

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL PERÚ
ESCUELA DE POSGRADO



ELABORACIÓN DE COPOLÍMEROS TERMOCONMUTABLES Y
FUNCIONALIZADOS A PARTIR DE 2-OXAZOLINAS

TESIS PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAGÍSTER EN
QUÍMICA

AUTOR:

José Carlos Curihuamán Rojas

ASESOR:

Juan Carlos Rueda Sánchez

Octubre, 2019

RESUMEN

Esta tesis trata de la síntesis de poli[2-oxazolinas] termosensibles y funcionalizadas a partir de 2-isopropil-2-oxazolina, 2-ciclopropil-2-oxazolina, 2-(3-butenil)-2-oxazolina (vinil-oxazolina) y 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo (éster-oxazolina), mediante polimerización catiónica por apertura de anillo (CROP). Los espectros ^1H , ^{13}C -RMN y FT-IR de los polímeros demuestran la formación de las estructuras poliméricas planeadas en cada caso y permiten el cálculo de los grados de polimerización y el porcentaje molar de sus meros. Las medidas turbidimétricas muestran que los copolímeros poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina] son sensibles a la temperatura y al pH debido a sus grupos ionizables ácido carboxílico. Dichos polímeros muestran una temperatura de transición conformacional cercana a la temperatura corporal humana ($\sim 37\text{ }^\circ\text{C}$) a valores de pH bajos, así que presentan potencial aplicación en el desarrollo de biomateriales, pues copolímeros de este tipo presentan autoagregación en medio acuoso, según la literatura. Los copolímeros poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-vinil-oxazolina] muestran sensibilidad a la temperatura y solubilidad en agua a temperatura ambiente, excepto aquel con mayor contenido porcentual de meros vinil-oxazolina (35 %). Es factible sintetizar un hidrogel basado en el copolímero poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-vinil-oxazolina] y *N*-isopropilacrilamida a temperatura ambiente, en una mezcla de agua-acetonitrilo y en presencia de un fotoiniciador bajo irradiación con luz. Dicho hidrogel presenta un grado de absorción de 4 g de agua/g gel seco. La inserción de unidades hidrofóbicas vinil-oxazolina en polímeros con sensibilidad al pH y a la temperatura permitiría la estabilización de micelas o vesículas en medio acuoso, ya que se podrían fotoentrecruzar para fijar dichas estructuras permanentemente bajo condiciones de temperatura y pH previamente establecidas. Finalmente, el análisis de TGA-DSC de los copolímeros poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina] muestra que un contenido cada vez mayor de grupos ácido carboxílico incrementa la estabilidad térmica, al mismo tiempo que disminuye la movilidad de las cadenas poliméricas debido al incremento de enlaces de hidrógeno entre los grupos ácido carboxílico y grupos amida.

Palabras clave: poli[2-oxazolinas], CROP, copolímeros sensibles al pH y la temperatura, vinil-oxazolina, fotoentrecruzamiento.

ABSTRACT

This thesis consists on synthesis of thermosensitive and functionalized poly[2-oxazoline]s based on 2-isopropyl-2-oxazoline, 2-cyclopropyl-2-oxazoline, 2-(3-butenyl)-2-oxazoline (vinyl-oxazoline) and methyl 3-(oxazol-2-yl) propionate (ester-oxazoline), by means of cationic ring-opening polymerization (CROP). The ^1H , ^{13}C -NMR and FT-IR spectra of polymers demonstrate formation of planned polymeric frameworks and allow to calculate the degree of polymerization, as well as molar percentage of meres for each polymer. Turbidimetric measurements show that copolymers poly[2-cyclopropyl-2-oxazoline-*st*-2-carboxyethyl-2-oxazoline] are bisensitive to temperature and pH due to ionizable carboxylic acid groups. These polymers show a conformational transition temperature nearby to human body temperature ($\sim 37\text{ }^\circ\text{C}$) at low pH values, so that they have potential application for developing biomaterials, since this kind of copolymers are capable of autoaggregation in aqueous environment, as it is mentioned in the literature. Copolymers poly[2-cyclopropyl-2-oxazoline-*st*-vinyl-oxazoline] show thermosensitiveness and solubility in water at room temperature, except that one with more content of vinyl-oxazoline meres (35 %). It is feasible synthesizing a hydrogel based on the copolymer poly[2-cyclopropyl-2-oxazoline-*st*-vinyl-oxazoline] and *N*-isopropylacrilamide at room temperature, both dissolved into a mixture of water-acetonitrile in presence of a photoinitiator under irradiation with light. Such hydrogel shows a degree of swelling of 4 g of water/g dried gel. Insertion of hydrophobic units of vinyl-oxazoline into polymers with sensitiveness to pH and temperature would allow to stabilize micelles or vesicles in aqueous environment, since they will be able to be photocrosslinked in order to permanently fix such aggregates under previously established temperature and pH conditions. Finally, TGA-DSC analysis of copolymers poly[2-cyclopropyl-2-oxazoline-*st*-2-carboxyethyl-2-oxazoline] show that an increasing content of carboxylic acid groups improves thermal stability and, at the same time, mobility of polymeric chains decreases due to increasing hydrogen bonds among carboxylic acid and amide groups.

Keywords: poly[2-oxazoline]s, CROP, copolymers sensitive to pH and temperature, vinyl-oxazoline, photocrosslinking.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de tesis se llevó a cabo mediante la colaboración de las siguientes personas e instituciones, a las que deseo expresarles mi enorme y profundo agradecimiento, ya que de otro modo, el desarrollo de esta tesis no hubiera sido posible.

Al Dr. Juan Rueda, mi asesor de tesis, por su gran paciencia, dedicación y la gran e invaluable cantidad de conocimientos y vivencias que me ha transmitido.

A la Dra. Brigitte Voit, directora del Instituto Leibniz de Polímeros en Dresde, Alemania, por permitirme trabajar allí, y quien junto al Dr. Rueda hizo posible mi viaje a ese país. Del mismo modo, a los Dres. Stephan Zschoche y Hartmut Komber, quienes me orientaron y ofrecieron sus conocimientos durante mi estadía en este instituto.

A los profesores y personal de la sección Química y la sección de Ingeniería Mecánica de la PUCP, quienes me orientaron en todo momento en el uso de los equipos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectroscopia vibracional infrarroja por transformada de Fourier, liofilización y análisis termogravimétrico – calorimetría diferencial de barrido.

Al Consejo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación Tecnológica (CONCYTEC), así como al Fondo Nacional de Desarrollo Científico, Tecnológico y de Innovación Tecnológica (FONDECYT), Convenio 231-2015, por la beca otorgada para realizar mis estudios de maestría.

A Mandy Schwartz, Franziska Obst, Robin Zinke, Johannes Fingernagel, Roberto Bautista, Jennifer Daeg y Silvia Moreno, con quienes establecí lazos de amistad y me transmitieron sus conocimientos y vivencias tanto dentro como fuera del Instituto Leibniz de Investigación de Polímeros.

También debo agradecer a Dios por haberme brindado una familia muy amorosa, en la que siempre he encontrado comprensión, afecto, cariño y mucha unión. Les debo mucho a mis padres, a mi hermana y a mis abuelos, quienes definieron mi carácter y personalidad a lo largo de todos estos años.

ABREVIATURAS

AC:	Ácido 4-pentenoico
ADN:	Ácido desoxirribonucleico
ARN:	Ácido ribonucleico
BifKH:	Ftalato ácido de potasio
CEA:	Cloruro de 2-cloroetilamonio
cPOxa:	2-ciclopropil-2-oxazolina
¹³C-RMN:	Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de carbono
CROP:	Polimerización catiónica por apertura de anillo
DLS:	Dispersión dinámica de luz
DMAc:	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DP:	Grado de polimerización
DSC:	Calorimetría diferencial de barrido
EDAC:	Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
FDA:	Administración de Alimentos y Medicamentos
FOxa:	(3-oxazol-2-il) propionato de metilo (éster-oxazolina)
FT-IR:	Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier
GPC:	Cromatografía de permeación en gel
HOxa:	2-carboxietil-2-oxazolina
¹H-RMN:	Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de protón
IFOxa:	7-cloro-4-oxo-5-azaheptanoato de metilo
<i>i</i>POxa:	2-isopropil-2-oxazolina
K_a:	Constante de acidez
K_{covalente}:	Constante cinética de conversión a una especie covalente
k_i:	Constante cinética de iniciación CROP

$k_{\text{iónico}}$:	Constante cinética de conversión a una especie iónica
k_p:	Constante cinética aparente de propagación CROP
$k_{p,1}$:	Constante cinética de propagación CROP
k_t:	Constante cinética de terminación CROP
LAP:	Fenil-2,4,6-trimetilbenzoilfosfinato de litio
LCST:	Temperatura consoluta mínima o inferior
MALDI-TOF-MS:	Espectrometría de masas de ionización por desorción de matriz asistida por láser, acoplada con tiempo de vuelo
MeOH:	Metanol
M_n:	Masa molecular promedio en número
MS:	4-cloro-4-oxobutirato de metilo
M_w:	Masa molecular promedio en peso
MWD:	Distribución de masa molecular
NCPA:	<i>N</i> -(2-cloroetil)-4-pentenamida
NHS:	<i>N</i> -hidroxisuccinimida
NHS-AC:	<i>N</i> -succinimidil-4-pentenato
NsO⁻:	Anión nosilato
P[cPOxa]:	Poli[2-ciclopropil-2-oxazolina]
PDI:	Índice de polidispersión
P[cPOxa-<i>st</i>-FOxa]:	Poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina]
P[cPOxa-<i>st</i>-HOxa]:	Poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -2-carboxietil-2-oxazolina]
P[cPOxa-<i>st</i>-VinOxa]:	Poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -vinil-oxazolina]
PNiPAAM:	Poli[<i>N</i> -isopropilacrilamida]
pH:	Potencial de hidrógeno
PhCN:	Benzonitrilo
P[iPOxa]:	Poli[2-isopropil-2-oxazolina]

P[<i>i</i>POxa-<i>st</i>-FOxa]:	Poli[2-isopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina]
pK_a:	-logK _a
Q:	Grado de hinchamiento
r₁, r₂:	Cocientes de reactividad de monómeros durante la copolimerización
RMN:	Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear
SEC:	Cromatografía por exclusión de tamaño
T	Temperatura
T_{CP}:	Temperatura de transición de fase asociada a una composición de polímero definida x ₀
TfO⁻:	Anión triflato
TfOMe:	Trifluorometano sulfonato de metilo o metil triflato
T_g:	Temperatura de transición vítrea
TGA:	Análisis termogravimétrico
TsO⁻:	Anión tosilato
UCST:	Temperatura consoluta máxima o superior
UV-Vis:	Radiación electromagnética (luz) ultravioleta-visible
VinOxa:	2-(3-butenil)-2-oxazolina (vinil-oxazolina)
x₀:	Composición definida de polímero en una mezcla de polímero-solvente en un diagrama de fase, asociada a una temperatura de transición de fase T _{CP}
x_p:	Composición de polímero en una mezcla de polímero-solvente en un diagrama de fase.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	1
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	2
OBJETIVOS	2
a. GENERAL	2
b. ESPECÍFICOS	2
1.0.0.0. MARCO TEÓRICO	3
1.1.0.0.0. OXAZOLINAS.....	3
1.2.0.0.0. SÍNTESIS DE 2-OXAZOLINAS	4
1.2.1.0.0. Método de Witte-Seeliger	4
1.2.2.0.0. Ciclación de haloamidas	5
1.3.0.0.0. POLIMERIZACIÓN DE 2-OXAZOLINAS	5
1.4.0.0.0. ETAPAS DE LA POLIMERIZACIÓN DE 2-OXAZOLINAS.....	6
1.4.1.0.0. Iniciación	6
1.4.1.1.0. Mecanismo de polimerización iónico	7
1.4.1.2.0. Mecanismo de polimerización covalente	7
1.4.2.0.0. Propagación	8
1.4.2.1.0. Reacciones de transferencia, repolimerización y acoplamiento de cadena	10
1.4.3.0.0. Terminación.....	12
1.5.0.0.0. OPTIMIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE REACCIÓN	14
1.5.1.0.0. Iniciador.....	14
1.5.2.0.0. Monómero	14
1.5.3.0.0. Solvente	16
1.5.4.0.0. Temperatura y tiempo de reacción.....	16
1.6.0.0.0. COPOLÍMEROS DE 2-OXAZOLINAS	19
1.6.1.0.0. Copolímeros en bloque	20
1.6.2.0.0. Copolímeros estadísticos	20
1.6.3.0.0. Copolímeros en gradiente	20
1.7.0.0.0. POLÍMEROS INTELIGENTES	21
1.7.1.0.0. Comportamiento en medio acuoso.....	21
1.7.1.1.0. LCST y UCST	22
1.7.1.2.0. Termodinámica del fenómeno LCST	23
1.7.1.3.0. Temperatura de transición de fase (T_{CP}).....	24
1.7.1.4.0. Factores que influyen la temperatura de transición de fase	26
1.7.2.0.0. Polímeros termosensibles más importantes.....	26
1.7.2.1.0. Poli[<i>N</i> -isopropilacrilamida].....	26
1.7.2.2.0. Polímeros basados en lactamas, pirrolidona y pirrolidina	27
1.7.2.3.0. Polialcóxidos	27
1.7.2.4.0. Poli[vinil éter] y poliéteres	27
1.7.2.5.0. Poli[2-oxazolin].....	28
1.7.3.0.0. Polímeros sensibles al pH	30

1.7.3.1.0. Liberación de drogas iniciada por ácido para tratar el cáncer	30
1.7.4.0.0. Polímeros sensibles a la temperatura y al pH	30
2.0.0.0.0. MATERIALES Y METODOLOGÍA	33
2.1.0.0.0. MATERIALES	33
2.1.1.0.0. Equipos	33
2.1.1.0.0. Reactivos.	35
2.2.0.0.0. METODOLOGÍA	37
2.2.1.0.0. Síntesis y purificación de monómeros y polímeros	37
2.2.1.1.0. Síntesis de monómero 2-(3-butenil)-2-oxazolína	37
2.2.1.1.1. Síntesis de <i>N</i> -succinimidil-4-pentenato	37
2.2.1.1.2. Síntesis de <i>N</i> -(2-cloroetil)-4-pentenamida	38
2.2.1.1.3. Síntesis y purificación de 2-(3-butenil)-2-oxazolína	38
2.2.1.2.0. Síntesis de monómero 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo	39
2.2.1.2.1. Síntesis del intermediario 7-cloro-4-oxo-5-azaheptanoato de metilo	39
2.2.1.2.2. Síntesis de 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo	40
2.2.2.1.0. Síntesis de poli[2-isopropil-2-oxazolína]	41
2.2.2.2.0. Síntesis de poli[2-isopropil-2-oxazolína- <i>st</i> -éster-oxazolína]	42
2.2.2.3.0. Síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolína]	43
2.2.2.4.0. Síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolína- <i>st</i> -éster-oxazolína]	44
2.2.2.5.0. Hidrólisis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolína- <i>st</i> -éster-oxazolína]	44
2.2.2.6.0. Síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolína- <i>st</i> -vinil-oxazolína]	46
2.2.3.0.0. Síntesis de hidrogel basado en <i>N</i> -isopropilacrilamida y poli[2-ciclopropil-2-oxazolína- <i>st</i> -vinil-oxazolína]	47
2.2.4.0.0. Caracterización de los polímeros mediante espectroscopía vibracional infrarroja (FT-IR) y resonancia magnética nuclear (RMN)	47
2.2.5.0.0. Determinación de la temperatura de transición (T_{CP})	48
2.2.6.0.0. Determinación de la temperatura de degradación y temperatura de transición vítrea (T_g)	48
3.0.0.0.0. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	49
3.1.0.0.0. Síntesis de monómero 2-(3-butenil)-2-oxazolína	49
3.2.0.0.0. Síntesis de monómero 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo	55
3.3.0.0.0. Síntesis de poli[2-isopropil-2-oxazolína]	58
3.3.1.0.0. Reacción de polimerización	58
3.3.2.0.0. Mecanismo de polimerización	59
3.3.3.0.0. Caracterización	60
3.4.0.0.0. Síntesis de poli[2-isopropil-2-oxazolína- <i>st</i> -éster-oxazolína]	64
3.4.1.0.0. Reacción de polimerización	64
3.4.2.0.0. Mecanismo de polimerización	66
3.4.3.0.0. Caracterización	67
3.4.4.0.0. Temperaturas de transición	70
3.5.0.0.0. Síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolína]	72
3.5.1.0.0. Reacción de polimerización	72
3.5.2.0.0. Caracterización.	72
3.5.0.0.0. Síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolína- <i>st</i> -éster-oxazolína]	75

3.5.1.0.0. Reacción de polimerización.....	75
3.5.2.0.0. Caracterización	75
3.6.0.0.0. Hidrólisis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina].....	79
3.6.1.0.0. Reacción de hidrólisis	79
3.6.2.0.0. Caracterización	80
3.6.3.0.0. Temperatura de degradación y temperatura de transición vítrea.....	84
3.6.4.0.0. Temperaturas de transición.....	87
3.7.0.0.0. Síntesis de poli[2-ciclopropi-2-oxazolina- <i>st</i> -vinil-oxazolina].....	92
3.7.1.0.0. Reacción de polimerización.....	92
3.7.2.0.0. Mecanismo de polimerización.....	94
3.7.3.0.0. Caracterización	96
3.7.4.0.0. Temperaturas de transición.....	99
3.8.0.0.0. Síntesis de hidrogel basado en <i>N</i> -isopropilacrilamida y poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -vinil-oxazolina].....	101
4.0.0.0. CONCLUSIONES	104
5.0.0.0. BIBLIOGRAFÍA	105
ANEXOS.....	118
ANEXO I. Propiedades físicas de sustancias químicas usadas en la tesis	119
ANEXO II. Síntesis de 2-(3-butenil)-2-oxazolina.....	120
ANEXO III. Síntesis de 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo	124
ANEXO IV. Síntesis de poli[2-isopropil-2-oxazolina]	127
ANEXO V. Síntesis de poli[2-isopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina]	131
ANEXO VI. Síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina].....	135
ANEXO VII. Síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina]	137
ANEXO VIII. Hidrólisis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina].....	140
ANEXO IX. Síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -vinil-oxazolina]	141
ANEXO X. Síntesis de hidrogel a partir de <i>N</i> -isopropilacrilamida y poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -vinil-oxazolina]	144
ANEXO XI. Grado de polimerización y masa molar de poli[2-isopropil-2-oxazolina].....	145
ANEXO XII. Porcentaje molar, grado de polimerización y masa molar de poli[2-isopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina]	147
ANEXO XIII. Grado de polimerización y masa molar de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina]	149
ANEXO XIV. Porcentaje molar, grado de polimerización y masa molar de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina]	150
ANEXO XV. Porcentaje molar, grado de polimerización y masa molar de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -2-carboxietil-2-oxazolina].....	152
ANEXO XVI. Porcentaje molar, grado de polimerización y masa molar de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -vinil-oxazolina]	154
ANEXO XVII. Estandarización de hidróxido de sodio 0,1 M.....	156
ANEXO XVIII. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	157
ANEXO XIX. Tablas de análisis turbidimétrico de los polímeros sintetizados	173
ANEXO XX. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -2-carboxietil-2-oxazolina] a diferentes temperaturas	180

ANEXO XXI. Sensibilidad a la temperatura de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -2-carboxietil-2-oxazolina] determinada por ¹ H-RMN	184
ANEXO XXII. Fotos de la parte experimental	185



ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Estructura molecular de una 2-oxazolina y la poli[oxazolina] obtenida de la misma.	3
Esquema 2. Reacción de nitrilos con 1,2-aminoalcoholes	4
Esquema 3. Reacción de ciclación de haloamidas.	5
Esquema 4. Polimerización catiónica por apertura de anillo (CROP)	6
Esquema 5. Etapa de iniciación de la polimerización catiónica por apertura de anillo.....	6
Esquema 6. Etapa de propagación de la polimerización catiónica por apertura de anillo.....	8
Esquema 7. Mecanismo de transferencia de cadena.	10
Esquema 8. Mecanismo de acoplamiento de cadena.....	11
Esquema 9. Mecanismos de terminación cinética por ataque de agua y terminación termodinámica por ataque de un agente terminador.	13
Esquema 10. Síntesis de vinil-oxazolina.....	49
Esquema 11. Activación del ácido 4-pentenoico con la carbodiimida EDAC.	49
Esquema 12. Síntesis de éster-oxazolina.	55
Esquema 13. Mecanismo de polimerización de 2-isopropil-2-oxazolina.	60
Esquema 14. Mecanismo de copolimerización de 2-isopropil-2-oxazolina y éster-oxazolina.	66
Esquema 15. Hidrólisis de los copolímeros poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina].	79
Esquema 16. Mecanismo de copolimerización de 2-ciclopropil-2-oxazolina y vinil-oxazolina.	94
Esquema 17. Comparación de especies resonantes de los monómeros 2-isopropenil y vinil-oxazolina ...	95
Esquema 18. Mecanismo de polimerización propuesto para el hidrogel.	102

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Isómeros estructurales de las oxazolinas.	3
Figura 2. Nucleofilicidad de monómeros y contraiones.	9
Figura 3. Reactividad de monómeros hacia la transferencia de cadena.	10
Figura 4. Distribución de meros en copolímeros en bloque, estadísticos y en gradiente basados en 2-oxazolinas.	20
Figura 5. Diagramas de fase de mezclas binarias que presentan LCST y UCST.	22
Figura 6. Transición de enrollado a globular de un polímero termosensible.	23
Figura 7. Comparación de curva binodal y de T_{CP} con curva de turbidimetría.	24
Figura 8. Espectros de alta resolución de 1H -RMN de poli[N-isopropilacrilamida] en D_2O medidos a diferentes temperaturas.	26
Figura 9. Dependencia de la temperatura de transición de fase (T_{CP}) de poli(2-oxazolinas) con sustituyentes hidrocarburo en la posición 2 en orden creciente de hidrofobicidad.	28
Figura 10. Espectro de 1H y ^{13}C -RMN de <i>N</i> -succinimidil-4-pentenato en $DMSO-d_6$ a 25 °C.	50
Figura 11. <i>N</i> -succinimidil-4-pentenato, <i>N</i> -(2-cloroetil)-4-pentenamida y vinil-oxazolina.	51
Figura 12. Espectro de 1H -RMN de <i>N</i> -(2-cloroetil)-4-pentenamida en $CDCl_3$ a 25 °C.	52
Figura 13. Espectros de 1H y ^{13}C -RMN de vinil-oxazolina en $DMSO-d_6$ a 25 °C.	53
Figura 14. Espectro FT-IR de vinil-oxazolina.	54
Figura 15. Espectro de 1H -RMN de éster-oxazolina en $CDCl_3$ a 25 °C.	56
Figura 16. Espectro de ^{13}C -RMN de éster-oxazolina en $DMSO-d_6$ a 25 °C.	56
Figura 17. Espectro FT-IR de éster-oxazolina.	57
Figura 18. Espectro de 1H -RMN de poli[2-isopropil-2-oxazolina], P1, en $DMSO-d_6$ a 25 °C.	61
Figura 19. Espectros FT-IR de poli[2-isopropil-2-oxazolina]s.	63
Figura 20. Espectro de 1H -RMN de poli[2-isopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina], P7, en $CDCl_3$ a 25 °C.	68
Figura 21. Espectros FT-IR de poli[2-isopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina].	69
Figura 22. Determinación de la temperatura de transición de poli[2-isopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina] mediante turbidimetría.	70
Figura 23. Mecanismo esquemático de la nucleación y crecimiento cristalino de poli[2-isopropil-2-oxazolina] al ser calentada durante mucho tiempo en agua por encima de su T_{CP}	71
Figura 24. Espectro de 1H -RMN de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina], P11, en $CDCl_3$ a 25 °C.	73
Figura 25. Espectros FT-IR de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina] (P11) y su monómero, 2-ciclopropil-2-oxazolina.	74
Figura 26. Espectro de 1H -RMN de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina], P12, en $CDCl_3$ a 25 °C.	77
Figura 27. Espectros FT-IR de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina] y poli[2-ciclopropil-2-oxazolina].	78
Figura 28. Espectros de 1H y ^{13}C -RMN del copolímero P12 en $CDCl_3$ y de aquel resultante de su hidrólisis, P12H en D_2O	81
Figura 29. Espectros FT-IR de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -2-carboxietil-2-oxazolina].	83
Figura 30. Termogramas TGA de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -2-carboxietil-2-oxazolina].	84
Figura 31. Termogramas DSC de los copolímeros poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -2-carboxietil-2-oxazolina].	86

Figura 32. Determinación de la temperatura de transición de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina] y poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -2-carboxietil-2-oxazolina] a diferentes valores de pH.....	88
Figura 33. Dependencia de la intensidad relativa (I_{rel}) de las señales de los grupos metileno ciclopropílicos en ^1H -RMN respecto a la temperatura en poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -2-carboxietil-2-oxazolina]	90
Figura 34. Espectro de ^1H -RMN de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -vinil-oxazolina], P14, en CDCl_3 a 25 °C.	97
Figura 35. Espectros FT-IR de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -vinil-oxazolina].	98
Figura 36. Determinación de temperaturas de transición de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -vinil-oxazolina] mediante turbidimetría.	99
Figura 37. Espectro de ^1H -RMN de poli[2-isopropil-2-oxazolina], P3, en DMSO-d_6 a 25 °C.....	157
Figura 38. Espectro de ^1H -RMN de poli[2-isopropil-2-oxazolina], P4, en DMSO-d_6 a 25 °C.....	158
Figura 39. Espectro de ^1H -RMN de poli[2-isopropil-2-oxazolina], P5, en DMSO-d_6 a 25 °C.....	159
Figura 40. Espectro de ^1H -RMN de poli[2-isopropil-2-oxazolina], P6, en DMSO-d_6 a 25 °C.....	160
Figura 41. Espectro de ^1H -RMN de poli[2-isopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina], P8, en CDCl_3 a 25 °C.	161
Figura 42. Espectro de ^1H -RMN de poli[2-isopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina], P9, en CDCl_3 a 25 °C.	162
Figura 43. Espectro de ^1H -RMN de poli[2-isopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina], P10, en CDCl_3 a 25 °C.	163
Figura 44. Espectro de ^{13}C -RMN de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina], P12, en CDCl_3 a 25 °C.....	164
Figura 45. Espectro de ^1H -RMN de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina], P13, en CDCl_3 a 25 °C.....	165
Figura 46. Espectro de ^{13}C -RMN de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina], P13, en CDCl_3 a 25 °C.....	166
Figura 47. Espectro de ^1H -RMN de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -2-carboxietil-2-oxazolina], P12H, en D_2O a 25 °C.	167
Figura 48. Espectro de ^{13}C -RMN de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -2-carboxietil-2-oxazolina], P12H, en D_2O a 25 °C.	168
Figura 49. Espectro de ^1H -RMN de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -2-carboxietil-2-oxazolina], P13H, en D_2O a 25 °C.	169
Figura 50. Espectro de ^{13}C -RMN de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -2-carboxietil-2-oxazolina], P13H, en D_2O a 25 °C.	170
Figura 51. Espectro de ^1H -RMN de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -vinil-oxazolina], P15, en CDCl_3 a 25 °C.	171
Figura 52. Espectro de ^1H -RMN de fotoiniciador fenil-2,4,6-trimetilbenzoil fosfinato de litio (LAP) en D_2O a 25 °C.....	172
Figura 53. Espectros de ^1H -RMN del copolímero P12H en D_2O a diferentes temperaturas.	180
Figura 54. Ampliación de la señal de los grupos metileno en el anillo del copolímero P12H.....	181
Figura 55. Espectros de ^1H -RMN del copolímero P13H en D_2O a diferentes temperaturas.	182
Figura 56. Ampliación de la señal de los grupos metileno en el anillo del copolímero P13H.....	183
Figura 57. Secado del monómero éster-oxazolina sobre hidruro de calcio molido.	185
Figura 58. Destilación de acetonitrilo bajo atmósfera inerte.....	185
Figura 59. Sistema de polimerización bajo atmósfera inerte de nitrógeno.	185

Figura 60. Purgado del sistema de polimerización mediante calentamiento de los balones de Schlenk a 140 °C en atmósfera inerte	185
Figura 61. Reactores de polimerización	185
Figura 62. Copolímeros poli[2-isopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina], P9 y P10.	186
Figura 63. Solución final de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -vinil-oxazolina], P14.....	186
Figura 64. Homopolímero basado en 2-ciclopropil-2-oxazolina, P11, agitado y precipitado en éter.	186
Figura 65. Poli[2-ciclopropil-2-oxazolina] P11 y poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina]s P12 y P13 precipitados en éter, secados al vacío en evaporador rotatorio, y posteriormente, disueltos en cloroformo.	186
Figura 66. Poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina] P12, secado y molido al vacío.....	187
Figura 67. Poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina] P13, secado al vacío.	187
Figura 68. Membrana de diálisis con poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -2-carboxietil-2-oxazolina], P12H..	187
Figura 69. Equipo de liofilización.....	187
Figura 70. Envase de liofilización y sellante del mismo.	187
Figura 71. Lámpara UV-Vis Gnatus-Optilight Digital	188
Figura 72. Hidrogel no purificado.	188
Figura 73. Hidrogel hinchado en agua en el equilibrio.	188
Figura 74. Hidrogel seco.	188
Figura 75. Espectrofotómetro UV-Vis.....	189
Figura 76. Bomba recirculante de agua.	189
Figura 77. Sensor digital de temperatura.	189
Figura 78. Cubeta de cuarzo con el sensor de temperatura, dispuesta en la chaqueta de calentamiento dentro del espectrofotómetro UV-Vis.	189

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Monómeros de 2-oxazolinas que pueden obtenerse mediante el método de Witte-Seeliger a partir de sus correspondientes nitrilos.....	4
Tabla 2. Especies propagantes predominantes en la polimerización catiónica de 2-oxazolinas.....	9
Tabla 3. Comportamiento de grupos funcionales en la transferencia de cadena por CROP de las 2-oxazolinas.....	12
Tabla 4. Constantes de propagación de algunas 2-oxazolinas polimerizadas en acetonitrilo a 140 °C con metil tosilato.....	15
Tabla 5. Síntesis de poli[2-isopropil-2-oxazolina].....	58
Tabla 6. Síntesis de poli[2-isopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina].....	65
Tabla 7. Síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -éster-oxazolina].....	76
Tabla 8. Propiedades térmicas de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -2-carboxietil-2-oxazolina].....	85
Tabla 9. Temperaturas de transición de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -2-carboxietil-2-oxazolina] determinadas por turbidimetría y ¹ H-RMN.....	90
Tabla 10. Síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -vinil-oxazolina].....	93
Tabla 11. Temperaturas de transición de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina- <i>st</i> -vinil-oxazolina] determinadas por turbidimetría.....	100
Tabla 12. Síntesis de hidrogel.....	101
Tabla 13. Propiedades físicas de las sustancias químicas usadas en la tesis.....	119
Tabla 14. Concentración promedio de NaOH 0,10 M valorado.....	156
Tabla 15. Análisis turbidimétrico del copolímero P8.....	173
Tabla 16. Análisis turbidimétrico del copolímero P9.....	174
Tabla 17. Análisis turbidimétrico del copolímero P10.....	174
Tabla 18. Análisis turbidimétrico del homopolímero P11.....	175
Tabla 19. Análisis turbidimétrico del copolímero P12H a pH = 2,00.....	175
Tabla 20. Análisis turbidimétrico del copolímero P13H a pH = 2,00.....	176
Tabla 21. Análisis turbidimétrico del copolímero P12H a pH = 7,66.....	176
Tabla 22. Análisis turbidimétrico del copolímero P13H a pH = 6,03.....	177
Tabla 23. Análisis turbidimétrico del copolímero P12H a pH = 10,00.....	177
Tabla 24. Análisis turbidimétrico del copolímero P13H a pH = 10,00.....	178
Tabla 25. Análisis turbidimétrico del copolímero P14.....	178
Tabla 26. Análisis turbidimétrico del copolímero P15.....	179
Tabla 27. Sensibilidad a la temperatura del copolímero P12H.....	184
Tabla 28. Sensibilidad a la temperatura del copolímero P13H.....	184

INTRODUCCIÓN

Desde las pasadas dos décadas ha habido un creciente interés en la síntesis y estudio de agregados macromoleculares estables basados en polímeros sensibles tanto a la temperatura como al pH, dada su aplicación potencial en el desarrollo de maquinaria molecular, nanoreactores, sistemas microfluídicos y vehículos poliméricos (encapsulamiento y dosificación eficiente de enzimas, proteínas funcionales, fármacos, ADN y ARN en seres vivos).^{1, 2} Entre los polímeros que muestran dichos estados de agregación se encuentran copolímeros en bloque sensibles a la temperatura y al pH basados en monómeros de 2-oxazolinas sustituidas en la posición 2: 2-isopropil- y 2-carboxietil-2-oxazolina.³ Sin embargo, también se ha reportado la existencia de copolímeros anfifílicos en gradiente o pseudopolímeros en bloque basados en 2-metil- y 2-fenil-2-oxazolina, capaces de formar micelas y vesículas en solución acuosa a medida que se varía el pH y la temperatura.⁴ Estas agregaciones muestran un balance entre los meros hidrofílicos respecto a aquellos que inducen sensibilidad a la temperatura, de modo que mientras mayor sea el contenido del componente termosensible, se pueden formar agregados, desde micelas hasta vesículas. Adicionalmente, los compuestos involucrados en dichos agregados no son tóxicos y algunos han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).^{3, 4}

En este contexto, se espera que los copolímeros a sintetizar basados en 2-isopropil-2-oxazolina, 2-ciclopropil-2-oxazolina, 2-(3-butenil)-2-oxazolina (vinil-oxazolina) y 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo (éster-oxazolina) muestren sensibilidad a la temperatura y/o al pH. Los meros que conferirán el componente termosensible serán la 2-isopropil-⁵ y 2-ciclopropil-2-oxazolina;⁶ los meros 2-(3-butenil)-2-oxazolina (vinil-oxazolina) conferirán capacidad entrecruzante,⁷ mientras que los meros 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo (éster-oxazolina) conferirán sensibilidad al pH una vez que sus grupos éster sean hidrolizados.⁸

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Esta tesis consistirá en el estudio de los copolímeros basados en 2-isopropil-2-oxazolina, 2-ciclopropil-2-oxazolina, vinil-oxazolina y éster-oxazolina.

OBJETIVOS.

a. GENERAL

Estudiar la síntesis y propiedades de copolímeros termosensibles y funcionalizados elaborados a partir de 2-oxazolininas.

b. ESPECÍFICOS

- Sintetizar los monómeros 2-(3-butenil)-2-oxazolina (vinil-oxazolina) y 3-(oxazol-2-il)-propionato de metilo (éster-oxazolina).
- Sintetizar los polímeros poli[2-isopropil-2-oxazolina], poli[2-ciclopropil-2-oxazolina], poli[2-isopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina], poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina], poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina] y poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-vinil-oxazolina].
- Elucidar la estructura de los monómeros y polímeros mediante espectroscopías de RMN y FT-IR.
- Determinar la temperatura de transición en medio acuoso, así como la temperatura de degradación y transición vítrea en fase sólida.

1.0.0.0. MARCO TEÓRICO

1.1.0.0. OXAZOLINAS

Las oxazolininas fueron reportadas por primera vez en 1884, año en que su estructura cíclica fue elucidada erróneamente cuando se intentaba sintetizarlas a partir de la dehidrohalogenación de la alilúrea.⁹ No fue hasta 1889 que se sintetizó y elucidó exitosamente su estructura cíclica y se empezó a estudiar extensamente hasta el día de hoy.¹⁰

Estos compuestos son iminoéteres de cinco miembros con 3 isómeros estructurales: 2-oxazolina, 3-oxazolina y 4-oxazolina (ver **Figura 1**), de las cuales la 2-oxazolina es la más conocida y estudiada. Esta última también es conocida como 4,5-dihidroxazol.^{11, 12}

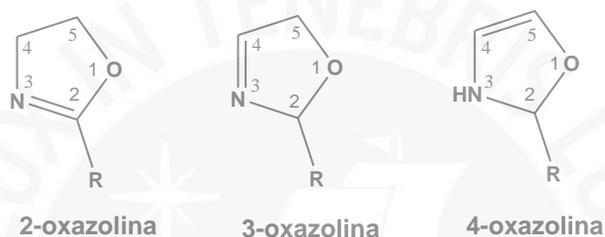


Figura 1. Isómeros estructurales de las oxazolininas.
(R: sustituyente)

El anillo de las 2-oxazolininas puede sustituirse en las posiciones 4 y 5 con grupos reactivos, mientras que el átomo de nitrógeno es básico, de modo que se pueden formar compuestos cuaternarios de haluros de alquilo y sales cuando reaccionan con ácidos.¹² La importancia de estos compuestos radica en que pueden reaccionar entre sí para formar polímeros (ver **Esquema 1**), algunos de los cuales presentan propiedades de interés terapéutico.¹³



Esquema 1. Estructura molecular de una 2-oxazolinina y la poli[oxazolinina] obtenida de la misma.

Estos compuestos también son utilizados en síntesis de hidrogeles; como ligandos de catálisis asimétricas, e inclusive en la síntesis de tensoactivos, fármacos, aglutinantes, materiales fotográficos, entre otros.^{10, 14}

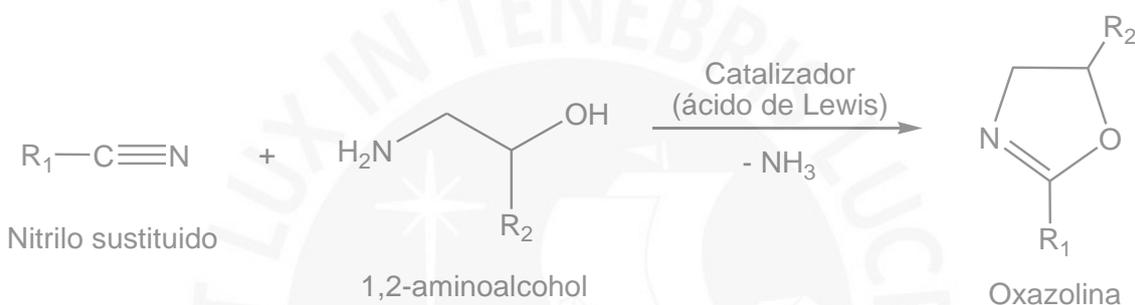
1.2.0.0. SÍNTESIS DE 2-OXAZOLINAS

Estas oxazolininas pueden sintetizarse mediante varios métodos reportados en la literatura,¹² pero en esta tesis, se mencionarán dos de ellos:

- 1) El *método de Witte-Seeliger*, que consiste en la reacción de nitrilos con aminoalcoholes, catalizada con ácidos de Lewis.
- 2) La *ciclación de haloamidas*.

1.2.1.0.0. Método de Witte-Seeliger

La reacción de nitrilos con 1,2-aminoalcoholes en presencia de sales metálicas catalizadoras (ácidos de Lewis) permite obtener 2-oxazolininas (ver **Esquema 2**) con altos rendimientos.¹⁵



Esquema 2. Reacción de nitrilos con 1,2-aminoalcoholes.

De esta manera, pueden sintetizarse algunos de los monómeros que se muestran en la siguiente tabla.

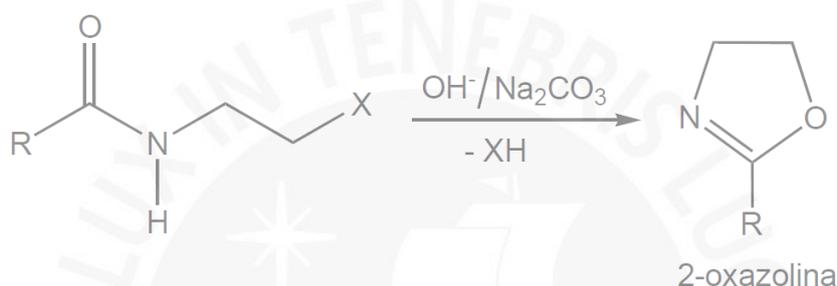
Tabla 1. Monómeros de 2-oxazolininas que pueden obtenerse mediante el método de Witte-Seeliger a partir de sus correspondientes nitrilos.

Nitrilo	Aminoalcohol	2-oxazolinina	R ₁	R ₂	Catalizador
Propanonitrilo		2-etil	C ₂ H ₅	H	Cd(CH ₃ COO) ₂ ·2H ₂ O
2-metilpropanonitrilo ^a		2-isopropil	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	
Benzonitrilo	Etanolamina	2-fenil	C ₆ H ₅	H	
Octadecanonitrilo		2-heptadecil	C ₁₇ H ₃₅	H	
Dodecanonitrilo		2-undecil	C ₁₁ H ₂₃	H	
Acetonitrilo ^b		2-metil	CH ₃	H	
Ciclopropionitrilo ^c		2-ciclopropil	<i>c</i> -C ₃ H ₅	H	Zn(CH ₃ COO) ₂ ·2H ₂ O
Hexanonitrilo	Etanolamina	2-pentil	C ₅ H ₁₁	H	
Ciclohexanocarbonitrilo		2-ciclohexil	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	H	
1-naftilacetnitrilo	Etanolamina	2-(1-naftil)-	1-naftil	H	ZnCl ₂
Benzilnitrilo ^d		2-bencil	C ₆ H ₅ CH ₂	H	
Acetonitrilo	1-metil-2-	2,5-dimetil	CH ₃	CH ₃	
Benzonitrilo	aminoetanol	2-fenil-5-metil	C ₆ H ₅	CH ₃	

(a) y (c) representan las condiciones de síntesis modificadas por Huber - Jordan¹⁶ y Bloksma et al,⁶ respectivamente. Los nitrilos en (b) y (d) también permiten la síntesis de las oxazolininas correspondientes si se reemplazan sus catalizadores por ZnCl₂ y CuSO₄, respectivamente.¹⁵

1.2.2.0.0. Ciclación de haloamidas

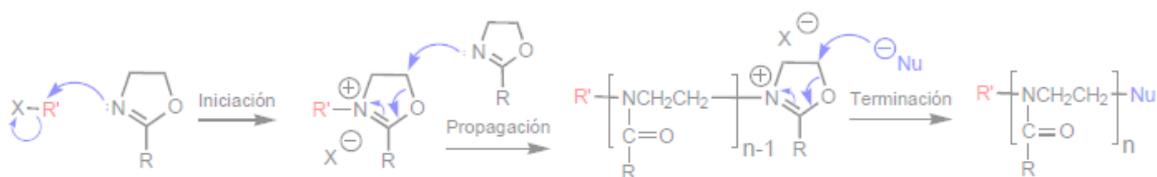
Este tipo de síntesis permite obtener 2-oxazolininas sustituidas en la posición 2 a partir de *N*-(2-haloetil) amidas. Estas últimas se sintetizan a partir de 2-haloetilaminas y derivados de ácidos carboxílicos. La dehidrohalogenación de las haloamidas cuando reaccionan con bases fuertes como hidroxilos,¹⁷ o con bases débiles como carbonato de sodio, permite sintetizar las correspondientes 2-oxazolininas.¹⁸ Este último método permitió sintetizar la 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo ($R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, $X = \text{Cl}$), así como la 2-(3-butenil)-2-oxazolinina ($R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $X = \text{Cl}$), tal como se muestra en el siguiente esquema.^{19, 20, 21}



1.3.0.0.0. POLIMERIZACIÓN DE 2-OXAZOLINAS

Los monómeros de 2-oxazolininas son capaces de polimerizarse mediante apertura catiónica de anillo (CROP) e involucrando un mecanismo de polimerización “viva”, donde los monómeros se añaden uno a uno al extremo reactivo o especie propagante de la cadena de polímero (catión oxazolinio).^{10, 22, 23} Esto implica que idealmente existe una polimerización de cadena creciente que transcurre de forma controlada hasta que todo el monómero es consumido sin que haya reacciones de transferencia de cadena ni de terminación, pues la iniciación es rápida y cuantitativa (ver **Esquema 4**). En este sentido, los polímeros resultantes presentan índices de polidispersión (PDI) cercanos a la unidad, lo que quiere decir que los polímeros presentan longitudes de cadena similares entre sí.

La polimerización de estos monómeros se ve favorecida por factores como: a) la formación poli(*N*-aciltileniminas), cuyas variadas estructuras contienen grupos amida terciarios que proporcionan muy alta estabilidad mecánica y no son rápidamente reconocidos e hidrolizados por las enzimas comparados con los polipéptidos,²⁴ y b) el alivio de la tensión en el anillo oxazolinico cuando este es abierto.



Esquema 4. Polimerización catiónica por apertura de anillo (CROP) usando un iniciador XR' (R' = electrófilo, X = contraión) y un agente terminador (Nu^-).

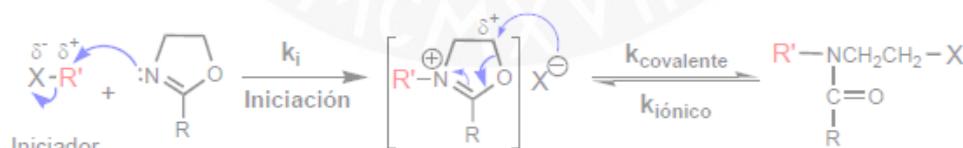
1.4.0.0.0. ETAPAS DE LA POLIMERIZACIÓN DE 2-OXAZOLINAS

Existen tres etapas diferenciadas en la polimerización de las 2-oxazolininas: iniciación, propagación y terminación.^{13, 22, 25}

1.4.1.0.0. Iniciación

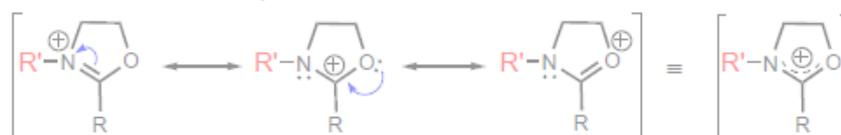
Este primer paso de reacción en las polimerizaciones de tipo “vivo” consiste, idealmente, en que todas las cadenas de polímero son iniciadas simultáneamente por el ataque nucleofílico del nitrógeno del anillo oxazolinico hacia el iniciador electrofílico, para así originar la especie propagante: un catión oxazolinio. La carga de este último es estabilizada por el contraión X^- , de tal forma que existe un equilibrio entre la especie cíclica catiónica oxazolinio y la especie covalente, dependiendo de la naturaleza de X (ver

Esquema 5). Las constantes que describen este proceso dependen del iniciador usado, del tipo de monómero, la temperatura y de la polaridad del solvente aprótico en el sistema de reacción.²⁶



Par iónico conformado por el CATION OXAZOLINIO y el ANION proveniente del iniciador.

El catión oxazolinio presenta tres formas resonantes:



Esquema 5. Etapa de iniciación de la polimerización catiónica por apertura de anillo (CROP). (R' : extremo inicial o alfa (α); R : sustituyente).

Entre los iniciadores que suelen usarse están las sales de oxazolinio, ácidos próticos fuertes (HCl, H₂SO₄, HClO₄, HBr), ácidos de Lewis (AlCl₃, BF₃); agentes alquilantes como alquil sulfonatos (metil tosilatos), *p*-nitrobenzensulfonatos (nosilatos), y trifluorometanosulfonatos (metil triflatos); alquil, bencil y acetil haluros (yoduro de metilo, bromuro de bencilo, clorometilestireno), entre otros, que pueden introducir grupos funcionales en el extremo inicial o alfa (α) de la cadena de polímero.^{22, 26, 27}

Por otra parte, la constante de iniciación k_i de estos iniciadores es muy baja a temperatura ambiente, a no ser que se introduzcan aquellos con grupos muy electrofílicos, como es el caso de los metil triflatos y tosilatos. No obstante, iniciadores como el 3-butinil tosilato o macroiniciadores como el polietilenglicol tosilato presentan una constante de iniciación baja incluso a temperaturas de 140 °C y 84 °C, respectivamente.^{28, 29} Esto último implica que una iniciación lenta o incompleta, eventualmente conducirá a una gran desviación de la cinética de primer orden, de modo que se observarán elevados índices de polidispersión (PDI), debidos a las distintas longitudes de cadena de los polímeros.³⁰

1.4.1.1.0. Mecanismo de polimerización iónico

Este tipo de mecanismo se produce con iniciadores como metil triflato y metil tosilato. Durante la etapa de iniciación, el nitrógeno de la 2-oxazolona ataca nucleofílicamente al grupo electrofílico R' (ver

Esquema 5). Esto origina la formación del catión oxazolinio y el anión triflato o tosilato, representado como el contraión X⁻. Este último presenta muy poca nucleofilicidad comparado con los monómeros de 2-oxazolinas, así que no es capaz de abrir el anillo oxazolinico, sino que estabiliza la carga de la especie propagante mediante la formación de un par iónico durante la polimerización (ver **Esquema 6**).

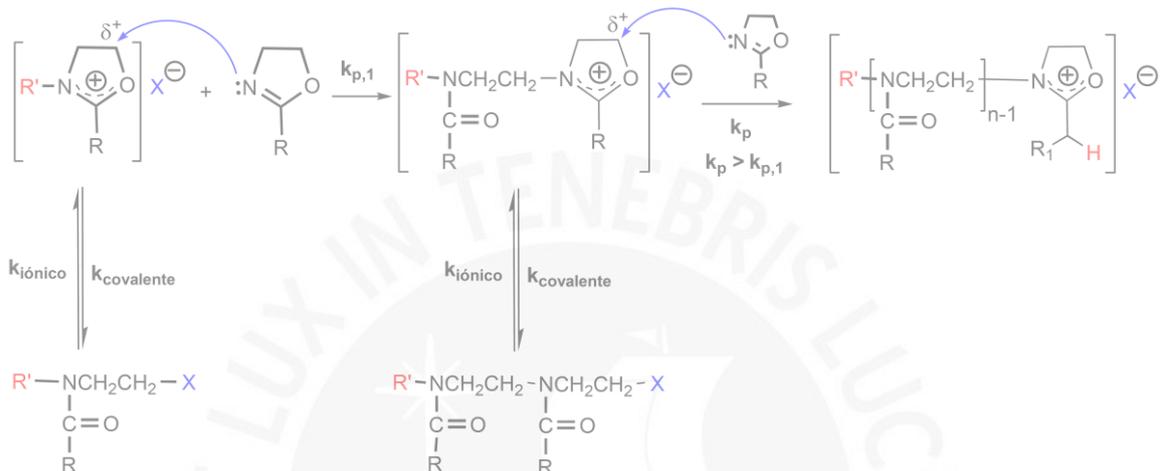
1.4.1.2.0. Mecanismo de polimerización covalente

Este mecanismo involucra iniciadores como el clorometilestireno y yoduro de metilo. Durante la etapa de iniciación el par iónico resultante se forma lentamente y es inestable porque los contraiones resultantes (X⁻) presentan suficiente nucleofilicidad como para abrir el anillo oxazolinico (ver

Esquema 5). Esta tendencia también es observada durante la etapa de propagación, tal como se muestra en el **Esquema 6**.

1.4.2.0.0. Propagación

Una vez que la polimerización se haya iniciado, la primera etapa de crecimiento de la cadena polimérica es el paso determinante de reacción y presenta una constante de velocidad $k_{p,1}$. Posteriormente, la constante aparente de propagación k_p se incrementa abruptamente ($k_p > k_{p,1}$). Esto se debería a la interacción intramolecular ion-dipolo del oxígeno del grupo amida con el nitrógeno del catión oxazolinio para así estabilizar la carga de esta especie propagante durante la polimerización.²⁶



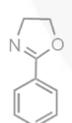
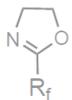
Esquema 6. Etapa de propagación de la polimerización catiónica por apertura de anillo (CROP).

En esta etapa de la polimerización también existe un equilibrio entre las especies de propagación covalente y iónica, de modo que la prevalencia de una u otra dependerá de la polaridad de los solventes, que deben ser apróticos y polares para favorecer mecanismos de reacción iónicos: dimetilacetamida (DMAc), dimetilformamida (DMF), benzonitrilo (PhCN), o más comúnmente, acetonitrilo (CH₃CN). Otro factor que también influirá es la nucleofilicidad del monómero y la del grupo saliente proveniente del iniciador.^{25, 26}

La nucleofilicidad se define por la velocidad de ataque para formar un enlace con un átomo de carbono electrofílico durante una sustitución o adición. Mientras más voluminoso sea el átomo atacante, mayor polarizabilidad presentará, de modo que habrá una mayor movilidad de sus electrones para facilitar la formación del enlace a una distancia relativamente larga.³¹ Por su parte, un grupo saliente que es capaz de estabilizar la carga negativa sin ser una base fuerte, es un aceptor de electrones capaz de polarizar su enlace con el átomo de carbono electrofílico al que está enlazado inicialmente, y además, es polarizable, de modo que puede estabilizar la carga en el estado de transición.^{31, 32}

En este sentido, si la nucleofilicidad del contraión es mayor a la del monómero, las especies propagantes serán covalentes. Si, por el contrario, la nucleofilicidad del monómero es mayor a la del contraión, las especies propagantes serán iónicas y la magnitud de k_p se incrementará linealmente según el porcentaje de estas en el medio de reacción (ver **Tabla 2**). Esto implica que monómeros muy nucleofílicos como la 2-metil-2-oxazolina formarán especies propagantes iónicas y muy electrofílicas estabilizadas por los contraiones muy poco nucleofílicos nosilato y triflato, pues estos últimos son bases débiles y presentan poca polarizabilidad. Por el contrario, monómeros mucho menos nucleofílicos como los 2-perfluoroalquilo solo presentarán especies iónicas con los contraiones triflato más bajos.^{26, 33}

Tabla 2. Especies propagantes predominantes en la polimerización catiónica de 2-oxazolininas. NsO^- (grupos nosilato), TsO^- (grupo tosilato), TfO^- (grupo triflato), R_f (grupo perfluoroalquilo).

		INCREMENTO DE LA NUCLEOFILICIDAD ←					
		Cl^-	Br^-	I^-	TsO^-	NsO^-	TfO^-
INCREMENTO DE NUCLEOFILICIDAD ↑		Covalente	Iónico	Iónico	Iónico	Iónico	Iónico
		Covalente	Iónico y Covalente	Iónico y Covalente	Iónico	Iónico	Iónico
		Covalente	Iónico y Covalente	Iónico y Covalente	Iónico	Iónico	Iónico
		-	Iónico y Covalente	Iónico y Covalente	Iónico	Iónico	Iónico
		-	-	Covalente	Covalente	-	Iónico

Según Aoi, la nucleofilicidad de los monómeros y contraiones participantes en la polimerización pueden ordenarse según la escala de nucleofilicidad que se muestra en la **Figura 2**.³³

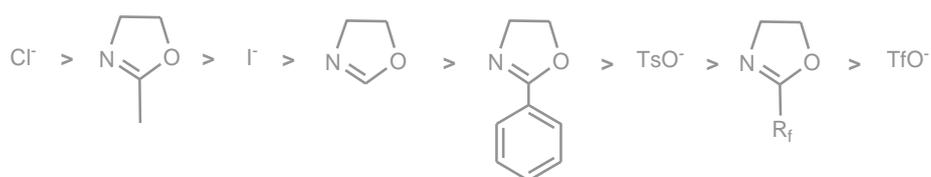
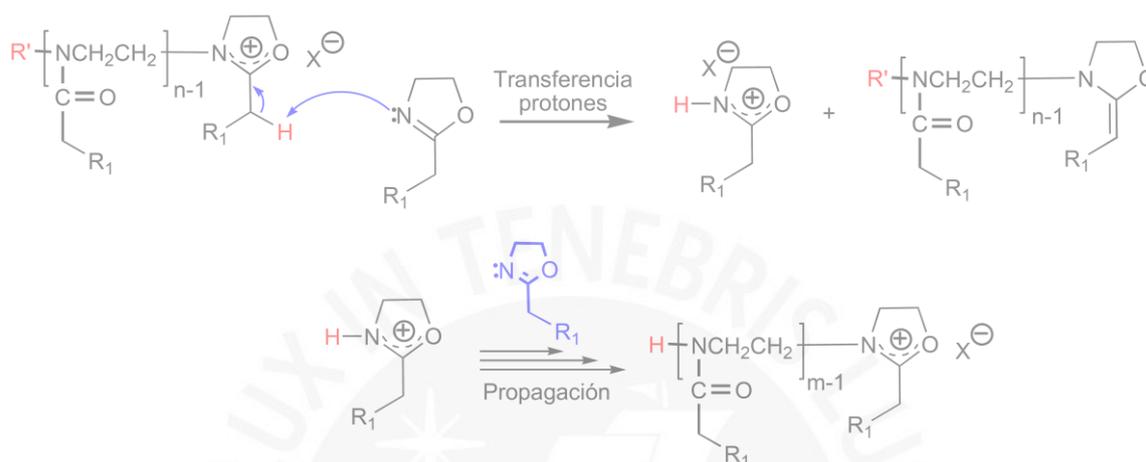


Figura 2. Nucleofilicidad de monómeros y contraiones. (TsO^- : tosilato, TfO^- : triflato, R_f : grupo perfluoroalquilo)

1.4.2.1.0. Reacciones de transferencia, repolimerización y acoplamiento de cadena

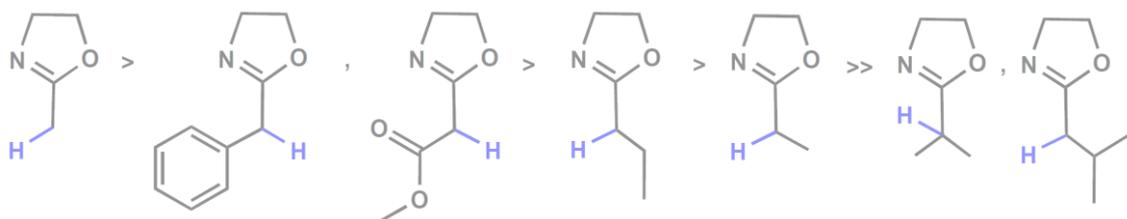
Si bien las polimerizaciones de tipo “vivo” son controlables, existen reacciones de *transferencia de cadena* (β -eliminación), repolimerización y reacciones de acoplamiento que han sido reportadas, especialmente cuando se trata de obtener polímeros de alto peso molecular.²²



Esquema 7. Mecanismo de transferencia de cadena.

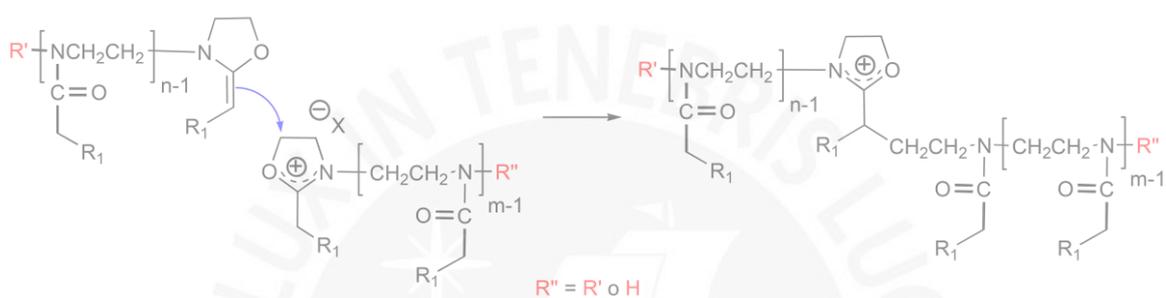
La reacción de transferencia de cadena se origina cuando existe una relación [monómero]:[iniciador] de entre 200 y 300.³⁴ Dicha reacción consiste en la abstracción de un protón perteneciente al catión oxazolinio propagante por parte del nitrógeno del monómero (ver **Esquema 7**). De este modo, se genera un polímero neutro con una enamina y el nuevo catión oxazolinio puede continuar con la propagación del polímero.³⁵

La formación de la enamina por transferencia de cadena puede ser impedida dependiendo del sustituyente R_1 (ver **Figura 3**). Esto es, el protón del grupo α -metileno será menos ácido cuanto mayor sea el impedimento estérico del grupo R_1 , como en el caso de los sustituyentes 2-propil, 2-etil y 2-isobutil. Por el contrario, mientras más activado se encuentre el grupo α -metileno por grupos bencil, acetoximetil o haya menor impedimento estérico (como en la 2-metil-2-oxazolina), el protón α será más ácido y será más fácilmente abstraído.^{34, 35, 36}



Luego que la reacción de transferencia de cadena sucede, la enamina se propaga y puede originar algo de *repolimerización*, lo que da lugar a polímeros con forma de estrella con largas ramificaciones.³⁴

La enamina también permite el *acoplamiento de cadenas*, proceso en el que se originan polímeros de alta masa molecular (ver **Esquema 8**). A pesar de esto, la enamina es menos reactiva que el monómero, por lo que el ataque nucleofílico de esta hacia otros macrocationes es más lenta. A ello debe sumarse que las reacciones de acoplamiento suceden en la última fase de la polimerización.³⁷



Esquema 8. Mecanismo de acoplamiento de cadena

Una forma de saber que las reacciones de transferencia y acoplamiento suceden es por la coloración del medio de reacción, que se torna amarillento.³⁸

También se debe mencionar que existe una gran variedad de solventes que pueden actuar como agentes de transferencia de cadena (ver **Tabla 3**),³⁹ aunque su mecanismo no ha podido ser explicado. Esto sucede moderadamente con nitrilos alifáticos y aromáticos, aunque estos se pueden usar cuando la concentración de estos disolventes es relativamente baja en la mezcla de polimerización. Por otra parte, los disolventes y monómeros con grupos que generan más reacciones de transferencia de cadena deben evitarse en la medida de lo posible.^{25, 35}

Tabla 3. Comportamiento de grupos funcionales en la transferencia de cadena por CROP de las 2-oxazolinas.

No interfieren	Interfieren moderadamente	Gran interferencia
Acetales	Cetonas	Sulfóxidos ^c
Sulfonas	Alquenos	Mercaptanos
Ésteres	Nitrilos	Alcoholes aromáticos
Tioésteres	Disulfuros	Ácidos
(Di)alquil éteres (aromáticos)	Nitroalifáticos	Aldehídos aromáticos
Sulfuros y nitratos aromáticos	Amidas no terciarias	Agua, aminas, carboxilatos ^d
Cloruros orgánicos ^a	Alcoholes alifáticos	
Amidas terciarias	Dimetilacetamida ^b	

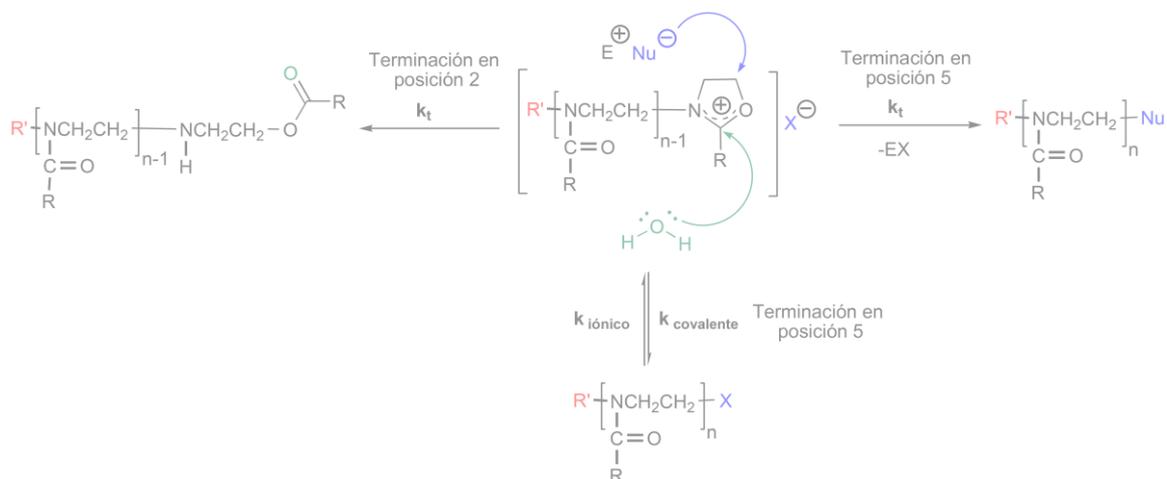
(a) Cloruros aromáticos como clorobenceno son excelentes solventes de polimerización; (b); amida terciaria que puede causar interferencia por pequeñas impurezas; (c) grupos funcionales limítrofes de moderada a gran interferencia; (d) agentes terminadores.³⁹

Las reacciones secundarias mostradas suceden cuando el grado de polimerización se encuentra por encima de 300, excepto en el caso de la 2-metil- y 2-nonil-2-oxazolína, cuyo grado de polimerización no puede superar 100. Una consecuencia directa de esto es que las distribuciones de masa molecular (PDI) son mayores a 1,20. Esto implica que las longitudes de cadena empiezan a diferenciarse bastante.^{23, 40} Una revisión detallada ha sido descrita por Park y Kataoka para el caso de la polimerización de la 2-isopropil-2-oxazolína.³⁰

La manera de controlar este tipo de reacciones secundarias incluye: alta pureza de los monómeros, del solvente e iniciador; una baja relación [monómero]:[iniciador]; monómeros sin hidrógenos α , así como solventes sin hidrógenos ácidos. Sin embargo, los tiempos de reacción se pueden extender por varios días a 85 °C.

1.4.3.0.0. Terminación

Este último paso de reacción presenta una constante de terminación k_t , que también depende del contraión y el equilibrio entre especies covalentes y iónicas. La adición de los agentes terminadores más suaves (como el agua) resultará en un ataque a la posición cinéticamente controlada 2 del catión oxazolinio, lo que resultará en un extremo terminal u omega (ω) con una amina secundaria adjunta a un éster (ver **Esquema 9**). Este último puede hidrolizarse para que el extremo omega tenga la funcionalidad hidroxilo.^{27, 30, 36}



Esquema 9. Mecanismos de terminación cinética (posición 2) por ataque de agua y terminación termodinámica (posición 5) por ataque de un agente terminador.

Si se utiliza metóxido de sodio como agente terminador este puede atacar ambas posiciones: el ataque en la posición 2 origina un acetal, mientras que el ataque en la posición 5, controlada termodinámicamente, origina un metóxido. Luego de una hidrólisis en agua se obtiene una mezcla de alcohol en la posición 2 y metóxido en la posición 5.⁴¹

Algunas formas de lograr la introducción directa de grupos alcohol por ataque exclusivo a la posición 5 son: la adición de agentes duros como hidróxido de potasio/sodio en solución metanólica, (pero que no es adecuada si se tienen grupos lábiles como ésteres en el polímero);^{27, 30, 36} el uso de aminoalcoholes, o mercaptoalcoholes.⁴² Eventualmente puede usarse una reacción de Mitsunobu para transformar un alcohol primario en una amina una vez que se atacó la posición 5.²⁷

Otros agentes terminadores duros que solo atacan la posición 5 están basados en nitrógeno: anilina, aminas alifáticas de cadena corta o larga, aminas primarias (aminoalquilestireno, aminoalquil tri(m)etoxisilano, aminoalqueno, etilendiamina) y aminas cíclicas (morfolina, derivados de piperazina y piperidina).^{21, 43} Estas últimas son muy usadas porque atacan los extremos “vivos” de forma confiable en menos de 10 minutos. También se encuentran los derivados de carboxilatos con extremos polimerizables (estireno, acrilatos y metacrilatos) para posteriores reacciones radicalarias que den origen a poli[2-oxazolin] injertadas y copolímeros tipo *comb*. También fungen como agentes terminadores los carboxilatos de los ácidos poli[metacrílico], maleico, glutárico, cinámico y de cadena alifática lineal.²⁶

1.5.0.0. OPTIMIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE REACCIÓN

Los parámetros considerados para que existan reacciones catiónicas por apertura de anillo (reacciones de tipo *vivo*) incluyen la temperatura y el proceso de calentamiento (baño de silicona o radiación de microondas para calentar el reactor), el solvente, las concentraciones de iniciador y monómero usados (relación [monómero]:[iniciador]), el tipo de iniciador, así como los grupos funcionales en los monómeros y el solvente.

