



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

POSGRADO EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES  
FACULTAD DE QUÍMICA

**“Síntesis y caracterización de redes poliméricas con heterogeneidad reducida usando copolimerización RAFT de metacrilato de hidroxietilo (HEMA) y dimetacrilato de etilén glicol (EGDMA) en dióxido de carbono supercrítico (scCO<sub>2</sub>)”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
DOCTORA EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES

PRESENTA:

M. EN C. PATRICIA PÉREZ SALINAS

TUTOR PRINCIPAL

DR. EDUARDO VIVALDO LIMA

FACULTAD DE QUÍMICA

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DR. FRANCISCO LÓPEZ SERRANO RAMOS

DR. HUMBERTO VÁZQUEZ TORRES

Facultad de Química

CIUDAD DE MÉXICO, 2019



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: Dr. Joaquín Palacios Alquisira

Secretario: Dr. Juan Pablo Aguayo Vallejo

Vocal: Dr. Eduardo Vivaldo Lima

1<sup>er</sup>. Suplente: Dr. Mikhail Zolotukhin

2<sup>do</sup>. Suplente: Dra. Yara Cecilia Almanza Arjona

Lugar o lugares donde se realizó la tesis:

LABORATORIO 324 "B" DEL EDIFICIO D, FACUTAD DE QUÍMICA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

TUTOR DE TESIS:

DR. EDUARDO VIVALDO LIMA

-----  
FIRMA

# DEDICATORIA

*A toda mi familia, quienes son  
el motor y la inspiración para seguir adelante.*

# AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de tesis fue apoyado por diversas Instituciones y proyectos; por ello quiero dar las gracias en este espacio a las siguientes instituciones:

- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT, México):
  - Proyecto Ciencia Básica CB-2016-239364, por financiamiento a la investigación.
  - CONACYT y Essencefleur de México S.A. de C.V., Proyectos FIT 235804 (2015), y PEI 220695 (2015-2016), por financiamiento a la investigación.
  - CONACYT, Beca de doctorado.
  
- UNAM
  - DGAPA-UNAM, Project PAPIIT AG100718 por financiamiento a la investigación.
  - DGAPA-UNAM, Project PAPIIT IV100119, por financiamiento a la investigación y beca de doctorado al término de la beca CONACYT.
  - DGAPA-UNAM, Project PAPIIT TA100818, por financiamiento a la investigación y beca de doctorado al término de la beca CONACYT.
  - Facultad de Química-UNAM, Presupuesto PAIP 5000-9078 al tutor principal.
  - Facultad de Química-UNAM, Presupuesto PAIP 5000-9167 al tutor principal.
  - PAEP-UNAM 2015 - 2018.
  
- Academia Mexicana de Ciencias, por apoyo para estancia corta de investigación (Del 4 de junio al 2 de agosto de 2017) en el CSIRO-Australia.
  
- Australia:
  - Gobierno Australiano a través del Departamento de Educación y entrenamiento, por apoyo para estancia corta de investigación (Del 4 de junio al 2 de agosto de 2017) en el CSIRO-Australia.
  - Academia Australiana de Ciencias, por apoyo para estancia corta de investigación (Del 4 de junio al 2 de agosto de 2017) en el CSIRO-Australia.

- Programa East Asia and Pacific Summer Institutes program (EAPSI) (Summer program 2017), por apoyo para estancia corta de investigación (Del 4 de junio al 2 de agosto de 2017) en el CSIRO-Australia.
- CSIRO Manufacturing, Clayton (Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation) en las Instalaciones de Clayton, Victoria y al Dr. Graeme Moad y Dr. Almar Postma, por la asesoría en la estancia de investigación en CSIRO.

# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	iii
ABSTRACT .....	viii
SÍMBOLOS.....	ix
CAPÍTULO I.....	1
1. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1. ANTECEDENTES .....	3
1.1.1. Polimerización por radicales libres .....	4
1.1.2. Polimerización vía RDRP y vía RAFT .....	6
1.1.3. Procesos de polimerización en fluidos supercríticos .....	15
1.1.4. Redes poliméricas entrecruzadas .....	17
1.2. ORIGINALIDAD .....	19
1.3. OBJETIVOS.....	19
1.4. HIPÓTESIS.....	19
CAPITULO II.....	21
2. LIBERACIÓN CONTROLADA DE VITAMINA B-12 USANDO HIDROGELES SINTETIZADOS VÍA COPOLIMERIZACIONES CONVENCIONAL Y RAFT POR RADICALES LIBRES EN scCO <sub>2</sub> .....	21
2.1. INTRODUCCIÓN .....	22
2.2. SECCIÓN EXPERIMENTAL .....	25
2.2.1. Síntesis de Redes Poliméricas.....	25
2.2.2. Caracterización de Redes Poliméricas.....	25
2.2.3. Pruebas de liberación controlada de Vitamina B12 .....	26
2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	26
2.4. CONCLUSIONES .....	32
CAPÍTULO III.....	33
3. COMPARACIÓN DE REDES POLIMÉRICAS SINTETIZADAS MEDIANTE COPOLIMERIZACIÓN CONVENCIONAL POR RADICALES LIBRES Y COPOLIMERIZACIÓN RAFT EN DIÓXIDO DE CARBONO SUPERCRÍTICO .....	33
3.1. INTRODUCCIÓN .....	34
3.2. MATERIALES Y METODOLOGÍA.....	36
3.2.1. Reactivos .....	36
3.2.2. Sistema de Polimerización .....	36
3.2.3. Caracterización de Redes Poliméricas.....	38
3.2.4. Estimación de Mc a partir de la ecuación de Flory-Rehner.....	39

3.2.5.	Análisis Termodinámico. Estimación de Parámetros de Solubilidad y Solubilidad de los Componentes en CO <sub>2</sub> Supercrítico .....	41
3.3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	42
3.3.1.	Comportamiento termodinámico de la mezcla de reacción .....	42
3.3.2.	Índice de Hinchamiento, contenido de gel y parámetro de homogeneidad .....	47
3.3.3.	Cálculo de dobles ligaduras colgantes sin reaccionar mediante FTIR .....	52
3.3.4.	Medición de la Tg mediante DSC .....	57
3.3.5.	Análisis de Imágenes SEM .....	62
3.3.6.	Estudios de adsorción, cargado y liberación de un antibiótico .....	64
3.4.	CONCLUSIONES .....	69
CAPÍTULO IV	.....	71
4.	SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE REDES POLIMÉRICAS VÍA RADICALES LIBRES CONVENCIONAL Y RAFT EN DIÓXIDO DE CARBONO EN CONDICIONES SUBCRÍTICAS Y SUPERCRÍTICAS .....	71
4.1.	INTRODUCCIÓN .....	72
4.2.	MATERIALES Y METODOLOGÍA .....	75
4.2.1.	Reactivos .....	75
4.2.2.	Construcción del Diagrama P vs. T .....	75
4.2.3.	Estimación del Parámetro de Solubilidad del CO <sub>2</sub> en Función de Presión, Temperatura y Componentes de la Mezcla de Reacción .....	76
4.2.4.	Sistema de Polimerización .....	77
4.2.5.	Caracterización de Redes Poliméricas .....	80
4.2.5.1.	Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) .....	80
4.2.5.2.	Índice de hinchamiento (SI), fracción gel (% Gel), GPC de la fracción soluble .....	80
4.2.5.3.	Estimación de Mc a partir de distintos modelos derivados del modelo de Flory-Rehner .....	81
4.3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	82
4.3.1.	Análisis termodinámico y de solubilidad .....	82
4.3.2.	Resultados de Microscopía SEM .....	86
4.3.3.	Resultados de Índice de Hinchamiento y cálculo de Mc .....	89
4.4.	CONCLUSIONES .....	90
CAPÍTULO V	.....	91
5.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	91
CAPÍTULO VI	.....	93
6.	REFERENCIAS .....	93

ANEXO.....	103
SÍNTESIS DE UN AGENTE DE TRANSFERENCIA DE CADENA POR ADICIÓN- FRAGMENTACIÓN REVERSIBLE BASADO EN 1H,1H,2H, 2H-PERFLUORO-1- OCTANOL.....	103
ANTECEDENTES.....	103

## ABSTRACT

There is a debate in the literature on whether polymer networks synthesized by reversible deactivation radical polymerization (RDRP) processes, such as reversible addition-fragmentation radical chain transfer (RAFT) copolymerization of vinyl/divinyl monomers, are less heterogeneous than those synthesized by conventional free radical copolymerization (FRP). The heterogeneity of such polymer networks reduces the efficiency of chemical compounds used in controlled-release applications. Our research is focused on creating new routes of polymer synthesis to reduce these heterogeneities.

In this thesis, the syntheses of hydrogels based on 2-hydroxyethylene methacrylate (HEMA) and ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA) in supercritical carbon dioxide (scCO<sub>2</sub>) by FRP and RAFT, using Krytox 157 FSL as the dispersing agent, and the properties of the materials produced are compared. The materials were characterized by differential scanning calorimetry (DSC), dynamic mechanical analysis (DMA), swelling index (SI), infrared spectroscopy (FTIR) and scanning electron microscopy (SEM), nitrogen adsorption (BET). Studies on loading and release rate of ciprofloxacin from hydrogels were also carried out. These gels are evaluated for controlled drug delivery applications using vitamin B12. The combined results show that the hydrogels synthesized by FRP and RAFT are significantly different, with apparently less heterogeneity present in the materials synthesized by RAFT copolymerization. A ratio of experimental ( $M_{cexp}$ ) to theoretical ( $M_{ctheo}$ ) molecular weights between crosslinks was established as a quantitative tool to assess the degree of heterogeneity of polymer networks.

# SÍMBOLOS

CRP	Polimerización radicalica controlada
FRP	Polimerización convencional por radicales libres
FRC	Copolimerización convencional de radicales libres
RAFT	Polimerización por transferencia de cadena de adición-fragmentación reversible
scCO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono supercrítico
PEAD	Polietileno de alta densidad
<i>I</i>	Iniciador
<i>R</i> <sup>*</sup>	Radicales libres
<i>k<sub>d</sub></i>	Constante cinética de descomposición
<i>M</i>	Monómero
<i>M</i> <sup>*</sup>	Monómero radical
<i>P<sub>n</sub></i> <sup>*</sup>	Polímero radical
<i>k<sub>i</sub></i>	Constante cinética de iniciación
<i>k<sub>pm</sub></i>	Constante cinética de propagación de tamaño m
<i>k<sub>td</sub></i>	Constante cinética de terminación por desproporción
<i>k<sub>tc</sub></i>	Constante cinética de terminación por combinación
Đ	Polidispersidad
RDRP	Polimerización radicalica por desactivación reversible
ATRP	Polimerización radicalica por transferencia de átomo
NMP	Polimerización radicalica mediada por nitróxidos
LRP	Polimerización radicalica viviente
CSIRO	Commonwealth Scientific Industries and Research Organization
SCFs	Fluidos supercríticos
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
<i>P<sub>c</sub></i>	Presión crítica
<i>T<sub>c</sub></i>	Temperatura crítica
CLRP	Polimerización radicalica controlada/”viviente”
HEMA	Metacrilato de 2-hidroxietilo
EGDMA	Dimetracrilato de etilenglicol
CTA	Agente de transferencia de cadena

AIBN	2, 2'-Azobis-isobutironitrilo
BET	Adsorción de nitrógeno
SEM	Microscopía electrónica de barrido
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
MDSC	Calorimetría diferencial de barrido modulada
DMA	Análisis dinámico mecánico
GPC	Cromatografía de permeación en gel
FTIR	Espectroscopía de infrarrojo
SI	Índice de hinchamiento
$^1\text{H-NMR}$	Resonancia nuclear de protón
$^{13}\text{C-NMR}$	Resonancia nuclear de carbono
FDA	Food and drug administration
$M_c$	Peso molecular promedio entre nodos de entrecruzamiento
$M_{c_{exp}}$	Valor experimental del peso molecular promedio entre nodos de entrecruzamiento
$M_{c_{teo}}$	Valor teórico del peso molecular promedio entre nodos de entrecruzamiento
$H$	Parámetro de homogeneidad de la red polimérica
$\rho$	Densidad de la red polimérica
$v_e$	Cantidad de sitios de entrecruzamiento por unidad de volumen
$v_r$	Volumen del polímero en el gel hinchado
$v_1$	Volumen molar del disolvente
$\chi$	Parámetro de interacción de Flory
$d$	Densidad del disolvente
$V_{CO_2(T,P)}$	Volumen molar
$\delta_{CO_2(T,P)}$	Parámetro de solubilidad del $\text{CO}_2$
$\delta_{Soluta}$	Parámetro de solubilidad de Hildebrand de la red
R	Constante de los gases ideales
T	Temperatura
MPS	Tamaño de partícula promedio
MIPS	Tamaño de partícula mínimo
MAPS	Tamaño de partícula máximo
THF	Tetrahidrofurano

# CAPÍTULO I

## INTRODUCCIÓN

Uno de los retos vigentes en polimerización radicalica controlada (CRP) es poder obtener nuevos materiales de alta especialidad utilizando disolventes que sean ambientalmente amigables, tales como agua o dióxido de carbono en condiciones supercríticas. Lo anterior es muy importante para reducir la huella de carbono de la industria y de las actividades del ser humano que habita en nuestro planeta Tierra.

Esta investigación fue motivada en producir hidrogeles con estructura controlada vía copolimerización RAFT (Polimerización por transferencia de cadena de adición-fragmentación reversible), en procesos en fase dispersa donde la fase continua sea dióxido de carbono supercrítico (scCO<sub>2</sub>), (Solicitud de Patente MX/a/2013/009053), para su uso final en el suministro con liberación prolongada de principios activos o fármacos. Por ejemplo, en el suministro de fármacos es importante un buen control en la liberación del fármaco para evitar la resistencia a antibióticos; en el caso fragancias, es importante prolongar la liberación de la esencia principal, entre otros.

Derivado de esta investigación, se generaron 3 artículos científicos. Esta tesis tiene el formato conocido como tesis “sándwich”, el cual consta de varios capítulos que son artículos de investigación publicados, aceptados, o por enviar a revistas científicas indizadas. Los capítulos y las conclusiones proporcionan el contexto necesario para el proyecto de investigación y resaltan la integridad y originalidad del trabajo en su conjunto. Este trabajo está organizado de la siguiente manera:

Capítulo 1: INTRODUCCIÓN. Se proporciona el contexto general del proyecto y se sientan las bases teóricas.

Capítulo 2: LIBERACIÓN CONTROLADA DE VITAMINA B-12 USANDO HIDROGELES SINTETIZADOS VÍA COPOLIMERIZACIONES CONVENCIONAL Y RAFT POR RADICALES LIBRES EN scCO<sub>2</sub>. Este capítulo es una traducción al español del siguiente artículo ya publicado: P. Pérez-Salinas, G. Jaramillo-Soto, A. Rosas-Aburto, H. Vázquez-

Torres, M. J. Bernad-Bernad, Á. Licea-Claverie, E. Vivaldo-Lima, Processes. 5 (2017) 1-23.  
DOI: 10.3399/pr5020026

Capítulo 3. COMPARACIÓN DE REDES POLÍMICAS SÍNTETIZADAS MEDIANTE COPOLIMERIZACIÓN CONVENCIONAL POR RADICALES LIBRE Y COPOLIMERIZACIÓN RAFT EN DIÓXIDO DE CARBONO SUPERCRÍTICO. Este capítulo es una traducción del siguiente artículo ya publicado: P. Pérez-Salinas, A. Rosas-Aburto, C. H. Antonio-Hernández, G. Jaramillo-Soto, E. Vivaldo-Lima, Á. Licea-Claverie, A.B. Castro-Ceseña, H. Vázquez-Torres, Macromolecular Symposia. 36082016)96-77.  
DOI:10.1002/masy.201500106

Capítulo 4. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE REDES POLIMÉRICAS VÍA RADICALES LIBRES CONVENCIONAL Y RAFT, EMPLEANDO DIÓXIDO DE CARBONO EN CONDICIONES SUBCRÍTICAS Y SUPERCRÍTICAS. Este capítulo está en revisión interna para ser enviado a publicación en el corto plazo.

Capítulo 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES. En este capítulo se hace un análisis de resultados relevantes de investigación, en perspectiva global, considerando los distintos artículos que componen la tesis.

Capítulo 6. REFERENCIAS. En cada capítulo el conteo de las referencias se manejó de manera independiente, por lo que cada capítulo tiene su propia numeración y algunas referencias están repetidas.

## 1.1. ANTECEDENTES

La palabra polímero proviene de la palabra griega *polys* = muchos, *meros* = partes, por lo tanto, un polímero está formado por muchas partes o unidades repetitivas llamadas monómeros. El término polímero incluye a los polímeros naturales y a los sintéticos. Los polímeros sintéticos pueden ser tanto orgánicos como inorgánicos, mientras que los naturales son comúnmente llamados biopolímeros [1]. Las propiedades de los polímeros son gobernadas tanto por su funcionalidad química como la forma en la que los átomos están arreglados geoméricamente dentro de las moléculas poliméricas individuales y el arreglo estructural de las moléculas de polímero (morfología) [2].

La estructura molecular de los polímeros puede ser clasificada como lineal, ramificada o entrecruzada. Las diferencias entre cada tipo corresponden a diferencias de conformación.

- a) Polímeros lineales, basados en la polimerización por adición de grupos vinilo ( $\text{CH}_2$ ), cuyas moléculas no se encuentran extendidas sino formando ovillos. Tienen un alto grado de flexibilidad dado que sólo existen fuerzas de Van der Waals o fuerzas eléctricas, un poco mayores, asociadas con los grupos polares. Por ejemplo, el polietileno de alta densidad (PEAD), no es exactamente lineal, ya que los enlaces presentan un ángulo de  $109.5^\circ$  y debido a que existe rotación libre alrededor de cada uno de estos enlaces, la molécula de polímero puede estar enrollada o superpuesta sobre sí misma, o estar entrelazada con otras moléculas.
- b) Polímeros ramificados, poseen grupos voluminosos o cadenas cortas (copolímeros injertados) adheridos a la cadena principal. Como resultado, la movilidad de la cadena se ve disminuida y son menos flexibles que los lineales y, por ende, tendrán una mayor temperatura de fusión. A los polímeros que pueden fundirse y procesarse reversiblemente se les llama termoplásticos, es decir que fluyen con el calor [3].
- c) Polímeros entrecruzados, se forman cuando varias moléculas independientes de polímero se unen entre sí por medio de enlaces covalentes entre cadenas vecinas. Se forman redes tridimensionales entrecruzadas. La energía térmica no conduce a una extensa movilidad de las cadenas. Por lo tanto, el polímero no se suaviza con el calor. Los polímeros entrecruzados no fluyen con la acción del calor y se les llama termofijos [3].

La importancia de las ramificaciones en un polímero se ve reflejada en el grado de cristalinidad, la densidad y el punto de fusión.

El motivo principal para determinar la estructura de los polímeros es para relacionarla con sus propiedades. Una vez que se conozca esta relación, se puede tratar de modificar su estructura para optimizar y controlar las propiedades que se deseen.

Las principales herramientas para la caracterización de polímeros se pueden dividir en espectroscópicas, físicas, propiedades térmicas, mecánicas y fisicoquímicas.

### **1.1.1. Polimerización por radicales libres**

Se sintetizan por esta vía más del 70% de los polímeros vinílicos y alrededor del 50% de todos los plásticos. Presenta tolerancia ante la presencia de impurezas, principalmente trazas de oxígeno y agua, además de que se puede utilizar una gran variedad de monómeros.

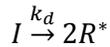
La polimerización por radicales libres implica reacciones en las que el portador de la cadena puede ser iniciado por una especie química que contenga un electrón desapareado llamada radical libre. Un radical libre se forma usualmente por la descomposición de un material relativamente inestable llamado iniciador. El radical libre es capaz de reaccionar para abrir el doble enlace de un monómero vinílico (con una doble ligadura) y adicionarse a él, quedando un electrón desapareado. En un tiempo breve (comúnmente algunos segundos o menos) muchos más monómeros se suman a la cadena que crece sucesivamente. Finalmente, dos radicales libres reaccionan aniquilando recíprocamente su actividad de crecimiento y formando una o más moléculas estables de polímero [4, 5].

La polimerización por radicales libres es una reacción en cadena y consiste en una secuencia de tres pasos:

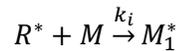
1. *Iniciación*. Consiste en dos reacciones secuenciales.

1.1. La generación de radicales libres, los cuales pueden ser formados mediante diferentes tipos de reacciones. Por ejemplo, se puede presentar generación de radicales libres mediante la disociación homolítica de un iniciador (I) que da como

resultado dos radicales libres ( $R^*$ ) en el que cada uno tiene un electrón no apareado, con una constante de descomposición  $k_d$ .

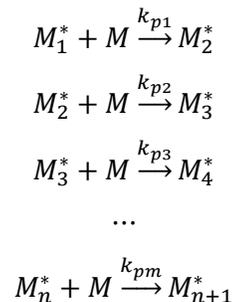


1.2. La segunda reacción es la adición del radical libre a una molécula de monómero (M) para producir un radical monomérico. Esta adición se lleva a cabo porque el monómero vinílico tiene un par electrónico  $\pi$  (doble enlace carbono-carbono) susceptible de ser atacado por un radical libre.



Donde  $k_i$  es la constante de iniciación.

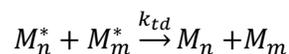
2. *Propagación.* Implica el crecimiento de la cadena activa mediante la adición secuencial de monómero. Cada adición transforma al radical libre en otro radical libre, pero con un tamaño mayor por una unidad (radical polimérico), lo cual ocurre hasta que se presente algún proceso de terminación.



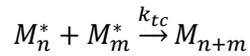
Donde  $k_{pm}$ , es la constante de rapidez de reacción del radical de tamaño m.

3. *Terminación.* Existen varias formas de terminación del crecimiento de cadena (transferencia a monómero, a iniciador, etc.) pero la forma más común de terminación es cuando se encuentran dos radicales poliméricos. Esta reacción bimolecular de terminación puede seguir dos caminos:

3.1. *Desproporción.* Consiste en que al reaccionar dos radicales poliméricos propagantes se forman dos cadenas inactivas (muertas), una con el extremo de cadena saturado y otra con el extremo de cadena insaturado.



3.2. Combinación. Da como resultado la formación de una molécula de polímero (muerto) con un tamaño igual a la suma de las unidades monoméricas de que constaba cada radical polimérico.



En general, en la polimerización por radicales libres:

- Las cadenas crecen en un tiempo muy corto, por lo que no es posible modificar las condiciones del sistema.
- Las cadenas no crecen simultáneamente, ya que la iniciación se presenta durante toda la polimerización.
- Como resultado se tiene un escaso control del peso molecular del polímero y de su estructura.

#### 1.1.2. Polimerización vía RDRP y vía RAFT

Desde la década de los noventa del siglo XX, con la introducción del concepto de polimerización radicalica por desactivación reversible (RDRP, por sus siglas en inglés, Reversible Deactivation Radical Polymerization), se han desarrollado una serie de variantes en este tipo de procesos de polimerización como la polimerización por transferencia de cadena de adición-fragmentación reversible (RAFT, por sus siglas en inglés, Reversible Addition Fragmentation chain Transfer), la polimerización radicalica por transferencia de átomo (ATRP, por sus siglas en inglés, Atom Transfer Radical Polymerization), o la polimerización radicalica mediada por nitróxidos (NMP, por sus siglas en inglés, Atom Transfer Radical Polymerization). La polimerización RDRP también se conoce como polimerización radicalica viviente (LRP, por sus siglas en inglés, Living Radical Polymerization) y como polimerización radicalica controlada (CRP, por sus siglas en inglés, Controlled Radical Polymerization) [6].

Este tipo de procesos de polimerización se sirven de la formación tradicional de radicales libres, ya sea por calor, luz o alguna otra fuente de energía que estimula alguna sustancia capaz de formarlos (iniciadores), pero a diferencia de estos procesos tradicionales, los procesos RDRP emplean sustancias químicas que retardan la formación de radicales libres, sin desactivar o detener por completo la reacción (controladores). Estos procesos de polimerización tienen la ventaja de que permiten construir macromoléculas en forma controlada en cuanto a la cantidad de unidades monoméricas que definen el tamaño de la

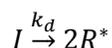
molécula (peso molecular), e incluso su arquitectura o estructura. Si bien la mayor desventaja es que estos procesos ocurren en tiempos más largos que los procesos tradicionales (radicales libres convencional), los beneficios de controlar la estructura y tamaño de cada cadena son razonablemente justificables para muchas aplicaciones.

Una de las técnicas más exitosas dentro de las distintas técnicas de polimerización RDRP es la polimerización por transferencia de cadena de adición-fragmentación reversible (RAFT). Es tal la ventaja tecnológica de las reacciones RDRP sobre las convencionales que se ha llegado a la cifra, en el 2012, de más de 720 publicaciones en el uso y aplicaciones de la polimerización RAFT. Se cuentan más de 2770 citas en revistas indizadas y casi 600 patentes publicadas, lo que sugiere el auge y el éxito de esta tecnología [7].

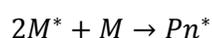
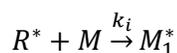
En 1980 se publicó el primer reporte enfocado en la utilización de agentes de transferencia de adición-fragmentación para el control de polimerizaciones por radicales libres en las instalaciones del Commonwealth Scientific Industries and Research Organization (CSIRO), en Australia. Los doctores Graeme Moad, Ezio Rizzardo, y San H. Thang fueron los creadores de esta tecnología a finales de la década de los 90's del Siglo XX. Actualmente se llevan a cabo trabajos que incluyen estudios sobre compatibilidad con medios de reacción, rapidez en los procesos de activación/desactivación, eliminación de olor o color, uso en procesos de electropolimerización, entre otros [8, 9, 37].

El proceso RAFT consiste en la siguiente secuencia:

1. La generación de radicales libres a partir de iniciadores que se usan en la polimerización radicalica convencional. Por ejemplo, se puede presentar la generación de radicales mediante una disociación homolítica de un iniciador (I) que da como resultado dos radicales ( $R^*$ ) en el que cada uno tiene un electrón no apareado con una constante de descomposición  $k_d$ .

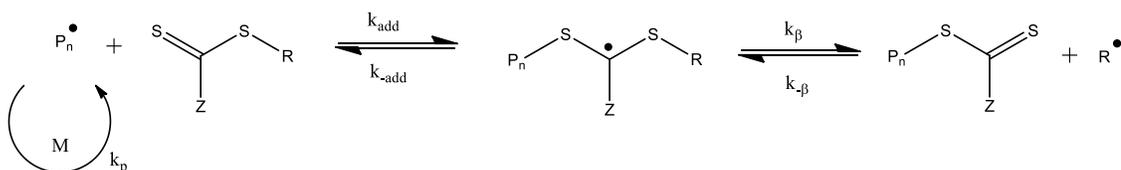


2. La segunda reacción es la adición del radical libre a una molécula de monómero (M) para producir un radical monomérico. Esta adición se lleva a cabo porque el monómero vinílico tiene un par electrónico  $\pi$  (doble enlace carbono-carbono) susceptible de ser atacado por un radical libre.

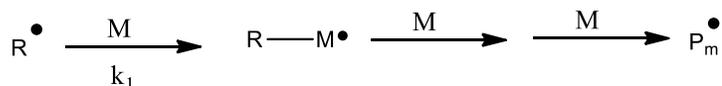


Donde  $k_i$  es la constante cinética de iniciación.

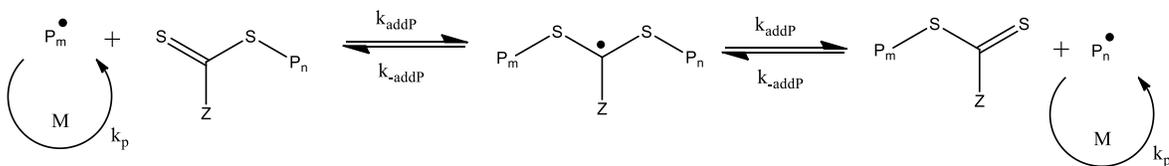
3. Transferencia/Propagación reversibles de cadenas. Consiste en el crecimiento de la cadena activa mediante la adición del radical ( $P_n^*$ ) al controlador, compuesto ditiocarbonil ( $S = C(Z) - SR$ ), seguido por la fragmentación del radical intermedio tiene como resultado la formación de un compuesto ditiocarbonilo ( $P_n - S - C - (Z) = S$ ) y un nuevo radical primario ( $R^*$ ).



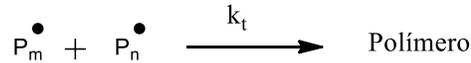
4. Reiniciación. La reacción ( $R^*$ ) con el monómero forman una nueva especie radicalica polimérica ( $P_m^*$ ). El rápido equilibrio entre los radicales poliméricos ( $P_n^*$  y  $P_m^*$ ) y el compuesto durmiente ditiocarbonilo polimérico ( $P_n - S - C - (Z) = S$ ) brindan la misma probabilidad de crecer de manera controlada a todas las cadenas y, por lo tanto, de obtener bajas polidispersidades.



5. Propagación/equilibrio de cadena. Las cadenas en crecimiento, las cuales se adicionan al enlace tiocarbonilo ( $C = X$ ; el átomo o grupo  $X$  más utilizado es metileno o azufre) del agente RAFT, propiciando la formación de un radical intermedio o aducto inestable, de modo que se obliga a fragmentarse para formar una especie polimérica durmiente desactivada temporalmente y desprender un radical  $R^*$  derivado del agente RAFT.



6. Terminación. Cuando la polimerización termina o es detenida, el grupo ditiocarbonilo está presente en el extremo de la mayoría de las cadenas; este grupo puede ser aislado y removido de las mismas.



Donde  $k_t$  es la constante cinética de terminación.

Cabe destacar lo siguiente:

- El grupo ( $R'^* = Pn^*$ )
- El grupo  $R'$  representa un grupo radical saliente y es un buen grupo radical iniciador; el cual debe ser capaz de reiniciar la polimerización.
- El grupo  $Z$  es el grupo activador elegido como agente de transferencia; modifica la reactividad del radical con el doble enlace ( $C = S$ ), determina la estabilidad de las especies radicalarias intermedias y establece la posición de equilibrio entre las especies activas y durmientes. De esta manera, una estabilización excesiva podría conducir a largos periodos de retardo y a largos periodos de inhibición, al reducir la rapidez de fragmentación [9].
- La adición de un radical propagante ( $R'^* = Pn^*$ ) al compuesto tiocarbonilo ( $S = C(Z) - SR$ ) genera un radical aducto que se fragmenta para formar un compuesto tiocarbonilo polimérico ( $Pn - S - C - (Z) = S$ ) y ( $Pm - S - C - (Z) = S$ ) y un nuevo radical propagante  $Pm^*$ .
- Los pasos subsecuentes de adición-fragmentación permiten el equilibrio dinámico que se establece entre los radicales propagantes activos poliméricos ( $Pn^*$  y  $Pm^*$ ) los compuestos poliméricos durmientes tiocarbonilosulfanil ( $Pn - S - C - (Z) = S$ ) y ( $Pm - S - C - (Z) = S$ ) y todas las moléculas tienen igual probabilidad de crecer, lo cual permite que la distribución de pesos moleculares sea estrecha, como se muestra en la Figura 1. 1. [9].

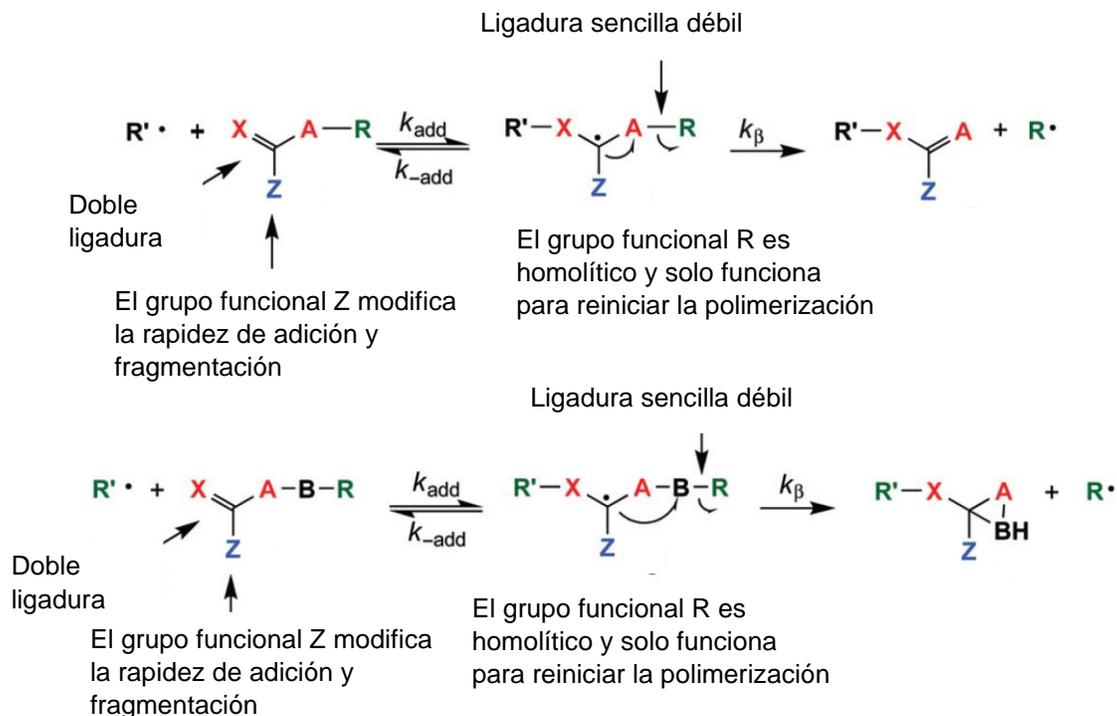


Figura 1.1. Mecanismo general de la reacción de polimerización por transferencia de cadena de adición-fragmentación reversible (RAFT) [37].

La estructura clave de todos los agentes de transferencia RAFT basados en grupos tiocarbonilios es su doble enlace C=S reactivo y su enlace sencillo débil S-R, razón por la cual resulta de vital importancia el cambio de los grupos Z y R para determinar la rapidez de adición y fragmentación y, por consiguiente, la actividad del agente RAFT, debido a que dentro de los radicales se incluyen especies propagantes que se reparten entre el monómero y el agente RAFT. También es importante que el agente RAFT sea modificado de tal modo que sea consumido rápidamente durante la etapa inicial de la polimerización. Tal como en las reacciones de los radicales libres, la actividad del agente RAFT se controla por un juego complejo de efectos polares, estéricos, y estereoelectrónicos [10]. Para llevar a cabo una óptima polimerización se requiere usar bajas concentraciones de radicales libres, y el uso de varias relaciones del agente RAFT, con el iniciador consumido. También es esencial la adecuada selección del agente de transferencia (CTA, por sus siglas en inglés, Chain Transfer Agent) como se muestra en la Tabla 1.1 [11, 12].

Los agentes de transferencia utilizados generalmente se dividen en cuatro grandes familias, dependiendo de la combinación de sus grupos sustituyentes o naturaleza del grupo Z:

1. Ditioésteres (ditiobenzoatos y ditiacetatos), donde Z es un grupo arilo o alquilo;
2. Tritiocarbonatos, donde Z es un grupo sulfuro,
3. Ditiocarbonatos o xantatos, en los cuales el grupo sustituyente de Z es oxígeno,
4. Ditiocarbamatos donde Z es nitrógeno.

Una de las grandes ventajas del proceso RAFT sobre otros métodos RDRP es la compatibilidad de un amplio número de monómeros aleatorios, en bloques o en gradiente y son de peso molecular controlado, generalmente de baja dispersidad de masa molar ( $\bar{M}_w/\bar{M}_n$ ).

Tabla 1.1 Controladores comerciales

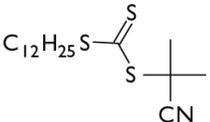
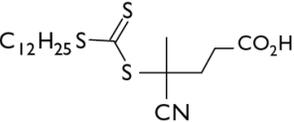
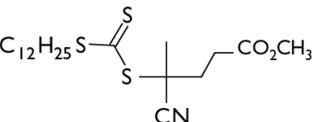
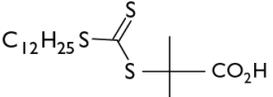
Estructura del Agente de transferencia de cadena (CTA)	Descripción	Estireno	Acrilatos	Acrilamidas	Metacrilatos	Metacrilamidas	Vinil esteres	Vinil amidas
	Número CAS: 870196-83-1 Fórmula química: $C_{17}H_{31}NS_3$ Peso molecular: 345.63	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	-	-
	Número CAS: 870196-80-8 Fórmula química: $C_{19}H_{33}NO_2S_3$ Peso molecular: 403.67	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	-	-
	Número CAS: 870532-87-9 Fórmula química: $C_{20}H_{35}NO_2S_3$ Peso molecular: 417.69	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	-	-
	Número CAS: 461642-78-4 Fórmula química: $C_{17}H_{32}O_2S_3$ Peso molecular: 364.63	XXX	XXX	XXX	X	X	-	

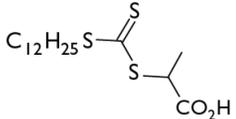
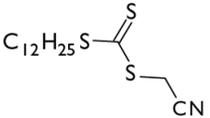
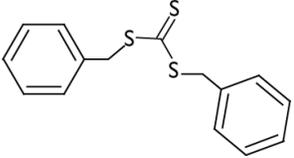
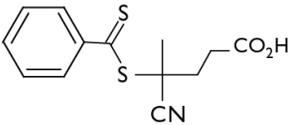
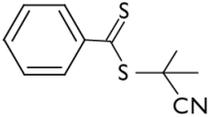
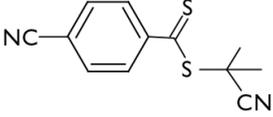
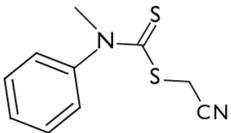
Tabla 1.1 Controladores comerciales (Continuación)								
	Número CAS: 558484-21-2 Fórmula química: C <sub>16</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> S <sub>3</sub> Peso molecular: 350.60	XXX	XXX	XXX	-	-	-	-
	Número CAS: 796045-97-1 Fórmula química: C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> NS <sub>3</sub> Peso molecular: 317.58	XXX	XXX	XXX	-	-	-	-
	Número CAS: 26504- 29-0 Fórmula química: C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> S <sub>3</sub> Peso molecular: 290.47	XX	XX	XX	-	-	-	-
	Número CAS: 201611-92-9 Fórmula química: C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> S <sub>2</sub> Peso molecular: 279.38	XX	XX	XXX	XXX	XXX	-	-

Tabla 1.1 Controladores comerciales (Continuación)

	<p>Número CAS: 201611-85-0 Fórmula química: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NS<sub>2</sub> Peso molecular: 221.34</p>	XX	XX	X	XXX	XXX	-	-
	<p>Número CAS: 851729-48-1 Fórmula química: C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> Peso molecular: 246.35</p>	XX	XX	X	XXX	XXX	-	-
	<p>Número CAS: 76926- 16-4 Fórmula química: C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> Peso molecular: 222.33</p>	X	X	X	-	-	XXX	XXX
XXX: Muy adecuado		XX: Moderadamente adecuado		X: Resultados variables		-: Pobre desempeño		

### 1.1.3. Procesos de polimerización en fluidos supercríticos

Un nuevo auge tecnológico se está gestando en la actualidad al integrar los procesos de polimerización con otra serie de materiales o procesos, distintos a los que se han sintetizado o concebido hasta el momento. Un ejemplo particular lo encontramos al prescindir de disolventes para la síntesis de los polímeros, pero manteniendo la polimerización en un medio de dispersión. Esto se logra al emplear fluidos comprimidos cercanos, en o por arriba de su punto crítico. Esta tecnología permite emplear como medio de reacción desde disolventes convencionales hasta vapores o gases “compresibles o condensables” a altas presiones y temperaturas moderadas o altas.

La baja viscosidad de los fluidos supercríticos (SCFs, por sus siglas en inglés, supercritical fluid) y la alta difusividad de solutos en estos fluidos, en combinación con altas fuerzas de flotación que causan gradientes de densidad significativos alrededor de la interfase, resultan en una transferencia de masa superior a la que se tiene al usar disolventes convencionales [13]. La ventaja de emplear este tipo de fluidos es que se consume poca energía para separar el polímero sólido del medio del medio de dispersión; a su vez, le confieren baja densidad a los materiales obtenidos, generan estructuras y morfologías que de otra forma serían muy difíciles de obtener, además de que son procesos que no dañan el medio ambiente. Cabe señalar que estos procesos tienen ya varios años en desarrollo y funcionamiento, no sólo como medios de reacción, sino, por ejemplo, para otras aplicaciones como introducir sustancias activas en materiales sólidos, en el manejo de pozos petroleros, y en extracción de materiales [14].

Es posible encontrar diferentes fluidos sometidos a condiciones cercanas o por arriba de sus propiedades críticas, como medios dispersos para la síntesis de polímeros, pero es el dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) el más usado como medio de reacción (en la Figura 1.2, se muestran las características generales del dióxido de carbono supercrítico,  $\text{scCO}_2$ ). Una de sus mayores ventajas radica en que estando en estado cercano o por arriba de sus condiciones críticas ( $P_c=73.8$  bar (1070 psi) y  $T_c=304$  K (31 °C)) tiene propiedades análogas a un líquido (principalmente la densidad), pero, al reducir la presión, éste se evapora fácilmente de la fase condensada y se puede recuperar sin dificultad para usarse nuevamente en otra reacción. Otras ventajas radican en la posibilidad de fijar, según se requiera, las características mismas del medio continuo, en función de las condiciones a las que se somete el fluido, como la presión y la temperatura. En el caso de polimerizaciones

en estado supercrítico, y específicamente para el proceso RDRP, se usan temperaturas más altas, debido a que el sistema iniciador/controlador se activa a temperaturas cercanas a 373 K [15-19].

