

# **Preparación de copolímeros sensibles a la temperatura para el desarrollo de nanotransportadores moleculares**

TRABAJO FIN DE GRADO

**María Val-Carreres Castellote**

Grupo de Cristales Líquidos y Polímeros

Departamento de Química Orgánica

Universidad de Zaragoza

*2021/2022*

**Tutores:**

Dra. Milagros Piñol Lacambra

PhD. Javier Martín Martín



## **Resumen: Preparación de copolímeros sensibles a la temperatura para el desarrollo de nanotransportadores moleculares**

La escasa solubilidad de muchos fármacos convencionales ha llevado a la búsqueda de nuevas estrategias para su administración, siendo la nanotecnología una gran alternativa. A este respecto, los nanotransportadores poliméricos de copolímeros anfífilos, permiten el encapsulamiento de fármacos debido a que autoensamblan en agua formando estructuras como micelas. Además, su funcionalización con grupos específicos permite la liberación controlada del principio activo en respuesta a un estímulo, lo cual mejora la eficacia de su administración. Uno de los comportamientos mejor estudiados es la termo-respuesta en agua, que divide los polímeros en dos categorías: LCST y UCST. Los últimos, muestran un cambio en la miscibilidad al alcanzar una temperatura por encima de la cual se vuelven solubles, tendencia que en polímeros no iónicos depende de la formación de enlaces de hidrógeno y que se consigue mediante la incorporación a la cadena de grupos como el ureido.

El objetivo principal de este Trabajo Fin de Grado es la síntesis y caracterización de policarbonatos funcionalizados con unidades ureido, así como la evaluación de su posible termo-respuesta UCST. A este efecto, se ha llevado a cabo la preparación de copolímeros combinando la ROP y la post-funcionalización con reacciones de química *click* tiol-eno. En primer lugar, se ha sintetizado el monómero MAC a partir de bis-MPA y se ha llevado a cabo la polimerización con obtención de PMAC. Posteriormente; PMAC se ha funcionalizado con el tiol ureido EUSH y, a fin de aumentar la hidrofilia, también con los tioles DSH y TEGSH. Como resultado, se han obtenido tres copolímeros cuya respuesta a la temperatura ha sido estudiada concluyendo que, pese a que el planteamiento sintético es versátil, los tioles DSH y TEGSH no mejoran el comportamiento térmico en agua. De cualquier manera, los resultados obtenidos abren el camino a investigaciones futuras en el grupo CLIP.

## **Abstract: Preparation of temperature sensitive copolymers for the development of molecular nanocarriers**

The poor solubility of many conventional drugs has led to the search for new strategies for their administration, with nanotechnology being a great alternative. In this regard, polymeric nanocarriers of amphiphilic copolymers allow the encapsulation of drugs as they self-assemble in water, forming structures such as micelles. In addition, their functionalization with specific groups allows the controlled release of the drug in response to a stimulus, which improves its efficacy in a tissue. One of the behaviors studied is the thermo-response in water, which divides polymers into two categories: LCST and UCST. The latter, show a change in miscibility upon reaching a temperature above which they become soluble, a trend that in non-ionic polymers depends on the formation of hydrogen bonds and is achieved by incorporating groups such as ureido.

The main objective of this Final Degree Project is the synthesis and characterization of functionalized polycarbonates with ureido units, as well as the evaluation of their potential UCST thermo-response. To this end, the preparation of copolymers has been carried out combining ROP and post-functionalization by thiol-ene click chemistry reactions. Firstly, the MAC monomer has been synthesized from bis-MPA and the polymerization has been carried out to obtain PMAC. Subsequently, PMAC has been functionalized with the ureido thiol EUSH and in order to increase hydrophilicity, also with the thiols DSH and TEGSH. As a result, three copolymers have been obtained whose thermo-response has been studied concluding that, despite the synthetic approach being versatile, the DSH and TEGSH thiols do not improve the thermal behavior in water. Either way, the results obtained lead the way to future research in the CLIP group.

## LISTADO DE ACRÓNIMOS

- Bis-MPA:** ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico
- BnOH:** alcohol bencílico
- CCF:** cromatografía de capa fina
- CDI:** *N,N*-carbonildiimidazol
- Đ:** índice de polidispersidad
- DBU:** 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- DIEA:** *N,N*-diisopropiletilamina
- DCM:** diclorometano
- DMF:** *N,N*-dimetilformamida
- DMPA:** 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona
- DMSO:** dimetilsulfóxido
- DP:** grado de polimerización
- DSH:** 3-mercapto-1,2-propanodiol
- DTT:** 1,4-ditiotreitol
- EUSH:** *N*-(2-mercaptoetil)urea
- FTIR:** espectroscopía de luz infrarroja con transformada de Fourier
- GPC:** cromatografía de permeación en gel
- LCST:** temperatura de disolución crítica inferior
- MAC:** 5-metil-5-aliloxicarbonil-1,3-dioxano-2-ona
- MALDI- TOF:** espectrometría de masas de desorción/ionización asistida por matriz láser
- MPC:** 5-metil-5-propargiloxicarbonil-1,3-dioxano-2-ona
- RMN:** Resonancia Magnética Nuclear
- ROP:** polimerización por apertura de anillo
- TEGSH:** 2-{2-[2-(2-sulfaniletoxi)etoxi]etoxi}etanol
- TEM:** microscopía de transmisión electrónica
- TGA:** análisis termogravimétrico
- TU:** 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-ciclohexil-2-tiourea
- UCST:** temperatura de disolución crítica superior
- UV-Vis:** ultravioleta-visible

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	1
1.1 Nanotecnología, nanomedicina y nanotransporte de fármacos	1
1.2 Polímeros y copolímeros	1
1.3 Policarbonatos alifáticos: polimerización por apertura de anillo (ROP)	2
1.4 Post-funcionalización mediante química click: las reacciones tiol-eno	3
1.5 Polímeros termosensibles: comportamiento UCST	3
1.6 Antecedentes en el grupo CLIP	5
<b>2. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO</b>	6
<b>3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	7
3.1 Síntesis y caracterización de los precursores	7
3.1.1 Síntesis y caracterización del monómero MAC	7
3.1.2 Síntesis y caracterización de N-(2-mercaptoetil)urea (EUSH)	9
3.2 Síntesis y caracterización del homopolímero y los copolímeros	10
3.2.1 Polimerización por apertura de anillo del monómero MAC	10
3.2.2 Funcionalización de los homopolicarbonatos mediante reacción de tiol-eno	13
3.3 Estudio de la estabilidad térmica de los copolímeros	15
3.4 Estudio de la termo-respuesta en agua de los copolímeros	15
3.4.1 Estudio preliminar de la solubilidad de los copolímeros sintetizados en agua	15
3.4.2 Preparación y estudio de agregados en agua y de la termo-respuesta	15
<b>4. CONCLUSIONES</b>	18
<b>5. PARTE EXPERIMENTAL</b>	19
5.1 Síntesis y caracterización de 2,2-bis(hidroximetil)propionato de alilo (1)	19
5.2 Síntesis y caracterización de 5-metil-5-aliloxycarbonil-1,3-dioxano-2-ona (MAC)	20
5.3 Síntesis y caracterización de 1,1'-[disulfanodiilobis(etano-2,1-diilo)]diurea (2)	20
5.4 Síntesis y caracterización de N-(2-mercaptoetil)urea (EUSH)	20
5.5 Síntesis y caracterización de PMAC <sub>17</sub> y PMAC <sub>20</sub>	21
5.6 Síntesis y caracterización de P(MAC-SEU) <sub>12</sub> -st-(MAC-SD) <sub>5</sub>	21
5.7 Síntesis y caracterización de P(MAC-SEU) <sub>9</sub> -st-(MAC-SD) <sub>8</sub>	22
5.8 Síntesis y caracterización de P(MAC-SEU) <sub>10</sub> -st-(MAC-STEG) <sub>10</sub>	22
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b>	22

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Nanotecnología, nanomedicina y nanotransporte de fármacos

Uno de los principales problemas de la industria farmacéutica es la alta hidrofobicidad de las especies bioactivas; son muchos los medicamentos que fracasan en los estudios preclínicos debido a su limitada solubilidad y estabilidad en el organismo.<sup>1</sup> Por ello, la búsqueda de nuevas estrategias para la administración de fármacos es un campo de gran interés.

La nanotecnología se define como la comprensión y el control de la materia en dimensiones aproximadas entre 1 y 100 nm y, a la hora de optimizar la administración de fármacos hidrófobos, su uso se ve justificado gracias a sus ventajosas propiedades.<sup>2</sup> La nanotecnología aplicada a la medicina, nanomedicina, agrupa tres áreas principales: el nanodiagnóstico, la medicina regenerativa y la liberación controlada de fármacos.<sup>3</sup>

En el campo de la liberación controlada de fármacos, el uso de nanomateriales se centra en el desarrollo de nanotransportadores poliméricos (como micelas o polimersomas) biocompatibles y biodegradables capaces de encapsular fármacos y liberarlos en respuesta a un estímulo. En los últimos años, el uso de estos nanotransportadores ha proporcionado múltiples ventajas ya que suponen una mejora de la solubilidad, la prolongación del tiempo de circulación en el organismo y la prevención de la degradación del principio activo. Además, es posible inducir la liberación del fármaco encapsulado en el nanotransportador en respuesta a un estímulo externo (como la luz o los ultrasonidos) o interno (como el pH o la temperatura) mediante un diseño adecuado del polímero, lo cual mejora la eficacia terapéutica en el tejido diana.<sup>4,5</sup>

## 1.2 Polímeros y copolímeros

Un polímero es una macromolécula, frecuentemente de naturaleza orgánica, constituida por la unión covalente de pequeñas unidades repetitivas denominadas monómeros. Estas sustancias químicas pueden clasificarse según su composición en homopolímeros (constituidos por un único tipo de monómero) y copolímeros (compuestos por dos o más tipos de monómero), y estos últimos a su vez pueden clasificarse en copolímeros injerto, de bloque, alternados y al azar (*Figura 1.1*). Los copolímeros al azar son polímeros con dos o más tipos de monómeros donde la secuencia de las unidades repetitivas está determinada por una distribución aleatoria de las mismas. Por otro lado, los copolímeros de bloque son polímeros que contienen una secuencia de un monómero unida covalentemente a una segunda secuencia de otro monómero diferente.<sup>6,7</sup>

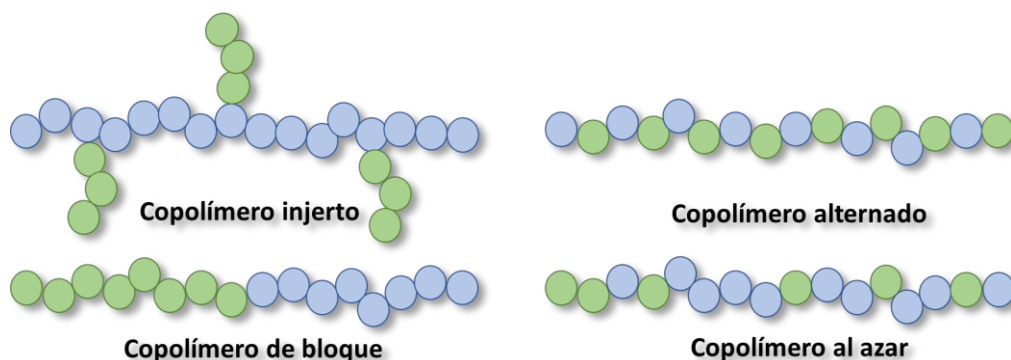
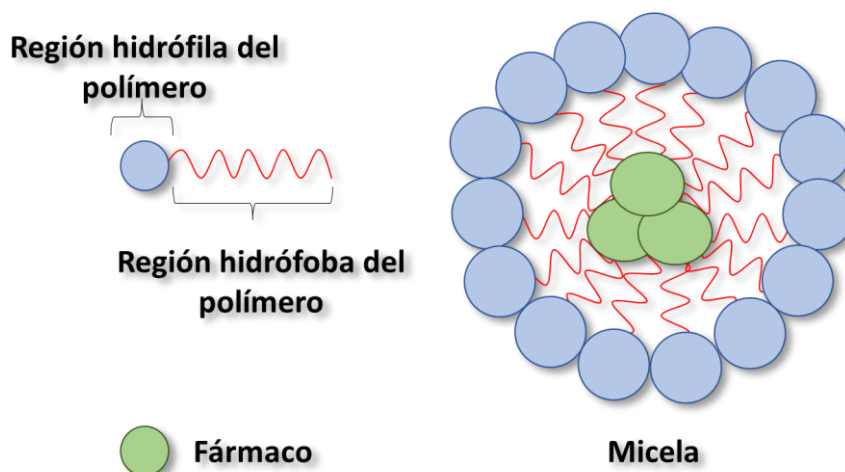


Figura 1.1: Tipos de copolímeros

Un copolímero anfífilo es aquel que presenta unidades hidrófilas e hidrófobas que permiten el autoensamblaje en disolución acuosa formando micelas (*Figura 1.2*) u otras estructuras a fin de minimizar interacciones energéticamente desfavorables del bloque hidrófobo con el agua.<sup>8</sup> La formación de este tipo de agregados permite la encapsulación de fármacos y es un comportamiento típico de copolímeros de bloque en los que las unidades hidrófilas e hidrófobas están distribuidas en segmentos distintos. De cualquier manera, si bien resulta más complicado conseguirlo, este comportamiento también lo pueden exhibir copolímeros al azar con un diseño adecuado.<sup>9–11</sup>



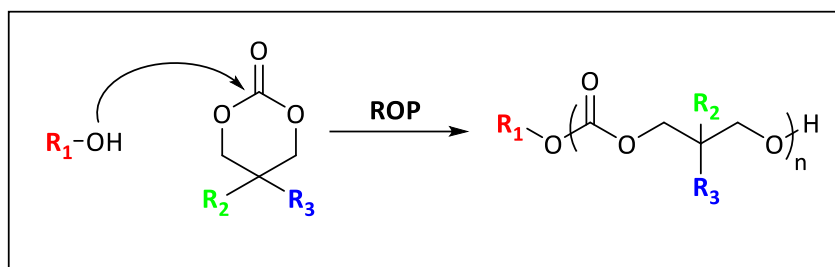
**Figura 1.2:** Autoensamblaje en agua de copolímeros de bloque

### **1.3 Policarbonatos alifáticos: polimerización por apertura de anillo (ROP)**

A la hora de buscar materiales para ser empleados en el nanotransporte de fármacos, la biodegradabilidad y la biocompatibilidad constituyen aspectos de vital importancia. En este sentido, los polímeros poseen un gran potencial debido a la gran diversidad de propiedades físicas y mecánicas que presentan, y en particular los poliésteres alifáticos gozan de una gran popularidad en este tipo de aplicaciones.<sup>12</sup> De cualquier manera, los policarbonatos alifáticos están ganando prestigio en el campo biomédico debido a su excelente biocompatibilidad, sus productos de degradación no tóxicos y la ausencia de procesos de degradación autocatalítica.<sup>4</sup> Además, de cara a ser empleados en la formación de agregados micelares, el carácter hidrófobo de los policarbonatos los convierte en candidatos idóneos para ser funcionalizados o copolimerizados con grupos o polímeros hidrófilos.<sup>13</sup>

La preparación de policarbonatos alifáticos puede llevarse a cabo mediante tres métodos distintos: policondensación de carbonatos y dioles alifáticos,<sup>14</sup> copolimerización de dióxido de carbono con epóxidos y polimerización por apertura de anillo (ROP) de carbonatos cíclicos. De ellos, la ROP es la técnica preferida para su síntesis debido a su versatilidad, suaves condiciones de reacción requeridas, altos rendimientos y conversiones de monómero elevadas.<sup>15</sup> En este tipo de polimerización, se parte de carbonatos cíclicos obtenidos a partir de 1,3-dioles (generalmente comerciales) que son convertidos en polímeros en los que los anillos iniciales del monómero están abiertos y se extienden a lo largo de la cadena polimérica (*Figura 1.3*).





