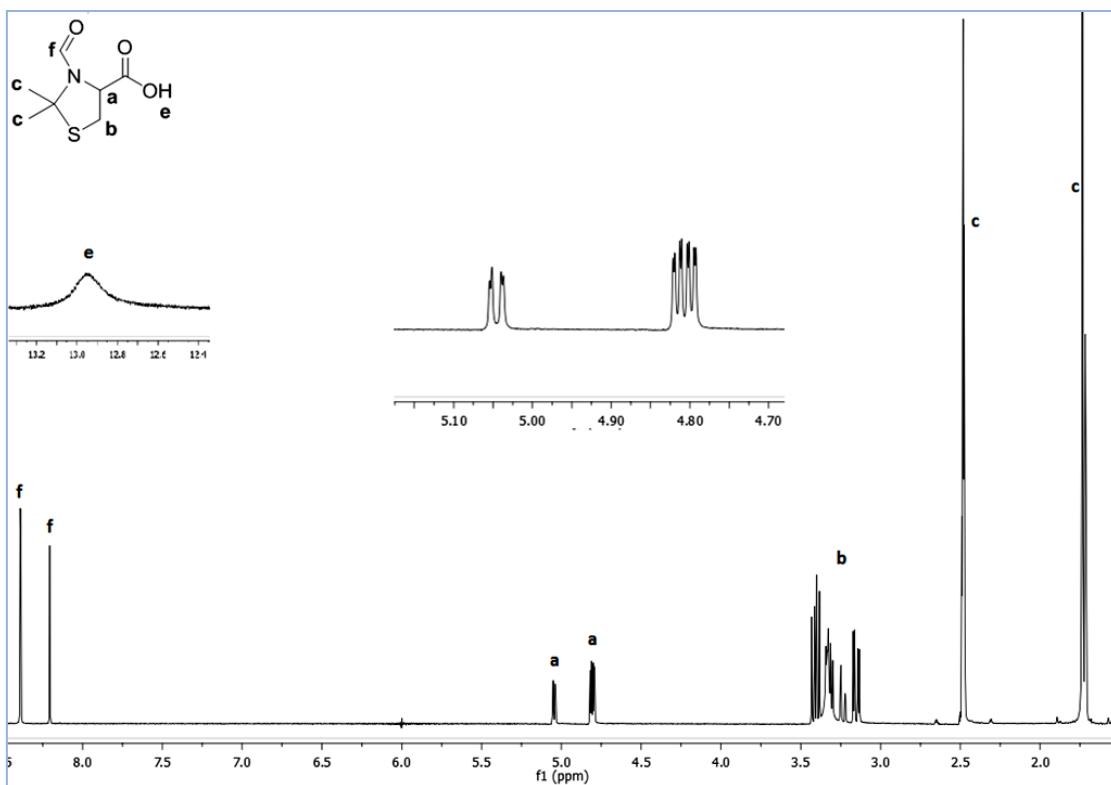


Figura 26. Espectre de ^1H RMN de l'àcid 2,2-dimetiltiazilidin-3(N-formil)-4-carboxílic.

S'ha de tenir en compte que l'acilació del nitrogen d'aquesta molècula pot donar una mescla de diastereoisòmers segons el grup formil estigui en disposició sin o anti respecte el grup carboxil veí (figura 27). Com a conseqüència, és d'esperar que les senyals de cadascun dels protons apareixin desdoblades i amb diferent intensitat segons el percentatge de cadascun dels isòmers produïts en la mescla.

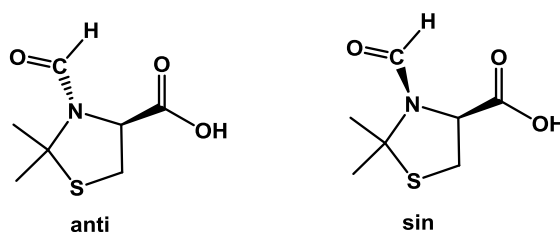


Figura 27. Representació dels dos diferents diastereoisòmers del DMFT.

En l'espectre del producte obtingut, a aproximadament 13.00 ppm (e) s'observa un pic ample corresponent al protó de l'àcid carboxílic, a 8.40 i 8.20 ppm s'observen dos singlets (f) corresponent al protó del grup N-formil de cadascun dels isòmers. Aquesta senyal, junt amb la desaparició del pic corresponent al grup amino del compost inicial, confirma que s'ha produït la formalització d'aquest. A 5.05 i a 4.90 ppm (a) s'observen dos multiplets corresponents al protó metínic unit al nitrogen de cadascun dels

isòmers i dos sistemes de dobles dobles a 3.45 i 3.05 ppm (b) corresponents als dos protons diastereotòpics del metilè unit al sofre per cadascun dels isòmers. Finalment s'observen dos singlets a 2.50 i 1.90 (c) ppm que corresponen als grups metil del grup isopropilè dels dos isòmers.

