USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL EN CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS DE LA USC

Daniel
González Fernández

Tesis doctoral

Síntesis y propiedades de polímeros con grupos laterales tioacetato y de copolímeros de bloque con dendrones rígidos

Santiago de Compostela, 2018

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS
DA USC (CIEDUS)

TESIS DE DOCTORADO

Síntesis y propiedades de polímeros con grupos laterales tioacetato y de copolímeros de bloque con dendrones rígidos.

Daniel González Fernández

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA QUÍMICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2018

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

Síntesis y propiedades de polímeros con grupos laterales tioacetato y de copolímeros de bloque con dendrones rígidos.

D. Daniel González Fernández.

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

1) *La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.*
2) *En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.*
3) *La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.*
4) *Confirmo que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.*

En Santiago de Compostela, 11 de febrero de 2018.

Fdo. Daniel González Fernández.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

Síntesis y propiedades de polímeros con grupos laterales tioacetato y de copolímeros de bloque con dendrones rígidos.

D. Massimo Lazzari.
Dña. Mercedes Torneiro.

INFORMAN:

Que la presente tesis corresponde con el trabajo realizado por D. Daniel González Fernández, bajo nuestra dirección, y autorizamos su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como directores de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley 40/2015.

En Santiago de Compostela, 11 de febrero de 2018.

Fdo. Massimo Lazzari.

Fdo. Mercedes Torneiro.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Agradecimientos.

Al igual que he hecho en todos los trabajos de investigación que realicé bajo su dirección en estos últimos siete años, quiero agradecer en primer lugar a quienes me dieron la oportunidad de iniciarme en la investigación, a quienes me guiaron desde mis primeros pasos en este camino lleno de frustraciones y alegrías, a quienes confiaron en mí en un momento complicado, incluso para conseguir financiación: mis directores de tesis, el Profesor Massimo Lazzari y la Profesora Mercedes Torneiro. Gracias por hacerme crecer como científico y creer en mí para realizar este trabajo.

A los Profesores Francisco Rivadulla y Antonio Rumbo por su aliento y consejos.

Quiero dar las gracias a los compañeros que forman y formaron parte de los grupos de investigación a los que pertenecí en esta última etapa y con quienes compartí la mayor parte del tiempo. Un agradecimiento especial a los ya doctores Eduardo Bordallo y Julio Urzúa, y los actuales doctorandos Sandra Campaña, Manuel Gómez, Daniela Reggio y María Jesús Roca. También quiero dar las gracias a todos aquellos compañeros que me encontré en los distintos laboratorios por los que pasé y que, aun perteneciendo a otros grupos de investigación y departamentos, me trataron como a uno más. Gracias por hacerme más interdisciplinar.

Agradecer a los técnicos Juan Carlos Gregorio, Laura Alicia Acevedo, Noela Torrente y Pablo Cajareville su amabilidad y disposición siempre que fue preciso.

A todo el personal de la sección de Resonancia Magnética Nuclear, de la unidad de Espectrometría de Masas y Proteómica y de la unidad de Microscopía Electrónica y Confocal de la Universidade de Santiago de Compostela por su cordialidad y asesoramiento en la caracterización de los compuestos.

Quiero dar las gracias a mi familia, y muy especialmente a mi madre, ya que sin su apoyo no podría haber realizado esta tesis doctoral. Ella es quien mejor conoce el gran esfuerzo que ha sido necesario realizar para poder finalizar este trabajo. Gracias por su paciencia, comprensión, cariño y aliento diario.

Para terminar, quiero dar las gracias a Sonia, quien me acompaña día a día desde hace trescientas quince semanas. Gracias por cada sonrisa y por estar a mi lado en todo momento, tanto para celebrar los pequeños triunfos como para animar cuando las cosas se complican.

Agradecimientos a las entidades financiadoras.

El trabajo de investigación se realizó con la financiación aportada por las siguientes instituciones:

- Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (MAT2012-36754-C02-01).
- MINECO y FEDER (MAT2013-42425-R).
- Xunta de Galicia (PX2010/168-2, PX2010/152-2, 08TMT002209PR).
- Xunta de Galicia (GRC2013-044, cofinanciada con fondos FEDER).

Agradecimientos por uso de ilustraciones.

También quiero agradecer a los siguientes editores por sus permisos para reproducir y/o adaptar las siguientes las figuras y esquemas de libros y publicaciones protegidas por derechos de autor:

- Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), por Figura 1.1.
- The Japan Society for Analytical Chemistry, por Figura 3.60.
- The Royal Society of Chemistry, por Figura 1.1, Figura 1.3, Esquema 1.6, Esquema 1.7, Esquema 1.8, Esquema 1.9, Esquema 1.10, Esquema 1.11.
- World Scientific, por Figura 3.59.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

A MI MADRE

Y A LA MEMORIA DE MI PADRE

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Tabla de contenido

PREFACIO. **XV**

1. INTRODUCCIÓN. **1**

1.1. Arquitecturas poliméricas. **1**

1.2. Polímeros lineales. **3**
1.2.1. Síntesis de polímeros lineales. 4
1.2.1.1. Polimerización iónica. 6
1.2.1.2. Diferencias entre polimerización viviente y polimerización controlada. 7
1.2.1.3. Polimerización radicalaria. 8

1.3. Dendrímeros y dendrones. **12**
1.3.1. Estructura de dendrímeros y dendrones. 13
1.3.2. Síntesis de dendrímeros y dendrones. 16
1.3.2.1. Métodos sintéticos clásicos. 16
1.3.2.2. Métodos sintéticos recientes. 17

1.4. Copolímeros de bloque. **21**

1.5. Copolímeros de bloque lineal-dendríticos. **24**
1.5.1. Síntesis de LDBCs. 25

1.6. Aplicaciones de CBs. **28**
1.6.1. Híbridos anfifílicos. 30

2. OBJETIVOS. **33**

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN. **35**

3.1. Desarrollo de nuevos polímeros para la estabilización de NPs metálicas. **35**
3.1.1. Estrategia de síntesis. 35
3.1.2. Desarrollo sintético. 36
3.1.2.1. Síntesis de un monómero polimerizable de estireno funcionalizado. 36
3.1.2.2. Síntesis de polímeros funcionalizados con grupos tioacetato. 36
3.1.2.3. Desprotección del grupo tiol en el copolímero PS-*r*-PETVB 2. 41
3.1.2.4. Preparación de NPs de oro estabilizadas con polímeros. 42
3.1.3. Caracterización y propiedades de los polímeros sintetizados y de las dispersiones de NPs de oro obtenidas. 43
3.1.3.1. Caracterización de polímeros por RMN. 43
3.1.3.2. Caracterización de polímeros por GPC. 50
3.1.3.3. Caracterización de polímeros por DSC. 57
3.1.3.4. Caracterización de polímeros por espectroscopía IR. 65
3.1.3.5. Estudio de la estabilidad de las dispersiones coloidales de NPs de oro obtenidas. 71
3.1.3.6. Caracterización de dispersiones coloidales de NPs de oro por espectroscopía de absorción UV-vis. 72

3.1.3.7. Caracterización de dispersiones coloidales de NPs de oro por TEM. 75
3.1.3.8. Caracterización de dispersiones coloidales de NPs de oro por DLS. 77

3.2. Desarrollo de nuevos LDBCs con dendrones rígidos. 80
3.2.1. Diseño de las estructuras. 80
3.2.2. Estrategia de síntesis. 83
3.2.3. Desarrollo sintético. 85
3.2.3.1. Síntesis de la unidad terminal, el dendrón G1. 85
3.2.3.2. Síntesis de las unidades de ramificación 5 y 6. 86
3.2.3.3. Síntesis del dendrón G2 a partir de 5. 88
3.2.3.4. Síntesis del dendrón G2 a partir de 6. 88
3.2.3.5. Síntesis alternativa de G2 a partir de *p*-rosanilina (14). 91
3.2.3.6. Síntesis del dendrón G3. 93
3.2.3.7. Síntesis de oligómeros y polímeros mPEG-N_3 y N_3-PEG-N_3. 94
3.2.3.8. Síntesis de LDBCs. 96
3.2.3.9. Purificación de polímeros mPEG-N_3, N_3-PEG-N_3 y LDBCs. 99
3.2.4. Caracterización y propiedades de los LDBCs sintetizados y sus precursores. 101
3.2.4.1. Estudio de solubilidad de dendrones, PEGs y LDBCs. 101
3.2.4.2. Caracterización de dendrones, PEGs y LDBCs por RMN. 103
3.2.4.3. Caracterización de dendrones, PEGs y LDBCs por GPC. 115
3.2.4.4. Caracterización de $mPEG_{11000}$-*b*-G2 por difusión molecular. 132
3.2.4.5. Caracterización de dendrones, PEGs y LDBCs por MS. 137
3.2.4.6. Caracterización de dendrones, PEGs y LDBCs por DSC. 162
3.2.4.7. Caracterización de LDBCs por DLS. 185
3.2.4.8. Caracterización de LDBCs por microscopía electrónica. 186

4. PARTE EXPERIMENTAL. 189

4.1. Procedimientos generales. 189

4.2. Desarrollo de nuevos polímeros para la síntesis de NPs de oro. 192
4.2.1. Etanotioato de *S*-4-vinilbencilo (ETVB, 1). 192
4.2.2. Poliestirenos 1 y 2 (PS 1 y 2). 192
4.2.3. Poliestirenos 3-6 (PS 3-6). 193
4.2.4. Polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo 1 (PETVB 1). 194
4.2.5. Polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo 2 (PETVB 2). 194
4.2.6. Poliestireno-*r*-polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo 1-7 (PS-*r*-PETVB 1-7). 195
4.2.7. Poliestireno-*b*-polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo 1 (PS-*b*-PETVB 1). 196
4.2.8. Polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo-*b*-poliestireno (PETVB-*b*-PS). 197
4.2.9. Intento de preparación de poliestireno-*r*-poli[(4-vinilfenil)metanotiol] (PS-*r*-PVFMT). Método 1. 197
4.2.10. Intento de preparación de poliestireno-*r*-poli[(4-vinilfenil)metanotiol] (PS-*r*-PVFMT). Método 2. 198
4.2.11. Poliestireno-*r*-poli[(4-vinilfenil)metanotiol] (PS-*r*-PVFMT). Método 3. 198
4.2.12. Procedimiento típico para la preparación de NPs de oro. 199

4.3. Desarrollo de nuevos LDBCs y sus precursores. 199
4.3.1. *tris*(4-Metoxifenil)metanol (8). 199
4.3.2. 4-(*tris*(4-Metoxifenil)metil)fenol (9). 200
4.3.3. Trifluorometanosulfonato de 4-(*tris*(4-metoxifenil)metil)fenilo (10). 200

4.3.4. Trimetil(2-(4-(*tris*(4-metoxifenil)metil)fenil)etinil)silano (G1-TMS). 201
4.3.5. (4-Etinilfenil)-*tris*(4-metoxifenil)metano (G1). Método 1. 201
4.3.6. (4-Etinilfenil)-*tris*(4-metoxifenil)metano (G1). Método 2. 202
4.3.7. 4-Tritilanilina (11). 202
4.3.8. Tetrafenilmetano (12). 203
4.3.9. *tetrakis*(4-Yodofenil)metano (13). 203
4.3.10. Trimetil(2-(4-(*tris*(4-yodofenil)metil)fenil)etinil)silano (5). 204
4.3.11. Trimetil(2-(4-(*tris*(4-(2-(4-(*tris*(4-metoxifenil)metil)fenil)eti-nil)fenil)metil)fenil)etinil)-silano (G2-TMS). 204
4.3.12. *tris*(4-(2-(4-(*tris*(4-Metoxifenil)metil)fenil)etinil)fenil)(4-etinilfenil)metano (G2). 205
4.3.13. 2-Metil-4-(4-(*tris*(4-yodofenil)metil)fenil)but-3-in-2-ol (6). 206
4.3.14. 2-Metil-4-(4-(*tris*(4-((4-(4-(*tris*(4-metoxifenil)metil)fenil)eti-nil)fenil)metil)fenil)but-3-in-2-ol (G2-HP). 206
4.3.15. Dendrón G2 a partir de G2-HP. Método 1. 207
4.3.16. Dendrón G2 a partir de G2-HP. Método 2. 208
4.3.17. Dendrón G2 a partir de G2-HP. Método 3. 208
4.3.18. *tris*(4-Yodofenil)metanol (15). 209
4.3.19. 4-(*tris*(4-Yodofenil)metil)fenol (16). 209
4.3.20. 4-(*tris*(4-(2-(4-(*tris*(4-metoxifenil)metil)fenil)etinil)fenil)metil)fenol (G2-OH). 210
4.3.21. Trifluorometanosulfonato de 4-(*tris*(4-(2-(4-(*tris*(4-metoxifenil)metil)fenil)etinil)-fenil)metilo (G2-OTf). 211
4.3.22. Dendrón G2-TMS a partir de G2-OTf. 212
4.3.23. Dendrón G3-TMS. 213
4.3.24. Dendrón G3. 214
4.3.25. Síntesis de mesilatos de dietilenglicol y PEG. 214
4.3.26. Síntesis de azidas de dietilenglicol y PEG. 217
4.3.27. Síntesis de aminas de PEG. 220
4.3.28. Compuesto modelo 18. 221
4.3.29. Híbridos mPEG-*b*-G1. 221
4.3.30. Híbrido G1-*b*-PEG_{400}-*b*-G1. 222
4.3.31. Híbridos mPEG-*b*-G2. 223
4.3.32. Híbridos G2-*b*-PEG-*b*-G2. 225
4.3.33. Híbrido $mPEG_{5600}$-*b*-G3. 227

5. CONCLUSIONES. 229

6. RESUMEN. 231

7. ANEXOS. 245

7.1. Espectros de RMN de los nuevos polímeros desarrollados para la estabilización de NPs de oro y sus precursores. 245

7.2. Espectros de RMN de los nuevos LDBCs y sus precursores. 256

7.3. Lista de abreviaturas y acrónimos. 291

7.4. Lista de símbolos. 293

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Prefacio.

Esta memoria recoge el trabajo y los resultados obtenidos a lo largo de la presente tesis doctoral. El manuscrito incluye un capítulo de 'Introducción' que no pretende recopilar enciclopédicamente toda la información disponible acerca de la ciencia de los polímeros. Como función meramente introductoria, intentará proporcionar una visión global para que, a través de ejemplos representativos, el lector encuadre el trabajo presentado en esta memoria en el amplio campo de los copolímeros de bloque (CBs). Con este fin, el primer capítulo se divide en seis apartados. En el primero de ellos se hace un resumen de las principales arquitecturas poliméricas para comentar a continuación, en el segundo y tercer apartado respectivamente, los principales métodos sintéticos de los polímeros lineales y de los dendrímeros y dendrones, estructuras poliméricas que se emplearán como bloques de construcción a lo largo de este trabajo. El cuarto apartado trata las diferentes rutas más habituales en la obtención de CBs, para detenerse en el quinto apartado en los copolímeros de bloque lineal-dendríticos (LDBCs, abreviatura en inglés de *linear-dendritic block copolymers*), compuestos que centrarán gran parte del trabajo realizado en esta tesis doctoral. El último apartado de este capítulo aborda brevemente las aplicaciones de los CBs y, en particular, se mencionan algunos de los principales estudios realizados con los LDBCs híbridos anfifílicos.

El capítulo 'Resultados y discusión' se divide en dos grandes apartados donde se exponen los resultados obtenidos en cada parte del trabajo presentado. En el primero de ellos se describen y racionalizan los diferentes resultados alcanzados en los procesos de síntesis y caracterización de polímeros lineales, tanto homopolímeros como copolímeros estadísticos y de bloque obtenidos mediante polimerización radicalaria por transferencia de grupo (ATRP, abreviatura en inglés de *atom transfer radical polymerization*), y su empleo posterior para la síntesis de dispersiones coloidales de nanopartículas (NPs) de oro. En el segundo apartado se describe la síntesis y caracterización de nuevos LDBCs obtenidos mediante la reacción clic de cicloadición entre azidas y alquinos catalizada por cobre (I) (CuAAC, abreviatura en inglés de *Cu^{I}-catalyzed azide-alkyne cycloaddition*), al acoplar un bloque lineal de polietilenglicol (PEG, abreviatura en inglés de *polyethylene glycol*),[1] con funcionalidad azida en uno o en ambos extremos, con los novedosos dendrones rígidos basados en tetrafenilmetano desarrollados previamente en el grupo de investigación en el que se desarrolló esta parte del trabajo.[2] Debido a la naturaleza

[1] a) PEG, óxido de polietileno (PEO, abreviatura en inglés de *polyethylene oxide*), polioxietileno (POE, abreviatura en inglés de *polyoxyethylene*) y polioxirano son términos que se refieren al mismo polímero lineal formado a partir de la polimerización de óxido de etileno. Por convenio, y atendiendo al tamaño, el término PEG se suele emplear con oligómeros y polímeros con un peso molecular inferior a 20000 g/mol, mientras que el término PEO designa a polímeros con un tamaño superior. Los términos POE y polioxirano se aplican a polímeros de un amplio rango de peso molecular. T. J. Dickerson, N. N. Reed, K. D. Janda, *Polymeric Material in Organic Synthesis and Catalysis*, M. R. Buchmeier (ed.), WILEY-VCH: Weinheim, 2003, capítulo 5, págs. 241-276. b) Históricamente, en el campo de la biomedicina y afines a este se utiliza el término PEG, mientras que el uso del término PEO prevalece en el campo de la química de polímeros.

[2] a) J. I. Urzúa, *Nuevos nanomateriales basados en tetrafenilmetano. Dendrímeros porosos con forma globular persistente.* Tesis doctoral, Universidade de Santiago de Compostela, 2015. b) J. I. Urzúa, M. A.

compleja de estos híbridos, su purificación y caracterización se describe en apartados distintos a su síntesis.

En el cuarto capítulo titulado 'Parte experimental' se recoge la información sobre los procedimientos generales de trabajo, con los distintos equipos y condiciones empleadas en la caracterización, y la descripción de las síntesis de los compuestos que aparecen a lo largo de esta memoria.

También se incluye un sexto capítulo de 'Resumen' en el que, a modo de sumario, se realiza una recapitulación de los principales apartados tratados en este escrito.

Por último, en el capítulo de 'Anexos' se recogen los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) realizados a los compuestos obtenidos a modo de material suplementario. Además, en este capítulo también se incluye una 'Lista de abreviaturas y acrónimos' y una 'Lista de símbolos'.

La mayor parte de las abreviaturas y acrónimos utilizados se corresponden a los que se emplean en inglés, ya que se considera que resulta más fácil su identificación por lo extensamente implantadas que están en la bibliografía científica. No obstante, se utilizan en castellano aquellos términos que permiten una inmediata correspondencia. Además, en esta memoria se emplea como separador decimal el punto, siguiendo la recomendación actual de la Real Academia Española y de la Asociación de Academias de la Lengua Española, con la que pretenden promover un proceso que tienda hacia la unificación de criterios.[3]

Hasta el momento de redactar esta memoria, el trabajo realizado a lo largo de la presente tesis doctoral ha dado lugar a la siguiente publicación:[4]

- D. González-Fernández, M. Torneiro, M. Lazzari, M. A. López-Quintela, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 13722-13726.

Regueira, M. Lazzari, M. Torneiro, *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 5641-5645. c) J. I. Urzúa, M. Torneiro, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*¸ 13231-13238.

[3] Real Academia Española y Asociación de Academias de la Lengua Española, *Ortografía de la lengua española*, Espasa Libros S. L. U., Madrid, 2010, capítulo 8, págs. 651-698.

[4] Algunos de los resultados preliminares de este trabajo se han publicado en: a) D. González Fernández, *Síntesis de nuevos polímeros para la fabricación de nanomateriales funcionales.* Grado de Licenciado: Modalidad Trabajo en Licenciatura en Química, Universidade de Santiago de Compostela, 2011. b) D. González Fernández, *Copolímeros de bloque con dendrones rígidos.* Trabajo fin de máster, Universidade de Santiago de Compostela, 2012

1. Introducción.

Desde el comienzo de la química orgánica en el siglo XIX, se han ideado rutas sintéticas que permitieron obtener millones de moléculas con un gran control de su estructura y funcionalidades. Durante este largo camino, los químicos orgánicos sintéticos también desarrollaron la capacidad para controlar con precisión, e incluso poder llegar a predecir, propiedades fisicoquímicas de las moléculas o sus interacciones con sistemas biológicos. En la mayoría de los casos, se trata de moléculas que poseen un tamaño inferior a los 2000 g/mol, y solo unas pocas biomoléculas sintetizadas superan los 5000 g/mol.[5]

La química de polímeros produce moléculas grandes, incluso redes infinitas, con un control estructural variable a través de la unión de pequeñas unidades moleculares, o monómeros. Como consecuencia, la síntesis de macromoléculas con arquitecturas, composiciones y funcionalidades bien definidas generó gran interés.[6] La utilización de los conceptos y herramientas desarrolladas por la química orgánica en el campo de los polímeros, permitió la obtención de polímeros y materiales nanoestructurados con un gran control sobre su estructura macromolecular y la introducción de grupos funcionales en zonas concretas. El incremento de la sinergia entre ambos campos, la química orgánica avanzada y la síntesis de polímeros, es clave en el progreso de la química de polímeros en estos últimos años.[7] No obstante, la transferencia de los conocimientos y técnicas sintéticas no es simple y conlleva grandes retos.

1.1. Arquitecturas poliméricas.

En las últimas décadas, uno de los principales retos para la ciencia de polímeros es conseguir un control preciso de la estructura de las macromoléculas poliméricas, ya que la estructura determina las propiedades y funciones sin precedentes que pueden presentar estos materiales.[8] Actualmente se describen cuatro arquitecturas macromoleculares principales que, por orden cronológico de desarrollo, son: lineal, entrecruzada, ramificada y dendrítica (Figura 1.1).

Las arquitecturas lineales se producen mediante estrategias de polimerización tradicional. Las topologías ramificadas se pueden formar tanto por un proceso de transferencia de cadena como, de forma intencionada, mediante técnicas de injerto. Por su parte, las estructuras entrecruzadas se obtienen por introducción de enlaces covalentes que actúan como puentes entre topologías lineales o ramificadas. Tradicionalmente, los polímeros lineales y ramificados formaron el área de los termoplásticos, mientras que los polímeros con arquitecturas entrecruzadas constituyen los polímeros termoestables. Por último, de forma más reciente, se comenzó a reconocer a los polímeros dendríticos como la cuarta clase principal de arquitectura macromolecular que, a su vez, se divide en cuatro subclases: polímeros

[5] G. R. Newkome, *Advances in Dendritic Macromolecules volume 5*, G. R. Newkome (ed.), Elsevier Science: Kidlington, 2002, prefacio, págs. xi-xii.
[6] K. Matyjaszewski, J. Xia, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921-2990.
[7] C. J. Hawker, K. L. Wooley, *Science* **2005**, *309*, 1200-1205.
[8] Y. Tezuka, H. Oike, *Prog. Polym. Sci.* **2002,** *27*, 1069-1122.

hiperramificados aleatoriamente, polímeros arborescentes (*dendrigrafts*), dendrones y dendrímeros (Figura 1.1).[9] La razón de esta subdivisión radica en el grado relativo de control estructural que presenta cada subclase dentro de la arquitectura dendrítica.

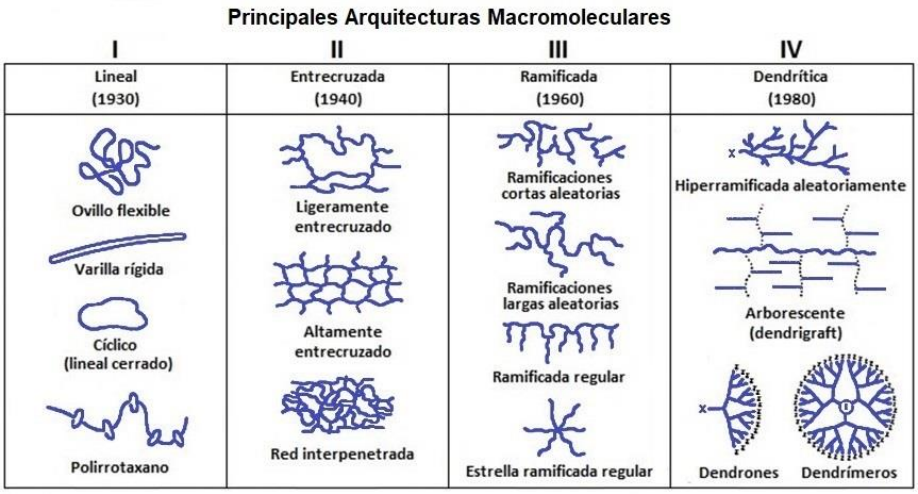


Figura 1.1. Representación de los cuatro tipos principales de arquitecturas macromoleculares.[10] Figura adaptada con permiso del CNRS y The Royal Society of Chemistry.

Se tiene conocimiento de la importancia de la arquitectura sobre las propiedades moleculares ya desde la época de Berzelius, cuando descubrió que sustancias de idéntica composición pero distinta estructura (isómeros) pueden diferir en una o más propiedades.[11] De forma similar a lo que ocurre con moléculas pequeñas, también se puede apreciar a nivel macromolecular la relación entre la arquitectura y las propiedades de un compuesto. En línea con esta idea, Wooley, Fréchet y Hawker demostraron cambios significativos en la reactividad química y en la solubilidad al comparar poliésteres aromáticos que poseían la misma composición y peso molecular promedio pero presentaban arquitecturas dendrimérica, hiperramificada y lineal.[12] Hawker y otros[13] también encontraron diferencias significativas al comparar las propiedades físicas de poliéteres lineales y dendríticos con los mismos tamaños monodispersos y la misma composición. La realización de estudios similares con otras clases de dendrímeros sirvió para generar una lista de propiedades de los compuestos con arquitectura dendrítica y así poder compararlas con las propiedades de las otras clases, como la arquitectura lineal (Tabla 1.1).

[9] D. A. Tomalia, J. M. J. Fréchet, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2002**, *40*, 2719-2728.
[10] D. A. Tomalia, *New J. Chem.* **2012**, *36*, 264-281.
[11] J. Berzelius, J. Fortsh, *Phys. Wissensch* **1832**, *11*, 44.
[12] K. L. Wooley, J. M. J. Fréchet, C. J. Hawker, *Polymer* **1994**, *35*, 4489-4495.
[13] C. J. Hawker, E. E. Malmstrom, C. W. Frank, J. P. J. Kampf, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9903-9904.

Tabla 1.1. Comparación de las propiedades de las arquitecturas lineal y dendrítica.[14]

Arquitectura lineal	Arquitectura dendrítica
Configuración de ovillo estadístico	Cambios de forma predecibles en función del peso molecular y núcleo Robustos esferoides, deformabilidad respiratoria
Materiales semicristalinos/cristalinos Mayores temperaturas de transición vítrea	Materiales no cristalinos, amorfos Menores temperaturas de transición vítrea
Menor solubilidad (disminuye con el peso molecular)	Mayor solubilidad (aumenta con el peso molecular)
La viscosidad intrínseca aumenta de forma logarítmica con el peso molecular	Muestra una meseta máxima y mínima de viscosidad con el peso molecular Baja viscosidad
Propiedades reológicas dirigidas al enmarañamiento, sensibilidad al corte	Reología de tipo newtoniano, sin sensibilidad al corte
Movilidad por deslizamiento (movilidad segmentaria y molecular)	Movilidad que implica a todo el dendrímero como unidad de flujo cinético Deslizamiento casi nulo
Conductividad electrónica anisotrópica	Conductividad electrónica isotrópica

Dada la relación que existe entre estructura y propiedades, se puede pensar que la combinación de arquitecturas tan diferentes como la lineal y la dendrítica en una sola molécula, podría originar compuestos híbridos novedosos con propiedades fascinantes, que vayan más allá de la simple combinación de las propiedades de sus elementos constituyentes. Para lograr obtener estos compuestos, se necesitó desarrollar metodologías que permitieran una síntesis precisa de las arquitecturas poliméricas, tanto en lo referido a cada uno de los bloques de construcción de forma individual, como la obtención de los copolímeros híbridos.

1.2. Polímeros lineales.

Uno de los mayores avances del siglo XX fue el desarrollo de los polímeros lineales.[15] Se puede tener una idea sobre la importancia que tuvieron y tienen los abundantes polímeros lineales existentes al hacer una breve recapitulación de las numerosas industrias y aplicaciones que se desarrollaron en base a estos materiales y que en la actualidad se encuentran a nuestro alrededor cada día. A modo de ejemplo, en la Tabla 1.2 se recogen algunos de los principales polímeros lineales descubiertos y con producción industrial, junto con las aplicaciones fundamentales de esta clase de materiales que, como se comentó previamente, se engloban junto con los polímeros ramificados en el área de los termoplásticos, materiales que a partir de una cierta temperatura se vuelven flexibles o deformables.

[14] D. A. Tomalia, J. M. J. Fréchet, *Dendrimers and other Dendritic Polymers*, J. M. J. Fréchet, D. A. Tomalia (eds.), John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, 2001, capítulo 1, págs. 3-44.

[15] C. J. Hawker, *Dendrimers and other Dendritic Polymers*, J. M. J. Fréchet, D. A. Tomalia (eds.), John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, 2001, capítulo 2, págs. 45-66.

Tabla 1.2. Principales polímeros lineales según el orden histórico de descubrimiento y producción.[14]

Tipo de polímero	Descubrimiento	Producción	Principales aplicaciones
Poli(metil metacrilato)	1880	1928	Plásticos (Plexiglas®)
Acetato de polivinilo	1912	1930	Adhesivo, alcohol de polivinilo
Poliestireno	1839	1930	Termoplásticos, espumas
Cloruro de polivinilo	1838	1931	Termoplásticos (fibra sintética)
Óxido de polietileno		1931	Espesantes
Éteres de polivinilo	1928	1936	Adhesivos, plastificadores
Polihexametilenadipamida	1934	1938	Fibras, termoplásticos
Cloruro de polivinilideno	1838	1939	Termoplásticos (películas de embalaje)
Polivinilpirrolidona		1939	Expansor de plasma sanguíneo, aglutinante
Polietileno (de baja densidad)	1933	1939	Termoplásticos
Poli(ε-caprolactama) (Nylon®)	1938	1939	Fibras, termoplásticos
Poliuretanos	1937	1940	Fibras, plásticos, elastómeros, espumas
Poliacrilonitrilo	1940	1941	Fibras
Politetrafluoroetileno	1939	1950	Plásticos, fibras
Tereftalato de polietileno	1941	1953	Fibras, botellas
Policarbonato de bisfenol A	1898	1953	Termoplásticos
Polietileno (de alta densidad)	1953	1955	Termoplásticos, espumas
Polipropileno isotáctico	1954	1957	Termoplásticos, espumas
Poliformaldehido	1839	1959	Termoplásticos
Poliamidas aromáticas		1961	Fibras de alto módulo

Con el paso del tiempo, la preparación de compuestos con un control más preciso de parámetros como, por ejemplo, el peso molecular, la estructura o la funcionalización, se convirtió en uno de los principales temas en el que se centraron los investigadores. Esto hizo que en los últimos años se produjera un gran avance en el control de la estructura de las macromoléculas lineales.

1.2.1. Síntesis de polímeros lineales.

Los polímeros lineales se pueden obtener a partir de dos procesos de polimerización principales, que se diferencian en función del mecanismo de reacción: polimerización de crecimiento por etapas (conocida como *step-growth polymerization*) y polimerización de

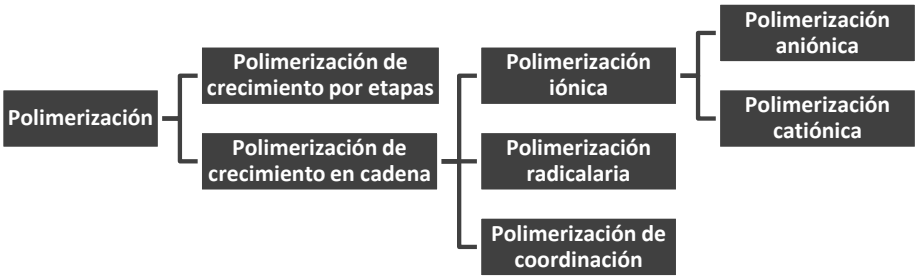
crecimiento en cadena (o *chain-growth polymerization*).[16] De forma muy resumida, las principales diferencias entre ambos procesos se resumen en la Tabla 1.3. En las polimerizaciones de crecimiento por etapas es posible que un oligómero reaccione con otro de diferente tamaño, por ejemplo, un dímero con un trímero o un tetrámero con un dímero, de forma que las cadenas en crecimiento pueden reaccionar entre sí para originar cadenas de mayor tamaño. Por su parte, en la polimerización de crecimiento en cadena, las moléculas del monómero se adicionan, de una en una, al centro activo de una cadena polimérica en crecimiento. De esta forma, primero se generan dímeros, luego trímeros, a continuación tetrámeros, y así sucesivamente, con una cinética mucho más rápida que la anterior.

Tabla 1.3. Diferencias entre la polimerización de crecimiento por etapas y la polimerización de crecimiento en cadena.

Polimerización de crecimiento por etapas	Polimerización de crecimiento en cadena
Crecimiento a través de la matriz	Crecimiento por adición del monómero en uno o en ambos extremos de la cadena
Pérdida rápida de monómero en los inicios de la reacción	Algunos monómeros llegan a permanecer largos períodos de tiempo de reacción
Repetición de etapas similares durante el proceso de reacción	Intervienen diferentes etapas en distintas fases del mecanismo (iniciación, propagación, terminación y transferencia de cadena)
El peso molecular promedio aumenta lentamente a baja conversión y se requieren altos niveles de reacción para obtener una longitud de cadena elevada	La masa molar de la cadena principal se incrementa rápidamente en la fase inicial y permanece aproximadamente igual a lo largo de la polimerización
Los extremos permanecen activos (sin terminación)	Cadenas no activas después de la terminación
No necesita un iniciador	Se necesita un iniciador

Dentro de la polimerización de crecimiento en cadena, se pueden distinguir tres técnicas convencionales en función de la naturaleza del centro reactivo (Esquema 1.1). Según cual sea este, se pueden clasificar en polimerización iónica, tanto aniónica cuando el centro activo es un nucleófilo (anión) como catiónica cuando el centro activo es un electrófilo (catión), polimerización radicalaria si el centro activo es un radical y polimerización de coordinación cuando el centro activo es un complejo de coordinación entre el monómero y un metal de transición. Estas técnicas de polimerización generan un gran número de productos poliméricos muy comunes a partir de una amplia variedad de monómeros, donde el amplio rango de distribución de peso molecular origina importantes propiedades físicas. Sin embargo, para varias aplicaciones se necesitan polímeros controlados de forma más precisa.

[16] P. J. Flory, *Principles of polymer chemistry*, Cornell University Press: Ithaca, New York, 1953, capítulo 2, págs. 29-68.



Esquema 1.1. Principales procesos de polimerización.

1.2.1.1. Polimerización iónica.

Se puede decir que el trabajo de Michael Szwarc despertó, hace más de 60 años, el interés por la obtención de polímeros lineales con una estructura definida, al desarrollar el concepto de polimerización *viviente* y emplearlo de forma exitosa en la polimerización aniónica de monómeros vinílicos como el estireno.[17] En un auténtico sistema *viviente* todas las cadenas poliméricas comienzan a crecer a la vez y con la misma velocidad, sin terminación en el extremo de la cadena en crecimiento. Esto permite un gran control en el tamaño y polidispersidad del polímero, ya que el grado de polimerización de la macromolécula es directamente proporcional a la concentración relativa del monómero frente al iniciador. La ausencia de reacciones de terminación también permite que se pueda funcionalizar el extremo reactivo de la cadena. Por esto, la polimerización *viviente* permite un control sobre la arquitectura del polímero, tanto en relación al peso molecular y la polidispersidad, como respecto a la funcionalidad y a la composición. Quizá, una de las polimerizaciones *vivientes* mejor estudiadas y que acaparó gran atención tanto académicamente como industrialmente, es la polimerización aniónica. Los numerosos ejemplos desarrollados se pueden clasificar en dos grandes grupos: polimerización carbaniónica de monómeros vinílicos y polimerizaciones aniónica de apertura de anillo. No obstante, a pesar de la versatilidad de las polimerizaciones *vivientes* iónicas (aniónicas y catiónicas) para la preparación de polímeros lineales y del gran número de monómeros adecuados que existen (Figura 1.2), su aplicación se limita por la incompatibilidad del extremo creciente de la cadena iónica con muchos grupos funcionales diferentes. Además, conllevan requisitos experimentales sintéticos, como la eliminación rigurosa de agua y oxígeno, o el uso de reactivos y disolventes ultrapuros, que reducen aún más la aplicabilidad general de estas técnicas, al mismo tiempo que demandan una cierta experiencia sintética.

[17] a) M. Szwarc, M. Levy, R. Milkovich, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2656-2657. b) M. Szwarc, *Nature* **1956**, *178*, 1168-1169.

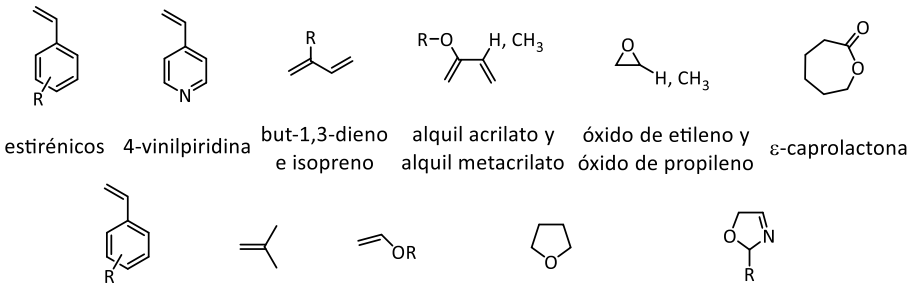


Figura 1.2. Ejemplos típicos de monómeros utilizados en las polimerizaciones aniónicas (fila superior) y catiónicas (fila inferior).

En la década de 1990, se desarrollaron nuevos métodos que permitieron una adaptación de la polimerización iónica *viviente* a la polimerización radicalaria *viviente* (LRP, abreviatura en inglés de *living radical polymerization*), también conocida como polimerización radicalaria *controlada* (CRP, abreviatura en inglés de *controlled radical polymerization*).

1.2.1.2. Diferencias entre polimerización viviente y polimerización controlada.

Cabe la pena detenerse para aclarar las diferencias existentes entre una auténtica polimerización *viviente* y una polimerización *controlada*. Según la definición de la División de Polímeros de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC, siglas en inglés de *International Union of Pure and Applied Chemistry*), una polimerización *viviente* es una polimerización de cadena en la que no hay transferencia de cadena irreversible ni terminación de cadena.[18] En muchos casos, la velocidad de iniciación de la cadena es rápida comparada con la velocidad de propagación de la cadena, de manera que el número de portadores de la cadena cinética es prácticamente constante a lo largo de la polimerización. Puede tener lugar la desactivación reversible (temporal) de los centros activos. Además, todas las macromoléculas formadas en una polimerización *viviente* poseen potencial de crecimiento adicional. Por último, la IUPAC desaconseja el uso los términos "pseudo-viviente", "cuasi-viviente" e "inmortales". Por otro lado, Matyjaszewski y Mueller prepararon una definición muy similar para el Comité de Nomenclatura de la División de Química de Polímeros de la Sociedad Estadounidense de Química (ACS, siglas en inglés de *American Chemical Society*), en donde dicen que la polimerización *viviente* es una polimerización de cadena sin reacciones irreversibles de ruptura de cadena, es decir, transferencia y terminación.[19]

Por otra parte, según la IUPAC, el término de polimerización *controlada* indica el control de una cierta característica cinética de una polimerización, de un aspecto estructural de las moléculas de polímero formadas, o de ambas.[18a] A veces se emplea la expresión polimerización *controlada* para describir una polimerización radicalaria o iónica en la que la desactivación reversible de los portadores de cadena es una parte fundamental del

[18] a) IUPAC, *Pure and Applied Chemistry* **2008**, *80*, 2163-2193. b) IUPAC, *Compendium of Chemical Terminology - the Gold Book* **2014,** Versión 2.3.3. http://goldbook.iupac.org.

[19] K. Matyjaszewski, A. H. E. Mueller, *Polymer Preprints* **1997**, *38*, 6-9.

mecanismo. Esto incrementa el tiempo de propagación para asegurar el control de una o más características cinéticas de la polimerización, el control de uno o más aspectos estructurales de las macromoléculas formadas, o un control de ambos. Generalmente, el adjetivo "controlado" no se debe utilizar sin especificar la característica cinética o estructural particular que está sujeta a control.

Según el documento de la ACS,[19] la polimerización *controlada* es un método sintético para preparar polímeros en el cual están bien definidos respecto a la topología (ya sea lineal, entrecruzada, ramificada, dendrítica, u otra), a la funcionalidad terminal y a la composición y disposición de los co-monómeros (por ejemplo: estadística, periódica, de bloque, de injerto, de gradiente). Además, tienen pesos moleculares predeterminados por la relación entre las concentraciones del monómero que se utiliza en la reacción y el iniciador que se introduce, y también presentan distribuciones de peso molecular unimodal y estrecha. La polimerización *controlada* puede incluir transferencia y terminación de cadena pero, en una proporción lo suficientemente baja como para no afectar significativamente al control de las propiedades moleculares. Para ello, la velocidad de estas reacciones secundarias deben ser lo suficientemente bajas en comparación con la propagación para poder alcanzar el objetivo sintético.

A mayores, se deben cumplir las siguientes características:

a) El tiempo de mezcla de los reactivos debe ser corto en comparación con la vida media de la polimerización.
b) La velocidad de iniciación debería ser al menos comparable a la de propagación.
c) La velocidad de intercambio entre varias especies activas debe ser más rápida que la velocidad de la propagación de las especies más rápidas.
d) La velocidad de despolimerización debería ser baja en comparación con la de propagación.

Se puede decir que la polimerización *viviente* es controlada cuando cumple las cuatro condiciones anteriores. Por otra parte, la polimerización *controlada* es viva si la transferencia irreversible y la terminación están por debajo del límite de detección que presenta la instrumentación disponible en la actualidad. Además, la ACS sugiere determinar la contribución de la transferencia y terminación en polimerizaciones *controladas* (por ejemplo, trabajar con pesos moleculares más altos o temperaturas variables) para distinguirlas de las polimerizaciones *vivientes*.

Se prefiere utilizar el término *controlado* frente a *aparentemente viviente* o a *"viviente"* para hacer referencia a síntesis de polímeros bien definidos en condiciones en las que sin ninguna duda se produce ruptura de cadena, como en la polimerización radicalaria.

1.2.1.3. Polimerización radicalaria.

Los procesos radicalarios se utilizan de forma extensa en la industria, en donde casi la mitad de los materiales poliméricos se generan con estas polimerizaciones de crecimiento en cadena. A diferencia de las técnicas de polimerización iónicas, los procesos de radicales libres son sintéticamente robustos. Esto permite que se puedan emplear con una amplia variedad de monómeros y no sean tan exigentes como otros mecanismos respecto a la pureza de los

reactivos empleados.[20] Otra ventaja es que se pueden implementar tanto en emulsión, como en suspensión, disolución o, incluso, en masa. A mayores, se pueden emplear monómeros con grupos funcionales sin necesidad de realizar reacciones de protección previas gracias a la alta tolerancia que presentan las especies de crecimiento radical hacia grupos como, ácido carboxílico, hidroxilo, amino, o epóxido, entre otros.

En las últimas décadas, se ha realizado un gran esfuerzo para comprender, desarrollar y aplicar los métodos CRP. Mientras que en una polimerización radicalaria convencional existe un bajo control sobre algunos aspectos clave en la estructura de las macromoléculas, como el peso molecular, la polidispersidad, la funcionalidad final, la arquitectura de la cadena y su composición, las polimerizaciones iónicas *vivientes* permiten obtener polímero con parámetros estructurales controlados con precisión. Sin embargo, como se comentó previamente, requieren condiciones rigurosas y se limita a un número relativamente pequeño de monómeros. Por ello, la investigación académica e industrial se centró en el desarrollo de las técnicas CRP enfocando la búsqueda en lograr controlar el peso molecular, la distribución y la arquitectura molecular.[21]

Dentro de las polimerizaciones CRP se diferencian fundamentalmente tres: la polimerización mediada por nitróxidos (NMP, abreviatura en inglés de *nitroxide-mediated polymerization*),[22] la ATRP[6,23] y la polimerización por transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible (RAFT, abreviatura en inglés de *reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization*).[24] En todos los sistemas de CRP se establece un equilibrio dinámico entre la propagación de los radicales y varias especies inactivas.[25] Los radicales pueden estar atrapados de forma reversible en un proceso de desactivación/activación (MNP y ATRP) o pueden estar implicados en un proceso de intercambio degenerativo (RAFT).

Tanto la NMP y como la ATRP se basan en una terminación reversible del radical polimérico en crecimiento gracias a una especie mediadora (Y), ya sea un nitróxido en el caso de la NMP o un complejo metálico en el caso de la ATRP. En estos procesos se genera una especie latente o inactiva (I) al unir de forma covalente dicha especie mediadora (Y) al radical de cadena polimérica ($R^{\bullet}$) (Esquema 1.2). Existe un bajo porcentaje de moléculas del macrorradical que pueden seguir reacciones secundarias de terminación irreversible, dando lugar a lo que comúnmente se denomina macromolécula o cadena "muerta", debido a que se trata de procesos *controlados* y no son auténticamente *vivientes*.

[20] D. Taton, Y. Gnanou, *Block Copolymers in Nanoscience*, M. Lazzari, G. Liu, S. Lecommandoux (eds.), WILEY-VCH: Weinheim, 2006, capítulo 2, págs. 9-38.

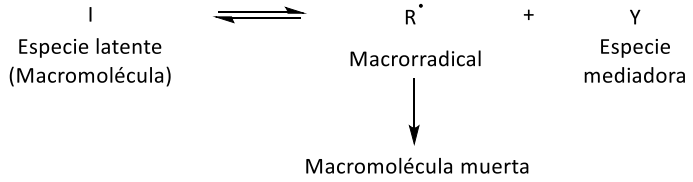
[21] K. Matyjaszewski, *Handbook of Radical Polymerization*, K. Matyjaszewski, T. P. Davis (eds.), WILEY-Interscience, New York, 2002, capítulo 8, págs. 360-406.

[22] C. J. Hawker, A. W. Bosma, E. Harth, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3661-3688.

[23] M. Kamigaito, T. Ando, M. Sawamoto, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3689-3745.

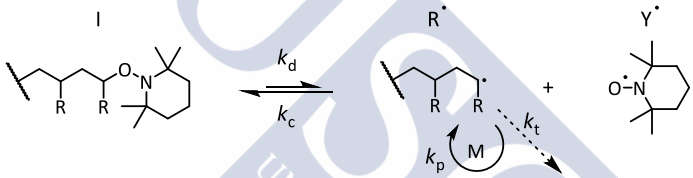
[24] a) G. Moad, E. Rizzardo, S. Thang, *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 379-410. b) S. Perrier, P Takolpuckdee, *J. Polym. Sci., A: Polym. Chem.* **2005**, *43*, 5347-5393.

[25] W. A. Braunecker, K. Matyjaszewski, *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 93-146.



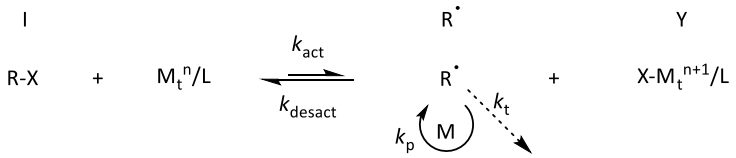
Esquema 1.2. Mecanismo general de NMP y ATRP.

En el caso de la NMP, la reacción de terminación es reversible a temperatura elevada (normalmente 80 °C o superior), ya que el enlace C-ON de la alcoxiamina es homolíticamente inestable y sufre fragmentación para regenerar el radical libre de óxido nítrico y el radical polimérico (con la correspondiente constante de disociación, k_d) (Esquema 1.3). Si a este radical polimérico se le une un monómero, se produce la propagación de la cadena (k_p), lo que origina un nuevo radical polimérico en el que el grado de polimerización aumenta. Si este nuevo radical polimérico se une al nitróxido se vuelve a generar una especie latente (con la constante de acoplamiento cruzado/asociación, k_c) y se puede repetir el proceso para ir aumentando la longitud de la cadena. Al ser un proceso *controlado* también estará presente, aunque sea en un porcentaje bajo, un proceso de terminación irreversible (k_t).



Esquema 1.3. Ejemplo de mecanismo MMP.

En la ATRP ocurre un proceso similar, en el que la mediación del radical nitróxido se sustituye por un complejo metálico y el grupo latente normalmente es un haluro, como el cloruro o el bromuro (Esquema 1.4). El papel del complejo metálico es transferir el haluro desde el extremo de la cadena inactiva para originar el radical de propagación (con su correspondiente constante de activación, k_{act}) y, después de la inserción del monómero durante la propagación (k_p), volver a transferir el haluro al nuevo radical para formar el extremo de la cadena inactiva y recuperar el complejo metálico original (con la debida constante de desactivación, k_{desact}).

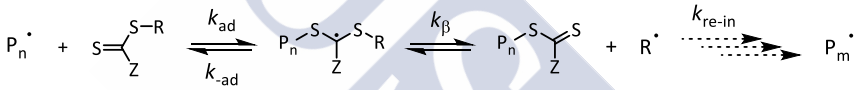


Esquema 1.4. Ejemplo de mecanismo de ATRP.

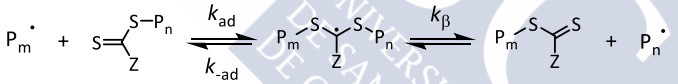
El mecanismo para lograr el control en la polimerización por RAFT difiere significativamente del descrito para la NMP y la ATRP. En la polimerización por RAFT, los equilibrios de desactivación-activación son reacciones de transferencia en cadena. Los radicales no se forman ni destruyen en estos pasos y se requiere una fuente externa de radicales libres para iniciar y mantener la polimerización.[24a] Se emplean compuestos tiocarboniltio, de estructura general Z-C(=S)SR, como agente de transferencia de cadena reversible (CTA, abreviatura en

inglés de *chain transfer agent*).[20] El proceso que tiene lugar consiste en la introducción de una pequeña cantidad del tioéster correspondiente en un sistema de radicales libres. La transferencia del CTA entre las cadenas radicales en crecimiento (presentes en una concentración muy baja) y las cadenas poliméricas latentes (en concentración más alta), regulará el crecimiento del polímero y limitará las reacciones de terminación.[24b] Así, la cadena polimérica en crecimiento ($P_n^{\bullet}$) se adiciona rápidamente al enlace C=S reactivo del CTA para formar un radical intermedio (con su correspondiente constante de adición, k_{ad}), que se puede fragmentar de forma reversible y volver hacia la cadena polimérica en crecimiento inicial (con las respectiva inversa de la constante de adición, k_{-ad}) o puede liberar el grupo de re-iniciación ($R^{\bullet}$) y un macro agente de transferencia de cadena (macro-CTA) (proceso que se rige por la constante k_{β}) (Esquema 1.5). A continuación, el grupo $R^{\bullet}$ puede reiniciar la polimerización (con su correspondiente constante de re-iniciación, $k_{re\text{-}in}$) al reaccionar con los monómeros e iniciar una nueva cadena polimérica ($P_m^{\bullet}$). Cuando se haya consumido todo el CTA inicial, esta nueva cadena $P_n^{\bullet}$ reaccionará con el macro-CTA, lo que origina el equilibrio principal y produce un intercambio rápido entre las cadenas activas y latentes. Esto asegura una probabilidad de crecimiento similar para todas la cadenas y conduce a la producción de polímeros de distribución de peso molecular estrecha.

Trasferencia al CTA



Transferencia de cadena a cadena



Esquema 1.5. Etapas de transferencia de cadena en la polimerización RAFT.

Si bien con estos métodos CRP se consigue un control preciso sobre los parámetros estructurales en los polímeros preparados y dan lugar a un número prácticamente ilimitado de nuevos materiales poliméricos,[25] cada uno de ellos todavía presenta inconvenientes que limitan su desarrollo industrial. Así, por ejemplo, la NMP necesita con frecuencia temperaturas elevadas y solo se aplica a un número limitado de monómeros. Por otra parte, aunque se suele describir la ATRP como una polimerización muy poderosa, es inoperativa con monómeros que puedan envenenar al catalizador (como por ejemplo, el ácido acrílico). Además, otra limitación para su implantación a escala industrial concierne a la concentración relativamente alta de catalizador empleado, que requiere su posterior eliminación mediante métodos más o menos efectivos.[26] Aunque actualmente existen distintos métodos orientados hacia la regeneración del catalizador activo,[27] lo que permite emplear cantidades del metal de transición en torno a

[26] Y. Shen, H. Tang, S. Ding, *Prog. Polym. Sci.* **2004**, *29*, 1053-1078.

[27] a) K. Matyjaszewski, W. Jakubowski, K. Min, W. Tang, J. Y. Huang, W. A. Braunecker, N. V. Tsarevsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**, *103*, 15309-15314; b) D. Konkolewicz, Y. Wang, M. J. Zhong, P. Krys, A. A. Isse, A. Gennaro, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2013**, *46*, 8749-8772¸c) Y. N. Zhou, Z. H. Luo, *AIChE Journal* **2015**, *61*, 1947-1958; d) P. Chmielarz, M. Fantin, S. Park, A. A. Isse, A. Gennaro, A. J. D. Magenau, A. Sobkowiak, K. Matyjaszewski, *Progress in Polymer Science* **2017**, *69*, 47-78.

partes por millón, todavía se necesitan mejoras relativas a la purificación de los productos para conseguir eliminar los iones metálicos del polímero sintetizado y, de ese modo, conseguir métodos que sean benignos ambientalmente y una alternativa relevante a nivel industrial. En cuanto a la polimerización RAFT, la utilización de reactivos tóxicos, como el disulfuro de carbono o yodo, en la preparación de los agentes de transferencia de cadena y que los productos obtenidos están ligeramente coloreados o presenta malos olores debido a la presencia de átomos de azufre en el extremo de la cadena, hace necesario mejorar las CRP previamente a implantarlas en la industria.[20]

Con la evolución de las técnicas de polimerización hasta llegar a las polimerizaciones *vivientes* y *controladas*, se consiguió alcanzar un gran control sobre los parámetros estructurales en la síntesis de polímeros, como la funcionalidad terminal, la composición y topología, tanto de arquitecturas lineales e incluso con arquitecturas más complejas. La búsqueda de macromoléculas lineales bien definidas mediante el control de estos parámetros continuará y se irá refinando a medida que se desarrolle la comprensión de los mecanismos de las polimerizaciones y el papel que desempeñen los sistemas iniciador o catalítico en el control de las estructuras. Para ello, y para alcanzar todo el potencial que tienen las CRP, se necesita una investigación multidisciplinar que conecte la ciencia de polímeros con la química orgánica, la química inorgánica y la química física.

1.3. Dendrímeros y dendrones.

En 1985, D. A. Tomalia[28] creó la palabra "dendrímero" a partir de dos términos griegos: *dendros* (árbol) se asocia con su forma y *meros* (parte) es una reminiscencia de su estructura química, constituida por la asociación de monómeros. Con este vocablo designa macromoléculas con una (nano)arquitectura bien definida, tanto en relación a su tamaño como al número de grupos terminales que poseen, y que presentan una estructura ramificada característica con una muy baja o nula polidispersidad.[29]

Debido a su estructura repetitiva, los dendrímeros pertenecen al mundo polimérico, incluso aunque no se sinteticen mediante reacciones de polimerización. A diferencia de los polímeros lineales con alto peso molecular, normalmente los dendrímeros de mayor tamaño no se interpenetran y se puede considerar que actúan como entidades discretas. Esto hace que mientras en los polímeros lineales las propiedades en masa son decisivas, al tratar con dendrímeros, las propiedades y el comportamiento de las moléculas individuales son primordiales.[30]

Los dendrímeros son fruto de la combinación de dos disciplinas hermanas: la química de los polímeros y la química orgánica sintética.[31] La química macromolecular dendrítica aúna el gran

[28] D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J.* **1985**, *17*, 117-132.

[29] F. Vögtle, G. Richardt, N. Werner, *Dendrimer Chemistry*, WILEY-VCH: Weinheim, 2009, capítulo 1, págs. 1-24.

[30] A. W. Freeman, J. M. J. Fréchet, *Dendrimers and other Dendritic Polymers*, J. M. J. Fréchet, D. A. Tomalia (eds.), John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, 2001, capítulo 4, págs. 91-110.

[31] A. M. Caminade, *Dendrimers: towards catalytic, material and biomedical uses*, A. M. Caminade, C. O. Turrin, R. Laurent, A. Ouali, B. Delavaux-Nicot (eds.), Wiley: Chichester (U. K.), 2011, prefacio, xv-xvii.

control estructural característico de la química orgánica tradicional con el fácil acceso a estructuras en la nanoescala que facilita la ciencia de polímeros. Al combinar destrezas de ambas especialidades se consigue reunir todos los elementos necesarios para alcanzar un control sin precedentes sobre la topología, composición, tamaño, masa, forma y emplazamiento/localización de los grupos funcionales, algo que sin duda caracteriza a las nanoestructuras que se encuentran en la naturaleza.[14]

1.3.1. Estructura de dendrímeros y dendrones.

Los dendrímeros se construyen a partir de monómeros AB_n interconectados, donde A y B son dos funcionalidades diferentes (A suele representar un grupo reactivo, mientras que B es un grupo desactivado/protegido) y *n* es un número mayor o igual a dos. La estructura de los dendrímeros parte de una unidad central multifuncionalizada o núcleo, que se ramifica desde el interior hacia el exterior en capas regulares en las tres dimensiones (Figura 1.3). El número de capas determina la generación del dendrímero. Este parámetro se utiliza para caracterizar el tamaño molecular dentro de una clase de dendrímeros y coincide con el número de puntos de ramificación desde el núcleo hasta un grupo funcional terminal. El término periferia designa a los grupos funcionales terminales que están situados en la capa externa del dendrímero y cuya cifra aumenta exponencialmente con el número de generaciones. La estructura del dendrímero también se puede dividir en segmentos ramificados que se conectan al núcleo y llegan a la periferia denominados dendrones.

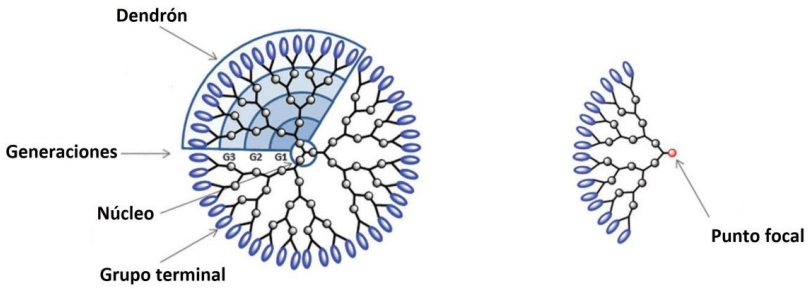


Figura 1.3. Estructura de un dendrímero (izquierda) construido con monómeros AB_2 y un núcleo trifuncionalizado y de un dendrón (derecha).[32] Figura adaptada con permiso de The Royal Society of Chemistry.

En función de la naturaleza de los grupos terminales, los dendrímeros pueden variar en forma, estabilidad, solubilidad, flexibilidad y viscosidad. Una de las clasificaciones que se puede establecer de los dendrímeros se realiza en función de su estructura, de tal forma que se diferencia entre dendrímeros con tendencia flexible o con tendencia rígida.

Históricamente, el desarrollo de los dendrímeros comenzó con aquellos que presentan una estructura flexible y, actualmente, destacan por una amplia utilización gracias a la facilidad de síntesis y disponibilidad comercial. Es el caso de dendrímeros como los de polipropilenimina (PPI) o polipropilenamina (POPAM)[33] (Figura 1.4 A),[34] los de poliamidoamina (PAMAM)[35]

[32] M. V. Walter, M. Malkoch, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4593-4609.

[33] El acrónimo PPI es sistemáticamente correcto. Sin embargo, la utilización de la terminación *imina* sugiere la presencia de un grupo imino (>C=N-), por lo que este nombre puede resultar confuso. Con el fin de enfatizar exclusivamente la naturaleza amina, se emplea el acrónimo POPAM para este grupo de

(Figura 1.4 B) y los de poli(ariléteres) de tipo Fréchet[36] (Figura 1.4 C). Debido a su flexibilidad, poseen una mayor densidad en las zonas próximas al núcleo que en la periferia, ya que los grupos funcionales se empaquetan hacia el interior de la molécula gracias a la movilidad del esqueleto, lo que origina el efecto que se conoce como *backfolding*.[37]

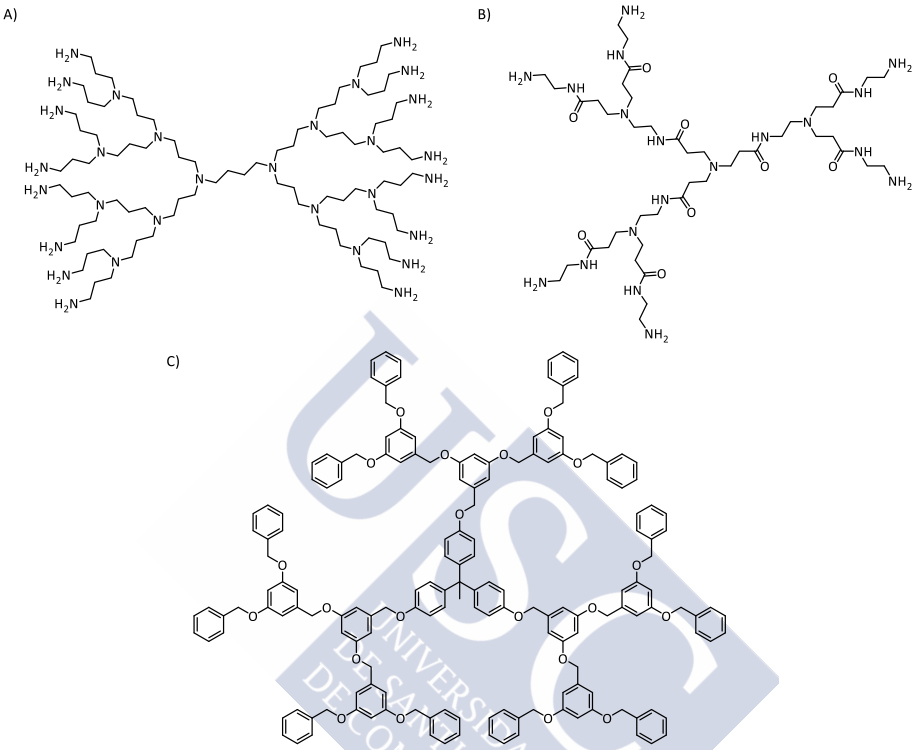


Figura 1.4. Estructuras de dendrímeros PPI de tercera generación (A), PAMAM de primera generación (B) y dendrímero de Fréchet de segunda generación (C).

Por otro lado, los dendrímeros con tendencia rígida o de forma persistente se construyen con unidades que poseen una movilidad conformación más restringida, lo que permite obtener un mayor control estructural. Un gran número de los ejemplos conocidos hasta la fecha se basan en unidades planas que originan dendrímeros con sistemas π-conjugados y en los que, cuando se emplea una sustitución radial, se logra mantener los grupos terminales en la periferia, lo que minimiza el *backfolding*. Dentro de esta clase de dendrímeros rígidos se pueden destacar

compuestos. F. Vögtle, G. Richardt, N. Werner, *Dendrimer Chemistry*, WILEY-VCH: Weinheim, 2009, capítulo 4, págs. 81-168).

[34] E. M. M. de Brabander van den Berg, E. W. Meijer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 1308-13011.

[35] D. A. Tomalia, H. Baker, J. R. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J.* **1985**, *17*, 117-132.

[36] a) C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638-7647. b) C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1010-1013.

[37] a) L. F. Pinto, J. Correa, M. Martin-Pastor, R. Riguera, E. Fernandez-Megia, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1972-1977. b) M. Ballauff, C. N. Likos, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2998-3020. c) R. L. Lescanec, M. Muthukumar, *Macromolecules* **1990**, *23*, 2280-2288.

los dendrímeros de poli(fenilenos) de Miller y Neenan (Figura 1.5 A)[38] y, sobre todo, los de Müllen (Figura 1.5 B),[39] que presentan un grado de ramificación más elevado y constituyen quizá los dendrímeros rígidos más estudiados.

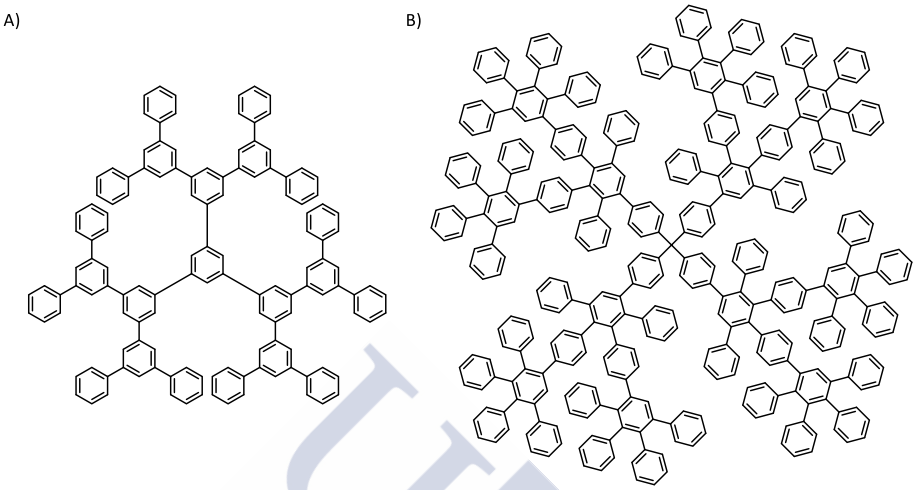


Figura 1.5. Modelo de dendrímero de Miller y Neenan de primera generación (A) y de Müllen de primera generación (B).

También cabe mencionar los dendrímeros poli(fenilacetilenicos) desarrollados por Moore (Figura 1.6 A),[40] y los dendrímeros rígidos con unidades tetrafenilmetano unidas por espaciadores etinileno que se desarrollaron en el grupo de investigación en el que se realizó esta tesis (Figura 1.6 B).[2]

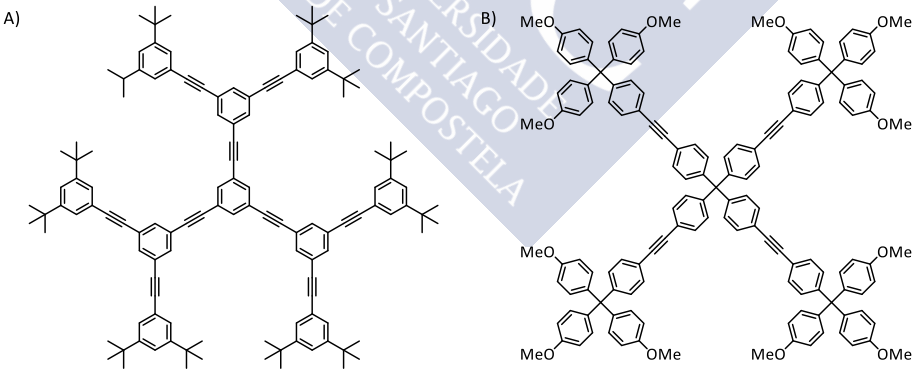


Figura 1.6. Dendrímero de fenilacetileno de Moore de primera generación (A) y dendrímero basado en tetrafenilmetano de primera generación (B).

[38] T. M. Miller, T. X. Neenan, *Chem. Mater.* ***1990****, 2,* 346-349; y referencias que se citan.

[39] a) U. M. Wiesler, K. Mullen, *Chem. Commun.* **1999**, 2293-2294. b) U. M. Wiesler, A. J. Berresheim, F. Morgenroth, G. Liesser, K. Mullen, *Macromolecules* **2001**, *34*, 187-199. c) A. Herrmann, G. Mihov, G. W. M. Vandermeulen, H. A. Klok, K. Mullen, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3925-3935.

[40] a) J. S. Moore, Z. Xu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 246-248. b) J. S. Moore, W. Zhang, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4416-4439.

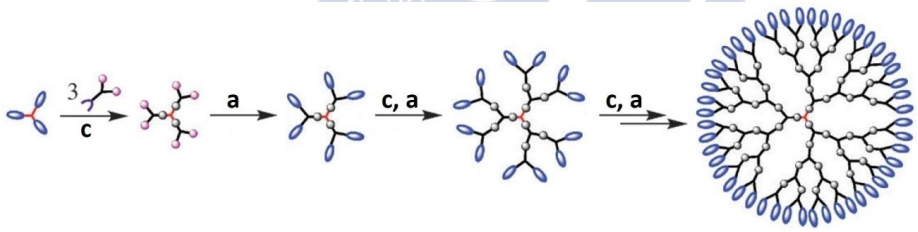
1.3.2. Síntesis de dendrímeros y dendrones.

Las síntesis de dendrímeros se diferencian de las síntesis de polímeros convencionales por la realización de una serie de etapas iterativas de crecimiento y activación, lo que permite lograr un gran control sobre la estructura y polidispersidad de la molécula final. Para conseguirlo, se emplean reacciones orgánicas robustas y eficientes, incluso a nivel macromolecular. Existe una amplia variedad de rutas para construir estructuras dendríticas basadas en el "paso a paso". Sin embargo, de entre todas ellas, destacan los métodos clásicos divergente y convergente por ser trascendentales en el progreso histórico de este tipo de estructuras.

1.3.2.1. Métodos sintéticos clásicos.

La síntesis de la mayor parte de dendrímeros se realiza a través de la repetición y permutación de reacciones de acoplamiento y activación alternantes.[30] Dentro de los métodos sintéticos clásicos destacan principalmente dos estrategias sintéticas clásicas que, por orden cronológico de aparición, son la síntesis divergente y la síntesis convergente.

La aproximación divergente constituye la primera propuesta para la obtención de dendrímeros. Su origen se remonta al trabajo del grupo de Vögtle con la preparación de las moléculas en cascada,[41] y continuó con los trabajos de Tomalia[35] y de Newkome.[42] Es el método más intuitivo y todavía representa el más ampliamente utilizado. Los dendrímeros se generan al añadir capas de monómeros AB_n ($n \geq 2$) de forma sucesiva, primero a una molécula multifuncionalizada que constituye el núcleo central (B_n, $n \geq 2$) y luego, tras una activación de los grupos funcionales periféricos, al dendrímero en crecimiento. De esta forma, tiene lugar un crecimiento radial de la macromolécula, desde el interior hacia el exterior (Esquema 1.6).[30]



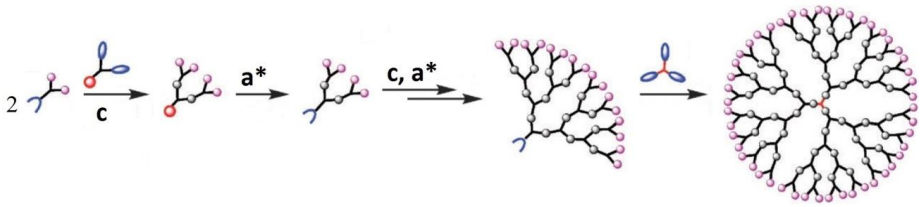
Esquema 1.6. Representación esquemática de la síntesis divergente de dendrímeros, con un núcleo trifuncionalizado y monómeros AB_2, en la que se indican las etapas de crecimiento (c) y activación de los grupos funcionales periféricos (a).[32] Esquema adaptado con permiso de The Royal Society of Chemistry.

Una de las ventajas del método divergente es que permite la obtención de estructuras moleculares grandes, a escala nanométrica, así como la posibilidad de automatización de los pasos repetitivos.[43] Este método es el que se utiliza para la preparación de dendrímeros disponibles comercialmente como la PAMAM y POPAM. No obstante, una desventaja de esta metodología sintética se encuentra en el incremento exponencial de los grupos funcionales terminales reactivos al aumentar la generación, lo que incrementa los defectos estructurales

[41] E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis* **1978**, 155-158.
[42] G. R. Newkome, Z.-Q. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2003-2004.
[43] F. Vögtle, G. Richardt, N. Werner, *Dendrimer Chemistry*, WILEY-VCH: Weinheim, 2009, capítulo 2, págs. 25-48.

ya que las reacciones no son siempre cuantitativas. A veces estos defectos no se pueden omitir, incluso aunque se empleen los reactivos en gran exceso. Además, la purificación y separación del producto perfecto respecto a los dendrímeros defectuosos es problemática, ya que los compuestos tienen propiedades y tamaños muy parecidos.

La síntesis de dendrímeros a través de la aproximación convergente comenzó con el trabajo de Hawker y Fréchet.[36] La construcción de la macromolécula se produce en dirección opuesta a la ruta divergente. En este método, se unen unidades periféricas al monómero AB_n ($n \geq 2$) o unidad ramificada para generar un pequeño fragmento dendrítico o dendrón. La activación del grupo del punto focal de este dendrón intermedio, seguida del acoplamiento a un monómero o unidad de ramificación, y así sucesivamente, origina compuestos dendríticos intermedios de mayor tamaño que, si se desea, se pueden unir a un núcleo central multifuncionalizado (B_n, $n \geq 2$) para producir el dendrímero de la generación deseada (Esquema 1.7).[30]



Esquema 1.7. Representación esquemática de la síntesis convergente de dendrímeros, con un núcleo trifuncionalizado y monómeros AB_2, en la que se indican las etapas de crecimiento (c) y de activación del grupo funcional del punto focal (a*).[32] Esquema adaptado con permiso de The Royal Society of Chemistry.

A diferencia de la síntesis divergente, en donde la probabilidad de presentar defectos estructurales aumenta con la generación, el método convergente casi no produce defectos gracias al bajo número de grupos terminales reactivos presentes en las unidades ramificadas o en el núcleo.[43] Además, la síntesis convergente se puede llevar a cabo en cantidades casi equimolares, sin necesidad de grandes excesos de los reactivos para generaciones bajas, lo que facilita el trabajo. Los subproductos que se puedan originar por reacciones incompletas entre los dendrones y las unidades de ramificación presentan tamaños bastante menores y se separan fácilmente después de cada etapa, a diferencia de lo que ocurre en el caso de la síntesis divergente.

