

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL PERÚ**  
**ESCUELA DE POSGRADO**



PONTIFICIA  
**UNIVERSIDAD**  
**CATÓLICA**  
DEL PERÚ

**“ELABORACIÓN DE NANOPARTICULAS DE ORO EN  
HIDROGELES TERMOSENSITIVOS”**

Tesis para optar el grado académico de:

**Magister en Ingeniería y Ciencia de los Materiales**

Presentado por:

**Jesus Tito Gutarra Yarmas**

Asesor:

**Dr. Juan Carlos Rueda Sánchez**

Jurados:

**Mg. Carla Galli Rigo Righi**

**Dr. Omar Paúl Troncoso Heros**

**LIMA – PERÚ**

**2016**



## AGRADECIMIENTOS

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

En primer lugar quiero agradecer a Dios por darme la oportunidad de mostrarme como la ciencia puede mejorar la calidad de vida de las personas.

A mi asesor, el Dr. Juan Carlos Rueda Sánchez, mi más profundo agradecimiento por haberme brindado su conocimiento y amistad que espero haber retribuido con la dedicación que un trabajo como este se merece. Mi gratitud se dirige también al Instituto de investigación de Polímeros IPF de Dresden. En especial, a la Dra Cristine Harnisch por la caracterización del macromonomero mediante cromatografía de permeación en gel. Alcanzo también mi aprecio la Ingeniera de materiales Kristina Schelestow de la Universidad Tecnológica de Ilmenau por la caracterización de los hidrogeles con nanopartículas de oro mediante microscopía electrónica de transmisión (REM).

Agradezco la motivación y los estímulos recibidos por parte de mi familia, compañeros de trabajo y amigos, en especial gratitud a mis padres y mi esposa, quienes con su apoyo hicieron posible de que pueda seguir adelante venciendo cualquier obstáculo.

Finalmente, agradezco a mis maestros y compañeros de la maestría porque con sus consejos y experiencia me motivaron para no rendirme y perseverar para culminar los estudios, quiero terminar agradeciéndole a Dios por darme la oportunidad de vivir.



*Esta tesis está dedicada a  
mi esposa e hija  
que son el motor de mi vida*

## RESUMEN

Este trabajo de investigación muestra la factibilidad de sintetizar nanopartículas de oro dentro de hidrogeles (HG) termosensitivos de N-isopropilacrilamida (NiPAAm) y 2-oxazolininas obteniéndose de esta forma un nuevo compuesto Hidrogel-nanopartículas de oro (HG-NPAu). Los hidrogeles termosensitivos se elaboraron a partir de la copolimerización radicalar de (NiPAAm) y un macromonómero (MM) hidrolizado de 2-éster-2-oxazolina en presencia de Bisacrilamida. También se sintetizaron hidrogeles mediante la polimerización de NiPAAm y un telequérico, el cual fue elaborado a partir de los monómeros de Metiloxazolina (MeOXA) y 2-éster-2-oxazolina (EsterOXA). La polimerización fue iniciada por el Clorometilostireno (CMS) y finalizada con un terminador derivado de Piperazina. Los grupos ácidos carboxílicos contenidos en el macromonómero y en el telequérico permitieron mediante una reacción con cisteamina la incorporación de grupos tioles en la estructura de los hidrogeles. Los hidrogeles así modificados fueron acomplejados con iones aúricos y luego éstos fueron reducidos con citrato de sodio a baja temperatura. De esta forma se obtuvo nanopartículas de oro (NPAu) *in situ* dentro del hidrogel. Los ensayos de absorción de agua y sensibilidad a la temperatura realizados a los hidrogeles muestran que la capacidad de absorción de agua del HG se incrementa con el contenido de macromonómero en su estructura y éstos son sensibles a la temperatura, manifestándose esta sensibilidad a mayores temperaturas conforme aumento el contenido de macromonómero. Los HG que contienen nanopartículas de oro (NPAu) también mostraron sensibilidad a la temperatura. La caracterización por UV-Visible de los HG con NP-Au muestra un pico en aproximadamente 520 nm, el cual es característico del plasmón de las nanopartículas de oro (NPAu). Esto es evidencia de la formación de NPAu dentro de los hidrogeles. Junto con ello, la microfotografía electrónica de transmisión (REM) también evidencia la presencia de nanopartículas de oro dentro de los hidrogeles.

Los compósitos de Hidrogel-NPAu, tienen potenciales aplicaciones en el campo de la biotecnología, óptica y electrónica debido a su propiedad de contracción y/o expansión de su volumen, con el consiguiente cambio de las propiedades ópticas y electrónicas de las nanopartículas de oro.

# ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO .....	1
1.1. Las 2-oxazolinias .....	2
1.1.1. Síntesis de las 2-oxazolinias .....	2
1.1.1.1. Reacción de nitrilos con aminoalcoholes.....	3
1.1.1.2. Ciclación de hidroxiamidas.....	3
1.1.1.3. Ciclación de haloamidas .....	4
1.1.2. Polimerización de las 2-oxazolinias.....	4
1.1.3. Mecanismos de polimerización de las 2-oxazolinias .....	5
1.1.3.1. Mecanismo iónico .....	5
1.1.3.2. Mecanismo covalente .....	6
1.1.4. Monómeros de 2-oxazolinias .....	7
1.1.5. Solventes para la polimerización de 2-oxazolinias .....	8
1.1.6. Iniciadores para la polimerización de 2-oxazolinias.....	9
1.1.7. Propiedades de las poli(2-oxazolinias).....	9
1.1.8. Aplicaciones de las poli(2-oxazolinias).....	10
1.2. La N-isopropilacrilamida (NiPAAm) .....	11
1.2.1. Métodos de síntesis de la PoliNiPAAm .....	13
1.2.2. Síntesis del PoliNiPAAm lineal.....	13
1.2.3. Elaboración del PoliNiPAAm entrecruzado.....	14
1.2.4. PoliNiPAAm Funcionalizado.....	16
1.2.5. Propiedades del PoliNiPAAm.....	17
1.3. Macromonómero .....	18
1.3.1. La polimerización aniónica.....	20
1.3.2. La polimerización catiónica .....	20
1.3.3. La polimerización radicalar.....	21
1.4. Hidrogeles .....	21
1.4.1. Síntesis de hidrogeles.....	21

1.4.1.1.	Monómeros para la síntesis de hidrogeles .....	22
1.4.2.	Propiedades de los hidrogeles .....	23
1.4.3.	Hidrogeles inteligentes .....	25
1.4.3.1.	Hidrogeles sensibles a la temperatura .....	26
1.4.3.2.	Hidrogeles sensibles al pH.....	27
1.4.4.	Incorporación de nanopartículas de oro en hidrogeles .....	29
1.4.5.	Métodos para preparar hidrogeles con Nanopartículas de Oro <i>in situ</i> .....	30
CAPÍTULO II. 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 .....	36
2.2.1.	Síntesis y purificación de la metiloxazolina (MeOXA).....	36
2.2.2.	Síntesis y purificación del derivado Metil 3-(oxazol-2-il) propionato (EsterOXA).....	37
2.2.3.	Síntesis del Intermediario.....	37
2.2.4.	Síntesis y purificación de Metil 3-(oxazol-2-il) propionato no hidrolizado (EsterOXA).....	38
2.2.5.	Purificación de la N-isopropilacrilamida (NiPAAm) .....	38
2.2.6.	Purificación del clorometilestireno (CMS).....	39
2.2.7.	Síntesis y purificación del macromonómero (MM) .....	39
2.2.8.	Hidrólisis del macromonómero (MM).....	40
2.2.9.	Síntesis del terminador.....	41
2.2.10.	Síntesis del Telequérico de 2-oxazolinás.....	41
2.2.11.	Síntesis de los hidrogeles .....	42
2.2.11.1.	Síntesis de los hidrogeles a partir del macromonómero hidrolizado....	42
2.2.11.2.	Síntesis del hidrogel a partir del telequérico de 2-oxazolína .....	43
2.3.	Modificación de los hidrogeles con grupos tioles .....	44
2.4.	Elaboración de nanopartículas de oro dentro del hidrogel modificado.....	44
2.5.	Prueba de absorción de agua.....	45

2.6.	Prueba de sensibilidad a la temperatura.....	45
2.7.	Análisis UV-Visible. ....	46
2.8.	Obtención y análisis de las imágenes por microscopía electrónica de barrido (REM).....	48
CAPÍTULO III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....		49
3.1.	Síntesis de la 2-metil-2-oxazolina (MeOXA). ....	49
3.2.	Síntesis de la Metil 3-(oxazol-2-il) propionato (EsterOXA). ....	49
3.3.	Síntesis del macromonómero. ....	51
3.4.	Hidrólisis del Macromonómero. ....	60
3.5.	Síntesis de "Terminador".....	63
3.6.	Síntesis de Telequélco de 2-oxazolina.....	65
3.7.	Síntesis de los hidrogeles.....	68
3.7.1.	Síntesis de los hidrogeles usando el macromonómero.....	68
3.7.1.1.	Mecanismo de Polimerización.....	70
3.7.2.	Síntesis del hidrogel mediante el "Telequélco".....	73
3.8.	Modificación del hidrogel y obtención de nanopartículas de oro en su estructura .....	74
3.9.	Prueba de absorción de agua.....	79
3.10.	Prueba de sensibilidad a la temperatura.....	80
3.10.1.	Prueba de sensibilidad a la temperatura en hidrogeles sin nanopartículas de oro.....	80
3.10.2.	Prueba de sensibilidad a la temperatura en hidrogeles con macromonómero y nanopartículas de oro. ....	84
3.10.3.	Prueba de sensibilidad a la temperatura en hidrogeles con telequélco y nanopartículas de oro.....	87
3.11.	Análisis de la velocidad de contracción .....	90
3.12.	Análisis UV Visible.....	92
3.13.	Obtención y análisis de las imágenes por microscopía electrónica de barrido (REM).....	95
CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES .....		98

ANEXO I PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DE SUSTANCIAS USADAS EN LA TESIS .....	99
ANEXO II CÁLCULOS ESTEQUIOMÉTRICOS EN LAS REACCIONES DE SÍNTESIS DE LOS MONÓMEROS DE OXAZOLINAS .....	102
ANEXO III CÁLCULOS DEL PORCENTAJE MOLAR Y GRADO DE POLIMERIZACIÓN DE LOS EXPERIMENTOS.....	105
ANEXO IV MODIFICACIÓN DE LOS HIDROGELES CON GRUPOS TIOLES.....	108
ANEXO V CÁLCULO DEL GRADO DE ABSORCIÓN DE AGUA (Q) PARA LOS HIDROGELES .....	110
ANEXO VI CÁLCULO DE LA CONTRACCIÓN DE LOS HIDROGELES DEBIDO A SU SENSIBILIDAD A LA TEMPERATURA .....	111
ANEXO VII ILUSTRACIONES DE LOS EXPERIMENTOS REALIZADOS EN EL LABORATORIO DE POLÍMEROS .....	113
ANEXO VIII ESPECTROS <sup>1</sup> H-RMN Y <sup>13</sup> C-RMN DE LOS MONÓMEROS, POLÍMEROS E HIDROGELES SINTETIZADOS.....	115
ANEXO IX GRÁFICOS DE TEMPERATURA VS PESO REMANENTE DE LOS HIDROGELES CON Y SIN NPAu .....	119
ANEXO X GRÁFICOS DE CONTRACCIÓN TIEMPO VS PESO REMANENTE DE LOS HIDROGELES CON Y SIN NPAu .....	120
ANEXO XI GRÁFICOS DE ABSORBANCIA VS LONGITUD DE ONDA (λ) DE HIDROGELES CON NPAu .....	121
ANEXO XII GRÁFICOS DE ABSORBANCIA VS LONGITUD DE ONDA (λ) DE HIDROGELES SIN NPAu .....	122
ANEXO XIII IMÁGENES REM DE HIDROGELES CON NANOPARTÍCULAS DE ORO.....	123
BIBLIOGRAFÍA .....	124
ÍNDICE DE ESQUEMAS .....	130
ÍNDICE DE FIGURAS .....	132
ÍNDICE DE TABLAS .....	135



# CAPÍTULO I.

## MARCO TEORICO

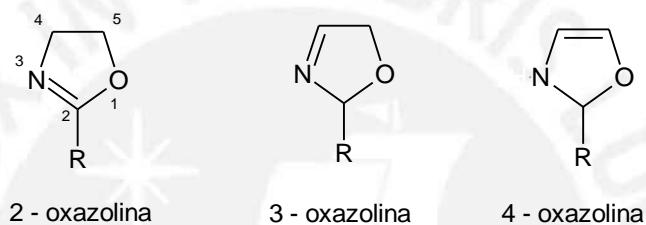
En el presente capítulo revisaremos los conceptos básicos de las 2-oxazolinas, macromonómeros e hidrogeles con el objetivo de darle al lector las herramientas para entender las síntesis y modificaciones estructurales que nos permitieron la incorporación de nanopartículas de oro dentro de la estructura de un hidrogel, objetivo principal de la presente tesis. En la sección 1.1 mostraremos las diferentes metodologías usadas para la obtención de las 2-oxazolinas y discutiremos los mecanismos de polimerización, propiedades y aplicaciones de las poli(2-oxazolina), mientras que en la sección 1.2 veremos cómo la PoliNiPAAm es utilizada en la síntesis de hidrogeles debido a su sensibilidad a los cambios de temperatura. Revisaremos cómo la incorporación de macromonómeros basados en 2-oxazolinas en los hidrogeles permite la incorporación de grupos funcionales que lo modifican hidrofólicamente o hidrofílicamente. La sección 1.3, se concentra en los mecanismos típicos usados en la síntesis de macromonómeros. Esto permitirá, luego, en la sección 1.4 presentar los métodos de síntesis de un hidrogel, sus propiedades y su sensibilidad a la temperatura debido a la incorporación de las cadenas poliméricas de PNiPAAm. En esta sección también nos enfocaremos en comprender el concepto de hidrogeles inteligentes y como estos cambian drásticamente sus propiedades cuando son sometidos a estímulos físicos o químicos. Además, precisaremos cómo la termosensibilidad de los hidrogeles se manifiesta como una expansión o contracción de su volumen, lo que está relacionado con cambios en su constitución originados por el cambio en la temperatura del medio en el que se encuentran contenidos.

Las secciones siguientes muestran, finalmente, cómo es posible aprovechar la sensibilidad a la temperatura que poseen los hidrogeles basados en PoliNIPAm mediante la incorporación de nanopartículas de oro en su estructura y obtener así un material novedoso en el campo de los polímeros por sus potenciales aplicaciones en la electrónica y óptica. Además, se precisa la metodología usada para conseguir la incorporación de dichas nanopartículas de oro al interior de la estructura del hidrogel a través del uso del macromonómero funcionalizado de 2-oxazolina. Este nuevo compuesto tendrá a las nanopartículas de oro distribuidas en todo el hidrogel, el cual al contraerse, gracias a su sensibilidad a la temperatura dada por las cadenas de PoliNIPAAm, acercará a las nanopartículas de oro otorgándole nuevas propiedades.

## 1.1. Las 2-oxazolininas

Las 2-oxazolininas son compuestos heterocíclicos no aromáticos de 5 miembros los cuales contienen un doble enlace dentro del anillo oxazolinico, su nombre IUPAC es 4,5-dihidro-oxazoles. La literatura indica la existencia de tres tipos de oxazolininas y su nomenclatura depende de la posición del doble enlace, así tenemos las 2-oxazolininas, las 3-oxazolininas y las 4-oxazolininas (Figura 1). De acuerdo con la variación del grupo sustituyente R es posible obtener diferentes tipos de oxazolininas [1-9].

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



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

### 1.1.1. Síntesis de las 2-oxazolininas

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

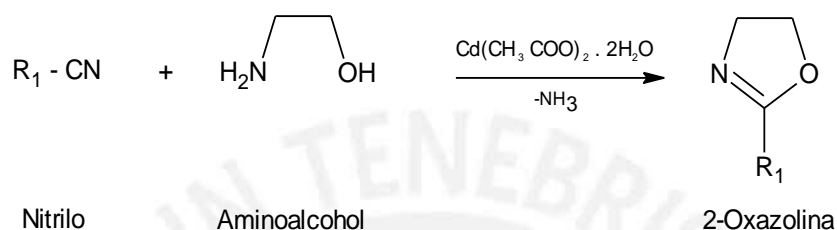
- Reacción de nitrilos con aminoalcoholes, en presencia de un ácido de Lewis como catalizador.
- Ciclación de hidroxiamidas.
- Ciclación de haloamidas.

Para efectos de esta investigación se usará el primero.

### 1.1.1.1. Reacción de nitrilos con aminoalcoholes

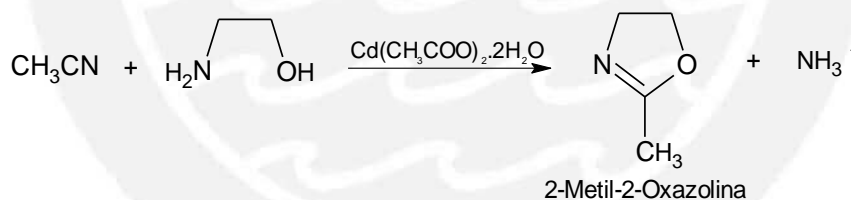
Witte y Seeliger [10] desarrollaron este método, al descubrir que la formación de 2-oxazolininas puede producirse mediante la reacción de nitrilos aromáticos y alifáticos con aminoalcoholes en presencia de un ácido de Lewis como catalizador, por ejemplo, el acetato de zinc o el acetato de cadmio (Esquema 1).

**Esquema 1:** Reacción generalizada de nitrilo con aminoalcohol.



Usando este método se pueden producir 2-oxazolininas sustituidas con elevados rendimientos. Así, la 2-metil-2-oxazolinina, usada en la síntesis del macromonómero, se obtuvo a partir del acetonitrilo y etanolamina, en presencia del acetato de cadmio con un rendimiento cercano al 90% [11] (Esquema 2).

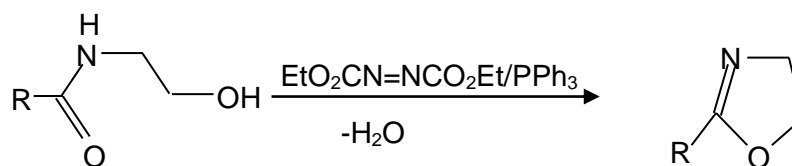
**Esquema 2:** Síntesis de 2-metil-2-oxazolinina.



### 1.1.1.2. Ciclación de hidroxiamidas

Esta es una forma simple y directa para la formación de anillos oxazolinínicos. La deshidratación de hidroxiamidas es llevada a cabo en fase gaseosa con un catalizador ácido sólido. Una combinación de trifenilfosfina y dietilazodicarboxilato es efectiva como un agente deshidratante bajo condiciones suaves a 0°C [2].

**Esquema 3:** Reacción generalizada de deshidratación de hidroxiamidas.

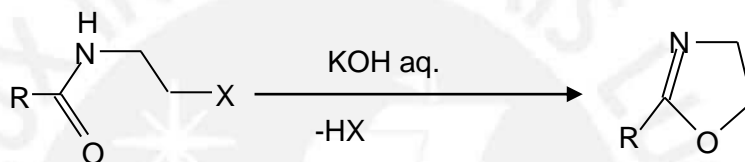


### 1.1.1.3. Ciclación de haloamidas

Este es un método muy versátil para preparar varios tipos de 2-oxazolinas 2-sustituidas a partir de N-(2-haloetil) amidas, las cuales, son fácilmente sintetizables por reacción entre una 2-haloetilamina y derivados de ácidos carboxílicos, como haluros ácidos. La posterior deshidrohalogenación de dichas haloamidas por reacción de una base fuerte conduce a las correspondientes 2-oxazolinas. Este es el método que se usó para la síntesis de la 2-éster-2-oxazolina (EsterOXA).

Para la preparación de 2-oxazolinas con bajo punto de ebullición el proceso se lleva a cabo utilizando preferiblemente hidruro de sodio como base en N-metil-2-pirrolidona (Esquema 4).

**Esquema 4:** Síntesis generalizada de ciclación de haloamidas

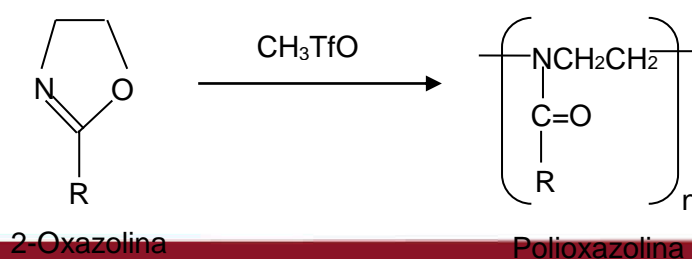


### 1.1.2. Polimerización de las 2-oxazolinas

En un trabajo reciente del grupo de investigación, López menciona que los polímeros de 2-oxazolinas pueden ser obtenidos entre otros mediante una polimerización catiónica por apertura de anillo que involucra una isomerización termodinámicamente favorable del grupo imino éter al grupo amida (Esquema 5) [2].

La polimerización de las oxazolinas es del tipo “viva”, 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. Las polioxazolinas así obtenidas muestran un carácter hidrofílico o hidrofóbico dependiendo de la naturaleza del grupo acilo [12,13].

**Esquema 5:** Obtención de la poli(2-oxazolinas).



### 1.1.3. Mecanismos de polimerización de las 2-oxazolininas

Malasquez describe, en su reciente tesis de Maestría, que los mecanismos de polimerización propuestos para las oxazolininas son de dos vías, a saber: de especies iónicas y de especies covalentes. El tipo de mecanismo para una polimerización dada va a depender del balance nucleófilico entre el iniciador y el monómero [4, 11].

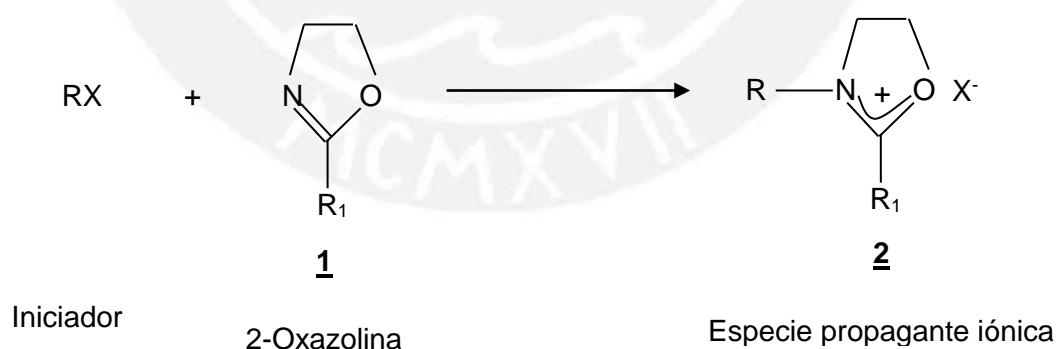
#### 1.1.3.1. Mecanismo iónico

Este mecanismo ocurre cuando la nucleofilicidad 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), y por ese motivo no abre el anillo oxazolinínico. En la propagación, el monómero **1** ataca a la especie **2**, (al carbono de la posición 5 del anillo oxazolinínico) resultando en un rompimiento del enlace  $O-C$  y una posterior isomerización de **2** para producir **3** conteniendo unidades de N-aciltilenoiminas (Esquema 6) [3].

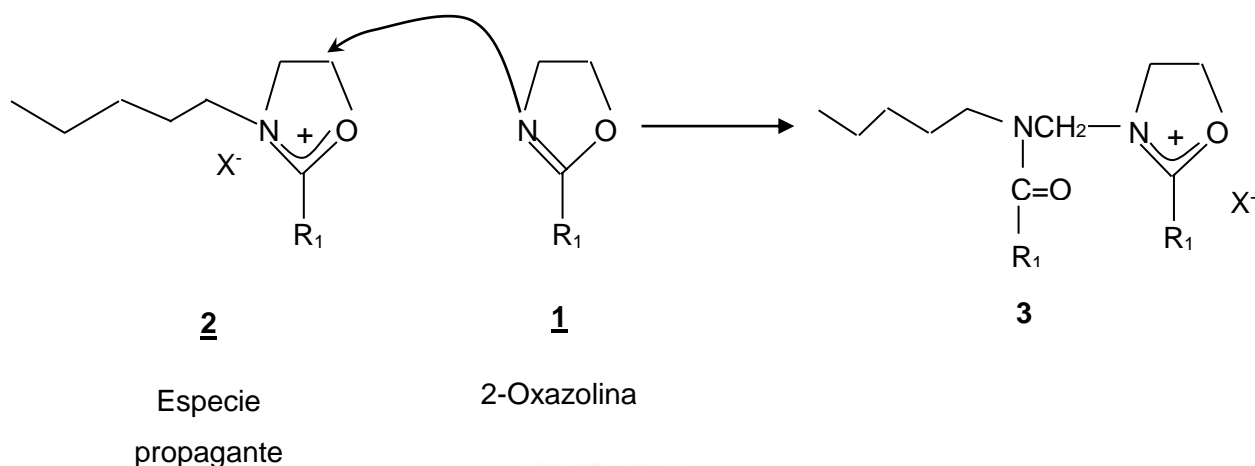
Esquema 6: Mecanismo de polimerización de tipo iónico.

#### a) Iniciación



Donde:  $RX = CH_3TfO$ .

## b) Propagación



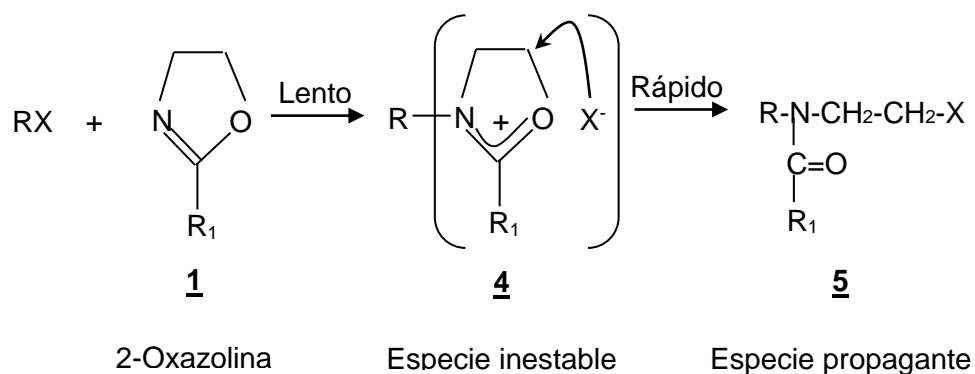
Un ejemplo para este tipo de mecanismo sería la polimerización de metiloxazolina iniciada por el tosilato de metilo.

### 1.1.3.2. Mecanismo covalente

Este segundo mecanismo ocurre cuando la nucleofilicidad del contraión es mayor que la del monómero y entonces la especie propagante es una especie neutra. El contraión ( $X^-$ ) generado por el iniciador  $RX$  es más nucleófilo que el monómero 2-oxazolina. Cuando  $RX$  es un iniciador que genera aniones nucleófilos 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 7).

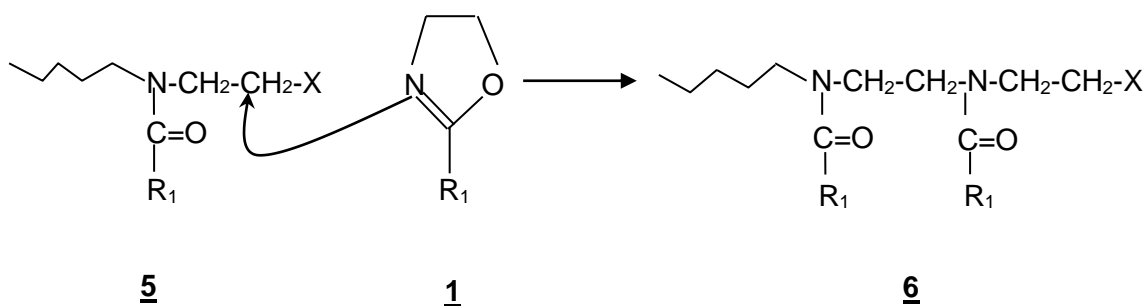
**Esquema 7:** Mecanismo de polimerización de tipo covalente.

#### a) Iniciación



Donde:  $RX$  es Cloruro de bencilo.

## b) Propagación



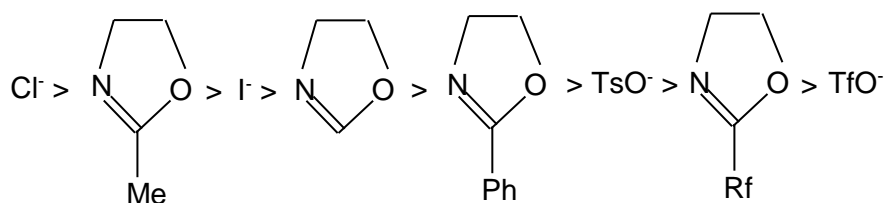
Un ejemplo de este tipo de mecanismo es la polimerización de metiloxazolona iniciada por el cloruro de bencilo. Este tipo de polimerización es la que utilizaremos en la síntesis de un macromonómero de 2-oxazolona.

### 1.1.4. Monómeros de 2-oxazolininas

Como indica López en su Tesis, se ha establecido que la reactividad de los monómeros para la polimerización de 2-oxazolininas 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. En estudios que han medido las constantes de velocidad para muchos sistemas de polimerización, se encontró que la velocidad de polimerización a través del mecanismo iónico es mucho más alta que a través del mecanismo covalente [2].

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

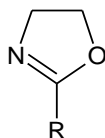
**Figura 2:** Orden de nucleofilicidad de algunos monómeros de oxazolona y contraiones.



Dónde: Me= Metilo, Ph= Fenilo, Rf=Grupo alifático fluorado, TsO<sup>-</sup>=Anión tosilato, TfO<sup>-</sup>=Anión triflato.

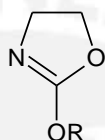
Existen diferentes tipos de monómeros de 2-oxazolinas que son usados en las reacciones de polimerización, algunos de los cuales se muestran a continuación.

- 2-alkil-oxazolininas



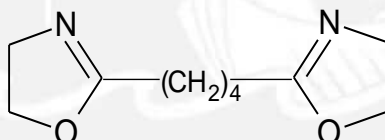
Donde R: Metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-nonilo, n-undecil, fenilo.

- 2-alkoxi-2-oxazolininas



Donde R: Etilo, isopropilo, ciclohexilo

- 2,2'-tetrametilenbis-2-oxazolinina (Bisoxazolinina)



#### 1.1.5. Solventes para la polimerización de 2-oxazolininas

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

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



### 1.1.6. Iniciadores para la polimerización de 2-oxazolinas

Los iniciadores contienen grupos electrófilos como, por ejemplo, ácidos de Brönsted 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-oxazolinas (Tabla 1) [2].

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

TIPO DE INICIADORES	EJEMPLO
Ácidos de Lewis	$\text{BF}_3$ , $\text{AlCl}_3$ , $\text{TiCl}_4$ , $\text{SbF}_5$
Ácidos próticos	$\text{HClO}_4$ , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ , $\text{H}_2\text{SO}_4$ , $\text{HBr}$ , $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$
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	$\text{PhCH}_2\text{Cl}$ , $\text{PhCH}_2\text{Br}$ , $\text{MeI}$
Ésteres sulfato	$(\text{MeO})_2\text{SO}_2$

### 1.1.7. Propiedades de las poli(2-oxazolinas)

Según indica López en su Tesis precedente [2], entre las principales propiedades destacan:

- La anfifilicidad de los polímeros de 2-oxazolina, que depende del grupo sustituyente en la posición 2 del anillo oxazolinico (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.

- La posibilidad de combinar el carácter hidrofílico de la poli(2-metil-2-oxazolina) y poli(2-etil-2-oxazolina) con las propiedades hidrofóbicas

(lipofílicas) de polímeros de más alto peso molecular (propilo o mayores). Hidrogeles que contienen unidades de estos dos tipos de monómeros absorben agua y/o solventes orgánicos. Por otro lado, algunos de los polímeros de 2 oxazolininas que tienen baja toxicidad llevan la aprobación de *Food and Drug Administrator* (FDA) de los Estados Unidos, por lo que se podrían producir hidrogeles capaces de absorber grandes cantidades de agua para ser utilizada en lugares donde es escasa [2].

#### 1.1.8. Aplicaciones de las poli(2-oxazolininas)

Las principales aplicaciones de las 2-oxazolininas incluyen las siguientes:

- Surfactantes poliméricos no iónicos

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

Los copolímeros injertados sintetizados a partir de 2-metil-2-oxazolinina 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-oxazolinina tienen carácter hidrofílico [14,15].

- Compósitos poliméricos

Las polioxazolininas al presentar propiedades anfifílicas son utilizadas como emulsificantes para mezclas de acrilato de butilo/agua y agua/estireno [2]. Dichas propiedades hacen posible la aplicación de las polioxazolininas como catalizadores de transferencia de fase.

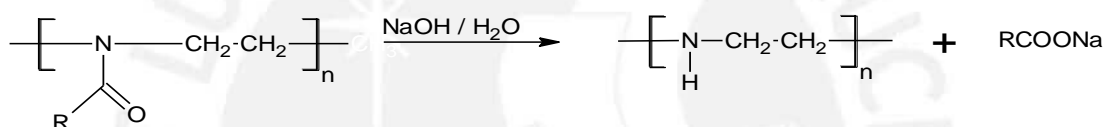
Las polioxazolininas son miscibles con polímeros comerciales que contienen grupos donantes de protones como: copolímeros y polímeros de ácido acrílico, poli(vinilfenol) y resinas de fenol-formaldehído. Así, las poli(alquinoxazolininas) (metil-, etil-, propil-) son miscibles con poli(cloruro de vinilo),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

- Otras aplicaciones

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

Así son utilizadas en aplicaciones biotecnológicas en medicina como el 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 8). Se ha probado la alta capacidad de absorción de las poliamidas lineales con cationes de metales de transición, tales como  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Cd}^{2+}$  [2].

**Esquema 8:** Hidrólisis de un polímero lineal de 2-oxazolinina.

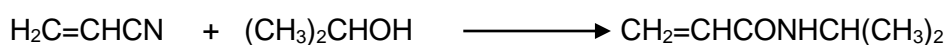


## 1.2. La N-isopropilacrilamida (NiPAAm)

Las acrilamidas son monómeros bifuncionales que tienen un doble enlace y un grupo amida, por ello presentan las reacciones típicas de ambos grupos funcionales. El doble enlace permite a estos monómeros ser polimerizados o copolimerizados en forma de cadenas lineales o geles, mientras que el grupo amida se puede hidrolizar a ácido acrílico, en general, esto ocurre más rápido en soluciones básicas que ácidas. Sin embargo en la acrilamida N-isopropil sustituida, la hidrólisis es muy lenta [11,16].

