

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 616**

51 Int. Cl.:

**C07K 14/00**

(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2006** **E 10152919 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014** **EP 2194063**

54 Título: **Preparación y uso de polilisinas modificadas**

30 Prioridad:

**25.11.2005 DE 102005056592**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente:  
**20.03.2014**

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)  
67056 LUDWIGSHAFEN, DE**

72 Inventor/es:

**BRUCHMANN, BERND;  
KLOK, HARM-ANTON y  
SCHOLL, MARKUS THOMAS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 449 616 T3

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

## DESCRIPCIÓN

## Preparación y uso de polilisinas modificadas

La presente invención se refiere a polilisinas hiperramificadas modificadas, a procedimientos para su preparación y a su uso.

- 5 Tanto en investigación como también en la industria existe un interés creciente por los polipéptidos dendrímeros e hiperramificados. Las aplicaciones potenciales están en la orientación biomédica, por ejemplo en el desarrollo de nuevos péptidos de antígenos múltiples (MAP), como plataforma de soporte de agentes de contraste para la resonancia magnética o como transportador de genes.

- 10 Los polímeros dendríticos con estructura perfectamente simétrica, los llamados dendrímeros, pueden prepararse partiendo de una molécula central por enlace por pasos controlado de monómeros respectivamente di- o más que di- o poli-funcionales a cada monómero ya unido. De este modo con cada paso de enlace crece el número de grupos terminales monómeros (y con ellos los enlaces) y se obtienen polímeros con estructura arbórea, en el caso ideal esféricos, cuyas ramas contienen respectivamente exactamente el mismo número de unidades monoméricas. Debido a esta perfecta estructura las propiedades de los polímeros son ventajosas, por ejemplo se observa una sorprendente baja viscosidad y una elevada reactividad debido al elevado número de grupos funcionales en la superficie esférica. Sin embargo la preparación se complica porque en cada paso de enlace deben introducirse grupos protectores y retirarse de nuevo y son precisas operaciones de purificación porque los dendrímeros habitualmente solo se preparan a escala de laboratorio.

- 15 Los polímeros dendríticos con estructura menos perfecta, los llamados polímeros hiperramificados o "hyperbranched polymers", pueden prepararse por el contrario con procedimientos industriales. Los polímeros hiperramificados presentan además de estructuras dendrímeras perfectas también cadenas poliméricas lineales y ramas poliméricas desiguales, lo que sin embargo no empeora substancialmente las propiedades del polímero en comparación con las de los dendrímeros perfectos.

- 20 Los polímeros hiperramificados pueden prepararse por la llamada ruta AB<sub>2</sub>. Como molécula AB<sub>2</sub> se designa un monómero trifuncional que presenta un grupo reactivo A y dos grupos reactivos B. Si estos grupos A y B son reactivos entre sí pueden generarse polímeros hiperramificados por reacción intermolecular.

25 Para la definición de polímeros dendrímeros e hiperramificados véase también P.J. Flory, J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 2718 y H. Frey y col., Chemistry - A European Journal, 2000, 6 n.º 14, 2499.

- 30 Por "hiperramificado" se entiende en el contexto de la presente invención que el grado de ramificación (Degree of Branching, DB) asciende a 10 a 99,9%, preferentemente a 20 a 99%, con especial preferencia a 20 - 95%.

Por "dendrímero" se entiende en el contexto de la presente invención que el grado de ramificación asciende a 99,9 - 100%.

El grado de ramificación está definido como

35 
$$DB [\%] = 100 * (T + Z) / (T + Z + L)$$

en donde T significa el número medio de las unidades monoméricas terminales, Z el número medio de las unidades monoméricas ramificadas y L el número medio de las unidades monoméricas lineales. Para la definición del "Degree of Branching" véase también H. Frey y col., Acta Polym. 1997, 48, 30.

- 40 Por polipéptidos hiperramificados se entiende en el marco de esta invención macromoléculas no reticuladas constituidas por aminoácidos que tanto estructuralmente como también molecularmente son heterogéneos. Estos pueden estar constituidos por un lado a partir de una molécula central análogamente a los dendrímeros, sin embargo con longitudes de cadena de las ramas desiguales. Por otro lado también pueden estar constituidos linealmente con grupos laterales funcionales o bien como combinación de ambos extremos, presentar partes de la molécula lineales y ramificadas.

45 Para la síntesis de polilisinas hiperramificadas son conocidos tres procedimientos principales:

Procedimiento 1 basado en la polimerización con apertura de anillo de N-carboxianhídridos (NCA) de L-lisina ε-

protegida con un iniciador nucleófilo,

Procedimiento 2 utiliza derivados de L-lisina\*2HCl activada en el grupo carboxilo,

Procedimiento 3 incluye la polimerización térmica directa de L-lisinas.

Procedimiento 1, polímeros de L-lisina hiperramificados basados en la polimerización con apertura de anillo de N-carboxianhídridos de L-lisina  $\epsilon$ -protegida:

Poli(L-lisinas) hiperramificadas se han descrito por Klock y col. (documento WO 2003/064452 y *Macromolecules* 2002, 35, 8718-8723). L-lisina  $N^{\epsilon}$ -protegida con butoxicarbonilo (Boc-lisina; = grupo protector temporal) y NCA de  $\epsilon$ -benciloxicarbonil-L-lisina (Z-lisina; = grupo protector permanente) se polimerizaron con apertura de anillo con una amina alifática (p.ej. hexilamina) como iniciador. El grupo protector temporal se retiró con ácido trifluoroacético (TFA) y los grupos amino libres pudieron servir como otro iniciador para una nueva polimerización. En el último paso se escindieron los grupos protectores Z con ácido bromhídrico/ácido acético (HBr/AcOH).

Además se han descrito poli(L-lisinas) hiperramificadas por Rodríguez-Hernández y col. (*Biomacromolecules* 2003, 4, 249-258). Una mezcla de  $N^{\epsilon}$ -trifluoroacetil-L-lisina-NCA (TFA-Lys-NCA) y Z-lisina-NCA se polimerizaron con apertura de anillo con una amina alifática. En un paso de acoplamiento separado se introdujo  $N^{\alpha},N^{\epsilon}$ -di(9-fluorenilmetoxycarbonil)-L-lisina ( $N^{\alpha},N^{\epsilon}$ -diFmoc Lys) como punto de ramificación. La desprotección con piperidina en DMF proporcionó dos nuevos grupos amina que posibilitan una polimerización con apertura de anillo de TFA-Lys-NCA y Z-Lys-NCA. Estos ciclos de reacción se repitieron varias veces. Copolímeros de bloque hiperramificados estructuralmente similares se han descrito también por Birchall y col. (*Chem. Común.* 1998, 1335-1336). Se polimerizaron con apertura de anillo  $\alpha$ -aminoácido-NCA con una amina alifática. Se introdujo como punto de ramificación p-nitrofeniléster de  $N,N$ -di(benzoiloxicarbonil)-L-lisina, que tras desprotección con  $H_2/Pd/C$  tenía dos grupos amino libres para la ulterior apertura de anillo de los aminoácido-NCA. Estos ciclos de reacción se repitieron varias veces.

Es un inconveniente de todas estas conducciones de reacción que son precisos grupos protectores, lo que dificulta substancialmente la reacción.

Procedimiento 2, polímeros de L-lisina hiperramificados basados en derivados de L-lisina\*2HCl activados en el grupo carboxilo.

