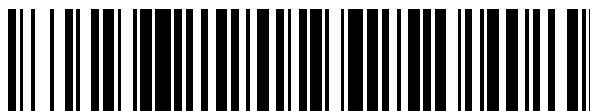


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 514**

51 Int. Cl.:

**A23J 3/08** (2006.01)

**A61F 13/15** (2006.01)

**C08B 37/00** (2006.01)

**C08H 1/00** (2006.01)

**C12P 19/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.10.2014 PCT/FR2014/052604**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2015 WO15055936**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2014 E 14796226 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 3062632**

54 Título: **Polímero fenólico con enlaces biarilo 5-5, procedimiento para su preparación y usos**

30 Prioridad:

**14.10.2013 FR 1359948**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.10.2019**

73 Titular/es:

**INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE  
AGRONOMIQUE (50.0%)  
147 Rue de l'Université  
75007 Paris Cedex 07, FR y  
INST SCIENCES IND VIVANT ENVIRONNEMENT  
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**ALLAIS, FLORENT;  
PION, FLORIAN;  
REANO, ARMANDO;  
DUCROT, PAUL-HENRI y  
SPINNLER, HENRY ERIC**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 728 514 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

Polímero fenólico con enlaces biarilo 5-5, procedimiento para su preparación y usos

5 La presente invención está en el campo de los polímeros fenólicos. Más en particular, se refiere a un polímero fenólico, cuyos monómeros base son macropolifenoles, en particular macrobisfenoles, y en el que los enlaces entre monómeros son exclusivamente de tipo biarilo 5-5. La invención se refiere también a un procedimiento para la síntesis de dicho polímero y una composición que lo contiene, así como al uso de dicho polímero fenólico, en particular como agente antioxidante, agente antirradicalario, agente antimicrobiano, agente quelante o agente plastificante.

10 El uso de biotecnologías blancas, es decir que implican un sistema biológico, en particular un sistema enzimático, para la síntesis de moléculas, presenta un interés creciente con respecto a los procedimientos químicos clásicos, debido al carácter económico y respetuoso del entorno de estos sistemas. Este interés es todavía más importante cuando se pueden usar, como materias primas para la síntesis de moléculas, sintones de biofuentes, por ejemplo, procedentes de la biomasa vegetal.

15 Por lo tanto, durante los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios sobre la aplicación de enzimas para la catálisis de reacciones que convencionalmente se realizaban por procedimientos químicos. Entre estos estudios, algunos han estado interesados por las enzimas de tipo oxidasa, y más en particular por las lacasas, para la realización de acoplamientos oxidativos de compuestos con grupo fenólico, polifenólico o anilina.

20 El documento WO 96/03440 describe un procedimiento de reticulación, catalizado por una lacasa, de polisacáridos fenólicos que implica un derivado de ácido ferúlico como unidad constitutiva. El documento WO 97/27221 describe también un procedimiento de reticulación, catalizado por una oxidasa y una hidrolasa de éster carboxílico, de polisacáridos con sustituyentes basados en ácido ferúlico.

El documento WO 03/037829 describe un procedimiento de síntesis de oligofenoles sobre un soporte sólido, por oligomerización catalizada por una oxidasa.

25 El documento EP 1731043 describe conjugados de polímeros que constan de sustituyentes fenólicos tales como ácido ferúlico, ácido cafeico, ácido cumárico, ácido vainílico y ácido cinámico, y su procedimiento de preparación por reticulación por catálisis enzimática.

El documento EP 1169922 describe un procedimiento de síntesis de macromoléculas mixtas por reticulación, por una enzima y un agente oxidante, de una proteína o un péptido y de un polímero que consta de sustituyentes derivados de ácidos carboxílicos que contienen grupos fenólicos.

30 El documento WO 2004/083256 describe un polímero, obtenido por reacción catalizada por una enzima oxidativa, que consta de al menos dos bloques seleccionados entre proteínas, glicéricos y polisacáridos, unidos de forma covalente por restos fenólicos, constanding estos últimos de un solo núcleo fenólico.

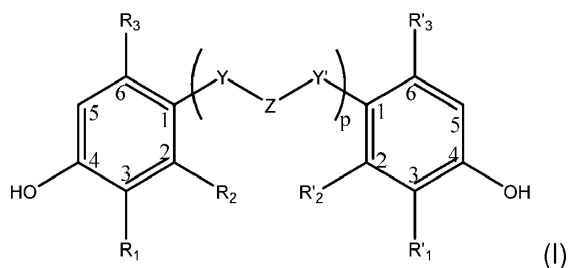
Es en particular también el caso del estudio descrito en la publicación de Kunamneni et al., 2008 (*Microbial Cell Factories*, 7:32).

35 Sin embargo, como lo demuestra en particular esta publicación, en la que se muestra que la oxidación del estradiol por una lacasa lleva a la formación de cuatro compuestos dímeros diferentes, el acoplamiento fenólico oxidativo catalizado por enzimas de tipo oxidasa presenta una regioselectividad extremadamente difícil de controlar, pudiéndose realizar los acoplamientos de un resto fenólico con otro en varios sitios respectivos de las moléculas base.

40 Sin embargo, sería interesante disponer de compuestos polímeros fenólicos obtenidos por acoplamiento de moléculas fenólicas, en particular de macropolifenoles, y en particular de macrobisfenoles, llevándose a cabo preferiblemente este acoplamiento de forma enzimática, y en cualquier caso de forma sencilla y controlada de modo que se asegure la formación de un producto polímero único y la presencia en este polímero de numerosos grupos funcionales fenólicos libres. En efecto, esta presencia, asociada en particular al carácter aromático del polímero y a su peso molecular elevado, harían de este último un candidato ideal como agente oxidante, antirradicalario, antimicrobiano, quelante y/o plastificante. La presente invención se dirige a este objetivo.

45 De forma totalmente ventajosa y sorprendente, los autores de la presente invención ahora han descubierto que se podía lograr este objetivo, y que los compuestos polímeros que presentan numerosos grupos funcionales fenólicos libres, y con propiedades antioxidantes, antirradicalarias, antimicrobianas, quelantes y/o plastificantes importantes, se podían obtener de forma sencilla y controlada por oligomerización catalizada por una enzima de tipo oxidasa, a partir de macropolifenoles que responden a una estructura particular.

Por lo tanto, los autores de la presente invención han propuesto un polímero fenólico que se puede obtener por oligomerización catalizada por una enzima de tipo oxidasa, en particular una lacasa, de uno o varios macropolifenoles que responde cada uno a la fórmula general (I):



en la que:

p representa un número entero comprendido entre 1 y 30,

5  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$  y  $R'_3$ , iguales o diferentes, representa cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un átomo de flúor, un grupo alquilo, bencilo, Xalquilo, si procede sustituido, Xbencilo, si procede sustituido, Xacilo,  $B(OR')_2$ ,  $NHR'$ ,  $NO_2$ ,  $SR'O$  o  $SO_2R'$ ,

donde X representa N, O, S o P

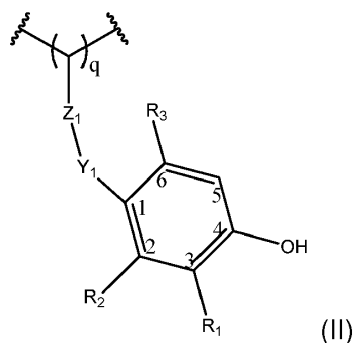
y  $R'$  representa un grupo alquilo o un grupo arilo,

$R_1$  y  $R'_1$  no representan un átomo de hidrógeno,

10 Y e  $Y'$ , iguales o diferentes, representan cada uno:

o, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo desconjugante que no consta ni de núcleo epóxido, ni núcleo aziridina, ni grupo fenol que no esté sustituido en todos sus átomos de carbono,

o, un grupo que responde a la fórmula (II):



15 en la que:

q representa un número entero comprendido entre 1 y 8,

$Y_1$  representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo desconjugante que no consta ni de núcleo epóxido, ni núcleo aziridina, ni grupo fenol que no esté sustituido en todos sus átomos de carbono,

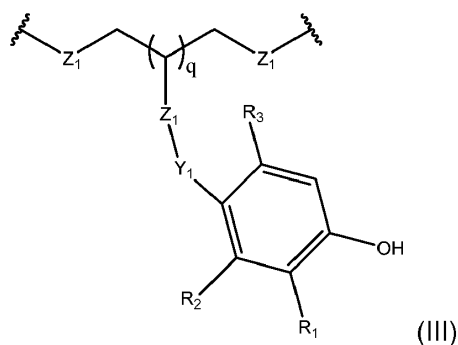
20  $Z_1$  representa un heteroátomo o un grupo espaciador que no consta ni de núcleo epóxido, ni núcleo aziridina, ni grupo fenol que no esté sustituido en todos sus átomos de carbono, ni grupo alquenilo, ni grupo alquinilo,

y  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se han definido antes,

y Z representa:

o, un heteroátomo o un grupo espaciador que no consta ni de núcleo epóxido, ni núcleo aziridina, ni grupo fenol que no esté sustituido en todos sus átomos de carbono, ni grupo alquenilo, ni grupo alquinilo,

25 o, un grupo que responde a la fórmula (III):



en la que  $q$  es un número entero comprendido entre 1 y 8, y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Y_1$  y  $Z_1$  son como se han definido antes,

siendo los enlaces entre los fragmentos de macropolifenol de fórmula general (I) en dicho polímero, exclusivamente enlaces biarilo 5-5.

- 5 A continuación en la presente descripción se designará al macropolifenol de fórmula (I) por el término macrobisfenol cuando  $Y$  e  $Y'$  no representan un grupo que responde a la fórmula (II) anterior y  $Z$  no representa un grupo que responde a la fórmula (III) anterior.

En la presente descripción se entiende por grupo desconjugante, un grupo que no consta de enlace conjugado con el núcleo fenólico, y que por lo tanto produce la rotura de la conjugación entre el núcleo fenólico y el grupo  $Z$ , por rotura del recubrimiento de orbitales  $\pi$  entre estos últimos.

El término polímero se entiende aquí que abarca tanto los polímeros en sentido estricto, es decir, formados a partir de un solo y el mismo monómero, como los copolímeros, en particular los copolímeros estadísticos, formados a partir de una pluralidad de monómeros que, no obstante, responden cada uno a la fórmula general (I), por ejemplo, de 2 o 3 monómeros diferentes, incluso más.

- 15 El polímero según la invención también puede ser tanto de tipo lineal como ramificado, y en particular reticulado.

Por la expresión "que no consta (...) ni de grupo fenol que no esté sustituido en todos sus átomos de carbono", se entiende que  $Z$ ,  $Z_1$ ,  $Y$ ,  $Y'$ ,  $Y_1$  pueden constar de un grupo fenol, pero solamente si todos los átomos de carbono del ciclo aromático están sustituidos, es decir, están unidos a un átomo distinto de un átomo de hidrógeno.

De forma muy ventajosa y sorprendente, mientras que se hubiera podido pensar, como se sugiere en particular en la publicación de Kunamneni et al., 2008, que la polimerización entre los macropolifenoles de fórmula general (I) se produciría entre varios sitios diferentes de las moléculas, y daría lugar a diferentes tipos de acoplamiento, en particular, además de los acoplamientos biarilo de tipo 5-5, acoplamientos biarilo de tipo 1-1, 5-1 o también 4-O-5, el compuesto polímero según la invención consta de un solo tipo de enlace entre los fragmentos de macropolifenoles de fórmula general (I) que forman los monómeros constituyentes, de forma más precisa un enlace biarilo 5-5. Ventajosamente este enlace no afecta a los grupos funcionales fenólicos de los macropolifenoles, que siguen libres y por lo tanto reactivos.

Además, mientras que se podría pensar también que la reacción de acoplamiento enzimático se produciría entre dos núcleos fenólicos del mismo fragmento de macropolifenol de fórmula general (I), estando dicha reacción intramolecular favorecida cinemáticamente por una gran proximidad espacial de estos radicales, los autores de la presente invención han constatado que al contrario, y de forma inesperada, se produce casi exclusivamente en el medio de reacción un acopamiento intermolecular, que conduce a la formación de un polímero.

En las realizaciones en las que el o los monómeros de partida son macrobisfenoles, el polímero según la invención presenta además de forma totalmente ventajosa una estructura homogénea, lineal o cíclica, de grado de polimerización controlado, y numerosos grupos funcionales fenólicos distribuidos uniformemente a lo largo de la cadena de polímero. Este polímero presenta en particular de este modo fuertes propiedades antioxidantes, plastificantes, antirradicalarias y antimicrobianas. En forma cíclica, este polímero presenta también propiedades quelantes.

Cuando  $Z$  representa un grupo que responde a la fórmula (III) anterior, o  $Y$  o  $Y'$  representa un grupo que responde a la fórmula (III) anterior, es decir al menos un macropolifenol de fórmula general (I) no es un macrobisfenol, el polímero según la invención presenta una estructura ramificada. Dicho polímero presenta también ventajosamente un número importante de grupos funcionales fenólicos libres y, en particular, buenas propiedades plastificantes, en particular debido a su carácter aromático y a su peso molecular elevado.

El polímero según la invención constituye en particular un sustituto ventajoso del bisfenol A y sus derivados.

Preferiblemente, cada macropolifenol de fórmula general (I) es un compuesto de origen biológico, en particular

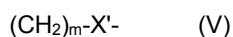
procedente de la biomasa vegetal, y en particular de la biomasa lignocelulósica. El polímero según la invención, formado a partir de dicho monómero base, presenta por lo tanto ventajosamente una naturaleza renovable y una toxicidad potencialmente reducida o nula, que lo hace muy adecuado para aplicar en campos tales como el de la alimentación o cosmética.