5.3.2. Modificació del polièster de l'àcid 10,11-dihidroxiundecanoic amb DMFT

Per últim, es va assajar la modificació d'un dels hidroxipolièsters amb cisteïna protegida (DMFT) (figura 28). Com que els grups hidroxil que es pretén modificar es troben anclats en la cadena del polièster, posseeixen una menor reactivitat principalment per motius estèrics, i per aquest motiu per a l'esterificació amb DMFT es va elegir el mètode d'esterificació de Steglich que consisteix en l'activació prèvia de l'àcid carboxílic amb diciclohexilcarbodiimida (DCC) catalitzada per dimetilaminopiridina (DMAP) el que permet esterificar substrats impeditos en condicions suaus i amb elevades conversions¹⁵.

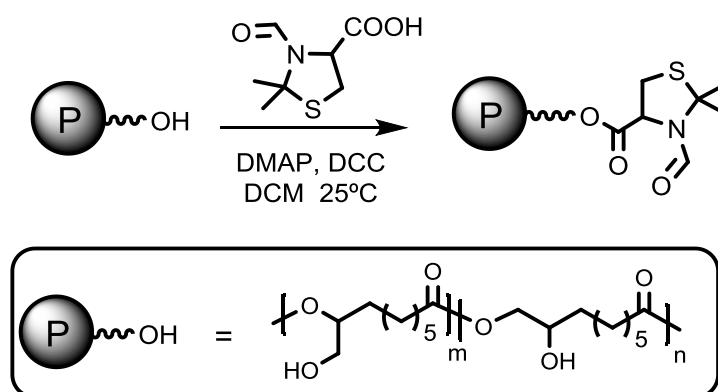


Figura 28. Esquema de la reacció de modificació dels grups hidroxil del PDHU amb DMFT activada amb DCC.

El mecanisme de la esterificació de Steglich (figura 29) consisteix en la reacció de l'àcid carboxílic amb DCC per donar lloc a una O-acilisourea intermèdia que posseeix una reactivitat superior equivalent a la d'un anhídrid acètic. L'esterificació sol accelerar-se utilitzant DMAP com a catalitzador, el qual reacciona amb la O-acilisourea per donar lloc a una sal d'acilpiridoni reactiva.