Se prepararon polilisinas hiperramificadas en una síntesis en un solo recipiente con activación del grupo carboxilo mediante N-hidroxisuccinimida (NHS). El L-lisina\*2HCl activado con NHS se agitó en dimetilsulfóxido (DMSO) con adición de cantidades catalíticas de dimetilaminopiridina (DMAP) y 3 equivalentes de diisopropiletilamina (DIEA) durante 23 horas y el polímero precipitó en acetato de etilo. El polímero tenía un peso molecular de  $M_w = 5100$ . Con los mismos reactivos se consiguieron en una polimerización "pseudo paso a paso" con adición repetida de monómero pesos moleculares de  $M_w = 8640$ . Además el monómero se polimerizó también sobre tris(2-aminoetil)aminas como molécula nuclear. Véase para esto también T.L. Menz y T. Chapman, *Polym. Prep.* 2003, 44(2), 842 - 743.

Es un inconveniente de la conducción de la reacción dada a conocer por Menz que la función carboxilo debe activarse mediante un reactivo especial, lo que complica la conducción de la reacción.

Procedimiento 3, copolimerizaciones térmicas de mezclas de aminoácidos:

la polimerización térmica de la lisina libre es conocida y se llevó a cabo bajo distintas condiciones de reacción.

Plaquet y colaboradores (*Biochimie* 1975, 57 1395-1936) polimerizaron L-lisina en solución acuosa a 105°C durante un periodo de hasta 10 semanas, o bien mediante calentamiento a 165°C durante 8 horas. La reacción se llevó a cabo sin catalizador y los rendimientos fueron muy bajos, generalmente inferiores al 72,5%.

Harada (*Bull. Chem. Soc. Japan* 1959, 32, 1007-1008) polimerizó L-lisina a 180 a 230°C entre 30 minutos y 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. En una reacción por debajo de 180°C se informa solamente de la formación de lactamas. Sobre peso molecular o estructura no se informa. Los homopolímeros obtenidos presentan una clara proporción de gel. La homopolimerización de clorhidrato de lisina no se consiguió (pág. 1008, columna izquierda abajo).

Rohlfing y colaboradores (*Archives of Biochemistry and Biophysics* 1969, 130, 441-448) polimerizaron L-lisina (base libre) bajo atmósfera de nitrógeno a entre 186 y 192°C. Consiguieron pesos moleculares de hasta 3600 Da y mayores. Se supusieron aquí también partes ramificadas (véase para ello el ensayo comparativo 11). Los pesos

moleculares > 100.000 descritos por Rohlfing y col. no pudieron encontrarse en el ensayo comparativo.

El documento WO 00/71600 describe la condensación de L-lisina monohidrato en un aparato a presión. Los pesos moleculares de los homopolímeros obtenidos son bajos. La condensación de la lisina base libre conduce a productos de condensación reticulados y se lleva a cabo o sin catalizar o catalizada con ácidos minerales o sus sales. Los clorhidratos deben transformarse antes de la reacción con un equivalente de base en la base libre antes de que puedan hacerse reaccionar conforme al documento WO 00/71600.

Fox y col. (BioSystems 1976, 8, 40-449 utilizaron tanto L-lisina como también L-lisina\*HCl como monómero de partida para la polimerización térmica a 195°C. A este respecto usando L-lisina a temperatura de reacción de 170°C se obtuvo la lactama cíclica. La L-lisina\*HCl solamente pudo hacerse reaccionar añadiendo ácido ortofosfórico a 195°C. Los pesos moleculares obtenidos de este modo fueron bajos (véase el ensayo comparativo 12).

El documento US 5 137 874 describe la reacción de poli-L-lisina con ácido esteárico.

Ha sido objetivo de la presente invención proporcionar polilisinas modificadas que puedan prepararse mediante un procedimiento sencillo, en el que en la preparación se pueda renunciar a operaciones de grupos protectores y activación de grupos carboxilo y en el que puedan conseguirse también pesos moleculares elevados como los conocidos del estado de la técnica.

El objetivo se consiguió mediante polilisinas hiperramificadas modificadas, caracterizadas porque una lisina con un grado de ramificación del 10 al 99,9% y con un peso molecular promedio en peso  $M_w$  de más de 5.000 Da se mezcla o se hace reaccionar con al menos un componente ácido o su sal, presentando el componente ácido al menos un grupo ácido seleccionado del grupo constituido por grupos ácido carboxílico y sulfónico y portando al menos un sustituyente seleccionado del grupo constituido por restos alquilo lineales o ramificados, restos cicloalquilo dado el caso substituidos y restos arilo dado el caso substituidos, que respectivamente pueden presentar hasta 20 átomos de carbono, en donde el componente ácido está seleccionado del grupo constituido por ácido acrílico, ácido maleico y sus derivados, o del grupo constituido por ácido octanoico, ácido nonanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido hexadecanoico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido octanosulfónico, ácido dodecanosulfónico, ácido estearilsulfónico, ácido oleilsulfónico, ácido canfosulfónico, ácido ciclododecilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, 4-hexilbencenosulfonato, 4-octilbencenosulfonato, 4-decilbencenosulfonato y 4-dodecilbencenosulfonato o sus sales de Li, Na, K, Cs, Ca o amonio.

Las polilisinas pueden prepararse mediante un procedimiento para la preparación de polilisinas hiperramificadas no reticuladas, en el que

- (A) se hace reaccionar una sal de lisina con al menos un ácido,
- (B) dado el caso en al menos un disolvente,

a una temperatura de 120 a 200°C

- en presencia de al menos un catalizador (C) seleccionado del grupo constituido por
  - (C1) aminas terciarias y amidinas
  - (C2) sales básicas de metal alcalino, metal alcalinotérreo o amonio cuaternario y
  - (C3) alcanolatos, alcanosatos, quelatos o compuestos organometálicos de los metales de los grupos IIIA a VIIIA o IB a Vb del sistema periódico de los elementos.

Con el procedimiento es posible preparar polilisinas hiperramificadas no reticuladas con un peso molecular promedio en peso  $M_w$  de hasta 750.000 Da, preferentemente de hasta 700.000 Da, con especial preferencia de hasta 650.000 Da, con muy especial preferencia de hasta 600.000 Da y en especial de hasta 550.000 Da.

Mediante la conducción de la reacción es también posible por primera vez preparar polilisinas hiperramificadas no reticuladas con un peso molecular promedio en peso  $M_w$  de más de 5.000 Da, preferentemente de más de 7.500 Da, con especial preferencia de más de 10.000 Da, con muy especial preferencia de más de 12.000 Da, en particular de más de 15.000 Da, en especial de más de 20.000 Da e incluso de más de 25.000 Da.

Tales polilisinas sintetizadas a partir de componente (A) se caracterizan por una solubilidad en agua a 50°C de más del 90% en peso con un peso molecular de 5.000 Da, preferentemente de más de 6.000 Da y con especial

preferencia de más de 7.000 Da.

La temperatura de transición vítrea  $T_g$  determinada conforme a la norma ASTM D3418-03 mediante calorimetría de barrido diferencial asciende por regla general a de -20 a 100°C, preferentemente de -10 a 80°C y con especial preferencia de 0 a 60°C.

- 5 Por el término “no reticulado” se entiende conforme a la invención que las polilisinas obtenidas a partir de una sal (A) de lisina con al menos un ácido presentan un grado de reticulación menor que las polilisinas de igual peso molecular promedio en peso  $M_w$  que se obtuvieron por polimerización de la lisina base libre.

Una medida de ello es por ejemplo una comparación del contenido de gel de las polilisinas, es decir de la fracción de la polilisina insoluble tras un almacenamiento de 24 horas a temperatura ambiente (23°C) bajo agua dividida por la cantidad total de la muestra y multiplicada por 100.

