



POLÍMERS TERMOSENSIBLES BASATS EN LACTAT D'ETIL, UN DISSOLVENT VERD

Treball de fi de grau

Juny 2021



Hafssa el Khannaji

Supervisor: Dr. Gerard Lligadas Puig

AGRAÏMENTS

En primer lloc, vull agrair al Dr. Gerard Lligadas, supervisor del treball de fi de grau, pel seu suport i assessorament durant la trajectòria del projecte. També agrair a la Prof. Virginia Cádiz, a la Prof. Marina Galià, al Prof. Joan Carles Ronda per donar-me l'oportunitat de realitzar el treball al seu grup de recerca.

Després m'agradaria agrair als membres del grup de recerca Polímers Sostenibles, Marc Palà, Aaron Pérez, Dr. Nabil Bensabeh, el Dr. Pere Verdugo i Diego García per la seva ajuda, amabilitat i l'ambient al laboratori. M'agradaria destacar el meu agraïment a Marc Palà per la seva ajuda i pel seu suport constant durant la meva estada al laboratori.

Per acabar, donar les gràcies a la meva família i amics per la seva ajuda i per la paciència que han tingut durant tot aquest temps, en especial a la meva mare.

ÍNDIX

AGRAÏMENTS.....	2
1. RESUM.....	4
2. INTRODUCCIÓ.....	5
3. OBJECTIUS	9
4. DISCUSSIÓ DE RESULTATS	10
4.1. Síntesi de monòmers.....	10
4.1.1. Síntesi de lactamides a partir del lactat d'etil	10
4.1.2. Síntesi dels monòmers acrílics a partir de lactamides	14
4.2. Polimerització dels monòmers acrílics per SET-LRP en aigua	16
4.2.1. Introducció a les tècniques de polimerització radicalària controlada	16
4.2.2. Polimerització SET-LRP en aigua catalitzada per Cu(0) generat <i>in situ</i>	17
4.2.3. Polimerització de la DMLA per SET-LRP en aigua a diferents DP	19
4.2.4. Polimerització dels diferents monòmers acrílics per SET-LRP aquosa (DP=40) ..	22
4.3. Estudi del comportament LCST dels polímers preparats	23
5. PART EXPERIMENTAL	26
5.1. Reactius i dissolvents	26
5.2. Tècniques de caracterització.....	26
5.2.1. Espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear (RMN)	26
5.2.2. Cromatografia de permeació per gel (GPC)	26
5.2.3. Calorimetria diferencial d'escombrat (DSC).....	26
5.2.4. Espectroscòpia d'infraroig amb transformada de Fourier (ATR-FT-IR).....	27
5.2.5. Anàlisi de transmissió òptica	27
5.3. Síntesi de monòmers.....	27
5.3.1. Síntesi de lactamides a partir del lactat d'etil	27
5.3.2. Síntesi dels monòmers acrílics a partir de les lactamides	28
5.4. Polimerització dels monòmers acrílics per SET-LRP en aigua	30
6. CONCLUSIONS	32
7. BIBLIOGRAFIA	33
8. ANNEXOS.....	35

1. RESUM

Recentment els polímers intel·ligents termosensibles que presenten una temperatura de solució crítica inferior (Lower Critical Solution Temperature o LCST) en medi aquós, com la poli(N-isopropil acrilamida) (PNIPAM), han despertat un gran interès especialment en el camp de la biomedicina. Aquest treball s'ha centrat en la síntesi i l'estudi del comportament LCST d'una família de polímers d'aquest tipus derivats de l'àcid làctic.

Els monòmers, de tipus acrilat de lactamida, s'han sintetitzat a partir del dissolvent verd lactat d'etil (un compost derivat dels carbohidrats i 100% biodegradable) i després s'han polimeritzat via SET-LRP emprant aigua com dissolvent. Aquests polímers s'han preparat amb un grau de polimerització (DP) de 40, a excepció de la poli(dimetil lactamida) que s'ha preparat a DP=40, 80, 160, 320 i 640. Finalment, s'ha estudiat el comportament LCST en aigua d'aquests materials a partir de la determinació de la seva temperatura d'enterboliment (T_{ent}).

Recently, the smart thermoresponsive polymers which present a Lower Critical Solution Temperature (LCST) in aqueous media, such as poli(N-isopropyl acrylamide) (PNIPAM) have aroused great interest, especially in the field of biomedicine. This work has focused on the synthesis and the study of the LCST behaviour of one family of this type of polymers derived from lactic acid.

The monomers, with lactamide acrylate type structure, have been synthesised from ethyl lactate solvent (which is a compound derived from carbohydrates and 100% biodegradable) and then, have been polymerized via SET-LRP using water as solvent. These polymers have been prepared with a degree of polymerization (DP) of 40, except for poli(dimethyl lactamide) which has been prepared at DP=40, 80, 160, 320 and 640. Finally, the LCST behaviour of these materials has been studied in water from the determination of the cloud point temperature.

2. INTRODUCCIÓ

Els polímers sensibles a la temperatura són materials amb la capacitat de respondre a un canvi de temperatura. Aquesta propietat els permet abastar una àmplia gamma d'aplicacions, especialment en el camp de la biomedicina, l'enginyeria de teixits i l'administració de fàrmacs i gens.¹⁻³ Per aquest motiu, durant les últimes dues dècades, aquests materials han atret gran interès en la ciència dels polímers centrant-se principalment en els materials que presenten la transició de fase soluble a insoluble en aigua.³⁻⁵

Aquest tipus de polímers intel·ligents poden presentar dos tipus generals de comportament: (i) els materials que presenten una temperatura de solució crítica inferior, i.e. Lower Critical Solution Temperature o LCST, i que en escalfar-se i per sobre d'una determinada temperatura (la LCST), pateixen una transició soluble-insoluble, i (ii) aquells que presenten una UCST, i.e. Upper Critical Solution Temperature, que es tornen solubles al escalfar-se per sobre d'una determinada temperatura (UCST). En els dos casos, els polímers sensibles a la temperatura presenten un canvi de volum abrupte durant la transició de fase, provocant un canvi en l'estat de solvatació.⁶ Tot i que els sistemes LCST i UCST poden estar presents en diferents dissolvents, els sistemes aquosos de tipus LCST són els que han despertat més interès durant els darrers anys, ja que són d'interès per a un ampli ventall d'aplicacions biomèdiques.^{3,4,7,8} La Figura 1 mostra una representació esquemàtica del canvi de volum experimentat per un polímer sensible a la temperatura amb LCST en aigua.

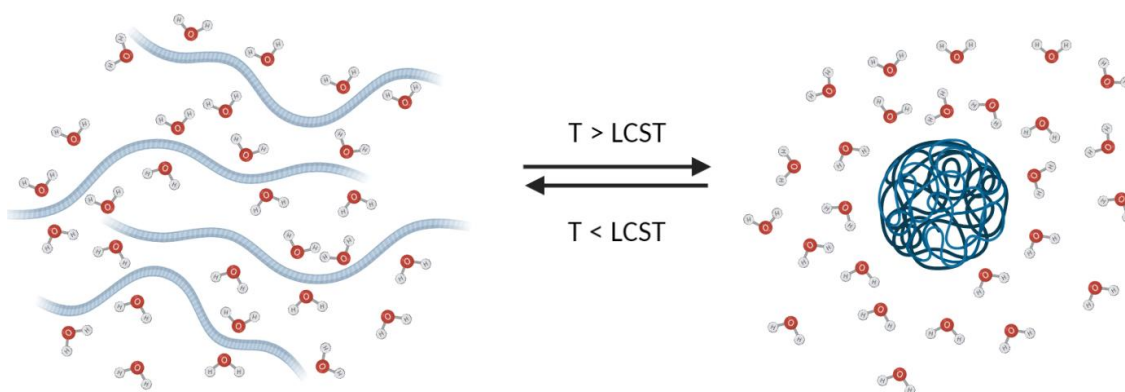


Figura 1 Representació esquemàtica del canvi de volum que experimenta un polímer amb comportament LCST en medi aquós durant la transició de fase soluble-insoluble.⁶

Una característica comuna a tots els polímers sensibles a la temperatura és la coexistència de dominis hidrofòbics i hidrofílics en la seva estructura. D'entre els polímers que presenten comportament LCST en medi aquós més estudiats, destaca la PNIPAM, un polímer sensible a la temperatura que presenta una LCST a 32 °C (Figura 2).

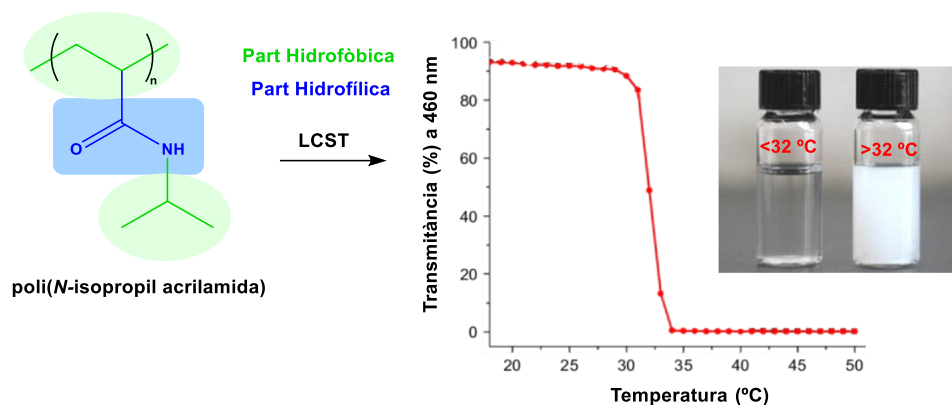


Figura 2 Dominis hidrofílics i hidrofòbics de la PNIPAM i el seu comportament LCST en aigua.

La PNIPAM presenta grups amida hidrofílics, i la cadena principal i els grups isopropil hidrofòbics. En polímers d'aquest tipus, s'ha demostrat que la LCST es regeix generalment per l'equilibri entre les interaccions polímer-dissolvent i les interaccions polímer-polímer. És per això que hi ha diversos paràmetres que afecten el valor de LCST, com són la presència de diferents grups hidrofílics, el grau de polimerització, l'estructura dels grups finals, la mescla de dissolvents o l'addició d'additius.^{3-5,7}

Com ja s'ha mencionat, els polímers amb comportament LCST en medi aquós han despertat un gran interès en aplicacions biomèdiques. En aquest context, la utilització de precursors d'origen natural com són els olis vegetals, amino àcids, sucres, entre altres, és una opció molt atractiva per preparar aquest tipus de materials, ja que s'ha demostrat que es poden obtenir sistemes amb bones propietats i a la vegada contribuir a la reducció de l'ús de productes derivats del petroli.^{9,10} Sens dubte, l'ús de compostos moleculars derivats de la biomassa per la síntesi de polímers ha permès mimetitzar en certa manera les propietats dels polímers sintètics preparats a partir de recursos petrolífers. Això ha obert noves finestres per sintetitzar polímers renovables, amb la possibilitat de fabricar-se a escala industrial per substituir els plàstics sintètics tot adoptant una economia circular. En comparació amb estructures macromoleculars naturals preexistents (és a dir, la cel·lulosa, hemicel·lulosa, lignina i polisacàrids), els compostos moleculars biobasats presenten estructures químiques més ben definides, per tant, la investigació sobre la seva transformació en diversos polímers amb una arquitectura i propietats específiques ben definides ha atret en gran manera l'atenció en els darrers anys i és una àrea de recerca prometedora. Per exemple, aplicant mètodes de polimerització controlats, l'ús de derivats d'aquests tipus de productes ha permès la síntesi de polímers per aplicacions avançades. En aquest context, el grup de Polímers Sostenibles de la URV on s'ha desenvolupat aquest treball, ha demostrat recentment la utilitat d'aquests precursors en la preparació d'adhesius¹¹ i surfactants¹² basats en copolímers de bloc.

Inspirats en l'ús de dissolvents orgànics convencionals com a reactius químics en reaccions orgàniques,¹³ en els darrers anys, una de les línies de recerca del grup Polímers Sostenibles s'ha centrat en la transformació de dissolvents verds derivats de cultius agrícoles en materials polimèrics avançats. En particular, s'ha posat el focus en la transformació de dissolvents no tòxics i biodisponibles abundantment, com per exemple el levulinat d'etil, el lactat d'etil (LcEt), la dihidroleovoglucosenona (comunament coneguda com a Cirene), l'etilenglicol, la *N,N*-dimetil

lactamida (DML) i el glicerol, en monòmers reactius susceptibles de ser polimeritzats (Figura 3A). A tall d'exemple, la Figura 3B, mostra l'estructura d'un copolímer vinílic de bloc amfifílic preparat a partir dels corresponents derivats acrílics de LcEt i DML amb la capacitat d'autoorganitzar-se en aigua en diferents tipus de nanoestructures en funció de la seva composició.¹²

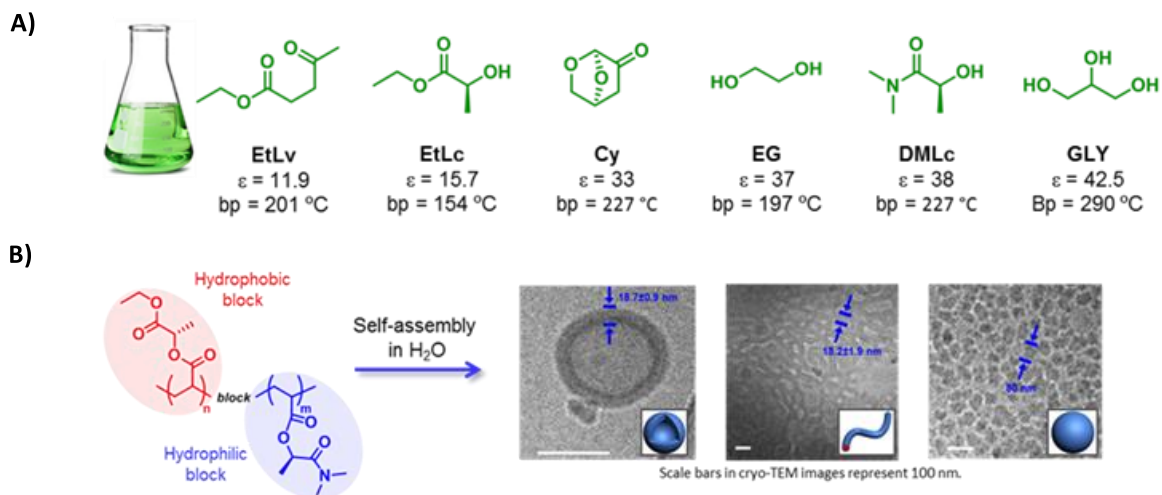


Figura 3 A) Estructura i propietats dels dissolvents biodisponibles en grans quantitats. B) Imatges de microscòpia crió-TEM que representen les nanoestructures formades a partir d'un copolímer de bloc amfifílic, biobasat en dos dissolvents derivats de l'àcid làctic.¹²

Com a continuació d'aquesta línia de recerca, aquest treball s'ha centrat a estudiar la possibilitat de preparar polímers intel·ligents sensibles a la temperatura amb comportament LCST en medi aquós, utilitzant el dissolvent verd LcEt com a producte de partida. Aquest compost és 100% biodegradable, no tòxic i es produeix industrialment en grans quantitats a partir de l'àcid làctic i l'etanol, dos productes derivats de la fermentació de carbohidrats.¹⁴ L'aproximació escollida ha estat la preparació d'una família de monòmers acrílics de tipus lactamida (veure Figura 4a), que posteriorment s'han polimeritzat en aigua utilitzant la tècnica de polimerització radicalària controlada Single Electron Transfer-Living Radical Polymerization (SET-LRP) (Figura 4b).¹⁵

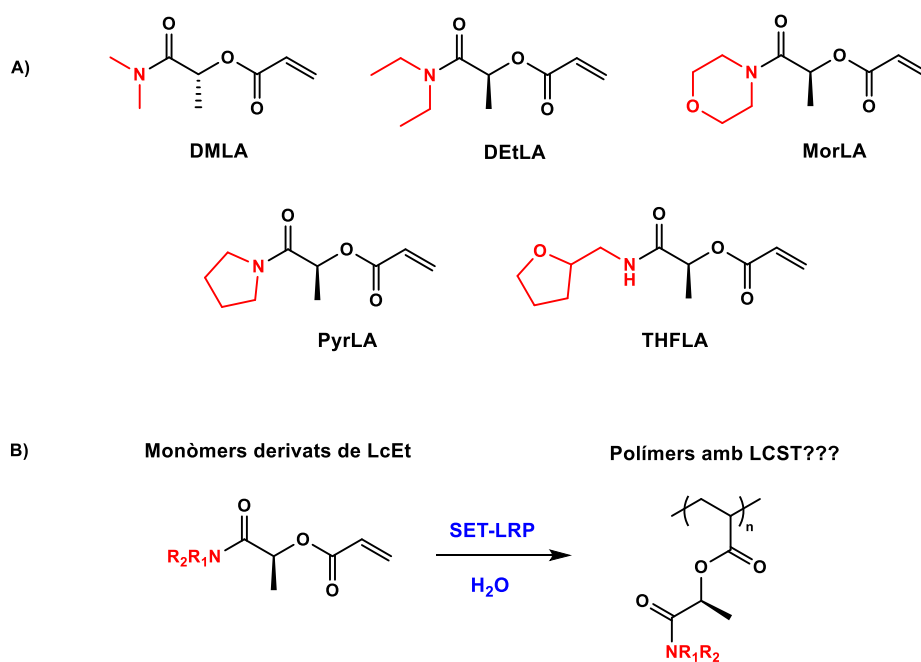


Figura 4 Estructura dels diferents monòmers acrílics derivats de l'àcid làctic que es proposa preparar durant aquest treball (A) i polimerització SET-LRP dels mateixos per preparar polímers dels quals s'estudiarà el seu comportament LCST (B).

3. OBJECTIUS

Tenint en compte els antecedents esmentats a la introducció, en aquest treball es pretén sintetitzar polímers termosensibles amb comportament LCST derivats de l'àcid làctic. Per aconseguir aquest objectiu general es proposen els següents objectius parcials:

- Síntesi i caracterització d'una família de lactamides per reacció del dissolvent verd LcEt amb diferents amines.
- Síntesi i caracterització dels corresponents monòmers acrílics a partir de les diferents lactamides preparades.
- Polimerització dels monòmers preparats via SET-LRP en aigua.
- Estudi del comportament LCST en aigua dels polímers obtinguts, mitjançant l'anàlisi de transmitància òptica de solucions aquoses dels mateixos en funció de la temperatura.

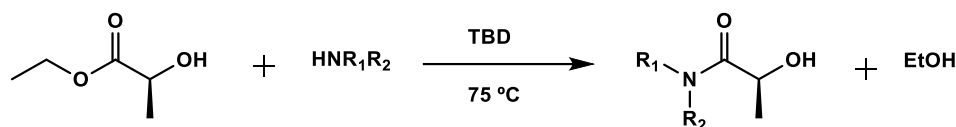
4. DISCUSSIÓ DE RESULTATS

4.1. Síntesi de monòmers

4.1.1. Síntesi de lactamides a partir del lactat d'etil

Com ja s'ha mencionat anteriorment, les lactamides necessàries per sintetitzar els monòmers proposats s'han preparat a partir del dissolvent verd LcEt. Aquest compost es produeix actualment en grans quantitats a partir de carbohidrats i és àmpliament utilitzat en diferents indústries com a substitut de dissolvents orgànics convencionals. El LcEt, presenta molts avantatges per al medi ambient i per a la salut humana. No és corrosiu, tòxic, ni volàtil i recentment se n'ha aprovat el seu ús en l'elaboració de productes farmacèutics i comestibles.¹⁴

Per preparar les diferents lactamides s'ha seguit un procediment descrit a la literatura.¹⁶ Es tracta d'una reacció d'aminòlisis del grup èster catalitzada per 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD), sota atmosfera inert i a 75 °C (Esquema 1). L'estructura de les diferents amines utilitzades es mostra a la Figura 5. El mecanisme de reacció consisteix en una substitució nucleòfila acílica on es genera etanol com a subproducte. En aquest procés, el TBD actua com un organocatalitzador nucleòfil bifuncional. El mecanisme proposat consisteix en una etapa inicial on es forma l'intermedi I (Esquema 2). Seguidament el nitrogen protonat transfereix fàcilment el protó per formar l'amida II i alliberar l'alcohol. En darrer lloc, l'amina facilita la regeneració de TBD i la formació de l'amida final.¹⁶



Esquema 1 Esquema de síntesi de les lactamides a partir del lactat d'etil.

