

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL PERÚ

ESCUELA DE GRADUADOS



**PONTIFICIA
UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DEL PERÚ**

“SÍNTESIS DE HIDROGELES pH- Y TERMOSENSIBLES A PARTIR DEL ÁCIDO ACRÍLICO/ACRILATO DE SODIO Y MACROMONÓMEROS DE 2-CICLOPROPIL-2-OXAZOLINA”

Tesis para optar el grado académico de:

Magister en Ingeniería y Ciencia de los Materiales

Presentado por:

Carlos Ruben Suarez Gavidia

Asesor:

Dr. Juan Carlos Rueda Sánchez

Jurado:

Dr. Santiago Eleodoro Flores Merino

Dr. Omar Paúl Troncoso Heros

Lima-Perú

2017

AGRADECIMIENTOS

La realización del trabajo de tesis ha sido posible gracias a la colaboración y apoyo de varias personas, a quienes quisiera expresarles mi más sincera gratitud.

Agradezco a mi asesor el Dr. Juan Carlos Rueda Sánchez por permitirme formar parte de su grupo de investigación, por su apoyo, guía, exigencia y constante motivación para la culminación de la tesis, por sus consejos y experiencias que me ha ido transmitiendo a lo largo de la investigación.

Agradezco al Ing. Elias Arenas con quien trabaje paralelamente para la elaboración de los monómeros y macromonómeros.

Al Instituto Leibniz de Investigaciones en Polímeros de Dresden (IPF), Alemania por permitirme trabajar en sus instalaciones en mi estadía en Dresden, Alemania, especialmente a la Prof. Dr. Brigitte Voit, por darme todas las facilidades para elaborar parte de la tesis en el IPF, al Dr. Stefan Zschoche por permitirme trabajar en el laboratorio de “Polímeros bioactivos y sensibles” del IPF a su cargo y al Dr. Andreas Krause por su orientación en técnicas de caracterización de hidrogeles.

Un especial agradecimiento al Dr. Hartmut Komber por la caracterización de los macromonómeros e hidrogeles mediante técnicas de resonancia magnética nuclear, al Dr. Mikhail Malanin por la caracterización de los hidrogeles mediante técnicas de espectroscopia infrarroja, al Dr. Roland Vogel y el Licenciado en Química Joel Rengifo por su colaboración en la caracterización de los hidrogeles mediante análisis mecánico dinámico de compresión.

Agradezco al Dr. Julio Acosta por su constante preocupación y apoyo en el avance de la tesis, así como a todos los profesores que he conocido en el transcurso de la maestría, quienes con sus enseñanzas me han motivado para seguir aprendiendo y poder culminar los estudios de maestría.

Finalmente agradezco la motivación, estímulo y soporte constante de mi familia y amigos más allegados, especialmente a Sandra Avendaño por todo su apoyo; a mis compañeros y amigos de la maestría por su empuje y apoyo constante.



Esta tesis se la dedico a mi
madre y hermanas

María, Mavi y Mariela

CONTENIDO

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN TEÓRICA.....	1
1.1. 2-oxazolinas.....	2
1.1.1. Reacción de nitrilos con amino alcoholes.....	3
1.1.2. Ciclación de haloamidas.....	3
1.1.3. Ciclación de hidroxiamidas.....	4
1.1.4. Ciclación de halo- o hidroxialquil imino éteres.....	4
1.1.5. Isomerización de N-acilaziridinas.....	5
1.1.6. Reacción de nitrilos con epóxidos.....	5
1.2. Poli-2-oxazolinas.....	6
1.3. Polimerización por apertura de anillo catiónico	6
1.4. Mecanismos de polimerización de las 2-oxazolinas.....	7
1.4.1. Mecanismo covalente.....	8
1.4.2. Mecanismo iónico.....	9
1.5. Reactividad de las 2-oxazolinas.....	10
1.6. Iniciadores para la polimerización de 2-oxazolinas.....	10
1.7. Propiedades e importancia de la poli(2-oxazolína).....	11
1.8. Temperatura Mínima Crítica de Solución (LCST).....	12
1.9. Poli (2-oxazolinas) termosensibles.....	14
1.10. Ácido acrílico.....	15
1.11. Ácido poliacrílico.....	15
1.11.1. Comportamiento en solución acuosa del ácido poliacrílico.....	16
1.12. Hidrogeles	17
1.12.1. Propiedades de los hidrogeles.....	18
1.13. Hidrogeles inteligentes.....	19
1.13.1. Hidrogeles sensibles a la temperatura.....	20

1.13.2. Hidrogeles sensibles al pH.....	20
1.14. Análisis Mecánico Dinámico (DMA).....	23
1.14.1. Análisis Mecánico Dinámico en hidrogeles.....	23

CAPÍTULO II

2. PARTE EXPERIMENTAL.....	24
2.1. Materiales.....	24
2.1.1. Equipos.....	24
2.1.2. Reactivos.....	27
2.2. Síntesis del monómero 2-ciclopropil-2-oxazolina (Cicloxa).....	30
2.3. Síntesis del macromonómero poli(2-ciclopropil-2-oxazolina) (MKC)..	30
2.4. Síntesis de los Hidrogeles.....	31
2.4.1. Síntesis de Hidrogeles HGS.....	31
2.4.2. Síntesis de Hidrogeles HGSD.....	32
2.5. Determinación del rendimiento de los hidrogeles.....	33
2.6. Determinación de grado de absorción de agua en equilibrio (Q_{eq})....	34
2.7. Determinación de la sensibilidad al pH.....	34
2.8. Determinación de la sensibilidad a la temperatura.....	35
2.9. Análisis FTIR.....	35
2.10. Caracterización por ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.....	36
2.11. Espectroscopia 2D de Correlación Heteronuclear (HSQC).....	36
2.12. Análisis Mecánico Dinámico de Compresión.....	36

CAPÍTULO III

3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	37
3.1. Síntesis de 2-ciclopropil-2-oxazolina (Cicloxa).....	37

3.2.	Síntesis del macromonómero de poli(2-ciclopropil-2-oxazolina) (MKC).....	40
3.3.	Hidrogeles bisensitivos.....	49
3.4.	Hidrogeles HGS.....	53
3.4.1.	Síntesis	53
3.4.2.	Grado de absorción de agua en equilibrio (Q_{eq})	56
3.4.3.	Sensibilidad al pH	58
3.4.4.	Sensibilidad a la temperatura	61
3.4.5.	Caracterización por FTIR	63
3.5.	Hidrogeles HGSD.....	65
3.5.1.	Síntesis.....	65
3.5.2.	Grado de absorción de agua en equilibrio (Q_{eq})	67
3.5.3.	Sensibilidad al pH	69
3.5.4.	Sensibilidad a la temperatura	71
3.5.5.	Caracterización por FTIR	75
3.5.6.	Caracterización por ^1H RMN.....	77
3.5.7.	Análisis mecánico dinámico (DMA) de compresión.....	82
CAPÍTULO IV		
4.	Conclusiones.....	86
	Bibliografía.....	88
	Lista de Siglas y Abreviaturas.....	96
	ANEXOS.....	98
	ANEXO I: Propiedades físicas y químicas de las sustancias utilizadas.....	98
	ANEXO II: CÁLCULOS ESTEQUIOMÉTRICOS EN PARA LA REACCIÓN DE LA SÍNTESIS DE 2-CICLOPROPIL-2-OXAZOLINA.....	99

ANEXO III: CÁLCULOS ESTEQUIOMÉTRICOS PARA LA POLIMERIZACIÓN DEL MACROMONÓMERO DE POLI(2-CICLOPROPIL-2-OXAZOLINA).....	100
ANEXO IV: CÁLCULO DE GRADO DE POLIMERIZACIÓN.....	102
ANEXO V: CÁLCULO DEL CONTENIDO MOLAR DE LOS HIDROGELES.....	104
V.1. Porcentajes del macromonómero (MKC) en el hidrogel HGSD-1 utilizando el 1H-RMN.....	104
V.2. Porcentajes molares teóricos.....	105
ANEXO VI: CÁLCULO DEL GRADO DE ABSORCIÓN DE AGUA (Q_{eq}) PARA LOS HIDROGELES.....	107
ANEXO VII.....	108
VII.1. Grados de absorción y porcentaje de contracción a diferentes valores de pH.....	108
VII.2. Cálculo de la contracción de los hidrogeles por la variación del pH.....	111
ANEXO VIII: TABLAS DE TERMOSENSIBILIDAD A DIFERENTES TEMPERATURAS	113
ANEXO IX: ESPECTROS FTIR DE LOS HIDROGELES.....	124
ANEXO X: FOTOGRAFÍAS DE LA PARTE EXPERIMENTAL DE LA TESIS.....	132
INDICE DE ESQUEMAS	140
INDICE DE FIGURAS	142
INDICE DE TABLAS.....	146

Resumen

En la presente tesis se estudió la síntesis de macromonómeros de poli(2-ciclopropil-2-oxazolina) y su copolimerización con ácido acrílico o acrilato de sodio y acrilamida en presencia de bisacrilamida, como agente entrecruzante, para la obtención de hidrogeles sensibles al pH y a la temperatura.

Se sintetizó un macromonómero de poli(2-ciclopropil-2-oxazolina) mediante una polimerización catiónica “viva” por apertura de anillo del monómero 2-ciclopropil-2-oxazolina, la cual fué iniciada por el clorometilostireno en presencia de yoduro de sodio a 78 °C en acetonitrilo. Mediante este método, que fue desarrollado por el Prof. Juan Rueda, se consiguió obtener un macromonómero de poli(2-ciclopropil-2-oxazolina) con un grupo vinilo en un extremo de la cadena polimérica y un grado de polimerización de 25 unidades monoméricas.

El macromonómero se caracterizó mediante resonancia magnética nuclear.

Con el macromonómero de poli(2-ciclopropil-2-oxazolina) anteriormente mencionado se logró obtener hidrogeles a partir de su copolimerización radicalaria con acrilato de sodio o ácido acrílico, acrilamida y bisacrilamida, utilizando como sistema iniciador al peroxodisulfato de sodio/tetrametiletildiamina.

El macromonómero y el ácido acrílico/ acrilato de sodio le otorgaron al hidrogel sensibilidad a la temperatura y a los cambios de pH, respectivamente.

Los hidrogeles fueron caracterizados por su rendimiento, absorción de agua, sensibilidad a la temperatura y al pH. Así como, por resonancia magnética nuclear, espectrometría infrarroja y por análisis mecánico dinámico de compresión.

La tesis se realizó en el Laboratorio de Polímeros de la Pontificia Universidad Católica del Perú (PUCP) y en el Instituto Leibniz de Investigaciones en Polímeros de Dresden (IPF), Alemania, gracias a que la presente tesis formó parte de un proyecto de investigación conjunta entre la PUCP y el IPF, respaldado por el Servicio Alemán de Intercambio Académico (DAAD) y el Fondo Nacional de Desarrollo Científico Tecnológico y de Innovación Tecnológica (FONDECYT).

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN TEÓRICA

En tiempos pasados el interés de los materiales estaba enfocado en ciertas propiedades ventajosas e intrínsecas de estos, como son: La dureza, tenacidad, resistencia a la corrosión, densidad, entre otros, con la intención de que estos materiales no variaran sus propiedades a lo largo del tiempo y así poder utilizarlos en diferentes tipos de maquinarias, en construcción, etc. Sin embargo, esta tendencia ha ido cambiando hacia la búsqueda de materiales que no solo tengan estas propiedades intrínsecas, sino que puedan realizar ciertas tareas o adaptarse al medio que los rodea, a este tipo de materiales se les conoce como materiales sensibles que, a diferencia de las propiedades intrínsecas como la expansión térmica en los metales, los materiales inteligentes reaccionan a ciertos cambios por diseño. Así los materiales poliméricos sensibles, son polímeros que pasan por una transición de fases en respuesta a un estímulo externo como la temperatura, pH, campo magnético, impulsos eléctricos, luz, etc. Los cuales están siendo muy investigados por sus potenciales aplicaciones [1-4].

De forma particular, los polímeros termosensibles, que son polímeros con la capacidad de responder a los cambios de temperatura, han llamado mucho la atención porque han llevado a un gran número de aplicaciones en medicina, manejo de aguas, biomateriales, como sensores, entre otros [5-9].

Una característica interesante, que puede ser influenciado por cambios de temperatura, es la solubilidad de los polímeros en sistemas acuosos. Los polímeros termosensibles pueden diseñarse para existir en varias formas, ya sea como hidrogeles, superficies funcionalizadas, membranas, micelas, además de las cadenas poliméricas que pueden disolverse de forma individual en un sistema acuoso [3,10]. Actualmente varios polímeros que responden con un cambio en su solubilidad en solución acuosa dependiendo de los cambios de temperatura, son muy estudiados en la literatura. Entre los cuales uno de los más conocidos es la poli(N-isopropilacrilamida) (PNiPAAm), ya que su mínima temperatura crítica de solución (o LCST por sus siglas en ingles) en agua [8-12], que es la temperatura en la que el polímero cambia de hidrofílico a hidrofóbico, es cercana a la temperatura del cuerpo humano (36-37 °C).

El progreso en el diseño y aplicaciones de nuevos copolímeros termosensibles basados en el PNiPAAm durante los últimos años ha sido arduamente revisado [4]. Por otro lado, además de las PNiPAAm existen otros polímeros que exhiben un interesante comportamiento en lo que respecta al LCST en agua, entre los que podemos mencionar metilcelulosa, poliéteres, poli(2-oxazolona), poli(N,N-dimetilaminoetil metacrilato), poli(vinil caprolactona), entre otros [3,10, 14] . Las redes poliméricas de poli(2-oxazolinas) reciben actualmente un gran interés debido a la versatilidad de sus propiedades, que pueden ser diseñadas a medida [9], esto quiere decir, que la sensibilidad de la red polimérica se puede variar de acuerdo a las necesidades de la investigación.

1.1. 2-oxazolinas

Las 2-oxazolinas son cicloimino éteres (imidatos) de 5 miembros, los cuales son compuestos heterocíclicos con iminoéter enlazado. Existen 3 tipos de oxazolinas la 2-oxazolinas, 3-oxazolinas, 4-oxazolinas (figura 1), dependiendo de donde este ubicado el doble enlace en el anillo heterocíclico.

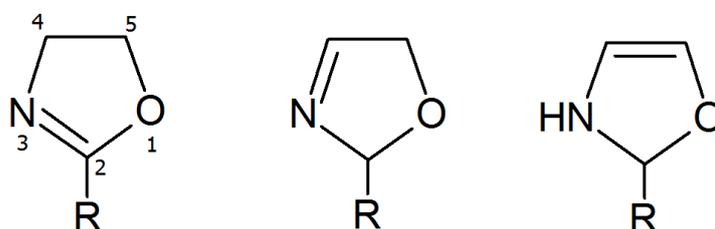


Figura 1. Tipos de oxazolinas de acuerdo a la ubicación del doble enlace, donde R es un grupo sustituyente.

De acuerdo como varíe el grupo sustituyente R de la oxazolona hará que varíe sus propiedades de reactividad y estabilidad de las 2-oxazolinas frente a diversas reacciones químicas.

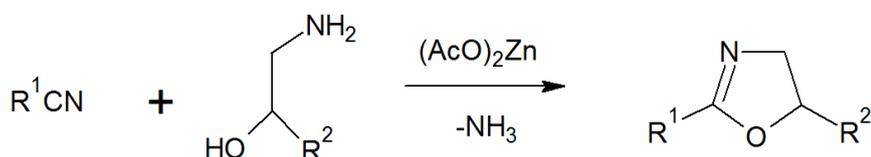
Debido a la estructura cíclica de las oxazolinas estas pueden ser utilizadas como componentes para sintetizar diferentes compuestos, de esta forma el grupo amino de las oxazolinas posee un carácter nucleofílico, lo que posibilita la formación de sales y compuestos cuaternarios a partir de la reacción de las 2-oxazolinas con ácidos o haluros de alquilo, respectivamente [13, 14].

A continuación, revisaremos alguno de los métodos para la obtención de monómeros de 2-oxazolininas [13-17]:

1.1.1. Reacción de nitrilos con amino alcoholes

Aquí la formación de anillos oxazolinínicos se da por la reacción de nitrilos aromáticos o alifáticos con 2-aminoetanol en presencia cantidades catalíticas de un ácido de Lewis moderado, donde el acetato de Zn (o acetato de cadmio) son los catalizadores preferidos. El método presentado es usualmente utilizado en la preparación de 2-oxazolininas 2-sustituidas (esquema 1).

Esquema 1. Forma generalizada de la reacción de nitrilos con amino alcoholes.

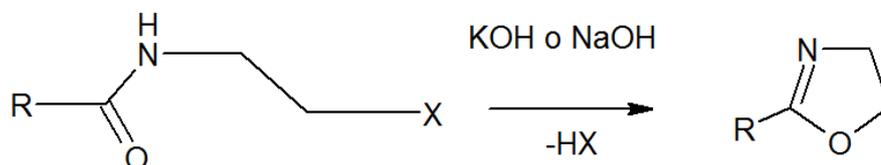


1.1.2. Ciclación de haloamidas

Este es un método muy versátil para preparar varios tipos de 2-oxazolininas 2-sustituidas. Por ejemplo, las N-(2-haloetil) amidas son fácilmente obtenidas por la reacción entre 2-haloetilamina y derivados de ácidos carboxílicos, como haluros ácidos, donde la deshidrohalogenación de haloamidas es completada con una base fuerte (esquema 2).

Para la preparación de 2-oxazolininas, que tienen un bajo punto de ebullición, el proceso se lleva utilizando, preferiblemente, hidruro de sodio como base en N-metil-2-pirrolidona. Este método es útil para preparar 2-oxazolininas no sustituidas.

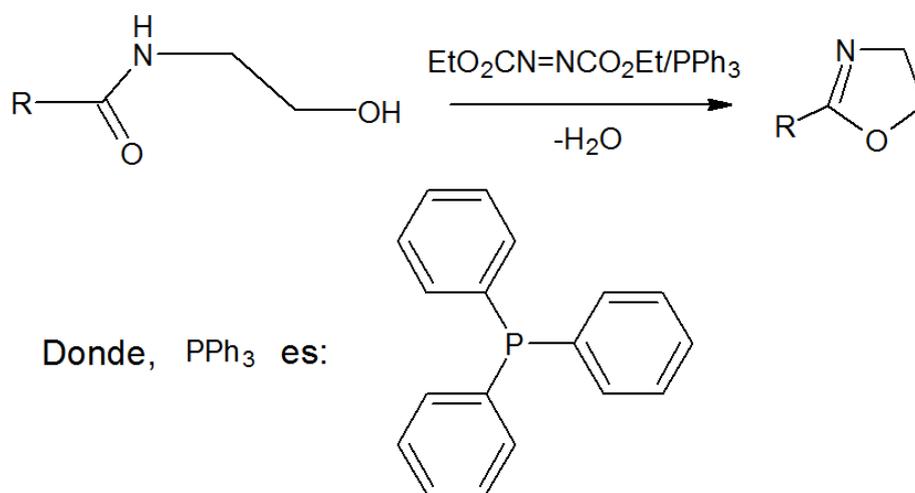
Esquema 2. Forma generalizada de la reacción de ciclación de haloamidas.



1.1.3. Ciclación de hidroxiamidas

Este método es una forma simple y directa para sintetizar anillos oxazolínicos. La deshidratación de hidroxiamidas es llevada en fase gaseosa con un catalizador ácido sólido, una combinación de trifenilfosfina y dietil azodicarboxilato (esquema 3), el cual es efectivo como un agente deshidratante bajo condiciones suaves a 0°C.

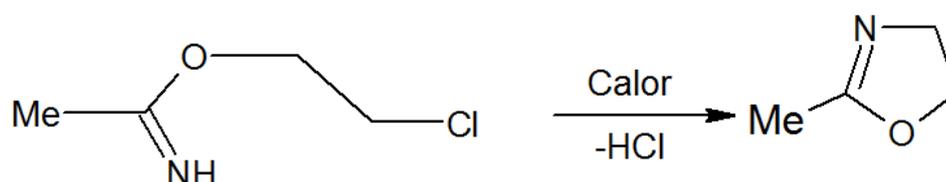
Esquema 3. Forma generalizada de la reacción de ciclación de hidroxiamidas.



1.1.4. Ciclación de halo- o hidroxialquil imino éteres

En la siguiente reacción las 2-oxazolinas 2-sustituidas son preparadas por la ciclación de iminoéteres teniendo grupos 2-halo o 2-hidroxietil, la reacción es acelerada por calor, ácido o base. (esquema 4).

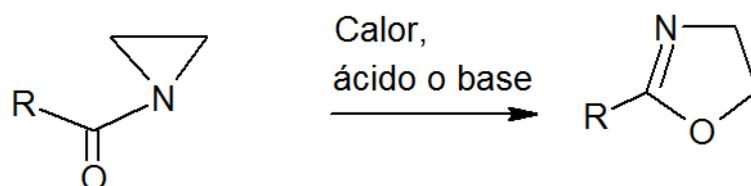
Esquema 4. Forma generalizada de la reacción.



1.1.5. Isomerización de N-acilaziridinas.

Aquí las 2-oxazolinas, 2-sustituidas, son obtenidas por isomerización de N-acilaziridinas con calor, ácido, aminas terciarias o iones nucleofílicos catalizadores (esquema 5).

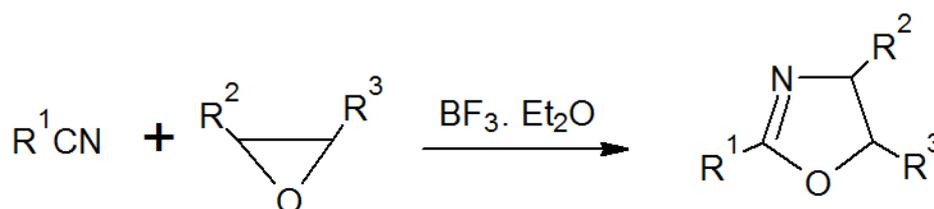
Esquema 5. Forma generalizada de la reacción de Isomerización de N-acilaziridinas.



1.1.6. Reacción de nitrilos con epóxidos.

La reacción de epóxidos con nitrilos utiliza complejos de trifluoruro de boro éter, para obtener 2-oxazolinas. Usualmente este método utiliza acetonitrilo y benzonitrilo (esquema 6).

Esquema 6. Forma generalizada de la reacción de nitrilos con epóxidos.



1.2. Poli-2-oxazolinas

La síntesis de polímeros de 2-oxazolinas se pueden obtener por medio de la polimerización catiónica por apertura de anillo, el cual involucra la isomerización del grupo imino-éter que está favorecido termodinámicamente por la formación del grupo amida.

Una de las ventajas de la polimerización de las oxazolinas es que es del tipo “viva”, es decir, no presenta reacciones de transferencia de cadena o de terminación y, además, transcurre sin interferencias desde el inicio hasta el consumo total del monómero, lo que permite obtener polímeros con grado de dispersión cercanos a 1, que implica que los tamaños de las cadenas poliméricas sean muy cercanos entre sí. Además, las especies catiónicas permanecerán activas o “vivas” hasta que se agregue un compuesto nucleófilo al sistema para que termine la polimerización. [14,17,18].

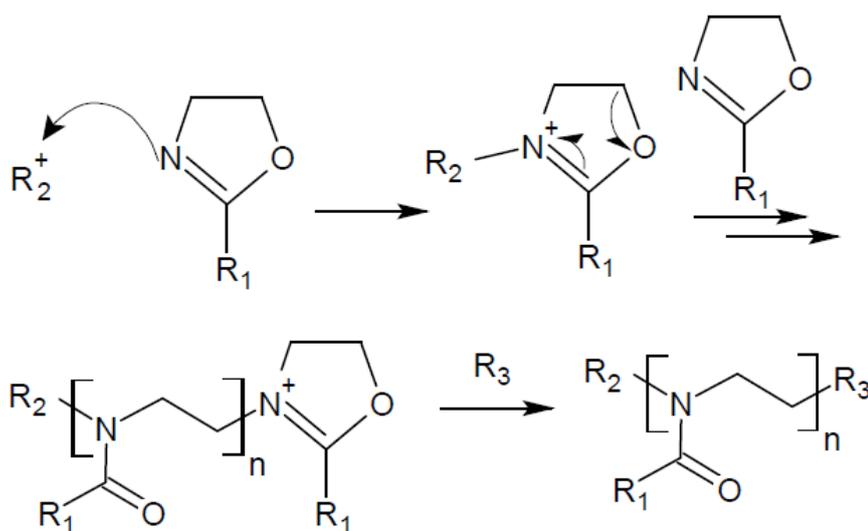
Debido al gran control que se puede tener en la polimerización de 2-oxazolinas, estas actualmente forman parte de múltiples investigaciones [14, 19-21].

El mecanismo de propagación a través de especies electrofílicas covalentes (no iónicas) o nucleofílicas; ha sido establecido en diferentes sistemas de polimerización, pero no fue sino hasta 1986 que Saegusa y Kobayashi [22] propusieron un mecanismo de reacción para las “polimerizaciones del tipo iónico”. Actualmente el alcance convencional de la "polimerización iónica" se ha extendido a tres categorías, dependiendo de las características de la reactividad de las especies en crecimiento, es decir, si es que la polimerización se da mediante la propagación de especies electrofílicas, nucleofílicas, o zwitteriónicas [23, 24]. Un ejemplo típico de la polimerización mediante especies de crecimiento electrofílicas, se observa en la polimerización por apertura del anillo de las 2-oxazolinas.

1.3. Polimerización por apertura de anillo catiónico.

Varios monómeros basados en 2-oxazolinas, pueden obtenerse mediante la polimerización de apertura catiónica de anillo (esquema 7) [24].

Esquema 7. Representación esquemática de la polimerización por apertura de anillo cationico.



Debido a la forma en que se da la polimerización, el uso de iniciadores funcionales electrofílicos, así como agentes de protección terminal nucleofílicos; permite la síntesis de polímeros tanto con terminaciones α - y ω -. La naturaleza del sustituyente (R_1) en la posición 2 del monómero 2-oxazolina determinará la hidrofiliidad de la poli(2-oxazolina) resultante, es así que tenemos a la poli(2-metil-2-oxazolina) (PMeOx) que es soluble en el rango total de temperatura del agua (bajo presión atmosférica), mientras que la poli(2-etil-2-oxazolina) (PEtOx) y poli(2-propil-2-oxazolina) (PPrOx) tienen un LCST en solución acuosa. 2-oxazolinas con sustituyentes más largos, resultan en polímeros hidrofóbicos insolubles en agua [25-29].

1.4. Mecanismos de polimerización de las 2-oxazolinas

El comportamiento de la polimerización por apertura de anillo de las oxazolinas, las cuales tienen una gran variedad de 2-sustituyentes, ha sido ampliamente investigado. En el esquema 7 se presenta un mecanismo general para la polimerización de las 2-oxazolinas.

Diferentes estudios concluyeron que la reacción puede proceder mediante dos tipos diferentes de especies, es decir, tipos iónicos y covalentes. Este proceso

depende del tipo de iniciador, ya que el mecanismo para la polimerización dependerá del balance nucleofílico entre el iniciador y el monómero. [17, 22, 24]

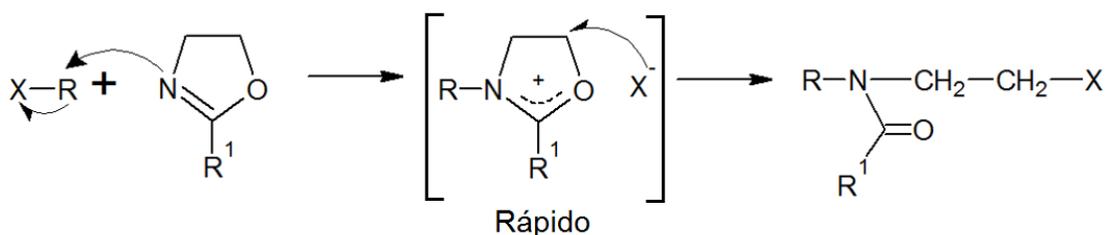
1.4.1. Mecanismo covalente

El mecanismo covalente ocurre cuando la nucleofilicidad del contraíón es mayor que la del monómero y la especie propagante es una especie neutra.

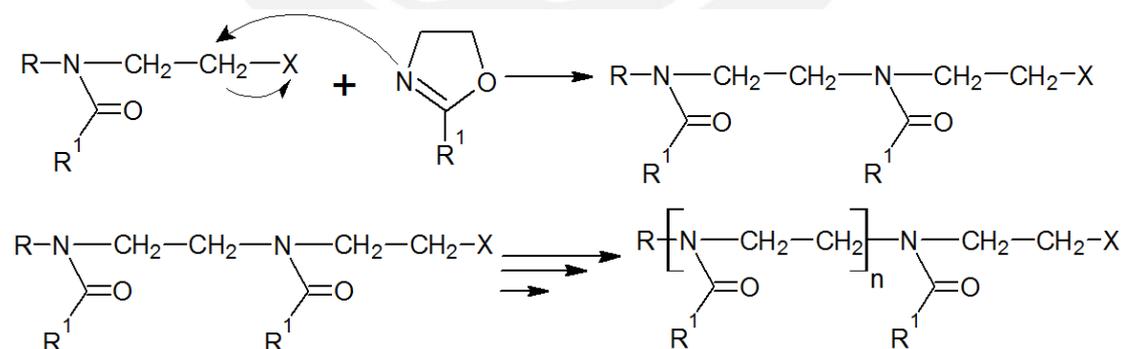
El contraíón (X^-) generado por el iniciador (RX), es más nucleofílico que el monómero 2-oxazolina, por lo que la polimerización por apertura de anillo, procederá vía una especie covalente (esquema 8). En este caso el anillo generado por la sal de oxazonio es abierto rápidamente por el ataque del contraíón debido a su mayor nucleofilicidad en comparación con la del monómero [16, 22].