En las polilisinas el contenido de gel no asciende por regla general a más del 20% comparadas con aquellas polilisinas que se obtuvieron por polimerización de la lisina base libre, preferentemente no a más del 10% y con especial preferencia no a más del 5%.

- 15 La reacción se lleva a cabo por regla general a una temperatura de 120 a 200°C, preferentemente de 130 a 180°C y con especial preferencia de 150 a 170°C y con muy especial preferencia de 150 a 160°C.

La presión a la que se lleva a cabo la reacción juega un papel de segundo orden. Cuando se utiliza un disolvente (B) que presenta un punto de ebullición más bajo que la temperatura de reacción deseada, entonces es conveniente aplicar presión, con lo que puede conseguirse la temperatura de reacción deseada.

- 20 El tiempo de reacción varía según el peso molecular deseado y asciende por regla general a al menos una hora, preferentemente a al menos 2 horas, con especial preferencia a al menos 4 horas, con muy especial preferencia a al menos 6 horas y en especial a al menos 8 horas. Por regla general la reacción está concluida después de no más de 72 horas, preferentemente después de no más de 60 horas, preferentemente después de no más de 48 horas y con muy especial preferencia después de no más de 36 horas.

- 25 Cuanto mayor sea el peso molecular deseado de las polilisinas tanto más largo debe ser por regla general el tiempo de reacción.

- 30 La reacción puede llevarse a cabo de modo continuo o preferentemente de modo discontinuo. A este respecto la lisina producto de partida puede tanto disponerse totalmente como también añadirse lentamente de modo continuo al reactor. El último modo de proceder se designa también como “slow monomer addition” (adición lenta del monómero). Preferentemente la reacción se lleva a cabo en un llamado “procedimiento en un solo recipiente”, en el que el monómero se dispone totalmente y la reacción se lleva a cabo en un reactor de remezclado. Pero también son concebibles conducciones de la reacción en un sistema de reactor multietapa, por ejemplo en una cascada de tanques agitados, o en un reactor tubular. En una forma de realización alternativa preferida de la presente invención la reacción puede llevarse a cabo en una amasadora, una extrusora, un mezclador intensivo o un secador de bucle.

- 35 La reacción puede llevarse a cabo dado el caso también recurriendo a ultrasonidos o radiación de microondas.

Los distintos componentes pueden disponerse al principio de la conducción de la reacción o añadirse escalonadamente según en que estadio de la formación del polímero se quiera incorporar el respectivo componente de reacción.

- 40 La lisina puede utilizarse como sal (A) de la lisina base libre con un ácido, preferentemente un ácido con un valor del  $pK_a$  de menos de 2,2, con especial preferencia un ácido fuerte.

Son ejemplos de ácidos ácido acético, ácido fórmico, ácido carbónico, ácido glicólico, ácido propiónico o ácido láctico.

Son ejemplos de ácidos con un valor del  $pK_a$  de menos de 2,2, por ejemplo, ácido fosfórico ( $H_3PO_4$ ), ácido fosforoso ( $H_3PO_3$ ), ácido pirofosfórico ( $H_4P_2O_7$ ) o hidrogenosulfato ( $HSO_4^-$ ).

- 45 Son ejemplos de ácidos fuertes ácido sulfúrico ( $H_2SO_4$ ), ácido perclórico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico.

Son muy especialmente preferidos ácido sulfúrico y ácido clorhídrico, en especial ácido clorhídrico.

La formación de una sal interna de la lisina no se cuenta a este respecto como formación de sal, el ácido debe ser

distinto de la lisina.

Además es posible utilizar la sal de la lisina como hidrato discrecional. A este respecto no es relevante conforme a la invención qué hidrato se utilice.

5 La lisina presenta dos grupos amino, para la formación de la sal pueden utilizarse, referido a la cantidad de lisina, preferentemente más de 50% en moles, con especial preferencia de 50 a 200% en moles, con muy especial preferencia de 75 a 200% en moles y en especial de 110 a 200% en moles, de ácido.

Dado el caso, si bien menos preferentemente, el grupo carboxi de la lisina también puede estar presente como éster, por ejemplo como éster de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, preferentemente como éster de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

10 La lisina puede utilizarse enantioméricamente pura o como racemato, preferentemente como racemato o en forma de L-lisina, con especial preferencia en forma de L-lisina.

15 La reacción de la lisina (A) puede realizarse opcionalmente en un disolvente (B). A este respecto pueden utilizarse en general todos los disolventes, preferentemente aquellos que son inertes frente a los respectivos reactantes en las condiciones de reacción. Preferentemente se trabaja en disolventes orgánicos, como decano, dodecano, benceno, tolueno, clorobenceno, diclorobenceno, xileno, dimetilformamida, dimetilacetamida o nafta disolvente. Sin embargo también son concebibles y además preferentes agua y alcoholes que presenten de 1 a 10 átomos de carbono, en especial metanol, etanol, iso-propanol, n-butanol y 2-etilhexanol.

En una forma de realización preferente del procedimiento la reacción se lleva a cabo en masa, es decir, sin disolvente.

20 Pero también pueden estar presentes cantidades minoritarias de agua, por ejemplo hasta 20% en peso, preferentemente hasta 15%, con especial preferencia hasta 10 y con muy especial preferencia hasta 5% en peso, respecto a la sal de la lisina.

25 El agua que se libera en la reacción puede separarse por destilación, dado el caso pasando por encima de la fase líquida un gas inerte bajo las condiciones de reacción, pasando a través de la fase líquida un gas inerte en las condiciones de reacción, dado el caso a presión reducida y eliminarse así del equilibrio de reacción. De este modo también se acelera la reacción.

Gases inertes en las condiciones de reacción pueden ser por ejemplo gases nobles, como por ejemplo helio o argón, nitrógeno, monóxido de carbono o dióxido de carbono.

Para la aceleración de la reacción se añaden catalizadores (C) o mezclas de catalizadores.

30 Son catalizadores adecuados aquellos compuestos que catalizan una formación de éster o amida y que estén seleccionados del grupo de

- (C1) aminas terciarias y amidinas
- (C2) sales básicas de metal alcalino, metal alcalinotérreo o amonio cuaternario y
- (C3) alcanolatos, alcanolatos, quelatos o compuestos organometálicos de los metales de los grupos IIIA a VIIIA o IB a Vb del sistema periódico de los elementos.

35 Son aminas terciarias y amidinas (C1) aquellas que no presentan en los grupos amino ningún átomo de hidrógeno libre sino que los átomos de nitrógeno están unidos a través de tres enlaces exclusivamente con átomos de carbono. Son preferidas aquellas aminas terciarias y amidinas que presentan un valor del pK<sub>B</sub> de más de 8,9, con especial preferencia de más de 10,3. Con muy especial preferencia las aminas terciarias y amidinas presentan a la temperatura de reacción solo una baja volatilidad, en especial un punto de ebullición por encima de la temperatura de reacción.

40 Son ejemplos de aminas terciarias trietilamina, tridodecilamina, tribencilamina, N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina, 1-metilpirrol, piridina, 4-dimetilaminopiridina, picolina, N,N-dimetilpiprazina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, N,N-dimetilanilina, N,N-dimetilbencilamina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Son ejemplos de amidinas imidazoles como N-metilimidazol, imidazol, 1-metilimidazol, 2-metilimidazol o 1,2-dimetilimidazol.

En el caso de las sales básicas de metal alcalino, metal alcalinotérreo o amonio cuaternario (C2) se trata de hidróxidos, óxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos, alcanolatos C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o alcanolatos C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> con cationes de la

serie de los metales alcalinos o metales alcalinotérreos o iones de amonio cuaternario.