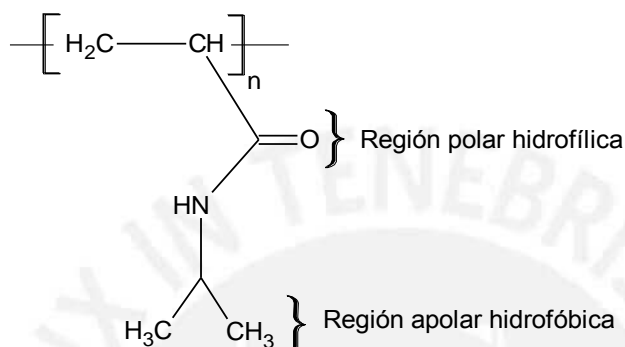
El monómero N-isopropilacrilamida (NiPAAm) se obtiene mediante la reacción del acrilonitrilo y el alcohol isopropílico (Reacción de Ritter) [16] (Esquema 9).

**Esquema 9:** 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 literatura 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 del PoliNiPAAm radica en su comportamiento térmico en medio acuoso, esta propiedad lo convierte en el miembro más popular de una clase de polímeros que poseen solubilidad invertida durante el calentamiento. Este comportamiento es inusual y se presenta en polímeros que se disuelven cuando se enfrían y que se vuelven insolubles cuando se calientan 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 mediante la copolimerización del NiPAAm con comonómeros hidrofílicos o hidrofóbicos, también puede darse mediante la adición de sustancias surfactantes o sales inorgánicas [11, 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.

### 1.2.1. Métodos de síntesis de la PoliNiPAAm

En una Tesis precedente, Malásquez menciona que la PoliNiPAAm ha sido sintetizada empleando una gran variedad de técnicas, entre ellas la más utilizada ha sido mediante la iniciación por radicales libres, sea por iniciadores térmicos orgánicos o mediante iniciadores redox en medio acuoso. Aplicando estas técnicas se han logrado formar diferentes estructuras, por ejemplo, cadenas lineales, geles macroscópicos, microgeles látex, películas delgadas, membranas, recubrimientos y fibras [11].

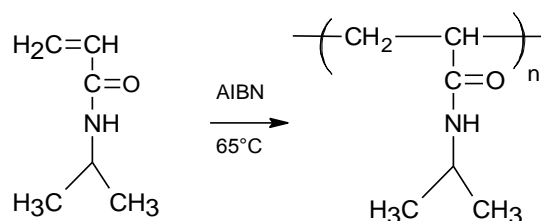
Es posible acoplar copolímeros con el PoliNiPAAm mediante la utilización de comonómeros con diferentes grupos funcionales y diversos iniciadores, con el objetivo de conseguir nuevas estructuras con nuevas propiedades. Así, por ejemplo, cuando el comonómero es bifuncional, el entrecruzamiento sucesivo 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 tipos acrilatos, metacrilatos y estireno.

### 1.2.2. Síntesis del PoliNiPAAm lineal

La polimerización del PoliNiPAAm emplea como iniciadores al Azoisobutironitrilo (AIBN), 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) [11].

En el Esquema 10 se muestra una reacción de polimerización por radicales libres para la obtención de PoliNiPAAm lineal.

**Esquema 10:** 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 [11].

**Tabla 2:** Sistemas de polimerización por radicales libres de N-isopropilacrilamida.

<b>SOLVENTE<sup>a</sup></b>	<b>INICIADOR<sup>b</sup></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

<sup>a</sup>THF = Tetrahidrofurano

<sup>b</sup>AIBN = Azoisobutironitrilo

### 1.2.3. Elaboración del PoliNiPAAm entrecruzado

#### Hidrogeles macroscópicos

De acuerdo a las referencias bibliográficas se conoce que los mismos métodos de polimerización usados para sintetizar PoliNiPAAm lineal se utilizan para elaborar hidrogeles de PoliNiPAAm. Estos geles son obtenidos por la adición de un agente reticulante o entrecruzante a la formulación [11].

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

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.

**Tabla 3:** Síntesis de hidrogeles macroscópicos.

<b>SISTEMA INICIADOR<sup>a</sup></b>	<b>SOLVENTE</b>	<b>ENTRECRUZADOR<sup>b</sup></b>
--------------------------------------	-----------------	----------------------------------

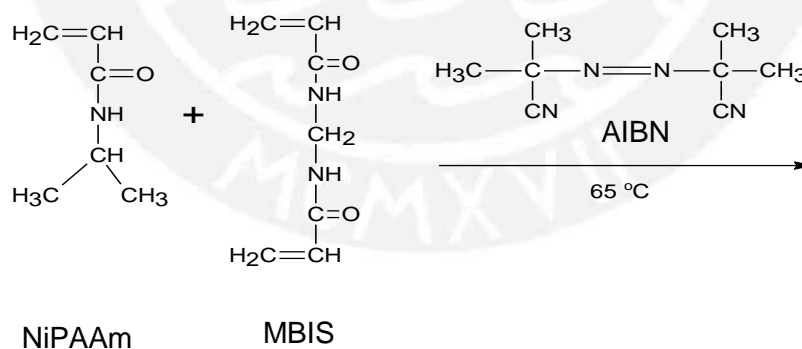
APS/TEMED	Agua	MBIS
BPO/N,N-dimetil-p-toluideno	DMSO	MBIS
Cobalto 60 (Radiación)	Agua	MBIS
t-Butilperoxioctanoato	Dioxano	EDMA
AIBN	DMSO	MBIS
KPS/TEMED	Agua	MBIS
APS/Metabisulfito de sodio	Agua	MBIS

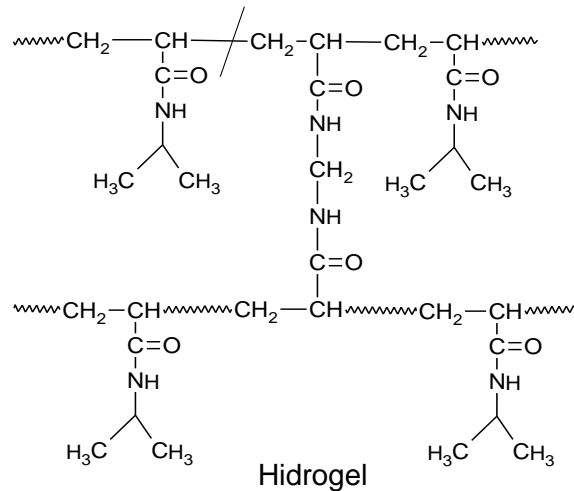
<sup>a</sup> APS = Persulfato de amonio, KPS = Persulfato de potasio, TEMED = N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina, BPO = Peróxido de benzoilo, AIBN = Azoisobutironitrilo

<sup>b</sup> MBIS = N,N-metilenbisacrilamida, EDMA = Etilen glicol dimetacrilato

En el Esquema 11 se muestra un sistema de polimerización para la obtención de hidrogeles macroscópicos de PoliNiPAAm. En este ejemplo, el solvente utilizado es dioxano, el iniciador es el AIBN y el agente reticulante es el MBIS.

**Esquema 11:** Polimerización NiPAAm por radicales libres para la obtención de geles macroscópicos (Iniciador: AIBN, Entrecruzador: MBIS y Solvente: Dioxano).





#### 1.2.4. PoliNiPAAm Funcionalizado

En el trabajo desarrollado por Malasquez podemos ver que el PoliNiPAAm lineal y los geles de PoliNiPAAm también se han sintetizado empleando pequeñas cantidades de comonómeros con los siguientes objetivos [11]:

- Introducir grupos funcionales al polímero con el fin de controlar el comportamiento de las cadenas macromoleculares.
- Modificar hidrofóbicamente (o hidrofílicamente) al polímero.
- Incorporar alguna actividad biológica al PoliNiPAAm.

En el marco de su investigación sobre la síntesis de hidrogeles basados en NiPAAm y un macromonómero de 2-oxazolina, Rueda [19] sintetizó hidrogeles sensibles a la temperatura y al pH mediante copolimerización de NiPAAm y macromonómeros de polioxazolinas basados en 2-oxazolinas funcionalizadas. Los hidrogeles fueron obtenidos vía radicales libres mediante una copolimerización de un macromonómero de 2-oxazolina, 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 EsterOXA no hidrolizada (Metil 3-(oxazol-2-il) propionato) y 47.5% de MeOXA (2-Metil-2-oxazolina). 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 dentro de su estructura contenían segmentos de PoliNiPAAm. Esto les proporcionaba, de una parte, la característica de ser sensibles a las variaciones de temperatura y de otra gracias a los grupos ácido carboxílico; la característica de ser sensibles a las variaciones de pH.



### 1.2.5. Propiedades del PoliNiPAAm

Entre las principales propiedades del PoliNiPAAm, destaca su:

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 a un estado hidrofóbico [11, 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.

Las moléculas de agua se reorientan a través de las regiones no polares de las cadenas, trayendo como consecuencia que se formen 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 ( $\Delta S$  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  $-T\Delta S$  ( $\Delta S$  negativo) domina sobre la entalpía exotérmica  $\Delta H$  de los enlaces de hidrógeno, que se generan entre los grupos polares del polímero (porción hidrofílica) y las moléculas de agua. En consecuencia, el  $\Delta G$  de disolución del PoliNiPAAm es positivo. Los enlaces de hidrógeno son las fuerzas motrices iniciales de disolución.

El hecho de que la variación de la energía libre de disolución se torne positiva por encima de cierta temperatura ( $T_r$ ) da como consecuencia 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 [11].

Por debajo de la LCST, la estructura en ovillo es favorecida, la cual permite una máxima interacción entre el polímero y el agua. En la LCST parece 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, entre los grupos amida del soluto PoliNiPAAm y el agua se debilitan y la tendencia del sistema a minimizar el contacto entre el agua y las superficies hidrofóbicas se incrementa, a su vez, 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 [11, 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].

A continuación describiremos las principales características de los macromonómeros de 2-oxazolininas y sus métodos de síntesis. La importancia de su copolimerización con el PoliNiPAAm radica que se constituye una nueva estructura que permite funcionalizar el hidrogel y obtener un material que admite la incorporación de nuevas estructuras como nanopartículas metálicas. Esta funcionalización es importante ya que permite la síntesis de compuestos a medida, es decir, se puede funcionalizar el macromonómero de acuerdo con las características de una estructura cualquiera, en ciertas condiciones, y que se quisiera incorporar al hidrogel con el objetivo de obtener nuevas propiedades.

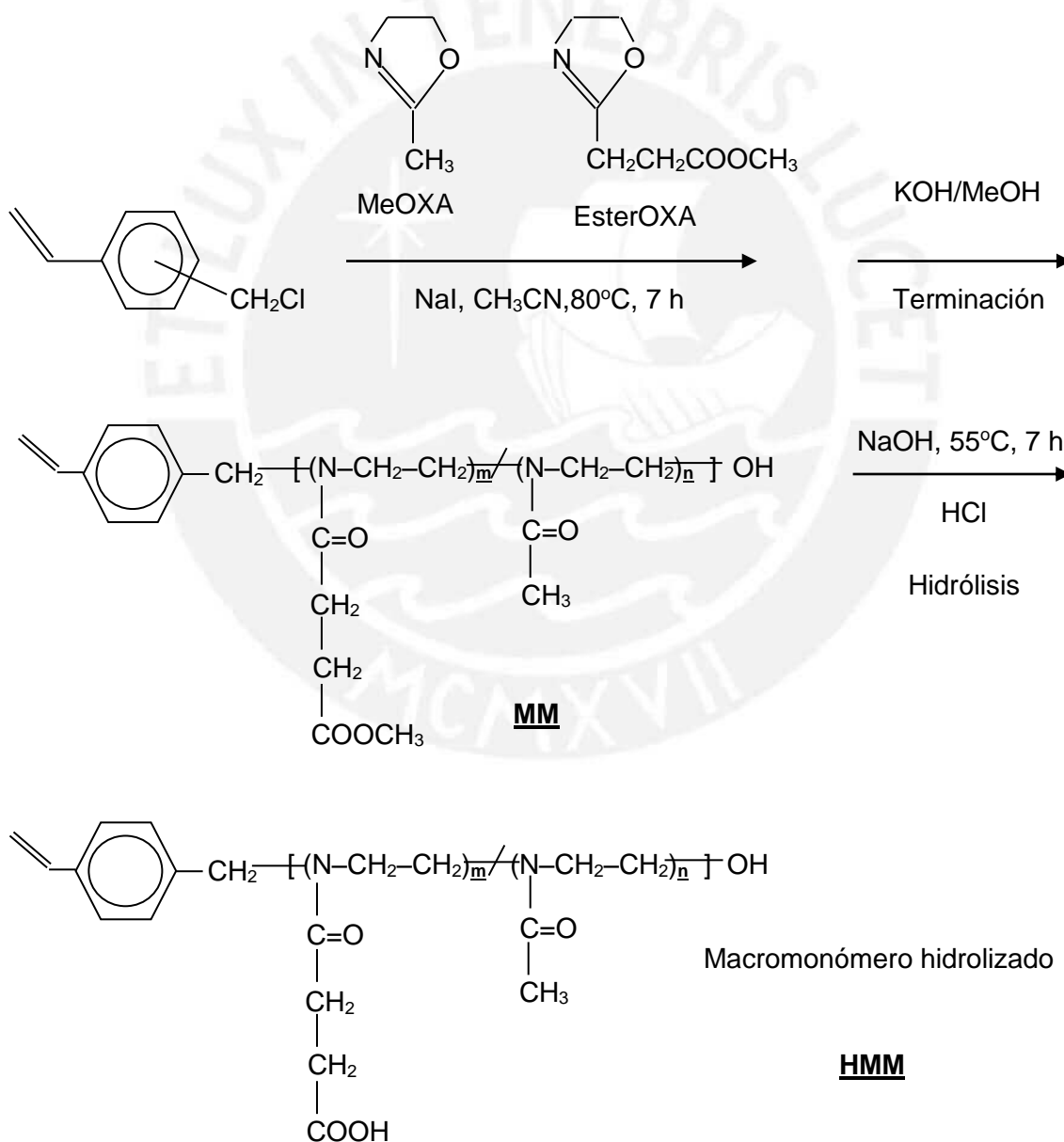
### **1.3. Macromonómero**

Los macromonómeros son polímeros que pueden ser sintetizados por métodos convencionales. En general, un macromonómero puede ser identificado a partir de la unidad monomérica en su cadena principal y por el grupo funcional terminal. Por lo tanto, la técnica de polimerización adecuada se debe seleccionar basándose en la unidad monomérica de la cadena principal y el grupo funcional final. [49]

La polimerización de las 2-oxazolininas procede de una manera “viva”, sin reacciones de terminación o transferencia de cadena, y por lo tanto, el peso molecular y su distribución, así como la funcionalidad de estos polímeros, se pueden determinar desde el inicio de la polimerización. Del mismo modo resulta posible desarrollar varias arquitecturas poliméricas, tales como copolímeros en bloque e injerto, polímeros estrella, etc. Rueda y colaboradores sintetizaron un macromonómero (MM) basado en monómeros de 2-oxazolininas vía copolimerización catiónica estadística por apertura de

anillos, los monómeros usados fueron MeOXA y EsterOXA no hidrolizada y la reacción fue iniciada por clorometilbenceno (CMS) en la presencia de yoduro de sodio. La polimerización fue llevada a cabo en acetonitrilo a 80°C. El MM resultante fue un copolímero estadístico de EsterOXA y MeOXA con un grado de polimerización de 21 y un contenido de 52.5% mol de EsterOXA y 47.5% mol de MeOXA, el cual fue posteriormente hidrolizado con el fin de generar grupos terminales carboxílicos, los cuales son susceptibles a diversas reacciones de derivatización, el macromonomero hidrolizado fue denominado como HMM, el esquema 12 muestra las etapas para la síntesis del macromonomero [19].

**Esquema 12:** Síntesis y subsecuente hidrólisis del macromonomero.



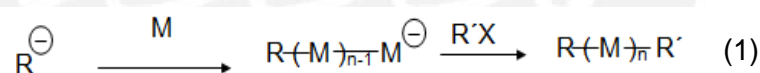
De acuerdo con la IUPAC, un polímero telequérico es aquel que posee grupos extremos reactivos, es decir, que posea la capacidad de formar selectivamente un enlace con otra molécula a través de éstos. En química de polímeros se suele considerar un polímero telequérico a aquel que posee una estructura lineal y dos grupos funcionales en sus extremos, los cuales pueden ser iguales o diferentes.

Un macromonomero puede contener uno o dos grupos funcionales (polímero telequérico) en sus extremos de cadena. Estos grupos funcionales pueden ser grupos vinílicos (en la mayoría de los casos), aunque también pueden ser grupos carboxílicos, hidroxilos, aminos, entre otros

A continuación, se describen las principales técnicas utilizadas, para la síntesis de macromonomeros y telequéricos.

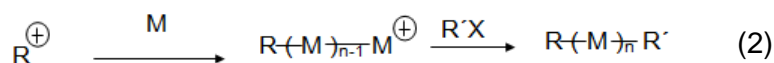
### 1.3.1. La polimerización aniónica

La polimerización “viva” puede ser utilizada para preparar macromonomeros monodispersos bien definidos en un sistema aniónico. Esto permite el diseño de copolímeros en bloque y de injerto bien definidos con longitudes controladas de cadena lateral. Por otra parte, la técnica permite también introducir fácilmente un grupo funcional terminal. El esquema general de síntesis es presentado en la ecuación 1 en donde M es el monómero, R o R' indican el grupo polimerizable. [49].



### 1.3.2. La polimerización catiónica

Los métodos de iniciación son adecuados para la preparación de macromonomeros a través de la polimerización catiónica. La ecuación 2 representa el esquema general de síntesis, el cual, resulta análogo al procedimiento utilizado en la polimerización aniónica. En esta ecuación M representa el monómero, mientras que R y R' identifican al grupo funcional polimerizable. [49].



### 1.3.3. La polimerización radical

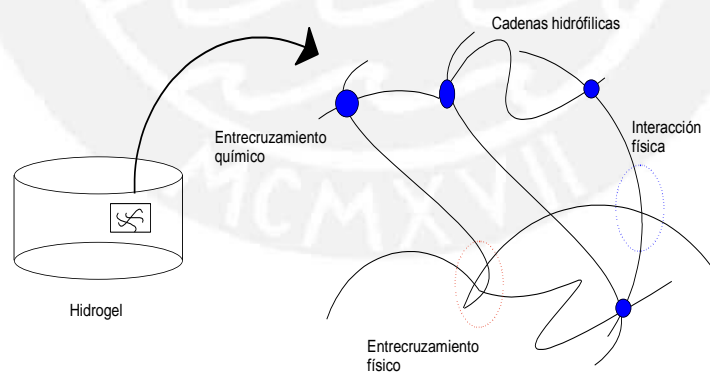
En comparación con las polimerizaciones previas, en particular con la polimerización viva, la polimerización radical genera polímeros con distribuciones relativamente anchas de peso molecular. Esto a veces hace que el diseño molecular de copolímeros *graft* sea dificultoso. Sin embargo, la polimerización radical se ha aplicado ampliamente para producir macromonómeros debido a su simplicidad [49].

## 1.4. Hidrogeles

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

Los hidrogeles poseen importantes aplicaciones en sistemas de liberación controlada de medicamentos y fertilizantes, lentes de contacto y prótesis en medicina, columnas para análisis cromatográfico, absorbentes de humedad en agricultura, elaboración de nanomateriales, y artículos para higiene personal, entre otros [11].

**Figura 4:** Estructura del hidrogel.



### 1.4.1. Síntesis de hidrogeles

Para la síntesis de un hidrogel se requieren tres componentes: 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, finalmente un agente entrecruzador que reticulará la red.

De acuerdo con 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 [11].

#### **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 [11].

#### **b) Polimerización por radiación**

Consiste en utilizar emisión de rayos X, rayos  $\gamma$ , 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 [11].

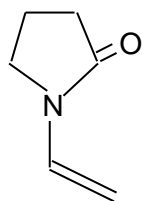
#### **c) Polimerización en suspensión**

Método empleado básicamente para la formación de partículas del hidrogel con tamaños entre 1  $\mu\text{m}$  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 [11].

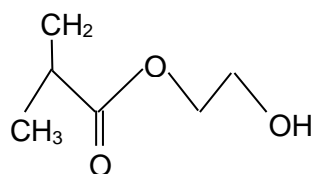
##### **1.4.1.1. Monómeros para la síntesis de hidrogeles**

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-hidroxi-etilo, entre otros.

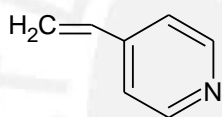


N-2-Vinilpirrolidina

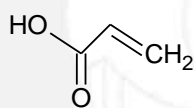


Metacrilato de 2-hidroxi-etilo

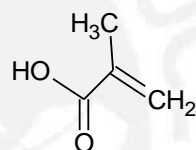
Monómeros con grupos funcionales ionizables. Ejemplo: los ácidos acrílicos, metacrílicos, 2-vinilpiridina, 4-vinilpiridina, ácido vinil-sulfónico, acrilamida, meta acrilamida. Los hidrogeles elaborados con estos monómeros absorben grandes cantidades de agua, por ello presentan muy pobres propiedades 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-metacroiloxi-etilo-N,N-dimetilamoniosulfobetaina [26].

#### 1.4.2. 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 [11]:

. 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).

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 la temperatura, la fuerza iónica y el pH del medio de hidratación. 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.

#### . Permeabilidad al oxígeno

La permeabilidad al 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.

#### . 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 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.

#### . 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.

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 controladas mediante las siguientes acciones:

- A través de la alteración de la composición monomérica del polímero. Con solo incrementar la cantidad relativa del componente hidrofóbico se aumentará la fuerza mecánica del producto final.
- Al aumentar la densidad de entrecruzamiento, la fuerza mecánica aumenta drásticamente.
- Por medio de la variación de 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.

#### 1.4.3. 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 [11]. 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 que presentan grupos ionizables en su estructura generalmente ácidos carboxílicos, 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 [11, 27].

Los hidrogeles inteligentes compuestos de polímeros no cargados, tienen la capacidad de formar enlaces 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, 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.

#### **1.4.3.1. Hidrogeles sensibles a la temperatura**

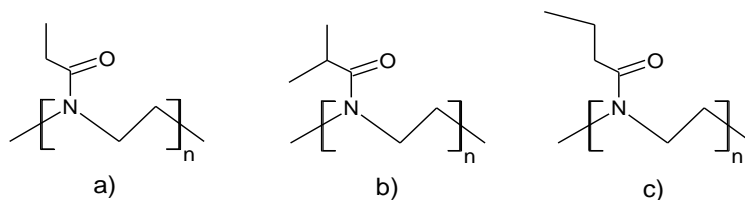
Los hidrogeles termosensibles muestran un cambio conformacional en respuesta a un cambio de temperatura. En medio acuoso poseen solubilidad invertida durante el calentamiento. La LCST es la temperatura en la que ocurre la transición conformacional, en la cual el hidrogel pasa de un estado hidrofílico 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 disminuye, produciéndose la transición de la conformación de ovillo a conformación globular [11, 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 5) [29,30,31].

**Figura 5:** Fórmulas estructurales de las tres oxazolinas termosensibles.

- a) Poli(2-etil-2-oxazolona) (PEtOx),
- b) Poli(2-isopropil-2-oxazolona) (PiPrOx)
- c) Poli(2-n-propil-2-oxazolona) (PnPrOx)



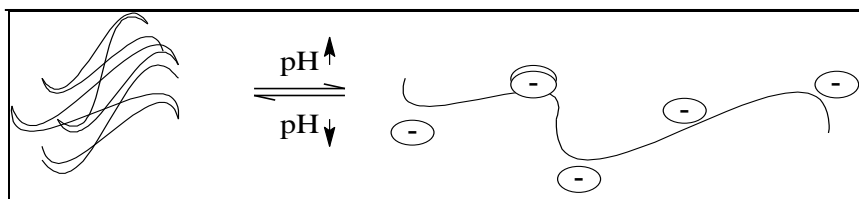
#### 1.4.3.2. Hidrogeles sensibles al pH.

Los hidrogeles que presentan sensibilidad al pH contienen en su estructura grupos ionizables que pueden donar o aceptar protones en respuesta al cambio de pH del medio. Cuando el pH del medio es alterado, se produce un cambio en el grado de ionización y ocurre un cambio conformacional del polímero [11].

Los ácidos débiles como, por ejemplo, los ácidos carboxílicos y fosfóricos, aumentan su ionización al incrementar el pH, de esta forma el número de cargas en la red polimérica provoca un incremento en las repulsiones electrostáticas entre las cadenas [26,32]. Estas repulsiones producen un aumento en la hidrofílicidad de la red y, en consecuencia, un mayor grado de hinchamiento del hidrogel. Por el contrario, el grado de hinchamiento de los hidrogeles que contienen bases débiles, como por ejemplo aminas, aumenta al disminuir el pH del medio, como consecuencia de la protonación de las mismas.

El grado de ionización de los copolímeros que contienen ácidos débiles como grupos ionizables, es modificado por un pH específico denominado potencial de acidez (pKa). La variación de la carga neta produce un cambio en el volumen hidrodinámico de las cadenas poliméricas. Al incrementar el pH se presenta una transición de un estado colapsado a un estado expandido (Figura 6) [11, 28].

**Figura 6:** 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 polielectrólitos 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; el grupo representativo lo constituyen las poliamidas (NH<sub>2</sub>).

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 [11].

**Tabla 4:** Grupos funcionales de hidrogeles sensibles al pH.

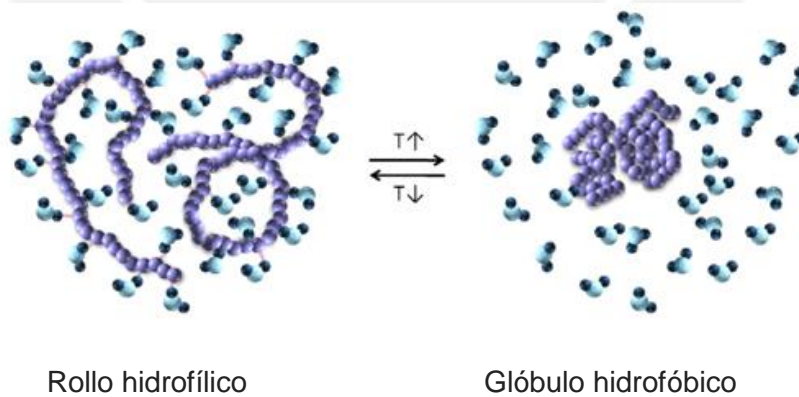
Grupos Catiónicos	Grupos Aniónicos
-N <sup>+</sup>	-COO <sup>-</sup>
-NH <sup>+</sup>	-OPO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
-NH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	-OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	-SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
-NRNH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	-OCS <sub>2</sub> <sup>-</sup>
-NR <sub>2</sub> H <sup>+</sup>	-OPO <sub>3</sub> <sup>-2</sup>
-NR <sub>2</sub> <sup>+</sup>	-PO <sub>3</sub> <sup>-2</sup>
-S <sup>+</sup>	-PO <sub>2</sub> <sup>-2</sup>
-P <sup>+</sup>	-SiO <sub>3</sub> <sup>-2</sup>

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].

#### 1.4.4. Incorporación de nanopartículas de oro en hidrogeles

En los últimos años, se han sintetizado diversos materiales compuestos que incluyen en su estructura nanopartículas coloidales, tales como paladio u oro incrustado en hidrogeles de PNiPAAm, los que han encontrado aplicación como nuevos catalizadores, (bio) sensores, en electrónica conmutable, en dispositivos ópticos así como de liberación de fármacos ópticamente activados [16]. Tal como se discutió previamente en la sección 1.2.5, el PNiPAAm tiene una característica muy importante que es de presentar una LCST y existe un creciente interés en polímeros que muestran un comportamiento LCST en agua gracias a las numerosas aplicaciones en ciencias biomédicas. Dichos polímeros se comportan como hidrofílicos a temperaturas bajas y se vuelven hidrofóbicos a temperaturas elevadas. Debajo de la LCST el polímero es capaz de formar enlaces de hidrogeno con las moléculas de agua que lo rodean resultando en una hidratación y físicamente podemos observar que el polímero se expande. Con el aumento de la temperatura cuando el polímero se encuentra por encima de la LCST, estos enlaces se debilitan y resulta más favorable energéticamente para el agua ser expulsado de la estructura del polímero. Como resultado las cadenas poliméricas sufren una deshidratación parcial y se contraen. Debido a que la separación de fases es acompañada por cambios conformacionales del polímero, tal efecto es comúnmente llamado como la transición conformacional, el cual es representado en la figura 7.

**Figura 7:** Transición conformacional de un polímero termosensible en solución acuosa [20].



Las nanopartículas de oro contenidas en la matriz del hidrogel basado en PNiPAAm se encontraran separadas una determinada distancia dentro de la matriz; esta separación dependerá de la temperatura a la que el hidrogel se encuentra sometido. El acercamiento o alejamiento de las nanopartículas de oro por efecto del

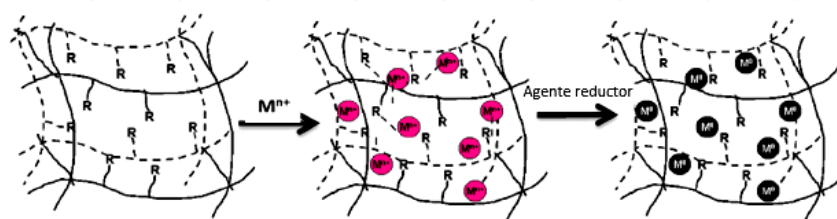
cambio de temperatura permitirá que el hidrogel manifieste diferentes propiedades, es decir tendríamos un compuesto con propiedades termoconmutables.

#### 1.4.5. Métodos para preparar hidrogeles con Nanopartículas de Oro *in situ*

De acuerdo con la bibliografía especializada se ha comprobado que la inclusión de nanopartículas de metales nobles como Pd y Au en hidrogeles de PNiPAAm no altera sus propiedades y, en particular, su comportamiento de transición de fase no se ve afectado [47].

El uso de matrices de hidrogel para la preparación de nanopartículas metálicas *in situ* es factible y fácilmente aplicable en la catálisis de diversas reacciones acuosas y no acuosas. Los grupos funcionales en la red pueden actuar como quelante y agentes de terminación para la preparación de nanopartículas de metal a partir de iones metálicos y para su estabilización, puesto que, las partículas metálicas quedarán protegidas de la atmósfera por su entorno, lo que dificultará su oxidación, desactivación y agregación, lo que permite un aumento de su longevidad. La capacidad de unión de los grupos funcionales en matrices de hidrogel permite que los iones metálicos con distintos estado de oxidación, tales como: Fe, Co Ni, Cu, Ru, Au, sean cargados en la matriz del hidrogel. Luego, estos iones metálicos pueden ser reducidos a partículas metálicas en el interior del hidrogel, mediante agentes reductores químicos no tóxicos tales como:  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{H}_2$ , citrato, etilenglicol, etc, dependiendo de la naturaleza de los iones metálicos. Este proceso se representa en el esquema 13 [51].

**Esquema 13:** Representación esquemática de la preparación de nanopartículas de metal dentro de la estructura del hidrogel [51].



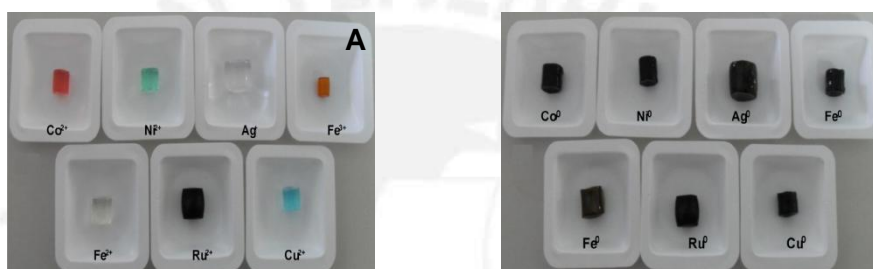
**M:** Co, Ni, Cu, Fe, Ag, Ru, etc

**R:**  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{PO}_3\text{H}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}$ ,  $>\text{N}$ , etc :

Dependiendo del color del ión metálico, la naturaleza de los grupos funcionales en el hidrogel, y las condiciones del disolvente (pH, fuerza iónica, temperatura, etc), el color del complejo metal-ión hidrogel puede ser muy diferente en comparación con el color del hidrogel solo. Después de cargar los iones metálicos dentro del hidrogel,

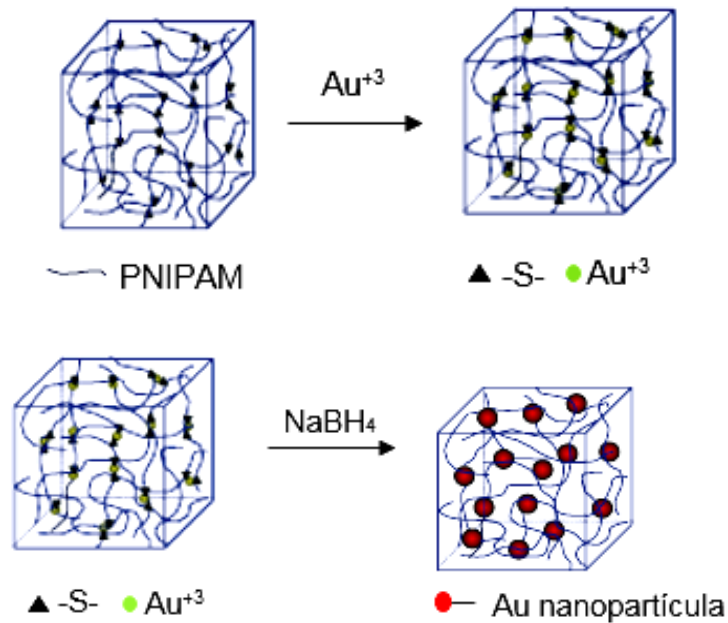
estos son lavados para remover los iones metálicos no unidos o adsorbidos. Los hidrogeles cargados con iones metálicos y limpiados son reducidos por agentes reductores apropiados según las características naturales de los iones metálicos el color del hidrogel varía. Tal como se muestra en la figura A, luego de la reducción con  $\text{NaBH}_4$  a sus correspondientes nanopartículas metálicas obtenemos las imágenes de la figura B. Los hidrogeles vírgenes son transparentes, mientras que los hidrogeles cargados con iones del metal asumen el color del ión metálico; sin embargo después de la reducción el color se vuelve negro u oscuro tal como se muestra en la figura B [51].

**Figura 8:** (A) Hidrogeles cargados con diferentes iones del metal, (B) Hidrogeles con sus respectivas nanopartículas metálicas dentro de la matriz.