- 5 Se describen ejemplos de dichos macropolifenoles de origen biológico en particular en la publicación de Pion et al., 2013 (*RSC Advances*, 3, 8988-8997).

En la fórmula general (I) anterior, R<sub>1</sub> y/o R'<sub>1</sub> representa(n) preferiblemente un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que consta de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, un radical *terc*-butilo, o un grupo OR<sub>4</sub>, donde R<sub>4</sub> representa un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que consta de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, un radical metilo.

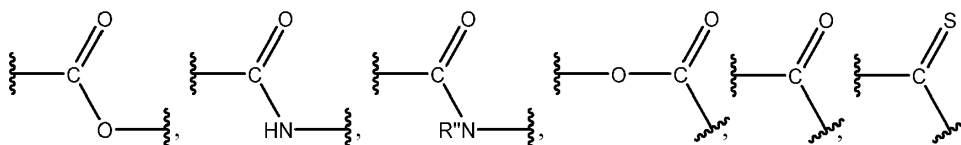
Preferiblemente, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R'<sub>2</sub> y/o R'<sub>3</sub> representa(n) un átomo de hidrógeno.

En la fórmula general (I) anterior, Y e Y' pueden representar cualquier grupo desconjugante desprovisto de núcleo epóxido, núcleo de aziridina y núcleo de fenol que no esté sustituido en todos sus átomos de carbono. Es competencia del experto en la técnica identificar los grupos que responden a dicha definición. Por ejemplo, Y y/o Y' puede/pueden representar un grupo de fórmula general (V):



en la que m está comprendido entre 1 y 5

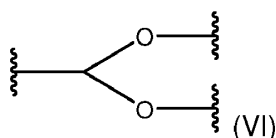
y X' representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o un grupo seleccionado entre los grupos:



- 20 NR'', NH o SO<sub>2</sub>, donde R'' representa un grupo alquilo o un grupo arilo.

Y<sub>1</sub> responde también preferiblemente a dicha definición.

En las variantes de la invención, en la fórmula general (I), Y e Y', y si procede Y<sub>1</sub>, representan cada uno un grupo de fórmula general (VI):

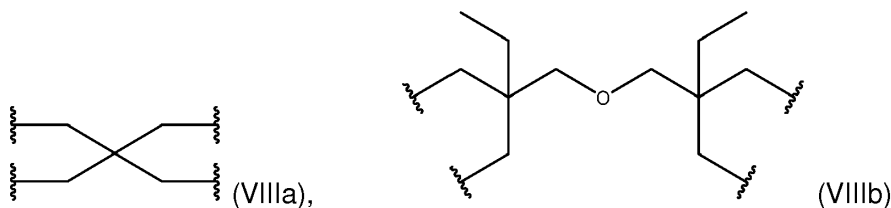


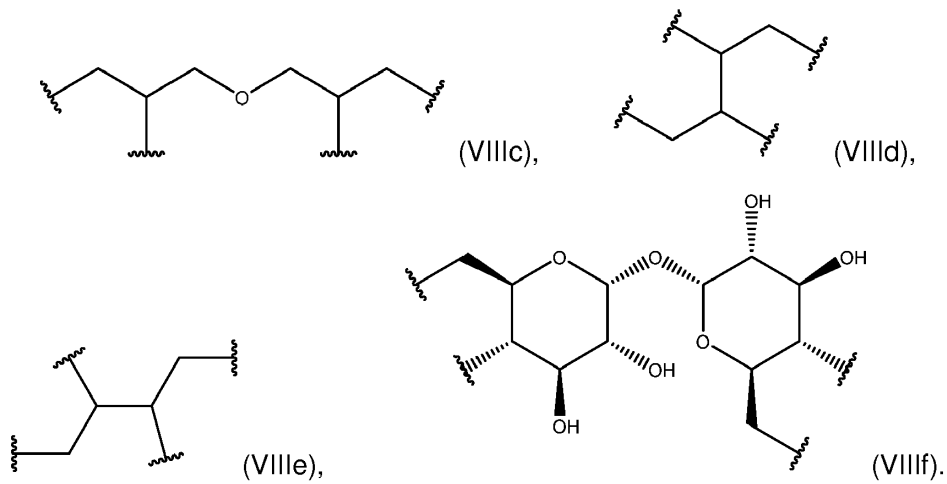
- 25 El polímero fenólico según la invención es, por lo tanto, ventajosamente biodegradable, en particular en medio acuoso.

En lo que respecta a Z, representa preferiblemente un grupo hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, si procede sustituido, que consta de 1 a 6 átomos de carbono, que puede constar de uno o varios heteroátomos, o un grupo hidrocarbonado cíclico saturado, si procede sustituido, que consta de 1 a 6 átomos de carbono, que puede constar de un solo ciclo o varios ciclos condensados, y que puede constar de uno o varios heteroátomos.

Z<sub>1</sub> responde preferiblemente a dicha definición.

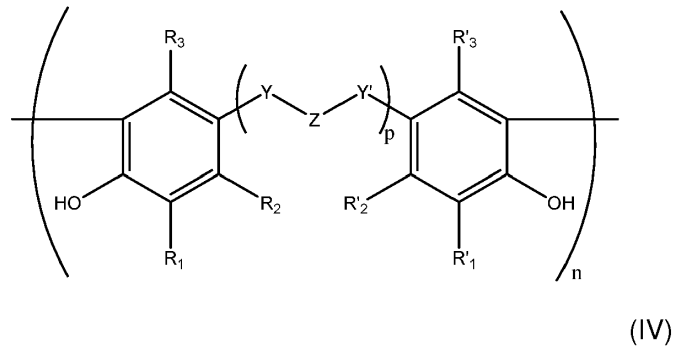
En realizaciones particulares de la invención, Z, y si procede Z<sub>1</sub>, se seleccionan entre los siguientes grupos (VIIIa) a (VIIIf):





Dicha definición de Z, y si procede de Z1, resulta en particular muy ventajosa en combinación con la característica según la cual Y e Y', y si procede Y<sub>1</sub>, representan cada uno un grupo de fórmula general (VI) anterior.

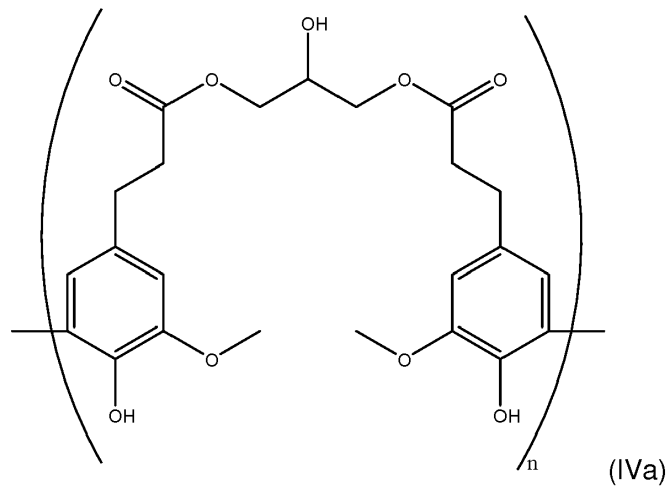
5 El polímero según la invención puede responder en particular a la fórmula general (IV):

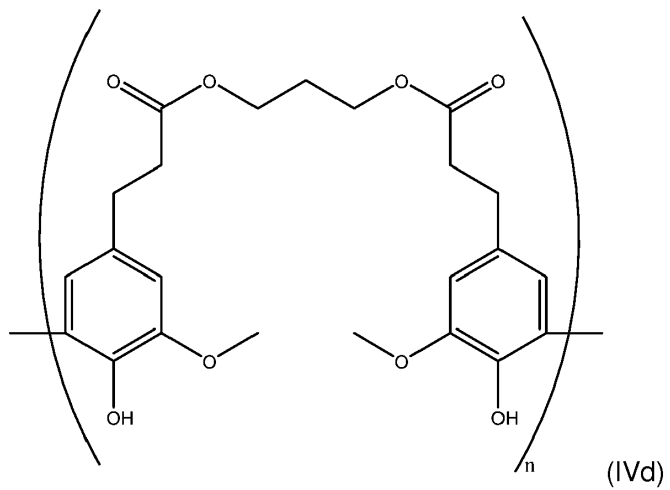
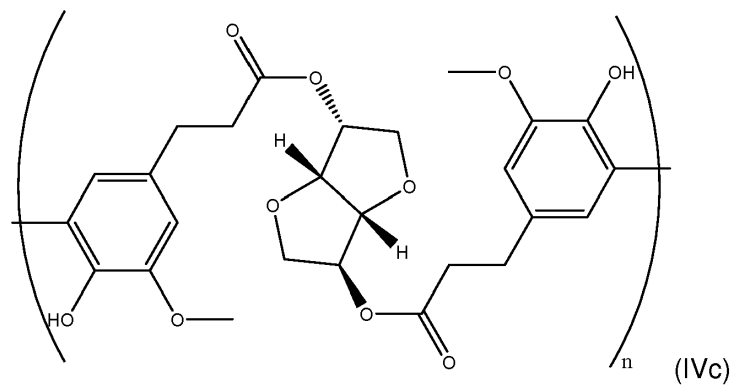
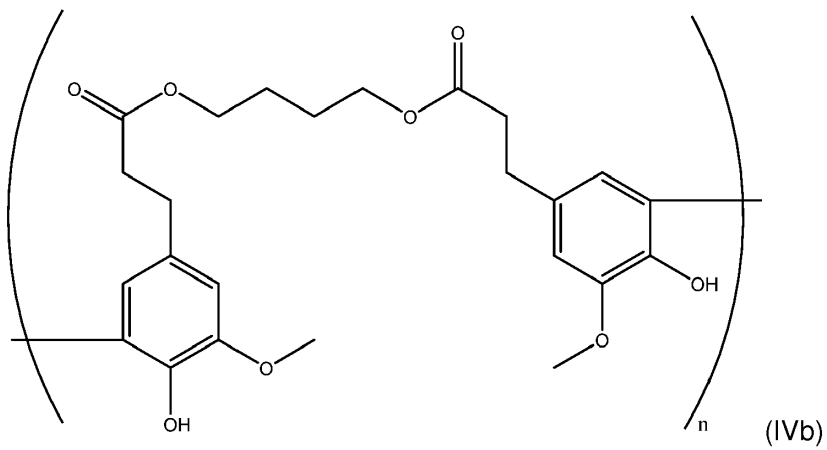


en la que n representa un número entero comprendido entre 2 y 100.

Este compuesto puede ser tanto lineal como cíclico.

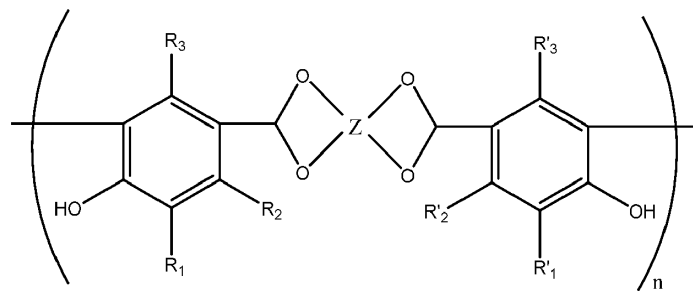
10 A modo de ejemplo, a partir de los macrobisfenoles de origen biológico descritos en la publicación de Pion et al., 2013, se obtienen en particular polímeros de acuerdo con la invención, de las respectivas fórmulas generales siguientes (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd):





donde n representa un número entero comprendido entre 2 y 100.

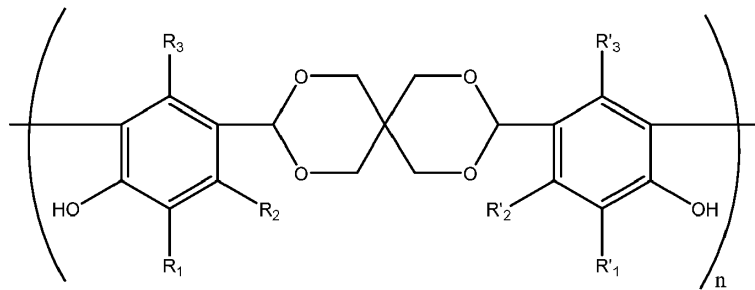
- 5 Estos polímeros presentan todos ventajosamente una toxicidad pequeña para los organismos vivos.  
 Los polímeros según la invención pueden responder en particular a la siguiente fórmula general (VII):



(VII)

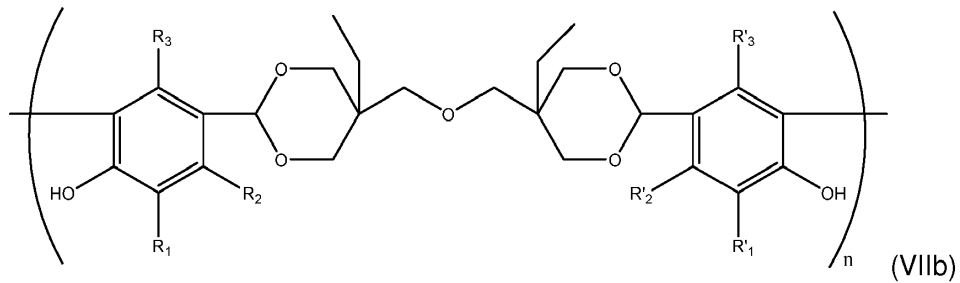
en la que n representa un número entero comprendido entre 2 y 100, y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> y Z son como se han definido antes.

