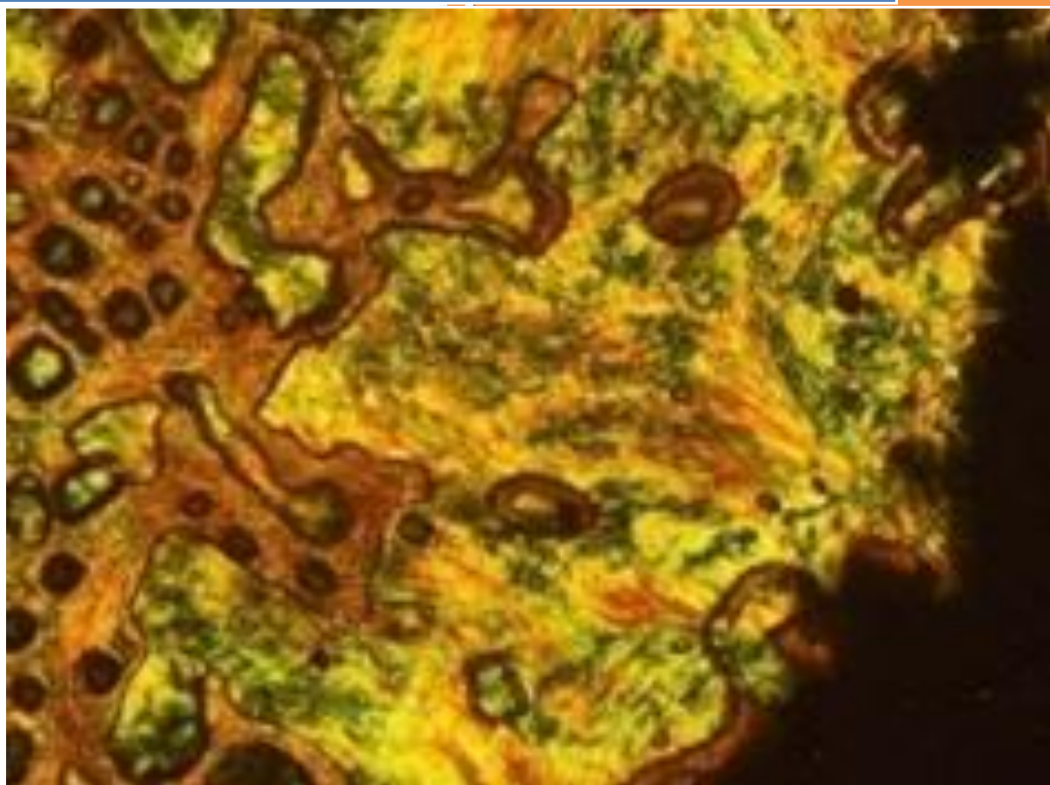


# Policarbonatos alifáticos biodegradables: Síntesis y modificación mediante reacciones de química 'click'





## RESUMEN

Los policarbonatos se empezaron a estudiar hace varias décadas, pero los métodos de síntesis existentes solo permitían obtener oligómeros de bajo peso molecular. Desde la utilización de la polimerización por apertura de anillo, se han conseguido obtener polímeros de alto peso molecular y eso ha hecho que los policarbonatos ganen protagonismo a los poliésteres en Biomedicina, gracias a su biocompatibilidad y biodegradabilidad, y la mayor facilidad para obtener monómeros con grupos funcionales activos.

En éste trabajo se explora la preparación de policarbonatos, homopolímeros y copolímeros bloque anfífilos, mediante una estrategia modular que consiste en la polimerización de un carbonato cíclico con un grupo funcional alquínico que permita obtener un policarbonato que, a su vez, pueda ser modificado con una azida dotándolo de propiedades específicas. Concretamente se usa una azida azobenceno que permite obtener sistemas con respuesta a la luz.

Los policarbonatos se han preparado por una polimerización por apertura de anillo usando organocatalizadores como alternativa al uso de catalizadores metálicos y se han modificado mediante una reacción entre una azida y un alquino catalizada por Cu(I).

Usando la estrategia descrita se ha obtenido un policarbonato azobenceno cristal líquido y un copolímero bloque anfífilo con polietilenglicol, un polímero hidrófilo, y un policarbonato azobenceno, un polímero hidrófobo, capaz de formar en agua micelas que responden a la luz.

## **ABSTRACT**

Polycarbonates were started to be studied several decades ago, but existing polymerization methods only gave low molar mass oligomers. The use of the ring opening polymerizations has afforded polymers with high molecular masses and has made polycarbonates gain prominence to polyesters in Biomedicine due to its biocompatibility and biodegradability, and the ease of obtaining monomers with functional groups.

This work explores the preparation of polycarbonates, homopolymers and amphiphilic block copolymers, using a modular approach that consists in the polymerization of a cyclic carbonate with an alkynyl functional group to obtain a polycarbonate that, in turn, can be modified with an azide providing it with specific properties. In particular, an azide azobenzene has been used for obtaining light responsive polymers.

Polycarbonates have been prepared by a ring opening polymerization using organocatalysts as an alternative to metal catalysts, and have been modified by a reaction between an azide and an alkyne catalyzed by Cu(I).

Using this strategy, an azobenzene liquid crystal polycarbonate and the corresponding amphiphilic block copolymer with polyethylene glycol, a hydrophilic polymer, and azobenzene polycarbonate, a hydrophobic polymer, capable of forming micelles in water that respond to light have been obtained.

## ABREVIATURAS

APCs: Policarbonatos alifáticos

bis-MPA: Ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico

CuAAC: *Copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition* – Cicloadición azida-alquino catalizada por cobre(I)

DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCC: Diciclohexilcarbodiimida

DCM: Diclorometano

DIAD: Azadicarboxilato de diisopropilo

DMF: *N,N*-Dimetilformamida

DP: grado de polimerización

DPTS: *p*-Toluensulfonato de 4-(dimetilamino)piridinio

DSC: *Differential Scanning Calorimetry* – Calorimetría de barrido diferencial

FTIR: Espectroscopía infrarroja de transformada de Fourier

PEG: Poli(etilenglicol)

PMDETA: *N,N,N',N',N''*-pentametildietilentríamina

POM: Microscopía óptica con luz polarizada

ROP: *Ring opening polymerization* – Polimerización por apertura de anillo

TBD: 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno

THF: Tetrahidrofurano

T<sub>g</sub>: Temperatura de transición vítrea

TGA: *Thermogravimetric analysis* – Análisis termogravimétrico

UR: Unidad repetitiva



## ÍNDICE

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1. Polímeros en Medicina .....  | 1         |
| 1.2. Copolímeros bloque.....  | 1         |
| 1.3. Sistemas para la liberación controlada de fármacos basados en copolímeros bloque anfífilos con respuesta a luz ..... | 2         |
| 1.4. Policarbonatos alifáticos.....   | 3         |
| <b>2. OBJETIVOS.....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>   | <b>5</b>  |
| 3.1. Síntesis y caracterización del carbonato cíclico .....   | 5         |
| 3.2. Estudio de la polimerización del carbonato cíclico: Obtención de homopolímeros.....                                  | 6         |
| 3.3. Síntesis y caracterización de copolímeros bloque anfífilos.....  | 12        |
| 3.4. Funcionalización de homopolímeros y copolímeros con azidas .....   | 13        |
| 3.5. Estudio de las propiedades térmicas.....   | 16        |
| 3.6. Preparación de agregados en agua y estudio de su respuesta a la luz.....   | 18        |
| <b>4. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>   | <b>20</b> |
| 4.1. Síntesis y caracterización del ácido 2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxílico (1) .....                              | 20        |
| 4.2. Síntesis y caracterización de 2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxilato de propargilo (2) .....                       | 20        |
| 4.3. Síntesis y caracterización de 2,2-bis(hidroxiometil)propionato de propargilo (3) .....                               | 21        |
| 4.4. Síntesis y caracterización 5-metil-5-propargiloxycarbonil-1,3-dioxano-2-ona(MPC)..                                   | 21        |
| 4.5. Síntesis y caracterización de PMPC <sub>n</sub> .....  | 21        |
| 4.6. Síntesis y caracterización de PEG <sub>113</sub> - <i>b</i> -PMPC <sub>n</sub> .....                                 | 22        |
| 4.7. Síntesis de 4-isobutiloxianilina (5).....  | 22        |
| 4.8. Síntesis y caracterización de 4-isobutiloxi-4'-hidroxiazobenceno (6) .....   | 22        |
| 4.9. Síntesis y caracterización de 4-isobutiloxi-4'-(6-bromohexiloxi)azobenceno (7).....                                  | 23        |
| 4.10. Síntesis y caracterización de 4-isobutiloxi-4'-(6-azidohexiloxi)azobenceno (N <sub>3</sub> -iAZO) .....             | 23        |
| 4.11. Síntesis y caracterización de PMPC <sub>38</sub> -AZO .....   | 23        |
| 4.12. Síntesis y caracterización de PEG <sub>113</sub> -PMPC <sub>19</sub> -AZO .....                                     | 23        |

|  |           |
|--|-----------|
| 4.13. Seguimiento de la polimerización de MPC con DBU .....  | 24        |
| 4.14. Preparación de agregados en agua de PEG <sub>113</sub> - <i>b</i> -PMPC <sub>19</sub> -Iazo..... | 24        |
| <b>5. CONCLUSIONES.....</b>  | <b>24</b> |
| <b>6. BIBLIOGRAFÍA.....</b>  | <b>25</b> |
| <b>ANEXO A: Espectros (FTIR, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN).....</b>                           | <b>27</b> |
| <b>ANEXO B: Curvas de GPC.....</b>   | <b>43</b> |
| <b>ANEXO C: Espectros de masas .....</b>   | <b>47</b> |
| <b>ANEXO D: TGA y DSC.....</b>   | <b>51</b> |
| <b>ANEXO E: Técnicas e instrumentos .....</b>  | <b>57</b> |



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Polímeros en Medicina

En las últimas décadas ha crecido notablemente la utilización de polímeros como biomateriales en medicina. Un biomaterial es cualquier sustancia o combinación de sustancias diseñadas para actuar en contacto con los sistemas biológicos con el fin de tratar o sustituir alguna función del organismo. Los requisitos básicos que deben cumplir los biomateriales son, entre otros, biofuncionalidad y biocompatibilidad. En la mayoría de los casos la funcionalidad se cubre con las propiedades mecánicas de los biomateriales, la dificultad radica en que estos materiales mantengan sus funciones en ambientes agresivos y durante el periodo de tiempo requerido. Un material es biocompatible cuando desarrolla su actividad sin provocar una respuesta negativa en el organismo para que éste no sea eliminado del mismo.

<sup>1</sup>Los biomateriales poliméricos se denominan biopolímeros y se clasifican como naturales o sintéticos, según su origen. Un polímero es una macromolécula formada esencialmente por la repetición múltiple de unidades derivadas de otras moléculas de masa molecular más pequeña denominadas monómeros mediante el proceso de polimerización. Los polímeros naturales son macromoléculas de origen animal o vegetal como los polisacáridos (quitosano, ácido hialurónico, ...), las proteínas (colágeno, fibrina, ...) o los ácidos nucleicos (DNA, RNA, ...). Los más usados son los polisacáridos y las proteínas en aplicaciones como la liberación controlada de fármacos, la fabricación de suturas o en Ingeniería de tejidos.<sup>2</sup>

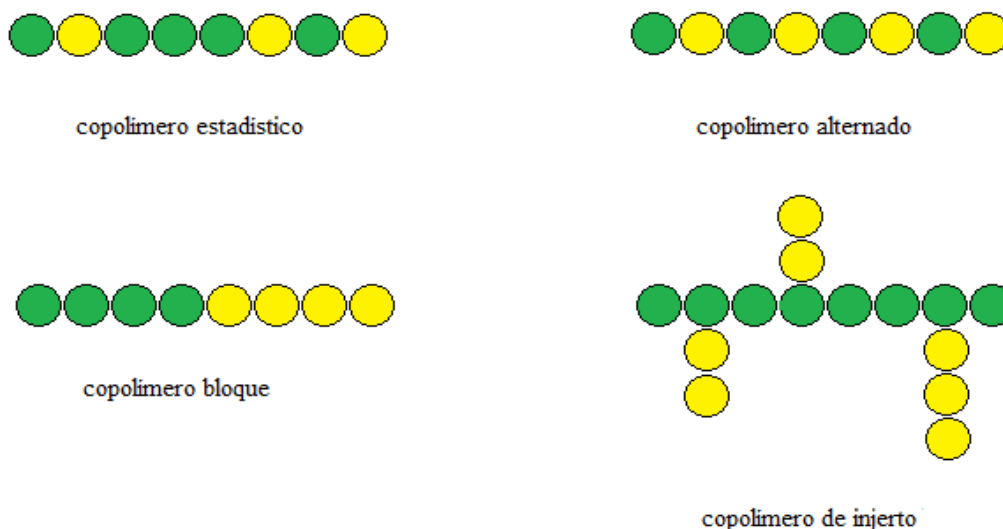
Los polímeros bioestables no se degradan en medios biológicos y pueden mantener su biofuncionalidad durante largos periodos de tiempo. Este tipo de polímeros puede utilizarse para la fabricación prótesis e implantes, como el poli(terftalato de etileno) que se utiliza en la fabricación de implantes para el sistema circulatorio<sup>3</sup> o el polietileno de ultra alto peso molecular (UHMWPE) que se usa para la fabricación de prótesis articulares.<sup>4</sup>

Los polímeros biodegradables son aquellos que experimentan una degradación gradual en condiciones fisiológicas, por hidrólisis (poliamidas, poliésteres, policarbonatos...) o por degradación enzimática (polietilenglicol), haciendo posible la eliminación del polímero de manera natural y sin dañar el organismo después de haber realizado su función. Los polímeros biodegradables son interesantes para funciones que se realizan en un breve periodo de tiempo, por ejemplo para materiales de sutura o liberación de fármacos.

## 1.2. Copolímeros bloque

Se denomina copolímero a un polímero que posee dos o más unidades repetitivas (UR) diferentes. Los copolímeros se pueden clasificar en función de cómo están distribuidas estas UR en la cadena del polímero (Figura 1.1). Los copolímeros bloque son macromoléculas en las que dos o más unidades diferentes se agrupan separadamente formando secuencias en las que se distinguen segmentos químicamente distintos.<sup>5</sup>

Existen diferentes estrategias generales para la preparación de copolímeros bloque. Una alternativa es la polimerización secuencial de dos monómeros distintos. Consiste en polimerizar un monómero y utilizar el polímero generado como macroiniciador para activar la polimerización de un segundo monómero. Esta estrategia es muy habitual y se basa en el uso de polimerizaciones vivas o polimerizaciones controladas en las que las reacciones de desactivación de la cadena polimérica que está creciendo son mínimas.<sup>6</sup>



**Figura 1.1.** Tipos de copolímeros

Otra posibilidad es la unión covalente de dos polímeros ya formados a través de uno de sus extremos. Esta alternativa tiene la desventaja de que los rendimientos del acoplamiento pueden ser bajos debido a la baja reactividad entre los extremos terminales de cadenas poliméricas, y por tanto se necesitan reacciones muy eficientes y muy selectivas. Existen un conjunto de reacciones que en los últimos años se agrupado bajo el término de química 'click' y que constituyen una excelente herramienta sintética para este propósito gracias a sus elevados rendimientos y alta selectividad.<sup>7</sup>

### **1.3. Sistemas para la liberación controlada de fármacos basados en copolímeros bloque anfífilos con respuesta a la luz**

Los copolímeros bloque anfífilos con respuesta a estímulos han sido ampliamente estudiados durante las últimas décadas para la liberación controlada de fármacos.<sup>8</sup> En un copolímero bloque, el carácter anfílico se consigue cuando un bloque del copolímero es hidrófobo y el otro hidrófilo. Si estos polímeros entran en contacto con agua, el bloque hidrófilo interacciona con ésta y, a su vez, el bloque hidrófobo busca reducir al máximo las interacciones con el medio acuoso, consiguiendo así ensamblados (micelas tubulares, micelas esféricas o vesículas son los más frecuentes) de tamaño nanométrico. Estos ensamblados o nanopartículas poliméricas pueden utilizarse en el transporte de fármacos mejorando propiedades como su solubilidad en medios acuosos o protegiéndolos de agresiones del entorno.<sup>9</sup> El polímero hidrófilo más utilizado es el poli(etilenglicol) (PEG) por su baja toxicidad y biodegradabilidad. La variedad de polímeros hidrófobos utilizados en estos sistemas es mucho más amplia y entre ellos están poliésteres (polilactonas y polilactidas) y policarbonatos alifáticos.<sup>8</sup>

Para el diseño de transportadores capaces de liberar el fármaco de forma controlada, esto es en un tiempo y lugar deseados, se ha planteado el uso de polímeros anfífilos sensibles a algún tipo de estímulo externo. De esta forma, sería posible deformar o romper la nanopartícula polimérica y liberar su contenido como consecuencia de un cambio de propiedades en el polímero al ser expuesto a un cambio en las condiciones de su entorno. Como estímulos se pueden usar la luz, cambios de pH, de temperatura, de potencial redox, los ultrasonidos, gases, biomoléculas o enzimas. De todos ellos, los copolímeros bloque anfífilos con respuesta a la luz son

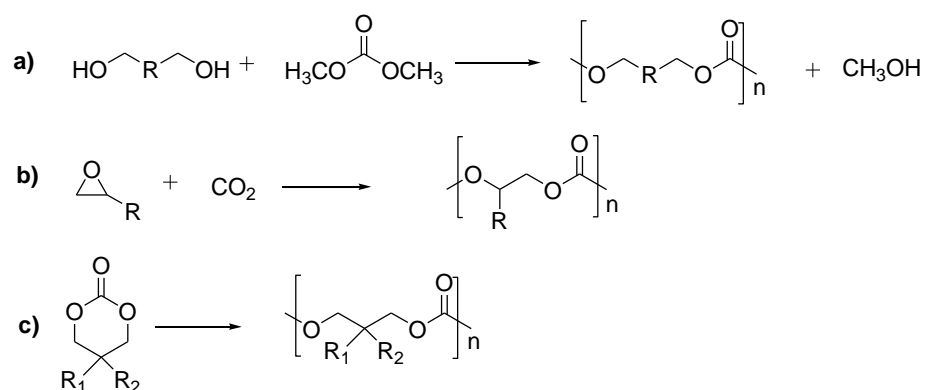
especialmente interesantes ya que la longitud de onda y la intensidad de la luz son muy fáciles de controlar, también el tiempo de exposición a la luz y la zona de aplicación.<sup>8</sup>

Para conseguir copolímeros bloque con fotorrespuesta se incorpora en el polímero un grupo fotosensible. Uno de los más utilizados es el azobenceno debido a la fotoisomerización reversible *E-Z* que sufre al ser irradiado con luz UV-vis.<sup>8</sup>

#### 1.4. Policarbonatos alifáticos

Los policarbonatos alifáticos (APCs) son polímeros en los que la unidad repetitiva posee el grupo carbonato [-O-CO-O-] y no tienen anillos aromáticos entre los grupos carbonato.<sup>7</sup> Son polímeros biodegradables, amorfos, fáciles de obtener y de modificar. Presentan ventajas frente a los poliésteres alifáticos como que al degradarse en el organismo no generan grupos ácidos que puedan dañar al medio y, sobre todo, porque es más fácil obtener policarbonatos modificados con grupos funcionales laterales en la cadena que poliésteres.<sup>7</sup>

Las principales estrategias de preparación de APCs se muestran en la Figura 1.2 e incluyen la policondensación entre un diol alifático y un dialquilcarbonato (a), la copolimerización de CO<sub>2</sub> con epóxidos (b) y la polimerización por apertura de anillo (ROP) de carbonatos cíclicos (c).

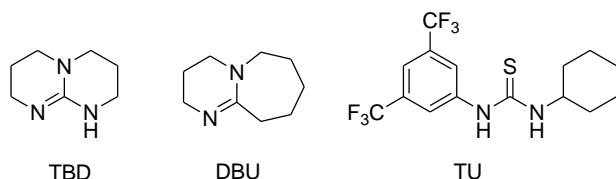


**Figura 1.2.** Estrategias para la preparación de APCs<sup>7</sup>

De todos ellos, la ROP es uno de los métodos preferidos para sintetizar APCs de masas moleculares elevadas y bajas dispersidades con una buena reproducibilidad. La ROP puede llevarse a cabo en disolución o fundido, a través de diferentes mecanismos, y utilizando diferentes catalizadores. En la ROP de carbonatos cíclicos se usan con frecuencia catalizadores metálicos de estaño, aluminio, zinc o escandio entre otros,<sup>10</sup> pero la preocupación por la presencia de trazas de metales en polímeros destinados a aplicaciones biomédicas ha motivado su sustitución por catalizadores orgánicos que permitan además un control adecuado de la polimerización, especialmente de la masa molar y de la dispersidad.<sup>11</sup> Los organocatalizadores explorados en la ROP de carbonatos cíclicos son fundamentalmente los mismos que los usados en la ROP de lactonas y lactidas, mucho más estudiadas, con diferencias que son consecuencia de la diferente electrofilia del carbono carbonílico del carbonato cíclico frente al de lactonas y lactidas.<sup>7</sup>

Catalizadores básicos como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD), usados con un alcohol primario como iniciador de la polimerización, son excelentes organocatalizadores para la polimerización controlada de

carbonatos cíclicos, a veces combinados con un cocatalizador como la tiourea 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil-3-ciclohexil-2-tiourea (TU).<sup>12</sup> Su estructura se muestra en la Figura 1.3.

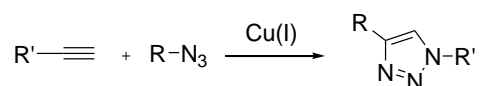


**Figura 1.3.** Estructura de organocatalizadores y cocatalizadores usados en este trabajo

Aunque hay propuestos diferentes mecanismos, todos coinciden en que tanto TBD como DBU actúan activando el alcohol, tanto el usado como iniciador como la especie propagadora de la cadena. Algunos modelos proponen igualmente la activación del carbonato cíclico.<sup>11</sup>

Para obtener un APC con respuesta a la luz, se puede polimerizar un carbonato cíclico que contenga la unidad sensible a la luz o polimerizar un carbonato cíclico con un grupo funcional que permita incorporar dicha unidad una vez obtenido el polímero en una reacción de post-polimerización. La principal ventaja de la modificación post-polimerización es la posibilidad de acceder a polímeros finales con diferentes propiedades a partir del mismo polímero de partida, mientras que en la primera alternativa es necesario sintetizar un nuevo monómero para cada aplicación.

La funcionalización de polímeros ha adquirido una importante relevancia en los últimos años como consecuencia de las posibilidades sintéticas que ofrecen las reacciones de la química 'click'. Son reacciones muy selectivas y de elevados rendimientos,<sup>13</sup> entre las que se encuentran la cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquino, las reacciones de tiol-enos y tiol-inos, adiciones de Michael o Diels-Alder. La reacción utilizada en éste trabajo es la cicloadición [3+2] entre una azida y un alquino terminal catalizada por Cu(I) (CuAAC) una reacción estereoespecífica en la que se forma un 1,4-triazol.



**Figura 1.4.** Reacción de una azida y un alquino terminal catalizada por cobre(I) (CuAAC)

## 2. OBJETIVOS

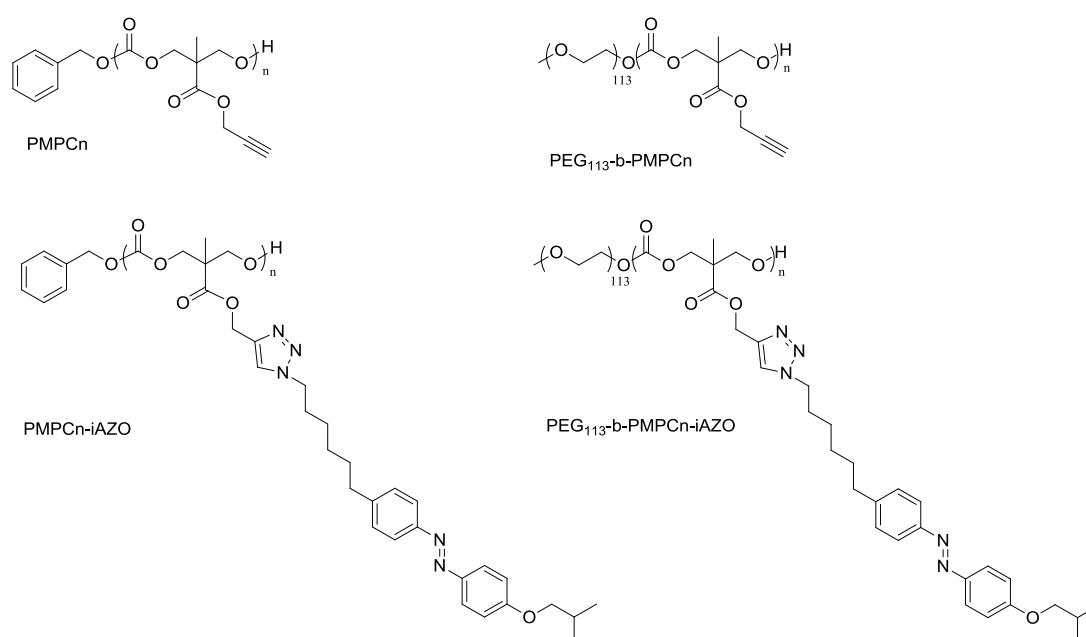
El objetivo del trabajo es explorar la preparación de policarbonatos alifáticos con grupos laterales alquino que permitan la modificación posterior del polímero proporcionándole alguna propiedad de interés. De forma más concreta, se plantea la preparación de policarbonatos alifáticos con estructuras controladas, homopolímeros y copolímeros bloque anfífilos con poli(etilenglicol) (PEG), mediante polimerización por apertura de anillo (ROP) organocatalizada y su modificación con una azidaazobenceno que le proporcionará respuesta a la luz UV (Figura 2.1).

Para alcanzar dicho objetivo se plantea la realización de las tareas que se describen a continuación.

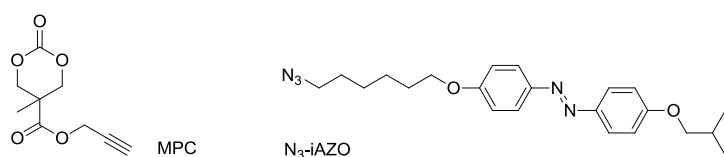
1. Síntesis y caracterización del monómero apropiado, un carbonato cíclico con un grupo alquino. Se ha seleccionado un carbonato cíclico derivado del ácido 2,2-

bis(hidroximetil)propiónico (bis-MPA), el 5-metil-5-propargiloxycarbonil-1,3-dioxano-2-ona (MPC) cuya estructura se muestra en la Figura 2.2.

2. Estudio de la polimerización por ROP del monómero seleccionado. La polimerización se llevará a cabo utilizando como iniciador un alcohol primario y un catalizador orgánico.
3. Preparación de copolímeros bloque anfífilos utilizando como iniciador de la polimerización ROP el polímero hidrófilo PEG con una masa molar promedio de 5000 g/mol (grado de polimerización promedio DP=113).
4. Funcionalización de los polímeros obtenidos mediante una reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen entre una azida y un alquino terminal catalizada por cobre(I).
5. Formación de agregados en agua de los copolímeros anfífilos y estudio de su respuesta a la luz



**Figura 2.1.** Estructura de los homopolímeros y copolímeros cuya preparación se aborda en este trabajo



**Figura 2.2.** Estructura química del carbonato cíclico y de la azida propuestos en este trabajo

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

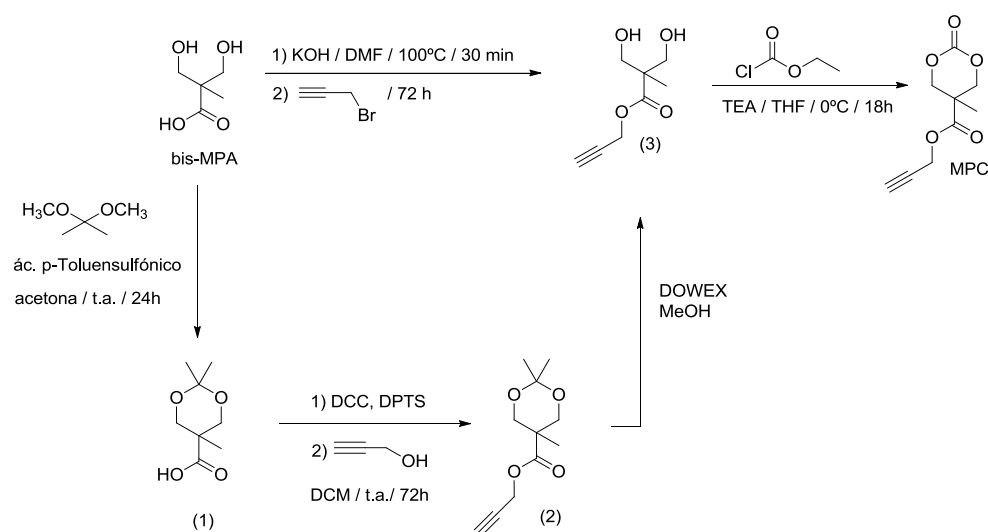
#### 3.1 Síntesis y caracterización del carbonato cíclico

Como se ha mencionado, la estrategia más simple para obtener policarbonatos con un grupo funcional en la cadena consiste en polimerizar un monómero que posea dicho grupo funcional, en este caso un alquino terminal. En la literatura pueden encontrarse numerosos carbonatos cíclicos con grupos funcionales obtenidos a partir de 1,3-dioles. Uno de los más usados es el ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (bis-MPA) dada la facilidad con la que se pueden

introducir grupos funcionales utilizando el ácido carboxílico de la molécula. Por este motivo, el monómero seleccionado es 5-metil-5-propargiloxycarbonil-1,3-dioxano-2-ona (MPC).

Existen diversas posibilidades para sintetizar este carbonato cíclico. En este trabajo se ha sintetizado mediante dos rutas sintéticas distintas que se muestran en la Figura 3.1. La primera ruta comienza protegiendo los grupos hidroxilo del bis-MPA formando el acetal (1) con 2,2-dimetoxipropano y ácido *p*-toluensulfónico como catalizador de la reacción. En una segunda etapa se realiza una reacción de esterificación de ácido carboxílico con alcohol propargílico obteniéndose el compuesto (2).<sup>13</sup> A continuación se elimina el acetal para regenerar el diol obteniéndose el compuesto (3) que se hace reaccionar con cloroformiato de etilo en un ataque  $S_{N2}$  de los hidroxilos al carbono carbonílico para formar el carbonato cíclico deseado MPC con un rendimiento global del 27%.<sup>8</sup>

Alternativamente, el carbonato MPC se obtuvo esterificando directamente el ácido bis-MPA. Consiste en eliminar el protón del ácido carboxílico con KOH, y posteriormente añadir bromuro de propargilo para que se produzca el ataque  $S_{N2}$  del átomo de oxígeno al carbono propargílico obteniéndose en una sola etapa el éster (3)<sup>8</sup> que se transforma en el carbonato cíclico con un rendimiento global de 31%. Ésta segunda ruta sintética nos ha permitido obtener un producto más puro, aunque el rendimiento global es similar al obtenido por la otra ruta sintética porque la etapa de menor rendimiento es la formación del MPC a partir de (3), que es común para ambas rutas.