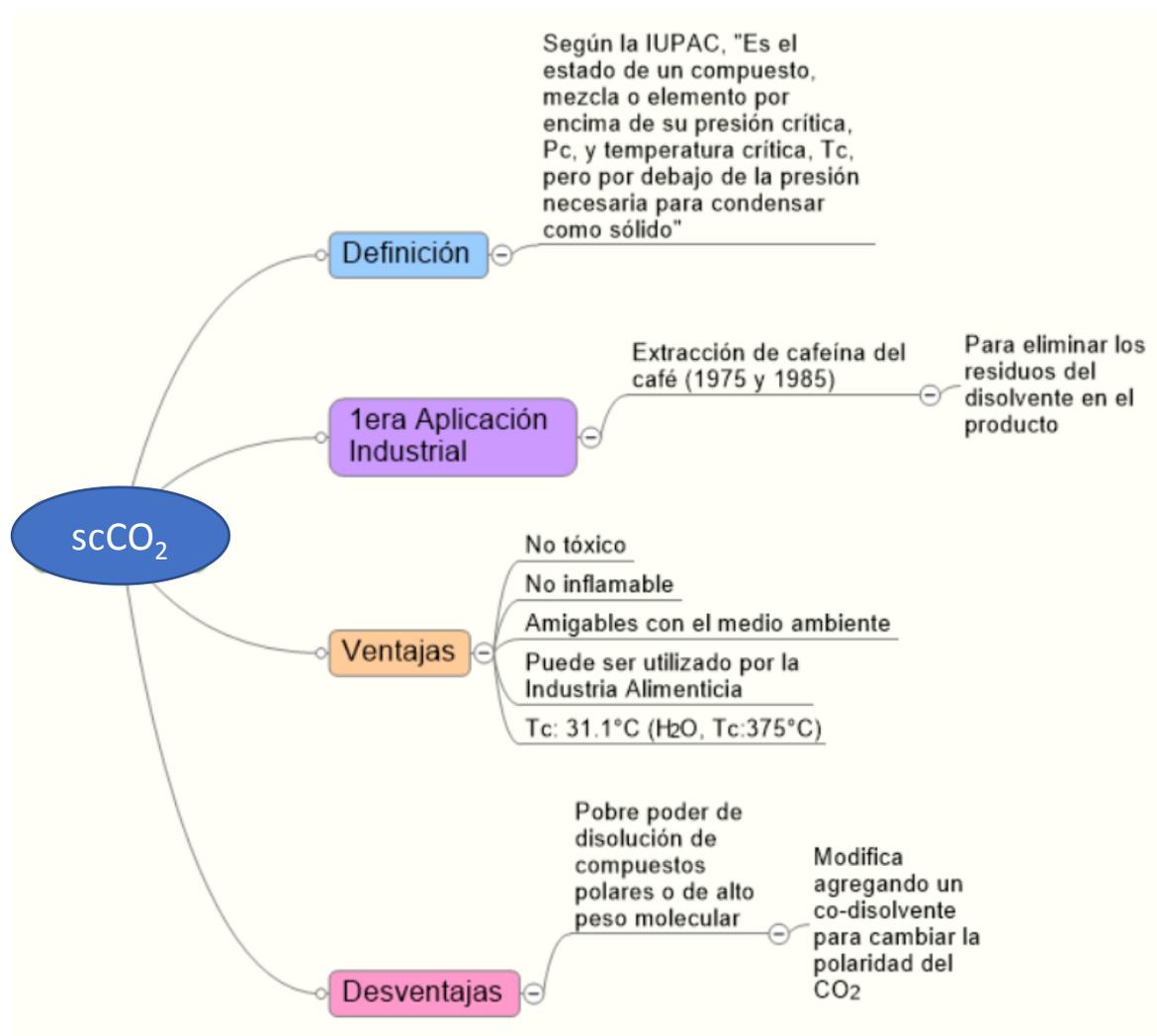


Figura 1.2. Características generales del  $scCO_2$ .

El uso de  $scCO_2$  conlleva limitaciones en cuanto a la dispersión de algunos componentes que tradicionalmente se emplean en los procesos de polimerización, más específicamente para los procesos RDRP que emplean controladores que no siempre son solubles en los medios de reacción. Diversos trabajos [13, 32, 33] han demostrado que es posible llevar a cabo la polimerización RDRP, incluyendo ATRP, en fluidos supercríticos, particularmente en  $scCO_2$ .

Sin embargo, en mezclas multicomponentes, la región supercrítica no se asegura con una condición de presión y temperatura, sino que, en función de la composición, se genera una región de líquido-vapor dentro de una campana en una curva presión vs. temperatura. Fuera de esta región, se tiene una sola fase supercrítica para toda la mezcla de reacción (Figura 1.3). Como se observa, a pesar de tener una baja concentración de monómeros (menor al 15 % en peso) se genera una región amplia en la curva presión vs. temperatura de equilibrio líquido-vapor (dos fases), generando materiales diferenciados durante la polimerización. El uso de procesos RDRP en medios supercríticos tienen mejoras, como la separación de fases, preparación de materiales especiales y la fácil separación del polímero del medio de dispersión.

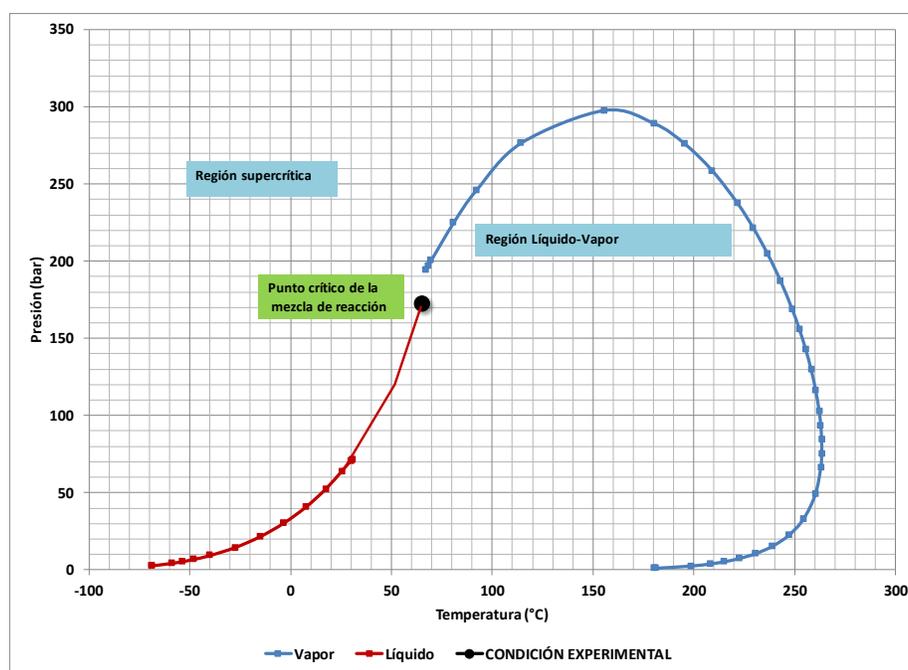


Figura 1.3. Representación de la curva presión vs. temperatura donde se muestra la región de L-V y la región supercrítica para una mezcla de 85% de CO<sub>2</sub>, 13.5% de metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), 1.5% de dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA).

#### 1.1.4. Redes poliméricas entrecruzadas

Los polímeros entrecruzados (redes poliméricas) son conjuntos de cadenas poliméricas entrelazadas entre sí por monómeros entrecruzantes, las cuales forman estructuras tridimensionales capaces de contener otros compuestos químicos, ya sea para confinarlos o liberarlos posteriormente. Los procesos convencionales de polimerización usados para obtenerlas, si bien son económicos y el tiempo de su preparación es relativamente corto,

no permiten generar estructuras regulares; por el contrario, generan redes con distribuciones de espacios muy amplias. Por su parte, los procesos de polimerización radicalica controlada/“viviente” (CLRP) han permitido la síntesis de materiales poliméricos con microestructuras controladas, que son más eficientes en su desempeño de contención o liberación, debido a sus ventajas sobre las demás técnicas de síntesis tradicionales. Algunas de sus aplicaciones más importantes están en áreas tecnológicas como: la industria aeroespacial, la nanotecnología, la electrónica, la química y la de biomateriales [20-25].

Una variedad particular de redes poliméricas son los llamados hidrogeles, los cuales son polímeros entrecruzados con estructura de red tridimensional compatibles (hinchables) con el agua [26]; su origen puede ser natural o sintético. Al hincharse en contacto con el agua, forman materiales de consistencia blanda o elástica. Su capacidad de retención de agua (índice de hinchamiento) depende principalmente de la cantidad de monómero entrecruzante, lo que influye en las características estructurales de la red polimérica. Se ha propuesto una definición que establece que un hidrogel es un polímero que puede absorber un 30% o más de su propio peso en agua [26-28].

Una forma de obtención de hidrogeles es por copolimerización con entrecruzamiento de uno o más monómeros vinílicos con al menos un monómero divinílico o multivinílico (agente entrecruzante). Los radicales libres se pueden generar por descomposición de un iniciador químico (p.ej., un peróxido o un azocompuesto) por irradiación de cierta longitud de onda (p.ej., radiación gamma, radiación por microondas, radiación ultravioleta, etc.). En los casos en donde hay más de un monómero, al menos uno debe ser hidrofílico, de modo que pueda formar puentes de hidrógeno al estar en contacto con el agua o con fluidos corporales [6, 29-32]. A pesar de la relevancia de sintetizar redes poliméricas, específicamente hidrogeles, por métodos de radicalica controlada, hay una disminución en el ritmo de publicaciones acerca de este proceso para este material, que hace ver a esta técnica de síntesis como una tecnología madura. Si bien es posible encontrar en la literatura un sinnúmero de trabajos relacionados con la síntesis, formación, aplicaciones y pruebas funcionales de estructuras de red, son los menos aquellos relacionados con la integración a procesos alternos, como la síntesis de estas estructuras de red en fluidos supercríticos [19, 33].

## 1.2. ORIGINALIDAD

De este trabajo de tesis se podrá inferir si el desempeño del hidrogel sintetizado vía RAFT puede ser superior a un hidrogel producida vía radicales libres, a partir de análisis teórico-experimental y del uso de las ecuaciones de Flory-Rehner. Se evaluará la homogeneidad/heterogeneidad de los hidrogeles preparados, ya que es un área de estudio en desarrollo, donde aún no hay métodos contundentes y, por ende, hay un debate científico no resuelto sobre este tema [34-36]. La polimerización RAFT, si bien requiere tiempo y condiciones especiales de reacción, tiene la enorme ventaja de generar estructuras regulares y uniformes.

## 1.3. OBJETIVOS

### 1. Objetivo global

Obtener redes poliméricas con heterogeneidad reducida en la distribución de densidades de entrecruzamiento por polimerización radicalica controlada por transferencia de cadena de adición-fragmentación reversible (RAFT) en dióxido de carbono supercrítico (scCO<sub>2</sub>).

### 2. Objetivos particulares

- a) Sintetizar polímeros con estructura de red homogénea a partir de metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) agregando un entrecruzante en presencia de un agente RAFT.
- b) Establecer una metodología teórico-experimental para la determinación del grado de homegeneidad de una red polimérica a través de la combinación de varias técnicas de caracterización.
- c) Comparar las propiedades fisicoquímicas de un hidrogel sintetizado vía RAFT vs. hidrogel vía radicales libres en scCO<sub>2</sub>.

## 1.4. HIPÓTESIS

1. Se obtendrán diferentes propiedades fisicoquímicas y texturales de hidrogeles sintetizados vía RAFT vs. vía radicales libres en scCO<sub>2</sub>.
2. Para obtener un material menos heterogéneo se requiere que toda la mezcla de reacción esté en estado supercrítico desde el inicio de la polimerización.

3. A partir de las ecuaciones de Flory-Rehner y de la información proveniente de diferentes técnicas experimentales, es posible obtener el grado de homogeneidad/heterogeneidad entre nodos del hidrogel.

# **CAPITULO II**

## **LIBERACIÓN CONTROLADA DE VITAMINA B-12**

### **USANDO HIDROGELES SINTETIZADOS VÍA**

### **COPOLIMERIZACIONES CONVENCIONAL Y**

### **RAFT POR RADICALES LIBRES EN $scCO_2$** <sup>1</sup>

#### **RESUMEN**

La investigación sobre redes poliméricas está generalmente enfocada en materiales con propiedades absorbentes o de liberación controlada. Éstas son importantes en aplicaciones del cuidado de la salud. La copolimerización por radicales libre es la principal ruta para obtener geles, empleando monómeros y agentes entrecruzantes, pero los materiales producidos mediante estas rutas son altamente heterogéneos. Esta heterogeneidad reduce la eficiencia de los compuestos químicos usados en las aplicaciones de liberación controlada. Nuestra investigación está enfocada en crear nuevas rutas de síntesis de polímeros para reducir la heterogeneidad. En este artículo comparamos geles sintetizados mediante copolimerización convencional por radicales libres y vía radicalica por transferencia de cadena de adición-fragmentación reversible (RAFT) de monómeros acrílicos en dióxido de carbono supercrítico. Estos geles fueron evaluados en aplicaciones para liberación controlada de fármacos, empleando vitamina B-12. Los materiales obtenidos fueron caracterizados mediante microscopía electrónica de barrido (SEM), adsorción de nitrógeno (BET), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis dinámico mecánico (DMA). Estas técnicas de caracterización nos permitieron determinar la morfología y textura de cada hidrogel para explicar cómo es afectado el desempeño de la liberación de la vitamina mediante estas características del hidrogel.

---

<sup>1</sup> Reproducido y traducido con permiso de la versión publicada del artículo Patricia Pérez-Salinas, Alberto Rosas-Aburto, Carlos Hipólito Antonio-Hernández, Gabriel Jaramillo-Soto, Eduardo Vivaldo-Lima\*, Ángel Licea-Claverie, Ana Bertha Castro-Ceseña, Humberto Vázquez-Torres, "Controlled Release of Vitamin B-12 using Hydrogels Synthetized by Free Radical and RAFT Copolymerization in  $scCO_2$ ", Macromol. Symp., 360(1), 69-77, 2016, DOI: 10.1002/masy.201500106 [26] Copyright © 2016 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

## 2.1. INTRODUCCIÓN

La polimerización radicalica por desactivación reversible (RDRP) ha tomado relevancia desde la década de 1990 [1-4]. Una de las técnicas RDRP es la polimerización por transferencia de cadena de adición-fragmentación reversible (RAFT). Esta técnica en particular usa compuestos químicos conocidos como agentes RAFT, basados en compuestos tiocarbonílo, los cuales controlan la longitud de las moléculas de polímero producido, reduciendo la dispersidad de masas molares. Aunque la investigación en polimerización RAFT originalmente se enfocó en la síntesis de moléculas poliméricas lineales o ramificadas, los agentes RAFT se han usado para promover la homogeneidad en la densidad de distribución de entrecruzamiento en la síntesis de redes poliméricas [5, 6]. Las redes poliméricas sintetizadas vía copolimerización convencional de monómeros vinílicos/divinílicos son intrínsecamente heterogéneas [7]. Las redes poliméricas son usadas como absorbentes o para liberación controlada de compuestos químicos como fármacos y fragancias, entre otros [8,9].

Las unidades de monómeros divinílicos en polímeros entrecruzados no se encuentran distribuidas en forma regular a lo largo de la estructura de la red polimérica, promoviendo así heterogeneidad. Esta heterogeneidad se origina por dos factores. El primero de ellos es porque al inicio del proceso de polimerización las moléculas son pequeñas y se mueven libremente, reaccionando libremente con otras moléculas de polímero, ya sean lineales o ramificadas. El segundo factor es que al inicio del proceso hay disponible una gran cantidad de moléculas de entrecruzante en el seno de la reacción, lo que promueve la formación de redes poliméricas con puntos de entrecruzamiento muy muy cercanos unos de otros. Sin embargo, la concentración de agente entrecruzante decae conforme transcurre el tiempo de reacción, promoviendo la formación de redes poliméricas con puntos de entrecruzamiento más separados entre sí [5, 10-14].

La heterogeneidad en las redes poliméricas se explica mediante el hecho de que los puntos de entrecruzamiento están separados uno de otro mediante diferente número de unidades monoméricas a lo largo de la cadena principal, reduciendo, así, la proporción del volumen accesible para las sustancias como fragancias y fármacos, para ser almacenados en las redes poliméricas [10, 11, 15-18].

La reducción de esta heterogeneidad dentro de las redes poliméricas es una tarea complicada. Una de las alternativas es modificar el proceso de polimerización. En efecto,

en vez de operar un reactor por lotes, podrán usarse procesos semicontinuos o continuos. Se han propuesto diferentes políticas de operación de reactores semicontinuos enfocadas en reducir la heterogeneidad de las redes poliméricas [19]. Otras soluciones involucran rutas relacionadas con micro- o nanotecnología [20].

Otra aproximación es emplear técnicas RDRP en la producción de redes poliméricas [21-24]. A primera vista, la idea de emplear RDRP en la formación de redes poliméricas parece una tecnología accesible. En el caso de polímeros lineales o incluso ramificados no representa ninguna dificultad para seguir su crecimiento mediante la medición de su distribución de pesos moleculares empleando cromatografía de permeación en gel (GPC), o estudiando su comportamiento térmico o reológico mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis dinámico mecánico (DMA) o análisis reológico de muestras sólidas o fundidas [18]. Sin embargo, las técnicas de caracterización mencionadas previamente no proveen de información precisa sobre la heterogeneidad estructural de las redes poliméricas [25]. La razón de esto es que las redes poliméricas son materiales altamente entrecruzados agrupados en partículas con baja o prácticamente nula movilidad molecular, por lo que no pueden ser disueltos en disolventes usados en los análisis de GPC; son incapaces de fundirse para análisis reológicos y es muy difícil compactarlos para generar probetas sólidas para DMA [10, 26]. Las técnicas espectroscópicas de análisis proveen información limitada acerca de la estructura y heterogeneidad de las redes poliméricas. Por ejemplo, la espectroscopía de infrarrojo (FTIR) sólo puede detectar la presencia de ciertos grupos funcionales por arriba del 4% en peso. Las técnicas de resonancia magnética nuclear de protón o carbono ( $^1\text{H-NMR}$  o  $^{13}\text{C-NMR}$ ) requieren que las muestras de polímero se disuelvan en disolventes específicos; si se emplea una probeta para sólidos, se pierde la resolución en los detalles y en los desplazamientos de baja intensidad [10, 26].

Otras opciones de técnicas para determinar la diferencia entre las redes poliméricas obtenidas vía polimerización convencional por radicales libres (FRP) y vía RDRP son limitadas como propiedades mecánicas, hidrofiliicidad, permeabilidad,  $^1\text{H-NMR}$  o  $^{13}\text{C-NMR}$  [10, 27, 28], es emplear técnicas analíticas para materiales porosos, tal como la adsorción de nitrógeno, donde se analizan las isothermas de adsorción generadas [27]. El inconveniente de esta técnica es la selección del disolvente o gas más adecuado.

Las técnicas de microscopía también son útiles para caracterizar la morfología de redes poliméricas. La microscopía electrónica de barrido (SEM) es empleada para caracterizar la

forma de los agregados de las redes poliméricas, su distribución de tamaños y bajo ciertas condiciones, la distribución y cuantificación de sus constituyentes elementales [28].

De alguna manera, estas técnicas requieren redes poliméricas de la misma composición, pero generadas por diferentes rutas o procedimientos sintéticos. Sin embargo, otro enfoque para comparar las características estructurales de las redes poliméricas sintetizadas por diferentes rutas es evaluar su desempeño para una determinada aplicación, como su capacidad para absorción o liberación de sustancias [8].

De la discusión anterior se desprende que la medición y la comprensión de la distribución de la densidad de puntos de entrecruzamiento de las redes poliméricas, con el fin de determinar su grado de homogeneidad estructural (o heterogeneidad), requiere el uso de la mayor cantidad de técnicas de caracterización como sea posible. Esto es particularmente importante cuando se trata de confirmar o rechazar la afirmación aparentemente aceptada de que las redes de polímeros sintetizadas por RDRP son estructuralmente más homogéneas que los materiales correspondientes sintetizados por FRC (de sus siglas en inglés, Free Radical Copolymerization).

La complejidad encontrada en la caracterización de redes poliméricas no es el único desafío al estudiar dichos materiales. La síntesis en sí tiene sus propios desafíos. Por ejemplo, se necesitan disolventes para el control de la viscosidad o como medio de extracción de calor; sin embargo, el disolvente debe eliminarse al purificar el producto final. Esta etapa demanda energía y es más complicada para las redes poliméricas, en comparación con los materiales lineales o ramificados, debido al alto grado de hinchamiento característico de las redes. Estas complejidades pueden superarse, o al menos atenuarse, mediante el uso de fluidos supercríticos como disolventes en la síntesis de redes poliméricas [2,5,21–24].

En condiciones supercríticas, la densidad del fluido es baja, en el orden de magnitud de la de un gas. Una ventaja de utilizar fluidos supercríticos como disolventes es que, una vez completada la síntesis de la red polimérica, el disolvente puede eliminarse fácilmente reduciendo la presión en el reactor. Esta técnica es prometedora para las aplicaciones que requieren la aprobación de la FDA (de sus siglas en inglés, Food and Drug Administration) de los materiales producidos.

En esta contribución, se comparan las características y el rendimiento en el control de la liberación de vitamina B12, de dos redes poliméricas (hidrogeles), sintetizadas vía

copolimerización convencional por radicales libres (FRC) y mediante copolimerización RAFT de metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) y dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA), usando dióxido de carbono supercrítico (scCO<sub>2</sub>) como disolvente. Dada la complejidad de los hidrogeles producidos, y con el fin de comprender las diferencias entre estas dos redes poliméricas y cómo el proceso de polimerización afecta al producto final, se requirió de una combinación de varias técnicas de caracterización (SEM, DSC y DMA).

## **2.2. SECCIÓN EXPERIMENTAL**

### **2.2.1. Síntesis de Redes Poliméricas**

Las redes poliméricas se sintetizaron utilizando 25 mmol de monómero metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) (97%, Aldrich) y 1.25 mmol de dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) (98%, Aldrich) como comonómero y agente entrecruzante. Se usó 0.1 mmol de 2, 2'-Azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador. Para la muestra sintetizada por copolimerización RAFT, se utilizaron 0.05 mmol de ácido 4-ciano-4-(dodecil sulfanil tiocarbonil) sulfanil pentanóico (CTA) (97%, sintetizado en el laboratorio del ITT (Instituto Tecnológico de Tijuana)). Todas las sustancias fueron introducidas en un reactor de acero inoxidable SS316/316L de alta presión de 38 cm<sup>3</sup> y puede alcanzar una presión máxima de 345 bar. El dióxido de carbono (99.99%, Praxair) se bombeó a 103 bar utilizando una bomba dual de pistón, marca ISCO. Se introdujo el reactor presurizado en un baño de agua a 70 °C. Se ajustó la presión a 172 bar. Se permitió que la polimerización procediera durante 16 h. La muestra sintetizada vía copolimerización convencional por radicales libres fue identificada como G322 mientras que la muestra sintetizada vía copolimerización RAFT fue identificada como G325.

### **2.2.2. Caracterización de Redes Poliméricas**

Los geles poliméricos se caracterizaron por diferentes técnicas. Los análisis de microscopía electrónica de barrido (SEM) se realizaron en un microscopio JEOL 5900-microscopía LV, a 20 kV y con un aumento de 3 500x para analizar morfología de partículas. El análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para obtener la temperatura de transición vítrea (T<sub>g</sub>) de los geles, se realizó en un DSC de TA Instruments, modelo 2920. Se calentaron, enfriaron y volvieron a calentar las muestras desde temperatura ambiente hasta 200 °C, a una rampa de 10 °C/min. Los análisis dinámico-mecánicos (DMA) se llevaron a cabo

presando primero 0.5 g de gel seco a 550 bar y luego colocando la muestra en la mordaza de compresión. Las condiciones de análisis utilizadas fueron las siguientes: calentamiento desde 80 °C a 200 °C a una rampa de 10 °C/min, con una frecuencia de 1 Hz, 0.8 µm de amplitud y 0.4 mN de fuerza. El análisis de adsorción de nitrógeno para determinar la porosidad de las redes se realizó en un equipo Quantachrome.

### **2.2.3. Pruebas de liberación controlada de Vitamina B12**

Se hincharon 100 mg de cada gel en 4 mL de etanol bajo agitación vigorosa durante 30 min. Mientras tanto, se dispersaron 20 mg de vitamina B12 en 2 mL de etanol. Después se mezclaron con alcohol ambas muestras, se agitaron vigorosamente durante algunos minutos y luego se dejaron en reposo durante 48 horas. Posteriormente, se centrifugó la dispersión a 4000 rpm para separar el gel hinchado en sus fracciones sol y gel. Después se analizó el etanol por espectroscopía UV para determinar la cantidad de vitamina B12 restante. Después se sumergieron 15 mg de hidrogel cargado con vitamina en 10 mL de una solución buffer de fosfato a 0.1 M y pH = 7.4 a 36.5 °C (Se prepararon 0.2875 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  en 40 mL de agua DI con agitador a 40°C; se disolvieron 0.055 g de KCl, 2.015 g de NaCl y 0.05 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  en 130 mL en agua DI. Se combinaron ambas soluciones y se ajustó el pH a 7.4 con NaOH o HCl y aforo a 250 mL). Esta dispersión después se puso dentro de una bolsa permeable para diálisis (Membrana Spectra/Pro1 de diálisis MWCO: 12-14000). Se colgó la bolsa de diálisis conteniendo el gel cargado con vitamina B12 dentro de un recipiente enchaquetado conteniendo 100 mL de solución buffer de pH = 7.4 a 36.5°C, que corresponde a la temperatura corporal de un humano. El contenido del recipiente por último se agito lentamente para garantizar la uniformidad de la dispersión fuera de la bolsa. Se tomaron muestras de la solución tampón para determinar la cantidad de vitamina liberada. Se determinó el contenido de vitamina en la solución utilizando espectroscopía UV-visible en un equipo Agilent a una longitud de onda de 361 nm.

## **2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Como se observa en la Figura 2.1, existen diferencias significativas en la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) entre las dos muestras analizadas, a pesar del hecho de que ambas muestras fueron sintetizadas bajo las mismas condiciones, excepto por el contenido de agente RAFT. La  $T_g$  para la muestra G322, obtenida por DSC, fue de 116 °C, 10 °C inferior al valor correspondiente de la muestra G325 ( $T_g = 126.6$  °C). Al realizar la medición de DSC se observó que la muestra G325 requirió menos potencia (0.03020 Watts/g) que la muestra

G322, la cual requirió 0.04815 Watts/g para esta transición. Este cambio en energía por masa de muestra durante el proceso de transición vítrea se relaciona con la cantidad de calor transformado en energía cinética en el interior de la red polimérica. Esta energía les permite experimentar cierta movilidad a los segmentos de polímero con estructura de red. La muestra que requiera más energía tendrá, ya sea mayor peso molecular (si el polímero es lineal o ramificado) o es altamente reticulado [10, 30]. En efecto, en este último caso, un aumento paulatino del grado de entrecruzamiento reduce la flexibilidad de las cadenas cada vez más, lo que se ve reflejado en una disminución del valor de  $\Delta C_p T_g$ , tal como se observa en la muestra sintetizada vía RAFT.

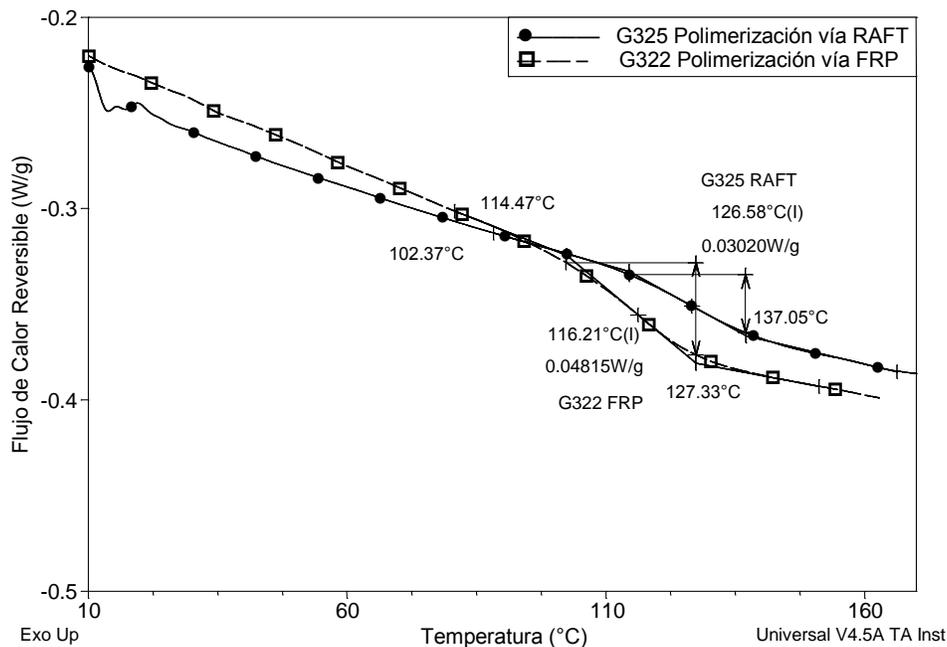


Figura 2.1. Gráficas de DSC del flujo de calor reversible vs. temperatura en el segundo ciclo de calentamiento.

Por otro lado, la medición de  $T_g$  mediante DMA arrojó casi el mismo valor para ambas muestras (141 °C para la muestra G322 y 146 °C para la muestra G325). Sin embargo, se observa en la Figura 2.2 que el perfil de  $\tan(\delta)$  vs. temperatura es significativamente diferente entre ambas muestras. En efecto, la muestra G322, sintetizada mediante copolimerización convencional por radicales libres, tiene una amplitud de la base del pico de casi 80 °C, mientras que en la muestra G325 la amplitud correspondiente es de 42 °C. En el caso de los polímeros lineales, estas diferencias se explican por la distribución de pesos moleculares de cada muestra. Polímeros con altas dispersidades de peso molecular (altos valores de  $\bar{M}_w/\bar{M}_n$ ) tienen las bases del pico de transición más amplias. De la misma

manera, las bases estrechas del pico de transición se asocian a polímeros con valores estrechos de  $\bar{M}$ . Siguiendo un argumento similar, en el caso de las redes poliméricas podemos considerar que la amplitud de la base de un pico en la gráfica de  $\tan(\delta)$  contra temperatura puede estar relacionado con la heterogeneidad (varianza) de la distribución de densidad entrecruzamiento. Amplias amplitudes de la base de un pico en la gráfica de  $\tan(\delta)$  vs. la temperatura pueden estar relacionadas con distribuciones de densidad de entrecruzamiento estrechas. Esto podría indicar que la muestra producida en presencia de un agente de RAFT (muestra G325) es menos heterogénea que la sintetizada en su ausencia (muestra G322).

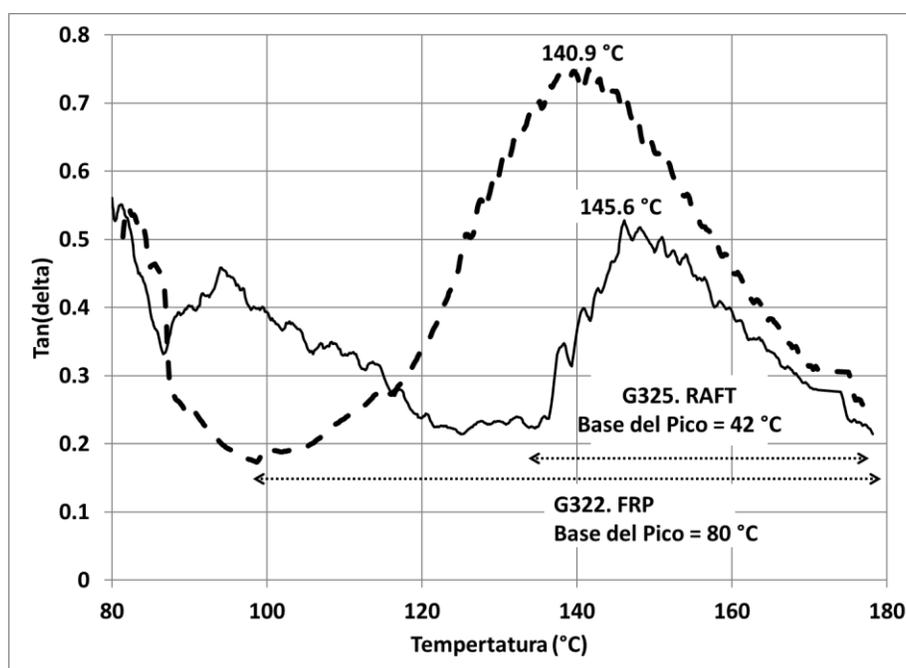
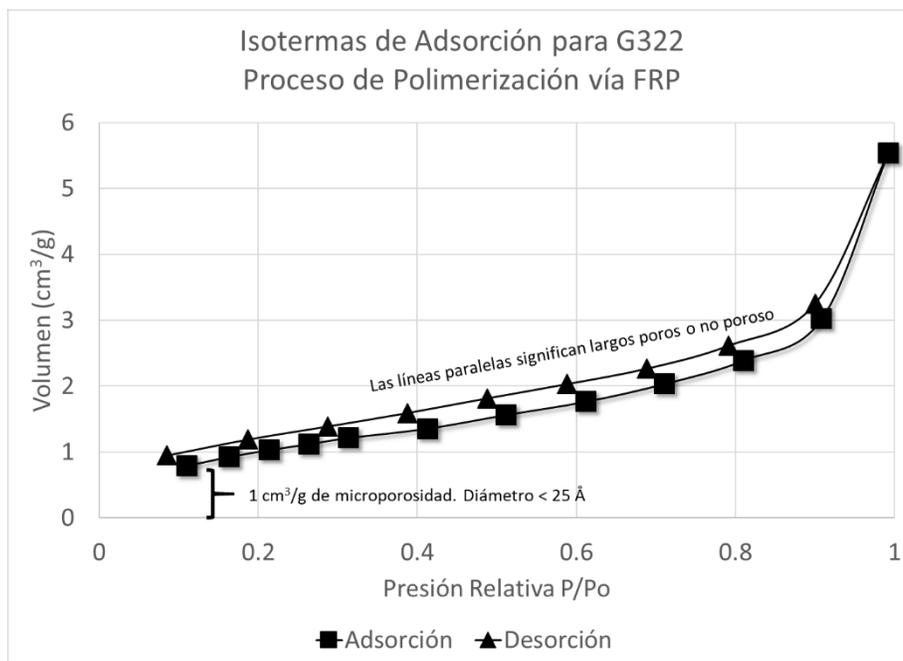


Figura 2.2. Resultados de DMA:  $\tan(\delta)$  vs temperatura.

También se observaron diferencias similares en la adsorción de nitrógeno y en el análisis SEM, como se muestra en las Figuras 2.3 y 2.4. Las isoterms de adsorción de nitrógeno mostradas en la Figura 2.3a indican que la muestra G322 es un material no poroso o un material que presenta grandes espacios entre sus partículas (isoterma tipo II bajo clasificación de IUPAC; ver representación gráfica en la Figura 2.4c). Por otro lado, la muestra G325 corresponde a una isoterma tipo IV (Figura 2.3b), con poros de cuello de botella, o poros con entradas estrechas, presentes en aglomerados de partículas (ver representación gráfica en la Figura 2.4d).

(a)



(b)

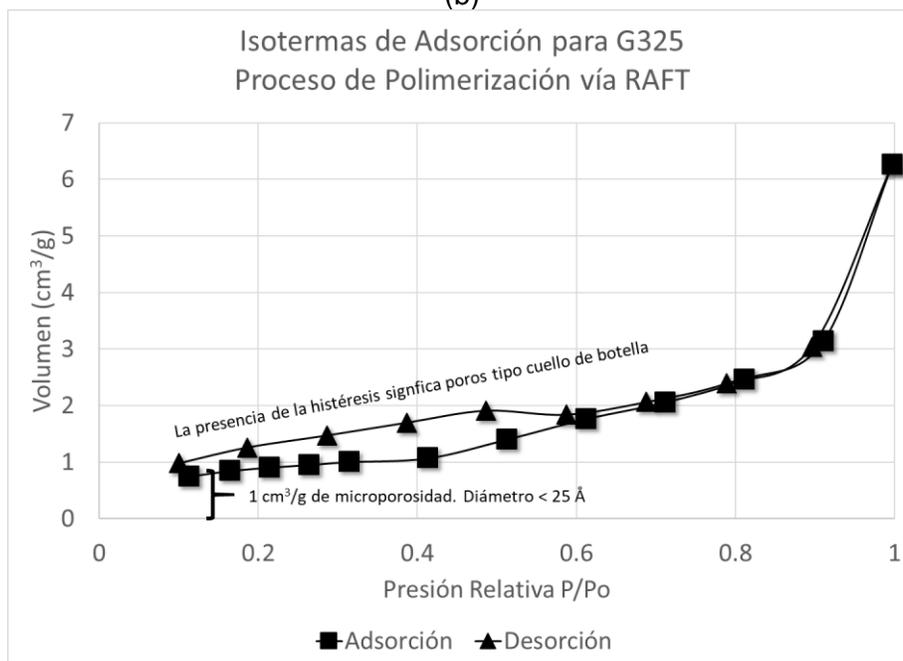


Figura 2.3. Perfiles de adsorción de nitrógeno para las redes poliméricas sintetizadas vía: (a) FRP (G322); (b) RAFT (G325).

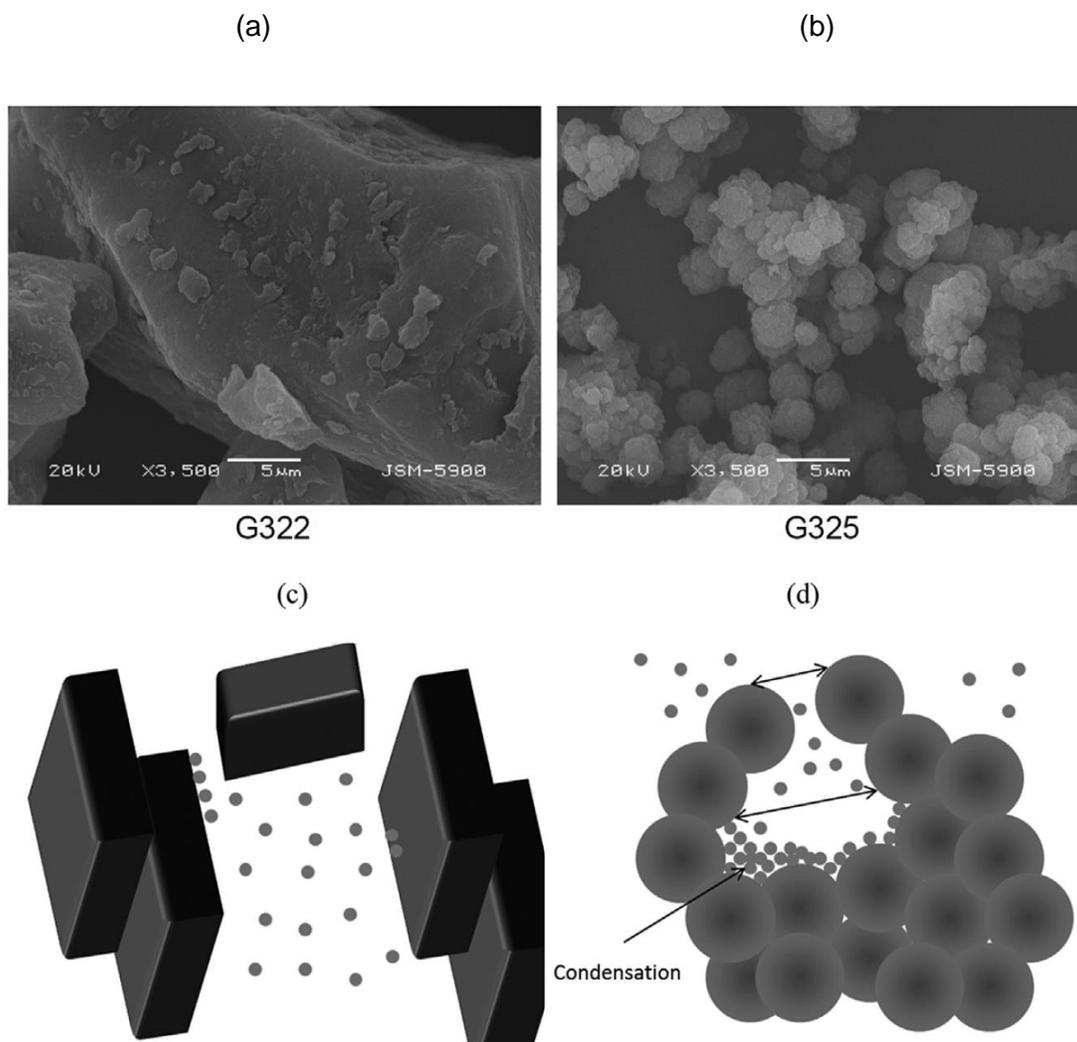


Figura 2.4. (a) Imagen de SEM de la red polimérica vía FRP (G322); (b) Imagen de SEM de la red polimérica vía RAFT (G325); (c) Representación esquemática de las formas idealizadas de las partículas encontradas en SEM para la muestra G322; (d) Representación esquemática de las formas idealizadas de las partículas encontradas en SEM para la muestra G325.

Las morfologías inferidas de los análisis de adsorción de nitrógeno fueron corroboradas mediante SEM, como se muestra en la Figura 2.4. Los tamaños de partícula en la muestra G322, sintetizada por copolimerización convencional por radicales libres, fueron grandes (por encima de  $50 \mu\text{m}$ ). Por otro lado, en la muestra G325, sintetizada por copolimerización RAFT, se observaron partículas esféricas pequeñas que se agruparon como racimos de frambuesa, y estos también se agrupan en racimos más grandes como las uvas. Esta morfología es típica de materiales estructurados con porosidades altas, como el Amberlyst-15, una resina de intercambio iónico sulfónica de estireno-divinil benceno de la compañía Dow Chemical, que se describe en Sherrington y Hodge [31]. También se muestra en la

Figura 2.4c y Figura 2.4d la representación gráfica donde se ilustran las diferencias cuando el nitrógeno es adsorbido [27, 29, 31]. Estas formas sugeridas se basan en la clasificación IUPAQ para isothermas de adsorción y formas de histéresis [29, 31]. Como se muestra en la Figura 2.5, las diferencias en el rendimiento entre las dos muestras fueron evidentes no sólo en los resultados de caracterización, sino también en las pruebas de carga de vitamina B12. El hidrogel G325 absorbió grandes cantidades de vitamina B12, casi cuatro veces la cantidad de vitamina absorbida por la muestra G322. Este comportamiento se explica por la estructura morfológica porosa de la muestra G325, evidenciada en los análisis de SEM y de adsorción de nitrógeno. Por el contrario, la muestra G322 tenía una morfológica no porosa (estructura microporosa).

Ambas muestras tuvieron tiempos de liberación similares pero muy diferentes capacidades de carga. En el comienzo de la prueba, la muestra G322 desorbió una cantidad insignificante de vitamina B12. Esto continuó durante aproximadamente una hora (ver cuadrados blancos en la Figura 2.5). Según los resultados de caracterización, y debido a su estructura no porosa por encima de 25 Å en la muestra G322, la vitamina B12 podría haber sido retenida fuertemente en las cavidades microporosas de la estructura de la red polimérica (la vitamina B12 tiene una longitud de aproximadamente 26.5 Å y 12 Å ancho). La molécula de vitamina atrapada no se pudo liberar hasta que el disolvente hinchó la red polimérica tras un determinado tiempo, 60 min en nuestro caso. Es sólo entonces que la vitamina B12 fue capaz de ser liberada de la muestra G322. La muestra G325, sintetizada mediante copolimerización RAFT, se comportó de manera diferente. Los puntos oscuros de la Figura 2.5 representan el perfil de liberación de la vitamina de B12 para la muestra G325. Se observa una curva asintótica con dos regiones de liberación. La primera región correspondió a una rápida tasa de liberación de vitamina B12 (se observa una pendiente casi vertical para tiempos cortos). La segunda región exhibe una liberación muy lenta (una pendiente casi horizontal). Este comportamiento se puede explicar por la forma de los agregados de la red polimérica, donde poros grandes permiten la remoción bastante fácil de las moléculas de vitamina B12. Sin embargo, conforme transcurre el tiempo, la vitamina B12 comienza a ser liberada a través los poros más pequeños, preservando la tasa de desorción sin cambio. Debido a las diferentes distribuciones de tamaño de poro y mayor volumen aparente de la muestra G325, en comparación con la muestra G322, la cantidad de cargado vitamina B12 es mayor en muestra G325.