Los ejemplos de dichos polímeros responden a las siguientes fórmulas generales (VIIa) a (VIIf):

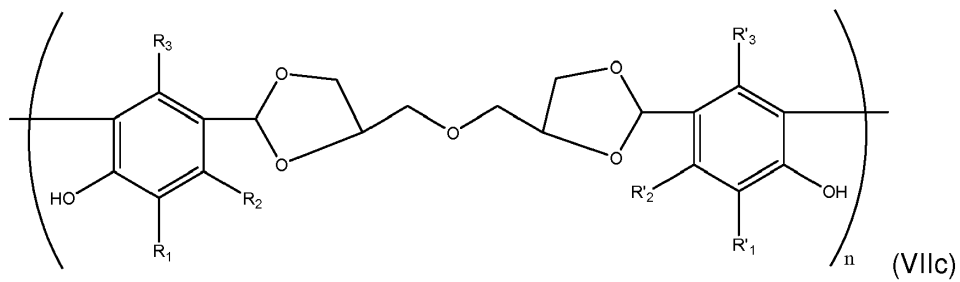


(VIIa)

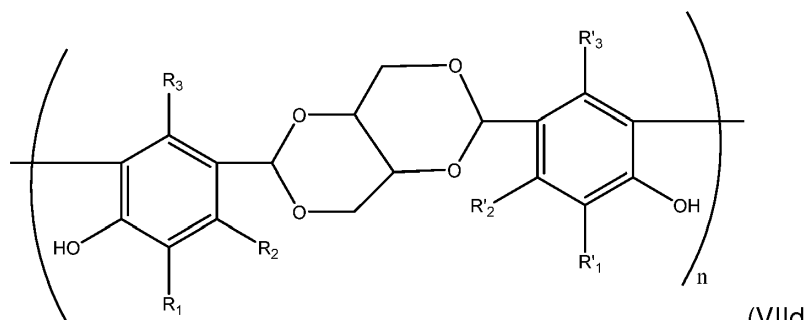
5



(VIIb)

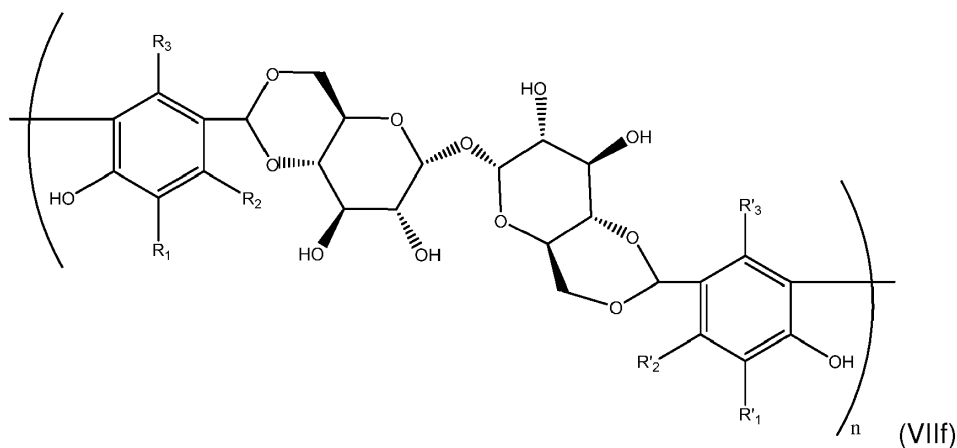
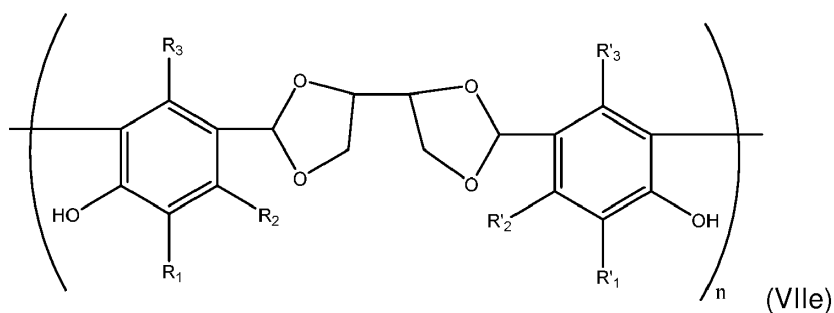


(VIIc)

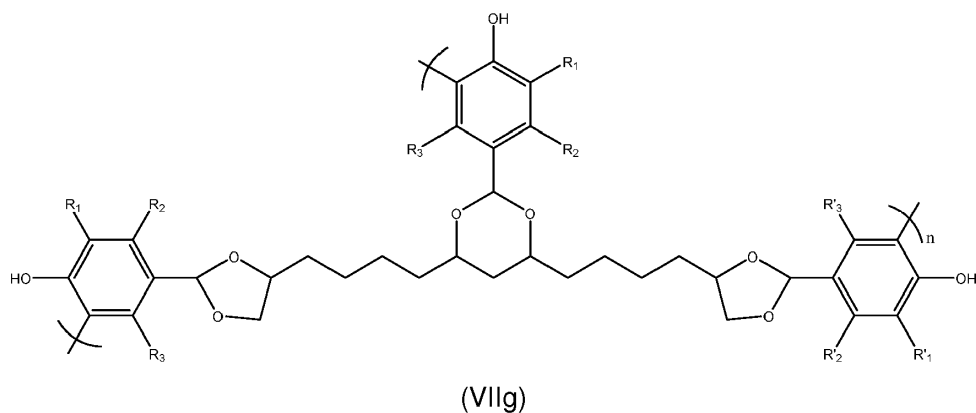


(VIIId)





Otro ejemplo de polímero de acuerdo con la presente invención responde a la siguiente fórmula (VIIg):



5 Además de por oligomerización catalizada por una enzima de tipo oxidasa, los polímeros fenólicos según la invención, por ejemplo, los polímeros que responden a las fórmulas generales (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId), (VIIe), (VIIf) y (VIIg) anteriores, se pueden obtener por cualquier otra vía de síntesis, cuya o cuyas etapas son clásicas para el experto en la técnica.

10 Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis de un polímero fenólico según la invención, que comprende una etapa de oligomerización de uno o varios macropolifenoles que responde cada uno de la anterior fórmula general (I), catalizada por una enzima de tipo oxidasa.

15 Dicho procedimiento, que se inscribe en el campo de las biotecnologías blancas, es ventajosamente sencillo y poco costoso de poner en práctica, en particular con respecto a los procedimientos químicos convencionales que necesitarían, para llegar al mismo resultado, numerosas reacciones de protección/desprotección de los grupos funcionales fenol reactivos del o de los macropolifenoles. Permite además en particular controlar el grado de polimerización del o de los macropolifenoles base, en particular mediante un control adecuado del tiempo de reacción y de la naturaleza y de la cantidad del codisolvente. Cuando el/los macropolifenoles son de origen ecológico, el procedimiento según la invención resulta además totalmente ventajoso desde un punto de vista ecológico.

20 Se puede usar cualquier enzima de la familia de las oxidasas para catalizar la reacción. Se puede aplicar en particular una peroxidasa, tal como la peroxidasa de rábano picante.

- En realizaciones preferidas de la invención, la enzima es una lacasa. Las lacasas son enzimas bien conocidas, que pertenecen a la clase de las oxidasas, y están presentes en plantas y hongos. Catalizan las oxidaciones de un electrón de sustratos ricos en electrones, tales como los sustratos fenólicos, usando oxígeno del aire como oxidante. Los radicales que resultan después pueden experimentar otras reacciones tales como dimerizaciones y polimerizaciones.
- Se pueden aplicar las lacasas de cualquier origen, tanto vegetal, como fúngico o animal, según la invención. Su principal interés es su simplicidad de uso, pudiéndose llevar a cabo la reacción en particular en reactor abierto, y la ausencia de cooxidantes peligrosos. Además pueden funcionar en grandes intervalos de temperatura y pH.
- No se adelantará aquí el mecanismo de reacción de acoplamiento oxidativo catalizado por la enzima que subyace en la obtención muy ventajosa de un producto de reacción único, que se caracteriza por un solo tipo de enlace entre los fragmentos monómeros base del polímero, que además deja libre los grupos funcionales hidroxilo de los núcleos fenólicos. Sin embargo, se puede suponer que la elección llevada a cabo por los autores de la presente invención de los grupos Y, Y', y si procede Y<sub>1</sub>, desconjugantes en posición *para* del hidroxilo en el ciclo fenólico, participa con los grupos particulares R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R'<sub>3</sub>, en la estabilización del radical formado por la oxidasa en la posición 5 del ciclo fenólico.
- La etapa de oligomerización se puede llevar a cabo a partir de un único monómero de fórmula general (I), o de una pluralidad de dichos monómeros, por ejemplo, de dos o tres macropolifenoles de fórmula general (I) diferentes. En este caso, los diferentes macropolifenoles se pueden introducir en el medio de reacción en cantidades equivalentes, o diferentes, en función del polímero fenólico previsto.
- En particular, la mezcla de los monómeros iniciales puede consistir en cualquier combinación de tipos de macropolifenoles, por ejemplo, dos o más macrobisfenoles, uno o varios macrobisfenoles y uno o varios macrotrisfenoles, etc.
- Por otra parte, cuando al menos uno de los monómeros de partida no es un macrobisfenol, sino por ejemplo un macrotrisfenol, se crean en la cadena de polímero puntos de reticulación entre diferentes fragmentos de macropolifenoles, formando así ventajosamente un polímero reticulado tridimensional de tipo resina fenólica.
- En realizaciones particulares de la invención, la etapa de oligomerización se lleva a cabo en disolución acuosa, y en al menos una de las siguientes condiciones:
- una temperatura comprendida entre 0 y 75°C, preferiblemente entre 20 y 60°C y preferiblemente a aproximadamente 40°C,
  - un pH comprendido entre 3 y 8.
- La disolución acuosa puede constar además de 0 a 80% en volumen de un disolvente orgánico. Se puede usar en especial una gran variedad de disolventes orgánicos, en particular, pero sin limitación, alcoholes, alcanos, éteres, disolventes aromáticos, aminas, etc.
- En otras realizaciones particulares de la invención, la etapa de oligomerización se lleva a cabo en un líquido iónico. Dicha característica resulta ser en particular muy ventajosa cuando uno o varios de los macropolifenoles de fórmula general (I), dirigidos a entrar en la constitución del polímero fenólico según la invención, son inestables en medio acuoso.
- Para este propósito se puede aplicar cualquier líquido iónico conocido por el experto en la técnica. A modo de ejemplos, se pueden citar los siguientes líquidos iónicos:
- [Emim] [EtSO<sub>4</sub>] (1-etil-3-metilimidazolio, sulfato de etilo),
  - [Emim] [EtSO<sub>4</sub>] (1-etil-3-metilimidazolio, sulfato de etilo),
  - [TMA] [TfO] (trifluorometanosulfonato de tetrametilamonio),
  - [C<sub>6</sub>mim] [AOT] = 1-hexil-3-metilimidazolio, 1,4-bis(2-etilhexoxi)-1,4-dioxo-butano-2-sulfonato (docusato)),
  - [3-butil-1-[(1R,2S,5R)-(-)-mentoximetil]imidazolio] [NTf<sub>2</sub>] (3-butil-1-[(1R,2S,5R)-(-)-mentoximetil]imidazolio, bis(trifluorometanosulfonil)imida),
  - [1-[(1R,2S,5R)-(-)-mentoximetil]-3-metilpiridinio] [NTf<sub>2</sub>] (1-[(1R,2S,5R)-(-)-mentoximetil]-3-metilpiridinio, bis(trifluorometanosulfonil)imida),
  - [heptil[(1R,2S,5R)-(-)-mentoximetil]dimetilamonio]-3-metilpiridinio] [NTf<sub>2</sub>] (heptil[(1R,2S,5R)-(-)-mentoximetil]dimetilamonio, bis(trifluorometanosulfonil)imida),
  - [decil[(1R,2S,5R)-(-)-mentoxi-metil]dimetilamonio] [NTf<sub>2</sub>] (decil[(1R,2S,5R)-(-)-mentoxi-metil]dimetilamonio,

bis(trifluorometanosulfonil)imida).

Preferiblemente, se aplica una cantidad mínima de lacasa de 2 unidades por milimol de macropolifenol, para obtener una tasa de conversión del macropolifenol superior o igual a 70%.

5 Según otro aspecto, la invención se refiere a una composición que consta de un polímero según la invención, en un vehículo seleccionado en función de la aplicación particular prevista, por ejemplo, en un vehículo aceptable en cosmética, o incluso en una matriz de polímero o material compuesto.

10 El polímero según la invención se puede incorporar en particular en diversas disoluciones, en particular alimentarias, emulsiones o cremas, como agente antioxidante/antirradicalario y/o antimicrobiano. Se puede incorporar además en matrices de polímeros o materiales compuestos, por ejemplo por extrusión reactiva o mediante una mezcladora interna, de modo que se confiera a estos últimos propiedades antioxidantes/antirradicalarias y/o plastificantes.

15 El polímero según la invención también se puede depositar, de forma covalente o no, sobre una superficie de polímero, material compuesto o metálica, con el fin de conferir a esta superficie propiedades antioxidantes/antirradicalarias y/o antimicrobianas. Así, la presente invención se refiere también a una pieza cuya superficie se revista de una capa formada por un polímero según la invención. Esta capa puede ser tanto continua como discontinua. El polímero según la invención se puede fijar en particular en la superficie de la pieza de forma covalente, en particular por injerto químico.