**Figura 3.1.** Síntesis de 5-metil-5-propargiloxycarbonil-1,3-dioxano-2-ona (MPC)

La formación del compuesto final se puede comprobar por la presencia de bandas a 3298 y 2133  $\text{cm}^{-1}$  debidas al grupo alquínico  $-\text{C}\equiv\text{CH}$  y a 1740  $\text{cm}^{-1}$  debida al del grupo carbonato en IR. En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN también identifica el grupo alquínico por una señal triplete a 2.47 ppm. Los espectros se muestran en los anexos.

### 3.2. Estudio de la polimerización del carbonato cíclico: Obtención de homopolímeros

La polimerización del carbonato MPC mediante ROP organocatalizada aparece descrita en la literatura aunque la mayoría de los trabajos se centran en su copolimerización con otros carbonatos, lactonas o lactidas, y no tantos en su homopolimerización.<sup>9,14,15</sup> Es por ello que se decidió en primer lugar explorar la homopolimerización de MPC (Figura 3.2).

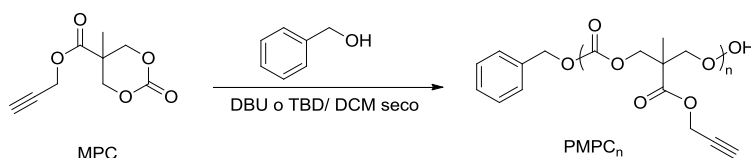
En una polimerización controlada el grado de polimerización teórico promedio ( $DP_{teórico}$ ) viene dado por la ecuación 1, donde  $[M]_0$  y  $[I]_0$  son la concentración inicial de monómero y de iniciador utilizados en la polimerización:

$$DP_{teórico} = \frac{[M]_0}{[I]_0} \times \text{conversión} \quad \text{Ecuación 1}$$

La conversión viene dada por la ecuación 2 donde  $[M]_{ur}$  es la concentración de monómero que ha reaccionado y se ha incorporado al polímero:

$$\text{conversión} = \frac{[M]_0 - [M]_{ur}}{[M]_0} \quad \text{Ecuación 2}$$

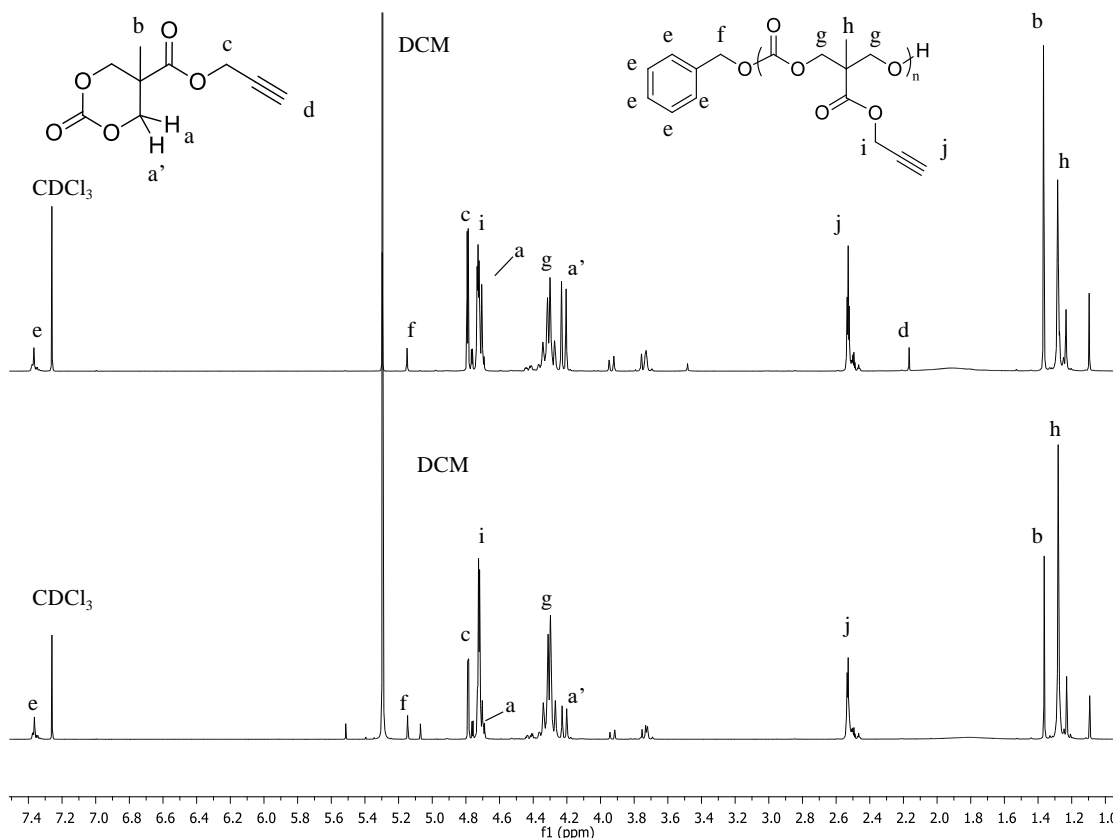
Siguiendo trabajos recogidos en la literatura, en primer lugar se llevó a cabo la ROP de MCP con TBD y con DBU utilizando como iniciador alcohol bencílico.<sup>11</sup> La polimerización se realiza en atmósfera inerte y, como es sensible a impurezas hidroxílicas, es crítica la eliminación de agua. En ambos casos se usó como disolvente DCM, una concentración de monómero,  $[M]_0 = 0.5$  M, una relación  $[M]_0:[I]_0$  de 25 y 10% molar de catalizador respecto al monómero, manteniendo la polimerización durante 18 h a 30°C.



**Figura 3.2.** Obtención de poli(5-metil-5-propargiloxycarbonil-1,3-dioxano-2-ona) (PMPC<sub>n</sub>). El subíndice n indica el grado de polimerización promedio, DP.

En ninguno de los intentos realizados se obtuvo el polímero deseado. Con TBD se obtuvo un sólido blanco insoluble en los disolventes orgánicos habituales y con DBU se obtuvo un aceite muy viscoso que se transformó en un sólido blanco insoluble durante su tratamiento y purificación. La actividad de estos catalizadores está relacionada con su carácter básico, siendo mayor la del TBD ( $pK_a^{TBD} = 26.00$ ) que la del DBU ( $pK_a^{DBU} = 24.34$ ).<sup>7</sup> Teniendo en cuenta la acidez relativa del grupo alquino ( $pK_a = 26$ )<sup>16</sup> en principio este sería compatible con las condiciones de la ROP. Sin embargo, en el éster propargílico este valor de  $pK_a$  será probablemente menor, pudiendo ser esta la razón por la que se obtienen sólidos insolubles si se mantiene la polimerización durante un tiempo prolongado.

Dada su menor actividad y para tener más información sobre el control de la polimerización, se hizo un seguimiento de la polimerización con DBU por <sup>1</sup>H-RMN. Para ello se fueron tomando muestras y registrando espectros a diferentes tiempos de polimerización (Figura 3.3) determinando la evolución de la conversión y el grado de polimerización promedio. En la Figura 3.3 se observa como las señales correspondientes al MPC van disminuyendo, al tiempo que aparecen nuevas señales correspondientes al PMPC<sub>n</sub> que van aumentando al progresar la polimerización.



**Figura 3.3.** Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) registrados durante la polimerización de MPC con DBU. De arriba hacia abajo espectros registrados al cabo de 15 y 60 min.

La conversión se estimó a partir de las señales a  $\delta = 4.19\text{-}4.24$  ppm, correspondiente a dos de los protones diastereotópicos del monómero (protones ‘a’ en la Figura 3.3) y  $\delta = 4.26\text{-}4.38$  ppm, (protones ‘g’ en la Figura 3.3) correspondientes a los cuatro protones equivalentes de la unidad repetitiva en el polímero (Figura 3.4). La conversión de la polimerización se obtiene de las integraciones relativas de las dos señales indicadas según la Ecuación 3.

$$\% \text{conversión} = \frac{I_{\text{polímero}}}{I_{\text{polímero}} + 2 \cdot I_{\text{monómero}}} \times 100 \quad \text{Ecuación 3}$$

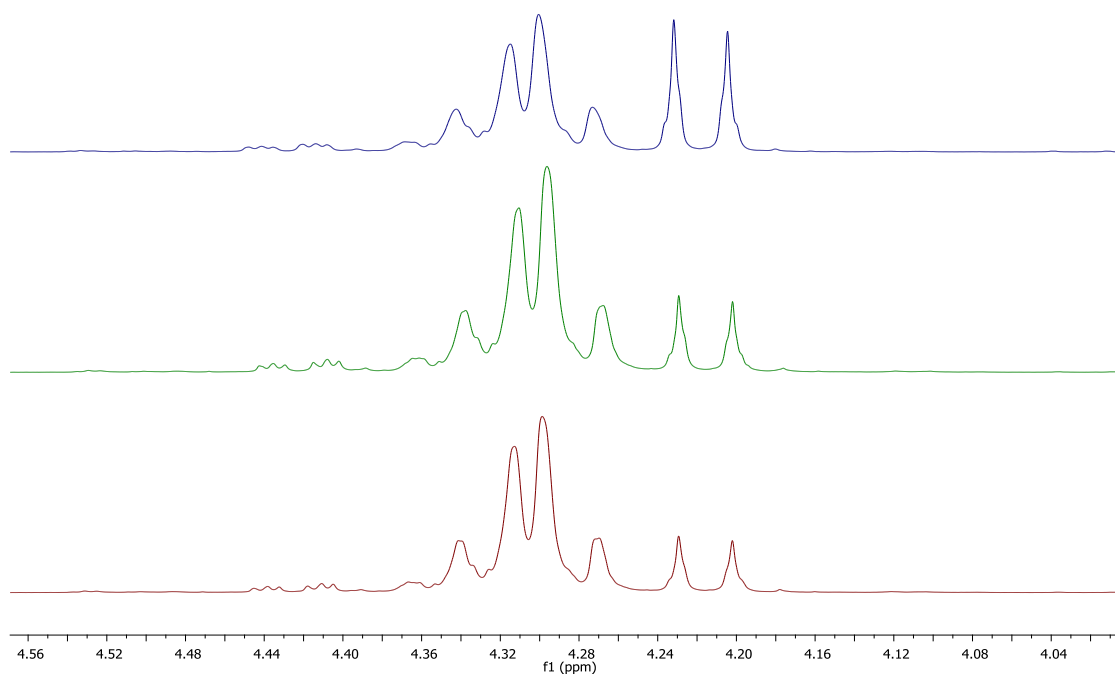
El grado de polimerización promedio (DP) se estimó a partir del  $^1\text{H}$ -RMN mediante un análisis de grupos terminales usando las señales  $\delta = 4.26\text{-}4.38$  ppm correspondientes a los cuatro protones de los metilenos del polímero, (protones ‘g’ en la Figura 3.3) respecto a las señales  $\delta = 7.32\text{-}7.38$  correspondientes a los cinco protones del anillo aromático del iniciador (protones ‘e’ en la Figura 3.3).

A partir de dicho valor ( $DP^{\text{RMN}}$ ) se ha calculado el valor de la masa molar promedio en número ( $M_n^{\text{RMN}}$ ) usando la Ecuación 4 donde  $M_{\text{iniciador}}$  es la masa molar del iniciador y  $M_{\text{ur}}$  es la masa molar de la unidad repetitiva.

$$M_n^{\text{RMN}} = M_{\text{iniciador}} + DP^{\text{RMN}} \times M_{\text{ur}} \quad \text{Ecuación 4}$$

En la Tabla 3.1 y en la Figura 3.5 se muestran los resultados obtenidos.

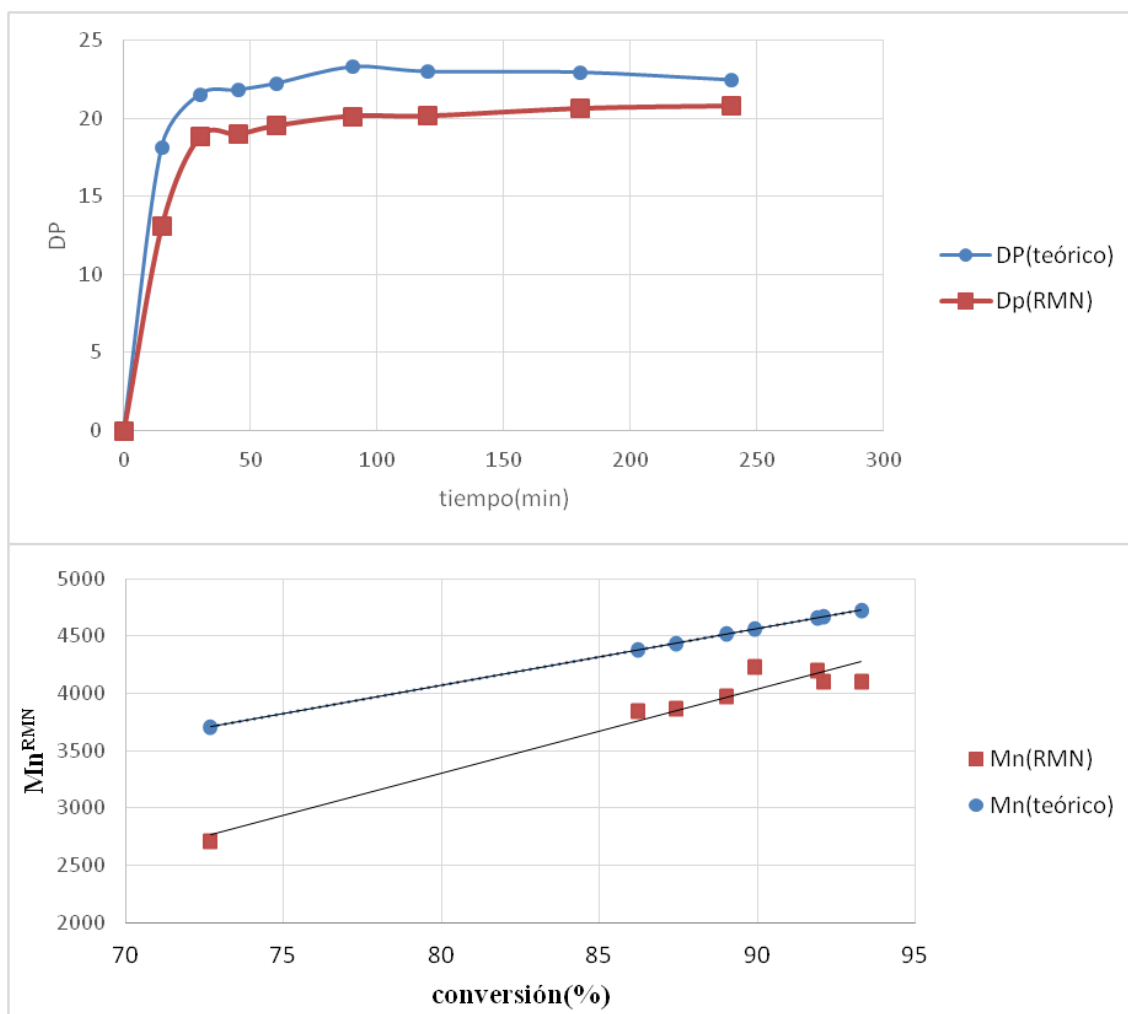




**Figura 3.4.** Señales de H-RMN utilizadas en la Ecuación 3 para determinar la conversión en la polimerización con DBU. De arriba hacia abajo, espectros registrados a 15, 30 y 45 min.

**Tabla 3.1.** Datos obtenidos del seguimiento por  $^1\text{H}$ -RMN de la polimerización de MPC con DBU

| Tiempo(min) | conversión(%) | $DP^{\text{teórico}}$ | $DP^{\text{RMN}}$ | $M_n^{\text{teórico}}$ | $M_n^{\text{RMN}}$ |
|-------------|---------------|-----------------------|-------------------|------------------------|--------------------|
| 15          | 73            | 18                    | 13                | 2704                   | 3705               |
| 30          | 86            | 22                    | 19                | 3835                   | 4375               |
| 45          | 87            | 22                    | 19                | 3866                   | 4434               |
| 60          | 89            | 22                    | 20                | 3973                   | 4514               |
| 90          | 93            | 23                    | 20                | 4097                   | 4724               |
| 120         | 92            | 23                    | 20                | 4099                   | 4666               |
| 180         | 92            | 23                    | 21                | 4193                   | 4655               |
| 240         | 90            | 22                    | 21                | 4225                   | 4558               |

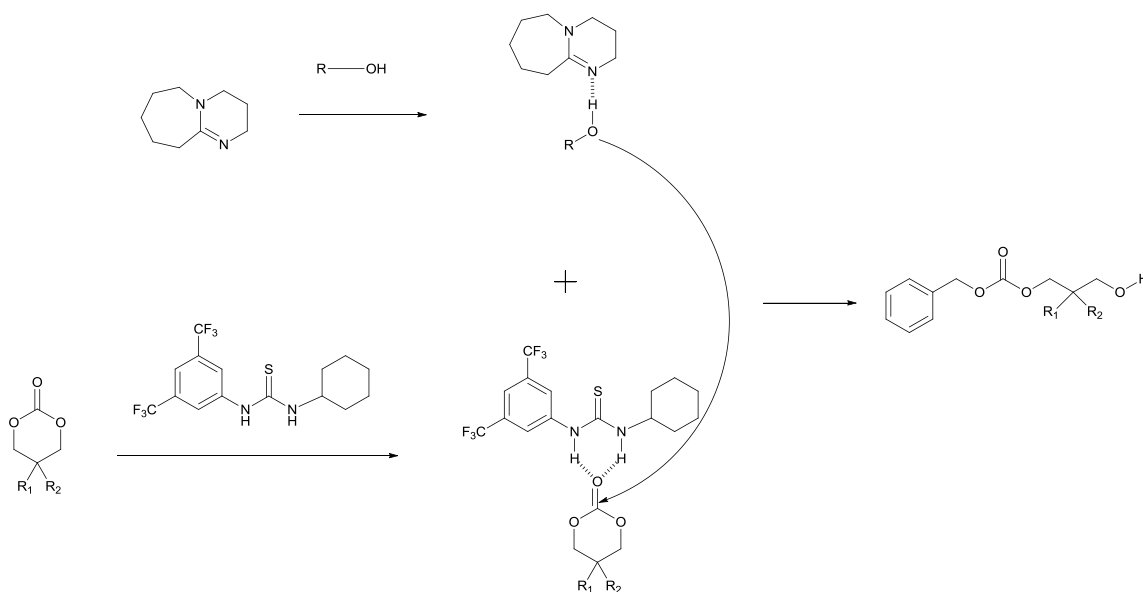


**Figura 3.5.** (a) Representación del grado de polimerización teórico y el experimental frente al tiempo de polimerización (b) Representación de la masa molecular teórica y la experimental del polímero frente a la conversión

Como puede observarse, la polimerización transcurre muy rápida al inicio, de forma que a los 15 min ya se ha alcanzado una conversión del 73% y a partir de las 4 h puede considerarse que se ha completado, lográndose conversiones del 90%. Por otro lado, el grado de polimerización y la conversión presentan una correlación lineal lo que indica un buen control sobre la polimerización durante el tiempo estudiado. Por tanto, el elevado tiempo de reacción utilizado en las polimerizaciones iniciales (18 h) con TBD y DBU han podido ser la causa de que los resultados no fueran los esperados por alguna reacción lateral, como reacciones de transesterificación o la formación de macrociclos por ataque del alquino terminal desprotonado al carbono carbonílico del grupo carbonato.

Finalmente se llevó a cabo la ROP utilizando el sistema de dos catalizadores DBU-TU en una relación molar 1:5. Dada la menor actividad catalizadora de la TU,<sup>12</sup> este sistema permite buenos grados de control sobre la polimerización de MPC<sup>14</sup> en tiempos relativamente cortos. El mecanismo propuesto consiste en la activación del iniciador con DBU por la formación de un enlace de hidrógeno con el protón ácido del alcohol y la activación del carbonato cíclico por la formación de enlaces de hidrogeno entre la TU y el oxígeno carbonílico. A continuación se produce el ataque del átomo de oxígeno del alcohol al carbono carbonílico del monómero,

liberando la DBU que ahora activará el nuevo grupo hidroxilo formado por la rotura del carbonato cíclico (Figura 3.6).



**Figura 3.6.** Mecanismo ROP de un carbonato cíclico organocatalizada por TU/DBU<sup>11</sup>

Se realizaron dos polymerizaciones en DCM usando alcohol bencílico como iniciador y diferente relación molar  $[M]_0:[I]_0$ , 20 y 40 respectivamente. En ambos casos, la concentración de monómero inicial,  $[M]_0$ , fue 0.5M y se usó 1% en mol de DBU y 5% en mol de TU respecto al monómero, manteniendo la polymerización durante 8h a 30°C. En los dos casos se aisló un aceite viscoso que siguió siendo soluble en los disolventes orgánicos habituales tras su tratamiento y purificación. (Tabla 3.2)

**Tabla 3.2.** Condiciones de polymerización de homopolímeros y copolímeros obtenidos usando el sistema catalítico DBU-TU<sup>a</sup>

| Polímero                               | $[M]_0$ | $DP^{teor(b)}$ | $DP^{RMN(c)}$ | $Mn^{RMN(d)}$ | $Mn^{GPC(e)}$ | $D^{GPC(e)}$ |
|--|---------|----------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
| PMPC <sub>19</sub>                     | 0.5     | 20             | 19            | 3869          | 6059          | 1.17         |
| PMPC <sub>38</sub>                     | 0.5     | 40             | 38            | 7631          | 9467          | 1.16         |
| PEG <sub>113</sub> -PMPC <sub>12</sub> | 0.25    | 20             | 12            | 7376          | 10126         | 1.05         |
| PEG <sub>113</sub> -PMPC <sub>19</sub> | 0.25    | 40             | 19            | 8762          | 10635         | 1.08         |

(a) Polymerización en DCM a 30°C; tiempo de polymerización 8 h;

$[M]_0:[DBU]:[TU]=1:0.01:0.05$

(b) Grado de polymerización teórico según la Ecuación 1 considerando una conversión = 1

(c) Grado de polymerización obtenido por <sup>1</sup>H-RMN

(d) Masa molar promedio en número, en g/mol, determinada a partir de <sup>1</sup>H-RMN según la Ecuación 4

(e) Masa molar promedio en número, en g/mol, y dispersidad determinadas por cromatografía de permeación en gel (GPC) usando patrones de poli(metacrilato de metilo)

Los polímeros obtenidos se caracterizaron por <sup>1</sup>H-RMN e IR, y los espectros correspondientes se recogen en el anexo. Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN son coherentes con la estructura esperada observándose las señales del éster propargílico, el protón alquínico a  $\delta = 2.49$  ppm (proton 'f')

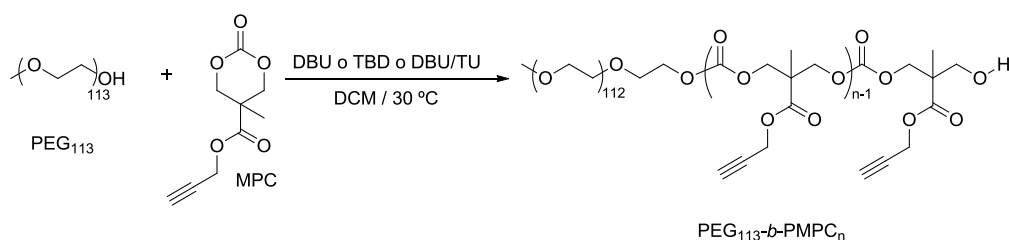
en la Figura A13) y los protones metilénicos a  $\delta = 4.26-4.38$  ppm (protones 'e' en la Figura A13). En el espectro de IR se observan las bandas  $C_{sp}-H$  a  $3294\text{ cm}^{-1}$  y  $C_{sp}-C_{sp}$  a  $2131\text{ cm}^{-1}$ . El análisis de grupos terminales por  $^1H$ -RMN indica que se han alcanzado grados de polimerización de 19 y 38, próximos a los teóricos de 20 y 40, respectivamente, considerando una conversión completa. Estos polímeros se identificaron como  $PMPC_{19}$  y  $PMPC_{38}$ , donde el subíndice indica el grado de polimerización promedio alcanzado.

Los polímeros obtenidos se analizaron por cromatografía de permeación en gel (GPC) (Figuras B1 y B2 del anexo B). Los valores de dispersidad ( $\mathcal{D}$ ) de los polímeros determinados por GPC son de 1.17 y 1.16 (Tabla 3.2), que son valores aceptables y compatibles con una polimerización controlada. La masa molar promedio en número,  $M_n$ , obtenida por GPC se desvía notablemente de los valores esperados dado que es un valor relativo determinado utilizando patrones de poli(metacrilato de metilo). En el caso del polímero  $PMPC_{19}$  se observa un pequeño pico superpuesto con pico principal a tiempos de retención mayores y que indica la presencia de restos de monómero que no fue posible eliminar tras varios intentos de purificación.

Los polímeros también se caracterizaron por espectroscopia de masas MALDI/TOF (Figuras C1 y C2 del anexo C) que también da información directa sobre  $M_n$ . Los valores estimados son inferiores a los determinados por  $^1H$ -RMN probablemente debido a la fragmentación del polímero antes de alcanzar el detector. Sí que se observa que la variación de masa entre las señales observadas corresponde a la unidad repetitiva, 198 g/mol.

### 3.3. Síntesis y caracterización de copolímeros bloque anfífilos

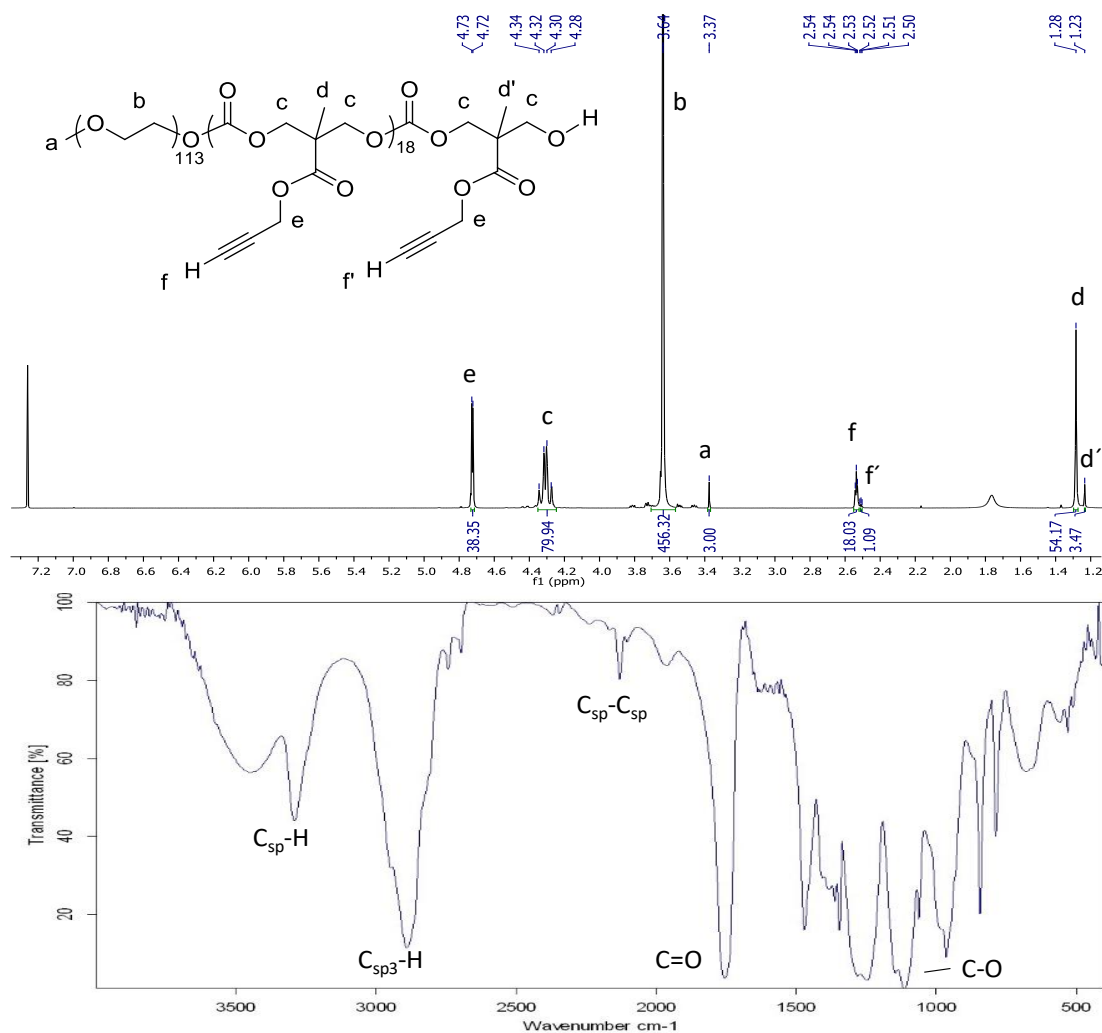
Siguiendo el planteamiento de este trabajo, se abordó la preparación de copolímeros bloque anfífilos en los que, dada la naturaleza hidrófoba de la cadena de policarbonato, se eligió PEG como segmento hidrófilo. En este caso, se polimerizó MPC según las condiciones experimentales descritas en el apartado anterior pero utilizando como macroiniciador PEG de masa molar promedio 5000 g/mol, correspondiente a un grado de polimerización promedio de 113 unidades (Figura 3.7).