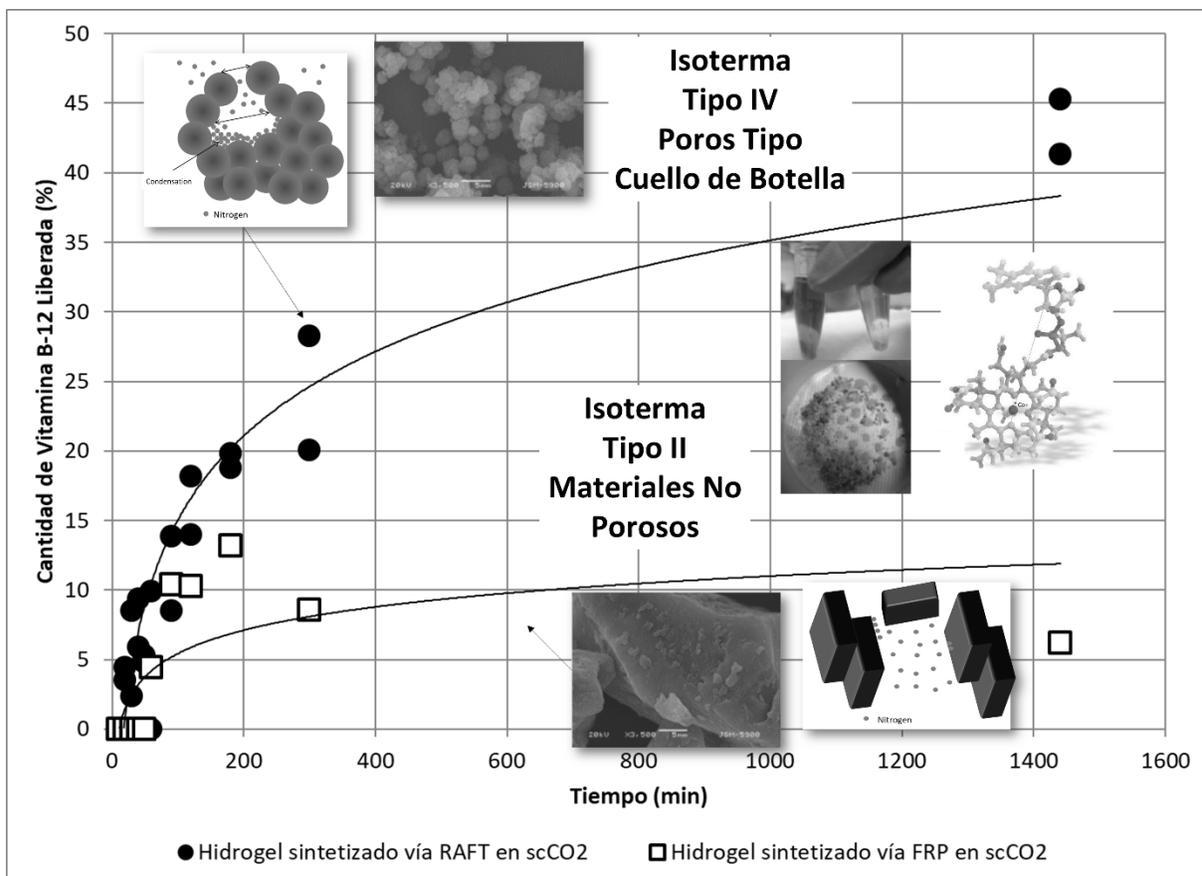


Figura 2.5. Perfiles de liberación de la vitamina B12.

## 2.4. CONCLUSIONES

Las muestras de hidrogel sintetizadas por copolimerización convencional y RAFT de monómeros de vinílicos/divinílicos en scCO<sub>2</sub> se caracterizaron mediante DSC, DMA, adsorción de nitrógeno y SEM. Presentaron importantes diferencias estructurales y morfológicas. Las partículas de hidrogel sintetizadas por copolimerización RAFT fueron mucho más porosas que las partículas con síntesis convencional no controlada, y fueron capaces de retener y liberar mayores cantidades de vitamina B12 dentro y a través de su estructura reticulada. Estos resultados sugieren fuertemente que las partículas obtenidas mediante polimerización controlada (RAFT) son significativamente menos heterogéneas (nodos de entrecruzamiento distribuidos más uniformemente dentro de la estructura de la red polimérica) que las partículas sintetizados en ausencia de controlador RAFT. Los resultados de investigación del presente documento originaron una solicitud de patente [24].

# **CAPÍTULO III**

## **COMPARACIÓN DE REDES POLIMÉRICAS**

### **SINTETIZADAS MEDIANTE**

#### **COPOLIMERIZACIÓN CONVENCIONAL POR**

##### **RADICALES LIBRES Y COPOLIMERIZACIÓN**

###### **RAFT EN DIÓXIDO DE CARBONO**

###### **SUPERCRÍTICO<sup>2</sup>**

## **RESUMEN**

Ha surgido en literatura un debate en relación a que si el uso o no de procesos de síntesis de redes poliméricas vía polimerización radicalica por desactivación reversible (RDRP), como el proceso de copolimerización por transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible (RAFT) de monómeros vinílicos/divinílicos, genera redes menos heterogéneas que aquellas sintetizadas mediante un proceso convencional de polimerización convencional por radicales libres (FRP). En este trabajo, se comparan las propiedades de los materiales obtenidos mediante las síntesis vía FRP y RAFT de hidrogeles basados en metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) y dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA), en dióxido de carbono supercrítico (scCO<sub>2</sub>), empleando Krytox 157 FSL como agente de dispersión. Los materiales fueron caracterizados mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC), índice de hinchamiento (SI), espectroscopía de infrarrojo (FTIR) y microscopía electrónica de barrido (SEM). También se llevaron a cabo estudios de rapidez de cargado y liberación de ciprofloxacino hacia y desde el hidrogel. La combinación de estos resultados demuestra que los hidrogeles sintetizados vía FRP son

---

<sup>2</sup> Reproducido y traducido con permiso de la versión publicada del artículo "Patricia Pérez-Salinas, Gabriel Jaramillo-Soto, Alberto Rosas-Aburto, Humberto Vázquez-Torres, Ma. Josefa Bernad-Bernad, Ángel Licea-Claverie, and Eduardo Vivaldo-Lima\*, "Comparison of Polymer Networks Synthesized by Conventional Free Radical and RAFT Copolymerization Processes in Supercritical Carbon Dioxide" (invited feature paper), Processes, 5(2), 26, 1-23, 2017, DOI:10.3390/pr5020026" [5] © 2017 por los autores. Licencia de MDPI, Basel, Suiza. Este artículo pertenece a una revista Open Access distribuida bajo los términos y condiciones de Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

significativamente diferentes a los sintetizados vía RAFT, con una aparente menor heterogeneidad presente en los copolímeros sintetizados vía RAFT. Para comprobar lo anterior se propuso una relación entre el valor experimental del peso molecular promedio entre nodos ( $M_{C_{exp}}$ ), calculado a partir del índice de hinchamiento, y el valor teórico ( $M_{C_{teo}}$ ) obtenido de la relación molar entre HEMA y EGDMA. Se empleó esta relación como una herramienta cuantitativa para asignarle un valor de heterogeneidad a la red polimérica.

### 3.1. INTRODUCCIÓN

Una de las áreas más desafiantes en la ciencia e ingeniería de polímeros es la síntesis, caracterización y desarrollo de nuevas aplicaciones para materiales poliméricos con estructura de red [1]. La anterior se debe a la dificultad para disolver, procesar o manipular las redes poliméricas después de ser sintetizadas. Muchos autores reportan su forma particular de analizar y manipular estos materiales desde la perspectiva de sus respectivos campos de estudio, tratando de entender así su comportamiento [1-5].

El área de ciencia de polímeros se ha diversificado en distintos campos. Muchos científicos han enfocado su investigación en controlar la estructura y peso molecular de las moléculas poliméricas sintetizadas empleando técnicas de polimerización radicalica por desactivación reversible (RDRP) [6-9]. Otros autores, han combinado el uso de las técnicas RDRP con el uso de fluidos supercríticos, principalmente dióxido de carbono como disolvente con características especiales en la síntesis de polímeros, incluido nuestro grupo de trabajo [5,10-14].

Algunas de las ventajas del uso de fluidos comprimidos en síntesis orgánica, y específicamente el uso dióxido de carbono en estado supercrítico, incluyen su inocuidad, su facilidad de eliminación y recuperación, además de que son baratos y fáciles de adquirir. Por otro lado, algunas de las desventajas en su uso incluyen un alto costo inicial de inversión en el equipamiento, dado que estos reactores y equipos deberán por ende resistir presiones y temperaturas de moderadas a altas. Aunque hay información disponible acerca de la solubilidad de algunos compuestos químicos en dióxido de carbono supercrítico [15, 16], no están disponibles en la literatura datos de solubilidad en  $scCO_2$  de algunos monómeros como HEMA y EGDMA, así como sus respectivos polímeros.

Existe muy poca información reportada acerca del uso de fluidos comprimidos en la síntesis de redes poliméricas usando técnicas y controladores RDRP. La información disponible

acerca de las propiedades y el desempeño de estos materiales es limitada, debido a que la caracterización de las redes poliméricas no se lleva a cabo directamente. Un aspecto de las redes poliméricas sintetizadas mediante la copolimerización de monómeros vinílicos/divinílicos que aún queda por resolver es la determinación de la heterogeneidad de la red, entendida como la regioregularidad de las cadenas poliméricas entre los puntos de entrecruzamiento. Se han propuesto distintas aproximaciones para dicho propósito, pero al parecer la combinación de datos experimentales indirectos y cálculos teóricos es la forma más adecuada de entender el comportamiento de las redes poliméricas. Una de estas aproximaciones involucra el cálculo del peso molecular promedio entre puntos de entrecruzamiento, obtenido a partir de datos experimentales de índice de hinchamiento y empleando las ecuaciones de Flory-Rehner [2,17-19].

Trabajar con fluidos supercríticos requiere, además, del conocimiento de algunas propiedades termodinámicas de la mezcla de reacción, como el diagrama Presión-Temperatura (P vs. T). Este diagrama se construye considerando la composición experimental de la mezcla de reacción, así como las propiedades termodinámicas de cada componente y sus respectivas reglas de mezclado. El diagrama (P vs. T) se compone de dos regiones una dentro de la campana que representa las condiciones del equilibrio líquido/vapor, y una al exterior de la campana que representa la zona de estado supercrítico para toda la mezcla, y se supone que en dicho estado supercrítico la densidad de la fase vapor es la misma que la de la fase líquida, y que todos los componentes se distribuyen de forma homogénea en la mezcla de síntesis.

En este trabajo se analizó la reducción de heterogeneidad de redes poliméricas sintetizadas vía copolimerización RAFT de monómeros vinílicos/divinílicos en dióxido de carbono supercrítico (scCO<sub>2</sub>) mediante la combinación de la información obtenida de diferentes técnicas de caracterización: calorimetría diferencial de barrido (DSC), medición del índice de hinchamiento (SI), espectroscopía de infrarrojo (FTIR), microscopía electrónica de barrido (SEM) y experimentos de carga/liberación controlada de ciprofloxacino. Nuestro análisis comienza construyendo en el software ASPEN® un diagrama termodinámico Presión vs. Temperatura para cada composición de la mezcla de reacción (monómeros, iniciador, agente dispersante y dióxido de carbono) para asegurar que la mezcla de reacción inicie en estado supercrítico. La heterogeneidad de las redes poliméricas fue evaluada empleando un parámetro de homogeneidad de la red polimérica (H), definido como el

cociente teórico ( $M_{c_{teo}}$ ) entre experimental ( $M_{c_{exp}}$ ) de peso molecular de polímero entre puntos de entrecruzamiento.

## **3.2. MATERIALES Y METODOLOGÍA**

### **3.2.1. Reactivos**

El metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) de Sigma-Aldrich Química, S.L. Toluca, México y el dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA), también de Sigma Aldrich, fueron destilados a vacío antes de ser usados. El 2, 2'-Azobisisobutironitrilo (AIBN), de Akzo Nobel Chemicals S.A. de C.V., Los Reyes La Paz, México, fue purificado por cristalización empleando metanol. El dióxido de carbono empleado fue de Praxair, 99.99% de pureza; se usó tal como se recibió. El controlador RAFT, ácido 4-ciano-4-(dodecil sulfaniltiocarbonil) sulfanil pentanóico, fue sintetizado empleando el procedimiento descrito previamente [11]. El agente de dispersión Krytox 157 FSL (DuPont), se empleó tal como se recibió.

### **3.2.2. Sistema de Polimerización**

La polimerización en dióxido de carbono supercrítico  $scCO_2$  se llevó a cabo en un reactor de acero inoxidable SS316/316L de alta presión de 38 cm<sup>3</sup> y puede alcanzar una presión máxima de 345 bar, equipado con una ventana frontal y dos laterales de zafiro (de Cristal Systems Inc., Salem, MA, USA), las cuales permitieron visualizar la mezcla de reacción. Para alimentar el dióxido de carbono al reactor y alcanzar las condiciones supercríticas deseadas se empleó un sistema dual de bomba de pistón de 260 mL de Teledyne ISCO. El reactor se cargó con los monómeros, el iniciador, el agente RAFT, el estabilizador y la barra magnética de agitación. Una vez cargados los reactivos, se purgó la celda con un flujo muy bajo de  $CO_2$ , y posteriormente se presurizó con ese mismo gas hasta una presión dada por debajo de la presión de reacción (50 % de la presión de reacción). Posteriormente, el reactor se coloca en un baño calentado con agua a la temperatura de reacción deseada. Una vez estabilizada y controlada la temperatura, por efecto de la expansión del gas la presión se incrementó hasta alcanzar una presión cercana a la deseada de reacción. Adiciones posteriores de  $CO_2$  regulan la presión final. Las reacciones fueron llevadas a cabo a 65 °C y 172.4 bar. Más detalles de este sistema de reacción se encuentran en la referencia [11].

Las muestras fueron clasificadas en dos grupos principales: aquellas sintetizadas vía radicales libres (FRP) y aquellas sintetizadas vía radicalica controlada (RAFT). En cada caso la mitad de cada muestra contiene estabilizador Krytox 157 FSL al 5% y la otra mitad

no lo contiene. Adicionalmente, cada muestra se corre por duplicado como se muestra en la Tabla 3.1. Así los pares de cada duplicado son G311 y G313, G312 y G314, G315 y G317, G316 y G318.

Tabla 3.1. Resumen de condiciones experimentales para las copolimerizaciones FRP y RAFT de HEMA/EGDMA en dióxido de carbono supercrítico (scCO<sub>2</sub>): T = 65 °C, P = 173 bar, t = 24 h, 22 peso/v CO<sub>2</sub>).

Muestra	HEMA (mmol)	EGDMA (mmol)	AIBN (mmol)	Agente RAFT (mmol)	Krytox (mmol)
G311	25	1.25	0.1	0	5% peso/HEMA
G312	25	1.25	0.1	0	0
G313	25	1.25	0.1	0	5% peso/HEMA
G314	25	1.25	0.1	0	0
G315	25	1.25	0.1	0.05	5% peso/HEMA
G316	25	1.25	0.1	0.05	0
G317	25	1.25	0.1	0.05	5% peso/HEMA
G318	25	1.25	0.1	0.05	0

### 3.2.3. Caracterización de Redes Poliméricas

Para conocer el grado de conversión de dobles ligaduras colgantes de los monómeros divinílicos, se empleó espectroscopía de infrarrojo medio (FTIR), empleando el área de grupos carboxílicos como referencia interna. Las muestras de las redes poliméricas fueron pulverizadas, mezcladas con bromuro de potasio (KBr) y comprimidas para ser analizadas en un espectrómetro de infrarrojo FTIR Perkin Elmer.

Se midió la temperatura de transición vítrea de las redes poliméricas ( $T_g$ ) mediante calorimetría diferencial de barrido modulada (MDSC). Además de la temperatura de transición vítrea, se obtuvieron, registraron y compararon otros parámetros de esta técnica de caracterización. Por ejemplo, el ancho y la pendiente de la curva de flujo de calor vs. temperatura modulada (curvas Lissajous) en principio se correlacionan con la distribución de densidad de entrecruzamiento de la red. Se empleó un calorímetro DSC TA Instruments modelo 2920. Para estos análisis, se emplearon 10 mg de muestra que se colocaron en charolas de aluminio y cubiertas con sus correspondientes tapas (charola semihermética). Se programaron para cada muestra tres ciclos en el DSC. En el primer y tercer ciclo las muestras fueron calentadas desde  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta  $220\text{ }^{\circ}\text{C}$  bajo una rampa de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ . En el segundo ciclo, las muestras se enfriaron desde  $220\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  a una rampa de enfriamiento constante de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ . El primer ciclo de calentamiento y el ciclo de enfriamiento sirven de preparación para la muestra. Dado de que el análisis es modulado en temperatura, los resultados de  $T_g$  y de energía se tomaron de la curva de calor reversible obtenida del tercer ciclo. Estos resultados de la curva de calor reversible en el tercer ciclo son más precisos y libres de otras interferencias relacionadas con arreglos moleculares o la misma síntesis de las muestras que las mediciones de los ciclos anteriores [3, 4].

El índice de hinchamiento y la fracción de gel fueron medidos para algunas muestras seleccionadas al dejarlas durante 48 h en agua. Para las mediciones de índice de hinchamiento se colocaron 15 mg de la red polimérica en un tubo de ensayo con 50 mL de agua. Tanto el tubo como la muestra fueron previamente pesados. Las muestras permanecieron inmersas durante 48 horas en el disolvente y después fueron retiradas del disolvente y centrifugadas a 15,000 rpm. El disolvente fue decantado y se pesaron los tubos con las muestras hinchadas. El índice de hinchamiento fue calculado mediante la diferencia entre el peso de la muestra hinchada con el tubo y el peso del tubo, divididos entre el peso del tubo con la muestra seca menos el peso del tubo. Las mediciones del contenido de gel siguieron el mismo procedimiento, solo que, en lugar de decantar el disolvente, este fue

removido por completo y las muestras con el tubo fueron secadas a 80 °C por 48 horas y pesadas. El contenido de gel fue calculado mediante la sustracción del peso de la muestra seca en el tubo del peso del tubo divididos entre el peso de la muestra original.

En el caso de la adsorción-desorción controlada de ciprofloxacino, 15 mg de la red polimérica fue colocada en un matraz conteniendo 5 mL de una solución 0.02 M de ciprofloxacino en agua. Las muestras fueron agitadas durante 400 min. Se tomaron periódicamente pequeñas alícuotas de la solución. Las alícuotas fueron analizadas mediante espectroscopía de UV-Visible ( $\lambda = 276.2$  nm) para determinar la concentración del antibiótico. La muestra de la red polimérica fue inmersa en 3 mL de agua destilada usando una celda de Franz. Las muestras para adsorción-desorción fueron separadas usando una membrana Millipore® HNWP 0.45  $\mu\text{m}$ . Las muestras para las pruebas de liberación controlada fueron tratadas por 24 horas. También se tomaron alícuotas que se analizaron mediante espectroscopía de UV-Visible ( $\lambda = 276.2$  nm). Las curvas de la cinética de desorción fueron construidas con estos datos.

Se colocaron seis muestras de redes poliméricas de  $3.0 \pm 0.2$  mg cada una en matraces con diferentes concentraciones de ciprofloxacino conteniendo 5 mL de agua en cada matraz:  $1 \times 10^{-5}$ ,  $3 \times 10^{-5}$ ,  $6 \times 10^{-5}$ ,  $8 \times 10^{-5}$ ,  $2 \times 10^{-4}$ ,  $4 \times 10^{-4}$  M. Se agitó cada matraz por 24 h y se filtraron las muestras. La solución remanente fue analizada en un espectrómetro de UV-Visible a una  $\lambda = 276.2$  nm. Las curvas de las isotermas de adsorción fueron obtenidas de estos datos.

Las imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) fueron procesadas y analizadas para diferenciar las morfologías de las redes poliméricas sintetizadas. Se usó un microscopio JEOL 5900-LV para este análisis. Las muestras fueron pulverizadas y colocadas en parches de carbón para este análisis. Image-Pro Plus fue el software empleado para analizar las partículas.

#### **3.2.4. Estimación de $M_c$ a partir de la ecuación de Flory-Rehner**

Se estimó el peso molecular promedio entre puntos de entrecruzamiento ( $M_c$ ) basados en los datos experimentales de índice de hinchamiento medido para cada hidrogel, de acuerdo con la ecuación (1)  $\rho$  y  $v_e$ , son la densidad de la red polimérica y la cantidad de sitios de entrecruzamiento por unidad de volumen, respectivamente, la cual fue calculada empleando la ecuación (2), donde  $V_r$ ,  $V_1$  y  $\chi$  son la fracción volumen del polímero en el gel

hinchado, el volumen molar del disolvente y el parámetro de interacción de Flory, respectivamente. Los parámetros  $V_r$  y  $\chi$  se calculan usando las ecuaciones (3) y (4), respectivamente. *Sindex* en la ecuación (3) representa el valor (fracción) del índice de hinchamiento y  $d$  en esa misma ecuación representa la densidad del disolvente [17-19].

$$Mc = \frac{\rho}{ve} \quad (1)$$

$$ve = \frac{-[\ln(1-V_r)+V_r+\chi V_r^2]}{\left[V_1 \left(V_r^{1/3} - \frac{V_r}{2}\right)\right]} \quad (2)$$

$$V_r = \left[1 + (Sindex - 1) \frac{\rho}{d}\right]^{-1} \quad (3)$$

$$\chi = 0.455 - 0.155 V_r \quad (4)$$

Los valores de  $Mc$  obtenidos de la ecuación (1) a partir de valores experimentales del índice de hinchamiento son denotados como  $Mc_{exp}$  en este trabajo. Un valor teórico del  $Mc$  se puede calcular de la relación de las concentraciones de EGDMA a HEMA multiplicadas por el peso molecular de la unidad repetitiva. Considerando las condiciones iniciales de reacción y suponiendo que al final de esta la conversión de monómeros fuera total el valor teórico de  $Mc_{teo} = 2603$  g/mol.

En este trabajo proponemos un parámetro de homogeneidad de la red polimérica ( $H$ ) definido como el cociente entre  $Mc_{teo}$  y  $Mc_{exp}$ , como se muestra en la ecuación (5), para proveer un indicador cuantitativo del grado de homogeneidad de la distribución de densidad de entrecruzamiento de las redes poliméricas. Si el valor experimental de  $Mc$  se aproximara a su valor teórico, el valor de  $H$  se aproximaría a la unidad. Esto significaría que la red polimérica formada está casi homogéneamente distribuida de las moléculas de HEMA en referencia a las de EGDMA, en términos de la longitud de cadena entre puntos de entrecruzamiento. El intervalo de valores de  $H$  puede ser mayor o menor a la unidad, La razón de esto es porque la longitud de cadena de entre puntos de entrecruzamiento es un valor promedio calculado a partir de una prueba que lleva a cabo una evaluación de bulto (índice de hinchamiento), así el comportamiento exhibido por la red polimérica en bulto

determinará el valor de  $H$ . Valores menores a la unidad significan que los hidrogeles se comportan como una red altamente entrecruzada. Por el contrario, valores por arriba de la unidad significan que los hidrogeles se comportan como si hubiera largas cadenas de monómero entre puntos de entrecruzamiento.

$$H = \frac{M_{c_{teo}}}{M_{c_{exp}}} \quad (5)$$

### 3.2.5. Análisis Termodinámico. Estimación de Parámetros de Solubilidad y Solubilidad de los Componentes en CO<sub>2</sub> Supercrítico

Aunque la heterogeneidad de la red polimérica se puede reducir empleando procesos de polimerización vía RDRP en dióxido de carbono supercrítico, otras variables termodinámicas, como la fase donde se lleva a cabo la reacción (vapor, líquido o supercrítico) o la solubilidad de los componentes que participan en la reacción, pueden jugar un papel importante en las estructuras obtenidas. Por ejemplo, si se alcanzan las condiciones supercríticas en el reactor, se asume que todos los componentes permanecerían en una sola fase, ya que la densidad del líquido sería la misma que la del gas, esto hasta que la primera molécula de polímero aparece. En contraste, si no se alcanzan las condiciones en supercrítico, se forman dos fases, líquido y vapor, las cuales están presentes desde el inicio, así la polimerización se llevará a cabo en ambas fases, y el desarrollo del peso molecular a lo largo del tiempo dependerá del comportamiento cinético en cada fase, por lo que se obtendrían dos poblaciones de redes poliméricas, esto independientemente del hecho de tener o no un controlador RAFT en la formulación. Dado que la mayoría de las redes poliméricas son insolubles en dióxido de carbono supercrítico, es importante considerar en la formulación el uso de un agente dispersante soluble en scCO<sub>2</sub>, como lo es el Krytox.

Por ello, es importante evaluar la solubilidad de componentes, incluido el Krytox, en dióxido de carbono supercrítico. El parámetro de solubilidad del CO<sub>2</sub> ( $\delta_{CO_2(T,P)}$ ) se toma de la literatura [20-22] y su volumen molar ( $V_{CO_2(T,P)}$ ) se calcula usando una ecuación de estado [21,22]. Los parámetros de solubilidad del monómero HEMA de  $25 \text{ (J/cm}^3\text{)}^{1/2}$  y del Krytox de  $6 \text{ (J/cm}^3\text{)}^{1/2}$  son tomados de la literatura [20, 23]. En el caso de la red polimérica, ( $\delta_{solute}$ ) de  $26.6 \text{ (J/cm}^3\text{)}^{1/2}$  se estimó mediante teoría de contribución de grupos con forme a la referencia [24]. Un criterio para determinar si un soluto es soluble en un disolvente es

calculando el componente debería ser soluble en CO<sub>2</sub> a una temperatura y presión dadas [24].

$$\chi = 0.34 + \left( \frac{V_{CO_2(T,P)}}{R T} \right) \leftrightarrow \left( \delta_{Soluto} - \delta_{CO_2(T,P)} \right)^2 \quad (6)$$

$V_{CO_2(T,P)}$  en la ecuación (6) es el volumen molar del CO<sub>2</sub> en cm<sup>3</sup>/mol a una temperatura y presión dadas; R es la constante de los gases 8.314472 J/mol K; T es la temperatura;  $\delta_{Soluto}$  es el parámetro de solubilidad de Hildebrand de la red polimérica, monómero o compuesto del que se desea dispersar en scCO<sub>2</sub> en (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>.

Adicionalmente al estudio de solubilidad, se construye un diagrama de fases Presión vs. Temperatura (P vs. T) para la composición inicial del sistema reaccionante, 13.43 % HEMA, 1.78 % EGDMA, 0.07 % AIBN y 84.72 % CO<sub>2</sub>, todo en porcentaje de masa, empleando ASPEN Plus (Versión 8.8) [25]. Los cálculos fueron hechos empleando la ecuación de Peng-Robinson como un primer acercamiento. De forma adicional en un diagrama P-T se graficó la trayectoria que sigue el proceso de cargado y reacción en este sistema.

### 3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.3.1. Comportamiento termodinámico de la mezcla de reacción

En la Figura 3.1 se muestra el diagrama termodinámico Presión vs. Temperatura (P vs. T) generado con ASPEN Plus para la composición inicial de la mezcla de reacción sin Krytox. Se describe en el diagrama la trayectoria que sigue el reactor en sus condiciones desde el cargado hasta la reacción misma. Al inicio de la reacción, cuando se carga el reactor, hay una mezcla vapor-líquido a 30 °C y 1 bar de presión (obsérvese el punto en la parte inferior del diagrama de la Figura 3.1). Conforme se alimenta el CO<sub>2</sub>, la presión va incrementándose hasta 72 bar a 30 °C, la mezcla de reacción se aproxima al borde de la región vapor-líquido, pero aún esta condición permanece dentro de la curva. Cuando el reactor alcanza las condiciones de reacción, 65 °C y 172.4 bar, la mezcla ya se encuentra en la región supercrítica, fuera de la campana descrita en el diagrama. Si embargo, se observa (Figura 3.1) que, a pesar de esta presión alta, el reactor opera muy cerca del borde entre la región vapor-líquido (dentro de la curva) y la región supercrítica (fuera de la curva), lo que una pequeña variación en la temperatura o la presión podría desplazar el equilibrio a la región

vapor-líquido, generándose así dos fases donde se llevaría a cabo la polimerización; esto aún antes de que apareciera la fase sólida del polímero.

También se observa en la Figura 3.1 que el parámetro de solubilidad del CO<sub>2</sub> cambia significativamente a lo largo de la trayectoria que siguen las condiciones dentro del reactor, previamente a la reacción misma. Al principio, la  $\delta_{CO_2(T,P)}$  es muy pequeña 0.033 (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup> debido a que el CO<sub>2</sub> estaba en la fase gas, y su densidad o volumen molar eran muy bajas. Sin embargo, cuando se incrementa la presión de 1 a 72 bar, poco menos de dos órdenes de magnitud, la  $\delta_{CO_2(T,P)}$  incrementa su valor en tres órdenes de magnitud alcanzando el valor de  $\delta_{CO_2(T,P)} = 10.25$  (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>. Este es el incremento más significativo en el parámetro de solubilidad del dióxido de carbono supercrítico, dado que cuando se incrementa la presión de 72 bar a 172.4 bar no hay un cambio significativo en el parámetro de solubilidad el cual alcanza un valor de  $\delta_{CO_2(T,P)} = 10.03$  (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup> durante las condiciones finales de reacción.

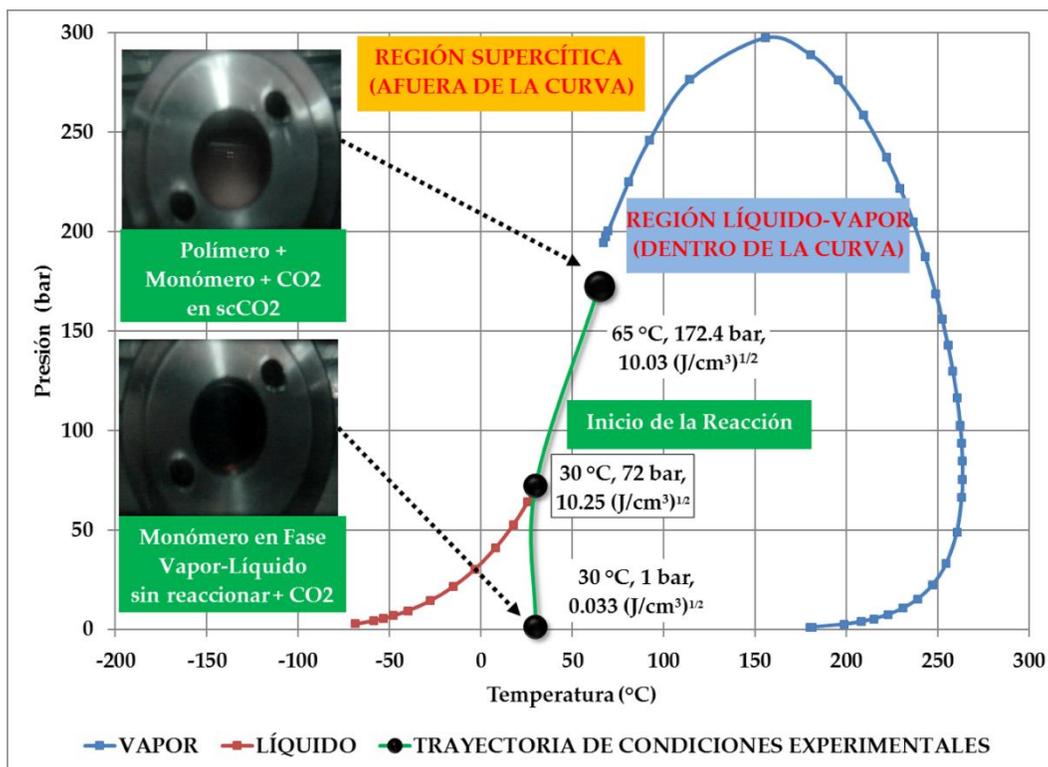


Figura 3.1 Diagrama Presión vs. Temperatura generado con ASPEN PLUS para el sistema dióxido de carbono, HEMA, EGDMA, AIBN, incluyendo la trayectoria que sigue el reactor y sus correspondientes valores de parámetro de solubilidad estimados en cada punto usando la ecuación de estado.

Por esta razón se generó una curva a partir de cálculos del parámetro de solubilidad  $\delta_{CO_2(T,P)}$  vs. la presión, usando las ecuaciones estado reportadas [21, 22], la cual se muestra en la Figura 3.2.

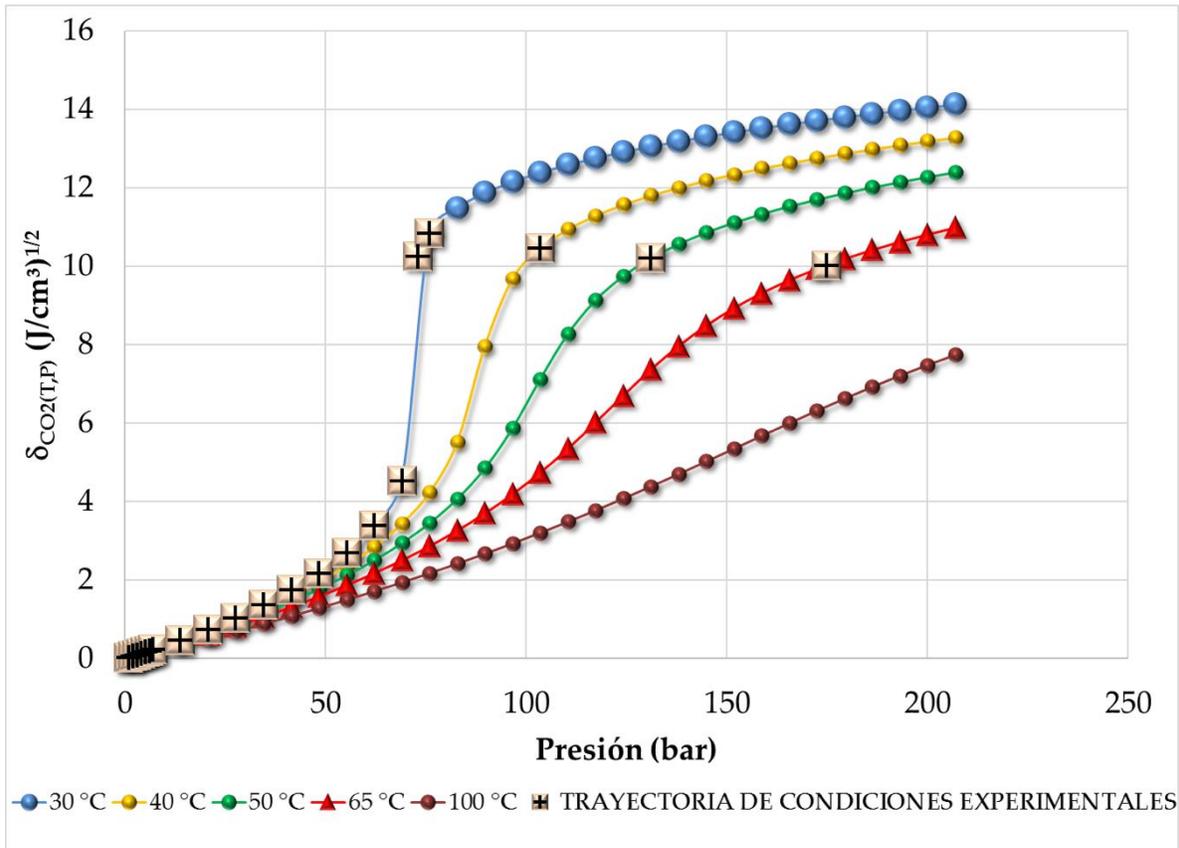


Figura 3.2. Estimación de los parámetros de solubilidad del dióxido de carbono bajo condiciones subcríticas y supercríticas, incluyendo la trayectoria que siguen las condiciones dentro del reactor.

Se observa que los cambios más importantes en el parámetro de solubilidad del  $CO_2$  se obtienen en incrementos de presión isotérmicos. Mientras que una pequeña reducción de estos valores de este parámetro siguiendo una ruta isocórica. También en la Figura 3.2 se pueden ir siguiendo los valores del parámetro de solubilidad a lo largo de la trayectoria de las condiciones dentro del reactor. Conforme estos cálculos el mayor cambio en el parámetro  $\delta_{CO_2(T,P)}$  ocurre alrededor de los 72 bar. A 68 bar y 30 °C su valor es de  $\delta_{CO_2(T,P)} = 4.54 (J/cm^3)^{1/2}$ , pero a 72 bar,  $\delta_{CO_2(T,P)} = 10.25 (J/cm^3)^{1/2}$ . La razón de este comportamiento es que a 72 bar y 30 °C nos encontramos cerca del punto crítico del dióxido de carbono

puro (31 °C y 73.8 bar). En el punto crítico para el CO<sub>2</sub> las densidades del gas y del líquido se igualan. Conforme la densidad se incrementa, el CO<sub>2</sub> se comporta como un verdadero disolvente.

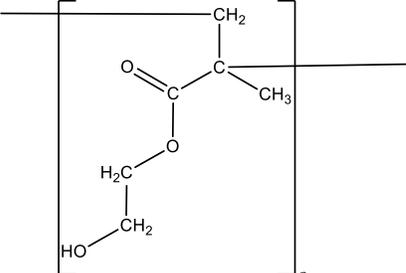
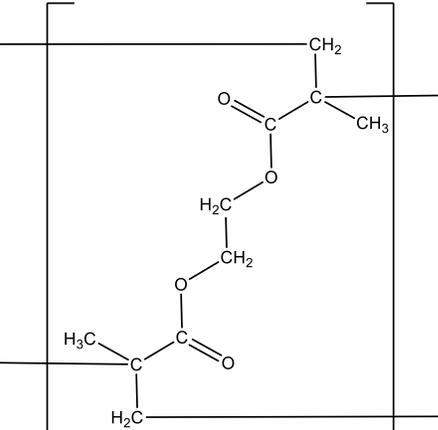
A partir de este punto, la mezcla de reacción se puede considerar que ocurre en dispersión dentro del CO<sub>2</sub>. Sin embargo, no es sino hasta que se alcanzan las condiciones de reacción a 65 °C y 172.4 bar que se puede considerar la mezcla como una sola fase, al alcanzar condiciones supercríticas.

Como se explicó previamente, la solubilidad de los componentes de la mezcla de reacción en dióxido de carbono es importante para el desempeño de la polimerización y para la heterogeneidad de la red polimérica. Las solubilidades de los componentes de la mezcla de reacción pueden ser estimadas a partir del parámetro de interacción de Flory, calculado a partir de la ecuación (6). Como se mencionó previamente, si  $\chi < 0.84$ , entonces el soluto será soluble en scCO<sub>2</sub> [24].

El valor del parámetro de solubilidad entre los monómeros y la red polimérica no cambia significativamente en los intervalos de temperatura y presión que se maneja durante las condiciones de reacción. Los parámetros de solubilidad empleados son  $\delta_{\text{HEMA}} = 25 \text{ (J/cm}^3\text{)}^{1/2}$ ,  $\delta_{\text{Krytox}} = 6.02 \text{ (J/cm}^3\text{)}^{1/2}$  y  $\delta_{\text{P(HEMA-EGDMA)}} = 27.3 \text{ (J/cm}^3\text{)}^{1/2}$ . Los datos para estimar el parámetro de solubilidad de la red polimérica  $\delta_{\text{P(HEMA-EGDMA)}}$  empleando el método de Fedor [24] se resumen en la Tabla 3.2.

En la Figura 3.3 se muestra una gráfica del valor del parámetro de interacción de Flory,  $\chi$ , en contra de la presión, para el HEMA, el poli(HEMA-co-EGDMA) y el Krytox 157 FSL. Se observa en la Figura 3.3 que, a excepción del Krytox 157 FSL (por encima de los 72 bar, que corresponde al valor de la presión crítica del CO<sub>2</sub>), todos los componentes de la mezcla de reacción son insolubles en el CO<sub>2</sub> ( $\chi > 0.84$ ). Se supone que el Krytox 157 FSL actúa como un estabilizador, encapsulando los monómeros y permitiendo la formación de dispersiones homogéneas al inicio de la reacción ya en condiciones supercríticas.

Tabla 3.2. Resumen de parámetros empleados en el método de Fedor para la estimación del parámetro de solubilidad de la red polimérica  $\delta_{P(\text{HEMA-EGDMA})}$  por contribución de grupos. La composición del HEMA y el EGDMA en la red polimérica está basada en las formulaciones de la Tabla 1, 95.24% mol de HEMA, 4.76% mol de EGDMA, [24].

Molécula	Contribución de grupos	Valor de Contribución $E_{\text{coh}}$ (J/mol)	Valor de Contribución $V_{\text{red}}$ ( $\text{cm}^3/\text{mol}$ )	Frecuencia en la molécula
	-CH <sub>3</sub>	4710	33.5	1
	-CH <sub>2</sub> -	4940	16.1	3
	>C<	1470	-19.2	1
	-CO <sub>2</sub> -	18,000	18	1
	-OH	29,800	10	1
	-CH <sub>3</sub>	4710	33.5	2
	-CH <sub>2</sub> -	4940	16.1	4
	>C<	1470	-19.2	2
	-CO <sub>2</sub> -	18,000	18	2

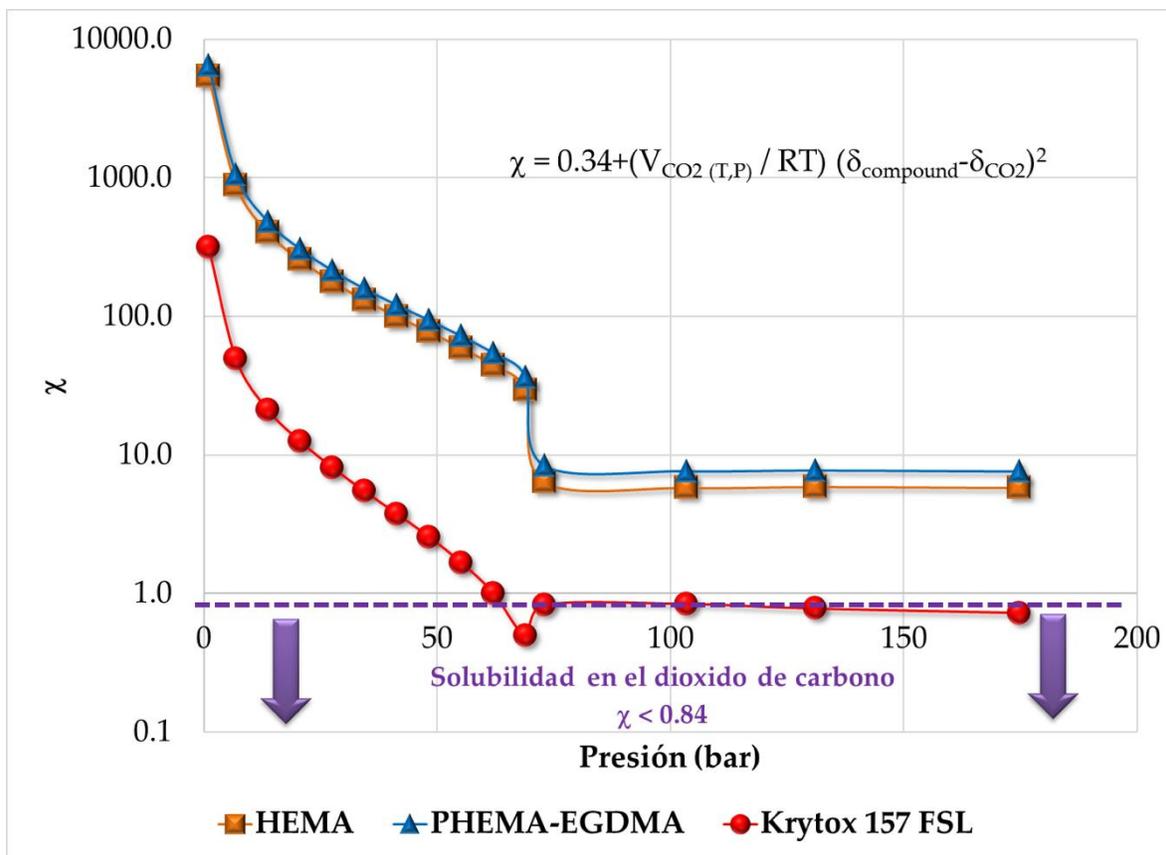


Figura 3.3. Parámetro de interacción de Flory,  $\chi$ , soluto-disolvente versus la presión, para los solutos HEMA (monómero), la red polimérica (P(HEMA-co-EGDMA) y el Krytox 157 FSL en  $\text{CO}_2$  (disolvente). Un soluto se considera soluble en el disolvente si  $\chi < 0.84$ .

