



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS DE NITRÓXIDOS HIDROSOLUBLES  
PARA CONTROL DE POLIMERIZACIONES EN  
SUSPENSIÓN ACUOSA**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICO**

**PRESENTA**

**AARÓN NAVAS CHÁVEZ**



**MÉXICO, D.F.**

**AÑO 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**           **Profesor: Martha Eugenia Albores Velasco**

**VOCAL:**                   **Profesor: José Manuel Méndez Stivalet**

**SECRETARIO:**       **Profesor: Alejandrina Acosta Huerta**

**1er. SUPLENTE:**       **Profesor: Ana Adela Sánchez Mendoza**

**2° SUPLENTE:**       **Profesor: Juan Gómez Dueñas**

Este trabajo se realizó en el laboratorio 202 del Departamento de Química Orgánica en la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química de la UNAM.

**DRA. MARTHA EUGENIA ALBORES VELASCO**

**ASESOR**

**AARÓN NAVAS CHÁVEZ**

**SUSTENTANTE**

*A MI MAMÁ, A MI PAPÁ,*

*A MIS HERMANOS LIZ, ERIK, BECKY*

*y A CECI.*

## **Agradecimientos:**

A mi asesora la Doctora Martha Eugenia Albores Velasco por su apoyo, paciencia y guía en la realización de este trabajo.

A la USAI por su apoyo en la caracterización de los productos. A la Q. Maricela Gutiérrez por sus consejos y apoyo en espectroscopía de infrarrojo y Ultravioleta; a la Q. Alejandrina Acosta y la Q. Irene Aruelo por su apoyo en Resonancia Magnética Nuclear; a la Q. Georgina Duarte y la QFB. Margarita Guzmán por su apoyo en espectrometría de masas; y al Q. Alejandro Solano por su apoyo en Resonancia Paramagnética Electrónica.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química por la valiosa oportunidad de ser parte de esta maravillosa institución.

A mi mamá por creer en mí, por tu cariño, cuidados y sobre todo por tu apoyo para seguir adelante. Te quiero mucho mimi.

A mi papá por tu esfuerzo, consejos y muchos regaños que me han guiado en mi camino. Te quiero mucho papi.

A mis hermanos Liz, Erik y Becky por crecer conmigo y por todos esos momentos que vivimos juntos, espero que no se acaben nunca. Los quiero.

A la todos los de la jardinera y esos grandes momentos que nunca voy a olvidar.

A Daniel, Yoan y Karina por acompañarme y apoyarme siempre. Saben cuánto los quiero.

A Ceci, Armando, Enrique, Alejandro, Joel y Javier por las discusiones químicas, por hacer tan divertido el lab 202 y porque se pone bueno el chisme.

A Ceci por tu amor, cuidados, paciencia, apoyo, regaños, berrinches, gritos, corajes, mordidas... ¿le sigo?, pero sobre todo por acompañarme en este largo camino y espero que sigamos caminando juntos. Te amo coloritos.

## CONTENIDO

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
<b>2. ANTECEDENTES</b>	<b>6</b>
2.1 Polimerización viviente	<b>6</b>
2.2 Polimerización por radicales libres	<b>6</b>
2.2.1 Polimerización "viviente" por radicales libres	<b>7</b>
2.2.1.1 Polimerización "viviente" radicalica por trasferencia de átomo (ATRP)	<b>9</b>
2.2.1.2 Polimerización "viviente" por radicales libres tipo RAFT	<b>10</b>
2.2.1.3 Polimerización "viviente" por radicales libres controlada por nitróxidos (NMP)	<b>11</b>
2.3 Sistemas de polimerización	<b>12</b>
2.3.1 Sistemas de polimerización homogéneos	<b>12</b>
2.3.1.1 Polimerización en masa	<b>12</b>
2.3.1.2 Polimerización en disolución	<b>13</b>
2.3.2 Sistemas de polimerización heterogéneos	<b>13</b>
2.3.2.1 Polimerización en emulsión	<b>13</b>
2.3.2.2 Polimerización en suspensión acuosa	<b>14</b>
2.4 Nitróxidos	<b>14</b>
2.4.1 Descomposición de nitróxidos	<b>15</b>
2.4.1.1 Fotoexcitación de nitróxidos	<b>18</b>
2.4.2 Nitróxidos como controladores de la polimerización	<b>20</b>
2.4.3 Síntesis de nitróxidos	<b>23</b>
2.4.3.1 Síntesis de TEMPO y sus derivados	<b>26</b>
2.4.3.2 Síntesis de triacetonaamina	<b>27</b>

2.4.3.3	Oxidación de triacetona	<b>29</b>
<b>3.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS</b>	<b>31</b>
3.1	Justificación	<b>31</b>
3.2	Hipótesis y objetivos	<b>31</b>
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>33</b>
4.1	Síntesis de 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidona	<b>33</b>
4.2	Funcionalización del 4-oxo-TEMPO	<b>39</b>
4.2.1	Síntesis del ácido 12-amino(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo)dodecanoico	<b>40</b>
4.2.2	Síntesis de 4-(3-dimetilaminopropilamino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo	<b>45</b>
4.3	Funcionalización de 4-hidroxi-TEMPO	<b>46</b>
4.4	Determinación de coeficientes de reparto	<b>52</b>
<b>5.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>56</b>
5.1	Síntesis 2,2,6,6-tetrametil-4-oxopiperidona (triacetona)	<b>56</b>
5.2	Síntesis de 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidin-1-oxilo (4-oxo-TEMPO)	<b>57</b>
5.3	Funcionalización del 4-oxo-TEMPO	<b>58</b>
5.3.1	Funcionalización con el éster metílico del ácido 12-aminododecanoico	<b>58</b>
5.3.1.1	Obtención del 12-aminododecanoato de metilo	<b>58</b>
5.3.1.2	Síntesis del ácido 12-amino(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo)dodecil metil éster	<b>58</b>

5.3.2 Hidrólisis del éster del ácido 12-amino(2,2,6,6,tetrametilpiperidin-1-oxilo)dodecanoico	59
5.3.3 Síntesis del ácido 12-amino(2,2,6,6,tetrametilpiperidin-1-oxilo)dodecanoico. Método directo	60
5.3.4 Síntesis de 4-(3-dimetilaminopropilamino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo	60
5.4 Funcionalización de 4-hidroxi-TEMPO	61
5.4.1 Síntesis del ácido 3-(4-oxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo)propanosulfónico	61
5.5 Determinación de coeficientes de reparto	62
5.5.1 Determinación del coeficiente de reparto del 4-(3-dimetilaminopropilamino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo	62
5.5.2 Determinación del coeficiente de reparto del ácido 12-amino(2,2,6,6,tetrametilpiperidin-1-oxilo)dodecanoico	63
<b>6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS</b>	<b>65</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>67</b>
<b>APÉNDICE</b>	<b>73</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

Los nitroxidos son radicales estables y cinéticamente persistentes, en muchos casos aislables, con una amplia aplicación en síntesis orgánica, química de materiales, sistemas biológicos, síntesis de fármacos y como controladores de polimerización por radicales libres debido a sus propiedades magnéticas y de óxido reducción

La polimerización "viviente" por radicales libres controlada por nitroxidos (NMP) utiliza un nitroxido estable que forma una alcoxiamina con el monómero, que, debido a las condiciones de reacción se produce una ruptura homolítica en el enlace C-O produciendo un radical propagante que reacciona con el monómero presente y un radical nitroxido estable.

El TEMPO es un nitroxido ampliamente utilizado en NMP. Se logran excelentes resultados en el control de la estructura y masa molar de los polímeros cuando se adiciona este nitroxido como controlador, a pesar de que la polimerización es muy lenta incluso a altas temperaturas. Para incrementar la rapidez de polimerización se agregan iniciadores o aditivos que disminuyen considerablemente el tiempo de reacción. El TEMPO, no funciona bien en reacciones en suspensión acuosa.

La polimerización en sistemas heterogéneos es una técnica de gran interés para el sector industrial y académico, debido a que se obtienen buenos rendimientos y es amigable con el medio ambiente ya que se utiliza comúnmente agua como medio de dispersión, lo que permite una mejor transferencia de calor.

En la síntesis de TEMPO y sus derivados se parte de un precursor llamado "triacetonamina", producto de una triple condensación aldólica de acetona y la adición de un donante de  $\text{NH}_3$  que posteriormente se somete a una oxidación para formar el radical.

Este trabajo comprende la síntesis y funcionalización de derivados del TEMPO con un balance hidrofílico-hidrofóbico variable, que permita efectuar reacciones de polimerización en suspensión acuosa, para ello se sintetizó 4-oxo-TEMPO a partir de acetona y un donante de  $\text{NH}_3$ . El trímero de acetona al reaccionar con amoníaco produce la 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidona, comúnmente denominada triacetonamina la cual se oxidó posteriormente para formar el radical nitróxido. Se funcionalizó 4-oxo-TEMPO por medio de aminaciones reductivas con diferentes aminas, además se funcionalizó 4-hidroxi-TEMPO por medio de una eterificación para formar un sulfonato. Una vez sintetizados los compuestos se determinó el coeficiente de reparto en una mezcla de agua y tolueno para los nitróxidos sintetizados, obteniéndose coeficientes de reparto agua/tolueno de  $P=.1521$  y  $P=4.81$  para la fase acuosa, que podrán ser utilizados en polimerizaciones en suspensión acuosa.

## **2. ANTECEDENTES**

### **2.1 Polimerización viviente**

La polimerización viviente es un concepto introducido por Szwarc [1] para representar un proceso en el que ocurre un crecimiento ininterrumpido de una cadena polimérica; durante la polimerización las cadenas se mantienen “vivas” en todo momento, lo que implica la existencia de sitios activos que permiten la adición secuencial de monómero [2].

La polimerización aniónica y catiónica suceden por la adición de un iniciador ácido o base fuerte a un enlace doble para producir una especie activa (anión o catión). En las polimerizaciones iónicas se requieren de condiciones estrictas de reacción como una alta pureza de los iniciadores y monómeros, disolventes anhidros y atmósfera inerte, lo que implica un alto costo para la industria.

### **2.2 Polimerización por radicales libres**

La polimerización por radicales libres es una de la mejores opciones para la preparación de polímeros debido a la gran cantidad de monómeros aptos para este tipo de polimerización, y a las flexibles condiciones de reacción.

El mecanismo de reacción de una polimerización por radicales libres consta de tres etapas [3](Figura 1):

- Iniciación
- Propagación
- Terminación

La polimerización por radicales libres puede presentar reacciones de transferencia, donde el radical pasa a otra molécula de menor tamaño como monómero, disolvente o iniciador, o pueden reaccionar dos radicales para dar reacciones de terminación. Las reacciones de transferencia "per se", no son reacciones de terminación, debido a que pueden dar lugar a una nueva cadena propagante además de la cadena polimérica muerta.

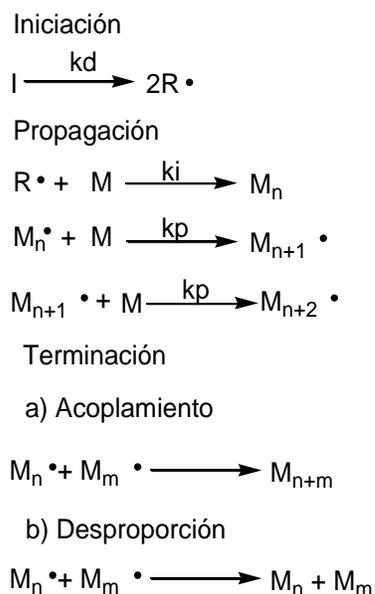


Figura 1: Mecanismo de polimerización por radicales libres

La desventaja de este tipo de polimerizaciones es que presenta una amplia distribución de pesos moleculares (alta dispersidad).

### 2.2.1 Polimerización "viviente" por radicales libres

Buscando solucionar los problemas de la polimerización por radicales libres convencional, como el control del peso molecular y la arquitectura de los polímeros obtenidos por este método; surgió la polimerización "viviente" o controlada por radicales libres.

Este proceso involucra la activación y desactivación de los radicales poliméricos: el radical polimérico (cadena "viviente"); puede propagarse en presencia de monómero, y en la desactivación pasar a un estado "durmiente", por la reacción de un controlador, el cual se encarga del control del crecimiento de la cadena, disminuyendo casi por completo los procesos de terminación y transferencia, permitiendo la adición secuencial de más monómero [4] (Figura 2).

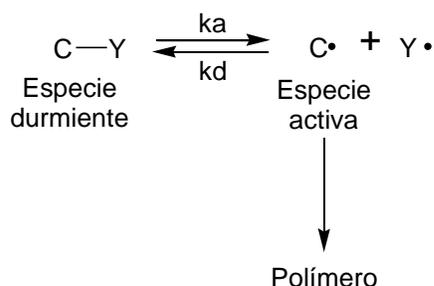


Figura 2: Equilibrio en la polimerización controlada por radicales libres

Esta polimerización se conoce como pseudoviviente o controlada, cuando el equilibrio se encuentra desplazado hacia las especies durmientes; la transformación de especies durmientes a especies vivas debe ser más rápida en comparación con la propagación y la terminación para que exista el control.

Los procesos de polimerización viviente por radicales libres brindan un control en el tamaño de las cadenas, observándose un crecimiento lineal respecto al tiempo de conversión, además pueden lograrse polímeros con estructuras definidas.

Existen varias técnicas de polimerización radicalica controlada, como: "Atom transfer radical polymerization" (ATRP), "reversible

addition-fragmentation transfer" (RAFT) y "nitroxide mediated polymerization" (NMP) son las más estudiadas, tienen diferentes mecanismos para transformar el polímero durmiente al radical polimérico.

### 2.2.1.1 Polimerización "viviente" radicalica por transferencia de átomo (ATRP)

Matyjaszewski [5] y Sawamoto [6] introdujeron el proceso ATRP; que se basa en una transferencia homolítica continua y reversible del halógeno de un halogenuro de alquilo R-X a un complejo metálico ( $M^n$ ) en un estado de oxidación bajo, que se oxida a  $M^{n+1}X$ , formando un radical R· el cual reacciona con el alqueno (A) para dar un radical propagante R-A·; este radical reacciona con  $M^{n+1}X$  para producir una especie inactiva R-A-X reduciendo al metal  $M^n$  para que pueda participar en un nuevo ciclo redox (Figura 3).

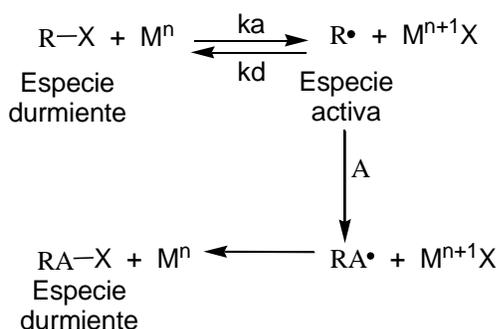


Figura 3: Polimerización "viviente" ATRP

Este proceso de polimerización resulta muy efectivo para diferentes monómeros vinílicos (estirenos, crilatos, etc.). Se logra un buen control del peso molecular y la arquitectura del polímero, sin

embargo se presentan trazas metálicas como impurezas que pueden ser inconvenientes.

### 2.2.1.2 Polimerización “viviente” por radicales libres tipo RAFT

La polimerización “viviente” por radicales libres tipo RAFT fue desarrollada por Rizzardo y Moad [7]. Está basada en el uso de un agente de transferencia de cadena, generalmente un ditióéster.

El mecanismo consiste en la adición de un radical libre ( $Pn\cdot$ ), producido por un iniciador, al agente de transferencia, que produce un radical en el carbono central del controlador; este radical se fragmenta para liberar un radical libre  $R\cdot$ ) (Figura 4), que reacciona con el monómero dando un nuevo radical en propagación ( $Pm\cdot$ ) (especie activa), que se adiciona nuevamente al agente de transferencia (especie durmiente), para que esta a su vez, libere al radical ( $Pn\cdot$ ) (especie activa) que se propagará. El equilibrio se establece por etapas sucesivas de adición y fragmentación.

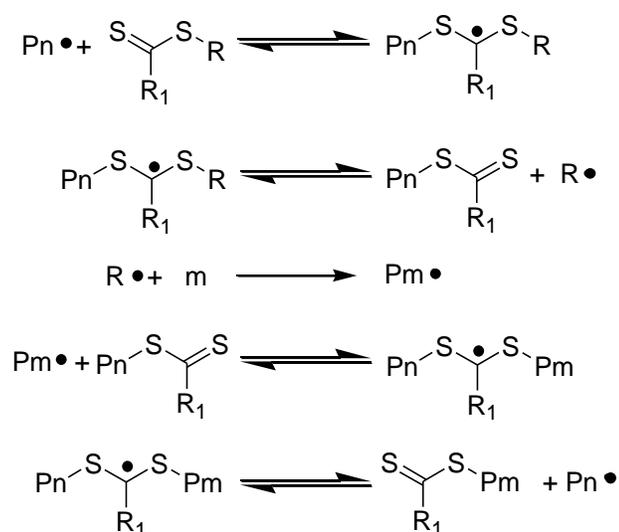


Figura 4: Polimerización tipo RAFT.

Para la selección del agente de transferencia se deben considerar las propiedades electrónicas del grupo  $R_1$ , debido a que es responsable de la activación del enlace  $C=S$ , que determina la actividad de transferencia para el rápido intercambio de las especies.

Existe un gran número de monómeros aptos para una polimerización tipo RAFT; además de hidrocarburos se puede polimerizar: ácido acrílico, estirensulfonato de sodio y acrilato de hidroxietilo etc., lo que permite obtener polímeros en bloque y polímeros con arquitecturas complejas [8]. La purificación de los polímeros obtenidos por este método requiere de tratamientos para la eliminación de compuestos de azufre y puede resultar complicada.

### **2.2.1.3 Polimerización “viviente” por radicales libres controlada por nitroxidos (NMP)**

La polimerización “viviente” por radicales libres controlada por nitroxidos es la técnica más estudiada, consiste en el uso de un nitroxido estable que forma una alcoxiamina con el radical monomérico. El enlace  $C-O$  de la alcoxiamina se rompe homolíticamente por calentamiento y produce un radical propagante (especie activa), que a su vez reacciona con el nitroxido, lo que disminuye las reacciones de terminación.

Cuando la constante de equilibrio ( $k$ ) es menor que la constante de propagación ( $k_p$ ) [9], se tiene una mayor concentración de especies

durmientes en comparación a las especies activas, lo que disminuye las reacciones de terminación (Figura 5).

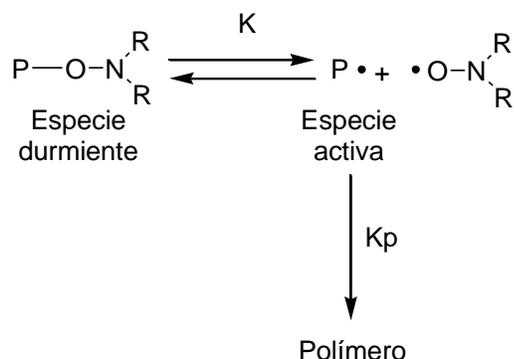


Figura 5: Polimerización "viviente" mediada por nitróxidos.

Dicho comportamiento se relaciona con el "efecto del radical persistente" [10].

## 2.3 Sistemas de polimerización

Los sistemas de polimerización se dividen en sistemas homogéneos como la polimerización en masa y en solución, y heterogéneos como polimerización en emulsión y en suspensión. [11]

### 2.3.1 Sistemas de polimerización homogéneos

#### 2.3.1.1 Polimerización en masa

En la polimerización en masa el monómero y el iniciador son los únicos componentes del sistema, resultando una técnica económica, además de producir polímeros con un alto grado de pureza. La polimerización es exotérmica por lo que un inconveniente de este sistema es la dificultad para controlar la

temperatura. En algunas ocasiones, la descomposición de los iniciadores debido a la alta temperatura, unido al incremento de la viscosidad, con la consecuente dificultad de agitación, implica que la transferencia de calor no sea homogénea en todo el sistema.