**Figura 3.7.** Obtención de  $PEG_{113}$ -*b*- $PMPC_n$  mediante ROP organocatalizada

La polimerización de MPC usando TBD o DBU no permitió obtener el copolímero deseado, sin embargo sí se logró con el sistema DBU-TU. En la tabla 3.1 se presentan los datos de los polímeros obtenidos. Se obtuvieron dos copolímeros bloque con distinto grado de polimerización  $PEG_{113}$ -*b*- $PMPC_{12}$  y  $PEG_{113}$ -*b*- $PMPC_{19}$ . El grado de polimerización, DP, se ha determinado mediante análisis de grupos terminales por  $^1H$ -RMN, comparando las integrales de los picos a  $\delta=3.36$  ppm correspondientes al grupo  $-OCH_3$  terminal del PEG y a  $\delta=4.30$  ppm correspondiente a los protones  $-CH_2-$  de la unidad repetitiva de policarbonato (Figura 3.8). Los valores de dispersidad ( $\mathcal{D}$ ) obtenidos por GPC son de 1.05 y 1.08 (Tabla 3.2), los que nos permiten decir que la polimerización se ha producido de forma controlada. En el espectro de IR

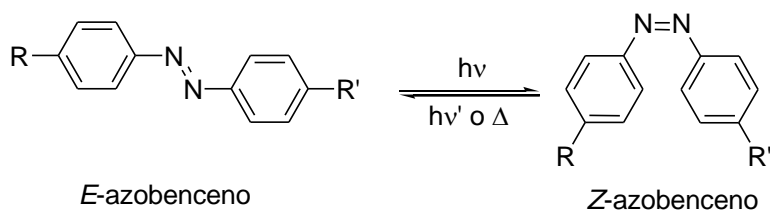
se observan las bandas características del grupo alquino terminal a 3289 y 2129  $\text{cm}^{-1}$  y una banda intensa a 1750  $\text{cm}^{-1}$  asociada a los grupos C=O éster y carbonato. (Figura 3.8).



**Figura 3.8.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN y FTIR de PEG<sub>113</sub>-b-PMPC<sub>19</sub>

### 3.4. Funcionalización de homopolímeros y copolímeros con azidas

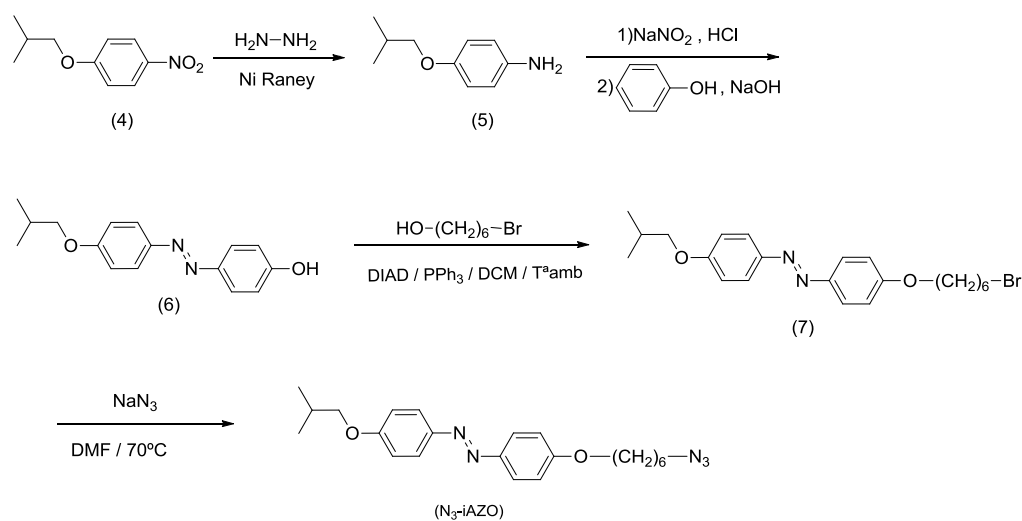
Una forma de acceder a un polímero con una respuesta a la luz es introducir en la cadena del polímero una unidad sensible a la luz, de forma que cuando sea iluminado con luz de la longitud de onda apropiada dicha unidad provoque un cambio significativo en alguna de sus propiedades. En este caso, se ha seleccionado la unidad azobenceno capaz de fotoisomerizar del isómero *E* (más estable termodinámicamente) al isómero *Z* (Figura 3.9). La isomerización es reversible, bien con luz o temperatura, y va acompañada de cambios en el espectro de absorción UV-vis, en la geometría y en la polaridad de la unidad azobenceno.<sup>17</sup>



**Figura 3.9.** Isomerización del azobenceno

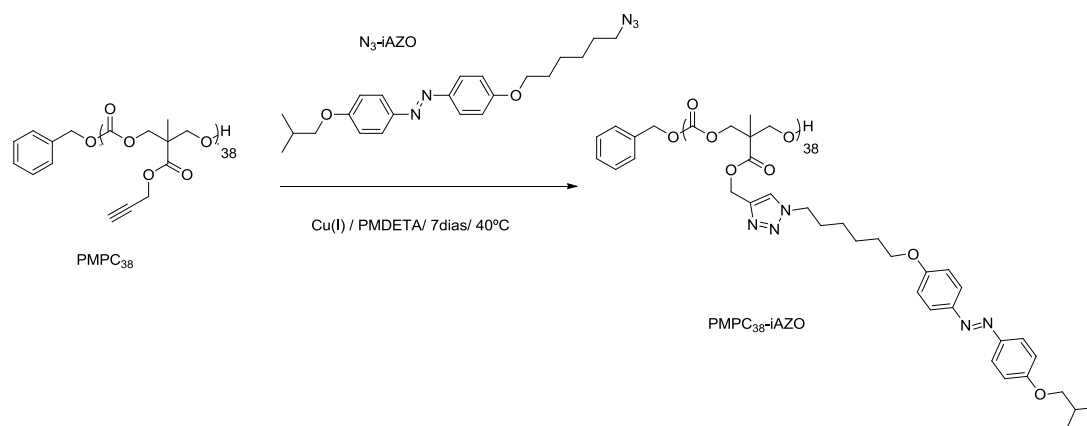
Dado que se desea modificar un polímero con grupos alquínilo se ha sintetizado un azobenceno con un grupo azida terminal, N<sub>3</sub>-iAZO. El derivado azobenceno seleccionado es el 4-isobutiloxi-4'-oxiazobenceno que ha demostrado un comportamiento adecuado para la preparación de vesículas con respuesta a la luz a partir de copolímeros anfífilos con diferentes arquitecturas.<sup>8,9,10</sup>

La síntesis de la azida N<sub>3</sub>-AZO se muestra en la Figura 3.10. Partiendo de 1,4-isobutiloxinitrobenzénico (4) se reduce el grupo nitro a una amina primaria (5), y se realiza un acoplamiento azoico con fenol para obtener la unidad azobenceno (6). A continuación se incorpora una cadena carbonada mediante una reacción de Mitsunobu con 6-bromohexan-1-ol obteniéndose el compuesto (7) y finalmente se lleva cabo mediante una reacción S<sub>N</sub>2 la sustitución del Br por el grupo azida, usando azida de sodio, obteniendo así el producto final deseado (N<sub>3</sub>-iAZO).



**Figura 3.10.** Ruta sintética del 4-isobutiloxi-4'-(6-azidohexiloxi)azobenceno N<sub>3</sub>-iAZO

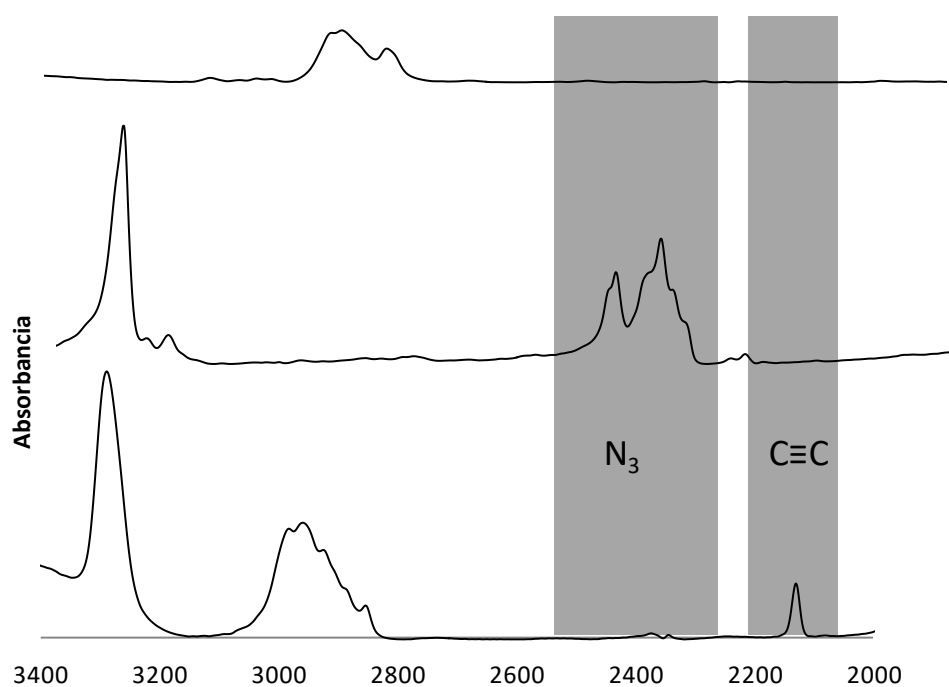
Una vez obtenida la azida, se ensayó la reacción de funcionalización mediante CuAAC con el homopolímero PMPC<sub>38</sub> y N<sub>3</sub>-iAZO utilizando el sistema catalítico CuBr/PMDETA (Figura 3.11). La reacción se realiza en atmósfera inerte utilizando una relación [Alquino]:[Azida]:[CuBr]:[PMDETA] 1:2:0.3:0.3 en DMF a 40°C durante 7 días.<sup>18</sup>



**Figura 3.11.** Funcionalización de PMPC<sub>38</sub> con N<sub>3</sub>-iAZO

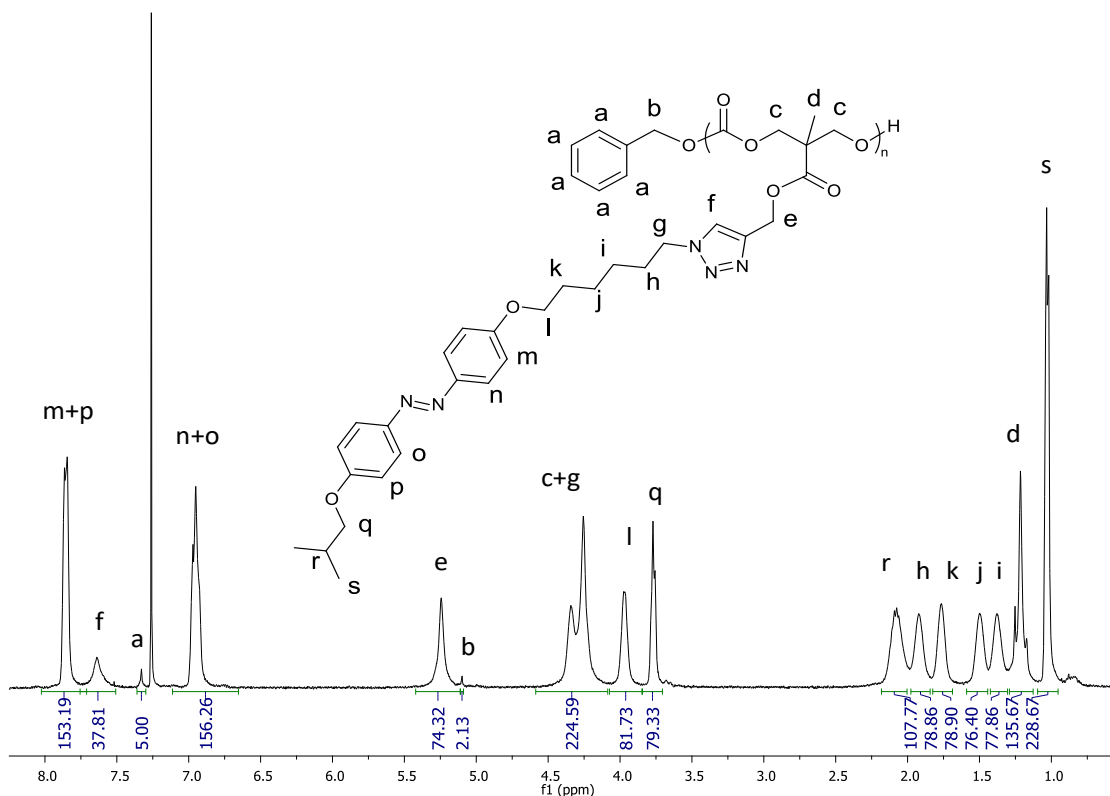
Los espectros de IR y  $^1\text{H}$ -RMN permiten verificar la obtención del producto esperado. En el espectro de IR (Figura 3.12) se observa la desaparición de la banda intensa a  $2100\text{ cm}^{-1}$  del grupo azida presente en el espectro de  $\text{N}_3$ -iAZO y la del grupo alquínilo a  $2131\text{ cm}^{-1}$  presente en  $\text{PMPC}_{38}$ . En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 3.13) se observan la desaparición de la señal correspondiente a la triple enlace terminal a  $2.56\text{ ppm}$  que aparecía en el espectro de  $\text{PMPC}_{38}$  y aparece una nueva  $\delta=7.60\text{ ppm}$  correspondiente al H del anillo de triazol formado. Las curvas obtenidas por GPC (Figura B2 del anexo B) muestran que el tiempo de retención de  $\text{PMPC}_{38}$ -iAZO,  $t=14.7\text{ min}$ , es menor que para  $\text{PMPC}_{38}$ ,  $t=15.3\text{ min}$ , coherente con un aumento en la masa molar promedio. La desaparición del pico de GPC de la azida,  $t=22.0\text{ min}$ , permite descartar la presencia de la misma en el producto final.

A la vista de estos resultados y considerando las limitaciones de las técnicas utilizadas se puede considerar que la funcionalización ha sido completa.



**Figura 3.12.** Comparación de las señales de IR entre  $\text{PMPC}_{38}$ -iAZO  $\text{N}_3$ -iAZO y  $\text{PMPC}_{38}$

En las mismas condiciones se llevó a cabo la funcionalización del copolímero bloque  $\text{PEG}_{113}$ - $\text{PMPC}_{19}$  alcanzándose igualmente una post-funcionalización completa del bloque de policarbonato. En las curvas de GPC obtenidas se observa, del mismo modo que para el homopolímero, una disminución del tiempo de retención del copolímero funcionalizado,  $t=14.7\text{ min}$ , frente al copolímero sin funcionalizar,  $t=15.14\text{ min}$ , y la desaparición del pico de la azida.

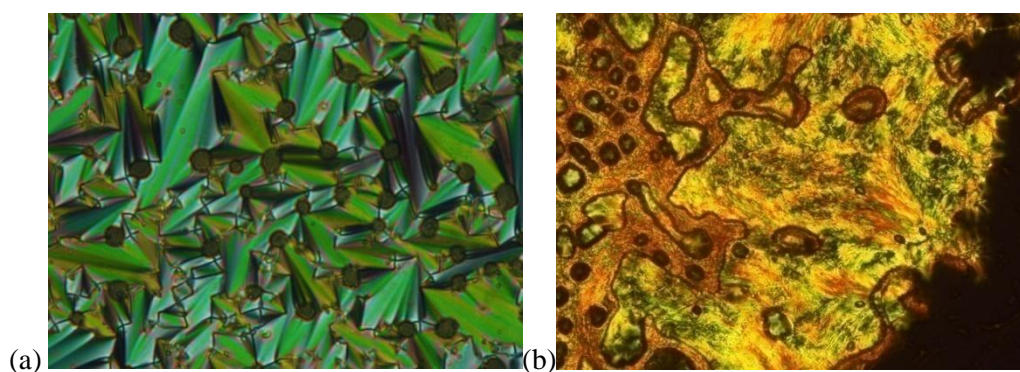


**Figura 3.13.** Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de PMPC<sub>38</sub>-iAZO

### 3.5. Estudio de las propiedades térmicas

La caracterización térmica de los compuestos se hizo mediante análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría de barrido diferencial, (DSC) y microscopía óptica de luz polarizada (POM).

La azida N<sub>3</sub>-iAZO presenta comportamiento cristal líquido durante el enfriamiento, es un cristal líquido monótrofo. Este compuesto se obtiene como un sólido amarillo que funde al estado líquido isotrópico. Cuando se enfría forma una mesofase que se puede identificar a partir de las imágenes que se observan por POM. La mesofase presenta una textura cónico focal con zonas homeótropas característica de la mesofase esméctica A (SmA) (Figura 3.14a). Según los datos de DSC, la mesofase es estable entre 76 y 44°C.



**Figura 3.14.** Fotografías tomadas en POM de (a) la azida N<sub>3</sub>-iAZO a 65°C durante el enfriamiento del líquido isotrópico y de (b) PMPC-iAZO a 73°C durante el calentamiento



En el caso de los polímeros se evaluó inicialmente la estabilidad térmica mediante TGA analizando la curva de pérdida de masa y la primera derivada (DTGA) de esta curva. Los datos obtenidos se resumen en la Tabla 3.3. Tanto el homopolímero como el copolímero bloque presenta una estabilidad térmica adecuada con pérdida de masa a temperaturas superiores a 200°C en varios procesos de descomposición que se superponen, como se deduce del cambio de pendiente en la curva de TGA y de la presencia de varios máximos en DTGA.

Las temperaturas de transición se determinaron mediante DSC. El estudio del homopolímero por POM indica que presenta comportamiento cristal líquido (Figura 3.14b). En este caso la naturaleza de la mesofase es difícil de asignar ya que, dada la elevada viscosidad de los polímeros en estado fundido, no se desarrollan texturas definidas. Según la imagen observada, la mesofase podría identificarse de forma tentativa como esméctica.

En el estudio de DSC se observa que cuando enfriamos el líquido isotrópico, la muestra no cristaliza (Figura 3.16). Se observan solamente un pico endotérmico asociado a la transición de líquido isotrópico a mesofase a 71°C y una Tg a 37°C correspondiente a la vitrificación de la muestra. Cuando este sólido vítreo se calienta, se observa la Tg a 46°C y justo por encima una transición exotérmica correspondiente a un proceso de cristalización fría. A 69°C se observa una primera transición endotérmica que, según las observaciones de POM, correspondería a la fusión de fase cristalina que se ha formado y formación de la mesofase, y una segunda a 77°C que correspondería al paso de mesofase a líquido isotrópico.

**Tabla 3.3.** Propiedades térmicas de los polímeros obtenidos<sup>a</sup>

| Polímero                                       | TGA <sup>b</sup> | DTGA <sup>c</sup>        | Tg <sup>d</sup> | Tm<br>( $\Delta H_m$ ) <sup>e</sup> | Tm<br>( $\Delta H_m$ ) <sup>e</sup> | Ti<br>( $\Delta H_i$ ) <sup>f</sup> | Mesofase       |
|--|------------------|--------------------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| PMPC <sub>32</sub> -iAZO                       | 244              | 266<br>340<br>438        | 46 <sup>h</sup> | –                                   | 69 (9.1)                            | 77 (4.2)                            | Esméctica      |
| PEG <sub>113</sub> -b-PMPC <sub>19</sub> -iAZO | 230              | 249<br>269<br>340<br>415 | –               | 49 (13.7)                           | 58 (5.1)                            | 71 (1.2)                            | - <sup>i</sup> |

(a) Las temperaturas se dan en °C y las entalpías en J/g

(b) TGA: Temperatura de onset de la descomposición

(c) DTGA: máximo o máximos de la primera derivada de la curva de pérdida de peso

(d) Tg: Temperatura de transición vítrea

(e) Tm,  $\Delta H_m$ : Temperatura y entalpía de fusión

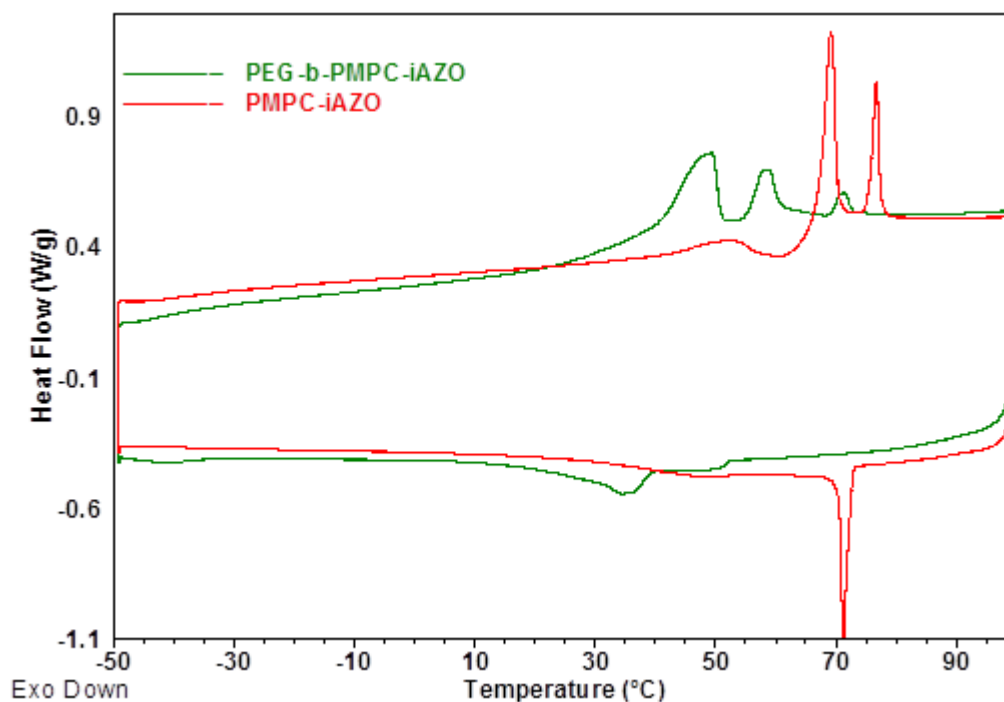
(f) Ti,  $\Delta H_i$ : Temperatura y entalpía de paso a líquido isotrópico

(h) Se observa un proceso de cristalización fría justo por encima, Tc=60°C y  $\Delta H_c=-5.2$  J/g

(i) No se observa en POM

Las curvas de DSC del copolímero bloque son más complejas en cuanto a su interpretación. Igual que ocurre en mezclas de polímeros inmiscibles entre sí, en un copolímero bloque cuando los polímeros que lo constituyen son inmiscibles se produce una segregación de ambos en este caso restringida a dominios de tamaño nanométrico por su unión covalente. Como criterio de inmiscibilidad se considera la presencia en la curva de DSC de las transiciones correspondientes a cada uno de los homopolímeros. El PEG<sub>113</sub>-OH es un polímero semicristalino con Tg=-49°C y Tm=63°C. En las condiciones en las que se han registrado las curvas de DSC, la Tg del PEG no se observa. De los picos endotérmicos, el que aparece a 49°C podría asociarse a la fusión del

PEG, mientras que los dos a temperaturas superiores, 58 y 71°C, podrían ser los correspondientes a las transiciones descritas en el policarbonato. En POM no se observan texturas asociadas a la formación de mesofase por lo que es difícil verificar esta asignación de transiciones. En copolímeros bloque cristal líquido no es infrecuente encontrarse con este tipo de situaciones, ya que la segregación de los dominios en procesos de enfriamiento controlados suele estar limitada en condiciones de confinamiento.

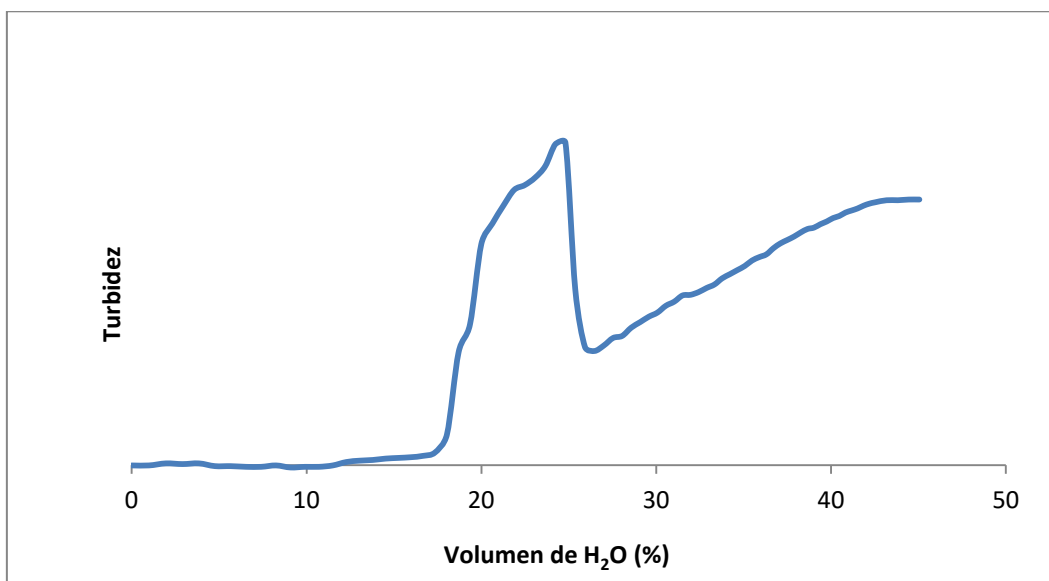


**Figura 3.15.** Curvas de DSC registradas a 10°C/min tras un calentamiento previo de las muestras a 100°C (no se muestra) de PMPC-iAZO (rojo) y PEG-b-PMPC-iAZO (verde). (Los picos exotérmicos se representan hacia abajo)

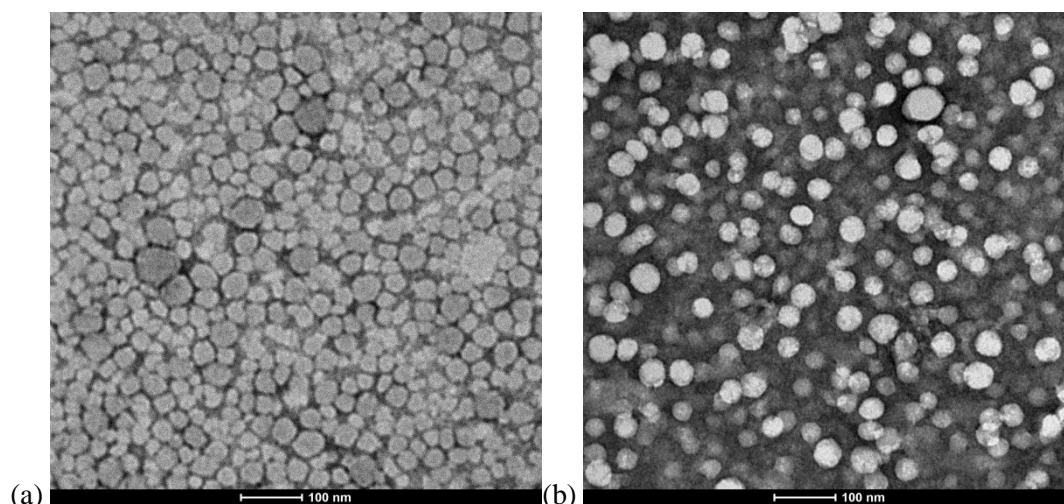
### 3.6 Preparación de agregados en agua y estudio de su respuesta a la luz.

Los agregados del copolímero bloque PEG<sub>113</sub>-*b*-PMPC<sub>19</sub>-iAZO se prepararon disolviendo el mismo en THF y adicionando alícuotas de H<sub>2</sub>O milli-Q lentamente hasta que se produce la agregación. El proceso se sigue en el espectrómetro UV-visible, midiendo la absorbancia a  $\lambda=650\text{nm}$ . Cuando se produce la agregación aumenta la turbidez de la muestra y a su vez la dispersión de la luz, aumentando, aparentemente, la absorbancia de la misma. Se detiene la adición de agua cuando se estabiliza el valor de absorbancia. Este proceso se denomina turbidimetría y se muestra en la Figura 3.16. Cabe destacar que después del salto de absorbancia que indica la formación de agregación se produjo la formación de precipitado en la disolución, produciéndose una caída en el valor de absorbancia para un porcentaje en volumen de agua de 24%. Este cambio en la turbidez de la muestra podría deberse a la formación de algún tipo de micelas tubulares. Se siguió añadiendo H<sub>2</sub>O hasta la estabilización de los valores de absorbancia y se utilizó el sobrenadante para realizar los estudios de microscopía de transmisión electrónica (TEM) y así determinar su morfología.

Como se puede observar en la Figura 3.17 se forman micelas bastante homogéneas con un diámetro medio de aproximadamente 35 nm.



**Figura 3.16.** Espectro UV-vis de la preparación de agregados de PEG<sub>113</sub>-*b*-PMPC<sub>19</sub>-iAZO

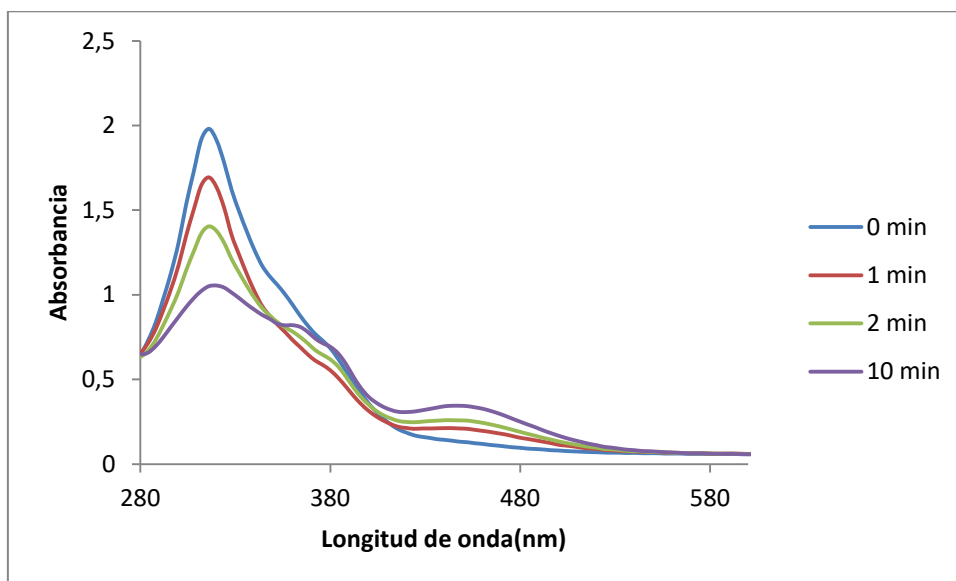


**Figura 3.17.** Fotografías tomadas en TEM de los agregados formados (a) antes de irradiar y (b) después de irradiar durante 10 min con luz de 365 nm.

Para estudiar la respuesta de estas micelas a la luz se hizo primero un estudio por espectroscopia UV-vis. El azobenceno utilizado presenta en disolución (cloroformo) dos bandas de absorción correspondientes al isómero *E*, una intensa a 360 nm atribuida a una transición  $\pi-\pi^*$  y otra muy débil a 450 nm debida a una transición  $n-\pi^*$ .<sup>19</sup> En el espectro de la suspensión de micelas inicial (Figura 3.17 curva a t=0 min) se aprecia una banda ancha con el máximo desplazado a 316 nm lo que indica la formación predominante de agregados tipo H de las unidades azobenceno.<sup>19</sup> Cuando la suspensión de micelas es iluminada con luz UV se observa la disminución progresiva de la banda  $\pi-\pi^*$  y el aumento de la banda  $n-\pi^*$  lo que se atribuye a la isomerización *E-Z* (Figura 3.17), al cabo de 10 min ya no se observan cambios apreciables en el espectro.

