



COPOLÍMEROS BLOQUE SUPRAMOLECULARES: EFECTO DEL BALANCE HIDRÓFOBO/HIDRÓFILO EN LA PREPARACIÓN DE NANOTRANSPORTADORES DE FÁRMACOS ESTIMULABLES CON LUZ

**Trabajo Fin de Grado
GRADO EN QUÍMICA**

**Grupo Cristales Líquidos y Polímeros
Dpto. Química Orgánica
Universidad de Zaragoza
Curso 2018/2019**

Isabel Blasco Pascual

**Directores: Dr. Luis T. Oriol Langa
Dra. Milagros Piñol Lacambra**

Resumen: *Copolímeros bloque supramoleculares: efecto del balance hidrófobo/hidrófilo en la preparación de nanotransportadores de fármacos estimulables con luz*

Los copolímeros de bloque anfífilos son capaces de autoensamblarse en un disolvente selectivo como el agua, dando lugar a micelas y vesículas. Estos agregados se pueden utilizar para diseñar transportadores de fármacos capaces de liberar su contenido de forma controlada. La liberación de estas moléculas se puede llevar a cabo mediante la reacción o modificación de una unidad molecular que responda a un estímulo dado. Entre los posibles estímulos, cabe destacar la luz ya que proporciona un excelente control espacial y temporal. Los derivados de azobenceno o cumarinas son ejemplos ampliamente empleados en la preparación de materiales con respuesta a la luz.

El objetivo de este trabajo se centró en la preparación de copolímeros bloque lineal-lineal, utilizando poli(etilenglicol) como bloque hidrófilo y policarbonatos como bloque hidrófobo, así como en su posterior funcionalización para poder anclar vía supramolecular un éster de cumarina como unidad fotosensible. La hidrofobicidad del bloque policarbonato se modificó empleando un comonomero con una cadena alifática lateral larga. De acuerdo a este planteamiento, se sintetizaron dos copolímeros bloque mediante polimerización por apertura de anillo y con diferentes proporciones de los dos carbonatos cílicos empleados. Estos copolímeros fueron funcionalizados covalentemente con unidades de 2,6-diacilaminopiridina. Posteriormente se incorporaron mediante enlaces de hidrógeno, timinas portadoras de un éster de cumarina como unidad fotosensible. Todos los materiales fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas.

Abstract: *Supramolecular block copolymers: effect of the hydrophobic/hydrophilic balance on the fabrication of light stimulable drug nanocarriers*

Block copolymers are able to self-assemble in a selective solvent as water, giving rise to micelles and vesicles. These aggregates can be used to design drug nanocarriers with the ability of releasing the payload in a controlled way. The release can be induced by the reaction or modification of a molecular moiety having a stimulus-response. Among the different stimuli, light is of special interest as can be spatially and temporally controlled. Azobenzene and coumarine derivatives are amongst the most widely molecular moieties used on the design of light-responsive materials.

The goal of this work was on the preparation of linear-linear block copolymers using poly(ethylenglycol) as hydrophilic block and polycarbonates as hydrophobic block, as well as their functionalization with a coumarine ester as photoresponsive moiety. The hydrophobicity of the polycarbonate block was modified using a comonomer with a side long alkyl chain. According to this objective, two block copolymers were synthesized by ring opening polymerization using different proportion of cyclic carbonates. These copolymers were first covalently functionalized with 2,6-diacylaminopyridine units. Finally, a photoresponsive coumarine ester with a thymine unit was linked to the block copolymers by H-bonding. All the synthesized materials were characterized by spectroscopic techniques.

Abreviaturas utilizadas

AcOEt: acetato de etilo

bis-MPA: ácido2,2-bis(hidroximetil)propiónico

DAP: 2,6-diacilaminopiridina

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

DCM: diclorometano

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMPA: 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona

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

DTT: ditiotreitol

EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

MeOH: metanol

PEG: poli(etilenglicol)

ROP: polimerización por apertura de anillo

THF: tetrahidrofurano

TU: ciclohexil-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea

Índice

1. Introducción	1
1.1. Copolímeros bloque	1
1.2. Copolímeros bloque con respuesta a la luz	2
1.3. Aproximación supramolecular a la preparación de copolímeros	5
2. Objetivos y planteamiento	7
3. Resultados y discusión	9
3.1. Síntesis y caracterización de monómeros	9
3.2. Preparación de copolímeros bloque mediante ROP	10
3.3. Funcionalización de los copolímeros bloque con 2,6-diacilaminopiridina mediante reacción de tiol-enos	14
4. Conclusiones	18
5. Parte experimental	19
5.1. Síntesis y caracterización de los monómeros	19
5.1.1. Síntesis y caracterización C-Alil	19
5.1.2. Síntesis y caracterización C-Alk	19
5.2. Polimerización por apertura de anillo (ROP)	20
5.2.1. Síntesis y caracterización del copolímero PEG-PC(Alil)	20
5.2.2. Síntesis y caracterización del copolímero PEG-PC(Alk/Alil)	20
5.3. Modificación de los copolímeros bloque por reacción tiol-eno	21
5.3.1. Síntesis y caracterización de 2-propionilamino-6-aminopiridina (3)	21
5.3.2. Síntesis y caracterización de DAP-S-S-DAP	21
5.3.3. Síntesis y caracterización DAP-SH	22
5.3.4. Síntesis y caracterización PEG-PC(Alil/DAP-SH)	22
5.3.5. Síntesis y caracterización PEG-PC(Alk/Alil/DAP-SH)	23
5.4. Preparación de copolímeros bloque supramoleculares	23
ANEXOS	25

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Copolímeros bloque

Un copolímero es una macromolécula o molécula de alto peso molecular constituida por la unión repetida de dos o más monómeros diferentes. En función de la disposición de los monómeros en la macromolécula, podremos encontrar diferentes tipos de copolímeros (Figura 1.1) entre los que se pueden destacar los copolímeros bloque.

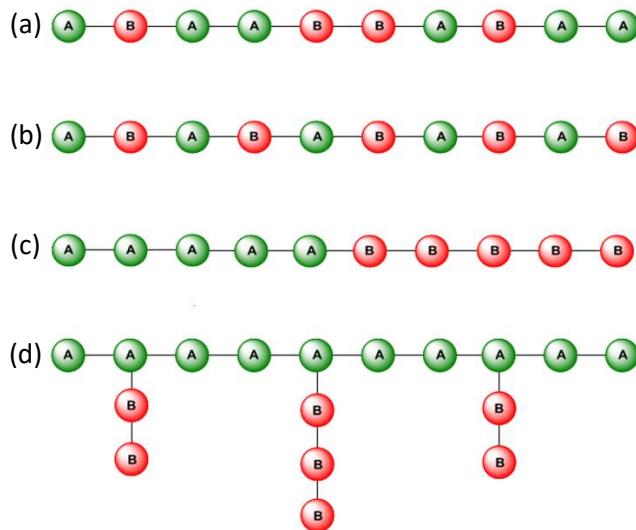


Figura 1.1: Esquema de diferentes tipos de copolímeros: a) al azar, b) alternado, c) bloque y d) de injerto

Un copolímero de bloque está formado por la unión de dos o más monómeros que se agrupan en bloques discretos a lo largo de la cadena de polímero.

Los copolímeros bloque formados por un bloque hidrófilo y un bloque hidrófobo se denominan anfífilos y poseen la capacidad de autoensamblarse en agua (o en un disolvente selectivo de uno de los bloques) formando diferentes estructuras, cuya geometría, tamaño y funcionalidad pueden controlarse con un adecuado diseño del copolímero bloque.¹

La morfología del autoensamblado formado depende de diferentes aspectos estructurales, entre ellos de la relación entre el bloque hidrófilo y el bloque hidrófobo. Entre las diferentes morfologías destacan las micelas esféricas y las vesículas, que se han estudiado con especial interés para la encapsulación, transporte y liberación controlada de pequeñas moléculas.²

¹ Lazzari, M; López-Quintela, M. A. Block Copolymers as a Tool for Nanomaterial Fabrication. *Adv. Mater.* **2003**, 15, 1583-1594; DOI: 10.1002/adma.200300382

² Blanazs, 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, 267-277; DOI: 10.1002/marc.200800713

Una micela formada en agua posee un núcleo interno constituido por el bloque hidrófobo mientras que el bloque hidrófilo del copolímero queda orientado hacia el exterior formando un revestimiento o corona hidrófila que estabiliza el ensamblado (Figura 1.2).

Las vesículas son autoensamblados esféricos huecos formados por una membrana, frecuentemente con una estructura de bicapa, en cuyo interior se encuentra confinado el bloque hidrófobo (Figura 1.2). Con estas características, una micela puede utilizarse para el transporte de moléculas hidrófobas en el núcleo, y una vesícula para albergar pequeñas moléculas hidrófilas en la cavidad hueca y moléculas hidrófobas en el interior de la membrana.

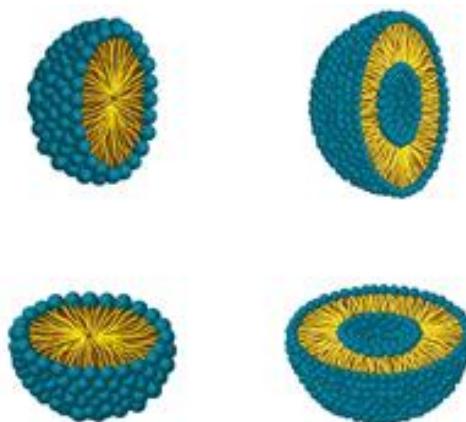


Figura 1.2 : Estructura genérica de autoensamblados en forma de micela (izquierda) y vesícula (derecha): en azul región hidrófila; en amarillo región hidrófoba.

1.2. Copolímeros bloque con respuesta a la luz

Con un diseño adecuado del copolímero bloque, las moléculas encapsuladas en micelas o vesículas se pueden liberar de forma controlada. Para ello es necesaria la presencia de un grupo sensible a algún tipo de estímulo como un cambio de pH, de temperatura o la exposición a la luz entre otros.³ La liberación controlada se refiere a la salida de las moléculas encapsuladas en una estructura portadora como respuesta a un estímulo en un momento deseado y a una velocidad específica. En el caso de fármacos, una liberación oportuna y dirigida mejora la efectividad de los mismos y asegura una dosis óptima. En muchas ocasiones, la liberación localizada permite la reducción de la cantidad total de componente activo que se debe administrar para lograr el efecto deseado.

Para diseñar transportadores de fármacos son especialmente atractivos los copolímeros anfífilos sensibles a la luz. Ello es debido a que la luz es un estímulo cuyas características se pueden controlar con facilidad: es un estímulo versátil, que puede actuar de una manera no invasiva y

³ Schumers, J. M; Fustin, C. A; Gohy, J. F. Light-Responsive Block Copolymers. *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, 31, 1588–1607; DOI: 10.1002/marc.201000108

proporciona un excelente control espacio-temporal mediante el control de factores como la longitud de onda, la intensidad y el tiempo de exposición.⁴ Además, cabe destacar su relevancia clínica donde tiene varios usos terapéuticos como la terapia fotodinámica.

La estrategia más sencilla para diseñar un copolímero bloque anfífilo sensible a la luz es incorporar una unidad fotosensible, o cromóforo, como un sustituyente lateral en uno de los bloques, habitualmente el hidrófobo. La introducción del grupo fotosensible puede realizarse mediante polimerización y posterior funcionalización con el grupo sensible a la luz, o polimerizando un monómero portador de este grupo tal y como se esquematiza en la Figura 1.3.

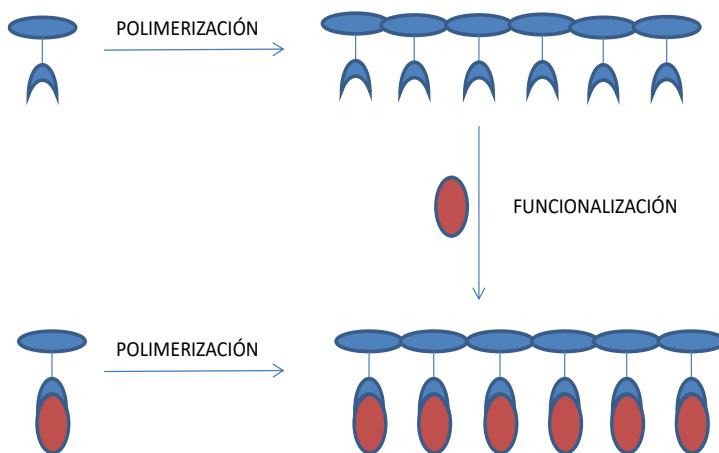


Figura 1.3: Estrategias sintéticas para obtener polímeros funcionales. Arriba: polimerización de un monómero y posterior funcionalización. Abajo: polimerización directa de un monómero funcional.

La liberación de la carga de los nanotransportadores poliméricos con respuesta a la luz tiene su origen en los diferentes cambios fotoinducidos en la estructura química de los polímeros cuando estos son expuestos a una radiación electromagnética con la longitud de onda adecuada. Estos cambios pueden ir desde una variación de polaridad local asociada a un cambio del balance hidrófobo/hidrófilo en el copolímero de bloque, a una degradación fotoinducida total o parcial de la estructura polimérica a través de la ruptura selectiva de enlaces fotolábiles. Estas transformaciones fotoactivadas pueden ser reversibles o irreversibles en función del cromóforo empleado.⁵

⁴ Hu, D; Li, Y; Niu, Y; Li, L; He, J; Liu, X; Xia, X; Lu, Y; Xiong, Y; Xu, W. Photo-responsive reversible micelles based on azobenzene-modified poly(carbonate)s via azide–alkyne click chemistry. *RSC Adv.* **2014**, 4, 47929–47936; DOI: 10.1039/c4ra07345b

⁵ del Barrio, J; Piñol, M; Oriol, L. “Light-Controlled Encapsulation and Release Enabled by Photoresponsive Polymer Self-Assemblies” in *Photoactive Functional Soft Materials: Preparation, Properties and Applications*, Edited by Quan Li, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2019** Chapter 13, 413-448.

Entre los cromóforos utilizados, destacan ampliamente los azobencenos debido a su alta estabilidad y accesibilidad sintética. Este interés por el azobenceno y sus derivados está relacionado con la fotoisomerización reversible entre los isómeros *trans*- y *cis*-azobenceno (Figura 1.4a). La transformación del isómero *trans* (termodinámicamente más estable) en el *cis* va acompañada de un cambio en la geometría y la polaridad de la molécula de azobenceno. Así, esta isomerización fotoinducida puede dar lugar a cambios de polaridad locales en el ensamblado que aumentan el nivel de movilidad molecular e inducen la liberación de carga. Con frecuencia, la isomerización *trans-cis* se induce con luz ultravioleta, aunque también se han descrito azobencenos que isomerizan con luz visible.⁶

En cuanto a las reacciones irreversibles, destacan los ésteres de *ortho*-nitrobencilo y los ésteres de cumarina los cuales también pueden inducir cambios en la polaridad local debido a una escisión fotoinducida del enlace éster y la generación de un grupo carboxílico (Figura 1.4b y 1.4c). Estos últimos se pueden estimular eficientemente utilizando luz NIR (650-900 nm) la cual tiene una penetración más profunda en el tejido biológico que la luz UV o visible.

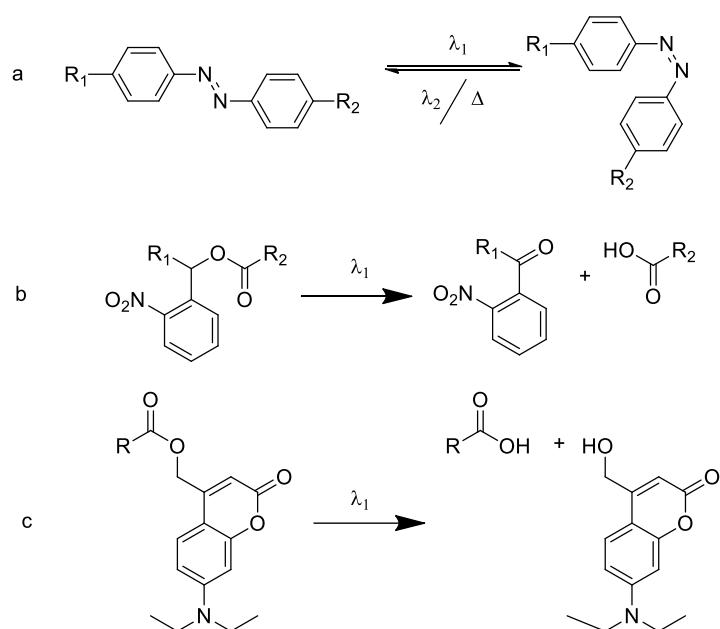


Figura 1.4: Procesos de fotoisomerización reversible en azobencenos (a) y fotorroturas de ésteres de *ortho*-nitrobencilo (b) y cumarinas (c)

En trabajos del Grupo de Cristales Líquidos y Polímeros (CLIP), se están estudiando copolímeros bloque formados por un bloque hidrófilo de poli(etilenglicol) (PEG) y un bloque hidrófobo de un policarbonato funcionalizado covalentemente con ésteres de cumarina (Figura

⁶ Bandara, H. M. D; Burdette, S. C. Photoisomerization in different classes of azobenzene. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1809–1825; DOI: 10.1039/c1cs15179g

1.5a) o con grupos azobenceno (Figura 1.5b).⁷ Con estos polímeros, y en función la relación hidrófobo/hidrófilo, se han preparado micelas (Figura 1.5c) y vesículas (Figura 1.5d) capaces de encapsular y liberar pequeñas moléculas fluorescentes al ser estimuladas con luz.

