

Marta Domingo Domènech

SÍNTESI D'UNA NOVA
ACRILAMIDA DERIVADA DE LA
FAMÍLIA DELS MALONATS

Treball de fi de grau

Química de polímers

Dirigit per Dr. Amadeu Bonet Alegre

Tutor acadèmic: Dr. Joan Carles Ronda Bargalló

Tarragona, juny del 2023



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

Agraïments

Aquest treball ha sigut possible gràcies a la direcció del Dr. Amadeu Bonet, la supervisió d'en Mario Jiménez, l'ajuda i el suport dels companys i companyes del departament d'i+D+i (Marina Toral i Noelia Pérez), del departament de producció i qualitat (Eloy Rodríguez, Edu del Campo, Maria Benaiges i Raúl Navarrete).

Dono les gràcies, també, el meu tutor acadèmic, el Dr. Joan Carles Ronda, per guiar-me quan ho he necessitat.

Índex de continguts

1. Resum.....	1
2. Introducció	2
2.1. Acord de confidencialitat.....	2
2.2. Cianoacrilats	2
2.3. Acrilats i poliacrilats.....	3
2.4. Acrilamides i poliacrilamides	3
2.4.1. Un nou monòmer d'acrilamida derivat de malonat.....	5
3. Objectius.....	7
4. Resultats i discussió	7
4.1. Síntesi del Malonamat (PM).....	7
4.1.1. Etapa 1. Síntesi del derivat de malonat de potassi (MK)	7
4.1.2. Etapa 2. Síntesi del derivat de l'àcid malònic (MÀ)	9
4.1.3. Etapa 3. Síntesi del derivat Malonamat (MN).....	11
4.1.4. Purificació del derivat Malonamat	13
5. Part Experimental	16
5.1. Reactius i dissolvents.....	16
5.2. Tècniques de caracterització.....	17
5.2.1. Ressonància magnètica nuclear (RMN)	17
5.2.2. Cromatografia de capa fina (CCF)	17
5.3. Càlculs	17
5.4. Síntesi del precursor de monòmer (PM).....	18
5.4.1. Etapa 1. Síntesi del derivat de malonat de potassi (MK)	18
5.4.2. Etapa 2. Síntesi del derivat de l'àcid malònic (MÀ)	18
5.4.3. Etapa 3. Síntesi del Malonamat (MN).....	19
6. Conclusions	20
7. Bibliografia.....	20
8. Annexos.....	22

1. Resum

El desenvolupament de nous materials polimèric biocompatibles i biodegradables destinats a substituir les tècniques de sutura tradicionals han estat el centre d'atenció durant els últims anys. Aquest treball es centra en la síntesi d'una nova acrilamida basada en la família dels malonats amb l'objectiu d'innovar en la recerca de nous adhesius quirúrgics i hidrogels biocompatibles i ampliar el camp d'aplicació d'aquets.

Així doncs en aquest treball es detalla com sintetitzar el precursor de l'acrilamida i planteja com es podria sintetitzar la mateixa acrilamida.

Abstract

The development of new biocompatible and biodegradable polymeric materials intended to replace traditional suturing techniques have been the center of attention in recent years. This work focuses on the synthesis of a new acrylamide based on the malonate family with the aim of innovating in the search for new surgical adhesives and biocompatible hydrogels and expanding their field of application.

So this work details how to synthesize the precursor of acrylamide and suggests how acrylamide itself could be synthesized.

2. Introducció

La part experimental d'aquest treball s'ha realitzat al departament de i+D+i de l'empresa Synkotech Biocompatible Materials (SBM). Una start-up que es dedica el desenvolupament, fabricació i comercialització d'adhesius quirúrgics. Aquests tipus d'adhesius estan dissenyats per ser aplicats a la pell amb l'objectiu de substituir la sutura feta amb fil, grapes o les tirites. Els polimers amb els quals es centra l'atenció impliquen síntesis de derivats de malonats ja que aquests són biocompatibles a diferència dels cianoacrilats, l'altre gran família d'adhesius que existeix en el mercat.

2.1. Acord de confidencialitat

Synkotech Biocompatible Materials és una empresa amb una política de confidencialitat per tal de salvaguardar la informació. Per aquest motiu, la majoria de les estructures dels reactius i els productes d'aquest treball de fi de grau no es divulguen, o només es mostren parcialment, com els alcohols, les amines, el precursor de monòmer (PM) i el monòmer (M). La informació obtinguda mitjançant tècniques de caracterització també són dades confidencials, ja que contenen informació sobre l'estructura dels compostos, per la qual cosa tampoc es poden mostrar en aquest treball.

2.2. Cianoacrilats

Els primers adhesiu sintètics que es van estudiar van ser els cianoacrilats (CA) (Figura 1), més coneguts com els "super glue", i de seguida van adquirir rellevància comercial pel seu ampli rang d'aplicació en materials domèstics, en el sector industrials –metalls i plàstics– i en la tecnologia de la salut. La seva popularitat es deu a les seves propietats mecàniques, a la seva ràpida polimerització i autocurat.¹

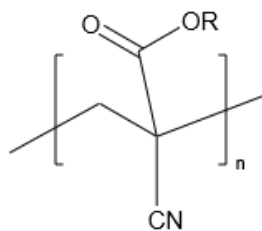


Figura 1 Unitat estructural i repetitiva del policianoacrilat.

En l'àmbit de la salut i la cura personal, alguns dels beneficis dels adhesius tancament de ferides es veuen reflectits en la millora de resultats estètics. Addicionalment, el fet d'usar aquets adhesius com a substituïts de les tècniques tradicionals de sutura ha disminuït la transmissió de malalties infeccioses causades per l'ús d'una agulla o una grapa.²

Els CA es sintetitzen via una condensació entre un cianoacetat i un formaldehid amb l'ajuda d'un catalitzador (Figura 2). La polimerització aniònica dels CA és activada en presència d'una base, tot formant una llarga cadena de polímer, pròpiament anomenada resina cianoacrílica.¹

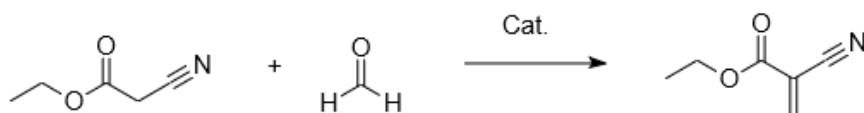


Figura 2 Formació del cianoacrilat mitjançant la condensació del cianoacetat d'etil i el formaldehid.

No obstant, en alguns estudis s'ha observat que els derivats de CA han resultat ser citotòxics degut a que el polímer de CA, en determinades condicions, es degrada alliberant formaldehid i cianoacetat en el medi. Ambdues substàncies tenen altes probabilitats de que s'acumulin en les àrees tractades si el polímer s'usa com a adhesiu tissular. Addicionalment hi ha evidències que suggereixen que el formaldehid del CA pot ser tòxic en cèl·lules *in vivo* i *in vitro*.²

Per tots aquests inconvenients hi ha hagut un interès en buscar alternatives biocompatibles.

2.3. Acrilats i poliacrilats

Com s'ha esmentat anteriorment el producte principal de SBM és un monòmer derivat de l'àcid malònic, MM212, el qual pertany a la família dels acrilats. Els poliacrilats són presents en el nostre dia dia en recobriments, pintures, sellants, adhesius, fibres tèxtils, en tintes d'impressió, etc.³

L'interès en aquests polímers és degut a propietats com la bona tenacitat al impacte, la seva resistència al trencament, així com la seva transparència, elasticitat i resistència a la calor i a l'oli.³ Presenten estabilitat envers l'exposició a la llum i a temperatures moderades.⁴ L'acrilat en forma monomèrica (Figura 3. A) pot causar reaccions al·lèrgiques, però una vegada ha polimeritzat (Figura 3. B), mitjançant un catalitzador o per llum ultraviolat, forma un material inert.