Los métodos de síntesis de los hidrogeles de PNiPAAm con nanopartículas de Au reportados inicialmente en la literatura involucraron la preparación de ambos componentes, nanopartículas e hidrogeles, por separado, para después combinar físicamente o mezclar las nanopartículas pre-fabricadas con un precursor del hidrogel seguida de la gelación. T. Flynn y R. Langer tomaron una ruta diferente, tal como la que se muestra en el Esquema N° 14. Ellos lograron formar nanopartículas dentro de una plantilla de PNiPAAm existente. Para generar nanopartículas de Au, se sintetizaron primero un hidrogel por polimerización reticulada de NiPAAm y un comonomero que contiene grupos funcionales (tales como tioles) que pueden formar complejos con iones  $\text{Au}^{+3}$ . La matriz de hidrogel funcionalizado modula la formación de nanopartículas coloidales de Au gracias a la adición de un agente reductor conveniente como  $\text{NaBH}_4$  [47].

**Esquema 14:** Esquema de la preparación de hidrogeles con nanopartículas de Au.



Los iones de oro fueron introducidos en la matriz del hidrogel por sumersión de los geles en una solución de  $\text{Au}^{+3}(\text{KAuCl}_4)$  durante 24 horas. La solución fue colocada en la oscuridad para evitar la reducción fotoinducida. Finalmente se formaron las nanoestructuras de Au dentro de los geles mediante la reducción del  $\text{Au}^{+3}$  por  $\text{NaBH}_4$  durante 20 minutos. Tras la reducción los hidrogeles tomaron colores que van desde el negro al marrón rojizo.

En resumen, en este capítulo se ha visto como es posible sintetizar hidrogeles PoliNiPAAm para aprovechar su propiedad de termosensibilidad. Luego, se discute como la incorporación de macromonómeros funcionalizados basados en la 2-oxazolina dentro de la estructura del hidrogel hace posible acoplar nanopartículas metálicas de oro. Todo esto permite obtener, consecuentemente, un nuevo material con propiedades termoconmutables con potenciales aplicaciones en el campo de la óptica y/o electrónica.



## CAPÍTULO II.

### PARTE EXPERIMENTAL

En esta sección describiremos los materiales utilizados y la metodología aplicada en la síntesis de los monómeros basados en 2-oxazolininas, los cuales posteriormente utilizaremos en la síntesis de un macromonómero que será funcionalizado, al mismo tiempo detallaremos el procedimiento de síntesis de un telequímico basado en 2 oxazolininas, como siguiente paso describiremos el procedimiento de síntesis de hidrogeles usando el NiPAAm, macromonómero y bisacrilamida, realizaremos una variante al procedimiento reemplazando el uso del macromonómero por el telequímico de 2-oxazolinina. Finalmente detallaremos la metodología usada para la modificación de los hidrogeles con grupos tioles con el objetivo de conseguir la incorporación de las nanopartículas de oro dentro del hidrogel usando estos grupos tioles como enlace de las nanopartículas de oro. En la parte final de este capítulo se describen las pruebas que se realizarán al hidrogel obtenido con el objetivo de verificar propiedades como: Absorción de agua, sensibilidad a la temperatura y la presencia de las nanopartículas de oro mediante el análisis UV-Visible.

#### 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:  $\pm 0.001$  g.
- Bomba de vacío (Bomba de aceite)  
Marca: Vacuum Brand.  
Modelo: RZ5.  
Vacío máximo: 0.001 mmHg.
- Baño Termostático  
Marca: Fisher Brand.

Modelo: FBH-604.

Precisión:  $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$ .

- Espectrómetro Ultravioleta/Visible

Marca: Thermo-Electron Corporation.

Modelo: Helios Gamma.

- Estufa

Marca: Heraeus.

Modelo: T-6060.

- Termocupla

Marca: Dostmann Electronic

Modelo: P600.

- Espectrofotómetro de Resonancia Magnética Nuclear ( $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN)

Marca: Bruker.

Modelo: AC 300.

Frecuencias: 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75.5 MHz para  $^{13}\text{C}$

Solventes deuterados: metanol y cloroformo.

Pertenece a la Pontificia Universidad Católica del Perú (PUCP).

- Espectrofotómetro de Resonancia Magnética Nuclear ( $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN)

Marca: Bruker Avance III 500 NMR.

Solventes deuterados: metanol y cloroformo.

Pertenece al instituto Leibniz de Investigaciones en Polímeros de Dresden, Alemania (IPF).

- Cromatografía de Permeación en Gel, Waters System (GPC).

Equipado con un detector IR 410, UV 486 y columnas ultrastryogels 7  $\mu\text{m}$  con porosidad de 500, 103, 104, 105  $\text{Å}$ . Fue utilizado como efluente una mezcla de dimetilacetamida, agua (1:1 v:v) y bromuro de litio y con un flujo de 0.5 mL/min. El GPC pertenece al Instituto IPF.

### 2.1.2. Reactivos

Los siguientes reactivos usados en la presente tesis fueron los siguientes:

**Acetona –  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ :** Marca: Aldrich. Pureza:  $\geq 97\%$ . Usado como recibido.

**Acetonitrilo –  $\text{CH}_3\text{CN}$ :** Marca: Aldrich. Pureza: 99%. De calidad anhidro, usado como recibido.

**Carbonato de sodio anhidro –  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ :** Marca: Aldrich. Pureza: 99%, en polvo.

**Clorometilestireno –  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$**  Marca: Aldrich. Pureza: 97%. Mezcla de los 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 metilsuccinilo –  $\text{CH}_3\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$**  Marca: Aldrich. Pureza: 97%. Usado como recibido

**Diclorometano –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :** 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 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 ( $36^\circ\text{C}$ ).

**EsterOXA (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  $\text{CaH}_2$  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 –  $\text{CaH}_2$ :** Marca: Aldrich- Pureza: 98%. Usado como recibido.

**Ioduro de sodio – NaI:** Marca: Aldrich. Pureza: 99.999%. Usado como recibido.

**Metanol – CH<sub>3</sub>OH:** Marca: Aldrich. Pureza: 99.9%. Usado como recibido.

**MeOXA (2-Metil-2-oxazolina) – CH<sub>3</sub>C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>ON**

Sintetizada en el Laboratorio de Polímeros de la PUCP siguiendo el método de Witte y Seeliger [11]. Fue secada con CaH<sub>2</sub> y purificada por destilación realizándose varias destilaciones.

**NiPAAm (N-isopropilacrilamida) – H<sub>2</sub>C=CHCONHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**

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

**Nitrógeno – N<sub>2</sub> (gas):** Marca Linde, de alta pureza, 99,999% puro y seco.

**Óxido de calcio – CaO:** Producto industrial. Usado como recibido.

**EDAC:** 1-etil-3-(3dimetilaminopropil) carbodiimina: C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>•HCl Marca Aldrich, usado como recibido.

**Sal de sodio de N-hidroxisulfosuccinimida (NHS-Na):** C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>3</sub> Marca Aldrich, usada como recibido.

**Cisteamina (HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.HCl):** Marca Aldrich, pureza 99%, usada como recibido.

**Acido tetracloroaurico:** H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub> Marca Aldrich, alta pureza, 99%, usado como recibido.

**Citrato de sodio (Sal trisódica de ácido cítrico):** Na<sub>3</sub>C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (COO)<sub>3</sub> Marca Aldrich, 99% de pureza, usado como recibido.

**Hidrobórato de sodio:** Marca Merck, 99 de pureza, usado como recibido.

## 2.2. Síntesis y purificación de monómeros y polímeros

Se realizaron las siguientes purificaciones y síntesis:

### 2.2.1. Síntesis y purificación de la metiloxazolina (MeOXA)

La síntesis del monómero 2-metil-2-oxazolina se realizó aplicando el método de Witte y Seeliger [11]. Se empleó un sistema consistente de un balón de tres bocas, acoplado a un condensador. La reacción se realizó bajo una corriente de nitrógeno seco.

Se introdujo a un balón de 1000 mL, acetonitrilo (147.73 g, 3.51 moles, exceso estequiométrico del 30% molar respecto de la etanolamina) y se le adicionó gota a gota etanolamina (165.07 g, 2.70 moles) durante 2 horas. La reacción fue catalizada, a 130 °C, por el acetato de cadmio dihidratado (7.203 g, 0.027 moles, relación molar acetato de cadmio/acetonitrilo = 0.008). Se dejó reaccionar durante 18 horas. Luego de ese tiempo, la mezcla reaccionante fue enfriada y, vía destilación rápida, se extrajo el monómero producido, 2-metil-2-oxazolina, el cual fue denominado MeOXA. Se obtuvo 201 g de monómero con un rendimiento de 87%. Posteriormente la MeOXA fue purificada mediante una destilación fraccionada (Temperatura de ebullición 110°C) sobre hidruro de calcio a presión atmosférica.

El monómero MeOXA fue caracterizado estructuralmente por sus espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno y carbono, los cuales se muestran en las Figuras 36 y 37 del ANEXO VIII.

RMN:

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

$^{13}\text{C}$ -RMN (en  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14 ( $\text{CH}_3$ ); 54.8 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 67.7 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ); 165.7 ( $\text{-O-C=N}$ ).

### 2.2.2. Síntesis y purificación del derivado Metil 3-(oxazol-2-il) propionato (EsterOXA)

La síntesis del monómero EsterOXA fue realizada en 2 etapas. Primero, se realizó la síntesis del compuesto denominado "Intermediario" (Metil 7-cloro-4-oxo-5-azaheptanoato), y luego en una segunda etapa, a partir del "Intermediario" se realizó la síntesis del derivado Metil 3-(oxazol-2-il) propionato (EsterOXA) [39,40].

### 2.2.3. Síntesis del Intermediario

En un balón de 500 mL, enfriado externamente a -10°C con una mezcla frigorífica de hielo y sal, bajo corriente de nitrógeno gaseoso, se mezclaron 40 g (0.26 moles) de cloruro de succinato de metilo y 30.8 g (0.26 moles) de cloruro de 2-cloroetilamonio en 300 ml de diclorometano.

Luego, manteniendo la mezcla a -10°C se adicionaron, gota a gota, 60 g (0.59 mol) de trietilamina durante dos horas bajo agitación constante. Finalmente se dejó la mezcla en agitación por un periodo de doce horas a temperatura ambiente.

Al final de la reacción, se añadieron 80 mL de agua al reactor y la fase orgánica fue separada en una pera de decantación. Posteriormente, la fase orgánica fue lavada

primero dos veces con 30 mL de agua y luego con 30 mL de una solución saturada de cloruro de sodio.

Finalmente, después del lavado se separó y se secó la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro por un lapso de 4 horas y se filtró. Luego, en un evaporador rotatorio se eliminó el diclorometano de la mezcla y se obtuvo como producto final 40 g. de un aceite viscoso de color amarillo rojizo (Metil 7-cloro-4-oxo-5-azaheptanoato) [39,40], el cual fue denominado "Intermediario". El rendimiento obtenido fue de 77%.

#### 2.2.4. Síntesis y purificación de Metil 3-(oxazol-2-il) propionato no hidrolizado (EsterOXA)

En un balón de 100 mL, se mezclaron 40 g (0.21 moles) del "Intermediario" (Metil 7-cloro-4-oxo-5-azaheptanoato) con 16.1 g (0.15 moles) de carbonato de sodio anhidro (el  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  fue secado previamente a 105 °C por dos horas en una estufa); la mezcla de reacción fue sometida a un vacío de 0.1 mmHg. Al inicio de la reacción se observó la formación de abundante espuma; el sistema fue calentado ligeramente a 30 °C durante 20 minutos.

Al final de la reacción (40 minutos), el monómero fue extraído del sistema de reacción mediante destilación rápida. La temperatura de ebullición del monómero fue de 115 °C a 0.4 mmHg. En la destilación fueron eliminadas la primera y la última fracción del destilado. El compuesto obtenido, Metil 3-(oxazol-2-il) propionato fue denominado EsterOXA. Se obtuvieron aproximadamente 20 g del monómero, el rendimiento fue de 61.5 %.

El monómero fue caracterizado estructuralmente por resonancia magnética nuclear de hidrógeno y de carbono 13 (Figuras 38 y 39 del ANEXO VIII).

RMN:

$^1\text{H}$ -RMN (en DMSO)  $\delta$ : 2.44 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ ); 2.67 ( $\text{CH}_2-\text{CO}$ ); 3.67 ( $\text{CH}_3\text{OCO}$ ); 3.71 ( $\text{CH}_2-\text{N}=\text{C}$ ); 4.17 ( $\text{CH}_2-\text{O}$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (en DMSO)  $\delta$ : 22.48 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ ); 29.56 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ); 51.38 ( $\text{CH}_3\text{OCO}$ ); 53.82 ( $\text{CH}_2-\text{N}=\text{C}$ ); 66.98 ( $\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}$ ); 165.87 ( $\text{N}=\text{C}-\text{O}$ ); 172.29 ( $\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ).

#### 2.2.5. Purificación de la N-isopropilacrilamida (NiPAAm)

El monómero NiPAAm fue purificado mediante tres recristalizaciones en alcohol etílico absoluto. La N-isopropilacrilamida cristalizó en forma de agujas transparentes.

Luego de la cristalización, el NiPAAm fue filtrado, secado a temperatura ambiente hasta constancia de peso y guardado en el refrigerador a 5 °C.

El NiPAAm fue caracterizado por resonancia magnética nuclear de hidrógeno y de carbono (Figuras 40 y 41 del ANEXO VIII).

RMN:

$^1\text{H}$ -RMN (en  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.1 (2  $\text{CH}_3$ ); 4.05 ( $\text{CH}$ ); 5.5 ( $=\text{CH}$ ); 6.15 ( $\text{CH}_2=$ ); 6.7 ( $\text{NH}$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (en  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22.6 (2  $\text{CCH}_3$ ); 41.4 ( $\text{CCH}$  (metino)); 125.8 ( $\text{CCH}_2=$ ); 131.5 ( $=\text{CH}$ ); 165.1 ( $\text{C=O}$ ).

### 2.2.6. 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 42 del ANEXO VIII).

RMN:

$^1\text{H}$ -RMN (en  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.6 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 5,3 y 5,8 ( $\text{CH}_2=$ ); 6.75 ( $=\text{CH}$ ); 7.25-7.60 ( $\text{H}_{\text{AROMÁTICOS}}$ ).

### 2.2.7. Síntesis y purificación del macromonómero (MM)

El macromonómero fue sintetizado por polimerización catiónica de apertura de anillo usando los monómeros MeOXA y EsterOXA, mediante el procedimiento desarrollado por Rueda y colaboradores [19].

En un reactor de vidrio seco, bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron aproximadamente 26 mL de acetonitrilo seco, se adicionaron 1.45 g (9.68 mmol) de yoduro de sodio y se mezcló hasta disolución total.

Luego, manteniendo el sistema bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 6.24 mL del monómero MeOXA (72.73 mmol); 3.64 mL de EsterOXA (24.24 mmol) y 0.68 mL de CMS (4.84 mmol). El sistema fue cerrado, calentado a 78°C aproximadamente y agitado por 7 horas. Finalizado este tiempo, el sistema fue enfriado a temperatura ambiente y se le adicionó 0.285 g de KOH en MeOH (5.08 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 por filtración, se adicionó aproximadamente 20 mL de cloroformo a la solución producto, y luego fue precipitado en un exceso de éter etílico. Este precipitado fue secado y denominado “macromonomero (MM)”. Se obtuvo aproximadamente 10.00 g de macromonomero con un rendimiento de 99 %.

El macromonomero sintetizado fue caracterizado por resonancia magnética nuclear de hidrógeno y de carbono (Figuras 10 y 11 de la discusión de resultados).

RMN:

$^1\text{H-RMN}$  (en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 2.11 ( $\text{CH}_3$ ); 2.5-2.8 ( $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COO-}$ ); 3.53 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.67-3.71 ( $\text{COOCH}_3$ ); 4.66 ( $\text{Ar-CH}_2$ ); 5.21-5.3 y 5.7-5.9 ( $\text{CH}_2=$ ); 6.6-6.8 ( $\text{CH=}$ ); 7.1-7.5 ( $\text{H}_{\text{AROMÁTICOS}}$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 21.3-21.8 ( $\text{CH}_3$ ); 28.5 ( $-\text{COCH}_2$ ); 30 ( $\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ); 44-48 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 52.2 ( $\text{COOCH}_3$ ); 54.1 ( $\text{Ar-CH}_2$ ); 61 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 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 ( $\text{COOCH}_3$ ).

### 2.2.8. Hidrólisis del macromonomero (MM)

La hidrólisis del macromonomero se realizó siguiendo el procedimiento desarrollado por el Prof. Rueda [19]. En un balón de 250 mL, se agregó 6.0 g de macromonomero MM 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 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 las membranas, y estas fueron sumergidas en agua destilada durante 48 horas, tiempo durante el cual, se cambió 4 veces el agua en la que estaba sumergido la membrana. Finalmente se extrajo la membrana y el agua de la solución del macromonomero fue eliminada por liofilización.

El macromonomero hidrolizado (MMH) fue caracterizado estructuralmente por sus espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono (Figuras 13 y 14 de la discusión de resultados).



RMN:

$^1\text{H}$ -RMN (en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 2.11 ( $\text{CH}_3$ ); 2.15 ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ); 2.63 ( $\text{COCH}_2$ ); 3.53 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.67-3.71 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4.66 ( $\text{Ar-CH}_2$ ); 5.21-5.3 y 5.78-5.87 ( $\text{CH}_2=$ ); 6.67-6.76 ( $\text{CH=}$ ); 7.17-7.47 ( $\text{H}_{\text{AR}}$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (en  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 21.7 ( $\text{CH}_3$ ); 30.4 ( $\text{COCH}_2$ ); 33.7 ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ); 44.5-47.6 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 52.3-54 ( $\text{Ar-CH}_2$ ); 61.0-61.4 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 114.8-115.0 ( $\text{CH}_2=$ ); 125.6-130.4 ( $\text{C}_{\text{AROMÁTICOS}}$ ), 138.5-139.8 ( $\text{C}_{\text{AROMÁTICOS}}$ ); 137.7 ( $-\text{CH=}$ ); 173.7 ( $\text{COCH}_3$ ); 175.9 ( $\text{COCH}_2$ ); 180.5-180.8 ( $\text{COOCH}_3$ ).

### 2.2.9. Síntesis del terminador

Se disolvieron 39.6 g (0,46 moles) de piperazina seca en 250 mL de cloroformo seco; se añadieron a esta solución, a  $0^\circ\text{C}$ , 4.6 g de clorometilestireno (0.030 mol) y trazas de BHT (2,6-di-tert-butil-4-metilfenol) como estabilizador. Después de 10 horas de agitación a temperatura ambiente, se separó, mediante filtración, el cloruro de piperazinio. El filtrado fue lavado hasta neutralidad con 5 porciones de 200 mL de agua destilada. La fase orgánica fue secada en sulfato de sodio anhidro, filtrada y reducida en volumen. Finalmente el producto fue separado del solvente residual mediante liofilización y fue obtenido como producto un aceite amarillo-rojizo (N-(4-vinilbencil) piperazina). Se obtuvo 5.7 g con un rendimiento de 94% (26).

El producto obtenido fue caracterizado por FTIR y resonancia magnética nuclear de hidrógeno (Figura 15 del capítulo de discusión de resultados).

FTIR (KBr): 3390, 3274 (NH), 3085-3000 (CH, alifático), 2940,2810 (CH, alifático), 1628, 1510, 1460 (C=C)

$^1\text{H}$ -RMN (en  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51 (NH); 2.40 ( $\text{NCH}_2$ ); 2.83 ( $\text{NHCH}_2$ ); 3.46 ( $\text{Ar-CH}_2$ ); 5.20, 5.70, 6.70 ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ); 7.30 (protones aromáticos).

### 2.2.10. Síntesis del Telequérico de 2-oxazolininas

El telequérico o bis-macromonomero (TELQ-2) fue sintetizado de la siguiente manera:

En un reactor de vidrio seco, bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron aproximadamente 23 mL de acetonitrilo seco, se adicionaron 1.964 g (13.1 mmol) de NaI y se mezcló hasta disolución total. Luego, manteniendo el sistema bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 3,345 g del monómero MeOXA (39.3 mmol), 2.06 g del EsterOXA (13.1 mmol) y finalmente 1.0 g de CMS (6.55 mmol). El sistema fue

calentado a 77 °C aproximadamente y agitado por 7 horas. Finalizado este tiempo el sistema fue enfriado a temperatura ambiente, posteriormente se le adicionó el terminador (N-(4-vinilbencil) piperazina) (13.1 mmol) en una solución de acetonitrilo y el sistema fue dejado en reposo a 5°C por 1 día. Luego se eliminó el NaCl y KI por filtración, se adicionó aproximadamente 20 mL de cloroformo a la solución producto y fue precipitado dos veces en éter etílico.

El telequérico sintetizado fue caracterizado por resonancia magnética nuclear <sup>1</sup>H-RMN (Figura 16 del capítulo de discusión de resultados) y el rendimiento obtenido fue de 98.5 %.

<sup>1</sup>H-RMN: δ: 1,8-2.2 (CH<sub>3</sub>); 2.5-2.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO + NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.4-3.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.67 (COOCH<sub>3</sub>); 4.5-4.7 (Ar-CH<sub>2</sub>); 5.25-5.3 y 5.7-5.9 (CH<sub>2</sub>=); 6.6-6.8 (CH=); 7.1-7.7 (HAR).

### 2.2.11. Síntesis de los hidrogeles

En la presente tesis se sintetizaron hidrogeles usando macromonómero y telequérico basados en 2 –oxazolininas, a continuación explicaremos el procedimiento a seguir en la síntesis de cada hidrogel.

#### 2.2.11.1. Síntesis de los hidrogeles a partir del macromonómero hidrolizado

La elaboración de los hidrogeles se realizó mediante el método de copolimerización por radicales libres.

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 N,N'-metilenbisacrilamida (MBIS), y como monómeros NiPAAm y macromonómero de 2-oxazolina.

Procedimiento típico (Ejemplo; Hidrogel HG-1): En un vaso de 50 mL, se mezcló 0.5 g (4.42 mmol) de NiPAAm, 0.08 g (0.199 mmol) de macromonómero hidrolizado, 0.030 g de N,N'-metilenbisacrilamida (MBIS), 0.030 g de TEMED y 5 mL de agua hasta disolución total. Luego a esta mezcla se le burbujeó 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 0.010 g de APS en 1mL de agua y se burbujeó nitrógeno. A continuación, a esta mezcla se le agregó la solución de persulfato de amonio (APS). La reacción aconteció en pocos minutos formándose el hidrogel.

Finalmente, se purificó el hidrogel con agua destilada. En 1 L de agua destilada se le colocó por 48 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 alcanzar un peso constante, luego fue guardado en un desecador. Este hidrogel fue denominado HG1, y se obtuvo 0.61 g (rendimiento de 98.70 %).

Para la síntesis de los hidrogeles HG2 y HG3, el procedimiento fue el mismo. En la Tabla 7 del capítulo de discusión de resultados se exponen las composiciones de estos hidrogeles.

Los hidrogeles HG2 y HG3 fueron mantenidos en agua destilada con un rango de pH entre 4.0 y 5.0 por 24 horas a -10°C en oscuridad, posteriormente fueron lavados en agua destilada a pH neutro.

#### **2.2.11.2. Síntesis del hidrogel a partir del telequérico de 2-oxazolina**

La síntesis fue realizada mediante la copolimerización por radicales libres del telequérico de 2-oxazolina y la N-isopropilacrilamida. La polimerización fue iniciada por el peroxodisulfato de amonio y la tetraetilendiamina (TEMED) como catalizador.

Procedimiento típico (Ejemplo Hidrogel; HG10): se mezclaron a 10°C, 0,50 g de telequérico (TELQ-2) (no hidrolizado), 0,5 g de N-isopropilacrilamida, 0,02 g de acelerante TEMED en 3,0 mL de agua. Luego a esta mezcla fue adicionado 0,020 g de peroxodisulfato de amonio disuelto en 1,0 mL de agua. La mezcla fue agitada y luego mantenida en reposo a 10°C hasta que se obtuvo el gel (15 minutos).

Posteriormente el gel fue purificado mediante lavados, primero con etanol y luego con agua. Al cabo de este tiempo fue secado hasta obtener peso constante a 35°C. El rendimiento obtenido fue del 98%.

Posteriormente los grupos ésteres contenidos en el hidrogel fueron hidrolizados mediante la utilización de una solución de NaOH 0,1 N, con un exceso del 50% molar, respecto del valor estequiométrico. El hidrogel fue embebido en esta solución y calentado a 35°C durante 72 horas. En la Tabla 8, ubicada en el capítulo de discusión de resultados se muestra las cantidades de los componentes usados y rendimientos obtenidos en la síntesis de los hidrogeles HG10 y HG11.

### 2.3. Modificación de los hidrogeles con grupos tioles

El procedimiento para la incorporación de los grupos tiol en el hidrogel consistió en hacer reaccionar al hidrogel con cisteamina  $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-SH}$  en presencia 1-etil-3-(dimetilaminopropil) carbodiimina (EDAC) y la sal de sodio de N-hidroxisulfosuccinimida (NHS-Na).

El procedimiento se inició tomando 0.40 g del hidrogel HG1 hidrolizado (con un contenido de 12.30% en peso de macromonomero, el cual tiene 29.58% en peso de EsterOXA) y colocándolo en 10 mL de agua destilada a 10 °C. A esta mezcla se le agregaron 0.079 g de EDAC (0.508 mmol en exceso) y 0.088 g (0.407 mmol en exceso) de sal sódica de N-hidroxisulfosuccinimida (NHS-Na). Se dejó en agitación esta mezcla durante 4 horas. Luego se agregó a la mezcla anterior 0.047 g de cisteamina  $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-SH}$  (0.611 mmol, un exceso de aproximadamente 6 veces el valor estequiométrico). Se dejó reaccionar esta mezcla total por 4 días en oscuridad y a 5 °C. Luego, el hidrogel fue lavado con agua destilada hasta pH neutro. El hidrogel se secó y guardó en un desecador hasta su utilización. Este procedimiento fue aplicado también en los hidrogeles HG2 y HG3.

La sal de sodio de la N-hidroxisulfosuccinimida (NHS-Na) tuvo como función principal mejorar la eficiencia de la reacción, para tal efecto se crearon intermedios (amina reactiva) estables.

En el caso de los hidrogeles con contenido de telequérico en su estructura, se aplicó el mismo procedimiento pero tomando 0,5 gramos del hidrogel hidrolizado (HG10H y HG11H).

En la Tabla 9, ubicada en el capítulo de discusión de resultados se muestran las cantidades de EDAC, sal sódica de N-hidroxisulfosuccinimida y cisteamina utilizada para conseguir la modificación de los hidrogeles con grupos tioles.

### 2.4. Elaboración de nanopartículas de oro dentro del hidrogel modificado.

Se preparó una solución de iones áuricos mediante la disolución de 0,0188 gramos de ácido tetracloroaurico áurico  $\text{H[AuCl}_4\text{]}$  en 200 mL de agua destilada. El hidrogel se colocó en 30 mL de esta solución por dos días, al cabo de los cuales el hidrogel estaba hinchado o embebido de esta solución y además había absorbido los iones áuricos tomando una fuerte coloración amarilla. Luego, se preparó una solución de 0,25 g de citrato de sodio en 50 mL de agua. Con esta solución se llevó a cabo la reducción de los iones áuricos dentro de los hidrogeles HG1, HG2 y HG3.

En el caso de los hidrogeles HG10 y HG11, los cuales contienen telequérico, se usaron dos reductores, una solución de citrato de sodio en agua y también una solución de borohidruro de sodio  $\text{NaBH}_4$  en agua para reducir los iones áuricos.

Como producto de la aplicación de este procedimiento se obtuvieron nanopartículas de oro dentro de los hidrogeles y visualmente se pudo notar como el hidrogel inicialmente transparente adquirió un tono oscuro.

## 2.5. Prueba de absorción de agua

Para esta prueba se apeló a un procedimiento típico: En un vaso de 100 mL, se sumergió una porción de hidrogel hidrolizado seco 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  $W_h$ . Luego, el hidrogel húmedo fue secado en la estufa a  $40^\circ\text{C}$  hasta adquirir un peso constante (hidrogel seco), este peso correspondiente al hidrogel seco se denominó  $W_s$ .

El grado de hinchamiento o de absorción de agua del hidrogel fue calculado utilizando la siguiente relación:  $Q=(W_h-W_s)/W_s$ , donde  $Q$  es el grado de absorción de agua ( $\text{g H}_2\text{O/g}$  de HGL seco). Los cálculos del grado de absorción de agua y rendimiento están expuestos en el ANEXO V. La Tabla 10 de la discusión de resultados muestra los grados de absorción de agua de los hidrogeles HG0, HG1, HG2 y HG3.

## 2.6. Prueba de sensibilidad a la temperatura

Esta prueba se realizó a los hidrogeles hidrolizados para determinar la capacidad de respuesta del hidrogel frente a cambios de temperatura. Como los hidrogeles sintetizados no tenían una forma geométrica definida trabajamos tomando en cuenta que cuando un determinado volumen de hidrogel se contrae lo hace eliminando agua y esto se manifiesta con una 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 y asumimos que este es proporcional al volumen. La temperatura de trabajo estuvo dentro del rango de  $20$  a  $60^\circ\text{C}$ . El peso a  $20^\circ\text{C}$  fue relacionado con el volumen inicial del hidrogel; asimismo, el porcentaje de contracción en respuesta al aumento de temperatura se determinó mediante la ecuación (3):

$$\% \text{Contracción} = 100 * (W_{\text{inicial}} - W_{\text{final}}) / W_{\text{inicial}} \quad (3)$$

Se describe a continuación un 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 40 minutos; luego, el hidrogel se separó del agua y se pesó ( $W_{final}$ ). De forma similar se determinó la contracción del hidrogel a esta temperatura, para los diferentes hidrogeles sintetizados.

Las variaciones del volumen en respuesta al cambio de la temperatura se determinaron mediante la ecuación (4):

$$\text{Peso remanente (\%)} = 100 * (\text{Peso}_{final} / \text{Peso}_{inicial}) \quad (4)$$

Para cada temperatura, se obtuvo un peso remanente (%) y estos valores fueron ploteados versus la temperatura (°C). La Figura 15 muestra el ploteo de los hidrogeles HG0, HG1, HG2 y HG3 basados en macromonómero, mientras que la Figura 16 muestra el ploteo de los hidrogeles HG10 y HG11 basados en telequérico; todos estos hidrogeles no contienen nanopartículas de oro en su estructura. La Figura 17 muestra el ploteo de los hidrogeles HG1, HG2 y HG3 con nanopartículas de oro en su estructura.

## 2.7. Análisis UV-Visible.

El análisis UV-Visible es recomendado para determinar la presencia de las nanopartículas de oro en los hidrogeles sintetizados, sin embargo, el ensayo, de momento solo nos ofrece información cualitativa de la presencia de las nanopartículas de oro, para conocer su tamaño es necesario complementar con otros ensayos como por ejemplo, la microscopia electrónica de transmisión (REM).

El espectrofotómetro UV-Visible permite medir la intensidad de luz que pasa a través de una muestra ( $I$ ), y la compara con la intensidad de luz antes de pasar a través de la muestra ( $I_0$ ). La relación  $I/I_0$  se llama transmitancia, y se expresa habitualmente como un porcentaje (% T). La absorbancia ( $A$ ) se basa en la transmisión y se expresa mediante la siguiente ecuación conocida como la Ley de Beer Lambert expresada en la siguiente ecuación (5):

$$A = -\log (\%T) \quad (5)$$

Se realizó el análisis UV-Visible colocando muestras de cada hidrogel en una celda dentro del espectrómetro Ultravioleta/Visible. Se usó un baño termostático con H<sub>2</sub>O destilada para calentar la muestra; las mediciones se iniciaron a 26°C, con incrementos de 4°C cada 20 minutos. Se llevaron a cabo con los hidrogeles HG1, HG2 y HG3 con y sin nanopartículas de Au.

Las muestras de cada hidrogel fueron colocadas en una celda de cuarzo transparente para el ensayo de espectrofotometría UV-Visible (Figura 9). Una vez colocada la muestra en la celda de cuarzo se introduce agua destilada y se lleva al equipo UV-Visible, paralelamente la muestra es conectada a un sistema de calentamiento con agua destilada para poder realizar los incrementos de temperatura, el tamaño del hidrogel introducido en la celda tuvo que tener en cuenta la contracción que este presentaba cuando el medio donde reposa era calentado.

**Figura 9:** Celda portamuestra para los hidrogeles



En este capítulo se ha revisado la metodología a seguir para sintetizar un macromonómero y un telequérico basados en 2-oxazolina, los cuales conjuntamente con el NiPAAm y la bisacrilamida nos sirvieron para la síntesis de los hidrogeles. Así, se estableció el procedimiento para la incorporación de las nanopartículas de oro dentro de la estructura de los hidrogeles, el cual se basó en la incorporación inicial de grupos tiol formados por derivatización de los COOH contenidos en el macromonómero de cada hidrogel y su posterior reducción. En la parte final del capítulo se describieron los ensayos ejecutados con el objetivo de caracterizar a los hidrogeles y comprobar la presencia de las nanopartículas de oro dentro de sus estructuras.

## 2.8. Obtención y análisis de las imágenes por microscopía electrónica de barrido (REM)

Las muestras fueron analizadas en la Universidad Tecnológica de Ilmenau en Alemania, aplicando el siguiente procedimiento:

- Primero se desmenuzó el hidrogel seco hasta obtener polvo visible.
- Al hidrogel se le agregan algunas gotas de silicio y se esperó hasta que esté completamente seco.
- Finalmente se colocó la plaquita de silicio con el hidrogel en el equipo de pulverización catódica para poder tener una película conductible de tungsteno.





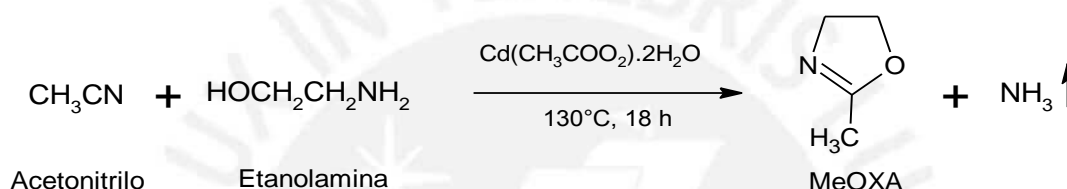
### CAPÍTULO III.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

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

La síntesis de la 2-metil 2-oxazolina según el método de Witte y Seeliger [10], a partir de la reacción del acetonitrilo y la etanolamina utilizando acetato de cadmio dihidratado como catalizador a una temperatura de 130°C. El producto principal obtenido fue la 2-metil-2-oxazolina, denominada MeOXA, y como subproducto se formó amoníaco (Esquema 15).

Esquema 15: Síntesis de MeOXA.



Las cantidades de los reactivos empleados en la reacción fueron calculados según el procedimiento expuesto en el ANEXO II. Se obtuvo 201 g de MeOXA con un rendimiento de 87%, el cual es relativamente alto, típico de esta reacción catalítica. Durante la reacción se añadió la etanolamina gota a gota, para evitar una formación demasiado rápida de amoníaco que podría interactuar con los reactantes o con el producto, generando así sustancias indeseables y adversas al rendimiento de la reacción.