No obstante, el aumento del tamaño del dendrón conlleva una disminución de la eficiencia de la reacción de acoplamiento con el núcleo, debido al impedimento estérico que se produce.[32] Esto genera dendrímeros parcialmente sustituidos. Para evitarlo, se necesita un gran exceso del dendrón y/o emplear un núcleo mayor, lo que conlleva pérdida de dendrones de generación alta y disminuye el rendimiento de la síntesis de dendrímeros de mayor generación. Estos inconvenientes limitan el uso de la estrategia de crecimiento convergente para la producción de dendrímeros comerciales y hace que se utilice principalmente para la preparación de dendrímeros de generaciones bajas.

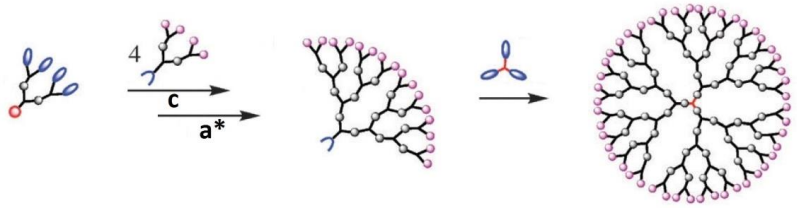
1.3.2.2. Métodos sintéticos recientes.

La repetición de etapas de crecimiento y activación, típicas de los métodos clásicos, hacen que la síntesis de dendrímeros sea lenta y tediosa, además de aumentar el riesgo de introducir

defectos a medida que aumenta la generación. Por ello, en las últimas décadas se comenzaron a introducir procedimientos alternativos que facilitan la síntesis tanto de dendrímeros nuevos como de los ya conocidos, a partir de enfoques acelerados. Así, se pueden encontrar los métodos tradicionales revisados, que consisten en métodos acelerados que utilizan las estrategias de crecimiento y activación convencionales, y la síntesis ortogonal.

Los métodos tradicionales revisados simplifican las rutas de construcción de los dendrímeros sin arriesgar su perfección estructural. Dentro de estos se diferencian tres: el método de hipermonómeros, el método convergente de doble fase y el método doble exponencial.

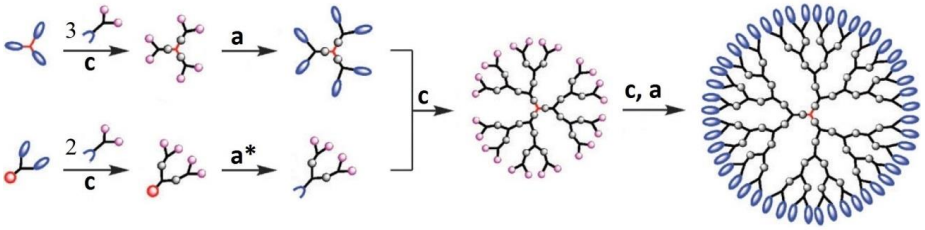
En el método de hipermonómeros,[44] se generan dendrímeros con un número elevado de grupos funcionales al emplear como bloques de construcción monómeros AB_4 o AB_8, en lugar de los típicos AB_2. Estos hipermonómeros son dendrones de baja generación cuya síntesis requiere varias etapas de crecimiento y activación. No obstante, la síntesis del dendrímero se logra al acoplarlos a un núcleo multifuncionalizado (B_n, $n \geq 2$) en un número menor de etapas y, por ello, se considera un método acelerado (Esquema 1.8), sin considerar el tiempo que requiere la síntesis de los monómeros, hecho que hace que esta estrategia todavía no se haya utilizado ampliamente.[32]



Esquema 1.8. Representación esquemática del método de hipermonómeros, con hipermonómeros AB_4 y un núcleo trifuncionalizado, en la que se indican la etapa de crecimiento (c) y la de activación del grupo funcional del punto focal (a*).[32] Esquema adaptado con permiso de The Royal Society of Chemistry.

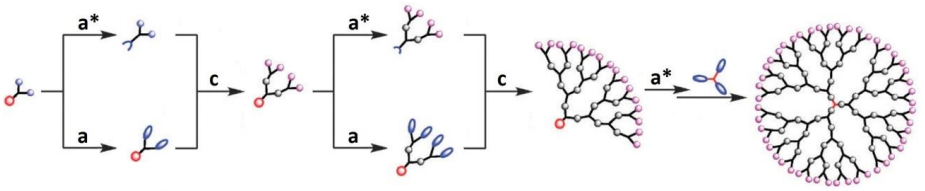
El método convergente de doble fase (o aproximación de hipernúcleo)[45] es una combinación de las síntesis divergente y convergente.[46] Se basa en la síntesis en paralelo de un dendrímero multifuncional de baja generación o hipernúcleo, mediante síntesis divergente, y la obtención de dendrones de baja generación, a través de la síntesis convergente (Esquema 1.9). Estos dendrones se acoplarán, a través de su grupo funcional del punto focal, a la periferia del hipernúcleo dando lugar a un dendrímero, que puede seguir creciendo por adición de nuevos dendrones. El empleo de un hipernúcleo facilita el acceso a dendrímeros de generación superior, al reducir los problemas que ocasiona el impedimento estérico en la síntesis convergente convencional.[32] Además, permite la formación de dendrímeros con diferentes unidades de ramificación en el interior y en el exterior, lo que origina los dendrímeros de bloques de capas por ambos extremos conocidos en inglés como *layer-block dendrimers*.[43]

[44] K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 82-85.
[45] M. Sowinska, Z. Urbanczyk-Lipkowska, *New J. Chem.* **2014**, *38*, 2168-2203.
[46] K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4252-4261.



Esquema 1.9. Representación esquemática del método convergente de doble fase, con un hipernúcleo AB_6, en la que se indican las etapas de crecimiento (c), de activación de los grupos funcionales periféricos (a) y de activación del grupo funcional del punto focal (a*).[32] Esquema adaptado con permiso de The Royal Society of Chemistry.

Otro método tradicional revisado es el método doble exponencial, que se basa en la preparación de dendrones de baja generación protegidos ortogonalmente.[47] La activación selectiva del grupo funcional del punto focal o de los de la periferia, y el posterior acoplamiento, permiten obtener un dendrón de generación superior totalmente protegido (Esquema 1.10). Estos pasos se repiten hasta que, al final, los dendrones se unen a través de su punto focal a un núcleo multifuncionalizado.

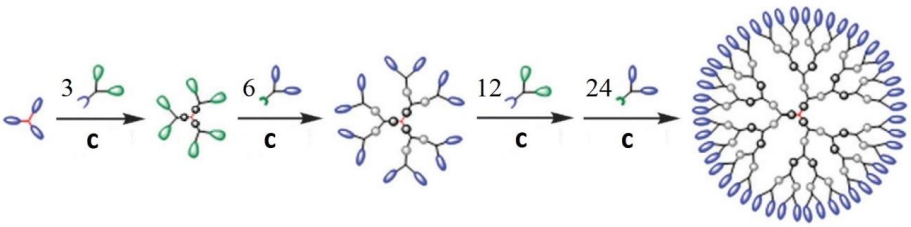


Esquema 1.10. Representación esquemática del método doble exponencial, en la que se indican las etapas de activación del grupo funcional del punto focal (a*), de activación de los grupos funcionales periféricos (a) y de crecimiento (c).[32] Esquema adaptado con permiso de The Royal Society of Chemistry.

Aunque los métodos tradicionales revisados suponen un avance, la aceleración está limitada por el empleo de métodos convencionales en distintas etapas de la ruta. Para lograr una síntesis totalmente acelerada, se necesita eliminar los pasos de activación iterativa. Esto se logra con la introducción de reacciones que puedan coexistir durante el crecimiento ortogonal de los dendrímeros.

El método ortogonal se basa en el crecimiento divergente o convergente de los dendrímeros a partir de diferentes monómeros, sin necesidad de etapas de activación.[48] En vez de emplear los monómeros AB_n ($n \geq 2$) típicos, utiliza monómeros con grupos funcionales quimioselectivos del estilo AB_x y CD_y (x, $y \geq 2$), en donde la funcionalidad A reacciona selectivamente con la funcionalidad D, mientras que la funcionalidad B solo reacciona con la funcionalidad C.[32] De esta forma, se suprimen las etapas de activación, lo que reduce considerablemente el número de pasos durante el crecimiento del dendrímero y la purificación. Además, el método ortogonal también produce dendrímeros con una estructura de bloque de capas que contienen diferentes uniones entre cada una (Esquema 1.11).

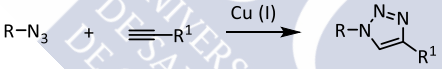
[47] T. Kawaguchim, K. L. Walker, C. L. Wilkins, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2159-2165.
[48] R. Spindler, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1993**, *1*, 913-918.



Esquema 1.11. Representación esquemática del método ortogonal con las correspondientes etapas de crecimiento (c).[32] Esquema adaptado con permiso de The Royal Society of Chemistry.

Aunque la utilización del método ortogonal todavía no es muy extensa debido, principalmente, a la dificultad de conseguir bloques de construcción que cumplan todos los requisitos necesarios,[43] el número de dendrímeros sintetizados a partir del método ortogonal y quimioselectivo se incrementó notablemente con la aparición de la química clic.[32]

La química clic, concepto introducido por Sharpless y sus colaboradores,[49] engloba una serie de reacciones versátiles, altamente estéreo/regioselectivas, que originan productos fácilmente purificables, con excelentes rendimientos cercanos al 100%. Además, estas reacciones toleran la presencia de una amplia variedad de grupos funcionales y condiciones de reacción. En los últimos años, se comenzó a utilizar ampliamente en la síntesis de dendrímeros.[45] Entre las reacciones clic que mejor se adaptaron a este campo se encuentra la CuAAC.[50] Se trata de una variante de la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen entre azidas y alquinos,[51] en donde la catálisis con cobre (I) reduce la energía de activación de la cicloadición con alquinos terminales y produce exclusivamente 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos (Esquema 1.12).



Esquema 1.12. Reacción clic de CuAAC.

El empleo de la CuAAC en el campo de los dendrímeros comenzó con la síntesis, mediante crecimiento convergente, de dendrímeros que contienen triazol.[52] Más tarde, esta reacción también se comenzó a emplear tanto en métodos divergentes,[53] como en la estrategia ortogonal.[54] Incluso se empleó en la decoración de la periferia de dendrímeros previamente sintetizados, por ejemplo, anclando derivados de carbohidratos.[55] Aunque no hay dudas acerca de la eficiencia de esta reacción y se utiliza ampliamente, el empleo y la difícil eliminación

[49] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

[50] a) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064. b) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.

[51] a) R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 565-598. b) R. Huisgen, *1,3-Dipolar Cycloadditional Chemistry*, A. Padwa (ed.) Wiley: New York, 1984, págs. 1-176.

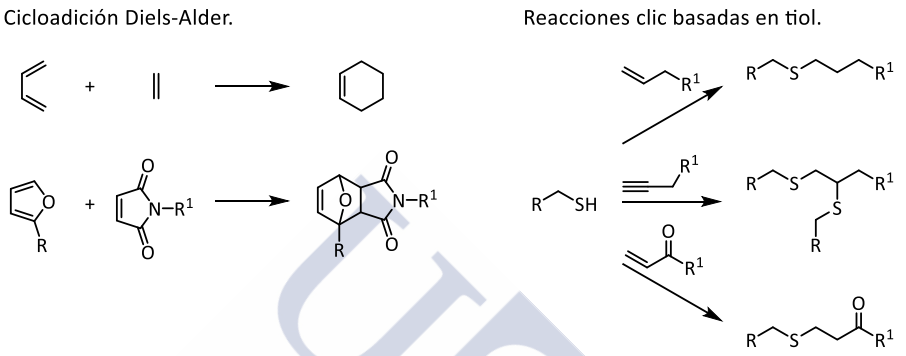
[52] P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Fréchet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Ang. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928-3932.

[53] M. J. Joralemon, R. K. O'Reilly, J. B. Matson, A. K. Nugent, C. J. Hawker, K. L. Wooley, *Macromolecules* **2005**, *38*, 5436-5443.

[54] P. Antoni, D. Nystrom, C. J. Hawker, A. Hult, M. Malkoch, *Chem. Commun.* **2007**, 2249-2251.

[55] E. Fernandez-Megia, J. Correa, I. Rodríguez-Meizoso, R. Riguera, *Macromolecules* **2006**, *39*, 2113-2120.

posterior del catalizador de cobre, sobre todo cuando la estructura final contiene numerosos grupos funcionales capaces de unir estos iones, limita el potencial para aplicaciones biomédicas debido a su citotoxicidad.[45] Actualmente, el concepto de química clic en el área de los dendrímeros también se extiende al uso de cicloadiciones Diels-Alder,[56] especialmente aquellas que involucran reacciones entre furanos y maleimidas,[57] y las reacciones clic basadas en tiol, ya sean a través de la adición radical anti-Markovnikov mediante el acoplamiento tiol-eno[58] o mediante el acoplamiento tiol-ino,[59] o a través la adición de Michael catalizada por base (Esquema 1.13).



Esquema 1.13. Otras reacciones clic utilizadas en la preparación de dendrímeros.

La utilización de las reacciones clic no solo se limita a la síntesis y funcionalización de dendrímeros, sino que también es muy útil en la ingeniería de superficies o preparación de nanomateriales novedosos y, sobre todo, en el diseño y síntesis de un gran número de polímeros multifuncionalizados, lo que hace que el valor de la química clic sea más visible en el área de la ciencia de los polímeros.[60]

1.4. Copolímeros de bloque.

Un CB se define como un polímero constituido por dos o más monómeros, en donde todas las unidades monoméricas del mismo tipo se encuentran unidas en una misma secuencia. El interés que existe en esta clase de copolímeros radica en sus fascinantes propiedades de autoensamblaje, tanto en estado sólido como en un disolvente específico de uno de los bloques, y que los hacen útiles para numerosas aplicaciones en diversas áreas.[61]

[56] a) F. Morgenroth, E. Reuther, K. Müllen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 631-634. b) G. Franc, A. K. Kakkar, *Chemistry* **2009**, *15*, 5630-5639

[57] A. Gandini, *Prog. Polym. Sci.* **2013**, *38*, 1-29.

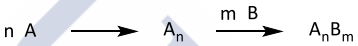
[58] a) K. L. Killops, L. M. Campos, C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5062-5064. b) C. E. Hoyle, C. N. Bowman, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1540-1573.

[59] A. B. Lowe, C. E. Hoyle, C. N. Bowman, *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 4745-4750.

[60] H. Nandivada, X. Jiang, J. Lahann, *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 2197-2208.

[61] a) F. S. Bates, G. H. Fredrickson, *Phys. Today* **1999**, *52*, 32-38. b) S. Lecommandoux, M. Lazzari, G. Liu, *Block Copolymers in Nanoscience*, M. Lazzari, G. Liu, S. Lecommandoux (eds.), WILEY-VCH: Weinheim, 2006, capítulo 1, págs. 1-8. c) F. H. Schacher, P. A. Rupar, I. Manners, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7898-7921.

La síntesis de copolímeros, y en concreto la síntesis de CBs, se puede realizar a partir de las técnicas comentadas anteriormente (véase el capítulo 1.2.1), tanto empleándolas de forma individual como combinando varias de ellas. La ruta sintética tradicional y más directa para obtener CBs es la adición secuencial de dos monómeros que sigan una polimerización de crecimiento en cadena a través de un mecanismo vivo o controlado, de forma que una vez que se consume el primer monómero, las especies activas (ya sean iónicas, radicales u organometálicas) permanecen vivas para iniciar la polimerización del segundo monómero (Esquema 1.14).[20] La síntesis de CBs mediante polimerización secuencial se desarrolló mediante polimerización aniónica,[17a] y luego se llevó a cabo con otros métodos de polimerización viva o controlada, como las rutas catiónica, radicalaria y organometálica. La síntesis de CBs mediante CRPs presenta ventajas frente a técnicas de polimerización viviente ya que existe una mayor cantidad de monómeros polimerizables y es más tolerante respecto a grupos funcionales y condiciones de reacción, lo que permite la síntesis de una gran cantidad de CBs.[15] A mayores, la presencia de cadenas estables y durmientes en métodos como la ATRP o NMP, permite aislar y caracterizar el primer bloque lineal antes de crecer el segundo bloque.

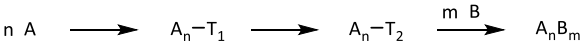


Esquema 1.14. Preparación de un copolímero dibloque AB mediante polimerización secuencial.

La obtención de CBs también se puede conseguir a través del acoplamiento de dos segmentos (co)poliméricos preformados que posean grupos funcionales terminales antagónicos (Esquema 1.15).[20] Se trata de una ruta sintética común para la obtención de copolímeros multibloque a partir de precursores que se obtienen mediante polimerizaciones de crecimiento por etapas.

Esquema 1.15. Preparación de un copolímero dibloque AB mediante acoplamiento de cadenas lineales con funcionalidades antagónicas.

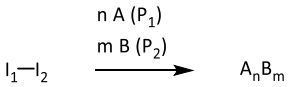
Otro procedimiento para obtener CBs lineales es el cambio de un método de polimerización a otro.[20] En esta estrategia, una primera clase de monómero se polimeriza mediante un método viviente o controlado para dar lugar a un macroiniciador que, tras realizar un cambio en el centro activo, polimerizará la segunda clase de monómero a través de proceso de polimerización viviente o controlado diferente al anterior (Esquema 1.16). Este cambio de método de polimerización se debe a que las dos clases de monómeros que se emplean no siguen el mismo mecanismo. Aunque no es posible mencionar todos los ejemplos que existen de esta estrategia, dada la multitud de posibilidades, cabe mencionar que uno de los más comunes es el que conlleva un cambio de procesos iónicos a polimerizaciones radicalarias controladas.



Esquema 1.16. Preparación de un copolímero dibloque AB mediante cambio de método de polimerización.

El último método para la síntesis de CBs se basa en la utilización de iniciadores duales, o de doble cabeza, que contienen dos puntos diferentes para iniciar la polimerización de monómeros mediante mecanismos distintos, por ejemplo, P_1 y P_2, y sin que se produzcan interferencias entre ambos (Esquema 1.17).[20] Cada punto de iniciación debe ser inerte y

estable mientras se produce el crecimiento del bloque polimérico en el otro punto. Además, ambos monómeros se tienen que polimerizar de forma controlada y simultáneamente, en un proceso 'one-pot', sin necesidad de etapas de protección-desprotección o funcionalización de los productos intermedios.



Esquema 1.17. Preparación de un copolímero dibloque AB mediante la utilización de un iniciador dual.

Aparte de en la obtención de CBs lineales, estas estrategias también se pueden utilizar junto con métodos de ramificación o injerto para originar CBs con arquitecturas más complejas, que den lugar a nano-objetos con formas persistentes y que posean propiedades diferentes a los CBs lineales equivalentes.[20] De esta forma, dentro de los abundantes ejemplos que existen en la bibliografía, se puede mencionar la obtención de CBs en estrella (homoestrellas y heteroestrellas o estrellas *miktoarms*) al combinar reacciones de ramificación con polimerizaciones secuenciales vivas o controladas, ya sea a través de una ruta divergente o '*core-first*' o mediante una aproximación convergente o '*arm-first*' (Figura 1.7). También se pueden obtener estructuras complejas como los copolímeros de injerto mediante las estrategias de "injerto sobre" o "*grafting onto*" (cuya reiteración sirve para sintetizar dendrímeros arborescentes o *dendrigrafts*), "injerto de" o "*grafting from*" y la estrategia del "macromonómero" o "injerto a través" ("*grafting through*"). Además, se pueden crear arquitecturas todavía más complejas si se combinan varias reacciones de ramificación con polimerizaciones vivientes o controladas como, por ejemplo, los copolímeros de injerto en estrellas.

Figura 1.7. Representación esquemática de dos CBs en estrella: homoestrella (izquierda) y heteroestrella o *miktoarms* (derecha).

El número de posibilidades se incrementa si a estos métodos se le une el empleo de química clic en alguna o varias etapas. La combinación de todas estas estrategias permite la obtención de una infinidad de CBs con casi cualquier combinación de estructuras imaginable. Es tal el número de publicaciones sobre la química clic que se encuentran cuantiosas revisiones bibliográficas. Así, por ejemplo, Binder realizó un resumen sobre la utilización de la reacción de CuAAC en diferentes áreas,[62] como la química de polímeros, de dendrímeros, de hidratos de carbono, de materiales, y en la química orgánica, que tuvo que actualizar transcurridos solamente 15 meses.[63] Esto da una idea de la cantidad de trabajo que se desarrolla en los últimos años en este campo.

Aunque los copolímeros de dibloque y tribloque acaparan la mayor parte de los estudios y aplicaciones, el cambio drástico de las propiedades que produce la introducción de puntos de

[62] W. H. Binder, R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid. Commun.* **2007**, *28*, 15-54.
[63] W. H. Binder, R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid. Commun.* **2008**, *29*, 952-981.

ramificación en un polímero, hace que cada vez aparezcan arquitecturas más complejas que llaman la atención por las peculiares propiedades que se pueden esperar de estos materiales. En este sentido, el gran desarrollo que se produjo en las últimas décadas en la síntesis de dendrímeros, condujo a la aparición de una nueva clase de CBs que combinan las arquitecturas dendríticas con las cadenas poliméricas lineales, los LDBCs.[64]

1.5. Copolímeros de bloque lineal-dendríticos.

Los LDBCs son una familia de materiales poliméricos relativamente nueva, cuya estructura hibrida dos clases muy diferentes de arquitecturas macromoleculares. Las interesantes propiedades de estos materiales van más allá de la simple combinación de las propiedades de sus componentes individuales, ya que dependen de la estructura molecular característica que se origina al combinar, en una única molécula, uno o más componentes globulares perfectamente ramificados con una o más cadenas lineales.[65] En el material híbrido, las propiedades finales no solo dependen de la proporción relativa de los componentes arquitectónicos, sino que también obedecen a sus propiedades intrínsecas, a su localización en la macromolécula y a la presencia de grupos funcionales en zonas específicas del propio híbrido. Aunque en la construcción de los LDBCs solo se emplean dos clases de bloques de construcción, lineales y dendríticos, la presencia de múltiples puntos de unión en ellos, posibilita diversas combinaciones que darán lugar a numerosas arquitecturas.[66] Estas macromoléculas híbridas se pueden clasificar en cuatro grupos principales (Figura 1.8).[65]

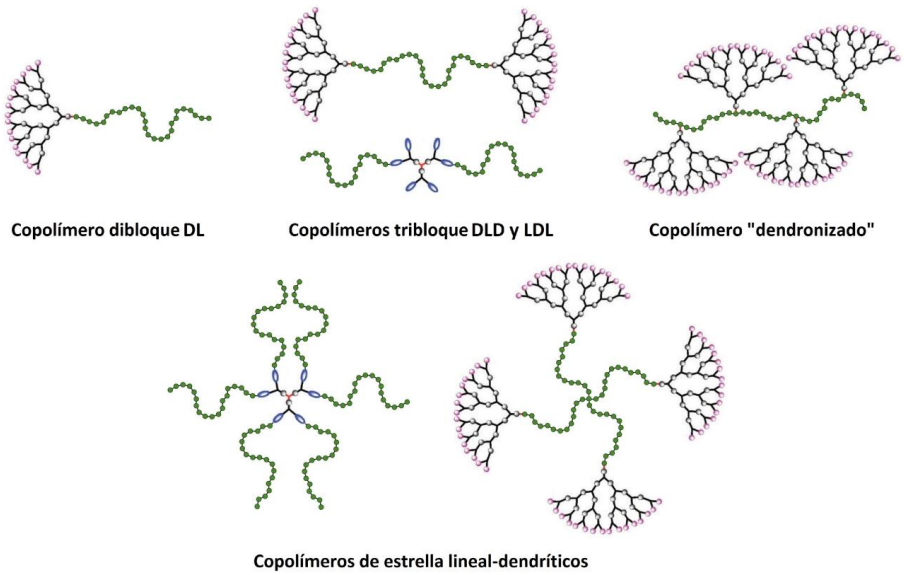


Figura 1.8. Principales clases de macromoléculas híbridas lineal-dendríticas.

[64] F. Wurm, H. Frey, *Progress in Polymer Science* **2001**, *36*, 1-52.

[65] P. R. L. Malenfant, J. M. J. Fréchet, *Dendrimers and other Dendritic Polymers*, J. M. J. Fréchet, D. A. Tomalia (eds.), John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, 2001, capítulo 7, págs. 171-196.

[66] I. Gitsov, *Advances in Dendritic Macromolecules volume 5*, G. R. Newkome (ed.), Elsevier Science: Kidlington, 2002, capítulo 2, págs. 45-87.

Los LDBCs más simples son los copolímeros dibloque, con un bloque dendrítico unido a un bloque lineal, que generan una estructura dendrítico-lineal (DL). Por su parte, los copolímeros tribloque pueden consistir en estructuras dendrítico-lineal-dendríticas (DLD), que también se conocen como mancuerna o "*dumbbell*", o tribloques lineal-dendrítico-lineales (LDL). Tanto los copolímeros dibloque como tribloque suelen poseer un alto grado de flexibilidad estructural y podrían formar diferentes fases tanto en masa como en disolución.[66]

Los copolímeros dendronizados o de cadena lateral funcionalizada, poseen un gran número de bloques altamente ramificados (dendrímeros o dendrones) unidos a una cadena lineal principal. En función de la longitud de la cadena lineal principal y del tamaño de los bloques dendríticos laterales, se pueden observar cambios en la forma y pasar de un ovillo relativamente flexible, cuando las cadenas principales o laterales son largas y los dendrímeros son pequeños, a una estructura tubular más rígida, cuando las cadenas laterales son cortas y los dendrímeros son grandes.

Los copolímeros de estrella lineal-dendríticos son macromoléculas con una estructura que se ramifica desde el núcleo de forma simétrica. Se pueden diferenciar tanto estructuras $D(L)_n$, en las que el bloque central es un dendrímero que actúa como el núcleo de la estrella a la que se le unen los bloques lineales, como estructuras $(LD)_n$, donde se unen monodendrones a los extremos de los brazos de un CB en estrella lineal.

Estas cuatro familias engloban las arquitecturas macromoleculares de los LDBCs más frecuentes en la bibliografía. No obstante, también se podrían lograr estructuras más complejas como, por ejemplo, estructuras lineales de collar de perlas ("*pearl-necklace*") en la que se intercalan bloques lineales y dendríticos más allá de los tribloques DLD o LDL, redes poliméricas en las que se utilizan dendrímeros como agentes de entrecruzamiento o los "superdendrímeros" en los que, partiendo de un núcleo dendrimérico, se intercalan generaciones formadas por bloques lineales y dendríticos.[67] El límite estructural que pueden alcanzar los LDBCs queda determinado prácticamente por las posibilidades sintéticas que la química orgánica y de polímeros poseen en la actualidad.

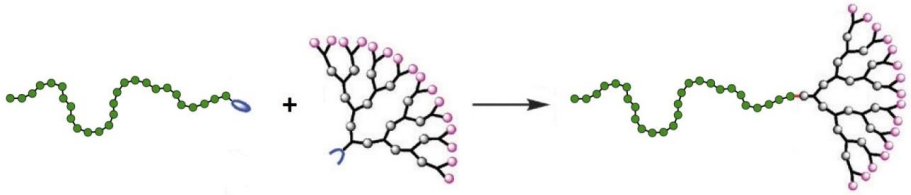
1.5.1. Síntesis de LDBCs.

Existe un gran número de reacciones que se utilizan para la obtener LDBCs y que se pueden englobar en tres estrategias sintéticas principales.

En la estrategia de acoplamiento directo o de injerto, que comenzó Fréchet y sus colaboradores,[68] los híbridos se obtienen al unir bloques prefabricados. De esta forma, los copolímeros dibloque DL o tribloque DLD se obtienen al acoplar uno o los dos grupos reactivos terminales de la cadena polimérica lineal preformada al punto focal de un dendrón sintetizado previamente, en general, a través de una ruta convergente (Esquema 1.18). De forma similar, también se pueden sintetizar copolímeros de estrella lineal-dendríticos cuando se injertan o acoplan cadenas lineales preformadas a los grupos funcionales periféricos de un dendrímero que actúa como núcleo. Aunque la estrategia de acoplamiento no se suele emplear con frecuencia en la preparación de CBs lineales convencionales, debido al descenso de la

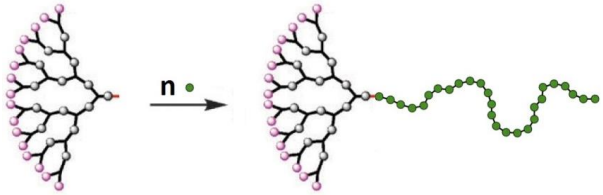
[67] I. Gitsov, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 5295-5314.
[68] I. Gitsov, K. L. Wooley, J. M. J. Fréchet, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1200-1202.

reactividad del grupo final de las cadenas a medida que aumenta del tamaño molecular, sí es una ruta muy utilizada en el caso de la síntesis de LDBCs, ya que el peso molecular de los bloques dendríticos es moderado y su estructura puede tener efectos peculiares en la eficiencia de acoplamiento de la funcionalidad focal.[64] En este sentido, las reacciones descritas por la química clic, suponen un avance que facilita la obtención de LDBCs mediante la estrategia de acoplamiento de bloques preformados.



Esquema 1.18. Síntesis de un copolímero dibloque DL mediante la estrategia de acoplamiento.

El grupo funcional del punto focal de un dendrón obtenido por una ruta convergente, también se puede utilizar como iniciador de la polimerización de una cadena polimérica lineal. De esta forma, se pueden obtener copolímeros híbridos dibloque mediante el método de polimerización (Esquema 1.19).[69]. Si en vez de utilizar el grupo funcional del punto focal se emplean los grupos funcionales periféricos de un dendrímero para iniciar la polimerización, se producirán CBs en estrella dendrítico-lineales. En esta estrategia los dendrones o dendrímeros, según el caso, actúan como macroiniciadores, de ahí que esta estrategia también se conozca como la aproximación de dendrón primero (*dendron-first strategy*). Las polimerizaciones se pueden realizar a través de los distintos mecanismos de polimerización viva o controlada que se comentaron anteriormente (véase el capítulo 1.2.1)



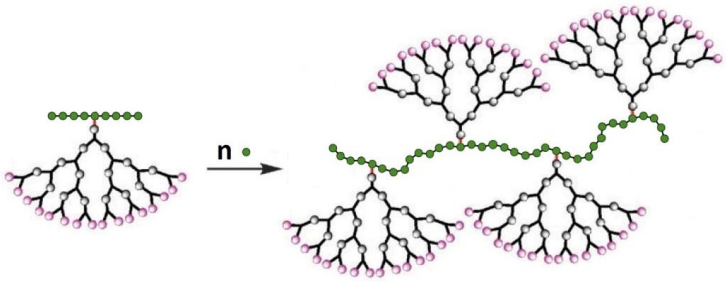
Esquema 1.19. Síntesis de un copolímero dibloque DL mediante la estrategia de polimerización o dendrón primero.

Los copolímeros dendronizados[70] también se obtienen mediante un proceso de (co)polimerización. Se trata de copolímeros híbridos donde la cadena lineal principal posee cadenas laterales dendríticas, aunque también se pueden considerar como dendrímeros con un núcleo polimérico.[70b] Aunque existen otras estrategias para producir esta estructura, como la unión de dendrones preformados a la cadena lineal polimérica o el crecimiento de los dendrones de forma divergente desde núcleos situados en la propia cadena lineal, la estrategia

[69] a) I. Gitsov, P. T. Ivanova, J. M. J. Fréchet, *Macromol. Rapid. Comm.* **1994**, *15*, 387-393. b) K. Matyjaszewski, T. Shigemoto, J. M. J. Fréchet, M. Leduc, *Macromolecules* **1996**, *29*, 4167-4171. c) M. R. Leduc, C. L. Hawker, J. Dao, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11111-11118.

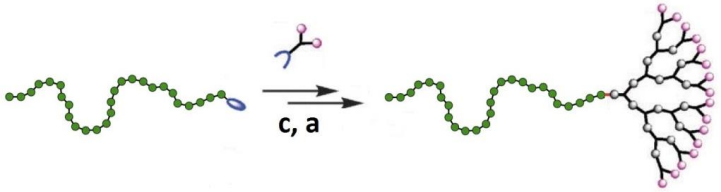
[70] a) A. D. Schlüter, *Top. Curr. Chem.* **1998**, *197*, 165-191. b) A. D. Schlüter, J. P. Rabe, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 864-883.

más exitosa se basa en el método de polimerización.[65] Los LDBCs se obtienen al polimerizar macromonómeros que poseen grupos dendríticos colgantes o monómeros dendronizados (Esquema 1.20). Los primeros en documentar la preparación de polímeros dendronizados fueron Hawker y Fréchet al polimerizar estireno con dendrones poli(ariléteres) como grupo colgante,[71] lo que luego aplicaron, de forma menos eficaz, en la obtención de copolímeros de tipo metacrilato con los mismos dendrones como grupo colgante.[72] Para una revisión más exhaustiva acerca de los copolímeros dendronizados se puede consultar la revisión que realizaron Schlüter y Rabe en el año 2000.[70b]



Esquema 1.20. Síntesis de un copolímero dendronizado mediante la estrategia de polimerización.

Otra forma de sintetizar LDBCs es a través de la estrategia de cadena primero (*chain-first approach*) o de crecimiento dendrítico, que introdujeron Chapman y sus colaboradores.[73] En este método, los híbridos se sintetizan a partir de uno o de los dos grupos funcionales terminales de un polímero lineal preformado, que actúa como unidad central o núcleo desde donde se inicia el crecimiento por etapas del bloque dendrítico a través de una ruta divergente (Esquema 1.21). El trabajo de Meijer y sus colaboradores, en el que combinan la polimerización aniónica de estireno y la síntesis divergente de dendrímeros de PPI,[74] popularizó notablemente esta estrategia. En la actualidad, es la estrategia más empleada para la preparación de LDBCs, ya que es bastante versátil con respecto a la química de los dendrímeros y existe un gran número de trabajos sobre síntesis divergentes de dendrímeros.[64]



Esquema 1.21. Síntesis de un copolímero de un dibloque DL mediante la estrategia de cadena primero o crecimiento dendrítico, en la que se indican las etapas de crecimiento (c) y activación de los grupos funcionales periféricos (a).

[71] C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *Polymer* **1992**, *33*, 1507-1511.

[72] J. M. J. Fréchet, I. Gitsov, *Macromol. Symp.* **1995**, *98*, 441-465.

[73] T. M. Chapman, G. L. Hillyer, E. J. Mahan, K. A. Shaffer, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11195-11196.

[74] J. C. M. van Hest, D. A. P. Delnoye, M. W. P. L. Baars, C. Elissen-Román, M. H. P. van Genderen, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1616-1626.

La elección de la ruta sintética para la obtención de un LDBC se debe realizar en función de la compatibilidad de los bloques de construcción y de las condiciones de reacción específicas utilizadas durante la preparación del híbrido.[65] También hay que tener en cuenta que, tanto las características y propiedades específicas del material que se desee obtener, así como las de sus precursores, determinarán la viabilidad de la ruta escogida y esta, a su vez, será la responsable de la precisión estructural de las moléculas finales.

A pesar del considerable número de publicaciones sobre LDBCs, la mayoría de ellos (alrededor del 80%)[64] se centran en la utilización de los dendrones de tipo poli(ariléteres), conocidos también como dendrones de tipo Fréchet,[36a] lo que los convierte, posiblemente, en los sistemas más estudiados y representan un modelo para estudios posteriores.

Por el otro lado, las cadenas poliméricas lineales utilizadas inicialmente en la síntesis de estos CBs híbridos son las de PEO o PEG[1] y poliestireno (PS, abreviatura en inglés de *polystyrene*).[64] No obstante, es fácil variar el segmento polimérico, por ejemplo, al iniciar diferentes rutas de polimerización con los respectivos dendrones funcionales en la aproximación de dendrón primero. Además, como se comentó previamente, el método de acoplamiento o injerto no se utiliza demasiado debido, principalmente, a problemas relacionados con la purificación del producto respecto a los bloques de construcción tras la etapa de acoplamiento.

De forma resumida, se podría decir que la síntesis de LDBCs se puede abordar a partir de diferentes aproximaciones sintéticas. Mientras que, de forma general, los componentes dendríticos están bien definidos tanto molecular como estructuralmente, los polímeros lineales que se utilizan son menos precisos y presentan cierta polidispersidad. Aunque la precisión arquitectónica y estructural tiene gran importancia para la determinación de las propiedades, se puede aceptar cierto grado de variación estructural para aplicaciones prácticas en muchas áreas, como por ejemplo, la modificación de superficies, la detección o en la encapsulación.[65] Por su parte, la síntesis exigente de LDBCs perfectos se limita a la pequeña escala. Estos materiales se pueden emplear en áreas como la farmacéutica o biomédica. Además, los LDBCs con el bloque dendrítico perfectamente ramificado representan sistemas modelos ideales para establecer una comprensión fundamental de la relación que existe entre la estructura y las propiedades en estos CBs con topologías inusuales.

El combinar distintas arquitecturas junto con la localización precisa de las funcionalidades en una única macromolécula proporciona propiedades singulares para el control de la forma molecular, así como propiedades moleculares, ópticas, y electrónicas características. Pero todavía existe algún obstáculo relacionado con los procesos multietapa utilizados para preparar dendrones e híbridos, lo que se traduce en a una disponibilidad limitada de estos materiales. No obstante, cada vez emergen más aplicaciones con gran valor añadido, al mismo tiempo que se desarrollan síntesis que se utilizan para preparar materiales especiales que se benefician de las extraordinarias propiedades que derivan de la combinación de las arquitecturas dendrítica y lineal.

1.6. Aplicaciones de CBs.

Con la investigación en el extenso campo que abarcan los CBs, el número de materiales que se desarrollan aumenta día a día, y con él, el número de aplicaciones de estos.[61] Como es lógico,

dichos usos emanan de las propiedades intrínsecas que presentan los copolímeros y, a medida que se diseñan y sintetizan productos con nuevas propiedades, aparecen nuevas aplicaciones.

Los CBs se pueden emplear tanto como materiales funcionales en sí mismos o como herramientas para la fabricación de otros nanomateriales, como componentes estructurales de materiales híbridos y nanocomposites.[75] Por sus aplicaciones en nanotecnología, una de las clases más estudiadas en las últimas décadas son los CBs anfifílicos, que poseen un bloque hidrófobo y otro hidrofílico, lo que les otorga la capacidad de autoensamblaje en disoluciones acuosas. La generación de micelas capaces de encapsular en su núcleo moléculas hidrófobas, permite su utilización como transporte de fármacos. Otros de los usos en los que se aprovecha esta capacidad de autoensamblaje es la utilización de CBs para la síntesis de NPs metálicas.

Por otra parte, a medida que se diseñan y sintetizan nuevos dendrímeros, el número y versatilidad de los LDBCs se incrementa. Los usos de estos materiales dependen tanto de las propiedades que tengan cada uno de los bloques de forma individual, así como el nuevo material en sí mismo. Algunas de las aplicaciones que derivan de las propiedades del bloque dendrítico se encuadran dentro de las interacciones anfitrión-huésped, actividad redox, comportamiento de líquido cristalino, sistemas de transporte de fármacos, autoensamblaje y actividad catalítica.[76] Cabe mencionar que la mayoría de la investigación se centra, principalmente, en la utilización de dendrones flexibles como los poli(ariléteres) de tipo Fréchet, PAMAM o PPI, ya que existe un amplio conocimiento en cuanto a sus síntesis y propiedades, a parte de la disponibilidad comercial, lo que determina las aplicaciones de los materiales que generan. Del mismo modo, y aunque existen ejemplos de CBs híbridos con diferentes bloques lineales, la mayoría emplean PEG como bloque lineal, ya que las aplicaciones de los materiales híbridos sintetizados se orientan hacia el campo de la biomedicina.[77] Así, existen ejemplos de utilización de LDBCs para la encapsulación de fármacos, incluso en el transporte dirigido de fármacos cuando a mayores se incorporan péptidos o carbohidratos que tienen como destino clases de células específicas, diseño de híbridos glucofuncionalizados para su utilización como antivirales y antibacterianos, la formación de potenciales nanorreactores enzimáticos o ensamblajes sensibles a distintos estímulos, ya sean de cambios de pH, térmicos, luminosos o de cualquier otra clase.[78] Además, gracias al gran número de grupos funcionales que presentan los dendrones en su periferia, se pueden crear materiales multifuncionales cuyas aplicaciones dependerán de las selecciones realizadas durante su diseño.

El alto grado de modificación que presentan los copolímeros en ambos bloques, así como la presencia de múltiples grupos periféricos en el bloque dendrítico que permiten anclar de forma simultánea diferentes macromoléculas como proteínas, azúcares, anticuerpos, o cualquier otra que se necesite, convierten a los CBs, y en concreto a los LDBCs, en materiales multifuncionales complejos, útiles en aplicaciones avanzadas, que son las que determinan el diseño concreto de estos compuestos.

---

[75] M. Lazzari, G. Liu, S. Lecommandoux, *Block Copolymers in Nanoscience*, M. Lazzari, G. Liu, S. Lecommandoux (eds.), WILEY-VCH: Weinheim, 2006, prefacio, xiii-xiv.

[76] A. W. Kleij, A. Ford, J. T. B. H. Jastrzebski, G. van Koten, *Dendrimers and other Dendritic Polymers*, J. M. J. Fréchet, D. A. Tomalia (eds.), John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, 2001, capítulo 20, págs. 485-514.

[77] A. Sousa-Herves, R. Riguera, E. Fernandez-Megia, *New J. Chem.* **2012**, *36*, 205-210.

[78] G. Whitton, E. R. Gillies, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2015**, *53*, 148-172.

1.6.1. Híbridos anfifílicos.

Cabe mencionar que numerosos grupos de investigación llevan a cabo la preparación de micelas dendríticas unimoleculares basadas en la arquitectura dendrítica clásica para aprovechar las propiedades de autoensamblaje típicas de los CBs junto con la multifuncionalidad que aporta la presencia de bloques dendríticos en estos materiales.[65]

Para explorar las propiedades que se pueden obtener al hibridar las arquitecturas dendrítica y lineal, se investigaron principalmente los copolímeros anfifílicos dibloque y tribloque, DL y DLD, en donde D es un bloque dendrítico de poliéter y L es un bloque lineal macromolecular de PEO o PEG (Figura 1.9). Estudios de estado sólido muestran que los tribloques DLD pueden cristalizar en axialitas, esferulitas o nuevas estructuras dendríticas en función de la composición del copolímero y del disolvente.[79] El análisis térmico de los materiales híbridos, tanto DL como DLD, revela que presentan una única transición vítrea, lo que indica que, a diferencia de las mezclas físicas de sus componentes individuales, los bloques dendrítico y lineal son miscibles a nivel molecular, es decir, los bloques D y L se plastifican mutuamente. Todos los copolímeros híbridos se comportan como surfactantes no iónicos y su solubilidad en agua depende de la proporción PEO o PEG frente al dendrón.

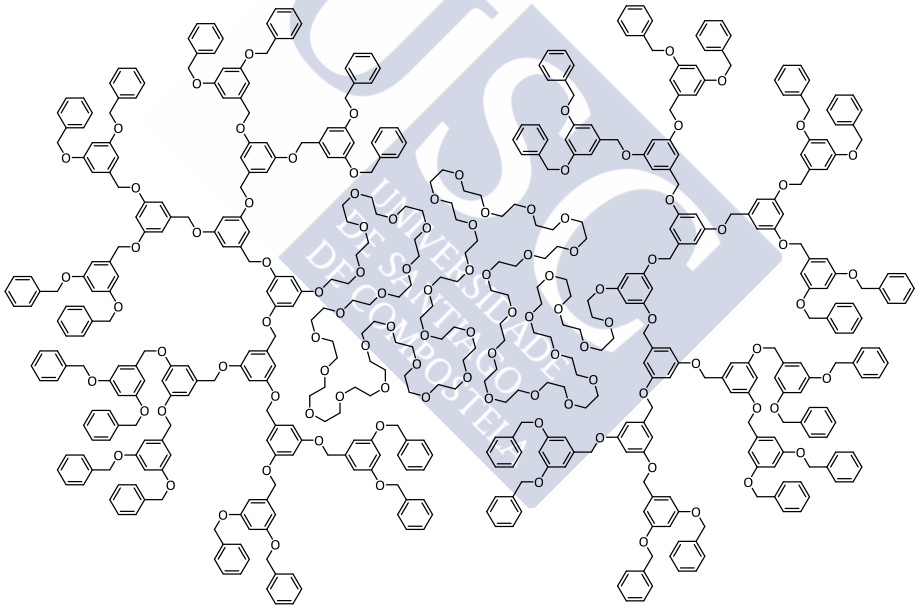


Figura 1.9. Ejemplo de copolímero anfifílico tribloque DLD de Gitsov y Fréchet.

No obstante, aquellos copolímeros DLD equivalentes con PS, mostraron pesos moleculares por debajo de lo esperado.[68,80] Aunque esto coincide con el menor radio hidrodinámico de los dendrímeros frente a los polímeros lineales, también podría ser resultado de la formación de micelas monomoleculares. Estudios de disoluciones de tribloques híbridos DLD por

[79] I. Gitsov, J. M. J. Fréchet, *Macromolecules* **1993**, *26*, 6536-6546.

[80] I. Gitsov, K. L. Wooley, C. J. Hawker, P. T. Ivanova, J. M. J. Fréchet, *Macromolecules* **1993**, *26*, 5621-5627.

cromatografía de exclusión por tamaño y viscometría muestran que ambos bloques no se enredan y que a medida que aumenta la longitud del bloque de PS, las moléculas experimentan una transición desde un glóbulo extendido hacia un ovillo estadístico. Además, cuando el bloque de PS es corto, la estructura de mancuerna se comporta como un dendrímero clásico, mientras que el híbrido adquiere una conformación de ovillo estadístico cuando el bloque de PS es suficientemente largo, que es una reminiscencia de un homopolímero lineal de PS.

Estudios de resonancia magnética nuclear de protón (RMN-^{1}H) mostraron que estas estructuras tribloque únicas pueden formar micelas en disolventes en los que ambos bloques son poco solubles o solo uno de los bloques es soluble selectivamente. Investigaciones sobre el comportamiento de tribloques DLD en los que se varió la generación desde G1 a G4 y se utilizaron cuatro PEGs diferentes (1000, 2000, 5000 y 11000 g/mol) en disoluciones de metanol/agua mostraron que ambas micelas, mono- y multimoleculares, se pueden formar por variación de la concentración y la generación de dendrón.[79] Sin embargo, en tetrahidrofurano (THF) solamente se observan micelas monomoleculares. Un estudio más elaborado de similares macromoléculas híbridas DL y DLD reveló que la concentración micelar crítica (cmc) de estas moléculas en agua depende tanto de la generación del dendrón como de la longitud del bloque alifático lineal de poliéter. La arquitectura también afecta claramente al valor de la cmc. Las moléculas tribloque DLD tienen una interesante habilidad para cambiar drásticamente las propiedades de las superficies en las que se difunden.

Un sistema relacionado de estímulo-respuesta con forma de estrella, formado por cuatro brazos centrales de PEG y terminado con dendrones tipo Fréchet, muestran un cambio de forma como respuesta al entorno.[81] En cloroformo, un buen disolvente para ambos bloques, el polímero de estrella adopta una conformación extendida, mientras que en THF, un buen disolvente para los dendrones pero no tan bueno para las cadenas de PEG, se forma una estructura más compacta.

Otros ejemplos de LDBCs anfifílicos son las estructuras de Chapman y otros en la que crecen de forma divergente un bloque dendrítico de polilisina desde la terminación amina de un PEO, y obtienen un compuesto con valores de cmc bajos pero, superiores a los híbridos anfifílicos descritos anteriormente con dendrones poli(ariléteres) y PEG (Figura 1.10 A).[82] Meijer también empleó la síntesis divergente de dendrímeros para preparar dibloques DL en las que el bloque lineal de PS inicia el crecimiento del bloque dendrítico de PPI (Figura 1.10 B).[83] Se encontró que estas macromoléculas anfifílicas forman agregados altamente estables a concentraciones muy bajas, incluso a altas temperaturas. También investigaron híbridos basados en PS y dendrones de PPI con funcionalidades de ácido carboxílico en la superficie del dendrón, cuya polaridad se puede modificar de forma controlada de forma que el comportamiento de agregación

[81] I. Gitsov, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3685-3786.

[82] T. M. Chapman, G. L. Hillyer, E. J. Mahan, K. A. Shaffer, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11195-11196.

[83] a) J. C. M. van Hest, D. A. P. Delnoye, M. W. P. L. Baars, M. H. P. van Genderen, E. W. Meijer, *Science* **1995**, *268*, 1592-1595. b) J. C. M. van Hest, D. A. P. Delnoye, M. W. P. L. Baars, C. Elissen-Roman, M. H. P. van Genderen, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1616-1626.

depende de la generación y del pH.[84] Fréchet también desarrolló una familia de híbridos DLD no tóxicos, en donde el bloque D es un dendrón éster alifático y L es PEG, que se probaron como vectores de transporte de fármacos.[85]

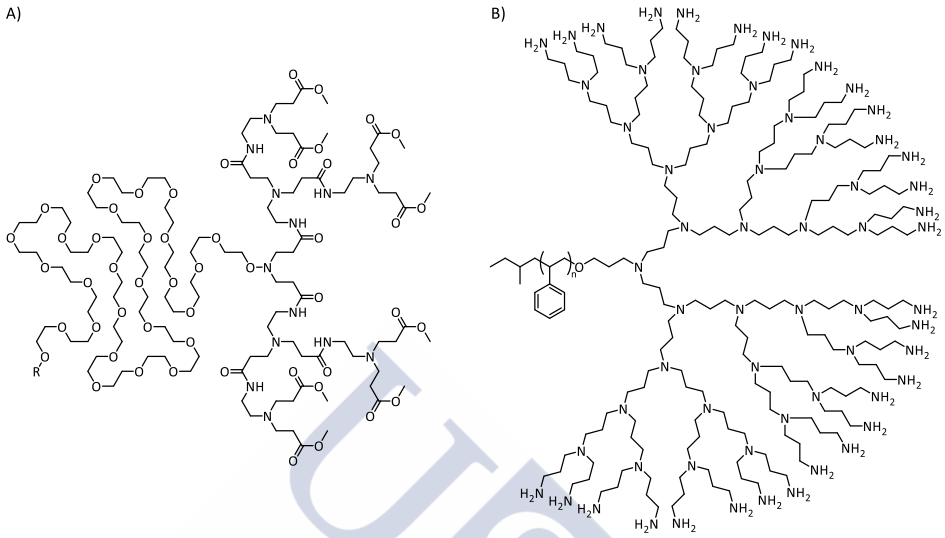


Figura 1.10. Copolímeros dibloque DL de Chapman (A) y Meijer (B).

Estos son solo unos de los muchos ejemplos que se pueden encontrar en la bibliografía. La incorporación de fragmentos dendríticos en estructuras anfifílicas brinda una oportunidad única para variar, de manera controlada, las propiedades del "grupo de cabeza", como el tamaño y la polaridad, simplemente cambiando la generación o la naturaleza de sus grupos superficiales. De manera similar, la longitud del fragmento lineal se puede modificar fácilmente para ajustar las propiedades.[65] La versatilidad que presentan estos materiales los convierte en compuestos atractivos, tanto desde el punto de vista sintético, como de las aplicaciones para las que se pueden desarrollar, gracias a las múltiples funcionalizaciones que se pueden incorporar y que determinan sus propiedades finales.

[84] J. C. M. van Hest, M. W. P. L. Baars, C. Elissen-Roman, M. H. P. van Genderen, E. W. Meijer, *Macromolecules* **1995**, *28*, 6689-6691.

[85] H. Ihre, O. L. Padilla de Jesús, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5908-5917.

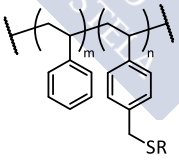
2. Objetivos.

En la actualidad, la síntesis de polímeros avanza hacia la obtención de materiales con estructuras altamente controladas y funcionales, cuya preparación supone un reto e implica la combinación de conceptos sintéticos de la química orgánica y de la ciencia de polímeros.[7]

Gracias al desarrollo y aplicación de los métodos de polimerización controlada realizado en las últimas décadas, se ha mejorado notablemente en la síntesis de polímeros con parámetros estructurales precisos.[21] Más recientemente, se ha introducido el concepto de química clic,[49] que permite obtener numerosos materiales con un gran control molecular. Además, la creación de polímeros, y en concreto CBs, con capacidad de autoorganización posibilita la formación de materiales nanoestructurados que presentan un gran número de propiedades interesantes y aplicaciones multidisciplinares.[61c]

En la presente tesis se abordó el desarrollo de materiales copoliméricos con una nueva organización macromolecular que, por su arquitectura y funcionalidades especiales, resulten útiles para aplicaciones avanzadas. De forma más concreta, se plantearon dos objetivos principales: (1) la síntesis de copolímeros con funcionalidades controladas y específicas para su utilización en la síntesis de NPs de metales nobles y (2) la síntesis de LDBCs cuyo bloque dendrítico sea rígido.

La utilización como ligandos de moléculas que contienen un tiol u otro grupo con azufre y, sobre todo, polímeros lineales con esta funcionalidad terminal es habitual en la síntesis *in situ* de NPs de metales nobles.[86] Sin embargo, no es tan común emplear compuestos multifuncionalizados con dichos grupos. Por ello, como primer objetivo se propuso desarrollar un método de síntesis de diferentes homopolímeros, copolímeros estadísticos y de bloque, mediante ATRP de un monómero estirénico previamente sintetizado que contiene el grupo tioacetato, cuya desprotección al final de la síntesis dé lugar a los polímeros tiolados (Figura 2.1).



R = H, $COCH_3$

Figura 2.1. Estructura general de un copolímero que posee monómeros funcionalizados con un grupo tiol o tioacetato.

Además, como prueba de concepto, se propuso la utilización de alguno de los diferentes homopolímeros y copolímeros estadísticos sintetizados para la obtención de dispersiones coloidales de NPs de oro. Finalmente, se llevó a cabo la caracterización de los compuestos

[86] a) M. Brust, M. Walker, D. Bethell, D. J. Schiffrin, R. Whyman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, *7*, 801-802. b) M. K. Corbierre, N. S. Cameron, M. Sutton, K. Laaziri, R. B. Lennox, *Langmuir* **2001**, *21*, 6063-6072.

sintetizados, así como el análisis de las propiedades tanto de los materiales poliméricos como de las NPs de oro preparadas.

Por otra parte, el mayor número de trabajos sobre LDBCs se centra en la utilización de dendrones flexibles, sobre todo de tipo poli(ariléteres) o de Fréchet, como bloque dendrítico,[64] gracias a su facilidad de síntesis y disponibilidad comercial. Por ello, se planteó como segundo objetivo a alcanzar con este trabajo el diseño y síntesis de nuevos LDBCs mediante CuAAC, tanto copolímeros dibloque con estructura DL (Figura 2.2) como tribloque con estructura DLD, en donde se emplearon como bloque dendrítico los dendrones rígidos de tetrafenilmetano de generaciones 1-3 desarrollados previamente en el grupo de investigación en el que se realizó este trabajo,[2] y como bloque lineal, metoxipolietilenglicoles (mPEGs), con funcionalización en uno de los extremos, o PEGs, con funcionalización en ambos extremos, de diferentes longitudes. Para completar el estudio, se llevó a cabo la caracterización y análisis de las propiedades en disolución y en estado sólido de los diferentes LDBCs sintetizados.

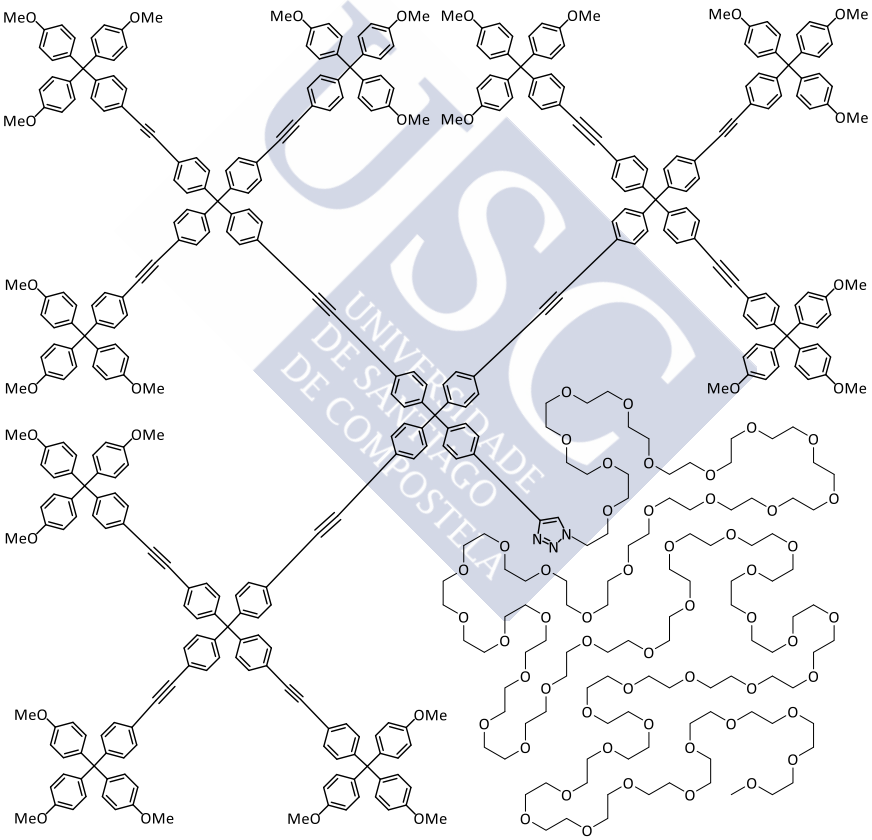


Figura 2.2. Estructura DL de un LDBC (mPEG-*b*-G3).

3. Resultados y discusión.

3.1. Desarrollo de nuevos polímeros para la estabilización de NPs metálicas.

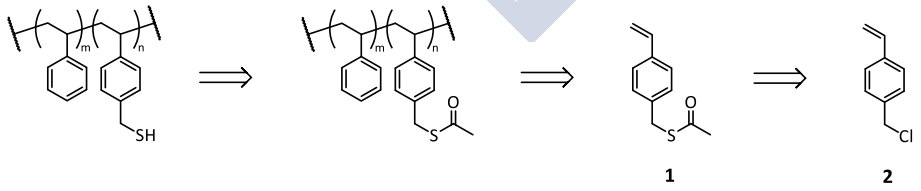
Un parte de los resultados mostrados y discutidos en este apartado se incluyen en un artículo publicado durante el transcurso de la tesis.[87]

3.1.1. Estrategia de síntesis.

Para la formación de nanoestructuras ordenadas con NPs de oro y/o plata, se decidió investigar la utilización de CBs funcionalizados en donde uno de los bloques contenga grupos tiol o, en general, grupos que contengan azufre, dada su elevada afinidad hacia superficies de metales nobles y su uso para estabilizar NPs frente a la agregación.[86]

Debido al conocimiento existente sobre la estabilización de NPs de oro con polímeros monofuncionales, se decidió estudiar la síntesis *in situ* de las NPs de oro empleando polímeros funcionalizados con grupos que contengan azufre como agentes estabilizantes. A diferencia de la mayoría de los ejemplos en donde el grupo tiol se encuentra como grupo terminal, los polímeros sintetizados contendrían dicho grupo en cada unidad monomérica. Los CBs se obtendrían a partir de macroiniciadores sintetizados a través de ATRP. Debido a la incompatibilidad que presenta la polimerización por ATRP con el grupo mercapto, se decidió enmascarar dicho grupo como tioacetato.[88] De este modo, también se evita el posible entrecruzamiento producido por la formación de enlaces disulfuro entre los grupos tiol.

Con todo esto en mente, según el análisis retrosintético planteado, los polímeros utilizados como agentes estabilizantes en la síntesis de las NPs de oro, se obtendrían a partir de los correspondientes copolímeros con el grupo tiol protegido (Esquema 3.1). Para ello, se necesitaría la síntesis previa de un monómero polimerizable, debidamente funcionalizado y protegido. El compuesto elegido fue el derivado del estireno, el etanotioato de *S*-4-vinilbencilo (ETVB), **1**, monómero que se podría obtener a partir del compuesto comercial *p*-(clorometil)vinilbenceno, **2**.



Esquema 3.1. Análisis retrosintético de polímeros funcionalizados con grupos tiol.

Aunque se conoce la utilización de derivados del estireno, y especialmente ETVB, para la preparación de polímeros estirénicos a través de polimerización radicalaria convencional, es la

[87] D. González-Fernández, M. Torneiro, M. Lazzari, M. A. López-Quintela, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 13722-13726.
[88] K. Matyjaszewski, J. Xia, *Handbook of Radical Polymerization*, K. Matyjaszewski, T. D. Davis (eds.), WILEY-VCH, Weinheim, 2002, capítulo 11, págs. 523-628.

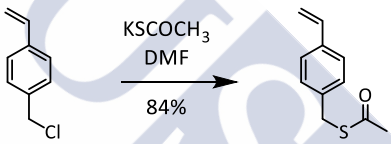
primera vez que se emplea ETVB en ATRP para la preparación de homopolímeros y copolímeros estadísticos y de bloque.[87]

3.1.2. Desarrollo sintético.

En este trabajo se empleó la polimerización por ATRP para sintetizar diferentes homopolímeros y copolímeros, tanto estadísticos como de bloque, que posteriormente se emplearían como matriz polimérica en la síntesis *in situ* de NPs de oro.

3.1.2.1. Síntesis de un monómero polimerizable de estireno funcionalizado.

La preparación del monómero ETVB se realizó mediante una simple reacción S_N2. El tratamiento de *p*-(clorometil)vinilbenceno, **2**, con tioacetato potásico en *N*,*N*-dimetilformamida (DMF) proporcionó a temperatura ambiente (*ta*) y en una hora el compuesto deseado **1** con un buen rendimiento (84%, Esquema 3.2). Aunque quedó una pequeña cantidad de sustancia de partida sin reaccionar, se comprobó por cromatografía en capa fina (CCF) que la reacción no avanza más al aumentar el tiempo de reacción.



2 **1**

Esquema 3.2. Síntesis de ETVB, 1.

El monómero **1** se purificó exhaustivamente mediante varias cromatografías de adsorción en columna, para eliminar las posibles trazas de DMF (que inhibirían la polimerización por ATRP), de *tert*-butilcatecol (inhibidor presente en el compuesto comercial **2**) y de monómero de partida que pudiese quedar sin reaccionar.

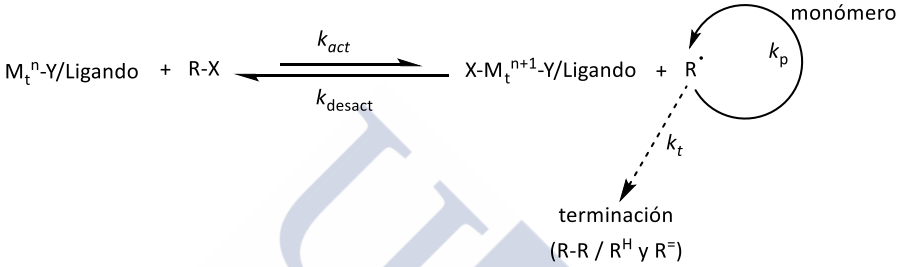
3.1.2.2. Síntesis de polímeros funcionalizados con grupos tioacetato.

Se decidió utilizar la polimerización ATRP por ser la técnica de CRP más versátil para controlar con precisión y poco esfuerzo las funcionalidades de las cadenas de finalización. Tiene sus orígenes en la adicción radicalaria por transferencia atómica,[89] que a su vez es una modificación de la reacción por adición de Kharasch,[90] que generalmente ocurre en presencia de luz o con iniciadores radicalarios convencionales.

Los métodos de polimerización CRP se basan en establecer un rápido equilibrio dinámico entre una pequeña cantidad de radicales libres en crecimiento y una gran mayoría de especies inactivas. En concreto, en la polimerización ATRP los radicales libres, o las especies activas, se generan a través de un proceso redox reversible catalizado por un complejo de metal de transición ((M_t^n-Y/Ligando), donde Y puede ser un ligando o un contraión) que sufre una oxidación de un electrón acompañada de una abstracción simultánea de un átomo

[89] D. P. Curran, *Synthesis-Stuttgart* **1988**, *7*, 489-513.
[90] M. S. Kharasch, E. V. Jensen, W. H. Urry, *Science* **1945**, *102*, 128.

(pseudo)halógeno de un especie inactiva (R-X) (Esquema 3.3). Este proceso ocurre con una constante reversible de activación (k_{act}) y desactivación (k_{desact}). Las cadenas de polímeros crecen por suma de los radicales intermedios a los monómeros, de una manera similar a la polimerización radicalaria convencional, con la constante de propagación (k_p). Las reacciones de terminación, con su respetiva constante de terminación (k_t), también ocurren en la ATRP, principalmente a través de parejas de radicales y desproporcionación. Sin embargo, en la ATRP bien controlada, sólo un pequeño porcentaje de las cadenas de polímeros siguen la terminación. Gracias a una iniciación rápida y una desactivación reversible veloz se consigue una ATRP exitosa que, a parte de una pequeña contribución de cadenas terminadas, tendrá un crecimiento uniforme de todas las cadenas.



Esquema 3.3. Mecanismo general de una polimerización ATRP.

Casi todas las reacciones ATRP se llevan a cabo en sistemas *in batch* (discontinuos) o *semibatch* (semicontinuos) y se componen de monómero, iniciador con un (pseudo)halógeno transferible y un catalizador compuesto de una especie de metal de transición con cualquier ligando adecuado. Además, hay que tener en cuenta otros factores como la temperatura y el disolvente para conseguir una buena ATRP.

La polimerización por ATRP de estireno y sus derivados ha sido descrita para sistemas catalíticos de cobre, hierro, rutenio y renio, pero es en los sistemas basados en cobre donde se ha realizado la mayoría de los trabajos.[6] El uso abundante de haluros de cobre para la polimerización mediante ATRP de numerosos monómeros se debe a la superioridad que presentan, en términos de variabilidad y coste. De todos los ligandos estudiados con dichas sales metálicas, se encontró que las aminas alifáticas multidentadas, tanto lineales como ramificadas, son las que reducen enormemente los costes de catálisis e incrementan de forma dramática el nivel de polimerización, manteniendo todavía un buen control general.

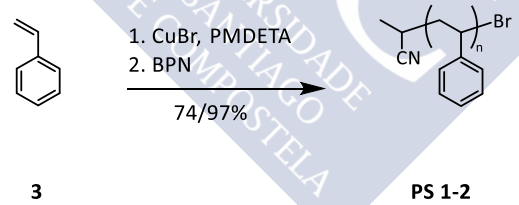
Uno de los sistemas más ampliamente estudiados es la polimerización del estireno a 110 °C con CuBr(4,4'-di(5-nonil)-2,2'-bipiridina)$_2$ (CuBr(dNbpy)$_2$) como catalizador y un bromuro de alquilo como iniciador. La temperatura de reacción se puede bajar a 80-90 °C para producir PSs bien definidos en un tiempo razonable con el uso de un catalizador más eficiente, como CuBr/*N*,*N*,*N'*,*N''*,*N''*-pentametildietilentriamina (CuBr/PMDETA) o CuOAc/CuBr/dNbpy. Sin embargo, para mantener el nivel de propagación lo suficientemente grande, es necesario evitar la vitrificación a alta conversión (para PS $T \approx 100$ °C), y algunas veces aumenta la solubilidad de los catalizadores, por ello, se prefieren temperaturas de reacción más altas ($T >$ 100 °C) para la ATRP de estireno.

En la polimerización de estireno por ATRP mediada por cobre, además de haluros de 1-feniletilo y haluros bencílicos, se usan exitosamente como iniciadores una gran variedad de compuestos como haluros alílicos y α-haloésteres funcionales, alcanos polihalogenados y cloruros de sulfonilarenos. El rango de iniciadores disponibles para ATRP es mayor que para otros métodos de CRP. Por ejemplo, los α-halonotrilos son rápidos generadores de radicales en ATRP, debido a la presencia del grupo ciano. Además, el radical formado después de la abstracción del halógeno es suficientemente reactivo. Esto produce una rápida iniciación a través de una veloz adición radical al monómero.

En una primera etapa se realizaron una serie de síntesis de prueba para comprobar cuáles serían las condiciones óptimas para la obtención de homopolímeros y copolímeros estadísticos mediante la polimerización por ATRP mediada por cobre de estireno y del monómero derivado de estireno anteriormente sintetizado, ETVB, **1**. La síntesis de CBs también se realizó mediante polimerización ATRP ya que aprovecha la presencia de un halógeno activado al final de una cadena de polímero para emplearlo como macroiniciador en la síntesis de copolímeros di-, tri- o multibloque.

3.1.2.2.1. Síntesis de homopolímeros.

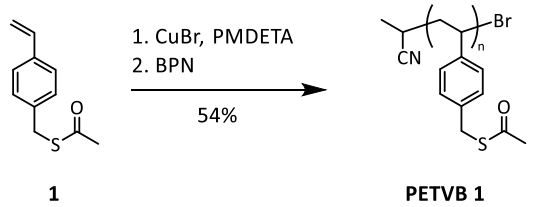
Las primeras síntesis que se llevaron a cabo sirvieron para encontrar las condiciones idóneas con las que obtener polímeros estirénicos mediante ATRP. Para ello, se comenzó con el estudio de la síntesis de PS. La reacción de estireno, **3**, con 2-bromopropionitrilo (BPN) como iniciador, catalizada con CuBr y en presencia de PMDETA, en la relación 100/1/1/1 y a 100 °C durante 4 horas permitió obtener el producto deseado con una conversión del 74% (**PS 1**, Esquema 3.4). En un segundo ensayo en las mismas condiciones durante 21 horas de reacción, se obtuvo el producto **PS 2** con una conversión del 97%.



3 **PS 1-2**

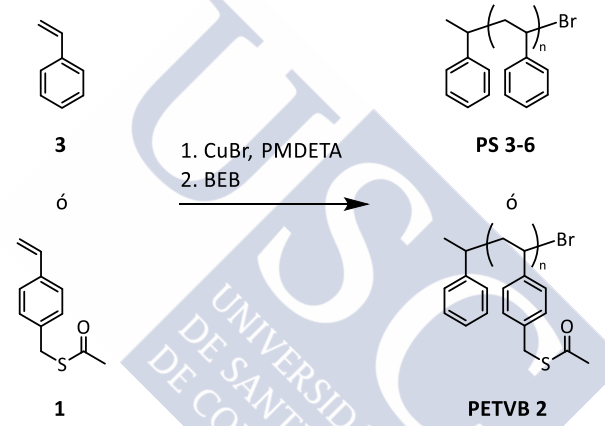
Esquema 3.4. Síntesis de PS 1 y PS 2.

Se realizó también la síntesis de polietanotioato de S-4-vinilbencilo (PETVB) empleando el mismo método. Aunque la presencia en el anillo aromático de un sustituyente como el tioacetato podría producir cierto efecto estabilizador, el hecho de tratarse de un aceptor de electrones débil reduce dicho efecto, por lo que polimerización se pudo realizar en las mismas condiciones que en el caso del estireno. En esta ocasión, se empleó como monómero el compuesto **1** que se sintetizó previamente, en vez de estireno, y unas relaciones [monómero]/[catalizador]/[ligando]/[iniciador] 50/1/1/1. De esta forma se obtuvo el homopolímero deseado, **PETVB 1**, con un 54% de conversión tras 4 horas de reacción a 100 °C (Esquema 3.5).[87] La menor conversión obtenida en la homopolimerización del ETVB se podría deber a un efecto físico, ya que se observó un aumento de la viscosidad en el medio de reacción respecto a las síntesis del estireno.



Esquema 3.5. Síntesis de PETVB 1.

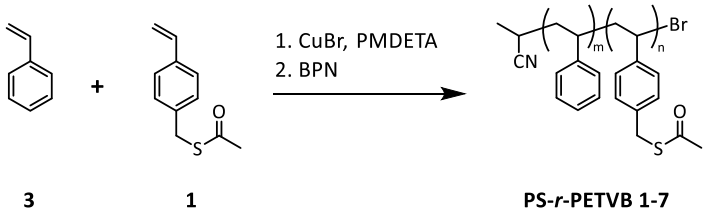
Como alternativa a la utilización de BPN como iniciador, también se ensayó la síntesis de estos homopolímeros empleando (1-bromoetil)benceno (BEB) y manteniendo el resto de condiciones. De esta forma, tras 4 horas de reacción en cada caso, se obtuvieron los **PS 3-6**, con unas conversiones de 65%, 52%, 71% y 79%, respectivamente,[91] y el **PETVB 2**, con un 85%.



Esquema 3.6. Síntesis de homopolímeros empleando BEB como iniciador.

3.1.2.2.2. Síntesis de copolímeros estadísticos PS-*r*-PETVB.

Una vez que se comprobaron las condiciones para polimerizar estireno y ETVB, mediante ATRP mediada por cobre, se procedió a la síntesis de diferentes PS-*r*-PETVB siguiendo la metodología empleada hasta el momento y con BPN como iniciador (Esquema 3.7).



Esquema 3.7. Síntesis de los copolímeros estadísticos PS-*r*-PETVB 1-7.

[91] Las variaciones en las conversiones obtenidas se deben a factores experimentales durante el aislamiento de los productos.

Se realizaron varias síntesis modificando tanto los tiempos de reacción como las relaciones entre los monómeros, disminuyendo la cantidad de estireno a la vez que se incrementaba la de ETVB. De esta forma se obtuvieron los polímeros estadísticos **PS-*r*-PETVB 1-7** (Tabla 3.1).

Tabla 3.1. Relaciones monoméricas, tiempos de reacción y conversiones obtenidos para los PS-*r*-PETVB.

Muestra	Estireno/ETVB[a]	Tiempo (h)	Conversión (%)[b]
PS-*r*-PETVB 1	45/5	3	78
PS-*r*-PETVB 2	45/5	4	95
PS-*r*-PETVB 3	35/15	1	1
PS-*r*-PETVB 4	35/15	1.17	3
PS-*r*-PETVB 5	35/15	2	28
PS-*r*-PETVB 6	35/15	4	91
PS-*r*-PETVB 7	25/25	4	96

[a]Relación de equivalentes (equiv) respecto a los equiv de iniciador.
[b]Determinado por gravimetría.