El polímero según la invención, obtenido en particular a partir de un macrobisfenol, presenta un potencial antioxidante elevado, que lo hace en particular totalmente adaptado para las aplicaciones en el campo de la cosmetología, del envasado alimentario, de la detoxificación, agroalimentación, etc.

20 Así, según la invención, este polímero se puede usar como agente antioxidante para inhibir la oxidación de una sustancia, poniendo en contacto el polímero con esta sustancia.

25 En particular, los autores de la presente invención han demostrado, por el ensayo bien conocido con el nombre de DPPH (de 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo) de medición de la actividad antioxidante/antirradicalaria de sustancias, que los polímeros lineales de acuerdo con la invención, de las respectivas fórmulas (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), presentan un poder antioxidante superior al del ácido ferúlico.

La presente invención se refiere también al uso de un polímero de acuerdo con la invención como agente plastificante.

El polímero según la invención tiene también aplicaciones como agente quelante, o incluso como agente antimicrobiano. Para esto, está en particular totalmente adaptado para aplicaciones de tratamiento de superficie.

30 Las características y ventajas de la invención aparecerán más claramente a la luz de los siguientes ejemplos de aplicación, proporcionados solo a modo de ilustración y no de ninguna manera limitantes de la invención, con apoyo de las figuras 1 a 14, en las que:

- la figura 1a muestra un cromatograma obtenido por cromatografía de exclusión por tamaños de un polímero B1 formado por un procedimiento de síntesis según la invención, con detección a 250 nm;

35 - la figura 1b muestra un cromatograma obtenido por cromatografía de exclusión por tamaños de un polímero P1 formado por un procedimiento de síntesis según la invención, con detección a 250 nm;

- la figura 1c muestra un cromatograma obtenido por cromatografía de exclusión por tamaños de un polímero G1 formado por un procedimiento de síntesis según la invención, con detección a 250 nm;

40 - la figura 2a muestra un espectro de RMN <sup>13</sup>C de un polímero B1 formado por un procedimiento de síntesis según la invención;

- la figura 2b muestra un espectro de RMN <sup>13</sup>C de un polímero P1 formado por un procedimiento de síntesis según la invención;

- la figura 2c muestra un espectro de RMN <sup>13</sup>C de un polímero G1 formado por un procedimiento de síntesis según la invención;

45 - la figura 2d muestra un espectro de RMN <sup>13</sup>C de un polímero I1 formado por un procedimiento de síntesis según la invención;

- la figura 2e muestra los desplazamientos químicos en RMN <sup>13</sup>C, en ppm, previstos por simulación mediante el

programa informático ChemBiodrawUltra 13.0.2®, para diferentes tipos de enlaces entre restos fenólicos;

- la figura 3 muestra los resultados obtenidos por análisis MALDI-TOF de un polímero B1 formado por un procedimiento de síntesis según la invención;

5 - la figura 4 muestra la evolución de la tasa de conversión del monómero PDF en polímero lineal por un procedimiento de síntesis según la invención, en función del % de codisolvente acetato de etilo en la disolución acuosa de reacción,

- la figura 5 muestra la evolución de la tasa de conversión del monómero PDF en polímero lineal por un procedimiento de síntesis según la invención, en función del pH de la disolución acuosa de reacción, con acetato de etilo como codisolvente;

10 - la figura 6 muestra la evolución de la tasa de conversión del monómero PDF en polímero lineal por un procedimiento de síntesis según la invención, en función de la naturaleza del codisolvente en la disolución acuosa de reacción, siendo el % de codisolvente en esta última de 30% (v/v);

15 - la figura 7 muestra una gráfica que representa, en función de la duración de la reacción, la tasa de conversión del monómero BDF y la masa molecular media en número (Mn) del polímero lineal obtenido por un procedimiento de síntesis según la invención;

- la figura 8 muestra los espectros obtenidos por cromatografía de exclusión por tamaños de los polímeros lineales formados a partir del monómero BDF por procedimientos de síntesis según la invención, usando diferentes concentraciones de monómero en el medio de reacción;

20 - la figura 9 muestra una gráfica que representa, en función de la temperatura aplicada, la tasa de conversión del monómero GDF y las masas moleculares medias en número (Mn) de los polímeros lineales obtenidos por procedimientos de síntesis según la invención que aplican, como codisolvente, respectivamente acetona y etanol (EtOH);

25 - la figura 10 muestra una gráfica que representa, en función de la temperatura aplicada, la tasa de conversión del monómero IDF y las masas moleculares en número (Mn) de los polímeros lineales obtenidos por procedimientos de síntesis según la invención que usan como codisolvente respectivamente acetona y etanol (EtOH);

- la figura 11 muestra una gráfica que representa, en función de la carga de lacasa usada, para cada uno de los respectivos monómeros GDF e IDF, la tasa de conversión y la masa molecular media en número (Mn) del polímero lineal obtenido por un procedimiento de síntesis según la invención;

30 - la figura 12 muestra una gráfica que representa, para macrobisfenoles que responden a la fórmula (I), llamados respectivamente IDF, GDF, BDF y PDF, el % de actividad antagonista de la actividad del estradiol (E2) en 10 nM, en función de la concentración de macrobisfenol;

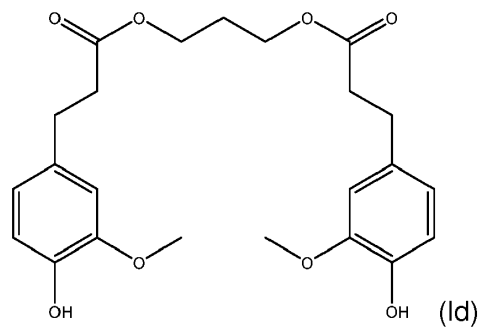
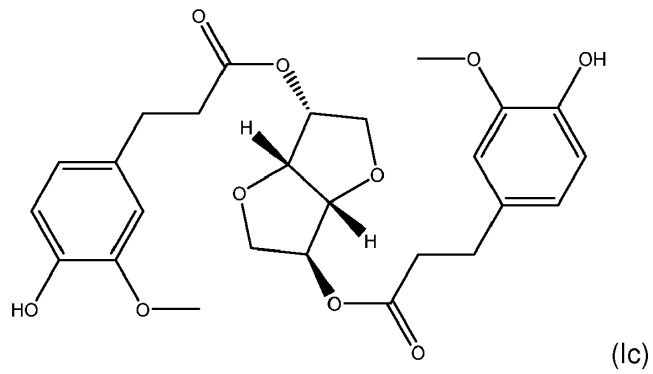
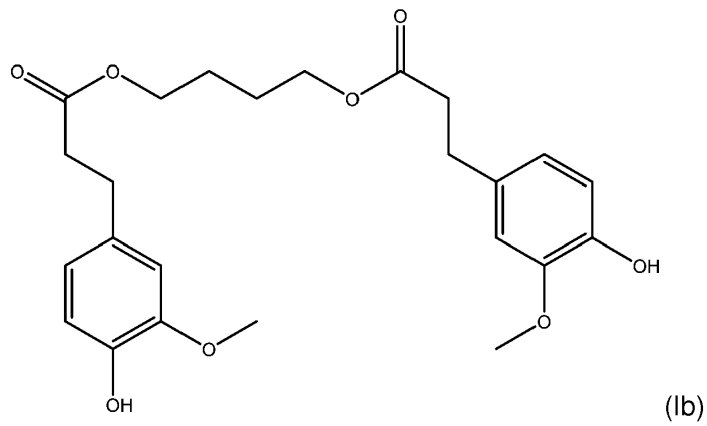
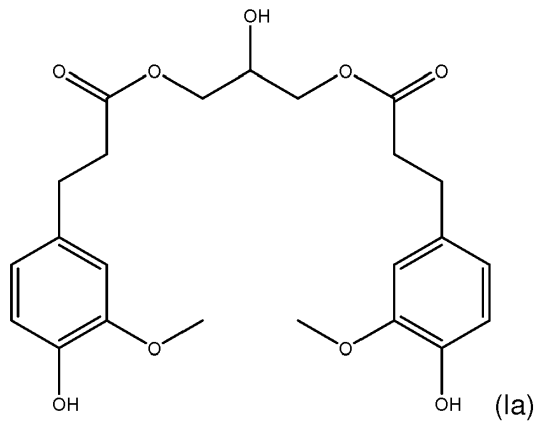
- la figura 13 muestra un espectro de RMN <sup>13</sup>C de un polímero formado por un procedimiento de síntesis según la invención, a partir de macropolifenoles BDF e IDF;

- y la figura 14 muestra un espectro de RMN 2D (correlación <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C) del polímero de la figura 13.

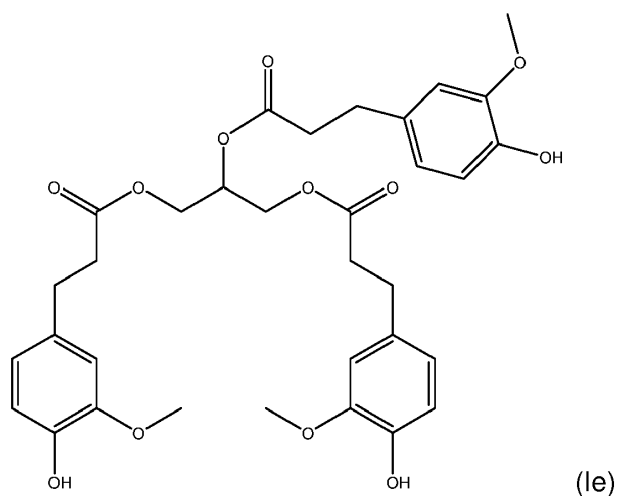
35 A/ Síntesis de polímeros fenólicos

A.1/ Monómeros de macrobisfenoles

Los siguientes monómeros (Ia) (glicerol-3-di(dihidroferulato), llamado GDF), (Ib) (butano-1,4-di(dihidroferulato), llamado BDF), (Ic) (isosorbida-2,5-(dihidroferulato), llamado IDF) y (Id) (propano-1,3-di(dihidroferulato), llamado PDF), se usan para la síntesis de polímeros fenólicos según la invención:



- 5 El siguiente macrotrifenol de fórmula general (1e) también se emplea como monómero para la síntesis de polímeros fenólicos según la invención:



Estos monómeros se preparan según el procedimiento descrito en la publicación de Pion et al., 2013, mediante una lipasa B, a partir de ácido ferúlico y polioles.

#### A.2/ Protocolo de síntesis de polímeros

- 5 Los polímeros se sintetizan por oligomerización de los anteriores monómeros, mediante una lacasa, que forma un radical en cada núcleo de fenol, permitiendo así la oligomerización por acoplamiento de "radical-radical".

El modo de operación general es el siguiente.

- 10 Se pesa el macrobisfenol o macrotrisfenol en un matraz, después se disuelve en el codisolvente elegido antes de añadirle agua, opcionalmente tamponada para obtener el pH deseado, y después la lacasa *Trametes versicolor*, en una carga elegida disuelta en agua, opcionalmente tamponada para obtener el pH deseado. El medio se agita enérgicamente de modo magnético durante el tiempo seleccionado, a la temperatura seleccionada y al aire libre o en atmósfera de oxígeno.

- 15 Cuando hay presente un sólido al final de la reacción, se recupera y después se seca. De lo contrario, el medio de reacción se recoge en un volumen de diclorometano o acetato de etilo, igual a 3 veces el volumen de reacción, para extraer los compuestos orgánicos, es decir el polímero formado y, si procede, el macrobisfenol o el macrotrisfenol que no hayan reaccionado. La fase orgánica así obtenida se seca en presencia de sulfato de magnesio anhidro ( $MgSO_4$ ), se filtra y se concentra a vacío.

- 20 Se obtienen así, en función del monómero de partida, los respectivos polímeros (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd) descritos antes, de esta forma, a partir del macrotrisfenol de fórmula (Ie), un polímero ramificado que consta exclusivamente de enlaces de tipo biarilo 5-5 entre los fragmentos de macrotrisfenol base.

Se han llevado a cabo así diferentes experimentos para cada monómero con diferentes combinaciones de las siguientes condiciones de reacción:

- 25 - codisolvente seleccionado de: metanol, etanol, isopropanol, terc-butanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, hexano, heptano, diclorometano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, acetona, 4-metil-2-pentanona, acetato de etilo (AcOEt), éter dietílico, 1,2-dimetiléter, succinato de dietilo, dimetilformamida, cloroformo, piridina, benceno, o-diclorobenceno o acetonitrilo;

- disolución acuosa, por ejemplo, de agua Milli-Q®, pura o tamponada con un tampón seleccionado entre tampones de fosfato y tampones de acetato de sodio, para un pH comprendido entre 2 y 7, más precisamente de 2,3; 2,9; 3,7; 3,9; 4,2 o 5,6;

- 30 - % de codisolvente en la disolución acuosa comprendido entre 0 y 100% en volumen, más en particular de 0, 20, 25, 29, 30, 40, 45, 60, 80 o 100% (v/v);

- concentración de macrobisfenol en la disolución comprendida entre 3 y 50 g/l, más en particular igual a 3,2; 6,4; 6,5; 13; 16,6; 20; 25; 27; 33; 33,33; 43; 45 o 50 g/l;

- 35 - carga de lacasa comprendida entre 2 y 1000 unidades por milimol de macrobisfenol, más en particular igual a 2, 10, 50, 100, 200 o 1000 u/mmol,

- temperatura comprendida entre 0 y 80°C, más en particular igual a 5, 20, 40, 50, 60 u 80°C,

- duración comprendida entre 8 y 120 h, más en particular igual a 8, 18, 24, 48, 72, 96 o 120 h.