1.5.1.0.0. Iniciador

Un iniciador que permite una polimerización catiónica por apertura de anillo mediante un mecanismo de reacción iónico comúnmente es el *p*-metil tosilato (TsOMe), aunque también puede usarse 3,3-dietoxi-1-propil tosilato, ambos en concentraciones de 25 mM, para sintetizar homopolímeros de 2-isopropil-2-oxazolina y copolímeros de [2-isopropil-*st*-2-etil]-2-oxazolininas con grados de polimerización de hasta 88 unidades (DP = 88).^{27, 30} Esta concentración de TsOMe también puede usarse en la síntesis de poli[2-isopropil-*st*-2-*n*-propil]-2-oxazolininas y poli[2-*n*-propil-*st*-2-etil]-2-oxazolininas con el mismo grado de polimerización.³⁶ En el caso de las homopolimerizaciones de 2-metil, 2-etil, 2-nonil y 2-fenil-2-oxazolininas se pueden usar concentraciones de TsOMe de 33, 50 y 66 mM para lograr valores de DP de hasta 300 unidades (100, en el caso de 2-metil y 2-nonil-2-oxazolininas).⁴⁰ De forma más reciente, se han utilizado concentraciones de 40 mM del mismo iniciador en la síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina] y copoli[2-ciclopropil-*st*-2-etil]-2-oxazolininas con valores de DP = 100.^{6, 44}

Por otra parte, un iniciador más reactivo es el trifluorometanosulfonato de metilo o metil triflato (TfOMe), usado en concentraciones de 40 mM para sintetizar copolímeros de 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo, 2-metil y 2-nonil-2-oxazolininas con valores de DP = 34.¹⁹ Este iniciador también ha sido utilizado en concentraciones de 25-94 mM para sintetizar homopolímeros de 2-(3-butenil)-2-oxazolina (DP = 26, 55, 63, 87) y sus copolímeros con 2-etil-2-oxazolina (DP = 27).²¹ Recientemente, el mismo iniciador se ha usado en la síntesis de poli[2-isopropil-2-oxazolina] (DP = 40) y en copolímeros en bloque basados en 2-isopropil-2-oxazolina y 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo (DP = 50, 60, 80) en concentraciones aproximadas de 60 mM.²⁰

1.5.2.0.0. Monómero

Los monómeros con grupos alilo, vinilo, estireno, antraceno y alquino son compatibles con las polimerizaciones de tipo “vivo”, pues no atacan nucleofílicamente al macrocatión propagante. Sin embargo, existen grupos con gran nucleofilicidad que interfieren con este tipo de polimerización, tales como aminas, tioles, ácidos carboxílicos y alcoholes. Estos últimos grupos pueden polimerizarse a partir de monómeros que contengan sus

precursores protegidos con *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), grupos ftalimidos o sales cuaternarias de amonio; tioéteres; ésteres y acetales, respectivamente.²⁶ La concentración usual de los monómeros durante las polimerizaciones varía entre un 25 y 30 % en volumen en el medio de reacción.^{6, 20, 21, 27, 30, 36, 40, 44}

Por otro lado, se ha observado de modo general que la nucleofilicidad del grupo imino en el monómero se incrementa mientras mayor sea la capacidad electrodonadora en el sustituyente de la posición 2, sin embargo, este reduce la electrofilicidad del carbono en la posición 5 del catión oxazolinio durante la propagación, haciéndolo menos reactivo al ataque nucleofílico del monómero a añadirse a la cadena polimérica. Sucede lo contrario con sustituyentes electroattractores. En este sentido, los valores de k_p de las 2-alkil-2-oxazolininas disminuyen cuando se incrementa el carácter electrodonador del 2-sustituyente (2-metil a 2-isopropil), como se muestra en la **Tabla 4**,^{6, 45, 46, 47, 48} mientras que el incremento de la longitud de cadena tiene poca influencia en el valor de k_p . Esto implicaría que el aumento del efecto estérico es despreciable para efectos de la adición del monómero en la cadena polimérica.⁴⁵

Tabla 4. Constantes de propagación de algunas 2-oxazolininas polimerizadas en acetonitrilo a 140 °C con metil tosilato.

Monómero	Abreviatura	k_p (10^{-3} L.mol ⁻¹ s ⁻¹)
2-metil-2-oxazolina	MeOx	146 ± 3
2-etil-2-oxazolina	EtOx	105 ± 1
<i>n</i> -propil-2-oxazolina	<i>n</i> POx	93 ± 2
2-isopropil-2-oxazolina	<i>i</i> POxa	47,8 ± 7
2-ciclopropil-2-oxazolina	cPOxa	257 ± 10
3-(oxazol-2-il) propionato de metilo (éster-oxazolina)	FOxa	171

A pesar de todo lo mencionado, se sabe que la 2-ciclopropil-2-oxazolina polimeriza casi dos veces más rápido que otras 2-oxazolininas bajo las mismas condiciones de reacción, pero no está del todo claro el porqué este monómero presenta una alta reactividad. Inicialmente, Bloksma y colaboradores⁶ atribuyeron la gran reactividad de este monómero al sustituyente ciclopropilo, que presenta ángulos de 60°C entre sus átomos de carbono. Esto haría que dichos enlaces tengan un carácter “ π ” parcial, haciendo que los orbitales moleculares restantes presenten un carácter “ σ ” más pronunciado y, por ende, que sean más electronegativos. Esto atraería mayor densidad electrónica, lo que disminuiría la nucleofilicidad del monómero y mejoraría la reactividad de la especie macrocatiónica propagante. Sin embargo, un estudio más reciente realizado por Goossens y colaboradores⁴⁹ mostró que la gran reactividad de este monómero se debe a que presenta una gran nucleofilicidad, y que esta es mayor que la de *n*-propil y 2-isopropil-2-oxazolina,⁴⁶ en orden decreciente. En el caso de la última oxazolina, el

grupo isopropilo genera un fuerte efecto inductivo que altera la deslocalización del enlace doble imino, lo que resulta en una menor densidad electrónica en el átomo de nitrógeno y hace que la 2-isopropil-2-oxazolina sea menos nucleofílica.

Finalmente, la gran reactividad de los grupos metil éster en las cadenas laterales se debería a la interacción del grupo carbonilo, el catión oxazolinio y el monómero entrante. De este modo se estabiliza y disminuye la energía de activación del estado de transición, con lo que se incrementa la velocidad de propagación. Sin embargo, si se incrementa la longitud de la cadena lateral que contiene el éster, la constante de propagación disminuye.⁴⁵⁻⁴⁸

1.5.3.0.0. Solvente

Los solventes más utilizados deben ser apróticos y polares para favorecer mecanismos de polimerización catiónica que involucre especies iónicas en la medida de lo posible. Son normalmente usados la dimetilformamida, dimetilacetamida, cloroformo, benzonitrilo,²⁰ y más comúnmente, acetonitrilo.^{6, 21, 27, 30, 36, 40, 44}

A manera de ejemplo, el monómero de 2-isopropil-2-oxazolina presenta una mayor velocidad de propagación en clorobenceno que disuelto en acetonitrilo al tener un tosilato como contraión. El aumento de velocidad observado en el primer solvente se debió a la formación de pares iónicos que indujeron una tensión interna en el anillo catiónico oxazolinio. Sin embargo, la reacción en acetonitrilo, que indujo la formación exclusiva de especies oxazolinio como iones libre, derivó en una propagación más lenta que no fue influenciada por el contraión (tosilatos o triflatos).²⁶ De modo similar, la polimerización de 2-metil, 2-etil y 2-fenil-2-oxazolinias en dimetilacetamida y acetonitrilo con contraiones tosilato procedió exclusivamente por un mecanismo iónico, mientras que las polimerizaciones llevadas a cabo en sulfolano, mostraron un gran aumento de la velocidad de propagación.⁵⁰

1.5.4.0.0. Temperatura y tiempo de reacción

El tiempo de polimerización puede extenderse desde minutos hasta varios días, dependiendo de las condiciones de reacción.

Por ejemplo, en una investigación realizada por Park *et al.*,²⁷ el homopolímero de 2-isopropil-2-oxazolina ($\text{CH}_3\text{-PiPOx-OH}$, M_n teórico = 10000 g/mol) no presentó reacciones secundarias incluso luego de 506 horas de reacción bajo las condiciones suaves establecidas (42 °C) respecto de lo reportado para otras 2-alquil-2-oxazolinias (> 70°C). No se observaron colas de bajo peso molecular ni hombros de mayor peso molecular respecto de la señal del polímero en los diagramas de cromatografía de

permeación en gel (GPC) que indicaran reacciones secundarias. Sin embargo, sí hubo un incremento de la masa molar del polímero a medida que se incrementó el tiempo de reacción de 78 a 506 horas. El polímero de mayor peso molecular ($\text{CH}_3\text{-P/POx-OH}$) presentó un índice de polidispersión ($\text{PDI} = M_w/M_n$) de 1,02 deducido de los diagramas de GPC, mientras que el valor de M_n experimental (9700 g/mol) fue cercano al valor de la relación inicial de [monómero]:[iniciador].

La estructura del polímero de mayor peso molecular se confirmó tanto por ^1H y ^{13}C – RMN, mientras que el análisis de los grupos terminales se dedujo mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN) y espectrometría de masas de ionización por desorción de matriz asistida por láser, acoplada con tiempo de vuelo (MALDI-TOF-MS) de $\text{CH}_3\text{-P/POx-OH}$ a las 119 horas de reacción. En este último caso se sumó la masa de los grupos $\text{CH}_3\text{-}\alpha$, $\text{OH-}\omega$, el polímero P/POx y los iones metálicos presentes en la ionización y se comparó con los valores obtenidos por GPC, que se aproximaban bastante bien a las masas molares obtenidas por MALDI-TOF. Las señales m/z más intensas del espectro de masas se debieron a los aductos, en orden decreciente: $[\text{CH}_3\text{-P/POx-OH} + \text{Li}^+]$, $[\text{CH}_3\text{-P/POx-OH} + \text{Na}^+]$ y $[\text{H-P/POx-OH} + \text{Li}^+]$. Esta última especie indicaría que una pequeña parte del polímero se inició por un protón del ácido *p*-toluensulfónico, que se habría hidrolizado a partir del iniciador *p*-tosilato.

En otra investigación realizada por Park y Kataoka³⁰ se estudió la cinética y la reactividad de los monómeros 2-isopropil y 2-etil-2-oxazolona bajo idénticas condiciones de reacción. En el caso de la poli(2-isopropil-2-oxazolona), a temperaturas de 60 y 85 °C se observaron reacciones secundarias debidas a reacciones de acoplamiento o ramificación y de repolimerización por iniciación de protón. Estas reacciones secundarias se identificaron como colas de bajo peso molecular (repolimerización por iniciación de protón) y hombros de mayor peso molecular (acoplamiento o ramificación) respecto de la señal del polímero en los diagramas de GPC a temperaturas mayores de 42 °C. Esto implicó que este parámetro fue clave para tener un control completo sobre las reacciones secundarias. El análisis por GPC también mostró un incremento de la masa molar de la poli(2-isopropil-2-oxazolona) a medida que se incrementó el tiempo de reacción. Los índices de polidispersión fueron consistentes con una polimerización viva ($\text{PDI}_{\text{GPC}} = 1,02$; $\text{PDI}_{\text{MALDI-TOF}} = 1,01$), mientras que el peso molecular numérico promedio experimental ($M_n_{\text{GPC}} = 9700$ g/mol, $M_n_{\text{MALDI-TOF}} = 10200$ g/mol) fue cercano al valor predicho por la relación inicial [monómero]:[iniciador] ($M_n = 10000$ g/mol).

En el caso de la poli[2-etil-2-oxazolona] se sintetizó este compuesto con las condiciones óptimas de reacción que se hallaron para la poli[2-isopropil-2-oxazolona] (42 °C y durante

315 h). La reacción de este homopolímero procedió sin reacciones secundarias y se observaron valores de PDI menores a 1,03. Los valores experimentales de peso molecular numérico promedio (M_n GPC = 8000 g/mol, M_n MALDI-TOF = 8300 g/mol) se acercaron bastante al valor predicho de la relación inicial [monómero]:[iniciador] (M_n = 8800 g/mol).

Otra investigación realizada por Park y Kataoka³⁶ consistió en estudiar el comportamiento cinético del homopolímero poli[2-*n*-propil-2-oxazolona] y se comparó con aquellos basados en 2-isopropil y 2-etil-2-oxazolona bajo idénticas condiciones de reacción. Para evitar reacciones secundarias debidas a reacciones de acoplamiento o ramificación, y de repolimerización por iniciación de protón se realizaron todas las síntesis a 42 °C y en acetonitrilo. Sin embargo, en el caso de la poli[2-*n*-propil-2-oxazolona] se observaron reacciones secundarias como colas de bajo peso molecular (repolimerización por iniciación de protón) y hombros de mayor peso molecular (acoplamiento o ramificación) respecto de la señal del polímero en los diagramas de GPC a la temperatura de reacción. El análisis por GPC también mostró un incremento de la masa molar de la poli[2-*n*-propil-2-oxazolona] a medida que se incrementó el tiempo de reacción. Los índices de polidispersión fueron consistentes con una polimerización viva (PDI GPC = 1,04; PDI MALDI-TOF = 1,04), mientras que el peso molecular numérico promedio experimental (M_n GPC = 12000 g/mol, M_n MALDI-TOF = 10800 g/mol) fue parecido al valor predicho por la relación inicial [monómero]:[iniciador] (M_n = 10000 g/mol).

Otro estudio, desarrollado por Bloksma *et al.*,⁶ consistió en polimerizar la 2-ciclopropil-2-oxazolona con una cinética de primer orden a 140 °C mediante radiación de microondas durante 1 a 5 minutos, aunque la reacción empezó incluso antes de calentar el sistema. Se obtuvo polímeros con variados grados de polimerización (DP = 20, 51, 52, 59, 90, 101, 107, 112 y 155) por debajo de conversiones de 80 %, pues más allá de este valor, las mezclas de reacción se volvieron tan viscosas que se observó un decrecimiento en la velocidad de polimerización por la difusión disminuida de la cadena polimérica.

La cromatografía de exclusión por tamaño molecular (SEC) mostró un incremento lineal de la masa molar, lo cual indicó una concentración constante de especies propagantes, y por tanto, que la polimerización se desarrolló de forma controlada. Los índices de polidispersión (PDI) en estos homopolímeros, aumentaron a medida que se incrementó la masa molar, lo que indicó una mayor cantidad de reacciones de transferencia de

cadena y la pérdida del control sobre la polimerización una vez que se superó la relación [monómero]:[iniciador] = 200.

Casi todos los homopolímeros mostraron colas en los gráficos de SEC, que indicarían reacciones de transferencia de cadena y/o reacciones de terminación durante la polimerización. El análisis de MALDI-TOF-MS confirmó la formación e identificación del homopolímero de 2-ciclopropil-2-oxazolina y las especies formadas por la reacción de transferencia de cadena iniciada por protón, respectivamente: $\text{CH}_3[\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}]_n\text{OH}$ y $\text{H}[\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}]_n\text{OH}$. Se observaron especies homólogas en el caso del copolímero *comb* sintetizado: $\text{CH}_3[\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}]_n\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_2$ y $\text{H}[\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}]_n\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_2$, así como picos de $\text{CH}_3[\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}]_n\text{OH}$.

Hoogenboom menciona que las reacciones de transferencia de cadena, repolimerización y acoplamiento pueden identificarse cuando el medio de reacción se torna amarillento por debajo de 100 °C y por encima de 160 °C.³⁸ En este sentido, usualmente se utiliza 140 °C como una temperatura ideal para sintetizar polímeros basados en 2-ciclopropil-2-oxazolina y evitar reacciones secundarias, así como para compensar la disminución del valor de la constante de propagación (k_p) a medida que se incrementa la longitud de cadena del sustituyente en la posición 2 de los monómeros de 2-oxazolinas.^{6,22,44} Esto último no aplica para la polimerización de 2-(3-butenil)-2-oxazolina, puesto que el grupo vinilo puede degradarse a muy altas temperaturas; en cambio, este monómero se polimeriza a 70 °C durante 24 horas con bajos índices de polidispersión.²¹

Finalmente, muchas polimerizaciones son aceleradas por reducción de los tiempos de reacción de horas a minutos mediante irradiación con microondas cuando los reactivos son dispuestos en un envase sellado y hermético para lograr una sobrepresión de acetonitrilo (p.e. = 82 °C).^{51, 6} En este sentido, experimentos realizados en condiciones de sobrepresión y calentadas convencionalmente han demostrado la misma cinética que las polimerizaciones hechas por supercalentamiento en microondas, de modo que no se dan efectos específicos por este tipo de radiación.⁵²

1.6.0.0. COPOLÍMEROS DE 2-OXAZOLINAS

La polimerización catiónica por apertura de anillo (CROP) de 2-oxazolinas con mecanismos de tipo “vivo” permite la inserción de monómeros con diferentes propiedades para formar un copolímero. Esto hace posible la síntesis de polímeros de diferentes estructuras, pero para términos de este trabajo de investigación, son de

especial interés los copolímeros en bloque, estadísticos y en gradiente, cuya representación esquemática se muestra a continuación.

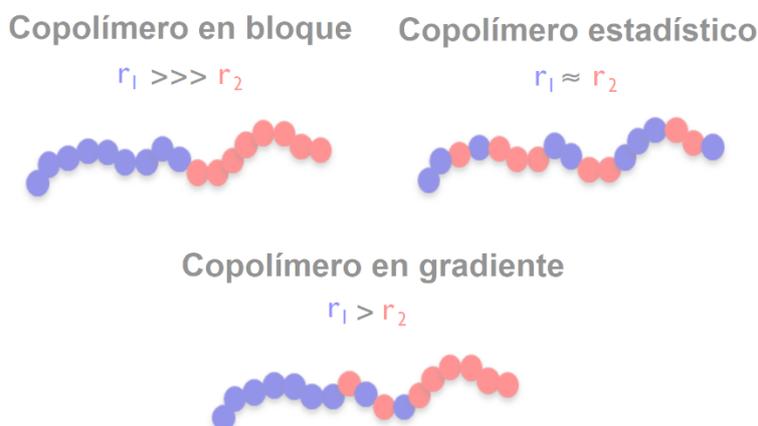


Figura 4. Distribución de meros en copolímeros en bloque, estadísticos y en gradiente basados en 2-oxazolinas.

1.6.1.0.0. Copolímeros en bloque

Estos polímeros son sintetizados por la adición secuencial de un monómero luego de que otro, preferentemente el más reactivo, se haya incorporado por completo en la cadena polimérica y tenga un macrocatión “vivo” en su extremo. De este modo, se asegura que todas las cadenas sean fácilmente reiniciadas luego de la adición del segundo monómero.^{33, 53} Esta adición secuencial permite preparar una gran variedad de copolímeros di, tri e incluso tetrabloque. Algunos de estos están basados en estireno y 2-etil-2-oxazolina,⁵⁴ 2-isopropil- y 2-carboxietil-2-oxazolina,³ 2-isopropil-, 2-undecil- y 2-carboxietil-2-oxazolina,³ 2-ciclopropil-2-oxazolina y éster-oxazolina.⁸

1.6.2.0.0. Copolímeros estadísticos

Estos polímeros se sintetizan por la adición simultánea de monómeros, de modo que la distribución y secuencia de estos durante la polimerización es aleatoria y está regida por la reactividad de los monómeros en un sistema de reacción dado. En este caso, los cocientes de reactividad de los monómeros son aproximadamente similares: $r_1 \approx r_2 \approx 1$.^{33, 53} Ejemplos de este tipo son los copolímeros estadísticos basados en 2-*n*-propil- y 2-etil-2-oxazolina,^{36, 55} 2-etil- y 2-*n*-nonil-2-oxazolina,⁵⁶ así como 2-etil- y 2-(2-etilhexil)-2-oxazolina.⁵⁷

1.6.3.0.0. Copolímeros en gradiente

Se forman cuando los cocientes de reactividad de los monómeros se encuentran muy alejados entre sí ($r_1 \gg r_2$), siendo el valor de uno mucho mayor que la unidad, y el otro,

significativamente menor. Esto traerá como consecuencia que el monómero más reactivo sea incorporado preferencialmente en las etapas tempranas de polimerización, y a medida que su concentración disminuya, la composición de la cadena gradualmente cambiará para incorporar el monómero menos reactivo.^{33, 53} En el caso de las 2-oxazolinas, el valor de la constante de propagación (k_p) observada durante su homopolimerización es generalmente retenida durante la copolimerización, de modo que puede estimarse el diseño y la composición en gradiente del copolímero resultante. No obstante, la cinética de copolimerización y/o los cocientes de reactividad deberían ser determinados para tener la certeza total de la distribución de monómeros en la cadena polimérica.²⁶ Algunos ejemplos de estos copolímeros se encuentran basados en 2-isopropil y 2-etil-2-oxazolona,³⁰ 2-isopropil- y 2-*n*-propil-2-oxazolona,³⁶ 2-etil- y 2-ciclopropil-2-oxazolona,⁴⁴ 2-ciclopropil-2-oxazolona y éster-oxazolona,⁸ 2-etil- y vinil-oxazolona,²¹ 2-metil- y vinil-oxazolona, 2-metil- y 2-decenil-2-oxazolona,⁵⁸ así como 2-metil- y 2-fenil-2-oxazolona.⁴

1.7.0.0.0. POLÍMEROS INTELIGENTES

Estos son polímeros sensibles a estímulos que son de gran interés para aplicaciones avanzadas como materiales inteligentes. Presentan cambios en sus propiedades en respuesta a las variaciones medioambientales como la fuerza iónica, estímulos químicos y biológicos, radiación electromagnética, temperatura y pH.^{59, 60}

1.7.1.0.0. Comportamiento en medio acuoso

Entre los cambios que muestran estos polímeros, es de especial interés la precipitación repentina que sufren en solución acuosa cuando se incrementa o disminuye la temperatura. Este comportamiento se debe a una región de miscibilidad en el diagrama de fase de la mezcla binaria polímero-solvente, que es acompañada por una separación de fase. Si el diagrama de fase de temperatura (T) en función de la composición (x_P) para la mezcla de polímero-solvente muestra una región de una fase y otra de dos fases, puede identificarse el LCST (temperatura consoluta mínima) y el UCST (temperatura consoluta máxima) en dicho diagrama. Cualquier otra transición de soluble a insoluble o viceversa debe denominarse temperatura de transición.^{24, 59, 60, 61, 62}

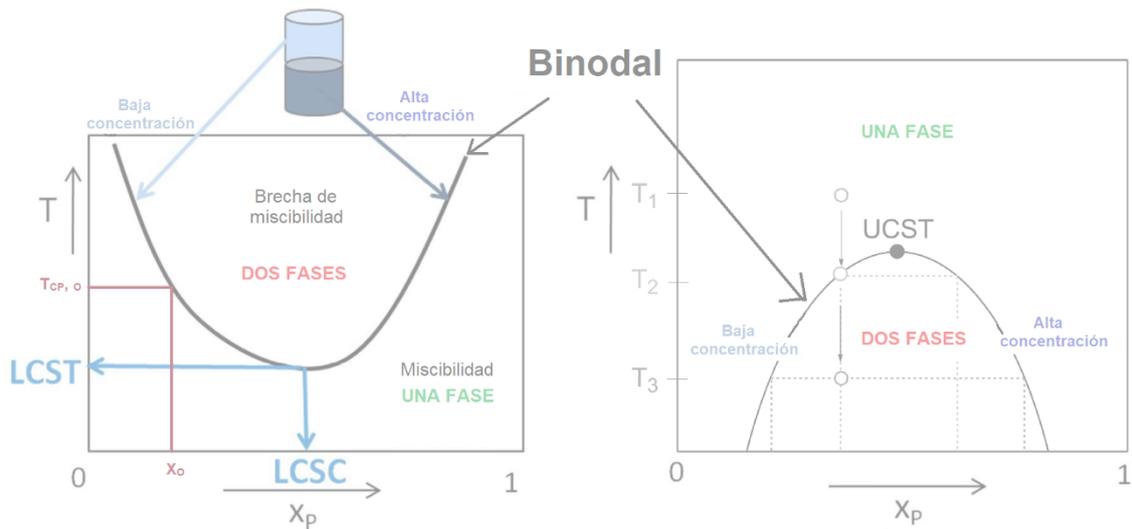


Figura 5. Diagramas de fase de mezclas binarias que presentan LCST y UCST.

1.7.1.1.0. LCST y UCST

Cuando el incremento de la temperatura origina la formación de dos fases líquidas que no se mezclan, la mezcla tendrá un comportamiento LCST (*Lower Critical Solution Temperature*). Este valor es la temperatura mínima de la curva de coexistencia del diagrama de fase (curva binodal), cuya concentración asociada se denomina LCSC (*Lower Critical Solution Concentration*),^{61, 63, 64} tal como se muestra en la **Figura 5**. Por lo tanto, para determinar el valor de LCST de un polímero en agua, la curva binodal del diagrama de fase debe ser construida.

Desde un punto de vista molecular, a medida que se incrementa la temperatura, los enlaces de hidrógeno se debilitan y es más favorable liberar las moléculas de agua que inicialmente hidrataban al polímero, de modo que las cadenas poliméricas ya no pueden ser solubilizadas. Esto resulta en una transición de fase repentina de cadenas enrolladas a globulares a una cierta temperatura (ver **Figura 6**), lo cual se traduce en la aglomeración de las cadenas de polímero y su posterior aspecto lechoso una vez sobrepasada la LCST.²²

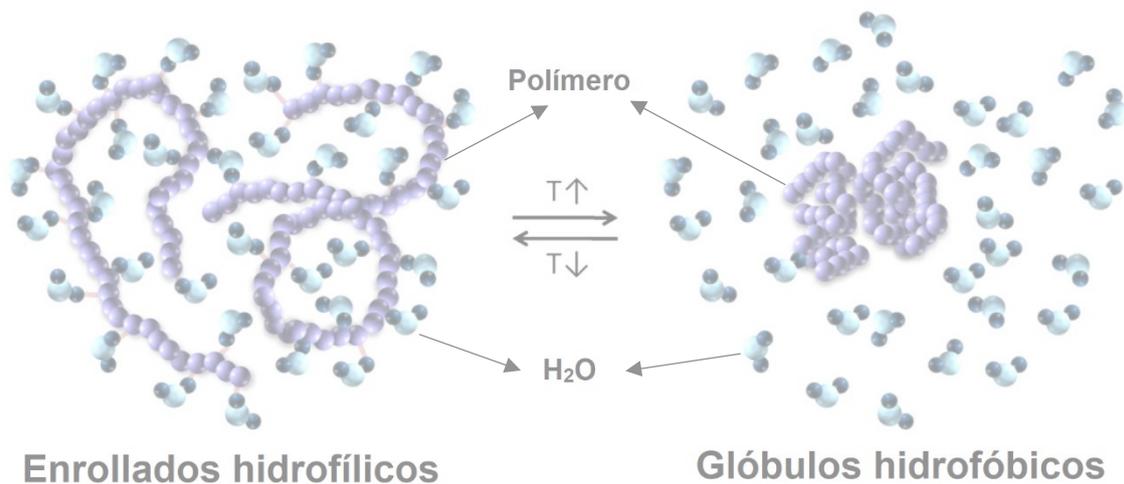


Figura 6. Transición de enrollado a globular de un polímero termosensible.

Por otra parte, si las dos fases son formadas tras el decrecimiento de la temperatura, la mezcla binaria mostrará un comportamiento UCST (ver **Figura 5**).⁶²

Por ejemplo, algunos polímeros que presentan comportamiento LCST se encuentran basados en *N*-isopropilacrilamida (NIPAAm), *N,N*-dietilacrilamida (DEAM), metil vinil éter (MVE) y *N*-vinil caprolactama (NVC), mientras que algunos de los polímeros que presentan UCST están basados en acrilamida (AAm) y ácido acrílico (AAc). Así, aquellos polímeros que muestran una transición de fase en el rango de 20-40 °C son de interés en aplicaciones biomédicas.⁵⁹

1.7.1.2.0. Termodinámica del fenómeno LCST

El comportamiento en solución de las poli(2-oxazolona)s se encuentra influenciado por la hidratación del polímero y la pérdida de entropía, de modo que desde un punto de vista termodinámico, la disolución del polímero en agua a bajas temperaturas es un proceso exotérmico ($\Delta H < 0$) que al mismo tiempo disminuye la entropía del sistema por la formación de enlaces de hidrógeno entre el polímero y el agua ($\Delta S < 0$). A pesar de este ordenamiento en solución acuosa, la entalpía de la mezcla polímero-agua es más negativa, de modo que se obtienen valores negativos de energía libre de Gibbs según la ecuación (α), y se obtiene una solución espontánea. En contraste, a altas temperaturas el término positivo $T\Delta S$ tiene mucha más influencia en la ecuación α , de modo que al sumarse al valor negativo de ΔH se obtienen valores positivos en la energía libre de Gibbs. Esto implica que macroscópicamente el polímero precipita, por lo que se observa una mezcla turbia de polímero y agua.⁶⁰

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \text{ (ecuación } \alpha \text{)}$$

1.7.1.3.0. Temperatura de transición de fase (T_{CP})

Esta propiedad se define como una coordenada cartesiana compuesta por una temperatura específica ($T_{CP,o}$) a una composición determinada de polímero (x_o). En este sentido, ambos valores pueden localizarse en cualquier posición de la curva binodal del diagrama de fase LCST (ver **Figura 5**). Así, la concentración de polímero debe ser especificada en el valor de la T_{CP} , y esta última no será equivalente a la LCST.⁶⁰

No obstante, la curva de los puntos de turbidez no coincide por completo con la curva binodal del diagrama de fase (ver **Figura 7**).^{60, 65} Esto se debe a aspectos cinéticos de la determinación de la T_{CP} en contraste con la curva binodal termodinámica, así como a las limitaciones de la turbidimetría, que solo determina aglomeraciones de polímeros suficientemente grandes y deshidratados para dispersar la luz incidente.⁶⁵

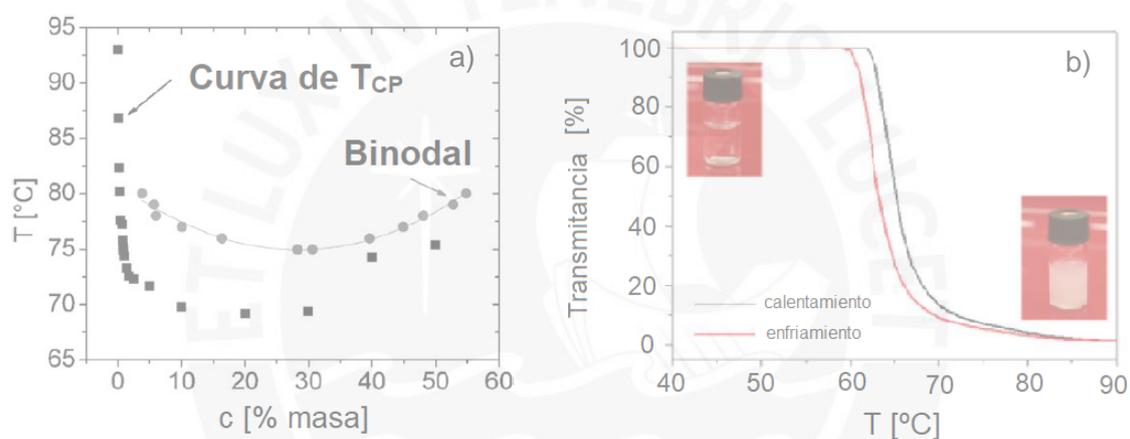


Figura 7. Comparación de (a) curva binodal y de T_{CP} con (b) curva de turbidimetría.

En este contexto, la turbidimetría es el método más ampliamente usado para determinar el valor de T_{CP} de polímeros termosensibles. Una forma de obtener este valor consiste en disolver cierta cantidad del polímero en agua, verter esta solución en una cubeta (generalmente de cuarzo) y colocarla en un espectrofotómetro UV-Vis. A medida que la cubeta con la solución de polímero se calienta, se registra constantemente la transmitancia de una fuente de luz a una longitud de onda determinada. Una vez que la muestra se ha calentado por encima del valor de T_{CP} , se observa la transición desde la solución homogénea a una fase heterogénea lechosa, la que causa el rápido decrecimiento de la transmitancia por la dispersión de la luz que generan estos aglomerados. Cuando se grafica el porcentaje de transmitancia en función de la temperatura, se obtiene el gráfico mostrado en la **Figura 7b**.

Las condiciones óptimas en las que se mide el valor de T_{CP} mediante esta técnica vienen dadas por:⁶⁰

- a. Graficar el porcentaje de transmitancia en función de la temperatura (% T Vs. T°) en vez de la absorbancia en función de la temperatura.
- b. Obtener el valor de T_{CP} cuando el porcentaje de transmitancia es de 50 %, para facilitar comparaciones futuras en la literatura.
- c. Se recomienda usar una longitud de onda (λ) de 600 nm para evitar la absorción de grupos cromóforos.
- d. La velocidad de calentamiento debe realizarse a 0,5 °C/min y al 1,0 % en masa (10 mg/mL). Sin embargo, 1 °C/min también es usado generalmente.
- e. Ni la forma de la cubeta, ni la presencia o ausencia de agitación, ni el método de monitoreo de temperatura influyen de forma importante el valor de T_{CP} .

Otra forma de determinar el valor de T_{CP} es mediante experimentos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) a distintas temperaturas para una mejor comprensión del comportamiento LCST de un polímero.

En este sentido, cuando la temperatura se encuentra por debajo de la T_{CP} , las cadenas de polímero están bien hidratadas y presentan picos muy bien definidos en agua deuterada. Sin embargo, a medida que se incrementa la temperatura, la movilidad de las cadenas poliméricas decrecerá y se formarán glóbulos. Esto se traduce en una ampliación de las intensidades de los picos, las que pueden incluso desaparecer cuando la T_{CP} es excedida (ver **Figura 8**). Mientras más grupos polares haya en el polímero, más lenta será su deshidratación, de modo que la transición de fase será más lenta por las mayores interacciones dipolo-dipolo que deben eliminarse y será muy afectada por calentamientos rápidos, de modo que el estudio de las diferentes velocidades de calentamiento permitirá comprender mejor la cinética de transición de fase del polímero en estudio.^{66, 67}

Finalmente, el valor de T_{CP} también puede determinarse mediante dispersión dinámica de luz (DLS), que mide el cambio en la intensidad de luz dispersada, por lo que se puede saber cuándo sucede la transición de fase de un polímero.⁶⁰ Las cadenas de este último se deshidratan, colapsan y aglomeran para formar agregados de mayor tamaño (se les denomina mesoglóbulos). Esta técnica es más sensible que la turbidimetría y permite cuantificar el tamaño de objetos más pequeños que podrían desestimarse por turbidimetría.⁶⁸

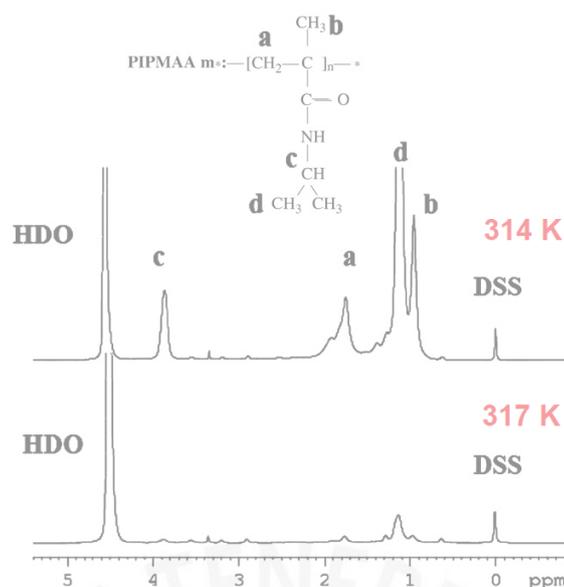


Figura 8. Espectros de alta resolución de ^1H -RMN de poli[*N*-isopropilacrilamida] en D_2O ($c = 10\%$ masa) medidos a diferentes temperaturas.

1.7.1.4.0. Factores que influyen la temperatura de transición de fase

La solubilidad de un polímero en medio acuoso, y por tanto, su sensibilidad a la temperatura, dependerá de su composición molar, del peso molecular (asociado al grado de polimerización), de la concentración del polímero en medio acuoso, del balance hidrofóbico-hidrofílico en las moléculas del polímero, de los extremos alfa y omega en el polímero, de la interacción del polímero con el solvente, así como de cualquier añadidura de aditivos, tales como sales, surfactantes y cosolventes en diferentes concentraciones. En este sentido, los surfactantes pueden alterar marcadamente el balance hidrofóbico-hidrofílico, lo que puede resultar en un gran desplazamiento de la temperatura de transición (T_{CP}) o incluso su desaparición. Esto también puede provocar la formación de micelas.^{27, 69} Por todo ello, las comparaciones entre valores de T_{CP} deben realizarse con cuidado.²²

1.7.2.0.0. Polímeros termosensibles más importantes

1.7.2.1.0. Poli[*N*-isopropilacrilamida]

Es uno de los polímeros termosensibles más representativos, cuya temperatura de transición de fase se asemeja a la de la poli[*N,N*-dietilacrilamida]. Sin embargo, la transición de fase este último polímero depende de su tacticidad, lo cual no sucede con poli[NIPAAm]. La temperatura de transición de fase LCST de este último es de 32-33 °C y es cercana a la temperatura corporal humana, lo que lo convierte en un material

interesante para aplicaciones de liberación controlada. Su LCST es independiente de su peso molecular y su concentración, pero puede elevarse o disminuirse al copolimerizarse con monómeros hidrofílicos o hidrofóbicos, respectivamente. Una aplicación de la poli[NIPAAm] es el transporte de calcitonina e insulina, las que se inmovilizan en perlas poliméricas de este polímero con ácido acrílico. Cuando estas pasan a través del estómago, no se desintegran a valores de pH ácido, pero cuando llega al intestino, el pH básico deprotona a los grupos ácidos y se liberan las hormonas.⁵⁹ Sin embargo, no presenta biocompatibilidad por ser neurotóxico y presentar histéresis en su transición de fase.⁶³

1.7.2.2.0. Polímeros basados en lactamas, pirrolidona y pirrolidina

La poli[*N*-vinil caprolactama] no se ha estudiado tan intensamente como la poli[NIPAAm], pero presenta solubilidad en agua (LCST = 32 °C) y solventes orgánicos;⁷⁰ es biocompatible y presenta baja toxicidad. La poli[*N*-vinilpirrolidona], por otra parte, solo muestra comportamiento LCST en solución a 30 °C cuando el medio tiene una gran cantidad de sal de fluoruro de potasio (1,5 M KF).⁷¹ La poli[*N*-etil pirrolidina metacrilato] presenta una temperatura de transición a 15 °C, pero esta puede modularse hasta 80 °C al copolimerizarse con el monómero hidrofílico *N,N*-dimetilacrilamida.⁷²

1.7.2.3.0. Polialcóxidos

Entre estos polímeros se encuentran el poli[etilenglicol], el poli[propilenglicol] y sus diversos copolímeros sensibles a la temperatura, los que presentan baja toxicidad y alta biocompatibilidad. Sin embargo, a pesar de que muchos de estos copolímeros se encuentran comercialmente disponibles como Pluronic, Poloxamers y Tetronics con temperaturas de transición entre 20 y 85 °C,⁷³ se ha prestado especial atención a los copolímeros basados en oligo[etilenglicol] metacrilatos, que presentan temperaturas de transición desde 26 a 90 °C al variar la relación molar de sus monómeros⁷⁴ y que además, muestran un comportamiento termosensible comparable o superior a la poli[NIPAAm] en medio acuoso.⁷⁵

1.7.2.4.0. Poli[vinil éter] y poliéteres

Una gran cantidad de estos polímeros muestra transiciones térmicas en un rango de temperatura fisiológico, como es el caso del poli[vinil metil éter], que muestra una temperatura de transición entre 35-36°C.⁷⁶ Por otra parte, la copolimerización de 2-etoxietilvinil éter e hidroxietil vinil éter ha mostrado temperaturas de transición sol-gel a 21 °C para acarrear vitamina E, mientras que el incremento de grupos alcóxido incrementa la temperatura de transición de fase de copolímeros en bloque basados en

2-(2-etoxi)etoxietil vinil éter y 2-metoxietil vinil éter sintetizados por polimerización catiónica viva.⁷⁷

1.7.2.5.0. Poli[2-oxazolinás]

La variación de los sustituyentes en la posición 2 de los monómeros de 2-oxazolinás permite modular las propiedades de los copolímeros resultantes. Estos pueden ser desde muy hidrofílicos, como en el caso de la poli[2-metil-2-oxazoliná], a muy hidrofóbicos, como sucede con polímeros de cadenas alquilo muy largas o perfluoradas.²²

La poli[2-metil-2-oxazoliná] es completamente soluble en agua desde 0 a 100 °C (ver **Figura 9**), mientras que otros polímeros de este tipo muestran temperaturas de transición de fase (T_{CP}) cada vez menores a medida que se incrementa la hidrofobicidad del sustituyente de la posición 2, tal como la poli[2-etil-2-oxazoliná], cuya T_{CP} es de 60 °C.

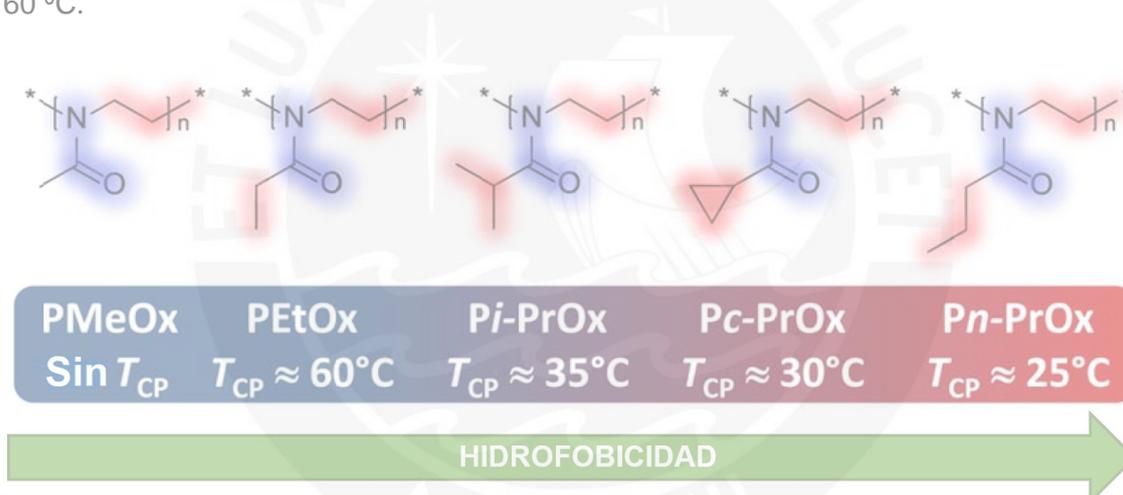


Figura 9. Dependencia de la temperatura de transición de fase (T_{CP}) de poli(2-oxazolinás) con sustituyentes hidrocarburo en la posición 2 en orden creciente de hidrofobicidad.

Otros polímeros termosensibles, pero con valores de LCST cercanos a la temperatura corporal humana son de especial interés para aplicaciones en acarreo de fármacos y bioingeniería.^{5,22,27} Dichos polímeros están basados en 2-*n*-propil-2-oxazoliná, 2-ciclopropil-2-oxazoliná y 2-isopropil-2-oxazoliná. El homopolímero de este último presenta un comportamiento de LCST, así como un valor de T_{CP} que decrece de 39,8 a 37,3 °C al incrementarse la concentración del polímero de 0,1 a 1 % en masa. El mismo fenómeno es observado al incrementar la masa molar, mientras que la dependencia de la concentración se hace menos pronunciada al incrementar la masa molar.^{5,27} Aunque investigaciones iniciales mostraron una transición de fase reversible, investigaciones posteriores demostraron que la transición se vuelve irreversible después de mantener

el polímero calentado a altas temperatura por encima de su T_{CP} por mucho tiempo, ya que se origina una cristalización isotérmica de las cadenas de polímero parcialmente deshidratadas.⁷⁸

Posteriormente, se descubrió que la poli[2-*n*-propil-2-oxazolína] también exhibe un comportamiento de LCST en solución acuosa.³⁶ Su valor de T_{CP} se encontró 10 °C por debajo de la poli[2-isopropil-2-oxazolína] de masa molar semejante, lo que resulta lógico debido a la mayor hidrofobicidad del grupo *n*-propilo. Asimismo, su valor de T_{CP} decreció con el incremento de masa molar, de forma semejante a la poli[2-isopropil-2-oxazolína].²²

Por otra parte, la poli[2-ciclopropil-2-oxazolína] muestra una hidrofobicidad intermedia entre la poli[2-isopropil-2-oxazolína] y la poli[2-*n*-propil-2-oxazolína], y de manera análoga, su valor de T_{CP} también es intermedio entre estos dos homopolímeros. En contraste a la poli[2-isopropil-2-oxazolína], la poli[2-ciclopropil-2-oxazolína] es amorfa y presenta transiciones de fase completamente reversibles incluso cuando es mantenida por encima de su T_{CP} por mucho tiempo. Dicho carácter amorfo también se ha observado en sus copolímeros tipo *comb* con metilacrilamida⁶ y con 2-etil-2-oxazolína.⁴⁴

Las poli[2-oxazolinas] con cadenas metil éster también muestran comportamiento LCST en solución acuosa.⁷⁹ Su valor de T_{CP} depende en gran medida de la cantidad de grupos metileno. En este sentido, el homopolímero de éster-oxazolína muestra un comportamiento similar a la poli[2-etil-2-oxazolína], con un valor de T_{CP} de alrededor de 100 °C con 100 meros. Por el contrario, la 2-(metoxicarbonilpropil)-2-oxazolína muestra un valor de T_{CP} de alrededor de 25 °C, semejante a la poli[2-*n*-propil-2-oxazolína].²²

Todas estas temperaturas de transición de fase son modulables, dependiendo de la masa molar de los polímeros y de la composición de meros termosensibles e hidrofílicos. Dicha composición puede modificarse tanto por copolimerización o por modificación luego de la polimerización.

Otros polímeros termosensibles investigados incluyen a aquellos basados en oligoetilenglicol acrilatos, poli[2-oxazinas], poliisocianopéptidos injertados con cadenas laterales de oligoetilenglicol,⁵⁹ así como oligo- y polipéptidos similares a la elastina, que en el caso del pentapéptido GVGVP, forma estructuras supramoleculares de filamentos de espirales β para depositar compuestos anticancerígenos como doxorubicina en tumores por encima de su LSCT (30 °C), ya que dichas tumoraciones tienen una

temperatura ligeramente superior y originan que el polímero precipite sobre estos, liberando su carga.⁸⁰

1.7.3.0.0. Polímeros sensibles al pH

Entre los polímeros utilizados con este fin podemos encontrar a polibases como la poli[vinilpiridina], poliácidos como el poli[ácido acrílico] y copolímeros con grupos ácido carboxílico obtenidos por la hidrólisis de los meros éster-oxazolina en su estructura.¹⁹ Es por ello que en condiciones ácidas las polibases se protonan y mejoran su solubilidad en agua, mientras que los poliácidos son más solubles en condiciones básicas, pues se deprotonan los grupos carboxílicos.

Cuando los polímeros ionizables presentan valores de pK_a entre 3 - 10 se vuelven candidatos potenciales para formar sistemas que responden a cambios de pH que originan cambios conformacionales debidos a sus grupos ionizables. Esto incluye a ácidos y bases débiles como ácidos carboxílicos, ácido fosfórico y aminas. Algunas de estas aplicaciones se mencionan a continuación.⁵⁹

1.7.3.1.0. Liberación de drogas iniciada por ácido para tratar el cáncer

Debido a que los tejidos extracelulares de los tumores son ligeramente ácidos (pH = 6,5 - 7,2), se pueden liberar drogas de forma controlada en ese medio. Una segunda opción es liberar el fármaco cuando este alcanza los lisosomas (pH = 4,5 - 5). Por ejemplo, la poli[L-histidina]-*b*-PEG es usada en combinación con PLLA-*b*-PEG y adriamicina para llevar este fármaco al tejido extracelular tumoral, donde las micelas de estos polímeros se desestabilizan a pH = 6,6 y liberan rápidamente el medicamento. También existen entrecruzadores como el ácido *cis*-aconitilo y las bases de Schiff, que presentan mecanismos de liberación de fármacos iniciados por medios ácidos.^{81, 82}

1.7.4.0.0. Polímeros sensibles a la temperatura y al pH

Los copolímeros con componentes sensibles a la temperatura y al pH muestran comportamientos de autoagregación en medio acuoso dependiendo de valores específicos de pH y temperatura. De este modo, las estructuras así formadas pueden estabilizarse permanentemente mediante entrecruzamientos, como se realizó en la síntesis de nanogeles basados en poli[*N*-isopropilacrilamida] con cadenas laterales injertadas de poli[2-carboxietil-2-oxazolina]. En este caso, el componente termosensible fueron las cadenas de *N*-isopropilacrilamida, mientras que el componente sensible al pH

fueron los meros con grupos ácido carboxílico. A un pH de 4,85 y 55 °C se irradió un rayo de electrones que entrecruzó las cadenas de poli[*N*-isopropilacrilamida], con lo que se obtuvo nanogeles de tipo *core-shell* sensibles a cambios de pH y temperatura.⁸³

Otro ejemplo viene dado por las polimerizaciones de los monómeros 2-metil, 2-nonil y éster-oxazolina para después hidrolizar los grupos metil éster y obtener la funcionalidad ácido carboxílico, como reportaron Zarka y colaboradores. El polímero resultante se modificó una vez más con una pirrolidina modificada, de modo que finalmente se obtuvo un copolímero anfifílico capaz de hidrogenar catalíticamente (*Z*)- α -acetamido cinamato en medio acuoso con enantioselectividades de hasta 95%.¹⁹ Asimismo, Zschoche y colaboradores³ desarrollaron una investigación en que se estudió el comportamiento en solución acuosa de copolímeros di y tribloque basados en 2-isopropil-2-oxazolina, 2-undecil-2-oxazolina y 2-carboxietil-2-oxazolina. Este último mero se obtuvo a partir de la hidrólisis de los meros éster-oxazolina de los copolímeros, los que mostraron la formación de estructuras vesiculares y micelares dependiendo del balance hidrofóbico-hidrofílico de aquellos monómeros termosensibles (2-isopropil y 2-undecil-2-oxazolina) y de aquellos sensibles al pH (2-carboxietil-2-oxazolina).

Para lograr estas agregaciones también pueden incluirse meros con capacidad entrecruzante como vinil-oxazolina y 2-decenil-2-oxazolina, que presentan grupos vinilos en la posición 2. Diehl y Schlaad copolimerizaron por primera vez a la vinil-oxazolina con 2-isopropil-2-oxazolina; dicho copolímero se modificó con diversos tioles para mejorar la solubilidad en medio acuoso entre 10 y 85 °C, dependiendo de la fracción de grupos hidroxilo en su estructura.⁸⁴ Asimismo, la 2-decenil-2-oxazolina fue copolimerizada con 2-etil-2-oxazolina por Kempe, Hoogenboom y Schubert. Los copolímeros estadísticos resultantes se glicosilaron gracias a la capacidad entrecruzante de sus grupos vinilo.⁸⁵ En ambos casos, la irradiación con luz UV-Vis permitió la reacción radicalaria de sus grupos vinilo con tioles para formar estos polímeros funcionalizados. Asimismo, se ha reportado la funcionalización de copolímeros basados en 2-metil-2-oxazolina y vinil-oxazolina / 2-decenil-2-oxazolina con 2-aminoetanotiol y dimetiletanotiol, los que se han estudiado para el acarreo de genes no virales, condensación de ADN, entre otros.⁵⁸

En cualquier caso, se puede usar estas entidades para transportar medicamentos, o también como imitaciones de estructuras biológicas complejas de doble membrana, como las vesículas.^{1, 2, 8, 86}

De acuerdo a todo lo anteriormente expuesto, la copolimerización del mero éster-oxazolina con unidades sensibles a la temperatura como son la 2-ciclopropil y

2-isopropil-2-oxazolona mediante polimerización catiónica por apertura de anillo, resultaría en la obtención de polímeros que una vez hidrolizados, mostrarían sensibilidad al pH y a la temperatura, así como variación de sus temperaturas de transición de fase.

Asimismo, la copolimerización de vinil-oxazolona con 2-ciclopropil-2-oxazolona y éster-oxazolona, resultaría en nuevos copolímeros con capacidad entrecruzante, sensibilidad a la temperatura y al pH luego de obtener grupos ácido carboxílico a partir de la hidrólisis de sus grupos éster. De este modo, bajo ciertas condiciones de pH y temperatura que deberán establecerse primero, se esperaría la agregación de estos polímeros en solución, cuyo entrecruzamiento podría lograrse mediante la fotopolimerización de los grupos vinilo en los meros vinil-oxazolona.



2.0.0.0. MATERIALES Y METODOLOGÍA

2.1.0.0. MATERIALES

2.1.1.0.0. Equipos

En el desarrollo de esta tesis se usaron los siguientes equipos:

- ✓ Balanza digital
 - Marca: Sartorius
 - Modelo: BP - 310S
 - Precisión: $\pm 0,001$ g

- ✓ Evaporador rotatorio
 - Marca: Heidolph
 - Modelo: Lavorota 4003

- ✓ Bomba de vacío
 - Marca: Vacuum Brand
 - Modelo: RZ5
 - Vacío máximo: 0,001 mm Hg

- ✓ Planchas de calentamiento
 - Marca: Heidolph
 - Modelos: MR 3002, 3001K

- ✓ Equipo de DSC-TGA
 - Marca: Netzsch
 - Modelo: STA 449F3 Jupiter

- ✓ Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear
 - Marca: Bruker
 - Modelo: Ascend 500 (consola Avance III HD)
 - Frecuencia: 500 MHz
 - Solventes deuterados: Cloroformo y dimetilsulfóxido
 - Ubicación: Pontificia Universidad Católica del Perú

- ✓ Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear
 - Marca: Bruker
 - Modelo: Avance 500
 - Frecuencia: 500 MHz
 - Solventes deuterados: Cloroformo y dimetilsulfóxido
 - Ubicación: Instituto Leibniz de Investigación de Polímeros (IPF) en Dresden, Alemania

- ✓ Espectrómetro Infrarrojo por Transformada de Fourier
 - Marca: Perkin Elmer
 - Ubicación: Pontificia Universidad Católica del Perú

- ✓ Espectrofotómetro UV-Vis
 - Marca: Thermo Fisher Scientific
 - Modelo: Helios

- ✓ Liofilizador
 - Marca: Labconco
 - Modelo: Lyph Lock 4.5
 - Vacío máximo: 0,08 mbar
 - Temperatura mínima: - 49°C

- ✓ Lámpara UV-Vis
 - Marca: Gnatus
 - Modelo: Optilight Digital
 - Potencia de irradiación: 75 mW/cm²
 - Longitud de onda: $\lambda = 380 - 480 \text{ nm}$

2.1.1.0.0. Reactivos.

En esta tesis se usaron los siguientes reactivos:

Acetonitrilo - CH_3CN : Marca: Sigma-Aldrich. Pureza: 99,0 %. Destilado sobre hidruro de calcio.

Ácido 4-pentenoico (AC) - $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$: Marca: Sigma-Aldrich. Pureza: 98,0 %. Usado como recibido.

Ácido clorhídrico - $\text{HCl}_{(\text{ac})}$: Marca: Merck. Pureza: 37,2 % en masa (12,1 M).

2-(3-butenil)-2-oxazolona (VinOxa) - $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_4\text{ON}$: Sintetizada en el Instituto Leibniz de Investigación de Polímeros (IPF) en Dresden (Alemania) mediante el procedimiento descrito por Schlaad y colaboradores.²¹ Secada sobre hidruro de calcio y destilada al vacío.

Carbonato de sodio anhidro - Na_2CO_3 : Marca: Merck. Pureza: > 99,9 %. Molido finamente, secado en estufa a 110°C durante 4 horas y guardado en desecador.

2-ciclopropil-2-oxazolona (cPOxa) - $(\text{CH}_2)_2\text{CHC}_3\text{H}_4\text{ON}$: Sintetizada en el Laboratorio de Polímeros de la Sección Física en la PUCP por Elías Arenas, mediante el método sintético reportado por Witte-Seeliger¹⁵ y adaptado por Bloksma y colaboradores.⁶

4-cloro-4-oxobutirato de metilo (MS) - $\text{CH}_3\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$: Marca: Sigma-Aldrich. Pureza: 97,0 % (seco). Usado como recibido.

Cloroformo - CHCl_3 : Marca: Merck. Pureza: > 99,5 %. Usado como recibido.

Cloruro de 2-cloroetilamonio (CEA) - $[\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+][\text{Cl}^-]$: Marca: Sigma-Aldrich. Pureza: 99,0 %. Usado como recibido.

Cloruro de sodio - NaCl : Marca: Merck. Pureza: 99,5 %. Usado como recibido.

Diclorometano anhidro - CH_2Cl_2 : Marca: Sigma-Aldrich. Pureza: > 99,9 %. Secado sobre sulfato de magnesio.

Dietil éter - $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$: Marca: Sigma-Aldrich. Pureza: 99,5 %. Usado como recibido. Recuperado por destilación fraccionada (p.e. = 35 °C).

Fenil-2,4,6-trimetilbenzoilfosfinato de litio (LAP) - $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{LiO}_3\text{P}$: Sintetizado por Franziska Obst, doctorando del Instituto Leibniz de Investigación de Polímeros en Dresde, Alemania.

Fenoltaleína - $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_4$: Marca: Merck. Pureza: \geq 99,9 %. Usado en solución de etanol:agua 1:1 (5 mg/mL).

Ftalato ácido de potasio (BifKH) - $C_8H_5KO_4$: Marca: Merck. Pureza: 99,9 %. Secado a $120^\circ C$ durante dos horas y dejado enfriar en el desecador.

Hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDAC) - $C_8H_{17}N_3.HCl$: Marca: Merck. Pureza: 99,0 %. Usado como recibido.

Hidróxido de potasio - KOH: Marca: Merck. Pureza: > 85,0 %. Usado como recibido.

Hidróxido de sodio - NaOH: Marca: Merck. Pureza: > 98,0 %. Usado como recibido.

Hidruro de calcio - CaH_2 : Marca: Merck. Pureza: > 95,0 %. Usado como recibido.

2-isopropil-2-oxazolona (iPOxa) - $(CH_3)_2CHC_3H_4ON$: Sintetizada en el Laboratorio de Polímeros de la Sección Física de la PUCP por Marjorie Contreras, mediante el método sintético reportado por Huber y Jordan.¹⁶ Secada sobre hidruro de calcio y destilada.

Metanol (MeOH) - CH_3OH : Marca: Sigma-Aldrich. Pureza: 99,9 %. Usado como recibido.

N-hidroxisuccinimida (NHS) - $HO-N(C=OCH_2)_2$: Marca: Sigma-Aldrich. Pureza: 98,0 %. Usado como recibido.

N-isopropilacrilamida (NiPAAM) - $H_2C=CHCONHCH(CH_3)_2$: Marca: Aldrich. Pureza: 97 %. Purificado mediante 2 recristalizaciones en alcohol etílico absoluto.

Nitrógeno - N_2 (gas): Marca: Linde. Pureza: 99,999 % (seco). Usado como recibido.

Piperidina - $C_5H_{11}N$: Marca: Sigma-Aldrich. Pureza: 99,9 %. Destilado antes de usarse.

3-(oxazol-2-il) propionato de metilo (FOxa) - $CH_3OOCCH_2CH_2C_3H_4ON$: Sintetizada en el Laboratorio de Polímeros de la PUCP mediante los métodos sintéticos reportados por Levy *et al.*¹⁸ y Zarka *et al.*¹⁹ Secado sobre hidruro de calcio y destilado.

Sulfato de magnesio anhidro - $MgSO_4$: Marca: Merck. Pureza: > 99,0 %. Usado como recibido.

Sulfato de sodio anhidro - Na_2SO_4 : Marca: Merck. Pureza: > 99,0 %. Usado como recibido.

Trietilamina - $N(CH_2CH_3)_3$: Marca: Sigma-Aldrich. Pureza: 99,5 %. Usado como recibido.

Trifluorometanosulfonato de metilo (TfOMe) - $CF_3SO_3CH_3$: Marca: Sigma-Aldrich. Pureza: > 98,0 %. Bidestilado sobre hidruro de calcio.

2.2.0.0. METODOLOGÍA

2.2.1.0.0. Síntesis y purificación de monómeros y polímeros

Los monómeros 2-(3-butenil)-2-oxazolina y 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo, al igual que los polímeros de esta tesis, se sintetizaron en condiciones anhidras y bajo atmósfera de nitrógeno durante todas sus etapas. Por esta razón, antes de cada reacción el material de vidrio utilizado se secó a 450 °C durante aproximadamente 15 minutos bajo flujo constante de nitrógeno, para luego dejarse enfriar lentamente en estas condiciones.

2.2.1.1.0. Síntesis de monómero 2-(3-butenil)-2-oxazolina

Este procedimiento sintético consistió de tres etapas,²¹ tal como se detallará a continuación.

2.2.1.1.1. Síntesis de *N*-succinimidil-4-pentenato

Se mezclaron 800 mL de diclorometano anhidro y ácido 4-pentenoico (16,31 mL; 0,60 mol) en un balón de reacción de 2 litros con dos bocas y bajo flujo constante de nitrógeno. A esta solución se añadió *N*-hidroxisuccinimida (29,42 g; 0,26 mol, exceso estequiométrico de 61 % molar respecto del ácido 4-pentenoico) e hidrocloreuro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (36,76 g; 0,19 mol, exceso estequiométrico de 21 % molar respecto del ácido 4-pentenoico).

Después de 12 horas de reacción a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción mediante evaporación al vacío. El intermediario contenido en el residuo amarillo obtenido fue extraído cinco veces con una mezcla de dietil éter-agua (3:1 v/v, 80 mL). La mezcla acuosa se descartó, mientras que la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro bajo agitación vigorosa. Finalmente, el éter dietílico fue evaporado al vacío y se aisló 25,45 g (0,13 mol) de un sólido incoloro. El rendimiento obtenido fue de 81 %. (ver cálculos en **ANEXO II.a**).

Este intermediario fue caracterizado mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (¹H-RMN).

RMN:

¹H (en DMSO-d₆) δ: 2,39 (*dt*, CH₂=CHCH₂CH₂COO-); 2,78 (*t*, CH₂=CHCH₂CH₂COO-); 2,82 (*s*, O=CCH₂CH₂C=O); 5,05 (*d*, 1 H, CH₂=CH-); 5,14 (*d*, 1 H, CH₂=CH-); 5,85 (*m*, CH₂=CH-). Ver **Figura 10a**.

^{13}C (en DMSO-d_6) δ : 25,9 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{COO-}$); 28,4 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{COO-}$); 30,0 ($\text{O=CCH}_2\text{CH}_2\text{C=O}$); 116,8 ($\text{CH}_2=\text{CH-}$); 136,2 ($\text{CH}_2=\text{CH-}$); 168,9 ($\text{O=CCH}_2\text{CH}_2\text{C=O}$); 170,6 ($-\text{C=OO-N-}$). Ver **Figura 10b**.

2.2.1.1.2. Síntesis de *N*-(2-cloroetil)-4-pentenamida

Se preparó una solución de cloruro de 2-cloroetilamonio (29,94 g; 0,26 mol) e hidróxido de sodio (10,32 g; 0,26 mol) en 275 mL de agua contenida en un balón de reacción de 2 litros. A dicha solución se añadió lentamente una solución de *N*-succinimidil-4-pentenato (25,45 g; 0,13 mol) disuelto en 645 mL de diclorometano anhidro, mientras se agitaba vigorosamente.

Luego de 12 horas de reacción a temperatura ambiente, la fase orgánica fue separada y lavada dos veces con 170 mL de agua. Dicha fracción orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro bajo agitación vigorosa. Finalmente, el diclorometano fue evaporado al vacío y se obtuvo 17,09 g (0,11 mol) de un aceite amarillento. El rendimiento obtenido fue de 82 % (ver cálculos en **ANEXO II.b**).

El compuesto obtenido fue caracterizado mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN).

RMN:

^1H (en CDCl_3) δ : 2,32 (*t*, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C=O}$); 2,40 (*dt*, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C=O}$); 3,60 (*m*, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 5,02 (*dd*, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH-}$); 5,08 (*dd*, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH-}$); 5,82 (*m*, $\text{CH}_2=\text{CH-}$); 6,16 (*s*, $-\text{NH-}$). Ver **Figura 12**.

2.2.1.1.3. Síntesis y purificación de 2-(3-butenil)-2-oxazolona

En un balón de 250 mL se mezclaron el intermediario *N*-(2-cloroetil)-4-pentenamida (17,09 g; 0,11 mol) y 57 mL de metanol anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se añadió, gota a gota, una solución de hidróxido de potasio (5,95 g; 0,11 mol) en 57 mL de metanol.

Luego de 10 minutos de iniciarse la reacción a 70 °C, la sal de cloruro de potasio precipitó y su cantidad se incrementó durante las 12 horas siguientes, en las que el sistema de reacción se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró por gravedad y la solución amarillo verdosa resultante fue concentrada por evaporación a 24 °C y 160 mbar. Dado que más sal precipitó, esta se removió con filtros de politetrafluoroetileno (PTFE) de 0,20 μm .

Luego se extrajo, por medio de destilación fraccionada, un líquido incoloro de olor penetrante (7,47 g; 0,06 mol) a 67 °C y 17 mbar. El rendimiento obtenido fue de 56 % (ver cálculos en **ANEXO II.c**).

Para purificar el monómero, este se concentró nuevamente por evaporación a 24 °C y 160 mbar. Al líquido concentrado se añadió hidróxido de potasio (1 g, aprox.) para eliminar el metanol residual. Se destiló de forma fraccionada a 50 °C (530 mbar → 120 - 90 mbar) y después a 67 °C (17 mbar). Posteriormente se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y destiló nuevamente; se secó con hidruro de calcio y se destiló a 78 °C (17 mbar).

El monómero 2-(3-butenil-2-oxazolona), que de aquí en adelante se denominará **vini-oxazolona**, fue caracterizado mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (¹H-RMN) y de carbono (¹³C-RMN), así como por espectroscopía vibracional infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR).

RMN:

¹H (en DMSO-d₆) δ: 2,28 (d, CH₂=CHCH₂CH₂C=N); 3,69 (t, -OCH₂CH₂-N=); 4,15 (t, -O-CH₂CH₂-N=); 4,98 (dd, CH₂=CH-); 5,06 (dd, 1 H, CH₂=CH-); 5,83 (m, CH₂=CH-). Ver **Figura 13a**.

¹³C (en DMSO-d₆) δ: 27,1 (CH₂=CHCH₂CH₂C=N); 29,9 (CH₂=CHCH₂CH₂C=N); 54,4 (CH₂=CH-); 67,1 (CH₂=CH-); 115,8 (-OCH₂CH₂-N=); 137,8 (-OCH₂CH₂-N=); 166,7 (-N=C-O-). Ver **Figura 13b**.

IR (líquido):

λ⁻¹ (cm⁻¹): 3300 (ν_{O-H}), 3078 (ν_{C-H}), 2885 - 2976 (ν_{C-H} grupos alifáticos), 1670 (ν_{C=N} imino), 1640 (ν_{C=C} vinilo), 1170 (ν_{C-O-C}). Ver **Figura 14**.

2.2.1.2.0. Síntesis de monómero 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo

La síntesis de esta molécula se realizó en dos etapas. La primera consistió en la síntesis del intermediario 7-cloro-4-oxo-5-azaheptanoato de metilo, mientras que en la segunda etapa se utilizó este último compuesto para sintetizar el monómero 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo.^{18, 87}

2.2.1.2.1. Síntesis del intermediario 7-cloro-4-oxo-5-azaheptanoato de metilo

En un balón de reacción de 1 litro, enfriado externamente con un baño de hielo-agua a 0 °C, se vertió 200 mL de diclorometano anhidro. Se añadió cloruro de 2-cloroetilamonio

(18,82 g; 0,16 mol, exceso de 3.1 % molar respecto de 4-cloro-4-oxobutirato de metilo) y 4-cloro-4-oxobutirato de metilo (19,58 mL; 0,16 mol). A esta solución se agregó trietilamina (50,10 mL; 0,36 mol) lentamente durante una hora. Después de que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, se retiró el baño de agua y se dejó que el sistema reaccionara por 12 horas. Todo este procedimiento se realizó bajo atmósfera inerte de nitrógeno y con agitación vigorosa.