### 3.3.2. Índice de Hinchamiento, contenido de gel y parámetro de homogeneidad

La Figura 3.4 muestra una gráfica de los valores experimentales de índice de hinchamiento *versus* el peso molecular promedio entre nodos,  $M_c$ . La gráfica fue construida empleando las ecuaciones (1) y (4) para las muestras descritas en la Tabla 3.1. Los puntos de cuadros azules en la Figura 3.4 representan las redes poliméricas sintetizadas por copolimerización vía RAFT, mientras que los puntos representados con círculos naranjas corresponden a las redes poliméricas sintetizadas vía radicales libres (FRP). El punto representado por un triángulo rojo corresponde al valor teórico de índice de hinchamiento que tendría una red polimérica ideal para este trabajo con un  $M_{c_{\text{teo}}} = 2603 \text{ g/mol}$ , calculada a partir de la composición de los comonómeros dada en la Tabla 3.1. Como se observa en la Figura 3.4 existen dos regiones bien definidas en la gráfica. Una de ellas es muy amplia y corresponde a las redes poliméricas sintetizadas vía radicalica convencional (FRP); la segunda es más pequeña en área y contiene a los hidrogeles sintetizados vía copolimerización RAFT. Se

observa que el valor teórico queda dentro de la región de las redes poliméricas hechas mediante RAFT. Es así, que la Figura 3.4 nos muestra una diferencia entre las redes poliméricas sintetizadas vía copolimerización FRP y RAFT. Los hidrogeles sintetizados vía FRP exhiben valores mayores de  $M_c$ , debido a sus altos índices de hinchamiento. La amplia dispersión en los valores de índices de hinchamiento, parecen indicar una distribución y crecimiento aleatorios de la red polimérica. Por otro lado, los hidrogeles sintetizados vía copolimerización RAFT exhiben valores de índices de hinchamiento y de  $M_c$  cercanos al punto teórico de  $SI = 5.36$  y de  $M_{c_{teo}} = 2603$  g/mol. Entre menor la dispersión de valores del  $SI$  vs.  $M_c$  observados en el caso de las redes poliméricas sintetizadas vía copolimerización RAFT parece describir un proceso de crecimiento de la red polimérica más ordenado y estructurado. La muestra G316 sale del comportamiento de las muestras sintetizadas vía RAFT, ya que cae en la región de las muestras preparadas vía FRP. No hay Krytox en la formulación de la muestra G316, lo que puede explicar el comportamiento anómalo. Sin embargo, esta muestra presenta comportamientos anómalos en otros análisis.

Los resultados de la Figura 3.4 apuntan al hecho que la síntesis de los hidrogeles vía FRP tiene distribuciones amplias del  $M_c$ , comparado con aquellos hidrogeles copolimerizados vía RAFT. La Figura 3.5 ilustra el concepto de distribución heterogénea del  $M_c$ . Cada red polimérica contiene nodos que conectan segmentos de cadenas de diferentes longitudes (pesos moleculares). El peso molecular entre puntos de entrecruzamiento calculado a partir de datos experimentales del índice de hinchamiento, empleando las ecuaciones (1) a (4), representan un valor promedio. Una representación esquemática en como las redes poliméricas sintetizadas vía RAFT y FRP podrían verse se muestra en la Figura 3.5.

En la Figura 3.5 se observan dos poblaciones para el caso de las redes poliméricas sintetizadas vía FRP. La primera población contiene cadenas cortas con valores individuales de  $M_{c_i}$  menores a los del  $M_{c_{teo}}$  de 2603 g/mol y una segunda población que contiene cadenas largas con valores individuales de  $M_{c_i}$  mayores al  $M_{c_{teo}}$  de 2603 g/mol. En el caso de las cadenas cortas entre sitios de entrecruzamiento, la red polimérica está tan cerrada y sus poros son tan pequeños que el hinchamiento con agua en esas partes de la red es despreciable. Por ello estos aparentes altos hinchamientos observados en redes poliméricas sintetizadas vía FRP se deben a las regiones de la red misma con largos segmentos de cadena entre nodos. Es esta segunda población de cadenas largas es la responsable de incrementar el valor promedio del  $M_c$ , y con ello dar origen a los altos valores de  $SI$  que se observan en la Figura 3.4.

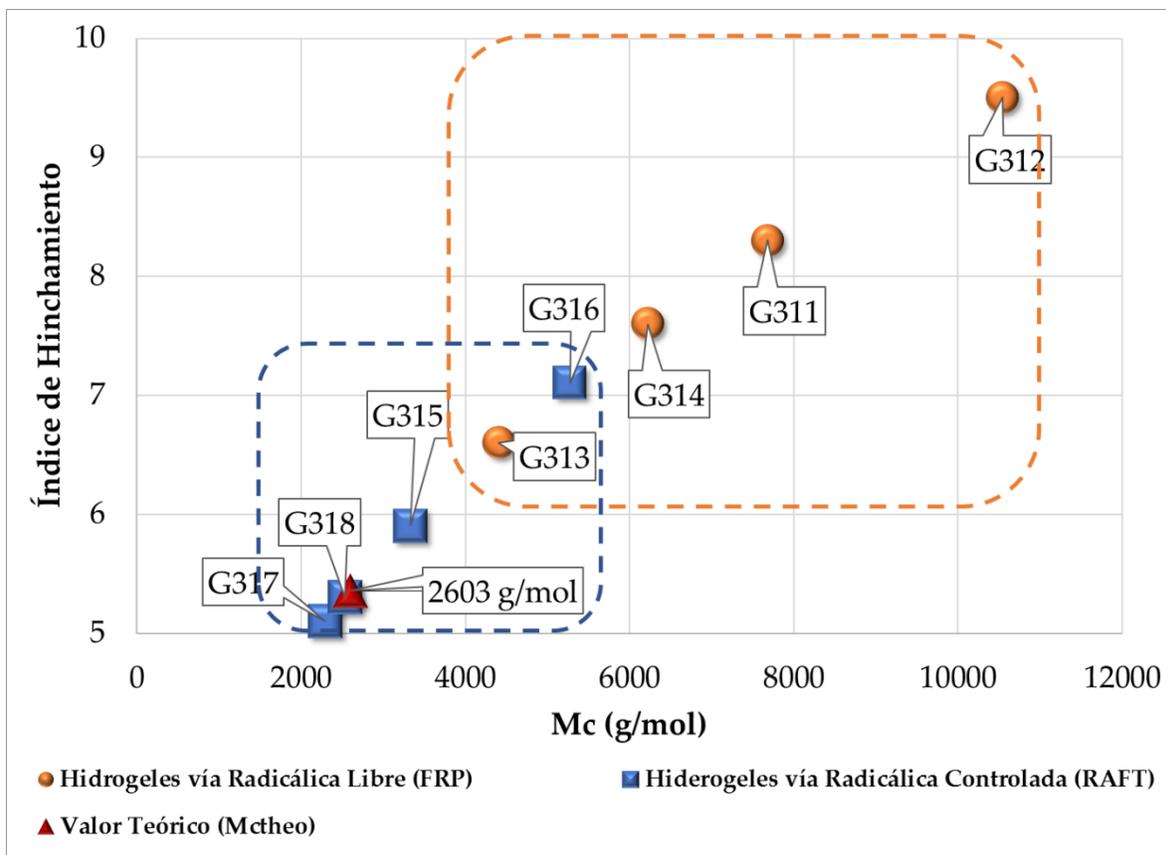


Figura 3.4. Correlación entre los resultados experimentales del índice de hinchamiento (SI) y el valor calculado promedio del peso molecular entre nodos de entrecruzamiento empleando la ecuación (1).

Para las redes poliméricas sintetizadas vía copolimerización RAFT sus valores de SI vs Mc caen muy cerca del valor teórico de Mc, como se observa en la Figura 3.4. Estos resultados sugieren que las cadenas poliméricas entre puntos de entrecruzamiento tienen longitudes similares, como se ilustra en la Figura 3.5. Como lo evidenciaremos más adelante, a partir de los resultados de caracterización de las demás técnicas presentadas en las secciones subsecuentes, las redes poliméricas de monómeros vinílico/divinílico sintetizadas vía copolimerización radicales libres tienen propiedades diferenciadas y, por ende, se comportan diferente dependiendo de la presencia o ausencia de un controlador RAFT durante su síntesis.

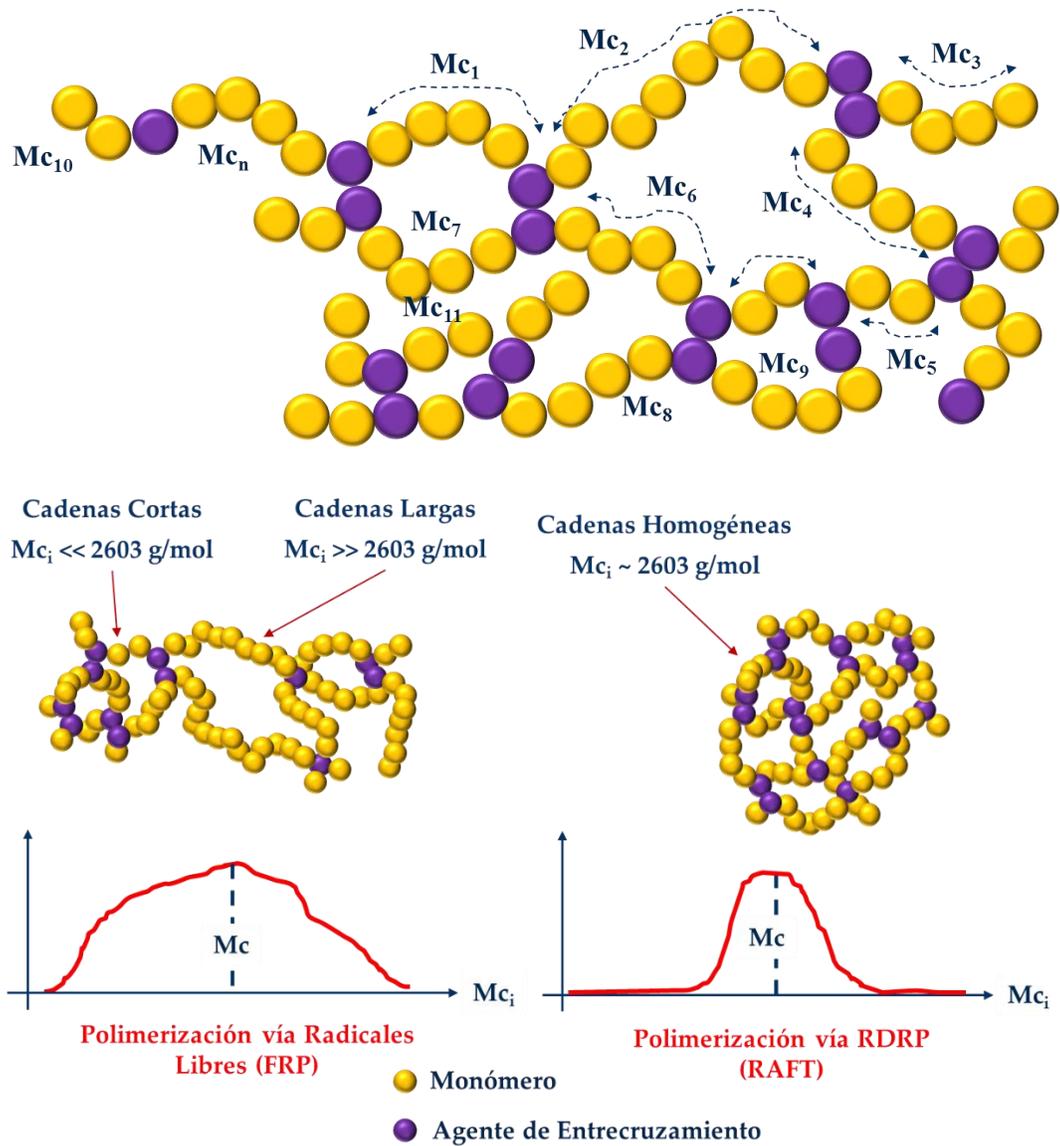


Figura 3.5. Representación esquemática de la distribución del peso molecular promedio entre nodos en redes poliméricas y como difieren al ser sintetizadas vía copolimerización FRP y vía RAFT.

Tabla 3.3. Estimación del peso molecular promedio entre nodos de entrecruzamiento estimados a partir de la ecuación de Flory-Rehner.

Proceso de Polimerización	Muestra	SI	$M_{c_{exp}}$ (g/mol)	$M_{c_{teo}}$ (g/mol)	Parámetro de Homogeneidad (H) de la Red Polimérica $M_{c_{teo}}/M_{c_{exp}} \approx 1.0$	Contiene Krytox
	G311	8.3	7681		0.34	Si
Polimerización vía Radicales Libres	G312	9.5	10541		0.25	No
	G313	6.6	4407	2603	0.59	Si
	G314	7.6	6221	Este valor se calcula de la relación molar HEMA/EGDMA al inicio de la reacción	0.42	No
	G315	5.9	3329		0.78	Si
Polimerización vía RAFT	G316	7.1	5274		0.49	No
	G317	5.1	2289		1.14	Si
	G318	5.3	2530		1.03	No

Como se explicó previamente, en este trabajo, se propone un parámetro de homogeneidad (H) definido en la ecuación (5); es usado para determinar cuantitativamente la homogeneidad de la red polimérica. Para analizar en detalle, los valores de SI,  $M_{c_{exp}}$ ,  $M_{c_{teo}}$ , y H para las redes poliméricas sintetizadas en este trabajo se resumen en la Tabla 3.3.

Se puede observar que para las muestras sintetizadas vía copolimerización RAFT, excepto la G316, el valor de  $H \approx 1.0$ . La presencia o ausencia de Krytox en estas reacciones no parece afectar el desempeño de las redes poliméricas en términos de SI y H.

La relación entre el contenido de gel y el parámetro H se muestra en la Figura 3.6, donde nuevamente se observan claramente dos poblaciones. La primera de las poblaciones corresponde a las redes poliméricas sintetizadas vía FRP y la segunda a las redes poliméricas sintetizadas vía copolimerización RAFT. Para las redes poliméricas sintetizadas vía FRP se observa casi el 100% de contenido de gel, mientras que para las redes sintetizadas vía copolimerización RAFT alcanzan alrededor del ~90 % de contenido de gel.

Esto se explica al parecer debido a que la rapidez de propagación es más lenta para las redes poliméricas sintetizadas vía copolimerización RAFT, provocando que las cadenas poliméricas alcanzaran pesos moleculares de bajos a medios aún en momentos tardíos de la polimerización, encontrando así altas viscosidades del medio, y con ello restringiendo su movilidad y a su vez de su conversión. Mientras tanto para las redes poliméricas sintetizadas vía FRP el monómero desaparece rápido, dando paso muy rápido en la red polimérica a moléculas de polímero de tamaño mediano; esto mediante la propagación a través de dobles ligaduras colgantes o la terminación de radicales puestos en la misma red.

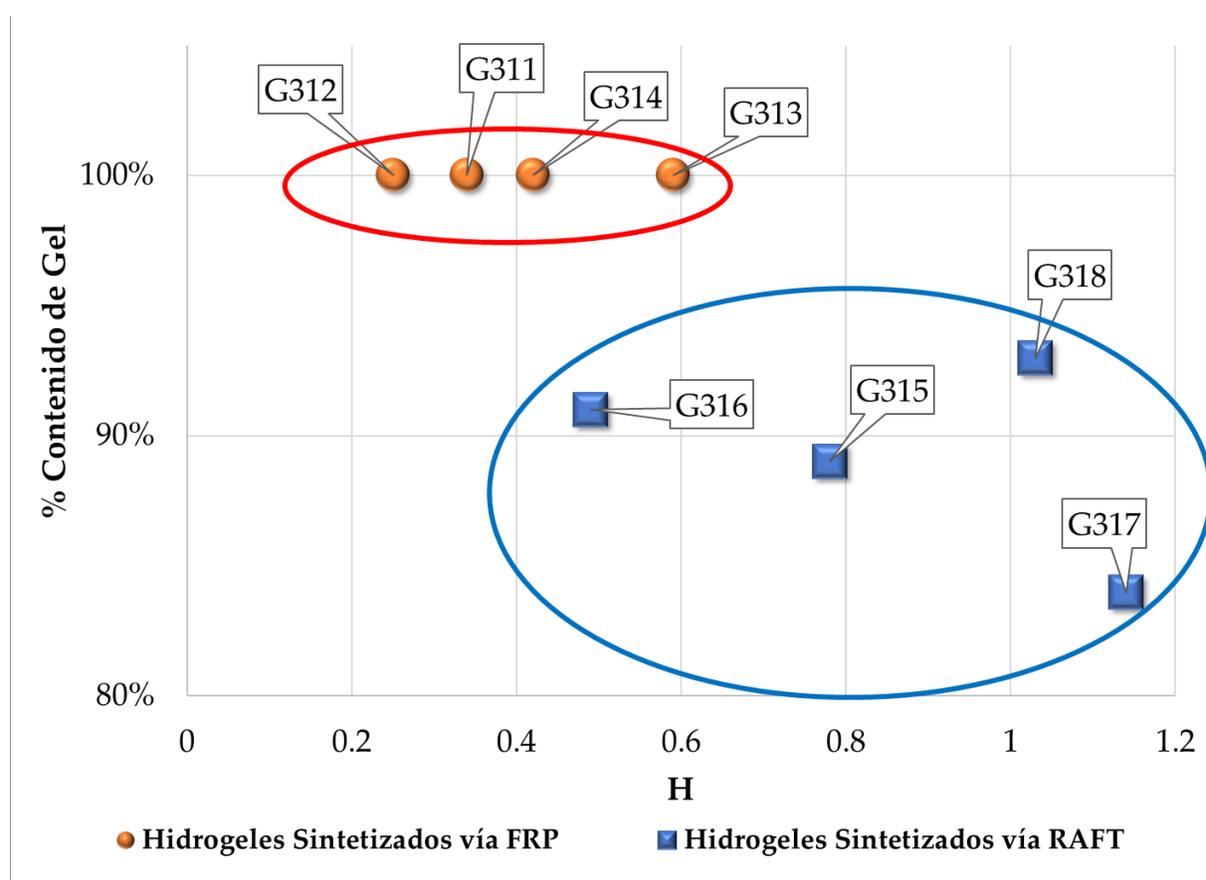


Figura 3.6 Gráfica que correlaciona el contenido de gel y el parámetro de homogeneidad de cada red polimérica (H).

### 3.3.3. Cálculo de dobles ligaduras colgantes sin reaccionar mediante FTIR

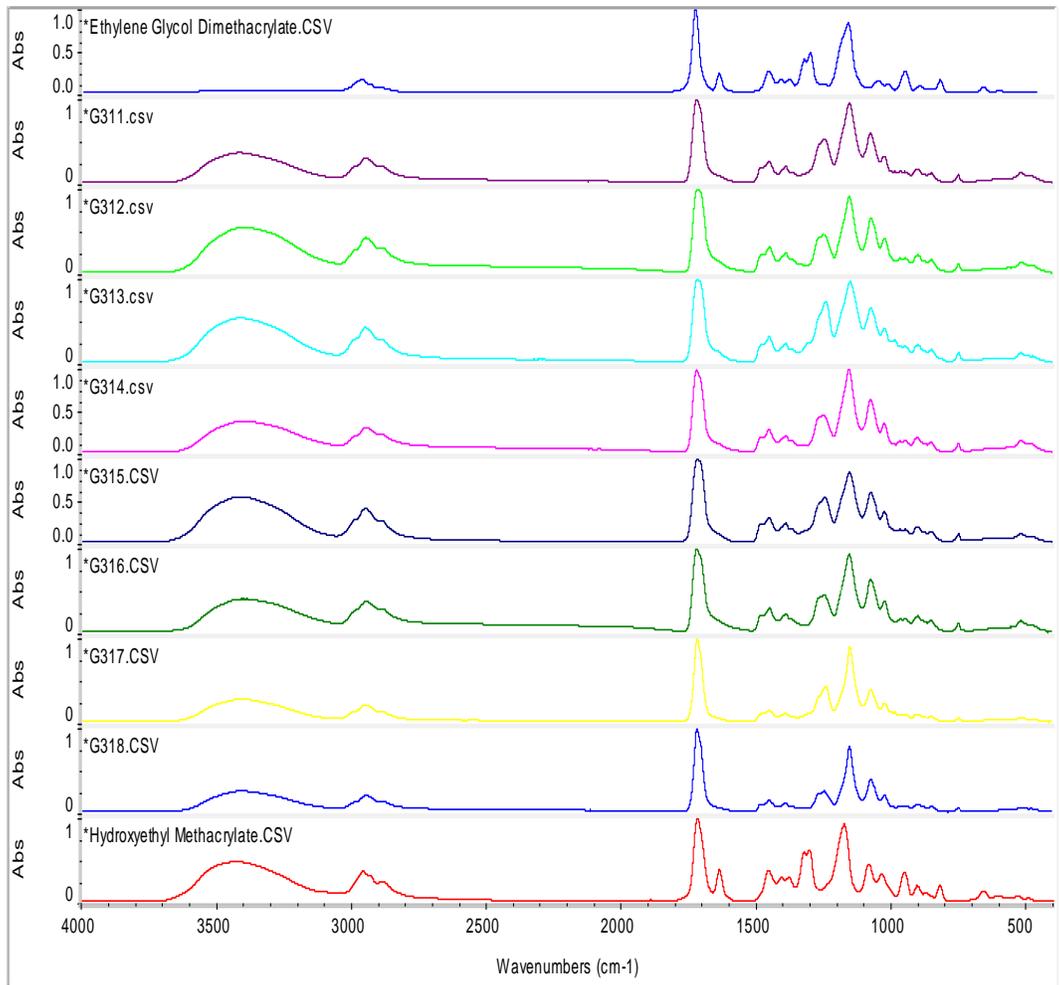
La cantidad de dobles ligaduras colgantes sin reaccionar se puede emplear como un indicador de la heterogeneidad de la red polimérica. Si la red polimérica crece en forma

gradual, ordenada, como se espera sería el caso de las reacciones en presencia del controlador RAFT, todas las dobles ligaduras colgantes tendrían la misma probabilidad de ser alcanzadas por una molécula con una unidad reactiva de radical libre. Si la red polimérica se ha producido en una forma no controlada, una cantidad significativa de dobles ligaduras colgantes podrían quedar atrapadas dentro de la estructura de la red polimérica, siendo inaccesibles a otras cadenas poliméricas con segmentos activos (radicales libres). Por ende, la cantidad de dobles ligaduras colgantes sin reaccionar presentes en la red polimérica, se esperaría que fuera mayor si la síntesis tuvo lugar como FRP, en comparación a las redes poliméricas sintetizadas vía copolimerización RAFT. Los espectros de FTIR de los hidrogeles sintetizados en este estudio se muestran en la Figura 3.7. También en la sección inferior de la Figura 3.7 se presenta una ampliación de la región de interés en el espectro, donde se incluyen los espectros del HEMA y del EGDMA, con la finalidad de enfatizar y remarcar la región donde están las dobles ligaduras.

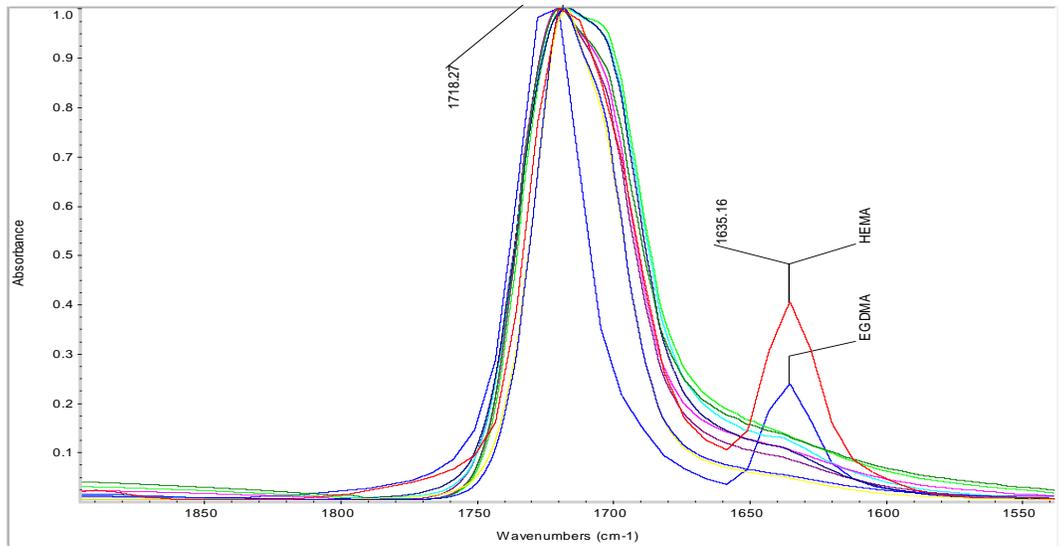
Se empleó un estándar interno para cuantificar las dobles ligaduras. Un resumen de la asignación de los grupos funcionales a las diferentes bandas del espectro se muestra en la Tabla 3.4. La señal en  $1717\text{ cm}^{-1}$  corresponde a los grupos carbonilos  $\text{-C=O}$ , las cuales no reaccionan y dependen de la abundancia del HEMA y EGDMA en las concentraciones iniciales de reacción. El área para la banda del  $\text{-C=O}$  calculada para cada muestra sirve de estándar interno ( $A_{\text{C=O}}$ ). Incluso se observa en la Tabla 3.4 hay dos regiones para cuantificar dobles ligaduras. La región que se consideró para cuantificar las dobles ligaduras fue la de  $1635\text{ cm}^{-1}$  en número de onda, por ello se integró el área de esta región ( $A_{\text{C=C}}$ ).

Los resultados de las áreas integradas de los análisis del FTIR para ambas regiones de interés se resumen en la Tabla 3.5. La relación de áreas integradas para las dobles ligaduras entre las áreas integradas para los grupos carbonilos es equivalente a la cantidad normalizada de las dobles ligaduras remanentes en la muestra  $[A_{\text{C=C}}/A_{\text{C=O}}]_{\text{muestra}}$ . La conversión global de dobles ligaduras colgantes (PDB), expresada en porcentaje, es calculada empleando la ecuación (7), donde  $[A_{\text{C=C}}/A_{\text{C=O}}]_0$  corresponde a las áreas integradas para la mezcla de HEMA-EGDMA al inicio de la (Tabla 3.5).

$$\%PDB\text{ Conversión} = \frac{\left[\frac{A_{\text{C=C}}}{A_{\text{C=O}}}\right]_0 - \left[\frac{A_{\text{C=C}}}{A_{\text{C=O}}}\right]_{\text{muestra}}}{\left[\frac{A_{\text{C=C}}}{A_{\text{C=O}}}\right]_0} * 100 \quad (7)$$



a)



b)

Figura 3.7. Espectros de FTIR (a) y una ampliación de la región de interés (b).

Tabla 3.4. Asignación de las bandas de los espectros FTIR a los grupos funcionales.

<b>Banda (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Grupo Funcional</b>
3420	OH- del HEMA
2990	CH- del HEMA y EGDMA en el polímero
2950	CH <sub>2</sub> - de las estructuras del HEMA y EGDMA
1717	-C=O de la estructura del HEMA y EGDMA
1635	-C=CH <sub>2</sub> remanentes de los monómeros de HEMA y EGDMA
1450	CH- del HEMA y EGDMA en el polímero
1320-1300	-C-O- éster del HEMA y EGDMA
1170	-C-O- derivado carboxílico
1080-1030	-C-O- del -OH del HEMA
950	-C=CH <sub>2</sub> remanente de los monómeros de HEMA y EGDMA
900	-C=CH <sub>2</sub> remanente de los monómeros de HEMA y EGDMA

Como se observa en la Tabla 3.5, las conversiones PDB obtenidas para las muestras sintetizadas vía FRP son menores que las conversiones obtenidas para las redes sintetizadas vía copolimerización RAFT. Eso significa que la cantidad de dobles ligaduras colgantes es mayor en las muestras sintetizadas vía FRP, como se esperaba. La muestra G316 sintetizada vía RAFT nuevamente se sale de la tendencia de las otras muestras hechas vía RAFT y se parece más a una muestra hecha vía FRP.

Se muestra en la Figura 3.8 una gráfica del porcentaje de conversión de dobles ligaduras medidas mediante FTIR vs H. Se observa una relación lineal entre la conversión y el factor H para los hidrogeles sintetizados vía RAFT, que presentaron una mayor conversión (menos dobles ligaduras colgantes residuales). Se puede apuntar que la correlación que se observó en la Figura 3.8 proviene de dos diferentes técnicas de caracterización: el índice de hinchamiento (SI), la cual es una técnica gravimétrica y la espectroscopía de infrarrojo (FTIR). Estos resultados refuerzan el concepto del factor de homogeneidad H como un indicador adecuado de la heterogeneidad de las redes poliméricas.

Tabla 3.5. Resultados de la caracterización mediante FTIR.

Muestra	Área Medida para el C=O total	Área Medida para el C=C Total	Relación de Área C=C/C=O	% Conversión Total C=C
G311	48.662	4.251	0.0873	64.88%
G312	51.952	6.425	0.1236	50.28%
G313	53.434	5.890	0.1102	55.68%
G314	47.482	4.999	0.1052	57.67%
G315	53.029	4.944	0.0932	62.52%
G316	49.214	6.066	0.1232	50.44%
G317	39.497	2.235	0.0565	77.25%
G318	39.128	2.511	0.0641	74.20%
HEMA	46.718	11.620	0.2487	-
EGDMA	35.502	5.721	0.1611	-

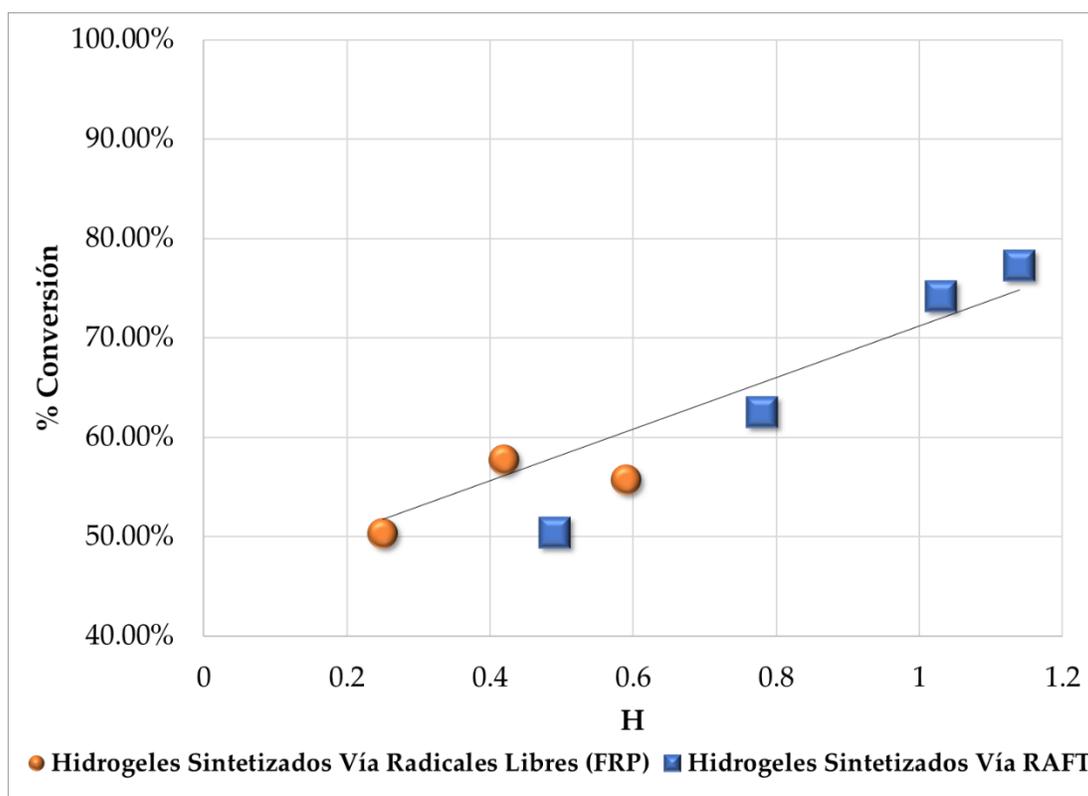


Figura 3.8. Relación entre la conversión de dobles ligaduras colgantes medidas por FTIR y el parámetro de homogeneidad H.

### 3.3.4. Medición de la $T_g$ mediante DSC

Las diferencias en homogeneidad (H medida del índice de hinchamiento) para las redes poliméricas sintetizadas vía copolimerización FRP y RAFT, originadas por la trayectoria seguida en la reacción (análisis termodinámico) y la conversión alcanzada de las dobles ligaduras colgantes (determinadas mediante FTIR), apuntan a diferencias significativas en las propiedades y el desempeño de las redes poliméricas; como evidencia adicional están las mediciones de la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) mediante calorimetría diferencial de barrido modulada (MDSC).

Hay disponibles en la literatura [24] correlaciones para el cálculo teórico de la  $T_g$  para polímeros y redes poliméricas. Las ecuaciones de Nielsen y DiBenedetto para el cálculo de  $T_g$  en redes poliméricas se basan en el concepto de que una red polimérica tiene un peso molecular promedio infinito entre nodos [24]. Al graficar  $T_g$  vs  $1/M_c$ , el parámetro  $T_g$  representa el valor de la temperatura de transición vítrea cuando el cociente  $1/M_c \rightarrow 0$ . Se muestran estas gráficas de  $T_g$  vs  $1/M_c$  para las redes poliméricas sintetizadas vía copolimerización FRP y RAFT en la Figura 3.9. Se observan diferencias significativas en los valores de la  $T_g$  para estos hidrogeles, las cuales van desde 105 a 133 °C. El valor promedio de la  $T_g$  entre los hidrogeles sintetizados vía FRP y el valor promedio de la  $T_g$  de los hidrogeles sintetizados vía RAFT presentan una diferencia de 6 °C. Los valores más altos de  $T_g$  corresponden a las muestras sintetizadas vía FRP. Se observa mediante las barras de error de la Figura 3.9 que la desviación estándar para estas muestras FRP son significativamente mayores que para los valores de  $T_g$  correspondientes a los hidrogeles sintetizados vía RAFT. La  $T_g$  en las redes poliméricas se relaciona con el número de puntos de entrecruzamiento. Valores de  $M_c$  mayores implica tener menor cantidad de puntos de entrecruzamiento y, por ende, menores valores de  $T_g$ . Ambos grupos de muestras (FRP y RAFT) siguen una tendencia lineal con una diferencia de ~10 °C entre los valores de  $T_g$ , los valores bajos corresponden a las muestras sintetizadas vía FRP. Sin embargo, la línea correspondiente a las muestras sintetizadas vía RAFT tiene una pendiente menos inclinada. La medición de los valores de  $T_g$  fueron empleados para evaluar la pertinencia de las ecuaciones de Nielsen y DiBenedetto para el cálculo de la  $T_g$  como función de la  $M_c$ , como se expresa en las ecuaciones (8) y (9), respectivamente, donde la densidad de entrecruzamiento ( $\chi_{\text{red polimérica}}$ ) es definida por la ecuación (10) [24]. Cabe destacar que el valor  $\chi_{\text{red polimérica}}$  en la ecuación (10) fue definida como el “grado de entrecruzamiento” en el van Krevelen [24], pero la definición dada corresponde a la densidad de entrecruzamiento.

De hecho, se cambió el denominador de la ecuación (10), ya que es más adecuado para referir el cálculo al número de unidades repetitivas en lugar del número de átomos en la cadena principal como originalmente estaba definido en el libro de van Krevelen [24].

$$Tg_{red\ polimérica} = Tg^{\circ} + \left( \frac{39000\ K \cdot mol/g}{M_{Cred\ polimérica}} \right) \quad (8)$$

$$Tg_{red\ polimérica} = Tg^{\circ} + 1.2 \cdot Tg^{\circ} \cdot \left( \frac{x_{red\ polimérica}}{1-x_{red\ polimérica}} \right) \quad (9)$$

$$x_{red\ polimérica} = \frac{\# \text{ de puntos de entrecruzamiento}}{\# \text{ de unidades monoméricas entre los puntos de entrecruzamiento}} \quad (10)$$

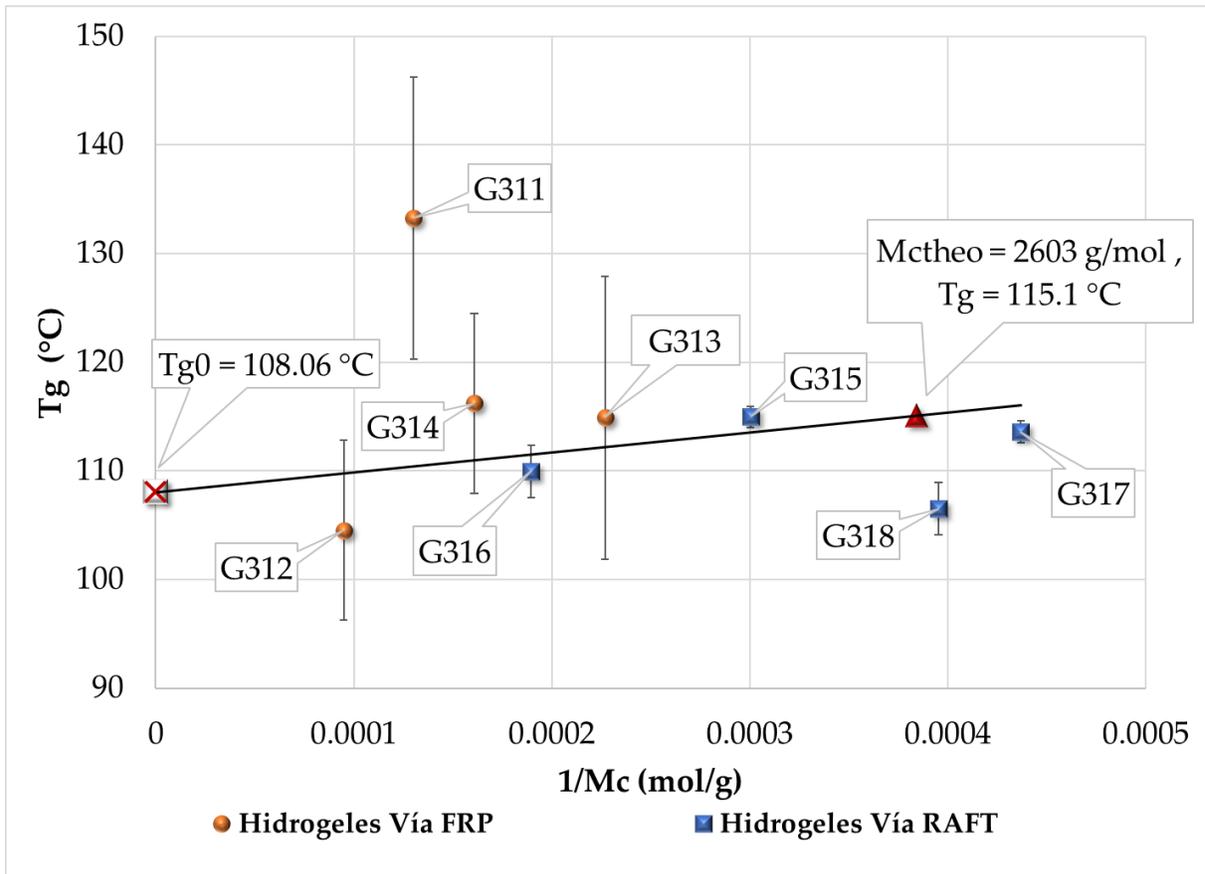


Figura 3.9. Relación entre la Tg medida mediante calorimetría diferencial de barrido (MDSC) y el 1/Mc para los hidrogeles sintetizados vía copolimerización FRP y RAFT.

En la Figura 3.10 se muestra la gráfica de los valores medidos y calculados para la  $T_g$  vs.  $H$ . Los valores de  $M_c$  usados en el cálculo de  $T_g$  fueron obtenidos experimentalmente. Se observa que los valores calculados de  $T_g$  utilizando cualquiera de las ecuaciones coinciden bien entre si en la región de  $H < 0.5$ , pero difieren significativamente cuando  $H > 0.5$ . Se observa en la Figura 3.10 que los valores de la  $T_g$  para redes poliméricas sintetizadas vía FRP se predicen adecuadamente con la ecuación de Nielsen (con un error promedio del 10%), mientras que la ecuación de DiBenedetto funciona mejor con los valores de  $T_g$  para las redes poliméricas sintetizadas vía RAFT (con un error promedio menor al 3%). A excepción de la muestra G311, la cual se puede considerar como fuera de tendencia, la tenencia y concordancia global entre los datos estimados y experimentales para los valores de la  $T_g$  usando correlaciones típicas se aprecia aceptable.