**Figura 1.3:** Polimerización por apertura de anillo (ROP) de carbonatos cíclicos

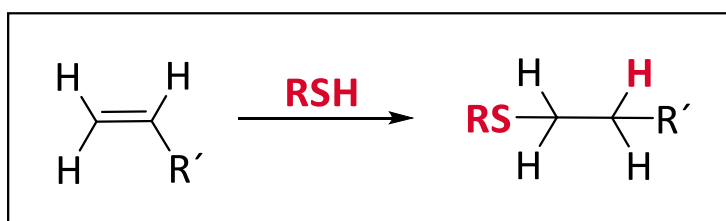
Entre los catalizadores disponibles para llevar a cabo la ROP de carbonatos cíclicos se incluyen metales de transición, haluros de alquilo, organocatalizadores ácidos y básicos y catalizadores enzimáticos. Los catalizadores metálicos son altamente activos y ofrecen un buen control sobre la ROP, pero los residuos tóxicos que generan suponen un gran hándicap y por ello se prefiere el uso de la organocatálisis para aplicaciones biomédicas.<sup>16</sup>

#### **1.4 Post-funcionalización mediante química click: las reacciones tiol-eno**

La química *click*, introducida por Sharpless en 2001,<sup>17</sup> describe un conjunto de reacciones altamente reproducibles, selectivas y de alto rendimiento que sirven para generar sustancias de forma rápida mediante la unión de pequeñas unidades a través de enlaces con heteroátomos sin necesidad de emplear tediosos procedimientos de purificación.<sup>18</sup>

En la síntesis de policarbonatos alifáticos con grupos que presentan respuesta a estímulos, la química *click* juega un papel fundamental, ya que permite una post-funcionalización eficiente de polímeros con grupos reactivos; especialmente cuando se trata de alquenos. Las reacciones *click* empleadas para este fin se pueden dividir en seis categorías: reacciones alquino-azida, tiol-eno/ino, epoxi-amina/tiol, Diels-Alder, formación de iminas y adiciones de Michael.<sup>19</sup>

En las reacciones tiol-eno se aprovecha la relativa debilidad de los enlaces de azufre e hidrógeno de los tioles para dar una gran cantidad de reacciones químicas con rendimientos casi cuantitativos y con la capacidad de ser iniciadas en condiciones suaves.<sup>17</sup> Estas reacciones transcurren mediante una adición anti-Markovnikov del tiol a un alqueno (*Figura 1.4*) y, cuando se realizan con olefinas no activadas, proceden por un mecanismo radicalario iniciado por compuestos que generan radicales en presencia de luz o calor.<sup>20</sup>



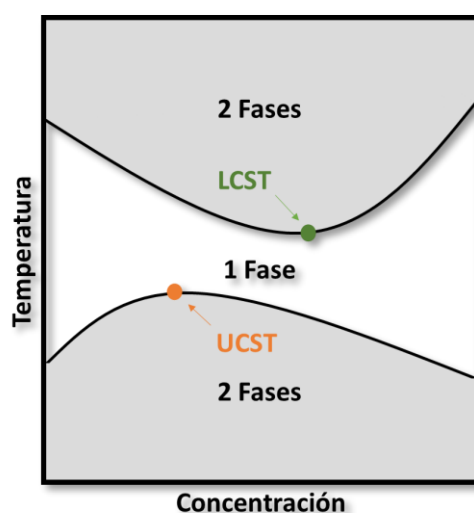
**Figura 1.4:** Reacción de química click tiol-eno

#### **1.5 Polímeros termosensibles: comportamiento UCST**

La liberación de fármacos a partir de nanotransportadores poliméricos en el organismo está estrechamente ligada a la presencia en las cadenas poliméricas de grupos con respuesta a estímulos

exógenos o endógenos.<sup>5</sup> La incorporación de múltiples copias de unidades funcionales en la cadena polimérica capaces de sufrir cambios en sus propiedades físicas asociados a cambios menores en la estructura química, puede generar grandes modificaciones de las propiedades macroscópicas del material.<sup>21</sup>

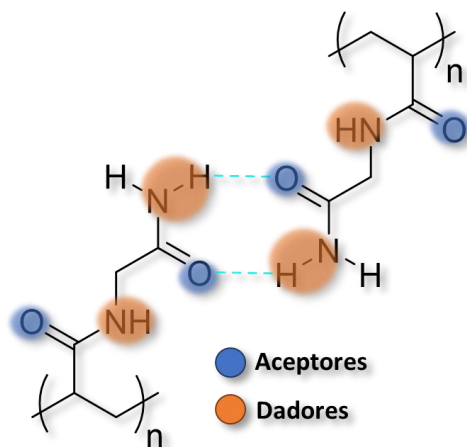
Los polímeros que presentan termo-respuesta en agua han suscitado un gran interés debido a sus potenciales aplicaciones en el campo biomédico. Estos materiales sufren cambios conformacionales dependientes de la temperatura y pueden clasificarse principalmente en dos categorías: polímeros que presentan una temperatura de disolución crítica inferior (LCST) por encima de la cual los polímeros se separan de la disolución acuosa, y polímeros que presentan una temperatura de disolución crítica superior (UCST) por encima de la cual los polímeros se vuelven solubles en agua.<sup>22</sup> La separación de fases derivada de ambos comportamientos puede ser representada en un diagrama de fases en función de la temperatura y la concentración (*Figura 1.5*). Los puntos de mínima y máxima solubilidad corresponden a las temperaturas UCST y LCST y son distintos y únicos, mientras que el resto de los puntos de las curvas se denominan temperatura de transición ( $T_{cp}$ ) y existe uno para cada concentración.<sup>23</sup>



**Figura 1.5:** Diagrama de fases en polímeros con termo-respuesta

Los polímeros que presentan comportamiento LCST han sido ampliamente estudiados, mientras que la bibliografía de compuestos con comportamiento UCST es comparativamente escasa. En general, los polímeros UCST exhiben este comportamiento debido a interacciones cohesivas que se desestabilizan al aumentar la temperatura. Se encuentran por un lado los polímeros zwitteriónicos, que muestran un comportamiento UCST basado en interacciones electrostáticas muy sensibles a la presencia de electrolitos y el pH. Por otro lado, se conocen los polímeros UCST no iónicos cuyo comportamiento es debido a interacciones por enlace de hidrógeno, que toleran mejor la presencia de electrolitos y son capaces de exhibir transiciones agudas en un amplio espectro de concentraciones. La tendencia a mostrar un comportamiento UCST en un polímero no iónico depende en gran medida de la capacidad de este para formar puentes de hidrógeno con las moléculas de agua, y con ello este tipo de polímeros contienen grupos funcionales como las amidas primarias. En la *Figura 1.6* se muestran los puentes de hidrógeno entre cadenas poliméricas que se establecen en la poli(*N*-acrilóil glicinamida), uno de los polímeros que presenta comportamiento UCST mejor estudiados.<sup>24</sup> En este sentido, se han descrito polímeros con comportamiento UCST en agua con grupos ureido que penden de cadenas poliméricas debido a las interacciones

intramoleculares e intermoleculares por enlaces de hidrógeno que establecen.<sup>25</sup> Ejemplos de polímeros con grupos ureido que presentan comportamiento UCST en agua en condiciones fisiológicamente relevantes son la poli(alilamina-co-alilurea) y la poli(L-ornitina-cocitulina).<sup>26</sup>



**Figura 1.6:** Enlaces de hidrógeno intercatenarios en la poli(N-acrilil glicinamida)

## 1.6 Antecedentes en el grupo CLIP

Es muy amplio el recorrido del *Grupo de Cristales Líquidos y Polímeros* (CLIP) de la Universidad de Zaragoza en la síntesis de polímeros con respuesta a estímulos mediante estrategias que combinan técnicas de polimerización controlada y reacciones de funcionalización post-polimerización. Algunos de los polímeros que han sido investigados son anfífilos y capaces de formar autoensamblados y se han empleado para encapsular moléculas pequeñas y liberarlas por aplicación de un estímulo.

Se han sintetizado en el grupo copolímeros de bloque anfífilos de tipo dendrítico-lineal (LDBC) conformados por un bloque hidrófilo de poli(etilenglicol) (PEG) y dendrones basados en ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (bis-MPA) funcionalizados con unidades azobenceno en la periferia del dendrón.<sup>27</sup> Estos copolímeros se autoensamblan en agua formando vesículas que presentan foto-respuesta con radiación UV.<sup>28</sup> Con esta misma arquitectura, se han preparado LDBC con respuesta dual (a la luz y a la temperatura) sustituyendo el bloque hidrófilo de PEG por un polimetacrilato de oligo- y dietilenglicol con comportamiento LCST.<sup>29</sup> También con respuesta dual, se han investigado polímeros estrella o tipo *milktarm* AB<sub>3</sub> compuestos por un brazo de un azopolimetacrilato (que proporciona respuesta a la luz UV) y tres brazos hidrófilos de poly(*N,N*-dietilacrilamida) (que proporcionan termo-respuesta LCST) capaces de formar micelas en agua.<sup>30,31</sup>

En 2016, se sintetizaron en el grupo copolímeros de bloque anfífilos de tipo lineal-lineal (LLBCs) formados por PEG y un bloque hidrófobo de polimetacrilato con unidades de 2,6-diacilaminopiridina que forman en agua micelas sensibles al pH. Además, estos polímeros pueden funcionalizarse con unidades timina-azobenceno por asociaciones supramoleculares a través de enlaces de hidrógeno entre la 2,6-diacilaminopiridina y la timina, y son sensibles a la luz UV.<sup>32</sup>

En los últimos años, debido a su degradabilidad, se han sintetizado en el grupo BCs basados en policarbonatos utilizando PEG como bloque hidrófilo y sintetizados por ROP empleando carbonatos cíclicos derivados de bis-MPA con grupos alilo (MAC) o propargilo (MPC).<sup>33</sup> Estos polímeros se han modificado tanto de forma supramolecular como de forma covalente mediante estrategias de funcionalización post-polimerización con unidades sensibles a la luz visible o NIR, más interesantes

que la luz UV para aplicaciones biomédicas. En 2022, prosiguiendo con el estudio de estos policarbonatos, se publicó un trabajo evaluando su potencial como nanotransportadores del antitumoral Paclitaxel demostrando su eficacia como nanovectores de este fármaco que se libera por estimulación lumínica a 530 nm.<sup>34</sup>

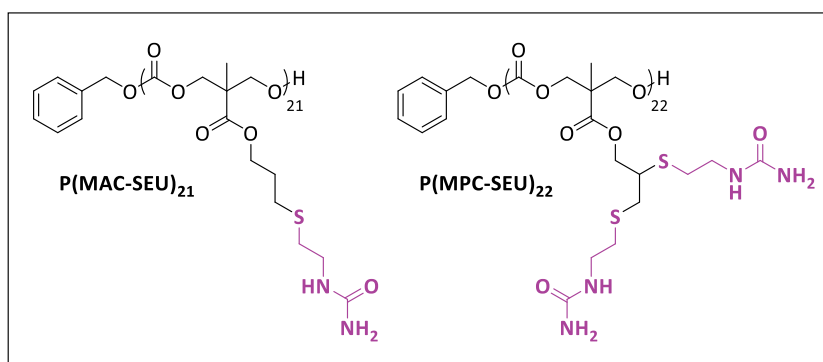
En vista de todos los avances realizados a lo largo de los años en el grupo CLIP en el ámbito de la respuesta a estímulos en general, así como en virtud de las ventajosas propiedades de los policarbonatos, el estudio de estos polímeros funcionalizados con grupos que presentan termo-respuesta es un campo de interés que abre las puertas a estudios venideros.

## 2. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO

El objetivo fundamental de este Trabajo Fin de Grado es la preparación y caracterización de policarbonatos con unidades ureido y la evaluación de su posible termo-respuesta UCST.

El planteamiento descrito a continuación se enmarca en el trabajo actual del grupo CLIP. La respuesta UCST en un material no siempre es fácil de alcanzar, ya que exige un fino balance entre el efecto del grupo responsable del comportamiento UCST (que favorece la solubilidad al aumentar la temperatura) y la solubilidad intrínseca del polímero en agua que puede ser limitada en función de su hidrofobia. Una estrategia habitual es incorporar un comonómero que incremente la hidrofilia del polímero final.