Esquema 8. Mecanismo de polimerización tipo covalente.

i. Iniciación



ii. Propagación

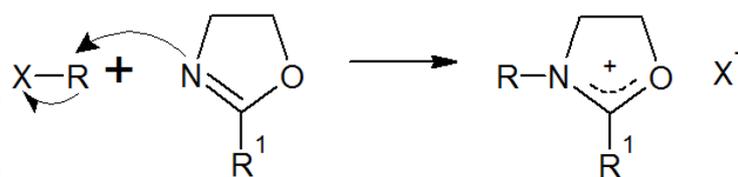


1.4.2. Mecanismo iónico

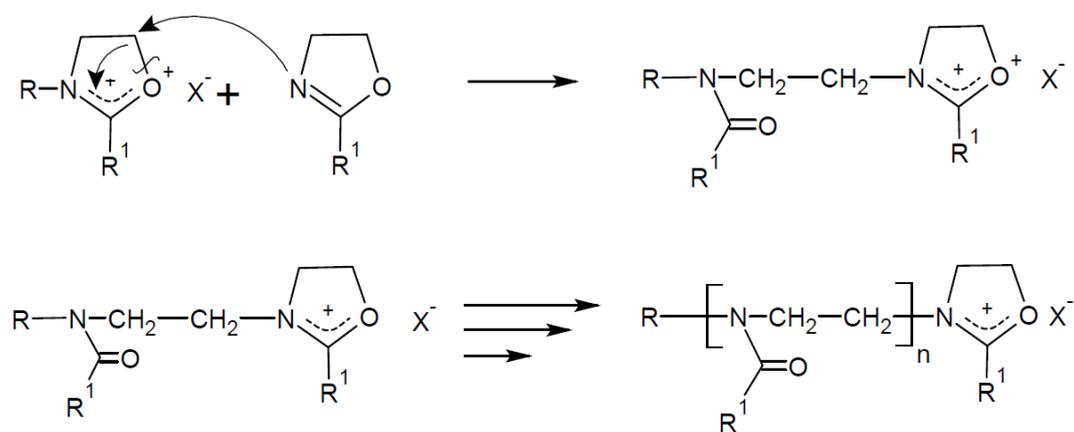
El mecanismo iónico (esquema 9) ocurre cuando la nucleofilicidad del contraión es menor que la del monómero; por lo que la especie propagante será una sal. En este caso debido a que el contraión es menos nucleofílico que el monómero, este no podrá abrir el anillo, pero gracias a sus cargas contrarias, el contraión estabilizará al anillo que posee ahora una carga positiva. [17,22, 24].

Esquema 9. Mecanismo de polimerización tipo iónico

i. Iniciación



ii. Propagación



1.5. Reactividad de las 2-oxazolinas

La reactividad de los monómeros para la polimerización de 2-oxazolinas depende del tipo y posición del sustituyente R. Cuando los sustituyentes son especies aceptoras de electrones, la velocidad de polimerización disminuye; mientras que cuando los sustituyentes son especies donadoras de electrones la velocidad de polimerización aumenta.

Para un gran número de polimerizaciones se ha medido las constantes de velocidad, siendo la velocidad de polimerización a través del mecanismo iónico, mucho más alta que a través del mecanismo covalente debido a que en la polimerización iónica la especie propagante, que posee una carga positiva, será más fácilmente atacada por un monómero de 2-oxazolina; en comparación a un mecanismo covalente donde el ataque del monómero a la especie propagante procederá en mayor tiempo, pues se deberá romper un enlace covalente para que este ataque ocurra. Según la naturaleza de las especies en la polimerización de las 2-oxazolinas algunos monómeros y contraiones pueden ser colocados en el siguiente orden de nucleofilicidad, mostrado en la figura 2 [16].

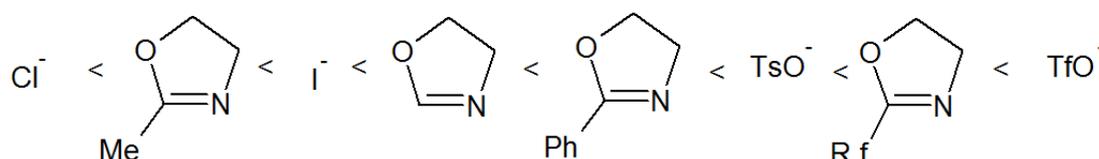


Figura 2. Orden de nucleofilicidad entre contraiones y monómeros.

Donde; Me: metilo, Ph: Fenilo, Rf: grupo alifático fluorado, TsO^- : anión tosilato, TfO^- : anión triflato.

1.6. Iniciadores para la polimerización de 2-oxazolinas

Un iniciador debe contener un grupo electrofílico como, por ejemplo, ácidos de Brönsted o de Lewis, tosilato y triflato de metilo; así como halogenuros de alquilo (ejemplo, cloruro de bencilo), entre otros. Los iniciadores más efectivos son los ésteres, triflato y tosilato de metilo, debido a que reaccionan de forma más rápida con las 2-oxazolinas (tabla 1) [14].

Debido a que el agua puede actuar como un nucleófilo, la polimerización de las 2-oxazolininas se debe realizar en condiciones anhidras para evitar que el agua reaccione con la especie catiónica propagante y finalice la polimerización, es por ello que los solventes y monómeros que se utilicen deben estar secos y la reacción debe llevarse bajo atmósfera de nitrógeno, lo que permitirá que la reacción proceda sin interferencias [16, 30].

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

TIPO DE INICIADOR	EJEMPLO
Ácido de Lewis	BF ₃ , AlCl ₃ , TiCl ₄ , SbF ₅
Ácidos Próticos	HClO ₄ , CF ₃ SO ₃ H, H ₂ SO ₄ , HBr, p-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₃ H
Iniciadores bifuncionales	XCHCH ₂ =CH ₂ CHX donde , X: Cl, Br, I
Haluros de alquilo y arilo	PhCH ₂ Cl, PhCH ₂ Br, MeI
Ésteres sulfato	(MeO) ₂ SO ₂

1.7. Propiedades e importancia de la poli(2-oxazolina)

Entre las principales propiedades tenemos:

- La anfifilicidad de los polímeros de 2-oxazolina es dependiente del grupo sustituyente en la posición 2 del anillo oxazolinico. Por ejemplo, cuando el sustituyente es 2-metil- ó 2-etil- se obtienen polímeros de carácter hidrofílico; mientras que si los sustituyentes son 2-propil- o cadenas más grandes, grupos arilos o fluorados se obtienen polímeros con carácter hidrofóbico [16].
- Los monómeros de 2-oxazolina que polimerizan con carácter “vivo” permiten la síntesis de copolímeros en bloque, estadísticos e injertados con carácter anfifílico [31].
- Algunos de los polímeros de 2-oxazolininas que tienen baja toxicidad llevan la aprobación de Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos. Ejemplo: Polimetiloxa y polietiloxa.

Existen varias investigaciones de la biocompatibilidad de las poli(2-oxazolininas) en comparación al polietilenglicol, el cual ha sido más ampliamente aplicado. Tales estudios han revelado interesantes propiedades como por ejemplo la poli(metil-2-oxazolina) con propiedades repelentes de proteínas la cual se puede utilizar en superficies funcionalizadas para la extracción de proteínas. Además, tanto la poli(metil-2-oxazolina) como la poli(etil-2-oxazolina) han demostrado tener una

rápida expulsión de la sangre, cuando estas fueron inyectados en ratones, sin mostrar una acumulación significativa en los cuerpos [8, 9].

Debido a estos y otros alentadores resultados, se han ido incrementando las potenciales aplicaciones para las poli(2-oxazolinas) [32, 33].

1.8. Temperatura Mínima Crítica de Solución (LCST)

El comportamiento de un polímero en solución refleja el balance de interacciones positivas y negativas con las moléculas solventes que lo rodean. En una solución acuosa el rol de las interacciones solvente-solvente es particularmente fuerte debido a la formación de puentes de hidrógeno, lo que hace del agua una estructura parcialmente ordenada. Los polímeros que muestran una LCST establecen una red unida por enlaces puentes de hidrógeno con las moléculas de agua a su alrededor, donde los arreglos alrededor de los grupos polares poliméricos forman estructuras similares al clatrato. El enlace puente de hidrógeno establecido, resulta en una contribución de entalpía exotérmica favorable ($\Delta H < 0$) llevando a la disolución del polímero, sin embargo, la estructura formada también lleva a una entropía no favorable (ΔS negativo), el cual incrementa su importancia conforme se incrementa la temperatura, debido a la relación termodinámica que podemos apreciar en la ecuación 1, por lo que pasando cierto valor de temperatura crítica conocido como LCST, los términos entrópicos predominarán y la diferencia en la energía libre de Gibbs (ΔG) se convertirá en un valor positivo lo que dará como resultado una separación de fases.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (\text{ecuación 1.1})$$

La temperatura de transición de fases (La temperatura de punto de turbidez, T_{cp}) depende del peso molecular del polímero, así como de la concentración del polímero. Un diagrama de fases de la concentración del polímero tiene que ser medido para poder determinar la LCST, donde por definición el punto de separación de fases es aquel punto más bajo en el diagrama de fases (figura 3).

Puesto que en la mayoría de los casos la concentración del polímero se mantiene estable o varía en un rango pequeño los valores del T_{cp} que son reportados, son temperaturas de separación de fases para cierta concentración, en donde la solución se vuelve turbia [10, 13, 25, 28, 34].

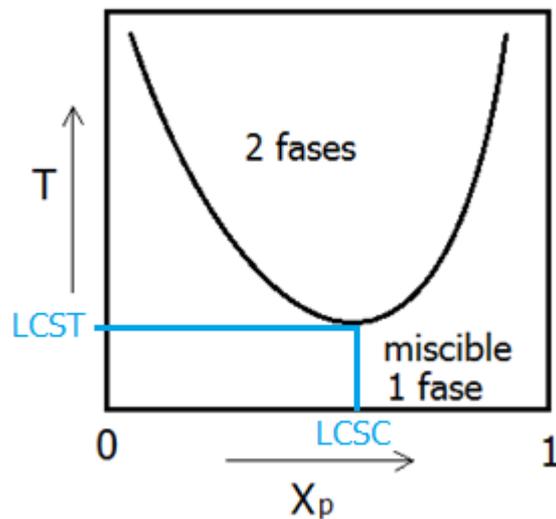


Figura 3. Diagrama de fases para una mezcla binaria polímero-solvente mostrando un comportamiento del tipo LCST. Donde X_p : fracción molar del polímero en solución.

Para explicar mejor este proceso, el polímero no solamente precipita en la solución, sino dos fases son formadas en equilibrio, donde una fase tiene una alta concentración del polímero mientras que la otra una baja concentración, como podemos ver en la figura 3. El LCST se define como la temperatura mínima en la curva del diagrama de fases donde la concentración correspondiente es la mínima concentración crítica de solución (LCSC).

Gracias a las numerosas aplicaciones en las ciencias biomédicas existe un creciente interés en polímeros que muestran un comportamiento LCST en agua ya que dichos polímeros se comportan como hidrofílicos a temperaturas bajas y se vuelven hidrofóbicos a temperaturas elevadas. Debajo de la temperatura de separación de fases, el polímero en solución es capaz de formar puentes de hidrógeno con las moléculas de agua que lo rodean; resultando en una hidratación. Conforme va aumentando la temperatura estos enlaces se debilitan y es energéticamente más favorable para el agua ser expulsado de la estructura del polímero, dando como resultado que las cadenas poliméricas sean parcialmente deshidratadas y se aglomeren. Debido a que la separación de fases es acompañada por cambios conformacionales del polímero tal efecto es comúnmente llamado como la transición globular de dicho polímero. Este efecto es representado en la figura 4, tal efecto puede ser explicado por la termodinámica [3].

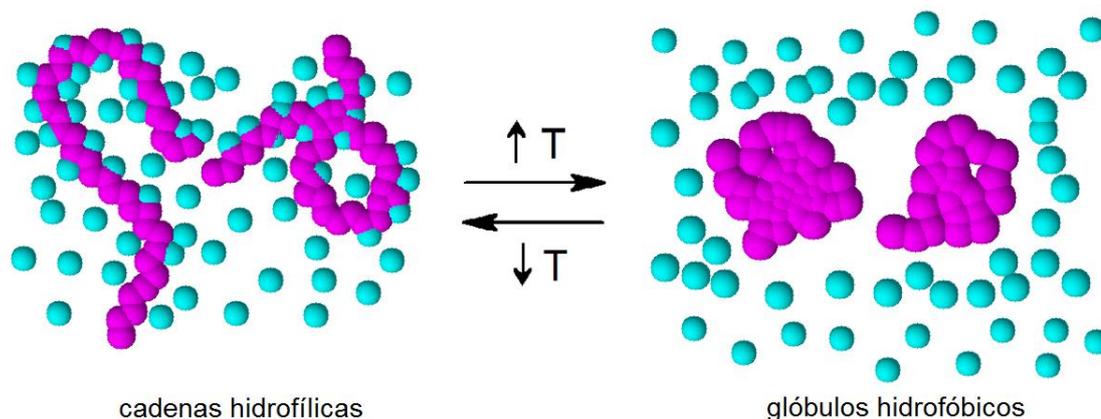


Figura 4. Transición globular de un polímero termosensible en solución acuosa donde las esferas celestes representan moléculas de agua.

1.9. Poli (2-oxazolinas) termosensibles

En 1988 Lin y su equipo[26] fueron los primeros en reportar el comportamiento LCST en homopolímeros de poli(etil-2-oxazolina) con una alta masa molar, además, la investigación de la dependencia de la termosensibilidad respecto a la masa molar fue ampliada por Du Prez y colaboradores [27], mostrando que el LCST de la poli(etil-2-oxazolina) deja de existir en el rango de 0–100 °C con masas molares menores que $M_n = 10,000 \text{ g.mol}^{-1}$ (el cual corresponde a un grado de polimerización de aproximadamente 100).

En 1992, Uyama y Kobayashi [34] informaron que el poli(isopropil-2-oxazolina) ($M_n = 16.700 \text{ g.mol}^{-1}$) muestra un comportamiento LCST en el rango de la temperatura del cuerpo humano, utilizando mediciones de turbidez de soluciones acuosas, además que su T_{cp} disminuía de 39 a 35 °C con el aumento de la concentración del polímero (0.1-1 wt%). El comportamiento LCST de muestras de poli(isopropil-2-oxazolina), con M_n entre 3000 a 13000 mol.g^{-1} , fue recientemente investigado en detalle por Van Mele y colaboradores[22]. Los investigadores, aplicando DSC modulado para establecer los diagramas de fase, encontraron que para todos los casos el equilibrio se alcanzaba después de 180 min. Este valor es mucho más rápido que para la PNiPAAM, debido a que la estructura molecular del poli(isopropil-2-oxazolina), sin fracciones enlazadas por puente de hidrógeno, requiere sólo la interrupción de enlaces de hidrógeno polímero-agua, y no se ve afectado por los efectos de vitrificación ya que la T_g de la fase precipitada del polímero está muy por debajo de la temperatura de la mezcla. En todos los casos

se describe que la transición de fases se produce bruscamente y de forma reversible con ligera histéresis de calentamiento-enfriamiento de los valores determinados.

A pesar de que el comportamiento LCST de la poli(etil-2-oxazolona) y poli(isopropil-2-oxazolona) ha sido reportado hace casi 20 años, es sorprendente que sólo recientemente se ha reportado por Park y Kataoka [29], que la poli(n-propil-2-oxazolona) también exhibe propiedades LCST, debido al hecho que los grupos n-propilo lineales reducen el área que es accesible para las moléculas de agua, se encontró que su LCST es casi 15 °C menor que en una solución comparable al del poli(isopropil-2-oxazolona). Además, soluciones acuosas de poli(ciclopropil-2-oxazolona), con grados de polimerización entre 20 –112 ($C= 0,1 - 3$ wt%), mostraron propiedades termosensibles a temperaturas intermedias, comparadas con poli(n-propil-2-oxazolona) y poli(isopropil-2-oxazolona) [3].

1.10. Ácido acrílico

El ácido acrílico es un monómero muy utilizado en la industria desde su primera obtención industrial en 1901 por Rohm & Haas en Darmstadt, donde a pesar de sus diversos métodos de obtención, la oxidación del propeno a ácido acrílico sigue siendo el más utilizado actualmente [35, 36].

Además, ya en 1974 Saegusa y su equipo [37], investigaron procesos para obtener copolímeros con ácido acrílico mediante polimerización iónica debido a sus interesantes propiedades. La reacción entre el óxido de etileno con ácido cianhídrico catalizado alcalinamente, produce hidroxipropionitrilo que luego se transforma en ácido acrílico utilizando agua junto a cantidades estequiométricas de ácido sulfúrico; mientras que la carbonilación del acetileno en presencia de agua, utilizando un catalizador de carbonitrilo de níquel para la producción de ácido acrílico, se conoce como proceso Reppe.

1.11. Ácido poliacrílico

El ácido poli acrílico (APA) tiene un grupo carboxilo por cada dos átomos de carbono de la cadena principal, presenta una alta densidad de carga negativa cuando todos los grupos carboxilos se disocian. El ácido poliacrílico, así como el poliacrilato de sodio (PANA) son de los polielectrolitos aniónicos hidrosolubles más utilizados como agentes dispersante, polímero súper absorbente, resina de

intercambio iónico, etc. Además, debido a su baja toxicidad, se utilizan como aditivos alimenticios [38].

Se sintetizan industrialmente por polimerización radicalaria del ácido acrílico o del acrilato de sodio, como se muestra en el Esquema 10, por lo que, la distribución de la masa molar del polímero resultante es amplia.

El APA, con una distribución de masa molar más estrecha, se puede sintetizar por la hidrólisis de un polímero estrechamente dispersado como el Poli (acrilato de terc-butilo) (esquema 11), el cual puede ser sintetizado de forma aniónica [39] o mediante polimerización radicalaria controlada [40].

1.11.1. Comportamiento en solución acuosa del ácido poliacrílico

La mayoría de los grupos carboxilo de APA no se disocian en -COO^- y H^+ en agua a pH neutro ni en 1,4-dioxano, debido a que él APA es un ácido débil típico como es el caso del ácido acético (CH_3COOH).

El grado de disociación del APA va aumentando conforme aumenta el pH de la solución, casi todos los grupos -COONa del Poli acrilato de sodio (PANa) se disocian en agua. EL PANa en solución acuosa se comporta como un polielectrolito típico, es decir las cadenas poliméricas tendrán unidades cargados negativamente, por lo que la fuerza repulsiva entre los grupos aniónicos aumenta, lo que provoca que se expandan sustancialmente las cadenas poliméricas. En un pH neutro o básico las cadenas poliméricas tienden a solubilizar, mientras que en un pH ácido el grado de disociación del polielectrolito disminuye, lo que ocasiona una mayor atracción entre las cadenas y formación de puentes de hidrógeno entre los grupos ácidos carboxílicos de la cadena; que visualmente se observa como turbidez (formación de dos fases). [38]

Esquema 10. Representación esquemática de la polimerización del ácido acrílico y el acrilato de sodio.

elásticamente activa se hace visible a escala macroscópica. El gel es un estado que no es completamente líquido ni completamente sólido, las propiedades semi-líquidas y semi-sólidas del hidrogel ocasionan comportamientos de relajación interesantes que no se encuentran en un sólido puro o en un líquido puro [43].

1.12.1. Propiedades de los hidrogeles

- Contenido de agua en equilibrio

Como ya se mencionó los hidrogeles pueden absorber gran cantidad de agua sin disolverse debido a la estructura tridimensional que presentan. Se hinchan hasta adquirir un estado de equilibrio, donde ocurre un balance entre las fuerzas osmóticas que se originan al entrar el agua en la red macromolecular, y las fuerzas cohesivas ejercidas por las cadenas que se oponen a la expansión.

La capacidad de los hidrogeles para absorber el agua se origina a partir de sus grupos funcionales hidrofílicos unidos a la cadena principal del polímero, mientras que su resistencia a la disolución surge de sus entrecruzamientos entre las cadenas de red polimérica. El agua dentro del hidrogel permite la difusión de algunas moléculas de soluto, mientras que el polímero sirve como la matriz. El agua al interior del hidrogel se puede dividir en dos tipos, el agua que posee movilidad limitada por las fuerzas intermoleculares con su entorno polimérico se le conoce como agua asociada; por otro lado, se conoce como agua no asociada a la que posee un alto grado de movilidad, ya que no se ve afectada por el entorno polimérico [3,41].

El contenido de agua en equilibrio se ve afectado por la naturaleza de los monómeros que conforman el hidrogel, por el tipo y densidad de entrecruzamiento y otros factores como la temperatura, la fuerza iónica y el pH del medio acuoso [44].

- Estabilidad dimensional

Todas las variaciones en el medio que den lugar a cambios en el contenido del agua absorbida producirán cambios dimensionales en la estructura polimérica. Si el hidrogel es estimulado para absorber mayor contenido de agua, su volumen se incrementará, en caso contrario, que sea estimulado para liberar

agua, el volumen del hidrogel disminuirá. La composición del hidrogel tendrá un marcado efecto sobre la estabilidad del mismo [45].

- Propiedades mecánicas

Cuando el hidrogel absorbe agua se hincha y se convierte en un material blando que posee baja resistencia a la tracción, pese a que el contenido de agua tiene gran influencia en las propiedades mecánicas. El comportamiento elástico y la rigidez de los hidrogeles dependen también de su estructura molecular, de la densidad de entrecruzamiento, de la formación de enlaces covalentes, así como de las fuerzas de interacción iónica, polares y/o estéricas [44].

Cuando el hidrogel va liberando agua, se va convirtiendo en un material cada vez más frágil y menos elástico.

1.13. Hidrogeles inteligentes

Los hidrogeles pueden presentar drásticos cambios de volumen en respuesta a estímulos como la temperatura, la calidad del disolvente, el pH, el campo eléctrico, el campo magnético, etc [46,47].

Dependiendo de cómo estén diseñados los hidrogeles, su cambio de volumen puede ocurrir continuamente en un intervalo de estímulo o discontinuamente a un nivel de estímulo crítico; los cambios volumétricos de los hidrogeles están recibiendo un interés científico, considerable, en las últimas décadas [34,42].

Los hidrogeles poliméricos pueden sintetizarse por diversas técnicas, sin embargo, la ruta sintética más común es la copolimerización con entrecruzamientos, mediante radicales libres, de un monómero no iónico hidrófilo tal como la acrilamida (AAm) con una pequeña cantidad de reticulante, por ejemplo, bisacrilamida (Bis). Además, con el fin de aumentar su capacidad de hinchamiento, también se incluye un comonómero iónico en la mezcla de reacción [43, 44].

Debido a que los monómeros, para la preparación de un hidrogel, son usualmente sólidos a la temperatura de polimerización habitual, es necesario llevar a cabo la reacción de polimerización en una solución acuosa.

La estructura del hidrogel y las propiedades del mismo están estrechamente relacionadas con las condiciones bajo las cuales los hidrogeles son preparados. Estas condiciones son: Concentración del agente reticulante, el grado inicial de

dilución del monómeros y las propiedades químicas de las unidades de construcción de la estructura de la red polimérica. Es por ello que la comprensión del mecanismo de formación de los hidrogeles bajo diferentes condiciones, es de gran interés para predecir sus propiedades físicas.

Los hidrogeles inteligentes tienen un gran potencial para sintetizar materiales inteligentes como microválvulas quimio-mecánicas, bombas, sensores, biomateriales, etc. Debido a que pueden ser utilizados por ejemplo para la regulación automática de cierto flujo o para sistemas de liberación controlada de medicamentos [43, 47-50].

1.13.1. Hidrogeles sensibles a la temperatura

El LCST juega un rol importante en la termosensibilidad de los polímeros donde, a temperaturas mayores al LCST el polímero se contrae y a temperaturas menores el polímero se expande [10, 42, 43]. De igual manera se producen los cambios a cierta temperatura para los hidrogeles, pero debido a que el hidrogel es una estructura tridimensional cuando la temperatura es mayor al LCST, la contracción del polímero fuerza al agua dentro de él a ser liberada, produciendo una disminución en el volumen del hidrogel que es macroscópicamente visible; mientras que a temperaturas menores al LCST el volumen del hidrogel aumenta, ya que se incrementa su contenido de agua.

Entre los hidrogeles sensible a la temperatura tenemos a los hidrogeles de PoliNiPAAm así como diferentes polioxazolinas, por ejemplo: el poli(2-n-propil-2-oxazolona) con LCST a los 46°C, la poli(2-etil-2-oxazolona) con un LCST a los 62°C, la poli(2-isopropil-2-oxazolona) que tiene un LCST a los 36°C; mientras que la poli(2-ciclopropil-2-oxazolona) posee un LCST a los 25 °C [13, 17, 34, 51, 52].

1.13.2. Hidrogeles sensibles al pH

Los hidrogeles que presentan sensibilidad al pH, contienen en su estructura grupos ionizables que pueden donar o aceptar protones en respuesta al cambio de pH del medio.

Cuando el pH del medio cambia, se produce un cambio en el grado de ionización; lo que se traduce en un cambio conformacional del polímero.

Los ácidos débiles, como los ácidos carboxílicos y fosfóricos, aumentan su ionización cuando se incrementa el valor del pH de la solución, de esta manera el número de cargas en la red polimérica provoca un incremento en las repulsiones

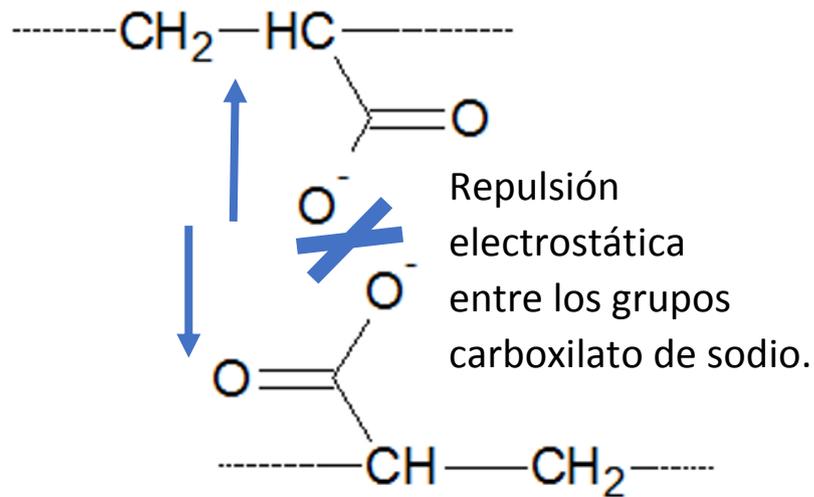


Figura 6. Expansión del hidrogel por la ruptura de los puentes de hidrógeno en pH neutro o alto.

- b) Hidrogeles formados por polibases: Las polibases se comportan como aceptores de protones a un pH ácido formando un polielectrolito con carga positiva (Figura 7) y como donadores a un pH neutro o alto (Figura 8) [53].

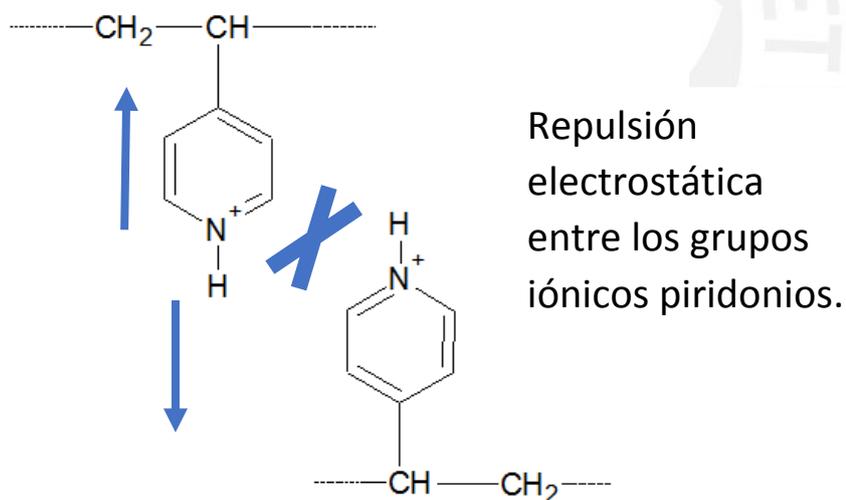


Figura 7. Expansión del hidrogel por la ruptura de los puentes de hidrógeno en pH bajo.

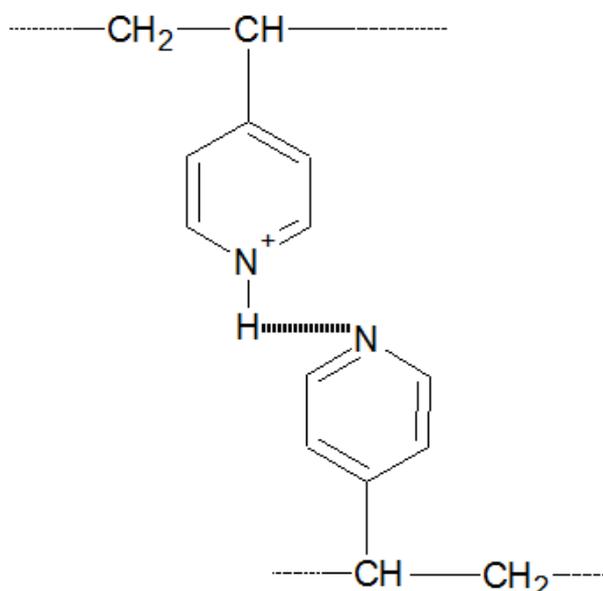


Figura 8. Contracción del hidrogel por la formación de puentes de hidrógeno en pH neutro o alto.

1.14. Análisis Mecánico Dinámico (DMA)

El Análisis Mecánico Dinámico, también conocido como DMA, es una técnica donde se aplica una pequeña deformación de manera cíclica, sobre una muestra, lo que permite ver la respuesta de los materiales al estrés, a la temperatura, a la frecuencia y a otros parámetros.

El DMA aplica una deformación sinusoidal a una muestra de geometría conocida. La muestra puede ser sometida a una deformación controlada. Para un valor de fuerza conocido, la muestra se deformará una cierta cantidad [56].

Este tipo de ensayo permite estudiar el comportamiento de la microestructura del material y la estabilidad mecánica del material.

Una microestructura se forma cuando hay fuerzas intermoleculares en el hidrogel y para destruir dicha microestructura se necesita aplicar una fuerza mayor al de las fuerzas intermoleculares [57].

El DMA permite obtener dos datos importantes del hidrogel que son el módulo de almacenamiento (E') y módulo de pérdida (E''), donde el módulo E' indica la energía que puede ser almacenada en la microestructura y el módulo E'' indica la energía que se puede liberar [57, 58].

1.14.1. Análisis Mecánico Dinámico en hidrogeles

Se espera que los hidrogeles presenten estabilidad mecánica a condiciones normales ($T=22^{\circ}\text{C}$), esto quiere decir que cuando se aplique el DMA los valores del módulo de almacenamiento deberán de ser mayores a cero, lo que indicará que el material tiene cierta capacidad de almacenar energía y deberá ser capaz de regresar esta energía [59, 60].