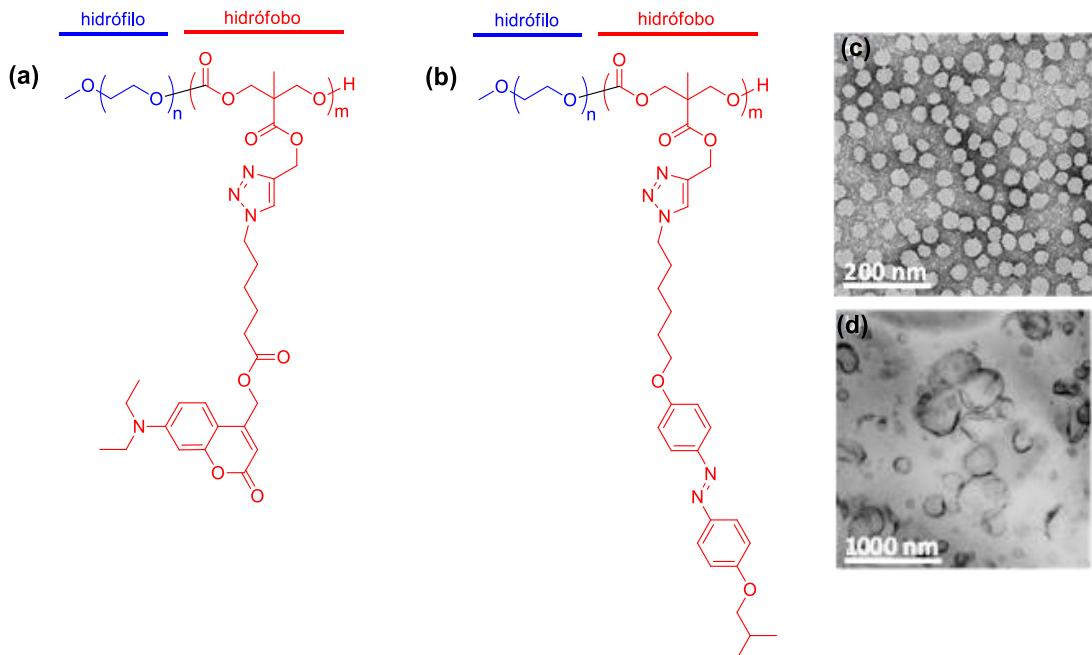


Figura 1.5: Ejemplos de copolímeros bloque covalentes preparados en el grupo CLIP con unidades sensibles a la luz de tipo: (a) éster de cumarina o (b) azobenceno. (c) Ejemplos de micelas o (d) vesículas formados por estos los derivados de azobenceno

1.3. Aproximación supramolecular a la preparación de copolímeros

La Química Supramolecular tiene como objetivo la preparación de sistemas moleculares bien definidos (tanto en estructura como en propiedades) utilizando interacciones no covalentes que pueden ser, por ejemplo, de tipo iónico, enlace de hidrógeno o coordinación con un metal.⁸ Aplicando los principios de la Química Supramolecular, se pueden preparar polímeros supramoleculares con diferentes arquitecturas y características. De esta forma, es posible obtener polímeros supramoleculares en los que los monómeros se unen entre sí mediante enlaces no covalentes para generar la macromolécula.⁹ Alternativamente, se pueden modificar las propiedades de un polímero, e incorporar una funcionalidad tal como respuesta a la luz,

⁷ Roche, A. Tesis en curso, Grupo Cristales Líquidos y polímeros, Universidad de Zaragoza

⁸ Ding, J; Chen, L; Xiao, C. Non covalent interaction-assisted polymeric micelles for controlled drug delivery. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 11274-11290; DOI: 10.1039/c4cc03153a

⁹ Ciferri, A. *Supramolecular polymers* (2nd. Ed), Taylor & Francis Group, Boca Raton, Florida, 2005

introduciendo sustituyentes laterales en la macromolécula mediante interacciones no covalentes.^{10,11}

Una de las interacciones más interesantes y más versátiles de la Química Supramolecular son los enlaces de hidrógeno. Se ha comprobado que la 2,6-diacilaminopiridina (DAP) y la timina forman un complejo a través de tres enlaces de hidrógeno que permite la incorporación de unidades azobenceno a un copolímero bloque anfífilo mediante una aproximación supramolecular.¹² Estos copolímeros bloque supramoleculares se autoensamblan en agua y presentan una respuesta a la luz equiparable a sistemas covalentes análogos. En la actualidad se están investigando en el grupo, copolímeros en los que la unidad sensible a la luz, un éster de cumarina, se incorpora reconocimiento entre el par DAP-timina tal como se muestra en la figura 1.6.⁷ Los resultados obtenidos señalan que la formación de autoensamblados en agua no siempre es posible ya que, como el agua compite en la formación de enlaces de hidrógeno, según la estructura de la cumarina ($z=5$ o 10) se produce la precipitación del cromóforo en el proceso de autoensamblado en fase acuosa.

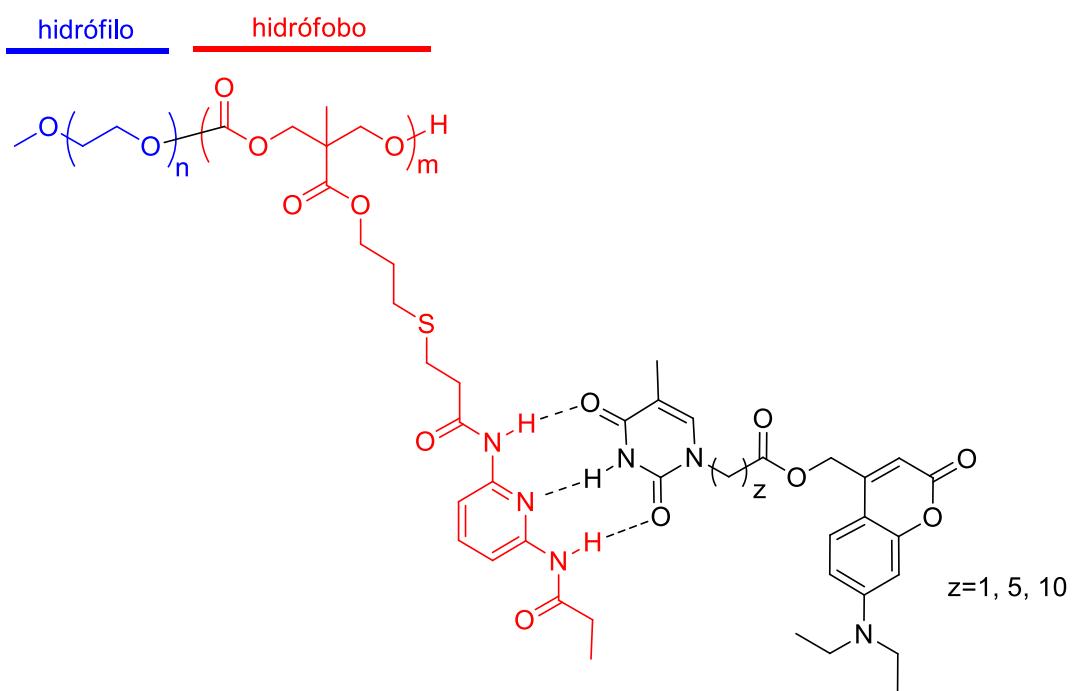


Figura 1.6: Ejemplos de copolímeros bloque con ésteres de cumarina preparados mediante una aproximación supramolecular investigados en el grupo CLIP.

¹⁰ Dong, R; Zhou, Y; Huang, X; Zhu, X; Lu, Y; Shen, J. Functional Supramolecular Polymers for Biomedical Applications. *Adv Mater.* **2015**, 27, 498-526; DOI: 10.1002/adma.201402975

¹¹ Pollino, J. M; Weck, M. Non-covalent side-chain polymers: design principles, functionalization strategies, and perspectives. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 193-207; DOI: 10.1039/B311285N

¹² 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, 24066-24075; DOI: 10.1039/c6ra01714b

2. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO

En este trabajo se pretende estudiar si es factible incrementar la hidrofobicidad del bloque hidrófobo en copolímeros bloques formados por un bloque hidrófilo de poli(etilenglicol) (PEG) y un bloque hidrófobo de un policarbonato con unidades laterales de 2,6-diacilaminopiridina, mediante el empleo de comonomómeros de carbonato. Para ello se ha propuesto la preparación de un ejemplo de copolímero bloques cuya estructura general se muestra en la Figura 2.1 y en los que se introduce en el bloque hidrófobo de policarbonato un comonomero alifático. A *priori* se puede anticipar que la introducción de este comonomero provocaría dos efectos favorables: (i) la introducción de cadenas alifáticas aumenta la hidrofobicidad del bloque hidrófobo lo que facilitaría la formación de los enlaces de hidrógeno DAP-Timina, y (ii) se disminuye el número de unidades fotoactivas, lo que permitiría ajustar la respuesta a la luz de los autoensamblados formados¹³ y reducir la posibilidad, en ambos casos, de precipitación.

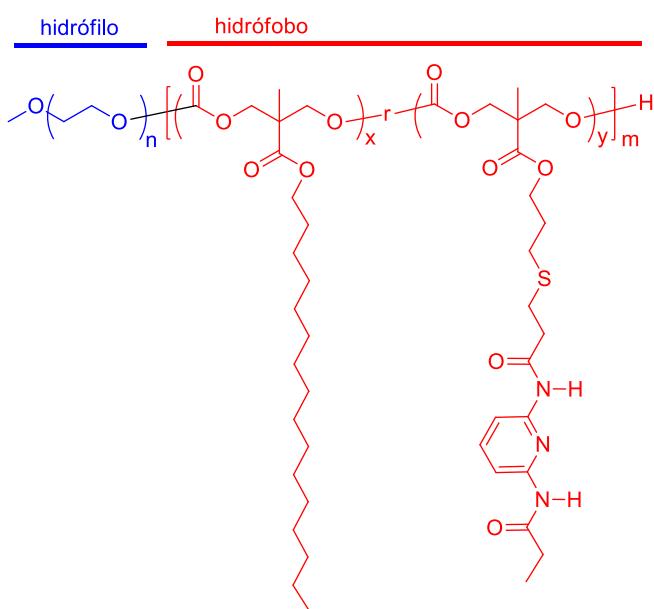


Figura 2.1: Estructura general del copolímero bloques propuesto en este trabajo ($x+y=1$)

Teniendo en cuenta la experiencia previa del grupo, la preparación de copolímeros se ha abordado mediante una polimerización por apertura de anillo (ROP) de carbonatos cíclicos usando como iniciador poli(etilenglicol) monometil éter, seguida de una modificación covalente para introducir la unidad DAP. Para ello se han propuesto las siguientes tareas específicas:

¹³ 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, 5951–5960; DOI: 10.1021/ma4009725

- Síntesis de los carbonatos cíclicos que se usarán como monómeros en la ROP. Se plantean dos carbonatos cíclicos derivados del ácido bis(hidroximetil)propiónico (bis-MPA), uno con una cadena alifática de 16 átomos de carbono (C-Alk) y otro con un radical alilo (C-Alil) que permitirá la incorporación de la unidad de DAP una vez obtenido el polímero.
- Obtención de los copolímeros precursores mediante ROP organocatalizada usando como iniciador poli(etilenglicol) monometil éter de masa molar promedio 2000 g/mol. Se plantea la obtención de un copolímero a partir de una mezcla equimolar de ambos carbonatos cíclicos lo que supone una previsión de $x=y=0,5$, y de un copolímero de referencia con el monómero alílico donde $x=0$, $y=1$.
- Incorporación de la unidad de DAP mediante una reacción de tiol-enos fotoiniciada para lo que previamente será necesario sintetizar un derivado de DAP con un grupo tiol (DAP-SH)
- Preparación de los polímeros supramoleculares usando timinas portadoras de unidades fotosensibles. La unidad fotosensible que se va a utilizar en este trabajo (previamente sintetizada en el grupo de investigación) es un éster de cumarina (Figura 2.2) que enlazará al copolímero a través de tres enlaces de hidrógeno.

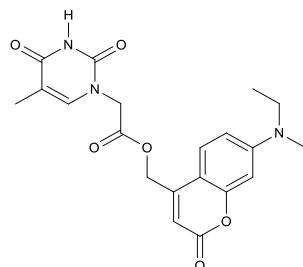


Figura 2.2: Éster de cumarina utilizado como unidad fotosensible

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El plan sintético seguido para la preparación de copolímeros y posterior funcionalización se muestra a continuación en la Figura 3.1.

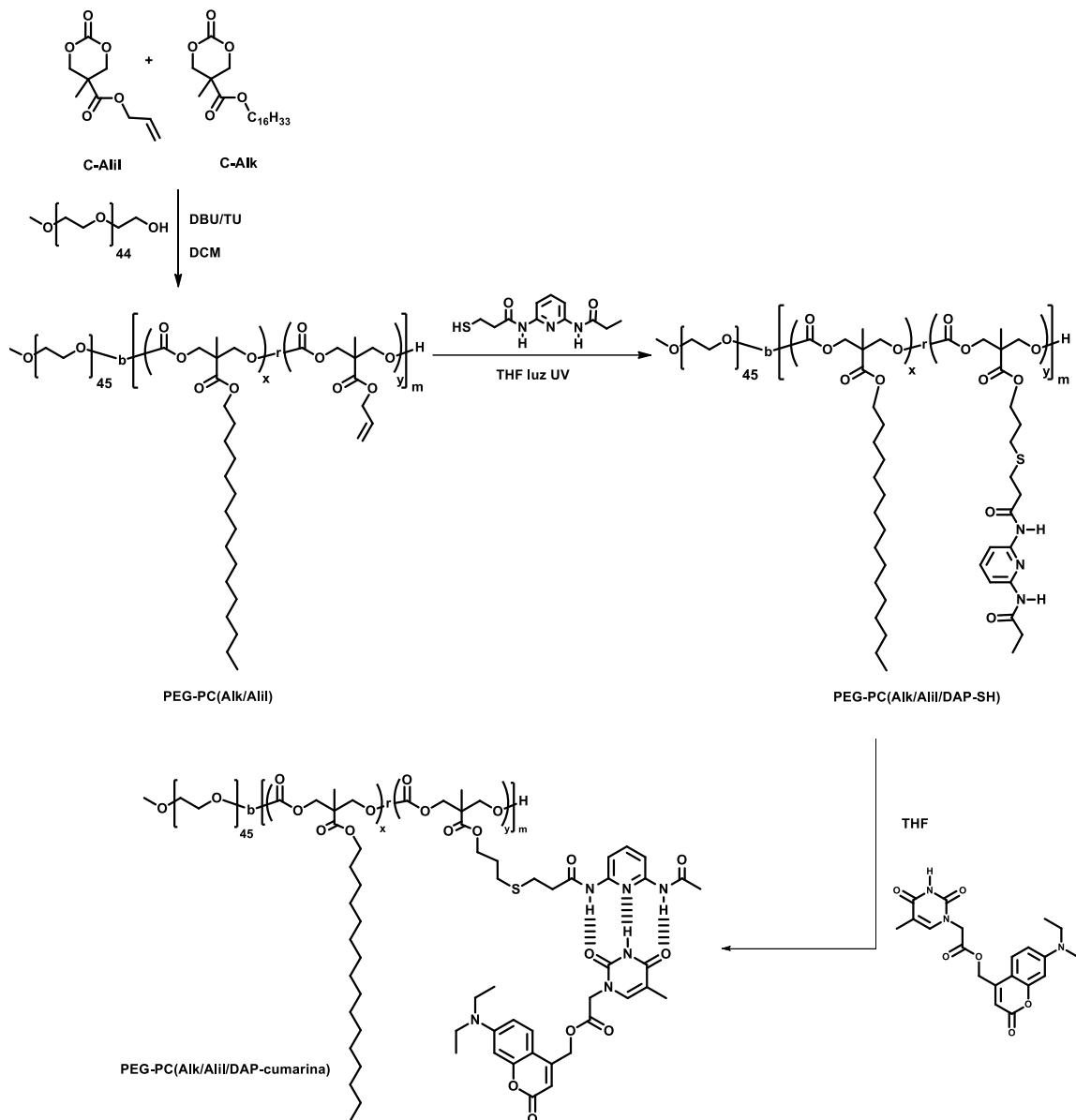


Figura 3.1: Esquema general de preparación y posterior funcionalización de copolímeros.

3.1. Síntesis y caracterización de monómeros

La síntesis del carbonato cíclico con la cadena hexadecilo (C-Alk) comienza con la esterificación del grupo carboxílico del bis-MPA (Figura 3.2). En esta etapa, la base KOH desprotona el ácido carboxílico para formar el carboxilato correspondiente. Posteriormente se

produce una reacción tipo S_N2 del carboxilato con 1-bromohexadecano. El producto obtenido (1) se transforma en el correspondiente carbonato cíclico C-Alk por reacción con cloroformiato de etilo (sustitución nucleófila de acilo).

La síntesis del monómero alílico (C-Alil) es análoga, pero utilizando bromuro de alilo en la reacción de esterificación del bis-MPA (Figura 3.2).¹⁴ Este carbonato, con el éster alílico, es el que aportará funcionalidad al copolímero.

Ambos compuestos se purificaron mediante cromatografía en columna obteniendo unos rendimientos más bajos de lo esperado, especialmente en la síntesis de C-Alk cuyo rendimiento en la etapa de formación del carbonato cíclico fue tan solo del 32%. La estructura química de ambos se caracterizó mediante RMN e IR.