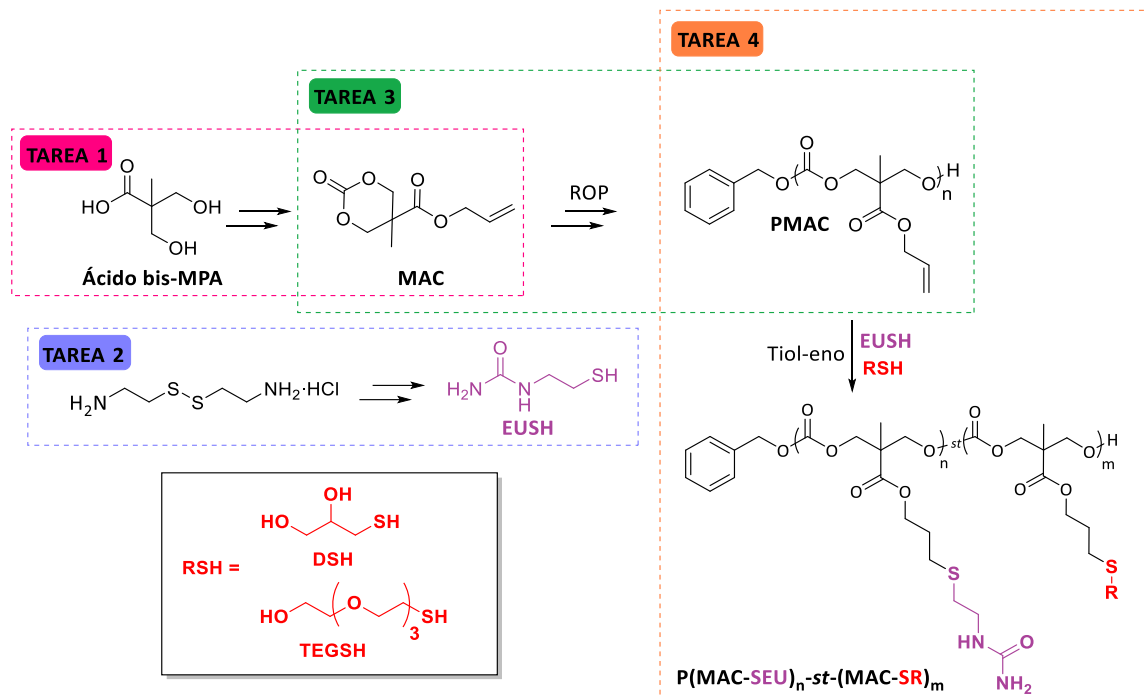
En este contexto, se ha comprobado que el polímero  $P(\text{MAC-SEU})_{21}$  no presenta termo-respuesta a pesar de la presencia del grupo ureido. Sin embargo, sí se ha observado este comportamiento en el polímero  $P(\text{MPC-SEU})_{22}$  con dos grupos ureido, aunque presenta una  $T_{cp}$  muy elevada (*Figura 2.1*). Con estos antecedentes directos, el objetivo específico del trabajo es modificar el polímero  $P(\text{MAC-SEU})_n$  con unidades que permitan incrementar la hidrosolubilidad del polímero de forma que el efecto de la termo-respuesta pueda superar la solubilidad intrínseca del polímero a temperaturas elevadas.



**Figura 2.1:** Estructura de los policarbonatos con grupos ureido  $P(\text{MAC-SEU})_{21}$  y  $P(\text{MPC-SEU})_{22}$  estudiados en el grupo CLIP

Para ello, se plantea la estrategia sintética mostrada en la *Figura 2.2*, que combina el uso secuencial de la polimerización ROP de un carbonato cíclico con la funcionalización post-polimerización mediante una reacción de química *click* tiol-eno. Se ha seleccionado como monómero el carbonato cíclico 5-metil-5-aliloxycarbonil-1,3-dioxano-2-ona (MAC) derivado de bis-MPA que permite obtener un homopolímero (PMAC) con grupos laterales alilo mediante ROP. Sobre él, se plantea la post-

funcionalización con mezclas del tiol ureido *N*-(2-mercaptoetil)urea (EUSH) y los tioles 3-mercapto-1,2-propanodiol (DSH) y 2-[2-[2-(2-sulfaniletoxi)etoxi]etoxi]etanol (TEGSH).



**Figura 2.2:** Ruta sintética planteada en este Trabajo Fin de Grado

De acuerdo con lo expuesto, las tareas planteadas en este trabajo han sido las siguientes:

1. **Síntesis y caracterización del monómero** 5-metil-5-aliloxicarbonil-1,3-dioxano-2-ona (MAC) partiendo de bis-MPA.
2. **Síntesis y caracterización del tiol** *N*-(2-mercaptoetil)urea (EUSH) a partir del disulfuro comercial disulfanodiilobis(etan-1-amina).
3. **Síntesis y caracterización del homopolímero** PMAC mediante polimerización por apertura de anillo.
4. **Síntesis y caracterización de copolímeros ureido** mediante reacciones tiol-eno con proporciones diferentes de EUSH y DSH o TEGSH.
5. **Estudio de la capacidad de formación de autoensamblados en agua de los polímeros sintetizados**
6. **Estudio de la termo-respuesta de los polímeros sintetizados**

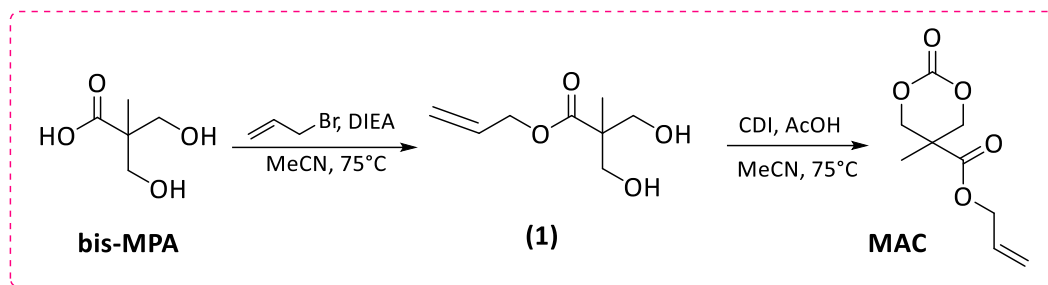
## 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 3.1 Síntesis y caracterización de los precursores

#### 3.1.1 Síntesis y caracterización del monómero MAC

En primer lugar, se llevó a cabo la síntesis del monómero MAC partiendo de bis-MPA según un procedimiento descrito en la bibliografía y que se muestra en la *Figura 3.1*.<sup>35</sup> La esterificación de bis-

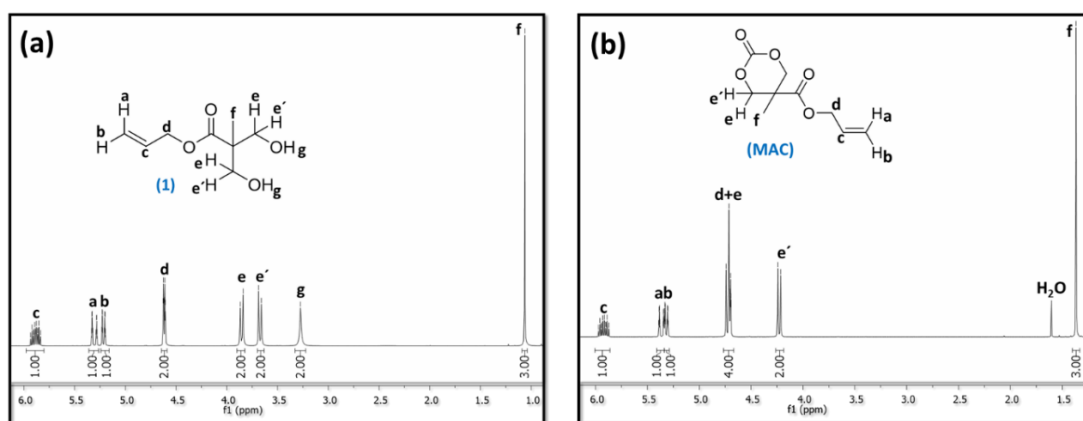
MPA con bromuro de alilo da lugar al compuesto 2,2-bis(hidroximetil)propionato de alilo (1) y su posterior ciclación permite la obtención del carbonato cíclico MAC.



**Figura 3.1:** Ruta sintética del monómero MAC a partir de bis-MPA

En la primera reacción, se emplea *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) como base no nucleófila y es la encargada de arrancar el protón ácido de bis-MPA. Posteriormente, el bromuro de alilo es atacado por el carboxilato generado siguiendo un mecanismo  $S_N2$  para dar el compuesto (1) con un rendimiento del 63%. El espectro de  $^1H$  RMN del compuesto (1) mostrado en la *Figura 3.2a* corrobora su estructura, siendo significativas las señales que aparecen a 5.89, 5.31 y 5.21 ppm (protones *c*, *a* y *b*) correspondientes a los protones del grupo alilo. Además, aparecen en el espectro a 3.85 y 3.72 ppm dos señales de protones diastereotópicos  $-CH_2-$  de bis-MPA (protones *e* y *e'*). En el espectro de  $^{13}C$  RMN (*Anexo A, Figura A2*) se puede observar una señal mucho más desapantallada que las demás que aparece a 175.59 ppm y corresponde al carbono carbonílico y dos señales correspondientes a los carbonos del doble enlace a 131.16 y 118.34 ppm. En cuanto al espectro de FTIR del compuesto (1) (*Anexo A, Figura A3*), se observa una banda intensa entre 3600 y 3203  $cm^{-1}$  que indica la presencia de los enlaces O-H, así como una banda aguda en 1652  $cm^{-1}$  que corrobora la presencia del enlace C=C.

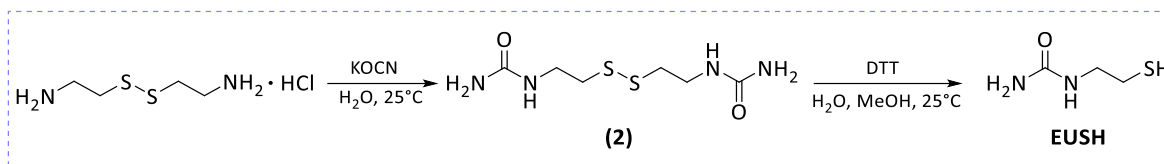
La segunda reacción constituye el paso crítico de la síntesis: la ciclación del 1,3-diol empleando *N,N*-carbonildiimidazol (CDI) como fuente de carbonilo en la cual se obtuvo el compuesto MAC con un rendimiento del 37%. En el espectro de  $^1H$  RMN de la molécula (*Figura 3.2b*) aparecen de nuevo las señales de los protones alílicos y las señales de los protones diastereotópicos (*e* y *e'*) de bis-MPA que aparecen más desapantalladas que en el espectro del precursor (1). En el espectro de FTIR (*Anexo A, Figura A6*), desaparece la banda ancha e intensa correspondiente a la vibración de tensión del enlace O-H entre 3600 y 3200  $cm^{-1}$  del precursor (1) pero sí se observan las bandas  $Csp^2-H^{st}$  en el intervalo 3123-3000  $cm^{-1}$  y la banda C=C a 1653  $cm^{-1}$ .



**Figura 3.2:** Espectros de  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ) de (a) 1,3-diol precursor (1) y (b) carbonato cíclico MAC

### 3.1.2 Síntesis y caracterización de *N*-(2-mercaptoetil)urea (EUSH)

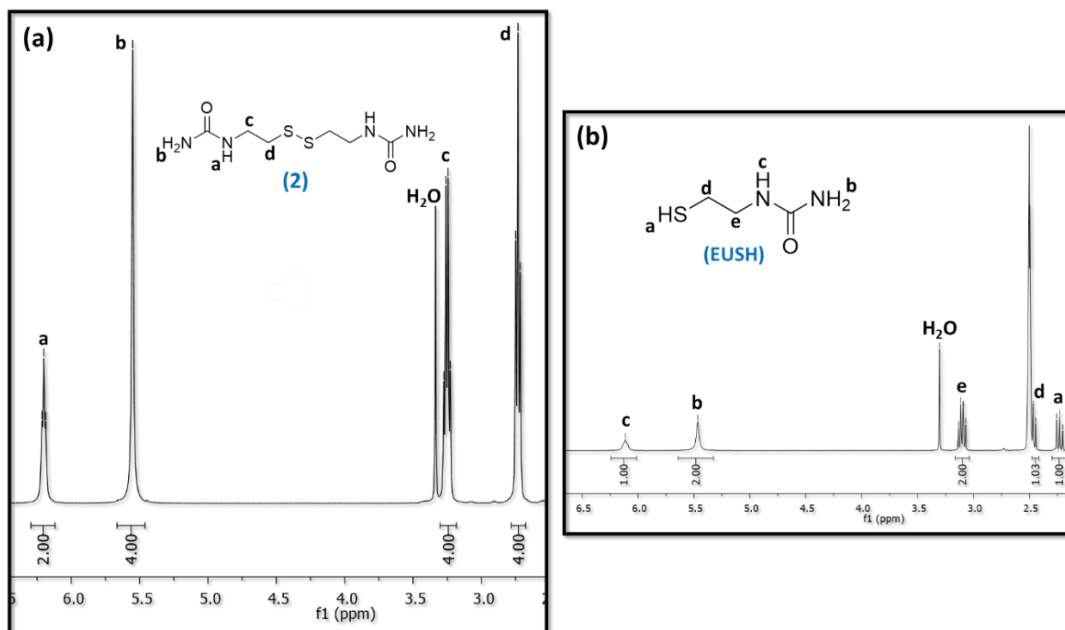
La síntesis del tiol EUSH se muestra en la *Figura 3.3* y consta de dos reacciones. Partiendo del disulfuro comercial disulfanodiilobis(etano-1-amina) se obtiene 1,1'-[disulfanodiilobis(etano-2,1-diilo)]diurea (2) que por reducción da el tiol deseado EUSH.



