

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL PERÚ
ESCUELA DE GRADUADOS



PONTIFICIA
UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DEL PERÚ

**“SÍNTESIS DE NUEVOS HIDROGELES A PARTIR DE
N-ISOPROPILACRILAMIDA, MACROMONÓMEROS DE
2-OXAZOLINAS Y LAPONITA”**

Tesis para optar el grado académico de:

Magister en Ingeniería y Ciencia de los Materiales

Presentado por:

María Del Carmen Malasquez Anchante

Asesor:

Dr. Juan Carlos Rueda Sánchez

Jurados:

Mg. Carla Galli Rigo Righi

Dr. Omar Paúl Troncoso Heros

LIMA – PERÚ

2015

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto de investigación se ha realizado con la colaboración de muchas personas a quienes quiero expresar mi agradecimiento porque sin ayuda de ellos no hubiera sido posible llegar a culminar la investigación.

En primer lugar quiero agradecer a Dios por darme la fortaleza necesaria para afrontar cada reto.

A mi asesor, el Dr. Juan Carlos Rueda Sánchez, mi más sincero agradecimiento por haberme brindado la oportunidad de pertenecer a su grupo de investigación, por su apoyo, guía y seguimiento constante en la ejecución y elaboración de la presente tesis. Agradezco sus consejos y transmisión de conocimientos como asesor que han sido de vital importancia para la conclusión de la investigación. Asimismo, por brindarme las facilidades en el horario que posibilitaron el cumplimiento de los objetivos trazados.

Al Instituto Leibniz de Investigación de Polímeros (IPF) de Dresden, Alemania. En especial, al Dr. Hartmut Komber por la caracterización de los hidrogeles mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear. A la Química Christina Harnisch por la caracterización del macromonomero mediante cromatografía de permeación en gel, y a la Dra. Uta Reuter por la caracterización del hidrogel mediante microscopía electrónica de transmisión.

Agradezco la motivación y los estímulos recibidos por parte de mi familia y amigos más cercanos, en especial gratitud a mis padres, quienes con su apoyo constante me motivaron día a día para que mi interés por el estudio creciera cada día, del mismo modo agradezco a mis hermanos y hermanas.

Finalmente quiero terminar agradeciendo a mis compañeros de clase y demás profesores porque con sus sugerencias, comentarios y reflexiones encaminaron mi perseverancia para culminar los estudios.



*Esta tesis está dedicada a mi familia,
en especial a mis padres
María y Anastacio.*

RESUMEN

Fueron elaborados nuevos hidrogeles mediante la copolimerización radicalar de la N-isopropilacrilamida (NiPAAm) y macromonómeros de 2-oxazolin, en medio acuoso, en presencia de la arcilla Laponita XLS (Hectorita). Los macromonómeros utilizados fueron polímeros de 2-oxazolin (éster- y metil-oxazolin), con un contenido de 25 y 50% molar de éster oxazolin con un grado de polimerización de 20 unidades y tuvieron un grupo vinilo en el extremo de la cadena polimérica.

La síntesis de los hidrogeles fue realizada en agua utilizando el sistema de iniciación persulfato de amonio y TEMED. La gelación fue bastante rápida ocurriendo en apenas 5 minutos. En el sistema de polimerización, la Laponita XLS actuó como un elemento entrecruzador de las cadenas de PoliNiPAAm y macromonómeros que se generaron. De esta forma se obtuvieron hidrogeles con buena consistencia mecánica, transparencia y sensibilidad térmica y al pH. Posteriormente, los grupos éster contenidos en los hidrogeles fueron hidrolizados generándose así los grupos ácido carboxílico dentro de la estructura del hidrogel.

Los hidrogeles fueron caracterizados por su rendimiento, su absorción de agua, estabilidad mecánica y su sensibilidad a la temperatura y al pH. Asimismo, fueron caracterizados estructuralmente vía resonancia magnética nuclear (RMN). Estos últimos análisis fueron realizados en el Instituto Leibniz de Investigaciones en Polímeros de Dresden, Alemania.

En la presente tesis se utilizó la estrategia de elaborar primero el hidrogel conteniendo grupos protectores ésteres y después hidrolizar estos, in situ, en el hidrogel ya formado, para obtener los grupos ácido carboxílico dentro de su estructura y evitar así al máximo la formación de complejos entre los grupos ácido y la Laponita.

Los hidrogeles mostraron sensibilidad a la temperatura debido a su contenido de segmentos de poli(N-isopropilacrilamida) y exhibieron sensibilidad al pH por su contenido de grupos ácido carboxílico.

Asimismo, se indica que esta investigación fue presentada en The European Polymer Congress, llevado a cabo en Dresden, Alemania, del 21 al 26 de Junio de 2015. Título: "Synthesis of New Bi-sensitive Composite Laponite XLS-Hydrogel", Autores: J.C. Rueda, L. Lagos, M. Malasquez, H. Komber, S. Zschoche, B. Voit (Código del trabajo SOFT-L-27, página 236 del libro del congreso).

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
CAPÍTULO I	1
1. INTRODUCCIÓN TEÓRICA.....	1
1.1. Las 2-oxazolinas	1
1.2. Síntesis de las 2-oxazolinas	2
1.2.1. Reacción de nitrilos con aminoalcoholes	2
1.3. Polimerización de las 2-oxazolinas.....	3
1.4. Mecanismos de polimerización de las 2-oxazolinas	3
1.4.1. Mecanismo iónico.....	3
1.4.2. Mecanismo covalente	4
1.5. Monómeros de 2-oxazolinas	5
1.6. Solventes para la polimerización de 2-oxazolinas	7
1.7. Iniciadores para la polimerización de 2-oxazolinas	7
1.8. Propiedades de las poli(2-oxazolinas).....	8
1.9. Aplicaciones de las poli(2-oxazolinas).....	8
1.10. La N-isopropilacrilamida (NiPAAm)	10
1.11. Métodos de síntesis de la PoliNiPAAm.....	11
1.11.1. Síntesis del PoliNiPAAm lineal	12
1.11.1.1. Iniciadores y solventes	12
1.11.1.2. Elaboración del PoliNiPAAm entrecruzado.....	13
1.12. PoliNiPAAm Funcionalizado	14
1.13. Propiedades del PoliNiPAAm	16
1.14. Hidrogeles	17
1.15. Clasificación de los hidrogeles.....	18
1.16. Síntesis de hidrogeles	19
1.16.1. Monómeros para la síntesis de hidrogeles	20
1.17. Propiedades de los hidrogeles.....	21
1.18. Hidrogeles inteligentes	23
1.18.1. Hidrogeles sensibles a la temperatura.....	24
1.18.2. Hidrogeles sensibles al pH	25
1.19. Hidrogeles con Laponita	27
1.20. Propiedades de los hidrogeles con Laponita	31

	Pág.
CAPÍTULO II	33
2. PARTE EXPERIMENTAL.....	33
2.1. Materiales	33
2.1.1. Equipos	33
2.1.2. Reactivos	35
2.2. Síntesis y purificación de monómeros y polímeros.....	38
2.2.1. Síntesis y purificación de la 2-metil-2-oxazolina (MeOXA).....	38
2.2.2. Síntesis y purificación del derivado de éster de la 2-oxazolina (Metil 3(oxazol-2-il) propionato) (ESTER-OXA).....	39
2.2.2.1. Síntesis del Intermediario.....	39
2.2.2.2. Síntesis y purificación del ESTER-OXA.....	39
2.2.3. Purificación de la N-isopropilacrilamida (NiPAAm)	40
2.2.4. Purificación del clorometilestireno (CMS)	41
2.2.5. Síntesis y purificación de los macromonómeros de MeOXA, ESTER-OXA y CMS	41
2.2.6. Síntesis de los hidrogeles utilizando Laponita XLS.....	42
2.2.7. Hidrólisis de los hidrogeles	43
2.2.7.1. Hidrólisis del macromonómero MM1	44
2.2.8. Prueba de absorción de agua.....	45
2.2.9. Prueba de sensibilidad a la temperatura.....	45
2.2.10. Prueba de sensibilidad al pH	46
 CAPÍTULO III	 47
3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	47
3.1. Síntesis de la 2-metil-2-oxazolina (MeOXA).....	47
3.2. Síntesis de la Metil 3(oxazol-2-il) propionato (ESTER-OXA).....	48
3.3. Síntesis de los macromonómeros.....	50
3.4. Síntesis de los hidrogeles	59
3.4.1. Mecanismo de Polimerización	62
3.4.2. Análisis de hidrogeles por resonancia magnética nuclear (RMN)	66
3.4.3. Hidrólisis de los hidrogeles	71
3.4.4. Análisis de hidrogeles por microscopía electrónica de transmisión (TEM).....	78
3.4.5. Estabilidad mecánica de los hidrogeles.....	80
3.4.6. Prueba de absorción de agua.....	81
3.4.7. Prueba de sensibilidad a la temperatura.....	84
3.4.8. Prueba de sensibilidad al pH	89

	Pág.
CAPÍTULO IV	92
4. CONCLUSIONES.....	92
4.1. Conclusiones	92
 BIBLIOGRAFÍA	 94
 ANEXOS	 99
ANEXO I: PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DE LAS SUSTANCIAS UTILIZADAS EN LA PRESENTE TESIS.....	99
 ANEXO II: CÁLCULOS ESTEQUIOMÉTRICOS EN LAS REACCIONES DE SÍNTESIS DE LOS MONÓMEROS DE OXAZOLINAS.	101
II.1 Síntesis de la 2-metil-2-oxazolina (MeOXA)	101
II.2 Síntesis y purificación del derivado de éster de la 2-oxazolina (metil 3- (oxazol-2-il) propionato) (ESTER-OXA).....	102
 ANEXO III: CÁLCULOS DEL PORCENTAJE MOLAR Y GRADO DE POLIMERIZACIÓN DE LOS EXPERIMENTOS.	104
III.1 Cálculo del porcentaje molar teórico de MeOXA, ESTER-OXA y del grado de polimerización.	104
III.2 Cálculo del porcentaje molar experimental de MeOXA y ESTER-OXA y del grado de polimerización.	105
 ANEXO IV: CÁLCULO DEL GRADO DE ABSORCIÓN DE AGUA (Q) PARA LOS HIDROGELES.	107
 ANEXO V: CÁLCULO DE LA CONTRACCIÓN DE LOS HIDROGELES EN LA SENSIBILIDAD A LA TEMPERATURA.....	108
 ANEXO VI: CÁLCULO DE LA CONTRACCIÓN DE LOS HIDROGELES PARA LA SENSIBILIDAD AL pH	110

	Pág.
ANEXO VII: TABLAS DE DATOS Y RESULTADOS DE LA SENSIBILIDAD A LA TEMPERATURA Y pH DE HIDROGELES	111
VII.1. TABLAS DE DATOS Y RESULTADOS DE LA SENSIBILIDAD A LA TEMPERATURA.....	111
VII.2. TABLAS DE DATOS DE LA SENSIBILIDAD AL pH DE LOS HIDROGELES.	116
 ANEXO VIII: ESPECTROS ¹ H-RMN Y ¹³ C-RMN DE LOS MONÓMEROS, POLÍMEROS E HIDROGELES SINTETIZADOS	 117
 ANEXO IX: FOTOGRAFÍAS DE LA PARTE EXPERIMENTAL DE LA PRESENTE TESIS	 131
 ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	 134
ÍNDICE DE TABLAS	135
ÍNDICE DE FIGURAS	136

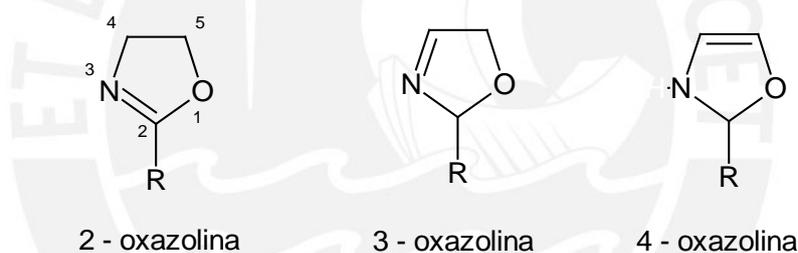
CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN TEÓRICA

1.1. Las 2-oxazolininas

Las 2-oxazolininas son compuestos heterocíclicos no aromáticos de 5 miembros que contienen un doble enlace en el interior del anillo oxazolínico, su nombre IUPAC es 4,5-dihidro-oxazoles. Existen tres tipos de oxazolininas dependiendo de la ubicación del doble enlace, así tenemos las 2-oxazolininas, las 3-oxazolininas y las 4-oxazolininas (Figura 1).

Figura 1: Tres tipos de oxazolininas dependiendo de la ubicación del doble enlace.



Según se varíe el grupo sustituyente R se pueden obtener una gran variedad de oxazolininas, este grupo modifica la reactividad de las 2-oxazolininas frente a diversas reacciones químicas [1-10].

Por su estructura cíclica pueden ser usados como punto de partida para la síntesis de otros compuestos. Asimismo, el nitrógeno de las oxazolininas posee carácter nucleófilico, propiedad que posibilita la formación de sales y compuestos cuaternarios a partir de la reacción de las 2-oxazolininas con ácidos o haluros de alquilo, respectivamente. Las 2-oxazolininas son de interés para ser utilizadas como comonómeros hidrofílicos de la N-isopropilacrilamida (NiPAAm).

1.2. Síntesis de las 2-oxazolininas

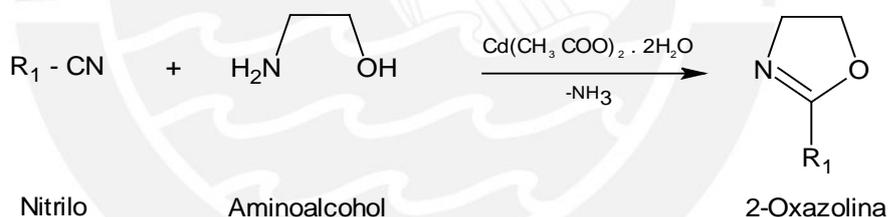
Existen diversos métodos para la síntesis de las 2-oxazolininas sustituidas, entre los más utilizados tenemos:

- Reacción de nitrilos con aminoalcoholes, en presencia de un ácido de Lewis como catalizador.
- Deshidrohalogenación de haloamidas.
- Ciclación de hidroxiamidas.

1.2.1. Reacción de nitrilos con aminoalcoholes

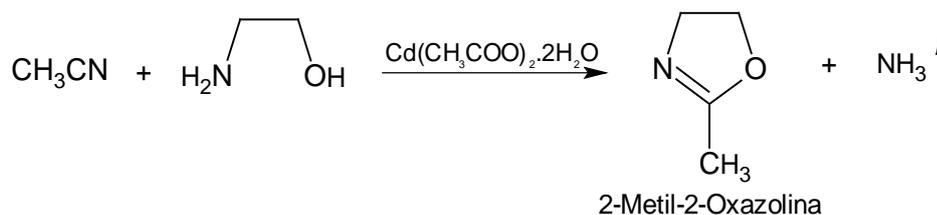
Witte y Seeliger [11] desarrollaron este método, reportando la formación de un anillo oxazolinico mediante la reacción de nitrilos aromáticos y alifáticos con aminoalcoholes utilizando un ácido de Lewis como catalizador como, por ejemplo, el acetato de zinc y el acetato de cadmio (Esquema 1).

Esquema 1: Reacción de nitrilos con aminoalcoholes.



Este método produce 2-oxazolininas sustituidas con altos rendimientos. Ejemplo, la síntesis de 2-metil-2-oxazolinina, a partir del acetonitrilo y etanolamina, en presencia del acetato de cadmio [11] (Esquema 2).

Esquema 2: Síntesis de 2-metil-2-oxazolinina.



1.3. Polimerización de las 2-oxazolinás

Los polímeros de 2-oxazolinás pueden ser obtenidos mediante una polimerización catiónica por apertura de anillo que involucra una isomerización termodinámicamente favorable del grupo imino éter al grupo amida (Esquema 3).

La polimerización de las oxazolinás es del tipo “vivo”, es decir no presentan reacciones de transferencia de cadena o de terminación y transcurre sin interferencias desde el inicio hasta el consumo total del monómero. Además las especies catiónicas permanecen activas o “vivas” hasta que se agregue un nucleófilo al sistema de reacción para que finalice la polimerización. Asimismo, las polioxazolinás muestran un carácter hidrofílico o hidrofóbico dependiendo del grupo acilo [12,13].

Esquema 3: Obtención de la poli(2-oxazolinás).



1.4. Mecanismos de polimerización de las 2-oxazolinás

Los mecanismos de polimerización propuestos para las oxazolinás son vía especies iónicas y vía especies covalentes. El tipo de mecanismo para una polimerización dada va a depender del balance nucleófilico entre el iniciador y el monómero.

1.4.1. Mecanismo iónico

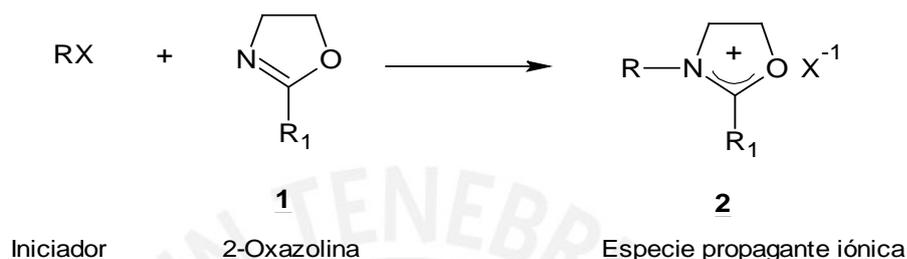
Ocurre cuando la nucleófilicidad del contraión es menor que la del monómero. La especie propagante es una sal.

La polimerización ocurre de la siguiente manera: En la etapa de iniciación, el iniciador RX ataca al átomo de nitrógeno del monómero **1** (2-oxazolinina) formándose la especie **2** y el contraión (X^{-1}); el contraión generado por el iniciador RX es menos nucleófilico que el monómero (2-oxazolinina), por ese motivo no abre el anillo oxazolínico. En la propagación, el monómero **1** ataca a la especie **2**, (al carbono de

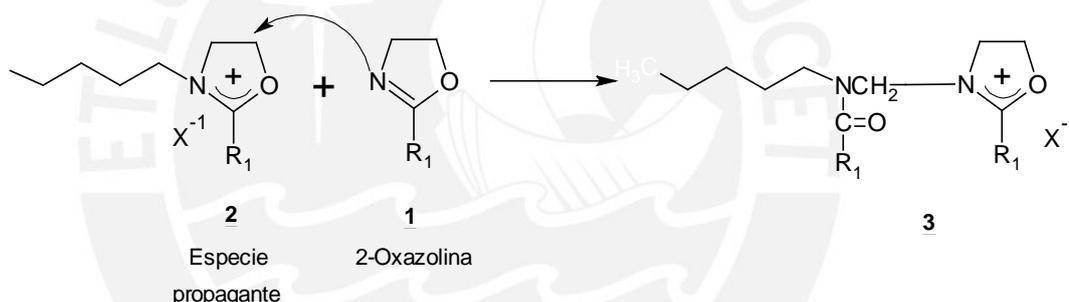
la posición 5 del anillo oxazolinico) resultando en un rompimiento del enlace O–C y una posterior isomerización de **2** para producir **3** conteniendo unidades de N-aciletilenoimininas (Esquema 4) [2,3].

Esquema 4: Mecanismo de polimerización de tipo iónico.

a) Iniciación



b) Propagación

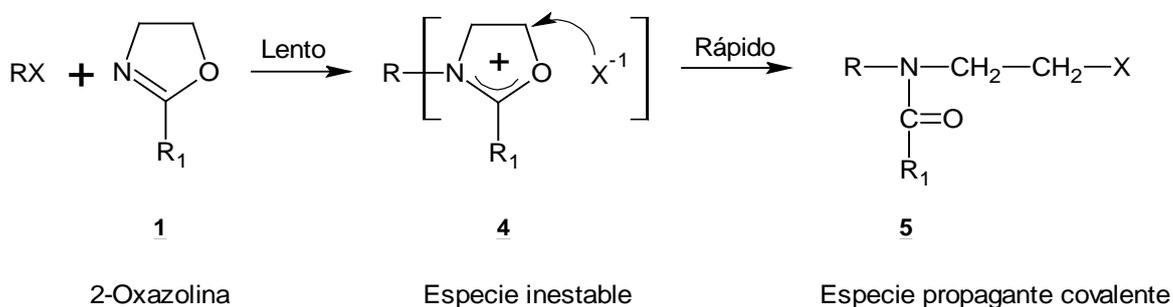
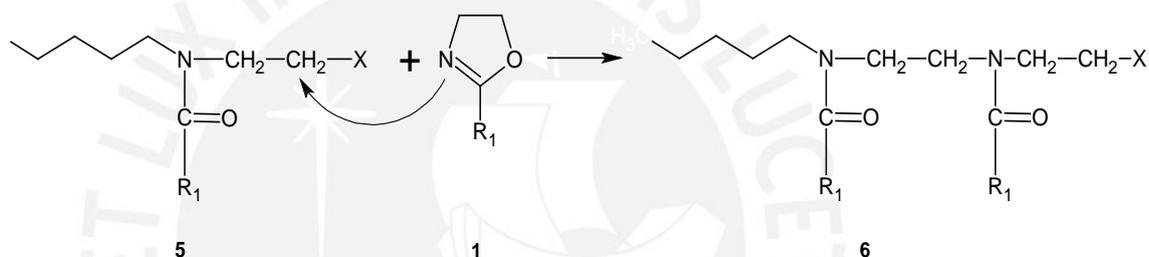


Un ejemplo para este tipo de mecanismo sería la polimerización de metiloxazolina iniciada por el tosilato de metilo.

1.4.2. Mecanismo covalente

Ocurre cuando la nucleofilicidad del contraión es mayor que la del monómero y la especie propagante es una especie neutra. El contraión (X^-) generado por el iniciador RX es más nucleófilico que el monómero 2-oxazolina. Cuando RX es un iniciador que genera aniones nucleófilicos fuertes X^- la polimerización catiónica por apertura de anillo de **1** procede vía una especie covalente tipo **5** (ó **6**). En este caso el anillo generado por la sal de oxazolinio **4** es abierto rápidamente por el ataque del contraión que tiene nucleofilicidad más alta que el monómero (Esquema 5).

Esquema 5: Mecanismo de polimerización de tipo covalente.

a) Iniciación

b) Propagación


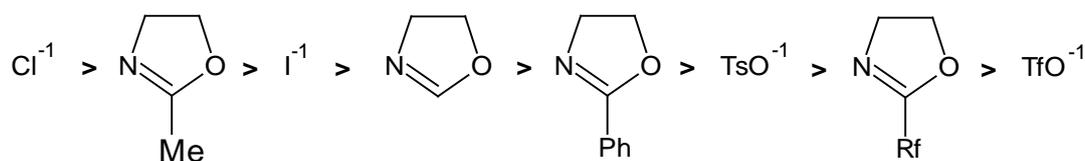
Un ejemplo de este tipo de mecanismo es la polimerización de metiloxazolina iniciada por el cloruro de bencilo.

1.5. Monómeros de 2-oxazolinas

La reactividad de los monómeros para la polimerización de 2-oxazolinas depende del tipo y posición del sustituyente R. Los sustituyentes aceptores de electrones, disminuyen la velocidad de polimerización en tanto que los sustituyentes donadores de electrones aumentan la velocidad de polimerización. Se han medido las constantes de velocidad para muchos sistemas de polimerización, siendo la velocidad de polimerización a través del mecanismo iónico mucho más alta que a través del mecanismo covalente [2].

Según la naturaleza de las especies en la polimerización de las 2-oxazolinas algunos monómeros y contraiones pueden ser colocados en el siguiente orden de nucleofilicidad, mostrado en la Figura 2 [2].

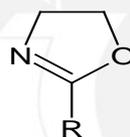
Figura 2: Orden de nucleofilicidad de algunos monómeros de oxazolina y contraiones.



Donde: Me= Metilo, Ph= Fenilo, Rf=Grupo alifático fluorado, TsO^{-1} =Anión tosilato, TfO^{-1} =Anión triflato.

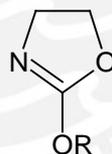
Existen varios tipos de monómeros de 2-oxazolinas que se utilizan en las reacciones de polimerización, a continuación se detallan algunos de estos.

- 2-alkil-oxazolinas



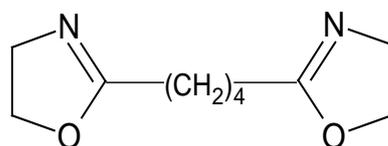
Donde R: Metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-nonilo, n-undecil, fenilo

- 2-alkoxi-2-oxazolinas



Donde R: Etilo, isopropilo, ciclohexilo

- 2,2'-tetrametilenbis-2-oxazolina (Bisoxazolina)



1.6. Solventes para la polimerización de 2-oxazolininas

Los solventes utilizados en la polimerización de las 2-oxazolininas se dividen en 2 grupos:

a) Para las 2-oxazolininas de bajo peso molecular, que contienen en la posición 2 del anillo oxazolinínico sustituyentes tipo metilo, etilo, n-propilo, fenilo se utilizan solventes apróticos polares como, por ejemplo, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, nitrobenzono, benzonitrilo, entre otros.

b) Para las 2-oxazolininas con peso molecular alto que contienen como sustituyentes grupos nonilo, undecilo, dodecilo, se utilizan solventes no polares como: xileno o tolueno.

1.7. Iniciadores para la polimerización de 2-oxazolininas

Los iniciadores apropiados contienen grupos electrófilos como, por ejemplo, ácidos de Brønsted o de Lewis, tosilato y triflato de metilo, así como halogenuros de alquilo (ejemplo, cloruro de bencilo), entre otros. Los iniciadores más efectivos son los ésteres (triflato y tosilato de metilo) ya que reaccionan de forma más rápida con las 2-oxazolininas (Tabla 1).

La polimerización de las 2-oxazolininas debe realizarse en condiciones anhidras porque el agua al ser un nucleófilo puede reaccionar con la especie catiónica propagante y finalizar la polimerización. Por ello, los solventes y monómeros que se utilicen deben estar secos y la reacción debe llevarse bajo atmósfera de nitrógeno para que la reacción proceda sin interferencias.

Tabla 1: Tipos de iniciadores para la polimerización de las 2-oxazolininas.

TIPO DE INICIADORES	EJEMPLO
Ácidos de Lewis	BF_3 , AlCl_3 , TiCl_4 , SbF_5
Ácidos próticos	HClO_4 , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, H_2SO_4 , HBr , $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$
Iniciadores bifuncionales	$\text{XCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{X}$ Donde: $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$
Haluros de alquilo y arilo	PhCH_2Cl , PhCH_2Br , MeI
Ésteres sulfato	$(\text{MeO})_2\text{SO}_2$

1.8. Propiedades de las poli(2-oxazolinás)

Entre las principales propiedades tenemos:

- La amfiliidad de los polímeros de 2-oxazolína dependen del grupo sustituyente en la posición 2 del anillo oxazolínico (Figura 1). Por ejemplo, cuando el sustituyente es 2-metil- o 2-etil- se obtienen polímeros de carácter hidrofílico, mientras que si los sustituyentes son 2-propil- o cadenas más grandes, y también con grupos arilos o fluorados se obtienen polímeros con carácter hidrofóbico [2].
- Algunos de los polímeros de 2-oxazolinás que tienen baja toxicidad llevan la aprobación de Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos. Ejemplo: Polimetil y polietiloxa.
- Los monómeros de 2-oxazolína que polimerizan con carácter “vivo” permiten la síntesis de copolímeros en bloque, estadísticos e injertados con carácter anfifílico.

1.9. Aplicaciones de las poli(2-oxazolinás)

Entre las principales aplicaciones de las 2-oxazolinás tenemos:

- Surfactantes poliméricos no iónicos

La poli(2-metil-2-oxazolína) y poli(2-etil-2-oxazolína) se utilizan como segmentos hidrofílicos en surfactantes no iónicos. Los polímeros en bloque son aplicados como surfactantes no iónicos que pueden ser copolímeros del tipo dibloque o tribloque donde un bloque tiene carácter hidrofílico poli(2-metil-2-oxazolína) o poli(2-etil-2-oxazolína) y otros bloques tienen carácter hidrofóbico, los cuales poseen sustituyentes alquilo de cadena larga de carácter hidrofóbico [2].

Los copolímeros injertados sintetizados a partir de 2-metil-2-oxazolína con estireno y metil metacrilato tienen una fuerte actividad surfactante, donde la cadena principal de estireno y metil metacrilato tienen carácter hidrofóbico y las cadenas laterales de 2-metil-2-oxazolína tiene carácter hidrofílico [14,15].

- Compósitos poliméricos

Las polioxazolinás al presentar propiedades anfifílicas son utilizadas como emulsificantes para mezclas de acrilato de butilo/agua y agua/estireno [2]. Las

propiedades anfífilas hacen posible la aplicación de las polioxazolininas como catalizadores de transferencia de fase.

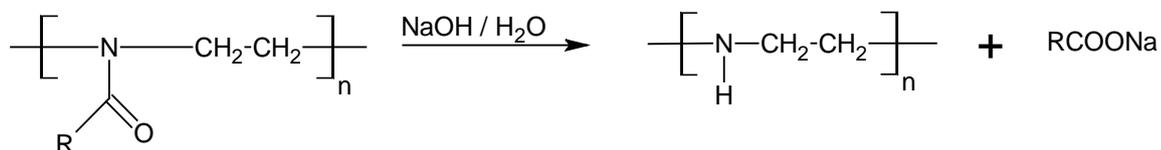
Las polioxazolininas son miscibles con polímeros comerciales que contienen grupos donantes de protones como: copolímeros y polímeros de ácido acrílico, poli(vinilfenol) y resinas de fenol-formaldehído. Las blendas de poli(alquinoxazolininas) (metil-, etil-, propil-) son miscibles con poli(cloruro de vinilo), poli(fluoruro de vinilo), poliestireno, poli(fluoruro de vinilideno) y debido a estas propiedades las polioxazolininas tienen aplicaciones como compatibilizadores de blendas poliméricas [2,3].

- Otras aplicaciones

Las polioxazolininas también se utilizan como agentes gelificantes, espesantes, agentes antiestáticos, catalizadores de transferencia de fase, detergentes, aceites dispersantes, adhesivos, retardantes de llama, colorantes textiles, etc.

También se utilizan en aplicaciones biotecnológicas en medicina como transporte y liberación de fármacos. Además los polímeros hidrolizados de 2-metil-2-oxazolinina poseen propiedades quelantes. La hidrólisis de polimetiloxazolinina produce poliaminas que pueden formar enlaces de coordinación con iones de metales pesados, actuando como agentes quelantes (Esquema 6). Se ha probado la alta capacidad de absorción de las poliamidas lineales con cationes de metales de transición, tales como Cu^{2+} y Cd^{2+} [2].

Esquema 6: Hidrólisis de un polímero lineal de 2-oxazolinina.



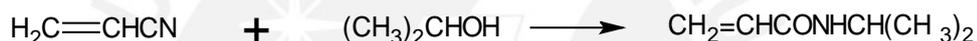
1.10. La N-isopropilacrilamida (NiPAAm)

Las acrilamidas son monómeros bifuncionales que contienen un doble enlace y un grupo amida, por ello presentan las reacciones típicas de estos grupos funcionales. El doble enlace permite a estos monómeros ser polimerizados o copolimerizados en forma de cadenas lineales o geles.

El grupo amida se hidroliza a ácido acrílico y esta reacción es en general más rápida en soluciones básicas que ácidas. Por el contrario, en la acrilamida N-isopropil sustituida, la hidrólisis es muy lenta [16].

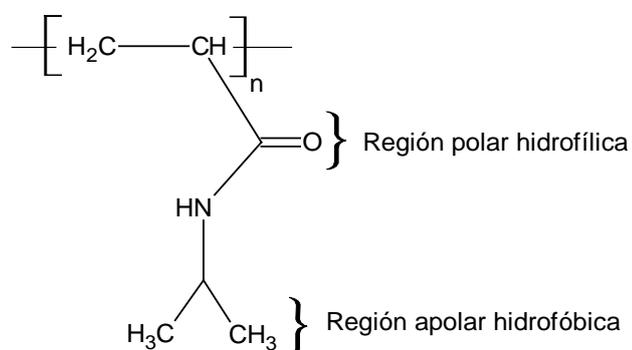
El monómero N-isopropilacrilamida (NiPAAm) se obtiene mediante la reacción de Ritter entre el acrilonitrilo y el alcohol isopropílico [16] (Esquema 7).