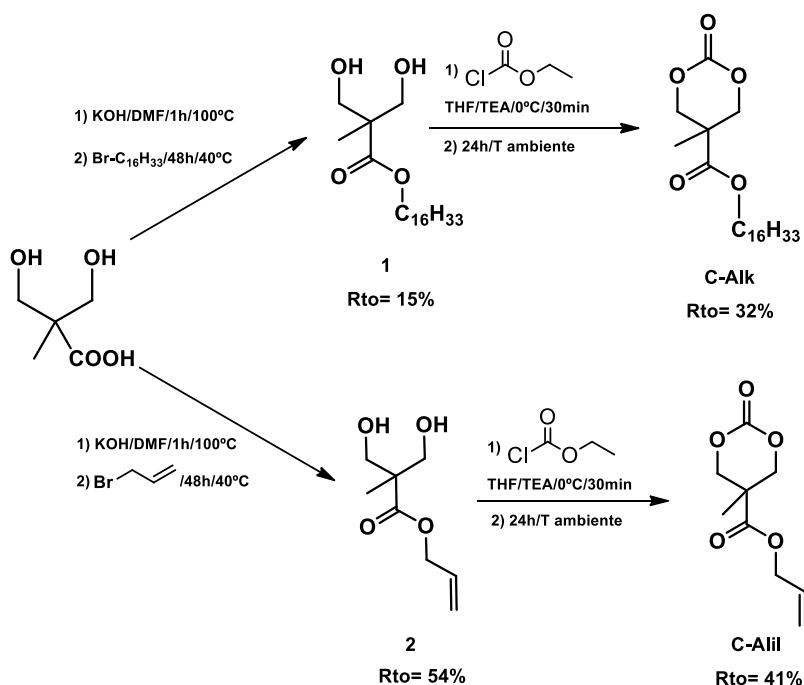


Figura 3.2: Ruta sintética de los monómeros

3.2. Preparación de copolímeros bloque mediante ROP

Los polímeros se obtuvieron mediante una reacción de polimerización por apertura de anillo (ROP) de los carbonatos cíclicos correspondientes utilizando PEG-2000 comercial (grado de polimerización promedio $n=45$) como iniciador, un sistema catalizador formado por DBU y una tiourea (TU), y DCM como disolvente.

¹⁴ Hu, X; Chen, X; Xie, Z; Liu, S; Jing, X. Synthesis and characterization of amphiphilic block copolymers with allyl side-groups. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2007**, 45, 5518-5528; DOI: 10.1002/pola.22297

En la ROP, el PEG que actúa como iniciador de la polimerización, es activado por DBU, mientras que el grupo carbonilo del monómero se activa por la acción de la TU. Posteriormente, el PEG reacciona con el carbonato cíclico mediante una reacción de sustitución nucleófila acílica (Figura 3.3) iniciando el crecimiento del polímero.¹⁵ La polimerización se propaga por activación del extremo terminal hidroxilo que se genera en la cadena en crecimiento con DBU.

Teniendo en cuenta que el grado de polimerización teórico en esta polimerización viene determinado por la relación:

$$\frac{[\text{monómero}]_0}{[\text{iniciador}]_0} \times p$$

Donde p es la conversión de monómero que varía entre 0 y 1, y la concentración de monómero inicial hace referencia a las concentraciones de C-Alk más C-Alil (concentración de monómero total). Las cantidades empleadas se ajustaron para obtener un grado de polimerización máximo de 24. A medida que la reacción avanza y la cadena crece, se hace más difícil adicionar más unidades de monómero lo que impide alcanzar conversiones altas. Para eliminar el monómero que no ha reaccionado se utilizó columna cromatográfica, dada la dificultad de precipitar el copolímero.

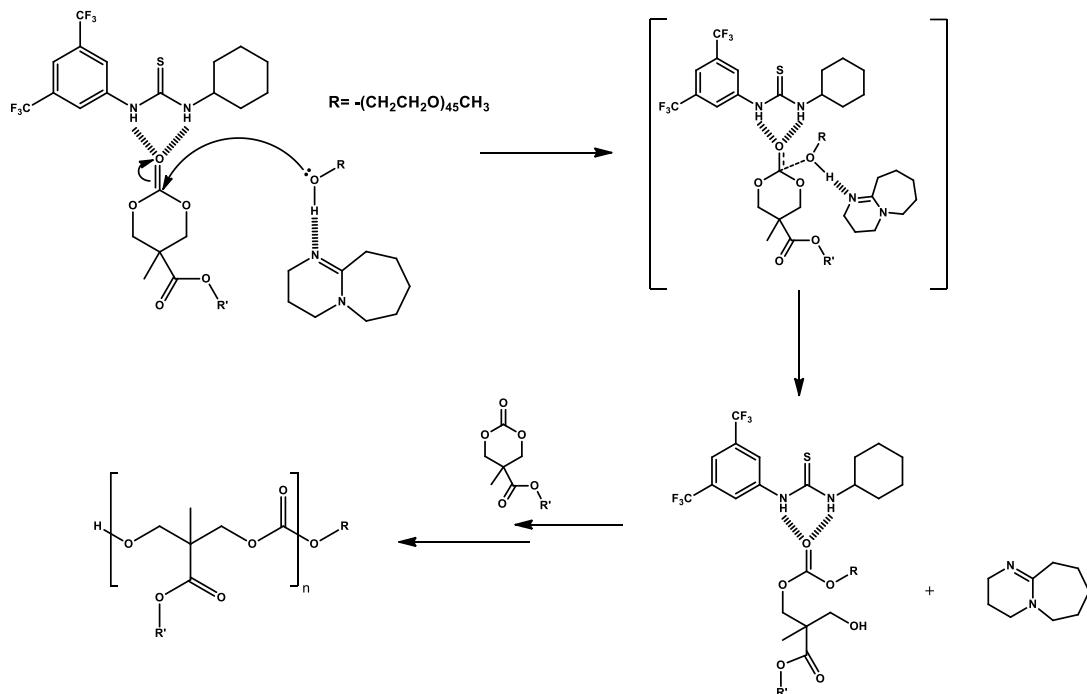


Figura 3.3: Esquema del mecanismo de polimerización por apertura de anillo catalizado por DBU/TU

¹⁵ 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, 708–713; DOI: 10.1021/ed500595k

Una vez obtenido el copolímero de referencia PEG-PC(Alil) ($y=1$; $x=0$), para el cual sólo se utilizó el monómero alílico C-Alil, se determinó el grado de polimerización mediante $^1\text{H-RMN}$ (Figura 3.4). Para ello se tomó la señal correspondiente a los protones del grupo metoxi terminal del PEG ($\delta=3.38$ ppm) que integra por 3 hidrógenos. Esta señal se puede relacionar con las señales correspondientes a los hidrógenos del grupo alilo que cuelga de la cadena de policarbonato $\delta=5.88$ ppm, $\delta=5.28$ ppm y $\delta=4.63$ ppm correspondientes a los hidrógenos b, c y d, respectivamente, en la figura 3.4. De acuerdo a esta relación, el grado de polimerización (m) promedio estimado es aproximadamente 10.

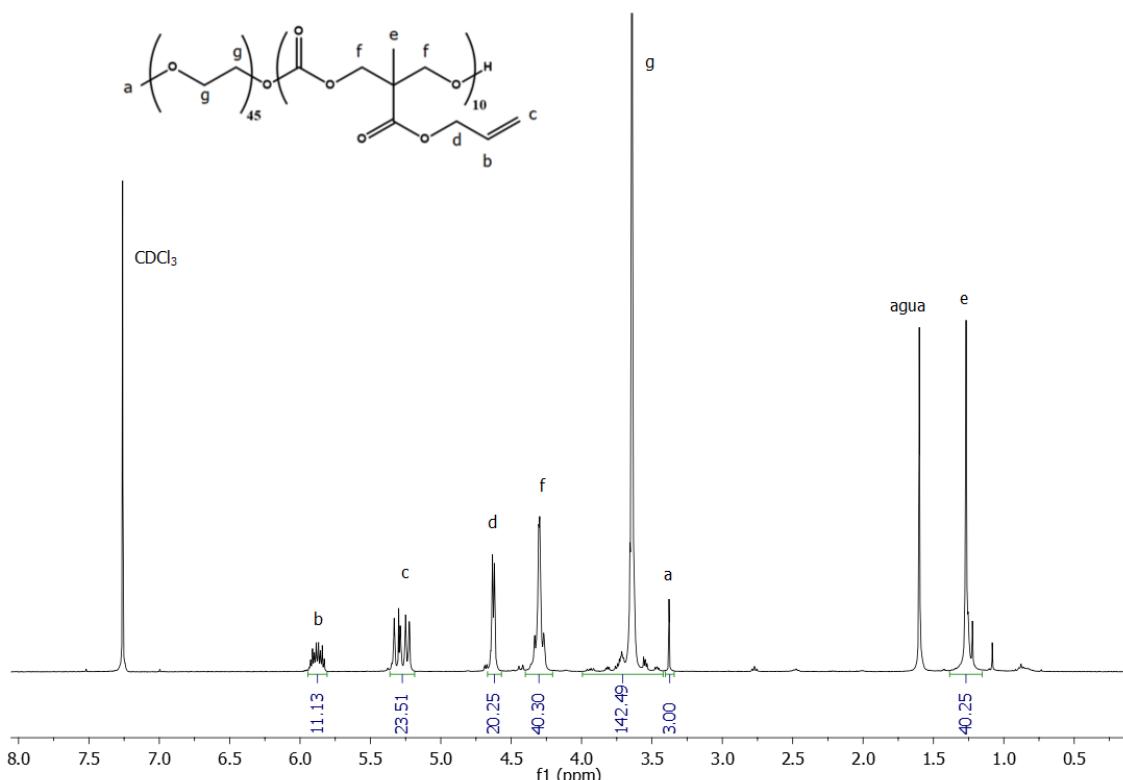


Figura 3.4: Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del PEG-PC(Alil)

Para el caso del copolímero PEG-PC(Alk/Alil) (valor teórico según la relación de monómeros: $x=y=0.5$), obtenido a partir de una mezcla equimolar de los carbonatos C(Alk) y C(Alil), los valores experimentales de x e y (es decir la composición real del bloque de policarbonato) se determinaron mediante $^1\text{H-RMN}$. Para eso se estudiaron las señales correspondientes a los protones d del radical alilo ($\delta=4.63$ ppm) y f del radical hexadeciloxi ($\delta=4.11$ ppm) en la Figura 3.5, observando que ambas señales integran por el mismo número de protones. Esto indica que las dos unidades repetitivas están aproximadamente en la misma relación, es decir, $x \approx y \approx 0.5$, y por tanto la composición del copolímero responde aproximadamente a la de

alimentación de monómeros, lo que supone que ambos carbonatos cíclicos tienen una similar reactividad independientemente del sustituyente del grupo éster. Se llega a una conclusión similar si se comparan las señales b o c de la unidad repetitiva derivada del carbonato C-Alil con respecto a las señales f o g de la unidad derivada del carbonato C-Alk.

Una vez verificada la composición del copolímero, se determina el grado de polimerización total del bloque de policarbonato, comparando la señal del grupo metoxi terminal del PEG ($\delta = 3.38$ ppm) con la señal a $\delta = 4.63$ ppm correspondiente a los hidrógenos d del radical alilo que integra por 10 protones y con la señal a $\delta = 4.11$ ppm correspondiente a los hidrógenos f del radical hexadeciloxi que integra por 10 protones. De este modo, se puede concluir que el número de unidades repetitivas en el bloque hidrófobo y que derivan de cada monómero, es aproximadamente 5 y por tanto el grado de polimerización promedio total (m) del bloque hidrófobo es aproximadamente 10, como en el copolímero anterior de referencia.

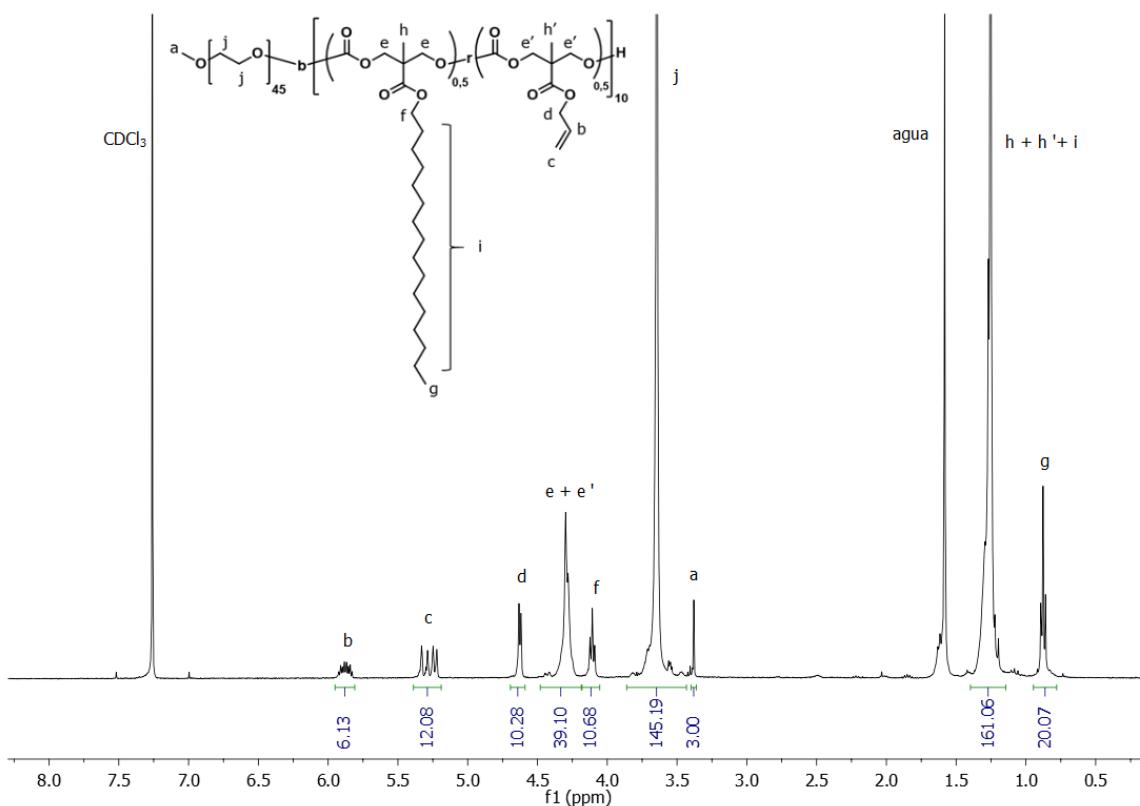


Figura 3.5: Espectro de 1H -RMN del PEG-PC(Alk/Alil)

3.3. Funcionalización de los copolímeros bloque con 2,6-diacilaminopiridina mediante reacción de tiol-enos

La reacción de tiol-eno es una reacción orgánica mediada por radicales libres, entre un tiol y un alqueno para formar un tioéter. Esta reacción se ha utilizado ampliamente en química macromolecular para funcionalizar macromoléculas, ya que es sencilla, sin productos secundarios y permite obtener un rendimiento elevado. Además, puede ser fotoiniciada. El mecanismo de la misma se muestra en la Figura 3.6.

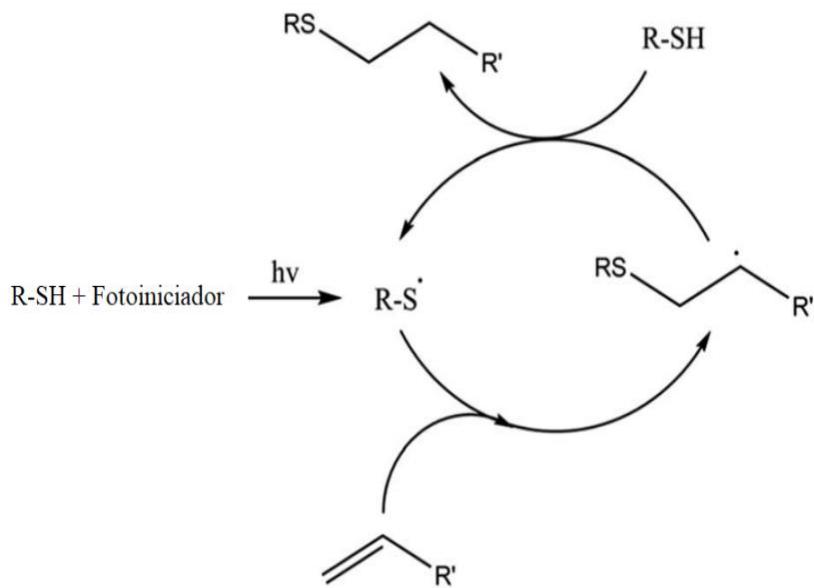


Figura 3.6: Mecanismo de la reacción de tiol-eno.

La reacción de tiol-eno se ha utilizado para introducir la unidad DAP en la cadena para lo que fue necesario preparar el tiol derivado de dicha unidad. El proceso sintético empleado en la preparación del DAP-SH se muestra en la Figura 3.7. Inicialmente, se hace reaccionar 2,6-diaminopiridina disuelta en THF con cloruro de propionilo en la proporción 2:1 para obtener el compuesto 3. Esta proporción busca favorecer la obtención del producto monoacilado, sin embargo no evita la formación de otros productos que se eliminarán lavando con DCM. Este compuesto (3), se hace reaccionar con ácido 3,3'-ditiodipropionico empleando EDC y DPTS obteniendo el disulfuro DAP-S-S-DAP. El tiol DAP-SH se obtiene en el momento de su utilización a partir de DAP-S-S-DAP usando ditiotreitol (DTT), que reduce cuantitativamente el disulfuro.