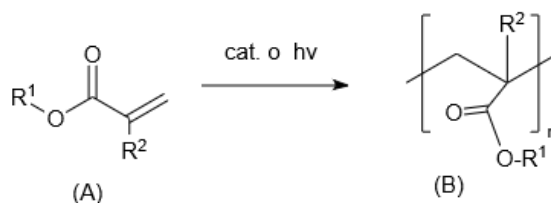


Figura 3. Estructura de l'acrilat (A). Estructura del poliacrilat (B). Ambdues estructures el substituent R^2 és un hidrogen.

2.4. Acrilamides i poliacrilamides

Actualment, SBM, es centra en el desenvolupament de nous policarboxialquilacrilats basats en malonats (Figura 4 A) i en aquest treball s'hi exposa la síntesi d'un nou derivat de tipus policarboxialquilacrilamida (PCAAM)(Figura 4 B). La idea va néixer arran de la

possible introducció de noves aplicacions que ofereixen les poliacrilamides gràcies a les propietats, que podria oferir un hidrogel de poliacrilamida basada en el malonat.

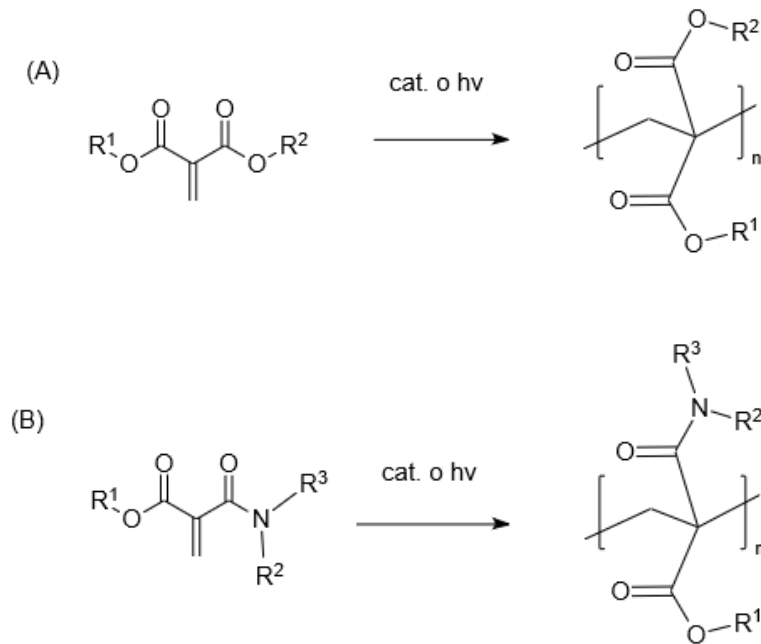


Figura 4. (A) Estructura del carboxialquilacrilat d'un malonat (esquerra). Estructura del poliacarboxialquilacrilat d'un malonat (dreta). (B) Estructura del carboxialquilacrilamida d'un derivat de malonat (esq.). Estructura de la PCAAM d'un derivat de malonat (dreta).

Les poliacrilamides són un tipus de polímer sintètic que presenten com a mínim un monòmer d'acrilamida en la seva estructura, és a dir una amida adjacent a un doble enllaç (Figura 5).

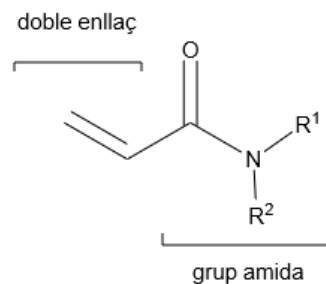


Figura 5 Estructura detallada d'una acrilamida.

La gran majoria són solubles en aigua però també n'existeixen d'insolubles.⁵ Es caracteritzen per ser un tipus de polímer sintètic lineal amb propietats hidrofíliques gràcies a la formació de ponts d'hidrogen entre el nitrogen del grup amida i els hidrògens de les molècules d'aigua. El seu pes molecular comercial varia dels 10^5 als $>10^7$ Da i aquelles amb un alt pes molecular presenten propietats com viscositats elevades, gran capacitat de reduir el fregament entre fluids i estan dotades d'una capacitat de retenció d'aigua bastant elevada.⁶ Totes aquestes qualitats permeten que el rang d'aplicació de les

PAM (poliacrilamides) sigui força ampli. Així doncs les trobem en sectors com en l'indústria del paper, l'agricultura, el processat d'aliments o també en la mineria, i com a floculant en el tractament d'aigües.⁷

Ara bé, en els últims anys, les poliacrilamides entrecreuades han estat el centre d'atenció en la recerca d'aplicacions en l'enginyeria biomèdica pel comportament d'absorció de l'aigua del gel polimèric hidrofílic que formen.⁸ En aquests hidrogels s'ha descobert tot un rang d'aplicacions biomèdiques incloent-hi sistemes d'alliberació controlada de principis actius, substituïts de teixits tous, reemplaçament de conductes sanguinis, recobriment de ferides, lents de contacte, etc. L'èxit dels hidrogels com a biomaterials recau en la gran similitud que tenen amb els teixits vius degut al seu alt contingut en aigua. Addicionalment disposen dels avantatges de no ser tòxics ni irritans i de ser químicament estables.

Els hidrogels polimèrics són estructures tridimensionals capaces d'absorbir grans quantitats d'aigua i fluids biològics (Figura 6). Es denominen intel·ligents per a la seva capacitat d'alliberar compostos absorbits de manera controlada al ser sotmesos a un estímul extern com potser un canvi de temperatura o un canvi en el pH, entre d'altres. El grau d'entrecreuament determina les propietats d'absorció de l'hidrogel sec i per tant de la seva aplicabilitat.

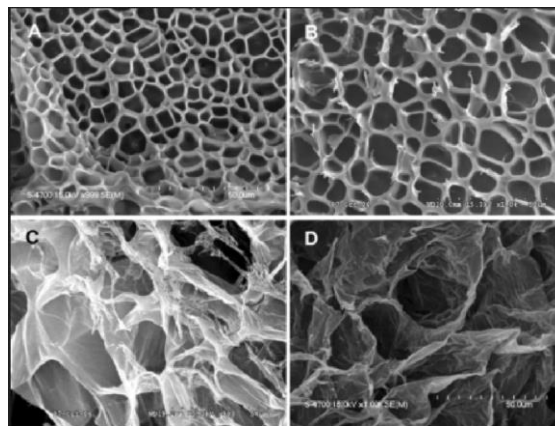


Figura 6 Estructura hidratada de l'hidrogel de poliacrilamida⁹

Dins del polímers intel·ligents, els hidrogels “termosensibles” són els més atractius en la recerca de polímers sensibles als estímuls per les interessants aplicacions d'alliberació controlada de fàrmacs.¹⁰

2.4.1. Un nou monòmer d'acrilamida derivat de malonat

En aquest treball es vol realitzar la síntesi d'un metilenmalonamat, el nou monòmer (M) de carboxialquilacrilamida basat en malonat, a partir del precursor de monòmer (PM). (Figura 7)

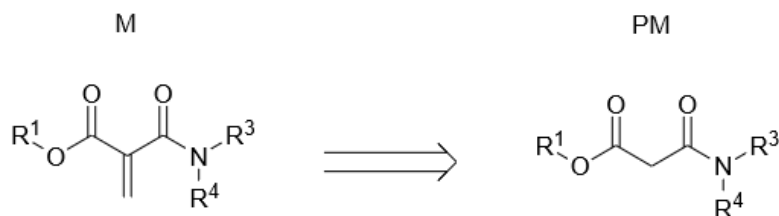
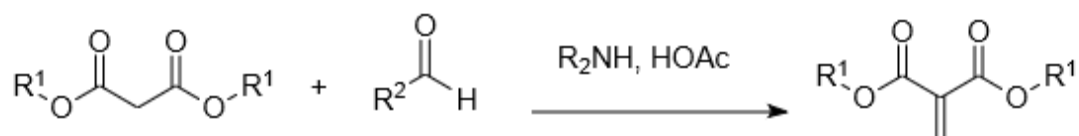