Al término de la reacción se adicionó 40 mL de agua al balón de reacción. La mezcla acuosa fue descartada, mientras que la fase orgánica fue lavada por duplicado con agua (15 mL cada vez) y una vez con 15 mL de salmuera. Luego se secó la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro bajo agitación vigorosa durante una hora y se filtró por gravedad. Finalmente, el diclorometano y la trietilamina fueron removidos por evaporación al vacío y se obtuvo 20,57 g del aceite amarillo rojizo, 7-cloro-4-oxo-5-azaheptanoato de metilo, cuyo rendimiento fue de 67 % (ver cálculos en **ANEXO III.a**).

2.2.1.2.2. Síntesis de 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo

En un balón de 100 mL se mezcló el intermediario 7-cloro-4-oxo-5-azaheptanoato de metilo (20,57 g; 0,11 mol) y 7,32 g (0,07 mol) de carbonato de sodio anhidro molido, calentado previamente en la estufa a 125°C durante 2 horas y guardado en un desecador. Inmediatamente después de añadir esta sal, el aceite amarillo rojizo se aclaró hasta convertirse en líquido naranja claro. Esta mezcla se sometió a 0,1 mbar (\approx 0,1 mm Hg) y temperatura ambiente durante 10 minutos y se vio la formación de espuma. Este sistema se dejó calentar a 30 °C durante 20 - 30 minutos. A los 40 minutos, el monómero se extrajo rápidamente mediante destilación rápida a 115 °C (0,1 mbar). En un paso posterior, el líquido incoloro aislado se destiló nuevamente en estas condiciones, pero se descartaron la primera y última fracción, de modo que en la fracción principal se obtuvo 7,02 g (0,05 mol) del monómero 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo. El rendimiento obtenido fue de 42 % (ver cálculos en **ANEXO III.b**).

El monómero se secó con hidruro de calcio molido, agitación durante varios días y destilaciones sucesivas.

El compuesto deseado, que de aquí en adelante se denominará *éster-oxazolina*, se caracterizó estructuralmente mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón ($^1\text{H-RMN}$) y de carbono ($^{13}\text{C-RMN}$), así como por espectroscopía vibracional infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR).

RMN:

^1H (en CDCl_3) δ : 2,43 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$); 2,54 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$); 3,56 (s, $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}=\text{O}$); 3,68 (t, $-\text{CH}_2-\text{N}=\text{}$); 4,11 (t, $-\text{CH}_2-\text{O}-$). Ver **Figura 15**.

^{13}C (en DMSO) δ : 21,2 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$); 28,1 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$); 50,5 ($\text{CH}_3\text{O}-\text{C}=\text{O}$); 53,2 ($-\text{CH}_2-\text{N}=\text{}$); 66,5 ($-\text{CH}_2-\text{O}-$); 166,3 ($\text{N}=\text{C}-\text{O}$); 173,1 ($\text{CH}_3\text{O}-\text{C}=\text{O}$). Ver **Figura 16**.

IR (líquido):

λ^{-1} (cm^{-1}): 3400 ($\nu_{\text{O}-\text{H}}$), 2980 - 2886 ($\nu_{\text{C}-\text{H}}$ grupos alifáticos), 1740 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$ éster), 1672 ($\nu_{\text{C}=\text{N}}$ imino). Ver **Figura 17**.

Luego de la purificación de los monómeros, estos se almacenaron en sendos frascos de Schlenk hasta su uso en las polimerizaciones. Para evitar que los monómeros sintetizados se humedecieran antes de la polimerización, cada balón de Schlenk fue previamente secado a 450 °C durante 15 min bajo flujo de nitrógeno. Luego se añadieron tamices moleculares de 3 Å previamente activados⁸⁸ y se calentó este sistema nuevamente a 450 °C por 15 min más. Una vez frío el sistema y siempre bajo atmósfera inerte, los monómeros se vertieron en los balones de Schlenk, los que luego fueron sellados.

2.2.2.1.0. Síntesis de poli[2-isopropil-2-oxazolina]

Se vertió 20,00 mL de acetonitrilo a un balón de Schlenk usado como reactor bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, se añadió 2-isopropil-2-oxazolina (5,00 mL; 42,0 mmol), trifluorometanosulfonato de metilo (0,25 mL; 2,2 mmol) recién destilado y se selló el sistema de reacción.

La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 105 °C. A las alícuotas extraídas a las 4 y 6 horas de reacción (6 mL) se les vertió 0,75 mL (0,6 mmol) de una solución metanólica de hidróxido de potasio (KOH 0,81 M). A las 9,5 horas de reacción se extrajo la última alícuota (13,25 mL) y se le vertió 1,65 mL (1,3 mmol) de la solución metanólica básica.

Cada polímero P1 (4 horas), P2 (6 horas) y P3 (9,5 horas) se precipitó por goteo lento en 80 mL de éter dietílico. Luego de agitar vigorosamente, el polímero se adhirió a las paredes del balón y se descartó el éter. El polímero así precipitado se expandió al aplicar vacío y se molió. Se obtuvo grados de conversión de 54 (P1), 51 (P2) y 55 % (P3).

La síntesis de los polímeros P4, P5 y P6 se realizó de forma similar, excepto que se utilizó un reactor tubular capaz de soportar una mayor presión (hasta 10 atm); se redujo el volumen de solvente a 15,00 mL de acetonitrilo; se calentó el sistema de reacción a 115°C para luego extraer dos alícuotas a las 3 y 6 horas reacción (5,00 mL), mientras que al cabo de 9,5 horas se extrajo la alícuota final (10,25 mL). Dichas alícuotas también fueron tratadas con la solución metanólica de KOH 0,81 M.

Los grados de conversión de los polímeros P4, P5 y P6 fueron de 69, 64 y 24 %, respectivamente. Estos cálculos se muestran en el **ANEXO IV**.

RMN:

^1H (en DMSO- d_6): δ : 0.95 (-CH(CH $_3$) $_2$); 2.60-2.95 (-CH(CH $_3$) $_2$); 3.00 (CH $_3$ NCH $_2$ CH $_2$ -); 3.20-3.60 (CH $_3$ NCH $_2$ CH $_2$ -). Ver **Figura 18** y **Figura 37 - Figura 40 (ANEXO XVIII)**.

IR (en KBr):

λ^{-1} (cm $^{-1}$): 3490 ($\nu_{\text{O-H}}$); 2972, 2936, 2875 ($\nu_{\text{C-H}}$ CH, CH $_2$, CH $_3$); 1638 ($\nu_{\text{C=O}}$, amida I); 1477, 1435 ($\delta_{\text{C-H}}$ CH $_2$); 1383, 1365 ($\delta_{\text{O-H}}$, $\delta_{\text{C-H}}$ CH $_3$); 1205, 1162 ($\nu_{\text{C-O}}$). Ver **Figura 19**.

2.2.2.2.0. Síntesis de poli[2-isopropil-2-oxazolina-st-éster-oxazolina]

A un balón de Schlenk bajo flujo constante de nitrógeno se vertió 11,10 mL de acetonitrilo, 2-isopropil-2-oxazolina (1,75 mL; 14,7 mmol), éster-oxazolina (2,00 mL; 14,6 mmol), trifluorometanosulfonato de metilo (0,11 mL, 1,0 mmol) recién destilado y se selló el sistema de reacción.

La mezcla se calentó a 115°C mientras se agitaba vigorosamente. A la alícuota extraída a las 3 horas de reacción (1,00 mL) se le vertió 0.08 mL (0,1 mmol) de la solución metanólica de KOH 0,81 M, mientras que a la segunda (13,96 mL), se le añadió 1,15 mL (0,9 mmol) de dicha solución metanólica.

Los copolímeros P7 (3 horas) y P8 (6 horas) fueron precipitados en 13 y 200 mL de éter dietílico. Una vez que el polímero se adhirió a las paredes del balón por la agitación, se descartó el éter. Al aplicar vacío a los polímeros, estos se expandieron y se repitió esta fase de precipitación una vez más.

Por último, se disolvió cada copolímero en 150 mL de cloroformo y se filtró por gravedad, para luego evaporar el solvente al vacío hasta que cada polímero se secó y expandió. De este modo, se obtuvo rendimientos de 77 (P7) y 83 % (P8), tal como se muestra en los cálculos del **ANEXO V**.

Los copolímeros P9 y P10 se sintetizaron de forma similar a lo aquí descrito, pero con otras proporciones molares (ver **Tabla 6**).

RMN:

^1H (en CDCl_3) δ : 1,05 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,45-2,75 ($-\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$); 2,75-3,00 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,00-3,20 ($\text{CH}_3\text{NCH}_2\text{CH}_2-$); 3,20-3,60 ($\text{CH}_3\text{NCH}_2\text{CH}_2-$ / $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$); 3,65 ($-\text{COOCH}_3$). Ver **Figura 20** y **Figura 41 - Figura 43 (ANEXO XVIII)**.

IR (en KBr):

λ^{-1} (cm^{-1}): 3503 ($\nu_{\text{O-H}}$); 2972, 2935, 2876 ($\nu_{\text{C-H}}$ CH, CH_2 , CH_3); 1739 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster); 1646 ($\nu_{\text{C=O}}$ amida I); 1477, 1438 ($\delta_{\text{C-H}}$ CH_2); 1368 ($\delta_{\text{O-H}}$, $\delta_{\text{C-H}}$ CH_3); 1263, 1210, 1163 ($\nu_{\text{C-O}}$). Ver **Figura 21**.

2.2.2.3.0. Síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina]

El procedimiento sintético de este homopolímero fue similar al de los copolímeros poli[2-isopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina], excepto que se utilizó 7,90 mL de acetonitrilo, 2-ciclopropil-2-oxazolina (3,95 mL; 35,5 mmol) y trifluorometanosulfonato de metilo (0,13 mL; 1,2 mmol) recién destilado. Esta mezcla fue calentada a 110 °C durante 9,5 horas, para luego verter 1,50 mL (1,2 mmol) de la solución metanólica de KOH 0,81 M.

La poli[2-ciclopropil-2-oxazolina] también se precipitó por duplicado en 200 mL de éter dietílico, para finalmente disolverse en 150 mL de cloroformo, filtrarse por gravedad y ser concentrada en vacío hasta que el polímero se secó y expandió.

El grado de conversión de este homopolímero (P11) fue de 99 %, tal como se muestra en el **ANEXO VI**.

RMN:

^1H (en CDCl_3) δ : 0,80 ($-\text{NCOCH}(\text{CH}_2)_2$); 1,50-2,10 ($-\text{NCOCH}(\text{CH}_2)_2$); 3,10-3,30 ($\text{CH}_3\text{NCH}_2\text{CH}_2-$); 3,30-4,00 ($\text{CH}_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$). Ver **Figura 24**.

IR (en KBr):

λ^{-1} (cm^{-1}): 3493 ($\nu_{\text{O-H}}$); 3096, 3010 ($\nu_{\text{C-H}}$ CH, CH_2 ciclopropil); 2944 ($\nu_{\text{C-H}}$ CH_2 , CH_3 , cadena principal); 1635 ($\nu_{\text{C=O}}$, amida I); 1481, 1460, 1433; ($\delta_{\text{C-H}}$ CH_2); 1368 ($\delta_{\text{O-H}}$, $\delta_{\text{C-H}}$ CH_3); 1209, 1185 ($\nu_{\text{C-O}}$). Ver **Figura 25**.

2.2.2.4.0. Síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-st-éster-oxazolina]

Este copolímero se sintetizó en condiciones idénticas a la poli[2-ciclopropil-2-oxazolina], excepto que se utilizó 7,85 mL de acetonitrilo, 2-ciclopropil-2-oxazolina (3,50 mL; 31,5 mmol), éster-oxazolina (0,43 mL; 3,2 mmol) y trifluorometanosulfonato de metilo (0,11 mL; 1,0 mmol) recién destilado.

A la mezcla de reacción se le vertió 1,25 mL (1,0 mmol) de la solución metanólica de KOH 0,81 M.

El rendimiento del copolímero P12 fue de 98 % (ver **ANEXO VII**), mientras que el del copolímero P13 fue de 99 %. Este último se sintetizó de forma similar a lo aquí descrito, pero con una composición molar diferente (ver **Tabla 7**).

RMN:

^1H (en CDCl_3) δ : 0,80 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$); 1,50-2,00 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$); 2,40-2,80 ($-\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$); 3,40-4,00 ($(\text{CH}_3\text{NCH}_2\text{CH}_2-$ / $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{-OH})$); 3,65 ($-\text{COOCH}_3$). Ver **Figura 26** y **Figura 45 (ANEXO XVIII)**.

^{13}C (en CDCl_3) δ : 8,62 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$); 10,80 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$); 27,7 ($-\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$); 29,1 ($-\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$); 44,6-48,3 ($\text{CH}_3\text{NCH}_2\text{CH}_2-$ / $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$); 51,9 ($-\text{COOCH}_3$); 172,2 ($-\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$); 173,7 ($-\text{COOCH}_3$); 174,4 ($-\text{NCOCH}(\text{CH}_2)_2$). Ver **Figura 44** y **Figura 46 (ANEXO XVIII)**.

IR (en KBr):

λ^{-1} (cm^{-1}): 3483 ($\nu_{\text{O-H}}$); 3096, 3011 ($\nu_{\text{C-H}}$ CH, CH_2 ciclopropil); 2952 ($\nu_{\text{C-H}}$ CH_2 , CH_3 , cadena principal); 1736 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster); 1639 ($\nu_{\text{C=O}}$, amida I); 1480, 1461, 1430; ($\delta_{\text{C-H}}$ CH_2); 1368 ($\delta_{\text{O-H}}$, $\delta_{\text{C-H}}$ CH_3); 1209, 1176 ($\nu_{\text{C-O}}$). Ver **Figura 27**.

2.2.2.5.0. Hidrólisis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-st-éster-oxazolina]

A 2,000 g de copolímero P12 se vertió 23 mL de una solución acuosa de hidróxido de sodio (NaOH 0,1 M) estandarizada (ver **ANEXO XVII**), así como 14 mL de metanol (ver **ANEXO VIII**). Luego de 7 horas de reacción a 50°C, se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico (HCl 0,1 M) hasta alcanzar un valor de pH entre 5 y 6.

La mezcla resultante se vertió en placas Petri y se dejó evaporar a sequedad. Al polímero seco se le añadió 20 mL de agua destilada y la solución resultante se vertió en una membrana de diálisis (MWCO: 1000 Da), dado que el copolímero P12H tuvo una masa molecular de entre 3500 y 4500 Da (ver **ANEXO XV**). De haber colocado mayor volumen de solución, las membranas hubieran reventado al ingresar agua al interior de estas por efecto de la presión osmótica.⁸⁹ En este sentido, la diálisis se realizó durante dos días en 1 L de agua destilada; esta última se cambió cada 6 horas.

El polímero dializado se vertió en envases de centrifuga de polipropileno, los que se sellaron y congelaron durante 15 minutos en nitrógeno líquido. Luego de liofilizar durante tres días, el rendimiento del copolímero P12H fue de 59 % (ver **ANEXO VIII**).

El copolímero P13H se sintetizó de forma similar a lo ya descrito, pero a partir de P13, con 41 mL de hidróxido de sodio acuoso (NaOH 0,1 M) y 10 mL de metanol. También se utilizó 30 mL de agua destilada para redissolver el polímero a dializar. Luego de la liofilización, su rendimiento fue de 71 %.

RMN:

¹H (en D₂O) δ: 0,85 (-CH(CH₂)₂); 1,70-2,10 (-CH(CH₂)₂); 2,38-2,52 (-NCOCH₂CH₂COOH); 2,52-2,75 (-NCOCH₂CH₂COOH); 3,15-3,35 (CH₃NCH₂CH₂); 3,35-4,32 (CH₃NCH₂CH₂- / -NCH₂CH₂OH). Ver **Figura 47** y **Figura 49** (**ANEXO XVIII**).

¹³C (en D₂O) δ: 8,30 (-CH(CH₂)₂); 10,66 (-CH(CH₂)₂); 28,83 (-NCOCH₂CH₂COOCH₃); 32,07 (-NCOCH₂CH₂COOCH₃); 43,23-46,93 (CH₃NCH₂CH₂- / -NCH₂CH₂-OH); 175,35 (-NCOCH₂CH₂COOH); 176,72 (-NCOCH(CH₂)₂); 180,19 (-COOH). Ver **Figura 48** y **Figura 50** (**ANEXO XVIII**).

IR (en KBr):

λ⁻¹ (cm⁻¹): 3459 (ν_{O-H}); 3098, 3011 (ν_{C-H} CH, CH₂ ciclopropil); 2944 (ν_{C-H} CH₂, CH₃); 1627 (ν_{C=O}, amida I, ác. carboxílico); 1481, 1459, 1433; (δ_{C-H} CH₂); 1384, 1370 (δ_{O-H}, δ_{C-H} CH₃); 1210, 1183 (ν_{C-O}). Ver **Figura 29**.

2.2.2.6.0. Síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-vinil-oxazolina].

Esta síntesis fue similar a la de los copolímeros de 2-ciclopropil-2-oxazolina y éster-oxazolina, excepto que se utilizó 7,84 mL de acetonitrilo, 2-ciclopropil-2-oxazolina (3,19 mL; 28,7 mmol), 2-(3-butenil)-2-oxazolina (0,72 mL; 5,6 mmol) y trifluorometanosulfonato de metilo (0,10 mL; 0.9 mmol) recién destilado (ver **ANEXO IX**).

Al cabo de 24 horas de calentamiento a 70 °C se observó una solución verde-amarillo, a la que luego se vertió 0,26 mL (2,7 mmol) de piperidina recién destilada, se agitó 10 minutos, se adicionó 30 mg de hidroquinona y se guardó a 0 °C. Un día después, la mezcla de reacción mostró una coloración rojiza.

La purificación del polímero consistió en precipitarlo en 200 mL de éter dietílico una vez, para luego disolverlo en 150 mL de cloroformo y evaporar el solvente al vacío hasta que el polímero se secó y expandió.

El rendimiento de los copolímeros P14 y P15 fue de 98 %. El copolímero P15 fue sintetizado de forma similar a P14, pero con otra composición molar (ver **Tabla 10**).

RMN:

^1H (en CDCl_3) δ : 0,85 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$); 1,20 (piperidina); 1,50-2,00 ($-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$); 2,25-2,50 ($-\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$); 3,00-3,15 ($\text{CH}_3\text{N}-$); 3,15-3,90 ($\text{CH}_3\text{NCH}_2\text{CH}_2/-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$); 5,00 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,75 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$). Ver **Figura 34** y **Figura 51** (**ANEXO XVIII**).

IR (en KBr):

λ^{-1} (cm^{-1}): 3484 ($\nu_{\text{O-H}}$); 3089 ($\nu_{\text{C=C-H}}$); 3089, 3011 ($\nu_{\text{C-H}}$ CH, CH_2 ciclopropil); 2944 ($\nu_{\text{C-H}}$ CH_2 , CH_3 cadena principal); 1635 ($\nu_{\text{C=O}}$, amida I); 1480, 1460, 1432 ($\delta_{\text{C-H}}$ CH_2); 1381, 1367 ($\delta_{\text{C-H}}$ CH_3); 1213, 1183 ($\nu_{\text{C-O}}$). Ver **Figura 35**.

2.2.3.0.0. Síntesis de hidrogel basado en *N*-isopropilacrilamida y poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-vinil-oxazolina]

Se disolvieron 86,2 mg ($2,8 \times 10^{-3}$ mmol grupos vinilo) del copolímero P14 en 5,00 mL de una mezcla de acetonitrilo y agua 1:1. A la solución rosácea obtenida se le añadió 257,8 mg (2,3 mmol) de *N*-isopropilacrilamida y 6,6 mg ($2,2 \times 10^{-2}$ mmol) del fotoiniciador fenil-2,4,6-trimetilbenzoilfosfinato de litio, LAP (ver **Figura 52**, **ANEXO XVIII** y **ANEXO X**). Esta mezcla se burbujeó con nitrógeno por 30 min. Luego se irradió con luz UV-Vis ($\lambda = 380 - 480$ nm) durante 360 segundos a 20 °C.^{90,91} A medida que se irradió la mezcla se formó un gel amarillento transparente. Este último, al ser lavado con 2-isopropil alcohol de grado técnico, se tornó blanquecino y se dejó reposar en agua por 24 horas. Al cabo de este tiempo, se desechó el agua de lavado y se dejó reposar nuevamente por 24 horas hasta alcanzar el grado de hinchamiento máximo del hidrogel. Finalmente se secó el gel a 85 °C hasta no observar variación de su masa. La masa del gel hinchado fue de 5,810 g.

El copolímero P15 no pudo usarse en la síntesis de este tipo de hidrogel debido a su escasa solubilidad en agua a temperatura ambiente.

2.2.4.0.0. Caracterización de los polímeros mediante espectroscopía vibracional infrarroja (FT-IR) y resonancia magnética nuclear (RMN)

El FT-IR permitió identificar las vibraciones debidas a los grupos funcionales principales en los monómeros y polímeros, mientras que los espectros de RMN permitieron corroborar la estructura de los monómeros y copolímeros. Asimismo, los grados de polimerización, el porcentaje molar de meros y las masas molares de los polímeros se determinaron a partir de las áreas de las integrales de sus espectros de ¹H-RMN, de forma similar a como se ha reportado en la literatura.^{8, 6, 19, 21}

Se utilizaron los programas Origin Pro 2019 y Bruker TopSpin 3.6.1 para el análisis de los espectros de FT-IR y RMN, repectivamente.

2.2.5.0.0. Determinación de la temperatura de transición (T_{CP})

Las transiciones de fase de los polímeros en medio acuoso se determinaron mediante turbidimetría y espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

En primer lugar, se utilizó un espectrofotómetro UV-Vis para medir el decrecimiento del porcentaje de transmitancia a medida que se incrementó la temperatura para soluciones de polímero al 1 % en masa a una determinada longitud de onda ($\lambda = 550 \text{ nm}$). Posteriormente, se realizaron experimentos de ^1H -RMN a distintas temperaturas para determinar el valor de T_{CP} de los copolímeros poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina], según el decaimiento de la intensidad relativa de las señales de RMN. En ambos casos el valor de T_{CP} se obtuvo al 50 % del valor de transmitancia y de intensidad relativa, respectivamente.^{60, 66} Los datos se analizaron con el programa Origin Pro 2019.

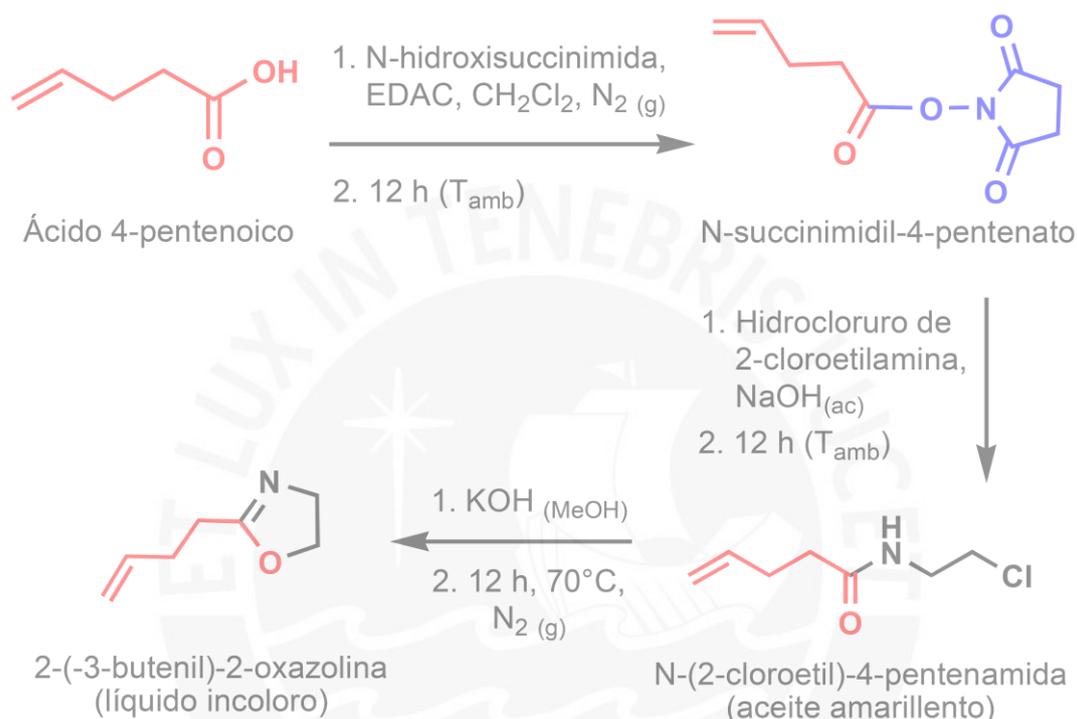
2.2.6.0.0. Determinación de la temperatura de degradación y temperatura de transición vítrea (T_g)

Estas propiedades se determinaron mediante termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido (TGA-DSC) para los polímeros basados en 2-ciclopropil-2-oxazolina y 2-carboxietil-2-oxazolina. Dichos experimentos de TGA-DSC se llevaron a cabo a una tasa de calentamiento de $10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ en un rango de temperatura de $-100 \text{ }^\circ\text{C}$ a $600 \text{ }^\circ\text{C}$ bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Se pesaron entre 8 y 10 mg de cada tipo de polímero y se colocaron en platillos de aluminio. Los datos se analizaron con el programa Origin Pro 2019.

3.0.0.0. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

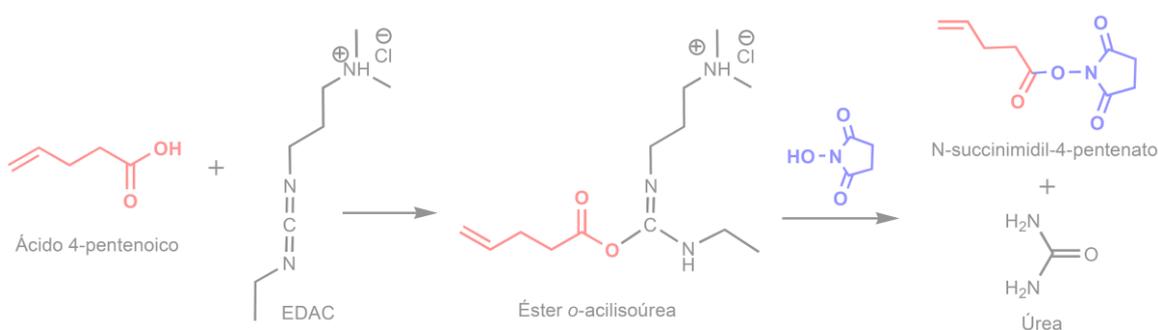
3.1.0.0. Síntesis de monómero 2-(3-butenil)-2-oxazolina

El procedimiento sintético de este compuesto se basó en el ataque nucleofílico de la *N*-hidroxisuccinimida hacia el ácido 4-pentinoico activado. Los intermediarios resultantes permitieron la síntesis del monómero vinil-oxazolina reportada por Schlaad y colaboradores,²¹ tal como se muestra a continuación.



Esquema 10. Síntesis de vinil-oxazolina.

En la primera etapa, el ácido 4-pentinoico atacó nucleofílicamente a la carbodiimida (EDAC), lo que resultó en la formación de un éster reactivo de *o*-acilisoúrea y cuyo carbono electrofílico fue atacado selectivamente por la *N*-hidroxisuccinimida en diclorometano anhidro. Esto se muestra en el siguiente esquema.^{21, 92}



Esquema 11. Activación del ácido 4-pentinoico con la carbodiimida EDAC.

Durante la purificación de este intermediario se observó un sólido blanco (úrea y subproductos)⁹² cuando la fase con diclorometano fue extraída. Estas impurezas se eliminaron usando filtros de 0,20 μm repetidas veces. Luego de evaporar el solvente al vacío, el líquido aislado cristalizó como un sólido incoloro (p. f. = 36-37 $^{\circ}\text{C}$), que tuvo una masa de 25,45 g y un rendimiento de 81 % (ver **Figura 11a** y cálculos en **ANEXO II.a**). El espectro de ^1H -RMN de este compuesto muestra que las áreas de las integrales y los desplazamientos químicos corresponden con el intermediario *N*-succinimidil-4-pentenato, tal como se muestra a continuación.

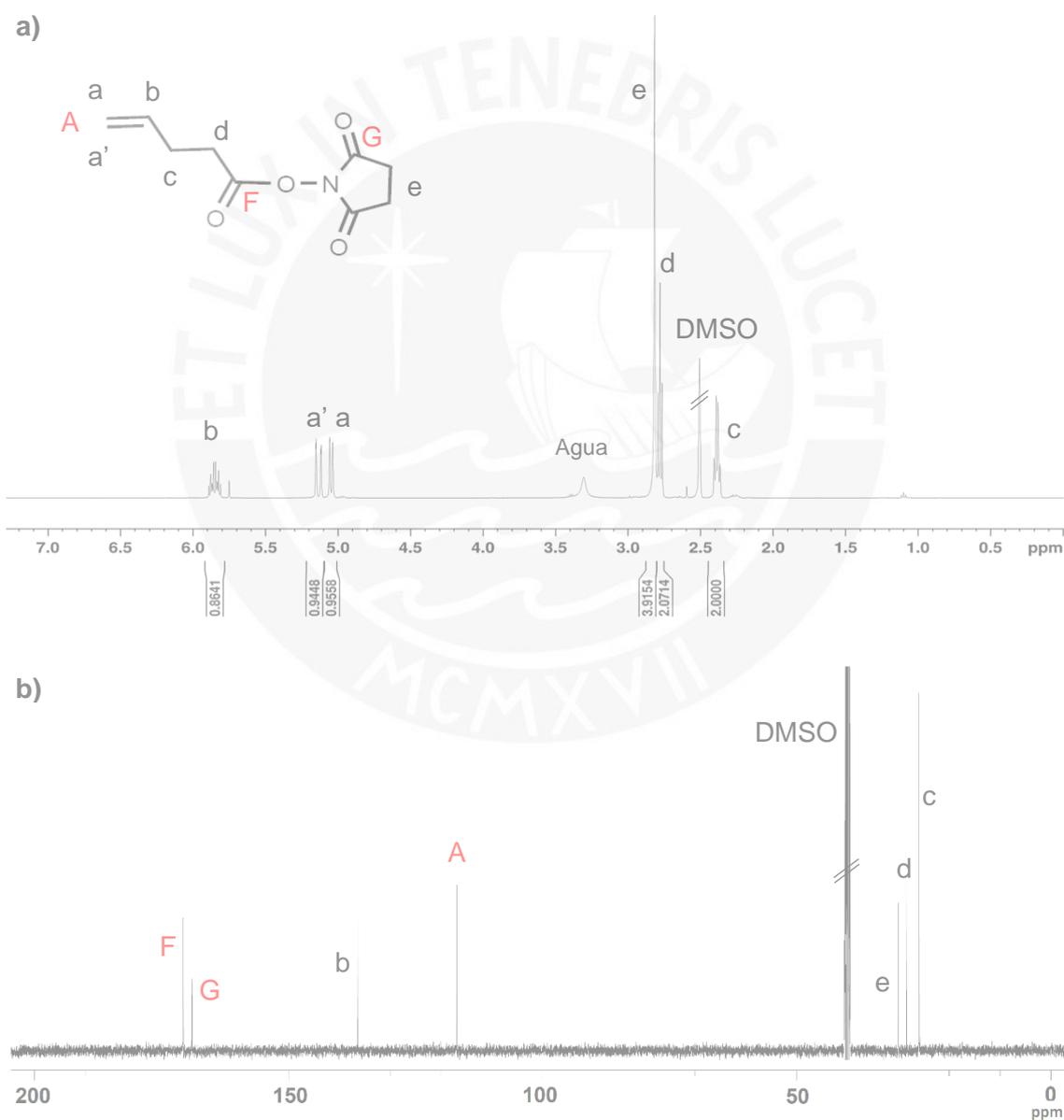


Figura 10. Espectro de ^1H (a) y ^{13}C (b) RMN de *N*-succinimidil-4-pentenato en $\text{DMSO-}d_6$ a 25 $^{\circ}\text{C}$.

En la segunda etapa de la síntesis las condiciones anhidras no fueron necesarias, dado que se utilizó una mezcla de reacción bifásica diclorometano-agua para sintetizar el intermediario. En este sentido, la adición lenta de un equivalente del primer intermediario (*N*-succinimidil-4-pentenato en diclorometano) a una mezcla acuosa con dos equivalentes de hidrocloreuro de 2-cloroetilamina y dos equivalentes de hidróxido de sodio (NaOH) permitió sintetizar el segundo intermediario. La deprotonación del hidrocloreuro de 2-cloroetilamina por hidróxido de sodio permitió el ataque nucleofílico del primer equivalente de la 2-cloroetilamina sobre el carbono electrofílico del enlace éster de *N*-succinimidil-4-pentenato. El segundo equivalente de 2-cloroetilamina abstrajo el protón ácido de la especie formada y produjo la *N*-(2-cloroetil)-4-pentenamida, que se disolvió en el diclorometano.

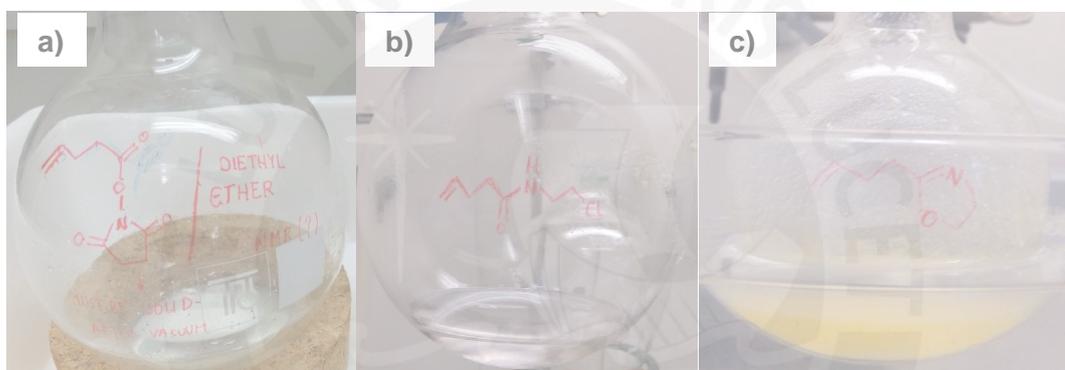


Figura 11. a) *N*-succinimidil-4-pentenato, b) *N*-(2-cloroetil)-4-pentenamida y c) vinil-oxazolina.

Una vez evaporado el solvente al vacío, se obtuvo 17,09 g de un aceite ligeramente amarillo con un rendimiento de 82 % (ver **Figura 11b** y cálculos en **ANEXO II.b**). El espectro de ^1H -RMN de este compuesto concuerda con los desplazamientos químicos reportados por Schlaad *et al.*,²¹ tal como se muestra en la **Figura 12**.

La tercera etapa de la síntesis fue sensible a la humedad, de modo que se usó la atmósfera inerte y condiciones anhidras de la primera etapa. En este sentido, se utilizó metanol absoluto como medio de reacción para que un equivalente de hidróxido de potasio (KOH) ciclara un equivalente de la haloamida *N*-(2-cloroetil)-4-pentenamida. El subproducto de reacción, cloruro de potasio (KCl), se eliminó por filtración de la mezcla amarillenta de la **Figura 11c**.

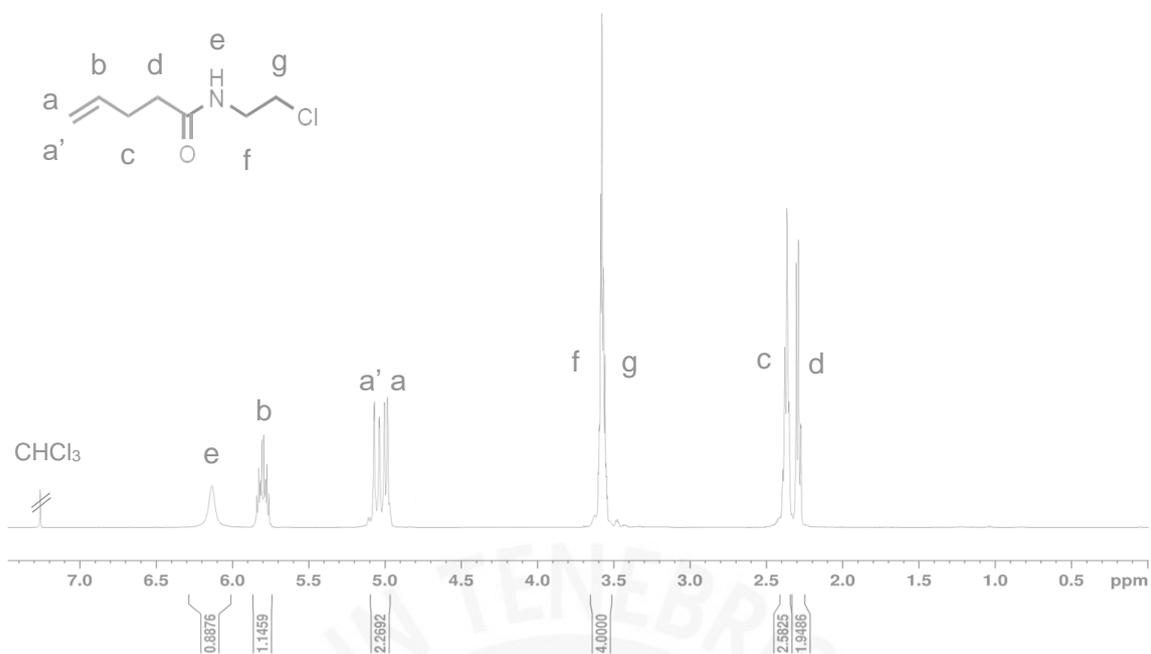


Figura 12. Espectro de ^1H -RMN de *N*-(2-cloroetil)-4-pentenamida en CDCl_3 a 25 °C.

Luego de la evaporación en vacío de la mayor parte del metanol, se añadió 1 g de hidróxido de sodio para eliminar el remanente de este solvente mediante su precipitación como metóxido de sodio. A partir de esta mezcla que contenía la vinil-oxazolina, esta última se destiló a 78 °C y 17 mbar. Posteriormente, el monómero se secó con sulfato de magnesio anhidro (MgSO_4) e hidruro de calcio, para finalmente ser destilado a 78 °C y 17 mbar. La masa obtenida de monómero fue de 7,47 g, con un rendimiento de 56 %, tal como se detalla en los cálculos del **ANEXO II.c**.

Tanto el espectro de ^1H -RMN (**Figura 13a**) como el de ^{13}C -RMN (**Figura 13b**) de este monómero, mostraron que las áreas de las integrales y los desplazamientos químicos corresponden al compuesto según lo reportado en la literatura.^{21, 93}

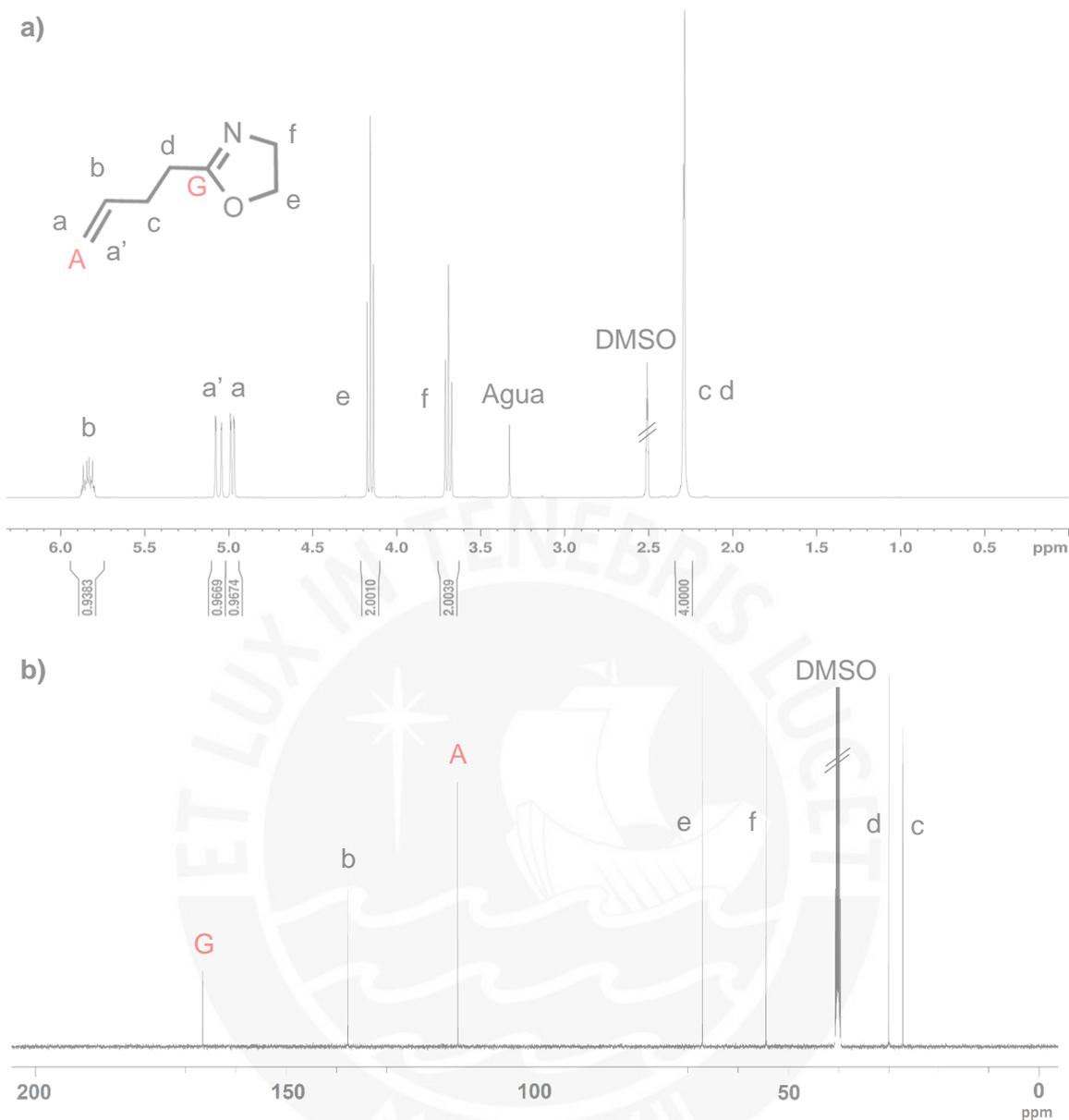


Figura 13. Espectros de ^1H (a) y ^{13}C (b) RMN de vinil-oxazolina en $\text{DMSO-}d_6$ a $25\text{ }^\circ\text{C}$.

Por otra parte, el espectro de FT-IR mostró estiramientos del grupo imino en el anillo oxazolinico ($\nu_{\text{C}=\text{N}}$, 1670 cm^{-1}), presencia de enlaces dobles debido a los grupos vinilo ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$, 1640 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C}-\text{H}}$, 3078 cm^{-1}), estiramientos C-O-C ($\nu_{\text{C}-\text{O}-\text{C}}$, 1170 cm^{-1}), así como estiramientos alifáticos C-H ($\nu_{\text{C}-\text{H}}$, $2885\text{-}2976\text{ cm}^{-1}$), tal como se detalla en el espectro de la **Figura 14**.

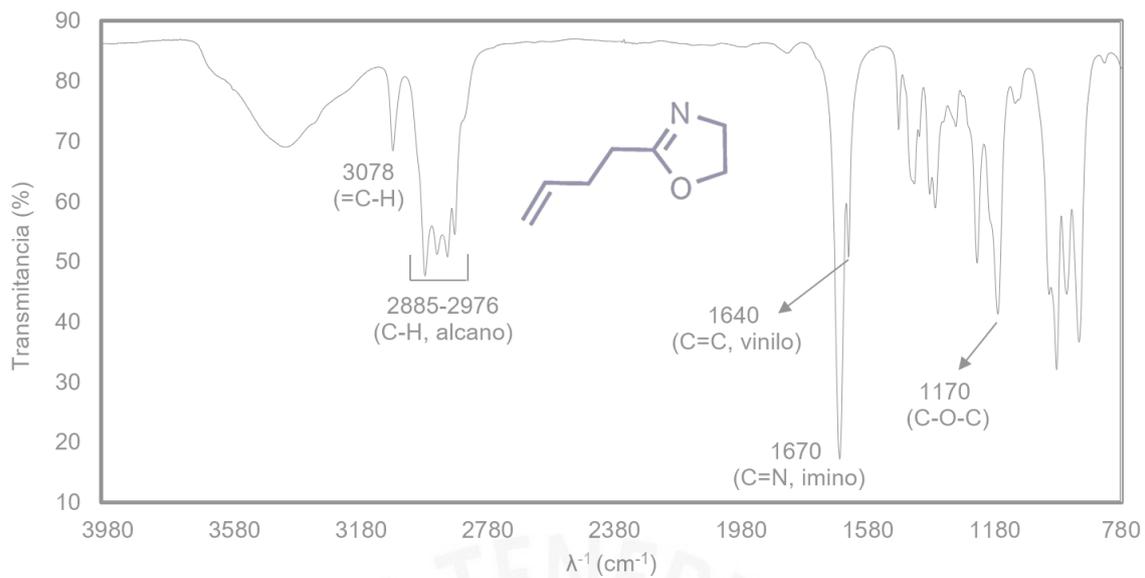
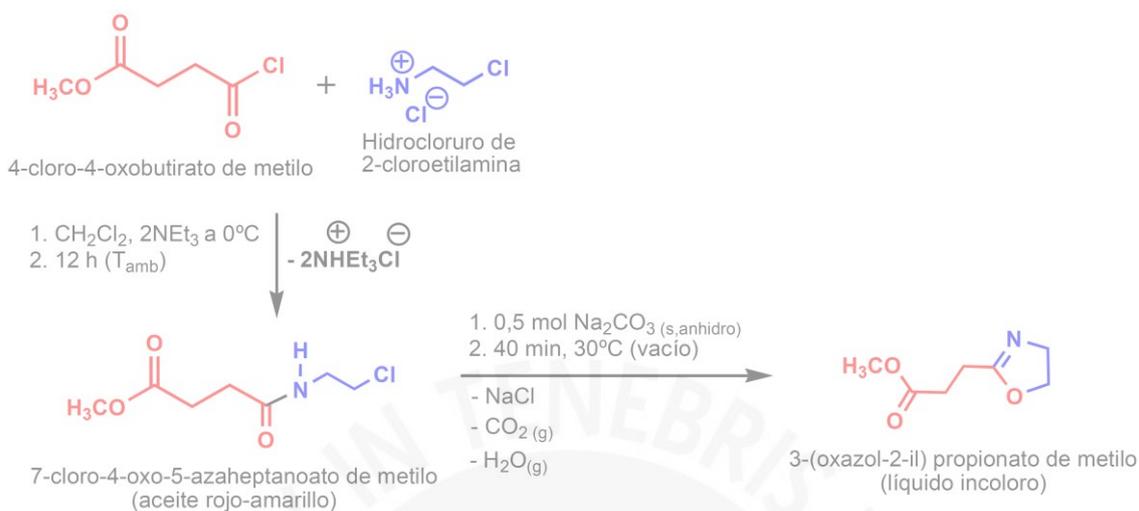


Figura 14. Espectro FT-IR de vinil-oxazolina.



3.2.0.0. Síntesis de monómero 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo

Este compuesto fue sintetizado en dos etapas con base en un procedimiento ya reportado,^{18,19} tal como se muestra en el siguiente esquema.



Esquema 12. Síntesis de éster-oxazolina.

La primera etapa de la síntesis involucró la deprotonación del hidrocloreto de 2-cloroetilamonio con un equivalente de trietilamina. Esto permitió que la 2-cloroetilamina atacara nucleofílicamente al carbonilo electrofílico del grupo acilo. Posteriormente, el segundo equivalente de trietilamina permitió abstraer el protón ácido de la amida resultante. De este modo, el ion trietilamonio resultante actuó como la contraión del grupo cloruro saliente (ver **Esquema 12**). Debido a que la reacción fue exotérmica, fue necesario usar bajas temperaturas para evitar el incremento de la temperatura del sistema de reacción y consecuentemente, reacciones secundarias no deseadas.

La adición de agua luego de que la reacción terminara permitió disolver el cloruro de trietilamonio resultante. Luego de evaporar el diclorometano al vacío se obtuvo 20,57 g de un aceite amarillo rojizo, como ha sido descrito por Zarka y colaboradores.¹⁹ El rendimiento del intermediario 7-cloro-4-oxo-5-azaheptanoato de metilo sintetizado fue de 67 %. Los cálculos estequiométricos y el rendimiento de esta parte de la síntesis se muestran en el **ANEXO III.a**.

La segunda etapa de la síntesis fue un sistema de reacción heterogéneo en que la sal molida de carbonato de sodio anhidro se mezcló con el aceite amarillo rojizo. De esta manera se mejoró la superficie de contacto de la sal con el intermediario, de modo que hubo formación de espuma y aclaramiento de la mezcla al aplicar vacío y una

temperatura de 30°C. Este comportamiento se atribuyó a la ciclación del intermediario 7-cloro-4-oxo-5-azaheptanoato de metilo con la consecuente liberación de CO₂ (g), agua en forma gaseosa y cloruro de sodio (NaCl), tal como se muestra en el **Esquema 12**.

La destilación posterior permitió la obtención de 7,02 g del monómero éster-oxazolina, cuyo rendimiento fue de 42 %. Los cálculos estequiométricos y el rendimiento de esta parte de la síntesis se muestran en el **ANEXO III.b**.

Por otra parte, se observó que las señales de ¹H y ¹³C-RMN (ver **Figura 15** y **Figura 16**) presentaron el mismo patrón espectroscópico y desplazamiento químico que aquel reportado por Zarka y colaboradores.¹⁹

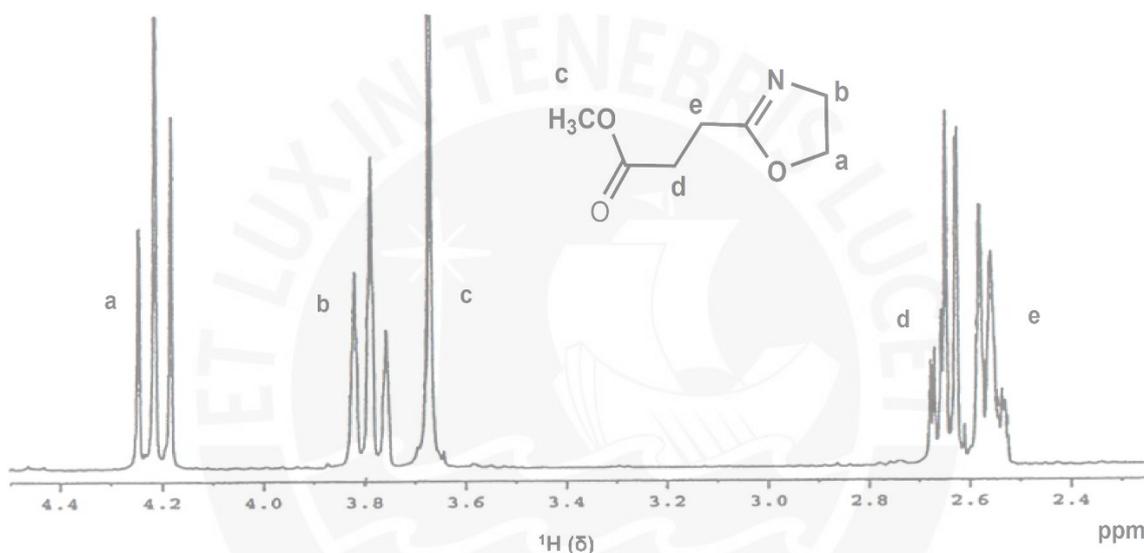


Figura 15. Espectro de ¹H-RMN de éster-oxazolina en CDCl₃ a 25 °C.

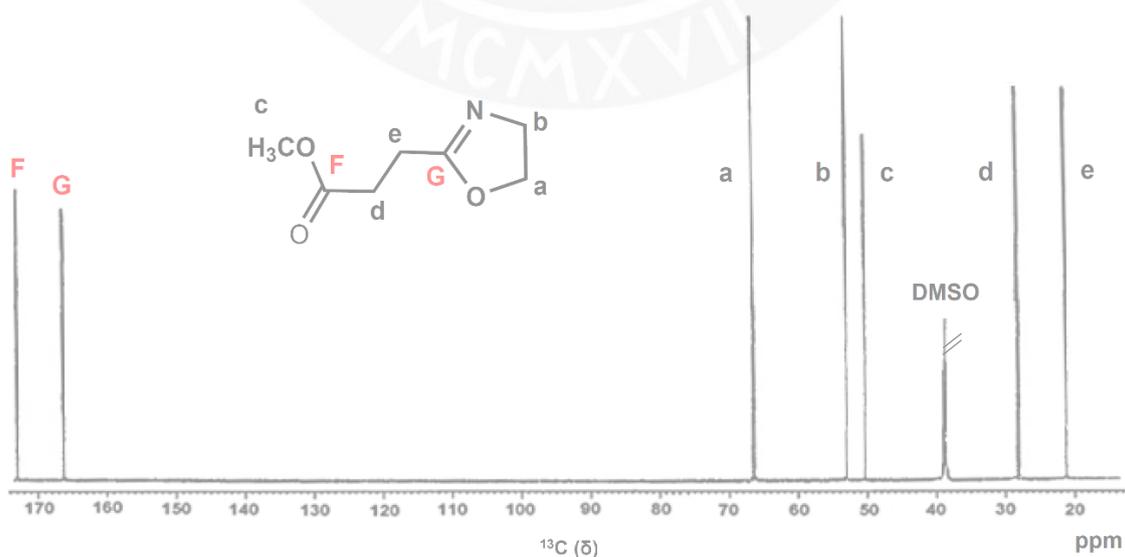


Figura 16. Espectro de ¹³C-RMN de éster-oxazolina en DMSO-*d*₆ a 25 °C.

Por otra parte, el espectro de FT-IR del monómero mostró vibraciones de carbonilo propios del grupo metil éster ($\nu_{\text{C=O}}$, 1740 cm^{-1}), del grupo imino en el anillo oxazolínico ($\nu_{\text{C=N}}$, 1672 cm^{-1}), así como vibraciones C-H de grupos alifáticos ($\nu_{\text{C-H}}$, $2980\text{-}2886 \text{ cm}^{-1}$), tal como se muestra a continuación.

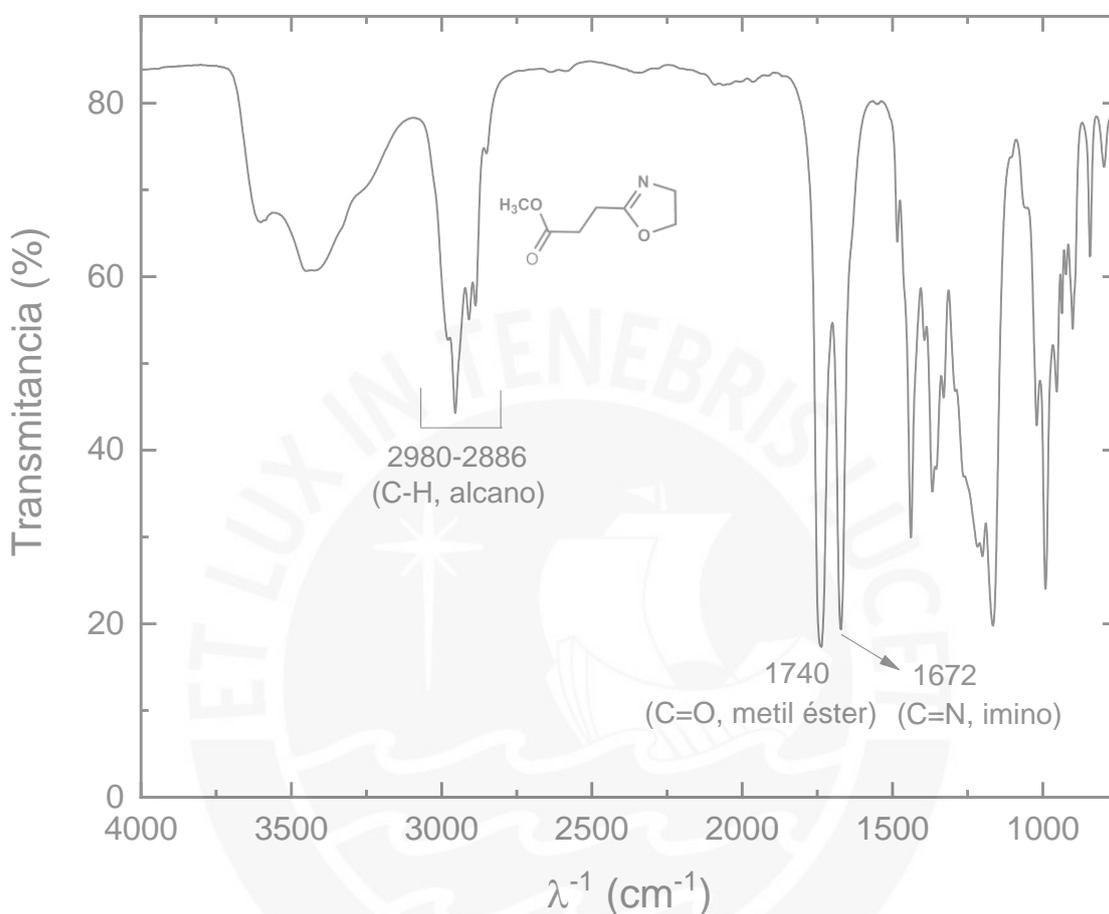


Figura 17. Espectro FT-IR de éster-oxazolina.

3.3.0.0. Síntesis de poli[2-isopropil-2-oxazolina]

3.3.1.0.0. Reacción de polimerización

El sistema de reacción estudiado consistió en una polimerización catiónica por apertura de anillo de la 2-isopropil-2-oxazolina (1,66 M) iniciada por trifluorometanosulfonato de metilo (87 mM) en acetonitrilo a 105 °C.

Dicho sistema de reacción tuvo una menor concentración de 2-isopropil-2-oxazolina respecto de una investigación desarrollada por Rueda y colaboradores en benzonitrilo a 100 °C,²⁰ en la que se utilizó 2,20 M del mismo monómero y 55 mM del iniciador. Esto resultó en la síntesis de un polímero de 40 unidades de 2-isopropil-2-oxazolina en poco más de 2 horas de reacción. En este sentido, la menor concentración de monómero en el sistema de reacción con acetonitrilo condujo a una menor velocidad de reacción y, por ende, el grado de conversión no superó el 55 % incluso con 9,5 horas de reacción (P3), tal como se ha detallado en la siguiente tabla.

Tabla 5. Síntesis de poli[2-isopropil-2-oxazolina].

P[<i>i</i> POxa] ^a	T ^b (°C)	t ^c (h)	C ^d (%)	DP ^e		
				DP*	DP**	DP***
P1	105	4,0	54	19	10	32
P3		9,5	55		10	32
P4	115	3,0	69	19	13	29
P5		6,0	64		12	31
P6		9,5	24		5	29

(a) Homopolímeros basados en 2-isopropil-2-oxazolina, sintetizados a partir de 2,2 mmol de trifluorometanosulfonato de metilo en 20 mL (P1-P3) y 15 mL (P4-P6) de acetonitrilo.

(b) Temperatura de reacción.

(c) Tiempo de reacción en horas.

(d) Grado de conversión: $C = 100 \% * [\text{masa obtenida del polímero}/\text{masa de monómero}]$.

(e) Grado de polimerización (DP) según: (*) la relación inicial [monómero]:[iniciador], al 100% de conversión; (**) el grado de conversión: $DP^{**} = C \times DP^{*}$; (***) análisis por ¹H-RMN (ver ANEXO XI).

Debido al bajo grado de conversión observado de los homopolímeros P1 y P3, se disminuyó el volumen de acetonitrilo y se incrementó la concentración de monómero (2,07 M) e iniciador (109 mM); también se utilizó un reactor que podía soportar hasta 10 atm de presión y se calentó a mayor temperatura (115 °C).

Esto trajo como consecuencia que la alícuota extraída a las 3 horas de reacción tuviera un grado de conversión de 69 % (P4), mientras que las alícuotas extraídas a las 6,0 (P5) y 9,5 horas de reacción (P6), mostraron un decrecimiento de dicho valor. Esto, de forma contraria a lo que se esperaría, dado que más monómero debería haberse polimerizado mientras mayor fue el tiempo de reacción. En este sentido, el menor grado de conversión se debió a la pérdida de masa del polímero durante la purificación, de modo que el

menor volumen de éter etílico usado para precipitar el homopolímero P6 del medio de reacción fue insuficiente y se recuperó muy poca masa, de allí, su bajo rendimiento respecto de P4 y P5 (ver **Tabla 5**).

Por último, de entre las condiciones estudiadas para la síntesis de poli[2-isopropil-2-oxazolina], la mejor sería aquella a 115 °C durante 3 horas para lograr el mayor grado de conversión.

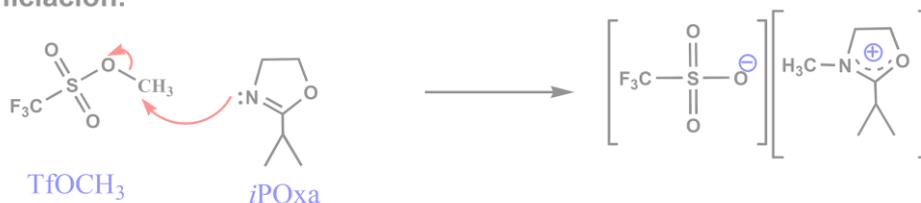
3.3.2.0.0. Mecanismo de polimerización

La polimerización fue iniciada por el ataque nucleofílico de la 2-isopropil-2-oxazolina hacia el grupo metilo muy electrofílico de trifluorometano sulfonato de metilo, tal como se muestra en el **Esquema 13**. Consecuentemente, se formó el anión estable triflato y poco nucleofílico, que estabilizó al catión oxazolinio propagante sin atacarlo nucleofílicamente y mediante la formación de un par iónico.^{33, 50} Posteriormente, el monómero entrante 2-isopropil-2-oxazolina abrió el anillo del catión oxazolinio al ser más nucleofílico que el contraión triflato durante la etapa de propagación. En este sentido, el mecanismo de polimerización procedió mediante especies iónicas.

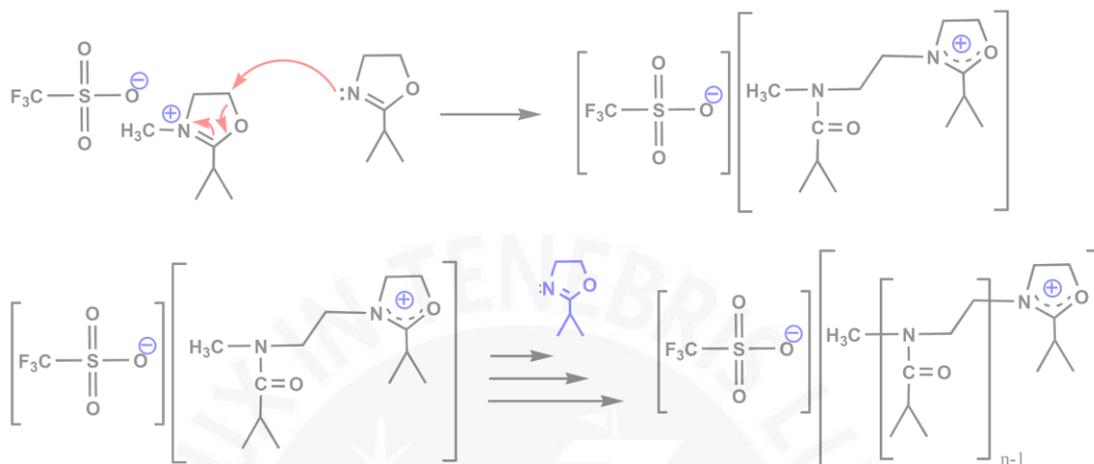
Finalmente, la adición de un ligero exceso del agente de terminación extrínseco hidróxido de potasio, KOH resultó en la formación de la sal de triflato de potasio y el polímero disuelto en el medio de reacción.

Este mecanismo de polimerización fue el mismo que aquel llevado a cabo en la síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina], con la salvedad de que el monómero 2-ciclopropil-2-oxazolina es más nucleofílico que la 2-isopropil-2-oxazolina, tal como han reportado Goossens *et al.*⁴⁹

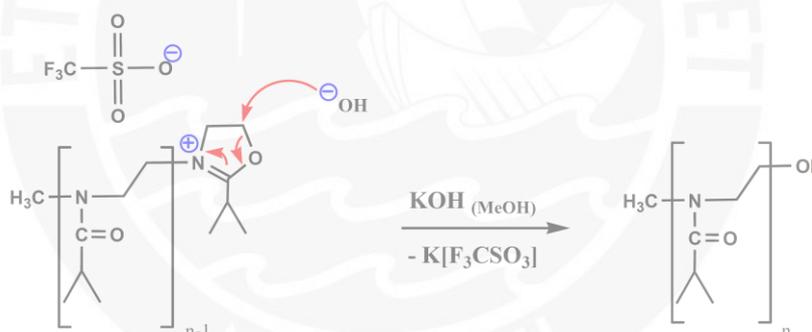
1. Iniciación.



2. Propagación.



3. Terminación.



Esquema 13. Mecanismo de polimerización de 2-isopropil-2-oxazolina.

3.3.3.0.0. Caracterización

La elucidación de la estructura de la poli[2-isopropil-2-oxazolina] se realizó mediante $^1\text{H-RMN}$: los hidrógenos metílicos más protegidos se observaron en 0,95 ppm (**d**); los protones metínicos en 2,60-2,95 ppm (**c**) estuvieron más desprotegidos por su cercanía al carbonilo, mientras que los protones metilénicos (**b b'**) fueron los más desprotegidos (3,20-3,60 ppm) por el efecto inductivo de los átomos de nitrógeno adjuntos. Asimismo, la pequeña señal alrededor de 3,00 ppm se asignó al grupo metilo proveniente del iniciador (**a**), de acuerdo con investigaciones previas,^{27, 30, 36} tal como se muestra en la siguiente figura.

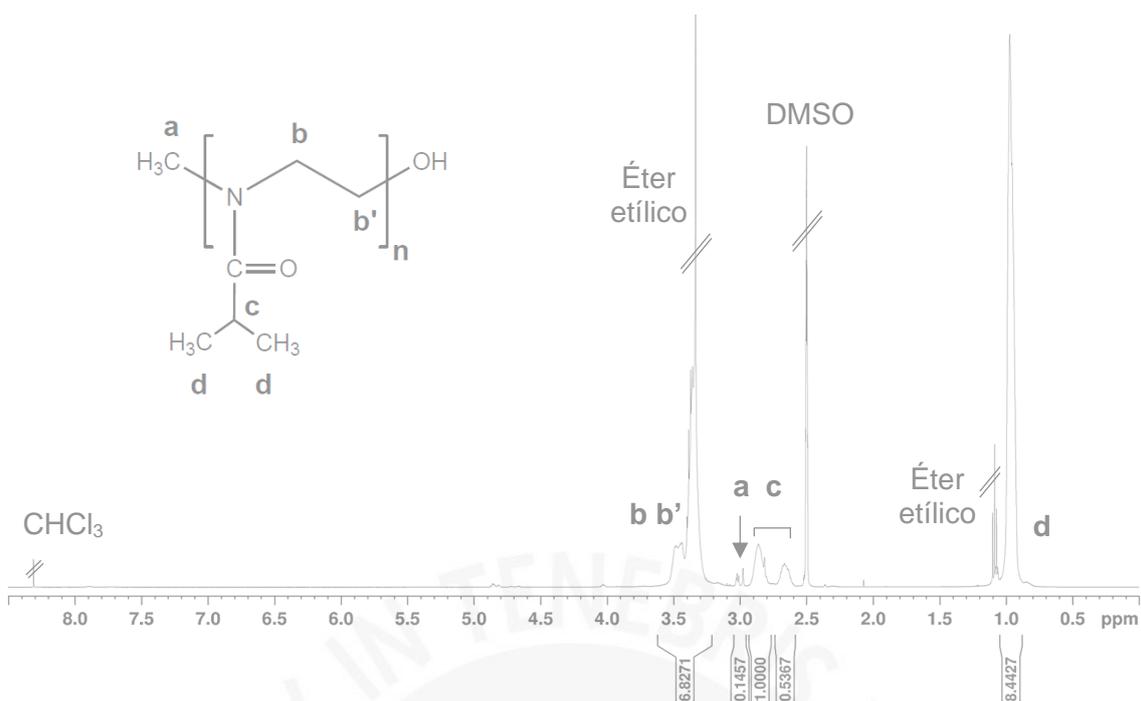


Figura 18. Espectro de ^1H -RMN de poli[2-isopropil-2-oxazolina], P1, en $\text{DMSO-}d_6$ a $25\text{ }^\circ\text{C}$.