Las micelas irradiadas también se estudiaron por TEM. Para dicho estudio las muestras se irradiaron durante 10 min. A pesar de que los estudios de UV-vis muestran claramente que el

proceso de isomerización tiene lugar, no se observaron cambios significativos en la morfología de las micelas.



**Figura 3.17.** Espectros UV-visible de la disolución de agregados en función del tiempo de irradiación con luz UV.

## 4. PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1. Síntesis y caracterización del ácido 2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxílico (1)

En un matraz se añade bis-MPA (35.00 g, 260.9 mmol), 2,2-dimetoxipropano (41.65 g, 400 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (2.5 g, 1.45 mmol) y acetona (40 mL). La mezcla se deja reaccionar durante 24h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se neutraliza el crudo de reacción con  $\text{NH}_3$  (25% v/v) hasta pH neutro. Se evapora la acetona en el rotavapor y el residuo se disuelve en DCM (400mL), se lava con una disolución saturada de NaCl (3×400mL). La fase orgánica se seca, se filtra y se evapora. Rendimiento 88%

**FTIR** (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3285 ( $\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}$ ), 2950 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2125 ( $\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}$ ), 1726 ( $\text{C=O}$ ), 1210 ( $\text{C-O}$ ).  **$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.18 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 3.68 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 1.43 (d,  $J = 12.0$  Hz, 6H), 1.21 (s, 3H).

### 4.2. Síntesis y caracterización de 2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxilato de propargilo (2)

En un matraz de dos bocas se añade ácido (1) (20 g, 114 mmol), diciclohexilcarbodiimida (DCC) (25.73 g, 125 mmol), *p*-toluensulfonato de 4-(dimetilamino)piridinio (DPTS) (6.1 g, 21 mmol) y DCM (30 mL) y se agita durante 30 min con un baño de hielo y en atmósfera de Argón. A continuación se añade alcohol propargílico (5.8 g, 104 mmol) y dejamos reaccionar 72h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se filtra el crudo de reacción y se evapora el disolvente. El residuo se disuelve en DCM (200mL) y se lava con una disolución saturada de NaCl (3x200mL). La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se evapora. El producto obtenido se purifica mediante cromatografía en columna con DCM/acetato de etilo 8:2 como eluyente. Rendimiento 67%

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.61 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 4.06 (d,  $J = 12.0$ , 2H), 3.52 (dd,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 2.44 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 1.33 – 1.21 (d,  $J = 12.0$  Hz, 6H), 1.11 – 1.01 (m, 3H).

### 4.3. Síntesis y caracterización de 2,2-bis(hidroximetil)propionato de propargilo (3)

Método A: En un matraz se añade 2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxilato de propargilo (13.00 g, 60.79 mmol) y la resina ácida DOWEX 50W-X2-100 (13 g) y se deja reaccionar con agitación a temperatura ambiente. Al cabo de 18 h se filtra el crudo de reacción y se evapora el disolvente. Rendimiento 100%

**FTIR** (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400 (O-H), 3292 ( $\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}$ ), 2945 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2128 ( $\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}$ ), 1727 (C=O), 1218(C-O).  **$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.75 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 3.91 (d,  $J = 11.3$  Hz, 2H), 3.73 (d,  $J = 11.3$  Hz, 2H), 2.49 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 1.10 (s, 3H).

Método B. En un matraz de 250 mL se añade ácido bis-MPA (25.00 g, 186.4 mmol), KOH (11.25 g, 200 mmol) y DMF (40 mL). La mezcla se calienta a 100°C y se mantiene agitando durante 90 min. A continuación se añade el bromuro de propargilo gota a gota durante 1h. Al cabo de 72h, la mezcla reacción se filtra y se elimina el disolvente a vacío en el rotavapor. El residuo se disuelve DCM (200 mL), se lava con una disolución saturada de NaCl (ac) (6×200mL) se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se evapora. El producto obtenido se purifica mediante cromatografía en columna a presión utilizando como eluyente DCM/acetato de etilo 7:3 y aumentando progresivamente la polaridad hasta acabar la elución con acetato de etilo. Rendimiento 67%

**FTIR** (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400 (O-H), 3292 ( $\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}$ ), 2945 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2128 ( $\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}$ ), 1727 (C=O), 1218 (C-O).  **$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.75 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 3.91 (d,  $J = 11.3$  Hz, 2H), 3.73 (d,  $J = 11.3$  Hz, 2H), 2.49 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 1.10 (s, 3H).

### 4.4. Síntesis y caracterización 5-metil-5-propargiloxicarbonil-1,3-dioxano-2-ona (MPC)

En un matraz de dos bocas se pesa bis-MPA (14.00 g, 81.3 mmol) y se disuelve en THF (60 mL) en atmósfera de Argón. Se añade cloroformiato de etilo (22.05 g, 203.3 mmol) y se agita durante 30 min con un baño de hielo. Se añade trietilamina (20.55 g, 203.3 mmol) gota a gota durante 1h. La mezcla se deja reaccionar durante 24 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se filtra y se evapora. El aceite obtenido se disuelve en DCM (100 mL) y se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  saturada en NaCl (3×200 mL). La fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se evapora. Se añade dietil éter frío y el precipitado resultante aísla por filtración y se purifica mediante una cromatografía en columna usando DCM/acetato de etilo 8:2 como eluyente. Rendimiento 46 %

**FTIR** (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3350 ( $\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}$ ), 2950 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2110 ( $\text{C}_{\text{sp}}\text{-C}_{\text{sp}}$ ), 1727 (C=O), 1218 (C-O).  **$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.78 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 4.65 (d,  $J = 11.3$  Hz, 2H), 4.17 (d,  $J = 11.3$  Hz, 2H), 2.47 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 1.30 (s, 3H).  **$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170.36, 147.35, 75.98, 72.52, 53.45, 40.18, 17.46.

### 4.5. Síntesis y caracterización de PMPC<sub>n</sub>

En un matraz Schlenk se seca una mezcla de DBU (7.6 mg, 0.05 mmol), TU (82.52mg, 0.25 mmol) y alcohol bencílico (27.03 mg, 0.25 mmol para PMPC<sub>19</sub> o 13.50 mg, 0.125 mmol para PMPC<sub>38</sub>) en DCM (10 mL) sobre tamiz molecular 4Å y bajo atmósfera de Argón durante 18 h. Pasado ese tiempo, la disolución se transfiere a otro matraz Schlenk que contiene MPC (1 g, 5 mmol) bajo atmósfera de Argón, se realizan 3 ciclos vacío-Argón y se deja reaccionar 7 h a 30°C. Pasado ese tiempo el crudo de reacción se precipita en hexano y se purifica mediante

cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo 8/2 como eluyente. Rendimiento 57% para PMPC<sub>19</sub> y 40% para PMPC<sub>38</sub>.

**FTIR** (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3294 (C<sub>sp</sub>-H), 2989 (C<sub>sp3</sub>-H), 2133 (C<sub>sp</sub>-C<sub>sp</sub>), 1753 (C=O), 1249 (C-O). **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.40 – 7.33 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.73-4.71 (d,  $J = 2.6$  Hz, 76H), 4.70 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 4.31 (m, 152 H), 3.73 (m, 4H), 2.55 – 2.52 (t,  $J = 2.5$  Hz, 38H), 2.47 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 1.29 (s, 114H), 1.24 (s, 3H).

#### 4.6. Síntesis y caracterización de PEG<sub>113</sub>-*b*-PMPC<sub>n</sub>

En un matraz Schlenk se seca una mezcla de DBU (3.81 mg, 0.025 mmol), TU (46.26 mg, 0.125 mmol) y PEG<sub>113</sub> (625.0 mg, 0.125 mmol para PEG-PMPC<sub>12</sub> o 312.5 mg, 0.0625 mmol para PEG-PMPC<sub>19</sub>) en DCM (10 mL) sobre tamiz molecular 4Å y bajo atmósfera de Argón durante 18 h. Pasado ese tiempo, la disolución se transfiere a otro matraz Schlenk que contiene MPC (500mg, 2.5mmol) bajo atmósfera de Argón. Se realizan 3 ciclos vacío-Argón y se deja reaccionar 7 h a 30°C. Pasado ese tiempo se precipita en dietil éter frío y se centrifuga para obtener un sólido blanco. Rendimiento 57% para PEG-PMPC<sub>12</sub> y 40% para PEG-PMPC<sub>19</sub>.

**FTIR** (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3294 (C<sub>sp</sub>-H), 2892 (C<sub>sp3</sub>-H), 2089(C<sub>sp</sub>-C<sub>sp</sub>), 1753 (C=O), 1100 (C-O). **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) 4.73 (t,  $J = 2.5$  Hz, 38H), 4.36 – 4.24 (m, 76H), 3.64 (s, 452H), 3.37 (s, 3H), 2.52 (dt,  $J = 10.6, 2.4$  Hz, 19H), 2.51 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 1.28 (s, 57H), 1.23 (s, 3H).

#### 4.7. Síntesis de 4-isobutiloxianilina (5)

En un matraz de 250 mL se disuelve 1,4-isobutiloxinitrobenceno (4) (7.00 g, 35.85 mmol) en etanol absoluto (70 mL) y se añade gota a gota hidracina monohidrato (3.59 g, 71.71 mmol) mientras se agita la mezcla. A continuación se añade Ni Raney a temperatura ambiente (previamente activado añadiéndole etanol y decantándolo 6 veces) en pequeñas porciones hasta que deja de burbujear. La reacción se sigue mediante cromatografía en capa fina. Una vez terminada la reacción, se elimina el Ni Raney por filtración en placa con Celite® y se evapora el disolvente a presión reducida y se usa sin purificar en la siguiente reacción. Rendimiento 90%

#### 4.8. Síntesis y caracterización de 4-isobutiloxi-4'-hidroxiazobenceno (6)

En un matraz que contiene HCl 6M (4 0mL) mantenido en un baño de hielo, se adiciona 4-isobutiloxianilina (5) (5.00 g, 30.2 mmol). Sobre esta disolución se añade gota a gota NaNO<sub>2</sub> (2.08 g, 30.2 mmol) en agua destilada (20 mL) y se agita durante 30 min. A continuación se añade fenol (2.87 g, 30.2 mmol) en NaOH 2M (10 mL) y se mantiene agitando otros 30 min antes de retirar el baño de hielo. La mezcla se deja reaccionar 3 h a temperatura ambiente, y pasado ese tiempo se neutraliza con HCl 6M hasta pH neutro. El precipitado formado se aísla por filtración, se lava el precipitado con agua y se seca en la placa. Se purifica mediante cromatografía en columna con DCM como eluyente. Rendimiento 30%

**FTIR** (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3040 (C<sub>sp2</sub>-H), 2910 (C<sub>sp3</sub>-H), 1580 (C<sub>Ar</sub>-C<sub>Ar</sub>), 1480 (N=N), 1230 (C-O), 850 (sustitución en *p*-). **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.87 – 7.60 (m, 4H), 7.02 – 6.71 (m, 4H), 5.24 (s, 1H), 3.73 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.12 – 1.90 (m, 1H), 0.96 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H). **<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  161.45, 157.87, 147.11, 146.74, 124.58, 124.40, 115.84, 114.78, 74.73, 28.28, 19.25.

#### 4.9. Síntesis y caracterización de 4-isobutiloxi-4'-(6-bromohexiloxi)azobenceno (7)

En un matraz de dos bocas se disuelve 4-isobutiloxi-4'-hidroxiazobenceno (6) (1.2 g, 4.44 mmol) en DCM seco (15 mL) bajo atmósfera de Argón y se enfría en un baño de hielo. A continuación se añade en una porción DIAD (1.01 g, 4.44 mmol) y 6-bromohexan-1-ol (0.80 g, 4.44 mmol). Finalmente se adiciona una disolución de PPh<sub>3</sub> (1.16 g, 4.44 mmol) en DCM seco (20 mL) gota a gota durante 1h. Una vez finalizada la adición se retira el baño de hielo y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 48 h siguiendo la reacción por cromatografía en capa fina. Pasado ese tiempo, se filtra la reacción y se evapora el disolvente. El producto obtenido se purifica mediante cromatografía en columna usando DCM/hexano 1:1 como eluyente. Rendimiento 65%

**FTIR** (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3050 (C<sub>sp2</sub>-H), 2938 (C<sub>sp3</sub>-H), 1560 (C<sub>Ar</sub>-C<sub>Ar</sub>), 1471 (N=N), 1239 (C-O), 847 (sustitución en *p*-). **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.79 (m, 4H), 6.91 (m, 4H), 3.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.72 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.90 – 1.67 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  161.34, 161.05, 146.99, 146.90, 124.32, 114.66, 74.69, 68.04, 33.78, 32.68, 29.06, 28.30, 27.94, 25.30, 19.26

#### 4.10. Síntesis y caracterización de 4-isobutiloxi-4'-(6-azidohexiloxi)azobenceno (N<sub>3</sub>-iAZO)

En un matraz de 100 mL se pesan 4-isobutiloxi-4'-(6-bromohexiloxi)azobenceno (7) (1g, 2.31mmol) y NaN<sub>3</sub> (0.45 g, 6.93 mmol) y se disuelven en DMF (30 mL). La mezcla se deja reaccionar con agitación a 70°C durante 90 min mientras se sigue por cromatografía en capa fina. El crudo de reacción se diluye en DCM (200 mL) y se lava con H<sub>2</sub>O saturada en NaCl (6×200 mL). La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Rendimiento 98%

**FTIR** (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3050 (C<sub>sp2</sub>-H), 2938 (C<sub>sp3</sub>-H), 2102 (N<sub>3</sub>), 1560 (C<sub>Ar</sub>-C<sub>Ar</sub>), 1471 (N=N), 1239 (C-O), 847 (sustitución en *p*-). **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.92 – 7.85 (m, 4H), 7.05 – 6.92 (m, 4H), 4.06 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.60 – 1.44 (m, 4H), 1.07 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 161.23, 146.96, 124.32, 114.60, 74.68, 67.98, 51.37, 29.10, 28.81, 28.29, 26.53, 25.69, 19.26.

#### 4.11. Síntesis y caracterización de PMPC<sub>38</sub>-AZO

En un matraz Schlenk con PMPC<sub>32</sub> (173mg, 0.37mmol) y N<sub>3</sub>-AZO (300mg, 0.75mmol), se introduce CuBr (17mg, 0.12mmol), PMDETA (21mg, 0.12mmol) y DMF (2 mL). Se realizan 3 ciclos vacío-Argón y se deja reaccionar 7 días a 40°C con agitación. Pasado ese tiempo se reduce el volumen de disolvente, se disuelve el crudo de reacción en THF y se pasa por una columna de alúmina neutra, se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica por cromatografía de exclusión por tamaño. Rendimiento 80%

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.85 (156H), 7.33 (m, 5H), 6.96 (156H), 5.24 (76H), 5.10 (s, 2H), 4.30 (234H), 3.98 (78H), 3.76 (78H), 2.08 (39H), 1.92 (s, 78H), 1.76 (s, 78H), 1.50 (78H), 1.38 (78H), 1.21 (117H), 1.10 – 0.95 (234H).

#### 4.12. Síntesis y caracterización de PEG<sub>113</sub>-PMPC<sub>19</sub>-AZO

En un matraz Schlenk con PEG<sub>113</sub>-*b*-PMPC<sub>19</sub> (173 mg, 0.37 mmol) y N<sub>3</sub>-AZO (300 mg, 0.75 mmol), se introduce CuBr (17 mg, 0.12 mmol), PMDETA (21 mg, 0.12 mmol) y DMF (2 mL).

Se realizan 3 ciclos vacío-Argón y se deja reaccionar 7 días a 40°C con agitación. . Pasado ese tiempo se reduce el volumen de disolvente, se disuelve el crudo de reacción en THF y se pasa por una columna de alúmina neutra, se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica por cromatografía de exclusión por tamaño. Rendimiento 80%

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 – 7.74 (76H), 7.62 (19H), 7.07 – 6.87 (76H), 5.28 (38H), 4.31 (114H), 4.01 (38H), 3.76 (38H), 3.66 (452H), 3.40 (s, 3H), 2.16 – 2.05 (38H), 1.93 (38H), 1.79 (38H), 1.52 (38H), 1.39 (38H), 1.29 – 1.17 (57H), 1.05 (114H).

#### **4.13. Seguimiento de la polimerización de MPC con DBU.**

En un matraz Schlenk se seca una mezcla de DBU (38.46 mg, 0.25 mmol) y alcohol bencílico (13.50 mg, 0.125 mmol) en DCM (10 mL) sobre tamiz molecular 4Å y bajo atmósfera de Argón durante 18h. Pasado ese tiempo, la disolución se transfiere a otro matraz Schlenk que contiene MPC (500 mg, 2.5 mmol) bajo atmósfera de Argón. Se realizan 3 ciclos vacío-Argón. Se toman alícuotas de 0.3 mL del crudo de reacción a los 15, 30, 60, 90, 120, 180 y 240 min de polimerización y se añade resina Amberlyst 15. Se evapora el disolvente y se analiza por <sup>1</sup>H-RMN.

#### **4.14. Preparación de agregados en agua de PEG<sub>113</sub>-*b*-PMPC<sub>19</sub>-iAZO**

Sobre una disolución del polímero en 1mL THF con una concentración inicial de 1.5 mg/mL se fueron añadiendo porciones de 10 µL de H<sub>2</sub>O mili-Q registrando la señal de absorbancia en cada adición con un espectrofotómetro UV-visible a λ=650nm. Una vez formados se introducen en una membrana, con un tamaño de poro de 1000Da, y se dializa con agua Milli-Q durante 4 días, cambiando el agua cada 24h, para eliminar el disolvente orgánico.

La irradiación de la muestra con luz UV se realizó con una lámpara PL-S 9W/10/2P, que emite radiación de onda larga UV-A en el rango de 350 - 400 nm, a una distancia de 10 cm de la muestra.

### **5. CONCLUSIONES**

En este trabajo se han sintetizado y caracterizado policarbonatos, homopolímeros y copolímeros bloque, mediante una estrategia modular que usa una polimerización controlada por apertura de anillo y una reacción de post-funcionalización eficiente.

Los policarbonatos se han obtenido mediante una polimerización por apertura de anillo organocatalizada usando un carbonato cíclico derivado de bis-MPA con un grupo alquino, fácil de obtener y purificar. se han probado diferentes catalizadores y, finalmente, con el sistema TU/DBU se ha logrado obtener policarbonatos con dispersidades y masas molares controladas. La polimerización permite obtener homopolímeros, si se usa como iniciador de la polimerización un alcohol convencional, y copolímeros de bloque anfífilos, si se usa como iniciador PEG.

Los polímeros, un homopolímero y un copolímero bloque, con grupos etinilo se han sometido a una post-funcionalización mediante la reacción de CuAAC con una azida azobenceno (N<sub>3</sub>-iAZO).

El homopolímero azobenceno obtenido presenta propiedades cristal líquido tal como lo demuestran los estudios de POM y DSC.



El copolímero bloque anfífilo es capaz de formar micelas en agua en las que, por espectroscopia UV-vis, se detecta la fotoisomerización del azobenceno.

La estrategia propuesta basada en la polimerización de un carbonato cíclico con un grupo alquino terminal y su modificación posterior con una azida es una alternativa óptima para obtener policarbonatos con propiedades específicas, propiedades cristal líquido o capacidad para formar agregados fotoestimulables en agua.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup>Biomateriales aquí y ahora (Eds.: M. Vallet Regí, L. Munuera), Dykinson, 2000
- <sup>2</sup>P.B. Malafaya, G. Silva, R. L. Reis, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007, 59, 207-233
- <sup>3</sup>S. Venkatraman, F. Boey, L.L. Lao, *Prog. Polym. Sci.* 2008, 33, 853-874
- <sup>4</sup>S. Ramakrishna, J. Mayer, E. Wintermantel, , K. W. Leong, *Composites Sci. Technol.* 2001, 61, 1189-1224.
- <sup>5</sup>J.E. Báez, *Educación Química*, 2016 , 27, 97-104
- <sup>6</sup>*Polymers chemistry and physics of modern materials* (Eds.: J.M.G. Cowie, V. Arrighi), Boca Raton: Taylor & Francis, 2007, pp. 133
- <sup>7</sup>J. Xu, E. Feng, J. Song, *J. Appl. Polym. Sci.* 2014, 131, 39822-39838
- <sup>8</sup>D. Hu, Y. Li, Y. Niu, L. Li, J. He, X. Liu, X. Xia, Y. Lu, Y. Xiong, W. Xu, *RSC Adv.* 2014, 4, 47929-47936
- <sup>9</sup>J. Fang, Y. Lin, S. Wang, Y. Li, R. Lee, *Reactive and functional polymers* 2015, 95, 46-54
- <sup>10</sup>O. Coulembier; P. Degée, J.L. Hendrick, P. Dubois, *Prog. Polym Sci.* 2006, 31, 723-747
- <sup>11</sup>L. Mespouille, O. Coulembier, M. Kawalec, A. P. Dove, P. Dubois, *Prog. Polym Sci.* 2014, 39, 1144-1164
- <sup>12</sup>F. Nederberg, B.G.G. Lohmeijer, K. Leibfarth, R. C. Pratt, J. Choi, A. P. Dove, R.M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Biomacromolecules* 2007, 8, 153-160
- <sup>13</sup>H. Ihre, A. Hult, J. M. J. Frechet, I. Gitsov, *Macromolecules* 1998, 31, 4061-4068
- <sup>14</sup>V. Truong, I. Blakey, A. K. Whittaker, *Biomacromolecules* 2012, 13, 4012-4021
- <sup>15</sup>S. Tempelaar, I. A. Barker, V. X. Truong, D. J. Hall, L. Mespouille, P. Dubois, A. P. Dove, *Polym. Chem.* 2013, 4, 174-183
- <sup>16</sup>*Química Orgánica* (Eds.: L. G. Wade), Prentice-Hall, 2012
- <sup>17</sup>J. M. Schumers, C. A. Fustin, J. F. Gohy, *Macromol. Rapid Commun.* 2010, 31, 1588-1607
- <sup>18</sup>J. Royes, Tesis Doctoral, Universidad de Zaragoza, Octubre 2014
- <sup>19</sup>E. Blasco, Tesis Doctoral, Universidad de Zaragoza, Julio 2013



Anexo A: Espectros (FTIR,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN)

ácido 2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxílico (1)

Figura A1:  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))

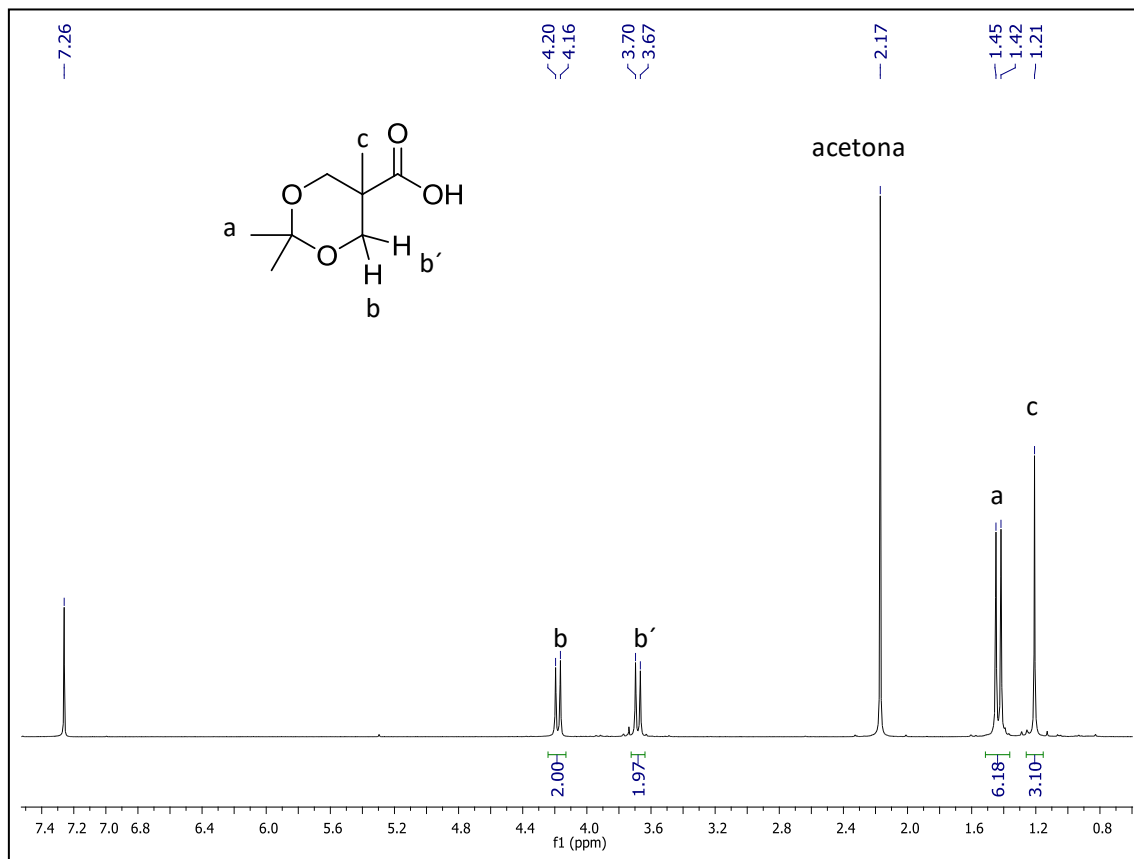
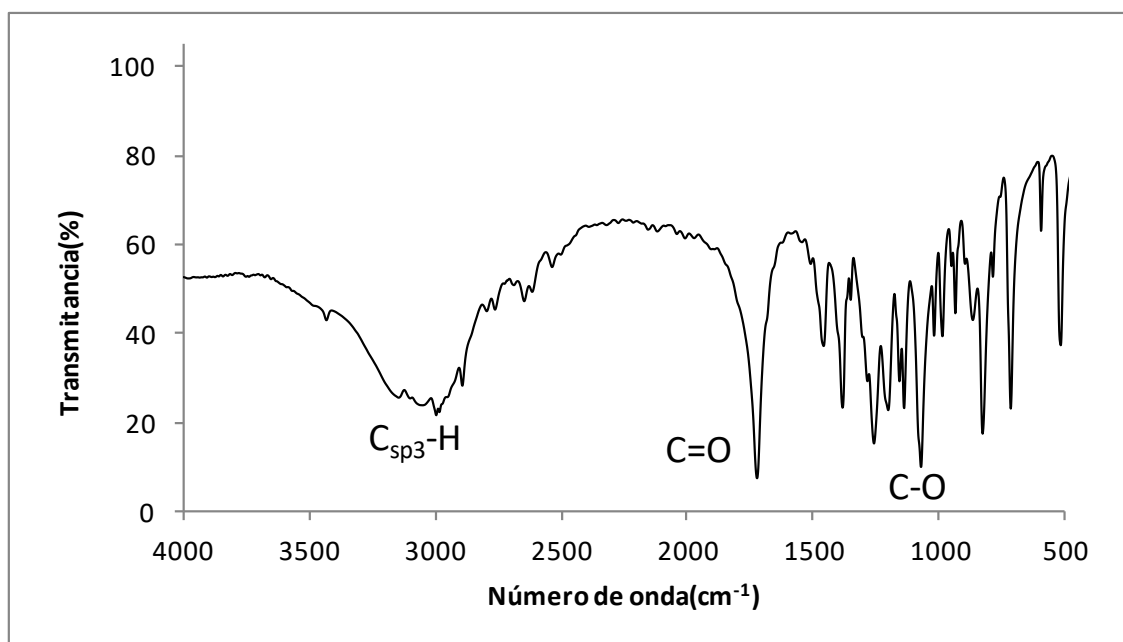
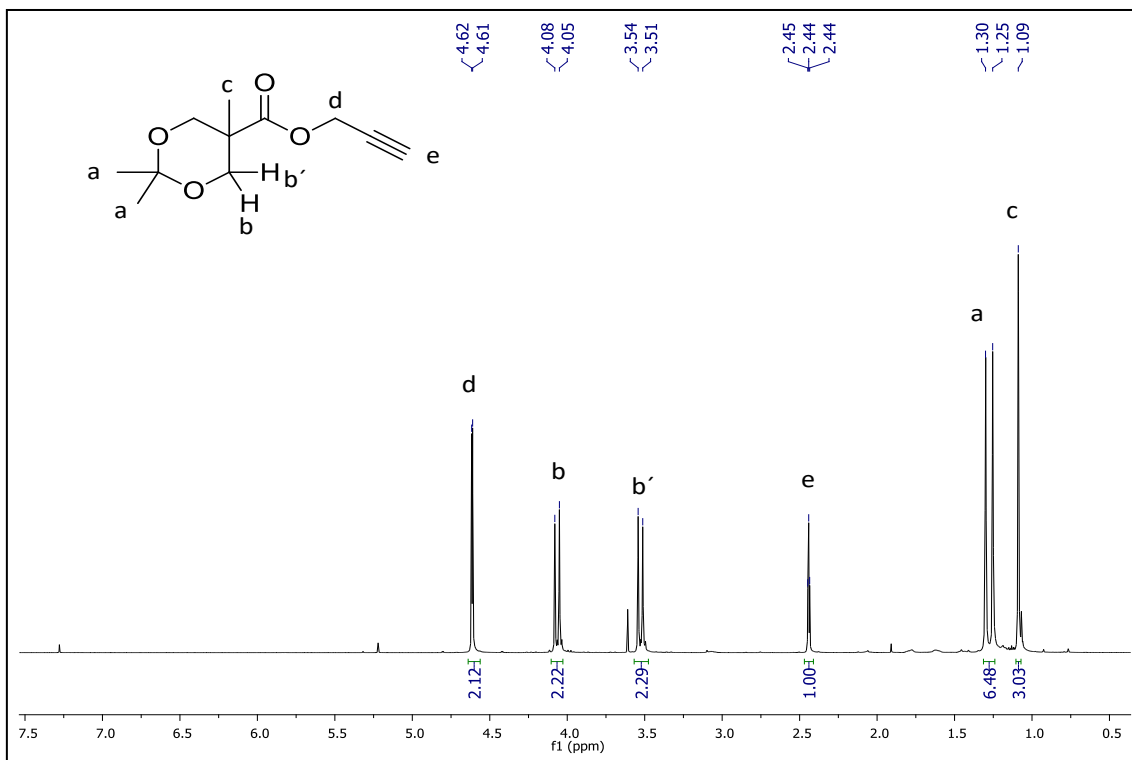