**Figura 3.3:** Ruta sintética de *N*-(2-mercaptoetil)urea EUSH a partir de un disulfuro comercial

Se produce en primera instancia la acilación con KOCN del producto de partida para dar un disulfuro con dos grupos ureido (2) con un rendimiento de reacción del 80%. En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN (*Figura 3.4a*) aparecen las señales correspondientes a los protones N-H del grupo ureido a 6.2 y 5.5 ppm (*a* y *b*) y a 3.25 y 2.73 ppm los protones  $-\text{CH}_2-$  (*c* y *d*). Además, en el espectro de FTIR (*Anexo A, Figura A9*) puede verse la banda del enlace  $\text{C}=\text{O}$  a  $1653\text{ cm}^{-1}$ , valor típico del carbonilo de la urea.<sup>36</sup>

En la segunda reacción se produce la reducción del enlace disulfuro de (2) con 1,4-ditiotreitol (DTT) para dar el producto final EUSH con un rendimiento del 88%. En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN (*Figura 3.4b*) son significativas las señales correspondientes a los protones móviles unidos a los átomos de nitrógeno que aparecen como singletes anchos a 6.11 (*c*) y 5.46 (*b*) ppm. El protón unido al azufre (*a*) aparece a 2.25 ppm acoplado a los protones unidos al carbono contiguo con un valor de  $J_{\text{H-H}}$  de 10.8 Hz. En cuanto al espectro de FTIR (*Anexo A, Figura A12*), se observa la vibración de tensión a  $1654\text{ cm}^{-1}$  del  $\text{C}=\text{O}$ .

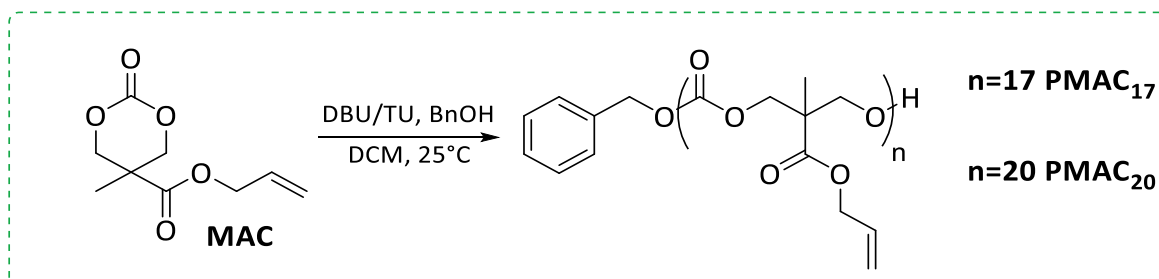


**Figura 3.4:** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO) de (a) disulfuro (2) y (b) tiol EUSH

## 3.2 Síntesis y caracterización del homopolímero y los copolímeros

### 3.2.1 Polimerización por apertura de anillo del monómero MAC

La ROP del monómero MAC se lleva a cabo empleando alcohol bencílico (BnOH) como iniciador, tal y como muestra la *Figura 3.5*, obteniéndose el correspondiente homopolycarbonato PMAC.<sup>37</sup>



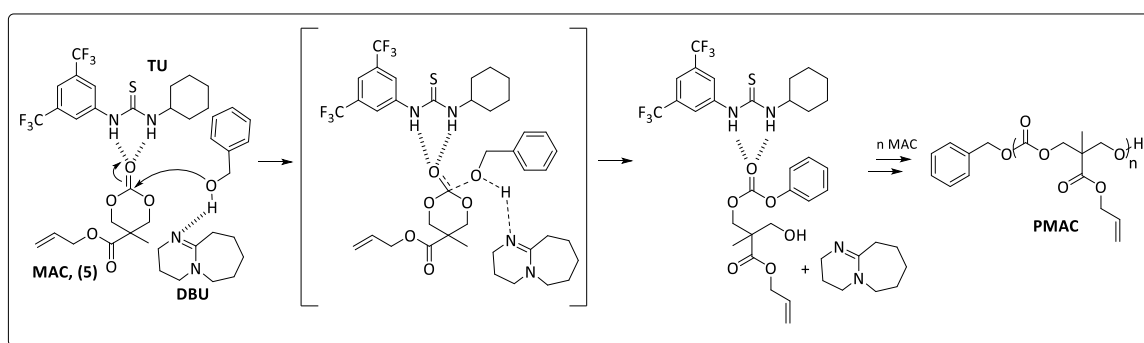
**Figura 3.5:** Síntesis de PMAC a partir del monómero MAC

La síntesis se realizó a una concentración de monómero  $[MAC]_0 = 0.5$  M en DCM seco durante 2 h a t.a. empleando el sistema catalítico formado por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-ciclohexil-2-tiourea (TU). Al ser una polimerización controlada, el grado de polimerización promedio viene determinado por la relación entre las concentraciones iniciales de monómero  $[MAC]_0$  e iniciador  $[BnOH]_0$  y la conversión (C) de monómero (*Ecuación 1*).

$$DP_{teórico} = \frac{[MAC]_0}{[BnOH]_0} \times C \quad (\text{Ecuación 1})$$

En este caso, se trabajó con una relación inicial monómero:iniciador de  $[MAC]_0:[BnOH]_0 = 25:1$ , lo que supondría un grado de polimerización promedio teórico  $DP_{teórico} = 25$  para una conversión del 100% ( $C=1$ ). La polimerización se repitió dos veces, obteniéndose los polímeros PMAC<sub>17</sub> y PMAC<sub>20</sub>, donde el subíndice hace referencia al grado de polimerización determinado por <sup>1</sup>H RMN.

En cuanto al sistema DBU/TU, la TU interacciona con el carbonilo activando el monómero frente a la apertura del anillo y la DBU con el alcohol iniciador (o propagador) facilitando el ataque nucleófilo. El empleo de este sistema organocatalítico se ve justificado ya que permite un excelente control de la polimerización en tiempos relativamente cortos con obtención de bajas dispersidades.<sup>16</sup> La *Figura 3.6* muestra el mecanismo de reacción con este sistema.

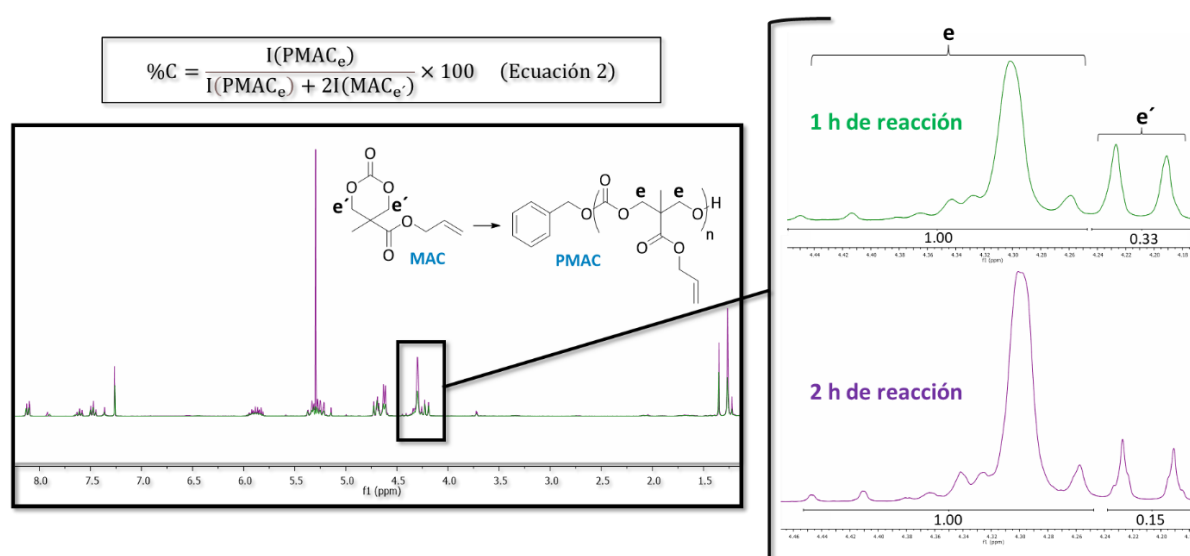


**Figura 3.6:** Mecanismo de polimerización de PMAC con el sistema organocatalítico DBU/TU<sup>38</sup>



La evolución de la polimerización se estudió por  $^1\text{H}$  RMN tomando alícuotas transcurridas 1 h y 2 h desde el inicio de la polimerización (*Figura 3.7*). El avance de la reacción conlleva la desaparición de la señal del monómero correspondiente a dos de sus protones diastereotópicos ( $e'$  en la *Figura 3.7*) que aparecen a 4.23 ppm y la aparición de una nueva señal de PMAC perteneciente a cuatro protones ( $e$  en la *Figura 3.7*) por cada unidad repetitiva de la cadena principal formada que aparecen a 4.62 ppm. A partir de la integración relativa de estas señales de MAC y PMAC, se determina el porcentaje de conversión (%C) del monómero con la *Ecuación 2* (*Figura 3.7*).

La reacción se detuvo transcurridas 2 h, alcanzándose conversiones superiores al 70% (77% en el caso de PMAC<sub>17</sub> y 71% para PMAC<sub>20</sub>) ya que tiempos de polimerización largos y conversiones muy elevadas pueden llevar a reacciones secundarias de transesterificación inter- e intracadena no deseadas que incrementan la distribución de masas molares o generan macromoléculas cíclicas.



**Figura 3.7:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de PMAC tras 1 h y 2 h de reacción

La utilización de BnOH como iniciador permite determinar el grado de polimerización (DP) y la masa molar promedio en número ( $M_n$ ) mediante la interpretación de los espectros de  $^1\text{H}$  RMN (*Anexo A*, *Figuras A13* y *A17*). Para calcular el DP, se toma como referencia la señal a 5.15 ppm correspondiente a los dos protones  $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{O}$  (protones c en la *Figuras A13* y *A17*, *Anexo A*) pertenecientes al grupo terminal derivado del iniciador. De esta manera, se determinan los grados de polimerización promedio  $\text{DP}=17$  y  $20$ , para PMAC<sub>17</sub> y PMAC<sub>20</sub> respectivamente. Conociendo el DP,  $M_n$  puede calcularse con la *Ecuación 3*:

$$M_n = M_{\text{BnOH}} + \text{DP}_{\text{H RMN}} \times M_{\text{MAC}} \quad (\text{Ecuación 3})$$

donde  $M_{\text{BnOH}}$  es la masa molar de BnOH (108 g/mol),  $\text{DP}_{\text{H RMN}}$  el grado de polimerización calculado por  $^1\text{H}$  RMN y  $M_{\text{MAC}}$  la masa molar del monómero (200 g/mol). Se obtienen valores de  $M_n=3511$  g/mol y 4112 g/mol para PMAC<sub>17</sub> y PMAC<sub>20</sub> respectivamente.

Dado que los grados de polimerización de los polímeros obtenidos son relativamente bajos, en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN es posible identificar algunos protones de la unidad repetitiva terminal

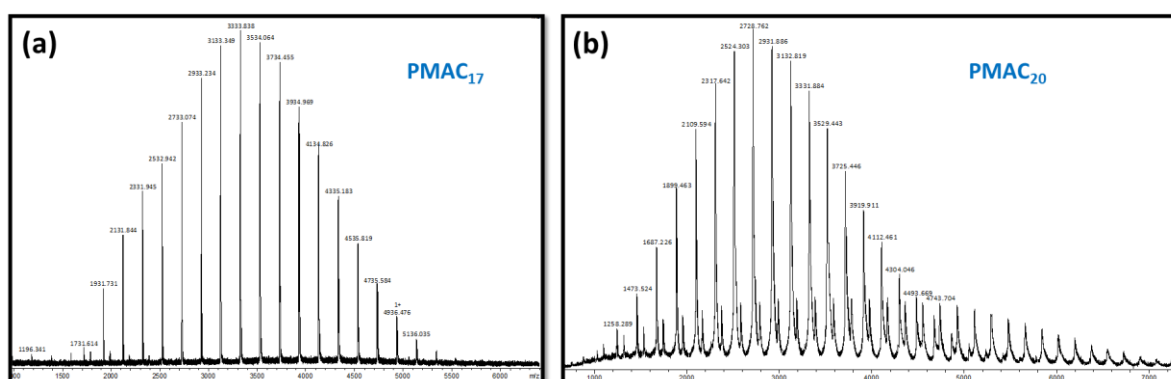
(protones e' y f' en las *Figuras A13 y A17, Anexo A*). Un análisis comparativo de las señales correspondientes a los dos grupos terminales de cada macromolécula (el grupo benzoiloxy y la última unidad incorporada en la cadena) indica que no se encuentran en relación 1:1 como cabría esperar. Las integraciones

indican que podría haber macromoléculas que no han sido iniciadas por el alcohol bencílico. Concretamente, la relación de grupos terminales es 1:1.31 y 1:1.91 para PMAC<sub>17</sub> y PMAC<sub>20</sub> respectivamente.

Los polímeros fueron también caracterizados por GPC con la finalidad de estudiar la distribución de masas molares o polidispersidad ( $\bar{D}$ ), que es el cociente entre la masa molar promedio en peso ( $M_w$ ) y la masa molar promedio en número ( $M_n$ ). Cuando  $\bar{D}$  es igual a 1, se tiene una muestra monodispersa en la que todas las macromoléculas tienen el mismo tamaño. Cuanto mayor es este valor, mayor es la distribución de pesos moleculares del polímero.<sup>39</sup>

A pesar de las disonancias observadas en el análisis de grupos terminales por <sup>1</sup>H RMN, las curvas registradas con GPC son Gaussianas, características de distribuciones monomodales, y presentan valores de polidispersidad bajos muy cercanos a la unidad, 1.07 y 1.09 para PMAC<sub>17</sub> y PMAC<sub>20</sub> respectivamente (*Anexo A, Figuras A16 y A20*). En lo referente al cálculo de  $M_n$ , se obtiene para PMAC<sub>17</sub> 4525 g/mol y para PMAC<sub>20</sub> 4502 g/mol, valores que no coinciden exactamente con los calculados por <sup>1</sup>H RMN. Esto es habitual ya que en GPC se calibra el sistema con patrones de polímeros con masas molares conocidas y polidispersidades bajas (polimetacrilato de metilo en este caso) y los valores determinados son valores relativos<sup>40</sup>.