Típicamente un hidrogel con estabilidad mecánica presenta un comportamiento viscoelástico. Esto quiere decir que tanto los valores del módulo de pérdida como del módulo de almacenamiento deberán de ser diferentes de cero.

Si el módulo de pérdida (E'') es igual a cero el hidrogel tendría un comportamiento totalmente elástico. Si el módulo de almacenamiento (E') es igual a cero, esto indicaría que el hidrogel se comporta como un fluido viscoso,

La viscoelasticidad lineal es la respuesta más simple de un material viscoelástico. Si un material se somete a deformaciones o esfuerzos suficientemente pequeños para que sus funciones reológicas no dependan del valor de la deformación se dice que la respuesta material está en el intervalo de viscoelástico lineal. [61].

CAPÍTULO II

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1. Materiales

Durante el desarrollo de la presente tesis se utilizaron los siguientes equipos y reactivos:

2.1.1. Equipos

- Analizador Mecánico Dinámico (DMA)
Análisis: Compresión
Marca: TA Instruments
Modelo: DMA Q800
Rangos de frecuencia: 0.01 a 200 HZ (las frecuencias son estabilizables)
Rangos de módulos: 106- 1011 Pa
Modelo de detector: ARES (RheometricScientific)
Equipo del Instituto Leibniz de Investigaciones en Polímeros de Dresden (IPF), Alemania.
Análisis a cargo del Dr. Roland Vogel

- Balanza digital
 Marca: Sartorius.
 Modelo: BP310S.
 Capacidad: 310 g
 Precisión: ± 0.001
- Balanza digital
 Marca: Sartorius.
 Modelo: CP2245
 Capacidad: 220 g
 Precisión: ± 0.0001
- Baño termostático con rango de enfriamiento -20°C a 120°C
 Marca: FisherBrand
 Modelo: FBC 610
 Capacidad aproximada en litros: 4,5 L
 Exactitud: $\pm 0,02^{\circ}\text{C}$
- Bomba de vacío (bomba de aceite)
 Marca: Vacuumbrand.
 Modelo: RZ5.
 Vacío máximo: 0.001mmHg.
- Espectrómetro Infrarrojo con Transformada de Fourier (FTIR) con reflectancia total atenuada (ATR)
 Marca: Bruker
 Modelo: Vertex 80v
 Técnica: Golden Gate Diamond ATR Einheit (SPECAC)
 Detector: MCT
 Rango de medición: 4000 a 600 cm^{-1}
 Resolución: 4 cm^{-1} , 100 escaneos por medición.
 Equipo del IPF de Dresden, Alemania.
 Análisis realizado por el Dr. Mikhail Malanin
- Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear (^1H -RMN y ^{13}C -RMN)
 Marca: Bruker Biospin.

Modelo: Avance III - 500 MHz.

Frecuencias: 500,13 MHz para ^1H y 125,75 MHz para ^{13}C .

Accesorio: cabezal de sonda de HR-MAS para rotor de 4 mm (^1H)^{con} gradiente-Z (accesorio utilizado para el análisis ^1H -RMN de los hidrogeles).

Equipo del IPF de Dresden, Alemania.

Análisis realizado por el Dr. Hartmut Komber.

Solventes utilizados: CD_3OD , D_2O .

- Espectrómetro Ultravioleta/Visible
Marca: Thermo-Electron Corporation.
Modelo: Helios Gamma
- Estufa
Marca: Heraeus.
Modelo: T-6060.
- Estufa de vacío
Marca: Heraeus Vacutherm.
Modelo: VT 6025.
- Evaporador rotatorio
Marca: Heidolph.
Modelo: Laborota 4003.
- Planchas de calentamiento con agitación magnética
Marca: Heidolph.
Modelo: MR 3002 G.
Rango de temperatura: 50°C a 300°C
Rango de agitación :0 a 1250 rpm
- pH-metro
Marca: Metler Toledo
Modelo: S20 SevenEasy

2.1.2. Reactivos

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

- 2-ciclopropil-2oxazolona ($(\text{CH}_2)_2\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_4\text{NO}$)

Sintetizada en el Laboratorio de Polímeros de la PUCP siguiendo el método descrito en la literatura por Witte y Seelinger [18] y caracterizado por ^1H -RMN.

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

Marca: Sigma-Aldrich

Pureza: 98%

- Acetonitrilo- CH_3CN

Marca: Sigma-Aldrich

Pureza: 99%, de calidad anhidra usado como se recibió.

- Ácido acrílico (AAc) - $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOH}$

Marca: Sigma-Aldrich

Pureza: 99%

- Ácido clorhídrico concentrado-HCl

Marca: Merck

Pureza: 37%

- Acrilato de sodio (NaAc) - $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COONa}$
Marca: Sigma-Aldrich
Pureza: 97%
- Acrilamida (AAM) - $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CONH}_2$
Marca: Sigma-Aldrich
Pureza: 99.9%
- Ciclopropanocarbonitrilo- $(\text{CH}_2)_2\text{CH}-\text{CN}$
Marca: Merck
Pureza: 98%
- Cloroformo- CHCl_3
Marca: Sigma-Aldrich
Pureza: 99.9%
- Clorometil estireno (CMS)- $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHCl}$
Mezcla de isómeros *meta* y *para* en la proporción molar de 70 y 30% respectivamente.
Marca: Sigma-Aldrich
Pureza: 97%
Fue purificado por destilación fraccionada cada vez que fue utilizado.
- Dietil éter - $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2$
Marca: Sigma-Aldrich
Pureza: 99%, anhidrido
- Etanol- $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$
Marca: Sigma-Aldrich
- Etanolamina- $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
Marca: Sigma-Aldrich
Pureza: 99%

- Hidróxido de potasio -KOH
Marca: Merck
Pureza: >85%
- Hidróxido de sodio- NaOH
Marca: Merck
Pureza:99%
- Hidruro de calcio- CaH₂
Marca: Sigma-Aldrich
Pureza: 98%.
- Ioduro de sodio-NaI
Marca: Sigma-Aldrich
Pureza: 99.999%
- N, N'-metilenbisacrilamida o bisacrilamida (Bis)
Marca: Sigma-Aldrich
Pureza: 99%
- N, N, N', N'- tetrametiletilendiamina (TEMED)
Marca: Merck
Pureza: 99%
- Nitrógeno gaseoso-N₂
Pureza: 99.999% y seco.
- Nitrógeno líquido -N₂
78% en volumen
Marca: Messer Grieskeim Apollo
- Persulfato de sodio (NaPS) - Na₂S₂O₈
Marca: Sigma-Aldrich
Pureza: 99.9%
- Persulfato de amonio (APS) -(NH₄)₂S₂O₈
Marca: Sigma-Aldrich
Pureza: 98%

- Poli(2-ciclopropil-2-oxazolina) (MKC)

Sintetizada en el Laboratorio de Polímeros de la PUCP siguiendo el método descrito en la literatura por U. Schubert y colaboradores [17] y caracterizado por ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

- Solución de hidróxido de potasio en metanol (13.7 g de hidróxido de potasio se llevó a un volumen de 75 mL con metanol).

2.2. Síntesis del monómero 2-ciclopropil-2-oxazolina (Cicloxa)

La síntesis del monómero 2-ciclopropil-2-oxazolina se realizó siguiendo el método aplicado por Witte y Seeliger [18]. El sistema de reacción estuvo formado por un balón de 3 bocas de 500 mL acoplado a un condensador, bajo atmósfera de nitrógeno.

En el balón de 500 mL, a una temperatura de 100 °C, se agregó 67.35 g (1 mol) ciclopropanocarbonitrilo y 6,5 g (0,024 mol) de acetato de cadmio; mientras se adicionaba lentamente, gota a gota, 61 mL (1 mol) de etanolamina al sistema de reacción, se dejó bajo reflujo por 20 horas con agitación constante a una temperatura de 130 °C, luego se enfrió el sistema hasta temperatura ambiente, para extraer el monómero utilizando destilación al vacío.

Se secó el monómero con hidruro de calcio y se purificó utilizando destilación fraccionada a presión atmosférica, posteriormente se agregó al monómero hidróxido de potasio (KOH) y se colocó a reflujo por 3 días para eliminar todas las trazas de etanolamina, se volvió a destilar dos veces a presión atmosférica sobre hidruro de calcio, para así asegurarnos que la 2-ciclopropil-2-oxazolina estuviese totalmente pura y seca.

Con la metodología utilizada se obtuvo una masa de 94.35 g de 2-ciclopropil-2-oxazolina, lo que dio un rendimiento de 85%.

El monómero se caracterizó estructuralmente por Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (^1H -RMN) (Figura 9).

^1H RMN (CDCl_3): δ 0.65 y 0.75 (2CH_2); 1.5 (CH); 3.6 (N- CH_2); 4(O- CH_2) ppm.

2.3. Síntesis del macromonómero poli(2-ciclopropil-2-oxazolina) (MKC)

Se sintetizó un macromonómero con grado de polimerización teórico $n=25$, como una variante del método utilizado por Rueda y colaboradores [62].

Previo a la polimerización, todos los reactivos fueron purificados y secados. Se utilizó un balón de una boca, se armó un sistema con atmósfera de nitrógeno donde se añadió 1.54 g (10.26 mmol) de Ioduro de sodio con 29 mL de acetonitrilo y se mezcló hasta disolución total. Manteniendo la atmósfera de nitrógeno se adicionó 11.3 mL (107 mmol) de 2-ciclopropil-2-oxazolina y se dejó que el sistema homogenice por 2 minutos, pasado este tiempo, se agregó 0.7 mL (4.96 mmol) de clorometilestireno (CMS) y se calentó el sistema a una temperatura de 77 °C, por 7 horas. Transcurrido el tiempo señalado, se añadió 1.6 mL de una solución de hidróxido de potasio en metanol (2.74 g de hidróxido de potasio se llevó a un volumen de 15 mL con metanol) y se dejó bajo agitación por 20 minutos. Cumplido los 20 minutos se procedió a purificar el macromonómero: Primero se filtró la mezcla de tal manera que el polímero disuelto en el acetonitrilo, precipite en un balón con éter. Al terminar el filtrado se decantó el exceso de éter y se adicionó 25 mL de cloroformo al macromonómero, que se precipitó nuevamente con éter etílico. Al terminar de precipitar el macromonómero, se decantó el exceso de éter etílico y el resto se extrajo aplicando vacío, finalmente se repitió el proceso de filtrado y extracción de éter etílico.

Aplicando este método se obtuvo una masa de 12.10 g de poli(2-ciclopropil-2-oxazolina), lo que dio un rendimiento de 98%.

El macromonómero sintetizado se caracterizó estructuralmente por Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (^1H -RMN), de carbono (^{13}C -RMN) y por Espectroscopia 2D de Correlación Heteronuclear (HSQC), (Figuras 10, 11 y 12).

^1H RMN (CD_3OD): δ 0.85 (2CH_2); 1.68, 1.86 y 2 (CH); 3.50-4.23 (N- CH_2); 5.25 y 6.8 ($\text{H}_2\text{C}=\text{}$); 6.74 (HC=); 7-7.5 (H_{Ar}) ppm.

^{13}C RMN (CD_3OD): δ 8.82 y 9.0 (2CH_2); 11.7 y 11.9 (CH); 45,2-47.8 (N- CH_2); 64.7 ($\text{CH}_2\text{-OH}$); 114.7 ($\text{H}_2\text{C=}$); 127.8 (CH_{Ar}); 137.7 (HC=); 176.7 (C=O) ppm.

2.4. Síntesis de los Hidrogeles

2.4.1. Síntesis de Hidrogeles HGS

Se sintetizaron 9 hidrogeles denominados HGS mediante polimerización radicalaria del ácido acrílico, acrilamida y macromonómero de 2-ciclopropil-2-oxazolina iniciada por un sistema redox entre el persulfato de amonio (APS) y la tetrametiletilenediamina (TEMED) [63, 64]. Los hidrogeles HGSD fueron sintetizados siguiendo el mismo procedimiento.

A continuación, como ejemplo, se describe la síntesis del hidrogel HGS-1:

En un vaso de 50 mL se agregó 0.201 g (2.79 mmol) de ácido acrílico, previamente destilado, se burbujeó nitrógeno por media hora para eliminar todo el oxígeno y se mezcló con 0.304 g (4.28 mmol) de acrilamida, 0.102 g (0.04 mmol) de MKC, 0.05 g (0.32 mmol) de bisacrilamida y 0.056 g (0.48 mmol) de TEMED para luego disolverlos en 4 mL de etanol. A este sistema de reacción se burbujeó nitrógeno por 15 minutos y se llevó a un baño de agua con hielo ($5\text{ }^\circ\text{C}$); en otro vaso de 50 mL se pesó 0.035 g (0.15 mmol) de APS que se disolvió en 1 mL de agua, al que también se le burbujeo nitrógeno por 15 minutos. Al término el burbujeo se añadió la solución de APS al sistema de reacción y se dejó en el baño de agua con hielo por 15 minutos, finalmente se dejó reposar los hidrogeles por 24 horas.

Obtenido los hidrogeles se procedió a lavarlos: Se dejó por 6 horas en etanol, este lavado se realizó dos veces; luego se realizaron tres lavados con agua destilada. Las cantidades utilizadas y el rendimiento de los hidrogeles sintetizados se muestran en el capítulo 3, en la Tabla 2.

Los hidrogeles fueron caracterizados mediante espectroscopia infrarroja, grado de absorción de agua (Q), sensibilidad al pH y la temperatura.

2.4.2. Síntesis de Hidrogeles HGSD

Se sintetizaron 5 hidrogeles denominados HGSD, mediante la polimerización radicalaria del acrilato de sodio y el macromonómero de 2-ciclopropil-2-oxazolina iniciada por el sistema redox del persulfato de sodio (NaPS) y TEMED.

Los hidrogeles HGSD fueron sintetizados siguiendo un mismo procedimiento, a continuación, como ejemplo se describe la síntesis del hidrogel HGSD-1:

Se pesó 0.167 g (0.056 mmol) del MKC que fue disuelto en 4 mL de agua ultra pura en baño de agua con hielo (5 °C), una vez que se disolvió completamente el macromonómero, se agregó 0.133 g (1.41 mmol) de acrilato de sodio, 0.2 g (2.82 mmol) de acrilamida y 0.044 g (0.268 mmol) de bisacrilamida. El sistema se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno con agitación constante por 40 minutos, pasado este tiempo se añadió 0.02 g (0.179 mmol) de TEMED y 0.013 g (0.056 mmol) de NaPS, previamente disuelto en 1 mL de agua ultra pura; luego de un minuto de agitación la solución se colocó rápidamente en tubos de RMN que se mantenían en un baño de agua a 5 °C, para evitar un sobrecalentamiento del macromonómero. Luego de 10 minutos la solución, ya gelada, se dejó reposar por 12 horas. Después de extraer los hidrogeles de los tubos se procedió a lavarlos, para el lavado se llevaron los hidrogeles a frascos de 500 mL con etanol y se dejaron reposar por 24 horas, se procedió a lavarlos de la misma manera, con agua destilada, cambiando el agua cada 8 horas.

En el capítulo 3, en la Tabla 6 podemos ver las cantidades utilizadas para la síntesis de los hidrogeles HGSD y los rendimientos obtenidos.

Los hidrogeles fueron caracterizados mediante su grado de absorción de agua (Q), sensibilidad al pH y la temperatura, así como por FTIR, ¹H-RMN y por DMA.

¹H-RMN (D₂O): δ 0.8 (2CH₂, MKC); 1.15-2.0 (CH, MKC); 1.15-2.0 (CH₂, AAm y AAc); 2-2.7 (CH, AAm y AAc); 3.1-4.1 (NCH₂CH₂) ppm.

2.5. Determinación del rendimiento de los hidrogeles

Se pesó la cantidad total de cada hidrogel embebido en agua, seguidamente una fracción del hidrogel fue pesada, luego, esta fracción, se dejó secar a 50 °C en la estufa de calentamiento por 48 horas.

Esta relación se obtuvo comparando el peso de la fracción del hidrogel seco con su peso inicial (embebido en agua), se asume que la cantidad del hidrogel total tendrá el mismo porcentaje de agua y de polímero que el de la fracción pesada. Una vez obtenido el peso total del hidrogel seco (ecuación 2.1) este se comparó con el valor teórico esperado del hidrogel para obtener el rendimiento de la polimerización (ecuación 2.2).

$$W_{t. seco} = (W_{seco} \times W_{t. emb}) / W_{emb} \quad (\text{ecuación 2.1})$$

Donde:

$W_{t.seco}$: Peso total del hidrogel seco.

$W_{t.emb}$: Peso total del hidrogel embebido en agua.

W_{seco} : Peso de una fracción de hidrogel seco.

W_{emb} : Peso de una fracción de hidrogel embebida en agua.

$$\%R = (W_{t.seco} / W_{teórico}) \times 100\% \quad (\text{ecuación 2.2})$$

Donde:

%R: Rendimiento

$W_{t.seco}$: Peso total del hidrogel seco

$W_{teórico}$: Peso teórico del hidrogel

2.6. Determinación de grado de absorción de agua en equilibrio (Q_{eq})

Luego que los hidrogeles fueron lavados, se realizó un análisis gravimétrico para determinar el grado de absorción de agua en equilibrio.

Una muestra de cada uno de los hidrogeles fue secada en una estufa de vacío a 35°C por 48 horas (hasta que el peso se mantenga constante), luego fueron pesados y sumergidos en un exceso de agua desionizada a temperatura ambiente (21 °C) por 24 horas. Las muestras fueron extraídas y pesadas. El valor del grado de absorción en equilibrio se obtuvo utilizando la ecuación 2.3. En el capítulo 3, en las Tablas 3 y 7 se observa el grado de absorción en equilibrio (Q_{eq}) de los hidrogeles HGS y HGSD respectivamente.

$$Q_{eq} = (W_s - W_d) / W_d \quad (\text{ecuación 2.3})$$

Donde:

W_s : Peso de la muestra hinchada en agua luego de 24 horas.

W_d : Peso de la muestra seca.

Q_{eq} : gramos de agua por gramos de hidrogel seco ($g H_2O/g HG_{seco}$)

2.7. Determinación de la sensibilidad al pH

Para determinar la contracción o expansión del hidrogel en agua, a diferentes valores de pH, las muestras secas fueron pesadas y luego sumergidas en soluciones buffer entre un valor de pH de 2 a 12, las muestras se mantuvieron en solución por 12 horas, pasado este tiempo las muestras fueron pesadas.

Para los hidrogeles HGS, la determinación de la sensibilidad al pH se realizó en los valores de pH = 2, 5 y 12 y los resultados se muestran en el capítulo 3, en la tabla 4.

Para los hidrogeles tipo HGSD, el análisis se inició con una solución a pH=2, luego de que el hidrogel era pesado se colocaba en otra solución de un pH mayor, este proceso se repitió sucesivamente hasta un valor de pH=10. El peso de los hidrogeles a los diferentes valores de pH se conocerá como peso remanente.

En el capítulo 3, en la Figura 14 se observan las gráficas de pH vs grado de absorción de agua (Q) de los hidrogeles HGSD, mientras que en la Figura 15 se muestra las gráficas de pH vs porcentaje de peso remanente. En el anexo VII se muestran todos los valores de Q, a los diferentes valores de pH.

Se vario el procedimiento de determinación de sensibilidad al pH para evaluar a que pH ocurría la mayor contracción del hidrogel.

2.8. Determinación de la sensibilidad a la temperatura.

Los hidrogeles secos se pesaron y se sumergieron en soluciones a un pH constante, donde, utilizando un baño termostático, se iba variando la temperatura. Las muestras se mantuvieron a un pH y temperatura constante por 24 horas, luego las muestras se pesaron.

En el caso de los hidrogeles HGS, la determinación de la sensibilidad a la temperatura se realizó a las temperaturas de 21, 47 y 60 °C. En el capítulo 3, en la Tabla 5 se expresan los resultados obtenidos.

Para los hidrogeles HGSD, el análisis se inició con una solución a una temperatura de 5 °C, luego de que el hidrogel era pesado, la temperatura se incrementaba en 5°C; el mismo procedimiento se repitió hasta alcanzar una temperatura de 50°C, el análisis se realizó a valores de pH constantes de 3, 4, 5 y 6. En todos los casos el barrido de temperatura fue desde 5 °C hasta los 50 °C. En el capítulo 3, en las Figuras 16-18 se muestran las gráficas de temperatura vs grado de absorción de agua (Q) a un pH constante, de los hidrogeles HGSD sintetizados.

Se vario el procedimiento de determinación de sensibilidad a la temperatura para evaluar a que temperatura ocurría la mayor contracción del hidrogel.

En las mediciones de sensibilidad al pH y a la temperatura se asume que el peso es proporcional al volumen del hidrogel, método usado por investigadores japoneses.

2.9. Análisis FTIR

Previo al análisis, las muestras se secaron a 40 °C en una estufa durante 24 horas, para luego ser analizadas por el Dr. Mikhail Malanin en el IPF.

Los espectros se analizaron en un rango de 4000 - 600 cm^{-1} por espectroscopia FTIR/ATR (Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier mediante reflectancia total atenuada), con una resolución de 4 cm^{-1} , de 100 escaneos por medición. En el capítulo 3, en las Figuras 13 y 21 se muestran las gráficas FTIR de los hidrogeles HGS y HGSD respectivamente.

2.10. Caracterización por ^1H -RMN y ^{13}C -RMN

Todas las muestras fueron analizadas por el Dr. Hartmut Komber en el IPF.

En el caso del monómero 2-ciclopropil-2-oxazolina y el MKC, el análisis se realizó en CD_3OD . Las gráficas mostradas en el capítulo 3, en las figuras 9 y 10 son los espectros ^1H -RMN del monómero de la 2-ciclopropil-2-oxazolina y el MKC respectivamente.

Los hidrogeles se analizaron utilizando el equipo RMN-(HR) MAS (Resonancia magnética nuclear con sonda de alta resolución), el análisis fue realizado en D_2O . En el capítulo 3, en las Figuras 22-24 se muestra los espectros ^1H -RMN de los hidrogeles HGSD.

El macromonómero de poli(2-ciclopropil-2-oxazolina) fue analizado por ^{13}C -RMN, utilizando como medio al CD_3OD . En el capítulo 3, en la figura 11 se muestra el espectro respectivo.

2.11. Espectroscopia 2D de Correlación Heteronuclear (HSQC)

HSQC por sus siglas en ingles (Heteronuclear Single Quantum Correlation), es una técnica que permite correlacionar las señales del espectro de ^1H -RMN con los del ^{13}C -RMN, con el que se puede medir directamente la relación de las señales del hidrógeno respecto a las señales del carbono a los que están enlazados estos

(capítulo 3, Figura 12). El análisis fue realizado por el Dr. Hartmut Komber en el IPF.

2.12. Análisis Mecánico Dinámico de Compresión

Este análisis se realizó por el Dr. Roland Vogel en el IPF.

En el ensayo se trabajó con hidrogeles HGSD. Los hidrogeles se cortaron con una altura de 1 mm, en todos los casos el radio fue mayor que la altura, una vez que los hidrogeles fueron cortados, fueron analizados a 22 °C con una fuerza axial de 0.3 N con una sensibilidad de 0.001 N en un rango de frecuencia de 0.01 a 100 Hz en un tiempo de análisis de 16 minutos, con un control de deformación de 0.5 %. Se trabajó dentro del rango de la viscoelasticidad lienal.

En el capítulo 3, en la Figura 26 se observa la gráfica de logaritmo del módulo E' vs logaritmo de la frecuencia angular (ω) y la Figura 27 representa una gráfica comparativa entre $\text{Log}(E')$ - $\text{Log}(E'')$ vs $\text{Log}(\omega)$.

CAPÍTULO III

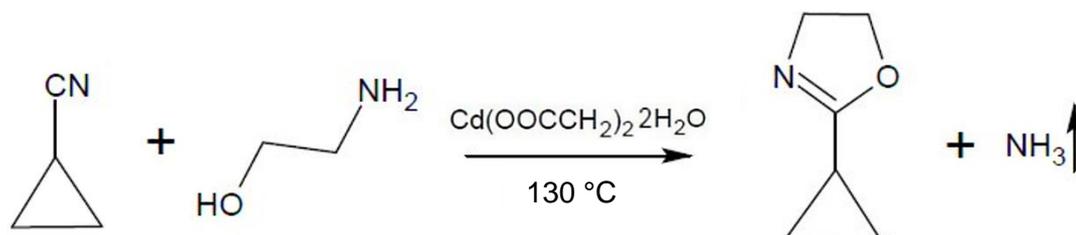
3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El objetivo de esta tesis fue obtener hidrogeles a partir de monómeros del tipo acrilato y macromonómeros de poli(2-ciclopropil-2-oxazolona), con la finalidad de que estos hidrogeles tengan sensibilidad a los cambios de pH y temperatura.

3.1. Síntesis de 2-ciclopropil-2-oxazolona (Cicloxa)

El procedimiento para obtener la Cicloxa se realizó siguiendo el método de Witte y Seeliger [18], el cual fue modificado por Bloksma y colaboradores [17]. La síntesis de la 2-ciclopropil-2-oxazolona es una reacción catalizada por el acetato de cadmio [65, 66], el cual permite que el grupo funcional cianuro del ciclopropanocarbonitrilo desprotone a la etanolamina liberando amoníaco, lo que a su vez permite la formación de la 2-ciclopropil-2-oxazolona (Esquema 12).

Esquema 12. Síntesis de 2-ciclopropil-2-oxazolina.



Se requieren tiempos largos de reacción, ya que los mecanismos que llevan a la formación de la Cicloxa son procesos reversibles (Esquema 13), por lo que se debe trabajar en un sistema abierto. Es importante trabajar bajo atmósfera de nitrógeno, porque tanto las moléculas de agua que se liberan de la deshidratación del acetato de cadmio, así como la humedad del ambiente puede llevar a que ocurran reacciones inversas; además el flujo de nitrógeno permite el arrastre del amoníaco que se va produciendo, pues un exceso de amoníaco en el sistema también conlleva a reacciones secundarias.

Para la síntesis de la Cicloxa se trabaja con cantidades estequiométricas, por lo difícil que es separar por destilación la Cicloxa formada de la etanolamina remanente debido a que la temperatura de ebullición de la Cicloxa (138 °C) y la etanolamina (170°C) son muy cercanas, pues en una destilación a 138 °C se puede arrastrar vapores de etanolamina. La cantidad de los reactivos empleados en la reacción fueron calculados según el procedimiento expuesto en el ANEXO II.

La Cicloxa se caracterizó por ^1H RMN (Figura 9), el cual permitió confirmar la estructura de la Cicloxa.

^1H RMN (CDCl_3): δ 0.65 y 0.75 (2 CH_2); 1.5 (CH); 3.6 (N- CH_2); 4(O- CH_2) ppm.

Posteriormente, la Cicloxa se empleó como monómero para la síntesis del macromonómero.

Se obtuvo un total de 94.35 g de Cicloxa con un rendimiento de 85%.