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

La MeOXA fue utilizada posteriormente como comonomero del derivado éster de las 2-oxazolinas (EsterOXA) para la síntesis de los macromonomeros.

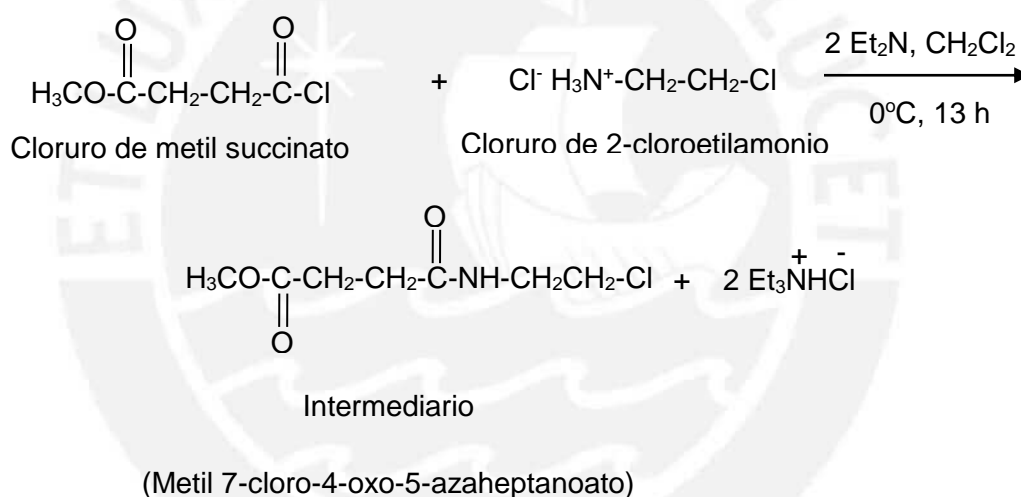
### 3.2. Síntesis de la Metil 3-(oxazol-2-il) propionato (EsterOXA).

La EsterOXA 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 Metil 7-cloro-4-oxo-5-azaheptanoato, denominado “Intermediario”, a partir de la reacción de condensación de hidrocloruro 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 16). La reacción fue realizada a 0°C para evitar el aumento drástico de la temperatura del sistema reaccionante, debido a que esta reacción es exotérmica; de este modo se evitan reacciones secundarias.

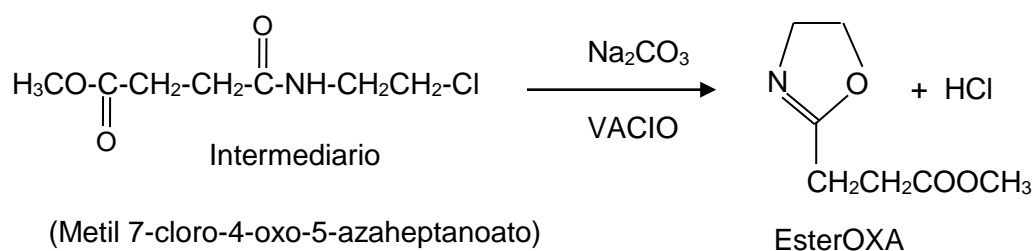
Las cantidades de los reactivos empleados en la reacción fueron calculados según el procedimiento expuesto en el ANEXO II. Se obtuvo 40 g de Intermediario con un rendimiento de 77%.

**Esquema 16:** Síntesis del Intermediario.



En la segunda etapa, se realizó la deshidrohalogenación del Intermediario en presencia de carbonato de sodio anhidro ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) y mediante la aplicación de vacío. El  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  fue agregado para promover la ciclación del Intermediario y así obtener el Metil 3-(oxazol-2-il) propionato denominado EsterOXA. Las cantidades de los reactivos empleados en la reacción fueron calculados según el procedimiento que se expone en el ANEXO II. Se obtuvo 20 g de EsterOXA con un rendimiento de 61 % (Esquema 17).

**Esquema 17:** Síntesis de EsterOXA (Reacción principal).



El cloruro de hidrógeno generado en la reacción anterior, reaccionó con el carbonato de sodio formando cloruro de sodio, facilitando así su eliminación (Esquema 18).

**Esquema 18:** Reacción secundaria.



La sustancia EsterOXA se utilizó como comonómero en la síntesis del macromonómero.

### 3.3. Síntesis del macromonómero.

La síntesis fue realizada a partir de la polimerización catiónica por apertura de anillo de la MeOXA y la EsterOXA iniciada por el clorometilestireno (CMS) en presencia del catalizador yoduro de sodio; se usó como solvente el acetonitrilo anhidro (ACN). 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 un tiempo también relativamente breve (7 horas) y con una baja concentración del iniciador ([CMS] = 0,13 M) en el medio de reacción. Se procedió de esta forma 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. Los detalles experimentales y resultados obtenidos para el macromonómero (MM) se pueden apreciar en la Tabla 5. Se obtuvieron rendimientos cercanos al 100%.

**Tabla 5:** Síntesis del macromonomero (Datos experimentales y resultados).

COMPONENTE	MM <sup>a</sup>
CMS <sup>b</sup> (mmol)	4.84
NaI <sup>c</sup> (mmol)	9.68
MeOXA <sup>d</sup> (mmol)	72.73
EsterOXA <sup>e</sup> (mmol)	24.24
ACN <sup>f</sup> (ml)	26
Tiempo de reacción (horas)	7
Rendimiento (%)	99
DP <sub>Teórico</sub> <sup>g</sup>	20
DP <sub>Experimental</sub> <sup>h</sup>	20
Mn <sub>Teórico</sub> <sup>i</sup>	2256
Mn <sub>Experimental (RMN)</sub> <sup>j</sup>	2220
%EsterOXA <sub>Teórico</sub> <sup>k</sup>	25
%EsterOXA <sub>Experimental</sub> <sup>l</sup>	25

Donde:

a: Macromonomero.

b: Clorometilestireno (CMS).

c: Ioduro de sodio (NaI).

d: Metiloxazolina (MeOXA).

e: Esteroxazolina (EsterOXA).

f: Acetonitrilo (ACN) utilizado como solvente.

g: Grado de polimerización teórico (cantidades usadas en la alimentación).

( $DP = ([MeOXA + EsterOXA]) / [CMS]$ ).

h: Grado de polimerización obtenido mediante <sup>1</sup>H-RMN.

i: Peso molecular promedio en número teórico.

j: Peso molecular determinado a partir del espectro <sup>1</sup>H-RMN.

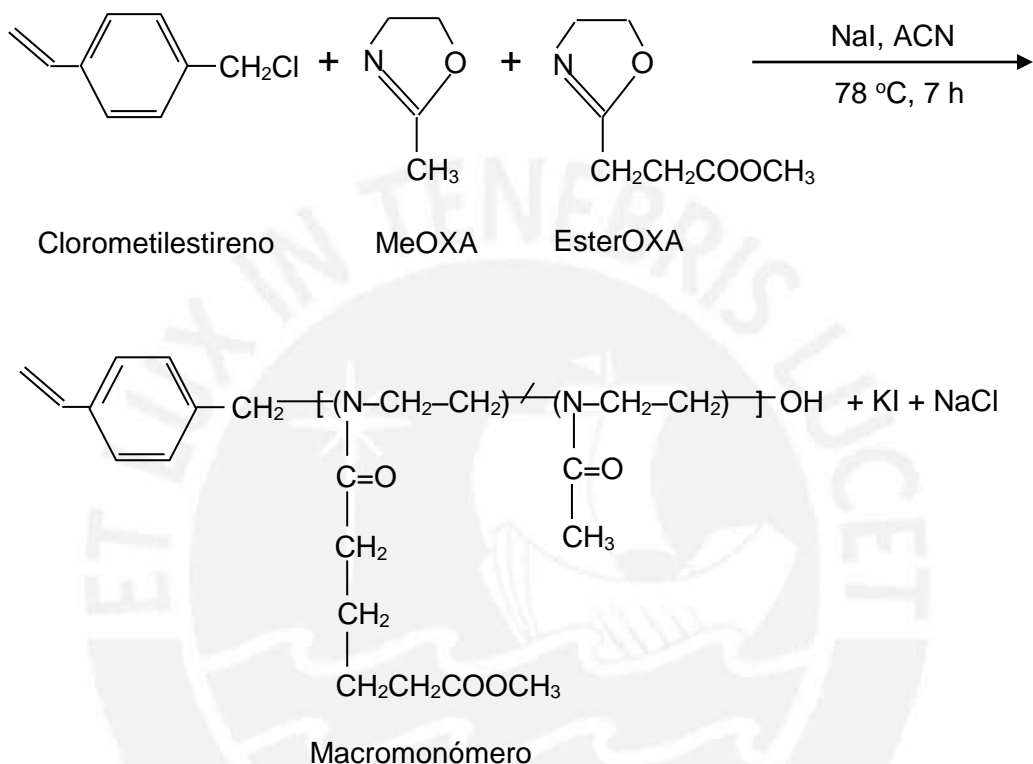
k: Porcentaje molar teórico de EsterOXA presente en el macromonomero.

( $\%EsterOXA = 100 * ([EsterOXA] / ([MeOXA] + [EsterOXA]))$ ).

I: % de EsterOXA obtenido mediante el espectro de resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$ -RMN.

Luego el macromonómero se utilizó en la síntesis de hidrogeles. La reacción de polimerización se muestra en el Esquema 19.

**Esquema 19:** Síntesis del macromonómero.

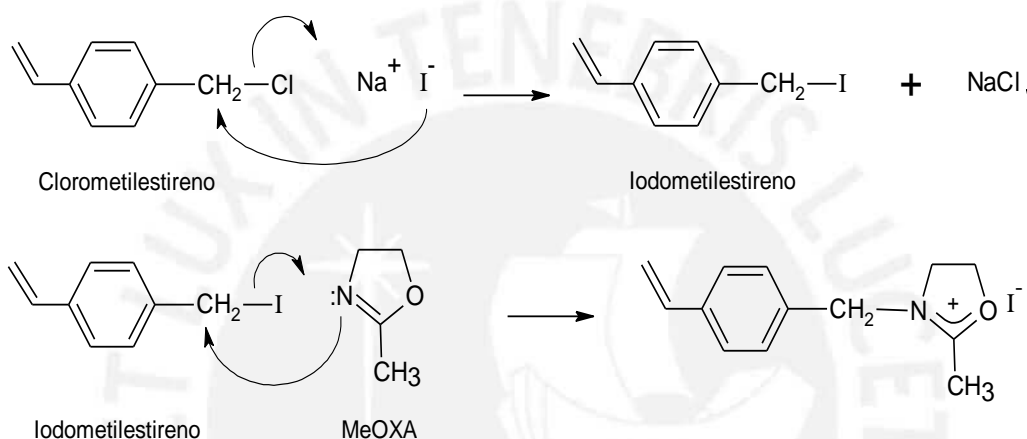


La polimerización se inicia, como ha sido discutido en trabajos anteriores [41, 42,43], con la formación de iodometilestireno, a partir de la sustitución del átomo de cloro del cloruro de bencilo del clorometilestireno (CMS) por el ión yoduro proveniente del yoduro de sodio. Para asegurar que la totalidad del clorometilestireno reaccione con el yoduro de sodio se utilizó un exceso de este último con la siguiente relación molar:  $[\text{NaI}]_0/[\text{CMS}]_0=2$ . Al empezar 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 inicia la polimerización catiónica por apertura de anillo de los monómeros MeOXA y EsterOXA, los cuales tienen reactividad similar (Zarka *et al.* [40]); esto llevaría a la formación de un copolímero estadístico.

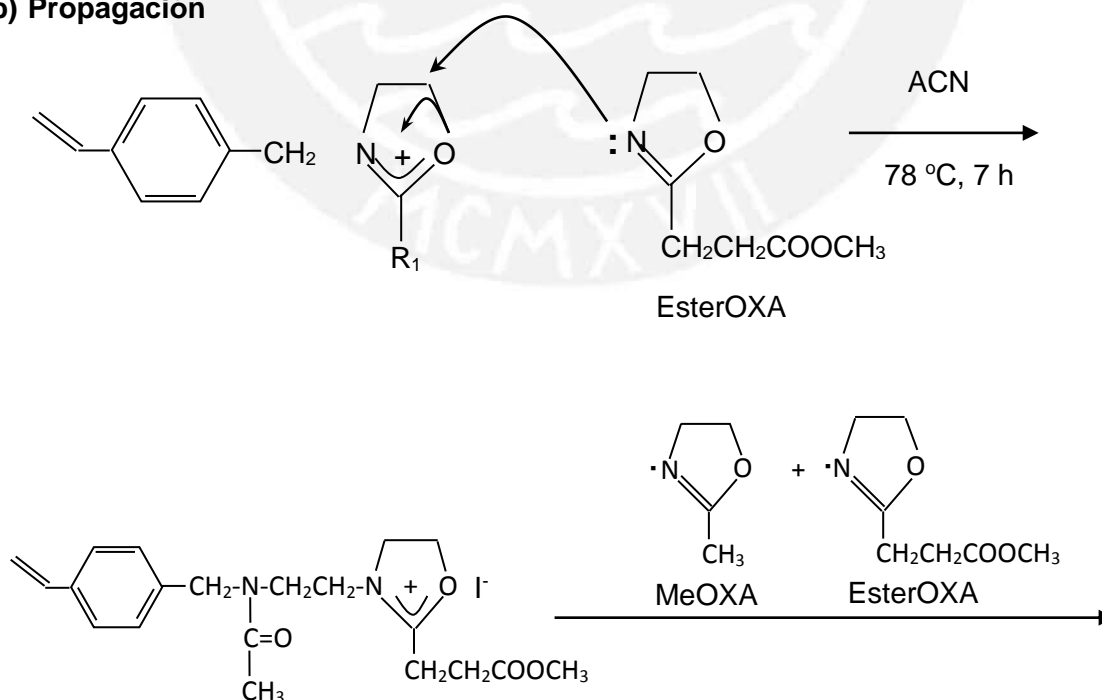
Finalizado el tiempo de polimerización, se agregó una solución metanólica de hidróxido de potasio (KOH) para terminar la reacción. Los iones hidroxilo ( $\text{OH}^-$ ) provenientes del KOH reaccionan con el catión oxazolínico y forman grupos hidroxilo ( $\text{OH}$ ) al final de las cadenas del macromonómero. Las sales fueron separadas del polímero por decantación y filtración. En el Esquema 20 se muestra el mecanismo de polimerización propuesto.

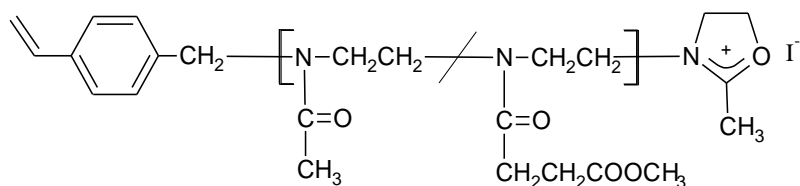
**Esquema 20:** Mecanismo de polimerización propuesto para la síntesis del macromonómero.

**a) Iniciación**

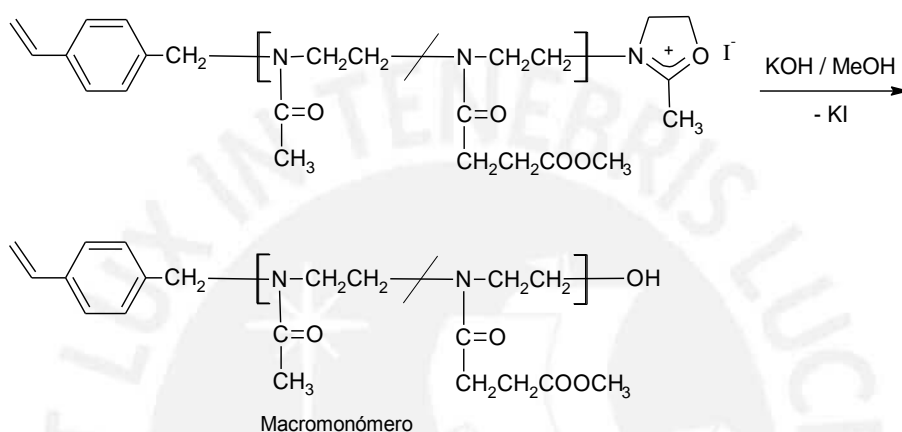


**b) Propagación**





### c) Terminación



Tres factores favorecen la polimerización, a saber: (a) la mayor nucleofilicidad de la oxazolina respecto del ión yoduro, (b) la tensión en el anillo y, finalmente (c) la gran estabilidad del grupo amida resultante de la misma. Por ello, la reacción procede vía el mecanismo iónico, reaccionando las cadenas propagantes catiónicas solo con los monómeros de 2-oxazolinas y la reacción se lleva a cabo de forma “viva”, es decir, ocurre sin reacciones de terminación o de 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 macromonomero (MM) fue caracterizado estructuralmente mediante sus espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono (Figuras 10 y 11).

Gracias al apoyo del Dr. Hrmut Komber del Instituto Leibniz de Investigaciones en Polímeros de Dresden se pudo realizar la caracterización a través de RMN. Todas las mediciones se realizaron a 25°C utilizando metanol deuterado (CD<sub>3</sub>OD), cuyos picos están en  $\delta$  (<sup>1</sup>H)= 3.31; 4.8 ppm y  $\delta$  (<sup>13</sup>C)= 49 ppm.

$^1\text{H}$ -RMN (en  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.11 ( $\text{CH}_3$ ); 2.5-2.8 ( $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3.53 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.67-3.71 ( $\text{COOCH}_3$ ); 4.66 ( $\text{Ar-CH}_2$ ); 5.21-5.3 y 5.7-5.9 ( $\text{CH}_2=$ ); 6.6-6.8 ( $\text{CH=}$ ); 7.1-7.5 ( $\text{H}_{\text{AROMÁTICOS}}$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (en  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 21.3-21.8 ( $\text{CH}_3$ ); 28.5 ( $-\text{COCH}_2$ ); 30 ( $\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ); 44-48 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 52.2 ( $\text{COOCH}_3$ ); 54.1 ( $\text{Ar-CH}_2$ ); 61 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 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 ( $\text{COOCH}_3$ ).

En la Figura 10 del espectro  $^1\text{H}$ -RMN, la señal a 3.6 ppm corresponde al metilo del grupo éster del mero EsterOXA. Posteriormente, la señal del metil del grupo éster de la EsterOXA deberá desaparecer al realizar la hidrólisis de los grupos éster y formar los grupos ácido carboxílico.

La presencia en los espectros RMN de las señales correspondientes a los diferentes tipos de protones y carbonos de la estructura teórica del macromonomero, confirman que ocurrió la formación del copolímero a partir de los monómeros MeOXA y EsterOXA.

Del análisis cuantitativo del espectro  $^1\text{H}$ -RMN se determinó el porcentaje de EsterOXA y MeOXA en los macromonomeros. 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 EsterOXA, la señal del metilo  $\text{CH}_3\text{CO}$  (**g**, 2.11 ppm) del MeOXA y los protones  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$  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 EsterOXA fue de 25% en el macromonomero MM, valor que es cercano al valor teórico de 25% (Tabla 5 y ANEXO III).



Figura 10: Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del macromonómero MM a 25°C en  $\text{CD}_3\text{OD}$ .

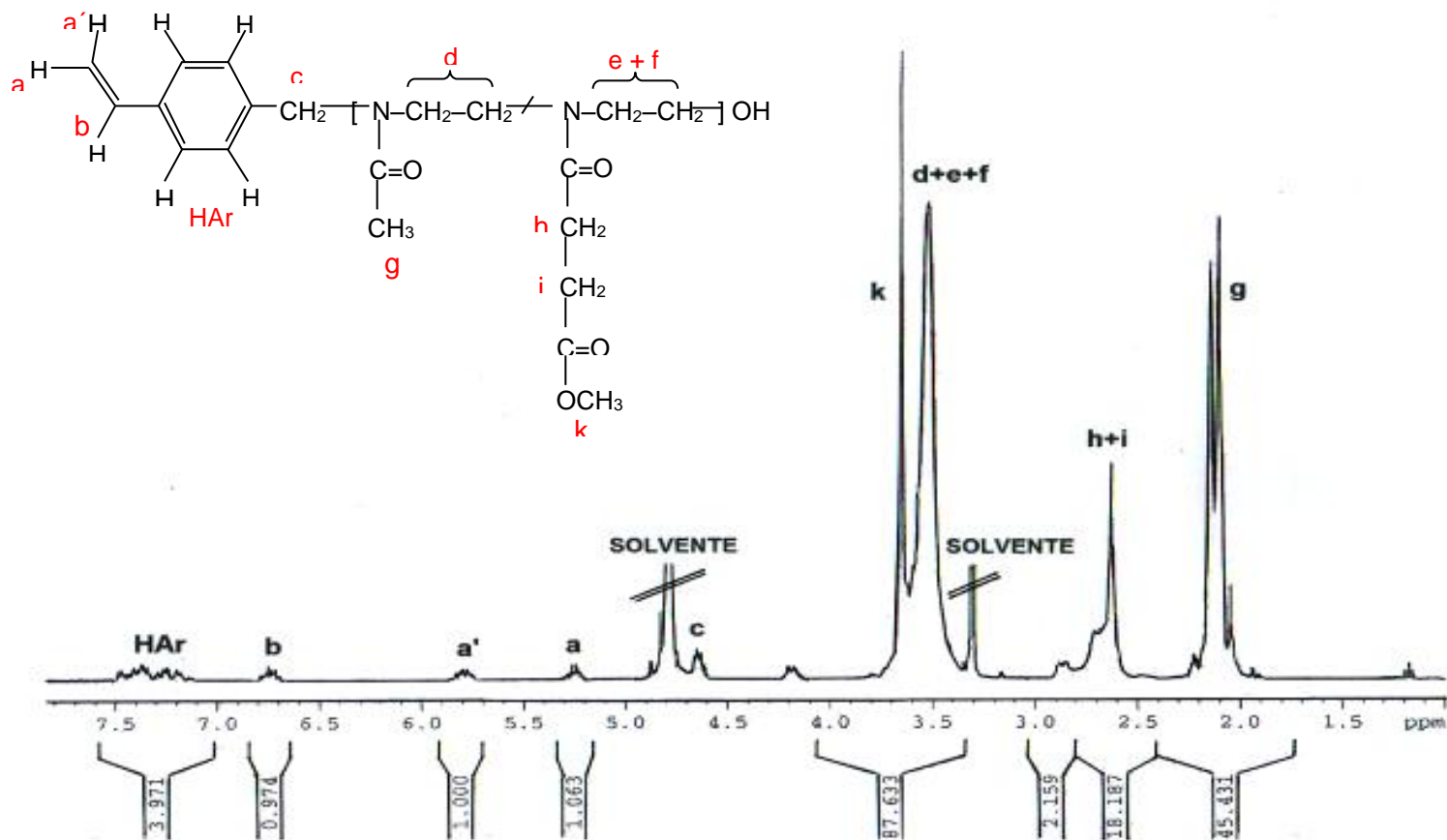
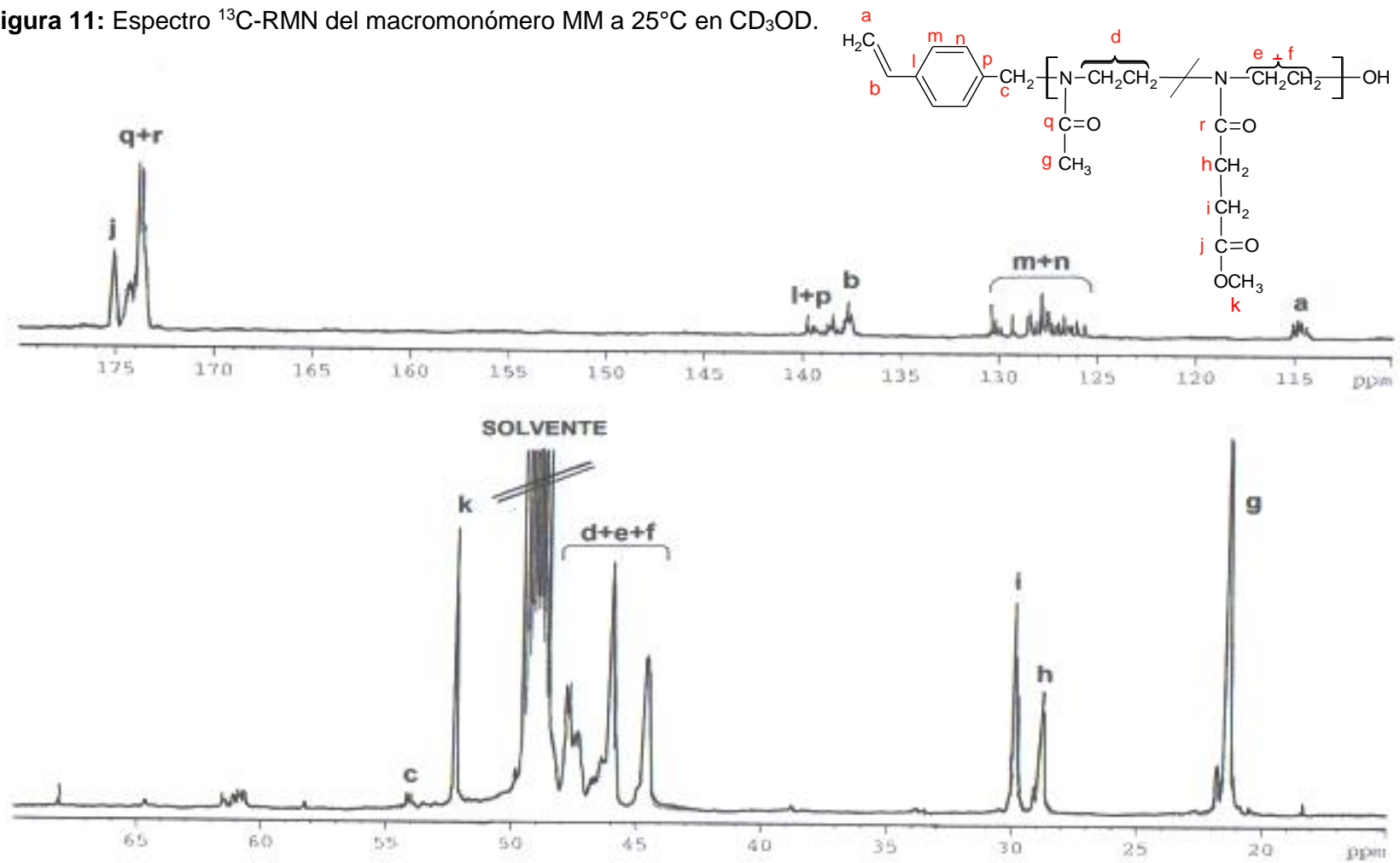


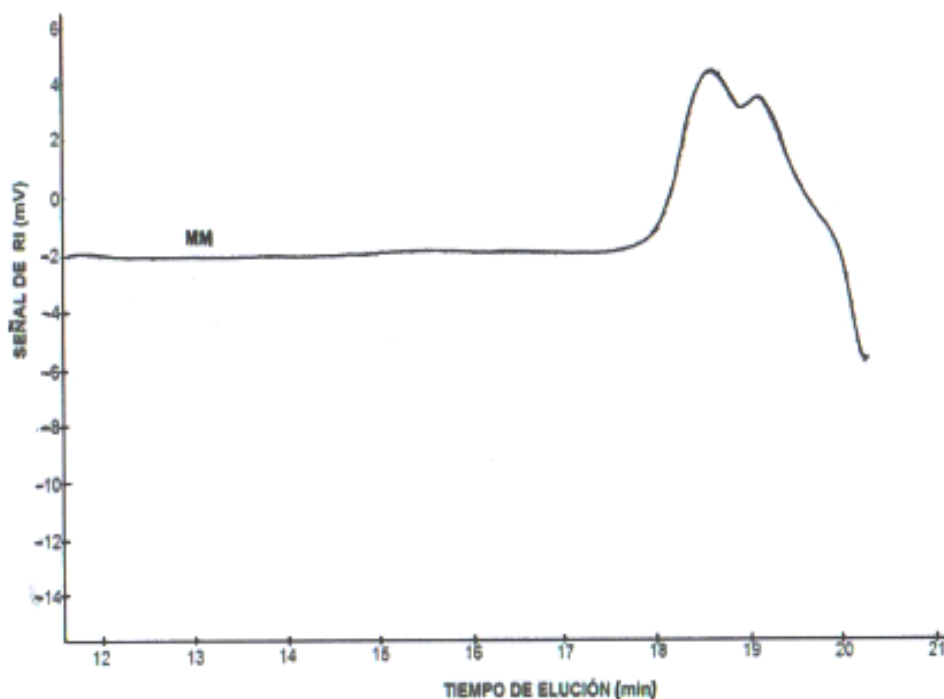
Figura 11: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN del macromonomero MM a 25°C en  $\text{CD}_3\text{OD}$ .



A partir de un análisis cuantitativo del espectro  $^1\text{H}$ -RMN también se determinó que el grado de polimerización experimental fue de 20 unidades monoméricas para el macromonomero MM, resultado que concuerda con el valor teórico esperado. Esto confirma que en la polimerización no hubo reacciones secundarias de transferencia de cadena o de terminación, es decir, la polimerización se realizó en forma “viva” y sin la polimerización prematura de los macromonomeros.

El análisis de cromatografía de permeación en gel (GPC) para el macromonomero MM fue realizado también en el Instituto Leibniz de Investigaciones en Polímeros. 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 relativamente cercano al peso molecular teórico (2256 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.

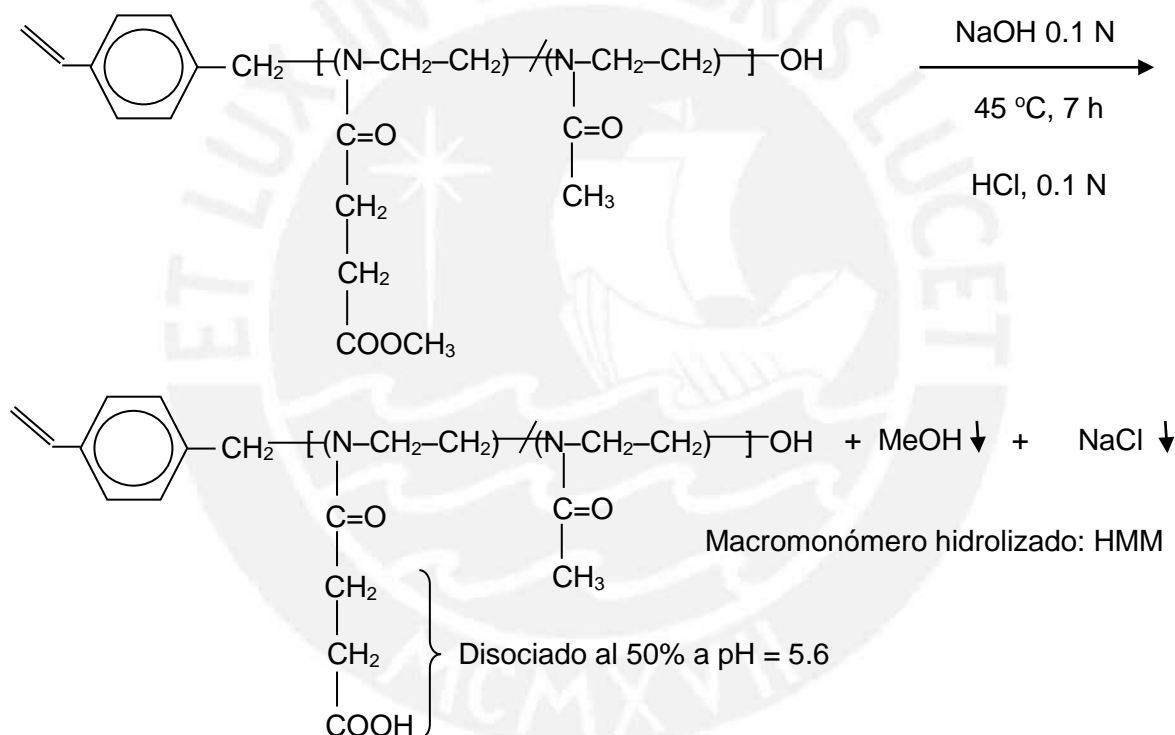
**Figura 12:** Cromatograma de permeación en gel (GPC) del macromonomero (MM).



### 3.4. Hidrólisis del Macromonomero.

La hidrólisis de los grupos éster del macromonomero fue llevada en medio básico diluido y a temperatura relativamente baja para evitar así la hidrólisis de los grupos amida, las cuales hidrolizan a 100°C en 48 horas, de esta manera se logra hidrolizar selectivamente solo los grupos éster a grupos ácido carboxílico. Se obtuvo así el macromonomero conteniendo grupos ácido carboxílico dentro de su estructura (Esquema 21). Luego de la hidrólisis del macromonomero, se procedió a neutralizarlo hasta pH 5.6 aproximadamente, valor en el cual hay un porcentaje de disociación del ácido de aproximadamente 50%, según determinó H. Komber del instituto IPF mediante <sup>1</sup>H-RMN [43].

**Esquema 21:** Reacción de hidrólisis del macromonomero.



El macromonomero hidrolizado MMH, fue caracterizado estructuralmente por resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono. En las Figuras 13 y 14 se muestran los espectros <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN del macromonomero MMH. 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. Solo se produjo la hidrólisis de los grupos éster sin afectar a los grupos amida ni a los grupos vinílicos.

**Figura 13:** Espectro 1H-RMN del macromonómero hidrolizado HMM a 25°C en CD<sub>3</sub>OD rotograma de permeación en gel (GPC) del macromonómero (MM).