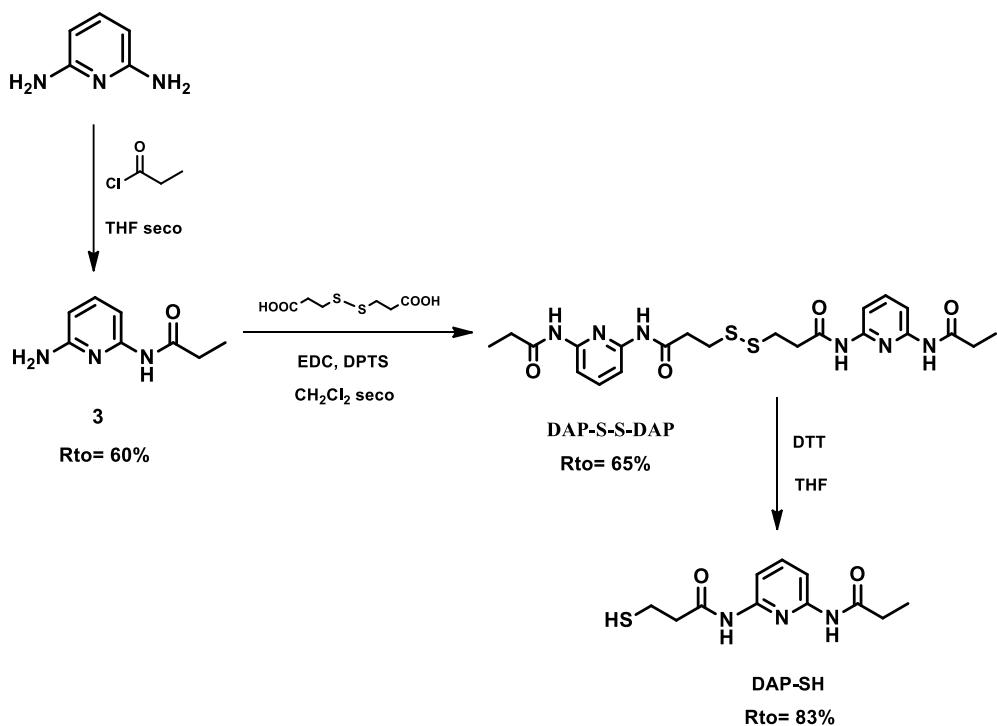


Figura 3.7: Esquema de la ruta sintética de DAP-SH

Una vez obtenidos los copolímeros PEG-PC(Alil), PEG-PC(Alk/Alil) y el tiol DAP-SH, se lleva a cabo una reacción de tiol-eno en la que se utiliza luz UV para provocar la formación inicial de radicales libres a partir de un fotoiniciador. La lámpara utilizada es el modelo PL-S de Philips (9 W) de luz UV de baja intensidad. Se introduce el copolímero y el tiol (en exceso para asegurar la funcionalización completa del copolímero) en un matraz Schlenk, se añade THF seco y DMPA como fotoiniciador. La solución se irradia con luz UV y se agita durante 5 h a temperatura ambiente. Mediante ^1H -RMN se comprueba que todos los dobles enlaces han reaccionado por la desaparición de las señales que inicialmente aparecen entre aprox. 5.2 y 6 ppm (Figura 3.8).

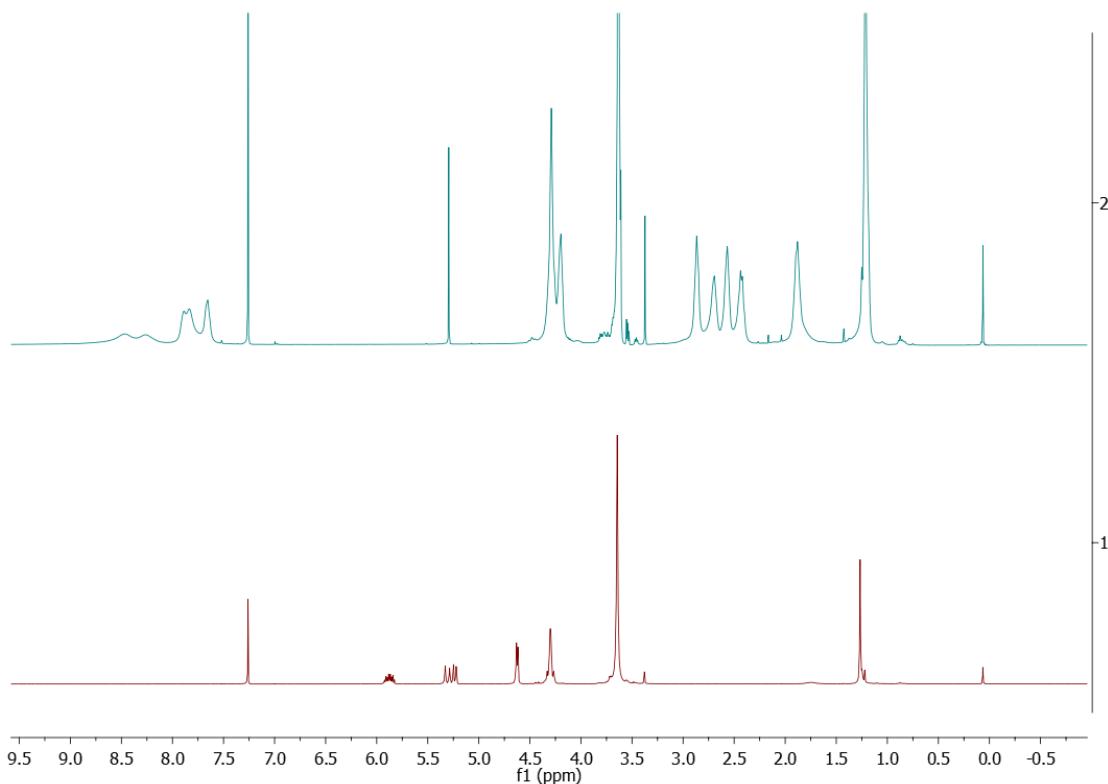


Figura 3.8: Comparación de los espectros de PEG-PC(Alil) (abajo) y PEG-PC(Alil/DAP-SH) (arriba)

Finalmente, los copolímeros bloque supramoleculares con las unidades de cumarina se obtuvieron disolviendo en THF los copolímeros bloque con las unidades DAP (PEG-PC(Alk/Alil/DAP-SH) y PEG-PC(Alil/DAP-SH) con el éster de cumarina previamente sintetizado en el grupo (véase Figura 2.2.). La posterior evaporación del disolvente en un agitador orbital permitió aislar dichos copolímeros bloque supramoleculares PEG-PC(Alk/Alil/DAP-cumarina) y PEG-PC(Alil/DAP-cumarina) que se caracterizaron por ^1H -RMN utilizando como disolvente diclorometano deuterado.

Como consecuencia del ensamblaje supramolecular, los protones involucrados en los enlaces de hidrógeno (los protones H_a del grupo amida de la unidad DAP y el protón H_b de la timina, véase Figura 3.9) se desplazan a campos más bajos con respecto a los correspondientes de los productos de partida. Este comportamiento queda reflejado en la Figura 3.9 donde se puede observar la región de 8.1 a 10.1 ppm donde aparecen las señales correspondientes a los H que participan en el triple enlace de hidrógeno.

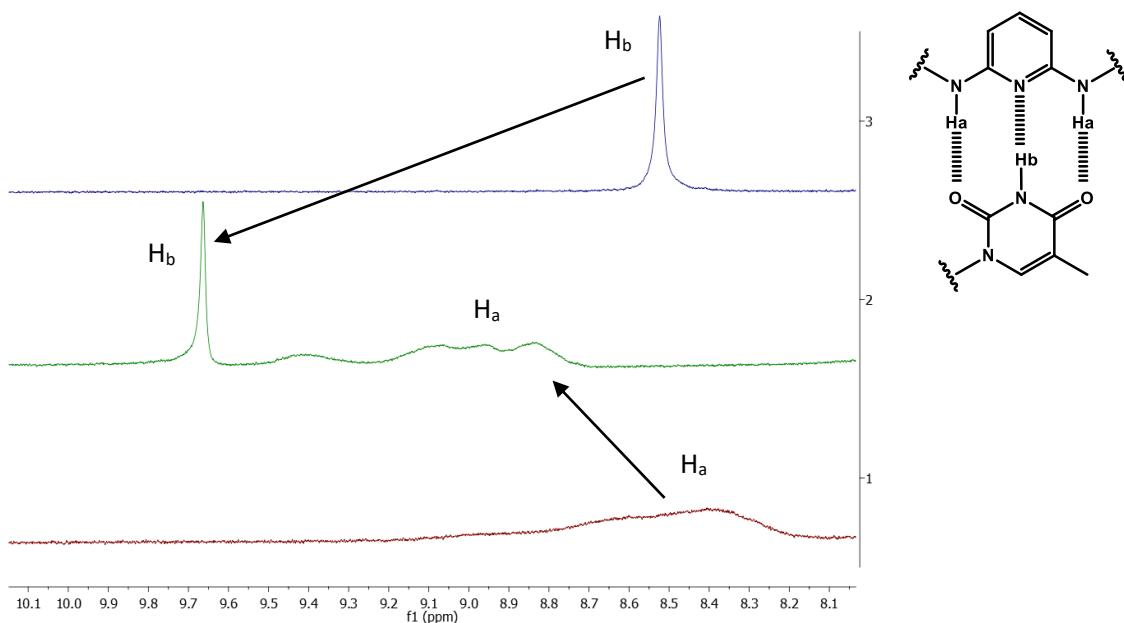


Figura 3.9: Comparación de los espectros el éster de cumarina (azul), PEG-PC(Alk/Alil/DAP-cumarina) (verde) y PEG-PC(Alk/Alil/DAP-SH) (rojo) realizados en diclorometano deuterado.

Por último, en el grupo se ha comprobado que ambos copolímeros forman autoensamblados estables en agua en forma de micelas y vesículas. Además, se va a continuar el estudio evaluando la respuesta a la luz de los autoensamblados formados.

4. CONCLUSIONES

Como resumen de este trabajo:

- Se han sintetizado los carbonatos cíclicos utilizados como monómeros y la unidad de DAP-SH.
- Se han sintetizado dos copolímeros bloque, uno de ellos utilizando solo el carbonato cíclico con un radical alilo y el otro conteniendo una mezcla equimolar de los dos carbonatos. Ambos carbonatos tienen similar reactividad, lo que asegura una composición análoga a la de alimentación, según se ha comprobado a partir del estudio composicional de unidades repetitivas por RMN.
- Todos los productos fueron caracterizados utilizando las técnicas de RMN e IR.
- La composición y el grado de polimerización para ambos copolímeros fue estudiado mediante RMN.
- Los copolímeros fueron funcionalizados, vía supramolecular, utilizando una timina portadora de un grupo fotosensible.

Finalmente, este trabajo permite su continuación con la posibilidad de obtener más copolímeros utilizando diferentes proporciones de los monómeros y el estudio de la formación de vesículas o micelas estables regulando la hidrofobia del bloque de policarbonato.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Síntesis y caracterización de los monómeros

5.1.1. Síntesis y caracterización C-Alil

En un matraz de fondo redondo se introduce bis-MPA (9.23 g, 68.81 mmol), KOH (4.30 g, 76.64 mmol) y DMF (30 mL) y se agita 1 h a 100 °C. Se añade bromuro de alilo (5.80 mL, 67.11 mmol) y se agita 48 h a 45 °C. Se elimina la DMF por destilación a vacío. El producto resultante se disuelve en DCM (200 mL) y se lava con agua destilada (2x50 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora en rotavapor y se seca a vacío. Rendimiento = 54 %

El producto obtenido **2** (6.27 g, 36.39 mmol) se disuelve en THF (150 mL) en un matraz de dos bocas. Se añade cloroformiato de etilo (10.35 mL, 108.73 mmol) y se agita en baño de hielo durante 30 min. Se añade trietilamina (15.18 mL, 108.91 mmol) mediante embudo de adición durante 30 min. Se retira el baño de hielo y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. El precipitado formado (cloruro de trietilamonio) se elimina por filtración y la disolución resultante se concentra en el rotavapor. El residuo se seca a vacío, se disuelve en la mínima cantidad de dietil éter y se deja enfriar en el congelador. El sólido precipitado se aísla por filtración y se lava con dietil éter frío. Rendimiento = 41%

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 5.96-5.84 (m, 1H), 5.32 (m, 2H), 4.76 – 4.65 (m, 4H), 4.21 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H)

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 170.78, 147.43, 130.96, 119.50, 72.97, 66.64, 40.23, 17.60

FTIR (KBr, ν/cm^{-1}): 2987 (C_{sp³}-H), 1751 (C=O), 1650 (C=C), 1230, 1173, 1135, 1096 (C-O)

5.1.2. Síntesis y caracterización C-Alk

En un matraz de fondo redondo se adiciona bis-MPA (13.18 g, 98.25 mmol), KOH (5.51 g, 98.25 mmol) y DMF (30 mL) y se agita 1 h a 100°C. A continuación, se añade 1-bromohexadecano (30 mL, 98.25 mmol) y se agita durante 48 h a 40 °C. La disolución se filtra y se elimina la DMF por destilación a vacío. El residuo resultante se disuelve en DCM (200 mL) y se extrae con agua destilada (2x50 mL). La fase orgánica se seca con MgSO₄ y se evapora en rotavapor. El producto obtenido se purifica mediante una cromatografía en columna en gel de sílice utilizando como eluyente DCM, subiendo la polaridad a DCM/AcOEt 4:1 y acabando con DCM/AcOEt 1:1. Rendimiento = 15 %

El producto obtenido **1** (5.33 g, 14.99 mmol) se disuelve en THF (150 mL) en un matraz de dos bocas. Se añade cloroformiato de etilo (4.26 mL, 44.75 mmol) y se agita en baño de hielo

durante 30 min. Se añade trietilamina (6.20 mL, 44.48 mmol) mediante embudo de adición durante 30 min. Se retira el baño de hielo y se agita durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado formado (cloruro de trietilamonio) se elimina por filtración y la disolución resultante se concentra en el rotavapor. El concentrado obtenido se añade sobre dietil éter y se deja unos minutos en el congelador. El sólido precipitado se aísla por filtración y se lava con dietil éter frío. Rendimiento = 32 %

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 4.68 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.19 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 29H), 0.88 (t, J = 6.8, 3H)

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 171.09, 147.44, 73.02, 66.42, 40.16, 31.92, 29.69-29.15 (señales superpuestas), 28.40, 25.73, 22.68, 17.68, 14.11

FTIR (KBr, v/cm⁻¹): 2920 (C-H), 1775, 1760 (C=O), 1242, 1185, 1162, 1143 (C-O)

5.2. Polimerización por apertura de anillo (ROP)

5.2.1. Síntesis y caracterización del copolímero PEG-PC(Alil)

En un matraz Schlenk con tamiz molecular (4 Å) activado, se introduce PEG-2000 (0.54 g, 0.27 mmol) y TU (0.12 g, 0.31 mmol). Se realizan varios ciclos de argón-vacío, para obtener atmósfera inerte de argón. Se añade DCM seco (6.3 mL) y DBU (9.31 μL, 0.062 mmol). Se deja en agitación 24 h para obtener la disolución del iniciador y catalizadores, que se empleará en los procesos de copolimerización.

En un matraz Schlenk se añade C-Alil (0.42 g, 2.09 mmol), 2 mL de la disolución de PEG y catalizadores y se agita 8 h a 35°C. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna con DCM/AcOEt 4:1 como eluyente, subiendo posteriormente la polaridad a DCM/MeOH 4:1. Se evapora en rotavapor, se añade una mínima cantidad de DCM para disolver el producto y se filtra a través de pipeta con lana de vidrio. La disolución se evapora en rotavapor. Rendimiento = 46% (m=10)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 5.88 (m, 11H), 5.28 (m, 23H), 4.63 (m, 20H), 4.30 (m, 40H), 3.65 (m, 142 H), 3.38 (s, 3H), 1.24 (m, 40 H)

FTIR (KBr, v/cm⁻¹): 2891 (C-H), 1754 (C=O), 1650 (C=C), 1468, 1245, 1148, 1106 (C-O)

5.2.2. Síntesis y caracterización del copolímero PEG-PC(Alk/Alil)

Un matraz Schlenk se carga con C-Alil (0.21 g, 1.04 mmol) y C-Alk (0.4 g, 1.04 mmol) y se realizan varios ciclos argón-vacío. A continuación, se añaden 2 mL de la disolución anterior de iniciador más catalizadores, y se agita durante 8 h a 35°C. El crudo de reacción se purifica

mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando inicialmente DCM/AcOEt 4:1 como eluyente, subiendo posteriormente la polaridad a DCM/MeOH 4:1. El producto obtenido se disuelve en la mínima cantidad de DCM, la disolución se filtra a través de pipeta con lana de vidrio y se evapora el disolvente. Se deja solidificar durante la noche. Rendimiento = 40% (m=10)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 5.88 (m, 6H), 5.28 (m, 12H), 4.63 (d, J= 5.6 Hz, 10H), 4.36 (m, 40H), 4.11 (t, J=6.6 Hz, 10H), 3.64 (m, 145H), 3.38 (s, 3H), 1.25 (m, 161H), 0.89 (m, 20H)

FTIR (KBr, v/cm⁻¹): 2925, 2855 (C-H), 1760 (C=O), 1650 (C=C), 1468, 1250, 1144, 1115 (C-O)

5.3. Modificación de los copolímeros bloque por reacción tiol-eno

5.3.1. Síntesis y caracterización de 2-propionilamino-6-aminopiridina (3)

Para purificar la 2,6-diaminopiridina comercial se toman 25 g y se añaden aproximadamente 200 mL de DCM y se agita. La disolución se filtra a vacío mediante placa utilizando lecho de celite. El producto de color negro que queda en el lecho de celite se lava adecuadamente con DCM. Finalmente se evapora el disolvente.