Se puede observar que para las copolimerizaciones realizadas en 4 horas se obtienen valores de conversión similares, independientemente de la relación entre monómeros. Esto indica que la reactividad del ETVB es similar a la del estireno, sin que se aprecie efecto estabilizador del grupo tioacetato en el correspondiente radical.

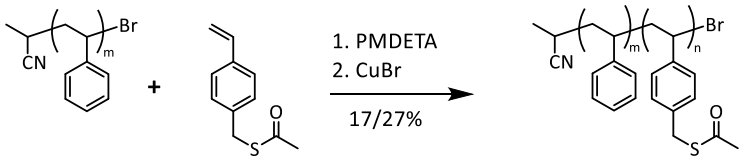
Por otra parte, las bajas conversiones obtenidas para los polímeros **PS-*r*-PETVB 3** y **PS-*r*-PETVB 4** se pueden achacar a que, debido al menor peso molecular que poseen las cadenas poliméricas sintetizadas en una hora, estos polímeros no tienen el tamaño suficiente como para precipitar en la mezcla de metanol:2-propanol, por lo que la mayor parte del producto sintetizado queda disuelto junto con los monómeros que no han reaccionado. Esto hace que el grado de conversión determinado a partir de la cantidad de polímero que se recupera tras filtrar sea tan bajo.

3.1.2.2.3. Síntesis de CBs.

La síntesis de CBs también se realizó por ATRP, siguiendo las mismas condiciones descritas anteriormente. Para ello, se utilizaron como macroiniciadores los homopolímeros **PS 1** o **PETVB 1** sintetizados previamente.

La síntesis de los CBs PS-*b*-PETVB se realizó empleando el homopolímero **PS 1**, como macroiniciador ya que, como se comentará más adelante (véase el capítulo 3.1.3.1.2), presenta el mayor porcentaje de cadenas con bromo terminal, y ETVB, **1**, como monómero. La síntesis se realizó siguiendo las condiciones empleadas previamente, salvo la obligada modificación en el orden de adición de los reactivos (el catalizador de CuBr se debe añadir en último lugar a la mezcla para evitar que comience la reacción antes de adicionar todos los reactivos) (Esquema 3.8). Se realizaron dos síntesis. En la primera, tras 2 horas, se obtuvo el compuesto deseado **PS-*b*-PETVB 1** con una conversión del 17%. En la segunda síntesis, se

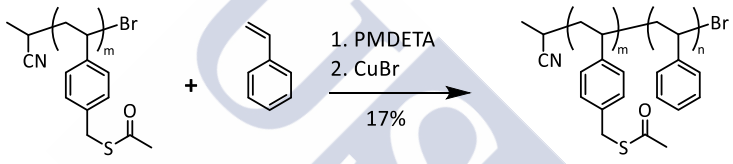
alargó el tiempo de reacción a 4 horas y se obtuvo el compuesto **PS-*b*-PETVB 2** con una conversión del 27%.



PS 1 **1** **PS-*b*-PETVB 1-2**

Esquema 3.8. Síntesis de los CBs PS-*b*-PETVB 1 y PS-*b*-PETVB 2.

La síntesis del CB **PETVB-*b*-PS** se realizó de forma similar. Se utilizó como macroiniciador el homopolímero **PETVB 1**, y estireno como monómero. Al igual que en el caso anterior, debido a que uno de los bloques actúa como macroiniciador, el catalizador de CuBr se debe añadir al final, para evitar que comience la reacción antes de tiempo. Tras 4 horas, se obtuvo el CB deseado con una conversión del 17% (Esquema 3.9).

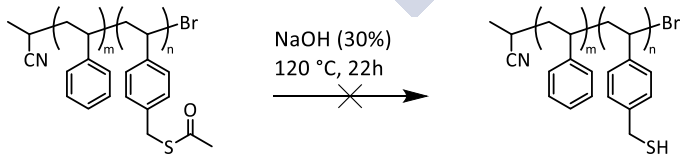


PETVB 1 **3** **PETVB-*b*-PS**

Esquema 3.9. Síntesis del CB PETVB-*b*-PS.

3.1.2.3. Desprotección del grupo tiol en el copolímero PS-r-PETVB 2.

Las condiciones de desprotección del grupo tiol se ensayaron con el copolímero estadístico **PS-*r*-PETVB 2** como modelo. En un primer momento se probaron sin éxito las condiciones de Dujardin y otros,[92] que consisten en emplear NaOH como base a temperatura elevada (Esquema 3.10). Tras 22 horas de reacción, se analizó el producto por RMN y se observó que la reacción no tuvo lugar al recuperar el reactivo de partida inalterado.



PS-*r*-PETVB 2 **PS-*r*-PVFMT**

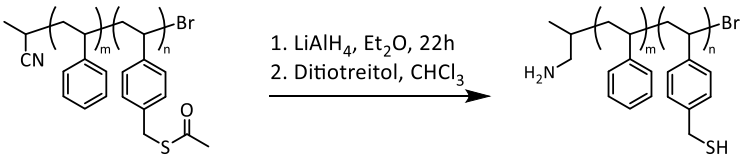
Esquema 3.10. Intento de desprotección de PS-*r*-PETVB 2con las condiciones de Dujardin.

A continuación, se llevó a cabo una prueba siguiendo las condiciones de Yan y otros,[93] empleando empleó $LiAlH_4$ para desproteger el grupo tiol y añadiendo posteriormente

[92] M. C. Dujardin, C. Caze, I. Vroman, *React. & Functi. Polym.* **2000**, *43*, 123-132.

[93] X. Yan, V. Janout, J. T. Hsu, S. L. Regen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10962-10963.

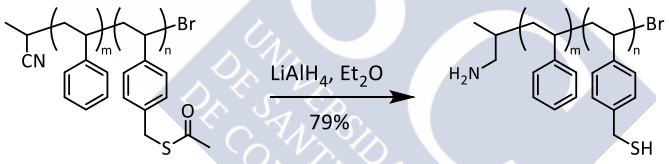
ditiotreitol (reactivo de Cleland) para reducir los posibles enlaces disulfuro formados (Esquema 3.11). Colateralmente, aunque no se puede determinar de forma inequívoca, es razonable considerar que en las condiciones empleadas también se redujo el nitrilo del residuo terminal del iniciador.



PS-*r*-PETVB 2 **PS-*r*-PVFMT**

Esquema 3.11. Desprotección con las condiciones de Yan.

Se comprobó mediante RMN-^{1}H que en las condiciones anteriores se desprotegía el grupo tiol, aunque el producto obtenido no se pudo separar del ditiotreitol. Por ello, con la idea de facilitar la purificación, evitando la formación de puentes disulfuro, se decidió realizar la desprotección utilizando gran exceso de $LiAlH_4$ y caracterizar el producto sin la adición final de ditiotreitol (Esquema 3.12). Tras 15 horas de reacción se obtuvo el CB desprotegido poliestireno-*random*-poli[(4-vinilfenil)metanotiol] (**PS-*r*-PVFMT**) con un 79% de rendimiento. La alta solubilidad en disolventes orgánicos convencionales sugieren que el porcentaje de entrecruzamiento debido a la formación de enlaces disulfuro es muy bajo, por lo que ya no fue necesario adicionar el reactivo de Cleland.



PS-*r*-PETVB 2 **PS-*r*-PVFMT**

Esquema 3.12. Síntesis de PS-*r*-PVFMT.

3.1.2.4. Preparación de NPs de oro estabilizadas con polímeros.

Para probar la utilidad de los polímeros anteriormente sintetizados, se llevó a cabo la preparación de dispersiones coloidales de NPs de oro empleando algunos de los copolímeros estadísticos **PS-*r*-PETVB** y el homopolímero **PETVB 1** como agentes estabilizantes.

La síntesis de las NPs se llevó a cabo a partir de un proceso de reducción química con $NaBH_4$ de los centros metálicos (Au^{3+}) previamente dispersados en la matriz polimérica correspondiente (Esquema 3.13). Como precursor de dichos centros metálicos se empleó una disolución acuosa diluida del ácido tetracloroáurico ($HAuCl_4$).

$$AuCl_4^-\,(ac) + Polímero \xrightarrow{DMF} AuCl_4^-@Polímero$$

$$AuCl_4^-@Polímero + BH_4^-\,(ac) \xrightarrow{DMF} Au@Polímero + 4\,Cl^- + B(OH)_3$$

Esquema 3.13. Síntesis de dispersiones coloidales de NPs de oro.

Se prepararon un total de nueve dispersiones coloidales de NPs de oro (Tabla 3.2), en las que se varió tanto el ligando polimérico utilizado como su concentración, de forma que la relación entre la concentración de azufre y de oro (*R* = [S]/[Au]) también cambia de unas muestras a otras.

Tabla 3.2. Composición de las disoluciones preparadas para la síntesis de NPs de oro.

Muestra	Polímero	Concentración de polímero (mM)	*R* = [S]/[Au]
A	**PS-*r*-PETVB 2**	0.01	0.19
B	**PS-*r*-PETVB 2**	0.1	1.9
C	**PS-*r*-PETVB 3**	0.01	0.55
D	**PS-*r*-PETVB 3**	0.1	5.5
E	**PS-*r*-PETVB 4**	0.01	1.8
F	**PS-*r*-PETVB 4**	0.1	18
G	**PS-*r*-PETVB 4**	1	178
H	**PETVB 1**	0.01	1.8
I	**PETVB 1**	0.1	18

Las disoluciones obtenidas presentaron diferentes colores, hecho que se relaciona con el diferente tamaño de partículas obtenidas en cada caso. La discusión sobre el efecto de la concentración de polímero y de la relación *R* sobre el tamaño y estabilidad de las NPs, así como la determinación del tamaño de las NPs de oro en las dispersiones coloidales sintetizadas mediante diferentes técnicas de caracterización se abordará en los próximos apartados (véanse los capítulos 3.1.3.5 y siguientes).

3.1.3. Caracterización y propiedades de los polímeros sintetizados y de las dispersiones de NPs de oro obtenidas.

Los distintos copolímeros y dispersiones coloidales de NPs de oro sintetizadas se caracterizaron empleando diferentes técnicas analíticas. Estos materiales requieren un análisis más pormenorizado del que se suele realizar habitualmente en síntesis orgánica de moléculas convencionales, para lo que es necesario emplear varias técnicas, con el fin de obtener sus estructuras moleculares, el tamaño, la forma y la homogeneidad de las distintas muestras, u otras características que puedan poseer los compuestos sintetizados.

3.1.3.1. Caracterización de polímeros por RMN.

La espectroscopía de RMN se basa en la medida de la absorción de la radiación electromagnética en la región de las radiofrecuencias por parte de los núcleos sometidos a un

campo magnético.[94] La energía absorbida produce transiciones de espín nuclear. Para algunos núcleos importantes, como ^{1}H y ^{13}C, el espín nuclear puede tener solamente dos valores asociados con los números cuánticos, $\alpha = +1/2$ y $\beta = -1/2$. Cuando estos núcleos se colocan en un campo magnético, sus momentos magnéticos tienden o bien a alinearse con el campo (correspondiente al espín α) o en sentido opuesto (correspondiente al espín β).

La espectroscopía de RMN es una de las técnicas analíticas más utilizadas y poderosas para la elucidación estructural y conformacional de las especies químicas. Es la técnica básica para el análisis y caracterización de estructuras orgánicas. Lo más frecuente es que se utilicen los espectros de RMN conjuntamente con otros tipos de espectroscopía y con análisis químicos para determinar las estructuras de moléculas orgánicas.[95] En el caso de los polímeros, lo habitual es emplear el RMN-^{1}H ya que, debido al gran número de unidades de repetición, es difícil extraer información útil de los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono-13 (RMN-^{13}C) de un compuesto polimérico.

3.1.3.1.1. Equipo.

Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker DPX 250 (campo magnético de 5.87 T, 250 MHz para ^{1}H y 63 MHz para ^{13}C) a *ta* para la caracterización del monómero ETVB, **1**, y en un Bruker DRX-500 (campo magnético de 11.74 T, 500 MHz para ^{1}H y 126 MHz para ^{13}C) a 50 °C para la caracterización de los polímeros, pertenecientes ambos equipos a la sección de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidade de Santiago de Compostela. Los espectros se realizaron utilizando $CDCl_3$ como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en unidades ppm con respecto al tetrametilsilano (TMS, $\delta = 0.0$ ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: singlete (s), doblete (d), triplete (t), multiplete (m) y doble doblete (dd). Se empleó como referencia interna la señal residual del disolvente; $CDCl_3$: 7.26 ppm (^{1}H, s). El tratamiento de los datos se realizó con el programa MestReNova versión 11.0.4-18998.

3.1.3.1.2. Caracterización de los polímeros sintetizados mediante RMN-^{1}H.

La técnica de RMN-^{1}H resultó fundamental para verificar la obtención del monómero y de los diferentes homopolímeros y copolímeros sintetizados, así como para determinar el número de unidades de repetición y para calcular también el porcentaje de cadenas que poseen bromo terminal ($\%Br_t$).

La interpretación de los espectros de RMN-^{1}H obtenidos para los polímeros **PS 1** (Figura 3.1) y **PS 2** se llevó a cabo de forma similar. Al plantear relaciones entre las integrales (I) de determinadas señales del espectro de RMN-^{1}H se puede determinar tanto el número de unidades de monómero (n, Ecuación 3.1), como el porcentaje de cadenas que poseen un bromo terminal ($\%Br_t$, Ecuación 3.2).

[94] D. A. Skoog, F. J. Holler, T. A. Nieman. *Principios de análisis instrumental*, 5ª edición, McGraw Hill: Madrid, 2001, capítulo 19, págs. 481-536.

[95] L. G. Wade. *Química Orgánica*, 5ª edición, Ed. Pearson: Madrid, 2004, capítulo 13, págs. 539-599.

$$n = \frac{I_{(g+g')}/5}{I_a/3} \qquad \text{Ecuación 3.1}$$

$$\%Br_t = \frac{I_f/1}{I_a/3} \times 100 \qquad \text{Ecuación 3.2}$$

donde g y g' corresponden a las señales de los protones de los anillos aromáticos; a corresponde a la señal del grupo metilo proveniente del iniciador y f corresponde a la señal del hidrógeno en alfa al bromo en la última unidad de la cadena polimérica (Figura 3.1).

Sin embargo, debido a que la señal originada por el grupo CH_3 del iniciador BPN (señal a) queda solapada por la señal de los CH_2 de la unidad de repetición (señal c), la integración se complica.

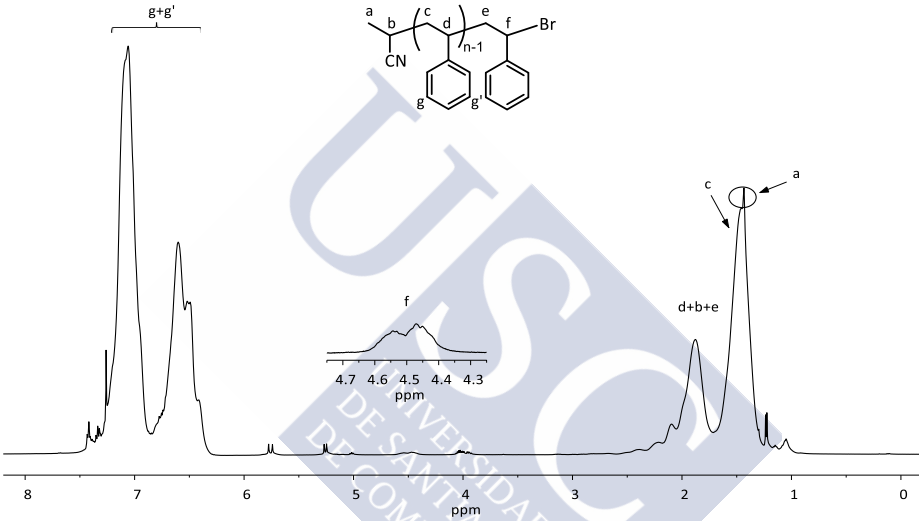


Figura 3.1. Asignación de señales en el espectro de RMN-^{1}H obtenido para PS 1.

Para evitar estos problemas, se decidió utilizar BEB como iniciador en las polimerizaciones. En los espectros RMN-^{1}H de los homopolímeros sintetizados de este modo, **PS 3-6**, se observa como la señal del metilo del iniciador aparece a campo alto (0.98 ppm), lo que facilita su integración (Figura 3.2). De esta forma, se pudo determinar a partir de los espectros de RMN-^{1}H para cada uno de estos homopolímeros tanto el valor de n como calcular el $\%Br_t$. El peso molecular obtenido a partir del valor de n, $M_{n,experimental}$, se puede comparar con el $M_{n,teórico}$ calculado a partir de la conversión obtenida en cada síntesis (Ecuación 3.3).

$$M_{n,teórico} = M_{iniciador} + M_{monómero} \times \frac{[monómero]_0}{[iniciador]_0} \times (conversión) \qquad \text{Ecuación 3.3}$$

Los resultados obtenidos con las ecuaciones anteriores para los homopolímeros **PS 1-6** se recogen en la Tabla 3.3. En ella se puede observar que en muchos casos los $M_{n,experimental}$ se aproximan al valor de los correspondientes $M_{n,teóricos}$, si bien se observan diferencias que se podrían explicar en función de la dificultad que existe para determinar con exactitud las integrales de las señales que se emplean en los cálculos.

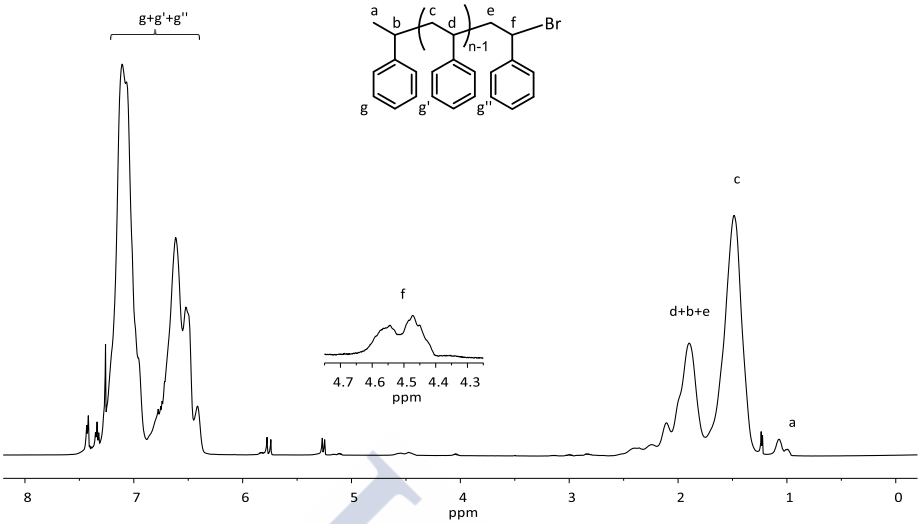


Figura 3.2. Asignación de señales en el espectro de RMN-^{1}H del polímero PS 6.

Aunque al utilizar el iniciador BEB la señal del metilo se desplaza a una zona donde no se encuentra totalmente solapada, tanto el tamaño como los $\%Br_t$ obtenido para los **PS 3-6** sintetizados a partir de este iniciador son inferiores a los obtenidos con el BPN para **PS 1-2** (Tabla 3.3).

Tabla 3.3. Resultados obtenidos a partir del análisis de los espectros de RMN-^{1}H para los homopolímeros PS 1-6.

Muestra	Iniciador	Tiempo (h)	Conversión (%)[a]	$n_{teórico}$	$M_{n,teórico}$	n	$M_{n,experimental}$	$\%Br_t$
PS 1	BPN	4	74	71	7400	66	7000	99
PS 2	BPN	21	97	97	10100	89	9400	85
PS 3	BEB	4	65	65	6800	58	6200	45
PS 4	BEB	4	52	52	5500	44	4700	49
PS 5	BEB	24	94	94	9800	84	8900	50
PS 6	BEB	4	79	79	8300	56	6000	54

[a]Determinada por gravimetría.

En el caso de los homopolímeros **PETVB 1** y **PETVB 2** no se pudieron determinar n ni el $\%Br_t$ debido a que el pico originado por el metilo del iniciador (señal a) queda solapado por otras señales (Figura 3.3). Sin embargo, se puede proponer la hipótesis de la existencia de cierto porcentaje de cadenas con bromo terminal, ya que se aprecia el pico correspondiente (señal f), y que el $M_{n,teórico}$, calculado a partir de la conversión obtenida, es de 5900 g/mol para **PETVB 1** y 8300 g/mol para **PETVB 2**.

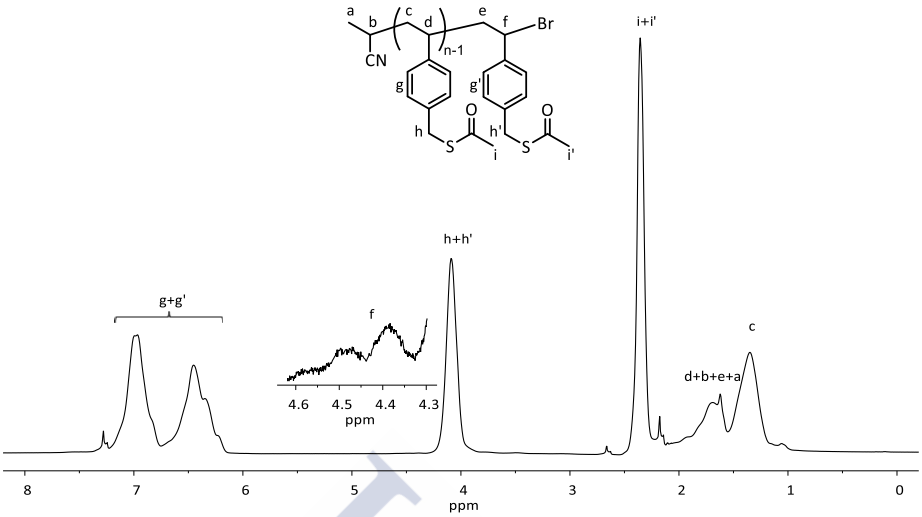


Figura 3.3. Asignación de señales en el espectro de RMN-^{1}H obtenido para el homopolímero PETVB.

La asignación de las señales en los espectros de RMN-^{1}H de los copolímeros estadísticos **PS-*r*-PETVB 1-7** es análoga en todos ellos (Figura 3.4). Como para la síntesis se empleó BPN como iniciador, no se puede determinar n ni el $\%Br_t$, como en los casos anteriores. Sin embargo, la presencia de la señal del CH unido al bromo terminal (señal f) en los espectros indica la existencia de un porcentaje de cadenas que sí poseen bromo terminal.

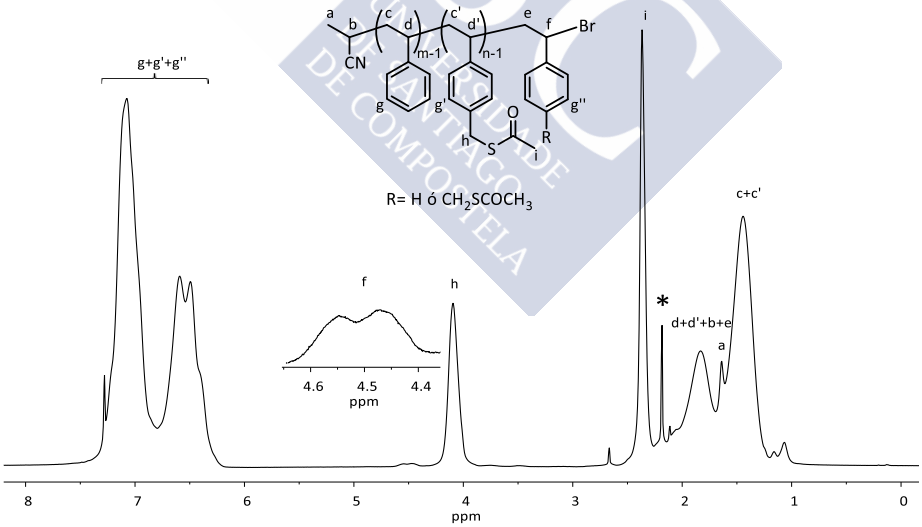


Figura 3.4. Asignación de señales en el espectro de RMN-^{1}H obtenido para el copolímero PS-*r*-PETVB 3.

La fracción molar monomérica (χ) para los copolímeros estadísticos sintetizados se puede calcular a partir de los valores de las integrales empleando la Ecuación 3.4 y la Ecuación 3.5.

$$\chi_{\mathrm{ETVB}} = \frac{I_{\mathrm{h}}/2}{I_{(\mathrm{c+c'+d+d'})}/3} \qquad \text{Ecuación 3.4}$$

$$\chi_{\text{estireno}} = 1 - \chi_{\text{ETVB}}$$ Ecuación 3.5

De forma similar a como se hizo en el caso de los homopolímeros, se puede determinar el $M_{\text{n,teórico}}$ a partir de la conversión obtenida en las síntesis de los copolímeros y con la composición molar monomérica determinada por RMN-^{1}H (Ecuación 3.6, S = estireno).

$$M_{\text{n,teórico}} = M_{\text{BPN}} + (M_{\text{S}} \times \chi_S + M_{\text{ETVB}} \times \chi_{ETVB}) \times \frac{[\text{S} + \text{ETVB}]_0}{[\text{BNP}]_0} \times (\text{conversión})$$

Ecuación 3.6

Tal como se aprecia en la Tabla 3.4, las relaciones monoméricas obtenidas son semejantes a las teóricas, lo que demuestra que la reactividad de los dos monómeros, estireno y ETVB, es similar, lo que permite que se puedan polimerizar a la vez. Hay que recordar que los copolímeros **PS-*r*-PETVB 3** y **PS-*r*-PETVB 4** se sintetizaron en una hora, por lo que el tamaño de sus cadenas es demasiado pequeño como para precipitar en la mezcla de metanol:2-propanol, y por lo menos queda disuelta una parte junto con los monómeros. Por este motivo, la conversión calculada mediante gravimetría para cada uno de estos compuestos es más baja de lo previsto y el cálculo de su $M_{\text{n,teórico}}$ origina unos valores bajos con los que no se puede determinar fielmente el número de unidades de repetición de estireno y ETVB.

Tabla 3.4. Resultados obtenidos para los copolímeros PS-*r*-PETVB 1-7.

Muestra	χ_{estireno}	χ_{ETVB}	Estireno/ETVB[a]	Conversión (%)[b]	$m_{\text{estireno,teórico}}$ / $n_{\text{ETVB,teórico}}$	$M_{\text{n,teórico}}$
PS-*r*-PETVB 1	0.90	0.10	45/5	78	37 / 2	4500
PS-*r*-PETVB 2	0.90	0.10	45/5	95	46 / 3	5400
PS-*r*-PETVB 3	0.70	0.30	35/15	1[c]		119
PS-*r*-PETVB 4	0.69	0.31	35/15	3[c]	2 / 1	251
PS-*r*-PETVB 5	0.72	0.28	35/15	28	12 / 3	1900
PS-*r*-PETVB 6	0.70	0.30	35/15	91	39 / 9	5900
PS-*r*-PETVB 7	0.52	0.48	25/25	96	35 / 17	6900

[a]Relación de equiv respecto a los equiv del iniciador.
[b]Determinada por gravimetría.
[c]Los valores de conversión determinados por gravimetría para **PS-*r*-PETVB 3** y **PS-*r*-PETVB 4** son bajos porque no precipitan, debido al peso molecular tan pequeño que poseen.

Los espectros de RMN-^{1}H obtenidos para los distintos CBs, tanto para **PS-*b*-PETVB 1** y **PS-*b*-PETVB 2** (en donde se utilizó el homopolímero **PS 1** como macroiniciador, ya que poseía el mayor *%Br*$_t$, y ETVB como monómero) como para **PETVB-*b*-PS** (en el que se empleó el **PETVB 1** como macroiniciador y estireno como monómero), son similares a los espectros obtenidos para los copolímeros estadísticos, por lo que la asignación se realiza de forma idéntica (Figura 3.5).

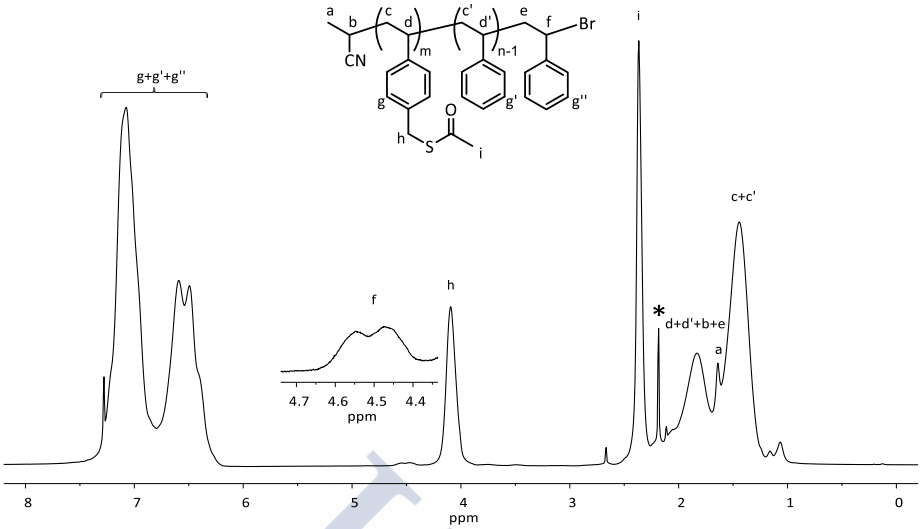


Figura 3.5. Asignación de señales en el espectro de RMN-^{1}H obtenido para PETVB-*b*-PS.

Utilizando relaciones entre las integrales de las señales de RMN-^{1}H similares a las descritas anteriormente para los copolímeros estadísticos (Ecuación 3.4 y Ecuación 3.5), se puede determinar la relación molar de los monómeros en los CBs. También se puede calcular el $M_{n,teórico}$ teniendo en cuenta la conversión obtenida en la síntesis de cada polímero (Ecuación 3.7). Los resultados determinados para los CBs se recogen en la Tabla 3.5.

$$M_{\mathrm{n,teórico}} = M_{\mathrm{macroiniciador}} + M_{\mathrm{monómero}} \times \frac{[\mathrm{monómero}]_0}{[\mathrm{macroiniciador}]_0} \times (\mathrm{conversión})$$

Ecuación 3.7

Tabla 3.5. Resultados obtenidos para los CBs PS-*b*-PETVB 1-2 y PETVB-*b*-PS.

Muestra	$\chi_{estireno}$	χ_{ETVB}	Conversión (%)[a]	$m_{estireno,teórico}$ / $n_{ETVB,teórico}$	$M_{n,teórico}$
PS-*b*-PETVB 1	0.67	0.33	17	70 / 24	12100
PS-*b*-PETVB 2	0.60	0.40	27	70 / 38	14400
PETVB-*b*-PS	0.69	0.31	17	43 / 27	9700

[a]Determinada por gravimetría.

La obtención de ambos CBs, tanto **PS-*b*-PETVB 1-2** como **PETVB-*b*-PS**, indica que el paso de bloque a bloque con estos compuestos no presenta dificultades y se puede empezar por uno u otro indistintamente. Además, como se ve en la ampliación de la Figura 3.5, se sigue apreciando el pico correspondiente al CH unido al bromo terminal (señal f), por lo que se podrían seguir utilizando estos copolímeros como macroiniciadores para adicionar más bloques.

La técnica de RMN, también se utilizó para determinar la desprotección del grupo tiol. Al comparar los espectros de RMN-^{1}H del compuesto **PS-*r*-PETVB 2** y del producto obtenido por reducción con $LiAlH_4$, **PS-*r*-PVFMT**, se aprecia en el espectro de este, la desaparición de la señal de los protones del CH_3 del tioacetato (en torno a 2.35 ppm), al mismo tiempo que se observa como la señal del CH_2 unido al azufre se desplaza desde 4.08 ppm hasta los 3.65 ppm al pasar del tioacetato al tiol, lo que indicaría el éxito de la desprotección (Figura 3.6).

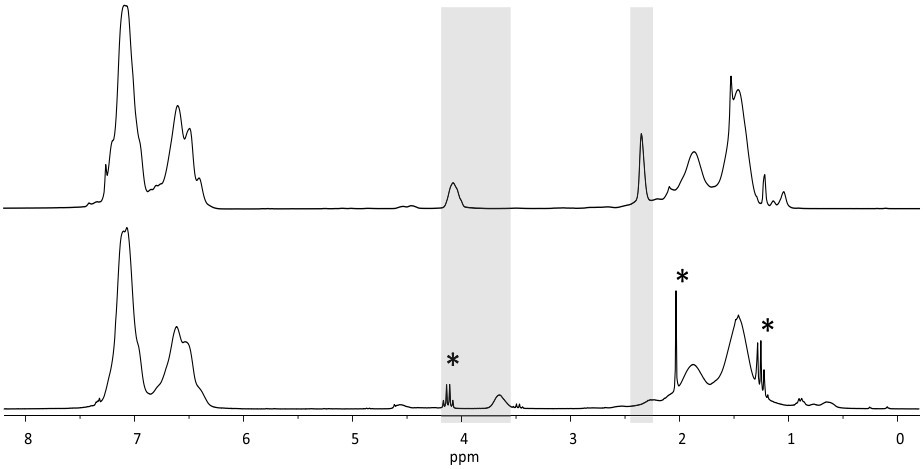


Figura 3.6. Comparación de los espectros de RMN-^{1}H de PS-*r*-PETVB 2 y del producto desprotegido PS-*r*-PVFMT.

Por lo tanto, a partir de los espectros de RMN-^{1}H se pudieron calcular el número de unidades de repetición y, junto con la relación molar de los monómeros, se determinó de forma teórica el peso molecular de los polímeros. Para completar estos estudios se llevó a cabo un análisis de los distintos polímeros mediante cromatografía de penetrabilidad sobre geles (GPC, abreviatura en inglés de g*el-permeation chromatography*), que es una clase concreta de cromatografía de exclusión por tamaño (SEC, abreviatura en inglés de s*ize-exclusion chromatography*), método que también permite determinar el tamaño de estas moléculas.

3.1.3.2. Caracterización de polímeros por GPC.[96]

La SEC es una técnica cromatográfica que permite la separación de moléculas en función de sus tamaños en disolución. Es decir, la separación se realiza en función del volumen hidrodinámico de los analitos. Dicha separación no implica una interacción química o física entre las moléculas y la fase estacionaria. Es más, se procura evitar ese tipo de interacciones dado que pueden originar una mala eficacia de la columna.

El relleno de la columna cromatográfica consiste en pequeñas partículas poliméricas o de sílice de diámetro menor de 10 µm que forman una red uniforme de poros en los que pueden difundir las moléculas del soluto y del disolvente. El tiempo de residencia en la columna variará en función del tamaño efectivo de los analitos en disolución. Aquellas moléculas de menor tamaño podrán entrar en los poros de la red del relleno, permaneciendo más tiempo en la

[96] D. A. Skoog, F. J. Holler, T. A. Nieman, *Principios de análisis instrumental*, 5ª edición, McGraw Hill: Madrid, 2001, capítulo 28, págs. 785-830.

columna, lo que provoca un aumento de sus tiempos de retención y conlleva a que eluyan más tarde. Al contrario, las moléculas de mayor tamaño, al no poder entrar en los poros, se excluyen antes y eluirán rápidamente.

Existe un rango limitado de pesos moleculares para cada columna, determinado por el tamaño de los poros del relleno. El límite de exclusión define el peso molecular de una especie por encima del cual no existe retención. Aquellos analitos con un tamaño superior a este límite, son tan grandes que no se retienen y eluirán con el volumen libre. Por otra parte, el límite de penetración corresponde al peso por debajo del cual las moléculas de soluto pueden penetrar completamente en los poros. Por debajo de este límite, las moléculas son tan pequeñas que eluyen con el volumen de disolvente contenido en los poros. Por estos motivos, el tamaño de los poros del relleno se escoge en función del rango de pesos moleculares de los analitos a separar.

Cuando se utilizan disolventes acuosos como fase móvil y rellenos hidrofílicos se denomina cromatografía de filtración sobre geles (GFC, abreviatura en inglés de *gel-filtration chromatography*) y se usa con muestras hidrosolubles. Mientras que cuando se emplean disolventes orgánicos no polares y un relleno hidrofóbico recibe el nombre de GPC y se utiliza con sustancias solubles en disolventes orgánicos menos polares. En la GPC se suelen emplear rellenos de copolímeros de estireno-divinilbenceno, en donde el tamaño de los poros se controla por el grado de entrecruzamiento entre las cadenas poliméricas.

La GPC es una técnica ampliamente utilizada para caracterizar polímeros ya que, además de permitir la separación de moléculas en función del tamaño efectivo en disolución, permite obtener la distribución de los pesos moleculares (MWD, abreviatura en inglés de *molecular-weight distribution*) o, lo que es equivalente, la distribución de masas moleculares (MMD, abreviatura en inglés de *molecular-mass distribution*). También permite obtener información acerca de la homogeneidad y pureza de las muestras. Los pesos moleculares se determinan en función de los tiempos de retención obtenidos para la muestra. En realidad no se miden masas sino el volumen hidrodinámico de las moléculas poliméricas, es decir, el espacio que ocupa una molécula particular cuando se encuentra en disolución.

3.1.3.2.1. Distribución del peso molecular del polímero y definiciones de los promedios del peso molecular.

Los polímeros están formados por unidades de repetición unidas químicamente a lo largo de cadenas. Para entender las propiedades físicas de un polímero (como la fuerza mecánica, solubilidad y fragilidad) es necesario conocer la longitud de las cadenas poliméricas. La longitud de las cadenas se suele expresar en términos de peso molecular de la cadena de polímero (*M*), que se relaciona con la masa molar de los monómeros y el número de unidades de repetición conectadas en la cadena. Sin embargo, todos los polímeros sintéticos son polidispersos ya que contienen cadenas de polímeros de longitud desigual y, por lo tanto, el peso molecular no es un valor individual. El polímero existe como una distribución de longitudes de cadenas y pesos moleculares. Por ello, el peso molecular de un polímero se debe describir como un peso molecular promedio calculado teniendo en cuenta el peso molecular de todas las cadenas de la muestra.

Entre los pesos moleculares promedio utilizados con más frecuencia y que se pueden determinar por GPC y SEC se encuentran: el peso molecular promedio en número (M_n), el peso molecular promedio en peso (M_w), los pesos moleculares promedio más altos (M_z y M_{z+1}) y peso molecular del pico (Mp).[97]

El M_n es el peso molecular promedio estadístico de todas las cadenas de polímero en la muestra. Es decir, es el peso de todas las moléculas poliméricas contenidas en la muestra entre el número total de moléculas poliméricas en dicha muestra, y se define como:

$$M_n = \frac{\sum N_i M_i}{\sum N_i} \qquad \text{Ecuación 3.8}$$

donde M_i es el peso molecular de cada cadena y N_i es el número de cadenas de ese peso molecular. Se puede predecir M_n para cada mecanismo de polimerización y se mide por métodos que determinan el número de moléculas en una muestra de un peso dado, por ejemplo, a través de métodos coligativos como los del ensayo de grupo final. Cuando para una distribución de pesos moleculares se cita el M_n, quiere decir que hay el mismo número de moléculas con valores superiores e inferiores a M_n en la distribución. Además, se corresponde con el $M_{n,experimental}$ obtenido a partir del número de unidades de repetición determinado por RMN-^{1}H (véase el capítulo 3.1.3.1.2).

El M_w se define como:

$$M_w = \frac{\sum N_i M_i^2}{\sum N_i M_i} \qquad \text{Ecuación 3.9}$$

Al compararlo con M_n, M_w tiene en cuenta el peso molecular de cada cadena para determinar su contribución al peso molecular promedio. Cuanto mayor tamaño tenga la cadena, mayor será la contribución de la cadena a M_w. Se determina con métodos que son más sensibles al tamaño molecular que solo a su número, como las técnicas de difusión de luz. Si se da el valor de M_w para una distribución de pesos moleculares significa que hay un peso de moléculas igual por encima y por debajo de M_w en la distribución.

En general, la serie de pesos moleculares promedio se pueden definir como:

$$M = \frac{\sum N_i M_i^{n+1}}{\sum N_i M_i^n} \qquad \text{Ecuación 3.10}$$

donde si: n = 0, $M = M_n$; n = 1, $M = M_w$; n = 2, $M = M_z$; n = 3, $M = M_{z+1}$.

El promedio más alto es cada vez más sensible a las cadenas de mayor peso molecular y en consecuencia son cada vez más difíciles de medir con precisión. Se tienden a asociar con métodos que miden el movimiento de las moléculas poliméricas, como las técnicas de difusión o sedimentación. Aunque el promedio-z no se cita frecuentemente en polímeros, varios métodos importantes de medidas de las dimensiones de cadenas dan pesos moleculares promedio-z.

[97] *Polymer Molecular Weight Distribution and Definitions of MW Averages. Technical Overview.* Agilent Technologies, Inc. 2015, 5990-7890EN.

M_n está relacionado con características mecánicas como fragilidad y propiedades de flujo. M_w se relaciona con la resistencia a la tracción y la dureza, entre otras. M_z se relaciona con la flexibilidad y rigidez.[98] Para todos los polímeros sintéticos polidispersos: $M_n < M_w < M_z < M_{z+1}$.

El índice de polidispersidad (PDI, abreviatura en inglés de *polydispersity index*) se usa como medida del rango de la distribución de peso molecular de un polímero y se define como:

$$PDI = \frac{M_w}{M_n} \qquad \text{Ecuación 3.11}$$

Cuanto mayor es el PDI, más amplia es la distribución del peso molecular. Un polímero monodisperso, donde todas las cadenas tienen la misma longitud (como en una proteína), tiene un M_w/M_n = 1. Los polímeros sintéticos mejor controlados (polímeros "estrechos", *narrow polymers*, usados para calibración) tienen M_w/M_n entre 1.02 y 1.10. Las reacciones de polimerización por etapas normalmente producen polímeros con valores M_w/M_n en torno a 2.0, mientras que las reacciones en cadena originan polímeros con valores e M_w/M_n entre 1.5 y 20.

La GPC es la única técnica que mide M_n, M_w, M_z y M_{z+1} al mismo tiempo, calculando toda la distribución del polímero. Además, también permite calcular otro peso molecular promedio: el peso molecular en el máximo del pico del cromatograma (Mp, Figura 3.7). El Mp es la moda de la distribución de peso molecular. Se cita para distribuciones muy estrechas, como para los patrones poliméricos usados en calibración.

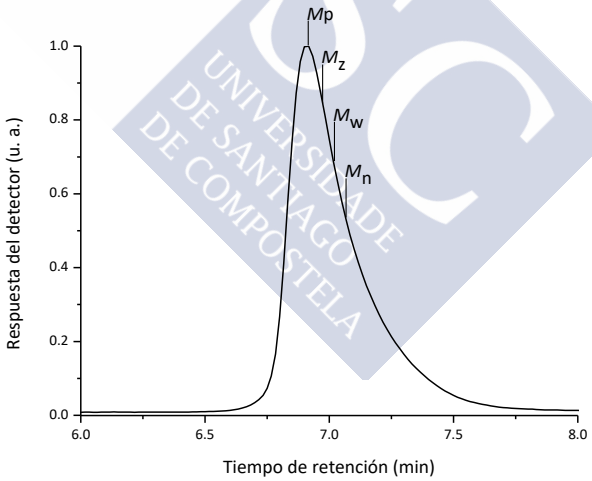


Figura 3.7. Cromatograma normalizado del patrón de PEG7830 en donde se aprecian los diferentes pesos moleculares M_n, M_w, M_z y Mp.

3.1.3.2.2. Equipo.

Los análisis de los polímeros se realizaron en un sistema PL-GPC 50 (Agilent) equipado con una columna rellena de matriz de PS/divinilbenceno entrecruzado (PLgel 3 µm Mixed-E, 300 mm x 7.5 mm, Agilent Technologies) que posee un rango de separación de 100-30000 g/mol y una

[98] A. M. Striegel, *J. Chromatogr. A* **2001**, *932*, 21-31.

alta resolución para pesos moleculares bajos. Como fase móvil se utilizó THF de calidad de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC, abreviatura en inglés de *high performance liquid chromatography*), estabilizado con 200 ppm de 2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol, también conocido como butilhidroxitolueno (BHT), con un flujo de 1 mL/min y a una temperatura constante de 40 °C. Cada muestra se inyectó en alícuotas de 0.1 mL con concentración aproximada de 1 mg/mL preparadas con la misma fase móvil. Se empleó un detector de índice de refracción y se realizó la calibración de la columna con patrones de PS. Se inyectaron cinco patrones con unas distribuciones estrechas de pesos moleculares y con pesos conocidos, tal como se recogen en la Tabla 3.6, junto con los tiempos de retención determinados.

Tabla 3.6. Datos de los patrones de PS utilizados en el calibrado de la GPC.

Patrón	*M*p	PDI	Tiempo de retención (min)
PS580	580	1.12	9.05
PS2170	2170	1.04	7.93
PS4910	4910	1.03	7.20
PS10440	10440	1.03	6.67
PS28770	28770	1.02	6.02

La curva de calibrado se obtuvo ajustando una ecuación polinomial de orden 3 a los datos obtenidos para esos 5 patrones de PS (Figura 3.8).

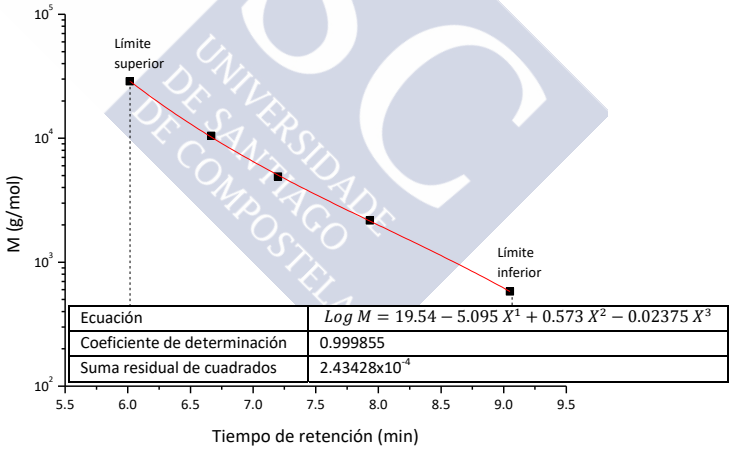


Figura 3.8. Curva de calibrado obtenida con los patrones de PS.

La adquisición de los cromatogramas y el tratamiento de los datos se realizaron con los programas Cirrus GPC Online GPC/SEC Software versión 3.4 y Cirrus GPC Offline GPC/SEC Software versión 3.4.

3.1.3.2.3. Determinación del tamaño de los polímeros sintetizados mediante GPC.

La GPC se empleó para determinar el peso molecular de algunos de los polímeros sintetizados mediante ATRP mediada por cobre. De esta forma, se determinaron los tamaños de los

homopolímeros **PS 1** y **PETVB 1**, ya que son los que se emplearon como macroiniciadores en la síntesis de los CBs (Figura 3.9).

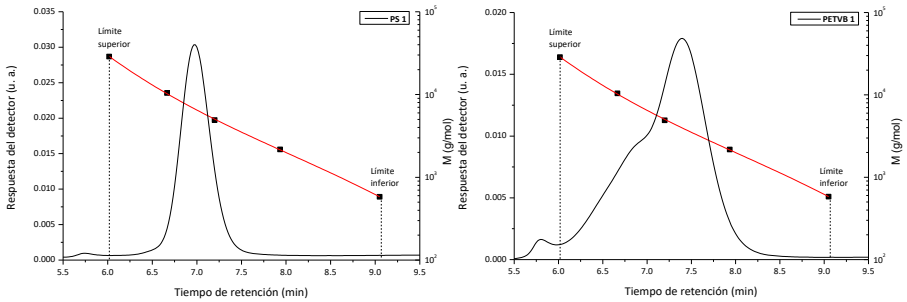


Figura 3.9. Cromatogramas normalizados de PS 1 (izquierda) y PETVB 1 (derecha).

En los cromatogramas obtenidos se aprecia que para ambos homopolímeros sintetizados se obtienen unos valores de pesos moleculares inferiores a los teóricos y una distribución más estrecha en el caso del **PS 1** (Tabla 3.7).

Tabla 3.7. Datos obtenidos con el calibrado con PS para las muestras de PS 1 y PETVB 1.

Muestra	$M_{n,teórico}$	*M*p	M_n	M_w	M_z	PDI
PS 1	7400	6780	6450	6770	7110	1.04
PETVB 1	5900	3960	4410	5630	7530	1.27

También se determinó el peso molecular para diferentes muestras de los copolímeros estadísticos (Tabla 3.8).

Tabla 3.8. Datos obtenidos con el calibrado con PS para las muestras de PS-*r*-PETVB 2-7.

Muestra	$M_{n,teórico}$	*M*p	M_n	M_w	M_z	PDI
PS-*r*-PETVB 2	5400	5660	5510	5880	5030	1.07
PS-*r*-PETVB 3	119	1340	1320	1370	1510	1.11
PS-*r*-PETVB 4	251	1560	1440	1590	1740	1.10
PS-*r*-PETVB 5	1900	1714	1490	1700	1930	1.14
PS-*r*-PETVB 6	5900	6220	6150	6980	8170	1.13
PS-*r*-PETVB 7	6900	7240	7220	8320	9880	1.15

Al comparar entre sí los cromatogramas obtenidos para los copolímeros sintetizados con la misma relación monomérica pero con tiempos de reacción diferentes, **PS-*r*-PETVB 3-6**, se aprecia que se produce un incremento del peso molecular de estos copolímeros con el tiempo (Figura 3.10). También se aprecia que las distribuciones de pesos moleculares se mantienen estrechas, lo que indicaría un buen control de la polimerización, donde el comportamiento del monómero ETVB es muy similar al del estireno. Los datos obtenidos por GPC muestran unos tamaños más cercanos a los valores esperados para las muestras sintetizadas a tiempos cortos, **PS-*r*-PETVB 3** y **PS-*r*-PETVB 4**, que los $M_{n,teóricos}$ obtenidos a partir del grado de conversión determinado por gravimetría.

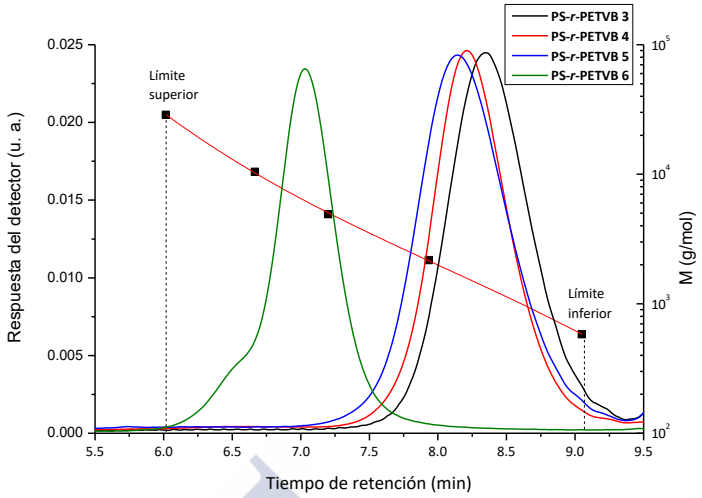


Figura 3.10. Cromatogramas normalizados de la serie PS-*r*-PETVB 3-6.

Como se comentó previamente (véase el capítulo 3.1.2.2), el menor peso molecular de estos polímeros hace que no precipiten como los demás en la mezcla de metanol:2-propanol. Esto provoca que una cantidad importante de los compuestos sintetizados quede disuelta junto con los monómeros, lo que hace que el porcentaje de conversión calculado sea menor que el real. Por todo ello, al determinar los $M_{n,teóricos}$ con el valor de la conversión determinada por gravimetría, se obtienen unos tamaños más bajos a los obtenidos por GPC.

Por último, también se utilizó la GPC para determinar los pesos moleculares de los CBs obtenidos (Tabla 3.9).

Tabla 3.9. Datos obtenidos con el calibrado con PS para las muestras de los CBs PS-*b*-PETVB 1-2 y PETVB-*b*-PS.

Muestra	$M_{n,teórico}$	*M*p	M_n	M_w	M_z	PDI
PS-*b*-PETVB 1	12100	8680	8560	9420	10500	1.10
PS-*b*-PETVB 2	14400	10980	9100	10740	12490	1.18
PETVB-*b*-PS	9700	10220	10490	11760	13310	1.12

En la Figura 3.11 se muestra a modo de ejemplo, la comparación de los cromatogramas obtenidos para el homopolímero **PETVB 1** y el CB **PETVB-*b*-PS** obtenido utilizando **PETVB 1** como macroiniciador. Se puede observar que se obtienen una distribución unimodal y que se produjo el incremento en la longitud de las cadenas, ya que en el CB el pico cromatográfico aparece a tiempos de retención menor que en el homopolímero.

Una vez realizado el estudio de los diferentes homopolímeros y copolímeros mediante RMN-^{1}H y SEC para determinar sus pesos moleculares, se pensó en continuar con la caracterización de estos materiales para estudiar su comportamiento térmico mediante técnicas termoanalíticas, como la calorimetría diferencial de barrido (DSC, abreviatura en inglés de *differential scanning calorimetry*).

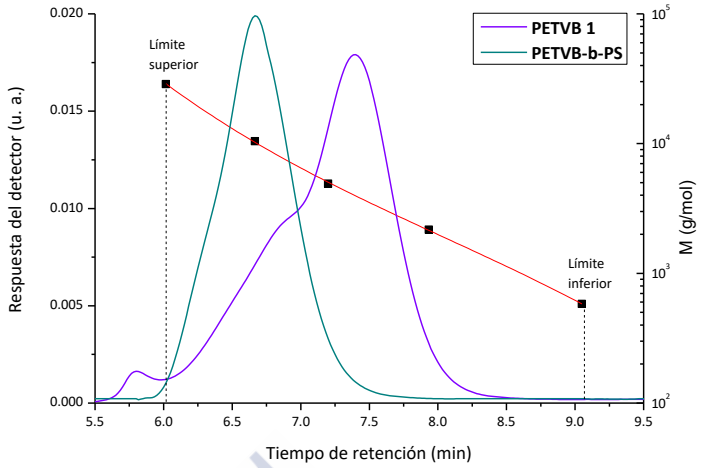


Figura 3.11. Cromatogramas normalizados obtenidos para el homopolímero PETVB 1 y el CB PETVB-*b*-PS.

3.1.3.3. Caracterización de polímeros por DSC.

En la caracterización de materiales se suelen emplear técnicas termoanalíticas. El análisis térmico abarca aquellos métodos de medida basados en el cambio de una propiedad física o mecánica de un material con la temperatura.

La DSC es una técnica de análisis térmico en la que se mide la diferencia de calor entre una muestra y una referencia cuando ambas son sometidas a idénticas condiciones de temperatura en un ambiente que se calienta o enfría a velocidad constante. Es una técnica que permite obtener información acerca de la temperatura a la cual tiene lugar un cambio energético y el calor involucrado en el proceso. Se suele utilizar para caracterizar polímeros, ya que son una familia de materiales que presentan todas sus transiciones térmicas (cambios que se producen en un material cuando se calienta) en el intervalo de trabajo de la DSC.

3.1.3.3.1. Propiedades térmicas de un polímero.

Capacidad calorífica (C_P).

La C_P de un sistema es la cantidad de calor necesaria para incrementar la temperatura 1 °C. Se suele expresar en J/°C y se determina con la relación entre el flujo de calor y la velocidad de calentamiento.

El flujo de calor es la cantidad de calor suministrado por unidad de tiempo (Ecuación 3.12).

$$\text{Flujo de calor} = \frac{calor}{tiempo} = \frac{q}{t} \qquad \text{Ecuación 3.12}$$

La velocidad de calentamiento es el la velocidad del cambio de temperatura (Ecuación 3.13).

$$\text{Velocidad de calentamiento} = \frac{\Delta T}{t} \qquad \text{Ecuación 3.13}$$

A partir de estas definiciones, se puede describir la C_P como:

$$C_p = \frac{\frac{q}{t}}{\frac{\Delta T}{t}} = \frac{q}{\Delta T}$$ Ecuación 3.14

Si se representa el calor frente a la temperatura, la C_P es la pendiente.

Fusión.

La fusión es un proceso endotérmico, requiere la absorción de calor. Al calentar un polímero cristalino, se produce un aumento en la energía cinética de sus cadenas. Esto provoca un incremento de su movilidad con la temperatura. Las cadenas de polímero abandonan las estructuras cristalinas en las que se encontraban y se transforman en un líquido desordenado. De esta forma, son capaces de moverse libremente por encima de la temperatura de fusión (T_m) y ya no hay disposiciones ordenadas. La temperatura permanece constante durante el proceso de fusión, a pesar de continuar calentando. La energía proporcionada durante este tiempo se utiliza para fundir las regiones cristalinas y no aumenta la energía cinética media de las cadenas que ya están fundidas. En un gráfico de calor frente a temperatura (Figura 3.12 B), se observa una discontinuidad en el punto de fusión. El calor adicionado al sistema durante el proceso de fusión es el calor latente de fusión o entalpía de fusión (ΔH_m) y se calcula con el área del pico de fusión observado en un gráfico de flujo de calor frente a temperatura (Figura 3.12 A). La T_m se define como la temperatura en el mínimo del pico.

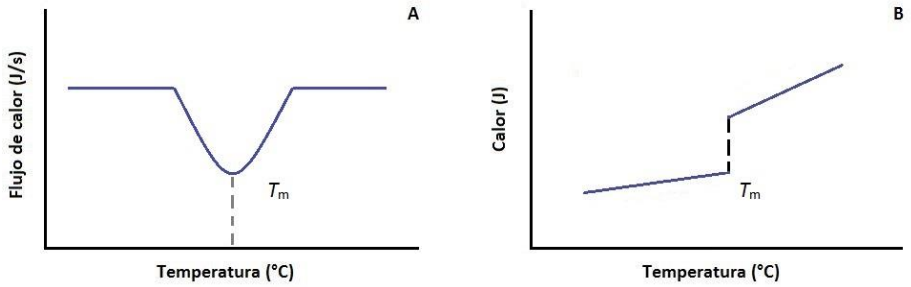


Figura 3.12. Representación de la transición de fusión en un gráfico de flujo de calor frente a temperatura (A) y en un gráfico de calor frente a temperatura (B).

Después de la fusión, la temperatura vuelve a aumentar con el calor. Sin embargo, la C_P del polímero fundido es mayor que la del polímero sólido cristalino. Por esta razón, la temperatura aumenta a un ritmo más lento que antes. La fusión es una transición de primer orden: el cambio que produce el calentamiento implica un cambio en la C_P y lleva asociado un calor latente, que en este caso se trata del ΔH_m.

Cristalización.

La cristalización es un proceso exotérmico, en él se libera calor al entorno. Esto hace que la temperatura de la muestra aumente más rápido de lo especificado por el programa de calentamiento y se observa un pico positivo. El pico de cristalización se puede usar para confirmar que ha ocurrido una cristalización. La temperatura de cristalización (T_c) se define como el máximo del pico de cristalización y el calor latente de cristalización o entalpía de cristalización (ΔH_c) se calcula como el área del pico observado en un gráfico de flujo de calor

frente a temperatura (Figura 3.13). La cristalización también es una transición de primer orden ya que se vuelve a producir un cambio en la C_P y existe un calor latente asociado al proceso de cristalización, ΔH_c.

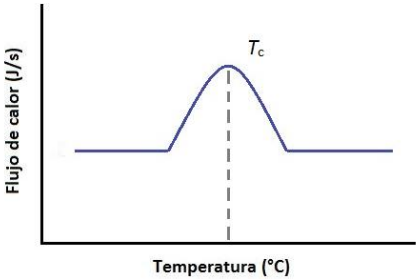


Figura 3.13. Representación de una transición de cristalización en un gráfico de flujo de calor frente a temperatura.

Cuando se realiza un enfriamiento desde el punto de fusión, se disminuye la movilidad de las cadenas poliméricas hasta llegar a un punto en el que se provoca la solidificación. Según la simetría e irregularidades del compuesto y la velocidad de enfriamiento, la solidificación podrá originar sólidos amorfos o cristalinos en función de si las cadenas han tenido el tiempo suficiente de alcanzar un empaquetamiento ordenado o no.

Transición vítrea.

La transición vítrea es una transición que se manifiesta en los polímeros total o parcialmente amorfos. Si un polímero en su estado fundido se enfría demasiado rápido, las cadenas no podrán alcanzar un empaquetamiento ordenado que origine cristales y se dispondrán de forma desordenada en lo que se conoce como estado vítreo. El estado vítreo es un estado amorfo que se caracteriza por la rápida disposición de las moléculas para obtener posiciones definidas. Aunque muestra un aspecto aparentemente sólido es un estado metastable, de no equilibrio termodinámico, en el que el material se considera un líquido subenfriado que fluye a velocidades extremadamente lentas. La temperatura de transición vítrea (T_g) marca el instante en el que los movimientos de rango largo de las cadenas cambian, lo que también modifica las propiedades mecánicas. La transición vítrea se observa en un gráfico de calor frente a temperatura como un cambio en la pendiente (Figura 3.14 B). Esto se debe a un cambio en la C_P del polímero. Normalmente, la C_P aumenta por encima de la T_g.

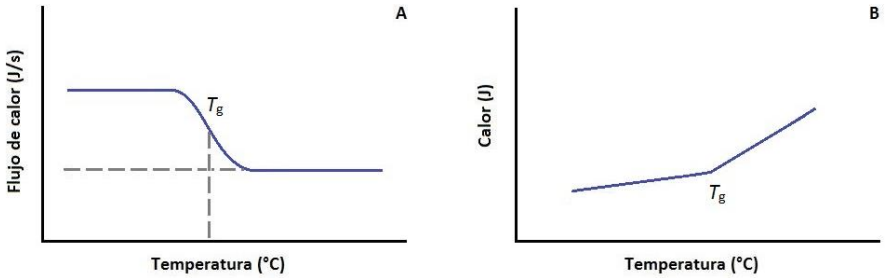


Figura 3.14. Representación de una transición vítrea en un gráfico de flujo de calor frente a temperatura (A) y en un gráfico calor frente a temperatura (B).

Desde el punto de vista termodinámico, la transición vítrea es una transición de segundo orden, ya que conlleva un cambio en la C_P pero, no hay ningún calor latente involucrado en el proceso ya que no ocurre un cambio de fase.

En un gráfico de flujo de calor frente a temperatura se observa una transición gradual que se produce en un rango de temperaturas (Figura 3.14 A). Por este motivo la T_g se puede definir de varias formas. Las más comunes son las que se indican en la Figura 3.15: T_0 es la temperatura en el punto de corte de la línea extrapolada desde la zona vítrea con la bisectriz de la transición trazada por su punto medio; T_h o $T(1/2\ \Delta C_p)$ es la temperatura que corresponde a la mitad del incremento en el calor específico durante la transición; T_{inf} es la temperatura en el punto de inflexión del termograma; T_a es la temperatura en el punto de corte de la línea extrapolada desde la zona líquida con la bisectriz de la transición trazada por su punto medio. Además, la anchura de la transición, T_a - T_0, puede dar información útil en estudios de compatibilidad de polímeros.

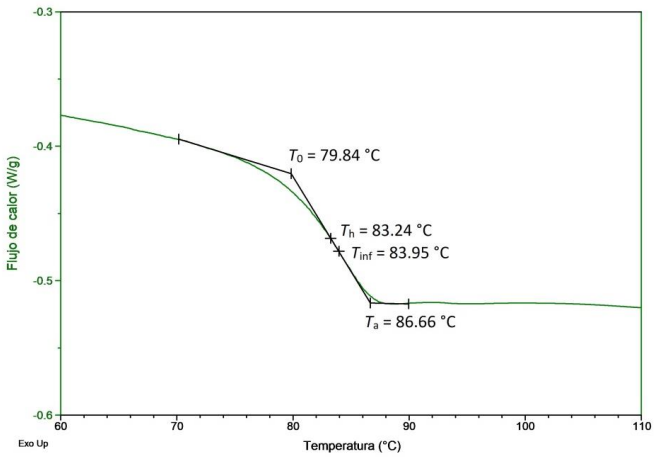


Figura 3.15. Termograma de la muestra PS-*r*-PETVB 7 registrado durante el calentamiento en donde se señalan las diferentes formas de definir la T_g.

Hay que tener en cuenta que no todos los polímeros experimentan las tres transiciones descritas (T_g, T_c y T_m). Los polímeros totalmente amorfos presentarán únicamente transición vítrea. En cambio, en los polímeros que formen cristales se observarán picos de cristalización y fusión. Sin embargo, los polímeros cristalinos suelen poseer algún dominio amorfo. Por este motivo, en una misma muestra de polímero se pueden observar la transición de fusión y la transición vítrea. Cabe remarcar que solo la parte cristalina experimentará la fusión, mientras que la parte amorfa es la responsable de la transición vítrea.

Cuando al calentar un polímero se alcanza una temperatura superior a la T_g, las cadenas tienen una mayor movilidad. Este aumento de energía permite a veces que las cadenas alcancen una disposición más ordenada, por lo que se produce una cristalización durante el calentamiento que recibe el nombre de cristalización fría (Figura 3.16).

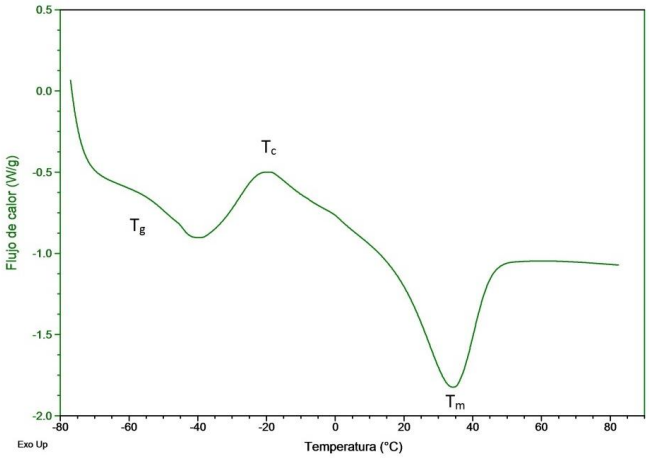


Figura 3.16. Ejemplo de cristalización fría observado entre T_g y T_m en el termograma del híbrido mPEG$_{2400}$-*b*-G2.

La velocidad de calentamiento o enfriamiento a la que se someten las muestras influye en las temperaturas y calores determinados. La T_m aumenta al incrementar la velocidad de calentamiento. Del mismo modo, al aumentar la velocidad de enfriamiento, la T_c obtenida es inferior. La temperatura exacta a la que las cadenas de polímero sufren las transiciones depende de la estructura del polímero. Cambios en la estructura del polímero como la inserción de grupos laterales voluminosos y rígidos, la formación de dobles enlaces, la introducción de grupos colgantes, el entrecruzamiento químico o la presencia de grupos polares pueden provocar grandes cambios en la T_g.

3.1.3.3.2. Convenio "exo down" o "exo up".

Existen dos formas de representar los resultados obtenidos mediante DSC al utilizar termogramas de flujo de calor frente a temperatura.

El convenio "exothermic down" (exotérmico abajo) se emplea generalmente al realizar las medidas en aparatos de DSC diseñados con potencia compensada. En estos instrumentos, durante un proceso exotérmico, la muestra libera una cantidad mayor de energía o calor, de esta forma se necesita aportar menos energía o potencia para mantener la temperatura. Esto se registra como un resultado negativo y se representa como "exo down".

El convenio "exothermic up" (exotérmico arriba) se utiliza para representar los datos obtenidos con un DSC diseñado con flujo de calor principal. En este caso, durante un proceso exotérmico, la temperatura de la muestra aumenta más rápido de lo especificado por la velocidad de calentamiento programada. Esto hace que se registre como un resultado positivo y se representa como "exo up".

Otra forma de ver la diferencia entre ambos criterios depende de cómo se defina el sistema termodinámico. Si la definición del sistema incluye solo la muestra, en un proceso exotérmico se libera calor o energía al ambiente, haciendo que sea "positivo". En cambio, si el sistema se define como la celda DSC entera, incluyendo la muestra, la referencia y el horno, se necesita aportar menos energía para mantener el sistema durante el evento exotérmico, haciendo que sea "negativo".

3.1.3.3.3. Equipo.

Las medidas se realizaron en un calorímetro Q200 (TA Instruments) equipado con un sistema de enfriamiento refrigerado. Las muestras, de pesos comprendidos entre 3-8 mg, se depositaron en portamuestras de aluminio abiertos (Tzero Low-Mass Pan, TA Instruments). Las medidas se realizaron en ciclos de calentamiento-enfriamiento-calentamiento, utilizando un rango de temperaturas comprendido entre 0 °C y 200 °C en la mayoría de los análisis. Se utilizaron rampas de 20 °C/min y nitrógeno como gas inerte, con un flujo de 50 mL/min. La adquisición de los termogramas y el tratamiento de los datos se realizaron con el programa TA Instruments Universal Analysis 2000 versión 4.5.

El equipo empleado es un DSC de la compañía TA Instruments diseñado con flujo de calor principal, por lo que sigue el convenio exotérmico arriba ("exo up"), a diferencia de los equipos de Perkin-Elmer que emplean el convenio exotérmico abajo ("exo down") al estar diseñados con potencia compensada. En un sistema DSC de flujo de calor, la muestra y la referencia se calientan con la misma velocidad desde una única fuente de calentamiento. Se recoge la diferencia de temperaturas entre los portamuestras y se convierte en diferencia de potencia (ΔP). Esta ΔP proporciona la diferencia en flujo de calor (Ecuación 3.15).

$$\Delta P = \frac{\Delta Q}{dt} \qquad \text{Ecuación 3.15}$$

La T_g se halló como la temperatura en el punto de inflexión de la transición. Hay que tener en cuenta que los resultados obtenidos durante el primer ciclo de calentamiento difieren ligeramente de los adquiridos en los ciclos sucesivos. Este hecho se puede explicar por la existencia del llamado "historial térmico" de las muestras. Los polímeros tienen cierta memoria acerca de cómo se han procesado. Durante el primer calentamiento se borra dicho historial. Por eso, y para realizar una comparación más pormenorizada de los datos, se suelen considerar reproducibles los valores obtenidos en el segundo ciclo de calentamiento.

Con la técnica de DSC se realizó la caracterización tanto de los homopolímeros **PS 1** y **PETVB 1**, como a los copolímeros estadísticos **PS-*r*-PETVB 1**, **PS-*r*-PETVB 2**, **PS-*r*-PETVB 6** y **PS-*r*-PETVB 7**. También se analizaron con esta técnica los CBs **PS-*b*-PETVB 1-2** y **PETVB-*b*-PS**.

3.1.3.3.4. Caracterización de los polímeros sintetizados mediante DSC.

En los termogramas obtenidos para los polímeros solo se observa una única transición que se corresponde a una transición vítrea, lo que indica que estos polímeros son sólidos amorfos. El **PS 1** presenta una T_g en torno a los 96 °C, que coincide con los datos bibliográficos del PS.[99] Por su parte, en el **PETVB 1** aparece sobre 61 °C. Esto sugiere que en el **PETVB 1** se produce un empaquetamiento menos favorable debido, posiblemente, al impedimento estérico que provoca la presencia del sustituyente de tioacetato en el anillo de benceno (Figura 3.17).

[99] a) R. Patki, K. Mezghani, P. J. Philips, *Physical Properties of Polymers Handbook*, J. E. Mark (ed.), 2ª edición, Springer: Cincinnati, 2007, capítulo 39, págs. 625-640. b) D. W. Van Krevelen, K. Te Nijenhuis. *Properties of Polymers*, 4ª edición, Elsevier Science: Amsterdam, 2009, capítulo 6, págs. 129-188.

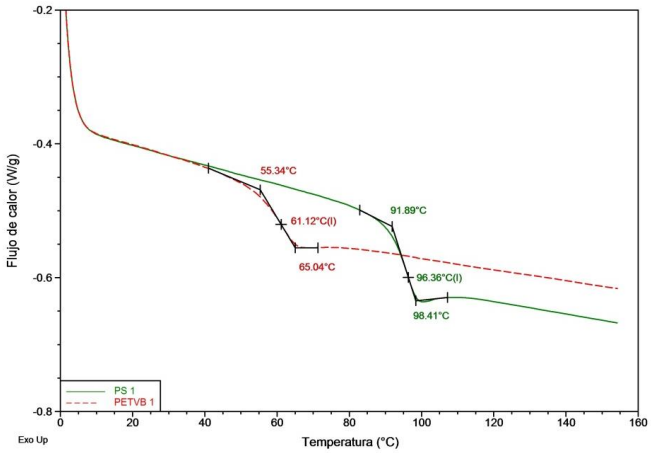


Figura 3.17. Comparación de los termogramas obtenidos para PS 1 y PETVB 1.

El hecho de que el estireno y el ETVB formen compuestos con diferente T_g influirá en el empaquetamiento de los copolímeros. De esta forma, se aprecia como al ir aumentando la proporción molar de ETVB, desciende la T_g de los copolímeros estadísticos (Figura 3.18).

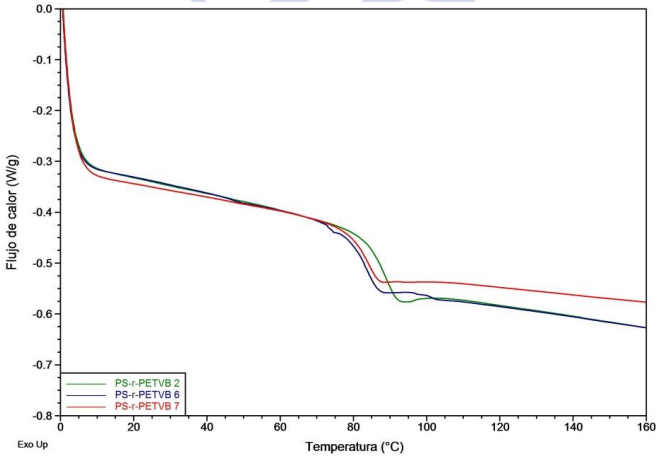


Figura 3.18. Comparación de los termogramas obtenidos para PS-*r*-PETVB 1, PS-*r*-PETVB 6 y PS-*r*-PETVB 7.