Son metales alcalinos preferidos Li, Na, K o Cs, con especial preferencia Na y K. Son metales alcalinotérreos preferidos Mg y Ca. Los iones de amonio cuaternario pueden presentar de 4 a 32 átomos de carbono y estar sustituidos con alquilo, cicloalquilo, arilo o arilalquilo, preferentemente con alquilo o arilalquilo y con especial preferencia con alquilo.

Son alcanolatos C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> preferidos alcanolatos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, son especialmente preferidos metanolato, etanolato, iso-propanolato y n-butanolato, son muy especialmente preferidos metanolato y etanolato y en particular metanolato.

Son alcanoatos C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> preferidos alcanoatos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, es especialmente preferido acetato.

Son compuestos (C2) preferidos hidróxido de litio, sodio, potasio o cesio, carbonato de litio, sodio, potasio o cesio, acetato de litio, sodio, potasio o cesio, son especialmente preferidos hidróxido de litio o sodio.

Son compuestos (C3) alcanolatos, alcanoatos, quelatos o compuestos organometálicos de los metales de los grupos IIIA a VIIIA o IB a Vb del sistema periódico de los elementos.

Son alcanolatos por ejemplo alcanolatos C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, preferentemente alcanolatos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, con especial preferencia son metanolato, etanolato, iso-propanolato y n-butanolato, son muy especialmente preferidos metanolato y etanolato y en particular metanolato.

Son alcanoatos por ejemplo alcanoatos C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, son preferidos alcanoatos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, es especialmente preferido acetato.

Son quelatos a este respecto compuestos cíclicos en los que metales y agrupamientos con pares de electrones solitarios forman un anillo. Es un formador de quelatos preferido el acetilacetato.

Son compuestos organometálicos aquellos con un enlace directo metal-carbono.

Son metales preferidos boro, aluminio, estaño, cinc, titanio, antimonio, circonio o bismuto.

Son compuestos (C3) preferidos tetrabutanolato de titanio, tetraisopropanolato de titanio, acetilacetato de circonio, tetrabutanolato de circonio, n-octanoato de estaño (II), 2-etilhexanoato de estaño (II), laurato de estaño (II), óxido de dibutilestaño, dicloruro de dibutilestaño, diacetato de dibutilestaño, dilaurato de dibutilestaño, dimaleato de dibutilestaño, diacetato de dibutilestaño, trietanolato de antimonio o derivados de ácido borónico, por ejemplo ácido piridinborónico.

Son catalizadores preferidos (C1) y (C2), son especialmente preferidos compuestos (F2).

Los compuestos (A) a (C) pueden hacerse reaccionar entre sí para la reacción en las siguientes relaciones:

(B) 0 - 200% en peso respecto de la suma del componente (A), preferentemente 0 - 100% en peso, con especial preferencia 0 - 75% en peso, con muy especial preferencia 0 - 50% en peso, en particular 0 - 25% en peso y en especial 0% en peso y

(C1) o

(C2) hasta 110% en moles, preferentemente hasta 105% en moles, con especial preferencia hasta 100% en moles y por regla general al menos 80% en moles, respecto del ácido que forma la sal con la lisina, o

(C3) 0,1 a 20% en moles respecto de la suma de los componentes (A) y (B) y preferentemente 0,1 a 15% en moles

Las polilisinas altamente ramificadas preparadas conforme al procedimiento están terminadas después de la reacción, es decir sin ulterior modificación, con grupos amino y/o carboxilo. Estas se disuelven muy bien en disolventes polares, por ejemplo en agua, alcoholes, como metanol, en forma modificada entonces también en etanol, butanol, mezclas de alcohol/agua, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, cloroformo, carbonato de etileno o carbonato de propileno.

La presente invención proporciona polilisinas hiperramificadas modificadas en las que los grupos amino y/o carboxilo accesibles se han modificado posteriormente al menos parcialmente, es decir se han hecho reaccionar con reactivos que modifican las propiedades de la polilisina así modificada. Las propiedades son a este respecto por ejemplo solubilidad, dispersibilidad, hidrofilia, hidrofobia y reología.

La modificación de las polilisinas se realiza preferentemente con las polilisinas como las descritas anteriormente, cuya preparación se basa en la reacción de una sal de lisina con un ácido. Pero también es concebible la

modificación de polilisinas obtenidas discrecionalmente que se hayan preparado por ejemplo por polimerización de otros reactantes que contengan lisina como (A), por ejemplo lisina base libre.

Las polilisinas que pueden utilizarse para una modificación semejante tienen un peso molecular promedio en peso  $M_w$  de más de 5.000 Da. Pueden utilizarse ventajosamente también aquellas polilisinas que presenten un  $M_w$  de más de 7.500 Da, más de 10.500 Da, más de 15.000 Da o incluso más de 20.000 Da.

Un límite superior para el peso molecular promedio en peso  $M_w$  no es esencial conforme a la invención. Pueden utilizarse por ejemplo polilisinas con un  $M_w$  hasta de 750.000 Da, preferentemente hasta de 600.000 Da, con especial preferencia hasta de 500.000 Da, con muy especial preferencia hasta de 400.000 Da y en particular hasta de 300.000 Da.

Las polilisinas que pueden utilizarse pueden presentar por ejemplo un contenido de grupos amino primarios, secundarios o terciarios, libres o protonados, calculado como  $NH_2$ , de 1 a 21,9% en peso, preferentemente de 3 a 18% en peso.

Las polilisinas que pueden utilizarse pueden presentar por ejemplo un contenido de grupos ácido libres o desprotonados, calculado como  $COOH$ , de 0 a 30% en peso y preferentemente de 0 a 15% en peso.

La funcionalización posterior de polilisinas altamente ramificadas altamente funcionales que contienen grupos amino se consigue por adición de grupos ácido. Por ejemplo las polilisinas que contienen grupos ácido pueden obtenerse por reacción con ácido acrílico o ácido maleico y sus derivados, por ejemplo ésteres, con dado el caso hidrólisis subsiguiente.

Tales componentes ácidos pueden presentar al menos un, con especial preferencia precisamente uno, grupo ácido carboxilo o sulfónico.

Por ejemplo los polímeros hiperramificados pueden con ácidos alquil- o alquencilcarboxílicos, como por ejemplo ácido octanoico, ácido nonanoico, ácido decanoico, ácido dedecanoico, ácido hexadecanoico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico o sus sales de Li, Na, K, Cs, Ca o amonio, con ácidos alquilsulfónicos, por ejemplo ácido octanosulfónico, ácido dodecanosulfónico, ácido estearilsulfónico o ácido oleilsulfónico, o sus sales de Li, Na, K, Cs, Ca o amonio, con ácido canfosulfónico, ácido ciclododecilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, 4-hexilbencenosulfonato, 4-octilbencenosulfonato, 4-decilbencenosulfonato o 4-dodecilbencenosulfonato o sus sales de Li, Na, K, Cs, Ca o amonio.

Los restos alquilo, cicloalquilo o arilo presentan a este respecto hasta 20 átomos de carbono, preferentemente de 6 a 20, con especial preferencia de 7 a 20.

Para conseguir una hidrofobización pueden hacerse reaccionar polilisinas altamente ramificadas altamente funcionales terminadas en amina con ácidos carboxílicos (L) saturados o insaturados de cadena larga, sus derivados reactivos frente a grupos amina o también con isocianatos alifáticos o aromáticos, halogenuros de trialquilsililo, alcoholes parcialmente o totalmente fluorados, halogenuros de alquilo. ácidos carboxílicos o aminas.