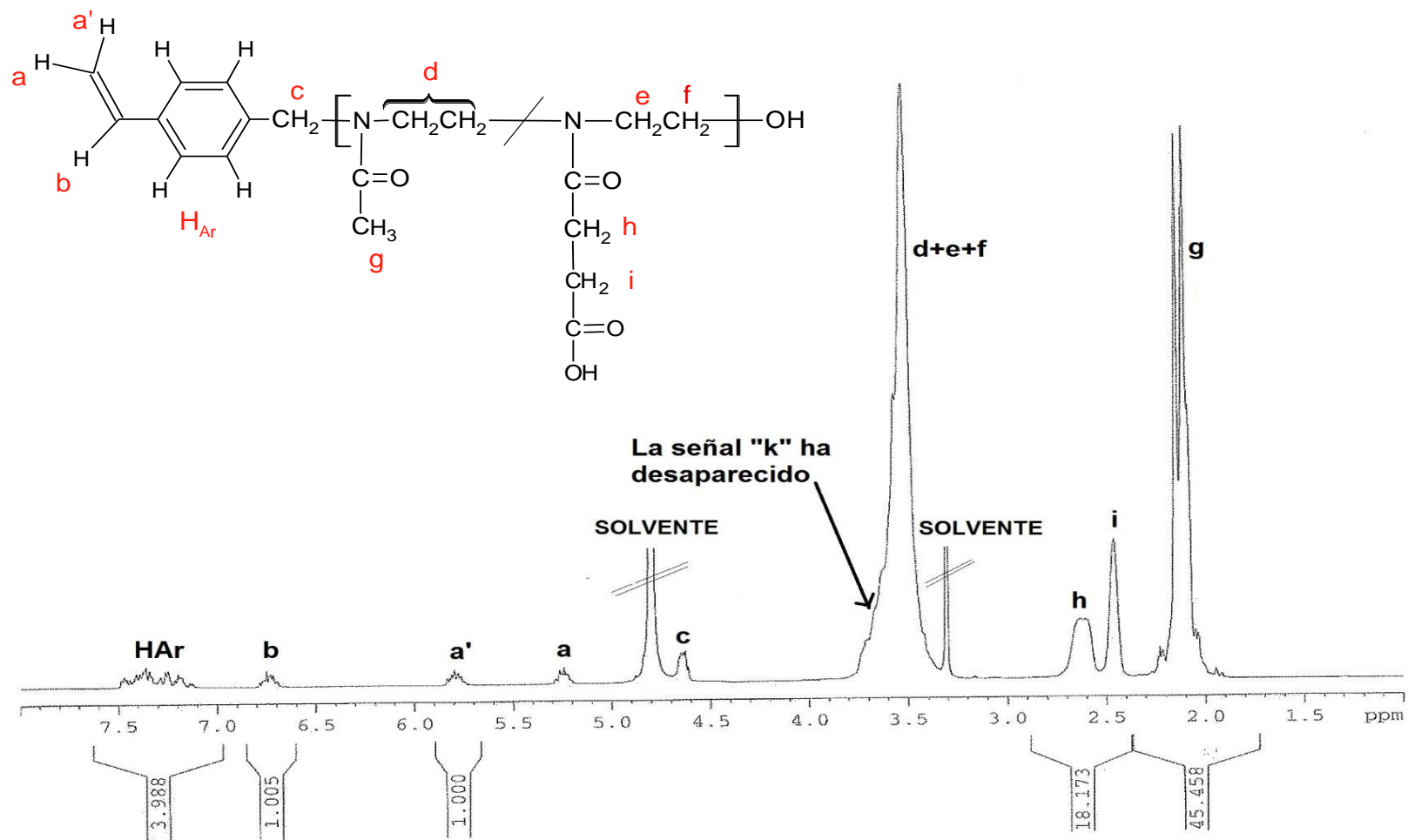
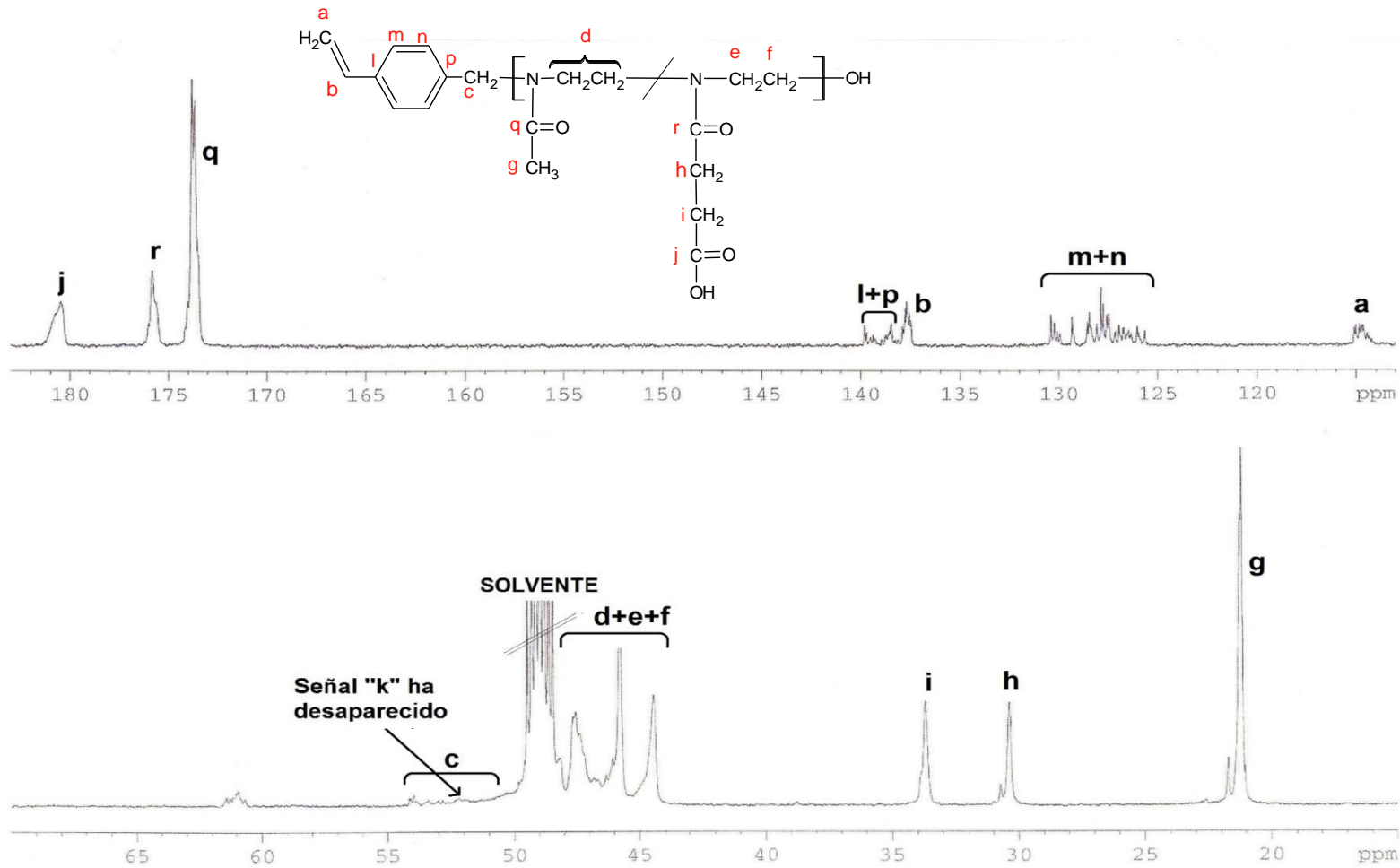


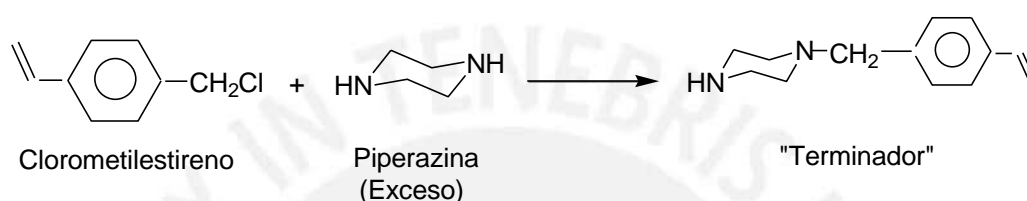
Figura 14: Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN del macromonómero hidrolizado HMM a 25°C en  $\text{CD}_3\text{OD}$ .



### 3.5. Síntesis de "Terminador"

El terminador se obtuvo a través de la reacción de condensación del clorometilestireno y la piperazina (Esquema 22). Este último compuesto fue usado en la reacción en un exceso de 15 a 1 respecto del clorometilestireno para evitar que ocurra la condensación en los dos grupos amina de la piperazina ya que es necesario preservar uno de los grupos amina para que sirva como elemento terminador de la polimerización de las oxazolinas en la síntesis del telequérico.

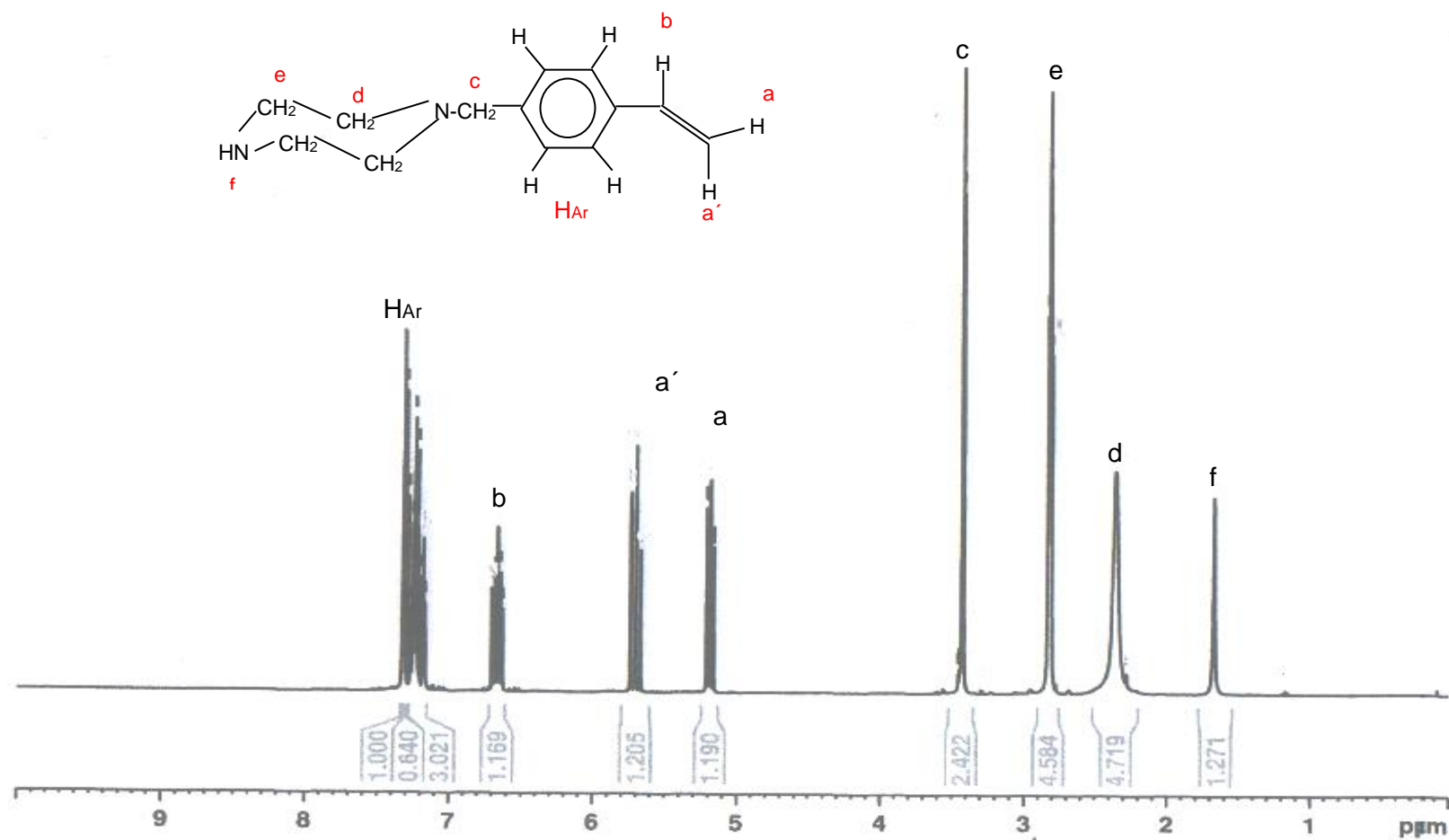
**Esquema 22:** Síntesis del "Terminador".



En la síntesis de este compuesto se obtuvo 5.7 gramos (rendimiento del 94%).

El compuesto N-(4-vinilbencil) piperazina denominado "terminador" fue caracterizado mediante su espectro de resonancia magnética nuclear (Figura 15) del infrarrojo.

Figura 15: Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del "Terminador" en cloroformo deuterado a 25°C.



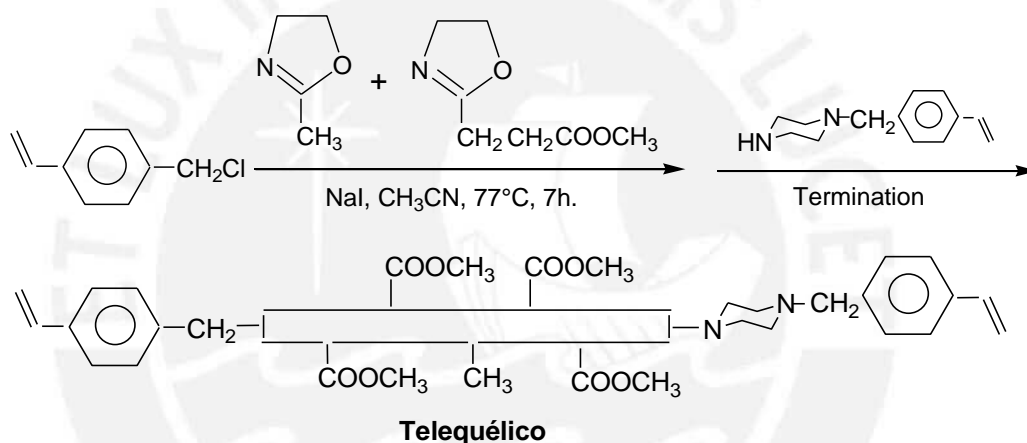


### 3.6. Síntesis de Telequérico de 2-oxazolina

La síntesis del telequérico (o bismacromonómero) de las 2-oxazolinias fue realizada mediante la aplicación simultánea del método del iniciador y del terminador. La copolimerización estadística de la metil y carboxietiloxazolina fue iniciada por el clorometilestireno en presencia del coiniador ioduro de sodio, de esta manera se introdujo el grupo vinilo al inicio del polímero. La polimerización fue finalizada mediante el terminador sintetizado y descrito en la sección anterior.

De esta manera se introdujo el último grupo vinilo en el final del polímero, obteniéndose así un telequérico o bismacromonómero de las 2-oxazolinias (Esquema 23).

**Esquema 23:** Síntesis del Telequérico (bismacromonómero) a partir de la polimerización de las 2-oxazolinias.



En la Tabla 6 se muestran las condiciones experimentales de síntesis y resultados de la misma.

**Tabla 6:** Síntesis y caracterización del telequérico.

Telequérico	CMS <sup>a</sup> (mmol)	MeOXA <sup>b</sup> (mmol)	EsterOXA <sup>c</sup> (mmol)	NaI <sup>d</sup> (mmol)	ACN <sup>e</sup> (mL)	Terminador <sup>f</sup> (mmol)	DP (RMN) <sup>g</sup>	Mn (RMN) <sup>h</sup>
TEQ-2	6.55	39.3	13.1	13.1	23	13.1	8	1143

Donde:

a: Clorometilestireno.

b: 2-Metil-2-oxazolina (MeOXA).

c: 2-Carboxietil-oxazolina (EsterOXA).

d: Ioduro de sodio.

e: Acetonitrilo (solvente).

f: Terminador (producto de la condensación del clorometilostireno y la piperazina).

g: Grado de polimerización obtenido mediante RMN (ver cálculo en el anexo).

h: Peso molecular obtenido mediante RMN.

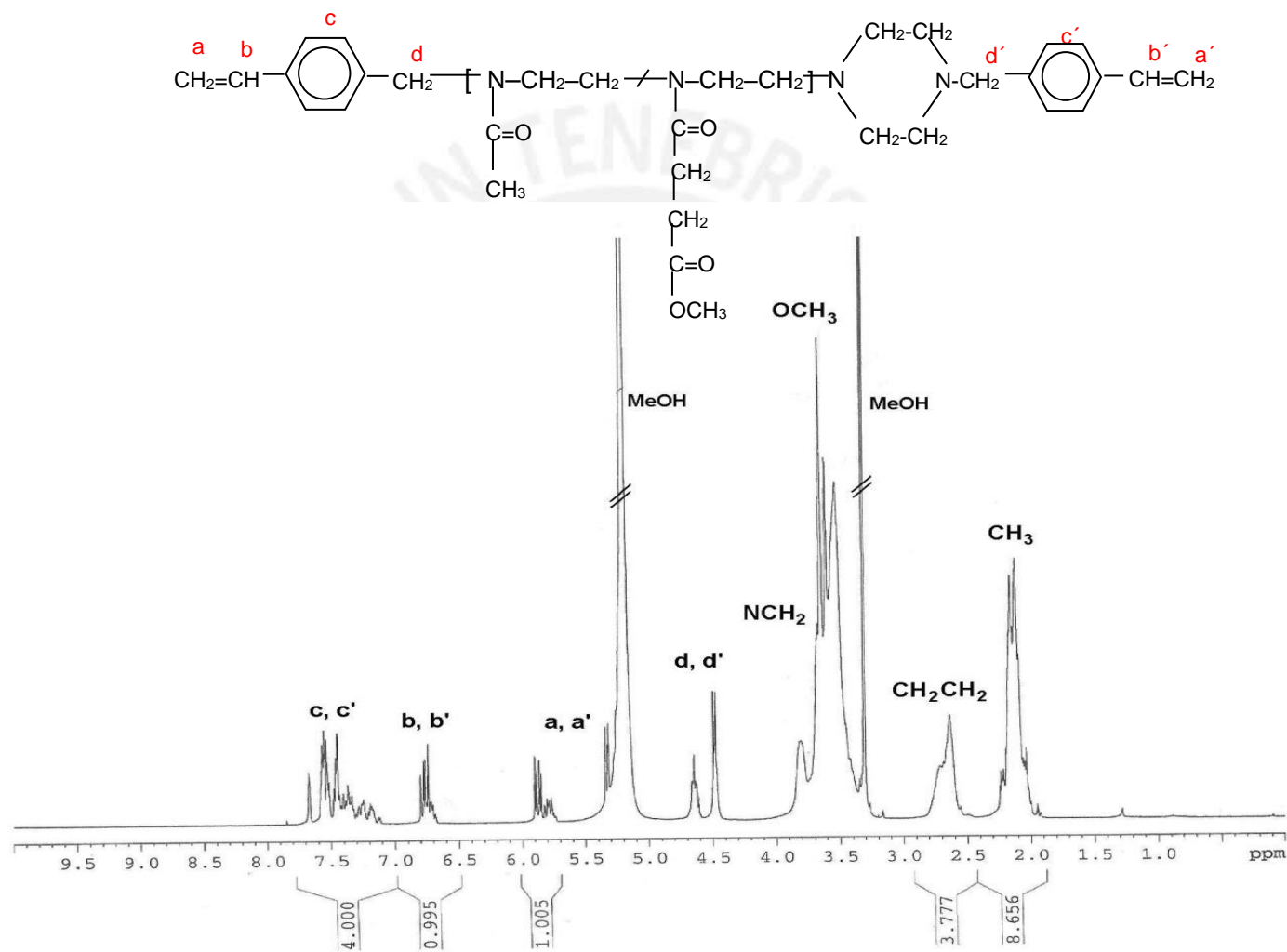
Las condiciones de reacción fueron: Temperatura: 77°C y tiempo de reacción: 7 horas.

El telequérico TELQ-2 fue obtenido con un rendimiento del 98.5% y fue caracterizado mediante resonancia magnética nuclear de protones (Figura 16).

Del análisis cuantitativo del espectro  $^1\text{H}$ -RMN del telequérico TEQ-2 (Figura 16) se deduce que el grado de polimerización fue de 8 unidades lo que concuerda con el valor teórico (planificado). El peso molecular del telequérico TEQ-2 es claramente menor al del macromonomero MM debido a su grado de polimerización.



Figura 16: Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de telequérico TELQ-2 en metanol deuterado a  $25^\circ\text{C}$ .



### 3.7. Síntesis de los hidrogeles

#### 3.7.1. Síntesis de los hidrogeles usando el macromonomero

El objetivo de sintetizar hidrogeles basados en copolímeros de NiPAAm y macromonomero de 2-oxazolina utilizando N,N'-metilenbisacrilamida (MBIS) como agente entrecruzador fue el de obtener un material sensible a la temperatura y al cambio de pH del medio. El macromonomero incorporado contiene grupos ácidos carboxílicos que pueden posteriormente ser modificados por derivatización a grupos tiol, mediante los cuales se consigue el acomplejamiento de los iones áuricos ( $\text{Au}^{+3}$ ). De este modo las nanoestructuras de oro se formaran dentro del hidrogel por reducción del  $\text{Au}^{+3}$  con citrato de sodio. Este nuevo compuesto mantiene a las nanopartículas de oro distribuidas en todo el hidrogel, el cual al contraerse acercará a las nanopartículas de oro confiriéndole al hidrogel nuevas propiedades ópticas y electrónicas.

La estrategia seguida fue sintetizar primero los hidrogeles con los grupos ácidos de los macromonomeros contenidos en su estructura y luego, en un siguiente paso, incorporar los grupos tiol al hidrogel necesarios para obtener finalmente las nanopartículas de Au.

Los hidrogeles fueron obtenidos mediante la copolimerización por radicales libres de la N-isopropilacrilamida (NiPAAm), y el macromonomero de 2-oxazolina (MM sin hidrolizar) en presencia de N,N'-metilenbisacrilamida (MBIS). 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'-tetrametiletilendiamina (TEMED) (Esquema 24). Debido a que la reacción de iniciación es muy rápida aún a temperatura ambiente, primero se mezcló NiPAAm, N,N'-metilenbisacrilamida (MBIS) y el macromonomero de 2-oxazolina 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 logró así que el iniciador APS se mezcle completamente en el reactor junto con la primera mezcla de NiPAAm y macromonomero, lo que permitió a su vez obtener un hidrogel de composición homogénea. Bajo estas condiciones de reacción, se obtuvieron hidrogeles transparentes que contenían grupos éster. La velocidad de la reacción fue rápida produciéndose hidrogeles en 10 minutos.

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

**Tabla 7:** Síntesis de hidrogeles (Datos experimentales y resultados).

Experimento	NiPAAm <sup>a</sup> (g)	NiPAAm (mmol)	MM <sup>b</sup> (g)	MM (mmol)	$\frac{\text{NiPAAm}^c}{\text{MM}}$	Peso HG obtenido (g)	R <sup>d</sup> (%)
HG0	0.50	4.42	0	0	-	0.53	99.1
HG1	0.50	4.42	0.080	0.199	22	0.61	98.7
HG2	0.50	4.42	0.040	0.099	45	0.57	97.6
HG3	0.50	4.42	0.015	0.037	119	0.54	98.5

Donde:

a: N-isopropilacrilamida (NiPAAm).

b: Macromonómero (MM de MeOXA 75 % molar y EsterOXA 25 % molar).

c: Relación molar de monómeros de NiPAAm/MM.

d: Rendimiento (%) =  $100 \cdot (\text{Peso HG obtenido} / \text{Suma (Pesos de reactantes (NiPAAm, macromonómero y N,N'-metilenbisacrilamida (MBIS))})$ .

Los siguientes reactivos fueron utilizados en las mismas cantidades en la síntesis de HG1, HG2 y HG3:

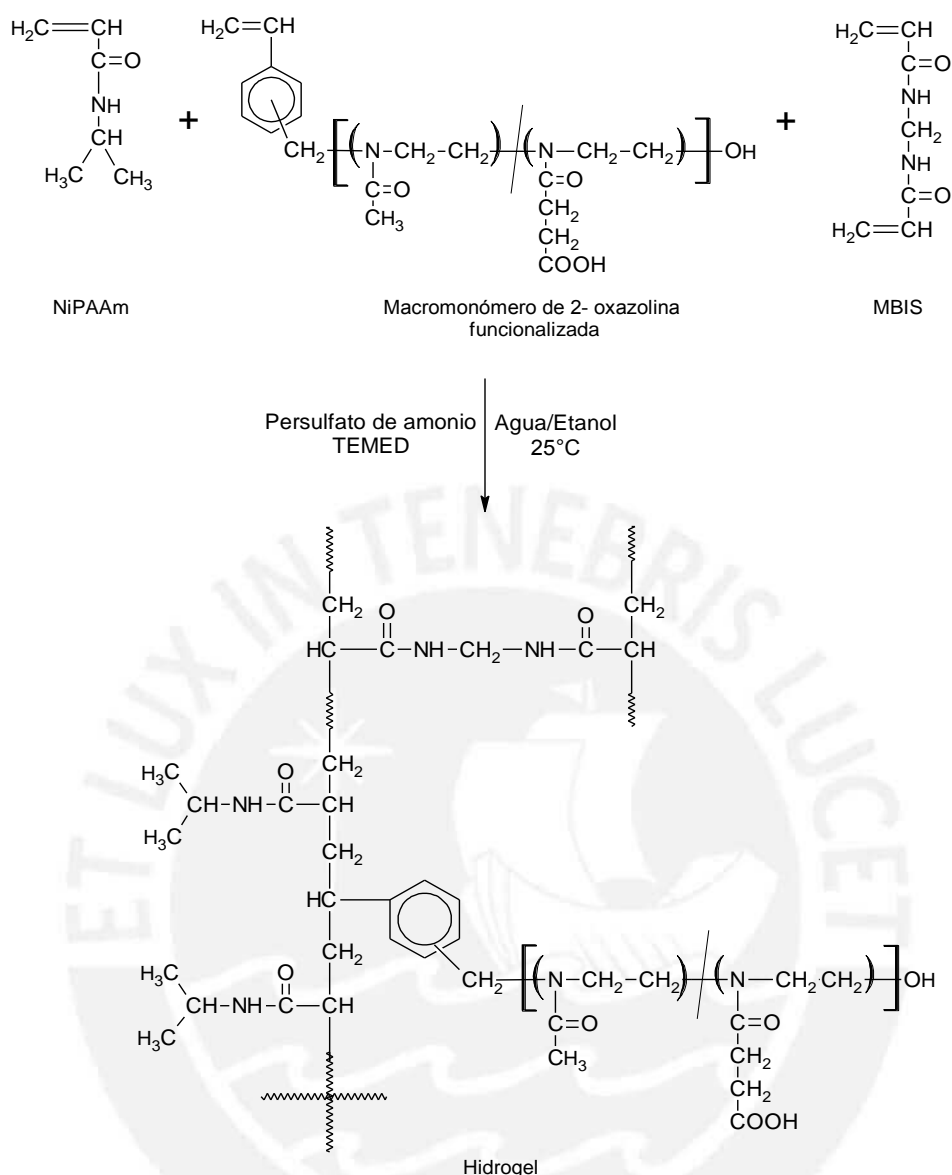
APS: Persulfato de amonio, iniciador de la síntesis, se usara 0.010 g para todos los experimentos.

TEMED: N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina, catalizador de la síntesis, se usara 0.030 g para todos los experimentos.

N,N'-metilenbisacrilamida (MBIS), entrecruzador de la síntesis, se usara 0.030 g para todos los experimentos.

Solvente para el medio de la reacción (agua), se usara 5 mL para todos los experimentos.

### Esquema 24: Síntesis de hidrogeles.



Nota: El hidrogel obtenido es sensible a la temperatura y el pH.

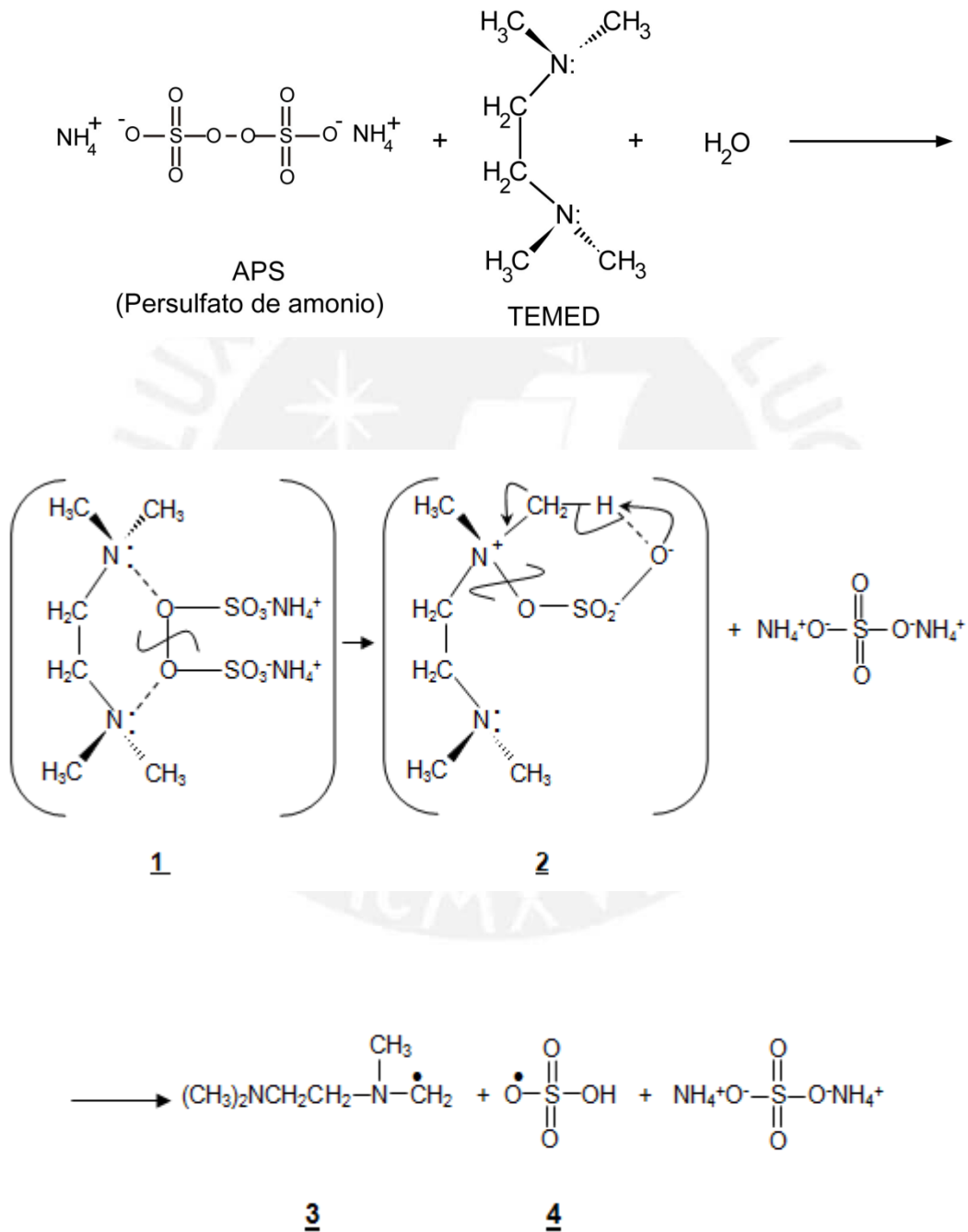
#### 3.7.1.1. Mecanismo de Polimerización

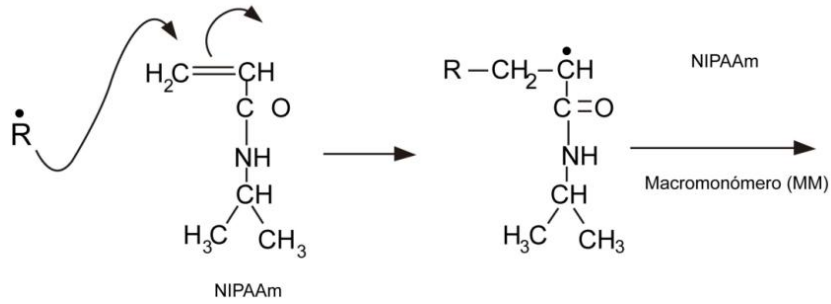
En el Esquema 25 mostramos el posible mecanismo de reacción, basado en el sistema de iniciación redox APS/TEMED soluble en agua, el cual es utilizado en la preparación de hidrogeles de acrilamida y derivados. La reacción propuesta es vía la formación de un complejo de transferencia de carga (**1**) seguida de un estado de transición cíclico (**2**), donde el átomo de hidrogeno enlazado al átomo de carbono  $\alpha$  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 [44, 45].

**Esquema 25:** Mecanismo de polimerización propuesto para la elaboración del hidrogel.

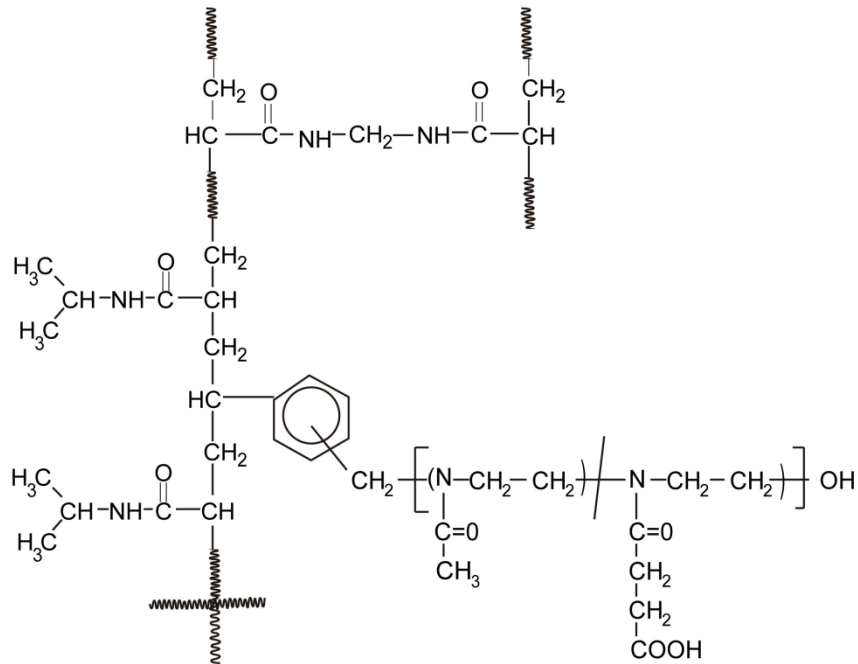
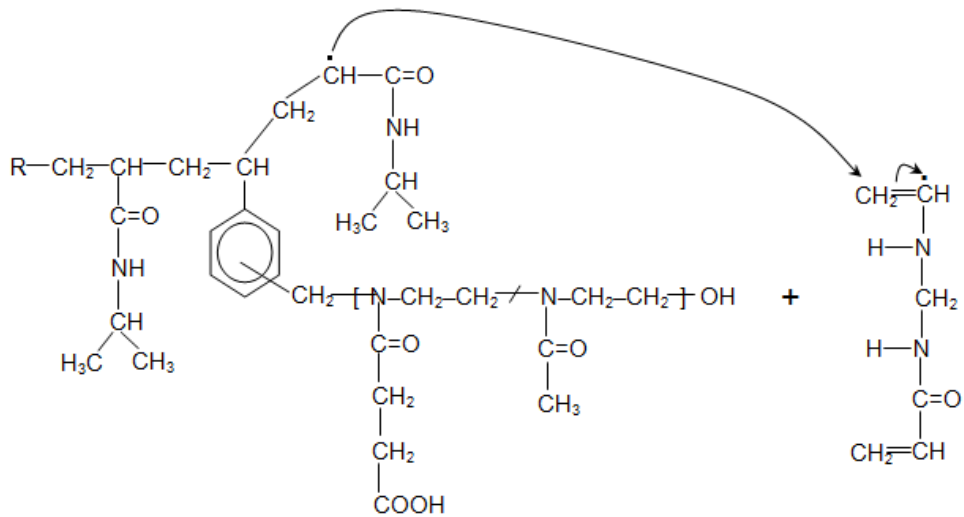
**a) Iniciación**





Donde R=3 y 4

b) **Propagación**



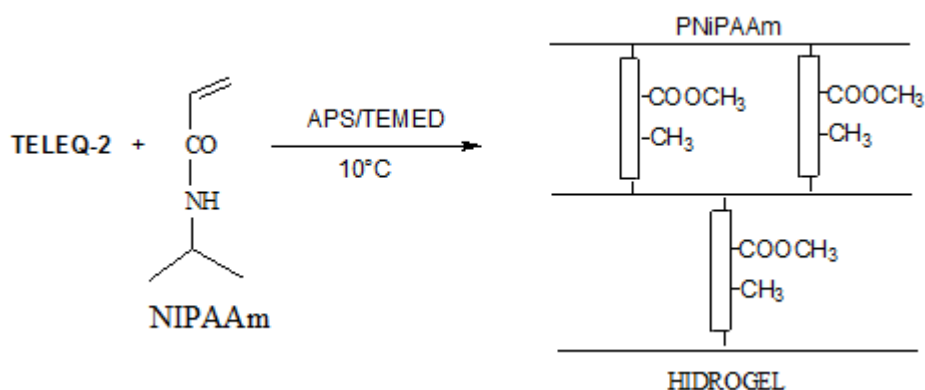


Como producto de la polimerización se obtiene un hidrogel que contiene unidades NiPAAm y macromonómeros de MeOXA y EsterOXA. Estas cadenas poliméricas estarían entrecruzadas por la N, N'-metilenbisacrilamida (MBIS) que funcionaría como agente entrecruzador. Los rendimientos obtenidos se pueden visualizar en la Tabla 7.