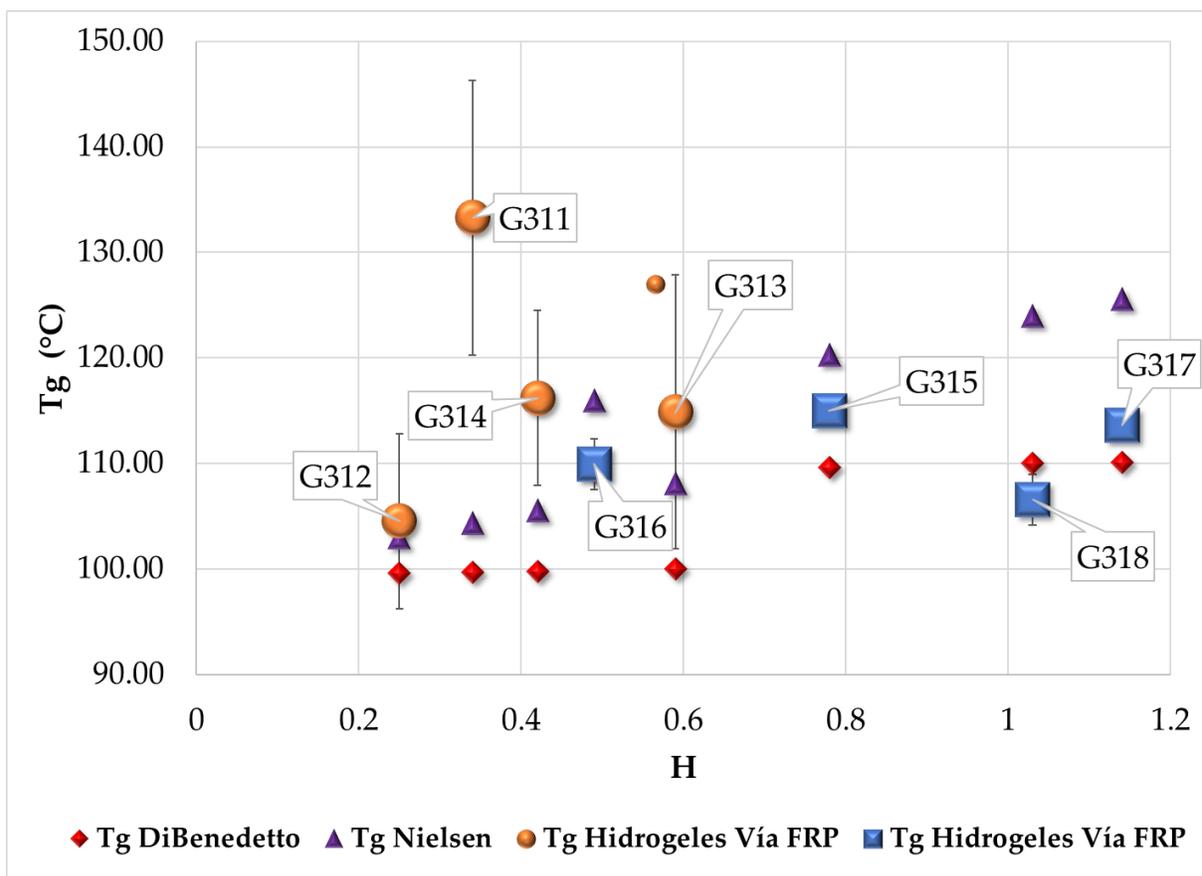


Figura 3.10. Relación entre  $T_g$  medida mediante MDSC y  $H$  y su comparación con valores de  $T_g$  estimadas mediante las ecuaciones de Nielsen y DiBenedetto.

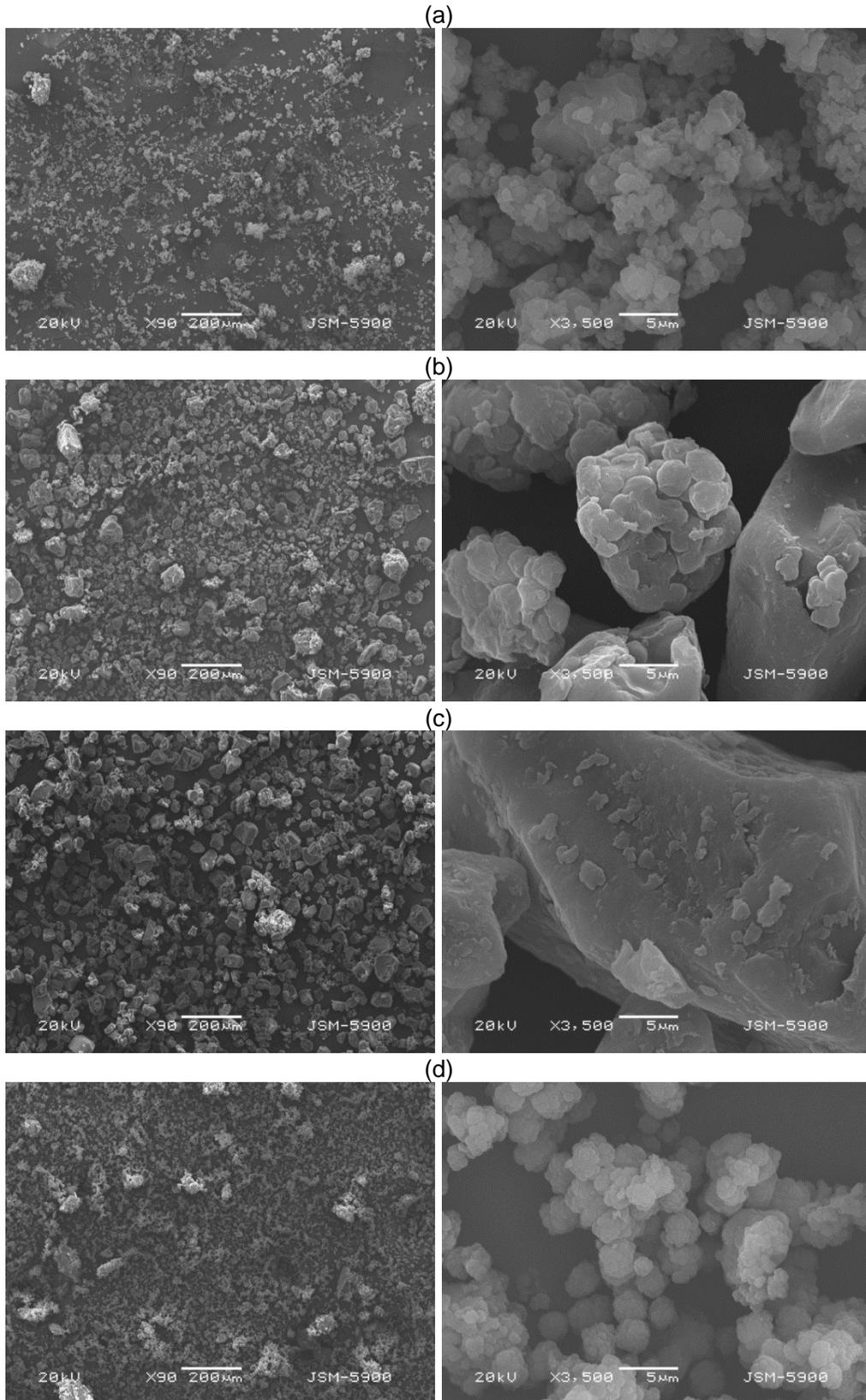


Figura 3.11. Imágenes de microscopía SEM para hidrogeles sintetizados vía FRP: (a) G 311 (con Krytox); (b) G312 (sin Krytox); G313 (con Krytox); (d) G314 (sin Krytox).

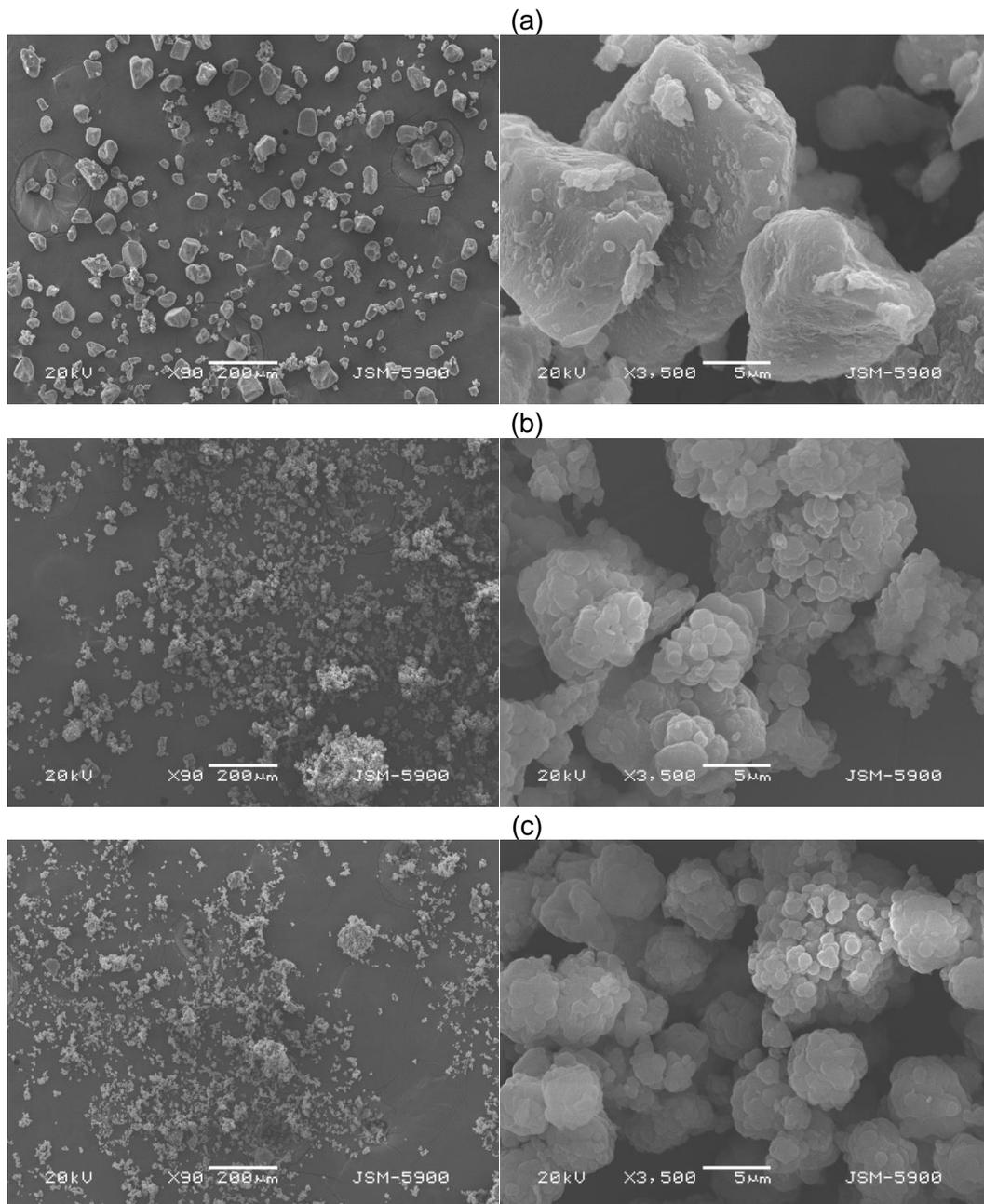


Figura 3.12. Imágenes de microscopía SEM para hidrogeles sintetizados vía RAFT: (a) G315 (con Krytox); (b) G316 (sin Krytox); G317 (con Krytox); (d) G318 (sin Krytox).

### 3.3.5. Análisis de Imágenes SEM

Se observó y analizó la morfología de las redes poliméricas sintetizadas vía copolimerización FRP y RAFT usando microscopía electrónica de barrido (SEM). Estas micrografías a 90 y 3500 aumentos para los hidrogeles sintetizados vía FRP y RAFT se muestran en las Figura 3.11 y Figura 3.12, respectivamente.

Se muestran en la Figura 3.11 las imágenes de SEM de los hidrogeles sintetizados vía FRP. Dos morfologías se destacan para estas muestras: Bloques sólidos para las muestras G311 y G313 (las cuales usaron Krytox en su síntesis) y esferas pequeñas agrupadas en racimos, como frambuesas, en las muestras G314 y G312 (que no contenía Krytox en su síntesis). En la Figura 3.12, se observan las mismas dos morfologías obtenidas (bloques y frambuesas) para las partículas que corresponden a los hidrogeles sintetizadas vía copolimerización RAFT. La muestra G315, sintetizadas en presencia del Krytox como dispersante, se constituyó de bloques sólidos. Las muestras G316 y G317 consistieron principalmente en esferas tipo frambuesa con bloques.

Los datos de las distribuciones de tamaños de se muestran en la Figura 3.13 como tamaños de partícula promedio (MPS) vs. el factor de homogeneidad H. Se observan claramente tendencias lineales para cada población. La muestra G312, respecto de los hidrogeles sintetizados vía FRP es el único caso que no sigue la tendencia lineal. Los tamaños de partícula máximo y mínimo medidos, así como la desviación estándar para todas las muestras consideradas en este estudio se muestran en la Figura 3.13 (obsérvense las cifras en las cajas).

También se aprecia en la Figura 3.13 que, para las muestras sintetizadas vía copolimerización RAFT del HEMA y EGDMA, la línea se cruza con el valor del parámetro de homogeneidad en  $H = 1$  (valor teórico) es en  $MPS = 25 \mu m$ . Sería interesante llevar a cabo experimentos adicionales para corroborar dicha predicción. Esta tendencia lineal entre los valores de MPS vs. H indica que las redes poliméricas con valores bajos de  $M_{c_{exp}}$  (esto es redes poliméricas altamente entrecruzadas) resultará en pequeñas partículas (compactas). Por el contrario, redes poliméricas con un alto valor de  $M_{c_{exp}}$  (redes poco entrecruzadas o redes y cadenas sueltas) resultarán en morfologías de partículas largas. Considerando la morfología, en términos generales, todas las muestras tendieron a formar partículas esféricas, arregladas en racimos como frambuesas. Sin embargo, en las muestras donde el Krytox se empleó como agente dispersante, se observaron bloques sólidos. Estas diferencias estuvieron influenciadas por las condiciones termodinámicas alcanzadas por la mezcla de reacción en presencia del Krytox. Se requiere mayor

experimentación para aclarar el efecto del Krytox sobre la morfología de las partículas de hidrogeles sintetizados vía convencional FRP o vía copolimerización RAFT del HEMA y EGDMA en  $scCO_2$ .

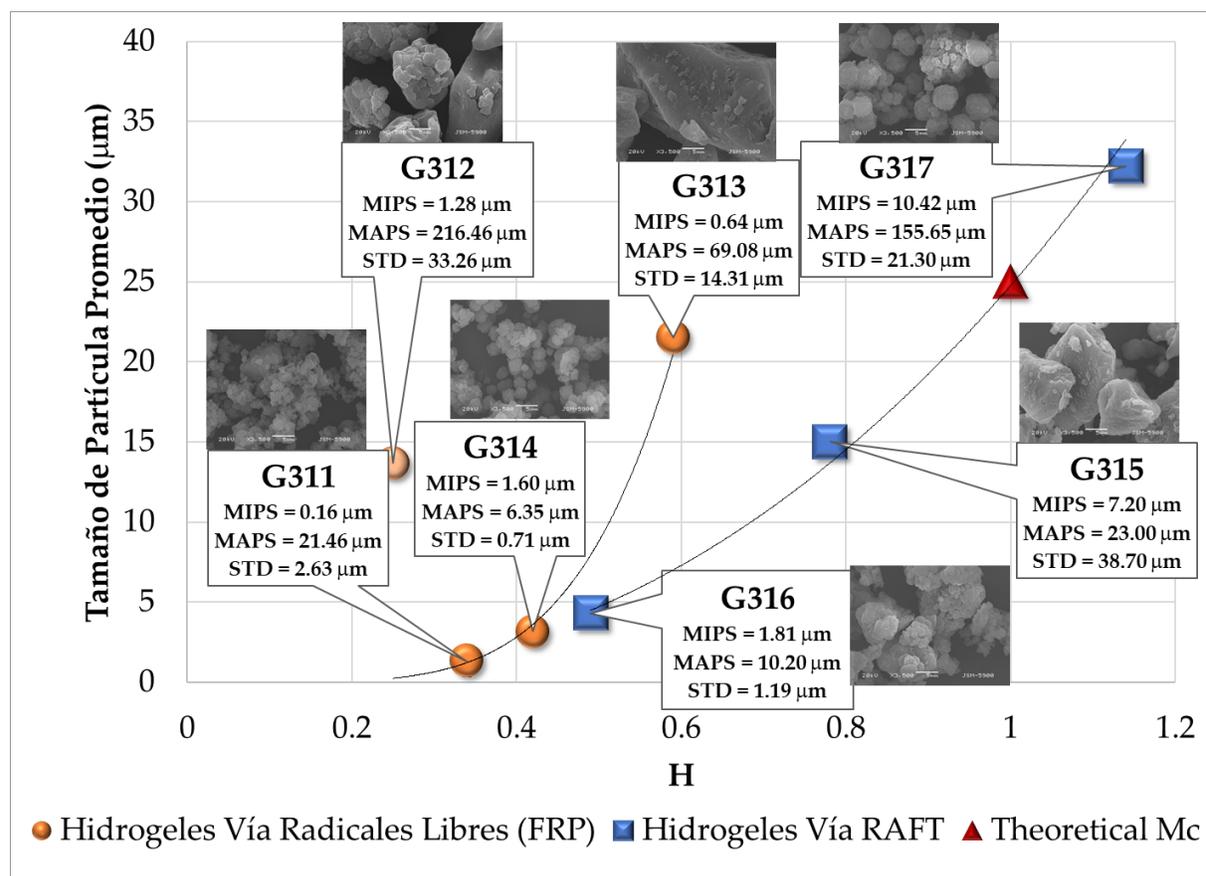


Figura 3.13. Correlación entre el tamaño de partícula promedio (MPS) y el factor de homogeneidad (H) para los hidrogeles sintetizados vía copolimerización FRP y RAFT del HEMA y EGDMA en  $scCO_2$ . Simbología: MIPS = Tamaño de Partícula Mínimo; MAPS = Tamaño de Partícula Máximo; STD = Desviación estándar.

### 3.3.6. Estudios de adsorción, cargado y liberación de un antibiótico

El último estudio que se llevó a cabo para nuestros hidrogeles fue el cargado y liberación de ciprofloxacino, un antibiótico del tipo de las fluoroquinolonas. El objetivo de este estudio fue evaluar si los materiales sintetizados se desempeñarían en forma diferente, dependiendo de la ruta de síntesis. En un estudio previo empleando la vitamina B12, encontramos que nuestro material sintetizado vía FRP se desempeñaba diferente a aquel sintetizado vía RAFT [26].

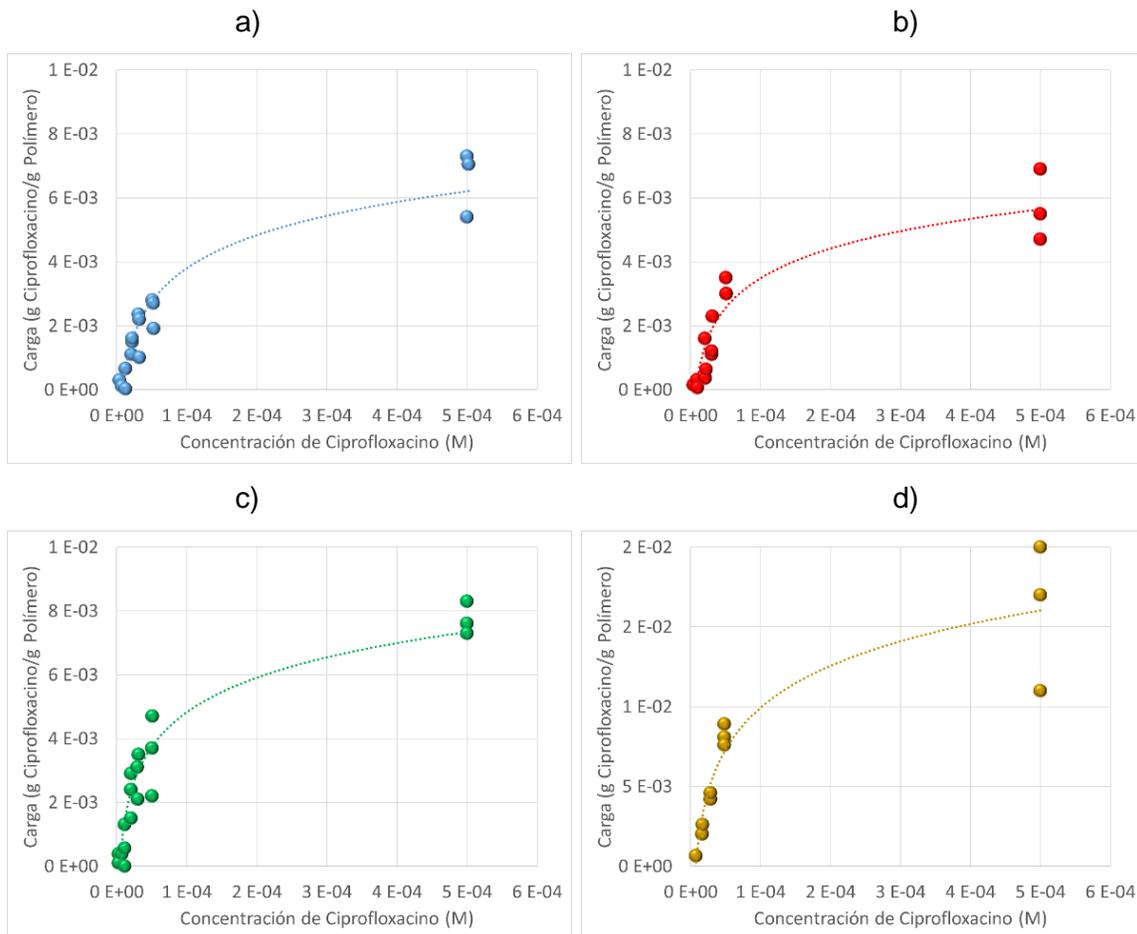


Figura 3.14. Isothermas de adsorción para hidrogeles sintetizados vía FRP. (a) G311; (b) G312; (c) G313; (d) G314.

Se muestran en la Figura 3.14 gráficas de isothermas de adsorción de ciprofloxacino empleando hidrogeles de HEMA y EGDMA sintetizados vía FRP en  $scCO_2$ . Se muestran en la Figura 3.15 los correspondientes perfiles empleando hidrogeles sintetizados vía copolimerización RAFT de HEMA y EGDMA en  $scCO_2$ . Como se puede observar en la Figura 3.14, se obtuvieron isothermas de adsorción tipo I en el caso de los hidrogeles sintetizados vía FRP. Este tipo de isoterma se asocia a interacciones débiles entre la matriz del polímero y el antibiótico. Por otro lado, como se observa en la Figura 3.15, en el caso de los hidrogeles sintetizados vía copolimerización RAFT, se obtienen isothermas de adsorción tipo II, V y VI. Este tipo de isothermas se relacionan con poros que presentan restricciones hacia el interior de sus cavidades, lo que parece ser el caso de las partículas con morfología similar al de frambuesas. Esto podría explicar la razón por la cual los hidrogeles sintetizados vía RAFT tienen niveles de cargado de antibiótico menores, comparados con los hidrogeles sintetizados vía FRP.

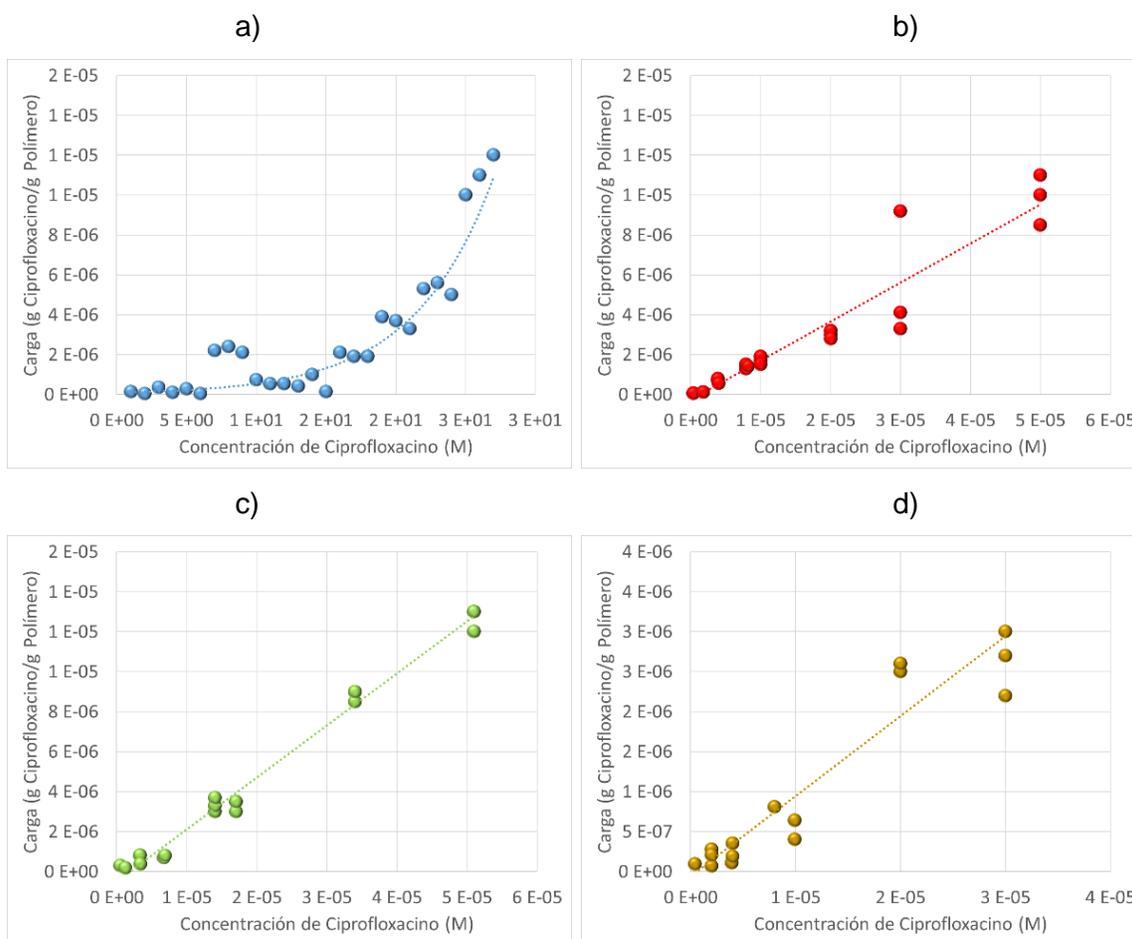


Figura 3.15. Isothermas de adsorción para hidrogeles sintetizados vía RAFT. (a) G315; (b) G316; (c) G317; (d) G318.

Se muestran en la Figura 3.14 las gráficas de las isotermas de adsorción de ciprofloxacino empleando hidrogeles de HEMA y EGDMA sintetizados vía FRP en  $scCO_2$ . se muestran en la Figura 3.15 los correspondientes perfiles empleando hidrogeles sintetizados vía copolimerización RAFT del HEMA y el EGDMA en  $scCO_2$ . Como se puede observar en la Figura 3.14, se obtienen isotermas de adsorción tipo I en el caso de los hidrogeles sintetizados vía FRP. Este tipo de isoterma se asocia a interacciones débiles entre la matriz del polímero y el antibiótico. Por otro lado, como se observa en la Figura 3.15, se obtienen isotermas de adsorción tipo II, V y VI en el caso de los hidrogeles sintetizados vía copolimerización RAFT.

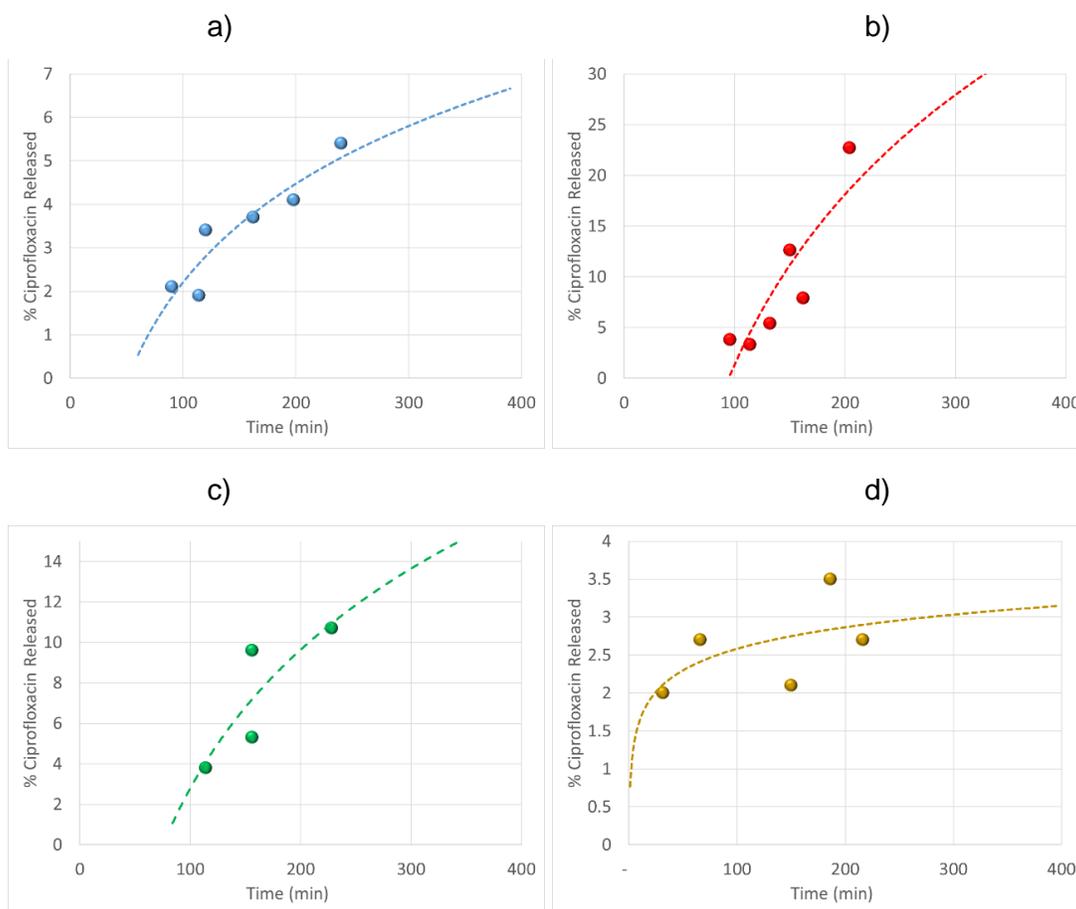


Figura 3.16. Rapidez de liberación del ciprofloxacino por parte de las redes poliméricas sintetizadas vía FRP. (a) G311; (b) G312; (c) G313; (d) G314.

Este tipo de isothermas se relacionan con poros que presentan restricciones hacia el interior de sus cavidades, lo que parece ser el caso de las partículas con morfología similar al de frambuesas. Esto podría explicar la razón por la cual los hidrogeles sintetizados vía RAFT tienen niveles de carga de antibiótico menores, comparados con los hidrogeles sintetizados vía FRP.

Para tener un mejor entendimiento de la relación entre la rapidez de liberación del ciprofloxacino y el factor de homogeneidad de la red polimérica, se muestra una curva del % peso de ciprofloxacino liberado durante 400 min vs. H en la Figura 3.8. Con excepción de las muestras que en SEM mostraron una morfología solo de bloques (muestras G313 y G315, ambas sintetizadas con Krytox), se observa una clara diferencia en el desempeño de la liberación de ciprofloxacino entre los dos tipos de redes poliméricas (sintetizadas vía FRP o RAFT) (observe las líneas de tendencia en la Figura 3.8). Al parecer, las muestras con morfologías tipo bloque liberan mayores cantidades de ciprofloxacino, comparado con las muestras análogas que presentan morfologías tipo frambuesas. Para poder entender este comportamiento, debemos de tomar en cuenta que las morfologías tipo bloque se consideran con menos restricciones para el paso del ciprofloxacino desde la matriz del hidrogel. Las moléculas de ciprofloxacino deberían escapar desde el bloque, al no encontrar matrices de hidrogeles estructuradas. Los poros entre los bloques son lo suficientemente grandes que se pueden considerar como el seno o “bulk” de una fase. Las morfologías tipo frambuesas, por su parte, representan un mayor reto para el escape del antibiótico, dado que las moléculas de ciprofloxacino deben escapar de un volumen dentro de pequeñas esferas individuales, de un volumen entre esferas adyacentes, y del volumen entre los racimos de frambuesas. Estos espacios están tan cercanos entre sí, que se pueden considerar como el seno de una fase. Este concepto se ilustra en la Figura 4 del artículo de Pérez-Salinas y colaboradores [26].

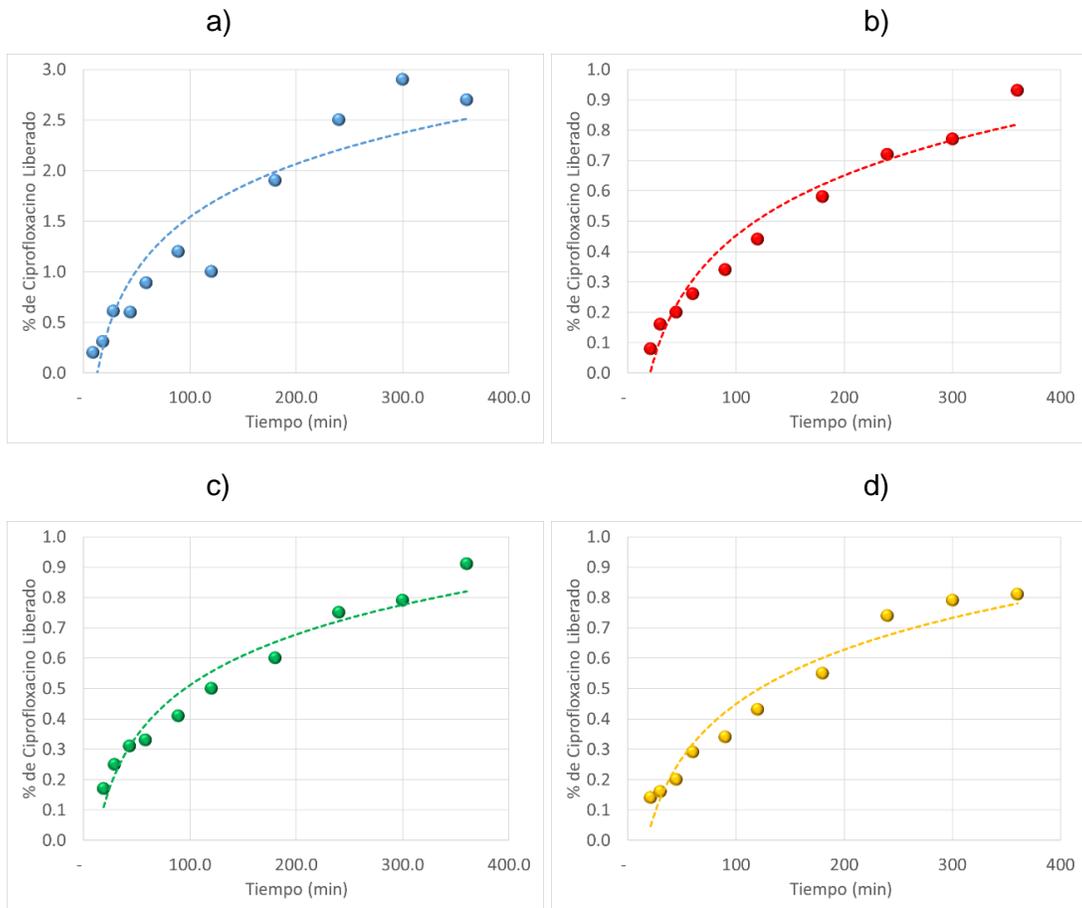


Figura 3.17. Rapidez de liberación del ciprofloxacino por parte de las redes poliméricas sintetizadas vía RAFT. (a) G315; (b) G316; (c) G317; (d) G318.

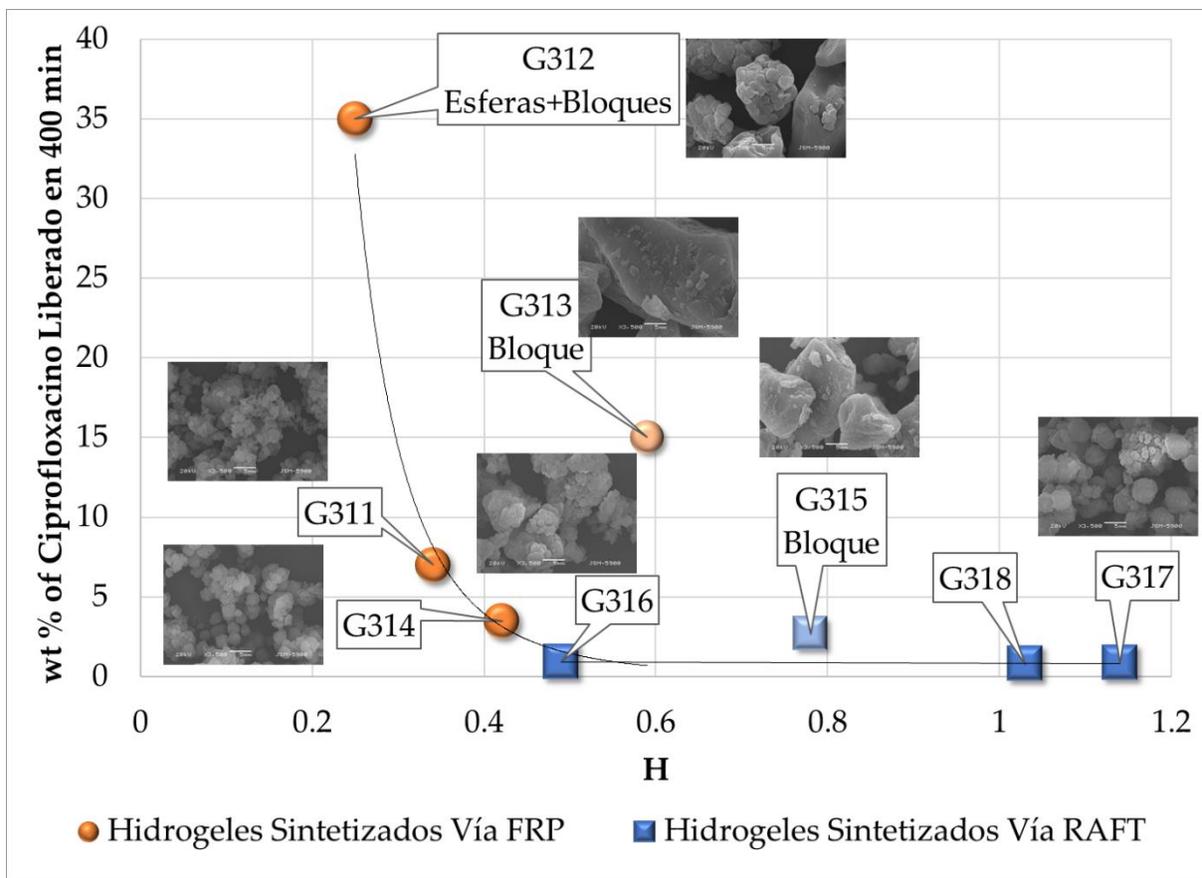


Figura 3.18. Relación entre la cantidad de ciprofloxacino liberada por los hidrogel a 400 min, su morfología y el factor H.

### 3.4. CONCLUSIONES

Diferentes consideraciones deben ser tomadas en cuenta en la síntesis de hidrogel en dióxido de carbono supercrítico o cerca del crítico. Una de estas consideraciones es el comportamiento termodinámico de la mezcla de reacción a diferentes temperaturas y presiones. Es importante identificar la región del diagrama de fases donde se está trabajando. También es importante tomar en cuenta la capacidad y solubilidad del  $\text{scCO}_2$  de los componentes presentes en la mezcla de reacción, dado que pueden cambiar drásticamente durante el inicio de la reacción e incluso durante la reacción misma, dependiendo de la temperatura y, muy importantemente, la presión. La caracterización de las redes poliméricas es un trabajo de un gran reto. Como se muestra en este trabajo, a simple vista, los diferentes datos recolectados de las distintas técnicas de caracterización

parecerían sin correlación. Sin embargo, el uso del parámetro de homogeneidad (H) en redes poliméricas, propuesto en este trabajo, nos permitió identificar y hasta cuantificar las diferencias entre las propiedades y el desempeño entre las redes poliméricas sintetizadas vía copolimerización FRP y RAFT del HEMA y del EGDMA en  $scCO_2$ . Dado que la determinación del parámetro H se basa en los datos del SI, es muy importante obtener mediciones confiables en la determinación de esta propiedad. Un aspecto importante para tomar en consideración, al explicar las diferencias en el comportamiento y desempeño entre las redes poliméricas sintetizadas vía copolimerización FRP y RAFT de monómero vinil/divinilo en  $scCO_2$ , es el tiempo de polimerización. Por ejemplo, como se observó en la Figura 3.6, una fracción gel cercana al 100 % se alcanza a 24 horas de reacción para las redes poliméricas sintetizadas vía FRP, mientras que para el mismo tiempo las redes poliméricas sintetizadas vía RAFT alcanzan entre el 80 y el 90 % de fracción gel. Esto significa que el monómero puede sobrevivir por más tiempo durante un proceso de polimerización RAFT, por lo que el hinchamiento de estos geles en formación, favorecen diferentes morfologías e incrementan la posibilidad de cambios significativos en el comportamiento termodinámico de la mezcla de reacción si existieran pequeñas variaciones en la temperatura y la presión en el seno de la reacción durante el tiempo de la misma mezcla de reacción. El uso y funcionalidad del Krytox permanece incierto en nuestro sistema de reacción ya que parece favorecer la formación de grandes bloques sólidos de hidrogel (morfología). Como se mencionó anteriormente, el Krytox es altamente soluble en el  $scCO_2$ , pero su solubilidad con el HEMA y el EGDMA es pobre. Se requiere más experimentación para elucidar por completo la utilidad del Krytox en la síntesis de hidrogeles en  $scCO_2$ .

# **CAPÍTULO IV**

## **SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE REDES**

### **POLIMÉRICAS VÍA RADICALES LIBRES**

#### **CONVENCIONAL Y RAFT EN DIÓXIDO DE**

##### **CARBONO EN CONDICIONES SUBCRÍTICAS Y**

###### **SUPERCRÍTICAS<sup>3</sup>**

## **RESUMEN**

El uso del dióxido de carbono como medio de dispersión en reacciones de síntesis bajo condiciones subcríticas y supercríticas permite, por un lado, tener un proceso donde se reducen la energía empleada y las operaciones unitarias asociadas a la separación de los componentes resultantes de la síntesis. Por otro lado, dependiendo de las condiciones de reacción, permite obtener distintos grados del material a sintetizar, basados en los mismos reactivos, esto solamente al cambiar las condiciones de la síntesis. Esto se vuelve muy notorio en la síntesis de redes poliméricas, específicamente en la obtención de hidrogeles destinados a la liberación controlada de fármacos y otros principios activos. La síntesis de redes poliméricas en dióxido de carbono como disolvente se pueden llevar a cabo vía copolimerización por radicales libres (FRP) y vía copolimerización radicalica por desactivación reversible (RDRP), más específicamente, mediante el proceso de copolimerización por transferencia de cadena de adición-fragmentación reversible (RAFT) de monómeros vinílicos/divinílicos. En este trabajo se presentan los resultados de la síntesis de redes poliméricas basadas en el monómero metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), donde se empleó como agente entrecruzante dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) en dióxido de carbono en estado subcrítico y supercrítico vía FRP y RAFT a diferentes presiones que fueron desde 13.8 bar hasta 537.7 bar. Las redes poliméricas fueron caracterizadas en su morfología y distribución de tamaños de partícula mediante análisis de microscopía electrónica de barrido (SEM). Adicionalmente, a las redes se les

---

<sup>3</sup> Este capítulo está siendo redactado en Inglés para enviarse para publicación en una revista indizada, donde la autora de la tesis es la primera autora del trabajo.

hinchó en dos disolventes (agua y etanol), Con ello se obtuvieron, por un lado, la fracción de material soluble de la cual se midió su peso molecular en cromatografía de permeación en gel (GPC) y, por otro lado, el índice de hinchamiento de cada una de las redes poliméricas. A partir de estos valores de índice de hinchamiento se empleó el modelo teórico basado en las ecuaciones de Flory Rehner para determinar el peso molecular entre nodos; y, con ello, demostrar que las síntesis en dióxido de carbono en estado supercrítico a altas presiones y empleando controladores RAFT se obtienen redes poliméricas de estructura más homogénea que las obtenidas mediante la polimerización convencional, FRP aún a presiones de 600 bar.

