

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD
CATÓLICA DEL PERÚ**

Escuela de Posgrado



Elaboración de nuevos macromonómeros de 2-oxazolininas

Tesis para obtener el grado académico de Magíster en Ingeniería y
Ciencia de los Materiales que presenta:

Sehila Jimenez Mayanga

Asesor:

Dr. Juan Carlos Rueda Sanchez

Lima, 2021

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo principal sintetizar macromonómeros a base de 2-etil-oxazolina y 2-éster-2-oxazolina. El iniciador y terminador usados fueron triflato de metilo y N-Vinilbencil piperazina respectivamente. Los macromonómeros fueron caracterizados por espectrometría de resonancia magnética nuclear, se determinó mediante este método el grado de polimerización y peso molecular de los macromonómeros". El rendimiento de la síntesis de los macromonómeros, denominados MM1, MM2, MM3, fue mayor al 74%.

Mediante la polimerización radicalar de N-isopropilacrilamida y el macromonómero a base de Esteroxazolina (MM3) se sintetizaron hidrogeles. En la síntesis de estos hidrogeles se utilizó como iniciador el peróxido de potasio y tetrametiletilendiamina (TEMED) como catalizador de reacción. Los hidrogeles a base de esteroxazolina se hidrolizaron y se evaluó la cinética de hinchamiento en agua.

Los hidrogeles hidrolizados (MM3) aumentaron su absorción de agua debido al aumento de su hidrofiliidad por contener grupos hidrofílicos tipo ácido carboxílicos y carboxilatos de sodio.

Los macromonómeros a base de 2-etil-2-oxazolina y 2-éster-2 oxazolina podrían ser utilizados para elaborar copolímeros injertados e hidrogeles para ser utilizados en nanotecnología, biotecnología, óptica, entre otros.

AGRADECIMIENTO

Durante el desarrollo de mi vida me pude dar cuenta que hay muchas cosas que son buenas y otras que nos genera dificultades, pero lo más importante es luchar para alcanzar nuestras metas, encontré destrezas y habilidades que me han ido acompañando y desarrollando; sin embargo, lo realmente importante es poder disfrutar del trabajo por más duro que resulté. Es por ello que la presente tesis no pudo ser posible sin la ayuda y compañía de mis padres, quienes me apoyaron para poder lograr mis metas, a pesar de la dura situación mundial que nos acompaña en estos momentos.

A mi asesor, el Dr. Juan Carlos Rueda, mi más profundo agradecimiento por su ayuda y apoyo en el desarrollo de la presente tesis por haberme brindado tiempo y conocimiento que me acompañaran por el resto de mi vida.

Agradecimiento a mis maestros y compañeros de la maestría que me apoyaron a no rendirme y perseguir mi objetivo, y culminar mis estudios.

Finalmente, una mención a familiares y amigos que ya no se encuentran en el mundo terrenal, pero nos acompañan ya que su presencia persiste en nuestros corazones, quiero terminar agradeciendo a Dios por darme la oportunidad de vivir y seguir aprendiendo y demostrando mi potencial.

ÍNDICE

CAPÍTULO I.....	11
MARCO TEÓRICO	11
1.1. Las 2 oxazolinas.....	11
1.2. Síntesis de 2 oxazolinas	12
1.2.1. Reacción de nitrilos con aminoalcoholes.....	12
1.2.2. Ciclación de haloamidas.....	12
1.3. Polimerización de las 2-oxazolinas.....	13
1.3.1. Mecanismos de polimerización	14
1.4. La N-isopropilacrilamida (NIPPAm)	19
1.4.1. Propiedades de la PoliNIPPAm.....	24
1.5. Macromonómero	25
1.5.1. Métodos para la síntesis de macromonómeros.....	25
1.5.2. Métodos de polimerización.....	27
1.5.3. Polimerización por crecimiento de cadena.....	27
1.5.4. Polimerización aniónica	28
1.5.5. Polimerización catiónica	28
1.5.6. Polimerización radicalar.....	28
1.6. Hidrogeles	29
1.6.1. Síntesis de hidrogeles.....	30
1.6.2. Propiedades de hidrogeles.....	35

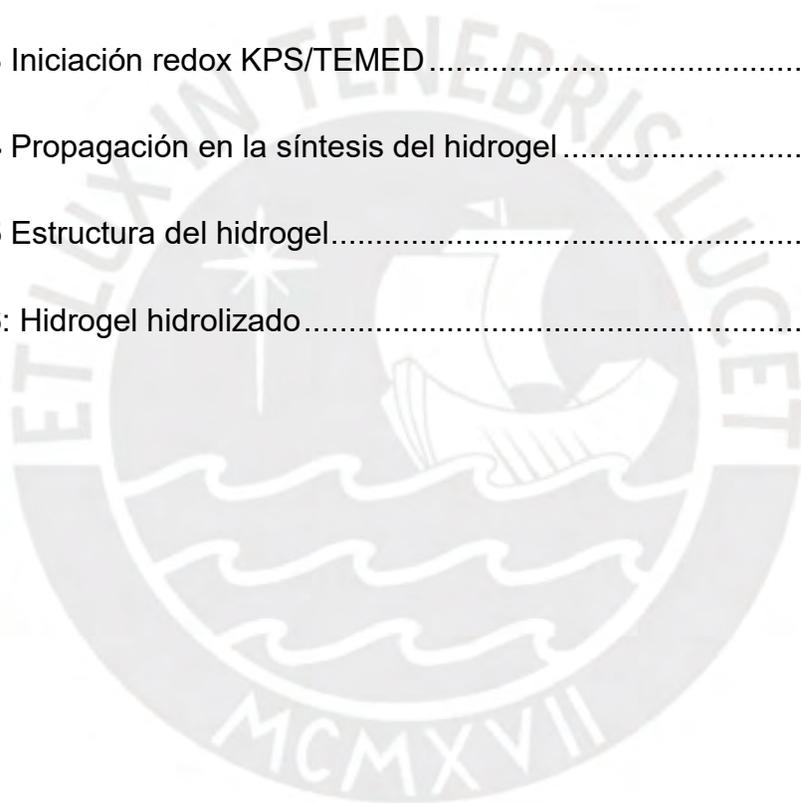
CAPÍTULO II.....	39
PARTE EXPERIMENTAL.....	39
2.1. Materiales.....	39
2.1.1. Equipos.....	39
2.1.2. Materiales.....	40
2.2. Síntesis y purificación de monómeros y polímeros.....	42
2.2.1. Síntesis y purificación de etil oxazolina (EtilOXA).....	42
2.2.2. Síntesis y purificación de ester oxazolina (EsterOXA).....	44
2.2.3. Purificación de N-isopropilacrilamida (NIPPAm).....	45
2.2.4. Purificación de clorometilestireno.....	48
2.2.5. Purificación de metiltriflato de metilo.....	48
2.2.6. Síntesis de terminador.....	48
2.2.7. Síntesis y purificación de macromonómero.....	53
2.2.8. Síntesis de los hidrogeles.....	54
2.2.9. Hidrólisis de hidrogeles.....	56
2.2.10. Prueba de absorción de agua.....	56
2.2.11. Prueba de sensibilidad a la temperatura.....	57
CAPÍTULO III.....	58
DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	58
3.1. Síntesis de la 2-etil-2 oxazolina.....	58
3.2. Síntesis de la metil-3 (1,3 oxazol-2-1) propanoato.....	58
3.3. Síntesis del terminador de la polimerización de la oxazolina.....	60

3.4. Síntesis de macromonómero	60
3.5. Mecanismo de reacción	62
3.6. Síntesis de los hidrogeles de NIPPAm y MM3.....	70
3.7. Polimerización de hidrogeles	70
3.8. Hidrólisis de hidrogeles	76
3.9. Prueba de absorción de agua.....	77
CAPÍTULO IV	80
CONCLUSIONES	80
BIBLIOGRAFÍA	81
ANEXO I: Propiedades físicas de sustancias químicas usadas en la tesis.....	85
ANEXO II: Síntesis de 2-Etil-2-oxazolina.....	87
ANEXO III: Síntesis de 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo (2-éster-2-oxazolina). 88	
ANEXO IV: Síntesis de “Terminador”	90
ANEXO V: Cálculo del porcentaje molar y grado de polimerización de los macromonómeros.....	91
ANEXO VI: Medición de Absorción de agua	93

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Tipos de oxazolinas dependiendo de la ubicación del doble enlace	11
Esquema 2 Reacción de nitrilos con aminoalcoholes.....	12
Esquema 3: Síntesis de 2-oxazolinas por ciclación de cloroamidas	12
Esquema 4 Iniciación en la polimerización del tipo iónico	14
Esquema 5 Propagación del tipo iónico	14
Esquema 6. Mecanismo de polimerización covalente	15
Esquema 7. Orden de nucleofilicidad de monómeros de 2-oxazolinas	16
Esquema 8: Estructura de Poli-NIPPAm	19
Esquema 9: Obtención de Poli-NIPPAm lineal mediante polimerización por radicales libres.....	20
Esquema 10: Polimerización de geles (Iniciador: AIBN, Entrecruzador: MBIS y Solvente: Dioxano).....	23
Esquema 11: Mecanismo de la síntesis de poli (2-metil-2-oxazolina) Bismacromonómero (BM)	27
Esquema 12: Síntesis de hidrogel no-iónico de homopolimerización de hidrogel	33
Esquema 13: Síntesis de hidrogel	34
Esquema 14: Formas que los hidrogeles LCST pueden transportar fármacos	36
Esquema 15: Representación del efecto del Ph en un hidrogel conteniendo un fármaco	37
Esquema 16 Síntesis de 2-etil-2 oxazolina.....	58

Esquema 17 Síntesis del intermediario	59
Esquema 18 Síntesis de metil-3-(1,3 oxazol-2-1) propanoato.....	60
Esquema 19 Síntesis del "Terminador"	60
Esquema 20. Iniciación de macromonómeros MM1.....	62
Esquema 21. Propagación de macromonómeros MM1.....	64
Esquema 22. Terminación de macromonómeros MM1.....	64
Esquema 23 Iniciación redox KPS/TEMED	72
Esquema 24 Propagación en la síntesis del hidrogel	73
Esquema 25 Estructura del hidrogel.....	75
Esquema 26: Hidrogel hidrolizado.....	76



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura.1 Esquema de la técnica del macromonómero (a) Homopolimerización del copolímero “comb” (b) Copolimerización con un comonómero a un copolímero tipo “graft”	25
Figura 2. Espectro H-RMN del Etil oxazolina a 25°C en CDCl ₃	43
Figura 3. Espectro H-RMN del Ester-2-oxazolina a 25°C en CDCl ₃	46
Figura 4. Espectro ¹ H-RMN de NIPPAm en CDCl ₃ a 25°C.....	47
Figura 5. Espectro ¹³ C-RMN de NIPPAm en CDCl ₃ a 25°C	47
Figura 6. Espectro H-RMN del clorometilestireno (CMS) en cloroformo deuterado a 25°C	50
Figura 7. Espectro H-RMN del metiltriflato en cloroformo deuterado a 25°C	51
Figura 8. Espectro ¹ H-RMN del terminador en cloroformo deuterado a 25°C	52
Figura 9. Molde de vidrio	55
Figura 10. Espectro ¹ H-RMN de macromonómero 1 (MM1) en cloroformo deuterado a 25°C	67
Figura 11. Espectro ¹ H-RMN de macromonómero 2 (MM2) en cloroformo deuterado a 25°C	68
Figura 12. Espectro ¹ H-RMN de macromonómero 3 (MM3) en cloroformo deuterado a 25°C	69
Figura 13. Cinética de hinchamiento de hidrogel HGSJ-1	79

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Iniciadores de polimerización.....	16
Tabla 2: Propagación de especies de polimerización de 2-oxazolinas.....	18
Tabla 3: Síntesis de Poli-NIPPAm por radicales libres	21
Tabla 4: Síntesis de Poli-NIPPAm por iniciación Redox	21
Tabla 5: Síntesis de geles macroscópicos de Poli-NIPPAm	22
Tabla 6: Características generales de superabsorbentes y superporosos.	31
Tabla 7: Formulación típica de polimerización solución acuosa para superabsorbentes y superporosos	31
Tabla 8: Valores de LCST de algunos hidrogeles.....	35
Tabla 9: Grupos sensibles a los cambios de pH.....	38
Tabla 10: Síntesis de macromonómero	63
Tabla 11: Síntesis de hidrogeles con MM3 (2-Ester-2 oxazolinas).....	71
Tabla 12: Determinación de la absorción de agua para los hidrogeles	77
Tabla 13: Cinética de Hinchamiento de hidrogeles.....	79

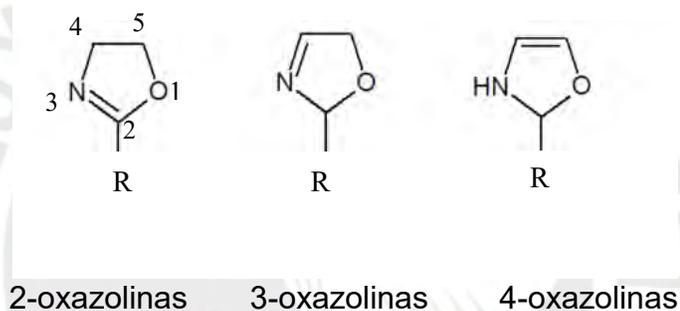
CAPÍTULO I.

MARCO TEÓRICO

1.1. Las 2 oxazolinas

Las oxazolinas presentan un doble enlace en el anillo oxazolínico, sustancias heterocíclicas no aromáticas. Según IUPAC se denomina 4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-ilo. La ubicación del doble enlace según se observa en el Esquema 1, representa tres tipos de oxazolinas: 2-oxazolinas, 3-oxazolinas, y 4-oxazolinas.

Esquema 1. Tipos de oxazolinas dependiendo de la ubicación del doble enlace



El anillo de oxazolinas tiene una variedad de campos de aplicación gracias a sus interesantes propiedades que hace novedosa su investigación.

El anillo de 2-oxazolinas puede ubicar grupos funcionales en dos sitios reactivos en la posición 4 y posición 5, respectivamente, donde se pueden ubicar grupos funcionales. Además, el nitrógeno de la oxazolinas es básico y forma sales con ácidos y compuestos cuaternarios con haluros de alquilo.

La funcionalidad de las oxazolinas amplía la variedad de derivados que se pueden elaborar y su versatilidad en las aplicaciones [1, 3].

El grupo sustituyente R permite una gran variedad de oxazolinas, lo que permite variar su naturaleza, debido a que modifica su reactividad frente a diversos compuestos químicos.

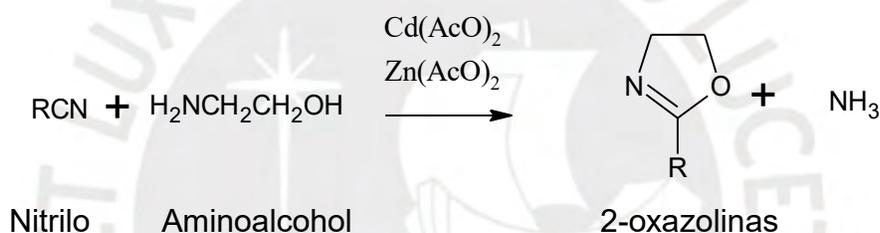
1.2. Síntesis de 2 oxazolinas

1.2.1. Reacción de nitrilos con aminoalcoholes

Según el método desarrollado por Witte y Seeliger [4], 2-oxazolinas se puede generar a partir de alifáticos y nitrilos aromáticos con aminoalcoholes. El catalizador a utilizar debe ser un ácido de Lewis.

La síntesis del 2-etil-2-oxazolona se realiza a partir de este método a partir del propano nitrilo y etanolamina en presencia de acetato de cadmio o de zinc como catalizador [5] (Esquema 2).

Esquema 2 Reacción de nitrilos con aminoalcoholes

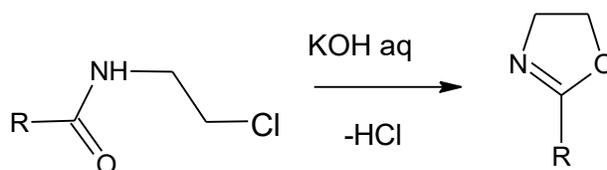


1.2.2. Ciclación de haloamidas

Este es un método simple para preparar 2-oxazolinas. La deshidrogenación de haloamidas se lleva a cabo en presencia de una base fuerte como lo es el hidróxido de sodio.

Para obtener el monómero 2-éster-2-oxazolona se utiliza este método. [6] (Esquema 3).

Esquema 3: Ciclación de cloroamidas para sintetizar 2-oxazolona.



1.3. Polimerización de las 2-oxazolinás

La polimerización de 2-oxazolína se realiza por apertura del anillo oxazolínicó en posición C5, mediante polimerización catiónica.

Debido al impedimento estérico los monómeros sustituidos en 4 y 5 son difíciles de polimerizar. Las oxazolinás han sido muy estudiadas por más de 50 años [7, 8].

Los iniciadores habituales son ácidos protónicos fuertes o sus ésteres, ácidos de Lewis, haluros de alquilo. Un mecanismo iónico y uno covalente pueden coexistir dependiendo de la nucleofilicidad relativa del monómero y el contraión y las condiciones de reacción. Las propiedades hidrosolubles y biocompatibles de algunas polioxazolinás como los poli-(2-metil-2-oxazolína) o poli (2-etil-2-oxazolína) los hacen candidatos ideales para aplicaciones biológicas.

La polimerización no presenta reacciones de transferencia de cadena, terminación por ello se desarrolla sin interferencias, se define del tipo "viva". Las especies catiónicas hasta que se agregue un nucleófilo permanecen activas o "vivas" hasta que finalice la polimerización [8].

Esta polimerización es iniciada por grupos electrófilos, por ejemplo: ácidos protónicos (ácido trifluorometano-sulfónico, ácido sulfúrico, ácido perclórico), sus ésteres (triflato de metilo, tosilato de metilo), ácidos de Lewis (triclóruo de aluminio, trifluoruro de boro), halógenuros de alquilo (ioduro de metilo, clóruo de bencilo). La polimerización catiónica envuelve una isomerización termodinámicamente por apertura de anillo de las 2-oxazolinás que favorece al grupo iminoéter de la amida [8].

1.3.1. Mecanismos de polimerización

Existen dos tipos de mecanismos: iónico y covalente.

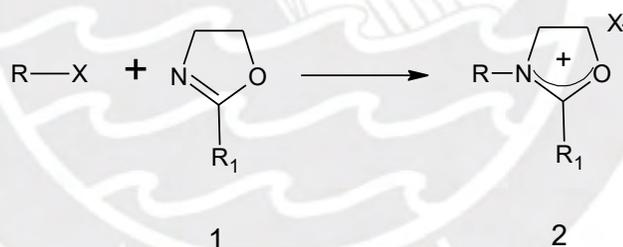
1.3.1.1. Mecanismo iónico

Este mecanismo se desarrolla si la nucleofilicidad del monómero es mayor al contraión. Además, la especie propagante es una sal.

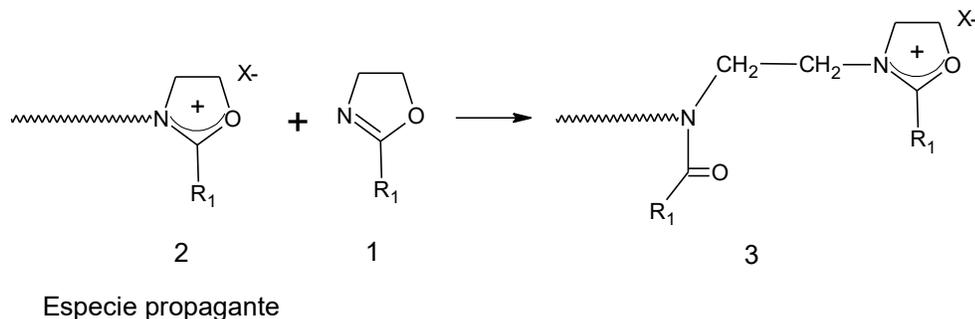
Durante la iniciación, el iniciador RX rompe enlace de nitrógeno de la especie **1** (2-oxazolona) para generar la especie **2** y el contraión (X^{-1}); el contraión generado es menos nucleofílico que el monómero **1** (2-oxazolona) y por ello no logra abrir el anillo oxazolínico (Esquema 4).

Durante la propagación, la especie **1** ataca a la especie **2** generando una ruptura del enlace O-C, y posterior isomerización de la especie **2** para producir la especie **3** (Esquema 5).

Esquema 4 Iniciación en la polimerización del tipo iónico



Esquema 5 Propagación del tipo iónico

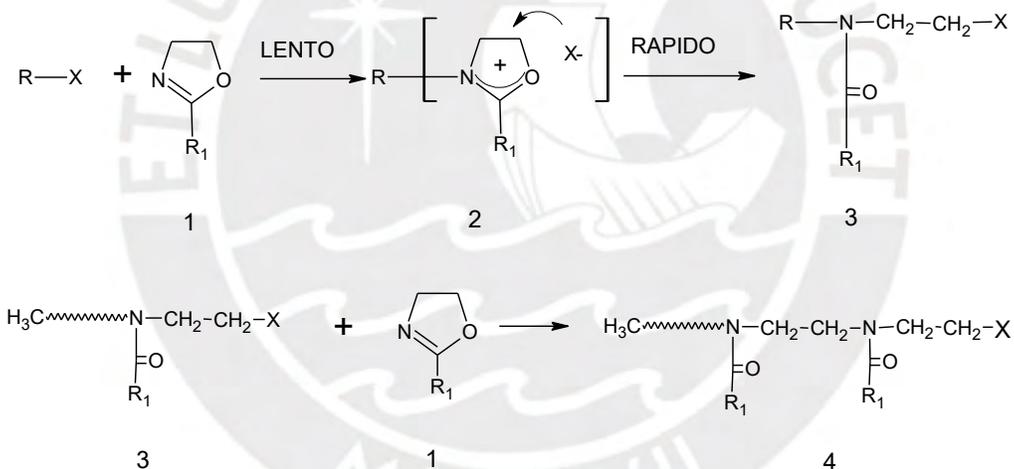


1.3.1.2. Mecanismo covalente

El mecanismo covalente se desarrolla teniendo al contraión (X^-) generado por el iniciador RX , pero en diferencia con el mecanismo iónico la especie **2** es más nucleofílica que el monómero **1** de 2-oxazolina.

RX es un iniciador que genera contraiones de alto carácter nucleofílicos, por ello la polimerización catiónica por apertura de anillo de la especie **1** (2-oxazolina), produce una especie covalente propagante del tipo especie **3** ó **4**. La sal de oxazolina (especie **2**) genera que el anillo oxazolinico sea abierto rápidamente por el ataque del contraión que tiene nucleofilicidad más alta que el monómero [2, 6, 9] (Esquema 6).

Esquema 6. Mecanismo de polimerización covalente



1.3.1.3. Iniciadores para la polimerización de 2-oxazolinias

Varios tipos de iniciadores catiónicos han sido usados para la polimerización de 2-oxazolinias. En la Tabla 1 se muestran ácidos proticos y sus estere, ácidos de Lewis e iniciadores[6].

La iniciación rápida ocurre con triflato de metilo, el cual da un anión triflato estable, la propagación procede mediante un mecanismo iónico.