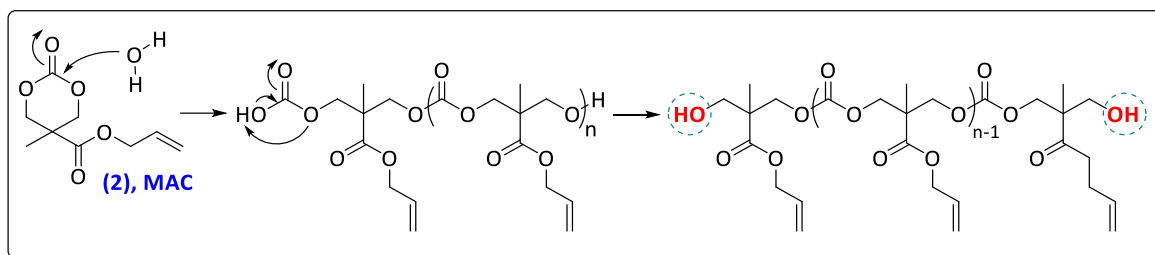
Finalmente, los polímeros fueron analizados por espectrometría de masas MALDI-TOF. En el caso del polímero PMAC<sub>17</sub> (*Figura 3.8a*) se observa una distribución con un espaciado de 200 m/z, correspondiente a la masa molar de la unidad repetitiva, y un pico máximo a m/z=3333.84 correspondiente a una macromolécula sodiada con DP= 16. Para PMAC<sub>20</sub> (*Figura 3.8b*) se observa una distribución principal con un máximo m/z=2728.76 que correspondería a una macromolécula sodiada de DP=13 y también se observa una segunda distribución minoritaria con un máximo de intensidad en m/z=2728.76. Ambas distribuciones tienen un espaciado entre los picos de 200 m/z.



**Figura 3.8:** Espectros de MALDI-TOF de (a) PMAC<sub>17</sub> y (b) PMAC<sub>20</sub>

Esta segunda distribución observada en espectrometría de masas MALDI-TOF y la discrepancia entre grupos terminales observada en <sup>1</sup>H RMN, podrían deberse a la presencia de una fracción de polímero

iniciado con trazas de agua presentes en la reacción tal y como muestra la *Figura 3.9* y/o a posibles reacciones de transesterificación con el tiempo.<sup>41</sup>

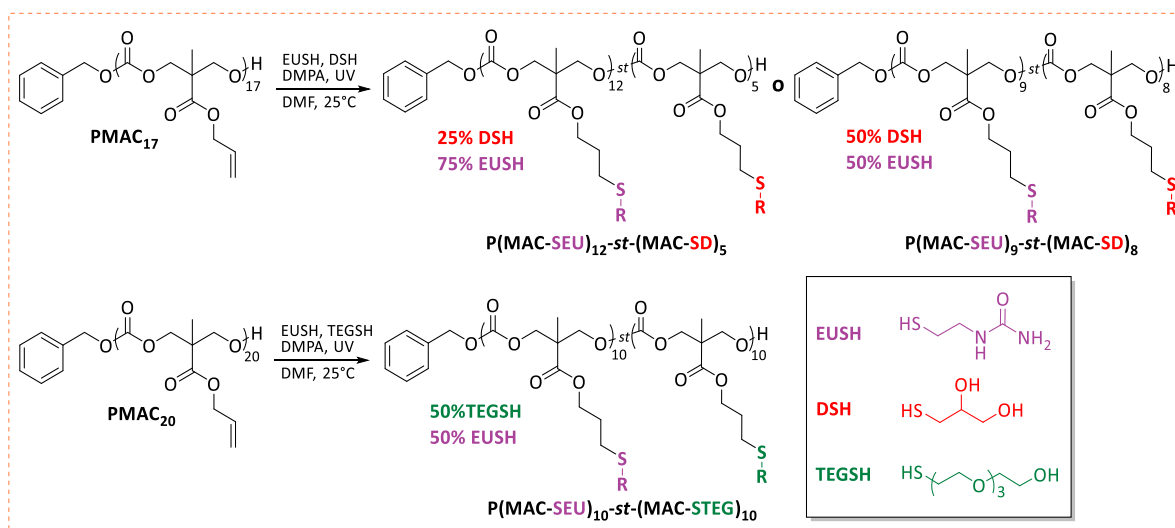


**Figura 3.9:** ROP del carbonato cíclico MAC iniciada por agua

En cuanto a los espectros de FTIR (*Anexo A, Figuras A14 y A18*), se percibe una banda entre 3598 y 3363  $\text{cm}^{-1}$  debida tanto a la presencia de agua como al enlace O-H terminal de los PMAC y puede verse también la banda correspondiente al enlace C=O en 1755  $\text{cm}^{-1}$  y una banda aguda a 1654  $\text{cm}^{-1}$  perteneciente al enlace C=C.

### 3.2.2 Funcionalización de los homopolímeros mediante reacción de tiol-eno

Una vez caracterizados los homopolímeros PMAC, se llevó a cabo su funcionalización con mezclas de los diferentes tioles EUSH, DSH y TEGSH mediante una reacción tiol-eno inducida por luz UV empleando 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona (DMPA) como fotoiniciador. La reacción se lleva a cabo en atmósfera inerte de argón con DMF como disolvente y una proporción [tiol]:[alqueno]=2:1. En estas condiciones, partiendo de PMAC<sub>17</sub> y usando [EUSH]:[DSH] en proporción 75:25 se obtuvo P(MAC-SEU)<sub>12</sub>-st-(MAC-SD)<sub>5</sub> y en proporción 50:50 se obtuvo P(MAC-SEU)<sub>9</sub>-st-(MAC-SD)<sub>8</sub>. A partir de PMAC<sub>20</sub> y usando [EUSH]:[TEGSH] en una proporción 50:50 se sintetizó P(MAC-SEU)<sub>10</sub>-st-(MAC-STEG)<sub>10</sub>. Las estructuras de los 3 polímeros resultantes se muestran en la *Figura 3.10*.



**Figura 3.10:** Síntesis de los copolímeros con el grupo ureido

Para aislarlos, los copolímeros se precipitaron en Et<sub>2</sub>O, se lavaron con agua y se secaron a vacío. Los polímeros funcionalizados con EUSH y DSH, P(MAC-SEU)<sub>12</sub>-st-(MAC-SD)<sub>5</sub> y P(MAC-SEU)<sub>9</sub>-st-(MAC-SD)<sub>8</sub>, se obtuvieron con rendimientos del 49% y 47% respectivamente y son sólidos vítreos en los que resulta difícil eliminar las trazas de disolventes presentes por evaporación. El compuesto

funcionalizado con EUSH y TEGSH,  $P(\text{MAC-SEU})_{10}\text{-st-}(\text{MAC-STEG})_{10}$ , es un líquido viscoso y se obtuvo con un rendimiento del 29%.

Con el objetivo de conocer la proporción de cada tiol introducida en los alquenos, se estudiaron los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de los tres compuestos recogidos en las Figuras 3.11 y 3.12. Tomando como referencia la señal correspondiente a los dos protones  $\text{Ph-CH}_2\text{-O}$  que aparecen a 5.14 ppm (señal *b* en la Figura 3.11), es posible calcular la proporción de cada grupo introducido en los copolímeros. Para los polímeros funcionalizados con EUSH y DSH, se eligen las señales que aparecen a 3.12 y 3.55 ppm (*l* y *e* en la Figura 3.11) para calcular la proporción de los dos grupos. De esta manera, empleando las Ecuaciones 4 y 5, se conoce que la proporción  $[\text{EUSH}]:[\text{DSH}]$  en  $P(\text{MAC-SEU})_{12}\text{-st-}(\text{MAC-SD})_5$  es 12:5 y en  $P(\text{MAC-SEU})_9\text{-st-}(\text{MAC-SD})_8$  9:8.

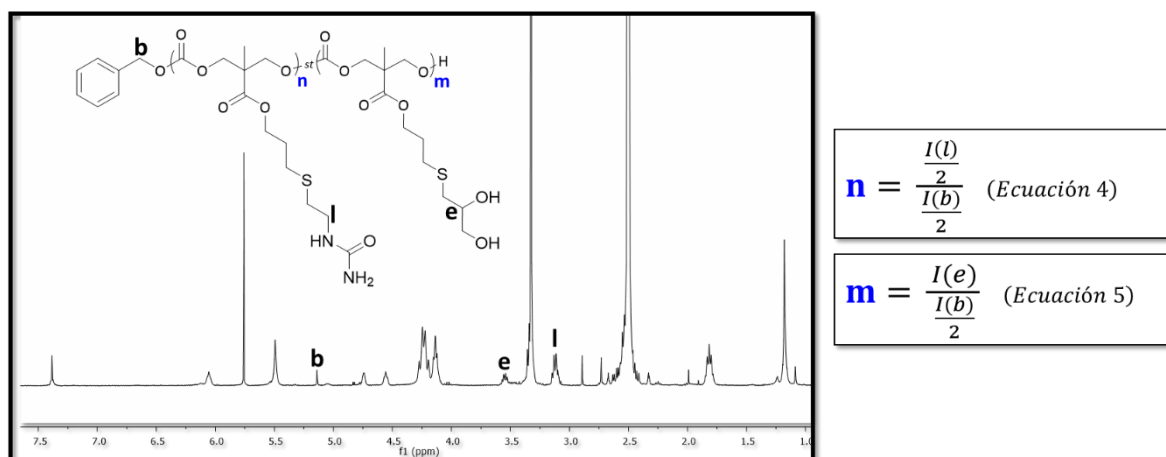


Figura 3.11: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO) de  $P(\text{MAC-SEU})_n\text{-st-}(\text{MAC-SD})_m$

Para  $P(\text{MAC-SEU})_{10}\text{-st-}(\text{MAC-STEG})_{10}$  se toman las señales que aparecen en un desplazamiento de 3.12 y 2.65 ppm (*j* y *m* en la Figura 3.12) y utilizando las Ecuaciones 6 y 7 se llega a una proporción  $[\text{EUSH}]:[\text{TEGSH}]$  1:1.

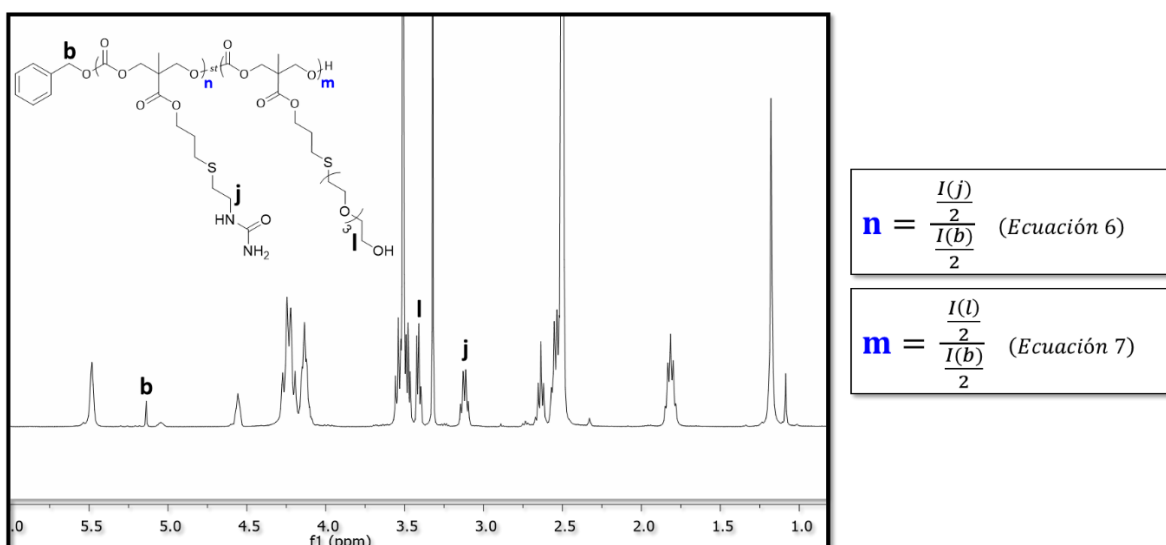


Figura 3.12: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO) de  $P(\text{MAC-SEU})_n\text{-st-}(\text{MAC-STEG})_m$

En cuanto a los espectros de FTIR de los 3 copolímeros (*Anexo A, Figuras A22, A24 y A26*), se observan las señales de los dos tipos de grupos carbonilo presentes en las moléculas: el C=O del grupo ureido que aparece en torno a  $1650\text{ cm}^{-1}$  y el C=O del enlace carbonato en torno a  $1750\text{ cm}^{-1}$ .

### **3.3 Estudio de la estabilidad térmica de los copolímeros**

La estabilidad térmica de los copolímeros fue estudiada por termogravimetría (TGA) calentando desde 30 hasta  $500^{\circ}\text{C}$  a una velocidad de barrido de  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$  en atmósfera de nitrógeno. En la *Anexo C* se recogen las curvas obtenidas por análisis termogravimétrico. En la curva de TGA de  $\text{P}(\text{MAC-SEU})_{12}\text{-st-(MAC-SD)}_5$  se observa una pequeña pérdida inicial (aprox. 3%) entre 100 y  $200^{\circ}\text{C}$  que podría estar relacionada con la pérdida de los disolventes volátiles observados en  $^1\text{H}$  RMN. A partir de  $200^{\circ}\text{C}$  se aprecia la pérdida masiva de masa debida a la degradación térmica del polímero. Para  $\text{P}(\text{MAC-SEU})_{10}\text{-st-(MAC-STEG)}_{10}$ , se observa directamente la pérdida de masa a partir de  $200^{\circ}\text{C}$  debida a la degradación del polímero sin observarse antes pérdidas que se puedan relacionar con la presencia de volátiles.

### **3.4 Estudio de la termo-respuesta en agua de los copolímeros**

Como se ha comentado en el apartado '2. Objetivos y planteamiento', en el grupo se había estudiado con anterioridad a este trabajo el polímero  $\text{P}(\text{MAC-SEU})_{21}$  que no presentó termo-respuesta. Dado que los policarbonatos alifáticos se caracterizan por ser fuertemente hidrófobos,<sup>42</sup> la funcionalización de estos con grupos ureido a través de un segmento alifático no parece ser suficiente para vencer la insolubilidad inherente del policarbonato.

El comportamiento UCST de los polímeros puede controlarse, entre otras formas, mediante copolimerización incorporando monómeros que faciliten la solubilidad por encima de la  $T_{cp}$ . Es por eso por lo que en este trabajo se ha empleado el grupo EUSH en combinación con los grupos DSH y TEGSH para tratar de aumentar la hidrofilia de la cadena polimérica y observar un comportamiento UCST.

#### **3.4.1 Estudio preliminar de la solubilidad de los copolímeros sintetizados en agua**

Con los polímeros  $\text{P}(\text{MAC-SEU})_n\text{-st-(MAC-SD)}_m$  se prepararon suspensiones de concentración  $1\text{ mg/mL}$  en agua Milli-Q® que se calentaron gradualmente desde temperatura ambiente hasta  $90^{\circ}\text{C}$ , manteniéndolos a esta temperatura durante 1 h. A simple vista, no se observó que los polímeros se disolvieran.