A partir de la aproximación de la ecuación de Fox, se puede determinar la $T_{g,teórica}$ de los copolímeros estadísticos que contengan los dos monómeros (i y j), ya que se conocen las fracciones en peso de cada componente (ω_i y ω_j) y las T_g de cada uno de los homopolímeros ($T_{g,i}$ y $T_{g,j}$) (Ecuación 3.16).[100]

$$\frac{1}{T_g} = \frac{\omega_i}{T_{g,i}} + \frac{\omega_j}{T_{g,j}} \qquad \text{Ecuación 3.16}$$

[100] a) T. G. Fox, *Bull. Am. Phys. Soc.* **1956**, *1*, 123-125. b) P. C. Painter, M. M. Coleman. *Fundamentos de Ciencia de Polímeros: Un Texto Introductorio*. Technomic Publishin Company, Inc., Lancaster, 1996, capítulo 8, págs. 267-312.

Al comparar los datos de $T_{g,experimentales}$ obtenidos por DSC con los teóricos calculados con la Ecuación 3.16, se observa que existe cierta correlación entre ellos (Tabla 3.10). Las T_g de los copolímeros estadísticos aparecen a valores que se encuentran entre las T_g de los homopolímeros que se sintetizaron con los monómeros de estireno y de ETVB.

Tabla 3.10. Valores de $T_{g,teórica}$ y $T_{g,experimental}$ determinada para los homopolímeros y copolímeros estadísticos.

Compuesto	$\omega_{estireno}$	ω_{ETVB}	$T_{g,teórica}$ (°C)	$T_{g,experimental}$(°C)
PS 1	1	0		96
PETVB 1	0	1		61
PS-*r*-PETVB 2	0.90	0.10	91	89
PS-*r*-PETVB 6	0.70	0.30	82	84
PS-*r*-PETVB 7	0.52	0.48	75	84

Esta tendencia podría no ser tan evidente como se esperaría al comparar los valores obtenidos para **PS-*r*-PETVB 6** (T_g = 84 °C) y **PS-*r*-PETVB 7** (T_g = 84 °C) ya que a parte del aumento de la cantidad de ETVB en **PS-*r*-PETVB 7** (lo que reduciría el valor de T_g), también hay que tener en cuenta el mayor peso molecular que posee este copolímero respecto al **PS-*r*-PETVB 6** y que provoca un aumento de su T_g, ya que las cadenas poliméricas se desplazarían con mayor dificultad.

En el caso de los CBs **PS-*b*-PETVB 1-2**, el hecho de tener un bloque formado por PETVB, hace que la T_g aparezca a valores aún más bajos que en los copolímeros estadísticos (sobre 59 °C para **PS-*b*-PETVB 1** y en torno a 55 °C para **PS-*b*-PETVB 2**) (Figura 3.19). Además, en los termogramas de estos CBs se observa que la transición se produce de forma suave, en un rango de temperatura amplio. Los diferentes valores de T_g obtenidos para ambos CBs se podrían deber al mayor tamaño del bloque de PETVB en **PS-*b*-PETVB 2**. La presencia de una mayor cantidad de ETVB haría descender el valor de la T_g, de forma similar a lo que ocurre en los copolímeros estadísticos.

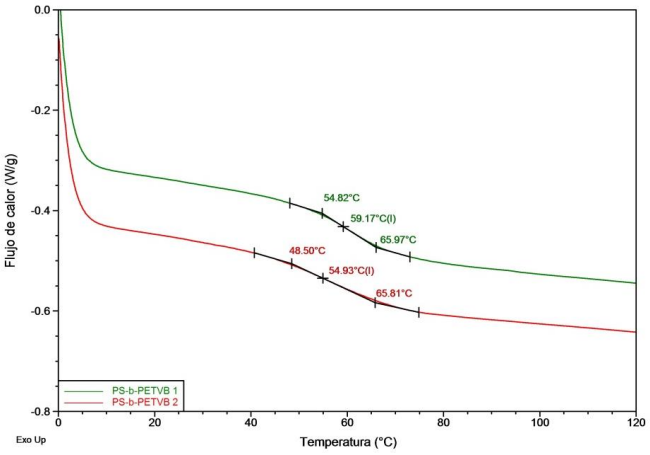


Figura 3.19. Comparación de los termogramas obtenidos para PS-*b*-PETVB 1 y PS-*b*-PETVB 2.

Por otro lado, el CB **PETVB-*b*-PS** es el único polímero sintetizado que presenta dos T_g (Figura 3.20). La primera, en torno a 65 °C, se encuentra próxima al valor obtenido para el homopolímero **PETVB 1**, mientras que la segunda, sobre 90 °C, se acerca a la T_g. determinada para **PS 1**. El hecho de observar ambas transiciones vítreas sugiere que cada bloque tiene un tamaño suficientemente grande como para producir una separación de mesofases en el material masivo, por eso se detecta un valor de T_g para cada bloque.

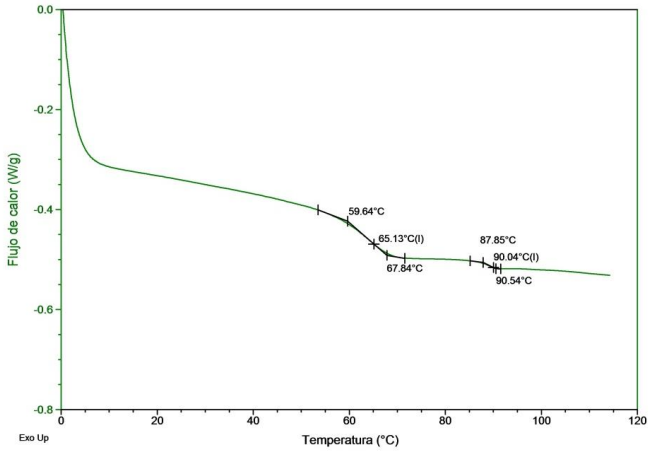


Figura 3.20. Termograma obtenido para PETVB-*b*-PS.

Tras el estudio por DSC realizado a los diferentes homo- y copolímeros, que aportó información sobre el comportamiento térmico de estos materiales poliméricos, se pensó en continuar con su caracterización empleando otros métodos analíticos que permitiesen obtener información sobre los grupos funcionales presentes y sus modificaciones, para lo que se empleó la espectroscopía de análisis infrarrojo (IR).

3.1.3.4. Caracterización de polímeros por espectroscopía IR.

La espectroscopía IR es una espectroscopía de absorción que utiliza la región infrarroja del espectro electromagnético, que se encuentra comprendida en una región de número de onda entre los 14000 y 10 cm^{-1}. Tanto desde el punto de vista de las aplicaciones como de los aparatos, en esta región se pueden diferenciar tres zonas: IR cercano (NIR, abreviatura en inglés de *near infrared*): 14000-4000 cm^{-1}; IR medio: 4000-400 cm^{-1}; IR lejano: 400-10 cm^{-1}. Aunque el IR medio se utiliza en la mayoría de las aplicaciones analíticas tradicionales, desde la década de los 80 la utilización del NIR ha ido en aumento.

Los enlaces químicos presentan frecuencias de vibración específicas, que se corresponden a los niveles de energía vibracional de la molécula. Estas frecuencias dependen de factores como la forma de la superficie de energía potencial de la molécula, la geometría molecular, las masas atómicas y, posiblemente, el acoplamiento vibracional. La absorción de la radiación electromagnética provoca una alteración en el estado de la materia que está relacionada con cambios en el estado vibracional de las moléculas al originar transiciones entre niveles de energía vibracionales cuantizados.

Esta técnica se emplea como método analítico cuantitativo y cualitativo, ya que permite obtener información sobre agrupamientos funcionales de moléculas que muestran vibraciones características y que se corresponden a bandas de absorción en regiones definidas del espectro IR. Dado que las vibraciones se ciñen al grupo funcional y no abarcan al resto de la molécula, de forma cualitativa, se puede determinar la presencia o ausencia de un determinado grupo funcional según aparezcan o no las bandas características en el espectro. Por este motivo, el espectro vibracional de una molécula se considera una propiedad física única y característica. Se trata de un método analítico versátil que permite estudiar prácticamente cualquier muestra mediante análisis cualitativos del sistema con independencia del estado físico en el que se encuentre.

La espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR, abreviatura en inglés de *Fourier transform infrared spectroscopy*) es una técnica de análisis que sirve para obtener el espectro IR con mayor rapidez. En lugar de registrar los datos variando la frecuencia de luz infrarroja monocromática, se analizan al mismo tiempo todas las frecuencias. La luz infrarroja, de todas las longitudes de onda utilizada, se guía a través de un interferómetro y, después de pasar por la muestra, se obtiene el interferograma. La transformada de Fourier se usa como método matemático para el tratamiento de esta señal medida. Con un programa de ordenador se simplifica el cálculo, lo que permite obtener resultados de forma exacta y rápida. La transformada de Fourier (o desarrollo en serie de Fourier) del interferograma proporciona el espectro ordinario obtenido por aparatos convencionales IR.

Como en la espectroscopía FTIR la medida de un espectro es más rápida, permite hacer lecturas múltiples de una sola muestra y obtener un promedio, de forma que aumenta la sensibilidad del análisis y mejora la resolución de los espectros. La mayoría de los espectrofotómetros de infrarrojos modernos son FTIR debido a las ventajas que presentan respecto a los espectrofotómetros IR convencionales.

3.1.3.4.1. Equipo.

Los espectros IR se registraron en un espectrofotómetro Thermo Nicolet 6700 FT-IR con una resolución de 4 cm^{-1}. Las muestras se prepararon por deposición sobre una ventana de KBr de una gota de la disolución en $CHCl_3$ del compuesto a analizar, formando una película delgada tras la evaporación del disolvente. La adquisición de los espectros y el tratamiento de los datos se realizó con el programa Omnic versión 6.1 (Thermo Nicolet).

3.1.3.4.2. Caracterización de los polímeros sintetizados mediante FTIR.

La técnica de análisis FTIR se empleó para la caracterización de las diferentes clases de polímeros sintetizados. Se comenzó por analizar los espectros obtenidos para los homopolímeros de PS y, como era de esperar, se observan las mismas bandas características en todos ellos (Figura 3.21). Su asignación, que coincide con la descrita en la bibliografía,[101] se recoge en la Tabla 3.11.

[101] I. Noda, A. E. Dowrey, J. L. Haynes, C. Marcott, *Physical Properties of Polymers Handbook*, J. E. Mark (ed.), 2ª edición, Springer: Cincinnati, 2007, págs. 395-406.

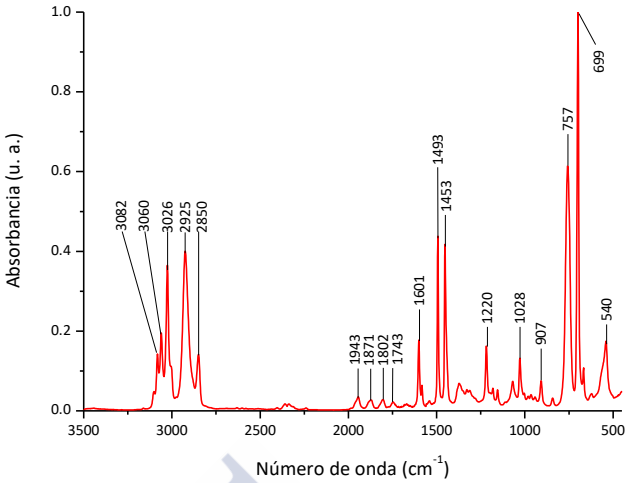


Figura 3.21. Espectro FTIR obtenido para PS 1.

Tabla 3.11. Asignación de las bandas de absorción observadas por FTIR para un PS.

Número de onda (cm^{-1})	Asignación
3115-2989	C-H aromático, vibración st (en el mismo intervalo aparece la vibración st del C-H de los alquenos)
2925	C-H del CH_2, vibración st asimétrica
2850	C-H del CH_2, vibración st simétrica
1982-1723	Armónicos y comb (tipo de sustitución: monosustituido)
1601	C-C, vibración st del anillo en el plano
1492	C-C, vibración st del anillo en el plano
1453	C-H, vibración st del anillo en el plano CH_2, deformación de flexión simétrica de *scissoring*
1220	C-H, vibración de flexión del anillo en el plano
1028	C-H, vibración de flexión del anillo en el plano
907	C-H, vibración de flexión fuera del plano
757	C-H, vibración de flexión simétrica de *wagging* (tipo de sustitución: monosustituido)
699	C-H, vibración de flexión fuera del plano (tipo de sustitución: monosustituido)
540	C-H, Vibración de flexión fuera del plano

En el espectro FTIR de los PS aparecen las bandas de absorción entre 3115 y 2989 cm^{-1} que corresponden a la vibración de tensión (st, abreviatura en inglés de *stretching*) de los C-H aromáticos. Las bandas de absorción 2925 y 2850 cm^{-1} se deben, respectivamente, a la vibración st C-H asimétrica y simétrica de los CH_2 de la cadena central del PS. Entre 1982 y 1723 cm^{-1} aparecen los armónicos y bandas de combinación (comb), útiles para determinar la sustitución en anillos aromáticos. En este caso indican que se trata de un anillo de seis eslabones monosustituido. Las bandas de absorción 1601 cm^{-1} y 1493 cm^{-1} corresponden a la st del enlace C-C del anillo, conocida como vibraciones de esqueleto. La banda a 1453 cm^{-1} se

debe a las vibraciones st de los C-H del anillo mientras que las bandas que aparecen a 1220 y 1028 cm^{-1} se deben a las vibraciones de flexión (*bending*) de los C-H del anillo. Por último, también se observan a 907, 757, 699 y 540 cm^{-1} las bandas características de vibración de flexión de los C-H del anillo aromático fuera del plano.

En el espectro FTIR obtenido para el homopolímero **PETVB 1** se aprecian, además de las bandas propias del esqueleto de PS, las bandas características originadas por el grupo tioacetato del monómero ETVB y que no posee el estireno (Figura 3.22).

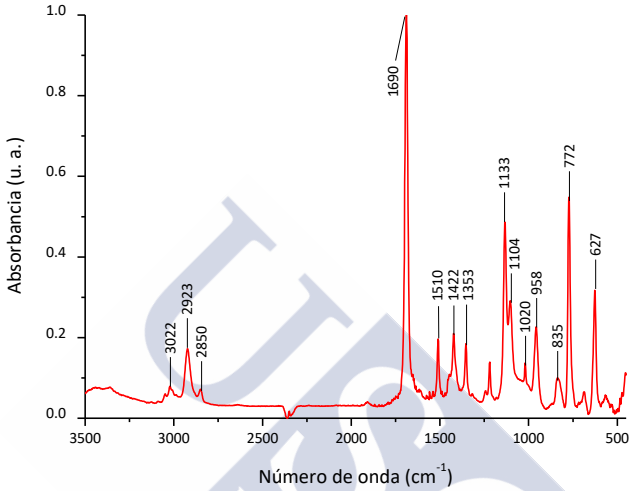


Figura 3.22. Espectro FTIR obtenido para PETVB 1.

Así, en el espectro FTIR del **PETVB 1** aparece la banda de absorción a 1690 cm^{-1} que corresponde a la vibración st del carbonilo del tioacetato, la banda de absorción a 1422 cm^{-1} originada por la vibración de deformación (δ) asimétrica del CH_3 del tioacetato, la banda a1353 cm^{-1} producida por la vibración δ simétrica del CH_3 del tioacetato y la banda de absorción a 835 cm^{-1} debida a la vibración de esqueleto del CH_3 (Tabla 3.12).

Tabla 3.12. Asignación de las bandas de absorción observadas por FTIR para PETVB 1.

Número de onda (cm^{-1})	Asignación
1690	C=O, vibración st
1422	Vibración δ asimétrica del CH_3 Vibración δ del CH_2
1353	Vibración δ simétrica del CH_3
835	Vibración de esqueleto del CH_3

En los espectros FTIR obtenidos para los copolímeros estadísticos se observa la presencia de las bandas características descritas para ambos monómeros, estireno y ETVB. Como los copolímeros se realizaron con diferente relación monomérica (véase la Tabla 3.1 del capítulo 3.1.2.2), en los espectros se aprecia un incremento en las señales características del ETVB en correspondencia con el aumento de su proporción monomérica en el polímero (Figura 3.23).

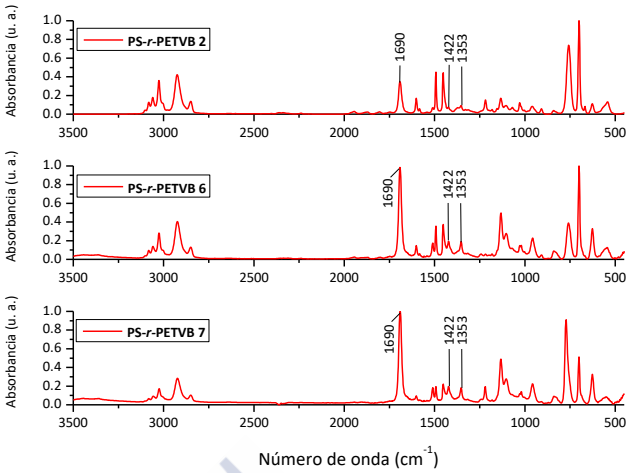


Figura 3.23. Comparación de los espectros FTIR obtenidos para PS-*r*-PETVB 2, PS-*r*-PETVB 6 y PS-*r*-PETVB 7.

Los espectros FTIR obtenidos para los CBs son similares a los obtenidos para los copolímeros estadísticos descritos anteriormente. En ellos se vuelven a apreciar las señales características de ambos bloques, PS y PETVB (Figura 3.24). En el CB **PETVB-*b*-PS** se observa que las bandas características del ETVB son más intensas que las originadas por el estireno, lo que concuerda con un mayor tamaño del bloque de PETVB, utilizado como macroiniciador, que del bloque de PS. De forma análoga, en los espectros obtenidos para los CBs **PS-*b*-PETVB 1** y **2** se aprecia que las bandas correspondientes al bloque PETVB tienen menor tamaño, ya que este bloque es menor que el bloque de PS empleado en sus síntesis como macroiniciador.

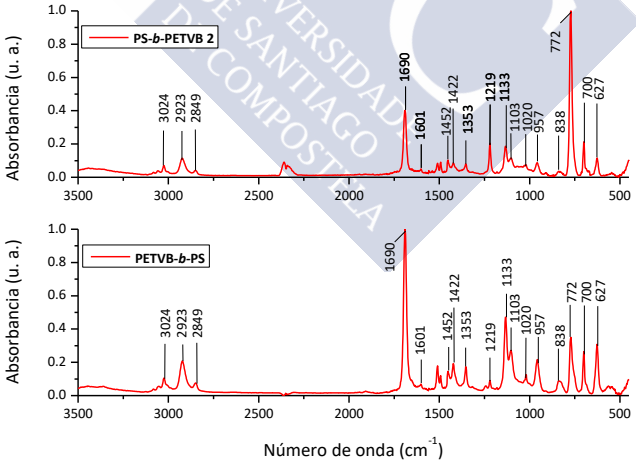


Figura 3.24. Comparación de los espectros FTIR obtenidos para PS-*b*-PETVB 2 y PETVB-*b*-PS.

Mediante la espectroscopía FTIR también se estudió la desprotección del grupo tiol en el copolímero **PS-*r*-PETVB 2**. Al comparar los espectros FTIR obtenidos para el copolímero antes y después de someterlo a las condiciones de desprotección, se observa que en el espectro registrado con **PS-*r*-PVFMT** desapareció la banda de absorción que se aprecia en el espectro de **PS-*r*-PETVB 2** a 1690 cm^{-1} y que corresponde a la vibración st del carbonilo del tioacetato

(Figura 3.25). Al mismo tiempo, en el espectro de **PS-*r*-PVFMT** aparece una banda de absorción muy poco intensa a 2565 cm^{-1} que se origina por la vibración st del S-H. Estas nuevas evidencias, junto con lo observado anteriormente por RMN-^{1}H (véase el capítulo 3.1.3.1.2) corroborarían el éxito de la desprotección del grupo tiol y la obtención del **PS-*r*-PVFMT**.

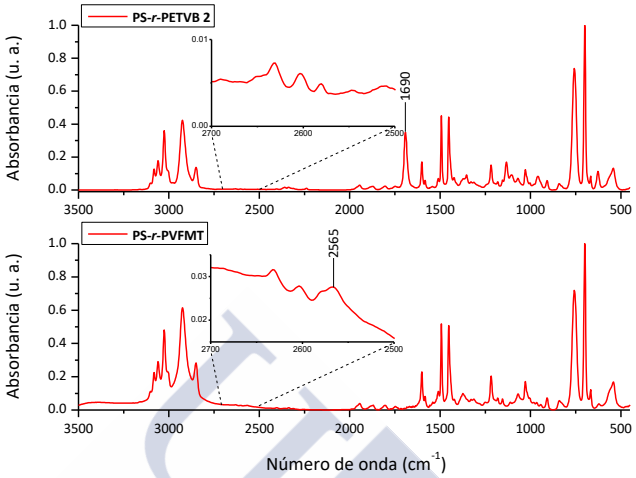


Figura 3.25. Comparación de los espectros FTIR obtenidos para PS-*r*-PETVB 2 y PS-*r*-PVFMT.

También se analizaron mediante espectroscopía FTIR la dispersión coloidal de NPs de oro estabilizadas con **PETVB 1**, **Au@PETVB**. Sin embargo, las señales de la DMF utilizada como disolvente solapan las correspondientes al homopolímero, lo que no permite extraer conclusiones sobre la estructura del polímero unido a las NPs. Cabe mencionar que después de tratar el homopolímero **PETVB 1** con las mismas condiciones de reducción empleadas en la síntesis de las NPs (borohidruro sódico en baja concentración y durante períodos cortos de tiempo), no se apreciaron cambios estructurales significativos.[87]

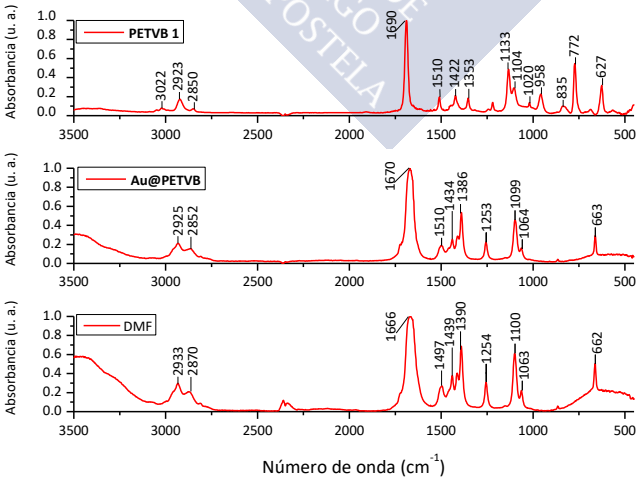


Figura 3.26. Comparación de los espectros FTIR obtenidos para PETVB 1, Au@PETVB y DMF.

Tras el análisis realizado con espectroscopía IR a los materiales poliméricos y una de las la dispersiones coloidales de NPs de oro, se continuó con el estudio de las dispersiones coloidales obtenidas, para lo que se comenzó por analizar su estabilidad con el tiempo.

3.1.3.5. Estudio de la estabilidad de las dispersiones coloidales de NPs de oro obtenidas.

En todas las síntesis de dispersiones coloidales de NPs de oro realizadas se observó como la disolución del polímero, inicialmente incolora, adquiere un color amarillo muy claro al adicionar la disolución áurica, debido a la presencia de la especie Au (III). Tras añadir la disolución acuosa reductora de $NaBH_4$, se produce un cambio de color casi instantáneo en la disolución, oscureciéndose notablemente. Este cambio de color se debe a la reducción de los cationes Au (III) al estado metálico Au (0) de manera inmediata. Las distintas disoluciones coloidales presentan colores diferentes, desde rojizo-morado hasta azulado oscuro. Esta variación de color indicaría la formación de partículas con diferente tamaño y estabilidad. En la Figura 3.36 se muestran las fotografías realizadas a cada una de las disoluciones tras 13 días (muestras A, B, D, E, F, G) y tras 8 días (muestras C, H, I) (para ver la composición de cada una de las muestras véase la Tabla 3.2 en el capítulo 3.1.2.4).

Figura 3.27. Fotografías realizadas a cada una de las muestras de NPs.

Como las NPs se sintetizaron en presencia de diferentes polímeros a distintas concentraciones, el número de grupos que pueden interaccionar con el oro es diferente. Debido a esto, para comparar los resultados de las disoluciones coloidales formadas hay que recurrir a la relación que existe entre el grupo tioacetato y el oro (R = [S]/[Au]). De un modo resumido y atendiendo a los valores de R (Tabla 3.13) parece que:

- En las muestras con $R \leq 1.9$, las partículas empiezan a precipitar a las pocas horas de la síntesis.
- Para muestras con valores comprendidos entre $5.5 < R < 18$, las partículas tardan días en precipitar. El número de grupos funcionales que poseen azufre aún no es suficiente para conseguir que las NPs sean estables durante un periodo de tiempo largo, pero consigue que la precipitación sea más lenta.
- En las muestras que presentan un valor de $R \geq 18$ no se produce precipitación. Las partículas permanecen estables durante años.

Parece que a medida que aumenta la cantidad de azufre en el polímero y, por consiguiente, R, también aumenta la estabilidad de las NPs formadas.

El precipitado negruzco que se forma en algunos casos, no se queda pegado al fondo. Se trata de un precipitado muy fino que, al agitar un poco el vial, queda en suspensión enturbiando la disolución hasta que, transcurrido un tiempo, vuelve a precipitar.

Tabla 3.13. Datos obtenidos para las dispersiones coloidales de NPs de oro sintetizadas.

Muestra	Polímero	Concentración de polímero (mM)	*R* = [S]/[Au]	Estabilidad
A	**PS-*r*-PETVB 2**	0.01	0.19	<1 h
B	**PS-*r*-PETVB 2**	0.1	1.9	<1 h
C	**PS-*r*-PETVB 6**	0.01	0.55	10 h
D	**PS-*r*-PETVB 6**	0.1	5.5	100 h
E	**PS-*r*-PETVB 7**	0.01	1.8	16 h
F	**PS-*r*-PETVB 7**	0.1	18	>5 año
G	**PS-*r*-PETVB 7**	1	178	>5 año
H	**PETVB 1**	0.01	1.8	16 h
I	**PETVB 1**	0.1	18	>5 año

Cabe destacar que la precipitación no se produce exactamente de la misma forma en las disoluciones con $R \leq 1.9$. Así, mientras que en las muestras A y B ($M_{n,teórico}$ = 5400 g/mol y R = 0.19 y 1.9 respectivamente) el precipitado aparece en la primera hora tras la síntesis, en las disoluciones C ($M_{n,teórico}$ = 5900 g/mol y R = 0.55) y E ($M_{n,teórico}$ = 6900 g/mol y R = 1.8) la precipitación aparece a partir de las 10 horas tras empezar la síntesis aunque tienen una R menor. Esto pone de manifiesto que no sólo la relación R influye en la precipitación, sino que también habría que considerar el peso molecular del polímero utilizado en cada caso.

Como el color que presentan las dispersiones coloidales está relacionado con el tamaño de las NPs metálicas, se decidió realizar la caracterización de estas muestras mediante espectroscopía de absorción ultravioleta-visible (UV-vis).

3.1.3.6. Caracterización de dispersiones coloidales de NPs de oro por espectroscopía de absorción UV-vis.

La espectroscopía UV-vis emplea la radiación electromagnética de las regiones visible, ultravioleta cercana (UV) y NIR, lo que comprende la zona del espectro electromagnético con una longitud de onda (λ) entre 160 y 780 nm.

La técnica se basa en el proceso de absorción de la radiación UV-vis por una molécula. La absorción de esta radiación origina la promoción de un electrón desde un orbital de baja energía a uno de mayor energía o excitado. La energía del fotón absorbido debe ser igual a la diferencia de energía de los orbitales entre los que ocurre el tránsito.

El espectrofotómetro es un instrumento que permite medir la radiación absorbida o transmitida por una disolución que contiene un soluto. La ley de Beer-Lambert (Ecuación 3.17) establece una relación lineal entre la absorbancia (A) y la concentración de la especie absorbente (c).

$$A = \log\frac{I_0}{I} = \varepsilon \cdot c \cdot l \qquad \text{Ecuación 3.17}$$

donde I_0 e I es la intensidad del haz incidente y del que atraviesa la muestra respectivamente, ε es el coeficiente de extinción molar y l es la longitud de la cubeta.

La espectroscopía UV-vis se emplea para obtener información estructural, debido a que los picos de absorción se pueden relacionar con los distintos tipos de enlace presentes en un compuesto, ya que los electrones que se excitan al absorber la radiación electromagnética de una frecuencia correcta son, por lo general, los electrones de enlace de las moléculas. Además, resulta muy útil para el estudio de NPs metálicas. Los cambios de color se utilizan con frecuencia para identificar los cambios químicos que se producen cuando los iones metálicos en disolución pasan a formar una dispersión de NPs.

Los primeros estudios relacionados con las NPs metálicas tuvieron como objetivo las propiedades ópticas. En ellos se observó la presencia de un fenómeno llamado resonancia plasmónica superficial, que se manifiesta en forma de una banda de absorción en un espectro UV-vis. La formación de la banda plasmónica se puede explicar como una interacción entre el campo eléctrico oscilante de una onda electromagnética con los electrones libres de conducción presentes en la superficie de la NP. Esta interacción provoca que se polaricen estos electrones y que se induzca la formación de un dipolo en la partícula. La carga neta creada actúa como fuerza restauradora del sistema y, de esta forma, se genera la oscilación dipolar causante de la aparición de la banda.[102] Las NPs de plata, oro, y cobre, presentan bandas plasmónicas distintivas y bien definidas en el espectro visible, con un gran coeficiente de absorción molar. Cuando se trata de NPs de oro, la banda plasmónica aparece en torno a los 540 nm (Figura 3.28), aunque tanto el número de bandas presentes, anchura y, sobre todo, posición exacta de las mismas depende en gran medida del tamaño y forma de las partículas, además del medio de dispersión, agentes estabilizantes utilizados y otros factores.

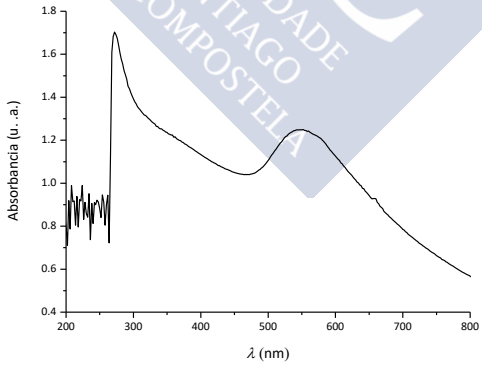


Figura 3.28. Ejemplo de espectro UV-vis de una de las síntesis de NPs de oro realizadas.

3.1.3.6.1. Equipo.

Los espectros de absorción UV-vis se realizaron en un espectrofotómetro Hewlett-Packard HP 8452, con una lámpara de deuterio como fuente de excitación (región de emisión: 190-820

[102] L. M. Liz-Marzán, *Langmuir* **2006**, *22*, 32-41.

nm), utilizando cubetas de cuarzo QS con un paso de luz de 1 mm y 10 mm, según el caso, y realizando las medidas a *ta*. La adquisición y tratamiento de los espectros se realizó con el software HP 89530 MS-DOS UV/vis que incorpora el equipo.

3.1.3.6.2. Caracterización de las dispersiones coloidales de NPs de oro obtenidas mediante UV-vis.

Las diferentes dispersiones coloidales preparadas también se caracterizaron mediante espectroscopía UV-vis para intentar determinar el tamaño de las NPs metálicas. Debido a la velocidad con la que transcurre la reacción de reducción del Au (III) a Au (0), no se pudo monitorizar el paso de Au (III) → Au (I) → Au (0).

En los espectros UV-vis obtenidos se pueden apreciar una banda de absorción en torno a los 270 nm que se debe al anillo aromático del polímero empleado (Figura 3.29). Pero, no se observa la banda de absorción característica del catión Au (III) en disolución a 326 nm. Sin embargo, sí aparece la banda plasmónica con un máximo de absorción entre 510-580 nm, que indica la formación y presencia de NPs de oro en la disolución.

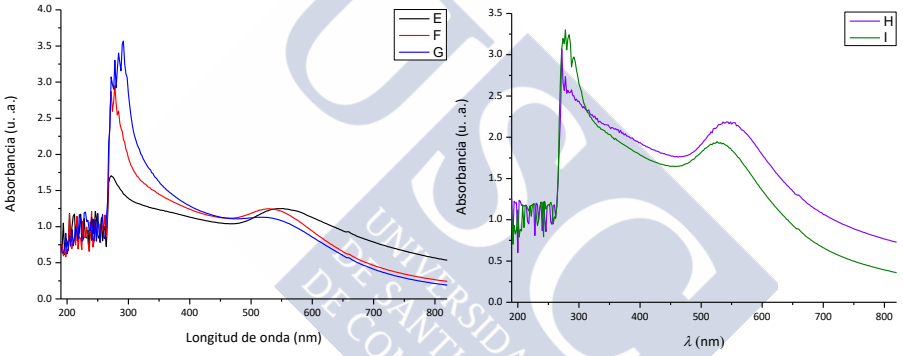


Figura 3.29. Espectros de UV-vis de las síntesis con PS-*r*-PEVB 6 (E, F y G) (izquierda) y con PETVB 1 (H e I) (derecha).

El valor de la λ a la que aparece el máximo de la banda plasmónica (λ_{max}) varía de unas disoluciones a otras (Tabla 3.14). La banda plasmónica se desplaza a valores mayores de λ al aumentar el tamaño de las NPs. Como para estas muestras el máximo de absorción se encuentra entre 510-580 nm, podría indicar que el tamaño de las NPs es superior a 10 nm.[102,103] El observar diferentes valores para cada muestra implicaría que las NPs de unas disoluciones tienen un tamaño mayor que el de las otras. Al ir incrementando el valor de *R* parece que se origina NPs de menor tamaño, ya que el máximo de absorción de la banda plasmónica aparece a valores de λ menores.

Por otro lado, dado que el valor de la *A* aumenta con la concentración de las NPs, su variación indicaría que no hay la misma concentración en disolución, debido a que en algunas se produce precipitación, tal y como se comentó previamente (véase el capítulo 3.1.3.5).

[103] C. E. Hoppe, M. Lazzari, I. Pardiñas-Blanco, M. A. López-Quintela, *Langmuir* **2006**, *22*, 7027-7034.

Tabla 3.14. Valores de la λ_{max} de la banda plasmónica obtenidos para las dispersiones coloidales de NPs de oro sintetizadas.

Muestra	Polímero	*R* = [S]/[Au]	λ_{max} (nm)	
			Cubeta 10 mm	Cubeta 1 mm[a]
A	**PS-*r*-PETVB 2**	0.19	582	592
B	**PS-*r*-PETVB 2**	1.9	580	584
C	**PS-*r*-PETVB 6**	0.55	540	534
D	**PS-*r*-PETVB 6**	5.5	548	538
E	**PS-*r*-PETVB 7**	1.8	552	568
F	**PS-*r*-PETVB 7**	18	528	532
G	**PS-*r*-PETVB 7**	178	510	518
H	**PETVB 1**	1.8	542	538
I	**PETVB 1**	18	526	532

[a]Medidas realizadas siete días después de las obtenidas con la cubeta de 10 mm.

Para concretar el tamaño de las NPs sintetizadas, se decidió caracterizar las disoluciones coloidales mediante la obtención de imágenes de microscopía de transmisión electrónica (TEM, abreviatura en inglés de *transmission electron microscopy*), lo que permitirá obtener de forma más precisa el tamaño para algunas de estas muestras.

3.1.3.7. Caracterización de dispersiones coloidales de NPs de oro por TEM.

La caracterización de las superficies de los sólidos sirve para obtener información de la estructura, morfología y distribución de tamaños de los elementes analizados. El método clásico para obtener esta información era la microscopía óptica, en donde la resolución está limitada por los efectos de difracción de la longitud de onda de orden similar a la del haz de luz empleado. Para mejorar la resolución de la técnica, se emplea la microscopía electrónica, en donde se utiliza como sistema de iluminación un haz de electrones en vez de un haz de luz. También se reemplazan las lentes de vidrio que se usan en un microscopio óptico por lentes electromagnéticas.

La TEM es una técnica de microscopía electrónica que permite obtener una imagen directa de los sistemas estudiados para poder caracterizar la superficie de los sólidos. El equipo consta de una columna a vacío en donde se encuentra la fuente emisora de electrones, que es el sistema de iluminación (Figura 3.30). Los electrones del haz se aceleran al aplicar una diferencia de potencial y se conducen a través de la columna a vacío, focalizándolos sobre la muestra con la ayuda de una serie de lentes electromagnéticas condensadoras. Una vez que el haz atraviesa la muestra, la lente objetivo forma la imagen y, a continuación, las lentes proyectoras amplifican y proyectan esa imagen sobre una pantalla o cámara adosada. La imagen obtenida depende de la intensidad del haz de electrones que son transmitidos a través de la muestra. Esto implica

que el espesor de esta debe ser lo suficientemente pequeño para permitir el paso de los electrones. Por su parte, el contraste electrónico se asocia a los mecanismos de interacción de los electrones con el material que constituye la muestra de estudio.

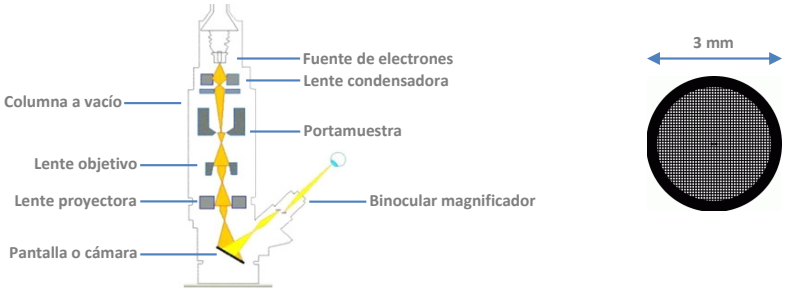


Figura 3.30. Componentes de un microscopio de transmisión de electrones (izquierda) e imagen de una rejilla de cobre de 400 Mesh empleada como sustrato para depositar la muestra (derecha).

3.1.3.7.1. Equipo.

Las imágenes de TEM se obtuvieron con un microscopio Philips CM-12 trabajando a un voltaje de aceleración de 100 keV. Las muestras se prepararon por deposición directa de una dispersión coloidal de NPs de oro sobre una rejilla de cobre de 400 Mesh recubierta con una película de carbono (TED PELLA, INC). Una vez evaporado todo el disolvente, se llevó a cabo el estudio de la muestra mediante TEM. El análisis de las micrografías obtenidas para las NPs de oro dispersas en la matriz polimérica sintetizadas se realizó con el programa ImageJ versión 1.43u.

3.1.3.7.2. Caracterización de las NPs de oro obtenidas mediante TEM.

La microscopía TEM se utilizó para realizar la caracterización de algunas muestras de las dispersiones coloidales sintetizadas. En las micrografías obtenidas se aprecia que las NPs de oro sintetizadas poseen una morfología esférica y siguen una distribución sobre la rejilla más homogénea en unas muestras que en otras (Figura 3.31).

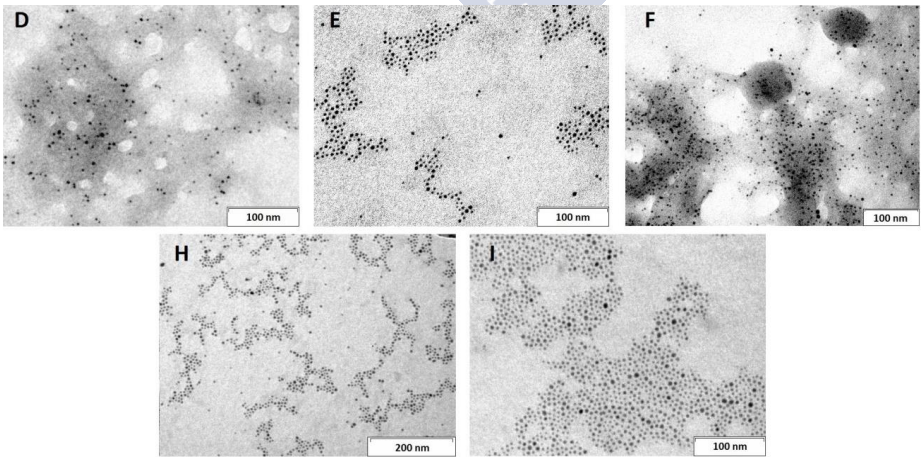


Figura 3.31. Micrografías TEM realizadas a las NPs de oro.

En la Tabla 3.15 se recogen los valores de diámetro medio y desviación estándar medidos para las partículas de cada muestra, junto con la relación entre la concentración de azufre y la concentración de oro (*R*) y el peso molecular de los polímeros utilizados en las síntesis.

Tabla 3.15. Tamaños de las NPs de oro determinados por TEM.

Muestra	Polímero	$M_{n,teórico}$	*R* = [S]/[Au]	Diámetro (nm)
D	**PS-*r*-PETVB 6**	5900	5.5	3.9 ± 0.9
E	**PS-*r*-PETVB 7**	6900	1.8	3.8 ± 0.6
F	**PS-*r*-PETVB 7**	6900	18	3.5 ± 0.7
G	**PS-*r*-PETVB 7**	6900	178	2.9 ± 0.8
H	**PETVB 1**	5900	1.8	5.5 ± 1.0
I	**PETVB 1**	5900	18	4.8 ± 0.9

De estos datos se puede concluir que, a medida que aumenta la cantidad de grupos con azufre presentes en el polímero estadístico utilizado como agente estabilizante, se obtienen partículas de menor tamaño en general, al igual que se deducía de los datos obtenidos con los espectros UV-vis (ver entradas E, F y G de la Tabla 3.14).

Llama la atención que al utilizar **PETVB 1** como ligando polimérico se obtengan partículas de mayor tamaño sin precipitar que cuando se emplean los copolímeros estadísticos con un peso molecular mayor. Esto se podría deber a que en el homopolímero todas las unidades de repetición poseen el grupo funcional con azufre. En esta disposición, la unión a los grupos funcionales con azufre sería menos eficiente que en los copolímeros estadísticos, donde las unidades de ETVB se intercalan con unidades de estireno. Por esto, las NPs se aglomerarían y se alcanzan tamaños mayores al utilizar el homopolímero **PETVB 1** que cuando se emplean los copolímeros estadísticos.[87]

Mediante las imágenes TEM se observa que las NPs sintetizadas poseen una distribución estrecha de tamaño, comprendida en un rango entre 2 y 5 nm. Según esto, el máximo de la banda plasmónica esperado para partículas esféricas con la terminación de azufre debería aparecer a 510-520 nm.[87] Sin embargo, por espectroscopía UV-vis se observó que el máximo aparece entre 510-580 nm, por lo que las NPs tendrían teóricamente un tamaño entre 2 y 10 nm.[102,103] Tanto el ensanchamiento de la banda como el desplazamiento al rojo podrían estar relacionados con la naturaleza multidentada del agente estabilizante.

Como alternativa, también se analizó el tamaño de las partículas en disolución mediante medidas de dispersión de luz dinámica (DLS, abreviatura en inglés de *dynamic light scattering*).

3.1.3.8. Caracterización de dispersiones coloidales de NPs de oro por DLS.

La DLS, también conocida como espectroscopía de correlación de fotones (PCS, abreviatura en inglés de *photon correlation spectroscopy*) o dispersión cuasi-elástica de luz (QELS, abreviatura en inglés de *quasi-elastic light scattering*), es una técnica físico-química no invasiva que se

emplea para caracterizar partículas, emulsiones o moléculas que se han dispersado o disuelto en un líquido, obteniendo propiedades como el tamaño hidrodinámico y la distribución de tamaño de las partículas coloidales en la región submicrométrica.

A diferencia de la dispersión de luz estática, que utiliza la intensidad promedio, la DLS emplea la variación de intensidad de la luz dispersada con el tiempo. Las partículas que se encuentran en un medio fluido, siguen un movimiento térmico aleatorio o browniano, como resultado de choques que se producen contra las moléculas del propio fluido. Este movimiento hace que la luz del láser se disperse en diferentes intensidades. Las fluctuaciones en la intensidad no se producen al azar, sino que son consecuencia del confinamiento de las partículas en zonas cercanas a la posición inicial en tiempos muy cortos. La velocidad con la que fluctúa la intensidad de la luz dispersada varía en función del tamaño hidrodinámico de las partículas o moléculas presentes.

Durante el análisis de la muestra se hace pasar un rayo de luz a través de la disolución. Cuando atraviesa una dispersión coloidal, las partículas dispersan la luz en todas las direcciones. Se analiza entonces la luz dispersada por la muestra a 90° respecto al haz incidente, haciéndolo pasar a través de un diafragma que controla la intensidad de la luz de entrada al detector. Si la luz del haz incidente es coherente y monocromática, como la de un láser, se observan fluctuaciones en la intensidad de la luz dispersada que son dependientes del tiempo. Estas fluctuaciones se deben a que las partículas son suficientemente pequeñas como para seguir un movimiento térmico aleatorio o browniano, de modo que la distancia entre las partículas varía constantemente con el tiempo. El análisis de la dependencia temporal de esas fluctuaciones de intensidad proporciona el valor del coeficiente de difusión (D). A partir de la ecuación de Stokes-Einstein (Ecuación 3.18), se relaciona D con el radio efectivo, r_{eff}, o radio hidrodinámico, R_H, de las partículas en disolución.

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta R_H} \qquad \text{Ecuación 3.18}$$

donde k_B es la constante de Boltzmann, T es la temperatura y η es la viscosidad del disolvente. Al emplear el valor de R_H en la ecuación de Stokes-Einstein (Ecuación 3.18) se compensan factores como las esferas de solvatación y las formas de las moléculas no esféricas. De esta forma, los datos proporcionados por la técnica de DLS permiten determinar la distribución de tamaños de pequeñas partículas en disolución (Figura 3.32).

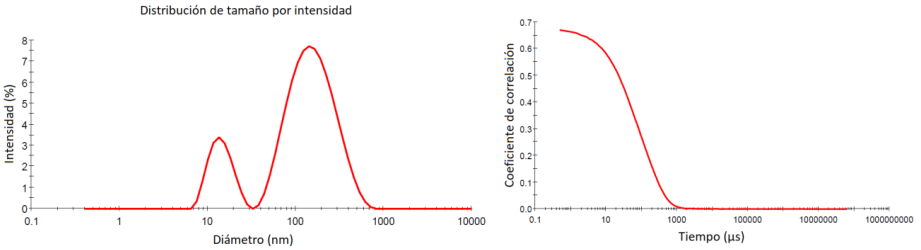


Figura 3.32. Ejemplo de determinación de la distribución de tamaños para la muestra I en DMF (0.01 mM) (izquierda) y el correspondiente correlograma (derecha).

3.1.3.8.1. Equipo.

Para determinar el tamaño en disolución de las partículas se utilizó un Zetasizer Nano ZS ZEN3600 (Malvern Instruments) equipado con un láser de He-Ne a una λ = 633 nm y que realiza medidas con un ángulo de 90°. Se utilizó una cubeta de vidrio de 1 cm de paso de luz y las medidas se realizaron a 20 °C. Las disoluciones originales de 1 mg/mL y sus respectivas diluciones, de hasta 10^{-5} mg/mL, se filtraron empleando una jeringa provista de filtros Durapore PVDF 0.22 µm (Millipore). La adquisición y tratamiento de datos se realizaron con el programa Dispersion Technology Software Versión 4.00 de Malvern Instruments Ltd.

3.1.3.8.2. Caracterización de las NPs de oro obtenidas mediante DLS.

Con esta técnica se analizaron algunas de las dispersiones coloidales para poder determinar el tamaño en disolución de las partículas. Los diámetros medidos se recogen en la Tabla 3.16.

Tabla 3.16. Tamaños de las NPs de oro determinados por DLS.

Muestra	Polímero	$M_{n,teórico}$	R = [S]/[Au]	Diámetro (nm)
C	**PS-*r*-PETVB 6**	5900	0.55	>200
D	**PS-*r*-PETVB 6**	5900	5.5	>200
E	**PS-*r*-PETVB 7**	6900	1.8	>200
F	**PS-*r*-PETVB 7**	6900	18	>200
G	**PS-*r*-PETVB 7**	6900	178	6
H	**PETVB 1**	5900	1.8	>200
I	**PETVB 1**	5900	18	15, >100

De los datos obtenidos se puede deducir que en el medio de reacción se formaron agregados multipartícula. Este hecho podría estar relacionado con la inesperada posición y forma de las bandas plasmónicas observadas con la espectroscopía UV-vis para las disoluciones coloidales respecto a la posición y forma teórica que deberían presentar según los valores de las NPs de oro medidos por TEM.

Se sabe que en NPs metálicas, cuando se encuentran empaquetadas de forma compacta, la resonancia del plasmón superficial cambia de forma drástica, ya que las partículas individuales se acoplan electrónicamente entre sí.[104] Cuando una partícula se acerca a otra a una distancia inferior a cinco veces el radio de la propia partícula, se hace efectivo el acoplamiento electromagnético de los conglomerados y llega a ser más importante a distancias más cortas. Al producirse la agregación de las partículas se provoca el acoplamiento de los modos de plasma de las NPs, lo que conlleva un desplazamiento hacia el rojo y un ensanchamiento de la resonancia del plasma longitudinal respecto a la que se observaría para partículas aisladas de forma efectiva. El tamaño de los agregados y el desplazamiento hacia el rojo observado

[104] S. K. Ghosh, T. Pal, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4797-4862.

dependerán del tamaño molecular, de la concentración y la multidenticidad de los estabilizadores poliméricos. A diferencia de los agentes estabilizadores monofuncionales, cualquiera de estas moléculas poliméricas con ETVB se puede unir a más de una NP al mismo tiempo, ya que se trata de polímeros con una longitud de cadena teórica de decenas de nanómetros y que poseen un número de grupos con afinidad hacia el oro que depende de la composición del propio polímero. El bajo contenido de ETVB y la baja concentración del polímero favorecen la formación de agregados más grandes, que muestran bandas plasmónicas de absorción desplazadas hacia el rojo con respecto a las partículas aisladas y se vuelven poco estables con la floculación de NPs en forma de precipitado oscuro. Por otro lado, en aquellas muestras con una mayor cantidad de estabilizante polimérico y con un mayor contenido de grupos afines de oro no solo se ve afectada la dimensión de las NPs sintetizadas, sino que también se reduce la tendencia de las macromoléculas a participar en el proceso de formación y estabilización de varias partículas al mismo tiempo, es decir, la tendencia a formar agregados multipartícula. Como ejemplo, en el caso de la reducción de oro en presencia de **PS-*r*-PETVB 7** (copolímero estadístico con el mayor contenido de ETVB), se aprecia que un aumento en la concentración de polímero desde 0.01 hasta 1 mM se corresponde con una disminución en el máximo de absorción de 552 a 510 nm (entradas E, F y G en la Tabla 3.14), lo que eventualmente se asocia a una disminución de la dimensión agregada hasta NPs casi aisladas.

3.2. Desarrollo de nuevos LDBCs con dendrones rígidos.

3.2.1. Diseño de las estructuras.

Los LDBCs constituyen una nueva familia polimérica cuya estructura hibrida dos clases diferentes de arquitecturas macromoleculares, los polímeros lineales y los polímeros dendríticos. El interés en estos materiales va más allá de la simple combinación de componentes con propiedades individuales dispares, ya que las propiedades finales del material híbrido no solo dependerán de la proporción relativa de los componentes arquitectónicos, sino que también obedecerán a sus propiedades intrínsecas.

Según esto, para el diseño de nuevos LDBCs se escogieron dos bloques de construcción bien diferenciados, en donde el interés radica en la combinación de sus propiedades complementarias en un material nuevo y único.

En este trabajo, se planteó la utilización de PEG como bloque lineal, ya que se trata de un polímero utilizado de forma habitual en la construcción de LDBCs gracias a las propiedades que presenta y que les confieren a los materiales híbridos de los que forma parte. Se trata de un polímero lineal, fácilmente funcionabilizable en uno o ambos extremos de sus cadenas, soluble en agua y en algunos disolventes orgánicos, capaz de conferir una menor toxicidad e inmunogenicidad, así como una mejor biodistribución, a cualquier molécula, polímero, o NP a la que esté unida.[105] Tanto este comportamiento biológico, como las propiedades inherentes a sus disoluciones lo consolidan como el polímero hidrófilo a elegir en numerosas aplicaciones

[105] a) C. Monfardini, F. M. Veronese, *Bioconjugate Chem.* **1998**, *9*, 418-450. b) R. B. Greenwald, Y. H. Choe, J. McGuire, C. D. Conover, *Adv. Drug Del. Rev.* **2003**, *55*, 217-250.

por ser el más adecuado, ya sea en sistemas de recubrimiento de superficies,[106] en sistemas de transporte de fármacos y ADN,[107] biomedicina u otros usos para los cuales, los copolímeros basados en PEG siguen cautivando el interés tanto académico como industrial.[108]

Por otra parte, para el diseño de estos nuevos LDBCs se planteó utilizar como bloque dendrítico, en vez de los habituales dendrímeros flexibles que suelen aparecer en la bibliografía como ejemplo de este tipo de familia polimérica,[65,66] dendrones rígidos diseñados y sintetizados previamente en el laboratorio,[2] en donde se desarrolla esta parte del trabajo.

Los dendrones y dendrímeros rígidos desarrollados en el grupo de investigación se construyen con unidades tridimensionales de tetrafenilmetano, tanto en las ramificaciones como en el núcleo, unidas entre sí mediante espaciadores lineales etinileno, lo que les aporta una forma globular y persistente, con cavidades interiores bien definidas, donde el efecto *backfolding* es mínimo. De esta forma, mientras el dendrímero de primera generación presenta una forma de estrella con una estructura abierta y sin cavidades, a medida que aumenta el número de la generación, el dendrímero va adquiriendo una estructura globular persistente con canales o cavidades interiores bien definidas (Figura 3.33). Además, poseen una superficie molecular accesible con numerosas posibilidades de funcionalización.

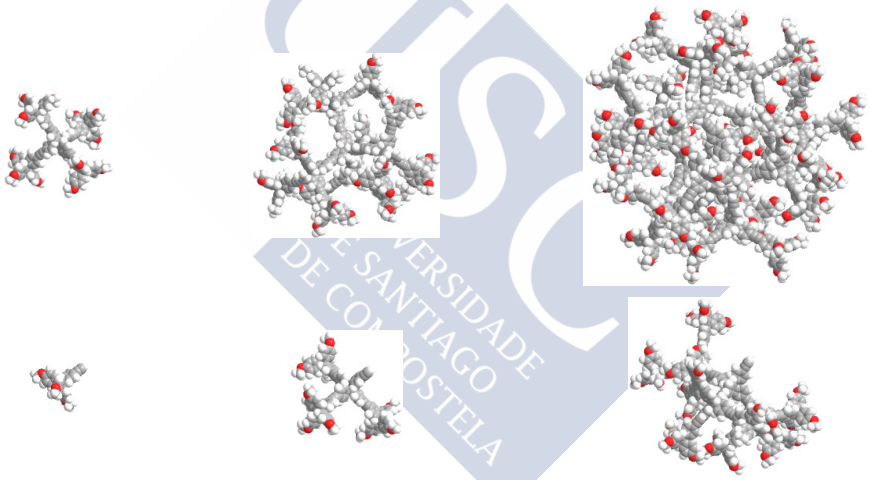


Figura 3.33. Modelos tridimensionales de los dendrímeros (arriba) y dendrones (abajo) preparados en el grupo, de generación 1 (izquierda), 2 (centro) y 3 (derecha).

Los dendrímeros representados en la Figura 3.33 se sintetizaron de forma convergente mediante acoplamientos de Sonogashira entre un núcleo central de tetrakis(4-yodofenil)metano y dendrones **G1-3** funcionalizados en su punto focal con un alquino terminal.[2]

---

[106] J. M. J. Fréchet, I. Gitsov, Th. Monteil, S. Rochat, J. F. Sassi, C. Vergelati, D. Yu, *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 1267-1274.

[107] a) H. Liu, A. Juiang, J. Guo, K. E. Uhrich, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1999**, *37*, 703-711. b) M. Liu, K. Kono, J. M. J. Fréchet, *J. Controlled Release* **2000**, *65*, 121-131. c) J. F. Kukowska-Latallo, K. A. Candido, Z. Cao, S. S. Nigavekar, I. J. Majoros, T. P. Thomas, L. P. Balogh, M. K. Khan, J. R. Baker Jr. *Cancer Res.* **2005**, *65*, 5317-5324.

[108] K. R. Lambrych, I. Gitsov, *Macromolecules* **2003**, *36*, 1068-1074.

El hecho de que los dendrones **G1-3** en su punto focal terminen en un alquino los convierte en sustratos ideales para modificarlos mediante química clic,[109] en concreto mediante la reacción de CuAAC,[50] una variante de la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen.[51] Esta reacción combina una alta eficiencia (rendimientos superiores al 95%), incluso en sistemas con un alto impedimento estérico, con una alta tolerancia de grupos funcionales y disolventes, incluidos sistemas bifásicos y temperaturas de reacción moderadas.

Como resultado de la unión de estos dos bloques, de forma sencilla mediante el empleo de la reacción clic de CuAAC, el híbrido poseería por una parte un fragmento rígido, con forma globular e insoluble en medio acuoso (bloque dendrítico) y, por otro lado, un segmento flexible, lineal e hidrofílico (bloque lineal), lo que daría lugar a una combinación inusual, novedosa e interesante, de forma que se originen materiales anfifílicos. Algunos de estos novedosos LDBCs híbridos podrían formar micelas bien definidas en medio acuoso.[110]

La utilización de estas dos clases de bloques en la construcción de estos LDBCs, un bloque dendrítico con el punto de unión en su punto focal y un bloque lineal con puntos de unión en uno o ambos de sus extremos, posibilita la formación tanto de estructuras dibloque DL (Figura 3.34) como arquitecturas tribloque DLD, conocidas como mancuerna o "*dumbbell*" (Figura 3.35). Además, mediante variaciones tanto de la longitud de la cadena polimérica como de la generación del dendrón, se podrán crear numerosos compuestos con propiedades significativamente diferentes.

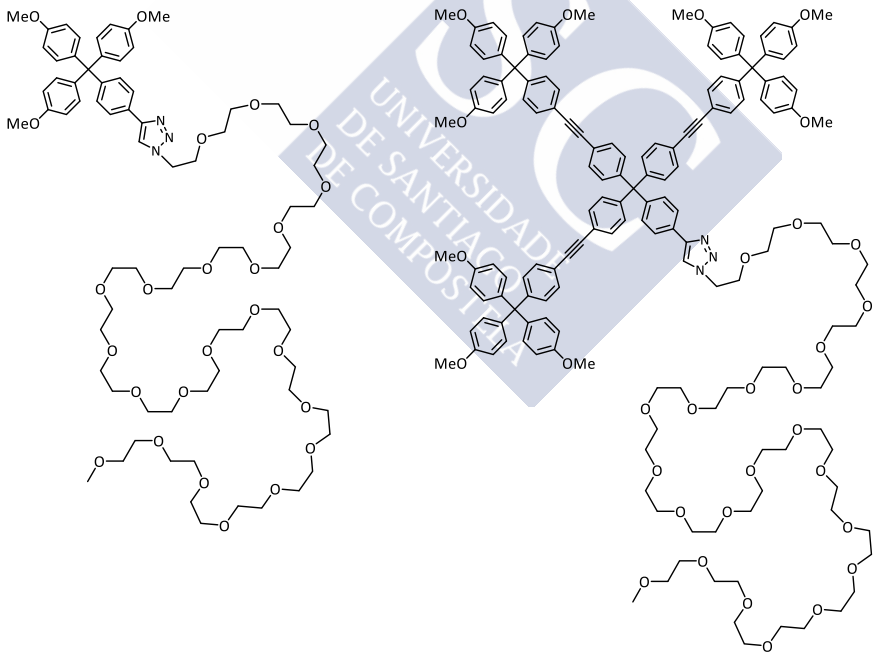


Figura 3.34. Estructura DL de los LDBCs mPEG$_{1000}$-*b*-G1 (izquierda) y mPEG$_{1000}$-*b*-G2 (derecha).

[109] W. H. Binder, R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 15-54.

[110] a) I. Gitsov, J. M. J. Fréchet, *Macromolecules* **1993**, *26*, 6536-6546. b) Y. Chang, Y. C. Kwon, S. C. Lee, C. Kim, *Macromolecules* **2000**, *33*, 4496-4500.

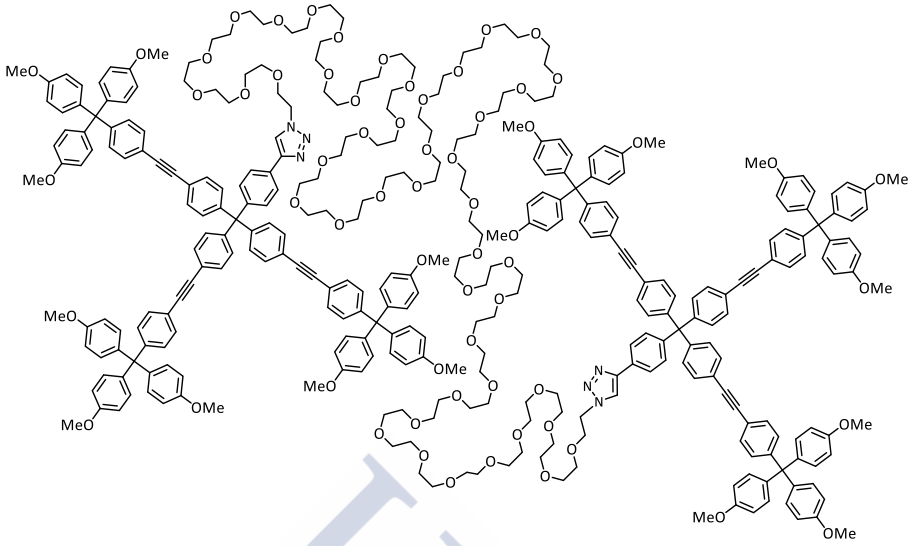


Figura 3.35. Estructura DLD del LDBC G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2.

3.2.2. Estrategia de síntesis.

En el análisis retrosintético planteado, los LDBCs se obtendrían por química clic, mediante una reacción de CuAAC[50] entre el dendrón correspondiente (**G1**, **G2** o **G3**) y un mPEG funcionalizado como azida en uno de sus extremos (**mPEG-N$_3$**) o un PEG difuncional (**N$_3$-PEG-N$_3$**, Figura 3.36).

La síntesis de la unidad dendrítica se realizaría siguiendo la metodología desarrollada previamente en este grupo.[2] La síntesis del dendrón de primera generación **G1** se realizaría a partir del 4-yodoanisol, **4**, mientras que las unidades de ramificación **5** y **6** se obtendrían a partir del cloruro de tritilo, **7**. El crecimiento de los dendrones se llevaría a cabo siguiendo una metodología convergente mediante acoplamiento de Sonogashira entre el dendrón de la generación correspondiente (**Gn**) y la unidad de ramificación, seguida de la desprotección del alquino del punto focal. Como unidad de ramificación se utilizaría **5**, que posee el alquino terminal protegido con el grupo trimetilsililo (TMS). Además, también se estudiaría como alternativa sintética la utilización de la unidad de ramificación **6**, derivada del 2-metil-3-butin-2-ol (MEBYNOL), donde el alquino terminal está protegido con un grupo 2-hidroxiprop-2-ilo (HP). De esta forma, **G2** se obtendría mediante acoplamiento de tres unidades de **G1** con una unidad de ramificación (**5** o **6**) y posterior desprotección. La síntesis de **G3** se realizaría de forma similar al acoplar tres equiv de **G2** con **5**, con la posterior desprotección.

Por otra parte, los PEGs funcionalizados con grupos azida en uno de sus extremos, o en ambos, se obtendrían a partir de los correspondientes compuestos comerciales mono- y di-hidroxilados.

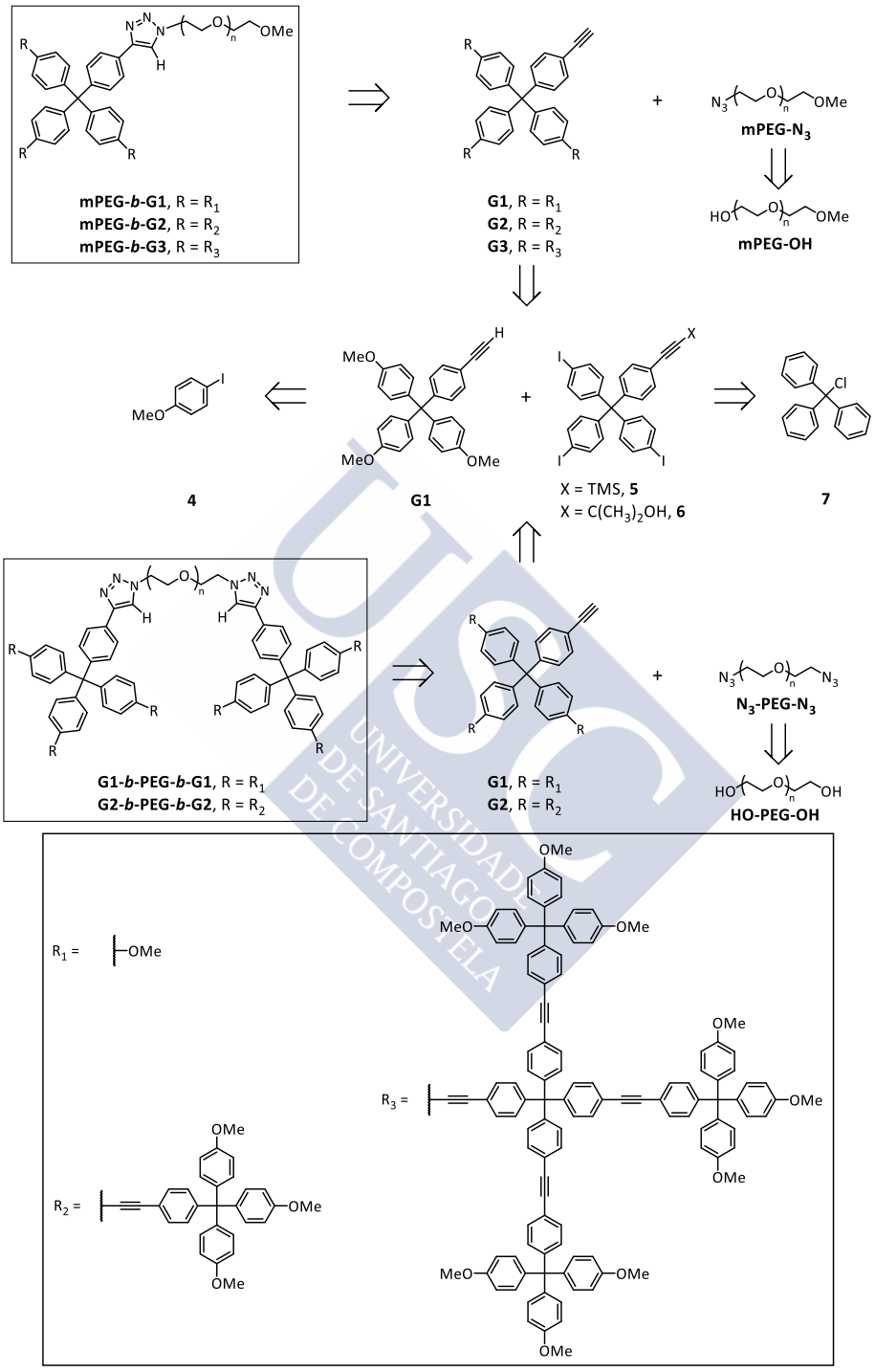


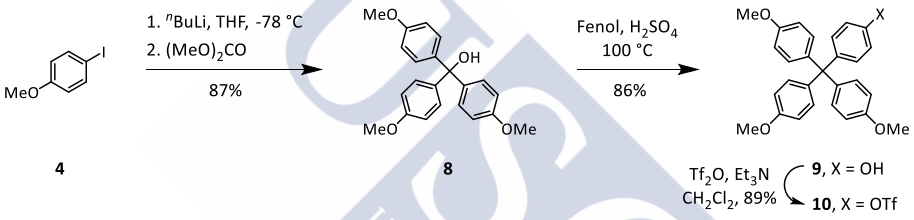
Figura 3.36. Análisis retrosintético de los CBs con estructura DL y DLD.

3.2.3. Desarrollo sintético.

Para la síntesis de los dendrones **G1**, **G2** y **G3** se siguió la metodología desarrollada previamente en el grupo basada en la reacción de Sonogashira,[2] según se indicó en el apartado anterior, realizando diversos estudios para mejorar la ruta disponible.

3.2.3.1. Síntesis de la unidad terminal, el dendrón G1.

La unidad terminal se construyó a partir del fenol **9**, el cual se preparó siguiendo una metodología descrita en la bibliografía para compuestos similares con un esqueleto de tetrafenilmetano.[111,112] La ruta sintética se inició con una metalación del 4-yodoanisol, **4**, con *n*BuLi y posterior reacción del anión formado con carbonato de dimetilo, que condujo a la obtención del alcohol terciario **8** con un 87% de rendimiento. Este se sometió a las condiciones de Lee,[113] que consisten en una alquilación de Friedel-Crafts del fenol mediante catálisis ácida, dando lugar al compuesto **9** con un rendimiento del 86%. A continuación, el compuesto fenólico **9** se trató con anhídrido tríflico, utilizando Et_3N como base, para obtener el triflato **10**, en un 89% de rendimiento (Esquema 3.14).

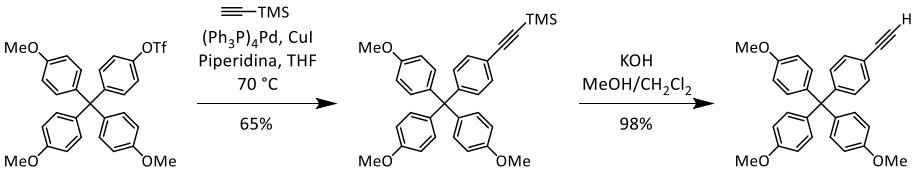


Esquema 3.14. Síntesis del triflato 10.

La síntesis del alquino protegido **G1-TMS** se llevó a cabo mediante un acoplamiento de Sonogashira entre el triflato **10** y trimetilsililacetileno (TMSA), utilizando $(Ph_3P)_4Pd$ como catalizador, en presencia de CuI y piperidina como base, en tetrahidrofurano (THF). En comparación con la metodología previa del grupo,[2a,b] se utilizaron cantidades menores de TMSA (2.5 equiv en vez de 5), $(Ph_3P)_4Pd$ (0.01 equiv en vez de 0.2 equiv) y CuI (0.05 equiv en vez de 0.2), al mismo tiempo que se aumentó la temperatura a 70 °C. De esta forma se obtuvo el compuesto deseado con un rendimiento del 65%, igual que el reportado previamente por el grupo, pero con una disminución considerablemente del consumo de reactivos y facilitando la purificación. Finalmente, se realizó la desprotección en medio básico de **G1-TMS**, por tratamiento con una disolución acuosa de NaOH en THF, lo que permitió obtener el dendrón de primera generación **G1** con un rendimiento del 98%. Este método se mejoró empleando las condiciones de Moore,[114] que consisten en llevar a cabo la reacción en una mezcla de $MeOH/CH_2Cl_2$ y utilizar KOH como base. De esta forma se obtuvo el compuesto **G1** con el mismo rendimiento, pero se redujo el tiempo de reacción de 12 horas a 30 minutos y el compuesto se asiló puro, mediante una simple extracción líquido-líquido, evitando así la

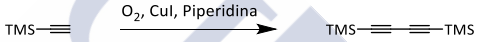
[111] T. Hatano, T. Kato, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8368-8380.
[112] L. Wang, Y. Z. Meng, S. J. Wang, X. Y. Shang, L. Li, A. S. Hay, *Macromolecules* **2004**, *37*, 3151-3158.
[113] J. Ryu, H. Kim, Z. Huang, E. Lee, M. Lee, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5304-5307.
[114] Z. Xu, K. Kahr, K. L. Walker, C. L. Wilkins, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4537-4550.

realización de una cromatografía de adsorción en columna para separar impurezas derivadas de la descomposición del THF (Esquema 3.15).



Esquema 3.15. Síntesis del dendrón G1.

Es importante destacar que en los acoplamientos de Sonogashira se puede obtener un subproducto correspondiente a la dimerización del alquino involucrado. Esto se debe a la presencia de trazas de oxígeno y CuI en el medio de reacción, que originan un diino, en una reacción que se conoce como acoplamiento de Glaser. En las reacciones de acoplamiento de TMSA con el triflato **10** se observó en CCF la presencia de un compuesto menos polar y bastante volátil que se atribuyó a dicho homoacoplamiento (Esquema 3.16).



Esquema 3.16. Homoacoplamiento de Glaser de TMSA.

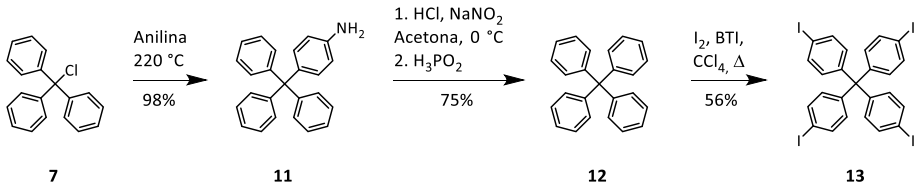
3.2.3.2. Síntesis de las unidades de ramificación 5[2] y 6.

La síntesis del tetrayoduro **13**, precursor de la unidad de ramificación se llevó a cabo modificando ligeramente un procedimiento descrito en la bibliografía,[115,116b,117] siguiendo la metodología previa de este laboratorio.[2] La ruta sintética comenzó con una alquilación de Friedel-Crafts de la anilina con cloruro de tritilo, **7**, para producir la amina **11** en un 98% de rendimiento. A continuación, se procedió a la preparación del tetrafenilmetano, **12**, que se realizó a través de una sal de diazonio y posterior reducción con ácido hipofosforoso, con un rendimiento del 75%. Por último, la yodación de **12** con I_2 y el reactivo de yodo hipervalente, [*bis*(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (BTI) se realizó siguiendo la metodología descrita en la bibliografía.[115,116b] A pesar de los rendimientos moderados obtenidos (56%), esta metodología permitió preparar rápidamente cantidades importantes del tetrayoduro **13** (Esquema 3.17).

[115] a) M. Simard, D. Su, J. D. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4696-4698. b) D. Su, F. M. Menger, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1485-1488.