## 4.1. INTRODUCCIÓN

El dióxido de carbono en estado supercrítico ( $scCO_2$ ) se considera desde hace varios años como un disolvente verde, el cual por su versatilidad en condiciones de uso puede emplearse en procesos como extracción de principios activos, síntesis orgánica, reacciones de polimerización, procesos en biotecnología, procesos catalíticos, en el teñido de textiles y otros procesos de manufactura avanzada [1]. Pocos disolventes como el dióxido de carbono se pueden emplear en la síntesis de compuestos químicos en un amplio intervalo de condiciones. Por ejemplo, Gupta y Shin [2] reportan tablas y gráficas de solubilidad de distintos componentes orgánicos y polímeros en dióxido de carbono supercrítico a diferentes temperaturas que van en un intervalo entre la temperatura ambiente hasta 600 K, y un intervalo de presiones que van desde la presión ambiente hasta 1800 bar. Por su parte, Kemmere y Meyer [3] reportan datos de solubilidad de polímeros, medios experimentalmente en  $scCO_2$ , que alcanzan los 3,500 bar de presión.

Adicionalmente, el  $scCO_2$  como disolvente es inerte ante la mayoría de las reacciones de síntesis en química orgánica y específicamente en la síntesis de polímeros. Presenta una baja densidad; buenas propiedades de transporte, por su baja viscosidad debido a las interacciones débiles entre las moléculas de disolvente-disolvente; su alta difusividad térmica, lo que le permite disipar fácilmente calor y prácticamente la ausencia de tensión superficial, que favorece una rápida penetración de componentes en el seno del  $scCO_2$  [4]. Cuando el dióxido de carbono alcanza condiciones supercríticas, su densidad se acerca a la de algunos disolventes orgánicos; bajo estas condiciones su capacidad como disolvente es equiparable con la de disolventes no polares como el hexano o el benceno [4, 5].

A pesar de estas ventajas, también existen áreas de oportunidad y retos tecnológicos en el uso del dióxido de carbono como medio de dispersión: no es muy afín a otros compuestos orgánicos y presenta problemas para disolverlos. La razón de esto se debe a que su valor en el parámetro de solubilidad cambia drásticamente con la temperatura y la presión. Al estar en presencia de bases fuertes el  $\text{scCO}_2$  se comporta como un ácido de Lewis, reaccionando con éstas. En condiciones cercanas o en condiciones supercríticas, es necesario el uso de equipo de proceso robusto capaz de soportar altas presiones y es alto en costo de inversión; en muchos procesos sugeridos, la recuperación y purificación del dióxido de carbono implica un gran esfuerzo [3-5].

A pesar de estas desventajas el  $\text{scCO}_2$  se reporta como un disolvente adecuado en distintos procesos de polimerización. El grupo de J. M. DeSimone reporta desde 1996 el uso de  $\text{scCO}_2$  como disolvente en la polimerización de monómeros fluorados, en la polimerización de estireno con monómeros fluorados empleando surfactantes fluorados para una mejor dispersión del estireno, inclusive el uso de codisolventes, como el agua, para hacer más polar el medio y dispersar así monómeros polares como el metacrilato de metilo [6-10]. La razón de emplear compuestos fluorados es que éstos presentan baja polaridad y, por ende, bajos valores para el parámetro de solubilidad de Hildebrand, los cuales se asemejan a los del  $\text{scCO}_2$  [5]. Otros autores han reportado el uso del  $\text{scCO}_2$  como disolvente en la polimerización de distintos monómeros mediante distintas vías como la enzimática, la apertura de anillo por radicales libres, acoplamiento de monómeros con cargas inorgánicas en  $\text{scCO}_2$  [11-14]. Un área específica en la síntesis de polímeros está enfocada en la obtención de redes poliméricas, como los hidrogeles. La obtención de las redes poliméricas tiene una gran importancia por su aplicación en materiales para la liberación controlada de fármacos, fragancias y principios activos. Las redes poliméricas se forman adicionando un agente entrecruzante a la mezcla de monómeros por emplear. Cao [15] reporta la obtención de una red polimérica de acrilonitrilo-co-N,N-metilenbisacrilamida insertada sobre cadenas de almidón empleando  $\text{scCO}_2$  como disolvente a 70 °C y 260 bar, empleando como iniciador 2,2'-Azobisisobutironitrilo (AIBN) vía radicales libres (FRP). Esta reacción genera partículas tipo core-shell con una distribución monodispersa de tamaños de partícula, con promedio de 425 nm. Dupont-Gillain y Jérôme [16, 17] sintetizaron redes poliméricas de metacrilato de 2-hidroxi-etilo (HEMA) con dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) en  $\text{scCO}_2$ , cargando *in situ* en la síntesis los principios activos como el sulindaco, un antiinflamatorio no esteroideo y un péptido antimicrobiano. En el trabajo donde cargan el antiinflamatorio, las redes poliméricas son sintetizadas a partir de monómero HEMA y entrecruzante EGDMA en una

proporción del 5/5 volumen/volumen, empleando el azoiniciador V-70 a una concentración del 1 % peso/volumen respecto del monómero. La reacción de encapsulamiento se lleva a cabo a 35 °C y 300 bar en un reactor agitado a 400 rpm. Se reportan experimentos cargando 0.1 % y 1 % en peso del sulindaco respecto del peso del monómero HEMA. Los autores reportan un ritmo de liberación del antiinflamatorio de hasta 9 mg de sulindaco/g de red cargada por un periodo de hasta 40 días. La morfología y tamaño de partícula, observada bajo el SEM, se ven afectados según la concentración de antiinflamatorio que se cargue [16]. Para el trabajo donde cargan el péptido antimicrobiano, los autores demuestran la capacidad de liberación controlada de redes poliméricas, hechas de monómero HEMA y entrecruzante EGDMA (al 1 % y 2.5 % peso), empleando una prueba de crecimiento bacteriano. Las redes poliméricas se reportan haber sido sintetizadas bajo condiciones supercríticas a 35 °C y 300 bar empleando como iniciador el V-70, un azoiniciador, en una relación al 1 % peso/volumen respecto del monómero. Lo que hicieron fue cargar estas redes con distintos contenidos del antimicrobiano y observaron el crecimiento a lo largo de 24 horas. Observaron así que las redes más cerradas (conteniendo 2.5 % de EGDMA) con mayor contenido de antimicrobiano (11.2 mg/mL), fueron más efectivas en la disminución de la formación de colonias bacterianas, pero a menores niveles que los del agente antimicrobiano sin encapsular [17].

A pesar de estos trabajos, son pocas las referencias donde se generan redes poliméricas en  $scCO_2$  empleando técnicas de polimerización radicalica por desactivación reversible (RDRP). Dentro de estas técnicas, una de las más usadas es la polimerización por transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible (RAFT) descrita en detalle en las referencias citadas [18-20]. Esta técnica consiste en adicionar un compuesto (controlador) que en su estructura química contenga tiocarbonatos y tiocarbonilto derivados. Estos se adhieren de forma reversible a los radicales de cadenas poliméricas en crecimiento, restringiendo así el paso de monómeros, y con ello generando cadenas de dispersidad controlada [18]. En el caso de las redes poliméricas se observa que al usar los controladores RAFT, las redes crecen en forma ordenada, teniendo una regularidad en el número de monómeros presentes en una cadena unida a dos puntos de entrecruzamiento (la porosidad de la red) [20].

En trabajos publicados previamente por nuestro grupo, hemos observado que las redes poliméricas sintetizadas vía copolimerización RAFT comparativamente con las redes sintetizadas vía radicales libres convencional (FRP), entre monómero de HEMA y

entrecruzante EGDMA, empleando  $\text{scCO}_2$  como disolvente (Temperatura = 65 °C y Presión = 172.4 bar), presentan cuantitativamente una mayor homogeneidad, medida a través del índice de hinchamiento, del cual se deriva el cálculo del peso molecular promedio entre puntos de entrecruzamiento ( $M_c$ ), basados en las ecuaciones de Flory-Rehner [5, 21, 22]. Estas redes poliméricas sintetizadas en  $\text{scCO}_2$  vía FRP se muestran bajo análisis SEM con morfologías de bloques sólidos, mientras que las sintetizadas vía RAFT muestran morfologías similares a frambuesas, esferas agrupadas en racimos y estos en racimos de mayor tamaño [5, 22]. Entre otras caracterizaciones, al evaluar su capacidad de liberación controlada con ciprofloxacino [5] y vitamina B12 [22] se observa que las redes obtenidas vía RAFT presentan un mejor desempeño que las obtenidas vía FRP.

Es así que este trabajo se centra en la síntesis de redes poliméricas basadas en el monómero de metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), donde se empleó como agente entrecruzante dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA), 2, 2'-Azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador y ácido 4-ciano-4-(dodecil sulfaniltiocarbonil) sulfanil pentanóico como controlador RAFT, comparando la vía RAFT con la vía FRP, variando las presiones de síntesis. Se emplearon diferentes técnicas de caracterización, así como estimaciones del  $M_c$  basadas en relaciones derivadas de las ecuaciones de Flory-Rehner, para denotar las diferencias entre ambas vías de síntesis y las presiones alcanzadas en cada caso.

## **4.2. MATERIALES Y METODOLOGÍA**

### **4.2.1. Reactivos**

Metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) de Sigma-Aldrich Química, S.L. Toluca, México y dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) de Sigma-Aldrich fueron destilados a vacío previamente a ser usados. El 2, 2'-Azobisisobutironitrilo (AIBN) de Akzo Nobel Chemicals S.A. de C.V., Los Reyes La Paz México, fue cristalizado empleando metanol. El dióxido de carbono empleado fue de Praxair 99.99 % de pureza; se usó tal como se recibió. El controlador RAFT, ácido 4-ciano-4-(dodecil sulfaniltiocarbonil) sulfanil pentanóico, fue adquirido de Sigma-Aldrich Química con una pureza del 97 %.

### **4.2.2. Construcción del Diagrama P vs. T**

Se construye un diagrama de fases Presión vs. Temperatura (P vs. T) basados en la composición inicial en porcentaje en peso del sistema reaccionante: 13.43 % HEMA,

1.78 % EGDMA, 0.07 % AIBN y 84.72 % CO<sub>2</sub>, empleando ASPEN Plus (Versión 8.8) [23]. Los cálculos fueron hechos empleando la ecuación de Peng-Robinson. Una vez construido el diagrama P vs. T se ubicaron en él cada una de las reacciones llevadas a cabo tanto para la síntesis de redes poliméricas vía RAFT, como para las síntesis de redes poliméricas vía FRP y para los homopolímeros de HEMA y EGDMA vía FRP, los cuales se describirán más adelante. Al ubicar cada reacción, se puede saber si se trabaja en estado supercrítico o en la región de equilibrio líquido-vapor de la mezcla de reacción descrita.

#### **4.2.3. Estimación del Parámetro de Solubilidad del CO<sub>2</sub> en Función de Presión, Temperatura y Componentes de la Mezcla de Reacción**

En trabajos previos hemos demostrado que no sólo alcanzar el estado supercrítico del dióxido de carbono es suficiente para tener una fase homogénea inicial en nuestro sistema de reacción. Es necesaria, además, la construcción del diagrama P vs. T y evaluar la solubilidad de los reactivos en el scCO<sub>2</sub>, ya que ésta depende de la densidad. Como esta variable depende, a su vez, fuertemente de la presión y la temperatura, la solubilidad de los reactivos cambia significativamente con estas variables. Este es un factor que contribuye a la heterogeneidad y a la separación de las fases aún antes de iniciarse la polimerización. Por ejemplo, si se alcanzan las condiciones supercríticas en el reactor, se supone que todos los componentes permanecerían en una sola fase, ya que la densidad del líquido sería la misma que la del gas, esto hasta que aparece la primera molécula de polímero. En contraste, si no se alcanzan las condiciones supercríticas, se forman dos fases, líquido y vapor, las cuales están presentes desde el inicio; así la polimerización se llevará a cabo en ambas fases, y el desarrollo del peso molecular a lo largo del tiempo dependerá del comportamiento cinético en cada fase, por lo que se obtendrían dos poblaciones de redes poliméricas, independientemente del hecho de tener o no un controlador RAFT en la formulación. Por ello, es importante evaluar la solubilidad de componentes en dióxido de carbono supercrítico. El parámetro de solubilidad del CO<sub>2</sub> ( $\delta_{CO_2(T,P)}$ ) y su volumen molar ( $V_{CO_2(T,P)}$ ) se calculan usando una ecuación de estado [24]. El parámetro de solubilidad del monómero HEMA de  $25 \text{ (J/cm}^3)^{1/2}$  es tomado de la literatura [25, 26]. En el caso de la red polimérica, ( $\delta_{\text{solute}}$ ) de  $26.6 \text{ (J/cm}^3)^{1/2}$  se estimó mediante teoría de contribución de grupos conforme a la referencia [27]. Para conocer la solubilidad de un componente en el CO<sub>2</sub> supercrítico es necesario calcular el parámetro de interacción de Flory,  $\chi$ , usando la

ecuación (1); si  $\chi_s < 0.84$ , entonces el componente debería ser soluble en a una temperatura y presión dadas [27].

$$\chi_s = 0.34 + \left( \frac{V_{CO_2}(T,P)}{R T} \right) \leftrightarrow \left( \delta_{Solute} - \delta_{CO_2}(T,P) \right)^2 \quad (1)$$

$V_{CO_2(T,P)}$  en la Ecuación (1) es el volumen molar del  $CO_2$  en  $cm^3/mol$  a una temperatura y presión dadas;  $R$  es la constante de los gases  $8.314472 \text{ J / mol K}$ ;  $T$  es la temperatura;  $\delta_{solute}$  es el parámetro de solubilidad de Hildebrand de la red polimérica, monómero o compuesto del que se desea dispersar en  $scCO_2$  en  $(J/cm^3)^{1/2}$ .

#### 4.2.4. Sistema de Polimerización

La síntesis de las redes poliméricas se llevó a cabo en un reactor de 100 mL de capacidad modelo HPR-Series High Pressure Chemical Reactor de la compañía Supercritical Fluid Technologies Inc. Para alimentar el dióxido de carbono al reactor se empleó un sistema dual de bomba de pistón de 260 mL de Teledyne ISCO, esto para alcanzar las condiciones subcríticas o supercríticas deseadas. Primeramente, se cargó el reactor con aproximadamente 10 mL de la mezcla de monómero, entrecruzante, iniciador y agente RAFT, en caso de emplearse. Una vez cargados los reactivos se presurizó con  $CO_2$  hasta alcanzar una presión dada por debajo de la presión de reacción deseada (~50 % de la presión de reacción). Después se inició la agitación del reactor, mientras se calentaba hasta alcanzar una temperatura final entre  $65 \text{ }^\circ\text{C}$  y  $70 \text{ }^\circ\text{C}$ . Con este calentamiento el reactor alcanzó su presión final, en base a la cantidad de  $CO_2$  cargado para cada muestra. En la Figura 4.1 se muestra un esquema del sistema de reacción. Se llevaron a cabo tres grupos de reacciones: síntesis de redes poliméricas vía FRP; síntesis de redes poliméricas vía RAFT y síntesis de homopolímeros de HEMA y EGDMA vía FRP. Una vez concluidas las reacciones se desfogó en cada caso el reactor. El resumen de las composiciones experimentales, las presiones, temperaturas, velocidades de agitación y tiempos de reacción se resumen en la Tabla 4.1.

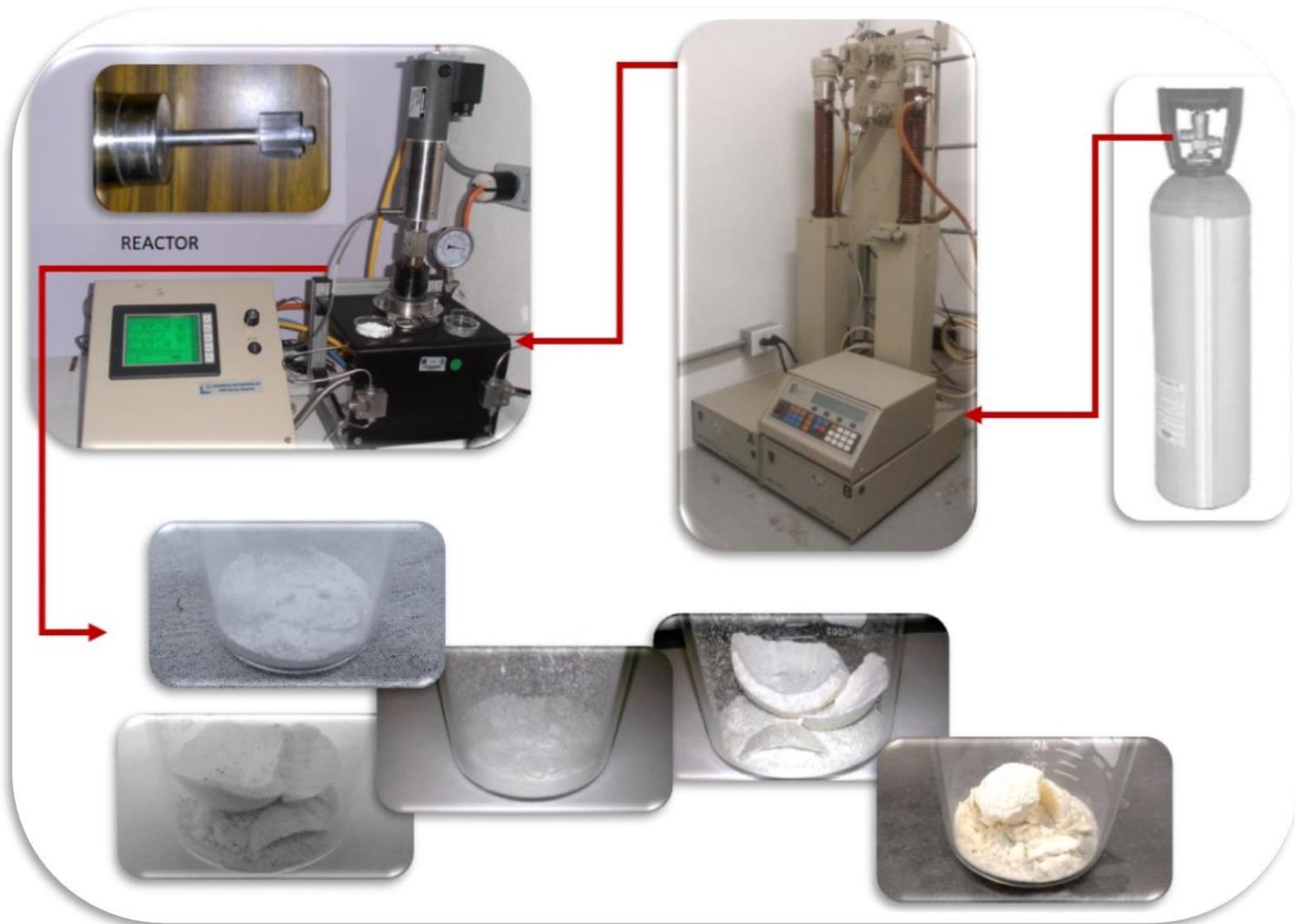


Figura 4.1. Esquema del sistema de reacción empleado.

Tabla 4.1 Composiciones iniciales y condiciones de reacciones de las síntesis de redes poliméricas analizadas.

Hidrogeles FRP	Formulación (moles)						Condiciones Registradas			
	HEMA	EGDMA	AIBN	CTA	CO <sub>2</sub>	Total	Presión (Bar)	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Agitación (rpm)
PPSSC001	0.0701	0.0036	2.68E-05	0	0.9628	1.6680	83	24	72.6	600
PPSSC003	0.0711	0.0036	2.84E-04	0	0.9628	1.0378	115	24	69.9	600
PPSSC004	0.0711	0.0036	2.85E-04	0	0.9627	1.0377	105	24	69.2	600
PPSSC006	0.0711	0.0037	2.92E-04	0	0.9626	1.0377	317	24	72.6	630
PPSSC007	0.0711	0.0036	2.90E-04	0	0.9628	1.0378	441	24	63.7	630
PPSSC008	0.0711	0.0036	2.86E-04	0	0.9627	1.0377	552	24	63.4	630
PPSSC016	0.0712	0.0037	2.86E-04	0	0.9625	1.0377	200	24	66.6	510
Hidrogeles RAFT	Formulación (moles)						Condiciones Registradas			
	HEMA	EGDMA	AIBN	CTA	CO <sub>2</sub>	Total	Presión (Bar)	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Agitación (rpm)
PPSSC002	0.0702	0.0038	2.84E-04	1.42E-04	0.9612	1.0356	135	24	70.4	600
PPSSC005	0.071	0.0037	2.80E-05	1.40E-04	0.9632	1.0381	100	24	69.1	600
PPSSC009	0.0708	0.0036	2.86E-04	1.40E-04	0.9632	1.0380	28	24	71.6	390
PPSSC015	0.0707	0.0036	2.84E-04	1.40E-04	0.9633	1.0380	193	24	64.8	510
PPSSC019	0.0708	0.0035	2.91E-04	1.50E-04	0.9633	1.0380	186	24	71.1	0
PPSSC021	0.0708	0.0036	3.48E-04	1.20E-04	0.9631	1.0380	124	24	72.6	0
PPSSC010	0.0708	0.0036	2.85E-04	1.40E-04	0.9632	1.0380	331	24	71.2	480
PPSSC011	0.0707	0.0036	2.83E-04	1.40E-04	0.9633	1.0380	255	24	72.4	420
PPSSC012	0.0708	0.0036	2.83E-04	1.40E-04	0.9632	1.0380	538	24	71.8	390
PPSSC013	0.0708	0.0035	2.85E-04	1.40E-04	0.9633	1.0380	538	24	66.1	390
PPSSC014	0.0708	0.0035	2.86E-04	1.40E-04	0.9633	1.0380	379	24	71.6	540
PPSSC018	0.0707	0.0036	2.85E-04	1.40E-04	0.9633	1.0380	352	6 h	66.3	510
PPSSC020	0.0708	0.0036	3.54E-04	1.20E-04	0.9630	1.0379	414	18	71.2	510

#### **4.2.5. Caracterización de Redes Poliméricas**

Se emplearon diferentes técnicas de caracterización para hacer notar las diferencias en la homogeneidad entre las redes poliméricas sintetizadas vía RAFT y FRP. Cada una de ellas aporta una parte de información para después ser comparadas a través del coeficiente de homogeneidad.

##### **4.2.5.1. Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)**

La microscopía electrónica de barrido (SEM) se empleó para obtener imágenes de la morfología de las redes poliméricas sintetizadas. De estas imágenes también se hicieron conteos de distribuciones de tamaños de partícula. Se empleó un microscopio JEOL 5900-LV para este análisis. Las muestras fueron pulverizadas y colocadas en parches de carbón. Se usó el software Image-Pro Plus para analizar las distribuciones de tamaños de partícula.

##### **4.2.5.2. Índice de hinchamiento (SI), fracción gel (% Gel), GPC de la fracción soluble**

Para la medición del índice de hinchamiento y la fracción gel, se colocaron 0.2 g de muestra de hidrogel en 80 mL de etanol durante 48 horas y se dejaron agitando a 200 rpm en un agitador de plataforma. Se decantó y recuperó el disolvente para medir la cantidad de fracción gel (% gel) y fracción soluble (% sol) presentes. Esta fracción soluble se recupera y se seca para después disolverse en THF para su posterior análisis de peso molecular en GPC. Para este análisis de GPC se empleó un cromatógrafo de líquidos Agilent equipado con un detector de índice de refracción. Se empleó un tren de columnas para GPC con porosidades desde 10,000 Å hasta 1,000 Å, equivalente a una permeación de masas desde 889 hasta 181,000 g/mol. Se filtró y usó tetrahidrofurano (THF) como eluyente a un flujo de 1 mL/min. Se calculó el índice de hinchamiento mediante la diferencia entre el peso de la muestra hinchada y el peso de la muestra seca, divididos entre el peso de la muestra seca. Para las mediciones del contenido de gel se siguió el mismo procedimiento, sólo que en lugar de decantar el disolvente, éste fue eliminado totalmente y las muestras fueron secadas a 80 °C por 48 h, y luego pesadas.

#### 4.2.5.3. Estimación de Mc a partir de distintos modelos derivados del modelo de Flory-Rehner

Se estimó el peso molecular promedio entre sitios de entrecruzamiento ( $M_c$ ) basados en los datos experimentales de índice de hinchamiento medido para cada hidrogel, de acuerdo con la ecuación (2).  $\rho$  y  $v_e$ , son la densidad de la red polimérica y la cantidad de sitios de entrecruzamiento por unidad de volumen, respectivamente, la cual fue calculada empleando la ecuación (3), donde  $V_r$ ,  $V_1$  y  $\chi$  son la fracción volumen del polímero en el gel hinchado, el volumen molar del disolvente y el parámetro de interacción de Flory, respectivamente. Los parámetros  $V_r$  y  $\chi$  se calculan usando las ecuaciones (4) y (5), respectivamente. SI en la ecuación (4) representa el valor (fracción) del índice de hinchamiento y en esa misma ecuación representa la densidad del disolvente. [28, 29].

$$M_c = \frac{\rho}{v_e} \quad (2)$$

$$v_e = \frac{-[\ln(1-V_r)+V_r+\chi V_r^2]}{\left[ V_1 \left( V_r^{\frac{1}{3}} - \frac{V_r}{2} \right) \right]} \quad (3)$$

$$V_r = \left[ 1 + (Sindex - 1) \frac{\rho}{d} \right]^{-1} \quad (4)$$

$$\chi = 0.455 - 0.155 V_r \quad (5)$$

Los valores de  $M_c$  obtenidos de la ecuación (2) a partir de valores experimentales del índice de hinchamiento son denotados como  $M_{c_{exp}}$  en este trabajo. Se puede calcular un valor teórico del  $M_c$  de la relación de las concentraciones de EGDMA a HEMA multiplicadas por el peso molecular de la unidad repetitiva.

## 4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.3.1. Análisis termodinámico y de solubilidad

En la Figura 1 se observa la curva P vs. T obtenida de la simulación en ASPEN Plus, para la composición inicial de reacción. Se ve en ella que, para la temperatura de 65 °C, temperatura mínima para llevar a cabo la reacción, se requiere al menos alcanzar una presión de 150 bar para garantizar condiciones en estado supercrítico para la mezcla.

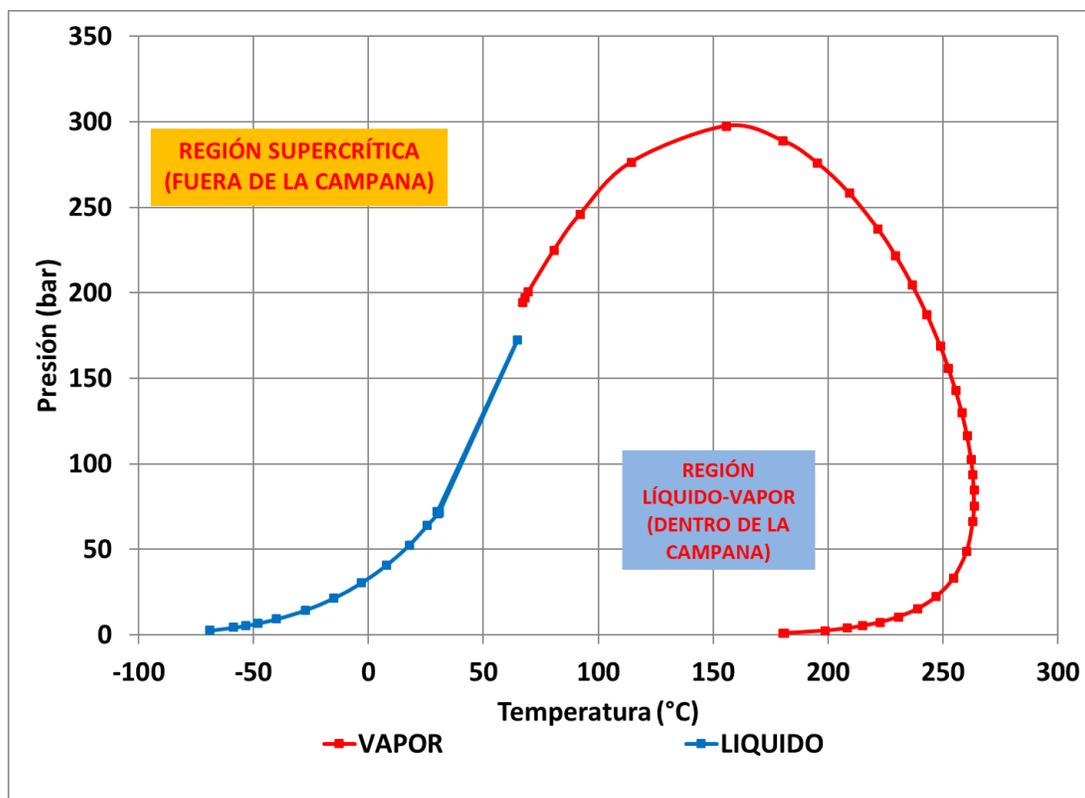


Figura 4.2. Curva P vs. T para la composición inicial de la mezcla de reacción.

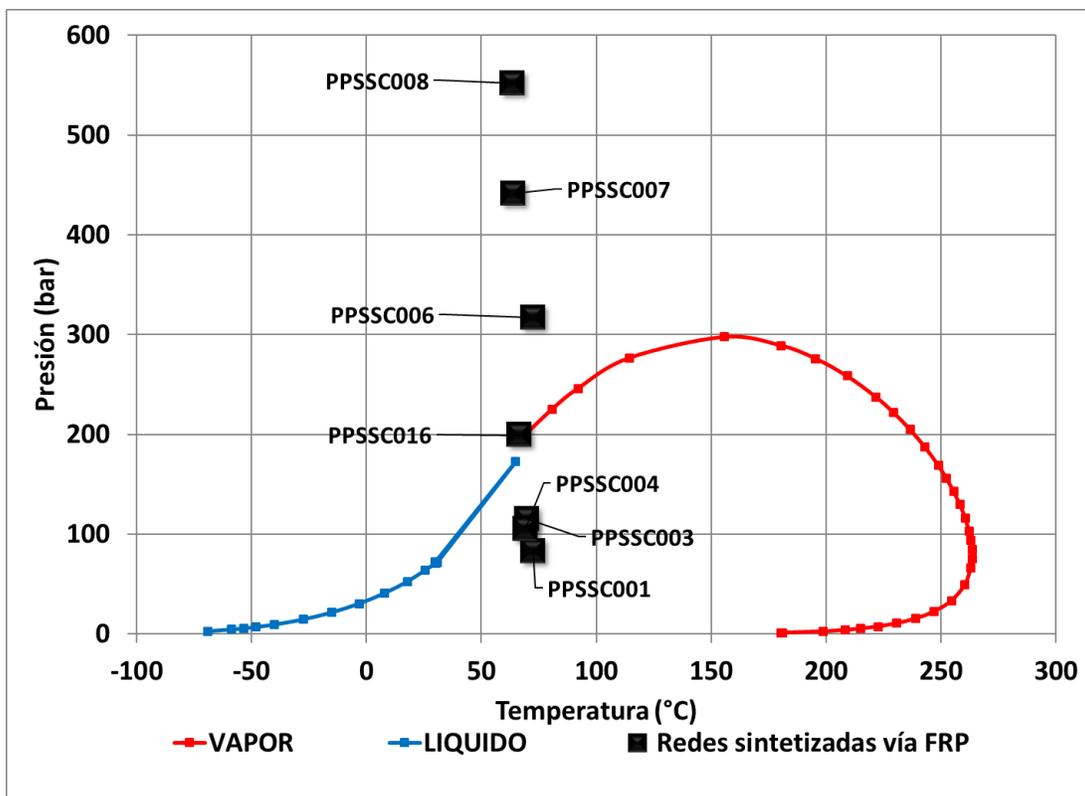


Figura 4.3. Superposición de las condiciones de reacción de las muestras sintetizadas vía FRP (representadas como puntos negros) con el diagrama P vs T obtenido.

En las Figura 4.3 y 4.4 se tienen la superposición de los puntos que representan las condiciones experimentales de cada una de las muestras descritas en la Tabla 1 para las redes poliméricas sintetizada vía FRP y RAFT, respectivamente.

Aquellos puntos ubicados fuera de la curva representan muestras sintetizadas en  $scCO_2$ , mientras que las muestras dentro de la campana se sintetizan en un sistema líquido-vapor, donde el  $CO_2$  tiene una alta densidad.

Como puede observarse, la mayoría de los puntos cae en un intervalo de temperaturas entre  $65\text{ }^\circ\text{C}$  y  $70\text{ }^\circ\text{C}$ . Un caso particular se señala para las muestras PPSSC015, PPSSC016 y PPSSC019, las cuales según la predicción caen muy cerca sobre la línea de la curva. Estas reacciones en estricto se llevan a cabo en un sistema líquido-vapor.

Todas las muestras en estado líquido-vapor se esperan más heterogéneas, lo que se corroborará más adelante.

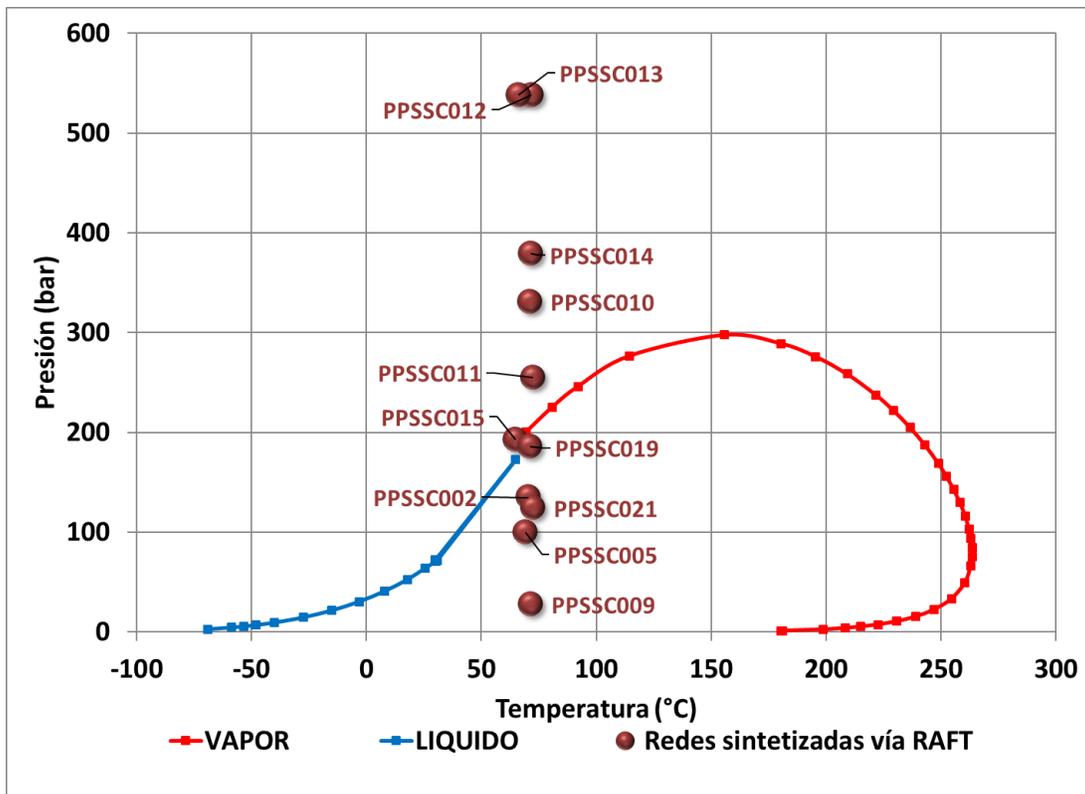


Figura 4.4. Superposición de las condiciones de reacción de las muestras sintetizadas vía RAFT (representadas como puntos rojos) con el diagrama P vs T obtenido.

Las Figuras 4.5 y 4.6 son cálculos del parámetro de solubilidad de Hildebrand para el CO<sub>2</sub> en función de la presión y la temperatura de trabajo, y del parámetro de interacción de Flory para el sistema disolvente CO<sub>2</sub>-HEMA dispersante, también en función de la presión y la temperatura de trabajo.

En la Figura 4.4 se observa que el parámetro de solubilidad se incrementa para el CO<sub>2</sub> bajo condiciones supercríticas, a presiones altas y temperaturas moderadas, alcanzando valores de hasta 17 (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>. Por ello, es necesario llevar las mezclas de reacción hasta condiciones supercríticas. Aun así, el valor para este parámetro no es suficiente. En la Figura 4.5 se observa el valor del parámetro de interacción de Flory  $\chi^s$  y se comparan los valores de los parámetros de solubilidad de HEMA y CO<sub>2</sub> a diferentes condiciones de presión y temperatura. Para que exista buena solubilidad se debe tener que este valor de  $\chi^s < 0.84$ , lo cual no se alcanza en dicha gráfica.

Esto nos dice que, si bien podemos tener una buena dispersión del sistema monómeros en dióxido de carbono, no se tiene una adecuada afinidad y, por ende, una buena solubilidad.

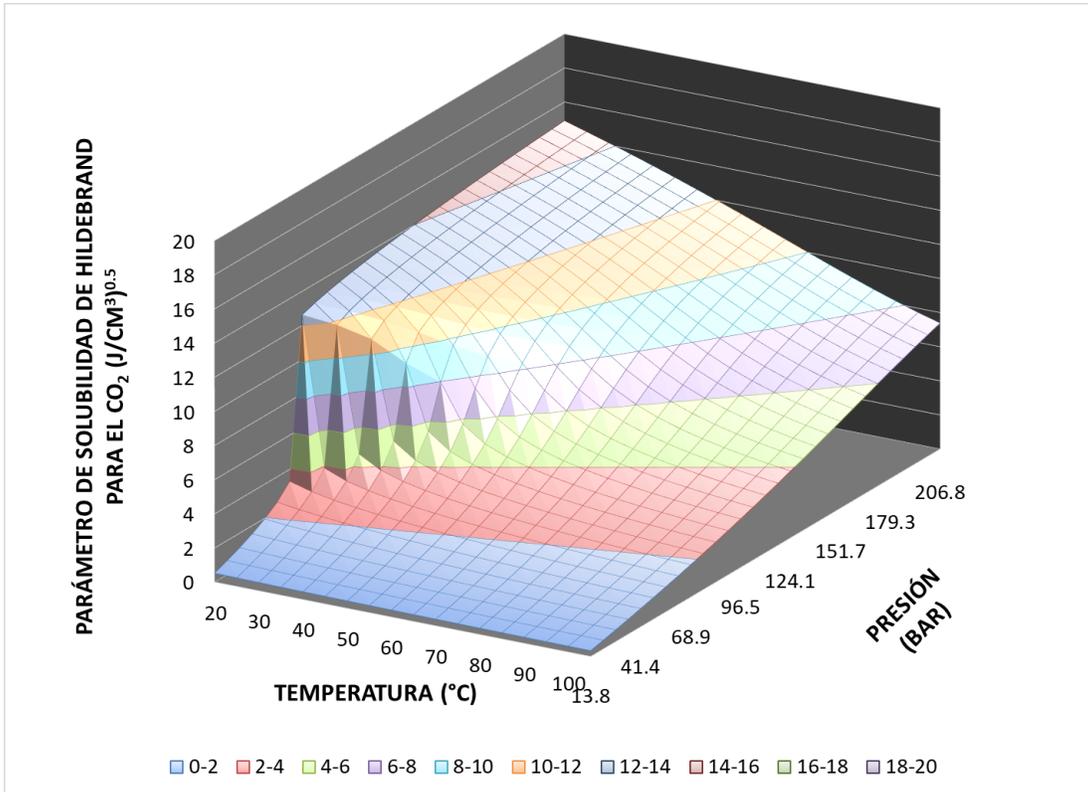


Figura 4.5 Parámetro de solubilidad de Hildebrand para el CO<sub>2</sub> en función de P y T.

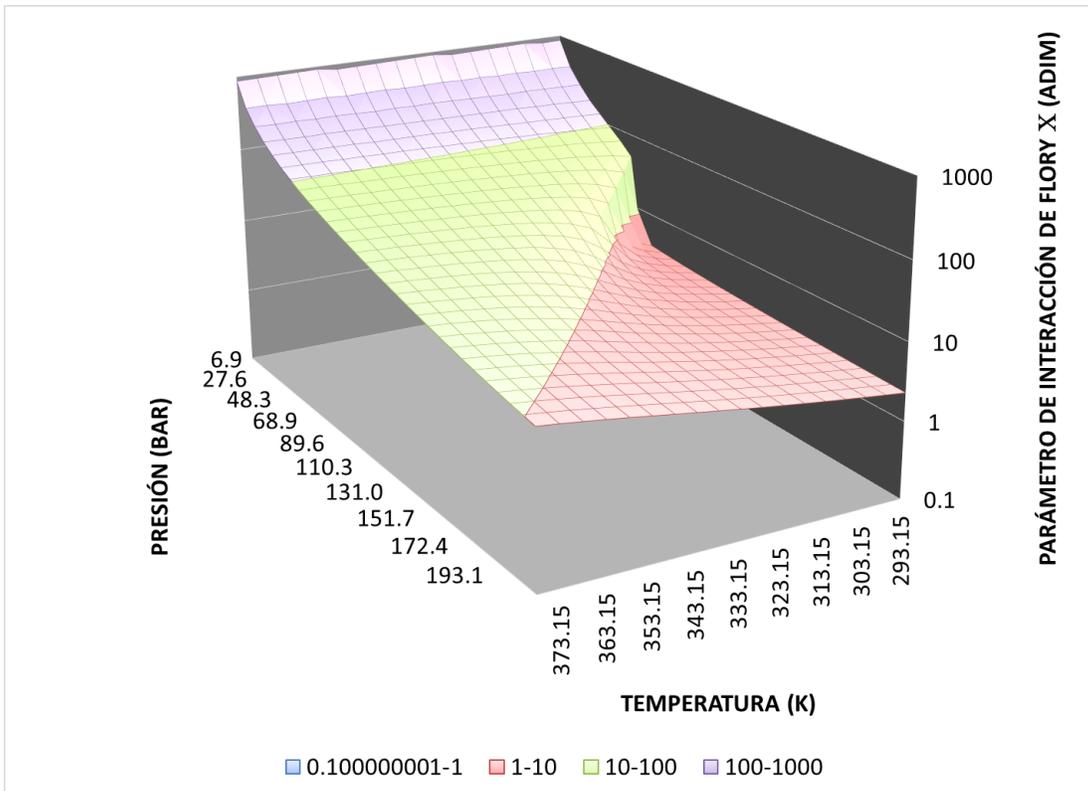


Figura 4.6. Parámetro de interacción de Flory para la mezcla HEMA-CO<sub>2</sub> en función de P y T. Valores  $\chi_s < 0.84$  son indicativos de una buena solubilidad del HEMA en el CO<sub>2</sub>.

### 4.3.2. Resultados de Microscopía SEM

En las figuras siguientes se muestran las microfotografías de SEM de los hidrogeles sintetizados.