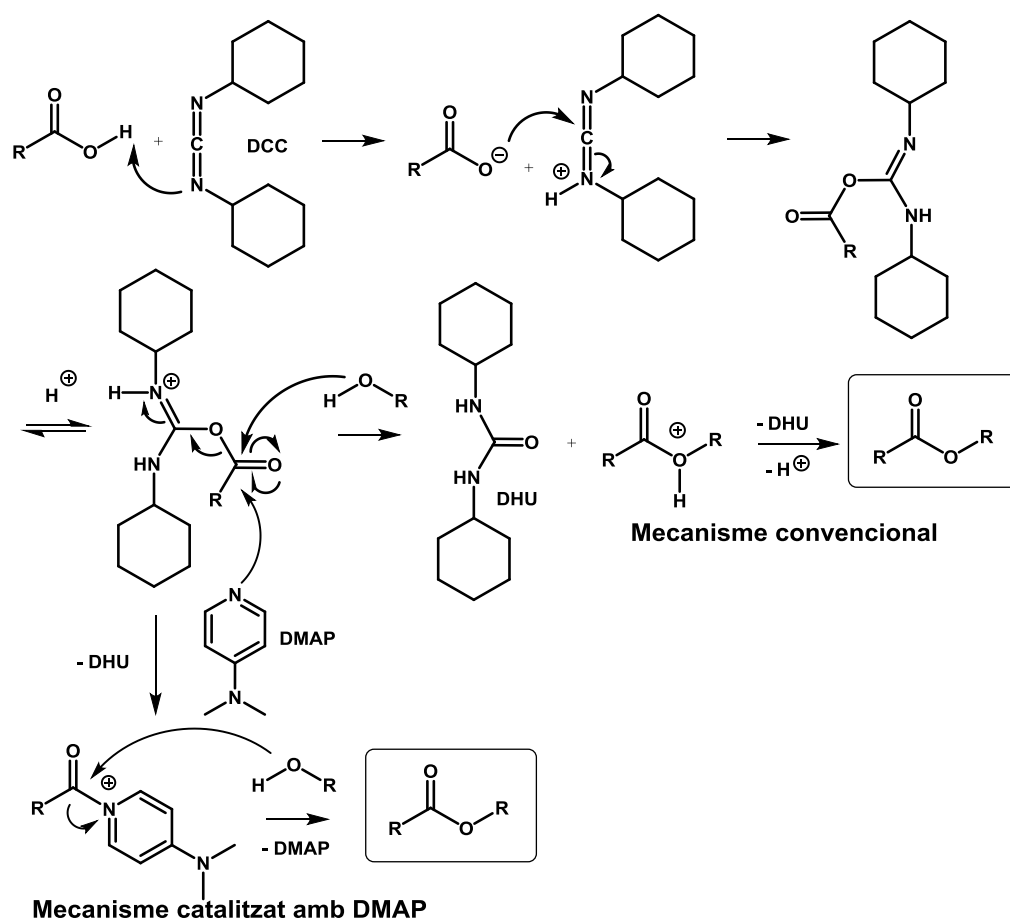


Figura 29. Mecanisme d'activació d'àcids carboxílics amb DCC.

Finalment es va poder dur a terme un assaig de modificació química de l'hidroxiolièster amb DMFT utilitzant dimetilformamida (DMF) com a dissolvent i DCC i DMAP com a activadors tal i com es va comentar anteriorment. L'espectre del polímer obtingut que es mostra en la figura 30 presenta moltes senyals de poca intensitat i pertant no s'ha pogut analitzar amb detall, però permet comprovar que la modificació ha tingut lloc al comparar-lo amb els espectres de la DMFT i el polímer de partida. Com es pot observar, existeix un grup de senyals (etiquetats amb un punt negre) que apareixen a un desplaçament molt similar al de la DMFT pura. Per una altra part, es detecten senyals amples a similars desplaçaments que les senyals característiques del polímer (etiquetats amb un asterisc). Sens dubte el rasg més concloent és l'absència de senyals a 13 ppm (regió no mostrada en l'espectre) que indiquen que el grup carboxil s'ha consumit. De la mateixa manera tampoc es detecten les senyals dels grups CH-OH del polímer que haurien d'aparèixer a 3.90 ppm confirmant d'aquesta manera que s'ha produït la reacció d'esterificació. Evidentment, aquesta reacció ha de seguir estudiant-se per obtenir resultats més concloents.