[116] a) I. Aujard, J. Baltaze, J. Baudin, E. Cogné, F. Ferrage, L. Jullien, E. Perez, V. Prévost, L. Qian, O. Ruel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8177-8188. b) Q. Li, A. V. Rukavishnikov, P. A. Petukhov, T. O. Zaikova, J. F. W. Keana, *Org. Lett.* **2002**, *21,* 3631-3634.

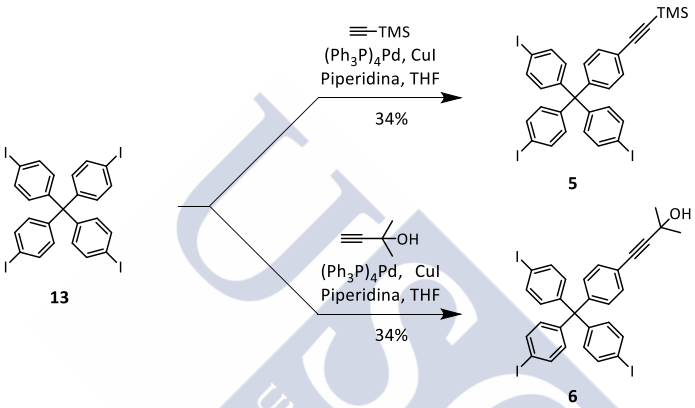
[117] a) T. J. Zimmermann, T. J. Muller, *Synthesis* **2002**, *9*, 1157-1162. b) D. Zhang, Y. Wen, Y. Xiao, G. Yu, Y. Liu, X. Qian, *Chem. Commun.* **2008**, 4777-4779.



7 **11** **12** **13**

Esquema 3.17. Síntesis de 13.

La síntesis de las unidades de ramificación, **5** y **6**, se efectuó por acoplamiento de Sonogashira a *ta* del tetrayoduro **13** con el alquino protegido correspondiente (TMSA para **5**[2] o MEBYNOL para **6**[118]), utilizando las condiciones habituales (Esquema 3.18).



Esquema 3.18. Síntesis de las unidades de ramificación 5 y 6.

El bajo rendimiento de estas reacciones (34%) se debe a la formación de productos secundarios como resultado del acoplamiento de dos, tres y cuatro unidades de TMSA o MEBYNOL, según el caso, ya que la reactividad del tetrayoduro **13** y de los compuestos mono-, di- y triyodados es similar, a juzgar por la distribución estadística de los productos de reacción y por la recuperación de sustancia de partida (rendimiento basado en la cantidad de tetrayoduro **13** recuperado: 76% para **5** y 70% para **6**). Además, existen otras dificultades adicionales en esta reacción como son la baja solubilidad del producto de partida, lo que requiere la utilización de un elevado volumen de disolvente ya que la solubilización total del tetrayoduro **13** previa a la adición de los reactivos es un requisito para maximizar la formación del producto monoacoplado, así como la dificultosa purificación del producto deseado. La purificación de **6** respecto a sus productos secundarios, resultó más sencilla que en el caso de **5** gracias a la mayor diferencia de polaridad que existe entre el producto deseado, **6**, y los subproductos di- y tri-acoplados.

Se optimizaron las condiciones de reacción respecto a las descritas previamente en el grupo para **5** o en la bibliografía para **6**, reduciendo las cantidades empleadas de CuI, de catalizador de Pd y de alquino (se emplearon 0.2; 0.01 y 0.65 equiv respectivamente). Esto permitió

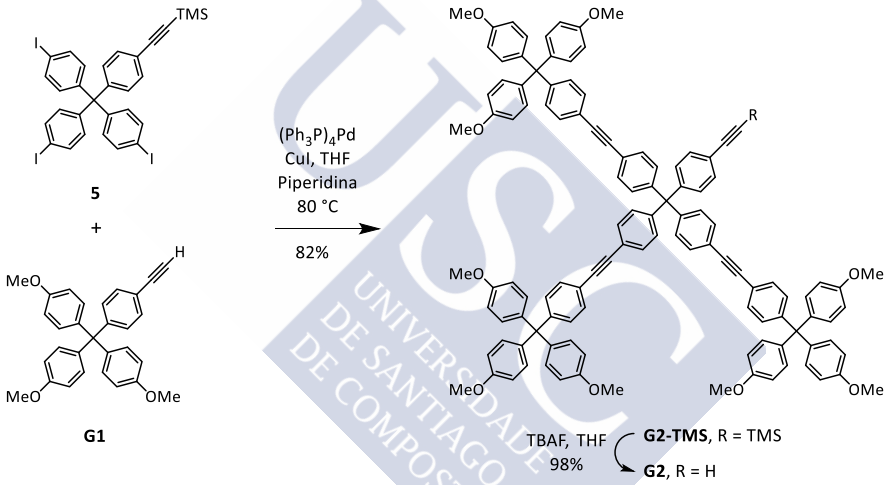
[118] Y. Kuramochi, A. S. D. Sandanayaka, A. Satake, Y. Araki, K. Ogawa, O. Ito, Y. Kobuke, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2317-2327.

reducir el consumo de reactivos y/o minimizar la cantidad de subproductos de poliacoplamiento formados, sin disminuir el rendimiento.

Por otra parte, el exceso de tetrayoduro sin reaccionar se recuperó parcialmente del medio de reacción mediante precipitación con hexanos, lo que facilitó enormemente la purificación cromatográfica.

3.2.3.3. Síntesis del dendrón G2 a partir de 5.[2]

La síntesis del dendrón de segunda generación protegido con el grupo TMS, **G2-TMS**, se realizó mediante acoplamiento de Sonogashira de la unidad terminal **G1** y la unidad de ramificación **5** a 80 °C (82%). La desprotección del alquino del punto focal se realizó en excelente rendimiento mediante tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en THF (98%), dando origen a **G2** como un producto fácil de identificar por su destacada fluorescencia en CCF, al igual que su precursor protegido (Esquema 3.19).

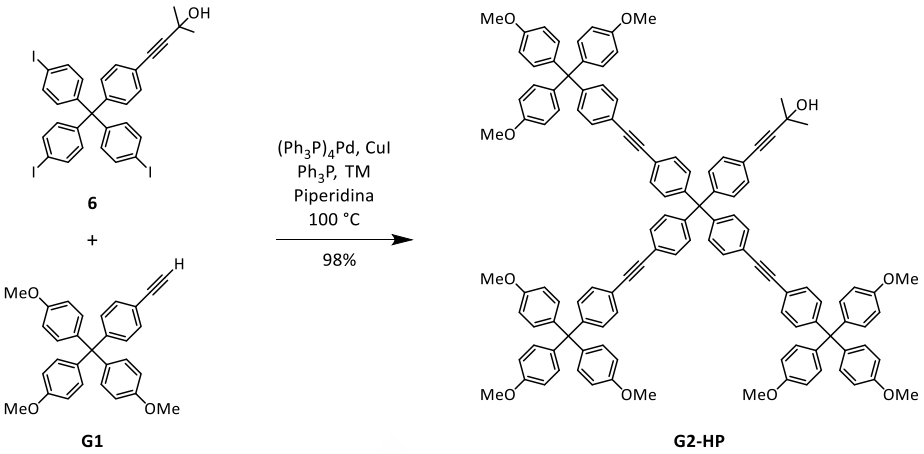


Esquema 3.19. Síntesis de G2 a partir de G2-TMS.

3.2.3.4. Síntesis del dendrón G2 a partir de 6.

El dendrón de segunda generación protegido con el grupo HP (**G2-HP**) se preparó utilizando unas nuevas condiciones para la reacción de Sonogashira.[119] El acoplamiento de **G1** con la unidad de ramificación **6** se llevó a cabo utilizando $(Ph_3P)_4Pd$ como catalizador en presencia de CuI, Ph_3P y tamices moleculares 4 Å (TM) en piperidina como disolvente a 100 °C. De esta forma se obtuvo el producto deseado con excelente rendimiento (98%, Esquema 3.20).

[119] C. M. Lombardo, S. J. Welsh, S. J. Strauss, A. G. Dale, A. K. Todd, R. Nanjunda, W. D. Wilson, S. Neidle, *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2012**, *22*, 5984-5988.



Esquema 3.20. Síntesis de G2-HP.

Para realizar la desprotección del alquino del punto focal se ensayaron en primer lugar las condiciones habituales descritas en la bibliografía,[120] usando KOH en tolueno a reflujo. En estas condiciones se obtuvo un compuesto con factor de retención (R*f*, abreviatura en inglés de *retardation factor*) inferior al esperado y al realizar el análisis por RMN-^{1}H se observó la ausencia del grupo protector HP y del alquino, lo que puede sugerir la descomposición del alquino terminal. Al emplear NaOH como base, al igual que aparece en otros artículos,[121] se obtuvo el mismo resultado, se produjo la eliminación del grupo protector pero el alquino se descompuso.

Entonces se ensayaron las condiciones utilizadas previamente para la desprotección de **G1-TMS**,[114] que consisten en la utilización de KOH en MeOH/CH_2Cl_2. En este caso, se recuperó la sustancia de partida sin reaccionar, incluso incrementando el número de equiv de base, la temperatura y el tiempo de reacción.

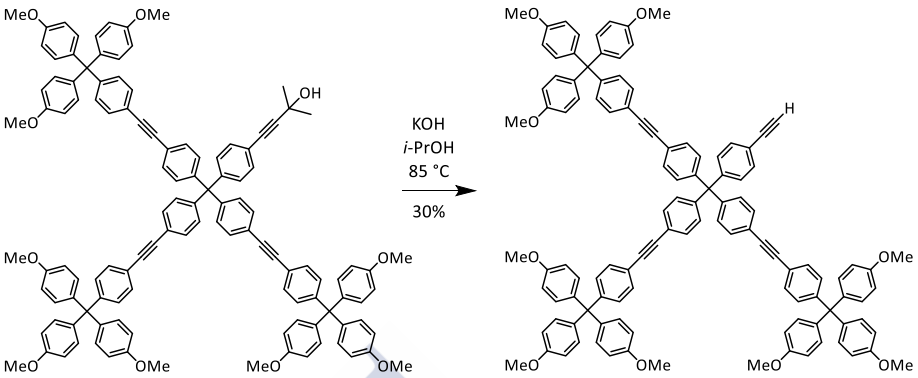
Siguiendo las condiciones de Vasconcelos y otros,[122] se realizó la desprotección con KOH en *i*-PrOH, calentando a 85 °C durante 2 horas. Con estas condiciones se obtuvo el producto deseado con un rendimiento del 30%, sin recuperar sustancia de partida y obteniendo

[120] a) C-Y. Cheng, M. Isobe, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9957-9965. b) W. Shu, C. Guan, W. Guo, C. Wang, Y. Shen, *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 3075-3081. c) S-H. Hwang, C. N. Moorefield, F. R. Fronczek, O. Lukoyanoca, L. Echegoyen, G. R. Newkome, *Chem. Commun.* **2005**, 713-715. d) Q. Niu, Y. Lu, H. Sun, X. Li, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2013**, *107*, 377-385. e) S. V. Klyastskaya, E. V. Tretyakov, S. F. Vasilevsky, *Russian Chemical Bulletin, International Edition* **2002**, *51*, 128-134.

[121] a) J. G. Rodríguez, J. L. Tejedor, T. La Parra, C. Díaz, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3355-3361. b) I. C. Khoo, S. Webster, S. Kubo, W. J. Youngblood, J. D. Liou, T. E. Mallouk, P. Lin, D. J. Hagan, E. W. Van Stryland, *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 7525-7531. c) N. Kawatsuki, T. Neko, M. Kurita, A. Nishiyama, M. Kondo, *Macromolecules* **2011**, *44,* 5736-5742. d) Q. Lu, K. Liu, H. Zhang, Z. Du, X. Wang, F. Wang, *ACS Nano* **2009**, *3*, 3861-3868. e) M. Juríček, M. Felici, P. Contreras-Carballada, J. Lauko, S. R. Bou, P. H. J: Kouwer, A. M. Brouwer, A. E. Rowan, *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 2104-2111.

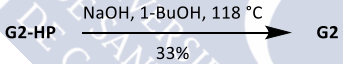
[122] a) U. B. Vasconcelos, E. Dalmolin, A. A. Merlo, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1027-1030. b) U. B. Vasconcelos, A. Schrader, G. D. Vilela, A. C. A. Borger, A. A. Merlo, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4619-4626.

productos de descomposición, tal como se comprobó al analizar los espectros de RMN-^{1}H realizados a los compuestos que se separaron por cromatografía de adsorción en columna (Esquema 3.21).



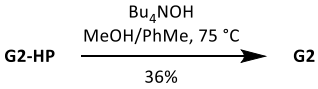
Esquema 3.21. Desprotección en las condiciones de Vasconcelos.

También se ensayaron las condiciones descritas por Melissaris y Litt,[123] con NaOH en 1-BuOH, calentando a 118 °C. En este caso se obtuvo un rendimiento del 33%, pero el alto punto de ebullición del 1-BuOH complicó su eliminación (Esquema 3.22). Al igual que en el caso anterior, no se recuperó producto de partida pero, sí se recuperó un producto secundario más polar, que se podría deber a la descomposición del alquino.



Esquema 3.22. Desprotección en las condiciones de Melissaris y Litt.

A continuación, se ensayaron las condiciones desarrolladas por Li y Huang (Bu_4NOH, MeOH/PhMe),[124] quienes describen excelentes rendimientos en la desprotección de alquinos en entornos químicos similares. Se optimizó la reacción variando el tiempo de reacción, la temperatura y los equiv de base (Esquema 3.23).



Esquema 3.23. Desprotección de G2-HP en las condiciones de Li y Huang.

Utilizando las condiciones de Li y Huang (Tabla 3.17, entrada 1) se obtuvo un 36% de rendimiento. El pobre rendimiento llevó a probar otras condiciones (Tabla 3.17, entradas 2-8), obteniendo los mejores resultados para las condiciones de la entrada 6, en donde se aumentó el número de equiv de base y la temperatura, al mismo tiempo que se redujo el tiempo de

[123] A. P. Melissaris, M. H. Litt, *Macromolecules* **1994**, *27*, 884-887.

[124] J. Li, P. Huang, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 426-431.

reacción para evitar la descomposición del alquino terminal. De esta forma se obtuvo el dendrón **G2** con un rendimiento del 39%.

Tabla 3.17. Resultados para la desprotección de G2-HP en condiciones basadas en las de Li y Huang.

Ensayo	1	2	3	4	5	6	7	8
Bu_4NOH (equiv)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	4.6	54	500
T (°C)	75	75	90	75; 90	75; 90	90	90	75; 90
t (h)	30	1.5 min.	0.5	0.5; 3	0.16; 0.16	16	16	4; 4
G2-HP recuperado (%)	38	79	39	Trazas	49	30	Trazas	36
Rendimiento neto (%)	36	8	33	Trazas	16	39	Trazas	7

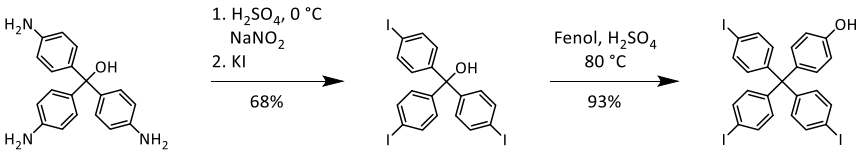
Tras analizar los crudos de reacción mediante CCF se observó la formación de un compuesto más polar. El análisis de RMN-^{1}H reveló que se trataba de un producto generado probablemente por la oxidación del alquino en las condiciones empleadas, lo que explicaría la disminución del rendimiento.

Aunque quedó pendiente de estudio la desprotección con NaH,[125] por falta de muestra de **G2-HP**, se decidió buscar una ruta alternativa para la síntesis de **G2**.

3.2.3.5. Síntesis alternativa de G2 a partir de p-rosanilina (14).

En los dos apartados anteriores se describió la síntesis del dendrón **G2** a partir de **G1** y las unidades de ramificación **5** y **6** respectivamente. Debido, por una parte, a la laboriosa purificación de la unidad de ramificación **5** y, por otro lado, al menor rendimiento de la desprotección de **G2-HP**, se optimizó una vía alternativa para el crecimiento de los dendrones a partir del triyoduro **16**, fácilmente accesible.[2a,c]

La síntesis del triyoduro **16** se realizó optimizando una ruta descrita en la bibliografía,[2a,c,126] en donde se parte de la *p*-rosanilina, **14**, para transformar las aminas en sales de diazonio y posterior reacción con yoduro potásico para originar el compuesto triyodado **15** en un rendimiento del 68%. A continuación, la reacción de Friedel-Crafts del alcohol **15** con fenol proporcionó el triyoduro **16** con un rendimiento del 93% (Esquema 3.24).

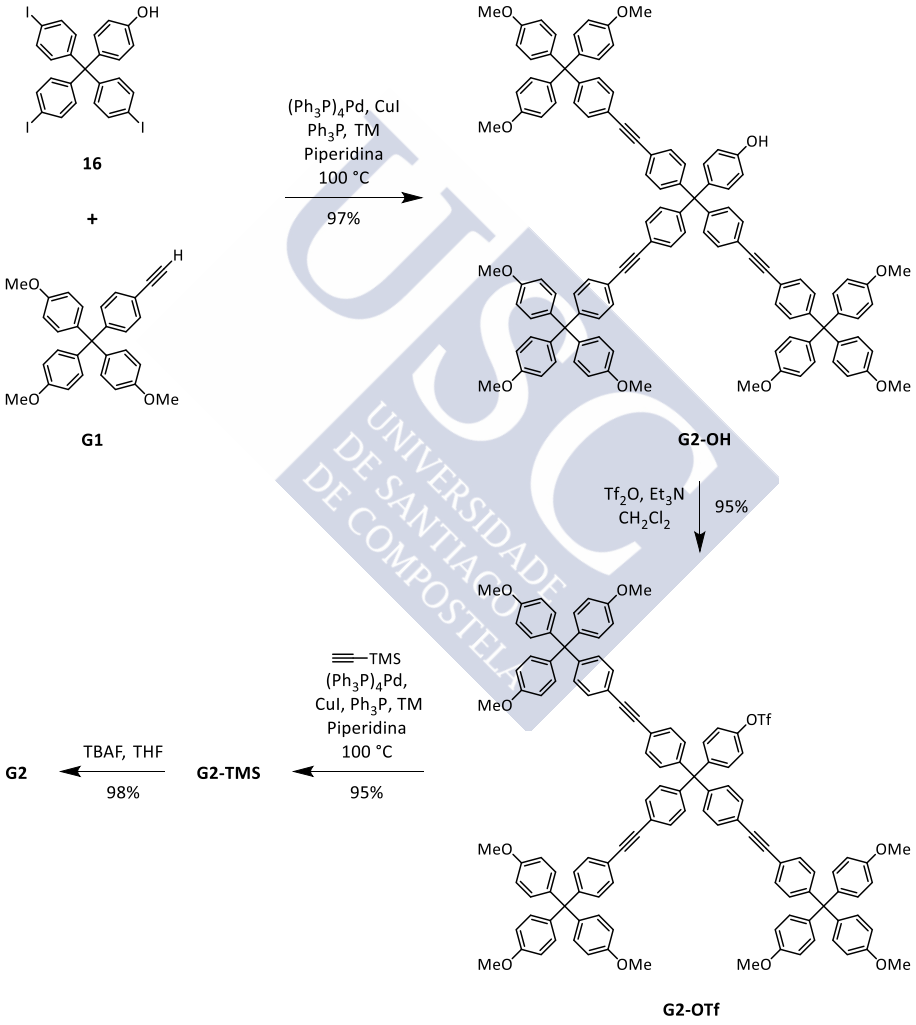


Esquema 3.24. Síntesis del triyodo derivado de tetrafenilmetano 16.

[125] S. J. Havens, J. Org. Chem. **1985**, *50*, 1763-1765

[126] M. Gallina, B. Baytekin, C. Schalley, P. Ceroni, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1528-1535.

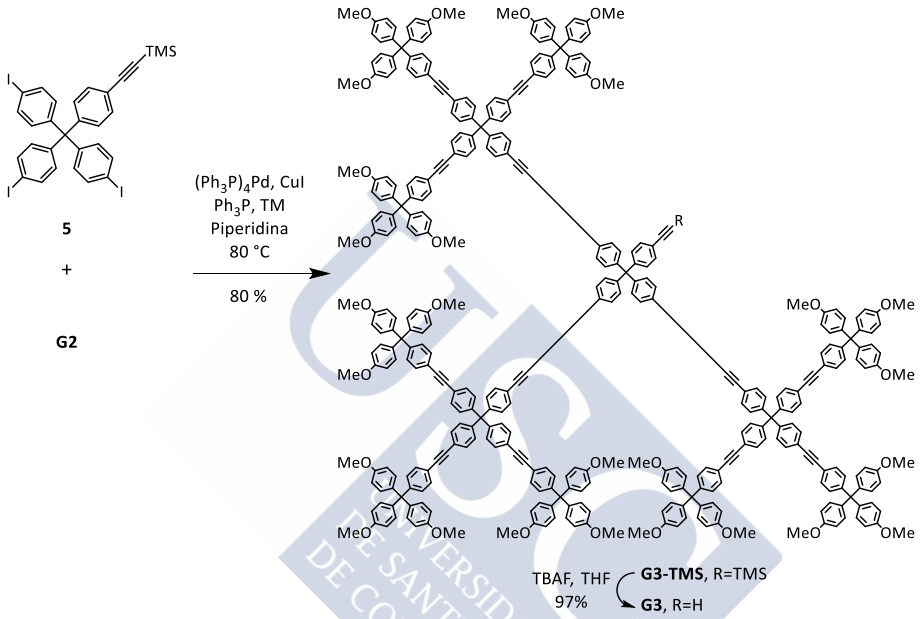
El acoplamiento de **G1** con **16** proporcionó en excelente rendimiento (97%) el dendrón de segunda generación con un hidroxilo en el punto focal, **G2-OH**. Este compuesto se transformó por reacción con anhídrido tríflico en el correspondiente triflato **G2-OTf** con un rendimiento del 95%. Finalmente, se introdujo el alquino terminal en el punto focal por acoplamiento con TMSA para dar **G2-TMS** en un rendimiento del 95%. La desililación se realizó de la misma forma que con el dendrón obtenido por la primera vía, con un rendimiento del 98% (Esquema 3.25). Esta nueva ruta para la obtención de **G2** resultó más práctica que las anteriores, ya que evita la síntesis de las unidades de ramificación **5** y **6**, además, el intermedio **G2-OH** es bastante más polar que el correspondiente subproducto de la Glaser, por lo que su purificación es muy sencilla.



Esquema 3.25. Síntesis alternativa de G2.

3.2.3.6. Síntesis del dendrón G3.

Para la síntesis del dendrón de tercera generación, **G3**, se decidió utilizar la unidad de ramificación **5**, a pesar de lo laborioso de su preparación, ya que al tratarse de un dendrón de gran tamaño, la cantidad a emplear de **5** es proporcionalmente muy pequeña. Así, **G3-TMS** se obtuvo con un rendimiento del 80% mediante acoplamiento de Sonogashira entre **G2** y el espaciador **5**, a 80 °C (Esquema 3.26). La utilización de las condiciones de Lombardo[119] permitió mejorar el rendimiento respecto a la metodología previa del grupo.[2a,b]



Esquema 3.26. Síntesis del dendrón G3.

La purificación de **G3-TMS** se realizó en una primera etapa mediante GPC a escala preparativa utilizando como fase sólida Bio-Beads S-X1 de Bio-Rad y THF como fase móvil. El dendrón **G3-TMS** fue el primer producto en eluir de la columna, como era de esperar debido a su mayor tamaño. De esta forma fue posible separarlo de otros compuestos presentes como del exceso de **G2** utilizado, del dímero tipo Glaser que aparentemente aumenta en proporción a la generación,[127] y restos de impurezas del catalizador.

Sin embargo, se observó que el dendrón apareció contaminado con sustancias que eluyen de la fase sólida, por lo que fue necesario purificar finalmente el producto mediante cromatografía de adsorción en columna. Debido al comportamiento de "arrastre" del producto, se utilizó como eluyente un gradiente 0.2-100% de THF/CH_2Cl_2 para recuperar por completo el compuesto deseado. A pesar de estos inconvenientes, **G3-TMS** al igual que sus predecesores **G1-TMS** y **G2-TMS** presenta ventajas a la hora de ser identificado frente a los subproductos de reacción ya que posee fluorescencia característica en CCF bajo luz UV (354

[127] a) J. S. Moore, Z. F. Xu, *Macromolecules* **1991**, *24*, 5893-5894. b) Z. F. Xu, J. S. Moore, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 1354-1357. c) Z. Xu, M. Kahr, K. L. Walker, C. L. Wilkins, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4537-4550.

nm), presentando una coloración azulada más brillante y más clara que el dímero tipo Glaser, y también una mayor polaridad.

Posteriormente, el dendrón **G3-TMS** se sometió a desprotección con TBAF en THF dando lugar a **G3** con un excelente rendimiento (97%).

3.2.3.7. Síntesis de oligómeros y polímeros mPEG-N_3 y N_3-PEG-N_3.

La funcionalización de los diferentes PEGs se realizó de forma similar en todos los casos a partir de los polímeros hidroxilados, modificando ligeramente una ruta descrita en la bibliografía,[128] y variando el número de equiv de los reactivos según se tratase de la reacción de **mPEG-OH** o de **HO-PEG-OH**. En el caso de **$mPEG_{1000}$-N_3**, se adquirió el compuesto ya funcionalizado con azida. [129] Los polímeros de partida se adquirieron a las casas comerciales Sigma-Aldrich y Polymer Source con diferentes pesos moleculares y distribuciones estrechas (Tabla 3.18).

Tabla 3.18. Datos de los oligómeros y polímeros proporcionados por los fabricantes.

Polímero	Casa comercial	$M_{n,comercial}$	PDI
Dietilenglicol	Sigma-Aldrich	106.12[a]	
$mPEG_{350}$-OH	Sigma-Aldrich	350[b]	
HO-PEG_{400}-OH	Sigma-Aldrich	400 (380-420)	
$mPEG_{550}$-OH	Sigma-Aldrich	550 (525-575)	
$mPEG_{1000}$-N_3	Sigma-Aldrich	1000 (800-1200)	
$mPEG_{2000}$-OH	Sigma-Aldrich	≈2000 (1800-2200)	
HO-PEG_{2100}-OH	Polymer Source	$2.1x10^3$	1.04
$mPEG_{2400}$-OH	Polymer Source	$2.4x10^3$	1.05
$mPEG_{5600}$-OH	Polymer Source	$5.6x10^3$	1.05
HO-PEG_{7800}-OH	Polymer Source	$7.8x10^3$ ($Mp = 8.85x10^3$)	1.04
$mPEG_{11000}$-OH	Polymer Source	$11.0x10^3$	1.09
$mPEG_{13000}$-OH	Polymer Source	$13.0x10^3$	1.10

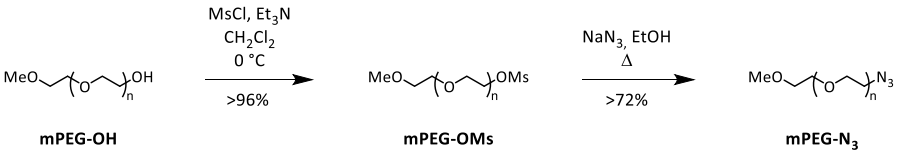
[a]Peso molecular.
[b]M_w.

La ruta sintética comenzó con la reacción del correspondiente **mPEG-OH** o **HO-PEG-OH** con MsCl, en presencia de Et_3N y utilizando CH_2Cl_2 como disolvente a -10 °C. Una vez finalizada la reacción, para destruir el exceso de MsCl y purificar el producto, simplemente se realizaron lavados con H_2O, obteniendo el producto mono- o di-mesilado deseado con excelentes rendimientos (Esquema 3.27). A continuación, el producto anterior se hizo reaccionar con

[128] a) A. H. Jadhav, H. Kim, *Chemical Engineering Journal* **2012**, *200-202*, 264-274. b) G. Cardoen, B. Burke, K. Sill, J. Mirosevich, *J. Polym. Res.* **2012**, *19*, 9856-9866. c) J. E. Semple, B. Sullivan, T. Vojkovsky, K. N. Sill, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2016**, *54*, 2888-2895.

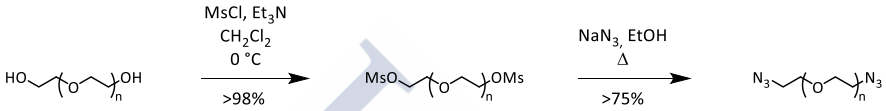
[129] Como se discutirá en los apartados correspondientes a la caracterización de **$mPEG_{1000}$-N_3** y de los compuestos sintetizados a partir de este (véanse los capítulos 3.2.4.2.2 y 3.2.4.5.4), el compuesto comercial incluye una impureza que parece ser $mPEG_{1000}$ con una funcionalización terminal diferente.

NaN_3 en EtOH a reflujo. A diferencia de otros procedimientos descritos en la bibliografía,[128b,c] donde emplean hasta 10 equiv de NaN_3, se redujo esta cantidad a 1.5 equiv para la síntesis de las monoazidas **mPEG-N_3** y 2.5 equiv para las diazidas **N_3-PEG-N_3**. El exceso de NaN_3 y las sales formadas como subproducto se eliminaron por filtración a gravedad y se obtuvieron las mono- y di-azidas deseadas, **mPEG-N_3** y **N_3-PEG-N_3**.



mPEG-OH **mPEG-OMs** **mPEG-N_3**

PM (mPEG-OH): 350, 550, 2000, 2400, 5600, 11000.



HO-PEG-OH **MsO-PEG-OMs** **N_3-PEG-N_3**

PM (HO-PEG-OH): 106, 400, 2100, 7800, 13000.

Esquema 3.27. Síntesis de los oligómeros y polímeros mPEG-N_3 y N_3-PEG-N_3.

Tal y como se observa en la Tabla 3.19, las condiciones empleadas para la funcionalización de los diferentes mPEGs y PEGs permitieron obtener los productos deseados con rendimientos prácticamente cuantitativos, salvo en aquellos casos en los que se produjeron pérdidas debidas a la manipulación durante la purificación de los productos de mayor peso molecular.

Tabla 3.19. Rendimientos (%) de la funcionalización de los polímeros mPEGs y PEGs.

Compuesto	-OMs	-N_3
mPEG$_{350}$	99	97
mPEG$_{550}$	99	90
mPEG$_{2000}$	96	96
mPEG$_{2400}$	99	76[a]
mPEG$_{5600}$	99	72[a]
mPEG$_{11000}$	99	89[a]

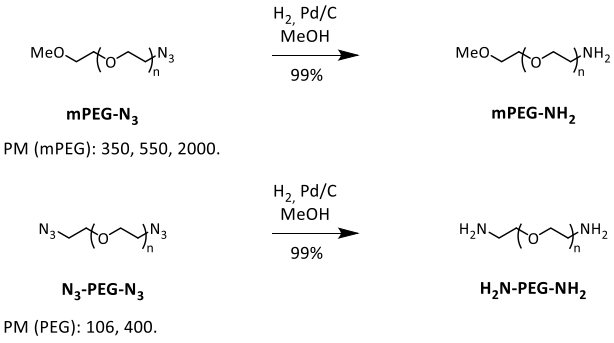
Compuesto	-OMs	-N_3
Dietilenglicol	99	99
PEG$_{400}$	99	99
PEG$_{2100}$	99	88[a]
PEG$_{7800}$	98	75[a]
PEG$_{13000}$	99	91[a]

[a]Pérdidas por manipulación.

Alternativamente, se realizó la funcionalización sin aislamiento previo de los mono- o di-mesilatos formados, obteniendo las mono- o di-azidas deseadas en rendimientos similares. En esta ruta *'one pot'*, el producto final se purificó mediante filtración por gravedad seguida de extracción líquido-líquido, para eliminar los subproductos formados en las dos etapas.

Para demostrar la presencia de azidas terminales, se ensayó en algunos casos su reducción a las correspondientes aminas terminales mediante hidrogenación catalizada por Pd/C, lo que originó en cada caso el producto deseado, **mPEG-NH_2** o **H_2N-PEG-NH_2**, en excelentes

rendimientos (Esquema 3.28). Los productos obtenidos se utilizaron en el laboratorio para el desarrollo de otros materiales.[130]



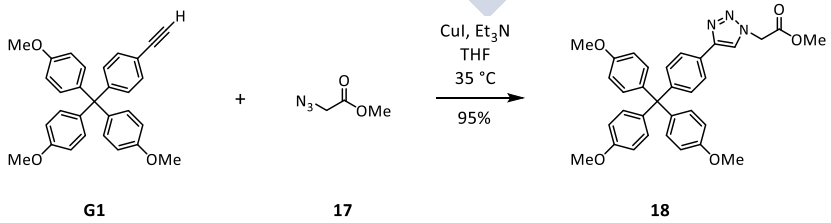
Esquema 3.28. Síntesis de las aminas mPEG-NH_2 y NH_2-PEG-NH_2.

3.2.3.8. Síntesis de LDBCs.

En estudios previos en el grupo se comprobó que los dendrones no son solubles en agua y, mientras la desililación del dendrón **G1-TMS** se puede realizar con NaOH en H_2O/THF, no es posible desproteger los dendrones de generación superior en estas condiciones, debido posiblemente a que estos disolventes polares dificultan la solvatación de las superficies hidrofóbicas de los dendrones de segunda y tercera generación. Esto indica que en medio acuoso el punto focal no es accesible al disolvente debido, probablemente, a la formación de agregados.

Por estos motivos, se decidió estudiar la reacción clic de CuAAC en THF, un disolvente óptimo tanto para los dendrones como para el PEG. Antes de realizar la síntesis de los materiales híbridos, se ensayaron las condiciones para la reacción clic utilizando una azida comercial barata como modelo.

El dendrón **G1** se hizo reaccionar con 2-azidoacetato de metilo, **17**, en las condiciones de Lecomte y otros,[131] utilizando CuI como catalizador y Et_3N como base en THF a 35 °C durante 4 horas, para dar **18** con un rendimiento del 95% (Esquema 3.29).



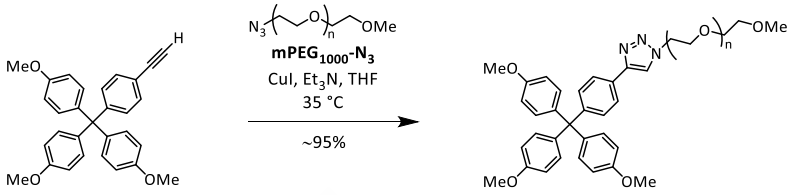
G1 **17** **18**

Esquema 3.29. Reacción clic de G1 con una azida sencilla.

[130] E. Bordallo López, *Carboximetilcelulosa anfifílica: síntese, caracterización e estudio en disolución*. Tesis doctoral, Universidade de Santiago de Compostela, 2014.

[131] R. Rivas, S. Schmeits, C. Jérôme, R. Jérôme, P. Lecomte, *Macromolecules* **2007**, *40*, 796-803.

A continuación, utilizando las mismas condiciones que con la azida modelo, se hizo reaccionar el dendrón **G1** con **mPEG$_{1000}$-N$_3$**, compuesto comercial con un $M_{n,experimental}$ de 1025 g/mol calculado a partir de un experimento de RMN-^{1}H (M_n = 1000 g/mol, según fabricante). Tras cuatro horas se comprobó mediante CCF que la reacción aún no había concluido, siendo necesario dejar reaccionar un total de 16 horas para que la reacción se completase debido al mayor tamaño de la molécula con la azida. Se obtuvo así el copolímero **mPEG$_{1000}$-*b*-G1** en un rendimiento aparente[129] del 95% (Esquema 3.30).

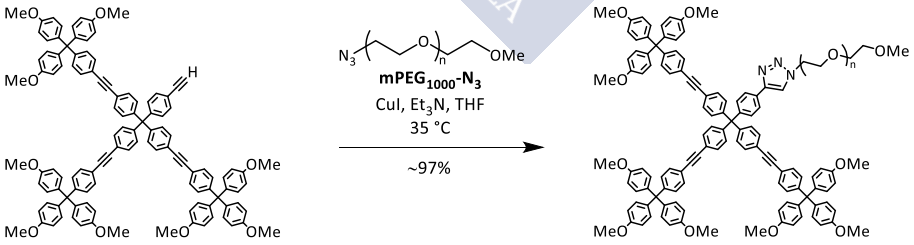


G1 **mPEG$_{1000}$-*b*-G1**

Esquema 3.30. Reacción clic entre G1 y mPEG$_{1000}$-N$_3$.

En los dos casos anteriores, se utilizaron más equiv de azida de los necesarios, quedando un exceso de azida sin reaccionar. En la síntesis con la azida modelo, dado que la purificación se realizó por cromatografía de adsorción en columna, el exceso de azida sin reaccionar se separó fácilmente. Sin embargo, debido a que la purificación de los híbridos con PEG se realizó por precipitación con Et_2O frío, durante la purificación de **mPEG$_{1000}$-*b*-G1**, el exceso de **mPEG$_{1000}$-N$_3$** también precipitó, por lo que probablemente el híbrido no esté puro. Por este motivo, en las síntesis de los CBs posteriores se empleó un ligero exceso de dendrón respecto a los equiv de azida, con el fin de lograr una purificación del híbrido más sencilla.

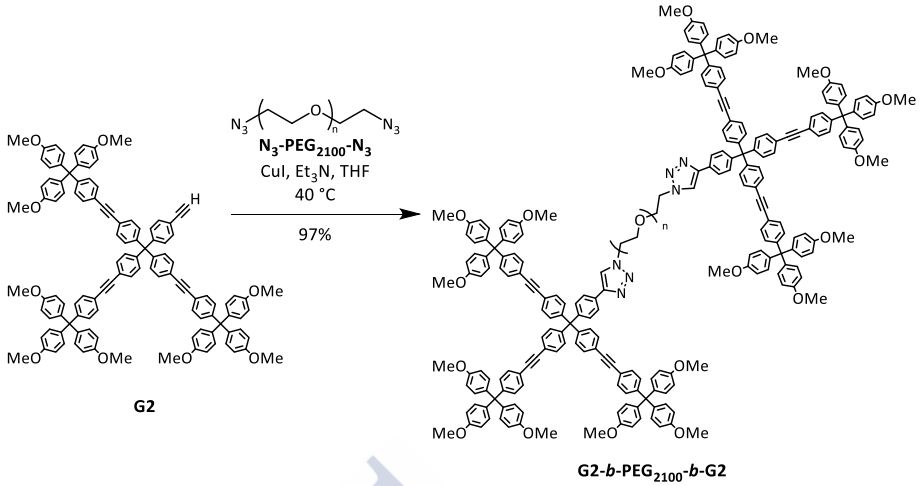
De este modo se realizó la síntesis de **mPEG$_{1000}$-*b*-G2** mediante la reacción del dendrón **G2**, en ligero exceso, con **mPEG$_{1000}$-N$_3$**, empleando CuI como catalizador, en presencia de Et_3N y THF como disolvente. En esta ocasión se dejó reaccionar un total de 24 horas para que se completara la reacción, debido al incremento del tamaño del dendrón, obteniendo el producto deseado en un 97% de rendimiento aparente[129] (Esquema 3.31).



G2 **mPEG$_{1000}$-*b*-G2**

Esquema 3.31. Reacción clic entre G2 y mPEG$_{1000}$-N$_3$.

La síntesis del resto de híbridos se realizó de forma análoga con el correspondiente dendrón en ligero exceso respecto de los equiv empleados del PEG mono- o di-azida oportuno. En el Esquema 3.32 se muestra a modo de ejemplo la síntesis de **G2-*b*-PEG$_{2000}$-*b*-G2** empleando un PEG difuncional.



Esquema 3.32. Reacción clic entre G2 y la diazida N_3-PEG_{2100}-N_3.

En función de la generación de los dendrones y/o el tamaño de los PEGs empleados se variaron los tiempos y temperaturas de reacción, tal como se recoge en la Tabla 3.20, ya que se observó que a medida que aumentaba el tamaño de los dendrones utilizados o la longitud de cadena de PEG, era necesario incrementar el tiempo y/o la temperatura para completar la reacción. Además, dada la dificultad que surge en el caso de los LDBCs **$mPEG_{11000}$-*b*-G2** y **G2-*b*-PEG_{13000}-*b*-G2** para apreciar la ausencia de trazas de PEG sin acoplar, los crudos de estas síntesis se sometieron por segunda vez a las correspondientes condiciones de acoplamiento con más dendrón para asegurar que la reacción se complete.

Tabla 3.20. Condiciones de reacción empleadas para la síntesis de LDBCs y rendimientos.

Compuesto	*T* (°C)	*t* (h)	Rendimiento (%)
18	35	4	95
$mPEG_{1000}$-*b*-G1	35	16	≈95[a]
$mPEG_{2000}$-*b*-G1	40	16	96
$mPEG_{1000}$-*b*-G2	35	24	≈97[b]
$mPEG_{2400}$-*b*-G2	40	16	97
$mPEG_{5600}$-*b*-G2	42	14	90
$mPEG_{5600}$-*b*-G3	45	21	64
$mPEG_{11000}$-*b*-G2	45	16 x 2	32
G1-*b*-PEG_{400}-*b*-G1	40	16	96
G2-*b*-PEG_{2100}-*b*-G2	40	20	97
G2-*b*-PEG_{7800}-*b*-G2	42	14	85
G2-*b*-PEG_{13000}-*b*-G2	45	16 x 2	36

[a]Producto contaminado con exceso de azida e impureza procedente de la azida comercial.[129]
[b]Producto contaminado con una impureza procedente de la azida comercial.[129]

Hay que mencionar que los menores rendimientos obtenidos para las síntesis de **mPEG$_{5600}$-*b*-G2**, **mPEG$_{5600}$-*b*-G3**, **mPEG$_{11000}$-*b*-G2**, **G2-*b*-PEG$_{7800}$-*b*-G2**y **G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2**, se deben a que su cálculo se realizó con las fracciones finales más puras obtenidas para los correspondientes LDBCs, sin considerar aquellas fracciones que, aunque también contienen el mismo híbrido, se descartaron por presentar una mayor cantidad de sales metálicas.

3.2.3.9. Purificación de polímeros mPEG-N$_3$, N$_3$-PEG-N$_3$ y LDBCs.

Una etapa clave y previa a la caracterización de los compuestos sintetizados es la purificación de los mismos. Debido a las diferentes características de los dendrones y los PEGs utilizados, se tuvo que ir variando las técnicas utilizadas en cada caso. Mientras que para la purificación de los dendrones y sus precursores se siguió la metodología habitual en química orgánica, empleando extracción líquido-líquido, precipitación, filtración, cromatografía de adsorción en columna y GPC a escala preparativa, según el caso, durante la purificación de los PEGs no fue posible emplear algunos de esos procedimientos. Debido a su carácter polar, se descartó la purificación de los diferentes PEGs obtenidos mediante cromatografía de adsorción en columna, ya que quedan adheridos de forma irreversible en la sílica y no es posible su arrastre con la fase móvil. La purificación de los mono- y di-mesilatos de PEG sintetizados se realizó simplemente con extracción líquido-líquido, empleando H_2O para destruir el exceso de MsCl y extrayendo los productos con CH_2Cl_2, mientras que las mono- o di-azidas de PEG se purificaron mediante precipitación con Et_2O frío y posterior filtración por gravedad, lo que permitió eliminar el exceso de NaN_3 y las sales formadas como subproducto durante la funcionalización. Aunque en los espectros de RMN-^{1}H de algunos de los compuestos aún se observan restos de MsOH, su presencia no influyó en las reacciones posteriores, por lo que no se realizó una purificación más exhaustiva.

La mayor dificultad se encontró a la hora de purificar los híbridos sintetizados, ya que aúnan fragmentos de diferente naturaleza, con comportamientos distintos. Debido a que cada híbrido es único y diferente al resto, con variaciones tanto del tamaño del dendrón como de la longitud de la cadena y de la relación dendrón/PEG existente, cada LDBC presentó un comportamiento diferente, lo que hizo necesario buscar unas condiciones de purificación adecuadas a cada caso. De forma general, a consecuencia de la alta polaridad que le aporta la cadena de PEG a los LDBCs, se descartó la purificación de los híbridos por cromatografía de adsorción en columna. Además, debido al carácter anfifílico de estos compuestos, las extracciones líquido-líquido formaron emulsiones en muchos casos, siendo necesario buscar una alternativa, como los lavados y precipitación con Et_2O frío para eliminar el exceso de dendrón empleado, con una posterior solubilización del correspondiente LDBCs en CH_2Cl_2 y filtración por gravedad.

El PEG$_{400}$ es el único PEG utilizado que es líquido a *ta*, al igual que el híbrido sintetizado a partir de él, **G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1**. Gracias a que el bloque dendrítico representa el bloque mayoritario del copolímero, su comportamiento fue similar al de los dendrones, siendo el único LDBCs sintetizado cuyo crudo de reacción se pudo purificar mediante cromatografía de adsorción en columna.

El híbrido **mPEG$_{1000}$-*b*-G1**, al tener mayor cantidad de PEG, se comporta de forma similar al propio PEG, por lo que es demasiado polar para purificarlo por cromatografía de adsorción

(sílica gel). Tampoco se pudo emplear la GPC a escala preparativa ya que el exceso de **mPEG$_{1000}$-N$_3$** comercial empleado en la síntesis y el híbrido sintetizado tienen un tamaño similar. Por lo tanto, el compuesto **mPEG$_{1000}$-*b*-G1** solo se purificó mediante extracción líquido-líquido y posterior precipitación con Et_2O frío (-10 °C), lo que permitió eliminar todas las impurezas salvo el exceso de **mPEG$_{1000}$-N$_3$** que se empleó en la síntesis. Posteriormente se comprobó que el producto contiene una impureza que proviene del **mPEG$_{1000}$-N$_3$** comercial (véase el capítulo 3.2.4.5.4).

En la síntesis de **mPEG$_{1000}$-*b*-G2** se decidió emplear exceso de **G2** y el **mPEG$_{1000}$-N$_3$** fue el reactivo limitante. Se observó que tras realizar una extracción líquido-líquido al crudo de reacción y precipitar con Et_2O frío (-10 °C), se logró obtener el producto puro separando el exceso de **G2**. Este procedimiento también dio buenos resultados con los compuestos **mPEG$_{2000}$-*b*-G1** y **mPEG$_{2400}$-*b*-G2**.

Los siguientes híbridos sintetizados, **G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2**, **mPEG$_{5600}$-*b*-G2**, **G2-*b*-PEG$_{7800}$-*b*-G2** y **mPEG$_{5600}$-*b*-G3**, ya no se pudieron purificar en una primera etapa mediante extracción líquido-líquido por la formación de emulsiones provocadas, posiblemente, por el mayor tamaño de la cadena PEG. La precipitación del medio de reacción con Et_2O frío (-10 °C) dio un sólido blanquecino con un tono verdoso-azulado, indicativo de la presencia de cobre, procedente de la reacción clic.

Para eliminar el cobre se disolvió el híbrido en THF y se adicionó 2,2'-bipiridina (bipy) a la disolución, observándose en todos los casos un cambio de color, provocado por la formación del complejo $Cu(bipy)_2$. Este se separó mediante GPC a escala preparativa en una columna de vidrio de 1.5 m de altura y 5.0 cm de diámetro, rellena de PS entrecruzado (BioBeads® S-X1, Bio-Rad) con un rango de separación de 600-14000 g/mol. El acondicionamiento de la columna se realizó con THF de calidad HPLC siguiendo las indicaciones del fabricante. Como fase móvil se empleó THF de calidad HPLC y eluido con flujo por gravedad. La muestra, en una cantidad máxima de 100 mg, se adicionó disuelta en THF de calidad HPLC. Sin embargo, el producto deseado se aisló contaminado por γ-butirolactona, según indicó el análisis por RMN-^{1}H.

La γ-butirolactona se forma por oxidación del THF utilizado como eluyente.[132] En la bibliografía se describe la oxidación de THF en presencia de O_2,[133] o sales de diferentes metales y complejos que actúan como catalizadores, entre los que están el Cu[134] y el Pd.[135] La γ-butirolactona es soluble en Et_2O, por lo que los híbridos se precipitaron y purificaron mediante lixiviación, también conocida como extracción sólido-líquido, con Et_2O frío (-10 °C). Este método también sirvió para eliminar el exceso de dendrón que quedaba sin reaccionar y el dímero resultante del homoacoplamiento Glaser, ya que se encontró que son ligeramente solubles en Et_2O.

Los híbridos **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** y **G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2** poseen las cadenas PEG de mayor tamaño en comparación con el dendrón. Como ocurrió en los casos anteriores, no se pudieron eliminar

[132] T. Mallat, A. Baiker, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1572-1583.

[133] T. Uchida, M. Wakakura, A. Miyake, T. Ogawa, *J. Them. Anal. Calorim.* **2008**, *93*, 247-251.

[134] a) S. Minakata, E. Imai, Y. Ohshima, K. Inaki, I. Ryu, M. Komatsu, Y. Ohshiro, *Chem. Lett.* **1996**, 19-20. b) A. M. Romano, M. Ricci, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *120*, 71-74.

[135] M. Sommovigo, H. Alper, *J. Mol. Catal.* **1994**, *88*, 151-158.

las sales procedentes de la síntesis mediante extracciones líquido-líquido debido a la formación de emulsiones. Por lo que se procedió del mismo modo que con los híbridos anteriores: adición de bipy a la disolución en THF del híbrido y posterior separación del complejo $Cu(bipy)_2$ formado mediante GPC a escala preparativa, seguido de la precipitación y lixiviado del híbrido con Et_2O frío (-10 °C) para eliminar la γ-butirolactona y exceso de dendrón y dímero.

Superado el reto de la purificación de los híbridos, se procedió a la caracterización de estos nuevos materiales y sus precursores.

3.2.4. Caracterización y propiedades de los LDBCs sintetizados y sus precursores.

La caracterización de materiales requiere un análisis más extenso del que se realiza de forma rutinaria con los compuestos orgánicos. Además de la estructura macromolecular, para conocer las propiedades de un material hay que estudiar la solubilidad, el tamaño, la forma, la homogeneidad, y otras características, empleando diferentes técnicas analíticas. Debido al desafío que involucra la caracterización de los LDBCs, el análisis no se debe realizar solamente al producto final, sino que también es necesario efectuarlo a los dendrones y PEGs empleados en la síntesis de los híbridos.

3.2.4.1. Estudio de solubilidad de dendrones, PEGs y LDBCs.

La solubilidad de una sustancia en otra está determinada por el equilibrio de fuerzas intermoleculares que se producen entre el soluto y el disolvente, junto con la variación de entropía que acompaña al proceso de solvatación. Por ello, la solubilidad de una sustancia depende de la naturaleza del disolvente y del soluto. El carácter polar o apolar del soluto influye en gran medida en la solubilidad que presente en un determinado disolvente.

Saber qué disolventes son apropiados para solubilizar los compuestos sintetizados es una caracterización básica y fundamental de los materiales. En el diseño de los CBs sintetizados de tipo DL y DLD se escogieron dos bloques bien diferenciados en cuanto a su solubilidad. Se sabe que el PEG es soluble en disolventes orgánicos como $CHCl_3$, THF, tolueno, además de en H_2O y en la mezcla H_2O:CH_3OH (1:1). Sin embargo, precipita en disolventes como Et_2O. Por otra parte, se comprobó que los dendrones empleados son solubles en esos mismos disolventes orgánicos pero son insolubles en H_2O y mezclas H_2O:CH_3OH.

Para realizar un estudio reproducible de la solubilidad de los híbridos sintetizados se siguió el procedimiento descrito en la bibliografía con otra clase de CBs híbridos lineal-dendríticos con PEG.[110a] Las disoluciones se prepararon calentando, en un baño de agua termostatizado a 60 °C durante 30 minutos, viales cerrados con una cantidad determinada de híbrido en el correspondiente disolvente para obtener una concentración final de 1 mg/mL. A continuación, los viales se enfriaron a *ta* y se dejó que se equilibraran durante 24 horas.

La obtención o no de una disolución se determinó de forma visual no solo al observar la ausencia o presencia de algún tipo de precipitado en el vial, sino también con la aparición de fluorescencia en la disolución al iluminar con una lámpara UV a 365 nm, aprovechando la fluorescencia intrínseca de los propios dendrones empleados.[2] Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.21.

Tabla 3.21. Solubilidad de los dendrones G1-3, PEGs y LDBCs con una concentración de 1 mg/mL.

Compuesto	PEG:Gn	$CHCl_3$	Et_2O	THF	Tolueno	H_2O	H_2O/CH_3OH
G1-3	0:100	S	S	S	S	I	I
PEGs	100:0	S	I	S	S	S	S
$mPEG_{1000}$-*b*-G1	70:30	S	I	S	S	S	S
$mPEG_{2000}$-*b*-G1	82:18	S	I	S	S	S	S
$mPEG_{1000}$-*b*-G2	38:62	S	I	S	S	I[a]	I[a]
$mPEG_{2400}$-*b*-G2	60:40	S	I	S	S	PS	S[1]
$mPEG_{5600}$-*b*-G2	77:23	S	I	S	S	S[2]	S[3]
$mPEG_{11000}$-*b*-G2	87:13	S	I	S	S	S	S
$mPEG_{5600}$-*b*-G3	52:48	S	I	S	S	I	PS
G1-*b*-PEG_{400}-*b*-G1	34:66	S	S	S	S	I	I
G2-*b*-PEG_{2100}-*b*-G2	40:60	S	I	S	S	I	S[4]
G2-*b*-PEG_{7800}-*b*-G2	70:30	S	I	S	S	PS	S[5]
G2-*b*-PEG_{13000}-*b*-G2	80:20	S	I	S	S	S	S

S: soluble. PS: parcialmente soluble. I: Insoluble.
[a]Disolución turbia con un precipitado.
[1]0.04 mg/mL. [2]0.12 mg/mL. [3]0.40 mg/mL. [4]0.02 mg/mL. [5]0.06 mg/mL.

Los híbridos en los que el bloque predominante es el dendrítico y representa más de un 60% del peso total, como es el caso de **$mPEG_{1000}$-*b*-G2** y de **G2-*b*-PEG_{400}-*b*-G2**, resultaron ser insolubles en H_2O y en la mezcla H_2O:CH_3OH. La solubilidad de los compuestos aumenta a medida que se incrementa el porcentaje del bloque de PEG en el híbrido. De esta forma, se observa que aunque **G2-*b*-PEG_{2100}-*b*-G2** sigue sin disolverse en H_2O, sí lo hace en H_2O:CH_3OH. Cuando el porcentaje de PEG se encuentra entre 60-70%, los compuestos presentan una solubilidad parcial en H_2O o ya comienzan a ser totalmente solubles en la mezcla de H_2O:CH_3OH. Si el LDBC posee una cadena de PEG que representa un 70% o más de su peso, los compuestos ya son totalmente solubles tanto en H_2O como en la mezcla de H_2O:CH_3OH.

A parte de tener en cuenta la relación PEG:Gn, en la solubilidad también influyen otros factores como la generación del dendrón y la estructura del copolímero (estructura LD o DLD). Es el caso, por ejemplo, de **G2-*b*-PEG_{7800}-*b*-G2** y **$mPEG_{1000}$-*b*-G1**. Aunque el porcentaje de PEG en ambos casos es del 70%, **G2-*b*-PEG_{7800}-*b*-G2** no es totalmente soluble en H_2O.

Aunque sería necesario realizar un estudio con un número mayor de híbridos, este análisis básico muestra donde se encuentran las fronteras. Se podría concluir que en aquellos LDBCs donde el bloque dendrítico representa más de un 60% del peso final del híbrido, su solubilidad vendrá marcada por las características del dendrón. Para obtener una solubilidad similar al PEG empleado, sería necesario que el porcentaje del peso de sus cadenas en el híbrido fuese superior al 70%. En casos intermedios, habrá que tener en cuenta otros factores como la generación del dendrón o la estructura del LDBC.

Una vez que se determinaron las condiciones necesarias para lograr la solubilización de los diferentes compuestos, se prosiguió con su caracterización. Para ello, se comenzó con la

determinación del tamaño molecular, tanto de los bloques de construcción como de los LDBCs finales, a través de diferentes técnicas, como la espectroscopía de RMN.

3.2.4.2. Caracterización de dendrones, PEGs y LDBCs por RMN.

Tal como se comentó con anterioridad (véase el capítulo 3.1.3.1), la espectroscopía de RMN es una de las técnicas básicas para el análisis y caracterización de estructuras orgánicas. Lo más habitual en el caso de dendrones es la caracterización por RMN-^{1}H y RMN-^{13}C en cada paso de crecimiento. Sin embargo, dependiendo del tipo de dendrón, la espectroscopía de RMN podría presentar limitaciones a la hora de identificar la existencia de una determinada estructura, debido a la unión repetitiva de los mismos bloques de construcción. En el caso de los dendrones rígidos basados en tetrafenilmetano, la caracterización por RMN fue importante para corroborar su estructura.

Por otra parte, como también se explicó en el caso de la caracterización por RMN de los polímeros utilizados en la estabilización de NPs de oro, es frecuente emplear principalmente el RMN-^{1}H para determinar la estructura de los materiales poliméricos, ya que el gran número de unidades de repetición que presentan dificulta la obtención de información útil de un espectro de RMN-^{13}C de dichos compuestos.

3.2.4.2.1. Equipo.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros Bruker DPX 250 (campo magnético de 5.87 T, 250 MHz para ^{1}H y 63 MHz para ^{13}C) y Bruker DRX-500 (campo magnético de 11.74 T, 500 MHz para ^{1}H y 126 MHz para ^{13}C) pertenecientes a la sección de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidade de Santiago de Compostela. Los espectros se realizaron utilizando $CDCl_3$ y THF-d_8 como disolvente según el tipo de compuesto. Los δ se expresan en unidades ppm en la escala de TMS (δ = 0.0 ppm) y las J en Hz. Se empleó como referencia interna la señal residual del disolvente; $CDCl_3$: 7.26 ppm (^{1}H, s) y 77.0 ppm (^{13}C, t); THF-d_8: 3.58/1.72 ppm (^{1}H) y 67.9/25.3 (^{13}C). Los tipos de carbonos se asignaron mediante la comparación entre los espectros de RMN-^{13}C y los espectros de ampliación sin distorsión por transferencia de polarización (DEPT, abreviatura en inglés de *distortionless enhancement by polarization transfer*) 135, que muestra los grupos CH_3 y CH_2 como señales positivas y los grupos CH_2 como señales negativas. El tratamiento de los datos se realizó con el programa MestReNova versión 11.0.4-18998.

3.2.4.2.2. Caracterización por RMN-^{1}H.

La técnica de RMN-^{1}H resultó ser clave para verificar la obtención de los dendrones e híbridos, así como la funcionalización de los diferentes mPEGs y PEGs.

La obtención de los diferentes dendrones, a partir del pertinente compuesto con el alquino protegido con TMS, se confirmó al observar claramente en el espectro de RMN-^{1}H la desaparición de las señales correspondientes a dicho grupo protector en torno a 0.25 ppm, al mismo tiempo que aparece la señal correspondiente al el hidrógeno del alquino terminal a aproximadamente 3.09 ppm para los dendrones desprotegidos (Figura 3.37).

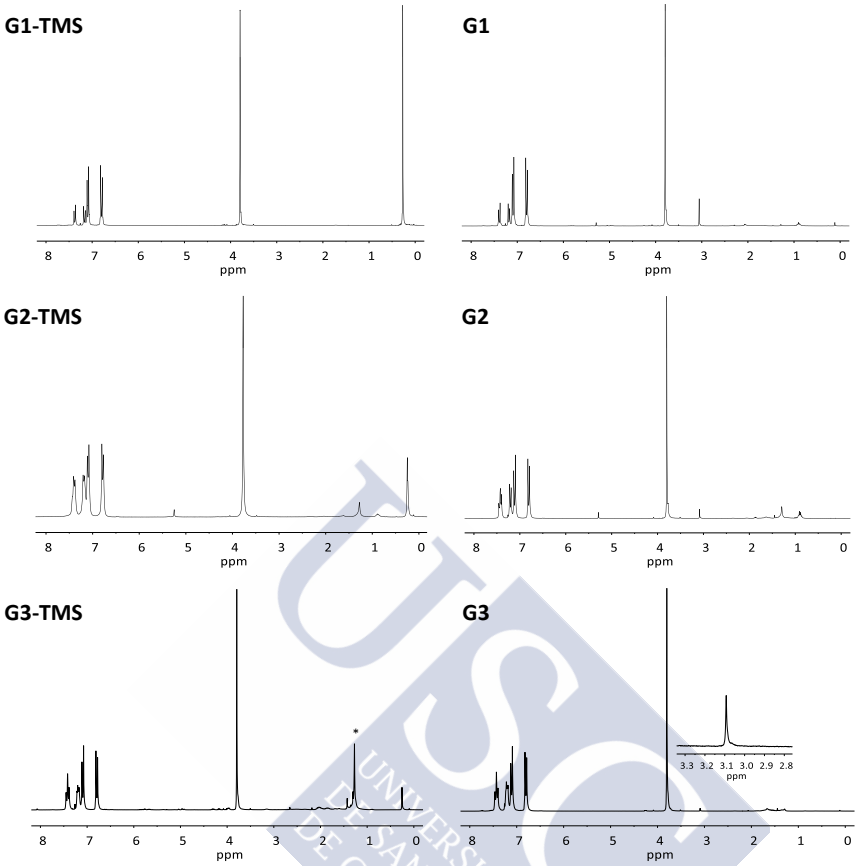


Figura 3.37. Comparación de los espectros RMN-^{1}H de los dendrones protegidos con TMS (izquierda) y desprotegidos (derecha).

En el espectro de RMN-^{1}H del **G2-HP** se aprecia la presencia de las señales características del grupo HP, tanto la señal alrededor de 2.18 ppm (OH) y a 1.62 ppm (dos CH_3, Figura 3.38). Así mismo, los datos espectroscópicos del dendrón desprotegido **G2** coinciden con los del compuesto preparado anteriormente a partir del **G2-TMS**.

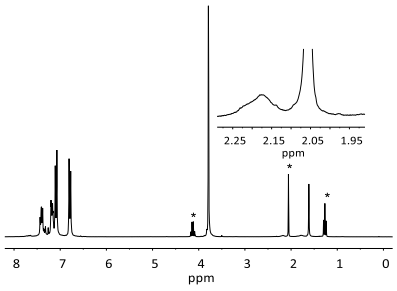


Figura 3.38. Espectro de RMN-^{1}H obtenido para G2-HP.

La generación de los dendrones se determina por la relación de integrales entre las señales de los grupos metoxilo periféricos, que aparecen alrededor de 3.8 ppm, y las señales del grupo

TMS (≈0.25 ppm) o del hidrógeno alquinílico (≈3.09 ppm), cuya intensidad relativa disminuye al aumentar la generación del dendrón. Además, en los espectros se observan las señales correspondientes a los anillos aromáticos entre los 7.4 y 6.8 ppm.

Mediante espectroscopía RMN-^{1}H se puede cuantificar una gran cantidad de grupos funcionales que se incorporan a las cadenas de PEG. Con esta técnica se determinó el grado de la funcionalización de las cadenas de los diferentes PEGs de forma cualitativa y cualitativa. Por una parte, se tuvo en cuenta la aparición y desaparición de las señales características asociadas a la introducción del grupo mesilo o azida. Además, con la relación de las integrales de las señales, se pudo determinar el porcentaje de funcionalización y el número de unidades de repetición de cada polímero, lo que sirve para determinar su $M_{n,experimental}$.

Debido a la complejidad que conlleva la caracterización de polímeros de gran tamaño, se comenzó analizando los espectros de RMN-^{1}H del dietilenglicol y sus derivados para poder determinar la localización de las señales de interés en las distintas etapas de la funcionalización.

En el caso de los compuestos mesilados, se observó que la introducción del grupo Ms desplaza a campo bajo las señales del metileno en α al grupo mesilo (MsO-C**H$_2$**-, ≈4.36 ppm) y del metileno en β (MsO-CH$_2$-C**H$_2$**-, ≈3.75 ppm) en comparación con el alcohol precursor. Además aparece la señal correspondiente al grupo Ms (≈3.06 ppm) (Figura 3.39). En algunos compuestos se observa la señal correspondiente a restos de MsOH (la presencia de esta impureza no afecta a la funcionalización y reactividad de los mesilatos).

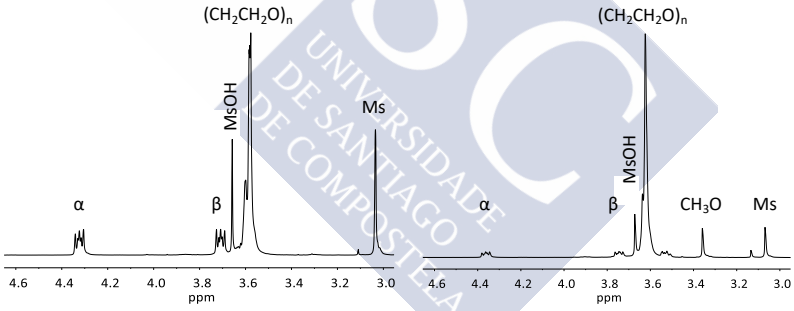


Figura 3.39. Espectro de RMN-^{1}H de MsO-PEG$_{400}$-OMs (izquierda) y de mPEG$_{550}$-OMs (derecha).

La relación entre la integral de la señal del CH_3 del grupo MsO con la integral de la señal originada por el CH_3 del metoxilo terminal de los mPEG-OMs permite determinar el porcentaje de funcionalización en esos compuestos de una forma muy precisa. En el caso de los MsO-PEG-OMs, el grado de funcionalización y el número de unidades de repetición se determinó por la relación que se establece entre la señal del grupo MsO o la del CH_2 en α al grupo mesilato y la señal de la unidad de repetición $(CH_2CH_2O)_n$, ya que se encuentran lo suficientemente distanciadas como para que no queden solapadas.

Sin embargo, en algunos casos no es posible establecer una relación precisa debido a que la aparición de los satélites de ^{13}C solapa las señales que se emplean como referencia (Figura 3.40). Los satélites de ^{13}C son un problema en la identificación y cuantificación de señales minoritarias próximas a otras de mayor intensidad en los espectros de RMN-^{1}H. Se producen en todas las señales de los protones unidos a carbonos ya que se deben al acoplamiento con

los átomos de ^{13}C que se encuentran en posiciones adyacentes. Esto provoca la aparición de señales de forma simétrica en torno a la señal principal, como una versión en miniatura. Debido a que la abundancia del ^{13}C es del 1.1%, la intensidad de estas señales es del 0.55% de la señal principal que corresponde a los protones unidos a ^{12}C. Esta baja intensidad de los satélites de ^{13}C hace que suelan pasar desapercibidos en los espectros de RMN-^{1}H, a no ser que se deban a señales de gran intensidad como ocurre con la señal de la unidad de repetición de los PEGs $(CH_2CH_2O)_n$. A medida que aumenta el tamaño de la cadena de PEG, aumenta su señal y la de los satélites de ^{13}C. Estos problemas se podrían evitar si se adquiriese el espectro de protón con desacoplamiento de ^{13}C. Sin embargo, es difícil conseguirlo sin producir una degradación en la resolución de las señales observadas en el RMN-^{1}H. También hay que añadir que el desacoplamiento de la banda ancha del ^{13}C conlleva la utilización de potencias elevadas durante la adquisición del espectro, lo que produce un calentamiento que puede poner en riesgo tanto la sonda como la muestra.

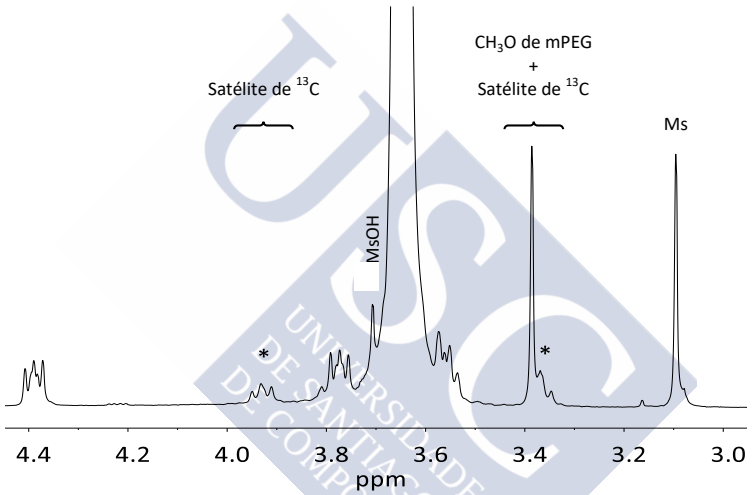


Figura 3.40. Ampliación del espectro de RMN-^{1}H de $mPEG_{2000}$-Ms donde se indican los satélites de ^{13}C con *.

Mientras que en los MsO-PEG-OMs los satélites salen aislados, en zonas donde no hay otras señales, en los mPEG-OMs el satélite que sale entre 3.4-3.3 ppm solapa la señal del CH_3O terminal, por lo que se recurre al uso de la señal de CH_2 en α al grupo mesilato que no queda solapado por ninguna otra señal (Figura 3.41).

La cuantificación del grupo azida en los PEGs resulta más compleja que con otros grupos funcionales debido a que, como el propio grupo no presenta señales características en RMN-^{1}H, hay que recurrir a las señales de los protones metilénicos en α al grupo azida y estos se pueden solapar con otras señales del propio PEG.[128c] De forma cualitativa se sabe que la transformación del mesilato en azida se produjo si se observa la desaparición total de la señal de grupo Ms que aparecía a aproximadamente 3.06 ppm. Además, en los espectros de RMN-^{1}H de los mPEG-N_3 se observa la señal del CH_2 en α al grupo azida (N_3-CH_2-) en torno a 3.35 ppm, coincidiendo con la señal del CH_3O terminal de la cadena (Figura 3.42). No obstante, en los N_3-PEG-N_3 no se produce dicho solapamiento debido a que no presentan el grupo metoxílico terminal.

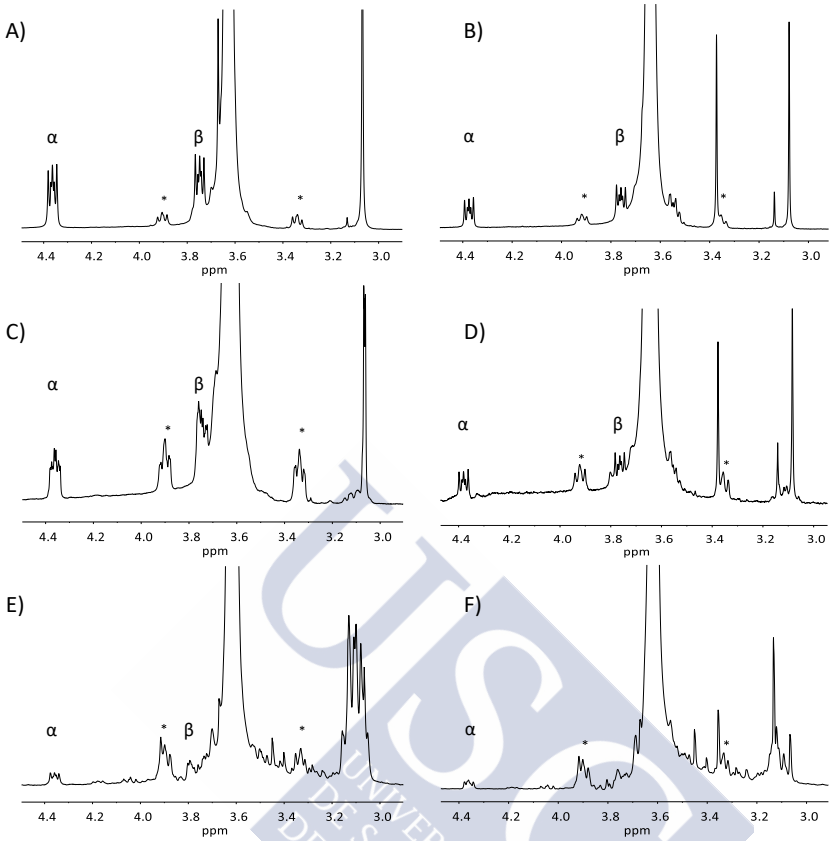


Figura 3.41. Comparativa de los espectros de RMN-^{1}H de MsO-PEG$_{2100}$-OMs (A), mPEG$_{2400}$-OMs (B), MsO-PEG$_{7800}$-OMs (C), mPEG$_{5600}$-OMs (D), MsO-PEG$_{13000}$-OMs (E), mPEG$_{11000}$-OMs (F) donde se indican las señales de los metilos en α y en β al grupo Ms. Los satélites de ^{13}C se indican con *.

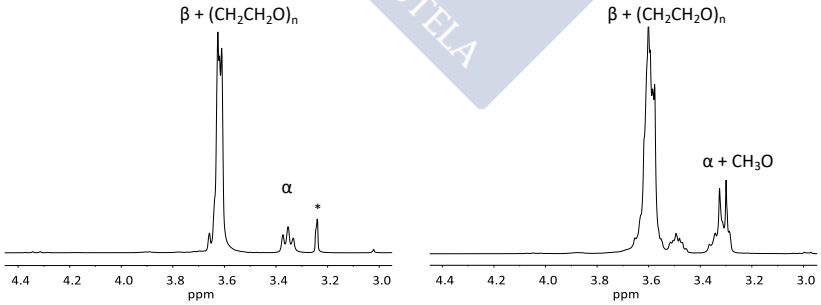


Figura 3.42. Espectro de RMN-^{1}H de N_3-PEG$_{400}$-N_3 (izquierda) y de mPEG$_{350}$-N_3 (derecha).

El principal problema para determinar el grado de funcionalización y el número de unidades de repetición aparece a medida que aumenta el tamaño de la cadena de PEG, ya que el pico de la unidad repetitiva se ensancha, solapando totalmente los picos que están próximos, como el CH_2 en β al grupo azida (N_3-CH_2-C**H_2**-, ≈3.66 ppm). Al mismo tiempo, vuelven a aparecer las señales de los satélites del ^{13}C. En esta ocasión, el satélite que aparece entre 3.4-3.3 ppm

solapa la señal del CH_2 en α al grupo azida tanto en los mPEG-N_3 (en donde esta señal ya estaba solapada con la correspondiente al CH_3O terminal), como en los N_3-PEG-N_3, por lo que no se dispone de ninguna señal de referencia que se pueda utilizar para determinar el número de unidades de repetición y, con él, el tamaño de la cadena polimérica (Figura 3.43).