Tabla 1: Iniciadores de polimerización

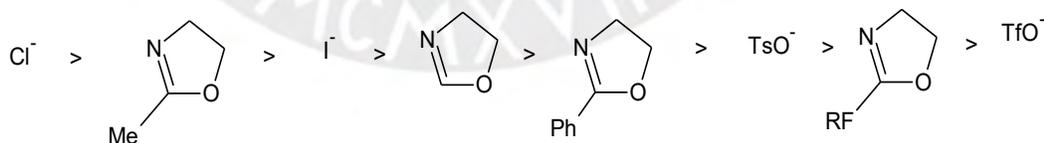
Tipo de iniciador	Ejemplo	Tipo de iniciador	Ejemplo
Ester sulfonato	p-MeC ₆ H ₄ SO ₃ Me p-O ₂ NC ₆ H ₄ SO ₃ Me CF ₃ SO ₃ Me	Acido de Lewis	BF ₃ ; AlCl ₃ ; TiCl ₄ ; PF ₅ SbF ₅
Ester sulfato	(MeO) ₂ SO ₂	Sales de ácidos de Lewis	Et ₃ O ⁺ +BF ₄ ⁻
Anhídrido sulfónico	(MeSO ₂) ₂ O		

Los casos de 2-oxazolin-2-substituidas contienen como sustituyentes grupos alquílicos, arílicos y fluoroalquílicos de diferentes masas.

1.3.1.4. Orden de nucleofilicidad de las 2 oxazolin-2-substituidas

En el Esquema 7 se muestra la jerarquía de nucleofilicidad de monómeros y contraiones de acuerdo a la especie propagante en la polimerización de 2-oxazolin-2-substituidas. [8].

Esquema 7. Orden de nucleofilicidad de monómeros de 2-oxazolin-2-substituidas



Dónde:

- Me: Metilo,
- Ph: Fenilo,
- Rf: Grupo alifático fluorado,
- TsO⁻: Anión tosilato,
- TfO⁻: Anión triflato.

1.3.1.5. Propagación de especies en la polimerización

El crecimiento de especies en la polimerización de 2-oxazolinas han sido estudiados usando cloruro de bencilo, ioduro de metilo, triflato de metilo y tosilato de metilo como iniciadores. El resultado se resume en la tabla 2. Considerando el orden y nucleofilicidad a partir de la ubicación de monómeros y contraiones [6].

1.3.1.6. Propiedades de las oxazolinas

Polímeros surfactantes no iónicos

Las polioxazolinas cuyo sustituyente son 2-metil y 2-etil tienen propiedades hidrofílicas y de alta solubilidad en agua. Por otro lado, los polímeros de oxazolinas que tienen grandes sustituyentes alquilo son hidrofóbicos.

Los copolímeros de bloque entre 2-(perfluoruroalquilo)-2-oxazolina y 2-(metil, etil)-2-oxazolina muestra buenas propiedades como agentes tensoactivos solubles en agua.

Las polioxazolinas tienen alta utilidad como emulsificante por tener propiedades anfipáticas (poseer un extremo hidrofóbico y otro hidrofílico) como por ejemplo mezclas de acrilato de butilo/agua y agua/estireno. Gracias a estas propiedades pueden ser usados como catalizadores de transferencia de fase [9, 10].

Superficies modificadas

Las superficies funcionalizadas son de mucho interés para la aplicación, donde la adhesión y adsorción de proteínas, células, bacterias y otros microorganismos necesitan ser controlados, por ejemplo, en implantes medicinales, sensores, etc. En la mayoría de aplicaciones, los recubrimientos de polioxazolinas (POx) pueden reducir la adsorción de proteínas o la adhesión de células, bacterias y microorganismos [11].

Tabla 2: Propagación de especies de polimerización de 2-oxazolininas

Monómeros		Contra- aniones, X ⁻¹			
		Nucleofilicidad			
		Cl ⁻	I ⁻	TsO ⁻	TfO ⁻
↑ Nucleofilicidad		iónico y covalente	iónico y covalente	iónica	iónica
		Covalente	iónica	iónica	iónica
		Covalente	Covalente	iónica	iónica
		-	Covalente	iónica	iónica
		-	Covalente	Covalente	iónica

- Ph: Fenil;
- Rf: C₂F₅, C₃F₇;
- TsO⁻: Tosilato;
- TfO⁻: Triflato

Compósitos poliméricos

Existen polímeros comerciales solubles en polioxazolininas que tienen grupos donantes de protones, como por ejemplo: resinas de fenol-formaldehído, homopolímeros y copolímeros de ácido acrílico, poly (vinil fenol) y mezclas de poli(alquinoxazolininas) (etil-, metil-, propil-) que son miscibles con poli-(cloruro de vinilo), poly (fluoruro de vinilo) y poliestireno, etc, que tienen aplicación como agentes de unión de blendas poliméricas [5, 6].

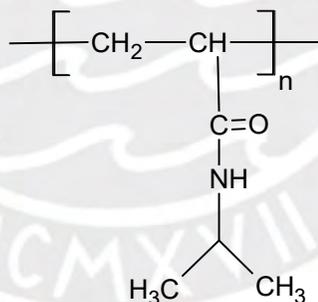
1.4. La N-isopropilacrilamida (NIPPAm)

La acrilamida es un monómero que tienen un grupo amida y un doble enlace, entonces al tener dos grupos funcionales como se muestra en Esquema 8 tienen reacciones comunes por cada grupo.

Pueden ser polimerizados o copolimerizados vía radical libre en cadenas lineales y geles gracias a la presencia de doble enlace en su estructura molecular, así mismo el grupo amida puede ser hidrolizado a ácido acrílico.

La poli-N-isopropilacrilamida posee solubilidad inversa con el calentamiento, una contraria propiedad al comportamiento de la mayor cantidad de polímeros en solventes orgánicos bajo presión ambiental cercana a la temperatura ambiental. Su transición macromolecular de una hidrofílica a hidrofóbica ocurre abruptamente y es conocida como la más baja temperatura de solución crítica (Low critical solution temperature - LCST). Experimentalmente ésta se encuentra entre 30 a 35°C [12, 13].

Esquema 8: Estructura de Poli-NIPPAm



La poly (N-isopropilacrilamida) ha sido sintetizada por varias técnicas:

- Iniciación por radical libre en soluciones orgánicas.
- Iniciación redox en medio acuoso la cual ha sido la más ampliamente utilizada.
- Iniciación redox vía radical libres.

(1) Iniciación vía radical libre en soluciones orgánicas.

En la Tabla 3 se resumen sustancias solventes e iniciadores que han sido usados en la polimerización vía radical libre del NIPPAm in solución orgánica. La temperatura varía entre 50°C a 75°C.

En el Esquema 9, se muestra la reacción de polimerización por radicales libres para la obtención de Poli-NIPPAm lineal [5, 12].

Esquema 9: Obtención de Poli-NIPPAm lineal mediante polimerización por radicales libres.

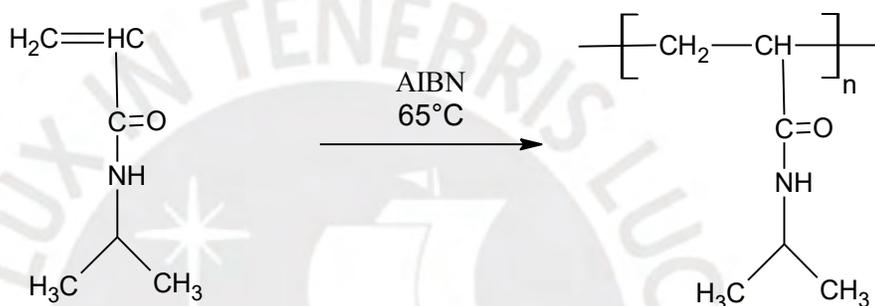


Tabla 3: Síntesis de Poli-NIPPAm por radicales libres

Solvente	Iniciador
Metanol	AIBN
Benzeno/Acetona	AIBN
Benzeno/THF	AIBN
THF	AIBN
Dioxano	AIBN
t-Butanol	AIBN
Benzeno	Peróxido de benzoilo

AIBN: Azoisobutironitrilo

THF: Tetrahidrofurano

(2) Ha sido la iniciación redox ampliamente utilizada en medio acuoso para la polimerización de polioxazolinas.

La polimerización redox de NIPPAm típicamente usa persulfato de potasio (KPS) y persulfato de amonio (APS) como iniciadores y como aceleradores el metabisulfito de sodio y tetrametiletilendiana (TEMED). En la tabla 4 se resume iniciadores y aceleradores para la síntesis redox [5, 12].

Tabla 4: Síntesis de Poli-NIPPAm por iniciación Redox

Iniciador	Acelerador
APS	Metasulfito de sodio
APS	TEMED
KPS	Metasulfito de sodio
KPS	TEMED

- APS: Persulfato de amonio
- KPS: Persulfato de potasio

(3) Geles macroscópicos, la misma forma de polimerizar cadenas lineales de poli-NIPPAm son usados para obtener geles, un agente entrecruzador es adicionado para obtener dichos geles como el N, N' metilenbisacrilamida (MBIS) según se indica en la Tabla 5.

N, N'- metilenbisacrilamida (MBIS) es ampliamente usada como componente entrecruzador a causa de la estructura similar del NIPPAm.

En la tabla 5 indica que la iniciación redox en medio acuoso más usada técnica para la generación de geles [12].

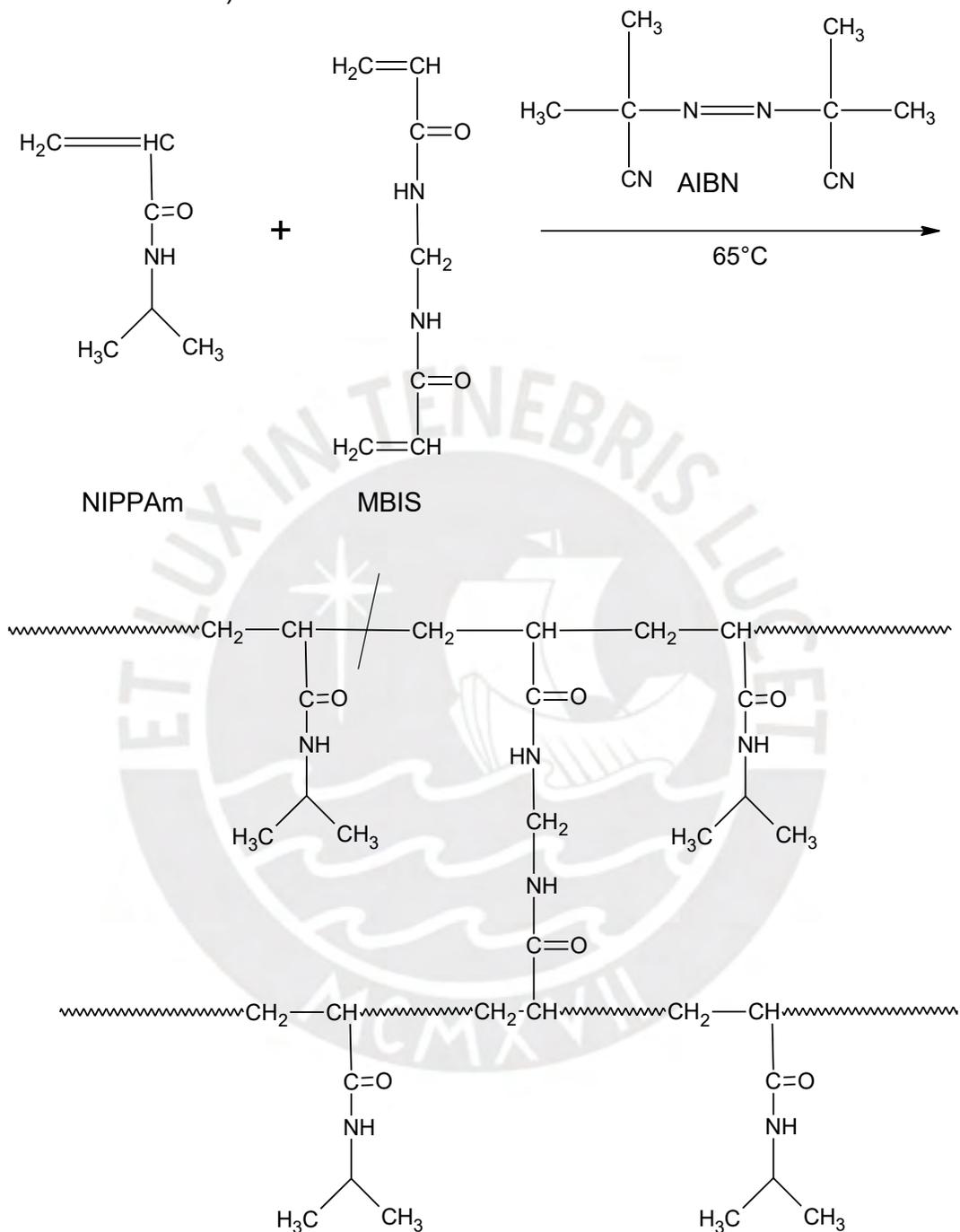
Tabla 5: Síntesis de geles macroscópicos de Poli-NIPPAm

Iniciador	Entrecruzador	Solvente
APS/TEMED	MBIS	Agua
t-butil peroxi-octanato	EDMA	Dioxano
AIBN	MBIS	DMSO
KPS/TEMED	MBIS	Agua
APS/Bisulfato de sodio	MBIS	Agua
TEMED, KPS	MBIS	Agua

- DMSO: Dimetilsulfóxido
- EDMA: Etilen glicol dimetacrilato;
- MBIS: DMSO: Dimetilsulfóxido
- TEMED: N,N,N',N' tetrametiletilendiamina;
- ALBN: Azo-bisisobutironitrilo
- APS: Peroxodisulfato de amonio;
- KPS: peroxodisulfato de potasio;
- BPO: Peróxido de benzoilo;

En el Esquema 10, se muestra la polimerización de poliNIPPAm y el entrecruzador MBIS (N, N' metilenbisacrilamida) para la obtención de geles [5].

Esquema 10: Polimerización de geles (Iniciador: AIBN, Entrecruzador: MBIS y Solvente: Dioxano)



- NIPPAm: N-isopropilacrilamida
- MBIS: N, N' metilenbisacrilamida;
- AIBN: Azoisobutironitrilo

1.4.1. Propiedades de la PoliNIPPAm

Dentro de las propiedades principales del PoliNIPPAm podemos mencionar:

- Sensibilidad a los cambios de temperatura, el PoliNIPPAm presenta una rápida transición de una forma expandida a una colapsada, lo que genera precipitación o dispersión del polímero en el medio acuoso, esta transición es llamada temperatura crítica inferior de solución (LCST) de poli (NIPPAm) es 32°C. Como la temperatura es cercana a la temperatura corporal humana el poli-NIPPAm puede ser utilizada como biomateriales, cultivo de células vivas, o liberación controlada de medicamentos. LCST puede aumentar o disminuir valores mediante la copolimerización del monómero NIPPAm con comonomeros hidrofóbicos o hidrofílicos, por ejemplo, los monómeros hidrofóbicos el LCST disminuye.
- El efecto hidrofóbico resulta por el decrecimiento de la entropía (ΔS negativo), a temperaturas más altas, la entropía domina si la los enlaces de hidrogeno formados entre los grupos polares de polímero y las moléculas de agua son la fuerza impulsora para la disolución. La entalpia exotérmica de los enlaces de hidrógeno, entre los grupos polares de polímero y las moléculas de agua que son la fuerza impulsora inicial para la disolución. Cuando se observa mayor desorden del sistema, el sistema se ordena parcialmente generando $\Delta S < 0$. [1]
- El cambio de energía libre de dilución ($\Delta G = \Delta H - T \Delta S$) se vuelve positivo al mezclar, la consecuencia es la separación de fases por encima de una temperatura de solución crítica (LCST) más baja como la que existe en el caso de PoliNIPPAm. Si es suficientemente alta la concentración del polímero, se manifiesta la precipitación como resultado de la sustitución de los contactos polímero-agua por los contactos agua-agua y polímero-polímero. [14]

1.5. Macromonómero

Macromonómero es la abreviatura de monómero macromolecular y por lo tanto es un monómero y un polímero al mismo tiempo. Usualmente tiene un grupo polimerizable en la terminación de la cadena, entonces se puede homopolimerizar tanto por polímero “comb” o copolimerización convencional del tipo copolímero tipo “graft” como se muestran en la figura 1.

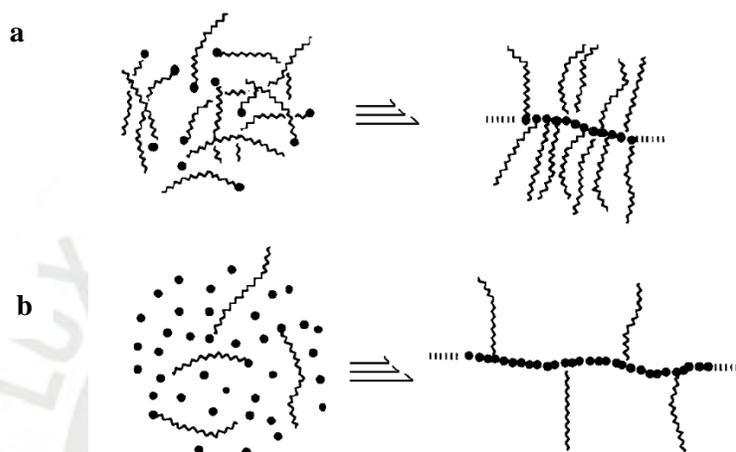


Figura.1 Técnicas para la obtención macromonómero (a)

Homopolimerización del copolímero “comb”¹ (b) Copolimerización con un copolímero tipo “graft”²

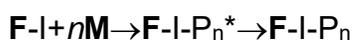
1.5.1. Métodos para la síntesis de macromonómeros

Cuatro métodos están disponibles para introducir un grupo funcional polimerizable a un extremo del polímero lineal.[15]

(a) Terminación de un polímero “living” por x-F.



(b) Iniciación de polimerización tipo “living” por F-I.

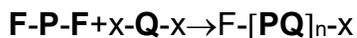
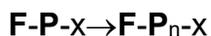


(c) Transformación de grupos funcionales en la terminación.



¹ “Copolímero comb”.- Producto de la polimerización de un macromonómero . ² “Copolímero graft”.- Producto de la copolimerización de un macromonómero y un comonomero.

(d) Poli-adición.



Dónde:

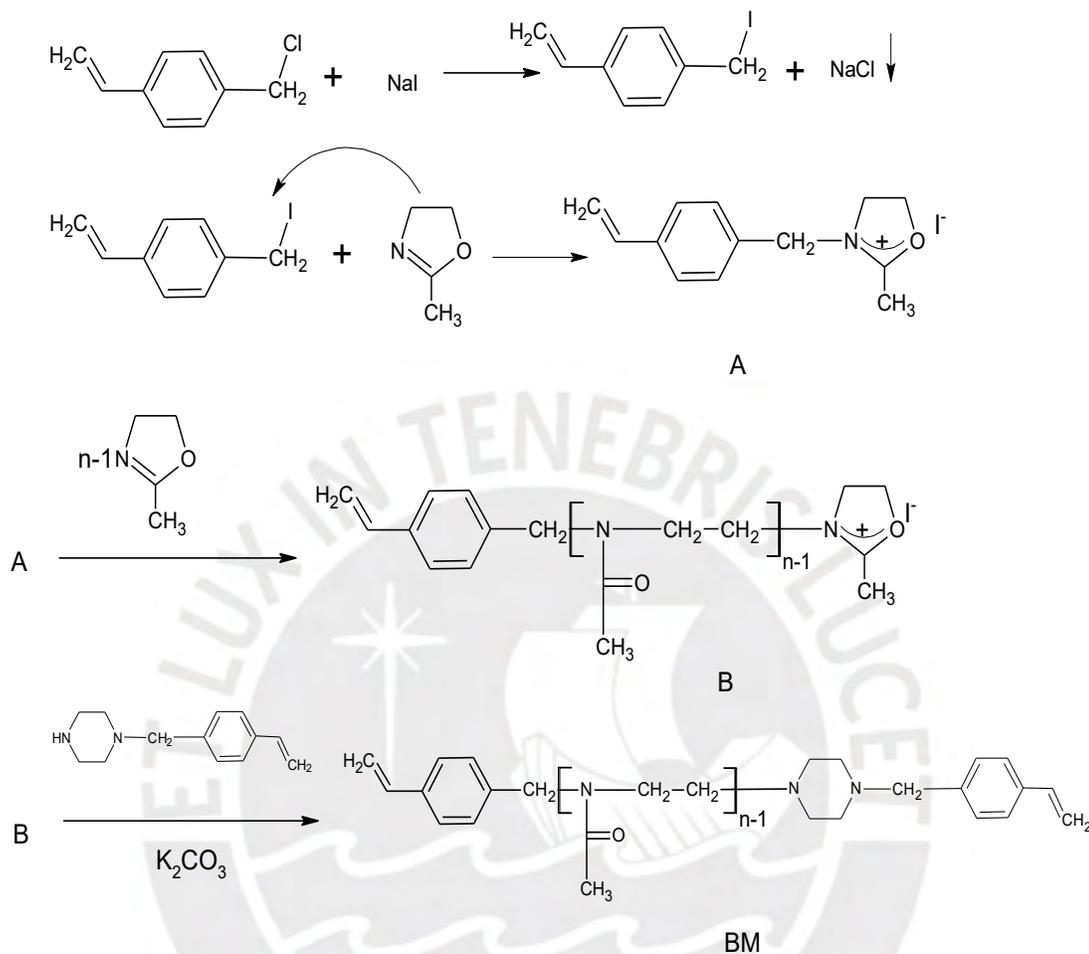
- “F” es un grupo polimerizable,
- “I” es un fragmento iniciador,
- “*” es un extremo de cadena activa,
- “x o y” son grupos funcionales,
- “M” es monómero,
- “P y Q” son unidades de monómero repetitivos, y
- “n” es el número de monómeros polimerizado por cadena o grado de polimerización

Los macromonómeros a partir de la unidad monomérica pueden ser identificado por el grupo funcional terminal y su cadena principal. Uno o dos grupos funcionales puede tener un macromonómero.

Rueda y colaboradores [16], sintetizaron poli (2-metil-2-oxazolina) bis-macromonómeros los cuales fueron obtenidos por polimerización catiónica por apertura del anillo catiónico de 2-metil-2-oxazolinas, para lo cual se utilizó iodometilestireno como iniciador y N-(4-vinilbencil) piperazina como agente de terminación. El mecanismo se muestra en el Esquema 11. A través de la iniciación se introdujo el primer grupo vinilo, y con la terminación se introdujo el segundo grupo vinilo.

Esquema 11: Mecanismo de la síntesis de poli (2-metil-2-oxazolina)

Bismacromonomero (BM)



1.5.2. Métodos de polimerización

Se describe los principales métodos de polimerización.

1.5.3. Polimerización por crecimiento de cadena

En la polimerización por crecimiento de cadena, una macromolécula se forma rápidamente de un monómero mediante cuatro etapas, iniciación, propagación, transferencia de cadena y terminación.

Este está clasificado en polimerización por adición y apertura de anillo. Compuestos insaturados y anillos cíclicos son necesarios respectivamente en cada método.

La polimerización por adición de monómero de vinil es llamada vinil polimerización. Además de la polimerización, se forma rápidamente una macromolécula a partir de monómeros a través de un reactivo intermedio, como un radical libre, un ion o un complejo de alquilo de metal de transición, que se clasifican como polimerizaciones radicales, iónicas y de coordinación, respectivamente. En una polimerización por radical libre, polímeros de alto peso molecular son inicialmente formados y los pesos moleculares son independientes de la velocidad de reacción.