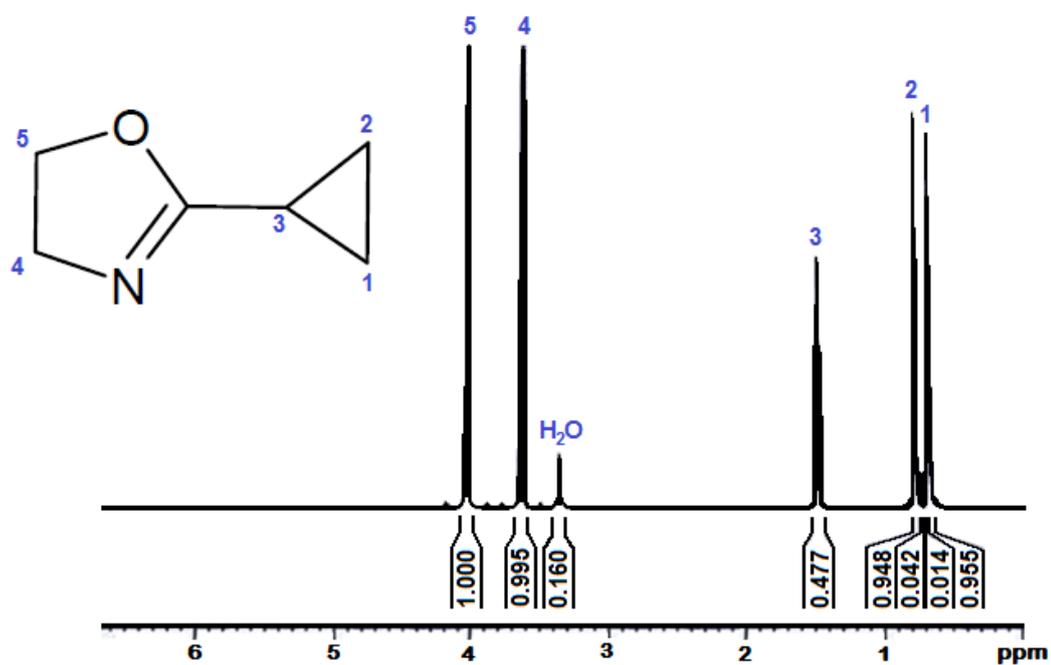
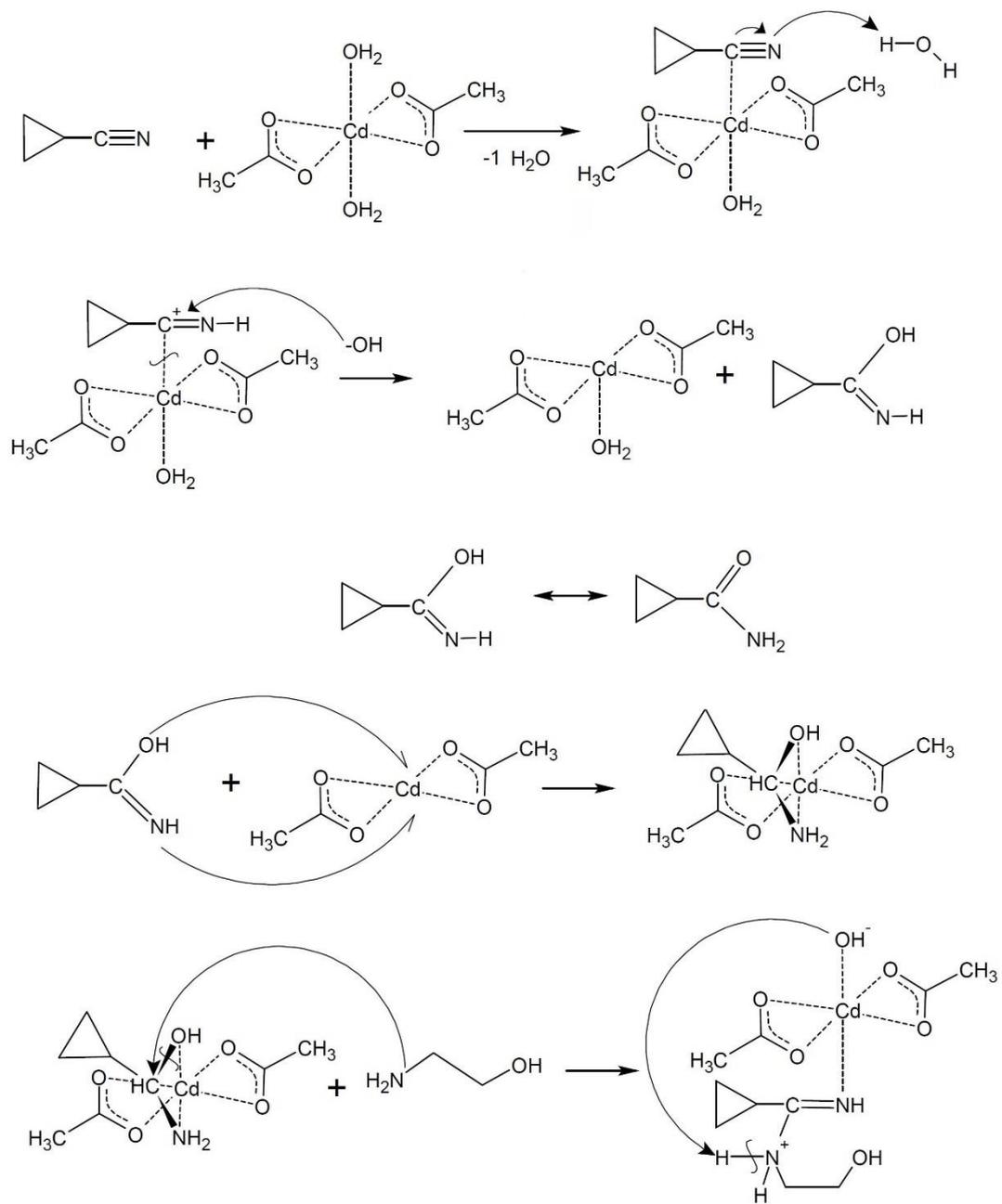
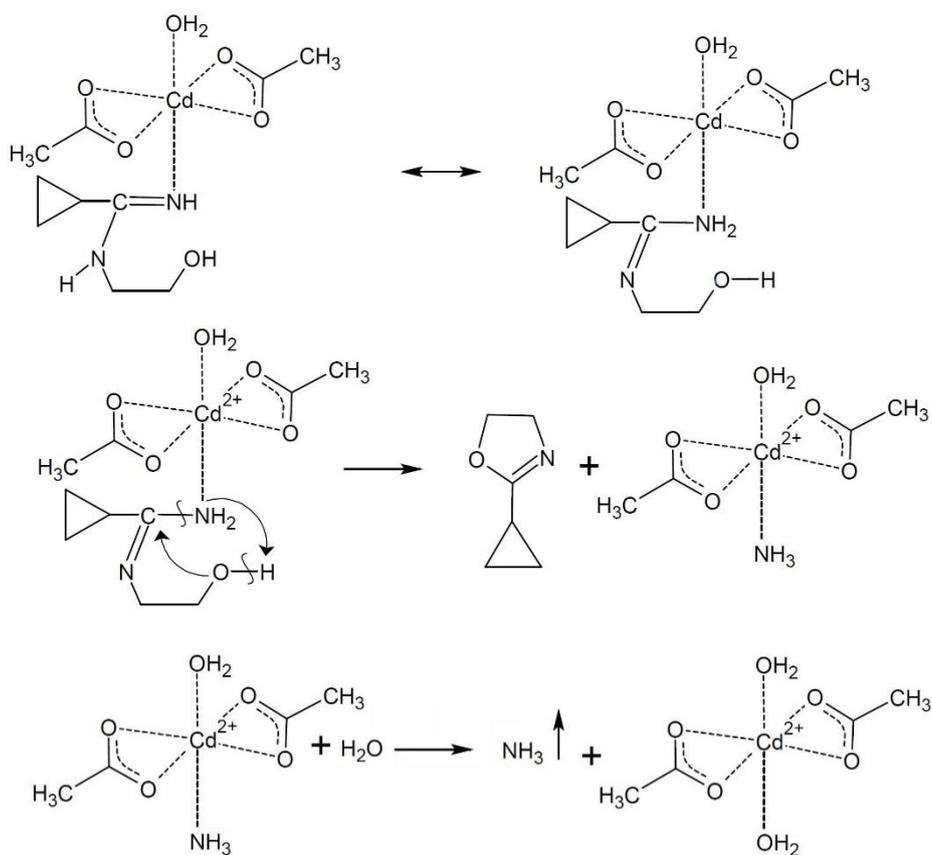


Figura 9. Espectro ¹H-RMN de la 2-ciclopropil-2-oxazolina.

Esquema 13. Mecanismo de reacción para la obtención del 2-ciclopropil-2-oxazolina.[65,66]





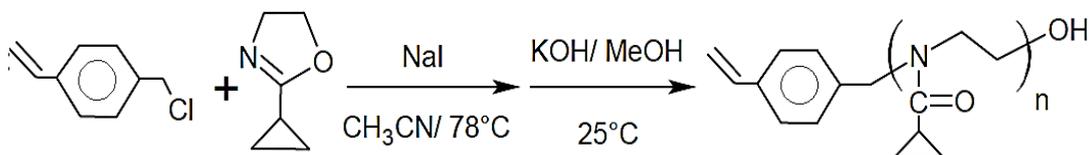
3.2. Síntesis de macromonómero de poli(2-ciclopropil-2-oxazolina) (MKC)

Se sintetizó un macromonómero con grado de polimerización $n=25$ y con un rendimiento del 98 %, como una variante del método utilizado por Rueda y colaboradores [62].

La síntesis se realizó a partir de la polimerización catiónica por apertura de anillo del monómero 2-ciclopropil-2-oxazolina iniciada por clorometilestireno (CMS) en presencia de ioduro de sodio (Esquema 14). Debido a que la reacción fue iniciada por el CMS, un grupo vinilo fue introducido en un extremo de la cadena polimérica desde el inicio de la polimerización (método del iniciador).

El tiempo de reacción fue de 7 horas, la reacción se realizó a una temperatura relativamente baja (77 °C) y con una baja concentración del iniciador ($[CMS] = 4.97$ mmol) en el sistema, para evitar una polimerización prematura del grupo vinilo del CMS pero, a su vez para asegurar que estas condiciones de reacción sean lo suficientemente fuertes para permitir la polimerización completa de la Cicloxa.

Esquema 14. Síntesis del macromonómero de 2-ciclopropil-2-oxazolina, con grado de polimerización $n=25$.

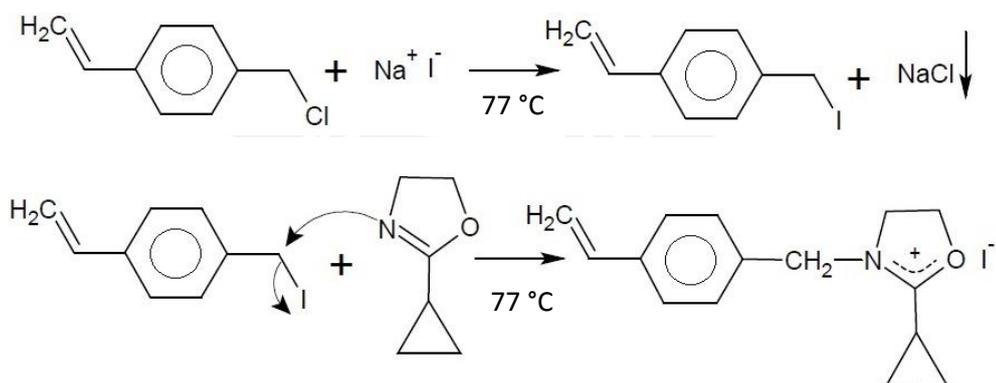


A estas condiciones de reacción se obtuvo un macromonómero con peso molecular muy cercano al que fue previamente planificado, esto gracias a que la reacción se llevó al cabo de forma “viva”, es decir, la polimerización se dio sin reacciones de terminación o de transferencia de cadena [16, 19, 21, 67, 68]. Debido a que la polimerización fue del tipo “viva”, se pudo definir desde el inicio de la reacción el grado de polimerización.

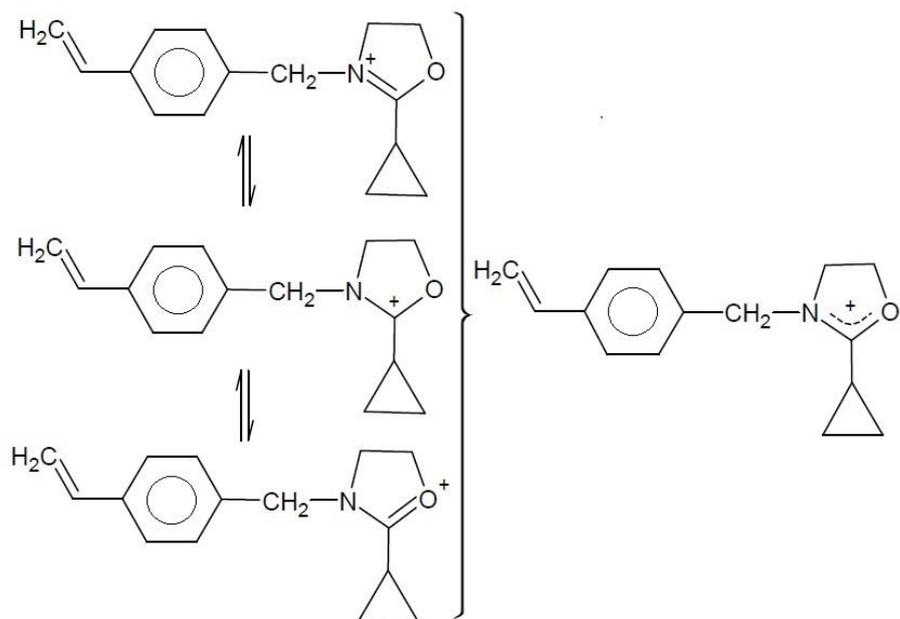
El mecanismo de reacción de polimerización se muestra en el Esquema 15 [16], donde se observa que la polimerización es iniciada por el iodometil estireno que es formado entre la reacción del CMS y ioduro de sodio, como ha sido discutido en trabajos anteriores [69, 70] (Esquema 15). El iodometilestireno es un típico iniciador de las 2-oxazolin, el cual inicia la polimerización catiónica por apertura de anillo de la Cicloxa [62].

Esquema 15. Mecanismo de reacción para la obtención del macromonómero de poli(2-ciclopropil-2-oxazolina).

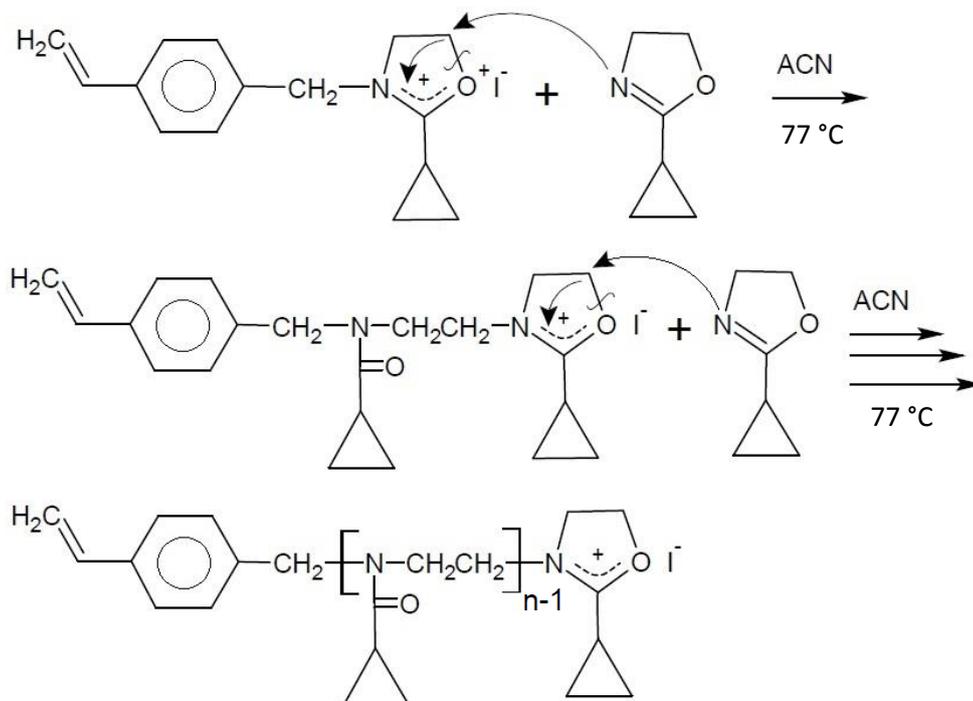
a. Iniciación.



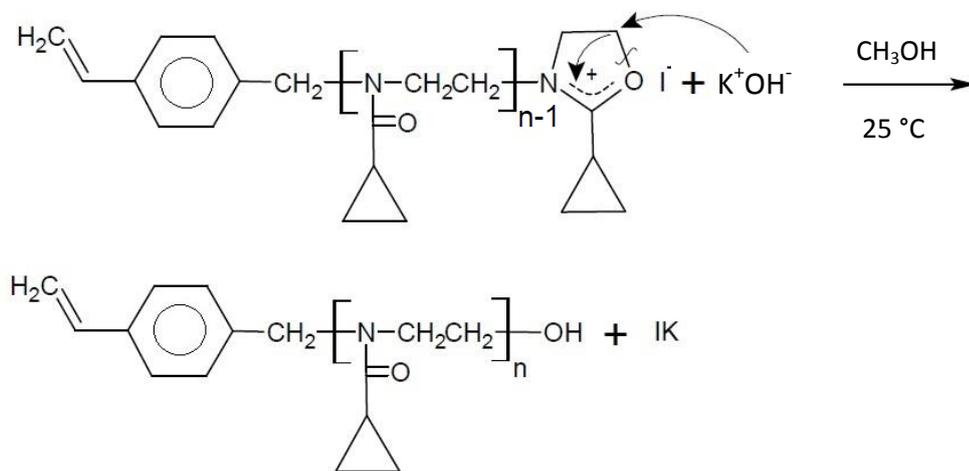
b. Resonancia del anillo oxazolínico.



c. Propagación



d. Terminación



Al iniciarse la reacción, se observó la formación de un precipitado blanco, que se presume se trataría de cloruro de sodio, formado en la reacción de iniciación, ya que este es insoluble en el acetonitrilo (solvente de reacción). Si no se añadiera el yoduro de sodio, el CMS seguiría un mecanismo del tipo covalente, que es cinéticamente más lento, lo que significaría tener un mayor tiempo de polimerización y podrían ocurrir, en el sistema, reacciones secundarias.

Las reacciones de propagación procedieron vía mecanismo iónico (Esquema 15), donde las cadenas propagantes sólo reaccionan con los monómeros 2-oxazolininas, gracias a que la polimerización es favorecida por la tensión del anillo oxazolínic, la mayor estabilidad del grupo amida resultante y la mayor nucleofilicidad de la 2-ciclopropil-2-oxazolina respecto al ion yoduro.

El ataque nucleofílico de los monómeros Cicloxa sólo se produce en el carbono 5 debido a la resonancia en la molécula propagante (Esquema 15) y, además, el carbono 5 al estar enlazado al oxígeno tendría una carga parcial positiva mayor a la del carbono 4, puesto que el oxígeno posee una mayor electronegatividad (capacidad para atraer electrones) que el nitrógeno.

El hidróxido de potasio se añadió para terminar la polimerización. Las cantidades de los reactivos empleados, en la polimerización, fueron calculados según el procedimiento expuesto en el ANEXO III.

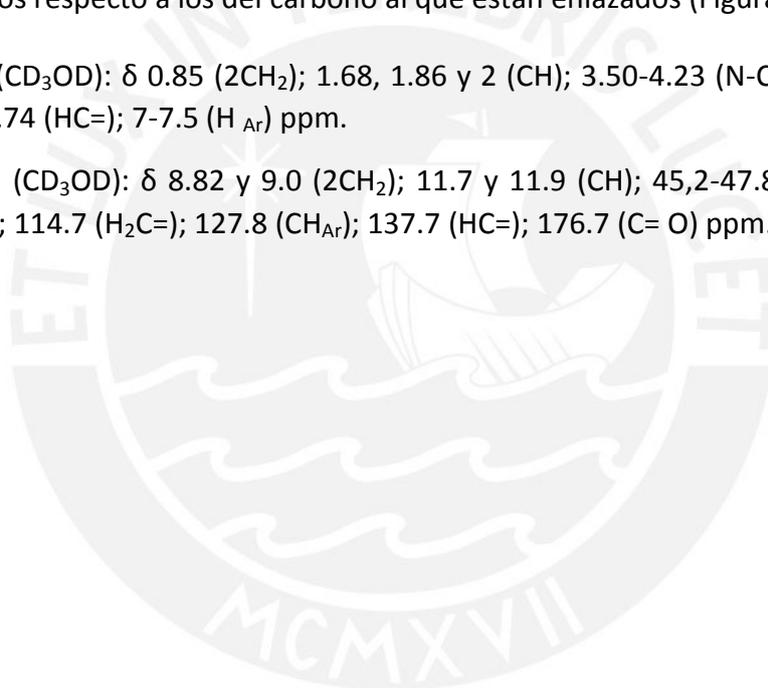
La caracterización de la sensibilidad a la temperatura del macromonómero (MKC), fue realizada por análisis de turbidimetría mediante espectroscopia UV-Vis donde se encontró que el macromonómero tenía una transición conformacional (LCST) a 18 °C.

El grado de polimerización $n=25$, fue obtenido gracias al análisis ^1H -RMN (Figura 10). Se comparó la integral en 0.9 ppm, correspondientes a los dos metilenos del grupo ciclopropil del macromonómero (parte de la unidad repetitiva), respecto a las integrales en 5.3 ppm, 5.8 ppm y 6.7 ppm correspondientes al grupo vinilo del CMS en el macromonómero. En el ANEXO IV se encuentran los cálculos completos para hallar este grado de polimerización. El espectro ^1H -RMN permite identificar la estructura del macromonómero.

En la Figura 11 se observa el espectro ^{13}C -RMN del macromonómero que permitió identificar a todos los diferentes tipos de carbono, esto fue de gran ayuda pues se pudo verificar la presencia de grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$). Además, el macromonómero fue analizado por HSQC que permitió correlacionar los picos del espectro de ^1H -RMN con los del ^{13}C -RMN y se observó directamente la relación de los picos de los hidrógenos respecto a los del carbono al que están enlazados (Figura 12).

^1H RMN (CD_3OD): δ 0.85 (2CH_2); 1.68, 1.86 y 2 (CH); 3.50-4.23 (N-CH_2); 5.25 y 6.8 ($\text{H}_2\text{C}=\text{}$); 6.74 ($\text{HC}=\text{}$); 7-7.5 (H_{Ar}) ppm.

^{13}C RMN (CD_3OD): δ 8.82 y 9.0 (2CH_2); 11.7 y 11.9 (CH); 45,2-47.8 (N-CH_2); 64.7 ($\text{CH}_2\text{-OH}$); 114.7 ($\text{H}_2\text{C}=\text{}$); 127.8 (CH_{Ar}); 137.7 ($\text{HC}=\text{}$); 176.7 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.



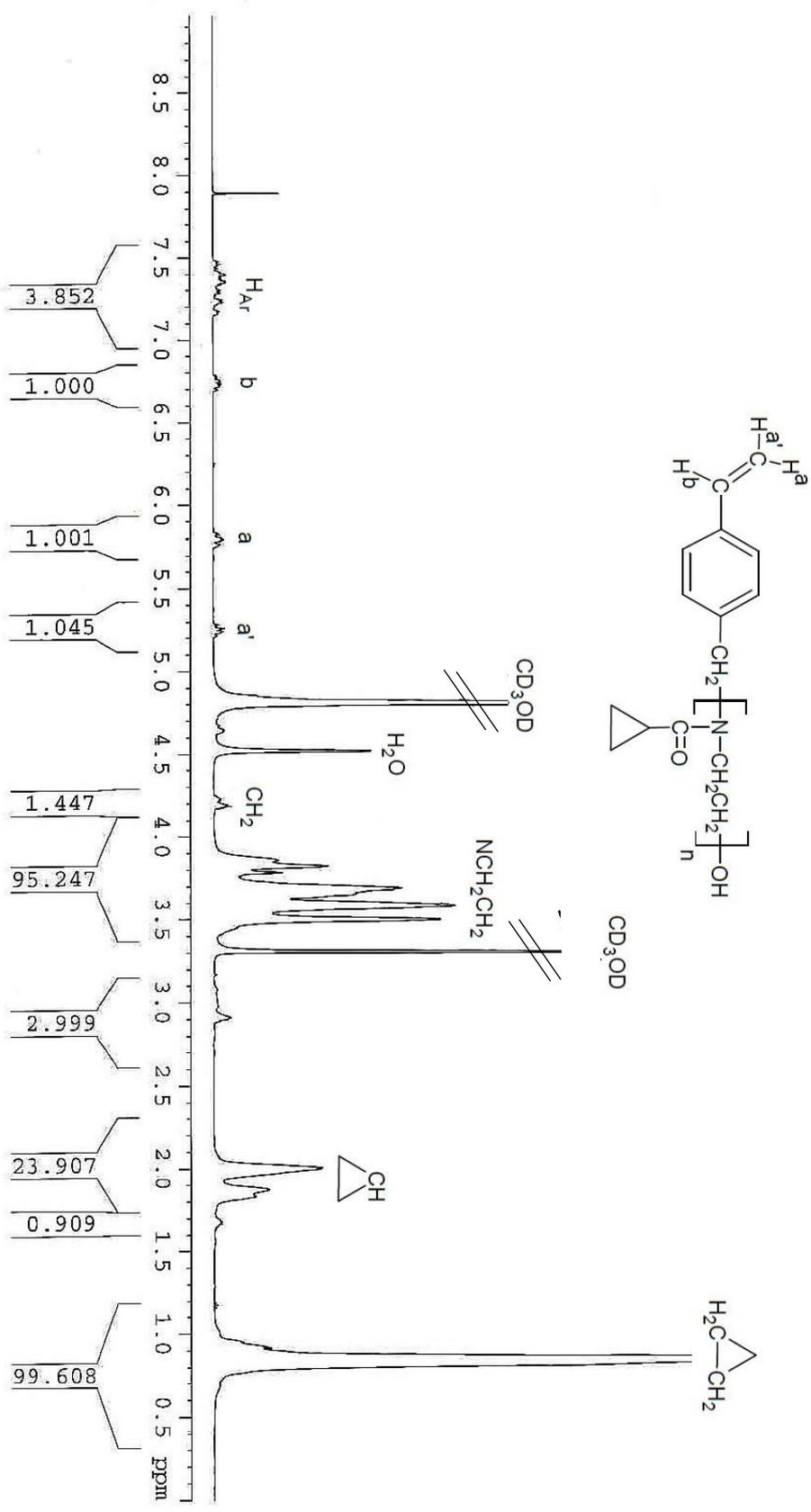


Figura 10. Espectro ¹H RMN del macromonómero sintetizado MKC en CD₃OD a 25 °C.

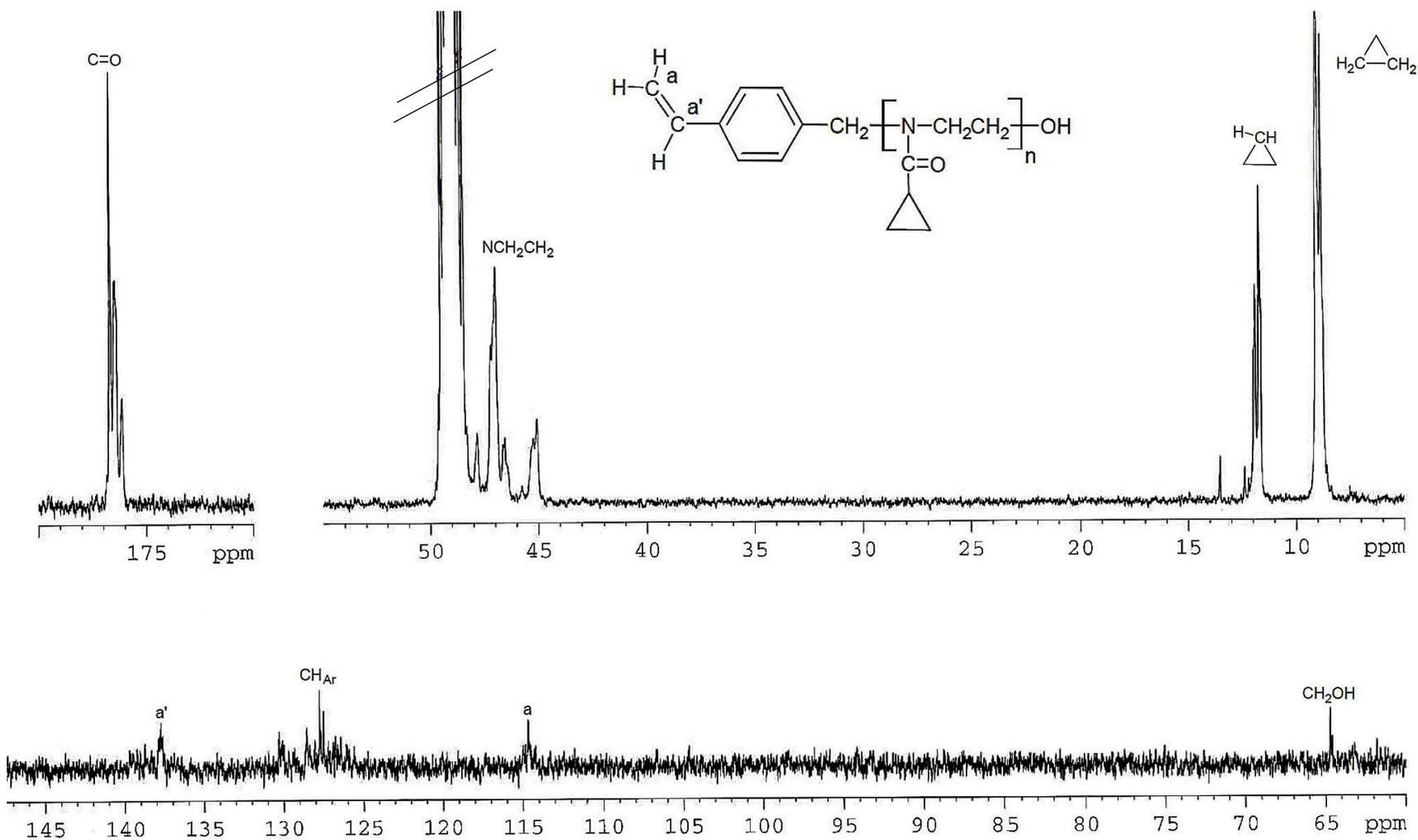


Figura 11. Espectro ^{13}C RMN del macromonómero sintetizado en CD_3OD a 25 °C.

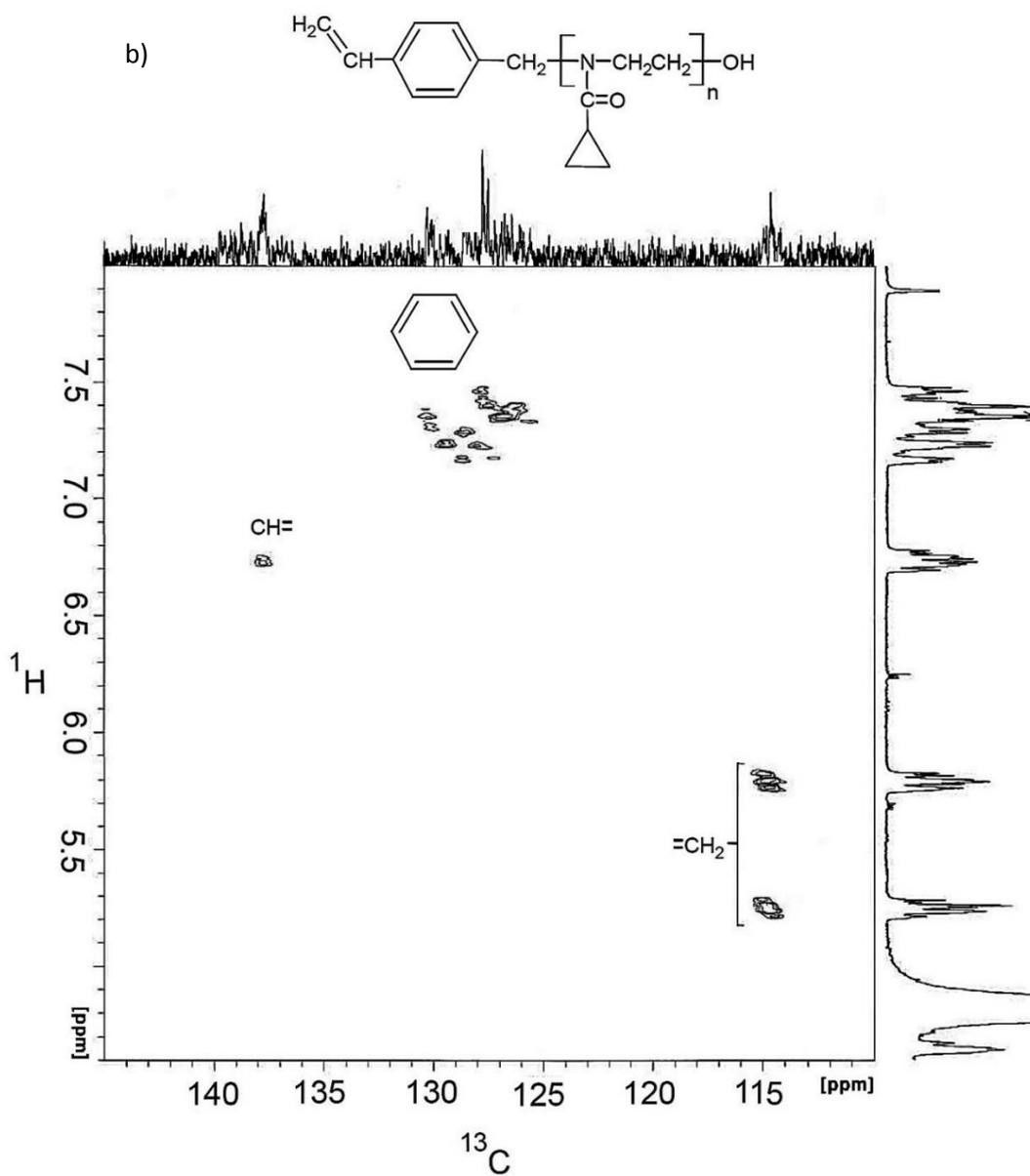


Figura 12. Espectro RMN-2D del macromonómero obtenido por HSQC, a) En el rango entre 0-5 ppm para ^1H y 0-70 ppm para ^{13}C y b) En el rango entre 5-8 ppm para ^1H y 110-145 ppm para ^{13}C .