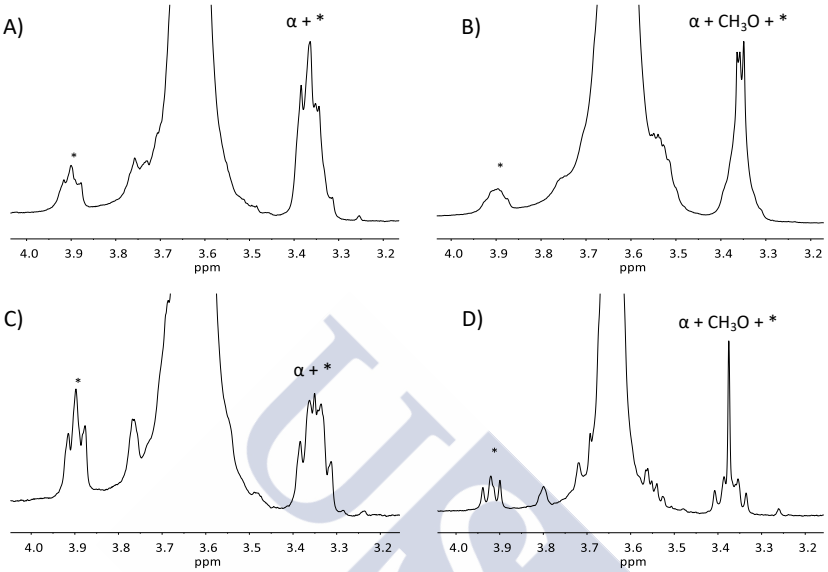


Figura 3.43. Comparativa de los espectros de RMN-^{1}H de N_3-PEG_{2100}-N_3 (A), $mPEG_{2400}$-N_3 (B), N_3-PEG_{7800}-N_3 (C) y $mPEG_{5600}$-N_3 (D) donde se indican las señales de los metilos en α al grupo azida y del CH_3 terminal de los mPEGs. Los satélites de ^{13}C se indican con *.

Antes de emplear los polímeros funcionalizados en la síntesis de los híbridos, como alternativa para cuantificar el grado de funcionalización y comprobar que la longitud de la cadena de PEG no había sufrido alteraciones durante las funcionalizaciones previas, se decidió reducir el grupo azida terminal en algunas de las muestras a la correspondiente amina con la esperanza de obtener señales sin solapar que se pudiesen utilizar para determinar el número de unidades de repetición y, además, calcular el grado de funcionalización de cada compuesto. Aunque las señales de los protones metilénicos de los CH_2 en α y en β a la amina terminal quedan solapadas por la señal de $(CH_2CH_2O)_n$, la aparición del singlete ancho del NH_2 próximo a 2.8 ppm, permite confirmar que la funcionalización de las cadenas es cuantitativa (Figura 3.44).

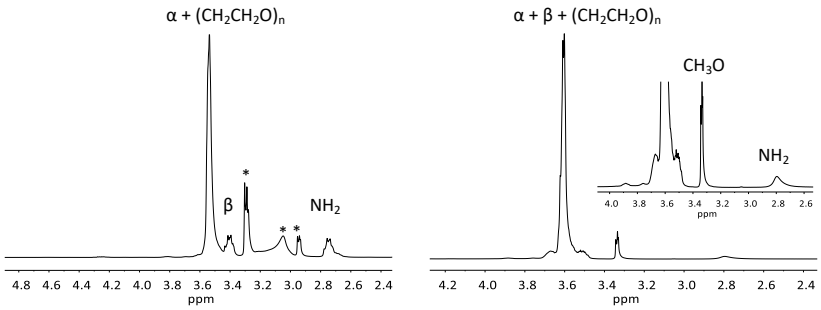


Figura 3.44. Espectro de RMN-^{1}H de NH_2-PEG_{400}-NH_2 (izquierda) y de $mPEG_{550}$-NH_2 (derecha).

En la Tabla 3.22 se recoge el número de unidades de repetición calculadas a partir de las integrales de las señales de los espectros de RMN-^{1}H de los mPEGs y PEGs durante las distintas etapas de funcionalización.

Tabla 3.22. Número de unidades de repetición calculadas a partir de los espectros de RMN-^{1}H de los PEGs funcionalizados.

Compuesto	Nº unidades de repetición teóricas	Nº unidades de repetición del mesilato[a]	Nº unidades de repetición de la azida[b]	Nº unidades de repetición de la amina[a]
Dietilenglicol	2	2	2	2
$mPEG_{350}$	7	7	7	7
PEG_{400}	9	9	9	9
$mPEG_{550}$	12	12	12	12
$mPEG_{1000}$	22		22	
$mPEG_{2000}$	45	45		45
PEG_{2100}	47	47		
$mPEG_{2400}$	54	54		
$mPEG_{5600}$	127	140		
PEG_{7800}	177	200		
$mPEG_{11000}$	249	170		
PEG_{13000}	295	311		

[a]En los casos en que no se indican, el compuesto no ha sido sintetizado.
[b]En los casos en que no se indican, el número de unidades de repetición no se pudo calcular.

El número de unidades de repetición determinadas para los polímeros de menor peso molecular funcionalizados con el grupo mesilo concuerda con el número teórico. La diferencia entre los datos experimentales y teóricos que se observa en los mPEGs y PEGs de mayor tamaño se puede atribuir a la mayor dificultad para integrar de forma precisa las señales en sus correspondientes espectros de RMN-^{1}H debido, por ejemplo, al solapamiento de las señales características con otras que aparecen en el espectro o a la distorsión de la línea base que produce el aumento de señal de $(CH_2CH_2O)_n$ en estos polímeros. En el caso de los compuestos de mayor peso molecular funcionalizados con el grupo azida, la aparición de los satélites de ^{13}C ha impedido su determinación al no poder emplear ninguna señal del espectro como referencia. No obstante, la desaparición de la señal del grupo CH_3 del mesilato sugiere que la reacción se completó. Por último, se puede observar que el número de unidades de repetición calculado para aquellos polímeros que se funcionalizaron con el grupo amina coincide con el valor teórico correspondiente.

La interpretación de los espectros de RMN-^{1}H de los materiales híbridos sintetizados se realiza de forma similar en todos los casos. Presentan señales características de ambos fragmentos y, a mayores, se observa la desaparición de la señal del protón alquinílico característico del dendrón (≈3.09 ppm), al mismo tiempo que aparece la señal del protón triazólico (≈7.98 ppm) (Figura 3.45). La señal indicativa de la formación del anillo surge en regiones del espectro en donde no hay señales de las sustancias de partida, lo que facilita la caracterización de los productos de la reacción clic.

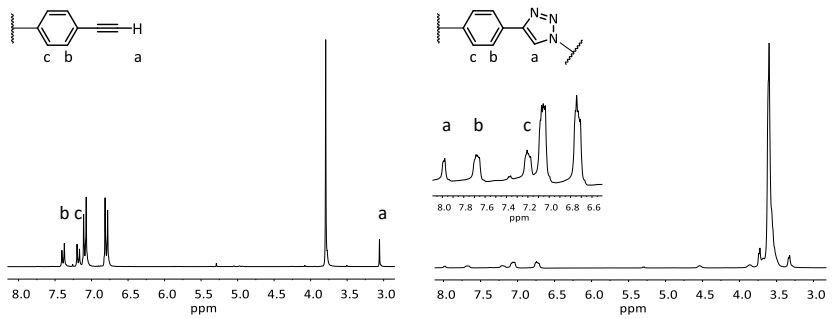


Figura 3.45. Comparación del espectro de RMN-^{1}H de G1 (izquierda) y mPEG$_{1000}$-*b*-G1 (derecha).

La transformación del alquino del punto focal del bloque dendrítico en el anillo del triazol durante la síntesis del LDBC produce un desplazamiento a campo más bajo de la señal de los protones del anillo aromático unido al alquino. Así, en los espectros de RMN-^{1}H realizados a los híbridos que poseen el bloque **G1** se aprecia ese desplazamiento a campo bajo de las señales de los 2H *orto* al punto focal y en un desplazamiento menor también a campo bajo de los 2H *meta*. En la Tabla 3.23 se recogen los *δ*s de las señales de los protones aromáticos en *orto* y *meta* al alquino terminal en el dendrón **G1** y de los mismos protones aromáticos cuando se formó el anillo de triazol al sintetizar el CB híbrido.

Tabla 3.23. Comparación de los *δ*s (ppm) de G1 y de los híbridos que lo poseen.

Compuesto	nº H triazólico/ppm	nº H Ar$_{orto}$/ppm	nº H Ar$_{meta}$/ppm
G1		2H/7.39	2H/7.18
18	1H/7.90	2H/7.75	2H/7.11
G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1	2H/7.94	4H/7.66	4H/7.20
mPEG$_{1000}$-*b*-G1	1H/7.99	2H/7.68	2H/7.21
mPEG$_{2000}$-*b*-G1	1H/7.98	2H/7.68	2H/7.20

En el dendrón **G2** los 2H aromáticos *orto* al alquino del punto focal aparecen en la misma señal junto a los otros 12H en *orto* a los demás alquinos presentes en la molécula. Lo mismo ocurre con los 2H aromáticos en posición *meta*. Esto hace que en los híbridos solo se observe el desplazamiento a campo más bajo de los 2H aromáticos que se encontraban en posición *orto* al alquino que se transformó en triazol (Figura 3.46). Además, como el desplazamiento de los 2H *meta* al triazol es menor, siguen quedando solapados con el resto de hidrógenos aromáticos. Por ello, este multiplete aparece en el espectro de los híbridos un poco más ancho que en el **G2**.

Al comparar los *δ*s de los protones aromáticos en cuestión, se aprecia de forma evidente el desplazamiento a campo bajo que experimentan las señales de los protones aromáticos en posición *orto* al anillo triazólico formado en el CB híbrido (Tabla 3.24).

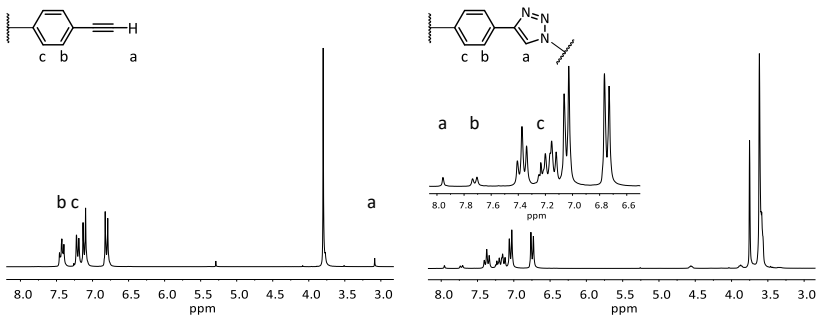


Figura 3.46. Comparación del espectro de RMN-^{1}H de G2 (izquierda) y G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2 (derecha).

Tabla 3.24. Comparación de los *δ*s (ppm) de G2 y de los híbridos que lo poseen.

Compuesto	nº H triazólico/ppm	nº H Ar$_{orto}$/ppm	nº H Ar$_{meta}$/ppm
G2		14H/7.43	14H/7.22-7.13
mPEG$_{1000}$-*b*-G2	1H/7.98	2H/7.74 + 12H/7.40	14H/7.25-7.11
mPEG$_{2400}$-*b*-G2	1H/7.98	2H/7.72 + 12H/7.39	14H/7.25-7.12
G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2	2H/7.98	4H/7.75 + 24H/7.40	28H/7.26-7.12
mPEG$_{5600}$-*b*-G2	1H/8.01	2H/7.73 + 12H/7.37	14H/7.24-7.11
G2-*b*-PEG$_{7800}$-*b*-G2	2H/7.98	4H/7.72 + 24H/7.37	28H/7.24-7.12
mPEG$_{11000}$-*b*-G2	1H/7.97	2H/7.69 + 12H/7.36	14H/7.24-7.11
G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2	2H/7.97	4H/7.73 + 24H/7.39	28H/7.24-7.11

En el caso de **G3** los 2H aromáticos *orto* al alquino del punto focal salen en la misma señal junto con los 48H aromáticos en *orto* al resto de alquinos de la molécula, en torno a los 7.43 ppm, y los 2H aromáticos *meta* al alquino del punto focal aparecen junto a los restantes 48H aromáticos, sobre 7.20 ppm. En el espectro de RMN-^{1}H realizado al híbrido **mPEG$_{5600}$-*b*-G3**, el protón triazólico aparece a 7.96 ppm, mientras que los 2H aromáticos *orto* al anillo triazólico formado se desplazaron a campo más bajo, hasta 7.74 ppm (los otro 48H aromáticos en *orto* a los demás alquinos se desplazan ligeramente a campo más alto), y los 2H aromáticos *meta* al anillo triazólico vuelven a estar englobados en la señal de los restante 48H aromáticos, apreciándose un leve ensanchamiento de la señal (Figura 3.47).

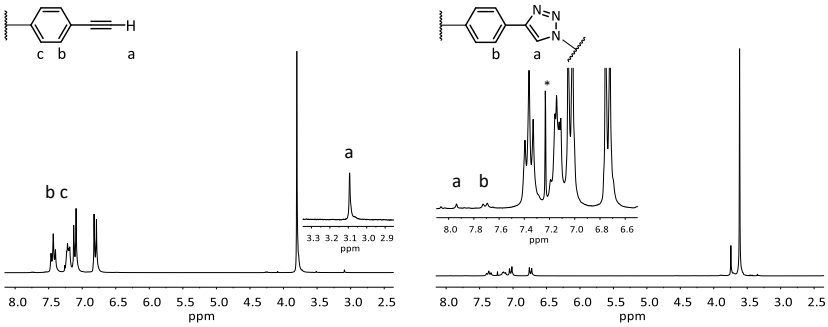


Figura 3.47. Comparación del espectro de RMN-^{1}H de G3 (izquierda) y mPEG$_{5600}$-*b*-G3 (derecha).

El hecho de transformar la azida del PEG en un triazol también altera las señales de los átomos vecinos en el PEG. Así, los protones en α a las azidas que aparecían a aproximadamente 3.33 ppm, ahora se desplazan a 4.58 ppm cuando se encuentran en α al anillo triazólico (Figura 3.48). Por su parte, los protones en β a las azidas que se observaban sobre 3.68 ppm, a veces solapados con la señal de la unidad de repetición $(CH_2CH_2O)_n$, se desplazan a valores por encima de 3.80 ppm cuando están en β al anillo del triazol, lo que permite su observación.

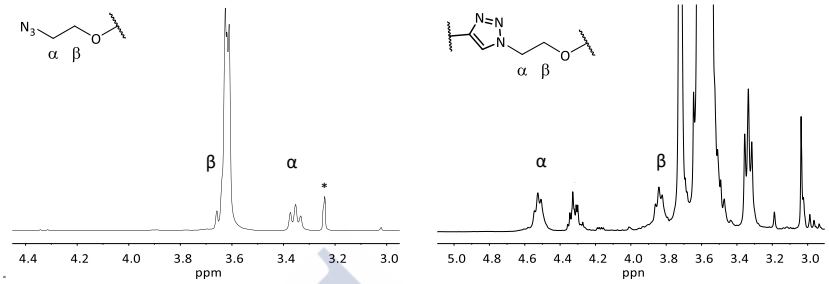


Figura 3.48. Espectros de RMN-^{1}H de N_3-PEG_{400}-N_3 (izquierda) y G1-*b*-PEG_{400}-*b*-G1 (derecha).

La aparición de la señal del protón triazólico, junto con la desaparición de la señal del protón alquinílico y el desplazamiento a campo bajo de las señales de los protones aromáticos en *orto* al nuevo triazol y de los protones metilénicos en α y en β al mismo, sirven para confirmar la síntesis exitosa del híbrido deseado y la relación correcta de sus integrales asegura que el producto está puro, sin dendrón y/o PEG libres que no se hayan acoplado.

Al igual que se hizo con los mPEGs y PEGs libres, al establecer relaciones entre las integrales de las diferentes señales de los híbridos, se puede estimar el número de unidades de repetición para el polímero. Los valores obtenidos, junto con los teóricos, se muestran en la Tabla 3.25.

Tabla 3.25. Número de unidades de repetición calculadas a partir de los espectros de RMN-^{1}H de los LDBCs sintetizados.

Compuesto	Nº unidades de repetición teóricas	Nº unidades de repetición del mesilato[a]	Nº unidades de repetición del LDBC
G1-*b*-PEG_{400}-*b*-G1	7	7	7
$mPEG_{1000}$-*b*-G1	21		33
$mPEG_{2000}$-*b*-G1	43	43	43
$mPEG_{1000}$-*b*-G2	21		23
G2-*b*-PEG_{2100}-*b*-G2	45	45	44
$mPEG_{2400}$-*b*-G2	52	52	45
$mPEG_{5600}$-*b*-G2	125	140	225
$mPEG_{5600}$-*b*-G3	125	140	137
G2-*b*-PEG_{7800}-*b*-G2	175	200	129
$mPEG_{11000}$-*b*-G2	247	170	270
G2-*b*-PEG_{13000}-*b*-G2	293	311	297

[a]En los casos en que no se indican, el compuesto no ha sido sintetizado.

Debido a que el pico de la señal de la unidad de repetición (CH_2CH_2O) se ensancha a medida que aumenta el tamaño del mPEG o PEG, solapa otras señales como las de los CH_3O terminales de los dendrones o las de los CH_2 α y en β a los grupos terminales. A mayores, el gran tamaño de este pico en los espectros de RMN-^{1}H obtenidos para los compuestos con los PEGs de mayor peso molecular produce una distorsión en la línea base, lo que complica todavía más la integración precisa de las señales. Estos factores podrían explicar las diferencias entre el número de unidades de repetición teóricas y las calculadas para los PEGs e híbridos. Por otra parte, el alto número de unidades de repetición obtenidas para el híbrido **mPEG$_{1000}$-*b*-G1** se debe a la presencia de exceso de **mPEG$_{1000}$-N$_3$** que no se pudo separar. Al observar el número de unidades de repetición obtenidas para el híbrido **mPEG$_{1000}$-*b*-G2**, que se sintetizó utilizando el mismo polímero comercial **mPEG$_{1000}$-N$_3$**, se observa que gracias a que en esta ocasión el híbrido sí se pudo purificar, el número de unidades experimentales concuerda con el valor teórico. Además, el hecho de haber determinado con anterioridad un número de las unidades de repetición mayor que el teórico en los compuestos **mPEG$_{5600}$-OMs** y **MsO-PEG$_{13000}$-OMs** y que ahora, para los híbridos sintetizados con esos mPEG y PEG se vuelva a obtener un número de unidades de repetición superior al teórico, podría indicar que el tamaño de los compuestos comerciales empleados sería mayor al especificado por el fabricante.

En la Figura 3.49 se ilustra, a modo de resumen, el desplazamiento de las señales características los distintos mPEGs y PEGs al funcionalizarlos, lo que permitió caracterizar los LDBCs y sus precursores de forma sencilla utilizando simplemente RMN-^{1}H.

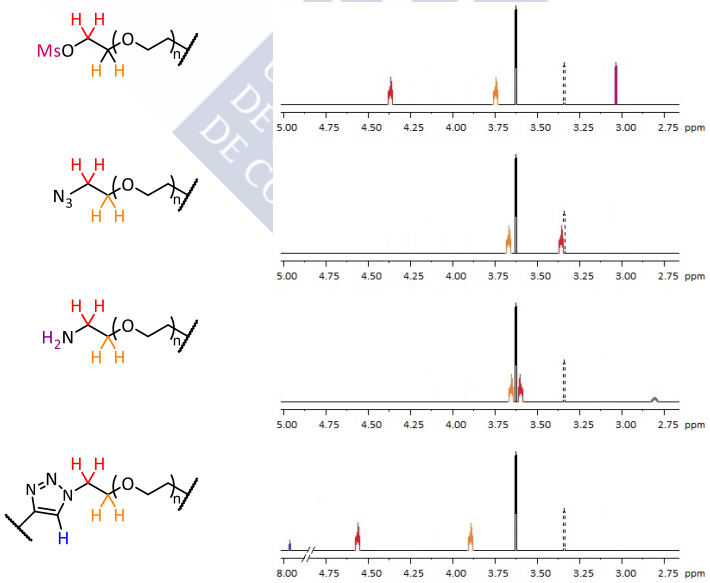


Figura 3.49. Representación simplificada del desplazamiento de las señales del CH_2 en α (rojo) y en β (naranja) al grupo funcional terminal del PEG en un espectro de RMN-^{1}H. La señal punteada corresponde al grupo CH_3O terminal de los mPEGs.

3.2.4.2.3. Caracterización por RMN-^{13}C.

La espectroscopía de RMN-^{13}C se empleó en la caracterización de los dendrones sintetizados, así como en los precursores obtenidos en las etapas previas de reacción. Los espectros de RMN-^{13}C obtenidos para los bloques de construcción de los dendrones son similares entre sí. Aunque la comparación entre ellos no aporta información en cuanto a la generación, sí permiten corroborar la desprotección de dendrones, al apreciar la desaparición de la señal del TMS del correspondiente dendrón protegido, al mismo tiempo que se observa el desplazamiento de las señales del alquino en el pertinente dendrón (Figura 3.50).

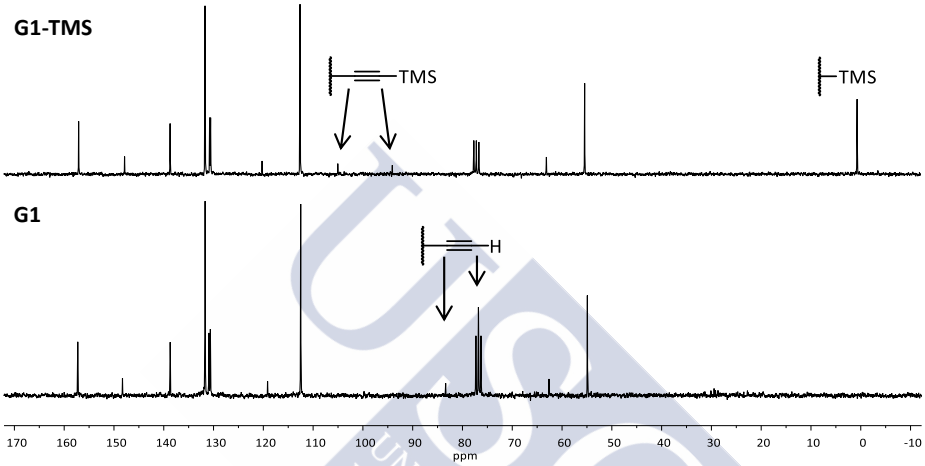


Figura 3.50. Comparación de los espectros de RMN-^{13}C de G1-TMS (izquierda) y G1 (derecha).

En el caso de los mPEGs, PEGs e híbridos, no se realizaron espectros de RMN-^{13}C porque estos proporcionan una información muy limitada. El gran número de carbonos que hay en la unidad de repetición del PEG, que provoca que se obtenga una señal grande para los CH_2 y apenas se aprecien las señales características que interesan en estos compuestos, incluso con largos períodos de adquisición. Por otra parte, tampoco proporciona información sobre las posiciones relativas de PEG y dendrón en el caso de los LDBCs.

3.2.4.2.4. Resumen.

La técnica de RMN resultó útil para determinar la estructura de los compuestos sintetizados. Mientras que para los dendrones y sus bloques de construcción se utilizó la espectroscopía de RMN-^{1}H y de RMN-^{13}C, como es habitual en química orgánica, la caracterización de los diferentes mPEGs y PEGs se realizó mediante espectroscopía de RMN-^{1}H, con la que se determinó el tamaño y la funcionalización de las cadenas. La caracterización de los diferentes LDBCs sintetizados también se realizó con espectroscopía de RMN-^{1}H. La presencia de la señal del protón triazólico (≈7.98 ppm) facilitó la caracterización de los productos de la reacción clic. Además, se utilizó para comprobar la pureza de los híbridos, salvo en el caso de **mPEG$_{1000}$-*b*-G1**, al no apreciar señales de PEG o dendrón libres.

Como alternativa y para no derrochar las cantidades sintetizadas de los diferentes dendrones, se comprobó que la funcionalización de los mPEGs y PEGs también se puede determinar al

reducir el grupo azida a la correspondiente amina, y calcular el grado de funcionalización a través de ella.

Para poder determinar el tamaño molecular de los compuestos, sin tener que recurrir al cálculo del número de las unidades de repetición del polímero, se pueden emplear otras técnicas analíticas ampliamente utilizadas en la caracterización de compuestos polímeros, como la caracterización por GPC.

3.2.4.3. Caracterización de dendrones, PEGs y LDBCs por GPC.

La GPC, tal como se vio en el capítulo 3.1.3.2, es el nombre que recibe una clase en concreto de SEC, en donde la fase estacionaria está constituida por un relleno hidrófobo poroso a través del que pasa una fase móvil, que suele ser un disolvente orgánico no muy polar en el que se disuelve la muestra a analizar. Se trata de una técnica analítica ampliamente utilizada en la caracterización de polímeros a partir de la cual se pueden determinar los diferentes pesos moleculares promedio, como por ejemplo el M_n, M_w, M_z o Mp, y la MWD de un compuesto.

3.2.4.3.1. Equipo.

Se empleó la GPC a escala analítica para determinar la pureza de las muestras y las distribuciones de los pesos moleculares, una vez purificadas.

Se utilizó un sistema PL-GPC 50 (Agilent) equipado con una columna rellena de matriz de PS/divinilbenceno entrecruzado (PLgel 3 µm Mixed-E, 300 mm x 7.5 mm, Agilent Technologies) que posee un rango de separación de 100-30000 g/mol y una alta resolución para pesos moleculares bajos. Como fase móvil se utilizó THF de calidad HPLC, estabilizado con 200 ppm de BHT, con un flujo de 1 mL/min y a una temperatura constante de 40 °C. Cada muestra se inyectó en alícuotas de 0.1 mL con concentración aproximada de 1 mg/mL preparadas con la misma fase móvil. Se empleó un detector de índice de refracción y se realizó la calibración de la columna con patrones de distribución estrecha de PS y también de PEG. A partir del análisis de regresión, se obtuvieron las correspondientes ecuaciones polinomiales de tercer orden para cada calibrado. La adquisición de los cromatogramas y el tratamiento de los datos se realizaron con los programas Cirrus GPC Online GPC/SEC Software versión 3.4 y Cirrus GPC Offline GPC/SEC Software versión 3.4.

3.2.4.3.2. Calibrado.

El calibrado con PS se realizó inyectando siete patrones con unas distribuciones estrechas de pesos moleculares y con pesos conocidos, tal y como se recoge en la Tabla 3.6 junto con los tiempos de retención determinados.

La curva de calibrado se obtuvo al ajustar una ecuación polinomial de orden 3 a los datos obtenidos (Figura 3.51). Se observó que el patrón PS10440 se alejaba un poco del ajuste y se eliminó del calibrado, por lo que se emplearon solo los 6 patrones de PS restantes para construir la curva.

Tabla 3.26. Datos de los patrones de PS utilizados en el calibrado.

Patrón	*Mp*	PDI	Tiempo de retención (min)
PS580	580	1.12	9.32
PS1280	1280	1.07	8.65
PS2170	2170	1.04	8.15
PS4910	4910	1.03	7.40
PS10440	10440	1.03	6.85
PS21810	21810	1.02	6.37
PS28770	28770	1.02	6.22

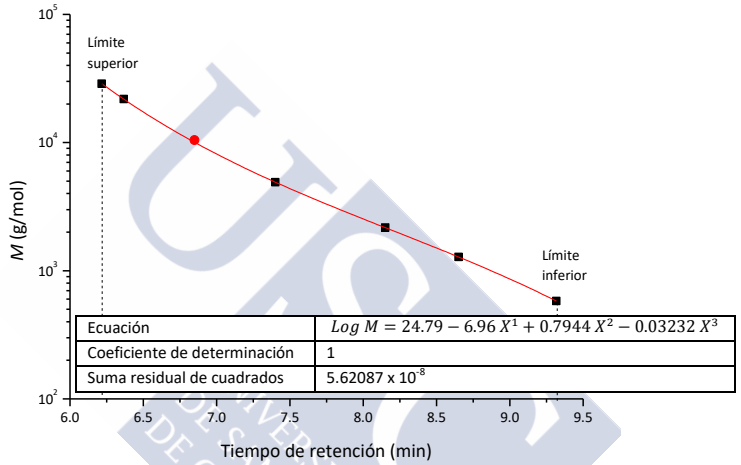


Figura 3.51. Curva de calibrado obtenida con los patrones de PS, donde se indican los patrones considerados (■) y el patrón descartado (•).

El calibrado con PEG se realizó inyectando cinco patrones con unas distribuciones estrechas y con pesos conocidos. En la Tabla 3.27 se recogen los datos de los patrones de PEG utilizados, así como los tiempos de retención determinados para ellos.

Debido a que el patrón PEG12320 se alejaba un poco del ajuste, se descartó para el calibrado. La curva de calibrado se obtuvo al ajustar una ecuación polinomial de orden 3 a los datos obtenidos para los otros cuatro patrones de PEG (Figura 3.52).

Tabla 3.27. Datos de los patrones de PEG utilizados en el calibrado.

Patrón	*Mp*	PDI	Tiempo de retención (min)
PEG1010	1010	1.04	8.68
PEG3870	3870	1.03	7.45
PEG7830	7830	1.05	6.98
PEG12320	12320	1.08	6.82
PEG21300	21300	1.06	6.68

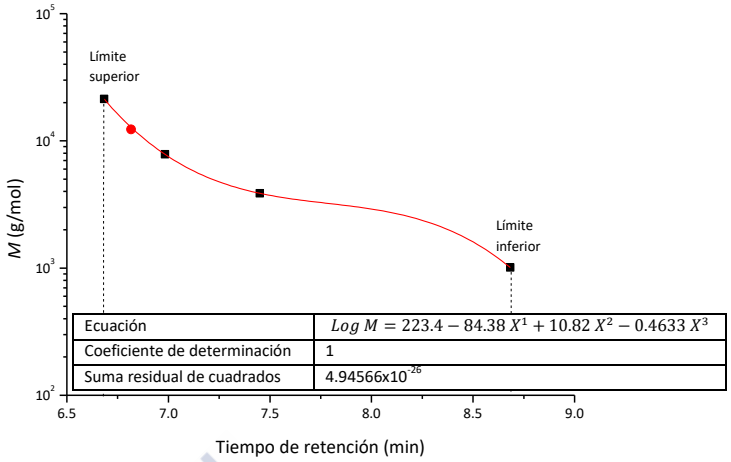


Figura 3.52. Curva de calibrado obtenida con los patrones de PEG, donde se indican los patrones considerados (■) y el patrón descartado (•).

3.2.4.3.3. Determinación del tamaño de dendrones mediante GPC.

Para determinar el peso molecular de los dendrones se utilizó el calibrado de PS. Los datos obtenidos para los diferentes dendrones concuerdan con sus tamaños correspondientes. Como era de esperar, el dendrón **G1-TMS** tiene un tamaño más pequeño que el de **G2-TMS** o **G2-HP**, que a su vez tienen un tamaño inferior al obtenido para **G3-TMS** (Figura 3.53).

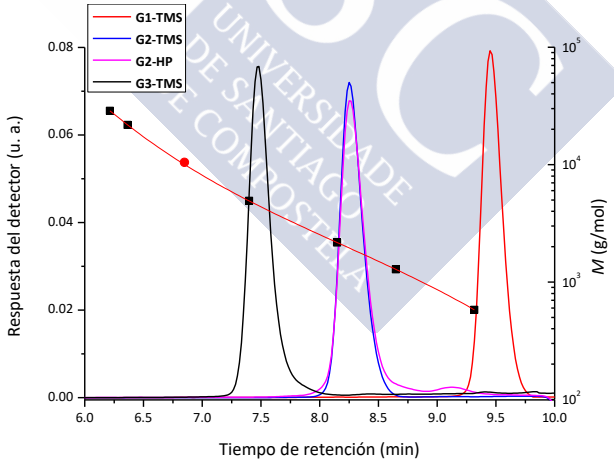


Figura 3.53. Cromatogramas normalizados de los dendrones protegidos.

Los valores de los pesos moleculares obtenidos para los dendrones con el alquino protegido con TMS son ligeramente superiores a los valores teóricos (Tabla 3.28). Esto se podría explicar en función de su geometría. Mientras el calibrado se realizó con patrones de PS, un polímero lineal, los dendrones son moléculas tridimensionales rígidas. El volumen hidrodinámico de cada dendrón es mayor que el correspondiente para una molécula de PS con el mismo peso molecular. También hay que tener en cuenta que como el patrón de menor tamaño utilizado en el calibrado tiene un peso molecular de 580 g/mol, no se pueden considerar los valores de

los pesos moleculares obtenidos para el dendrón **G1-TMS** por quedar fuera del rango del calibrado.

Tabla 3.28. Datos obtenidos mediante GPC con el calibrado con PS para los dendrones protegidos.

Muestra	$M_{n,teórico}$	M_p	M_n	M_w	M_z	PDI
G1-TMS	506	540	520	530	540	1.02
G2-TMS	1714	1790	1720	1740	1760	1.01
G2-HP	1700	1700	1610	1640	1660	1.01
G3-TMS	5337	5580	5380	5480	5570	1.02

Sin embargo, para el dendrón **G2-HP** se obtienen valores ligeramente inferiores al peso molecular teórico. Dado que la geometría y rigidez del dendrón no se ve alterada al cambiar el grupo protector TMS por el grupo HP (Figura 3.54), se podría pensar que se producen interacciones entre el dendrón y el relleno de la columna que retienen ligeramente este tipo de dendrones.

Figura 3.54. Comparación de la estructura de un alquino protegido con TMS (izquierda) y con HP (derecha).

3.2.4.3.4. Determinación del tamaño de PEGs mediante GPC.

Para determinar el tamaño de los diferentes PEGs utilizados, se empleó tanto el calibrado realizado con los patrones de PEG como el calibrado realizado con los patrones de PS. Debido a que el patrón de PEG de menor tamaño utilizado tiene un peso de 1010 g/mol y el patrón de PS de menor tamaño es de 580 g/mol, los compuestos **HO-PEG$_{400}$-OH** y **N$_3$-PEG$_{400}$-N$_3$** quedan fuera del rango del calibrado para poder determinar sus tamaños. Por el mismo motivo, los valores obtenidos con el calibrado realizado con patrones de PEG para el compuesto comercial **mPEG$_{1000}$-N$_3$,** con un $M_{n,experimental}$ de 1025 g/mol calculado a partir de un experimento de RMN-^{1}H, tampoco se considerarán.

Al comparar los datos obtenidos dentro de cada serie se esperaría que los pesos moleculares sigan la tendencia: PEG-OMs > PEG-N$_3$ > PEG-OH. Las diferencias se deberían acrecentar si en vez de tener solo uno de estos grupos funcionales terminales hay dos, ya que se amplían las diferencias.

Los PEGs analizados con un peso molecular entre 400 g/mol y 2400 g/mol siguen la tendencia descrita. En la Figura 3.55 se muestran, a modo de ejemplo, los cromatogramas obtenidos para la series de PEG$_{2100}$ y de mPEG$_{2400}$.

En todas estas series se observó que los valores obtenidos son mayores que los valores comerciales o teóricos (determinados a partir del M_n proporcionado por el fabricante para el precursor comercial). Los datos determinados con el calibrado de PS son lo que se aproximan más a los tamaños esperados. Además, los PDI obtenidos son inferiores a los datos comerciales proporcionados (Tabla 3.29).

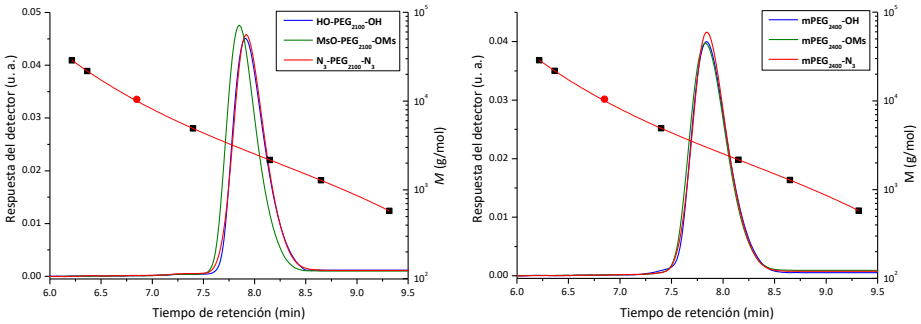


Figura 3.55. Cromatogramas normalizados de las series de PEG_{2100} (izquierda) y de $mPEG_{2400}$ (derecha).

Tabla 3.29. Datos obtenidos con el calibrado con PS para las muestras de $mPEG_{1000}$, $mPEG_{2000}$, PEG_{2000} y $mPEG_{2400}$.

Muestra	$M_{n,comercial}$	$PDI_{comercial}$	Mp	M_n	M_w	M_z	PDI
$mPEG_{1000}$-N_3	1000	≤1.1	1250	1260	1300	1330	1.03
$mPEG_{2000}$-OH	≈2000	[b]	2770	2590	2680	2770	1.04
$mPEG_{2000}$-N_3	2025[a]		2770	2610	2700	2800	1.04
HO-PEG_{2100}-OH	$2.1x10^3$	1.04	2720	2530	2600	2660	1.03
MsO-PEG_{2100}-OMs	2256[a]		3080	2880	2950	3020	1.03
N_3-PEG_{2100}-N_3	2150[a]		2720	2540	2610	2670	1.03
$mPEG_{2400}$-OH	$2.4x10^3$	1.05	3030	2780	2880	2980	1.04
$mPEG_{2400}$-OMs	2478[a]		3080	2880	2980	3070	1.03
$mPEG_{2400}$-N_3	2425[a]		3030	2800	2890	2970	1.03

[a]Compuesto no comercial; valor calculado a partir del M_n del precursor proporcionado por el fabricante.
[b]Dato no proporcionado por el fabricante.

Por otra parte, en las series de $mPEG_{5600}$ y PEG_{7800} las especies con mayor peso molecular siguen siendo las que tienen grupos mesilatos terminales. Sin embargo, las especies con los grupos hidroxilo presentan unos valores mayores que los obtenidos para las respectivas especies con azidas. A mayores, en los cromatogramas de las muestras con grupos mesilo y azida se observa un ligero hombro a pesos moleculares más bajos que no aparece en los compuestos comerciales con grupos hidroxilos (Figura 3.56).

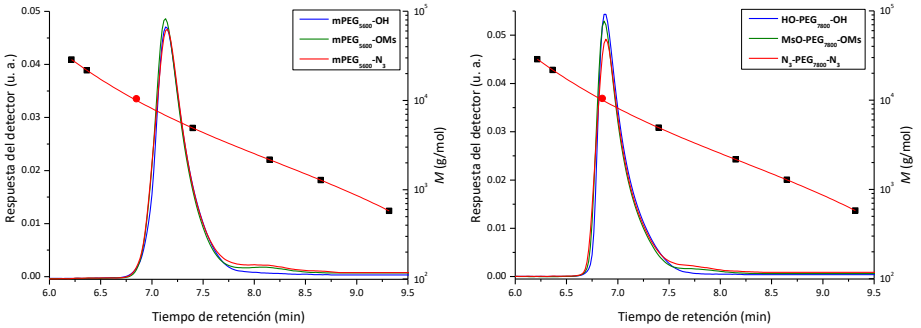


Figura 3.56. Cromatogramas normalizados de las series de $mPEG_{5600}$ (izquierda) y de PEG_{7800} (derecha).

Los pesos moleculares obtenidos en ambos calibrados son superiores a los valores comerciales y teóricos (Tabla 3.30). No obstante, el número de unidades de repetición calculadas por RMN-^{1}H para **mPEG$_{5600}$-OMs** y **MsO-PEG$_{7800}$-OMs** ya era superior al número teórico (véase el capítulo 3.2.4.2.2), obteniendo un tamaño en torno a 6270 g/mol para **mPEG$_{5600}$-OMs** y de 8958 g/mol para **MsO-PEG$_{7800}$-OMs**, valores más similares a los resultados obtenidos por GPC para estas muestras.

Tabla 3.30. Datos obtenidos con el calibrado con PS para las muestras de mPEG$_{5600}$ y PEG$_{7800}$.

Muestra	$M_{n,comercial}$	PDI$_{comercial}$	Mp	M_n	M_w	M_z	PDI
mPEG$_{5600}$-OH	5.6x10^3	1.05	7280	6320	6620	6910	1.05
mPEG$_{5600}$-OMs	5678[a]		7280	6490	6770	7030	1.05
mPEG$_{5600}$-N$_3$	5625[a]		6820	6170	6440	6710	1.04
HO-PEG$_{7800}$-OH	7.8x10^3	1.04	10290	8380	8860	9270	1.06
MsO-PEG$_{7800}$-OMs	7956[a]		10540	8260	8940	9450	1.08
N$_3$-PEG$_{7800}$-N$_3$	7850[a]		9800	7800	8460	8960	1.08

[a]Compuesto no comercial; valor calculado a partir del M_n del precursor proporcionado por el fabricante.

Para terminar la caracterización de los PEGs mediante GPC, en la Figura 3.57 se muestran los cromatogramas obtenidos para las series de mPEG$_{11000}$ y PEG$_{13000}$.

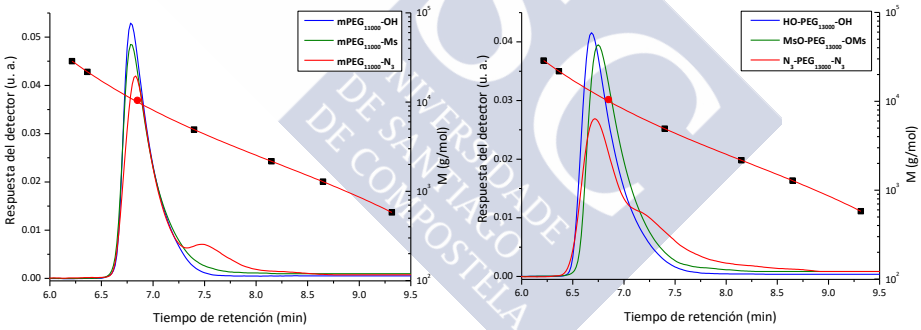


Figura 3.57. Cromatogramas normalizados de para las series de mPEG$_{11000}$ (izquierda) y de PEG$_{13000}$ (derecha).

En la serie de mPEG$_{11000}$ la especie que presenta mayor tamaño es la que posee el grupo azida terminal, seguida de **mPEG$_{11000}$-OH** y **mPEG$_{11000}$-OMs** es el que presenta el menor tamaño. El hecho que el compuesto **mPEG$_{11000}$-N$_3$** presente un tamaño mayor, incluso superior al tamaño del compuesto comercial **mPEG$_{11000}$-OH**, se podría deber a que para determinar sus pesos moleculares solo se consideró el pico principal, sin incluir la parte que queda solapada con el segundo pico cromatográfico (Figura 3.57). Esto hace que al determinar los pesos moleculares M_n, M_w y M_z, no se tengan en cuenta aquellas cadenas más cortas que aparecen en la zona solapada y, al no considerarlas en el cálculo, el valor promedio obtenido es mayor (Tabla 3.31).

Tabla 3.31. Datos obtenidos con el calibrado con PS para las muestras de $mPEG_{11000}$ y PEG_{13000}.

Muestra	$M_{n,comercial}$	$PDI_{comercial}$	Mp	M_n	M_w	M_z	PDI
$mPEG_{11000}$-OH	$11.0x10^3$	1.09	11070	8980	9480	9910	1.06
$mPEG_{11000}$-OMs	11078[a]		11070	8610	9270	9810	1.08
$mPEG_{11000}$-N_3	11025[a]		10540	9110[b]	9560[b]	9970[b]	1.05[b]
			10540	7370	8560	9470	1.16
HO-PEG_{13000}-OH	$13.0x\ 10^3$	1.10	15090	11170	12400	13440	1.11
MsO-PEG_{13000}-OMs	13156[a]		12240	9070	10110	10950	1.15
N_3-PEG_{13000}-N_3	13050[a]		14740	12710[b]	13380[b]	14070[b]	1.05[b]
			14740	9040	11070	12780	1.22

[a]Compuesto no comercial; valor calculado a partir del M_n del precursor proporcionado por el fabricante.

Por su parte, en la serie de PEG_{13000}, la especie con mayor tamaño según la GPC es el compuesto comercial **HO-PEG_{13000}-OH**. Debido a que los picos observados en los cromatogramas de esta serie exceden parcialmente el máximo del calibrado realizado con los patrones de PEG, no se pueden considerar los valores calculados con dicho calibrado.

Otra anomalía que se observa en los cromatogramas de las muestras de **$mPEG_{11000}$-N_3** y **N_3-PEG_{13000}-N_3** es la presencia de un pico de menor intensidad, que aparece a tiempos de retención mayor y se encuentra parcialmente solapado (Figura 3.58).

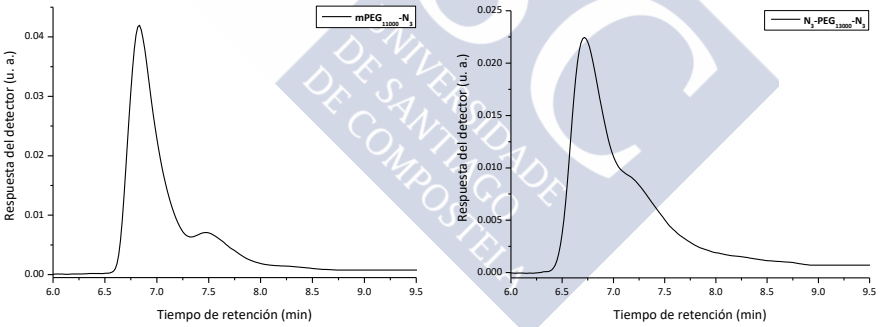


Figura 3.58. Cromatogramas normalizados de $mPEG_{11000}$-N_3 (izquierda) y para N_3-PEG_{13000}-N_3 (derecha).

El hecho que la mayoría de los valores obtenidos con el calibrado de PS se aproximen más a los datos teóricos que los valores determinados con el calibrado de PEG se podría deber a factores experimentales. Al comparar las condiciones de trabajo utilizadas durante la obtención de los cromatogramas con la metodología descrita por parte de la empresa comercializadora de los mPEGs y PEG para determinar los pesos moleculares de los productos suministrados, se encontraron diferencias tanto en las fases móviles empleadas como en las temperaturas a las que se realizaron los análisis. Mientras que para la caracterización de estos compuestos se empleó THF estabilizado con BHT a 40 °C, los datos suministrados por Polymer Source se registraron a 50 °C utilizando THF con Et_3N (2% vol.) o ácido acético (0.5 M) con $NaNO_3$ (0.8 M), sin que especifiquen qué fase móvil usan en cada caso.

Las discrepancias observadas entre los pesos moleculares obtenidos mediante GPC y los valores teóricos, incluso la aparición de más de un pico en los cromatogramas, se podrían deber a la formación de complejos entre las cadenas de PEG y cationes presentes.

Se sabe que el PEG es un podando que forma complejos de coordinación con diferentes cationes,[136] entre los que abundan los metales alcalinos, alcalinotérreos y metales de transición (Figura 3.59).

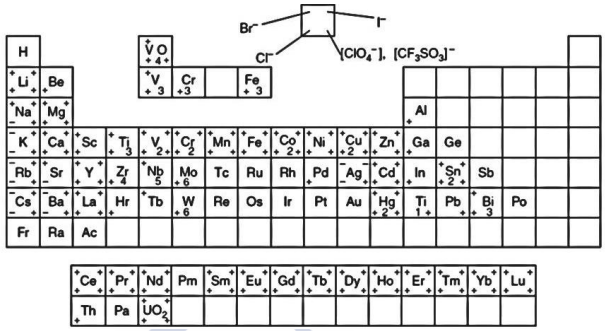


Figura 3.59. Formación de complejos entre PEG y varias sales metálicas. Complejo formado: +; sin evidencias de complejo: - .[137] Figura reproducida con permiso de World Scientific.

La formación de complejos con PEG se compara con la formación de complejos con éteres corona.[138] La flexibilidad de la estructura del PEG hace que sea menos selectivo a la hora de formar complejos.[139] Pero, aunque la capacidad de complejación de los éteres corona es mayor, debido principalmente al efecto macrocíclico, la capacidad de formar complejos del PEG aumenta al incrementar el número de unidades de repetición (unidades de óxido de etileno), por lo que ocurre un efecto numérico: a mayor número de unidades de repetición, mayor número de átomos donadores en posiciones óptimas para coordinar al metal.[140]

[136] a) M. B. Armand, P. G. Bruce, M. Forsyth, B. Scrosati, W. Wieczorek, *Energy Materials*, D. W. Bruce, D. O'Hare and R. I. Walton (eds.), John Wiley and Sons, Ltd.: Chichester, UK, 2011, capítulo 1, págs. 1-31. b) D. E. Fenton, J. M. Parker, P. V. Wright, *Polymer* **1973**, *14*, 589. c) Y. Chatani, S. Okamura, *Polymer* **1986**, *28*, 1815-1820. d) G. S. MacGlashan, Y. G. Andreev, P. G. Bruce, *Nature* **1999**, *398*, 792-794. e) T. Hibma, *Solid State Ionics* **1983**, *9/10*, 1101-1105. f) P. G. Bruce, *Dalton Trans.* **2006**, 1365-1369. g) A. A. Blumberg, S. Pollack, *J. Polymer Sci. A* **1964**, *2*, 2499-2502. h) R Iwamoto, Y. Saito, H. Ishihara, H. Tadokoro, *J. Polymer Sci. A-2* **1968**, *6*, 1509-1525. i) E. Staunton, A. M. Christie, I. Martin-Litas, Y. G. Andreev, A. M. Z. Slawin, P. G. Bruce, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2103-2105. j) S. Radhakrishnan, *J. Crystal Growth* **1992**, *116*, 378-386. k) K. Gjurova, C. Uzov, A. Popov, M. Zagortcheva, G. Gavrailova, *J. Appl. Polym. Sci.* **1999**, *74*, 3324-3330. l) S. Passerini, R. Curini, B. Scrosati, *J. Appl. Phys. A.* **1989**, *49*, 425-429. m) M. Stainer, L. C. Hardy, D. H. Whitmore, D. F. Shriver, *J. Electrochem. Soc.* **1984**, *131*, 784-790. n) S. A. Hashmi, A. Kumar, K. K. Maurya, S. Chandra, *J. Phys. D: Appl. Phys.* **1990**, *23*, 1307-1314. ñ) K. K. Maurya, N. Srivastava, S. A. Hashmi, S. Chandra, *J. Mater. Sci.* **1992**, *27*, 6357-6364.

[137] M. Armand, M. Gauthier, *High Conductivity Solid Ionic Conductors. Recent Trends and Applications*, T. Takahashi (ed.), World Scientific, Singapore, 1989, capítulo 6, págs. 114-145.

[138] B. L. Haymore, J. D. Lamb, R. M. Izatt, J. J. Christensen, *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1598-1602.

[139] T. Okada, *Macromolecules* **1990**, *23*, 4216-4219.

[140] T. Okada, *Analyst* **1993**, *118*, 959-971.

Para coordinar al metal, la cadena de PEG debe rodear al catión de una forma similar a como ocurre en los éteres corona (Figura 3.60).[140,141]

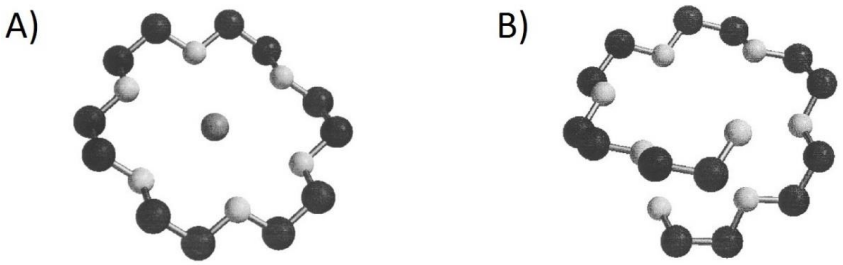


Figura 3.60. Estructura del complejo de K^+ con 18-corona-6 (A) y de HO-PEG_{308}-OH con conformación $(-tgt-tg't-)_n$ (B).[142] Figura reproducida con permiso de The Japan Society for Analytical Chemistry.

De este modo, la formación del complejo induce un cambio conformacional en las cadenas poliméricas que provoca una disminución del tamaño efectivo del PEG en disolución. Es decir, la formación del complejo provoca una contracción en la cadena de PEG. Al disminuir el tamaño de los polímeros, los tiempos de retención observados en la GPC aumentan. Por este motivo, la presencia de sales en la fase móvil provoca una variación de los tiempos de retención en función del tipo de sales y de la concentración en la que se hallen.[143]

Dada la dificultad de eliminar completamente los metales utilizados en reacciones con polímeros,[144] y en concreto con PEG y polímeros que posean algún bloque PEGilado, es factible pensar que en estas ocasiones hayan podido quedar pequeñas cantidades de las sales utilizadas o formadas durante las funcionalizaciones. La cantidad necesaria para la formación de complejos con las cadenas de PEG suele ser muy baja.[136j,143] Tal como se vio durante la purificación de los distintos mPEGs y PEGs funcionalizados (véase el capítulo 3.2.3.9), el no poder emplear ni la cromatografía de adsorción en columna debido a la adhesión de forma irreversible a la sílica, ni extracciones líquido-líquido en aquellos compuestos de mayor tamaño debido a la formación de emulsiones, originó que solo se hayan podido purificar mediante lavados y precipitación con Et_2O frío y posterior filtración por gravedad. Estos métodos resultaron útiles para eliminar la mayor parte de las impurezas generadas durante las reacciones de funcionalización, sin embargo, los resultados obtenidos muestran que todavía hay presente una cantidad suficiente de sales que producirían la complejación de las cadenas.

En función del grado de complejación que presente el PEG se podría hablar de cadenas preferentemente libres, cuando el tamaño del polímero no se ve muy comprometido por la presencia de una cantidad de cationes nula o muy baja, y cadenas parcialmente complejadas, cuando se observa una mayor disminución del tamaño efectivo debido a la mayor cantidad de cationes complejados por el PEG.

---

[141] K. Sawada, A. Imai, K. Satoh, Y. Kikuchi, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 4361-4367.

[142] K. Sawada, Y. Kikuchi, *Bunseki Kagaku* **2004**, *53*, 1239-1255.

[143] S. Kraus, L. B. Rogers, *J. Chromatogr.* **1983**, *257*, 237-245.

[144] a) M. Nasser-Eddine, C. Delaite, P. Dumas, R. Vataj, A. Louati, *Macromol. Mater. Eng.* **2004**, *289*, 204-207. b) M. E. Honigfort, W. J. Brittain, T. Bosanac, C. S. Wilcox, *Macromolecules* **2002**, *35* (13), 4849-4851. c) S. C. Hong, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2002**, *35*, 7592-7605.

En el caso de la síntesis de los PEG-OMs, el peso molecular determinado se podría deber a la formación de complejos entre las cadenas de PEG y Et_3NH^+. Aunque no se hayan encontrado estudios específicos sobre la formación de complejos con Et_3NH^+, se puede deducir su presencia en base a la existencia de diferentes complejos de PEG con NH_4^+.[136m,n,ñ]

La presencia de cationes Na^+, procedente de la NaN_3 utilizada en exceso durante la funcionalización, sería la responsable de la formación de los complejos PEG-Na^+ en las muestras de **mPEG$_{5600}$-N$_3$**, **N$_3$-PEG$_{7800}$-N$_3$**, **mPEG$_{11000}$-N$_3$** y **N$_3$-PEG$_{13000}$-N$_3$**, lo que disminuye sus volúmenes respecto al de los correspondientes precursores. Los dos picos solapados que se observan en los cromatogramas obtenidos para **mPEG$_{11000}$-N$_3$** y **N$_3$-PEG$_{13000}$-N$_3$** (Figura 3.58) se podrían atribuir a cadenas preferentemente libres (pico a tiempo de retención menor) y parcialmente complejadas (pico a tiempo de retención mayor). La diferencia de tamaño entre ambas cadenas es lo suficientemente grande como para que se pueda realizar la deconvolución de los datos en los cromatogramas obtenidos (Figura 3.61).

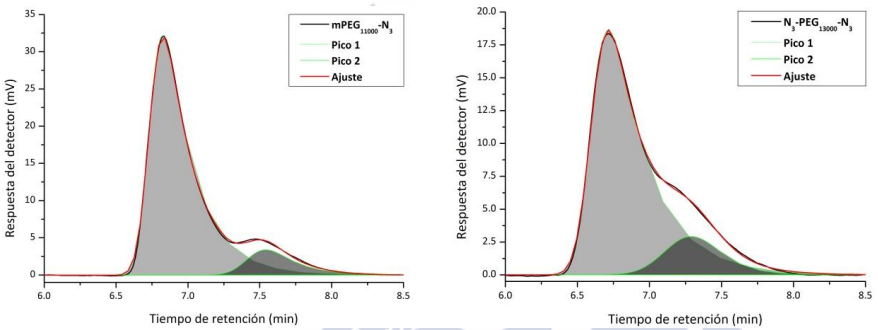


Figura 3.61. Gráficos obtenidos tras la deconvolución de los datos de los cromatogramas de mPEG$_{11000}$-N$_3$ (izquierda, R^2 = 0.9996) y de N$_3$-PEG$_{13000}$-N$_3$ (derecha, R^2 = 0.9995).

3.2.4.3.5. Determinación del tamaño de LDBCs mediante GPC.

La caracterización de los materiales híbridos mediante GPC, además de proporcionar datos relativos al peso molecular y los valores de PDI de los diferentes compuestos, también ayudó a determinar cualitativamente la pureza de las muestras. Los pesos moleculares se calcularon utilizando el calibrado de PS ya que los datos determinados con el calibrado de PEG se desvían en mayor medida de los valores teóricos.

Los cromatogramas y datos obtenidos para los híbridos **G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1**, **mPEG$_{1000}$-*b*-G1**, **mPEG$_{2000}$-*b*-G1**, **mPEG$_{1000}$-*b*-G2** y **mPEG$_{2400}$-*b*-G2** concuerdan con lo esperado. Todas las muestras presentan un único pico que corresponde al híbrido y polidispersidades bajas. En los cromatogramas no se observan picos correspondientes a impurezas, ni cadenas parcialmente acopladas ni exceso de los dendrones utilizados durante la síntesis (Figura 3.62).

En general, los pesos moleculares determinados para los híbridos presentan valores mayores a los pesos moleculares teóricos (Tabla 3.32). Esto se podría deber a que los pesos moleculares experimentales calculados para los correspondientes PEGs ya eran superiores a los correspondientes valores teóricos.

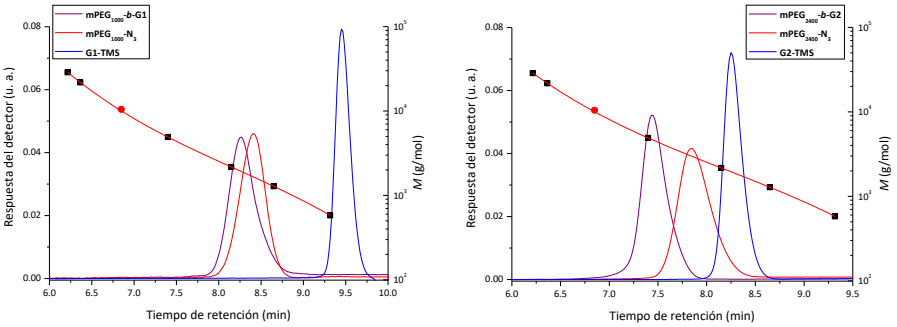


Figura 3.62. Cromatogramas normalizados del híbrido mPEG$_{1000}$-*b*-G1 y sus precursores (izquierda) y del híbrido mPEG$_{2400}$-*b*-G2 y sus precursores (derecha).

Tabla 3.32. Datos obtenidos con el calibrado con PS para los híbridos G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1, mPEG$_{1000}$-*b*-G1, mPEG$_{2000}$-*b*-G1, mPEG$_{1000}$-*b*-G2 y mPEG$_{1000}$-*b*-G2.

Muestra	$M_{n,teórico}$	*Mp*	M_n	M_w	M_z	PDI
G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1	1312	1220	1120	1170	1210	1.04
mPEG$_{1000}$-*b*-G1	1431	1760	1670	1730	1780	1.04
mPEG$_{2000}$-*b*-G1	2456	2950	2850	2970	3110	1.04
mPEG$_{1000}$-*b*-G2	2642	3070	3030	3100	3180	1.02
mPEG$_{2400}$-*b*-G2	4067	5200	4940	5100	5290	1.03

En el caso del híbrido **mPEG$_{2000}$-*b*-G1** se observa un pico pequeño a tiempos de retención más cortos (Figura 3.63). Un hombro similar ya se observaba en los precursores. Se podría deber a cadenas de mPEG$_{2000}$ de mayor tamaño presentes en el compuesto comercial, que se habrían funcionalizado como azidas y que, posteriormente, se acoplaron al dendrón para formar el correspondiente híbrido.

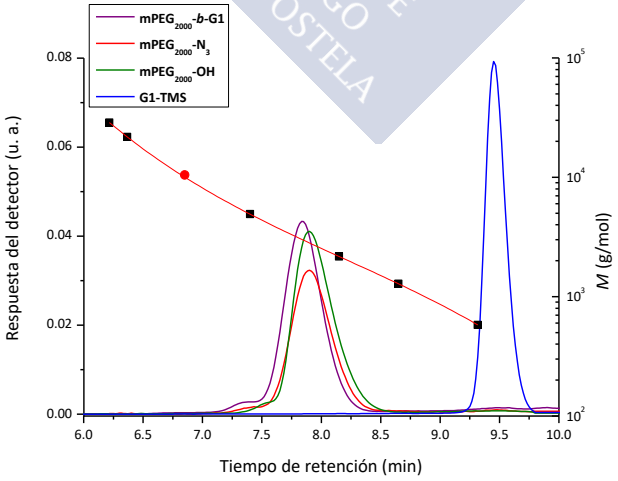


Figura 3.63. Cromatogramas normalizados del híbrido mPEG$_{2000}$-*b*-G1 (violeta), del precursor mPEG$_{2000}$-N$_3$ (rojo), del compuesto comercial mPEG$_{2000}$-OH (verde) y del dendrón G1-TMS (azul).

En el caso de LDBCs con mayor tamaño (**G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2**, **mPEG$_{5600}$-*b*-G2**, **mPEG$_{5600}$-*b*-G3** y **G2-*b*-PEG$_{7800}$-*b*-G2**) aparecen picos solapados o picos muy anchos, cuando en los cromatogramas de sus correspondientes precursores mPEG-N_3 y N_3-PEG-N_3, solo se aprecia un único pico (Figura 3.64). Los cromatogramas obtenidos para estos híbridos se compararon, además de con los obtenidos para sus correspondientes precursores, con el cromatograma registrado para el dímero resultante del homoacoplamiento Glaser, el dímero de **G2**, para descartar su presencia en las muestras.

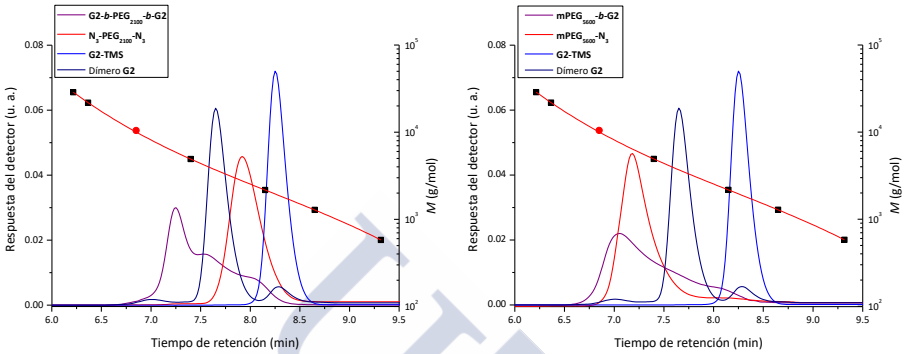


Figura 3.64. Cromatogramas normalizados del híbrido G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2 y sus precursores (izquierda) y del híbrido mPEG$_{5600}$-*b*-G2 y sus precursores (derecha).

La obtención de picos solapados o tan anchos, dificulta la determinación de la distribución de pesos moleculares para cada híbrido. Aunque hay casos en los que se observa mejor el máximo del pico principal, lo que permite determinar el Mp (como en el cromatograma de **G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2**), el resto de pesos moleculares están influidos por el solapamiento de varias distribuciones, por lo que los valores determinados no son del todo correctos. Por este motivo y al igual que se hizo anteriormente, en la Tabla 3.33 se indican tanto los valores determinados al considerar únicamente el pico principal, como los resultados obtenidos al considerar que se trate de un único pico cromatográfico. Además se observan unos valores de polidispersidad altos, debido a la anchura del pico, lo que contribuye a que los pesos promedio se alejen de los valores teóricos.

Tabla 3.33. Datos obtenidos con el calibrado con PS para los híbridos G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G1, mPEG$_{5600}$-*b*-G2, mPEG$_{5600}$-*b*-G3 y G2-*b*-PEG$_{7800}$-*b*-G2.

Muestra	$M_{n,teórico}$	*Mp*	M_n	M_w	M_z	PDI
G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2	5434	6680	6960[a]	(6960)[a]	7060[a]	(1.00)[a]
		6680	4550	5260	5970	1.16
mPEG$_{5600}$-*b*-G2	7267	8500	5960[a]	6800[a]	7780[a]	1.14[a]
		8500	5240	6500	7630	1.24
mPEG$_{5600}$-*b*-G3	10889	11810	11770[a]	11840[a]	13150[a]	1.01[a]
		11810	9630	10870	12270	1.13
G2-*b*-PEG$_{7800}$-*b*-G2	11134	4430	4820[a]	5180[a]	6030[a]	1.08[a]
		4430	3760	4600	5590	1.22

[a]Valor considerando únicamente el pico principal, sin la zona solapada.

De forma análoga, en los cromatogramas de los híbridos **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** y **G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2** se observan tres picos solapados, cuando en los cromatogramas correspondientes a **mPEG$_{11000}$-N$_3$** y **N$_3$-PEG$_{13000}$-N$_3$** solo se observan dos picos solapados en función de la formación de complejos PEG-Na$^+$ (Figura 3.65).

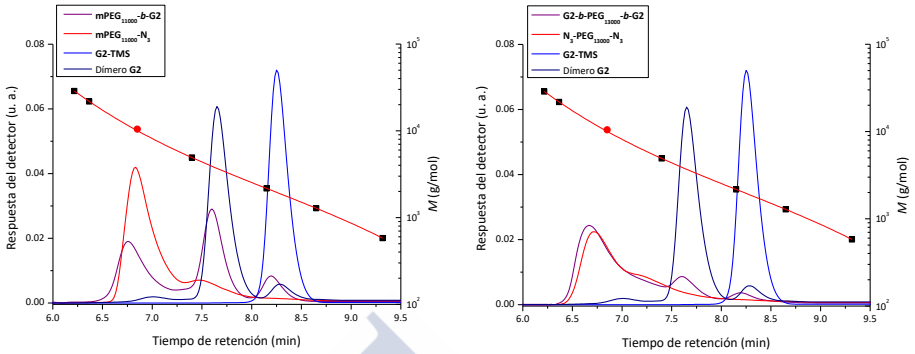


Figura 3.65. Cromatogramas normalizados del híbrido mPEG$_{11000}$-*b*-G2 y sus precursores (izquierda) y del híbrido G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2y sus precursores (derecha).

Los pesos moleculares se determinaron en cada caso para el pico que aparece a tiempos de retención menor (Tabla 3.34). Sin embargo, debido a la anchura del propio pico y al solapamiento con otros, los resultados promedio obtenidos son menores que los teóricos.

Tabla 3.34. Datos obtenidos con el calibrado con PS para los híbridos mPEG$_{11000}$-*b*-G2 y G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2.

Muestra	$M_{n,teórico}$	*M*p	M_n	M_w	M_z	PDI
mPEG$_{11000}$-*b*-G2	12667	13370	11750[a]	12040[a]	12810[a]	1.03[a]
G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2	16334	15580	11590[a]	12800[a]	14270[a]	1.10[a]

[a]Valor considerando únicamente el pico principal, sin la zona solapada.

En un primer momento, se consideró que la aparición de estos picos se podría deber al exceso de **G2** o **G3** utilizado en la reacción clic y también a la posible formación del dímero tipo Glaser **G2** o **G3** durante la reacción. Sin embargo, esta idea se descartó por diferentes motivos.

Por una parte, los pesos moleculares determinados por GPC de estos nuevos picos y los determinados para los dendrones (**G2-TMS** y **G3-TMS**) y sus dímeros tipo Glaser, se aproximan pero no coinciden. Aunque al comparar visualmente los cromatogramas de los híbridos con los obtenidos para los dendrones y dímeros pudiera parecer que se trata del mismo compuesto, al examinar los tiempos de retención y los valores obtenidos para, por ejemplo, el *M*p de cada uno, se encuentran variaciones de centenares hasta millares según el caso. Por lo que simplemente se podría tratar de una coincidencia que estos nuevos picos presenten un tiempo de retención similar al de los dendrones y sus dímeros y, no por ello, se debe a un mismo compuesto.

Por otro lado, previamente a la inyección de las muestras en la GPC, también se analizaron por CCF, en donde se observó la mancha correspondiente al híbrido en cuestión y no se apreció la presencia de impurezas de dendrón ni de su dímero tipo Glaser en ninguno de los casos.

Otro motivo para descartar la presencia de dendrón y de su dímero tipo Glaser en las muestras de los híbridos es que en sus correspondientes espectros de RMN-^{1}H no se aprecia que dichas impurezas estén presentes, y mucho menos en una cantidad tan elevada como se podría deducir al observar los cromatogramas de estos híbridos.

Para corroborar que las muestras estaban puras se realizó nuevamente la purificación mediante GPC a escala preparativa y lavados con Et_2O, donde los dendrones y sus dímeros son ligeramente solubles mientras que los híbridos son insolubles. Al comparar los cromatogramas de los híbridos antes y después de la repurificación, se observan pocas diferencias (Figura 3.66), lo que sugiere los picos solapados corresponden a especies con un tamaño similar y que no es posible separarlas mediante GPC a escala preparativa.

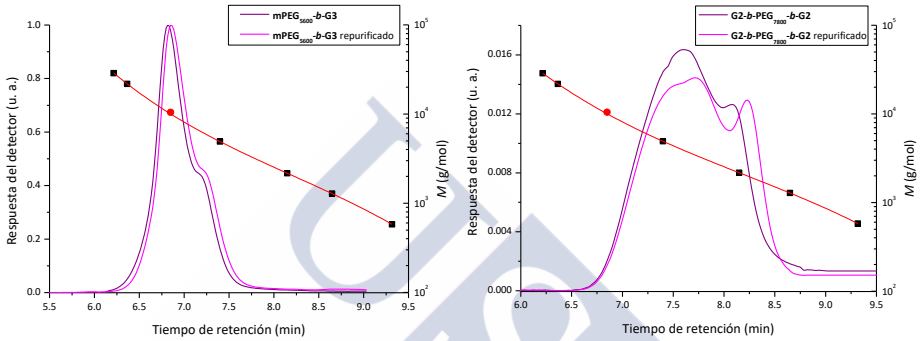


Figura 3.66. Cromatogramas normalizados de los híbridos mPEG$_{5600}$-*b*-G3 (izquierda) y G2-*b*-PEG$_{7800}$-*b*-G2 (derecha) antes y después de repurificar.

En la muestra del híbrido **mPEG$_{11000}$-*b*-G2**, gracias a que la diferencia de tamaño existente entre los distintos picos que aparecen en el cromatograma es mayor que en otros casos, se logró aislar los dos primeros picos mediante GPC a escala preparativa. Estas dos nuevas fracciones, **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 1 y **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 2, se analizaron con GPC a escala preparativa y los pesos moleculares obtenidos para las dos fracciones se compararon con los de la muestra original (Tabla 3.35).

Tabla 3.35. Datos obtenidos con el calibrado con PS para la muestra de mPEG$_{11000}$-*b*-G2 original y las muestras repurificadas mPEG$_{11000}$-*b*-G2 Pico 1 y mPEG$_{11000}$-*b*-G2 Pico 2.

Muestra	$M_{n,teórico}$	M_p	M_n	M_w	M_z	PDI
mPEG$_{11000}$-*b*-G2	12667	13370	11750	12040	12810	1.03
mPEG$_{11000}$-*b*-G2 Pico 1	12667	10040	7410	8280	9010	1.12
mPEG$_{11000}$-*b*-G2 Pico 2	12667	4370	4280	4430	4600	1.03

Al examinar los cromatogramas de la muestra inicial, **mPEG$_{11000}$-*b*-G2**, y de las dos fracciones separadas, **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 1 y **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 2, se observa que hay una correspondencia entre ellos (Figura 3.67). Además, estas dos fracciones también se volvieron a caracterizar mediante RMN-^{1}H, observando que en ambas están presentes las señales características del híbrido, por lo que el segundo pico no corresponde al dímero de **G2** sino que se también se trata de híbrido.

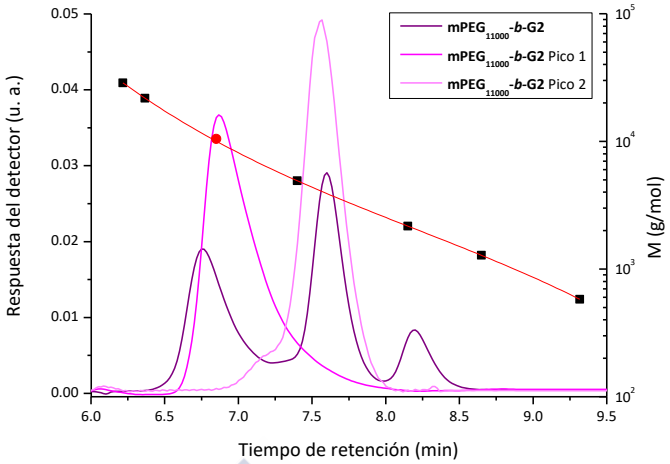


Figura 3.67. Comparativa de los cromatogramas normalizados la muestra original de mPEG$_{11000}$-*b*-G2 y las fracciones aisladas mPEG$_{11000}$-*b*-G2 Pico 1 y mPEG$_{11000}$-*b*-G2 Pico 2.