La polimerización iónica involucra la polimerización iónica y catiónica dependiendo de la especie iónica en el extremo de sus propagantes. [17]

1.5.4. Polimerización aniónica

Conocida como la polimerización viviente o "living" es usada para obtener macromonómeros monodispersos en un sistema aniónico o menor dispersión de pesos moleculares. Esto permite elaborar copolímeros de injerto y bloque con longitudes de cadena lateral controladas. Finalmente, se puede indicar que este método puede ser usado para introducir un grupo funcional terminal.

1.5.5. Polimerización catiónica

Es un tipo de polimerización en cadena donde existe un grupo iniciador catiónico. El método de iniciación es el comúnmente usado para la preparación de este tipo de polímeros.

1.5.6. Polimerización radical

La polimerización radical genera polímeros con distribuciones relativamente anchas en peso molecular. Sin embargo, es comúnmente usada debido a la simplicidad del proceso de obtención. El diseño molecular de copolímeros tipo "graft" es difícil con este tipo de polimerización.

1.6. Hidrogeles

Los hidrogeles según W.E.Hennik, [18] son polímeros de cadena , los cuales absorben y retienen gran cantidad de agua. En la cadena polimérica grupos hidrofílicos o dominantes están presentes los cuales son hidratados en un ambiente acuoso de este modo que se crea la estructura del hidrogel. Como el término “cadena” implica, entrecruzadores tienden a tener que evitar disolución de la parte hidrofílica del polímero en la fase acuosa. Los hidrogeles han sido estudiados en muchas revisiones bibliográficas siendo el principal interés la capacidad de absorber agua teniendo aplicación en diferentes ramas tecnológicas, por ejemplo, como lentes de contacto, separación de proteínas, matrices de células de encapsulamiento y control de la liberación de drogas y proteínas.

Según Enas M. Ahmed, se puede clasificar de la siguiente manera [19]:

Clasificación según la composición polimérica.

- (a) Hidrogeles homopolímeros, se refiere a cadena polimérica derivada de un monómero, la cual es la unidad básica estructural. Los homopolímeros pueden tener entrecruzador en su estructura dependiendo sobre la naturaleza del monómero y la técnica de polimerización.
- (b) Hidrogeles copolímeros, están comprometidos de dos o más especies de monómeros diferentes con al menos una componente hidrofílica, arreglados al azar, bloque o configuración alternada a lo largo del polímero.
- (c) Hidrogeles por interpenetración polimérica de multipolímeros, está hecha de dos independientes entrecruzadores sintética y/o natural, contenidos en una forma de cadena.

Clasificación basada en la configuración

- (a) Amorfo (no cristalina)
- (b) Semicristalino, mezcla compleja de fase amorfa y cristalina.
- (c) Cristalino

Clasificación basada en el tipo de entrecruzador

Los hidrogeles pueden ser clasificados en dos grandes grupos en la naturaleza física y química de los grupos funcionales del entrecruzador.

Clasificación según la carga eléctrica de enlace

- (a) No iónico
- (b) Iónica
- (c) Anfótera contiene grupos ácido y base
- (d) Zwitterionic que contienen grupos catiónicos y aniónicos en la estructura de cadena.

1.6.1. Síntesis de hidrogeles

Según lo descrito por Machado y colaboradores [20], los hidrogeles son cadenas poliméricas que permiten absorber gran cantidad de agua. Su configuración tridimensional permite al polímero estar presente en medios acuosos sin disolverse en esta. Grupos hidrofílicos hacen este comportamiento posible, al mismo tiempo los entrecruzadores permiten el entrecruzamiento de cadena polimérica.

Los hidrogeles que responden a alteraciones de la temperatura son llamados termosensibles, los cambios de temperatura pueden incrementar o decrecer la velocidad de absorción de un hidrogel.

Cuando la velocidad de absorción se incrementa con la temperatura, el hidrogel presenta mayor solubilidad en agua debido a la predominancia de grupos hidrofílicos en la estructura. Por otra mano, los hidrogeles que presentan más baja absorción de agua con la temperatura tienden a encogerse. La temperatura que determina tal comportamiento en el hidrogel es denominada LCST (temperatura inferior de solución crítica).

Por ello se presenta las siguientes tablas 6 y 7 descritas por Enas M. Ahmed [19], donde se indica las principales características de superabsorbentes y sistemas típicos de síntesis de hidrogeles.

Tabla 6: Características generales de superabsorbentes y superporosos.

Punto de comparación	Superabsorbentes	Superporosos
Monómero comúnmente usado	Acrilamida, ácido acrílico, sales de ácido acrílico incluido sodio y acrilatos de potasio.	Acrilamida, ácido acrílico, sales de ácido acrílico incluido sodio y acrilatos de sulfopropilo.
Método de síntesis	Solución, suspensión inversa,	Mayormente solución acuosa.
Sistemas de iniciación	Térmico y redox.	Mayormente redox
Estructura de poros	Aleatoria cerrada o semiabierta.	Interconexión de células abiertas.

Tabla 7: Formulación típica de polimerización solución acuosa para superabsorbentes y superporosos.

Material	Rol	Superabsorbentes- no porosos	Absorbentes- porosos	Superporosos
Acrilamida, ácido acrílico	Monómero	✓	✓	✓
Metilen-bisacrilamida	Entrecruzador	✓	✓	✓
Agua desionizada	Solvente	✓	✓	✓
Persulfato de amonio	Oxidante	✓	✓	✓
TEMED	Reductor		✓	✓
Ácido Acético Glacial	Agente espumante		✓	✓
Bicarbonato de sodio	Agente espumante		✓	✓

Para efectos de descripción teórica de las síntesis tomadas como referencia en la presente tesis se hace referencia a dos síntesis descritas por Rueda y otros en [16, 21].

1) Síntesis del hidrogel de poli(2-metil-2-oxazolina):

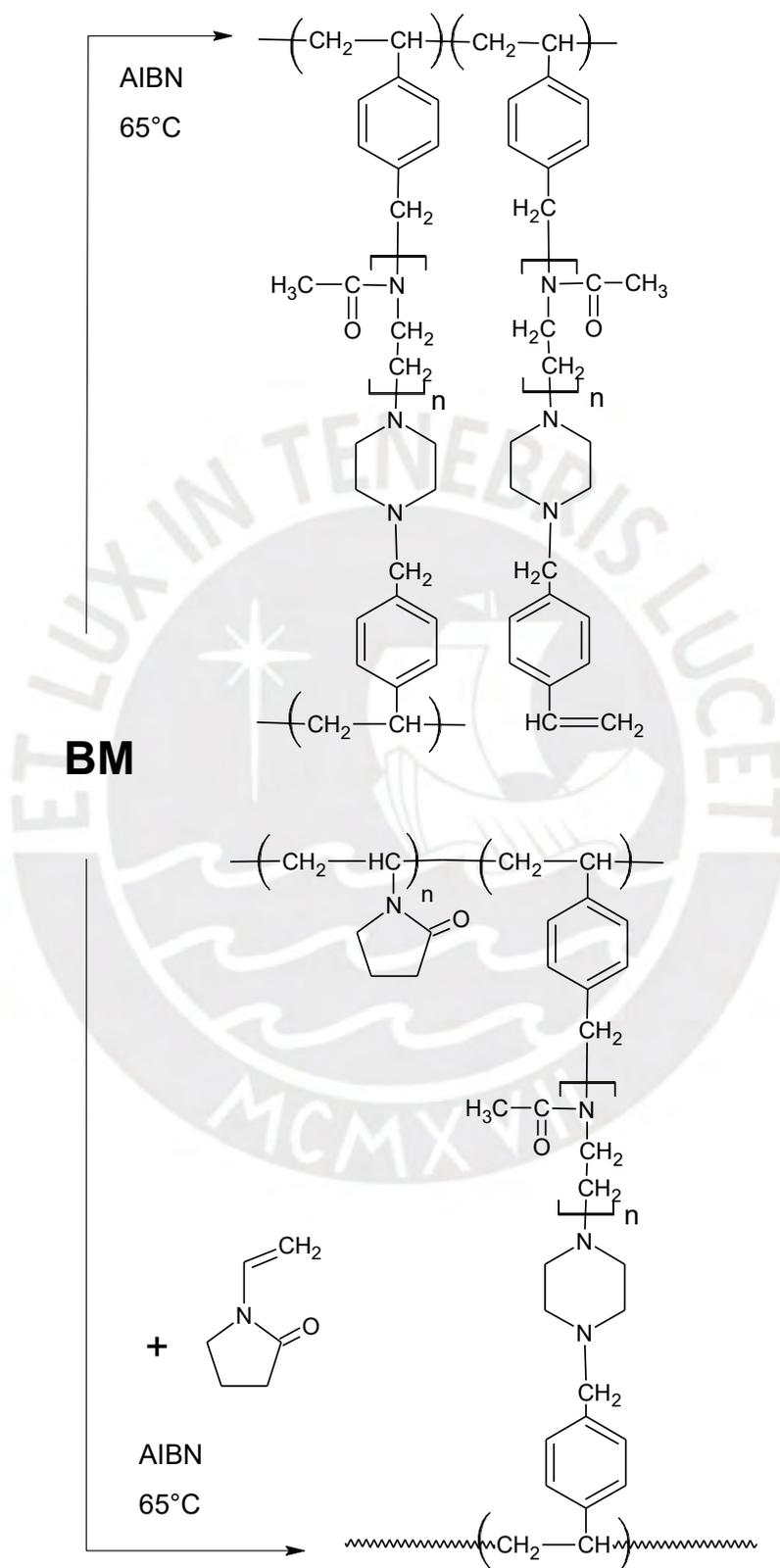
Inicialmente se debe sintetizar el bis-macromonomero, poli(2-metil-2oxazolina) BMs, ver Esquema 12, la cual fue sintetizada por la apertura de anillo catiónica tipo “living”, a través de la aplicación simultánea de un iniciador y un terminador, método de síntesis de macromonomero, usando iodometilestireno como iniciador de la polimerización y N-4-vinilbencilpiperazina como agente de terminación.

Para el hidrogel no iónico resultante de la presente referencia, es bajo una atmosfera de nitrógeno se mezcló bis-macromonomero, y 2,20-azoisobutyronitrile (AIBN) y N, N'- dimetilformamida (DMF) a 65 °C por 24 horas. Posteriormente fue purificado por un sistema soxhlet, fue secado a 40°C [16]. Se describe en el Esquema 12 la descripción de la síntesis del hidrogel poli(2-metil-2oxazolina) HG.

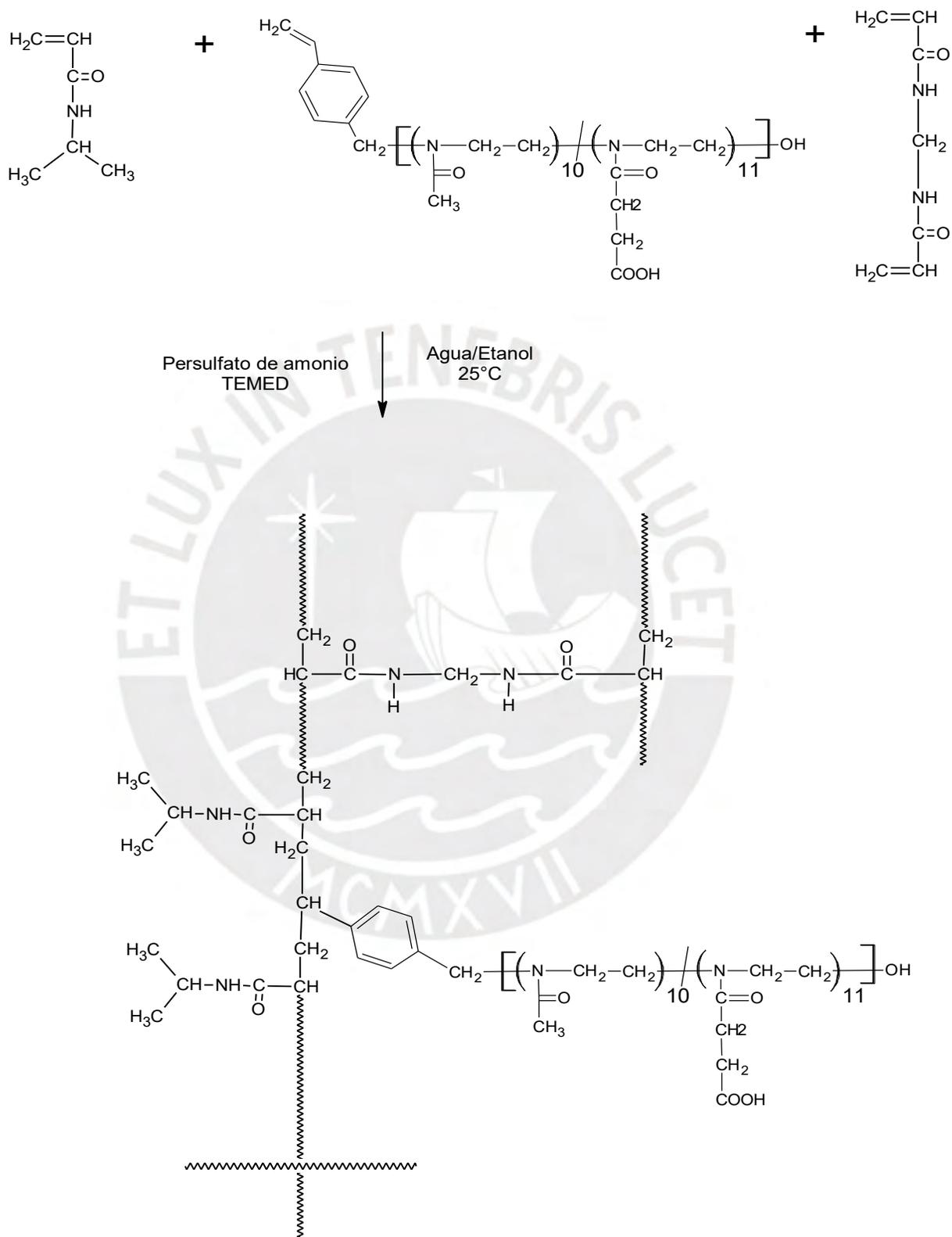
2) Síntesis de hidrogel a base de macromonomero.

Este tipo de polimerización son descritos por Rueda y otros [22]. Estos fueron obtenidos por copolimerización por radical libre. La reacción fue iniciada por iniciador redox, persulfato de potasio en presencia de TEMED, la reacción del hidrogel del Esquema 13 es casi inmediata al producir un hidrogel transparente en 10 minutos, el sistema se mantiene por 10 horas.

Esquema 12: Síntesis de hidrogel no-iónico



Esquema 13: Síntesis de hidrogel



1.6.2. Propiedades de hidrogeles

Los hidrogeles son sensitivos a variables medioambientales tales como la temperatura, PH, luz y campos eléctricos. Muchos hidrogeles tienen expansión reversible y colapso del volumen del gel en respuesta a estímulos.

Muchos hidrogeles sensibles a la temperatura son basados a entrecruzadores de PoliNIPPAm. Esta ha sido utilizada como sistema de transporte de drogas, bioseparación selectiva por tamaño.

1.6.2.1. Hidrogeles sensibles a la temperatura

Los segmentos de poli (NIPPAm) dentro de los hidrogeles muestran la sensibilidad a la temperatura.

La transición conformacional se produce cuando el hidrogel pasa de un estado hidrofílico a hidrofóbico, esta ocurre a una temperatura solución critica (LCST).

El tamaño del poro de hidrogel es sensitivo a la temperatura

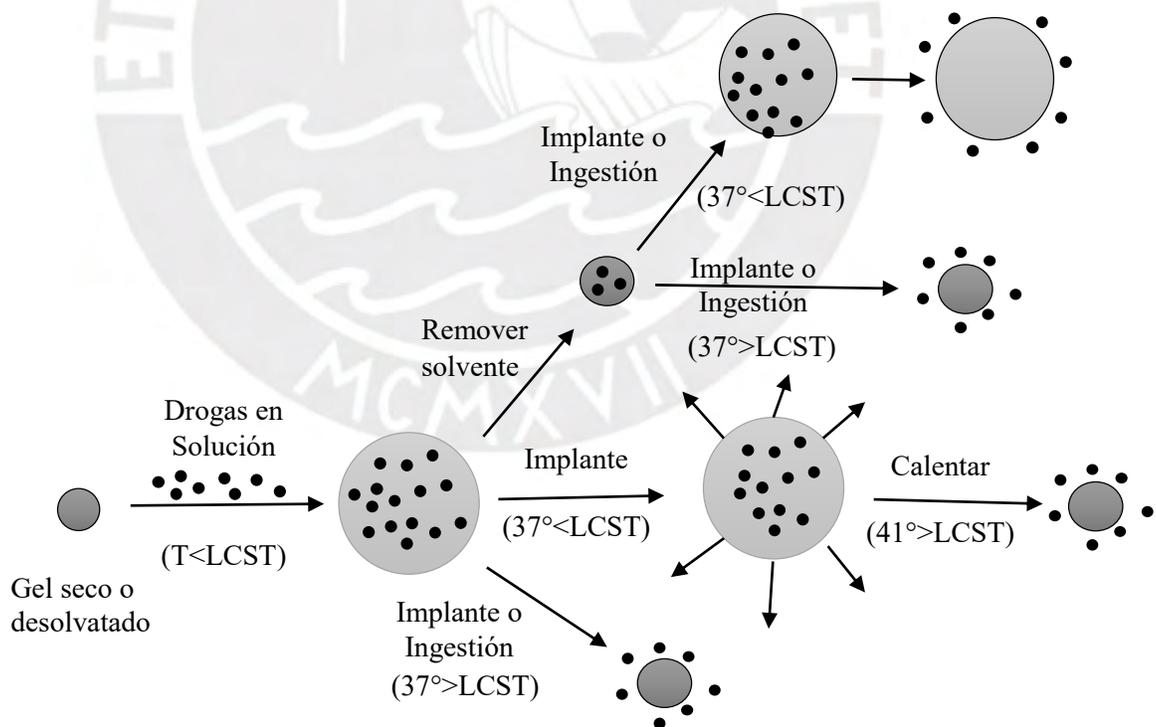
En la siguiente tabla 8 [23] se muestra el resumen de los valores de LCST de hidrogeles.

Tabla 8: Valores de LCST de algunos hidrogeles

Polímero	LCST (°C)
Poli(N-isopropilacrilamida) (NIPPAm)	~32
Poli(etilenglicol (PEG)	~120
Poli(vinil alcohol) (PVA)	~125
Poli(vinil pirrolidina) (PVP)	~160
Metilcelulosa (MC)	~80

Los hidrogeles sensibles a la temperatura pueden ser ingeniería molecular para aplicaciones específicas por selección de temperatura de transición de fase, LCST, y el grado de expansión y contracción. Están controlados por la composición del hidrogel y la densidad del entrecruzador. En el caso de copolímero de hidrogel de N-isopropilacrilamida y acrilamida, un incremento de la cantidad monómero hidrofílica, desplaza el LCST a más altas temperaturas y amplía la transición de fase de volumen del hidrogel. Con la temperatura esta incrementada a través del LCST, no solo hace que el volumen del gel cambie, pero también hace que el efecto de difusividad de pequeñas moléculas dentro del gel. Por ejemplo, el efecto de la difusividad de hidrocortisona dentro de un homo PoliNIPPAm gel membrana bruscamente decrece de 10^{-6} a 10^{-9} cm^2/s con el incremento de la temperatura de 30 a 35°C , esto debido a la gradual pérdida de agua [24].

Esquema 14: Formas que los hidrogeles LCST pueden transportar fármacos



Varias formas que los hidrogeles LCST pueden ser usados por transporte de fármacos. Se muestran en el Esquema 14 [25].

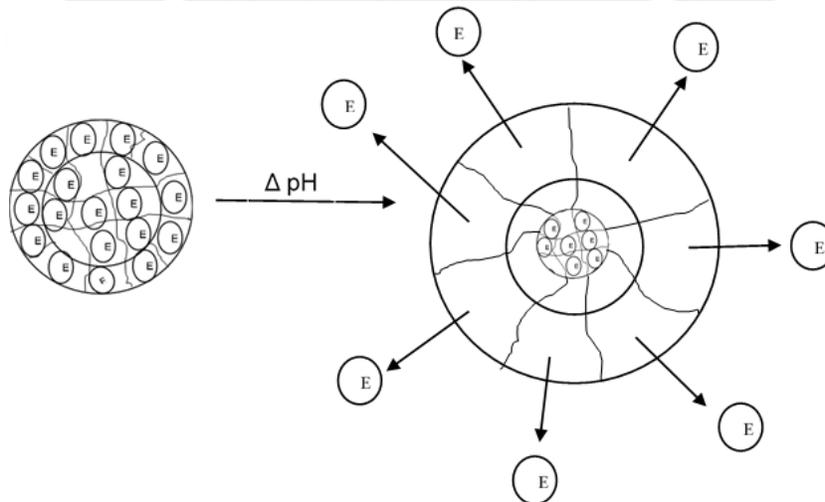
1.6.2.2. Hidrogeles sensibles al PH

Los hidrogeles sirven de polielectrolitos que sirven como sensores sensitivos al pH. Dependiendo del pH constantes de disociación (pK_a o pK_b) de grupos laterales de polímeros, el hidrogel se ioniza y se hincha como resultado de la repulsión electrostática de cadenas de polímeros.

Según indica H. Holback, Y. Yeo [23], en la mayoría de hidrogeles, la velocidad de hinchamiento incrementa con el incremento de pH.

Según Issa. Katime, los grupos funcionales ionizables que posee un hidrogel son sensibles a cambios del pH del medio. Si no existe ningún grupo funcional ionizable involucrado en el hidrogel, no se generará ningún efecto del pH en el hinchamiento. Al igual que la temperatura el pH afecta a algunos hidrogeles, este tipo de comportamiento se muestra en el Esquema 15, donde una determinada variación del pH del medio genera un aumento del tamaño de los poros de la red polimérica producto del hinchamiento del hidrogel, facilitando la migración de medicamento o fármacos al exterior del hidrogel [26].

Esquema 15: Representación del efecto del pH en un hidrogel conteniendo un fármaco.



En la tabla 9 se muestran los grupos funcionales que son sensibles a los efectos de cambio de pH del medio.

Tabla 9: Grupos sensibles a los cambios de pH

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

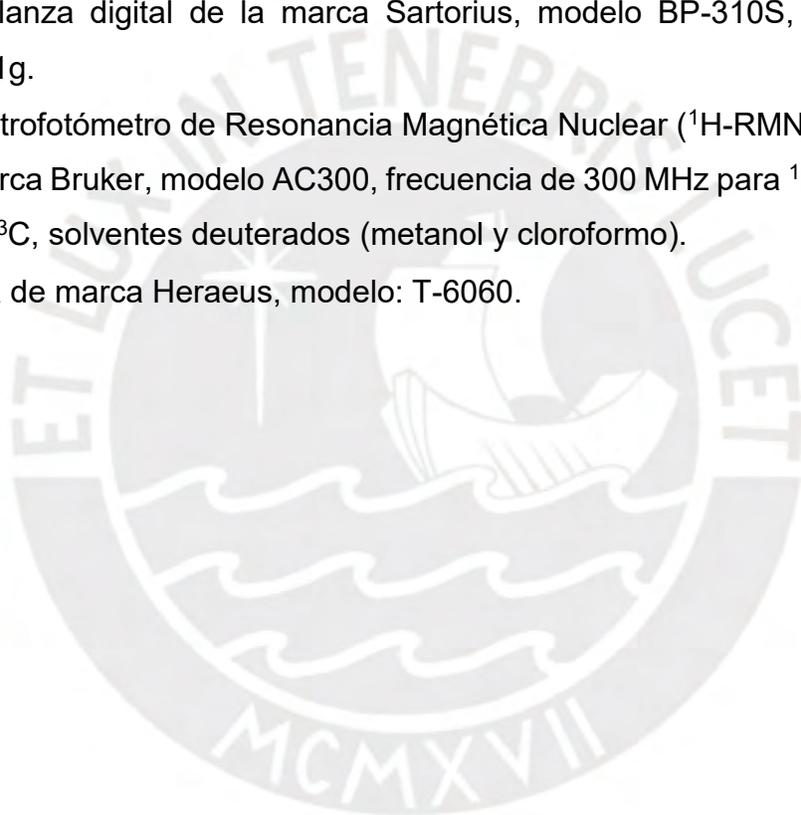
CAPÍTULO II.