3.3. Hidrogeles bisensitivos

El objetivo de sintetizar hidrogeles basados en copolímeros de macromonómeros de poli(2-ciclopropil-2-oxazolona) y ácido acrílico o acrilato de sodio utilizando como agente entrecruzante a la bisacrilamida, fue el de obtener materiales que presentaran sensibilidad a la temperatura y a los cambios de pH del medio simultáneamente, y que a su vez posean buenas propiedades mecánicas [71, 72]. La estrategia seguida pretendía obtener estructuras homogéneas con buenas propiedades mecánicas.

La polimerización por radicales libres del macromonómero (MKC) y ácido acrílico / acrilato de sodio en presencia de bisacrilamida se realizó en medio acuoso iniciada por un sistema redox, persulfato de sodio y la tetrametiletildiamina (TEMED) [63, 64], lo que permitió realizar la polimerización a temperaturas relativamente bajas (Esquema 16).

Al inicio de la tesis se planeó trabajar sólo con el ácido acrílico, pero debido a que este monómero presenta problemas de insensibilidad o inhibición en su copolimerización, se sintetizaron, además hidrogeles con acrilato de sodio.

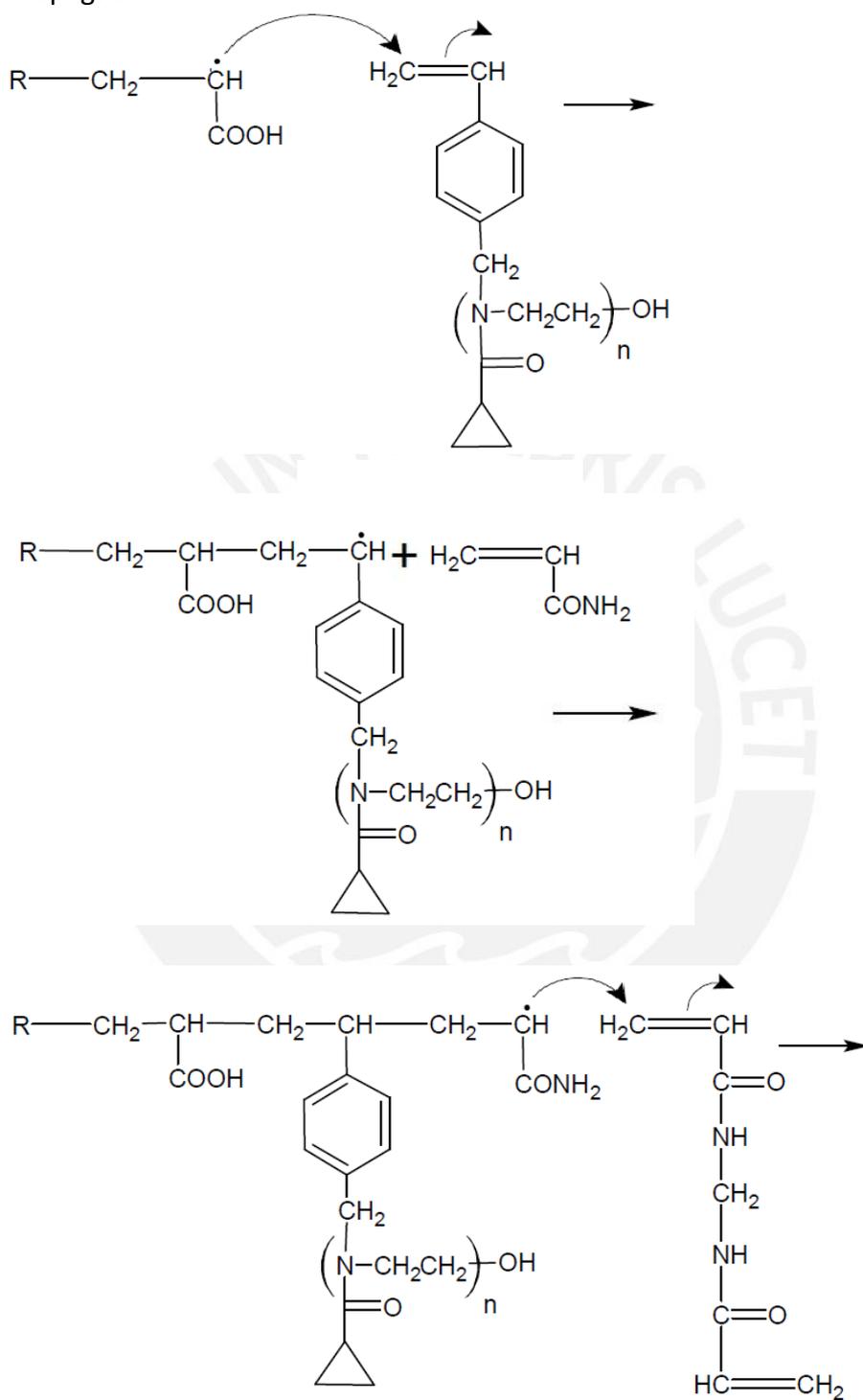
Es conocido en la literatura que el ácido acrílico presenta problemas en su polimerización debido a que es sumamente sensible a las trazas de oxígeno en la mezcla de reacción [73], las cuales inhiben la polimerización por radicales libres y pueden impedir la polimerización u obtener resultados reproducibles. Además, siempre es necesario destilar el ácido acrílico cuidadosamente antes de cada polimerización ya que trazas de su propio inhibidor también lo hace insensible a la polimerización. Es por todas estas razones que se cambió de monómero y, en adelante, se trabajó con acrilato de sodio.

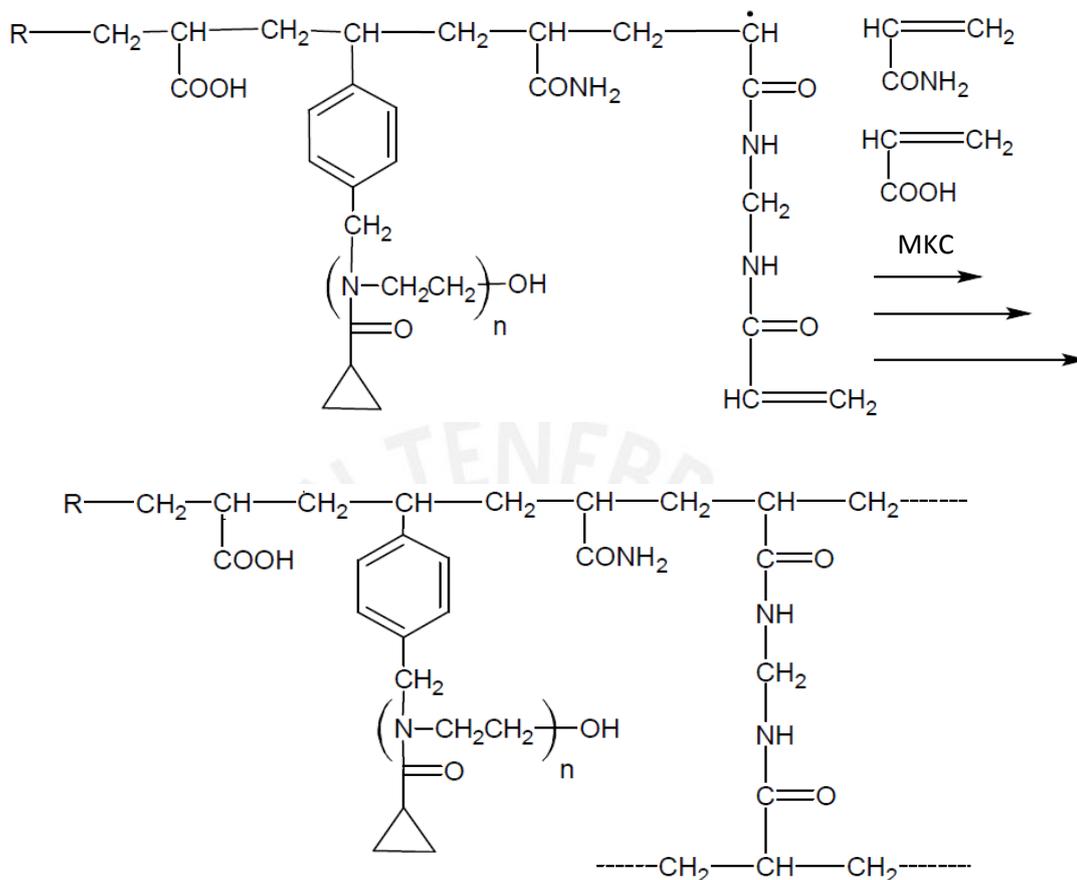
Para iniciar la polimerización, los radicales libres son generados por la descomposición del ion persulfato, la cual es promovida por acción del TEMED (catalizador) [63], mediante reacción redox entre el ion persulfato y la tetrametiletildiamina [72, 73, 74].

La iniciación se da en dos etapas (Esquema 16): en la primera etapa, el persulfato disuelto en agua entra en contacto con el TEMED generando radicales libres primarios (\cdot); mientras que, en la segunda etapa, los radicales libres se transfieren, desde las moléculas iniciadoras, al grupo vinilo de los monómeros y/o macromonómero.

En la propagación (Esquema 16), el proceso de ataque de los macroradicales libres a los monómeros y/o macromonómeros se va repitiendo sucesivamente; formando un copolímero cada vez más grande, donde las cadenas crecientes al

b. Propagación





Hidrogel HGS

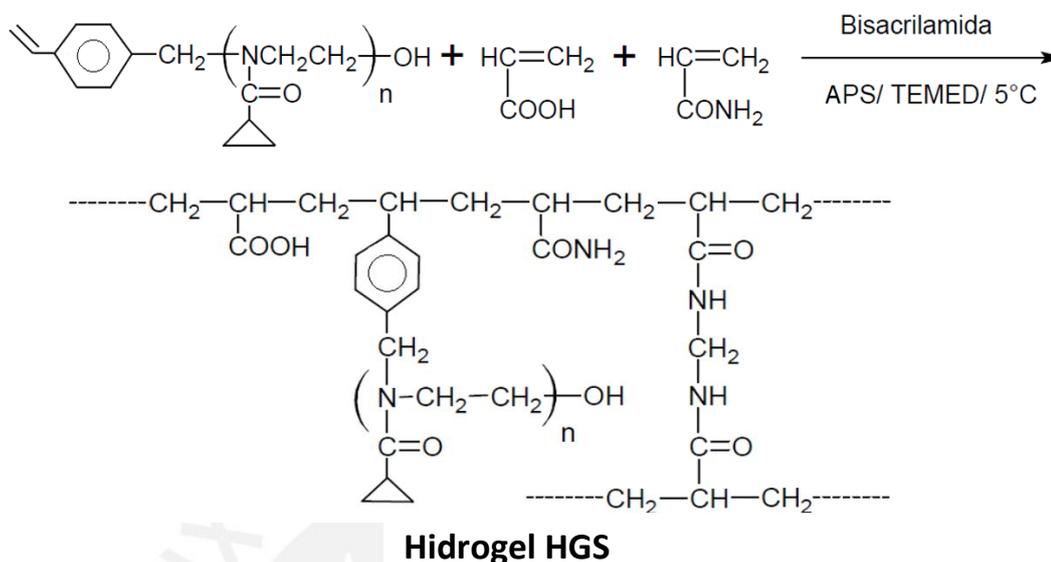
3.4. Hidrogeles HGS

3.4.1. Síntesis.

Se intentó sintetizar 9 hidrogeles del tipo HGS de los cuales sólo gelaron 5, el monómero que daría sensibilidad al pH sería el ácido acrílico y el que daría sensibilidad a la temperatura sería el MKC. El iniciador de la polimerización sería el persulfato de amonio (APS), en la Tabla 2 se resumen los detalles experimentales de la síntesis de los hidrogeles HGS.

Todas las síntesis fueron llevadas a cabo en el sistema binario de agua-etanol. En el Esquema 17 podemos observar de forma general la reacción para la obtención del hidrogel.

Esquema 17. Reacción general para la síntesis de los hidrogeles HGS.



Como producto de la polimerización se obtuvo un hidrogel que contuvo unidades de ácido acrílico, acrilamida y macromonómeros de Cicloxa, las cadenas poliméricas fueron entrecruzadas por la acción de la bisacrilamida. Los rendimientos de polimerización estuvieron en el rango de 21 a 94% (tabla 2).

La síntesis de los hidrogeles HGS se realizó a una temperatura de 5°C ya que se debió de tener cuidado de no sobrepasar la temperatura de transición LCST del macromonómero, esta reacción se dio en un tiempo de 15 minutos.

No todos los sistemas HGS gelaron (tabla 2), esto fue debido a que el ácido acrílico requiere que se elimine el 100 % del inhibidor tipo hidroquinona del reactivo, por destilación fraccionada, de lo contrario este puede inhibir por completo la reacción de polimerización, además, que el ácido acrílico es muy sensible a inhibirse por trazas de oxígeno en la mezcla de reacción, las que pueden impedir que se inicie la polimerización o que se obtengan resultados no reproducibles [73]. Los sistemas que no llegaron a gelar son HGS-1, HGS-2, HGS-3, HGS-5, mientras los sistemas HGS1-II, HGS-4, HGS-6, HGS-7 y HGS-8; si gelaron pero, con valores de rendimiento de reacción dispersos (Tabla 2), con esto se infiere que la presencia del ácido acrílico dificulta la polimerización en el sistema, debido a que puede llegar a impedir la polimerización y dificulta la reproducibilidad de los resultados. Los hidrogeles se caracterizaron mediante

espectroscopia infrarroja, grado de absorción de agua, sensibilidad térmica y al pH.



Tabla 2. Síntesis de los hidrogeles HGS, condiciones experimentales y resultados.

HIDROGEL	HGS-1	HGS-2	HGS-3	HGS1-II	HGS-4	HGS-5	HGS-6	HGS-7	HGS-8
	mmol	mmol	Mmol	mmol	mmol	mmol	mmol	mmol	mmol
Ácido acrílico	2.79	2.98	4.29	3.23	2.86	2.83	1.39	1.03	1.46
Acrilamida	4.28	4.31	2.83	4.28	3.53	3.6	4.26	4.25	2.81
MKC ¹	0.04	0.06	0.06	0.04	0.06	0.06	0.08	0.08	0.08
Bisacrilamida	0.32	0.5	0.49	0.59	1.17	0.99	1.17	1.17	0.99
TEMED ²	0.48	0.46	0.44	0.46	0.84	0.5	0.99	0.84	0.93
APS ³	0.15	0.17	0.16	0.15	0.28	0.16	0.28	0.28	0.28
resultados	N. G ⁴	N. G	N. G	geló	geló	N.G.	geló	geló	geló
temperatura (°C)	25	5	5	25	5	5	5	5	5
Condiciones	-	-	-	-	pH=10 ⁵	pH=10	pH=10	pH=10	pH=10
Rendimiento (%)	-	-	-	21	94	-	79	75	78

Todos los hidrogeles se sintetizaron en 4 ml de etanol y 1 ml de agua.

1. MKC: Macromonomero de poli(2-ciclopropil-2-oxazolina), n=25
2. TEMED: Tetrametiletilendiamina
3. APS: Persulfato de amonio
4. N. G: No se obtuvo hidrogel
5. Se llevó a un pH=10 agregando una gota de solución acuosa de NaOH.

3.4.2. Grado de absorción de agua en equilibrio (Q_{eq}).

En la Tabla 3 se muestran los grados de absorción de agua para los hidrogeles HGS y en el ANEXO VI se indica de manera detallada los cálculos realizados para la obtención del Q_{eq} .

El grado de absorción de agua en equilibrio depende de la densidad de entrecruzamiento y de la carga de la red polimérica.

Por esas razones, podemos notar diferencias en el grado de absorción de los hidrogeles sintetizados, como se puede ver en la Tabla 3 no todos los hidrogeles HGS tienen la misma concentración de entrecruzante, por lo que utilizando la siguiente relación molar $[(AAc+AAm)/MKC]/Bis$ vemos que en esta relación la suma de la concentración de grupos hidrofílicos (ácido acrílico y acrilamida) es dividida entre la concentración molar del macromonómero, esto debido a que a temperatura ambiente el macromonómero actúa como grupo hidrofóbico.

Se observa que conforme disminuye esta relación molar, el grado de absorción de agua también disminuye. El HGS1-II al tener una mayor concentración relativa de ácido acrílico y acrilamida tiende a tener un mayor grado de absorción de agua en equilibrio.

En el caso del HGS-4 donde, se esperaba un alto grado de absorción por su alta concentración de acrilamida y ácido acrílico, esto no se cumple debido a que, probablemente, el ácido acrílico polimerizó en poca cantidad, pues como ya se ha mencionado este monómero tiende a inhibirse en la polimerización.

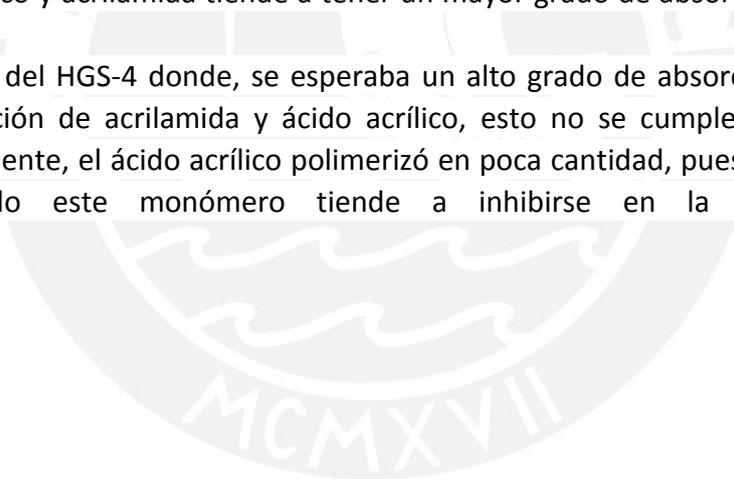


Tabla 3. Determinación del grado de absorción de agua de los hidrogeles HGS.

Hidrogel	AAC ¹ (mmol)	AAM ² (mmol)	MKC ³ (mmol)	Bis ⁴ (mmol)	R _t ⁵	Q _{eq} ⁶
HGS1-I1	3.23	4.28	0.04	0.59	318	22
HGS-4	2.86	3.53	0.06	1.17	91	7
HGS-6	1.39	4.26	0.08	1.17	60.4	13
HGS-7	1.03	4.25	0.08	1.17	56.4	10
HGS-8	1.46	2.81	0.08	0.99	53.5	7

Todos los grados de absorción en equilibrio se midieron a temperatura ambiente (20 °C) y en agua destilada (pH=5.5).

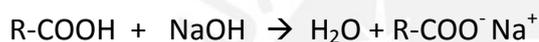
1. AAC: Ácido acrílico
2. AAm: Acrilamida
3. MKC: Macromonómero de Poli(2-ciclopropil-2-oxazolina), con un grado de polimerización =25 y un peso molecular Mn=2909 g/mol.
4. Bis: Bisacrilamida
5. R_t: [(AAC+AAm)/MKC]/Bis
6. Q_{eq}: Grado de absorción de agua del hidrogel en condiciones de equilibrio (g H₂O/g HG).

3.4.3. Sensibilidad al pH.

Los hidrogeles mostraron sensibilidad al pH del medio acuoso debido a su contenido de grupos funcionales carboxílicos, provenientes del ácido acrílico.

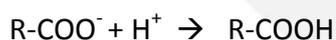
Cuando se coloca un hidrogel a un pH básico, este comienza a absorber agua debido a que los grupos ácido carboxílico (R-COOH) comienzan a disociarse, convirtiéndose en grupos polares de carboxilato de sodio (R-COO⁻Na⁺), (Esquema 18), lo que ocasiona que los segmentos poliméricos del hidrogel se repelan entre sí. Al existir repulsiones internas en la microestructura del hidrogel este se expande permitiendo el ingreso de mayor cantidad de agua [53-55], el mismo comportamiento se observó en los hidrogeles del tipo HGSD.

Esquema 18. Disociación de los grupos ácido carboxílico en medio básico.



El grado de disociación de los grupos ácido carboxílicos va disminuyendo conforme aumenta la acidez del medio (Esquema 19). En este caso al no existir repulsiones en la microestructura, el hidrogel comienza a contraerse ayudado por la formación de puentes de hidrógeno entre los grupos ácidos carboxílicos y los grupos amida del hidrogel.

Esquema 19. Formación de grupos ácido carboxílico en medio ácido.



El porcentaje de contracción de los hidrogeles depende básicamente de la concentración del ácido acrílico y entrecruzante en la microestructura, pues a mayor contenido de entrecruzante, menor sería el tamaño de los poros en el hidrogel; lo que limitaría que se siga contrayendo el hidrogel independientemente del pH del medio y a mayor contenido de ácido acrílico aumentaría la sensibilidad a los cambios de pH, por lo que conforme disminuye el pH del medio aumentaría el porcentaje de contracción del hidrogel.

Para los hidrogeles tipo HGS se determinó la sensibilidad a los cambios de pH, en los valores de pH=2, pH=5 y pH=12. Manteniendo las muestras en solución por 24 horas.

En la Tabla 4 se detallan los resultados del análisis de sensibilidad de los hidrogeles HGS a los cambios de pH. Asimismo, en el ANEXO VII se encuentran los respectivos ejemplos de cálculo del porcentaje de peso remanente.

Como se indica en la Tabla 4 los hidrogeles HGS-4, HGS-6, HGS-7 y HGS-8 tienen un alto porcentaje de bisacrilamida (entrecruzante) por lo que estos hidrogeles no llegaron a absorber una gran cantidad de agua en todos los valores de pH.

EL hidrogel HGS1-II con sólo 7.2 % de bisacrilamida y con el mayor porcentaje de ácido acrílico (39.7 %), no solo absorbió la mayor cantidad de agua sino presentó la mayor sensibilidad a los cambios de pH; pues tuvo la mayor contracción al pasar de un pH=5,5 a un pH =2 y la mayor expansión al pasar de un pH=5,5 a un pH=12 (básico).

El HGS-4 tenía valores de Q menores a los del HGS-6, HGS-7 y HGS-8 a pesar de su menor contenido de bisacrilamida, esto debido a que, como se mencionó antes, probablemente este hidrogel no tuvo una adecuada polimerización por las conocidas interferencias del ácido acrílico.

El HGS-6 al presentar el menor porcentaje de bisacrilamida y el mayor de ácido acrílico, en comparación con los HGS-7 y HGS-8 tenía un mayor grado de absorción de agua (Q) en los 3 valores de pH, sin embargo, por su alta concentración de ácido acrílico su volumen se contrajo en gran medida a un pH= 2 (48%), mientras que su alto contenido de entrecruzante le impidió una mayor expansión a un pH= 12.

Los HGS-6, HGS-7 y HGS-8 al tener un alto porcentaje de bisacrilamida tenían una limitada expansión en un medio básico.

Tabla 4. Sensibilidad de los hidrogeles HGS al pH.

Hidrogel	Bis ¹ (% molar)	Aac ² (% molar)	Aam ³ (% molar)	Grado de absorción de agua (Q ⁴)			Peso remanente ⁵ (%)	
				pH=2	pH=5.5	pH=12	pH=2	pH=12
HGS1-II	7.2	39.7	52.6	11.7	33.5	45	37	134
HGS-4	15.4	37.5	46.3	4.8	8.2	10.6	62.5	126
HGS-6	17.0	20.1	61.7	6.6	13.8	14.2	51	103
HGS-7	17.9	15.8	65.1	6.2	10.7	11.2	62	105
HGS-8	18.5	27.3	52.6	6.4	8.3	8.6	79	103

1. Bis: Bisacrilamida
2. AAC: Ácido acrílico
3. AAm: Acrilamida
4. Q: Grado de absorción del agua del hidrogel (g H₂O/g HG_{seco}) en los diferentes valores de pH.
5. Peso remanente: Porcentaje en peso del hidrogel a los diferentes valores de pH tomando como referencia su peso a un pH = 5.5 (100%), sí el porcentaje remanente es mayor al 100%, esto indica que, el hidrogel se ha hinchado y si es menor que 100 %, indica que se ha contraído.

3.4.4. Sensibilidad a la temperatura.

Para los hidrogeles del tipo HGS se determinó la sensibilidad a la temperatura. En la Tabla 5 tenemos los grados de absorción de agua (Q) y porcentajes de contracción de los hidrogeles tipo HGS.

De la Tabla 5, sólo los hidrogeles HGS1-II y HGS-8 mostraron sensibilidad a la temperatura, pues en el caso de los hidrogeles HGS-4 y HGS-6 los cambios son mínimos, mientras que el HGS-7 no mostró sensibilidad a la temperatura; esta inconsistencia en los resultados se debió al alto contenido de bisacrilamida en estos hidrogeles, lo que conllevó a que la estructura del hidrogel esté muy rígida debido a la alta densidad de entrecruzamiento, a lo que se sumaba el bajo contenido de MKC en estos hidrogeles. Además, el macromonómero, el cual da la sensibilidad a la temperatura al hidrogel, se veía fuertemente afectado por la actividad inhibidora del ácido acrílico, ya que el macromonómero, al ser una molécula de gran tamaño, tiene una cinética de polimerización más lenta que la de los monómeros pequeños, en el caso del HGS1-II y HGS-8, el porcentaje de contracción de estos hidrogeles estaba directamente relacionado con su porcentaje molar del macromonómero [11]. A los 47 y 60 °C, el HGS-8 tuvo una mayor contracción que el HGS1-II debido a que el HGS-8 tenía un mayor contenido de macromonómero (1.5 % de MKC), en comparación con el HGS1-II (0.49% de MKC).



Tabla 5. Sensibilidad de los hidrogeles HGS a la temperatura.

Hidrogel	Bis ¹ (% molar)	MKC ² (% molar)	Grado de absorción de agua (Q ³)			Peso remanente ⁴ (%)	
			T=21 °C	T=47 °C	T=60 °C	T=47 °C	T=60 °C
HGS1-II	7.2	0.49	35	31.45	28.7	89	81
HGS-4	15.4	0.79	29.4	29.2	27.4	99.2	93.4
HGS-6	17	1.16	12	11.7	11.3	98.3	95
HGS-7	17.9	1.23	9.22	9.24	9.24	100.2	100.2
HGS-8	18.5	1.5	7.9	5.2	3.43	69.8	50

1. Bis: Bisacrilamida
2. MKC: Macromonomero de Poli(2-ciclopropil-2-oxazoline), con un grado de polimerización n=25 y un peso molecular Mn=2909 g/mol.
3. Q: Grado de absorción de agua del hidrogel (g H₂O/g HG) en los diferentes valores de pH.
4. Peso remanente: Porcentaje en peso del hidrogel a los diferentes valores de temperatura, tomando como referencia su peso a un T = 21 °C (100%), si el porcentaje remanente es mayor al 100%, esto indica que, el hidrogel se ha hinchado y si es menor que 100 %, indica que se ha contraído.

3.4.5. Caracterización por FTIR.

Los hidrogeles HGS se caracterizaron mediante FTIR, lo cual permitió identificar de manera cualitativa los diferentes tipos de unidades repetitivas en el hidrogel mediante las vibraciones características de ciertos grupos funcionales. En la Figura 13 se observan los espectros FTIR de todos los hidrogeles HGS, además en el ANEXO IX se muestran los espectros FTIR individuales de los hidrogeles analizados. A los 927 cm^{-1} se encuentra una banda en forma de campana correspondiente a la flexión C-O-H del ácido carboxílico, entre los $957\text{-}1110\text{ cm}^{-1}$ se encuentran las señales correspondientes a las vibraciones de tensión del enlace C-O del grupo carboxílico, a 1236 cm^{-1} se ve una señal correspondiente a la tensión del C=O, a 1429 cm^{-1} se encuentra una señal correspondiente a los estiramientos del C-N, en 1612 cm^{-1} se tiene una señal correspondiente a los estiramientos del grupo C=O, a 1640 cm^{-1} se encuentra una señal correspondiente a la flexión del grupo N-H, a los 2850 cm^{-1} se encuentra una señal correspondiente al CH, a los 2931 cm^{-1} se tiene una señal correspondiente al CH₂. A 3200 y 3300 cm^{-1} se encuentran dos bandas que corresponden a los estiramientos de N-H de una amida primaria (correspondiente a la acrilamida), estas dos bandas son muy importantes debido a que la única amida primaria en los hidrogeles es la de la acrilamida; entonces esta doble banda indica claramente la presencia de la acrilamida en la estructura del hidrogel. Finalmente, otra banda de fuerte intensidad y que está presente en todas las gráficas se encuentra a los 3337 cm^{-1} que corresponde a la tensión del grupo OH [76, 77], a los 3100 cm^{-1} se encuentra una señal correspondiente a la tensión del grupo =C-H aromático que indica la presencia del macromonomero en la estructura del hidrogel.

Es importante mencionar que las bandas correspondientes al ácido acrílico y acrilamida de los espectros FTIR de los hidrogeles HGS, permiten verificar la presencia del ácido acrílico y la acrilamida en la estructura del hidrogel.