### **2.3.1.2 Polimerización en disolución**

La polimerización en disolución utiliza un disolvente además del monómero y el iniciador, permitiendo tener un control más homogéneo en la temperatura debido a la disminución de la viscosidad lo que facilita agitación del sistema. La elección del disolvente es crucial, debido a que puede existir transferencia de cadena al disolvente reduciéndose el peso molecular esperado en la polimerización. Otros aspectos a considerar son el costo, el punto de ebullición del disolvente y la dificultad que puede significar para la purificación del polímero en la eliminación del disolvente.

### **2.3.2 Sistemas de polimerización heterogéneos**

#### **2.3.2.1 Polimerización en emulsión**

La polimerización en emulsión es un sistema heterogéneo donde se eliminan los disolventes y se usa agua como medio de polimerización. La mayoría de los monómeros son poco solubles o insolubles en medio acuoso, por lo que se deben utilizar emulsificantes, soluciones buffer e iniciadores solubles en agua. En esta polimerización se logran velocidades de reacción y conversión altas, y productos con altos pesos moleculares si se controlan adecuadamente la agitación y temperatura. No obstante la

purificación de los polímeros es complicada debido a los aditivos adicionados.

### **2.3.2.2 Polimerización en suspensión acuosa**

La polimerización en suspensión es otro sistema heterogéneo donde el monómero y el iniciador son insolubles en el agua, el monómero (insoluble en agua) se mantiene en forma de gotas en las que tiene lugar la reacción.

El iniciador está disuelto en el monómero, el cual es la fase dispersa y da lugar a un polímero en fase sólida también dispersa. La dispersión se mantiene por una combinación de agitación y empleo de tensoactivos que ayudan a estabilizar la suspensión del polímero formando perlas, por lo que a esta polimerización se le conoce como polimerización en perlas lo que facilita su separación [11].

Durante la polimerización se mantiene un excelente control de la temperatura con una baja viscosidad, además el monómero suele reaccionar casi por completo; sin embargo se presentan contaminantes en el polímero debido a los tensoactivos utilizados.

## **2.4 Nitróxidos**

Los nitróxidos estéricamente impedidos son mediadores eficaces de la polimerización por radicales libres debido a su estabilidad, lo que les permite actuar como radicales persistentes en una mezcla de reacción.

El electrón radical se encuentra deslocalizado entre el nitrógeno y el oxígeno proporcionando estabilidad termodinámica al nitróxido (Figura6).

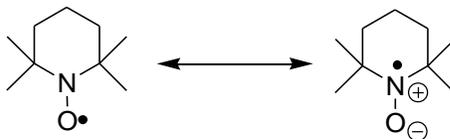


Figura 6: Deslocalización del electrón radical de nitróxidos.

El volumen estérico de los sustituyentes favorece la presencia del radical en el nitrógeno disminuyendo significativamente la presencia del radical en el oxígeno, la inactividad del radical resultante hace que la ruptura homolítica de la alcoxiamina formada por la reacción del nitróxido con monómero vinílico sea rápida en las especies con mayor impedimento estérico [11], asimismo el impedimento estérico inhibe reacciones de descomposición del nitróxido.

### 2.4.1 Descomposición de nitróxidos

Los nitróxidos con uno o más hidrógenos enlazados al carbono  $\alpha$  al nitrógeno pueden sufrir reacciones de desproporción, produciendo la nitrona y la N-hidroxilamina correspondientes [12].

Existen nitróxidos como el TIPNO (2,2,5-trimetil-4-fenil-3-azahexano-3-nitróxido) [13] y el DEPN (N-tertbutil-N-[1-dietilfosfono(2,2-dimetilpropil)]nitróxido) [14] (Figura 7) que tienen un hidrógeno  $\alpha$  al nitrógeno y no se descomponen, debido a la imposibilidad de rotación de la unión C-N, lo que deja al

hidrógeno al otro lado del plano nodal del enlace N-O•, impidiendo estas reacciones [15], pero en algunas ocasiones estos nitróxidos se descomponen a través de su dimerización y desproporción (Figura 8).

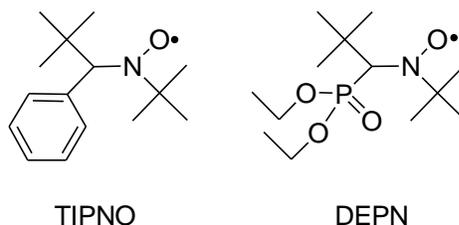


Figura 7: Nitróxidos de segunda generación.

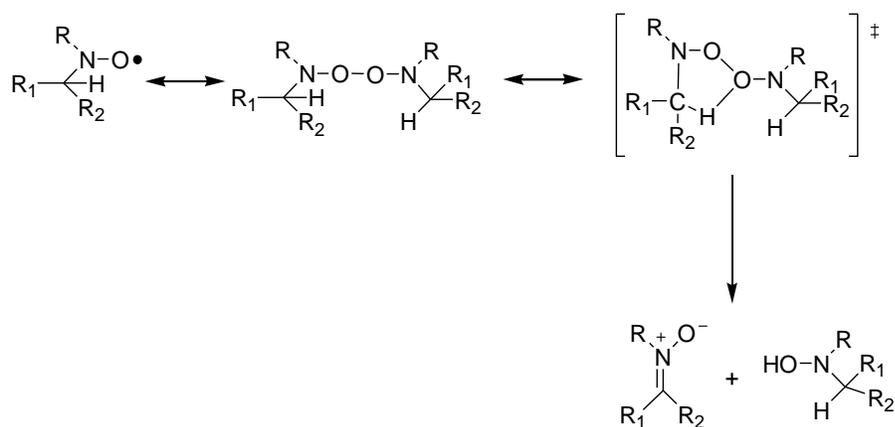


Figura 8. Descomposición de nitróxidos con hidrógenos en el carbono  $\alpha$  al nitrógeno.

Los nitróxidos son radicales que sufren fácilmente reacciones de oxidación o reducción y actúan como trampas reversibles para otras especies con radicales libres; estas propiedades dan lugar a su amplio uso en biología [16], en síntesis orgánica [17] y química de materiales [18].

Los nitróxidos se forman comúnmente por el tratamiento de hidroxilaminas con oxidantes suaves tales como el oxígeno, con o sin un catalizador (Figura 9). La oxidación adicional del nitróxido con un oxidante ligeramente más fuerte produce la sal oxamonio y la reducción de nitróxidos con agentes reductores suaves tales como fenilhidracina produce la hidroxilamina correspondiente [19].

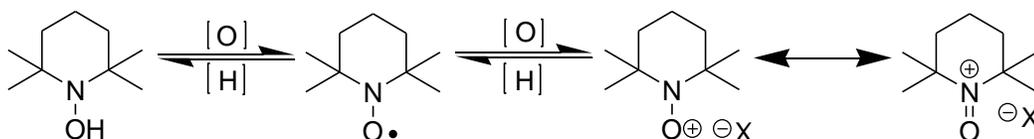


Figura 9. Oxidación de nitróxido

Las sales de oxamonio se emplean para la oxidación de alcoholes primarios y secundarios a aldehídos y cetonas, procedimiento descrito por primera vez por Golubev [20] (Figura 10).

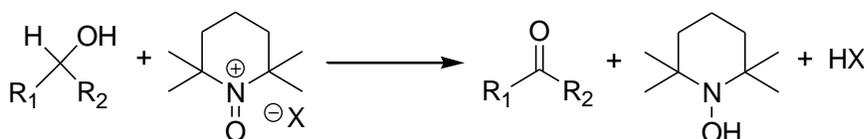


Figura 10. Oxidación de alcoholes con sales de oxamonio

Ma y Bobbitt [21] demostraron que los alcoholes se pueden oxidar con las sales oxamonio generadas por ácido p-toluensulfónico y TEMPO (Figura 11). El ácido promueve la desproporción del nitróxido a la correspondiente hidroxilamina y la sal de oxamonio, que se reduce para formar un hidroxitosilato en presencia del alcohol que se oxida

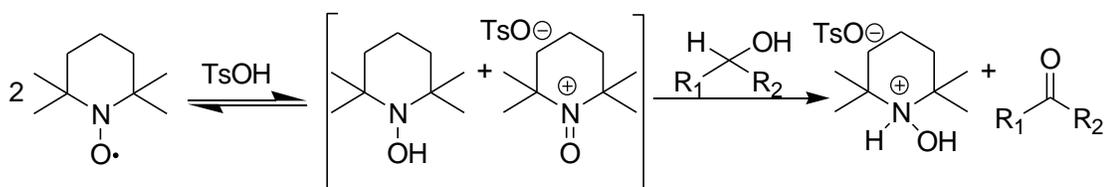


Figura 11. Desproporción de nitróxidos

### 2.4.1.1 Fotoexcitación de nitróxidos

La fotoexcitación de nitróxidos conduce a patrones adicionales de reactividad. Keana y Baitis [22] observaron la fotocicloeliminación de óxido nítrico a partir del 1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilamida del ácido 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxílico dando un dieno (Figura12). Koch [23] encontró que la ruptura de DTBN (diterbutil nitróxido) en el enlace C-N proporciona un radical *t*-butilo que es atrapado por otro equivalente de DTBN para formar una N-alcoxiamina.

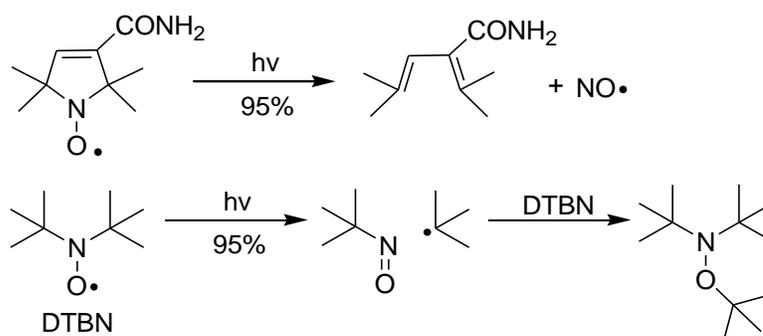


Figura 12. Fotoexcitación y descomposición de nitróxidos.

Los nitróxidos a menudo se descomponen a través de sales de oxamonio, que se forman por la desproporción oxidativa. Las oxidaciones para la formación de estas sales se pueden realizar en un medio ácido o alcalino, sin embargo, el 4-oxo-TEMPO y el

4-hidroxi-TEMPO no se pueden utilizar en condiciones alcalinas debido a que en medios oxidantes, el 4-hidroxi-TEMPO se oxida a 4-oxoTEMPO, que se desproporciona a la sal de oxamonio, la cual tiene hidrógenos ácidos que pueden eliminarse con una base y formar un compuesto nitroso [24] (Figura 13).

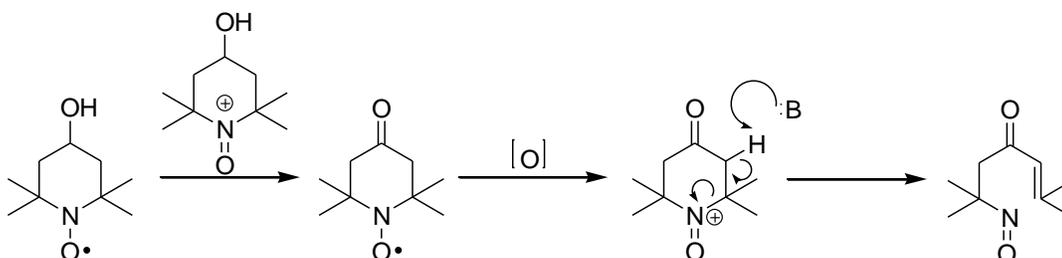


Figura 13. Descomposición de 4-hidroxi-TEMPO y 4-oxo-TEMPO

Han [25] observó la descomposición del 4-oxoTEMPO en reposo a temperatura ambiente durante 6 meses para obtener una N-alcoxiamina y la 2,6-dimetil-2,5-heptadien-4-ona mediante la oxidación del enol (Figura 14). Este autor propone que el 4-oxoTEMPO se desproporciona al anión de la hidroxilamina **A** y catión oxamonio **B**. El hidroxilo de la hidroxilamina **C** que proviene de la tautomería ceto-enol, se oxida a través de la transferencia de un electrón (SET), del anión oxamonio para formar el catión radical **D**, que, después de la pérdida de un protón, es atrapado por el 4-oxoTEMPO para dar la alcoxiamina **E**. El enol del oxamonio **F** sufre una  $\beta$  eliminación para formar un intermediario nitroso **G**, el cual elimina el óxido nítrico para dar 2,6-dimetil-2,5-heptadien-4-ona **H**. Esto puede explicar la descomposición del 4-oxo-TEMPO en condiciones ambientales.

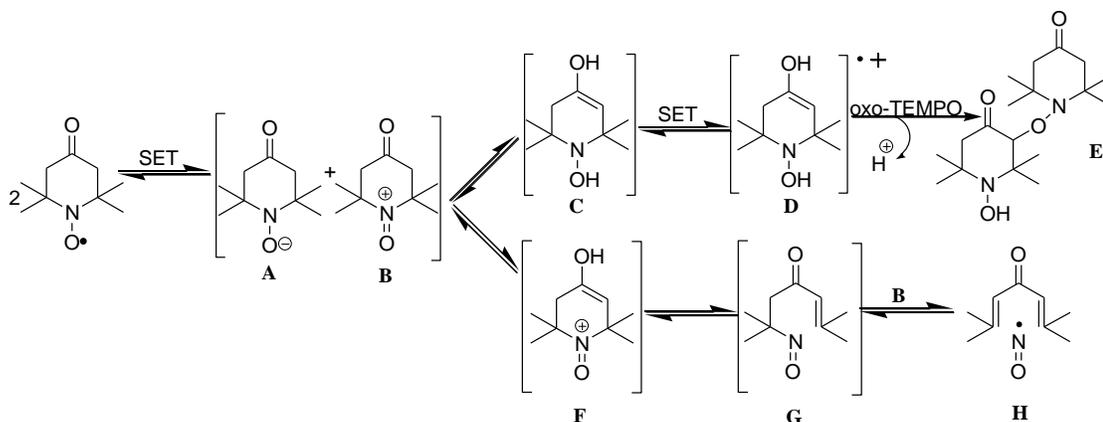


Figura 14. Descomposición del 4-oxo-TEMPO a temperatura ambiente.

#### 2.4.2 Nitróxidos como controladores de la polimerización

Los nitróxidos que se usan como controladores de polimerización deben ser radicales persistentes, con una vida media mínima de  $10^{-3}$  segundos [26].

El TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo) y sus derivados (Figura 15) fueron los primeros nitróxidos que se usaron como controladores de polimerización, obteniéndose buenos resultados en el control del peso molecular, sin embargo este control sólo es efectivo en la polimerización de estireno y sus derivados a temperaturas de entre 120-130°C con conversiones del 80% en 50 horas de reacción.

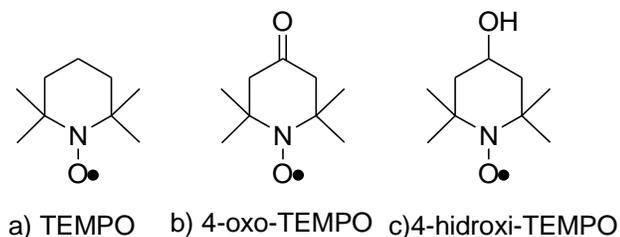


Figura 15: TEMPO y sus derivados.

Diferentes grupos se dedicaron a diseñar nuevos nitróxidos que lograran el control de la polimerización para monómeros diferentes al estireno. Los llamados “nitróxidos de segunda generación”, tales como el TIPNO [27] y el DEPN [28] (Figura 7) mejoraron el control de la polimerización: se obtuvieron conversiones del 80% en seis horas de reacción y dispersidad cercanas a 1.1. La desventaja de estos nitróxidos es su alto costo comparación al TEMPO y sus derivados.

El alto costo de los nuevos nitróxidos, influyó en el aumento de los estudios posteriores de TEMPO y sus derivados, con la idea de mejorar la rapidez de reacción y las conversiones, manteniendo bajas dispersidades.

Georges [29], al agregar ácido camforsulfónico (CSA) al sistema de reacción, aumentó la conversión a 90% en tan solo 6 horas, debido a que el CSA debilita el enlace C-O de la alcoxiamina incrementado la rapidez de reacción, sin embargo existe un aumento en la polidispersidad al aumentar la concentración del CSA en el sistema de reacción, debido a que este ácido reacciona de manera

irreversible con el TEMPO disminuyendo su concentración al inicio de la polimerización [30] [31].

Veregin [32] adicionó un iniciador común, como el peróxido de benzoílo (BPO) en una relación molar [nitróxido /iniciador]= 1.3 a 130°C y obtuvo una polidispersidad de 1.3 y conversiones de 80%, no obstante, el tiempo de reacción fue de 72 horas. Años más tarde Cunningham y Georges [33] estudiaron el aumento de la concentración de BPO en el sistema de reacción llegando a una relación molar de [nitróxido /iniciador]=1.7 para alcanzar conversiones del 60% y una dispersidad de 1.3 en 6 horas de reacción.

Hawker [34] utilizó 1% en masa de anhídrido acético en proporción al estireno, obtuvo una conversión del 80% con dispersidades alrededor de 1.56 en 5 horas de reacción.

Una opción diferente estudiada por Matyjaszewski [35] fue la adición de distintos iniciadores con tiempos de vida media cortos y largos. En un principio este investigador estudió la adición de iniciadores que descomponen con una rapidez similar a la de iniciación térmica del estireno, disminuyendo los tiempos de reacción, cabe mencionar que la iniciación térmica del estireno se presenta por encima de los 60°C y se debe a la descomposición del enlace vinílico desacuerdo con lo reportado por Mayo [36]. Sin embargo observó que a mayor concentración de iniciador se pierde el control de la polimerización obteniéndose dispersidades cercanas al 1.5 en 8 horas de reacción con conversiones del 80%; en tanto,

a bajas concentraciones obtuvo conversiones del 60% en 9 horas de reacción con dispersidades de 1.3.

Tiempo después Matyjaszewski realizó combinaciones de iniciadores como peróxido de dicumilo (DCP), que tiene un largo tiempo de vida media junto con iniciadores de tiempo de vida media corto, como azoisobutironitrilo (AIBN), obteniendo 90% de conversión en 8 horas, con dispersidades mayores a 1.5, y en combinación con BPO logró conversiones del 70% en 11 horas con dispersidades cercanas a 1.25 [35] [37], mostrando la viabilidad de esta opción para aumentar la rapidez de polimerización.

Brinkmann [38] también realizó polimerizaciones con AIBN y 4-hidroxi-TEMPO donde adicionó el iniciador a diferentes tiempos para no generar los sitios activos al mismo tiempo, logrando conversiones del 76% en 16 horas con polidispersidades de 1.4 en comparación a las 50 horas necesarias para obtener las mismas conversiones. De igual manera realizó el mismo experimento disminuyendo la concentración de iniciador logrando una menor dispersidad en 15 horas pero con conversiones del 73%. Actualmente, el TEMPO sigue estudiándose para mejorar los resultados en polimerizaciones en sistemas heterogéneos.

### **2.4.3 Síntesis de nitróxidos**

La síntesis de nitróxidos partiendo de aminas secundarias se logra oxidándolas con ácido meta-cloroperbenzoico (AMCPB) [39] o con Cu(II) [40] o PbO<sub>2</sub> e hidróxido de amonio [41].

Diferentes grupos de estudio han utilizado estas técnicas para la síntesis de nitróxidos importantes en la NMP. Benoit [42] obtuvo el TIPNO (2,2,5-trimetil-4-fenil-3-azahexano-3-N-oxilo) (Figura 16) mediante una reacción de Grignard a una nitrona para obtener la hidroxilamina correspondiente, para después burbujear oxígeno a en presencia de acetato de cobre para formar el nitróxido.

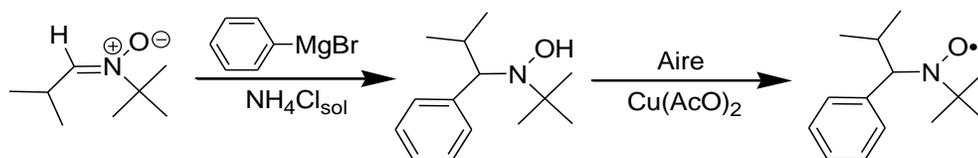


Figura 16. Síntesis de TIPNO

Grimaldi [43] sintetizó una familia de nitróxidos del DEPN al oxidar aminas secundarias con ácido m-cloroperbenzoico en diclorometano a temperatura ambiente (Figura 17).