Esquema 7: Obtención de la N-isopropilacrilamida.



Desde hace varios años, la síntesis de la poli(N-isopropilacrilamida) (PoliNiPAAm) y el estudio de sus propiedades (Figura 3), son de amplio interés en la bibliografía especializada [17]. El PoliNiPAAm es un polímero atractivo al tener una porción hidrofílica conformada por el grupo amida y una porción hidrofóbica conformada por el sustituyente isopropílico [18].

Figura 3: Estructura de la PoliNiPAAm.



La importancia en la investigación y aplicación de PoliNiPAAm se debe a su comportamiento térmico en medio acuoso, esta propiedad lo convierte en el

miembro más popular de una clase de polímeros que poseen la solubilidad invertida durante el calentamiento. Este comportamiento es inusual y se presenta en polímeros que se disuelven cuando son enfriados y se separan en una fase aparte cuando son calentados por encima de cierta temperatura característica que es conocida por sus siglas en inglés como LCST (Low Critical Solution Temperature). Experimentalmente para la PoliNiPAAm esta temperatura se encuentra a 32°C, aunque puede variar entre los 30 y 35°C en función de su peso molecular. La LCST del PoliNiPAAm “puro” puede ser variada hacia temperaturas mayores o menores que 32°C a través de la copolimerización del NiPAAm con comonómeros hidrofílicos o hidrofóbicos, también puede darse mediante la adición de sustancias surfactantes o sales inorgánicas [17].

Por debajo de la LCST el polímero es hidrofílico debido a los enlaces de hidrógeno formados entre los grupos amida y el agua, como consecuencia, las macromoléculas presentarán la conformación de un ovillo. Por encima de la LCST estos enlaces se desestabilizan y se rompen ocurriendo así la atracción entre los segmentos isopropílicos tanto dentro de una misma macromolécula, como entre macromoléculas vecinas, entonces el polímero adopta la conformación globular colapsada y se torna hidrofóbico.

1.11. Métodos de síntesis de la PoliNiPAAm

La PoliNiPAAm ha sido sintetizada empleando una gran variedad de técnicas, y se han formado diferentes estructuras, por ejemplo, cadenas lineales, geles macroscópicos, microgeles látex, películas delgadas, membranas, recubrimientos y fibras [17].

Las técnicas de síntesis más utilizadas son: la iniciación por radicales libres sea por iniciadores térmicos orgánicos o mediante iniciadores redox en medio acuoso.

Mediante la utilización de comonómeros y diversos iniciadores variando los grupos funcionales han sido introducidos en las cadenas de copolímeros de PoliNiPAAm. Cuando el comonómero es bifuncional, el entrecruzamiento sucesivo termina en una gelación. Estos geles pueden ser estructuras macroscópicas o microgeles. Las acrilamidas como el NiPAAm copolimerizan fácilmente por mecanismos de radicales libres, con otros monómeros tipo acrilatos, metacrilatos y estireno.

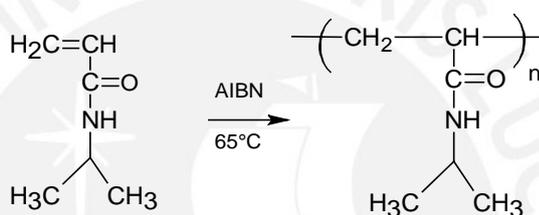
1.11.1. Síntesis del PoliNiPAAm lineal

1.11.1.1. Iniciadores y solventes

La polimerización del PoliNiPAAm con iniciadores redox emplea como tales al persulfato de amonio (APS) o persulfato de potasio (KPS) y como aceleradores o catalizadores al metasulfito de sodio o N, N, N', N'-tetrametiletilendiamina (TEMED) [17].

En el Esquema 8 se muestra una reacción de polimerización por radicales libres para la obtención de PoliNiPAAm lineal.

Esquema 8: Obtención de PoliNiPAAm lineal mediante polimerización por radicales libres.



En la Tabla 2 se muestran algunos de los iniciadores y solventes que se han utilizado en la elaboración de PoliNiPAAm lineal mediante polimerización por radicales libres en soluciones orgánicas. Las temperaturas variaron desde 50°C hasta 75°C [17].

Tabla 2: Sistemas de polimerización de N-isopropilacrilamida por radicales libres [17].

SOLVENTE ^a	INICIADOR ^b
Metanol	AIBN
Benceno	AIBN
Benceno/Acetona	AIBN
THF	AIBN
Benceno/THF	AIBN
t-Butanol	AIBN
Dioxano	AIBN
Benceno	Peróxido de benzoilo
Cloroformo	Peróxido de laurilo

^aTHF = Tetrahidrofurano

^bAIBN = Azoisobutironitrilo

1.11.1.2. Elaboración del PoliNiPAAm entrecruzado

a) Geles macroscópicos

Básicamente, los mismos métodos de polimerización usados para sintetizar PoliNiPAAm lineal se utilizan para elaborar geles de PoliNiPAAm. Estos geles son obtenidos por la adición de un agente reticulante o entrecruzante a la formulación [17].

La N,N'-metilen-bis-acrilamida (MBIS) es uno de las sustancias más usados como agente reticulante. Esto podría deberse a su semejanza estructural con el NiPAAm [17].

En la Tabla 3 se muestran algunos sistemas de iniciación redox utilizadas para crear geles de PoliNiPAAm en medio acuoso. En muchos de los sistemas, otros comonomeros son adicionados con el fin de obtener las propiedades deseadas [17].

Tabla 3: Síntesis de geles macroscópicos.

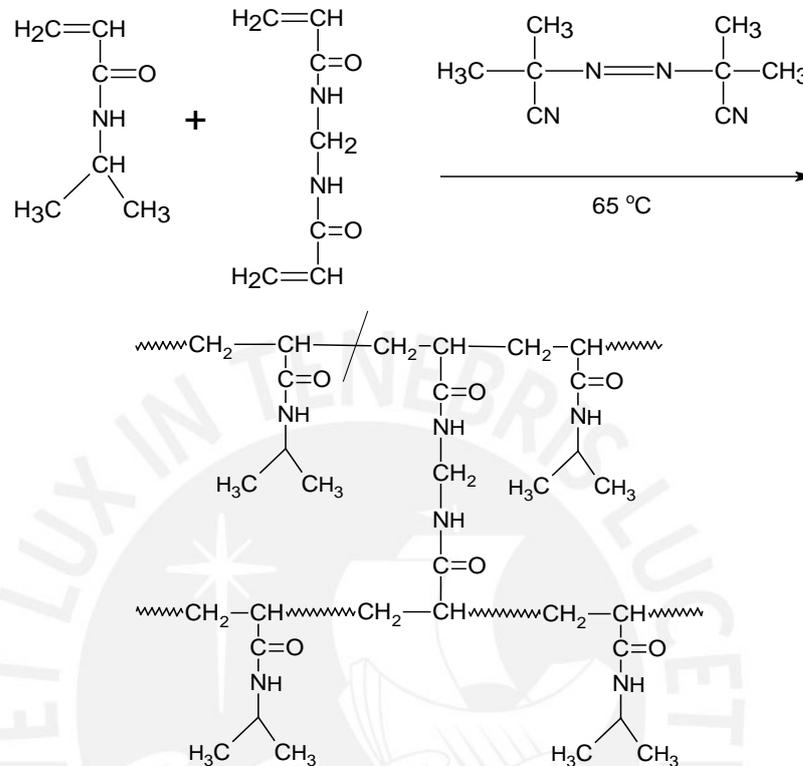
SISTEMA INICIADOR ^a	SOLVENTE	ENTRECRUZADOR ^b
APS/TEMED	Agua	MBIS
BPO/N,N-dimetil-p-toluideno	DMSO	MBIS
Cobalto 60 (Radiación)	Agua	MBIS
t-Butil peroxioctanoato	Dioxano	EDMA
AIBN	DMSO	MBIS
KPS/TEMED	Agua	MBIS
APS/Metabisulfito de sodio	Agua	MBIS

^aAPS = Persulfato de amonio, KPS = Persulfato de potasio, TEMED = N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina, BPO = Peróxido de Benzoilo, AIBN = Azoisobutironitrilo

^bMBIS = N,N'-metilenbisacrilamida, EDMA = Etilen glicol dimetacrilato

En el Esquema 9 se muestra un sistema de polimerización para la obtención de geles macroscópicos de PoliNiPAAm. En este ejemplo, el solvente utilizado es dioxano, el iniciador es AIBN y el agente reticulante es el MBIS.

Esquema 9: Polimerización NiPAAm por radicales libres para la obtención de geles macroscópicos (Iniciador: AIBN, Entrecruzador: MBIS y Solvente: Dioxano).



1.12. PoliNiPAAm Funcionalizado

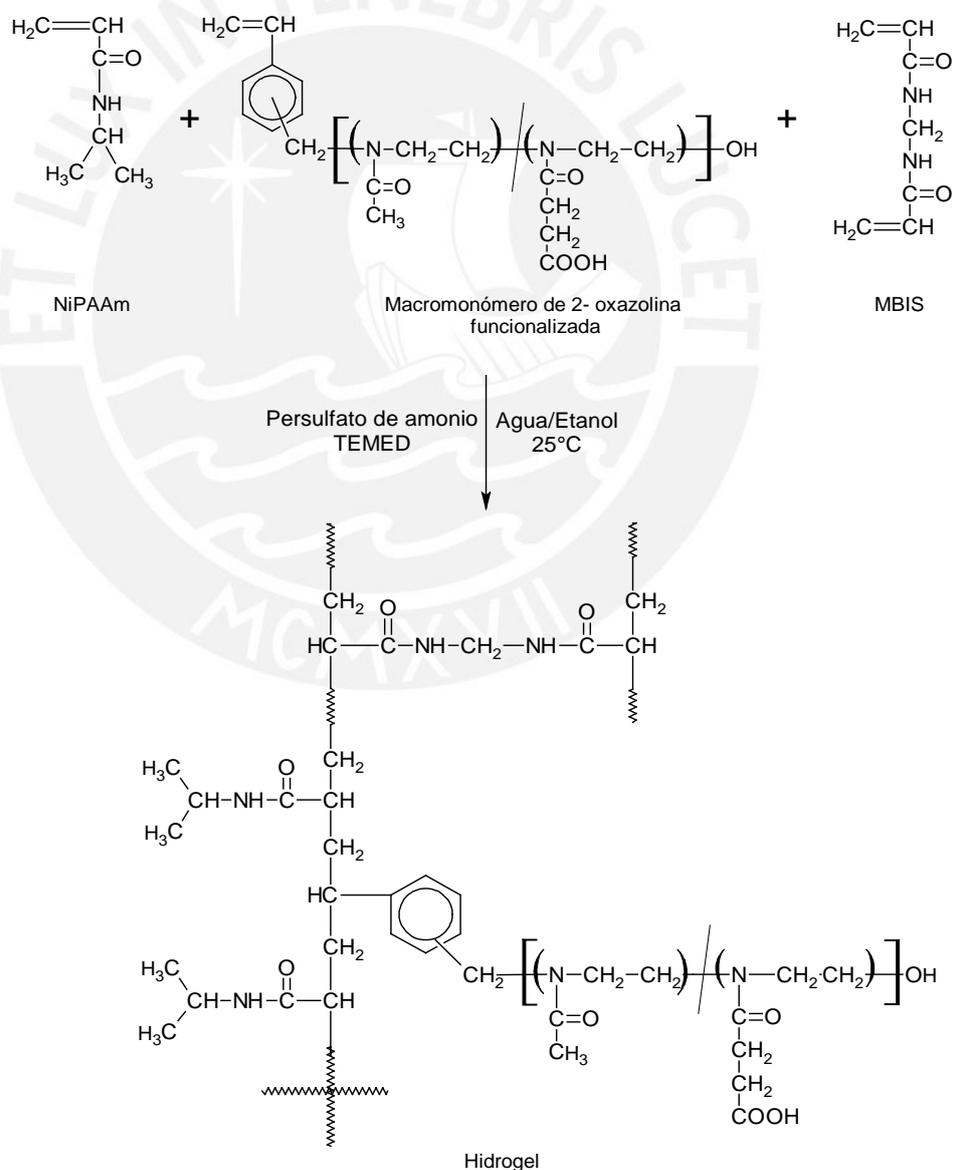
El PoliNiPAAm lineal y los geles de PoliNiPAAm también se han sintetizado empleando pequeñas cantidades de comonómeros para obtener los siguientes objetivos:

- Para introducir grupos funcionales al polímero con el fin de monitorear el comportamiento de las cadenas macromoleculares.
- Para modificar hidrofóbicamente (o hidrofílicamente) al polímero.
- Para incorporar alguna actividad biológica al PoliNiPAAm.

El Prof. Rueda [19] sintetizó hidrogeles sensibles a la temperatura y al pH mediante copolimerización de NiPAAm y macromonómeros de polioxazolinas basados en 2-oxazolininas funcionalizadas (Esquema 10). Los hidrogeles fueron obtenidos vía radicales libres mediante una copolimerización de macromonómero de 2-oxazolinina, NiPAAm y bisacrilamida (MBIS). El macromonómero utilizado fue

un copolímero estadístico con un grado de polimerización de 21 y un contenido de 52.5% de MetOxa (2-metoxycarboniletil-2-oxazolona) y 47.5% de MeOxa (2-Metil-2-oxazolona). La polimerización fue realizada en agua y etanol, utilizando un sistema de iniciación redox basado en persulfato de amonio (APS) en presencia de TEMED. La gelación ocurría en 10 minutos aproximadamente. Los hidrogeles obtenidos fueron transparentes y contenían dentro de su estructura segmentos de PoliNiPAAm que les proporcionaban la característica de ser sensibles a las variaciones de temperatura y los grupos ácido carboxílico proporcionaban la característica de ser sensibles a las variaciones de pH.

Esquema 10: Reacción de la síntesis del hidrogel.



1.13. Propiedades del PoliNiPAAm

- Sensibilidad a los cambios de temperatura

El PoliNiPAAm, cuando está disuelto en agua, sufre a los 32°C (LCST), una brusca transición conformacional de la forma ovillo a la forma glóbulo compacto, pasando de un estado hidrofílico por debajo de esta temperatura a un estado hidrofóbico por encima de ésta temperatura [20].

El ordenamiento de solutos, como el PoliNiPAAm, en solución acuosa presenta orientaciones específicas que son requeridas para que se produzca el enlace de hidrógeno con las moléculas de agua que en cierto modo ya están orientadas.

Las moléculas de agua se reorientan a través de las regiones no polares de los solutos de PoliNiPAAm, trayendo como consecuencia que sean poco viables los enlaces de hidrógeno entre ellos. Estas estructuras han sido denominadas tipo “clatrato”. Este fenómeno conocido como efecto hidrofóbico, se caracteriza por una disminución de entropía durante el mezclado (ΔS negativo), y en vez de observarse un mayor desorden en el sistema, el sistema “se ordena” parcialmente y como consecuencia $\Delta S < 0$.

A temperaturas más altas, en la energía libre de Gibbs de disolución ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$), el término entrópico $-T\Delta S$ (ΔS negativo) domina a la entalpía exotérmica ΔH de los enlaces de hidrógeno que se generan entre los grupos polares del polímero (porción hidrofílica) y las moléculas de agua. Los enlaces de hidrógeno son las fuerzas motrices iniciales de disolución.

Una vez que la variación de energía libre de disolución (ΔG) se torna positiva durante el mezclado, la consecuencia es la separación de fases. Para el caso del PoliNiPAAm esto ocurre en la LCST. Si la concentración del polímero es lo suficientemente alta, el reemplazo de contactos polímero – agua por contactos polímero – polímero y agua - agua se manifiesta por la precipitación o dispersión del polímero en la masa acuosa [17].

Por debajo de la LCST, la estructura en ovillo es favorecida con una máxima interacción entre el polímero y el agua. En la LCST pareciera que las cadenas individuales del polímero colapsan antes de la agregación. Esto es más probable en soluciones más diluidas.

A temperaturas mayores, los enlaces de hidrógeno soluto – agua se debilitan y la tendencia del sistema a minimizar el contacto entre el agua y las superficies hidrofóbicas se incrementa y se produce la atracción tanto entre grupos isopropílicos vecinos (interacciones hidrofóbicas) como entre grupos amida vecinos (interacciones hidrofílicas), entonces se da la transición de estructura en ovillo a estructura globular compacta [21].

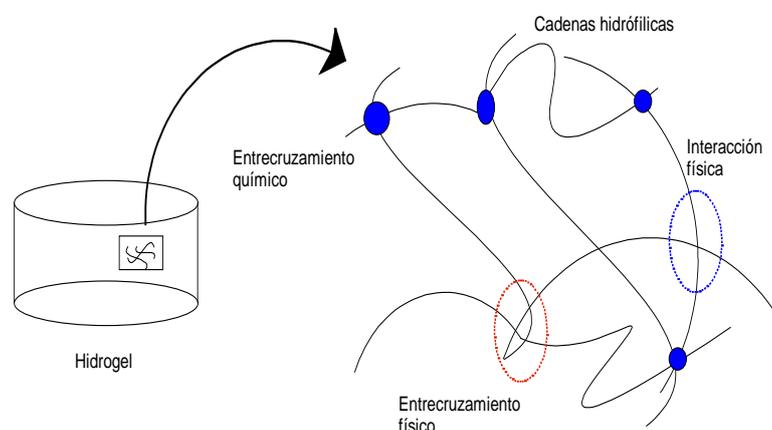
Cuando el PoliNiPAAm es copolimerizado con monómeros hidrofílicos, se obtienen polímeros más hidrofílicos en los cuales la LCST ocurre a temperaturas más altas, mientras que la copolimerización con monómeros hidrofóbicos producirá polímeros más hidrofóbicos en los cuales la LCST se dará a menores temperaturas [12].

1.14. Hidrogeles

Los hidrogeles son estructuras macromoleculares tridimensionales, de características hidrofílicas obtenidas a partir de polímeros sintéticos o naturales. Debido a los grupos polares que tiene en su estructura como, por ejemplo, los grupos ácido carboxílico, grupos amino, sulfónicos, entre otros, absorben grandes cantidades de agua sin llegar a disolverse en esta (Figura 4) [22,23].

Tienen importantes aplicaciones en sistemas de liberación controlada de medicamentos y fertilizantes, lentes de contacto y prótesis en medicina, columnas para análisis cromatográficos, absorbedores de humedad en agricultura, elaboración de nanomateriales, y artículos para higiene personal, entre otros [19].

Figura 4: Estructura del hidrogel.



1.15. Clasificación de los hidrogeles

Los hidrogeles pueden ser clasificados de diversas maneras dependiendo de las características y propiedades que se tomen como base, así tenemos;

- **Clasificación basada en la fuente.** Los hidrogeles pueden ser de origen natural o sintético [24].

- **Clasificación de acuerdo a la composición polimérica.** Tenemos a los hidrogeles homopoliméricos que están compuestos por un solo tipo de monómero, a los hidrogeles copoliméricos que están compuestos por dos o más monómeros diferentes donde al menos uno es de naturaleza hidrofílica, y por último tenemos a las redes poliméricas interpenetradas, o IPN's (del inglés Interpenetrating Polymer Networks) que surgen de la combinación de polímeros en forma de red, de los cuales al menos uno de ellos es sintetizado y/o entrecruzado en presencia del otro sin ningún tipo de enlace covalente entre ellos. Estas redes se forman cuando estos polímeros, se entrelazan de manera que uno de ellos queda atrapado en la red del otro. La síntesis de este tipo de sistemas puede representar una alternativa viable para mezclar polímeros que son incompatibles químicamente y obtener nuevos materiales con propiedades modificadas. En redes semi interpenetradas, un componente es un polímero entrecruzado y el otro es un polímero no entrecruzado [24].

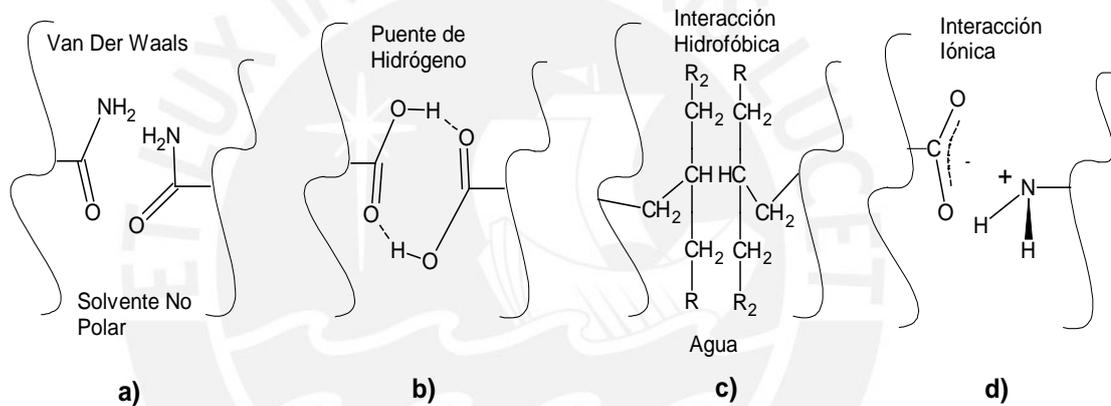
- **Clasificación basada en la configuración.** Tenemos a los hidrogeles amorfos, semicristalinos y cristalinos [24].

- **Clasificación basada en la carga eléctrica de la red.** Tenemos a los hidrogeles iónicos, neutros, anfóteros y zwitteriónicos. Los hidrogeles iónicos pueden ser aniónicos y catiónicos. Los hidrogeles aniónicos contienen, por ejemplo, grupos ácido carboxílico o ácidos sulfónicos: estos hidrogeles tienen una mayor absorción de agua a pH altos. Los hidrogeles catiónicos tienen grupos amina que tienen un mayor grado de hinchamiento a bajos pH. En los hidrogeles zwitteriónicos, tenemos a las polibetaínas que contienen grupos catiónicos y aniónicos [24].

- **Clasificación en base al tipo de entrecruzamiento.** Tenemos a los hidrogeles químicos, también llamados “hidrogeles permanentes”, ocurre cuando los hidrogeles están reticulados por enlaces primarios de naturaleza iónica o covalente, estas estructuras obtienen un grado de hinchamiento equilibrado que depende de la interacción polímero-agua y de la densidad de reticulación, son

obtenidos mediante polimerización vía radicales libres utilizando un agente entrecruzador multifuncional. Los hidrogeles físicos, son también llamados 'hidrogeles reversibles', y ocurre cuando las redes del hidrogel se mantienen unidas por fuerzas moleculares y por enlaces secundarios de naturaleza no covalente como las fuerzas de Van Der Waals, puente de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas (Figura 5). Todas estas interacciones son reversibles y pueden ser interrumpidas cambiando las condiciones de la síntesis. Este tipo de hidrogel no requiere utilizar agente entrecruzador, y generalmente son sintetizados partiendo de biopolímeros [24].

Figura 5: Reticulación por fuerzas Van Der Waals, puente de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas e iónica.



1.16. Síntesis de hidrogeles

Para la síntesis de un hidrogel se requiere un monómero, un sistema iniciador que será responsable de la formación de los radicales libres que van a permitir el crecimiento de las cadenas, y un agente entrecruzador que ayudará a reticular la red.

De acuerdo a la naturaleza de la reacción de polimerización, se pueden diferenciar tres tipos de reacciones principales para la síntesis de hidrogeles, los cuales son: la polimerización en solución, la polimerización por radiación y la polimerización en suspensión.

a) Polimerización en solución

En este método los monómeros neutros o iónicos son mezclados con agentes entrecruzantes multifuncionales. El agente entrecruzante se une a las

cadenas de mayor peso molecular a través de sus grupos multifuncionales. La polimerización se inicia térmicamente, por luz UV o por un sistema iniciador redox.

b) Polimerización por radiación

Consiste en utilizar emisión de rayos X, rayos γ , emisión de electrones o luz UV para iniciar la reacción en el polímero y producir una estructura entrecruzada.

La polimerización fotoinducida [25] mediante radiación UV es importante debido a que la terminación es inmediata, esto permite que se pueda realizar una caracterización del mecanismo de gelificación en sus diferentes etapas, y así obtener más información sobre las interacciones físicas entre el polímero y el entrecruzador. La investigación del proceso de gelificación de los materiales compuestos de hidrogel por este método conduce al desarrollo de métodos alternativos de preparación de estos compósitos mezclando soluciones de polímeros y nanopartículas.

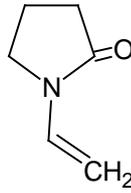
c) Polimerización en suspensión

Método empleado básicamente para la formación de partículas del hidrogel con tamaños entre 1 μm y 1 nm. Consiste en dispersar el monómero en el medio, formándose así pequeñas gotas que son estabilizadas por un agente estabilizante. La polimerización puede llevarse a cabo mediante la descomposición térmica o vía radicales libres. Asimismo, el método implica la emulsión de gotas acuosas de polímeros solubles en agua, suspendidas en una fase continua de aceite o solvente orgánico con la ayuda de agentes tensoactivos solubles en dicho solvente para su posterior reticulación.

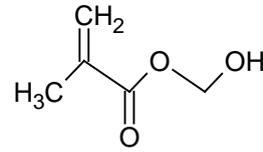
1.16.1. Monómeros para la síntesis de hidrogeles

Los monómeros utilizados para la elaboración de hidrogeles, por lo general, tienden a tener carácter hidrofílico con una baja densidad de entrecruzamiento. Los monómeros pueden dividirse estructuralmente en los siguientes grupos [26]:

- Monómeros con sustituyentes laterales no ionizables. Ejemplo: la N-vinil-2-pirrolidona, el metacrilato de 2-hidroxietilo, entre otros.

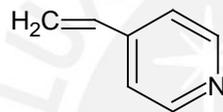


N - 2- Vinilpirrolidina

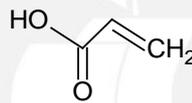


Metacrilato de 2- hidroxietilo

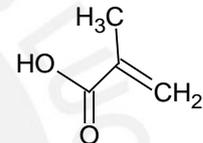
- Monómeros con grupos funcionales ionizables. Ejemplo: los ácidos acrílicos, metacrílicos, 2-vinilpiridina, 4-vinilpiridina, ácido vinil-sulfónico, acrilamida, meta acrilamida. Los hidrogeles elaborados con estos monómeros adsorben grandes cantidades de agua, por ello presentan muy pobres propiedades mecánicas. Son utilizados para modificar otros monómeros menos hidrofílicos [26].



4-Vinilpiridina



Ácidos acrílicos



Ácidos metacrílicos

- Monómeros zwitteriónicos. Con dos grupos laterales cargados y unidos a la cadena principal del polímero. Ejemplo: N-(3-sulfo-propil)-N-metacroiloxietilo-N,N-dimetilamonio sulfobetaina [26].

1.17. Propiedades de los hidrogeles

Existe una relación directa entre las propiedades de un hidrogel y su estructura, de tal forma que ambas características no pueden considerarse de forma aislada. Asimismo, el método de síntesis influye sobre ellas. Los hidrogeles poseen diversas propiedades, entre las principales propiedades de los hidrogeles tenemos:

- Contenido de agua en equilibrio

Los hidrogeles absorben gran cantidad de agua sin disolverse debido a la estructura tridimensional que poseen. Se hinchan hasta adquirir un estado de equilibrio donde ocurre un balance entre las fuerzas osmóticas, que se originan al entrar el agua en la red macromolecular, y las fuerzas cohesivas ejercidas por las cadenas que se oponen a la expansión. El agua presente en el hidrogel por un lado

está fuertemente asociada con la red polimérica del hidrogel a través de enlaces de hidrógeno; asimismo, existe un buen porcentaje de agua que posee un alto grado de movilidad que no se ve afectada por el entorno polimérico (agua no asociada o libre) [26].

La capacidad de absorción de agua del hidrogel, es una propiedad que influye sobre otras. Por ejemplo, en la permeabilidad y en las propiedades mecánicas. El contenido de agua en equilibrio, se ve afectado por la naturaleza del monómero que conforma el hidrogel, por el tipo y densidad de entrecruzamiento y otros factores como son: la temperatura, la fuerza iónica y el pH del medio de hidratación [26]. Los hidrogeles tienen la capacidad de absorber un soluto y liberarlo en forma controlada.

- Estabilidad dimensional

Cualquier fenómeno que da lugar a cambios en el contenido de agua absorbida produce cambios dimensionales en la estructura, teniendo en cuenta que el contenido de agua depende de la estructura del material. La composición del hidrogel tendrá un marcado efecto sobre la estabilidad del mismo [26].

- Permeabilidad al oxígeno

La permeabilidad del oxígeno es importante en aplicaciones de lentes de contacto. Es significativo distinguir entre la permeabilidad de una membrana expuesta a los gases y la permeabilidad del oxígeno disuelto en agua en vez de la permeabilidad al oxígeno gaseoso. En los hidrogeles, la permeabilidad está relacionada con el contenido de agua en equilibrio. Si los hidrogeles contienen agua menor al 30%, la permeabilidad al oxígeno depende de la estructura polimérica; pero con contenidos mayores, la permeabilidad al oxígeno está en proporción logarítmica al contenido de agua del hidrogel [26].

- Propiedades ópticas

El índice de refracción del hidrogel depende de su composición química, del grado de absorción de agua y de la naturaleza del disolvente donde se produce el hinchamiento. Cuando la mezcla monomérica se polimeriza en presencia de una cantidad elevada de un disolvente con bajo poder solvatante, se produce la separación de fases y el gel que se obtiene es heterogéneo presentando regiones con diferentes índice de refracción. En estas condiciones, el hidrogel es turbio. Sin embargo, un hidrogel homogéneo puede volverse turbio cuando el poder del

solvatante del disolvente que hincha el hidrogel se empobrece. El empobrecimiento del poder solvatante puede deberse a variaciones de temperatura o al intercambio de un buen disolvente con otro de menor poder solvatante [26].

- Propiedades mecánicas

Cuando un hidrogel esta hinchado en agua se convierte en un material blando que posee baja resistencia a la tracción. Aunque el contenido de agua tiene una gran influencia en las propiedades mecánicas, el comportamiento elástico y la rigidez de los hidrogeles depende de su estructura molecular, de la densidad de entrecruzamiento, de la formación de enlaces covalentes y de las fuerzas de interacción iónica, polares y/o estéricas [26].

Las propiedades mecánicas del hidrogel mejoran cuando el monómero, del que está constituido, es capaz de formar enlaces de hidrógeno; asimismo, esto ocasionará que el hidrogel sea más sensible a los cambios de temperatura y pH del medio. Estas propiedades mecánicas en el hidrogel pueden ser controlados mediante las siguientes acciones:

a) Alterando la composición monomérica del polímero. Con solo incrementar la cantidad relativa del componente hidrofóbico se aumentara la fuerza mecánica del producto final.

b) Aumentando o disminuyendo la densidad de entrecruzamiento, la fuerza mecánica aumenta drásticamente.

c) Variando las condiciones de síntesis, como ejemplo, el tiempo de reacción, la temperatura, la cantidad y tipo de disolvente; teniendo en cuenta que cualquier cambio afecta las propiedades mecánicas del hidrogel y a su comportamiento.

1.18. Hidrogeles inteligentes

Son considerados hidrogeles inteligentes, aquellos que poseen la capacidad de responder a ligeros estímulos físicos o químicos de su entorno produciendo cambios drásticos en sus propiedades mediante un cambio conformacional [26-44]. Estos estímulos son reversibles, es decir cuando el estímulo es retirado los cambios desaparecen. Son considerados estímulos los cambios de pH, temperatura, campo eléctrico, campo magnético, concentración iónica, entre otros [27, 28].

Los hidrogeles inteligentes compuestos de polímeros cargados o polielectrólitos, en medio acuoso se hinchan y cuando se cambia el pH del medio o se adicionan iones de bajo peso molecular de carga opuesta se produce una separación de fases debido a que la repulsión entre los segmentos poliméricos se reduce [27].

Los hidrogeles inteligentes compuestos de polímeros no cargados, tienen la capacidad de formar enlaces puente de hidrógeno con las moléculas de agua. Ejemplo: Hidrogeles elaborados a partir de poli(N-isopropilacrilamida), poli(N-vinilpirrolidina), la poli(N-vinilcaprolactama), entre otros.