PARTE EXPERIMENTAL

2.1. Materiales

2.1.1. Equipos

- La bomba de vacío de marca Vacuum Brand, modelo RZ5 y vacío máximo de 0.001 mmHg.
- La balanza digital de la marca Sartorius, modelo BP-310S, de precisión $\pm 0.001\text{g}$.
- Espectrofotómetro de Resonancia Magnética Nuclear (^1H -RMN y ^{13}C -RMN), de marca Bruker, modelo AC300, frecuencia de 300 MHz para ^1H y 75.5 MHz para ^{13}C , solventes deuterados (metanol y cloroformo).
- Estufa de marca Heraeus, modelo: T-6060.



2.1.2. Materiales

Los reactivos usados en la presente tesis fueron los siguientes:

- Acetona- CH_3COCH_3 de 97% de pureza, de marca Aldrich.
- Acetonitrilo- CH_3CN de 99% de pureza (anhidro), de marca Merck.
- Carbonato de sodio anhidro- NaCO_3 de 99.9 % de pureza, de marca Merck. Molida finamente, secado en estufa a 110°C durante 4 horas y guardado en el desecador.
- Clorometilestireno- $\text{H}_2\text{C}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{CH}_2.\text{Cl}$, de 97% de pureza, marca Aldrich. Mezcla de los isómeros *meta*s y *para* en la proporción molar de 70 y 30%, respectivamente.
- Cloruro de metil succinilo de 97% de pureza, de marca Aldrich.
- Cloruro de 2-cloroetilamonio de 97% de pureza, marca Sigma-Aldrich.
- Cloruro de sodio- NaCl de 99.5% de pureza, de marca Merck
- Cloroformo- CHCl_3 de 99.5% de pureza, marca: Merck.
- Diclorometano- CH_2Cl_2 de 99.9% de pureza, marca Merck y secado sobre sulfato de magnesio.
- Etanol- $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ de 95% de pureza, marca Aldrich. Se preparó etanol absoluto, mediante el secado con exceso de CaO y posterior destilación.
- EtilOXA (2- etil-2-oxazolina) sintetizado en el Laboratorio de Polímeros de la Sección Física de la PUCP, siguiendo el método de Witte y Seeliger [4]. Fue secado con CaH_2 y purificado por destilación.
- Hidruro de Calcio- CaH_2 con más de 95% de Pureza, marca Merck.
- Hidróxido de sodio-(NaOH) de 99% de pureza, marca Merck.
- NIPPAm (N-isopropilacrilamina)- $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCONHCH}(\text{CH}_3)_2$ con pureza superior a 97%, marca Aldrich. Purificado mediante recristalización en una mezcla de hexano y tolueno en una relación de 20/80 %v/v.
- Nitrógeno de alta pureza 99.999%, marca Linde.

- N,N'-metilenbisacrilamida-(BIS) de 98% de pureza, marca: Merck.
- Persulfato de potasio- ($K_2S_2O_8$) de 99% de pureza, marca Merck.
- Piperazina- $C_4H_{10}N_2$ de 99.9% de pureza, marca Aldrich.
- Triflato de metilo- ($C_2H_3F_3O_3S$) con pureza superior a 98%, marca Sigma-Aldrich.
- 3-(oxazol-2-il) propianato de metilo (EsterOXA)- $CH_3OCOCH_2CH_2C_3H_4ON$
Sintetizado en Laboratorio de Polímeros de la sección Física de la PUCP mediante el método reportado por Litt [27] et al. y Zarka [28] et al. Secado sobre hidruro de calcio y destilado.
- TEMED (N, N, N', N'-tetrametiletano-1,2-diamina) (Aldrich). Este fue destilado antes de su uso.



2.2. Síntesis y purificación de monómeros y polímeros

2.2.1. Síntesis y purificación de etil oxazolina (EtilOXA)

Se realizó la síntesis y purificación de etil oxazolina según el método de Witte y Seeliger [4].

Para la síntesis se usó un balón de tres bocas de 1000 ml de capacidad unido a un condensador. Bajo una corriente de nitrógeno se realizó la síntesis de reacción. Se agregó al balón 193.3 g de propionitrilo (3.51 moles), se consideró un exceso estequiométrico del 30% molar respecto a los moles de etanolamina. Gota a gota se introdujo 164.9 g de etanolamina (2.70 moles) durante un periodo de 2 horas. Se utilizó 0.07 mol de acetato de cadmio como catalizador de reacción (0.020 mol moles catalizador/ moles nitrilo) a una temperatura de 130°C [4, 29, 30].

Se dejó reaccionar por un periodo de 18 horas, luego la mezcla se enfrió por destilación rápida, y se obtuvo 232 g de monómero de etiloxazolina, EtilOXA, con un rendimiento del 86.7%. Finalmente se destiló mediante destilación fraccionada la EtilOXA (teniendo en cuenta la temperatura de ebullición de 129°C sobre hidruro de calcio a presión atmosférica).

Por resonancia magnética nuclear ($^1\text{H-RMN}$) de hidrogeno se caracterizó estructuralmente el monómero EtilOXA, el cual se muestran en la Figura 2. Se realizaron las mediciones en cloroformo deuterado (CDCl_3) a 25°C, cuyo pico es δ (^1H) = 7.24.

La señal obtenida fue la siguiente.

$^1\text{H-RMN}$ (en CDCl_3) δ : 0.92 ($-\text{CH}_3$); 2.03 ($-\text{CH}_2-$); 3.55 ($-\text{N-CH}_2-$); 3.97 ($-\text{CH}_2-$
O-)

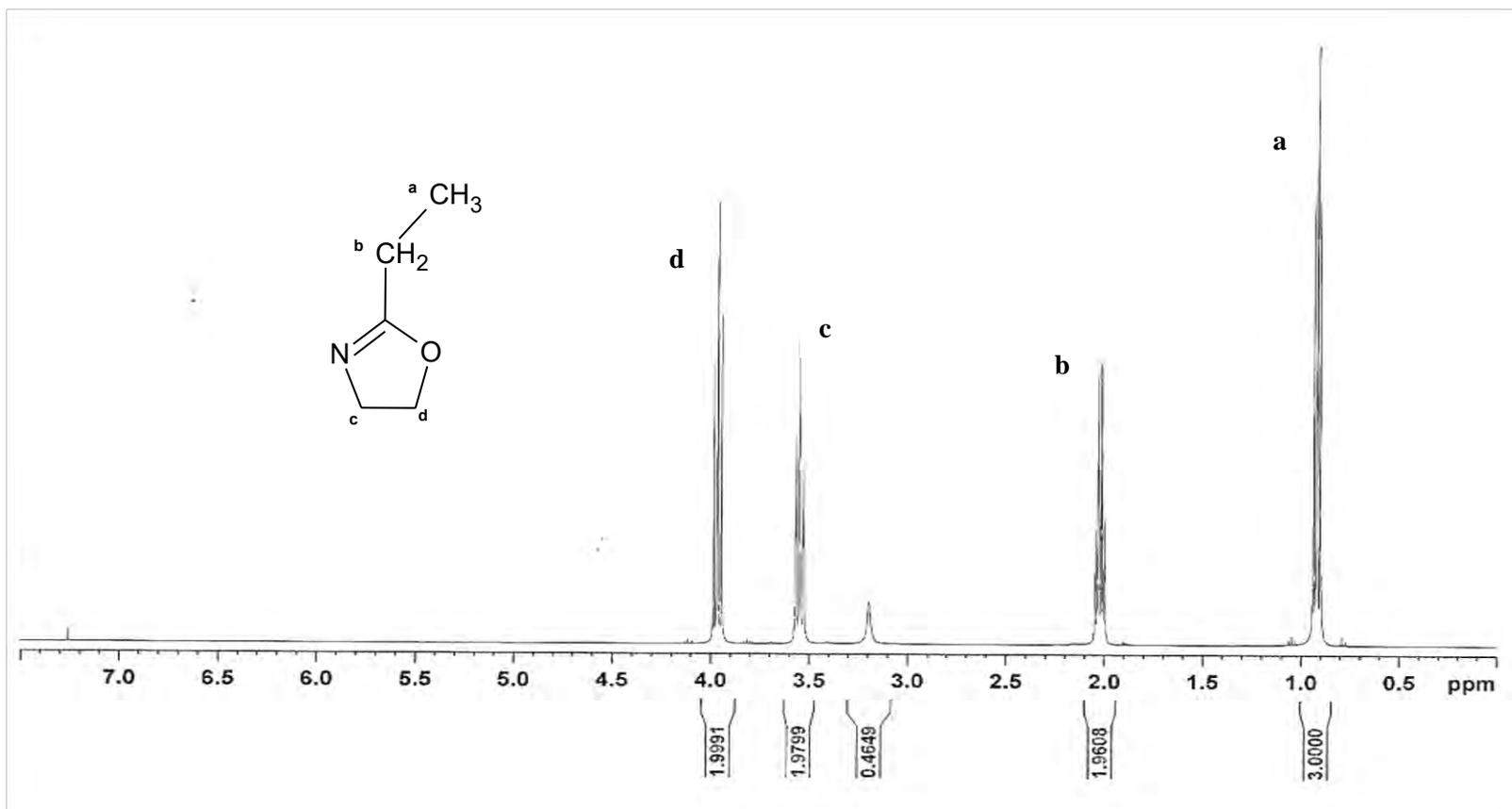


Figura 2. Espectro ¹H-RMN del 2-Etil-2-oxazolina a 25°C en CDCl₃

2.2.2. Síntesis y purificación de ester oxazolina (EsterOXA)

La síntesis del esteroxazolina se realizó en dos partes:

1. Primero se sintetizó el compuesto intermediario según método descrito por M. Tobias Zarka [28].
2. Segundo se sintetizó el EsterOXA a partir del "intermediario" sintetizado.

La síntesis del compuesto intermediario, 7-cloro-4-oxo-5-azaheptanoato de metilo, se realizó de la siguiente manera.

Se mezcló 39 g (0.26 moles) de cloruro de metilsuccinilo metilo y 30 g (0.26 moles) de cloruro de 2-cloroetilamonio en 300 ml de diclorometano en un balón 500ml bajo una corriente de nitrógeno gaseoso, se enfría a -10°C en una mezcla fría de hielo y sal.

Después, manteniendo a -10°C , se adiciona 60 g (0.59 mol) de trietilamina y se mantuvo por 2 horas en agitación constante. Se dejó por doce horas a temperatura ambiente bajo agitación constante.

Se agregó 80 ml de agua al reactor y la fase orgánica fue separada por una pera de decantación. Finalmente se lavó dos veces con 30 ml de agua y con 30 ml de solución saturada de cloruro de sodio.

Se obtuvo 40.0 g de intermediario, *7-cloro-4-oxo-5-azaheptanoato de metilo*, con un rendimiento del 79%.

La síntesis del Esteroxa, Metil 3-(oxazol-2-il) propionato, se realizó tomando como referencia lo descrito por Litt y Zarka [27, 28, 31, 32].

Se mezclaron 40.00 g (0.21 moles) del intermediario, 7-cloro-4-oxo-5-azaheptanoato de metilo, en un balón de 100 ml, con 14.24 g (0.13 moles) de carbonato de sodio anhidro (se secó a 105°C por dos horas en estufa); la mezcla obtenida fue sometida a vacío de 0.1 mmHg. Se observa la formación de

espuma por lo que se calentó por 30°C por 20 minutos. Por destilación rápida se extrajo el monómero. La temperatura de ebullición es 115°C a 0.4 mmHg.

Se obtuvo 20.0 g de Ester-Oxazolina, Metil 3-(oxazol-2-il) propionato, y un rendimiento del 61%.

Por resonancia magnética nuclear (¹H-RMN) de hidrogeno se caracterizó estructuralmente el monómero EsterOXA, el cual se muestran en la Figura 3. Se realizaron las mediciones en cloroformo deuterado (CDCl₃) a 25°C, se muestran las señales.

¹H-RMN (en CDCl₃) δ: 3.79-3.69 (=N-CH₂-); 4.18-4.12 (-CH₂-O-); 2.47-2.54 (-CH₂-CNO); 2.56-2.61 (-CH₂-CO-O-).

2.2.3. Purificación de N-isopropilacrilamida (NIPPAm)

El monómero N-isopropilacrilamida (NIPPAm) mediante tres cristalizaciones fue purificado con una mezcla de hexano y tolueno en una relación de 20/80 %v/v siguiendo el procedimiento de la literatura [32].

Se formó agujas transparentes durante la cristalización de N-isopropilacrilamida, posteriormente se filtró y seco a temperatura ambiente a peso constante. Fue guardado a 5°C.

Por resonancia magnética nuclear (¹H-RMN) de hidrogeno se caracterizó estructuralmente el monómero NIPPAm, el cual se muestran en la Figura 4 y Figura 5 respectivamente, se muestran las señales.

¹H-RMN (en CDCl₃) δ: 1.1 (2-CH₃); 4.0-4.15 (CH); 5.5 (=CH₂); 6.15 (-NH).

¹³C-RMN (en CDCl₃) δ: 22.6 (2-CH₃); 41.4 (CH); 125.8 (=CH₂); 131.5 (=CH); 165.1 (C=O)

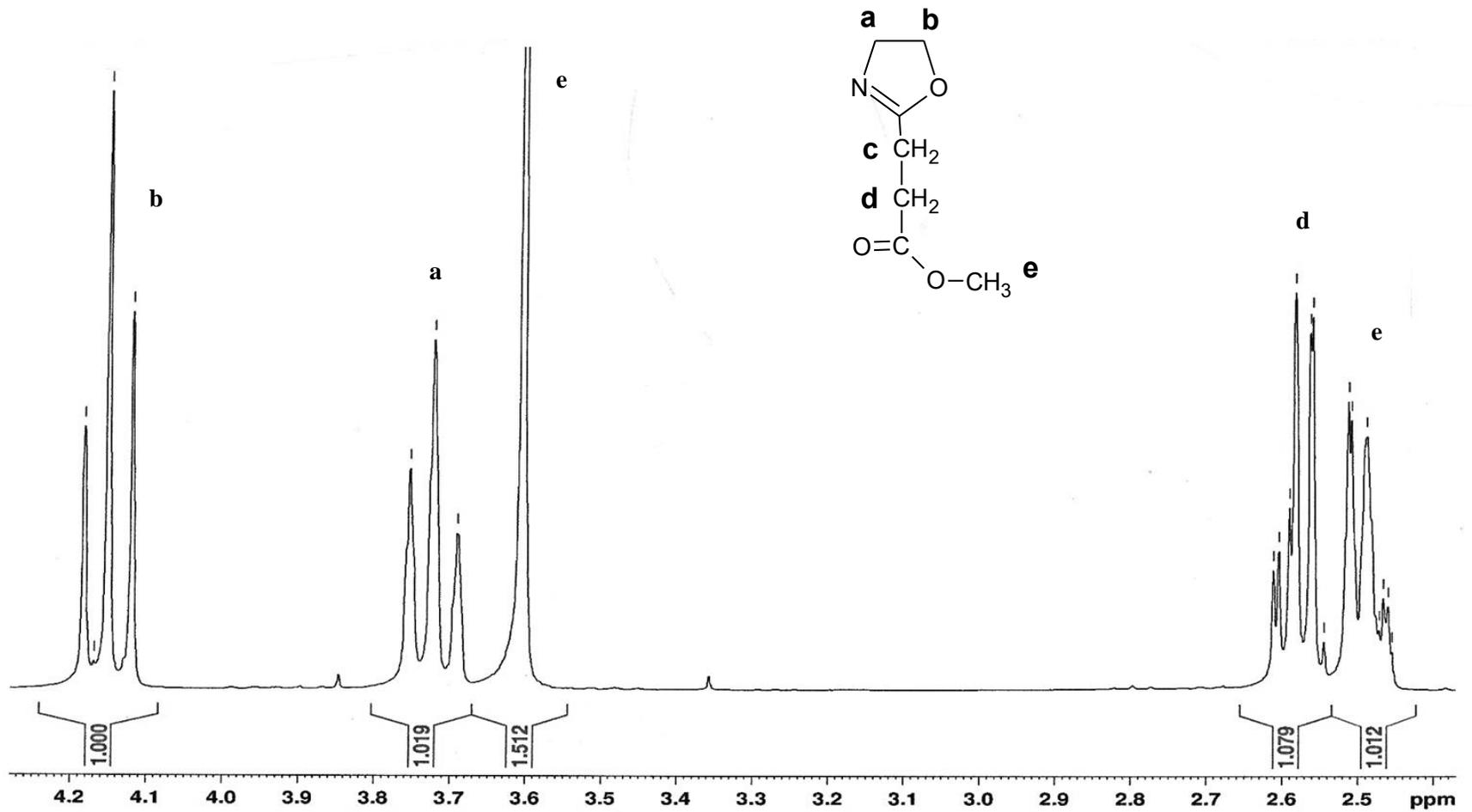


Figura 3. Espectro $^1\text{H-RMN}$ del Ester-2-oxazolina a 25°C en CDCl_3

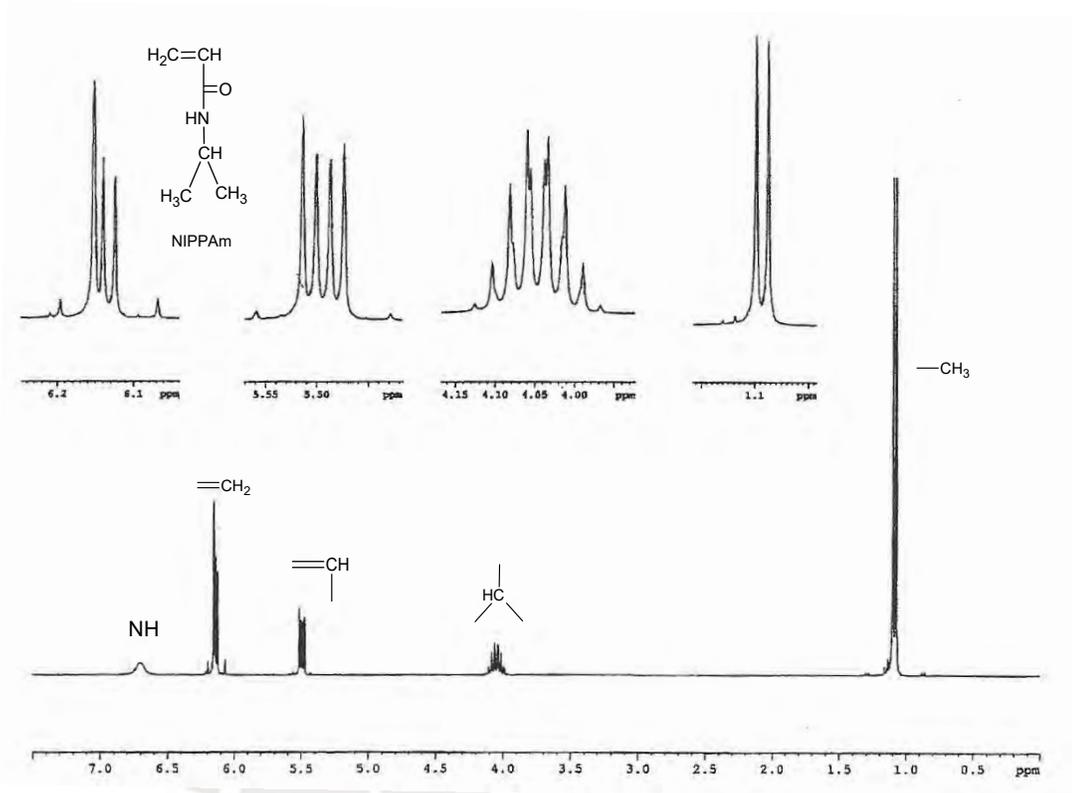


Figura 4. Espectro $^1\text{H-RMN}$ de NIPPAm en CDCl_3 a 25°C

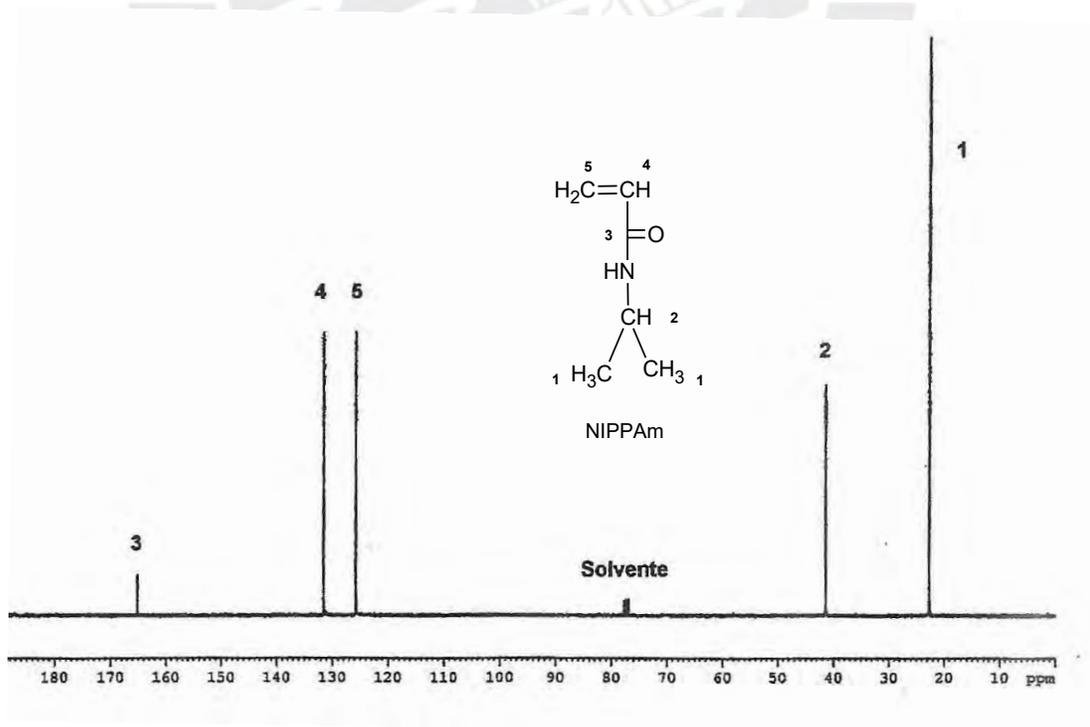


Figura 5. Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ de NIPPAm en CDCl_3 a 25°C

2.2.4. Purificación de clorometilestireno

El clorometilestireno (CMS), vinilbencil cloruro una mezcla de isómeros “*meta* y *para*” de 70% molar/ 30% molar, respectivamente. Se destiló bajo vacío a una temperatura de ebullición igual a 54,9°C a 1 mmHg. Se realizó la destilación fraccionada en tres oportunidades.

Por resonancia magnética nuclear (¹H-RMN) de hidrogeno se caracterizó estructuralmente el monómero CMS, el cual se muestran en la Figura 6, donde muestran las señales.

La medición se realizó a 25°C utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃), cuyo pico es δ (1H) = 7.24.

¹H-RMN (en CDCl₃) δ: 4.6 (CH₂Cl); 5.2 y 5.6 (CH₂=); 6.75(=CH); 7.25-7.4 (HAROMÁTICO).