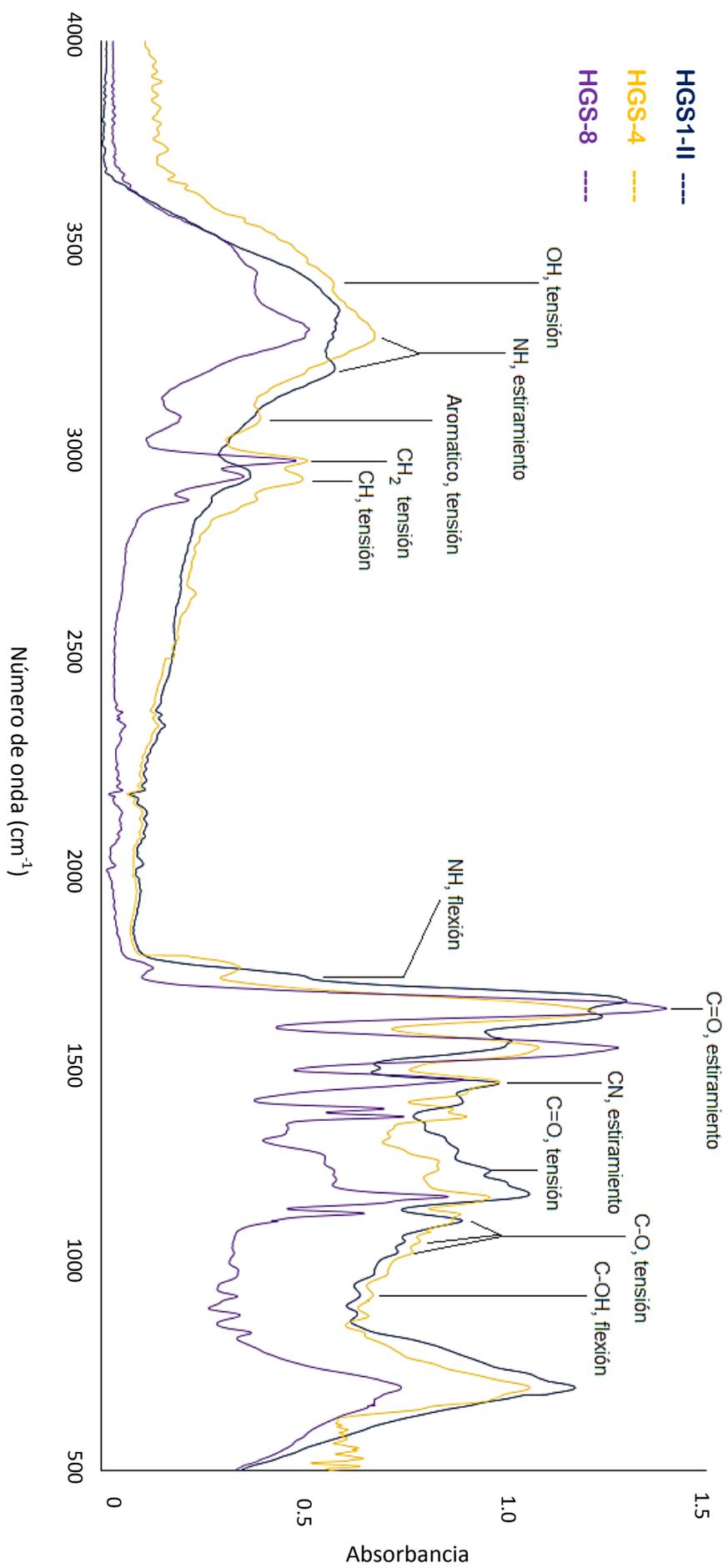


Figura 13. Espectros FTIR de los hidrogeles HGS.

3.5. Hidrogeles HGSD

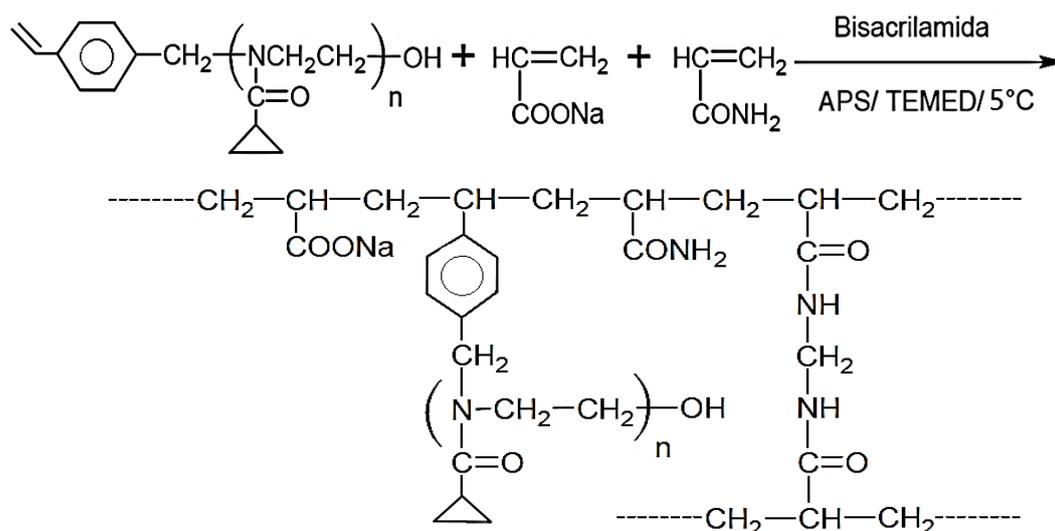
3.5.1. Síntesis.

Se obtuvieron hidrogeles mediante la polimerización radicalaria del MKC, acrilato de sodio y acrilamida en presencia de bisacrilamida (entrecruzante). La polimerización fue iniciada por un sistema de persulfato de sodio (NaPS) y TEMED a una temperatura de 5 °C en agua. Se sintetizaron hidrogeles denominados HGSD, donde el monómero que produce la sensibilidad al pH es el acrilato de sodio y el que produce la sensibilidad a la temperatura es el MKC. En la Tabla 6 se muestran las cantidades utilizadas para la síntesis de los hidrogeles y en el Esquema 20 se observa de la reacción general para la síntesis de los hidrogeles HGSD.

Para la síntesis de los hidrogeles HGSD se trabajó a 5 °C en agua, debido a que a estas condiciones se evitó sobrepasar la temperatura de transición del macromonómero, lo que permitió la disolución total de los reactivos del sistema. Esta reacción se produjo en un tiempo de 10 minutos, con rendimientos de reacción entre 83 a 94% (Tabla 6), en este caso todos los experimentos llegaron a formar hidrogeles totalmente transparentes lo que puede indicar que los hidrogeles HGSD eran homogéneos.

Los hidrogeles se caracterizaron mediante su grado de absorción de agua, FTIR, RMN, sensibilidad al pH, sensibilidad a la temperatura y DMA.

Esquema 20. Reacción general para la síntesis de los hidrogeles HGSD.



Hidrogel HGSD



Tabla 6. Síntesis de los hidrogeles HGSD, condiciones experimentales y resultados.

HG ¹	MKC ²	NaAc ³	AAM ⁴	mmol total	%molar				R ⁶ (%)
	(mmol)	(mmol)	(mmol)		AAM	NaAc	MKC	Bis ⁵	
HGSD-1	0.057	1.41	2.82	4.554	61.9	31	1.3	5.9	91.74
HGSD-2	0.069	1.64	1.86	3.84	48.5	42.7	1.8	7	88.63
HGSD-3	0.09	1.33	1.53	3.218	47.5	41.3	2.8	8.3	83.64
HGSD-4	0.1	1.15	1.25	2.768	45.2	41.5	3.6	9.7	84.65
HGSD-5	0.04	2.98	1.41	4.698	30	63.4	0.9	5.7	94.42

Para la síntesis de todos los hidrogeles se utilizó 0,044 g (0.268 mmol) de bisacrilamida; 0.02 g (0.179 mmol) de TEMED y 0.013 g (0.056 mmol) de NaPS, a una temperatura de 5°C y con un tiempo de polimerización de 10 minutos para todas las muestras.

1. HG: Hidrogel
2. MKC: Macromonomero de poli(2-ciclopropil-2-oxazoline), n=25, Mn=2909 g/mol
3. NaAc: Acrilato de sodio
4. AAM: Acrilamida
5. Bis: Bisacrilamida
6. R: Rendimiento de la reacción

3.5.2. Grado de absorción de agua en equilibrio (Q_{eq}).

En la Tabla 7 se muestran los grados de absorción de agua para los hidrogeles HGSD y en el ANEXO VI se muestra de manera detallada los cálculos realizados para la obtención del Q_{eq} .

Los hidrogeles HGSD tienen la misma concentración molar de entrecruzante, por lo que para compararlos se usó la relación molar $(NaAc+AAM)/MKC$, donde sólo se relacionan los grupos hidrofílicos respecto al macromonomero.

De la Tabla 7, conforme aumenta la relación molar $(NaAc+AAM)/MKC$ el grado de absorción de agua también aumenta, ya que, como en el caso de los hidrogeles HGS; los hidrogeles HGSD absorben más agua cuando la concentración de los grupos hidrofílicos es mayor que la de los grupos hidrofóbicos. A un $pH=5.5$ y una temperatura de $20\text{ }^{\circ}C$, los grupos hidrofóbicos serían los macromonomeros y los hidrofílicos el acrilato de sodio y la acilamida. Por ejemplo, el HGSD-5 al tener un mayor contenido relativo de grupos hidrofílicos y menor concentración de macromonomero, tenía un mayor grado de absorción de agua en equilibrio, en comparación con los otros dos hidrogeles; mientras que el HGSD-4 al tener el menor contenido relativo de grupos hidrofílicos y mayor concentración de macromonomero, tenía el menor grado de absorción de agua en equilibrio.

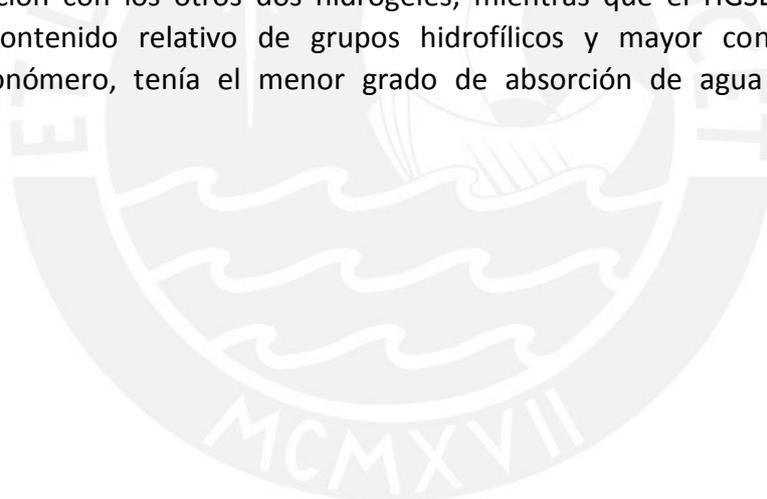


Tabla 7. Determinación del grado de absorción de los hidrogeles HGSD.

Hidrogel	NaAc ¹ (mmol)	AAM ² (mmol)	MKC ³ (mmol)	R ₂ ⁴	Q _{eq} ⁵
HGSD-1	1.41	2.82	0.056	75.50	70
HGSD-2	1.64	1.86	0.072	48.61	59
HGSD-3	1.33	1.53	0.090	14.7	45
HGSD-4	1.15	1.25	0.100	11.5	43
HGSD-5	2.98	1.41	0.040	109.75	96

La concentración de bisacrilamida se mantuvo a un valor constante de 0.268 mmol.

Todos los grados de absorción se midieron a temperatura ambiente (20 °C) y en agua destilada (pH=5.5).,

1. NaAc: Acrilato de sodio
2. AAM: Acrilamida
3. MKC: Macromonómero de Poli(2-ciclopropil-2-oxazolona), con un grado de polimerización n=25, Mn=2909 g/mol.
4. R₂: (NaAc+AAM)/MKC
5. Q_{eq}: Grado de absorción de agua del hidrogel en condiciones de equilibrio (g H₂O/g HG).

3.5.3. Sensibilidad al pH.

Para los hidrogeles del tipo HGSD se determinó su sensibilidad a los cambios de pH, desde un pH=2 hasta un pH=10. Las Figuras 14 y 15 indican las gráficas de grado de absorción de agua (Q) vs pH y porcentaje de peso remanente vs pH, respectivamente.

En la Figura 14, se puede ver que todos los hidrogeles HGSD tienen una misma tendencia de contraerse en medios ácidos y expandirse en medios alcalinos, teniendo una máxima expansión a un pH=8. Lo anterior indica que, a este pH posiblemente, todos los grupos ácidos de los hidrogeles alcanzan una disociación completa formando grupos carboxilato de sodio altamente polares, lo que permitió que absorban la mayor cantidad de agua. Sin embargo, tensiona la microestructura, por lo que a un pH mayor tenían la tendencia de liberar cierto contenido de agua para disminuir las tensiones o a un mayor contenido iónico (pH=10) el hidrogel se contrae, este fenómeno también pudo ser observado en anteriores investigaciones de hidrogeles hechos con macromonómeros [62].

A valores de pH bajos, por ejemplo, a un pH=3 o pH=2 todos los hidrogeles presentan un gran porcentaje de contracción debido a la formación de puentes de hidrogeno entre los grupos ácidos y amidas.

Los hidrogeles HGSD-1, HGSD-2, HGSD-3 y HGSD-4 presentaron porcentajes molares similares de bisacrilamida, por lo que a partir de un pH>6 presentaban grados de absorción de agua (Q) similares (Figura 14) debido a que todos tienen un contenido similar de acrilato de sodio. El factor predominante en la expansión del hidrogel pasa a ser el grado de entrecruzamiento y las ligeras diferencias que se notan en el Q de los hidrogeles se debe a las diferencias de porcentaje de bisacrilamida en la microestructura. Por ejemplo, a pH=8 el HGSD-4 tenía el menor valor de Q debido a que poseía el mayor porcentaje de entrecruzante (Tabla 6); mientras que a este mismo pH el HGSD-1 presentaba un alto grado de absorción por tener menor concentración de entrecruzante.

En la Figura 14 a un pH menor a 6 la separación entre las curvas de los hidrogeles HGSD son más pronunciadas, puesto que en medios ácidos el factor predominante en la contracción del hidrogel es el porcentaje de acrilato de sodio debido a la formación de puentes de hidrogeno.

El HGSD-5 al tener el menor porcentaje de entrecruzante y el mayor porcentaje de acrilato de sodio (Tabla 6) tiene la mayor sensibilidad al pH (Figura 14).

En la Figura 15, se observa que el comportamiento de los hidrogeles HGSD es el mismo independientemente del porcentaje de acrilato de sodio en el hidrogel. Esto quiere decir que a valores de pH bajos se contraen (absorben un bajo volumen de agua) y a valores de pH altos se expanden (absorben un mayor volumen de agua).

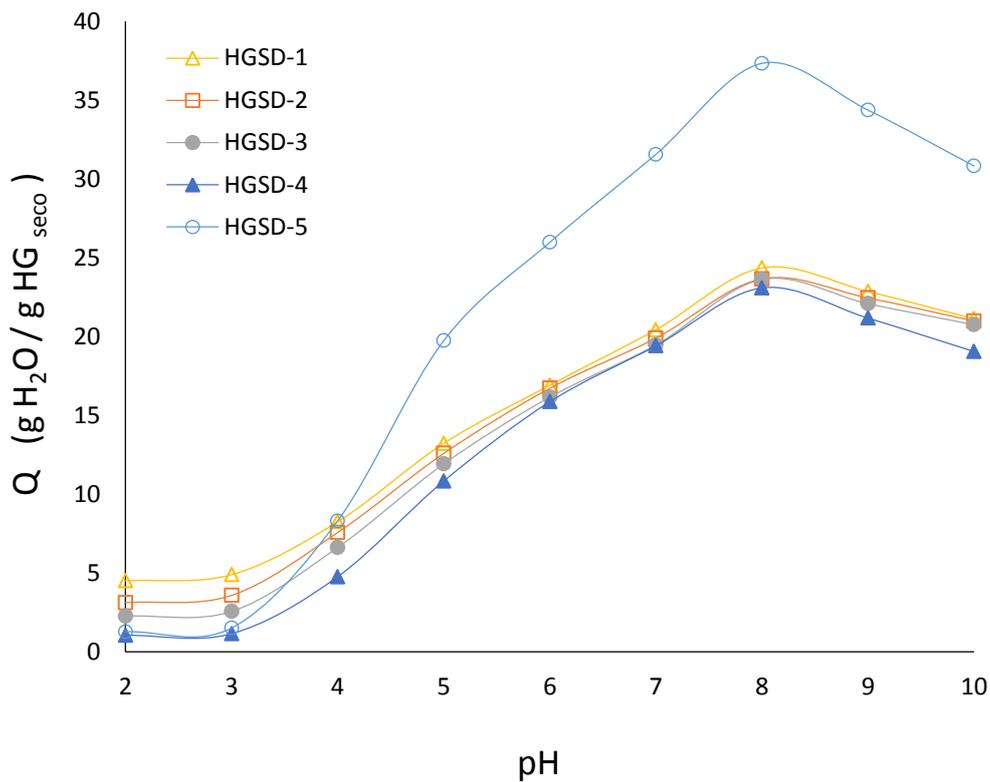
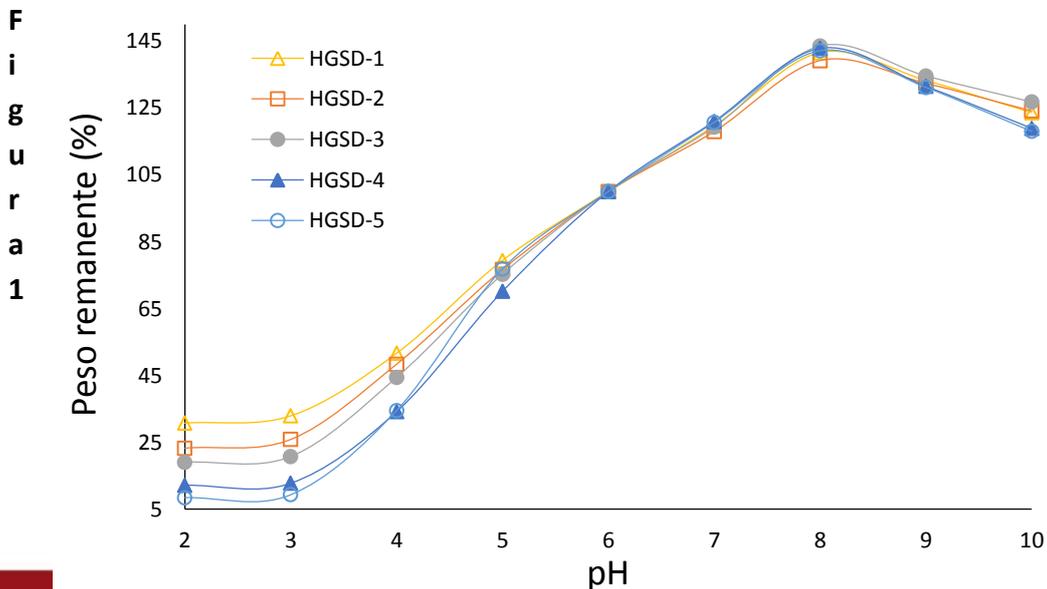


Figura 14. Dependencia del grado de absorción de agua (Q) de los hidrogeles HGSD a diferentes valores de pH a temperatura ambiente (20°C).



5. Porcentaje de peso remanente de los hidrogeles HGSD vs pH, a temperatura ambiente (20°C); tomando como referencia su peso a un pH=6.

En el anexo VII se encuentran las tablas con los porcentajes de contracción para los hidrogeles HGS y HGSD.

3.5.4. Sensibilidad a la temperatura.

Para los hidrogeles HGSD se determinó la sensibilidad a la temperatura; este análisis se realizó a las temperaturas de 5 a 50 °C. En las Figuras 16, 17 y 18 se indican las gráficas de grado de absorción de agua (Q) vs temperatura de los hidrogeles HGSD a los valores de pH de 6, 5 y 4 respectivamente; mientras que en las Figuras 19 y 20 se muestran las gráficas de grado de absorción de agua (Q) vs temperatura a diferentes valores de pH para los hidrogeles HGSD-3 y HGSD-4, respectivamente.

En las Figuras 16 a 18 se observa que conforme aumentaba la temperatura, disminuía el grado de absorción de agua, este comportamiento está acorde con la literatura [11], ya que a mayor temperatura las cadenas laterales oxazolónicas tienden a contraerse debido al fenómeno LCST del macromonomero.

El hidrogel HGSD-4 tenía una alta sensibilidad a la temperatura en todos los valores de pH estudiados, esto debido a que la sensibilidad a la temperatura depende del grado de entrecruzamiento y el contenido de macromonomero en el hidrogel, debido a que el HGSD-4 al poseer el mayor porcentaje de bisacrilamida, esto hizo que el tamaño de poro sea relativamente pequeño y al poseer el mayor contenido de macromonomero, permitió una fácil interacción entre las cadenas laterales polioxazolónicas del hidrogel. El hidrogel HGSD-4 a un pH=4 (figura 18) presentó una curva que cae bruscamente entre las temperaturas de 20 a 25 °C, debido a que a este pH las interacciones de los grupos ácidos carboxílicos favorecían la formación de puentes de hidrogeno, lo que favorecía la contracción del hidrogel, por lo que la contracción o expansión del hidrogel solo dependería de las interacciones del macromonomero en el hidrogel y como vimos anteriormente el macromonomero tenía una transición conformacional (LCST) a los 18 °C, por lo que es de esperarse que la contracción del hidrogel ocurriese alrededor de esta temperatura.

Los hidrogeles HGSD-1 y HGSD-5 presentaron la menor sensibilidad a la temperatura en todos los valores de pH, porque contenían la menor

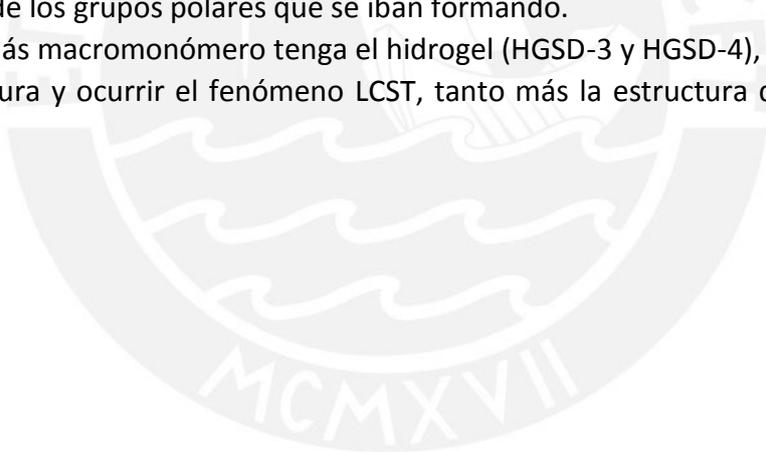
concentración de macromonómero y un porcentaje molar bajo de bisacrilamida. Sus tamaños de poro, en comparación a los otros hidrogeles, eran relativamente grandes, esto sumado con su bajo porcentaje de macromonómero dificultó las interacciones entre las cadenas laterales oxazolínicas, es por ello que la sensibilidad a la temperatura es baja.

Los hidrogeles HGSD-2 y HGSD-3 presentaron una buena sensibilidad a la temperatura en todos los valores de pH. La sensibilidad del HGSD-3 era ligeramente mayor a las del HGSD-2 esto ya que el HGSD-3 tenía un mayor contenido porcentual de bisacrilamida y de macromonómero, lo que permitió una mejor interacción entre las cadenas laterales oxazolínicas del hidrogel.

En el anexo VIII se encuentran las tablas con todos los datos de sensibilidad a la temperatura de los hidrogeles HGSD, así como de los hidrogeles HGS.

En las figuras 19 y 20 podemos observar que el grado de absorción de agua (Q) de los hidrogeles HGSD-3 y HGSD-4 que era directamente proporcional al pH del medio. Las interacciones de la cadena principal que contenían a los grupos carboxilato de sodio, los cuales a un mayor pH tenían un mayor grado de disociación, hicieron que la microestructura se expanda por las repulsiones internas de los grupos polares que se iban formando.

Cuanto más macromonómero tenga el hidrogel (HGSD-3 y HGSD-4), al aumentar la temperatura y ocurrir el fenómeno LCST, tanto más la estructura del hidrogel se contrae.



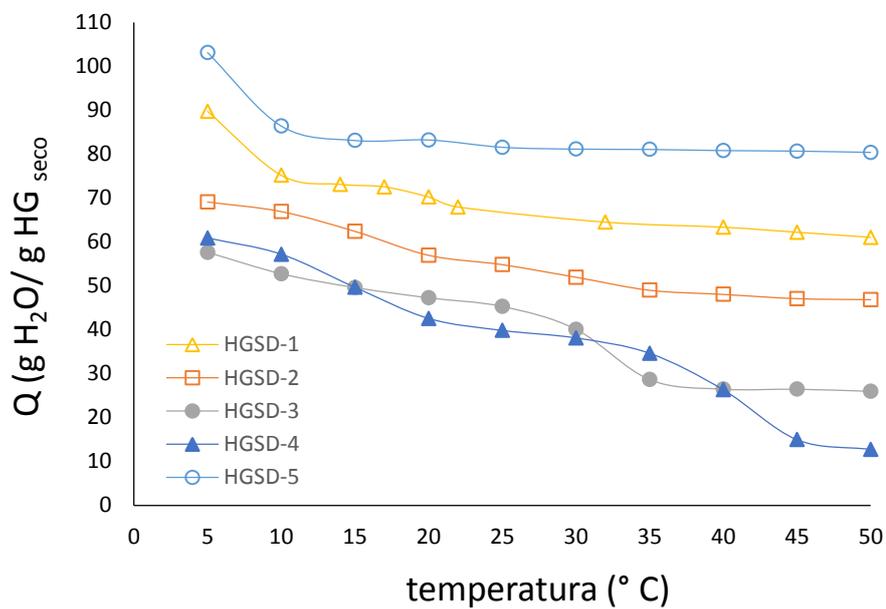


Figura 16. Dependencia del grado de absorción de agua (Q) de los hidrogeles HGSD a diferentes temperaturas a pH constante (pH=6).

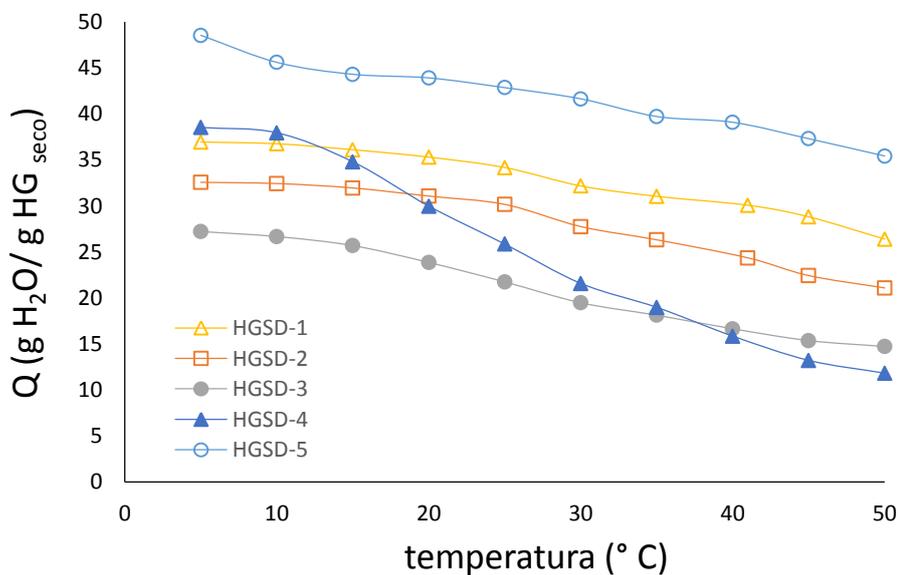


Figura 17. Dependencia del grado de absorción de agua (Q) de los hidrogeles HGSD a diferentes temperaturas a pH constante (pH=5).

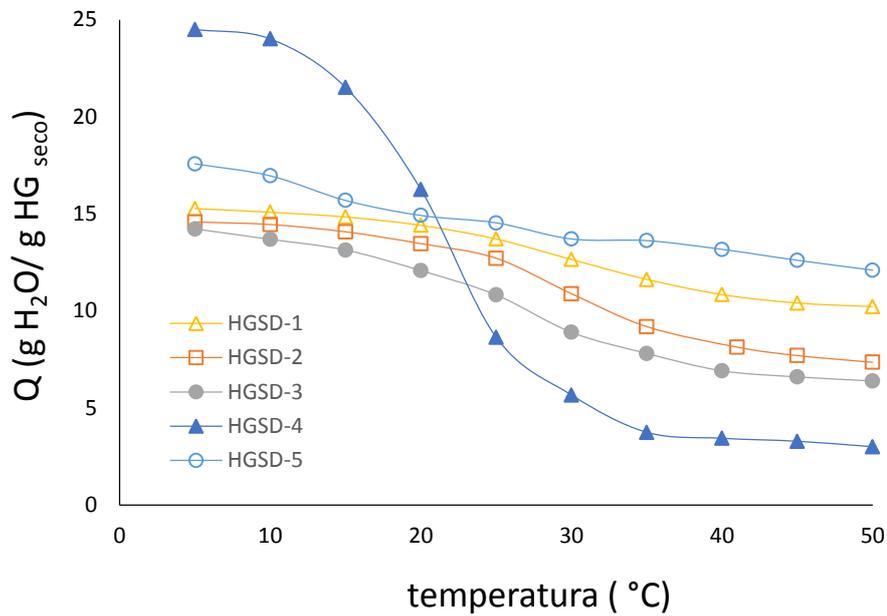


Figura 18. Dependencia del grado de absorción de agua (Q) de los hidrogeles HGSD a diferentes temperaturas a pH constante (pH=4).