Figura A2: FTIR (KBr)



### 2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxilato de propargilo (2)

Figura A3:  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))



### 2,2-bis(hidroxi metil)propionato de propargilo (3)

Figura A5:  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))

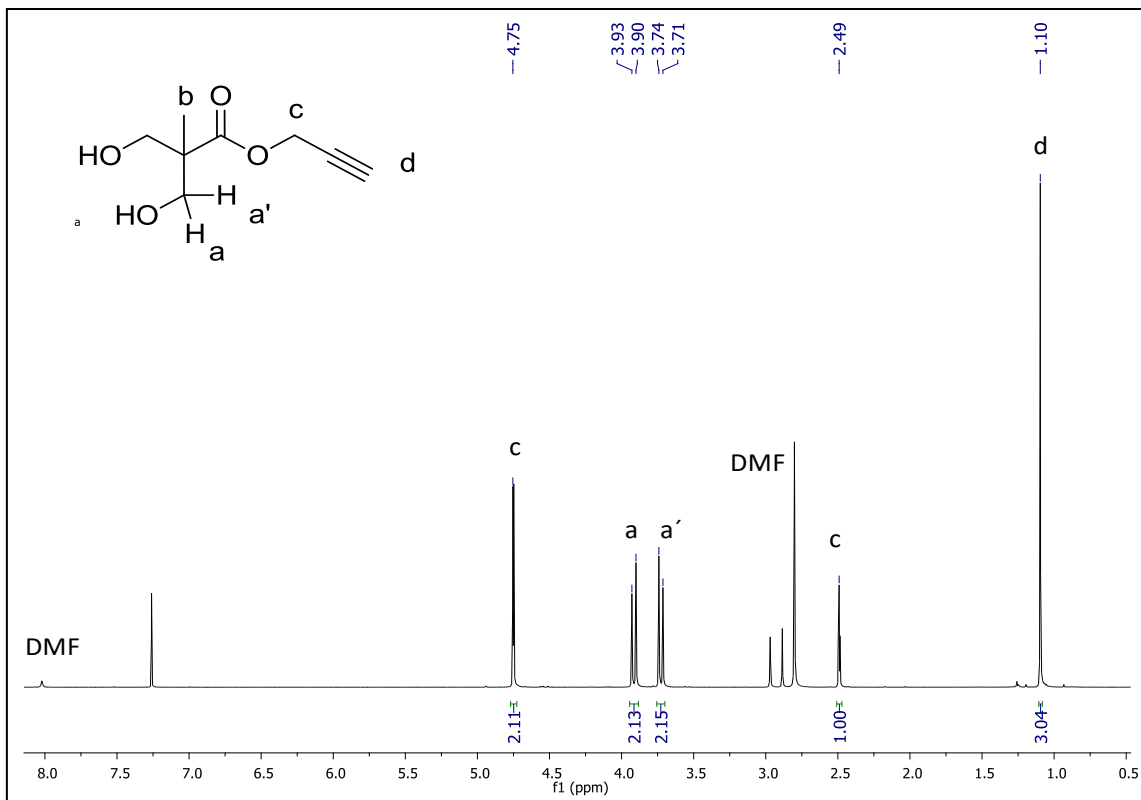


Figura A6:  $^{13}\text{C}$ -RMN (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))

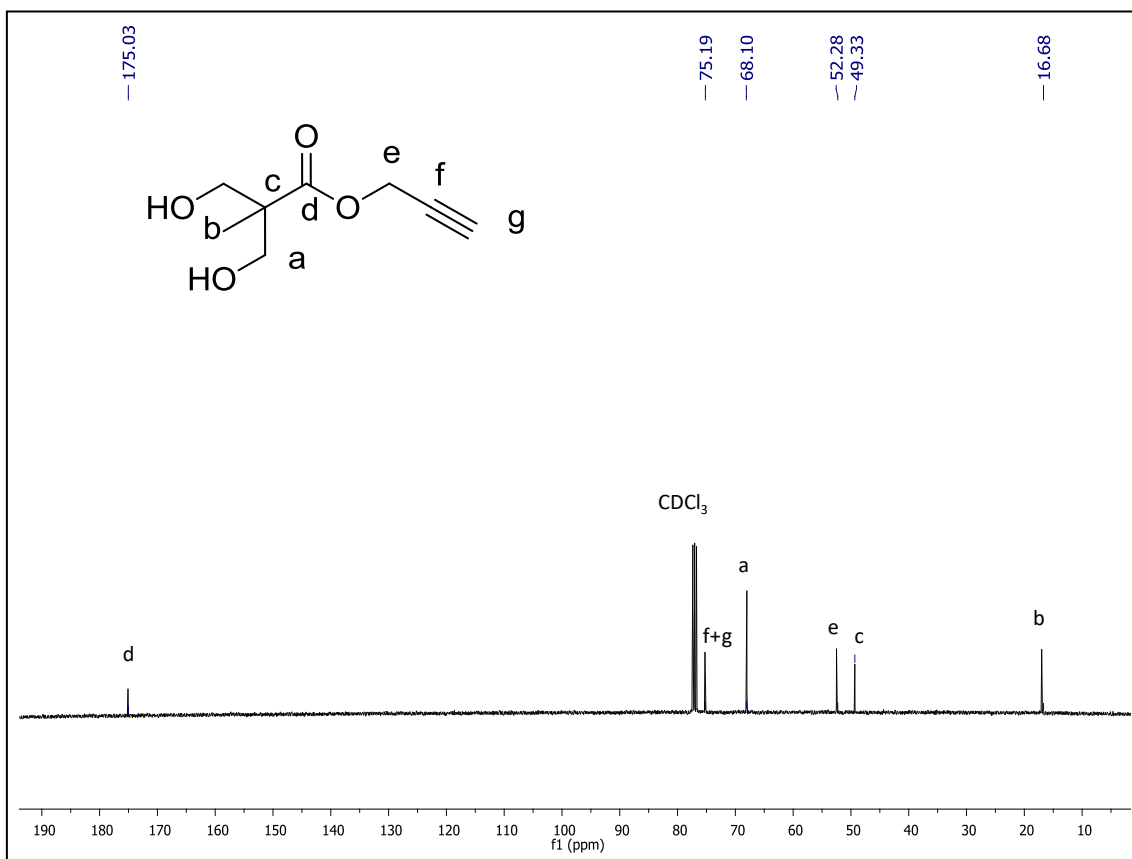
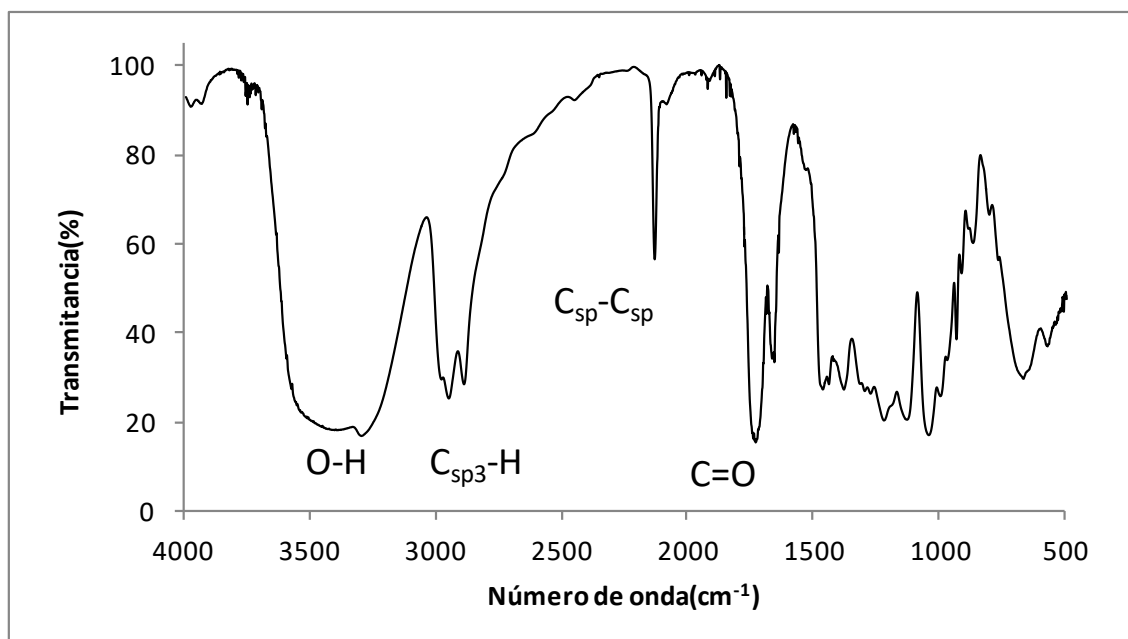


Figura A7: FTIR (KBr)



### 5-metil-5-propargiloxycarbonil-1,3-dioxano-2-ona (MPC)

Figura A9:  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))

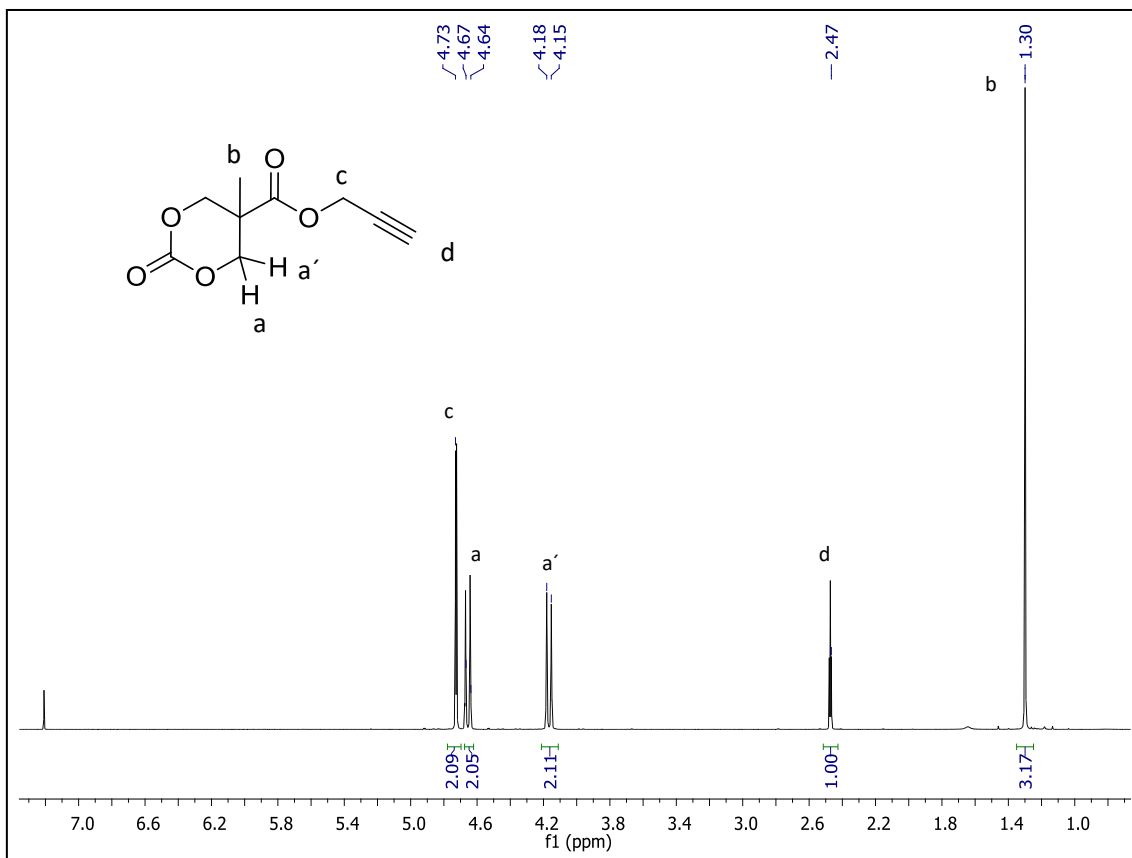


Figura A10:  $^{13}\text{C-RMN}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))

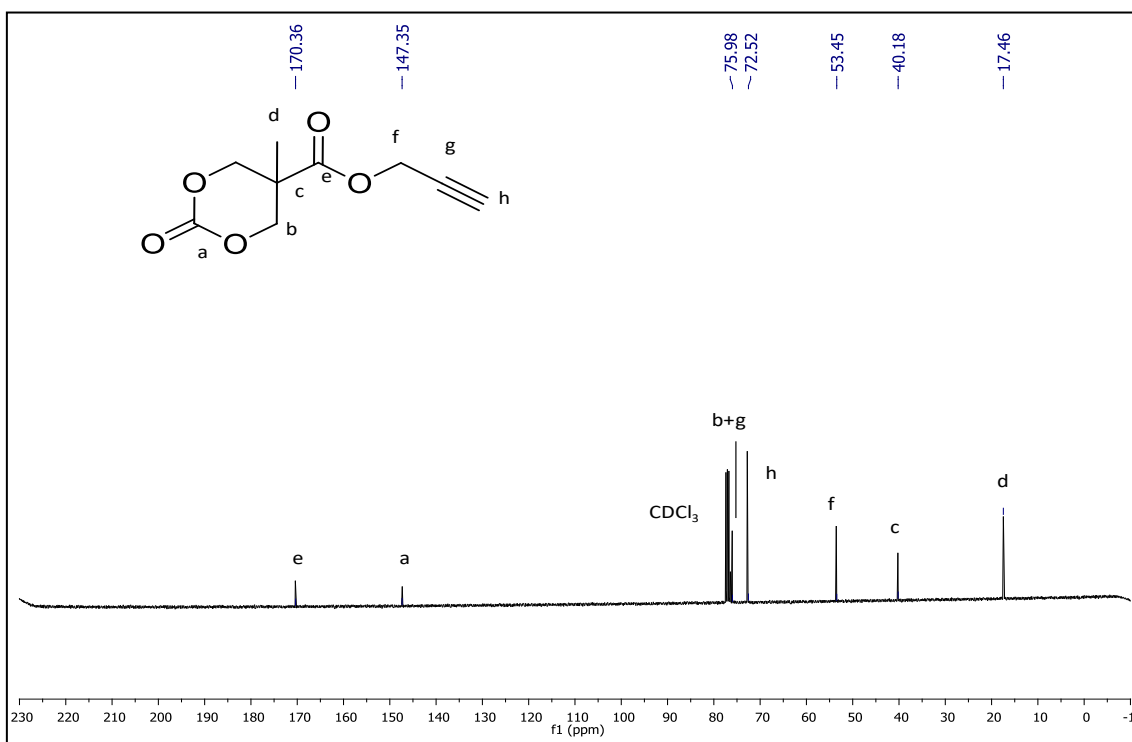
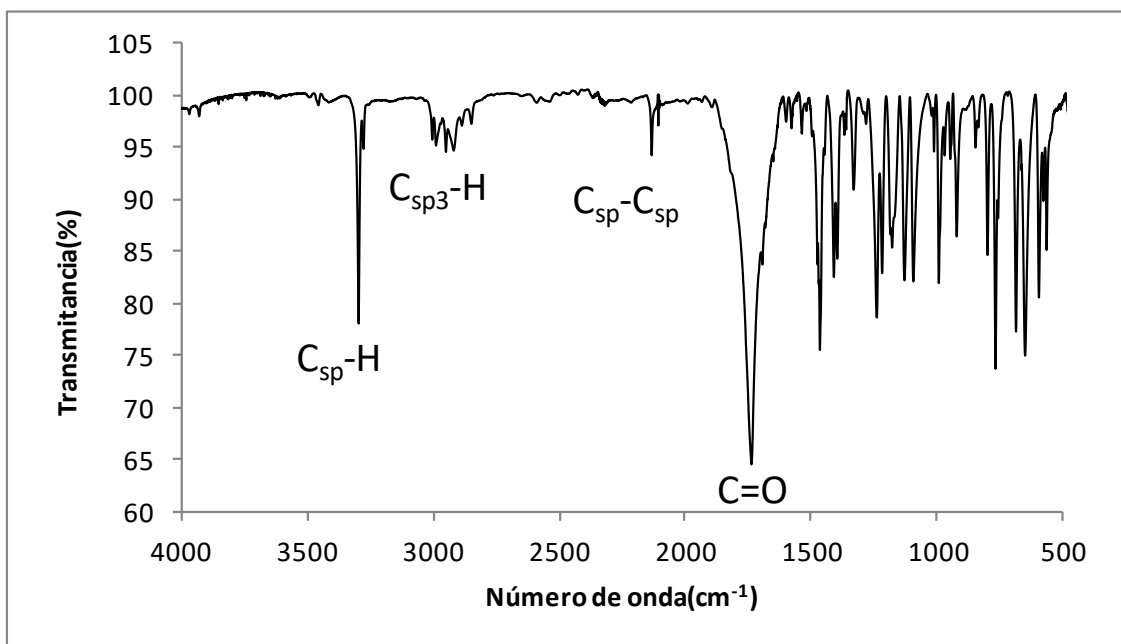
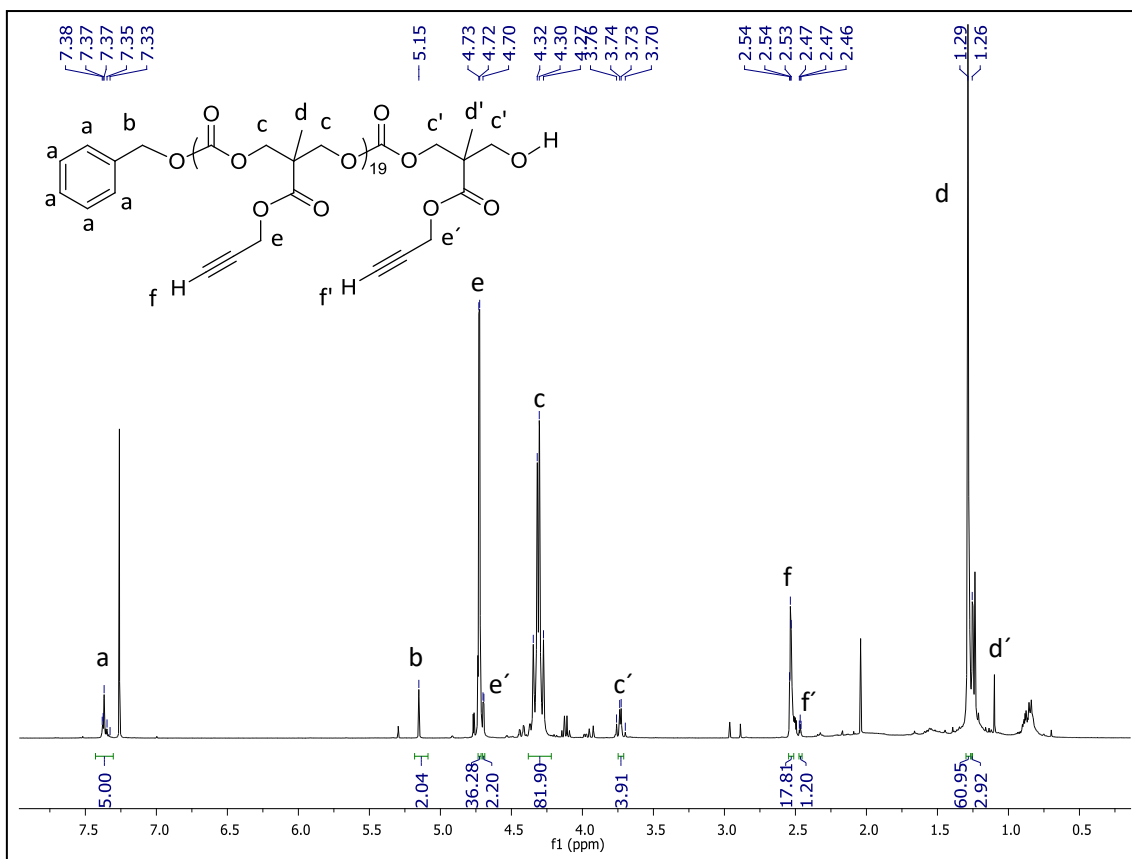


Figura A11: FTIR (KBr)



Poli(5-metil-5-propargiloxycarbonil-1,3-dioxano-2-ona) (PMPC<sub>19</sub>)

Figura A12: <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm))



**Poli(5-metil-5-propargiloxycarbonil-1,3-dioxano-2-ona) (PMPC<sub>38</sub>)**

Figura A13: <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm))

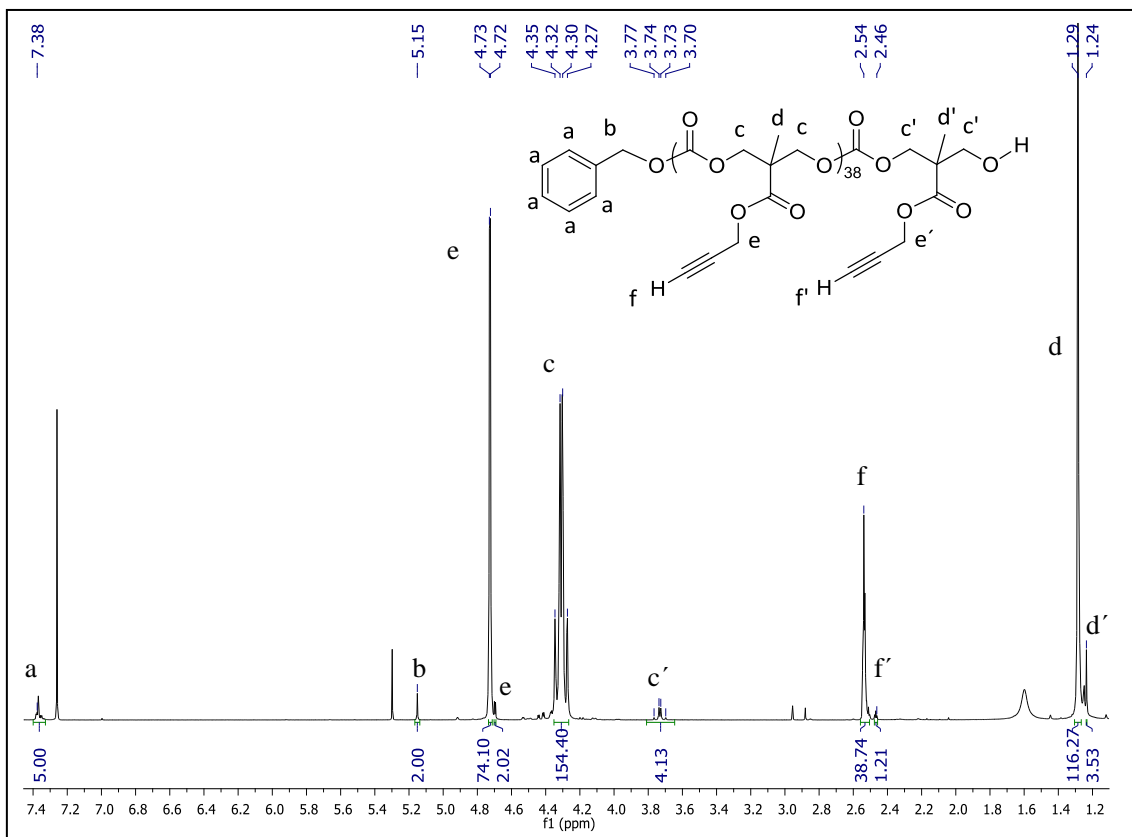
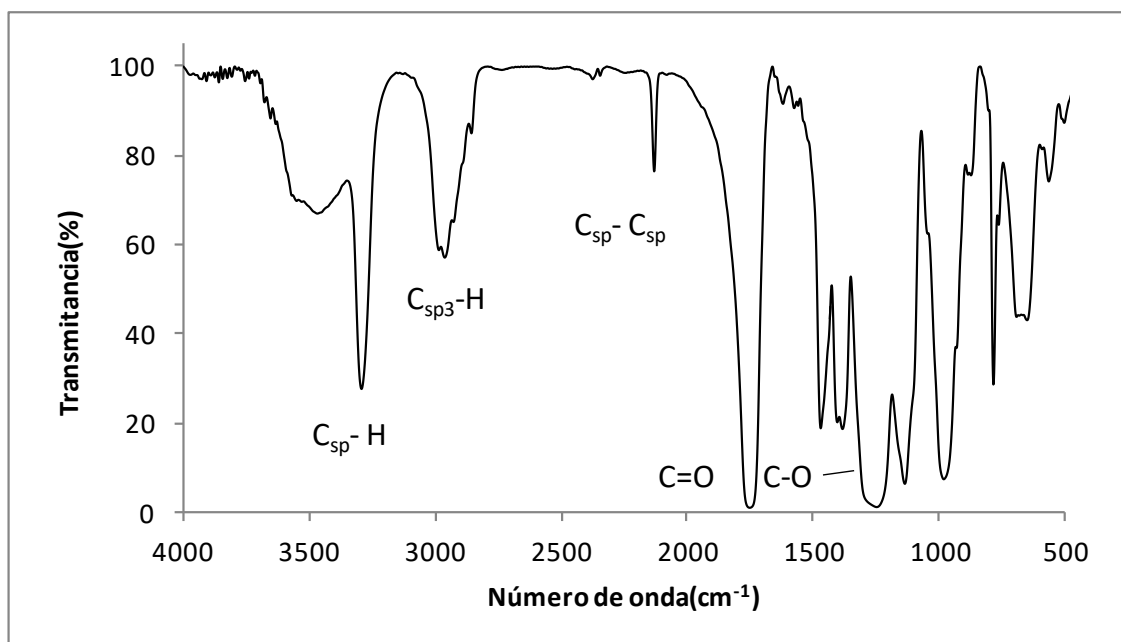


Figura A14: FTIR (KBr)





**Poli(etilenglicol)-*b*-poli(5-metil-5-propargiloxycarbonil-1,3-dioxano-2-ona)(PEG<sub>113</sub>-*b*-PMPC<sub>12</sub>)**

Figura A15: <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm))

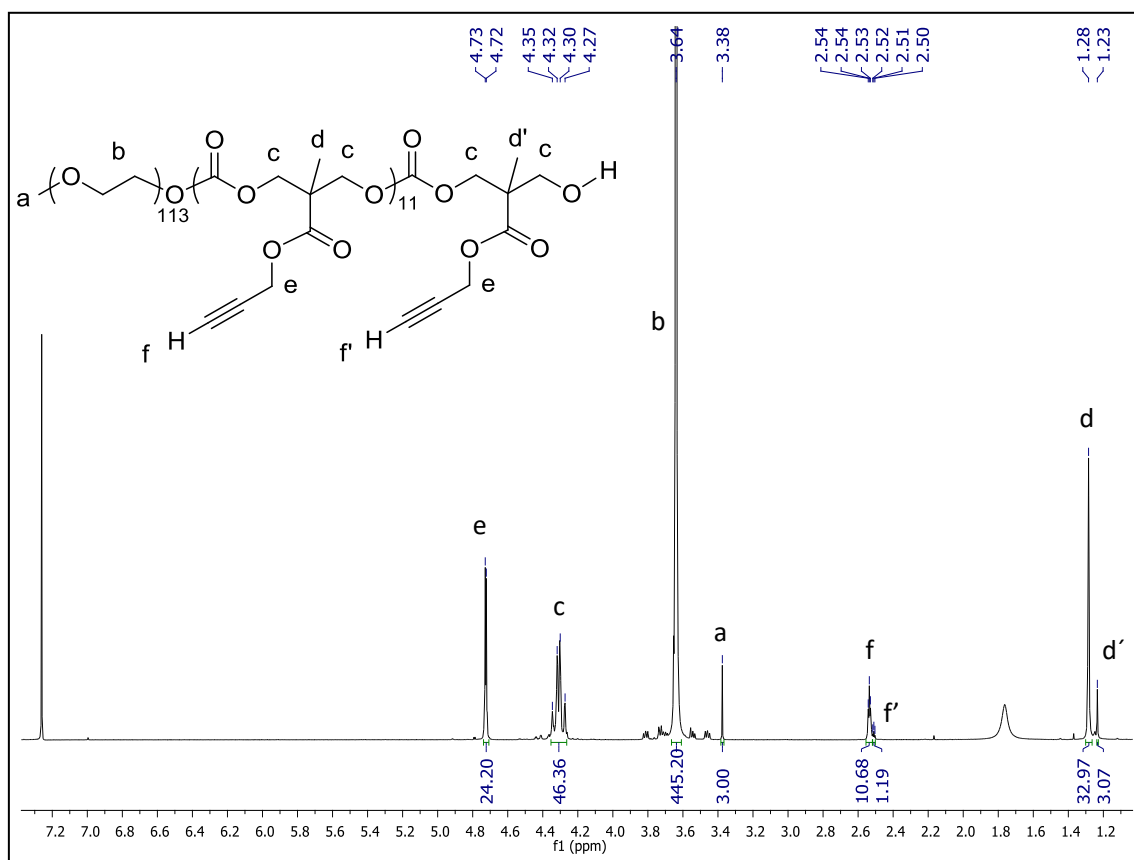
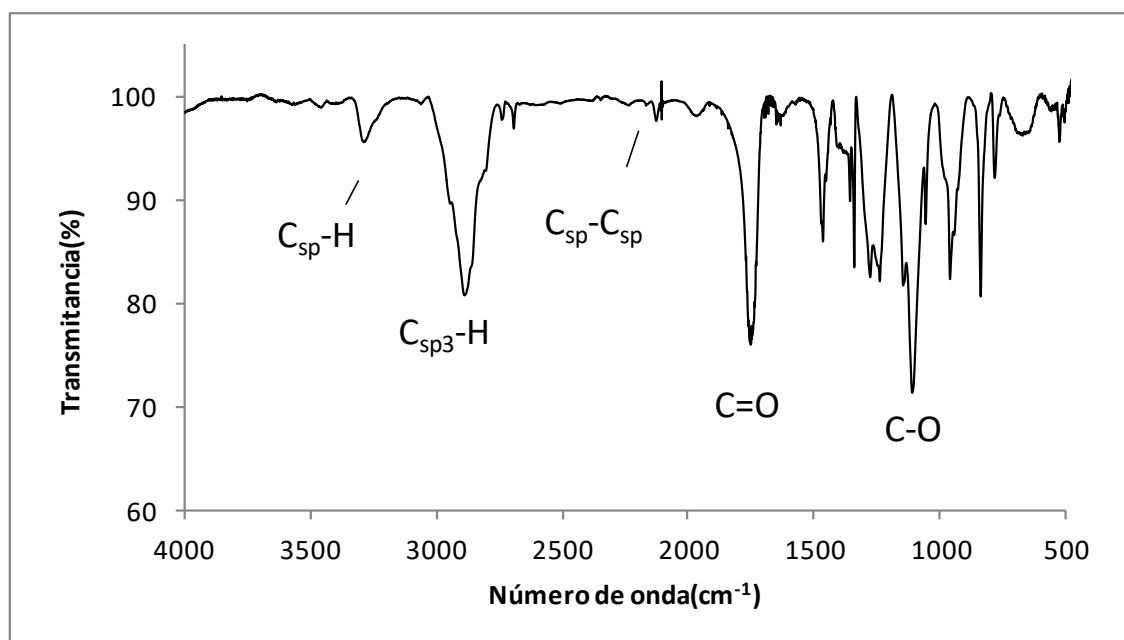