2,6-Diaminopiridina previamente purificada (13.81 g, 126.54 mmol) se disuelve en THF seco (35 mL) agitando bajo atmósfera de argón. Se añade cloruro de propionilo (5.5 mL, 62.95 mmol) gota a gota durante 1h. Tras una noche agitando, la disolución se filtra y el sólido se lava con la mínima cantidad de DCM. La disolución resultante de la filtración junto con la de DCM se evapora. El sólido obtenido se recristaliza en tolueno/etanol (6:1). Rendimiento = 60%

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.71 (s, 1H), 7.54 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 10.4 J' = 10.8 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.37 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

FTIR (KBr, v/cm⁻¹): 3480, 3372, 3220 (NH), 1674 (C=O), 1464 (Ar)

5.3.2. Síntesis y caracterización de DAP-S-S-DAP

En un matraz de dos bocas se introduce 3 (5.00 g, 30.17 mmol), ácido 4,5-ditiaoctanodioico (2.11 g, 10.03 mmol) y DPTS (2.93 g, 10.07 mmol) bajo corriente de argón. El matraz se enfriá en un baño de hielo y posteriormente se añade DCM (50 mL) y EDC (3.85 g, 20.08 mmol) en baño de hielo. La reacción se mantiene a temperatura ambiente mientras se sigue el avance por cromatografía de capa fina. Al cabo de 72 h añade un pequeño exceso de DPTA y EDC (una

punta de espátula), se calienta a 40°C para favorecer la reacción y se mantiene 24 h más. Se evapora el DCM, el sólido obtenido se lava con agua y se filtra. El sólido se recristaliza en tolueno/etanol (6:1). Rendimiento = 65%

¹H-RMN (DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 10.16 (s, 2H), 9.97 (s, 2H), 7.79 – 7.63 (m, 6H), 3.00 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.83 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.40 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 6H)

FTIR (KBr, v/cm⁻¹): 3309 (NH) (señal ancha), 1665 (C=O), 1469 (Ar),

5.3.3. Síntesis y caracterización de DAP-SH

En un matraz de dos bocas se introducen DAP-S-S-DAP (1 g, 1.98 mmol) y DTT (0.92 g, 5.94 mmol) y se disuelven en THF (20 mL) con agitación bajo atmósfera de argón. Se añade trietilamina hasta pH ≈ 9 y se deja agitando toda la noche. La disolución se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre alúmina usando DCM/acetato de etilo (1:1) como eluyente, posteriormente se sube la polaridad a DCM/AcOEt (3:7). Rendimiento = 83%

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.90 (m, 2H), 7.71 (dd, J=J'= 8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 2.89 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.42 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 1.25 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

5.3.4. Síntesis y caracterización de PEG-PC(Alil/DAP-SH)

Se añade sobre un reactor Schlenk PEG-PC(Alil) (200 mg, 0.500 mmol) en la mínima cantidad de DCM para disolverlo. Se evapora el DCM y se añade DAP-SH previamente sintetizado (253.09 mg, 1 mmol). Se realizan varios ciclos de argón-vacío para asegurar atmósfera inerte. Se añade THF seco (5mL aprox.) a través del septum y se agita. Se añade DMPA (9.66 mg, 0.025 mmol) bajo corriente de Ar. El Schlenk se introduce en una caja con luz UV y se deja reaccionar 5 h bajo agitación. Transcurrido este tiempo, la disolución se evapora en rotavapor. El producto obtenido se disuelve en la mínima cantidad de THF y se purifica mediante cromatografía en columna de exclusión utilizando THF, siguiendo el avance por cromatografía de capa fina en DCM/AcOEt 1:1. Los tubos que contienen el producto se evaporan en rotavapor, se disuelve en la mínima cantidad de DCM y se precipita en éter frío. La disolución se filtra y se recupera el sólido gomoso de la placa disolviendo con DCM que se evapora en rotavapor. Rendimiento = 50%

¹H-RMN (CD₂Cl₂, 400 MHz) δ (ppm): 8.41 (b, 34H), 7.85 (m, 23H), 7.64 (m, 13H), 4.24 (m, 80H), 3.59 (m, 181H), 3.34 (s, 3H), 2.85 (t, J=5.4 Hz, 20H), 2.68 (t, J=6.8 Hz, 20H), 2.57 (t, J=6.8 Hz, 20H), 2.40 (q, J=7.4 Hz, 20H), 1.88 (m, 20H), 1.23 (m, 91H)

*b= señal ancha sin multiplicidad definida

FTIR (KBr, ν/cm^{-1}): 2920 (NH), 2878 (C-H), 1756, 1695 (C=O), 1586, 1525, 1450 (Ar), 1297, 1244, 1152, 1101 (C-O)

5.3.5. Síntesis y caracterización de PEG-PC(Alk/Alil/DAP-SH)

En un matraz Schlenk se disuelve PEG-PC(Alk/Alil) (200 mg, 0.21 mmol) en la mínima cantidad de DCM, que posteriormente se evapora para asegurar que no quede producto por las paredes del Schlenk. Se añade DAP-SH previamente sintetizado (104.27 mg, 0.41 mmol). Se realizan varios ciclos de argón-vacío. Se añade THF seco (5mL aprox.) a través del septum y se agita. Se añade DMPA (3.98 mg, 0.0103 mmol) y se cierra el argón. El reactor Schlenk se introduce en una caja con luz UV, y se deja reaccionar bajo agitación 5 h. Transcurrido este tiempo, la disolución se evapora en rotavapor. El producto obtenido se disuelve en la mínima cantidad de THF y se purifica mediante cromatografía en columna de exclusión utilizando THF. Los tubos que contienen el producto se evaporan en rotavapor, se disuelve en la mínima cantidad de DCM y se intenta precipitar en éter frío. El producto no precipita, queda en suspensión. La suspensión se evapora en rotavapor. Rendimiento = 48%

¹H-RMN (CD_2Cl_2 , 400 MHz) δ (ppm): 8.26 (b, 15H), 7.87 (m, 7.8 Hz, 11H), 7.66 (m, 6H), 4.25 (m, 60H), 4.08 (m, 12H), 3.59 (d, $J=3.8$ Hz, 183H), 3.33 (s, 3H), 2.86 (t, $J=3.9$ Hz, 10H), 2.68 (t, $J=6.9$ Hz, 10H), 2.59 (b*, 10H), 2.40 (q, $J=7.5$ Hz, 10H), 1.90 (m, 10H), 1.22 (m, 200H), 0.87 (t, $J=6.7$ Hz, 20H)

*b: señal ancha, no está definida la multiplicidad

FTIR (KBr, ν/cm^{-1}): 2925 (NH), 2855 (C-H), 1758, 1693 (C=O), 1587, 1524, 1450 (Ar), 1296, 1244, 1150, 1106 (C-O)

5.4. Preparación de copolímeros bloque supramoleculares

En un tubo clip se pesa el copolímero bloque correspondiente y el éster de cumarina de forma tal que la proporción molar de unidades de timina y de DAP sea aproximadamente 1:1. Se añade aproximadamente 1 mL de THF por cada 45 mg de mezcla (calidad HPLC) y la disolución obtenida se filtra a otro tubo clip utilizando un filtro de PTFE (0,22 micras). Se evapora el THF para obtener el producto final.

Anexos

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

C-Alil

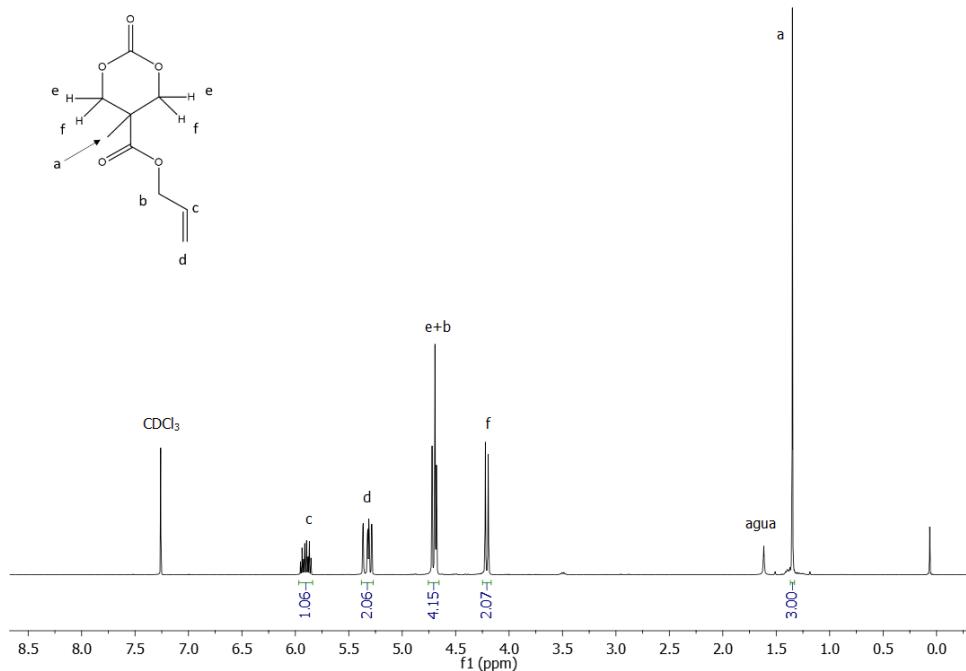


Figura A.1: Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm)

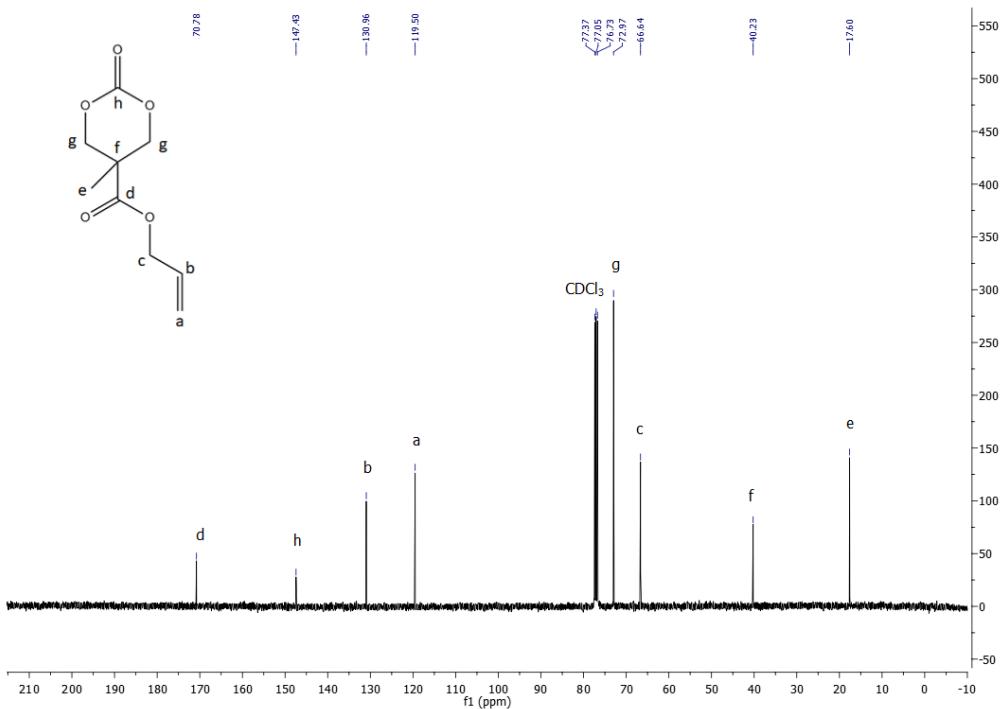


Figura A.2: Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm)

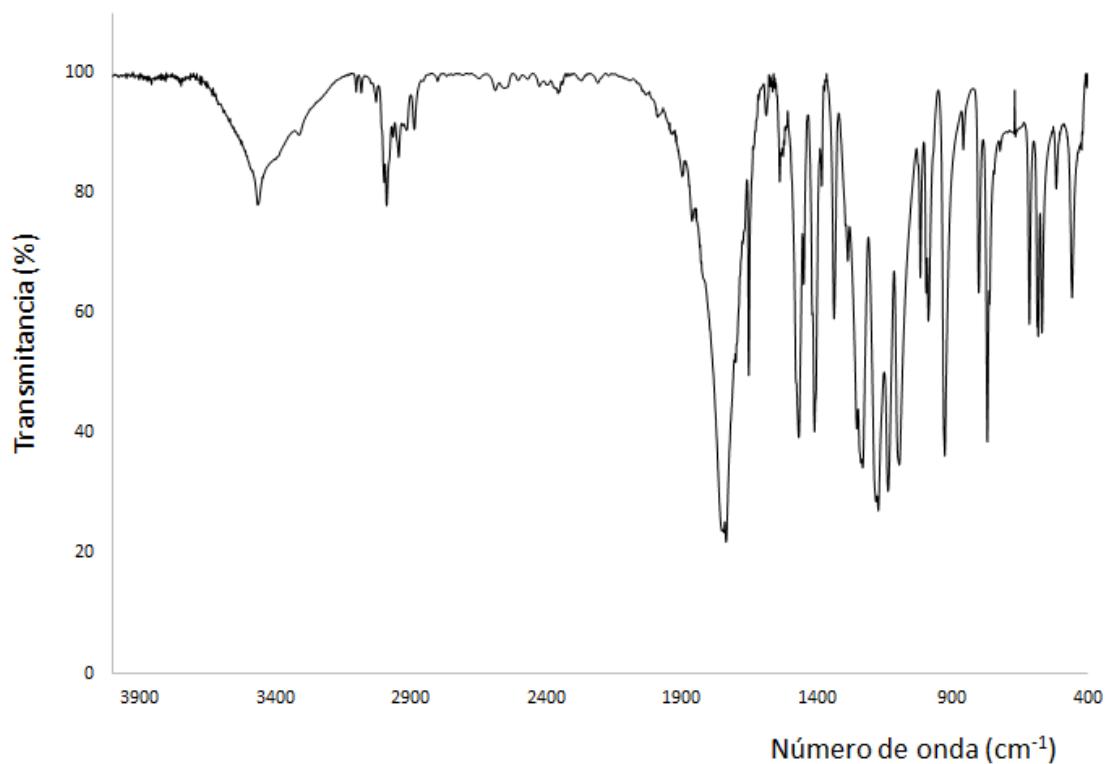


Figura A.3: Espectro de FTIR (KBr, ν/cm^{-1})

C-Alk

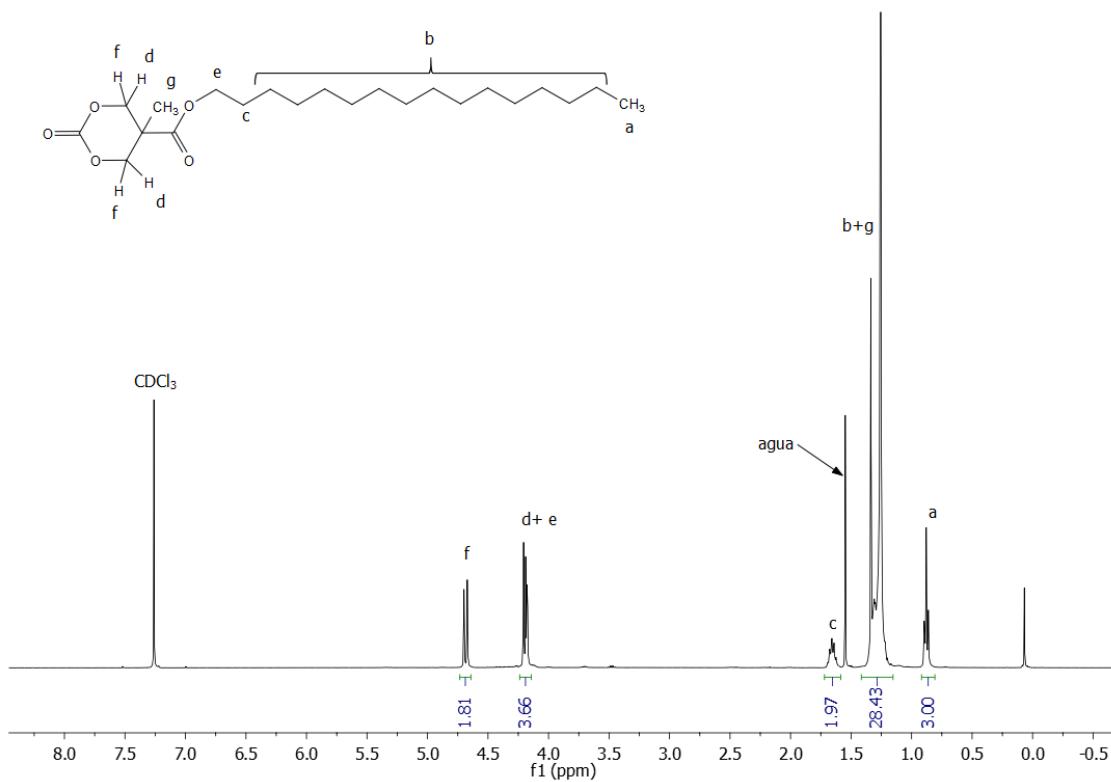


Figura A.4: Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm)