Las polilisinas terminadas con grupos ácido carboxílico pueden hidrofobizarse por reacción con alquilaminas de cadena larga o monoalcoholes alifáticos de cadena larga.

Para conseguir una hidrofiliación no iónica pueden hacerse reaccionar las polilisinas altamente ramificadas altamente funcionales terminadas en amina con isocianatos alifáticos o aromáticos que además contengan cadenas de polietilenglicol.

Las polilisinas terminadas con grupos ácido carboxílico pueden hidrofiliarse no iónicamente por reacción con polietilenglicoles o polietilenglicolaminas (Jeffaminas) de cadena larga preferentemente monofuncionales.

Para conseguir un carácter anfífilo las polilisinas altamente ramificadas altamente funcionales pueden modificarse también simultáneamente con agentes hidrófobos e hidrófilos, por ejemplo con ácidos carboxílicos, alcoholes, aminas o isocianatos alifáticos, de cadena larga, mono-, di- o de mayor funcionalidad, y simultáneamente con alcoholes, aminas, ácidos o isocianatos que presenten cadenas de polietilenglicol mono-, di- o de mayor funcionalidad.

Para la purificación, especialmente también para la separación de las sales inorgánicas que se forman en la preparación, se disuelven los polímeros conforme a la invención por ejemplo en disolventes polares o apolares, en donde las sales no se disuelven y pueden separarse por filtración de los polímeros. A modo de ejemplo es aquí de mencionar la disolución de la polilisina no modificada en etanol, el cloruro de potasio formado en la reacción

precipitó como sedimento y pudo separarse por filtración de la solución de polímero.

Es también objeto de la presente invención el uso de las polilisinas hiperramificadas modificadas conforme a la invención como adhesivo y agente tixotrópico, solubilizadores, como reactivo de transferencia de fases para compuestos químicos insolubles en agua, como reactivo de transferencia de fases para compuestos químicos solubles en agua, modificadores de superficie y como componentes para la fabricación de tintas de impresión, lacas, revestimientos, adhesivos, masas de obturación, agentes de protección de la corrosión, elastómeros de colada y espumas.

### Ejemplos

**Ejemplo 1:** Producto de condensación de L-lisina\*HCl, reacción a 150°C con adición de NaOH sin vacío

Se trituraron en un mortero L-lisina\*HCl (11 g, 60 mmol) y NaOH sólido (2,4 g, 60 mmol) y la mezcla a continuación se calentó en un tubo de Schlenk a 150°C. Durante la reacción se tomaron muestras después de 14, 24, 38 y 48 horas, se disolvieron en agua, se filtró la disolución y se determinaron los pesos moleculares por analítica de GPC. La analítica de GPC se realizó en muestras no tratadas que se tomaron directamente de la mezcla de reacción mediante combinación de columnas de OHPak SB-803 HQ y SB-804 HQ (firma Shodex) en solución acuosa con adición de hidrogenocarbonato de sodio 0,1 mol/l a 30°C con un caudal de 0,5 ml/min y poli(óxido de etileno) como patrón. Para la detección se utilizó un detector de UV que trabajó a una longitud de onda de 230 nm.

Tabla 1: Policondensación de L-lisina\*HCl a 150°C con adición de NaOH

| Tiempo de reacción | Peso molecular (Mw) | Polidispersidad |
|--------------------|---------------------|-----------------|
| 14 horas           | 2500 g/mol          | 2,2             |
| 24 horas           | 3400 g/mol          | 2,4             |
| 38 horas           | 14600 g/mol         | 5               |
| 48 horas           | 28100 g/mol         | 9,3             |

**Ejemplo 2:** Producto de condensación de L-lisina\*HCl, reacción a 150°C con adición de KOH sin vacío

Se trituraron en un mortero L-lisina\*HCl (11 g, 60 mmol) y KOH (3,3 g, 60 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo de Schlenk a 150°C. Durante la reacción se tomaron muestras después de 14, 24, 38 y 48 horas, se disolvieron en agua, se filtraron y se determinaron los pesos moleculares como se ha descrito en el Ejemplo 1 (véase la Tabla 2).

Tabla 2: Policondensación de L-lisina\*HCl a 150°C con adición de KOH

| Tiempo de reacción | Peso molecular (Mw) | Polidispersidad |
|--------------------|---------------------|-----------------|
| 14 horas           | 3300 g/mol          | 2,8             |
| 24 horas           | 9900 g/mol          | 4,9             |
| 38 horas           | 36100 g/mol         | 11,3            |
| 48 horas           | 283700 g/mol        | 61,8            |

**Ejemplo 3:** Producto de condensación de L-lisina\*HCl, reacción a 150°C con adición de NaOH y butanolato de circonio (IV) sin vacío

Se trituraron en un mortero L-lisina\*HCl (11 g, 60 mmol) y NaOH (2,4 g, 60 mmol) y la mezcla después de la adición de 1 ml de butanolato de circonio (IV) ( $Zr(OBu)_4$ ) se calentó en un tubo de Schlenk a 150°C. Durante la reacción se tomaron muestras después de 14, 24, 38 y 48 horas, se disolvieron en agua, se filtraron y se

determinaron los pesos moleculares por GPC como se ha descrito en el Ejemplo 1 (véase la Tabla 3).

Tabla 3: Policondensación de L-lisina\*HCl a 150°C con adición de NaOH y butanolato de circonio (IV)

| Tiempo de reacción | Peso molecular (Mw) | Polidispersidad |
|--------------------|---------------------|-----------------|
| 14 horas           | 3100 g/mol          | 2,0             |
| 24 horas           | 7700 g/mol          | 2,8             |
| 38 horas           | 25700 g/mol         | 5,5             |
| 48 horas           | 57300 g/mol         | 10,4            |

**Ejemplo 4:** Producto de condensación de L-lisina\*HCl, reacción a 150°C con adición de KOH y butanolato de circonio (IV) sin vacío

Se trituraron en un mortero L-lisina\*HCl (11 g, 60 mmol) y KOH (3,3 g, 60 mmol) y la mezcla después de la adición de 1 ml de butanolato de circonio (IV) ( $Zr(OBu)_4$ ) se calentó en un tubo de Schlenk a 150°C. Durante la reacción se tomaron muestras después de 14, 24, 38 y 48 horas, se disolvieron en agua, se filtraron y se determinaron los pesos moleculares por GPC como se ha descrito en el Ejemplo 1 (véase la Tabla 4).

Tabla 4: Policondensación de L-lisina\*HCl a 150°C con adición de KOH y butanolato de circonio (IV)

| Tiempo de reacción | Peso molecular (Mw) | Polidispersidad |
|--------------------|---------------------|-----------------|
| 14 horas           | 4900 g/mol          | 2,5             |
| 24 horas           | 19400 g/mol         | 4,6             |
| 38 horas           | 139000 g/mol        | 23              |
| 48 horas           | 510000 g/mol        | 107             |

**Ejemplo 5:** Producto de condensación de L-lisina\*HCl, reacción a 150°C con adición de NaOH y dilaurato de dibutilestano sin vacío

Se trituraron en un mortero L-lisina\*HCl (11 g, 60 mmol) y NaOH (2,4 g, 60 mmol) y la mezcla después de la adición de 1 ml de dilaurato de dibutilestano se calentó en un tubo de Schlenk a 150°C. Durante la reacción se tomaron muestras después de 14, 24, 38 y 48 horas, se disolvieron en agua, se filtraron y se determinaron los pesos moleculares por GPC como se ha descrito en el Ejemplo 1 (véase la Tabla 5).