En cuanto al polímero  $\text{P}(\text{MAC-SEU})_{10}\text{-st-(MAC-STEG)}_{10}$ , se estudió su comportamiento a dos concentraciones diferentes ( $1\text{ mg/mL}$  y  $0.1\text{ mg/mL}$ ), y tampoco en este caso se observó que se disolviera en agua.

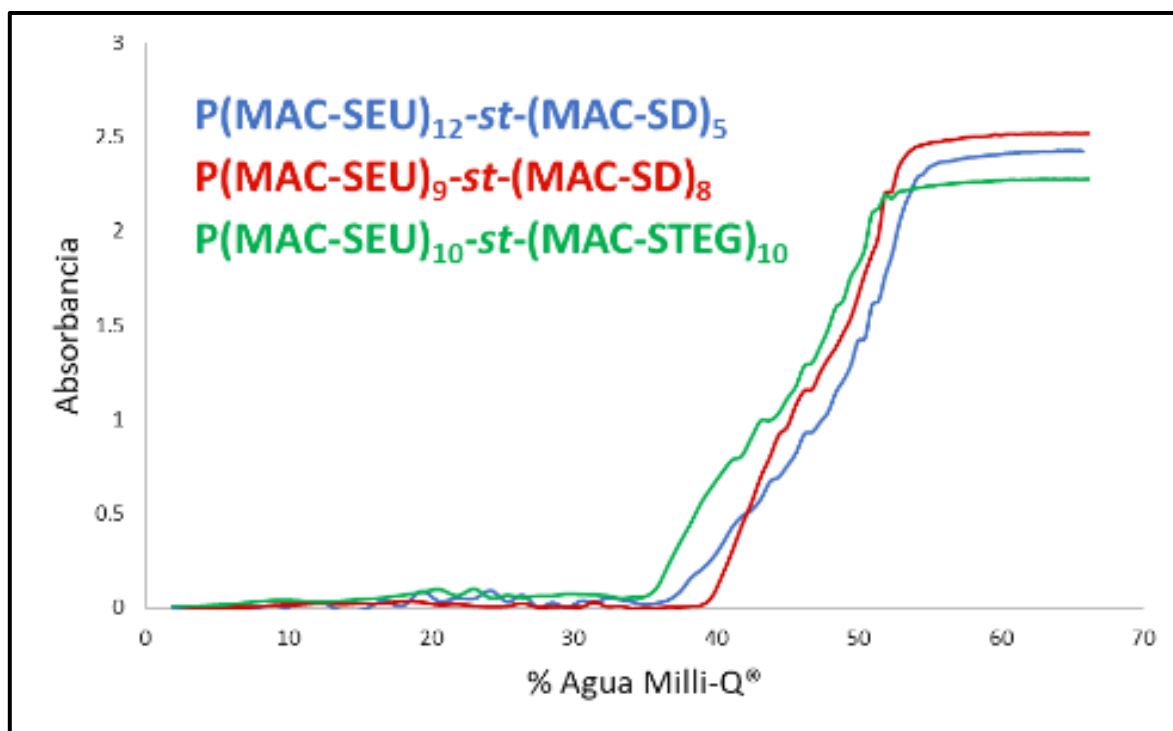
#### **3.4.2 Preparación y estudio de agregados en agua y de la termo-respuesta**

Las propiedades de autoensamblaje en agua de un polímero se relacionan con la presencia en la macromolécula de dominios hidrófobos e hidrófilos y, dado que los policarbonatos alifáticos son fuertemente hidrófobos, la funcionalización de estos con grupos que aportan hidrofilia podría facilitar la formación de autoensamblados en agua.

Por ello, se investigó la capacidad de formación de autoensamblados en agua mediante el método del co-solvente o nanoprecipitación, en el cual agua es gradualmente adicionada sobre una disolución del copolímero en un disolvente orgánico miscible con el agua.<sup>16</sup> El proceso se sigue mediante turbidimetría, aprovechando el fenómeno de dispersión de la luz por parte de los

agregados poliméricos que aumentan la turbidez de la muestra al formarse y provocan que la radiación incidente sea dispersada. Con ello, llega al detector una menor cantidad de luz y se obtiene un valor menor de absorbancia a una longitud de onda en la que la muestra no absorbe.

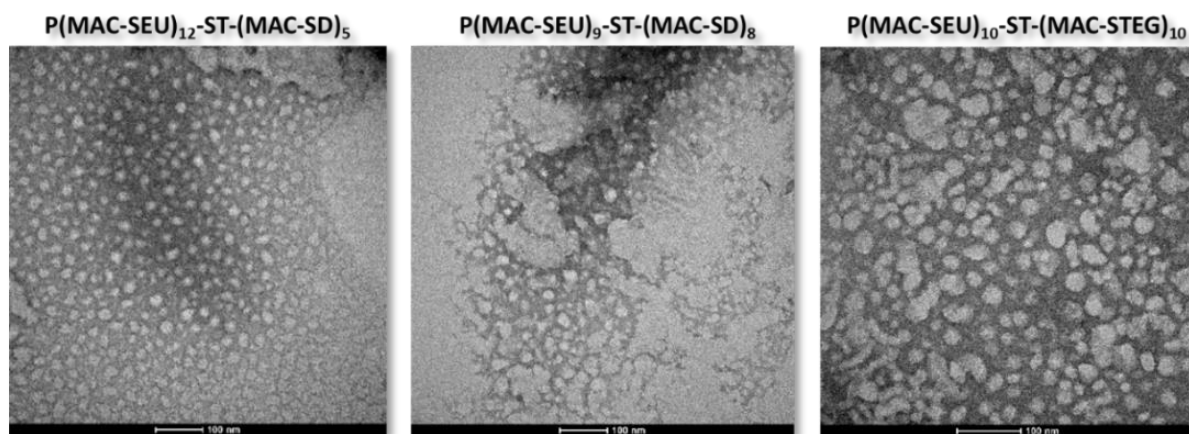
En este caso, se prepararon disoluciones de concentración 5 mg/mL de cada copolímero en DMSO y se adicionó agua gradualmente (alícuotas de 20  $\mu$ L) mientras se registró el cambio de absorbancia a 650 nm (longitud de onda para la cual no existe absorción de ninguno de los grupos funcionales de los copolímeros) en función del porcentaje de agua añadido a la muestra. Como puede observarse en la *Figura 3.13*, para una determinada cantidad de agua añadida se produce un salto en el valor de la absorbancia cuando el polímero comienza a autoensamblarse. Cuando se alcanza un valor constante, el DMSO se elimina por diálisis durante 3 días. En todos los casos, los polímeros precipitan durante este tiempo en la bolsa de diálisis, indicando la limitada estabilidad de los autoensamblados formados en agua. Finalmente, se determinó la concentración en las muestras dializadas para  $P(\text{MAC-SEU})_{12}\text{-st-(MAC-SD)}_5$ ,  $P(\text{MAC-SEU})_9\text{-st-(MAC-SD)}_8$  y  $P(\text{MAC-SEU})_{10}\text{-st-(MAC-STEG)}_{10}$  y se obtuvo 1 mg/mL, 0.87 mg/mL y 0.54 mg/mL respectivamente.



**Figura 3.13:** Curvas de turbidimetría registradas para  $P(\text{MAC-SEU})_{12}\text{-st-(MAC-SD)}_5$ ,  $P(\text{MAC-SEU})_9\text{-st-(MAC-STEG)}_8$  y  $P(\text{MAC-SEU})_{10}\text{-st-(MAC-STEG)}_{10}$  en DMSO en función del agua añadida

Las muestras extraídas de la diálisis se redispersaron por agitación y fueron estudiadas por TEM. Para ello, se depositaron 10  $\mu$ L de la suspensión sobre una rejilla de cobre recubierta de una película de

carbón y se tiñó con acetato de uranilo. En todos los casos, en la mayor parte de la muestra se observa la presencia de agregados grandes sin morfología y en alguna región minoritaria pueden verse pequeñas micelas con tamaños entre 20 y 30 nm (*Figura 3.14 y anexo D*).

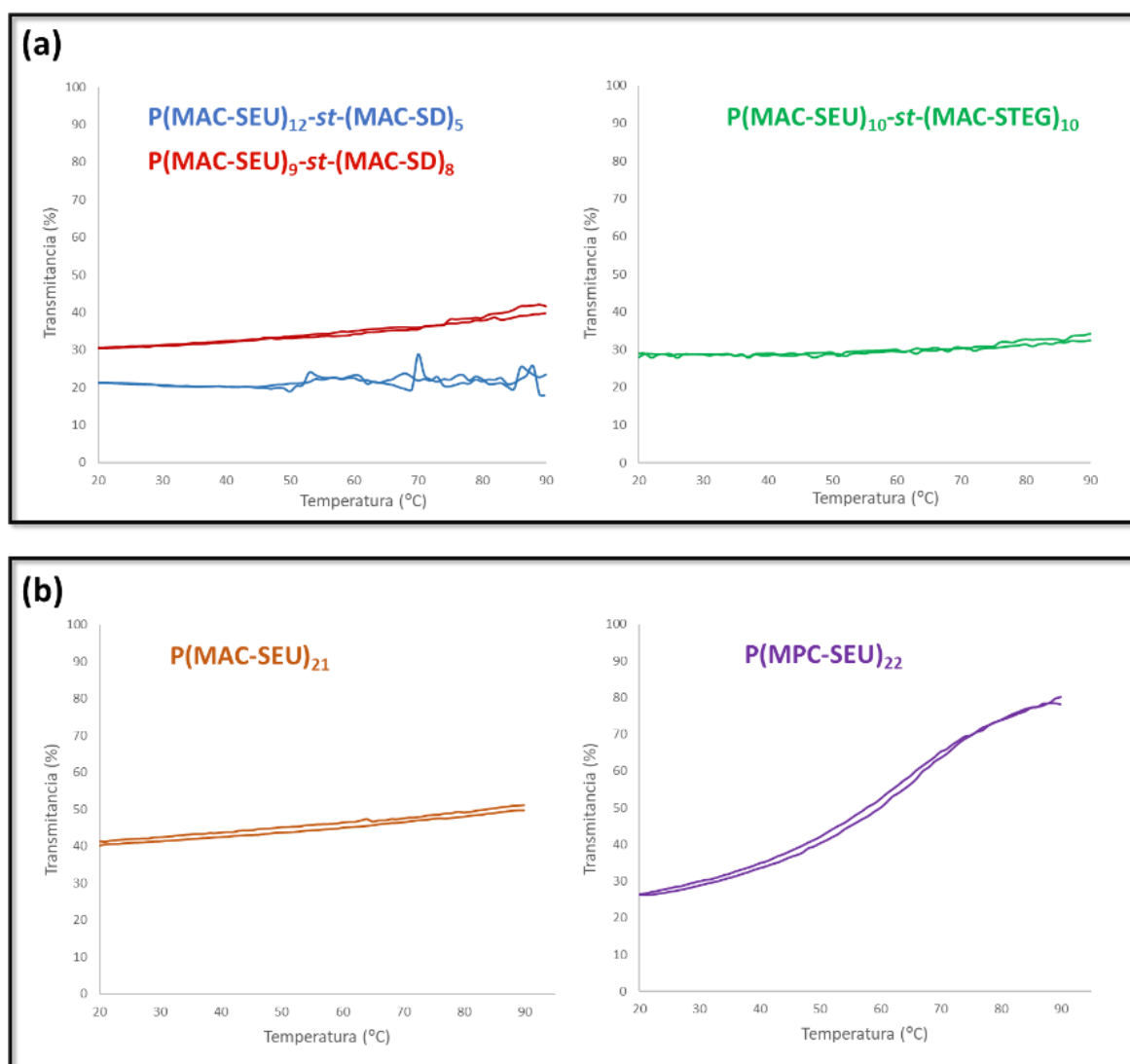


**Figura 3.14:** Imágenes de TEM de  $P(\text{MAC-SEU})_{12}\text{-st-(MAC-SD)}_5$ ,  $P(\text{MAC-SEU})_9\text{-st-(MAC-STEG)}_8$  y  $P(\text{MAC-SEU})_{10}\text{-st-(MAC-STEG)}_{10}$

Los polímeros que presentan temperatura de disolución crítica superior (UCST) muestran una brecha de miscibilidad que supone la separación de fases a bajas temperaturas. Durante esta separación, las cadenas poliméricas experimentan una transición de un estado abierto a un estado globular y si los glóbulos no son estabilizados con tensioactivos u otros medios, se produce la agregación de las partículas poliméricas que se convierten en visibles provocando turbidez.<sup>43</sup> El estudio del posible comportamiento UCST de los polímeros se llevó a cabo por turbidimetría, empleando luz de 650 nm de longitud de onda y midiendo la variación de la transmitancia al aumentar la temperatura en disoluciones de 0.1 mg/mL de los copolímeros en agua Milli-Q® preparadas a partir de la disolución resultante de la diálisis.

Las muestras se sometieron a ciclos de calentamiento/enfriamiento entre 20 y 90°C con un aumento de temperatura de 1°C/min y se obtuvieron las gráficas mostradas en la *Figura 3.15a*. En esa misma figura se muestran igualmente las gráficas registradas para los policarbonatos de referencia  $P(\text{MAC-SEU})_{21}$  y  $P(\text{MPC-SEU})_{22}$  (*Figura 3.15b*).

El tipo de curva esperado para un polímero con comportamiento UCST es una sigmoide, una curva en forma de S con bajos valores de absorbancia a baja temperatura debido a la dispersión formada por los agregados y un aumento abrupto de la transmitancia al disolverse el compuesto a temperaturas elevadas. Un parámetro importante del comportamiento UCST es la  $T_{cp}$ , que se refiere a la temperatura a la cual se produce la transición de fase de una disolución de polímero a una concentración específica desde el estado soluble al estado agregado con el consecuente aumento de turbidez.<sup>44</sup> En la curva obtenida en el grupo CLIP para  $P(\text{MPC-SEU})_{22}$ , se observa la tendencia descrita a temperaturas por encima de 40°C, aunque la transición UCST no es completa. El proceso es reversible durante varios ciclos de enfriamiento/calentamiento, si bien la temperatura de transición disminuye como consecuencia de la degradación del policarbonato a temperaturas superiores a 80 °C. Por el contrario, en el caso del policarbonato  $P(\text{MAC-SEU})_{21}$ , apenas se observan cambios en la transmitancia.