2.2.5. Purificación de metiltriflato de metilo

Se destiló vía destilación fraccionada a 100°C, bajo corriente de nitrógeno.

Por resonancia magnética nuclear (¹H-RMN) de hidrogeno se caracterizó estructuralmente el triflato de metilo, el cual se muestran en la Figura 7, se muestran las señales.

La medición se realizó a 25°C utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃), cuyo pico es δ (1H) = 7.24.

¹H-RMN (en CDCl₃) δ: 4.21 (–O–CH₃)

2.2.6. Síntesis de terminador

Se realiza la síntesis de terminador según procedimiento descrito por Aurelia Gross, Gerhard Maier [33].

Se disolvió sobre 250 ml de cloroformo seco, 39.6 g (0.46 moles) de piperazina seca. Se pesó 4.6 g (0.03 mol) de cloruro de 4-vinilbencilo adicionados a 0°C. Como estabilizador se adicionaron trazas de BHT (2,6-di-tert-butil-4-metilfenol).

Pasadas 10 horas de agitación constante a temperatura ambiente, el hipoclorito de piperazina fue separado y filtrado. Se realizó lavado en 200 ml de agua hasta alcanzar neutralidad, se reiteró lavado en 5 oportunidades. Se secó fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y redujo el volumen. Finalmente, por liofilización el producto fue separado del solvente residual hasta obtener un aceite amarillo.

Por resonancia magnética nuclear (¹H-RMN) de hidrógeno se caracterizó estructuralmente el terminador, el cual se muestran en la Figura 8. Se realizaron las mediciones en cloroformo deuterado (CDCl₃) a 25°C, cuyo pico es δ (1H) = 7.24.

Las señales obtenidas fueron los siguientes.

¹H-RMN (en CDCl₃) δ : 1.75 (HN); 2.43 (NCH₂); 2.90 (NHCH₂); 3.48 (Ar-CH₂); 5.25, 5.75, 6.75 (CH₂=CH); 7.34 (H_{AR}).

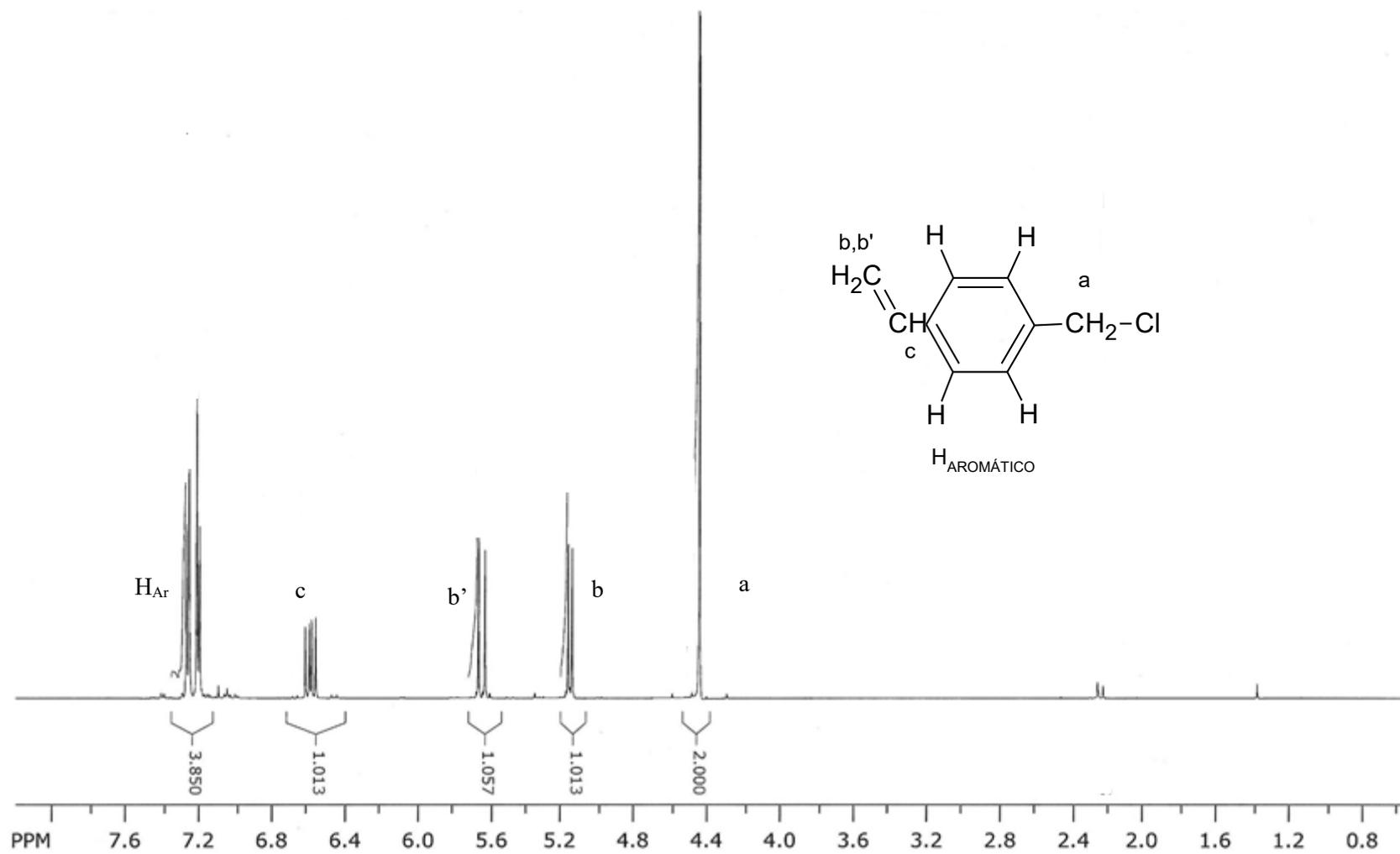


Figura 6. Espectro $^1\text{H-RMN}$ del clorometilostireno (CMS) en cloroformo deuterado a 25°C

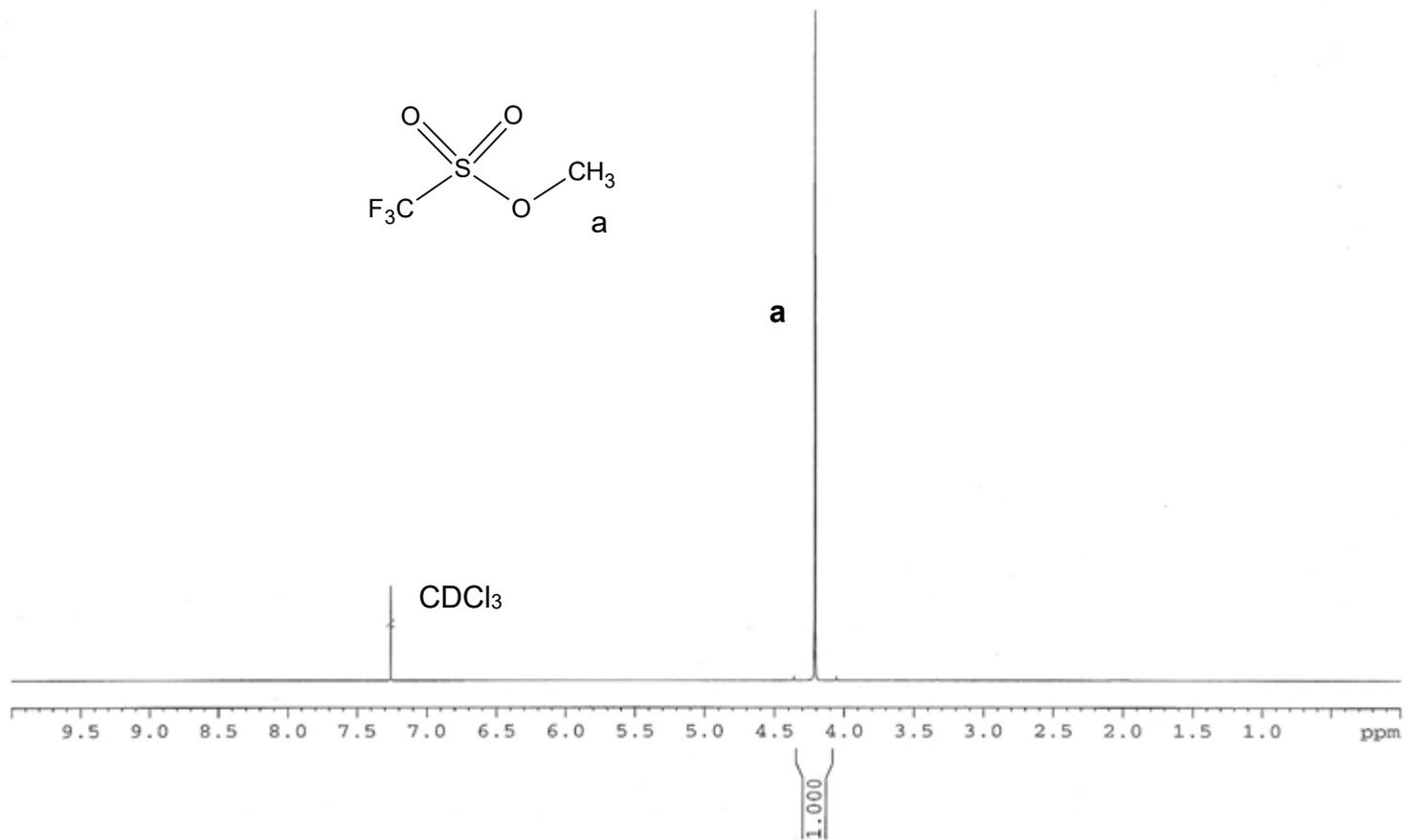


Figura 7. Espectro ^1H -RMN del metiltriflato en cloroformo deuterado a 25°C

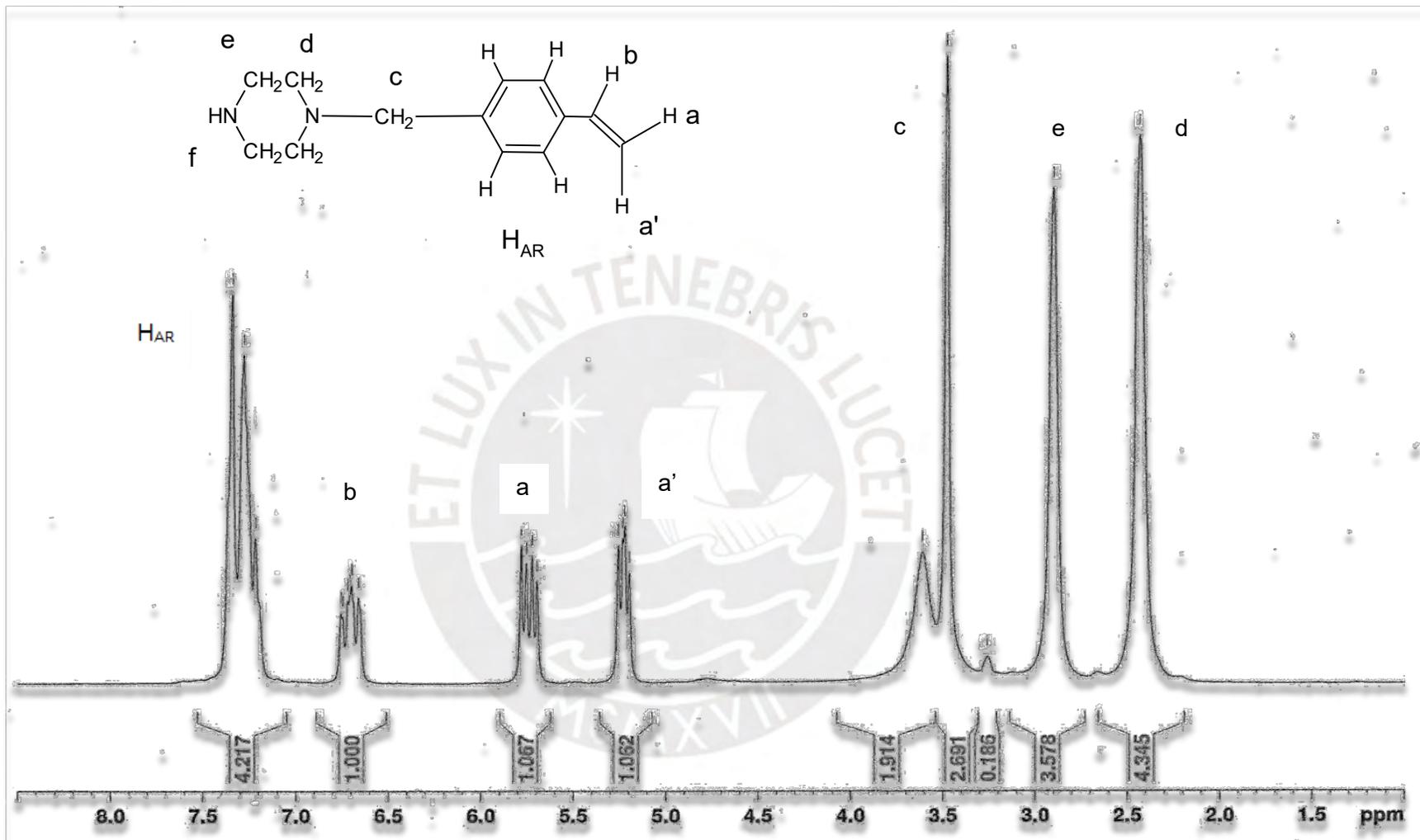


Figura 8. Espectro $^1\text{H-RMN}$ del terminador en cloroformo deuterado a 25°C

2.2.7. Síntesis y purificación de macromonómero

Mediante polimerización catiónica por apertura de anillo se sintetizaron macromonómeros a partir de EtilOXA y EsterOXA según método Rueda y colaboradores [32].

A modo de ejemplo se describe el procedimiento para síntesis del macromonómero 3 (MM3) (Tabla 10).

En un balón de reacción de 100 ml se disolvió 0.61 g de NaI (4.24 mmol) y 4.025 g (25.6 mmol) de EsterOXA en 12 ml de acetonitrilo. A esta mezcla se le adiciona 0.348 g (2.12mmol) de triflato de metilo. Bajo atmósfera de nitrógeno seco se introdujo esta mezcla en un balón a 78°C por 7 horas manteniendo agitación constante. Al término del tiempo de reacción, se enfrió la mezcla reaccionante a 25°C y se añadió una solución de 0.8 g (3.96 mmol) de terminador (N-4-vinilpiperazina) disueltos en 4ml de acetonitrilo para terminar la reacción y se agito la mezcla por 12 horas más a temperatura ambiente.

El producto fue precipitado en eter dietílico dos veces y luego secado en el evaporador rotatorio.

El polímero fue disuelto en 20 ml de una mezcla de cloroformo y acetonitrilo (v/v 50/50), y se precipito lentamente en 300 ml de ter dietílico. El procedimiento de purificación por precipitación fue repetido y finalmente el polímero fue secado mediante vacío hasta constancia de peso.

El producto fue denominado MM3 y fue guardado en un desecador sobre sílica gel. Se obtuvo un rendimiento del 81%.

Macromonómeros fueron caracterizado estructuralmente mediante resonancia magnética nuclear de hidrógeno (¹H-RMN).

Macromonómero 1:

$^1\text{H-RMN}$ (en CDCl_3) δ : 1.12 (- CH_3); 2.41 ($-\text{CH}_2\text{-CO-}$); 2.61- 3.19 (- $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$); 3.28 (- NCH-CH_3); 3.48 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-}$); 5.27 y 5.77 ($\text{CH}_2=\text{CH}$); 6.71 ($=\text{CH-Ar}$); 7.16-7.41 (H_{AR}).

Macromonómero 2:

$^1\text{H-RMN}$ (en CDCl_3) δ : 1.12 (- CH_3); 2.41 ($-\text{CH}_2\text{-CO-}$); 2.72- 3.05 (- $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$); 3.28 (- NCH-CH_3); 3.48 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-}$); 5.27 y 5.77 ($\text{CH}_2=\text{CH}$); 6.71 ($=\text{CH-Ar}$); 7.16-7.41 (H_{AR}).

Macromonómero 3:

$^1\text{H-RMN}$ (en CDCl_3) δ : 2.54- 2.74 (- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 3.07 ($-\text{CH}_3\text{-N}$); 3.27 ($-\text{H}_{\text{AR}}\text{-CH}_2$); 3.75-3.4 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-// -O-CH}_3$); 5.27 y 5.79 ($\text{CH}_2=\text{CH}$); 6.71 ($=\text{CH-Ar}$); 7.18-7.43 (H_{AR}).

2.2.8. Síntesis de los hidrogeles

Mediante el método de copolimerización por radical libres se elaboraron hidrogeles a partir tres macromonómeros.

Se utilizó como sistema de iniciación persulfato de potasio (KPS) y N, N, N', N'-tetrametiletilendiamina (TEMED). La síntesis se realizó en agua, y como agente entrecruzador la N, N' metilenbisacrilamida (MBIS). Los monómeros usados fueron NIPPAm y macromonómeros de 2-etil-2-oxazolona y metil 3-(oxazol-2-il) propionato.

Procedimiento típico (Ejemplo: HGSJ-1)

Se pesó en un vaso de 50 ml, 0.0475 g de N-N-Metillenbisacrilamida, 0.702 g de NIPPAm, 0.276 g de macromonómero 3, 0.014g de TEMED y 4 ml de agua hasta dilución total.

Se pesó 0.016 g de peroxidisulfato de potasio y 1 ml de agua hasta dilución total en un vaso de 50 ml. Se puso a enfriar un molde de vidrio de 10cm por

10cm, y se realizó la mezcla en frío. Ambos vasos por separado se burbujearon con nitrógeno por 10 minutos.

En un vaso con hielo (3°C) ambos vasos fueron colocados y se mantuvo en reposo por 20 minutos. Posteriormente se mezcló la solución del peroxodisulfato de potasio y del macromonomero, mezcla se realiza en frío. Se vertió la mezcla en el interior del molde de vidrio, el cual se dejó 24 horas para que forme completamente el hidrogel.

Molde consta por dos láminas de vidrio de 10 cm x10 cm x2 mm, así mismo por lamina de caucho de 2 mm de espesor y 2 cm respecto a los extremos.



Figura 9. Molde de vidrio

Posterior a la síntesis del hidrogel se comienza con el lavado del mismo, para ello se lavó inicialmente con 150ml de etanol y posteriormente se realizó el lavado en cuatro oportunidades en medio litro de agua destilada.

Finalmente, a 35°C el hidrogel fue secado hasta obtener un volumen constante, posteriormente se almacenó en un desecador.

2.2.9. Hidrólisis de hidrogeles

El procedimiento típico de hidrólisis de hidrogeles fue tomando como referencia lo desarrollado por Rueda y colaboradores [22].

Procedimiento típico (Ejemplo: HGSJ-1)

En un vaso de precipitado de 200 ml, se agregó 5.0 g de muestra de HGSJ1-H con 160 ml de NaOH 0.1 N, se mantuvo en estado de reposo a temperatura ambiente por un periodo de 72 horas.

2.2.10. Prueba de absorción de agua

El procedimiento típico de trabajo se realizó de la siguiente manera.

Por ejemplo, para la muestra HGSJ-1, hidrogel húmedo, se extrajo 0.1829 g de hidrogel húmedo (W_h), posteriormente manteniendo a 40°C la estufa fue secada hasta peso constante W_s , el valor obtenido fue 0.03g.

El grado de hinchamiento se calculó a partir de la siguiente relación en la ecuación [1]:

$$Q = \frac{(W_h - W_s)}{W_s} \text{ (g H}_2\text{O/g HGSJ seco)} \quad [1]$$

Los cálculos para determinar el grado de adsorción se detallan en ANEXO VI.

2.2.11. Prueba de sensibilidad a la temperatura

Con el objetivo de evaluar el efecto de la temperatura sobre el hidrogel. Se midió cuanto se contrae el hidrogel al aumentar la temperatura. En la presente tesis se evaluó la contracción y expansión de los hidrogeles, se evaluó la pérdida de peso asumiendo que el peso del hidrogel fue proporcional al volumen.

Cinética de hinchamiento

El procedimiento típico fue colocar una muestra seca de hidrogel de un peso conocido ($W_{inicial.seco}$) dentro de un vaso de 100 ml. Luego a temperatura ambiente (25°C) se agregó 80 ml de agua. Luego del total hinchamiento del hidrogel en el agua, éste se pesó (W_i) cada 30 minutos, hasta que el peso fue constante.

La cinética de hinchamiento está representada mediante la absorción de agua del hidrogel (peso de hidrogel) en función del tiempo, de acuerdo a la ecuación [2].

$$\% \text{Absorción} = \frac{W_i - W_{inicial.seco}}{W_{inicial.seco}} (\text{g H}_2\text{O/g HGSJ}) \quad [2]$$

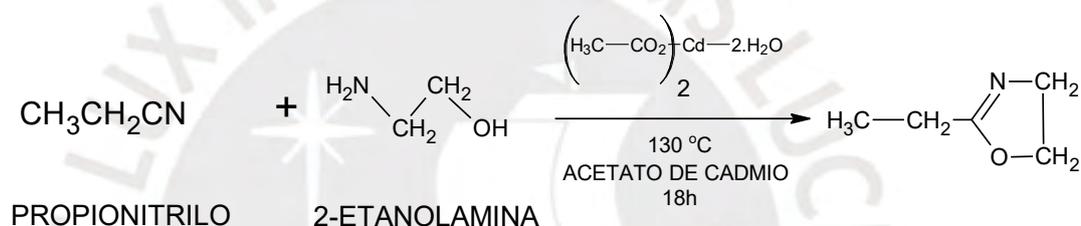
CAPÍTULO III.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3.1. Síntesis de la 2-etil-2-oxazolina

Según el método de Witte y Seeliger se realizó la síntesis de la 2-etil-2-oxazolina [4] ,y a 130°C acetato de cadmio deshidratado como catalizador, utilizando propionitrilo y etanolamina. A partir de la reacción se obtuvo 2-etil-2-oxazolina y amoníaco como subproducto.

Esquema 16 Síntesis de 2-etil-2 oxazolina



Las cantidades utilizadas se indican en ANEXO III. A partir de la reacción se logró obtener 232 g de EtilOXA y un rendimiento del 86.7%, este rendimiento es típico para esta reacción catalítica. Se agregó lentamente la etanolamina a la reacción, con el objetivo de evitar la formación de amoníaco que generaría interferencia en la formación de producto deseado y disminuiría el rendimiento de la síntesis.