Tabla 5: Policondensación de L-lisina\*HCl a 150°C con adición de NaOH y dilaurato de dibutilestano

| Tiempo de reacción | Peso molecular (Pm) | Polidispersidad |
|--------------------|---------------------|-----------------|
| 14 horas           | 2300 g/mol          | 2,5             |
| 24 horas           | 5300 g/mol          | 4,1             |
| 38 horas           | 37000 g/mol         | 21,2            |
| 48 horas           | 49400 g/mol         | 27,9            |

**Ejemplo 6:** Producto de condensación de L-lisina\*HCl, reacción a 150°C con adición de NaOH y trifenilfosfito sin

vacío

Se trituraron en un mortero L-lisina\*HCl (11 g, 60 mmol) y NaOH (2,4 g, 60 mmol) y la mezcla después de la adición de 1 ml de trifenilfosfito se calentó en un tubo de Schlenk a 150°C. Durante la reacción se tomaron muestras después de 14, 24, 38 y 48 horas, se disolvieron en agua, se filtraron y se determinaron los pesos moleculares por GPC como se ha descrito en el Ejemplo 1 (véase la Tabla 6).

Tabla 6: Policondensación de L-lisina\*HCl a 150°C con adición de NaOH y trifenilfosfito

| Tiempo de reacción | Peso molecular (Mw) | Polidispersidad |
|--------------------|---------------------|-----------------|
| 14 horas           | 3200 g/mol          | 3,2             |
| 24 horas           | 6400 g/mol          | 4,6             |
| 38 horas           | 14000 g/mol         | 8,7             |
| 48 horas           | 18400 g/mol         | 12,7            |

**Ejemplo 7:** Producto de condensación de L-lisina\*HCl, reacción a 180°C con adición de NaOH sin vacío

Se trituraron en un mortero L-lisina\*HCl (11 g, 60 mmol) y NaOH (1,2 g, 30 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo de Schlenk a 150°C. Después de 24 horas se enfrió a temperatura ambiente, la masa fundida viscosa se disolvió en agua y se filtró. El peso molecular, determinado por GPC conforme al Ejemplo 1, ascendió a 20600 g/mol, la polidispersidad a 4,9.

**Ejemplo 8:** Producto de condensación de L-lisina\*HCl, reacción a 150°C con adición de NaOH a vacío

Se trituraron en un mortero L-lisina\*HCl (11 g, 60 mmol) y NaOH (2,4 g, 60 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo de Schlenk a vacío a 150°C. Durante la reacción se tomaron muestras después de 14, 24, 38 y 48 horas, se disolvieron en agua, se filtraron y se determinaron los pesos moleculares por GPC como se ha descrito en el Ejemplo 1 (véase la Tabla 8).

Tabla 8: Policondensación de L-lisina\*HCl a 150°C con adición de NaOH a vacío

| Tiempo de reacción | Peso molecular (Mw) | Polidispersidad |
|--------------------|---------------------|-----------------|
| 14 horas           | 5800 g/mol          | 3,3             |
| 24 horas           | 29300 g/mol         | 8,4             |
| 38 horas           | 122800 g/mol        | 24,7            |
| 48 horas           | 503600 g/mol        | 133,1           |

**Ejemplo 9:** Producto de condensación de L-lisina\*HCl, reacción a 150°C con adición de NaOH y dilaurato de dibutilestano a vacío

En un matraz de cuatro bocas de 4 l equipado con agitador, termómetro interior, tubo de conducción de gases y refrigerante descendente con conexión de vacío y recipiente colector se añadieron 1000 g de clorhidrato de L-lisina, 218 g de hidróxido sódico sólido, 100 g de agua y 0,3 g de dilaurato de dibutilestano y la mezcla se calentó con agitación a una temperatura interior de 150°C. Tras 5 horas de tiempo de reacción se eliminó por destilación a presión reducida (200 hPa) agua, elevándose lentamente la temperatura hasta 180°C y reduciéndose la presión a 10 hPa tras la eliminación de la mayor parte del agua. Tras 8 horas se recogieron 240 g de agua como destilado.

El polímero altamente viscoso se descargó en caliente, se vertió sobre una chapa fría y a continuación se molió finamente en un mortero.

La determinación de la temperatura de transición vítrea proporcionó una Tg de 36,8°C.

Para la determinación de la distribución del peso molecular se disolvió el producto sólido en agua, se filtró la disolución y se midió por GPC conforme al procedimiento indicado en el Ejemplo 1. El peso molecular promedio en peso Mw ascendió a 15.000 g/mol, la polidispersidad ascendió a 5,0.

- 5 **Ejemplo comparativo 10**, Condensación de L-lisina sin catalizador (análogamente a Harada, Bull. Chem. Soc. Japan 1959, 32, 1007-1008)

Se calentó L-lisina en un tubo de Schlenk a 150°C. Después de 48 horas el producto se disolvió en agua, se filtró y se determinó el peso molecular como se describió en el Ejemplo 1. El peso molecular promedio en peso Mw ascendió a 2400 g/mol, la polidispersidad se encontraba en 2,2.

- 10 **Ejemplo comparativo 11**, Ejemplo comparativo conforme a Rohlfing y col. (Arch. Biochem. Biophys. 130, 441 (1969))

Se calentó L-lisina en un tubo de Schlenk a 192°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 3 horas se determinó un peso molecular Mw = 7400 (polidispersidad = 3,9), después de 8 horas un Mw = 15900 (polidispersidad = 10). Después de esto comenzó una reticulación, después de 24 horas ya era insoluble en agua el 70% del material utilizado.

- 15 **Ejemplo comparativo 12**, Ejemplo comparativo conforme a Fox y col. (BioSystems 1976, 8, 40-44, ejemplo pág. 40, columna derecha arriba)

Se calentó L-lisina\*HCl junto con ácido ortofosfórico (1 ml por 0,64 g de clorhidrato de lisina) en un tubo de Schlenk a 195°C. Después de 10 horas el producto de reacción se disolvió en agua, que ácido se neutralizó con NaOH y el producto se analizó por GPC: peso molecular promedio en peso Mw = 1100, polidispersidad = 3,1.

**Ejemplo comparativo 13**, Ejemplo comparativo análogo a Fox y col. (BioSystems 1976, 8, 40-44)

Se calentó L-lisina\*HCl junto con ácido ortofosfórico (1 ml por 3,5 g de clorhidrato de lisina) en un tubo de Schlenk a 195°C. Después de 10 horas el producto de reacción se disolvió en agua, que ácido se neutralizó con NaOH y el producto se analizó por GPC: peso molecular promedio en peso Mw = 4300, polidispersidad = 1,07.

- 25 **Ejemplo 14**: Modificación hidrófoba de polilisina

En un matraz de cuatro bocas de 1 l equipado con agitador, termómetro interior, tubo de conducción de gases y refrigerante descendente con conexión de vacío y recipiente colector se añadieron 100 g de clorhidrato de L-lisina, 21,8 g de hidróxido sódico sólido y 20 g de agua y la mezcla se calentó con agitación a una temperatura interior de 160°C. Tras 5 horas de tiempo de reacción se eliminó por destilación a presión reducida (200 hPa) agua. Entonces se añadieron 10 g de ácido esteárico, la temperatura se elevó hasta 180°C y se dejó reaccionar durante una hora a una presión de 80 hPa con más separación de agua. El polímero altamente viscoso se descargó en caliente, se vertió sobre una chapa fría y a continuación se molió finamente en un mortero.