**Figura 3.15:** Dependencia de la transmitancia con la temperatura para  $P(\text{MAC-SEU})_{12}\text{-st-(MAC-SD)}_5$ ,  $P(\text{MAC-SEU})_9\text{-st-(MAC-SD)}_8$  y  $P(\text{MAC-SEU})_{10}\text{-st-(MAC-STEG)}_{10}$  (a) y  $P(\text{MAC-SEU})_{21}$  y  $P(\text{MPC-SEU})_{22}$  (b)

Para los polímeros  $P(\text{MAC-SEU})_5\text{-st-(MAC-SD)}_{12}$  y  $P(\text{MAC-SEU})_9\text{-st-(MAC-SD)}_8$  no se observa un aumento neto significativo de la transmitancia en el rango de temperaturas estudiado. Tampoco para  $P(\text{MAC-SEU})_{10}\text{-st-(MAC-STEG)}_{10}$ .

## 4. CONCLUSIONES

En este trabajo se han sintetizado dos series de polycarbonatos con grupos ureido basados en el monómero MAC siguiendo una estrategia que combina la polimerización por apertura de anillo de este carbonato cíclico con un grupo alilo y la funcionalización post-polimerización por una reacción de tiol-eno.

Se ha demostrado que este planteamiento sintético es versátil, ya que permite acceder de manera sencilla a colecciones de copolímeros estadísticos a partir de un polímero precursor común utilizando



mezclas de tioles en la reacción de funcionalización. Esta aproximación es más eficaz que la copolimerización directa de carbonatos cíclicos portadores de grupos con termo-respuesta.

A pesar de ello, los tioles seleccionados (DSH y TEGSH), no han permitido mejorar el comportamiento térmico en agua del homopolímero de referencia con grupos ureido EUSH. En ninguna de las series, EUSH/DSH y EUSH/TEGSH, se ha conseguido inducir comportamiento UCST. A la vista de los resultados, parece que estos grupos no son lo suficientemente hidrófilos para superar la elevada hidrofobicidad del policarbonato sin obviar además que el espaciador alifático utilizado para anclar los grupos laterales a la macromolécula de policarbonato también es hidrófobo y relativamente largo.

De cualquier manera, los resultados de este Trabajo Fin de Grado van a servir de ayuda para orientar trabajos futuros en diferentes direcciones: (a) buscando y diseñando nuevos tioles con un mayor carácter hidrófilo que logren dotar al policarbonato ureido de termo-respuesta UCST, (b) cambiando el grupo ureido por otro que induzca termo-repuesta UCST o (c) diseñando una nueva estrategia sintética que permita acortar la cadena lateral.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 Síntesis y caracterización de 2,2-bis(hidroximetil)propionato de alilo (1)

Se equipa un matraz de fondo redondo con una barra de agitación magnética y se añade bis-MPA (25.01 g, 186.56 mmol) y MeCN (100 mL) como disolvente. Posteriormente, la suspensión se agita a temperatura ambiente y se añade DIEA (32.52 mL, 186.56 mmol) dejando transcurrir 5 min hasta tener una mezcla homogénea. Tras esto, se añade bromuro de alilo (16.14 mL, 186.56 mmol), se pone el matraz a reflujo calentando a 60 °C y se deja reaccionar la mezcla durante 24 h. La reacción se sigue mediante CCF utilizando como eluyente DCM/AcOEt 1:1 hasta que se consume el bis-MPA. Una vez completa la reacción, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se elimina el disolvente con ayuda de un rotavapor. El residuo se disuelve en AcOEt (50 mL) y se vierte en HCl 1M (100 mL). Se separan entonces dos fases y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3x150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran en el rotavapor. El producto se purifica por cromatografía en columna a presión sobre gel de sílice empleando DCM como eluyente y aumentando gradualmente la polaridad hasta DCM/AcOEt 1:1. El producto final es un líquido amarillento. Rendimiento: 63%

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.89 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.5 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 5.31 (dc, J = 17.2 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 5.21 (dc, J = 10.5 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 4.62 (dt, J = 5.6 Hz, J = 1.4 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.06 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 175.59, 131.36, 118.44, 68.16, 65.33, 49.22, 17.15.

**FTIR** (KBr, ν:cm<sup>-1</sup>): 3600-3203 (O-H), 2906-2854 (Csp<sup>3</sup>-H), 1718 (C=O), 1652 (C=C).

## 5.2 Síntesis y caracterización de 5-metil-5-aliloxicarbonil-1,3-dioxano-2-ona (MAC)

Se equipa un matraz de fondo redondo con una barra de agitación magnética y se añade bis-MPA (10.00 g, 57.4 mmol), CDI (14.40 g, 86.1 mmol) y MeCN (90 mL) como disolvente. Posteriormente, la suspensión se agita a t.a. durante 5 min hasta tener una mezcla homogénea y se añade AcOH (53 mL, 918.4 mmol). Se pone el matraz a reflujo a 75 °C y se deja reaccionar durante 3 h. La reacción se sigue mediante CCF utilizando como eluyente DCM/AcOEt 9:1 hasta que no evoluciona más. Una vez completa la reacción, se deja enfriar la mezcla a t.a. y se elimina el disolvente con ayuda de un rotavapor. El residuo se disuelve en DCM (150 mL) y se vierte en HCl 2M (150 mL). Se separan entonces dos fases y la fase acuosa se extrae con DCM (3x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran en el rotavapor. El residuo obtenido se recrystaliza dos veces con hexano y se purifica por cromatografía en columna a presión sobre gel de sílice empleando Hexano/AcOEt 1:1 como eluyente. El producto final es un sólido blanco cristalino. Rendimiento: 37%

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)) 5.92 (ddt, J = 17.1 Hz, J = 10.4 Hz, J = 5.8 Hz, 1H), 5.36 (dc, J = 17.2 Hz, J = 1.4 Hz, 1H), 5.32 (dc, J = 10.4 Hz, J = 1.1 Hz, 1H), 4.71 (m, 4H), 4.23 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.37 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 170.76, 147.40, 130.95, 119.53, 72.97, 66.65, 40.23, 17.63.

**FTIR** (KBr, v:cm<sup>-1</sup>): 3123-3000 (Csp<sup>2</sup>-H), 3000-2852 (Csp<sup>3</sup>-H), 1739 (C=O), 1653 (C=C).

## 5.3 Síntesis y caracterización de 1,1'-[disulfanodiilobis(etano-2,1-diilo)]diurea (2)

Se equipa un matraz de fondo redondo con una barra de agitación magnética y se añade disulfanodiilobis(etano-1-amina) (2.00 g, 8.88 mmol), agua Milli-Q® (20mL) y KOCN (1.73 g, 21.31 mmol) disuelto previamente en agua Milli-Q® (2 mL). La mezcla se deja reaccionar durante 24 h. La reacción se sigue mediante CCF utilizando como eluyente DCM/MeOH 8:2 hasta que no evoluciona más. Una vez completa la reacción, se evapora el agua Milli-Q® con ayuda de un rotavapor. El producto se purifica mediante cromatografía en columna a presión sobre gel de sílice empleando DCM/MeOH 8:2 como eluyente. El producto final es un sólido blanco. Rendimiento: 82%

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO) δ (ppm)) 6.2 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 5.55 (s *br*, 4H), 3.25 (c, J = 6.4 Hz, 4H), 2.73(t, J = 6.7 Hz, 4H).

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, DMSO) δ (ppm) 158.56, 38.34, 38.31.

**FTIR** (KBr, v:cm<sup>-1</sup>): 3461-3230 (N-H st), 2993-2822 (Csp<sup>3</sup>-H), 1653 (C=O), 1622-1542 (N-H δ).

## 5.4 Síntesis y caracterización de N-(2-mercaptoetil)urea (EUSH)

En un matraz Schlenk provisto de una barra de agitación magnética se introduce 1,1'-[disulfanodiilobis(etano-2,1-diilo)]diurea (1.20 g, 5.03 mmol), MeOH (60 mL) y agua Milli-Q® (60 mL) y se realizan varios ciclos de vacío/argón. La mezcla se agita durante 20 mins hasta conseguir homogeneidad y se añade DTT (1.20 g, 7.78 mmol) y 10mL más de MeOH. Se vuelven a realizar varios ciclos de vacío/argón para desplazar el oxígeno que se haya podido disolver y se deja la mezcla reaccionar durante 24 h. La reacción se sigue mediante CCF utilizando como eluyente DCM/MeOH

8:2 hasta que no evoluciona más. Una vez completa la reacción, se evapora el disolvente con ayuda de un rotavapor. El producto obtenido se purifica mediante cromatografía en columna a presión sobre gel de sílice empleando DCM/MeOH 98:2 como eluyente y aumentando gradualmente la polaridad hasta DCM/MeOH 93:7. El producto final es un sólido blanco. Rendimiento: 90%

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm) 6.11 (m, 1H), 5.46 (s br, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.25 (t, 1H, J = 10.8 Hz).

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm) 185.45, 42.71, 24.51.

**FTIR** (KBr,  $\nu$ :cm<sup>-1</sup>): 3496-3201 (N-H st), 3000-2888 (Csp<sup>3</sup>-H), 1654 (C=O), 1620-1541 (N-H  $\delta$ ).

## 5.5 Síntesis y caracterización de PMAC<sub>17</sub> y PMAC<sub>20</sub>

En un matraz Schlenk provisto de una barra de agitación magnética se introduce TU (0.14 g, 0.91 mmol) y se realizan varios ciclos de vacío/argón. A continuación, se añade BnOH (31  $\mu$ L, 0.3 mmol) y DBU (11.3  $\mu$ L, 0.075 mmol). Se vuelven a realizar varios ciclos vacío/argón para desplazar el oxígeno que se haya podido disolver y se adiciona DCM anhidro (15 mL). Finalmente, se añade MAC (1.50 g, 7.5 mmol), se realizan de nuevo varios ciclos vacío/argón y se deja la mezcla reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se sigue mediante <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) hasta llegar a un 77 % de conversión de MAC para PMAC<sub>17</sub> y un 71% para PMAC<sub>20</sub>, momento en el que se añade ácido benzoico para detener la polimerización. Se precipita el crudo de reacción con hexano y se purifica el polímero mediante una cromatografía en columna a presión sobre gel de sílice empleando Hexano/AcOEt 7:3 como eluyente y aumentando la polaridad hasta Hexano/AcOEt 1:1. El producto final es un líquido viscoso transparente. Rendimiento: 61%

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7.31 (m), 5.88 (m), 5.27 (m), 5.15 (s), 4.62 (m), 4.30 (m), 3.72 (m), 2.46(m), 1.25 (s).

**FTIR** (KBr,  $\nu$ :cm<sup>-1</sup>): 3598-3363 (O-H), 3158-3000 (Csp<sup>2</sup>-H), 3000-2804 (Csp<sup>3</sup>-H), 1755 (C=O), 1654 (C=C).

## 5.6 Síntesis y caracterización de P(MAC-SEU)<sub>12-st</sub>-(MAC-SD)<sub>5</sub>

En un vial provisto de una barra de agitación magnética, se introduce PMAC (0.20 g, 0.97 mmol) y DMF (3mL) y se borbotea argón durante 20 min. Tras esto, se añade EUSH (0.82 g, 0.68 mmol), DSH (32  $\mu$ L, 0.29 mmol) y DMPA (12.43 mg, 0.0485 mmol) y se vuelve a borbotear argón para desplazar el oxígeno que se haya podido disolver. El vial se sella con un septum y se expone a luz UV durante 30 min. Se comprueba que se ha consumido todo el PMAC por <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>), se precipita el crudo de reacción con Et<sub>2</sub>O frío y se decanta. Se lava el precipitado primero con DCM y posteriormente con agua Milli-Q® y se seca el producto a vacío. El producto final es un sólido vítreo transparente. Rendimiento: 49 %

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm) 7.38 (m), 6.06 (s), 5.5 (s), 5.14 (s), 4.74 (s), 4.56 (s), 4.19 (m), 3.55 (m), 3.12 (m), 1.82 (m), 1.21 (s), 1.09 (s).

**FTIR** (KBr,  $\nu$ :cm<sup>-1</sup>): 3500-3212 (O-H, N-H st), 3000-2800 (Csp<sup>3</sup>-H), 1752 (C=O), 1659 (C=O), 1620-1537 (N-H  $\delta$ ).

## 5.7 Síntesis y caracterización de P(MAC-SEU)<sub>9</sub>-st-(MAC-SD)<sub>8</sub>

En un vial provisto de una barra de agitación magnética, se introduce PMAC (0.20 g, 0.97 mmol) y DMF (3 mL) y se borbotea argón durante 20 min. Tras esto, se añade EUSH (0.15 g, 1.21 mmol), DSH (63 µL, 0.72 mmol) y DMPA (12.43 mg, 0.0485 mmol) y se vuelve a borbotear argón para desplazar el oxígeno que se haya podido disolver. El vial se sella con un septum y se expone a luz UV durante 30 min. Se comprueba que se ha consumido todo el PMAC por <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>), se precipita el crudo de reacción con Et<sub>2</sub>O frío y se decanta. Se lava el precipitado primero con DCM y posteriormente con agua Milli-Q® y se seca el producto a vacío. El producto final es un sólido vítreo transparente. Rendimiento: 47 %

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ (ppm)) 7.38 (m), 6.06 (s), 5.51 (s), 5.14 (s), 4.76 (s), 4.56 (s), 4.18 (m), 3.55 (m), 3.12 (m), 1.81 (m), 1.21 (s), 1.09 (s).

FTIR (KBr, v:cm<sup>-1</sup>): 3500-3216 (O-H, N-H st), 3000-2800 (Csp<sup>3</sup>-H), 1756 (C=O), 1656 (C=O), 1620-1541 (N-H δ).