### 3.7.2. Síntesis del hidrogel mediante el "Telequérico"

Con el telequérico sintetizado fueron elaborados dos hidrogeles HG10 y HG11. Se copolimerizó el telequérico de 2-oxazolinas y N-isopropilacrilamida, la polimerización fue iniciada con el persulfato de amonio y TEMED como catalizador a 5°C (Esquema 26). La reacción fue rápida y ocurrió en 20 minutos.

**Esquema 26:** Síntesis del hidrogel termoconmutable a partir de N-isopropilacrilamida y telequérico de 2-oxazolona.



En la reacción de síntesis del hidrogel, el telequérico TELQ-2, debido a sus dos grupos vinílicos, actúa como un entrecruzador del sistema de polimerización y por esta razón ya no es necesario usar un entrecruzador típico como, por ejemplo, la bisacrilamida.

En la Tabla 8 se muestran las condiciones de la síntesis y los resultados obtenidos.

**Tabla 8:** Síntesis de hidrogeles basados en Telequérico.

Hidrogel	NiPAAm <sup>a</sup> (g)	TELQ-2 <sup>b</sup> (g)	APS <sup>c</sup> (g)	TEMED <sup>d</sup> (g)	Solvente <sup>e</sup> (mL)	Rend. (%)	Abs. Agua <sup>g</sup>	Abs. Agua <sup>h</sup>
HG10	0.50	0.50	0.020	0.020	4	98	7.3	13.1
HG11	0.50	0.30	0.020	0.020	4	96	7.4	11.9

Donde:

a: N-isopropilacrilamida (NiPAAm).

b: Telequérico (TELQ-2).

c: Persulfato de amonio (APS).

d: Tetraetilendiamina (TEMED)

e: Solvente (agua destilada en los dos experimentos).

f: Rendimiento de la reacción.

g: Absorción de agua expresada como: agua/gramos de hidrogel seco (con grupos éster).

h: Absorción de agua de hidrogel seco (con grupos carboxílicos).

Las condiciones de la reacción fueron: Temperatura de reacción: 5°C y tiempo de reacción: 24 horas. En 20 minutos se obtuvo ya la gelación, pero se dejó el sistema de reacción en reposo un tiempo de 24 horas antes de iniciar el lavado o purificación del hidrogel.

El rendimiento de los hidrogeles fue relativamente alto, de 98 y 96% para HG10 y HG11, respectivamente.

Luego de que los hidrogeles fueron purificados por repetidos lavados con agua destilada. Los grupos éster contenidos en ellos fueron hidrolizados. Esto fue realizado embebiendo a los hidrogeles en una solución de hidróxido de sodio 0.1 N a 35°C, durante 3 días. Los hidrogeles hidrolizados fueron identificados como HG10H y HG11H.

La absorción de agua de los hidrogeles conteniendo grupos éster fue de alrededor del 7.3%. Sin embargo, luego de la hidrólisis de los grupos éster al 100% la absorción de agua aumentó hasta 13.1 y 11.9 para los hidrogeles HG10H y HG11H respectivamente. Este aumento del grado de absorción de agua se podría explicar porque luego de la hidrólisis existen dentro del hidrogel grupos ácido carboxílicos, más polares y con mayor tendencia a formar enlaces de hidrogeno que los grupos éster, y por esto aumenta su afinidad por el agua y como consecuencia aumenta la absorción.

### **3.8. Modificación del hidrogel y obtención de nanopartículas de oro en su estructura**

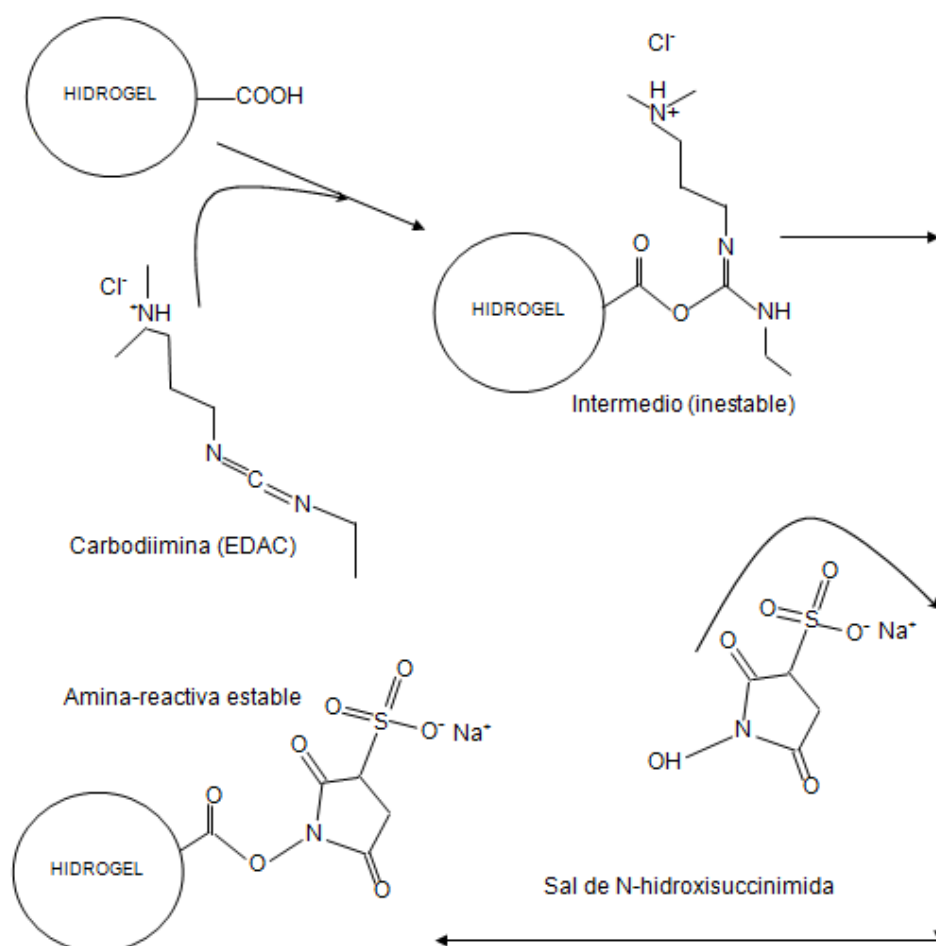
Los hidrogeles fueron parcialmente modificados en su estructura química introduciendo grupos tioles. Esto se logró haciendo reaccionar los grupos ácido carboxílicos del hidrogel con el hidrocloreuro de cisteamina. Se promovió la reacción

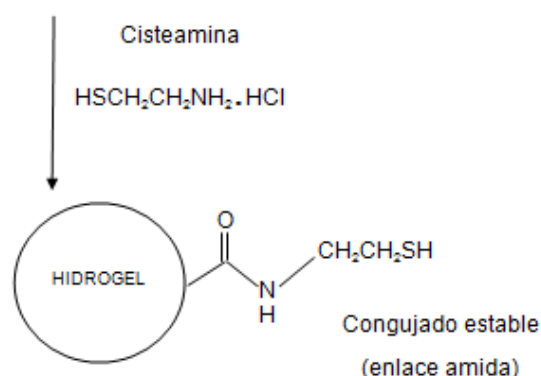
entre el ácido y la amina a baja temperatura mediante el uso de EDAC y la sal sódica de la hidroxisuccinimida (NHS-Na). Esta reacción se llevó a cabo en oscuridad y a baja temperatura para evitar las reacciones secundarias de degradación de los grupos tioles. En el Esquema 27 se presenta el esquema de síntesis usada para la incorporación de los grupos tioles a los hidrogeles.

La sal sódica de la hidroxisuccinimida (NHS-Na) se incluye a menudo en los protocolos de acoplamiento con EDAC con el objetivo de mejorar la eficiencia de la reacción creando intermedios (aminas reactivas) estables.

Los grupos tioles introducidos al hidrogel servirán para acomplejar los iones áuricos, que luego se incorporarán al hidrogel y que serán reducidos con citrato de sodio para obtener nanopartículas de oro (NPAu).

**Esquema 27:** Reacción de incorporación de los grupos tiol en los hidrogeles.





Las cantidades utilizadas de cisteamina, EDAC y NHS-Na por cada experimento se muestran en la Tabla 9 y en el ANEXO IV se muestra el detalle de los cálculos estequiométricos.

**Tabla 9:** Cantidades usadas por cada experimento para la incorporación de los grupos tiol en los hidrogeles.

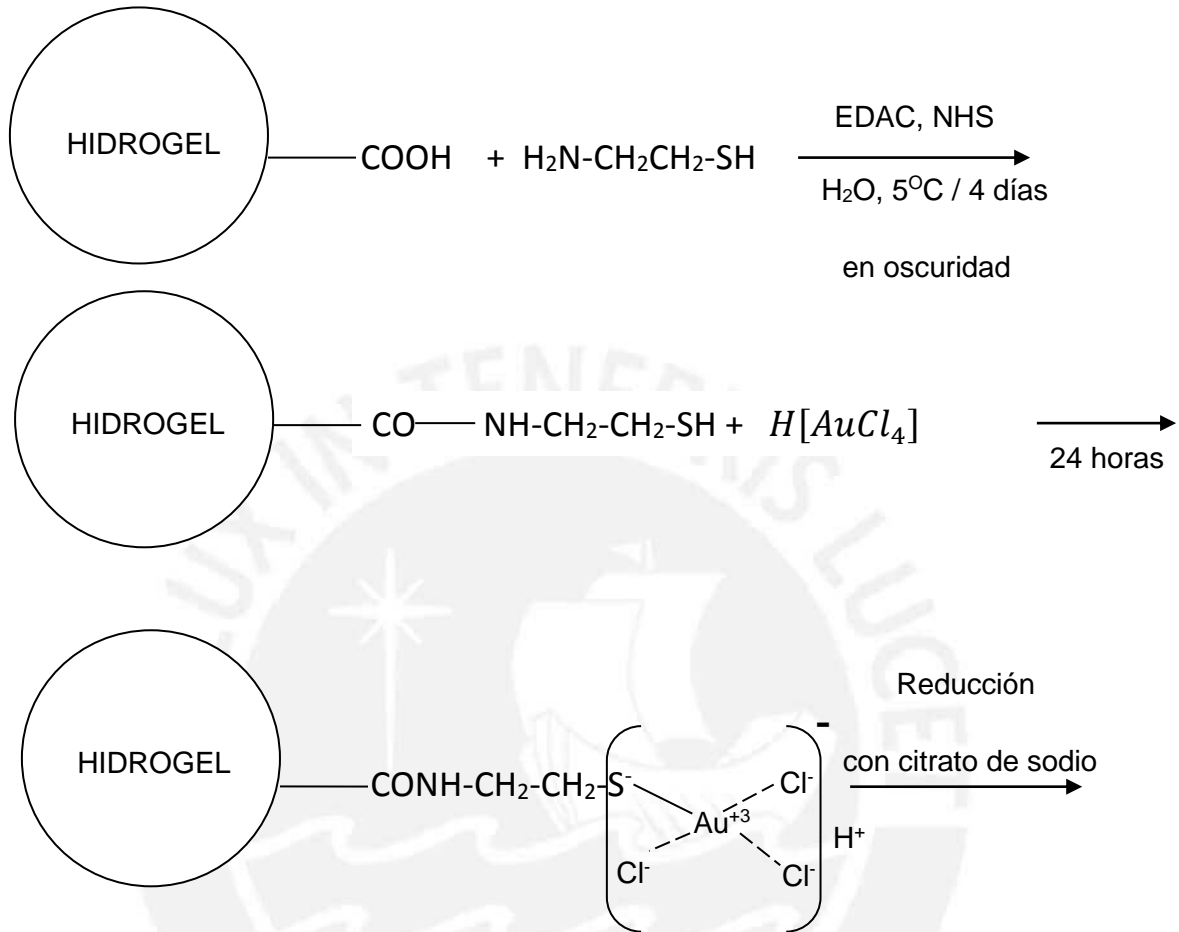
Experimento	EDAC <sup>a</sup> (g)	NHS-Na <sup>b</sup> (g)	Cisteamina <sup>c</sup> (g)
HG1	0.079	0.088	0.047
HG2	0.042	0.047	0.025
HG3	0.016	0.018	0.009
HG10H	0.526	0.600	0.312
HG11H	0.398	0.445	0.237

Donde:

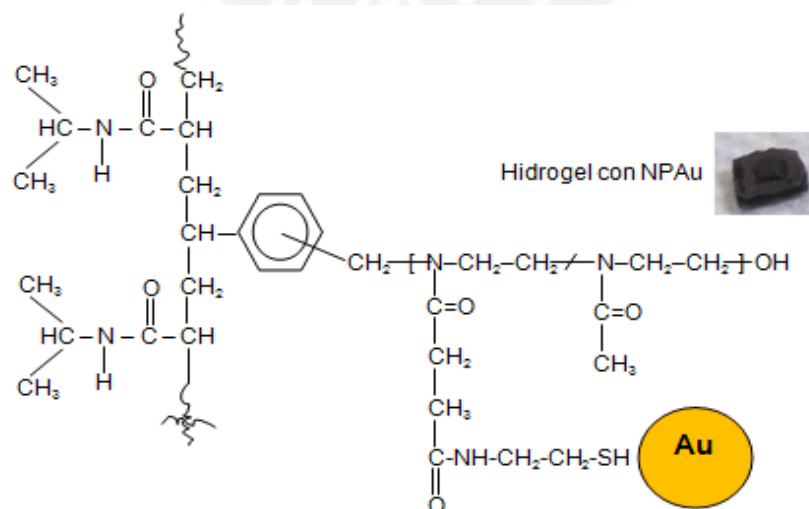
- a: 1-etil-3-(dimetilaminopropil) carbodiimina (EDAC).
- b: Sal de sodio de N-hidroxisulfosuccinimida (NHS-Na).
- c: Cisteamina ( $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ).

Los grupos tioles incorporados previamente en los hidrogeles sirvieron para acomplejar los iones áuricos, para ello los hidrogeles conteniendo estos grupos fueron colocados en una solución acuosa de ácido tetracloroaurico ( $\text{HAuCl}_4$ ), posteriormente los iones  $\text{Au}^{+3}$  fueron reducidos "in situ" con citrato de sodio. El Esquema 28 detalla los pasos a seguir para la obtención de las nanopartículas de oro (NPAu) dentro de los hidrogeles.

**Esquema 28:** Incorporación de los grupos tioles dentro del hidrogel hidrolizado, acomplejamiento con los iones áuricos y obtención de las nanopartículas de oro (NPAu) mediante reducción.



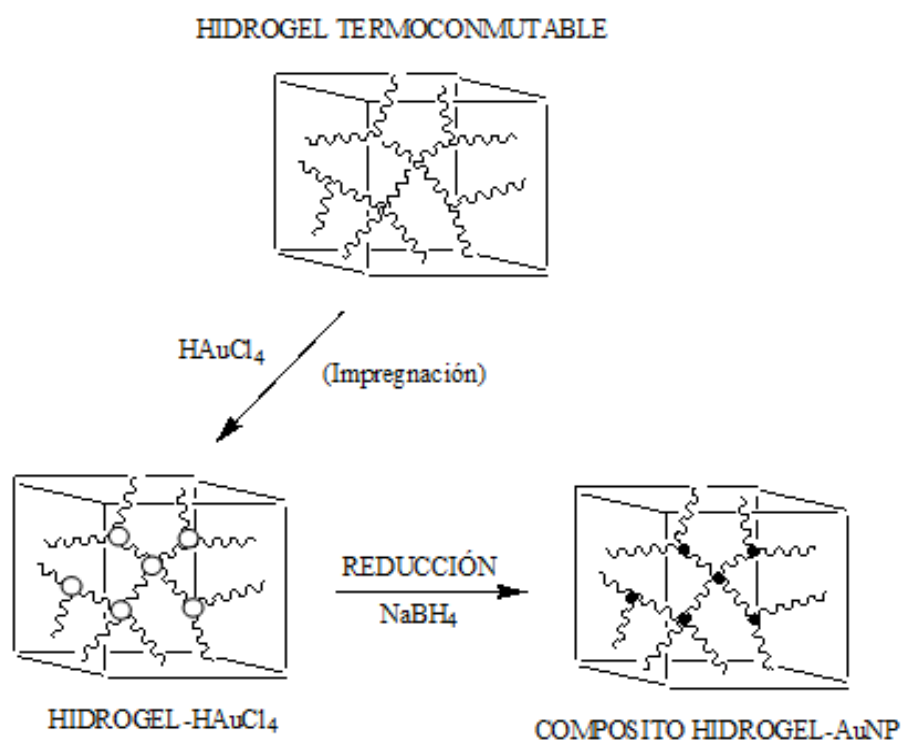
Reacción de reducción del  $Au^{+3}$  con citrato de sodio [54]:



La incorporación de las nanopartículas de oro en los hidrogeles HG10H y HG11H se realizó aplicando el mismo procedimiento utilizado para HG1, HG2 y HG3 con la variante de que la reducción se realizó con hidrobórato de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) y citrato de sodio.

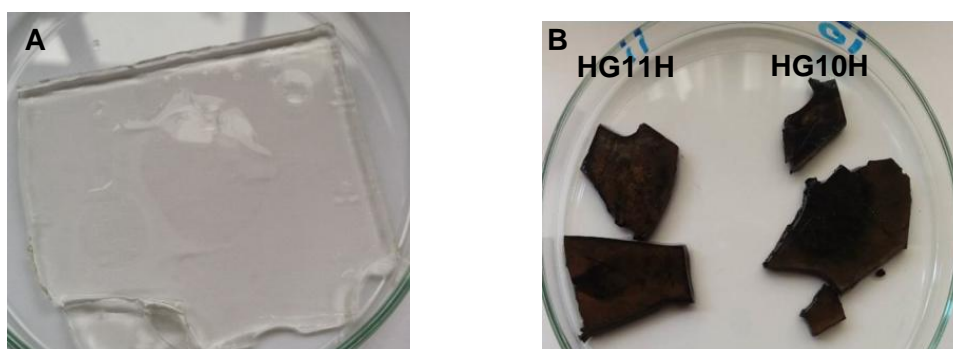
El Esquema 29 muestra el proceso de obtención de las nanopartículas de oro en los hidrogeles HG10H y HG11H.

**Esquema 29:** Obtención de nanopartículas de oro dentro de hidrogel termosensitivo basado en telequérico.



La Figura 17 A muestra la fotografía del hidrogel HG10H sin nanopartículas de oro, mientras que la 17 B muestra la obtención de los hidrogeles HG10H y HG11H con nanopartículas de oro. Hay que destacar que el hidrogel HG10H muestra un tono oscuro mas intenso debido a la mayor cantidad de nanopartículas de oro incorporadas en este hidrogel. Esto a su vez es consecuencia de la mayor cantidad de grupos tioles que pudieron ser acoplados por una mayor cantidad de grupos ácidos carboxílicos contenidos en su estructura (mayor cantidad de telequérico) en comparación con HG11, el cual presenta un tono oscuro menos intenso.

**Figura 17:** Fotografías del hidrogel basado en telequérico sin y con NPAu



### 3.9. Prueba de absorción de agua

Por medio de esta prueba se determinó la capacidad de absorción de agua para los hidrogeles hidrolizados sintetizados. En la Tabla 10 se detallan los resultados de absorción de agua de los hidrogeles y en el ANEXO V se encuentra el ejemplo del cálculo realizado para determinar la absorción de agua del hidrogel.

**Tabla 10:** Determinación de la absorción de agua para los hidrogeles hidrolizados.

Experimento	NiPAAm <sup>a</sup> (mmol)	MM <sup>b</sup> (mmol)	MBIS <sup>c</sup> (mmol)	$\frac{\text{NiPAAm}^d}{\text{MM}}$	Ws <sup>e</sup> (g)	Wh <sup>f</sup> (g)	Absorción de agua <sup>g</sup>
HG0	4.42	-	0.195	-	0.53	5.339	9.17
HG1	4.42	0.199	0.195	22.21	0.61	8.459	12.82
HG2	4.42	0.099	0.195	44.64	0.57	6.961	11.30
HG3	4.42	0.037	0.195	119.45	0.54	6.265	10.69

Donde:

HG0 es el hidrogel que no contiene macromonómero.

HG1, HG2, HG3, son los hidrogeles que contienen macromonómero (MM).

<sup>a</sup> NiPAAm: N-isopropilacrilamida

<sup>b</sup> MM: Macromonómero.

<sup>c</sup> N,N'-metilenbisacrilamida (MBIS), entrecruzador de la síntesis.

<sup>d</sup> Relación molar de monómeros NiPAAm/MM.

<sup>e</sup> Peso del HGL seco.

<sup>f</sup> Peso del HGL húmedo.

<sup>g</sup> Absorción de agua (g H<sub>2</sub>O/g HG seco) =  $\frac{(Wh - Ws)}{Ws}$

Las posibles interacciones del hidrogel con el agua ocurren mediante enlaces de hidrógeno. El agua penetra la estructura del hidrogel uniéndose a los grupos polares del PoliNiPAAm (HNC=O, amida) y del macromonómero (COOH). Además la N,N'-metilenbisacrilamida (MBIS), al ser una sustancia polar, por sus grupos amida, tiene propiedades hidrofílicas y favorece aún más la absorción de agua.

### 3.10. Prueba de sensibilidad a la temperatura

#### 3.10.1. Prueba de sensibilidad a la temperatura en hidrogeles sin nanopartículas de oro

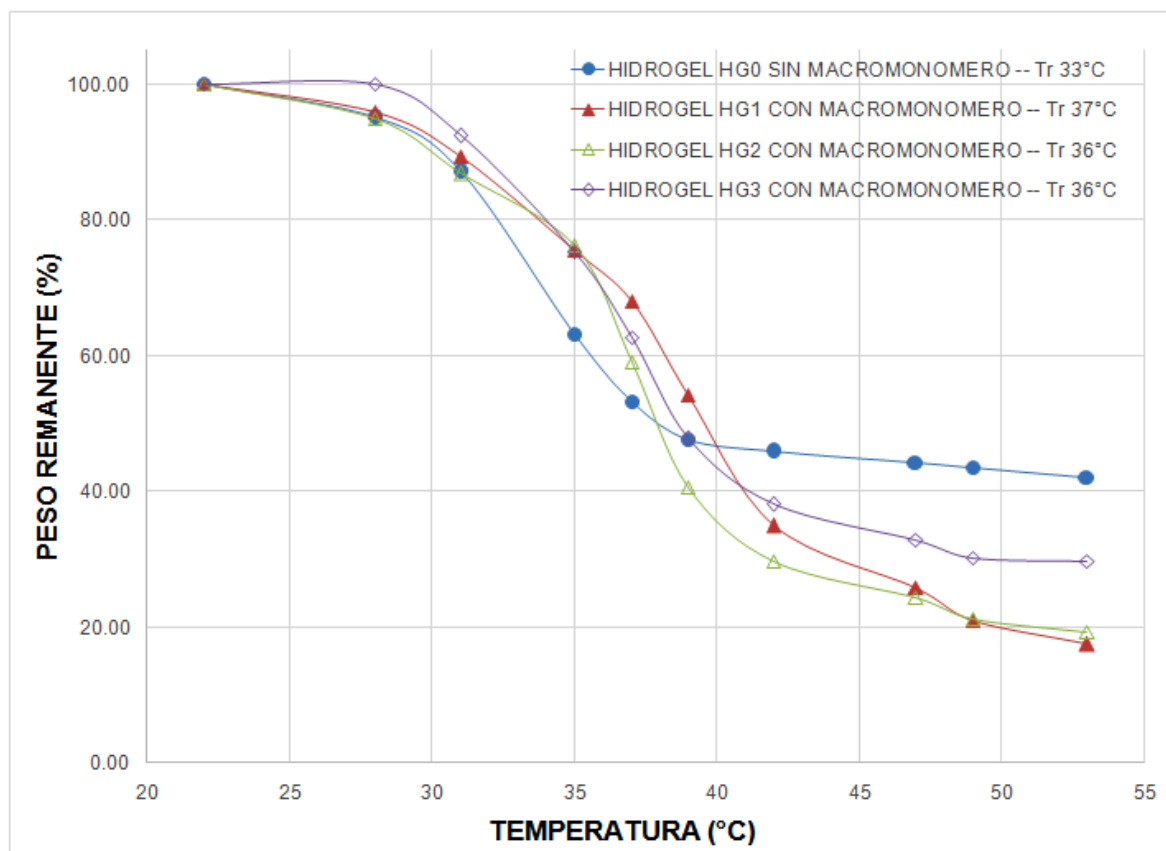
Los hidrogeles sintetizados, presentaron sensibilidad a la temperatura. Esta sensibilidad se expresó como una contracción del volumen del hidrogel saturado en agua al aumentar la temperatura. Debido a la forma irregular del hidrogel no fue posible medir su volumen, por lo que se midió el peso de dicho hidrogel ( $W_{inicial}$ ). Este peso se asume proporcional al volumen del hidrogel. Así, la disminución del peso que sufre el hidrogel, por la pérdida de una fracción del agua absorbida, al aumentar la temperatura del medio, se tomó como el equivalente a una contracción del volumen del mismo y se expresó mediante la ecuación (6).

$$\text{Peso remanente (\%)} = 100 * \frac{\text{Peso final}}{\text{Peso inicial}} \dots\dots\dots (6)$$

La Figura 18 muestra el gráfico de la temperatura versus peso remanente (%) para todos los experimentos.



**Figura 18:** Temperatura (°C) versus Peso remanente (%) de los hidrogeles sin NPAu



**Tabla 11:** Sensibilidad de los hidrogeles a la temperatura.

Experimento	MM <sup>a</sup> (mmol)	NiPAAm <sup>b</sup> MM	Contracción <sup>c</sup> (%)	T <sub>tr</sub> <sup>d</sup>
HG0	-	-	60	33
HG1	0.199	22.21	84	37
HG2	0.099	44.64	82	36
HG3	0.037	119.45	70	36

Donde:

<sup>a</sup> MM: Macromonomero. El porcentaje de EsterOXA es 25% molar.

<sup>b</sup> Relación molar de NiPAAm/MM.

<sup>c</sup> Contracción (%) =  $100 \times \frac{(\text{Peso inicial} - \text{Peso final})}{\text{Peso inicial}}$

<sup>d</sup> T<sub>tr</sub> es la temperatura de transición conformacional.

Para todos los experimentos se usaron las siguientes cantidades:

N-isopropilacrilamida (NiPAAm): 4.42 mmol.

MBIS, entrecruzador de la síntesis: 0.195 mmol.

En todos los experimentos realizados los hidrogeles (HG) tuvieron una misma cantidad de NiPAAm y MBIS, solo la cantidad de macromonomero (MM) fue variable. Una primera observación en la Tabla 11 es que a mayor cantidad de macromonomero dentro del hidrogel la contracción es mayor. Por ejemplo, el hidrogel HG1 el cual contiene la mayor cantidad de macromonomero en su estructura presentó la mayor contracción, mientras que el hidrogel HG0 que no contiene macromonomero en su estructura presentó la contracción más baja. Esto se debe a que a mayor cantidad de macromonomero (MM) contenido en el hidrogel (HG) hay una mayor cantidad de grupos COOH, lo cual aumenta su hidrofiliidad y hay una mayor cantidad de enlaces puente de hidrógeno entre los grupos polares amida del PoliNiPAAm (HNC=O, amida) y el macromonomero (-COOH). Así, al ocurrir el LCST el mayor número de enlaces de hidrógeno hará colapsar en mayor medida el hidrogel.

Por otra parte, es posible observar también que el aumento en porcentaje de contracción del hidrogel con creciente contenido del MM tiende a hacerse menos pronunciado por encima de cierta cantidad del MM; así de HG2 a HG1 el incremento es solo del 2%.

Una segunda observación se refiere al efecto del macromonomero sobre la temperatura a la cual ocurre la transición conformacional. Se observa que esta se incrementa con la incorporación del MM al PoliNiPAAm como consecuencia de un aumento en la hidrofiliidad del hidrogel por la presencia de grupos -COOH en el macromonomero. Además con el contenido de macromonomero 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 (32°C) lo que limita su aplicación.

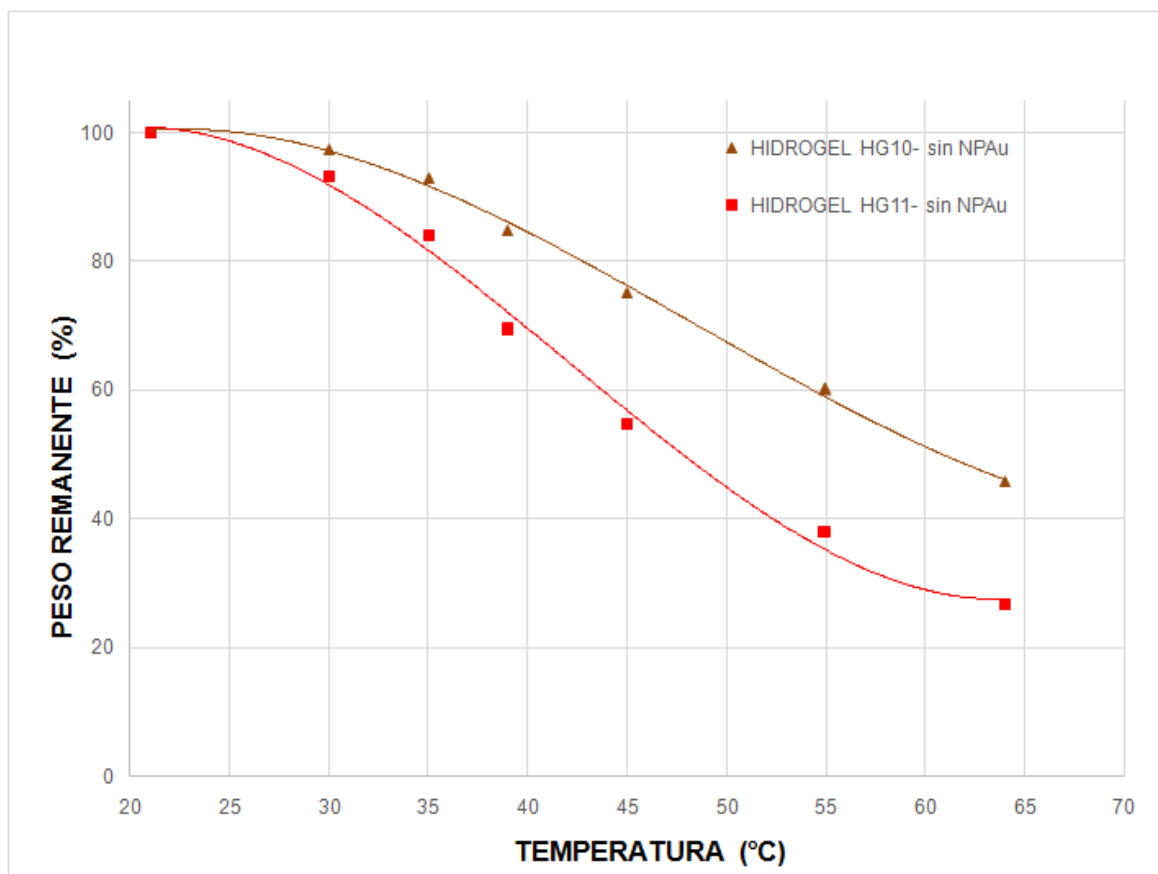
De la Figura 18 podemos observar que:

- El HG0 sin macromonomero (MM) tiende a contraerse con el aumento de la temperatura por las propiedades de termosensibilidad que poseen los segmentos de PoliNiPAAm, y el porcentaje de peso remanente es de aproximadamente 40%. Este porcentaje es mayor comparado con el porcentaje de peso remanente obtenido en los hidrogeles que contienen macromonomero (MM) en su estructura.
- El hidrogel HG1 que contiene la mayor cantidad de macromonomero en su estructura muestra el menor porcentaje de peso remanente a altas temperaturas, lo que indica que presenta la mayor contracción. Esta mayor contracción se debe a la mayor



actúa en los primeros como entrecruzador de las cadenas del PoliNiPAAm y esto no permite que los grupos HNC=O del PoliNiPAAm se encuentren fácilmente con los grupos COOH- de TEQL-2 y como consecuencia los enlaces de hidrógeno no se ven favorecidos, por ende la contracción es menor.