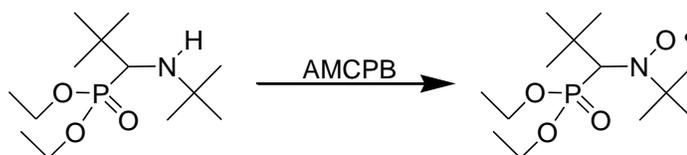


Figura 17. Síntesis de DEPN

Sciannamea [44] en un estudio muy amplio recopiló las diferentes rutas de síntesis para la obtención de nitróxidos a partir de diferentes compuestos (Figura18).

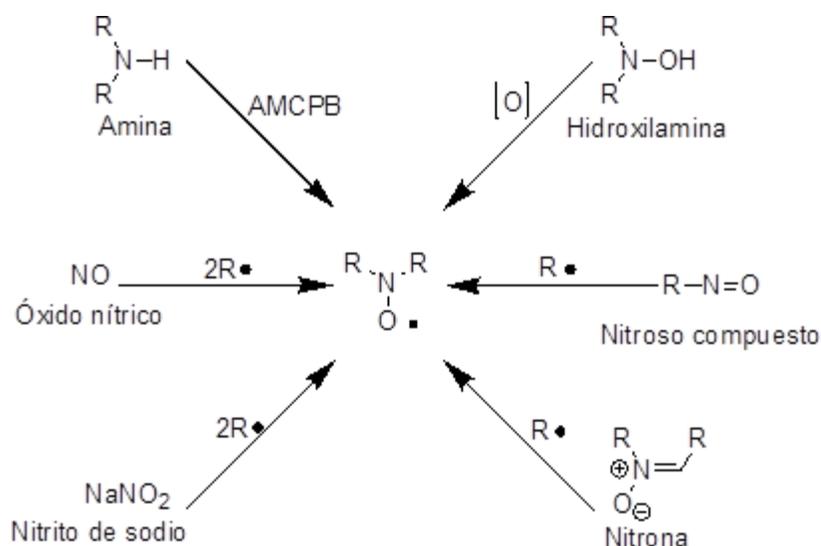


Figura 18. Síntesis de nitróxidos.

Los nitróxidos indolínicos fueron estudiados por Döpp [41] quien obtuvo por medio de una adición nucleofílica de organomagnesianos a la nitrona para la posterior agitación en presencia de  $PbO_2$  (Figura 19).

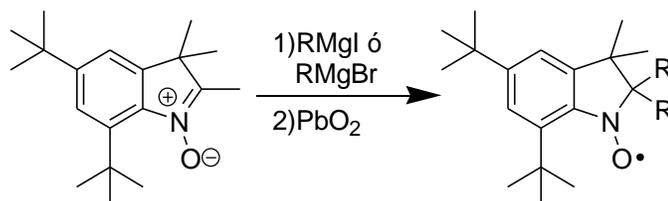


Figura 19. Síntesis de nitróxidos indolínicos  $R= Ph$  o  $CH_3$

Un estudio realizado por Keana [45] describió la síntesis y las propiedades de los nitróxidos cíclicos de 5 miembros (Figura 20) También sintetizó nitróxidos derivados de imidazolidina e imidazolina.

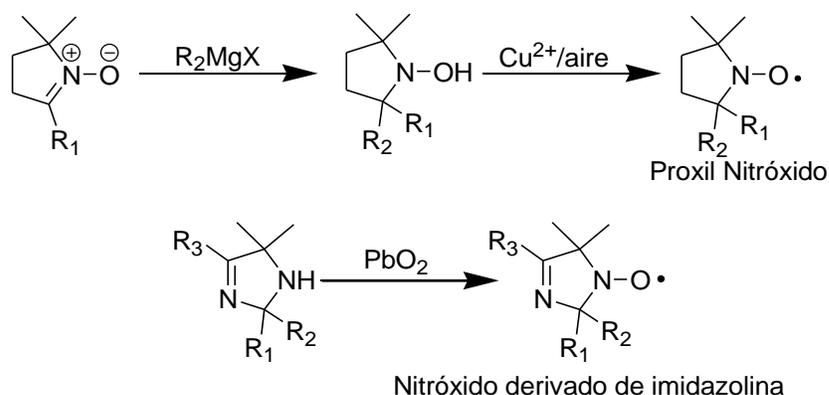


Figura 20. Síntesis de nitróxidos de 5 miembros

### 2.4.3.1 Síntesis de TEMPO y sus derivados

El 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo se descubrió en 1965 por Golubev y Rozantsev [46]. La mayoría de los nitróxidos como el TEMPO y compuestos análogos se derivan de la 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidona, comúnmente llamada triacetonaamina. Los grupos metilo  $\alpha$  al nitrógeno son de gran importancia para la estabilidad del nitróxido y otras especies derivadas como sales de oxamonió (Figura 21), dichos compuestos son oxidantes fuertes y selectivos en combinación con diferentes contraiones [47], por lo que son de gran importancia en química orgánica.

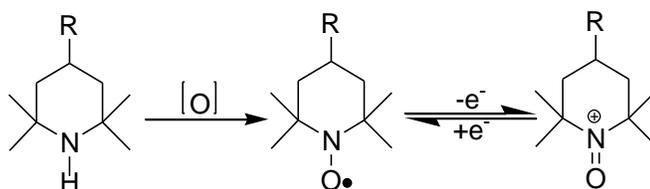


Figura 21: Oxidaciones de triacetonaamina

### **2.4.3.2 Síntesis de triacetonamina (2,2,6,6-tetrametil-4-piperidona)**

La triacetonamina es un precursor necesario en la síntesis del TEMPO y sus derivados, pero no es un compuesto comercial, no obstante, la síntesis de este compuesto se puede llevar fácilmente a gran escala debido a que las materias primas son económicas.

En la literatura se cuenta con una variedad de métodos para la síntesis de la triacetonamina, los cuales suelen ser relativamente sencillos y reproducibles [48] [49] [50], partiendo de acetona y donantes de  $\text{NH}_3$ , con la adición de  $\text{CaCl}_2$  o una zeolita como catalizadores durante varios días en agitación a temperatura ambiente [51].

Kedik [52] utilizó un burbujeo a presión constante de  $\text{NH}_3$  sobre acetona; Malz [51] utilizó una combinación de  $(\text{NH}_4)\text{NO}_3$  e  $\text{NH}_4\text{OH}$  a diferentes concentraciones.

Se puede llegar a diferentes intermediarios de reacción para la síntesis de la triacetonamina; Z. Ma [53] sintetizó una pentametiltetrahidropirimidina haciendo reaccionar acetona con tiocianato de sodio que al ser tratada con  $\text{CaCl}_2$  forma el producto deseado; Kelemen [54] parte de la 2,6-dimetil-2,5-heptadien-4-ona a la cual se le adicionó el donante de  $\text{NH}_3$  (Figura 22).

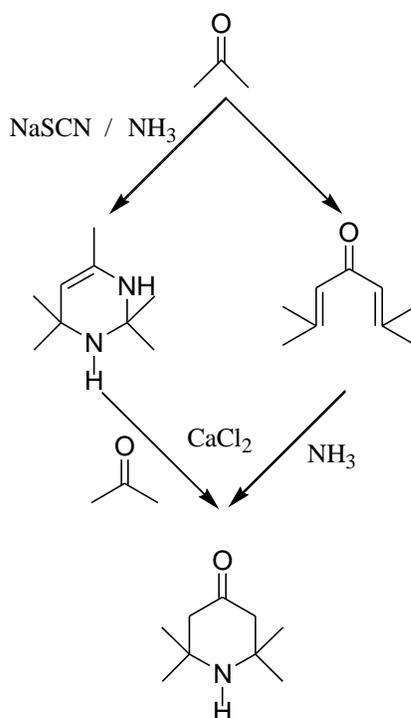


Figura 22: Síntesis de triacetonamina

La triacetonamina es el compuesto precursor del TEMPO y sus derivados; si se somete a una reacción de Wolff-Kishner se obtiene la 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, el precursor del TEMPO [55], mientras que si se trata con NaBH<sub>4</sub> se obtiene el 2,2,6,6-tetrametil-4-hidroxipiperidina precursor del 4-hidroxi-TEMPO [56], y con NaBH<sub>3</sub>CN y NH<sub>4</sub>OAc [57] partiendo del 4-oxo-TEMPO se puede llegar al amino-TEMPO dando pie con este producto a diferentes acilaciones para una variedad más amplia de productos [58](Figura 23).

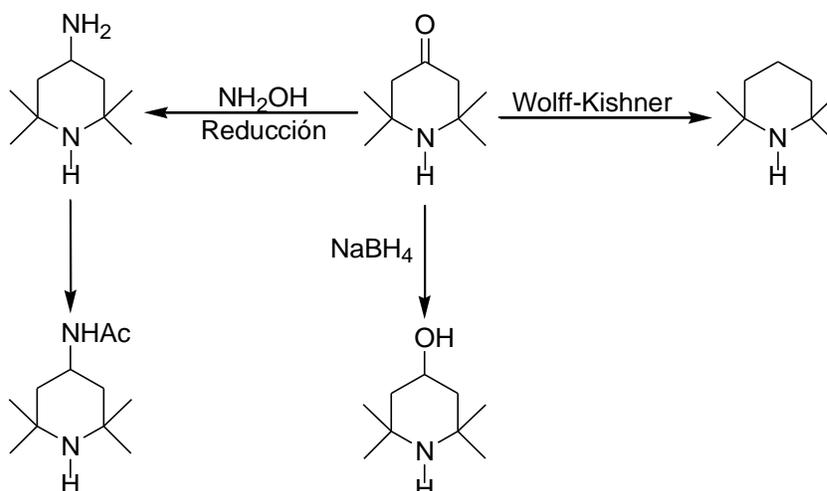


Figura 23: Reacciones de triacetonaamina.

### 2.4.3.3 Oxidación de triacetonaamina

Lebelev [59] describió el primer método para la oxidación de la triacetonaamina. El método para la oxidación considera la utilización de  $\text{H}_2\text{O}_2$  y  $\text{Na}_2\text{WO}_4$  o  $\text{W}_{12}\text{O}_{40}$   $\text{H}_3\text{P}$  (ácido fosfotúngstico) [60] (Figura 24).

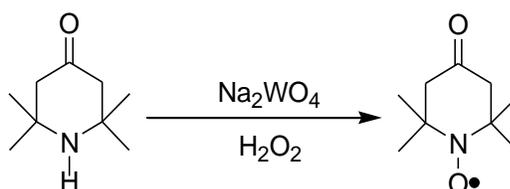


Figura 24. Oxidación de triacetonaamina.

En la caracterización del TEMPO y sus derivados se ha determinado la presencia de un electrón desapareado [61] mediante resonancia paramagnética electrónica (EPR), la espectros de resonancia magnética nuclear son difíciles de obtener debido al carácter paramagnético del radical pero se pueden llevar a cabo reduciendo el radical con pentafluorofenilhidrazina; los estudios de

cristalografía muestran que la conformación más estable para el anillo es la de silla, excepto para el 4-oxo-TEMPO el cual adopta la conformación de bote [62] [63], presentado una distancia 1.28-1.30 Å para el enlace N-O.

## **3. Justificación e Hipótesis**

### **3.1 Justificación**

La importancia de la polimerización radicalica “viviente” o controlada se ha incrementado en los últimos años, debido a la demanda de materiales poliméricos de estructura controlada en áreas de desarrollo actual, como la industria electrónica, la nanotecnología, los biomateriales, etc.

Uno de los retos actuales es la obtención de estructuras poliméricas controladas en medios amigables ambientalmente, como el agua, por lo que los medios heterogéneos: suspensión, dispersión o emulsión se estudian ampliamente.

Para llevar a cabo polimerizaciones radicalicas “vivientes” en medios heterogéneos debe considerarse que las diferentes especies que participan en la polimerización están en la fase dispersa o en la fase acuosa. El controlador de la polimerización, si tiene un comportamiento anfifílico, puede disolverse tanto en agua como en monómeros insolubles en agua. Es conveniente, por lo tanto, sintetizar este tipo de controladores de polimerización.

### **3.2 Hipótesis y objetivos**

Es posible sintetizar y funcionalizar compuestos derivados del TEMPO con un balance hidrofílico-hidrofóbico que permitan efectuar reacciones de polimerización en suspensión acuosa.

Para esto se plantea como objetivo general de este sintetizar y funcionalizar derivados de TEMPO para ser utilizados como

controlares de polimerización en suspensión acuosa, tomando en cuenta los siguientes objetivos particulares:

- Síntesis de la triacetonamina y su oxidación para obtener el 4-oxo-TEMPO
- Funcionalización de 4-hidroxi-TEMPO y 4-oxo-TEMPO con grupos que, potencialmente los solubilicen en agua y en monómeros insolubles en agua.
- Caracterización espectroscópica de los productos obtenidos mediante espectroscopia de IR,  $^1\text{H}$  RMN y espectrometría de masas.
- Determinación de coeficiente de reparto entre agua y tolueno de los nitróxidos obtenidos.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para llevar a cabo la síntesis de nitróxidos derivados de TEMPO que fueran parcialmente solubles en agua para tener la posibilidad de llevar a cabo polimerizaciones en medios acuosos, se consideró la posibilidad de usar nitróxidos ya existentes y funcionalizarlos de tal manera que tuvieran grupos polares que modificaran la solubilidad, se consideró que el 4-oxo-TEMPO podría funcionalizarse por aminación reductiva con aminas sustituidas con final de la cadena con un grupo ácido o básico que podría transformarse a las sales correspondientes para solubilizar el TEMPO, se planeó sintetizar el 4-oxo-TEMPO para el cual se requiere la triacetonamina como precursor de este tipo de compuestos.

### 4.1 Síntesis del 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidona

Para la síntesis del 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidona (triacetonamina) se reprodujo el método descrito por Malz [51] haciendo reaccionar acetona,  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  y  $\text{NH}_4\text{OH}$  como donantes de  $\text{NH}_3$  en presencia de bentonita como catalizador (Figura 25), se agitó la mezcla durante 72 h a temperatura ambiente. El producto obtenido se destiló en un aparato Kugelrohr a  $105^\circ\text{C}$  a una presión de 18 mmHg.

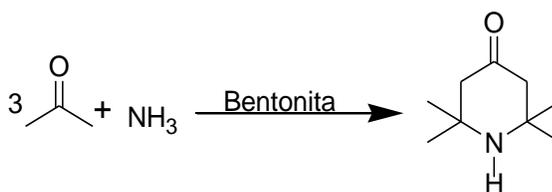


Figura 25. Síntesis de triacetonamina

Se obtuvieron cristales blancos con un P.f.= 32°C y un rendimiento de 5.76% con base en los donantes de NH<sub>3</sub>, se caracterizó el producto mediante espectroscopia de IR y <sup>1</sup>H RMN. Las bandas principales en IR (espectro 1, ver apéndice) para la caracterización fueron 3576 cm<sup>-1</sup> correspondiente a amina y en 1694 cm<sup>-1</sup> para el grupo carbonilo de la cetona. En <sup>1</sup>H RMN (Figura 26) se observa una señal simple en 1.246 ppm que integra para 12 H de los metilos y otra señal simple en 2.275 ppm que integra para 4 H de los CH<sub>2</sub> del anillo.

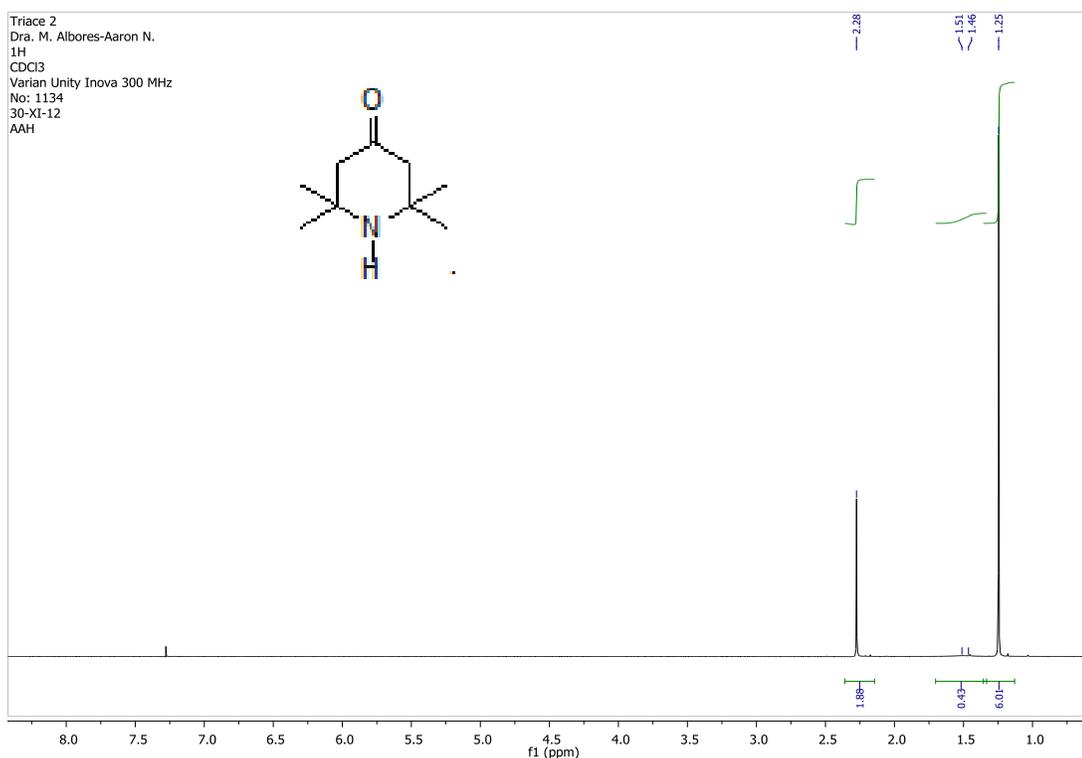
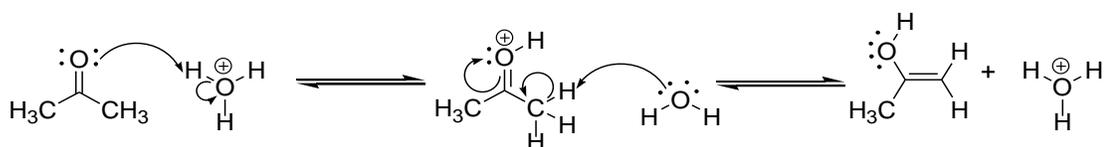
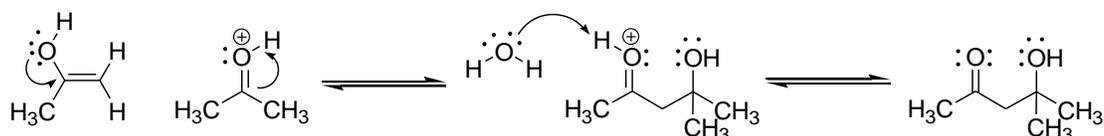


Figura 26. Espectro de <sup>1</sup>H RMN de triacetonaamina.