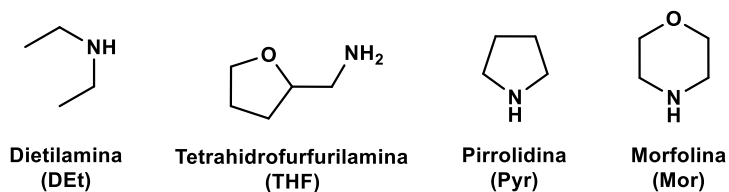
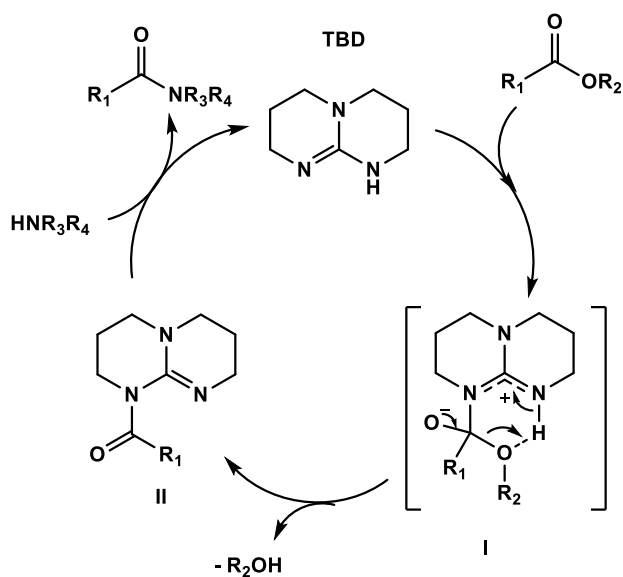


Figura 5 Estructura de les diferents amines utilitzades.



Esquema 2 Mecanisme de síntesi de les lactamides catalitzat per TBD.¹⁶

En primera instància es va preparar la PyrL a petita escala (~5 mmol LcEt) utilitzant 0.3 i 1.2 equivalents de TBD i d'amina respectivament (condicions utilitzades a la literatura). La conversió de reacció es va determinar a partir de l'espectre de RMN de ^1H del cru de reacció. En aquestes condicions la reacció d'aminòlisis del grup èster va ser completa després de 4 h. Aquest resultat va portar-nos a escalar la reacció (~50 mmol LcEt) disminuint però la quantitat de TBD a 0.15 eq. Després de veure que amb 0.15 eq de TBD i 1.2 eq de pirrolidina la reacció va assolir el 100% de conversió en 22 h, es va procedir a preparar la resta de lactamides utilitzant aquestes condicions. Els resultats dels diferents experiments que s'han dut a terme es troben a la Taula 1.

Malauradament, en el cas de la dietil lactamida (DEtL) la reacció només va arribar a un 16% de conversió a les 24 h. Per tal d'afavorir la reacció es va augmentar el TBD a 0.3 eq i l'amina a 1.5 eq, i en aquestes condicions es va assolir el 100% de conversió en 53 h.

Com que en els casos de la PyrL, MorL i THFL es van obtenir altes conversions amb temps de reacció relativament baixos, es va provar també la seva síntesi prescindint del TBD i augmentant l'excés d'amina a 1.5 equivalents. Com era d'esperar, per obtenir altes conversions, els temps de reacció van augmentar significativament sobretot en el cas de MorL, la qual va assolir el 87% de conversió al cap de 17 dies.

Taula 1 Condicions de la reacció per la síntesi de les diferents lactamides via aminòlisis a 75 °C.

Producte	Amina	Amina (eq)	TBD (eq)	Temps	Conversió (%) ^a	Rendiment (%) ^b
PyrL	Pyr	1.2	0.3	4 h	100	-
		1.2	0.15	22 h	100	82 ^d
		1.5	-	3 d	100	91 ^d
MorL	Mor	1.2	0.15	17 h	96	69 ^d
		1.5	-	17 d	87	49 ^d
THFL	THF	1.2	0.15	16 h	100	94 ^c
		1.5	-	40 h	99	60 ^c
DEtL	DEt	1.2	0.15	24 h	16	-
		1.5	0.3	53 h	100	82 ^c

^a Determinada per RMN de ¹H. ^b Rendiment després de la purificació del producte: ^c= columna cromatogràfica i ^d= destil·lació al buit.

Les amides sintetitzades es van purificar per destil·lació al buit o per cromatografia en columna, obtenint en tots casos líquids incoloros amb els respectius rendiments globals detallats a la Taula 1. Al partir de l'estereoisòmer S, majoritari en el lactat d'etil comercial utilitzat, les amides resultants retenen la configuració de l'estereocentre i també són S, ja que el mecanisme de reacció no implica una inversió de la configuració. L'estructura de les amides es va confirmar per espectroscòpia d'infraroig en transformada de Fourier (FTIR) i per ressonància magnètica nuclear (RMN) de ¹H i de ¹³C.

A l'espectre de RMN de ¹H, totes les lactamides comparteixen un conjunt de senyals; la resta són característiques de cada amida:

- El senyal del protó en α al carbonil que apareix entre 4.2-4.5 ppm. Amb multiplicitat de quadruplet perquè s'acobla amb el metil en α al carbonil.
- El metil en α al carbonil que integra 3H i apareix entre 1.2-1.3 ppm, amb multiplicitat de doblet perquè s'acobla amb el protó en α al carbonil.
- El protó de l'alcohol que apareix a diferents desplaçaments químics i habitualment apareix com una banda ampla que sovint se superposa amb altres senyals.

A mode d'exemple, l'espectre de RMN de ¹H de la DEtL es presenta a la Figura 6, juntament amb les assignacions sobre la seva estructura. Cal destacar que en aquest cas, el protó de l'alcohol (H_b) apareix acoblat amb el protó en α al carbonil (H_a), de manera que H_b (a ~3.8 ppm) mostra multiplicitat de doblet i H_a, que normalment surt com a quadruplet, apareix amb multiplicitat de quintuplet. Per a comprovar-ho, es va realitzar un experiment bidimensional COSY on s'observa l'acoblament entre aquests dos protons (Figura 7).

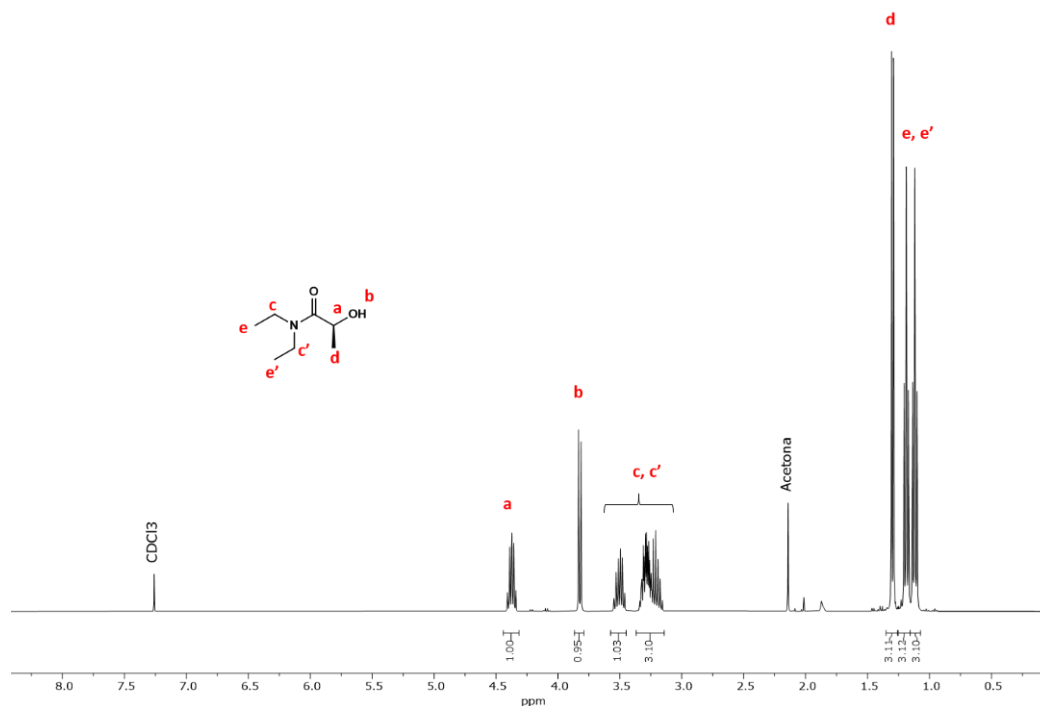


Figura 6 Espectre de RMN de ^1H en CDCl_3 de DETL.

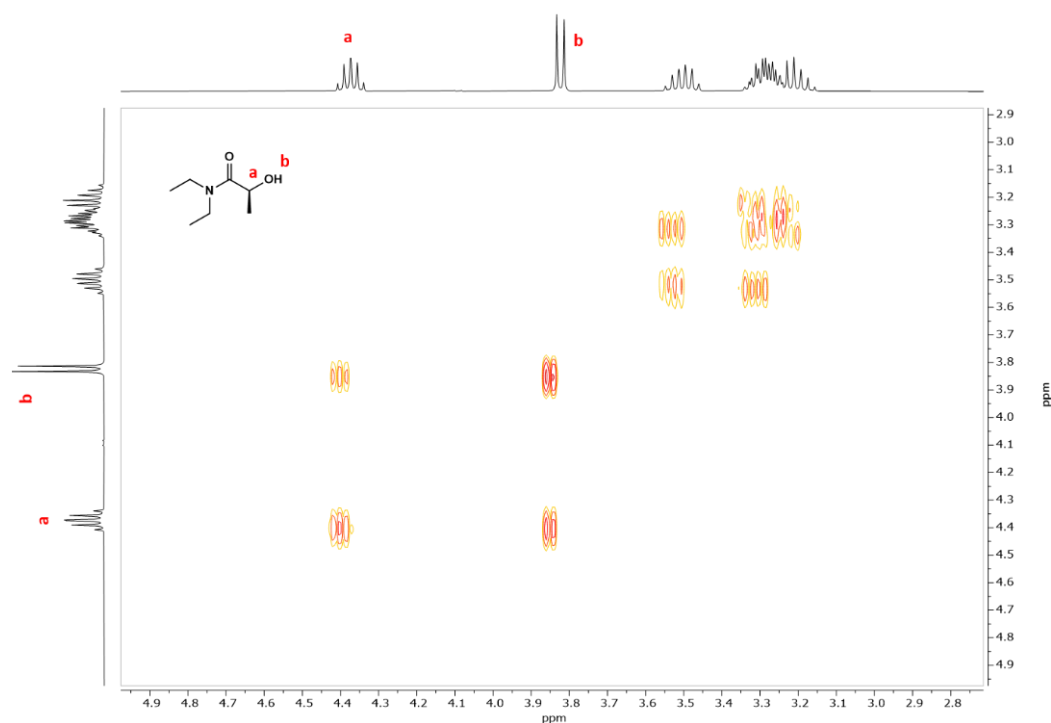


Figura 7 Espectre bidimensional COSY de DETL en CDCl_3 .

Les diferents lactamides sintetitzades també es van caracteritzar per FTIR (veure Annexos). Les bandes més representatives d'aquests productes són la banda forta corresponent a la tensió de l'enllaç $\text{C}=\text{O}$ ($1670\text{-}1630\text{ cm}^{-1}$) i la banda ampla deguda a la tensió de l'enllaç $\text{O}-\text{H}$ de l'alcohol ($3300\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$). En el cas de la THFL, al ser una amida secundària, s'intueix també la banda

ampla de tensió de l'enllaç N-H del grup amida (3300 cm^{-1}), que apareix superposada amb la banda de tensió de l'enllaç O-H (Figura 8).

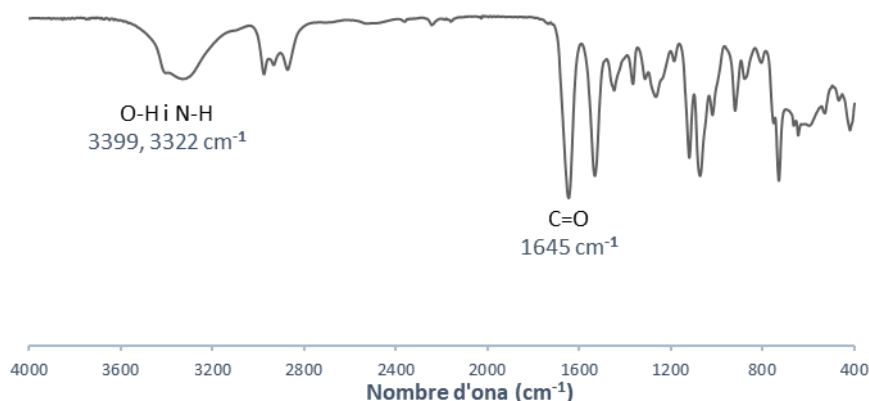
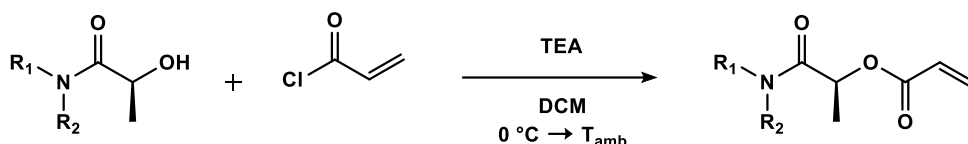


Figura 8 Espectre FTIR de la THFL.

4.1.2. Síntesi dels monòmers acrílics a partir de lactamides

Una vegada preparades les diferents lactamides, es va procedir a la síntesi dels corresponents monòmers acrílics. Aquests es van sintetitzar per acilació, utilitzant clorur d'acrilòil com agent acilant. En tots els casos es va seguir el mateix procediment utilitzat prèviament al grup per preparar el monòmer acrílic derivat de la dimetil lactamida (DMLA),¹⁷ que és també un compost derivat de l'àcid làctic i que comercialitza BASF sota el nom de AGNIQUE AMD 3L, a part, és àmpliament utilitzat com a dissolvent verd.¹⁸ Per preparar els diferents monòmers, a part del clorur d'acrilòil, es va utilitzar trietilamina (TEA), que actua com a base, i el diclorometà (DCM), fent funció de dissolvent (Esquema 3).



Esquema 3 Esquema de síntesi dels monòmers acrílics a partir de lactamides.

Es tracta d'una reacció de substitució nucleòfila acílica, que es realitza sota condicions d'atmosfera inert i en presència d'una base, per neutralitzar l'HCl generat i prevenir la formació de reaccions secundàries. D'igual manera que a l'etapa d'aminòlisis anterior, en aquesta etapa els acrilats retenen la configuració de l'estereocentre de la lactamida.

Durant el tractament previ a la purificació, els acrilats es van rentar amb solucions aquoses àcides i bàsiques i després es van purificar per destil·lació a pressió reduïda obtenint líquids incoloros viscosos. Els resultats i les condicions de reacció es troben a la Taula 2. Malgrat que en tots els casos es van obtenir elevades conversions, els rendiments globals són moderats. Aquest resultat experimental es pot explicar pel fet que part del producte es perd durant els rentats ja

que els diferents monòmers van resultar solubles o parcialment solubles en aigua. Per tant, és evident que en el futur s'hauria d'optimitzar el procediment de síntesi d'aquests monòmers.

Taula 2 Condicions de síntesi dels diferents monòmers acrílics derivats de LcEt.

Producte	Dissolvent	Temps (h)	Conversió (%) ^a	Rendiment (%)
PyrLA	DCM	24	92	49
MorLA	DCM	18	87	44
THFLA	DCM	16	93	41
DEtLA	DCM	16	84	35
DMLA	DCM	24	83	47

^a Determinada per RMN de ¹H.

Com en el cas de les lactamides utilitzades com a precursors, l'estructura dels diferents monòmers es va confirmar per FTIR i RMN (veure Annexos).

A tall d'exemple, a la Figura 9 es mostra l'assignació de els senyals de l'espectre de RMN de ¹H de la DMLA. Els senyals comuns a tots els monòmers són: els protons vinílics (H_a, H_b i H_c), els protons del metil en α a l'amida (H_f) i el protó en α al carbonil (H_d). Aquest últim, conserva la multiplicitat de l'amida però, al formar-se l'acrilat, es troba més desapantallat i surt a desplaçaments químics lleugerament més elevats (5.3-5.5 ppm). Es pot observar que els metils substituents de l'amida surten com dos senyals diferents H_e i H_{e'}, això és perquè la rotació de l'enllaç C-N de l'amida es troba limitada pel caràcter de doble enllaç d'aquest (per ressonància), i com no hi ha cap element de simetria que relacioni aquests dos metils, surten a diferent desplaçament químic i per tant són anisòcrons.

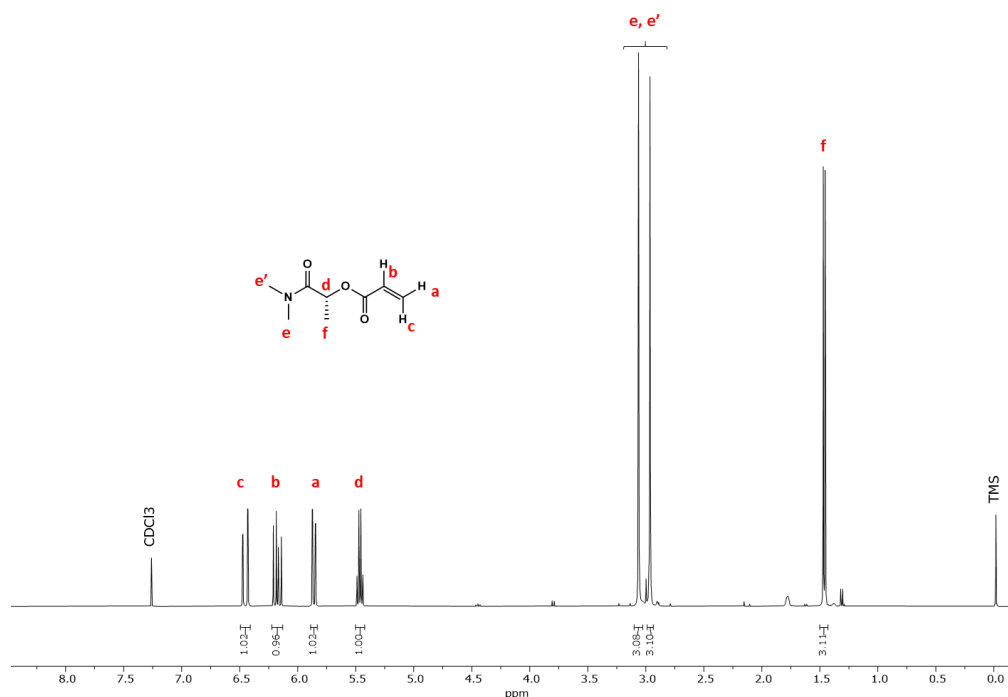


Figura 9 Espectre de RMN de ¹H en CDCl₃ de la DMLA.

L'anàlisi d'RMN de ^{13}C permet concloure que tots els monòmers comparteixen quatre senyals característics en l'espectre, els senyals dels carbonis vinílics ($\sim 132\text{-}127$ ppm) i els dels carbonils ($\sim 170\text{-}164$ ppm). D'altra banda, als espectres de FTIR les bandes més representatives són les corresponents a la tensió de l'enllaç $\text{C}=\text{C}$ ($\approx 1600\text{ cm}^{-1}$) i les de les tensions $\text{C}=\text{O}$ de l'amida ($1670\text{-}1630\text{ cm}^{-1}$) i de l'èster α,β -insaturat ($\approx 1720\text{ cm}^{-1}$). En comparació amb l'espectre de les lactamides, s'observa la desaparició de la banda de tensió O-H de l'alcohol.

4.2. Polimerització dels monòmers acrílics per SET-LRP en aigua

Tenint en compte l'experiència del grup d'investigació on s'ha desenvolupat el treball, en la polimerització controlada de monòmers acrílics biobasats,^{17,19} s'ha decidit polimeritzar els monòmers anteriorment preparats via SET-LRP utilitzant $\text{Cu}(0)$ generat *in situ* com a catalitzador i aigua com a dissolvent.²⁰

4.2.1. Introducció a les tècniques de polimerització radicalària controlada

Habitualment, la polimerització de monòmers vinílics es porta a terme a través de reaccions de polimerització radicalària. Abans de parlar de la tècnica de polimerització SET-LRP emprada en aquest treball, s'ha de fer una breu distinció entre la polimerització radicalària convencional i els avantatges que presenten les tècniques de polimerització radicalària controlada.