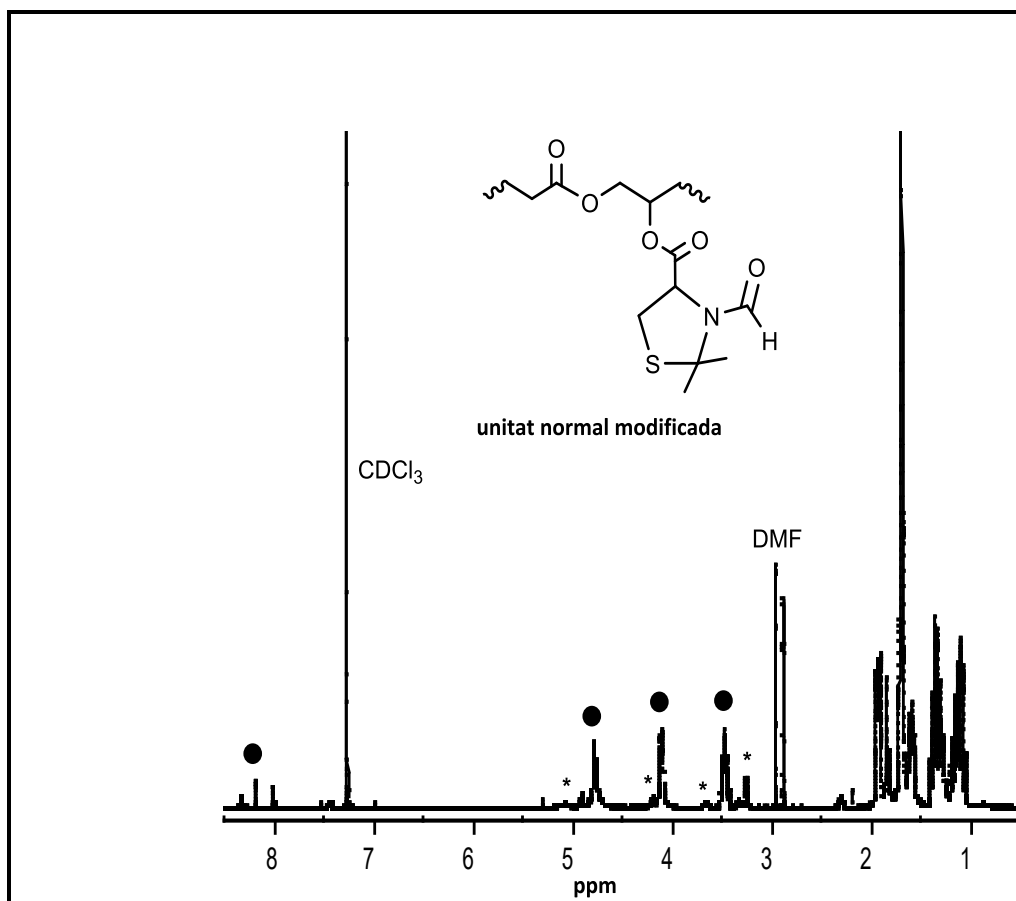


Figura 30. Espectre de RMN- ^1H de l'hidroxi polièster PDHU modificat amb DMFT.

6. Conclusions

- a) The mixture of formic acid and hydrogen peroxide is an environmentally friendly and efficient method to transform 10-undecenoic acid in 10,11-bishydroxyundecanoic acid.
- b) The polymerization of 10,11-dihydroxyundecanoic acid (DHU) with $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ produces a linear hydroxypolyester when a temperature of 110 °C and reaction time of 6h are used.
- c) In the reaction conditions studied catalysts such as $\text{HfCl}_4(\text{THF})_2$ and $\text{I}_2/\text{P}(\text{Ph})_3/\text{imidazole}$ result no selective.
- d) It has been possible to determine the polymer structure and quantify the percentage of different structural units: "normal", "abnormal" and branched by ^1H -NMR.
- e) Protected cysteine has been easily synthesized in two steps, using moderate reaction conditions.
- f) Using DCC and DMPA as an activator of carboxylic acids favoured that protected cysteine units are anchored in the polymer.

7. Gestió de residus

L'activitat docent i investigadora en els laboratoris de ciències experimentals té un fort impacte ambiental, ja no en termes quantitatius sinó des d'una perspectiva qualitativa. Els residus especials i concretament els residus químics que es generen en els laboratoris i centres similars, degut a les seves característiques físico-químiques poden tenir associat un alt grau de perillositat. És per això que els laboratoris que entren aquest tipus de productes requereixen una gestió acurada per tal d'evitar danys a la salut de les persones i al medi ambient.

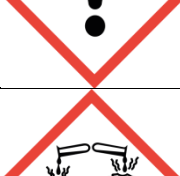
Així doncs, en el cas del nostre laboratori es dur a terme un tractament segons la naturalesa i propietats físico-químiques, complint la norma ISO-9001, dels residus generats, de tal manera que es separen en diferents bidons, els quals són enviats posteriorment a una empresa encarregada de manipular-los per tal de dur a terme el seu tractament amb les tècniques adequades.

Els bidons presents en el laboratori es troben classificats segons la tipologia del residu generat:

- **Dissolucions aquoses:** engloben les dissolucions el dissolvent de les quals majoritàriament es troba compostat per aigua.
- **Dissolucions de compostos orgànics no halogenats:** engloben totes aquelles dissolucions orgàniques el dissolvent de les quals no conté compostos halogenats.
- **Dissolucions de compostos orgànics halogenats:** engloben totes aquelles dissolucions el dissolvent de les quals conté compostos halogenats.
- **Dissolucions de metalls pesants:** qualsevol dissolució que conté metalls.
- **Sòlids:** s'inclouen tots els residus sòlids .
- **Vidre:** s'inclouen els materials de vidre inutilitzables o trencats.
- **Agulles de les xeringues.**
- **Paper:** Qualsevol paper no contaminat.

Tots els bidons es troben emmagatzemats i ben etiquetats en llocs adequats que eviten dificultar el pas al personal del laboratori.