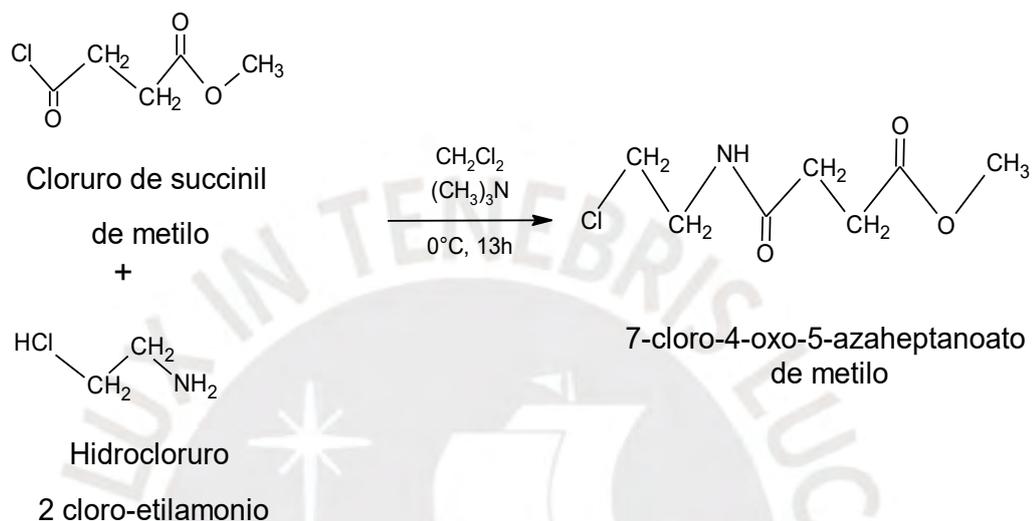
3.2. Síntesis de la metil-3 (1,3 oxazol-2-1) propanoato (“intermediario”)

Según el método descrito por Litt y Zarka [27, 28] se sintetizó la esteroxazolina. Se sintetizó en dos etapas como se muestra en el Esquema 17. Primero, se realizó la desprotonación del hidrocloreto de 2-cloroetilamonio con trietilamina. La 2-cloroetilenamina atacará al carbonilo electrofílico del grupo acilo. Seguidamente, un segundo equivalente de trietilamina también permitió separar el protón ácido de la amina resultante.

La reacción es exotérmica por lo que se desarrolló a 0°C, de esta manera se minimizó la presencia de reacciones secundarias.

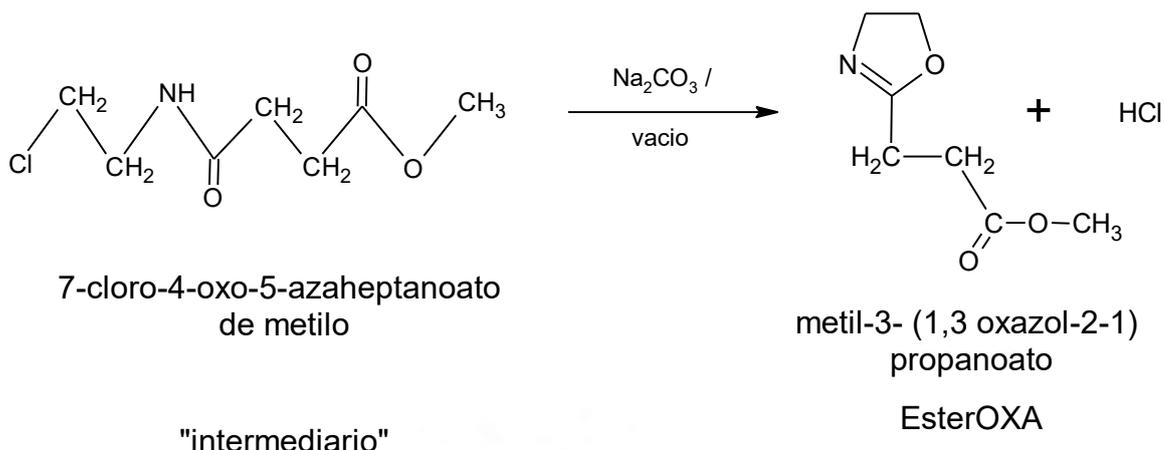
La cantidad de reactivos utilizados se muestran en ANEXO IV. A partir de la reacción se logró obtener 40 g de intermediario con un rendimiento del 79%.

Esquema 17 Síntesis del intermediario



En la segunda se realizó la deshidrohalogenación mediante el carbonato de sodio (para capturar el cloruro de hidrógeno) en vacío y a 30°C. La destilación de los productos permitió la obtención de 20.0 g de monómero. El rendimiento fue de 61%.

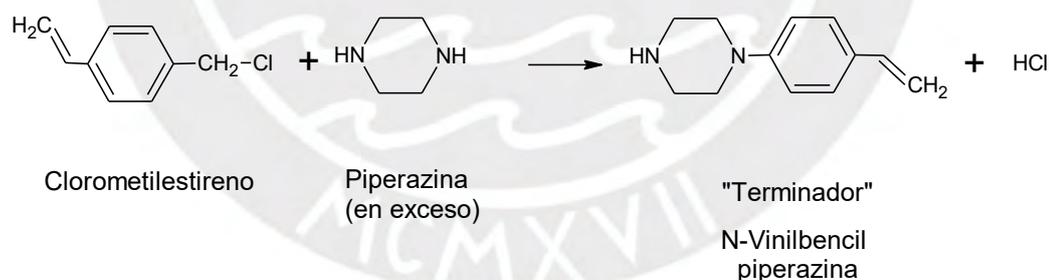
Esquema 18 Síntesis de metil-3-(1,3 oxazol-2-1) propanoato



3.3. Síntesis del terminador de la polimerización de la oxazolina

El terminador se sintetizó por una reacción de condensación del clorometilbenceno y la piperazina en exceso. Se usó un exceso de piperazina de 15 a 1 respecto al clorometilbenceno para evitar la condensación de los dos grupos amina de la piperazina ya que es necesario conservar un grupo amina.

Esquema 19 Síntesis del "Terminador"



En la Figura 8 se muestra espectro de resonancia magnética nuclear.

3.4. Síntesis de macromonómero

La síntesis por polimerización catódica se llevó a cabo mediante la apertura de anillo de la EtilOXA y EsterOXA iniciada por el triflato de metilo. Se usó como solvente el acetonitrilo (ACN).

Para el macromonómero 1 (MM1) y macromonómero 2 (MM2) se usó como base el monómero 2-etil-2-oxazolína, y para el macromonómero 3 (MM3) se usó la 2-Ester-2-oxazolína.

La reacción se realizó a 105°C, durante 7 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno.

Mediante el terminador el grupo vinilo se introdujo al final de la cadena polimérica. Se obtuvo rendimiento de 74%, 94% y 81% para los macromonómeros MM1, MM2 y MM3, respectivamente.

En la tabla 10 se muestran datos experimentales y resultados. Los grados de polimerización de los macromonómeros son similares a los valores experimentales obtenidos vía resonancia magnética nuclear (RMN). Esto significa que la polimerización fue del tipo “viva” ocurriendo solo iniciación y propagación.

El método usado por Rueda y colaboradores [16], que es adaptado de la literatura, consiste en iniciar o terminar por apertura de anillo de la 2-oxazolína con un iniciador o terminador, que contenga un grupo vinilo. En el presente caso se usó un terminador (N-4-vinilbencilpiperazina), el cual contiene el grupo vinilo. Entonces al reaccionar el terminador con la cadena propagante oxazolínica se introdujo el grupo vinilo en esta cadena. Si se usase un iniciador con grupo vinilo se debe usar bajar temperaturas de reacción (por ejemplo 78°C) y bajos tiempos de reacción (por ejemplo 7 horas) además de una baja concentración de iniciador para evitar la polimerización prematura del grupo vinilo.

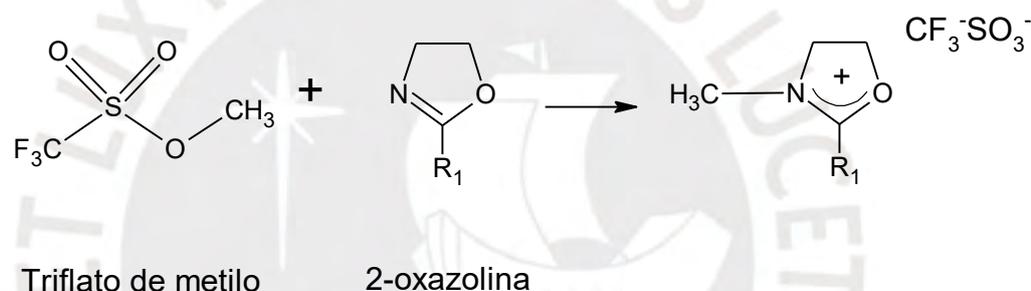
Por otro lado, al usar el método del terminador es muy importante que la polimerización sea del tipo “viva” o sea sin reacciones de interferencia y justamente las 2-oxazolinas cumplen este requisito ya que polimerizan de forma “viva” y además en nuestro caso los componentes de la polimerización fueron exhaustivamente purificados y secados. Por esto, debido al carácter “vivo” de la polimerización, se tuvo la ventaja de poder introducir el grupo vinilo mediante el terminador al ocurrir una reacción cuantitativa de las

cadena propagante con el terminador sin que ocurran reacciones secundarias.

3.5. Mecanismo de reacción

Durante la iniciación se desarrolla la 2-etil/ester-oxazolina es atacada nucleofílicamente por el grupo metilo, entonces se forma el ión triflato poco nucleofílico y estable como se muestra en Esquema 20, así mismo se tiene en cuenta lo indicado por Rueda y colaboradores que establecen que las oxazolininas tienen mayor nucleofilicidad que el ion triflato [6, 8].

Esquema 20. Reacción de Iniciación en la síntesis de macromonómeros MM1.



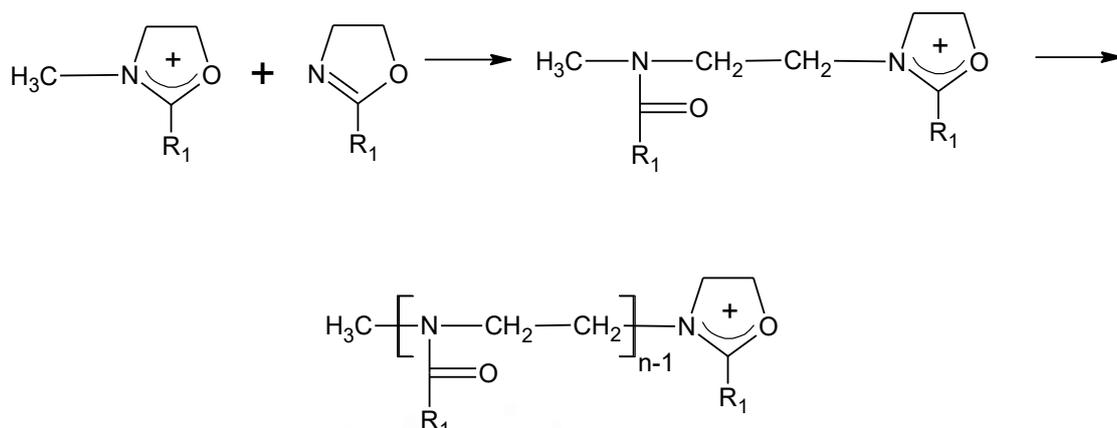
Mediante la reacción del triflato de metilo y la molécula de monómero de 2-oxazolina se forma el primer catión oxazolinico, el cual está estabilizado ya que la nucleofilicidad del contraión es muy baja. Se formó un par iónico. En el Esquema 21 y Esquema 22 se desarrolla el mecanismo de propagación y terminación respectivamente.

Tabla 10: Síntesis de macromonómero

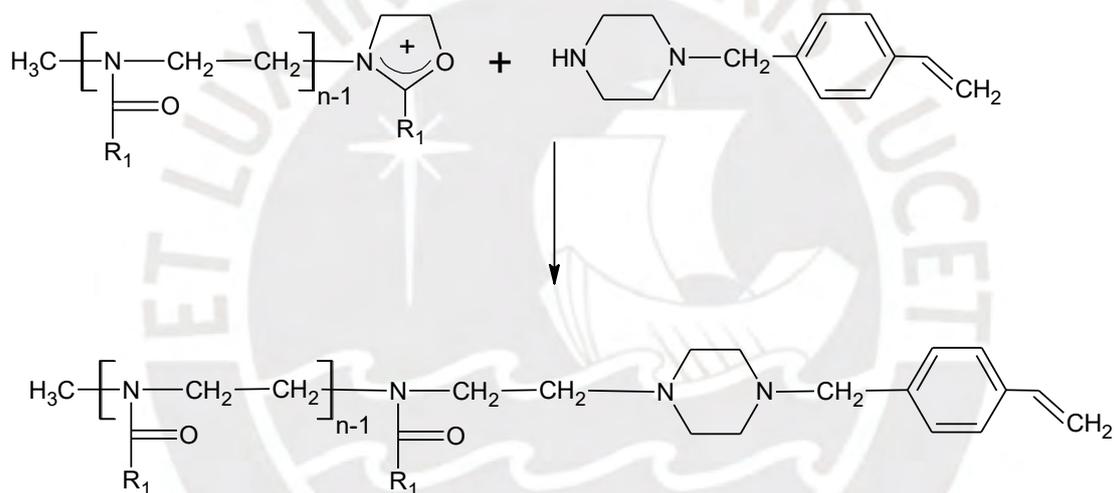
	MM ₁ ^j	MM ₂ ^j	MM ₃ ^j
EtilOXA ^(a)	39.62 mmol (3.928 g)	52.50 mmol (5.205 g)	-
EsterOXA ^(b)	-	-	25.62 mmol (4.025 g)
MeTlf ^(c)	2.65 mmol (0.435 g)	1.77 mmol (0.29 g)	2.12 mmol (0.348 g)
Terminador (d)	3.47 mmol (0.7 g)	3.96 mmol (0.8 g)	3.96 mmol (0.8 g)
ACN ^(e)	15.0 ml	20.0 ml	12.00 ml
Tiempo de reacción (horas)	7	7	7
Rendimiento (%)	74%	94%	81%
DP teórico ^f	15	30	12.08
DP experimental ^g	14	22	12
Mn Teórico ^h	1699	3191	2115
Mn Experimental ⁱ	1605	2299	2102

- (a). 2-etil-2-oxazolina
(b). Metil 3-(oxazol-2-il) propionato
(c). Metil triflato
(d). N-4 vinilbencil piperazina
(e). Acetonitrilo
(f). Grado de polimerización teórico
(g). Grado de polimerización experimental (¹H-RMN)
(h). Peso molecular teórico
(i). Peso molecular mediante RMN
(j). Macromonómero

Esquema 21. Propagación en la síntesis de macromonómeros MM1.



Esquema 22. Terminación de macromonómeros MM1.



El mecanismo de reacción de la polimerización de MM2 y MM3 fue similar al MM1.

Los macromonómeros (MM1, MM2, MM3) fueron analizados mediante sus espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (Figuras 10, 11 y 12).

Las mediciones se realizaron utilizando como solvente cloroformo deuterado (CDCl_3) a 25°C .

Las señales obtenidas en los tres macromonómero fueron los siguientes.

Macromonómero 1:

$^1\text{H-RMN}$ (en CDCl_3) δ : 1.12 (- CH_3); 2.41 ($-\text{CH}_2\text{-CO-}$); 2.61- 3.19 ($-\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 3.28 ($-\text{NCH-CH}_3$); 3.48 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-}$); 5.27 y 5.77 ($\text{CH}_2=\text{CH-}$); 6.71 ($=\text{CH-Ar}$); 7.16-7.41 (H_{AR}).

Macromonómero 2:

$^1\text{H-RMN}$ (en CDCl_3) δ : 1.12 (- CH_3); 2.41 ($-\text{CH}_2\text{-CO-}$); 2.72- 3.05 ($-\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 3.28 ($-\text{NCH-CH}_3$); 3.48 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-}$); 5.27 y 5.77 ($\text{CH}_2=\text{CH-}$); 6.71 ($=\text{CH-Ar}$); 7.16-7.41 (H_{AR}).

Macromonómero 3:

$^1\text{H-RMN}$ (en CDCl_3) δ : 2.54- 2.74 (- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 3.07 ($-\text{CH}_3\text{-N}$); 3.27 ($-\text{H}_{\text{AR}}\text{-CH}_2\text{-}$); 3.75-3.4 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-// -O-CH}_3$); 5.27 y 5.79 ($\text{CH}_2=\text{CH-}$); 6.71 ($=\text{CH-Ar}$); 7.18-7.43 (H_{AR}).

Se determinó el grado de polimerización experimental mediante el análisis cuantitativo del espectro $^1\text{H-RMN}$ y fue de 14, 22 y 10 unidades monoméricas para el macromonómero MM1, MM2 y MM3, respectivamente, resultado muy cercano al valor teórico esperado para MM1 y MM3 respectivamente, sin embargo, el MM2 tuvo un grado de polimerización inferior al esperado esto se puede deber al insuficiente tiempo de reacción.

Solubilidad en solventes:

Se probó la solubilidad de los macromonómeros en diferentes solventes tales como agua, metanol, cloroformo y tolueno. Se observó que los macromonómeros son solubles en solventes polares tales como, metanol, cloroformo y agua e insolubles en solventes no polares tales como, hexano y tolueno. Esto se debe a la hidrofiliidad global de los macromonómero donde predomina la característica hidrofílica de la cadena polar de polietiloxazolina o poliesteroxazolina sobre la propiedad hidrofóbica del anillo bencénico.

Cuando los macromonómeros se disuelven en agua es probable que se formen micelas conteniendo un núcleo hidrofóbico de estireno (grupo “estirilo”) y una corona hidrofílica de poli (etil- (éster)- oxazolina).

Según Tabla 11, MM2 tuvo un grado de polimerización inferior al esperado, en comparación con MM1 Y MM3. Podría haber 2 posibles causas para haber obtenido un grado de polimerización de 22 en lugar de 30. Insuficiente tiempo de reacción durante la polimerización. Se dio un tiempo de reacción de 7 horas que por lo visto fue insuficiente. Es probable que con un tiempo de reacción de 10 horas hubiese sido suficiente para obtener el grado de polimerización de 30. Presencia de impurezas (nucleófilos tales como, por ejemplo, aminas, alcoholes, etc.) presentes en la polimerización, esto es poco probable debido a que tanto MM1 como MM3 también se sintetizaron con los mismos componentes (solvente, monómero, iniciador) los cuales fueron purificados y secados escrupulosamente y en la síntesis de MM1 y MM3 no se observó ninguna interferencia.

Según Malásquez y colaboradores [5] que desarrollaron, a partir de macromonómeros de 2-oxazolinas y laponita, la síntesis de hidrogeles, los hidrogeles obtuvieron un rendimiento entre 82% y 75%, mientras que el rendimiento obtenido en el presente trabajo fue de 81%. Se tiene presente que los macromonómeros usados fueron diferentes en su estructura polimérica (metil-oxazolina y ester-oxazolina fueron los monómeros utilizados en la síntesis de bis-macromonómeros usados en la referencia) pero de similar grado de polimerización. Se observa que en el caso de usar Laponita [5] la absorción de agua fue mayor a nuestro caso ya que la laponita es una arcilla polar de elevada hidrofiliidad.

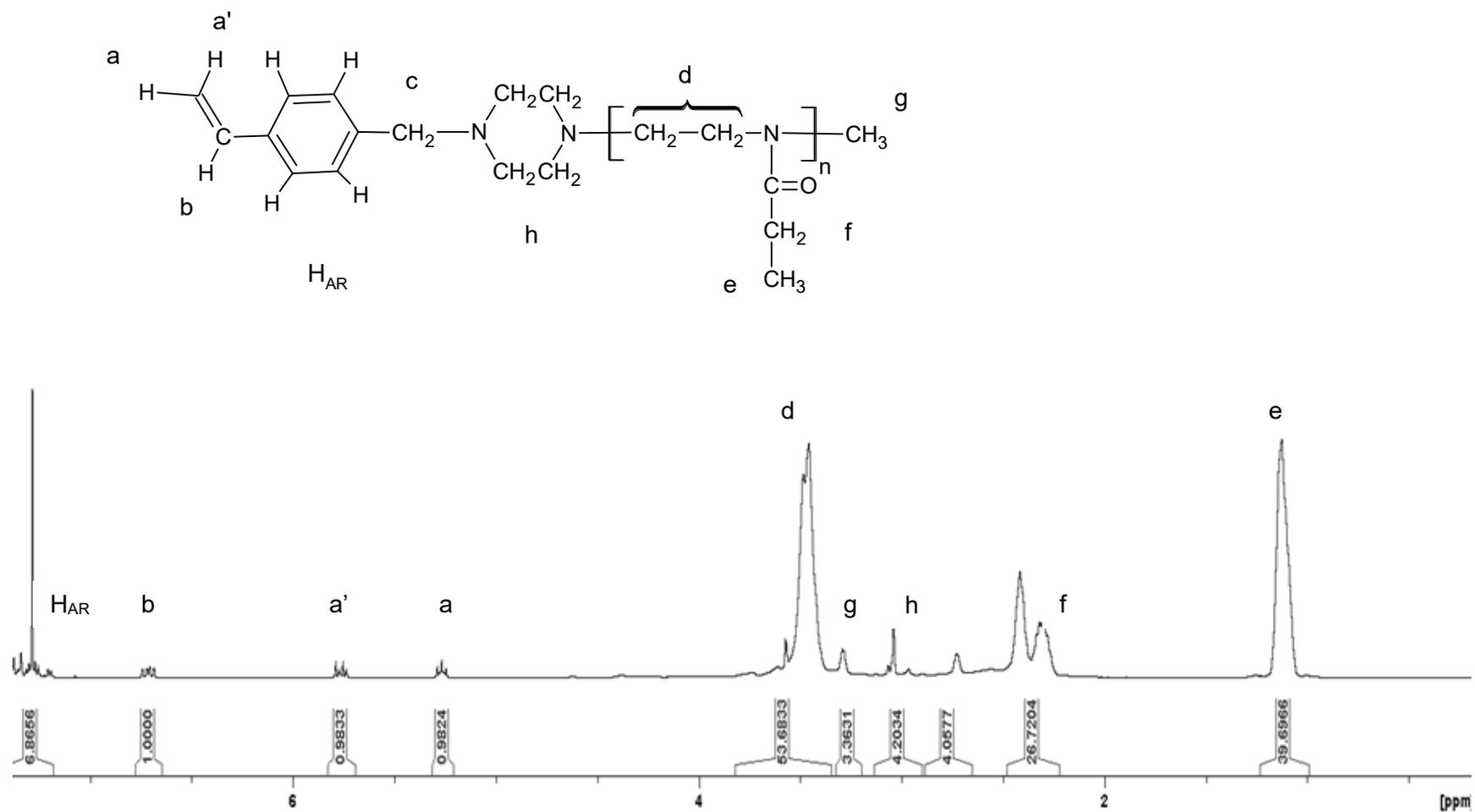


Figura 10. Espectro ^1H -RMN de macromonómero 1 (MM1) en cloroformo deuterado a 25°C