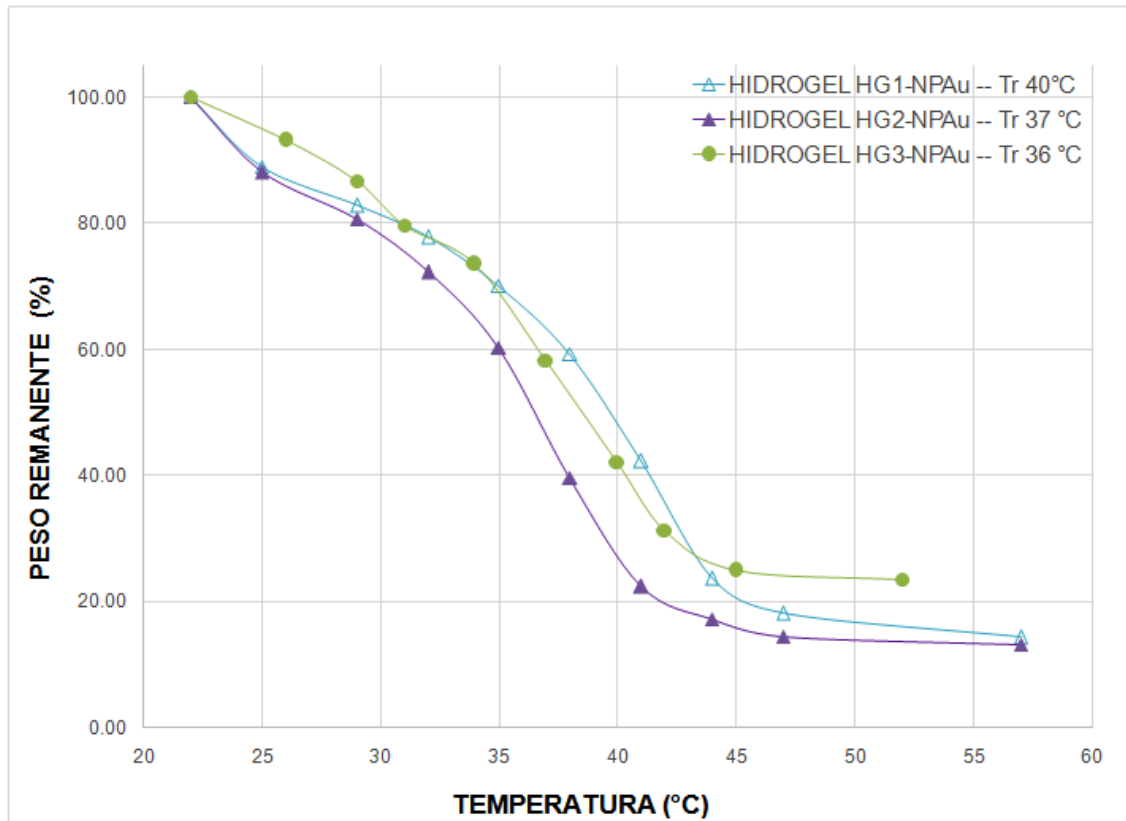
**Figura 19:** Gráfico de peso remanente vs temperatura para HG10 y HG11 sin NP-Au



### 3.10.2. Prueba de sensibilidad a la temperatura en hidrogeles con macromonómero y nanopartículas de oro.

Los hidrogeles conteniendo nanopartículas de oro (NPAu), también presentaron sensibilidad a la temperatura. Esta sensibilidad fue expresada como una contracción del volumen del hidrogel al aumentar la temperatura. Debido a que no fue posible medir el volumen del hidrogel, por la forma geométrica irregular del mismo, se midió el peso de dicho hidrogel ( $W_{inicial}$ ), el cual se asumió fue proporcional al volumen del hidrogel. Así, la disminución de peso que sufre el hidrogel por la pérdida del agua absorbida al aumentar la temperatura del medio ( $W_{final}$ ), se asumió como el equivalente a una contracción del volumen del mismo.

**Figura 20:** Temperatura (°C) versus Peso remanente (%) de los hidrogeles con NPAu.



En la Figura 20 se muestra el porcentaje de contracción y la temperatura de transición para los hidrogeles conteniendo nanopartículas de oro. En el ANEXO VI se muestra un ejemplo de cálculo para determinar el peso remanente y la contracción.

**Tabla 12:** Sensibilidad a la temperatura de los hidrogeles con NPAu.

Experimento	NiPAAm <sup>a</sup> (mmol)	MM <sup>b</sup> (mmol)	MBIS <sup>c</sup> (mmol)	$\frac{\text{NiPAAm}^d}{\text{MM}}$	Contracción <sup>e</sup> (%)	T <sub>tr</sub> <sup>f</sup>
HG1-Au	4.42	0.199	0.195	22.21	86	40
HG2-Au	4.42	0.099	0.195	44.64	87	37
HG3-Au	4.42	0.037	0.195	119.45	76	36

Donde:

<sup>a</sup> NiPAAm: N-isopropilacrilamida

<sup>b</sup> MM: Macromonómero. El porcentaje de Ester-OXA es 25% molar.

<sup>c</sup> MBIS, entrecruzador de la síntesis.

<sup>d</sup> Relación molar de NiPAAm/MM.

$$^e \text{ Contracción (\%)} = 100 * \frac{(\text{Peso inicial} - \text{Peso final})}{\text{Peso inicial}}$$

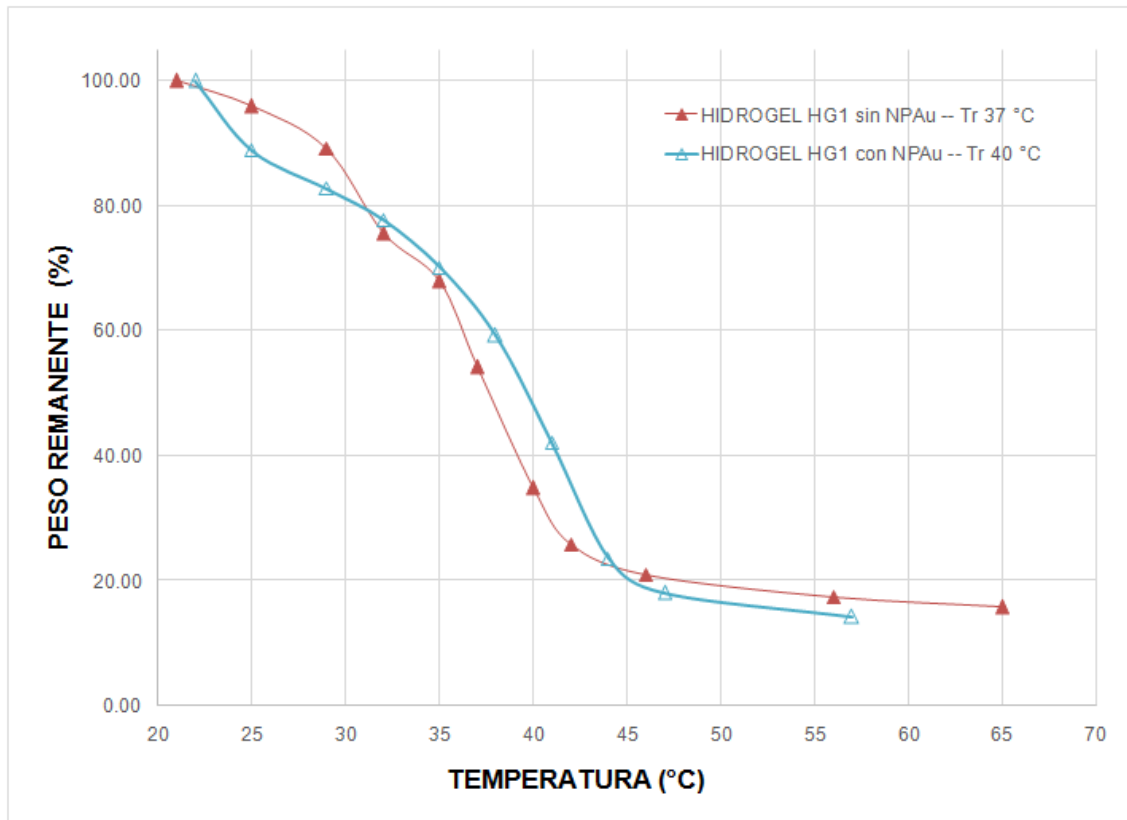
<sup>f</sup> T<sub>tr</sub> es la temperatura de transición conformacional

De la figura 20 podemos observar que:

- El hidrogel HG1-NPAu, el cual presenta el mayor contenido de MM y nanopartículas de oro en su estructura tiene el mayor nivel de contracción comparado con los hidrogeles HG2-NPAu y HG3-NPAu, A pesar que el HG2 con NPAu contiene la mitad de macromonomero comparado con el hidrogel HG1 con NPAu, este posee el mismo nivel de contracción que HG1 con NPAu con lo que podríamos deducir que la cantidad de macromonomero (MM) óptima estaría en HG2 con NPAu. La contracción determinada en el hidrogel HG1-NPAu se debe al mayor contenido de enlaces puente de hidrogeno entre los grupos polares ácido carboxílico (-COOH) del macromonomero y grupos amida (NC=O) del PoliNiPAAm, debido a la mayor cantidad de macromonomero contenido en su estructura.

Si comparamos los resultados de la Tabla 11 con la Tabla 12 podemos ver que en general la contracción de todos los hidrogeles que contienen nanopartículas de oro en su estructura es mayor comparada con la contracción de sus hidrogeles homólogos sin oro, esto podría deberse a que las nanopartículas de oro ayudarían a que las cadenas de PoliNiPAAm se compacten más cuando ocurre la transición.

**Figura 21:** Temperatura (°C) versus Peso remanente (%) de los hidrogeles HG1 con y sin NPAu.



De la Figura 21 podemos observar que:

-El hidrogel HG1-NPAu (con mayor contenido de MM y partículas de Au en su estructura) presenta un mayor nivel de contracción comparado con el hidrogel homólogo HG1 sin nanopartículas de oro, este efecto se puede deber a que las nanopartículas de oro ayudarían a que las cadenas de PoliNiPAAm se acerquen más haciendo que el hidrogel se contraiga en una mayor proporción. También podemos ver que la temperatura de transición del hidrogel HG1 con NPAu (40 °C) es mayor comparada con la temperatura de transición del hidrogel HG1 sin oro (37 °C). Algo similar ocurre con HG2-NPAu y HG3-NPAu en las figuras 41 y 42 del ANEXO IX.

### 3.10.3. Prueba de sensibilidad a la temperatura en hidrogeles con telequímico y nanopartículas de oro.

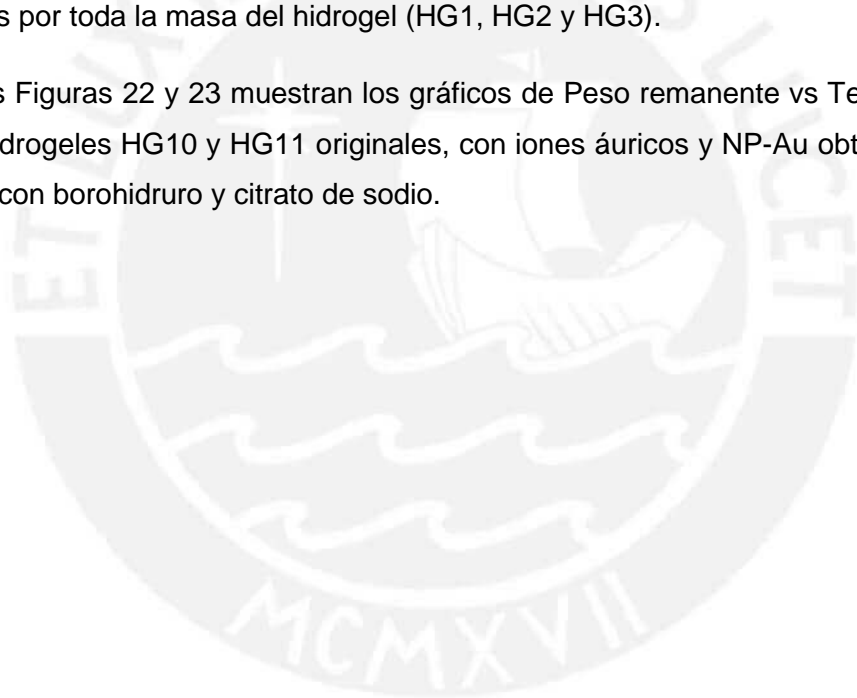
Se realizaron pruebas de sensibilidad de los hidrogeles modificados de partida, conteniendo iones áuricos y nanopartículas de oro (reducidos con borohidruro y citrato de sodio). De las Figuras 43 y 44 podemos hacer los siguientes comentarios:

Los hidrogeles conteniendo iones áuricos muestran una mayor sensibilidad a la temperatura que los hidrogeles sin estos iones. Tal vez se puede explicar este hecho

porque los iones áuricos, en función de su carga eléctrica, pueden formar interacciones con varias cadenas o segmentos poliméricos polares y al ocurrir el colapso de los segmentos de PoliNiPAAm (en la temperatura de transición conformacional) los iones áuricos entonces ayudarían al colapso más eficiente de toda la masa del hidrogel.

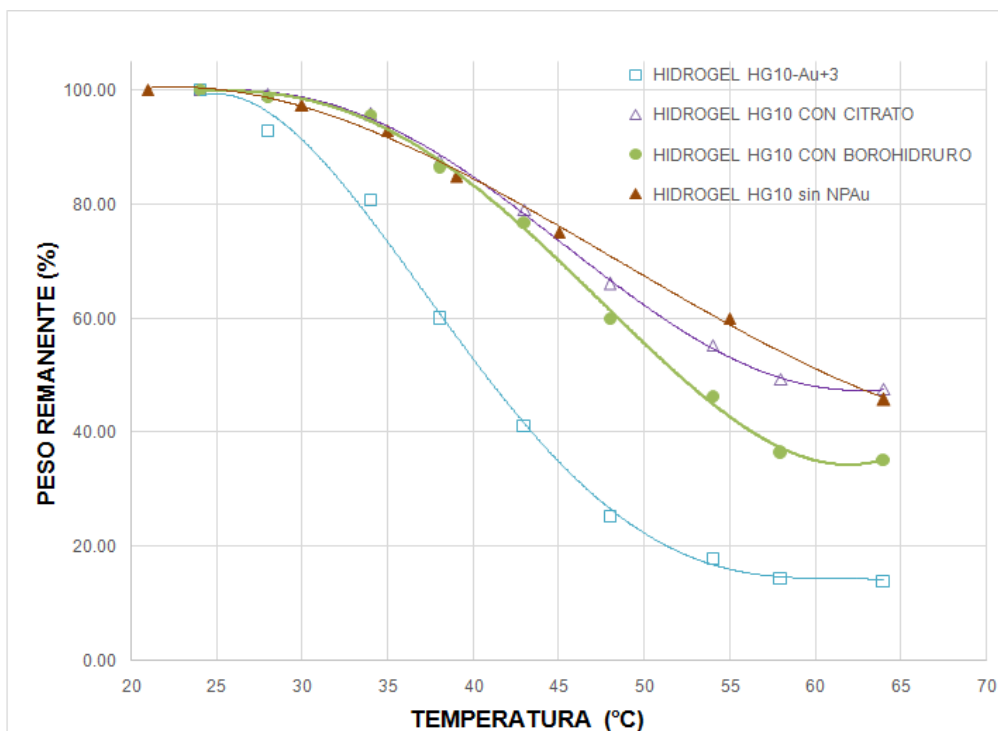
Los hidrogeles conteniendo nanopartículas de oro, obtenidas sea por el método del borohidruro o por el método del citrato de sodio, muestran una menor sensibilidad a la temperatura que los hidrogeles con ion  $\text{Au}^{+3}$ . Tienen mayor temperatura de transición y además el fenómeno es de menor intensidad y la contracción del volumen es menor que en el caso del hidrogel original (HG10H y HG11H). Esto se podría explicar porque las nanopartículas de oro estarían localizadas solo en las unidades de entrecruzador (telequérico) y no podrían ejercer el efecto (de ayudar en el colapso del hidrogel, haciéndolo más rápido e intenso) lo que si se observó cuando éstas están distribuidas por toda la masa del hidrogel (HG1, HG2 y HG3).

Las Figuras 22 y 23 muestran los gráficos de Peso remanente vs Temperatura para los hidrogeles HG10 y HG11 originales, con iones áuricos y NP-Au obtenidos por reducción con borohidruro y citrato de sodio.

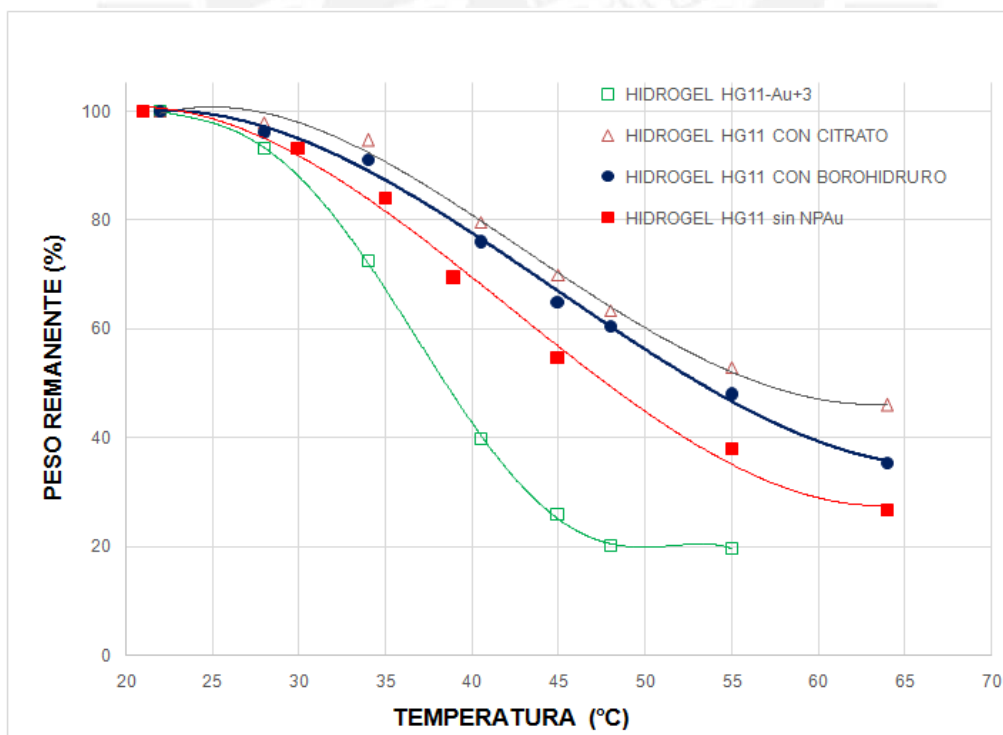




**Figura 22:** Gráfico de peso remanente vs temperatura para: HG10H-Au<sup>+3</sup>, HG10H-NPAu (reducción con BH<sub>3</sub>), HG10H-NPAu (reducción con citrato de sodio), y HG10H original.

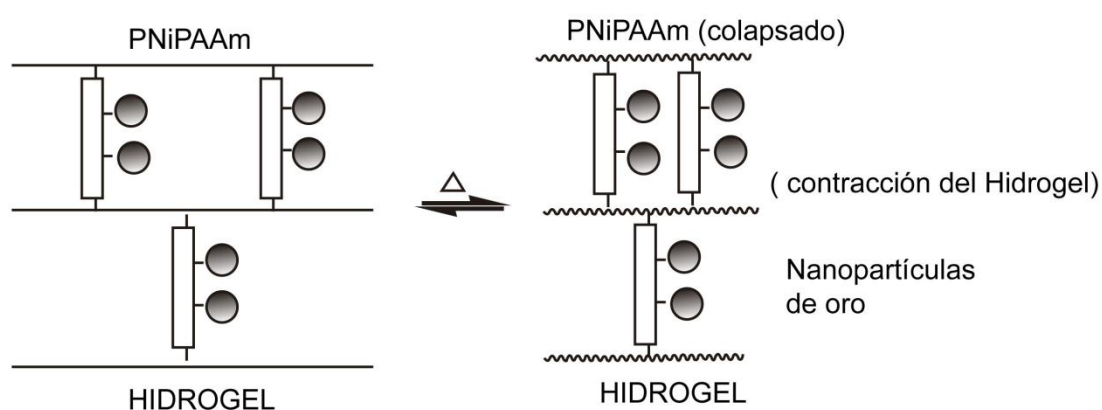


**Figura 23:** Gráfico de peso remanente vs temperatura para: HG11H-Au<sup>+3</sup>, HG11H-NPAu (reducción con BH<sub>3</sub>), HG11H-NPAu (reducción con citrato de sodio), y HG11H original.



Veremos que el objetivo principal de obtener un hidrogel conteniendo nanopartículas de oro y que pueda contraerse y expandirse se ha cumplido. La variación del volumen del hidrogel podría variar las propiedades de las nanopartículas de oro (Esquema 31). Este aspecto deberá ser investigado en profundidad posteriormente.

**Esquema 31:** Variación de las propiedades de las nanopartículas de oro mediante la contracción y expansión del hidrogel.

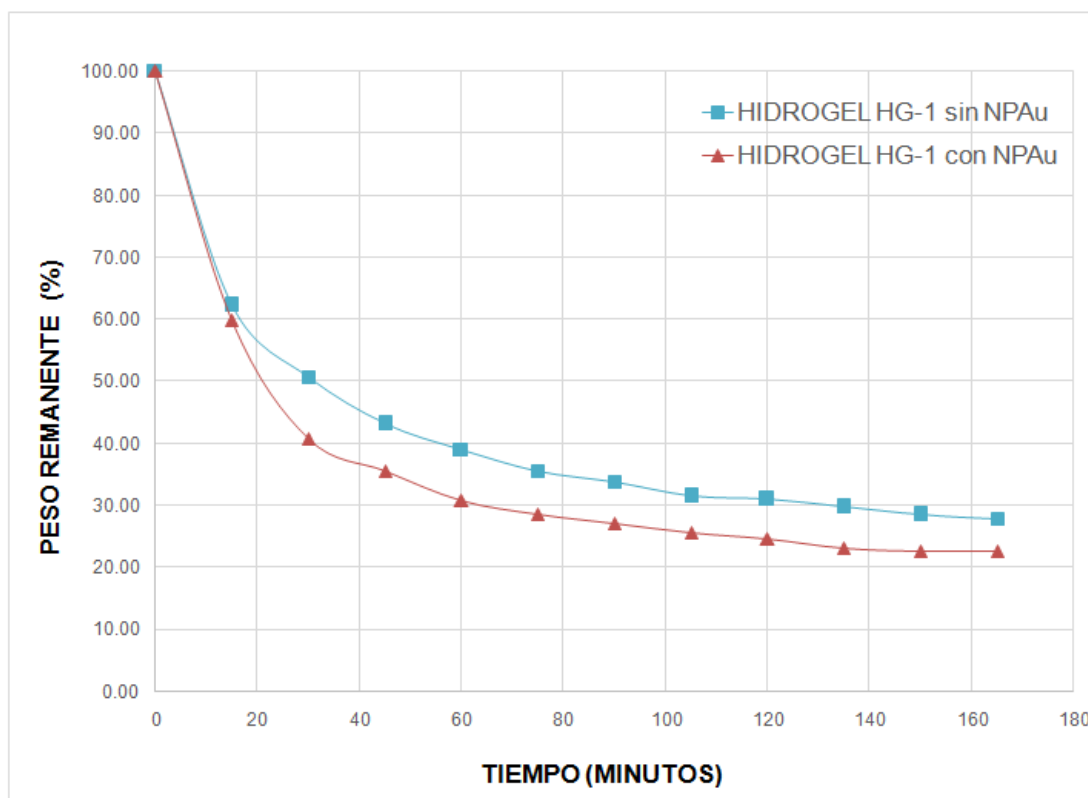


### 3.11. Análisis de la velocidad de contracción

En los hidrogeles sintetizados fue analizada la velocidad de contracción del volumen del hidrogel en agua a una temperatura constante de 40°C. Entonces la disminución de peso que sufre el hidrogel por la pérdida del agua absorbida en función del tiempo de residencia de la muestra en el medio ( $W_{final}$ ), se tomó como el equivalente a una contracción del volumen del mismo.

El ensayo se realizó transfiriendo los hidrogeles a temperatura ambiente (25 °C) en un recipiente con H<sub>2</sub>O a 40 °C, luego de la estabilización del sistema (aproximadamente 15 minutos) la muestra de hidrogel es retirada y pesada, esta operación se repitió hasta que la contracción fue constante.

**Figura 24:** Velocidad de contracción del hidrogel. Tiempo versus Peso remanente (%) del hidrogel HG1 con y sin NPAu, medido a una temperatura del medio de 40°C.



De la Figura 24 podemos observar que a la temperatura de 40°C:

El hidrogel HG1-NPAu presenta mayor velocidad de contracción comparado con el hidrogel HG-1 sin oro. El mayor nivel de contracción del hidrogel HG1-NPAu se presenta aproximadamente a los 120 minutos de reposo del hidrogel en agua a 40°C. La mayor velocidad de contracción se produce debido a que las nanopartículas polares de oro favorecen el acercamiento de las cadenas de PoliNiPAAm en un tiempo más corto. A partir de ello, se podría afirmar que las nanopartículas de oro actuarían como un acelerador del proceso de contracción del hidrogel. En las Figuras 45 y 46 del ANEXO X podemos ver las gráficas de la velocidad de contracción de los hidrogeles HG2 y HG3 con y sin nanopartículas de oro, aquí también vemos que la velocidad de contracción de los hidrogeles conteniendo oro es más rápida en comparación con sus hidrogeles homólogos sin oro. A su vez podemos ver en los gráficos de las Figuras 24, 45 y 46 que el tiempo para alcanzar la contracción máxima en los hidrogeles disminuye conforme disminuye el contenido de macromonómero en su estructura, esto podría deberse a que un menor contenido de macromonómero da como consecuencia una menor cantidad de grupos  $-COOH$  enlazados con el agua, este efecto hace que la

rotura de estos enlaces sea rápida cuando la temperatura del hidrogel llega al valor de su transición conformacional.

En la Tabla 13 se muestra el porcentaje de la contracción para cada hidrogel con y sin nanopartículas de oro sometido a una temperatura de 40°C en agua.

**Tabla 13:** Sensibilidad a la temperatura de temperatura (40°C) de los hidrogeles con y sin NPAu.

Experimento	NiPAAm <sup>a</sup> (mmol)	MM <sup>b</sup> (mmol)	$\frac{\text{NiPAAm}^d}{\text{MM}}$	Contracción <sup>e</sup> (%)
HG1	4.42	0.199	22.21	72
HG2	4.42	0.099	44.64	78
HG3	4.42	0.037	119.45	70
HG1-NPAu	4.42	0.199	22.21	77
HG2-NPAu	4.42	0.099	44.64	80
HG3-NPAu	4.42	0.037	119.45	79

Donde:

<sup>a</sup> NiPAAm: N-isopropilacrilamida

<sup>b</sup> MM: Macromonomero. El porcentaje de EsterOXA es de 25% molar.

<sup>c</sup> MBIS, entrecruzador de la síntesis, para todos los experimentos se utilizó 0.03 g o 0.195 mmol.

<sup>d</sup> Relación molar de NiPAAm/MM.

<sup>e</sup> Contracción (%) =  $100 * \frac{(\text{Peso inicial} - \text{Peso final})}{\text{Peso inicial}}$

De la Tabla 11 podemos observar que a la temperatura de 40°C:

Los hidrogeles conteniendo nanopartículas de oro en su estructura presentan ligeramente un mayor nivel de contracción a 40°C comparado con sus homólogos sin nanopartículas de oro, esto se debe a que las nanopartículas de oro favorecen el acercamiento de los grupos NC=O del PoliNiPAAm.

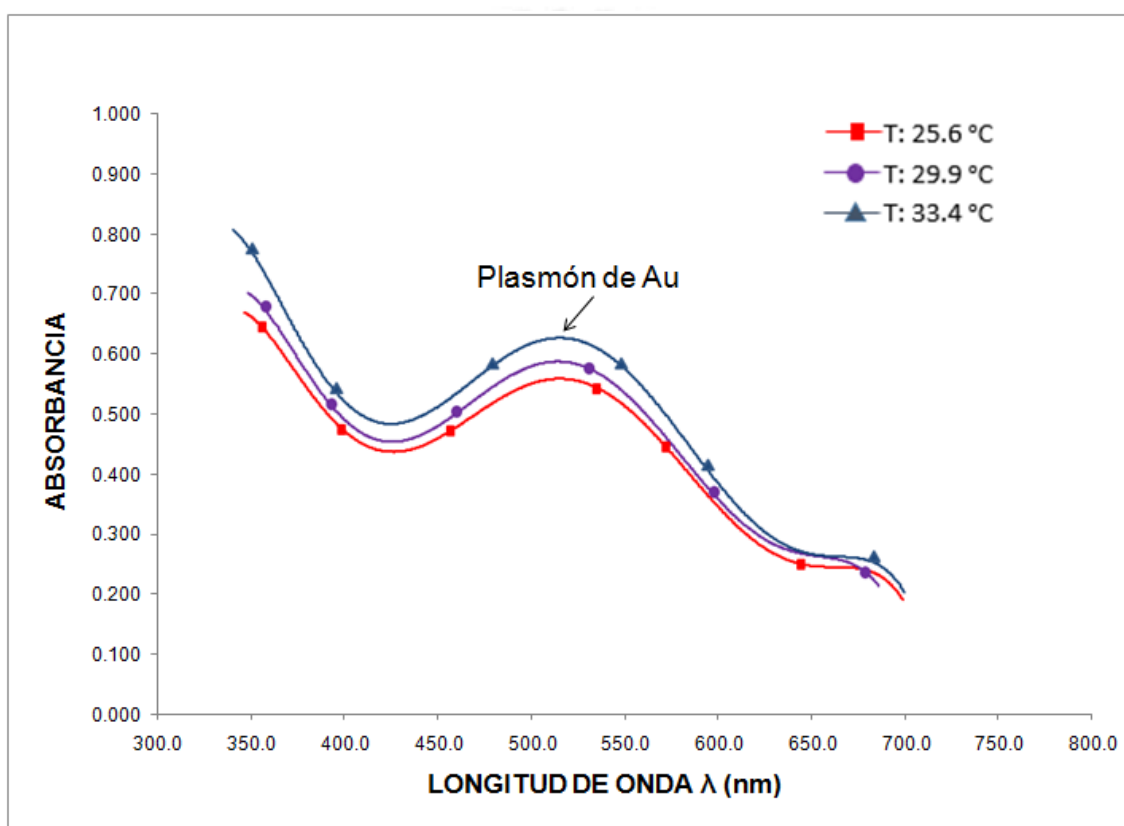
### 3.12. Análisis UV Visible.

Se realiza el análisis UV-Visible de los hidrogeles HG1, HG2, HG3 con y sin nanopartículas de Au a diferentes temperaturas.

En la Figura 25 se puede visualizar como la absorbancia se incrementa con el incremento de la temperatura del medio en el cual se encuentra la muestra, en el

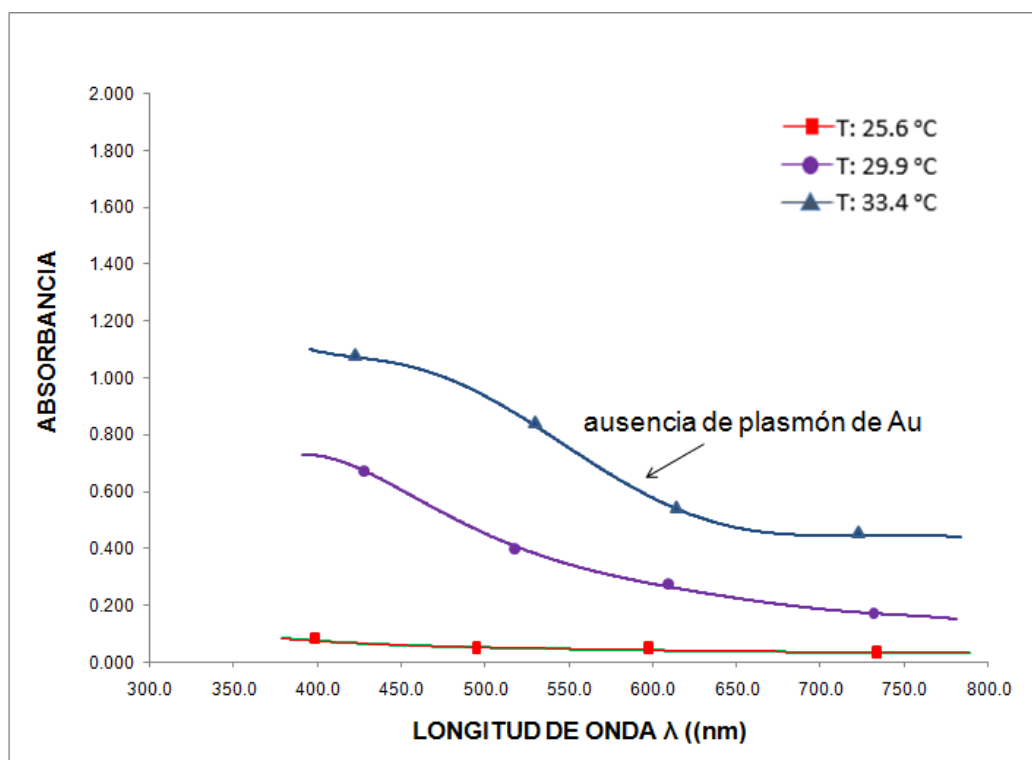
hidrogel HG1-Au se puede visualizar un cambio significativo en la absorbancia a temperaturas por encima de los 36°C, en la Figura 25 también podemos ver que el hidrogel HG1-Au presenta un pico cerca de 520 nm el cual no cambia conforme se eleva la temperatura del medio, la presencia del plasmón típico de las nanopartículas de oro cerca de 520 nm es un claro indicador de la presencia de éstas en el hidrogel, las cuales se espera mantengan una separación promedio estable dentro de la matriz, el mismo plasmón cerca de 520 nm fue observado en los hidrogeles HG2-Au y HG3-Au y sus gráficos pueden ser visualizados en las Figuras 47 y 48 del ANEXO XI.

**Figura 25:** Absorbancia vs longitud de onda  $\lambda$  (nm) del hidrogel HG1-Au



Adicionalmente se realizó el análisis de la absorbancia vs longitud de onda de los hidrogeles sin contenido de oro en su estructura obteniéndose el gráfico de la Figura 26 y los gráficos de las Figuras 49 y 50 del ANEXO XII

**Figura 26:** Absorbancia vs longitud de onda  $\lambda$  (nm) del hidrogel HG1- sin Au



La Figura 26 nos muestra la absorbancia del hidrogel HG1 sin oro en su estructura, en este gráfico no se visualiza la presencia de ningún plasmón, también se puede apreciar un cambio brusco en la absorbancia entre 36 y 41 °C, este comportamiento es característico de hidrogeles que contienen PNIPAAm en su estructura.

Los gráficos de las Figuras 47 y 48 del ANEXO XI correspondientes a los hidrogeles HG2 y HG3 con NPAu muestran menores niveles de absorbancia comparados con el hidrogel HG1 con NPAu, es posiblemente que esto se dé debido a la menor incorporación de nanopartículas de oro en HG2 y HG3 debido a la menor cantidad de grupos tioles acoplados (menor cantidad de macromonomero), sin embargo en estos hidrogeles también se puede apreciar que la absorbancia se incrementa con el incremento de la temperatura del medio observándose un cambio brusco cerca de 36°C, a su vez en estos hidrogeles también se pudo evidenciar la presencia de un plasmón cerca de 520 nm el cual no cambia con el incremento de la temperatura del medio al cual se encuentra sometido el hidrogel.