La determinación de la temperatura de transición vítrea proporcionó una Tg de 29°C.

- 35 Para la determinación de la distribución del peso molecular se disolvió el producto sólido en agua, se filtró la disolución y se midió por GPC conforme al procedimiento indicado en el Ejemplo 1. El peso molecular promedio en peso Mw ascendió a 7400 g/mol, la polidispersidad ascendió a 3,0.

**Ejemplo 15**: Modificación hidrófoba de polilisina

En un matraz de cuatro bocas de 1 l equipado con agitador, termómetro interior, tubo de conducción de gases y refrigerante descendente con conexión de vacío y recipiente colector se añadieron 100 g de clorhidrato de L-lisina, 21,8 g de hidróxido sódico sólido y 20 g de agua y la mezcla se calentó con agitación a una temperatura de 160°C. Tras 5 horas de tiempo de reacción se eliminó por destilación a presión reducida (200 hPa) agua. Entonces se añadieron 30 g de ácido esteárico, la temperatura se elevó hasta 180°C y se dejó reaccionar durante una hora a una presión de 80 hPa con más separación de agua. El polímero altamente viscoso se descargó en caliente, se vertió sobre una chapa fría y a continuación se molió finamente en un mortero.

- 45 La determinación de la temperatura de transición vítrea proporcionó una Tg de 36°C.

Para la determinación de la distribución del peso molecular se disolvió el producto sólido en agua, se filtró la disolución y se midió por GPC conforme al procedimiento indicado en el Ejemplo 1. El peso molecular promedio en

peso Mw ascendió a 24100 g/mol, la polidispersidad ascendió a 9,3.

#### Ejemplo 16: Modificación ulterior de polilisina

- 5 Se mezclaron 1,5 g de polilisina sólida conforme al Ejemplo 9 con 7,1 g de ácido esteárico y la mezcla se calentó en un tubo de Schlenk a 150°C. Después de 6 horas se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se disolvió en tetrahidrofurano (THF) y la disolución se filtró. A continuación se precipitó el polímero en acetona, se separó el sólido por filtración y se secó a vacío a 60°C.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,45 (m a, 1H,  $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{NH}-$ ); 4,02 (m, 1H,  $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{NH}-$ ); 3,19 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ); 2,31 (t, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ); 1,61 (c, 6H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ); 1,26 (m, 30 H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ); 0,86 (t, 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ).

- 10 IR: 3280 m, 3076 d, 2922 i, 2852 m, 1637 m, 1533 m, 1456 m, 1377 d, 1246 d.

#### Ejemplo 17: Modificación ulterior de polilisina

Se mezclaron 1,5 g de polilisina sólida conforme al Ejemplo 9 con 6,7 g de ácido oleico y la mezcla se calentó en un tubo de Schlenk a 150°C. Después de 6 horas se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se disolvió en THF, la disolución se filtró y el THF se eliminó a 60°C a vacío en rotavapor.

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5,33 (m, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 4,47 (m a, 1H,  $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{NH}-$ ); 3,75 (t, 1H,  $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{NH}-$ ); 3,2 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ); 2,32 (t, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 2,01 (d, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ); 1,85 (c, 2H,  $\text{O}=\text{C}-(\text{NH})\text{CH}-\text{CH}_2-$ ); 1,61 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ); 1,28 (m, 24 H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ); 0,85 (t, 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ).

IR: 3295 d a, 2926 i, 2852 m, 1709 m, 1639 m, 1548 d, 1460 d.

#### Ejemplo 18: Modificación ulterior de polilisina

- 20 Se mezclaron 1,5 g de polilisina sólida conforme al Ejemplo 9 con 5,5 g de ácido polietilenglicol-carboxílico (peso molecular medio 750 g/mol) y la mezcla se calentó en un tubo de Schlenk a 150°C. Después de 6 horas se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se suspendió en agua, la solución se filtró y se liberó de componentes de bajo peso molecular con una tripa de diálisis (MWCO 1000). A continuación se eliminó el agua mediante un proceso de liofilización.

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,39 (m, 1H,  $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{NH}-$ ); 3,92 ((m, 1H,  $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{NH}-$ ); 3,7-3,2 (m, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ); 1,91-1,04 (m, 6H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ ,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ ,  $\text{O}=\text{C}-(\text{NH})\text{CH}-\text{CH}_2-$ ).

IR: 3298 d a, 2926 i, 2881 i, 1657 m, 1529 d, 1466 d, 1342 m, 1279 d, 1240 m, 1103 s, 962 m, 843 m.

#### Ejemplo 19: Modificación ulterior de polilisina

- 30 Se suspendieron 7,0 g de polilisina sólida conforme al Ejemplo 9 en 50 ml de anhídrido de ácido acético y la mezcla se calentó a ebullición a reflujo durante 6 horas. A continuación el disolvente se eliminó a vacío en rotavapor. El rendimiento fue cuantitativo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,39 (m, 1H,  $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{NH}-$ ); 3,92 ((m, 1H,  $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\text{NH}-$ ); 3,25 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ); 2,87 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ); 1,98 (s, 3H,  $(\text{O})\text{C}-\text{CH}_3$ ); 1,96 (s, 3H,  $(\text{O})\text{C}-\text{CH}_3$ ); 1,75 (m a, 1H,  $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ); 1,48 (m a, 2H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ); 1,31 (m a, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ).

- 35 IR: 2931 i, 2761 d, 2646 d, 2114 d, 1635 m, 1566 m, 1490 m, 1350 m, 1304 m, 1241 d, 1149 m, 1095 m, 1026 i, 980 m, 895 m, 825 d, 717 m.

#### Ejemplo 20: Modificación ulterior de polilisina

Se suspendieron 1,5 g de polilisina sólida conforme al Ejemplo 9 en 10 ml de anhídrido de ácido acético y la mezcla se calentó a ebullición a reflujo durante 6 horas. A continuación el disolvente se eliminó a 40°C a vacío en rotavapor. A continuación el polímero se secó a alto vacío a  $< 0,1$  hPa a temperatura ambiente.

- 40 **Ejemplo 22:** Polilisina modificada como reactivo de transporte

Se preparó una solución de 41,8 mg de rojo Congo en 1 litro de agua ( $6 \cdot 10^{-5}$  mol/l). Se añadieron lentamente 5 ml de esta solución de colorante mediante pipeta sobre 5 ml de una solución de 50 mg de polímero de lisina del Ejemplo 16 en 5 ml de cloroformo que se encontraba en un frasco de vidrio de tapa de encaje a presión elástica. Se formaron dos fases, encontrándose el colorante en la fase acuosa superior. El frasco de vidrio de tapa de encaje a presión elástica se cerró y se agitó enérgicamente. Después de una nueva separación de fases el

- 45

colorante se encontraba en la fase de cloroformo inferior.

Las preparaciones están representadas en la Figura 1:

La fase superior es la fase acuosa, la inferior la fase orgánica de cloroformo.

Totalmente a la izquierda: agua con colorante - arriba, cloroformo - abajo

- 5        2. Preparación de la izquierda: agua con colorante - arriba, cloroformo - abajo, mezclado con ácido esteárico (10 mg/l) después de agitar y de nueva separación de fases

2. Preparación de la derecha: agua, colorante, cloroformo y polilisina modificada con ácido esteárico (10 mg/l) después de agitar y de nueva separación de fases

Totalmente a la derecha: cloroformo y polilisina modificada con ácido esteárico (10 mg/l)

#### 10 **Ejemplo 23:** Complejación de polilisina con dodecilsulfato sódico (SDS)

Se disolvió 1 g de de polilisina altamente ramificada conforme al Ejemplo 9 (8,24 mmol de equivalentes de  $\text{NH}_2$ ) en 30 ml de agua MiliQ y se ajustó el valor del pH de la solución con HCl 0,1 M a 3,5. Paralelamente a esto se disolvieron 2,38 g de dodecilsulfato sódico (SDS, 8,26 mmol) en 100 ml de agua y el valor del pH se ajustó igualmente con HCl 0,1 M a 3,5 .