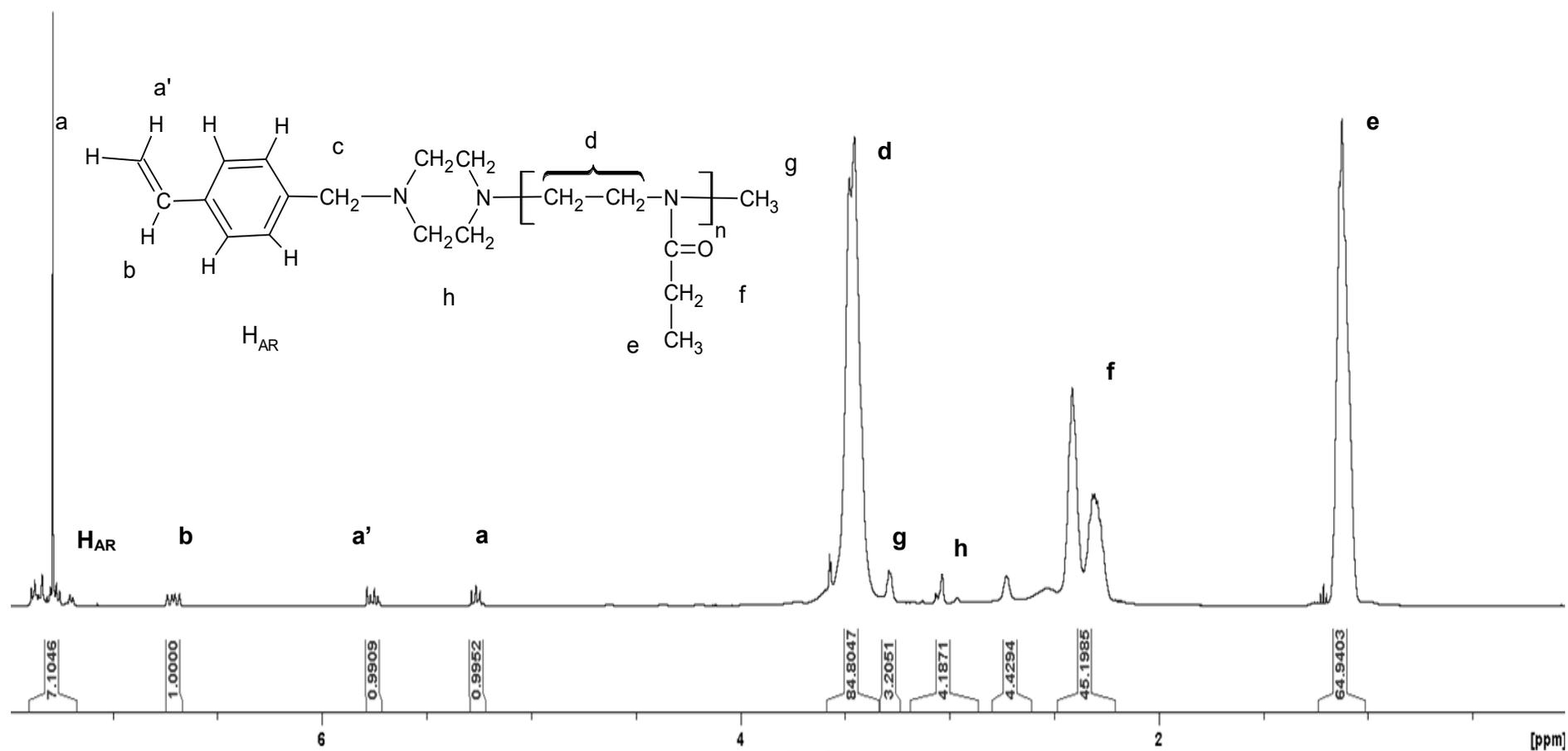


Figura 11. Espectro ¹H-RMN de macromonómero 2 (MM2) en cloroformo deuterado a 25°C

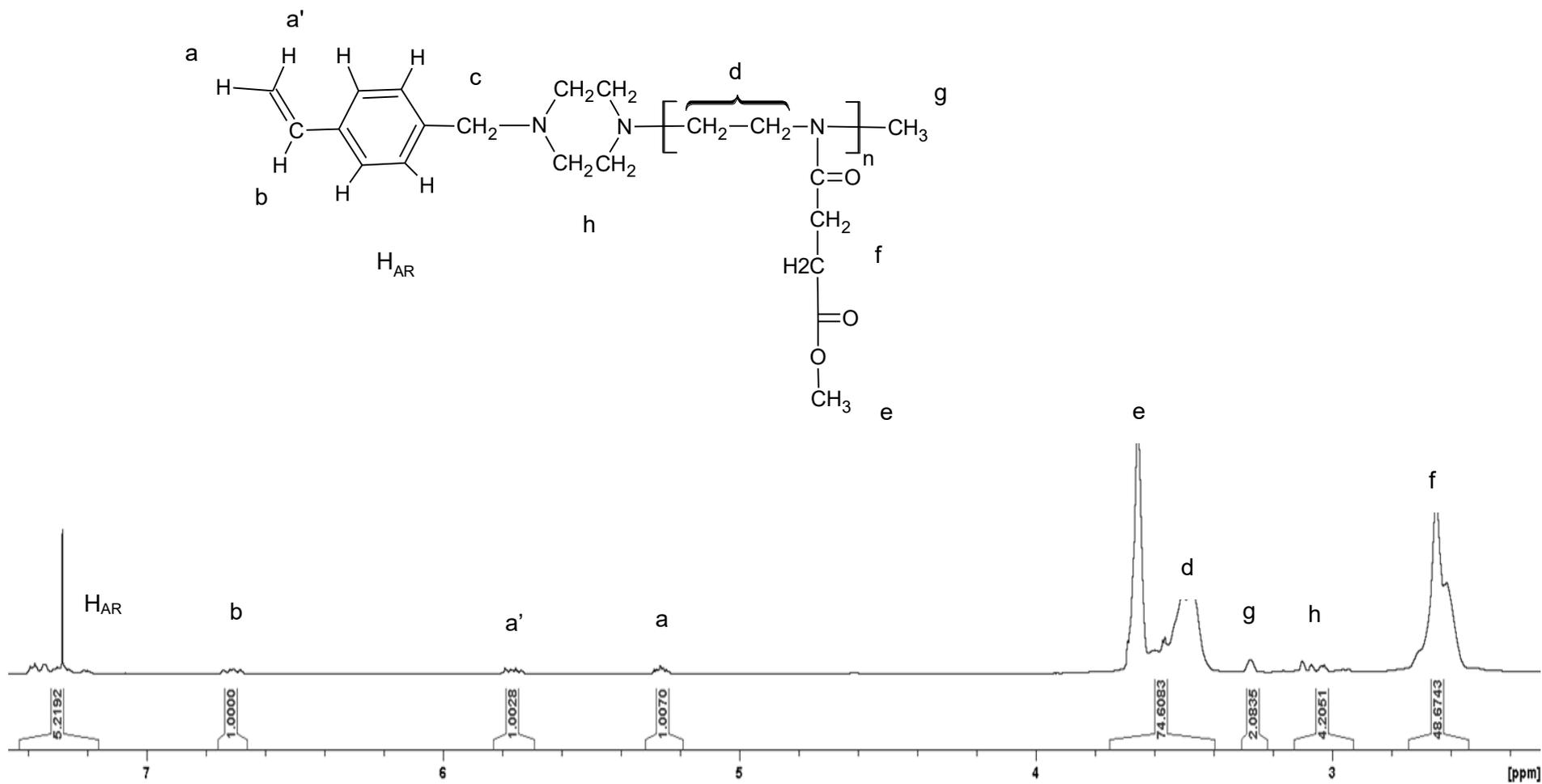


Figura 12. Espectro $^1\text{H-RMN}$ de macromonómero 3 (MM3) en cloroformo deuterado a 25°C

3.6. Síntesis de los hidrogeles de NIPPAm y MM3

Se sintetizaron hidrogeles de N-isopropilacrilamida y el macromonómero 3 (2-ester-2-oxazolina) mediante la polimerización radicalar en agua. La reacción fue iniciada por el peroxodisulfato de potasio (KPS) y usando el TEMED como catalizador. Se usó N, N-metilenbisacrilamida como entrecruzador. Se obtuvieron relativamente altos rendimientos, mayores al 81%. Ver tabla 11.

El solvente en la reacción fue agua, se usó 5 ml en todos los experimentos.

3.7. Polimerización de hidrogeles

Se muestra el mecanismo de iniciación de la polimerización en Esquema 23. El sistema de iniciación fue de tipo redox: peroxodisulfato de potasio/temed (KPS/TEMED), soluble en agua. La reacción se realiza vía la formación de un complejo de transferencia de carga (1) según Feng y colaboradores, seguida de un estado de transición (2), donde el átomo de carbono alfa de la sal de amonio cuaternario está enlazado al átomo de hidrogeno, y se forman los radicales 3 y 4, los cuales son responsables de la iniciación de la polimerización [36].

En el Esquema 24 se muestra el mecanismo de propagación de radicales libres de la polimerización de NIPAAm y macromonómero. Así mismo, se usó como entrecruzador el N, N'-metilenbisacrilamida (MBIS). La estructura finalmente forma una red tridimensional.

Tabla 11: Síntesis de hidrogeles con MM3 (2-Ester-2 oxazolinas)

<i>Experimento</i>	<i>NIPPAAm^a</i> (g)	<i>NIPPAm</i> (mmol)	<i>MM^b</i> (g)	<i>MM</i> (mmol)	<i>R-1^c</i>	<i>^dMBIS</i> (mmol)	<i>^eKPS</i> (mmol)	<i>^fTEMED</i> (mmol)	<i>Peso HG obtenido</i> (g)	<i>^gR(%)</i>
HGSJ-0	0.703	6.209	0.000	0.000	-	0.306	0.062	0.138	0.739	96.4
HGSJ-1	0.702	6.204	0.280	0.157	40	0.308	0.063	0.138	0.841	81.7
HGSJ-3	0.708	6.257	0.148	0.083	76	0.150	0.063	0.138	0.879	81.6

Donde:

a: N-isopropilacrilamida (NIPPAm).

b: Macromonómero (MM3-Esteroxazolina).

c: R1=Relación molar de NIPPAm/MM.

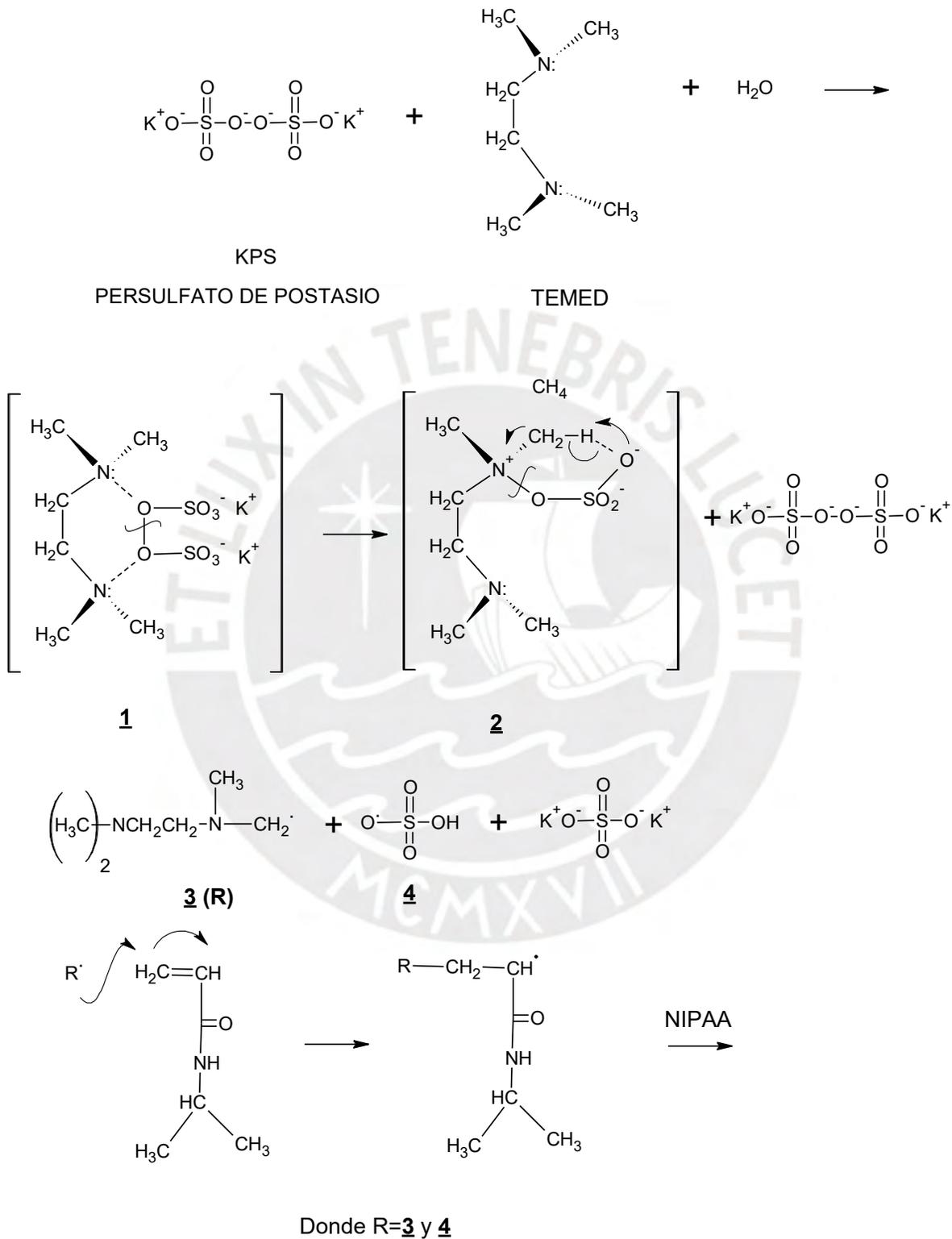
d: N, N'-Metilenbisacrilamida (MBIS).

e: KPS: Persulfato de potasio (0.016g por cada experimento).

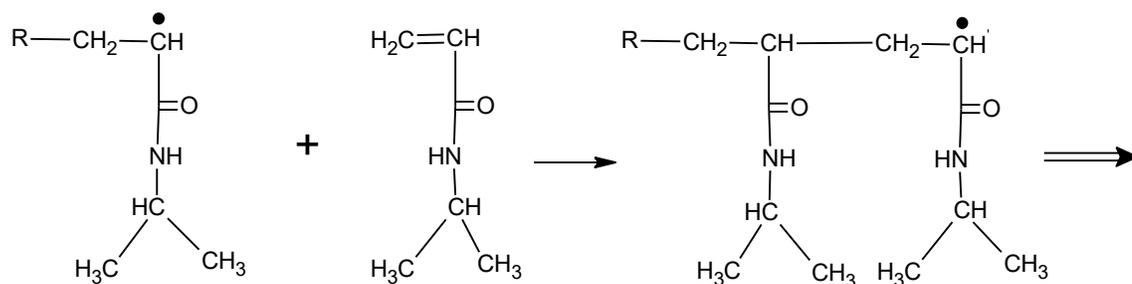
f: TEMED: N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (0.016g por cada experimento).

g: Rendimiento (%) = 100*(Peso HG obtenido/Suma (Pesos de reactantes (macromonómero, NIPPAm, y N,N'-metilenbisacrilamida(MBIS)))

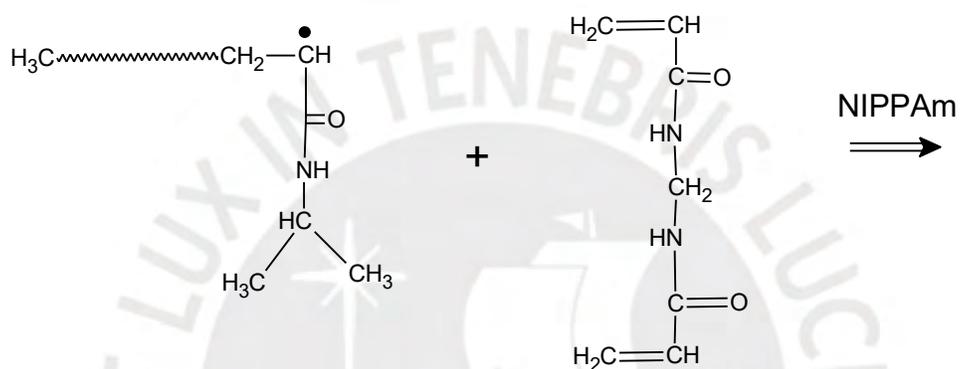
Esquema 23 Iniciación vía sistema redox KPS/TEMED



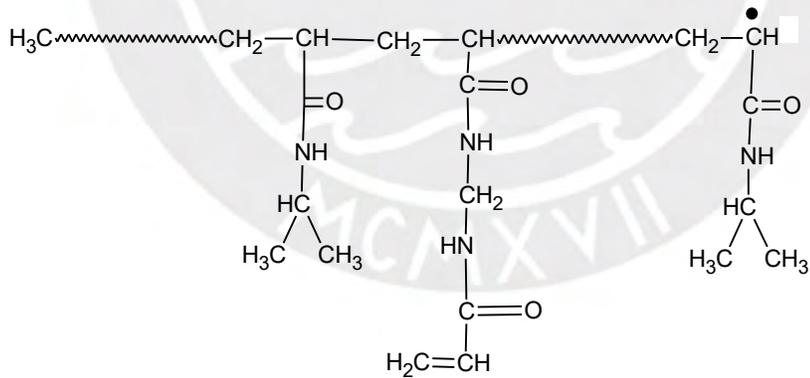
Esquema 24 Propagación en la síntesis del hidrogel



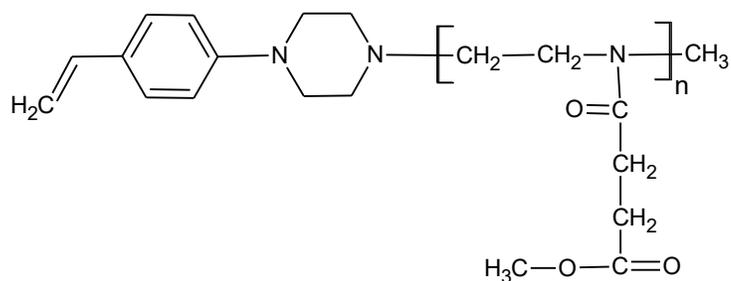
NIPPAm



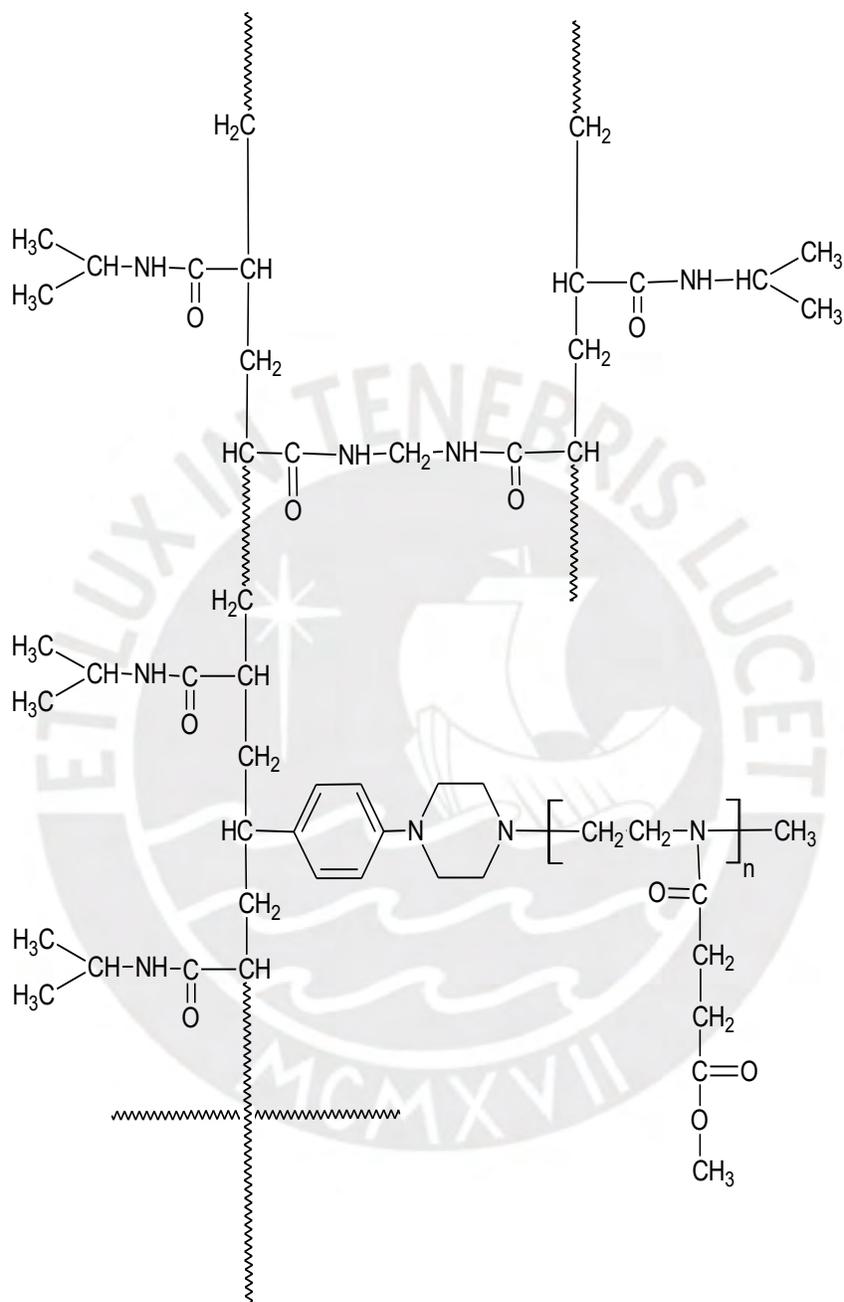
BIS



+



Esquema 25 Estructura del hidrogel



3.9. Prueba de absorción de agua

Se realizó la prueba de absorción de agua a los hidrogeles HGSJ-0, HGSJ-3 y HGSJ-1H.

Gracias a esta prueba se logró determinar la capacidad de absorción de agua de los hidrogeles hidrolizados. En la Tabla 12 se muestran los resultados de absorción de agua de los hidrogeles y en ANEXO VI se muestra el ejemplo del cálculo para determinar la absorción de agua por el hidrogel.

Tabla 12: Determinación de la absorción de agua para los hidrogeles

<i>Experimento</i>	<i>NIPPA^a</i> <i>(mmol)</i>	<i>MM^b</i> <i>(mmol)</i>	<i>MBIS^c</i> <i>(mmol)</i>	<i>R1^d</i>	<i>Wh^e</i> <i>(g)</i>	<i>Ws^f</i> <i>(g)</i>	<i>Absorción</i> <i>g_{agua}/</i> <i>gHG_{seco}^g</i>
HGSJ-0	6.209	0.000	0.306	-	0.767	0.155	3.94
HGSJ-3	6.257	0.083	0.150	76	0.826	0.110	6.51
HGSJ-1H (Hidrolizado)	6.204	0.157	0.308	40	0.663	0.047	13.23

Donde:

a: N-isopropilacrilamida (NIPPAm).

b: Macromonómero (MM3-con Esteroxazolina).

c: N, N'-metilenbisacrilamida (MBIS).

d: R1= NIPPAm/MM, relación molar de NIPPAm y macromonómero.

e: Peso del hidrogel húmedo

f: Peso del hidrogel seco

g: Absorción de agua (g Agua g Hidrogel seco) = $\frac{(W_h - W_s)}{W_s}$

Mediante “puentes de hidrogeno o enlaces de hidrogeno” se desarrollan las interacciones del hidrogel con el agua (enlaces de hidrógeno). El agua ingresa a la estructura del hidrogel uniéndose a los grupos polares del PoliNIPPAm (HNC=O) y del macromonómero (COOH). El entrecruzador utilizado N, N'-

metilenbisacrilamida (MBIS) al ser una sustancia polar aumenta la absorción de agua y entonces favorece las propiedades hidrofílicas.

En la Tabla 12 se puede ver que el hidrogel HGSJ-0 tiene una baja absorción de agua (3.9 g H₂O / g HG seco) esto es debido a que el hidrogel está conformado al 100% de segmentos de poliNIPPAm, que son relativamente hidrofóbicos a una temperatura de 25°C, (a la cual se hicieron las mediciones) ya que esta temperatura es muy cercana a la temperatura de transición del poliNIPPAm que es de 32°C, donde este polímero se hace hidrofóbico.

En los hidrogeles HGSJ-1 y HGSJ-3, se observa que la absorción de agua aumenta. Esto es debido a que el macromonomero es introducido, aunque todavía no están hidrolizados, ya que introduce grupos hidrofílicos del tipo éster en la estructura del hidrogel.

Al hidrolizarse el hidrogel HGSJ-1 la absorción de agua se incrementa en gran proporción de 5.3 a 13.2 (aumenta la absorción de agua). Esto es debido a que el hidrogel hidrolizado (HGSJ-1H) contiene grupos ácido carboxílico (COOH) y grupos carboxilato (COO⁻¹Na⁺¹), los cuales son fuertemente polares e hidrofílicos.