En la polimerització radicalària convencional intervenen l'iniciador i el monòmer, dues molècules que exerceixen una funció essencial. Aquests processos transcorren a través d'un mecanisme en tres etapes: iniciació, propagació i terminació.²¹ Durant la iniciació es genera l'espècie radicalària que s'addiciona al monòmer. Seguidament, a l'etapa de propagació els monòmers s'addicionen a les cadenes en creixement. Aquestes cadenes en creixement són les que donen lloc a les etapes de terminació irreversible, via combinació, desproporció o transferència de cadena. D'aquesta manera a partir de cadenes en creixement o "vives" es generen cadenes "mortes", que no poden seguir creixent. Aquest tipus de polimeritzacions no ofereixen control sobre el pes molecular, polidispersitat, funcionalitat dels grups finals ni sobre la composició del polímer final. A part, limiten la producció de polímers amb estructures complexes i perfectament definides com són els copolímers de bloc (Figura 10a).²²

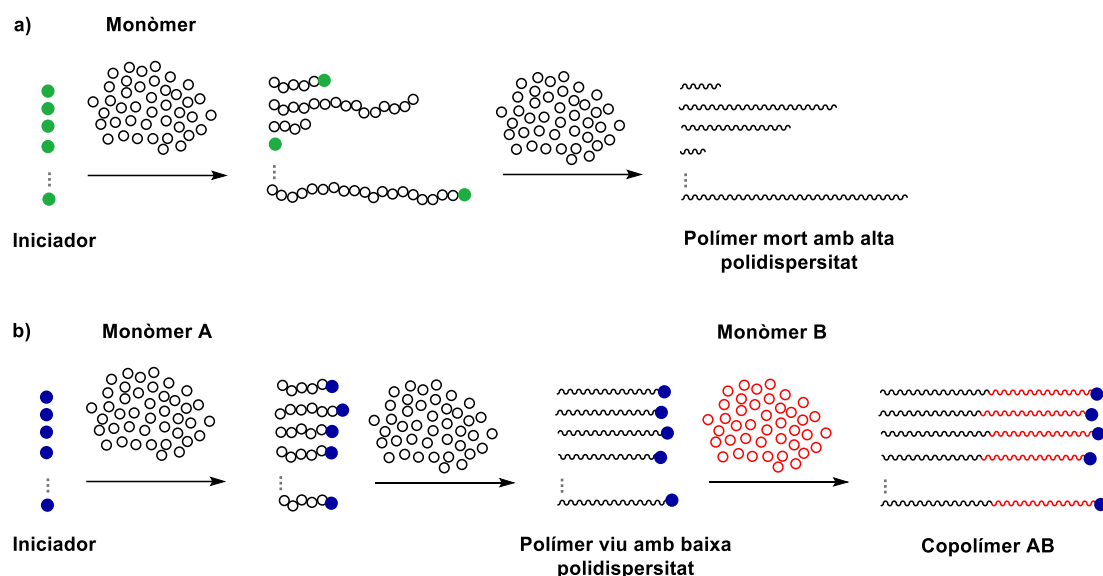


Figura 10 Representació esquemàtica de A) polimerització radicalària convencional B) polimerització radicalària controlada de monòmers vinílics.

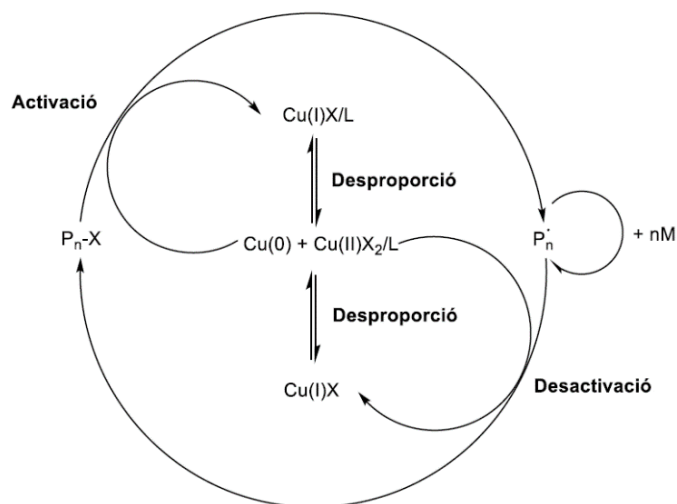
Alternativament, les tècniques de polimerització radicalària controlada minimitzen els processos de terminació irreversible permetent així, la propagació indefinida de les cadenes i el creixement uniforme. Exemples d'aquestes tècniques són: la polimerització reversible per transferència de cadena o fragmentació per addició (RAFT), la polimerització mediada per nitròxid (NMP), la polimerització radicalària per transferència d'àtoms (ATRP) i la SET-LRP.^{23,24} Aquestes metodologies es basen a establir un equilibri dinàmic entre les espècies actives i les espècies adormides. Aquest equilibri genera una etapa d'iniciació quantitativa i permet el continu creixement de les cadenes, al mateix temps que la concentració de radicals es manté prou baixa per a minimitzar les reaccions de terminació.²⁵ Utilitzant aquests sistemes de polimerització és possible preparar polímers amb estructura ben definida, amb baixa polidispersitat, pesos moleculars predeterminats a partir de la relació monòmer/iniciador i amb els grups finals actius (Figura 10b).²⁴

4.2.2. Polimerització SET-LRP en aigua catalitzada per Cu(0) generat *in situ*

La polimerització SET-LRP catalitzada per Cu(0) en forma de fil de coure o Cu(0) generat *in situ* en la mescla de reacció, és una de les metodologies de polimerització controlada més recents.¹⁵ La SET-LRP en comparació amb altres tècniques de polimerització controlada, permet una síntesi molt ràpida de polímers amb elevats pesos moleculars i baixes polidispersitats a temperatura ambient o inferior. També proporciona una retenció pràcticament completa dels grups finals de les cadenes, permetent així la síntesi de polímers d'alt pes molecular i la síntesi de macroiniciadors actius que són imprescindibles en la preparació de copolímers de bloc. Un altre avantatge que presenta aquesta tècnica és el fet de ser compatible amb un ampli ventall de dissolvents verds com es l'aigua i els alcohols.²⁶

La polimerització SET-LRP s'inicia amb l'activació de l'enllaç R-X de l'iniciador i de les cadenes adormides. Aquesta etapa està catalitzada per el Cu(0) que transfereix un electró a R-X, generant Cu(I)X/L i un anió radical que evoluciona espontàniament al radical propagador ($P_n\cdot$).

Paral·lelament l'espècie Cu(I)X/L desproporciona a Cu(0) i $\text{Cu(II)X}_2/\text{L}$, essent aquesta l'etapa més important de la SET-LRP, ja que s'encarrega de moderar l'activació i desactivació, regenerant contínuament l'espècie activadora Cu(0) i $\text{Cu(II)X}_2/\text{L}$, aquesta última responsable de desactivar les cadenes en creixement i evitar les reaccions de terminació (Esquema 4).²⁰



Esquema 4 Mecanisme de la SET-LRP.

En el nostre cas, el catalitzador de Cu(0) es va generar *in situ* en la barreja de reacció a partir de la desproporció en aigua del Cu(I)Br en presència del lligand tris[2-(dimetilamino)etil]amina (Me_6TREN). La desproporció de Cu(I) en aigua és coneguda de fa més de cent anys i succeeix de forma quantitativa ($K_{\text{despr}} = 10^6\text{-}10^7$).²⁰ La presència de lligands quelats del tipus Me_6TREN o TREN afavoreixen aquesta reacció.²⁰ En el nostre cas, la generació del Cu(0) (activant) i Cu(II)Br_2 (desactivant) per desproporció de Cu(I)Br es va realitzar a temperatura ambient, sota atmosfera inert i utilitzant aigua desoxigenada per evitar l'oxidació del Cu(I)Br . Immediatament després d'addicionar Cu(I)Br a la solució d' $\text{H}_2\text{O}/\text{Me}_6\text{TREN}$, la desproporció va ser evident; es va observar la formació d'una dispersió col·loidal de nanopartícules de Cu(0) i un canvi en la coloració de la solució a blau/verd, color característic del complex $\text{Cu(II)Br}_2/\text{Me}_6\text{TREN}$. A la Figura 11 es veu l'evolució del procés de desproporció a 5 s, 30 s i 5 min.

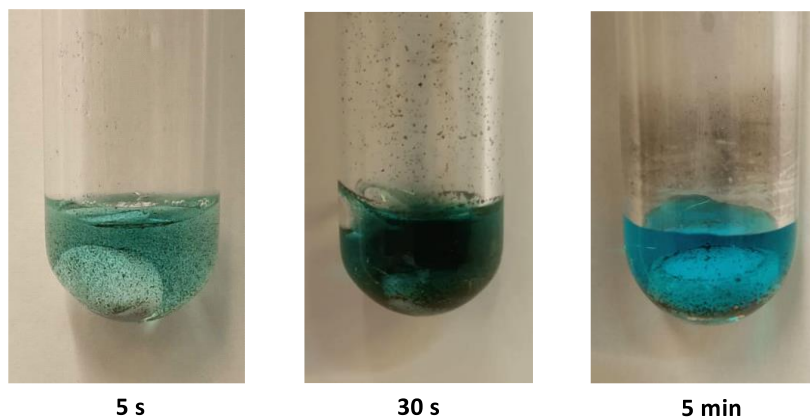
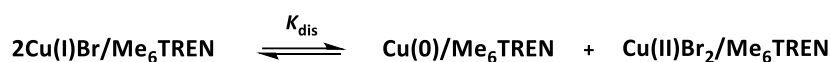
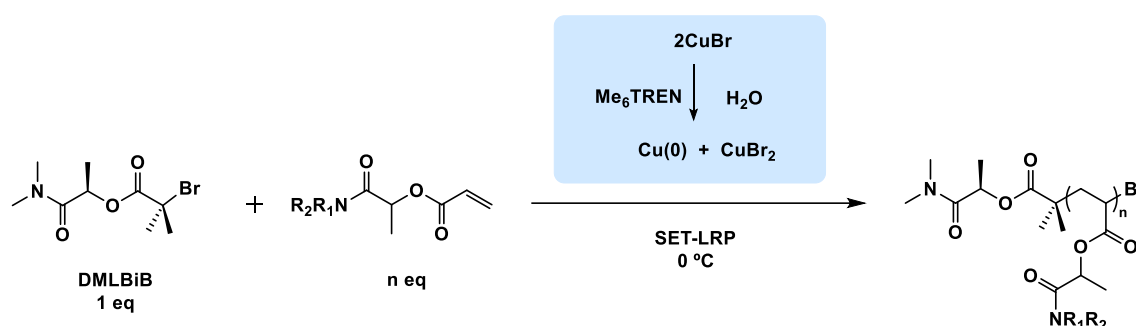


Figura 11 Observació visual de la desproporció del Cu(I)Br en aigua generant Cu(0)/Cu(II)Br₂/Me₆TREN a 25 °C.

4.2.3. Polimerització de la DMLA per SET-LRP en aigua a diferents DP

Al procediment bibliogràfic que s'ha seguit generen el catalitzador Cu(0) a partir del Cu(I)Br en medi aquós i en presència del lligand Me₆TREN,²⁷ tal com s'ha indicat a l'apartat anterior. En primer lloc es va preparar la solució heterogènia del sistema catalític Cu(0)/Cu(II)Br₂/Me₆TREN a temperatura ambient, després a 0 °C es va addicionar sobre d'aquesta una solució desoxigenada amb el monòmer i l'iniciador (Figura 12). Abans d'això, es va confirmar que tots els monòmers preparats presentaven una molt bona solubilitat en aigua. Com a iniciador soluble en aigua, es va utilitzar el 2-bromoisobutirat de dimetil lactamida (DMLBiB). L'esquema de la reacció de polimerització, l'estructura de l'iniciador i dels monòmers emprats, el sistema catalític i l'estructura general dels polímers obtinguts es troben a l'Esquema 5.



Esquema 5 Esquema de polimerització dels monòmers acrílics per SET-LRP en aigua utilitzant Cu(0)/Cu(II)Br₂/Me₆TREN com sistema catalític i DMLBiB com iniciador.

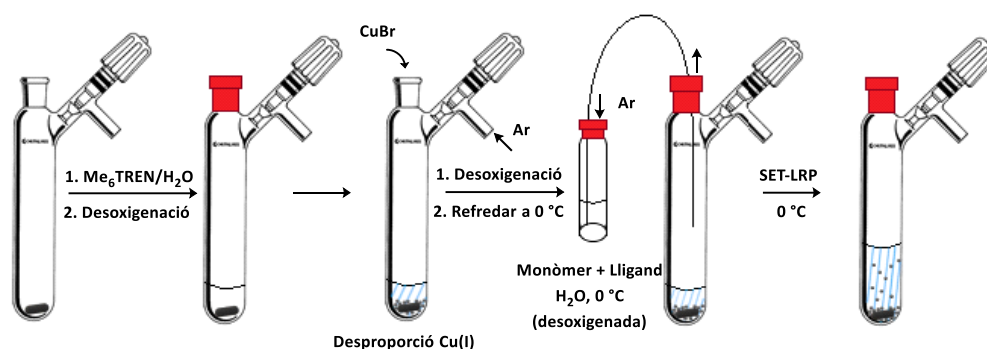


Figura 12 Procediment seguit per la polimerització SET-LRP en aigua amb Cu(0) generat in situ per desproporció del CuBr.

Basant-nos en l'experiència del grup en la fotopolimerització de la DMLA,¹² primer es va proposar optimitzar les condicions de reacció per polimerització SET-LRP en aigua utilitzant aquest monòmer. És per això que es va procedir a investigar la polimerització de la DMLA a diferents DP, amb l'objectiu de cobrir un ampli interval de pesos moleculars. Els resultats de les diferents condicions estudiades es troben detallades a la Taula 3.

En primer lloc es va polimeritzar la DMLA amb un DP= 40 i es va augmentar progressivament fins a 640, mitjançant la variació de la proporció entre monòmer/iniciador i optimitzant la quantitat de sistema catalític. S'ha vist que entre DP= 80-160 l'eficàcia del catalitzador es manté constant assolint conversions >99 % i polidispersitats (M_w/M_n) properes a la unitat.

Per obtenir un DP=320 primer es va utilitzar la relació [I]:[CuBr]:[Me₆TREN]=[1]:[1.6]:[1], la conversió va ser >99%, però la polidispersitat va augmentar a 1.70 i el pes molecular determinat per GPC no concorda amb el teòric. És per això que s'ha modificat la relació [I]:[CuBr]:[Me₆TREN] a [1]:[2]:[1.2], en aquest cas, la conversió també ha estat superior al 99%, la polidispersitat de 1.07 i el pes molecular teòric coincideix amb el del GPC, demostrant així una millora en el control de la polimerització.

Finalment per augmentar el DP fins 640 es van provar diferents condicions. En primer lloc es va provar amb [I]:[CuBr]:[Me₆TREN]=[1]:[2]:[1.2] i es va obtenir 0% de conversió. Després es va provar amb [I]:[CuBr]:[Me₆TREN]=[1]:[2]:[1.2] i a les 3 h va arribar al 77%. Però per arribar al 99% de conversió no va ser suficient augmentar la proporció de catalitzador, a més a més, es va incrementar la concentració inicial del monòmer fins 3 M. En concentrar el monòmer, es va observar que augmentava bastant la viscositat de la mescla de reacció dificultant així l'agitació.

Taula 3 Polimerització de la DMLA via SET-LRP aquosa a 0 °C utilitzant Cu(0)/Cu(II)Br₂/Me₆TREN com sistema catalític. M= DMLA, I= DMLBiB i L=Me₆TREN.

[M]:[I]:[CuBr]:[L]	[DMLA] (mol/L)	Temps (h)	Conv. (%) ^a	$M_{n, th}$ ^b	$M_{n, GPC}$ ^c	M_w/M_n ^c	T_g (°C) ^d
40: 1: 0.8: 0.6	1	1	100	7114	8536	1.08	71
80: 1: 1.6: 1	1	1	>99	13962	14911	1.05	74
160: 1: 1.6: 1	1	3	>99	27658	29579	1.17	72
320:1:1.6:1	1	3	>99	55050	89238	1.70	-
320: 1: 2: 1.2	1	3	>99	55050	46846	1.07	73
640:1:2:1.2	1	1	0	109834	-	-	-
640: 1: 4.8: 1	1	3	77	109834	68554	1.04	-
640: 1: 4.8: 1	3	3	>99	109834	84263	1.07	75

^a Conversió determinada per RMN de ¹H. ^b Pes molecular teòric calculat a partir de la relació [DMLA]₀/[DMLBiB]₀. ^c Determinat per GPC en DMF. ^d Determinat per anàlisi DSC.

Els pesos moleculars obtinguts per GPC són molt similars als teòrics determinats a partir de la relació [DMLA]₀/[DMLBiB]₀, però a DP= 640 la diferència és més significativa. La Figura 13 presenta els cromatogrames de l'anàlisi per GPC de la poli(DMLA) als diferents DP estudiats. Com es pot veure, a major DP menor es el temps de retenció, ja que el DP determina el pes molecular. En tots casos s'han obtingut conversions quasi completes i baixes polidispersitats. En el cromatograma GPC de la poli(DMLA) de DP= 640 es pot apreciar un altre senyal de menor àrea i menor temps de retenció, això significa que en augmentar excessivament el DP a la vegada que s'augmenta la concentració s'afavoreixen les reaccions de terminació i la generació de cadenes mortes.

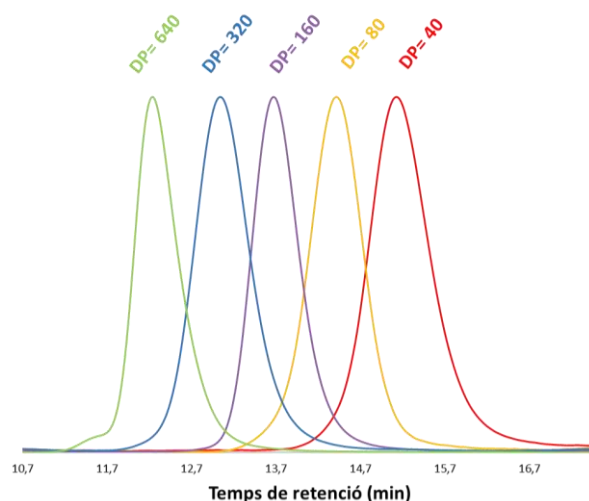


Figura 13 Anàlisi per GPC de la poli(DMLA) a diferents DP preparada per SET-LRP en medi aquós utilitzant Cu(0)/Cu(II)Br₂/Me₆TREN com a sistema catalític.

L'estructura del polímer obtingut a DP=80 es va confirmar per espectroscòpia FTIR i RMN de ¹H en CDCl₃, després de dialitzar-lo contra acetona utilitzant una membrana amb NMWCO de 2000. Tant a l'espectre de FTIR com al de RMN es va observar l'absència dels senyals característics del doble enllaç del monòmer. En l'espectre de RMN de ¹H s'observa l'aparició dels senyals e i f

corresponents a la cadena principal del polímer format (figura 14). Finalment, es va determinar la temperatura de transició vítria, T_g , de totes les mostres de poli(DMLA) obtingudes mitjançant calorimetria diferencial d'escombrat (DSC) (Taula 3). Cal fer notar que, tot i la diferencia de pesos molecular entre les diferents mostres, la T_g es manté gairebé constant al voltant de $\sim 70^\circ\text{C}$.

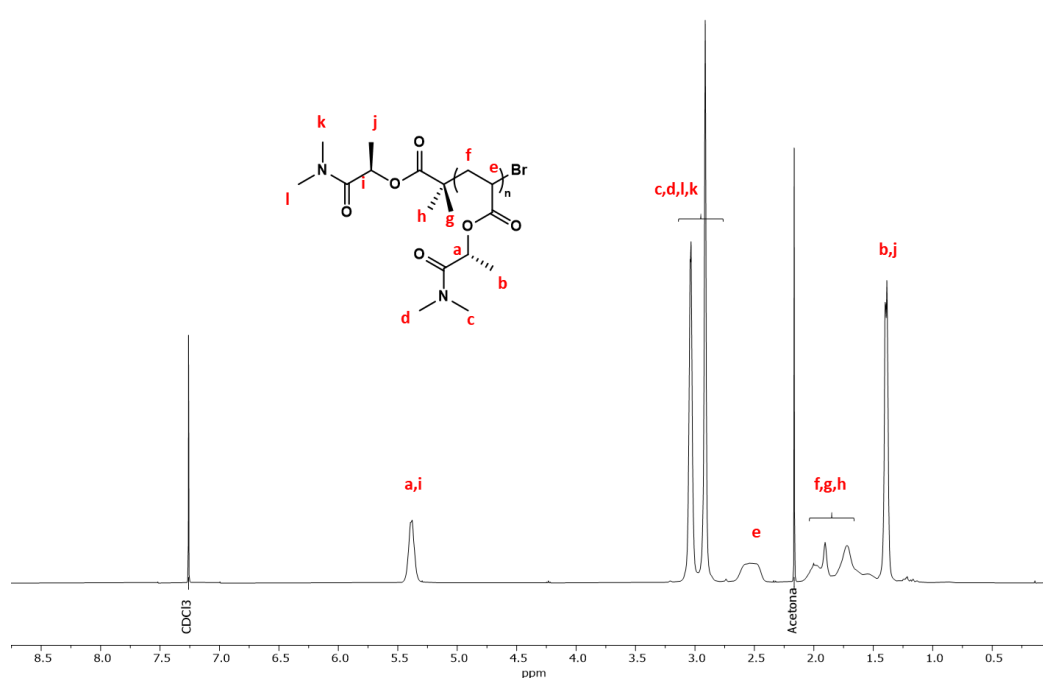


Figura 14 Espectre de RMN de ^1H en CDCl_3 de la poli(DMLA) a $\text{DP}=80$.