A modo de ejemplos particulares, los siguientes polímeros se forman en las condiciones indicadas en la siguiente tabla 1.

5 Tabla 1 - Condiciones de reacción de obtención de polímeros según la invención

Polímero	Monómero	Disolvente (% v/v)	pH	Concentración en monómero (g/l)	Lacasa (u/mmol)	Temp. (°C)	Duración (h)
P1	PDF	EtOH (30)	-	20	100	40	120
B1	BDF	Acetona (45)	4,2	6,5	1000	20	120
G1	GDF	Acetona (25)	4,2	25	10	40	96
PDF 1000	PDF	AcOEt (40)	3,7	33,33	50	20	72
PDF 1500	PDF	AcOEt (20)	3,7	33,33	50	20	72

### A.3/ Análisis de los productos obtenidos en función de parámetros operativos

10 Para cada experimento, se lleva a cabo un análisis de cromatografía de exclusión por tamaños (HPSEC) con el fin de determinar la tasa de conversión, la curva de distribución de masas moleculares y evaluar las masas moleculares medias de los productos obtenidos, mediante un dispositivo que consta de una bomba Gilson 305, un inyector UltiMate® 3000 ACC de Dionex, una columna PLgel 5 µm 100, 600 x 7,5 mm y un detector de UV PDA 3000 de Dionex.

El vector usado es el tetrahidrofurano con un caudal de 1 ml/min, y la detección se lleva a cabo a 250 nm.

El calibrado del dispositivo de análisis se lleva a cabo mediante patrones de Igepal®.

15 A modo de ejemplo, los espectros obtenidos para los polímeros de acuerdo con la presente invención B1 formado a partir del monómero BDF, P1 formado a partir del monómero PDF y G1 formado a partir del monómero GDF, como se ha indicado antes, se muestran respectivamente en las figuras 1a, 1b, 1c. Para cada polímero de acuerdo con la invención, se observa una conversión del monómero casi total, una buena dispersidad de la señal de HPSEC y un grado de polimerización relativamente alto. Cada uno de los polímeros según la invención es muy mayoritario en la mezcla correspondiente obtenida.

20 Se han realizado igualmente los espectros de RMN <sup>13</sup>C de estos polímeros de acuerdo con la invención (DMSO-d<sub>6</sub> o CDCl<sub>3</sub>), y se muestran respectivamente en las figuras 2a, 2b y 2c para los polímeros B1, P1 y G1.

Se ha realizado igualmente un espectro de RMN <sup>13</sup>C para un polímero, llamado I1, obtenido de acuerdo con la invención con el macrobisfenol IDF como monómero. Este espectro se muestra en la figura 2d.

25 El conjunto de estos espectros se ha comparado con los desplazamientos químicos previstos por simulación mediante el programa informático ChemBiodrawUltra 13.0.2®, para diferentes tipos de enlaces entre los motivos fenólicos, que se muestran en la figura 2e. Esta comparación demuestra claramente que los enlaces en los polímeros B1, P1 y G1 son del tipo biarilo 5-5. En efecto, no se encuentra en los espectros de estos polímeros ningún pico característico de un enlace 1-5 a 181,2 ppm, y ningún pico característico de un enlace 4-O-5 a 106,2 ppm.

30 Además, se han llevado a cabo análisis MALDI-TOF de los polímeros de acuerdo con la invención B1, P1 y G1. El resultado obtenido para el polímero B1 se muestra en la figura 3. Se observa para este polímero un encadenamiento regular y un grado de polimerización máximo igual a 8. Este resultado es representativo del obtenido para los polímeros P y G1, así como para todos los polímeros obtenidos por un procedimiento de síntesis de acuerdo con la invención.

35 El conjunto de espectros obtenidos muestra que para todas las combinaciones de parámetros operativos, se obtiene muy mayoritariamente un polímero lineal y homogéneo, caracterizado por un solo tipo de enlace biarilo 5-5 entre los monómeros macrobisfenoles.

40 A partir de los espectros obtenidos, se ha estudiado la influencia de diferentes parámetros operativos en el polímero formado.

#### Influencia del disolvente

Se ha evaluado la tasa de conversión del monómero base en polímero de acuerdo con la invención para el monómero PDF, haciendo variar respectivamente el % de codisolvente, el pH del medio de reacción y la naturaleza

del codisolvente.

Los resultados se muestran respectivamente en la figura 4 (variación del % de codisolvente, siendo las condiciones operativas las siguientes: codisolvente AcOEt, temperatura 20°C, pH 3,7, concentración de monómero 1 g/30 ml), la figura 5 (variación del pH, siendo las condiciones operativas las siguientes: codisolvente AcOEt al 30% en v/v, temperatura 20°C) y la figura 6 (variación de la naturaleza del codisolvente, siendo las condiciones operativas las siguientes: 30% en v/v de codisolvente, temperatura 20°C, pH 3,7, duración indicada en la gráfica después del nombre del codisolvente). Estos resultados son representativos de los obtenidos para todos los otros monómeros de partida y todas las combinaciones de condiciones operativas. Demuestran que el procedimiento de oligomerización catalizado por la lacasa se puede llevar a cabo ventajosamente con una gran variedad de disolventes, en una gran variedad de pH y tanto en medio estrictamente acuoso como en medio mixto de agua/codisolvente, y hasta proporciones elevadas de codisolvente.

Influencia de la duración de la reacción

La influencia de la duración de la reacción se ha evaluado a partir del monómero BDF, en las siguientes condiciones operativas: temperatura de 20°C, carga de lacasa de 50 u/mmol, pH de 4,2, codisolvente acetona al 60% (v/v), concentración inicial de monómero de 6,4 g/l. Se han ensayado duraciones de reacción comprendidas entre 8 y 120 h.

Los resultados obtenidos, en términos de tasa de conversión del monómero y de masa molecular media en número, en función de la duración de la reacción, se muestran en la figura 7. Se observa que la tasa de conversión máxima se alcanza muy rápidamente en el transcurso de la reacción, mientras que la masa molecular en número aumenta de forma continua con la duración de la reacción. Esto demuestra que la dimerización del monómero BDF es rápida, tardando un poco más de tiempo en realizarse la oligomerización. Por lo tanto, el control del tiempo de reacción permite controlar el grado de polimerización.

Estos resultados son representativos de los obtenidos para todos los otros monómeros de partida y todas las combinaciones de condiciones operativas.

Influencia de la dilución

La influencia de la dilución del monómero en el medio de reacción se ha analizado para el monómero BDF, en las siguientes condiciones operativas: temperatura de 20°C, carga de lacasa de 50 u/mmol, pH de 4,2, codisolvente acetona al 60% (v/v), duración de la reacción de 5 días. Se han ensayado las concentraciones iniciales de monómero de 3,2, 6,4 y 12,8 g/l.

Para cada una de las reacciones, los espectros obtenidos por cromatografía de exclusión por tamaños se muestran en la figura 8. Se observa que la dilución tiene una influencia despreciable en el producto de reacción obtenido. Estos resultados son representativos de los obtenidos para todos los otros monómeros de partida y todas las combinaciones de condiciones operativas.

Influencia de la temperatura

La influencia de la temperatura se ha analizado a partir de los monómeros respectivamente GDF e IDF, en las siguientes condiciones operativas: concentración de monómero de 28 g/l, carga de lacasa de 50 u/mmol, pH de 4,2, codisolvente acetona o etanol (EtOH) al 30% (v/v), duración de la reacción de 5 días. Se han ensayado temperaturas comprendidas entre 20 y 80°C.

Los resultados obtenidos, en términos de tasa de conversión del monómero y de masa molecular media en número (Mn), en función de la temperatura y para cada monómero y cada disolvente, se muestran en la figura 9 para el monómero GDF y en la figura 10 para el monómero IDF. Se observa que la reacción de polimerización se produce para temperaturas hasta aproximadamente 75°C, con un intervalo óptimo de temperatura comprendido entre 20 y 60°C, y un valor óptimo de aproximadamente 40°C.

Estos resultados son representativos de los obtenidos para todos los otros monómeros de partida y todas las combinaciones de condiciones operativas.

Influencia de la carga de lacasa

La influencia de la temperatura se ha analizado a partir de los monómeros respectivamente GDF e IDF, en las siguientes condiciones operativas: concentración de monómero de 28 g/l, pH de 4,2, codisolvente acetona al 30% (v/v), duración de la reacción de 5 días, temperatura de 20°C. Se han ensayado cargas de lacasa comprendidas entre 0 y 1100 u/mmol.

Los resultados obtenidos, en términos de tasa de conversión del monómero y de masa molecular media en número



(Mn), en función de la carga de lacasa y para cada monómero, se muestran en la figura 11. Se observa que la población de picos de alto peso molecular aumenta rápidamente con la carga de enzima, al menos para el IDF. La cantidad mínima de lacasa necesaria para una tasa de conversión superior o igual a 70% es de 2 u/mmol de monómero macrobisfenol.

- 5 Estos resultados son representativos de los obtenidos para todos los demás monómeros de partida y todas las combinaciones de condiciones operativas.

#### A.4/ Síntesis de un copolímero de acuerdo con la invención a partir de macrobisfenoles

Se ha preparado un copolímero de acuerdo con la invención a partir de los macrobisfenoles BDF e IDF según el siguiente modo operativo.

- 10 Los macrobisfenoles BDF (0,5 g) e IDF (0,5 g) se pesan en un matraz y después se disuelven en 20 ml de acetonitrilo antes de añadirle agua milli-Q®, y después la lacasa de *Trametes versicolor* (15,6 mg; 100 u/mmol<sub>sustrato</sub>) disuelta en agua, siendo la relación en volumen final de codisolvente/agua milli-Q® 3/7. El medio se agita enérgicamente de modo magnético durante 24 horas, a temperatura ambiente y al aire libre. Después de 24 horas, se ha formado un aceite amarillo en el fondo del matraz.

- 15 El medio de reacción se recoge en un volumen de diclorometano o acetato de etilo, igual a 3 veces el volumen de reacción, para extraer los compuestos orgánicos (oligómeros formados y reactivos de partida que no hayan reaccionado). La fase orgánica así obtenida se seca en presencia de sulfato de magnesio anhidro (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra a vacío. Se obtiene un sólido de color beige.

- 20 Se ha llevado a cabo el espectro de RMN <sup>13</sup>C del copolímero así obtenido (DMSO-d<sub>6</sub> o CDCl<sub>3</sub>), y se muestra en la figura 13. Se observa un pico a 124,47 ppm, indicado por una flecha en la figura, característico de los enlaces de biarilo 5-5.

- 25 Se ha llevado a cabo también un análisis por espectrometría de RMN de dos dimensiones (correlación <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C). El espectro obtenido se muestra en la figura 14. Es característico de los polímeros fenólicos cuyos enlaces biarilo son únicamente de tipo 5-5. Se observa en particular, en el recuadro, las dos señales representativas de los dos CH fenólicos de ciclos aromáticos que forman los enlaces biarilo 5-5 (que corresponden al motivo de repetición 5-5 mostrado en la figura 2e).

Estos resultados de análisis confirman la formación de un copolímero de enlaces biarilo exclusivamente 5-5.

#### A.5/ Síntesis de un copolímero de acuerdo con la invención a partir de un macrobisfenol y un macrotrisfenol

- 30 Se ha preparado un copolímero de acuerdo con la invención a partir del macrobisfenol PDF y del macrotrisfenol GTF según el siguiente modo operativo.

- 35 El macrobisfenol PDF (0,5 g) y el macrotrisfenol GTF (0,5 g) se pesan en un matraz y después se disuelven en 10 ml de acetonitrilo antes de añadirle agua milli-Q®, y después la lacasa de *Trametes versicolor* (15,6 mg; 100 u/mmol<sub>sustrato</sub>) disuelta en agua, siendo la relación en volumen final de codisolvente/agua milli-Q® 3/7. El medio se agita enérgicamente de modo magnético durante 24 horas, a temperatura ambiente y al aire libre. Después de 24 horas, el medio de reacción se ha vuelto marrón oscuro.

El medio de reacción se recoge en un volumen de diclorometano o acetato de etilo, igual a 3 veces el volumen de reacción, para extraer los compuestos orgánicos (oligómeros formados y reactivos de partida que no hayan reaccionado). La fase orgánica así obtenida se seca en presencia de sulfato de magnesio anhidro (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra a vacío. Se obtiene un sólido marrón.

- 40 B/ Análisis del poder antioxidante de los polímeros fenólicos

El poder antioxidante de los polímeros fenólicos de acuerdo con la invención PDF 1000 y PDF 1500, se ha evaluado por el ensayo de DPPH, según el protocolo descrito en la publicación de Brand-Williams et al., 1995 (*Food Sci. Technol-Leb*, 28, 25).

- 45 A modo de ejemplos comparativos, se ha ensayado el poder antioxidante del ácido ferúlico y el de compuestos bien conocidos por su poder antioxidante: butilhidroxilanisol (BHA), butilhidroxiltolueno (BHT), ácido gálico y ácido gentísico, en condiciones equivalentes.

- 50 Para cada sustancia a analizar, se han ensayado concentraciones entre 0,12 y 0,00125 x10<sup>-3</sup> mol/l, en etanol (77 µl) como disolvente, en presencia de 3 ml de una disolución en etanol de DPPH (es decir, una concentración de DPPH de 6x10<sup>-5</sup> mol/l). Para cada muestra se ha medido la absorbancia en función del tiempo, y se ha calculado el % de DPPH que queda en disolución.