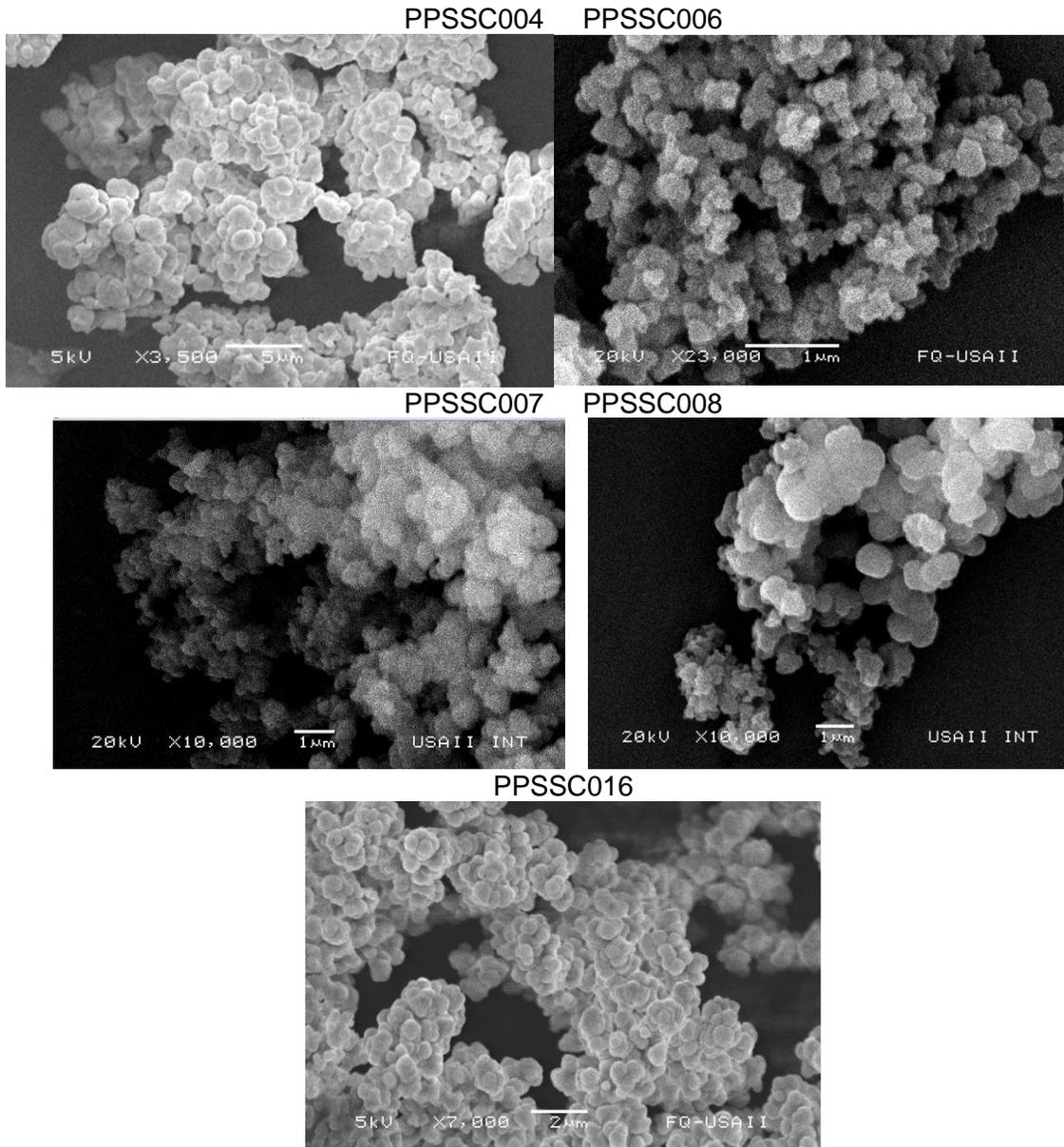


Figura 4.7. Microfotografías de SEM obtenidas para las redes poliméricas sintetizadas vía FRP.

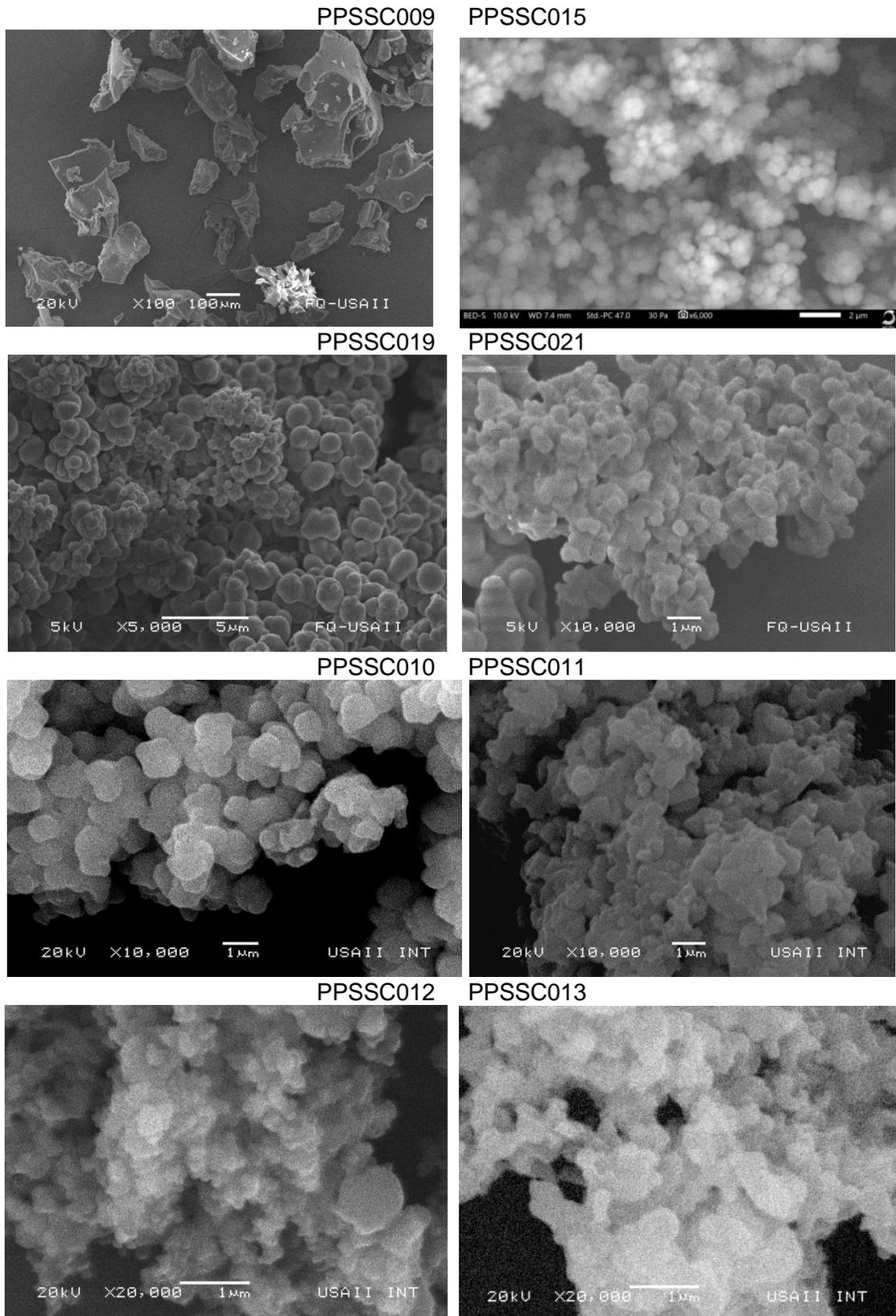


Figura 4.8. Microfotografías de SEM obtenidas para las redes poliméricas sintetizadas vía RAFT.

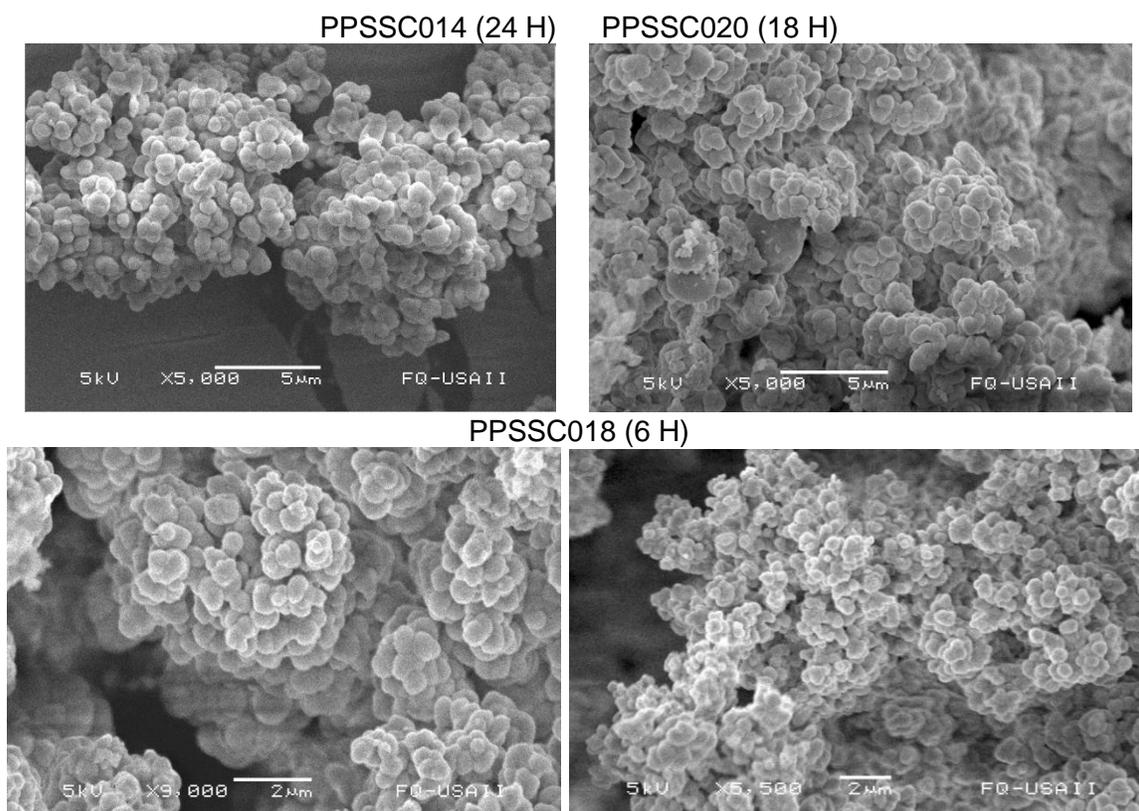


Figura 4.9. Microfotografías de SEM obtenidas para las redes poliméricas sintetizadas vía RAFT a diferentes tiempos de reacción.

En la Figura 4.8 se observan morfologías irregulares para las muestras PPSSC009 y PPSSC015, a pesar de haber sido sintetizadas vía RAFT. Ello puede deberse a que la síntesis inició en condiciones subcríticas o cercanas a las críticas. El resto de las muestras RAFT en estado supercrítico muestra las morfologías descritas previamente, es decir, en forma de frambuesas [5, 22].

Se observó en la Figura 4.7 para la muestra PPSSC008 y en la Figura 4.8 para las muestras PPSSC012 y PPSSC013 que se obtienen racimos de esferas de distintos tamaños. Estas muestras fueron sintetizadas por arriba de los 500 bar. A este respecto las muestras parecen ser muy regulares para condiciones entre 200 y 300 bar, quizá debido a la mejora en dispersión, aumento de la densidad del  $\text{CO}_2$  e incremento en la solubilidad de los monómeros. En la Figura 4.9 se observa la influencia del tiempo de reacción en las propiedades finales de la red polimérica sintetizada.

#### 4.3.3. Resultados de Índice de Hinchamiento y cálculo de Mc

En la Tabla 4.2 se observan los resultados de índice de hinchamiento. Es apreciable que los valores en ambos tipos de síntesis son variados; sin embargo, para las muestras sintetizadas vía RAFT a altas presiones, los resultados de Mc son muy similares entre sí.

Tabla 4.2. Resultados de Índice de Hinchamiento.

<b>Muestra FRP</b>	<b>SI</b>	<b>Vr</b>	<b>c</b>	<b>Mc (g/mol)</b>
PPSSC001	4.2	0.17654956	0.4276	7210.0
PPSSC003	5.14	0.14216216	0.4330	12385.9
PPSSC004	4.05	0.18363784	0.4265	6520.1
PPSSC006	7.28	0.09848958	0.4397	29634.3
PPSSC007	8.73	0.0815209	0.4424	45535.6
PPSSC008	8.52	0.08360708	0.4420	43027.0
PPSSC016	10.74	0.06580484	0.4448	72969.2
<b>Muestra RAFT</b>	<b>SI</b>	<b>Vr</b>	<b>c</b>	<b>Mc (g/mol)</b>
PPSSC002	10.96	0.06444499	0.4450	76340.5
PPSSC005	4.32	0.17126112	0.4285	7788.8
PPSSC009	4.18	0.17746289	0.4275	7115.9
PPSSC015	11.33	0.06228046	0.4453	82170.9
PPSSC019	10.7	0.06605827	0.4448	72363.9
PPSSC021	7.94	0.08996579	0.4411	36458.5
PPSSC010	12.43	0.05662612	0.4462	100676.4
PPSSC011	5.4	0.13489485	0.4341	14077.6
PPSSC012	6.94	0.10354331	0.4390	26392.3
PPSSC013	7.23	0.09920161	0.4396	29145.8
PPSSC014	8.85	0.08037488	0.4425	46999.9
PPSSC018	9.76	0.07263187	0.4437	58827.3
PPSSC020	14.34	0.04891507	0.4474	136862.4

#### **4.4. CONCLUSIONES**

Se observa una relación directa entre la temperatura y la presión de síntesis del hidrogel, ya que las partículas en formación tienden a coalescer a altas presiones. El trabajar en las cercanías de la línea de equilibrio promueve la generación de material muy heterogéneo, lo que dificulta la reproducibilidad.

Se confirma que el uso de controladores RAFT ayuda a tener una síntesis de hidrogeles controlados.

# CAPÍTULO V

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Es importante tomar en cuenta la solubilidad en  $scCO_2$  de los componentes presentes en la mezcla de reacción, dado que pueden cambiar drásticamente durante el inicio de la reacción e incluso durante la reacción misma, dependiendo de la temperatura, y particularmente la presión.
2. El uso del parámetro de homogeneidad (H) en redes poliméricas, propuesto en este trabajo, nos permitió identificar e incluso cuantificar las diferencias entre las propiedades y el desempeño entre las redes poliméricas sintetizadas vía copolimerización FRP y RAFT de HEMA y EGDMA en  $scCO_2$ . Sin embargo, una limitación de este parámetro está dada en su concepción original. El parámetro de homogeneidad (H) considera repartir equitativamente cada molécula de monómero entre dos puntos de entrecruzamiento formados por moléculas de agentes entrecruzantes. Esto es, se considera la construcción de una molécula lineal. La red polimérica se construye en tres dimensiones por lo que este reparto no coincide con el de una molécula lineal.
3. Las muestras de hidrogeles sintetizados vía RAFT en  $scCO_2$  presentan una importante diferencia estructural y de morfología, en comparación con la síntesis de hidrogeles vía FRP.
4. El uso y funcionalidad del Krytox permanece incierto en nuestro sistema de reacción, ya que parece favorecer la formación de grandes bloques sólidos de hidrogel (morfología). El Krytox es altamente soluble en el  $scCO_2$ , pero su solubilidad con HEMA y EGDMA es pobre.
5. Las partículas de hidrogel sintetizadas por copolimerización RAFT son mucho más porosas que las partículas de los hidrogeles no controlados, y fueron capaces de retener mayor cantidad de vitamina B12 en un lapso de tiempo mayor. Estos resultados sugieren firmemente que las partículas controladas son significativamente menos heterogéneas (nodos más uniformemente distribuidos dentro del polímero estructura de red) que las partículas sintetizados en ausencia de controlador RAFT.

6. Se confirma que el uso de controladores RAFT ayuda a tener una síntesis de hidrogeles controlados.

#### Recomendaciones

1. Verificar el comportamiento termodinámico de la mezcla de reacción a diferentes temperaturas y presiones, con el propósito de identificar las diferentes zonas (L-V), línea de equilibrio y zona supercrítica en el diagrama de fases, e identificar la zona de estudio, y así lograr reproducibilidad del producto final.
2. Asegurar que la mezcla de reacción se encuentra en la zona supercrítica para evitar una segregación del material.
3. Para determinar SI al equilibrio se recomienda realizar una mezcla de diferentes disolventes a diferentes niveles de concentración, para determinar la mejor relación y tipo de disolvente por utilizar al equilibrio.
4. Realizar un estudio sistemático sobre el efecto de la agitación en la distribución de tamaños de partícula y morfología de las partículas de material obtenido
5. Trabajar en modelos teóricos que describan una red homogénea tridimensional y con ellos conocer el peso molecular promedio ( $M_c$ ) entre nodos.

# CAPÍTULO VI

## REFERENCIAS

### CAPITULO 1

- [1] C.E. Carraher, R.B. Seymour, Introduction to Polymer Chemistry 3rd ed., Taylor & Francis Group, New York, 2013.
- [2] R.A. Pethrick, Polymer Structure Characterization: From Nano to Macro Organization in Small Molecules and Polymers, 1 ed., Polymer Structure Characterization: From Nano to Macro Organization in Small Molecules and Polymers, 2013.
- [3] G. Odian, Principles Of Polymerization, 4th ed., Wiley Interscience, New York, 2004.
- [4] F.W. Billmeyer, Ciencia de los Polímeros, Reverté., S. A., Barcelona, España, 2004.
- [5] E. Saldívar-Guerra, E. Vivaldo-Lima, HANDBOOK OF POLYMER SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, AND PROCESSING, John Wiley & Son, Inc, 2013.
- [6] E. Saldívar-Guerra, E. Vivaldo-Lima, Handbook of Polymer Synthesis, Characterization, and Processing, 1st ed., John Wiley & Song, New Jersey, 2013.
- [7] J.J. Haven, M. Hendrikx, T. Junkers, P.J. Leenaers, T. Tsompanoglou, C. Boyer, J. Xu, A. Postma, G. Moad, in: A.S. Series (Ed.), Reversible Deactivation Radical Polymerization: Mechanisms and Synthetic Methodologies, Oxford University Press, Washington, DC, 2018, pp. 77-103.
- [8] G.F. Mejis, E. Rizzardo, S.H. Thang, Macromolecules. 21 (1988) 3122-3124.
- [9] G. Moad, C. Barner-Kowollik, in: C. Barner-Kowollik (Ed.), Handbook of RAFT Polymerization, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Sydney, Australia, 2008, pp. 51-104.
- [10] G. Moad, Y.K. Chong, A. Postma, E. Rizzardo, S.H. Thang, Polymer. 46 (2005) 8458-8468.
- [11] SIGMA-ALDRICH, in: S.-A.C. LLC (Ed.), 2012, p. 52.
- [12] G. Moad, E. Rizzardo, S.H. Thang, Polymer Science: A Comprehensive Reference. 3 (2012) 181-226.
- [13] C. Erkey, in: Y.-P. Sun (Ed.), Supercritical Fluid Technology in Materials Science and Engineering: Syntheses, Properties, and Applications, Marcel Dekker, Inc., New York, 2005.
- [14] K. Yamanaka, H. Ohtaki, in: T.M. Letcher (Ed.), Thermodynamics, Solubility and Environmental Issues, Elsevier Science & Technology Books, 2007.

- [15] F. Aldabbagh, P.B. Zetterlund, M. Okubo, *Macromolecules*. 41 (2008) 2732-2734.
- [16] P. O'connor, P.B. Zetterlund, F. Aldabbagh, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 49 (2011) 1719-1723.
- [17] G. Hawkins, P.B. Zetterlund, F. Aldabbagh, *JOURNAL OF POLYMER SCIENCE, PART A: POLYMER CHEMISTRY*. 53 (2015) 2351-2356.
- [18] P.B. ZETTERLUND, F. ALDABBAGH, M. OKUBO, *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*. 47 (2009) 3711-3728.
- [19] U. Beginn, in: W. Leitner, P.G. Jessop (Eds.), *Handbook of Green Chemistry*, WILEY-VCH, New York, 2010, pp. 303-368.
- [20] D. Bertin, D. Gigmes, S.R.A. Marque, P. Tordo, *The Royal Society of Chemistry* 40 (2011) 2189-2198.
- [21] C. Boyer, V. Bulmus, T.P. Davis, V. Ladmiral, J. Liu, S. Perrier, *Chemical Reviews*. 109 (2009) 5402-5436.
- [22] W.A. Braunecker, K. Matyjaszewski, *Progress in Polymer Science*. 32 (2007) 93-146.
- [23] K. Matyjaszewski, *Macromolecules*. 45 (2012) 4015-4039.
- [24] G. Moad, E. Rizzardo, S.H. Thang, *Australian Journal of Chemistry*. 62 (2009) 1402-1472.
- [25] P.B. Zetterlund, Y. Kagawa, M. Okubo, *Chemical Reviews*. 108 (2008) 3747-3794.
- [26] J.B. Park, J.D. Bronzino, *Biomaterials: Principles and Applications*, 1st ed., CRC Press, New York, 2002.
- [27] A.A. Peñaranda, M.E.L. López, *Revista Ingeniería Biomédica* 3(2009) 83-94.
- [28] I.A.K. Amashta, 2004.
- [29] K. Matyjaszewski, B.S. Sumerlin, N.V. Tsarevsky, *ACS Symposium Series*. 1101 (2012).
- [30] G. Moad, E. Rizzardo, S.H. Thang, *Australian Journal of Chemistry*. 65 (2012) 985-1076.
- [31] D.K. Taylor, R.G. Carbonell, J.M. DeSimone, *J. M. Ann. Rev. Ener. Environ.* 25 (2000) 115-146.
- [32] E. Vivaldo-Lima, M.J. Bernad-Bernad, A.L. Claverie, H. Vázquez-Torres, P. Pérez-Salinas, A. Rosas-Aburto, 2013.
- [33] R.B. Restani, V.G. Correia, V.D.B. Bonifácio, A. Aguilar-Ricardo, *The Journal of Supercritical Fluids*. 55 (2010) 333-339.

- [34] M. Albano, E. Barchiesi, R. Biancardi, M. Dossi, G. Geniram, P. Vaccarone, *Macromolecular Symposia*. 324 (2013) 41-48.
- [35] H. Gao, K. Min, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*. 40 (2007) 7763-7770.
- [36] J.C. Hernández-Ortiz, E. Vivaldo-Lima, L.M.F. Lona, N.T. McManus, A. Penlidis, *Macromolecular Reaction Engineering*. 3 (2009) 288-311.
- [37] G. Moad, E. Rizzardo, S.H. Thang, *Polymer Science: A Comprehensive Reference*. 3 (2016) 181-226.

## CAPÍTULO II

- [1] *Controlled and Living Polymerizations: From Mechanisms to Applications* (Eds: A.H.E. Muller, K. Matyjaszewski), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. 2009.
- [2] P. B. Zetterlund, F. Aldabbagh, M. Okubo, *J. Polym. Sci., Polym. Chem.* 2009, 47, 3711.
- [3] G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Aust. J. Chem.* 2012, 65, 985.
- [4] J. C. Hernández-Ortiz, E. Vivaldo-Lima, M. A. Dubé, A. Penlidis, *Macromol. Theory Simul.* 2014, 23, 147.
- [5] G. Jaramillo-Soto, C. M. Villa-Ávila, E. Vivaldo-Lima, *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.* 2013, 50, 281.
- [6] G. Moad, *Polym. Int.* 2015, 64, 15.
- [7] H. Tobita, A. E. Hamielec, in *Polymer Reaction Engineering* (Eds: K.-H. Reichert, W. Geiseler), VCH Publishers, New York 1989, p. 43.
- [8] L. L. Healy, *Cosmet. Toilet.* 2002, 117, 47.
- [9] D. D. Sun, T. R. Ju, P. I. Lee, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2012, 81, 149.
- [10] A. Bhattacharya, J. W. Rawlins, P. Ray, *Polymer Grafting and Crosslinking*, Wiley, Hoboken, NJ, USA 2009.
- [11] F. Z. Elouali, U. Maschke, *Macromol. Symp.* 2011, 303, 71.
- [12] C. G. Gomez, C. I. A. Igarzabal, M. C. Strumia, *Polymer* 2004, 45, 6189.
- [13] C. G. Gomez, C. I. A. Igarzabal, M. C. Strumia, *Polymer* 2005, 46, 6300.
- [14] I. M. R. Trigo, M. A. D. Goncalves, R. C. S. Dias, M. R. P. F. N. Costa, *Macromol. Symp.* 2008, 271, 107.
- [15] J. Bicerano, *Prediction of Polymer Properties*, Marcel Dekker Inc., New York, NY, USA 2002.

- [16] L. Espinosa-Pérez, J. C. Hernández-Ortiz, P. López-Domínguez, G. Jaramillo-Soto, E. Vivaldo-Lima, P. Pérez-Salinas, A. Rosas-Aburto, A. Licea-Claverie, H. Vázquez-Torres, M. J. Bernad-Bernad, *Macromol. React. Eng.* 2014, 8 564.
- [17] D. W. van\_Krevelen, K. te Nijenhuis, *Properties Of Polymers: Their Correlation With Chemical Structure; Their Numerical Estimation And Prediction From Additive Group Contributions*, 4th ed., Elsevier, Oxford, UK 2009.
- [18] K. P. Menard, *Dynamic Mechanical Analysis: A Practical Introduction*, CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, FL, USA 2008.
- [19] J. M. Asua, *Polymer Reaction Engineering*, Blackwell Publishing Ltd, Oxford, UK 2007.
- [20] L. S. L. Fernandes, T. S. P. Cellet, E. M. B. D. Souza, C. Sayer, A. F. Rubira, C. Dariva, J. A. Oliveira, *Colloid. Surface. A Physicochem. Eng. Aspects* 2014, 451, 1.
- [21] *Supercritical Fluids as Solvents and Reaction Media* (Ed: G. H. Brunner), Elsevier B.V., Amsterdam, The Netherlands 2004.
- [22] A. Cabañas, E. Enciso, M. C. Carbajo, M. J. Torralvo, C. Pando, J. A. R. Renuncio, *Langmuir* 2006, 22, 8966.
- [23] C. Boyère, C. Jérôme, A. Debuigne, *Eur. Polym. J.* 2014, 61, 45.
- [24] a) E. Vivaldo-Lima, M. J. Bernad-Bernad, A. Licea-Claverie, H. Vázquez-Torres, P. Pérez-Salinas, A. Rosas-Aburto, *MX/a/2013/009053*, 2013, b) E. Vivaldo-Lima, M. J. Bernad-Bernad, A. Licea-Claverie, H. Vázquez-Torres, P. Pérez-Salinas, A. Rosas-Aburto, *PCT/MX2014/00125*, 2014.
- [25] A. Nabifar, Ph.D. Thesis, University of Waterloo, Waterloo, Ontario, Canada, 2012.
- [26] A. Seidel, *Characterization Analysis of Polymers*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, USA 2008.
- [27] F. Rouquerol, J. Rouquerol, K.S.W. Sing, P. Llewellyn, G. Maurin, *Adsorption by Powders and Porous Solids: Principles, Methodology and Applications*, Academic Press, Oxford, UK 2014.
- [28] L. C. Sawyer, D. T. Grubb, G. F. Meyers, *Polymer Microscopy*, Springer-Verlag, New York, USA 2008.
- [29] S. Lowell, J. E. Shields, M. A. Thomas, M. Thommes, *Characterization of Porous Solids and Powders: Surface Area, Pore Size and Density*, Springer Science & Business Media B.V., The Netherlands 2004.
- [30] B. Wunderlich, *Thermal Analysis of Polymeric Materials*, Springer-Verlag, Berlin 2005.
- [31] D. C. Sherrington, P. Hodge, *Syntheses and Separations Using Functional Polymers*, John Wiley & Sons., Chichister, UK 1988.

### CAPÍTULO III

- [1]. Bhattacharya, A.; Rawlins, J.W.; Ray, P. *Polymer Grafting and Crosslinking*, 1st ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 2009; pp. 1–100, 145–319.
- [2]. Menard, K.P. *Dynamic Mechanical Analysis: A Practical Introduction*, 2nd ed.; CRC Press, Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, USA, 2008; pp. 95–122.
- [3]. Seidel, A. *Characterization Analysis of Polymers*, 1st ed.; Wiley-Interscience: Hoboken, NJ, USA, 2008; pp. 649–675.
- [4]. Wunderlich, B. *Thermal Analysis of Polymeric Materials*, 1st ed.; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2005; pp. 597–609.
- [5]. Espinosa-Pérez, L.; Hernández-Ortiz, J.C.; López-Domínguez, P.; Jaramillo-Soto, G.; Vivaldo-Lima, E.; Pérez-Salinas, P.; Rosas-Aburto, A.; Licea-Claverie, Á.; Vázquez-Torres, H.; Bernad-Bernad, M.J. Modeling of the Production of Hydrogels from Hydroxyethyl Methacrylate and (Di) Ethylene Glycol Dimethacrylate in the Presence of RAFT Agents. *Macromol. React. Eng.* 2014, 8, 564–579.
- [6]. Scherf, R.; Müller, L.S.; Grosch, D.; Hübner, E.G.; Oppermann, W. Investigation on the homogeneity of PMMA gels synthesized via RAFT polymerization. *Polymer* 2015, 58, 36–42.
- [7]. Moad, G. RAFT (Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer) Crosslinking (Co)polymerization of Multi-Olefinic Monomers to Form Polymer Networks. *Polym. Int.* 2015, 64, 15–24.
- [8]. Matyjaszewski, K. Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP): Current Status and Future Perspectives. *Macromolecules* 2016, 45, 4015–4039.
- [9]. Chatgillaloglu, C.; Ferreri, C.; Matyjaszewski, K. Radicals and Dormant Species in Biology and Polymer Chemistry. *ChemPlusChem* 2016, 81, 11–29.
- [10]. Jaramillo-Soto, G.; Vivaldo-Lima, E. RAFT Copolymerization of Styrene/Divinylbenzene in Supercritical Carbon Dioxide. *Aust. J. Chem.* 2012, 65, 1177–1185.
- [11]. García-Morán, P.R.; Jaramillo-Soto, G.; Albores-Velasco, M.E.; Vivaldo-Lima, E. An Experimental Study on the Free-Radical Copolymerization Kinetics with Crosslinking of Styrene and Divinylbenzene in Supercritical Carbon Dioxide. *Macromol. React. Eng.* 2009, 3, 58–70.
12. Kiran, E. Supercritical Fluids and Polymers—The Year in Review—2014. *J. Supercrit. Fluids* 2016, 110, 126–153.

13. Boyère, C.; Jérôme, C.; Debuigne, A. Input of Supercritical Carbon dioxide to Polymer Synthesis: An Overview. *Eur. Polym. J.* 2014, 61, 45–63.
14. Auhtors' names. *Supercritical Carbon Dioxide in Polymer Reaction Engineering*, 1st ed.; Kemmere, M.F., Meyer T., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.: Weinheim, Germany, 2005; pp. 15–34.
15. Gupta, R.B.; Shim, J.J. *Solubility in Supercritical Carbon Dioxide*, 1st ed.; CRC Press, Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, USA, 2007; pp. 1–18.
16. Khansary, M.A.; Amiri, F.; Hosseini, A.; Sani, A.H.; Shahbeig, H. Representing Solute Solubility in Supercritical Carbon Dioxide: A Novel Empirical Model. *Chem. Eng. Res. Des.* 2015, 93, 355–365.
17. Brown, R. *Physical Testing of Rubber*, 4th ed.; Springer: New York, NY, USA, 2006; pp. 316–326.
18. Flory, P.J.; Rehner, J. Statistical Mechanics of Crosslinked Polymer Networks. *J. Chem. Phys.* 1943, 11 521–526.
19. Flory, P.J. Statistical Mechanics of Swelling of Network Structures. *J. Chem. Phys.* 1950, 18 108–111.
20. Yang, Y. *Fluorous Membrane-Based Separations and Reactions*. Ph.D. Thesis, University of Pittsburg, Pittsburg, PA, USA, 22 February 2011.
21. Bush, D. *Equation of State for Windows 95 Software*, version 1.0.14; Georgia Institute of Technology: Atlanta, GA, USA, 2005.
22. Ely, J.F.; Haynes, W.M.; Bain, B.C. Isochoric ( $p$ ,  $V_m$ ,  $T$ ) measurements on  $\text{CO}_2$  and on ( $0.982\text{CO}_2 + 0.018\text{N}_2$ ) from 250 to 330 K at pressures to 35 MPa. *J. Chem. Thermodyn.* 1989, 21, 879–894.
23. Mark, J.E. *Physical Properties of Polymers Handbook*, 2nd ed.; Springer: New York, NY, USA, 2007; pp. 289–303.
24. Van Krevelen, D.W.; Tenijenhuis, K. *Properties of Polymers: Their Correlation with Chemical Structure; Their Numerical Estimation and Prediction from Additive Group Contributions*, 4th ed.; Elsevier: Oxford UK, 2009; pp. 129–225.
25. Aspen Technology Inc. *Aspen Plus Software*, version 8.8; Aspen Technology, Inc.: Bedford, MA, USA, 2016.
26. Pérez-Salinas, P.; Rosas-Aburto, A.; Antonio-Hernández, C.H.; Jaramillo-Soto, G.; Vivaldo-Lima, E.; Licea-Claverie, Á.; Castro-Ceseña, A.B.; Vázquez-Torres, H. Controlled Release of Vitamin B-12 Using Hydrogels Synthesized by Free Radical and RAFT Copolymerization in  $\text{scCO}_2$ . *Macromol. Symp.* 2016, 360, 69–77.

## CAPÍTULO IV

- [1] Edward Ramsey, Qiubai Sun, Zhiqiang Zhang, Chongmin Zhang, Wei Gou, Mini-Review: Green sustainable processes using supercritical fluid carbon dioxide, *J. of Envir. Sci.* 21 (2009) 720–726. [https://doi.org/10.1016/S1001-0742\(08\)62330-X](https://doi.org/10.1016/S1001-0742(08)62330-X)
- [2] Ram B. Gupta, Jae-Jin Shim, *Solubility in Supercritical Carbon Dioxide*, first ed., Taylor & Francis Group, LLC, 2007.
- [3] Maartje F. Kemmere, Thierry Meyer, *Supercritical Carbon Dioxide in Polymer Reaction Engineering*, first ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2005.
- [4] Yaocihuatl Medina-González, Séverine Camy, Jean-Stéphane Condoret, Cellulosic materials as biopolymers and supercritical CO<sub>2</sub> as a green process: chemistry and applications, *International Journal of Sustainable Engineering* 5 (2012) 47–65. <https://doi.org/10.1080/19397038.2011.613488>.
- [5] Patricia Pérez-Salinas, Gabriel Jaramillo-Soto, Alberto Rosas-Aburto, Humberto Vázquez-Torres, María Josefa Bernad-Bernad, Ángel Licea-Claverie, Eduardo Vivaldo-Lima, Comparison of polymer networks synthesized by conventional free radical and RAFT copolymerization processes in supercritical carbon dioxide, *Processes* 5 (2017) 26. <https://doi:10.3390/pr5020026>.
- [6] A. I. Cooper, J. M. DeSimone, Polymer synthesis and characterization in liquid / supercritical carbon dioxide, *Current Opinion In Solid State & Materials Science* 1 (1996) 761–766. [https://doi.org/10.1016/S1359-0286\(96\)80100-8](https://doi.org/10.1016/S1359-0286(96)80100-8).
- [7] D. A. Canelas, D. E. Betts, and J. M. DeSimone, Dispersion polymerization of styrene in supercritical carbon dioxide: importance of effective surfactants, *Macromolecules* 29 (1996) 2818–2821. <https://doi.org/10.1021/ma951642n>.
- [8] M. A. Quadir, R. Snook, R. G. Gilbert, J. M. DeSimone, Emulsion polymerization in a hybrid carbon dioxide/aqueous medium, *Macromolecules* 30 (1997) 6015–6023. <https://doi.org/10.1021/ma970259a>.
- [9] J. L. Kendall, D. A. Canelas, J. L. Young, J. M. DeSimone, Polymerizations in Supercritical Carbon Dioxide, *Chem. Rev.* 99 (1999) 543–563. <https://doi.org/10.1021/cr9700336>.

- [10] C. D. Wood, A. I. Cooper, J. M. DeSimone, Green synthesis of polymers using supercritical carbon dioxide, *Current Opinion in Solid State and Materials Science* 8 (2004) 325–331. <https://doi.org/10.1016/j.cossms.2005.02.001>.
- [11] C. Boyère, C. Jérôme, A. Debuigne, Input of supercritical carbon dioxide to polymer synthesis: An overview, *European Polymer Journal* 61 (2014) 45–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.07.019>.
- [12] A. E. Polloni, J. G. Veneral, E. A. Rebelatto, D. de Oliveira, J. V. Oliveira, P. H. H. Araújo, C. Sayer, Enzymatic ring opening polymerization of  $\omega$ -pentadecalactone using supercritical carbon dioxide, *The Journal of Supercritical Fluids* 119 (2017) 221–228. <http://dx.doi.org/10.1016/j.supflu.2016.09.019>.
- [13] H. Kamalia, E. Khodaverdia, F. Hadizadeh, Ring-opening polymerization of PLGA-PEG-PLGA triblock copolymer in supercritical carbon dioxide, *The Journal of Supercritical Fluids* 137 (2018) 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2018.03.001>.
- [14] Z. Wang, Y. J. Yang, Q. Dong, T. Liu, C. P. Hu, Polymerization of acrylonitrile in supercritical carbon dioxide, *Polymer* 47 (2006) 7670–7679. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2006.09.011>.
- [15] L. Cao, L. Chen \*, X. Chen, L. Zuo, Z. Li, Synthesis of smart core–shell polymer in supercritical carbon dioxide, *Polymer* 47 (2006) 4588–4595. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2006.04.039>.
- [16] R. Pariltia, R. Riva, S. M. Howdle, C. Dupont-Gillain, C. Jérôme, Sulindac encapsulation and release from functional poly(HEMA) microparticles prepared in supercritical carbon dioxide, *International Journal of Pharmaceutics* 549 (2018) 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.060>.
- [17] R. Parilti, J. Caprasse, R. Riva, M. Alexandre, H. Vandegaart, C. Bebrone, C. Dupont-Gillain, S. M. Howdle, C. Jérôme, Antimicrobial peptide encapsulation and sustained release from polymer network particles prepared in supercritical carbon dioxide, *Journal of Colloid and Interface Science* 532 (2018) 112–117. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.07.125>.
- [18] Graeme Moad, Ezio Rizzardo, San H. Thang, Radical addition-fragmentation chemistry in polymer synthesis, *Polymer* 49 (2008) 1079–1131. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2007.11.020>.

- [19] Graeme Moad, Ezio Rizzardo, San H. Thang, RAFT polymerization and some of its applications, *Chemistry an Asian Journal* 8 (2013) 1634–1644. <https://doi.org/10.1002/asia.201300262>.
- [20] Graeme Moad, RAFT (reversible addition–fragmentation chain transfer) crosslinking (co)polymerization of multi-olefinic monomers to form polymer networks, *Polymer International* 64 (2015) 64 15–24. <https://doi.org/10.1002/pi.4767>.
- [21] Lizeth Espinosa-Pérez, Julio César Hernández-Ortiz, Porfirio López-Domínguez, Gabriel Jaramillo-Soto, Eduardo Vivaldo-Lima, Patricia Pérez-Salinas, Alberto Rosas-Aburto, Ángel Licea-Claverie, Humberto Vázquez-Torres, Maria Josefa Bernad-Bernad, Modeling of the production of hydrogels from hydroxyethyl methacrylate and (di) ethylene glycol dimethacrylate in the presence of RAFT agents, *Macromolecular Reaction Engineering* 8 (2014) 564–579. <https://doi.org/10.1002/mren.201300191>.
- [22] Patricia Pérez-Salinas, Alberto Rosas-Aburto, Carlos Hipólito Antonio-Hernández, Gabriel Jaramillo-Soto, Eduardo Vivaldo-Lima, Ángel Licea-Claverie, Ana Bertha Castro-Ceseña, Humberto Vázquez-Torres, Controlled release of vitamin B-12 using hydrogels synthesized by free radical and RAFT copolymerization in scCO<sub>2</sub>, *Macromolecular Symposia* 360 (2016) 69–77. <https://doi.org/10.1002/masy.201500106>.
- [23] Aspen Technology Inc., Aspen Plus Software, version 8.8; Aspen Technology, Inc.: Bedford, MA, USA, 2016.
- [24]. D. Bush, Equation of State for Windows 95 Software, version 1.0.14; Georgia Institute of Technology: Atlanta, GA, USA, 2005.
- [25] Yang, Y, Fluorous membrane-based separations and reactions, Ph.D. Thesis, University of Pittsburg, Pittsburg, PA, USA, 22 February 2011.
- [26] J. E. Mark, *Physical properties of polymers handbook*, 2nd ed., Springer, New York, NY, USA, 2007, pp. 289–303.
- [27] D.W. Van Krevelen, K. Tenijenhuis, *Properties of polymers: their correlation with chemical structure, their numerical estimation and prediction from additive group contributions*, 4th ed., Elsevier, Oxford UK, 2009, pp. 129–225.
- [28] James E. Mark, Burak Erman, *Rubberlike elasticity. A molecular primer*, 2<sup>nd</sup> ed., Cambridge University Press. University of Cincinnati, USA, 2007.

[29] Nobuhiko Yui, Randall Mrsny, and Kinam Park, Reflexive polymers and hydrogels: understanding and designing fast responsive polymeric systems, CRC Press, 2004.

# ANEXO

## SÍNTESIS DE UN AGENTE DE TRANSFERENCIA DE CADENA POR ADICIÓN-FRAGMENTACIÓN REVERSIBLE BASADO EN 1H,1H,2H, 2H-PERFLUORO-1-OCTANOL

### ANTECEDENTES

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica ampliamente utilizada en la caracterización de compuestos de todo tipo, ya que permite conocer la estructura de los compuestos analizados y la influencia del ambiente químico en sus átomos. Algunas de las principales fuentes de información en los espectros de RMN son el desplazamiento químico ( $\delta$ ) del núcleo de un elemento en particular, o el acoplamiento espín-espín (J) entre dos núcleos de la molécula. Tanto el acomodo espacial como la electronegatividad de los sustituyentes son dos de las variables más importantes que determinan el desplazamiento químico y las constantes de acoplamiento. Cuando el estudio se realiza para más de un núcleo presente en la molécula, se le denomina multi-nuclear.

Clasificación de experimentos en 2D:

#### 1) Homo-nucleares:

- a) COSY, COrelated SpectroscopY. Espectroscopia de correlación homonuclear. Correlación de núcleos de la misma especie protón-protón o flúor-flúor. Es útil para averiguar que espín esta acoplado con otros espines. Los picos fuera de la diagonal indican esto, es decir, que los dos picos en la diagonal están acoplados.
- b) NOESY, NOE SpectroscopY. Correlación de núcleos a través del espacio.
- c) TOCSY, Total Correlated SpectroscopY. Correlación de núcleos de un mismo sistema de espín. Es útil en análisis de moléculas con sistemas de spin independientes.
- d) DQF-COSY, Double Quantum Filetered COSY

#### 2) Hetero-nucleares:

- a) *Detección directa* (Observa directamente al núcleo menos sensible)

Ventajas:

El núcleo menos sensible, por lo general tiene la ventana espectral mayor. La determinación directa permite una mayor resolución en esta dimensión en menor tiempo. Los “probes” eran construidos para observar carbono o al núcleo menos sensible.