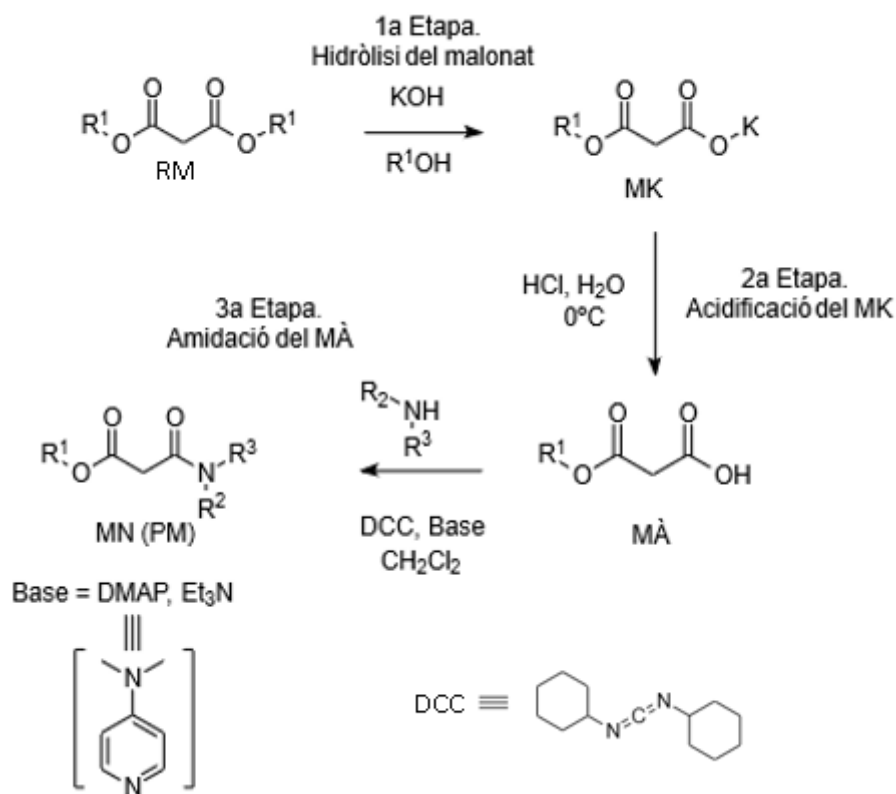
Figura 7 Estructura del monòmer (M). Estructura del precursor de monòmer (PM).

Prèviament s'ha de sintetitzar el precursor de monòmer (PM) el malonamat (MN), l'èster amida de l'àcid malònic, a partir d'un derivat malonat (RM) per després introduir-hi el grup metilè i generar el M via una reacció de Knoevenagel (Esquema 1).



Esquema 1 Esquema de síntesi d'una reacció tipus Knoevenagel per formar el monòmer¹¹. El substituent R^2 és un hidrogen.

La síntesi del PM consta de 3 etapes: la hidròlisi parcial de l'èster malònic (RM) a èster malonat de potassi (MK), l'acidificació de la sal MK per obtenir-ne el monoèster de l'àcid malònic (MÀ) i per últim l'amidació del grup carboxil per formar el malonamat (MN), el PM (Esquema 2).



Esquema 2 Esquema de síntesi en 3 etapes per arribar al malonamat (PM).

3. Objectius

- Síntesi i escalatge de les 3 etapes del precursor de monòmer (PM), MK, MÀ i MN (PM) com es mostra en l'esquema 2.
- Purificació del PM.
- Síntesi del monòmer M (veure Figura 7).

4. Resultats i discussió

4.1. Síntesi del Malonamat (PM)

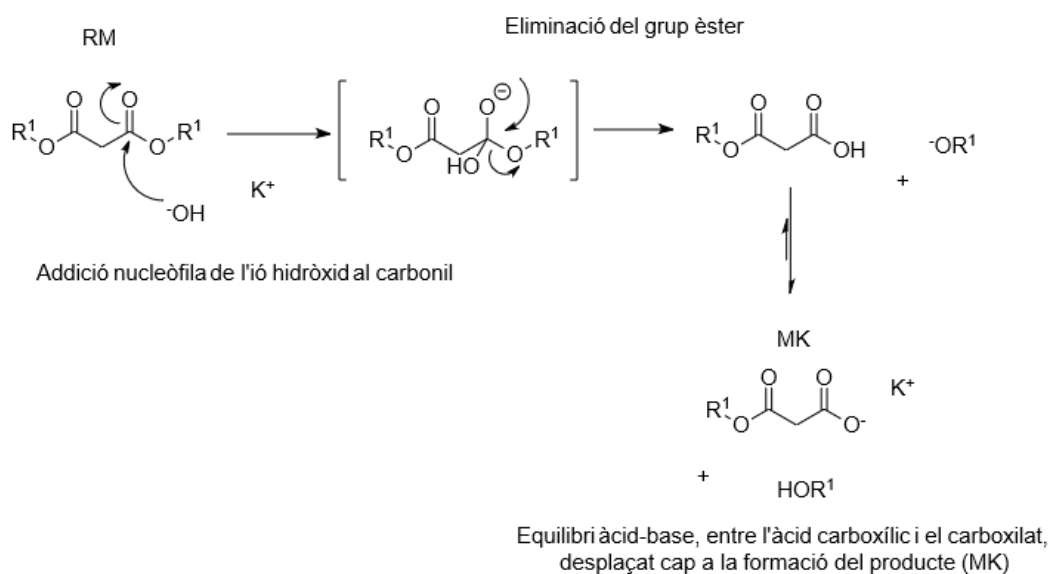
Com s'ha explicat en la introducció, el propòsit principal d'aquest treball consisteix en l'escalatge industrial de la síntesi i per tant voldríem poder treballar amb quantitats mínimes de 200g és per això que l'estratègia que s'ha seguit ha sigut la de l'escalatge en cada etapa.

En cadascuna de les etapes següents, primer s'han fet a petita escala per comprovar que en les reaccions s'obté el producte desitjat i posteriorment s'han desenvolupat a escales diferents (50g, 150g i 500g) per estudiar els possibles inconvenients.

4.1.1. Etapa 1. Síntesi del derivat de malonat de potassi (MK)

Tal i com s'ha esmentat en apartats anteriors el malonat de potassi (MK) es pot sintetitzar a partir de l'èster malònic (RM) comercial.¹²

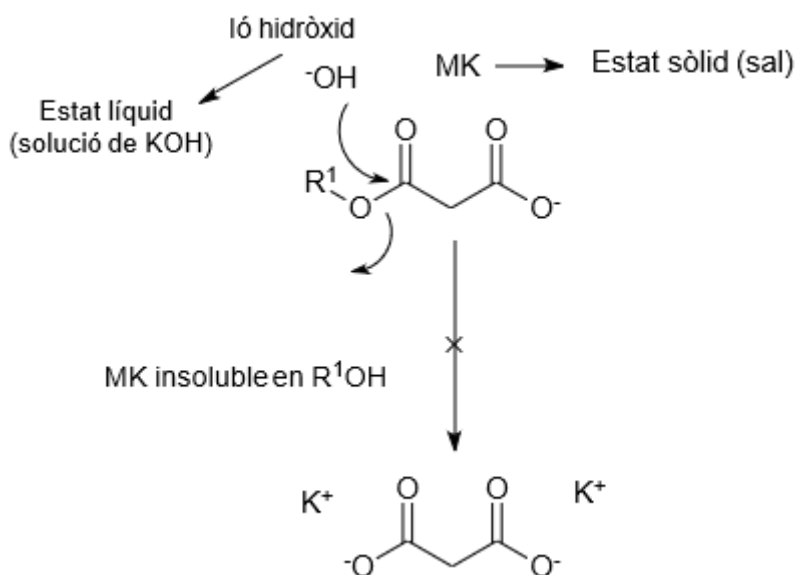
Aquesta 1a etapa consisteix en hidrolitzar parcialment un dels èsters del derivat de malonat mitjançant una solució bàsica d'hidròxid de potassi dissolt en un alcohol alquílic (Esquema 3). Es genera el malonat de potassi i l'alcohol alquílic.