4.2.4. Polimerització dels diferents monòmers acrílics per SET-LRP aquosa ($\text{DP}=40$)

Després d'optimitzar les condicions de reacció de la polimerització de la DMLA a diferents graus de polimerització, es va decidir polimeritzar la resta de monòmers que s'havien sintetitzat amb un $\text{DP}=40$ i utilitzant les mateixes condicions que amb la DMLA.

Taula 4 Polimerització via SET-LRP aquosa a 0°C utilitzant $\text{Cu(0)}/\text{Cu(II)Br}_2/\text{Me}_6\text{TREN}$ com sistema catalític. $[\text{M}]:[\text{DMLBiB}]:[\text{Cu(I)Br}]:[\text{Me}_6\text{TREN}]=40:1:0.8:0.6$.

Polímer	[DMLA] (mol/L)	DP	Temps (min)	Conv. (%) ^a	$M_{n,th}$ ^b	$M_{n,GPC}$ ^c	M_w/M_n ^c
Poli(PyrLA)	1	40	30	100	8155	7166	1.13
Poli(THFLA)	1	40	60	100	9356	11277	1.14
Poli(MorLA)	1	40	30	100	8795	8728	1.10
Poli(DEtLA)	1	40	30	100	8236	7906	1.11

^a Conversió determinada per RMN de ^1H . ^b Pes molecular calculat a partir de la relació $[\text{Monòmer}]_0/[\text{DMLBiB}]_0$. ^c Determinat per GPC en DMF.

Tal com es pot veure a la Taula 4, la polimerització SET-LRP en aigua ha permès polimeritzar els quatre monòmers amb conversions del 100% i temps inferiors a 1 h. També veiem que el pes molecular determinat per GPC concorda amb el pes molecular definit per la relació monòmer/iniciador i que, en tots els casos, les polidispersitats són baixes ($M_w/M_n < 1.15$).

Igualment que amb la poli(DMLA), l'estructura dels polímers va ser confirmada per espectroscòpia FTIR i RMN de ^1H en CDCl_3 (veure Annexos). Finalment, es va estudiar el comportament tèrmic de tots els polímers sintetitzats mitjançant anàlisi DSC (Figura 15). Analitzant els resultats obtinguts, es pot concloure que tots els polímers obtinguts són amorfs amb T_g s moderades.

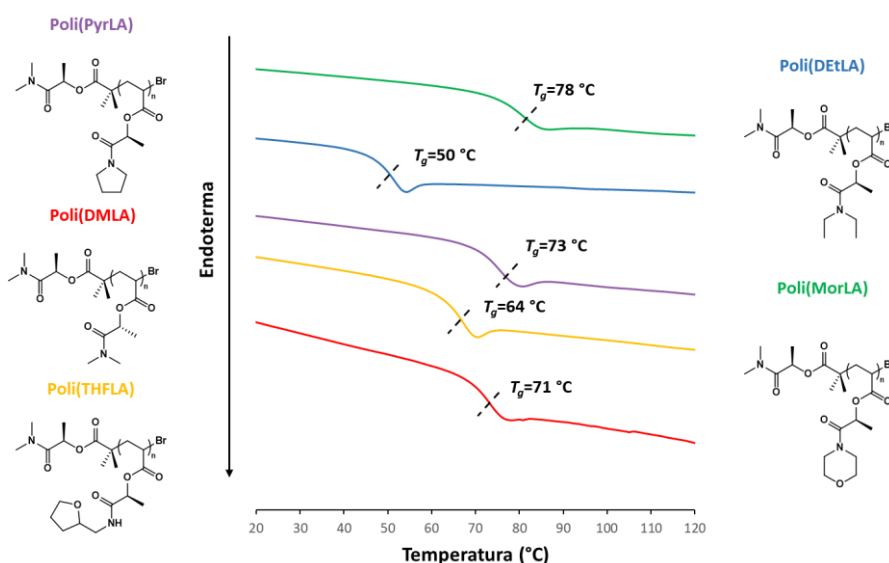


Figura 15 Anàlisi DSC dels diferents polímers obtinguts per SET-LRP en aigua.

4.3. Estudi del comportament LCST dels polímers preparats

Un cop s'han sintetitzat i caracteritzat tots els polímers, s'ha procedit a estudiar el seu comportament LCST en solució aquosa. Per fer-ho es va procedir a determinar la temperatura d'enterboliment (T_{ent}) d'una solució aquosa de polímer (5 mg/mL) mitjançant l'anàlisi de transmitància òptica en funció de la temperatura. Per a dur a terme l'anàlisi i mesurar la terbolesa de les solucions, s'ha utilitzat un espectrofotòmetre UV-VIS equipat amb una cel·la reguladora de temperatura. Com que l'interval de temperatura que abasteix l'instrument (10-60 °C) és bastant limitat, no s'han pogut mesurar totes les solucions. Per això, per a tots els polímers que presenten una T_{ent} fora d'aquest interval, s'ha determinat visualment, escalfant les solucions i mesurant la temperatura a la qual aquestes es tornaven completament tèrboles. Els únics polímers amb una T_{ent} dins l'interval de temperatures de l'instrument han estat: Poli(THFLA), Poli(DEtLA) i Poli(MorLA). Per a aquests la T_{ent} s'ha considerat com la temperatura a la que es produeix el 50% de canvi en la transmitància. A la Figura 16 es representa el canvi de transmitància òptica en funció de la temperatura per a aquests polímers.

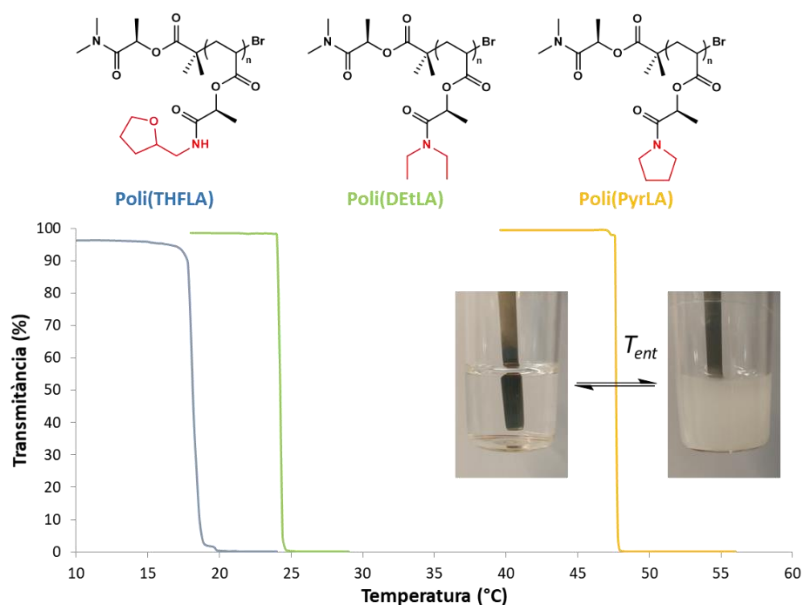


Figura 16 Representació de la transmissió en funció de la temperatura de solucions aquoses de polímer (5 mg/mL). La T_{ent} correspon al 50% de canvi en la transmissió.

Els diferents polímers preparats en aquest treball, permeten avaluar la influència dels substituents del grup amida i del DP sobre la T_{ent} . A la Taula 5 es troben recollits tots els resultats obtinguts.

Taula 5 Comportament LCST en aigua de les solucions de polímer (5 mg/mL).

Polímer	Monòmer	DP	M_n, GPC	$T_{ent} (°C)$
Poli(THFLA)	THFLA	40	11277	18
Poli(DEtLA)	DEtLA	40	7906	24
Poli(PyrLA)	PyrLA	40	7166	48
Poli(MorLA)	MorLA	40	8728	Soluble (>100)
Poli(DMLA)	DMLA	40	8536	Soluble (>100)
Poli(DMLA)	DMLA	80	14911	91-94
Poli(DMLA)	DMLA	160	29579	86-88
Poli(DMLA)	DMLA	320	46846	74-77
Poli(DMLA)	DMLA	640	84263	70-72

Com es pot veure, la variació de l'estructura del grup amida implica una variació en la T_{ent} . Aquest fet està directament relacionat amb la capacitat dels substituents de l'amida d'interaccionar per punts d'hidrogen amb l'aigua o amb les cadenes de polímer. La Poli(THFLA) ha estat el polímer amb menor T_{ent} , a causa de ser l'únic polímer amb una amida secundària, l'enllaç N-H li permet interaccionar per punts d'hidrogen amb les cadenes polimèriques, afavorint així les interaccions polímer-polímer respecte les interaccions polímer-dissolvent.

Aparentment la Poli(DEtLA) i la Poli(PyrLA) són estructuralment semblants i es podrien esperar valors de T_{ent} similars, ja que únicament difereixen en que en la Poli(PyrLA) el substituent de l'amida és cíclic, però la diferència de la T_{ent} és bastant gran: 48 i 24 °C per la Poli(PyrLA) i Poli(DEtLA) respectivament. Després tenim que la Poli(MorLA) és soluble en aigua, això és perquè l'existència de l'heteroàtom d'oxigen afavoreix les interaccions polímer-dissolvent. La

Poli(DMLA) a DP=40 és soluble en aigua igual que la Poli(MorLA), però a mesura que augmenta el DP, augmenta el pes molecular i la T_{ent} disminueix. En augmentar el DP de 40 a 80 la T_{ent} disminueix a 91-94 °C i quan s'augmenta el DP fins a 640 la T_{ent} disminueix a 70-72 °C, així es confirma la relació inversament proporcional entre la T_{ent} i el DP.

5. PART EXPERIMENTAL

5.1. Reactius i dissolvents

Els següents reactius s'han adquirit de Sigma Aldrich: (S)-lactat d'etil natural (LcEt, $\geq 98\%$), clorur d'acriloïl ($\geq 97\%$), tris[2-(dimetilamino)etil]amina (Me₆TREN, 97%), 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD, 98%), trietilamina (TEA, $\geq 99\%$), dietilamina ($\geq 99.5\%$), pirrolidina ($\geq 99\%$), morfolina ($\geq 99\%$), tetrahidrofurfurilamina (97 %), tubs de diàlisi de NMWCO 2000, bromur de coure (I) (Cu(I)Br, $\geq 98\%$) i hidroquinona ($\geq 99\%$). Els dissolvents deuterats s'han adquirit de Eurositop: el cloroform (CDCl₃), l'aigua (D₂O) i l'acetona ((CD₃)₂CO). L'hexà, l'acetat d'etil, el diclormetà (DCM) i l'acetona (grau de síntesi) de Scharlau. La (R)-N,N-dimetil lactamida (DML) obtinguda de BASF. L'aigua Mili-Q cedida per el grup de cromatografia de la URV. El 2-bromoisobutirat de dimetil lactamida (DMLBiB) es va preparar prèviament al laboratori a partir de la DMLA i bromur de 2-bromoisobutiril, mitjançant una reacció de substitució nucleòfila acílica.

Per a dur a terme la part experimental va ser necessària la prèvia purificació d'alguns reactius. El DCM es va destil·lar amb CaH₂. El Cu(I)Br es va agitar en àcid acètic glacial durant 30 min, després es va rentar amb etanol absolut i amb èter etílic anhidre, es va filtrar i finalment va ser emmagatzemat sota atmosfera d'argó.

5.2. Tècniques de caracterització

5.2.1. Espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear (RMN)

Els espectres de ¹H RMN i ¹³C RMN es van enregistrar en un instrument Varian VNMR-S400 amb transformada de Fourier, operant a 400 MHz, a 25 °C i en CDCl₃, D₂O i (CD₃)₂CO. Els desplaçaments químics estan indicats en ppm, prenent com a referència el tetrametilsilà (TMS).

5.2.2. Cromatografia de permeació per gel (GPC)

El pes molecular en nombre dels polímers (M_n) i la polidispersitat (M_w/M_n) es van determinar per cromatografia de permeació per gel (GPC) mitjançant un sistema de la sèrie Agilent 1200, equipat amb dues columnes en sèrie (PLgel 5µm MIXED-D) i un detector de refracció de la sèrie Agilent 1100. Es va utilitzar com a eluent la dimetilformamida (DMF) (Scharlab, grau HPLC amb 0.1 % en pes de LiBr) a 1.0 mL/min de flux i el toluè com a patró intern. Les corbes de calibratge es van obtenir a partir de patrons de poli(metacrilat de metil) (PMMA) adquirits de PSS Polymer Standard Service GmbH.

5.2.3. Calorimetria diferencial d'escombrat (DSC)

Les mesures de DSC es van realitzar amb un equip Mettler DSC3+, per determinar la T_g dels polímers. Les mesures es van dur a terme mitjançant experiments dinàmics els quals consistien a escalfar la mostra de -80 a 150 °C, refredar la mostra a -80 °C i finalment tornar a escalfar-la a 150 °C, a 20 °C/min. Es van utilitzar mostres d'entre 5 i 10 mg en càpsules d'alumini sota atmosfera inert (N₂). L'equip es va calibrar utilitzant patrons d'indi i de zinc.

5.2.4. Espectroscòpia d'infraroig amb transformada de Fourier (ATR-FT-IR)

L'anàlisi d'espectroscòpia d'infraroig es van realitzar amb l'equip Fourier Jasco FT/IR-600 Plus ATR Specac Golden Gate, representant la transmissió i amb una resolució de 4 cm^{-1} .

5.2.5. Anàlisi de transmissió òptica

La T_{ent} dels polímers s'ha determinat mitjançant l'anàlisi de la turbidesca de solucions aquoses dels polímers (5 mg/mL) a 500 nm , en un espectrofotòmetre UV-VIS UV-2401PC equipat amb una cel·la reguladora de temperatura SHIMADZU TCC-240A ($\pm 0.1\text{ }^{\circ}\text{C}$). La T_{ent} correspon al 50 % de canvi en la transmissió.

5.3. Síntesi de monòmers

5.3.1. Síntesi de lactamides a partir del lactat d'etil

Procediment general:

En un matràs de fons rodó es va preparar una solució de TBD en LcEt (15-30 % mol), després es va desoxigenar amb un corrent d'argó durant 15 min. Seguidament es va afegir l'amina (1.2-1.5 equivalents respecte al LcEt), després es va escalfar la mescla de reacció a $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es va mantenir sota agitació durant tota la nit. El matràs es va refredar a temperatura ambient i el cru es va concentrar al rotavapor. Finalment el producte final es va purificar per destil·lació a buit o per cromatografia en columna.

- (S)-2-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona (PyrL)

Preparada a partir de la pirrolidina (4.8 mL , 57.5 mmol , 1.2 eq.), LcEt (5.5 mL , 48.0 mmol , 1.0 eq.) i TBD (1.0 g , 7.2 mmol , 0.15 eq.). Es va purificar per destil·lació a buit entre $60\text{--}65\text{ }^{\circ}\text{C}$ a 0.01 mmHg . Per tal d'eliminar petites traces de TBD, es va filtrar per sílica gel i eluït amb acetat d'etil, obtenint així un líquid incolor (5.7 g , $82\text{ } \%$ rendiment total).

^1H RMN (401 MHz , CDCl_3 , δ): $4.24\text{ (q, } J = 6.6\text{ Hz, } 1\text{H})$, $3.98 - 3.57\text{ (bs, } 1\text{H})$, $3.56 - 3.37\text{ (m, } 3\text{H})$, $3.33 - 3.24\text{ (m, } 1\text{H})$, $2.03 - 1.75\text{ (m, } 4\text{H})$, $1.28\text{ (d, } J = 6.6\text{ Hz, } 3\text{H})$. ^{13}C RMN (101 MHz , CDCl_3 , δ): 173.51 , 65.53 , 46.26 , 45.97 , 26.08 , 23.91 , 20.63 .

- (S)-2-hidroxi-1-morfolinopropan-1-ona (MorL)

Preparada a partir de la morfolina (3.2 mL , 36.6 mmol , 1.2 eq.), LcEt (3.4 mL , 29.7 mmol , 1.0 eq.) i TBD (710 mg , 5.1 mmol , 0.17 eq.). Es va purificar per destil·lació al buit entre $75\text{--}85\text{ }^{\circ}\text{C}$ a 0.01 mmHg . Per tal d'eliminar petites traces de TBD, es va filtrar per sílica gel i eluït amb acetat d'etil, obtenint així un líquid incolor (3.3 g , $69\text{ } \%$ rendiment total).

^1H RMN (401 MHz , CDCl_3 , δ): $4.42\text{ (q, } J = 6.6\text{ Hz, } 1\text{H})$, $3.93 - 3.52\text{ (m, } 7\text{H})$, $3.48 - 3.33\text{ (m, } 2\text{H})$, $1.31\text{ (d, } J = 6.6\text{ Hz, } 3\text{H})$. ^{13}C RMN (101 MHz , CDCl_3 , δ): 173.87 , 66.89 , 66.47 , 64.13 , 45.49 , 42.87 , 21.47 .

- (S)-*N,N*-dietil-2-hidroxipropanamida (DEtL)

Preparada a partir de la dietilamina (3.7 mL, 35.8 mmol, 1.5 eq.), LcEt (2.8 mL, 24.4 mmol, 1.0 eq.) i TBD (1.1 g, 7.6 mmol, 0.3 eq.). En aquest cas la mescla de reacció es va desoxigenar mitjançant cicles de congelació/descongelació amb nitrogen. La reacció va durar 53 h i es va purificar per cromatografia en columna, utilitzant silica gel com a fase estacionaria i acetat d'etil/hexà (3:7) com a fase mòbil. Es va obtenir un líquid incolor (2.9 g, 82 % rendiment total).

^1H RMN (401 MHz, CDCl_3 , δ): 4.37 (p, $J = 7.7$, 6.5 Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.56 – 3.45 (m, 1H), 3.36 – 3.14 (m, 3H), 1.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , δ): 174.43, 64.27, 40.94, 40.30, 21.91, 14.20, 12.88.

- (S)-2-hidroxi-*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil)propanamida (THFL)

Preparada a partir de la tetrahidrofurfurilamina (mescla racèmica) (5.9 mL, 57.2 mmol, 1.2 eq.), LcEt (5.4 mL, 47.1 mmol, 1.0 eq.) i TBD (1.0 g, 7.2 mmol, 0.15 eq.). Es va purificar per cromatografia en columna utilitzant silica gel com a fase estacionaria i acetat d'etil com fase mòbil. Es va obtenir un líquid incolor (7.7 g, 94 % rendiment total). S'obté la mescla racèmica de la lactamida a causa de l'existència d'un estereocentre en l'amina de partida.

^1H RMN (401 MHz, CDCl_3 , δ): 6.92 (bs, 1H), 4.22 (dq, $J = 6.8$, 1.9 Hz, 1H), 4.02 – 3.93 (m, 1H), 3.90 – 3.82 (m, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 3.63 – 3.52 (m, 1H), 3.22 – 3.10 (m, 1H), 2.05 – 1.84 (m, 3H), 1.61 – 1.48 (m, 1H), 1.42 (dd, $J = 6.8$, 1.6 Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , δ): 174.85, 174.82, 77.98, 77.95, 68.51, 68.46, 68.28, 43.01, 42.98, 28.78, 28.73, 25.97, 25.95, 21.46.

5.3.2. Síntesi dels monòmers acrílics a partir de les lactamides

Procediment general:

En un matràs de fons rodó de dues boques equipat amb un embut d'addició i un sèptum, es va dissoldre la lactamida (35.0 mmol, 1.0 eq.) i la TEA (53.1 mmol, 1.5 eq.) en DCM anhidre (10.2 mL), sota atmosfera d'argó. La solució es va agitar durant 30 min en un bany d'aigua amb gel. Simultàniament en un matràs de fons rodó es va preparar una solució de clorur d'acrilòil (41.9 mmol, 1.2 eq.) en DCM anhidre (10.2 mL), també sota atmosfera d'argó. Un cop tot el sistema estava sota atmosfera inert, es va introduir la solució del clorur d'acrilòil dins l'embut d'addició amb una xeringa. Després es va adaptar un globus d'argó al matràs de dues boques i es va iniciar l'addició gota a gota del clorur d'acrilòil. A l'iniciar l'addició immediatament es va observar la formació d'HCl gas, un precipitat blanc i la solució va adoptar un color groguenc. La mescla de reacció es va escalfar a temperatura ambient i es va deixar reaccionar durant 24 h amb bona agitació.