El espectro descrito mostró señales de éter dietílico y cloroformo, ambos provenientes de la fase de purificación del polímero. Entonces, debido a que las señales de estos solventes se traslaparon con las señales del grupo isopropilo (**d**) y los protones metilénicos (**bb'**), el cálculo del grado de polimerización (DP) se realizó utilizando las integrales de las señales libres de interferencias, correspondientes al metino en 2,60-2,95 ppm (**c**) y a los grupos metilo en 3,00 ppm (**a**). Dichas integrales se dividieron por la cantidad de hidrógenos correspondiente para normalizarlas. Una vez hecho esto, el cociente de la integral normalizada de (**c**) y la de (**a**) permitió calcular el grado de polimerización del homopolímero P1, que fue de 32 unidades 2-isopropil-2-oxazolina.

Los grados de polimerización calculados a partir de los espectros de ^1H -RMN de los demás homopolímeros (P3 a P6) se realizaron de forma similar al homopolímero P1 y se han detallado en el **ANEXO XI**, a partir de los espectros de la **Figura 37** a la **Figura 40** (ver **ANEXO XVIII**). Por su parte, los grados de polimerización a partir del grado de conversión (DP^{**}) se calcularon multiplicando el grado de polimerización teórico (DP^*) y el grado de conversión (C). Todos estos resultados se han resumido en la **Tabla 5**.

La síntesis de todos estos polímeros resultó en grados de polimerización cercanos a 30, cuando inicialmente estos debieron ser de 20. Esto pudo deberse a que la integral de los grupos metilo (**a**) fue pequeña y cercana a la línea base, de modo que hubo margen

de error al calcular la integral de esta señal. Como consecuencia, se obtuvo mayores valores del grado de polimerización. En este sentido, las masas molares experimentales (ver **ANEXO XI**) difirieron de aquella calculada teóricamente a partir de la relación [monómero]:[iniciador], como consecuencia de los mayores grados de polimerización obtenidos a partir del análisis por $^1\text{H-RMN}$.

Respecto a esto, el cálculo de distribución de masa molecular (MWD) habría permitido conocer si las cadenas de polímero mostraron una longitud similar o muy distinta. En este sentido, lo ideal hubiera sido que el valor de MWD fuera monomodal, estrecho y cercano a 1, lo que habría indicado que la polimerización procedió sin reacciones secundarias y que la iniciación fue simultánea para todas las cadenas de polímero. Sin embargo, este cálculo no pudo realizarse para ninguno de los polímeros sintetizados, dado que no se llevó a cabo cromatografía de exclusión de tamaño (SEC),⁴⁰ o espectroscopía de masas acoplada con tiempo de vuelo (MALDI-TOF).^{27,6}

Por otra parte, los espectros **FT-IR** de todos estos homopolímeros no mostraron cambios sustanciales entre sí a pesar de los diferentes tiempos y temperaturas de reacción (ver **Figura 19**).

Todos los homopolímeros mostraron una banda ancha en 3490 cm^{-1} , propia del estiramiento O – H de los grupos hidroxilo de la humedad absorbida por el polímero y los del extremo omega de los polímeros (ver **Figura 19**). La existencia de enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares en el polímero en estado sólido fue factible a pesar de que el par libre del átomo de nitrógeno en la amida al interior de la cadena polimérica estuvo en resonancia con el grupo carbonilo. Dicho par libre formó enlaces de hidrógeno con el extremo hidroxilo omega en una misma cadena de polímero o con otras cadenas cercanas ($-\text{N}\cdots\text{O}-\text{H}$). Asimismo, fueron posibles las interacciones de los extremos hidroxilo omega entre diferentes cadenas poliméricas para dar lugar a más enlaces de hidrógeno ($-\text{H}\cdots\text{O}-\text{H}$).⁹⁴

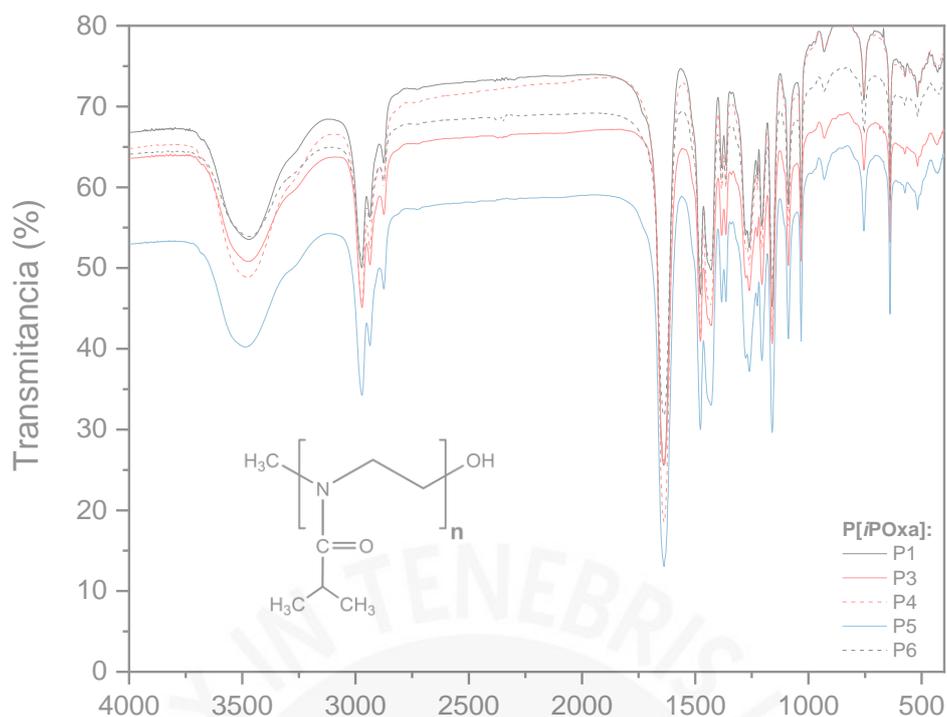


Figura 19. Espectros FT-IR de poli[2-isopropil-2-oxazolina]s.

Nótese que las bandas alrededor de 1383 y 1365 cm^{-1} corresponden a la flexión del enlace O – H de los grupos hidroxilo (ver **Figura 19**).⁹⁵ Estas bandas se traslaparon con las flexiones debidas a los enlaces C – H de los metilos del grupo isopropilo y de aquellos provenientes del iniciador metil triflato.

Por otra parte, el estiramiento del grupo carbonilo en el grupo amida (también conocida como banda de amida I) se ubicó alrededor de 1638 cm^{-1} , en el rango descrito por la literatura ($1680\text{-}1630\text{ cm}^{-1}$).^{95, 96, 97} Este grupo funcional demostró que la polimerización procedió mediante apertura del anillo oxazolinico de la 2-isopropil-2-oxazolina, lo cual concordó con las estructuras poliméricas de los espectros de $^1\text{H-RMN}$. Además, debido a que no existen grupos electroattractores adjuntos al átomo de nitrógeno, el número de onda para el estiramiento de esta amida no fue alto. De este modo, el par libre del átomo de nitrógeno en resonancia con el grupo carbonilo permitió la disminución del número de onda de este último respecto de un grupo carbonilo solo. Otras bandas que mostraron la existencia de las funciones amida y alcohol fueron los estiramientos de los enlaces C – O, cuyas bandas se aprecian en 1205 y 1162 cm^{-1} : una debida a los grupos amida y la otra, al alcohol primario en el extremo omega de los homopolímeros.

Las bandas comprendidas desde 2972 a 2875 cm^{-1} se debieron a los estiramientos asimétricos y simétricos C – H de los grupos metino, metileno y metilo de los homopolímeros, mientras que entre 1477 y 1435 cm^{-1} se observaron las flexiones de los grupos metileno.⁹⁵

3.4.0.0. Síntesis de poli[2-isopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina]

3.4.1.0.0. Reacción de polimerización

Esta síntesis procedió mediante una polimerización catiónica por apertura de anillo de los monómeros 2-isopropil-2-oxazolina y éster-oxazolina iniciada por metil triflato en acetonitrilo, tal como se ha detallado en la **Tabla 6**.

El menor grado de conversión de P7 respecto de los demás copolímeros se debió a su menor tiempo de reacción (3 horas). Asimismo, los grados de conversión de todos los copolímeros no fueron cuantitativos por la posible pérdida de masa durante la etapa de purificación.

Por otra parte, los copolímeros P7 y P8 mostraron una composición molar aproximada de 50% de cada uno de sus meros, mientras que los copolímeros P9 y P10 mostraron 7 y 15% de meros éster-oxazolina. Esto es lógico, ya que hubo una menor concentración de meros éster-oxazolina (0,11 y 0,21 M) que el monómero 2-isopropil-2-oxazolina (1,64 y 1,52 M) en el medio de reacción. Así, en ambos casos se vio una buena concordancia respecto de la relación inicial [monómero]:[iniciador] y según los espectros de ¹H-RMN (ver **Tabla 6**).

Por otro lado, dado que no se tiene mayor información en la literatura referente a la diferencia de reactividad de estos monómeros, todos los copolímeros sintetizados presentarían estructuras típicas de copolímeros estadísticos.

Tabla 6. Síntesis de poli[2-isopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina].

P[<i>i</i> POxa- <i>st</i> -FOxa] ^a	% meros ^b				DP ^c				C ^d (%)
	Teórico ⁺		Experimental ^{**}		Teórico ⁺		Experimental ⁺⁺		
	<i>i</i> POxa ^e	FOxa ^f	<i>i</i> POxa	FOxa	<i>i</i> POxa	FOxa	<i>i</i> POxa	FOxa	
P7	50,1	49,9	47,3	52,7	15	15	17	19	77
P8	50,1	49,9	48,4	51,6	15	15	12	13	83
P9	93,9	6,1	93,3	6,7	19	1	17	1	82
P10	87,6	12,4	84,6	15,4	17	2	15	3	85

- (a) Copolímeros poli[2-isopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina] sintetizados a 115 °C por 6 horas, excepto P7 (3 horas). Se utilizó 1 mmol de metil triflato para P7-P8 y 0,9 mmol del mismo iniciador para P9-P10. Los volúmenes de acetonitrilo utilizados fueron de 11,10 mL para P7-P8, así como 8,00 mL para P9-P10.
- (b) Porcentaje molar de meros en la cadena polimérica según: (*) relación inicial [monómero]:[iniciador], al 100 % de conversión; (**) análisis por ¹H-RMN (ver **ANEXO XII**).
- (c) Grado de polimerización según: (+) relación inicial [monómero]:[iniciador], al 100 % de conversión; (++) análisis por ¹H-RMN (ver **ANEXO XII**).
- (d) Grado de conversión: C = 100 % * [masa polímero obtenida/suma de masas de monómeros].
- (e) 2-isopropil-2-oxazolina.
- (f) Éster-oxazolina.

3.4.2.0.0. Mecanismo de polimerización

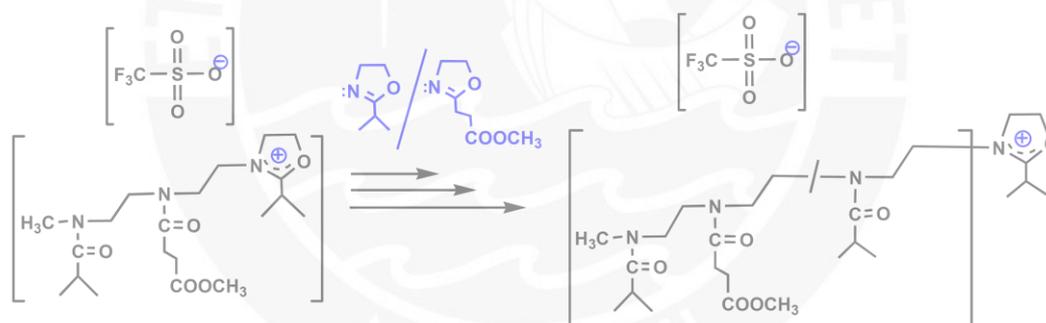
Esta reacción de copolimerización se inició por el ataque nucleofílico de la 2-isopropil-2-oxazolina o la éster-oxazolina hacia el grupo metilo muy electrofílico del trifluorometano sulfonato de metilo. Esto resultó en la formación de un catión oxazolinio estabilizado por el solvente polar acetonitrilo y el contraión triflato; este último fue mucho menos nucleofílico que ambos monómeros³³ y no atacó al catión oxazolinio propagante, de modo que el mecanismo de polimerización fue iónico (ver **Esquema 14**).

Durante la etapa de propagación, el catión oxazolinio propagante permitió que tanto la 2-isopropil-2-oxazolina como la éster-oxazolina se polimerizaran aleatoriamente y se insertaran en la cadena polimérica, acrecentando la longitud de la misma.

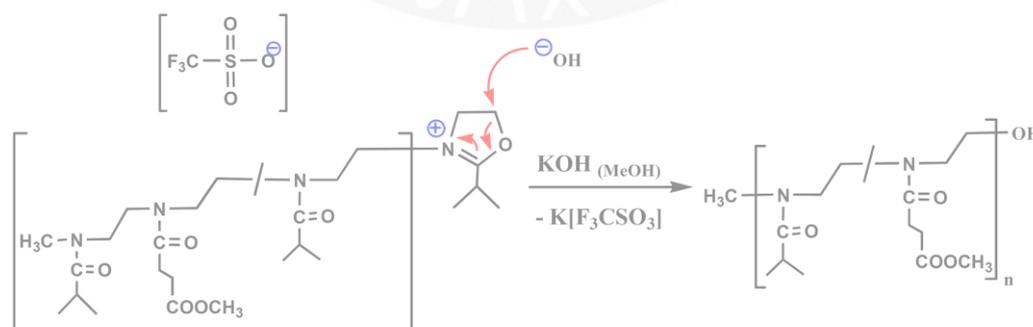
1. Iniciación.



2. Propagación.



3. Terminación.



Esquema 14. Mecanismo de copolimerización de 2-isopropil-2-oxazolina y éster-oxazolina.

La adición posterior del agente de terminación, hidróxido de potasio (KOH), resultó en la formación del polímero con un extremo hidroxilo.

Por otra parte, como el monómero 2-ciclopropil-2-oxazolina es más nucleofílico que la 2-isopropil-2-oxazolina,⁴⁹ y por tanto, más nucleofílico que la éster-oxazolina, el mecanismo ya descrito para la síntesis de la poli[2-isopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina] del **Esquema 14**, fue similar al que ocurriría en la síntesis de los copolímeros poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina], P12 y P13, y cuyos resultados se resumen en la **Tabla 7**.

3.4.3.0.0. Caracterización

La estructura de la poli[2-isopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina] se elucidó a partir de la asignación de sus señales por ¹H-RMN. Los hidrógenos metílicos más protegidos se ubicaron en 1,05 ppm (**d**), mientras que los protones metínicos en 2,75-3,00 ppm (**c**) estuvieron más desprotegidos por su cercanía al carbonilo del mero 2-isopropil-2-oxazolina. Por su parte, los protones metilénicos cercanos al grupo éster del mero éster-oxazolina se asignaron a la señal entre 2,45-2,75 ppm (**f**, **g**), mientras que aquellos adjuntos a los átomos de nitrógeno mostraron un mayor desplazamiento químico por el efecto inductivo de dichos átomos entre 3,20-3,60 ppm (**b b'** **e e'**). Los hidrógenos metílicos con mayor desplazamiento químico fueron aquellos directamente enlazados al grupo electroatractor éster en 3,65 ppm (**h**). Por último, la pequeña señal alrededor de 3,00-3,20 ppm se asignó al grupo metilo proveniente del iniciador (**a**), de acuerdo con investigaciones previas,^{19,20, 27, 30,36} tal como se muestra en la **Figura 20**.

Para realizar los cálculos del porcentaje molar de meros del copolímero P7, se eligieron las integrales de los grupos metileno **bb'ee'**, del metilo en el grupo éster (**h**) y de los grupos metilo del mero 2-isopropil-2-oxazolina (**d**), ya que fueron señales libres de interferencias en la **Figura 20**. Estas integrales se introdujeron en un sistema de dos ecuaciones con dos variables (ver cálculos en **ANEXO XII**), con lo que se obtuvo 47,3 % de meros 2-isopropil-2-oxazolina y 52,7 % de meros éster-oxazolina.

El número de unidades 2-isopropil-2-oxazolina se calculó con las integrales correspondientes a los metilos del grupo isopropilo (**d**) y a los grupos metilo provenientes del iniciador (**a**). Dichas integrales se dividieron por la cantidad de hidrógenos correspondiente para normalizarlas. Una vez hecho esto, el cociente de la integral normalizada de (**d**) y la de (**a**) permitió calcular el número de unidades 2-isopropil-2-oxazolina del copolímero P7, que fue 17.

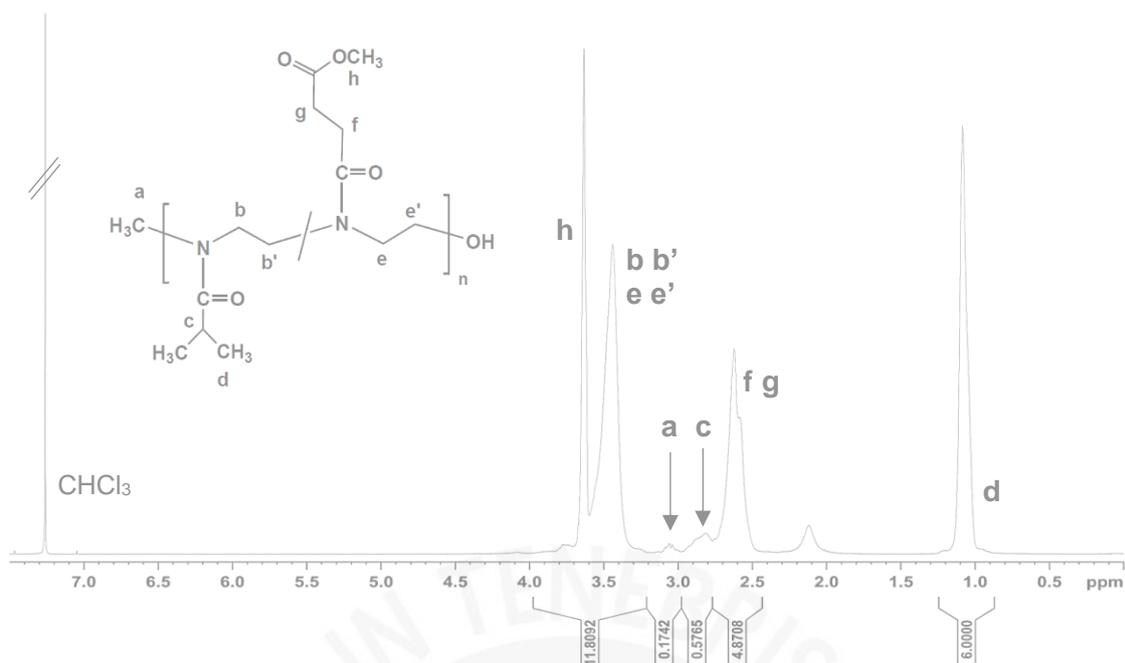


Figura 20. Espectro de ^1H -RMN de poli[2-isopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina], P7, en CDCl_3 a $25\text{ }^\circ\text{C}$.

La cantidad de unidades éster-oxazolina se calculó mediante una regla de tres simple que relacionó el porcentaje molar de meros con la cantidad de unidades correspondiente en la cadena polimérica. Esto es, se multiplicó el número de unidades 2-isopropil-2-oxazolina previamente hallado, por el cociente del porcentaje de éster-oxazolina y 2-isopropil-2-oxazolina (ver cálculos en **ANEXO XII**). Entonces, el número de unidades éster-oxazolina fue de 19.

Los porcentajes molares de meros y los grados de polimerización calculados a partir de los espectros de ^1H -RMN de los copolímeros P8 a P10 se realizaron forma similar y se han detallado en el **ANEXO XII**, utilizando las integrales de los espectros de la **Figura 37** a la **Figura 40** (ver **ANEXO XVIII**). Todos estos resultados se han resumido en la **Tabla 6**.

Por otra parte, los espectros de **FT-IR** de estos copolímeros mostraron una banda alrededor de 3503 cm^{-1} que se debió a los estiramientos O – H de la humedad absorbida por el polímero y de los grupos hidroxilo omega (ver **Figura 21**). También se observaron las bandas de la flexión O – H en 1368 cm^{-1} ,⁹⁵ traslapadas con aquellas de los enlaces C – H.

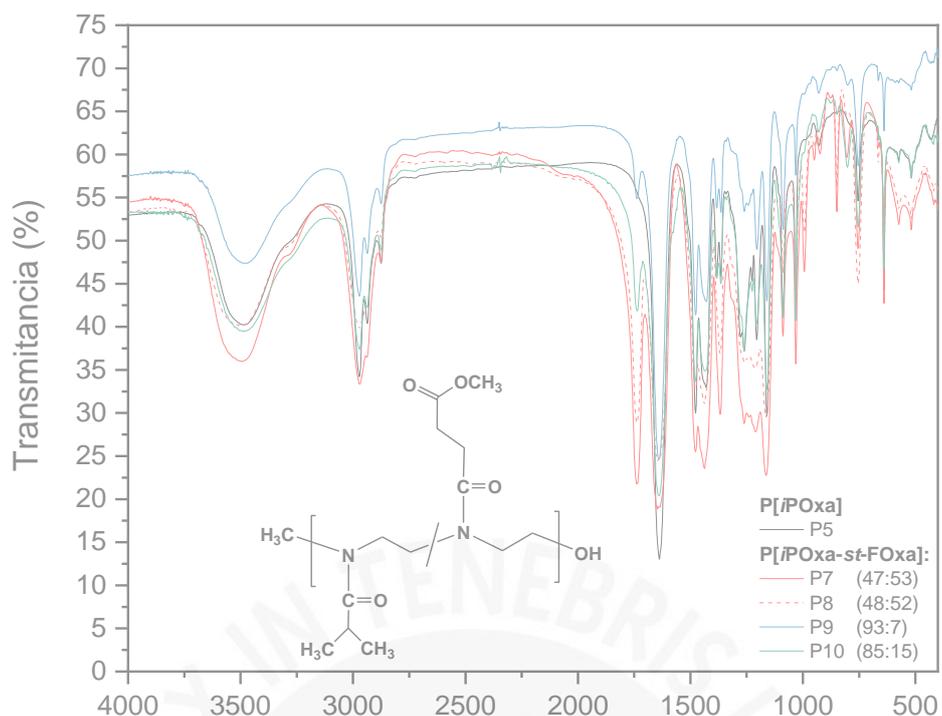


Figura 21. Espectros FT-IR de poli[2-isopropil-2-oxazolina-st-éster-oxazolina].

En todos los copolímeros se observaron patrones espectroscópicos similares entre sí. De entre este conjunto de bandas destaca la aparición de la banda de estiramiento del grupo carbonilo debida al grupo éster del mero éster-oxazolina en 1739 cm^{-1} , mientras que aquella debida a la banda de amida I se ubicó en 1646 cm^{-1} (ver **Figura 21**). La intensidad de los estiramientos del grupo éster fueron más pronunciados a medida que se incrementó el contenido de meros éster-oxazolina en el orden: $P9 < P10 < P7, P8$. Esto también se evidenció en la región de 1263 a 1163 cm^{-1} , correspondiente a los estiramientos $C-(C=O)-O$ y $O-C-C$ (ν_{C-O}) propios del grupo éster,⁹⁵ aunque estas bandas fueron mucho más anchas para P7 y P8.

Finalmente, desde 2972 a 2876 cm^{-1} se ubicaron los estiramientos simétricos y asimétricos C-H de los grupos metino, metileno y metilo del polímero, mientras que entre 1477 y 1438 cm^{-1} se encontraron las flexiones de los grupos metileno.

3.4.4.0.0. Temperaturas de transición

Las temperaturas de transición (T_{CP}) de las soluciones acuosas de los copolímeros poli[2-isopropil-2-oxazolona-*st*-éster-oxazolona] se determinaron mediante turbidimetría una vez que el porcentaje de transmitancia decreció hasta 50 %.

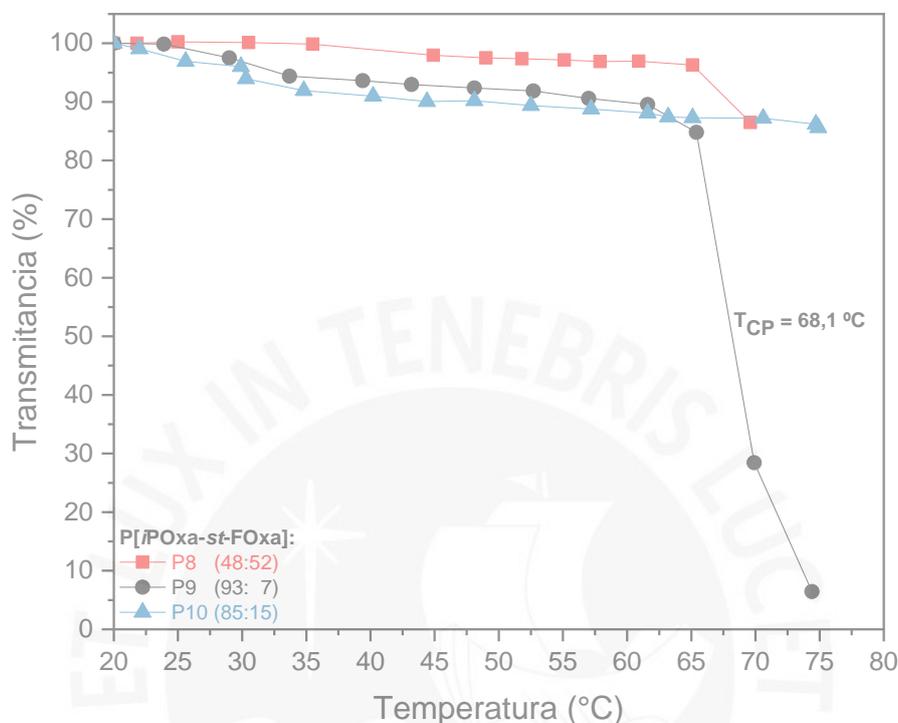


Figura 22. Determinación de la temperatura de transición de poli[2-isopropil-2-oxazolona-*st*-éster-oxazolona] mediante turbidimetría.

Según el análisis turbidimétrico se encontró que un menor contenido de grupos hidrofílicos en el copolímero P9 (7 % de meros éster-oxazolona) resultó en un comportamiento de temperatura de transición alrededor de 68 °C. Al incrementar la cantidad de grupos éster (ver **Tabla 6** y **Figura 22**), hubo más interacciones de enlace de hidrógeno de los grupos carbonilo con las moléculas de agua. Así, los copolímeros P10 y P8, con contenidos de 15 y 52 % de éster-oxazolona, respectivamente, presentaron un decrecimiento de la transmitancia de sus soluciones acuosas hasta alrededor de 85 % a temperaturas de 70-75 °C, con una ligera turbidez blanquecina de sus soluciones.

El mayor valor de T_{CP} de P9 contrasta respecto de un copolímero en bloque (DP = 50) con 20 % de meros éster-oxazolona ($T_{CP} = 44.7^{\circ}\text{C}$) en el que incluso cuando hubo un 50 % de estos meros, no se incrementó drásticamente la T_{CP} .²⁰ Esto puede explicarse teniendo en cuenta la menor masa molar de P9, lo que permitió una mayor influencia de las interacciones de enlace de hidrógeno de los grupos carbonilo adicionales del grupo éster con las moléculas de agua con un consecuente incremento de la T_{CP} en P9.

Asimismo, el mayor contenido de grupos éster de P10 y P8 posiblemente habría resultado en un aumento de la T_{CP} por encima de la de P9 o en la posible formación de micelas. En este sentido, al ser estos agregados de tamaño nanoscópico, no fueron detectables por el método turbidimétrico con luz UV-Vis, sino que se requeriría un estudio más profundo por resonancia magnética nuclear (RMN) o dispersión dinámica de luz (DLS).⁶⁰ De este modo, no se observó el decrecimiento abrupto de la transmitancia en el rango de temperatura entre 20 y 75 °C de estos copolímeros con mayor contenido de éster-oxazolina.

Por otra parte, los grupos carbonilo jugaron un papel crucial en la transición de fase del copolímero P9, ya que por debajo de la T_{CP} hubo grupos amida hidratados de los meros 2-isopropil-2-oxazolina y éster-oxazolina, así como interacciones $C=O \cdots H-O-H$ entre meros vecinos en la misma cadena de polímero, o en dos segmentos o cadenas diferentes. Por encima de la temperatura de transición, los grupos amida se deshidrataron y se originó el colapso intramolecular de las cadenas laterales de los meros hidrofóbicos mediante interacciones de van der Waals, como ya se ha estudiado mediante espectroscopía vibracional infrarroja y Raman.^{96, 98, 99} A esto le siguió una agregación intermolecular, de modo que posiblemente se originaron estructuras micelares.

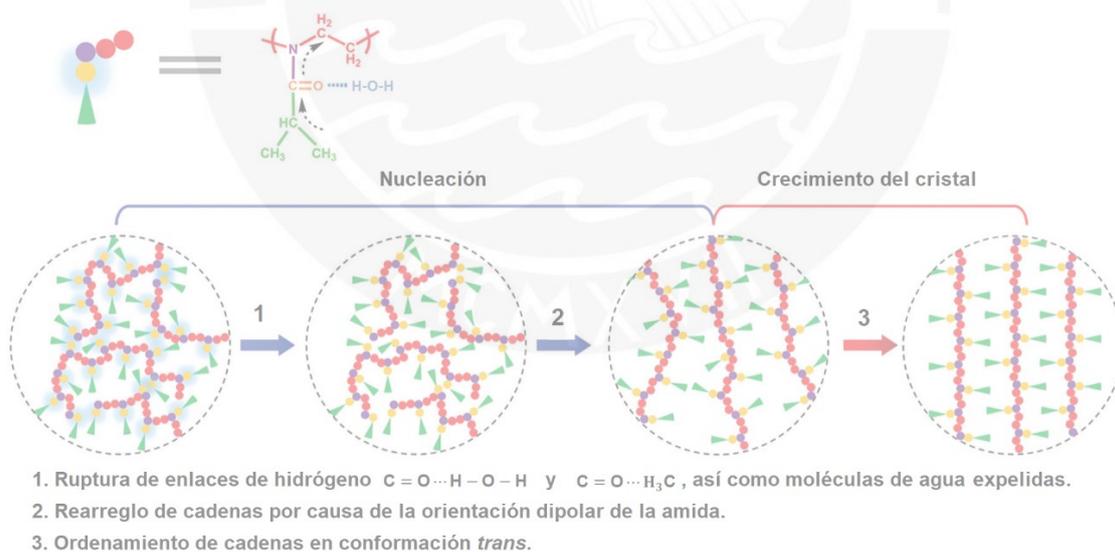


Figura 23. Mecanismo esquemático de la nucleación y crecimiento cristalino de poli[2-isopropil-2-oxazolina] al ser calentada durante mucho tiempo en agua por encima de su T_{CP} .

Asimismo, también pudo haberse originado el rearrreglo de las cadenas de 2-isopropil-2-oxazolina e inducido la cristalización irreversible del copolímero P9, puesto

que su T_{CP} rondó los 70 °C. Este comportamiento se ha observado para soluciones de poli[2-isopropil-2-oxazolina]s sometidas a calentamiento prolongado, cuya cristalización está influenciada en gran medida por la escisión de los enlaces de hidrógeno de los grupos carbonilo de los segmentos hidrofóbicos y el agua del medio ($C = O \cdots H - O - H \cdots O = C$), seguido por la orientación dipolar de los grupos amida, tal como se muestra en la **Figura 23**.⁹⁹

La consecuencia de todas las contribuciones descritas para la transición de fase resultó físicamente en la disminución de la transmitancia, así como en la aparición de la turbidez blanquecina observada experimentalmente.

3.5.0.0.0. Síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina]

3.5.1.0.0. Reacción de polimerización.

Esta reacción procedió mediante polimerización catiónica de apertura de anillo de la 2-ciclopropil-2-oxazolina iniciada por metil triflato y en acetonitrilo como medio de reacción, mediante un mecanismo similar al mostrado en el **Esquema 13**. Se obtuvo un grado de conversión cercano al 99 %, así como un grado de polimerización de 31 unidades de meros 2-ciclopropil-2-oxazolina (ver **Tabla 7**). Dicho grado de polimerización concordó con la relación inicial [monómero]:[iniciador] debido a la conversión casi cuantitativa del monómero en el homopolímero.

Por otra parte, las 9,5 horas de reacción de la polimerización se tomaron como medida de precaución para que todo el monómero se introdujera en la cadena de polímero en el sistema de reacción descrito y debe tenerse en cuenta que posiblemente el monómero ya habría polimerizado en menos tiempo, dada su alta nucleofilicidad respecto de otras 2-oxazolininas de cadena alifática.^{6, 49}

3.5.2.0.0. Caracterización.

El espectro de ¹H-RMN de la poli[2-ciclopropil-2-oxazolina] en la **Figura 24** mostró que los hidrógenos metilénicos de los grupos ciclopropilo fueron los más protegidos en 0,80 ppm (**d**). Los protones metínicos estuvieron más desprotegidos por su cercanía al grupo carbonilo de la amida y se ubicaron entre 1,50-2,10 ppm (**c**), mientras que los protones metilénicos **bb'** sufrieron el efecto inductivo electroattractor de los átomos de nitrógeno adjuntos, por lo que fueron los más desprotegidos (3,30-4,00 ppm). Finalmente, la pequeña señal alrededor de 3,10-3,30 ppm se asignó al grupo metilo

proveniente del iniciador (**a**). Todas estas asignaciones se muestran en la siguiente figura y concordaron con desplazamientos químicos similares descritos por Bloksma *et al.*⁶ y Glassner *et al.*⁴⁴

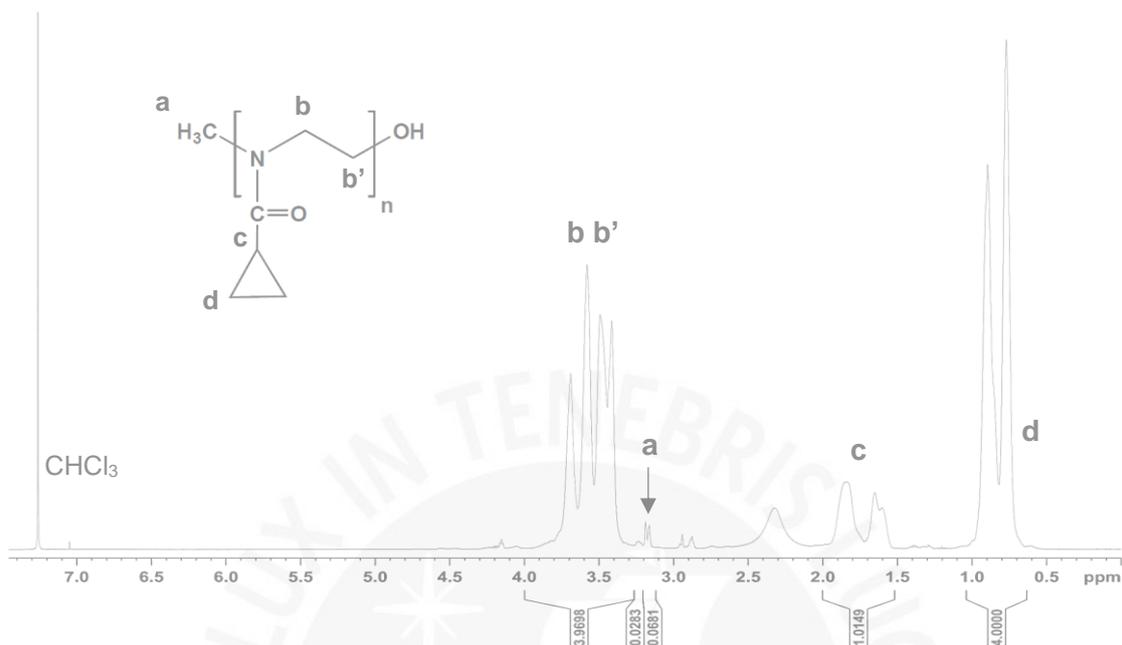


Figura 24. Espectro de ^1H -RMN de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina], P11, en CDCl_3 a $25\text{ }^\circ\text{C}$.

Las integrales y señales que se utilizaron para realizar los cálculos del grado de polimerización (DP) del homopolímero correspondieron a los protones metilénicos del grupo ciclopropilo (**d**), así como al grupo metilo proveniente del iniciador (**a**). Dichas integrales se dividieron por la cantidad de hidrógenos que la originaron para normalizarlas. Una vez hecho esto, el cociente de la integral normalizada de (**d**) y la de (**a**) permitió calcular el grado de polimerización del homopolímero P11, que fue de 31 unidades 2-ciclopropil-2-oxazolina (ver cálculos en **ANEXO XIII**). Este último valor concordó bastante bien respecto del valor teórico dado por la relación [monómero]:[iniciador], pues el grado de conversión fue cercano a 100 %.

Por otra parte, el espectro de **FT-IR** de la poli[2-ciclopropil-2-oxazolina] presentó una banda ancha en 3493 cm^{-1} debida a estiramientos O – H de la humedad absorbida por el polímero, así como por sus grupos hidroxilo omega. La banda correspondiente a la flexión de los grupos O – H alrededor de 1368 cm^{-1} se traslapó con las flexiones debidas a los enlaces C – H de los grupos metilo introducidos por el iniciador (ver **Figura 25**). Estas características fueron similares a las de las poli[2-isopropil-2-oxazolina]s y sus copolímeros.

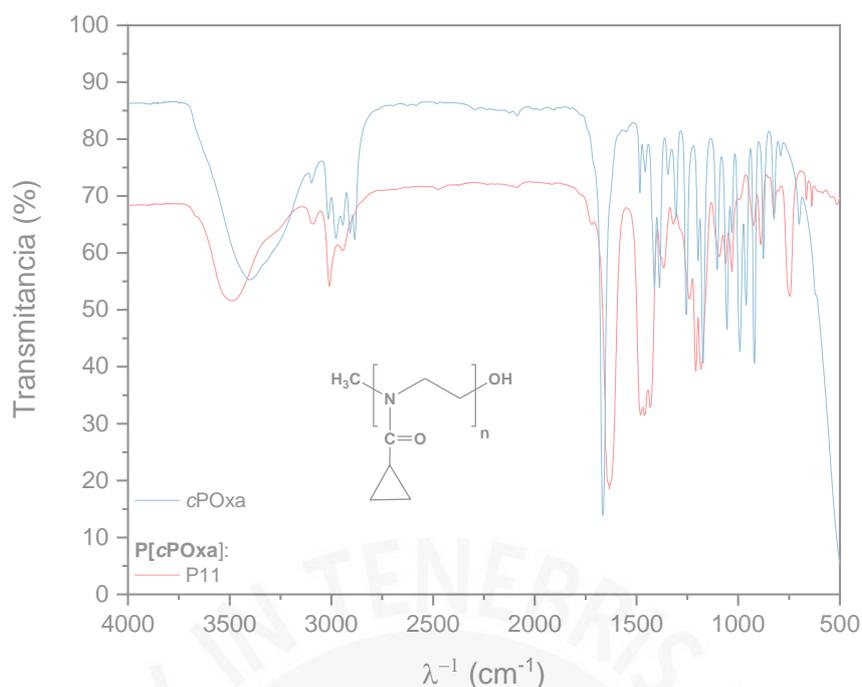


Figura 25. Espectros FT-IR de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina] (P11) y su monómero, 2-ciclopropil-2-oxazolina.

Las bandas en 3096 y 3010 cm^{-1} correspondieron a los estiramientos C – H de los grupos metino y metileno en el grupo ciclopropilo. Dichas bandas mostraron mayores números de onda a las de un estiramiento normal de cadenas alifáticas al acrecentarse la tensión angular existente de los grupos cicloalifáticos. En este sentido, las bandas alrededor de 3000 cm^{-1} estarían asociadas a la gran tensión angular existente en el grupo ciclopropilo,⁹⁵ tal como se observó en el monómero de 2-ciclopropil-2-oxazolina (cPOxa) y su homopolímero correspondiente (ver **Figura 25**); las bandas desde 1481 a 1460 cm^{-1} se deberían a la flexión de los grupos metino y metileno en el grupo ciclopropilo, de modo que se traslaparon con las de los grupos metileno adjuntos a los átomos de nitrógeno. De modo distinto, la banda en 2944 cm^{-1} fue propia de los estiramientos alifáticos C – H en los grupos metileno de la cadena polimérica principal.

Por otro lado, la poli(2-ciclopropil-2-oxazolina) mostró la aparición del estiramiento del grupo carbonilo (banda de amida I) alrededor de 1635 cm^{-1} , mientras que aquel correspondiente al estiramiento imino (C = N) de la molécula de 2-ciclopropil-2-oxazolina, en 1666 cm^{-1} , desapareció. Todas estas señales en los espectros FT-IR concuerdan con la estructura polimérica descrita en el espectro de ^1H -RMN en la **Figura 24**.

3.5.0.0. Síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina]

3.5.1.0.0. Reacción de polimerización.

Estos copolímeros se sintetizaron mediante polimerización catiónica por apertura de anillo, de forma similar a las poli[2-isopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina]s y como se ha detallado en el mecanismo del **Esquema 14**.

Aunque los monómeros 2-ciclopropil-2-oxazolina y éster-oxazolina se añadieron simultáneamente al sistema de reacción, al ser más nucleofílica y estar en mayor concentración la 2-ciclopropil-2-oxazolina,⁴⁹ esta atacó primero al grupo metilo del iniciador metil triflato, lo que originó la formación del catión oxazolinio propagante.

La fase posterior de propagación consistió de una adición mayor de 2-ciclopropil-2-oxazolina por su alta concentración y nucleofilicidad respecto de la éster-oxazolina. Esto resultaría en un copolímero en gradiente con un extremo más enriquecido en 2-ciclopropil-2-oxazolina, con una fase de transición en que se empezarían a introducir los meros menos reactivos, para finalmente tener un extremo enriquecido de éster-oxazolina, tal como han propuesto Rueda y colaboradores.⁸

3.5.2.0.0. Caracterización

La estructura de la poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina] mostró señales con desplazamientos químicos similares a los de la poli[2-ciclopropil-2-oxazolina], cuyo espectro se ha mostrado en la **Figura 24**. Aparte de estas señales, se encontraron aquellas debidas a los protones metilénicos del mero éster-oxazolina entre 2,40-2,80 ppm (**f, g**), mientras que aquellos adjuntos a los átomos de nitrógeno se ubicaron entre 3,40-4,00 ppm (**bb'ee'**). Los hidrógenos metílicos con mayor desplazamiento químico fueron aquellos directamente enlazados al grupo electroattractor éster en 3,65 ppm (**h**). La señal del grupo metilo proveniente del iniciador (**a**) alrededor de 3,20 ppm se traslapó con otra cuya integral fue mucho más grande y que no correspondió a los grupos metilo del iniciador según lo reportado en la literatura para este tipo de copolímeros.^{6, 8, 44} Sin embargo, exceptuando esta última señal, la identidad de los copolímeros fue confirmada mediante sus espectros de ¹H-RMN (Ver **Figura 26**) y ¹³C-RMN (ver **Figura 44, ANEXO XVIII**), mostrando que las unidades con grupos ciclopropano, así como aquellas con grupos éster se introdujeron en la cadena polimérica.

Tabla 7. Síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina].

P[cPOxa- <i>st</i> -FOxa] ^a	% meros ^b				DP ^c				C ^f (%)
	Teórico ⁺		Experimental ^{**}		Teórico ⁺		Experimental ^{**}		
	cPOxa ^d	FOxa ^e	cPOxa	FOxa	cPOxa	FOxa	cPOxa	FOxa	
P11	100,0	0,0	100,0	-	31	-	31	-	99
P12	90,9	9,1	90,8	9,2	32	3	31	3	98
P13	82,7	17,3	82,5	17,5	31	6	31	7	99

- (a) Copolímeros poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina] sintetizados a 110 °C durante 9,5 horas, con 1,0 mmol de iniciador metil triflato y 8 mL de acetonitrilo.
- (b) Porcentaje molar de meros en la cadena polimérica según: (*) relación inicial [monómero]:[iniciador], al 100 % de conversión; (**) análisis por ¹H-RMN (ver **ANEXO XIV**).
- (c) Grado de polimerización según: (+) relación inicial [monómero]:[iniciador], al 100 % de conversión; (**) análisis por ¹H-RMN (ver **ANEXO XIV**).
- (d) 2-ciclopropil-2-oxazolina.
- (e) Éster-oxazolina.
- (f) Grado de conversión: C = 100 % *[masa de polímero/suma de masas de monómeros].

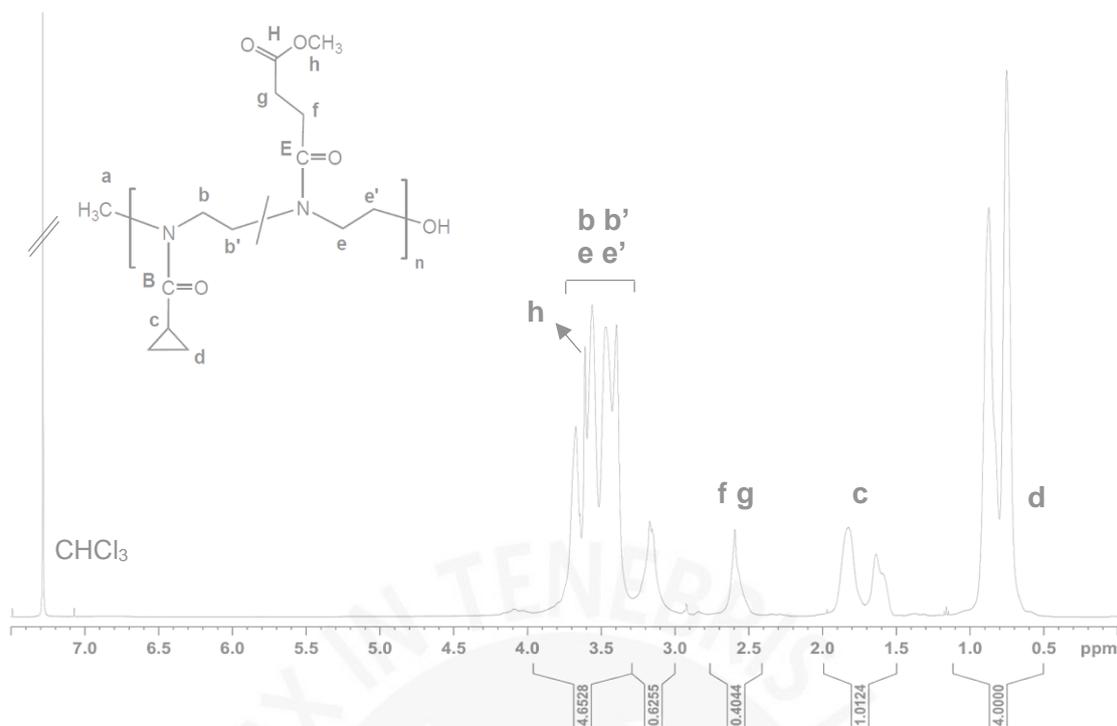


Figura 26. Espectro de ^1H -RMN de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina], P12, en CDCl_3 a $25\text{ }^\circ\text{C}$.

Las integrales que se utilizaron para realizar los cálculos del porcentaje molar de meros del polímero P12 correspondieron a los protones metilénicos del grupo ciclopropilo (**d**) y a los del mero éster-oxazolina (**f g**) de la **Figura 26**. Cada una de estas integrales se dividió por la cantidad de protones que la originó para normalizarla. Las integrales normalizadas se compararon entre sí (ver cálculos en **ANEXO XIV**), con lo que se obtuvo 83 % de meros 2-ciclopropil-2-oxazolina y 17 % de meros éster-oxazolina.

El número de unidades 2-ciclopropil-2-oxazolina se asumió como equivalente al hallado para el homopolímero P11 ($\text{DP}_{\text{P11}} = 31$), pues el espectro del copolímero P12 mostró una señal en 3,20 ppm, cuya integral fue demasiado grande para corresponder a los metilos (**a**) provenientes del iniciador. La asunción de suponer el mismo grado de polimerización que el homopolímero P11 se basó en que tanto P12 y P13 se sintetizaron bajo las mismas condiciones de reacción, por lo que para el mismo tiempo de 9,5 horas, todo el monómero 2-ciclopropil-2-oxazolina polimerizó y se introdujo en la cadena del polímero.

La cantidad de unidades éster-oxazolina se calculó mediante una regla de tres simple que relacionó el porcentaje molar de meros con la cantidad de unidades correspondiente en la cadena polimérica. Esto es, se multiplicó el número de unidades 2-ciclopropil-2-oxazolina, por el cociente del porcentaje de éster-oxazolina y

2-ciclopropil-2-oxazolona (ver cálculos en **ANEXO XIV**). Entonces, el número de unidades éster-oxazolona fue de 3.

Los grados de polimerización del copolímero P13 fueron calculados de forma similar a lo descrito a partir del espectro de $^1\text{H-RMN}$ de la **Figura 45, ANEXO XVIII**. Los cálculos detallados se muestran en el **ANEXO XIV** y los resultados se han resumido en la **Tabla 7**. En este sentido, el porcentaje molar de meros y los grados de polimerización experimentales se correspondieron con aquellos calculados a partir de la relación teórica [monómero]:[iniciador], puesto que se logró un rendimiento cercano al 100 % en estos polímeros.

Los espectros de **FT-IR** de todos los copolímeros basados en 2-ciclopropil-2-oxazolona y éster-oxazolona, P12 y P13, mostraron una banda ancha en 3483 cm^{-1} debida al estiramiento O – H de la humedad absorbida por el polímero, así como por los enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares existentes en su estructura en estado sólido⁹⁴ (ver **Figura 25 y Figura 27**), de forma similar a lo observado en los polímeros basados en 2-isopropil-, 2-ciclopropil-2-oxazolona y éster oxazolona.

Las bandas en 3096 y 3011 cm^{-1} correspondieron a los estiramientos C – H de los grupos metino y metileno en el grupo ciclopililo, ya notadas en la poli[2-ciclopropil-2-oxazolona] y asociadas a la gran tensión angular en el grupo ciclopililo. Por otra parte, los estiramientos alifáticos C – H en los grupos metileno adyuntos a los átomos de nitrógeno se asociaron a la banda en 2952 cm^{-1} .

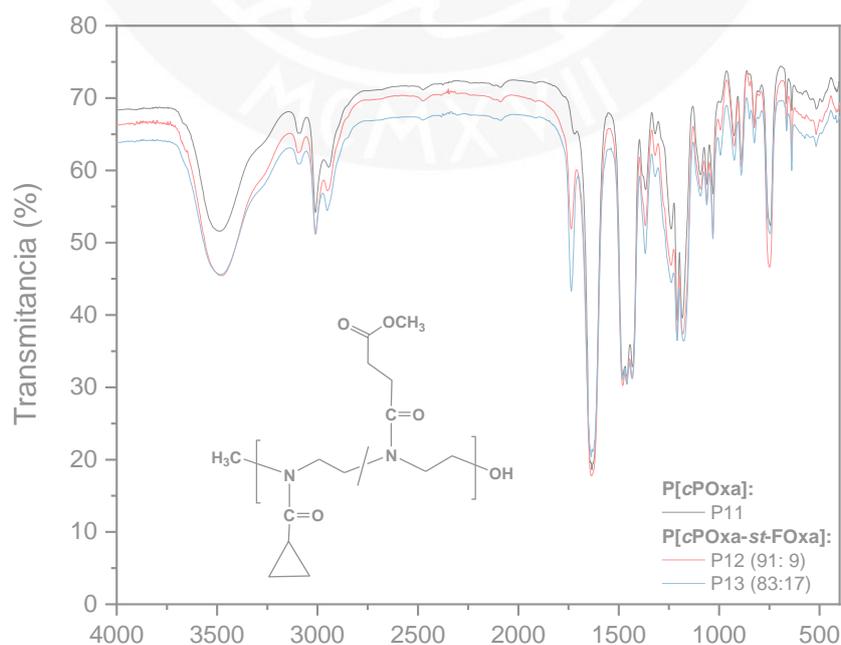


Figura 27. Espectros FT-IR de poli[2-ciclopropil-2-oxazolona-st-éster-oxazolona] y poli[2-ciclopropil-2-oxazolona].

De forma similar a los polímeros anteriores, se observó la aparición del estiramiento del grupo carbonilo (banda de amida I) alrededor de 1639 cm^{-1} (ver **Figura 27**) y la desaparición de los estiramientos imino ($\text{C} = \text{N}$) de los monómeros 2-ciclopropil-2-oxazolona (1666 cm^{-1}) y éster-oxazolona (1672 cm^{-1}). Asimismo, los copolímeros mostraron desplazamientos propios del grupo metil éster⁹⁵ en su estructura; estos se asemejaron a la banda del grupo éster del monómero éster-oxazolona alrededor de 1740 cm^{-1} (ver **Figura 17**), por lo que se tiene evidencia de que estos monómeros se introdujeron en la cadena polimérica durante la síntesis y que se formaron los grupos amida propios de este tipo de polimerizaciones. Esto concuerda con las estructuras poliméricas propuestas en los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de estos copolímeros (ver **Figura 26** y **Figura 45**), que ya se discutieron anteriormente.

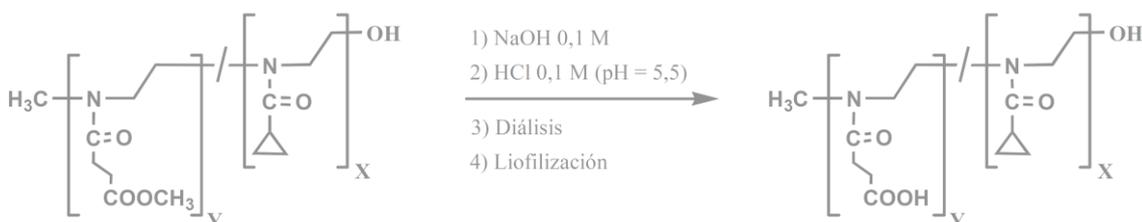
Las bandas en 1209 y 1176 cm^{-1} se originaron debido a los estiramientos $\text{C} - \text{O}$ dentro del polímero en el grupo amida, el grupo metil éster y el alcohol primario en el extremo omega del polímero.

3.6.0.0. Hidrólisis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolona-*st*-éster-oxazolona].

3.6.1.0.0. Reacción de hidrólisis

Estos polímeros se sintetizaron a partir de la hidrólisis de los copolímeros esterificados P12 y P13 a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 7 horas en una mezcla básica compuesta de $\text{NaOH}_{(\text{ac})}$ $0,1\text{ M}$ estandarizada y metanol, de forma similar a procedimientos descritos previamente.^{8, 20}

Debido a que ya se conocían las composiciones molares de P12 y P13, los volúmenes de hidróxido de sodio (NaOH) a añadir se calcularon como se muestra en el **ANEXO VIII**. Las condiciones de reacción suaves permitieron la hidrólisis selectiva de los grupos éster, y no así la de las amidas.



Esquema 15. Hidrólisis de los copolímeros poli[2-ciclopropil-2-oxazolona-*st*-éster-oxazolona].

Debido a que se ha observado que polímeros injertados basados en *N*-isopropilacrilamida y éster-oxazolina presentaron un valor de pK_a cercano a 5,6,⁸³ una vez transcurrido el tiempo estimado de saponificación de los copolímeros P12 y P13, se añadió una solución acuosa de HCl 0,1 M hasta un pH estimado de entre 5 y 6 para protonar las unidades carboxilato (ver **Esquema 15**).

La etapa de diálisis permitió eliminar el cloruro de sodio resultante de la reacción, así como compuestos de baja masa molecular, mientras que la etapa final de liofilización eliminó toda el agua que contenían los polímeros P12H y P13H. Estos mostraron composiciones molares y grados de polimerización experimentales similares a los polímeros en su forma esterificada.

3.6.2.0.0. Caracterización

La estructura de la poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina], P12H, mostró desplazamientos químicos similares a su forma esterificada (P12), salvo algunas diferencias clave mostradas en el espectro de ^1H -RMN de la **Figura 28**. Los hidrógenos metilénicos de los grupos ciclopropilo en 0,85 ppm (**d**) y los protones metínicos entre 1,70-2,10 ppm (**c**) ya no mostraron señales desdobladas, mientras que los protones metilénicos del mero éster-oxazolina se desdoblaron entre 2,38 – 2,52 ppm (**f**, **g**). Asimismo, la señal del grupo metilo proveniente del iniciador (**a**), que en la forma esterificada no fue visible, se observó nuevamente entre 3,15 – 3,35 ppm (**Figura 28.b**).

La desaparición del grupo metil éster en 3,65 ppm (**h**) en el espectro de ^1H -RMN de P12H, así como de la señal en 51,9 ppm en el espectro de ^{13}C -RMN (**Figura 28.b**), permitió saber que las unidades éster fueron completamente transformadas en grupos ácido carboxílico. Esto fue aún más notorio al existir una señal en 180,2 ppm, correspondiente a un átomo de carbono fuertemente desprotegido por los grupos ácido carboxílico, mientras que aquellos correspondientes a los grupos carbonilo de las amidas permanecieron con desplazamientos químicos casi invariables en 175 y 177 ppm.^{6, 8, 44}

La identidad del copolímero P13H fue confirmada de forma similar a la del copolímero P12H (ver **Figura 45** y **Figura 46**, ANEXO XVIII).

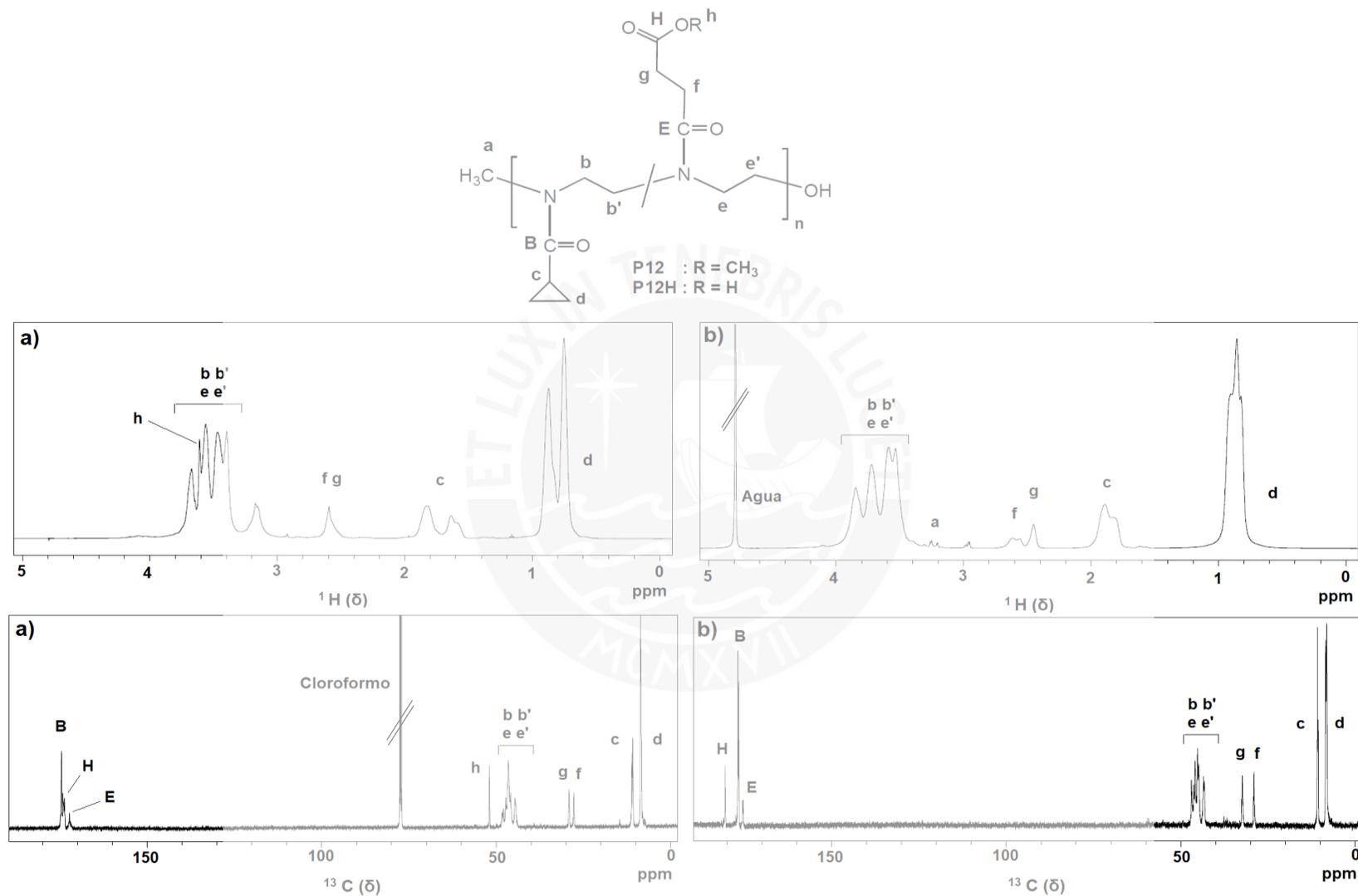


Figura 28. Espectros de (a) ¹H y ¹³C-RMN del copolímero P12 en CDCl₃ y (b) de aquel resultante de su hidrólisis, P12H en D₂O.

Las integrales que se utilizaron para realizar los cálculos del porcentaje molar de meros del copolímero P12H correspondieron a los protones metilénicos del grupo ciclopropilo (**d**) y a los del mero 2-carboxietil-2-oxazolina (**f g**) de la **Figura 28**. Cada una de estas integrales se dividió por la cantidad de hidrógenos que la originó. Una vez realizada esta operación, se compararon estas integrales (ver cálculos en **ANEXO XV**) y se obtuvo 91 % de meros 2-ciclopropil-2-oxazolina, así como 9 % de meros 2-carboxietil-2-oxazolina.

El número de unidades 2-ciclopropil-2-oxazolina se calculó a partir de las integrales del grupo metilo proveniente del iniciador (**a**) y los protones metilénicos del grupo ciclopropilo (**d**), divididas por el número de protones correspondiente. Una vez hecho esto, el cociente de la integral normalizada de (**d**) y la de (**a**) permitió calcular el número de unidades 2-ciclopropil-2-oxazolina del copolímero P12H, cuyo valor fue 31.

Posteriormente, se calculó el número de unidades 2-carboxietil-2-oxazolina mediante una regla de tres simple que relacionó el porcentaje molar de meros con la cantidad de unidades correspondiente en la cadena polimérica. Esto es, se multiplicó el número de unidades 2-ciclopropil-2-oxazolina previamente hallado, por el cociente del porcentaje de 2-carboxietil-2-oxazolina y 2-ciclopropil-2-oxazolina (ver cálculos en **ANEXO XV**). Entonces, el número de unidades 2-carboxietil-2-oxazolina hallado fue de 3.

Los grados de polimerización del copolímero P13H fueron calculados de forma similar a lo descrito a partir de su espectro de $^1\text{H-RMN}$, según la **Figura 45 (ANEXO XVIII)**. Los cálculos detallados se muestran en el **ANEXO XV**.

Tanto el copolímero P12H como P13H mostraron porcentajes molares de meros y grados de polimerización experimentales que se aproximaron a los hallados mediante el análisis por $^1\text{H-RMN}$ de los copolímeros esterificados (ver **Tabla 7**). Esto se debió a que se logró la hidrólisis completa de las unidades esterificadas, con la consecuente formación de las unidades ácido carboxílico.

El espectro **FT-IR** del copolímero poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina], P12H, mostró características similares a los espectros descritos para la poli[2-ciclopropil-2-oxazolina], P11, y la poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina], P12, excepto que la banda carbonílica de los grupos ácido carboxílico se solapó con la de los grupos amida en 1627 cm^{-1} , tal como se muestra en la **Figura 29**. Dichas bandas aparecen normalmente entre $1720\text{-}1706\text{ cm}^{-1}$, pero al haber enlaces de hidrógeno, esta disminuye hasta 1665 cm^{-1} en el ácido salicílico, y hasta 1680 cm^{-1} en

el ácido *p*-hidroxibenzoico.⁹⁵ Esto concuerda con el hecho de que no existen bandas de ácidos carboxílicos libres en el espectro de P12H, de modo que el número de onda de la banda carbonílica en 1627 cm^{-1} daría cuenta de la existencia de enlaces de hidrógeno entre dichos grupos ácido carboxílico con las amidas terciarias.^{95, 100}

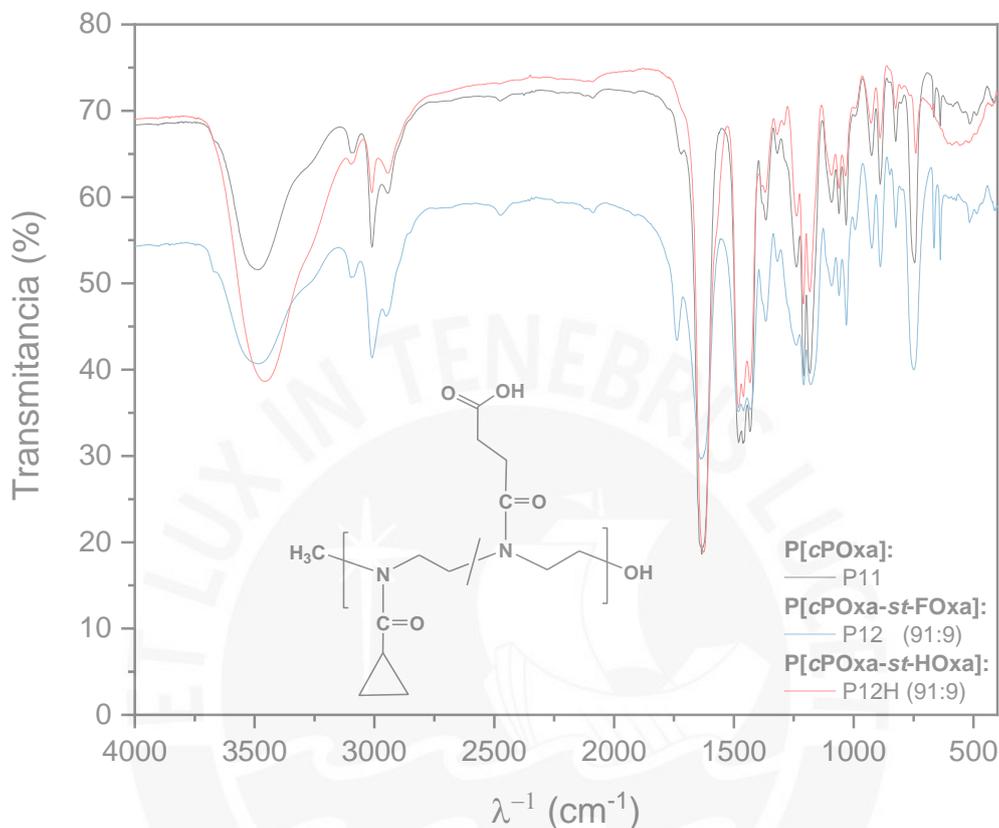


Figura 29. Espectros FT-IR de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina].

Asimismo, el espectro de P12H no mostró las bandas asimétrica y simétrica de los grupos carboxilato entre $1650\text{--}1550\text{ cm}^{-1}$ ($\nu_{\text{as,COO}^-}$) y 1400 cm^{-1} ($\nu_{\text{s,COO}^-}$),⁹⁵ respectivamente, ni aquella correspondiente a los grupos éster de P12, alrededor de 1736 cm^{-1} . Toda esta evidencia indica que la hidrólisis del copolímero P12 fue exitosa y se formó el copolímero P12H, con grupos ácido carboxílico.