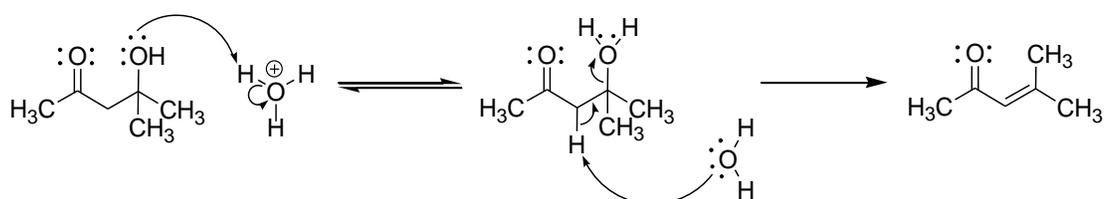
El mecanismo de reacción procede a partir del equilibrio ceto-enol de la acetona:



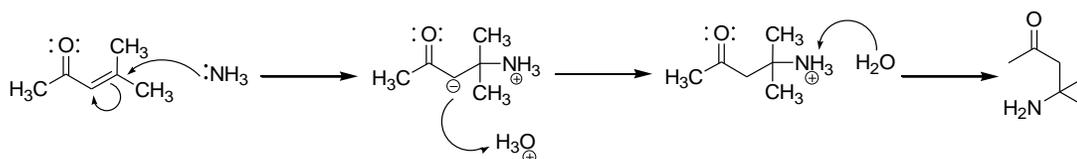
Mediante el ataque un ataque nucleofílico del enol a la acetona protonada por la bentonita forma el aldol [64]:



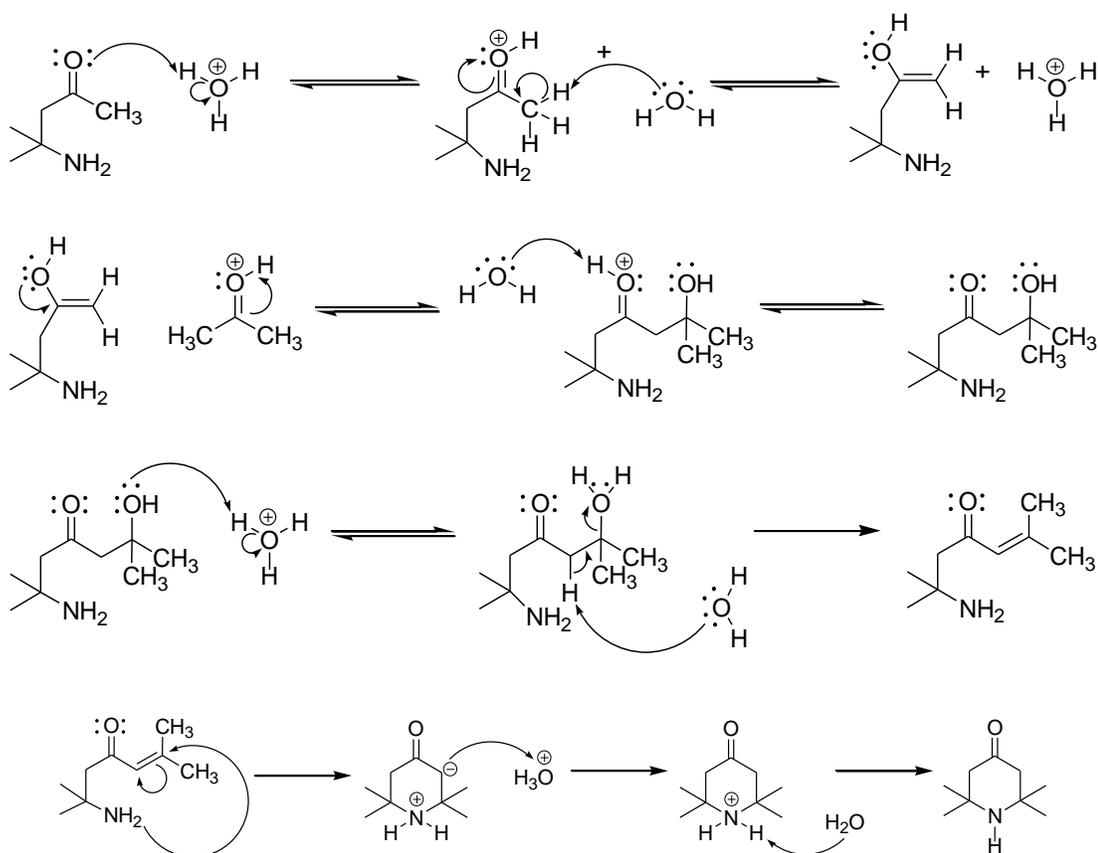
Y la deshidratación del aldol para formar la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada:



que puede reaccionar con uno de los donantes de  $\text{NH}_3$  o volverse a condensar mediante el mismo mecanismo con otra acetona para formar la 2,6-dimetil-2,5-heptadien-4-ona, la cual reacciona con uno de los donantes de  $\text{NH}_3$  para dar la triacetonamina.



Se produce otra reacción de condensación sobre el metilo  $\alpha$  al carbonilo.



Son numerosas las posibilidades de reacción, y esto da como resultado rendimientos bajos de la piperidona.

Se utilizó una proporción de 6 equivalentes de acetona por 1 equivalente de  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  y  $\text{NH}_4\text{OH}$  como donantes de  $\text{NH}_3$ , debido a este exceso presentó un mayor rendimiento en comparación a la reacción con 3 equivalentes de acetona por un equivalente de donante de  $\text{NH}_3$ .

En otros métodos de síntesis se utilizan flujos de amoniaco a presión o bien se parte de precursores como la 2,6-dimetil-2,5-heptadien-4-ona (como ya se discutió es un intermediario dentro de la ruta de síntesis seleccionada).

Una vez obtenida la triacetonamina se oxidó la amina para obtener el 4-oxo-TEMPO de acuerdo al método descrito por Banerjee [60] (Figura 27) una mezcla de triacetonamina,  $\text{Na}_2\text{WO}_4$  y  $\text{H}_2\text{O}_2$  en agua destilada, se dejó en agitación por 3 h y se purificó por cromatografía de columna.

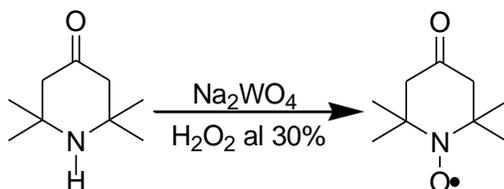


Figura 27. Síntesis de 4-oxo-TEMPO

Se obtuvo un sólido rojo con punto de fusión de  $36^\circ\text{C}$  y un rendimiento del 48%, se obtuvieron subproductos que no fueron caracterizados además se recuperó parte de la materia prima. En la caracterización por espectroscopia de IR (Figura 28) se observó la banda para el grupo carbonilo en  $1707\text{ cm}^{-1}$ , en  $1362\text{ cm}^{-1}$  se observó una banda correspondiente al enlace  $\text{N-O}\cdot$ , misma que fue descrito por Banerjee, para el radical nitróxido.

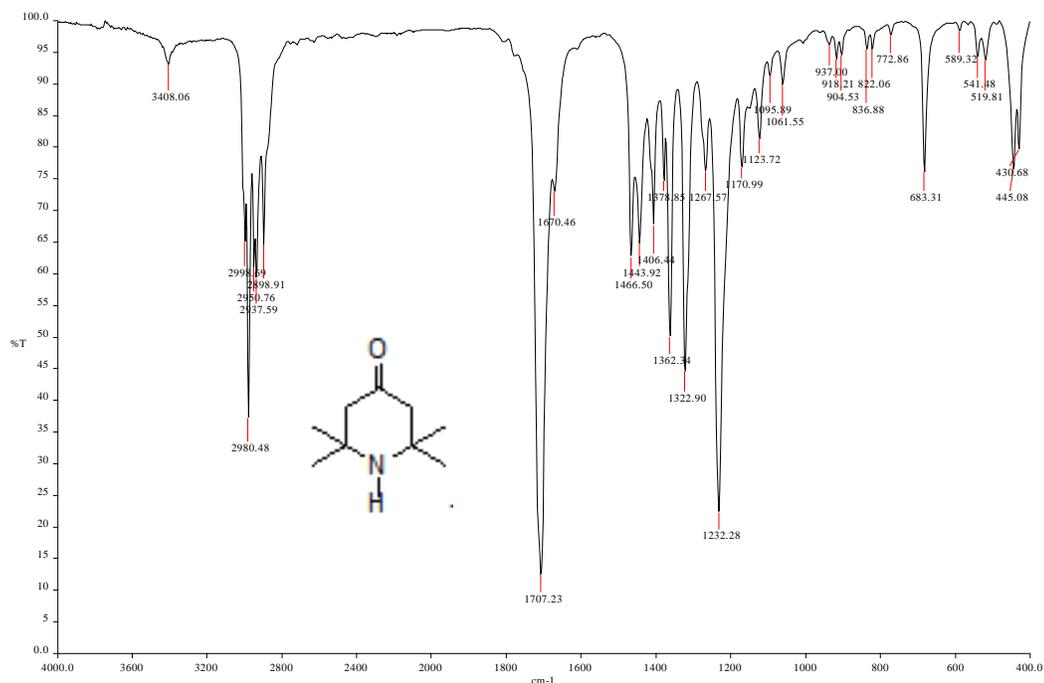


Figura 28. Espectro de IR del 4-oxo-TEMPO

También se realizó un espectro de EPR (Figura 29) para determinar la presencia del radical. El espectro muestra un triplete característico de los nitróxidos con constantes de acoplamiento de  $A^N = 14.4$  G, un parámetro  $g = 2.0058$  y una distancia del primer máximo al último mínimo de 32.4 G lo que nos indica la presencia de un radical libre sobre el nitrógeno.

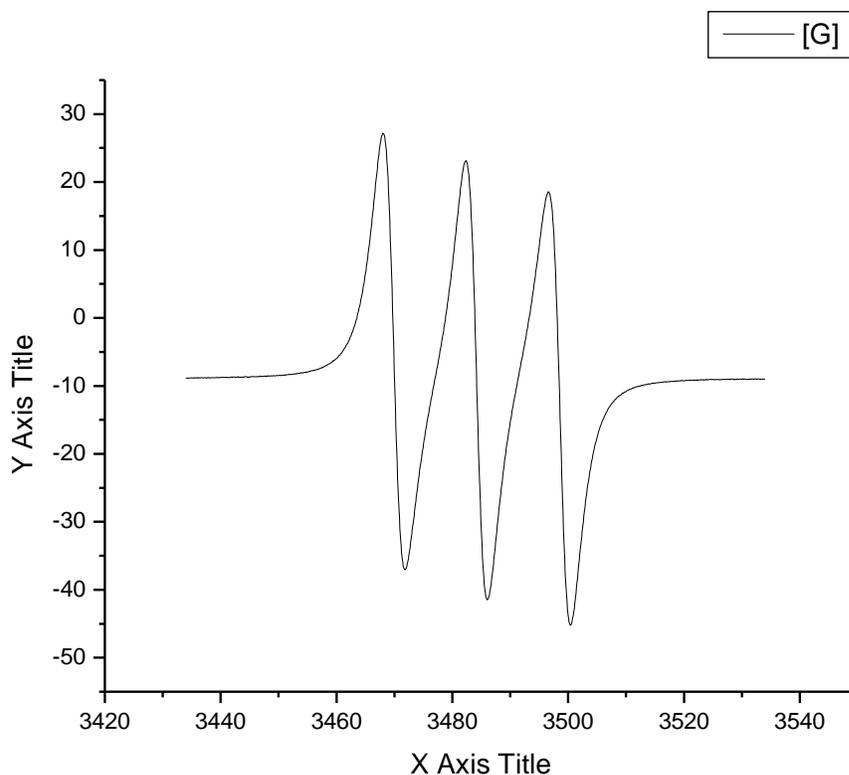


Figura 29. Espectro de EPR del 4-oxo-TEMPO

## 4.2 Funcionalización del 4-oxo-TEMPO

La funcionalización del 4-oxo-TEMPO (Figura 30) se llevó a cabo mediante una aminación reductiva con dos aminas diferentes, la primera con ácido 12-aminododecanoico y la segunda con 3-dimetilaminopropilamina.

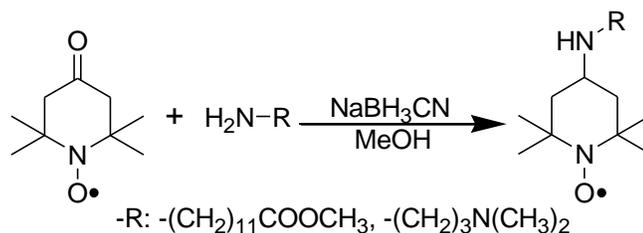


Figura 30. Reacción de aminación reductiva del 4-oxo-TEMPO

#### **4.2.1 Síntesis del ácido 12-amino(2,2,6,6,tetrametilpiperidin-1-oxilo)dodecanoico**

Se realizó la esterificación del ácido 12-aminododecanoico de acuerdo al método descrito por Vogel [65], usando  $\text{H}_2\text{SO}_4$  como catalizador. Después de 24 h de reflujo se obtuvo un sólido café con un rendimiento del 37.27%; con un P.f. 76-78 °C, notablemente más bajo que el reportado para la materia prima que es de 185-187 °C. En el IR (Espectro 5) se observa una banda en 3379 y 3309  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración N-H, en 1731  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al grupo carbonilo del éster formado y la desaparición de la banda en 1638  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al C=O del ácido carboxílico. Las bandas de  $\text{COO}^-$  para los zwitteriones de los aminoácidos se reportan alrededor de 1760-1595  $\text{cm}^{-1}$ .

El objetivo de la esterificación fue facilitar la separación debido a que el aminoácido se encuentra habitualmente como zwitterión, formando sales las cuales son difíciles de sacar de la columna, por consiguiente al formar el éster solo nos ocupamos de mantener el pH básico utilizando trietilamina para neutralizar la columna y no formar la sal de la amina.

Para la funcionalización del 4-oxo-TEMPO se utilizó un método análogo al de Szydłowska [66], se colocó 4-oxo-TEMPO, 12-aminododecanoato de metilo y cianoborohidruro de sodio en metanol absoluto en agitación durante 72 h. El producto se purificó por cromatografía de columna neutralizada con trietilamina utilizando como eluyente acetato de etilo/hexano/metanol en una proporción de 70:20:10.

Se obtuvo un sólido rojizo con un rendimiento del 31%. Se caracterizó por IR y  $^1\text{H}$  RMN. En IR (Espectro 6) la banda en  $1736\text{ cm}^{-1}$  correspondiente enlace C=O del éster. En  $^1\text{H}$  RMN (Figura 31) se observan dos señales simples en 1.06 ppm que integran para 12 H correspondiente a los metilos del anillo, en 1.24 ppm se observa una señal múltiple que integra para 14 H correspondientes a los metilenos de la cadena, en 1.50 ppm se observa una señal múltiple que integra para 4 H de los dos metilenos en posición  $\beta$  al grupo éster y otros dos metilenos en posición  $\beta$  al grupo amina, en 1.90 ppm se observa una señal doble que integra para 4H para los  $\text{CH}_2$  del anillo, en 2.27 ppm una señal triple que integra para 2 H que se asignó para los metilenos en posición  $\alpha$  al éster, en 2.88 ppm una señal triple que integra para 2 H de los  $\text{CH}_2$  en posición  $\alpha$  a la amina, en 3.32 ppm una señal múltiple para 1 H para el metino del anillo y por último una señal simple en 3.57 ppm que integra para 3 H correspondiente al metilo base de oxígeno del éster 1.065 (s,  $J=15\text{ Hz}$ , 12 H, Me), 1.50 (m,  $J=9\text{ Hz}$ , 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.90 (d,  $J=9\text{ Hz}$  4 H, anillo), 2.27 (t,  $J=6\text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.88(t,  $J=9\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ),

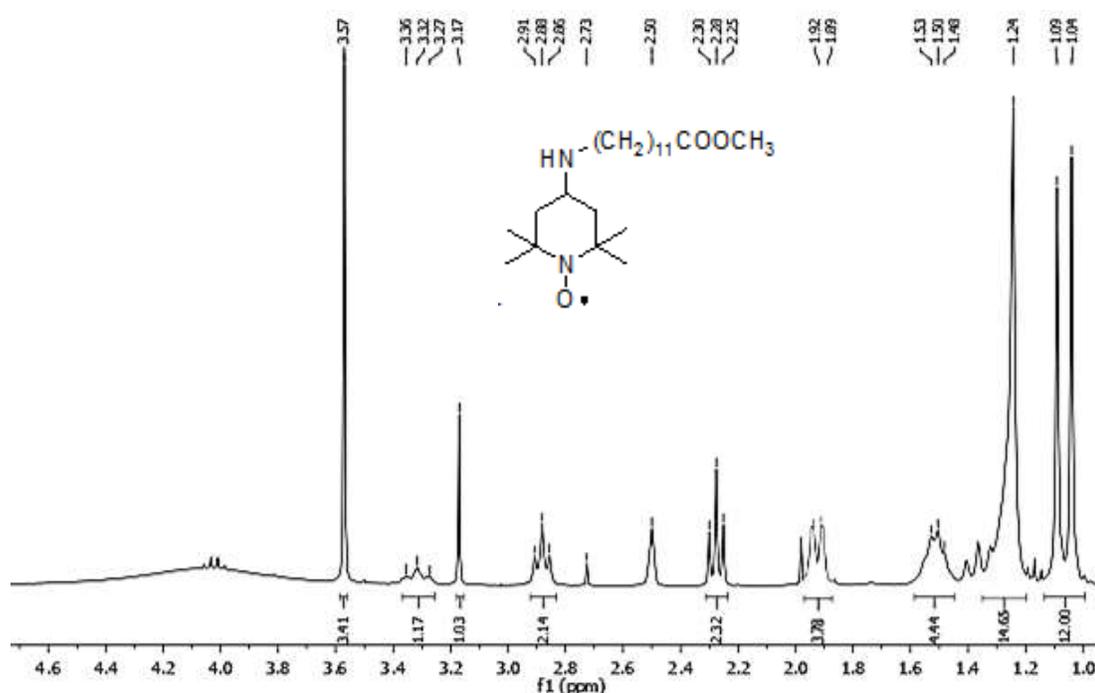


Figura 31. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del ácido 12-amino(2,2,6,6,tetrametilpiperidin-1-oxilo)dodecil metil éster.

Como se puede observar los singuletes correspondientes a los metilos del anillo de TEMPO son diferenciables en  $^1\text{H}$  RMN. Mediante un análisis conformacional teórico realizado en Spartan V.10 Wavefunction, usando un método semiempírico (PM3) se obtuvo el conformero de menor energía, la figura 32 muestra que el N-O• se encuentra en posición axial, afectando a los metilos axiales los cuales se desplazan a menor campo en el espectro.

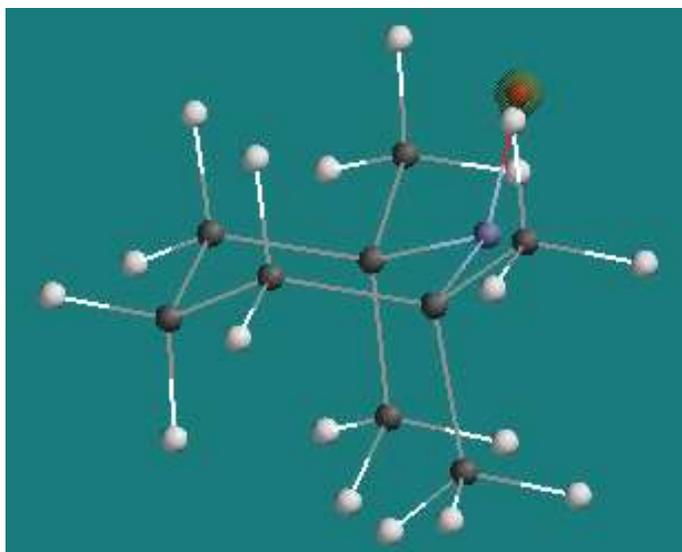


Figura 32. Estructura conformacional más estable para derivados de TEMPO

Las  $^1\text{H}$  RMN de éste y todos los productos funcionalizados del TEMPO se determinaron en presencia de fenilhidrazina para reducir el radical y obtener los espectros, en este trabajo los H del sistema aromático de la fenilhidrazina no intervienen en el análisis de las resonancias.

El éster metílico del ácido 12-amino(2,2,6,6,tetrametilpiperidin-1-oxilo)dodecanoico se hizo reaccionar con NaOH en agua destilada, a reflujo durante 24 h para hidrolizar el éster, no se neutralizó el producto. Se extrajo con acetato de etilo, se colocó la fase orgánica sobre una cama de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtró, obteniéndose la sal del producto.

Se obtuvo un sólido rojizo con un rendimiento del 33.17%, el rendimiento global de la síntesis fue del 3.82% con base en el ácido 12-aminododecanoico debido a que en cada uno de los pasos de la

síntesis no superó el 40% de rendimiento. El producto se caracterizó por IR y  $^1\text{H}$  RMN. En  $^1\text{H}$  RMN sólo se observa la desaparición de la señal correspondiente al metilo base de oxígeno y el cambio en el desplazamiento químico de los H correspondientes al metino que está en posición  $\alpha$  al grupo carbonilo del ácido carboxílico.