El cru de reacció es va filtrar sota buit. Posteriorment la fase orgànica es va rentar primer amb una solució aquosa d'HCl 1M (50 mL), després amb una solució saturada de NaHCO_3 (50 mL) i finalment amb una solució saturada de NaCl (50 mL). La fase orgànica es va assecat amb MgSO_4 anhidre, filtrar per gravetat i concentrar al rotavapor obtenint un líquid viscos ataronjat. Aquest es va purificar per destil·lació a buit amb hidroquinona 5% (w/w), entre 0.05-0.01 mmHg. El

monòmer obtingut es va filtrar per una petita porció d'alúmina bàsica i es va emmagatzemar a 4 °C.

- Acrilat de 2-hidroxi-1-pirrolidinopropan-1-ona (PyrLA)

Preparada a partir de PyrL (5.0 g, 35.0 mmol, 1.0 eq.), TEA (7.4 mL, 53.1 mmol, 1.5 eq.) i clorur d'acrilòil (3.4 mL, 41.9 mmol, 1.2 eq.). S'ha destil·lat entre 35-40 °C, obtenint un líquid incolor viscos (3.5 g, 50 % rendiment total).

¹H RMN (401 MHz, CDCl₃, δ): 6.45 (dd, J = 17.3, 1.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 17.3, 10.4 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 5.29 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 1H), 3.59 – 3.50 (m, 1H), 3.48 – 3.34 (m, 2H), 2.04 – 1.92 (m, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, δ): 168.71, 165.86, 131.77, 127.98, 68.63, 46.24, 26.33, 24.10, 16.68.

- Acrilat de 2-hidroxi-1-morfolinopropan-1-ona (MorLA)

Preparada a partir de MorLa (3.0 g, 18.5 mmol, 1.0 eq.), TEA (3.9 mL, 27.8 mmol, 1.5 eq.) i clorur d'acrilòil (1.8 mL, 22.3 mmol, 1.2 eq.). S'ha destil·lat a 70 °C, obtenint un líquid incolor viscos (1.7 g, 44 % rendiment total).

¹H RMN (401 MHz, CDCl₃, δ): 6.47 (dd, J = 17.3, 1.3 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 17.3, 10.5 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 5.46 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.82 – 3.40 (m, 8H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, δ): 168.82, 165.68, 132.11, 127.80, 67.00, 66.88, 66.66, 46.11, 42.66, 17.01.

- Acrilat de N,N-dietil-2-hidroxiopropanamida (DELA)

Preparada a partir de DEL (2.51 g, 17.2 mmol, 1.0 eq.), TEA (3.6 mL, 25.8 mmol, 1.5 eq.) i clorur d'acrilòil (1.7 mL, 20.9 mmol, 1.2 eq.). S'ha destil·lat a 40 °C, obtenint un líquid incolor viscos (1.2 g, 35 % rendiment total).

¹H RMN (401 MHz, CDCl₃, δ): 6.44 (dd, J = 17.3, 1.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 17.3, 10.4 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 5.40 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.54 – 3.22 (m, 4H), 1.46 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, δ): 169.42, 165.80, 131.65, 128.06, 67.23, 41.74, 40.69, 17.39, 14.36, 12.93.

- Acrilat de 2-hidroxi-N-tetrahydrofurfurilpropanamida (THFLA)

Preparada a partir de THFL (7.0 g, 40.4 mmol, 1.0 eq.), TEA (8.5 mL, 61.0 mmol, 1.5 eq.) i clorur d'acrilòil (3.9 mL, 48.0 mmol, 1.2 eq.). S'ha destil·lat entre 60-65 °C, obtenint un líquid incolor viscos (3.8 g, 41 % rendiment total).

¹H RMN (401 MHz, CDCl₃, δ): 6.48 (dd + bs, J = 17.4, 4.2, 1.3 Hz, 2H), 6.18 (dd, J = 17.3, 10.4, 1.7 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 10.5, 2.6, 1.3 Hz, 1H), 5.29 (qd, J = 6.8, 3.1 Hz, 1H), 4.02 – 3.90 (m, 1H), 3.90 – 3.69 (m, 2H), 3.62 – 3.50 (m, 1H), 3.29 – 3.15 (m, 1H), 2.03 – 1.81 (m, 3H), 1.60 – 1.45 (m, 4H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃, δ): 170.60, 170.52, 164.77, 164.74, 132.30, 132.21, 127.90, 127.85, 77.66, 77.16, 70.91, 70.87, 68.40, 68.35, 42.92, 42.73, 28.66, 28.57, 26.07, 26.05, 18.09, 18.06.

- Acrilat de N,N-dimetil-2-hidroxiopropanamida (DMLA)

Preparada a partir de (R)-DML comercial (20.0 g, 170.4 mmol, 1.0 eq.), TEA (36.0 mL, 258.3 mmol, 1.5 eq.) i clorur d'acrilòil (16.0 mL, 196.9 mmol, 1.2 eq.). S'ha destil·lat entre 55-60 °C, obtenint un líquid incolor viscos (13.7 g, 47 % rendiment total).

^1H RMN (401 MHz, CDCl_3 , δ): 6.45 (dd, $J = 17.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 17.4, 10.5$ Hz, 1H), 5.86 (dd, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H), 5.46 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.46 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
 ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3 , δ): 170.18, 165.77, 131.81, 127.93, 67.12, 36.89, 36.03, 16.75.

5.4. Polimerització dels monòmers acrílics per SET-LRP en aigua

Procediment general:

[monòmer]:[iniciador]:[Cu(I)Br]:[Me₆TREN]=[40]:[1]:[0.8]:[0.6]

En un Schlenk equipat amb un imant es va preparar una solució de Me₆TREN (9.37 μL , 0.04 mmol, 0.6 eq.) en H₂O (940 μL), després es va tancar amb un sèptum i la solució es va bombollear amb argó durant 15 min. A continuació, es va afegir el Cu(I)Br (6.9 mg, 0.05 mmol, 0.8 eq.) sota una lleugera pressió positiva d'argó i després es va tornar a desoxigenar amb argó durant 10 min més. La solució va canviar de color a blau i es van formar les nanopartícules de Cu(0) a causa de la desproporció del Cu(I). Aleshores es va refredar el Schlenk a 0 °C durant 15 min.

Simultàniament en un vial es va preparar una solució del monòmer (2.34 mmol, 40 eq.) i l'iniciador (0.06 mmol, 1 eq.) en H₂O (1.2 mL). Aquesta solució es va refredar a 0 °C en un bany d'aigua amb gel i es va bombollear amb argó durant 10 min. Després la solució del monòmer/iniciador desoxigenada es va addicionar via cànula al Schlenk amb el catalitzador Cu(0)/Cu(II)Br₂/Me₆-TREN. La polimerització es va dur sota agitació a 0 °C i va ser monitoritzada per RMN ^1H , assolint >99 % de conversió en 1 h. La polimerització es va aturar destapant el Schlenk i bombollejant aire a la mescla. El polímer es va purificar per diàlisi amb acetona durant un parell de dies. Finalment, es va assecar al buit obtenint un sòlid blanc com a producte final.

La conversió es defineix com la quantitat de monòmer que ha reaccionat per donar polímer. En aquest cas s'ha determinat per RMN de ^1H en D₂O o (CD₃)₂CO. La Figura 16 correspon a una regió de l'espectre de RMN de ^1H d'una mostra agafada durant la polimerització de la DMLA.

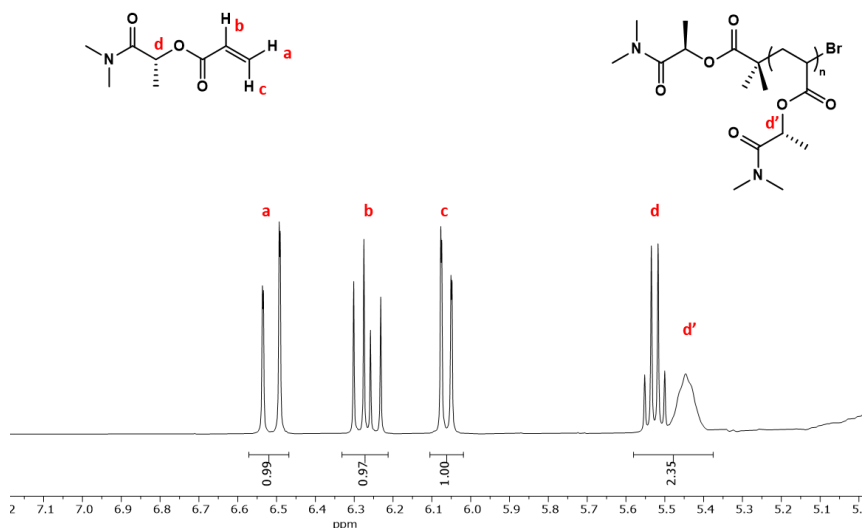


Figura 17 Ampliació de l'espectre de RMN de ^1H en D_2O de la polimerització de la DMLA per SET-LRP en aigua.

A mesura que la polimerització avança s'observa com els senyals de la DMLA (a, b, c i d) desapareixen, mentre que el senyal d' característic de la poli(DMLA) va apareixent. Per tant, la conversió s'ha calculat a partir de la integració relativa dels protons vinílics de la DMLA respecte a la integració del senyal d', seguint la següent expressió (1):

$$\text{Conv. (\%)} = \frac{\text{Integral}_{d+d'} - 1}{\text{Integral}_{d+d'}} \quad (1)$$

En aquest cas:

$$\text{Conv. (\%)} = \frac{2.35 - 1}{2.35} = 57\%$$

El pes molecular teòric ($M_{n,th}$) s'ha calculat a partir de la relació $[\text{Monòmer}]_0/[\text{Iniciador}]_0$ suposant una conversió completa. S'ha utilitzat l'expressió (2) on el DP correspon a la relació inicial del monòmer respecte l'iniciador. Per exemple, el polímer resultant de la polimerització de la DMLA (MW=171.2 g/mol) a DP= 40 hauria de tenir un pes molecular de 7114 g/mol.

$$M_{n,th} = MW_{DMLBiB} + (MW_{monòmer} * DP) = 266.14 + (171.2 * 40) = 7114 \text{ g/mol} \quad (2)$$

6. CONCLUSIONS

Com a conclusió dir que s'ha pogut sintetitzar i caracteritzar una família de monòmers acrílics a partir del LcEt, un dissolvent verd produït a partir de la fermentació carbohidrats.

Els diferents monòmers s'han pogut polimeritzar amb èxit a $DP=40$ per SET-LRP en aigua utilitzant $Cu(0)$ generat *in situ*. Solucions aquoses d'alguns d'aquests polímers ha resultat ser sensibles a la temperatura. La DMLA s'ha polimeritzat a $DP= 40, 80, 160, 320, 640$, també per SET-LRP en aigua. A l'utilitzar una tècnica de polimerització radicalària controlada, com és la SET-LRP, els polímers resultants retenen la funcionalitat dels grups finals i a partir d'aquests monòmers es podrien preparar copolímers de bloc.

L'estudi del comportament LCST en aigua dels polímers, ha permès una millor comprensió de les característiques estructurals que influeixen en el comportament d'aquests polímers intel·ligents termosensibles. La temperatura a la qual succeeix la transició de soluble-insoluble determinada per la T_{ent} , està inversament relacionada amb el DP . A més a més, s'ha demostrat que la presència de grups dadors de ponts d'hidrogen disminueixen la T_{ent} i els grups acceptors (com són els heteroàtoms d'oxigen) l'augmenten. Per acabar, dir que el conjunt de polímers preparats abasteix un ampli interval de T_{ent} des de 18 fins a 100 °C. La copolimerització d'alguns d'aquests monòmers, per exemple la DMLA amb THFLA, és d'esperar que permeti un control més precís de la T_{ent} d'aquests materials.

In conclusion, a wide variety of acrylic monomers have been synthesized and characterized from ethyl lactate, which is a green solvent produced from carbohydrates fermentation.

The different monomers have been successfully polymerized at $DP= 40$ by aqueous SET-LRP catalyzed with in situ generated $Cu(0)$. Aqueous solutions of some of these polymers have been found to be thermoresponsive. DMLA has polymerized at $DP= 40, 80, 160, 320, 640$ also by aqueous SET-LRP. By using a controlled radical polymerization technique, such as SET-LRP, the resulting polymers retain the functionality of the end groups and block copolymers could be prepared from these monomers.

By studying the aqueous LCST behavior of the thermoresponsive biobased polymers, a better understanding of the structural features that influence the behavior of such polymers have been obtained. The temperature at which the soluble-insoluble transition occurs, which is determined by the T_{ent} , is inversely related to the DP . In addition, it has been shown that the presence of hydrogen bonding donor groups decreases T_{ent} and acceptor groups (such as oxygen heteroatoms) increase it. Finally, the whole polymers prepared provides for a wide T_{ent} range from 18 to 100 °C. The copolymerization of some of these monomers, e.g. DMLA with THFLA, will hopefully allow a more precise control of the T_{ent} of these materials.

7. BIBLIOGRAFIA

- (1) Hruby, M.; Kucka, J.; Lebeda, O.; Mackova, H.; Babic, M.; Konak, C.; Studenovsky, M.; Sikora, A.; Kozempel, J.; Ulbrich, K. New Bioerodable Thermoresponsive Polymers for Possible Radiotherapeutic Applications. *J. Control. Release* **2007**, *119* (1), 25–33.
- (2) Kim, Y. J.; Matsunaga, Y. T. Thermo-Responsive Polymers and Their Application as Smart Biomaterials. *J. Mater. Chem. B* **2017**, *5* (23), 4307–4321.
- (3) Sehlinger, A.; Kreye, O.; Meier, M. A. R. Tunable Polymers Obtained from Passerini Multicomponent Reaction Derived Acrylate Monomers. *Macromolecules* **2013**, *46* (15),
- (4) Swanson, J. P.; Cruz, M. A.; Monteleone, L. R.; Martinez, M. R.; Costanzo, P. J.; Joy, A. The Effect of Pendant Group Structure on the Thermoresponsive Properties of N-Substituted Polyesters. *Polym. Chem.* **2017**, *8* (46), 7195–7206.
- (5) Chen, S.; Zhang, Y.; Wang, K.; Zhou, H.; Zhang, W. N -Ester-Substituted Polyacrylamides with a Tunable Lower Critical Solution Temperature (LCST): The N -Ester-Substitute Dependent Thermoresponse. *Polym. Chem.* **2016**, *7* (21), 3509–3519.
- (6) Mertz, D.; Sandre, O.; Bégin-Colin, S. Drug Releasing Nanoplatfoms Activated by Alternating Magnetic Fields. *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* **2017**, *1861* (6), 1617–1641.
- (7) Gandhi, A.; Paul, A.; Sen, S. O.; Sen, K. K. Studies on Thermoresponsive Polymers: Phase Behaviour, Drug Delivery and Biomedical Applications. *Asian J. Pharm. Sci.* **2015**, *10* (2), 99–107.
- (8) Baltes, T.; Garret-Flaudy, F.; Freitag, R. Investigation of the LCST of Polyacrylamides as a Function of Molecular Parameters and the Solvent Composition. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **1999**, *37* (15), 2977–2989.
- (9) Liu, Z.; Hu, J.; Sun, J.; He, G.; Li, Y.; Zhang, G. Preparation of Thermoresponsive Polymers Bearing Amino Acid Diamide Derivatives via RAFT Polymerization. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2010**, *48* (16), 3573–3586.
- (10) Arcos-Hernandez, M.; Naidjonoka, P.; Butler, S. J.; Nylander, T.; Ståhlbrand, H.; Jannasch, P. Thermoresponsive Glycopolymers Based on Enzymatically Synthesized Oligo- β -Mannosyl Ethyl Methacrylates and N -Isopropylacrylamide . *Biomacromolecules* **2021**.
- (11) Bensabeh, N.; Jiménez-Alesanco, A.; Liblikas, I.; Ronda, J. C.; Cádiz, V.; Galià, M.; Vares, L.; Abián, O.; Lligadas, G. Biosourced All-Acrylic ABA Block Copolymers with Lactic Acid-Based Soft Phase. *Molecules* **2020**, *25* (23).
- (12) Bensabeh, N.; Moreno, A.; Roig, A.; Rahimzadeh, M.; Rahimi, K.; Ronda, J. C.; Cádiz, V.; Galià, M.; Percec, V.; Rodriguez-Emmenegger, C.; Lligadas, G. Photoinduced Upgrading of Lactic Acid-Based Solvents to Block Copolymer Surfactants. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2020**, *8* (2), 1276–1284.
- (13) Wu, X.F. Solvents as Reagents in Organic Synthesis: Reactions and Applications, Wiley-VCH. Weinheim, Germany, **2018**.

- (14) Pereira, C. S. M.; Silva, V. M. T. M.; Rodrigues, A. E. Ethyl Lactate as a Solvent: Properties, Applications and Production Processes – a Review. *Green Chem.* **2011**, *13* (10), 2658–2671.
- (15) Lligadas, G.; Grama, S.; Percec, V. Single-Electron Transfer Living Radical Polymerization Platform to Practice, Develop, and Invent. *Biomacromolecules* **2017**, *18* (10), 2981–3008.
- (16) Sabot, C.; Kumar, K. A.; Meunier, S.; Mioskowski, C. A Convenient Aminolysis of Esters Catalyzed by 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]Dec-5-Ene (TBD) under Solvent-Free Conditions. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (22), 3863–3866.
- (17) Bensabeh, N.; Moreno, A.; Roig, A.; Monaghan, O. R.; Ronda, J. C.; Cádiz, V.; Galià, M.; Howdle, S. M.; Lligadas, G.; Percec, V. Polyacrylates Derived from Biobased Ethyl Lactate Solvent via SET-LRP. *Biomacromolecules* **2019**, *20* (5), 2135–2147.
- (18) Gronwald, O.; Weber, M. AGNIQUE AMD 3L as Green Solvent for Polyethersulfone Ultrafiltration Membrane Preparation. *J. Appl. Polym. Sci.* **2020**, *137* (9).
- (19) Bensabeh, N.; Ronda, J. C.; Galià, M.; Cádiz, V.; Lligadas, G.; Percec, V. SET-LRP of the Hydrophobic Biobased Menthyl Acrylate. *Biomacromolecules* **2018**, *19* (4), 1256–1268.
- (20) Percec, V.; Guliashvili, T.; Ladislaw, J. S.; Wistrand, A.; Stjerndahl, A.; Sienkowska, M. J.; Monteiro, M. J.; Sahoo, S. Ultrafast Synthesis of Ultrahigh Molar Mass Polymers by Metal-Catalyzed Living Radical Polymerization of Acrylates, Methacrylates, and Vinyl Chloride Mediated by SET at 25 °C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (43), 14156–14165.
- (21) Odian, G. Principles of Polymerization, 4th edition Wiley **2004**.
- (22) Braunecker, W. A.; Matyjaszewski, K. Controlled/Living Radical Polymerization: Features, Developments, and Perspectives. *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32* (1), 93–146.
- (23) Hu, Q.; Gan, S.; Bao, Y.; Zhang, Y.; Han, D.; Niu, L. Controlled/“Living” Radical Polymerization-Based Signal Amplification Strategies for Biosensing. *J. Mater. Chem. B* **2020**, *8* (16), 3327–3340.
- (24) Rosen, B. M.; Percec, V. Single-Electron Transfer and Single-Electron Transfer Degenerative Chain Transfer Living Radical Polymerization. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (11), 5069–5119.
- (25) Nakabayashi, K.; Mori, H. Recent Progress in Controlled Radical Polymerization of N-Vinyl Monomers. *Eur. Polym. J.* **2013**, *49* (10), 2808–2838.
- (26) Lligadas, G.; Grama, S.; Percec, V. Recent Developments in the Synthesis of Biomacromolecules and Their Conjugates by Single Electron Transfer-Living Radical Polymerization. *Biomacromolecules* **2017**, *18* (4), 1039–1063.
- (27) Anastasaki, A.; Haddleton, A. J.; Zhang, Q.; Simula, A.; Driesbeke, M.; Wilson, P.; Haddleton, D. M. Aqueous Copper-Mediated Living Radical Polymerisation of N-Acryloylmorpholine, SET-LRP in Water. *Macromol. Rapid Commun.* **2014**, *35* (10), 965–970.