3.6.3.0.0. Temperatura de degradación y temperatura de transición vítrea.

Se graficaron los termogramas de termogravimetría (TGA) y de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para los copolímeros poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina] y el homopolímero basado en 2-ciclopropil-2-oxazolina. Esto, con el fin de estudiar su temperatura de degradación y transición vítrea (T_g) en estado sólido.

Las pérdidas de masa de los termogramas se asociaron a las temperaturas obtenidas mediante la derivación de las curvas de termogravimetría (DTG), que en el caso de los copolímeros poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina], P12H y P13H, se observaron alrededor de 85 °C y se atribuyeron a moléculas de agua residual. En cambio, la poli[2-ciclopropil-2-oxazolina], P11, mostró una pérdida de masa gradual desde 70 °C, también asociada a la humedad residual del polímero. Alrededor de 350 y 450 °C, los polímeros comenzaron a degradarse, tal como se muestra en la siguiente figura.

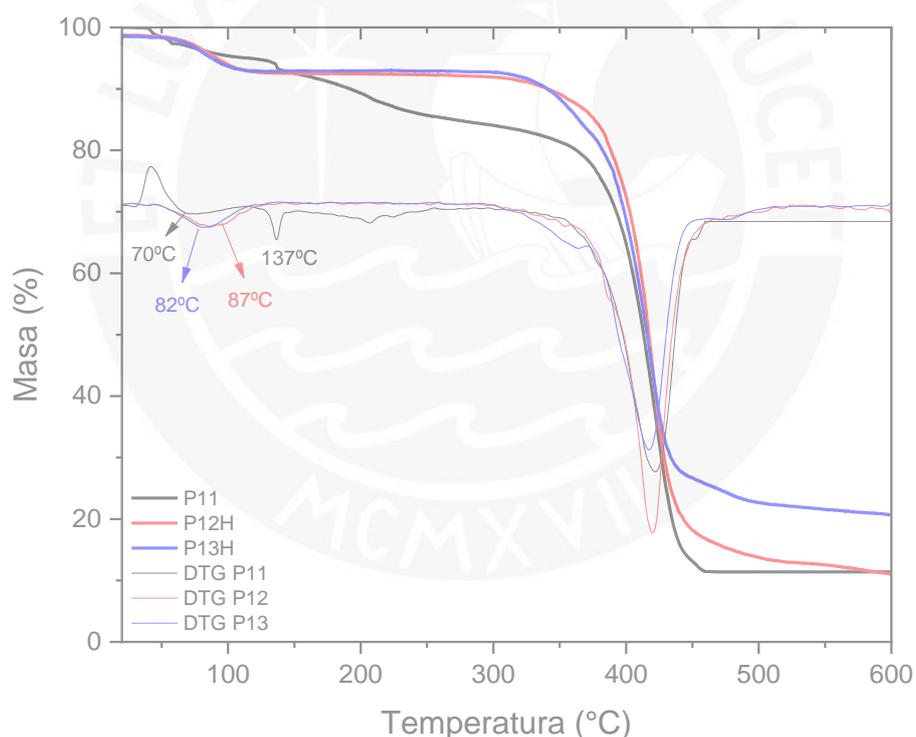


Figura 30. Termogramas TGA de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina].

Se observó que el copolímero P12H fue térmicamente menos estable respecto de P13H, mientras que estos dos fueron más estables que la poli[2-ciclopropil-2-oxazolina], P11.

La mayor estabilidad del copolímero P13H se atribuyó a su mayor contenido de grupos ácido carboxílico, de modo que los enlaces de hidrógeno entre estos grupos y con los grupos amida originaron un entrecruzamiento físico entre las cadenas de polímero.¹⁰¹

Así, la estabilidad térmica se incrementó en el orden: P11 < P12H < P13H. Esta tendencia se muestra en la **Figura 30**.

En contraste, un estudio llevado a cabo por Bouten *et al.*,⁷⁹ demostró que copolímeros basados en *n*-propil-2-oxazolona (isómero de la 2-ciclopropil-2-oxazolona) y éster-oxazolona fueron térmicamente más estables mientras menor fue el contenido de grupos metil éster, cuya mayor labilidad desestabilizó las cadenas de los copolímeros.

Por otra parte, la curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) mostró que la temperatura de transición vítrea (T_g) del homopolímero P11 (3500 Da), se ubicó alrededor de 60 °C (ver **Figura 31**). Este último valor difirió del rango de T_g entre 75 - 79 °C reportado por Bloksma *et al.*⁶ para este homopolímero (2880 - 4223 Da), mientras que Glassner *et al.*⁴⁴ registró un valor de $T_g = 81$ °C para el mismo homopolímero (20 kDa). El menor valor de T_g del homopolímero P11 sintetizado podría deberse a la presencia de especies de menor masa molar, por lo que hubo una mayor movilidad de las cadenas poliméricas y se disminuyeron las interacciones efectivas entre cadenas de homopolímero de mayor peso molecular, de modo que el resultado neto fue la disminución del valor de la transición vítrea de P11.

Tabla 8. Propiedades térmicas de poli[2-ciclopropil-2-oxazolona-*st*-2-carboxietil-2-oxazolona].

P[cPOxa- <i>st</i> -HOxa] ^a	% COOH ^b	T_g ^c (°C)	wt ^d (%)	wt ^e (%)
P11	0,00	57,4	77,7	12,1
P12H	9,10	70,5	79,3	13,0
P13H	17,7	80,1	71,2	21,7

(a) Poli[2-ciclopropil-2-oxazolona], P11, y copolímero poli[2-ciclopropil-2-oxazolona-*st*-2-carboxietil-2-oxazolona], P12H - P13H.

(b) Porcentaje molar de ácido carboxílico en los meros 2-carboxietil-2-oxazolona.

(c) Temperatura de transición vítrea del polímero.

(d) Porcentaje de masa perdida durante la degradación del polímero en el punto de inflexión de la curva de TG.

(e) Porcentaje de ceniza luego de la degradación del polímero.

Esto muestra que existe una dependencia de la T_g respecto a la masa molar de estos homopolímeros cuando estos presentan bajas masas molares.

Respecto a los copolímeros P12H y P13H, estos mostraron un mayor valor de T_g a medida que el contenido de grupos ácido carboxílico se incrementó respecto de la poli[2-ciclopropil-2-oxazolona] sintetizada (ver **Figura 31** y **Tabla 8**). Esto se debería a la menor movilidad de las cadenas de polímero por causa de la mayor cantidad de enlaces de hidrógeno formados conforme se incrementó el contenido de ácidos carboxílicos.

Por otra parte, el copolímero P12H (DP = 34) mostró dos picos cercanos en el diagrama de DSC, de forma distinta al copolímero P13H y al homopolímero P11. El segundo pico (88,4 °C) estaría asociado a otra fase metaestable del copolímero P13H posterior a su temperatura de transición vítrea. Sin embargo, es probable que la segunda señal se deba a la velocidad de calentamiento a la que fue sometida esta muestra (10 K/min). Esto es, sería necesaria una temperatura de calentamiento menor para que las señales se definieran mejor, no fueran tan amplias y no hubiera desdoblamiento de las mismas.¹⁰²

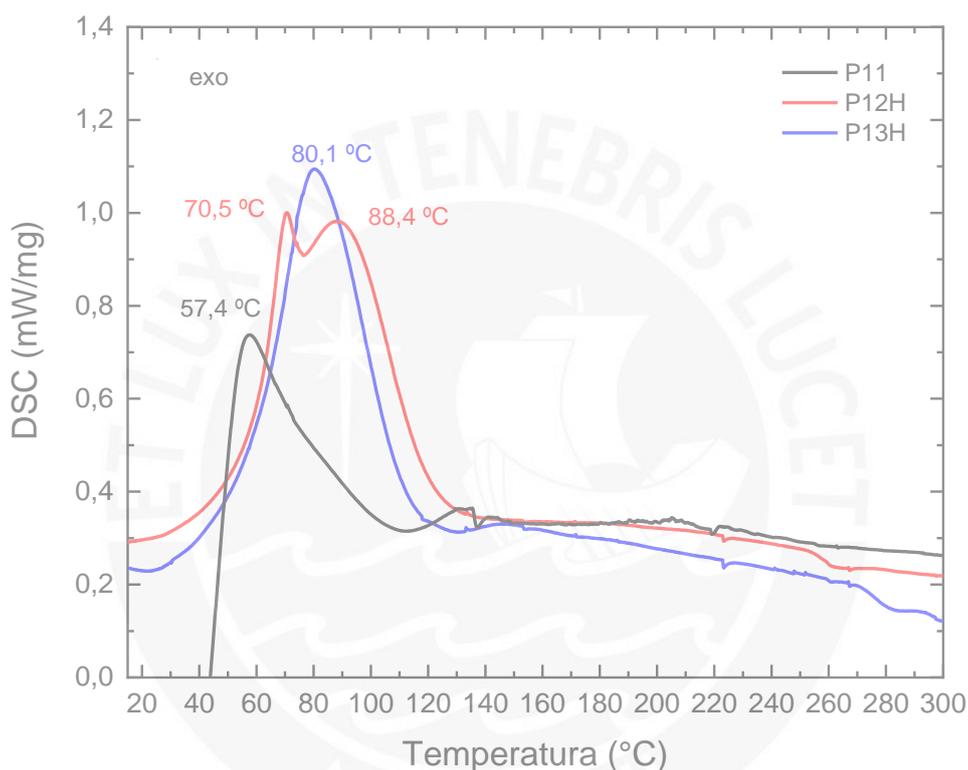


Figura 31. Termogramas DSC de los copolímeros poli[2-ciclopropil-2-oxazolona-*st*-2-carboxietil-2-oxazolona].

El valor de T_g del copolímero P13H (DP = 36) fue prácticamente el mismo que aquel de la poli[2-ciclopropil-2-oxazolona] (DP = 26-38) reportado por Bloskma *et al.*⁶ Esto pudo deberse a que el menor contenido de ácidos carboxílicos en el copolímero P13H (17,70 % molar) no fue suficiente como para inmovilizar lo suficiente sus cadenas, de modo que su valor de T_g se mantuvo prácticamente invariable respecto de aquella poli[2-ciclopropil-2-oxazolona] reportada.⁶

Finalmente, teniendo en cuenta que los copolímeros estudiados en fase sólida son amorfos y presentan valores de T_g alrededor de 80 °C, de modo similar al homopolímero de 2-ciclopropil-2-oxazolona, así como a los copolímeros en gradiente basados en 2-etil-2-oxazolona y 2-ciclopropil-2-oxazolona reportados,^{6,44,79} los copolímeros

sintetizados P12H y P13H de esta tesis podrían usarse para estabilizar fármacos amorfos que presentan poca movilidad molecular cuando se almacenen a bajas temperaturas y por debajo de la temperatura de transición vítrea.¹⁰³

3.6.4.0.0. Temperaturas de transición

Las disoluciones acuosas del homopolímero basado en 2-ciclopropil-2-oxazolina, P11, y los copolímeros poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina], P12H y P13H, se estudiaron mediante turbidimetría a diferentes valores de pH.

La poli[2-ciclopropil-2-oxazolina] sintetizada presentó 31 meros en su cadena polimérica y mostró una T_{CP} cercana a la temperatura corporal humana (37,7 °C). Este valor fue intermedio respecto de homopolímeros de Bloksma *et al.* con 20 y 112 meros, cuyos valores de T_{CP} fueron 54 y 30 °C, respectivamente.⁶ Así, el valor de T_{CP} intermedio de la poli[2-ciclopropil-2-oxazolina] sintetizada se debió a que su masa molar fue intermedia entre estos polímeros.

El pH de las disoluciones en agua de los copolímeros con grupos ácido carboxílico resultaron en medios ligeramente básico para P12H (pH = 7,66) y ácido para P13H (pH = 6,03). Esto puede explicarse porque el primer copolímero presentó menor contenido de ácido carboxílicos, de modo que las amidas terciarias de la cadena principal, al estar en mayor proporción, abstraieron protones del medio acuoso y originaron más basicidad.

Cuando el medio fue bastante ácido (pH = 2), los copolímeros P12H y P13H presentaron una temperatura de transición ligeramente menor a la del homopolímero de 2-ciclopropil-2-oxazolina (ver **Figura 32**). Esto se debió a que los grupos ácido carboxílico estuvieron totalmente protonados, de modo que formaron enlaces de hidrógeno con el grupo amida de los meros 2-ciclopropilo ($-\text{NC}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{OOC}-$). De esta manera, la gran disminución de la temperatura de transición (aprox. 37 °C) se debió a que la cantidad de energía necesaria para la formación de dichos enlaces de hidrógeno fue menor que aquella para formar enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua cercanas.¹⁰⁴ Esto se tradujo en una menor solubilidad en agua en medio ácido a temperaturas más bajas.

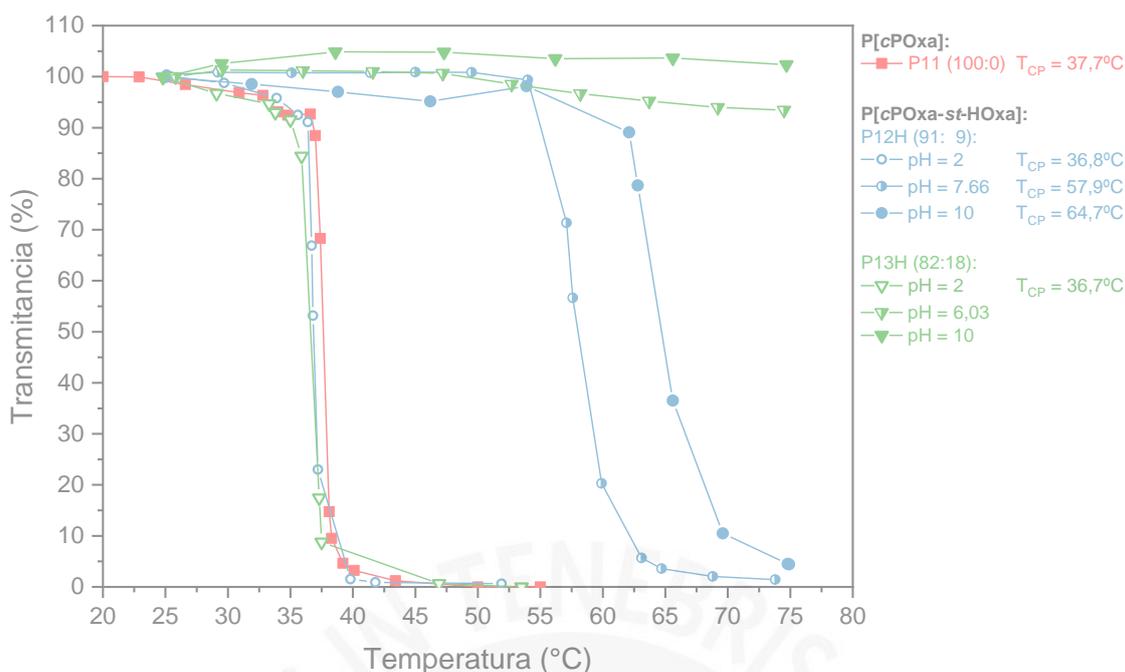


Figura 32. Determinación de la temperatura de transición de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina] y poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina] a diferentes valores de pH.

Cuando el medio fue muy básico (pH = 10), el copolímero P12H mostró un incremento de la temperatura de transición de fase cercano a 65 °C, mientras que P13H ya no mostró ninguna turbidez. Este desplazamiento de la temperatura de transición de fase se relacionó con la ionización de los grupos ácido carboxílico, que dependió de la concentración del polímero y de la fracción molar de unidades cargadas.^{105, 106} Como la concentración de ambos copolímeros fue igual (1 % en masa), pero la fracción molar de grupos ionizables de P12H fue menor, su región de transición se desplazó hacia una mayor temperatura, mientras que P13H no mostró decremento de sus valores de transmitancia en el rango de temperatura inspeccionado. Por tanto, a este valor de pH todos los grupos ionizables se encontraron en forma de carboxilatos, los que confirieron cargas negativas a las cadenas de copolímero⁸ y cuyas repulsiones electrostáticas mejoraron la hidrofiliidad del copolímero.⁸³ En este sentido, las interacciones de tipo ion-dipolo con las moléculas de agua estabilizaron a los copolímeros y fueron mejor solubilizados por sus grupos ionizados en medio acuoso de tal modo que el copolímero con mayor contenido de grupos ionizables (P13H) posiblemente formó micelas que no pudieron detectarse mediante la luz UV-Vis usada en turbidimetría. En este sentido, la no perturbación de la transmitancia resultó en la falta de turbidez de P13H. Esto es, la fracción de segmentos de polímero en estructuras globulares decreció a medida que se incrementaron los grupos ionizados.^{105, 106}

Cuando la disolución de los copolímeros presentó valores de pH intermedios (6,03 – 7,66), se observó el incremento de la temperatura de transición de P12H ($T_{CP} = 57,9\text{ °C}$) respecto de la poli[2-ciclopropil-2-oxazolina], lo cual se debió a la mayor incorporación de grupos hidrofílicos que acrecentaron la temperatura de transición, tal como ya se ha observado en la copolimerización en gradiente de poli[2-isopropil-2-oxazolina-*st*-2-etil-2-oxazolina],³⁰ poli[2-isopropil-2-oxazolina-*st*-*n*-propil-2-oxazolina],³⁶ poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-etil-2-oxazolina]⁴⁴ y de modo más reciente, en poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina].⁸

En el caso de P13H, la estabilización de este copolímero por efecto de los enlaces de hidrógeno de los ácidos carboxílicos con las moléculas de agua explicaría la poca disminución de transmitancia y la ligera turbidez observada a medida que se incrementó la temperatura, pero sin que llegara a haber precipitación del polímero. Esto también podría indicar la formación de agregados macromoleculares o micelas que hicieron que la transmitancia decreciera poco.

En este sentido, debido a que los copolímeros mostraron una muy probable estructura en gradiente con un extremo más enriquecido de meros 2-ciclopropil-2-oxazolina, y el otro, en meros con grupos ionizables ácido carboxílico que estabilizaron las secciones hidrofóbicas, la formación de micelas u otros agregados en medio acuoso sería posible, pues los copolímeros en gradiente actuarían como pseudocopolímeros en bloque.¹⁰⁷ Esto es, el autoensamblaje de estructuras micelares o vesiculares se ha observado por encima de la temperatura de transición en copolímeros en gradiente de 2-metil-2-oxazolina-*st*-2-fenil-2-oxazolina.⁴ Asimismo, mientras mayor fue el componente hidrofóbico de este tipo de copolímeros, eventualmente llegaron a formarse vesículas nanométricas, como aquellas obtenidas del autoensamblaje de copolímeros en bloque,^{3, 83} aunque se necesitan estudios detallados de dispersión dinámica de luz (DLS) y espectroscopía de RMN en diferentes condiciones de pH y temperatura para elucidar el tipo de agregados que se formaron en medio acuoso.⁶⁰

Por otra parte, los experimentos de temperatura de ¹H-RMN de los copolímeros P12H y P13H tomados en el rango de 25 a 70 °C mostraron comportamientos similares respecto de las mediciones realizadas por turbidimetría, tal como se muestra en la **Figura 33**.

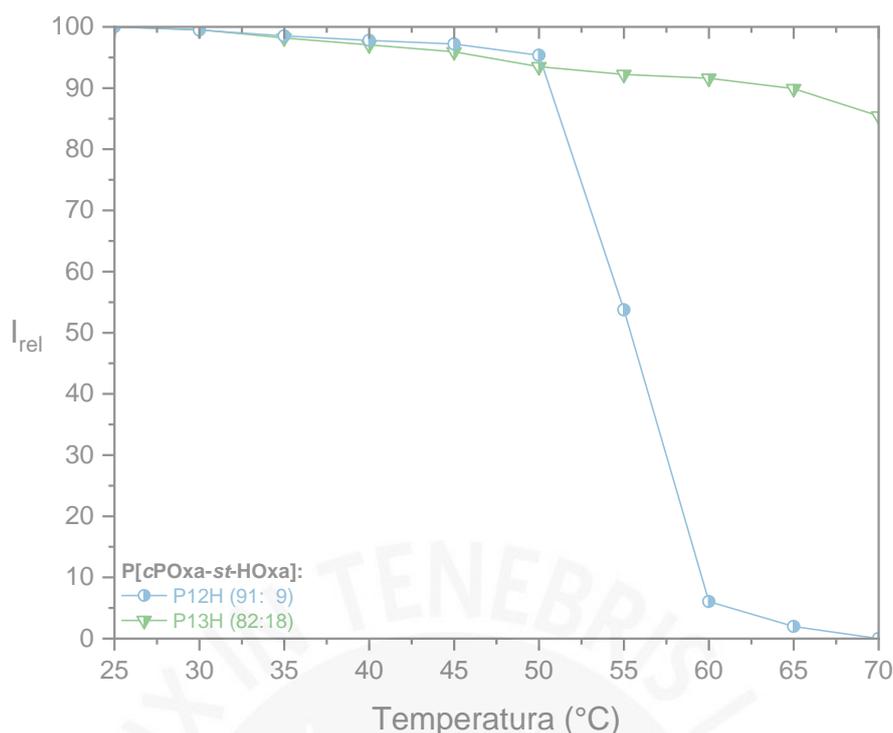


Figura 33. Dependencia de la intensidad relativa (I_{rel}) de las señales de los grupos metileno ciclopropílicos en ^1H -RMN respecto a la temperatura en poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina].

Ambos copolímeros mostraron decrecimiento de sus valores de intensidad relativa, que en el caso de P13H fue mucho menos marcado comparado con P12H. En este sentido, el primer copolímero podría haber sufrido una autoagregación en disolución acuosa, de modo que la intensidad relativa decreció poco. Asimismo, el valor de T_{CP} de P12H fue detectado mediante RMN cuando la turbidimetría con luz UV-Vis aún no lo hizo, tal como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 9. Temperaturas de transición de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina] determinadas por turbidimetría y ^1H -RMN.

P[cPOxa- <i>st</i> -HOxa] ^a	pH ^b	% meros ^c		\bar{M}_n^d (g.mol ⁻¹)	T_{CP}^e (°C)	T_{CP}^f (°C)
		cPOxa ^g	HOxa ^h			
P12H	7,66	90,9	9,1	3907	57,9	55,4
P13H	6,03	82,3	17,7	4225	-	-

(a) Copolímero poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina].

(b) Acidez de la solución de copolímero.

(c) Porcentaje molar determinado por ^1H -RMN.

(d) Masa molar determinada por ^1H -RMN.

(e) Temperatura de transición determinada por turbidimetría al 50 % de transmitancia.

(f) Temperatura de transición determinada por ^1H -RMN al 50 % de intensidad relativa.

(g) 2-ciclopropil-2-oxazolina.

(h) 2-carboxietil-2-oxazolina.

Una observación más detallada de la **Figura 33** da cuenta de un ensanchamiento de la transición de fase de P12H en aproximadamente 10 °C, que se encuentra en el rango usual de entre 10 y 15 °C cuando se utiliza la espectroscopía RMN para determinar cambios conformacionales en los polímeros.⁶⁶ Dicha ampliación estuvo asociada a las menores interacciones hidrofóbicas entre las cadenas de estos copolímeros con baja masa molar (aprox. 4 kDa), de modo que la transición de fase de P12H fue menos definida. Esto se asemeja a los hallazgos realizados por Plummer *et al.* en poli(*N*-isopropilacrilamida)s lineales con masas molares de entre 3 a 12 kDa.¹⁰⁸ Por el contrario, si la masa molar del copolímero P12H hubiera sido mayor, su transición de fase se habría definido mejor, de modo similar a como se ha reportado en la literatura para poli(*N*-isopropilacrilamida)s en medio acuoso.¹⁰⁹

La mayor cantidad de grupos ionizables ácido carboxílico permitió una mejor estabilización de los copolímeros en medio acuoso. De esta manera se puede explicar la mayor movilidad de las cadenas de copolímero con más meros hidrofílicos. Este hecho generó un incremento de la temperatura de transición de P12H, mientras que P13H posiblemente formó agregados macromoleculares incluso sin basificar el medio acuoso. Esto es, la transición de las cadenas poliméricas de su forma enrollada a globular se relacionó directamente con la ruptura de enlaces de hidrógeno entre el polímero y las moléculas de agua. A medida que las unidades con estructuras en fase globular (o inmovilizadas) se acrecentaron, se dio paso a la turbidez que se observó experimentalmente cuando el copolímero se aproximó a la temperatura de transición de fase.⁶⁶ Esto trajo como consecuencia que mayores temperaturas fueran necesarias para que las interacciones hidrofóbicas predominen cuando el copolímero presentó mayor contenido de meros hidrofílicos.

Una manera de saber que la transición de fase de los copolímeros se dio fue el decrecimiento de las intensidades relativas y el ensanchamiento de las señales en los espectros de ¹H-RMN a medida que se incrementó la temperatura (ver **ANEXO XX**). Ambos efectos se debieron a la menor movilidad de los segmentos de cadena poliméricos a medida que el copolímero P12H se deshidrató gradualmente y se aproximó a su valor de T_{CP}. Las pocas señales visibles se interpretaron como cadenas de polímero que aún se movían incluso luego de haber sobrepasado la temperatura de transición de fase, tal como menciona Spěvák.⁶⁶

Adicionalmente, el desplazamiento de las señales de los copolímeros hacia campo bajo en los espectros del **ANEXO XX** no corresponde a ningún cambio conformacional, sino que es un efecto secundario del bloqueo de deuterio (²H lock). Este parámetro se utilizó

en el espectrómetro para que su campo magnético neto fuera constante durante los experimentos de temperatura de RMN. Si se hubiera utilizado el modo de deuterio desbloqueado (2H unlock), la resonancia del agua se habría desplazado hacia campo alto a medida que se incrementó la temperatura, dada su dependencia respecto de esta última.^{110, 111} En este modo de deuterio desbloqueado, las señales de los copolímeros se hubieran ensanchado, pero no habrían sufrido cambios en su desplazamiento químico.

3.7.0.0. Síntesis de poli[2-ciclopropi-2-oxazolina-*st*-vinil-oxazolina]

3.7.1.0.0. Reacción de polimerización

Estos copolímeros se sintetizaron por polimerización catiónica por apertura de anillo a una temperatura de 70 °C y durante 24 horas con el sistema de reacción de acetonitrilo y metil triflato que ya se ha discutido en polimerizaciones anteriores. Estas condiciones relativamente suaves, la atmósfera inerte y el mayor tiempo de reacción respecto de las demás polimerizaciones estudiadas fueron necesarias para preservar los grupos vinilo en los meros vinil-oxazolina y su capacidad entrecruzante en el copolímero final que deseaba sintetizarse.

Los reactivos usados estuvieron en el rango de concentración reportado por Schlaad y colaboradores²¹ para la síntesis del homopolímero poli[vinil-oxazolina] con un grado de polimerización de 26 unidades (ver **Tabla 10**).

Por otra parte, a pesar de que los grados de conversión de los copolímeros fue cercana al 100 %, la composición molar del copolímero P14 y los grados de polimerización experimentales obtenidos por el análisis de 1H -RMN fueron diferentes respecto de la relación teórica [monómero]:[iniciador] (ver **Tabla 10**). Esto se explicaría porque las integrales consideradas para los cálculos de composición molar y grado de polimerización en el espectro de 1H -RMN de los copolímeros condujeron a cierto margen de error, razón por la que la composición molar experimental de P14 es algo diferente, y los grados de polimerización de P14 y P15 difirieron de la relación inicial [monómero]:[iniciador].

Finalmente, no se detectó la presencia de reacciones de transferencia de cadena ni reacciones de acoplamiento en los espectros de 1H -RMN, lo que resultó lógico, dado que la relación inicial [monómero]:[iniciador] no superó más de 40 unidades y se tuvo menores temperaturas (70 °C), de modo que se esperaba que la polimerización *viva* por apertura de anillo procediera sin reacciones secundarias.^{23, 30, 40}

Tabla 10. Síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-vinil-oxazolina].

P[cPOxa- <i>st</i> -VinOxa] ^a	% meros ^b				DP ^c				C ^f (%)
	Teórico*		Experimental**		Teórico ⁺		Experimental ⁺⁺		
	cPOxa ^d	VinOxa ^e	cPOxa	VinOxa	cPOxa	VinOxa	cPOxa	VinOxa	
P14	83,3	16,7	86,5	13,5	32	6	20	3	98
P15	64,7	35,3	64,6	35,4	26	14	17	9	99

- (a) Copolímero poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-vinil-oxazolina] sintetizado a 70 °C durante 24 horas, a partir de 0,9 mmol de iniciador metil triflato en 8 mL de acetonitrilo para P14 y en 9 mL de este solvente para P15. Porcentaje molar de meros en la cadena polimérica según: (*) relación inicial [monómero]:[iniciador], al 100 % de conversión; (**) análisis por ¹H-RMN (ver **ANEXO XVI**).
- (b) Grado de polimerización según: (+) relación inicial [monómero]:[iniciador], al 100 % de conversión; (++) análisis por ¹H-RMN (ver **ANEXO XVI**).
- (c) 2-ciclopropil-2-oxazolina.
- (d) Vinil-oxazolina.
- (e) Grado de conversión: $C = 100 \% \cdot [\text{masa de polímero} / \text{suma de masas de monómeros}]$.

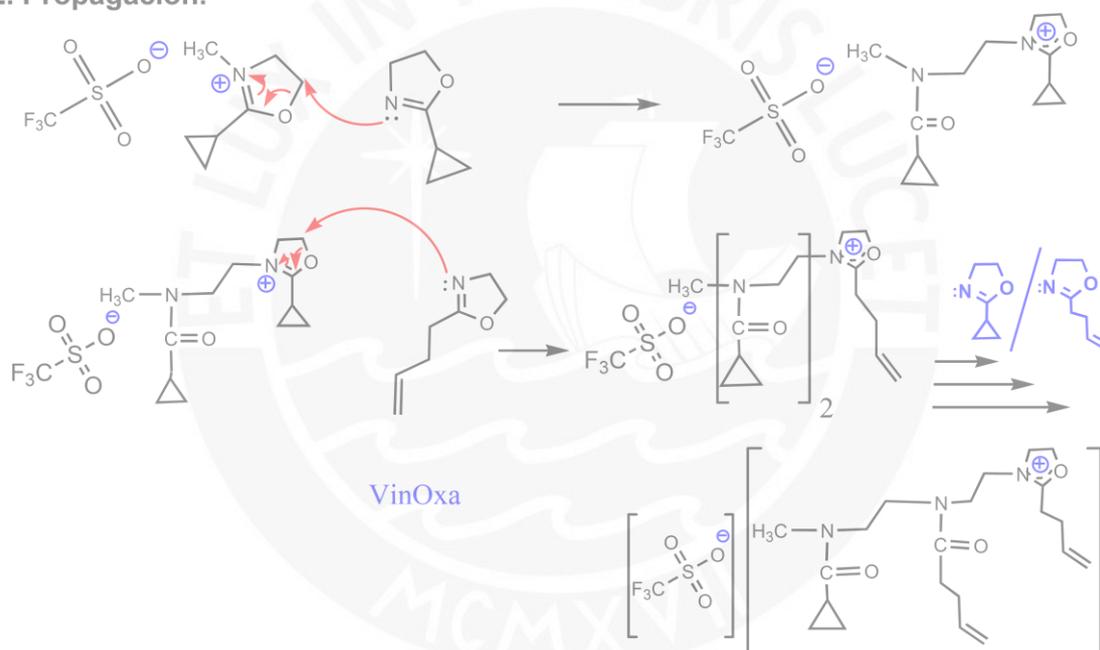
3.7.2.0.0. Mecanismo de polimerización.

El mecanismo de polimerización catiónica por apertura de anillo de esta copolimerización tuvo como primera etapa el ataque nucleofílico de la 2-ciclopropil-2-oxazolina al grupo metilo electrofílico del iniciador metil triflato, para así formar el catión oxazolinio correspondiente estabilizado por el anión triflato (ver Esquema 16).

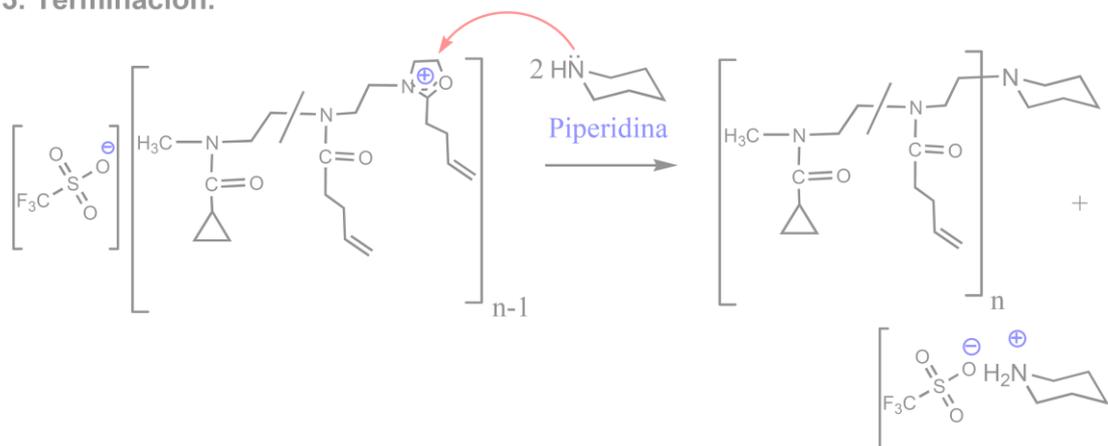
1. Iniciación.



2. Propagación.



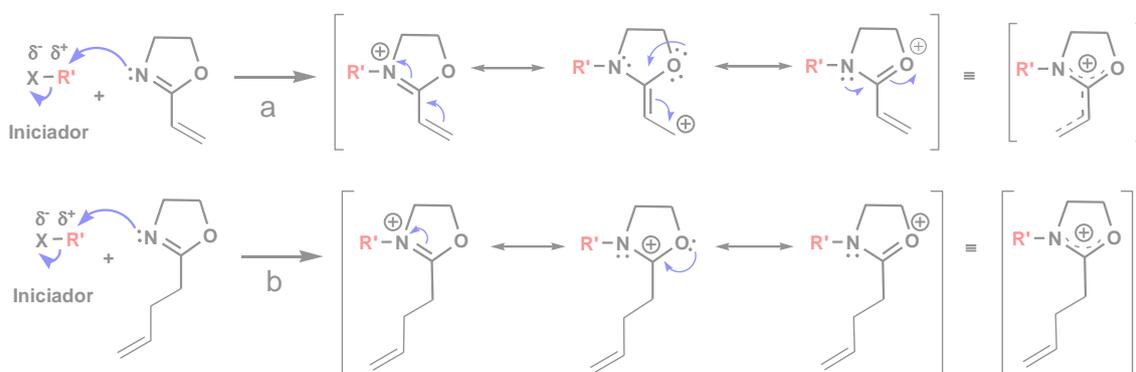
3. Terminación.



Esquema 16. Mecanismo de copolimerización de 2-ciclopropil-2-oxazolina y vinil-oxazolina.

En la etapa de propagación, la mayor nucleofilicidad de los monómeros 2-ciclopropil-2-oxazolina resultó en su incorporación mayoritaria en la cadena polimérica. Una vez que la concentración de este monómero comenzó a disminuir, el monómero vinil-oxazolina comenzó a introducirse en la cadena, hasta que se tuvo un extremo más rico en estos meros, por lo que cabría esperar la formación de copolímeros en gradiente. Esta suposición se vio reforzada porque ya se ha obtenido copolímeros de este tipo a partir de vinil-oxazolina y 2-etil-2-oxazolina.²¹ Este último monómero muestra una nucleofilicidad menor que la 2-ciclopropil-2-oxazolina, pero mayor que la vinil-oxazolina, de modo que la 2-ciclopropil-2-oxazolina es más reactiva que la vinil-oxazolina. Esto es, el polímero en crecimiento tendría inicialmente una gran proporción del monómero más reactivo 2-ciclopropil-2-oxazolina, al que luego se integrarían los meros vinil-oxazolina y 2-ciclopropil-2-oxazolina de forma alternante, hasta tener un extremo más enriquecido en meros vinil-oxazolina.

Cabe resaltar que a diferencia de los monómeros 2-isopropenil-2-oxazolina, los meros vinil-oxazolina no mostraron reacciones secundarias de dimerización, ramificación ni de oligomerización con la consecuente formación de geles. Esto porque en el primer caso, existe un grupo vinilo adjunto en la posición 2 del anillo oxazolinico, que puede deslocalizar la carga positiva del anillo durante la fase de propagación, de modo que puede existir un ataque nucleofílico en la posición β por el siguiente monómero, tal como han descrito Tomalia, Thill y Fazio.¹¹² En contraparte, el catión oxazolinio originado a partir de la vinil-oxazolina no puede deslocalizar la carga del catión oxazolinio y su polimerización de tipo iónico procedió sin reacciones secundarias indeseadas (ver **Esquema 17**), de forma tal que la funcionalidad entrecruzante de los grupos vinilo se mantuvo luego de la copolimerización, según los espectros de ¹H-RMN de los copolímeros P14 y P15.



Esquema 17. Comparación de especies resonantes de los monómeros 2-isopropenil (a) y vinil-oxazolina (b).

El paso final fue la terminación con dos equivalentes de piperidina, tal como se muestra en el **Esquema 16**, según se ha reportado para la síntesis del homopolímero de vinil-oxazolina.²¹

La adición de hidroquinona a las mezclas de reacción de P14 y P15 cuando estas se enfriaron, y antes de su purificación, permitió la estabilización de posibles radicales libres formados gracias a su estructura polifenólica.¹¹³ De otro modo, los copolímeros resultantes podrían haber sufrido polimerización prematura y degradarse oxidativamente o por la luz.¹¹⁴

3.7.3.0.0. Caracterización

Estos copolímeros se identificaron por comparación de los desplazamientos químicos de sus espectros ¹H-RMN respecto de los homopolímeros de 2-ciclopropil-2-oxazolina^{6,44} y vinil-oxazolina.²¹ Los protones metilénicos del grupo ciclopropilo se ubicaron en 0,85 ppm (**d**), aquellos próximos al grupo vinilo se desplazaron hasta 2,25-2,50 ppm (**f**, **g**) por el efecto anisotrópico de este alqueno terminal, mientras que los protones metilénicos restantes (**b** **b'** **e** **e'**) mostraron desplazamientos químicos entre 3,15-3,90 ppm por la mayor electronegatividad del átomo de nitrógeno, que retiró mayor densidad electrónica de estos protones mediante efecto inductivo. La señal correspondiente a los protones metílicos provenientes del iniciador se asignó alrededor de 3,00-3,15 ppm (**a**), mientras que los protones provenientes de la piperidina se observaron débilmente entre 1,10 y 1,20 ppm (**j**).

Los protones con mayor desplazamiento químico correspondieron a desplazamientos vinílicos reportados en la literatura y que corresponden con aquellos del monómero vinil-oxazolina²¹ en 5,00 ppm (**i**) y 5,5 ppm (**h**).

Las señales utilizadas en los cálculos de porcentaje molar de meros y grado de polimerización de P14 fueron aquellas libres de interferencias de los protones metilénicos (**d**) y vinílicos (**i**). Estas integrales se dividieron por el número de protones que las originaron y se compararon (ver cálculos en **ANEXO XVI**), de modo que se obtuvo 14 % de meros vinil-oxazolina y 86 % de meros 2-ciclopropil-2-oxazolina.

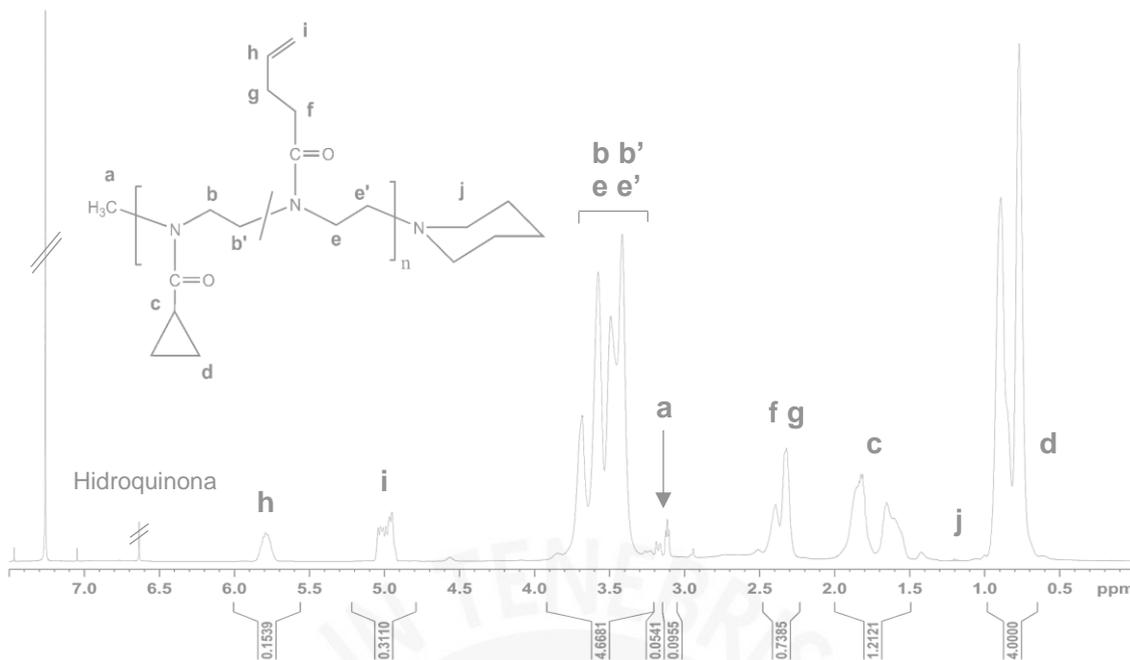


Figura 34. Espectro de ^1H -RMN de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-vinil-oxazolina], P14, en CDCl_3 a 25 °C.

El número de unidades 2-ciclopropil-2-oxazolina se calculó a partir de las integrales (**d**) y (**a**). Estas señales se dividieron por la cantidad de hidrógenos que las originaron, para después compararse. Entonces se obtuvo 20 unidades 2-ciclopropil-2-oxazolina.

La cantidad de unidades vinil-oxazolina se calculó de forma similar a las de 2-ciclopropil-2-oxazolina, pero utilizando las integrales (**i**) y (**a**), de modo que se determinaron 3 unidades vinil-oxazolina.

El porcentaje molar de meros de P15 se calculó de modo similar a P14, pero con el espectro de ^1H -RMN de la **Figura 51 (ANEXO XVIII)**. Todos estos cálculos de han detallado en el **ANEXO XVI** y resumido en la **Tabla 10**.

Por otra parte, en ambos espectros **FT-IR** de estos copolímeros (ver **Figura 35**) se observó la banda de amida I alrededor de 1635 cm^{-1} ,⁹⁵ que dio cuenta de la polimerización por apertura de anillo de los meros involucrados con la consecuente formación del grupo amida, y que se asemeja al estiramiento reportado de poli(vinil-oxazolina).²¹ La banda debida al enlace $\text{C} = \text{N}$ imino de los monómeros en 1670 cm^{-1} no fue observada, mientras que aquella que debería corresponder al estiramiento

C = C en el grupo vinilo del mero vinil-oxazolina no se apreció por efecto del solapamiento con la banda de estiramiento del carbonilo en el grupo amida.

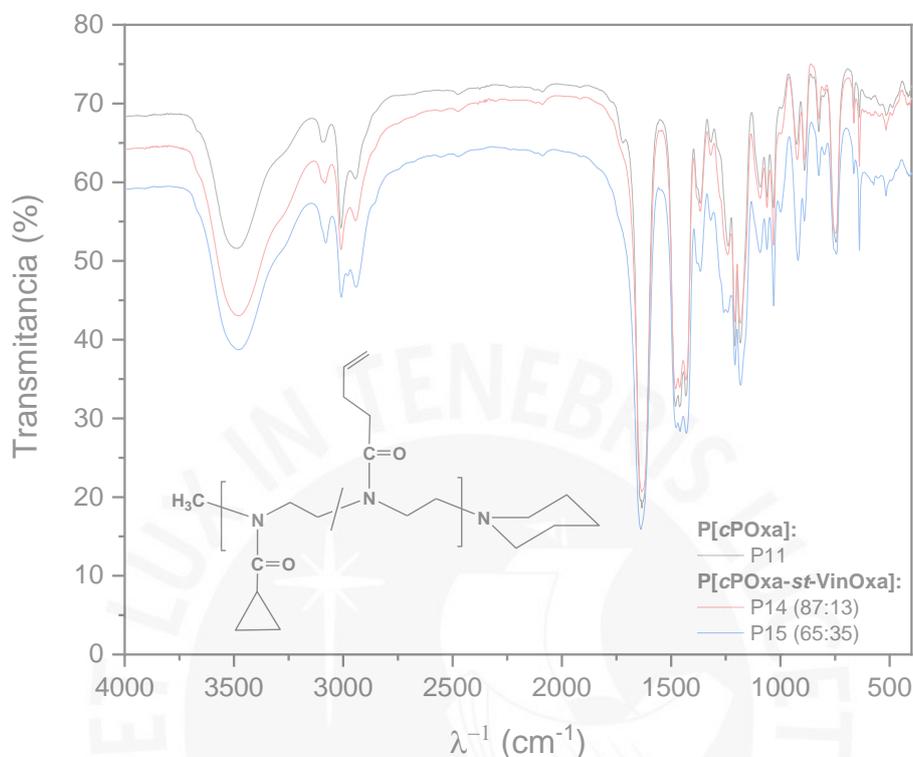


Figura 35. Espectros FT-IR de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-st-vinil-oxazolina].

El estiramiento de los grupos vinilo (C = C – H)^{95, 21} alrededor de 3089 cm⁻¹ en el copolímero se traslapó con los estiramientos C – H de los metilenos y metinos del grupo ciclopropilo del mero 2-ciclopropil-2-oxazolina. Asimismo, la banda en 3011 cm⁻¹ se originó por los estiramientos C – H en el grupo ciclopropilo, en contraposición a aquellos propios de los grupos metileno adjuntos a los átomos de nitrógeno en 2944 cm⁻¹.

Los estiramientos C – O en 1213 y 1183 cm⁻¹ se debieron al grupo carbonilo de la amida, como se ha observado en todos los polímeros vistos hasta ahora.

Las bandas alrededor de 1381-1367 cm⁻¹ correspondieron a la flexión de los enlaces C – H de los metilos provenientes del iniciador, mientras que las flexiones desde 1480 a 1432 cm⁻¹ se debieron a los metilenos del polímero.

Por otra parte, la banda alrededor de 3484 cm⁻¹ probablemente se debió a los estiramientos O – H de humedad captada por los polímeros P14 y P15. Si bien es cierto que podría haber estiramientos de tipo N – H en este rango, estos se deberían a iones amonio y no a la sal de triflato de piperidonio formada durante la fase de terminación (ver **Esquema 16**). Esta última, al ser una sal de amina secundaria, debería mostrar

estiramientos intensos entre 3000 y 2700 cm^{-1} , bandas múltiples cerca de 2273 cm^{-1} , así como una banda mediana cerca de 2000 cm^{-1} , pero estas no se observaron en los espectros de P14 ni de P15.

3.7.4.0.0. Temperaturas de transición

El análisis por **turbidimetría** de los copolímeros poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-vinil-oxazolina], P14 y P15, mostró que sus temperaturas de transición de fase disminuyeron de forma considerable respecto de la poli[2-ciclopropil-2-oxazolina], así como de aquellos con grupos ácido carboxílico, tal como se muestra en la **Figura 36**.

El decrecimiento de los valores de T_{CP} a medida que el porcentaje de meros vinil-oxazolina se incrementó resultó lógico, pues el grupo alqueno es más hidrofóbico que los grupos ciclopropilo del mero 2-ciclopropil-2-oxazolina (ver **Tabla 11**). Esto concordó con los hallazgos de Diehl y Schlaad para disoluciones de copolímeros basados en 2-isopropil-2-oxazolina y vinil-oxazolina, pero al 0,1% en masa y con 0,15 M de una solución acuosa de NaCl, en que a medida que se incorporó mayor cantidad del monómero vinil-oxazolina, la temperatura de transición de fase de los copolímeros disminuyó.⁸⁴

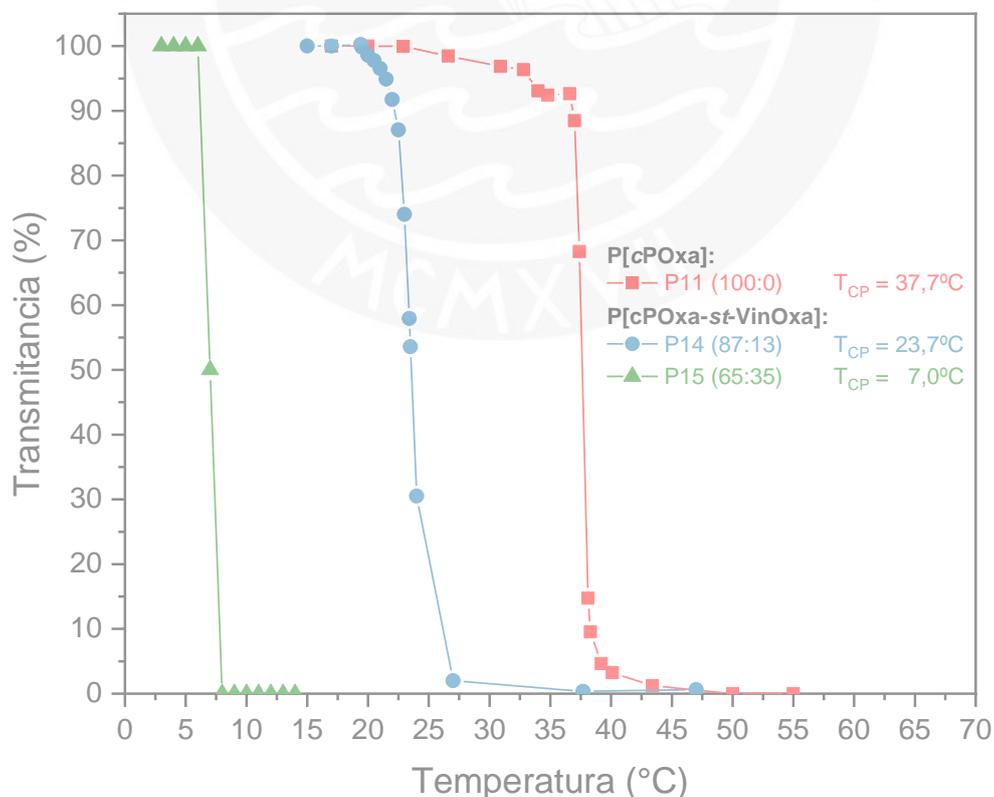


Figura 36. Determinación de temperaturas de transición de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-vinil-oxazolina] mediante turbidimetría.

Tabla 11. Temperaturas de transición de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-vinil-oxazolina] determinadas por turbidimetría.

P[cPOxa- <i>st</i> -VinOxa] ^a	% meros ^b		DP ^c			\bar{M}_n ^d (g.mol ⁻¹)	T _{CP} ^e (°C)
	cPOxa ^f	VinOxa ^g	cPOxa	VinOxa	Total		
P11	100,0	-	31	-	31	3477	37,7
P14	86,5	13,5	20	3	23	4170	23,7
P15	64,6	35,4	17	9	26	4741	7,0*

(a) Copolímero poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-vinil-oxazolina].

(b) Porcentaje molar determinado por ¹H-RMN.

(c) Grado de polimerización determinado por ¹H-RMN.

(d) Masa molar determinada por ¹H-RMN.

(e) Temperatura de transición determinada mediante turbidimetría al 50 % de transmitancia.

(f) 2-ciclopropil-2-oxazolina.

(g) Vinil-oxazolina.

(*) Esta temperatura no se detecto mediante turbidimetría, sino que se aproximó visualmente usando un termómetro.

La disolución de estos copolímeros en agua fue posible gracias a los grupos amida. Esto es, por debajo de la temperatura de transición hubo grupos amida hidratados de los meros 2-ciclopropil-2-oxazolina y vinil-oxazolina, así como interacciones $C = O \cdots H - O - H \cdots O = C$ entre meros vecinos en la misma cadena de polímero o en dos segmentos o cadenas diferentes. Sin embargo, en las cercanías de la temperatura de transición, los grupos amida comenzaron a deshidratarse, de modo que la ruptura de enlaces de hidrógeno entre el polímero y las moléculas de agua permitió la transición de las cadenas poliméricas de su forma enrollada a globular.⁶⁶ Dicha transición fue resultado del colapso intramolecular de las cadenas laterales de los meros hidrofóbicos mediante interacciones de van der Waals a menores temperaturas que los copolímeros P12H y P13H, dado que P14 y P15 no presentaron grupos ionizables ácido carboxílico^{105,106} capaces de estabilizar las secciones hidrofóbicas en su estructura a altas temperaturas mediante enlaces de hidrógeno con el agua. Esto, en concordancia a lo que se ha estudiado por espectroscopía vibracional infrarroja y Raman para polímeros basados en sustituyentes de cadena alifática de 2-metil- a 2-nonil-2-oxazolina.^{96, 98, 99}

Por otra parte, dado que la poli[2-ciclopropil-2-oxazolina] y sus copolímeros no sufren cristalizaciones luego de ser calentados, de forma distinta a la poli[2-isopropil-2-oxazolina], estos polímeros han resultado tener gran atractivo por sus potenciales aplicaciones como nanocargadores de medicamentos u otros.

3.8.0.0. Síntesis de hidrogel basado en *N*-isopropilacrilamida y poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-vinil-oxazolina]

Dado que los copolímeros con grupos carboxílicos poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxetil-2-oxazolina] mostraron cambios de fase conformacional que están potencialmente asociados a la formación de agregados al variar el pH y la temperatura en medio acuoso, sería deseable incorporarles meros con capacidad entrecruzante vinil-oxazolina para que dichos agregados puedan reticularse mediante luz UV-Vis, con lo que el resultado final sería la formación de redes tridimensionales permanentes.

En este sentido, se decidió polimerizar P14 y P15 por vía radicalaria con los monómeros *N*-isopropilacrilamida (NiPAAM) para explorar su capacidad de formar hidrogeles en medio acuoso. Para efectos de esto, se utilizó el fotoiniciador citocompatible fenil-2,4,6-trimetilbenzoil fosfinato de litio (LAP), que es soluble en agua hasta 8,5 % en masa (290 mM) y que ya ha sido usado con anterioridad en fotopolimerizaciones de hidrogeles de polietilenglicol-diacrilato, acrilamida y metacrilamida a temperatura ambiente.^{90, 91, 114}

Por otra parte, debido a la baja temperatura de transición de fase del copolímero P15 ($T_{CP} = 7,0 \text{ }^{\circ}\text{C}$), no se pudo disolver una gran cantidad del mismo en agua incluso disminuyendo la temperatura. En el caso de P14, solo una parte de este copolímero se disolvió en medio acuoso a temperatura ambiente según las cantidades calculadas en el **ANEXO X** y que se han resumido en la siguiente tabla.

Tabla 12. Síntesis de hidrogel.

	LAP ^b	P14 ^c	Vinilo ^d	NiPAAM ^e
Masa (mg)	6,6	86,2	-	257,8
n (10 ⁻² mmol) ^a	2,24	2,07	0,28	227,8
Concentración (mM)	4,48	4,14	0,56	456,0

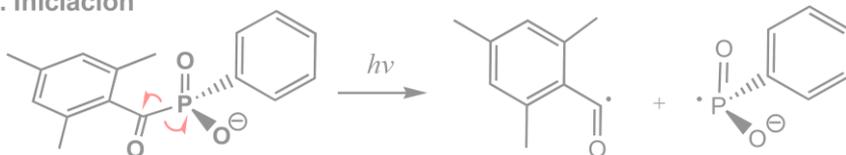
La mezcla de reacción se disolvió en 5 mL de una mezcla acetonitrilo:agua y fotopolimerizada por 360 segundos con luz UV-Vis ($\lambda = 380\text{-}480 \text{ nm}$). El grado de conversión fue cuantitativo.

- (a) Cantidad de reactivos usados en la fotopolimerización expresada en mmol.
- (b) Fotoiniciador fenil-2,4,6-trimetilbenzoil fosfinato de litio.
- (c) Poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-vinil-oxazolina].
- (d) Grupos vinilo teóricos en el copolímero poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-vinil-oxazolina], calculados a partir del espectro ¹H-RMN de P14.
- (e) *N*-isopropilacrilamida.

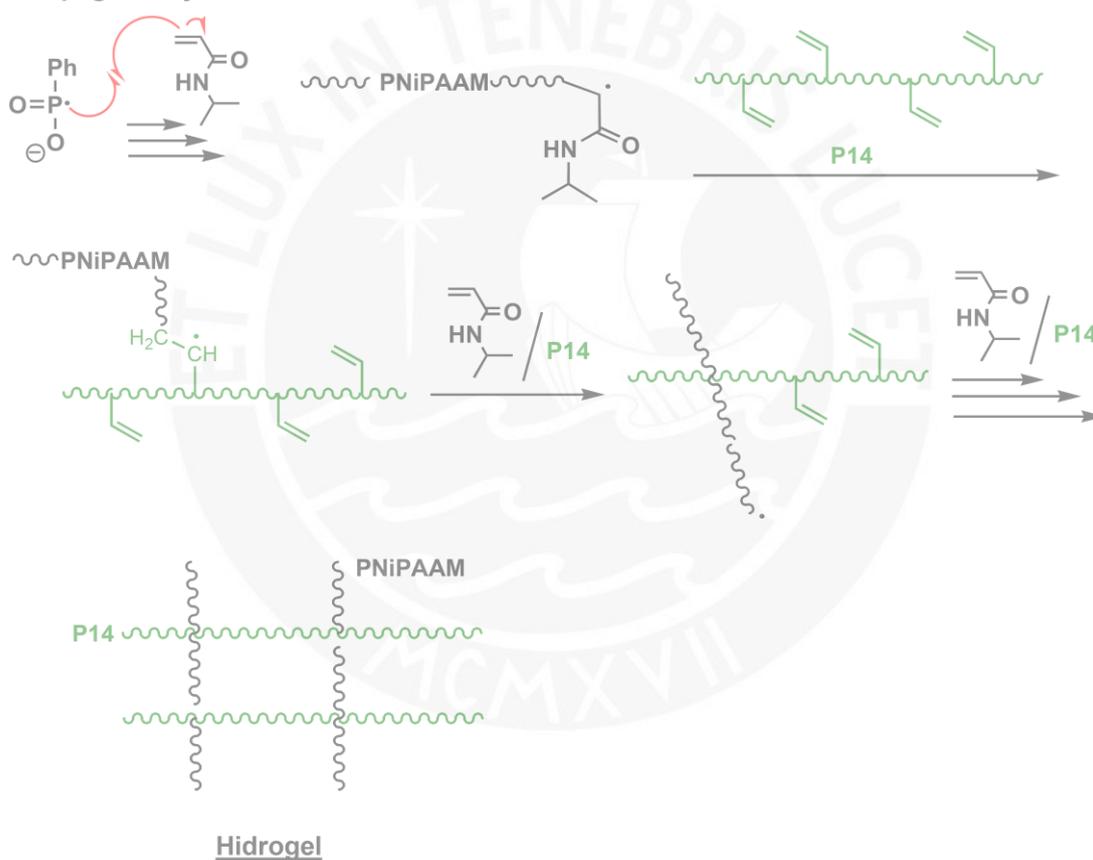
Durante la fotopolimerización se observó que a los 120 segundos de irradiación la gelación no se había completado aún, por lo que se mantuvo la irradiación hasta 360 segundos para que el hidrogel tuviera la mayor cantidad posible de entrecruzamientos.

Una vez finalizada la fotopolimerización, el hidrogel fue transparente y de color amarillento, pero al lavarse con 2-isopropanol se tornó blanquecino y opaco. Tanto este lavado, como aquel con agua se realizaron para eliminar restos de monómero NiPAAM, polímero P14, acetonitrilo y fotoiniciador.

1. Iniciación



2. Propagación y entrecruzamiento



Esquema 18. Mecanismo de polimerización propuesto para el hidrogel.

Por otra parte, el primer paso del posible mecanismo de reacción radicalario fue la escisión homolítica del fotoiniciador LAP al irradiar la fuente de luz, seguida por su reacción con el monómero NiPAAM y su gran afinidad por este compuesto olefínico.⁹¹

Una vez formada una cadena de poli[NiPAAM] de cierta longitud, el extremo radicalario reaccionaría con el copolímero P14 a través de sus grupos vinílicos, introduciéndolo en la cadena polimérica, tal como se muestra en el **Esquema 18**. En este sentido, dado que no se utilizó ningún entrecruzador más que el copolímero P14, este permitiría el entrecruzamiento con NiPAAM para formar el gel. Entonces la red entrecruzada de poli[N-isopropilacrilamida] contendría el copolímero P14.

Finalmente, a pesar de que hacen falta estudios de RMN en estado sólido, así como de FT-IR para corroborar que el copolímero P14 forma parte del entramado de la red tridimensional en este hidrogel, puede deducirse que todo el copolímero P14 formó parte del hidrogel, dado que la masa de gel seco obtenido fue igual a la suma de las masas inicialmente pesadas de NiPAAM y P14. Esto es, el porcentaje de conversión a hidrogel fue cuantitativo.

Finalmente, el grado de hinchamiento del hidrogel que se obtuvo luego de dejarlo reposar en agua hasta su equilibrio durante 24 horas se calculó como:

$$Q = \frac{\text{Masa del gel hinchado}}{\text{Masa de la red tridimensional seca}} = \frac{(5,81-1,18) \text{ g H}_2\text{O}}{1,18 \text{ g}}$$

$$Q = \frac{3,95 \text{ g H}_2\text{O}}{1 \text{ g masa de la red tridimensional seca}}$$

El hinchamiento del hidrogel se debería a la presencia de poros en su estructura como producto del entrecruzamiento covalente ya mostrado.¹¹⁵ Los grupos N-H propios de la poli[N-isopropilacrilamida], así como los carbonilos en este y el copolímero P14 formarían enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua, de modo que pudieron interaccionar con estas y retenerlas en la red tridimensional así formada.

4.0.0.0. CONCLUSIONES

1. Es posible sintetizar copolímeros termosensibles y funcionalizados basados en 2-isopropil-2-oxazolona, 2-ciclopropil-2-oxazolona, vinil-oxazolona y éster-oxazolona mediante la polimerización catiónica por apertura de anillo de estos monómeros iniciada por metil triflato.
2. De los copolímeros poli[2-isopropil-2-oxazolona-*st*-éster-oxazolona], solo aquel con 7 % molar de meros éster-oxazolona mostró una temperatura de transición a 68 °C, mientras que aquellos con mayor contenido de estos meros (15, 52 y 53 % molar) no mostraron temperaturas de transición y posiblemente se formaron micelas en el agua.
3. Las síntesis de todos los polímeros basados en 2-ciclopropil-2-oxazolona y éster-oxazolona presentaron rendimientos casi cuantitativos en las condiciones usadas. El homopolímero de 2-ciclopropil-2-oxazolona tuvo un grado de polimerización de 31 unidades y los copolímeros presentaron los contenidos previstos de éster-oxazolona.
4. La temperatura de transición de los copolímeros poli[2-ciclopropil-2-oxazolona-*st*-2-carboxietil-2-oxazolona] se incrementa a medida que el valor de pH aumenta y disminuye la intensidad de la temperatura de transición. Cuando el contenido de meros 2-carboxietil-2-oxazolona fue de 18 %, entonces la temperatura de transición no se observó más a pH = 10 y posiblemente existió la formación de micelas u otros agregados macromoleculares.
5. Al sintetizarse los copolímeros poli[2-ciclopropil-2-oxazolona-*st*-vinil-oxazolona], los grupos vinilo se conservaron cuantitativamente luego de la copolimerización catiónica por apertura de anillo. De forma similar a los demás copolímeros basados en 2-ciclopropil-2-oxazolona, estos tendrían una estructura tipo gradiente, por la mayor reactividad del monómero 2-ciclopropil-2-oxazolona comparada con la vinil-oxazolona. La temperatura de transición de estos polímeros disminuyó al incrementarse el contenido de meros hidrofóbicos vinil-oxazolona.
6. La polimerización de *N*-isopropilacrilamida y el copolímero poli[2-ciclopropil-2-oxazolona-*st*-vinil-oxazolona], P14, iniciada por el fotoiniciador fenil-2,4,6-trimetilbenzoil fosfinato de litio bajo irradiación con luz UV-Vis, resultó en la formación de un hidrogel que se habría formado porque el copolímero P14 actúa como un agente entrecruzante debido a sus meros residuales de tipo vinilo.

7. El análisis de TGA-DSC de los copolímeros poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina] mostró que el incremento del contenido de grupos ácido carboxílico, incrementa la estabilidad térmica, al mismo tiempo que disminuye la movilidad de las cadenas poliméricas.

5.0.0.0. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Gaitzsch, J.; Huang, X.; Voit, B. Engineering Functional Polymer Capsules toward Smart Nanoreactors. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (3), 1053–1093. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00241>.
- (2) Gaitzsch, J.; Appelhans, D.; Wang, L.; Battaglia, G.; Voit, B. Synthetic Bio-Nanoreactor: Mechanical and Chemical Control of Polymersome Membrane Permeability. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51* (18), 4448–4451. <https://doi.org/10.1002/anie.201108814>.
- (3) Zschoche, S.; Rueda, J. C.; Binner, M.; Komber, H.; Janke, A.; Appelhans, D.; Voit, B. Temperature- and pH-Dependent Aggregation Behavior of Hydrophilic Dual-Sensitive Poly(2-Oxazoline)s Block Copolymers as Latent Amphiphilic Macromolecules. *Eur. Polym. J.* **2017**, *88*, 623–635. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2016.11.014>.
- (4) Milonaki, Y.; Kaditi, E.; Pispas, S.; Demetzos, C. Amphiphilic Gradient Copolymers of 2-Methyl- and 2-Phenyl-2-Oxazoline: Self-Organization in Aqueous Media and Drug Encapsulation. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2012**, *50* (6), 1226–1237. <https://doi.org/10.1002/pola.25888>.
- (5) Uyama, H.; Kobayashi, S. A Novel Thermo-Sensitive Polymer. Poly(2-Iso-Propyl-2-Oxazoline). *Chem. Lett.* **1992**, *21* (9), 1643–1646. <https://doi.org/10.1246/cl.1992.1643>.
- (6) Bloksma, M. M.; Weber, C.; Perevyazko, I. Y.; Kuse, A.; Baumgärtel, A.; Vollrath, A.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. Poly(2-Cyclopropyl-2-Oxazoline): From Rate Acceleration by Cyclopropyl to Thermoresponsive Properties. *Macromolecules* **2011**, *44* (11), 4057–4064. <https://doi.org/10.1021/ma200514n>.
- (7) Gress, A.; Vo, A.; Schlaad, H.; June, R. V.; Re, V.; Recei, M.; August, V. Thio-Click Modification of Poly [2-(3-Butenyl)-2-Oxazoline]. *Macromolecules* **2007**, *40*, 7928–7933. <https://doi.org/10.1021/ma071357r>.