- i) HETCOR, HETeronuclear CORrelated spectroscopy. Correlación de núcleos heteronucleares por su desplazamiento químico
- ii) FLOCK. Correlación de núcleos heteronucleares a dos y a tres enlaces de distancia.

b) *Detección Indirecta* (Observa al protón)

Ventajas: Se observa protón que es el núcleo más sensible. La sensibilidad se incrementa al doble. Pese a: (1) Menor digitalización en el núcleo X, (2) Eliminación de la señal de H-<sup>12</sup>C, (3) Cambio de “probes”, (4) Electrónica más fina.

- i) HSQC, Heteronuclear Simple Quantum Coherence, Correlación heteronuclear a un enlace de distancia
- ii) HMQC, Heteronuclear Multiple Quantum Coherence, Correlación de núcleos heteronucleares por su desplazamiento químico a un enlace de distancia.
- iii) HMBC, Heteronuclear Multiple Bond Coherence, Correlación heteronuclear a dos y tres enlaces de distancia.

## EXPERIMENTACIÓN

La síntesis del agente de transferencia de cadena de adición-fragmentación reversible (RAFT) basado en 1H, 1H, 2H, 2H-perfluoro-1-octanol se realizó de la siguiente forma (Macromolecules 2009, 42, 2353-2359):

En un frasco se añaden los siguientes reactivos (Síntesis de 48 h de reacción con agitación):

1. 1H, 1H, 2H- Perfluoro-1-octanol 0.0746 g (2.55E-04 mol).
2. N,N-diciclohexilcarbodiámina (99%) (DCC) 0.0845 g (4.10E-04 mol).
3. 4-(dimetilamino) piridina (99%) (DMAP) 0.0101G (8.25E-05mol) (Catalizador).
4. 4-ciano-4-(dodecil sulfaniltiocarbonil) sulfanil pentanóico (BM1432).
5. Ácido 4-(((2-carboxietil) tio) carbonotioil) tio)-4-cianopentanoico (BM1433) 0.1031 g (2.55E-04 mol).
6. Diclorometano anhidro (4 mL).
7. Atmosfera inerte de nitrógeno.

Para la purificación del producto principal obtenido se realizan los siguientes pasos secuenciales:

1. Filtrar la solución para retirar los productos de urea.
2. La solución de DCM con el agente de transferencia es lavado tres veces con una solución de 0.1 M de HCl para eliminar el DMAP sin reaccionar.
3. Se retira el exceso de HCl de la solución principal.
4. La solución de DCM con el agente de transferencia es lavada tres veces en una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , para eliminar residuos de DCC y DMAP.
5. Se retira el exceso de la solución de  $\text{NaHCO}_3$  de la solución principal.
6. La solución de DCM con el agente de transferencia es lavada dos veces en una solución saturada de NaCl.
7. Se retira el exceso de NaCl de la solución principal.
8. La solución remanente de DCM con el agente de transferencia es secada con sales de sulfato de magnesio, eliminando el agua formada.
9. La solución es filtrada para retirar las sales de sulfato de magnesio.
10. El producto final es secado con ayuda de un rotavapor, con la finalidad de eliminar el DCM.

## **RESULTADOS**

El seguimiento de la purificación de los controladores RAFT se sigue por medio de por cromatografía de placa fina utilizando una mezcla formada por pentano y acetato de etilo (3:2) y se reveló en una lámpara de UV cuya  $\lambda = 254$  nm, como se muestra en la Figura 1 y Figura 9.

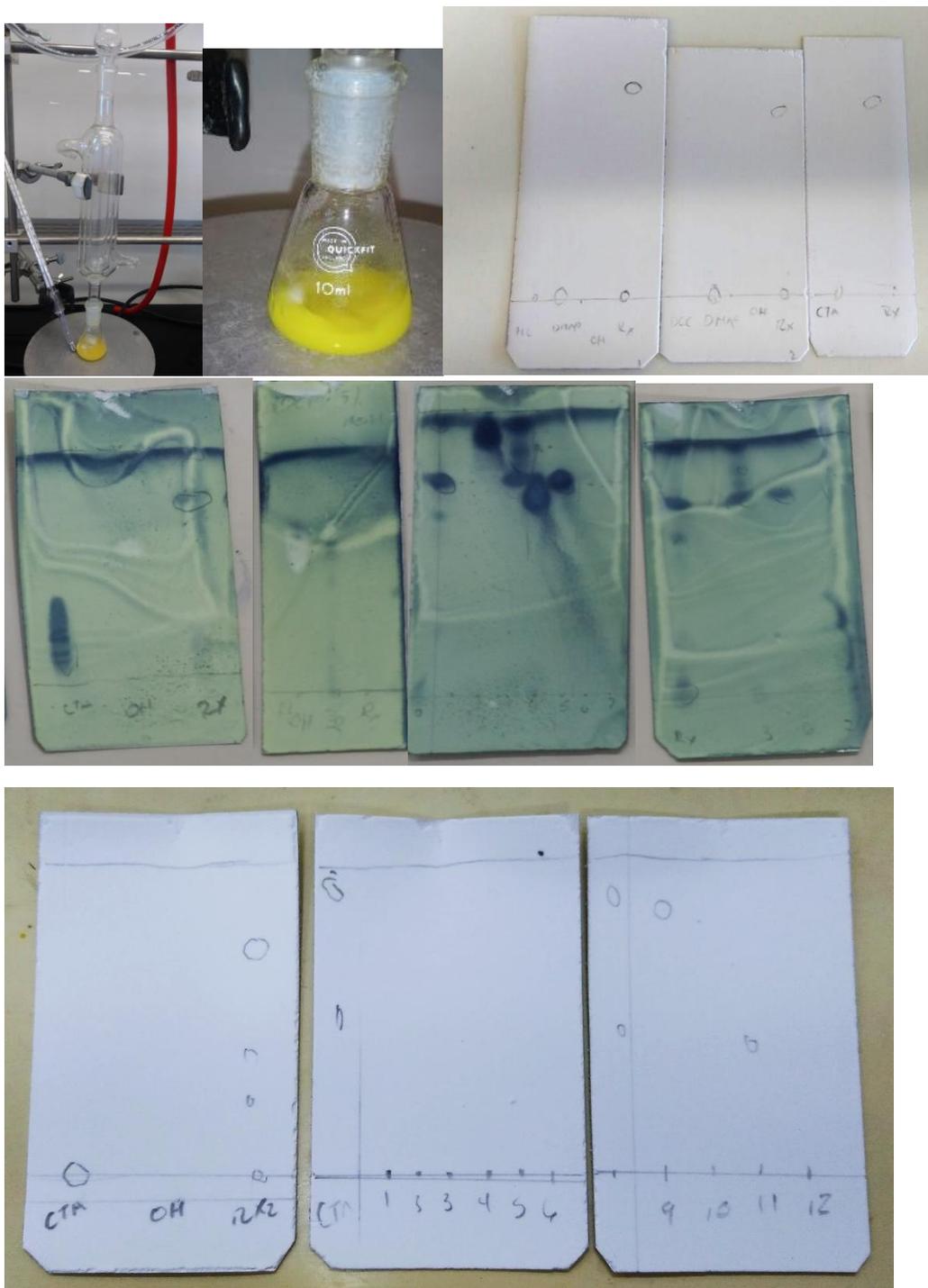
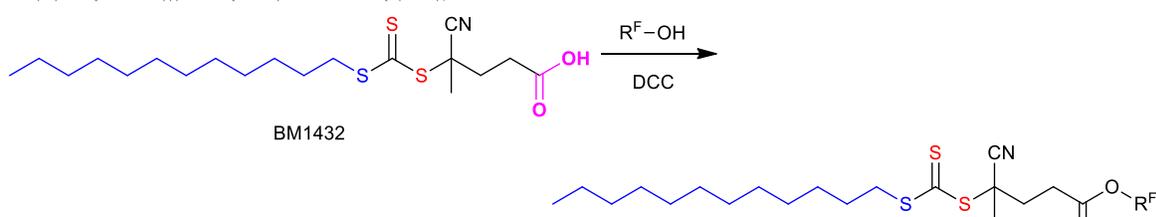


Figura 1. Purificación del controlador RAFT 1.

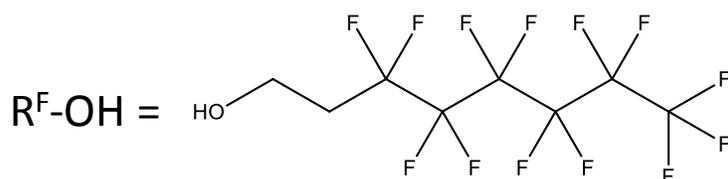
Para determinar la estructura del nuevo agente de transferencia de cadena de adición-fragmentación reversible se caracteriza utilizando espectroscopía de masas y RMN de  $^1\text{H}$  (Bruker Av400 de 400MHz a 298 K),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , COSY, HSQC y HMBC (Bruker DRX500 de 500.13 MHz). Cabe mencionar que los análisis en RMN fueron realizados en  $\text{CDCl}_3$  para evitar interferencia o efecto de solvente en los desplazamientos químicos.

### Para la reacción 1

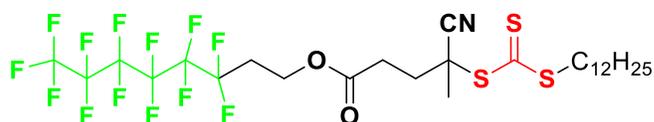
Se emplea el CTA: 4-ciano-4-(dodecil sulfaniltiocarbonil) sulfanil pentanóico (BM1432)



donde:



El producto final propuesto a obtener es:







Controlador RAFT, RMN 1-COSY\_45 (Enlaces H,H)

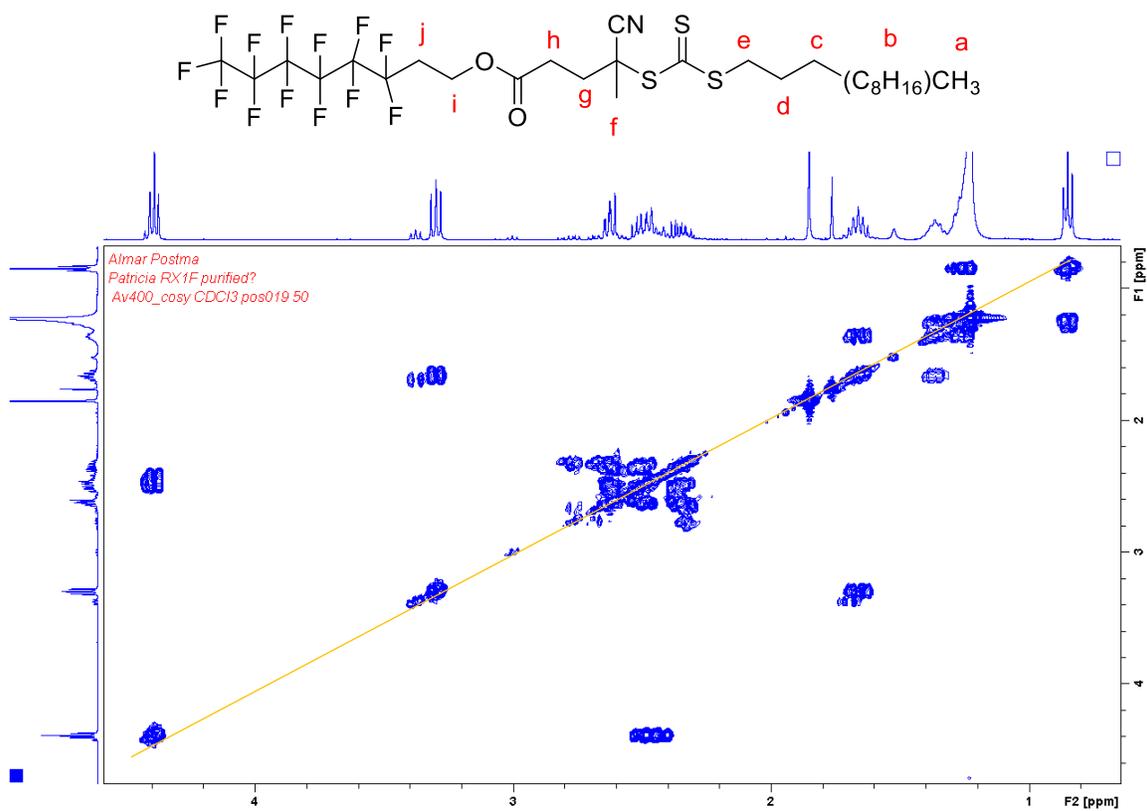


Figura 5. Controlador RAFT 1-COSY\_45 (Enlaces H,H)

En el espectro 2D, COSY-45, se pueden apreciar las correlaciones protón-protón. Como los dos espectros están acoplados hay una simetría de reflexión a través de la diagonal.





ppr\_qe13521 #260-316 RT: 2.27-2.76 AV: 57 NL: 1.03E8  
 T: FTMS + p APCI corona Full lock ms [80.0000-1200.0000]

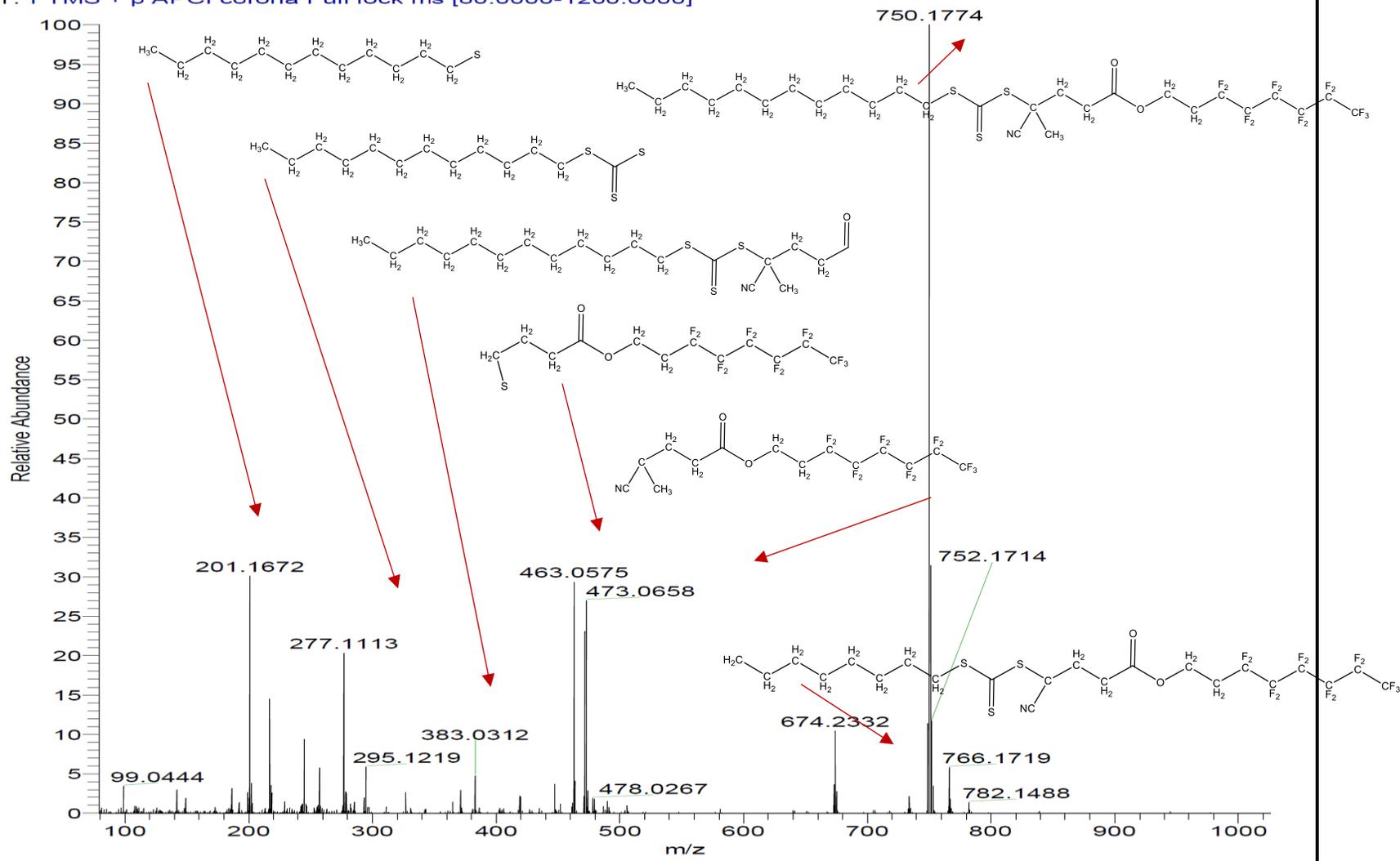
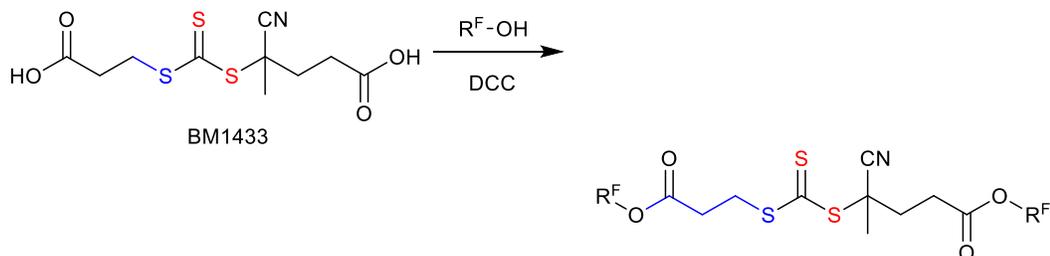


Figura 8 .Espectro de Masas del controlador RAFT 1.

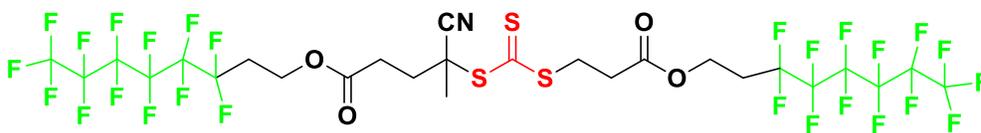
Para el experimento 2

Se emplea el agente RAFT: 4-(2-carboxietil)tio)carbobotiol)-4-ciano del acido pentaionico.

4-(((2-carboxyethyl)thio)carbonothioyl)thio)-4-cyanopentanoic acid



El producto final a obtener es:



Resultados de RMN para la reacción 2.

En la Figura 9, se muestra el seguimiento de purificación del controlador RAFT.

En los espectros de RMN-  $^1\text{H}$  se observan restos de un contaminante en 3, 2.1, 1.6 y 1.2 ppm, el cual se presume es una grasa. El grupo metilo se observan en 1.85 ppm. En el espectro RMN-  $^{13}\text{C}$  se muestran la señal del grupo carbonilo que aparece en 171.4 ppm, el grupo C-N aproximadamente en 118.7 ppm, el grupo C=S a 216.3 ppm, >C< en 46.6 ppm, mientras que en 40.8 y 29.6 ppm se observa la presencia del contaminante. Así mismo se confirma la presencia de los grupos flúor con el análisis RMN- $^{19}\text{F}$  para controlador. El desplazamiento químico está en -81 a -127 ppm.

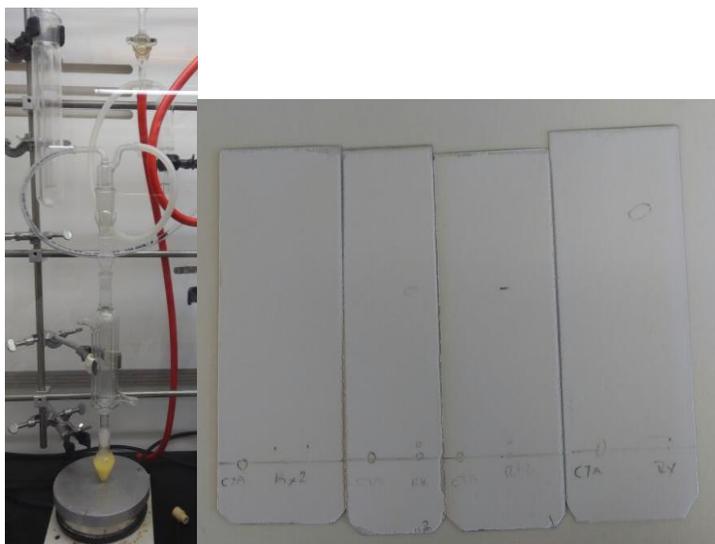


Figura 9. Purificación del controlador RAFT 2.

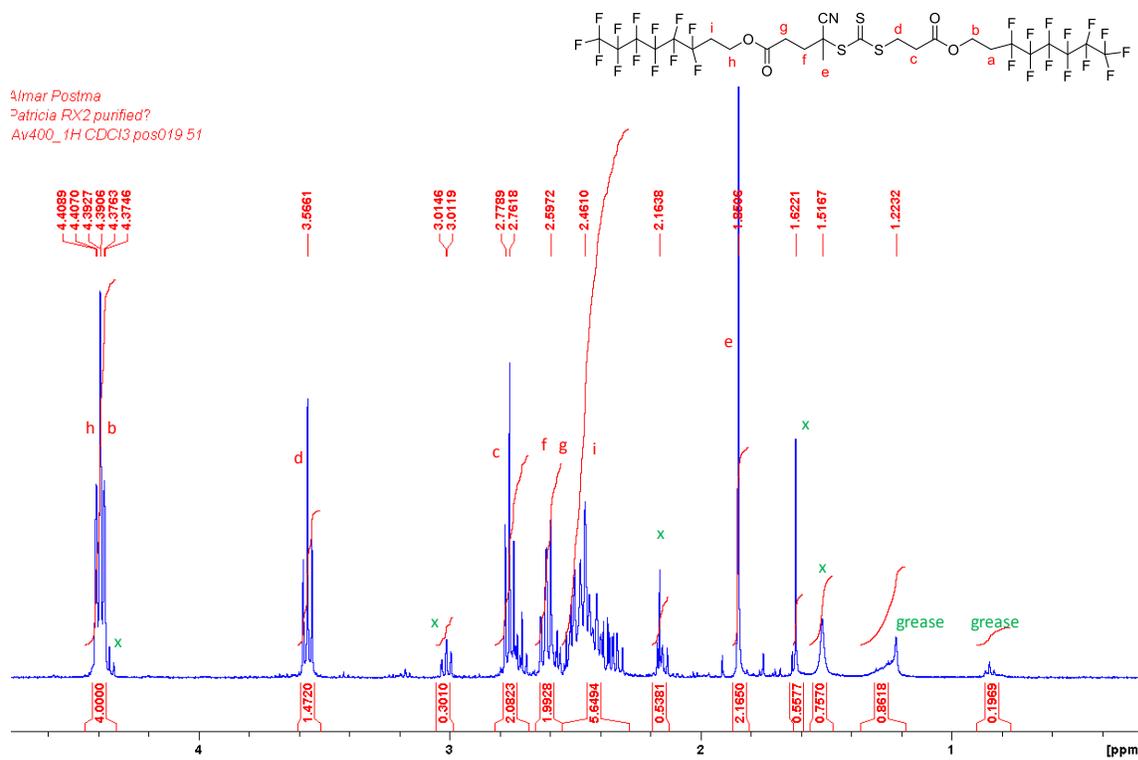


Figura 9. Controlador RAFT, RMN 1 -  $^1\text{H}$ .

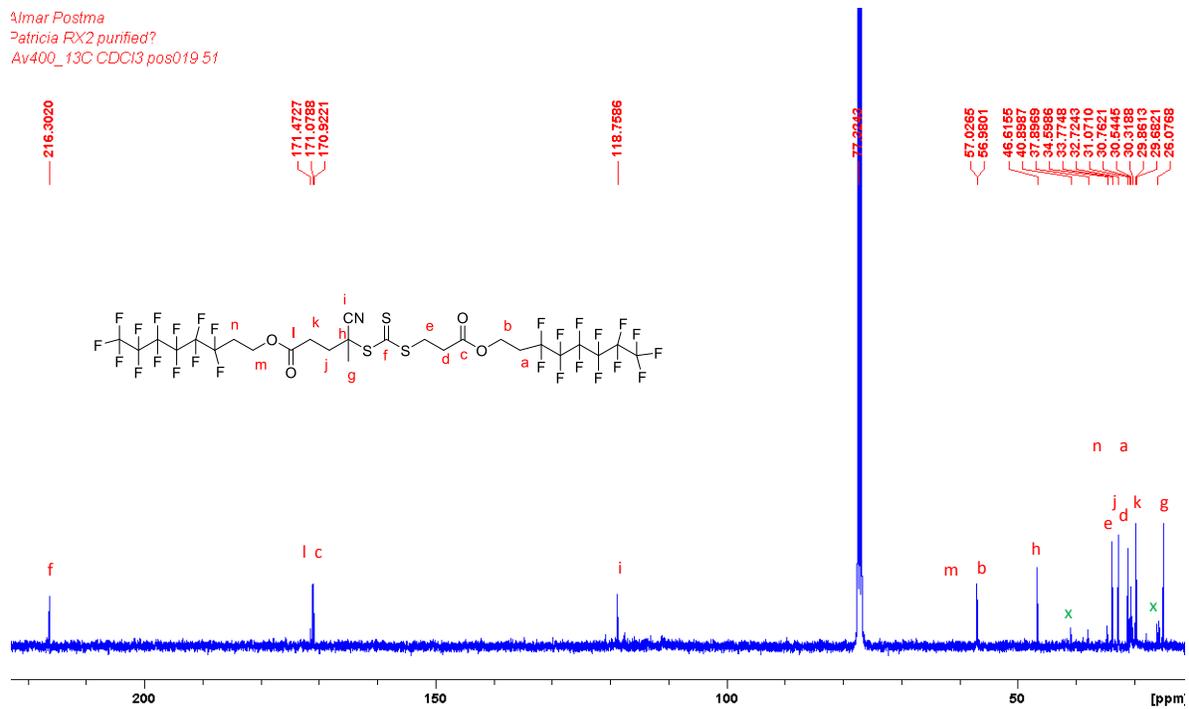


Figura 10. Controlador RAFT, RMN 1 -  $^{13}\text{C}$ .

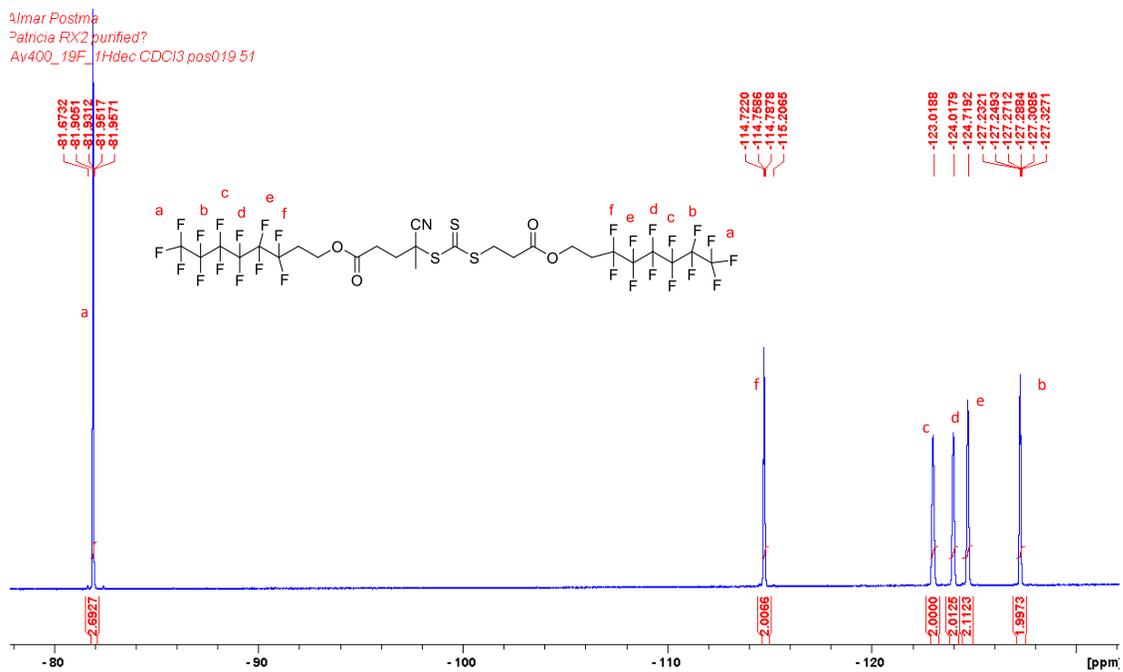


Figura 11. Controlador RAFT, RMN 1 -  $^{19}\text{F}$ .

Controlador RAFT, RMN 1-COSY<sub>45</sub> (Enlaces H,H)

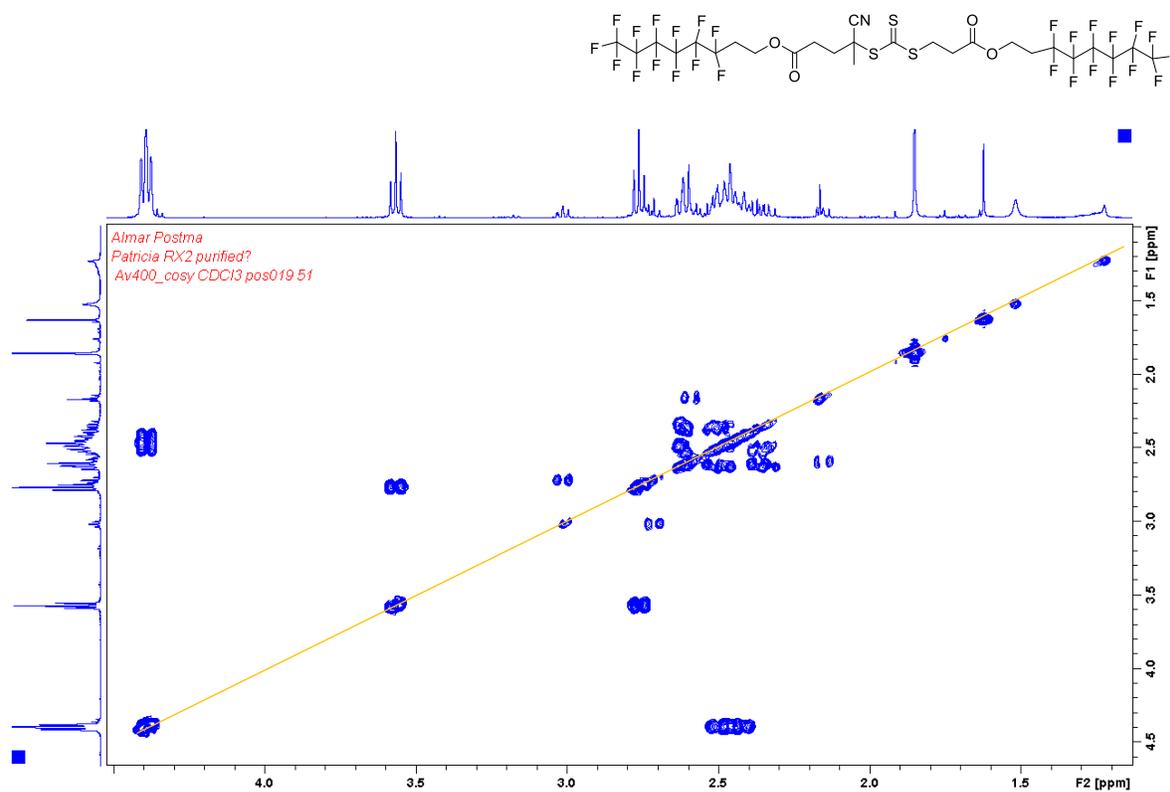
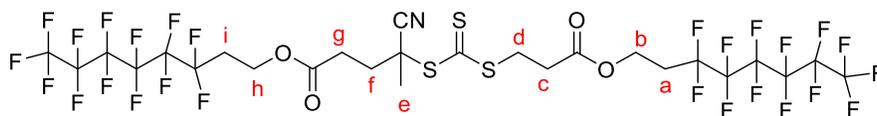


Figura 12. Controlador RAFT 1-COSY<sub>45</sub> (Enlaces H,H)

En el espectro 2D, COSY-45 se pueden apreciar las correlaciones protón-protón. Como los dos espectros están acoplados hay una simetría de reflexión a través de la diagonal.

Controlador RAFT, RMN 1-HSQC (Enlaces C, H)



En este espectro se conecta cada protón con el carbono al que está directamente enlazado; se encuentran los pares metilenos (en color azul oscuro). El grupo metilo lo identificamos en color azul claro.

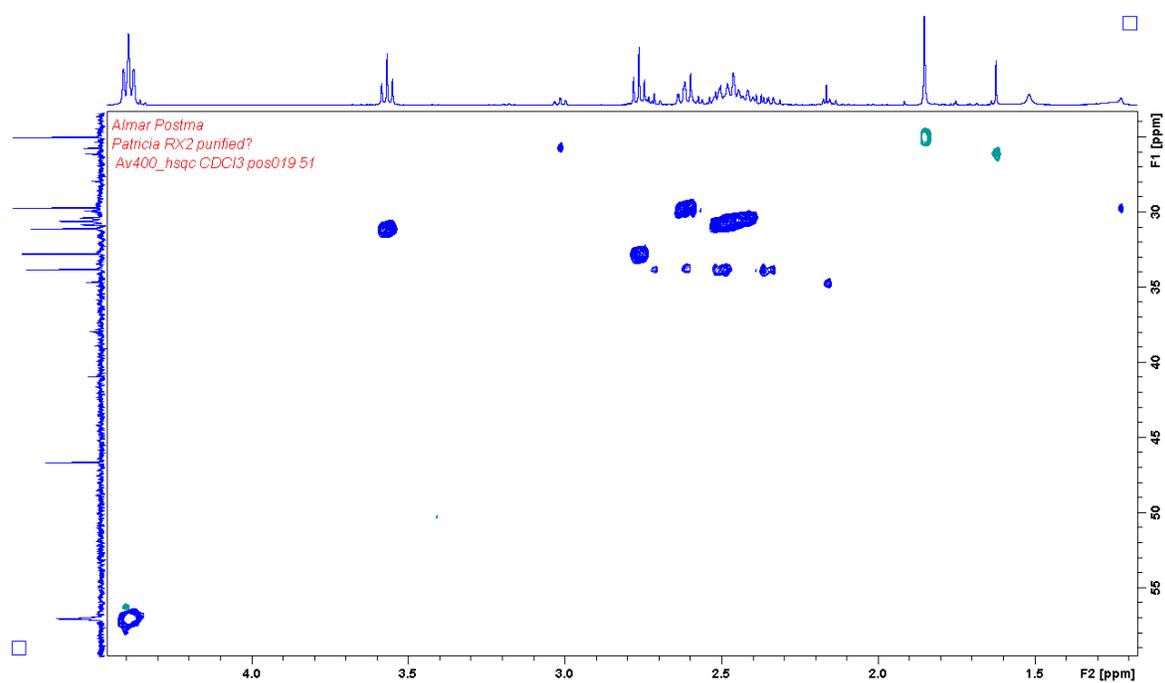
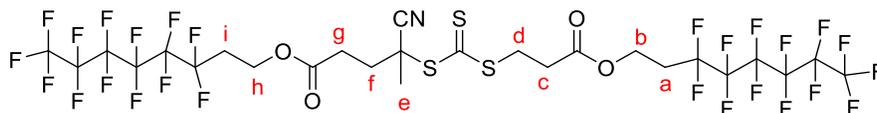


Figura 13. Controlador RAFT 1-HSQC.

### Controlador RAFT, RMN 1-HMBC (Enlace C, H)



En este espectro encontramos acoplamiento a un enlace, los picos más intensos. El grupo metilo en 1.6 ppm en F2 tienen más probabilidad de mostrar acoplamiento a larga distancia. En 171 ppm (F2) se pueden observar los dos carbonilos presentes en la estructura propuesta.

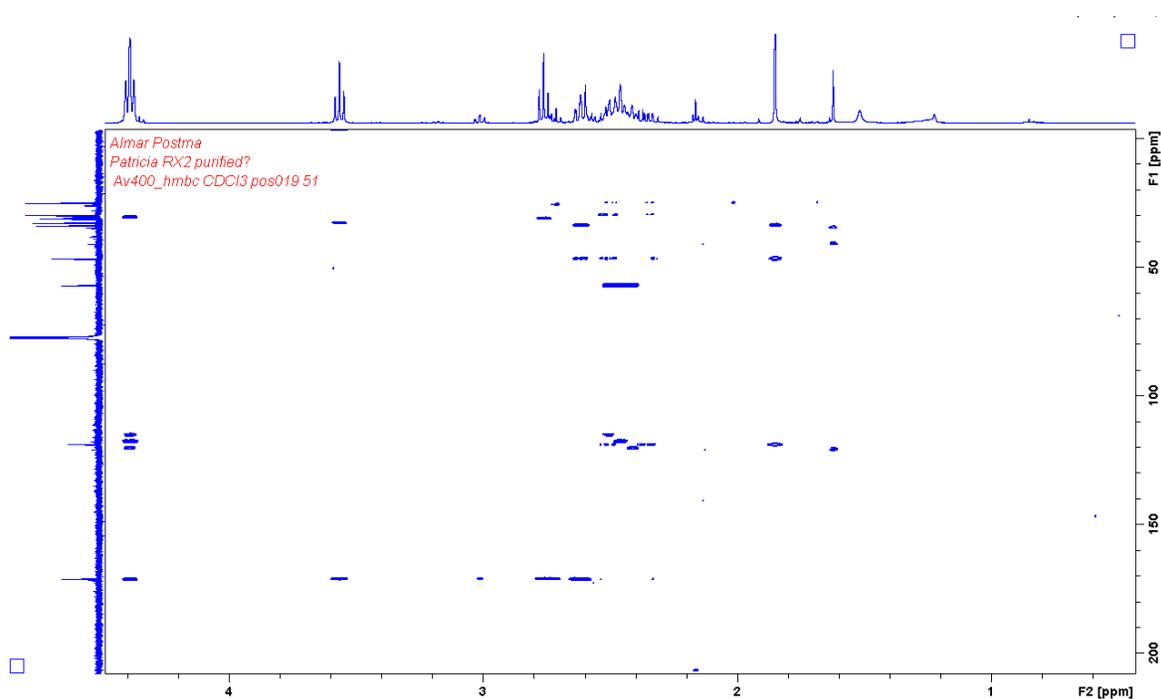


Figura 14. Controlador RAFT 1-HMBC.

Del análisis de espectroscopia de masas se observan fragmentos acordes a la estructura que se propuso obtener del controlador RAFT, tal como se muestra en la Figura 8. De acuerdo a la literatura el peso molecular a obtener es:749.1701 y comparando con el resultado del espectro de masas, cuyo valor es de 750.1774, podemos corroborar que se obtuvo exitosamente la obtención del controlador RAFT.

ppr\_ge13522 #140-178 RT: 1.22-1.55 AV: 39 NL: 2.60E7  
T: FTMS + p APCI corona Full lock ms [80.0000-1200.0000]

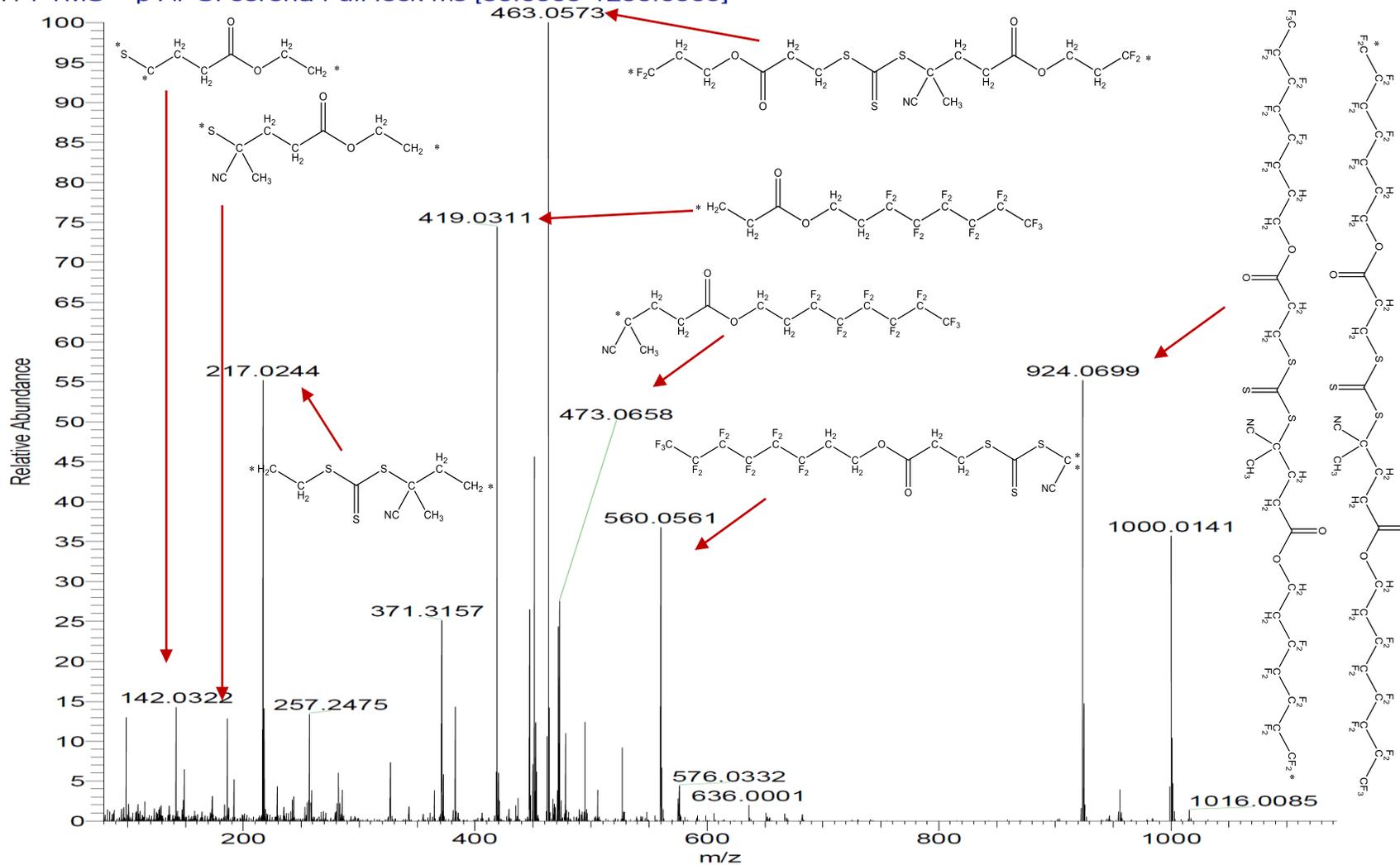


Figura 15. Espectro de Masas del controlador RAFT 2

Del análisis de espectroscopia de masas se observan fragmentos acordes a la estructura que se propuso obtener del controlador RAFT, tal como se muestra en la Figura 15. De acuerdo a la literatura el peso molecular a obtener es 999.5795 y comparando con el resultado del espectro de masas, cuyo valor es de 1000.0141, podemos corroborar que se obtuvo exitosamente la obtención del controlador RAFT.