8. ANNEXOS

Caracterització estructural THFL

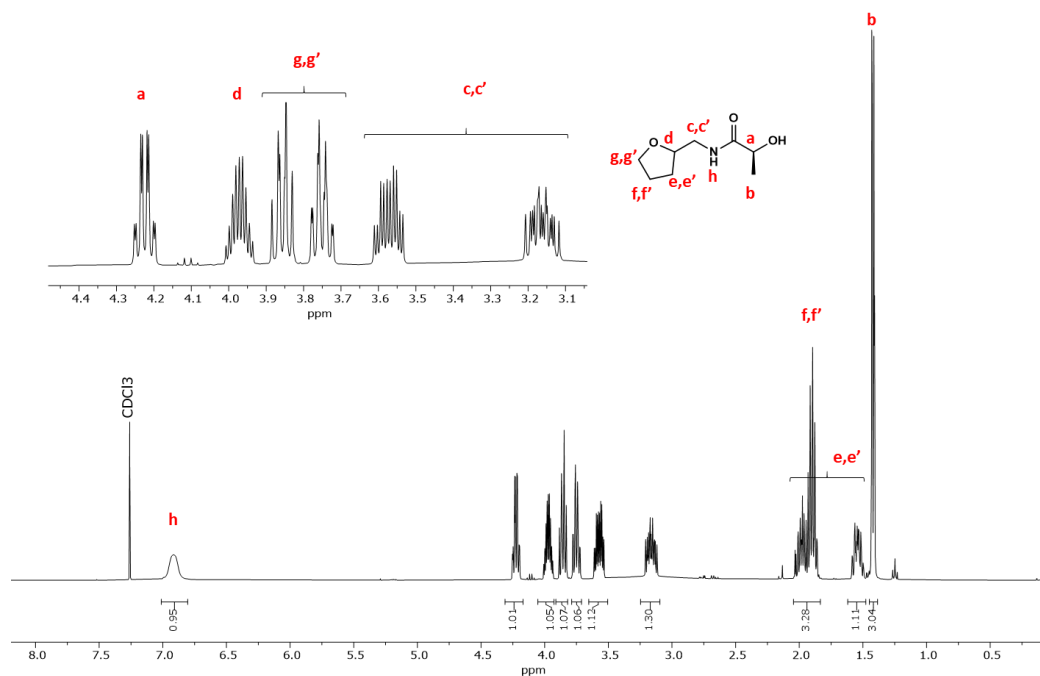


Figura A-1 Espectre de RMN de ^1H en CDCl_3 de la THFL.

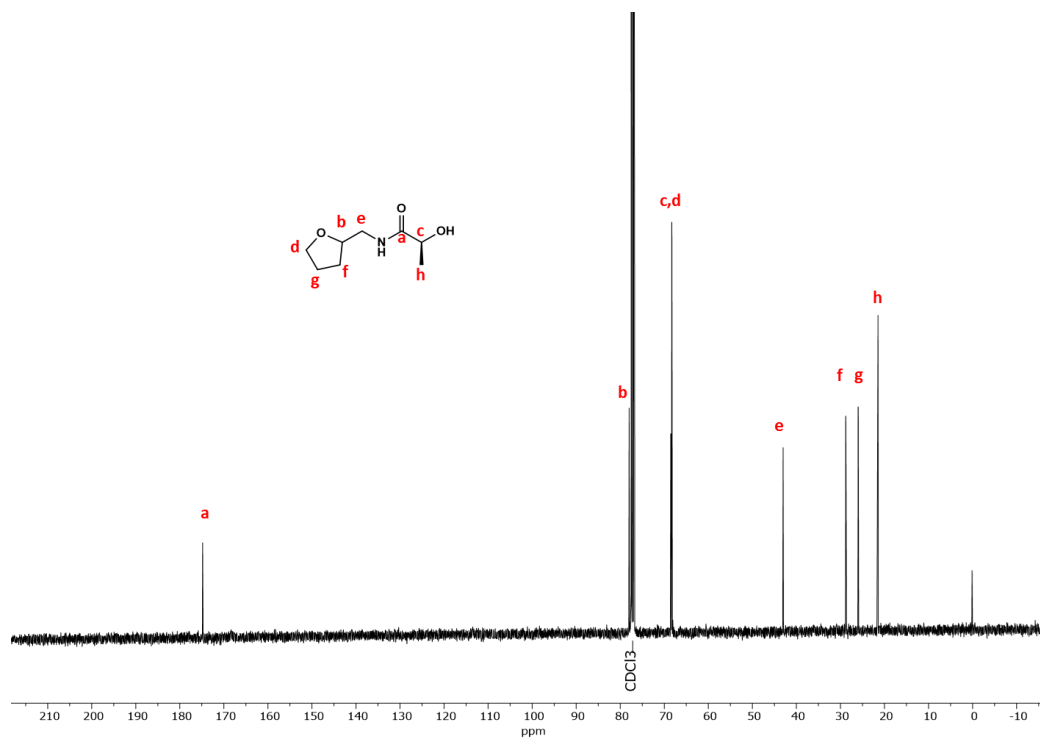


Figura A-2 Espectre de RMN de ^{13}C en CDCl_3 de la THFL.

Caracterització estructural MorL

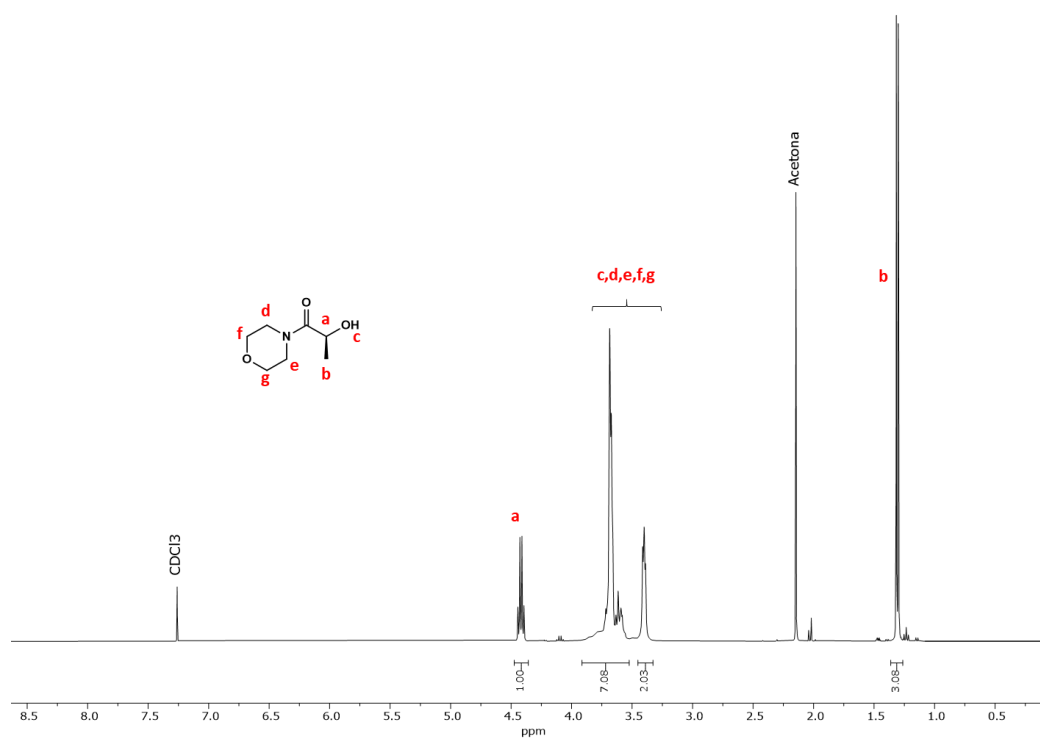


Figura A-3 Espectre de RMN de ¹H en CDCl₃ de la MorL.

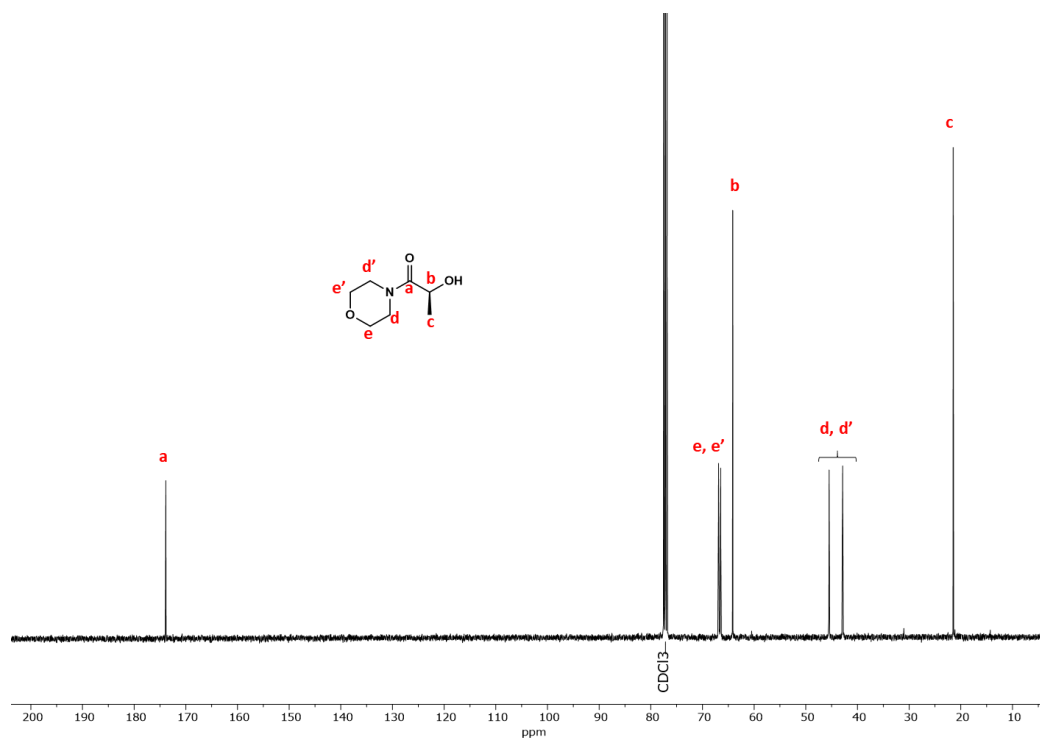


Figura A-4 Espectre de RMN de ¹³C en CDCl₃ de la MorL.

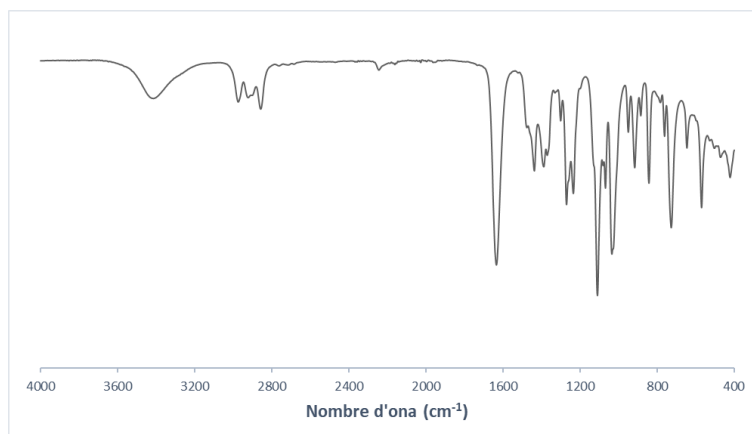


Figura A-5 Espectre FTIR de la MorL.

Caracterització estructural PyrL

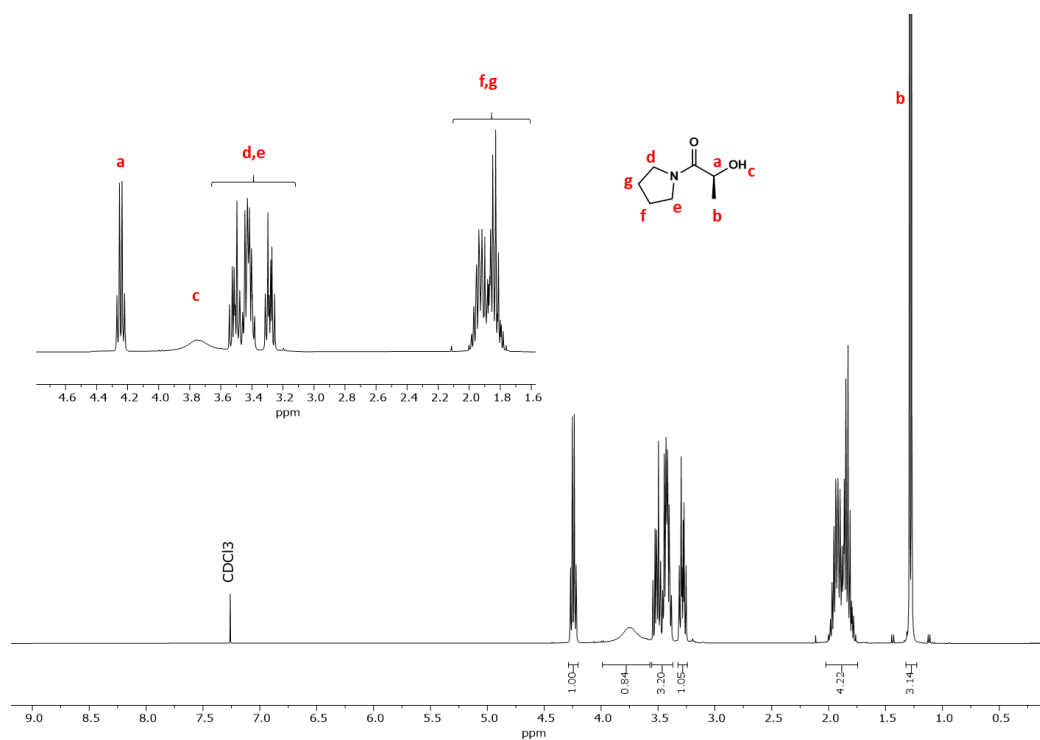


Figura A-6 Espectre de RMN de ^1H en CDCl_3 de la PyrL.

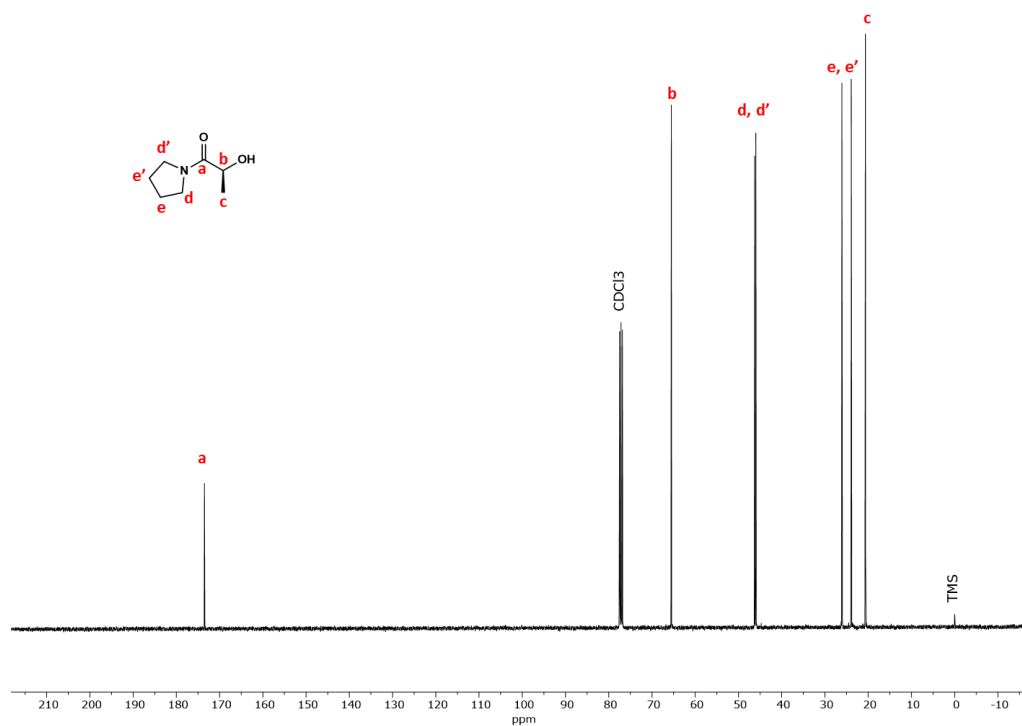


Figura A-7 Espectre de RMN de ^{13}C en CDCl_3 de la PyrL.

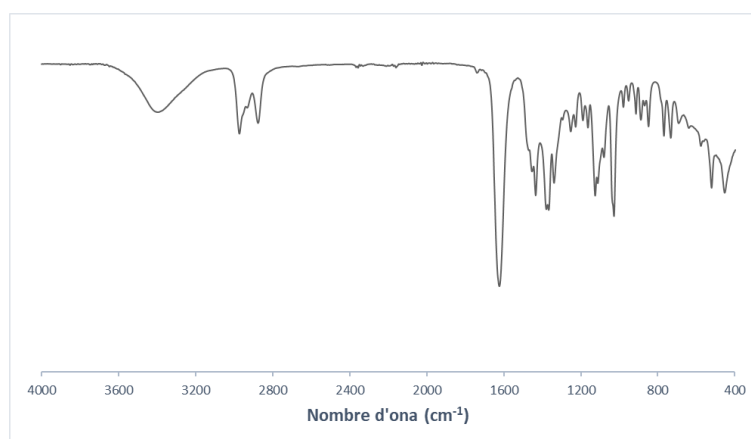


Figura A-8 Espectre FTIR de la PyrL.

Caracterització estructural DEtL

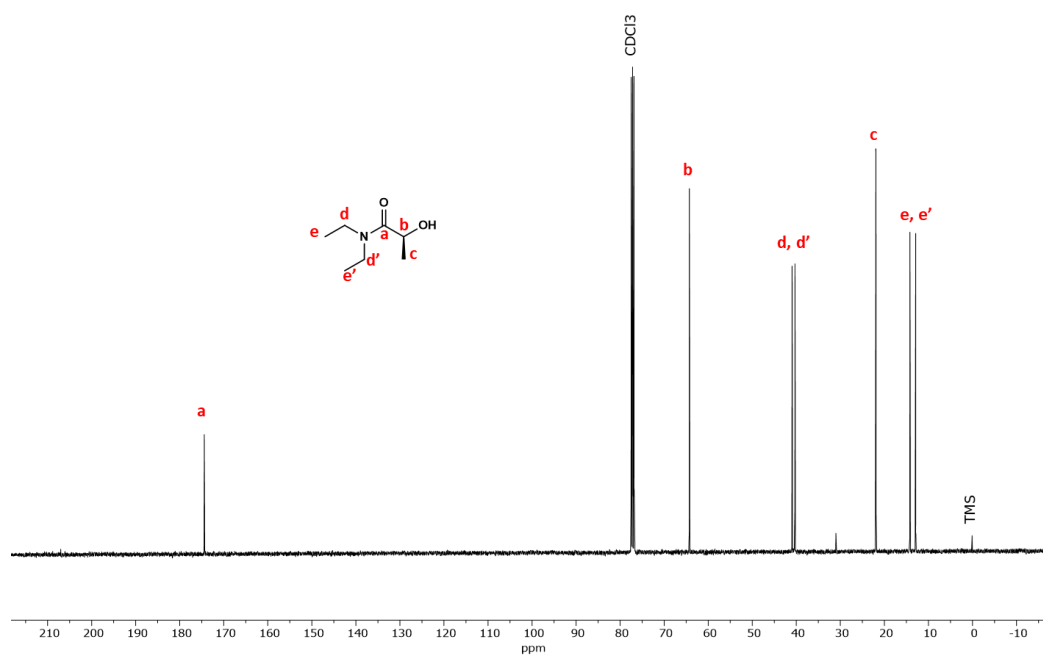


Figura A-9 Espectre de RMN de ¹³C en CDCl₃ de la DEtL.

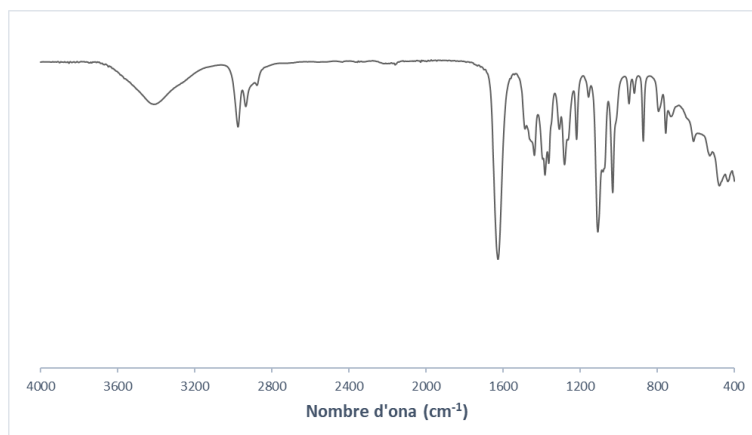


Figura A-10 Espectre FTIR de la DEtL.