Por ejemplo, los hidrogeles de PoliNiPAAm, los químicamente reticulados, presentan sensibilidad a la temperatura y pH; pero son mecánicamente frágiles, al igual que los preparados mediante redes interpenetradas con entrecruzadores orgánicos e inorgánicos. La sensibilidad a la temperatura y pH involucra un cambio en la conformación de la PoliNiPAAm, y esto ocurre por la absorción de agua en los espacios intersticiales de la red tridimensional.

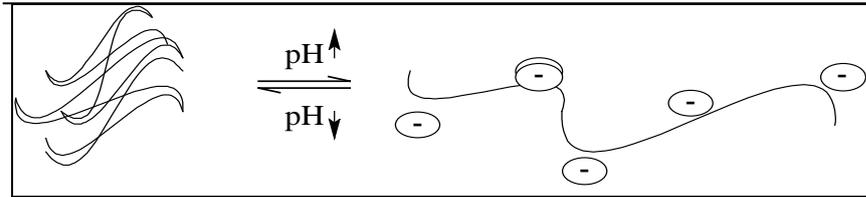
1.18.1. Hidrogeles sensibles a la temperatura

Los polímeros termosensibles muestran un cambio conformacional en respuesta a un cambio de temperatura. En medio acuoso poseen solubilidad invertida durante el calentamiento. La LCST es la temperatura donde ocurre la transición conformacional, en el cual el polímero pasa de un estado hidrofílico a un estado hidrofóbico. Por debajo de la LCST, la conformación ovillo es favorecida y esta permite una máxima interacción entre el polímero y el agua. Por encima de la LCST, los enlaces de hidrógeno entre el polímero y el agua se debilitan, entonces el contacto entre el agua y las superficies hidrofóbicas disminuyen, produciéndose la transición de la conformación de ovillo a conformación globular [20].

Generalmente, la sensibilidad a la temperatura de los hidrogeles en un disolvente se muestra mediante una expansión o contracción de su volumen, y puede ser explicado por los cambios entre el balance de la entalpia y la entropía.

Como ejemplo de hidrogeles sensibles a la temperatura tenemos a los hidrogeles de PoliNiPAAm. Cabe mencionar que las polioxazolinas también son polímeros termosensibles, por ejemplo, el poli(2-n-propil-2-oxazolona) (PnPrOx) tiene una LCST de 46°C, la poli(2-etil-2-oxazolona) (PEtOx) que tiene una LCST de 62°C y la poli(2-isopropil-2-oxazolona) (PiPrOx) que tiene un LCST es de 36°C (Figura 6) [29,30,31].

Figura 7: Transición de un estado colapsado a un estado expandido de un hidrogel por efecto del pH.



Los polímeros que contienen grupos ionizables en sus cadenas principales forman electrolitos en soluciones acuosas, existen dos tipos de polielectrolitos sensibles al pH:

- a) Poliácidos, aceptores de protones a un pH bajo y donadores a un pH neutro o alto, el grupo representativo de los poliácidos es el grupo ácido carboxílico (COOH).
- b) Polibases débiles, aceptan protones a un pH bajo y donan protones a un pH neutro.

En la Tabla 4 se muestran los grupos funcionales típicos que deberían contener los hidrogeles para presentar sensibilidad al pH [32]. Dependiendo de la existencia y del número de estos grupos funcionales en la estructura molecular de los monómeros que se empleen para la síntesis del hidrogel, se observará un mayor o menor grado de hinchamiento del mismo.

Tabla 4: Grupos funcionales de hidrogeles sensibles al pH.

Grupos Cationicos	Grupos Aniónicos
-N ⁺	-COO ⁻
-NH ⁺	-OPO ₃ ⁻
-NH ₂ ⁺	-OSO ₃ ⁻
-NH ₃ ⁺	-SO ₃ ⁻
-NRNH ₂ ⁺	-OCS ₂ ⁻
-NR ₂ H ⁺	-OPO ₃ ⁻²
-NR ₂ ⁺	-PO ₃ ⁻²
-S ⁺	-PO ₂ ⁻²
-P ⁺	-SiO ₂ ⁻²

Una aplicación de los hidrogeles, basada en este comportamiento, consiste en la elaboración de membranas de filtración de diámetro de poro variable con el pH. Dependiendo del grado de hinchamiento que experimente el hidrogel con el pH se pueden construir dispositivos con diámetros internos muy pequeños e incluso nulos, útiles para determinadas aplicaciones. Este tipo de hidrogel podría utilizarse como válvulas de cierre inteligentes [32].

1.19. Hidrogeles con Laponita

Una de las técnicas que ofrece una mejora importante para elaborar hidrogeles con excelentes propiedades mecánicas, es la dispersión a escala nanométrica de silicatos o arcillas en las redes del polímero [22]. En la Tabla 5 se muestra la composición de diferentes arcillas inorgánicas utilizadas para elaborar hidrogeles. Los hidrogeles que utilizan bentonita poseen características superabsorbentes en soluciones acuosas y salinas siendo mayor en agua desionizada que en las soluciones salinas.

Tabla 5: Composición de arcillas inorgánicas [22].

ARCILLA	TIPO	COMPOSICIÓN (%peso)				
		SiO ₂	MgO	Li ₂ O	Na ₂ O	F
Hinchamiento en agua						
XLG ^a	Hectorita sintética	59.5	27.5	0.8	2.8	-
SWN ^b	Hectorita sintética	54.5	27.9	1.6	2.7	-
XLS ^a	XLG + agente dispersante 54.5	26.0	0.8	5.6	-	4.1
Hinchamiento parcial en agua						
F ^c	Montmorillonita natural	61.3	3.43	-	4.1	Al ₂ O ₃ =22 Fe ₂ O ₃ =1.9
No hinchamiento en agua						
IGS ^d	Sepiolita	Silicato de magnesio				

Donde:

^a Rockwood Additive Ltd.

^b Coop Chemical Ltd.

^c Kunimine Ind. Co.

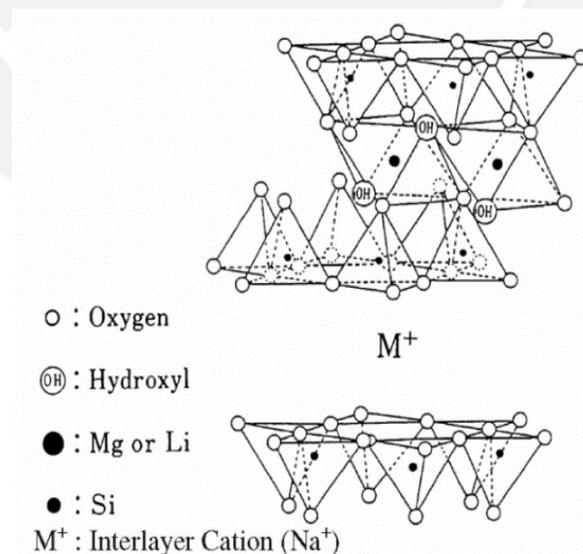
^d Tomoe Ind. Co.

Hasta hace algunos años, la arcilla de mayor uso en la industria de polímeros era la montmorillonita, que es el componente mayoritario del mineral bentonita; actualmente, la Laponita viene reemplazándola.

Los hidrogeles con Laponita son materiales compuestos que pueden definirse como una red tridimensional hidrofílica reforzada, que consiste de una matriz polimérica entrecruzada con Laponita, donde este es el refuerzo. La Laponita ha demostrado tener muy buenas propiedades en cuanto a la estabilidad térmica. A diferencia de la montmorillonita, la Laponita no contiene centros reactivos en su estructura cristalina que puedan provocar la degradación del polímero a temperaturas elevadas [22]; además, no contiene sílice, tiene niveles de hierro muy bajos que proporciona un mayor rendimiento, al ser las láminas más pequeñas.

La Laponita, es un silicato sintético que se parece al mineral de naturaleza arcillosa llamado hectorita, pero con un tamaño de partícula más pequeño, posee características hidrofílicas. Cuando se dispersa en agua forma partículas en forma de disco con 1 nm de grosor, un diámetro entre 25 y 30nm con una densidad de carga superficial negativa que estabiliza su dispersión (Figura 8). [33,34]

Figura 8: Estructura de la Laponita [34].



Un problema que presentan los hidrogeles elaborados con Laponita, es la mala dispersión de la Laponita cuando se requieren altas concentraciones, por esta razón se ha modificado su estructura. Así tenemos a la Laponita XLG ($[Mg_{5.34}Li_{0.66}Si_8O_{20}(OH)_4]Na_{0.66}$) que se dispersa fácilmente en agua debido a su

estructura iónica, su superficie tiene carga negativa y sus bordes están cargados positivamente [34,35], su porcentaje de uso está limitado al 2% en peso; si este porcentaje es aumentado ocurre un aumento de la viscosidad en la solución acuosa formándose una estructura tipo “castillo de naipes” que impide la dispersión. Por ello, la Laponita XLS (92.32%peso $[Mg_{5.34}Li_{0.66}Si_8O_{20}(OH)_4]Na_{0.66} + 7.68\%$ peso $Na_4P_2O_7$) cuyos bordes contienen iones pirofosfatos, de modo que tanto la superficie y los bordes están cargados negativamente, evitan la formación del castillo de naipes y las altas viscosidades para concentraciones mayores. Por esta razón, se prefiere este tipo de arcilla para elaborar hidrogeles [25].

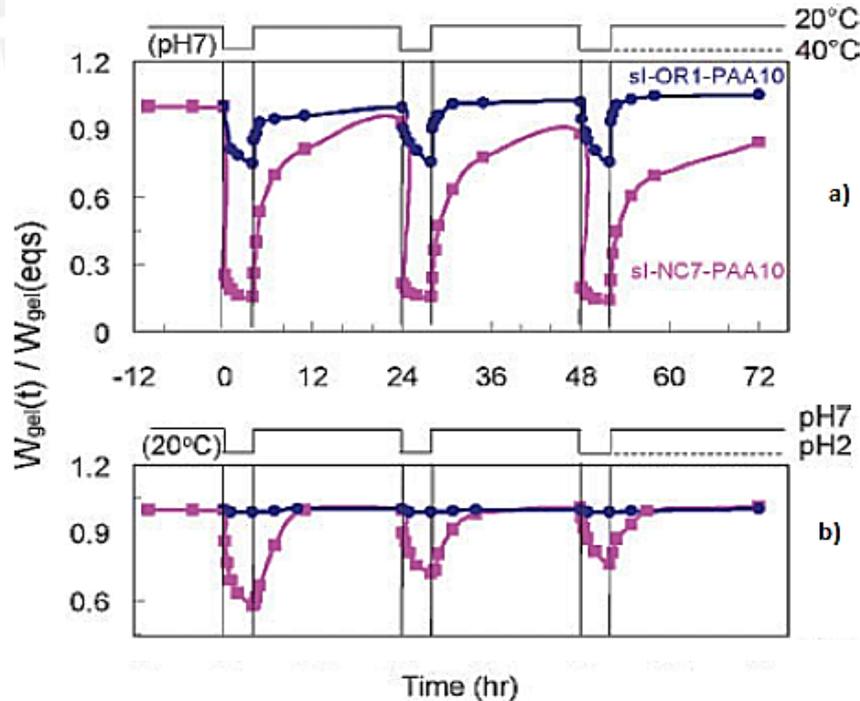
En el 2002, Haraguchi *et al.* elaboró un nuevo tipo de hidrogel con una estructura especial compuesta de una red orgánica e inorgánica. El hidrogel fue sintetizado mediante polimerización *in situ* de NiPAAm en suspensión acuosa con Laponita, donde las nanopartículas de Laponita actuaron como entrecruzador multifuncional en reemplazo de los entrecruzadores orgánicos tradicionales. Estos hidrogeles exhibieron extraordinarias propiedades mecánicas, ópticas y de absorción de agua. Con las propiedades de esta nueva clase de hidrogel se demostraría que es posible superar las limitaciones y desventajas que presentan los hidrogeles entrecruzados químicamente [33].

Song y Haraguchi *et al.* [35] al preparar hidrogeles utilizando NiPAAm, ácido acrílico (AA) y Laponita como elemento entrecruzador, obtuvieron hidrogeles pero no con las propiedades mecánicas que esperaban. El motivo de estas pobres propiedades mecánicas era ocasionado, según hipótesis de Haraguchi, por el acomplejamiento que ocurría entre los grupos ácidos y la carga negativa que posee la Laponita. Por ello, procedieron a elaborar otros hidrogeles utilizando NiPAAm y Laponita pero ahora en presencia de cadenas lineales de poliácido acrílico (PAA). Como resultado, estos hidrogeles elaborados mediante redes semi interpenetradas (semi IPN) presentaron buenas propiedades mecánicas en comparación con el anterior tipo de hidrogel elaborado con ácido acrílico. Asimismo, presentaron sensibilidad a la temperatura por la PoliNiPAAm y sensibilidad al pH por el PAA y mostraron un alto grado de hinchamiento a pH mayores a 4.5.

En la Figura 9 [35], se muestra el comportamiento de la absorción y desorción de agua de los hidrogeles sintetizados por Haraguchi frente al cambio de temperatura (20 y 40°C) y pH (pH=2 y pH=7). La figura muestra la respuesta del hidrogel con Laponita, elaborado mediante redes semi IPN con 10% de PAA y $7 \cdot 10^{-2}$ moles de Laponita en 1 L de agua (sl-NC7-PAA-10), y del hidrogel convencional

de PoliNiPAAm/PAA conteniendo 10% de PAA y $1 \cdot 10^{-2}$ moles de MBIS por monómero (sl-OR1-PAA10), donde en (a) se puede observar, que el hidrogel convencional exhibe un mejor comportamiento de absorción comparado con el hidrogel de Laponita a medida que la temperatura es llevada por arriba y debajo de la LCST de la PoliNiPAAm. Asimismo, el radio de absorción/desorción del hidrogel con Laponita fue mayor comparado con el hidrogel convencional, y esto puede ser debido a la alta densidad de entrecruzamiento en la estructura del hidrogel convencional y a la alta flexibilidad y termosensibilidad de las cadenas de PoliNiPAAm que posee en su red. El comportamiento de ambos hidrogeles frente a repetitivos cambios de pH (b), mostro que el hidrogel con Laponita es más sensible a los cambios de pH del medio frente al hidrogel convencional el cual exhibe un cambio pequeño. En ambos casos, la velocidad de desorción fue siempre más grande que la velocidad de absorción.

Figura 9: Respuesta de la absorción/desorción de agua para un hidrogel de PoliNiPAAm/PAA/Laponita (sl-NC7-PAA10), versus un hidrogel convencional de PoliNiPAAm/PAA (sl-OR1-PAA10). [35]
 a) Hidrogeles sometidos a cambios de temperatura
 b) Hidrogeles sometidos a cambios de pH



Hu *et al.* [36] obtuvo resultados similares de respuesta a la temperatura y pH de estos hidrogeles con Laponita, estos fueron preparados utilizando monómeros de NiPAAm para la sensibilidad a la temperatura, metacrilato de sodio (SMA) para la sensibilidad al pH y Laponita XLS como entrecruzador. El hidrogel de

PoliNiPAAm/SMA/Laponita mostró una buena transición de volumen de fase cuando fue sometido a variaciones de temperatura y pH en el medio de hinchamiento. Los resultados demostraron que la respuesta tiene una fuerte dependencia con el contenido de SMA en el hidrogel.

Mat *et al.* [37] elaboró hidrogeles con Laponita con respuesta a temperatura y pH mediante redes semi IPN, utilizando PoliNiPAAm con Laponita en presencia de cadenas lineales de carboximetilquitosano (CMCS). Este CMCS utilizado fue un derivado del quitosano que se obtuvo de introducir grupos $-\text{CH}_2\text{COOH}$ en reemplazo de $-\text{OH}$ a lo largo de la cadena del quitosano, el cual es un polielectrólito anfótero conteniendo cargas aniónicas y catiónicas. El hidrogel de PoliNiPAAm/CMCS/Laponita exhibió una temperatura de transición de volumen de fase en alrededor a 33°C , valor que no está muy desviado del que posee la PoliNiPAAm en los hidrogeles convencionales.

1.20. Propiedades de los hidrogeles con Laponita

Entre las principales tenemos:

- Absorción de agua

Para los hidrogeles con Laponita en agua a 20°C en equilibrio, su grado de hinchamiento decrece con el incremento de la concentración de arcilla, esto indica que las plaquetas de arcilla podrían actuar como un entrecruzador efectivo [38].

Ren *et al.* [38] reportó el comportamiento de estos hidrogeles frente a la absorción de agua. Los hidrogeles elaborados contenían Laponita XLG como agente entrecruzador, esta arcilla contenía contraiones de sodio en la red en diferentes concentraciones para evaluar las variaciones del hinchamiento. Como resultado, los hidrogeles exhibieron un marcado comportamiento de absorción/desorción de agua característico, excepto a muy baja concentración de arcilla y polímero; este comportamiento es diferente a los hidrogeles comunes, y es considerado un proceso reversible.

- Transparencia óptica

Generalmente los hidrogeles con Laponita exhiben alta transparencia independientemente de la concentración de la arcilla, esto indica que la estructura PoliNiPAAm/arcilla siempre se forma uniformemente a escala macroscópica. En

contraste, los hidrogeles convencionales muestran un comportamiento diferente, su transmitancia decrece bruscamente con el incremento de la concentración entrecruzador [36] y por ello tienden a ser opacos.

- Propiedades mecánicas

Los hidrogeles con Laponita exhiben excelentes propiedades mecánicas, es decir, soportan significativas deformaciones tales como compresión, flexión, torsión, e incluso elongación, entre otros. En los ensayos mecánicos de tracción, estos materiales presentan altos alargamientos a la rotura de 1000%, y sus propiedades se pueden controlar en un amplio rango mediante la alteración de su composición como, por ejemplo, la concentración de arcilla, la concentración de polímero y agua; así como los tipos de polímero [36].

Los ensayos de tensión-deformación para los hidrogeles con Laponita muestran que la fuerza de tracción y módulo aumentan proporcionalmente con la concentración de la arcilla. Asimismo, la resistencia a la compresión también aumenta a medida que aumenta la concentración de la arcilla [36,38].

- Otras propiedades

Los hidrogeles con Laponita muestran grandes cambios de volumen a través de la LCST comparado con los hidrogeles convencionales porque estos materiales pueden previamente hincharse a temperaturas por debajo de la LCST [34].

CAPÍTULO II

PARTE EXPERIMENTAL

2.1. Materiales

2.1.1. Equipos

Durante el desarrollo de la presente tesis se utilizaron los siguientes equipos.

- **Balanza digital**

Marca: Sartorius.

Modelo: BP-310S.

Precisión: ± 0.001 g.

- **Bomba de vacío (Bomba de aceite)**

Marca: Vacuumbrand.

Modelo: RZ5.

Vacío máximo: 0.001mmHg.

- **Baño Termostatizado**

Marca: Fisher Brand.

Modelo: FBH-604.

Precisión: ± 0.1 °C.

- **Cromatógrafo de Permeación en Gel (GPC)**

Equipo del Instituto Leibniz de Investigación en Polímeros (IPF) de Dresden, Alemania. El análisis fue realizado por la Química Christina Harnisch.

Marca: Agilent Technologies con un detector IR y columnas.

Modelo: LC 1100 v.

Columnas: 2 Zorbax PSM Trimodal-S.

Eluyente: Mezcla de dimetilacetamida, agua (2 %vol), cloruro de litio (3 g/L) y con un flujo de 0.5 mL/min.

Estándar de calibración: Poli(2-vinilpiridina).

Concentración de las muestras: 2 mg/mL con soluciones filtradas de 0.2 μ m.

- **Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear (^1H -RMN y ^{13}C -RMN)**

Pertenece al Instituto Leibniz de Investigaciones en Polímeros (IPF) de Dresden, Alemania. El análisis fue realizado por el Dr. Hartmut Komber.

Marca: Bruker.

Modelo: Avance III - 500 MHz.

Frecuencias: 500.13 MHz para ^1H y 125.75 MHz para ^{13}C .

Solventes: CD_3OD , D_2O .

- **Espectrómetro Ultravioleta/Visible**

Marca: Thermo-Electron Corporation.

Modelo: Helios Gamma.

- **Estufa**

Marca: Heraeus.

Modelo: T-6060.

- **Evaporador rotatorio**

Marca: Heidolph.

Modelo: Laborota 4003.

- **Microscopio Electrónico de Transmisión (TEM)**

Pertenece al Instituto Leibniz de Investigaciones en Polímeros (IPF) de Dresden, Alemania. El análisis fue realizado por la Química Uta Reuter.

Marca: ZEISS.

Modelo: Libra 120.

Fuente de emisión: Hexaboruro de lantano (LaB6).

Tipo de filtro de energía: OMEGA integrado en columna.

Resolución máxima: 0.4 nm.

Energía de resolución: ~ 1.5 eV.

- **pH-metro y conductímetro**

Marca: Metler Toledo.

Modelo: Seven Multi pH.

- **Planchas de calentamiento**

Marca: Heidolph.

Modelo: M3002.

- **Termocupla**

Marca: Dostmann Electronic

Modelo: P600.

2.1.2. Reactivos

Los siguientes reactivos fueron utilizados para el desarrollo de la presente tesis.

- **Acetato de cadmio – $\text{Cd}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$**

Marca: Aldrich. Pureza: 98%. Usado como recibido.

- **Acetona – CH_3COCH_3**

Marca: Aldrich. Pureza: $\geq 97\%$. Usado como recibido.

Recuperado por destilación fraccionada.

- **Acetonitrilo – CH_3CN**

Marca: Aldrich. Pureza: 99%.

De calidad anhidro, usado como recibido.

- **Ácido clorhídrico – HCl**

Solución 0.1 N aproximadamente.

La solución fue obtenida mediante la dilución del ácido clorhídrico concentrado con agua destilada y fue titulada con patrón 0.1N NaOH.

- **Carbonato de sodio anhidro – Na_2CO_3**

Marca: Aldrich. Pureza: 99%, en polvo. Usado como recibido.

- **Cloroformo – CHCl_3**

Marca: Merk. Pureza: 99.9 % Usado como recibido.

- **Clorometilastireno – $\text{H}_2\text{C}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$**

Marca: Aldrich. Pureza: 97%.

Mezcla de isómeros *meta* y *para* en la proporción molar de 70 y 30% respectivamente.

Fue purificado por destilación cada vez que fue utilizado.

- **Cloruro de 2-cloroetilamonio – $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$**

Marca: Merk. Pureza: 99%. Usado como recibido.

- **Cloruro de metil succinilo – $\text{CH}_3\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$**

Marca: Aldrich. Pureza: 97%. Usado como recibido

- **Diclorometano – CH_2Cl_2**

Marca: Aldrich. Pureza: $\geq 99.5\%$. Usado como recibido.

- **Etanol – $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$**

Marca: Aldrich. Pureza: 95%.

Se preparó etanol absoluto, mediante secado con CaO y filtración posterior destilación.

- **Etanolamina – $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$**

Marca: Aldrich. Pureza: 99%. Usado como recibido.

- **Éter dietílico – $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$**

Marca Aldrich. Usado como recibido

Recuperado por destilación fraccionada (36°C).

- **ESTER-OXA (Metil 3-(oxazol-2-il) propionato) – $\text{CH}_3\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_4\text{ON}$**

Sintetizada en el Laboratorio de Polímeros de la PUCP siguiendo el método descrito en la literatura por Levy *et al.* [39] y modificado por Zarka *et al.* [40].

Fue purificado por destilación fraccionada, secado con CaH_2 durante varios días y destilado sobre hidruro de calcio por destilación fraccionada en vacío.

- **Hidróxido de potasio – KOH**

Marca: Merk. Pureza 86%. Usado como recibido.

- **Hidróxido de sodio – NaOH**

Marca: Merk. Pureza 99%. Usado como recibido.

- **Hidruro de calcio – CaH_2**

Marca: Aldrich- Pureza: 98%. Usado como recibido.

- **Ioduro de sodio – NaI**

Marca: Aldrich. Pureza: 99.999%. Usado como recibido.

- **Laponita XLS – $((\text{Mg}_{5.34}\text{Li}_{0.66}\text{Si}_8\text{O}_{20}(\text{OH})_4)\text{Na}_{0.66})_{(92.32\% \text{ peso})} + \text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7_{(7.68\% \text{ peso})}$**

Fabricado por Rockwood Specialities Inc. Usado como recibido.

- **Metanol – CH_3OH**

Marca: Aldrich. Pureza: 99.9%. Usado como recibido.

- **MeOXA (2-Metil-2-oxazolina) – $\text{CH}_3\text{C}_3\text{H}_4\text{ON}$**

Sintetizada en el Laboratorio de Polímeros de la PUCP siguiendo el método de Witte y Seeliger [11]. Fue secada con CaH_2 y purificado por destilación realizándose varias destilaciones.

- **NiPAAm (N-isopropilacrilamida) – $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCONHCH}(\text{CH}_3)_2$**

Marca: Aldrich. Pureza: 97%. Purificado mediante 2 recristalizaciones en alcohol etílico absoluto.

- **Nitrógeno – N_2 (gas)**

Marca: Linde, de alta pureza, 99,999% puro y seco.

- **Óxido de calcio – CaO**

Producto industrial. Usado como recibido.

- **Trietilamina – $(\text{CH}_2\text{H}_5)_3\text{N}$**

Marca: Merk. Fue purificada por destilación bajo hidruro de calcio.

2.2. Síntesis y purificación de monómeros y polímeros

Se realizaron las siguientes purificaciones y síntesis:

2.2.1. Síntesis y purificación de la 2-metil-2-oxazolina (MeOXA)

La síntesis del monómero 2-metil-2-oxazolina se realizó con el método de Witte y Seeliger [11]. Se utilizó un sistema consistente de un balón de tres bocas, colocado en un baño de silicona, y acoplado a un condensador bajo corriente de nitrógeno seco.

Se introdujo al balón acetonitrilo 147.73 g (3.51 moles, exceso estequiométrico del 30% molar sobre la etanolamina). Luego se añadió acetato de cadmio 7.203 g (0.027 mol, relación molar de Acetato de Cadmio / Acetonitrilo = 0.010) y seguidamente se adicionó etanolamina 165.07 g (2.70 moles) lentamente (gota a gota) por un período de 2 horas.

La reacción fue calentada a 130°C durante 18 horas. Después de este tiempo, la mezcla reaccionante fue enfriada y mediante una destilación rápida, se extrajo el monómero MeOXA formado, el cual posteriormente fue purificado por destilación fraccionada (Temperatura de ebullición 110°C) sobre hidruro de calcio a presión atmosférica.

El compuesto obtenido, la 2-metil-2-oxazolina, fue denominado MeOXA, se obtuvo 204.7 g con un rendimiento de 89% y fue caracterizado estructuralmente por sus espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno y carbono (Figuras 25 y 26 del ANEXO VIII).

RMN:

$^1\text{H-RMN}$ (en CDCl_3) δ : 1.87 ($\underline{\text{CH}}_3$); 3.7 ($\underline{\text{CH}}_2\text{-N}$); 4.15 ($\underline{\text{CH}}_2\text{-O}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (en CDCl_3) δ : 14 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 54.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$); 67.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$); 165.7 ($\text{-O-}\underline{\text{C}}\text{=N}$).

2.2.2. Síntesis y purificación del derivado de éster de la 2-oxazolina (Metil 3(oxazol-2-il) propionato) (ESTER-OXA)

La síntesis del monómero ESTER-OXA fue realizada en 2 etapas. Primero, se realizó la síntesis del compuesto denominado “Intermediario” (Metil 7-cloro -4-oxo-5-aza-heptano), y segundo, a partir del “Intermediario” se realizó la síntesis del derivado éster de la 2-oxazolina (ESTER-OXA) [39,40].

2.2.2.1. Síntesis del Intermediario

En un balón de 500 mL, enfriado externamente a 0°C, se colocaron 150 mL de cloruro de metileno y se suspendieron en este solvente 14.77 g (0.13 mol) de cloruro de etilamonio; seguidamente, se disolvieron en el mismo solvente 19.17 g (0.13 mol) de cloruro de metilsuccinilo.

Luego, a 0°C y con flujo de nitrógeno se adicionaron, lentamente, 30.0 g (0.30 mol) de trietilamina durante una hora bajo agitación vigorosa y se mantuvo el sistema a las mismas condiciones de agitación y temperatura por 30 minutos más. Pasado este tiempo, se dejó bajo agitación durante 12 horas a temperatura ambiente.

Terminada la reacción, se adicionó 40 mL de agua y la fase orgánica se lavó en una pera de decantación con 15 mL de agua (4 veces) y finalmente con 15 mL de una solución saturada de cloruro de sodio.

La fase orgánica fue separada y secada con sulfato de sodio anhidro y luego filtrada. Se eliminó el cloruro de metileno en un evaporador rotatorio, obteniéndose como producto un aceite de color amarillo rojizo [39,40]. Se obtuvo 19 g del producto resultante, el metil-7-cloro-4-oxo-5-aza-heptano que fue denominado “Intermediario”. El rendimiento obtenido fue de 77%.

2.2.2.2. Síntesis y purificación del ESTER-OXA

En un balón de 100 mL, se mezclaron 19 g (0.098 mol) del producto Intermediario (Metil 7-cloro-4-oxo-5-aza-heptano) con 7.6 g (0.072 mol) de carbonato de sodio anhidro y la mezcla resultante fue sometida a vacío (0.1

mmHg). Al inicio de la reacción ocurrió la formación de abundante espuma. Luego el sistema se calentó y agitó a 30°C durante 30 minutos más.

Al final de la reacción, el monómero fue extraído de la mezcla reaccionante por destilación fraccionada bajo vacío (Temperatura de ebullición 125 °C / 0.1 mmHg). En la destilación se eliminó la primera y última fracción del destilado. Una vez aislado el monómero obtenido, el Metil 3(oxazol-2-il) propionato, denominado ESTER-OXA fue secado y purificado bajo hidruro de calcio por destilación fraccionada bajo vacío. Esta destilación fue realizada varias veces en un equipo de destilación exento de humedad [39,40]. Se obtuvo 10.02 g de ESTER-OXA, con un rendimiento de 65%.

El compuesto fue caracterizado estructuralmente por resonancia magnética nuclear de hidrógeno y de carbono (Figuras 27 y 28 del ANEXO VIII).

RMN:

$^1\text{H-RMN}$ (en CDCl_3) δ : 2.50 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$); 2.65 (CH_2-CO); 3.67 (CH_3OCO); 3.78 ($\text{CH}_2-\text{N}=\text{C}$); 4.20 (CH_2-O).

$^{13}\text{C-RMN}$ (en CDCl_3) δ : 22.5 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$); 29.6 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 51.4 (CH_3OCO); 53.9 ($\text{CH}_2-\text{N}=\text{C}$); 67.9 ($\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}$); 166 ($\text{N}=\text{C}-\text{O}$); 172.3 ($\text{O}-\text{C}=\text{O}$).

2.2.3. Purificación de la N-isopropilacrilamida (NiPAAm)

El monómero NiPAAm fue purificado realizando dos cristalizaciones, para ello el monómero fue disuelto en etanol absoluto hasta saturación a 40°C.

Luego, fue colocado en el refrigerador a 0°C por 24 horas aproximadamente hasta su cristalización. Seguidamente, fue filtrado y secado a temperatura ambiente hasta constancia en peso, y finalmente almacenado bajo refrigeración (5°C).

El NiPAAm fue caracterizado por resonancia magnética nuclear de hidrógeno y de carbono (Figuras 29 y 30 del ANEXO VIII).

RMN:

$^1\text{H-RMN}$ (en CDCl_3) δ : 1.1 (2CH_3); 4.05 (CH); 5.5 ($=\text{CH}$); 6.15 ($\text{CH}_2=$); 6.7 (NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (en CDCl_3) δ : 22.6 (2CH_3); 41.4 (CH (metino)); 125.8 ($\text{CH}_2=$); 131.5 ($=\text{CH}$); 165.1 ($\text{C}=\text{O}$).

2.2.4. Purificación del clorometilestireno (CMS)

El clorometilestireno es una mezcla de isómeros *meta* (70% molar) y *para* (30% molar). Fue purificado dos veces mediante destilación fraccionada bajo vacío (Temperatura de ebullición 54.9°C / 1 mmHg). La primera destilación se realizó días antes de utilizarse, y la segunda, instantes previos a la síntesis del macromonómero. El CMS fue caracterizado por resonancia magnética nuclear de hidrógeno (Figura 31 del ANEXO VIII).

RMN:

^1H - RMN (en CDCl_3) δ : 4.6 (CH_2Cl); 5.3 ($\text{CH}_2=\text{C}$); 5.8 ($\text{CH}_2=\text{C}$); 6.75 ($=\text{CH}$); 7.25-7.60 ($\text{H}_{\text{AROMÁTICOS}}$).