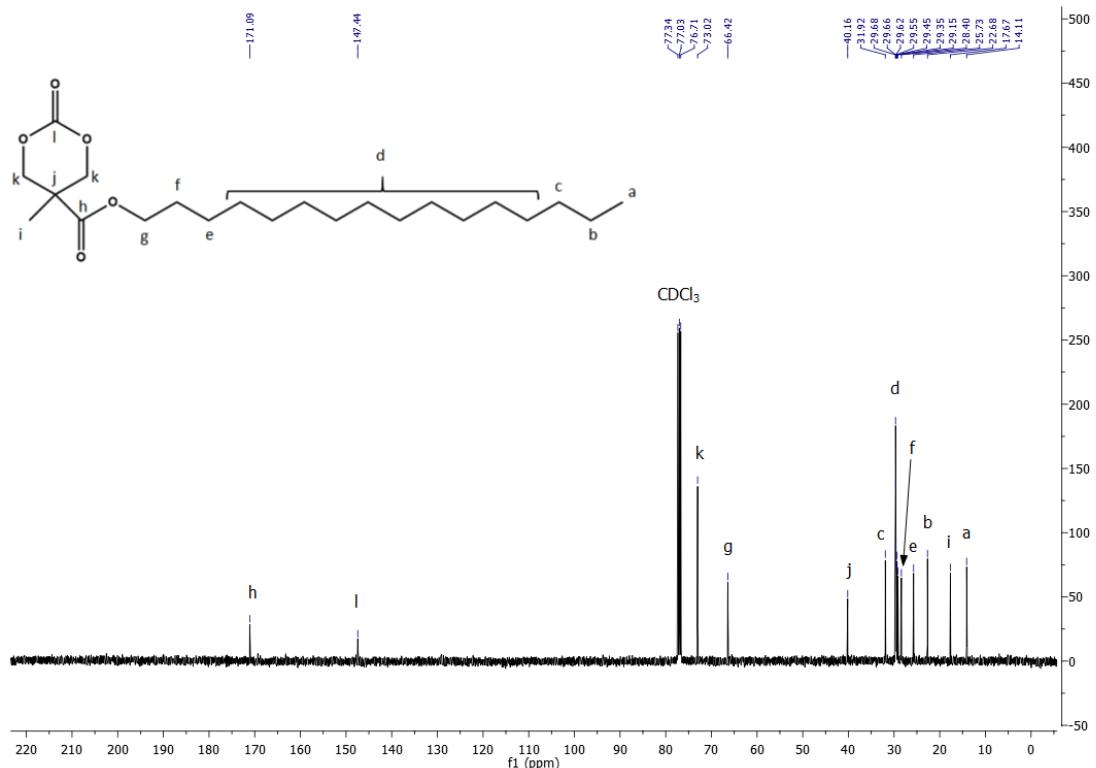


Figura A.5: Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm)

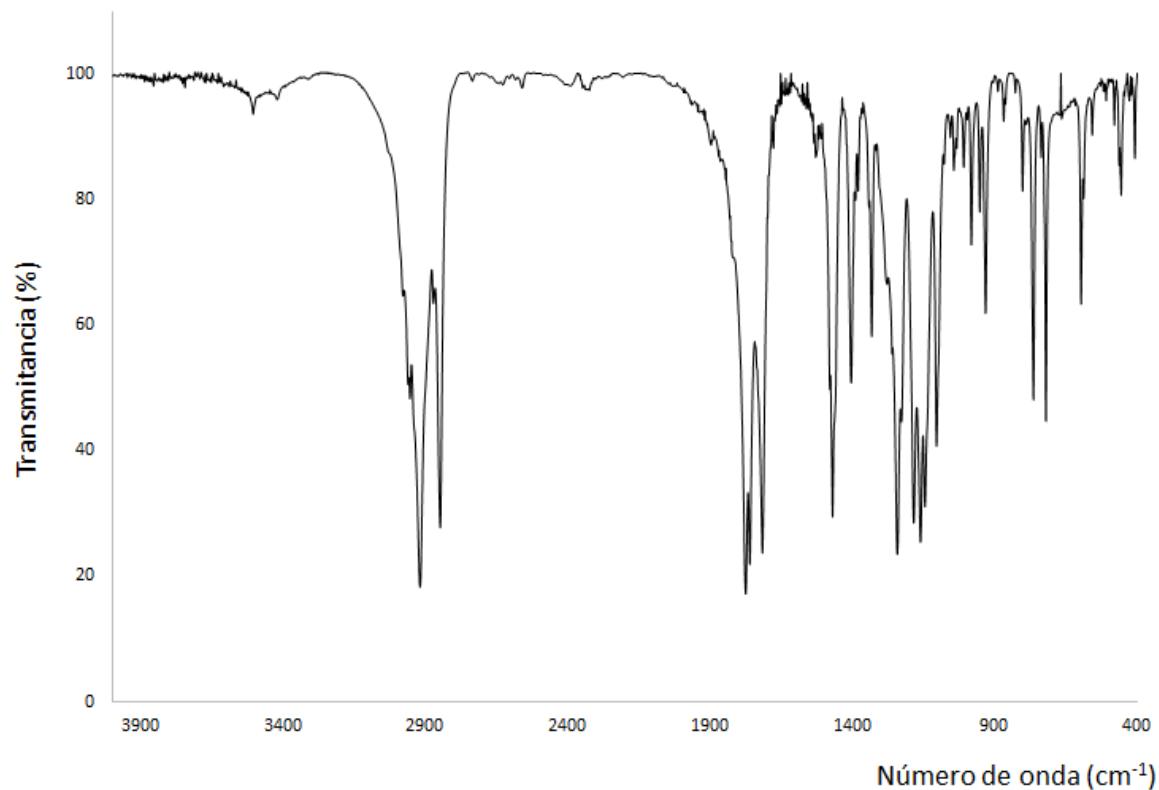


Figura A.6 : Espectro de FTIR (KBr, ν/cm^{-1})

2-propionilamino-6-aminopiridina (3)

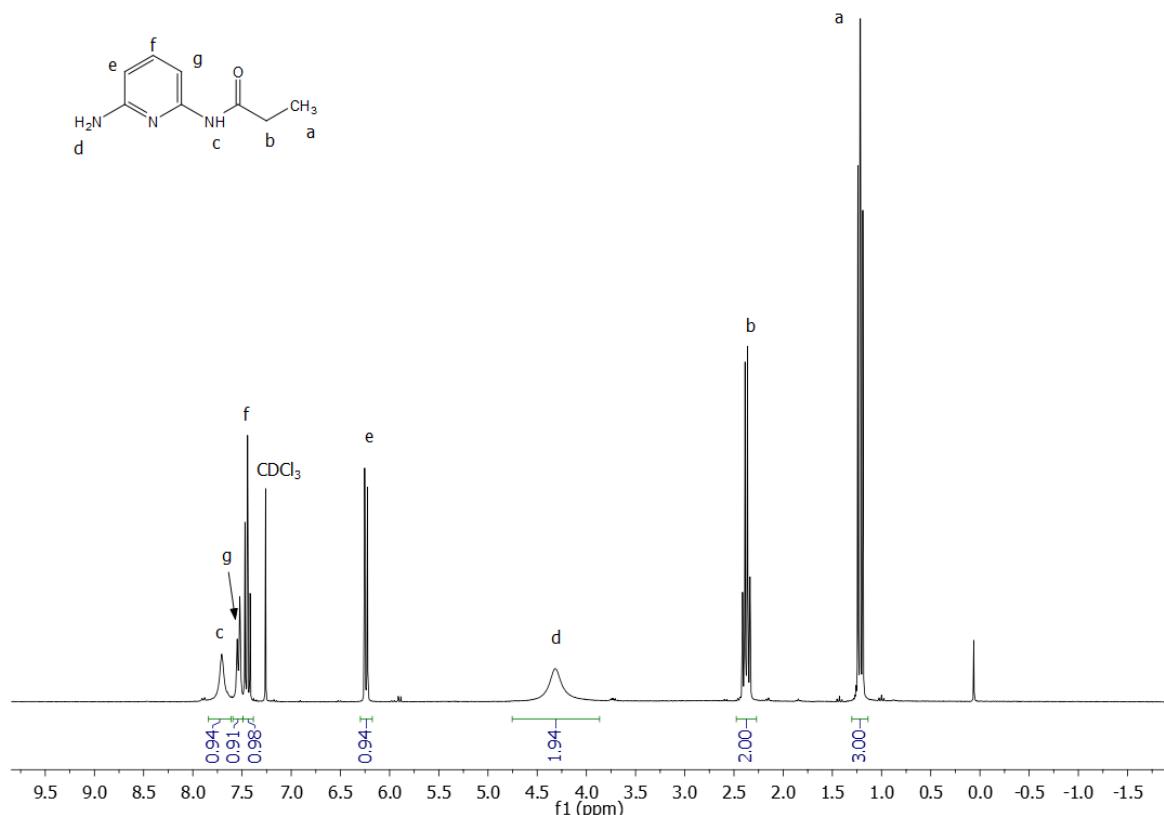


Figura A.7: Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm)

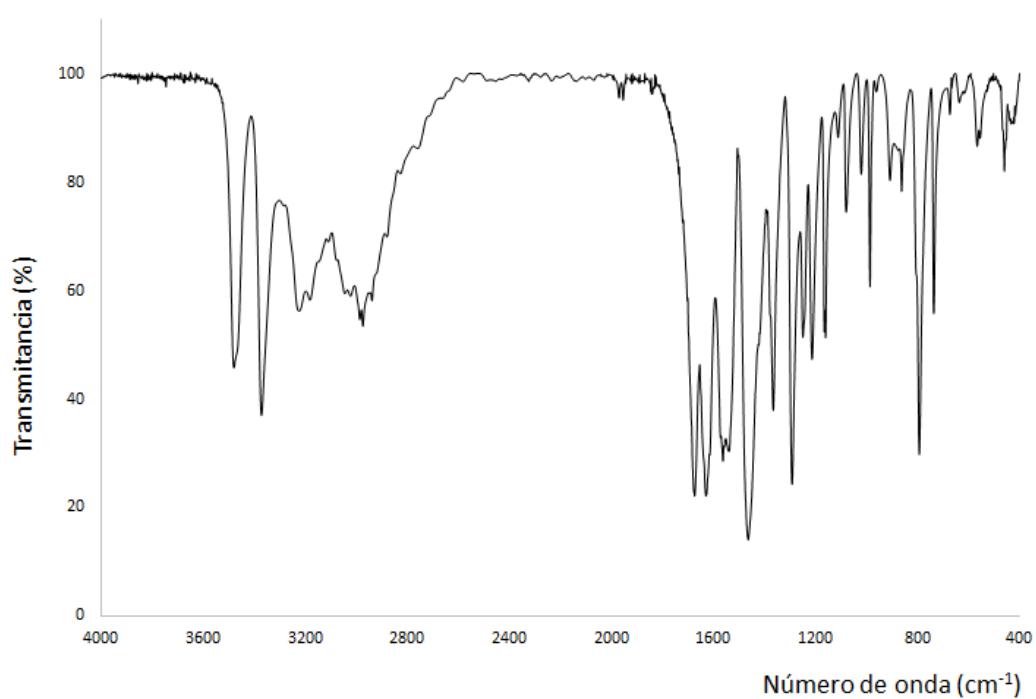


Figura A.8: Espectro de FTIR (KBr, ν /cm⁻¹)

DAP-S-S-DAP

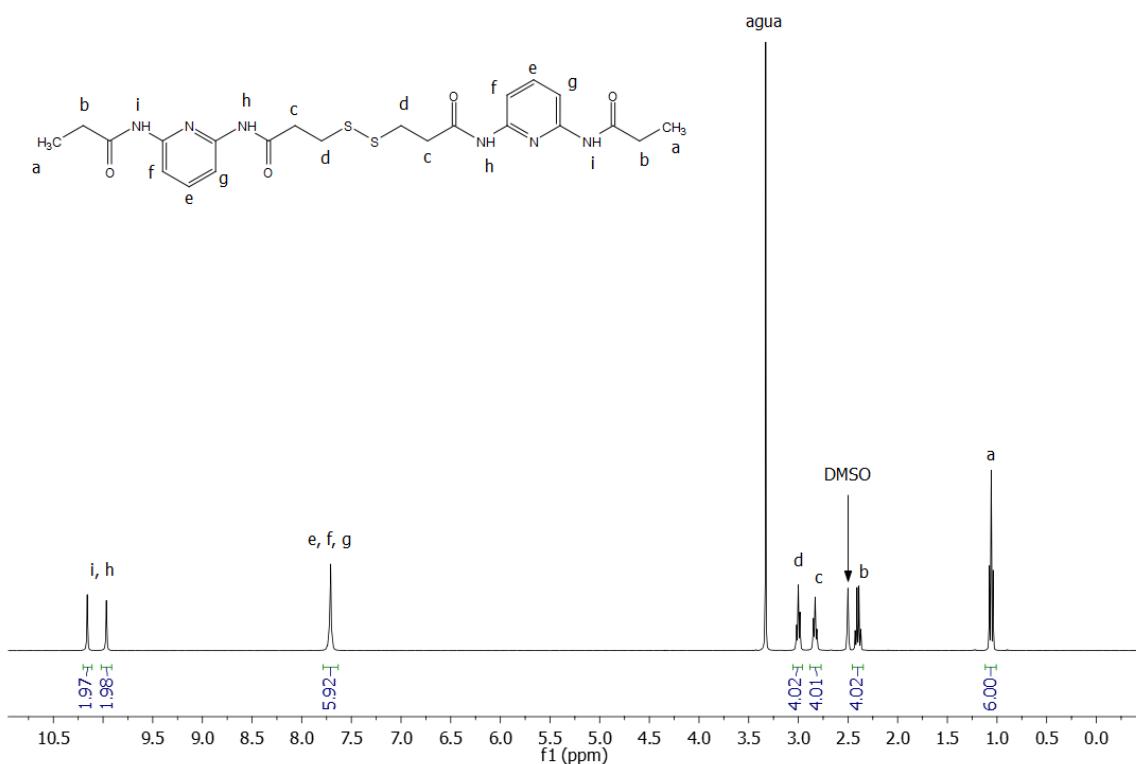


Figura A.9: Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm)

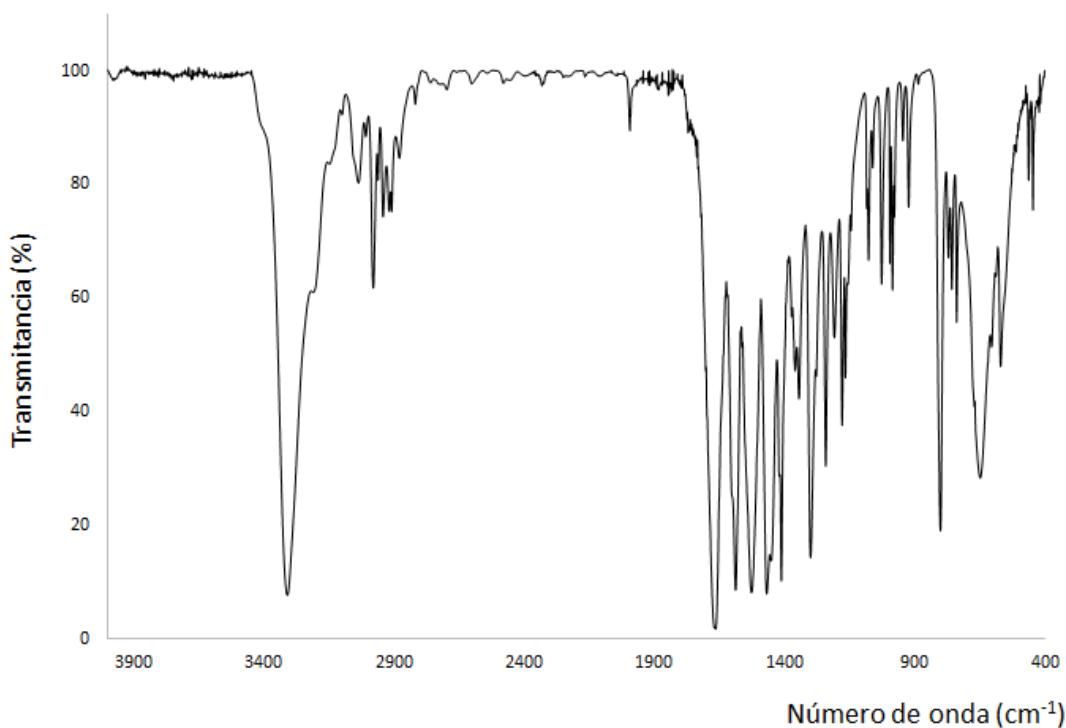


Figura A.10: Espectro de FTIR (KBr , ν/cm^{-1})

DAP-SH

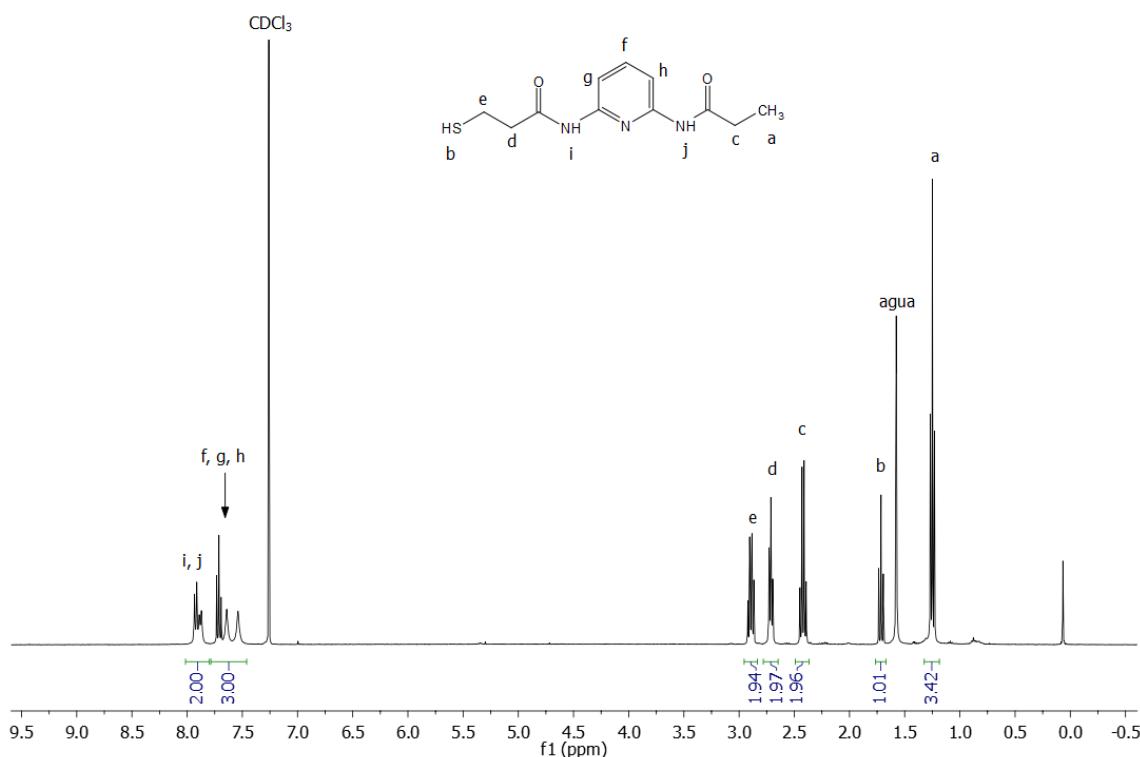


Figura A.11: Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm)