Los resultados obtenidos, después de 435 min de reacción, es decir hasta obtener un valor estable que corresponde a una meseta, se muestran en la siguiente tabla 2.

Tabla 2 - Valores obtenidos para un ensayo de DPPH para los polímeros fenólicos de acuerdo con la invención

Polímero	Concentración ( $\times 10^{-3}$ mol/l)	Absorbancia óptica del DPPH	% de DPPH que queda
PDF 1000	0,03	0,5	13,88
	0,01	0,16	22,71
	0,005	0,083	46,53
	0,0025	0,042	70,19
	0,00125	0,021	85,33
PDF 1500	0,03	0,5	13,56
	0,01	0,16	16,88
	0,005	0,083	33,28
	0,0025	0,042	59,46
	0,00125	0,021	80,44

- 5 Se deduce de los datos obtenidos la concentración de cada compuesto que permite disminuir en 50% la cantidad inicial de DPPH (EC50). Esta concentración se indica en la siguiente tabla 3.

Tabla 3 - Concentraciones EC50 medidas por un ensayo de DPPH

Compuesto	PDF 1000	PDF 1500	Ácido ferúlico	BHA	BHT	Ácido gálico	Ácido gentísico
EC50	0,0865	0,069	0,38	0,24	0,24	0,08	0,09

- 10 Estos resultados muestran claramente que los compuestos polímeros fenólicos de acuerdo con la invención PDF 1000 y PDF 1500 presentan un poder antioxidante superior no solo al del ácido ferúlico, sino también al de los antioxidantes usados normalmente que son el BHA, BHT, ácido gálico y ácido gentísico.

#### C/ Ensayo de toxicidad de polímeros fenólicos

- 15 Se ha llevado a cabo un ensayo de toxicidad frente a receptores de estrógenos para los macrobisfenoles IDF, PDF, GDF y BDF, según el método expuesto en la publicación de Molina-Molina et al., 2008 (*Toxicol. Appl. Pharmacol.*, doi:10.1016/j.taap.2008.07.017), en la línea celular HELN-ER $\alpha$ , descrita en la publicación Escande et al., 2006 (*Biochemical Pharmacology*, 71, 1459-1469).

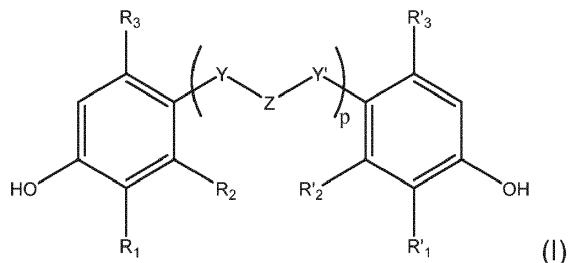
- 20 Los resultados obtenidos, expresados en % de actividad antagonista de la actividad del estradiol (E2) con 10 nM, en función de la concentración de monómero, se muestran en la figura 12. Se observa que los macrobisfenoles IDF, PDF, GDF y BDF interaccionan muy poco con los receptores de estrógenos. En comparación, el mismo experimento llevado a cabo para el bisfenol A disponible en el comercio, muestra que este último presenta un porcentaje de actividad, con  $10^{-6}$  M, de 45%, y, con  $10^{-5}$  M, de 60%. Por lo tanto, los macrobisfenoles IDF, PDF, GDF y BDF presentan una acción mucho menor que el bisfenol A, frente a los receptores de estrógenos.

Se puede deducir razonablemente que es lo mismo para los polímeros de acuerdo con la invención, en los cuales estos macrobisfenoles constituyen los monómeros base.

25

**REIVINDICACIONES**

1. Polímero fenólico que se puede obtener por oligomerización catalizada por una enzima de tipo oxidasa, de uno o varios macropolifenoles que responden cada uno a la fórmula general (I):



5 en la que:

p representa un número entero comprendido entre 1 y 30,

R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R'<sub>3</sub>, iguales o diferentes, representa cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un átomo de flúor, un grupo alquilo, bencilo, Xalquilo, si procede sustituido, Xbencilo, si procede sustituido, Xacilo, B(OR')<sub>2</sub>, NHR', NO<sub>2</sub>, SR'O o SO<sub>2</sub>R',

10 donde X representa N, O, S o P

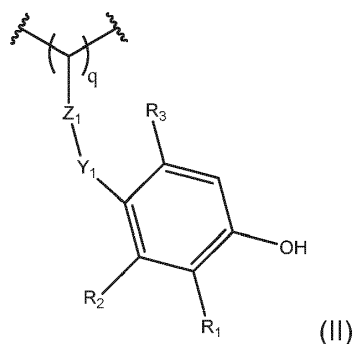
y R' representa un grupo alquilo o un grupo arilo,

R<sub>1</sub> y R'<sub>1</sub> no representan un átomo de hidrógeno,

Y e Y', iguales o diferentes, representan cada uno:

15 o, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo desconjugante que no consta ni de núcleo epóxido, ni núcleo aziridina, ni grupo fenol que no esté sustituido en todos sus átomos de carbono,

o, un grupo que responde a la fórmula (II):



en la que:

q representa un número entero comprendido entre 1 y 8,

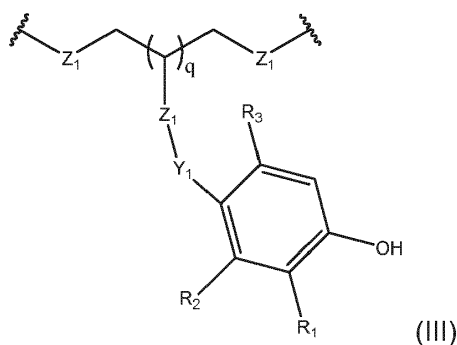
20 Y<sub>1</sub> representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo desconjugante que no consta ni de núcleo epóxido, ni núcleo aziridina, ni grupo fenol que no esté sustituido en todos sus átomos de carbono,

y Z<sub>1</sub> representa un heteroátomo o un grupo espaciador que no consta ni de núcleo epóxido, ni núcleo aziridina, ni grupo fenol que no esté sustituido en todos sus átomos de carbono, ni grupo alquenoilo, ni grupo alquinilo,

y Z representa:

25 o, un heteroátomo o un grupo espaciador que no consta ni de núcleo epóxido, ni núcleo aziridina, ni grupo fenol que no esté sustituido en todos sus átomos de carbono, ni grupo alquenoilo, ni grupo alquinilo,

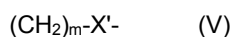
o, un grupo que responde a la fórmula (III):



en la que q representa un número entero comprendido entre 1 y 8,

siendo los enlaces entre los fragmentos de macropolifenol de fórmula general (I) en dicho polímero, exclusivamente enlaces biarilo 5-5.

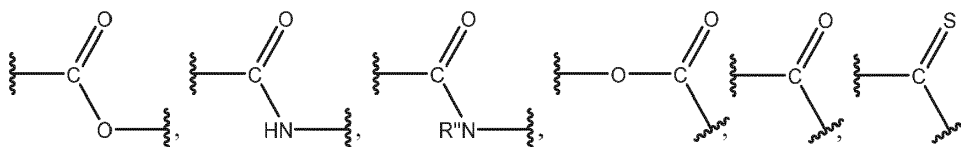
- 5 2. Polímero según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> y/o R'<sub>1</sub> representa(n) un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que consta de 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo OR<sub>4</sub>, donde R<sub>4</sub> representa un radical hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que consta de 1 a 5 átomos de carbono.
3. Polímero según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R'<sub>2</sub> y/o R'<sub>3</sub> representa(n) un átomo de hidrógeno.
- 10 4. Polímero según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Y y/o Y' representa(n) un grupo de fórmula general (V):



en la que:

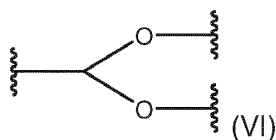
m está comprendido entre 1 y 5,

- 15 y X' representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o un grupo seleccionado entre los grupos:



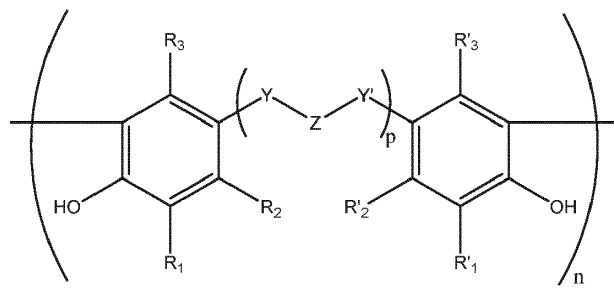
NR'', NH o SO<sub>2</sub>, donde R'' representa un grupo alquilo o un grupo arilo.

5. Polímero según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Y e Y', y si procede Y<sub>1</sub>, representa cada uno un grupo de fórmula general (VI):



- 20 6. Polímero según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Z representa un grupo hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, si procede sustituido, que consta de 1 a 6 átomos de carbono, que puede constar de uno o varios heteroátomos, o un grupo hidrocarbonado cíclico saturado, si procede sustituido, que consta de 1 a 6 átomos de carbono, que puede constar de un solo ciclo o varios ciclos condensados, y que puede constar de uno o varios heteroátomos.

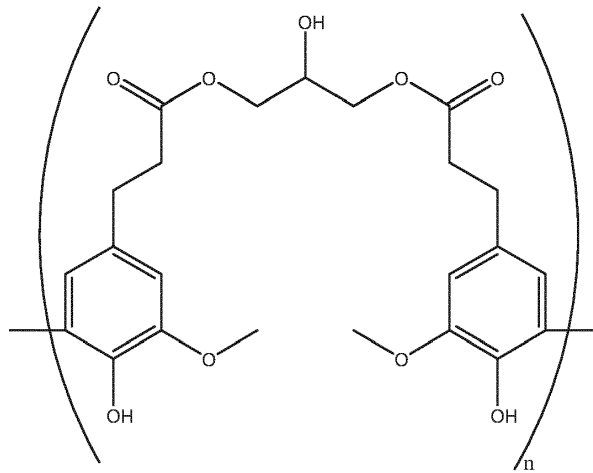
- 25 7. Polímero según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que responde a la fórmula general (IV):



(IV)

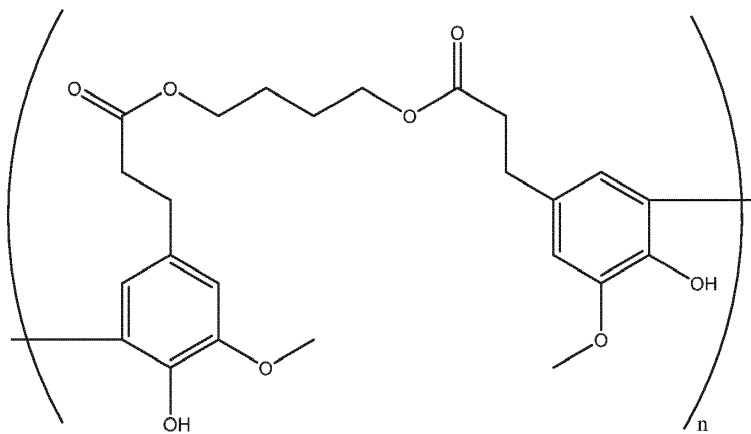
en la que n representa un número entero comprendido entre 2 y 100.

8. Polímero según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que responde a una de las fórmulas (IVa), (IVb), (IVc) o (IVd):

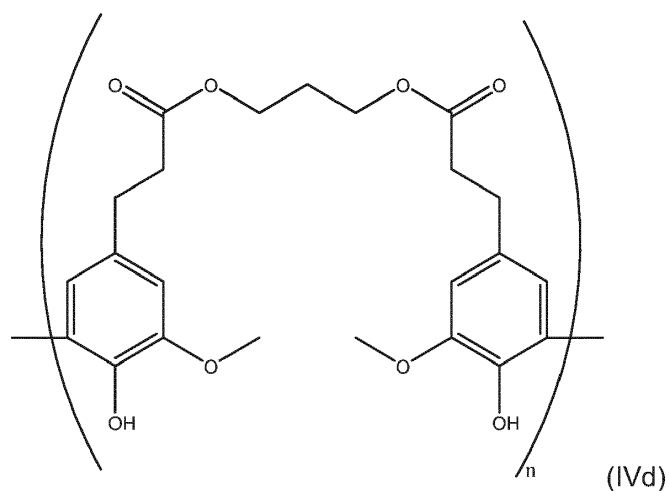
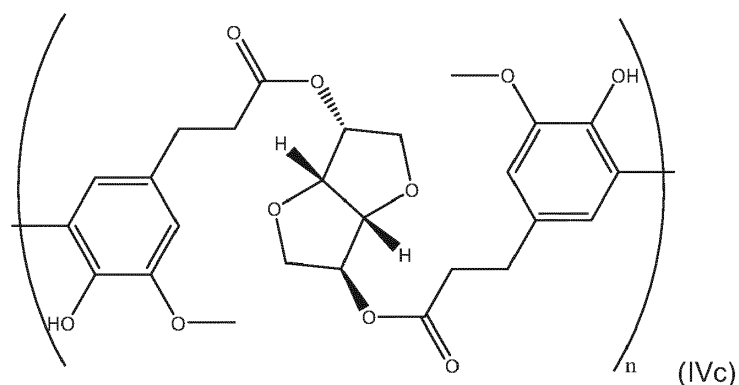


(IVa)

5

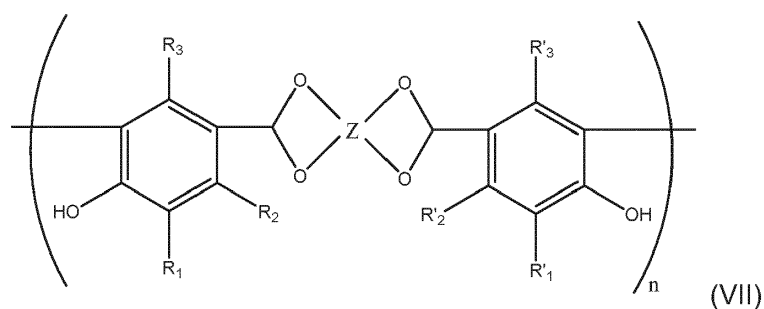


(IVb)



donde n representa un número entero comprendido entre 2 y 100.