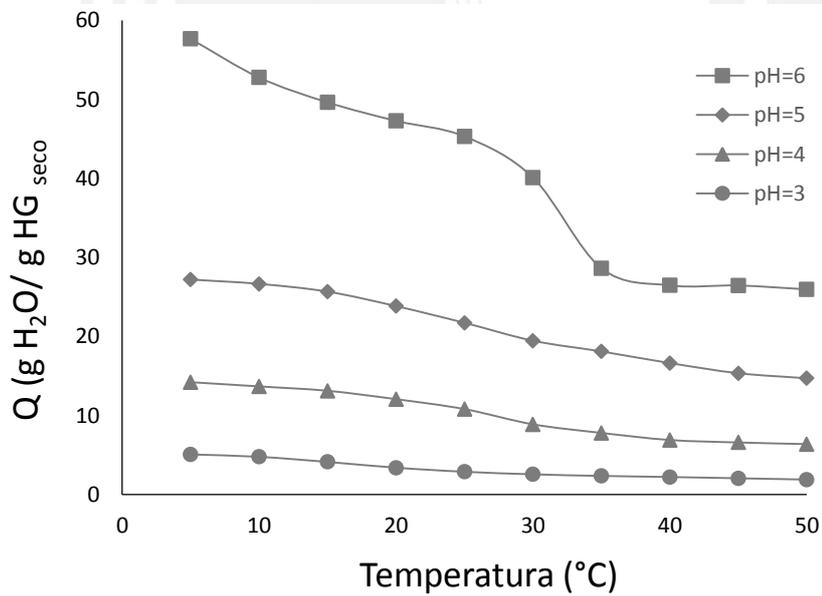


Figura 19. Variación del grado de absorción de agua (Q) del hidrogel HGSD-3 respecto a la temperatura a diferentes valores de pH.

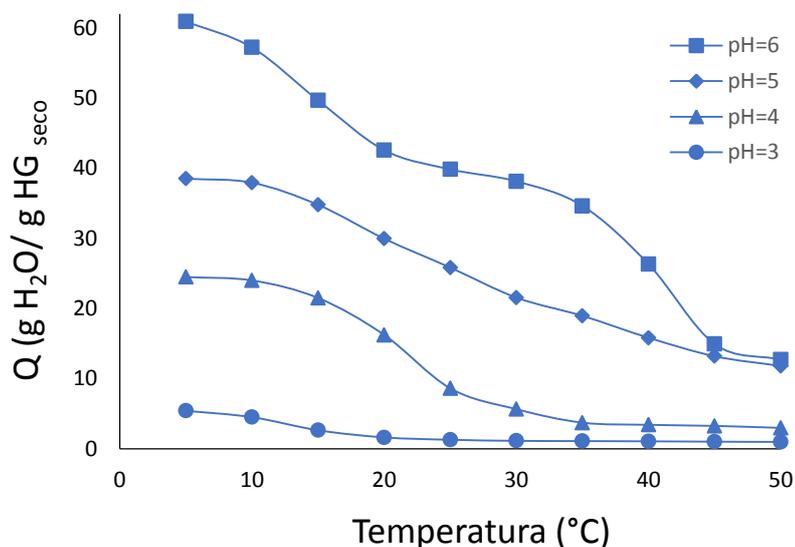


Figura 20. Variación del grado de absorción de agua (Q) del hidrogel HGSD-4 respecto a la temperatura a diferentes valores de pH.

3.5.5. Caracterización por FTIR.

Los hidrogeles HGSD fueron caracterizados por FTIR, lo cual permitió identificar de manera cualitativa los grupos acrilato de sodio y acrilamida del hidrogel mediante las vibraciones característica. En la Figura 21 se observa los espectros FTIR de todos los hidrogeles HGSD respectivamente, además en el ANEXO IX se muestran los espectros FTIR individuales de los hidrogeles HGSD analizados.

En la Figura 21 podemos ver que las señales características de los hidrogeles HGSD se ubican en los mismos números de onda que las de lo hidrogeles HGS (Figura 13).

Por lo que solo mencionaremos las señales más importantes, como la señal en forma de campana a los 927 cm^{-1} correspondiente a la flexión C-O-H del carboxilato de sodio protonado parcialmente; entre los $957\text{-}1110\text{ cm}^{-1}$ se encuentran las señales correspondientes a las vibraciones de tensión del enlace C-O del grupo carboxilato de sodio. A 3200 y 3300 cm^{-1} se encuentran dos bandas importantes correspondientes a lo estiramientos de N-H características de una amida primaria y ya que la acrilamida es la única amida primaria posible en los

hidrogeles, entonces esta doble banda permite verificar la presencia de acrilamida en la microestructura del hidrogel [76, 77].



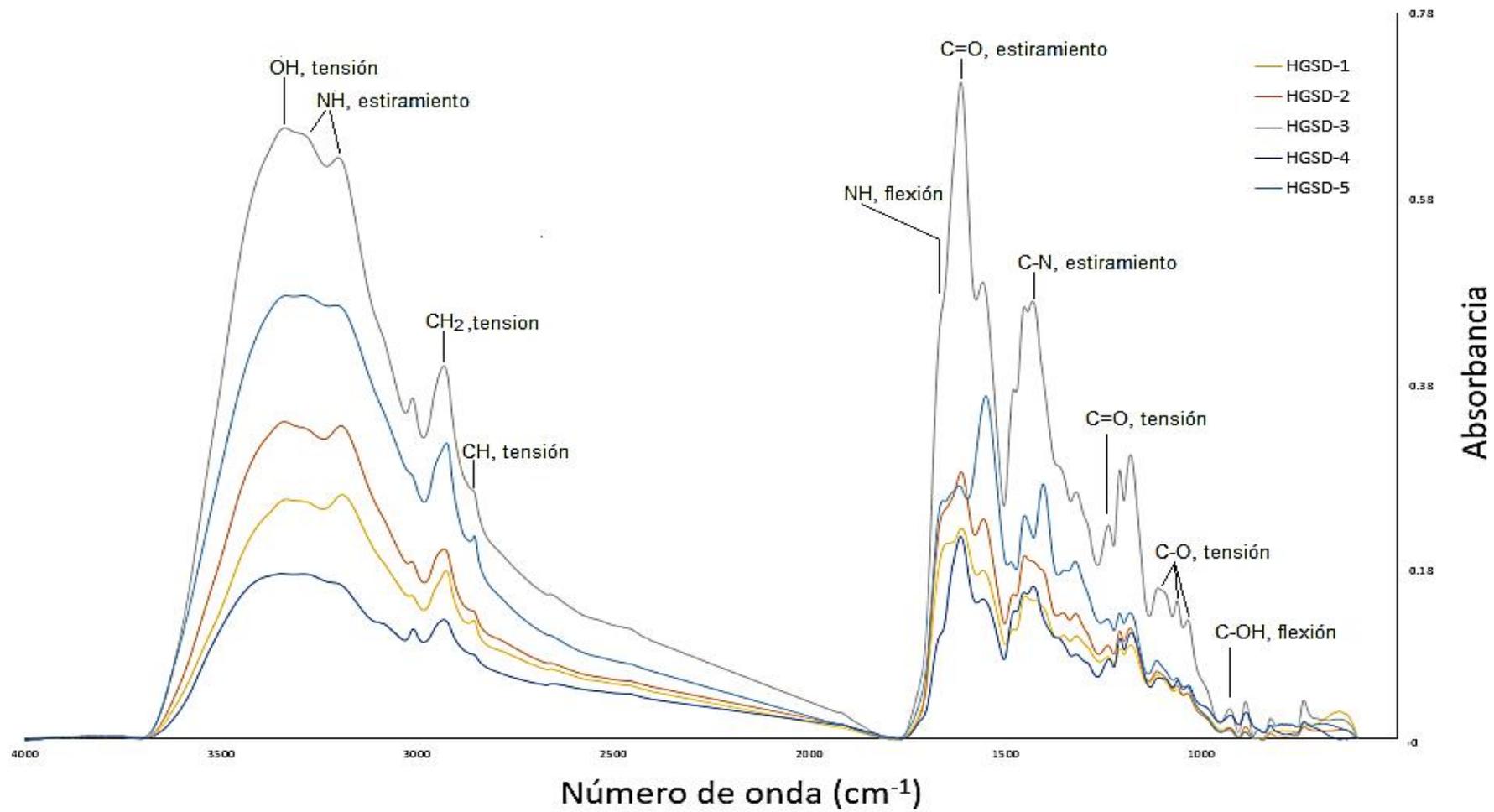


Figura 21. Espectros FTIR de los hidrogeles HGSD.

3.5.6. Caracterización por ^1H RMN.

Los hidrogeles HGSD fueron analizados por ^1H RMN en D_2O . Como se observa en la Figura 22 las curvas de los cuatro hidrogeles analizados son cualitativamente muy similares, lo cual se debe a que todos los hidrogeles contienen las mismas unidades monoméricas, pero en diferentes proporciones.

En la Figura 22 entre 0.10 a 1.15 ppm se encuentra una señal correspondiente a los grupos metilenos ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$) del grupo ciclopropilo del macromonómero, entre 1.15 a 2 ppm se tiene una señal donde se traslapan las señales del CH_2 del acrilato de sodio, acrilamida y la señal del CH del ciclopropilo del macromonómero, entre 2 a 2.7 ppm se encuentra una señal correspondiente al CH tanto del acrilato de sodio como de la acrilamida y finalmente entre 3.1 a 4.1 ppm se encuentra una señal correspondiente al grupo NCH_2CH_2 del macromonómero.

Los hidrogeles HGSD-1 y HGSD-2 dan espectros típicos para materiales altamente absorbentes [77], esto quiere decir que las señales tienen una forma casi Lorentziana (Figura 22), lo que permite poder integrar las señales de estos espectros RMN, mientras que las muestras HGSD-3 y HGSD-4 al contener un mayor porcentaje molar de entrecruzante tienen una red más densa y por esto menor absorción de agua deuterada ocasionando que las señales contengan una contribución gaussiana creciente, esto quiere decir, que las señales tienen una base relativamente ancha, lo cual es evidente a partir de una comparación de los espectros RMN de todos los hidrogeles (figura 22).

Los espectros del HGSD-1 y HGSD-2 (Figuras 23 y 24, respectivamente) permiten obtener una cuantificación del porcentaje del macromonómero y de la suma porcentual del contenido de acrilato de sodio y de la acrilamida en los hidrogeles. La Tabla 8 indica el contenido porcentual del macromonómero de poli(2-ciclopropil-2-oxazolona) y de la suma del acrilato de sodio y acrilamida obtenidos a partir del ^1H -RMN comparado con los resultados de los porcentajes en peso de los reactantes agregados (valores teóricos). Los contenidos de acrilato de sodio y acrilamida en el hidrogel no se pueden obtener individualmente ya que químicamente ambas unidades son muy similares por lo que las señales de ambos se superponen entre sí.

Tabla 8. Contenido de macromonómero, acrilamida y acrilato de sodio en los hidrogeles mediante $^1\text{H-RMN}$.

		Teórico (% molar)	Experimental (% molar)
HGSD-1	MKC ¹	1.3	0.97
	NaAc ² +AAM ³	98.7	99.03
HGSD-2	MKC	1.9	1.3
	NaAc +AAM	98.1	98.7

Los cálculos realizados para obtener los valores de porcentajes por RMN se encuentran en el ANEXO V.

1. MKC: Macromonómero de Poli(2-ciclopropil-2-oxazolina), n=25
2. NaAc: Acrilato de sodio
3. AAM: Acrilamida

Tanto para HGSD-1 como para HGSD-2 los resultados del porcentaje de macromonómero obtenido por $^1\text{H-RMN}$, es menor al teórico lo que indica que no todo el macromonómero agregado polimerizó. Esto es esperado ya que la velocidad de polimerización del macromonómero es menor en comparación con los monómeros de menor tamaño (acrilato de sodio y acrilamida), debido a que el macromonómero, al tener un gran tamaño, tiene una menor difusión, lo que ocasiona que cinéticamente los monómeros pequeños polimericen más rápido [77].

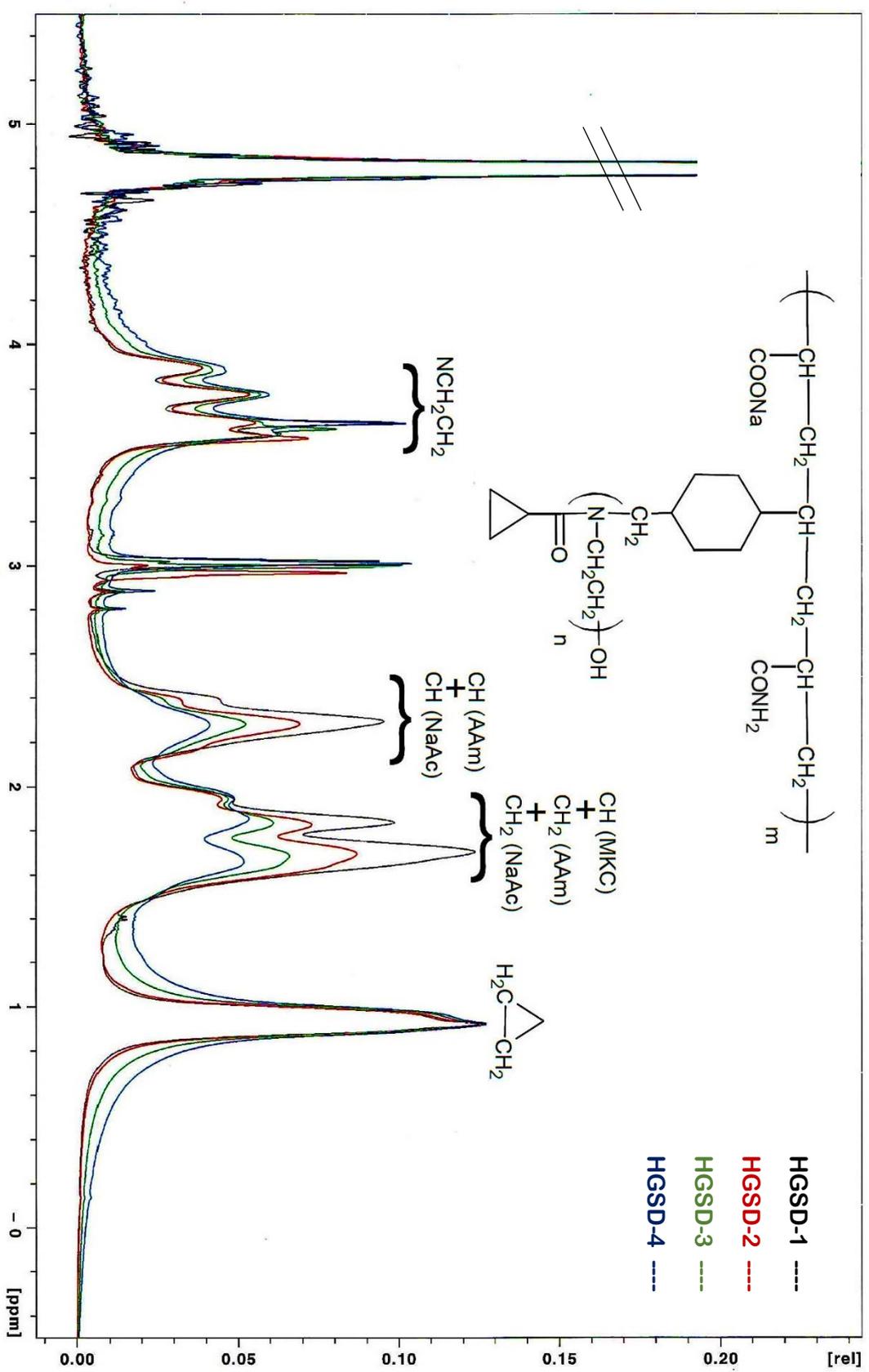


Figura 22. Espectros ^1H RMN de los hidrogeles HGSD en D_2O ; donde MKC: macromonómero, AAm: Acrilamida, NaAc: Acrilato de sodio.

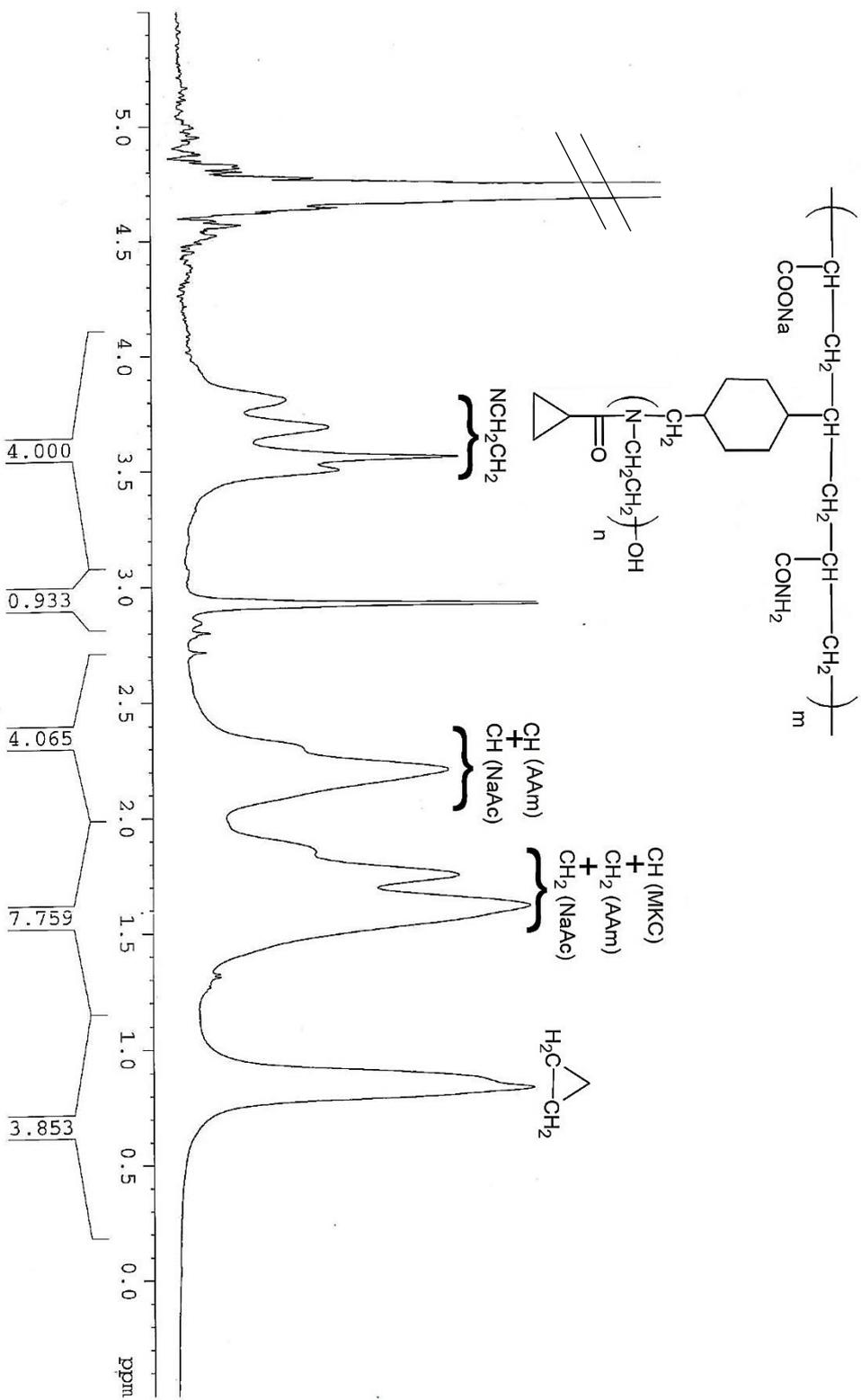


Figura 23. Espectro ^1H RMN del hidrogel HGSD-1 en D_2O ; donde MKC: macromonómero, AAm: Acrilamida, NaAc: Acrilato de sodio.

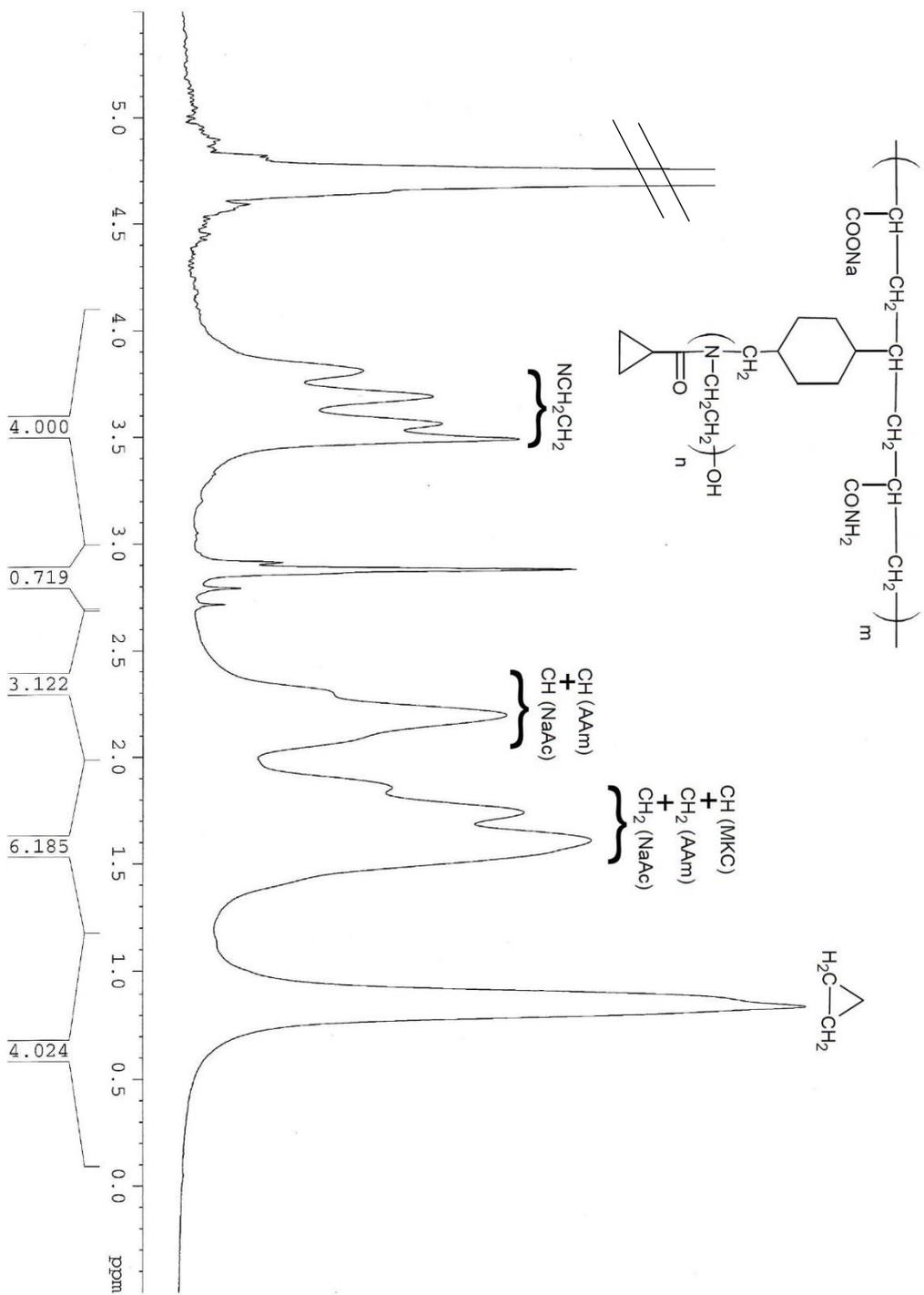


Figura 24. Espectro ^1H RMN del hidrogel HGSD-2 en D_2O ; donde MKC: macromonomero, AAm: Acrilamida, NaAc: Acrilato de sodio.

3.5.7. Análisis mecánico dinámico (DMA) de compresión.

Las propiedades mecánicas de los hidrogeles HGSD a condiciones normales se caracterizaron mediante DMA de compresión, lo cual permitió estudiar la estabilidad mecánica de los hidrogeles. En el ensayo se trabajó a temperatura constante (22°C) para poder estudiar que tipo de comportamiento presentaba el hidrogel. Se trabajó con muestras de geometría cilíndrica (Figura 25), en la tabla 9 se muestran las medidas de las muestras HGSD analizadas.

Tabla 9. Ensayos de compresión DMA de los hidrogeles HGSD.

Hidrogel	NaAc ¹ %	Bis ² %	Diámetro (D) mm	Altura (h) mm
HGSD-1	31	5.9	6.38	1.0
HGSD-2	42.7	7.0	6.21	1.0
HGSD-3	41.3	8.3	6.23	1.0
HGSD-5	63.4	5.7	6.38	1.0

1. NaAc: Acrilato de sodio

2. AAm: Acrilamida

Los hidrogeles presentan una microestructura interna, lo que significa que existen fuerzas internas en el hidrogel; por lo que para romper la microestructura se necesita aplicar fuerzas mayores a las fuerzas que mantienen la estabilidad mecánica del hidrogel.

El DMA de compresión permitió hallar el módulo E' que es proporcional a la energía que el hidrogel puede almacenar, así como el módulo E'' que es proporcional a la energía que puede liberar el hidrogel.

Hay dos factores que determinan que tan alto o bajo es el módulo E' en los hidrogeles HGSD, estos son, el porcentaje de entrecruzante (enlaces covalentes) y el porcentaje de acrilato de sodio (formador de puentes de hidrógeno), ya que mientras mayor sea el contenido de entrecruzante y de acrilato de sodio se incrementará la elasticidad del hidrogel, lo que incrementará el valor de módulo E' [56, 59, 61].

En la Figura 26 se presenta los valores del módulo E' a diferentes frecuencias angulares, donde vemos que entre las frecuencias angulares de 1 a 10 rad /s los valores del módulo E' se mantienen casi estables.

El aumento del módulo E' a partir de 10 rad /s, indica que el comportamiento elástico del hidrogel se va incrementando, esto debido, que al aumentar la frecuencia angular se incrementa la probabilidad de formación de uniones temporales en el hidrogel (fuerzas intermoleculares).

La variación del módulo E' en los hidrogeles HGSD se debe principalmente al porcentaje molar de bisacrilamida y en menor medida al porcentaje de acrilato de sodio (forma puentes de hidrogeno). Por ejemplo, el HGSD-3, al presentar el mayor porcentaje de bisacrilamida (Tabla 9) presentó los valores más altos del módulo E' , mientras que HGSD-1 presentó un bajo valor del módulo de E' debido al bajo porcentaje de bisacrilamida y también al menor porcentaje de acrilato de sodio (Figura 26).

En la Figura 27 se comparó el módulo E' y E'' de los hidrogeles HGSD en esta figura se verificó que conforme aumenta la frecuencia angular aumenta el comportamiento elástico del hidrogel disminuyendo el comportamiento tipo fluido viscoso de este. Esto se verifica ya que a partir de los 10 rad/ s el módulo E' comienza a aumentar mientras que a partir de los 60 rad /s el módulo E'' comienza a disminuir, lo que indica que el comportamiento tipo fluido viscoso disminuye mientras el comportamiento elástico aumenta. En todos los casos los valores del logaritmo del módulo de pérdida siempre son mayores que los del logaritmo del módulo almacenamiento, de donde se pudo deducir que los hidrogeles HGSD tenían la capacidad de almacenar energía y podrían recuperar, hasta cierto grado, su forma original, en pocas palabras, poseen un comportamiento viscoelástico, ya que una parte de la energía mecánica se disipa (Figura 27).

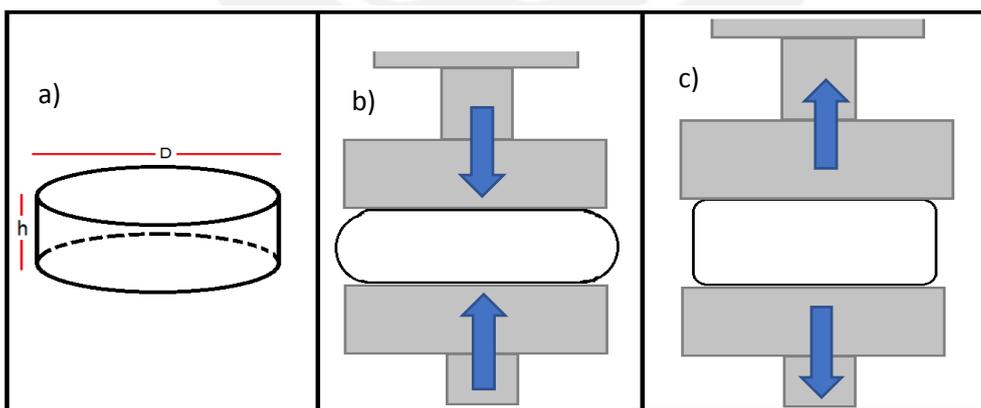


Figura 25. a) geometría del hidrogel para medir en él DMA, b) compresión de muestra y c) relajación de la muestra en el análisis de DMA.