Esquema 3 Mecanisme de síntesi del derivat de malonat de potassi (MK).

Com a dissolvent és necessari utilitzar el mateix alcohol que l'èster que s'utilitza, per evitar la transesterificació del derivat del malonat. També cabria la possibilitat d'obtenir

la hidròlisi total del derivat de malonat però s'evita afegint el KOH en quantitats estequiomètriques respecte al RM. A més a més, el malonat de potassi precipita de manera instantània en quan s'addiciona la primera gota de solució bàsica. L'MK és insoluble en el medi de reacció de manera que s'evita que un segon mol d'KOH reaccionï amb el segon grup èster del derivat de malonat (Esquema 4 i Figura 8).



Esquema 4 Mecanisme de la hidròlisi del segon grup etil del MK i perquè no acaba succeint.



Figura 8 Imatge malonat de potassi (color blanc) insoluble en R¹OH (color groc).

Així doncs la reacció acaba deixant-se hores en agitació per tal de que tot el RM hagi pogut reaccionar amb el KOH restant. Després de confirmar que tot el RM ha reaccionat mitjançant CCF es continua amb l'aïllament del producte.

Per acabar de confirmar l'obtenció de l'MK, es va dur a terme la seva caracterització mitjançant ressonància magnètica nuclear (RMN) de protó.

En el procediment descrit a la literatura s'esmenta una filtració en calent. En el transcurs de l'escalat de les reaccions mai s'obté cap tipus de precipitat insoluble en calent, per tant es va procedir a eliminar l'etapa de filtratge. És possible que el material de partida que s'utilitzés en la literatura fos de menor qualitat que el que s'utilitza en aquest projecte.

A partir de l'escala a 150 g d'MK, el volum de dissolvent assolí quantitats massa grans, uns 1.2L d'R¹OH aproximadament. Per això es va reproduir la reacció a la mateixa escala però reduint el volum de dissolvent. Aquest canvi facilita les operacions a nivell industrial tenint en compte que la metodologia consultada està pensada per reaccions a fetes a una vitrina.

La taula 1 fa un recull dels resultats obtinguts en les diferents escales de reacció i les seves rèpliques.

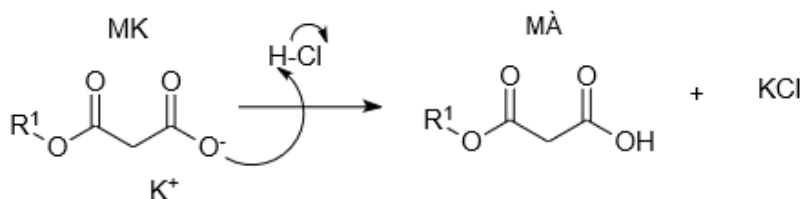
Escalatge (g de MK)	Rendiment	Concentració
10g	63%	0,76 M
50g	84 %	0,76 M
150 g	63 %	2,35 M
150 g	75%	2,35 M
500g	78 %	3,28 M
500g	86 %	3,26 M

Taula 1 Rendiments de cada escalatge de la síntesi del malonat potàssic (1a etapa) i les seves concentracions respecte els reactius.

Com podem observar tots els rendiments oscil·len entre el 63%, sent el més baix, i el 86%, sent el més alt. Els rendiments més alts corresponen a aquelles reaccions on s'ha reduït el volum d'R¹OH i s'ha eliminat el filtrat en calent. Ara bé, aquelles que es realitzaven per primera vegada han tingut rendiments inferiors degut a la pèrdua de producte durant el procés d'aïllament i recuperació d'aquest.

4.1.2. Etapa 2. Síntesi del derivat de l'àcid malònic (MÀ)

En la segona etapa, el malonat de potassi (MK) s'acidifica amb un àcid fort com és l'àcid clorhídric, generant l'àcid malònic (MÀ) i clorur de potassi com a subproducte (Esquema 5).

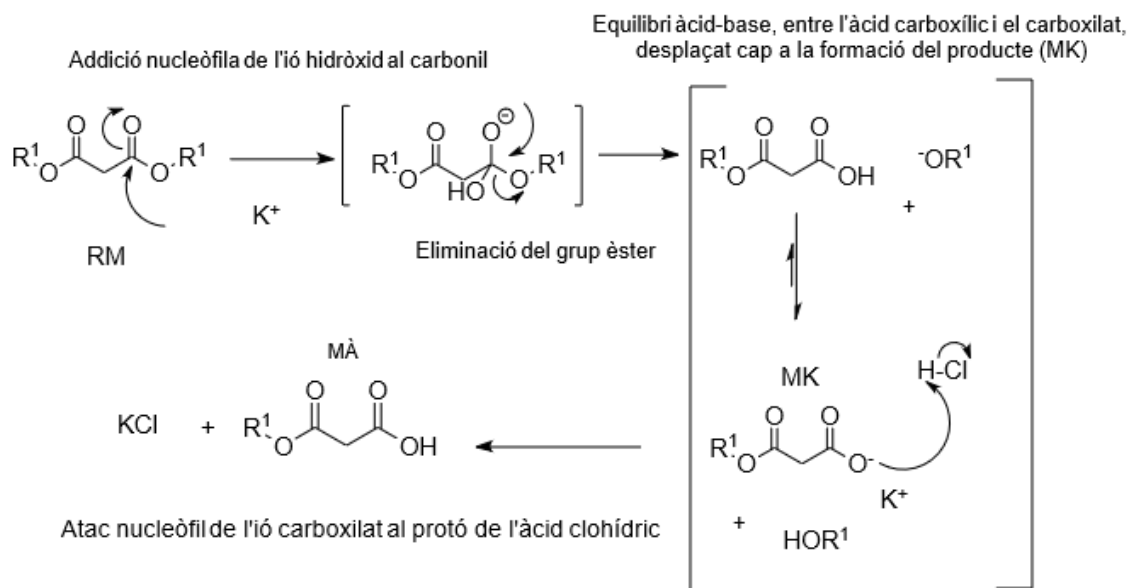


Atac nucleòfic de l'ió carboxilat al protó de l'àcid clorhídric

Esquema 5 Mecanisme de l'acidificació del MK per sintetitzar l'àcid malònic MÀ.

Generar el derivat de l'àcid malònic a partir de l'MK, ha estat senzill amb un temps de reacció ràpid el qual permet obtenir l'àcid el mateix dia. L'únic subproducte que es genera és el clorur de potassi, una sal innòcua.

També s'ha intentat sintetitzar l'MÀ mitjançant la hidròlisi del derivat de malonat, el que se'n diu una reacció de dues etapes en el mateix procés de síntesi ("one pot"). Aquest segon procediment consisteix en la formació de l'MK "in situ" mitjançant una solució aquosa de hidròxid de potassi per posteriorment acidificar amb HCl (Esquema 6).



Esquema 6 Mecanisme de la hidròlisi del RM a l'àcid malònic (MÀ). Síntesi “one pot”.

L'àcid obtingut en les dues reaccions es va caracteritzar per RMN de protó.

Els resultats van demostrar que en la hidròlisi del RM, en “two steps, one pot”, s'obtenien rendiments superiors a escales similars respecte a l'acidificació de l'MK (“two steps”) però amb una puresa inferior. És per això que es va decidir escalar la metodologia de l'acidificació de l'MK ja que l'optimització de les etapes per separat és un procés més assequible que no pas el de la purificació d'un intermedi d'una etapa de síntesi.

L'augment del rendiment a mesura que s'ha escalat la reacció es veu reflectida en la taula 2, amb un rendiment inicial del 75% fins a un rendiment final del 92%. La hidròlisi a partir RM (one pot) es va fer a una escala de 10 g amb un rendiment del 85% fet que obre les portes a que en un futur es pugui arribar a industrialitzar el procés.