- (8) Rueda, J. C.; Asmad, M.; Ruiz, V.; Komber, H.; Zschoche, S.; Voit, B. Synthesis and Characterization of New Bi-Sensitive Copoly(2-Oxazolines). *Des. Monomers Polym.* **2015**, *18* (8), 761–769. <https://doi.org/10.1080/15685551.2015.1078109>.
- (9) Andreasch, R. Zur Kenntniss Des Allylharnstoffs. *Monatshefte für Chemie - Chem. Mon.* **1884**, *5* (1), 33–46.
- (10) Makino, A.; Kobayashi, S. Chemistry of 2-Oxazolines: A Crossing of Cationic Ring-Opening Polymerization and Enzymatic Ring-Opening Polyaddition. *J. Polym. Sci.* **2010**, *48*, 1251–1270. <https://doi.org/10.1002/pola.23906>.
- (11) Bansal, S.; Halve, A. K. Oxazolines: Their Synthesis and Biological Activity. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2014**, *5* (11), 4601–4616. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5\(11\).4601-16](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5(11).4601-16).
- (12) Frump, J. A. Oxazolines. Their Preparation, Reactions, and Applications. *Chem. Rev.* **1971**, *71* (5), 483–505. <https://doi.org/10.1021/cr60273a003>.
- (13) Parambath, A. *Engineering of Biomaterials for Drug Delivery Systems: Beyond Polyethylene Glycol 2018*, 1ra. Ed.; Woodhead Publishing. Elsevier Ltd.: Duxford, UK, 2018.
- (14) Cwik, A.; Hell, Z.; Hegedüs, A.; Finta, Z.; Horváth, Z. A Simple Synthesis of 2-Substituted Oxazolines and Oxazines. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (22), 3985–3987. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)00723-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)00723-2).
- (15) Witte, H.; Seeliger, W. Cyclische Imidsäureester Aus Nitrilen Und Aminoalkoholen. *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, *408* (1969), 996–1009.
- (16) Huber, S.; Jordan, R. Modulation of the Lower Critical Solution Temperature of 2-Alkyl-2-Oxazoline Copolymers. *Colloid Polym. Sci.* **2008**, *286* (4), 395–402. <https://doi.org/10.1007/s00396-007-1781-y>.
- (17) Gutarra, J. Tesis de Maestría: Elaboración de nanopartículas de oro en hidrogeles termosensitivos, Pontificia Universidad Católica del Perú, 2016.
- (18) Levy, A.; Litt, M. Polymerization of Cyclic Iminoethers. V. 1,3-Oxazolines with Hydroxy-, Acetoxy-, and Carboxymethyl-Alkyl Groups in the 2 Position and Their Polymers. *J. Polym. Sci. Part A-1 Polym. Chem.* **1968**, *6* (7), 1883–1894. <https://doi.org/10.1002/pol.1968.150060711>.
- (19) Zarka, M. T.; Nuyken, O.; Weberskirch, R. Amphiphilic Polymer Supports for the Asymmetric Hydrogenation of Amino Acid Precursors in Water. *Chem. - A Eur. J.*

- 2003**, 9 (14), 3228–3234. <https://doi.org/10.1002/chem.200304729>.
- (20) Contreras, M. M.; Mattea, C.; Rueda, J. C.; Stapf, S.; Bajd, F. Synthesis and Characterization of Block Copolymers from 2-Oxazolines. *Des. Monomers Polym.* **2015**, 18 (2), 170–179. <https://doi.org/10.1080/15685551.2014.971399>.
- (21) Gress, A.; Völkel, A.; Schlaad, H. Thio-Click Modification of Poly[2-(3-Butenyl)-2-Oxazoline]. *Macromolecules* **2007**, 40 (22), 7928–7933. <https://doi.org/10.1021/ma071357r>.
- (22) Glassner, M.; Vergaelen, M.; Hoogenboom, R. Poly(2-Oxazoline)s: A Comprehensive Overview of Polymer Structures and Their Physical Properties. *Polym. Int.* **2018**, 67 (1), 32–45. <https://doi.org/10.1002/pi.5457>.
- (23) Schlaad, H.; Diehl, C.; Gress, A.; Meyer, M.; Demirel, A. L.; Nur, Y.; Bertin, A. Poly(2-Oxazoline)s as Smart Bioinspired Polymers. *Macromol. J.* **2010**, 31, 511–525. <https://doi.org/10.1002/marc.200900683>.
- (24) Hoogenboom, R.; Schlaad, H. Bioinspired Poly(2-Oxazoline)S. *Polymers*, **2011**, 3 (4), 467–488. <https://doi.org/10.3390/polym3010467>.
- (25) Arenas, E. Tesis de Maestría: Elaboración de copolímeros injertados a partir de macromonómeros de 2-ciclopropil-2-oxazolona, Pontificia Universidad Católica del Perú, 2017.
- (26) Verbraeken, B.; Monnery, B. D.; Lava, K.; Hoogenboom, R. The Chemistry of Poly(2-Oxazoline)S. *Eur. Polym. J.* **2017**, 88 (11), 451–469. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2016.11.016>.
- (27) Park, J. S.; Akiyama, Y.; Winnik, F. M.; Kataoka, K. Versatile Synthesis of End-Functionalized Thermosensitive Poly(2-Isopropyl-2-Oxazolines). *Macromolecules* **2004**, 37 (18), 6786–6792. <https://doi.org/10.1021/ma049677n>.
- (28) Fijten, M. W. M.; Haensch, C.; van Lankvelt, B. M.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. Clickable Poly(2-Oxazoline)s as Versatile Building Blocks. *Macromol. Chem. Phys.* **2008**, 209 (18), 1887–1895. <https://doi.org/10.1002/macp.200800226>.
- (29) Brissault, B.; Guis, C.; Cheradame, H. Kinetic Study of Poly(Ethylene Oxide-*b*-2-Methyl-2-Oxazoline) Diblocks Synthesis from Poly(Ethylene Oxide) Macroinitiators. *Eur. Polym. J.* **2002**, 38 (2), 219–228. [https://doi.org/10.1016/S0014-3057\(01\)00157-4](https://doi.org/10.1016/S0014-3057(01)00157-4).
- (30) Park, J.S.; Kataoka, K. Precise Control of Lower Critical Solution Temperature of

- Thermosensitive Poly(2-Isopropyl-2-Oxazoline) via Gradient Copolymerization with 2-Ethyl-2-Oxazoline as a Hydrophilic Comonomer. *Macromolecules* **2006**, *39* (19), 6622–6630. <https://doi.org/10.1021/ma0605548>.
- (31) Wade, L. G. Factores que condicionan las reacciones S_N2 : Fuerza de los nucleófilos. En *Química Orgánica*; 5ta. Ed., Pearson Education: Madrid, 2004; pp 228–234.
- (32) Orchin, M.; Macomber, R. S.; Pinhas, A. R.; Wilson, R. M. Nucleofuge. In *The Vocabulary and Concepts of Organic Chemistry*; 2da. Ed., John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2005; p 540. <https://doi.org/10.1002/0471713740>.
- (33) Aoi, K. Polymerization of Oxazolines. *Prog. Polym. Sci.* **1996**, *21* (1), 151–208. [https://doi.org/10.1016/0079-6700\(95\)00020-8](https://doi.org/10.1016/0079-6700(95)00020-8).
- (34) Litt, M.; Levy, A.; Herz, J. Polymerization of Cyclic Imino Ethers. X. Kinetics, Chain Transfer, and Repolymerization. *J. Macromol. Sci. Part A - Chem.* **1975**, *9* (5), 703–727. <https://doi.org/10.1080/00222337508065890>.
- (35) Legros, C. Tesis de Doctorado: Engineering of Poly(2-Oxazoline)s for Potential Use in Biomedical Applications, Université de Bordeaux, 2014.
- (36) Park, J.S.; Kataoka, K. Comprehensive and Accurate Control of Thermosensitivity of Poly(2-Alkyl-2-Oxazoline)s via Well-Defined Gradient or Random Copolymerization. *Macromolecules* **2007**, *40* (10), 3599–3609. <https://doi.org/10.1021/ma0701181>.
- (37) Warakomski, J. M.; Thill, B. P. Evidence for Long Chain Branching in Polyethyloxazoline. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **1990**, *28* (13), 3551–3563. <https://doi.org/10.1002/pola.1990.080281303>.
- (38) Hoogenboom, R. Poly(2-Oxazoline)s: Alive and Kicking. *Macromol. Chem. Phys.* **2007**, *208* (1), 18–25. <https://doi.org/10.1002/macp.200600558>.
- (39) Levy, A.; Litt, M. Polymerization of Cyclic Iminoethers. IV. Oxazoline Polymerization in Solvents Containing Different Functional Groups. *J. Polym. Sci. Part A-1 Polym. Chem.* **1968**, *6* (1), 63–72. <https://doi.org/10.1002/pol.1968.150060107>.
- (40) Wiesbrock, F.; Hoogenboom, R.; Leenen, M. A. M.; Meier, M. A. R.; Schubert, U. S. Investigation of the Living Cationic Ring-Opening Polymerization of 2-Methyl-, 2-Ethyl-, 2-Nonyl-, and 2-Phenyl-2-Oxazoline in a Single-Mode Microwave

Reactor. *Macromolecules* **2005**, *38* (12), 5025–5034.

<https://doi.org/10.1021/ma0474170>.

- (41) Shimano, Y.; Sato, K.; Kobayashi, S. Synthesis of Novel Macromonomers and Telechelics of Poly(2-Alkyl-2-Oxazoline)s. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **1995**, *33* (16), 2715–2723. <https://doi.org/10.1002/pola.1995.080331605>.
- (42) Stadermann, J.; Komber, H.; Erber, M.; Däbritz, F.; Ritter, H.; Voit, B. Diblock Copolymer Formation via Self-Assembly of Cyclodextrin and Adamantyl End-Functionalized Polymers. *Macromolecules* **2011**, *44* (9), 3250–3259. <https://doi.org/10.1021/ma200048a>.
- (43) Hoogenboom, R.; Fijten, M. W. M.; Meier, M. A. R.; Schubert, U. S. Living Cationic Polymerizations Utilizing an Automated Synthesizer: High-Throughput Synthesis of Polyoxazolines. *Macromol. Rapid Commun.* **2003**, *24* (1), 92–97. <https://doi.org/10.1002/marc.200390003>.
- (44) Glassner, M.; Lava, K.; de la Rosa, V. R.; Hoogenboom, R. Tuning the LCST of Poly(2-Cyclopropyl-2-Oxazoline) via Gradient Copolymerization with 2-Ethyl-2-Oxazoline. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2014**, *52* (21), 3118–3122. <https://doi.org/10.1002/pola.27364>.
- (45) Hoogenboom, R.; Fijten, M. W. M.; Thijs, H. M. L.; van Lankvelt, B. M.; Schubert, U. S. Microwave-Assisted Synthesis and Properties of a Series of Poly(2-Alkyl-2-Oxazoline)s. *Des. Monomers Polym.* **2005**, *8* (6), 659–671. <https://doi.org/10.1163/156855505774597704>.
- (46) Bouten, P. J. M.; Hertsen, D.; Vergaelen, M.; Monnery, B. D.; Boerman, M. A.; Goossens, H.; Catak, S.; van Hest, J. C. M.; Van Speybroeck, V.; Hoogenboom, R. Accelerated Living Cationic Ring-Opening Polymerization of a Methyl Ester Functionalized 2-Oxazoline Monomer. *Polym. Chem.* **2015**, *6* (4), 514–518. <https://doi.org/10.1039/C4PY01373E>.
- (47) Goossens, H.; Catak, S.; Glassner, M.; de la Rosa, V. R.; Monnery, B. D.; De Proft, F.; Van Speybroeck, V.; Hoogenboom, R. Cationic Ring-Opening Polymerization of 2-Propyl-2-Oxazolines: Understanding Structural Effects on Polymerization Behavior Based on Molecular Modeling. *ACS Macro Lett.* **2013**, *2* (8), 651–654. <https://doi.org/10.1021/mz400293y>.
- (48) Bouten, P. J. M.; Hertsen, D.; Vergaelen, M.; Monnery, B. D.; Catak, S.; van Hest, J. C. M.; Van Speybroeck, V.; Hoogenboom, R. Synthesis of Poly(2-Oxazoline)s

with Side Chain Methyl Ester Functionalities: Detailed Understanding of Living Copolymerization Behavior of Methyl Ester Containing Monomers with 2-Alkyl-2-Oxazolines. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2015**, *53* (22), 2649–2661.

<https://doi.org/10.1002/pola.27733>.

- (49) Goossens, H.; Catak, S.; Glassner, M.; de la Rosa, V. R.; Monnery, B. D.; De Proft, F.; Van Speybroeck, V.; Hoogenboom, R. Cationic Ring-Opening Polymerization of 2-Propyl-2-Oxazolines: Understanding Structural Effects on Polymerization Behavior Based on Molecular Modeling. *ACS Macro Lett.* **2013**, *2* (8), 651–654. <https://doi.org/10.1021/mz400293y>.
- (50) Vergaelen, M.; Verbraeken, B.; Monnery, B. D.; Hoogenboom, R. Sulfolane as Common Rate Accelerating Solvent for the Cationic Ring-Opening Polymerization of 2-Oxazolines. *ACS Macro Lett.* **2015**, *4* (8), 825–828. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.5b00392>.
- (51) Wiesbrock, F.; Hoogenboom, R.; Abeln, C. H.; Schubert, U. S. Single-Mode Microwave Ovens as New Reaction Devices: Accelerating the Living Polymerization of 2-Ethyl-2-Oxazoline. *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25* (22), 1895–1899. <https://doi.org/10.1002/marc.200400369>.
- (52) Hoogenboom, R.; Fijten, M. W. M.; Paulus, R. M.; Thijs, H. M. L.; Hoeppener, S.; Kickelbick, G.; Schubert, U. S. Accelerated Pressure Synthesis and Characterization of 2-Oxazoline Block Copolymers. *Polymer (Guildf)*. **2006**, *47* (1), 75–84. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2005.11.025>.
- (53) Odian, G. Types of Copolymers. En *Principles of Polymerization*; 4ta. Ed., Wiley-Interscience: New York, 2004; pp 135–143.
- (54) Kempe, K.; Wylie, R. A.; Dimitriou, M. D.; Tran, H.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S.; Hawker, C. J.; Campos, L. M.; Connal, L. A. Preparation of Non-Spherical Particles from Amphiphilic Block Copolymers. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2016**, *54* (6), 750–757. <https://doi.org/10.1002/pola.27927>.
- (55) Hoogenboom, R.; Thijs, H. M. L.; Jochems, M. J. H. C.; van Lankvelt, B. M.; Fijten, M. W. M.; Schubert, U. S. Tuning the LCST of Poly(2-Oxazoline)s by Varying Composition and Molecular Weight: Alternatives to Poly(N-Isopropylacrylamide)? *Chem. Commun.* **2008**, No. 44, 5758. <https://doi.org/10.1039/b813140f>.
- (56) Fijten, M. W. M.; Kranenburg, J. M.; Thijs, H. M. L.; Paulus, R. M.; van Lankvelt, B. M.; de Hullu, J.; Springintveld, M.; Thielen, D. J. G.; Tweedie, C. A.;

- Hoogenboom, R.; et al. Synthesis and Structure–Property Relationships of Random and Block Copolymers: A Direct Comparison for Copoly(2-Oxazoline)S. *Macromolecules* **2007**, *40* (16), 5879–5886.
<https://doi.org/10.1021/ma070720r>.
- (57) Kempe, K.; Jacobs, S.; Lambermont-Thijs, H. M. L.; Fijten, M. M. W. M.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. Rational Design of an Amorphous Poly(2-Oxazoline) with a Low Glass-Transition Temperature: Monomer Synthesis, Copolymerization, and Properties. *Macromolecules* **2010**, *43* (9), 4098–4104.
<https://doi.org/10.1021/ma9028536>.
- (58) Rinkeauer, A. C.; Tauhardt, L.; Wendler, F.; Kempe, K.; Gottschaldt, M.; Traeger, A.; Schubert, U. S. A Cationic Poly(2-Oxazoline) with High In Vitro Transfection Efficiency Identified by a Library Approach. *Macromol. Biosci.* **2015**, *15* (3), 414–425. <https://doi.org/10.1002/mabi.201400334>.
- (59) Schmaljohann, D. Thermo- and pH-Responsive Polymers in Drug Delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2006**, *58* (15), 1655–1670.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.09.020>.
- (60) Zhang, Q.; Weber, C.; Schubert, U. S.; Hoogenboom, R. Thermoresponsive Polymers with Lower Critical Solution Temperature: From Fundamental Aspects and Measuring Techniques to Recommended Turbidimetry Conditions. *Mater. Horizons* **2017**, *4* (2), 109–116. <https://doi.org/10.1039/C7MH00016B>.
- (61) Weber, C.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. Temperature Responsive Bio-Compatible Polymers Based on Poly(Ethylene Oxide) and Poly(2-Oxazoline)S. *Prog. Polym. Sci.* **2012**, *37* (5), 686–714.
<https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.10.002>.
- (62) Seuring, J.; Agarwal, S. Polymers with Upper Critical Solution Temperature in Aqueous Solution. *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33* (22), 1898–1920.
<https://doi.org/10.1002/marc.201200433>.
- (63) Roy, D.; Brooks, W. L. A.; Sumerlin, B. S. New Directions in Thermoresponsive Polymers. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (17), 7214–7243.
<https://doi.org/10.1039/c3cs35499g>.
- (64) Halperin, A.; Kröger, M.; Winnik, F. M. Poly(N -Isopropylacrylamide) Phase Diagrams: Fifty Years of Research. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54* (51), 15342–15367. <https://doi.org/10.1002/anie.201506663>.

- (65) Weber, C.; Rogers, S.; Vollrath, A.; Hoepfener, S.; Rudolph, T.; Fritz, N.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. Aqueous Solution Behavior of Comb-Shaped Poly(2-Ethyl-2-Oxazoline). *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2013**, *51* (1), 139–148. <https://doi.org/10.1002/pola.26332>.
- (66) Spěvák, J. NMR Investigations of Phase Transition in Aqueous Polymer Solutions and Gels. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2009**, *14* (3), 184–191. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2008.10.003>.
- (67) Spěvák, J.; Hanyková, L. ¹H-NMR Study on the Hydration during Temperature-Induced Phase Separation in Concentrated Poly(Vinyl Methyl Ether)/D₂O Solutions. *Macromolecules* **2005**, *38* (22), 9187–9191. <https://doi.org/10.1021/ma051425e>.
- (68) Stetefeld, J.; McKenna, S. A.; Patel, T. R. Dynamic Light Scattering: A Practical Guide and Applications in Biomedical Sciences. *Biophys. Rev.* **2016**, *8* (4), 409–427. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0218-6>.
- (69) Magnusson, J. P.; Khan, A.; Pasparakis, G.; Saeed, A. O.; Wang, W.; Alexander, C. Ion-Sensitive “Isothermal” Responsive Polymers Prepared in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (33), 10852–10853. <https://doi.org/10.1021/ja802609r>.
- (70) Lau, A. C. W.; Wu, C. Thermally Sensitive and Biocompatible Poly(N-Vinylcaprolactam): Synthesis and Characterization of High Molar Mass Linear Chains. *Macromolecules* **1999**, *32* (3), 581–584. <https://doi.org/10.1021/ma980850n>.
- (71) Maeda, Y.; Nakamura, T.; Ikeda, I. Hydration and Phase Behavior of Poly(N-Vinylcaprolactam) and Poly(N-Vinylpyrrolidone) in Water. *Macromolecules* **2002**, *35* (1), 217–222. <https://doi.org/10.1021/ma011034+>.
- (72) González, N.; Elvira, C.; Román, J. S. Novel Dual-Stimuli-Responsive Polymers Derived from Ethylpyrrolidine. *Macromolecules* **2005**, *38* (22), 9298–9303. <https://doi.org/10.1021/ma050939a>.
- (73) Alexandridis, P.; Alan Hatton, T. Poly(Ethylene Oxide)-Poly(Propylene Oxide)-Poly(Ethylene Oxide) Block Copolymer Surfactants in Aqueous Solutions and at Interfaces: Thermodynamics, Structure, Dynamics, and Modeling. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **1995**, *96* (1–2), 1–46. [https://doi.org/10.1016/0927-7757\(94\)03028-X](https://doi.org/10.1016/0927-7757(94)03028-X).
- (74) Lutz, J.F.; Weichenhan, K.; Akdemir, Ö.; Hoth, A. About the Phase Transitions in Aqueous Solutions of Thermoresponsive Copolymers and Hydrogels Based on 2-

- (2-Methoxyethoxy)Ethyl Methacrylate and Oligo(Ethylene Glycol) Methacrylate. *Macromolecules* **2007**, *40* (7), 2503–2508. <https://doi.org/10.1021/ma062925q>.
- (75) Lutz, J.F.; Akdemir, Ö.; Hoth, A. Point by Point Comparison of Two Thermosensitive Polymers Exhibiting a Similar LCST: Is the Age of Poly(NIPAM) Over? *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (40), 13046–13047. <https://doi.org/10.1021/ja065324n>.
- (76) Maeda, Y. IR Spectroscopic Study on the Hydration and the Phase Transition of Poly(Vinyl Methyl Ether) in Water. *Langmuir* **2001**, *17* (5), 1737–1742. <https://doi.org/10.1021/la001346q>.
- (77) Alexandridis, P.; Alan Hatton, T. Poly(Ethylene Oxide)-poly(Propylene Oxide)-poly(Ethylene Oxide) Block Copolymer Surfactants in Aqueous Solutions and at Interfaces: Thermodynamics, Structure, Dynamics, and Modeling. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **1995**, *96* (1–2), 1–46. [https://doi.org/10.1016/0927-7757\(94\)03028-X](https://doi.org/10.1016/0927-7757(94)03028-X).
- (78) Diehl, C.; Ernoch, P.; Zenke, I.; Runge, H.; Pitschke, R.; Hartmann, J.; Tiersch, B.; Schlaad, H. Mechanistic Study of the Phase Separation/Crystallization Process of Poly(2-Isopropyl-2-Oxazoline) in Hot Water. *Soft Matter* **2010**, *6* (16), 3784–3788. <https://doi.org/10.1039/c0sm00114g>.
- (79) Bouten, P. J. M.; Lava, K.; Van Hest, J. C. M.; Hoogenboom, R. Thermal Properties of Methyl Ester-Containing Poly(2-Oxazoline)S. *Polymers (Basel)*. **2015**, *7* (10), 1998–2008. <https://doi.org/10.3390/polym7101494>.
- (80) Dreher, M. Evaluation of an Elastin-like Polypeptide–Doxorubicin Conjugate for Cancer Therapy. *J. Control. Release* **2003**, *91* (1–2), 31–43. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(03\)00216-5](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(03)00216-5).
- (81) Lee, E. Polymeric Micelle for Tumor pH and Folate-Mediated Targeting. *J. Control. Release* **2003**, *91* (1–2), 103–113. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(03\)00239-6](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(03)00239-6).
- (82) Brocchini, S.; Duncan, R. Pendent Drugs, Release from Polymers. En *Encyclopaedia of Controlled Drug Delivery*, John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1999; pp 786–816.
- (83) Zschoche, S.; Rueda, J. C.; Binner, M.; Komber, H.; Janke, A.; Arndt, K.-F.; Lehmann, S.; Voit, B. Reversibly Switchable pH- and Thermoresponsive Core-Shell Nanogels Based on Poly(NiPAAm)-Graft-Poly(2-Carboxyethyl-2-

- Oxazoline)S. *Macromol. Chem. Phys.* **2012**, *213* (2), 215–226.
<https://doi.org/10.1002/macp.201100388>.
- (84) Diehl, C.; Schlaad, H. Thermo-Responsive Polyoxazolines with Widely Tuneable LCST. *Macromol. Biosci.* **2009**, *9* (2), 157–161.
<https://doi.org/10.1002/mabi.200800213>.
- (85) Kempe, K.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. A Green Approach for the Synthesis and Thiol-Ene Modification of Alkene Functionalized Poly(2-Oxazoline)S. *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, *32* (18), 1484–1489.
<https://doi.org/10.1002/marc.201100271>.
- (86) Rueda, J. C.; Campos, E.; Komber, H.; Zschoche, S.; Häussler, L.; Voit, B. Synthesis and Characterization of New pH- and Thermo-Responsive Hydrogels Based on N-Isopropylacrylamide and 2-Oxazolines. *Des. Monomers Polym.* **2014**, *17* (3), 208–216. <https://doi.org/10.1080/15685551.2013.840471>.
- (87) Malazquez, M. Tesis de Maestría: Síntesis de nuevos hidrogeles a partir de N-Isopropilacrilamida, macromonómeros de 2-oxazolininas y Iaponita, Pontificia Universidad Católica del Perú, 2015.
- (88) Williams, D. B. G.; Lawton, M. Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (24), 8351–8354.
<https://doi.org/10.1021/jo101589h>.
- (89) Interchim; Uptima. Dialysis principle and operating Dialysis principle <<https://www.interchim.fr/ft/D/Dialya.pdf>> (accesado el 20 de junio de 2019).
- (90) Fairbanks, B. D.; Schwartz, M. P.; Bowman, C. N.; Anseth, K. S. Photoinitiated Polymerization of PEG-Diacrylate with Lithium Phenyl-2,4,6-Trimethylbenzoylphosphinate: Polymerization Rate and Cytocompatibility. *Biomaterials* **2009**, *30* (35), 6702–6707.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.08.055>.
- (91) Majima, T.; Schnabel, W.; Weber, W. Phenyl-2,4,6-Trimethylbenzoylphosphinates as Water-Soluble Photoinitiators. Generation and Reactivity of O=P(C₆H₅)(O⁻) Radical Anions. *Makromol. Chemie-Macromolecular Chem. Phys.* **1991**, *192* (10), 2307–2315.
- (92) Thermo Scientific. Thermo Scientific: Crosslinking Technical Handbook. *Thermo Sci.* **2009**, 1–48.

- (93) Ying, W. Bin; Kim, S.; Lee, M. W.; Go, N. Y.; Jung, H.; Ryu, S. G.; Lee, B.; Lee, K. J. Toward a Detoxification Fabric against Nerve Gas Agents: Guanidine-Functionalized Poly[2-(3-Butenyl)-2-Oxazoline]/Nylon-6,6 Nanofibers. *RSC Adv.* **2017**, *7* (25), 15246–15254. <https://doi.org/10.1039/C7RA01278K>.
- (94) Steiner, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, *41* (1), 48–76. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020104\)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020104)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U).
- (95) Silverstein, R.; Webster, F.; Kiemle, D. Chapter 2: Infrared Spectrometry. En *Spectrometric Identification of Organic Compounds*; 7ma. Ed., John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, 2005; pp 72–126.
- (96) Li, T.; Tang, H.; Wu, P. Remarkable Distinctions in the Heat-Induced Phase Transition Processes of Two Poly(2-Isopropyl-2-Oxazoline)-Based Mixed Aqueous Solutions. *Soft Matter*, **2015**, *11* (15), 3046–3055. <https://doi.org/10.1039/c5sm00186b>.
- (97) Li, T.; Tang, H.; Wu, P. Structural Investigation of Thermo-Responsive Poly(2-Isopropyl-2-Oxazoline) Hydrogel across the Volume Phase Transition. *Soft Matter* **2015**, *11* (10), 1911–1918. <https://doi.org/10.1039/c4sm02812k>.
- (98) Rettler, E. F.J.; Unger, M. V.; Hoogenboom, R.; Siesler, H. W.; Schubert, U. S. Water Uptake of Poly(2- *N*-Alkyl-2-Oxazoline)s: Temperature-Dependent Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spectroscopy and Two-Dimensional Correlation Analysis (2DCOS). *Appl. Spectrosc.* **2012**, *66* (10), 1145–1155. <https://doi.org/10.1366/12-06650>.
- (99) Sun, S.; Wu, P. From Globules to Crystals: A Spectral Study of Poly(2-Isopropyl-2-Oxazoline) Crystallization in Hot Water. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17* (48), 32232–32240. <https://doi.org/10.1039/c5cp05626h>.
- (100) Deetz, M. J.; Fahey, J. E.; Smith, B. D. NMR Studies of Hydrogen Bonding Interactions with Secondary Amide and Urea Groups. *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, *14* (7), 463–467. <https://doi.org/10.1002/poc.391>.
- (101) Wittenberg, E.; Meyer, A.; Eggers, S.; Abetz, V. Hydrogen Bonding and Thermoplastic Elastomers - A Nice Couple with Temperature-Adjustable Mechanical Properties. *Soft Matter*, **2018**, *14* (14), 2701–2711. <https://doi.org/10.1039/c8sm00296g>.

- (102) Menczel, J.; Prime, B. Differential Scanning Calorimetry (DSC). En *Thermal Analysis of Polymers: Fundamentals and Applications*; 1ra. Ed., John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, 2009; pp 7–68.
- (103) Yoshioka, S.; Aso, Y. Correlations between Molecular Mobility and Chemical Stability During Storage of Amorphous Pharmaceuticals. *J. Pharm. Sci.* **2007**, *96* (5), 960–981. <https://doi.org/10.1002/jps.20926>.
- (104) Weber, C.; Remzi Becer, C.; Guenther, W.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. Dual Responsive Methacrylic Acid and Oligo(2-Ethyl-2-Oxazoline) Containing Graft Copolymers. *Macromolecules*, **2010**, *43* (1), 160–167. <https://doi.org/10.1021/ma902014q>.
- (105) Starovoytova, L.; Spěvák, J.; Trchová, M. ¹H-NMR and IR Study of Temperature-Induced Phase Transition of Negatively Charged Poly(N-Isopropylmethacrylamide-Co-Sodium Methacrylate) Copolymers in Aqueous Solutions. *Eur. Polym. J.* **2007**, *43* (12), 5001–5009. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2007.09.002>.
- (106) Starovoytova, L.; Spěvák, J.; Hanyková, L.; Ilavský, M. ¹H-NMR Study of Phase Transition of Uncharged and Negatively Charged Poly(N-Isopropylmethacrylamide) in D₂O Solutions. *Macromol. Symp.* **2003**, *203* (1), 239–246. <https://doi.org/10.1002/masy.200351325>.
- (107) Vlasi, E.; Papagiannopoulos, A.; Pispas, S. Amphiphilic Poly(2-Oxazoline) Copolymers as Self-Assembled Carriers for Drug Delivery Applications. *Eur. Polym. J.* **2017**, *88*, 516–523. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2016.10.034>.
- (108) Plummer, R.; Hill, D. J. T.; Whittaker, A. K. Solution Properties of Star and Linear Poly(N-Isopropylacrylamide). *Macromolecules*, **2006**, *39* (24), 8379–8388. <https://doi.org/10.1021/ma0614545>.
- (109) Afroze, F.; Nies, E.; Berghmans, H. Phase Transitions in the System Poly(N-Isopropylacrylamide)/Water and Swelling Behaviour of the Corresponding Networks. *J. Mol. Struct.* **2000**, *554* (1), 55–68. [https://doi.org/10.1016/S0022-2860\(00\)00559-7](https://doi.org/10.1016/S0022-2860(00)00559-7).
- (110) Eletski, A. Deuterium lock
<http://www.nmr2.buffalo.edu/nesg.wiki/Deuterium_Lock> (accesado el 6 de junio de 2019).

- (111) Deshmukh, M. V.; Vaidya, A. A.; Kulkarni, M. G.; Rajamohanam, P. R.; Ganapathy, S. LCST in Poly(N-Isopropylacrylamide) Copolymers: High Resolution Proton NMR Investigations. *Polymer*, **2000**, *41* (22), 7951–7960.
[https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(00\)00174-9](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(00)00174-9).
- (112) Tomalia, D.; Thill, B.; Fazio, M. Ionic Oligomerization and Polymerization of 2-Alkenyl-2-Oxazolines. *Polym. J.* **1980**, *12* (9), 661–675.
https://doi.org/10.1295_polymj.12.661.
- (113) Su, W.F. Chapter 7: Radical Chain Polymerization. En *Principles of Polymer Design and Synthesis*; Springer: Berlín, 2013; Vol. 82, pp 137–183.
<https://doi.org/10.1007/978-3-642-38730-2>.
- (114) Mishra, M.; Yagci, Y. Thermally Induced Radical Formation Without Initiator y Vinyl Polymer Degradation. En *Handbook of Vinyl Polymers: Radical Polymerization, Process, and Technology*; 2da. Ed., CRC Press/Taylor & Francis: USA, 2009; Vol. 210, pp 3-44,435.
<https://doi.org/10.1002/macp.200900443>.
- (115) Buchholz, F.; Graham, A. Absorbency and Superabsorbency. En *Modern Superabsorbent Polymer Technology*, John Wiley & Sons, Inc.: USA, 1998; pp 1–13.
- (116) Vogel, A. I. Standardisation of Approximately 0.1 M Sodium Hydroxide. En *Vogel's textbook of Quantitative Chemical Analysis*; 5ta. Ed., John Wiley & Sons, Inc.: London, 1989; pp 292–293.
- (117) Harris, D. C. Quantitative Chemical Analysis. En *Quantitative Chemical Analysis*; 3ra. Ed., W.H. Freeman & Company: New York, 2003; p 227.



ANEXO I. Propiedades físicas de sustancias químicas usadas en la tesis

Tabla 13. Propiedades físicas de las sustancias químicas usadas en la tesis.

Sustancia	Masa molar (g/mol)	ρ^a (g/cm ³)	T ^b (°C)
Acetonitrilo	41,052	0,786	81,65
Ácido 4-pentenoico	100,12	0,981	188,50
Ácido clorhídrico	36,46	1,185	-
Agua destilada	18,015	0,997 (25 °C)	99,974
2-(3-butenil)-2-oxazolina	125,168	1,000	67 (17 mbar)
Carbonato de sodio anhidro	105,989	2,54	-
2-ciclopropil-2-oxazolina	111,142	1,000	90 (35 mbar)
4-cloro-4-oxobutirato de metilo	150,56	1,223	262,4
Cloroformo	119,378	1,479 (25 °C)	61,17
Cloruro de 2-cloroetilamonio	115,99	0,75	-
Cloruro de sodio	58,443	2,17	1465
Diclorometano anhidro	84,933	1,327	40
Dietil éter	74,121	0,714	34,5
Fenil-2,4,6-trimetilbenzoilfosfinato de litio	294,21	-	-
Fenoltaleína	318,323	1,296	-
Ftalato ácido de potasio	204,222	1,636 (25 °C)	-
Hidrocloruro de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida	191,70	-	-
Hidróxido de potasio	56,105	2,044	1327
Hidróxido de sodio	39,997	2,13	1388
Hidruro de calcio	42,094	1,7	-
2-isopropil-2-oxazolina	113,160	0,95	175
Metanol	32,042	0,791	64,60
<i>N</i> -hidroxisuccinimida	115,09	1,649	-
<i>N</i> -isopropilacrilamida	113,160	-	110 (20 mbar)
Nitrógeno	28,013	1,145x10 ⁻³	-
Piperidina	85,147	0,862	-
3-(oxazol-2-il) propionato de metilo	157,182	1,15	115 (0,1 mbar)
Sulfato de magnesio anhidro	120,368	2,66	-
Sulfato de sodio anhidro	142,043	2,7	-
Trietilamina	101,19	0,726	89,00
Trifluorometanosulfonato de metilo	164,10	1,45	99,00

(a) Densidades a 20 °C, excepto que se mencione lo contrario.

(b) Temperaturas de ebullición a 760 mm Hg, excepto que se mencione lo contrario.

ANEXO II. Síntesis de 2-(3-butenil)-2-oxazolina

a. Síntesis de *N*-succinimidil-4-pentenato

Dado que se planeó obtener 20,00 g de 2-(3-butenil)-2-oxazolina (VinOxa), entonces se calculó la masa de intermediario *N*-succinimidil-4-pentenato (NHS-AC) necesaria por medio de las siguientes relaciones:

$$20,00 \text{ g VinOxa} * \left(\frac{1 \text{ mol VinOxa}}{125,168 \text{ g VinOxa}} \right) * \left(\frac{1 \text{ mol NHS-AC}}{1 \text{ mol VinOxa}} \right) * \left(\frac{197,20 \text{ g NHS-AC}}{1 \text{ mol NHS-AC}} \right) = 31,51 \text{ g NHS-AC}$$

Una vez hallada esta masa de NHS-AC se pueden calcular las masas de ácido 4-pentenoico (AC), *N*-hidroxisuccinimida (NHS) y de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDAC) para obtener la 2-(3-butenil)-2-oxazolina (VinOxa). Esto cálculos se detallan a continuación:

- Masa de ácido 4-pentenoico (AC):

$$31,51 \text{ g NHS-AC} * \left(\frac{1 \text{ mol NHS-AC}}{197,20 \text{ g NHS-AC}} \right) * \left(\frac{1 \text{ mol AC}}{1 \text{ mol NHS-AC}} \right) * \left(\frac{100,12 \text{ g AC}}{1 \text{ mol AC}} \right) = 16,00 \text{ g AC}$$

- Masa de *N*-hidroxisuccinimida (NHS):

Si la relación de AC y NHS hubiera sido equimolar, la masa calculada de NHS hubiera sido:

$$16,00 \text{ g AC} * \left(\frac{1 \text{ mol AC}}{100,12 \text{ g AC}} \right) * \left(\frac{1 \text{ mol NHS}}{1 \text{ mol AC}} \right) * \left(\frac{115,09 \text{ g NHS}}{1 \text{ mol NHS}} \right) = 18,39 \text{ g NHS}$$

Sin embargo, se utilizó un 60 % de exceso de NHS, que sumado a la masa anterior resultó en 29,42 g de NHS.

Este compuesto tuvo una pureza de 98,0 %, así que la masa añadida al sistema de reacción fue:

$$29,42 \text{ g NHS} * \left(\frac{1}{0,98} \right) = 30,02 \text{ g NHS}$$

- Masa de hidroclicloruro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDAC):
Se utilizó un 20 % de exceso de EDAC, así que la masa calculada de EDAC fue:

$$16,00 \text{ g AC} * \left(\frac{1 \text{ mol AC}}{100,12 \text{ g AC}} \right) * \left(\frac{1,2 \text{ mol EDAC}}{1 \text{ mol AC}} \right) * \left(\frac{191,70 \text{ g EDAC}}{1 \text{ mol EDAC}} \right) = 36,76 \text{ g EDAC}$$

Este compuesto tiene una pureza de 99,0 %, así que la masa añadida al sistema de reacción fue:

$$36,76 \text{ g EDAC} * \left(\frac{1}{0,99} \right) = 37,13 \text{ g EDAC}$$

- Rendimiento de intermediario *N*-succinimidil-4-pentenato (NHS-AC):

Se obtuvo 25,45 g del intermediario (NHS-AC), mientras que la cantidad planeada fue de 31,51 g. El rendimiento se calculó como:

$$\% R = \frac{W_{\text{real}}}{W_{\text{teórica}}} * 100 \%$$

$$\% R = \frac{25,45 \text{ g}}{31,51 \text{ g}} * 100 \%$$

$$\% R = 81 \%$$

b. Síntesis de *N*-(2-cloroetil)-4-pentenamida

Se utilizó como base la cantidad obtenida de intermediario *N*-succinimidil-4-pentenato (NHS-AC) de la etapa anterior (25,45 g) para calcular las masas de cloruro de 2-cloroetilamonio (CEA) y de hidróxido de sodio (NaOH) necesarias en la síntesis de *N*-(2-cloroetil)-4-pentenamida (NCPA):

- Masa de cloruro de 2-cloroetilamonio (CEA):

$$25,45 \text{ g NHS-AC} * \left(\frac{1 \text{ mol NHS-AC}}{197,20 \text{ g NHS-AC}} \right) * \left(\frac{2 \text{ mol CEA}}{1 \text{ mol NHS-AC}} \right) * \left(\frac{115,99 \text{ g CEA}}{1 \text{ mol CEA}} \right) = 29,94 \text{ g CEA}$$

Este compuesto tiene una pureza de 99,0 %, de modo que la masa pesada fue:

$$29,94 \text{ g CEA} * \left(\frac{1}{0,99} \right) = 30,24 \text{ g CEA}$$

- Masa de hidróxido de sodio (NaOH):

$$25,45 \text{ g NHS-AC} * \left(\frac{1 \text{ mol NHS-AC}}{197,20 \text{ g NHS-AC}} \right) * \left(\frac{2 \text{ mol NaOH}}{1 \text{ mol NHS-AC}} \right) * \left(\frac{40,00 \text{ g NaOH}}{1 \text{ mol NaOH}} \right) = 10,32 \text{ g NaOH}$$

Este compuesto tiene una pureza de 98,0 %, de modo que la masa pesada fue:

$$10,32 \text{ g NaOH} * \left(\frac{1}{0,98} \right) = 10,54 \text{ g NaOH}$$

- Masa teórica máxima de *N*-(2-cloroetil)-4-pentenamida (NCPA):

$$25,45 \text{ g NHS-AC} * \left(\frac{1 \text{ mol NHS-AC}}{197,20 \text{ g NHS-AC}} \right) * \left(\frac{1 \text{ mol NCPA}}{1 \text{ mol NHS-AC}} \right) * \left(\frac{161,29 \text{ g NCPA}}{1 \text{ mol NCPA}} \right) = 20,82 \text{ g NCPA}$$

- Rendimiento de intermediario *N*-(2-cloroetil)-4-pentenamida (NCPA):

Se obtuvo 17,09 g del intermediario (NCPA), mientras que la cantidad esperada fue de 20,82 g. El rendimiento fue:

$$\% R = \frac{W_{\text{real}}}{W_{\text{teórica}}} * 100 \%$$

$$\% R = \frac{17,09 \text{ g}}{20,82 \text{ g}} * 100 \%$$

$$\% R = 82 \%$$

c. Síntesis de 2-(3-butenil)-2-oxazolina

Se utilizó como base la cantidad obtenida de intermediario *N*-(2-cloroetil)-4-pentenamida (NCPA) de la etapa anterior (17,09 g) para calcular la masa de hidróxido de potasio (KOH) necesaria para la síntesis de la 2-(3-butenil)-2-oxazolina (VinOxa):

- Masa de hidróxido de potasio (KOH):

$$17,09 \text{ g NCPA} * \left(\frac{1 \text{ mol NCPA}}{161,29 \text{ g NCPA}} \right) * \left(\frac{1 \text{ mol KOH}}{1 \text{ mol NCPA}} \right) * \left(\frac{56,11 \text{ g KOH}}{1 \text{ mol KOH}} \right) = 5,95 \text{ g KOH}$$

Este compuesto tiene una pureza de 85,0 %, de modo que la masa pesada fue:

$$5,95 \text{ g KOH} * \left(\frac{1}{0,85} \right) = 6,99 \text{ g KOH}$$

- Masa teórica máxima de 2-(3-butenil)-2-oxazolina (VinOxa):

$$17,09 \text{ g NCPA} * \left(\frac{1 \text{ mol NCPA}}{161,29 \text{ g NCPA}} \right) * \left(\frac{1 \text{ mol VinOxa}}{1 \text{ mol NCPA}} \right) * \left(\frac{125,168 \text{ g VinOxa}}{1 \text{ mol VinOxa}} \right) = 13,26 \text{ g VinOxa}$$

- Rendimiento de monómero 2-(3-butenil)-2-oxazolina (VinOxa):

Se obtuvo 7,47 g del monómero 2-(3-butenil)-2-oxazolina (VinOxa) y el rendimiento (% R) fue:

$$\% R = \frac{W_{\text{real}}}{W_{\text{teórica}}} * 100 \%$$

$$\% R = \frac{7,47 \text{ g}}{13,26 \text{ g}} * 100 \%$$

$$\% R = 56 \%$$

NOTA: El monómero 2-(3-butenil)-2-oxazolina se denominó **vinil-oxazolina** (VinOxa).

ANEXO III. Síntesis de 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo

a. Síntesis del intermediario 7-cloro-4-oxo-5-azaheptanoato de metilo

Se planeó obtener 25,00 g de 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo (FOxa), así que se calculó la masa de intermediario 7-cloro-4-oxo-5-azaheptanoato de metilo (IFOxa) necesaria de acuerdo con las siguientes relaciones:

$$25,00 \text{ g FOxa} * \left(\frac{1 \text{ mol FOxa}}{157,18 \text{ g FOxa}} \right) * \left(\frac{1 \text{ mol IFOxa}}{1 \text{ mol FOxa}} \right) * \left(\frac{193,56 \text{ g IFOxa}}{1 \text{ mol IFOxa}} \right) = 30,79 \text{ g IFOxa}$$

Entonces, con esta última masa se pueden calcular las masas de 4-cloro-4-oxobutirato de metilo (MS), cloruro de 2-cloroetilamonio (CEA) y de trietilamina (NEt₃) para obtener 25,00 g de FOxa. Los cálculos se detallan a continuación:

- Masa de 4-cloro-4-oxobutirato de metilo (MS):

$$30,79 \text{ g IFOxa} * \left(\frac{1 \text{ mol IFOxa}}{193,56 \text{ g IFOxa}} \right) * \left(\frac{1 \text{ mol MS}}{1 \text{ mol IFOxa}} \right) * \left(\frac{150,56 \text{ g MS}}{1 \text{ mol MS}} \right) = 23,95 \text{ g MS}$$

- Masa de cloruro de 2-cloroetilamonio (CEA):

En este caso se utilizó un 2 % de exceso de CEA respecto del intermediario:

$$30,79 \text{ g IFOxa} * \left(\frac{1 \text{ mol IFOxa}}{193,56 \text{ g IFOxa}} \right) * \left(\frac{1,02 \text{ mol CEA}}{1 \text{ mol IFOxa}} \right) * \left(\frac{115,99 \text{ g CEA}}{1 \text{ mol CEA}} \right) = 18,82 \text{ g CEA}$$

Este compuesto tiene una pureza de 99.0 %, de modo que la masa pesada fue:

$$18,82 \text{ g CEA} * \left(\frac{1}{0,99} \right) = 19,01 \text{ g CEA}$$

- Masa de trietilamina (NEt₃):

En este caso se usó un exceso de 13 % de trietilamina, así que la masa calculada de este compuesto fue:

$$23,95 \text{ g MS} * \left(\frac{1 \text{ mol MS}}{150,56 \text{ g MS}} \right) * \left(\frac{2,26 \text{ mol NEt}_3}{1 \text{ mol MS}} \right) * \left(\frac{101,19 \text{ g NEt}_3}{1 \text{ mol NEt}_3} \right) = 36,37 \text{ g NEt}_3$$

- Rendimiento de intermediario 7-cloro-4-oxo-5-azaheptanoato de metilo (IFOxa):

Se obtuvo 20,57 g del intermediario (IFOxa), mientras que la cantidad esperada fue de 30,79 g, así que el rendimiento (% R) fue:

$$\% R = \frac{W_{\text{real}}}{W_{\text{teórica}}} * 100 \%$$

$$\% R = \frac{20,57 \text{ g}}{30,79 \text{ g}} * 100 \%$$

$$\% R = 67 \%$$



b. Síntesis de 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo

- Masa de carbonato de sodio anhidro (Na_2CO_3):

Se utilizó como base la cantidad obtenida de intermediario 7-cloro-4-oxo-5-azaheptanoato de metilo (IFOxa) de la etapa anterior (20,57 g) con un 30 % de exceso de Na_2CO_3 en la síntesis del monómero 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo (FOxa):

$$20,57 \text{ g IFOxa} * \left(\frac{1 \text{ mol IFOxa}}{193,56 \text{ g IFOxa}} \right) * \left(\frac{1 \text{ mol Na}_2\text{CO}_3}{2 \text{ mol IFOxa}} \right) * \left(\frac{105,99 \text{ g Na}_2\text{CO}_3}{1 \text{ mol Na}_2\text{CO}_3} \right) = 7,32 \text{ g Na}_2\text{CO}_3$$

- Masa teórica máxima de 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo (FOxa):

$$20,57 \text{ g IFOxa} * \left(\frac{1 \text{ mol IFOxa}}{193,56 \text{ g IFOxa}} \right) * \left(\frac{1 \text{ mol FOxa}}{1 \text{ mol IFOxa}} \right) * \left(\frac{157,18 \text{ g FOxa}}{1 \text{ mol FOxa}} \right) = 16,70 \text{ g FOxa}$$

- Rendimiento de 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo (FOxa):

Se obtuvo 7,02 g de 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo, mientras que la cantidad esperada fue de 16,70 g, así que el rendimiento (% R) fue:

$$\% R = \frac{W_{\text{real}}}{W_{\text{teórica}}} * 100 \%$$

$$\% R = \frac{7,02 \text{ g}}{16,70 \text{ g}} * 100 \%$$

$$\% R = 42 \%$$

NOTA: El monómero 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo se denominó **éster-oxazolina**.

ANEXO IV. Síntesis de poli[2-isopropil-2-oxazolina]

Dado que se planeó sintetizar 5,00 g de poli[2-isopropil-2-oxazolina] con un grado de polimerización (DP) de 19 unidades, las cantidades y volúmenes de iniciador y del monómero a utilizar, así como la masa molar del polímero resultante, se calcularon mediante las relaciones que se muestran a continuación.

- Moles de metil triflato (TfOMe):

Sea "x" la cantidad de moles teóricas de iniciador metil triflato (TfOMe). De este modo, la masa del homopolímero (W_{PiPOxa}) pudo calcularse como la suma de las masas del metilo contenido en el iniciador (Me), de los meros 2-isopropil-2-oxazolina ($iPOxa$) y del grupo hidroxilo terminal (OH) en el homopolímero:

$$W_{PiPOxa} = W_{Me} + W_{iPOxa} + W_{OH}$$

$$W_{PiPOxa} = x \bar{M}_{Me} + 19 x \bar{M}_{iPOxa} + x \bar{M}_{OH}$$

$$5,00 = (15,035 + 19 \cdot 113,16 + 17,007) x$$

$$x = n_{Me} = n_{TfOMe, \text{teórico}} = 2,291 \text{ mmol TfOMe}$$

- Volumen de metil triflato (TfOMe):

Del cálculo anterior se puede hallar el volumen de iniciador necesario.

$$V_{TfOMe} = 2,291 \cdot 10^{-3} \text{ mol TfOMe} \cdot \left(\frac{164,1 \text{ g TfOMe}}{1 \text{ mol TfOMe}} \right) \cdot \left(\frac{1 \text{ mL TfOMe}}{1,45 \text{ g TfOMe}} \right)$$

$$V_{TfOMe} = 0,26 \text{ mL TfOMe (el volumen real medido fue de 0,25 mL)}$$

- Volumen de 2-isopropil-2-oxazolina ($iPOxa$):

$$n_{iPOxa, \text{teórico}} = 19 x$$

$$n_{iPOxa, \text{teórico}} = 19 \cdot 2,291 = 43,529 \text{ mmol } iPOxa$$

$$V_{iPOxa} = n_{iPOxa, \text{teórico}} \cdot 10^{-3} \text{ mol } iPOxa \cdot \left(\frac{113,16 \text{ g } iPOxa}{1 \text{ mol } iPOxa} \right) \cdot \left(\frac{1 \text{ mL } iPOxa}{0,95 \text{ g } iPOxa} \right)$$

$$V_{iPOxa} = 5,18 \text{ mL } iPOxa \text{ (el volumen real medido fue de 5,00 mL)}$$

- Volumen de acetonitrilo necesario en la reacción:

Como el monómero de 2-isopropil-2-oxazolina debía estar en una proporción aproximada de 25 % en volumen respecto de la mezcla de reacción, el volumen de acetonitrilo fue:

$$\frac{V_{iPOxa}}{V_{\text{total}}} = \frac{V_{iPOxa}}{V_{iPOxa} + V_{\text{Acetonitrilo}} + V_{TfOMe}} = 25 \%$$

$$\frac{5,00}{5,00 + V_{\text{Acetonitrilo}} + 0,25} = \frac{25}{100}$$

$$V_{\text{Acetonitrilo}} = \frac{100 \cdot 5,00 - 131,25}{25}$$

$$V_{\text{Acetonitrilo}} \cong 15,00 \text{ mL}$$

- Moles y concentración de 2-isopropil-2-oxazolina (*i*POxa) en el medio de reacción:

$$n_{i\text{POxa}} = 5,00 \text{ mL } i\text{POxa} \cdot \left(\frac{0,95 \text{ g } i\text{POxa}}{\text{mL } i\text{POxa}} \right) \cdot \left(\frac{1 \text{ mol } i\text{POxa}}{113,16 \text{ g } i\text{POxa}} \right)$$

$$n_{i\text{POxa}} = 41,976 \text{ mmol } i\text{POxa}$$

$$[i\text{POxa}]_o = \frac{n_{i\text{POxa, real}}}{V_{\text{total}}}$$

$$[i\text{POxa}]_o = \frac{41,976 \text{ mmol } i\text{POxa}}{(5,00 + 15,00 + 0,25) \text{ mL}} = \frac{41,976 \text{ mmol } i\text{POxa}}{20,25 \text{ mL}}$$

$$[i\text{POxa}]_o = 2,073 \text{ M}$$

- Moles y concentración de iniciador (TfOMe) en el medio de reacción:

$$n_{\text{TfOMe}} = 0,25 \text{ mL TfOMe} \cdot \left(\frac{1,45 \text{ g TfOMe}}{\text{mL TfOMe}} \right) \cdot \left(\frac{1 \text{ mol TfOMe}}{164,1 \text{ g TfOMe}} \right)$$

$$n_{\text{TfOMe}} = 2,209 \text{ mmol TfOMe}$$

$$[\text{TfOMe}]_o = \frac{n_{\text{TfOMe}}}{V_{\text{total}}}$$

$$[\text{TfOMe}]_o = \frac{2,209 \text{ mmol TfOMe}}{20,25 \text{ mL}}$$

$$[\text{TfOMe}]_o = 0,109 \text{ M}$$

- Moles de terminador (KOH):

La cantidad de moles de terminador a añadir se obtuvo como un ligero exceso de 5 % respecto de las moles iniciales de iniciador contenidas en cada alícuota:

- Primera y segunda alícuota ($V_1 = V_2 = 5,00 \text{ mL}$): P4, P5.

$$n_{V1} = [\text{TfOMe}]_o \cdot V_1 = \left(\frac{0,109 \text{ mmol TfOMe}}{\text{mL}} \cdot 5 \text{ mL} \right)$$

$$n_{V1} = n_{V2} = 0,545 \text{ mmol TfOMe}$$

$$n_{\text{KOH1}} = n_{V1} + 0,05 n_{V1} = 1,05 n_{V1}$$

$$n_{\text{KOH1}} = n_{\text{KOH2}} = 0,573 \text{ mmol KOH}$$

b. Tercera alícuota ($V_3 = 10,25$ mL): P6.

$$n_{V_3} = [\text{TfOMe}]_o * V_3 = \left(\frac{0,109 \text{ mmol TfOMe}}{\text{mL}} * 10,25 \text{ mL} \right)$$

$$n_{V_3} = 1,118 \text{ mmol TfOMe}$$

$$n_{\text{KOH}_3} = n_{V_3} + 0,05 n_{V_3} = 1,05 n_{V_3}$$

$$n_{\text{KOH}_3} = 1,174 \text{ mmol KOH}$$

- Concentración de terminador (KOH) en medio metanólico:

La cantidad total de moles de terminador a añadir se obtiene como la suma de moles de KOH de los dos cálculos anteriores.

$$n_{\text{KOH}} = n_{\text{KOH}_1} + n_{\text{KOH}_2} + n_{\text{KOH}_3}$$

$$n_{\text{KOH}} = (0,573 * 2 + 1,174) \text{ mmol KOH}$$

$$n_{\text{KOH}} = 2,32 \text{ mmol KOH}$$

Al incrementar las moles totales de terminador y disolverlas en un volumen dado de metanol se obtiene la concentración de terminador a usar.

$$[\text{KOH}] = \frac{n_{\text{KOH}}}{V_{\text{MeOH}}} = \frac{2,32 * 10^{-3} \text{ mol KOH}}{20,00 \text{ mL MeOH}}$$

$$[\text{KOH}] = 0,81 \text{ M}$$

- Cálculo del grado de conversión:

Las masas contenidas de polímero en un volumen de 5,00 mL para cada una de las tres muestras extraídas a las 3, 6 y 9,5 horas de reacción fueron de 0,814 g (P4), 0,755 g (P5) y 0,582 g (P6), respectivamente. Entonces, para el volumen total de la mezcla de reacción (20,25 mL) se obtuvo, en cada caso:

a. Homopolímero P4 (3 horas):

$$\frac{0,804 \text{ g}}{5,00 \text{ mL}} = \frac{w_{\text{real}}}{20,25 \text{ mL}} \Rightarrow w_{\text{real}} = 3,256 \text{ g}$$

$$\text{Grado de conversión} = 100 \% * \left(\frac{w_{\text{real}}}{w_{\text{teórica}}} \right)$$

$$\text{Grado de conversión} = 100 \% * \left(\frac{3,256 \text{ g}}{5,00 * 0,95 \text{ g}} \right) = 69 \%$$

b. Homopolímero P5 (6 horas):

$$\frac{0,755 \text{ g}}{5,00 \text{ mL}} = \frac{W_{\text{real}}}{20,25 \text{ mL}} \Rightarrow W_{\text{real}} = 3,058 \text{ g}$$

$$\text{Grado de conversión} = 100 \% * \left(\frac{W_{\text{real}}}{W_{\text{teórica}}} \right)$$

$$\text{Grado de conversión} = 100 \% * \left(\frac{3,058 \text{ g}}{5,00 * 0,95 \text{ g}} \right) = 64 \%$$

c. Homopolímero P6 (9.5 horas):

$$\frac{0,582 \text{ g}}{10,25 \text{ mL}} = \frac{W_{\text{real}}}{20,25 \text{ mL}} \Rightarrow W_{\text{real}} = 1,150 \text{ g}$$

$$\text{Grado de conversión} = 100 \% * \left(\frac{W_{\text{real}}}{W_{\text{teórica}}} \right)$$

$$\text{Grado de conversión} = 100 \% * \left(\frac{1,150 \text{ g}}{5,00 * 0,95 \text{ g}} \right) = 24 \%$$

NOTA: Los cálculos involucrados en la síntesis de los homopolímeros P1 a P3 se realizaron de forma similar a lo aquí descrito.

ANEXO V. Síntesis de poli[2-isopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina]

Dado que se planeó sintetizar 4,00 g de poli(2-isopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina), P7, con un grado de polimerización (DP) de 30 unidades, se realizaron los cálculos siguientes:

- Moles teóricas de metil triflato (TfOMe):

Sea “x” la cantidad de moles de iniciador metil triflato (TfOMe) y W_{P7} la masa del copolímero P7. Esta última pudo calcularse como la suma de las masas del grupo metilo en el iniciador (Me), de los meros de 2-isopropil-2-oxazolina (*i*POxa) y éster-oxazolina (FOxa), así como del grupo hidroxilo terminal (OH) en el copolímero:

$$\begin{aligned}W_{P7} &= W_{Me} + W_{iPOxa} + W_{FOxa} + W_{OH} \\W_{P7} &= x \bar{M}_{Me} + 15 x \bar{M}_{iPOxa} + 15 x \bar{M}_{FOxa} + x \bar{M}_{OH} \\4,00 &= (15,035 + 15 \cdot 113,16 + 15 \cdot 157,182 + 17,007) x \\x &= n_{Me} = n_{TfOMe, \text{teórico}} = 0,979 \text{ mmol TfOMe}\end{aligned}$$

- Volumen de metil triflato (TfOMe):

Del cálculo anterior se puede hallar el volumen de iniciador necesario.

$$V_{TfOMe} = 0,979 \cdot 10^{-3} \text{ mol TfOMe} \cdot \left(\frac{164,1 \text{ g TfOMe}}{1 \text{ mol TfOMe}} \right) \cdot \left(\frac{1 \text{ mL TfOMe}}{1,45 \text{ g TfOMe}} \right)$$

$$V_{TfOMe} = 0,11 \text{ mL TfOMe}$$

- Volumen de 2-isopropil-2-oxazolina (*i*POxa):

$$n_{iPOxa, \text{teórico}} = 15x$$

$$n_{iPOxa, \text{teórico}} = 15 \cdot 0,979 = 14,680 \text{ mmol } iPOxa$$

$$V_{iPOxa} = n_{iPOxa, \text{teórico}} \cdot 10^{-3} \text{ mol } iPOxa \cdot \left(\frac{113,160 \text{ g } iPOxa}{1 \text{ mol } iPOxa} \right) \cdot \left(\frac{1 \text{ mL } iPOxa}{0,95 \text{ g } iPOxa} \right)$$

$$V_{iPOxa} = 1,75 \text{ mL } iPOxa$$

- Volumen de éster-oxazolina (FOxa):

$$n_{FOxa, \text{teórico}} = n_{iPOxa, \text{teórico}} = 14,680 \text{ mmol FOxa}$$

$$V_{FOxa} = n_{FOxa, \text{teórico}} \cdot 10^{-3} \text{ mol FOxa} \cdot \left(\frac{157,182 \text{ g FOxa}}{1 \text{ mol FOxa}} \right) \cdot \left(\frac{1 \text{ mL FOxa}}{1,15 \text{ g FOxa}} \right)$$

$$V_{FOxa} = 2,01 \cong 2,00 \text{ mL FOxa}$$

- Volumen de acetonitrilo necesario en la reacción:
Los monómeros debían estar en una proporción aproximada de 25 % en volumen respecto de la mezcla de reacción, por lo que el volumen de acetonitrilo pudo calcularse con base en la siguiente relación.

$$\frac{V_{iPOxa} + V_{FOxa}}{V_{total}} = \frac{V_{iPOxa} + V_{FOxa}}{V_{iPOxa} + V_{FOxa} + V_{Acetonitrilo} + V_{TfOMe}} = 25 \%$$

$$\frac{1,75 + 2,00}{3,75 + V_{Acetonitrilo} + 0,11} = \frac{25}{100}$$

$$V_{Acetonitrilo} = \frac{100 \cdot 3,75 - 96,5}{25}$$

$$V_{Acetonitrilo} = 11,14 \cong 11,10 \text{ mL}$$

- Moles y concentración de 2-isopropil-2-oxazolina (*i*POxa) en el medio de reacción:

$$n_{iPOxa} = 1,75 \text{ mL } iPOxa * \left(\frac{0,95 \text{ g } iPOxa}{1 \text{ mL } iPOxa} \right) * \left(\frac{1 \text{ mol } iPOxa}{113,160 \text{ g } iPOxa} \right)$$

$$n_{iPOxa} = 14,692 \text{ mmol } iPOxa$$

$$[iPOxa]_o = \frac{n_{iPOxa}}{V_{total}}$$

$$[iPOxa]_o = \frac{14,692 \text{ mmol } iPOxa}{(11,10 + 1,75 + 2,00 + 0,11) \text{ mL}} = \frac{14,692 \text{ mmol } iPOxa}{14,96 \text{ mL}}$$

$$[iPOxa]_o = 0,98 \text{ M}$$

- Moles y concentración de éster-oxazolina (FOxa) en el medio de reacción:

$$n_{FOxa} = 2,00 \text{ mL mol FOxa} * \left(\frac{1,15 \text{ g FOxa}}{\text{mL FOxa}} \right) * \left(\frac{1 \text{ mol FOxa}}{157,182 \text{ g FOxa}} \right)$$

$$n_{FOxa} = 14,633 \text{ mmol}$$

$$[FOxa]_o = \frac{n_{FOxa}}{V_{total}} = \frac{14,633 \text{ mmol FOxa}}{14,96 \text{ mL}}$$

$$[FOxa]_o = 0,98 \text{ M}$$

- Moles reales y concentración de iniciador (TfOMe) en el medio de reacción:

$$n_{TfOMe} = 0,11 \text{ mL TfOMe} * \left(\frac{1,45 \text{ g TfOMe}}{\text{mL TfOMe}} \right) * \left(\frac{1 \text{ mol TfOMe}}{164,1 \text{ g TfOMe}} \right)$$

$$n_{TfOMe} = 0,972 \text{ mmol TfOMe}$$

$$[TfOMe]_o = \frac{n_{TfOMe}}{V_{total}}$$

$$[\text{TfOMe}]_o = \frac{0,972 \text{ mmol TfOMe}}{14,96 \text{ mL}}$$

$$[\text{TfOMe}]_o = 0,065 \text{ M}$$

- Moles de terminador (KOH):

La cantidad de moles de terminador añadida a cada copolímero se obtuvo como un ligero exceso de 5 % respecto de las moles contenidas en cada alícuota:

- Primera alícuota ($V_1 = 1,00 \text{ mL}$): copolímero P7.

$$n_{V1} = [\text{TfOMe}]_o * V_1 = \left(\frac{0,065 \text{ mmol TfOMe}}{\text{mL}} * 1 \text{ mL} \right)$$

$$n_{V1} = 0,065 \text{ mmol TfOMe}$$

$$n_{\text{KOH}1} = n_{V1} + 0,05 n_{V1} = 1,05 n_{V1}$$

$$n_{\text{KOH}1} = 0,068 \text{ mmol KOH}$$

- Segunda alícuota ($V_2 = 13,96 \text{ mL}$): copolímero P8.

$$n_{V2} = [\text{TfOMe}]_o * V_2 = \left(\frac{0,065 \text{ mmol TfOMe}}{\text{mL}} * 13,96 \text{ mL} \right)$$

$$n_{V2} = 0,907 \text{ mmol TfOMe}$$

$$n_{\text{KOH}2} = n_{V2} + 0,05 n_{V2} = 1,05 n_{V2}$$

$$n_{\text{KOH}2} = 0,953 \text{ mmol KOH}$$

- Cálculo del grado de conversión:

Las masas de polímero contenidas en la alícuota de 1,00 mL y en la fracción residual de 13,71 mL a las 3 y 6 horas de reacción fueron de 0,203 g (P7) y 3,296 g (P8), respectivamente. Entonces, para 14,96 mL de la mezcla de reacción se obtuvo en cada caso:

- Copolímero P7:

$$\frac{0,203 \text{ g}}{1,00 \text{ mL}} = \frac{w_{\text{real}}}{14,96 \text{ mL}} \Rightarrow w_{\text{real}} = 3,037 \text{ g}$$

$$\text{Grado de conversión} = 100 \% * \left(\frac{w_{\text{real}}}{w_{\text{teórica}}} \right)$$

$$\text{Grado de conversión} = 100 \% * \left(\frac{3,037 \text{ g}}{(1,75 * 0,95 + 2 * 1,15) \text{ g}} \right) = 76,6 \%$$

b. Copolímero P8:

$$\frac{3,076 \text{ g}}{13,96 \text{ mL}} = \frac{W_{\text{real}}}{14,96 \text{ mL}} \Rightarrow W_{\text{real}} = 3,296 \text{ g}$$

$$\text{Grado de conversión} = 100 \% * \left(\frac{W_{\text{real}}}{W_{\text{teórica}}} \right)$$

$$\text{Grado de conversión} = 100 \% * \left(\frac{3,296 \text{ g}}{(1,75 * 0,95 + 2 * 1,15) \text{ g}} \right) = 83,2 \%$$

NOTA: Los cálculos involucrados en la síntesis de los copolímeros P9 y P10 se realizaron de forma similar a lo ya descrito.