Se realizó la prueba de cinética de hinchamiento del hidrogel HGSJ-1, el cual se toma como referencia.

Al utilizar mayor cantidad de macromonomero 3 (MM3) en la síntesis del hidrogel (HG), generará un mayor contenido de grupos carboxilo COOH, ello aumentará la hidrofiliidad y generará mayor cantidad de enlaces hidrogeno entre los grupos polares amida del poliNIPPAm (HNC=O, amida) y el agua.

En la Figura 13 se observa la cinética de hinchamiento del hidrogel HGSJ-1. En los primeros 100 minutos ocurre una rápida absorción de agua por el hidrogel. Aproximadamente a los 150 minutos el incremento es más lento. Al final de 24 horas el hidrogel alcanza, en el equilibrio, una absorción de 5.33 g H₂O/ g HG seco.

Tabla 13: Cinética de Hinchamiento de hidrogeles

	$W(g)^a$	$WgH_2O/Wg\ HGSJ1^b$	$t\ (min)^c$
0	0.037	0	0
1	0.087	1.35	30
2	0.138	2.73	60
3	0.168	3.54	90
4	0.186	4.03	150
5	0.188	4.08	210
6	0.189	4.11	330

Donde:

a: Peso inicial seco del hidrogel (g)

b: Absorción de agua (g agua/ g Hidrogel seco)

c: Tiempo de inmersión del hidrogel en agua (minutos)

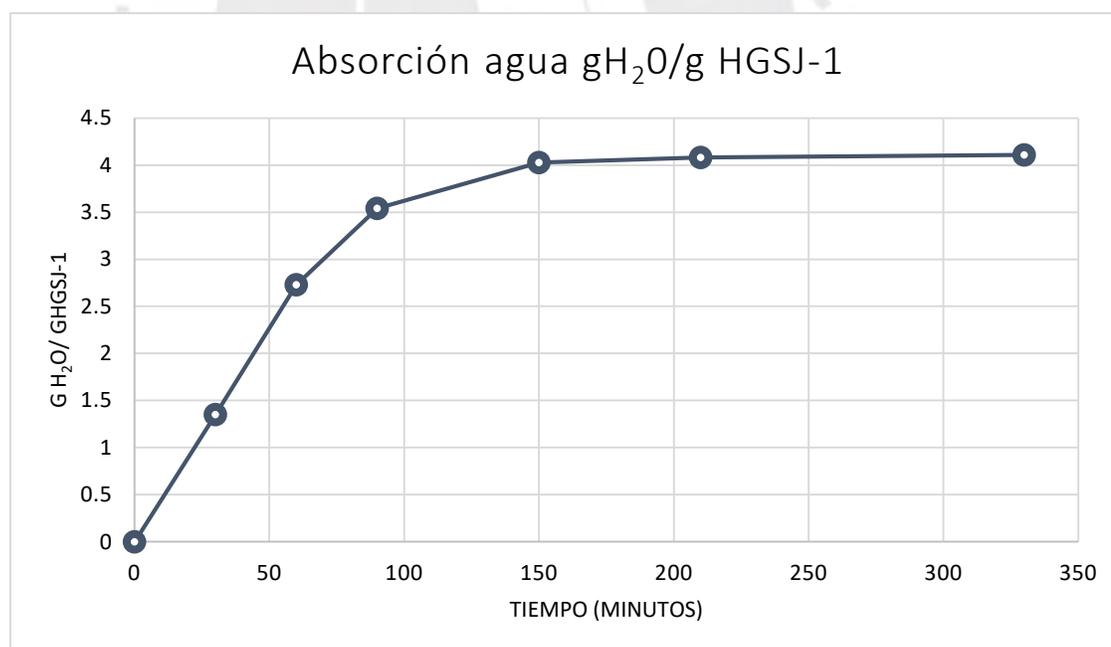


Figura 13 Cinética de hinchamiento de hidrogel HGSJ-1

CAPÍTULO IV.

CONCLUSIONES

1. Es factible la síntesis de macromonómeros de 2-oxazolininas a partir de los monómeros 2-etil- (2-éster-)2-oxazolininas utilizando el método del terminador. Se obtuvieron rendimientos de 74%, 94% y 81% para MM1, MM2 y MM3, respectivamente.
2. Se determinó, mediante espectrometría ¹H-RMN, que los grados de polimerización de los macromonómeros MM1, MM2 y MM3 fueron 14, 22 y 10, respectivamente. Esto, para MM1 y MM3, concuerda muy bien con la relación de monómero a iniciador en la alimentación al reactor. En el caso de MM2 el grado de polimerización experimental fue más bajo que el teórico, debido posiblemente a insuficiente tiempo de reacción.
3. Es posible la obtención de hidrogeles utilizando la polimerización radicalar en agua de N-isopropilacrilamida y el macromonómero MM3, utilizando un sistema redox: peroxodisulfato de potasio (KPS) /Temed.
4. La absorción de agua del hidrogel se incrementó cuando éste fue hidrolizado ya que el hidrogel hidrolizado (HGSJ-1H) contuvo grupos ácido carboxílicos y grupos carboxilato de sodio fuertemente polares e hidrofílicos.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] J. Gutarra, "Elaboración de nanopartículas de oro en hidrogeles termosensitivos", Tesis de Maestría, Pontificia Universidad Católica del Perú, Lima, Perú, p135, 2016.
- [2] E. Lopez, "Síntesis de copolímeros termoconmutables a partir de 2-Isopropil-2-oxazolina", Tesis de Maestría, Pontificia Universidad Católica del Perú, p131, 2013.
- [3] J. A. Frump, "Oxazolines. their preparation, reactions, and applications," *Chemical Review*, vol. 71, no. 5, pp. 483–505, 1971.
- [4] H. Witte and W. Seeliger, "Cyclische Imidsäureester aus Nitrilen und Aminoalkoholen," *Justus Liebigs Ann. Chem.*, vol. 1, no. 6, pp. 996–1009, 1974.
- [5] M. Malazquez, "Síntesis de nuevos hidrogeles a partir de N-Isopropilacrilamida , macromonómeros de 2-oxazolinas y laponita," Tesis de Maestría, Pontificia Universidad Católica del Perú, Perú, p. 152, 2015.
- [6] K. A. and M. Okada, "Polymerization of Oxazolines," *Polym. Sci. A Compr. Ref. 10 Vol. Set*, vol. 21, no., pp. 151–208, 1996.
- [7] L. Plet *et al.*, "Controlled star poly(2-oxazoline)s: Synthesis, characterization," *Eur. Polym. J.*, vol. 122, no. July, 2020.
- [8] J. Rueda Sánchez, "Polimerización de 2-oxazolinas," *Rev. Química*, vol. 13, no. 2, pp. 35–52, 1999.
- [9] M. M. Bloksma, U. S. Schubert, and R. Hoogenboom, "Poly(cyclic imino ether)s beyond 2-substituted-2-oxazolines," *Macromol. Rapid Commun.*, vol. 32, no. 18, pp. 1419–1441, 2011.

- [10] H. U. M. Sa. Y. M. and S. Kobayashi, "Emulsion Copolymerization of styrene with Amphiphilic poly(2-oxazoline) Macromonomer Bearing Ammonio Group at the chain end," *Chem. Soc. Japan*, vol. 66, no. 10, pp. 3124–3127, 1993.
- [11] L. Tauhardt, K. Kempe, M. Gottschaldt, and U. S. Schubert, "Poly(2-oxazoline) functionalized surfaces: From modification to application," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 42, no. 20, pp. 7998–8011, 2013.
- [12] H. G. Schild, "Poly(N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application," *Prog. Polym. Sci.*, vol. 17, no. 2, pp. 163–249, 1992.
- [13] F. Carrillo, B. Defays, and X. Colom, "Surface modification of lyocell fibres by graft copolymerization of thermo-sensitive poly-N-isopropylacrylamide," *Eur. Polym. J.*, vol. 44, no. 12, pp. 4020–4028, 2008.
- [14] B. V. Juan Rueda, Stefan Zschoche, Hartmut Komber, Dirk Schmaljohann, "Síntesis y Caracterización de Polímeros Termosensibles," *Revista Química de la Pontificia Universidad Católica del Perú*, pp. 41–46, 2006.
- [15] K. Ito, "Polymeric design by macromonomer technique," *Pergamon*, vol. 23, no. 97, pp 581-620, 1998.
- [16] J. C. Rueda, H. Komber, J. C. Cedrón, B. Voit, and G. Shevtsova, "Synthesis of new hydrogels by copolymerization of poly(2-methyl-2-oxazoline) bis(macromonomers) and N-vinylpyrrolidone," *Macromol. Chem. Phys.*, vol. 204, no. 7, pp. 947–953, 2003.
- [17] K. Adachi and Y. Tsukahara, *Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials - Macroinitiator and Macromonomer: Preparation and Application*. Japan: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015.
- [18] W. E. Hennink and C. F. van Nostrum, "Novel crosslinking methods to design hydrogels", *Ltd Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 64, pp. 223–236, 2012.

- [19] E. M. Ahmed, "Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review," *J. Adv. Res.*, vol. 6, no. 2, pp. 105–121, 2015.
- [20] F. M. Croisfelt *et al.*, "Characterization of PNIPPA_m-co-AA_m hydrogels for modified release of bromelain," *Eur. Polym. J.*, vol. 105, pp. 48–54, 2018.
- [21] Rueda, J.C.; Suárez, C.; Komber, H.; Zschoche, S.; Voit, B. Synthesis and characterization of pH- and thermo-responsive hydrogels based on poly(2-cyclopropyl-2-oxazoline) macromonomer, sodium acrylate and acrylamide. *Polymer Bull.*, 77, 5553-5565, 2019.
- [22] J. C. Rueda, E. Campos, H. Komber, S. Zschoche, and B. Voit, "Designed Monomers and Polymers Synthesis and characterization of new pH- and thermo- responsive hydrogels based on N-isopropylacrylamide and 2-oxazolines," *Designed Monomers and Polymers*, pp. 37–41, 2014.
- [23] H. Holback, Y. Yeo, and K. Park, *Hydrogel swelling behavior and its biomedical applications*. Woodhead Publishing Limited, 2011.
- [24] P. N. H. Beads, T. G. Park, and A. S. Hoffmant, "Estimation of Temperature-Dependent Pore Size in Poly (N-isopropylamide) Hydrogel Beads," *Biotechnol Progam*, pp. 82–86, 1994.
- [25] S. Biomaterials and A. S. Hoffman, "Environmentally Sensitive Polymers and Hydrogels," *Mrs. Bulletin*, pp. 42–46, 1991.
- [26] I. Katime, "Hidrogeles inteligentes," *Rev. Iberoam. Polímeros*, vol. 5, no. 5, p. 10, 2000.
- [27] M. Litt, "Polymerization of Cyclic Iminoethers.," *J. Polym. Sci.*, vol. 6, pp. 1883–1894, 1968.
- [28] M. T. Zarka, O. Nuyken, and R. Weberskirch, "Amphiphilic Polymer Supports for the Asymmetric Hydrogenation of Amino Acid Precursors in Water," *Chem. Eur. J.*, vol. 9, pp. 3228–3234, 2003.

- [29] M. Glassner, M. Vergaelen, and R. Hoogenboom, "Poly(2-oxazoline)s: A comprehensive overview of polymer structures and their physical properties," *Polym. Int.*, vol. 67, no. 1, pp. 32–45, 2018.
- [30] K. Kempe, M. Lobert, R. Hoogenboom, and U. S. Schubert, "Screening the Synthesis of 2-Substituted-2-oxazolines," *Am. Chem. Soc. J. Comb. Chem.*, vol. 11, no. 2, pp. 274–280, 2009.
- [31] Pizzi D., Humphries J., Morrow J., Fletcher N., Bell C. A., Thurecht K. J., Kempe K. Poly(2-oxazoline) macromonomers as building blocks for functional and bio-compatible polymer architectures, *Eur. Polym. J.*, 121, 109258, 2019.
- [32] Rueda J. C., Santillán F., Komber H., Voit B. "Synthesis and characterizations of stiff, self-crosslinked, thermoresponsive DMAA hydrogels", *Polymers*, 12(6), 1401, 2020.
- [33] A. Gross, G. Maier, and O. Nuyken, "Synthesis and copolymerization of macromonomers based on 2-nonyl- and 2-phenyl-2-oxazoline," *Macromol. Chem. Phys.*, vol. 197, no. 9, pp. 2811–2826, 1996.
- [34] K. Kempe, "Chain and Step Growth Polymerizations of Cyclic Imino Ethers: From Poly(2-oxazoline)s to Poly(ester amide)s," *Macromol. Chem. Phys.*, vol. 218, no. 11, pp. 1–17, 2017.
- [35] H. R. Allcock, "Polymerization of cyclic phosphazenes," *Polymer*, vol. 21, no. 6, pp. 673–683, 1980.
- [36] X. De Feng, X. Q. Guo, and K. Y. Qiu, "Study of the initiation mechanism of the vinyl polymerization with the system persulfate/N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine," *Die Makromol. Chemie*, vol. 189, no. 1, pp. 77–83, 1988.

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

SUSTANCIAS	Masa molar (g/mol)	ρ^a (g/cm³)	T^b (°C)
Acetonitrilo- CH ₃ CN	41.052	0.785	81.65
N,N'metilenobisacrilamida- (BIS)	154.17		
Carbonato de sodio anhidro	105.99		
Clorometilestireno	152.62	1.074	54.9°C/ 0.5 mmHg
Cloruro de succinil de metilo	150.56	1.230	58-65°C/ 0.5 mmHg
Cloruro de 2-cloroetilamonio	115.99		
Cloruro de sodio	58.44	2.17	1465
Cloroformo	119.37	1.479(25°C)	61.17
Diclorometano	84.93	1.327	40
Etanol	46.00	0.794	78.4
EtilOXA (2- etil-2-oxazolina)	99.13	0.982	128.4
Hidruro de Calcio	42.09	1.7	
Hidróxido de sodio	39.99	2.13	1388

NIPPAm (N-isopropilacrilamina)	113.16		110 (20mbar)
Nitrogeno	28.013	1.145×10^{-3}	
Persulfato de potasio	270.32	2.48	
Piperazina	86.13		
Triflato de metilo	164.10	1.45	99.00
3-(oxazol-2-il) propionato de metilo (EsterOXA)	157.18	1.15	115 (1bar)
7-cloro-4-oxo-5 heptanoato de metilo ("intermediario")	193.56		
TEMED (N,N,N',N'-tetrametiletano-1,2-diamina)	116.24	0.775	121

^a Determinación realizada a 20°C, a menos que se indique una presión diferente.

^b Determinación realizada a una presión de 760mmHg, a menos que indique una presión diferente.

ANEXO II: Síntesis de 2-Etil-2-oxazolina

Para la síntesis se utilizó propionitrilo en exceso estequiométrico del 30% respecto a las moles de etanolamina (reactivo limitante).

- Masa de propionitrilo (tomando como referencia 2.7 mol de etanolamina).

$$2.7 \text{ mol } \text{C}_2\text{H}_7\text{NO} * 1.3 = 3.51 \text{ mol } \text{C}_3\text{H}_5\text{N}$$

$$1.51 \text{ mol } \text{C}_3\text{H}_5\text{N} = 3.51 \text{ mol } \text{C}_3\text{H}_5\text{N} * (55.08 \text{ g/mol } \text{C}_3\text{H}_5\text{N}) = 193.3 \text{ g } \text{C}_3\text{H}_5\text{N}.$$

- Masa de etanolamina.

$$2.7 \text{ mol } \text{C}_2\text{H}_7\text{NO} * (61.08 \text{ g/mol } \text{C}_2\text{H}_7\text{NO}) = 164.9 \text{ g } \text{C}_2\text{H}_7\text{NO}.$$

- Determinación de masa teórica máxima de 2-etil-2-oxazolina.

$$2.7 \text{ mol Etil-OXA} * (99.13 \text{ g/mol Etil-OXA}) = 267.7 \text{ g Etil-OXA}.$$

- Se obtuvo 232 g de monómero, con un rendimiento del 86.7 %.

$$\%R = W_{\text{real}} / W_{\text{teórica}} \times 100\%$$

$$\%R = W_{\text{real}} / W_{\text{teórica}} = 232 \text{ g} / 267.7 = 86.7\%$$

ANEXO III: Síntesis de 3-(oxazol-2-il) propianato de metilo (2-éster-2-oxazolina)

a) Síntesis del compuesto intermediario 7-cloro-4-oxo-5-azaheptanato de metilo

Se tienen 39 g (0.26 mol) de cloruro de metilsuccinilo y 30 g de cloruro de 2-cloroetilamonio se calcula la masa de “intermediario” 7-cloro-4-oxo-5-azaheptanoato de metilo (IEsterOXA) necesario de acuerdo con las siguientes relaciones.

$$0.26 \text{ mol IEsterOXA} \times (193.56 \text{ g IEsterOXA}) / (1.0 \text{ mol IEsterOXA}) = 50.33 \text{ g IEsterOXA}$$

Se obtuvo 40.0 g del 7-cloro-4-oxo-5-azaheptanato de metilo, mientras que la cantidad esperada fue 50.33 g IEsterOXA (Rendimiento del 79%).

$$\%R = W_{\text{real}} / W_{\text{teórica}} \times 100\%$$

$$\%R = (40.00 \text{ g}) / (50.33 \text{ g}) \times 100\%$$

$$\%R = 79\%$$

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

Se usa la cantidad de masa obtenida de “intermedio” 7-cloro-4-oxo-5-azaheptanoato de metilo (IEsterOXA) de la etapa anterior (40.00 g) para calcular la masa de Na_2CO_3 necesario para la síntesis del monómero 3-(oxazol-2-il) propianato de metilo (EsterOxa).

$$40.00 \text{ g IEsterOXA} \times (1.0 \text{ mol IEsterOXA}) / (193.56 \text{ g IEsterOXA}) \times (1.0 \text{ mol Na}_2\text{CO}_3) / (2.0 \text{ mol IEsterOXA}) \times (105.99 \text{ g Na}_2\text{CO}_3) / (1.0 \text{ mol Na}_2\text{CO}_3) = 10.95 \text{ g Na}_2\text{CO}_3$$

Se utilizó un 30% en exceso de carbonato de sodio, que sumado a la masa anterior resulta 14.24 g Na_2CO_3 .

$40.00 \text{ g IEsterOXA} \times (1.0 \text{ mol IEsterOXA}) / (193.56 \text{ g IEsterOXA}) \times (1.0 \text{ mol EsterOXA}) / (1.0 \text{ mol IEsterOXA}) \times (157.18 \text{ g EsterOXA}) / (1.0 \text{ mol EsterOXA}) = 32.48 \text{ g EsterOXA}$

Se obtuvo 20.00 g de 3-(oxazol-2-il) propionato de metilo, mientras que la cantidad esperada fue 32.48 g EsterOXA con rendimiento del 61%.

$$\%R = W_{\text{real}} / W_{\text{teórica}} \times 100\%$$

$$\%R = (20.00 \text{ g}) / (32.48 \text{ g}) \times 100\%$$

$$\%R = 61\%$$



ANEXO IV: Síntesis de “Terminador”

Se necesita un gran exceso de piperazina para evitar la condensación de los dos grupos amina.

Se trabajó con 0.03 mol de clorometilestireno y piperazina en exceso 0.46 mol (relación molar 15/1).

- Moles de clorometilestireno.

$$n_{\text{CMS}} = (4.6 \text{ g}) / (152.5 \text{ g/mol}) = 0.03 \text{ mol}$$

- Moles de piperazina.

$$n_{\text{CMS}} / n_{\text{piperazina}} = 1/15$$

$$n_{\text{piperazina}} = 0.03 * 15 = 0.46 \text{ mol}$$

- Masa de piperazina.

$$M_{\text{piperazina}} (\text{g}) = 0.46 \text{ mol} \times (86.0 \text{ g}) / (1 \text{ mol piperazina}) = 39.6 \text{ g}$$

- Masa teórica de N-4 vinilbencil piperazina.

Se espera obtener 0.03 mol de N-4 vinilbencil piperazina.

$$m_{\text{terminador}} (\text{g}) = 0.03 \text{ mol} \times (202.0 \text{ g}) / (1 \text{ mol piperazina}) = 6.06 \text{ g}$$

Se obtuvo 5.69 g de terminador, mientras que la cantidad esperada fue 6.06 g terminador, rendimiento del 94%.

$$\%R = W_{\text{real}} / W_{\text{teórica}} \times 100\%$$

$$\%R = (5.69 \text{ g}) / (6.06 \text{ g}) \times 100\%$$

$$\%R = 94\%$$

ANEXO V: Cálculo del porcentaje molar y grado de polimerización de los macromonómeros

Tomando el Macromonómero 1, y como dato el gráfico $^1\text{H-RMN}$ del MM1 (ver Figura 10).

- Se determinó el grado de polimerización (DP) tomando como referencia la integral de la señal e, y la suma de las integrales de b, a y a'.

$$\text{DP} = (\text{Integral señal "e"}) / \sum(b+a+a') = 39.6966 / (1.000 + 0.9833 + 0.9824) \\ = 39.6966 / 2.9657 = 13.39 \approx 14$$

- Con el grado de polimerización se puede calcular el porcentaje molar.

Se puede determinar sumando el peso molecular de:

$$\sum (\text{MCH}_3 + \text{M}_{\text{piperazina}} + "n" \text{M}_{2\text{-ETIL-OXA}}) = 15 + 202 + 14 \times (99.13) = 1699 \text{ g/mol}$$

Tomando el Macromonómero 2, y como dato el gráfico $^1\text{H-RMN}$ del MM2 (ver Figura 11).

- Se determina el grado de polimerización tomando como referencia la integral de la señal "e", y la suma de las integrales de "a, a', y b".

$$\text{DP} = (\text{Integral señal de "e"}) / (\sum (b+a+a')) = 64.9403 / (1.000 + 0.9909 + 0.9952) \\ = 64.9403 / 2.9861 = 21.7 \approx 22$$

- Con el grado de polimerización se puede calcular el peso molecular.

$$\sum (\text{MCH}_3 + \text{M}_{\text{Piperazina}} + "n" \text{M}_{2\text{-ETIL-OXA}}) = 15 + 202 + 22 \times (99.13) = 2,398 \text{ g/mol}$$

Tomando el Macromonómero 3, y como dato el gráfico $^1\text{H-RMN}$ del MM 3 (ver Figura 12).

- Se determina el grado de polimerización tomando como referencia la integral de la señal "e", y la suma de las integrales de a, a' y b.

$$DP = (\text{Integral señal de "e"}) / (\sum(b+a+a')^{4/3}) = 48.67 / (1.000+1.0028+1.0070)^{4/3} = 48.67/4.013=12$$

Con el grado de polimerización se puede calcular el porcentaje molar.

Se puede determinar sumando el peso molecular de:

$$\sum (MCH_3 + M \text{ Piperazina} + "n" M_{2\text{-ESTER-OXA}}) = 15 + 202 + 12 \times (157.11) = 2,102 \text{ g/mol}$$



ANEXO VI: Medición de Absorción de agua

Tomando como referencia el macromonómero 3, se realizó la absorción del agua del hidrogel HGSJ1.

$$\text{Absorción HGSJ} - 1 = \frac{(W_h - W_s)}{W_s} = \frac{(0.190 - 0.030)}{0.190} = 5.33 \text{ gH}_2\text{O/ gHG seco}$$

De esta misma manera se procedió con los demás experimentos de absorción de agua en hidrogeles.

w_h = Peso del hidrogel húmedo

w_s = Peso del hidrogel seco