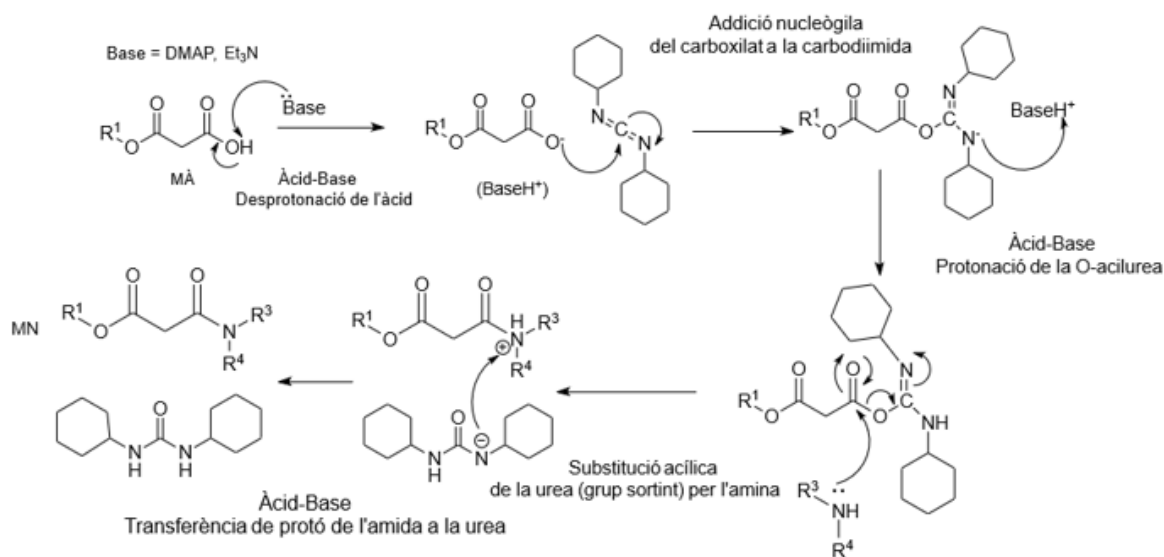
Escalatge (g d'MÀ)	Rendiment (%)	
2g	75	“Two steps”
3g	57	“Two steps”
10g	85	“Two steps, one pot”
35g	87	“Two steps”
150g	92	“Two steps”
500g	42	“Two steps”

Taula 2 Rendiments de cada escalatge de la síntesi de l'àcid malònic (2a etapa).

Finalment es van poder aconseguir rendiments superiors al 75% amb una puresa de gaire bé del 100%. El rendiment tant baix de l'escala a 500 g (42%) és degut a la dificultat de manipulació als elevats volums de material.

4.1.3. Etapa 3. Síntesi del derivat Malonamat (MN)

La síntesis d'aquest producte no ha estat descrit prèviament en la literatura, és per això que el procediment descrit a la part experimental sigui una adaptació del que s'ha trobat a la literatura per un producte similar. La tercera etapa consisteix en la desprotonació del carboxil del mono èster de l'àcid malònic amb una base com la 4-dimethylaminopiridina (DMAP)¹³, i més endavant la trietilamina (Et₃N)¹⁴ per generar un bon grup sortint amb la N, N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) i afavorir la substitució nucleòfila acíclica de la amina alquilica al carboni carboxílic (Esquema 7).



Esquema 7 Mecanisme de síntesi del malonamat (MN).

En aquesta reacció a part de generar-se el producte desitjat també s'obté la diciclohexilurea (DCU) com a subproducte, degut a l'oxidació del DCC (Figura 13).

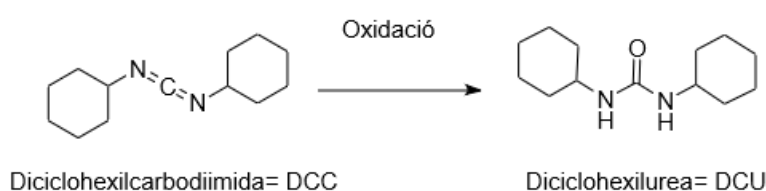
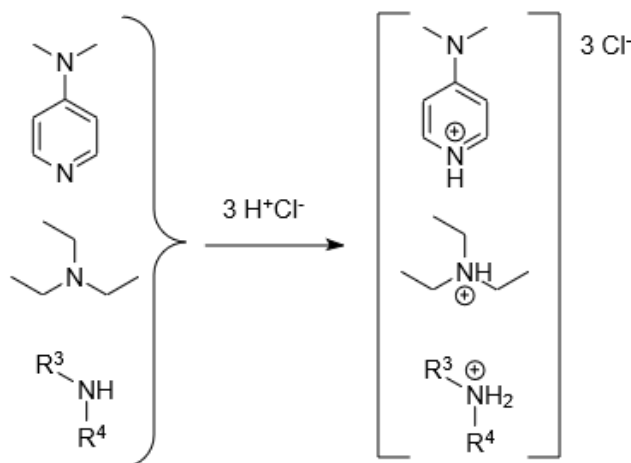


Figura 9 Obtenció del DCU mitjançant l'oxidació del DCC.

La desprotonació de l'àcid és un procés exotèrmic que en alguns casos pot provocar un augment sobtat de la temperatura que pot fer malbé el material de partida ja que el hemiàcid descomposa a temperatures moderades. A més a més també pot causar accidents durant el procés ja que s'està treballant amb DCM el qual es un dissolvent que pot causar explosions per sobre pressió a altes temperatures. És per això que durant l'addició dels reactius, en especial l'MÀ i el DCC, la mescla es manté en un bany de gel al voltant del 5°C. Un cop la mescla s'ha deixat el temps establert en agitació i s'ha comprovat per CCF que la reacció ha acabat, en el cru s'obté el malonamat i les amines en solució orgànica i el DCU en forma de precipitat. Es fa un primer filtrat per eliminar el precipitat i es

procedeix a l'aïllament de l'amida. Per aquest pas s'utilitza una solució de bicarbonat per neutralitzar traces d'espècies àcides que s'hagin pogut generar. Posteriorment s'ha tractat amb una solució 1M d'HCl per protonar les amines, formar-ne les sals d'amoni solubles en aigua i així eliminar-les de la fase orgànica (Esquema 8).



Esquema 8 Eliminació de les amines en medi àcid aquós generant les sals d'amoni.

Finalment es realitzen extraccions amb salmorra, s'asseca el cru amb Na₂SO₄ anhidre i el MN és finalment aïllat del DCM concentrant al rotavapor. Després d'aquest procés encara queda DCU precipitat i es torna a fer una segona filtració al buit. El cru del malonamat es caracteritza per RMN de protó i es confirma la seva síntesi.

Després d'analitzar el espectres de ¹H-RMN es va comprovar que les conversions reals de les reaccions no eren del 100% tal i com s'havia assumit per CCF. En la taula 3 es mostren les conversions i els rendiments, calculades a partir de les dades de l'espectre de ¹H-RMN de protó, de les reaccions usant ambdues bases.

	DMAP	Et₃N
Conversió MN (%)	55	52
Rendiment MN (%)	41	38

Taula 3 Conversió i rendiment del malonamat (MN) segons la base emprada.

Es va observar que amb l'ús de la Et₃N s'obtenia una menor conversió i un menor rendiment respecte amb l'ús de la DMAP. Però utilitzar una base com la DMAP a gran escala suposa un cost econòmic massa gran, és per això que posteriorment es va buscar un mètode de síntesi el qual treballés amb Et₃N. De la mateixa manera, quan es va voler escalar la reacció a 150 g, amb els equivalents de dissolvent inicial (66.56 eq), es va veure que es necessitaven 3.4 L de DCM i que per tant, per un escalat a 500g, uns 11 L. Aquesta quantitat de dissolvent, a part de ser econòmicament inviable, dificulta molt la manipulació operativa a nivells industrials com ja s'ha comentat anteriorment en l'apartat de resultats i discussió de l'etapa 1, parlant de l'R₁OH. Per aquestes raons, el volum de DCM es va reduir un 91% respecte els 66.56 equivalents inicials (5.81 eq).