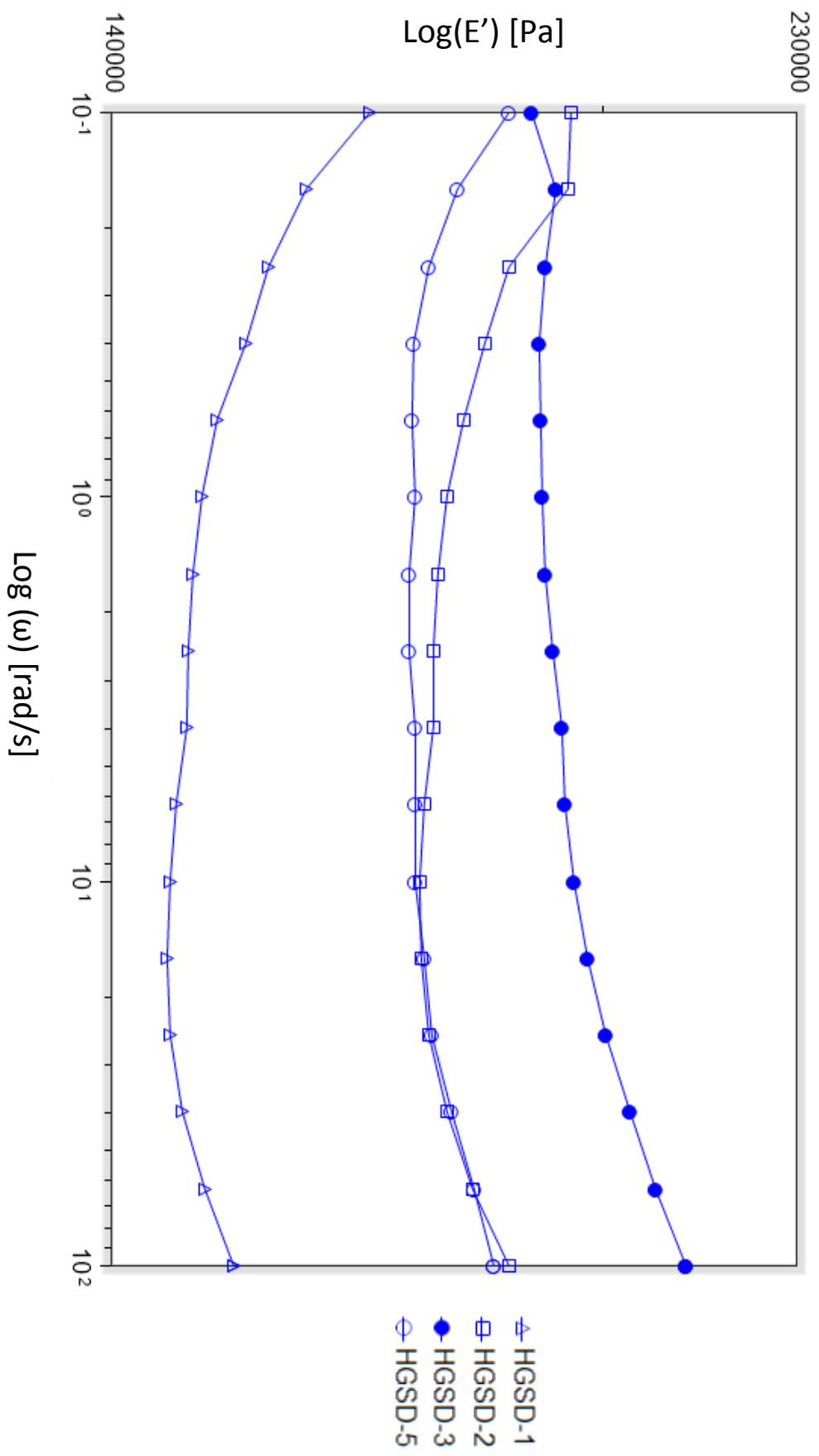


Figura 26. Gráfica de logaritmo de módulo de almacenamiento vs logaritmo de frecuencia angular para los hidrogeles HGSD.

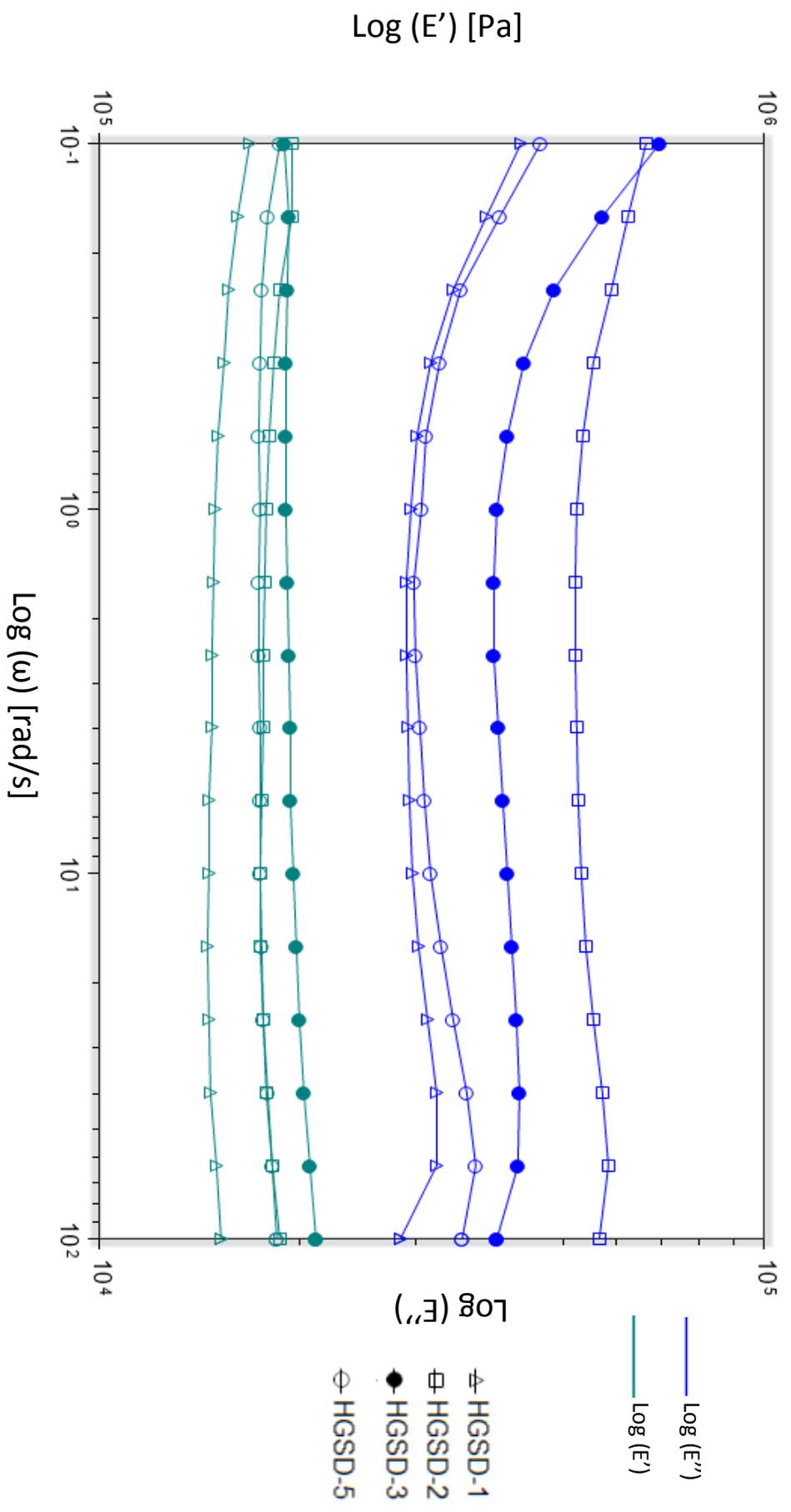


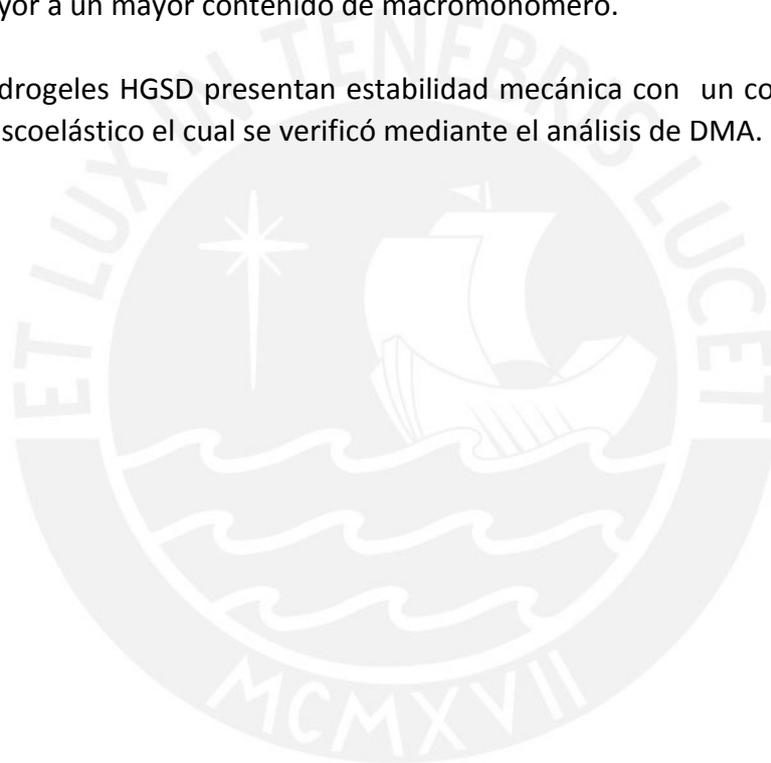
Figura 27. Gráfica comparativa de $\text{Log}(E')$ - $\text{Log}(E'')$ vs $\text{Log}(\omega)$ para los hidrogeles HGSD.

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES

1. Es factible la síntesis de la 2-ciclopropil-2-oxazolina siguiendo el método de Witte y Seeliger, mediante una reacción entre el ciclopropanocarbonitrilo y la etanolamina catalizada por el acetato de cadmio dihidratado. La estructura de la 2-ciclopropil-2-oxazolina pudo ser confirmada por RMN. Se obtuvo un rendimiento de reacción de 85 %.
2. Es factible sintetizar un macromonomero de poli(2-ciclopropil-2-oxazolina), mediante polimerización catiónica “viva” por apertura de anillo del monómero 2-ciclopropil-2-oxazolina iniciada por el clorometilestireno. Mediante el análisis de RMN se confirmó la estructura del macromonomero y se determinó su grado de polimerización ($n=25$). Mediante turbidimetría se encontró que el macromonomero tenía una transición conformacional (LCST) a los 18 °C. Se obtuvo un rendimiento de reacción de 98%.
3. Es factible elaborar hidrogeles mediante la copolimerización radicalaria del acrilato de sodio, acrilamida y macromonomero de poli(2-ciclopropil-2-oxazolina) en medio acuoso, entrecruzados con bisacrilamida. Esta estrategia de síntesis permitió obtener hidrogeles bisensitivos, donde el acrilato de sodio otorgaba la sensibilidad al pH y el macromonomero de poli(2-ciclopropil-2-oxazolina) otorgaba la sensibilidad a la temperatura.
4. Los hidrogeles preparados con ácido acrílico, macromonomero y acrilamida presentaron dificultad en la polimerización, debido al carácter inhibitorio del ácido acrílico que en muchos casos impide que ocurra la reacción, por ello se trabajó con acrilato de sodio.
5. El grado de absorción de agua en equilibrio (Q_{eq}) los hidrogeles HGS y HGSD sintetizados es directamente proporcional al contenido de unidades hidrofílicas (ácido acrílico/ acrilato de sodio y acrilamida) e inversamente proporcional al grado de entrecruzamiento y al contenido de macromonomero.

6. La sensibilidad al pH de los hidrogeles HGSD debido a su contenido de unidades de acrilato de sodio, se manifiesta con el aumento o disminución de su volumen donde, a pH mayor que 6 los hidrogeles se expanden teniendo un volumen máximo a un pH= 8, mientras que a un pH menor que 6 los hidrogeles se contraen teniendo un volumen mínimo a un pH=3.
7. Los hidrogeles HGSD presentan sensibilidad a la temperatura debido al contenido de macromonómero, la cual se manifiesta mediante la contracción del volumen del hidrogel conforme aumenta la temperatura. Esta contracción es mayor a un mayor contenido de macromonómero.
8. Los hidrogeles HGSD presentan estabilidad mecánica con un comportamiento tipo viscoelástico el cual se verificó mediante el análisis de DMA.



BIBLIOGRAFÍA

- [1] Stuart, M. A. C., Huck, W. T., Genzer, J., Müller, M., Ober, C., Stamm, M., Sukhorukov, G. B., Szleifer, I., Tsukruk, V. V., Urban, S., Zauscher, S., Luzinov, I., Minko, S., & Winnik, F. (2010), "Emerging applications of stimuli-responsive polymer materials", *Nature Materials*, **9**(2), 101-113.
- [2] Gil, E. S., & Hudson, S. M. (2004), "Stimuli-responsive polymers and their bioconjugates", *Progress in Polymer Science*, **29**(12), 1173-1222.
- [3] Weber, C., Hoogenboom, R., & Schubert, U. S. (2012), "Temperature responsive bio-compatible polymers based on poly (ethylene oxide) and poly (2-oxazoline)s", *Progress in Polymer Science*, **37**(5), 686-714.
- [4] Schild, H. G. (1992), "Poly (N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application", *Progress in polymer science*, **17**(2), 163-249.
- [5] Richter, A. (2009), "Hydrogels for actuators. In Hydrogel sensors and actuators", *Springer*, Berlin, Heidelberg, 221-248.
- [6] Richter, A., Wenzel, J., & Kretschmer, K. (2007), "Mechanically adjustable chemostats based on stimuli-responsive polymers", *Sensors and Actuators B: Chemical*, **125**(2), 569-573.
- [7] Langer, R., & Tirrell, D. A. (2004), "Designing materials for biology and medicine", *Nature*, **428**(6982), 487-492.
- [8] Gaertner, F. C., Luxenhofer, R., Blechert, B., Jordan, R., & Essler, M. (2007), "Synthesis, biodistribution and excretion of radiolabeled poly (2-alkyl-2-oxazoline)s", *Journal of Controlled Release*, **119**(3), 291-300.
- [9] Goddard, P., Hutchinson, L. E., Brown, J., & Brookman, L. J. (1989), "Soluble polymeric carriers for drug delivery. Part 2. Preparation and in vivo behaviour of N-acylethylenimine copolymers", *Journal of Controlled Release*, **10**(1), 5-16.
- [10] Dimitrov, I., Trzebicka, B., Müller, A. H., Dworak, A., & Tsvetanov, C. B. (2007), "Thermosensitive water-soluble copolymers with doubly responsive

reversibly interacting entities”, *Progress in Polymer Science*, **32**(11), 1275-1343.

- [11] Rueda, J., Zschoche, S., Komber, H., Schmaljohann, D., & Voit, B. (2005), “Synthesis and characterization of thermoresponsive graft copolymers of NIPAAm and 2-alkyl-2-oxazolines by the “grafting from” method”, *Macromolecules*, **38**(17), 7330-7336.
- [12] Park, J. S., & Kataoka, K. (2006), “Precise control of lower critical solution temperature of thermosensitive poly (2-isopropyl-2-oxazoline) via gradient copolymerization with 2-ethyl-2-oxazoline as a hydrophilic comonomer”, *Macromolecules*, **39**(19), 6622-6630.
- [13] Huber, S., & Jordan, R. (2008), “Modulation of the lower critical solution temperature of 2-alkyl-2-oxazoline copolymers”, *Colloid and Polymer Science*, **286**(4), 395-402.
- [14] Kelly, A. M., & Wiesbrock, F. (2012), “Strategies for the Synthesis of Poly (2-Oxazoline) Hydrogels”, *Macromolecular Rapid Communications* **33**(19), 1632-1647.
- [15] Bassiri, T. G., Levy, A., & Litt, M. (1967), “Polymerization of cyclic imino ethers. I. Oxazolines”, *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Letters*, **5**(9), 871-879.
- [16] Aoi, K., & Okada, M. (1996), “Polymerization of oxazolines”, *Progress in Polymer Science*, **21**(1), 151-208.
- [17] Bloksma, M. M., Weber, C., Perevyazko, I. Y., Kuse, A., Baumgärtel, A., Vollrath, A. & Schubert, U. S. (2011), “Poly (2-cyclopropyl-2-oxazoline): from rate acceleration by cyclopropyl to thermoresponsive properties”, *Macromolecules*, **44**(11), 4057-4064.
- [18] Witte, H., & Seeliger, W. (1974), “Cyclische imidsäureester aus nitrilen und aminoalkoholen”, *Liebigs Annalen der Chem.*, 996-1009.
- [19] Lava, K., Verbraeken, B., & Hoogenboom, R. (2015), “Poly (2-oxazoline) s and click chemistry: a versatile toolbox toward multi-functional polymers”, *European Polymer Journal*, **65**, 98-111.

- [20] Hoogenboom, R., Fijten, M. W., & Schubert, U. S. (2004), "Parallel kinetic investigation of 2-oxazoline polymerizations with different initiators as basis for designed copolymer synthesis", *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **42**(8), 1830-1840.
- [21] Velichkova, R. S., & Christova, D. C. (1995), "Amphiphilic polymers from macromonomers and telechelics", *Progress in polymer science*, **20**(5), 819-887.
- [22] Saegusa, T., & Kobayashi, S. (1986), "Cyclic imino ethers—Polymerization chemistry and polymer characteristics". *Macromolecular Symposia* **1**(1), 23-37.
- [23] Saegusa, T., Kobayashi, S., & Kimura, Y. (1975), "Polymerization via Zwitterion. VI A Novel Alternating Copolymerization of Acrylamide with Cyclic Imino Ethers Involving Proton Transfer of the Amide", *Macromolecules*- **8**(3), 374-376.
- [24] Miyamoto, M., Aoi, K., Yamaga, S., & Saegusa, T. (1992), "Double isomerization polymerization of 2-amino-2-oxazolines: a novel ring-opening polymerization, isomerization of growing species"- , *Macromolecules*, **25**(19), 5111-5114.
- [25] Victor, R., Woisel, P., & Hoogenboom, R. (2016), "Supramolecular control over thermoresponsive polymers", *Materials Today*, **19**(1), 44-55.
- [26] Lin, P., Clash, C., Pearce, E. M., Kwei, T. K., & Aponte, M. A. (1988), "Solubility and miscibility of poly (ethyl oxazoline)", *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, **26**(3), 603-619.
- [27] Christova, D., Velichkova, R., Loos, W., Goethals, E. J., & Du Prez, F. (2003), "New thermo-responsive polymer materials based on poly (2-ethyl-2-oxazoline) segments", *Polymer*, **44**(8), 2255-2261.
- [28] Zhao, J., Hoogenboom, R., Van Assche, G., & Van Mele, B. (2010), "Demixing and remixing kinetics of poly (2-isopropyl-2-oxazoline)(PIPOZ) aqueous solutions studied by modulated temperature differential scanning calorimetry", *Macromolecules*, **43**(16), 6853-6860.

- [29] Park, J. S., & Kataoka, K. (2007), "Comprehensive and accurate control of thermosensitivity of poly (2-alkyl-2-oxazoline) s via well-defined gradient or random copolymerization", *Macromolecules*, **40**(10), 3599-3609.
- [30] Saegusa, T., Kobayashi, S., & Yamada, A. (1976), "Cinetics and mechanism of the isomerization polymerization of 2-methyl-2-oxazoline by benzyl chloride and bromide initiators. Effect of halogen counteranions", *Die Makromolekulare Chemie*, **177**(8), 2271-2283.
- [31] Kobayashi, S., & Saegusa, T. (1985), "Block and graft copolymers of 2-oxazolines", *Macromolecular Chemistry and Physics*, **12**(S19851), 11-24.
- [32] Hoogenboom, R. (2009), "Poly (2-oxazoline) s: a polymer class with numerous potential applications", *Angewandte Chemie International Edition*, **48**(43), 7978-7994.
- [33] Luxenhofer, R., Sahay, G., Schulz, A., Alakhova, D., Bronich, T. K., Jordan, R., & Kabanov, A. V. (2011), "Structure-property relationship in cytotoxicity and cell uptake of poly (2-oxazoline) amphiphiles", *Journal of Controlled Release*, **153**(1), 73-82.
- [34] Uyama, H., & Kobayashi, S. (1992), "A novel thermo-sensitive polymer. Poly (2-iso-propyl-2-oxazoline)", *Chemistry Letters*, **9**, 1643-1646.
- [35] Lin, M. M. (2001), "Selective oxidation of propane to acrylic acid with molecular oxygen", *Applied Catalysis A: General*, **207**(1), 1-16.
- [36] Terao K. (2014), "Poly(acrylic acid) (PAA)-Encyclopedia of Polymer Nanomaterials". *Springer*.
- [37] Saegusa, T., Kobayashi, S., & Kimura, Y. (1974), "Polymerization via betaine. III. Alternating copolymerization of 2-oxazoline with acrylic acid involving proton transfer of the acid", *Macromolecules*, **7**(1), 139-140.
- [38] Ishizone, T., Sugiyama, K., & Hirao, A. (2012), "Anionic polymerization of protected functional monomers". In: Matyjaszewski K, Möller M (eds) *Polymer Science: A Comprehensive Reference*, Elsevier, Amsterdam, 591-621.

- [39] Satoh, K., Kamigaito, M., & Sawamoto, M. (2012). "3.13-Transition Metal Complexes for Metal-Catalyzed Atom Transfer Controlled/Living Radical Polymerization" In: Matyjaszewski K, Möller M (eds) *Polymer Science: A Comprehensive Reference*, Elsevier, Amsterdam, 429–461.
- [40] Matyjaszewski K, Spanswick J (2012), "3.12 -Copper-mediated atom transfer radical polymerization". In: Matyjaszewski K, Möller M (eds) *Polymer Science: A Comprehensive Reference*, Elsevier, Amsterdam, 377–428.
- [41] Shibayama, M., & Tanaka, T. (1993), "Volume phase transition and related phenomena of polymer gels. Responsive gels: volume transitions I", *Springer*, Berlin, Heidelberg, 1-62.
- [42] Almdal, K., Dyre, J., Hvidt, S., & Kramer, O. (1993, November), "What is a 'gel'?", In *makromolekulare chemie*". *Macromolecular Symposia*, Hüthig & Wepf Verlag, **76**(1), 49-51.
- [43] J. Escobar, D. García, D. Zaldivar y I. Katime (2002) "Hidrogeles. Principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos". *Revista Iberoamericana Polímeros*, **3**, 1-21.
- [44] Gerlach, G., & Arndt, K. F. (Eds.). (2009). "Hydrogel sensors and actuators: engineering and technology", *Springer Science & Business Media*, **6**.
- [45] Dušek, K., & Patterson, D. (1968), "Transition in swollen polymer networks induced by intramolecular condensation", *Journal of Polymer Science Part A-2: Polymer Physics*, **6**(7), 1209-1216.
- [46] Tanaka, T. (1978), "Collapse of gels and the critical endpoint", *Physical Review Letters*, **40**(12), 820-823.
- [47] Khokhlov, A. R., Starodubtzev, S. G., & Vasilevskaya, V. V. (1993), "Conformational transitions in polymer gels: theory and experiment. In Responsive gels: volume transitions", *Springer, Berlin, Heidelberg*, 123-171.
- [48] Rueda, J., Suica, R., Komber, H., & Voit, B. (2003), "Synthesis of new polymethyloxazoline hydrogels by the macroinitiator" *Macromolecular Chemistry and Physics*, **204**(7), 954-960.

- [49] Ahmed, E. M. (2015), "Hydrogel: preparation, characterization, and applications: a review", *Journal of Advanced Research*, **6**(2), 105-121.
- [50] Kuckling, D., Richter, A., & Arndt, K. F. (2003), "Temperature and pH-Dependent Swelling Behavior of Poly (N-isopropylacrylamide) Copolymer Hydrogels and Their Use in Flow Control". *Macromolecular Materials and Engineering*, **288**(2), 144-151.
- [51] Huber, S., Hutter, N., & Jordan, R. (2008), "Effect of end group polarity upon the lower critical solution temperature of poly (2-isopropyl-2-oxazoline)"-, *Colloid and Polymer Science*, **286**(14-15), 1653-1661.
- [52] Amashta, I. A. K., Trabanca, O. K., & Trabanca, D. K. (2005), "Materiales inteligentes: Hidrogeles macromoleculares. Algunas aplicaciones biomédicas", *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, **4**, 35-50.
- [53] Hu, X., Xiong, L., Wang, T., Lin, Z., Liu, X., & Tong, Z. (2009), "Synthesis and dual response of ionic nanocomposite hydrogels with ultrahigh tensibility and transparency", *Polymer*, **50**(8), 1933-1938.
- [54] Ma, J., Xu, Y., Zhang, Q., Zha, L., & Liang, B. (2007), "Preparation and characterization of pH-and temperature-responsive semi-IPN hydrogels of carboxymethyl chitosan with poly (N-isopropyl acrylamide) crosslinked by clay", *Colloid and Polymer Science*, **285**(4), 479-484.
- [55] Gulrez, S. K., Phillips, G. O., & Al-Assaf, S. (2011), "Hydrogels: methods of preparation, characterization and applications", *INTECH Open Access Publisher*.
- [56] Kevin P. Menard (2004), "Dynamic mechanical analysis: a practical introduction", *Jhon Wiley & Sons.Inc, second edition*, Taylor & Francis Group, U.S.
- [57] Roberts, H. (1950, January), "Analysis and Interpretation of Dynamic Records. In Symposium on Dynamic Stress Determinations", *ASTM International*.
- [58] Buschmann, M. D., Gluzband, Y. A., Grodzinsky, A. J., & Hunziker, E. B. (1995), "Mechanical compression modulates matrix biosynthesis in chondrocyte/agarose culture", *Journal of cell science*, **108**(4), 1497-1508.

- [59] Cauich-Rodriguez, J. V., Deb, S., & Smith, R. (1996), "Effect of cross-linking agents on the dynamic mechanical properties of hydrogel blends of poly (acrylic acid)-poly (vinyl alcohol-vinyl acetate)", *Biomaterials*, **17**(23), 2259-2264.
- [60] Seefried, C. G., & Koleske, J. V. (1976), "Characterization of Polymeric Materials by Dynamic Mechanical Properties", *Journal of Testing and Evaluation*, **4**(3), 220-227.
- [61] Anseth, K. S., Bowman, C. N., & Brannon, L. (1996), "Mechanical properties of hydrogels and the experimental determination", *Biomaterials*, **17**(17), 1647-1657.
- [62] Rueda, J. C., Campos, E., Komber, H., Zschoche, S., Häussler, L., & Voit, B. (2014), "Synthesis and characterization of new pH-and thermo-responsive hydrogels based on N-isopropylacrylamide and 2-oxazolines", *Designed Monomers and Polymers*, **17**(3), 208-216.
- [63] Feng, X. D., Guo, X. Q., & Qiu, K. Y. (1988), "Study of the initiation mechanism of the vinyl polymerization with the system persulfate/N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine", *Macromolecular Chemistry and Physics*, **189**(1), 77-83.
- [64] Strachota, B., Matějka, L., Zhigunov, A., Konefał, R., Spěváček, J., Dybal, J., & Puffr, R. (2015), "Poly (N-isopropylacrylamide)-clay based hydrogels controlled by the initiating conditions: evolution of structure and gel formation", *Soft matter*, **11**(48), 9291-9306.
- [65] Louvain, N., Takashima, Y., Kitagawa, S., & Furukawa, S. (2011), "Thermodynamically controlled coordination-engineering of novel 2D cadmium thiolate coordination polymers", *New Journal of Chemistry*, **35**(6), 1265-1269.
- [66] Ge, H., Liu, P., Li, X., Sun, W., Li, J., Yang, B., & Shi, Z. (2013), "S-Co (II) cascade catalysis: cyclocondensation of aromatic nitriles with alkamine", *Tetrahedron*, **69**(32), 6591-6597.
- [67] Hoogenboom, R., Fijten, M. W., & Schubert, U. S. (2004), "Parallel kinetic investigation of 2-oxazoline polymerizations with different initiators as basis for designed copolymer synthesis", *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **42**(8), 1830-1840.

- [68] Nuyken, O., Rueda, J. C., & Voit, B. (1997), "Synthesis of amphiphilic graft copolymers by ring-opening polymerization of 2-methyl-2-oxazoline initiated by poly[isobutene-co(p,m-chloromethylstyrene)]", *Macromolecular Rapid Communications*, **18**(2), 125-131.
- [69] Rueda, J. C., Komber, H., Cedrón, J. C., Voit, B., & Shevtsova, G. (2003), "Synthesis of New Hydrogels by Copolymerization of Poly (2-methyl-2-oxazoline) Bis (macromonomers) and N-Vinylpyrrolidone", *Macromolecular Chemistry and Physics*, **204**(7), 947-953.
- [70] Malásquez, M., (2016), "Síntesis de nuevos hidrogeles a partir de n-isopropilacrilamida, macromonómeros de 2-oxazolinas y laponita", Tesis de Maestría, *Pontificia Universidad Católica del Perú (PUCP)*.
- [71] Haraguchi, K., & Li, H. J. (2005), "Control of the Coil-to-Globule Transition and Ultrahigh Mechanical Properties of PNIPA in Nanocomposite Hydrogels", *Angewandte Chemie International Edition*, **44**(40), 6500-6504.
- [72] Zarka, M. T., Nuyken, O., & Weberskirch, R. (2003), "Amphiphilic polymer supports for the asymmetric hydrogenation of amino acid precursors in water", *Chemistry—A European Journal*, **9**(14), 3228-3234.
- [73] Benda, D., Šňupárek, J., & Čermák, V. (2001), "Oxygen inhibition and the influence of pH on the inverse emulsion polymerization of the acrylic monomers". *European polymer journal*, **37**(6), 1247-1253.
- [74] Ramis Juan, X. (1994), "Estudio de la eficiencia de sistemas químicos del curado de resinas de poliéster insaturado", Tesis de Maestría, *Universitat Politècnica de Catalunya, España*.
- [75] Maldonado-Codina, C., & Efron, N. (2004), "Impact of manufacturing technology and material composition on the clinical performance of hydrogel lenses", *Optometry & Vision Science*, **81**(6), 442-454.
- [76] Workman Jr, J. (Ed.). (2000), "The Handbook of Organic Compounds, Three-Volume Set: NIR, IR, R, and UV-Vis Spectra Featuring Polymers and Surfactants", *Elsevier*.
- [77] Arndt, K. F., Krahl, F., Richter, S., & Steiner, G. (2009), "Swelling-related processes in hydrogels. In Hydrogel Sensors and Actuators", *Springer, Berlin, Heidelberg*, 69-136.

Lista de Siglas y Abreviaturas

AAC: ácido acrílico

AcO: Acetato

APA: Ácido Poliacrílico

APS: persulfato de amonio

ATR: Reflectancia Total Atenuada

Bis: bisacrilamida

Cicloxa: 2-ciclopropil-2oxazolina

CMS: clorometilestireno

DMA: Análisis Mecánico Dinámico

DSC: Calorimetría Diferencial de Barrido

E': Módulo de Almacenamiento

E'': Módulo de Perdida

FDA: Food and Drug Administration

FTIR: Infrarojo con Transformada de Fourier

HSQC: Espectroscopia 2D de correlacion Heteronuclear

LCST: Temperatura Mínima Crítica de Solución

Me: Metilo

Mn: Masa molecular

MKC: Macromonómero de poli(2-ciclopropil-2-oxazolina)

NaAc: acrilato de sodio

NaPS: persulfato de sodio

PANa: poliacrilato de sodio

PEtOx: poli(2-etil-2-oxazolina)

Ph: Fenilo

PMeOx: poli(2-metil-2-oxazolina)

PNiPAAm: poli(N-isopropilacrilamida)

PPh₃: trifenilfosfina

PPrOx: poli(2-propil-2-oxazolina)

Qeq: Grado de Absorción de Agua en Equilibrio

Rf: Grupo alifático fluorado

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

TEMED: N,N,N',N'-tetrametilendiamina

Tg: Temperatura de transición vítrea

TfO: triflato

TsO: tosilato