2.2.5. Síntesis y purificación de los macromonómeros de MeOXA, ESTER-OXA y CMS

Se sintetizaron dos macromonómeros con diferente porcentaje molar de MeOXA y ESTER-OXA, mediante el procedimiento desarrollado por el Prof. Rueda [19].

Procedimiento típico (Ej. Macromonómero MM1): En un reactor de vidrio seco, bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron aproximadamente 22 mL de acetonitrilo seco, se adicionaron 1.343 g (9.0 mmol) de NaI y se mezcló hasta disolución total.

Luego, manteniendo el sistema bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó 6.1 mL del monómero MeOXA (71.1 mmol); 2.42 mL de ESTER-OXA (17.7 mmol) y 0.60 mL de CMS (4.22 mmol). El sistema fue cerrado y calentado a 78°C aproximadamente y agitado por 7 horas. Finalizado este tiempo, el sistema fue enfriado a temperatura ambiente y se le adicionó solución metanólica de 0.25 g de KOH (4.46 mmol, 5% en exceso con respecto al iniciador CMS), luego el sistema fue dejado en reposo a 5°C por 24 horas. Posteriormente, se eliminó el NaCl y KI decantado por filtración, se adicionó aproximadamente 20 mL de cloroformo a la solución producto, que luego fue precipitado en un exceso de éter etílico. Este precipitado fue secado y denominado "MM1". Se obtuvo 10.71 g de macromonómero con un rendimiento de 99%.

Para la síntesis del segundo macromonomero, el MM2, el procedimiento anteriormente descrito fue repetido variando las concentraciones de los componentes. En la Tabla 6 de la discusión de resultados se muestran las composiciones para los macromonomeros sintetizados.

Los macromonomeros sintetizados fueron caracterizados por resonancia magnética nuclear de hidrógeno y de carbono (Figuras 10 y 11 de la discusión de resultados).

RMN:

^1H -RMN (en CD_3OD) δ : 2.11 (CH_3); 2.5-2.8 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COO-}$); 3.53 (NCH_2CH_2); 3.67-3.71 (COOCH_3); 4.66 (Ar-CH_2); 5.21-5.3 y 5.7-5.9 ($\text{CH}_2=$); 6.6-6.8 (CH=); 7.1-7.5 ($\text{H}_{\text{AROMÁTICOS}}$).

^{13}C -RMN (en CD_3OD) δ : 21.3-21.8 (CH_3); 28.5 ($-\text{COCH}_2$); 30 (CH_2COCH_3); 44-48 (NCH_2CH_2); 52.2 (COOCH_3); 54.1 (Ar-CH_2); 61 (CH_2OH); 115 ($\text{CH}_2=$); 125-131 ($\text{CH}_{\text{AROMÁTICOS}}$), 137-140 ($\text{C}_{\text{AROMÁTICOS}}$); 137.5 ($-\text{CH=}$); 173.6 ($\text{COCH}_3+\text{COCH}_2-$); 175.1 (COOCH_3).

2.2.6. Síntesis de los hidrogeles utilizando Laponita XLS

La elaboración de los hidrogeles se realizó mediante el método del Dr. Haraguchi del Instituto Kawamura de Investigaciones Químicas, Japón [35].

La síntesis se realizó en agua utilizando el sistema de iniciación: persulfato de amonio (APS) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (TEMED), como agente entrecruzador se usó la Laponita XLS, y como monómeros NiPAAm y macromonomeros de 2-oxazolininas.

Procedimiento típico (Ej. Hidrogel HGL-3): En un vaso de 50 mL, se mezcló 1.0 g (8.8 mmol) de NiPAAm, 0.2 g (0.10 mmol) de macromonomero MM1 sin hidrolizar, 0.2 g de Laponita XLS, 0.030 g de TEMED y 4 mL de agua hasta disolución total. Luego, esta mezcla se agregó a un recipiente cerrado y se burbujeo nitrógeno durante 5 minutos. Posteriormente, el sistema fue cerrado y colocado en un baño de agua con hielo (5°C) durante 10 minutos hasta adquirir baja temperatura. En forma paralela, en otro vaso de 25 mL se disolvió 0.025 g de APS en 1 mL de agua y se burbujeo nitrógeno. A continuación, manteniendo el sistema cerrado, se agregó la solución de APS al sistema que contenía: NiPAAm, macromonomero MM1, Laponita XLS y TEMED en el baño de agua fría a 5°C y se

disolvió. La reacción siguió su curso en el baño de agua hasta la formación de un hidrogel.

Finalmente, la purificación del hidrogel se realizó mediante lavado con agua. Para esto el hidrogel fue colocado en 1 L de agua destilada por 24 horas para eliminar restos de monómeros y de iniciador que no hubieran reaccionado, durante este período el agua fue cambiada 4 veces. Finalizada la purificación, el hidrogel fue secado a 35°C hasta peso constante y guardado en un desecador. Este hidrogel fue denominado HGL-3, y se obtuvo 1.165 g con un rendimiento de 75%; asimismo, fue caracterizado estructuralmente por su espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (Figura 14 de la discusión de resultados).

RMN:

^1H -RMN (en D_2O) δ : 1.15-1.25 (2CH_3); 1.4-2.2 ($-\text{CH}_2\text{CH}-$); 2.1-2.2 (CH_3CO); 2.45-2.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 3.3-3.6 (NCH_2CH_2); 3.71 (COOCH_3); 3.9-4.0 (CH).

Para la síntesis de otros hidrogeles, el procedimiento anteriormente descrito fue repetido variando las concentraciones de los componentes. En la Tabla 7 de la discusión de resultados se exponen las composiciones para los hidrogeles elaborados.

2.2.7. Hidrólisis de los hidrogeles

Los grupos éster contenidos en los hidrogeles fueron hidrolizados con el objetivo de generar grupos ácido carboxílicos.

Procedimiento típico (Ej. Hidrogel H-HGL5): En un vaso de 250 mL, se agregó 1.0 g de hidrogel y se adicionó NaOH 0.1 N, todo este sistema se dejó calentando a 45°C por 45 horas. Pasado este tiempo, el sistema fue enfriado hasta alcanzar la temperatura ambiente. Luego, el sistema fue neutralizado con HCl 0.1N hasta llegar a pH 5.6 aproximadamente. Después de la neutralización, se realizó la purificación del hidrogel mediante lavado con agua. Para esto los hidrogeles fueron sumergidos en un balón de 1 L de agua durante 48 horas donde cada 24 horas se cambió el agua destilada. Terminado este tiempo, el agua contenido en el hidrogel fue eliminada mediante calentamiento a 40°C hasta adquirir un hidrogel de aspecto vidrioso.

El hidrogel hidrolizado H-HGL5 fue caracterizado estructuralmente por su espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (Figura 16 de la discusión de resultados).

RMN:

^1H -RMN (en CD_3OD) δ : 1.15-1.25 (2CH_3); 1.4-2.2 ($-\text{CH}_2\text{CH}-$); 2.1-2.2 (CH_3CO); 2.45-2.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 3.3-3.8 (NCH_2CH_2); 3.9-4.0 (CH).

2.2.7.1. Hidrólisis del macromonomero MM1

La hidrólisis del macromonomero se realizó siguiendo la metodología del trabajo anterior realizado por el Prof. Rueda [19].

Procedimiento típico (Macromonomero MM1): En un balón de 250 mL, se agregó 6.0 g de macromonomero MM1 con 160 mL de NaOH 0.1 N, todo este sistema se dejó bajo agitación y calentamiento a 45°C por 7 horas. Terminado este tiempo, el sistema fue enfriado hasta alcanzar la temperatura ambiente. Luego, el sistema fue neutralizado con HCl diluido, hasta llegar a un pH aproximado de 5.6.

La purificación del macromonomero MM1 se realizó mediante diálisis utilizando membranas Zellu Trans (Carl Roth GmbH, MWCO: 1000), para lo cual el macromonomero disuelto en agua fue colocado dentro de membranas, y estas fueron sumergidas en agua destilada durante 24 horas, tiempo durante el cual, se cambió 4 veces el agua en la que estaba sumergido el macromonomero MM1. Finalmente se extrajo la membrana y el agua de la solución del macromonomero fue eliminada por evaporación a temperatura ambiente.

El macromonomero MM1 hidrolizado fue caracterizado estructuralmente por sus espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono (Figuras 17 y 18 de la discusión de resultados).

RMN:

^1H -RMN (en CD_3OD) δ : 2.11 (CH_3); 2.15 (CH_2COOH); 2.63 (COCH_2); 3.53 (NCH_2CH_2); 3.67-3.71 (CH_2OH); 4.66 (Ar-CH_2); 5.21-5.3 y 5.78-5.87 ($\text{CH}_2=$); 6.67-6.76 (CH=); 7.17-7.47 (H_{AR}).

^{13}C -RMN (en CD_3OD) δ : 21.7 (CH_3); 30.4 (COCH_2); 33.7 (CH_2COOH); 44.5-47.6 (NCH_2CH_2); 52.3-54 (Ar-CH_2); 61.0-61.4 (CH_2OH); 114.8-115.0

(CH₂=); 125.6-130.4 (CH_{AROMÁTICOS}), 138.5-139.8 (C_{AROMÁTICOS}); 137.7 (-CH=); 173.7 (COCH₃); 175.9 (COCH₂); 180.5-180.8 (COOCH₃).

2.2.8. Prueba de absorción de agua

Procedimiento típico: En un vaso de 100 mL, se sumergió una porción de hidrogel hidrolizado en 80 mL de agua de destilada a temperatura ambiente durante 24 horas hasta obtener el equilibrio. Pasado este tiempo, se tomó el peso del hidrogel hinchado en agua denominado Wh. Luego, el hidrogel húmedo fue secado en la estufa a 40°C hasta cuando adquirió un peso constante (hidrogel seco), este peso correspondiente al hidrogel seco se denominó Ws.

El grado de hinchamiento o de absorción de agua del hidrogel fue calculado utilizando la siguiente relación: $Q=(Wh-Ws)/Ws$, donde Q es el grado de absorción de agua (g H₂O/g de HGL seco). Los cálculos del grado de absorción de agua están expuestos en el ANEXO IV. En la Tabla 8 de la discusión de resultados se muestran los grados de absorción de agua de los hidrogeles.

2.2.9. Prueba de sensibilidad a la temperatura

Esta prueba se realizó a los hidrogeles hidrolizados para determinar la capacidad de respuesta de un determinado volumen de hidrogel frente a cambios de temperatura. Como los hidrogeles sintetizados no tenían una forma definida trabajamos tomando en cuenta que cuando un determinado volumen de hidrogel se contrae lo hace eliminando agua y esto se manifiesta con la pérdida de peso. Por ello, para fines de nuestro estudio, se procedió a determinar la contracción y expansión del hidrogel en términos de pérdida de peso al ser este proporcional al volumen. La temperatura de trabajo estuvo dentro del rango de 20 a 60°C. El peso a 20°C fue relacionado al volumen inicial del hidrogel; asimismo, el porcentaje de contracción en respuesta al aumento de temperatura se determinó mediante la ecuación: $\%Contracción=100*(W_{inicial}-W_{final})/W_{inicial}$. (Ver Tabla 9).

Procedimiento típico: En un vaso de 100 mL, se sumergió una porción del hidrogel en 80 mL de agua a temperatura ambiente (20°C) hasta alcanzar el equilibrio (24 horas). Pasado este tiempo, se procedió a tomar el peso inicial del hidrogel sacándolo del agua ($W_{inicial}$). Seguidamente, la misma porción de hidrogel

se sumergió nuevamente en agua y fue colocado en la estufa a una temperatura determinada durante 30 minutos, luego el hidrogel se separó del agua y se pesó (W_{final}). De forma similar se determinó la sensibilidad del hidrogel a otras temperaturas.

Las variaciones del volumen en respuesta al cambio de la temperatura se determinaron mediante la relación: $\text{Peso remanente}(\%) = 100 * (\text{Peso}_{final} / \text{Peso}_{inicial})$. Para cada temperatura, se obtuvo un peso remanente (%). Luego los valores obtenidos de pesos remanentes fueron ploteados versus la temperatura ($^{\circ}\text{C}$) (Figura 22). En el ANEXO VII se detallan los datos de temperaturas y pérdidas de peso para los hidrogeles; asimismo, en el ANEXO V se muestra un ejemplo de los cálculos realizados.

2.2.10. Prueba de sensibilidad al pH

Los hidrogeles tendrían sensibilidad al pH debido a los grupos ácido carboxílico presentes en su estructura.

Procedimiento típico: En un vaso de 100 mL, se sumergió una porción de hidrogel hidrolizado en agua a pH 7 a la temperatura ambiente (20°C) por 12 horas hasta alcanzar el equilibrio. Cuando el equilibrio fue alcanzado, se pesó el hidrogel, este peso fue denominado “Peso inicial ($W_{inicial}$)”. Seguidamente, se procedió a ajustar el medio a un pH 1 agregando para esto HCl 0.1N, dejando nuevamente el hidrogel sumergido por 12 horas en este medio ácido. Cuando el equilibrio fue alcanzado, el hidrogel fue extraído y pesado, a este peso se le denominó “Peso final (W_{final})”. Para ensayar la sensibilidad al pH básico, se repite el procedimiento anteriormente descrito, pero ahora el medio se ajusta a pH 10 agregando NaOH 0.1N.

La variación del volumen que mostró el hidrogel en respuesta al cambio del pH ácido o básico fue determinado mediante la relación: $\% \text{Contracción} = 100 * (\text{Peso}_{inicial} - \text{Peso}_{final}) / \text{Peso}_{inicial}$. En la Tabla 10 y 11 se muestran los resultados obtenidos de la sensibilidad a la temperatura de cada hidrogel ensayado.

CAPÍTULO III

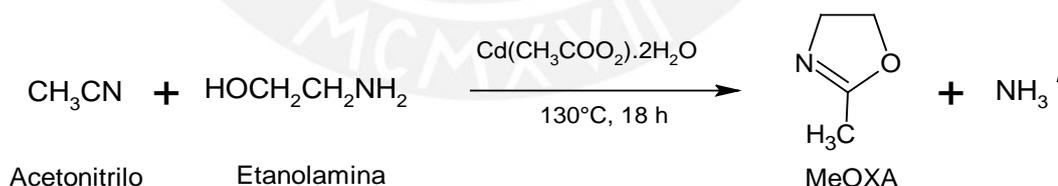
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El objetivo de la presente tesis fue obtener hidrogeles a partir de NiPAAm, macromonómeros de 2-oxazolinas funcionalizadas y Laponita XLS. Los hidrogeles sintetizados, deberían tener buena estabilidad mecánica, transparencia y sensibilidad a la temperatura y al pH.

3.1. Síntesis de la 2-metil-2-oxazolina (MeOXA).

La síntesis de la 2-metil 2-oxazolina fue realizada según el método de Witte y Seeliger [11] a partir de la reacción del acetonitrilo y etanolamina utilizando acetato de cadmio dihidratado como catalizador a una temperatura de 130°C. El producto principal obtenido fue la 2-metil-2-oxazolina, denominado MeOXA, y como subproducto se obtuvo el amoníaco (Esquema 11).

Esquema 11: Síntesis de MeOXA.



Las cantidades de los reactivos empleados en la reacción fueron calculados según el procedimiento expuesto en el ANEXO II. Se obtuvo 204.7 g de MeOXA con un rendimiento de 89%, el cual es relativamente alto, típico de esta reacción catalítica. Durante la reacción se añadió la etanolamina gota a gota, para evitar la formación muy rápida de amoníaco que podría interactuar con los reactantes o con el producto, generando así sustancias indeseables que podrían disminuir el rendimiento de la reacción.

La MeOXA fue caracterizada estructuralmente por sus espectros de resonancia magnética nuclear (Figuras 25 y 26 del ANEXO VIII) y también por su punto de ebullición (110°C) y su olor característico.

Las señales de los espectros ^1H -RMN y ^{13}C -RMN confirmaron la estructura del MeOXA.

^1H -RMN (en CDCl_3) δ : 1.87 (CH_3); 3.7 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 4.15 ($\text{CH}_2\text{-O}$).

^{13}C -RMN (en CDCl_3) δ : 14 (CH_3); 54.8 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 67.7 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 165.7 (-O-C=N).

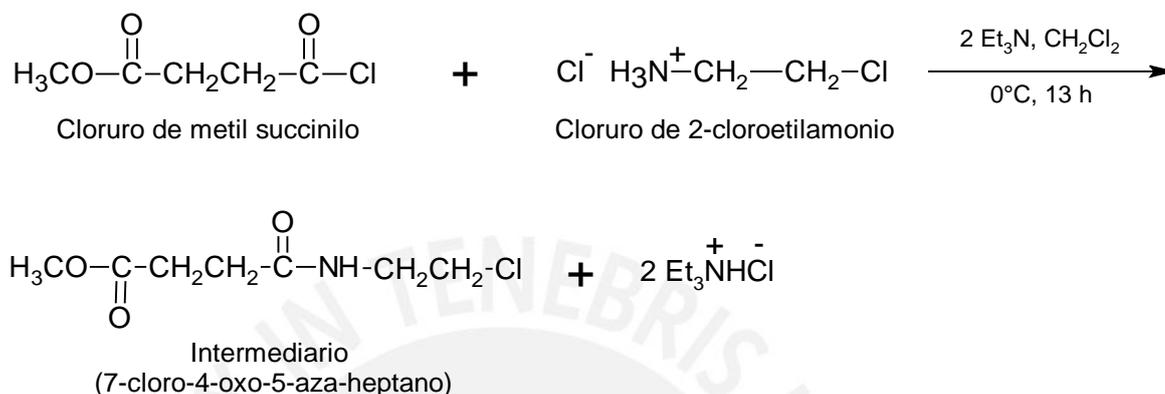
La MeOXA fue utilizada posteriormente como comonomero del derivado éster de las 2-oxazolininas (ESTER-OXA) para la síntesis de los macromonómeros.

3.2. Síntesis de la Metil 3(oxazol-2-il) propionato (ESTER-OXA).

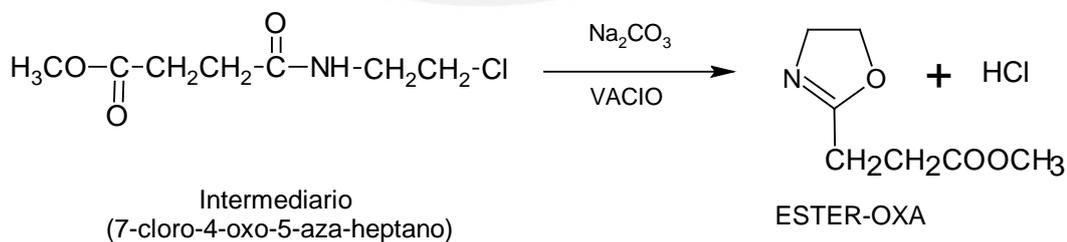
La ESTER-OXA fue sintetizada de acuerdo al método descrito en la literatura por Levy *et al.* [39] y Zarka *et al.* [40]

La síntesis fue llevada a cabo en dos etapas; la primera etapa consistió en la formación del compuesto 7-cloro-4-oxo-5-aza-heptano, denominado "Intermediario", a partir de la reacción de condensación de hidrocloreto de 2-clorometilamonio y cloruro de succinato de metilo en presencia de trietilamina. La trietilamina tuvo como función desprotonar el grupo amonio para permitir el ataque nucleofílico de este al carbonilo del cloruro de ácido y además capturar el cloruro de hidrógeno generado en la reacción (Esquema 12). La reacción fue realizada a 0°C para evitar un aumento drástico de la temperatura del sistema reaccionante, debido a que esta reacción es exotérmica.

Las cantidades de los reactivos empleados en la reacción fueron calculados según el procedimiento expuesto en el ANEXO II. Se obtuvo 19 g de Intermediario con un rendimiento de 77%.

Esquema 12: Síntesis del Intermediario.

En la segunda etapa, se realizó la deshidrohalogenación del Intermediario en presencia de carbonato de sodio anhidro (Na_2CO_3) y aplicación de vacío. El Na_2CO_3 fue agregado para promover la ciclación del Intermediario y así obtener el Metil 3(oxazol-2-il) propionato denominado ESTER-OXA. Las cantidades de los reactivos empleados en la reacción fueron calculados según el procedimiento expuesto en el ANEXO II. Se obtuvo 10.02 g de ESTER-OXA con un rendimiento de 65% (Esquema 13).

Esquema 13: Síntesis de ESTER-OXA (Reacción principal).

El cloruro de hidrógeno generado en la reacción anterior, reaccionó con el carbonato de sodio facilitando así su eliminación (Esquema 14).

Esquema 14: Síntesis de ESTER-OXA (Reacción secundaria).



La ESTER-OXA fue caracterizada estructuralmente por sus espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno y de carbono (Figuras 27 y 28 del ANEXO VIII).

^1H -RMN (en CDCl_3) δ : 2.50 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$); 2.65 (CH_2-CO); 3.67 (CH_3OCO); 3.78 ($\text{CH}_2-\text{N}=\text{C}$); 4.20 (CH_2-O).

^{13}C -RMN (en CDCl_3) δ : 22.5 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$); 29.6 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 51.4 (CH_3OCO); 53.9 ($\text{CH}_2-\text{N}=\text{C}$); 67.9 ($\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}$); 166 ($\text{N}=\text{C}-\text{O}$); 172.3 ($\text{O}-\text{C}=\text{O}$).

Los espectros ^1H -RMN y ^{13}C -RMN confirmaron la estructura del ESTER-OXA. Los espectros son similares a los obtenidos por Zarka *et al.* [40].

La sustancia ESTER-OXA se utilizó como comonomero en la síntesis de los macromonómeros que a continuación se describen.

3.3. Síntesis de los macromonómeros.

La síntesis fue realizada a partir de la polimerización catiónica por apertura de anillo de la MeOXA y la ESTER-OXA iniciada por el clorometilestireno (CMS) en presencia del catalizador ioduro de sodio. Debido a la iniciación por el CMS, el grupo vinilo fue introducido en el extremo de la cadena polimérica desde el inicio de la polimerización (método del iniciador).

La reacción se realizó a una temperatura relativamente baja, de 78°C , durante 7 horas y con una baja concentración del iniciador ($[\text{CMS}] = 0,15 \text{ M}$) en el medio de reacción. Esto se realizó así para evitar una polimerización prematura del grupo vinilo del CMS. Sin embargo, estas condiciones de reacción si fueron suficientes para conseguir la polimerización de las 2-oxazolininas. Se usó como solvente el acetonitrilo (ACN). Bajo estas condiciones de reacción, los macromonómeros fueron obtenidos con el peso molecular y contenido de grupos ésteres muy cercanos a los previamente planificados. Los detalles experimentales y resultados obtenidos para los macromonómeros MM1 y MM2 están expuestos en la Tabla 6. Se obtuvieron rendimientos cercanos al 100%.

Tabla 6: Síntesis de los macromonómeros (Datos experimentales y resultados).

COMPONENTE	MM1 ^a	MM2 ^a
CMS ^b (mmol)	4.22	3.52
NaI ^c (mmol)	9.0	8.43
MeOXA ^d (mmol)	71.1	37.2
ESTER-OXA ^e (mmol)	17.7	37.3
ACN ^f (mL)	22	19
Tiempo de reacción (horas)	7	7
Rendimiento (%)	99	98
DP _{Teórico} ^g	21	21
DP _{Experimental} ^h	20	24
Mn _{Teórico} ⁱ	2224	2677
Mn _{Experimental (RMN)} ^j	2220	3064
%ESTER-OXA _{Teórico} ^k	20	50
%ESTER-OXA _{Experimental} ^l	25	50

Donde:

a: Macromonómeros.

b: Clorometilestireno (CMS).

c: Ioduro de sodio (NaI).

d: Metiloxazolina (MeOXA).

e: ESTER-OXA.

f: Acetonitrilo (ACN) utilizado como solvente.

g: Grado de polimerización teórico
 $(DP = ([MeOXA + ESTER-OXA] / [CMS]))$.

h: Grado de polimerización experimental calculado a partir de ¹H-RMN.

i: Peso molecular teórico.

j: Peso molecular determinado a partir del espectro RMN.

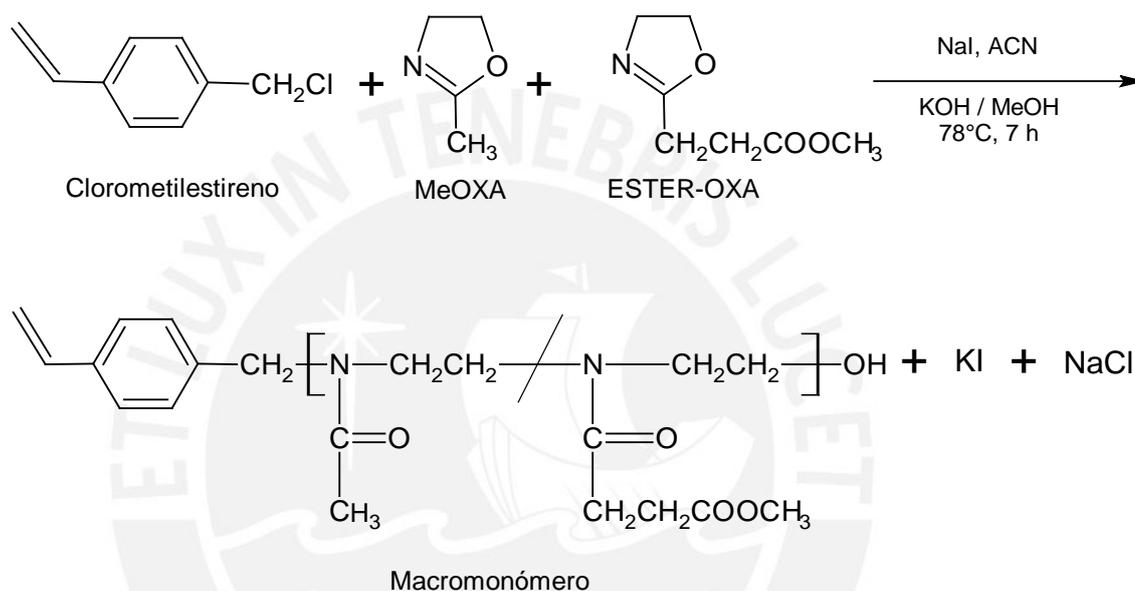
k: Porcentaje molar teórico de ESTER-OXA presente en el macromonómero.

$(\%ESTER-OXA = 100 * ([ESTER-OXA] / ([MeOXA] + [ESTER-OXA])))$.

l: Porcentaje molar experimental de ESTER-OXA calculado a partir de ¹H-RMN

La estrategia seguida en la síntesis de los macromonómeros consistió en variar el porcentaje de monómeros de MeOXA y ESTER-OXA en los mismos. Luego estos macromonómeros se utilizarían en la síntesis de hidrogeles, y como resultado estos hidrogeles tendrían diferente sensibilidad a la temperatura y al pH. La reacción de polimerización se muestra en el Esquema 15.

Esquema 15: Síntesis de los macromonómeros.



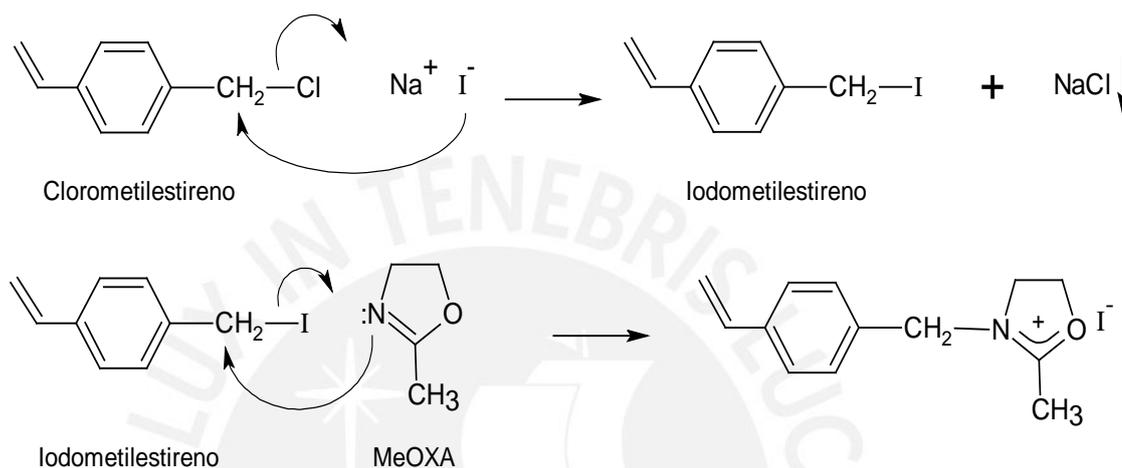
La polimerización fue iniciada, como ha sido discutido en trabajos anteriores [41,42,44], con la formación de iodometilestireno a partir de la sustitución del átomo de cloro del grupo de cloruro de bencilo del CMS, por el ión yoduro proveniente del yoduro de sodio. Al iniciarse la reacción, se observó la formación de un precipitado blanco, que sería el cloruro de sodio formado en la reacción de iniciación, el cual es insoluble en acetonitrilo. El iodometilestireno, típico iniciador de las 2-oxazolinas, inicia la polimerización catiónica por apertura de anillo de los monómeros MeOXA y ESTER-OXA, los que tienen reactividad similar (Zarka *et al.* [40]), lo que llevaría a la formación de un copolímero estadístico.

Finalizado el tiempo de polimerización (consumo de todo el monómero), se agregó una solución metanólica de hidróxido de potasio (KOH) para terminar la reacción. Los iones OH provenientes de KOH reaccionan con el catión oxazolínico y forman grupos OH al final de las cadenas del macromonómero. El polímero fue

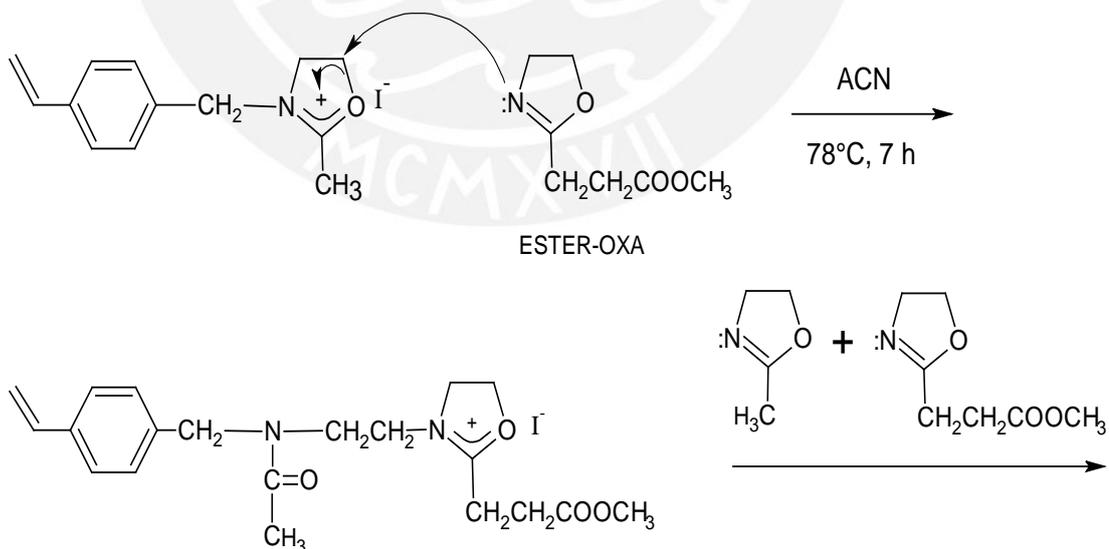
separado de las sales por decantación y filtración. En el Esquema 16 se muestra el mecanismo de polimerización propuesto.