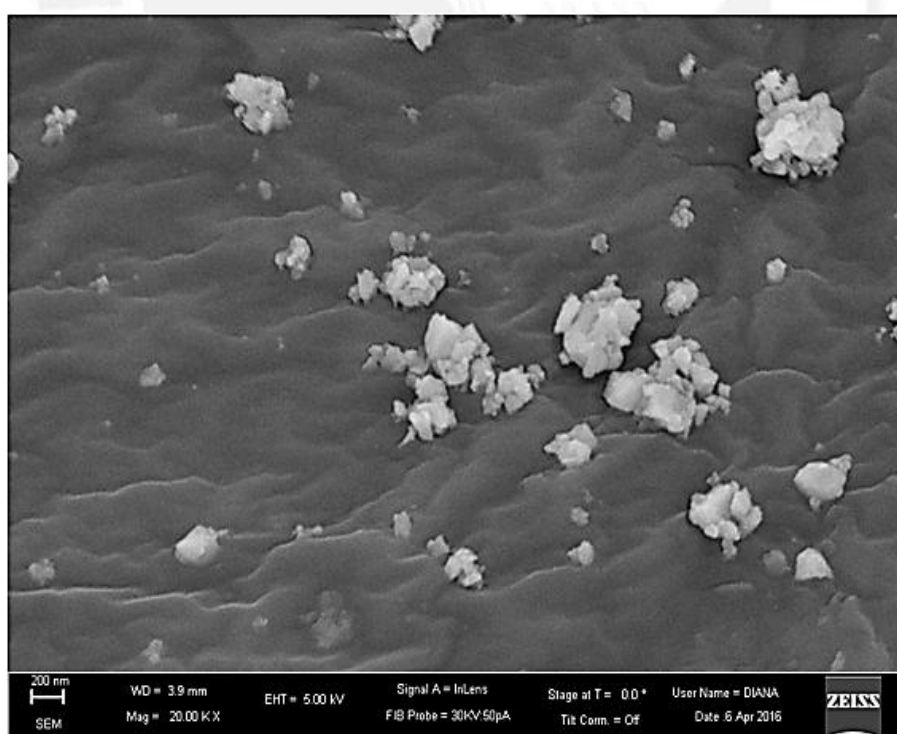
Los gráficos de las figuras 49 y 50 del ANEXO XII correspondiente a los hidrogeles HG2 y HG3 sin nanopartículas de oro en su estructura muestran un incremento brusco en la absorbancia entre 36 y 41 °C, este comportamiento es característico de hidrogeles que presentan PNIPAAm en su estructura, sin embargo no

se llega a visualizar ningún plasmón debido a la ausencia de las nanopartículas de oro.

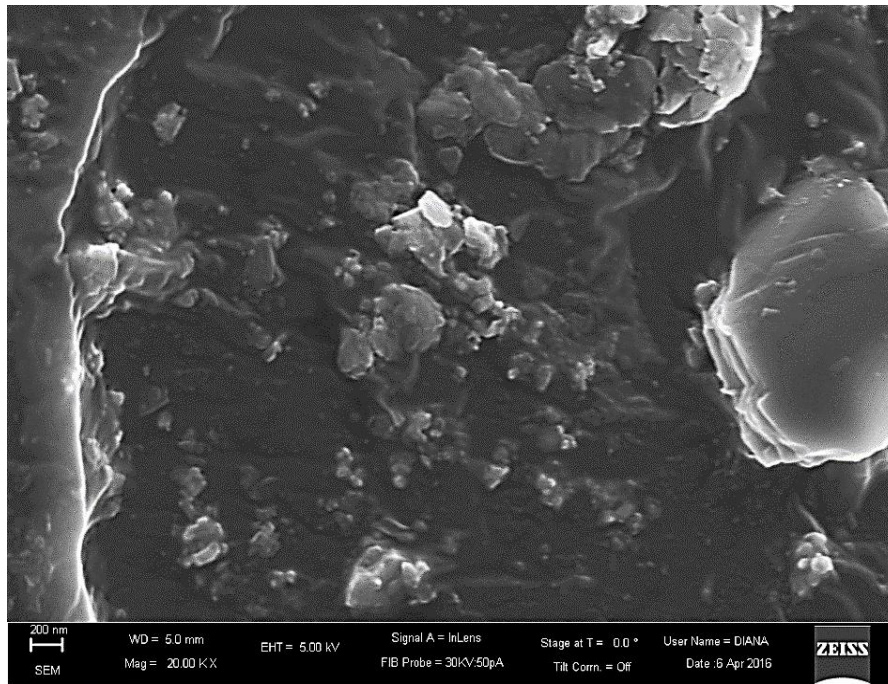
### 3.13. Obtención y análisis de las imágenes por microscopía electrónica de barrido (REM)

Las Figuras 27 y 28 muestran la microfotografía electrónica de transmisión REM de los hidrogeles HG0 y HG1 con NPAu. En la Figura 27 es probable que el enlace entre las nanopartículas de oro y el hidrogel HG0 sea más débil debido a la ausencia de los grupos tioles, los cuales son necesarios para atraer a las nanopartículas de oro, esto se da por la ausencia de macromonomero en HG0. En el ANEXO XIII las Figuras 51 y 52 muestran las imágenes REM de los hidrogeles HG2 y HG3 con NPAu en sus estructuras, aquí también podemos ver como las nanopartículas de oro se encuentran interactuando con en el hidrogel probablemente por intermedio de los grupos tioles. El hidrogel HG3-NPAu muestra una menor cantidad de nanopartículas de oro incorporadas en comparación a HG1-NPAu, esto se debe a la menor cantidad de grupos tioles en la estructura de HG3 porque contiene menos cantidad de macromonomero. Los tamaños obtenidos de las nanopartículas de oro oscilaron entre 5 y 200 nm.

**Figura 27:** Imagen REM Hidrogel HG0 con NPAu

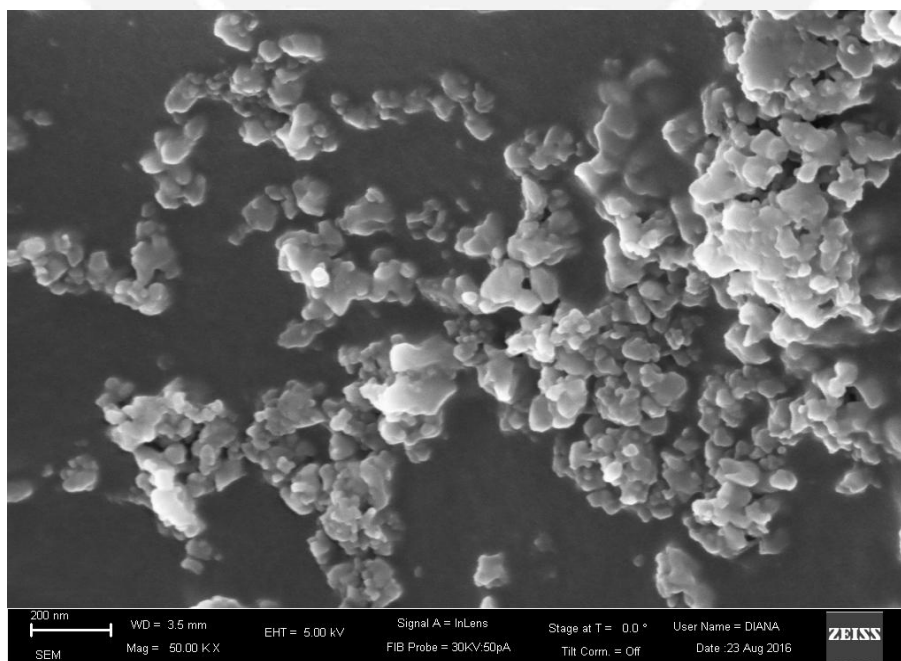


**Figura 28:** Imagen REM Hidrogel HG1 con NPAu



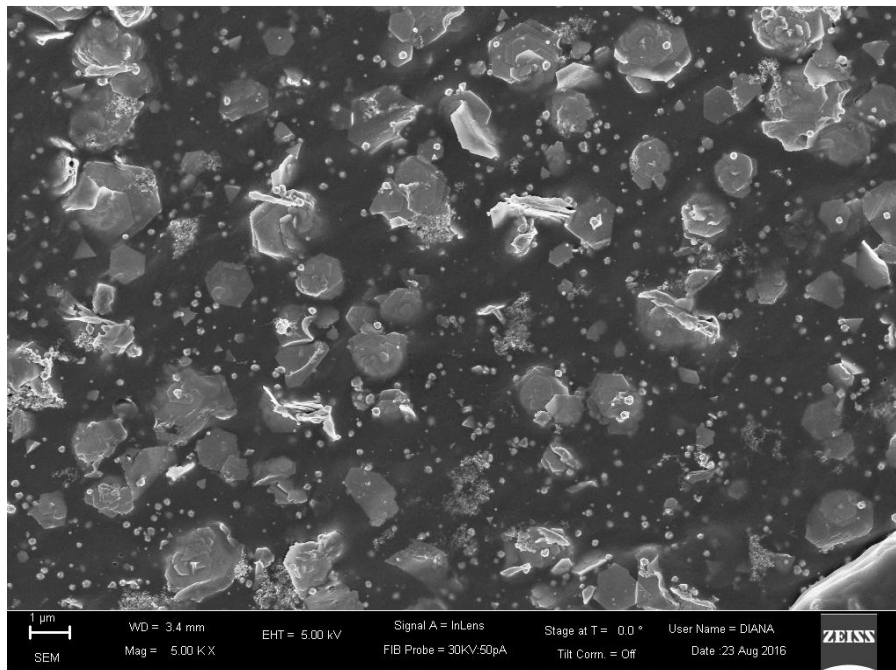
Por otro lado, los hidrogeles HG10 y HG11 basados en el telequérico y conteniendo nanopartículas de oro en sus estructuras también fueron analizados mediante microscopio electrónico de transmisión (REM), en las Figuras 29 y 30 podemos ver que efectivamente se formaron nanopartículas de oro y que su rango de tamaños es relativamente amplio entre 5 a 200 nm.

**Figura 29:** Imagen REM Hidrogel HG10 con NPAu





**Figura 30:** Imagen REM del hidrogel HG10 con NPAu



## CAPÍTULO IV.

### CONCLUSIONES

1. Es factible la elaboración de hidrogeles termosensitivos a partir de la polimerización radicalar de N-isopropilacrilamida (NiPAAm) y macromonómero de 2-oxazolina iniciada por el sistema persulfato de amonio (APS)/Temed a 25 °C. Estos hidrogeles pueden ser modificados mediante la reacción de los grupos ácidos carboxílicos con la cisteamina para obtener finalmente grupos funcionales tioles dentro de la estructura del hidrogel.
2. Es posible la obtención de nanopartículas de oro (NPAu) *in situ* en hidrogeles de NiPAAm y macromonómero de 2-oxazolina, mediante el acomplejamiento de iones aúricos con los grupos tioles del hidrogel y su posterior reducción. Se demostró la obtención de las NPAu mediante la espectrometría UV-Visible (Plasmón a 520 nm) y la microscopía electrónica de transmisión (REM), los tamaños de las NPAu oscilan entre 5 y 200 nm.
3. Al aumentar el contenido de macromonómero en el hidrogel aumenta la temperatura de su transición conformacional y además el hidrogel sufre una mayor contracción al incrementar la temperatura. También el aumentar el contenido de macromonómero en el hidrogel aumenta la absorción de agua, esto podría deberse al carácter fuertemente polar del macromonómero, lo que incrementa fuertemente la hidrofiliidad del hidrogel.
4. Con la presencia de NPAu en los hidrogeles, aumenta ligeramente la temperatura de transición conformacional y los hidrogeles se contraen aún más en comparación con sus homólogos sin NPAu. Este fenómeno puede deberse a que las NPAu podrían actuar como elementos de unión entre las cadenas del poliNiPAAm que están colapsando al ocurrir la transición conformacional.
5. Es factible obtener un hidrogel a partir de la copolimerización radicalar de NiPAAm y un telequérico de 2-oxazolina, iniciada por el persulfato de amonio (APS) y catalizada por Temed, en este caso el telequérico cumplió la función de entrecruzador.
6. Es posible la obtención de NPAu dentro del hidrogel basado en telequérico mediante el acomplejamiento y posterior reducción de iones aúricos.

## ANEXO I

### PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DE SUSTANCIAS USADAS EN LA TESIS

**Tabla 14:** Propiedades físicas y químicas de las sustancias utilizadas en la presente tesis.

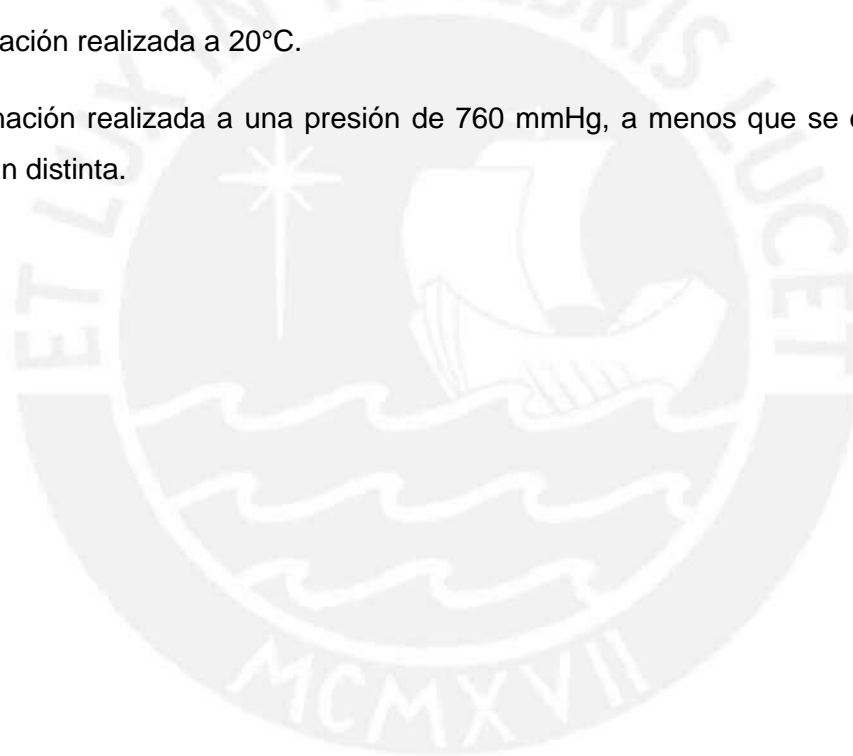
SUSTANCIA	PESO MOLECULAR (g/mol)	DENSIDAD <sup>a</sup> (g/mL)	TEMPERATURA DE EBULLICIÓN <sup>b</sup> (°C)
Acetato de cadmio Dihidratado	266,53	-	-
Ácido clorhídrico	36.46	-	-
Acetonitrilo	42.05	0.805	81.61
Benzonitrilo	103.10	1.01	35°C / 0.5 mmHg
Carbonato de sodio anhidro	105.99	-	
Cloroformo	50.49	1.492	62
Cloruro de 2-cloroetilamonio	115.99	-	
Cloruro de metilsuccinilo	150.56	1.230	58 – 65°C / 0.5 mmHg
Clorometil estireno	152.62	1.083	229

Diclorometano	84.93	1.325	39.8 - 40°C / 0.5mmHg
Clorometilestireno	152.62	1.074	54.9°C / 0.5 mmHg
Etanol	46.00	0.794	78.4
Etanolamina	61.08	1.02	170
Heptano	100.20	0.68	98
Hidróxido de sodio	40.00	-	-
Hidróxido de potasio	56.11	-	-
Ioduro de potasio	166.00	-	-
Metanol	32.00	0.790	65
2-Metil-2-oxazolina (MeOXA)	85.11	1.005	110-111°C
Metil 3-(oxazol-2-il) propionato (ESTER-OXA)	157.11	1.15	125°C / 0.5 mmHg
Metil 7-cloro-4-oxo-5-aza- heptano	193.53	-	-
N-isopropilacrilamida (NiPAAm)	113.16	-	-
Nitrógeno	28.01	-	-
Oxido de Calcio	56.08	3.300	-

Sulfato de sodio	142.04	-	-
Trietilamina	101.19	0.730	90
Cisteamina	77.15	-	95
1-etil-3-(3 dimetilaminopropil) Carbodiimida (EDAC)	155.25	-	-
Sal de N-Hidroxisuccinimida C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> NNaO <sub>6</sub> S	217.13	-	262.4 °C , en 760 mmHg
Tetracloroaurato	251.0	-	-

<sup>a</sup> Determinación realizada a 20°C.

<sup>b</sup> Determinación realizada a una presión de 760 mmHg, a menos que se especifique una presión distinta.



## BIBLIOGRAFÍA

- [1]. J. Frump. (1971) "Oxazolines their Preparation, Reactions and Applications", *Chemical Reviews*, **71**, 483-505.
- [2]. E. Lopez , "Síntesis de copolímeros termoconmutables a partir de 2-isopropil-2-oxazolinás", Tesis de Maestría, Pontificia Universidad Católica del Perú, Lima, Perú, 2013.
- [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 Polymerization 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-Oxazolína 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]. H. Witte y W. Seeliger (1974) "Cyclische Imidsäureester aus Nitrilen und Aminoalkoholen", *Liebigs Annalen der Chem.*, 996-1009.
- [11]. M. Malasquez, "Síntesis de nuevos hidrogeles a partir de N-Isopropilacrilamida, macromonómeros de 2-oxazolinás y Laponita", Tesis de Maestría, Pontificia Universidad Católica del Perú, Lima, Perú, 2015.

- [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<sup>ta</sup> 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]. N. Adams, U. S. Schubert (2007) "Poly (2-oxazolines) in biological and biomedical application context", *Advanced Drug Delivery*, **59**, 1504-1520.
- [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]. D. Buenger, F. Topuz y J. Groll (2012) "Hydrogels in Sensing Applications", *Progress in Polymer Science*, **37**, 1678– 1719.
- [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 de Polímeros*, **3**, 1-21.
- [27]. A. Kumara, A. Srivastavaa, 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-isopropyl-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]. 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.



- [34]. 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.
- [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]. N. Sahiner (2013) "Soft and flexible hydrogel templates of different sizes and various function a lities for metal nanoparticle preparation and their use in catalysis", *Progress in Polymer Science*, **38**, 1330-1340.
- [37]. M. Moreno, R. Hernández, D. López (2010), "Crosslinking of poly(vinyl alcohol) using functionalized gold nanoparticles", *European Polymer Journal*, **46**, 2100-2103
- [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 PNiPAAm 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' tetramethylethylene diamine", *Die Makromolekulare Chemie*, **189**, 77-83.
- [46]. J. Rueda, E. Campos, H. Komber, S. Zschoche, L. Haussler and Brigitte Voit (2013) "Synthesis and characterization of new pH – and thermoresponsive hydrogels based on N-isopropylacrylamide and 2-oxazolines", *Designed Monomers and Polymers*, **18**, 1-9.
- [47]. Ch. Wang, N. T. Flynn, and R. Langer (2004) "Controlled Structure and Properties of Thermoresponsive Nanoparticle-Hydrogel Composites", *Advanced materials*, **16**, 1074-1079.
- [48]. F. Y. Pong, M. Lee, J. R. Bell, and N. T. Flynn (2006) "Thermoresponsive Behavior of Poly(N-Isopropylacrylamide) Hydrogels Containing Gold Nanostructures", *American Chemical Society*, **22**, 3851-3857.
- [49]. Y. Yamashita (1993) "Chemistry and Industry of Macromonomers", Hüthig & Wepf V. Basel and Heidelberg. Chapter 1, 2 and 8.
- [50]. G. Odian, Principles of Polymerization, Wiley and sons, Third edition, New York, pp. 452-454 (1991).
- [51]. N. Saniher (2013) "Soft and flexible hydrogel templates of different sizes and various functionalities for metal nanoparticle preparation and their use in catalysis", *Progress in Polymer Science*, **38**, 1329-1356.
- [52]. O. Nuyken. J. Rueda Sanchez, B. Voit (1997), "Synthesis of amphiphilic graft copolymers by ring-opening polymerization of 2-methyl-2-oxazoline initiated by poly(isobutene-co-(p,m)-chloromethylstyrene)", *Macromol Rapid Commu*, **18**, 125-131.
- [53]. X. Liu, M. Atwater, J. Wang, Q. Dai, J. Zou, J. Brennan, Huo Qun, J. Nanosci (2007), "A Study on Gold Nanoparticle Synthesis Using Oleylamine as Both Reducing Agent and Protecting Ligand", *Nanotechnol*, **7**, 3126-3133.

- [54]. M-C. Daniel, D. Astruc (2004), "Gold Nanoparticles: Assembly, Supramolecular Chemistry, Quantum-Size-Related Properties, and Applications toward Biology, Catalysis, and Nanotechnology", *Chemical Reviews*, **104**, 293-346.
- [55]. C. Echeverria, C. Mijangos (2010), "Effect of Gold Nanoparticles on the Thermosensitivity, Morphology, and Optical Properties of Poly(acrylamide-acrylic acid) Microgels", *Macromol Rapid Commun*, **31**, 54-58.
- [56]. A. Koth, D. Appelhans, C. Prietzel, J. Koetz, (2012) "Asymmetric gold nanoparticles synthesized in the presence of maltose-modified poly(ethyleneimine)", *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **414**, 50-56.
- [57]. D. Shenoy, W. Fu, J. Li, C. Castro, G. Jones, C. Di Marzio, S. Sridhar, M. Amiji (2006), "Surface functionalization of gold nanoparticles using hetero-bifunctional poly(ethylene glycol) spacer for intracellular tracking and delivery", *International Journal of Nanomedicine*, **1**, 51-57.
- [58]. M. Cohen, W. Huck, J. Genzer, M. Muller, C. Ober, M. Stamm, F. Winnik (2010), "Emerging applications of stimuli-responsive polymer materials", *Nature Materials*, **9**, 101-113.
- [59]. C. Weber, R. Hoogenboom, U. Schubert (2012), "Temperature responsive biocompatible polymers based on poly(ethylene oxide) and poly(2-oxazoline)s", *Progress in Polymer Science*, **37**, 686-714.
- [60]. T. X. Viegas, M. Bentley, J. Harris, Z. Fang, K. Yoon, B. Dizman, R. Weimer, A. Mero, G. Pasut, F. Veronese (2011), "Polyoxazoline: Chemistry, Properties, and Applications in Drug Delivery", *Bioconjugate Chemistry*, **22**, 976-986.
- [61]. M. Bloksma, C. Weber, I. Perevyazko, A. Kuse, R. Hoogenboom, U. Schubert (2011), "Poly(2-cyclopropyl-2-oxazoline): From Rate Acceleration by Cyclopropyl to Thermoresponsive Properties", *Macromolecules*, **44**, 4057-4064.
- [62]. J. Rueda, S. Zschoche, H. Komber, F. Krahl, K-F. Arndt, B. Voit (2010), "New Thermo-Sensitive Graft Copolymers Based on a Poly(*N*-isopropylacrylamide) Backbone and Functional Polyoxazoline Grafts with Random and Diblock Structure", *Macromolecular Chemistry and Physics*, **211**, 706-711.

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1:</b> Reacción generalizada de nitrilo con aminoalcohol. ....	3
<b>Esquema 2:</b> Síntesis de 2-metil-2-oxazolina.....	3
<b>Esquema 3:</b> Reacción generalizada de deshidratación de hidroxiamidas.....	3
<b>Esquema 4:</b> Síntesis generalizada de ciclación de halomidas.....	4
<b>Esquema 5:</b> Obtención de la poli(2-oxazolinas).....	4
<b>Esquema 6:</b> Mecanismo de polimerización de tipo iónico. ....	5
<b>Esquema 7:</b> Mecanismo de polimerización de tipo covalente. ....	6
<b>Esquema 8:</b> Hidrólisis de un polímero lineal de 2-oxazolina.....	11
<b>Esquema 9:</b> Obtención de la N-isopropilacrilamida.....	11
<b>Esquema 10:</b> Obtención de PoliNiPAAm lineal mediante polimerización por radicales libres.....	13
<b>Esquema 11:</b> Polimerización NiPAAm por radicales libres para la obtención de geles macroscópicos (Iniciador: AIBN, Entrecruzador: MBIS y Solvente: Dioxano).....	15
<b>Esquema 12:</b> Síntesis y subsecuente hidrólisis del macromonómero.....	19
<b>Esquema 13:</b> Representación esquemática de la preparación de nanopartículas de metal dentro de la estructura del hidrogel [51]. ....	30
<b>Esquema 14:</b> Esquema de la preparación de hidrogeles con nanopartículas de Au... 32	32
<b>Esquema 15:</b> Síntesis de MeOXA.....	49
<b>Esquema 16:</b> Síntesis del Intermediario.....	50
<b>Esquema 17:</b> Síntesis de EsterOXA (Reacción principal).....	51
<b>Esquema 18:</b> Reacción secundaria.....	51
<b>Esquema 19:</b> Síntesis del macromonómero.....	53
<b>Esquema 20:</b> Mecanismo de polimerización propuesto para la síntesis del macromonómero. ....	54
<b>Esquema 21:</b> Reacción de hidrólisis del macromonómero. ....	60
<b>Esquema 22:</b> Síntesis del "Terminador".....	63
<b>Esquema 23:</b> Síntesis del Telequérico (bismacromonómero) a partir de la polimerización de las 2-oxazolinas.....	65
<b>Esquema 24:</b> Síntesis de hidrogeles.....	70
<b>Esquema 25:</b> Mecanismo de polimerización propuesto para la elaboración del hidrogel. ....	71

<b>Esquema 26:</b> Síntesis del hidrogel termoconmutable a partir de N-isopropilacrilamida y telequérico de 2-oxazolona.....	73
<b>Esquema 27:</b> Reacción de incorporación de los grupos tiol en los hidrogeles. ....	75
<b>Esquema 28:</b> Incorporación de los grupos tioles dentro del hidrogel hidrolizado, acomplejamiento con los iones áuricos y obtención de las nanopartículas de oro (NPAu) mediante reducción.....	77
<b>Esquema 29:</b> Obtención de nanopartículas de oro dentro de hidrogel termosensitivo basado en telequérico.....	78
<b>Esquema 30:</b> Interacciones involucradas en la sensibilidad a la temperatura de los hidrogeles. ....	83
<b>Esquema 31:</b> Variación de las propiedades de las nanopartículas de oro mediante la contracción y expansión del hidrogel.....	90



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Tres tipos de oxazolinas dependiendo de la ubicación del doble enlace.....	2
Figura 2: Orden de nucleófilicidad de algunos monómeros de oxazolina y contraiones.	7
Figura 3: Estructura de la PoliNiPAAm. ....	12
Figura 4: Estructura del hidrogel.....	21
Figura 5: Fórmulas estructurales de las tres oxazolinas termosensibles.....	27
Figura 6: Transición de un estado colapsado a un estado expandido de un hidrogel por efecto del pH. ....	27
Figura 7: Transición conformacional de un polímero termosensible en solución acuosa [20]. ....	29
Figura 8: (A) Hidrogeles cargados con diferentes iones del metal, (B) Hidrogeles con sus respectivas nanopartículas metálicas dentro de la matriz.....	31
Figura 9: Celda portamuestra para los hidrogeles.....	47
Figura 10: Espectro $^1\text{H}$ -RMN del macromonómero MM a $25^\circ\text{C}$ en $\text{CD}_3\text{OD}$ . ....	57
Figura 11: Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN del macromonómero MM a $25^\circ\text{C}$ en $\text{CD}_3\text{OD}$ . ....	58
Figura 12: Cromatograma de permeación en gel (GPC) del macromonómero (MM). ...	59
Figura 13: Espectro $^1\text{H}$ -RMN del macromonómero hidrolizado HMM a $25^\circ\text{C}$ en $\text{CD}_3\text{OD}$ cromatograma de permeación en gel (GPC) del macromonómero (MM). ....	61
Figura 14: Espectro $^{13}\text{C}$ -RMN del macromonómero hidrolizado HMM a $25^\circ\text{C}$ en $\text{CD}_3\text{OD}$ . ....	62
Figura 15: Espectro $^1\text{H}$ -RMN del "Terminador" en cloroformo deuterado a $25^\circ\text{C}$ . ....	64
Figura 16: Espectro $^1\text{H}$ -RMN de telequérico TELQ-2 en metanol deuterado a $25^\circ\text{C}$ . ...	67
Figura 17: Fotografías del hidrogel basado en telequérico sin y con NPAu.....	79
Figura 18: Temperatura ( $^\circ\text{C}$ ) versus Peso remanente (%) de los hidrogeles sin NPAu	81
Figura 19: Gráfico de peso remanente vs temperatura para HG10 y HG11 sin NP-Au	84
Figura 20: Temperatura ( $^\circ\text{C}$ ) versus Peso remanente (%) de los hidrogeles con NPAu. ....	85
Figura 21: Temperatura ( $^\circ\text{C}$ ) versus Peso remanente (%) de los hidrogeles HG1 con y sin NPAu.....	87
Figura 22: Gráfico de peso remanente vs temperatura para: HG10H-Au $^{+3}$ , HG10H-NPAu (reducción con $\text{BH}_3$ ), HG10H-NPAu (reducción con citrato de sodio), y HG10H original. ....	89

Figura 23: Gráfico de peso remanente vs temperatura para: HG11H-Au <sup>+3</sup> , HG11H-NPAu (reducción con BH <sub>3</sub> ), HG11H-NPAu (reducción con citrato de sodio), y HG11H original. ....	89
Figura 24: Velocidad de contracción del hidrogel. Tiempo versus Peso remanente (%) del hidrogel HG1 con y sin NPAu, medido a una temperatura del medio de 40°C. ....	91
Figura 25: Absorbancia vs longitud de onda $\lambda$ (nm) del hidrogel HG1-Au .....	93
Figura 26: Absorbancia vs longitud de onda $\lambda$ (nm) del hidrogel HG1- sin Au.....	94
Figura 27: Imagen REM Hidrogel HG0 con NPAu.....	95
Figura 28: Imagen REM Hidrogel HG1 con NPAu.....	96
Figura 29: Imagen REM Hidrogel HG10 con NPAu.....	96
Figura 30: Imagen REM del hidrogel HG10 con NPAu .....	97
Figura 31: Estructura del macromonomero MM. ....	106
Figura 32: Destilación de EsterOXA. Laboratorio de Polímeros, sección física PUCP. ....	113
Figura 33: Sistema para el calentamiento de los hidrogeles, ensayo de contracción. ....	113
Figura 34: Hidrogel sin nanopartículas de Au introduciéndose al sistema de calentamiento para el ensayo de contracción. ....	114
Figura 35: Hidrogel con nanopartículas de oro (NPAu). ....	114
Figura 36: Espectro <sup>1</sup> H-RMN de la MeOXA a 25°C en CDCl <sub>3</sub> . ....	115
Figura 37: Espectro <sup>13</sup> C-RMN de la MeOXA a 25°C en CDCl <sub>3</sub> . ....	115
Figura 38: Espectro <sup>1</sup> H-RMN de Ester-OXA a 25°C en CDCl <sub>3</sub> . ....	116
Figura 39: Espectro <sup>13</sup> C-RMN de Ester-OXA a 25°C en CDCl <sub>3</sub> . ....	116
Figura 40: Espectro <sup>1</sup> H-RMN de NiPAAm a 25°C en CDCl <sub>3</sub> . ....	117
Figura 41: Espectro <sup>13</sup> C-RMN del NiPAAm a 25°C en CDCl <sub>3</sub> . ....	117
Figura 42: Espectro <sup>1</sup> H-RMN del clorometil estireno (CMS) a 25°C en CDCl <sub>3</sub> . ....	118
Figura 43: Temperatura (°C) versus Peso remanente (%) de los hidrogeles HG2 con y sin NPAu. ....	119
Figura 44: Temperatura (°C) versus Peso remanente (%) de los hidrogeles HG3 con y sin NPAu.....	119
Figura 45: Tiempo (minutos) versus Peso remanente (%) del hidrogel HG2 con y sin NPAu, los hidrogeles fueron medidos a una temperatura del medio de 40°C. ....	120
Figura 46: Tiempo (minutos) versus Peso remanente (%) del hidrogel HG3 con y sin NPAu, los hidrogeles fueron medidos a una temperatura del medio de 40°C. ....	120
Figura 47: Absorbancia Vs longitud de onda $\lambda$ (nm) del hidrogel HG2-NPAu.....	121
Figura 48: Absorbancia Vs longitud de onda $\lambda$ (nm) del hidrogel HG3-NPAu.....	121

Figura 49: Absorbacia Vs longitud de onda  $\lambda$  (nm) del hidrogel HG2- sin NPAu ..... 122

Figura 50: Absorbacia Vs longitud de onda  $\lambda$  (nm) del hidrogel HG3- sin NPAu ..... 122

Figura 51: Imagen REM Hidrogel HG2 con NPAu ..... 123

Figura 52: Imagen REM Hidrogel HG3 con NPAu ..... 123





## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Tipos de iniciadores para la polimerización de las 2-oxazolininas.....	9
<b>Tabla 2:</b> Sistemas de polimerización por radicales libres de N-isopropilacrilamida. ....	14
<b>Tabla 3:</b> Síntesis de hidrogeles macroscópicos.....	14
<b>Tabla 4:</b> Grupos funcionales de hidrogeles sensibles al pH.....	28
<b>Tabla 5:</b> Síntesis del macromonómero (Datos experimentales y resultados).....	52
<b>Tabla 6:</b> Síntesis y caracterización del telequérico.....	65
<b>Tabla 7:</b> Síntesis de hidrogeles (Datos experimentales y resultados). ....	69
<b>Tabla 8:</b> Síntesis de hidrogeles basados en Telequérico.....	73
<b>Tabla 9:</b> Cantidades usadas por cada experimento para la incorporación de los grupos tiol en los hidrogeles. ....	76
<b>Tabla 10:</b> Determinación de la absorción de agua para los hidrogeles hidrolizados....	79
<b>Tabla 11:</b> Sensibilidad de los hidrogeles a la temperatura. ....	81
<b>Tabla 12:</b> Sensibilidad a la temperatura de los hidrogeles con NPAu. ....	85
<b>Tabla 13:</b> Sensibilidad a la temperatura de temperatura (40°C) de los hidrogeles con y sin NPAu.....	92
<b>Tabla 14:</b> Propiedades físicas y químicas de las sustancias utilizadas en la presente tesis. ....	99
<b>Tabla 15:</b> Contenido de macromonómero por cada hidrogel sintetizado. ....	109
<b>Tabla 16:</b> Contenido de telequérico por cada hidrogel sintetizado. ....	109
<b>Tabla 17:</b> Sensibilidad a la temperatura del hidrogel hidrolizado HG2. ....	111