Caracterització estructural THFLA

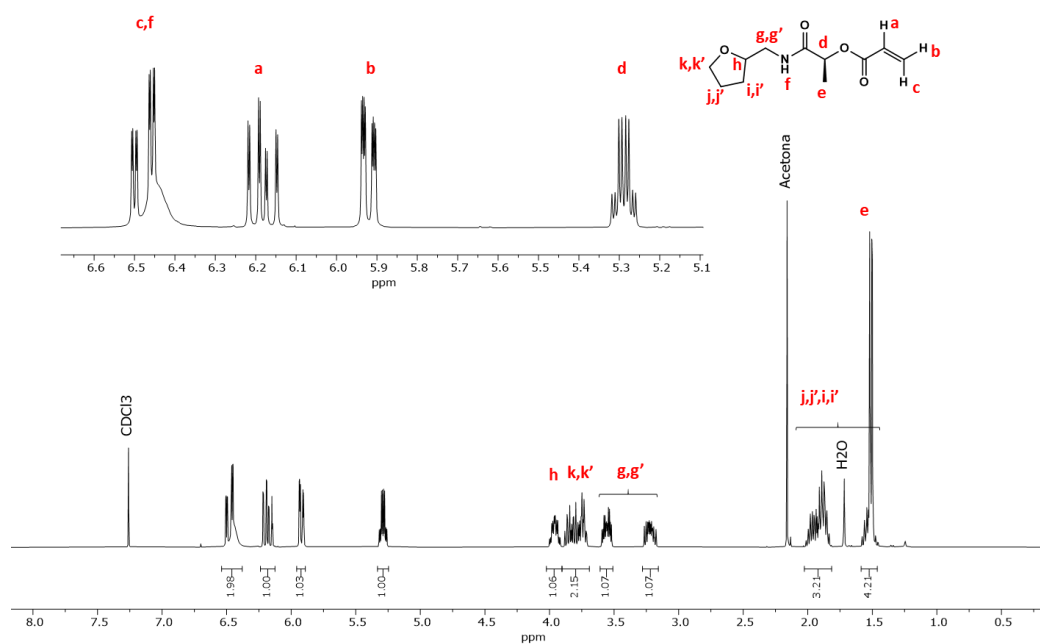


Figura A-11 Espectre de RMN de ^1H en CDCl_3 de la THFLA.

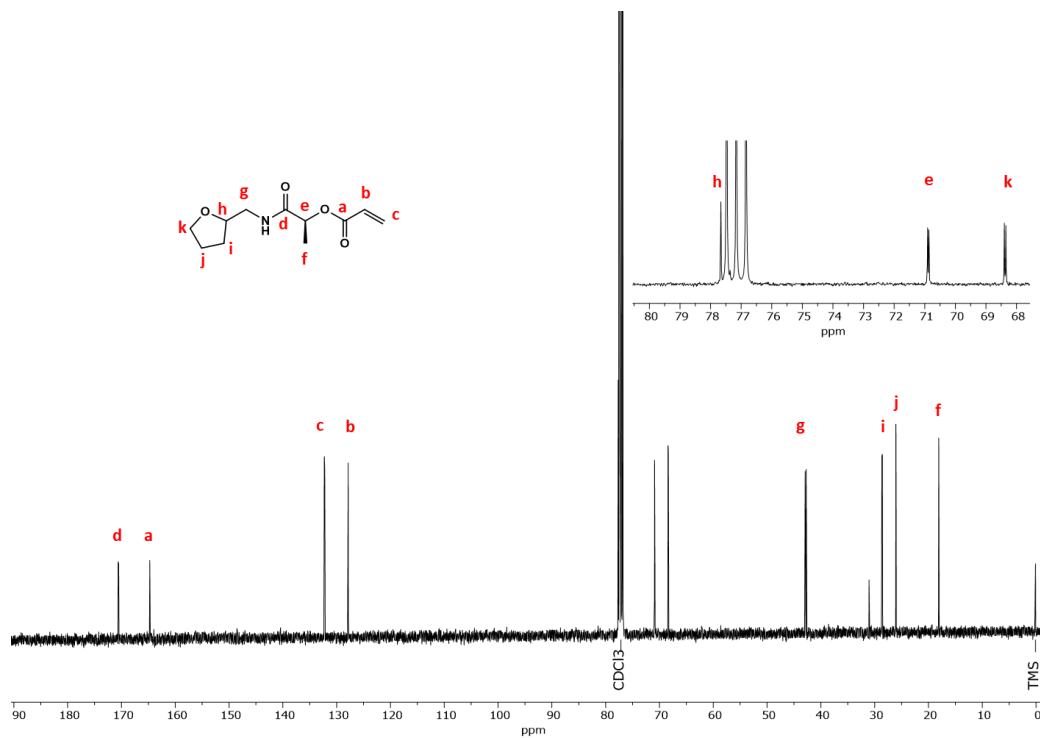


Figura A-12 Espectre de RMN de ^{13}C en CDCl_3 de la THFLA.

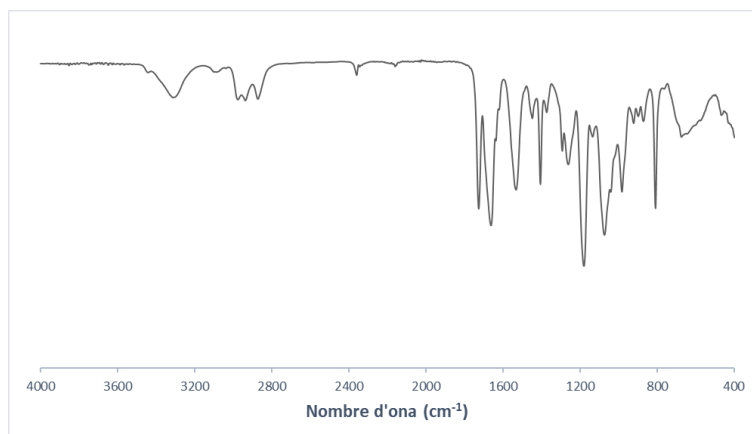


Figura A-13 Espectre FTIR de la THFLA.

Caracterització estructural MorLA

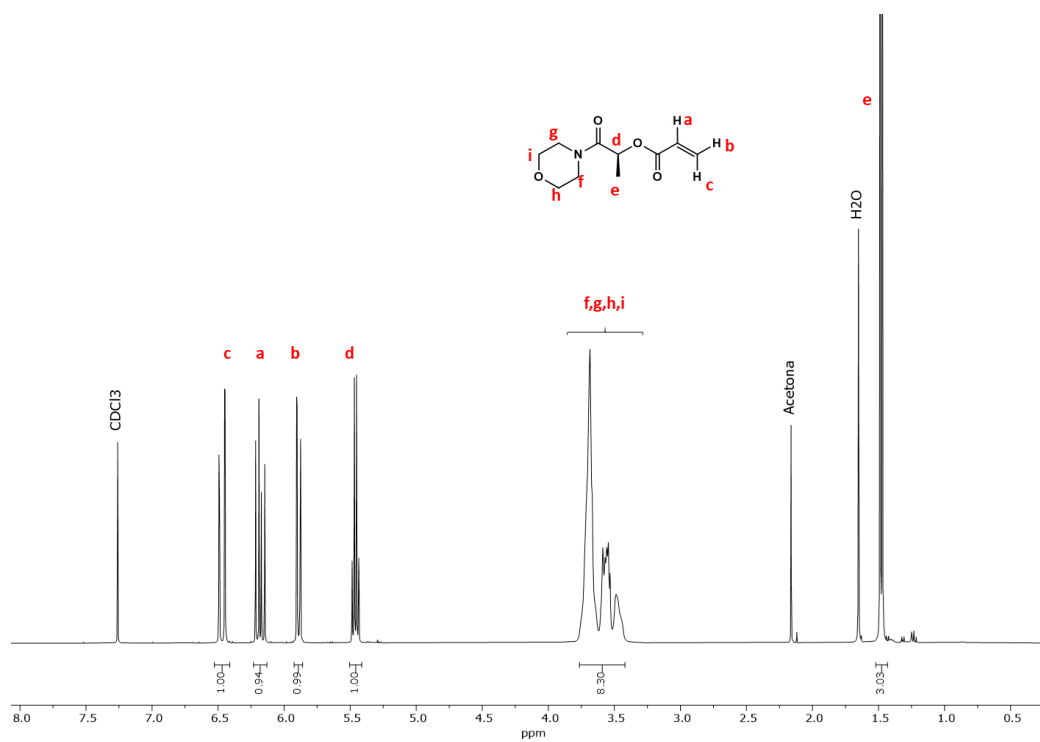


Figura A-14 Espectre de RMN de ^1H en CDCl_3 de la MorLA.

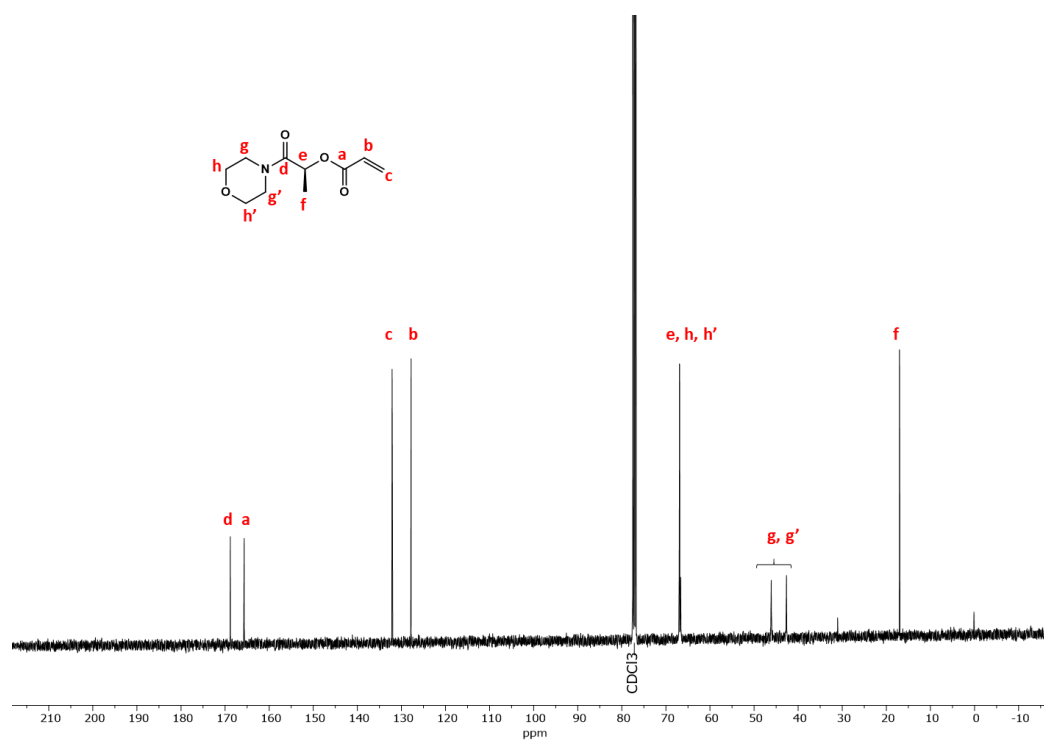


Figura A-15 Espectre de RMN de ¹³C en CDCl₃ de la MorLA.

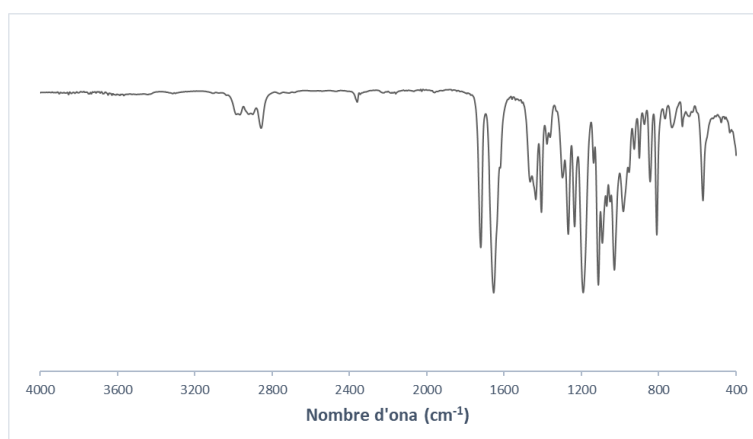
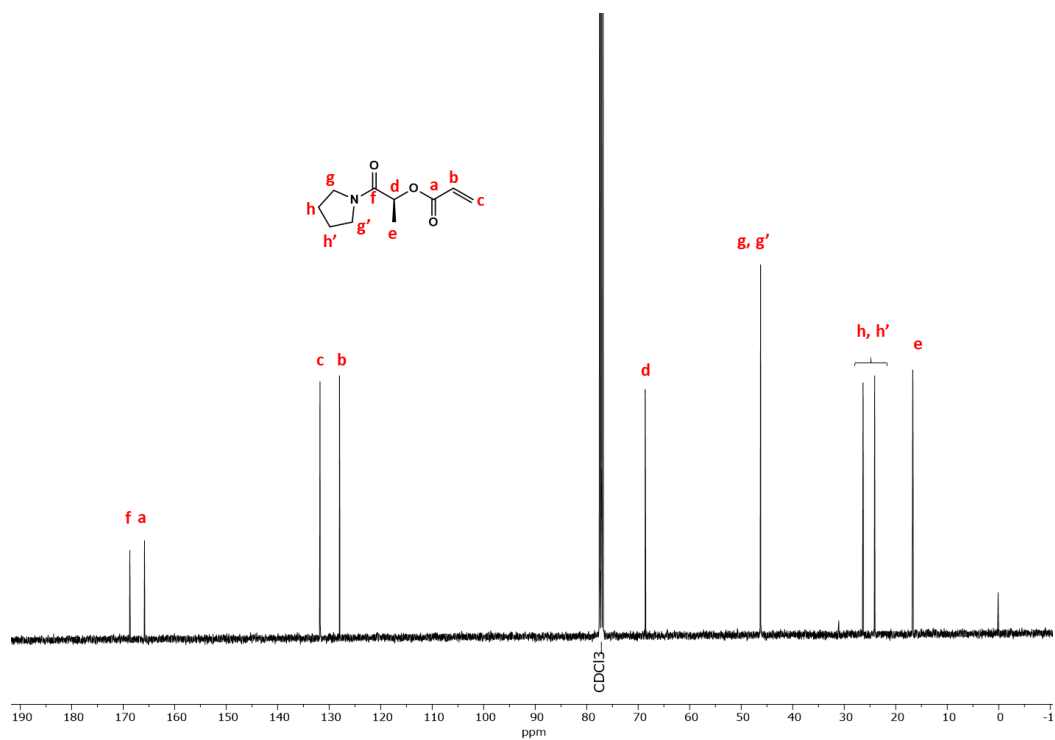
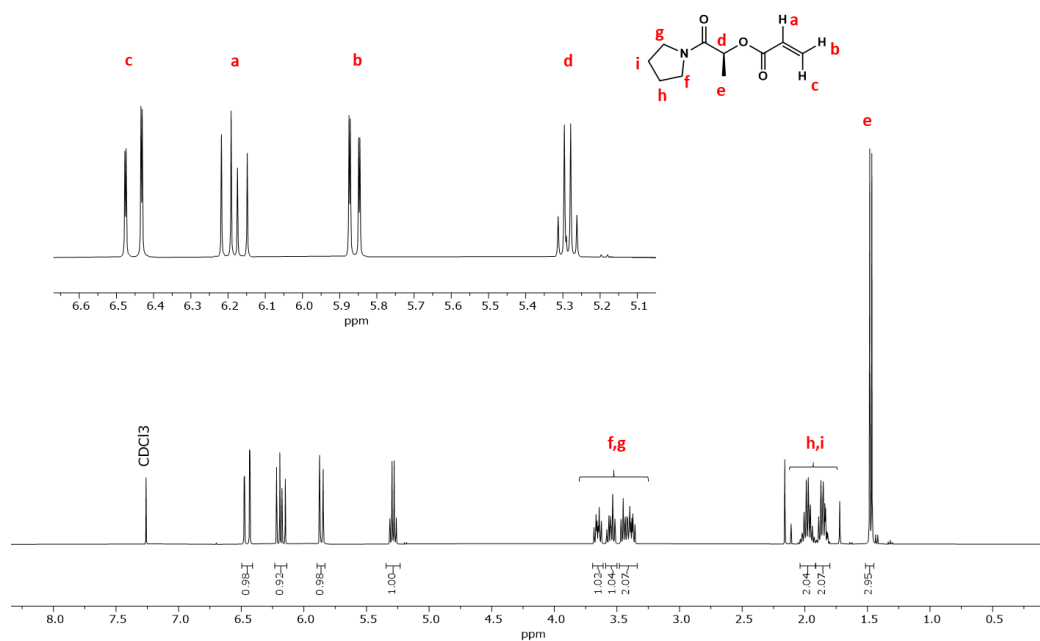


Figura A-16 Espectre FTIR de la MorLA.

Caracterització estructural PyrLA



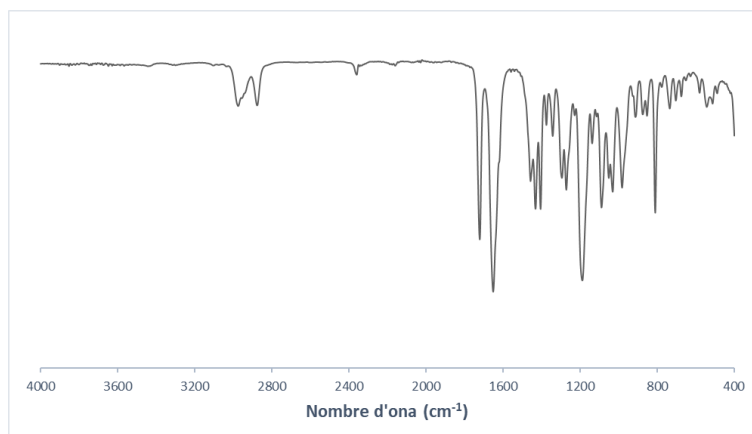


Figura A-19 Espectre FTIR de la PyrLA.

Caracterització estructural DEtLA

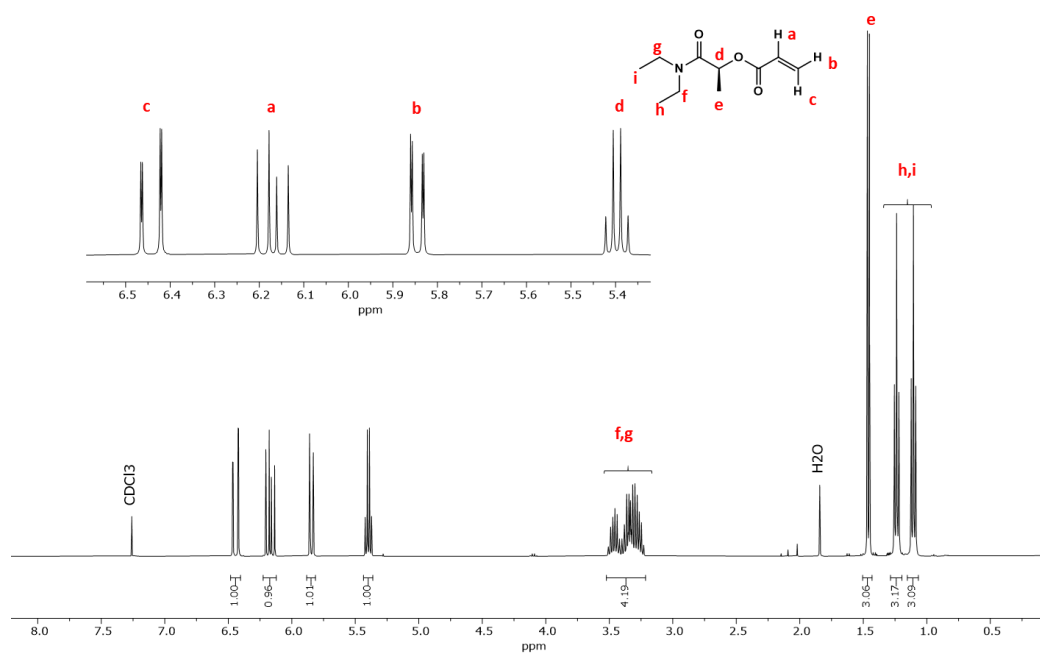


Figura A-20 Espectre de RMN de ¹H en CDCl₃ de la DEtLA.