La aminación reductiva del 4-oxo-TEMPO y el ácido 12-aminododecanoico de manera directa sin la formación del éster, se realizó mediante un método análogo al propuesto por Sosnovsky [67]. Se colocó 4-oxo-TEMPO y ácido 12-aminododecanoico en metanol absoluto, se adicionó NaOH hasta pH= 8 y se dejó en agitación durante 30 min, se adicionó  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  disuelto en metanol y se dejó en agitación por 72 h. El producto se purificó por cromatografía de columna neutralizada con trietilamina utilizando como eluyente acetato de etilo/ hexano/ metanol 70:20:10.

Se ajustó el pH a 8 para poder trabajar con el  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , ya que el pH inicial de la disolución del ácido 12-aminododecanoico era de 4.

A pesar de que puede existir la formación de sales en el ácido 12-aminododecanoico el rendimiento global de esta última amina fue mejor: se obtuvo un rendimiento del 28.47% respecto al ácido 12-aminododecanoico, comparado con el 3.82% de la reacción indirecta.

El producto fue caracterizado por IR y  $^1\text{H}$  RMN; sin embargo, no volatilizó en espectrometría de masas debido a que el producto es una sal por lo cual no se logró obtener el espectro.

#### **4.2.2 Síntesis de 4-(3-dimetilaminopropilamino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo**

Se utilizó una segunda amina 3-dimetilaminopropilamina para la funcionalización del 4-oxo-TEMPO, para esto se siguió el mismo método utilizado en la aminación reductiva anterior propuesto por Szydłowska [66], se mezcló 4-oxo-TEMPO, 3-dimetilaminopropilamina y cianoborohidruro de sodio en metanol absoluto y se puso en agitación durante 72hrs. Transcurrido el tiempo de reacción se adicionó una solución 5N de KOH y se extrajo el producto con acetato de etilo, el producto se purificó por cromatografía de columna neutralizada con trietilamina utilizando acetato de etilo/hexano/metano 70:20:10.

Se obtuvo un aceite rojo con un rendimiento del 41% que se caracterizó por IR,  $^1\text{H}$  RMN y masas. En el espectro de IR (Espectro 8) se observa una banda en  $3299\text{ cm}^{-1}$  para la vibración del N-H; en  $1459\text{ cm}^{-1}$  para la vibración C-H de los metilos y en  $1360\text{ cm}^{-1}$  la correspondiente al enlace N-O•. En  $^1\text{H}$  RMN (Figura 33) se observan dos señales simples en 1.14 ppm que integran para 12 H correspondientes a los metilos del anillo, en 1.65 ppm se observa una señal múltiple que integra para 2 H del metileno intermedio de la cadena, en 1.82 ppm una señal doble para los 4 H de los  $\text{CH}_2$  del anillo, en 2.21 ppm se observa una señal simple que integra para 6 H de los metilos unidos al nitrógeno, en 2.30 ppm una señal triple que integra para 2 H correspondiente al  $\text{CH}_2$  de la cadena unida al nitrógeno de la amina terciaria, en 2.64 ppm está una señal triple que integra para 2 H correspondiente al  $\text{CH}_2$   $\alpha$  a la amina secundaria de la cadena, en 2.80 ppm una señal múltiple que

integra para 1 H para el CH del anillo 1.14 (s, J=9 Hz, 12 H, Me), 1.65 (m, J=9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.82 (d, J=9 Hz, 4 H, anillo), 2.21 (s, 6 H, Me), 2.30 (t, J=9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.64 (t, J=9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>). En espectrometría de masas (Espectro 10) se observa el ion molecular en 257 m/z que corresponde a C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O de la masa molecular y el pico base en 58 m/z para la ruptura característica de cetonas llamada transposición de McLafferty.

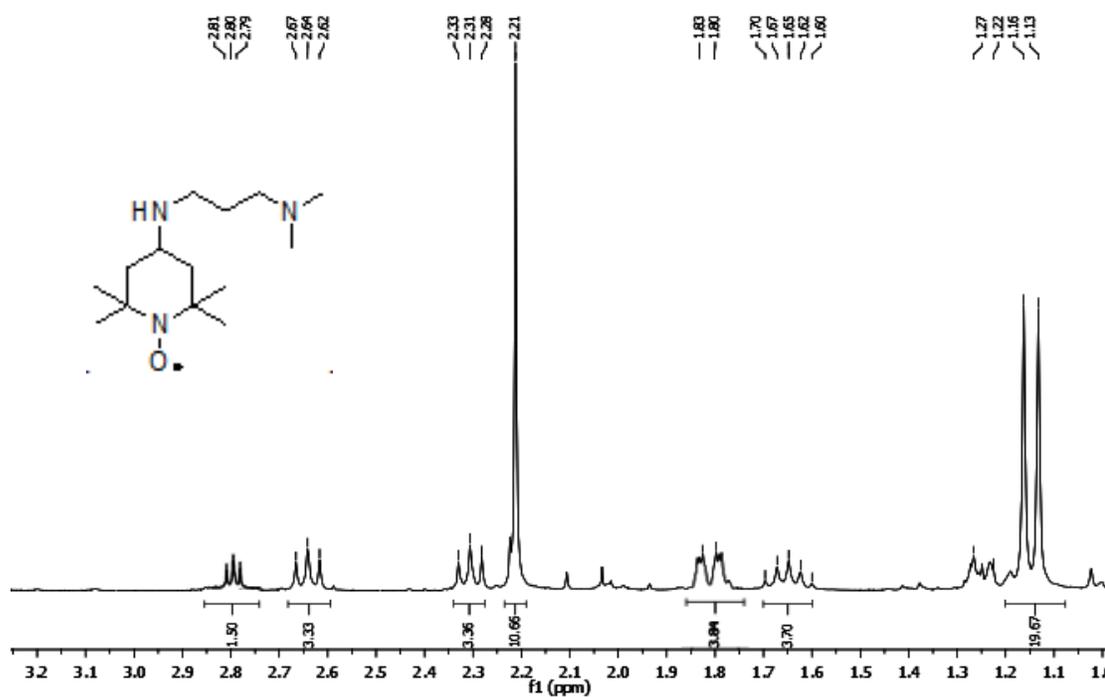


Figura 33. Espectro de <sup>1</sup>H RMN 4-(3-dimetilaminopropilamino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo

### 4.3 Funcionalización de 4-hidroxi-TEMPO

Se buscó funcionalizar el 4-hidroxi-TEMPO formando la sal de sodio del alcohol, haciéndolo reaccionar con compuestos sustituidos al final de la cadena con grupos que pudieran ionizarse, para hacerlos

solubles en agua. Se seleccionaron el ácido 5-bromovalérico que formaría el éter mediante la reacción de Williamson [68] dejaría el carboxilo al final de la cadena, y la propanosultona, que podría sustituirse con el alcóxido, de acuerdo con trabajos previos [69] para dar el ácido sulfónico al final de la cadena.

La funcionalización con ácido 5-bromovalérico se fundamentó en una variante de las síntesis de éteres de Williamson (Figura 34), donde comúnmente se utiliza NaH para formar el alcóxido que posteriormente hace un ataque nucleofílico sobre un halogenuro de alquilo. En este caso se utilizó  $\text{Ag}_2\text{O}$  para formar el alcoholato de plata, considerando que la reacción normal con NaH, formaría la sal de sodio del ácido y se propiciaría una competencia de reacciones entre el ataque nucleofílico del alcóxido al carbono que sostiene el bromo y la ciclación 1-5 para la formación de la lactona.

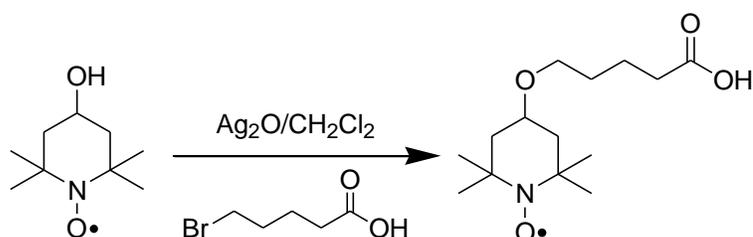


Figura 34. Variante de síntesis de éteres de Williamson

Para la síntesis se mezcló 4-hidroxi-TEMPO y  $\text{Ag}_2\text{O}$  en diclorometano con agitación durante 96 h en ausencia de luz, debido a que el  $\text{Ag}_2\text{O}$  es fotosensible.

Sin embargo al seguir la reacción por cromatografía en placa fina se observó la formación de un producto mayoritario que presentó en IR una banda correspondiente al enlace  $\text{N-O}\cdot$  en  $1362\text{ cm}^{-1}$ , en

3576  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a amina y en 1704  $\text{cm}^{-1}$  para el C=O de la cetona que fue identificado como 4-oxo-TEMPO.

Como ya se mencionó en los antecedentes el 4-hidroxi-TEMPO puede ser oxidado al 4-oxo-TEMPO en ciertos medios [24], tal como ocurrió en esta reacción ya que el  $\text{Ag}_2\text{O}$  funcionó como agente oxidante mediante una reacción de Fetizón [70]

Para la funcionalización de 4-hidroxi-TEMPO con 1,3-propanosultona se plantearon 2 rutas de síntesis. En la primera se realizó una reacción donde se mezcló 4-hidroxi-TEMPO, CuBr y NaH análogo al método de Chutian Shu [71] para un alcohol secundario (Figura 35). Se disolvió NaH en THF seco y CuBr en un matraz bajo atmósfera de nitrógeno, al cual se adicionó 4-hidroxi-TEMPO disuelto en THF para desprotonar el alcohol y hacer el intercambio de ion con el  $\text{Cu}^+$  para hacer el enlace O-metal más "blando", que por lo tanto reaccionaría con el sitio más "blando" de la sultona, que es el carbono unido al oxígeno y evitar en lo posible un ataque al azufre abriendo el enlace S-O dejando la sulfona como producto final; finalmente se adicionó la 1,3-propanosultona disuelta en THF.

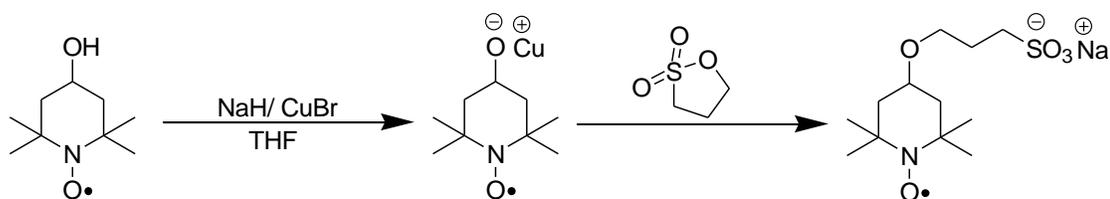


Figura 35. Funcionalización de 4-hidroxi-TEMPO en presencia de CuBr

Debido a la formación de sales de cobre tanto de reactivos como de productos, se obtuvo un sólido verde el cual no se logró separar por precipitación o extracción, no se intentó separarlo por cromatografía en columna.

En la segunda ruta de síntesis se realizó una reacción directa sin el intercambio de ion con  $\text{Cu}^+$ , se llevó a cabo el mismo procedimiento en la adición de reactivos (Figura 36).

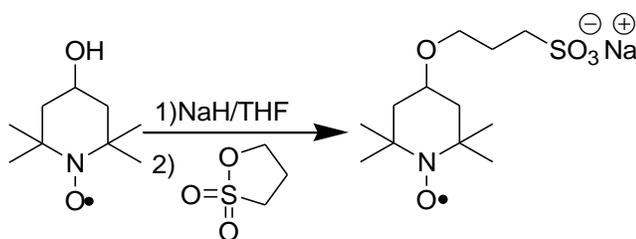


Figura 36. Síntesis del ácido 3-(4-oxi-2,2,6,6-tetrametil-1-oxilo)propanosulfónico

Al momento de hacer la adición final de la 1,3-propanosultona al sistema de reacción, se observó la formación de un sólido blanco el cual fue aislado al final de la reacción. El sólido blanco fue caracterizado como el ácido 3-hidroxi-1-propanosulfónico (Espectro 11) con un punto de fusión de  $220^{\circ}\text{C}$ , este producto se formó por la adición del NaOH al azufre de la 1,3-propanosultona rompiendo el ciclo formando un alcóxido que puede atacar nuevamente a otra molécula de propanosultona bajando el rendimiento de la reacción. El NaOH pudo haberse formado por la reacción del NaH y la humedad del ambiente.

Por esta razón se modificó la temperatura y el tiempo de adición de la sultona al sistema de reacción que contenía al alcóxido del

4-hidroxi-TEMPO en THF seco, se bajó la temperatura a 0°C y se adicionó la sultona en un lapso de 45 min con agitación, al término de la adición se calentó la mezcla a reflujo por 16 h. El producto se separó por cromatografía en capa fina en una placa preparativa de 20x20 cm utilizando 80:20 acetato de etilo/hexano como eluyente.

Se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento del 14.3%; se caracterizó por IR, <sup>1</sup>H RMN y masas. En el espectro de IR (Espectro 12) se observa una banda en 3372 cm<sup>-1</sup> para el enlace O-H, en 1380 cm<sup>-1</sup> para en enlace N-O•, en 1085 cm<sup>-1</sup> y 1158 cm<sup>-1</sup> dos bandas para los enlaces S=O, en 1062 cm<sup>-1</sup> una banda para el éter siendo esta última de gran importancia para la caracterización del producto, marcando la diferencia entre el sulfonato y la sulfona. En <sup>1</sup>H RMN (Figura 37) se observan dos señales simples en 1.43 ppm que integran para 12 H correspondientes a los metilos del anillo, en 1.96 ppm se observa una señal múltiple que integra para 2 H correspondiente al CH<sub>2</sub> de en medio de la cadena, en 2.23 ppm se observa una señal doble que integra para 4 H para los CH<sub>2</sub> del anillo, en 2.96 ppm se observa una señal triple que integra para 2 H para el CH<sub>2</sub> α al grupo sulfonato, en 3.14 ppm se observa una señal quíntuple que integra para 1 H para el CH del anillo, en 3.68 ppm se observa una señal triple que integra para 2 H para CH<sub>2</sub> base de oxígeno 1.43 (s, J=3 Hz, 12 H, Me), 1.96 (m, J=9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.23 (d, J=15 Hz, 4 H, anillo) 2.96 (t, J=6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.14 (m, J=3 Hz, 1 H, anillo), 3.68 (t, J=6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>) ppm.

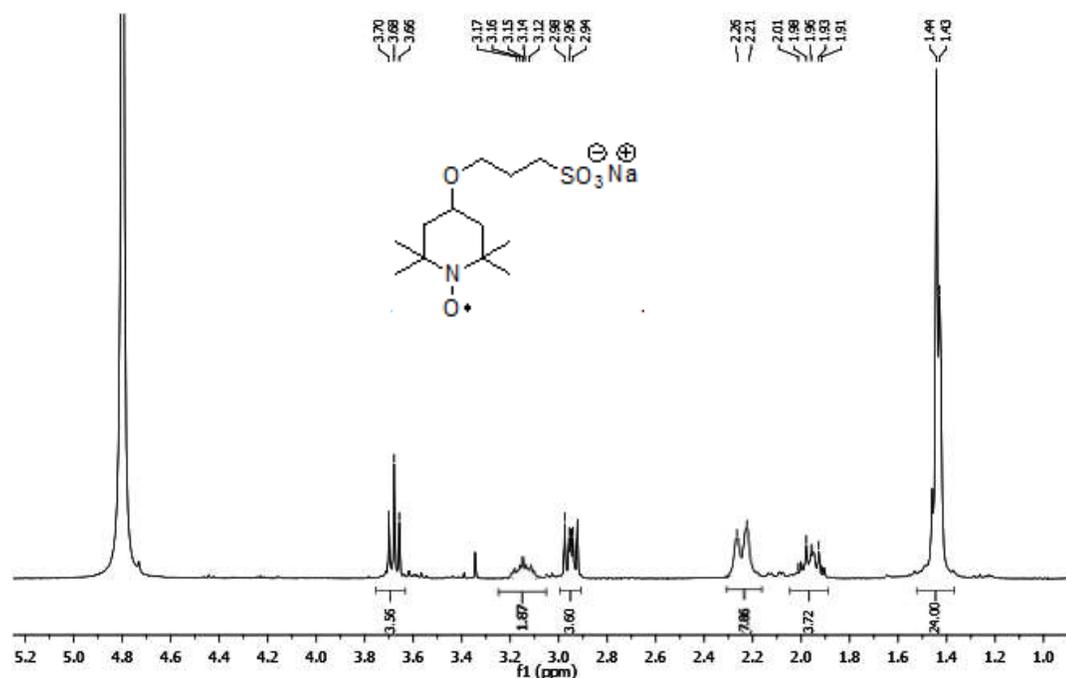


Figura 37. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del ácido 3-(4-oxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo)propanosulfónico

En espectrometría de masas (Espectro 14) se observa el ion molecular en 172 m/z correspondiente al peso molecular de 4-hidroxi-TEMPO con un pico base en 71 m/z correspondiente a  $\text{C}_3\text{H}_6\text{NO}$ , esto puede deberse a que el producto final es una sal y para poder llevar a cabo la espectrometría de masas se utilizó un ácido sulfónico, lo que pudo romper el éter dando como resultado el 4-hidroxi-TEMPO, o también debido al calentamiento de la muestra para la volatilización del producto durante el análisis

Debido a las condiciones a las que fue sometido el nitróxido al final de la síntesis se realizó un EPR (Figura 38) para verificar la permanencia del radical, lo cual se comprobó al observar el triplete característico de los nitróxidos con constantes de acoplamiento de  $A^{\text{N}} = 16.97 \text{ G}$ , un parámetro  $g = 2.00543$  y una distancia del primer

máximo al último mínimo de 36.2 G lo que nos indica la presencia de un radical libre sobre el nitrógeno.

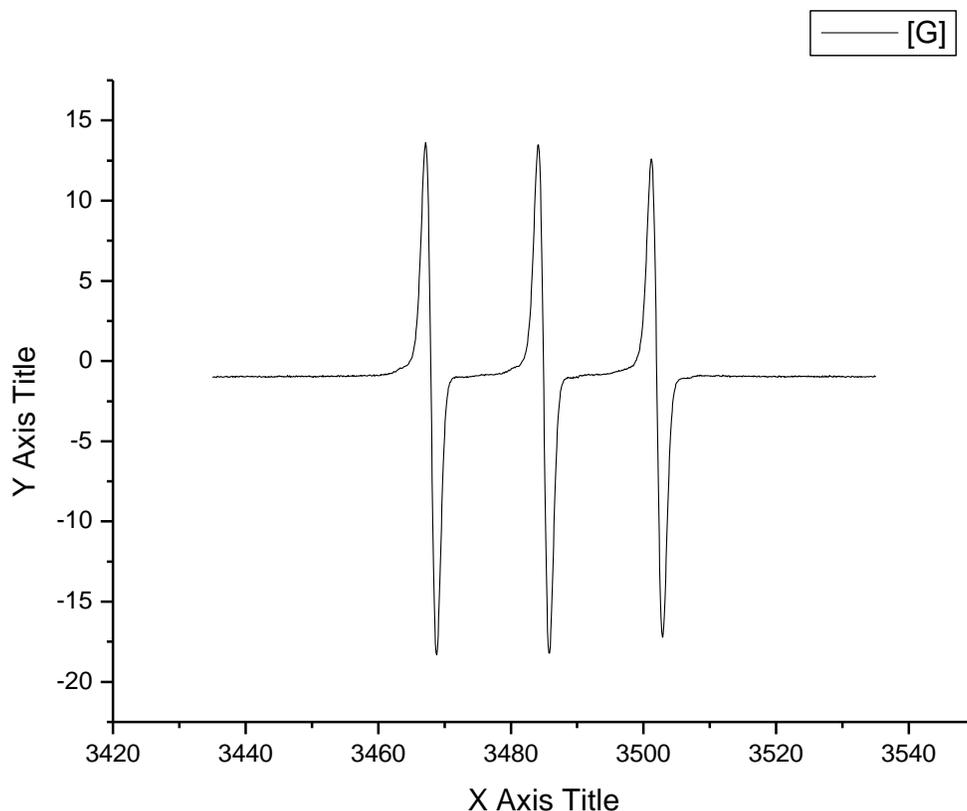


Figura 38. Espectro de EPR del ácido 3-(4-oxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo)propanosulfónico.