## 5.8 Síntesis y caracterización de P(MAC-SEU)<sub>10</sub>-st-(MAC-STEG)<sub>10</sub>

En un vial provisto de una barra de agitación magnética, se introduce PMAC (0.20 g, 0.97 mmol) y DMF (3 mL) y se borbotea argón durante 20 min. Tras esto, se añade EUSH (0.12 g, 0.97 mmol), TEGSH (191 µL, 0.97 mmol), y DMPA (12.43 mg, 0.0485 mmol) y se vuelve a borbotear argón para desplazar el oxígeno que se haya podido disolver. El vial se sella con un septum y se expone a luz UV durante 6 h. Se comprueba que se ha consumido todo el PMAC por <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>), se precipita el crudo de reacción con Et<sub>2</sub>O frío y se decanta. Se lava el precipitado con agua Milli-Q® y se seca el producto a vacío. El producto final es un líquido viscoso transparente. Rendimiento: 24%

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ (ppm)) 7.37 (m), 6.05 (s), 5.51 (s), 5.14 (s), 5.04 (s), 4.56 (s), 4.18 (m), 3.51 (m), 3.41 (m), 3.12 (m), 2.65 (m), 1.82 (m), 1.18 (s), 1.09 (s).

FTIR (KBr, v:cm<sup>-1</sup>): 3500-3216 (O-H, N-H st), 3000-2830 (Csp<sup>3</sup>-H), 1752 (C=O), 1654 (C=O), 1610-1546 (N-H δ).

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Calderón, M.; Quadir, M. A.; Sharma, S. K.; Haag, R. Dendritic Polyglycerols for Biomedical Applications. *Adv. Mater.* **2010**, 22 (2), 190–218. <https://doi.org/10.1002/adma.200902144>.
- (2) *National Nanotechnology Initiative*. <https://www.nano.gov/nanotech-101/what> (accessed 2022-05-22).
- (3) Mejías Sánchez, Y.; Cabrera, N.; Li, C.; Margarita, A.; Fernández, T.; Orgel, I.; Duany, J.; Iv, M. La Nanotecnología y Sus Posibilidades de Aplicación En El Campo Científico-Tecnológico. *Revista Cubana de Salud Pública* **2009**, 35 (3).
- (4) Chen, W.; Meng, F.; Cheng, R.; Deng, C.; Feijen, J.; Zhong, Z. Advanced Drug and Gene Delivery Systems Based on Functional Biodegradable Polycarbonates and Copolymers. *J. Control Release* **2014**, 190, 398–414. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.05.023>.

- (5) Domiński, A.; Konieczny, T.; Duale, K.; Krawczyk, M.; Pastuch-Gawołek, G.; Kurcok, P. Stimuli-Responsive Aliphatic Polycarbonate Nanocarriers for Tumor-Targeted Drug Delivery. *Polymers (Basel)* **2020**, *12* (12), 1–30. <https://doi.org/10.3390/polym12122890>.
- (6) Soteros, C. E.; Whittington, S. G. The Statistical Mechanics of Random Copolymers. *J Phys A Math Gen. I* **2004**, *37* (41). <https://doi.org/10.1088/0305-4470/37/41/R01>.
- (7) Callister, W. D.; Rethwish, D. G.; Molera Sola, P.; Salán Ballesteros, N. *Ciencia e Ingeniería de Los Materiales*; Reverté: Barcelona, 2016; p 478.
- (8) Blanz, A.; Armes, S. P.; Ryan, A. J. Self-Assembled Block Copolymer Aggregates: From Micelles to Vesicles and Their Biological Applications. *Macromol. Rapid Commun.* **2009**, *30* (4–5), 267–277. <https://doi.org/10.1002/marc.200800713>.
- (9) Pires-Oliveira, R.; Tang, J.; Percebom, A. M.; Petzhold, C. L.; Tam, K. C.; Loh, W. Effect of Molecular Architecture and Composition on the Aggregation Pathways of POEGMA Random Copolymers in Water. *Langmuir* **2020**, *36* (49), 15018–15029. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c02538>.
- (10) Li, L.; Raghupathi, K.; Song, C.; Prasad, P.; Thayumanavan, S. Self-Assembly of Random Copolymers. *ChemComm.* **2014**, *50* (88), 13417–13432. <https://doi.org/10.1039/c4cc03688c>.
- (11) Peng, B.; Grishkewich, N.; Yao, Z.; Han, X.; Liu, H.; Tam, K. C. Self-Assembly Behavior of Thermoresponsive Oligo(Ethylene Glycol) Methacrylates Random Copolymer. *ACS Macro Lett.* **2012**, *1* (5), 632–635. <https://doi.org/10.1021/mz300135x>.
- (12) Ulery, B. D.; Nair, L. S.; Laurencin, C. T. Biomedical Applications of Biodegradable Polymers. *J Polym. Sci. B. Polym. Phys.* **2011**, *49* (12), 832–864. <https://doi.org/10.1002/polb.22259>.
- (13) Dai, Y.; Zhang, X. Recent Development of Functional Aliphatic Polycarbonates for the Construction of Amphiphilic Polymers. *Polym. Chem.* **2017**, *8* (48), 7429–7437. <https://doi.org/10.1039/c7py01815k>.
- (14) Guillaume, S. M.; Mespouille, L. Polycarbonates and Green Chemistry. *J. Appl. Polym. Sci.* **2014**, *131* (5). <https://doi.org/10.1002/app.40081>.
- (15) Mespouille, L.; Coulembier, O.; Kawalec, M.; Dove, A. P.; Dubois, P. Implementation of Metal-Free Ring-Opening Polymerization in the Preparation of Aliphatic Polycarbonate Materials. *Prog. Polym. Sci.* **2014**, *39* (6), 1144–1164. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2014.02.003>.
- (16) Roche, A. Visible and NIR Responsive Nanocarriers from Amphiphilic Diblock Copolymers. Tesis Doctoral, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, 2020.
- (17) Hoyle, C. E.; Bowman, C. N. Thiol-Ene Click Chemistry. *Angew. Chem. Int.* **2010**, *49* (9), 1540–1573. <https://doi.org/10.1002/anie.200903924>.
- (18) Hou, J.; Liu, X.; Shen, J.; Zhao, G.; Wang, P. G. The Impact of Click Chemistry in Medicinal Chemistry. *Expert Opin. Drug Discov.* **2012**, *7* (6), 489–501. <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.682725>.
- (19) Dai, Y.; Zhang, X.; Xia, F. Click Chemistry in Functional Aliphatic Polycarbonates. *Macromol. Rapid Commun.* **2017**, *38* (19). <https://doi.org/10.1002/marc.201700357>.

- (20) Bescós Ramo, S. Nanocarriers Based on Orthogonal Clickable Block Copolycarbonates. Trabajo Fin de Master, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, 2021.
- (21) Roy, D.; Brooks, W. L. A.; Sumerlin, B. S. New Directions in Thermoresponsive Polymers. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (17), 7214–7243. <https://doi.org/10.1039/c3cs35499g>.
- (22) Wu, G.; Chen, S. C.; Zhan, Q.; Wang, Y. Z. Well-Defined Amphiphilic Biodegradable Comb-like Graft Copolymers: Their Unique Architecture-Determined LCST and UCST Thermoresponsivity. *Macromolecules* **2011**, *44* (4), 999–1008. <https://doi.org/10.1021/ma102588k>.
- (23) Niskanen, J.; Tenhu, H. How to Manipulate the Upper Critical Solution Temperature (UCST)? *Polym. Chem.* **2017**, *8* (1), 220–232. <https://doi.org/10.1039/c6py01612j>.
- (24) Sun, J.; Lu, J.; Li, C.; Tian, Y.; Liu, K.; Liu, L.; Zhao, C.; Zhang, M. Design of a UCST Polymer with Strong Hydrogen Bonds and Reactive Moieties for Facile Polymer-Protein Hybridization. *Biomacromolecules* **2022**, *23* (3), 1291–1301. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.1c01520>.
- (25) Shimada, N.; Ino, H.; Maie, K.; Nakayama, M.; Kano, A.; Maruyama, A. Ureido-Derivatized Polymers Based on Both Poly(Allylurea) and Poly(L-Citrulline) Exhibit UCST-Type Phase Transition Behavior under Physiologically Relevant Conditions. *Biomacromolecules* **2011**, *12* (10), 3418–3422. <https://doi.org/10.1021/bm2010752>.
- (26) Shimada, N.; Sasaki, T.; Kawano, T.; Maruyama, A. Rational Design of UCST-Type Ureido Copolymers Based on a Hydrophobic Parameter. *Biomacromolecules* **2018**, *19* (10), 4133–4138. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b01152>.
- (27) Barrio, J. del; Oriol, L.; Alcalá, R.; Sánchez, C. Azobenzene-Containing Linear-Dendritic Diblock Copolymers by Click Chemistry: Synthesis, Characterization, Morphological Study, and Photoinduction of Optical Anisotropy. *Macromolecules* **2009**, *42* (15), 5752–5760. <https://doi.org/10.1021/ma9003133>.
- (28) Blasco, E.; Serrano, J. L.; Piñol, M.; Oriol, L. Light Responsive Vesicles Based on Linear-Dendritic Block Copolymers Using Azobenzene-Aliphatic Codendrons. *Macromolecules* **2013**, *46* (15), 5951–5960. <https://doi.org/10.1021/ma4009725>.
- (29) García-Juan, H.; Nogales, A.; Blasco, E.; Martínez, J. C.; Šics, I.; Ezquerro, T. A.; Piñol, M.; Oriol, L. Self-Assembly of Thermo and Light Responsive Amphiphilic Linear Dendritic Block Copolymers. *Eur. Polym. J.* **2016**, *81*, 621–633. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2015.12.021>.
- (30) Blasco, E.; Schmidt, B. V. K. J.; Barner-Kowollik, C.; Piñol, M.; Oriol, L. Dual Thermo- and Photo-Responsive Micelles Based on Miktoarm Star Polymers. *Polym. Chem.* **2013**, *4* (16), 4506–4514. <https://doi.org/10.1039/c3py00576c>.
- (31) Blasco, E.; Schmidt, B. V. K. J.; Barner-Kowollik, C.; Piñol, M.; Oriol, L. A Novel Photoresponsive Azobenzene-Containing Miktoarm Star Polymer: Self-Assembly and Photoresponse Properties. *Macromolecules* **2014**, *47* (11), 3693–3700. <https://doi.org/10.1021/ma500254p>.
- (32) Concellón, A.; Clavería-Gimeno, R.; Velázquez-Campoy, A.; Abian, O.; Piñol, M.; Oriol, L. Polymeric Micelles from Block Copolymers Containing 2,6-Diacylaminopyridine Units for

- Encapsulation of Hydrophobic Drugs. *RSC Adv.* **2016**, 6 (29), 24066–24075.  
<https://doi.org/10.1039/c6ra01714b>.
- (33) Roche, A.; Oriol, L.; Tejedor, R. M.; Piñol, M. Polymeric Self-Assemblies Based on Tetra-Ortho-Substituted Azobenzene as Visible Light Responsive Nanocarriers. *Polymers (Basel)* **2019**, 11 (12). <https://doi.org/10.3390/polym11122060>.
  - (34) Roche, A.; Morcuende-Ventura, V.; Tejedor, R. M.; Oriol, L.; Abian, O.; Piñol, M. Evaluation of PEG- *b* -Polycarbonates Self-Assemblies Containing Azobenzene or Coumarin Moieties as Nanocarriers Using Paclitaxel as a Model Hydrophobic Drug. *J. Microencapsul.* **2022**, 1–12.  
<https://doi.org/10.1080/02652048.2022.2061621>.
  - (35) Tan, E. W. P.; Hedrick, J. L.; Arrechea, P. L.; Erdmann, T.; Kiyek, V.; Lottier, S.; Yang, Y. Y.; Park, N. H. Overcoming Barriers in Polycarbonate Synthesis: A Streamlined Approach for the Synthesis of Cyclic Carbonate Monomers. *Macromolecules* **2021**, 54 (4), 1767–1774.  
<https://doi.org/10.1021/acs.macromol.0c02880>.
  - (36) Mistry, B. D. *A Handbook of Spectroscopic Data Chemistry (UV, IR, PMR, <sup>13</sup>CNMR and Mass Spectroscopy)*; Oxford Book Co: Jaipur, 2009.
  - (37) Tempelaar, S.; Mespouille, L.; Dubois, P.; Dove, A. P. Organocatalytic Synthesis and Postpolymerization Functionalization of Allyl-Functional Poly(Carbonate)s. *Macromolecules* **2011**, 44 (7), 2084–2091. <https://doi.org/10.1021/ma102882v>.
  - (38) Chan, J. M. W.; Zhang, X.; Brennan, M. K.; Sardon, H.; Engler, A. C.; Fox, C. H.; Frank, C. W.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. Organocatalytic Ring-Opening Polymerization of Trimethylene Carbonate to Yield a Biodegradable Polycarbonate. *J. CHEM. EDUC.* **2015**, 92 (4), 708–713. <https://doi.org/10.1021/ed500595k>.
  - (39) Hernández, H.; Aguirre, J. Estimación de Calidad En Polímeros Empleando Sensores Virtuales. *Dyna (Medellin)* **2005**, 72 (147), 65–73.
  - (40) Yau, W. W.; Fleming, S. W. GPC Data Interpretation. . *J. Appl. Polym. Sci* **1968**, 12, 2111–2116.
  - (41) Delcroix, D.; Martín-Vaca, B.; Bourissou, D.; Navarro, C. Ring-Opening Polymerization of Trimethylene Carbonate Catalyzed by Methanesulfonic Acid: Activated Monomer versus Active Chain End Mechanisms. *Macromolecules* **2010**, 43 (21), 8828–8835.  
<https://doi.org/10.1021/ma101461y>.
  - (42) Feng, J.; Zhuo, R. X.; Zhang, X. Z. Construction of Functional Aliphatic Polycarbonates for Biomedical Applications. *Prog. Polym. Sci.* **2012**, 37 (2), 211–236.  
<https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.07.008>.
  - (43) Seuring, J.; Agarwal, S. Polymers with Upper Critical Solution Temperature in Aqueous Solution: Unexpected Properties from Known Building Blocks. *ACS Macro Lett.* **2013**, 2 (7), 597–600. <https://doi.org/10.1021/mz400227y>.
  - (44) Zhang, Q.; Weber, C.; Schubert, U. S.; Hoogenboom, R. Thermoresponsive Polymers with Lower Critical Solution Temperature: From Fundamental Aspects and Measuring Techniques to Recommended Turbidimetry Conditions. *Mater. Horizons* **2017**, 4 (2), 109–116.  
<https://doi.org/10.1039/c7mh00016b>.