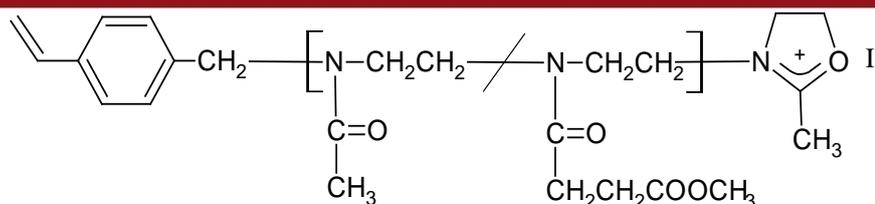
Esquema 16: Mecanismo de polimerización propuesto para la síntesis de los macromonómeros.

a) Iniciación

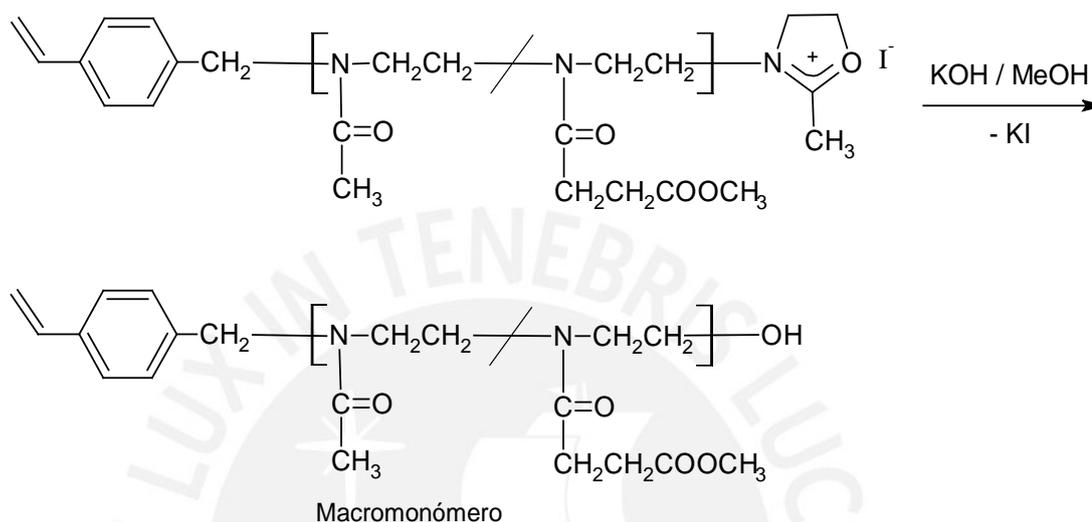


b) Propagación





c) Terminación



La polimerización es favorecida por 3 factores: la mayor nucleofilicidad de la oxazolina respecto del ión yoduro, la tensión en el anillo, y la gran estabilidad del grupo amida resultante de la misma. Por ello, la reacción procede vía el mecanismo iónico, reaccionando las cadenas propagantes solo con los monómeros de 2-oxazolininas y la reacción se lleva a cabo de forma “viva”, es decir, ocurre sin reacciones de terminación o transferencia de cadena. Este tipo de polimerizaciones permite definir desde el inicio de la reacción el grado de polimerización y la funcionalidad de las cadenas poliméricas.

El macromonómero MM1 fue caracterizado estructuralmente mediante sus espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono (Figuras 10 y 11). También se puede ver en la Figura 32 del ANEXO VIII, el espectro ^1H -RMN para el macromonómero MM2. La caracterización vía RMN se realizó en el Instituto Leibniz de Investigaciones en Polímeros de Dresden, Alemania. Todas las mediciones se realizaron a 25°C utilizando metanol deuterado (CD_3OD), cuyos picos están en $\delta (^1\text{H}) = 3.31; 4.8 \text{ ppm}$ y $\delta (^{13}\text{C}) = 49 \text{ ppm}$.

^1H -RMN (en CD_3OD) δ : 2.11 (CH_3); 2.5-2.8 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ -); 3.53 (NCH_2CH_2); 3.67-3.71 (COOCH_3); 4.66 (Ar-CH_2); 5.21-5.3 y 5.7-5.9 ($\text{CH}_2=$); 6.6-6.8 (CH=); 7.1-7.5 ($\text{H}_{\text{AROMÁTICOS}}$).

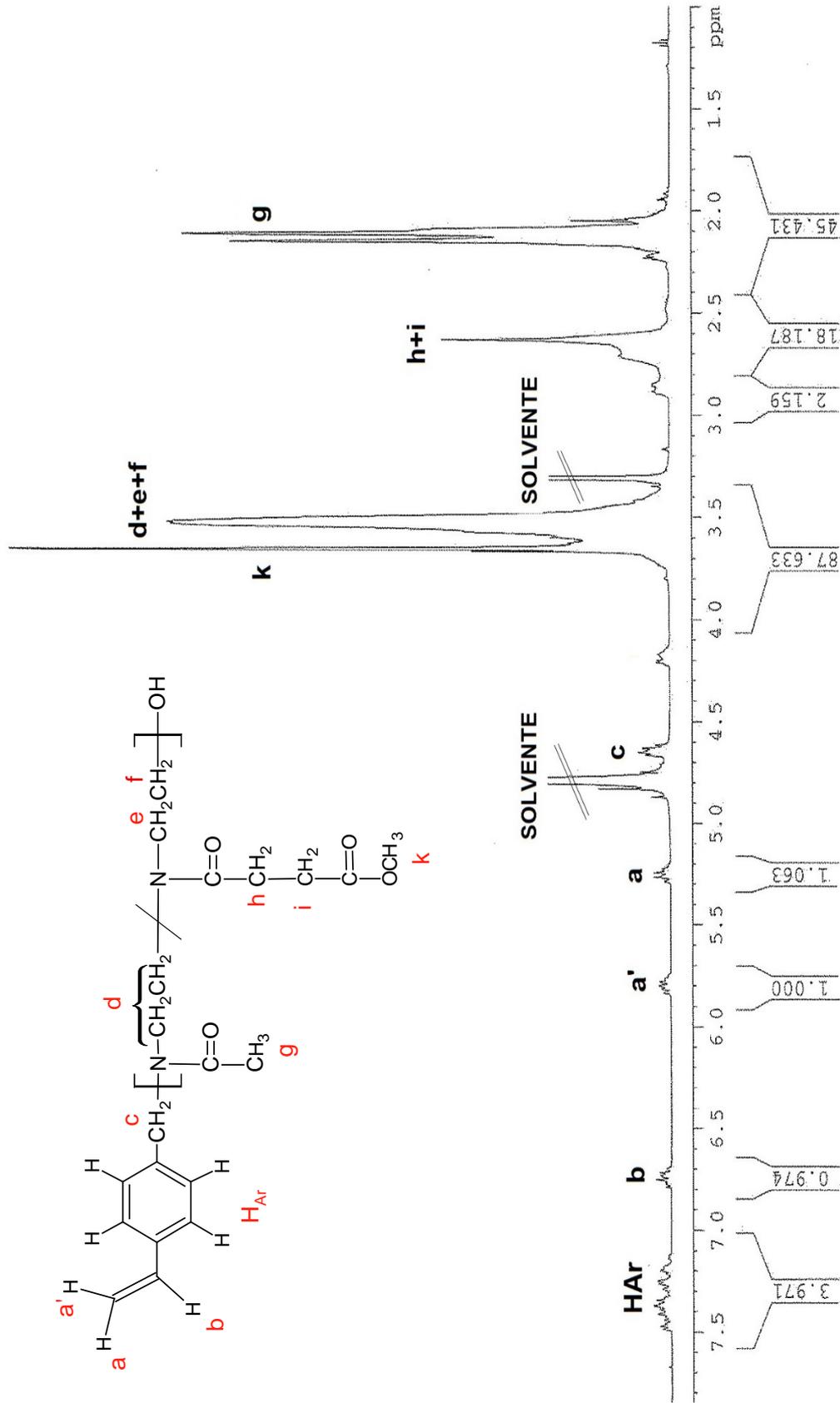
^{13}C -RMN (en CD_3OD) δ : 21.3-21.8 (CH_3); 28.5 ($-\text{COCH}_2$); 30 (CH_2COCH_3); 44-48 (NCH_2CH_2); 52.2 (COOCH_3); 54.1 (Ar-CH_2); 61 (CH_2OH); 115 ($\text{CH}_2=$); 125-131 ($\text{CH}_{\text{AROMÁTICOS}}$), 137-140 ($\text{C}_{\text{AROMÁTICOS}}$); 137.5 ($-\text{CH=}$); 173.6 ($\text{COCH}_3+\text{COCH}_2$ -); 175.1 (COOCH_3).

En la Figura 10 del espectro ^1H -RMN, la señal a 3.6 ppm corresponde al grupo éster del monómero ESTER-OXA. Posteriormente, la señal del metil del grupo éster de la ESTER-OXA deberá desaparecer al realizar la hidrólisis de los grupos éster y serán formados los grupos ácido carboxílico.

La presencia en los espectros RMN de las señales correspondientes a los diferentes tipos de protones y átomos de carbono de la estructura teórica del macromonómero, confirman que ocurrió la formación del copolímero a partir de los monómeros MeOXA y ESTER-OXA.

Del análisis cuantitativo del espectro ^1H -RMN se determinó el porcentaje de ESTER-OXA y MeOXA en los macromonómeros. Los valores fueron determinados a partir de la comparación de las señales de los hidrógenos metilénicos de $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ (**h, i**, 2.5-2.8 ppm) del ESTER-OXA, la señal del metilo CH_3CO (**g**, 2.11 ppm) del MeOXA y los protones CH_2 , CH y $\text{CH}_{\text{aromático}}$ (**a', a, b, Har**, 5,8; 5.25; 6.75 y 7.1-7.5 ppm) del CMS. El porcentaje molar calculado de ESTER-OXA fue de 25% y 50% para los macromonómeros MM1 y MM2, respectivamente, valores que son cercanos a los valores teóricos (Tabla 6 y ANEXO III).

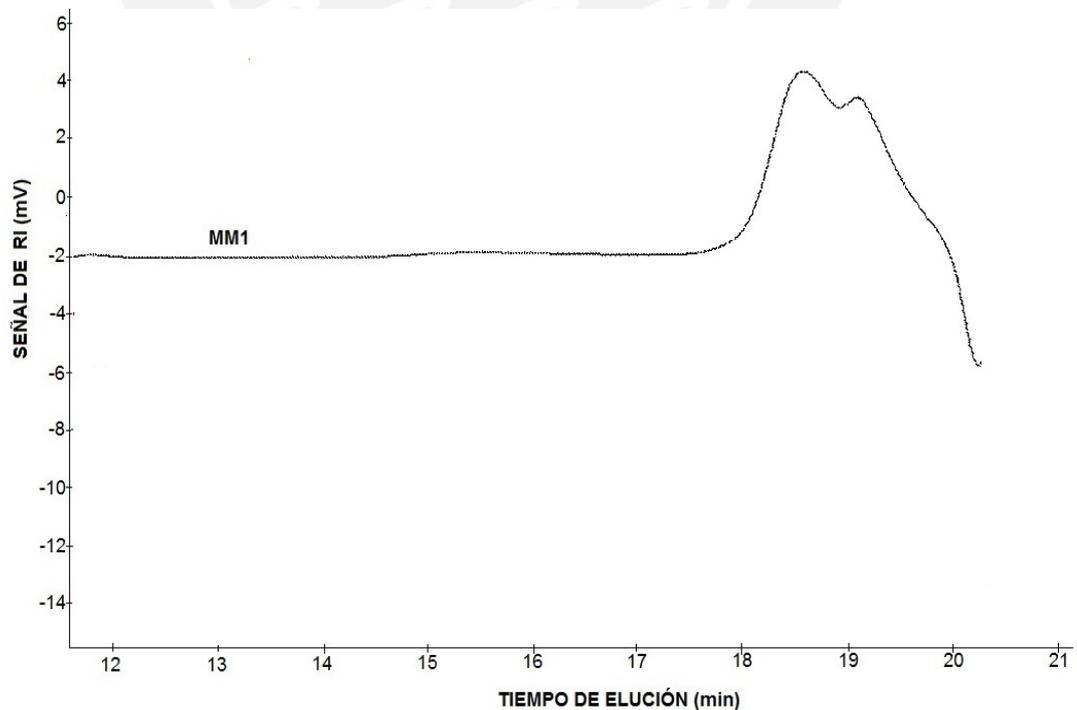
Figura 10: Espectro ¹H-RMN del macromonomero MM1 a 25°C en CD₃OD.



A través del análisis cuantitativo del espectro ^1H -RMN también se determinó que los grados de polimerización fueron de 20 y 24 unidades monoméricas para los macromonómeros MM1 y MM2, respectivamente, resultados que concuerdan con el valor teórico esperado. Esto confirma que en la polimerización no hubo reacciones secundarias de transferencia de cadena o terminación, es decir, la polimerización se realizó en forma “viva” y sin la polimerización prematura de los macromonómeros.

El resultado del análisis de cromatografía de permeación en gel (GPC) para el macromonómero MM1 realizado en el Instituto Leibniz de Investigaciones en Polímeros de Dresden, Alemania. Del análisis de GPC se obtuvo 2400 g/mol como peso molecular ponderal (M_w) y 1800 g/mol como peso molecular promedio en número (M_n). Este valor de peso promedio en número es aproximado al peso molecular teórico (2224 g/mol) y al peso molecular obtenido por RMN (2220 g/mol). La distribución del peso molecular (dispersión) es relativamente estrecha $M_n/M_w = 1.33$, este valor indica que las cadenas poliméricas son de longitud aproximadamente similar. Ver el cromatograma en la Figura 12.

Figura 12: Cromatograma de permeación en gel (GPC) del macromonómero MM1.



3.4. Síntesis de los hidrogeles

El objetivo de sintetizar hidrogeles basados en copolímeros de NiPAAm y macromonómeros de 2-oxazolininas utilizando Laponita XLS como agente entrecruzante fue el de obtener materiales que sean sensibles a la temperatura y al cambio de pH del medio, y que a la vez posean mejores propiedades mecánicas que los hidrogeles convencionales que utilizan un agente entrecruzante orgánico.

La estrategia seguida fue sintetizar primero los hidrogeles con los grupos éster de los macromonómeros contenidos en su estructura y, luego, recién en un siguiente paso, hidrolizar los grupos éster. Esta estrategia difiere de la de Haraguchi *et al.* [35], quien sintetizó hidrogeles a partir de N-isopropilacrilamida (NiPAAm), ácido acrílico y Laponita lo que condujo a una estructura heterogénea (No homogénea) con pobres propiedades mecánicas de los mismos. Esto se atribuyó a la formación de complejos entre el ácido acrílico y la superficie de la Laponita que está cargada negativamente.

Los hidrogeles fueron obtenidos mediante la copolimerización por radicales libres de la N-isopropilacrilamida (NiPAAm), macromonómeros de 2-oxazolinas (MM1 o MM2 sin hidrolizar) en presencia de Laponita XLS. La polimerización se realizó en medio acuoso y fue iniciada por un sistema de iniciación redox basado en persulfato de amonio (APS) y catalizador N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (TEMED) (Esquema 17). Primero, se mezcló NiPAAm, Laponita XLS y el macromonómero de 2-oxazolinas sin hidrolizar en agua destilada. A continuación, se disolvió por separado APS en agua destilada y luego se añadió dicha solución a la mezcla anterior a 5°C. Se procedió de esta manera porque la reacción de iniciación es muy rápida aún a temperatura ambiente. Se logró así que el iniciador APS se mezcle completamente lo que permitió a su vez obtener un hidrogel de composición homogénea. Bajo estas condiciones de reacción, se obtuvieron hidrogeles con buena consistencia mecánica y transparencia que contenían grupos éster. La velocidad de la reacción fue rápida produciendo hidrogeles transparentes en 5 minutos.

Los detalles experimentales y resultados obtenidos en la síntesis de los hidrogeles se resumen en la Tabla 7.

Esquema 17: Síntesis de hidrogeles con Laponita XLS.

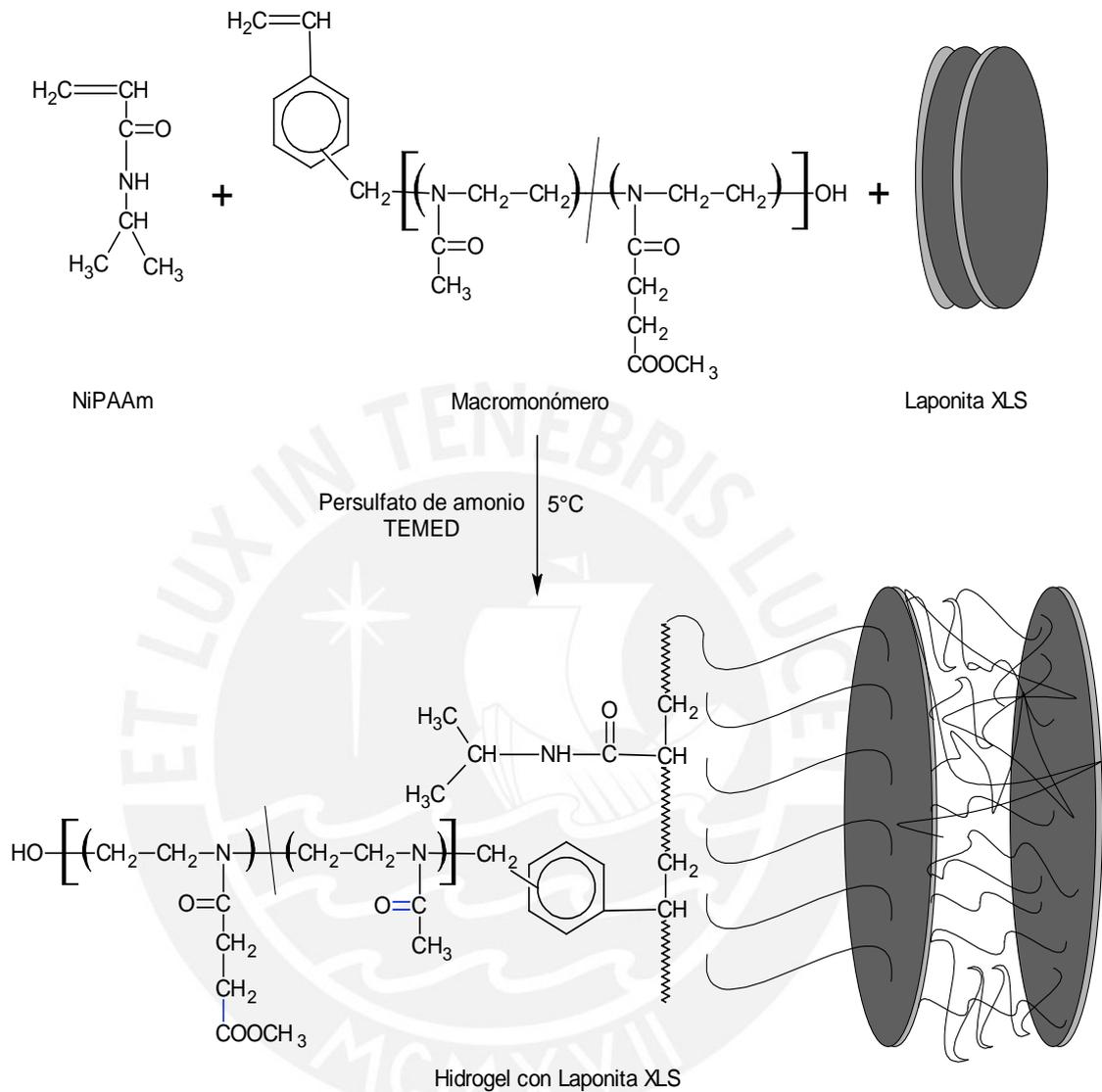


Tabla 7: Síntesis de hidrogeles con Laponita XLS (Datos experimentales y resultados).

	NiPAAm ^a (g)	NiPAAm (mmol)	MM ^b	MM (g)	MM (mmol)	APS ^c (g)	TEMED ^d (g)	L ^e (g)	Agua ^f (mL)	NiPAAm ^g MM	Peso HGL obtenido (g)	R ^h (%)
HGL-1	1	8.8	-	0	0	0.025	0.030	0.2	5	-	1.104	88
HGL-2	1	8.8	M1	0.20	0.100	0.025	0.030	0.2	5	88	1.091	75
HGL-3	1	8.8	M1	0.10	0.050	0.025	0.030	0.2	5	176	1.165	86
HGL-4	1	8.8	M1	0.05	0.025	0.025	0.025	0.2	5	352	1.066	82
HGL-5	1	8.8	M2	0.40	0.200	0.025	0.030	0.2	5	44	1.357	82
HGL-6	1	8.8	M2	0.10	0.100	0.025	0.030	0.2	5	88	1.280	88
HGL-7	1	8.8	M2	0.10	0.100	0.025	0.030	0.1	5	88	1.004	80
HGL-8	1	8.8	-	0	0	0.025	0.030	0.3	5	-	1.318	97

Donde:

^a NiPPAm: N-isopropilacrilamida.

^b MM: Macromonómero. Los porcentajes de ESTER-OXA son 25% y 50% molar para el MM1 y MM2, respectivamente.

^c APS: Persulfato de amonio, iniciador de la síntesis.

^d TEMED: N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina, catalizador de la síntesis.

^e Laponita XLS, entrecruzador de la síntesis.

^f Agua para el medio de la reacción.

^g Relación molar de monómeros de NiPAAm/MM.

^h Rendimiento (%) = $100 \times (\text{Peso HGL obtenido} / \Sigma \text{Pesos de reactivos (NiPAAm, macromonómero y Laponita)})$

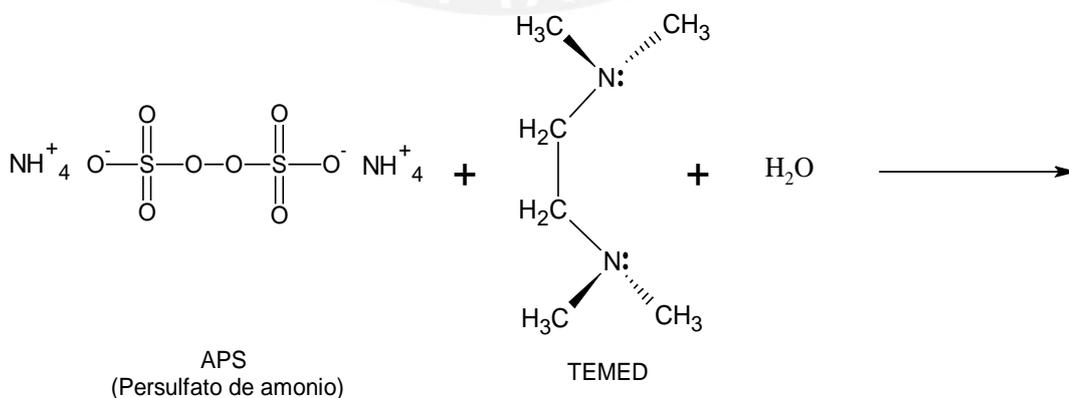
3.4.1. Mecanismo de Polimerización

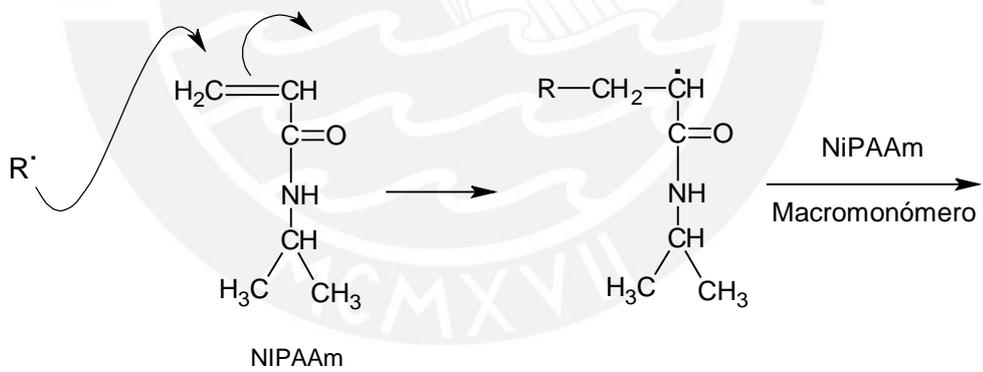
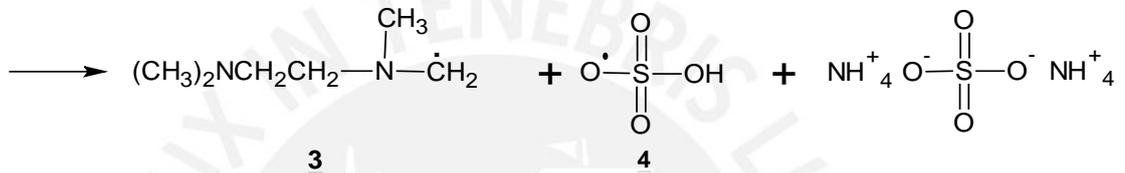
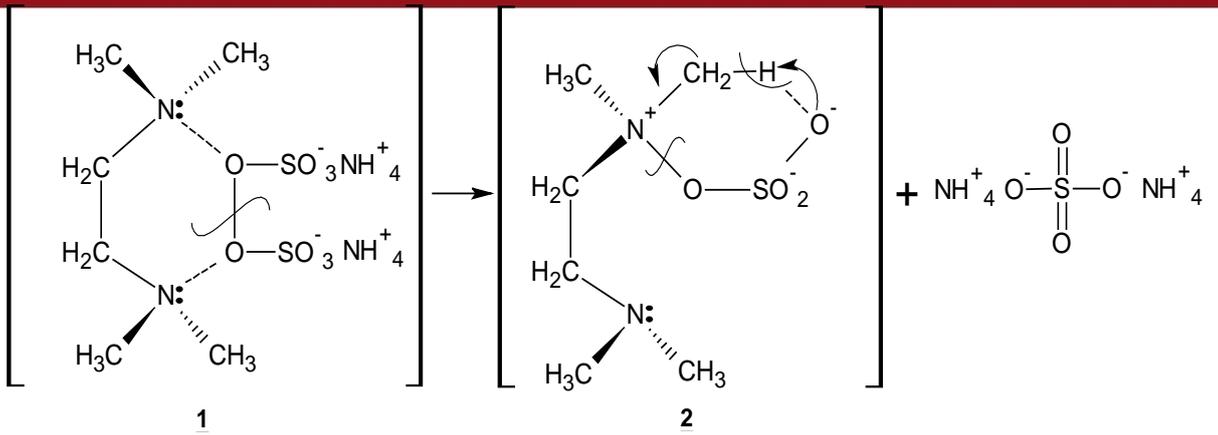
El mecanismo propuesto es el siguiente: al entrar en contacto el iniciador redox APS disuelto en agua con el TEMED se generan los radicales libres que serán responsables de atacar a los monómeros de NiPAAm y macromonómero. Una vez formado el copolímero, las cadenas principales de PoliNiPAAm se adsorben en la superficie de las plaquetas de arcilla exfoliada y, de esta manera, la estructura se va entrecruzando hasta constituir una red tridimensional. La hipótesis formulada por el Dr. Haraguchi [33-35] es que la Laponita actúa como un entrecruzador multifuncional.

En el Esquema 18 mostramos el posible mecanismo de reacción, basado en el sistema de iniciación redox APS/TEMED soluble en agua, el cual es típicamente utilizado en la preparación de hidrogeles de acrilamida y derivados. La reacción propuesta es vía la formación de un complejo de transferencia de carga (**1**) seguida de un estado de transición cíclica (**2**), donde el átomo de hidrogeno enlazado al átomo de carbono α de la sal de amonio cuaternario puede ser fácilmente atraído como un protón, formándose los radicales **3** y **4**, los cuales son los radicales primarios libres (R^{\cdot}) responsables de la iniciación de la polimerización vinílica [45].

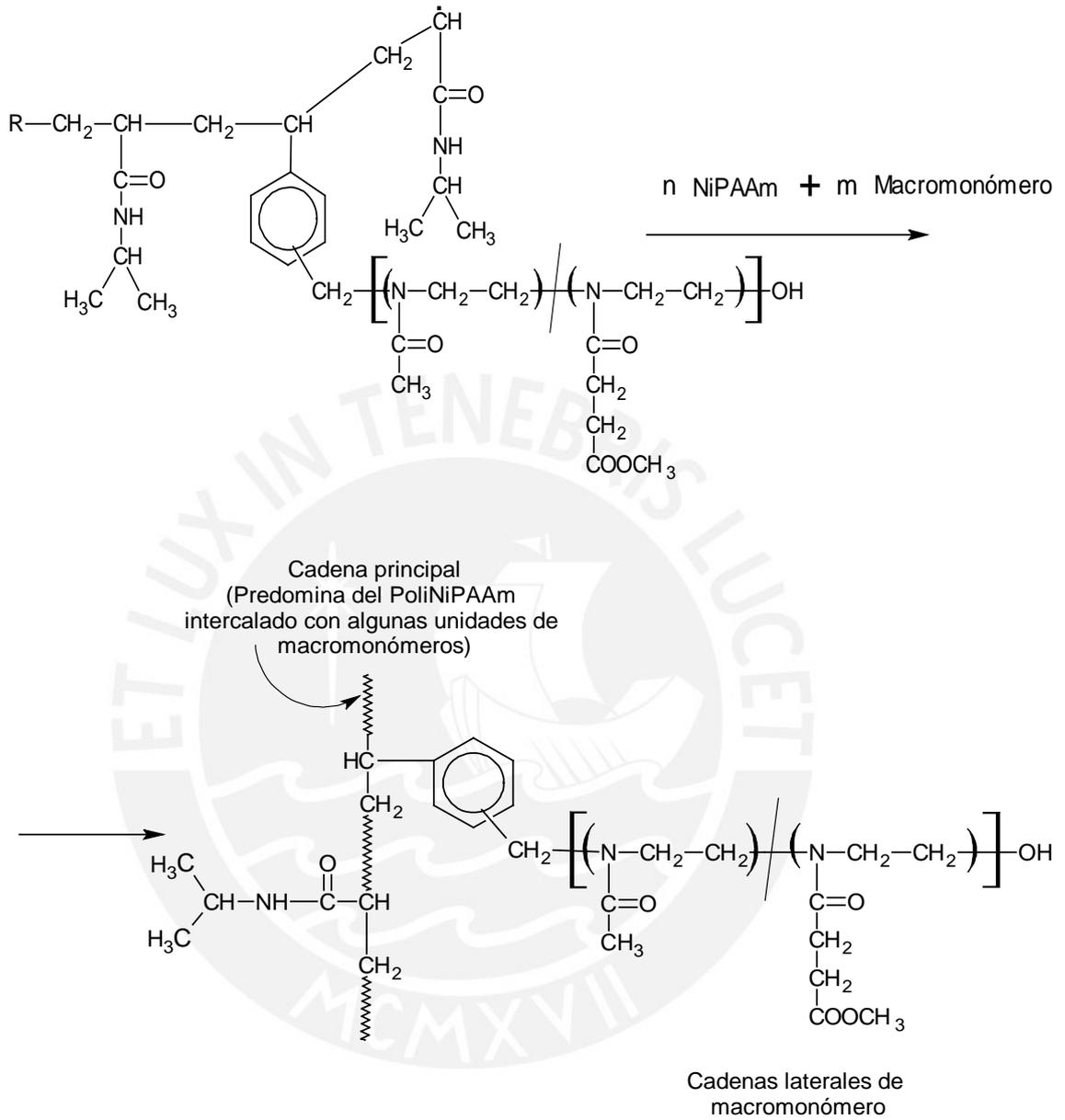
Esquema 18: Mecanismo de polimerización propuesto para la elaboración del hidrogel con Laponita XLS.

a) Iniciación

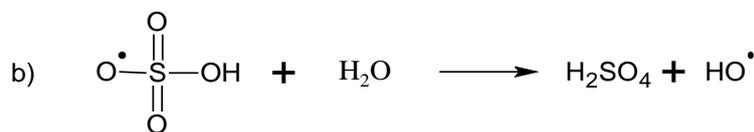
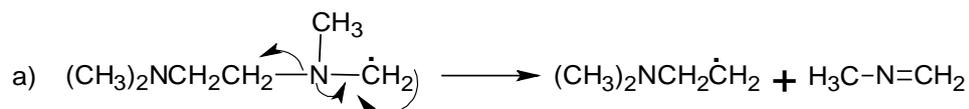




b) Propagación



Por otro lado, probablemente, durante la iniciación se forman otras especies radicales en baja concentración y son las siguientes:



Como producto de la polimerización se obtiene un hidrogel conteniendo unidades NiPAAm y macromonómeros de MeOXA y ESTER-OXA. Estas cadenas poliméricas estarían adheridas a las plaquetas de Laponita XLS que funcionarían como agente entrecruzador. Los rendimientos obtenidos estuvieron entre 75 y 97% (Tabla 7).

Los hidrogeles fueron caracterizados estructuralmente mediante resonancia magnética nuclear (RMN), absorción de agua, sensibilidad térmica y al pH. Asimismo, se analizaron mediante la microscopía electrónica de transmisión (TEM).