#### 4.4 Determinación de coeficientes de reparto

Los nitróxidos sintetizados pretende usarlos en polimerizaciones en suspensión, por lo que los datos del coeficiente de reparto de los nitróxidos es un dato valioso. Los nitróxidos obtenidos son sustancias coloridas por lo que en un principio la determinación de los coeficientes de reparto se planteó mediante espectroscopia de UV-Visible entre agua y tolueno, debido a que el tolueno tiene una

polaridad similar al estireno utilizado comúnmente en polimerizaciones controladas por este tipo nitróxidos. Al medir la absorción en la región del visible y del ultravioleta de soluciones en agua para los tres compuestos se observó que sólo el 4-(3-dimetilaminopropilamino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo presentó una absorción máxima en la región del UV en 240 nm. Se realizó un curva patrón a diferentes concentraciones del nitróxido en agua.

Para determinar el coeficiente de reparto se tomó un determinado volumen de la disolución a una concentración conocida, y se agitó con un volumen de tolueno igual al del agua, se separaron las fases y se hizo la medición de la absorbancia de la fase acuosa.

Los coeficientes de reparto se determinan a partir de la siguiente ecuación:

$$P = \frac{\text{Concentración en fase orgánica}}{\text{Concentración en fase acuosa}}$$

Utilizando la ecuación de la recta obtenida de la curva patrón se calculó la concentración final del nitróxido en agua y se determinó un coeficiente de reparto  $P=0.1521$  lo que indica que el nitróxido tiene una mayor afinidad a la fase acuosa (Figura 39).

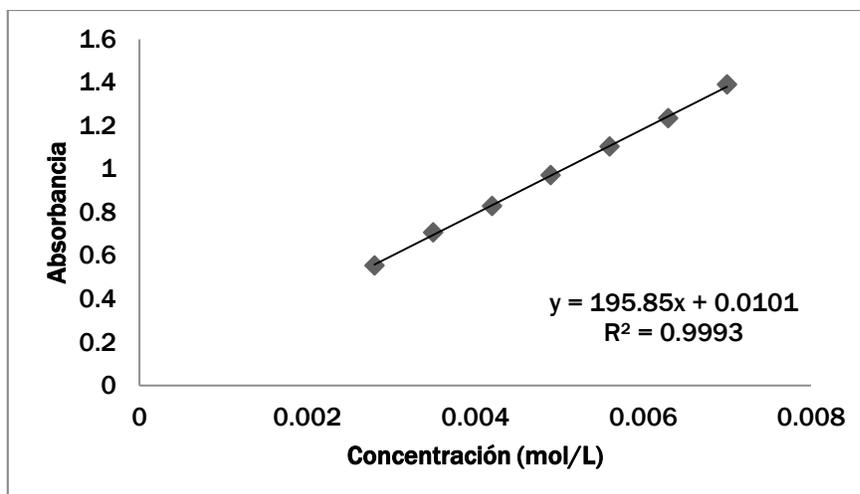


Figura 39. Curva patrón de absorción contra concentración del 4-(3-dimetilaminopropilamino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo

Para la determinación del coeficiente de reparto de la sal del ácido 12-amino(2,2,6,6,tetrametilpiperidin-1-oxilo)dodecanoico se realizó una valoración con HCl el cual se tituló con una solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  como patrón primario, tomando un volumen de la disolución del producto a una concentración conocida, se mezcló y se agitó con un volumen de tolueno igual al del agua, se separaron las fases y se hizo la valoración con la solución de HCl titulada. Se calculó la concentración de nitróxido la fase acuosa y se determinó un coeficiente de reparto  $P=4.81$ , lo que indica que el nitróxido tiene una mayor afinidad hacia la fase orgánica.

Estos datos serán de utilidad si se quieren utilizar estos nitróxidos en experimentos de polimerización, ya que uno de ellos es más soluble en agua y el otro es más soluble en tolueno.

No fue posible determinar el coeficiente de reparto para el 3-(4-oxi-2,2,6,6-tetrametil-1-oxilo)propanosulfónico por ninguna de las dos

técnicas anteriores, debido a que no presentó una absorción en la región del UV-visible, para las valoraciones con ácido podría presentar la reacción ácido-base de la titulación y la ruptura del éter. Sin embargo al realizar pruebas de solubilidad en agua se observa que el compuesto presenta una gran solubilidad en este disolvente, lo que nos hace suponer que presentaría una gran afinidad hacia la fase acuosa en la determinación de un coeficiente de reparto agua/tolueno.

## 5. Parte Experimental

Todos los reactivos y sílica gel se obtuvieron de Sigma-Aldrich. El THF se secó con sodio metálico usando benzofenona como indicador y se destiló antes de usarse. Los puntos de fusión se determinaron con aparato de Fisher, no están corregidos. La cromatografía en capa fina se llevó a cabo con placas de sílica gel sobre aluminio. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se obtuvieron en un espectrómetro Variant Unity Inova 300 MHz usando  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  y  $\text{DMSO-D}_6$  como disolventes. La espectroscopía de infrarrojo se realizó en un equipo FTIR por reflectancia ATR. La espectrometría de masas se hizo en un espectrómetro Thermo-Electron DFS, acoplado a cromatógrafo de gases Thermo-Electron Trace GC Ultra. La espectrometría EPR se realizó en un espectrómetro EPR Bruker Eleksys E-500.

### 5.1 Síntesis de 2,2,6,6-tetrametil-4-oxopiperidona (Triacetonaamina)

En un matraz de 250 mL se colocó 139.2 g de acetona (2.4 mol), 16 g (0.2 mol) de nitrato de amonio y 8.5 g de bentonita, se agitó la mezcla durante 20 min a temperatura ambiente; transcurrido el tiempo se adicionó 27.2 mL de hidróxido de amonio al 28% (0.2 mol) y se mantuvo la agitación durante 18 h. Se filtró la mezcla de reacción para después eliminar la acetona a temperatura ambiente en el evaporador rotatorio a presión reducida (10 mmHg); se adicionó 50 mL de agua destilada, posteriormente se extrajo 6 veces con 80 mL de éter etílico, se recolectó la fase orgánica y se adicionó solución de ácido clorhídrico al 10% hasta

pH= 2, se separó la fase acuosa y se agregó solución de NaOH al 10% hasta pH= 13, se extrajo 4 veces con 80 mL de éter etílico; se adicionó carbón activado y se filtró. Se eliminó el disolvente a temperatura ambiente en el evaporador rotatorio. El crudo se destiló en un aparato Kugelrohr a presión de 18 mmHg a 105 °C.

La triacetona se presenta como cristales blancos P.f= 32°C. Rendimiento: 5.76%. IR (cm<sup>-1</sup>): 3576, 2973, 1694 (cm<sup>-1</sup>) (Espectro 1), <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.246 (s, 12 H, Me), 2.275 (s, 4 H, CH<sub>2</sub>) ppm (Espectro 2)

## **5.2 Síntesis de 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidin-1-oxilo (4-oxo-TEMPO)**

En un matraz de 100 mL se colocó 3 g (15.6 mmol) de 4-oxo-2,2,6,6-tetrametil-4-piperidona, 1.95 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (62.55 mmol) y 0.12 g (62.55 mmol) de Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub> en 40 mL de agua destilada, se agitó vigorosamente durante 3 h. Transcurrido el tiempo se saturó la solución con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta observar la formación de un sólido naranja, se extrajo con tres porciones de 30 mL de éter etílico, se colocó la fase orgánica sobre una cama de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel utilizando como eluyente hexano/acetato 60:40.

El producto es un sólido rojo. P.f. 36°C Rendimiento: 48% IR (cm<sup>-1</sup>): 2980, 1707, 1362 (Espectro 3). EPR A<sup>N</sup>= 14.4 G, g = 2.0058 y una distancia del primer máximo al último mínimo de 32.4 G (Espectro 4)

### **5.3 Funcionalización del 4-oxo-TEMPO**

#### **5.3.1 Funcionalización con el éster metílico del ácido 12-aminododecanoico**

##### **5.3.1.1 Obtención del 12-aminododecanoato de metilo**

En un matraz de 100 ml se colocó 2.5 g (11.6 mmol) de ácido 12-aminododecanoico y 1 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en 15 mL de metanol, se calentó a reflujo durante 24 hrs. Transcurrido el tiempo de reacción se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio y se basificó el producto con una solución al 10 % de NaOH, después se extrajo con 50 mL de acetato de etilo, se colocó la fase orgánica sobre una cama de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El éster se obtuvo como un sólido café. P.f. 76-78 °C. Rendimiento: 37.27%. IR (cm<sup>-1</sup>): 3379.86, 3309.15, 2851.75, 1731.79, 718 (Espectro 5)

##### **5.3.1.2 Síntesis del ácido 12-amino(2,2,6,6,tetrametilpiperidin-1-oxilo)dodecil metil éster**

En un matraz de 100 mL se colocó 0.7366 g (4.33 mmol) de 4-oxo-TEMPO, 0.9925g (4.33 mmol) de 12-aminododecanoato de metilo y 0.2 g (3.186 mmol) de cianoborohidruro de sodio en 40 mL de metanol absoluto en agitación durante 72 h. Transcurrido el tiempo de reacción se adicionó 10mL de una solución 5 N de KOH y se extrajo el producto con 40 mL de acetato de etilo, se colocó la fase orgánica sobre una cama de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. Se purificó por cromatografía de columna de sílica gel neutralizada con trietilamina

utilizando como eluyente acetato de etilo/hexano/metanol 70:20:10.

El nitróxido es un sólido rojizo. Rendimiento: 31%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3410.85, 1736.54, 1467.94, 1378.74, 720 (Espectro 6).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ): 1.065 (s,  $J=15$  Hz, 12 H, Me), 1.24 (m, 14 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.50 (m,  $J=9$  Hz, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.90 (d,  $J=9$  Hz 4 H, anillo), 2.27 (t,  $J=6$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.88(t,  $J=9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.32 (m, 1 H, anillo) 3.57 (s, 1H, Me) ppm (Espectro 7)

### **5.3.1.3 Hidrólisis del éster del ácido 12-amino(2,2,6,6,tetrametilpiperidin-1-oxilo)dodecanoico**

En un matraz de 100 mL se colocó 0.4956 g (1.29 mmol) ácido 12-amino(2,2,6,6,tetrametilpiperidin-1-oxilo)dodecil metil éster y (1.29 mmol) de NaOH en 30 mL de agua destilada, se calentó a reflujo durante 24 h. Transcurrido el tiempo de reacción se extrajo con 50 mL de acetato de etilo, se colocó la fase orgánica sobre una cama de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtró.

Este ácido es un sólido rojizo. Rendimiento: 33.17%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3410.85, 1720.84, 1467.94, 1378.74, 720.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ): 1.065 (s,  $J=15$  Hz, 12 H, Me), 1.24 (m, 14 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.50 (m,  $J=9$  Hz, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.90 (d,  $J=9$  Hz 4 H, anillo), 2.27 (t,  $J=6$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.88(t,  $J=9$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.32 (m, 1 H, anillo).

#### **5.3.1.4 Síntesis del ácido 12-amino(2,2,6,6,tetrametilpiperidin-1-oxilo)dodecanocico.**

##### **Método directo**

Un matraz de 100 mL se colocó 1.0207 g (6mmol) de 4-oxo-TEMPO, 1.7215 g (8 mmol) de ácido 12-aminododecanoico en 40 mL de metanol absoluto, se ajustó a 8 el pH de la mezcla con lentejas de NaOH y se dejó en agitación durante 30 min, transcurrido el tiempo se agregó 0.2639 g (4.2 mmol) de NaBH<sub>3</sub>CN disuelto en 10 mL de metanol seco y se dejó en agitación por 72 h. Se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. Se purificó por cromatografía de columna neutralizada con trietilamina utilizando como eluyente acetato de etilo/hexano/metanol 70/20/10. Se obtuvo un rendimiento del 28.47%

#### **5.3.2 Síntesis de 4-(3-dimetilaminopropilamino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo**

En un matraz de 100 mL se colocó 1.0183 g (6 mmol) de 4-oxo-TEMPO, 1 mL (8 mmol) 3-dimetilaminopropilamina y 0.2623 g (4.2 mmol) de cianoborohidruro de sodio en 40 mL de metanol absoluto en agitación durante 72 h. Transcurrido el tiempo de reacción se adicionó 10 mL de una solución 5 N de KOH y se extrajo con 40 mL de acetato de etilo, se colocó la fase orgánica sobre una cama de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. Se purificó por cromatografía de columna de sílica gel neutralizada con trietilamina utilizando como eluyente acetato de etilo/hexano/metanol 70:20/10.

Aceite rojo. Rendimiento: 41%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3299.67, 1459.9, 1360.49, 1040.93 (espectro 8).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ ) 1.14 (s,  $J=9$  Hz, 12 H, Me), 1.65 (m,  $J=9$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.82 (d,  $J=9$  Hz, 4 H, anillo), 2.21 (s, 6 H, Me), 2.30 (t,  $J=9$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.64 (t,  $J=9$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.80 (m, 1 H, anillo) (espectro 9). EM (m/z): 257 ( $\text{M}^+$ , 18%), 140 (22%), 112 (14%), 72 (27%), 58 (100%) (Espectro 10).

## 5.4 Funcionalización de 4-hidroxi-TEMPO

### 5.4.1 Síntesis del ácido 3-(4-oxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo)propanosulfónico

En un matraz de 100 mL se colocó 1.0021 g (5.82 mmol) de 4-hidroxi-TEMPO disuelto en 40 mL de THF seco y 0.2580 g (10.7 mmol) de NaH al 90% bajo atmósfera de nitrógeno, la cual se mantuvo durante toda la reacción; se dejó en agitación por 15 min. Se colocó la mezcla de reacción en baño de hielo y se adicionó gota a gota 1.2347 g (10.1 mmol) de 1,3-propanosultona disuelto en THF por un lapso de 30 min, después se calentó a reflujo a  $65^\circ\text{C}$  durante 18 h. Transcurrido el tiempo se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente en el evaporador rotatorio. Se realizó una placa preparativa de 20x20 cm utilizando 80:20 acetato de etilo/hexano como eluyente; se extrajo con una mezcla de acetato de etilo/metanol 90:10, se filtró y se eliminó el disolvente.

Aceite amarillo. Rendimiento: 14.3%. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3372, 2946, 1380, 1152, 1062, 1032 (espectro 12).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 1.43(s,  $J=3$  Hz, 12 H, Me), 1.96 (m,  $J=9$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.23 (d,  $J=15$  Hz, 4 H, anillo) 2.96 (t,  $J=6$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.14 (m,  $J=3$  Hz, 1 H, anillo),

3.68 (t, J=6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>) ppm (espectro 13). EM (m/z): 172 (M+, 28%), 140 (28%), 102 (38%), 71 (100%) (Espectro 14). A<sup>N</sup>= 16.97 G, g=2.00543 y una distancia del primer máximo al último mínimo de 36.2 G (Espectro 15).

## **5.5 Determinación de coeficientes de reparto**

### **5.5.1 Determinación del coeficiente de reparto del 4-(3-dimetilaminopropilamino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo**

Se determinó el coeficiente de reparto del 4-(3-dimetilaminopropilamino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo mediante espectroscopia de UV. Se realizó una curva patrón a partir de 50 mL de una disolución 7 mmol (0.2 mg/mL) del producto, se obtuvo una absorción máxima en 240 nm, a partir de esta disolución se tomaron alícuotas de diferentes volúmenes con pipetas volumétricas y se colocaron en matraces volumétricos de 10 mL (Tabla 1), se llevó el volumen hasta la marca de aforo con agua destilada, posteriormente se midió la absorbancia para cada una de las concentraciones.

Alícuota (mL)	Concentración (M)	Absorbancia
4	0.0028	0.5536
5	0.0035	0.7069
6	0.0042	0.8289
7	0.0049	0.9714
8	0.0056	1.1035
9	0.0063	1.2337
--	0.007	1.3904

Tabla 1. Concentraciones y absorbancia del coeficiente de reparto por UV-Visible.

Se tomó 10 mL (7 mmol) de la disolución del producto se mezcló y se agitó durante 5 min con 10 mL de tolueno, se separaron las fases por medio de centrifugado y se midió la absorbancia de la fase acuosa  $A=1.20$ , utilizando la ecuación de la recta de la curva patrón  $y=195.85x+0.0101$  y una  $R^2= 0.9993$ , se determinó un coeficiente de reparto del  $P=0.1521$

### 5.5.2 Determinación del coeficiente de reparto del ácido 12-amino(2,2,6,6,tetrametilpiperidin-1-oxilo)dodecanoico

El coeficiente de reparto del ácido 12-amino(2,2,6,6,tetrametilpiperidin-1-oxilo)dodecanoico se determinó mediante una valoración con HCl, se preparó una disolución de 1 M de HCl, la cual se diluyó 1:10 con agua destilada, esta disolución se tituló con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  como patrón primario, por último se tomó una alícuota de 1 mL con una pipeta volumétrica y se colocó en un matraz aforado de 100 mL, se llevó el volumen hasta la marca de

aforo con agua destilada, la concentración final de la disolución titulada fue de 1.142 mM.

Se tomaron 20 mL (0.49 mmol) del producto se mezcló y se agitó durante 5 minutos con 20 mL de tolueno, se separaron las fases por medio de centrifugado y se valoró la fase acuosa con 3.7 mL de HCl 1.142 mM normalizado utilizando verde de bromocresol como indicador, se realizaron los cálculos estequiométricos y se determinó un coeficiente de reparto  $P=4.81$

## 6. Conclusiones y perspectivas

Como resultado del trabajo se concluyó que mediante aminaciones reductivas a partir de 4-oxo-TEMPO y ácido 12-aminododecanoico o 3-dimetilaminopropilamina es posible sintetizar nitróxidos parcialmente solubles en agua con diferentes coeficientes de reparto que podrán ser útiles para el control de polimerizaciones en solución o en suspensión acuosa: el 4-(3-dimetilaminopropilamino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo y el ácido 12-amino(2,2,6,6,tetrametilpiperidin-1-oxilo)dodecanoico.

Los experimentos para funcionalizar 4-hidroxi-TEMPO resultaron en la formación, en bajos rendimientos, del ácido 3-(4-oxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo)propanosulfónico mediante la apertura del anillo de propanosultona con el anión del 4-hidroxi-TEMPO

El coeficiente de reparto tolueno/agua obtenido mediante espectroscopia de UV para el 4-(3-dimetilaminopropilamino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo es  $P=0.1521$  dando una mayor tendencia hacia la fase acuosa y el del ácido 12-amino(2,2,6,6,tetrametilpiperidin-1-oxilo)dodecanoico obtenido mediante una valoración con HCl es de  $P=4.81$  lo que indica una mayor afinidad hacia la fase orgánica.

Se espera que estos nitróxidos sean útiles en el control de polimerizaciones de monómeros solubles en agua y en la síntesis de polímeros y copolímeros en suspensión acuosa.

## Bibliografía

- [1] Szwarc, M., *Nature.* , **1956**, 178, pp. 1168-1169.
- [2] Cuatepotzo, R., «Tesis "Nitróxidos de tipo azobutano. Síntesis, relaciones estructura y efectos sobre el control de polimerización "viviente" por radicales libres",» Posgrado en Ciencias Químicas, UNAM, **2005**.
- [3] George, Odian, *Principles of polymerization.*, Third edition. Ed. Wiley, 2004, pp. 204.
- [4] Fukuda, T.; Goto, A., «Controlled/Living radical polymerization: progress in ATRP, NMP and RAFT.,» **2000**, 768, pp. 27.
- [5] Matyjaszewsky, K.; Kia, J. H., *Chem Rev.*, 101, **2001**, pp. 2921-2990.
- [6] Sawamoto, M.; Kato, M.; Kamigaito, M., *Macromolecules*, vol. **1995**, 28, pp. 1721-2723.
- [7] Chiefari, Moad, J.; Rizzardo, E., *Macromolecules.*, **1988**, 31, pp. 5559-5562.
- [8] Flores, C., «Tesis "Modelado de homopolimerización radicalica controlada por transferencia de adición-fragmentación reversible (RAFT) con mecanismo de reacción simplificado y considerando efectos difusionales",» *Posgrado en Ciencias Químicas, UNAM*, **2005**.
- [9] Rizzardo, E; Solomon, D. Aust., *J. Chem.*, 65, pp. 945-969, 2012.