ANEXO VI. Síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina]

Se planeó sintetizar 4,00 g de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina], P11, con un grado de polimerización (DP) de 30 unidades. Entonces:

- Moles teóricas de metil triflato (TfOMe):

Sea “x” la cantidad de moles teóricas de iniciador metil triflato (TfOMe) y W_{P11} la masa del copolímero P11. Esta última puede calcularse como la suma de las masas del grupo metilo en el iniciador (Me), de los meros de 2-ciclopropil-2-oxazolina (cPOxa) y del grupo hidroxilo terminal (OH) en el copolímero.

$$W_{P11} = w_{Me} + w_{cPOxa} + w_{OH}$$

$$W_{P11} = x \bar{M}_{Me} + 30 x \bar{M}_{cPOxa} + x \bar{M}_{OH}$$

$$4,00 = (15,035 + 30 * 111,142 + 17,007) x$$

$$x = n_{Me} = n_{TfOMe, teóricico} = 1,188 \text{ mmol TfOMe}$$

- Volumen de metil triflato (TfOMe):

Del cálculo anterior se puede hallar el volumen de iniciador necesario.

$$V_{TfOMe} = 1,188 * 10^{-3} \text{ mol TfOMe} * \left(\frac{164,1 \text{ g TfOMe}}{1 \text{ mol TfOMe}} \right) * \left(\frac{1 \text{ mL TfOMe}}{1,45 \text{ g TfOMe}} \right)$$

$$V_{TfOMe} = 0,13 \text{ mL TfOMe}$$

- Volumen de 2-ciclopropil-2-oxazolina (cPOxa):

$$n_{cPOxa, teóricico} = 30 x$$

$$n_{cPOxa, teóricico} = 30 * 1,188 = 35,647 \text{ mmol cPOxa}$$

$$V_{cPOxa} = n_{cPOxa, teóricico} * 10^{-3} \text{ mol cPOxa} * \left(\frac{111,142 \text{ g cPOxa}}{1 \text{ mol cPOxa}} \right) * \left(\frac{1 \text{ mL cPOxa}}{1 \text{ g cPOxa}} \right)$$

$$V_{cPOxa} = 3,96 \cong 3,95 \text{ mL cPOxa}$$

- Volumen de acetonitrilo necesario en la reacción:

El monómero debía estar en una proporción aproximada de 33 % en volumen respecto de la mezcla de reacción, por lo que el volumen de acetonitrilo pudo calcularse con base en la siguiente relación.

$$\frac{V_{cPOxa}}{V_{total}} = \frac{V_{cPOxa}}{V_{cPOxa} + V_{Acetonitrilo} + V_{TfOMe}} = 33 \%$$

$$\frac{3,95}{3,95 + V_{Acetonitrilo} + 0,13} = \frac{33}{100}$$

$$V_{\text{Acetonitrilo}} = \frac{100 \cdot 3,95 - 134,97}{33}$$

$$V_{\text{Acetonitrilo}} \cong 7,90 \text{ mL}$$

- Moles reales y concentración de 2-ciclopropil-2-oxazolina (cPOxa) en el medio de reacción:

$$n_{\text{cPOxa}} = 3,95 \text{ mL cPOxa} * \left(\frac{1 \text{ g cPOxa}}{1 \text{ mL cPOxa}} \right) * \left(\frac{1 \text{ mol cPOxa}}{111,142 \text{ g cPOxa}} \right)$$

$$n_{\text{cPOxa}} = 35,540 \text{ mmol cPOxa}$$

$$[\text{cPOxa}]_o = \frac{n_{\text{cPOxa}}}{V_{\text{total}}}$$

$$[\text{cPOxa}]_o = \frac{35,540 \text{ mmol cPOxa}}{(3,95 + 7,90 + 0,13) \text{ mL}}$$

$$[\text{cPOxa}]_o = 2,967 \text{ M}$$

- Moles reales y concentración de iniciador trifluorometano sulfonato (TfOMe) en el medio de reacción:

$$n_{\text{TfOMe}} = 0,13 \text{ mL TfOMe} * \left(\frac{1,45 \text{ g TfOMe}}{\text{mLTfOMe}} \right) * \left(\frac{1 \text{ mol TfOMe}}{164,1 \text{ g TfOMe}} \right)$$

$$n_{\text{TfOMe}} = 1,149 \text{ mmol TfOMe}$$

$$[\text{TfOMe}]_o = \frac{n_{\text{TfOMe}}}{V_{\text{total}}}$$

$$[\text{TfOMe}]_o = \frac{1,149 \text{ mmol TfOMe}}{11,98 \text{ mL}}$$

$$[\text{TfOMe}]_o = 0,096 \text{ M}$$

- Moles de terminador (KOH):

La cantidad de moles de terminador se añadió forma equimolar respecto de aquellas contenidas en la mezcla final:

$$n_{\text{KOH}} = n_{\text{TfOMe}}$$

$$n_{\text{KOH}} = 1,149 \text{ mmol KOH}$$

- Cálculo del grado de conversión:

La masa de polímero P11 fue de 3,714 g, así que el grado de conversión se calculó como:

$$\text{Grado de conversión} = 100 \% * \left(\frac{W_{\text{real}}}{W_{\text{teórica}}} \right)$$

$$\text{Grado de conversión} = 100 \% * \left(\frac{3,911 \text{ g}}{3,95 * 1 \text{ g}} \right) = 99,0 \%$$

ANEXO VII. Síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina]

Se planeó sintetizar 4,00 g de copolímero denominado P12, que se basó en 2-ciclopropil-2-oxazolina y éster-oxazolina, conteniendo 30 unidades del primer mero y 3 unidades del segundo, lo que resultó en un grado de polimerización total (DP) de 33 unidades. Entonces, se calculó lo siguiente:

- Moles teóricas de metil triflato (TfOMe):

Sea “x” la cantidad de moles de iniciador (TfOMe) y W_{P12} la masa del copolímero P12. Esta última puede calcularse como la suma de las masas del grupo metilo en el iniciador (Me), de los meros de 2-ciclopropil-2-oxazolina (cPOxa) y éster-oxazolina (FOxa), así como del grupo hidroxilo terminal (OH) en el copolímero:

$$\begin{aligned}W_{P12} &= w_{Me} + w_{cPOxa} + w_{FOxa} + w_{OH} \\W_{P12} &= x \bar{M}_{Me} + 30 x \bar{M}_{cPOxa} + 3 x \bar{M}_{FOxa} + x \bar{M}_{OH} \\4,00 &= (15,035 + 30 \cdot 111,142 + 3 \cdot 157,182 + 17,007) x \\x &= n_{Me} = n_{TfOMe, te\acute{o}rico} = 1,042 \text{ mmol TfOMe}\end{aligned}$$

- Volumen de metil triflato (TfOMe):

Del cálculo anterior se puede hallar el volumen de iniciador necesario.

$$V_{TfOMe} = 1,042 \cdot 10^{-3} \text{ mol TfOMe} \cdot \left(\frac{164,1 \text{ g TfOMe}}{1 \text{ mol TfOMe}} \right) \cdot \left(\frac{1 \text{ mL TfOMe}}{1,45 \text{ g TfOMe}} \right)$$

$$V_{TfOMe} \cong 0,11 \text{ mL TfOMe}$$

- Volumen de 2-ciclopropil-2-oxazolina (cPOxa):

$$n_{cPOxa, te\acute{o}rico} = 30x = 30 \cdot 1,042$$

$$n_{cPOxa, te\acute{o}rico} = 31,268 \text{ mmol cPOxa}$$

$$V_{cPOxa} = n_{cPOxa, te\acute{o}rico} \cdot 10^{-3} \text{ mol cPOxa} \cdot \left(\frac{111,142 \text{ g cPOxa}}{1 \text{ mol cPOxa}} \right) \cdot \left(\frac{1 \text{ mL cPOxa}}{1 \text{ g cPOxa}} \right)$$

$$V_{cPOxa} = 3,48 \cong 3,50 \text{ mL cPOxa}$$

- Volumen de éster-oxazolina (FOxa):

$$n_{FOxa, te\acute{o}rico} = 3x = 3 \cdot 1,042$$

$$n_{FOxa, te\acute{o}rico} = 3,127 \text{ mmol FOxa}$$

$$V_{FOxa} = n_{FOxa, te\acute{o}rico} \cdot 10^{-3} \text{ mol FOxa} \cdot \left(\frac{157,182 \text{ g FOxa}}{1 \text{ mol FOxa}} \right) \cdot \left(\frac{1 \text{ mL FOxa}}{1,15 \text{ g FOxa}} \right)$$

$$V_{FOxa} = 0,43 \text{ mL FOxa}$$

- Volumen de acetonitrilo necesario en la reacción:

Los monómeros debían estar en una proporción aproximada de 33 % en volumen respecto de la mezcla de reacción, por lo que el volumen de acetonitrilo pudo calcularse con base en la siguiente relación.

$$\frac{V_{cPOxa} + V_{FOxa}}{V_{total}} = \frac{V_{cPOxa} + V_{FOxa}}{V_{cPOxa} + V_{FOxa} + V_{Acetonitrilo} + V_{TfOMe}} = 33 \%$$

$$\frac{3,50 + 0,43}{3,50 + 0,43 + V_{Acetonitrilo} + 0,11} = \frac{33}{100}$$

$$V_{Acetonitrilo} = \frac{100 \cdot 3,93 - 133,32}{33}$$

$$V_{Acetonitrilo} \cong 7,85 \text{ mL}$$

- Moles y concentración de 2-ciclopropil-2-oxazolina (cPOxa) en el medio de reacción:

$$n_{cPOxa} = 3,50 \text{ mL cPOxa} * \left(\frac{1 \text{ g cPOxa}}{1 \text{ mL cPOxa}} \right) * \left(\frac{1 \text{ mol cPOxa}}{111,142 \text{ g cPOxa}} \right)$$

$$n_{cPOxa} = 31,491 \text{ mmol cPOxa}$$

$$[cPOxa]_o = \frac{n_{cPOxa}}{V_{total}}$$

$$[cPOxa]_o = \frac{31,491 \text{ mmol cPOxa}}{(3,50 + 0,43 + 7,85 + 0,11) \text{ mL}}$$

$$[cPOxa]_o = 2,649 \text{ M}$$

- Moles y concentración de éster-oxazolina (FOxa) en el medio de reacción:

$$n_{FOxa} = 0,43 \text{ mL mol FOxa} * \left(\frac{1,15 \text{ g FOxa}}{\text{mL FOxa}} \right) * \left(\frac{1 \text{ mol FOxa}}{157,182 \text{ g FOxa}} \right)$$

$$n_{FOxa} = 3,146 \text{ mmol FOxa}$$

$$[FOxa]_o = \frac{n_{FOxa}}{V_{total}} = \frac{3,146 \text{ mmol FOxa}}{11,89 \text{ mL}}$$

$$[FOxa]_o = 0,265 \text{ M}$$

- Moles reales y concentración de iniciador (TfOMe) en el medio de reacción:

$$n_{TfOMe} = 0,12 \text{ mL TfOMe} * \left(\frac{1,45 \text{ g TfOMe}}{\text{mL TfOMe}} \right) * \left(\frac{1 \text{ mol TfOMe}}{164,1 \text{ g TfOMe}} \right)$$

$$n_{\text{TfOMe}} = 1,060 \text{ mmol TfOMe}$$

$$[\text{TfOMe}]_o = \frac{n_{\text{TfOMe}}}{V_{\text{total}}}$$

$$[\text{TfOMe}]_o = \frac{1,060 \text{ mmol TfOMe}}{11,89 \text{ mL}}$$

$$[\text{TfOMe}]_o = 0,089 \text{ M}$$

- Moles de terminador (KOH):

La cantidad de moles de terminador se añadió equimolarmente respecto de aquellas contenidas en la mezcla final:

$$n_{\text{KOH}} = n_{\text{TfOMe}}$$

$$n_{\text{KOH}} = 0,972 \text{ mmol KOH}$$

- Cálculo del grado de conversión:

La masa de polímero P12 fue de 3,901 g, así que el grado de conversión se calculó como:

$$\text{Grado de conversión} = 100 \% * \left(\frac{W_{\text{real}}}{W_{\text{teórica}}} \right)$$

$$\text{Grado de conversión} = 100 \% * \left(\frac{3,901 \text{ g}}{(3,5 * 1 + 0,43 * 1,15) \text{ g}} \right)$$

$$\text{Grado de conversión} = 97,7 \%$$

NOTA: La síntesis y cálculos estequiométricos del copolímero P13 se realizaron de forma similar a lo descrito para P12. En este sentido, el grado de conversión de P13 fue de 99 %, con una composición molar de 82,5 % de meros 2-ciclopropil-2-oxazolina y 17,5 % de éster-oxazolina.

ANEXO VIII. Hidrólisis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina]

Debido a que el espectro de $^1\text{H-RMN}$ permitió conocer la composición molar del copolímero poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina], P12, se pensó en hidrolizar 2,00 g de este copolímero tal como se detalla:

- Fracciones molares:

$$X_{\text{cPOxa}, \text{P12}} = \frac{n_{\text{cPOxa}}}{n_{\text{cPOxa}} + n_{\text{FOxa}}} = 0,908$$

$$X_{\text{FOxa}, \text{P12}} = \frac{n_{\text{FOxa}}}{n_{\text{cPOxa}} + n_{\text{FOxa}}} = 0,092$$

$$n_{\text{cPOxa}} = 9,870 * n_{\text{FOxa}} \dots (1)$$

- Moles teóricas de hidróxido de sodio (NaOH):

La masa del copolímero P12 (W_{P12}) a hidrolizar se expresó como la suma de las masas de los meros de 2-ciclopropil-2-oxazolina (cPOxa) y éster oxazolina (FOxa), al mismo tiempo que se despreciaron los grupos terminales en los extremos de la cadena del copolímero para efectos de hallar las moles de meros FOxa con grupos metil éster hidrolizables:

$$W_{\text{P12}} = w_{\text{cPOxa}} + w_{\text{FOxa}}$$

$$W_{\text{P12}} = n_{\text{cPOxa}} * \bar{M}_{\text{cPOxa}} + n_{\text{FOxa}} * \bar{M}_{\text{FOxa}} \dots (2)$$

Al sustituir la ecuación (1) en la ecuación (2) se obtuvo la expresión siguiente en función de una variable:

$$W_{\text{P12}} = 9,870 * n_{\text{FOxa}} * \bar{M}_{\text{cPOxa}} + n_{\text{FOxa}} * \bar{M}_{\text{FOxa}}$$

El reemplazo de las constantes permitió hallar el número de moles de meros que contenían grupos metil éster que fueron hidrolizados:

$$2,00 = 9,870 * n_{\text{FOxa}} * 111,142 + n_{\text{FOxa}} * 157,182$$

$$n_{\text{FOxa}} = 1,595 \text{ mmol FOxa}$$

Luego, la cantidad de moles de hidróxido de sodio a añadir se calculó como un exceso de 40% respecto de las moles de meros de FOxa, por lo que:

$$n_{\text{NaOH}} = 1,4 * n_{\text{FOxa}} = 2,233 \text{ mmol NaOH}$$

- Volumen de hidróxido de sodio (NaOH):

$$V_{\text{NaOH}} = 2,233 * 10^{-3} \text{ mol TfOMe} * \left(\frac{1000 \text{ mL}}{0,10 \text{ mol NaOH}} \right)$$

$$V_{\text{NaOH}} \cong 23 \text{ mL NaOH}_{(\text{ac})}$$

ANEXO IX. Síntesis de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-vinil-oxazolina]

Se planeó sintetizar 4,00 g de copolímero de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-vinil-oxazolina], P14, que contuviera 30 unidades de 2-ciclopropil-2-oxazolina y 6 unidades de vinil-oxazolina, con un grado de polimerización total (DP) de 36 unidades, tal como se detalla:

- Moles teóricas de metil triflato (TfOMe):

Si “x” es la cantidad de moles de iniciador (TfOMe) y W_{PJC14} la masa del copolímero P14, esta última se calculó como la suma de las masas del grupo metilo en el iniciador (Me), de los meros de 2-ciclopropil-2-oxazolina (cPOxa) y vinil-oxazolina (VinOxa), así como de una molécula de piperidina deprotonada en el copolímero:

$$\begin{aligned}W_{PJC14} &= W_{Me} + W_{cPOxa} + W_{VinOxa} + W_{OH} \\W_{P14} &= x \bar{M}_{Me} + 30 x \bar{M}_{cPOxa} + 6 x \bar{M}_{VinOxa} + x \bar{M}_{piperidina} \\4,00 &= (15,035 + 30 \cdot 111,142 + 6 \cdot 125,168 + 84,139) x \\x &= n_{Me} = n_{TfOMe,teórico} = 0,956 \text{ mmol TfOMe}\end{aligned}$$

- Volumen de metil triflato (TfOMe):

Del cálculo anterior se halló el volumen de iniciador necesario.

$$\begin{aligned}V_{TfOMe} &= 0,956 \cdot 10^{-3} \text{ mol TfOMe} \cdot \left(\frac{164,1 \text{ g TfOMe}}{1 \text{ mol TfOMe}} \right) \cdot \left(\frac{1 \text{ mL TfOMe}}{1,45 \text{ g TfOMe}} \right) \\V_{TfOMe} &\cong 0,10 \text{ mL TfOMe}\end{aligned}$$

- Volumen de 2-ciclopropil-2-oxazolina (cPOxa):

$$n_{cPOxa,teórico} = 30x = 30 \cdot 0,956$$

$$n_{cPOxa,teórico} = 28,678 \text{ mmol cPOxa}$$

$$\begin{aligned}V_{cPOxa} &= n_{cPOxa,teórico} \cdot 10^{-3} \text{ mol cPOxa} \cdot \left(\frac{111,142 \text{ g cPOxa}}{1 \text{ mol cPOxa}} \right) \cdot \left(\frac{1 \text{ mL cPOxa}}{1 \text{ g cPOxa}} \right) \\V_{cPOxa} &\cong 3,19 \text{ mL cPOxa}\end{aligned}$$

- Volumen de vinil-oxazolina (VinOxa):

$$n_{VinOxa,teórico} = 6x = 6 \cdot 0,956$$

$$n_{VinOxa,teórico} = 5,736 \text{ mmol VinOxa}$$

$$\begin{aligned}V_{VinOxa} &= n_{VinOxa,teórico} \cdot 10^{-3} \text{ mol VinOxa} \cdot \left(\frac{125,168 \text{ g VinOxa}}{1 \text{ mol VinOxa}} \right) \cdot \left(\frac{1 \text{ mL VinOxa}}{1 \text{ g VinOxa}} \right) \\V_{VinOxa} &= 0,72 \text{ mL VinOxa}\end{aligned}$$

- Volumen de acetonitrilo necesario en la reacción:
Los monómeros debían estar en una proporción aproximada de 33 % en volumen respecto de la mezcla de reacción, por lo que el volumen de acetonitrilo pudo calcularse con base en la siguiente relación:

$$\frac{V_{cPOxa} + V_{VinOxa}}{V_{total}} = \frac{V_{cPOxa} + V_{VinOxa}}{V_{cPOxa} + V_{VinOxa} + V_{Acetonitrilo} + V_{TFOMe}} = 33 \%$$

$$\frac{3,19 + 0,72}{3,19 + 0,72 + V_{Acetonitrilo} + 0,10} = \frac{33}{100}$$

$$V_{Acetonitrilo} = \frac{100 \cdot 3,91 - 132,33}{33}$$

$$V_{Acetonitrilo} \cong 7,84 \text{ mL}$$

- Moles y concentración de 2-ciclopropil-2-oxazolina (cPOxa) en el medio de reacción:

$$n_{cPOxa} = 3,19 \text{ mL cPOxa} \cdot \left(\frac{1 \text{ g cPOxa}}{1 \text{ mL cPOxa}} \right) \cdot \left(\frac{1 \text{ mol cPOxa}}{111,142 \text{ g cPOxa}} \right)$$

$$n_{cPOxa} = 28,702 \text{ mmol cPOxa}$$

$$[cPOxa]_o = \frac{n_{cPOxa}}{V_{total}}$$

$$[cPOxa]_o = \frac{28,702 \text{ mmol cPOxa}}{(3,19 + 0,72 + 7,84 + 0,10) \text{ mL}}$$

$$[cPOxa]_o = 2,422 \text{ M}$$

- Moles y concentración de vinil-oxazolina (VinOxa) en el medio de reacción:

$$n_{VinOxa} = 0,72 \text{ mL mol VinOxa} \cdot \left(\frac{1 \text{ g VinOxa}}{\text{mL VinOxa}} \right) \cdot \left(\frac{1 \text{ mol VinOxa}}{125,168 \text{ g VinOxa}} \right)$$

$$n_{VinOxa} = 5,752 \text{ mmol VinOxa}$$

$$[VinOxa]_o = \frac{n_{VinOxa}}{V_{total}} = \frac{5,752 \text{ mmol VinOxa}}{11,85 \text{ mL}}$$

$$[VinOxa]_o = 0,485 \text{ M}$$

- Moles y concentración de iniciador (TfOMe) en el medio de reacción:

$$n_{\text{TfOMe}} = 0,10 \text{ mL TfOMe} * \left(\frac{1,45 \text{ g TfOMe}}{\text{mLTfOMe}} \right) * \left(\frac{1 \text{ mol TfOMe}}{164,1 \text{ g TfOMe}} \right)$$

$$n_{\text{TfOMe}} = 0,884 \text{ mmol TfOMe}$$

$$[\text{TfOMe}]_0 = \frac{n_{\text{TfOMe}}}{V_{\text{total}}}$$

$$[\text{TfOMe}]_0 = \frac{0,884 \text{ mmol TfOMe}}{11,85 \text{ mL}}$$

$$[\text{TfOMe}]_0 = 0,075 \text{ M}$$

- Moles y volumen de terminador (piperidina):

La cantidad de moles de piperidina se añadió por triplicado respecto de las del iniciador en la mezcla de reacción:

$$n_{\text{piperidina}} = 3 * n_{\text{TfOMe}}$$

$$n_{\text{piperidina}} = 3 * 0,884 = 2,651 \text{ mmol piperidina}$$

$$V_{\text{piperidina}} = \frac{n_{\text{piperidina}} * \bar{M}_{\text{piperidina}}}{\rho_{\text{piperidina}}}$$

$$V_{\text{piperidina}} = \frac{2,651 * 85,147}{0,862} = 0,26 \text{ mL piperidina}$$

- Cálculo del grado de conversión:

La masa de polímero P14 fue de 3,832 g, así que el grado de conversión se calculó como:

$$\text{Grado de conversión} = 100 \% * \left(\frac{W_{\text{real}}}{W_{\text{teórica}}} \right)$$

$$\text{Grado de conversión} = 100 \% * \left(\frac{3,832 \text{ g}}{(3,19+0,72) \text{ g}} \right)$$

$$\text{Grado de conversión} = 98,0 \%$$

ANEXO X. Síntesis de hidrogel a partir de *N*-isopropilacrilamida y poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-vinil-oxazolina]

- Cálculo de moles y masa teóricas de fotoiniciador LAP:

Debido a que el fotoiniciador fenil-2,4,6-trimetilbenzoil fosfinato de litio (LAP) solo es soluble hasta 8,5 % en masa (290 mM) y el radical aniónico originado a partir de este actúa por debajo de 20 mM sin generar reacciones indeseadas, se decidió preparar una solución de fotoiniciador con una concentración 5 mM en 5 mL de una mezcla 1:1 de agua:acetonitrilo.

$$n_{\text{LAP}} = \frac{5,0 \cdot 10^{-3} \text{ mmol LAP}}{\text{mL}} * 5.0 \text{ mL} = 2,5 \cdot 10^{-2} \text{ mmol LAP}$$

$$w_{\text{LAP}} = 2,5 \cdot 10^{-2} \text{ mmol LAP} * \frac{294,21 \text{ mg LAP}}{\text{mmol LAP}} = 7,36 \text{ mg LAP}$$

- Cálculo de moles y masa teóricos de grupos vinilo y *N*-isopropilacrilamida:

La cantidad de moles de LAP hallada debería ser equivalente a aquella de las unidades vinilo del mero de vinil-oxazolina a polimerizar ($n_{\text{LAP}} = n_{\text{vinilo}}$), mientras que las moles de los grupos vinilo se calculó al 1 % molar respecto de las moles de *N*-isopropilacrilamida (NiPAAM).

$$n_{\text{vinilo}} = n_{\text{LAP}} = 2,5 \cdot 10^{-2} \text{ mmol grupos vinilo}$$

$$n_{\text{NiPAAM}} = 100 * n_{\text{LAP}} = 2,5 \text{ mmol NiPAAM}$$

$$w_{\text{NiPAAM}} = 2,5 \text{ mmol NiPAAM} * \frac{113,16 \text{ mg NiPAAM}}{\text{mmol NiPAAM}} = 282,9 \text{ mg NiPAAM}$$

Sin embargo, se usó una masa de **257,8 mg (2,3 mmol) de NiPAAM** y **6,6 mg (2,2*10⁻² mmol) de fotoiniciador LAP** en el medio de reacción. El fotoiniciador tuvo una concentración de **4,5 mM**.

- Cálculo de moles de grupos vinilo del copolímero P14 en medio acuoso:

Dado que solo logró disolverse 86,2 mg del copolímero P14 en la mezcla acetonitrilo agua 1:1 a temperatura ambiente, entonces:

$$n_{\text{P14, disuelto}} = 86,2 \text{ mg P14} * \frac{1 \text{ mmol PJC14}}{4170 \text{ mg PJC14}} = 20,7 \cdot 10^{-3} \text{ mmol P14}$$

$$n_{\text{P14, disuelto}} = 20,7 \cdot 10^{-3} \text{ mmol P14}$$

Finalmente, como el porcentaje molar de meros vinil-oxazolina en el copolímero P14 fue de 13,5 %, la cantidad de moles de grupos vinilo fue:

$$n_{\text{vinilo}} = n_{\text{P14, disuelto}} * \frac{0,135 \text{ mmol VinOxa}}{\text{mmol P14}} = 2,8 \cdot 10^{-3} \text{ mmol grupos vinilo}$$

ANEXO XI. Grado de polimerización y masa molar de poli[2-isopropil-2-oxazolina]

- Grado de polimerización (DP):

Sean “m” el número de macromoléculas, “x” el número de meros 2-isopropil-2-oxazolina (iPO_x) e “y” el número de unidades metilo provenientes del iniciador metil triflato en los espectros de 1H -RMN de la **Figura 18**, y de la **Figura 37** a la **Figura 40** de estos homopolímeros (**ANEXO XVIII**). Entonces, el cálculo del grado de polimerización se realizó utilizando las integrales de las señales libres de interferencias de los grupos metino en 2,60-2,95 ppm (**c**) y a los grupos metilo en 3,00 ppm (**a**). Dichas integrales se dividieron por la cantidad de hidrógenos correspondiente, tal como se muestra:

$$1xm = \text{integral (c)}$$

$$3ym = \text{integral (a)}$$

Entonces:

- a. Homopolímero P4:

$$DP_{P4} = \frac{\text{integral (c)}/1}{\text{integral (a)}/3} = \frac{1,5201}{0,1554/3}$$

$$DP_{P4} \approx 29$$

- b. Homopolímero P5:

$$DP_{P5} = \frac{\text{integral (c)}/1}{\text{integral (a)}/3} = \frac{1,5197}{0,1490/3}$$

$$DP_{P5} \approx 31$$

- c. Homopolímero P6:

$$DP_{P6} = \frac{\text{integral (c)}/1}{\text{integral (a)}/3} = \frac{1,5256}{0,1581/3}$$

$$DP_{P6} \approx 29$$

- Masa molar teórica de los homopolímeros P1 a P6 (DP = 19):

$$\bar{M}_{P/iPO_x} = \bar{M}_{Me} + DP \cdot \bar{M}_{iPO_x} + \bar{M}_{OH}$$

$$\bar{M}_{P/iPO_x} = (15,035 + 19 \cdot 113,16 + 17,007) \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

$$\bar{M}_{P/iPO_x} = 2182 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

- Masa molar de los homopolímeros P4 y P6 según $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DP}_{\text{P4}} = \text{DP}_{\text{P6}} = 29$):

$$\bar{M}_{\text{P4, RMN}} = \bar{M}_{\text{Me}} + \text{DP}_{\text{P4}} * \bar{M}_{\text{iPOxa}} + \bar{M}_{\text{OH}}$$

$$\bar{M}_{\text{P4, RMN}} = (15,035 + 29*113,16 + 17,007) \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\bar{M}_{\text{P4, RMN}} = \bar{M}_{\text{P6, RMN}} = 3314 \text{ g.mol}^{-1}$$

- Masa molar del homopolímero P5 según $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DP}_{\text{P5}} = 31$):

$$\bar{M}_{\text{P5, RMN}} = \bar{M}_{\text{Me}} + \text{DP}_{\text{P5}} * \bar{M}_{\text{iPOxa}} + \bar{M}_{\text{OH}}$$

$$\bar{M}_{\text{P5, RMN}} = (15,035 + 31*113,16 + 17,007) \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\bar{M}_{\text{P5, RMN}} = 3540 \text{ g.mol}^{-1}$$



ANEXO XII. Porcentaje molar, grado de polimerización y masa molar de poli[2-isopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina]

- Porcentaje molar de meros:

Sean “m” el número de macromoléculas, “x” el número de meros 2-isopropil-2-oxazolina (*i*POxa) e “y” el número de meros éster oxazolina (FOxa). Entonces, el cálculo del porcentaje molar de meros se realizó utilizando las integrales de las señales correspondientes a los grupos metileno de la cadena principal entre 3,20-3,60 ppm (**b b' e e'**), las del grupo metilo del grupo éster en 3,65 ppm (**h**) y las de los grupos metilo del mero 2-isopropil-2-oxazolina en 1,05 ppm (**d**) de los espectros ¹H-RMN de la **Figura 20**, y de la **Figura 41** a la **Figura 43 (ANEXO XVIII)**:

- a. Copolímero P7:

$$6xm = \text{integral (d)}$$

$$6xm = 6,0000$$

$$\mathbf{xm = 1,0000}$$

$$4xm + 4ym + 3ym = \text{integral (b b'e e' + h)}$$

$$4xm + 4ym + 3ym = 11,8092$$

$$\mathbf{ym = 1,1156}$$

Entonces, el porcentaje molar de meros del copolímero P7 fue:

$$\% \text{ iPOxa} = \% x = \left(\frac{xm}{xm + ym} \right) * 100 \%$$

$$\mathbf{\% \text{ iPOxa} = 47,3 \%$$

$$\% \text{ FOxa} = \% y = \left(\frac{ym}{xm + ym} \right) * 100 \% = 100 \% - \% \text{ iPOxa}$$

$$\mathbf{\% \text{ FOxa} = 52,7 \%$$

- Grado de polimerización (DP):

El cálculo del grado de polimerización parcial (DP_{P7a}, DP_{P7b}) del copolímero P7 se realizó utilizando los porcentajes molares de meros hallados, así como las integrales de las señales libres de interferencias correspondientes a los metilos del grupo isopropilo (**d**) y a los grupos metilo provenientes del iniciador (**a**). Dichas integrales se dividieron por la cantidad de hidrógenos correspondiente, tal como se muestra:

$$DP_{P7a} = \frac{\text{integral (d)}/6}{\text{integral (a)}/3} = \frac{6,0000/6}{0,1742/3}$$

$$DP_{P7a} = 17,2 \approx 17 \text{ unidades } i\text{POxa}$$

$$DP_{P7b} = DP_{P7a} * \left(\frac{\% \text{FOxa}}{\% i\text{POxa}} \right)$$

$$DP_{P7b} = 19,2 \approx 19 \text{ unidades FOxa}$$

El grado de polimerización total del copolímero P7 (DP_{P7}) se calculó como:

$$DP_{P7} = DP_{P7a} + DP_{P7b} = 36$$

b. Copolímero P8:

El porcentaje molar de meros de este copolímero se halló de forma análoga que para el copolímero P7, utilizando las integrales de las señales correspondientes al espectro $^1\text{H-RMN}$ de P8. Entonces se obtuvo:

$$\% i\text{POxa} = 48,4 \%$$

$$\% \text{FOxa} = 51,6 \%$$

El número de unidades $i\text{POxa}$ (DP_{P8a}), FOxa (DP_{P8b}) y el grado de polimerización total del copolímero P8 (DP_{P8}) se calculó de forma análoga que para el copolímero P7:

$$DP_{P8a} = 12,1 \approx 12 \text{ unidades } i\text{POxa}$$

$$DP_{P8b} = 12,9 \approx 13 \text{ unidades FOxa}$$

$$DP_{P8} = DP_{P8a} + DP_{P8b} = 25$$

- Masa molar teórica del copolímero ($DP = 30$):

$$\bar{M}_{P7} = \bar{M}_{Me} + DP_{i\text{POxa}} * \bar{M}_{i\text{POxa}} + DP_{\text{FOxa}} * \bar{M}_{\text{FOxa}} + \bar{M}_{\text{OH}}$$

$$\bar{M}_{P7} = (15,035 + 15 * 113,16 + 15 * 157,182 + 17,007) \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\bar{M}_{P7} = 4087 \text{ g.mol}^{-1}$$

Las masas molares según el análisis por $^1\text{H-RMN}$ de los copolímeros P7 y P8 se calcularon de forma similar a la hallada teóricamente, pero usando los grados de polimerización parciales de P7 y P8:

$$\bar{M}_{P7, \text{RMN}} = 4942 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\bar{M}_{P8, \text{RMN}} = 3433 \text{ g.mol}^{-1}$$

ANEXO XIII. Grado de polimerización y masa molar de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina]

- Grado de polimerización (DP):

Sean “m” el número de macromoléculas, “x” el número de meros 2-ciclopropil-2-oxazolina (cPOxa) e “y” el número de unidades metilo provenientes del iniciador metil triflato en los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de la **Figura 24** de este homopolímero. Entonces, el cálculo del grado de polimerización se realizó utilizando las integrales de las señales libres de interferencias de los grupos metileno en 0,80 ppm (**d**) y a los grupos metilo en 3,10-3,30 ppm (**a**). Dichas integrales se dividieron por la cantidad de hidrógenos correspondiente, tal como se muestra:

$$4xm = \text{integral (d)}$$

$$3ym = \text{integral (a)}$$

El número de unidades 2-ciclopropil-2-oxazolina (cPOxa) o grado de polimerización del homopolímero (DP_{P11}) se calculó como:

$$DP_{P11} = \frac{\text{integral (d)}/4}{\text{integral (a)}/3} = \frac{4,0000/4}{0,0964/3}$$

$$DP_{P11} = 31,1 \approx 31 \text{ unidades cPOxa}$$

O en todo caso:

$$DP_{P11'} = \frac{\text{integral (d)}/4}{\text{integral (a)}/3} = \frac{4,0000/4}{0,0681/3}$$

$$DP_{P11'} \approx 44 \text{ unidades cPOxa}$$

- Masa molar teórica y según $^1\text{H-RMN}$ para el homopolímero P11 (DP = 31):

$$\bar{M}_{P11} = \bar{M}_{\text{Me}} + DP_{\text{cPOxa}} * \bar{M}_{\text{cPOxa}} + \bar{M}_{\text{OH}}$$

$$\bar{M}_{P11} = (15,035 + 31 * 111,142 + 17,007) \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\bar{M}_{P11} = 3477 \text{ g.mol}^{-1}$$

ANEXO XIV. Porcentaje molar, grado de polimerización y masa molar de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina]

- Porcentaje molar de meros:

Sean “m” el número de macromoléculas, “x” el número de meros 2-ciclopropil-2-oxazolina (cPOxa) e “y” el número de meros éster-oxazolina (FOxa). Entonces, el cálculo del porcentaje molar de meros se realizó utilizando las integrales de los protones metilénicos del ciclopropilo en 0,80 ppm (**d**) y las del mero éster-oxazolina en 2,40 – 2,80 ppm (**f**, **g**) en los espectros ¹H-RMN de la **Figura 26** y la **Figura 45 (ANEXO XVIII)**:

- a. Copolímero P12:

$$4x_m = \text{integral (d)}$$

$$4x_m = 4,0000$$

$$x_m = 1,0000$$

$$4y_m = \text{integral (f + g)}$$

$$4y_m = 0,4044$$

$$y_m = 0,1011$$

El porcentaje molar de meros del copolímero P12 fue:

$$\% \text{ cPOxa} = \% x = \left(\frac{x_m}{x_m + y_m} \right) * 100 \%$$

$$\% \text{ cPOxa} = 90,8 \%$$

$$\% \text{ FOxa} = \% y = \left(\frac{y_m}{x_m + y_m} \right) * 100 \% = 100 \% - \% \text{ cPOxa}$$

$$\% \text{ FOxa} = 9,2 \%$$

- Grado de polimerización (DP):

El número de unidades cPOxa (DP_{P12a}), se asumió como semejante al del homopolímero basado en 2-ciclopropil-2-oxazolina (P11), pues se sintetizó bajo las mismas condiciones de reacción, así que:

$$DP_{P12a} = DP_{P11} = 31 \text{ unidades de cPOxa}$$

El número de unidades FOxa (DP_{P12b}), se calculó como una regla de tres simple:

$$DP_{P12b} = DP_{P12a} * \left(\frac{\% \text{ FOxa}}{\% \text{ cPOxa}} \right)$$

$$DP_{P12b} = 3,1 \approx 3 \text{ unidades de FOxa}$$

El grado de polimerización total del copolímero (DP_{P12}) se calculó como:

$$DP_{P12} = DP_{P12a} + DP_{P12b} = 34$$

b. Copolímero P13:

El porcentaje molar de meros de este copolímero se halló de forma análoga a la del copolímero P12, utilizando las integrales correspondientes de su espectro 1H -RMN. Entonces se obtuvo:

$$\% \text{ cPOxa} \cong 83 \%$$

$$\% \text{ FOxa} \cong 17 \%$$

El número de unidades cPOxa (DP_{P13a}), FOxa (DP_{P13b}), así como el grado de polimerización total del copolímero P13 (DP_{P13}) se calcularon de modo similar que para el copolímero P12, así que:

$$DP_{P13a} = DP_{P11} = 31 \text{ unidades de cPOxa}$$

$$DP_{P13b} = 6.6 \approx 7 \text{ unidades de FOxa}$$

$$DP_{P13} = DP_{P13a} + DP_{P13b} = 38$$

- Masa molar teórica del copolímero P12 ($DP = 35$):

$$\bar{M}_{P12} = \bar{M}_{TfOMe} + DP_{cPOxa} * \bar{M}_{cPOxa} + DP_{FOxa} * \bar{M}_{FOxa} + \bar{M}_{OH}$$

$$\bar{M}_{P12} = (15,035 + 32*111,142 + 3*157,182 + 17,007) \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\bar{M}_{P12} = 4060 \text{ g.mol}^{-1}$$

La masa molar teórica del copolímero P13 ($DP = 37$) se calculó de forma similar a la de P12: $\bar{M}_{P13} = 4420 \text{ g.mol}^{-1}$

- Las masas molares halladas a partir del análisis por 1H -RMN de los copolímeros P12 y P13 se calcularon de forma similar a las halladas teóricamente, pero usando los grados de polimerización parciales de P12 ($DP = 34$) y P13 ($DP = 38$):

$$\bar{M}_{P12, RMN} = 3949 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\bar{M}_{P13, RMN} = 4578 \text{ g.mol}^{-1}$$

ANEXO XV. Porcentaje molar, grado de polimerización y masa molar de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina]

- Porcentaje molar de meros:

Sean “m” el número de macromoléculas, “x” el número de meros con 2-ciclopropil-2-oxazolina (cPOxa) e “y” el número de meros con ácido carboxílico (COOH). Entonces, el cálculo del porcentaje molar de meros se realizó utilizando las integrales de los protones metilénicos del ciclopropilo en 0,85 ppm (**d**) y las del mero éster-oxazolina en 2,38 – 2,52 ppm (**f**, **g**) en los espectros ¹H-RMN de la **Figura 47** y la **Figura 49 (ANEXO XVIII)**:

- a. Copolímero P12H:

$$4xm = \text{integral (d)}$$

$$4xm = 4,0000$$

$$xm = 1,0000$$

$$4ym = \text{integral (f + g)}$$

$$4ym = 0,3995$$

$$ym = 0,0999$$

El porcentaje molar de meros del copolímero P12H se calculó de modo análogo a lo descrito en el **ANEXO XII** y **ANEXO XIV**.

$$\% \text{ cPOxa} = 90,9 \%$$

$$\% \text{ COOH} = 9,1 \%$$

- Grado de polimerización (DP):

El número de unidades cPOxa (DP_{P12Ha}), se calculó a partir de las integrales del grupo metilo proveniente del iniciador (**a**) y los protones metilénicos del grupo ciclopropilo (**d**), tal como se detalla:

$$DP_{P12Ha} = \frac{\text{integral (d)}/4}{\text{integral (a)}/3} = \frac{4,0000/4}{0,0955/3}$$

$$DP_{P12Ha} = 31,4 \approx 31 \text{ unidades de cPOxa}$$

El número de unidades COOH (DP_{P12Hb}), se calculó como una regla de tres simple:

$$DP_{P12Hb} = DP_{P12Ha} * \left(\frac{\% \text{ COOH}}{\% \text{ cPOxa}} \right)$$

$$DP_{P12Hb} = 3,1 \approx 3 \text{ unidades de COOH}$$

El grado de polimerización total del copolímero (DP_{P12H}) se calculó como:

$$DP_{P12H} = DP_{P12Ha} + DP_{P12Hb} = 34$$

b. Copolímero P13H:

El porcentaje molar de meros de este copolímero se halló de forma análoga a la del copolímero P13H, utilizando las integrales correspondientes de su espectro $^1\text{H-RMN}$. Entonces se obtuvo:

$$\% \text{ cPOxa} \approx 82 \%$$

$$\% \text{ COOH} \approx 18 \%$$

El número de unidades cPOxa (DP_{P13Ha}), COOH (DP_{P13Hb}), así como el grado de polimerización total del copolímero (DP_{P13H}) se calculó a partir de las áreas del espectro de $^1\text{H-RMN}$ del copolímero:

$$DP_{P13Ha} = 29,6 \approx 30 \text{ unidades de cPOxa}$$

$$DP_{P13Hb} \approx 6 \text{ unidades de COOH}$$

$$DP_{P13H} = DP_{P13Ha} + DP_{P13Hb} = 36$$

- Masa molar teórica del copolímero P12H ($DP = 35$):

$$\bar{M}_{P12H} = \bar{M}_{Me} + DP_{cPOxa} * \bar{M}_{cPOxa} + DP_{COOH} * \bar{M}_{COOH} + \bar{M}_{OH}$$

$$\bar{M}_{P12H} = (15,035 + 32 * 111,142 + 3 * 143,165 + 17,007) \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\bar{M}_{P12H} = 4018 \text{ g.mol}^{-1}$$

La masa molar teórica del copolímero P13H ($DP = 37$) se calculó de forma similar a la de P12H: $\bar{M}_{P13H} = 4336 \text{ g.mol}^{-1}$.

- Las masas molares halladas a partir del análisis por $^1\text{H-RMN}$ de los copolímeros P12H y P13H se calcularon de forma similar a las halladas teóricamente, pero usando los grados de polimerización parciales de P12H ($DP = 34$) y P13H ($DP = 36$):

$$\bar{M}_{P12H, \text{RMN}} = 3907 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\bar{M}_{P13H, \text{RMN}} = 4225 \text{ g.mol}^{-1}$$

ANEXO XVI. Porcentaje molar, grado de polimerización y masa molar de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-st-vinil-oxazolina]

- Composición molar:

Sean “m” el número de macromoléculas, “x” el número de meros de 2-ciclopropil-2-oxazolina (cPOxa) e “y” el número de meros de vinil-oxazolina (VinOxa). Entonces, el cálculo del porcentaje molar de meros se realizó utilizando las integrales de los protones metilénicos del ciclopropilo en 0,85 ppm (**d**) y las del mero vinil-oxazolina en 5,00 ppm (**i**) en los espectros ¹H-RMN de la **Figura 34** y la **Figura 51 (ANEXO XVIII)**:

- a. Copolímero P14:

$$4xm = A(\mathbf{d})$$

$$4xm = 4,0000$$

$$\mathbf{xm = 1,0000}$$

$$2ym = A(\mathbf{i})$$

$$2ym = 0,3110$$

$$\mathbf{ym = 0,1555}$$

El porcentaje molar de meros del copolímero P14 se calculó de modo análogo a lo descrito en el **ANEXO XII**, **ANEXO XIV** y **ANEXO XV**. Se obtuvo:

$$\% \mathbf{cPOxa} \cong \mathbf{86,5 \%}$$

$$\% \mathbf{VinOxa} \cong \mathbf{13,5 \%}$$

- Grado de polimerización (DP):

El número de unidades cPOxa (DP_{P14a}), se calculó a partir de las integrales del grupo metilo proveniente del iniciador (**a**) y los protones metilénicos del grupo ciclopropilo (**d**) del espectro de ¹H-RMN del copolímero, tal como se detalla:

$$DP_{P14a} = \frac{A(\mathbf{d})/4}{A(\mathbf{a})/3} = \frac{4,0000/4}{0,1496/3}$$

$$DP_{P14a} \approx 20 \text{ unidades de cPOxa}$$

El número de meros vinil-oxazolina (DP_{P14b}), se calculó de forma similar a los meros 2-ciclopropil-2-oxazolina:

$$DP_{P14b} = \frac{A(\mathbf{i})/2}{A(\mathbf{a})/3} = \frac{0,3110/2}{0,1496/3}$$

$$DP_{P14b} \approx 3 \text{ unidades de VinOxa}$$

Finalmente, el grado de polimerización total del copolímero (DP_{P14}) se calculó como:

$$DP_{P14} = DP_{P14a} + DP_{P14b} = 23$$

b. Copolímero P15:

El porcentaje molar de meros de este copolímero se realizó de forma similar a lo descrito en el **ANEXO XII**, **ANEXO XIV** y **ANEXO XV**. Se obtuvo:

$$\% \text{ cPOxa} \cong 64,6 \%$$

$$\% \text{ VinOxa} \cong 35,4 \%$$

El número de meros cPOxa (DP_{P15a}), de meros vinil-oxazolina (DP_{P15b}), así como el grado de polimerización total del copolímero (DP_{P15}) se calculó a partir de las áreas del espectro de $^1\text{H-RMN}$ del copolímero P15:

$$DP_{P15a} \approx 17 \text{ unidades de cPOxa}$$

$$DP_{P15b} \approx 9 \text{ unidades de VinOxa}$$

$$DP_{P15} = DP_{P15a} + DP_{P15b} = 26$$

- Masa molar teórica del copolímero P14 ($DP = 38$):

$$\bar{M}_{P14} = \bar{M}_{Me} + DP_{cPOxa} * \bar{M}_{cPOxa} + DP_{FOxa} * \bar{M}_{FOxa} + \bar{M}_{piperidina}$$

$$\bar{M}_{P14} = (15,035 + 32*111,142 + 6*125,168 + 84,139) \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\bar{M}_{P14} = 4407 \text{ g.mol}^{-1}$$

La masa molar teórica del copolímero P15 ($DP = 40$) se calculó de forma similar a la del copolímero P14: $\bar{M}_{P15} = 4741 \text{ g.mol}^{-1}$.

- Las masas molares halladas a partir del análisis por $^1\text{H-RMN}$ de los copolímeros P14 y P15 se calcularon de forma similar a las halladas teóricamente, pero usando los grados de polimerización parciales de P14 ($DP = 23$) y P15 ($DP = 26$):

$$\bar{M}_{P14, \text{RMN}} = 2698 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\bar{M}_{P15, \text{RMN}} = 3115 \text{ g.mol}^{-1}$$

ANEXO XVII. Estandarización de hidróxido de sodio 0,1 M

Se pesaron 0,309 y 0,308 g del patrón ftalato ácido de potasio (**BifKH**), se secaron a 120 °C durante 2 horas y se dejaron enfriar en un desecador. Cada una se disolvió luego en 30 mL de agua y se añadieron 5 gotas de fenolftaleína* en cada matraz.¹¹⁶

Si la solución de NaOH_(ac) fuera de 0,1 M, entonces para una masa de 0,300 g de BifKH, la concentración del patrón en 30 mL de agua sería:

$$n_{\text{BifKH}} = 300 \text{ mg BifKH} * \frac{1 \text{ mol BifKH}}{204,22 \text{ g BifKH}} = 1,469 \text{ mmol BifKH}$$

$$M_{\text{BifKH}} = \frac{1,469 \text{ mmol BifKH}}{30 \text{ mL H}_2\text{O}} = 0,049 \text{ M}$$

En el punto de equivalencia las moles de BifKH serán las mismas que las de hidróxido de sodio (aunque se trate de una reacción ácido débil-base fuerte 1:1).¹¹⁷ Si la concentración de la base fuera de 0,1 M, el volumen estimado necesario a titular de esta solución sería:

$$n_{\text{BifKH}} = n_{\text{NaOH}} \Rightarrow M_{\text{BifKH}} * V_{\text{BifKH}} = M_{\text{NaOH}} * V_{\text{NaOH}}$$

$$0,049 \text{ M} * 30 \text{ mL} = 0,1 \text{ M} * V_{\text{NaOH}}$$

$$V_{\text{NaOH}} = 14,70 \text{ mL NaOH } 0,1\text{M}$$

De este modo, la cantidad de volumen de NaOH 0,1 M fue de 15,00 mL cuando se realizaron las valoraciones respectivas (ver **Tabla 14**).

Tabla 14. Concentración promedio de NaOH 0,10 M valorado.

BifKH			NaOH		
w (g)	n (mmol)	M (mol.L ⁻¹)	V (mL)	M (mol.L ⁻¹)	\bar{M} (mol.L ⁻¹)
0,309	1,513	1,513	15,00	0,10	0,10
0,308	1,508	1,508	15,00	0,10	

(*) El indicador de fenolftaleína en solución se preparó disolviendo 62,5 mg del compuesto en 6,25 mL de alcohol. A esta solución se añadió 6,25 mL de agua.

ANEXO XVIII. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

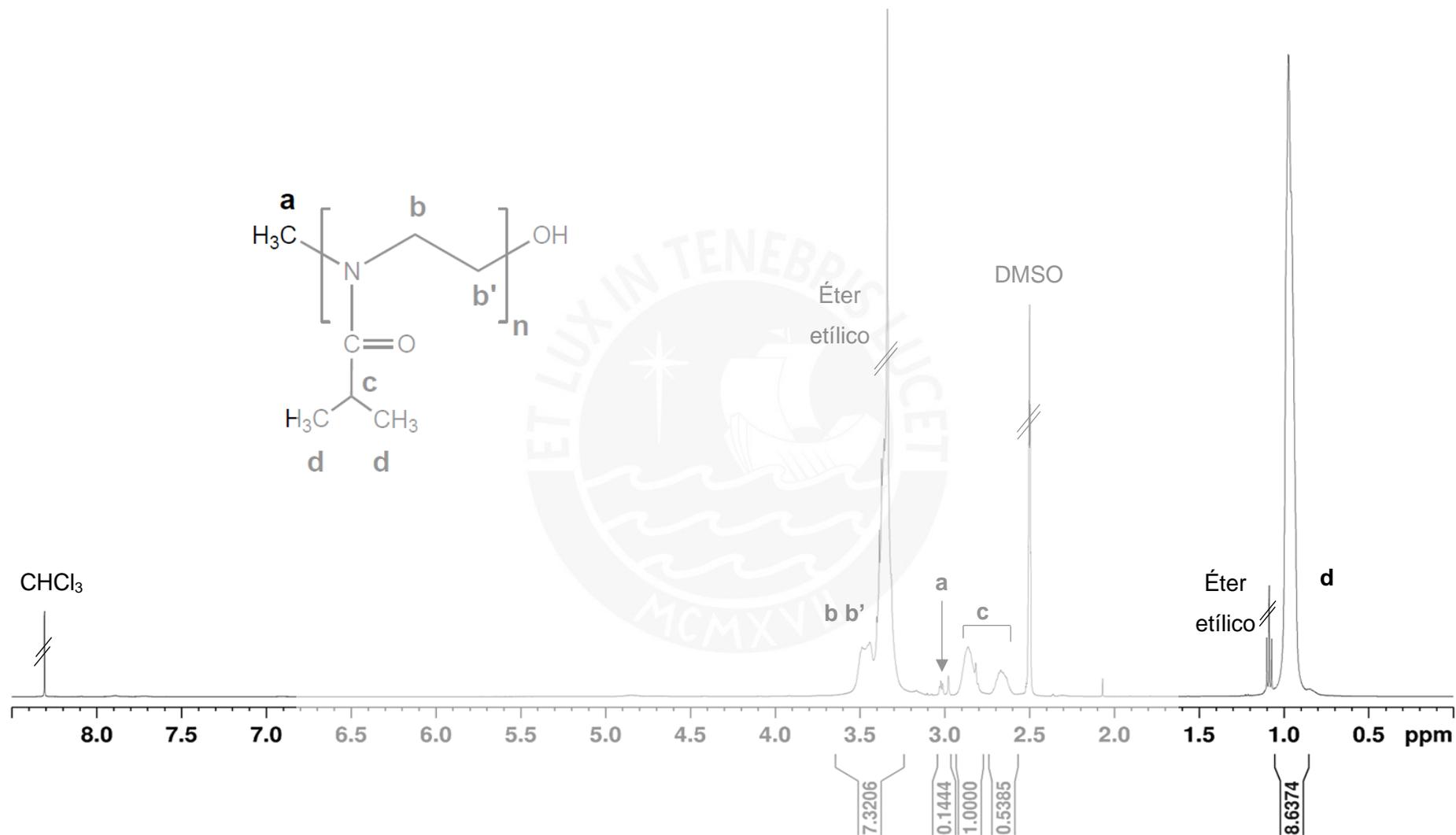


Figura 37. Espectro de ¹H-RMN de poli[2-isopropil-2-oxazolina], P3, en DMSO-d₆ a 25 °C.

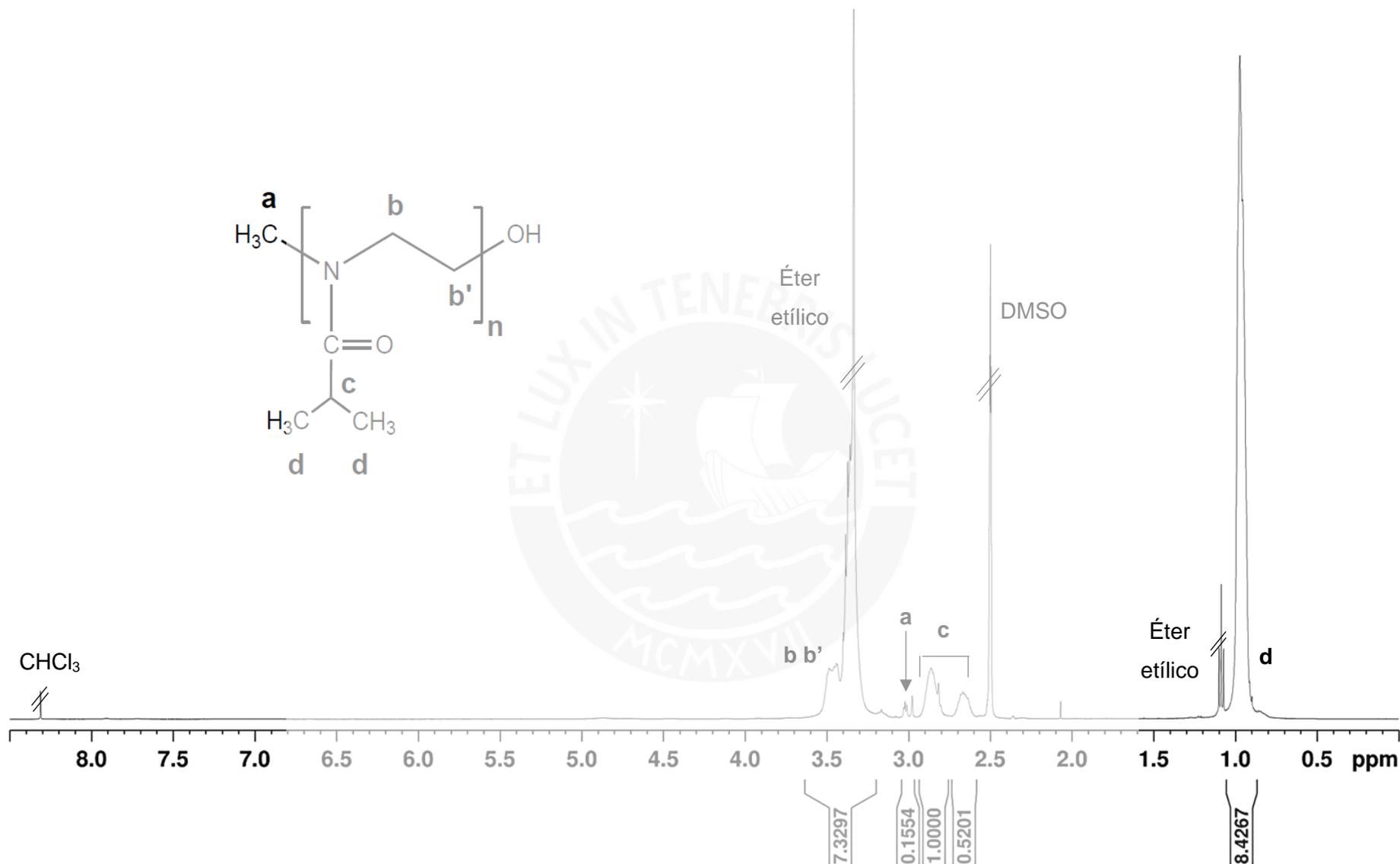


Figura 38. Espectro de ¹H-RMN de poli[2-isopropil-2-oxazolina], P4, en DMSO-d₆ a 25 °C.

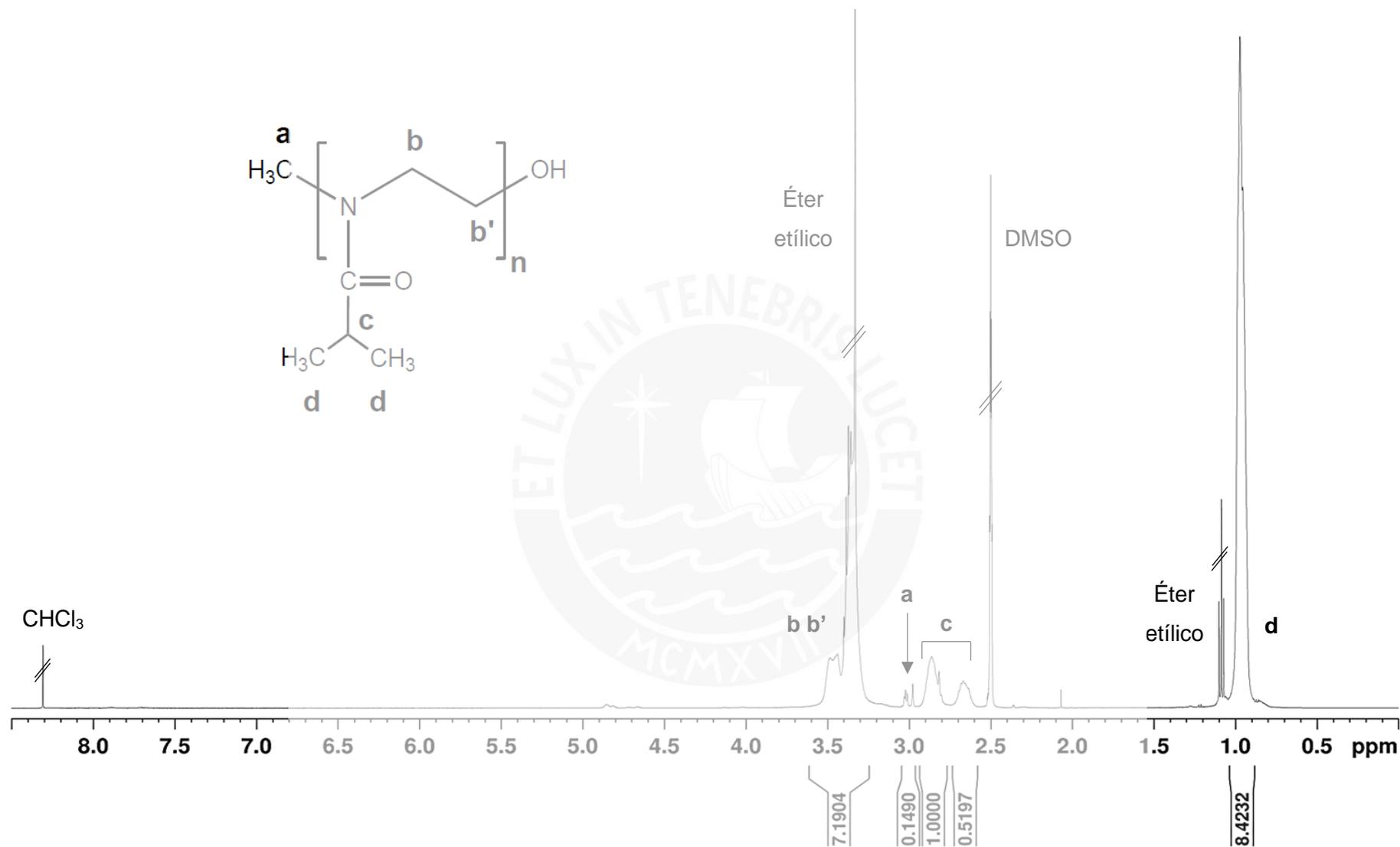


Figura 39. Espectro de ¹H-RMN de poli[2-isopropil-2-oxazolina], P5, en DMSO-d₆ a 25 °C.

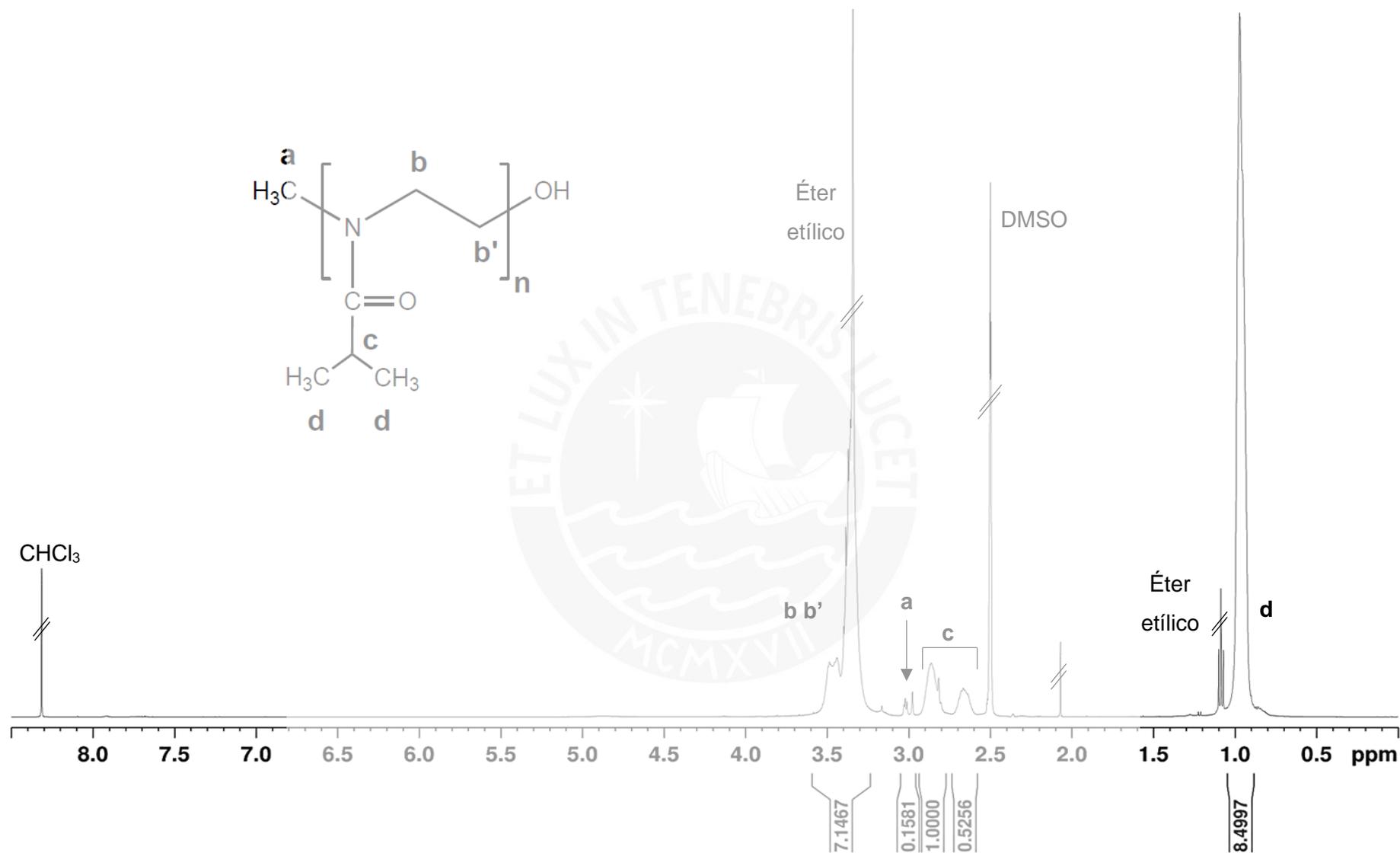


Figura 40. Espectro de ¹H-RMN de poli[2-isopropil-2-oxazolina], P6, en DMSO-d₆ a 25 °C.

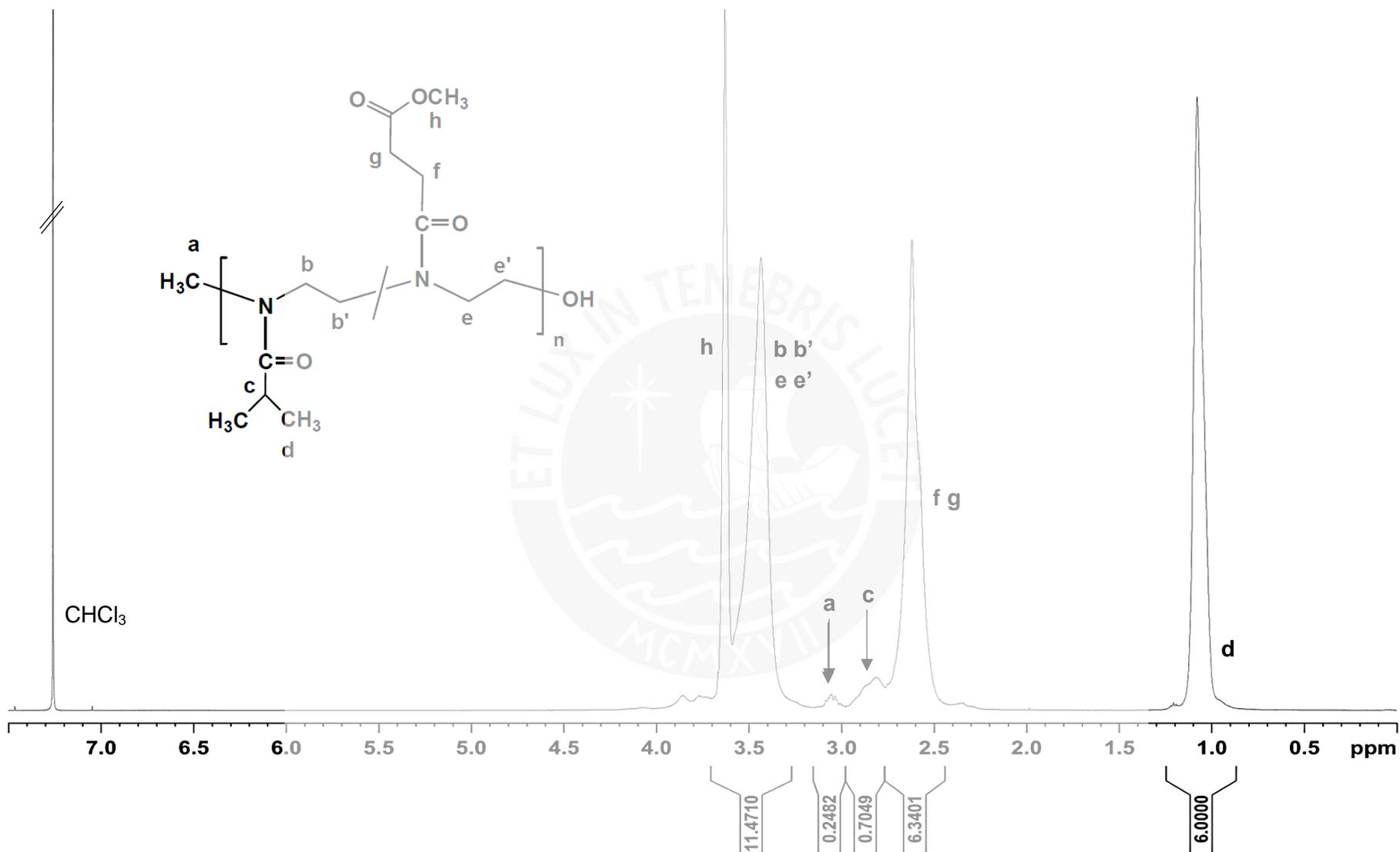


Figura 41. Espectro de ¹H-RMN de poli[2-isopropil-2-oxazolina-st-éster-oxazolina], P8, en CDCl₃ a 25 °C.