Tot i així és convenient optimitzar la reacció, augmentant el temps de reacció, per exemple, per aconseguir una millora en el rendiment del procés.

4.1.4. Purificació del derivat Malonamat

La destil·lació és, per excel·lència, el mètode de purificació més usat en la indústria. Així doncs el MN es va intentar purificar per destil·lació però ni la destil·lació normal ni la fraccionada per columna van aconseguir separar l'amida de la urea.



Figura 10 Muntatge de la destil·lació sense columna.

En la taula 4 es recull els resultats de la destil·lació normal, sense columna, on el muntatge es pot observar en la Figura 10.

Destil·lació normal	Fraccions	Tvap (°C)	Pressió (mbar)	Massa (g)	Puresa (%)
	F1	87	1*10 ⁻²	19,36	29
	F2	85	8*10 ⁻³	97,88	30
	F3	84	9*10 ⁻³	32,46	25
	F4	82	7*10 ⁻³	66,7	17
	F5	85	7*10 ⁻³	39,49	12

Taula 4 Fraccions obtingudes en la destil·lació normal.

La temperatura de vapor a la qual destil·laven era de 85°C aproximadament a una pressió de buit de l'1x10⁻³ mbars. Com es pot observar en la taula 4, cap de les fraccions recollides arriba al 50% de puresa, sent les dues últimes les més impures.

En la taula 5 es recull els resultats de la destil·lació fraccionada on es pot observar un augment de puresa en les fraccions F1, F2 i F3 i per l'altre banda una major quantitat d'impureses la F4 i F5.

Destil·lació fraccionada	Fraccions	Tvap (°C)	Pressió (mbar)	Massa (g)	Puresa (%)
	F1	70	1*10 ⁻³	86,66	42
	F2	67	1*10 ⁻³	44,04	39

F3	70	1*10 ⁻³	35,67	20
F4	71	1*10 ⁻³	57	5
F5	69	1*10 ⁻³	12,42	0.7

Taula 5 Fraccions obtingudes en la destil·lació fraccionada.

El muntatge de la destil·lació fraccionada, amb columna, es mostra en la figura 11.



Figura 11 Muntatge de la destil·lació amb columna.

Per poder aïllar els dos compostos i poder-los identificar per separat, es va realitzar una columna cromatogràfica de mig gram de producte. ($R_f=0.93$ MN i $R_f=0.27$ DCU, 5:1 Hexà/AcOEt). Tant com el malonamat i el DCU van ser caracteritzats per ¹H-RMN.

Es va fer una recerca per esbrinar com aïllar els dos compostos a gran escala ja que les columnes cromatogràfiques no es poden dur a terme en un procés industrial. La majoria de respostes suggerien o bé emprar una tècnica de separació per precipitació mitjançant un dissolvent soluble amb el MN o bé canviant un reactiu per un altre, substituir el DCC per una de carbodiimida anàleg.

En el transcurs de les destil·lacions s'havia anat observant que les fraccions on només hi havia DCU es presentaven, a temperatura ambient, en forma de sòlid tou amb una textura similar a la de la cera. De la mateixa manera, les fraccions amb MN i DCU, encara que a temperatura ambient es trobaven en estat líquid, quan s'emmagatzemava a la nevera també acabaven solidificant. Això va donar pas a buscar un solvent soluble amb l'amida però que a temperatures baixes fes precipitar el DCU (tècnica de precipitació selectiva per canvi de temperatura).

Després de fer assajos amb diferents dissolvents (DMF, THF, Hexà, AcOEt, EtOH i ACN) l'ACN va ser l'únic que va fer precipitar el DCU després d'haver-lo deixat 24h al congelador.

Es va procedir a purificar les 3 fraccions, recollides de la destil·lació fraccionada, amb ACN i va resultar ser un procés poc senzill ja que part del DCU quedava en suspensió amb en la solució. Tampoc es podia filtrar perquè als pocs minuts d'estar-se fora del congelador es liquava i es tornava a dissoldre amb l'ACN i l'MN. Així doncs s'havia de decantar de manera ràpida, abans no líqués el DCU, i tenir cura de no emportar-se part del DCU precipitat cap a la part decantada.

La fracció 3 es va purificar primer per comprovar l'efectivitat del procés i quan es va veure un augment de la puresa es va seguir amb la fracció 1 i 2 conjuntament.

La idea era reproduir els cicles de purificació tantes vegades com fes falta fins aconseguir la màxima puresa. Per les dificultats esmentades anteriorment, només es van poder realitzar dos cicles de decantació per a cada fracció. La taula 6 recull els pesos extrets de cada cicle amb les respectives pureses.

Cicles	F3	Puresa (%)	F1 i F2	Puresa (%)
Inicial	27g	20	130.7g	41
(I)	13.9g	41	57.23g	-
(II)	9.39 g	55	38.91g	57

Taula 6 Massa i puresa de cada cicle de purificació amb ACN.

Durant el procés de purificació es va haver de valorar si es prioritza la puresa del producte o a la quantitat que se'n podia extreure. Darrerament es va prioritzar la primera opció obtenint una puresa màxima d'aproximadament del 50% (Taula 6).

Finalment, havent comprovat que tenien pureses similars, F3 i F1 més F2 es van ajuntar. Només es van poder obtenir 48.3 g amb puresa del 56%. El producte final es va caracteritzar per ¹H-RMN.

Tanmateix, s'ha valorat la idea de canviar de reactius en la síntesi de la 3a etapa i simplificar l'etapa de purificació de l'amida, ja que fer ús d'una tècnica de purificació per precipitació mitjançant un dissolvent, a escala industrial, comporta un despesa considerable d'aquest.

Com s'ha esmentat anteriorment, es suggereix substituir el DCC per alguna altre carbodiimida que sigui fàcil d'eliminar durant l'aïllament i la purificació del cru de la reacció. Algunes de les propostes de carbodiimida són les següents:

- N,N'-Diisopropilcarbodiimida (DIC). És l'opció més favorable ja que és un reactiu en estat líquid, soluble en dissolvents orgànics que s'elimina de manera senzilla mitjançant un procés d'extracció. Com a reactiu líquid, el DIC és més fàcil de manipular que el DCC, que es caracteritza per ser un sòlid amb una textura similar al de la cera. A més a més el DIC no provoca cap reacció al·lèrgica quan entra en contacte amb la pell.¹⁵

- 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida clorhidrat (EDC). Una opció no tan favorable és EDC ja que és una carbodiimida soluble en aigua que normalment s'utilitza en el rang de pH d'entre 4,0-6,0. Es podria considerar l'ús del EDC si reaccions de manera efectiva en el sistema de reacció de dissolvents orgànics atès que sent soluble en aigua seria fàcilment eliminat en una extracció.¹⁶

5. Part Experimental

5.1. Reactius i dissolvents

Per la síntesis del precursor de monòmer es van utilitzar diferents reactius i dissolvents. Els reactius amb les respectives pureses i toxicitats es representen en la taula 7 i els dissolvents en la taula 8.

Reactius	Puresa (%)	Toxicitat
Hidròxid de potassi (KOH)	85	Tòxic, corrosiu
Malonat de potassi (MK)	100	-
Àcid Clorhídric (HCl)	37	Tòxic, corrosiu
Àcid malònic (MÀ)	100	-
Trietilamina (Et ₃ N)	99	Inflamable, toxicitat aguda
Dimetilaminopiridina (DMAP)		Tòxic, letal
Amina alquílica	99	Inflamable, corrosiva, letal
Sulfat de sodi anhidre	99	-
Solució saturada de carbonat de sodi	99	Irritant
Solució saturada de clorur de sodi (salmorra)	99	-
Diciclohexilcarbodiimida (DCC)	99	Tòxic, corrosiu, letal
1,3,5-trimetoxibenzé	98	Perillós per la salut
Malonat de dialquil (RM)	99	Tòxic

Taula 7 Reactius utilitzats amb la seva puresa i toxicitat.