Figura A16: FTIR (KBr)



**Poli(etilenglicol)-*b*-poli(5-metil-5-propargiloxicarbonil-1,3-dioxano-2-ona)(PEG<sub>113</sub>-*b*-PMPC<sub>19</sub>)**

Figura A17: <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm))

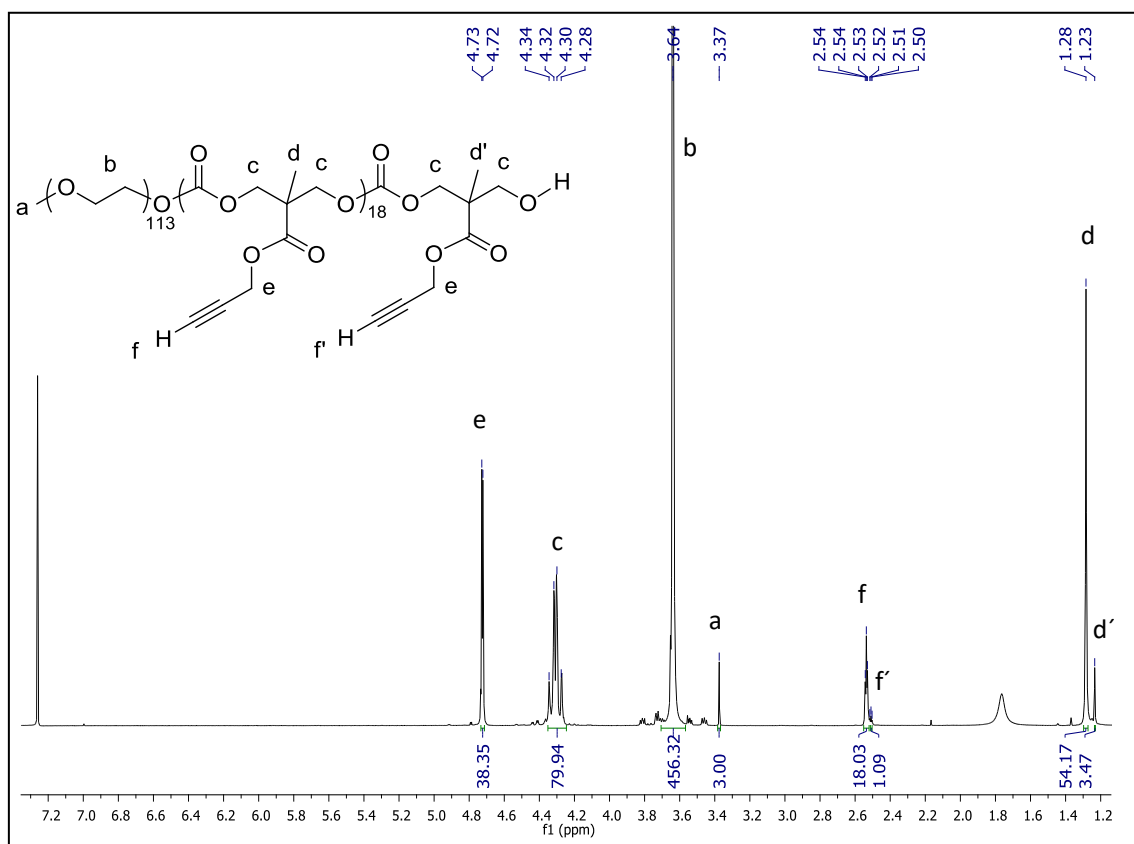
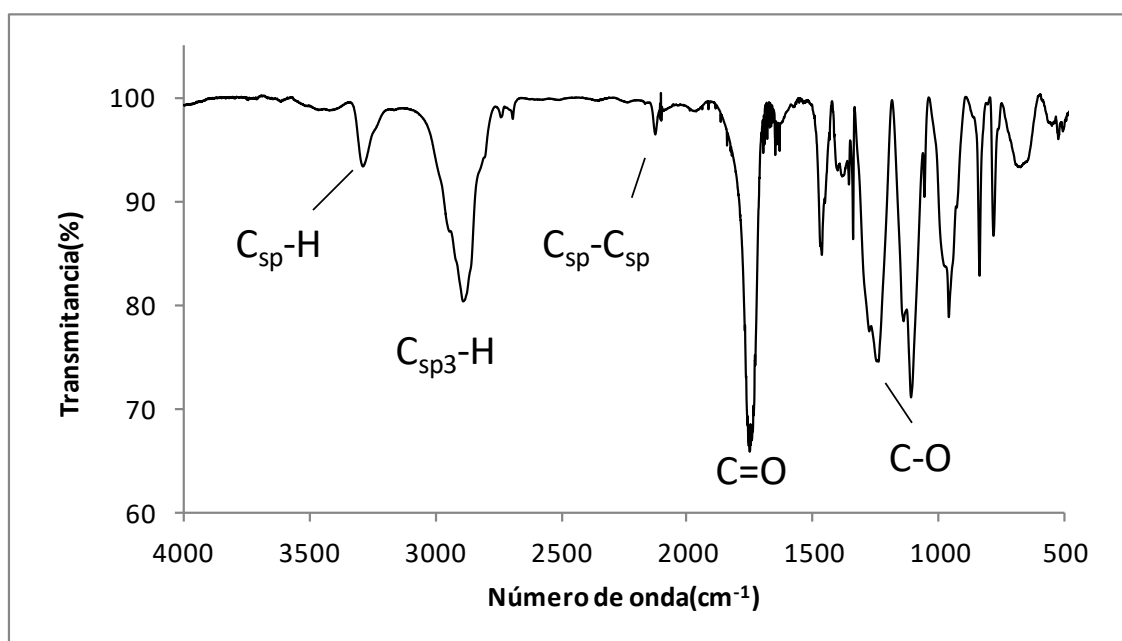


Figura A18: FTIR (KBr)



### 4-isobutiloxi-4'-hidroxiazobenceno (6)

Figura A19:  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))

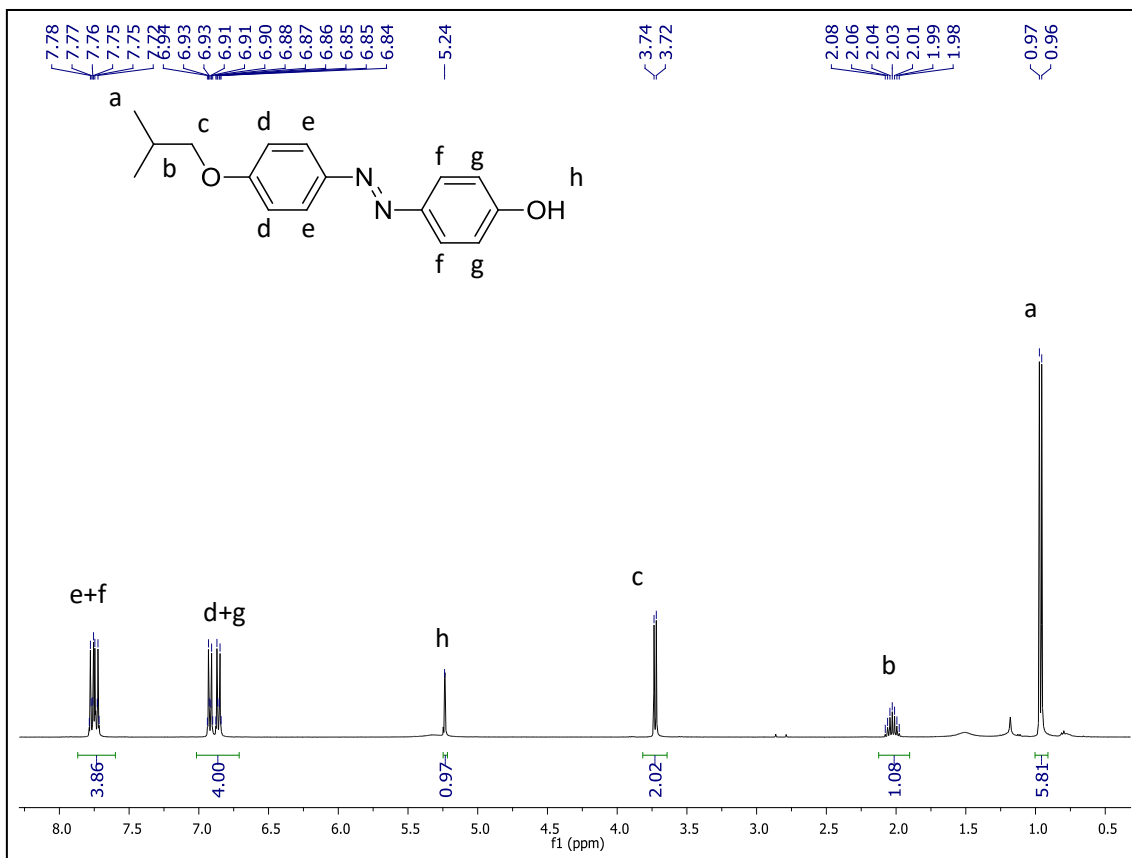


Figura A20:  $^{13}\text{C-RMN}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))

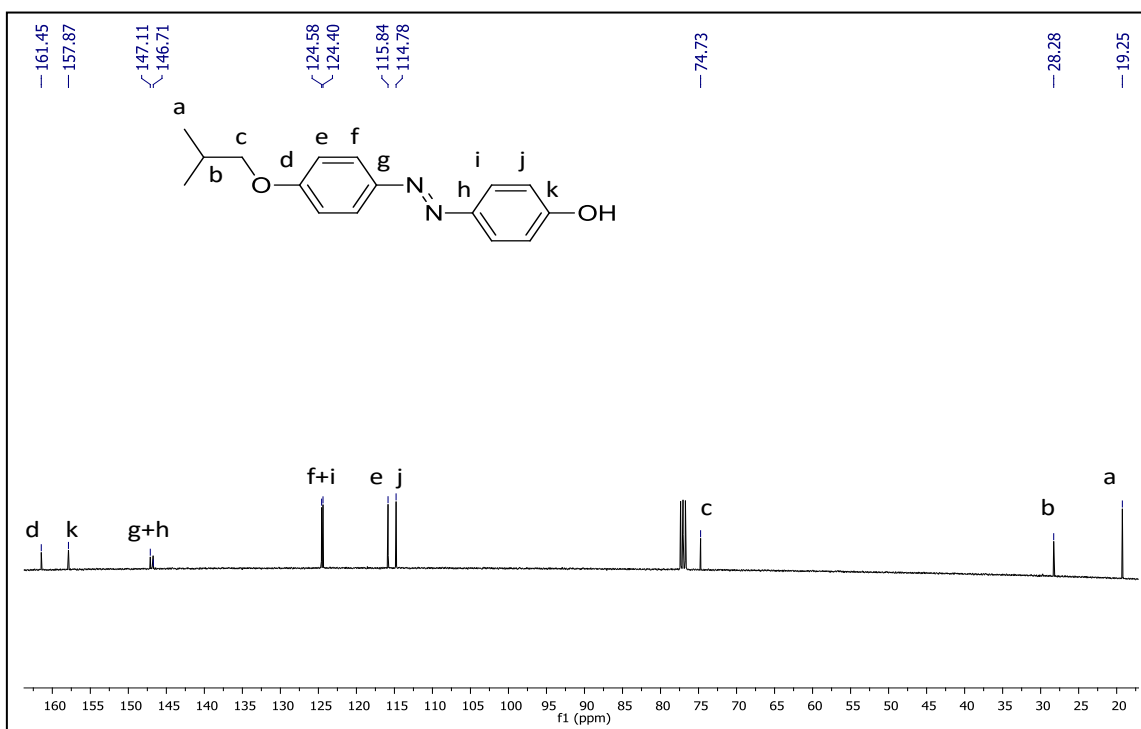
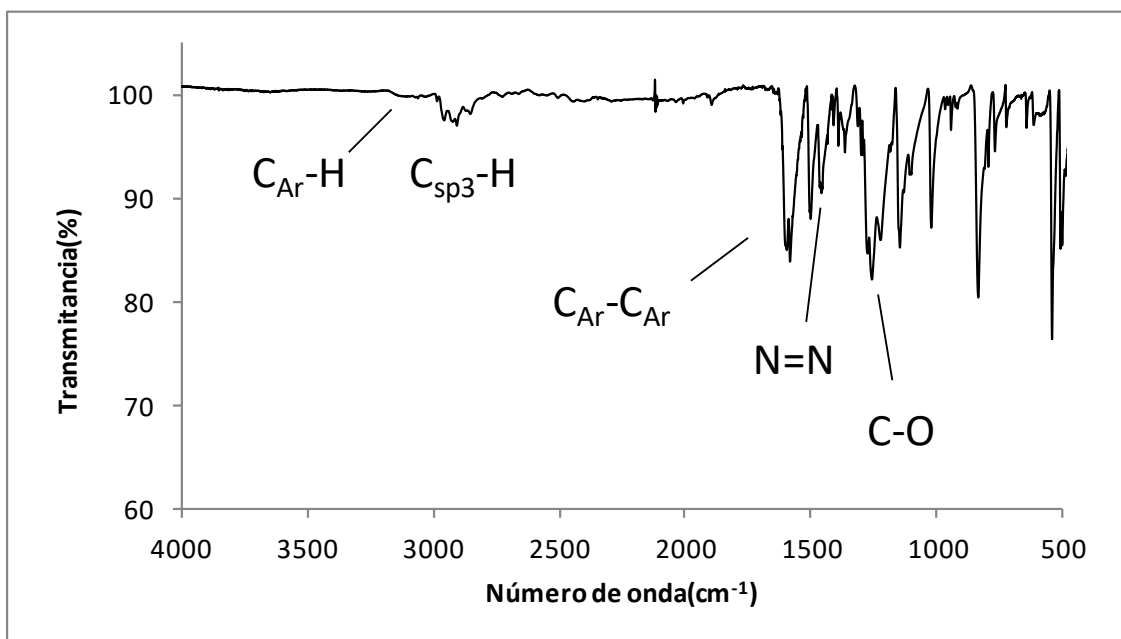


Figura A21: FTIR (KBr)



**4-isobutiloxi-4'-(6-bromohexiloxi)azobenceno (7)**

Figura A22: <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm))

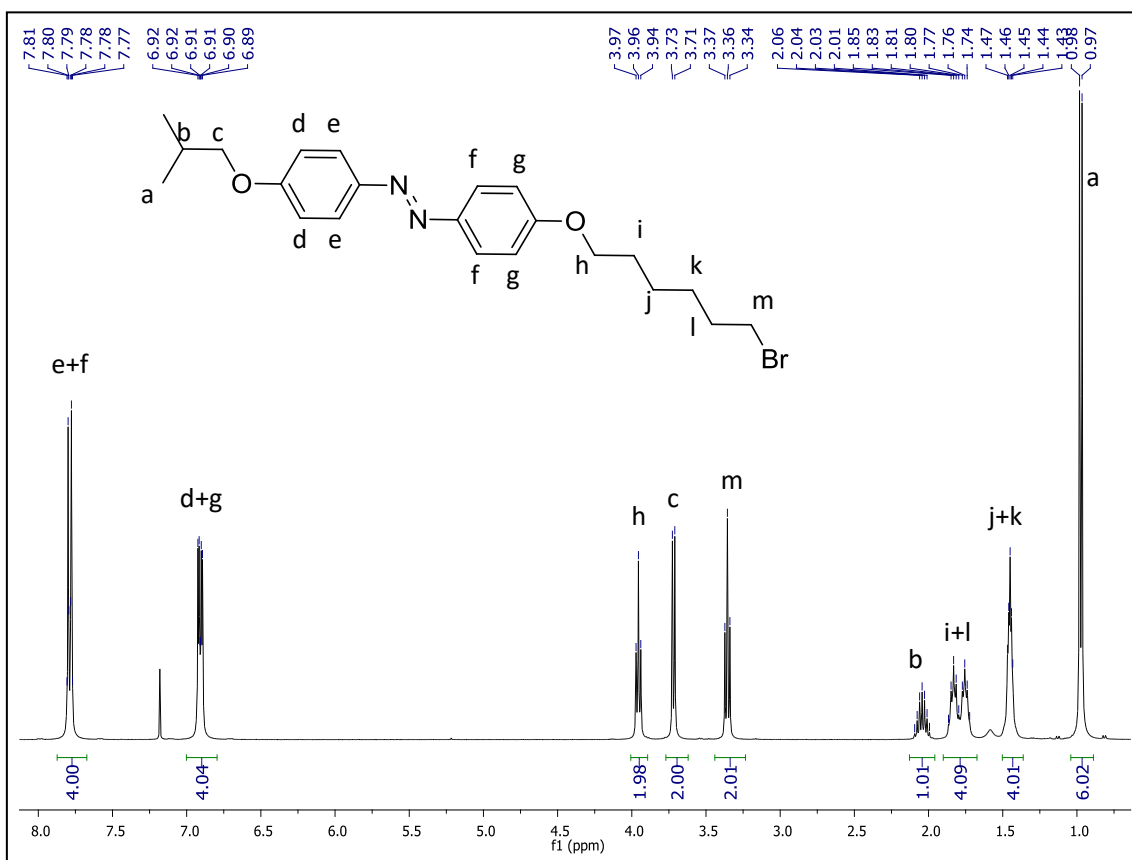


Figura A23:  $^{13}\text{C}$ -RMN (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))

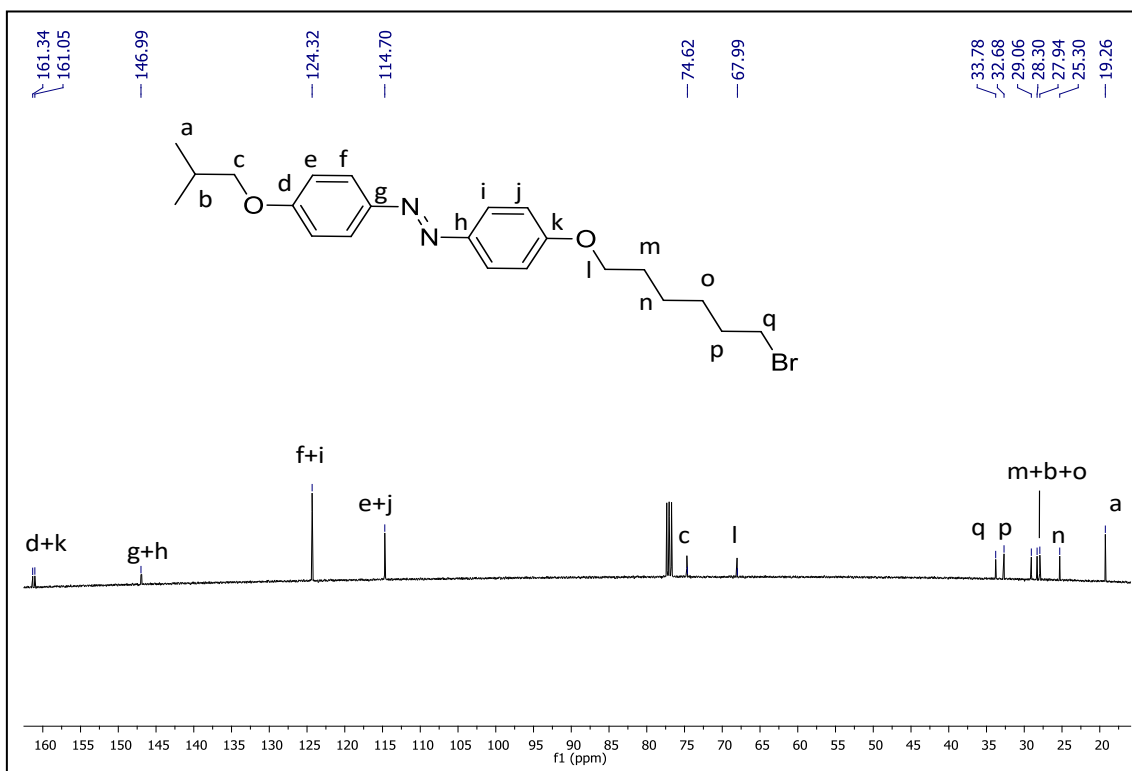
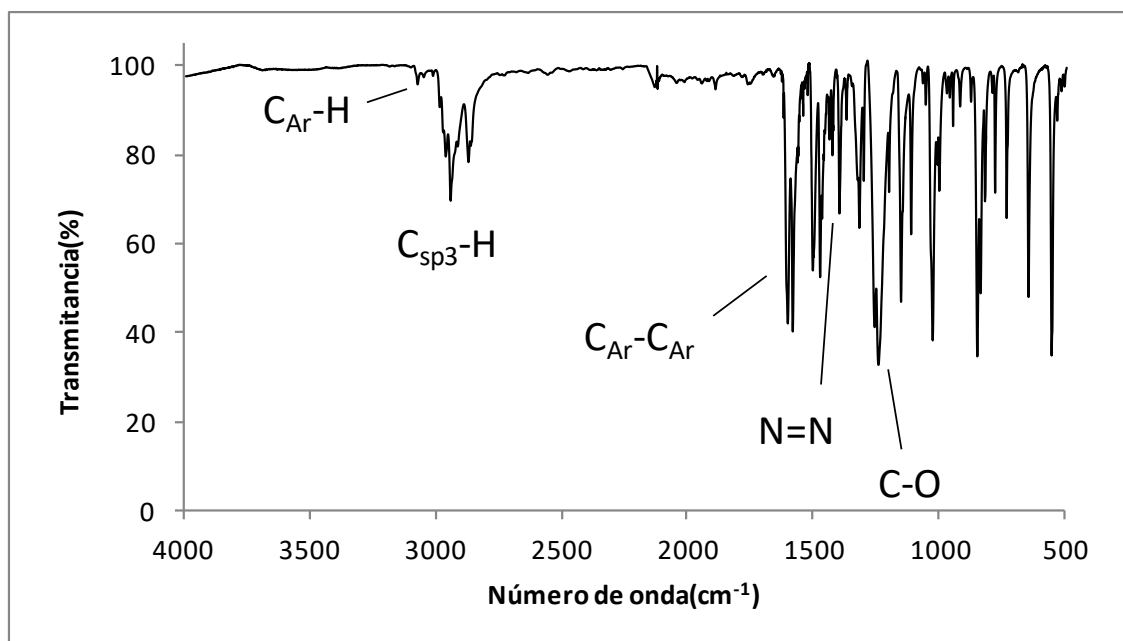


Figura A24: FTIR (KBr)



**4-isobutiloxi-4'-(6-azidohexiloxi)azobenceno (N<sub>3</sub>-AZO)**

Figura A25: <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm))

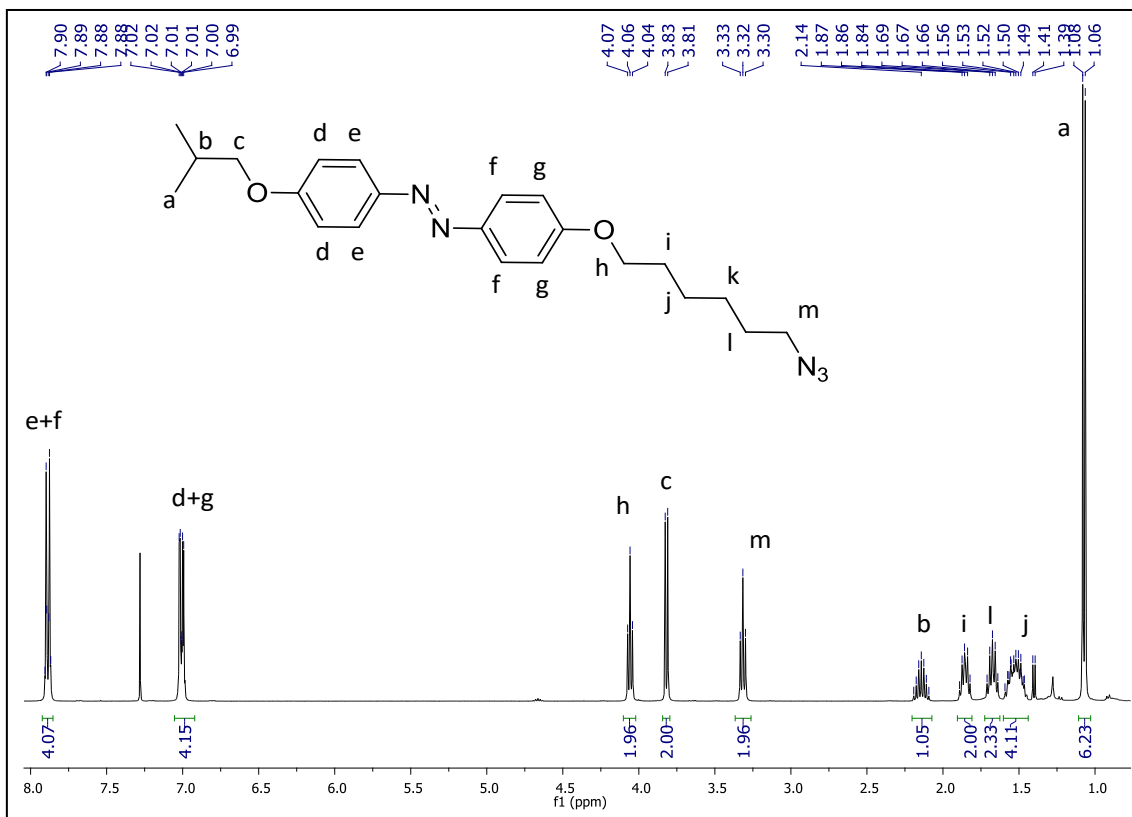


Figura A26: <sup>13</sup>C-RMN (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm))

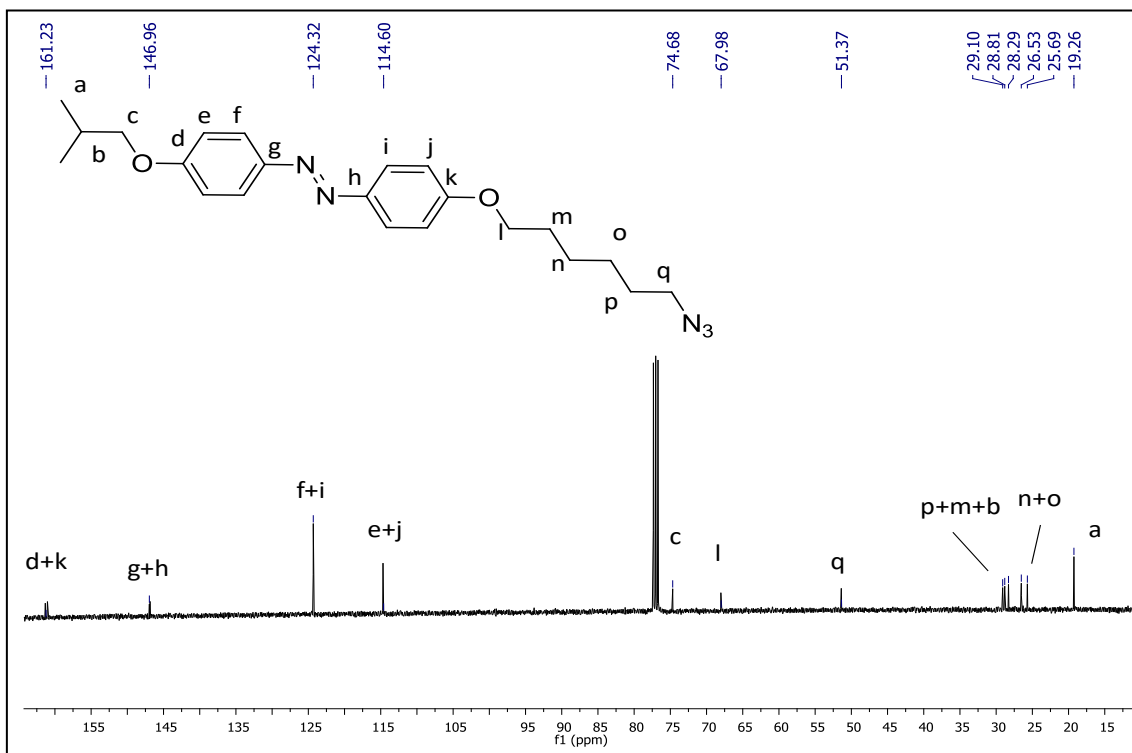
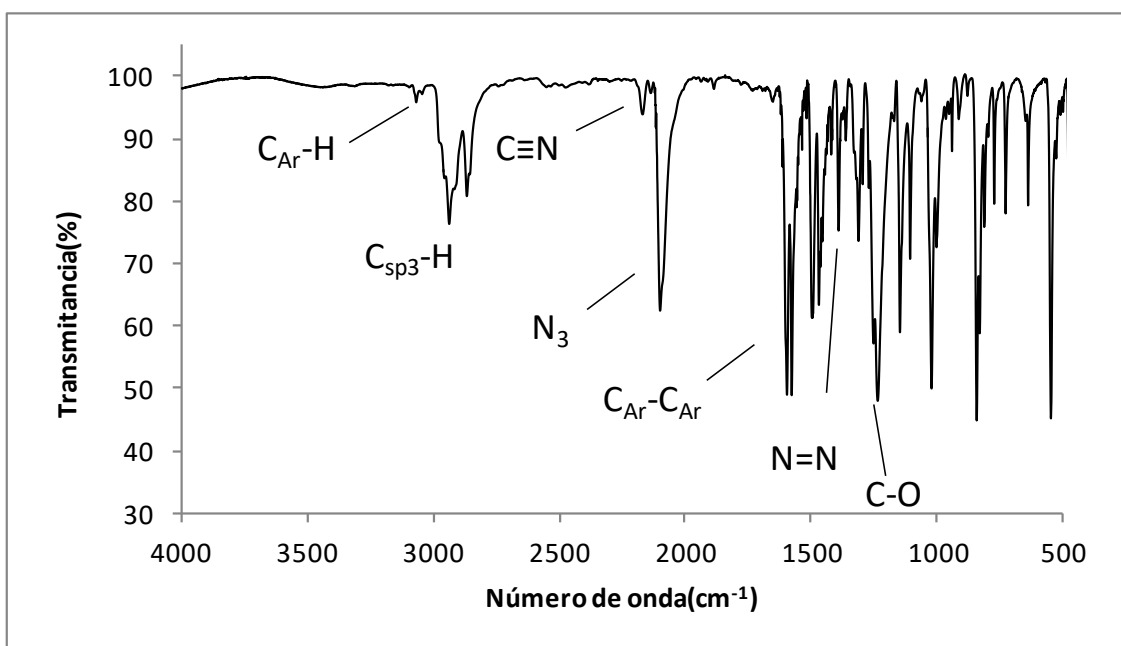