Del mismo modo, gracias a que los picos que aparecen en el cromatograma del híbrido **G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2** tienen pesos moleculares bastante diferentes entre sí, se logró aislar el primer pico. Los espectros de RMN-^{1}H realizados a la muestra original y a la fracción repurificada confirmaron la presencia del híbrido y la ausencia de dendrón, por lo menos en las cantidades que se podrían razonar a partir de la observación de los cromatogramas (Figura 3.68).

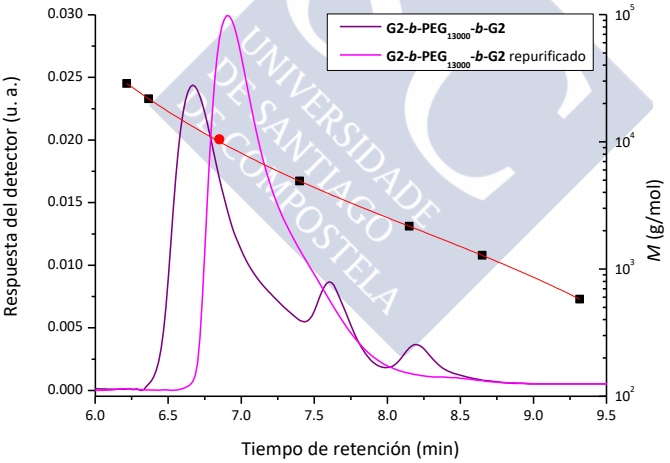


Figura 3.68. Comparativa de los cromatogramas normalizados de la muestra original y repurificada de G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2.

No obstante, al comparar los pesos moleculares, se observa una disminución notable en los valores obtenidos para la muestra aislada con respecto a la muestra original (Tabla 3.36). Podría haber quedado cobre o alguna otra sal en el compuesto, incluso el propio PEG podría haber captado alguna de las sales presentes en la fase estacionaria de la GPC preparativa, lo que complejaría aún más las cadenas de PEG y produciría la reducción de tamaño observado entre la muestra original y la aislada.

Tabla 3.36. Datos obtenidos con el calibrado con PS para la muestra G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2 original y la muestra G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2 repurificada.

Muestra	$M_{n,teórico}$	*M*p	M_n	M_w	M_z	PDI
G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2	16334	15580	11590	12800	14270	1.10
G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2 (R)	16334	11930	7610	8930	10080	1.17

Una vez descartada la posibilidad de la presencia de impurezas de los dendrones y sus respectivos dímeros, se consideró que el origen de los distintos picos observados se podría deber a la formación de complejos entre la cadena de PEG y metales presentes.

Como se comentó previamente (véase el capítulo 3.2.3.9), los híbridos de mayor peso molecular no se pudieron purificar mediante extracción líquido-líquido debido a la formación de emulsiones permanentes. El procedimiento alternativo permitió mejorar notablemente la purificación de los LDBCs sintetizados, donde la mayor parte del cobre empleado como catalizador se eliminaría al utilizar un agente complejante, la bipy, y realizar una separación posterior mediante GPC a escala preparativa.

Una de las mayores dificultades que aparece al trabajar con polímeros como PEG es la eliminación total de los metales utilizados durante las síntesis.[144] Anteriormente se comentó que el PEG, por su carácter podando, es capaz de formar complejos con metales alcalinos y con metales de transición como el cobre,[136j,k,l] lo que produce una contracción de las cadenas poliméricas. El tamaño final de los híbridos dependerá de la concentración de las sales presentes en la muestra, ya que cuanto mayor sea su concentración, mayor será la contracción de sus cadenas,[143] lo que originará una disminución más considerable del tamaño efectivo en disolución de los LDBCs. En una misma muestra podrían coexistir diferentes distribuciones de pesos moleculares según del grado de complejación, originando picos cromatográficos más o menos solapados en función de las diferencias existentes entre los tamaños de las especies (Figura 3.69).

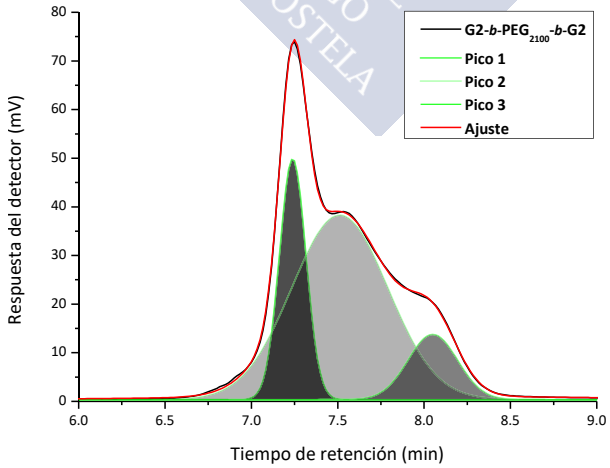


Figura 3.69. Gráficos obtenidos tras la deconvolución de los datos del cromatograma de G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2 (R^2 = 0.9998).

Cuando la diferencia de tamaño entre los distintos complejos presentes en la misma muestra no es lo suficientemente grande, los picos aparecerán solapados y solo se observará un único pico ancho como fruto de la suma de las contribuciones de cada uno de ellos (Figura 3.70, izquierda). Además, puede haber complejos en pequeña cantidad cuyo pico quede totalmente solapado por otros más intensos. En estas situaciones, la determinación de las posibles distribuciones de pesos para los complejos presentes en la muestra no será tan sencilla.

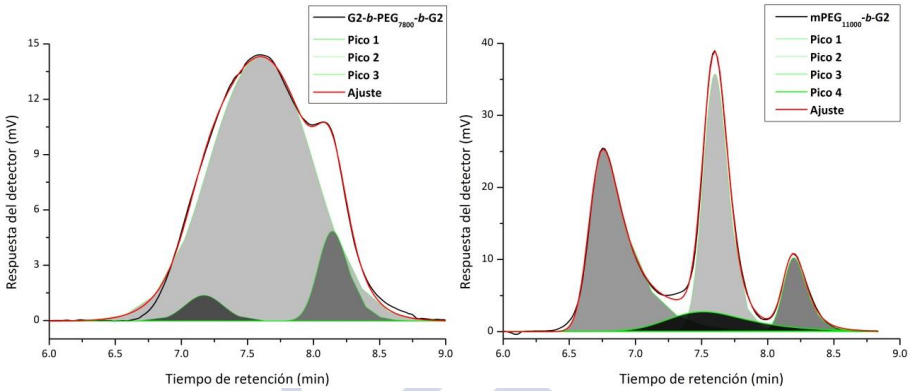


Figura 3.70. Gráficos obtenidos tras la deconvolución de los datos de los cromatogramas de G2-*b*-PEG$_{7800}$-*b*-G2 (izquierda, R^2 = 0.9991) y de mPEG$_{11000}$-*b*-G2 (derecha, R^2 = 0.9992).

3.2.4.3.6. Resumen.

Mediante GPC se analizaron tanto los diferentes mPEGs y PEGs funcionalizados, como los dendrones y los LDBCs híbridos sintetizados. Los datos obtenidos confirmaron los tamaños moleculares y la monodispersidad de la mayoría de los compuestos. Sin embargo, en algunos cromatogramas aparecieron picos que solapan a los picos cromatográficos principales, lo que dificulta la determinación de sus pesos moleculares. La aparición de estos picos a tiempos de retención mayor se podrían deber a la formación de complejos debido a la gran afinidad que presenta el PEG por los iones metálicos, por lo que sería necesario mejorar más la purificación para poder eliminar totalmente las sales que puedan complejar al PEG.

Gracias a la mayor diferencia de tamaño observada entre los distintos picos cromatográficos que aparecen en las muestras de los híbridos **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** y **G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2**, fue posible aislar mediante GPC a escala preparativa distintas fracciones. Tras volver a analizarlas por GPC y comprobar por RMN-^{1}H la presencia de las señales características del híbrido en todas ellas, parecería corroborar que la disminución del tamaño efectivo en disolución se debe a la formación de complejos de PEG con los metales de las sales presentes.

Para comprobar la variación del tamaño efectivo de disolución observada en GPC y provocada por la posible formación de complejos entre las cadenas de PEG y los metales, se pensó en realizar un estudio de difusión molecular con las dos fracciones aisladas de **mPEG$_{11000}$-*b*-G2**: **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 1 y **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 2.

3.2.4.4. Caracterización de mPEG$_{11000}$-b-G2 por difusión molecular.

La difusión molecular hace referencia a una forma de difusión traslacional producida por el movimiento Browniano de las moléculas en disolución en ausencia de cualquier fuerza externa. El *D* describe la facilidad con la que cada soluto de forma individual se mueve en un disolvente determinado. Depende del tamaño y forma del soluto, de la temperatura y de la viscosidad del disolvente. Por ello, un aumento en el tamaño del soluto o en la viscosidad del disolvente dificulta la difusión, mientras que un aumento en la temperatura la favorece. Por otra parte, los solutos esféricos difunden con mayor facilidad que los solutos alargados con la misma masa debido, principalmente, a factores relacionados con la superficie de contacto.

La determinación del valor de *D* para las moléculas en disolución por RMN se basa en los experimentos de secuencia de pulsos eco de espín con gradientes (PFGSE, abreviatura en inglés de *pulsed field gradient spin-echo*) propuesto originalmente por Stejskal-Tanner en 1965.[145] En estos experimentos, aunque se pueda medir tanto la difusión rotacional como la traslacional, la atención se centra en esta última. Para una explicación más pormenorizada de la base teórica y las aplicaciones que presenta, se puede consultar la bibliografía.[146] Durante el experimento se registran una serie de espectros de RMN-^{1}H incrementando progresivamente la intensidad de los gradientes de campo y se analiza la atenuación de las señales en cada espectro. Debido a que las moléculas de menor tamaño se mueven a mayor velocidad, sus señales se atenúan más rápidamente que las correspondientes a las moléculas de mayor tamaño. El valor de *D* se puede obtener al ajustar la intensidad o integrales de los picos obtenidas a la ecuación de Stejskal-Tanner (Ecuación 3.19).[145]

$$\ln(I/I_0) = \gamma^2\delta^2G^2(\Delta - \delta/3)D \qquad \text{Ecuación 3.19}$$

donde *I* es la intensidad o integral del pico a una determinada intensidad de gradiente de campo *G*, I_0 es la intensidad o integral del pico cuando la intensidad de gradiente de campo es nula, γ es la constante giromagnética de los núcleos, δ es la duración del pulso del gradiente, Δ es tiempo de difusión que indica la duración del intervalo entro dos pulsos de gradientes de campo. A veces, la ecuación se simplifica al emplear el tiempo de difusión corregido, $\Delta' = \Delta - \delta/3$. El valor de *D* se determina a partir de la pendiente de la recta que surge al representar el $\ln(I/I_0)$ frente a G^2.

El interés en obtener *D* radica en la relación que tiene con importantes propiedades moleculares y en su utilización para calcular, por ejemplo, *M*.[146c] A partir de una simple ecuación se puede establecer una relación entre *D* y *M* para cada sistema polimérico (Ecuación 3.20.

$$D = AM^{\alpha} \qquad \text{Ecuación 3.20}$$

donde *A* y α son constantes que se deben de establecer para cada familia polimérica. De este modo, para muestras monodispersas de PEG, con una concentración de 1 g/L en D_2O, se determinaron los valores de $A = 10^{-7.62}$ y $\alpha = -0.62$.[147]

[145] E. O. Stejskal, J. E. Tanner, *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 288-292.

[146] a) W. S. Price, *Concepts Magn. Reson.* **1997**, *9*, 299-336. b) W. S. Price, *Concepts Magn. Reson.* **1998**, *10*, 197-237. c) C. S. Johnson, *Prog. NMR Spectrosc.* **1999**, *34*, 203-256.

[147] A. Chen, D. Wu, C. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7965-7970.

Por otra parte, la ecuación de Flory (Ecuación 3.21) relaciona *M* con el radio de giro de la molécula (R_g) por medio de la inversa de la dimensión fractal (d_f) de la cadena molecular:

$$R_g \propto M^{1/d_f} \qquad \text{Ecuación 3.21}$$

Dada la similitud entre la Ecuación 3.20 y la ecuación de Flory (Ecuación 3.21), muchos autores han tratado de forma similar los exponentes α y $(1/d_f)$. Se demostró que el valor de α es una medida de la d_f característica para compuestos de una misma familia molecular, lo que permite establece que $d_f \approx 1/\alpha$ para moléculas y polímeros regulares.[148]

Tal y como se comentó anteriormente en la caracterización por DLS (véase el capítulo 3.1.3.8), a partir de la ecuación de Stokes-Einstein (Ecuación 3.18) y con el valor obtenido de *D* se puede calcular el R_H de las partículas (Ecuación 3.22).

$$R_H = \frac{k_B T}{6\pi\eta D} \qquad \text{Ecuación 3.22}$$

donde R_H es el radio hidrodinámico, k_B es la constante de Boltzmann, *T* es la temperatura, η es la viscosidad del disolvente y *D* es el coeficiente de difusión. Al emplear el valor de R_H en vez del r_{eff} en la Ecuación 3.22, se compensan factores como las esferas de solvatación y las formas de las moléculas no esféricas. Según todo esto, la velocidad de difusión de una molécula en disolución está relacionada con su forma y su tamaño efectivo en disolución.

Aunque R_H no es exactamente lo mismo que R_g, existe una relación entre ambos ya sea, por ejemplo, en el caso de esferas (R_H = 4/3 R_g) o para polímeros con un movimiento aleatorio (R_H ≈ 3/2 R_g). A partir de estas consideraciones, se propuso una relación que permite estimar *M* de forma aproximada (Ecuación 3.23).[148]

$$M \approx \left(\frac{C_r}{D_r}\right)^{d_f} \approx \left(\frac{C_r}{D/D_{ref}}\right)^{d_f} \qquad \text{Ecuación 3.23}$$

donde C_r es una constante de calibración, D_r es el coeficiente de difusión relativo, *D* es el coeficiente de difusión observado para la molécula de interés y D_{ref} es el coeficiente de difusión observado para una molécula utilizada como referencia. Tanto d_f como C_r son parámetros que dependen de la familia molecular a estudiar y se deben obtener experimentalmente en cada caso. En la bibliografía existen recopilaciones de los parámetros medidos, por ejemplo, para diferentes proteínas y familias poliméricas.[148]

Una forma original de representar los resultados de un experimento de difusión es mediante el método de espectroscopía de difusión ordenada (DOSY, abreviatura en inglés de *diffusion-ordered spectroscopy*). De forma muy sencilla, consiste en la adquisición y procesado automático de una serie de espectros de difusión adquiridos con un incremento de intensidad de gradiente. Como resultado final se obtiene una representación 2D con el espectro de RMN-^{1}H en el eje x y *D* en el eje y (Figura 3.71). Las señales de RMN-^{1}H de cada especie aparecerán en distintas líneas horizontales del espectro DOSY en función de las diferentes velocidades de difusión que tenga cada compuesto en una mezcla.

[148] S. Augé, P. O. Schmit, C. A. Crutchfield, M. T. Islam, D. J. Harris, E. Durand, M. Clemancey, A. A. Quoineaud, J. M. Lancelin, Y. Prigent, F. Taulelle, M. A. Delsuc, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 1914-1918.

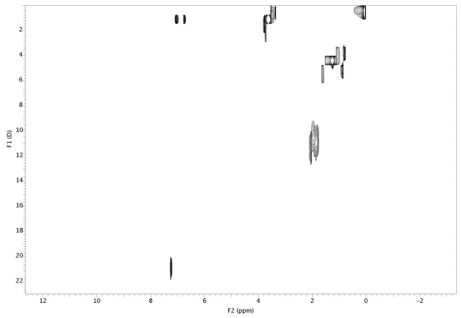


Figura 3.71. Representación DOSY obtenida para la muestra mPEG$_{11000}$-*b*-G2 Pico 1.

3.2.4.4.1. Equipo.

Los experimentos se realizaron en un espectrómetro Varian Inova 750 perteneciente al servicio de RMN de la Universidad de Santiago de Compostela. La calibración para las medidas de difusión en este espectrómetro se realizó con una muestra de D_2O 99.9% a 25 °C (valor de referencia del *D* para D_2O = 1.87x10^{-9} m^{2}s^{-1} a 25 °C). Los espectros se realizaron utilizando $CDCl_3$ como disolvente. Los valores para *D* se obtuvieron a partir del ajuste de los datos experimentales a la ecuación de Stejskal-Tanner (Ecuación 3.19) con la ayuda del programa MestReC versión 4.7.0.0.

3.2.4.4.2. Caracterización de mPEG$_{11000}$-b-G2.

El estudio de difusión se realizó con las fracciones que se lograron aislar del híbrido **mPEG$_{11000}$-*b*-G2**. Durante el estudio realizado con GPC a escala analítica (véase el capítulo 3.2.4.3.5), se observó que en el cromatograma inicial de esta muestra aparecían tres picos solapados. Mediante GPC a escala preparativa se lograron aislar la primera fracción (**mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 1) y la segunda (**mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 2), gracias a que las diferencias de tiempo de retención entre ambos eran lo suficientemente grandes. Se utilizaron estas dos fracciones para determinar *D* y, con ellos, calcular su *M*. Para ello, primero se registraron los espectros de RMN-^{1}H de cada fracción a varias intensidades de gradiente (Figura 3.72).

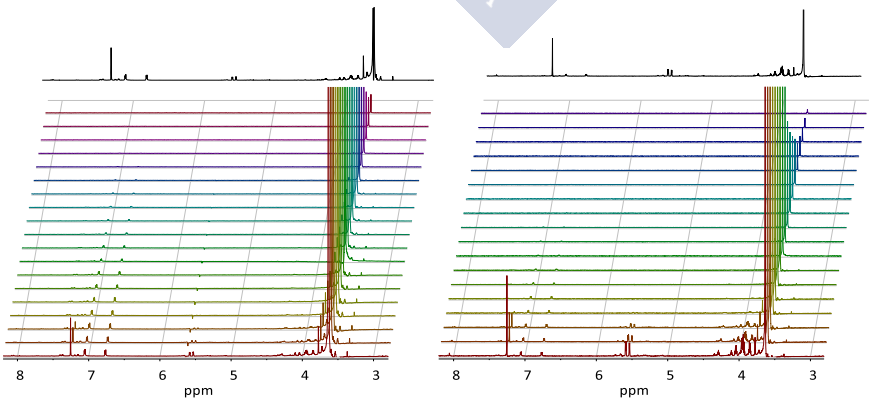


Figura 3.72. Espectros de RMN-^{1}H obtenidos a diferentes intensidades de gradiente para mPEG$_{1100}$-*b*-G2 Pico 1 (izquierda) y Pico 2 (derecha).

Tras registrar los espectros de RMN-^{1}H, se obtuvieron los valores para *D* con la ayuda del programa MestReC, al realizar un ajuste lineal de las intensidades obtenidas para cada una de las señales a la ecuación de Stejskal-Tanner (Ecuación 3.19). De este modo, la representación del $\ln(I/I_0)$ frente a G^2 permite determinar *D* como la pendiente de la recta resultante (Figura 3.73).

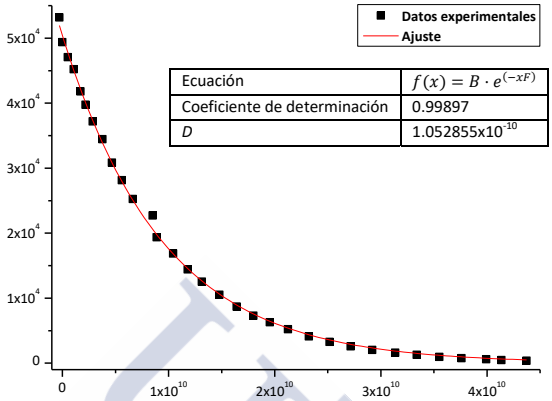


Figura 3.73. Ejemplo de ajuste realizado con las intensidades calculadas para la señal que aparece a 3.64 ppm en el RMN-^{1}H de mPEG$_{11000}$-*b*-G2.

Se analizaron las intensidades de cada una de las señales características del híbrido que se observan en los espectros de RMN-^{1}H para cada una de las dos muestras, tanto de la parte dendrítica como de la parte lineal (Tabla 3.37).

Tabla 3.37. Listado de los valores de *D* calculados para cada señal representativa en las muestras de mPEG$_{11000}$-*b*-G2 Pico 1 y Pico 2.

Señal	δ (ppm)	*D* x 10^{-10} (m^2/s)	
		mPEG$_{11000}$-*b*-G2 Pico 1	mPEG$_{11000}$-*b*-G2 Pico 2
$H_{triazol}$	7.98	0.897751	
$CDCl_3$	7.26	9.44527	9.055703
H_{Ar} (G2)	7.07	1.097677	1.760342
H_{Ar} (G2)	7.06	1.056931	1.656339
H_{Ar} (G2)	6.78	1.017225	1.53345
H_{Ar} (G2)	6.77	1.12214	1.759206
OCH_3 (G2)	3.78	1.210420	1.767457
$(CH_2CH_2O)_n$ (mPEG$_{11000}$)	3.64	1.052855	1.674484
OCH_3 (mPEG$_{11000}$)	3.38	0.842559	1.425562

Con los valores obtenidos y utilizando la Ecuación 3.23, se puede determinar M. Debido a que no hay parámetros C_r y d_f para la familia molecular del híbrido, se emplearon los valores que aparecen en la bibliografía determinados para PEG y PS en $CDCl_3$ (Tabla 3.38).[148]

Tabla 3.38. Valores de los parámetros C_r y d_f medidos para cada familia molecular.

Familia molecular	Referencia	C_r	d_f
PEG en $CDCl_3$	TMS	12.36 ± 0.31	1.7342 ± 0.0085
PS (<20kD) en $CDCl_3$	TMS	6.93 ± 0.54	2.117 ± 0.042

Al comparar los datos obtenidos, se observan dos series. Tal como ocurrió durante el análisis de los cromatogramas de GPC, los tamaños moleculares obtenidos para la muestra **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 1 son superiores a los valores obtenidos para **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 2 (Figura 3.74). Las moléculas con mayor tamaño, difunden más lentamente y presentan coeficientes de difusión menor.

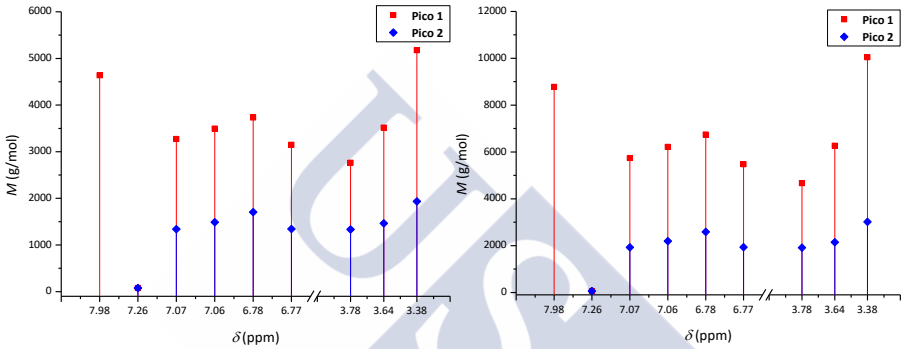


Figura 3.74. Representación de los valores obtenidos de *M* para cada pico analizado de las muestras de mPEG$_{11000}$-*b*-G2 Pico 1 (rojo) y Pico 2 (azul) con los parámetros de PEG en $CDCl_3$ (izquierda) y con los parámetros de PS en $CDCl_3$ (derecha).

Estos valores obtenidos se deben de tomar con precaución. Al igual que ocurrió en otras caracterizaciones, el patrón utilizado para el calibrado difiere de la muestra que se analiza. Así, para las medidas de difusión en el espectrómetro se realizó un calibrado con una muestra de D_2O 99.9% a 25 °C, mientras que el híbrido se alejan de ese comportamiento. A mayores, los parámetros C_r y d_f que se utilizaron en el cálculo se midieron para PEG y PS en $CDCl_3$, unas familias de polímeros diferentes al propio híbrido. Por estos motivos, la información obtenida solo tiene valor cualitativo. Las moléculas de la muestra **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 1 presentan un tamaño superior a las de la muestra **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 2, lo que concuerda con los datos obtenidos en GPC. Para determinar de forma precisa la *M* sería necesario calibrar el experimento y obtener los parámetros C_r y d_f con una familia molecular lo más similar posible a los híbridos estudiados. El hecho de obtener pesos moleculares diferentes para dos fracciones de la misma muestra, podría efectivamente estar relacionado con la formación de complejos entre las cadenas de PEG y metales de las sales provenientes de las reacciones de síntesis, tal y como se vio en el apartado dedicado a los resultados obtenidos con GPC (véanse los capítulos 3.2.4.3.3 y 3.2.4.3.5).

Al igual que ocurrió al analizar las dos fracciones del híbrido **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** por GPC (véase el capítulo 3.2.4.3.5), se encontró que los valores obtenidos para la muestra **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** pico 1 superan en más del doble a los obtenidos para la muestra de **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** pico 2. Tanto los pesos moleculares obtenidos por GPC como los determinados por este estudio de difusión

se calculan en función de medidas que permiten deducir el volumen efectivo en disolución del compuesto a través de un calibrado realizado con patrones lo más similares posible al compuesto de estudio. Cuando se produce una variación en el tamaño debido, por ejemplo, a una contracción en las cadenas de PEG por la formación de complejos, se produce una disminución del R_H de las moléculas en disolución, lo que modifica el volumen. Sería necesario poder determinar el peso molecular de los compuestos de forma independiente al tamaño efectivo que puedan presentar en disolución. Para ello, se realizó la caracterización por espectrometría de masas (MS, abreviatura en inglés de *mass spectrometry*) de los compuestos sintetizados.

3.2.4.5. Caracterización de dendrones, PEGs y LDBCs por MS.

La MS permite la caracterización estructural de polímeros mediante la determinación de pesos moleculares promedio y la MMD. También se utiliza para determinar la estructura de las unidades de repetición, identificar posibles defectos en las estructuras, analizar la secuencia de los copolímeros, identificar el grupo final de las cadenas, detectar e identificar impurezas y aditivos.[149] Dentro de la MS existen técnicas que permiten la ionización suave de la muestra, con las que es posible ionizar macromoléculas reduciendo casi por completo la fragmentación durante el proceso.[150]

La espectrometría de masas de ionización por desorción láser asistida por matriz (MALDI-MS, abreviatura en inglés de *matrix assisted laser desorption ionization-mass spectrometry*) es una técnica de ionización suave o blanda que permite detectar moléculas termolábiles de forma intacta sin necesidad de una vaporización previa de la muestra. En MALDI se emplea un pulso corto de láser para inducir la formación de iones gaseosos. Para evitar exponer directamente las moléculas del analito al láser, la muestra se mezcla con exceso de una matriz orgánica (líquida o sólida) sobre una superficie metálica conductora, en donde cocristalizan tras evaporar el disolvente a vacío. La matriz absorbe la radiación láser y transfiere la energía al analito de forma eficiente, induciendo la ionización y vaporización instantánea de una mezcla de la matriz con las moléculas de analito. Además, la matriz realiza un efecto de dilución de la muestra al separar las moléculas de analito para prevenir interacciones entre ellas durante el proceso de ionización, evitando así que se asocien.

La elección de la matriz empleada es crucial para el éxito de la caracterización de la muestra. Existe un gran número de matrices y procedimientos. De forma general, la matriz debe presentar una alta absorción electrónica a la λ del láser empleado, ser estable a vacío, poseer una presión de vapor baja, ser soluble en aquellos disolventes que también disuelvan al analito y tener una buena miscibilidad con el propio analito en estado sólido. Con moléculas grandes se suele emplear el ácido 2,5-dihidroxibenzoico (DHB), ditranol (1,8,9-trihidroxiantraceno), y también se pueden incorporar a modo de aditivos sales iónicas como cloruro de sodio o trifluoroacetato de plata (AgTFA), incluso en algunos casos una mezcla de ambas.

Tras la ionización de la muestra embebida en la matriz, se aplica un voltaje para extraer de forma simultánea los iones confinados en la fuente y, al pasar por un campo eléctrico, se

[149] G. Montaudo, F. Samperi, M. S. Montaudo, *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 277-357.
[150] C. N. McEwen, P. M. Peacock, *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 2743-2748.

aceleran adquiriendo diferentes velocidades según el valor de su relación masa/carga (*m*/*z*). En función de la *m*/*z*, los iones tardan diferente tiempo en recorrer la distancia que los separa del detector. Debido a que la producción de iones por desorción con láser es discreta, a la fuente de ionización del espectrómetro de masas se le acopla de forma habitual un analizador de tiempo de vuelo (TOF, abreviatura en inglés de *time of flight*), por lo que la técnica se conoce como MALDI-TOF. El TOF separa y detecta en una escala de tiempo el conjunto de iones que proceden de la fuente. La resolución del analizador TOF, que determina el grado hasta el cual un instrumento puede diferenciar entre dos iones adyacentes en el eje de masas, mejora notablemente al utilizar el modo reflectrón. Un sistema reflectrón utiliza un espejo de lentes electrostáticas para corregir la dispersión en la velocidad de los distintos iones derivada del proceso de ionización. Mientras que las medidas en modo lineal ofrecen un rango de barrido casi ilimitado y una alta sensibilidad, el modo reflectrón presenta una alta resolución para masas más bajas acompañada de una menor sensibilidad (Figura 3.75).

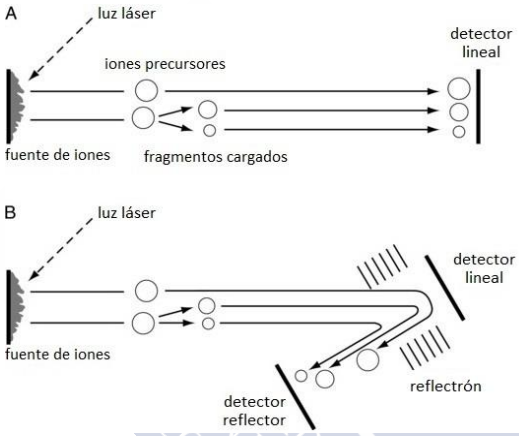


Figura 3.75. Comparación entre modo lineal (A) y modo reflectron (B).

El espectro de masas es una gráfica de intensidad relativa del ion en función de *m*/*z*. Se obtiene al registrar la señal del detector en función del tiempo, que a su vez es proporcional a la relación *m*/*z* de los iones formados (Ecuación 3.24).

$$m/z = 2Vt^2L^{-2} \qquad \text{Ecuación 3.24}$$

donde *m* es la masa del ion, *z* es el número de cargas, *V* es el voltaje de aceleración, *t* es el tiempo de vuelo del ion y *L* es la longitud del tubo.

En los últimos años, la técnica MALDI-TOF se ha convertido en una herramienta para el análisis estructural de los polímeros que complementa al RMN y a otras técnicas tradicionales.[149] A partir de las masas de los iones de los oligómeros y la intensidad del correspondiente pico espectral se pueden determinar los pesos moleculares promerdio M_n y M_w, así como el PDI de un polímero.

3.2.4.5.1. Equipo.

Los experimentos de espectrometría de masas MALDI-TOF se realizaron en un equipo modelo Ultraflex III TOF/TOF de Bruker perteneciente a la unidad de Espectrometría de Masas y

Proteómica de la Universidade de Santiago de Compostela. Los análisis se realizaron en modo reflectron para masas menores a 5600 g/mol y en modo lineal para masas superiores, utilizando ionización positiva. Dependiendo de la muestra se utilizó $CHCl_3$ o THF como disolvente y ditranol-AgTFA como matriz, salvo que se especifique otra. El cálculo de las distribuciones de pesos moleculares se realizó tratando los datos experimentales con el programa Polytools.

En los espectros de masas de polímeros, aparecen series de picos que corresponden a diferentes oligómeros que difieren en el número de unidades de repetición que poseen. De esta forma, dentro de la misma serie, un pico del espectro de masas difiere del resto en un número entero de veces la unidad repetitiva, que en el caso del PEG se trata de $-CH_2CH_2O-$ (44.05 g/mol). Por este motivo, los picos de una misma serie aparecen equiespaciados por 44.05 unidades. Para calcular los pesos moleculares promedio M_n y M_w, el PDI y el grado de polimerización (DP, abreviatura en inglés de *degree of polymerization*) de cada serie observada se empleó la aplicación informática Polytools. Estos datos experimentales obtenidos se compararon con el peso molecular determinado para una molécula con un número de unidades de repetición concreto y cuyo valor se aproxima al teórico ($M_{teórico}$), utilizado a modo de referencia. El hecho de observarse diferentes series en un mismo espectro se debe a la presencia cadenas poliméricas del ion molecular solas o unidas a diferentes iones. La ionización de los polímeros sintéticos se suele producir por cationización con metales más que por la protonación de las cadenas. Muchos polímeros presentan una afinidad alta hacia los cationes, por lo que no es necesario añadir una cantidad de estos ya que son suficientes las cantidades debidas a las propias impurezas de la matriz, reactivos y disolventes o que provienen del propio material de vidrio.[149]

3.2.4.5.2. Dendrones.

La técnica MALDI-TOF permitió detectar los iones moleculares para la mayoría de los dendrones sintetizados empleando una matriz de ditranol mezclada con AgTFA.

En el espectro de masas obtenido para **G2-OTf** mediante MALDI-TOF se observan el ion molecular más plata ($[MAg]^+$ = 1873.2, teórico = 1871.5, Figura 3.76 A) y el ion molecular ($[M]^+$ = 1764.3, teórico = 1764.6).

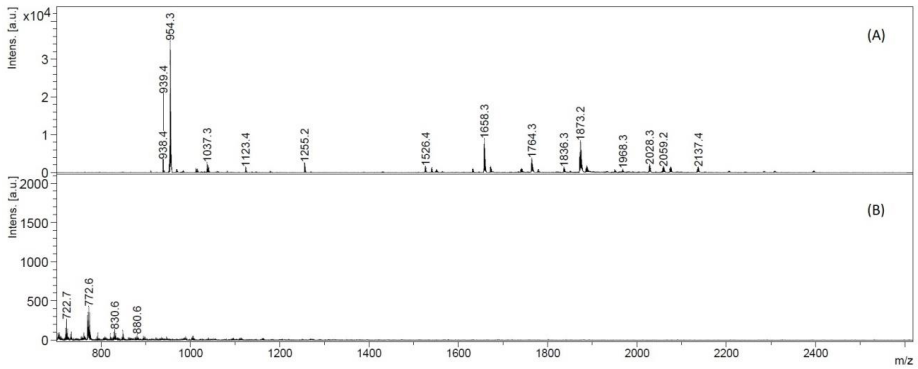


Figura 3.76. Espectro de masas MALDI-TOF de G2-OTf (A) y de la matriz de ditranol empleada (B).

También se observan los iones producidos tras la fragmentación que ocasionan la pérdida de un radical anisol o fragmento **X** ($[M\text{-}C_7H_7O]^+$ = 1658.3, teórico = 1657.6), de dos fragmentos **X** ($[M\text{-}C_7H_7O\text{-}C_7H_7O]^+$ = 1551.2, teórico = 1550.5), la pérdida del fragmento **Y** ($[M\text{-}C_7H_4F_3O_3S]^+$ = 1540.4, teórico = 1539.6), la pérdida del fragmento **Y** y de un CH_3 ($[M\text{-}C_7H_4F_3O_3S\text{-}CH_3]^+$ = 1526.4, teórico = 1524.6), la pérdida de un fragmento **Z** ($[M\text{-}C_{36}H_{29}O_3]^+$ = 1255.2, teórico = 1255.4 y las pérdidas simultáneas de dos fragmentos **W** y un **V** ($[M\text{-}2xC_{22}H_{21}O_3\text{-}C_6H_4]^+$ = 1037.3, teórico = 1035.3) (Figura 3.77). También se observa el ion producido cuando el ion molecular junto con el ion plata pierde los fragmentos **V**, **W** y **Z** ($[(M+Ag)\text{-}C_{22}H_{21}O_3\text{-}C_6H_4\text{-}C_{36}H_{29}O_3]^+$ = 953.13, teórico = 954.3).

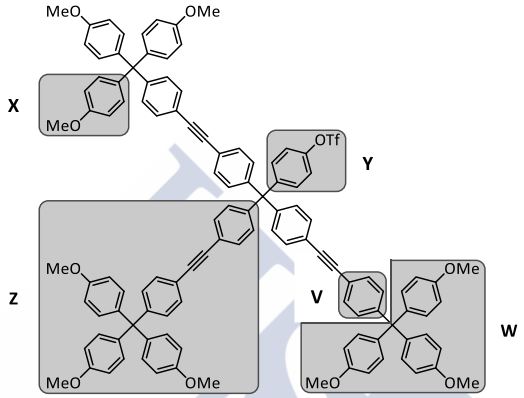


Figura 3.77. Fragmentación de G2-OTf en MS.

En el espectro de masas obtenido mediante MALDI-TOF para el dendrón de segunda generación con el alquino protegido con el grupo TMS, **G2-TMS**, se observa claramente el ion molecular más plata ($[M+Ag]^+$ = 1821.6, teórico = 1821.6, Figura 3.78 A).

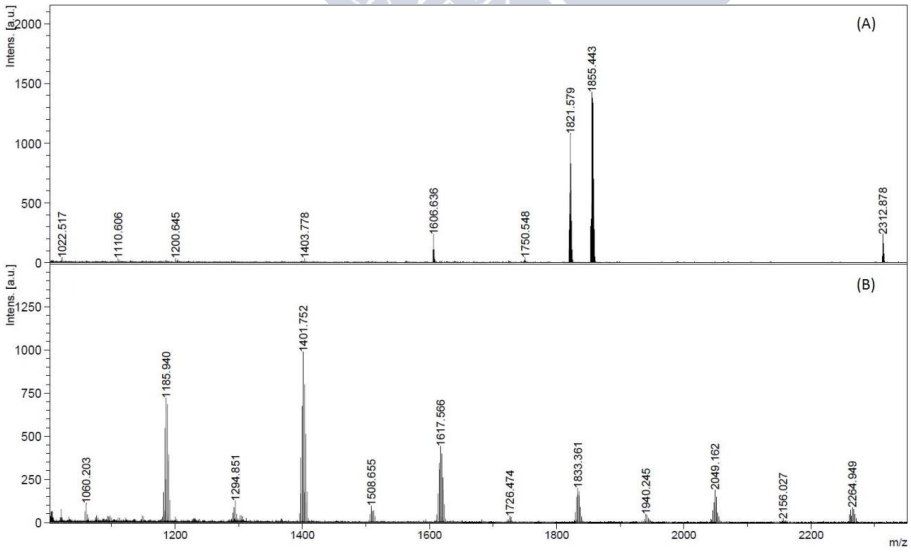


Figura 3.78. Espectro de masas MALDI-TOF de G2-TMS (A) y de la matriz de ditranol empleada (B).

La fragmentación más importante corresponde a la pérdida de un radical anisol o fragmento **X** ($[M\text{-}C_7H_7O]^+$ = 1606.6, teórico = 1606.7), y también se observa la pérdida del fragmento **Z** ($[M\text{-}C_{36}H_{29}O_3]^+$ = 1200.6, teórico = 1203.5), para formar en ambos casos, los cationes estabilizados de tipo tritilo (Figura 3.79).

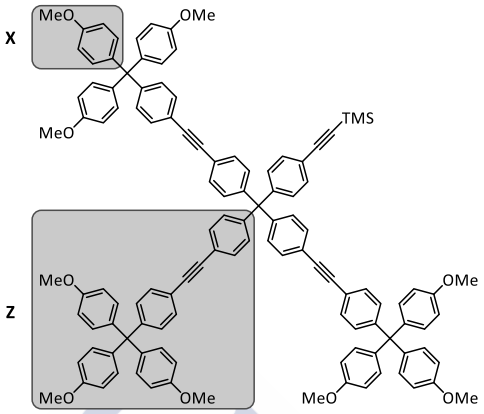


Figura 3.79. Fragmentación de G2-TMS en MS.

De forma similar, en el espectro MALDI-TOF del dendrón de segunda generación con el alquino protegido con el grupo HP, **G2-HP**, se observan el ion molecular más plata ($[MAg]^+$ = 1807.2, teórico = 1807.2, Figura 3.80 A) y el ion molecular ($[M]^+$ = 1699.3, teórico = 1699.72).

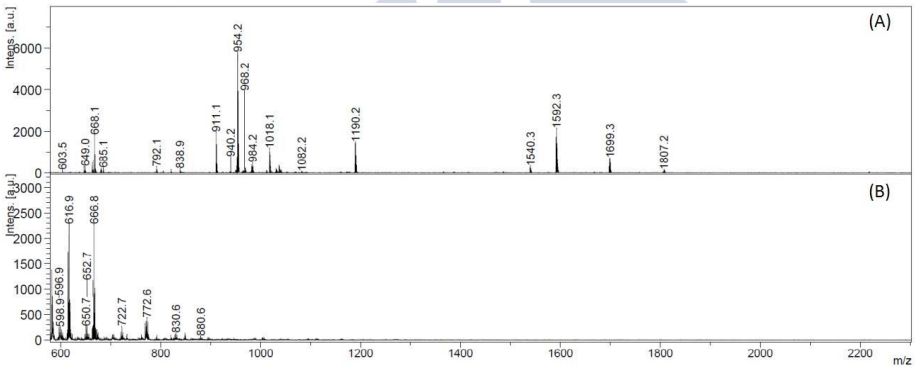


Figura 3.80. Espectro de masas MALDI-TOF de G2-HP (A) y de la matriz de ditranol empleada (B).

A mayores, se observan el fragmento originado por la pérdida de un radical anisol o fragmento **X** ($[M\text{-}C_7H_7O]^+$ = 1592.3, teórico = 1592.7), y el producido por la pérdida del fragmento **Z** ($[M\text{-}C_{36}H_{29}O_3]^+$ = 1190.2, teórico = 1189.5), para formar los cationes estabilizados de tipo tritilo en ambos casos (Figura 3.81). También aparecen los iones que se originan tras la pérdida del fragmento **Y'** ($[M\text{-}C_{11}H_{11}O]^+$ = 1540.3, teórico = 1540.6) y después de las pérdidas simultáneas de los fragmentos **X** e **Y'** ($[M\text{-}C_7H_7O\text{-}C_{11}H_{11}O]^+$ = 1082.2, teórico 1082.45) y de dos fragmentos **W** y un **V** ($[M\text{-}2xC_{22}H_{21}O_3\text{-}C_6H_4]^+$ = 954.2, teórico = 956.4).

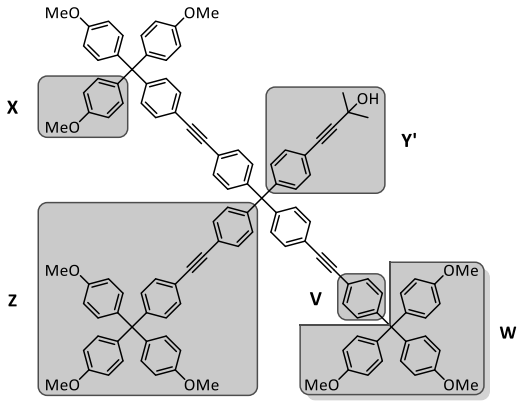


Figura 3.81. Fragmentación de G2-HP en MS.

Al igual que en los casos anteriores, en el espectro de MALDI-TOF de **G3-TMS** también se aprecia el ion molecular más plata ($[MAg]^+$ = 5443.3, teórico = 5444.1, Figura 3.82), pero además se observa un pico que corresponde a dos moléculas de dendrón más un ion plata ($[M_2Ag]^+$ = 10778.8, teórico = 10780.2) y otro que se debe a tres moléculas de dendrón más un ion plata ($[M_3Ag]^+$ = 16111.7, teórico = 16116.4).

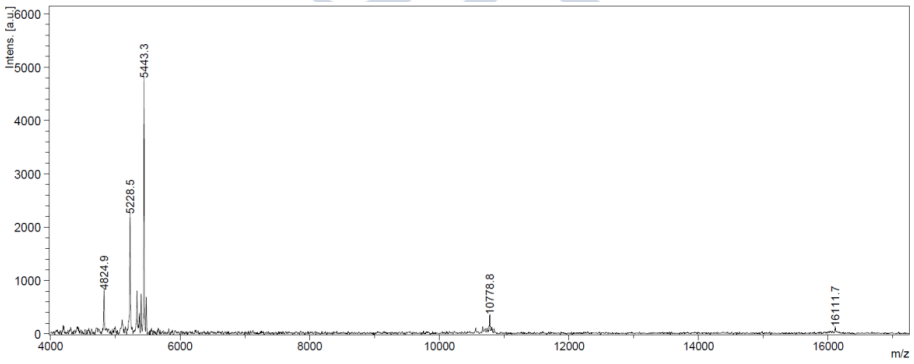


Figura 3.82. Espectro de masas MALDI-TOF de G3-TMS.

Además, también se observan los picos de los cationes tritilo correspondientes a la pérdida de un radical anisol, fragmento **X** ($[M\text{-}C_7H_7O]^+$ = 5228.5, teórico = 5229.1), y la pérdida del fragmento **Z** ($[M\text{-}C_{36}H_{29}O_3]^+$ = 4824.9, teórico = 4827.0) (Figura 3.83).

Dado que la técnica MALDI-TOF permitió detectar los iones moleculares para los dendrones sintetizados y que la calibración del equipo se suele realizar con estándares de PEG, se decidió emplear esta técnica para la caracterización no solo de los PEGs funcionalizados con el grupo terminal azida sino también los polímeros comerciales utilizados para sintetizarlos, además de caracterizar los híbridos obtenidos. Visto la eficacia en los dendrones, se continuó utilizando la matriz de ditranol mezclada con AgTFA.

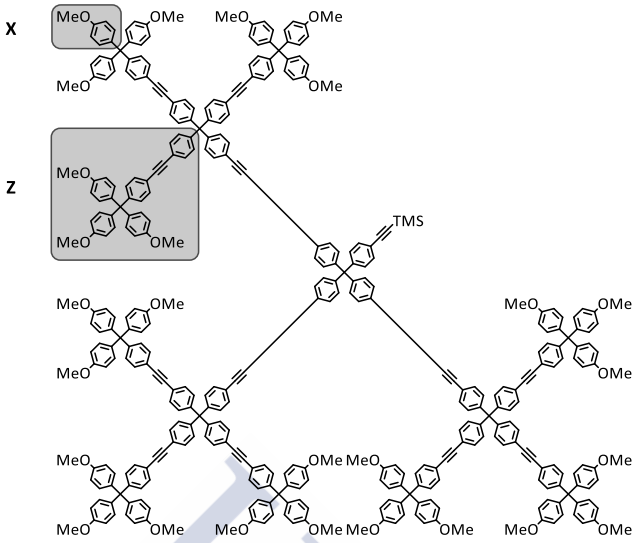


Figura 3.83. Fragmentación de G3-TMS en MS.

3.2.4.5.3. Compuestos con PEG_{400}.

En el espectro de masas MALDI-TOF del compuesto comercial **HO-PEG_{400}-OH** se observan distribuciones de tres especies y en cada una los picos se encuentran espaciados 44 unidades, lo que se corresponde con la unidad de repetición del PEG (-CH_2CH_2O-). La serie con las señales más intensas se corresponde con el aducto de sodio [HO-PEG_{400}-OH+Na]$^+$. Con menor intensidad se puede observar la serie correspondiente a [HO-PEG_{400}-OH+K]$^+$. Por último, también se observan cuatro picos que corresponden a [HO-PEG_{400}-OH+H_2O]$^+$ (Figura 3.84).

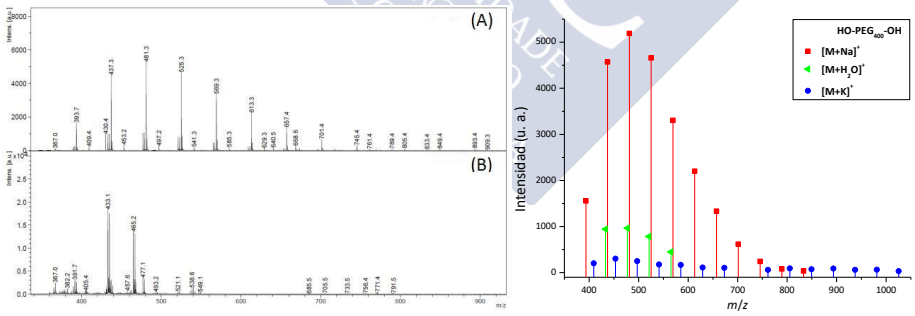


Figura 3.84. Espectro de masas MALDI-TOF de HO-PEG_{400}-OH (A) y de la matriz de ditranol empleada (B); Series de picos observadas para HO-PEG_{400}-OH (derecha).

Estos datos coinciden con los obtenidos mediante la aplicación Polytools, que permite obtener los pesos promedios M_n y M_w, además del PDI y del DP (Tabla 3.39). La comparación de los datos experimentales obtenidos con el valor teórico determinado para una molécula con un número de unidades de repetición concreto indica que el peso molecular promedio del compuesto comercial es superior al indicado por el fabricante.

Tabla 3.39. Distribución de pesos moleculares obtenida con el programa Polytools para HO-PEG$_{400}$-OH.

Serie	$M_{teórico}$ (n=9)	M_n	M_w	PDI	DP
[HO-PEG$_{400}$-OH+Na]$^+$	437	530	540	1.02	12.08
[HO-PEG$_{400}$-OH+K]$^+$	453	510	530	1.02	11.67
[HO-PEG$_{400}$-OH+H$_2$O]$^+$	432	490	490	1.01	11.09

En el espectro de masas MALDI-TOF realizado a la muestra de **N$_3$-PEG$_{400}$-N$_3$** se observa principalmente la serie que corresponde a la especie [N$_3$-PEG$_{400}$-N$_3$+Na]$^+$, formada por las señales más intensas (Figura 3.85). También se aprecian las series que corresponden a las especie [N$_3$-PEG$_{400}$-N$_3$+H$_2$O]$^+$ y [N$_3$-PEG$_{400}$-N$_3$+K]$^+$, con menor intensidad.

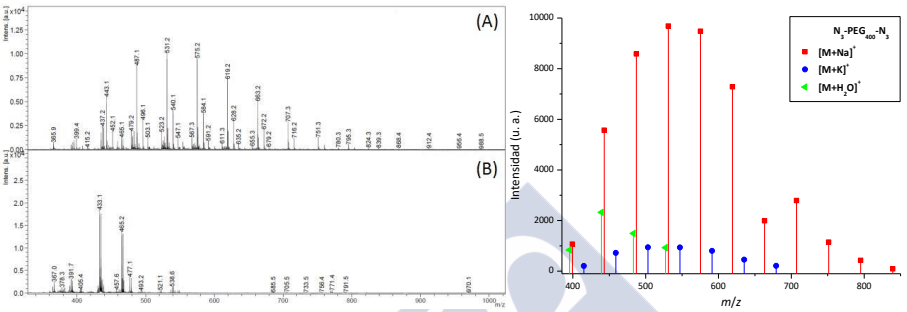


Figura 3.85. Espectro de masas MALDI-TOF de N$_3$-PEG$_{400}$-N$_3$ (A) y de la matriz de ditranol empleada (B); Series de picos observadas para N$_3$-PEG$_{400}$-N$_3$ (derecha).

Al tratar los datos obtenidos con el programa Polytools, se determinó que las distribuciones de pesos moleculares calculadas para cada aducto entran dentro del rango esperado, lo que indica que se obtuvo el compuesto deseado **N$_3$-PEG$_{400}$-N$_3$** puro y que, al igual que el compuesto comercial, presenta un tamaño superior al indicado por el fabricante (Tabla 3.40).

Tabla 3.40. Distribución de pesos moleculares obtenida con el programa Polytools para N$_3$-PEG$_{400}$-N$_3$.

Serie	$M_{teórico}$ (n=9)	M_n	M_w	PDI	DP
[N$_3$-PEG$_{400}$-N$_3$+Na]$^+$	487	570	590	1.02	13.04
[N$_3$-PEG$_{400}$-N$_3$+H$_2$O]$^+$	482	460	460	1.00	10.45
[N$_3$-PEG$_{400}$-N$_3$+K]$^+$	503	540	550	1.02	12.37

En la Figura 3.86 se muestra el espectro de masas MALDI-TOF obtenido para el híbrido **G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1**. Aparece la serie que corresponde a [G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1+H$_2$O]$^+$ y que destaca por ser la de mayor intensidad. Además, se observan las series que corresponden al ion molecular [G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1]$^+$ y, con un número menor de picos y menor intensidad, también se observa el aducto de sodio [G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1+Na]$^+$. A mayores, se aprecia una serie con una relación m/z superior a la esperada y que se podría deber a la presencia, en un porcentaje muy bajo, del híbrido **G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1** con cadenas de PEG de mayor tamaño, dado que se observaron los picos correspondientes a dichas cadenas en el espectro mostrado anteriormente para el compuesto comercial **HO-PEG$_{400}$-OH** (Figura 3.84). De todos modos, debido a la baja

intensidad de esta serie en comparación con las comentadas previamente, no se tuvo en cuenta para el cálculo del tamaño promedio del LDBC **G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1**.

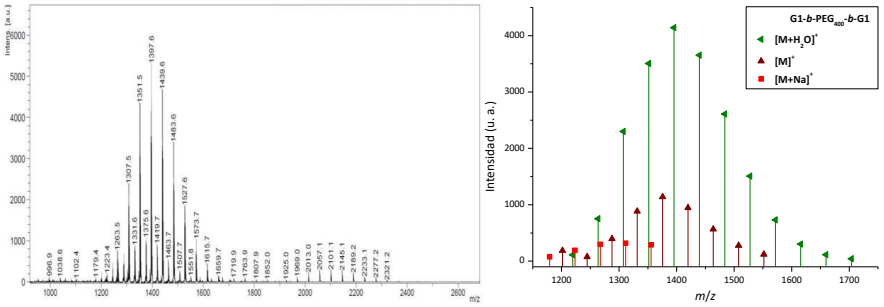


Figura 3.86. Espectro de masas MALDI-TOF de G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1 (izquierda); Series de picos observadas para G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1 (derecha).

Los pesos moleculares promedio se determinaron con el programa Polytools, que revela la presencia de las series descritas (Tabla 3.41). Los datos experimentales de M_n y M_w son superiores a los valores teóricos, como ya ocurrió en el caso de precursor comercial **HO-PEG$_{400}$-OH** y con **N$_3$-PEG$_{400}$-N$_3$**.

Tabla 3.41. Distribución de pesos moleculares obtenida con el programa Polytools para G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1.

Serie	$M_{teórico}$ (n=9)	M_n	M_w	PDI	DP
[G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1+H$_2$O]$^+$	1350	1420	1420	1.00	32.27
[G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1]$^+$	1332	1390	1390	1.00	31.56
[G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1+Na]$^+$	1355	1310	1310	1.00	29.71

En el análisis de masas realizado a **G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1** no se observa ninguna serie de picos que pudieran corresponder a híbridos parcialmente acoplados o a la presencia de otras impurezas, lo que confirma la pureza del compuesto **G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1**.

3.2.4.5.4. Compuestos con mPEG$_{1000}$.

Durante el análisis de los espectros MALDI-TOF obtenidos para el compuesto comercial **mPEG$_{1000}$-N$_3$** y los híbridos sintetizados con este polímero se detectó una anomalía.

Al analizar la muestra de **mPEG$_{1000}$-N$_3$** por MALDI-TOF se encontraron tres series en las que sus señales se encuentran espaciadas 44 unidades y que se corresponden a los aductos [mPEG$_{1000}$-N$_3$+Na]$^+$, [mPEG$_{1000}$-N$_3$+H]$^+$ y [mPEG$_{1000}$-N$_3$+K]$^+$. Además, aparece una serie de picos de mayor intensidad que, a su vez, sigue una distribución gaussiana diferente, aunque sus picos también se encuentran espaciados 44 unidades (Figura 3.87), lo que indica que se trata de cadenas de PEG, probablemente una impureza.

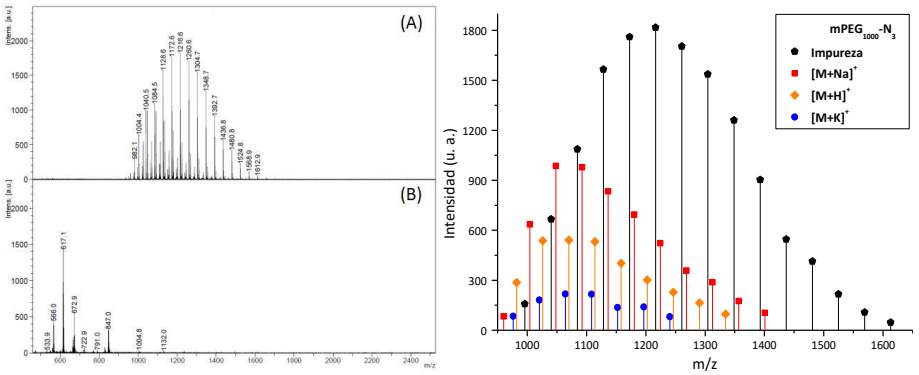


Figura 3.87. Espectro de masas MALDI-TOF de mPEG$_{1000}$-N$_3$ (A) y de la matriz de ditranol empleada (B); Series de picos observadas para mPEG$_{1000}$-N$_3$ (derecha).

Con el programa Polytools se determinaron las distribuciones de pesos moleculares confirmando la presencia de un compuesto con un peso molecular mayor y que no se correspondería con **mPEG$_{1000}$-N$_3$** (Tabla 3.42). Los valores experimentales son superiores a los teóricos utilizados como referencia.

Tabla 3.42. Distribución de pesos moleculares obtenida con el programa Polytools para mPEG$_{1000}$-N$_3$.

Serie	$M_{teórico}$ (n=22)	M_n	M_w	PDI	DP
Impureza		1300	1310	1.01	29.42
[mPEG$_{1000}$-N$_3$+H]$^+$	1026	1190	1200	1.00	27.03
[mPEG$_{1000}$-N$_3$+Na]$^+$	1048	1200	1220	1.01	27.34
[mPEG$_{1000}$-N$_3$+K]$^+$	1064	1180	1190	1.01	26.73

Al analizar el espectro de masas MALDI-TOF obtenido para el híbrido **mPEG$_{1000}$-*b*-G1**, se volvieron a apreciar dos distribuciones gaussianas diferentes (Figura 3.88). Las relaciones *m/z* de las señales más intensas coinciden con las de la serie de picos que se identificaron como una posible impureza en el caso del compuesto comercial **mPEG$_{1000}$-N$_3$**.

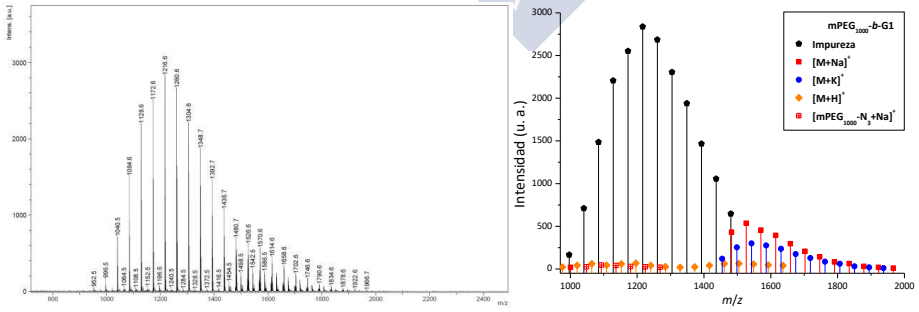


Figura 3.88. Espectro de masas MALDI-TOF de mPEG$_{1000}$-*b*-G1 (izquierda); Series de picos observadas para mPEG$_{1000}$-*b*-G1 (derecha).

Tras advertir que dichas cadenas no han reaccionado durante la reacción clic, se podría pensar que se trate de cadenas de mPEG que no posean el grupo azida terminal. El análisis de RMN-^{1}H

realizado al compuesto comercial indica que el número de unidades de repetición calculadas correspondía con el número teórico que debería tener (véase la Tabla 3.22 en el capítulo 3.2.4.2.2). Para este cálculo se utilizan las señales del CH_3O terminal y de la unidad de repetición (CH_2CH_2O). Este hecho indica que todas las cadenas están funcionalizadas con CH_3O en uno de sus extremos. El porcentaje de funcionalización con azida terminal, cuya determinación es más compleja al no presentar señales características por RMN-^{1}H, es por tanto inferior al 100% en el compuesto comercial.

Además, en el espectro MALDI-TOF realizado al compuesto **mPEG$_{1000}$-*b*-G1**, a parte de la serie de la impureza arrastrada del reactivo comercial **mPEG$_{1000}$-N$_3$**, se observan las series correspondientes al híbrido. Así, se puede ver que la serie más intensa está formada por el aducto de sodio [mPEG$_{1000}$-*b*-G1+Na]$^+$, seguida por [mPEG$_{1000}$-*b*-G1+K]$^+$ y [mPEG$_{1000}$-*b*-G1+H]$^+$. Junto con estas series, aparece una de pequeña intensidad que correspondería al compuesto de partida [mPEG$_{1000}$-N$_3$+Na]$^+$ debido al exceso de **mPEG$_{1000}$-N$_3$** utilizado y que queda sin reaccionar, ya que durante la síntesis de este híbrido se utilizó el dendrón como reactivo limitante (véase el capítulo 3.2.3.8).

Al tratar los datos experimentales con la ayuda del programa Polytools se obtuvieron las distribuciones de pesos moleculares tanto para la serie de la impureza, como la serie de las especies [mPEG$_{1000}$-*b*-G1+H]$^+$ y [mPEG$_{1000}$-N$_3$+Na]$^+$ (Tabla 3.43).

Tabla 3.43. Distribución de pesos moleculares obtenida con el programa Polytools para mPEG$_{1000}$-*b*-G1.

Serie	$M_{teórico}$ (n=22)	M_n	M_w	PDI	DP
Impureza		1280	1300	1.01	29.12
[mPEG$_{1000}$-*b*-G1+H]$^+$	1460	1350	1380	1.02	30.63
[mPEG$_{1000}$-N$_3$+Na]$^+$	1482	1140	1150	1.01	25.97

Los datos obtenidos para la impureza tanto en el experimento MALDI-TOF realizado al híbrido **mPEG$_{1000}$-*b*-G1** como al compuesto comercial **mPEG$_{1000}$-N$_3$** concuerdan, por lo que parecería válida la suposición realizada al considerar que dicha impureza se podría deber a cadenas de PEG con una funcionalidad terminal diferente de la azida. La presencia de **mPEG$_{1000}$-N$_3$** que quedó sin reaccionar en la muestra del LDBC **mPEG$_{1000}$-*b*-G1**, junto con la existencia de esta impureza que proviene del compuesto comercial, son la causa de la mayor integración de la señal de la unidad de repetición (CH_2CH_2O) en el RMN-^{1}H realizado al híbrido **mPEG$_{1000}$-*b*-G1** (véase la Tabla 3.25 en el capítulo 3.2.4.2.2).

Además, como en la determinación de M_n y M_w para **mPEG$_{1000}$-*b*-G1** se empleó una serie de baja intensidad que corresponde a [mPEG$_{1000}$-*b*-G1+H]$^+$, en vez de alguna de las otras dos series de mayor intensidad, [mPEG$_{1000}$-*b*-G1+Na]$^+$ o [mPEG$_{1000}$-*b*-G1+K]$^+$, se obtuvieron unos valores que no son realmente representativos de este compuesto. Tal como se aprecia en el espectro MALDI-TOF de la Figura 3.88, los pesos moleculares promedio para las series de [mPEG$_{1000}$-*b*-G1+Na]$^+$ y [mPEG$_{1000}$-*b*-G1+K]$^+$ tendrían que ser superiores a los valores teóricos. Esto se debe a que el tamaño de la cadena de **mPEG$_{1000}$-N$_3$** es superior al valor proporcionado por el fabricante, tal como se observó en el espectro MALDI-TOF correspondiente.

Por su parte, en el espectro de masas MALDI-TOF realizado para el híbrido **mPEG$_{1000}$-*b*-G2** aparece la serie correspondiente al aducto de plata [mPEG$_{1000}$-*b*-G2+Ag]$^+$ (Figura 3.89) También

se observan las series correspondientes a $[mPEG_{1000}\text{-}b\text{-}G2+Na]^+$, $[mPEG_{1000}\text{-}b\text{-}G2]^+$ y $[mPEG_{1000}\text{-}b\text{-}G2+K]^+$.

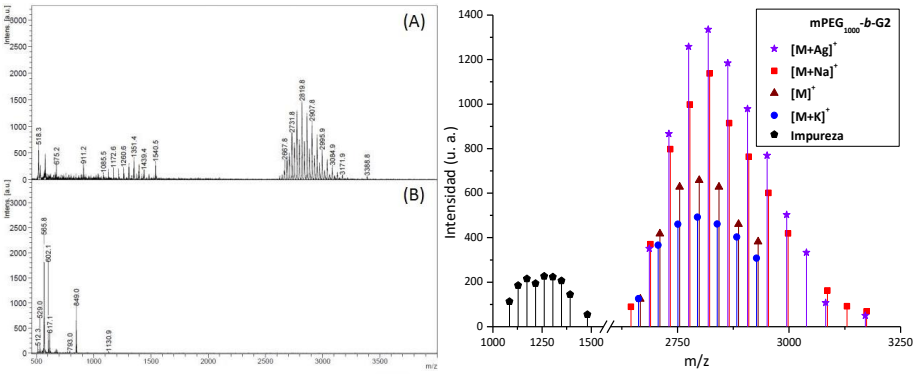


Figura 3.89. Espectro de masas MALDI-TOF de $mPEG_{1000}$-*b*-G2 (A) y de la matriz de ditranol empleada (B); Series de picos observadas para $mPEG_{1000}$-*b*-G2 (derecha).

A mayores, en la región de baja *m*/*z* del espectro se vuelve a observar, con los mismos valores de *m*/*z*, la impureza descrita en el compuesto comercial **$mPEG_{1000}$-N_3** y en el híbrido **$mPEG_{1000}$-*b*-G1**. Gracias a que el CB **$mPEG_{1000}$-*b*-G2** posee un tamaño bastante más elevado que en el caso anterior, se puede apreciar claramente la distribución de la impureza que provendría del compuesto comercial. La presencia de esta impureza es la razón de la mayor integración de la señal de la unidad de repetición $(CH_2CH_2O)_n$ en el RMN-^{1}H del híbrido **$mPEG_{1000}$-*b*-G2** (véase la Tabla 3.25 en el capítulo 3.2.4.2.2).

Los datos de las series de los aductos $[mPEG_{1000}\text{-}b\text{-}G2+Na]^+$ y $[mPEG_{1000}\text{-}b\text{-}G2+K]^+$ se emplearon para determinar las distribuciones de pesos moleculares de algunas de las especies observadas con el programa Polytools (Tabla 3.44). Los datos obtenidos muestran unos valores experimentales de M_n y M_w superiores a los teóricos, algo que concuerda con el mayor tamaño obtenido anteriormente para el compuesto comercial **$mPEG_{1000}$-N_3**.

Tabla 3.44. Distribución de pesos moleculares obtenida con el programa Polytools para $mPEG_{1000}$-*b*-G2.

Serie	$M_{teórico}$ (n=22)	M_n	M_w	PDI	DP
$[mPEG_{1000}\text{-}b\text{-}G2+Na]^+$	2690	2850	2850	1.00	64.74
$[mPEG_{1000}\text{-}b\text{-}G2+K]^+$	2706	2800	2800	1.00	63.63

3.2.4.5.5. Compuestos con $mPEG_{2000}$.

En el espectro de masas obtenido para el compuesto comercial **$mPEG_{2000}$-OH** mediante MALDI-TOF aparecen claramente dos series (Figura 3.90). La serie con señales de mayor intensidad corresponde al aducto de potasio $[mPEG_{2000}\text{-}OH+K]^+$ y la otra serie corresponde al aducto con sodio $[mPEG_{2000}\text{-}OH+Na]^+$.

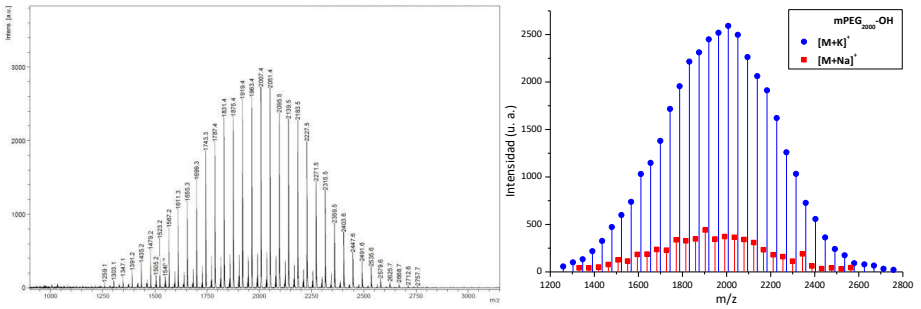


Figura 3.90. Espectro de masas MALDI-TOF de $mPEG_{2000}$-OH (izquierda); Series de picos observadas para $mPEG_{2000}$-OH (derecha).

Al tratar los datos obtenidos con el programa Polytools se calcularon las distribuciones de pesos moleculares para las dos especies observando que los datos experimentales concuerdan con los valores teóricos que se emplean como referencia (Tabla 3.45).

Tabla 3.45. Distribución de pesos moleculares obtenida con el programa Polytools para $mPEG_{2000}$-OH.

Serie	$M_{teórico}$ (n=45)	M_n	M_w	PDI	DP
$[mPEG_{2000}\text{-}OH+K]^+$	2051	1990	2020	1.01	45.27
$[mPEG_{2000}\text{-}OH+Na]^+$	2035	1920	1940	1.01	43.55

En el pertinente espectro de masas realizado al **$mPEG_{2000}$-N_3** sintetizado se pueden observar tres series (Figura 3.91). La serie que corresponde a $[mPEG_{2000}\text{-}N_3+Na]^+$ presenta mayor intensidad de las señales. La siguiente serie en intensidad pertenece a $[mPEG_{2000}\text{-}N_3+H]^+$. Por último, aparece la serie correspondiente a $[mPEG_{2000}\text{-}N_3+K]^+$. En cada una de estas series, las señales correspondientes están espaciadas 44 unidades, como es característico del PEG.

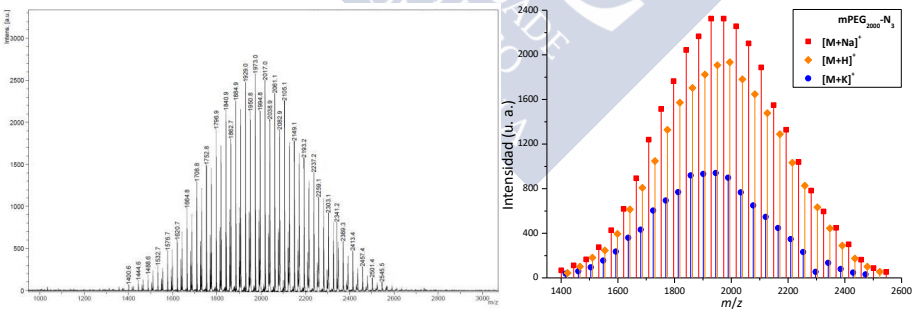


Figura 3.91. Espectro de masas MALDI-TOF de $mPEG_{2000}$-N_3 (izquierda); Series de picos observadas para $mPEG_{2000}$-N_3 (derecha).

Los datos analizados con la aplicación Polytools permitieron determinar las distribuciones de pesos moleculares para las tres especies y se observa que los valores experimentales obtenidos se asemejan a los valores teóricos (Tabla 3.46), al igual que ya ocurrió en el compuesto comercial, lo que confirma la pureza del compuesto sintetizado.

Tabla 3.46. Distribución de pesos moleculares obtenida con el programa Polytools para mPEG$_{2000}$-N$_3$.

Serie	$M_{teórico}$ (n=45)	M_n	M_w	PDI	DP
[mPEG$_{2000}$-N$_3$+H]$^+$	2041	2020	2040	1.01	45.80
[mPEG$_{2000}$-N$_3$+Na]$^+$	2063	2010	2030	1.01	45.72
[mPEG$_{2000}$-N$_3$+K]$^+$	2079	1980	2000	1.01	45.03

En el experimento de espectrometría de masas MALDI-TOF realizado a la muestra del híbrido **mPEG$_{2000}$-*b*-G1** se pueden observar dos series que corresponden con el aducto de sodio [mPEG$_{2000}$-*b*-G1+Na]$^+$ y con el ion molecular [mPEG$_{2000}$-*b*-G1]$^+$ (Figura 3.92). En esta ocasión no se observaron las señales debidas a la especie [mPEG$_{2000}$-*b*-G1+Ag]$^+$.

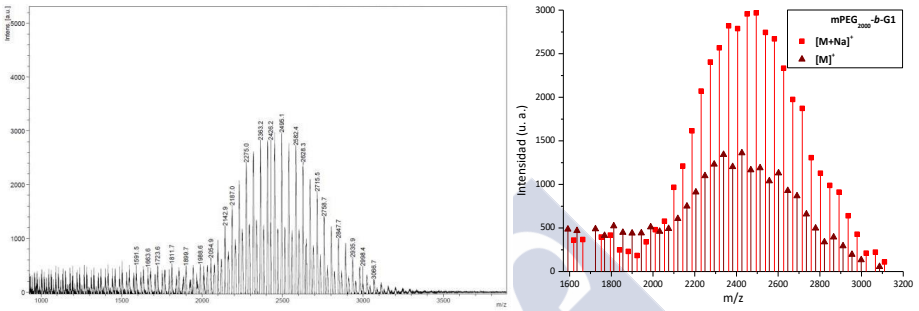


Figura 3.92. Espectro de masas MALDI-TOF de mPEG$_{2000}$-*b*-G1 (izquierda); Series de picos observadas para mPEG$_{2000}$-*b*-G1 (derecha).

Con la ayuda del programa Polytools se obtuvieron las distribuciones de pesos moleculares para las dos series a partir de los datos experimentales de los espectros. Los datos obtenidos se ajustan a los valores teóricos (Tabla 3.47). La ausencia de otras señales ajenas a este compuesto, como las de sus correspondientes precursores, indica que el LDBC **mPEG$_{2000}$-*b*-G1** se purificó correctamente.

Tabla 3.47. Distribución de pesos moleculares obtenida con el programa Polytools para mPEG$_{2000}$-*b*-G1.