8. Annex

Producte	Toxicitat	Manipulació
Àcid fòrmic $\text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	 	Es requereix l'ús de: a) Bata b) Ulleres de seguretat c) Guants d) Vitrina
Àcid acètic glacial $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	 	Es requereix l'ús de: a) Bata b) Ulleres de seguretat c) Guants d) Vitrina
Àcid 10-undecenoic $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$		Es requereix l'ús de: a) Bata b) Ulleres de seguretat c) Guants d) Vitrina
Àcid clorhídric 37 % HCl	 	Es requereix l'ús de: a) Bata b) Ulleres de seguretat c) Guants d) Vitrina
Hidròxid de sodi NaOH	 	Es requereix l'ús de: a) Bata b) Ulleres de seguretat c) Guants d) Vitrina

N,N-dimetilformamida <chem>CN(C)C=O</chem>	  	Es requereix l'ús de: a) Bata b) Ulleres de seguretat c) Guants d) Vitrina
Àcid p-toluensulfònic monohidratat <chem>Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)O.O</chem>	 	Es requereix l'ús de: a) Bata b) Ulleres de seguretat c) Guants d) Vitrina
Octoat d'estany <chem>CCCCC(CC)C(=O)OSnOC(=O)CCCC(CC)C</chem>	  	Es requereix l'ús de: a) Bata b) Ulleres de seguretat c) Guants d) Vitrina

9. Bibliografia

- ¹ Anastas, P. T.; Warner, J.C., *Green chemistry: theory and practice*. Oxford University Press: New York: 1988 p.30.
- ² Miao, S.; Wang, P.; Su, Z.; Zhang, S. Vegetable-oil-based polymers as future polymeric biomaterials. *Acta Biomaterialia*, **2014**, *10*, 1692-1704.
- ³ Lligades, G.; Ronda, J., C.; Gaià, M.; Cádiz, V. Renewable polymeric materials from vegetable oils: a perspective. *Mater. today*, **2013**, *16*, 337-343.
- ⁴ Van der Steen, M.; Stevens, C., V. Undecylenic acid: A valuable and physiologically active renewable building block from castor oil. *ChemDusChem*. **2009**, *28*, 692-713.
- ⁵ Bigot, S.; Daghrir, M.; Mhanna, A.; Boni, G.; Pourchet, S.; Lecamp, L.; Plasseraud, L. Undecylenic acid: A tunable bio-based synthon for materials applications. *Eur. Polym. J.*, **2016**, *74*, 26-37.
- ⁶ McMurry, J. *Química Orgànica*. 7a edició; Cengage Learning: Santa Fe, Mexic, 2008.
- ⁷ González de la Campa, J.; De Abajo, J. Polímeros de condensación en *Ciencia y tecnología de materiales poliméricos* (vol.2), p. 85. Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros (CSIC). Madrid, 2004.
- ⁸ Tracket, A.; Tessier, M. Polyester. Inc.; Roger, M., E.; Lory, T., E.; Eds. *Synthetic Methods in step-Growth Polymer*. John Wiley and Sons, Inc, Hoboken **2003**, 17-134.
- ⁹ Pasqual, A.; Sardon, H.; Hedrick, J., L.; Mecerreyes, D. Oganocatàlisis: hacia una nueva generación de catalizadores para la síntesis de polímeros. *An. Quim.* **2013**, *109*, 173-181.
- ¹⁰ S. Kobayashi. Lipase-catalyzed polyester synthesis - A green polymer Chemistry, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **2010**, *86*, 338-365.
- ¹¹ Kuhlmann, M.; Reimann, O.; Hackenberger, R., P., C.; Groll, J. Cysteine-functional polymers via thio-ene conjugation. *Macromol. Rapid Commun.* **2015**, *36*, 472-476.
- ¹² Morcillo, S., P.; De Cienfuegos, L., A.; Mota, A., J.; Justicia, J.; Robles, R. Mild method for the selective esterification of carboxylic acids based on the Garegg-Samuelson reaction. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2277-2281.
- ¹³ Ishihara, K.; Nakayama, M.; Ohara, S.; Yamamoto, H. Direct ester condensation from a 1:1 mixture of carboxylic acids and alcohols catalyzed by hafnium (IV) or zirconium (IV) salts. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8179-8188.

¹⁴ Woodward, G., E.; Schroeder, E., F. The reaction of cysteine with acetone. A note on the titration of cysteine by the acetone-hydrochloric acid method of Lindersrom-Lan. *J. Biol Chem.* **1935**, *112*, 497.

¹⁵ You, Z.; Cau, H.; Gau, J.; Shin, H., P.; Day, W., B.; Wang, Y. A functionable polyester with free hydroxyl groups and tunable physiochemical and biological properties. *Biomaterials*, **2010**, *31*, 3129-3138.

¹⁶ Org.Syn Coll IV, 1963, pag. 317