9. Polímero según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que responde a la fórmula general (VII):



5

en la que n representa un número entero comprendido entre 2 y 100.

10. Procedimiento de síntesis de un polímero fenólico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que comprende una etapa de oligomerización de uno o varios macropolifenoles que responde cada uno a la fórmula general (I), catalizada por una enzima de tipo oxidasa.

10 11. Procedimiento según la reivindicación 10, según el cual dicha enzima es una lacasa.

12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, según el cual dicha etapa de oligomerización se lleva a cabo en disolución acuosa, en al menos una de las siguientes condiciones:

- a temperatura comprendida entre 0 y 75°C,

- a pH comprendido entre 3 y 8,

15 - constando dicha disolución acuosa de 0 a 80% (v/v) de un disolvente orgánico.

13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, según el cual dicha etapa de oligomerización se lleva a cabo en un líquido iónico.

14. Composición que comprende un polímero fenólico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
  15. Pieza cuya superficie se revista de una capa formada por un polímero según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
  16. Uso de un polímero según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, como agente antioxidante, agente quelante, agente antimicrobiano y/o agente plastificante.
- 5

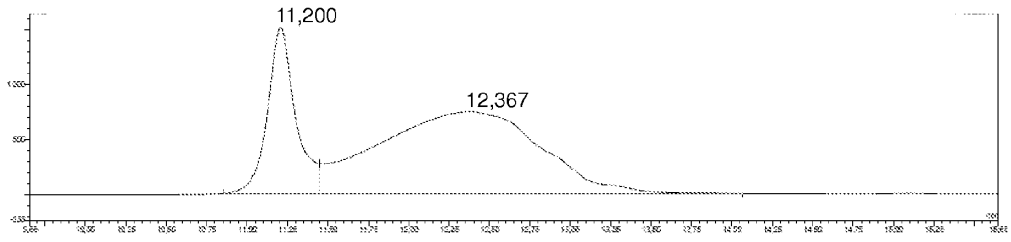


FIG 1a

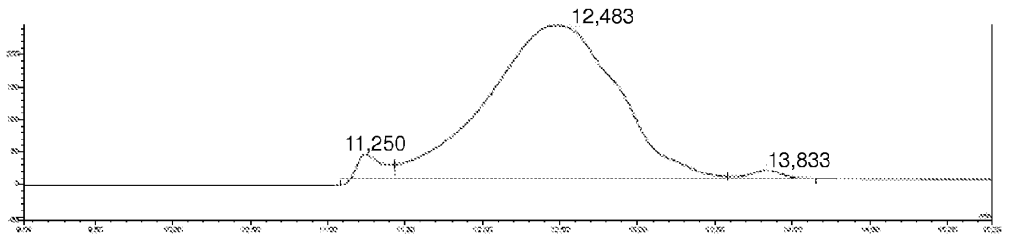


FIG 1b

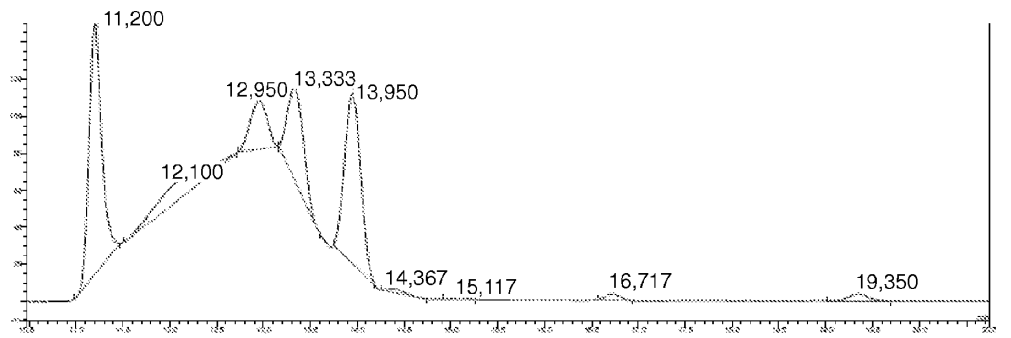


FIG 1c

FIG 2a

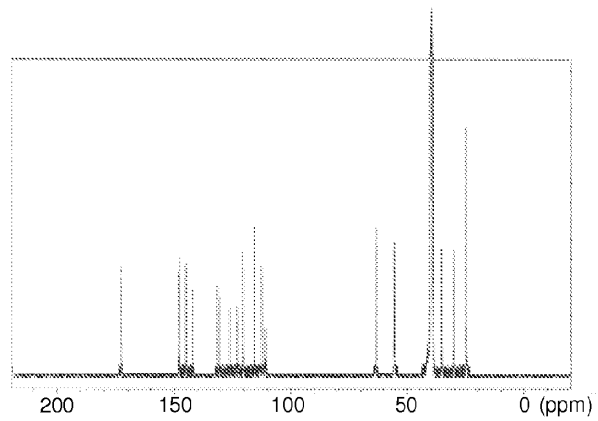




FIG 2b

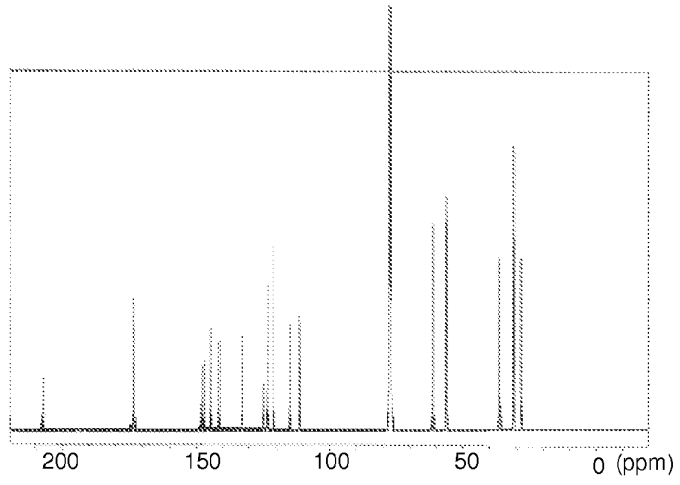


FIG 2c

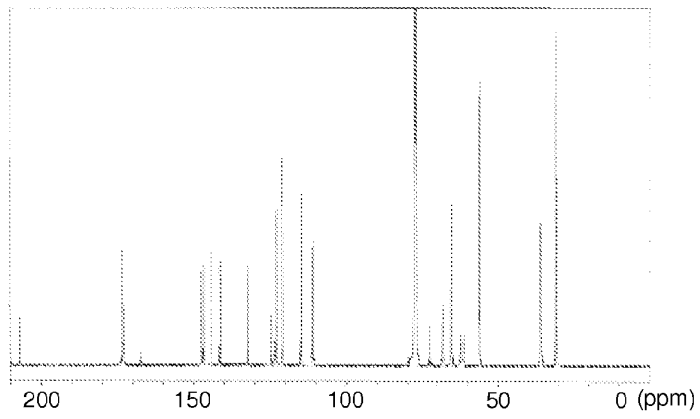
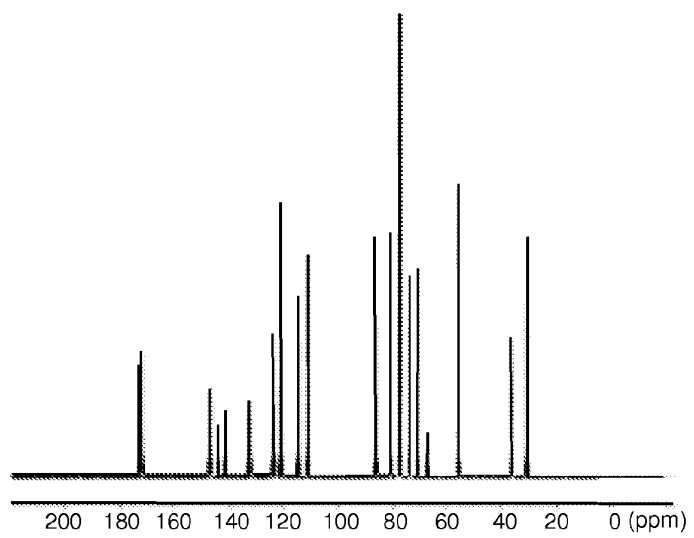


FIG 2d



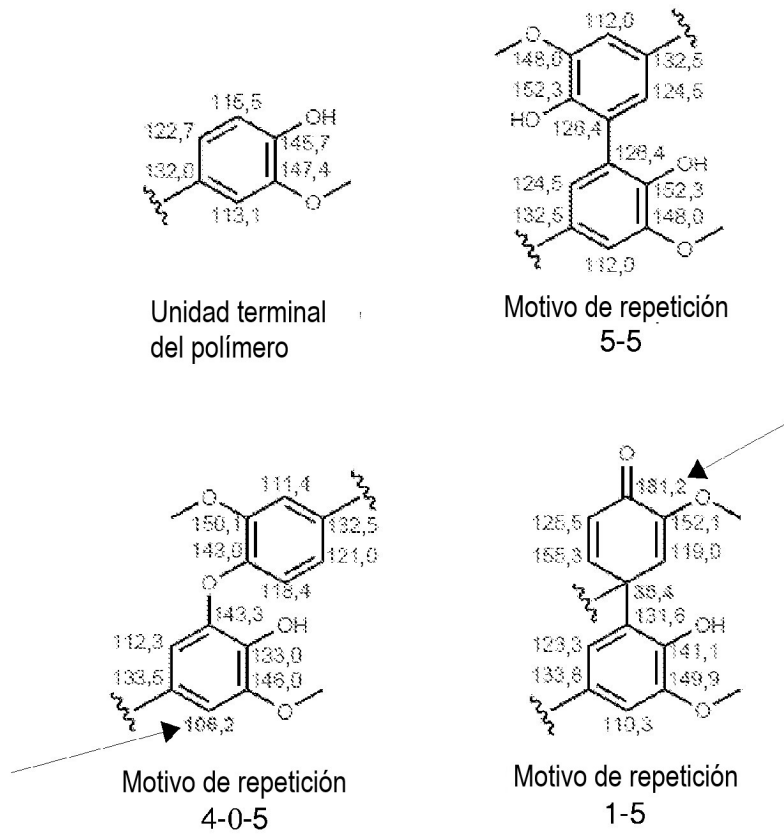


FIG 2e

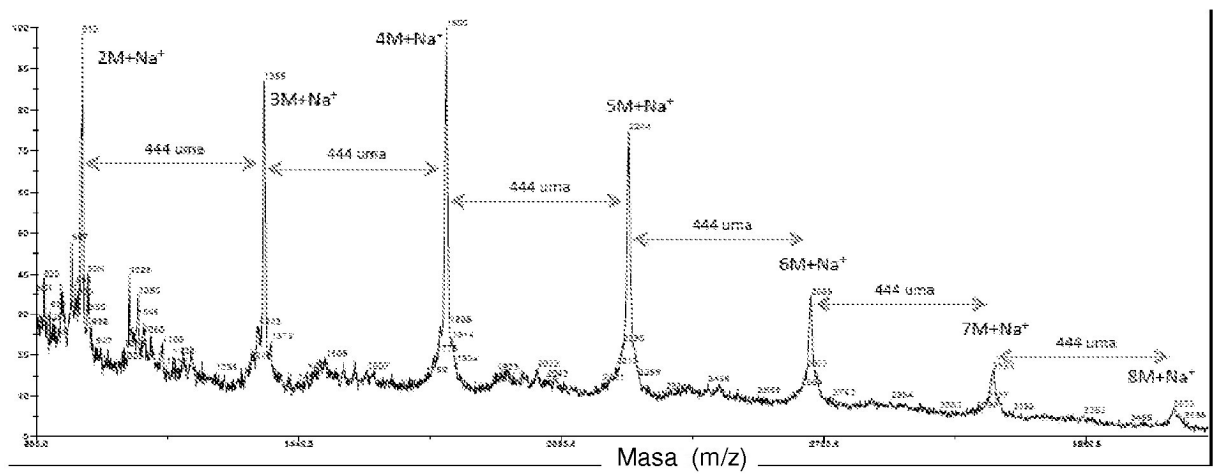


FIG 3

FIG 4

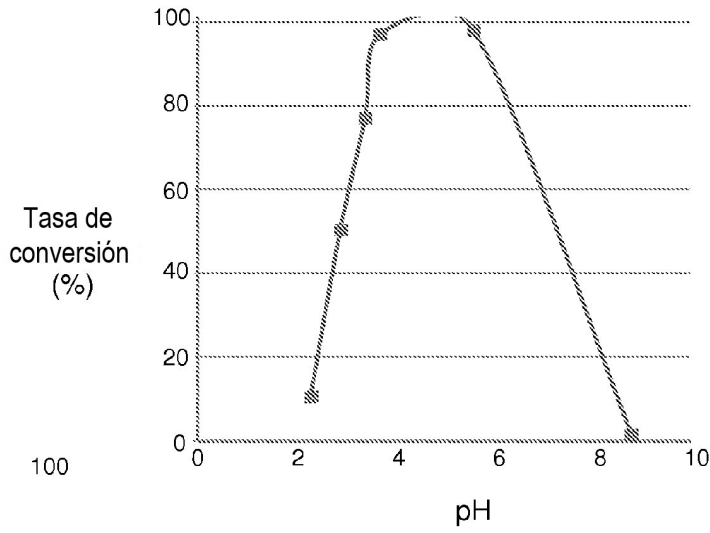
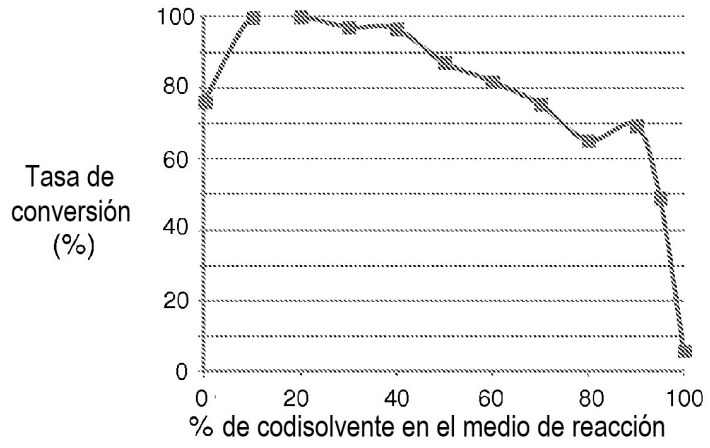