Figura A27: FTIR (KBr)



PMPC<sub>38</sub>-AZO

Figura A28: <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm))

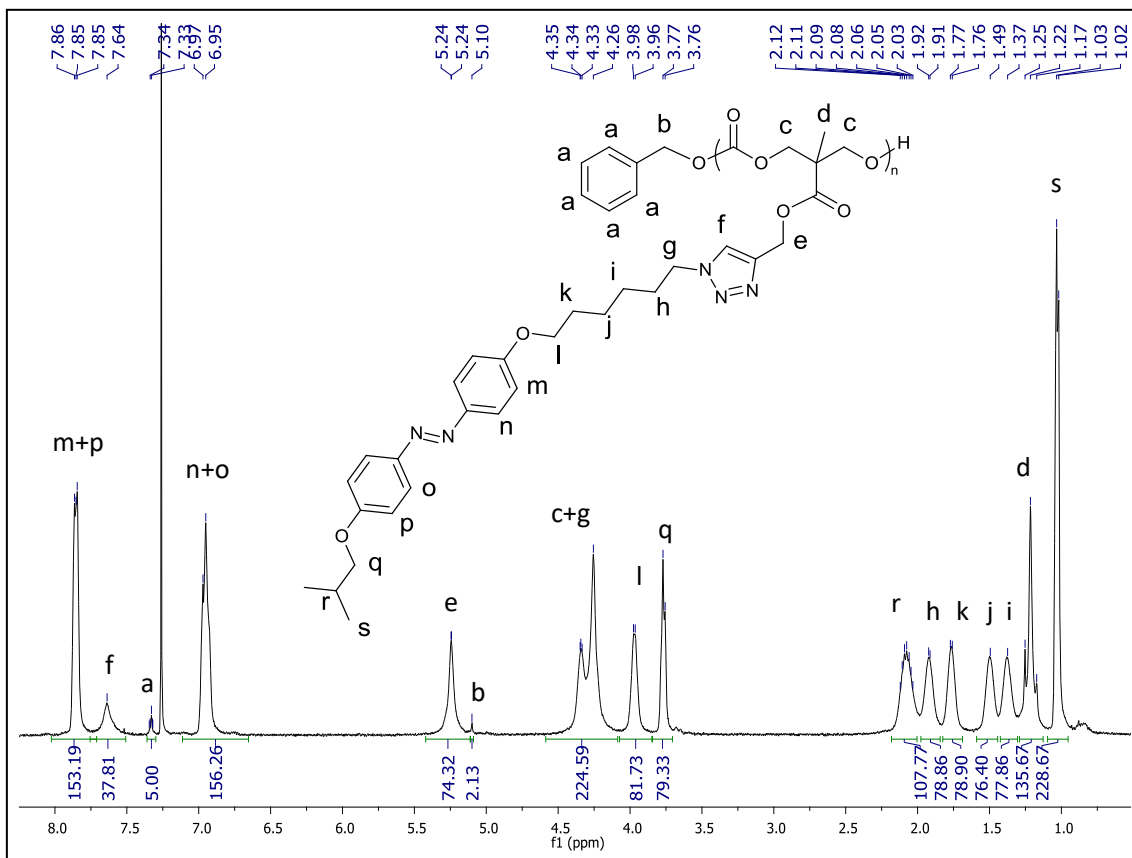
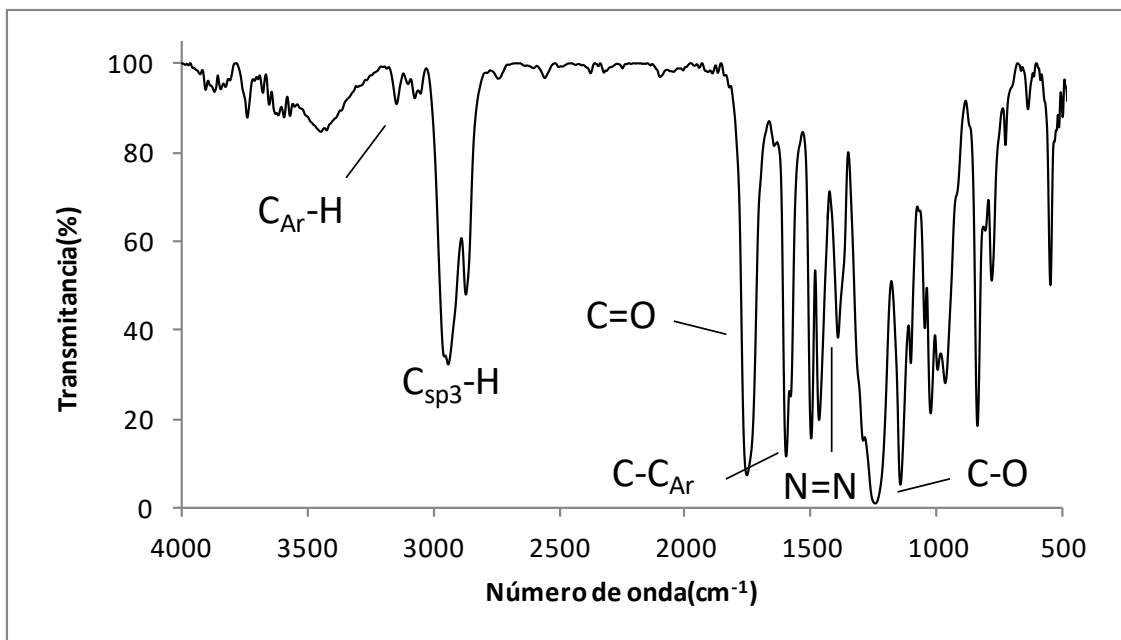


Figura A29: FTIR (KBr)



PEG<sub>113</sub>-PMPC<sub>19</sub>-AZO

Figura A30: <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm))

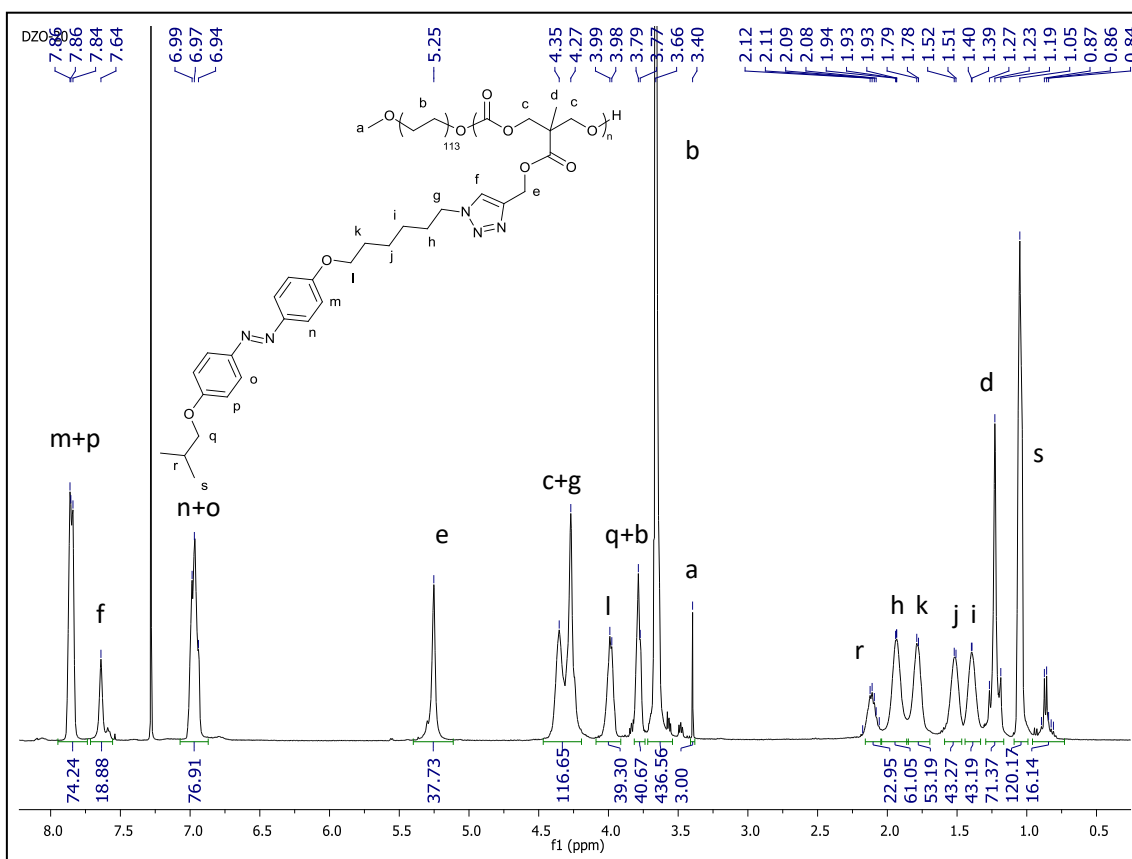
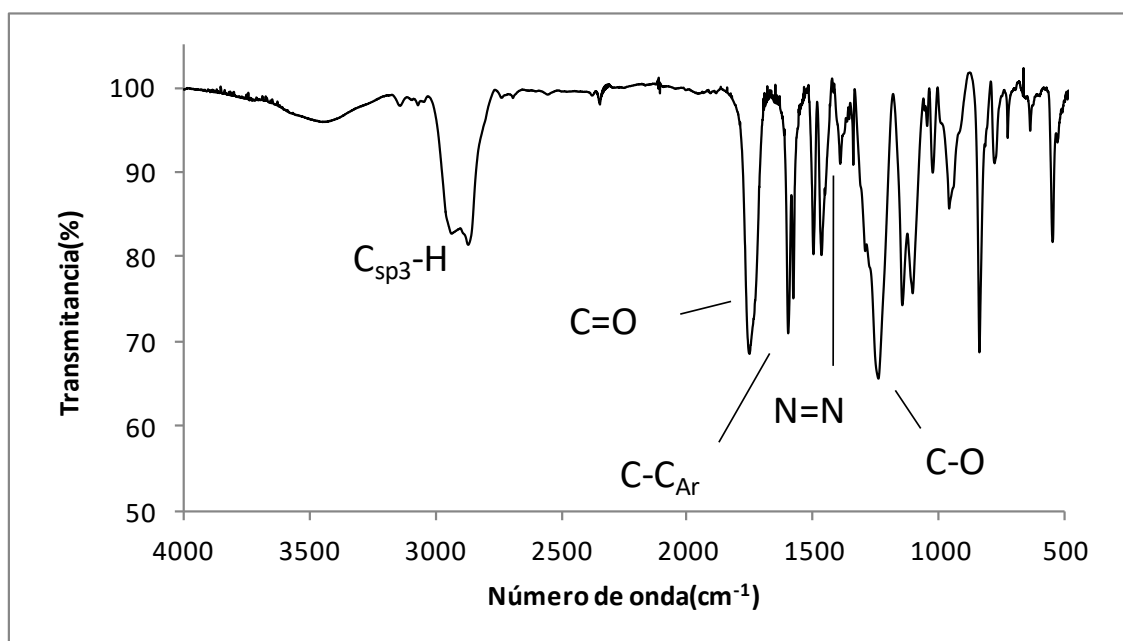




Figura A31: FTIR (KBr)

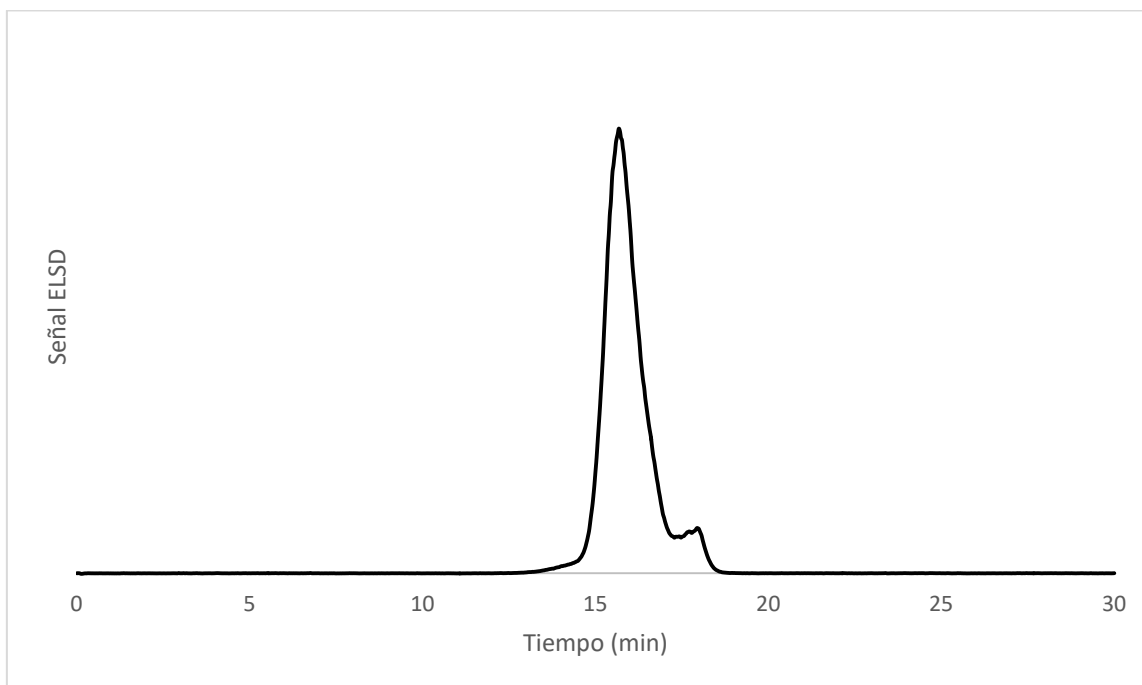




## Anexo B: Curvas de GPC

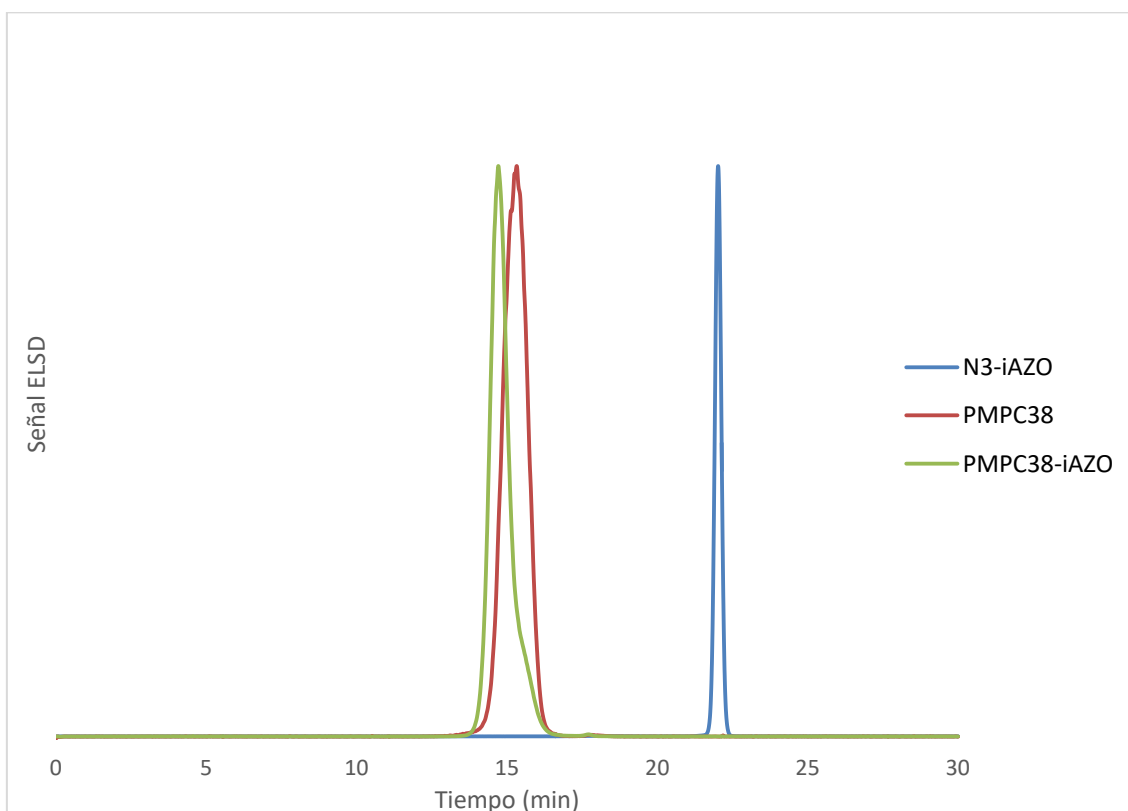
### PMPC<sub>20</sub>

Figura B1: GPC, eluyente THF, 1mL min<sup>-1</sup>, detector ELSD



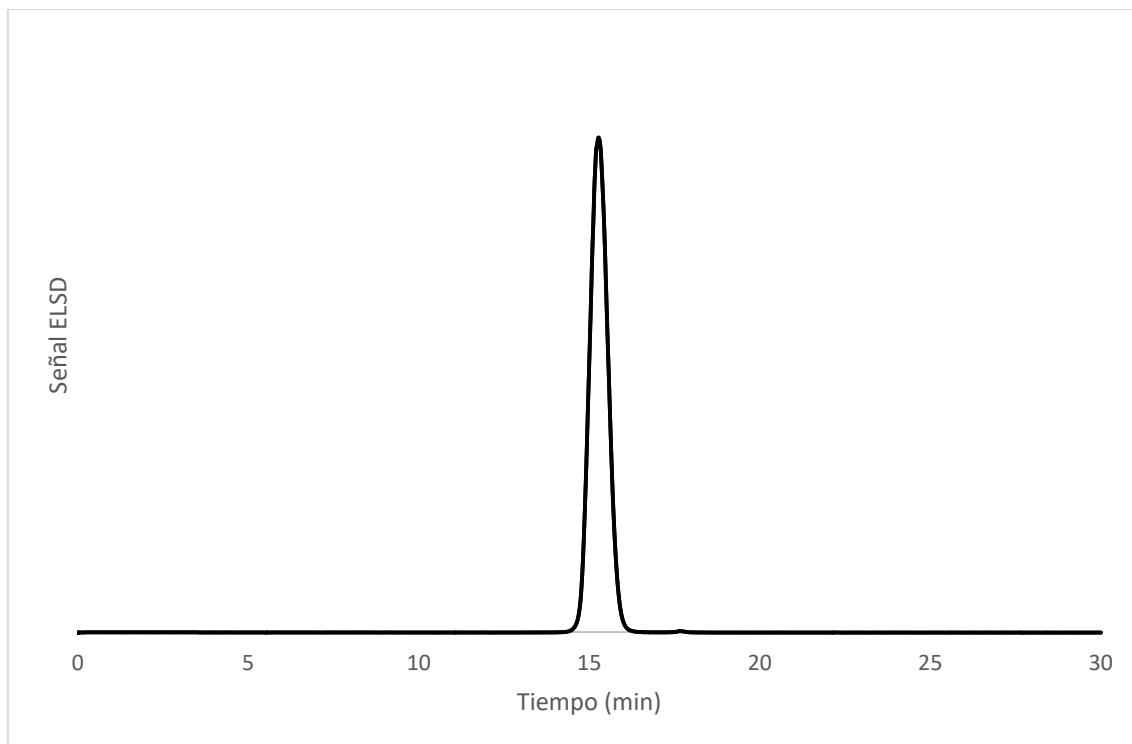
### PMPC<sub>38</sub>, N<sub>3</sub>-iAZO y PMPC<sub>38</sub>-iAZO

Figura B2: GPC, eluyente THF, 1mL min<sup>-1</sup>, detector ELSD



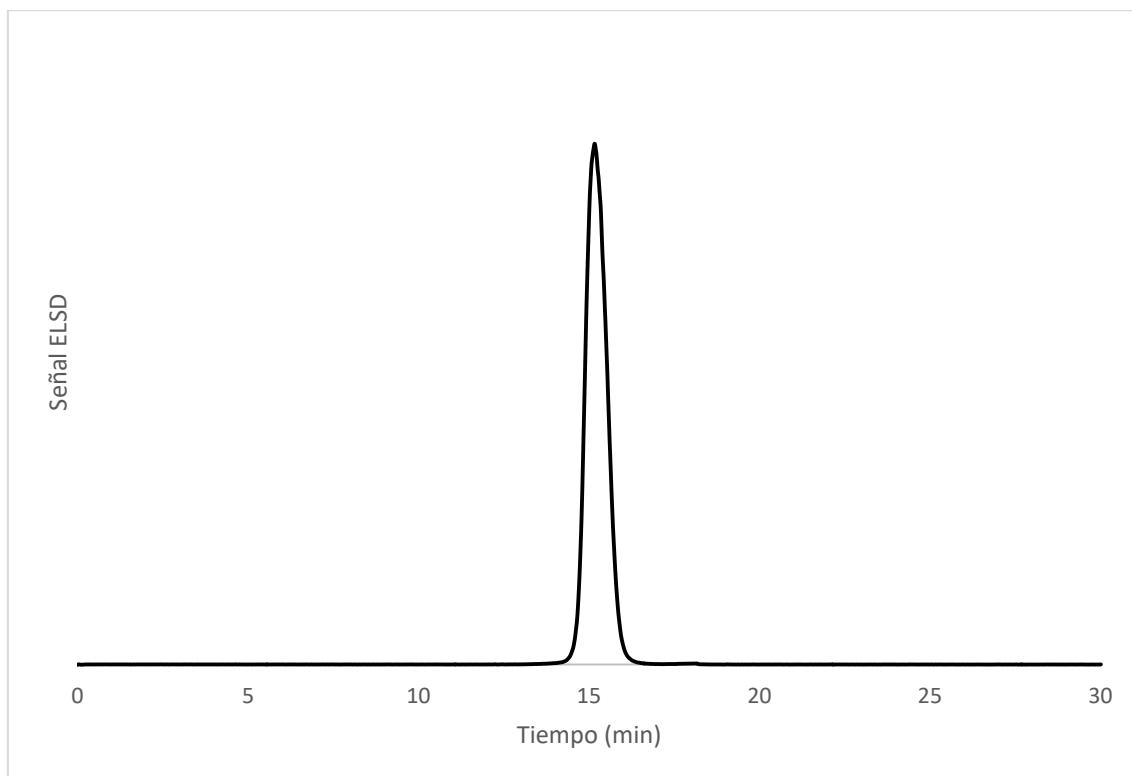
**PEG<sub>113</sub>-*b* -PMPC<sub>12</sub>**

*Figura B3: GPC, eluyente THF, 1mL min<sup>-1</sup>, detector ELSD*



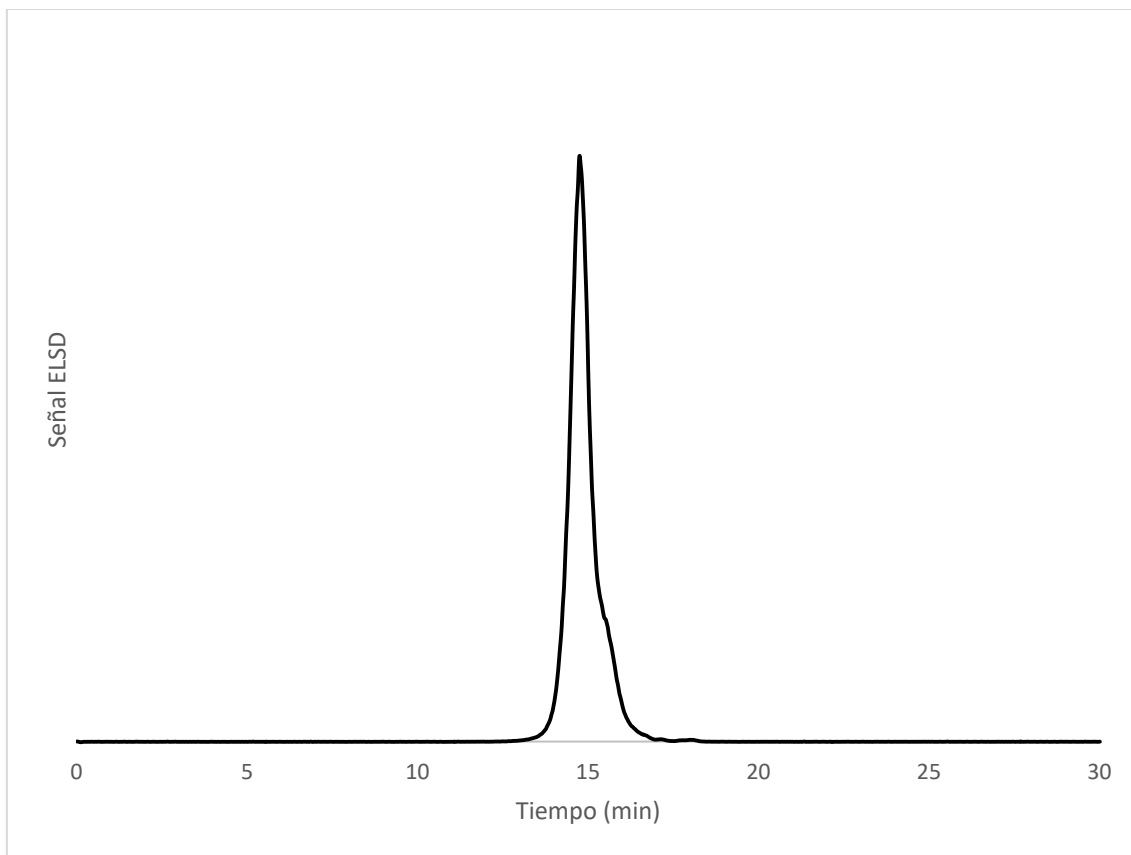
**PEG<sub>113</sub>-*b* -PMPC<sub>20</sub>**

*Figura B4: GPC, eluyente THF, 1mL min<sup>-1</sup>, detector ELSD*



**PEG<sub>113</sub>-*b*-PMPC<sub>20</sub>-iAZO**

*Figura B5: GPC, eluyente THF, 1mL min<sup>-1</sup>, detector ELSD*

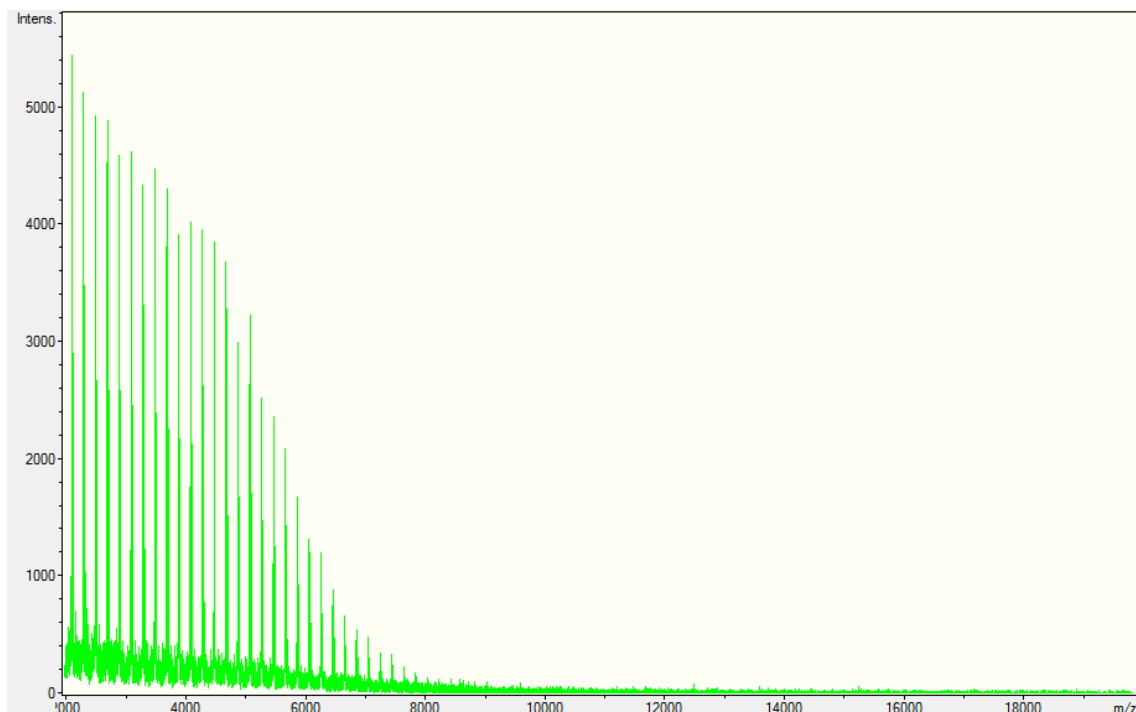




## Anexo C: Espectros de masas

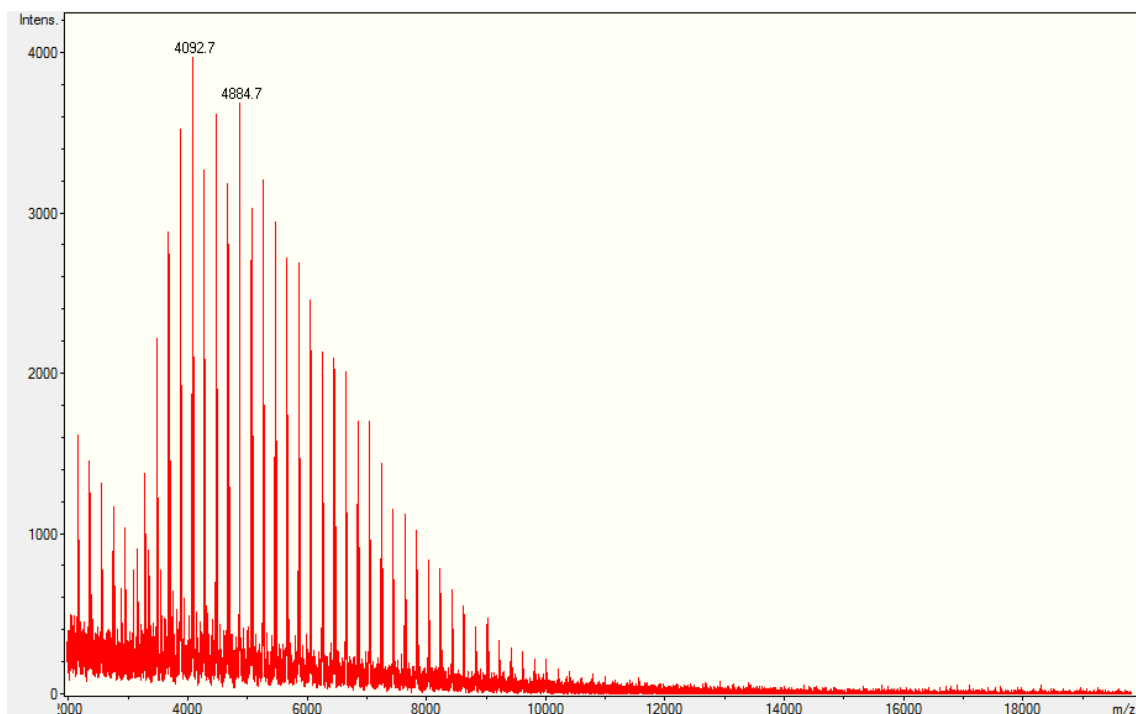
### PMPC<sub>19</sub>

Figura C1: MALDI-TOF (matriz: ditranol)