3.4.2. Análisis de hidrogeles por resonancia magnética nuclear (RMN)

Los hidrogeles fueron caracterizados estructuralmente vía RMN en el Instituto Leibniz de Investigaciones en Polímeros de Dresden, Alemania. Todas las mediciones se realizaron a 25°C utilizando agua deuterada (D₂O).

En la Figura 13 se muestra el espectro ¹H-RMN para el HGL-1. Este espectro fue tomado como base para determinar las señales del PoliNiPAAm entrecruzado con Laponita XLS ya que este hidrogel no contiene macromonómero. A continuación mostramos las señales observadas para este hidrogel:

¹H-RMN (en D₂O) δ: 1.15-1.25 (2CH₃); 1.4-2.2 (-CH₂CH-); 3.9-4.0 (CH-).

En la Figura 14 se muestra el espectro ¹H-RMN para el hidrogel HGL-3. A continuación se indican las asignaciones de las señales observadas. Cabe señalar que los espectros para todos los hidrogeles elaborados son similares.

¹H-RMN (en D₂O) δ: 1.15-1.25 (2CH₃); 1.4-2.2 (-CH₂CH-); 2.1-2.2 (CH₃CO); 2.45-

2.8 (CH₂CH₂CO); 3.3-3.6 (NCH₂CH₂); 3.71 (COOCH₃); 3.9-4.0 (CH).

La presencia, en los espectros $^1\text{H-RMN}$, de las señales correspondientes a los diferentes tipos de protones y átomos de carbono del NiPAAm y macromonomero demuestran cualitativamente que ocurrió la formación del hidrogel con Laponita XLS.

Al ser comparado el espectro $^1\text{H-RMN}$ del HGL-3 con el espectro del HGL-5 (Figura 15) podemos observar que los picos de las señales correspondientes al macromonomero alrededor de 2.6 y 3.5 así como la de 3.71 ppm, son de mayor intensidad para el HGL-5, evidenciando de esta forma la mayor concentración del macromonomero y también del ESTER-OXA en dicho hidrogel. Así tenemos que el hidrogel HGL-5 (elaborado con MM2) tiene una mayor relación molar MM/NiPAAm (1:44) que el HGL-3 (1:176) además de una mayor concentración de grupos éster (50%) que el hidrogel HGL-3 (elaborado con MM1 que contiene 25% de ESTER-OXA).

La señal a 3.71 ppm en los espectros $^1\text{H-RMN}$ de los hidrogeles, corresponde al grupo éster del monómero ESTER-OXA. Posteriormente, cuando se realice la hidrólisis del hidrogel, esta señal deberá desaparecer porque los grupos éster pasaran a ser grupos ácido carboxílico.

Figura 13: Espectro $^1\text{H-RMN}$ del hidrogel HGL-1 a 25°C en D_2O .

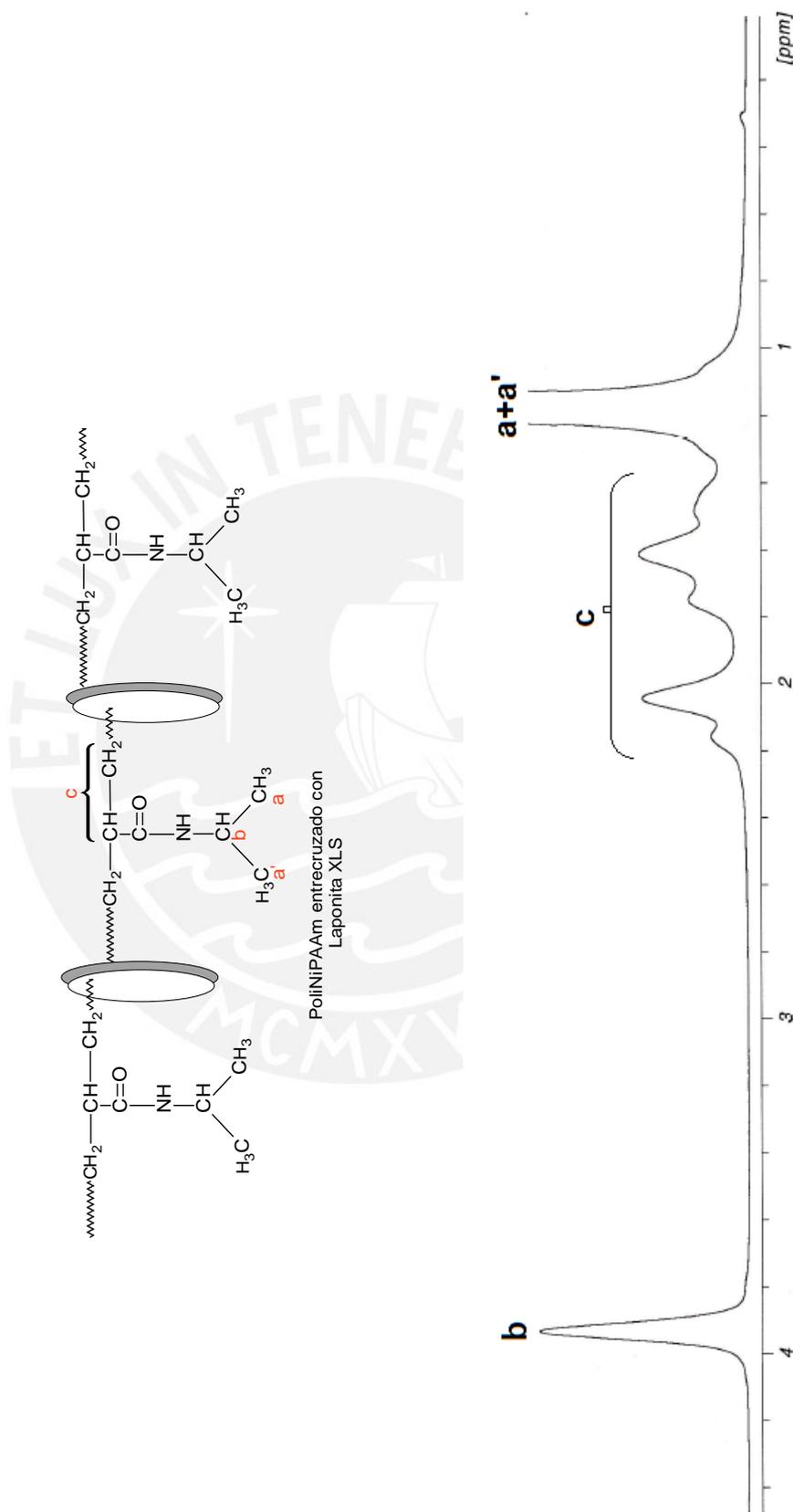


Figura 14: Espectro $^1\text{H-RMN}$ del hidrogel HGL-3 a 25°C en D_2O .

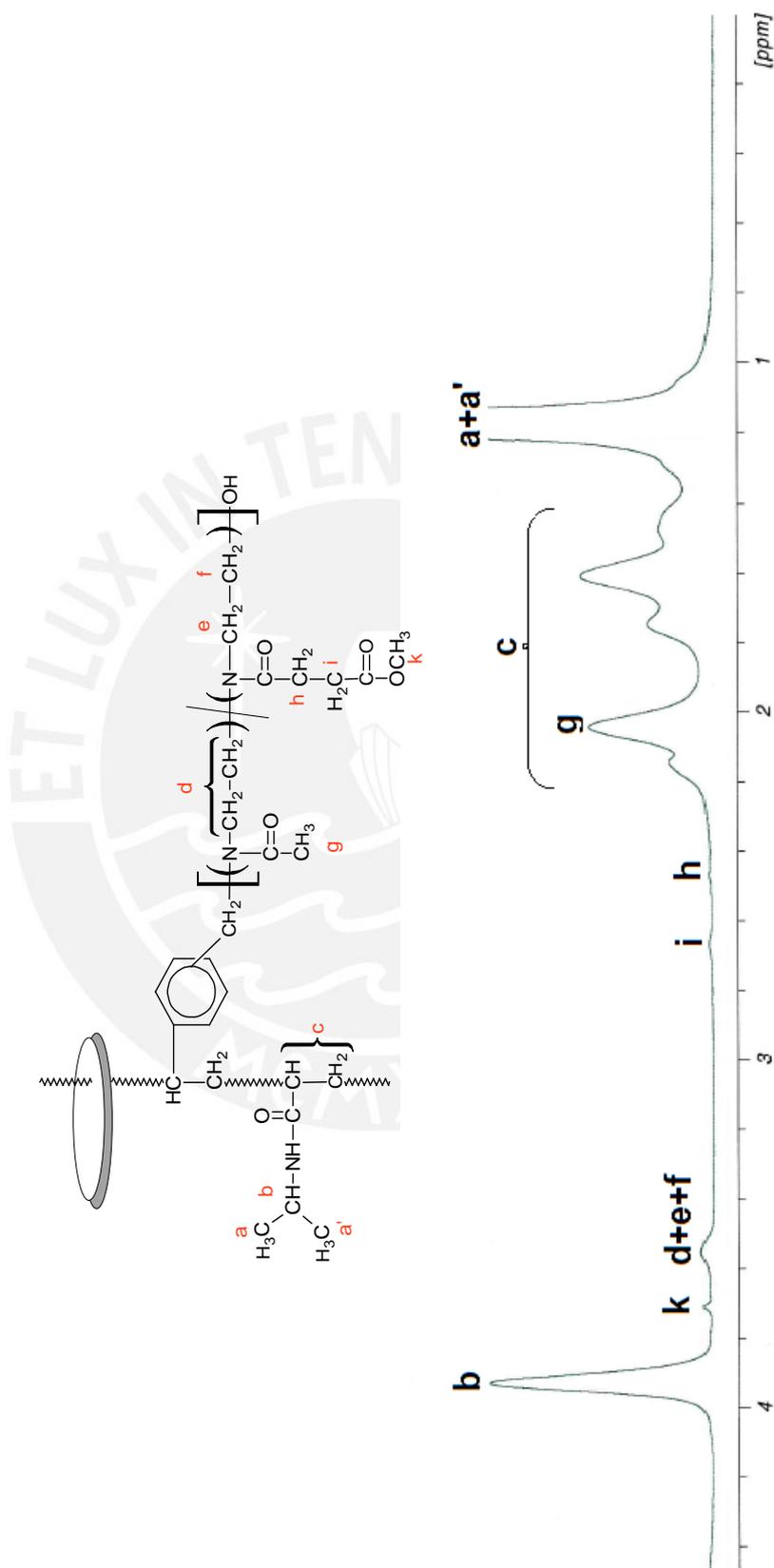
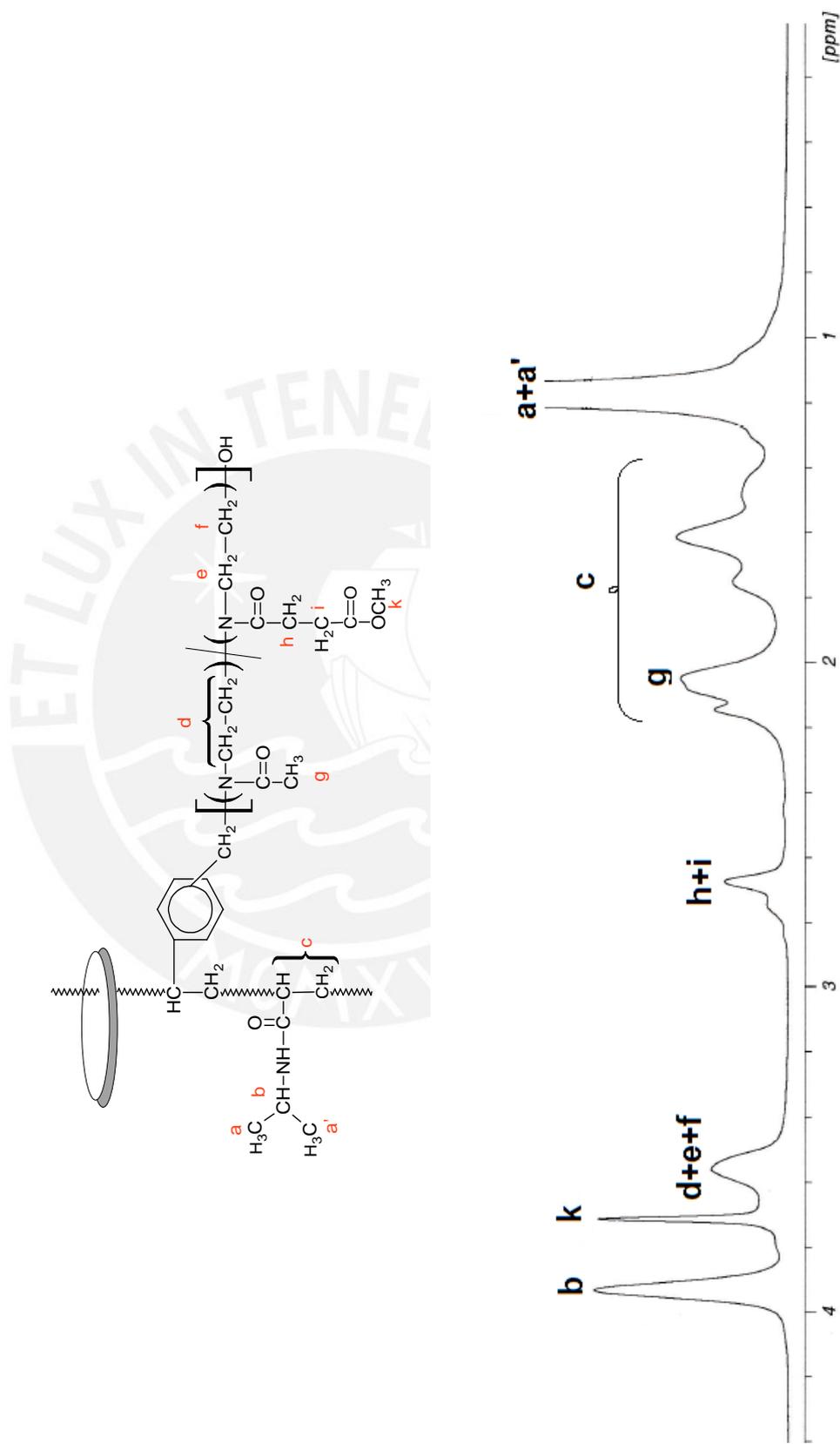


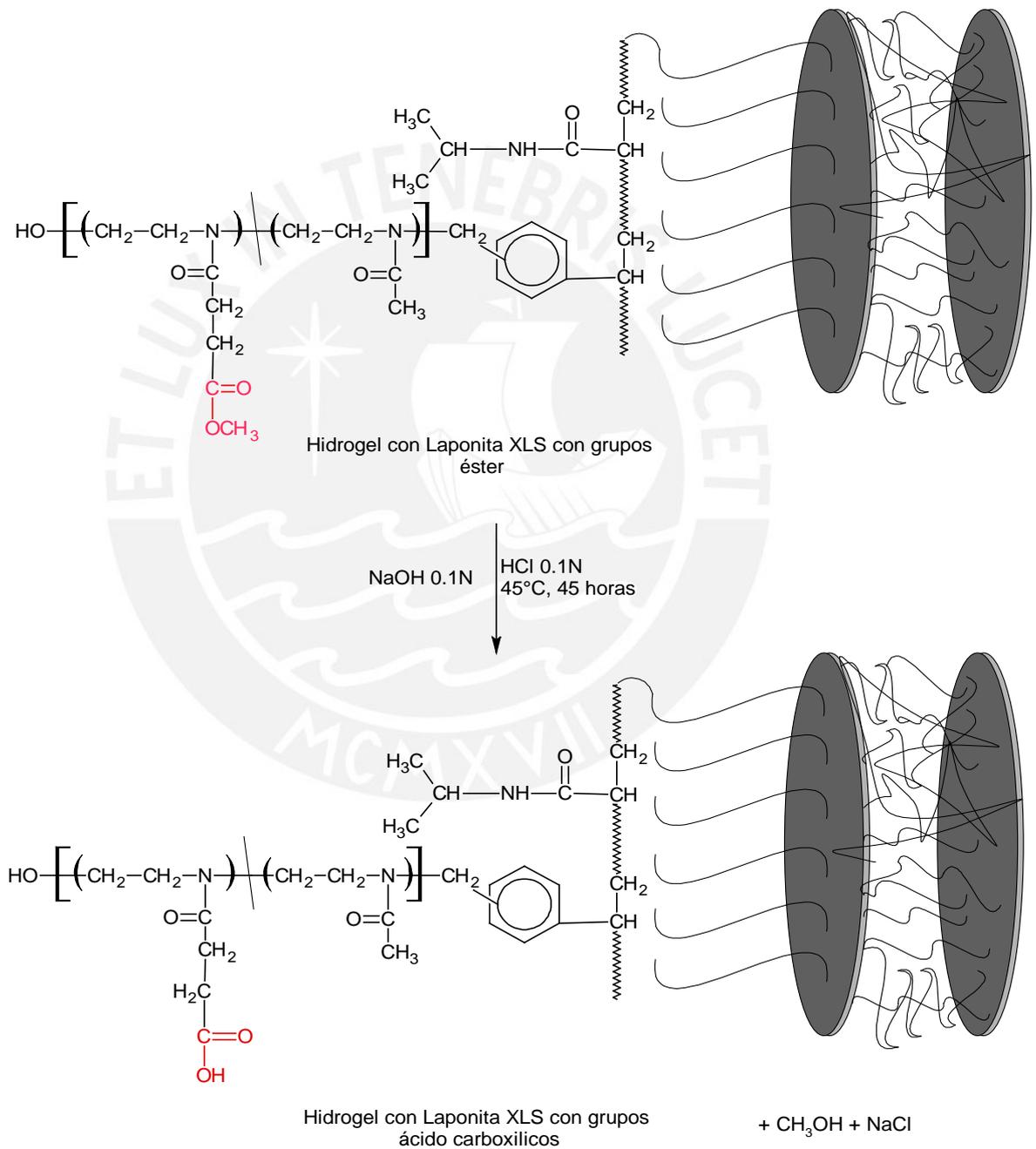
Figura 15: Espectro $^1\text{H-RMN}$ del hidrogel HGL-5 a 25°C en D_2O .



3.4.3. Hidrólisis de los hidrogeles

La hidrólisis de los hidrogeles fue llevada a cabo en medio básico diluido (0.1N NaOH) y a temperatura relativamente baja (45°C) para hidrolizar selectivamente los grupos éster a grupos ácido carboxílico y evitar la hidrólisis de los grupos amida (Esquema 19).

Esquema 19: Hidrólisis de los hidrogeles sintetizados.



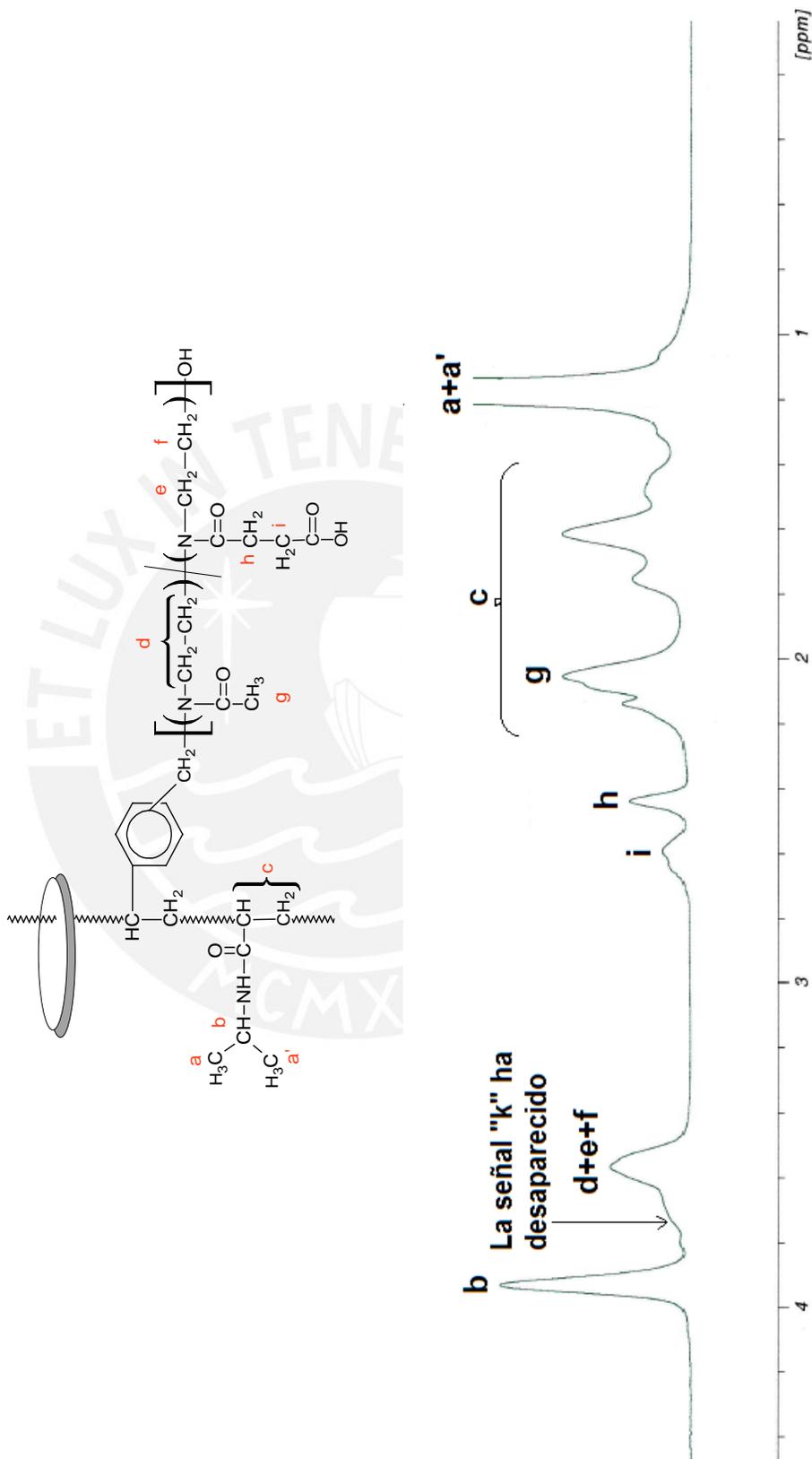
Como producto de la hidrólisis, se obtuvo un hidrogel compacto y transparente con buena consistencia mecánica. El resultado de la caracterización estructural por resonancia magnética nuclear verificó la efectividad de la hidrólisis del hidrogel. A continuación se muestran las señales obtenidas para el hidrogel hidrolizado H-HGL5 (Figura 16).

$^1\text{H-RMN}$ (en CD_3OD) δ : 1.15-1.25 (2CH_3); 1.4-2.2 ($-\text{CH}_2\text{CH}-$); 2.1-2.2 (CH_3CO); 2.45-2.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 3.3-3.8 (NCH_2CH_2); 3.9-4.0 (CH)

La Figura 16 muestra el espectro de $^1\text{H-RMN}$ para el hidrogel hidrolizado H-HGL5, este espectro indican un 100% de hidrólisis ya que la señal **k** a 3.71 ppm del grupo éster (CH_3O) ha desaparecido en el espectro. Asimismo, al comparar las señales **h** **i** del espectro (Figura 16) con las mismas señales en la Figura 15 se puede observar que estas señales se han separado al convertir el grupo $-\text{COOCH}_3$ a $-\text{COOH}$.

En el ANEXO VIII se pueden observar las Figuras 35, 36, 37 y 38 que corresponden a los espectros RMN para los demás hidrogeles hidrolizados H-HGL2, H-HGL-3, H-HGL4 y H-HGL6.

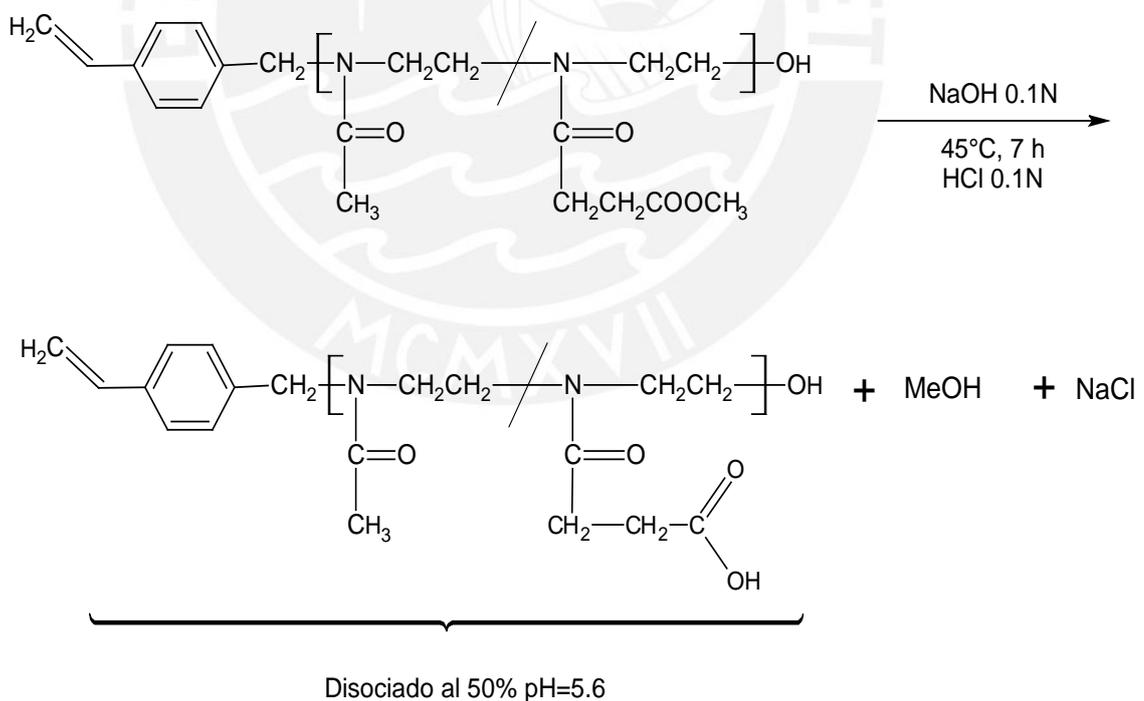
Figura 16: Espectro ^1H -RMN del hidrogel hidrolizado H-HGL5 a 25°C en D_2O .



Por otro lado, se realizó la hidrólisis del macromonomero MM1 para evaluar las condiciones de la hidrólisis de los hidrogeles y así determinar la efectividad del procedimiento.

Para el macromonomero, la hidrólisis de los grupos éster fue realizada en medio básico utilizando NaOH 0.1N (aproximadamente en un 40% de exceso) a 45°C durante 7 horas, para asegurar que la reacción sea completa. La hidrólisis fue llevada en medio básico diluido y a temperatura relativamente baja para evitar así la hidrólisis de los grupos amida y solo hidrolizar los grupos éster a grupos ácido carboxílico. De esta manera se obtuvo el macromonomero conteniendo grupos ácido carboxílico dentro de su estructura (Esquema 20). Luego de la hidrólisis del macromonomero, se procedió a neutralizarlo con HCl diluido 0.1N hasta pH 5.6 aproximadamente, valor en el cual hay un porcentaje de disociación del ácido de aproximadamente 50% [43].

Esquema 20: Reacción de hidrólisis del macromonomero.



El macromonómero MM1 hidrolizado, fue caracterizado estructuralmente por resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono. En las Figuras 17 y 18 se muestran los espectros ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del macromonómero MM1. Se puede observar que las señales a 3.67 ppm y 52.2 ppm han desaparecido después de la hidrólisis demostrando que ocurrió una hidrólisis completa de todos los grupos éster del copolímero. También se observó que, a las condiciones en las que se llevó a cabo la reacción, solo se produjo la hidrólisis de los grupos éster sin afectar a los grupos amida ni a los grupos vinílicos. Asimismo, las señales **h i** nuevamente se han separado como ocurrió con los hidrogeles hidrolizados.

Estas mismas condiciones experimentales de hidrólisis fueron aplicadas a los hidrogeles, pero aumentando el tiempo de reacción a 45 horas.



Figura 17: Espectro $^1\text{H-RMN}$ del macromonomero hidrolizado HMM1 a 25°C en CD_3OD .

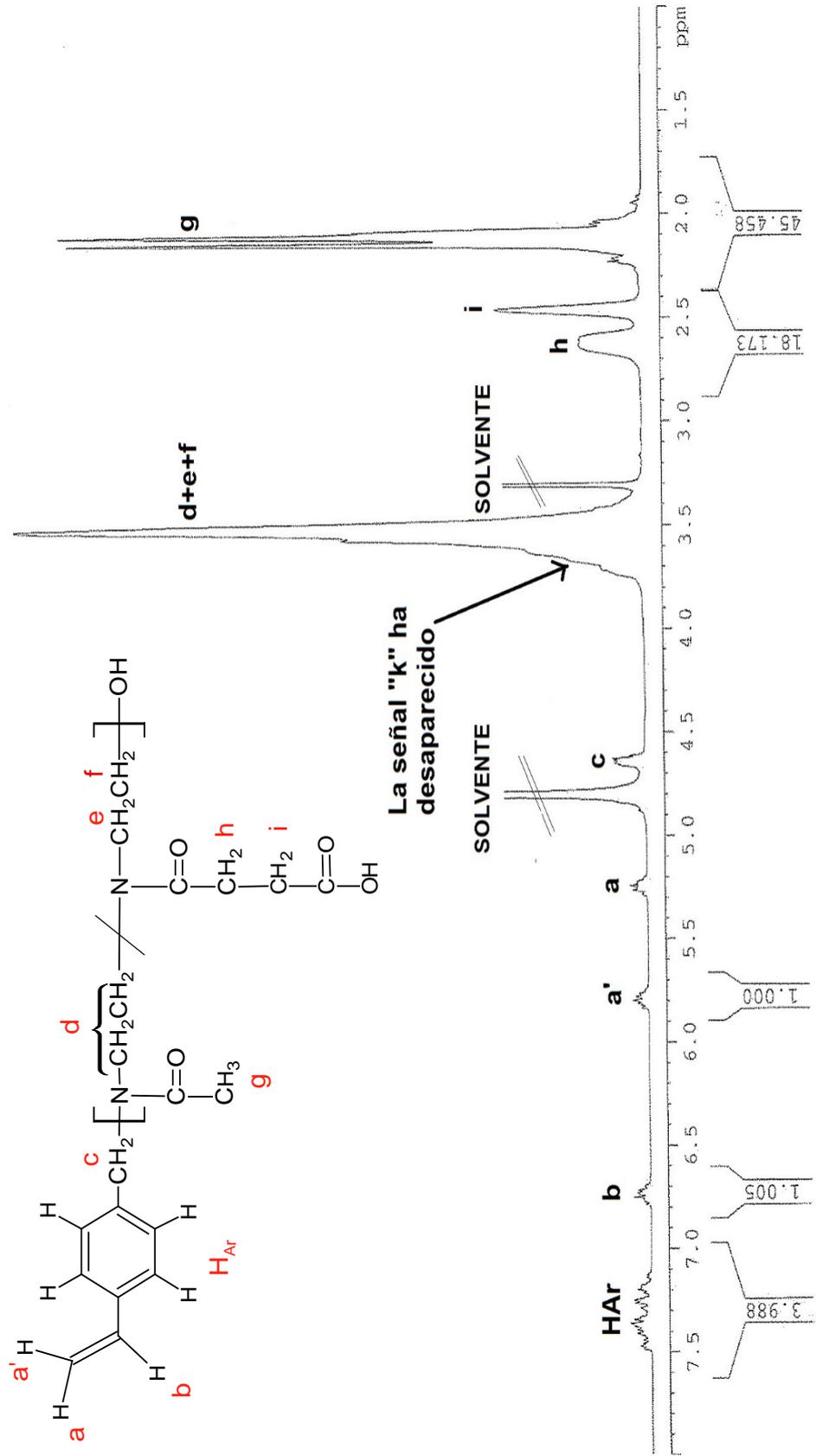
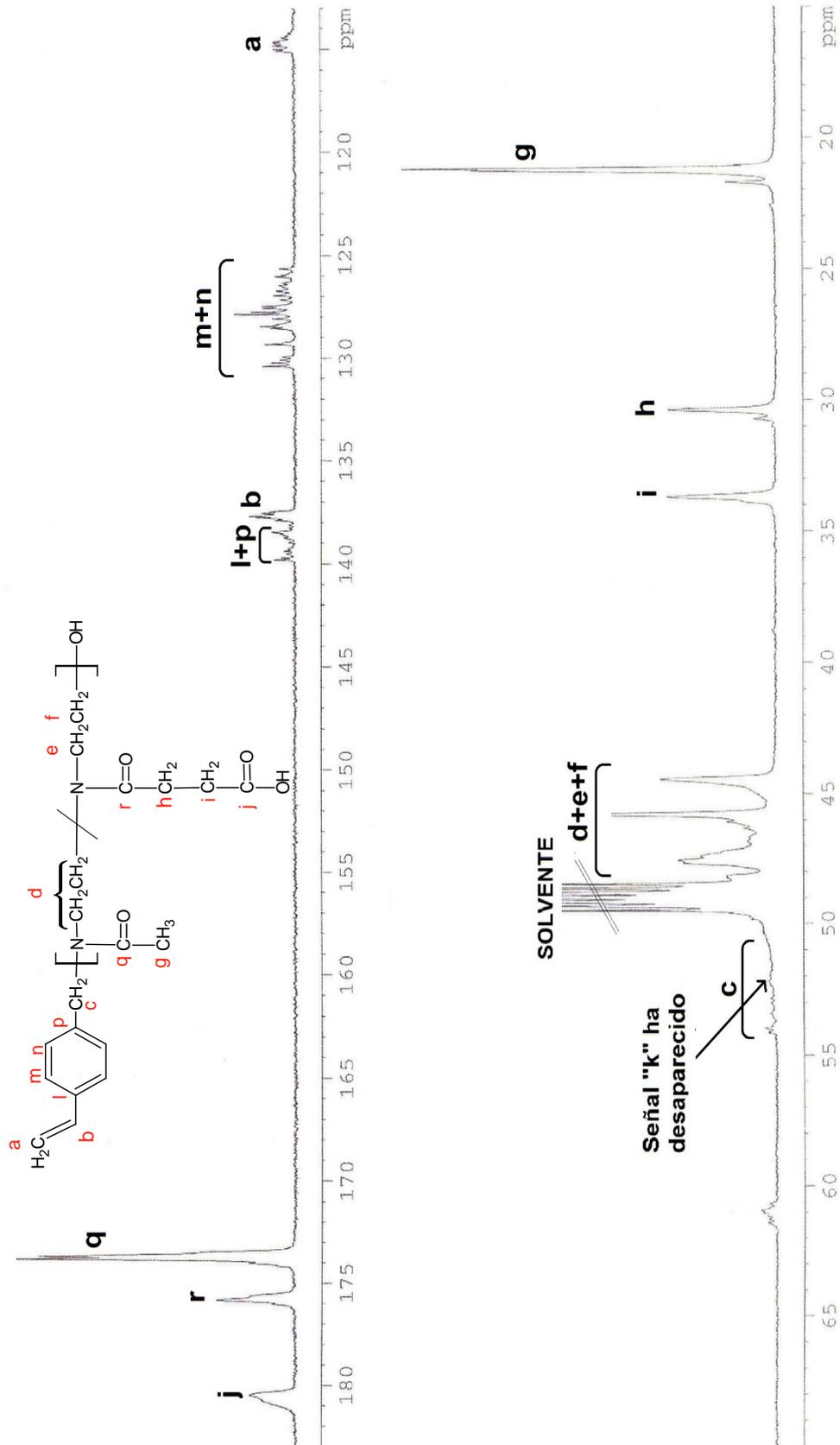


Figura 18: Espectro ^{13}C -RMN del macromonomero hidrolizado HMM1 a 25°C en CD_3OD .