FIG 5

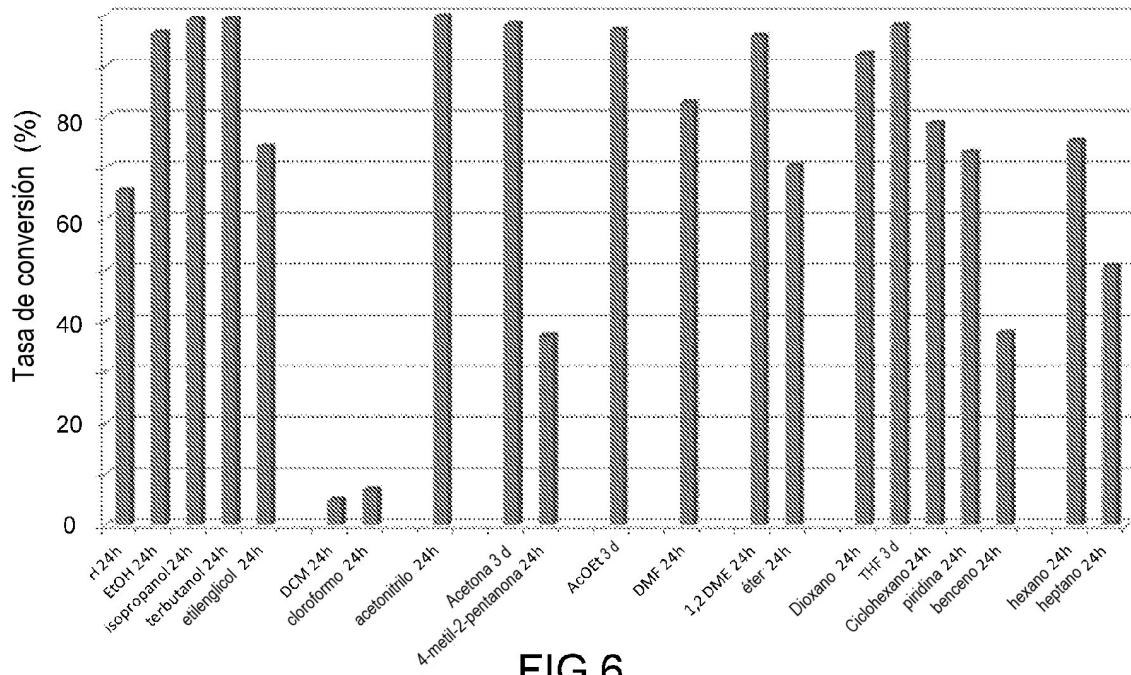


FIG 6

FIG 7

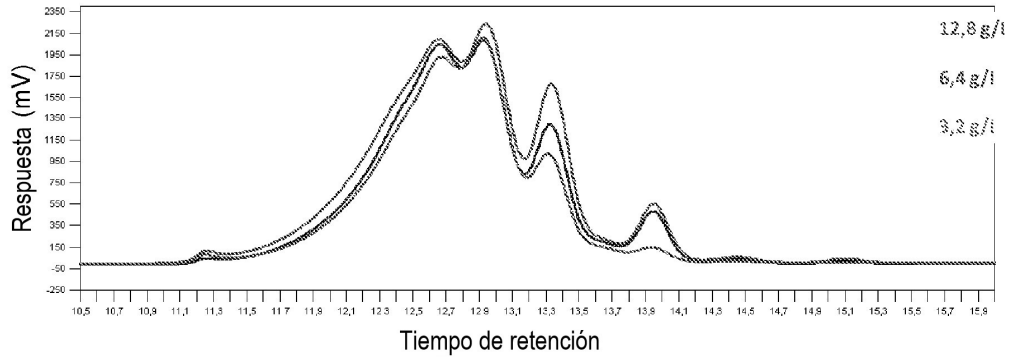
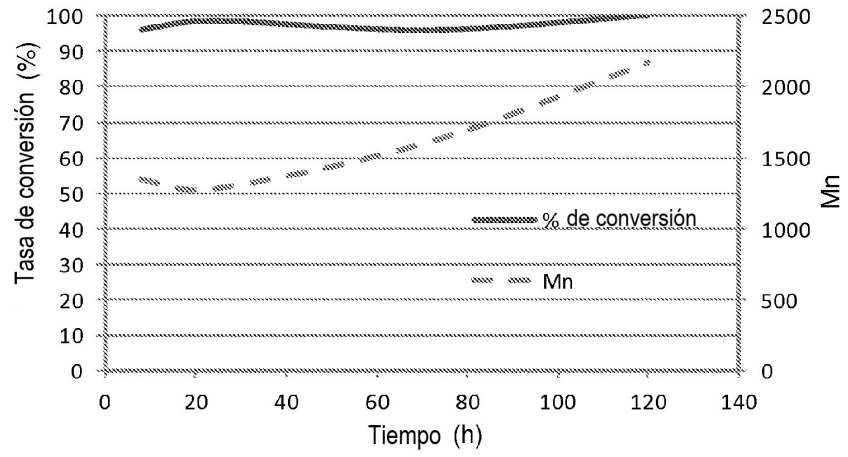


FIG 8

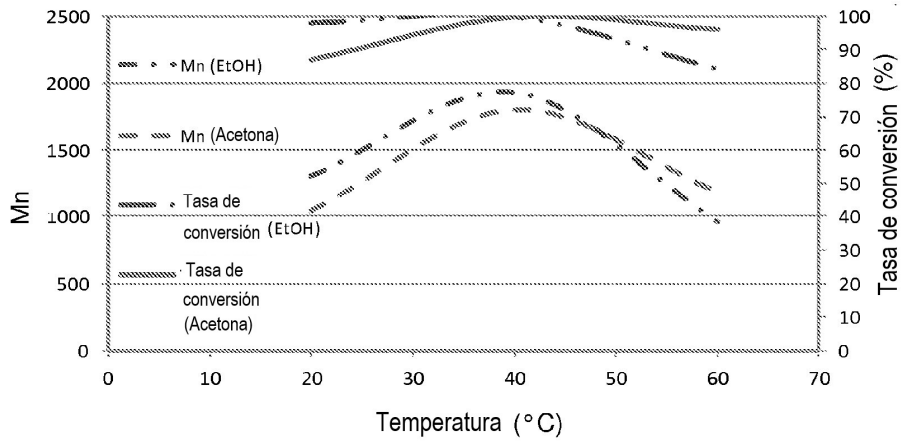


FIG 9

FIG 10

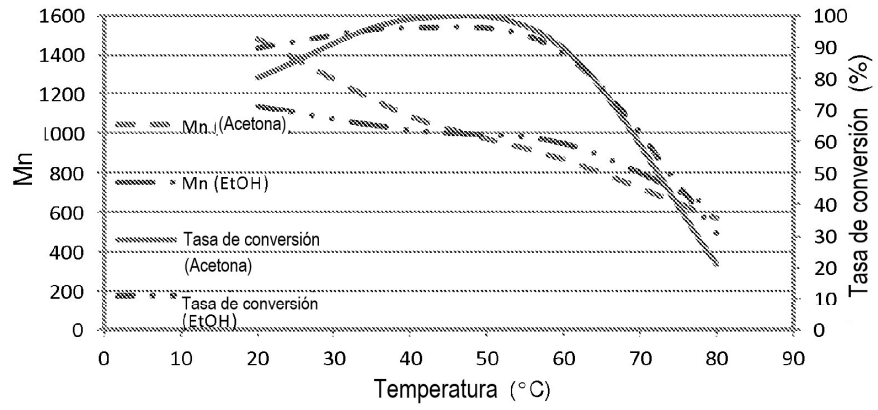


FIG 11

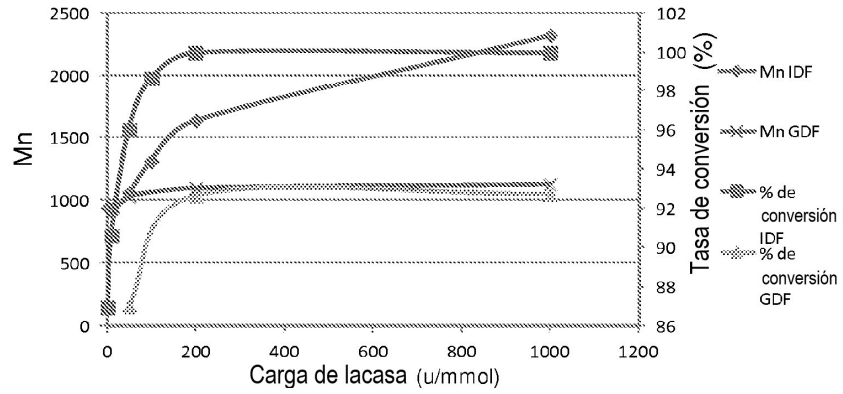
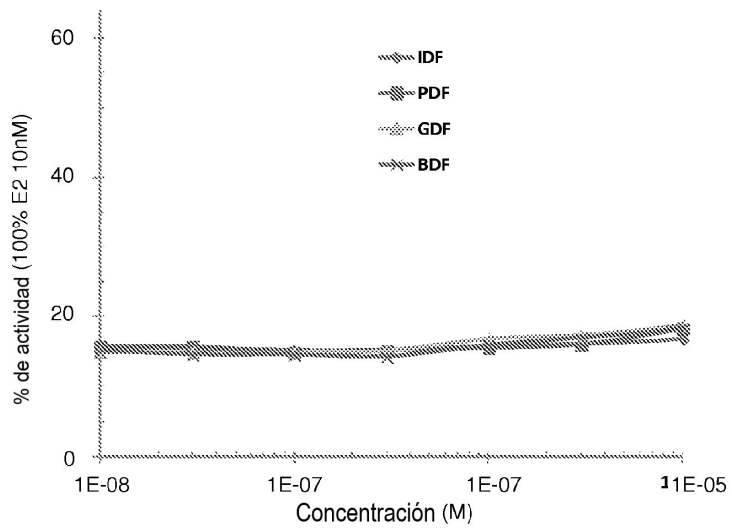


FIG 12



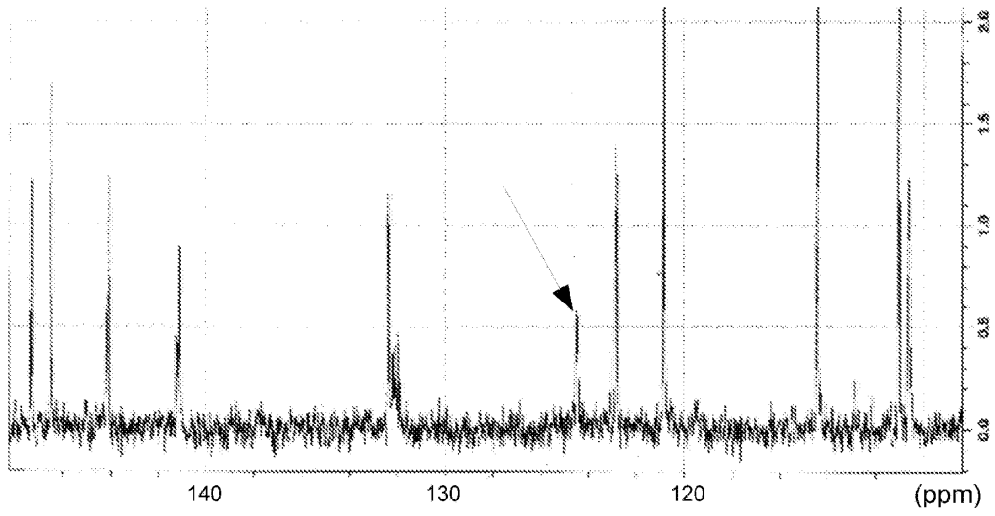


FIG 13

FIG 14