PEG-PC(Alil)

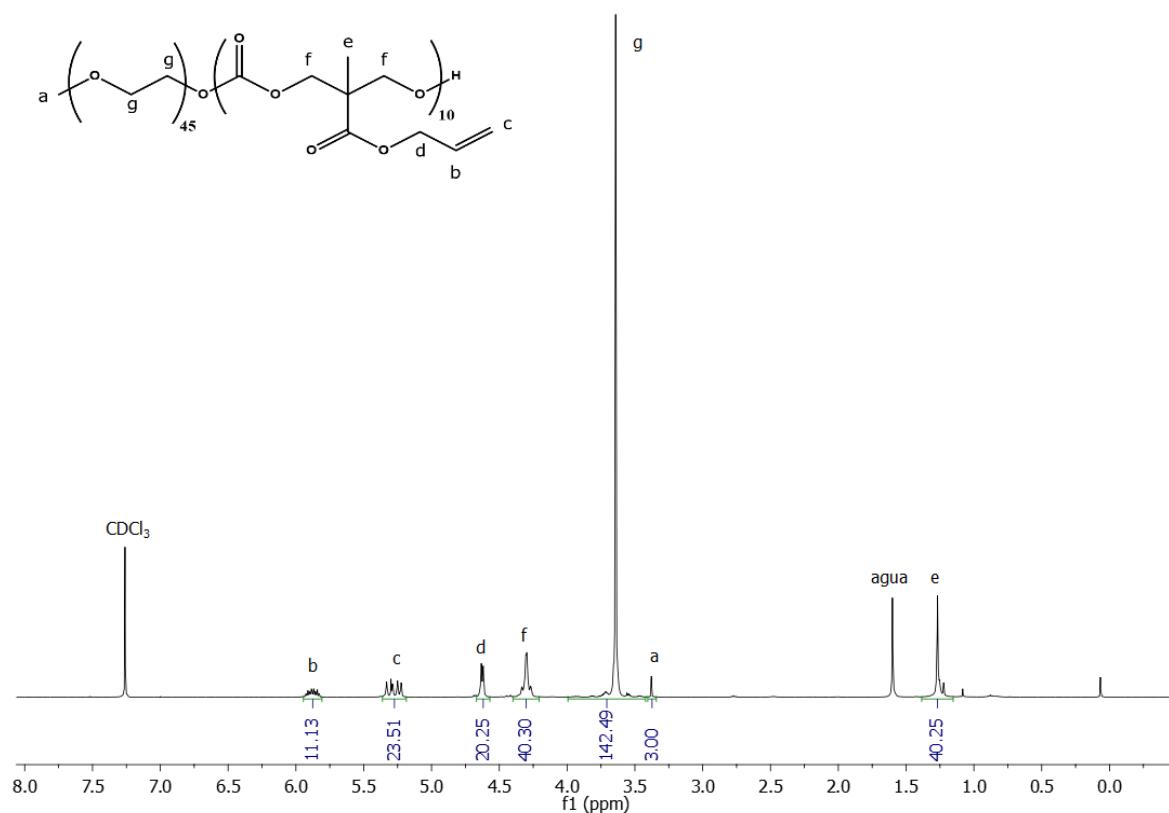


Figura A.12: Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm)

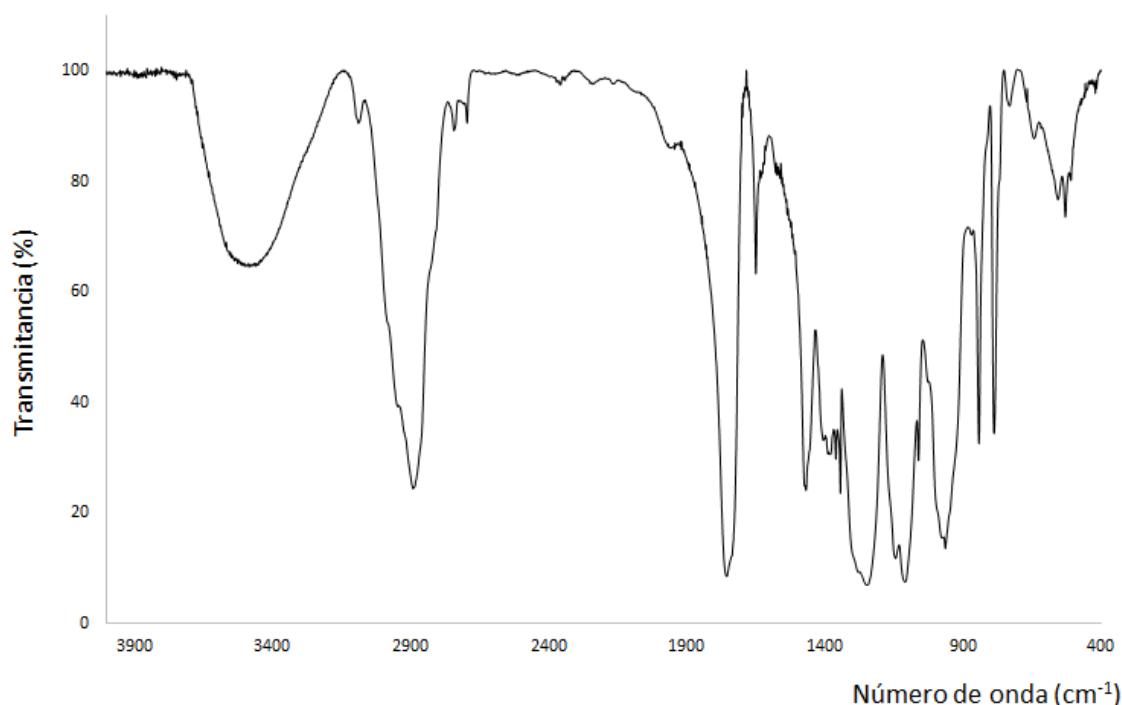


Figura A.13: Espectro de FTIR (KBr , ν/cm^{-1})

PEG-PC(Alk/Alil)

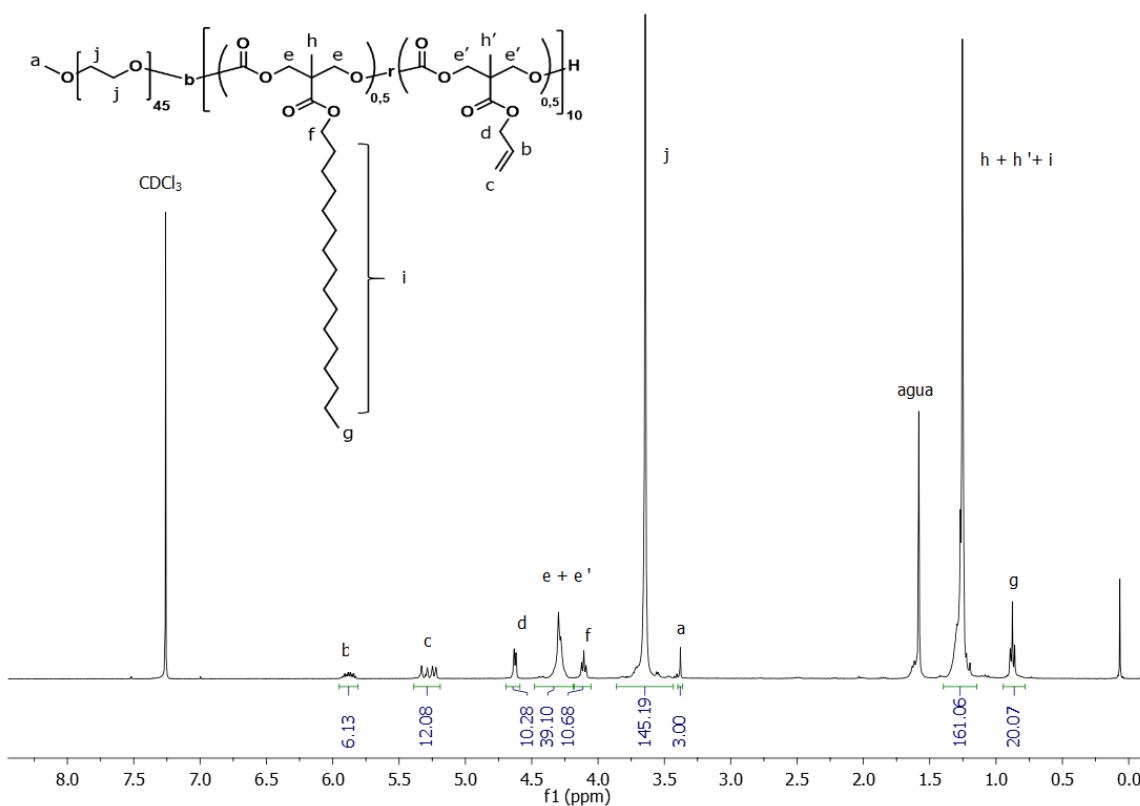


Figura A.14: Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm)

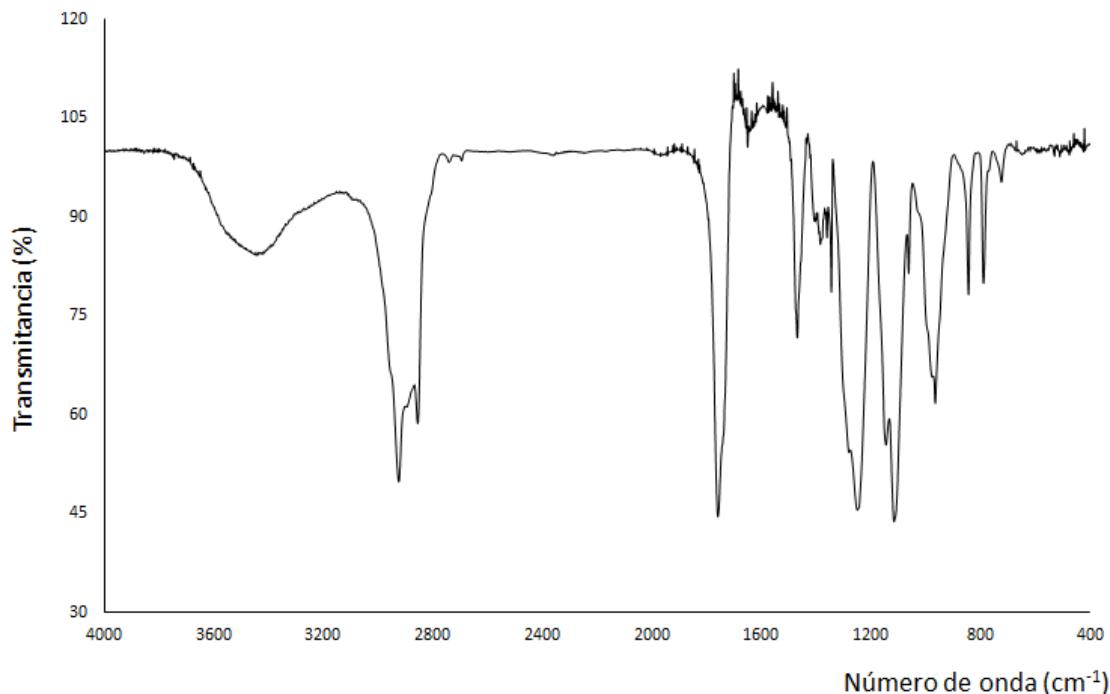


Figura A.15: Espectro de FTIR (KBr , ν/cm^{-1})

PEG-PC(Alil/DAP-SH)

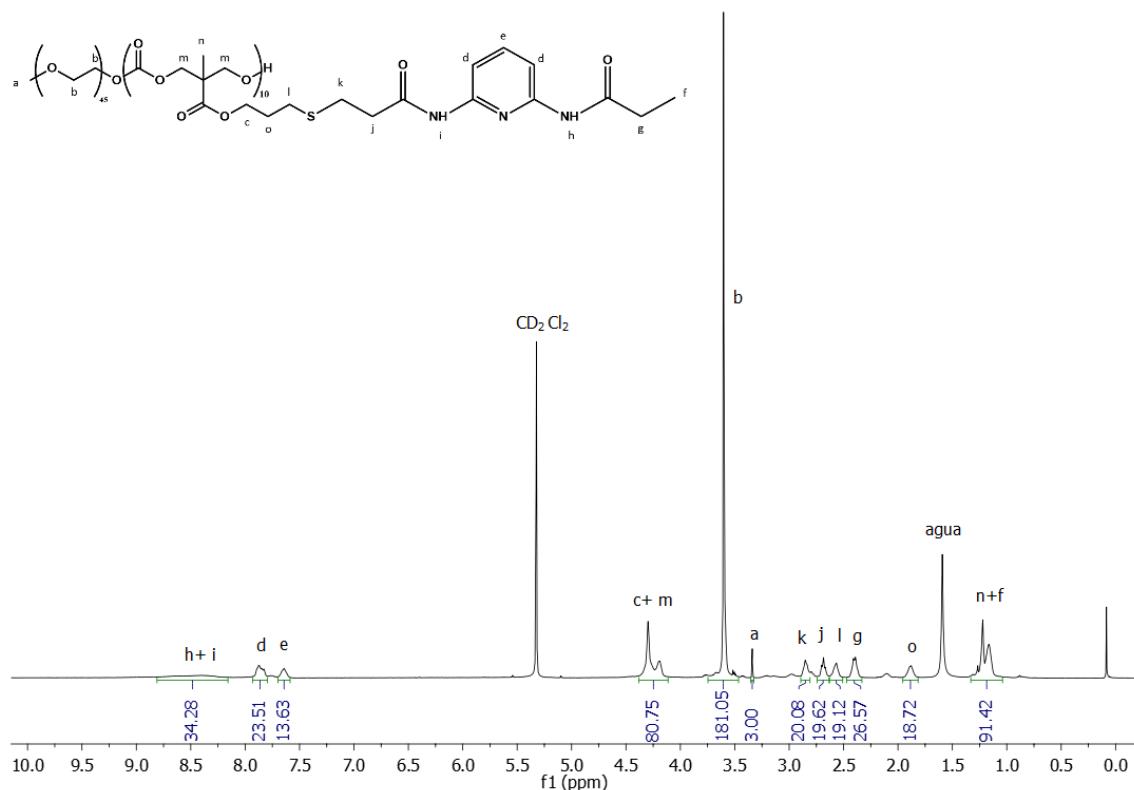


Figura A.16: Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm)

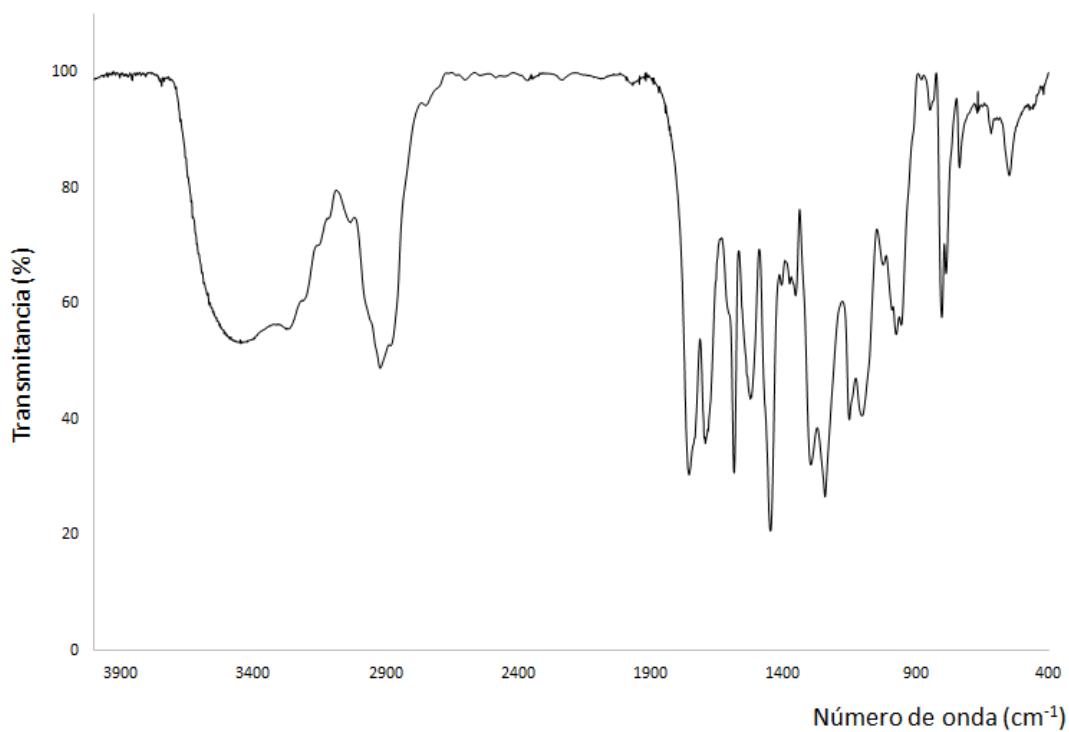


Figura A.17: Espectro de FTIR (KBr, ν/cm^{-1})