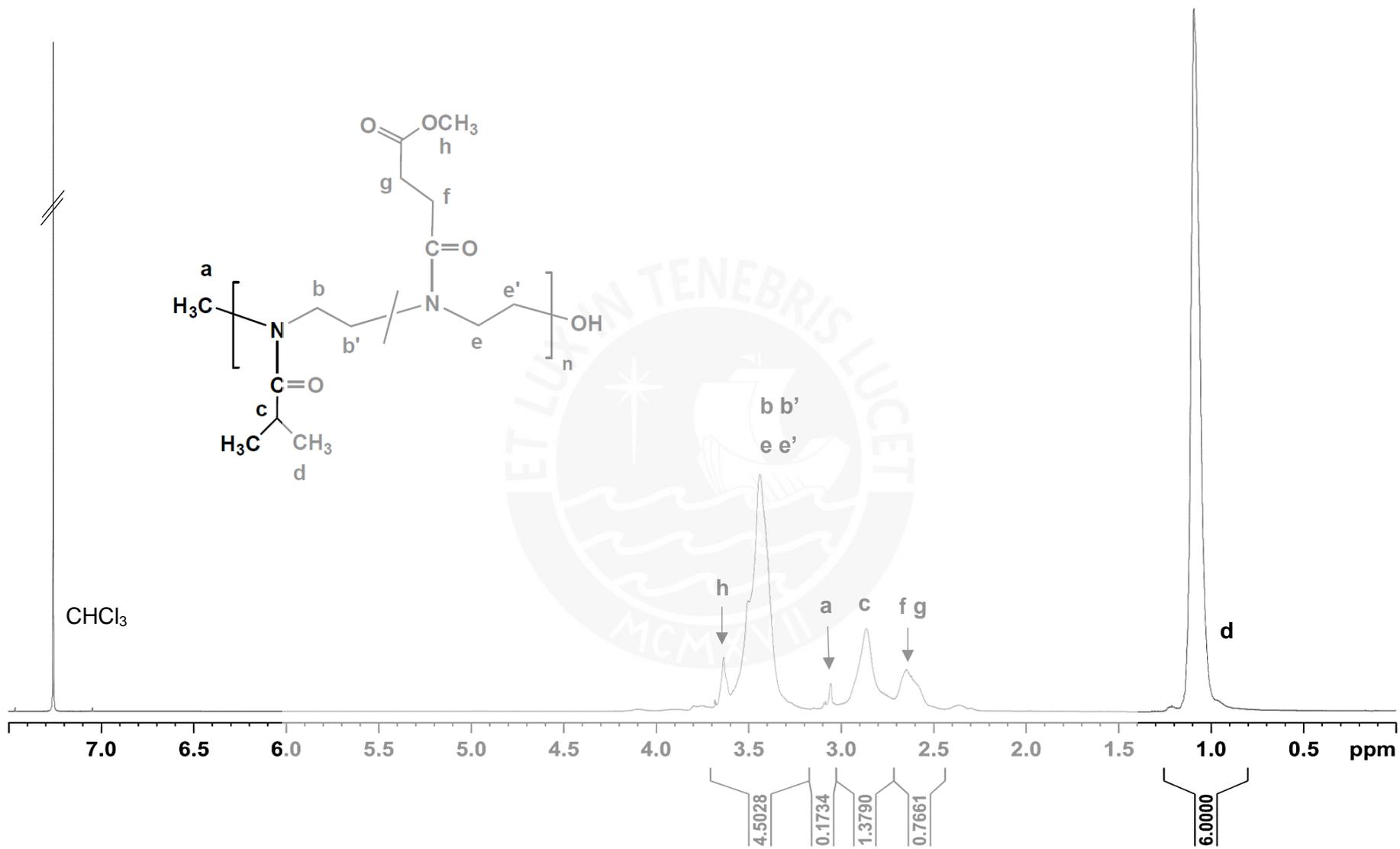


Figura 42. Espectro de ¹H-RMN de poli[2-isopropil-2-oxazolina-st-éster-oxazolina], P9, en CDCl₃ a 25 °C.

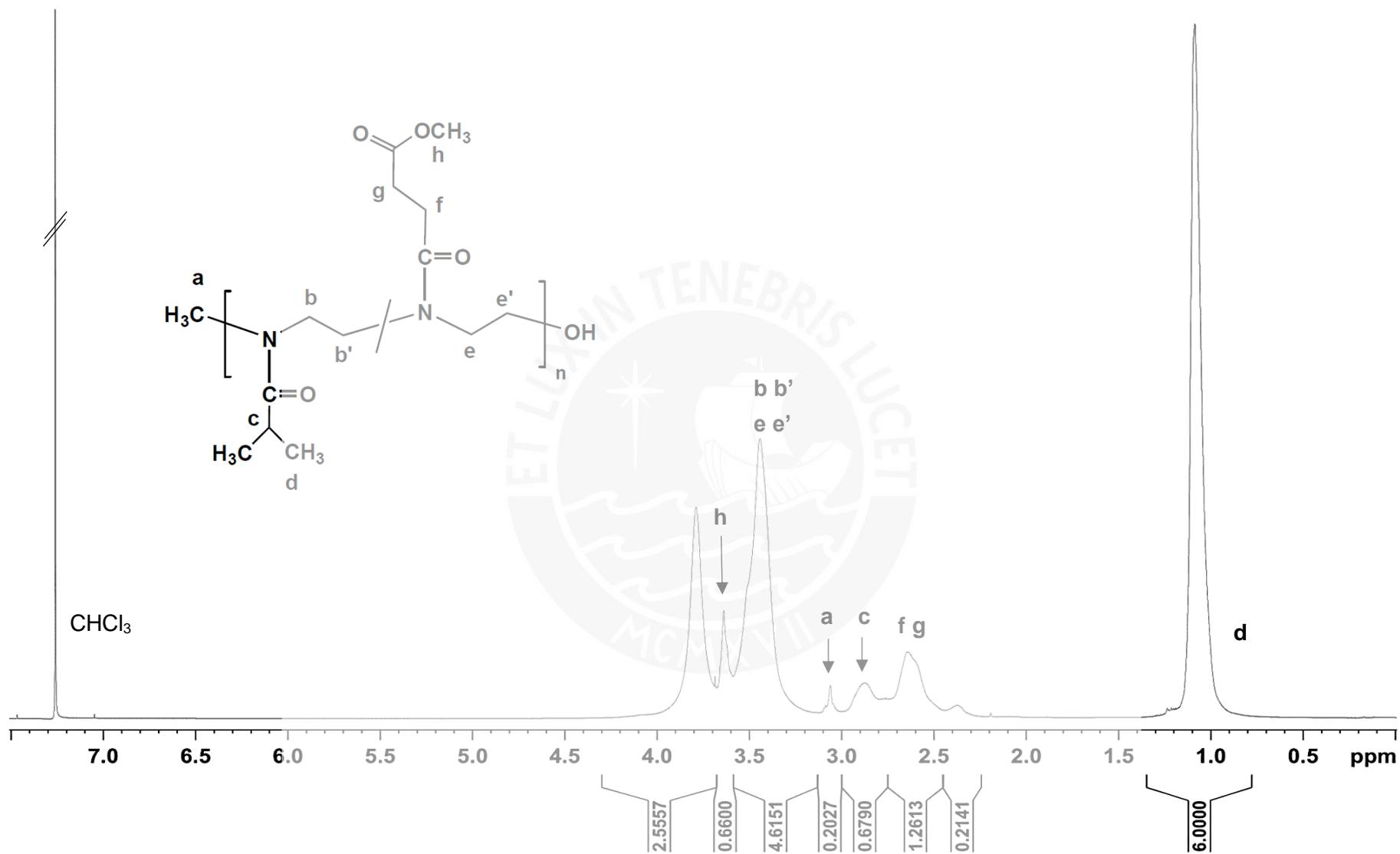


Figura 43. Espectro de ¹H-RMN de poli[2-isopropil-2-oxazolina-st-éster-oxazolina], P10, en CDCl₃ a 25 °C.

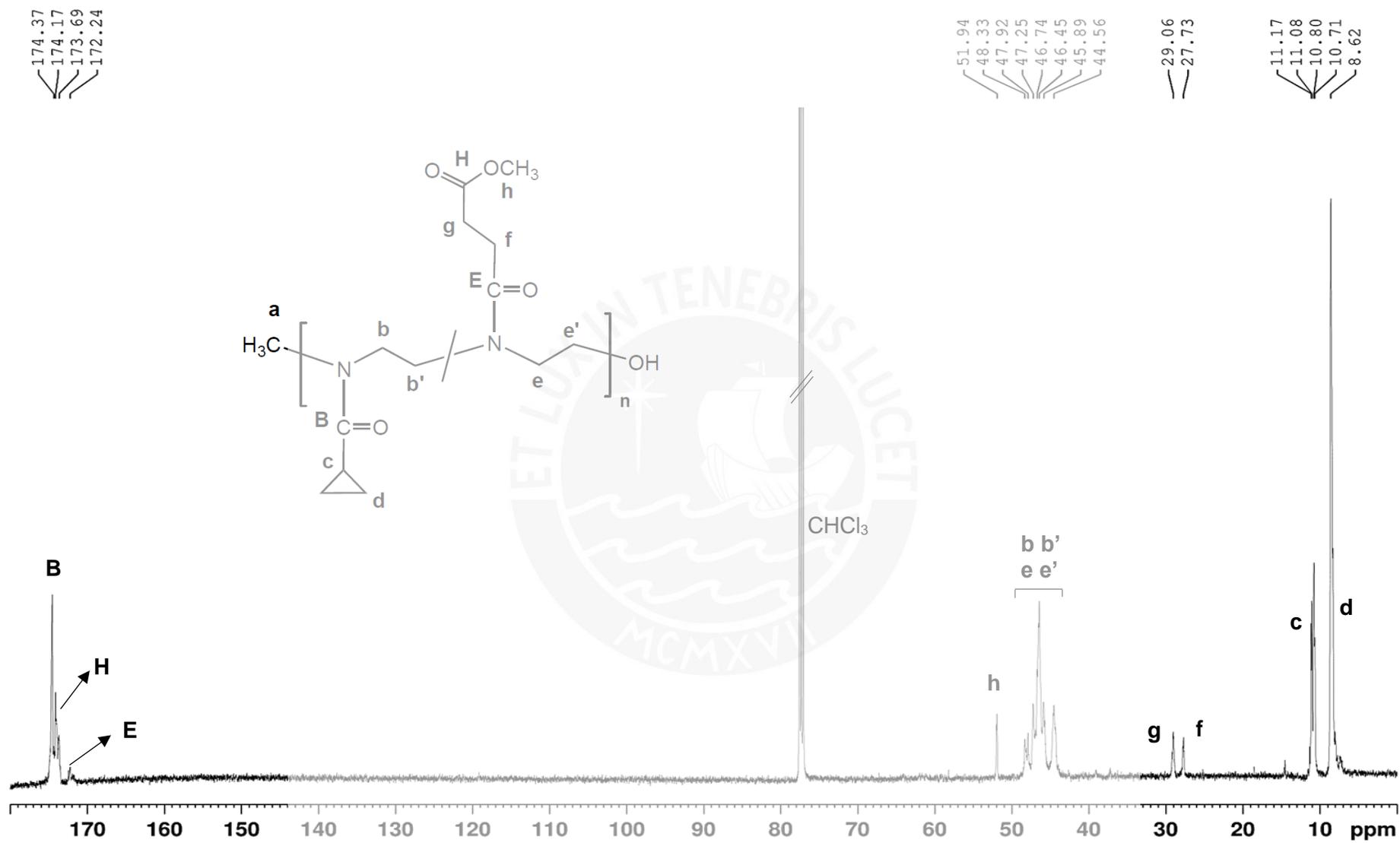


Figura 44. Espectro de ¹³C-RMN de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina], P12, en CDCl₃ a 25 °C.

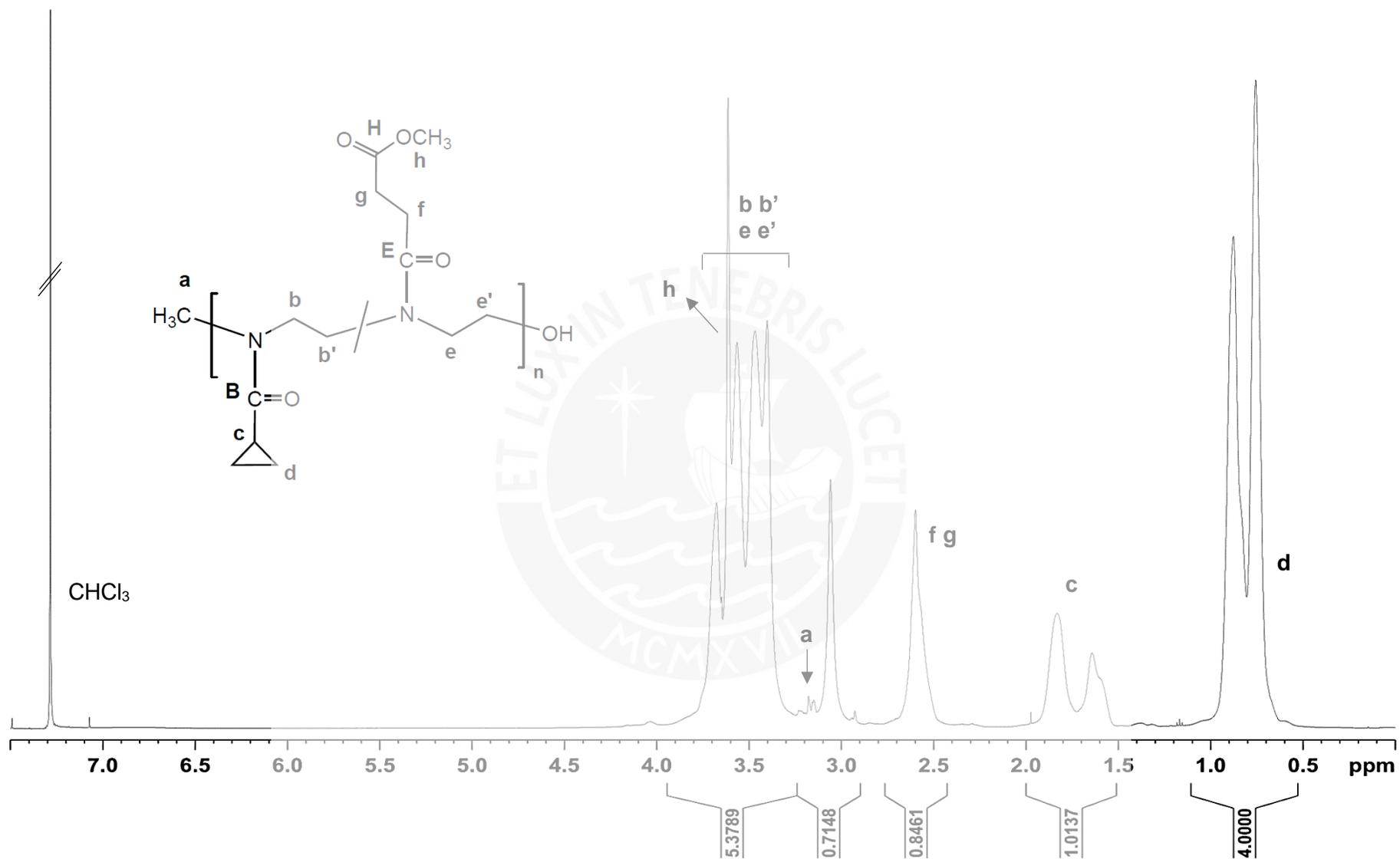


Figura 45. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-st-éster-oxazolina], P13, en CDCl_3 a $25\text{ }^\circ\text{C}$.

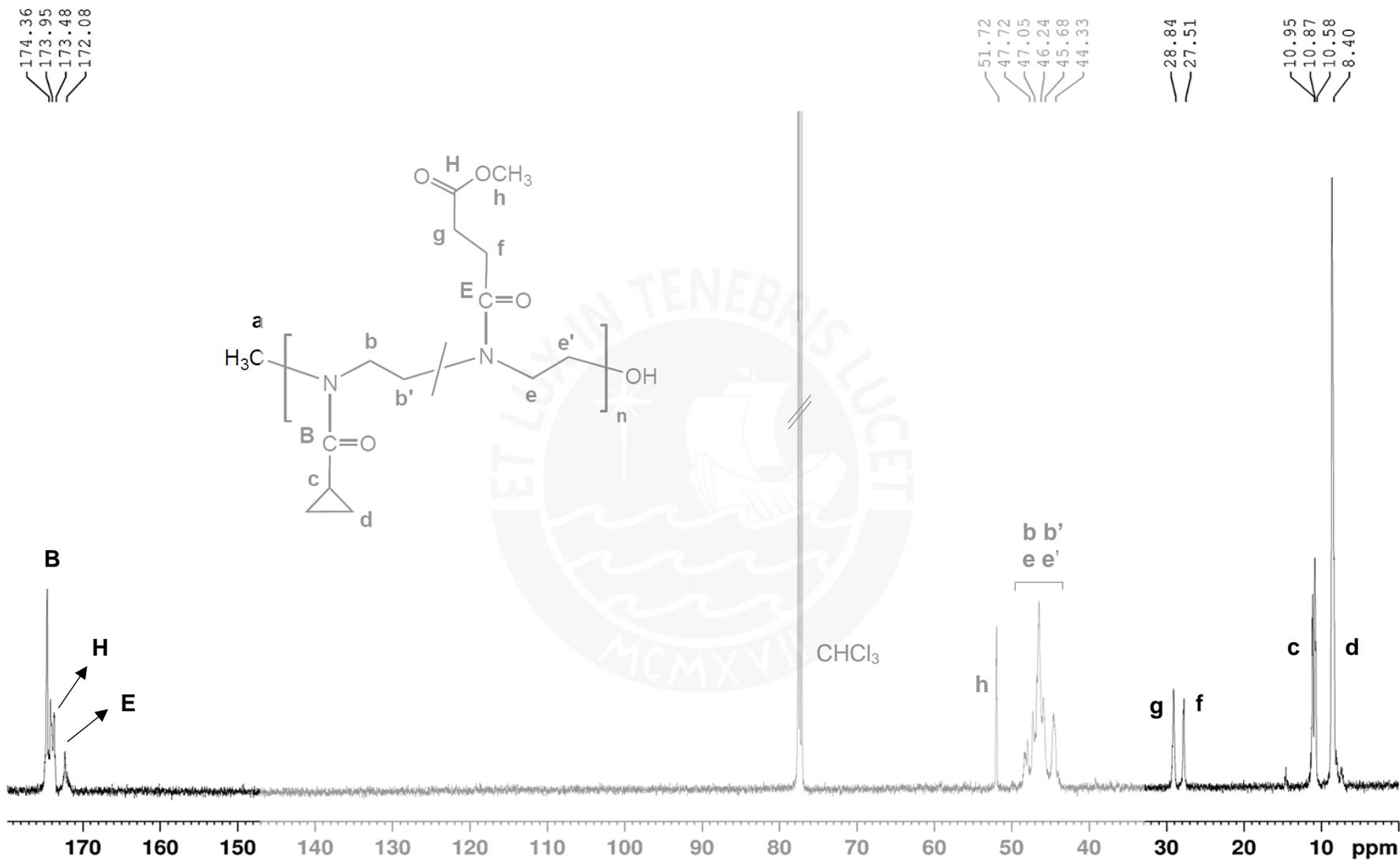


Figura 46. Espectro de ¹³C-RMN de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina], P13, en CDCl₃ a 25 °C.

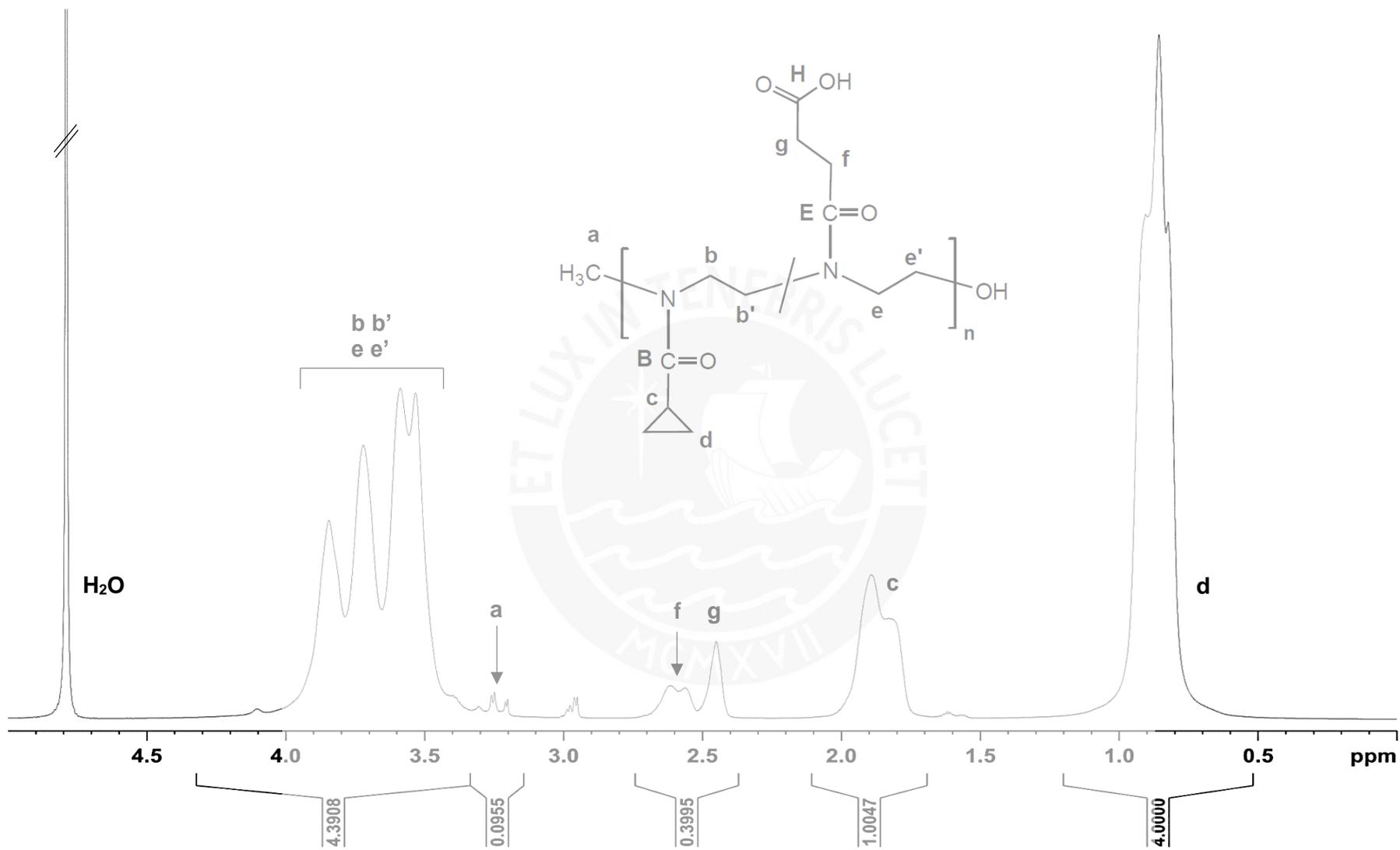


Figura 47. Espectro de ¹H-RMN de poli[2-ciclopil-2-oxazolina-σf-2-carboxietil-2-oxazolina], P12H, en D₂O a 25 °C.

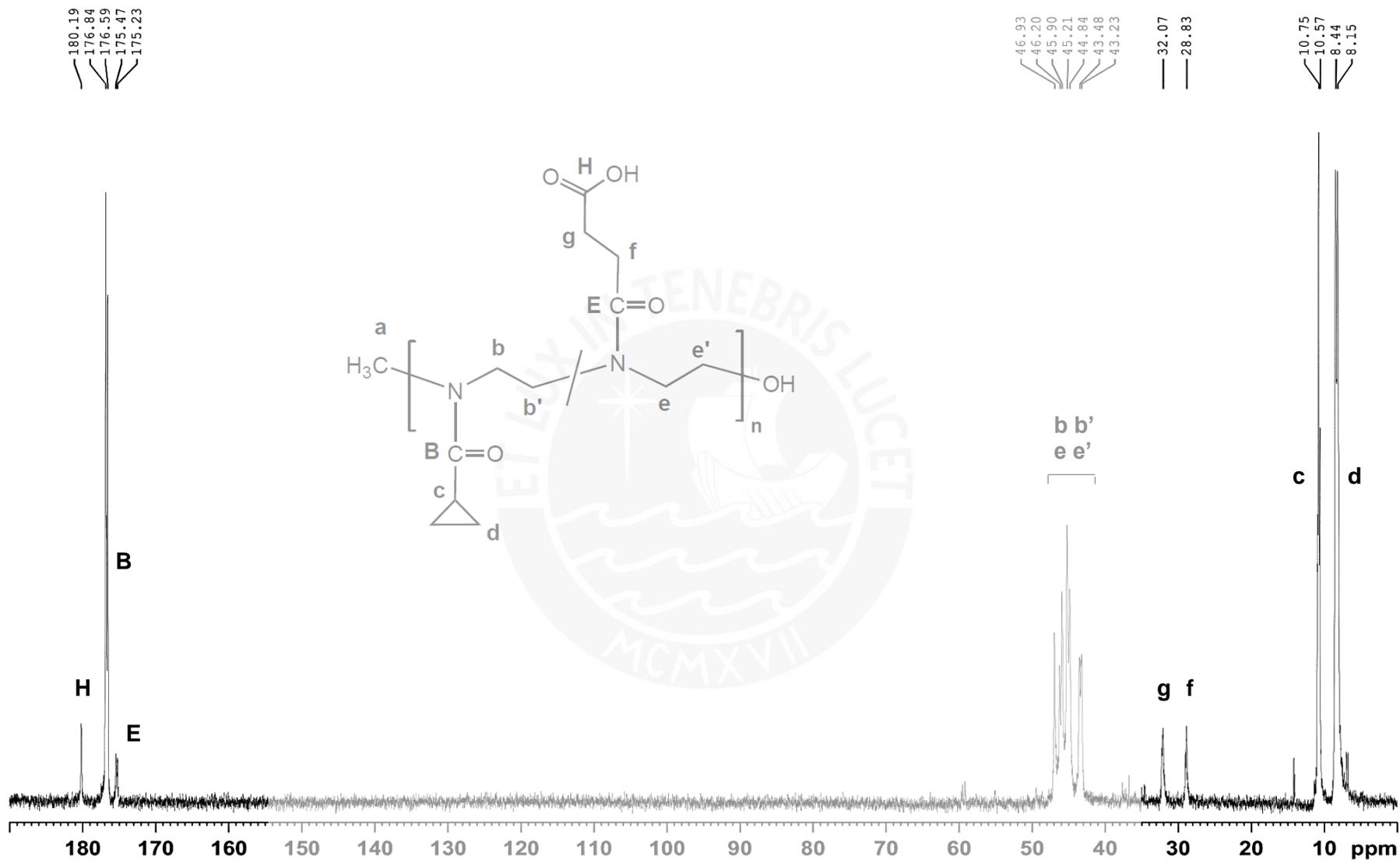


Figura 48. Espectro de ^{13}C -RMN de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-st-2-carboxietil-2-oxazolina], P12H, en D_2O a $25\text{ }^\circ\text{C}$.

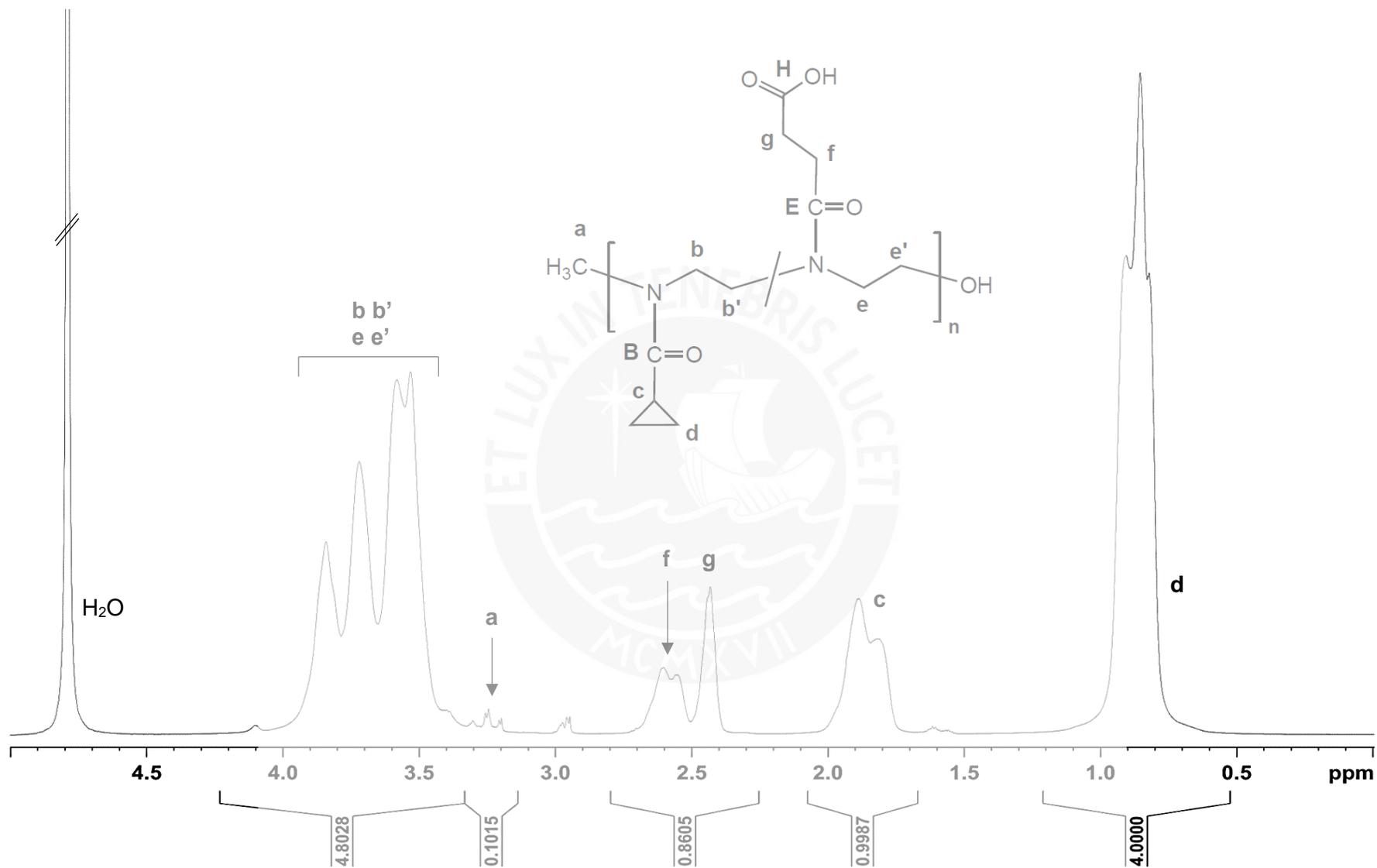


Figura 49. Espectro de ¹H-RMN de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina], P13H, en D₂O a 25 °C.

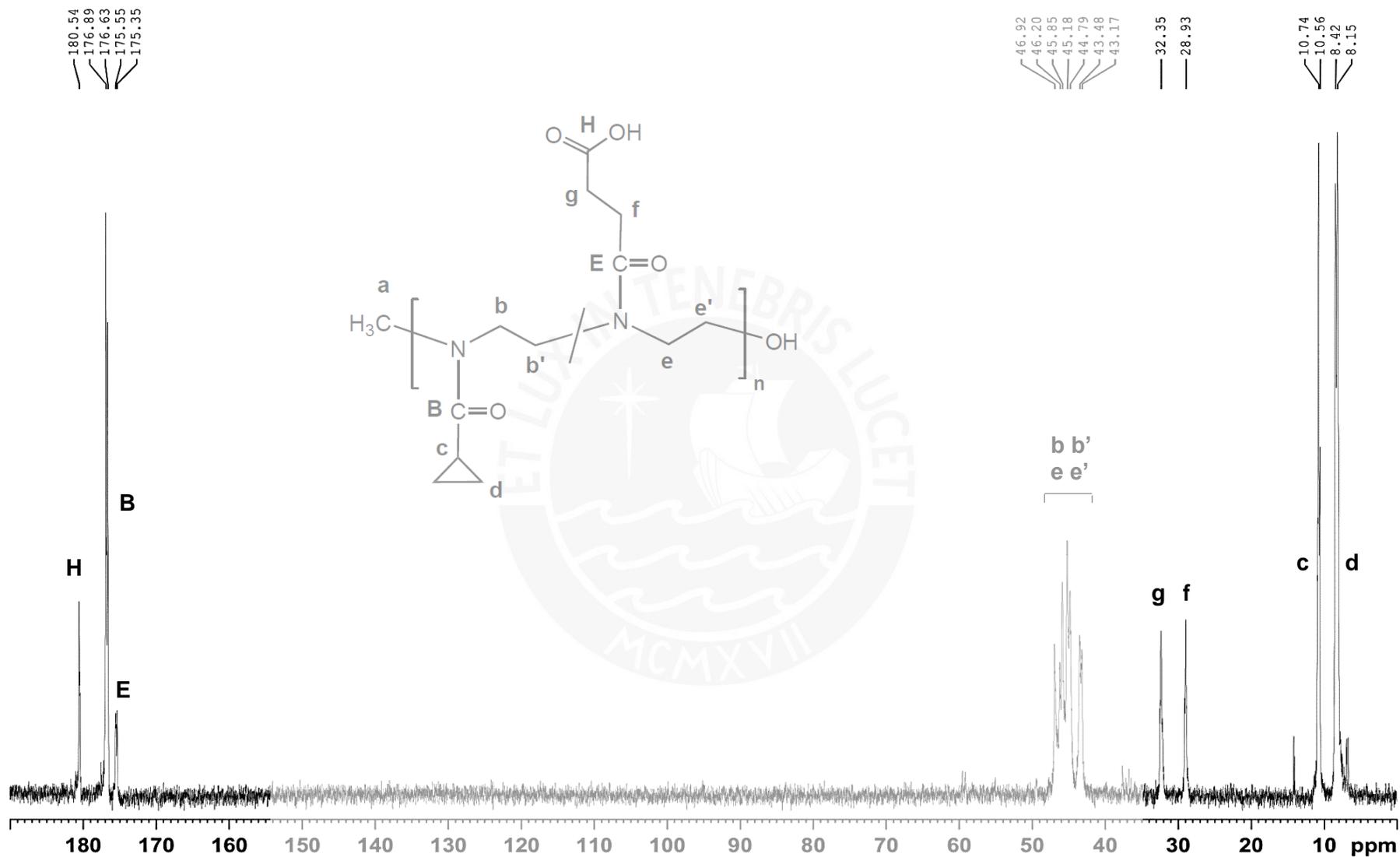


Figura 50. Espectro de ^{13}C -RMN de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina], P13H, en D_2O a 25 °C.

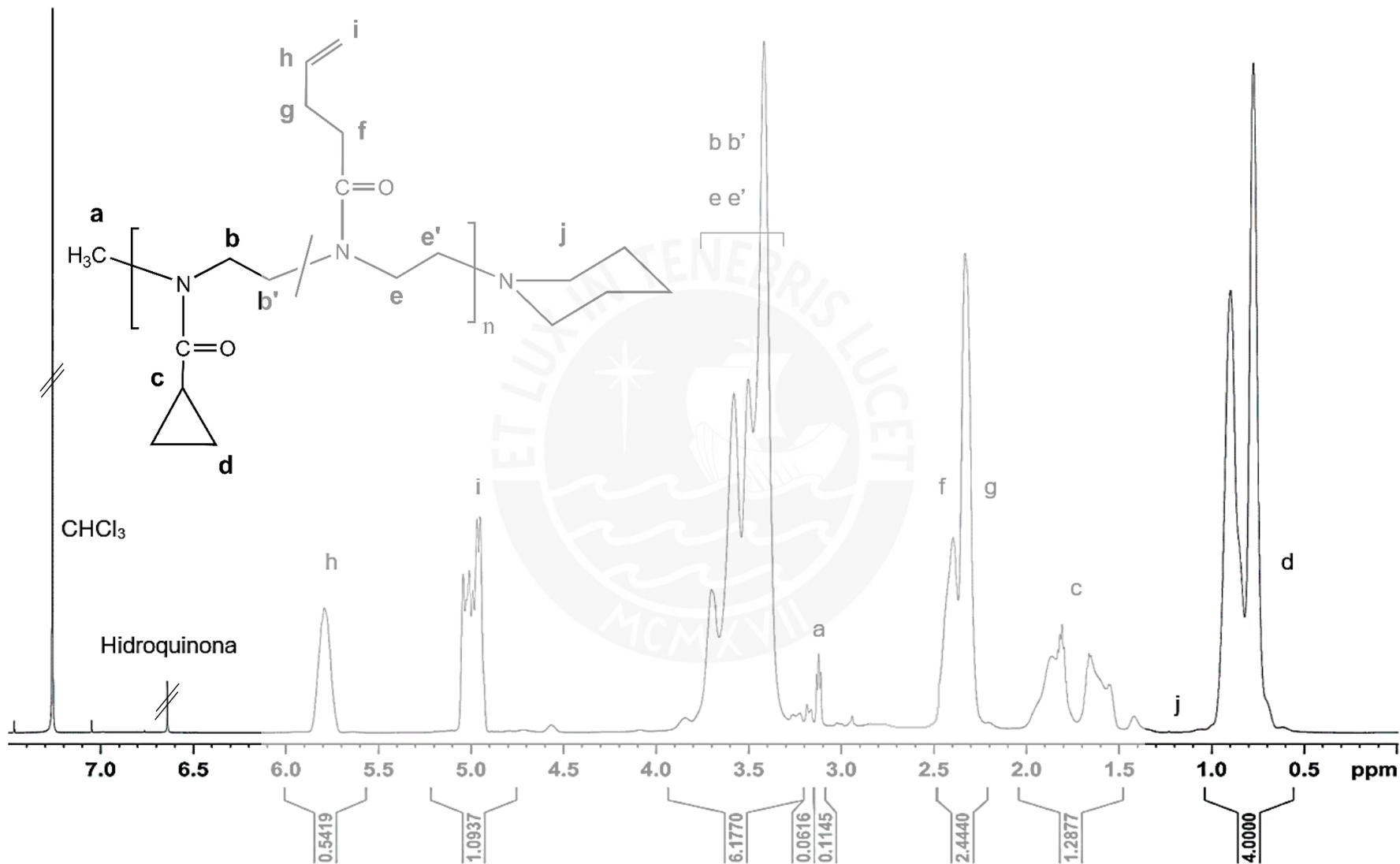


Figura 51. Espectro de ¹H-RMN de poli[2-ciclopropil-2-oxazolin-st-vinil-oxazolin], P15, en CDCl₃ a 25 °C.

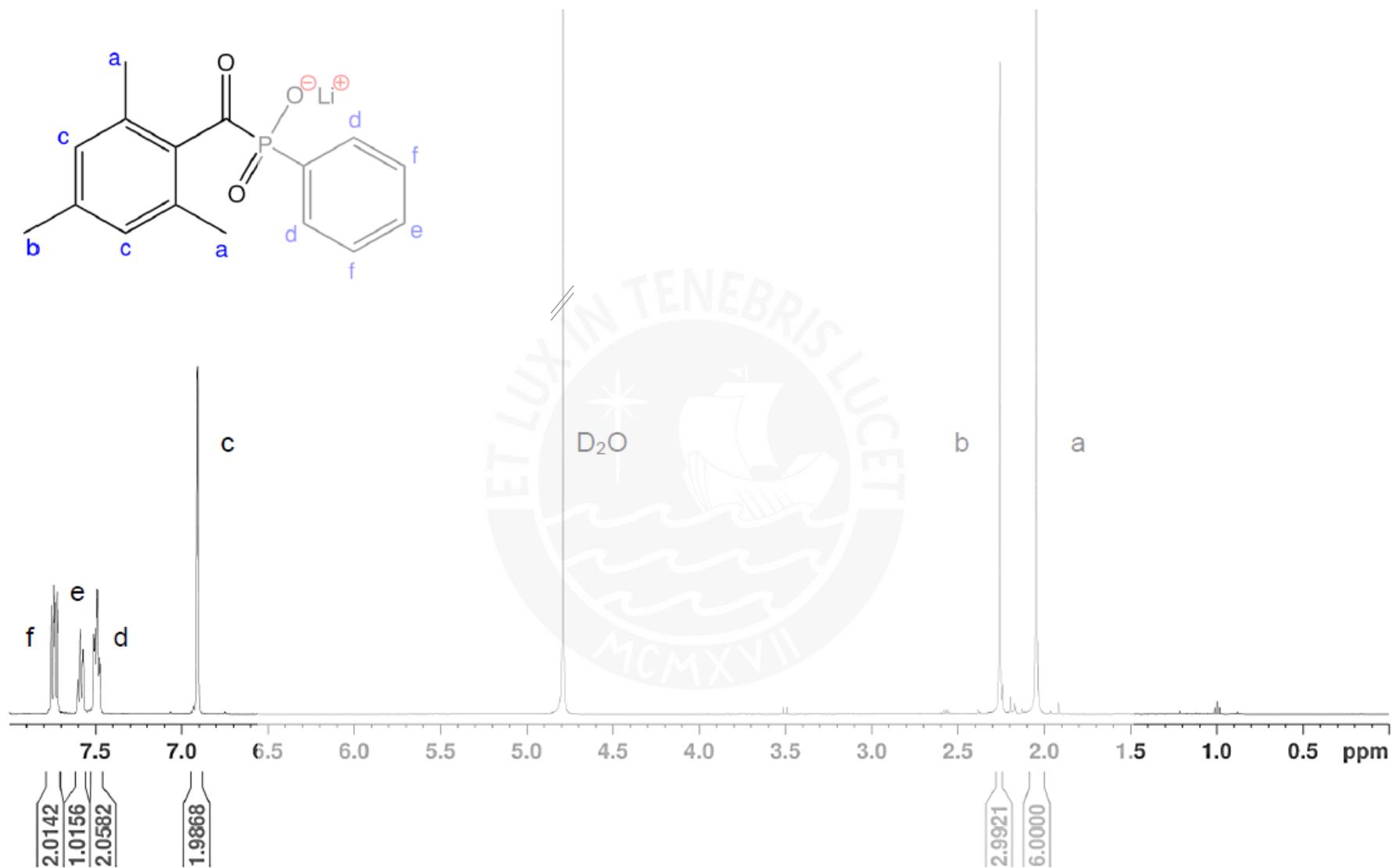


Figura 52. Espectro de ¹H-RMN de fotoiniciador fenil-2,4,6-trimetilbenzoi fosfinato de litio (LAP) en D₂O a 25 °C.

ANEXO XIX. Tablas de análisis turbidimétrico de los polímeros sintetizados

Las medidas de turbidimetría se realizaron a un valor de longitud de onda de 550 nm para las soluciones acuosas de polímeros al 1% en masa, para así identificar su temperatura de transición (T_{CP}).

Tabla 15. Análisis turbidimétrico del copolímero P8.

% Transmitancia	Temperatura (°C)
100,00	20,00
100,00	21,80
100,25	25,00
100,14	30,50
99,87	35,50
97,95	44,90
97,50	49,00
97,35	51,80
97,15	55,10
96,89	57,90
96,95	60,90
96,30	65,10
86,50	69,60

Tabla 16. Análisis turbidimétrico del copolímero P9.

% Transmitancia	Temperatura (°C)
100,00	20,00
99,86	23,90
97,51	29,00
94,38	33,70
93,63	39,40
92,98	43,20
92,37	48,10
91,88	52,70
90,58	57,00
89,54	61,60
84,81	65,40
28,42	69,90
6,439	74,40

Tabla 17. Análisis turbidimétrico del copolímero P10.

% Transmitancia	Temperatura (°C)
100,00	20,00
99,07	22,00
96,91	25,60
96,04	29,90
93,96	30,30
91,94	34,80
90,98	40,20
90,05	44,40
90,19	48,10
89,37	52,50
88,78	57,20
88,09	61,60
87,44	63,20
87,28	65,10
87,19	70,60
86,18	74,70

Tabla 18. Análisis turbidimétrico del homopolímero P11.

% Transmitancia	Temperatura (°C)
100,00	17,00
100,00	20,00
99,96	22,90
98,46	26,60
96,85	30,90
96,34	32,80
93,10	34,00
92,43	34,80
92,65	36,60
88,47	37,00
68,29	37,40
14,74	38,10
9,534	38,30
4,639	39,20
3,227	40,10
1,224	43,40
0,000	50,00
0,000	55,00

Tabla 19. Análisis turbidimétrico del copolímero P12H a pH = 2,00.

% Transmitancia	Temperatura (°C)
100,05	25,40
98,76	29,70
95,82	33,90
92,52	35,60
91,10	36,40
66,88	36,70
53,17	36,80
22,99	37,20
1,533	39,80
0,916	41,80
0,626	51,90

Tabla 20. Análisis turbidimétrico del copolímero P13H a pH = 2,00.

% Transmitancia	Temperatura (°C)
99,90	24,80
96,72	29,10
94,69	33,30
92,96	33,80
91,53	35,00
84,41	35,90
17,43	37,30
8,769	37,50
0,654	46,90
0,000	53,50

Tabla 21. Análisis turbidimétrico del copolímero P12H a pH = 7,66.

% Transmitancia	Temperatura (°C)
100,39	25,10
100,85	29,20
100,74	35,10
100,76	41,40
100,87	45,00
100,85	49,50
99,36	54,00
71,33	57,10
56,66	57,60
20,28	59,90
5,678	63,10
3,572	64,70
2,059	68,80
1,443	73,80

Tabla 22. Análisis turbidimétrico del copolímero P13H a pH = 6,03.

% Transmitancia	Temperatura (°C)
100,00	25,80
101,32	29,50
101,17	36,00
101,00	41,60
100,65	47,20
98,52	52,70
96,67	58,20
95,21	63,70
93,97	69,20
93,43	74,50

Tabla 23. Análisis turbidimétrico del copolímero P12H a pH = 10,00.

% Transmitancia	Temperatura (°C)
99,92	25,00
98,56	31,90
97,01	38,80
95,14	46,20
98,15	53,90
89,08	62,10
78,69	62,80
36,50	65,60
10,50	69,60
4,501	74,80
4,422	74,90

Tabla 24. Análisis turbidimétrico del copolímero P13H a pH = 10,00.

% Transmitancia	Temperatura (°C)
99,89	24,80
102,56	29,50
104,87	38,60
104,81	47,30
103,54	56,20
103,64	65,60
102,34	74,70

Tabla 25. Análisis turbidimétrico del copolímero P14.

% Transmitancia	Temperatura (°C)
100,00	15,00
100,00	17,00
100,26	19,40
99,83	19,50
98,57	20,00
97,77	20,50
96,53	21,00
94,89	21,50
91,76	22,00
87,06	22,50
74,01	23,00
57,94	23,40
53,56	23,50
30,52	24,00
1,992	27,00
0,361	37,70
0,628	47,00

Tabla 26. Análisis turbidimétrico del copolímero P15.

% Transmitancia	Temperatura (°C)
100,00	3,00
100,00	4,00
100,00	5,00
100,00	6,00
50,00	7,00
0,000	8,00
0,000	9,00
0,000	10,00
0,000	11,00
0,000	12,00
0,000	13,00



ANEXO XX. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina] a diferentes temperaturas

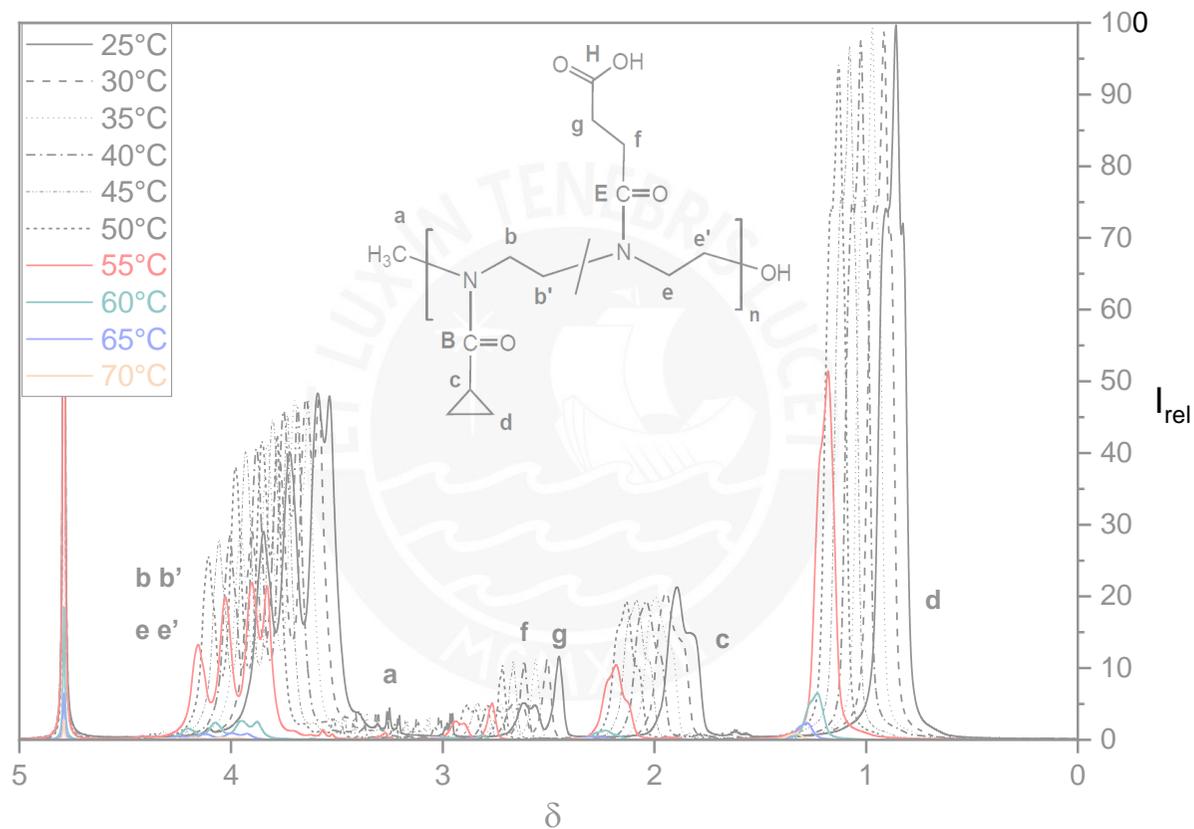


Figura 53. Espectros de $^1\text{H-RMN}$ del copolímero P12H en D_2O a diferentes temperaturas.

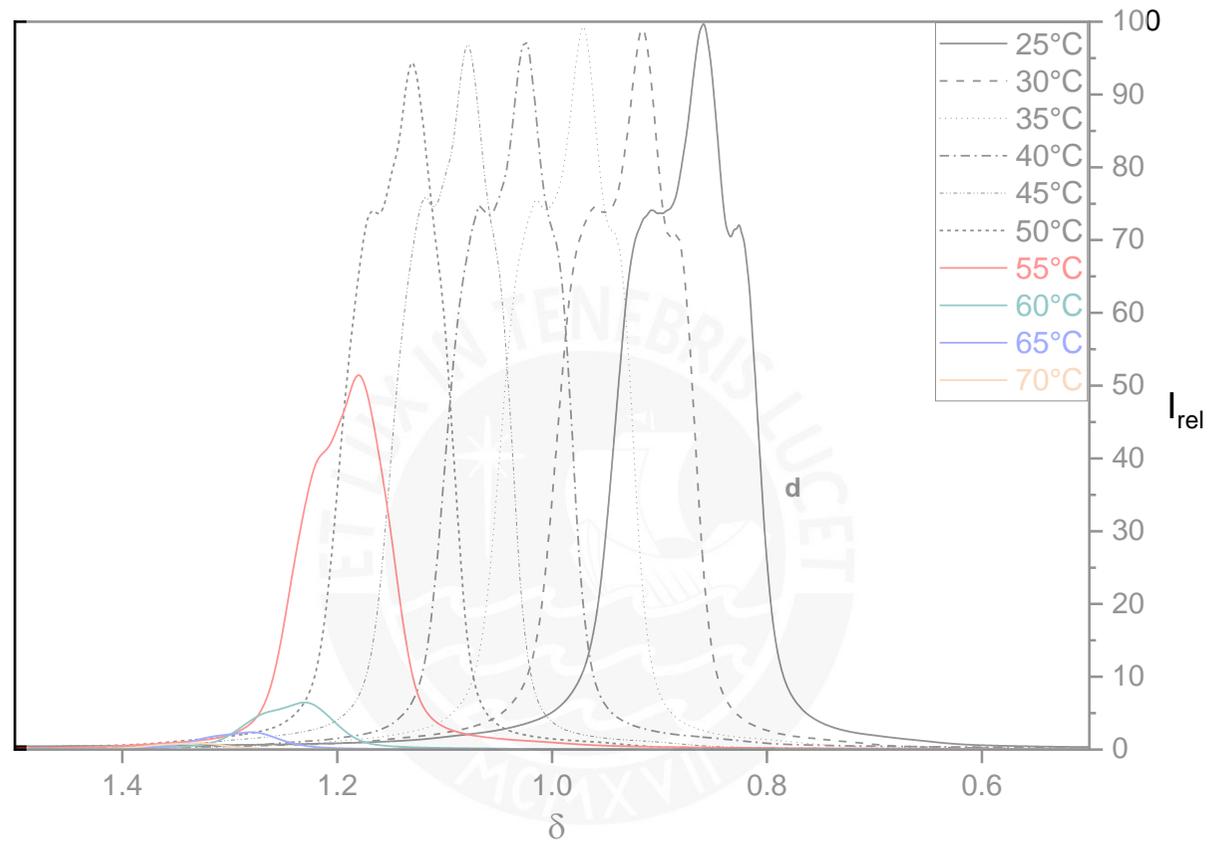


Figura 54. Ampliación de la señal de los grupos metileno en el anillo del copolímero P12H.

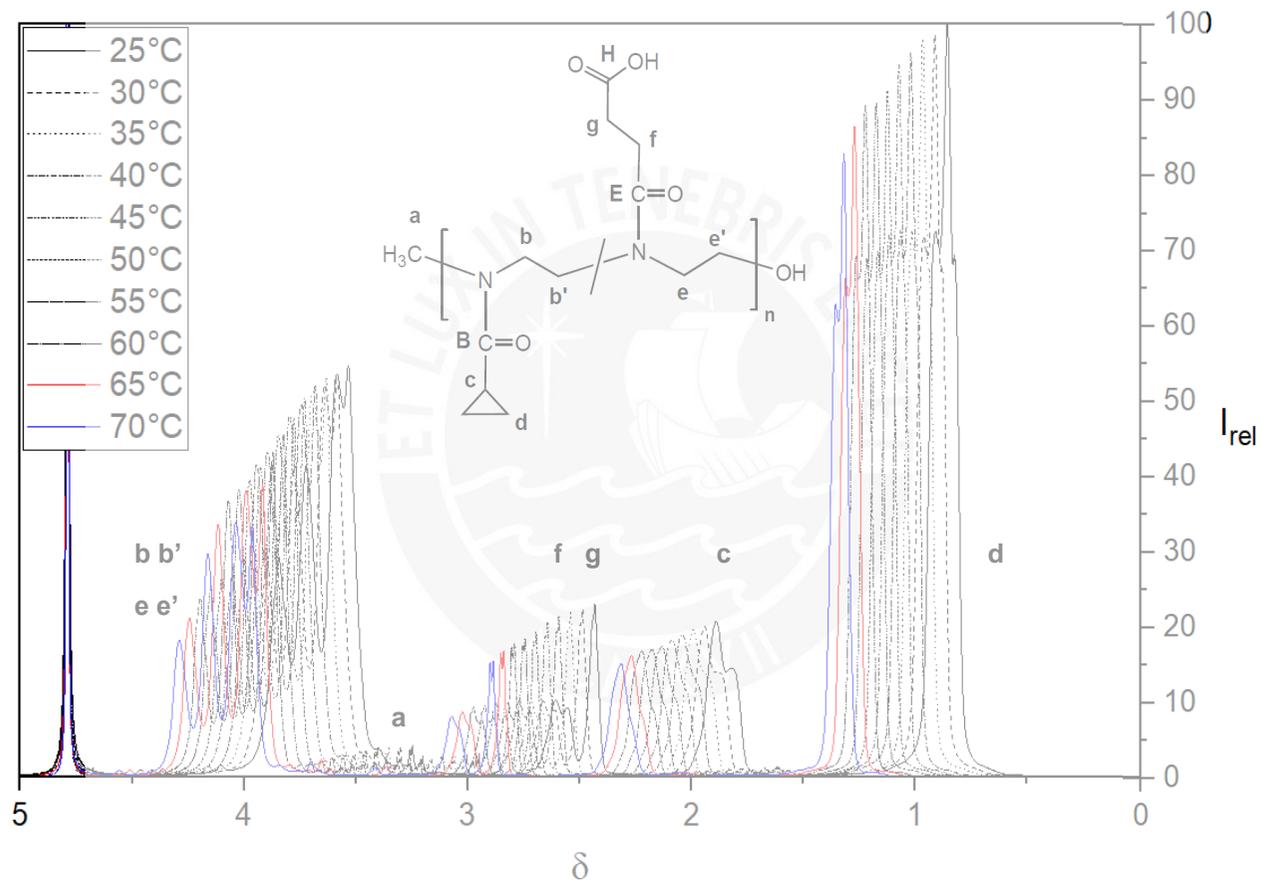


Figura 55. Espectros de $^1\text{H-RMN}$ del copolímero P13H en D_2O a diferentes temperaturas.

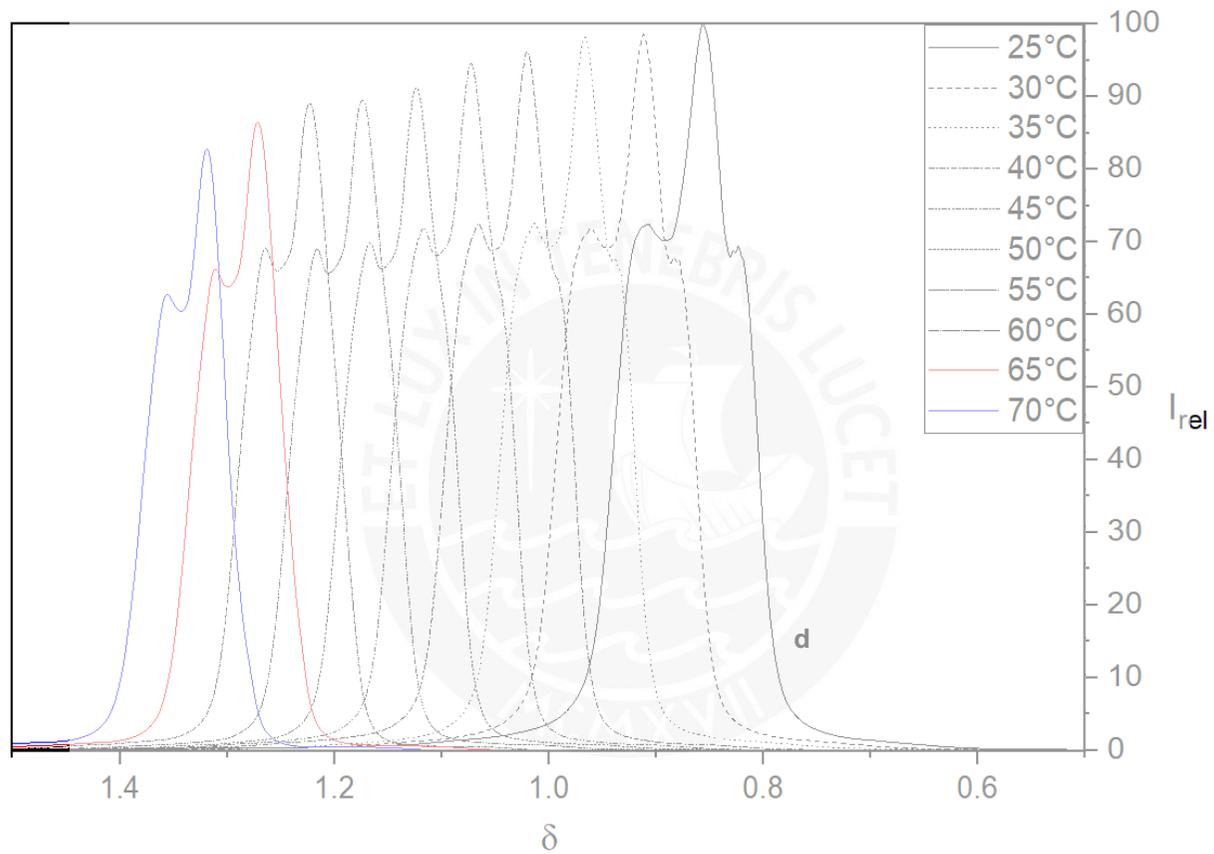


Figura 56. Ampliación de la señal de los grupos metileno en el anillo del copolímero P13H.

**ANEXO XXI. Sensibilidad a la temperatura de
poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina] determinada por
¹H-RMN**

Tabla 27. Sensibilidad a la temperatura del copolímero P12H ^a.

Intensidad relativa	Temperatura (°C)
100,00	25,00
99,50	30,00
98,53	35,00
97,81	40,00
97,20	45,00
95,37	50,00
53,74	55,00
6,046	60,00
1,986	65,00
0,006	70,00

(a) Este polímero presenta un porcentaje molar de meros de 91% de meros 2-ciclopropil-2-oxazolina y 9 % de meros 2-carboxietil-2-oxazolina.

Tabla 28. Sensibilidad a la temperatura del copolímero P13H ^b.

Intensidad relativa	Temperatura (°C)
100,00	25,00
99,55	30,00
98,19	35,00
97,06	40,00
95,92	45,00
93,49	50,00
92,23	55,00
91,60	60,00
89,90	65,00
85,43	70,00

(b) Este polímero presenta un porcentaje molar de meros de 82% de meros 2-ciclopropil-2-oxazolina y 18 % de meros 2-carboxietil-2-oxazolina.

ANEXO XXII. Fotos de la parte experimental

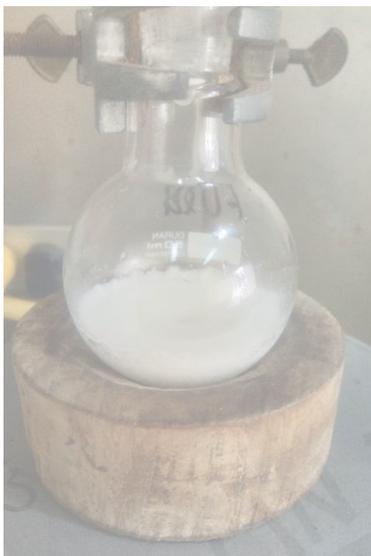


Figura 57. Secado del monómero éster-oxazolina sobre hidruro de calcio molido.



Figura 59. Sistema de polimerización bajo atmósfera inerte de nitrógeno.



Figura 58. Destilación de acetonitrilo bajo atmósfera inerte (nitrógeno gaseoso). El solvente fue recolectado en un balón de Schlenk.



Figura 60. Purgado del sistema de polimerización mediante calentamiento de los balones de Schlenk a 140 °C en atmósfera inerte (flujo de nitrógeno).



Figura 61. Reactores de polimerización.

ETAPA DE SÍNTESIS Y PURIFICACIÓN DE POLÍMEROS

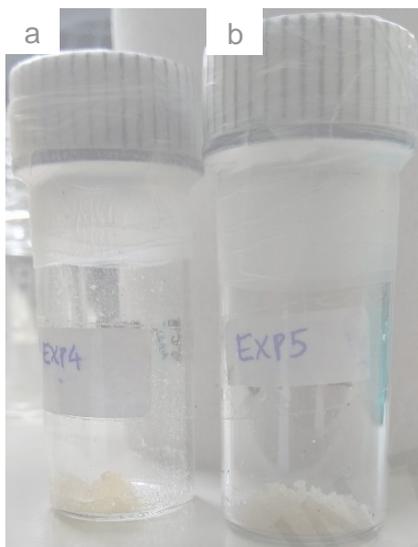


Figura 62. Copolímeros poli[2-isopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina], P9 (a) y P10 (b).

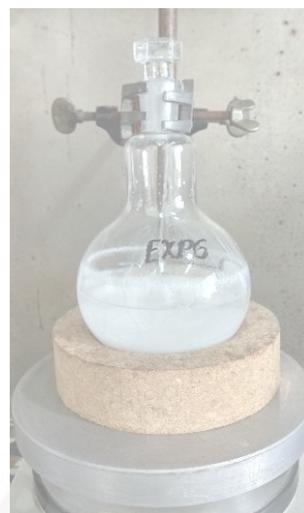


Figura 64. Homopolímero basado en 2-ciclopropil-2-oxazolina, P11, agitado y precipitado en éter.



Figura 63. Solución final de poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-vinil-oxazolina], P14.

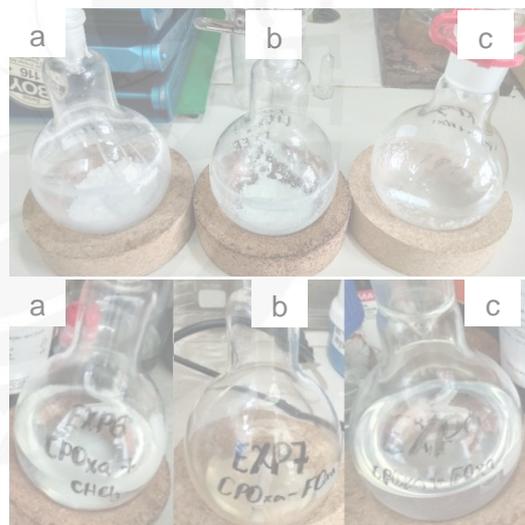


Figura 65. Poli[2-ciclopropil-2-oxazolina] (a) P11 y poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina]s P12 (b) y P13 (c) precipitados en éter, secados al vacío en evaporador rotatorio, y posteriormente, disueltos en cloroformo.

ETAPA DE DIÁLISIS Y LIOFILIZACIÓN

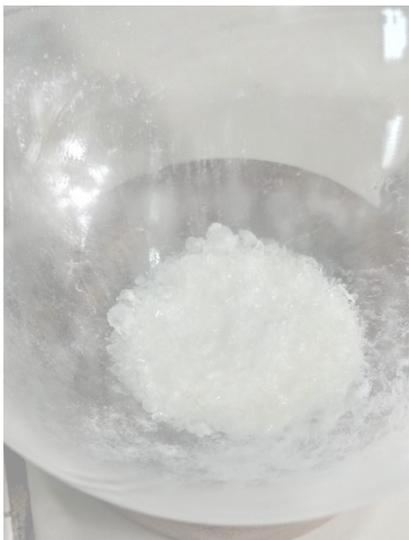


Figura 66. Poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina] P12, secado y molido al vacío.



Figura 68. Membrana de diálisis con poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-2-carboxietil-2-oxazolina], P12H.

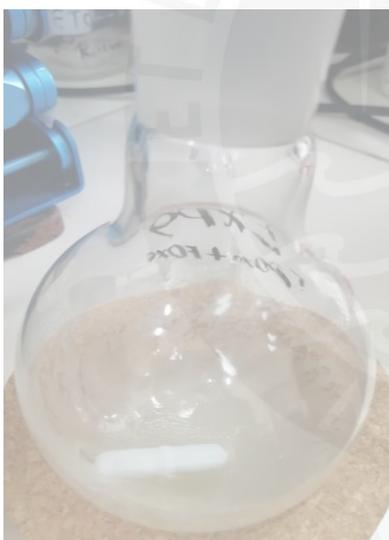


Figura 67. Poli[2-ciclopropil-2-oxazolina-*st*-éster-oxazolina] P13, secado al vacío.



Figura 69. Equipo de liofilización.



Figura 70. Envase de liofilización y sellante del mismo.

SÍNTESIS DE HIDROGEL BASADO EN POLI[2-CICLOPROPIL-2-OXAZOLINA-*st*-VINIL-OXAZOLINA] Y N-ISOPROPILACRILAMIDA (NIPAAM) BAJO IRRADIACIÓN CON LUZ UV-Vis



Figura 71. Lámpara UV-Vis Gnatu-Optilight Digital.



Figura 73. Hidrogel hinchado en agua en el equilibrio.



Figura 72. Hidrogel no purificado.



Figura 74. Hidrogel seco.

INSTRUMENTACIÓN UTILIZADA EN LOS EXPERIMENTOS DE TURBIDIMETRÍA



Figura 75. Espectrofotómetro UV-Vis.

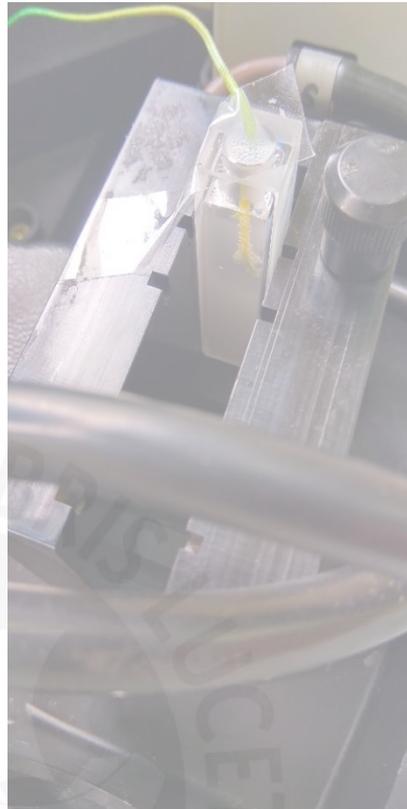


Figura 78. Cubeta de cuarzo con el sensor de temperatura, dispuesta en la chaqueta de calentamiento dentro del espectrofotómetro UV-Vis.



Figura 76. Bomba recirculante de agua.



Figura 77. Sensor digital de temperatura.