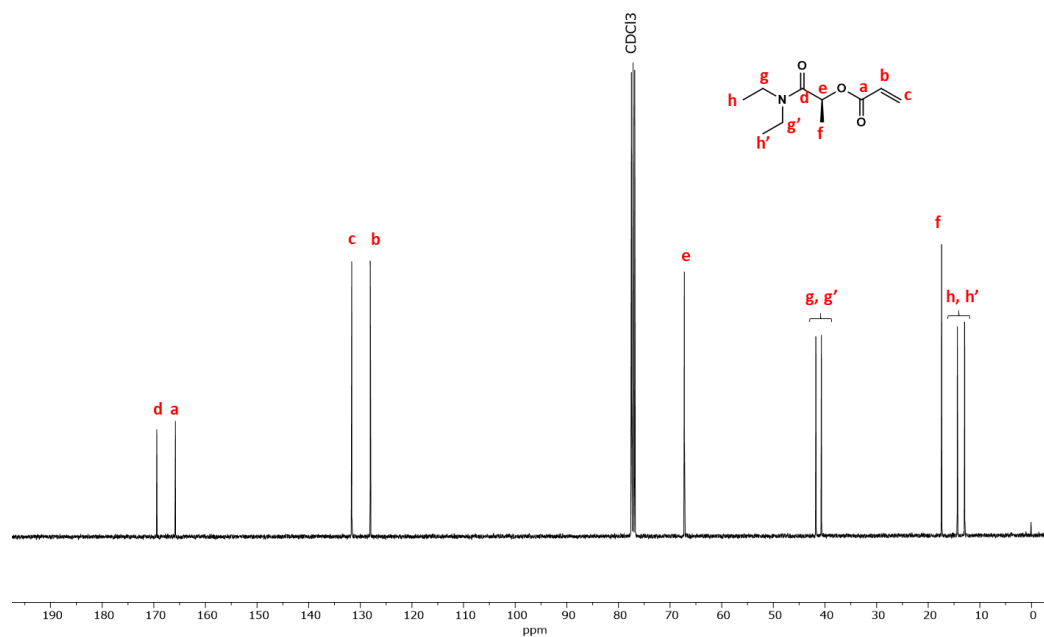


Figura A-21 Espectre de RMN de ^{13}C en CDCl_3 de la DETLA.

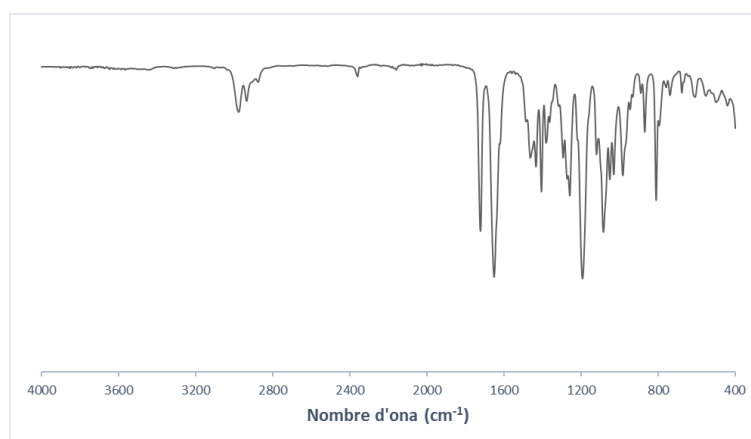


Figura A-22 Espectre FTIR de la DETLA

Caracterització estructural DMLA

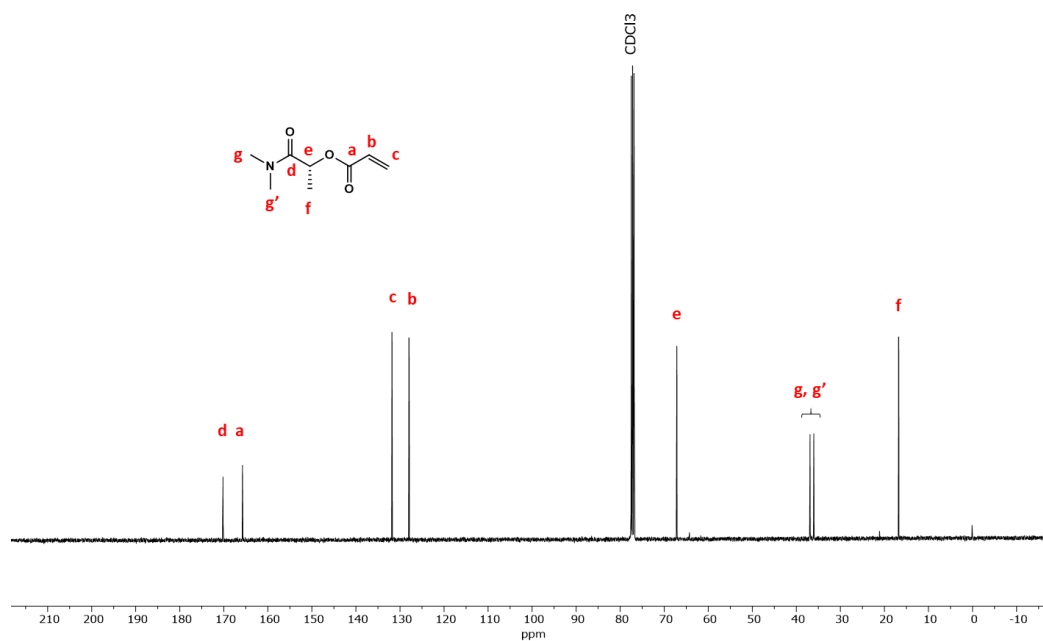


Figura A-23 Espectre de RMN de ^{13}C en CDCl_3 de la DMLA

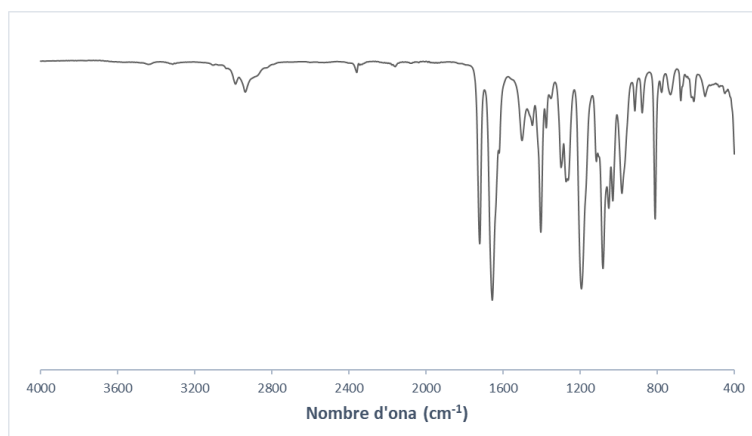


Figura A-24 Espectre FTIR de la DMLA.

Caracterització estructural Poli(DMLA)

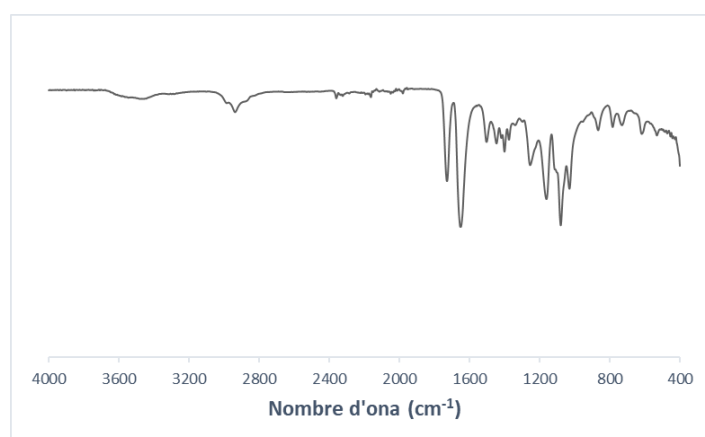


Figura A-25 Espectre FTIR de la Poli(DMLA).

Caracterització estructural Poli(PyrLA)

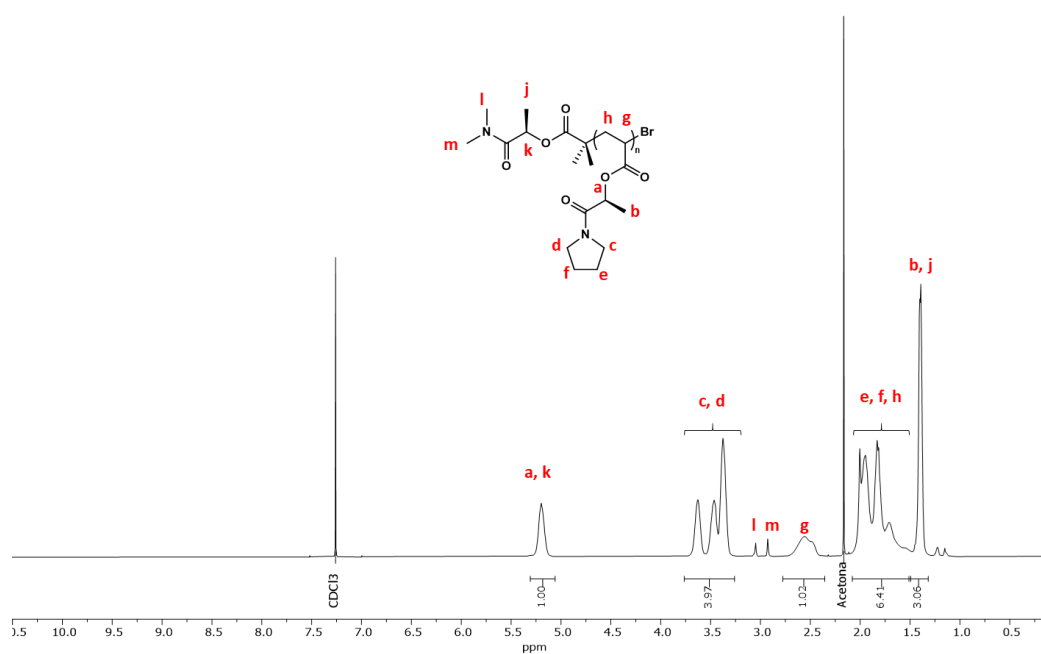


Figura A-26 Espectre de RMN de ^1H en CDCl_3 de la Poli(PyrLA).

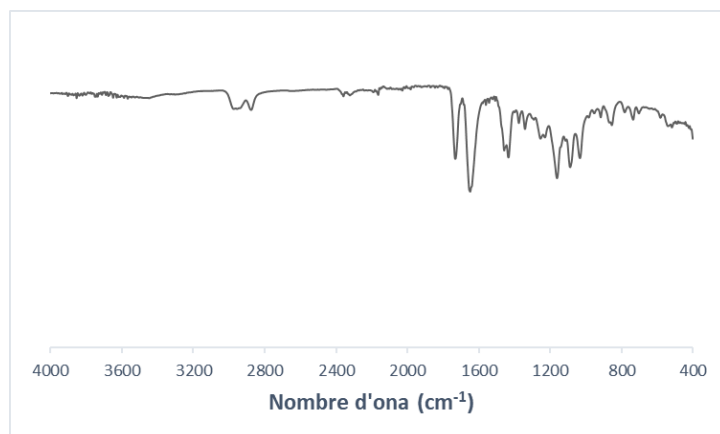


Figura A-27 Espectre FTIR de la Poli(PyrLA).

Caracterització estructural Poli(THFLA)

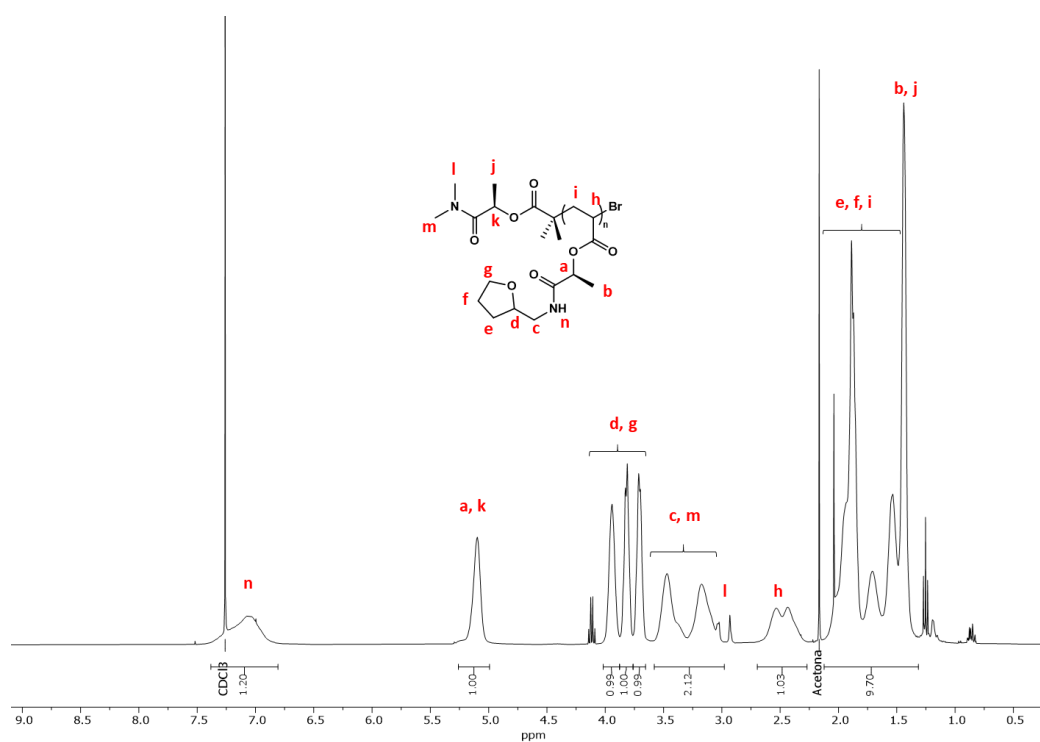


Figura A-28 Espectre de RMN de ^1H en CDCl_3 de la Poli(THFLA).

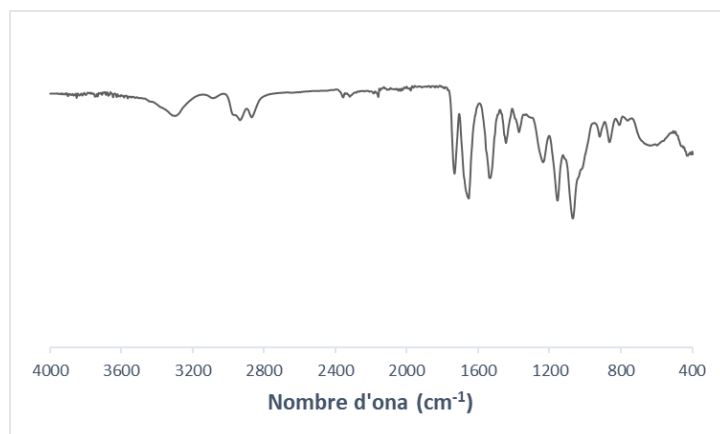


Figura A-29 Espectre FTIR de la Poli(THFLA).

Caracterització estructural Poli(MorLA)

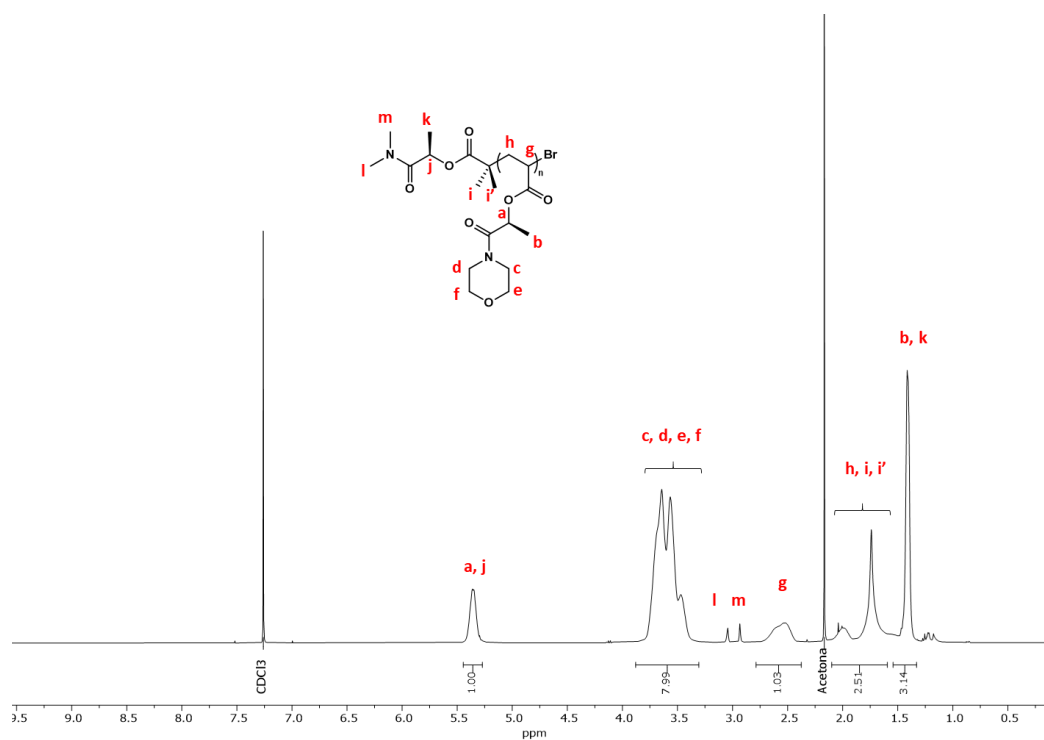


Figura A-30 Espectre de RMN de ^1H en CDCl_3 de la Poli(MorLA).

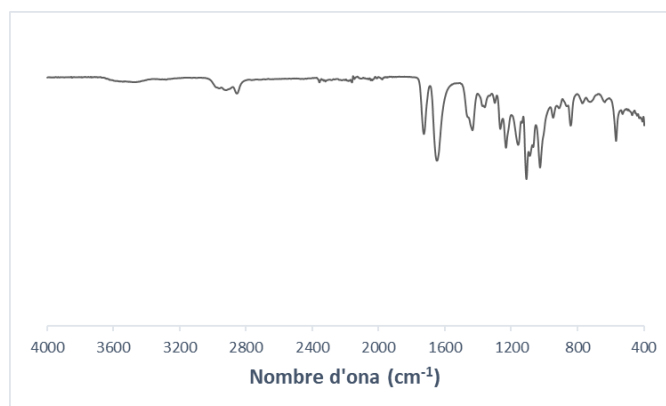


Figura A-31 Espectre FTIR de la Poli(MorLA).

Caracterització estructural Poli(DEtLA)

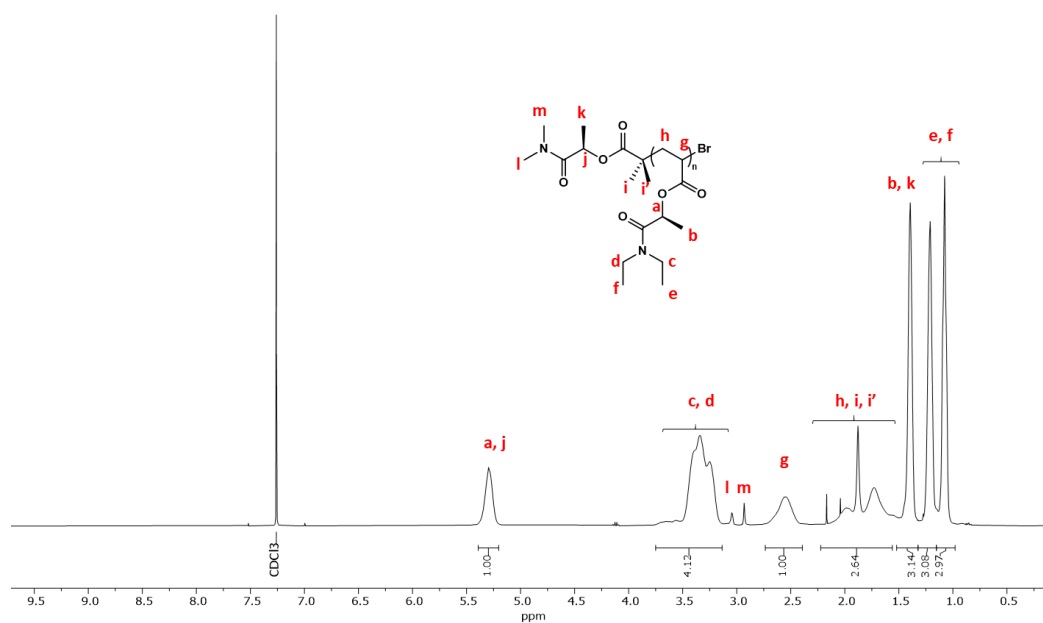


Figura A-32 Espectre de RMN de ^1H en CDCl_3 de la Poli(DEtLA).

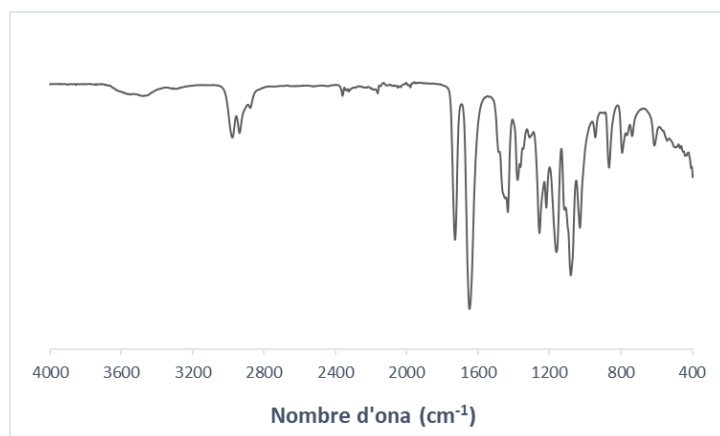


Figura A-33 Espectre FTIR de la Poli(DEtLA).