- [10] Fischer, H., *Macromolecules*, 30, pp. 5666-5672, 1997.
- [11] Bertin, D., et al., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, pp. 2189-2198.
- [12] Bowman, D.F.; Guillan, T.; Ingold, K. U., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, pp. 6555-6561.
- [13] Druliner, J. D. *Macromolecules.*, *Macromolecules*, **1991**, vol. 24, pp. 6070-6082.
- [14] León-Saenz, E.D.; Morales, G.; Guerrero-Santos, R.; Gnanou, Y., *Macromol. Chem. Phys.*, **2000**, 201, pp. 74-86.
- [15] Le Mercier, C.; Lutz, J. F.; Marquez, S.; Moigne, Le; F.; Tordo, P.; Lacroix-Desmazes, P.; Boutevin, B.; Courturier, J. L.; Guerret, O.; Martschke, R.; Sobe; J.; Fischer, H., «Controlled/living radical polymerization: progress in ATRP, NMP and RAFT.» **2000**, 768, pp. 108.
- [16] Kokorin., Alexandr I., "Nitroxides - Theory, Experiment and Applications", INTECH **2012**.
- [17] Tabben, L; Studer, A., *Angew, Chem.*, **2011**, 50, pp. 5034-5068.
- [18] Ratera, I, Veciana., *J. Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 42, pp. 303-340.
- [19] Rozantsev, E. G.; Golubev, V. A. *Izv Akad Nauk Gruz SSR Ser Khim* **1966**, 891-896.
- [20] Golubev, V. A.; Rozantsev, E. G.; Neiman, M. B. *Izv Akad Nauk Gruz SSR Ser Khim* **1965**, 1927-1936.
- [21] Ma, Z.; Bobbitt, J. M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, pp. 6110-6114.
- [22] Keana, J. F. W.; Baitis, F. *Tetrahedron Lett* **1968**, 9, 365-368.
- [23] Koch, T. H. Anderson, D. R. *Tetrahedron Lett* **1977**, 18, 3015-

3018.

- [24] Abakumov, G. A.; Tikhonov, V. D. *Izv Akad Nauk Gruz SSR Ser Khim* **1969**, 796–801.
- [25] Han, C. H.; Drache, M.; Baethge, H.; Schmidt-Naake, G. *Macromol Chem Phys* **1999**, 200,1779–1783.
- [26] Vizcaino, C., «Tesis "Síntesis de nitróxidos indolínicos tetrasustituidos",» Facultad de Química UNAM **2013**.
- [27] Benoit, D.; Harth, E.; P., Fox; Waymouth, R. M.; Hawker, C., «*Macromolecules*,» **2000**, 33, pp. 363-370.
- [28] Grimaldi, S.; Le Moigne, F.; Finet, J. P.; Zeghdaoui, A.; Tordo, P.; Benoit, D.; Fontanille, M.; Gnanou, Y., *Macromolecules*, **2000**, 33, pp. 1141-114.
- [29] Georges, M. K.; Veregin, R. P. N.; Kazmair, P. M.; Hamer, G. K.; Saban, M., *Macromolecules*, **1994**, 27, pp. 7228-7229.
- [30] Odell P. G.; Veregin R. P. N.; Michalak, L.; Brous, D., *Macromolecules*, **1995**, 28, pp. 8453-8455.
- [31] Cunningham, M.F.; Tortosa, K.; Linn, M.; Koshkerian, B.; Georges, M. K., *J. Pol. Sci. Part: A Polym. Chem.*, **2002**, 40, pp. 2828-2841.
- [32] Veregin, R. P. N., Odell P.G.; Michalak L.; Georges M. K. , *Macromolecules*, **1996**, 29, pp. 4151-4163.
- [33] Georges, M. K.; N., Veregin R. P.; Kazmaier, P. M.; Hamer, G. K., *Macromolecules*, **1993**, 26, pp. 2987-2988.
- [34] Malmstrom, E.; Miller R. D.; Hawker C., *J. Tetrahedron*, **1997**, 53, pp. 15225-15239.
- [35] Greszta, D.; Matyjaszewski, K., *J. Polym. Sci. Part Polym.*

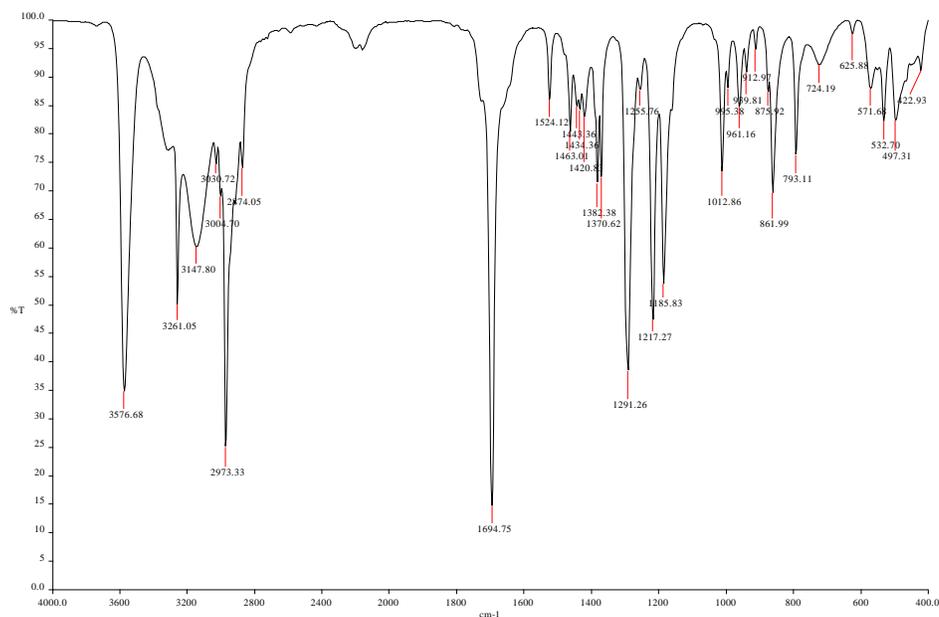
- Chem.*, **1997**, 35, pp. 1857-1861.
- [36] Mayo, F. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 5, 1289-1295.
- [37] Fukuda, T.; Terauchi, T.; Goto, A.; Ohno, K.; Tsujii, Y.; Miyamoto, T., *Macromolecules*, **1996**, 29, p. 6593.
- [38] Brinkmann, S.; He, J.; Chen, J.; Li, L.; Pan, J.; Li, C.; Cao, J.; Tao, Y.; Hua, F.; Yang, Y.; MaKee, G. E., *Polymer*, **2000**, 41, pp. 4573-4577.
- [39] Lee. T. D.; Keana J. F. W. *J. Org Chem*, **1976**, 41, 3237.
- [40] Paletta J. T.; Pnik P.; Foley M. *Organic letters* **2012**,14, 1104-1126.
- [41] Döpp, D.; Greci, L. *Chem Ber.* **1983**, 116, 2049-2057..
- [42] Benoit, D.; Grimaldi, S.; Robin, S.; Finet, J. P.; Tordo, P.; Gnanou, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5929-5939.
- [43] Grimaldi, S.; Finet, J. *Macromolecules.* **2000**, 33, 1141-1147.
- [44] Sciannone, V.; Detrembleur, C. *Chem Rev.* **2008**, 108, 1104-1126.
- [45] Keana, J. *Chem Rev.* **1978**, 78, 37-64. 14.
- [46] Golubev, V.A.; Rozantsev, E. G.; Neiman, M. B. *Bull. Acad. Sci. URSS. Div. Chem. Sci.* 1898 (Engl. Transl) (**1965**); (**1966**), *Chem. Abstr.* 63. 59770.
- [47] Merbouh, N.; Bobbitt, J. M.; Brückner, C., «Preparation of tetramethylpiperidine-1-oxoammonium salts and their use as oxidants in organic chemistry..» **2004**.
- [48] Francis, F., *J. Chem. Soc.*, **1927**, pp. 2897,.
- [49] Sosnovsky, G.; M. Konieczny M., *Synthesis*, **1976**, pp. 736
- [50] Sosnovsky, G.; Konieczny, M., *Naturforsch Z.*, **1977**, 32b, p.

337.

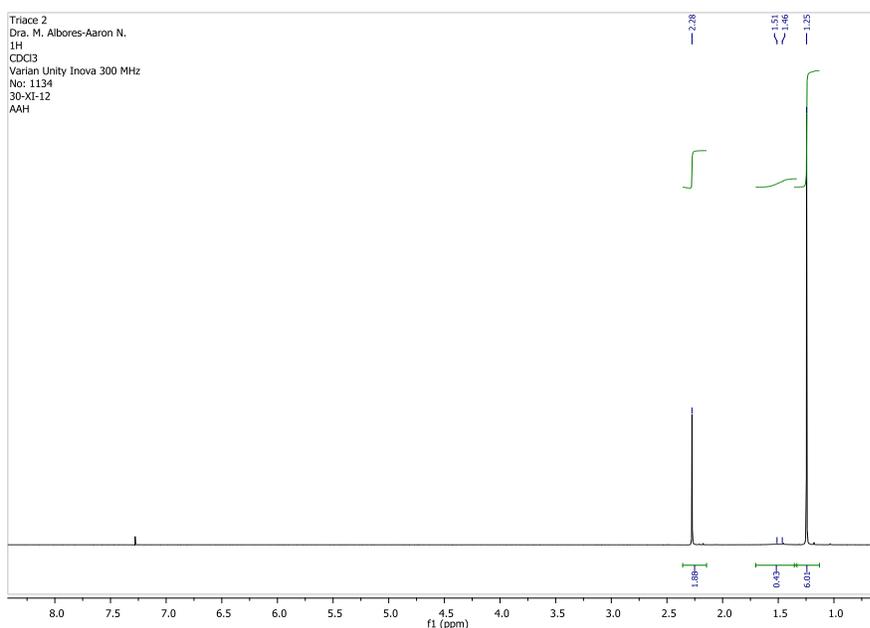
- [51] Malz, Jr. et al Patent No.: US 6, 646, 127 B2.
- [52] Kedik, A.; Rosantsev, E.G., *Diklady Chemistry*, **1981**, 257, pp. 174-176.
- [53] Ma, Z.; Huang, Q.; Bobbitt, J. M., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, pp. 4837-4843.
- [54] Kelemn, P.; Lugtenburg, J.; Klumperman., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, pp. 7322-7328.
- [55] Leonard, N. J.; Nommensen, W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, vol. 71, p. 2808.
- [56] Ozinkas, J. A.; Bobst A. M., *Helv. Chim. Acta*, **1980**, 63, pp. 1407-1411.
- [57] Rosen, G. M., *J. Med. Chem.*, **1974**, 17, pp. 358-360.
- [58] Bobbitt, J. M., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, p. 9367.
- [59] Lebelev, O. L., *Chem. Abstr.*, **1961**, 55, p. 7792.
- [60] Banerjee, S.; K., Trivedi G., *Tetrahedron*, **1992**, 48, pp. 9939-9950.
- [61] Rozantsev E. G.; Neiman M. B., *Tetrahedron*, **1964**, 20, p. 131.
- [62] Atovmyan L. O.; Golubev V. a.; Golovina, N. I., *Chem Abstr.*, **1975**, 82, p. 163631.
- [63] Ciunik Z., *J. Mol. Struct.* 412, 27, 1997., 412, p. 27, **1997**.
- [64] Bradbury, R. B.; Hancox, N.C.; Hatt H.H. *J. Chem. Soc.* **1947**, 1394-1399.
- [65] Vogel, A. Text-Book of Practical Organic Chemistry. **1991**, Ed. Longmans.

- [66] Szydłowska J., Pietrasik K., Głaz L., Kaim A. *Chemical Physics Letters* **2008**, 460, 245–252.
- [67] Sosnovsky, G., Paul, B. D., *J. Med. Chem.* 1984, 27, 782–788 .
- [68] Tanabe, M.; Peters, R. H. *Organic Syntheses*, **1990**, 7, 386.
- [69] a) King, J. F.; Loosmore S. M.; *J. Am. Chem. Soc.* 104, No. 25, **1982** pag 7108-7122 b) Jaeger, D, A.; Jamrozik, J.; Golich T. G.; *J. Am. Chem. SOC.* **1989**, 111, pag 3001-3006 c) Øystein Rist, Per H.J. Carlsen, *Molecules* **2005**, 10, 1169-1178.
- [70] Fetizon, M.; Frederic J.; Douchkine N. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 523-533.
- [71] Chutian Shu, Hartwig J. F., *Angewandte Chemie International Edition*, **2004**, 43, Issue 36, pag 4794–4797.
- [72] Volodarsky, L.B.; Reznikov, V.A., Ovcharenko, V.I., «*Synthetic Chemistry of Stable Nitroxides*,» CRC Press, **1994**.
- [73] Taranekar, P.; Qiao Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8958-8959.

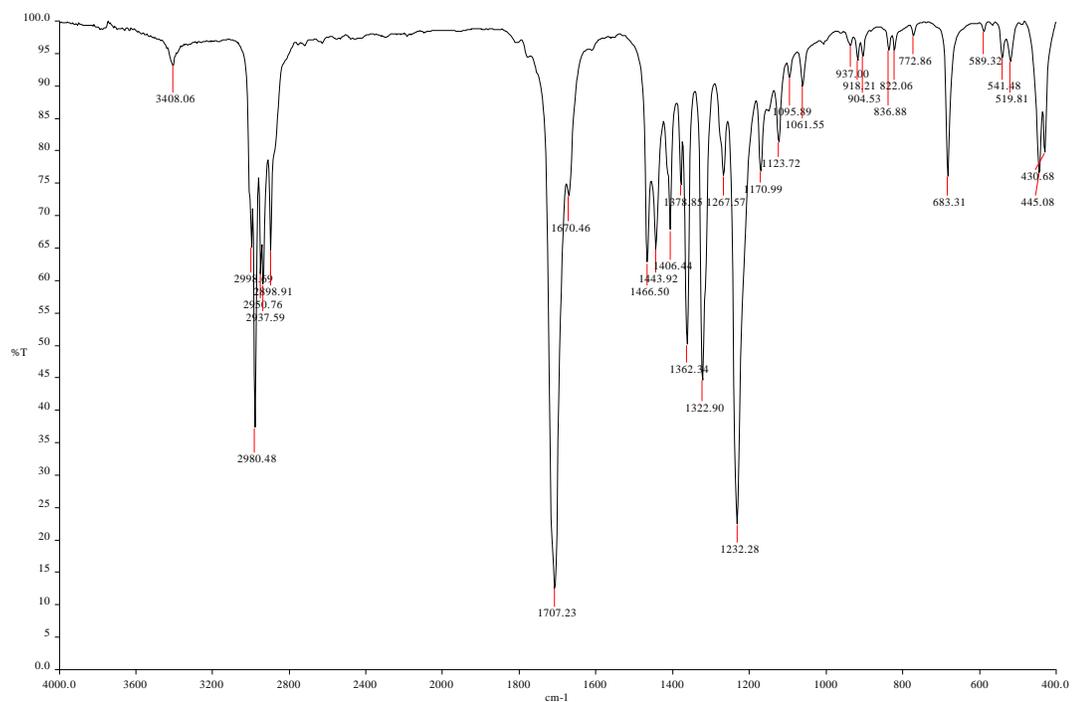
## Apéndice



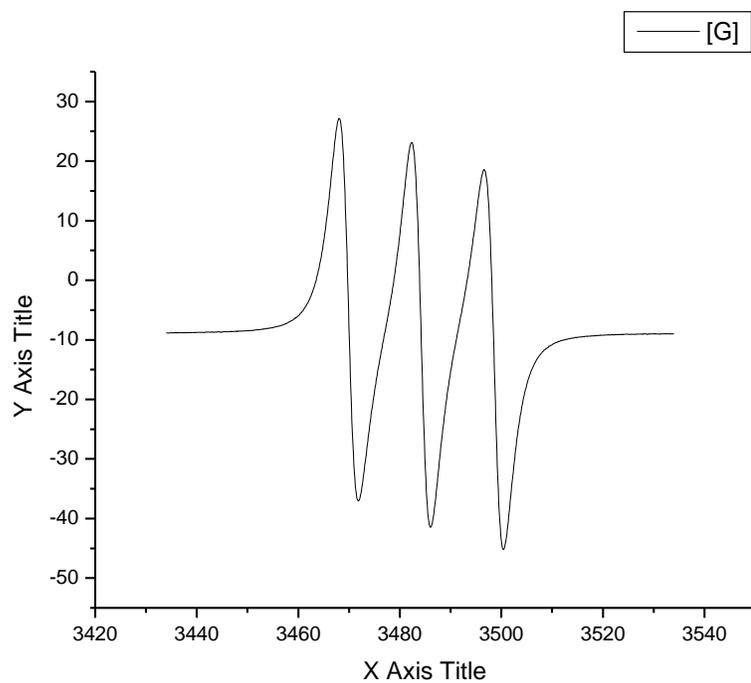
Espectro 1. Espectro de IR de triacetonaamina



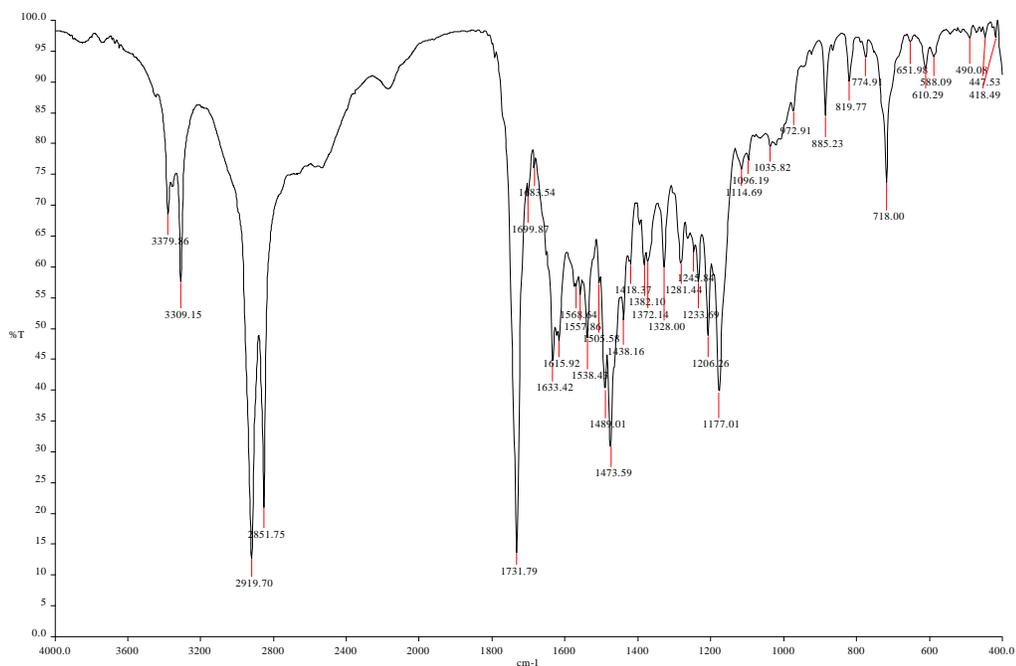
Espectro 2. Espectro de <sup>1</sup>H RMN de triacetonaamina