Dissolvents	Puresa (%)	Toxicitat
Alcohol alquílic (R ₁ OH)	absolut	Inflamable i irritant
Alcohol alquílic	96	Inflamable i irritant
Diclorometà (DCM)	99,80	Altament perillós per a la salut
Dietilèter (Et ₂ O)	100	Inflamable i tòxic
Acetonitril (ACN)	99,8	Inflamable i tòxic
Hexà	100	Toxicitat aguda, inflamable, altament perillós per la salut i irritant
Acetat d'etil (AcOEt)	99	Inflamable, perillós per a la salut
Tetrahidrofurà (THF)	99,80	Irritant, perillós per la salut, inflamable

Dimetilformamida (DMF)	99	Inflamable, perillós per a la salut, tòxic
Cloroform deuterat (CDCl ₃)	99,80	Altament perillós per a la salut
Aigua deuterada (D ₂ O)	99,90	
Èter de petroli	100	Inflamable, altament perillós per a la salut, irritant
Gel de sílice		

Taula 8 Dissolvents utilitzats amb la seva puresa i toxicitat.

5.2. Tècniques de caracterització

5.2.1. Ressonància magnètica nuclear (RMN)

L'espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear és una de les tècniques analítiques més usades per a la determinació estructural i composició química de compostos orgànics. En l'RMN, el camp generat per l'equip de ressonància actua com a camp extern i estacionari intentant redirigir el moment magnètic cap a la mateixa direcció del camp. Com a conseqüència, els nuclis de l'espín de la molècula s'arreglen al voltant de l'eix causant la divisió dels nivells d'energia dels espins nuclears anomenada la divisió de nuclis Zeeman. Tota aquesta informació és recollida en els espectres d'RMN. En una molècula el nucli és envoltat per diferents àtoms i diferents enllaços, per tant cada camp magnètic local és diferent per a cada àtom. Aquest fet dona lloc al desplaçament químic que representa les diferents freqüències de ressonància entre nuclis diferents.¹⁷

Els espectres de ¹H-RMN analitzats en aquest projecte s'han enregistrat en un equipament tècnic Variant 400, amb una transformada de Fourier que treballa a una freqüència de 400 MHz per protó i amb l'equip tècnic Spinsolve de 60MHz (veure figura 12 a l'annex 1). Les senyals de desplaçament es donen en unitats de parts per milió (ppm) respecte la senyal de referència del tetrametilsilà (TMS). Els dissolvents utilitzats per a les mostres han estat el cloroform deuterat (CDCl₃) i l'òxid de deuteri D₂O.

5.2.2. Cromatografia de capa fina (CCF)

Per monitoritzar el curs de les reaccions s'ha emprat la tècnica de CCF que permet detectar el material de partida i els productes, en el sistema de reacció. La tècnica s'ha realitzat utilitzant plaques de sílice-gel 60 F₂₅₄ (Fluorochem). Com a eluent es va utilitzar una solució 3:2, hexà : acetat d'etil. Com a solució reveladora es va preparar una dissolució de vanil·lina, àcid sulfúric i etanol.

5.3. Càlculs

Per l'obtenció dels resultats quantitius s'han realitzat principalment tres tipus de càlculs, el de la puresa, la conversió i el rendiment. Els tres s'han calculat amb les dades obtingudes per l'¹H-RMN utilitzant 1,3,5-trimetoxibenzé (TMB) com a patró intern per normalitzar les integracions de les senyals.

La puresa s'ha calculat segons l'equació 1, on N és la integral de la senyal del producte desitjat i D és la integral de la senyal de la impuresa.

$$Puresa (\%) = \frac{N}{(N+D)} * 100 \quad (\text{Equació 1})$$

La conversió s'ha calculat segons l'equació 2, on A és la integral de la senyal del producte desitjat i B és l'integral del reactiu de partida.

$$Conversió (\%) = \frac{A}{(A+B)} * 100 \quad (\text{Equació 2})$$

El rendiment s'ha calculat segons l'equació 3, on la X és la integral de la senyal del reactiu i Y és el valor el qual la senyal hauria d'integrar suposant un 100% de rendiment.

$$Rendiment (\%) = \frac{X}{Y} * 100 \quad (\text{Equació 3})$$

5.4. Síntesi del precursor de monòmer (PM).

5.4.1. Etapa 1. Síntesi del derivat de malonat de potassi (MK)

En un matràs de fons rodó de 250ml, amb un imant agitador a dins, s'hi afegeixen 9,41g (0,059 mols) de malonat (RM) i 38,83 ml d'alcohol alquílic absolut (11,32 eq). Es deix en agitació durant uns 10 minuts aproximadament. En una ampolla de vidre, es prepara una dissolució d'hidròxid potassi (1 eq: 3,89g KOH (0,059 mols) en 38,83 ml d'R¹OH). Un cop dissolt tot KOH s'afegeix gota a gota la mescla de RM i R¹OH durant un període de 20 minuts, amb l'ajuda d'una xeringa. Finalitzada l'addició, la mescla es deix en agitació fins el dia següent. Passades les 24h, es porta a reflux, a una temperatura de 90°C fins arribar a aconseguir una mescla homogènia. Es recull en un ampolla hermètica i es deix al congelador entre 3h i 4h. El precipitat que es forma es filtra al buit mitjançant una placa porosa i es renta dues vegades amb un volum de 10 ml Et₂O. El precipitat recollit en la filtració es deix assecar al buit. Es recullen les aigües del filtrat i es tornen al congelador durant 16h. El matí següent es torna a filtrar i es repeteix el rentat d'Et₂O amb el mateix volum. La sal obtinguda, s'asseca al buit. El procés es repeteix fins a observar que ja no queda producte precipitat en l'R¹OH. RMN (Reacció 01) sòlid blanc, 5,42 g. Rendiment (63%).

5.4.2. Etapa 2. Síntesi del derivat de l'àcid malònic (MÀ)

Procediment 1

En un matràs de fons rodó de 100ml d'una boca, amb un imant a dins, s'hi posen 2 g de malonat de potassi (0,0118 mol) i 1,2 ml H₂O destil·lada. La solució incolora es diposita en un bany de gel a una temperatura de 0°C. Quan el bany ha assolit la temperatura, s'hi addiciona 1 ml d'HCl del 37% gota a gota mitjançant una xeringa, controlant que la

temperatura es mantingui entre els 0°C i 5°C i es deix en agitació durant 20 minuts on s'observa la precipitació de un sòlid blanc. Passat aquest temps, la mescla es filtra al buit i netejat dues vegades amb un volum de 50 ml d'Et₂O. La mescla es traspasada en un embut de decantació i es realitzen extraccions (2x 70ml Et₂O). Finalment les fase orgànica és rentada amb salmorra, assecada amb Na₂SO₄ anhidre i l'àcid malònic és rotavaporat i pesat. (Reacció 02). Líquid incolor, 1,16g. Rendiment (75%).

Procediment 2. Dues etapes a la vegada - Onepot (SBM MM2N4 03)

En un matràs de fons rodó de 100 ml i una boca, s'hi posa un imant i s'hi afegeixen 12,11 g de dietil malonat més 2,9 ml d'acetonitril (12M). S'agita la solució durant un minut i es refreda fins als 0°C amb un bany de gel. Quan la solució arriba al rang de temperatura d'entre 0°C i 4°C, s'hi afegeixen 28 ml d'H₂O destil·lada. Es manté l'agitació durant 30 minuts. Passat aquest temps una solució aquosa d'hidròxid potassi 5M (5g d'KOH i 15,15 ml H₂O) s'addicionen en compta gotes controlant la temperatura durant 20 minuts. La barreja es deixa agitant durant una hora més mantenint en tot moment la temperatura per sota dels 5°C, mitjançant un bany de gel. Al cap d'una hora la mescla és acidificada amb 11,65 ml d'HCl en un període de 15 minuts. La reacció és monitoritzada amb l'ús de les CCF, eluent 3:2. Acabada la reacció, la fase orgànica és separada de la fase aquosa amb un embut de decantació i es duen a terme 5 extraccions, de la fase aquosa, amb 50 ml d'acetat d'etil cadascuna. La fase orgànica és rentada amb brine, assecada amb Na₂SO₄ i rotaevaporada. (Reacció 03) Líquid incolor 8,43 g, Rendiment (85%).