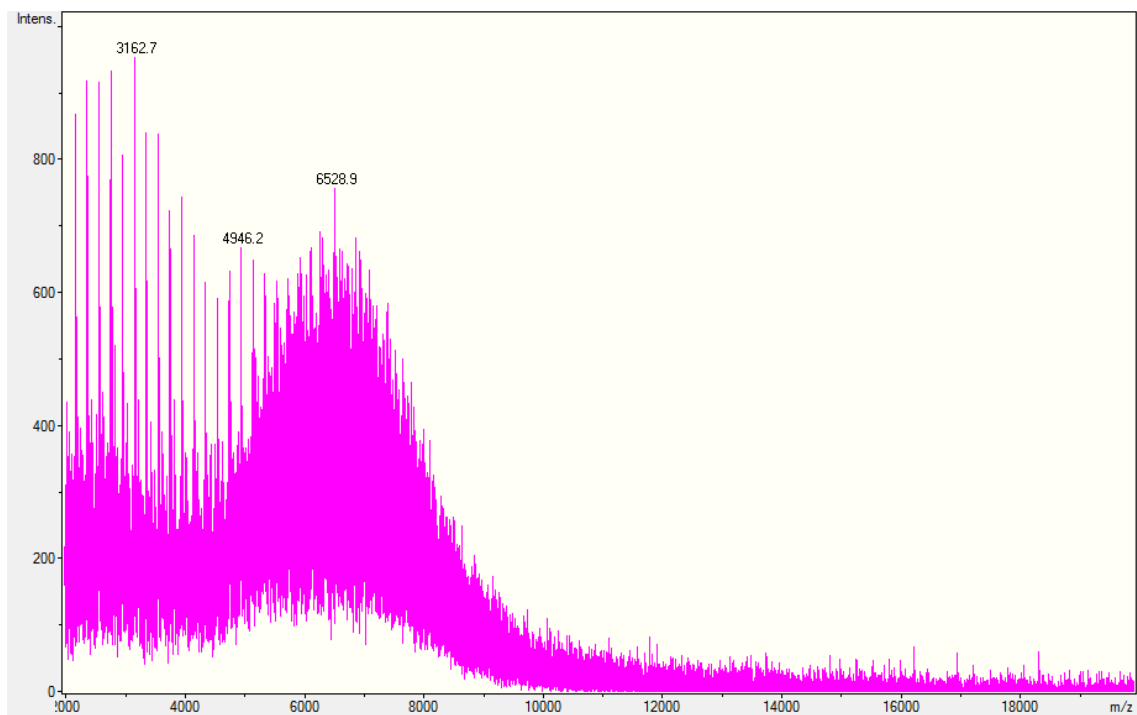
### PMPC<sub>38</sub>

Figura C2: MALDI-TOF (matriz: ditranol)



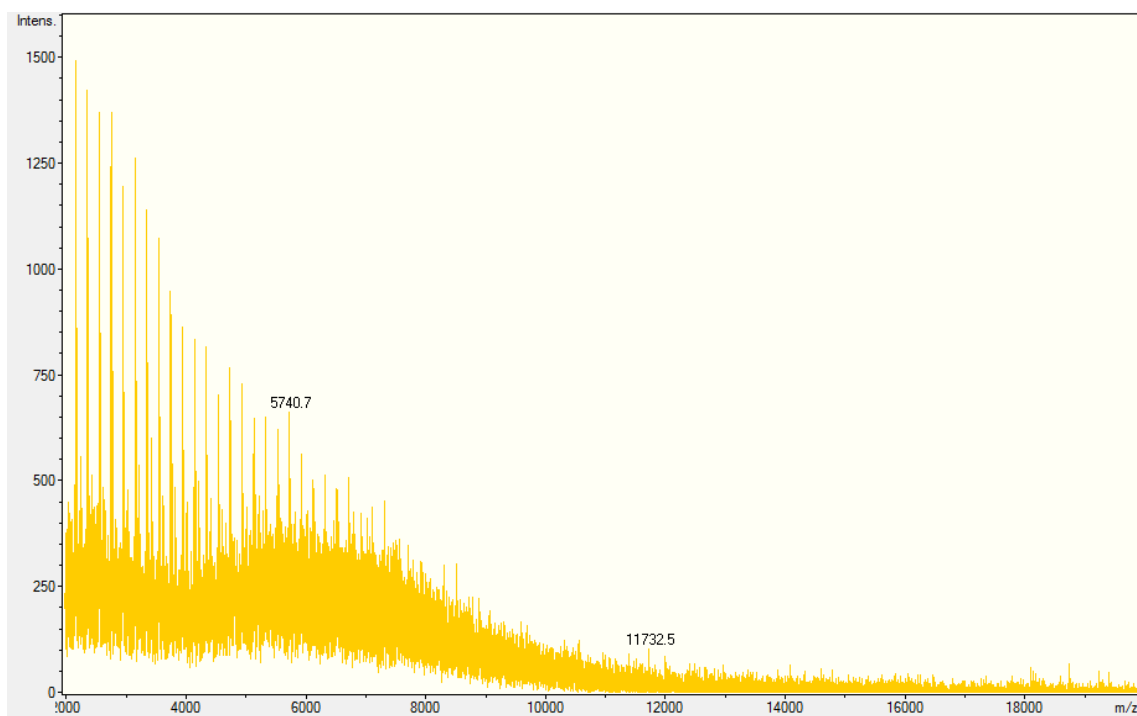
**PEG<sub>113</sub>-*b* -PMPC<sub>12</sub>**

*Figura C3: MALDI-TOF (matriz: ditranol)*



**PEG<sub>113</sub>-*b* -PMPC<sub>20</sub>**

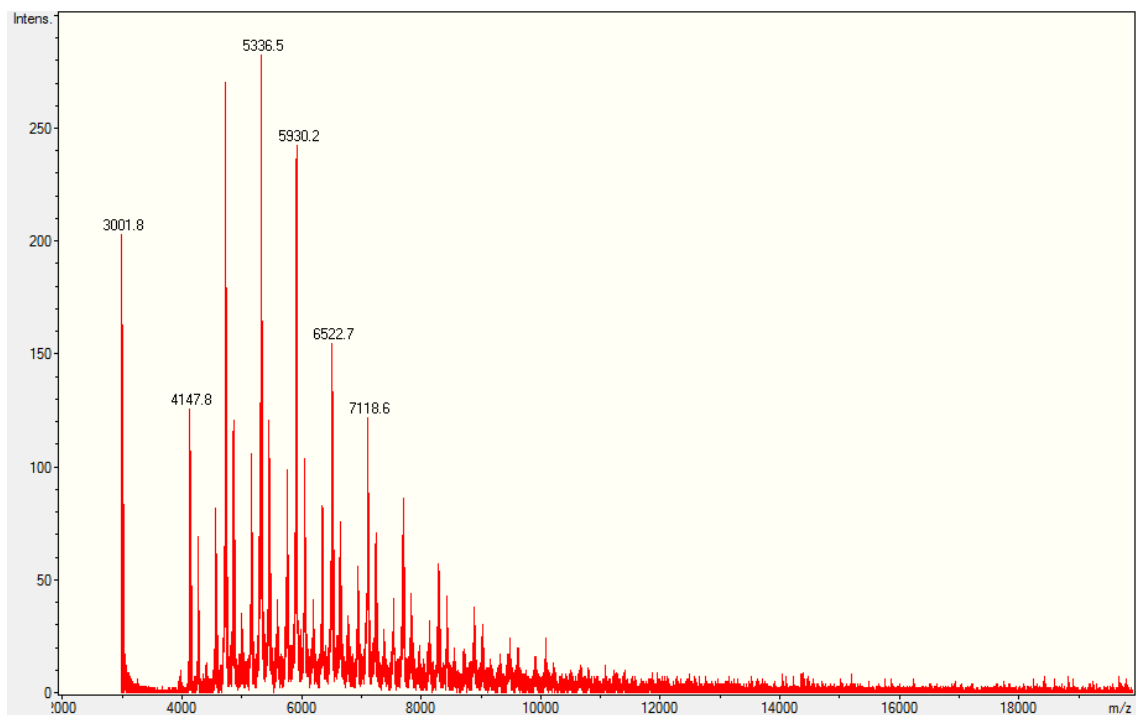
*Figura C4: MALDI-TOF (matriz: ditranol)*





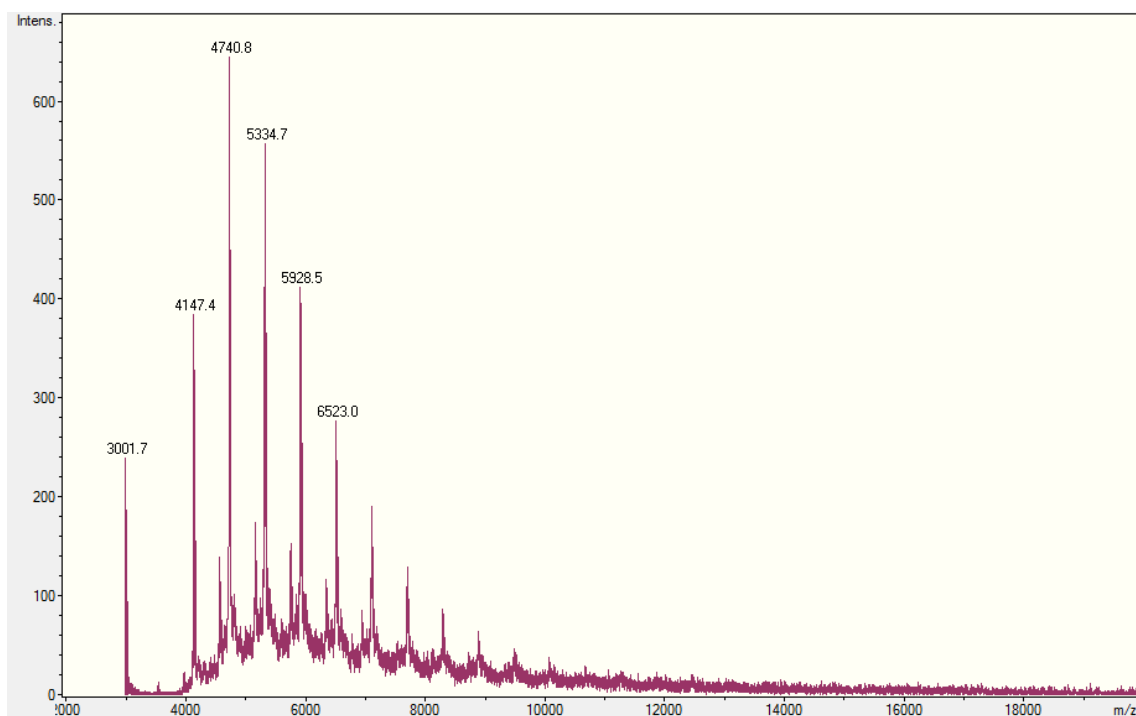
### PMPC<sub>19</sub>-iAZO

Figura C5: MALDI-TOF (matriz: ditranol)



### PEG<sub>113</sub>-b-PMPC-iAZO

Figura C6: MALDI-TOF (matriz: ditranol)

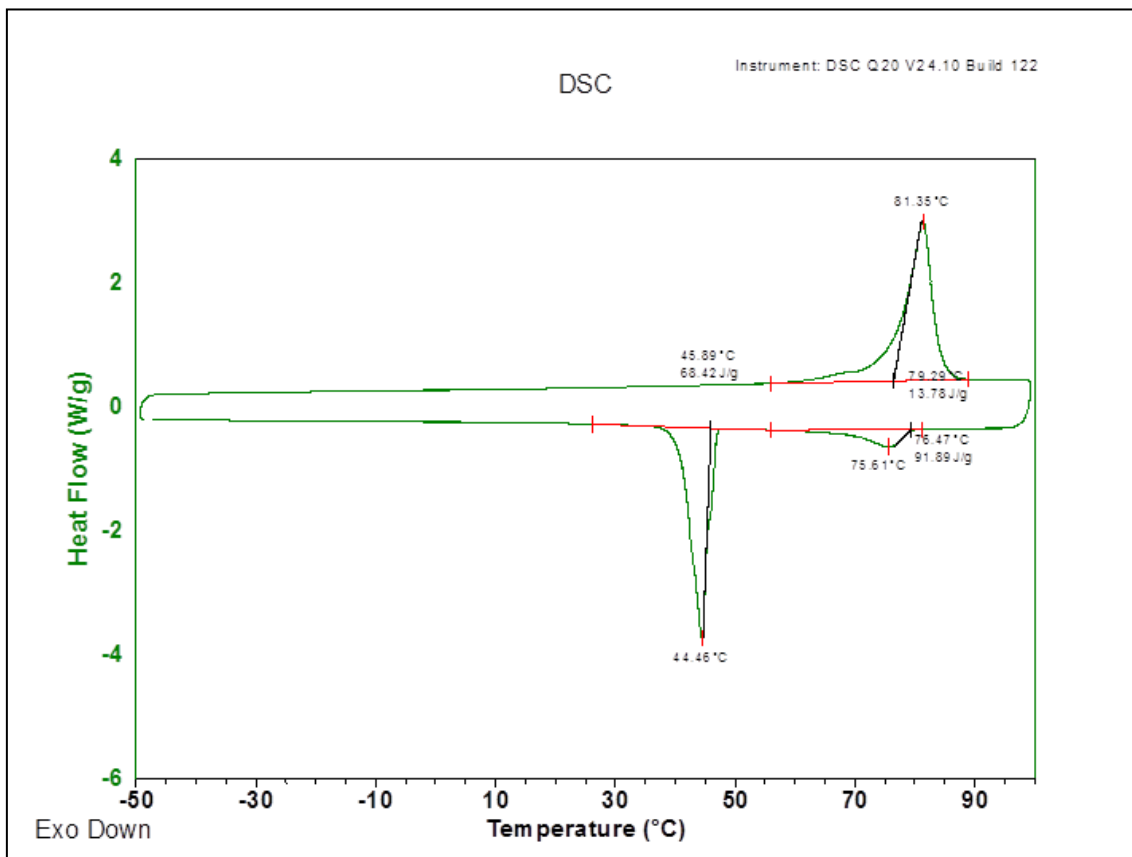




## Anexo D: TGA y DSC

### N<sub>3</sub>-iAZO

Figura D1: Segunda curva de calentamiento y enfriamiento de DSC a 10°C/min



## PMPC<sub>38</sub>-iAZO

Figura D2: Termogravimetría a 10°C/min en N<sub>2</sub> hasta 600°C

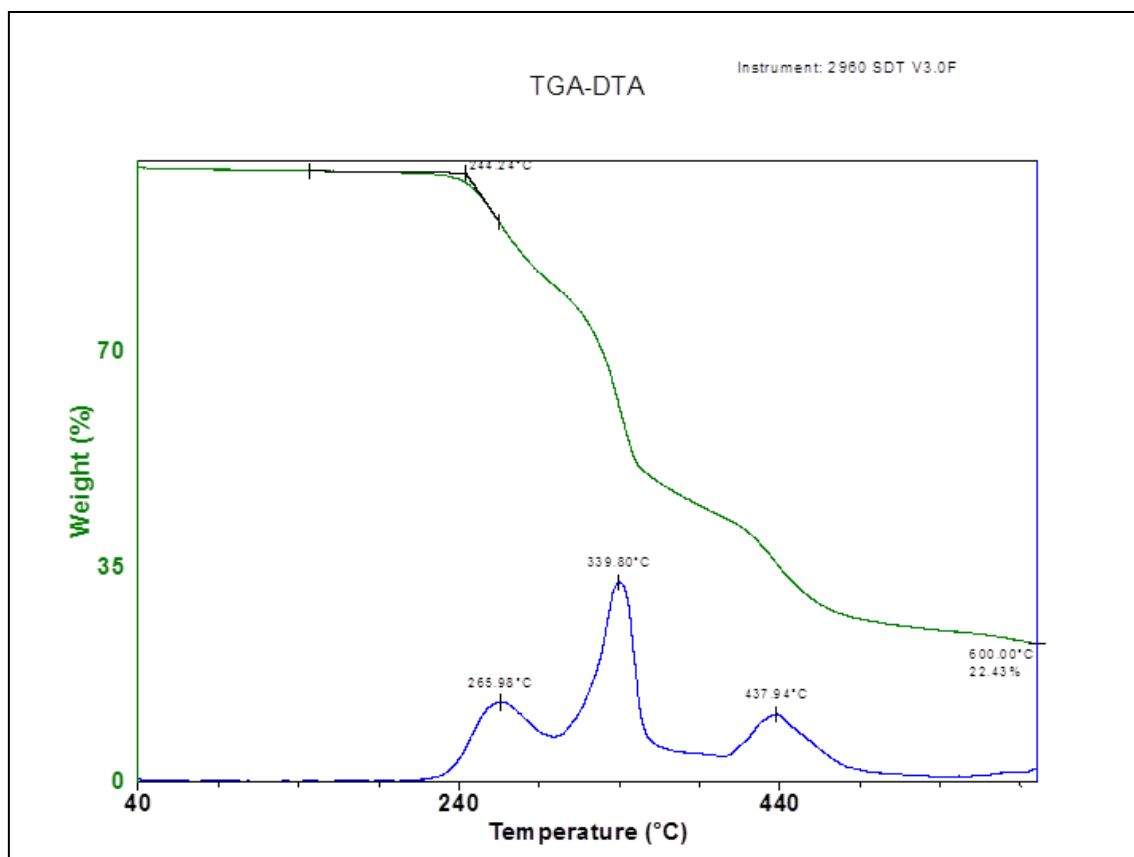
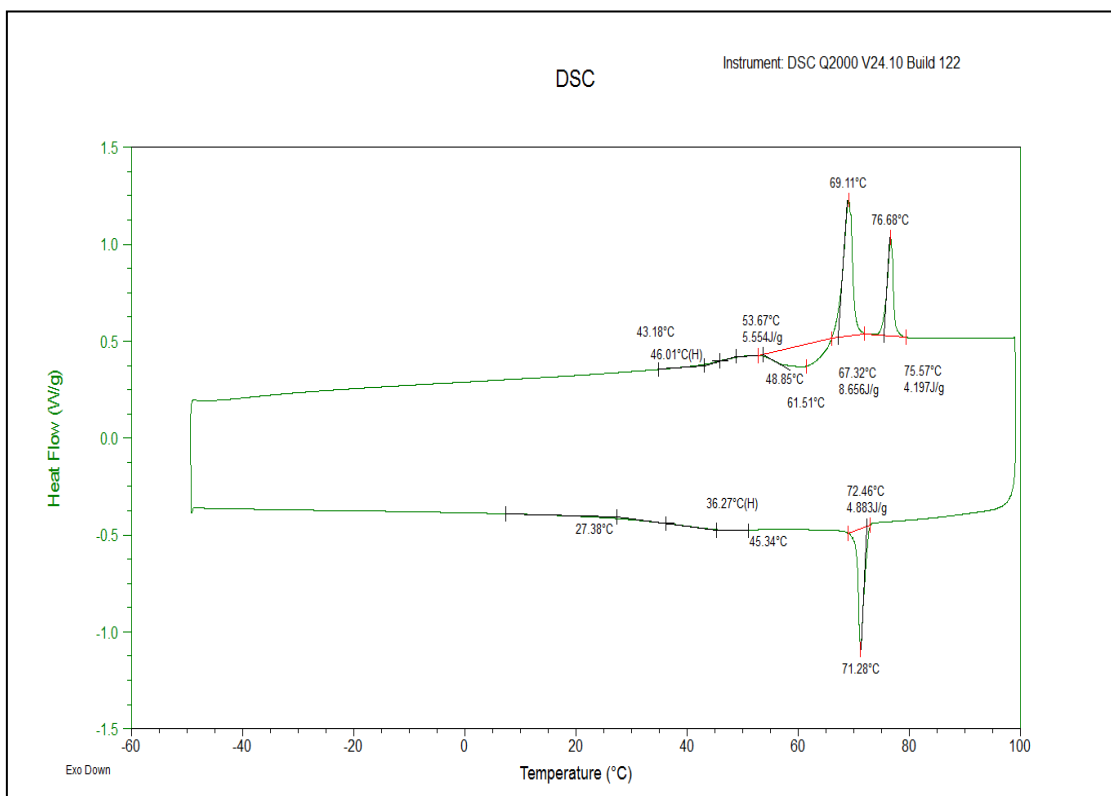


Figura D3: Segunda curva de calentamiento y enfriamiento de DSC a 10°C/min



**PEG<sub>113</sub>PMPC<sub>38</sub>-iAZO**

*Figura D4: Termogravimetría a 10°C/min en N<sub>2</sub> hasta 600°C*

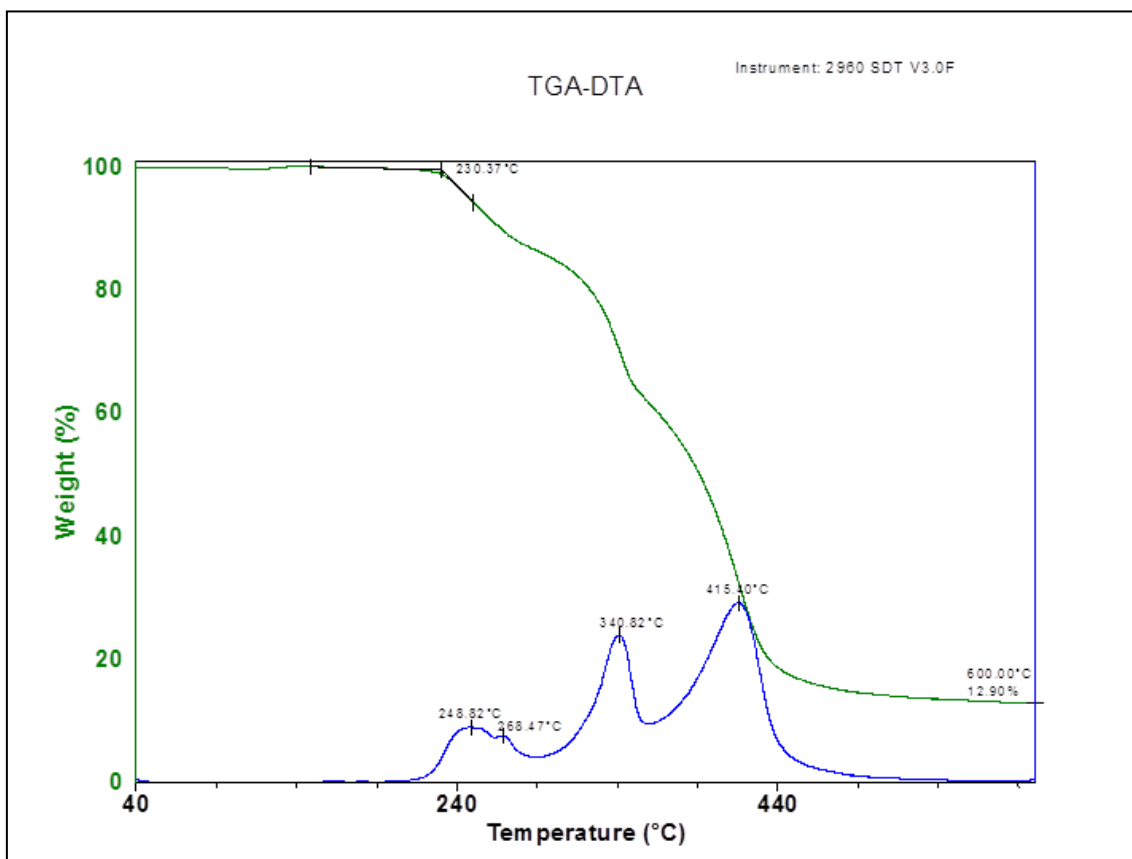
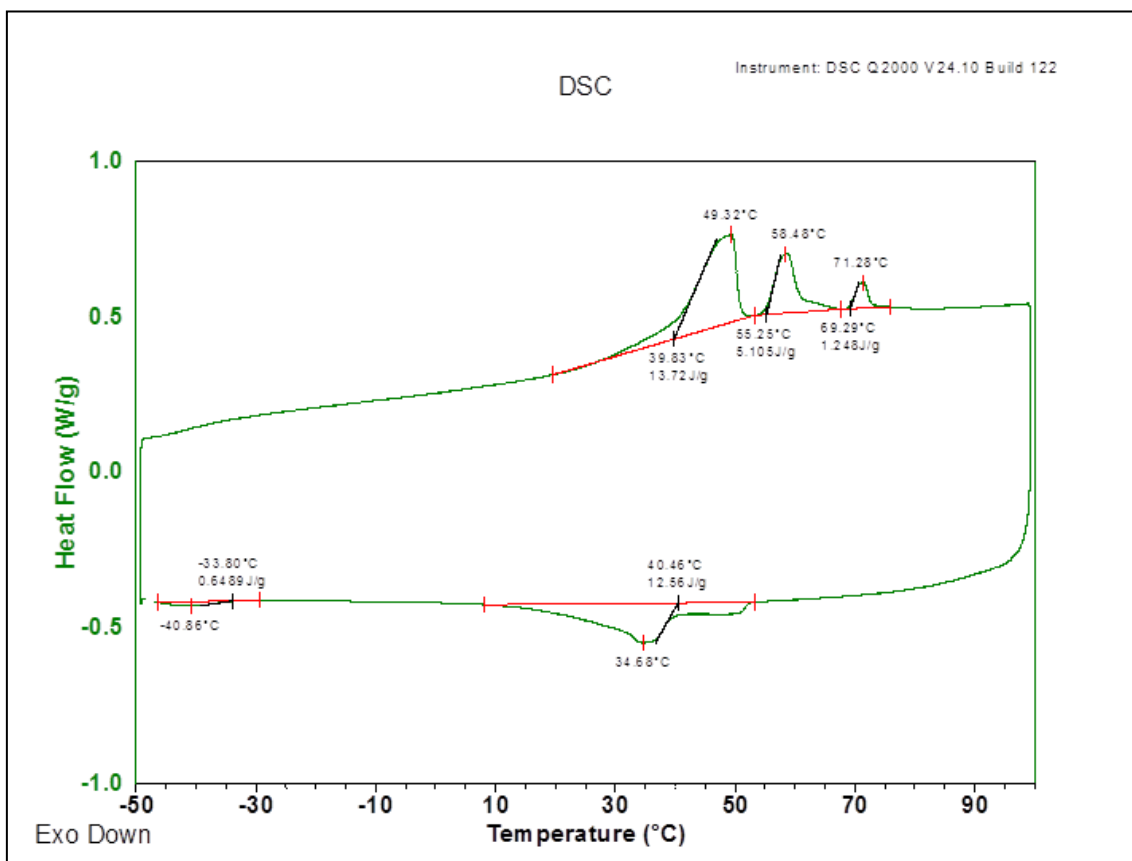


Figura D5: Segunda curva de calentamiento y enfriamiento de DSC a 10°C/min







## **Anexo E: Técnicas e instrumentos**

### *Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón y carbono ( $^1\text{H-NMR}$ , $^{13}\text{C-NMR}$ )*

Los espectros de RMN se realizaron a temperatura ambiente en un espectrómetro Bruker AV-400 que opera a 400MHz para  $^1\text{H}$  y a 100MHz para  $^{13}\text{C}$ .

### *Espectroscopía infrarroja de transformada de Fourier*

Todos los espectros de FTIR se registraron en un espectrómetro Nicolet Avatar 380 o en un espectrómetro Bruker Tensor 27 usando pastillas de KBr.

### *Espectroscopía de absorción UV-Vis*

Los espectros de UV-Vis se registraron con un equipo ATI Unicam UV4-200.

### *Cromatografía GPC*

La caracterización de los polímeros se realizaron en un equipo Waters 2695 equipado con dos columnas conectadas en serie de Agilent Technologies, Mixed C y Mixed E, un detector de dispersión de luz evaporativo (ELSD) Waters 2424 y un detector de absorción UV-vis 2998 Photodiode Array. El eluyente utilizado fue THF (calidad HPLC) con un flujo de 1.0 mL/min. El equipo se calibró con patrones de poli(metacrilato de metilo). Las muestras se prepararon disolviendo 2 mg del polímero en 2 mL de THF.

### *Análisis Termogravimétrico*

Las medidas termogravimétricas se realizaron en un equipo SDT 2960 de TA Instruments en cápsulas de platino usando 1-5 mg de muestra. Las muestras se calentaron a  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  bajo atmósfera de nitrógeno hasta  $600^\circ\text{C}$ . La temperatura de onset de descomposición se calcula en la primera derivada (DTGA) en el punto de corte de la tangente al pico de pérdida de masa y la línea base (esta temperatura está relacionada con el inicio de la descomposición en las condiciones de medida).

### *Calorimetría diferencial de barrido*

Las medidas de DSC se llevaron a cabo en un equipo Q2000 de TA Instruments utilizando cápsulas cerradas herméticamente de aluminio con aproximadamente 3 mg de muestra. Se realizaron 3 ciclos de calentamiento – enfriamiento a  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  bajo atmósfera de nitrógeno. La temperatura de transición vítrea,  $T_g$  ha sido calculada como el punto medio de altura del salto de capacidad calorífica, y la temperatura de fusión,  $T_m$ , ha sido calculada en el máximo del pico de transición.

### *Microscopía óptica de luz polarizada*

Los estudios de microscopía se realizaron en un microscopio Olympus BH-2 equipado con luz polarizada, una cámara accesoria Olympus DP-12 y una platina que permite regular la temperatura LINKAM THM600 conectada a un controlador LINKAM TMS91

### *Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM)*

Se ha empleado un microscopio electrónico de transmisión de alta resolución Fei Tecnai T20 operando a 200 kV.

Las muestras se prepararon diluyendo la disolución con agua hasta una concentración de 0,5 mg/mL. Una vez que se tiene la concentración adecuada, se deposita una gota de la misma sobre una rejilla de cobre con película de carbono. Se esperan 30 segundos y se elimina la muestra sobrante que no ha sido depositada por capilaridad con un papel de filtro. Seguidamente se añade una gota de acetato de uranilo, se esperan otros 30 segundos y se retira del mismo modo que antes. Se dejan secar a vacío durante 24 horas antes de medir.