- 15        La solución de SDS se añadió entonces lentamente con agitación a la solución acuosa de la polilisina, con lo que la mezcla de reacción se enturbió y se formó un precipitado. La mezcla tras la finalización de la adición se agitó todavía otros 15 minutos y entonces se filtró el precipitado. El residuo del filtro se disolvió en 50 ml de 1-butanol y la solución butanólica se añadió entonces lentamente a 500 ml de agua con un valor del pH de 3,5. El precipitado formado se separó nuevamente por filtración y se lavó abundantemente con 2000 ml de agua ajustada a un valor
- 20        del pH de 3,5. El residuo blanco amarillento se secó en un desecador sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$ . El rendimiento fue cuantitativo, el grado de carga de la polilisina referido a grupos  $\text{NH}_2$  se determinó como del 95%.

- RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ta): 4,28 (a, 1H,  $\text{COCH(R)NH}$ ), 4,00 (t, 2H,  $J = 6,92$  Hz,  $\text{SDS-C(1)H}_2$ ), 3,89 (a, 1H,  $\text{COCH(R)NH}$ ), 3,23 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 2,98 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ), 1,86 (m a, 2H,  $\text{COCH(CH}_2\text{)NH}$ ), 1,66 (c, 2H,  $J = 6,78$  Hz,  $\text{SDS-C(2)H}_2$ ), 1,58 (m a, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ ), 1,38 (m a, 2H,  $\text{SDS-C(3)H}_2$ ), 1,35-1,20 (m a, 18H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ,  $\text{SDS-C(4)-SDS-C(11)H}_2$ ), 0,90 (d, 3H,  $J = 6,76$  Hz,  $\text{SDS-C(12)H}_3$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ta): 168,4 ( $\text{COCH(R)NH}$ ), 67,36 ( $\text{SDS-C(1)}$ ), 52,59 ( $\text{COCH(R)NH}$ ), 52,37 ( $\text{COCH(R)NH}$ ), 38,45 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 38,20 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 31,14 ( $\text{SDS-C(2)}$ ), 30,32 ( $\text{COCH(CH}_2\text{)NH}$ ), 30,12 ( $\text{COCH(CH}_2\text{)NH}$ ), 28,88, 28,83, 25,55, 28,52 (7 x  $\text{SDS-C(3) - SDS-C(9)}$ ), 29,74 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ ), 25,01 ( $\text{SDS-C(10)}$ ), 21,80 ( $\text{SDS-C(11)}$ ), 21,36 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 20,99 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 12,54 ( $\text{SDS-C(12)}$ ).
- 25

#### 30 **Ejemplo 24:** Complejación de polilisina con octilsulfato sódico (SOS)

Se procedió como en el Ejemplo 23, solo que en lugar de SDS se utilizaron 1,92 g de octilsulfato sódico (SOS).

El rendimiento en sólido blanco amarillento fue cuantitativo, el grado de carga referido a grupos  $\text{NH}_2$  se determinó como del 90%.

- RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ta): 4,29 (a, 1H,  $\text{COCH(R)NH}$ ), 4,00 (d, 2H,  $J = 5,46$  Hz,  $\text{SOS-C(1)H}_2$ ), 3,89 (a, 1H,  $\text{COCH(R)NH}$ ), 3,24 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 2,98 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ), 1,88 (m a, 2H,  $\text{COCH(CH}_2\text{)NH}$ ), 1,67 (m a, 2H,  $\text{SOS-C(2)H}_2$ ), 1,60 (m a, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ ), 1,40 (m a, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1,32 (m a, 10H,  $\text{SOS-C(3)H}_2\text{-SOS-C(7)H}_2$ ), 0,91 (d, 3H,  $J = 4,75$  Hz,  $\text{SOS-C(8)H}_3$ ).
- 35

## REIVINDICACIONES

1. Polilisinas hiperramificadas modificadas, **caracterizadas porque** una lisina con un grado de ramificación del 10 al 99,9% y con un peso molecular promedio en peso  $M_w$  de más de 5.000 Da se mezcla o se hace reaccionar con al menos un componente ácido o su sal, presentando el componente ácido al menos un grupo ácido seleccionado del grupo constituido por grupos ácido carboxílico y sulfónico y portando al menos un substituyente seleccionado del grupo constituido por restos alquilo lineales o ramificados, restos cicloalquilo dado el caso substituidos y restos arilo dado el caso substituidos, que respectivamente pueden presentar hasta 20 átomos de carbono, en donde el componente ácido está seleccionado del grupo constituido por ácido acrílico, ácido maleico y sus derivados, o del grupo constituido por ácido octanoico, ácido nonanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido hexadecanoico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido octanosulfónico, ácido dodecanosulfónico, ácido estearilsulfónico, ácido oleilsulfónico, ácido canfosulfónico, ácido ciclododecilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, 4-hexilbencenosulfonato, 4-octilbencenosulfonato, 4-decilbencenosulfonato y 4-dodecilbencenosulfonato o sus sales de Li, Na, K, Cs, Ca o amonio.
2. Polilisinas hiperramificadas modificadas conforme a la reivindicación precedente, **caracterizadas porque** la polilisina se modifica simultáneamente con agentes hidrófobos e hidrófilos.
3. Polilisinas hiperramificadas modificadas conforme a una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizadas porque** la polilisina hiperramificada se obtiene
  - (A) haciendo reaccionar una sal de lisina con al menos un ácido,
  - (B) dado el caso en al menos un disolvente a una temperatura de 120 a 200°C,
  - (C) en presencia de al menos un catalizador (C) seleccionado del grupo constituido por
    - (C1) aminas terciarias y amidinas
    - (C2) sales básicas de metal alcalino, metal alcalinotérreo o amonio cuaternario y
    - (C3) alcanolatos, alcanoatos, quelatos o compuestos organometálicos de los metales de los grupos IIIA a VIIIA o IB a Vb del sistema periódico de los elementos.
4. Polilisinas hiperramificadas modificadas conforme a una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizadas porque** la polilisina utilizada en la modificación con un grado de ramificación del 10 al 99,9% y con un peso molecular promedio en peso  $M_w$  de más de 5.000 Da presenta un contenido de grupos amino primarios, secundarios o terciarios, libres o protonados, calculado como  $NH_2$ , del 1 al 21,9% en peso.
5. Polilisinas hiperramificadas modificadas conforme a una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizadas porque** la polilisina utilizada en la modificación con un grado de ramificación del 10 al 99,9% y con un peso molecular promedio en peso  $M_w$  de más de 5.000 Da presenta un contenido de grupos ácido, libres o desprotonados, calculado como  $COOH$ , del 0 al 30% en peso.
6. Uso de las polilisinas hiperramificadas altamente funcionales modificadas conforme a una de las reivindicaciones precedentes como adhesivo y agente tixotrópico, solubilizadores, como reactivo de transferencia de fases para compuestos químicos insolubles en agua, como reactivo de transferencia de fases para compuestos químicos solubles en agua, como modificadores de superficie y como componentes para la fabricación de tintas de impresión, lacas, revestimientos, adhesivos, masas de obturación, agentes de protección de la corrosión, elastómeros de colada y espumas.



**Figura 1**