Rf= 0.620 RM ; Rf= 0.383 MÀ (3:2)

5.4.3. Etapa 3. Síntesi del Malonamat (MN)

En un matràs de fons rodó d'una boca de 250 ml, amb un imant a dins, s'hi posen 1.81 ml d'isobutilamina (1.2 eq) i 6 ml de diclorometà (5.81 eq). S'activa l'agitació i el matràs es posa en un bany de gel. Quan la mescla arriba als 0°C, es comencen a afegir primer 2.11 ml d'Et₃N (1 eq), tot seguit 1.85 g d'àcid malònic (15.14 mmol) i per últim 4.06 g de N, N'-díciclohexilcarbodiimida (1.3 eq) . L'addició de l'àcid i del DCC es fa gota a gota i controlant la temperatura. Es deix la mescla en agitació durant una hora i en repòs 3 hores més. Es duu a terme una CCF 3:2 (6 ml Hexà, 4ml AcOEt) per confirmar que la reacció ha acabat. Es fa un RMN i un GC del cru i es continua amb l'aïllament del producte. Es filtra la mescla per eliminar part del DCU precipitat i es transvasa en un embut de decantació. La fase orgànica es separa de la fase aquosa i es renta amb un solució de Na₂CO₃ al 5% (37.86 g Na₂CO₃ decahidratat amb 100 g H₂O), amb una solució d'HCl 1M (3.1 ml HCl en 100ml) i per últim amb salmorra. Si després de les extraccions continua havent-hi precipitat es torna a filtrar al buit. S'asseca amb Na₂SO₄ anhidre i s'acaba d'aïllar en el rotavapor. RMN i GC. L'oli es purifica mitjançant columna

cromatogràfica Eter petroli/Acetats Etil (5/1 – 0/1) R_f (ratio solvent)= 0.163 (3:2) amida; R_f = 0.383 (3:2) Àcid.

Liquid incolor 0,39 g, Rendiment (15%).

6. Conclusions

- S'ha sintetitzat amb èxit el precursor de monòmer.
- S'han escalat amb rendiments satisfactoris la primera i la segona etapa.
- La conversió de la 3a etapa de la síntesi del PM és molt baixa i per tant cal optimitzar la reacció.
- No s'ha aconseguit purificar del tot el PM.
- No s'ha aconseguit sintetitzar el monòmer degut a la poca quantitat de precursor de monòmer i la seva baixa puresa.

7. Bibliografia

- (1) Stevenson, P. R.; Kern, K. E.; Roman, P. D.; DeSousa, J. D.; Ellison, M. M.; Malofsky, B. M. Methylene Malonates and Cyanoacrylates: Energy-Efficient, High-Performance Sustainable Adhesive Systems. *For. Prod. J.* **2015**, 65 (1–2), 48–53. <https://doi.org/10.13073/FPJ-D-14-00027>.
- (2) Leggat, P. A.; Smith, D. R.; Kedjarune, U. Surgical Applications of Cyanoacrylate Adhesives: A Review of Toxicity. *ANZ Journal of Surgery.* 2007, pp 209–213. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2007.04020.x>.
- (3) Buckner, C. A.; Lafrenie, R. M.; Dénonmée, J. A.; Caswell, J. M.; Want, D. A. Complementary and Alternative Medicine Use in Patients before and after a Cancer Diagnosis. *Curr. Oncol.* **2018**, 25 (4), e275–e281. <https://doi.org/10.3747/co.25.3884>.
- (4) Z.Xu, L. Zhu, H. C. 3.19 Acrylic Acid. In *Comprehensive Biotechnology (Second Edition)*; Moo-Young, M., Ed.; Academic Press, 2011; pp 201–206. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-08-088504-9.00455-4>.
- (5) Departament of Climate Change, Energy, the Environment and Water 2022, *Departament of climate change, energy, the environment and water website*, Australian government, accessed 06 June 2023, <<https://www.dcceew.gov.au/>>.
- (6) Xiong, B.; Loss, R. D.; Shields, D.; Pawlik, T.; Hochreiter, R.; Zydney, A. L. Polyacrylamide Degradation and Its Implications in Environmental Systems Poly-Acrylamido-2-. *npj Clean Water* **2018**, No. December 2017. <https://doi.org/10.1038/s41545-018-0016-8>.
- (7) Ikada, E.; Ashida, M. DEGRADATION OF POLYMERS. *Mem. Fac. Eng. Kobe Univ.* **1986**, No. 33, 159–169. <https://doi.org/10.5254/1.3539991>.
- (8) Naghash, H. J.; Okay, O. Formation and Structure of Polyacrylamide Gels. *J. Appl. Polym. Sci.* **1996**, 60 (7), 971–979. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4628\(19960516\)60:7<971::aid-app7>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4628(19960516)60:7<971::aid-app7>3.0.co;2-j).

- (9) Frantz, J. M.; Locke, J. C.; Pitchay, D. S.; Krause, C. R. Actual Performance versus Theoretical Advantages of Polyacrylamide Hydrogel throughout Bedding Plant Production. *HortScience* **2005**, *40* (7), 2040–2046. <https://doi.org/10.21273/hortsci.40.7.2040>.
- (10) Lencina, M. M. S. Síntesis y Caracterización de Hidrogeles de Alginato y N-Isopropilacrilamida Para Aplicaciones Biomédicas, Ph.D. Thesis. Universidad Nacional del Sur, 2013, Vol. 1.
- (11) J. P. Clayden, N. Greeves, S. Warren, and P. D. W. *Organic Chemistry.*; Oxford University Press, 2001; Vol. 6. <https://doi.org/10.1007/s00897010513a>.
- (12) Hashmi, A. S. K.; Schuster, A. M.; Schmuck, M.; Rominger, F. Gold-Catalyzed Cyclization of Nonterminal Propargylic Amides to Substituted Alkylideneoxazolines and-Oxazines. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, No. 24, 4595–4602. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201100342>.
- (13) Díaz, D. D.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S. [1,3]-Transfer of Chirality during the Nicholas Reaction in γ -Benzyloxy Propargylic Alcohols. *Chem. - A Eur. J.* **2006**, *12* (9), 2593–2606. <https://doi.org/10.1002/chem.200501127>.
- (14) Furukawa, T.; Akutagawa, T.; Funatani, H.; Uchida, T.; Hotta, Y.; Niwa, M.; Takaya, Y. Cyclic Dipeptides Exhibit Potency for Scavenging Radicals. *Bioorganic Med. Chem.* **2012**, *20* (6), 2002–2009. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.01.050>.
- (15) Skotnicki, J. S.; Kearney, R. M.; Smith, A. L. Synthesis of Secorapamycin Esters and Amides. *Tetrah. Lett.* **1994**, *35* (2), 197–200. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)76509-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)76509-9).
- (16) Nakajima, N.; Ikada, Y. Mechanism of Amide Formation by Carbodiimide for Bioconjugation in Aqueous Media. *Bioconjug. Chem.* **1995**, *6* (1), 123–130. <https://doi.org/10.1021/bc00031a015>.
- (17) Günther, H. PART I: Basic Principles and Applications. THE PHYSICAL BASIS OF THE NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE EXPERIMENT. In *NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry*; Wiley-VCH, 2013; pp 11–27.

8. Annexos

Annex 1



Figura 12 Equip d'RMN Spinsolve.