PEG-PC(Alk/Alil/DAP-SH)

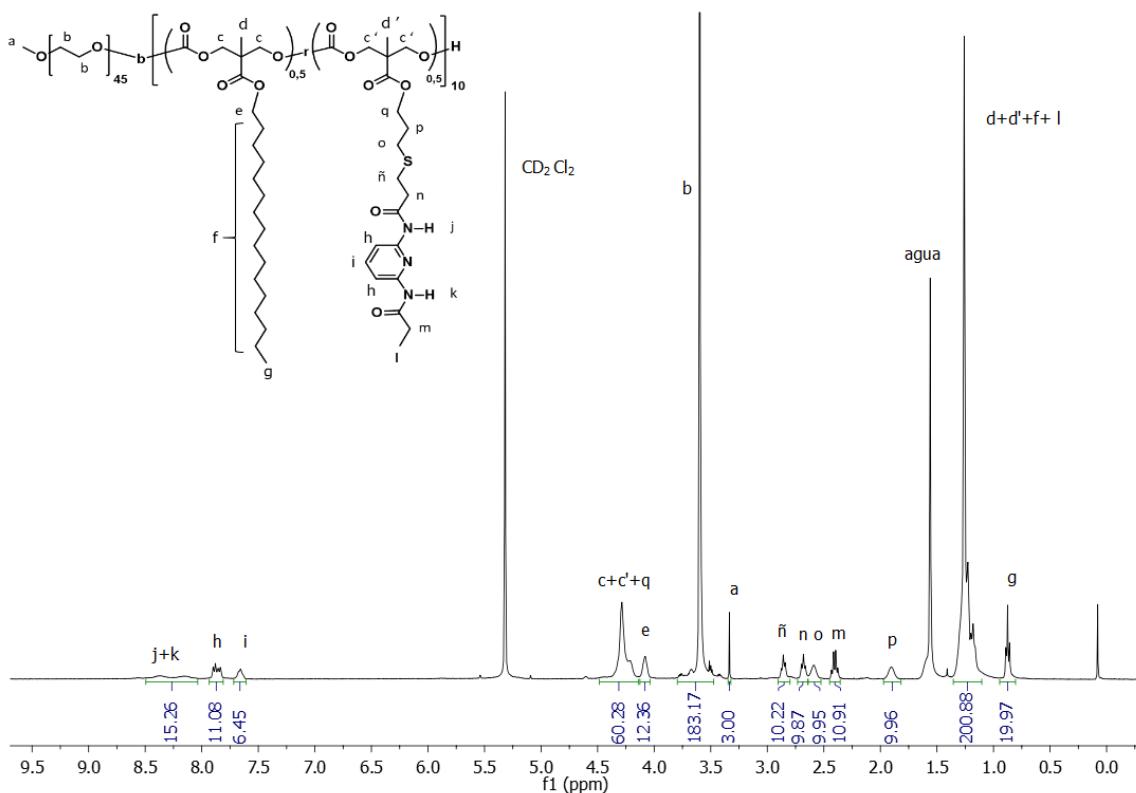


Figura A.18: Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm)

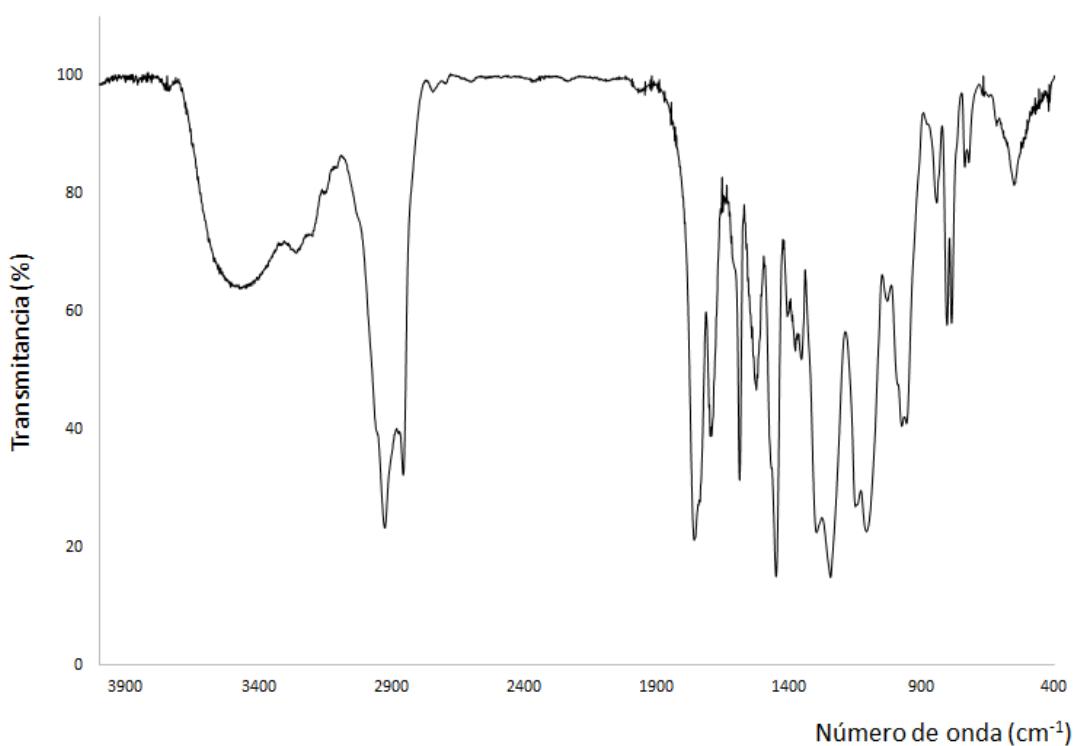


Figura A.19: Espectro de FTIR (KBr, ν/cm^{-1})

PEG-PC(Alil/DAP-cumarina)

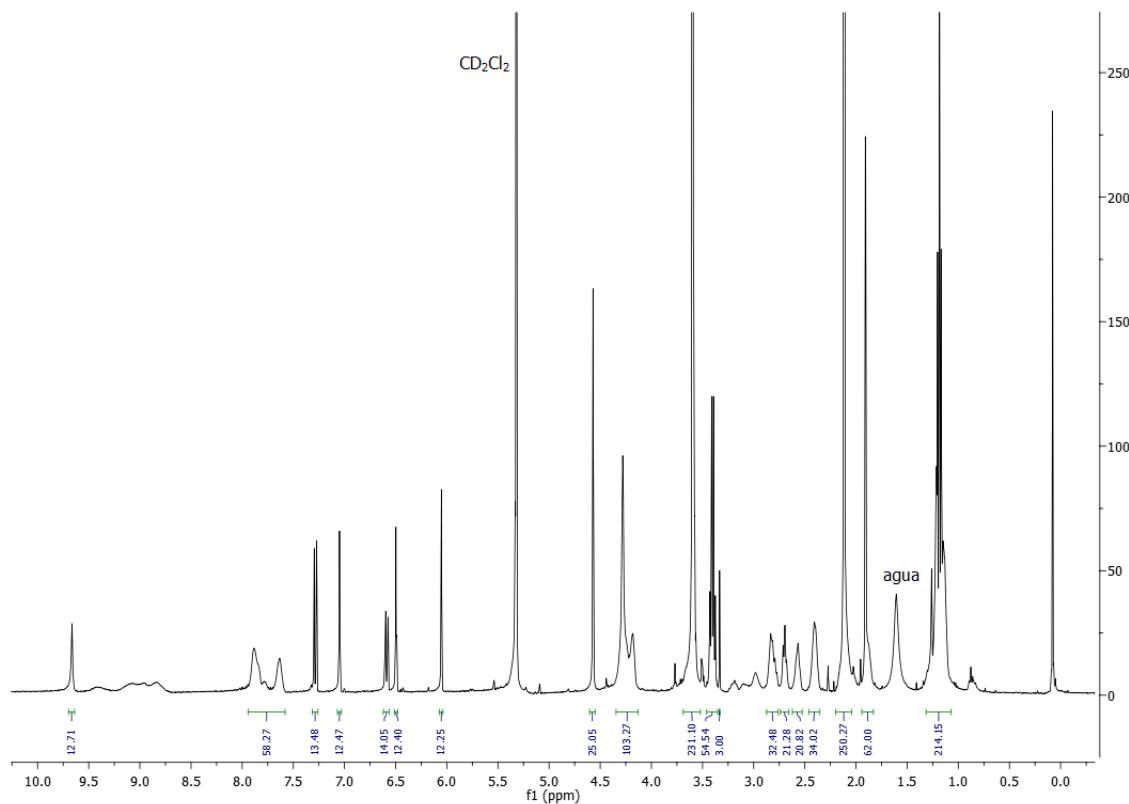


Figura A.20: Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm)

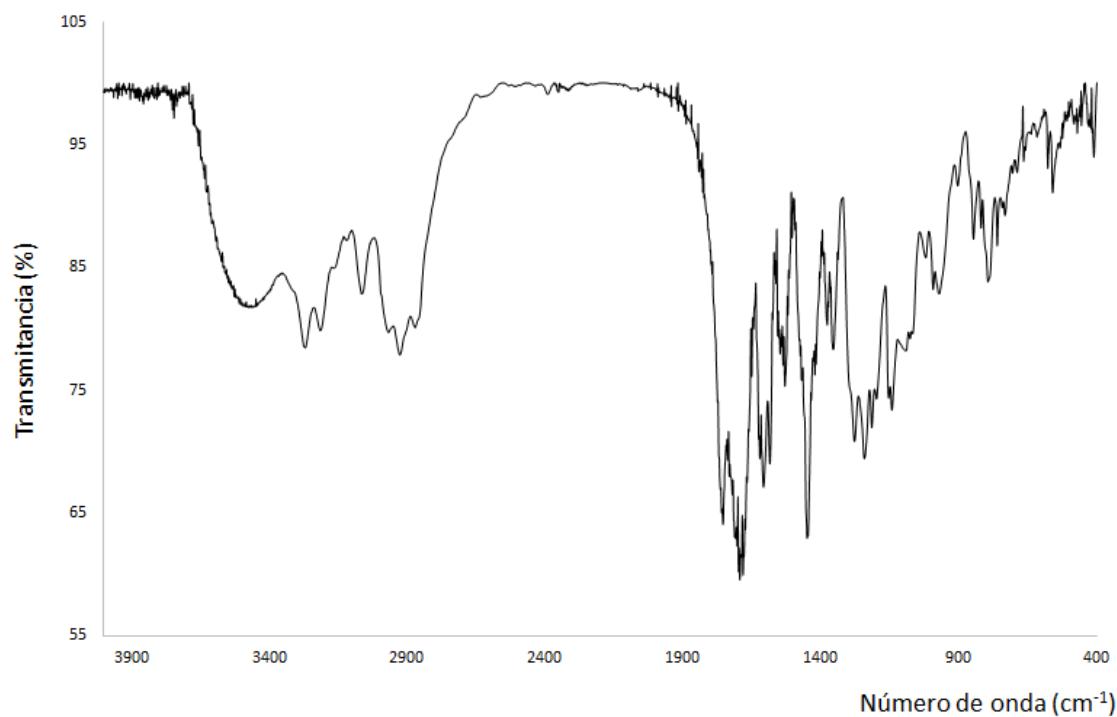


Figura A.21: Espectro FTIR (KBr, v/cm⁻¹)

PEG-PC(Alk/Alil/DAP-cumarina)

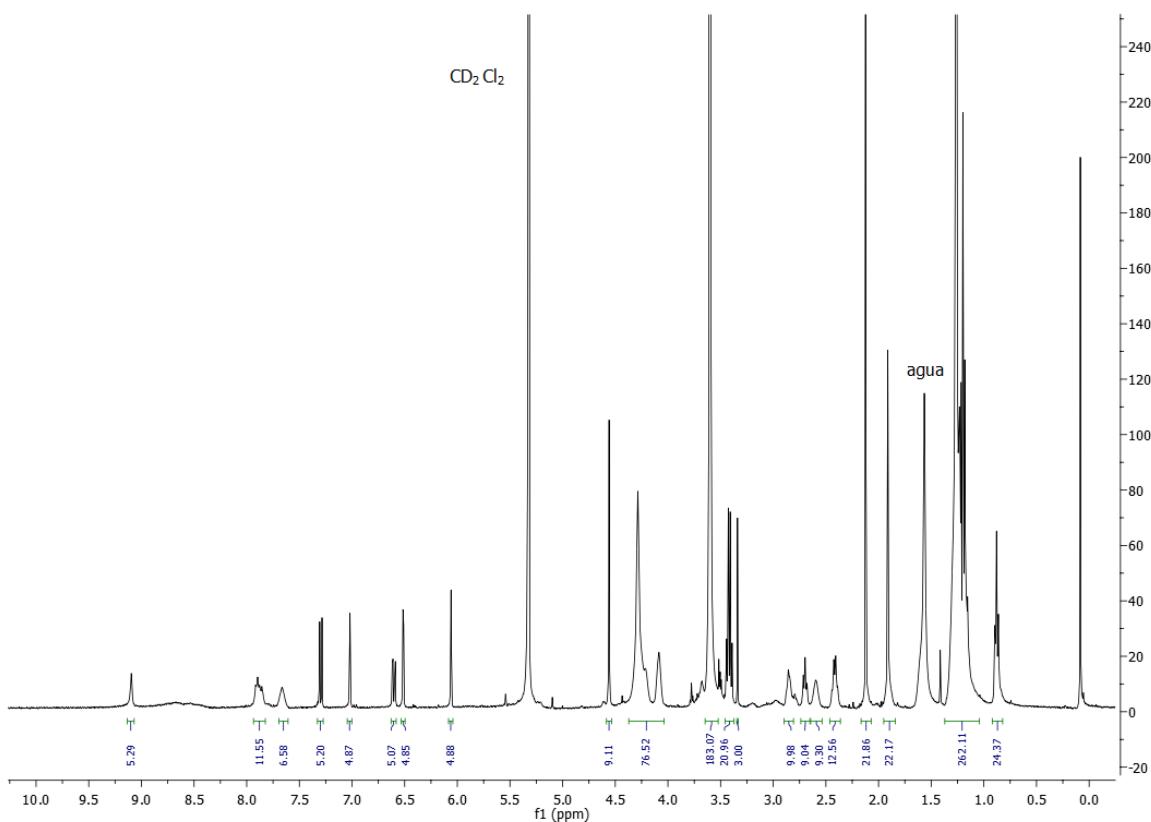


Figura A.22: Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm)

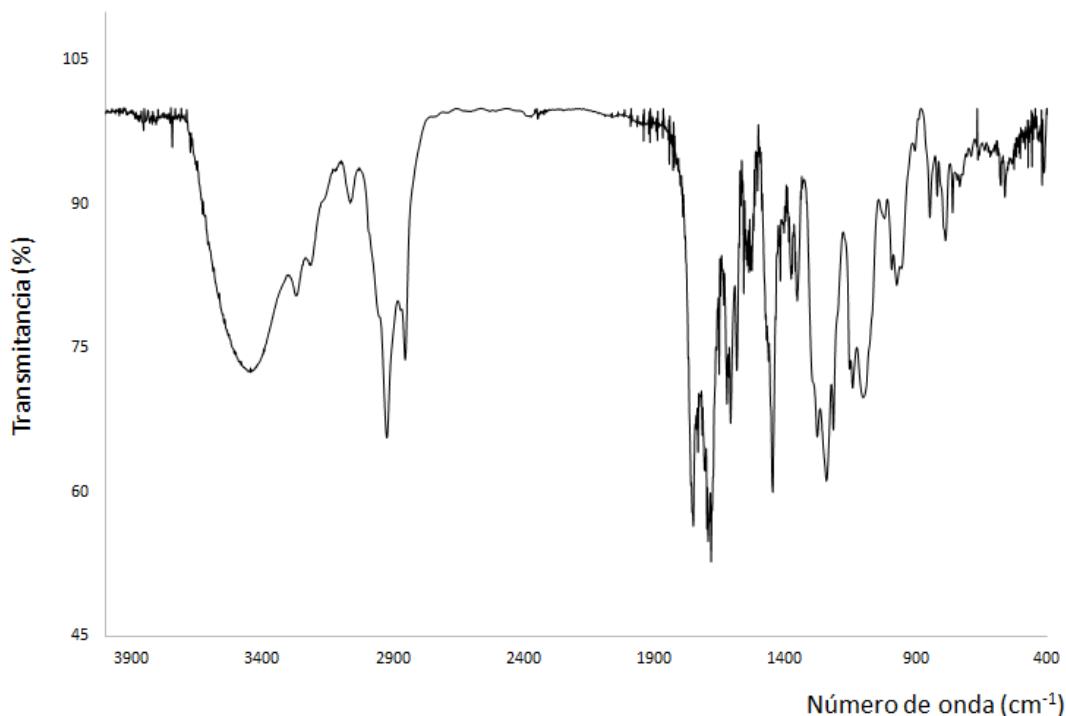


Figura A.23: Espectro FTIR (KBr, ν/cm^{-1}) PEG-PC(Alk/Alil/DAP-cumarina)

Equipamiento

- Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (¹H-RMN y ¹³C-RMN):

Los espectros se realizaron utilizando disolventes deuterados en un espectrómetro Bruker AV400 que trabaja a temperatura ambiente (400 MHz para ¹H y 100 MHz para ¹³C)

- Espectroscopía infrarroja de transformada de Fourier:

Se prepararon pastillas de cada compuesto sobre sustrato de KBr. Los espectros se realizaron utilizando un espectrómetro FT-IR Bruker Vertex 70.