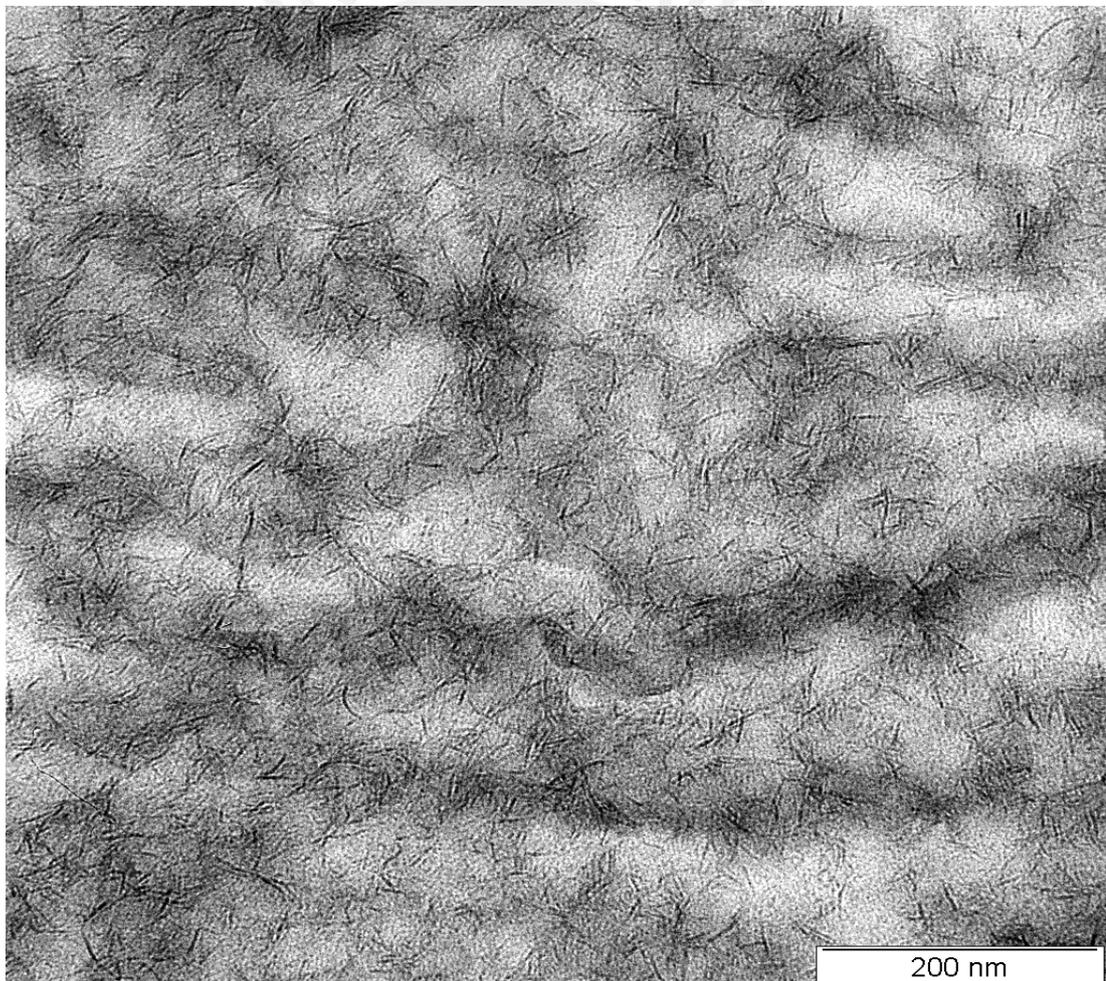


3.4.4. Análisis de hidrogeles por microscopía electrónica de transmisión (TEM)

La caracterización morfológica, del hidrogel hidrolizado H-HGL2, mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM) fue realizada en el Instituto Leibniz de Investigaciones en Polímeros de Dresden, Alemania.

En la Figura 19, se muestra la imagen obtenida por el TEM para el hidrogel hidrolizado HHGL-2. Se puede observar una distribución de las plaquetas de Laponita XLS de forma homogénea formando una red entrecruzada.

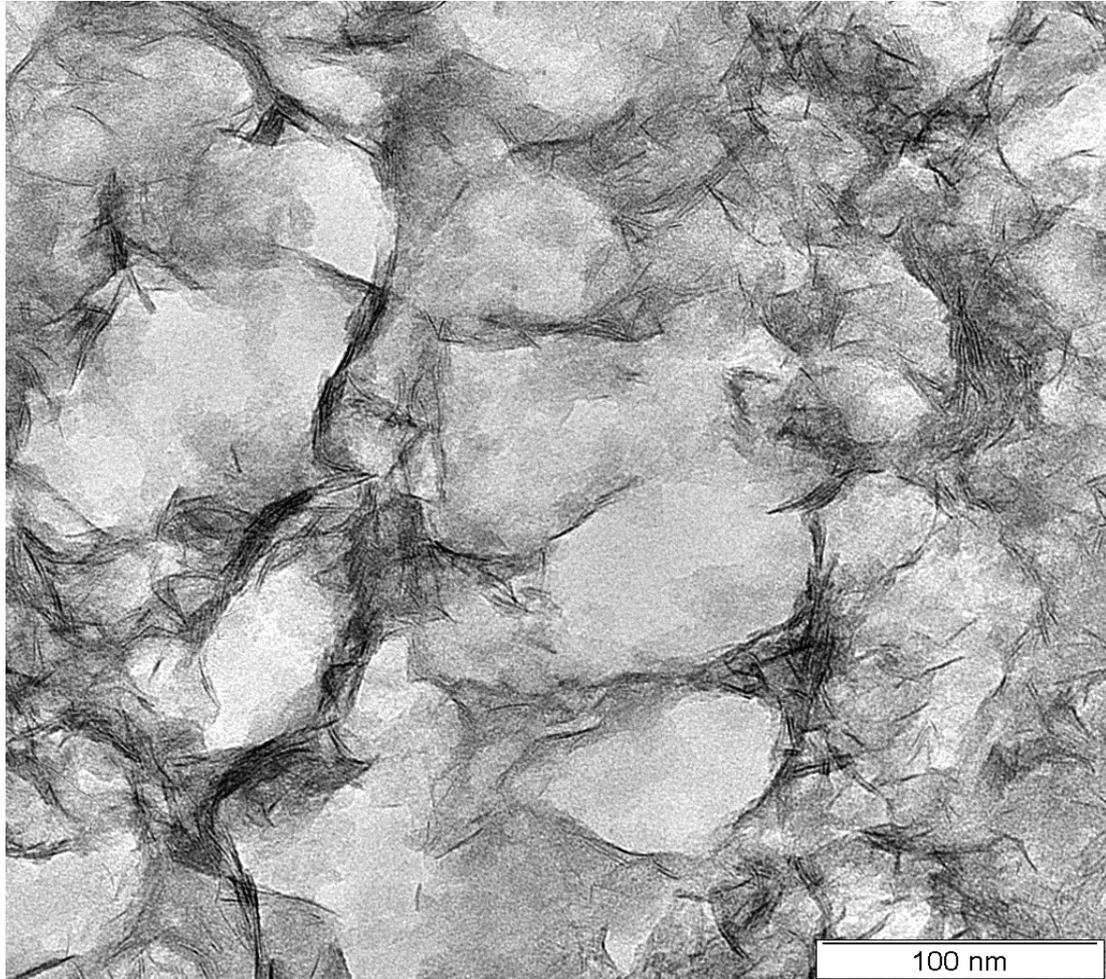
Figura 19: Microscopía electrónica de transmisión (TEM) para el hidrogel hidrolizado H-HGL2 con una magnificación de 40000X.



En la Figura 20, se puede observar la imagen obtenida por el TEM para el hidrogel hidrolizado H-HGL2 para una magnificación mayor al de la Figura 16, a 80000X, se

observan espacios intersticiales y las plaquetas de Laponita XLS aglomeradas formando una red entrecruzada.

Figura 20: Microscopía electrónica de transmisión (TEM) para el hidrogel hidrolizado H-HGL2 con una magnificación de 80000X.



Las Figuras 19 y 20 demuestran que la Laponita XLS se dispersó homogéneamente en la matriz polimérica. Esto es similar a lo encontrado por Haraguchi [46].

3.4.5. Estabilidad mecánica de los hidrogeles

Los hidrogeles sintetizados mostraron una buena estabilidad mecánica. Mediante un ensayo cualitativo, se estiró el hidrogel HGL-2 (sin hidrolizar) mostrando una gran capacidad elástica, se alargaron más del 50% de su dimensión [35] (Figura 21). Por el contrario, independientemente de su composición o condiciones de elaboración, los hidrogeles convencionales, entrecruzados con un agente orgánico y al ser estirados se rompen con elongaciones menores del 50%. Los hidrogeles elaborados con Laponita XLS demostraron tener mayor consistencia mecánica que un hidrogel convencional.

Estas remarcables mejoras en las propiedades mecánicas de los hidrogeles elaborados, pueden ser atribuidas a su estructura entrecruzada única de polímero-arcilla inorgánica.

Figura 21: Hidrogel HGL-2 (sin hidrolizar) con buena consistencia mecánica.



Antes del estiramiento

Después del estiramiento

3.4.6. Prueba de absorción de agua

Se determinó la capacidad de absorción de agua para los hidrogeles hidrolizados sintetizados. En la Tabla 8 se detallan los resultados de absorción de agua para los hidrogeles y en el ANEXO IV se encuentra el ejemplo del cálculo realizado para la absorción de agua del hidrogel.

Los hidrogeles hidrolizados H-HGL2, H-HGL3 y H-HGL4, todos con macromonómero MM1 al 25% ESTER-OXA, mostraron que la absorción de agua se incrementa, cuando decrece la relación molar de NiPAAm/MM o lo que es lo mismo, cuando aumenta la cantidad relativa de macromonómero. Esto puede explicarse debido a la hidrofiliidad de los grupos carboxilatos y grupos carboxilos, contenidos en el macromonómero. Por ello, el H-HGL2 al tener un mayor contenido de grupos hidrofílicos, es decir mayor concentración de MM1, tiene una mayor absorción de agua comparada con los otros dos hidrogeles.

Para los hidrogeles hidrolizados H-HGL6 y H-HGL7 con igual concentración de NiPAAm (igual relación molar NiPAAm/MM), la absorción de agua fue mayor al decrecer el contenido de Laponita XLS. Este comportamiento podría ser debido a que el H-HGL7 (con menor cantidad de Laponita XLS) tiene menor densidad de entrecruzamiento, es decir existe un tamaño de poro mayor o un mayor espacio entre las cadenas de PoliNiPAAm donde el agua puede alojarse.

Para el caso de los hidrogeles HGL-1 y HGL-8, ambos con cadena principal apolar y grupos amida con diferentes concentraciones de Laponita XLS y sin macromonómero de 2-oxazolina, la absorción de agua fue mayor para el hidrogel HGL-8 con mayor contenido de arcilla. Este comportamiento es inverso al encontrado con los hidrogeles H-HGL6 y H-HGL7 que contienen grupos hidrofílicos (con MM). Esto podría ocurrir debido a que la Laponita XLS al tener características hidrofílicas favorece la absorción de agua.

Tabla 8: Determinación de la absorción de agua para los hidrogeles hidrolizados.

	NiPAAm ^a (mmol)	MM ^b	MM (mmol)	Laponita XLS ^c (g)	NiPAAm ^d MM	Ws ^e (g)	Wh ^f (g)	Absorción de agua ^g
HGL-1	8.8	-	0	0.2	-	1.104	17.66	15.0
H-HGL2	8.8	M1	0.100	0.2	88	1.091	43.10	38.5
H-HGL3	8.8	M1	0.050	0.2	176	1.165	20.39	16.5
H-HGL4	8.8	M1	0.025	0.2	352	1.066	14.39	12.5
H-HGL5	8.8	M2	0.200	0.2	44	1.357	59.71	43.0
H-HGL6	8.8	M2	0.100	0.2	88	1.280	43.92	33.3
H-HGL7	8.8	M2	0.100	0.1	88	1.004	42.27	41.1
HGL-8	8.8	-	0	0.3	-	1.002	24.17	23.1

Donde:

HGL-1 y HGL-8 son hidrogeles sin hidrolizar y no contienen macromonomero.

H-HGL2, H-HGL3, H-HGL4, H-HGL5, H-HGL6 y H-HGL7 son los hidrogeles hidrolizados.

^a NiPPAm: N-isopropilacrilamida

^b MM: Macromonomero. Los porcentajes de ESTER-OXA son 25% y 50% molar para el MM1 y MM2, respectivamente.

^c Laponita XLS, entrecruzador de la síntesis.

^d Relación molar de monómeros NiPAAm/MM.

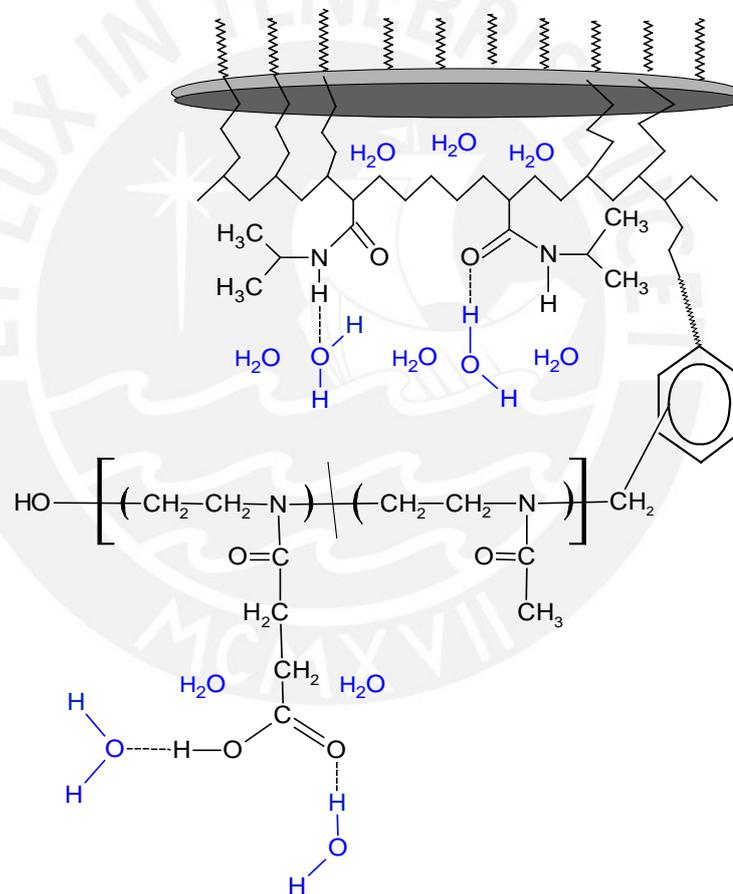
^e Peso del HGL seco.

^f Peso del HGL húmedo.

^g Absorción de agua (g H₂O/g HGL seco) = $\frac{(Wh-Ws)}{Ws}$

En el Esquema 21 se muestran algunas posibles interacciones del hidrogel con el agua que ocurren mediante la formación de enlaces de hidrógeno. El agua penetra la estructura del hidrogel uniéndose a los grupos hidrofílicos del PoliNiPAAm y del macromonómero. Además la Laponita XLS al ser una sustancia polar tiene propiedades hidrofílicas y favorece aún más la absorción de agua; esto se observa claramente en los hidrogeles sin grupos hidrofílicos. En cambio, en aquellos hidrolizados, un mayor contenido de Laponita XLS produce el efecto opuesto; la absorción de agua disminuye por un mayor grado de entrecruzamiento.

Esquema 21: Posibles interacciones del agua con el hidrogel.



3.4.7. Prueba de sensibilidad a la temperatura

Los hidrogeles sintetizados con Nipa-Laponita y luego sometidos a hidrólisis, presentaron sensibilidad a la temperatura. Esta sensibilidad se expresó como una contracción del volumen del hidrogel saturado en agua al aumentar la temperatura. Debido a que no fue posible medir directamente el volumen, por la forma irregular del hidrogel, se midió el peso de dicho hidrogel, que es proporcional al volumen del hidrogel. Entonces la disminución de peso que sufre el hidrogel (por la pérdida del agua absorbida) al aumentar la temperatura del medio, se tomó como el equivalente a una contracción del volumen del mismo.

En la Tabla 9 se muestra el porcentaje de la contracción (entre 20 y 60°C) y la temperatura de transición para cada hidrogel. En el ANEXO V se muestra el ejemplo de cálculo para determinar el peso remanente y la contracción.

Tabla 9: Sensibilidad de los hidrogeles a la temperatura.

	NiPAAm ^a (mmol)	MM ^b	MM (mmol)	Laponita XLS ^c (g)	NiPAAm ^d MM	Contracción ^e (%)	T _{tr} ^f
HGL-1	8.8	-	-	0.2	-	93.1	35
H-HGL2	8.8	MM1	0.100	0.2	88	43.9	46
H-HGL3	8.8	MM1	0.050	0.2	176	94.9	44
H-HGL4	8.8	MM1	0.025	0.2	352	95.3	42
H-HGL5	8.8	MM2	0.200	0.2	44	41.5	38
H-HGL6	8.8	MM2	0.100	0.2	88	23.5	36

Donde:

^a NiPPAm: N-isopropilacrilamida

^b MM: Macromonómero. Los porcentajes de ESTER-OXA son 25% y 50% molar para el MM1 y MM2, respectivamente.

^c Laponita XLS, entrecruzador de la síntesis.

^d Relación molar de NiPAAm/MM.

^e Contracción (%) = $100 \cdot \frac{(\text{Peso inicial} - \text{Peso final})}{\text{Peso inicial}}$ entre 20 y 60°C.

^f T_{tr} (°C) es la temperatura de transición conformacional.

Una primera observación de la Tabla 9, es que a mayor relación molar NiPAAm/MM (MM es hidrolizado) dentro del hidrogel, la contracción es mayor y ocurre de forma más rápida. Por ejemplo, en la serie H-HGL2, H-HGL3 y H-HGL4, el hidrogel H-HGL2 con la menor relación de NiPAAm/MM presentó una contracción mucho más baja. Asimismo, el HGL-1 mostró una alta sensibilidad a la temperatura, debido a que solo contiene segmentos de PoliNiPAAm, la cual resulta similar a la

exhibida por H-HGL3 y H-HGL4 porque estos hidrogeles contienen poco macromonómero.

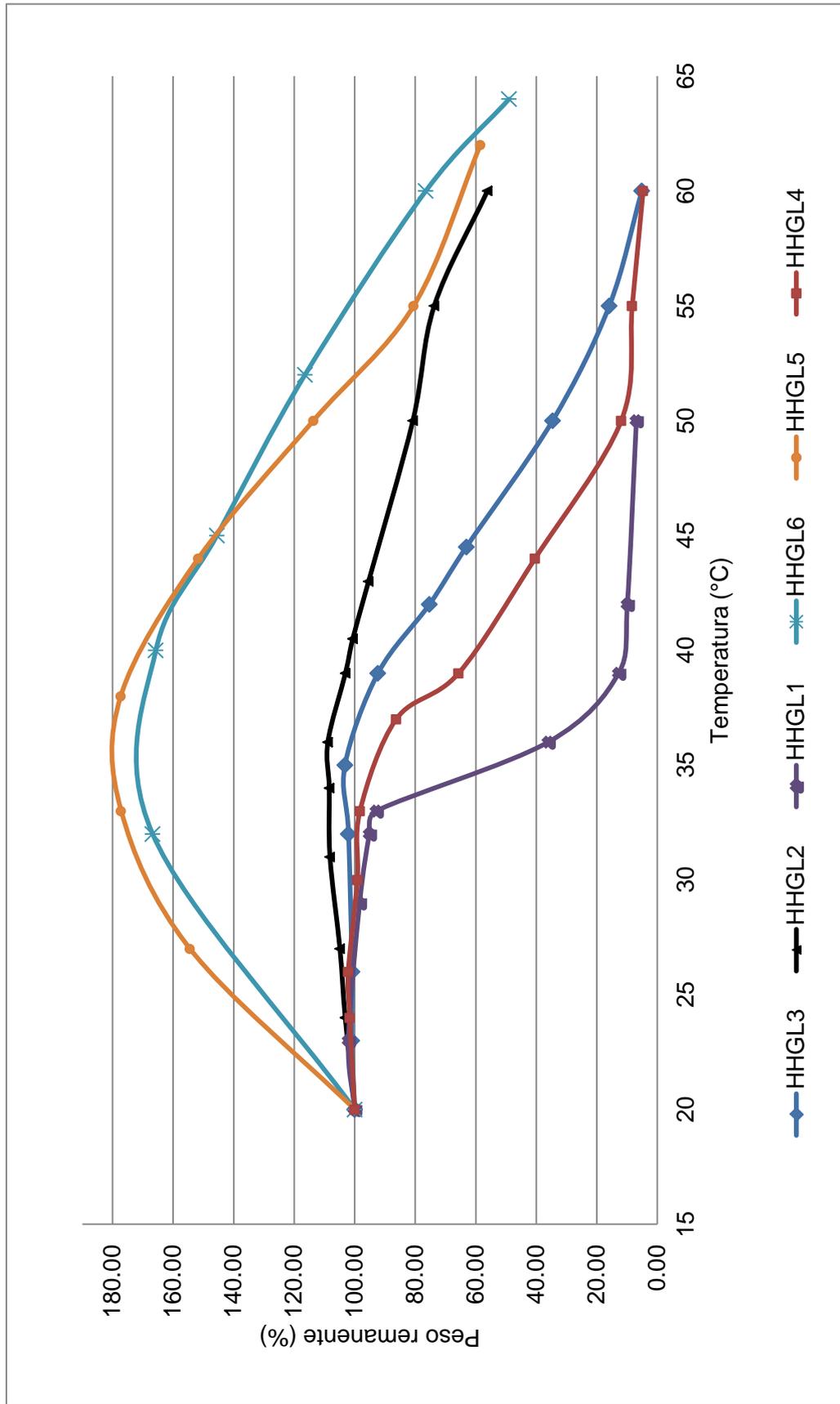
Una segunda observación es que al aumentar el contenido de macromonómero, la temperatura a la cual ocurre la transición conformacional se incrementa, probablemente porque aumenta la hidrofiliidad del hidrogel debido a la incorporación de mayor contenido de macromonómero y asimismo, disminuye en intensidad. Este comportamiento es similar a otros encontrados en la literatura [21]. Si bien es cierto que la introducción del macromonómero en el hidrogel disminuye parcialmente la sensibilidad a la temperatura, la presencia del macromonómero hidrolizado en el hidrogel abre la posibilidad para obtener una sensibilidad al pH del hidrogel y también obtener posibles funcionalizaciones mediante reacciones químicas con el grupo ácido carboxílico. Además con el contenido de un macromonómero se puede variar o regular la temperatura de transición del hidrogel a diferencia del hidrogel que solo contiene NiPAAm que siempre tiene la misma temperatura de transición lo que limita su aplicación práctica.

En la Figura 22 se presentan las curvas de la sensibilidad a la temperatura para los hidrogeles HGL-1, H-HGL2, H-HGL3, H-HGL4, H-HGL5 y H-HGL6. Los datos para construir esta curva se encuentran en el ANEXO VII.1.

De la Figura 22 podemos observar que:

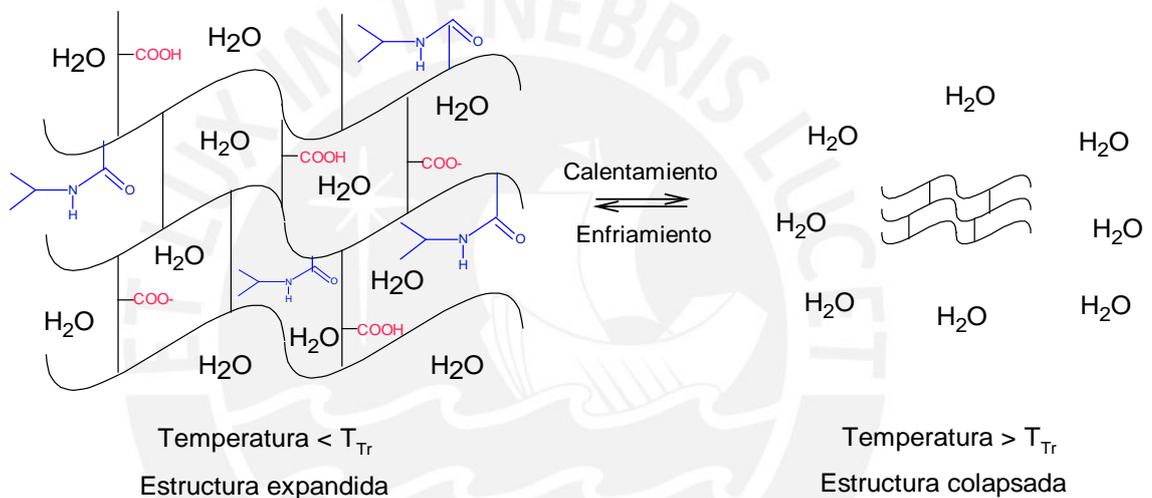
- El hidrogel HGL-1 (sin MM) tiende a contraerse al aumentar la temperatura por las propiedades de termosensibilidad que poseen los segmentos de PoliNiPAAm.
- El contenido de los grupos ácido aumenta en la serie H-HGL4, H-HGL3, H-HGL2 y también aumenta la temperatura de transición pero disminuye su intensidad. Esto puede ser debido al aumento de la hidrofiliidad de los segmentos del hidrogel por el mayor contenido de grupos polares ácidos.
- Los hidrogeles H-HGL5 y H-HGL6 que contiene un relativo alto contenido de grupos $-\text{COOH}$ y COO^- , provenientes del macromonómero MM2 introducido, poseen una fuerte hidrofiliidad y en un inicio, con el aumento de la temperatura, los hidrogeles absorben agua e incrementan su peso debido al fuerte carácter hidrofílico de los grupos carboxilatos especialmente. Este carácter hidrofílico es mayor a mayor temperatura. Más adelante los hidrogeles se contraen debido a la contracción o colapso de los segmentos de PoliNiPAAm.

Figura 22: Temperatura (°C) versus Peso remanente (%) de los hidrogeles.



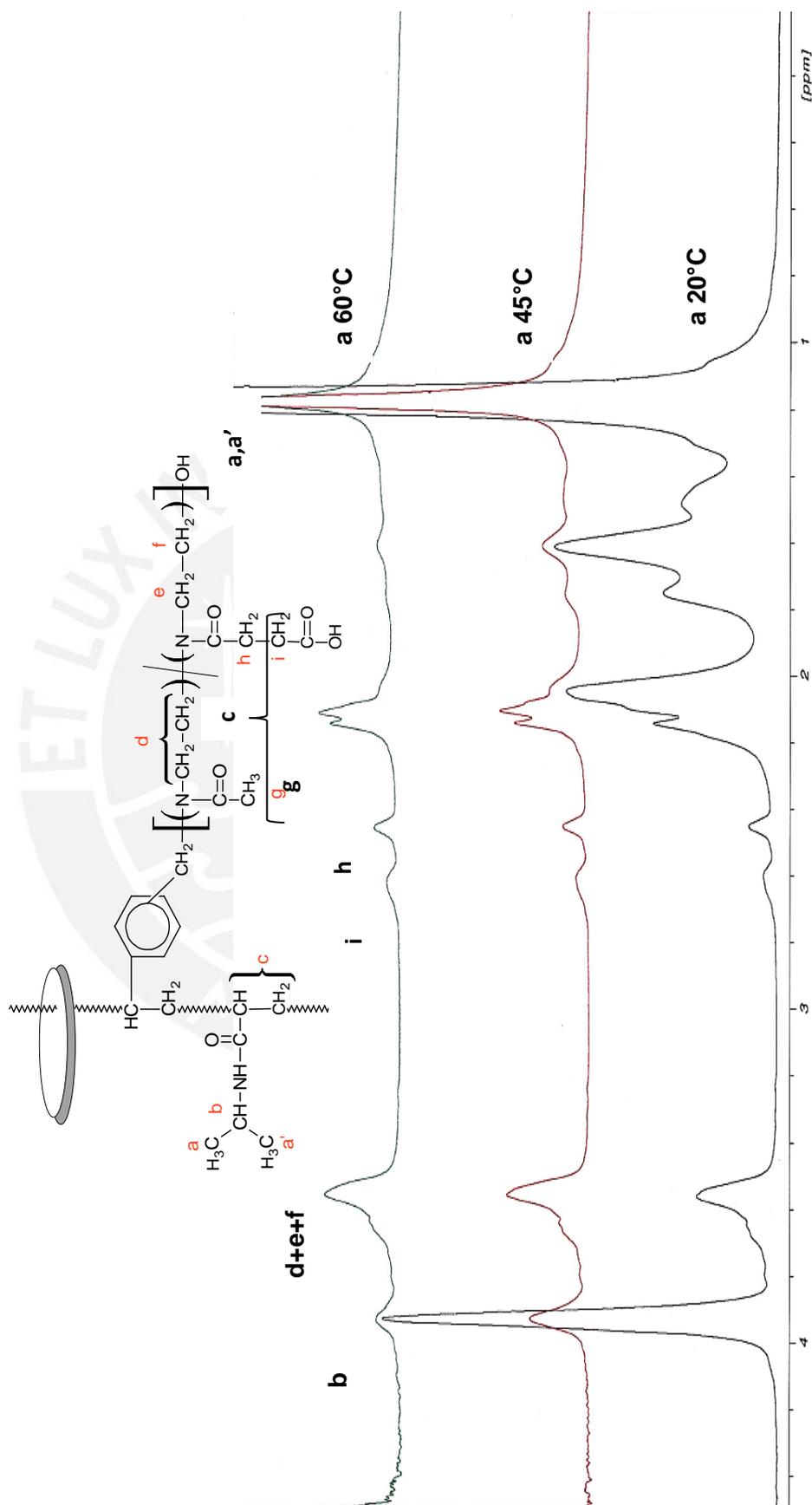
En el Esquema 22 se muestra la transición conformacional de la estructura del hidrogel cuando ocurre la contracción del mismo. A temperaturas menores que la T_{Tr} , el hidrogel absorbe agua formando interacciones puente de hidrógeno entre los grupos ácidos, amida y carboxilatos con el agua (estructura expandida). Sin embargo, a una temperatura igual o mayor a la T_{Tr} , la estructura del hidrogel se contrae debido al rompimiento de los enlaces de hidrógeno y la formación de interacciones polímero – polímero.