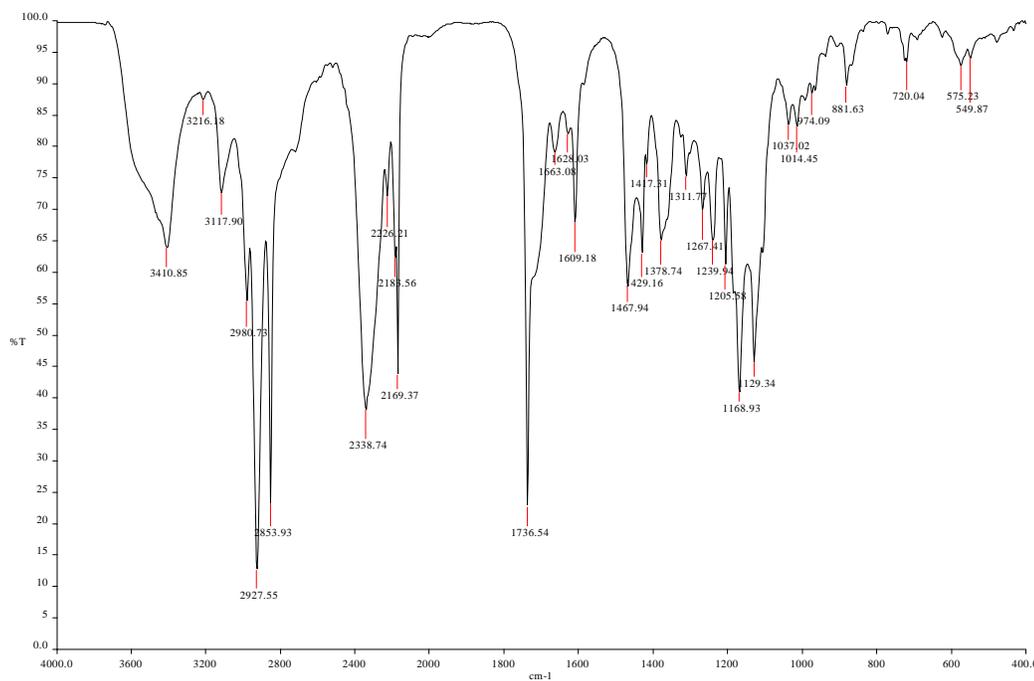
Espectro 3. Espectro de IR de 4-oxo-TEMPO



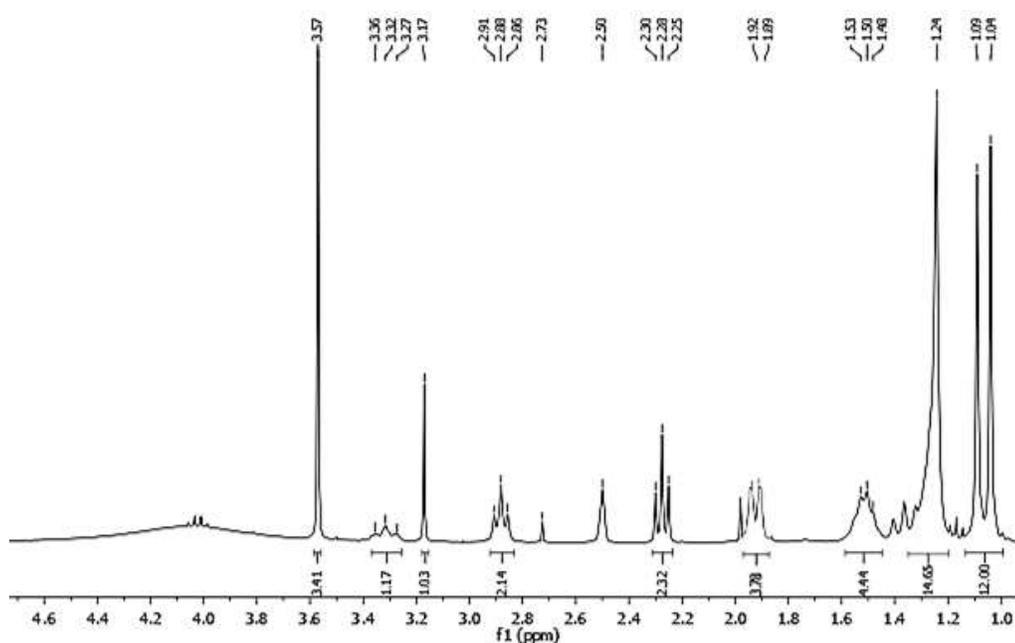
Espectro 4. Espectro de EPR de 4-oxo-TEMPO



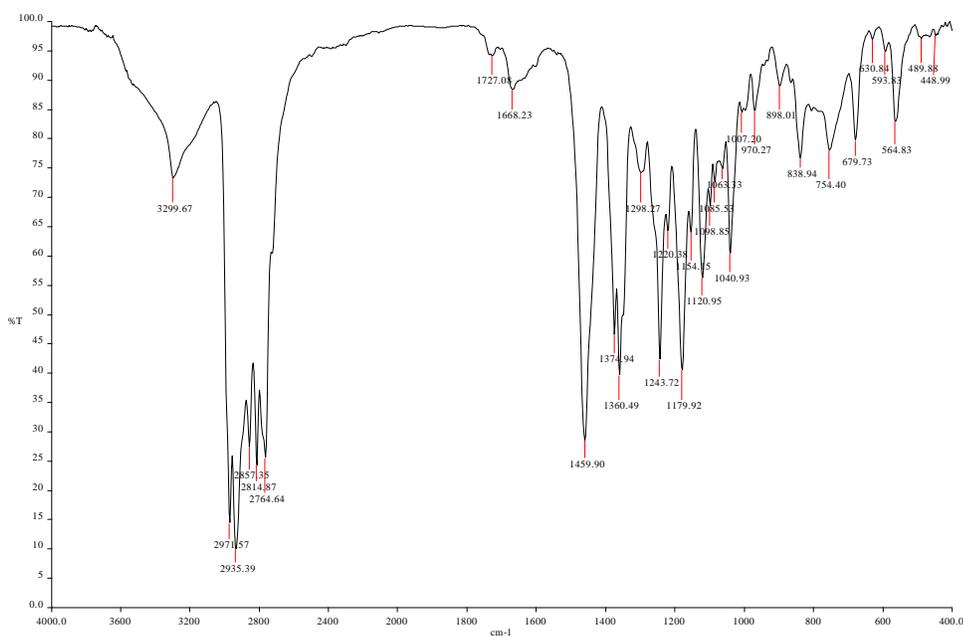
Espectro 5. Espectro de IR del éster metílico del ácido 12-aminododecanoico



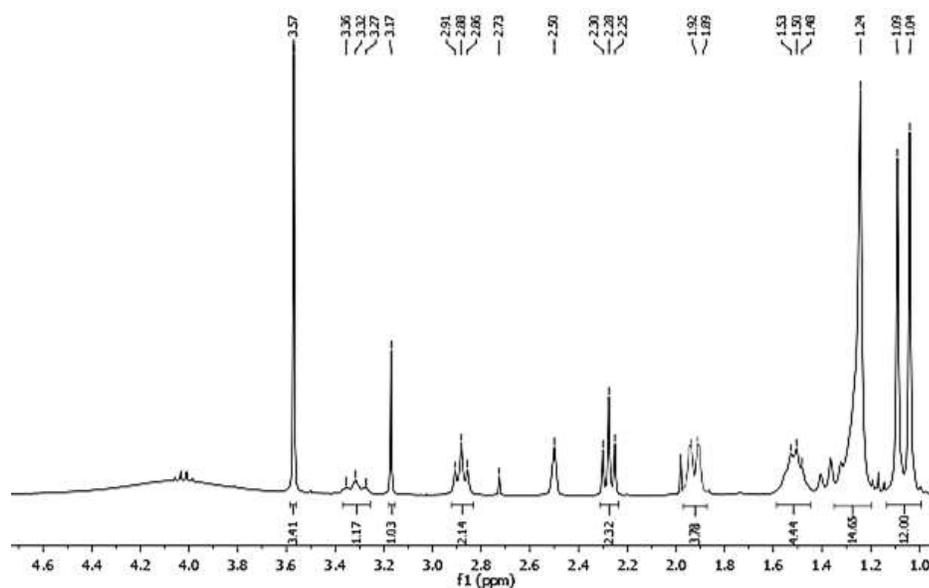
Espectro 6. Espectro de IR del ácido 12-amino(2,2,6,6,tetrametilpiperidin-1-oxilo)dodecil metil éster.



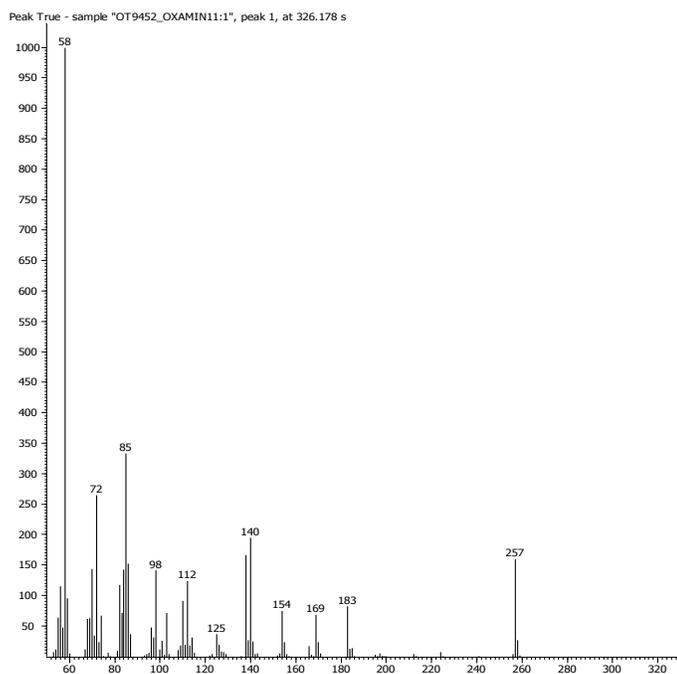
. Espectro 7. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del ácido 12-amino(2,2,6,6,tetrametilpiperidin-1-oxilo)dodecil metil éster.



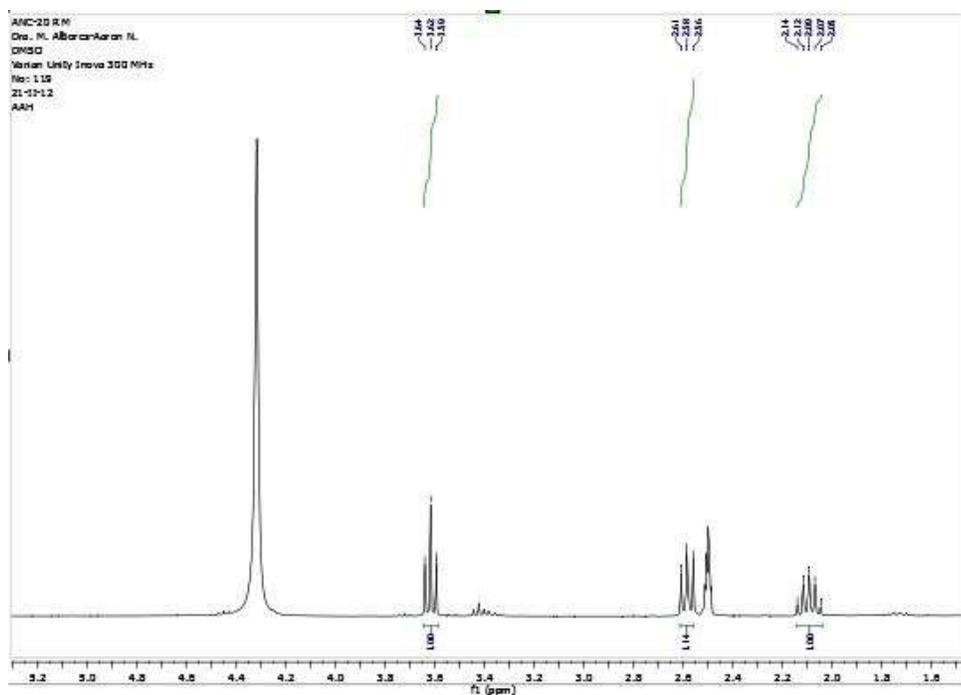
Espectro 8. Espectro de IR del 4-(3-dimetilaminopropilamino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo



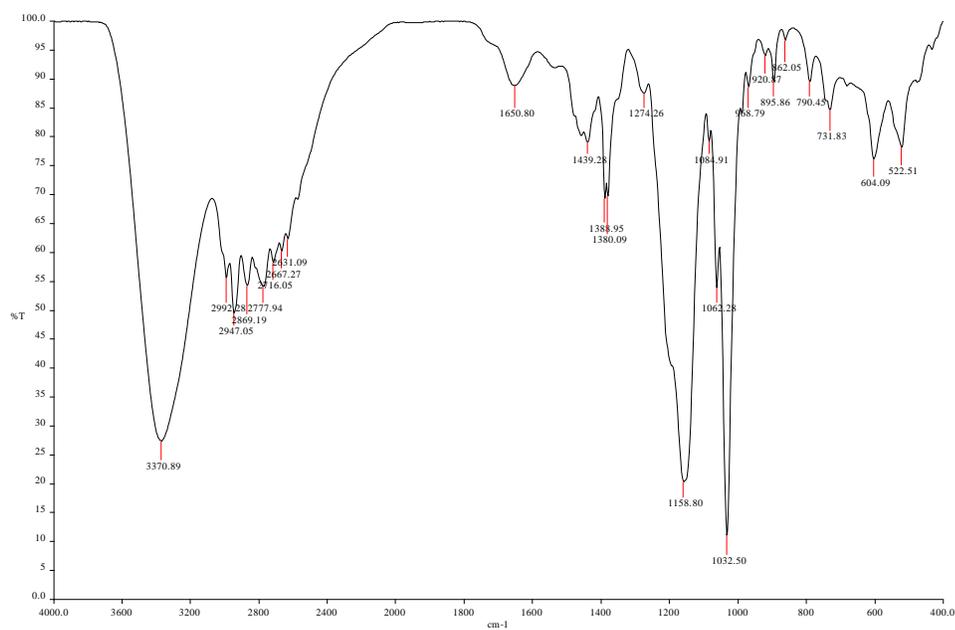
Espectro 9. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN 4-(3-dimetilaminopropilamino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo



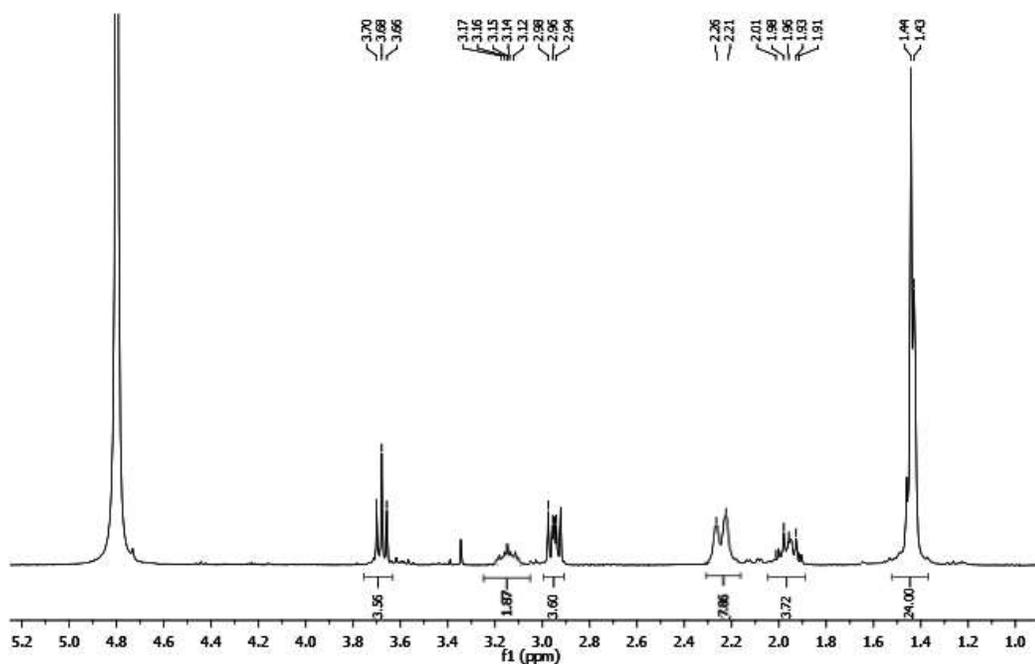
Espectro 10. Espectro de masas del 4-(3-dimetilaminopropilamino)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo



Espectro 11. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del ácido 3-hidroxi-1-propanosulfónico

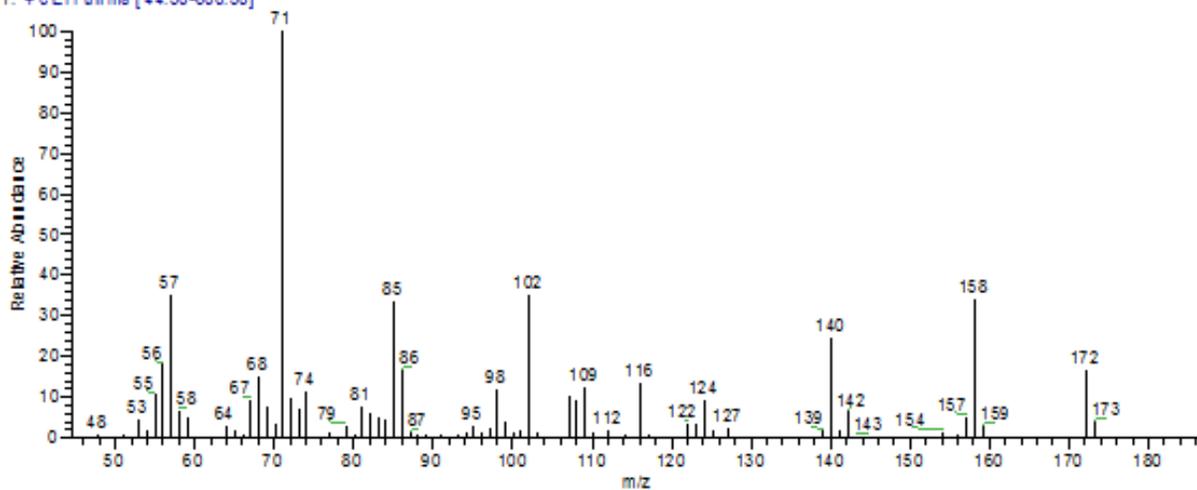


Espectro 12. Espectro de IR del ácido 3-(4-oxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo)propanosulfónico.

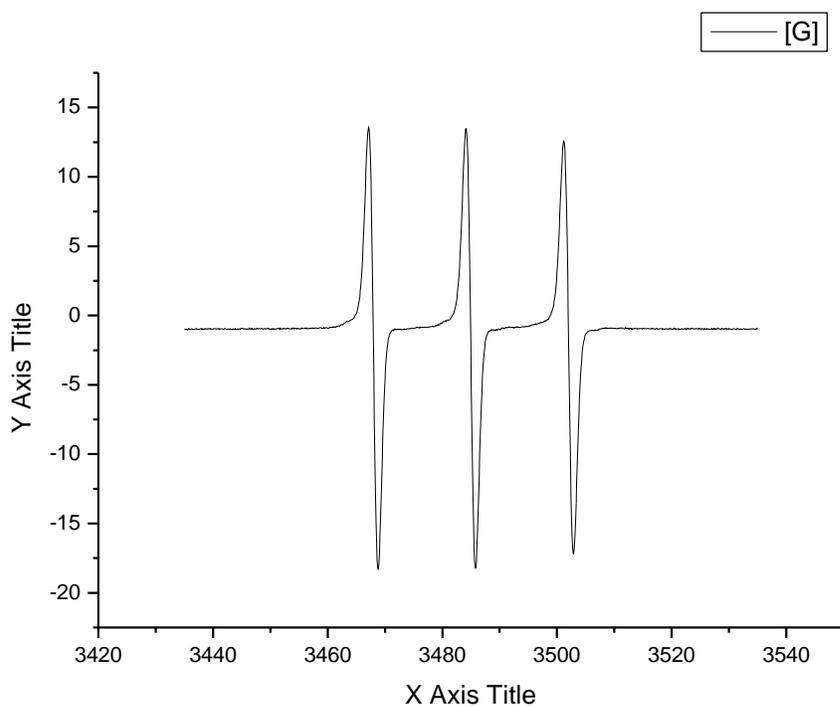


Espectro 13. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del ácido 3-(4-oxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo)propanosulfónico.

OT7870\_2#238 RT: 5.01 AV: 1 SB: 33 6.06-6.74 NL: 2.44E7  
T: +c EITFull.ms [44.50-600.50]



Espectro 14. Espectro de masas del 4-hidroxi-TEMPO



Espectro 15. Espectro de EPR del ácido 3-(4-oxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo)propanosulfónico.