Esquema 22: Variaciones conformacionales de los hidrogeles en función de la temperatura.



En la Figura 23 se muestran los espectros ^1H -RMN para el hidrogel hidrolizado H-HGL2 a temperaturas de 20°C , 45°C y 60°C en D_2O . A medida que aumenta la temperatura se observa en estos espectros que, por ejemplo, disminuye en intensidad la señal **b**, correspondiente al grupo $-\text{CH}$ de los segmentos de PoliNiPAAm en los hidrogeles. Esto significa que al aumentar la temperatura ocurre el colapso de los segmentos de PoliNiPAAm, y estos segmentos colapsados funcionan, en términos de RMN, como elementos sólidos con gran tiempo de relajación y por esto tienden a desaparecer del espectro RMN.

Figura 23: Espectros ¹H-RMN del hidrogeno hidrolizado H-HGL2 a 20°C, 45°C y 60°C en D₂O.



3.4.8. Prueba de sensibilidad al pH

Los hidrogeles mostraron sensibilidad al pH del medio debido a su contenido de grupos ácido carboxílico, provenientes del macromonomero de 2-oxazolina. Al pasar los hidrogeles de un medio neutro con aproximadamente pH=6.5 a un pH ácido (Ej. pH=1) o a un pH básico (Ej. pH=10) sufren una contracción de su volumen.

En la Tabla 10 y 11, se detallan los resultados de la contracción de los hidrogeles en medio ácido y básico, respectivamente. Asimismo, en el ANEXO VII.2 se encuentran los respectivos ejemplos de cálculo. Para la interpretación de los resultados y cálculos, hemos tomado como referencia que el hidrogel al pH=6.5 tiene un volumen inicial correspondiente a 100%, y el cambio de volumen a diferentes pH (1 y 10) fue evaluado mediante la pérdida de peso del hidrogel.

A pH 6.5 (pH del agua destilada utilizado) el hidrogel esta hinchado en agua y predominan aproximadamente el 70% los grupos $-\text{COO}^-$ en el hidrogel hidrolizado, entonces esté absorbe agua debido a la disociación parcial de los grupos ácido carboxílico y a la formación de enlaces de hidrógeno. Ocurre la solvatación de los grupos carboxilato del macromonomero por las moléculas de agua observándose entonces, un comportamiento más cercano al caso del pH=10.

Tabla 10: Sensibilidad de los hidrogeles a pH ácido.

	Volumen ^a a pH=6.5 (%)	Volumen ^b a pH=1 (%)	Contracción ^c (%)
H-HGL2	100	64.8	35.2
H-HGL3	100	67.8	32.2
HGL-8	100	108.9	-8.9

Donde:

^a Valor de pH=6.5 del agua, se toma como referencia y punto de partida.

^b Contracción ocurrida en el hidrogel al pasar de un pH=6.5 a pH=1.

^c ^c Contracción (%)= Volumen a pH=6.5 - Volumen a pH=1.

De los resultados mostrados en la Tabla 10 podemos observar, que el grado de sensibilidad varió proporcionalmente al contenido de los grupos ácidos dentro del hidrogel, es decir para una menor relación NiPAAm/MM en medio ácido (pH=1), el hidrogel con mayor contenido de macromonomero sufre una ligera mayor contracción. Una explicación para la sensibilidad al pH en medio ácido de los

hidrogeles hidrolizados H-HGL2 y H-HGL3 es que a este pH estos grupos ácidos podrían estar formando enlaces de hidrógeno con los grupos amida de los segmentos de PoliNiPAAm y esto podría provocar la contracción del material (Esquema 23) y esta contracción es mayor con el hidrogel H-HGL2 que tiene mayor contenido de macromonómero.

Para el caso del hidrogel HGL-8 (sin MM), podemos observar que al cambiar de pH=6.5 a pH=1 el hidrogel en lugar de contraerse se expande ligeramente, no tenemos una explicación para este comportamiento.

A un pH=10, el hidrogel H-HGL2 se contrae menos que el H-HGL3, esto podría ser debido al mayor contenido de grupos polares (los grupos carboxilatos) en este hidrogel comparado con el H-HGL3, estos grupos tienden a repelerse porque poseen igual carga (negativa) y esto explicaría que no se contraiga en el grado que se contrae el H-HGL3. El H-HGL3 presenta una mayor contracción de su volumen porque presenta menor contenido de macromonómero.

Tabla 11: Sensibilidad de los hidrogeles a pH básico.

	Volumen ^a a pH=6.5 (%)	Volumen ^b a pH=10 (%)	Contracción ^c (%)
H-HGL2	100	83.6	16.4
H-HGL3	100	65.4	34.6
HGL-8	100	95.8	4.2

Donde:

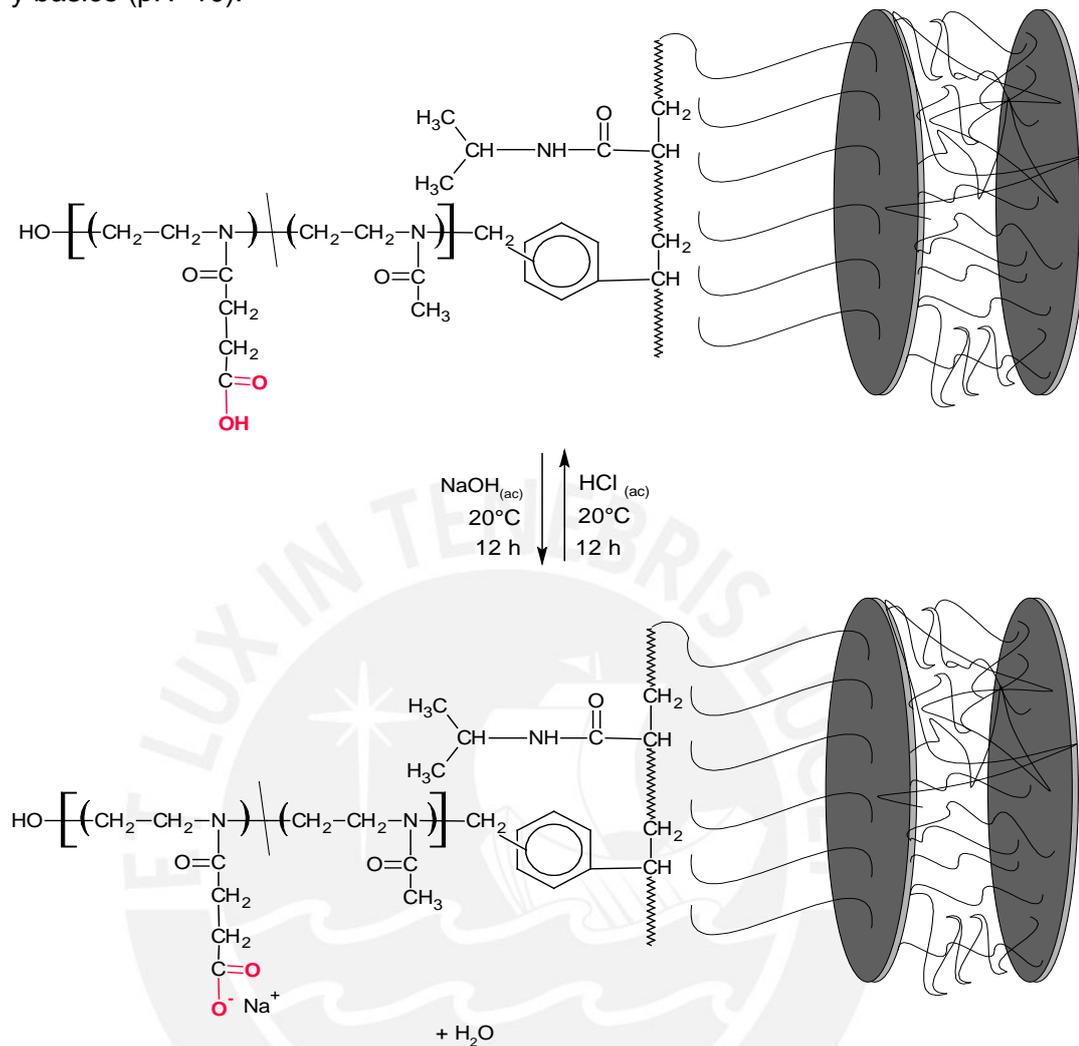
^a Valor de pH=6.5 del agua, se toma como referencia y punto de partida.

^b Contracción ocurrida en el hidrogel al pasar de un pH=6.5 a pH=10.

^c Contracción (%)= Volumen a pH=6.5 - Volumen a pH=10.

Teóricamente sería de esperarse que tanto el hidrogel H-HGL2 como el H-HGL3 no deberían contraerse sino expandirse a pH altos, debido a la repulsión electrostática entre los grupos carboxilatos y posiblemente con la superficie de las plaquetas de Laponita que son negativas, pero el hecho experimental es que se contraen, tal vez como producto de alguna interacción de los iones presentes con los segmentos del hidrogel (Esquema 23).

Esquema 23: Sensibilidad del hidrogel con Laponita XLS a pH ácido (pH=1) y básico (pH=10).



Para el HGL-8, la sensibilidad a pH ácido y pH básico fue baja comparada con los hidrogeles HHGL-2 y HHGL-3, esto se explica porque este hidrogel no contiene grupos ácidos carboxílicos.

Como podemos observar, en base a los resultados obtenidos, el pH puede variar el volumen del hidrogel siempre que posea grupos funcionales ionizables, en nuestro caso proporcionados por el macromonomero derivados de 2-oxazolina.

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES

4.1. Conclusiones

1. Es posible elaborar hidrogeles mediante la copolimerización radicalar de N-isopropilacrilamida (NiPAAm) y macromonómeros de 2-oxazolininas en medio acuoso en presencia de la arcilla Laponita XLS. Los macromonómeros utilizados contuvieron un porcentaje molar de monómero ESTER-OXA de 25% y 50%. Los rendimientos obtenidos en la síntesis fueron mayores al 75%.
2. La estrategia de síntesis de los hidrogeles fue hacer reaccionar el macromonómero no hidrolizado junto con el N-isopropilacrilamida (NiPAAm) para sintetizar el hidrogel y recién obtener los grupos ácido mediante la hidrólisis de los grupos ésteres en el hidrogel ya formado con la finalidad de evitar la formación de complejos entre los grupos ácido y Laponita al inicio de la polimerización. Se obtendría así también una homogénea distribución de los grupos ácidos carboxílicos en toda la masa del hidrogel.
3. El grado de absorción de agua de los hidrogeles fue proporcional al contenido de los macromonómeros hidrolizados de 2-oxazolininas en los mismos. A mayor contenido de macromonómero, la absorción de agua aumentó. Además, se encontró que una disminución en el contenido de Laponita XLS en estos hidrogeles favorece también la absorción.
4. Los hidrogeles sintetizados presentaron buenas propiedades mecánicas comparados con los hidrogeles convencionales. La Laponita XLS funciona en estos sistemas de polimerización como un elemento entrecruzador y de refuerzo mecánico. El hidrogel fue caracterizado morfológicamente mediante el ensayo de microscopía electrónica de transmisión (TEM) que demostró que la Laponita estaba dispersada homogéneamente en la red del hidrogel.

5. Los hidrogeles presentaron sensibilidad a la temperatura debido a los segmentos de PoliNiPAAm. Esta sensibilidad se manifiesta mediante una contracción de su volumen en un rango de temperatura determinado. La temperatura de transición (T_{tr}) es el valor medio de este rango y se incrementa con el aumento del contenido del macromonómero. Si el contenido del macromonómero es lo suficientemente elevado, el hidrogel presenta primero una expansión y luego una contracción de su volumen.
6. La sensibilidad al pH de los hidrogeles, fue evidenciada mediante una contracción o una expansión del hidrogel al elevarse o disminuirse el pH del medio respecto del pH neutro. La capacidad de respuesta del hidrogel sintetizado dependió de la concentración de grupos carboxílicos presentes. La contracción del hidrogel a pH ácido es causada probablemente por los enlaces de hidrógeno entre la amida y los grupos ácidos provenientes del macromonómero dentro del hidrogel. A pH alto, la contracción puede estar relacionada a la alta carga iónica total dentro del hidrogel.
7. El comportamiento encontrado para estos hidrogeles con Laponita XLS frente a la temperatura y pH son interesantes y se requieren realizar más estudios para explicar el comportamiento observado.

BIBLIOGRAFÍA

- [1]. J. Frump. (1971) "Oxazolines their Preparation, Reactions and Applications", *Chemical Reviews*, **71**, 483-505.
- [2]. K. Aoi, M. Okada (1996) "Polymerization of Oxazolines", *Progress in Polymer Science*, **21**, 151-155, 192-208.
- [3]. J. Rueda. (1999) "Polimerización de 2-Oxazolinás", *Revista de Química de Pontificia Universidad Católica del Perú*, Vol. XIII, **2**, 35-49.
- [4]. D. A. Tomalia, B. Thill y M. Fazio (1980) "Ionic Oligomerization and Polimerization of 2-Alkenyl-2-Oxazolines", *Polymer*, **12**, 661-675.
- [5]. T. G. Bassiri, A. Levy y M.H. Litt (1967) "Polymerization of Cyclic Imino Ethers Oxazolines", *Polymer Letters*, **5**, 871-879.
- [6]. M. Miyasato, K. Aoi, S. Yamaga y T. Saegusa (1992) "Double Isomerization Polymerization of 2-Amino-2-Oxazolines: Ring-Opening Polymerization Accompanying Isomerization of Growing Species", *Macromolecules*, **25**, 5111-5114.
- [7]. T. Saegusa, S. Kobayashi y Y. Kimura (1974) "Polymerization Vía Betaine. III. Alternating Copolymerization of 2-Oxazolina with Acrylic Acid Involving Proton Transfer of the Acid", *Macromolecules*, **7**, 139-140.
- [8]. T. Saegusa, S. Kobayashi, Y. Kimura (1975) "Polymerization via Zwitterion. VI. A Novel Alternating Copolymerization of Acrylamide with Cyclic Imino Ethers Involving Proton Transfer of the Amide", *Macromolecules*, **8**, 374-376.
- [9]. S. Kobayashi, M. Isobe y T. Saegusa (1982) "Spontaneous 2:1 Sequence-Regulated Copolymerization of Cyclic Imino Ethers with Cyclic Carboxylic Anhydrides", *Macromolecules*, **15**, 703-707.
- [10]. S. Kobayashi y T. Saegusa (1985) "Block and Graft Copolymers of 2-Oxazolines", *Macromolecular Chemistry and Physics*, **12**, 11-24.
- [11]. H. Witte y W. Seeliger (1974) "Cyclische Imidsäureester aus Nitrilen und Aminoalkoholen", *Liebigs Annalen der Chem.*, 996-1009.

- [12]. J. Rueda, S. Zschoche, H. Komber, D. Schmaljohann y B. Voit (2006) "Síntesis y Caracterización de Polímeros Termosensibles" *Revista Química PUCP*. 41-46.
- [13]. T. Saegusa, S. Kobayashi. (1986) "Cyclic Imino Ethers – Polymerization Chemistry and Polymer Characteristics", *Makromolekulare Chemie. Macromolecular Symposia*, **1**, 23-37.
- [14]. S. Shoda, E. Masuda, M. Furukawa y S. Kobayashi (1992) "Synthesis and Surfactant Property of Copolymers Having a Poly(2-Oxazoline) Graft Chain", *Journal of Polymer Science: Part A*, **30**, 1489-1494.
- [15]. H. Uyama, Y. Matsumoto y S. Kobayashi (1992) "Emulsion Copolymerization of Styrene with Amphiphilic Poly(2-oxazoline) Macromonomer", *Chemistry Letters*, **197**, 2401-2402.
- [16]. K. Othmer. (1991) "Encyclopedia of Chemical Technology", *John Wiley & Sons*, 4^{ta} Edición, 107, 133, 143.
- [17]. H. Schild. (1992) "Poly(N-isopropylacrylamide): Experiment, Theory and Application", *Progress in Polymer Science*, **17**, 163-240.
- [18]. R. Liu, M. Fraylich y B.R. Saunders (2009) "Thermoresponsive Copolymers: From Fundamental Studies to Applications", *Colloid and Polymer Science*, **287**, 627-643.
- [19]. J. Rueda, E. Campos, H. Komber, S. Zschoche y B. Voit (2014) "Synthesis and Characterization of New pH and Thermoresponsive Hydrogels Based on N-Isopropylacrylamide and 2-oxazolines", *Designed Monomers and Polymers*, **17**, 208-216.
- [20]. I. Dimitrov, B. Trzebicka, A. H. E. Müller, A. Dworak y C. Tsvetanov (2007) "Thermosensitive Water- Soluble Copolymers with Doubly Responsive Reversibly Interacting Entities", *Progress in Polymer Science*, **32**, 1278-1317.
- [21]. J. Rueda, S. Zschoche, H. Komber, D. Schmaljohann y B. Voit. (2006) "Synthesis and Characterization of Thermoresponsive Graft Copolymers of NiPAAm and 2-alkil-2-oxazolines by the "Grafting from" Method, *Macromolecules*, **38**, 7330-7336.

- [22]. K. Haraguchi. (2007) "Nanocomposite Hydrogel", *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, **11**, 47–54.
- [23]. D. Buenger, F. Topuz y J. Groll (2012) "Hydrogels in Sensing Applications", *Progress in Polymer Science*, **37**, 1678– 1719.
- [24]. E. Ahmed. (2015) "Hydrogel: Preparation, Characterization, and Applications", *Journal of Advanced Research*, **6**, 105-121.
- [25]. B. Ferse, M. Graf, F. Krahl y K-F Arndt (2011) "Photopolymerization as Alternative Concept for Synthesis of Poly(N-isopropylacrylamide) - Clay Nanocomposite Hydrogels", *Macromolecular Symposia*, **306**, 59-66.
- [26]. J. Escobar, D. García, D. Zaldivar y I. Katime (2002) "Hidrogeles. Principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos". *Revista Iberoamericana Polímeros*, **3**, 1-21.
- [27]. A. Kumara, A. Srivastava, I.Y. Galaev y B. Mattiasson (2007) "Smart Polymers: Physical Forms and Bioengineering Applications", *Progress in Polymer Science*, **32**, 1205-1237.
- [28]. E. Gil y S. Hudson (2004) "Stimuli Responsive Polymers and their Bioconjugates", *Progress in Polymer Science*, **29**, 1174-1205.
- [29]. H. Uyama, S. Kobayashi (1992) "A novel Thermosensitive Polymer Poly(2-iso-propyl-2-oxazoline)", *Chemistry Letters*, **21**:1643–1646.
- [30]. S. Huber, N. Hutter y R. Jordan (2008) "Effect of End Lower Group Polarity Upon the Lower Critical Solution Temperature of Poly(2-isopropil-2-oxazoline)", *Colloid and Polymer Science*, **286**, 1653-1661.
- [31]. S. Huber, R. Jordan (2008) "Modulation of the Lower Critical Solution Temperature of 2-Alkyl-2-Oxazoline Copolymers", *Colloid and Polymer Science*, **286**, 395-402.
- [32]. I. Katime, O. Katime y D. Katime (2005) "Materiales Inteligentes: Hidrogeles Macromoleculares. Algunas Aplicaciones Biomédicas". *Anales de la Real Sociedad Española de Química*. Segunda época Octubre – Diciembre.
- [33]. K. Haraguchi y T. Takehisa (2002) "Nanocomposite Hydrogels: A Unique Organic–Inorganic Network Structure with Extraordinary Mechanical, Optical, and Swelling-Deswelling Properties", *Advanced Materials*, **14**, 1120

- [34]. K. Haraguchi. (2011) "Stimuli-Responsive Nanocomposite Gels", *Colloid and Polymer Science*, **289**, 455–473.
- [35]. L. Song, M. Zhu, Y. Chen y K. Haraguchi (2008) "Temperature- and pH-Sensitive Nanocomposite Gels with Semi-Interpenetrating Organic-Inorganic Networks", *Macromolecular Chemistry and Physics*, **209**, 1564-1575.
- [36]. X. Hu, I. Xiong, T. Wang, Z. Lin, X. Liu y Z. Tong (2009) "Synthesis and Dual Response of Ionic Nanocomposite Hydrogels with Ultrahigh Tensibility and Transparence", *Polymer*, **50**, 1933-1938.
- [37]. J. Mat, Y. Xu, Q. Zhang, L. Zha y B. Liang (2007) "Preparation and Characterization of pH-and Temperature-Responsive semi-IPN Hydrogels of Carboxymethyl Chitosan with Poly (N-isopropyl Acrylamide) Crosslinked by Clay", *Colloid and Polymer Science*, **285**, 479-484.
- [38]. H-Y. Ren, M. Zhu y K. Haraguchi (2011) "Characteristic Swelling-Deswelling of Polymer / Clay Nanocomposite Gels", *Macromolecules*, **44**, 8516–8526.
- [39]. A. Levy y M. Litt (1968) "Polymerization of Cyclic Iminoethers 1,3-oxazolines with Hydroxy-acetoxy- and Carboxymethyl-alkyl Groups in the 2-position and their Polymers", *Journal Polymers Science: Part A*, **16**, 1883.
- [40]. M. Zarka, T. Nuyken y R. Weberskirch (2003) "Amphiphilic Polymer Supports for the Asymmetric Hydrogenation of Amino Acid Precursors in Water", *Chemistry European Journal*, **9**, 3228-3234.
- [41]. J. Rueda, H. Komber, B. Voit, J. Cedrón, G. Shevtsova (2003) "Synthesis of New Hydrogels by Copolymerization of Poly(2-methyloxazoline) bis (macromonomers) and N-vinylpyrrolidone", *Macromolecular Chemistry and Physics*, **204**, 947-953.
- [42]. J. Rueda, R. Suica, H. Komber, J. Cedrón, B. Voit (2003) "Synthesis of New Polymethyloxazoline Hydrogels by the "Macroinitiator" Method", *Macromolecular Chemistry and Physics*, **204**, 954-960.
- [43]. S. Zschoche, J. Rueda, M. Binner, H. Komber, A. Janke, B. Voit (2012) "Reversibly Switchable pH and Thermoresponsible Core-Shell Nanogels based on Poly (NiPAAm)-graft-poly(2-carboxyethyl-2-oxazoline)s", *Macromolecular Chemistry and Physics*, **213**, 215-216.

- [44]. K. Haraguchi y H-J. Li (2005) “Control of the Coil-to-Globule Transition and Ultrahigh Mechanical Properties of PNIPA in Nanocomposite Hydrogels”, *Angew. Chem. Int.*, **44**, 6500-6504.
- [45]. X. Feng, X. Qiu y X. Guo (1988), “Study of the initiation mechanism of the vinyl polymerization with the system persulfate/*N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine”, *Die Makromolekulare Chemie*, **189**, 77–83.
- [46]. K. Haraguchi, T. Takehisa y S. Fant (2002) “Effects of Clay Content on the Properties of Nanocomposite Hydrogels Composed of Poly(*N*-isopropylacrylamide) and Clay”, *Macromolecules*, **35**, 10162-10171.



ÍNDICE DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1: Reacción de nitrilos con aminoalcoholes.	2
Esquema 2: Síntesis de 2-metil-2-oxazolina.	2
Esquema 3: Obtención de la poli(2-oxazolininas).	3
Esquema 4: Mecanismo de polimerización de tipo iónico.	4
Esquema 5: Mecanismo de polimerización de tipo covalente.	5
Esquema 6: Hidrólisis de un polímero lineal de 2-oxazolina.	9
Esquema 7: Obtención de la N-isopropilacrilamida.	10
Esquema 8: Obtención de PoliNiPAAM lineal mediante polimerización por radicales libres.	12
Esquema 9: Polimerización NiPAAM por radicales libres para la obtención de geles macroscópicos (Iniciador: AIBN, Entrecruzador: MBIS y Solvente: Dioxano).	14
Esquema 10: Reacción de la síntesis del hidrogel.	15
Esquema 11: Síntesis de MeOXA.	47
Esquema 12: Síntesis del Intermediario.	49
Esquema 13: Síntesis de ESTER-OXA (Reacción principal).	49
Esquema 14: Síntesis de ESTER-OXA (Reacción secundaria).	49
Esquema 15: Síntesis de los macromonómeros.	52
Esquema 16: Mecanismo de polimerización propuesto para la síntesis de los macromonómeros.	53
Esquema 17: Síntesis de hidrogeles con Laponita XLS.	60
Esquema 18: Mecanismo de polimerización propuesto para la elaboración del hidrogel con Laponita XLS.	62
Esquema 19: Hidrólisis de los hidrogeles sintetizados.	71
Esquema 20: Reacción de hidrólisis del macromonómero.	74
Esquema 21: Posibles interacciones del agua con el hidrogel.	83
Esquema 22: Variaciones conformacionales de los hidrogeles en función de la temperatura.	87
Esquema 23: Sensibilidad del hidrogel con Laponita XLS a pH ácido (pH=1) y básico (pH=10).	91

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1: Tipos de iniciadores para la polimerización de las 2-oxazolininas.....	7
Tabla 2: Sistemas de polimerización de N-isopropilacrilamida por radicales libres [17].	12
Tabla 3: Síntesis de geles macroscópicos.	13
Tabla 4: Grupos funcionales de hidrogeles sensibles al pH.	26
Tabla 5: Composición de arcillas inorgánicas [22].	27
Tabla 6: Síntesis de los macromonómeros (Datos experimentales y resultados).....	51
Tabla 7: Síntesis de hidrogeles con Laponita XLS (Datos experimentales y resultados).	61
Tabla 8: Determinación de la absorción de agua para los hidrogeles hidrolizados.....	82
Tabla 9: Sensibilidad de los hidrogeles a la temperatura.	84
Tabla 10: Sensibilidad de los hidrogeles a pH ácido.	89
Tabla 11: Sensibilidad de los hidrogeles a pH básico.	90
Tabla 12: Propiedades físicas y químicas de las sustancias utilizadas en la presente tesis	99
Tabla 13: Sensibilidad a la temperatura del hidrogel hidrolizado H-HGL2.....	108
Tabla 14: Sensibilidad a la temperatura del hidrogel HGL-1.	111
Tabla 15: Sensibilidad a la temperatura del hidrogel hidrolizado H-HGL3.....	112
Tabla 16: Sensibilidad a la temperatura del hidrogel hidrolizado H-HGL4.....	113
Tabla 17: Sensibilidad a la temperatura del hidrogel hidrolizado H-HGL5.....	114
Tabla 18: Sensibilidad a la temperatura del hidrogel hidrolizado H-HGL6.....	115
Tabla 19: Sensibilidad a pH ácido.....	116
Tabla 20: Sensibilidad al pH básico	116

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1: Tres tipos de oxazolinas dependiendo de la ubicación del doble enlace.....	1
Figura 2: Orden de nucleófilicidad de algunos monómeros de oxazolina y contraiones.	6
Figura 3: Estructura de la PoliNiPAAm.	10
Figura 4: Estructura del hidrogel.	17
Figura 5: Reticulación por fuerzas Van Der Waals, puente de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas e iónica.....	19
Figura 6: Fórmulas estructurales de las tres oxazolinas termosensibles.	25
Figura 7: Transición de un estado colapsado a un estado expandido de un hidrogel por efecto del pH.....	26
Figura 8: Estructura de la Laponita [34].	28
Figura 9: Respuesta de la absorción/desorción de agua para un hidrogel de PoliNiPAAm/PAA/Laponita (sl-NC7-PAA10), versus un hidrogel convencional de PoliNiPAAm/PAA (sl-OR1-PAA10).	30
Figura 10: Espectro ^1H -RMN del macromonómero MM1 a 25°C en CD_3OD	56
Figura 11: Espectro ^{13}C -RMN del macromonómero MM1 a 25°C en CD_3OD	57
Figura 12: Cromatograma de permeación en gel (GPC) del macromonómero MM1...	58
Figura 13: Espectro ^1H -RMN del hidrogel HGL-1 a 25°C en D_2O	68
Figura 14: Espectro ^1H -RMN del hidrogel HGL-3 a 25°C en D_2O	69
Figura 15: Espectro ^1H -RMN del hidrogel HGL-5 a 25°C en D_2O	70
Figura 16: Espectro ^1H -RMN del hidrogel hidrolizado H-HGL5 a 25°C en D_2O	73
Figura 17: Espectro ^1H -RMN del macromonómero hidrolizado HMM1 a 25°C en CD_3OD	76
Figura 18: Espectro ^{13}C -RMN del macromonómero hidrolizado HMM1 a 25°C en CD_3OD	77
Figura 19: Microscopía electrónica de transmisión (TEM) para el hidrogel hidrolizado H-HGL2 con una magnificación de 40000X.	78
Figura 20: Microscopía electrónica de transmisión (TEM) para el hidrogel hidrolizado H-HGL2 con una magnificación de 80000X.	79
Figura 21: Hidrogel HGL-2 (sin hidrolizar) con buena consistencia mecánica.....	80
Figura 22: Temperatura ($^\circ\text{C}$) versus Peso remanente (%) de los hidrogeles.....	86
Figura 23: Espectros ^1H -RMN del hidrogel hidrolizado H-HGL2 a 20°C , 45°C y 60°C en D_2O	88

	Pág.
Figura 24: Estructura del macromonómero MM1.	105
Figura 25: Espectro ^1H -RMN de la MeOXA a 25°C en CDCl_3	117
Figura 26: Espectro ^{13}C -RMN de la MeOXA a 25°C en CDCl_3	118
Figura 27: Espectro ^1H -RMN de ESTER-OXA a 25°C en CDCl_3	119
Figura 28: Espectro ^{13}C -RMN de ESTER-OXA a 25°C en CDCl_3	120
Figura 29: Espectro ^1H -RMN del NiPAAm a 25°C en CDCl_3	121
Figura 30: Espectro ^{13}C -RMN del NiPAAm a 25°C en CDCl_3	122
Figura 31: Espectro ^1H -RMN del CMS a 25°C en CDCl_3	123
Figura 32: Espectro ^1H -RMN del macromonómero MM2 a 25°C en CD_3OD	124
Figura 33: Espectro ^1H -RMN del hidrogel HGL-4 a 25°C en D_2O	125
Figura 34: Espectro ^1H -RMN del hidrogel HGL-6 a 25°C en D_2O	126
Figura 35: Espectro ^1H -RMN del hidrogel hidrolizado H-HGL2 a 25°C en D_2O	127
Figura 36: Espectro ^1H -RMN del hidrogel hidrolizado H-HGL3 a 25°C en D_2O	128
Figura 37: Espectro ^1H -RMN del hidrogel hidrolizado H-HGL4 a 25°C en D_2O	129
Figura 38: Espectro ^1H -RMN del hidrogel hidrolizado H-HGL6 a 25°C en D_2O	130
Figura 39: Purificación de intermediarios.	131
Figura 40: Destilación de ESTER-OXA.	131
Figura 41: Elaboración de los hidrogeles.	132
Figura 42: Hidrogel con Laponita XLS.	132
Figura 43: Absorción del agua de los hidrogeles.	133