Serie	$M_{teórico}$ (n=45)	M_n	M_w	PDI	DP
[mPEG$_{2000}$-*b*-G1+Na]$^+$	2494	2500	2520	1.01	56.84
[mPEG$_{2000}$-*b*-G1]$^+$	2471	2470	2490	1.01	56.03

3.2.4.5.6. Compuestos con PEG$_{2100}$.

En el espectro de masas MALDI-TOF realizado al compuesto comercial **HO-PEG$_{2100}$-OH** se observa una única serie que corresponde al aducto de sodio [HO-PEG$_{2100}$-OH+Na]$^+$ cuyas señales aparecen espaciadas 44 unidades al igual que en los casos anteriores (Figura 3.93).

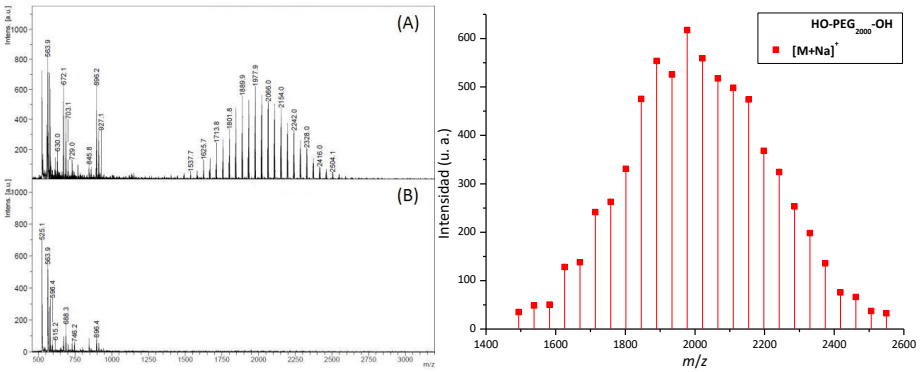


Figura 3.93. Espectro de masas MALDI-TOF de HO-PEG$_{2100}$-OH (A) y de la matriz de ditranol empleada (B); Serie de picos observaba para HO-PEG$_{2100}$-OH (derecha).

En la Tabla 3.48 se recogen los valores de la distribución de pesos moleculares obtenidos al analizar con el programa Polytools los datos para la serie [HO-PEG$_{2100}$-OH +Na]$^+$ y, a mayores, para la especie [HO-PEG$_{2100}$-OH +K]$^+$ cuyas señales no se apreciaban claramente en el espectro experimental debido a su baja intensidad pero que sí ha sido capaz de reconocer el programa. Se comprobó que los valores experimentales de M_n y M_w determinados para el compuesto comercial son inferiores al $M_{teórico}$ utilizado como referencia.

Tabla 3.48. Distribución de pesos moleculares obtenida con el programa Polytools para HO-PEG$_{2100}$-OH.

Serie	$M_{teórico}$ (n=47)	M_n	M_w	PDI	DP
[HO-PEG$_{2100}$-OH+Na]$^+$	2109	1970	2010	1.02	44.91
[HO-PEG$_{2100}$-OH+K]$^+$	2125	1970	1980	1.01	44.78

Al igual que en su precursor comercial, en el experimento de espectrometría de masas MALDI-TOF realizado para la muestra de **N$_3$-PEG$_{2100}$-N$_3$** se observa la serie correspondiente a la especie [N$_3$-PEG$_{2100}$-N$_3$+Na]$^+$ (Figura 3.94). Al analizar con detalle los datos experimentales, se observa que coexisten tres series con señales a *m*/*z*, *m*/*z*+1 y *m*/*z*+2 provocadas por la baja resolución del espectro, lo que impidió el análisis de los datos con el programa Polytools en esta ocasión.

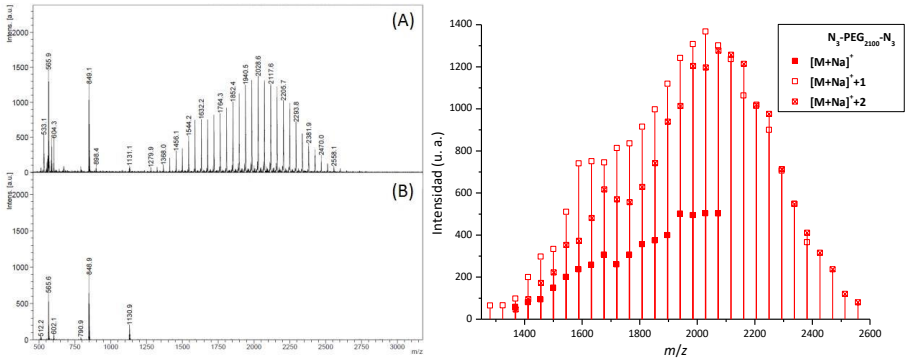


Figura 3.94. Espectro de masas MALDI-TOF de N$_3$-PEG$_{2100}$-N$_3$ (A) y de la matriz de ditranol empleada (B).

De forma similar a lo observado en otros híbridos, en el espectro de masas MALDI-TOF realizado al compuesto **G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2** aparece la serie correspondiente al aducto de plata [G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2+Ag]$^+$ (Figura 3.95). La observación de esta serie se podría deber a que el híbrido posee un porcentaje mayoritario de dendrón. Esto posibilita la presencia de esta especie al igual que sucede en los experimentos de espectrometría de masas MALDI-TOF realizados a los dendrones.

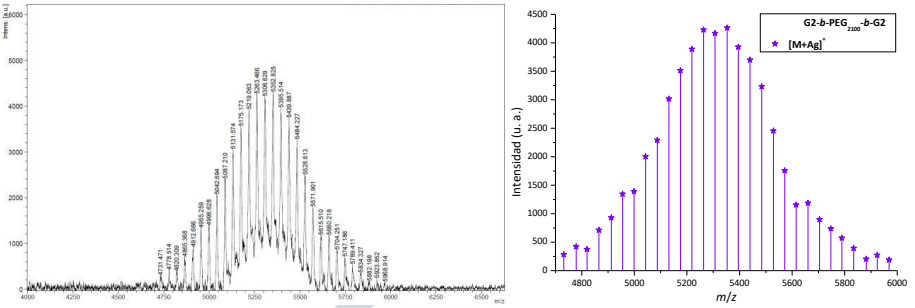


Figura 3.95. Espectro de masas MALDI-TOF realizado a G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2 (izquierda); Serie de picos observada para [G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2+Ag]$^+$ (derecha).

La diferencia observada entre los pesos moleculares calculados para el híbrido **G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2** con el programa Polytools y el valor teórico está relacionada con el menor tamaño obtenido anteriormente para el compuesto comercial **HO-PEG$_{2100}$-OH** (Tabla 3.49).

Tabla 3.49. Distribución de pesos moleculares obtenida con el programa Polytools para G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2.

Serie	$M_{teórico}$ (n=47)	M_n	M_w	PDI	DP
[G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2+Ag]$^+$	5527	5300	5300	1.00	120.22

Los espectros MALDI-TOF obtenidos para **N$_3$-PEG$_{2100}$-N$_3$** y el LDBC **G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2** confirmaron que tanto el polímero precursor como el híbrido se encuentran puros.

3.2.4.5.7. Compuestos con mPEG$_{2400}$.

Al analizar el espectro MALDI-TOF del compuesto comercial **mPEG$_{2400}$-OH** se observa una serie que corresponde al aducto de potasio [mPEG$_{2400}$-OH+K]$^+$ (Figura 3.96). Entre los picos de esa serie se aprecian otros cuya intensidad es demasiado baja como para poder determinar los valores de *m*/*z*.

Las distribuciones de los pesos moleculares se determinaron con la ayuda del programa Polytools, tanto para la especie principal [mPEG$_{2400}$-OH+K]$^+$, como para dos series en las que las intensidades de sus señales era demasiado bajas en el espectro de masas, [mPEG$_{2400}$-OH+Li]$^+$ y [mPEG$_{2400}$-OH+Na]$^+$ (Tabla 3.50), observando que los datos experimentales obtenidos eran inferiores al $M_{teórico}$ empleado como referencia.

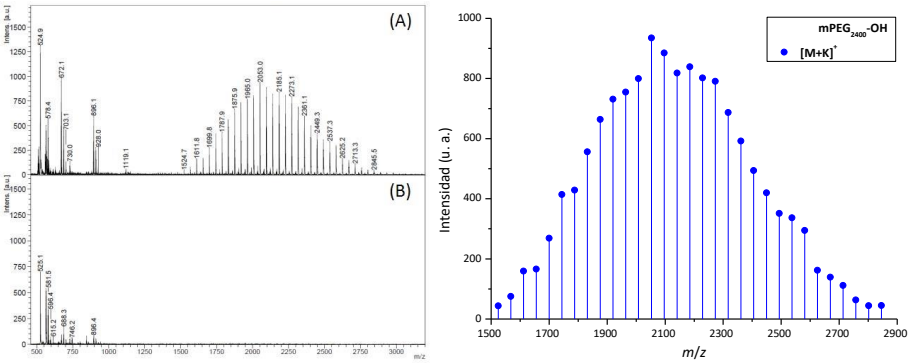


Figura 3.96. Espectro de masas MALDI-TOF de mPEG$_{2400}$-OH (A) y de la matriz de ditranol empleada (B); Serie de picos observada para mPEG$_{2400}$-OH (derecha).

Tabla 3.50. Distribución de pesos moleculares obtenida con el programa Polytools para mPEG$_{2400}$-OH.

Serie	$M_{teórico}$ (n=54)	M_n	M_w	PDI	DP
[mPEG$_{2400}$-OH+K]$^+$	2447	2030	2071	1.02	46.04
[mPEG$_{2400}$-OH+Li]$^+$	2415	1730	1730	1.00	39.26
[mPEG$_{2400}$-OH+Na]$^+$	2431	1970	1990	1.01	44.64

En el espectro de masas realizado al compuesto **mPEG$_{2400}$-N$_3$** mediante MALDI-TOF se observan tres series de picos (Figura 3.97). La serie con los picos más intensos corresponde a la especie [mPEG$_{2400}$-N$_3$+H]$^+$, seguida en intensidad por la serie de [mPEG$_{2400}$-N$_3$+Na]$^+$, y terminando con la serie que corresponde a [mPEG$_{2400}$-N$_3$+K]$^+$.

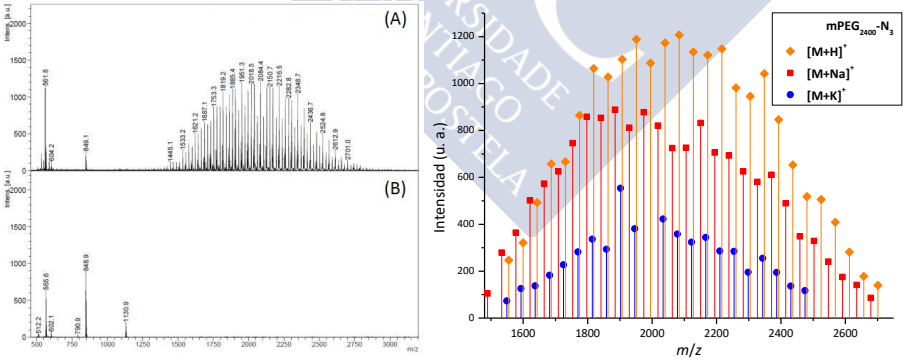


Figura 3.97. Espectro de masas MALDI-TOF de mPEG$_{2400}$-N$_3$ (A) y de la matriz de ditranol empleada (B); Series de picos observadas para mPEG$_{2400}$-N$_3$ (derecha).

Los datos de las series de los aductos se analizaron con el programa Polytools para determinar las distribuciones de pesos moleculares para cada especie, y se comprobó que, al igual que ocurrió con el precursor comercial, los datos experimentales son inferiores a los valores teóricos esperados (Tabla 3.51).

Tabla 3.51. Distribución de pesos moleculares obtenida con el programa Polytools para mPEG$_{2400}$-N$_3$.

Serie	$M_{teórico}$ (n=54)	M_n	M_w	PDI	DP
[mPEG$_{2400}$-N$_3$+H]$^+$	2434	2080	2110	1.02	47.19
[mPEG$_{2400}$-N$_3$+Na]$^+$	2456	2010	2040	1.02	45.56
[mPEG$_{2400}$-N$_3$+K]$^+$	2472	2010	2030	1.01	45.58

En el espectro de masas del híbrido **mPEG$_{2400}$-*b*-G2** obtenido mediante MALDI-TOF se observan principalmente dos series de picos. La serie más intensa se corresponde con la especie [mPEG$_{2400}$-*b*-G2+Na]$^+$, mientras que la otra serie de picos que se observa se corresponde con [mPEG$_{2400}$-*b*-G2+K]$^+$ (Figura 3.98). A diferencia de otros híbridos en los que aparecía la especie [M+Ag]$^+$, en esta ocasión no se aprecia debido, probablemente, a que el bloque mayoritario en el híbrido **mPEG$_{2400}$-*b*-G2** es el del PEG.

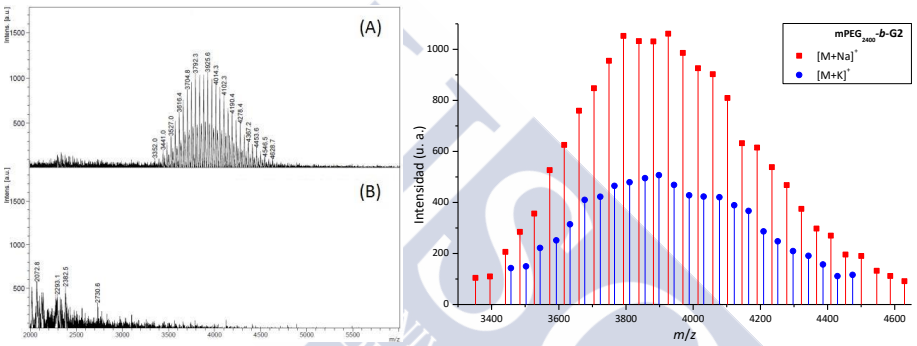


Figura 3.98. Espectro de masas MALDI-TOF de mPEG$_{2400}$-*b*-G2 (A) y de la matriz de ditranol empleada (B); Series de picos observadas para mPEG$_{2400}$-*b*-G2 (derecha).

A partir de los espectros MALDI-TOF obtenidos tanto para **mPEG$_{2400}$-N$_3$** como para **mPEG$_{2400}$-*b*-G2**, se puede considerar que ambos compuestos se purificaron correctamente. Además, se observa que los valores experimentales de M_n y M_w obtenidos para el híbrido **mPEG$_{2400}$-*b*-G2** con el programa Polytools se aproximan más a los valores teóricos que los valores determinados previamente para el compuesto comercial **mPEG$_{2400}$-OH** y **mPEG$_{2400}$-N$_3$**, aunque estos pesos moleculares promedio calculados siguen siento inferiores a los teóricos, posiblemente porque el compuesto comercial de partida tenga un menor tamaño que el indicado (Tabla 3.52).

Tabla 3.52. Distribución de pesos moleculares obtenida con el programa Polytools para mPEG$_{2400}$-*b*-G2.

Serie	$M_{teórico}$ (n=54)	M_n	M_w	PDI	DP
[mPEG$_{2400}$-*b*-G2+Na]$^+$	4098	3950	3970	1.01	89.78
[mPEG$_{2400}$-*b*-G2+K]$^+$	4114	3940	3950	1.00	89.36

3.2.4.5.8. Compuestos con mPEG$_{5600}$.

En el espectro de masas MALDI-TOF para el producto comercial **mPEG$_{5600}$-OH** se pueden observar dos series de picos (Figura 3.99). La serie con las señales de mayor intensidad

corresponde a la especie $[mPEG_{5600}\text{-}OH+Na]^+$, mientras que la serie con las señales de menor intensidad se debe a $[mPEG_{5600}\text{-}OH+K]^+$.

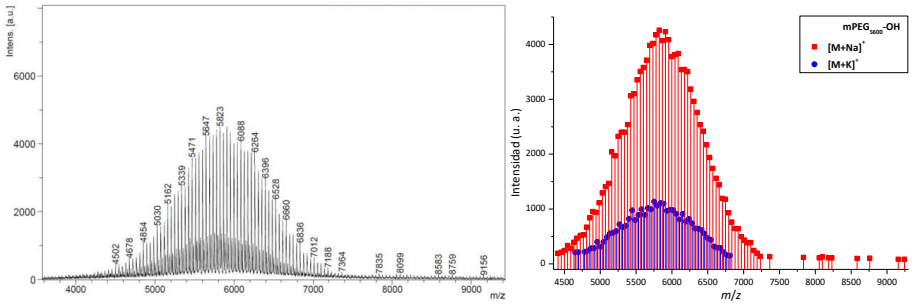


Figura 3.99. Espectro de masas MALDI-TOF de $mPEG_{5600}$-OH (izquierda); Series de picos para $mPEG_{5600}$-OH (derecha).

Se aprecia que los valores determinados con el programa Polytools para la muestra comercial **$mPEG_{5600}$-OH** son ligeramente superiores a los valores teóricos utilizados como referencia (Tabla 3.53).

Tabla 3.53. Distribución de pesos moleculares obtenida con el programa Polytools para $mPEG_{5600}$-OH.

Serie	$M_{teórico}$ (n=127)	M_n	M_w	PDI	DP
$[mPEG_{5600}\text{-}OH+Na]^+$	5643	5870	5910	1.01	133.17
$[mPEG_{5600}\text{-}OH+K]^+$	5659	5790	5830	1.01	131.50

El hecho de medir unos pesos moleculares algo superiores al valor teórico podría concordar con la determinación para **$mPEG_{5600}$-OMs** de un número mayor al teórico de unidades de repetición mediante RMN-^{1}H (véase la Tabla 3.22 en el capítulo 3.2.4.2.2), como con la obtención de pesos moleculares más elevados por GPC (véase la Tabla 3.30 en el capítulo 3.2.4.3.3).

En el espectro de masas MALDI-TOF realizado al compuesto **$mPEG_{5600}$-N_3** se aprecia principalmente una única serie que corresponden al ion molecular $[mPEG_{5600}\text{-}N_3]^+$ (Figura 3.100).

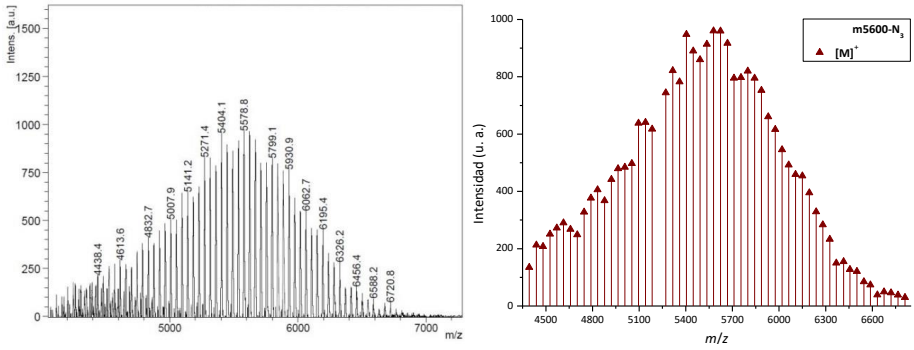


Figura 3.100. Espectro de masas MALDI-TOF de $mPEG_{5600}$-N_3 (izquierda); Series de picos para $mPEG_{5600}$-N_3 (derecha).

La distribución de pesos moleculares del compuesto $[mPEG_{5600}\text{-}N_3]^+$ determinada con el programa Polytools vuelve a proporcionar unos valores ligeramente superiores al teórico (Tabla 3.54).

Tabla 3.54. Distribución de pesos moleculares obtenida con el programa Polytools para $mPEG_{5600}$-N_3.

Serie	$M_{teórico}$ (n=127)	M_n	M_w	PDI	DP
$[mPEG_{5600}\text{-}N_3]^+$	5645	5730	5750	1.00	130.24

Al igual que en el compuesto comercial **$mPEG_{5600}$-OH**, los pesos moleculares obtenidos para **$mPEG_{5600}$-N_3** son ligeramente superiores al valor teórico lo que coincidiría con los datos obtenidos con RMN-^{1}H (véase la Tabla 3.22 en el capítulo 3.2.4.2.2) y con GPC (véase la Tabla 3.30 en el capítulo 3.2.4.3.3).

Por otra parte, aunque para la realización del experimento de espectrometría MALDI-TOF del híbrido **$mPEG_{5600}$-*b*-G2** se mantuvieron las mismas condiciones que funcionaron con anterioridad en la obtención de los espectros para los dendrones **G1** y **G2**, para los PEGs comerciales y funcionalizados e incluso con los híbridos anteriores, se observó que en esta ocasión no voló ningún ion molecular. Tampoco se observaron las señales de los precursores de **$mPEG_{5600}$-*b*-G2**, **G2** y **$mPEG_{5600}$,** para los que sí se habían podido registrar los correspondientes espectros MALDI-TOF (Figura 3.101).

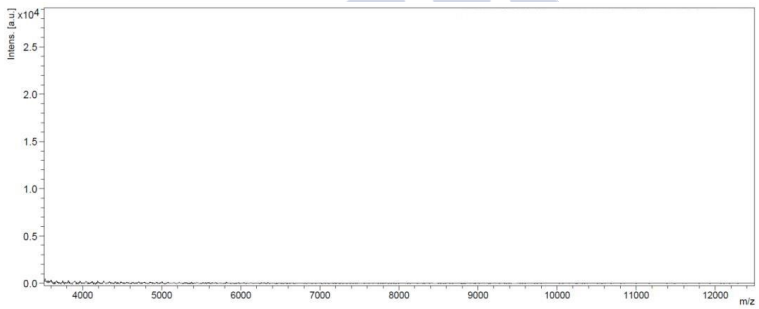


Figura 3.101. Espectro de masas MALDI-TOF de $mPEG_{5600}$-*b*-G2.

También hubo problemas para obtener un espectro de masas del híbrido **$mPEG_{5600}$-*b*-G3**, si bien se logró obtener un espectro con 2 bandas de baja resolución (Figura 3.102).

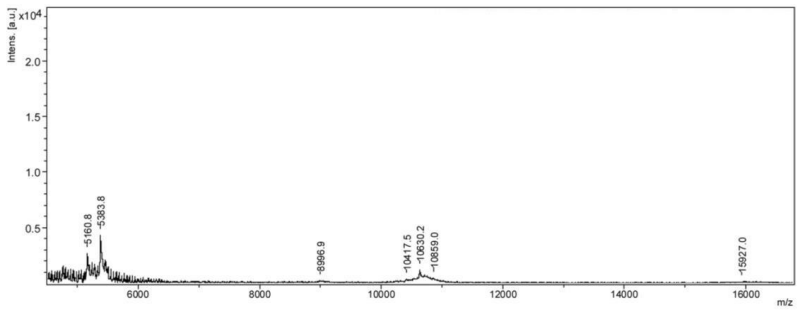


Figura 3.102. Espectro de masas MALDI-TOF de $mPEG_{5600}$-*b*-G3.

Los picos que se aprecian en torno a 5383.8 se podrían corresponder a fragmentos del híbrido, ya que el dendrón **G3** tiene una relación *m*/*z* menor. Por otra parte, los picos que se aprecian alrededor de 10630.2 se aproximan bastante a la masa esperada para el compuesto **mPEG$_{5600}$-*b*-G3** (M_{calc} = 10902.7 g/mol).

Como era de esperar, a medida que se incrementa el tamaño de la cadena de PEG y la generación del dendrón, los copolímeros vuelan con mayor dificultad. Para la realización del experimento MALDI-TOF se aplica mayor energía del láser. Como consecuencia, se produce una mayor fragmentación y aparecen picos anchos y sin resolución suficiente. Debido a la baja resolución de los picos, en esta ocasión no ha sido posible realizar el estudio con el programa Polytools.

3.2.4.5.9. Compuestos con PEG$_{7800}$.

En el espectro de masas MALDI-TOF del producto comercial **HO-PEG$_{7800}$-OH** se observa una serie de picos que corresponde al aducto de sodio [HO-PEG$_{7800}$-OH+Na]$^+$ (Figura 3.103).

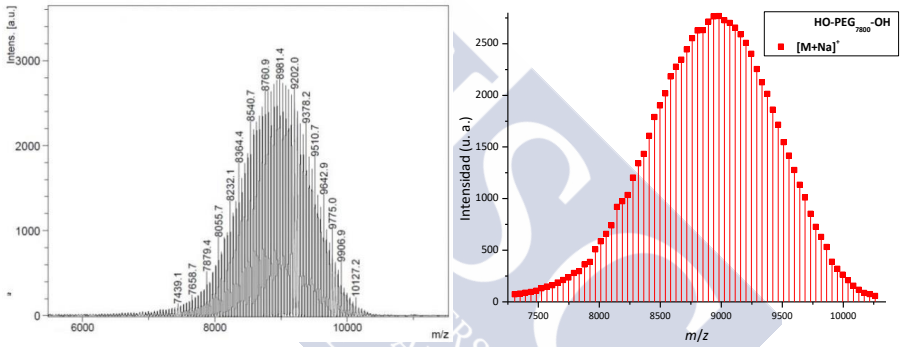


Figura 3.103. Espectro de masas MALDI-TOF de HO-PEG$_{7800}$-OH (izquierda); Serie de picos para HO-PEG$_{7800}$-OH (derecha).

Al tratar los datos experimentales con la ayuda del programa Polytools se pudo determinar la distribución de pesos moleculares para el compuesto comercial. Los valores experimentales de M_n y M_w obtenidos para la especie [HO-PEG$_{7800}$-OH+Na]$^+$ son superiores al valor teórico utilizado como referencia (Tabla 3.55).

Tabla 3.55. Distribución de pesos moleculares obtenida con el programa Polytools para HO-PEG$_{7800}$-OH.

Serie	$M_{teórico}$ (n=177)	M_n	M_w	PDI	DP
[HO-PEG$_{7800}$-OH]$^+$	7806	8930	8960	1.00	202.70

La obtención de unos pesos moleculares mayores al teórico concuerda nuevamente con el cálculo de un número superior de unidades de repetición con respecto a las teóricas para el compuesto **MsO-PEG$_{7800}$-OMs** mediante RMN-^{1}H (véase la Tabla 3.22 en el capítulo 3.2.4.2.2) y también coincidiría con los pesos moleculares que se determinaron por GPC (véase la Tabla 3.30 en el capítulo 3.2.4.3.3).

Al analizar el espectro de masas MALDI-TOF obtenido para el compuesto funcionalizado **N$_3$-PEG$_{7800}$-N$_3$** se observa una única serie de picos que corresponden al aducto de litio [N$_3$-PEG$_{7800}$-

N_3+Li]$^+$ cuyas señales están espaciadas 44 unidades como en el resto de los PEGs (Figura 3.104).

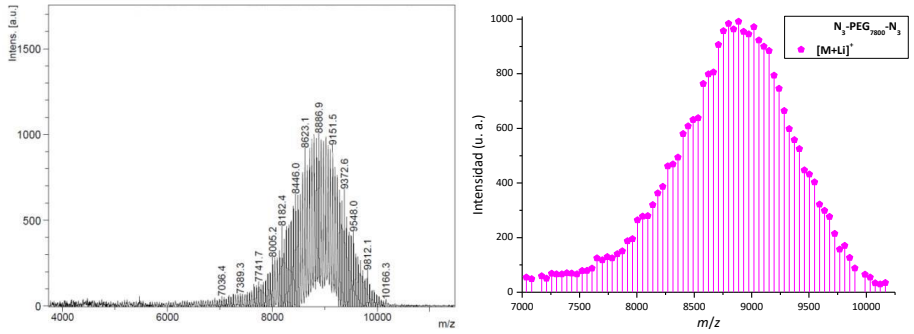


Figura 3.104. Espectro de masas MALDI-TOF de N_3-PEG_{7800}-N_3 (izquierda); Serie de picos obtenida para N_3-PEG_{7800}-N_3 (derecha).

En la Tabla 3.56 se aprecia que los valores determinados para la distribución de pesos moleculares, a partir del tratamiento de los datos experimentales con el programa Polytools, son más elevados que el teórico calculado para esta muestra, al igual que ya ocurrió con su precursor comercial.

Tabla 3.56. Distribución de pesos moleculares obtenida con el programa Polytools para N_3-PEG_{7800}-N_3.

Serie	$M_{teórico}$ (n=177)	M_n	M_w	PDI	DP
[N_3-PEG_{7800}-N_3+Li]$^+$	7863	8850	8870	1.00	200.86

Del mismo modo que para su precursor **HO-PEG_{7800}-OH**, el hecho de obtener unos tamaños superiores a los teóricos por MALDI concuerda con los resultados obtenidos por RMN-^{1}H (véase la Tabla 3.22 en el capítulo 3.2.4.2.2) y GPC (véase la Tabla 3.30 en el capítulo 3.2.4.3.3).

En el espectro de masas obtenido para el CB híbrido **G2**-*b*-**PEG_{7800}**-*b*-**G2** mediante MALDI-TOF, aunque se mantuvieron las mismas condiciones que funcionaron que en el resto experimentos de espectrometría de masas con MALDI-TOF, se observa que tampoco ha volado ningún ion molecular, ni tampoco se observa presencia de sus precursores **G2** y **N_3-PEG_{7800}-N_3** en la muestra.

3.2.4.5.10. Compuestos con $mPEG_{11000}$.

En el espectro de masas MALDI-TOF realizado para el producto comercial **$mPEG_{11000}$-OH** se observa una serie de picos que corresponden con [$mPEG_{11000}$-OH+Na]$^+$ (Figura 3.105). En el espectro aparece una serie ancha y de baja resolución debido a que el experimento se realizó en modo lineal. Al tratar los datos con el programa Polytools se pudo determinar que correspondía a la especie [$mPEG_{11000}$-OH+Na]$^+$ y se calculó su distribución de pesos moleculares. Los valores experimentales obtenidos son ligeramente inferiores al valor teórico determinado (Tabla 3.57). Esto está relacionado con el menor número de unidades de repetición calculadas mediante RMN-^{1}H para el compuesto **$mPEG_{11000}$-OMs** (véase la Tabla 3.22 en el capítulo 3.2.4.2.2) y los menores pesos moleculares determinados por GPC (véase la Tabla 3.31 en el capítulo 3.2.4.3.3).

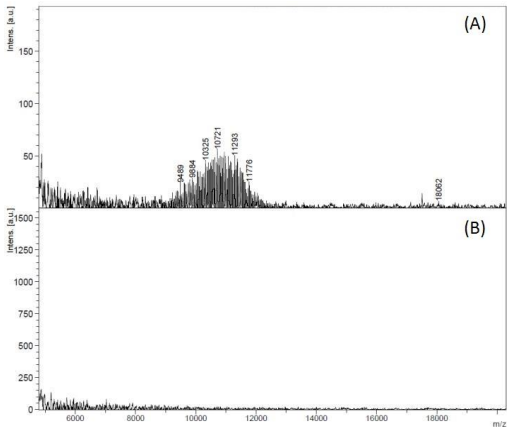


Figura 3.105. Espectro de masas MALDI-TOF de mPEG$_{11000}$-OH (A); Espectro de masas MALDI-TOF de la matriz de ditranol empleada (B).

Tabla 3.57. Distribución de pesos moleculares obtenida con el programa Polytools para mPEG$_{11000}$-OH.

Serie	$M_{teórico}$ (n=249)	M_n	M_w	PDI	DP
[mPEG$_{11000}$-OH+Na]$^+$	11011	10770	10830	1.01	244.42

Aunque el espectro de masas MALDI-TOF obtenido para **mPEG$_{11000}$-N$_3$** se realizó siguiendo las mimas condiciones que se habían empleado hasta el momento para los PEGs anteriores, en esta ocasión no volaron a penas los iones y la resolución fue muy baja para poder obtener datos. No obstante, se observa una banda de poca intensidad en la región entre 10000 y 11000 g/mol, que es aproximadamente el peso molecular esperado para del ion molecular (Figura 3.106). En el espectro MALDI-TOF realizado al híbrido **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** tampoco voló ningún ion molecular en las condiciones empleadas hasta el momento, ni del híbrido ni de sus precursores.

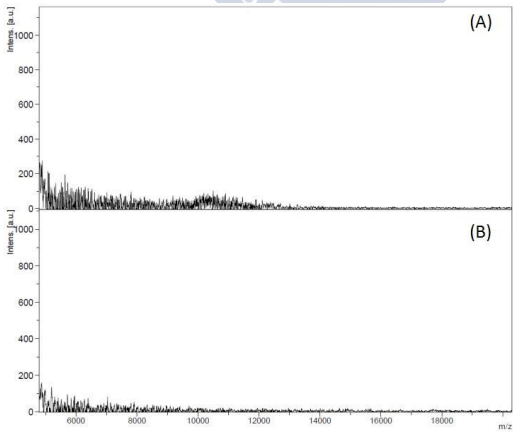


Figura 3.106. Espectro de masas MALDI-TOF de mPEG$_{11000}$-N$_3$ (A); Espectro de masas MALDI-TOF de la matriz de ditranol empleada (B).

3.2.4.5.11. Compuestos con PEG_{13000}.

Al obtener el espectro de masas MALDI-TOF del producto comercial **HO-PEG_{13000}-OH** se observan dos series de picos (Figura 3.107). La serie principal y con señales más intensas aparece en torno 15811.7 *m/z*, y la otra serie de menor intensidad se encuentra en torno a 11500 *m/z*. Ambas presentan distribuciones anchas y una resolución baja.

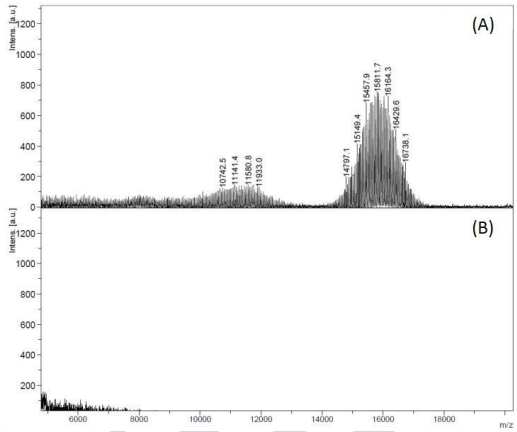


Figura 3.107. Espectro de masas MALDI-TOF de HO-PEG_{13000}-OH (A) y de la matriz de ditranol empleada (B).

Tras analizar los datos experimentales con el programa Polytools se observa que la serie de mayor intensidad corresponde a la especie $[HO\text{-}PEG_{13000}\text{-}OH+K]^+$, pudiéndose determinar su distribución de pesos moleculares (Tabla 3.58). Los datos experimentales obtenidos para M_n y M_w son superiores al valor teórico calculado, lo que se podría relacionar con el mayor número de unidades de repetición calculadas mediante RMN-^{1}H para el compuesto **MsO-PEG_{13000}-OMs** (véase la Tabla 3.22 en el capítulo 3.2.4.2.2) y con algunos de los pesos moleculares determinados pos GPC que resultaron ser mayores que los valores esperados (véase la Tabla 3.31 en el capítulo 3.2.4.3.3)

Tabla 3.58. Distribución de pesos moleculares obtenida con el programa Polytools para HO-PEG_{13000}-OH.

Serie	$M_{teórico}$ (n=295)	M_n	M_w	PDI	DP
$[HO\text{-}PEG_{13000}\text{-}OH+K]^+$	13037	15860	15880	1.00	360.33

Visto la dificultad para hacer volar los iones moleculares con las condiciones que se habían empleado hasta este momento, para el experimento de espectrometría de masas MALDI-TOF de **N_3-PEG_{13000}-N_3** se utilizaron dos matrices diferentes: matriz de ditranol y matriz de ácido α-ciano-4-hidroxicinámico (HCCA).

Al hacer el espectro de masas a **N_3-PEG_{13000}-N_3** con la matriz de ditranol mezclada con AgTFA, se observa una serie de picos alrededor de 15937.8 *m/z*, que se asemeja con la distribución que apareció en el compuesto comercial **HO-PEG_{13000}-OH** (en torno a 15811.7 *m/z*) (Figura 3.108). Sin embargo no se observa nada próximo a 11500 *m/z*.

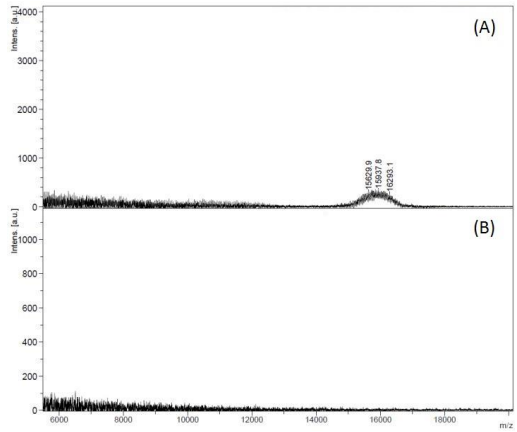


Figura 3.108. Espectro de masas MALDI-TOF de N_3-PEG_{13000}-N_3 (A) y de la matriz de ditranol empleada (B).

Cuando se realizó el experimento de espectrometría de masas para la muestra de **N_3-PEG_{13000}-N_3** con la matriz de HCCA, también se observa una serie de picos sobre 15479.9 *m/z* y otra serie de picos con 7773.0 *m/z* que se podría corresponder a la misma especie pero con el doble de carga (Figura 3.109). Al igual que en el producto comercial, en este espectro vuelve a aparecer una serie de picos muy poco intensos en torno a 11434.2 *m/z* y también alrededor de 5381.6 *m/z*, que podría corresponder a la misma especie con doble de carga.

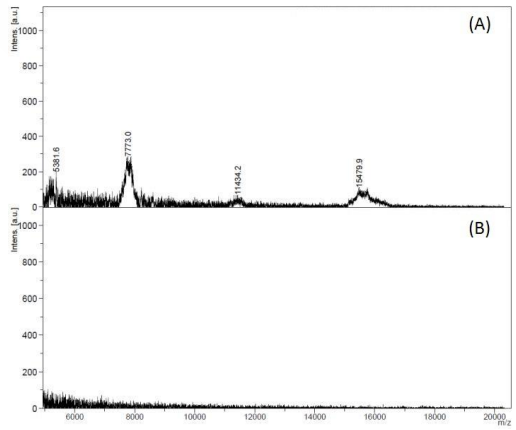


Figura 3.109. Espectro de masas MALDI-TOF de N_3-PEG_{13000}-N_3 (A) y de la matriz de HCCA empleada (B).

Debido a la baja resolución de los espectros, no se pudo determinar la distribución de pesos moleculares.

Durante la realización de los espectros de MALDI-TOF para el híbrido **G2-*b*-PEG_{13000}-*b*-G2** también se realizaron los experimentos con las matrices de ditranol mezclada con AgTFA y con la matriz de HCCA. En ambos casos, al igual que ocurrió en los híbridos anteriores, no se observa que vuele ningún ion molecular, ni del híbrido ni de sus precursores, en ninguna de las matrices empleadas.

3.2.4.5.12. Resumen.

Se caracterizaron los diferentes PEGs comerciales y funcionalizados, además de algunos híbridos sintetizados mediante MALDI-TOF. Para los compuestos con un peso molecular inferior a 5600 g/mol, se logró obtener espectros de masas utilizando el modo reflector. Sin embargo, al aumentar el tamaño y utilizar el modo lineal, se encontraron dificultades y/o no se pudieron volatilizar iones de las moléculas de los híbridos (**mPEG$_{5600}$-*b*-G2**, **mPEG$_{5600}$-*b*-G3**, **G2-*b*-PEG$_{7800}$-*b*-G2**, **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** y **G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2**) además de en el caso de algunos PEGs funcionalizados (**mPEG$_{11000}$-N$_3$** y **N$_3$-PEG$_{13000}$-N$_3$**). Parece que el aumento del tamaño de los compuestos dificulta la volatilización de los iones impidiendo obtener resultados en las condiciones utilizadas hasta el momento.

Se volvió a comprobar que el bloque con mayor porcentaje en el copolímero determina su comportamiento. De esta forma, en aquellos híbridos donde predomina el bloque dendrítico, se observaron las señales correspondientes al aducto de plata $[M+Ag]^+$ del mismo modo que ocurre con los dendrones.

Una vez estudiados los materiales sintetizados con diferentes técnicas que permitieron conocer aproximadamente los pesos moleculares de los compuestos con los que se trabajó y su pureza, se decidió estudiar otras propiedades que pudieran presentar, para lo que se realizó los análisis térmicos de los diferentes compuestos poliméricos.

3.2.4.6. Caracterización de dendrones, PEGs y LDBCs por DSC.

La DSC, como se comentó previamente (véase el capítulo 3.1.3.3) es una técnica de análisis térmico que permite obtener información sobre las temperaturas a las cuales se produce algún cambio energético y el calor involucrado en dicho proceso.

3.2.4.6.1. Equipo.

Las medidas se realizaron con el mismo equipo que se empleó en la caracterización de los polímeros utilizados en la síntesis de NPs de oro, un calorímetro Q200 (TA Instruments) equipado con un sistema de enfriamiento refrigerado. Las muestras, de pesos comprendidos entre 3-8 mg, se depositaron en portamuestras de aluminio abiertos (Tzero Low-Mass Pan, TA Instruments). Las medidas se realizaron en ciclos de calentamiento-enfriamiento-calentamiento, utilizando un rango de temperaturas comprendido entre 0 °C y 90 °C en la mayoría de los análisis. En alguna ocasión, tal y como se indica, se calentó hasta temperaturas más altas. Se utilizaron rampas de 20 °C/min y nitrógeno como gas inerte, con un flujo de 50 mL/min. La adquisición de los termogramas y el tratamiento de los datos se realizaron con el programa TA Instruments Universal Analysis 2000 versión 4.5.

Dado que se trata de un DSC de la compañía TA Instruments, está diseñado con flujo de calor principal, por lo que, como se comentó previamente (véase el capítulo 3.1.3.3.2) sigue el convenio exotérmico arriba (“exo up”).

La T_m y T_c se determinaron en el punto mínimo del pico de fusión y en el punto máximo del pico de cristalización respectivamente. La T_g se halló como la temperatura en el punto de inflexión de la transición. Los ΔH_m y ΔH_c se calcularon con el área de los picos. El grado de cristalización de la fase de PEG (X_c) se determinó como el cociente entre el calor de fusión del

polímero que se analiza (ΔH_m) y el calor de fusión del polímero 100% cristalino (ΔH^0_m) (Ecuación 3.25).

$$X_c = \frac{\Delta H_m}{\Delta H_m^0} \qquad \text{Ecuación 3.25}$$

En este caso, para un PEG 100% cristalino, se toma como referencia ΔH^0_m = 196.8 J/g.[151]

Dado que los resultados obtenidos durante el primer ciclo de calentamiento difieren de los adquiridos en los ciclos sucesivos, debido a lo que se conoce como "historial térmico" de las muestras (véase el capítulo 3.1.3.3.3), para poder analizar y comparar los datos, se consideran reproducibles los valores obtenidos en el segundo ciclo de calentamiento. De forma ilustrativa, dicho historial se puede observar al comparar los termogramas obtenidos en ciclos consecutivos para la misma muestra, por ejemplo la muestra de **mPEG$_{2400}$-N$_3$** (Figura 3.110). Se puede apreciar que los datos del primer ciclo de calentamiento difieren con respecto a los datos obtenidos en los ciclos posteriores. Esto demuestra que se borró el "historial térmico" de la muestra tras el segundo ciclo, ya que los valores obtenidos permanecen estables.

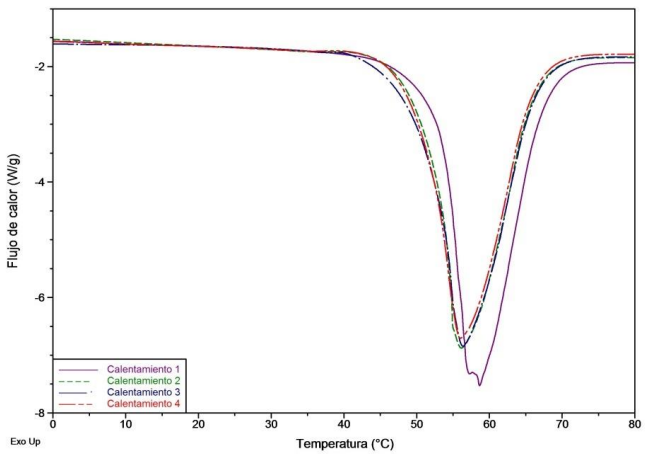


Figura 3.110. Comparación de los termogramas obtenidos para mPEG$_{2400}$-N$_3$ en ciclos de calentamiento consecutivos.

Con la técnica de DSC se realizó la caracterización de los distintos bloques de construcción de los LDBCs, tanto de los dendrones con el grupo protector TMS, como de los mPEGs y PEGs con la funcionalización terminal azida, así como la caracterización de los diferentes híbridos sintetizados.

3.2.4.6.2. Caracterización de dendrones.

Mediante DSC se realizó la caracterización de dos de los dendrones empleados en la construcción de los LDBCS: **G1-TMS** y **G2-TMS**. Los dendrones, ya de por sí, son una clase de moléculas poliméricas con características diferentes a los polímeros lineales como los PEGs. Este hecho se ve acentuado con estos dendrones en concreto debido a su arquitectura y rígida.

[151] a) K. Pielichowski, K. Flejtuch, *Polym. Adv. Technol.* **2002**, *13*, 690-696. b) R. L. Blaine, *Thermal Application Note. Polymer Heats of Fusion.* TA Instruments 2002, TN048.

Al examinar la muestra de **G1-TMS** se observa que durante el primer calentamiento aparece una fusión próxima a 183 °C (Figura 3.111). Sin embargo, durante el enfriamiento no se apreció el correspondiente pico de cristalización. Además, durante los posteriores calentamientos solo apareció una pequeña fusión, o quizá una T_g con una relajación entálpica posterior, cerca de 52 °C, al mismo tiempo que desapareció la fusión que se observó durante el primer calentamiento. Podría haber ocurrido una descomposición a la misma T_m y por esa razón no se observa cristalización durante el enfriamiento ni vuelve a aparecer la primera fusión en torno a 183 °C.

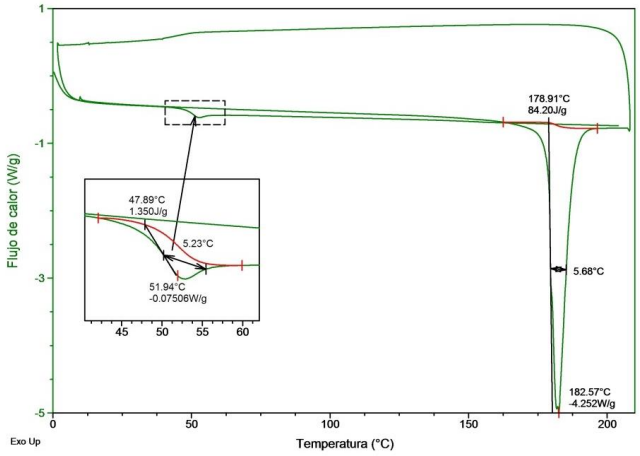


Figura 3.111. Termograma obtenido para G1-TMS.

El compuesto **G2-TMS** tuvo un comportamiento diferente. La muestra se calentó y enfrió en el rango comprendido entre 0 °C hasta 190 °C sin que se observe ninguna fusión, cristalización o transición vítrea (Figura 3.112). Este hecho puede estar relacionado con el mayor tamaño de las moléculas, que poseen una forma globular permanente y rígida.

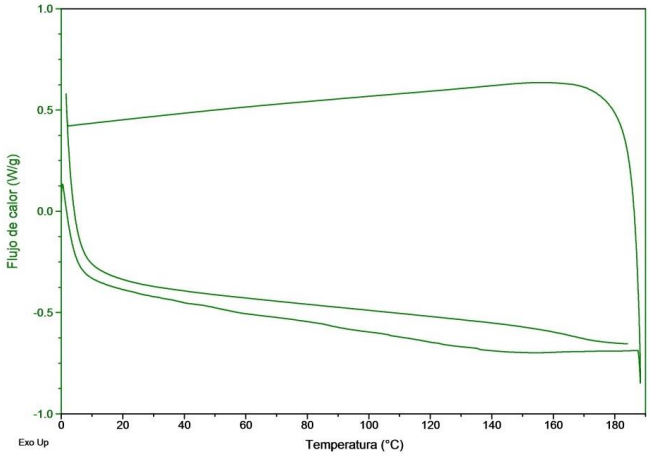


Figura 3.112. Termograma obtenido para G2-TMS.

3.2.4.6.3. Caracterización de las series de mPEG-N_3 y N_3-PEG-N_3.

El análisis de los datos de los compuestos funcionalizados mPEG-N_3 y N_3-PEG-N_3 se realizó de forma conjunta. Al observar los resultados obtenidos y resumidos en la Tabla 3.59, tanto para la serie de mPEG-N_3 como para la serie de N_3-PEG-N_3, se observa un incremento en la T_m a medida que aumenta el peso molecular.

Tabla 3.59. Valores de T_m (°C), ΔH_m (J/g) y X_c (%) obtenidos para las muestras mPEG-N_3 y N_3-PEG-N_3.

Muestra	T_m (°C)	ΔH_m (J/g)	X_c (%)
mPEG$_{1000}$-N_3	43	162	82
mPEG$_{2000}$-N_3	55	165	84
mPEG$_{2400}$-N_3	56	167	85
mPEG$_{5600}$-N_3	62	172	87
mPEG$_{11000}$-N_3	66	173	88

Muestra	T_m (°C)	ΔH_m (J/g)	X_c (%)
N_3-PEG$_{400}$-N_3	-29	32	16
	-18	27	14
N_3-PEG$_{2100}$-N_3	52	157	80
N_3-PEG$_{7800}$-N_3	62	167	85
N_3-PEG$_{13000}$-N_3	63	169	86

Para ΔH_m, que a su vez está directamente relacionado con el X_c del PEG tal y como se observa en la Ecuación 3.25, se observa que a medida que aumenta el peso molecular de los polímeros también aumenta el ΔH_m y, por consiguiente, el X_c (Figura 3.113). Esto concuerda con los datos encontrados en la bibliografía,[151a,152] en donde se indica que los PEGs tienden a la formación de la fase cristalina a medida que aumenta el peso molecular. Esto se debe a que a medida que aumenta el tamaño de las cadenas poliméricas se reduce su movilidad segmental y aumenta la tendencia a adoptar una alineación geométrica más conveniente.[153]

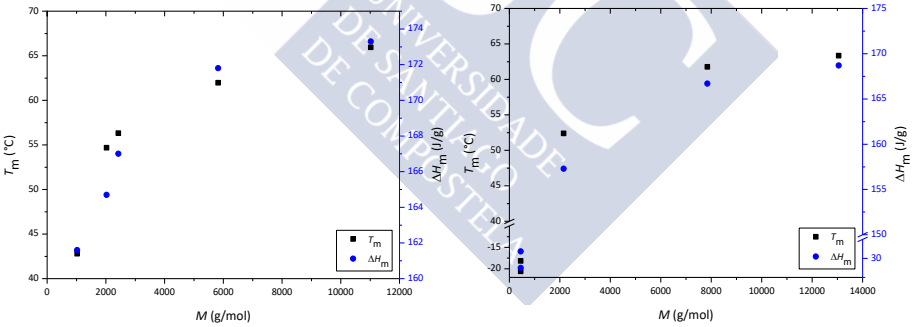


Figura 3.113. Representación de T_m (°C) y ΔH_m (J/g) para los mPEG-N_3 (izquierda) y N_3-PEG-N_3 (derecha) respecto a su M (g/mol).

Al comparar entre sí los datos de ambas series, se aprecia que mientras **mPEG$_{2400}$-N_3** (T_m = 56 °C) sí tiene una T_m ligeramente superior a la de **mPEG$_{2000}$-N_3** (T_m = 55 °C), para **N_3-PEG$_{2100}$-N_3** (T_m = 52 °C) es inferior (Figura 3.114), aunque se trate de un polímero de mayor peso molecular.

[152] T. Wei, B. Zheng, H. Yi, Y. Gao, W. Guo, *Polym. Eng. Sci.* **2014**, *54* (12), 2872-2876.

[153] R. Klein, F. R. Wurm, *Handbook of thermoplastics, second edition*, O. Olabisi, K. Adewale (eds.), CRC Press: Boca Ratón, 2016, capítulo 7, págs. 251-284.

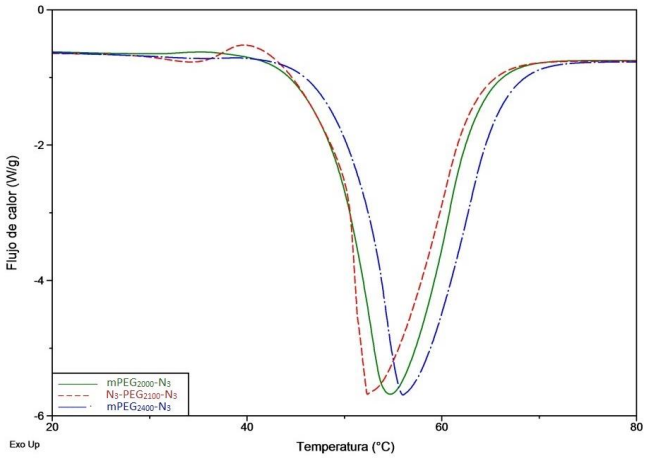


Figura 3.114. Comparación de los termogramas obtenidos para mPEG$_{2000}$-N$_3$, N$_3$-PEG$_{2100}$-N$_3$ y mPEG$_{2400}$-N$_3$.

Este efecto es más evidente al aumentar el tamaño de los PEGs (Figura 3.115). Mientras que **mPEG$_{5600}$-N$_3$** tiene una T_m de 63 °C, un polímero de mayor tamaño como **N$_3$-PEG$_{7800}$-N$_3$** tiene una T_m inferior (62 °C). Llama la atención **N$_3$-PEG$_{13000}$-N$_3$**, polímero que dobla en peso el tamaño de **mPEG$_{5600}$-N$_3$**, que presenta la misma T_m y que es más baja que la correspondiente a **mPEG$_{11000}$-N$_3$** (66 °C).

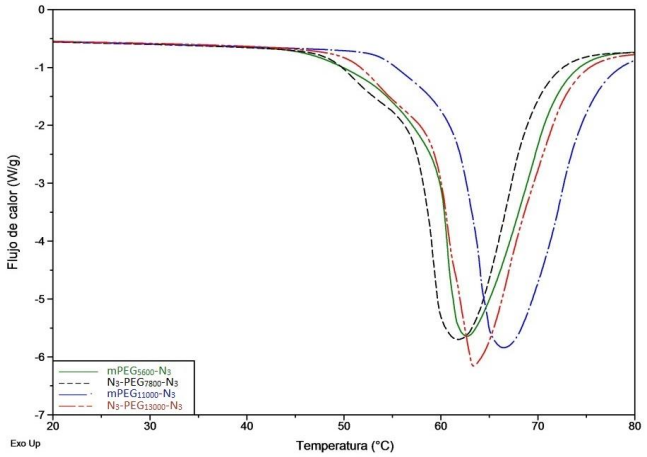


Figura 3.115. Comparación de los termogramas obtenidos para mPEG$_{5600}$-N$_3$, N$_3$-PEG$_{7800}$-N$_3$, mPEG$_{11000}$-N$_3$ y N$_3$-PEG$_{13000}$-N$_3$.

Al comparar los valores de la T_m obtenidos para los mPEG-N$_3$ y N$_3$-PEG-N$_3$ con los valores que aparecen para distintos PEGs en la bibliografía[151a,154] y que se recogen en la Tabla 3.60, se observa alguna diferencia. Mientras que los valores obtenidos para los N$_3$-PEG-N$_3$ se acercan a

[154] a) C. B. Tsvetanov, *Handbook of thermolpastics*, O. Olabisi (ed.), Marcel Dekker, Inc.: New York, Basel, Hong Kong, 1997, capítulo 24, págs. 575-598. b) K. Viras, Z.-G. Yan, C. Price, C. Booth, A. J. Ryan, *Macromolecules* **1995**, *28*, 104-109. c) información del producto suministrada por Polymer Source™.

lo esperado (si no se tiene en cuenta el **N_3-PEG$_{400}$-N_3**), los valores de T_m obtenidos para los mPEG-N_3 son ligeramente mayores.

Tabla 3.60. Recopilación de datos bibliográficos relativos a T_m (°C), ΔH_m (J/g) y X_c (%) de diferentes PEGs.

Muestra	M_n	T_m (°C)	ΔH_m (J/g)	X_c (%)
[a]PEG$_{200}$	200	Subenfriado		
[a]PEG$_{300}$	300	-15 a -8		
[a]PEG$_{400}$	400	4-8		40
[a]PEG$_{600}$	600	20-25		
[a]PEG$_{800}$	800	24-29		
[a]PEG$_{1000}$	1000	37-40		
[b]PEG$_{1000}$	1000	40	168.6	85.7
[a]PEG$_{1450}$	1450	43-46		
[c]PEG$_{1500}$	1500	49.5	155	77
[a]PEG$_{2000}$	2000	49-52		
[c]PEG$_{2000}$	2000	53.3	172	85
[c]PEG$_{3000}$	3000	58.6	176	86
[b]PEG$_{3400}$	3400	56	171.6	87.2
[a]PEG$_{3500}$	3500	54-58		
[a]PEG$_{6000}$	6000	59-61		
[a]PEG$_{8000}$	8000	60-63		
[b]PEG$_{10000}$	10000	66	180.6	91.8
[d]mPEG$_{11000}$-OH	11000	66		
[a]PEG$_{14000}$	14000	61-67		
[b]PEG$_{20000}$	20000	68	165.0	83.8
[b]PEG$_{35000}$	35000	68	183.4	96.4 (93.2)
[a]PEG$_{300000}$	$3x10^5$	62-67		
[a]PEG$_{2000000}$	$2x10^6$	65-67		

[a]Referencia 154 a. [b]Referencia 151 a. [c]Referencia 154 b. [d]Referencia 154 c.

Esto se podría deber a la existencia de un efecto asociado a la funcionalización terminal de los PEGs. Mientras que la T_m obtenida para los PEGs con la funcionalización azida en ambos extremos concuerdan con los valores bibliográficos resumidos en la Tabla 3.60, la presencia del grupo metoxilo terminal en los mPEG-N_3 hace que se alcancen valores de T_m más elevados ya que, posiblemente, este grupo terminal no produzca interacciones que desestabilicen el empaquetamiento de las cadenas, lo que permite alcanzar disposiciones más estables y hace necesario calentar a mayor temperatura para conseguir su fusión. El efecto de los sustituyentes terminales parece disminuir a medida que aumenta el tamaño de la cadena, convirtiéndose este en el factor principal (el aumento de la T_m con el tamaño de las cadenas se produce hasta llegar a un valor de T_m máximo, a partir de la cual permanece prácticamente constante).

Por otro lado, al analizar los valores del X_c se aprecia que en los mPEG-N_3 y en los N_3-PEG-N_3 es más bajo respecto a los valores de la bibliografía.[151a,154] En el caso de los mPEG-N_3 se observa un ligero descenso en la cristalinidad mientras que los valores obtenidos para los N_3-PEG-N_3 muestran un descenso mayor. El grupo azida terminal podría influir negativamente en el empaquetamiento de las cadenas poliméricas. En este caso, el efecto de los grupos terminales no se ve compensado al incrementar el tamaño de las cadenas.

El caso de la muestra **N_3-PEG$_{400}$-N_3** ha de tratarse a parte. Como se observó por espectrometría MALDI-TOF (véase el capítulo 3.2.4.5.3), ya la muestra del compuesto comercial **HO-PEG$_{400}$-OH** presenta cadenas de mayor tamaño en una proporción baja, lo que podría causar la aparición de dos picos solapados durante la fusión en el termograma obtenido para **N_3-PEG$_{400}$-N_3**. Además, mientras que en la bibliografía se indica un valor de T_m entre 4 °C y 8 °C para **HO-PEG$_{400}$-OH**,[154a] el valor experimental de T_m obtenido para **N_3-PEG$_{400}$-N_3** está entre -29 °C y -18 °C. Junto a esto, el X_c que se encuentra en bibliografía es de 40% para **HO-PEG$_{400}$-OH** y en torno a 30% para **N_3-PEG$_{400}$-N_3** analizado. Estos datos parecen indicar que el efecto de las azidas es más acusado cuanto menor es el tamaño del PEG.

En la Tabla 3.61 se muestra el resumen de los datos de los valores de T_c y ΔH_c obtenidos para las series de mPEG-N_3 y N_3-PEG-N_3.

Tabla 3.61. Valores de T_c (°C), ΔH_c (J/g) y X_c (%) obtenidos para las muestras mPEG-N_3 y N_3-PEG-N_3.

Muestra	T_c (°C)	ΔH_c (J/g)	X_c (%)
mPEG$_{1000}$-N_3	31	161	82
mPEG$_{2000}$-N_3	17	154	78
mPEG$_{2400}$-N_3	24	155	79
mPEG$_{5600}$-N_3	32	157	80
mPEG$_{11000}$-N_3	38	165	84

Muestra	T_c (°C)	ΔH_c (J/g)	X_c (%)
N_3-PEG$_{400}$-N_3	-52	31	16
N_3-PEG$_{2100}$-N_3	18	136	69
N_3-PEG$_{7800}$-N_3	37	158	80
N_3-PEG$_{13000}$-N_3	36	157	80

Obviando la muestra comercial **mPEG$_{1000}$-N_3**, en la que se observó la presencia de una impureza mediante espectrometría MALDI-TOF (véase el capítulo 3.2.4.5.4), se sigue observando una tendencia hacia el incremento de estos valores de T_c y ΔH_c a medida que aumenta el peso molecular de los PEGs (Figura 3.116).

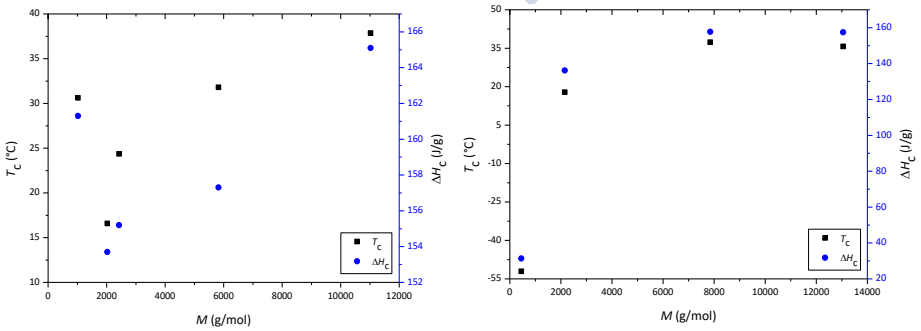


Figura 3.116. Representación de T_c (°C) y ΔH_c (J/g) para los mPEG-N_3 (izquierda) y N_3-PEG-N_3 (derecha) respecto a su M (g/mol).

3.2.4.6.4. Caracterización de LDBCs.

A la hora de analizar los datos obtenidos hay que tener en cuenta que cada híbrido es único y diferente a los demás. Cada híbrido posee un PEG de diferente tamaño, al que se le han unido uno o dos dendrones de distinta generación, lo que hace que varíe la relación PEG/dendrón. Estos tres factores son fundamentales para poder entender el comportamiento final del material. El X_c de la muestra se determinó en función del porcentaje en peso de PEG que posee cada uno de los híbridos. Por estos motivos, en un primer lugar se analizará cada híbrido individualmente para luego, intentar obtener una idea general del comportamiento de estos nuevos materiales.

3.2.4.6.4.1. G1-b-PEG$_{400}$-b-G1.

Al comparar el termograma realizado al híbrido **G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1** con los obtenidos parar **N$_3$-PEG$_{400}$-N$_3$** y **G1-TMS**, se observan claras diferencias. En primer lugar, no aparecen ni picos de fusión ni de cristalización como sí se apreciaba en el termograma de **N$_3$-PEG$_{400}$-N$_3$**. Tampoco aparecen las fusiones que se comentaron con **G1-TMS**. Lo que sí se observa en el termograma de **G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1** es una transición vítrea alrededor de 6 °C debida a la parte amorfa de la muestra (Figura 3.117).

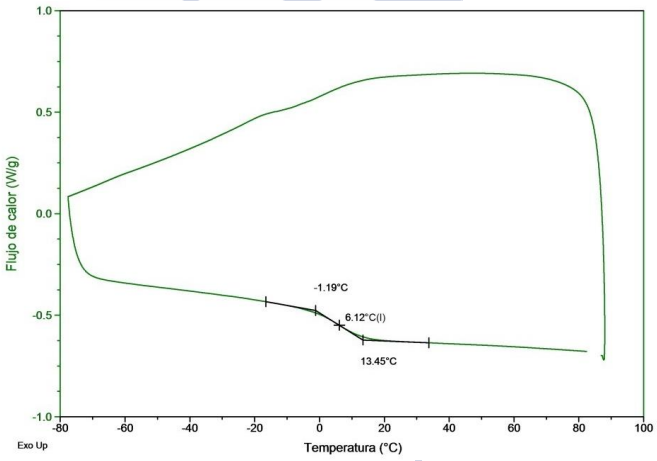


Figura 3.117. Termograma obtenido para G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1.

Hay que tener en cuenta que el compuesto **G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1** tiene solo un 34% de PEG y las dos unidades **G1** representan el 66% del peso del híbrido. Como se vio en otras caracterizaciones, esto hace que el comportamiento del híbrido se asemeje más a las características del dendrón y que no se observen los procesos de fusión y cristalización que tenían lugar en el **N$_3$-PEG$_{400}$-N$_3$**. Sin embargo, el hecho de estar presente el PEG, aunque sea en una proporción baja, parece que es capaz de modificar el empaquetamiento de los dendrones. En el híbrido aparece una transición vítrea correspondiente a una fase amorfa, y esta transición no se observa ni en **N$_3$-PEG$_{400}$-N$_3$** ni en **G1-TMS**.

3.2.4.6.4.2. mPEG$_{1000}$-b-G1.

En el híbrido **mPEG$_{1000}$-*b*-G1** el bloque mayoritario es el de PEG, con un 70%. Por este motivo, el aspecto del termograma es más similar al termograma obtenido para **mPEG$_{1000}$-N$_3$** que al obtenido para el dendrón **G1-TMS**. En el ciclo de enfriamiento, se observa una cristalización que se produce a una temperatura a aproximadamente -1 °C, con un ΔH_c de 140.1 J/g (Figura 3.118). También se observa claramente una fusión producida en torno a los 38 °C, con un ΔH_m de 172.5 J/g. Según esta entalpía, y suponiendo que la parte del PEG es la responsable de la fusión, el X_c es de 88%.

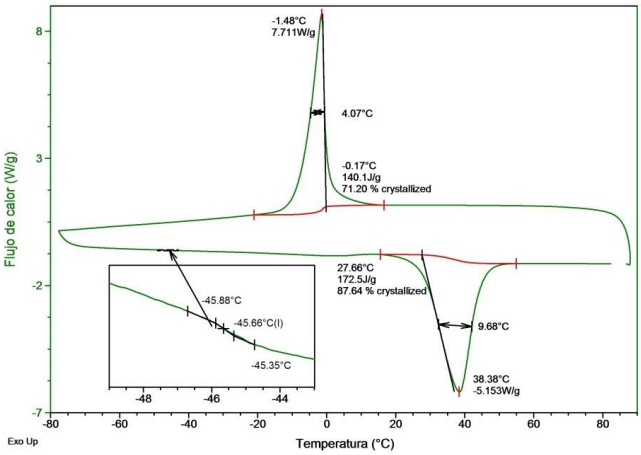


Figura 3.118. Termograma obtenido para el híbrido mPEG$_{1000}$-*b*-G1.

Si se comparan los datos obtenidos para el híbrido **mPEG$_{1000}$-*b*-G1** con los resultados de **mPEG$_{1000}$-N$_3$** se observa que tanto los valores de la T_m y T_c como el valor del ΔH_c han disminuido. Si a esto se le añade que durante el calentamiento se observa una transición vítrea en torno a los -46 °C, algo que no se había observado con **mPEG$_{1000}$-N$_3$**, se podría pensar que la incorporación del bloque dendrítico dificulta el empaquetamiento de las cadenas de mPEG, lo que hace aumente la fracción amorfa y por ello ahora se aprecia la transición vítrea.

3.2.4.6.4.3. mPEG$_{2000}$-b-G1.

El híbrido **mPEG$_{2000}$-*b*-G1** está formado por un 82% de PEG, con lo que el bloque mayoritario vuelve a ser el del mPEG. Al igual que se observó en la muestra del híbrido **mPEG$_{1000}$-*b*-G1**, este hecho hace que el aspecto general del termograma se asemeje al obtenido para **mPEG$_{2000}$-N$_3$** (Figura 3.119). Así, al enfriar, aparece una cristalización sobre los 0 °C, con un ΔH_c de 129.6 J/g. Durante el calentamiento, se observa una fusión producida alrededor de los 51 °C, con un ΔH_m de 152.7 J/g, por lo que se obtiene un 78% de cristalinidad para la fracción de PEG. También vuelve a aparecer una transición vítrea correspondiente a la parte amorfa, en esta ocasión en torno a -7 °C.

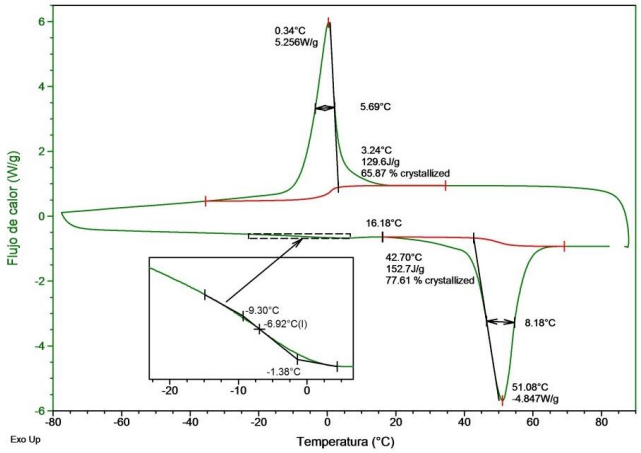


Figura 3.119. Termograma obtenido para el híbrido mPEG$_{2000}$-*b*-G1.

Al comparar los datos obtenidos para el híbrido **mPEG$_{2000}$-*b*-G1** con los obtenidos para **mPEG$_{2000}$-N$_3$** se observa que tanto los valores de la T_m y T_c como los valores de las entalpías han disminuido al incorporar el bloque dendrítico a la cadena de mPEG. La disminución del X_c, asociada a la disminución del ΔH_m, y la aparición de una transición vítrea parecen volver a señalar que la incorporación del dendrón altera el empaquetamiento del PEG, aumentando la cantidad de parte amorfa de la muestra.

3.2.4.6.4.4. mPEG$_{1000}$-b-G2.

El híbrido **mPEG$_{1000}$-*b*-G2** es el primer híbrido analizado que tiene como dendrón **G2**, con un volumen mayor al **G1** utilizado hasta este momento. En esta ocasión el porcentaje de PEG es del 38%, por lo que se vuelve a apreciar que al tener un porcentaje minoritario en el híbrido, los picos característicos de **mPEG$_{1000}$-N$_3$** ya no se observan (Figura 3.120). Por otra parte, aparecen dos transiciones que no se dieron en los precursores. Aparece una transición vítrea sobre los -12 °C y una fusión en torno a los 131 °C.

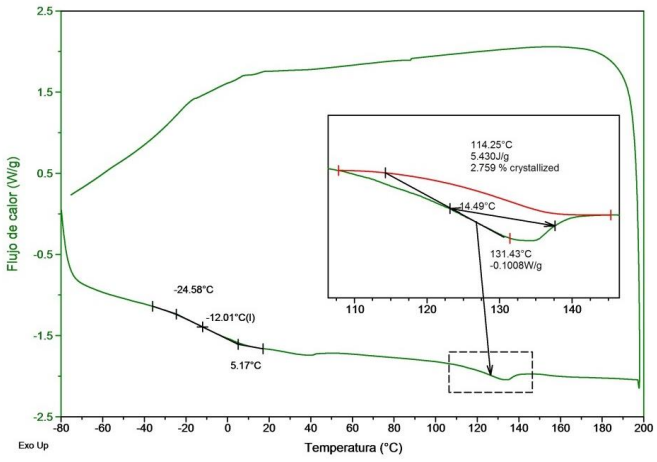


Figura 3.120. Termograma obtenido para el híbrido mPEG$_{1000}$-*b*-G2.

3.2.4.6.4.5. mPEG$_{2400}$-b-G2.

En el híbrido **mPEG$_{2400}$-*b*-G2** hay un porcentaje mayoritario de mPEG, que es del 60%. Sin embargo, se siguen sin apreciar todas las transiciones que se describen para **mPEG$_{2400}$-N$_3$**. En esta ocasión, en ningún enfriamiento al que se sometió la muestra, apreció ninguna transición de cristalización (Figura 3.121).

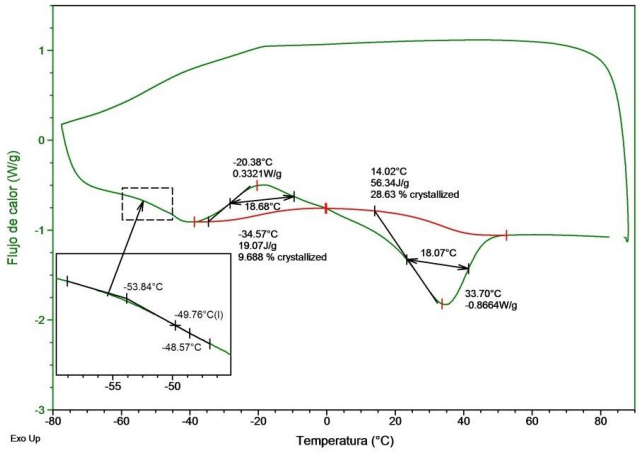


Figura 3.121. Termograma obtenido para el híbrido mPEG$_{2400}$-*b*-G2.

Durante todos los calentamientos aparece una transición vítrea a aproximadamente -50 °C que corresponde a la parte amorfa de la muestra. El final de esta transición vítrea solapa el comienzo de un proceso que no se dio en ninguno de los PEGs analizados y que recibe el nombre de transición de cristalización fría. Al calentar a temperaturas por encima de la T_g aumenta la energía de las cadenas poliméricas. Esto permite que tengan una mayor movilidad y alcancen una disposición más ordenada, por lo que se produce una cristalización durante el calentamiento cerca de -20 °C.

Por otra parte, en todos los calentamientos también se apreció que el final de la cristalización fría solapa una fusión que se produce a una temperatura en torno a 34 °C, con una entalpía de 56.3 J/g. El X_c calculado en este proceso es de 29%. La presencia de una parte amorfa en mayor cantidad respecto al **mPEG$_{2400}$-N$_3$** se podría relacionar con el descenso del X_c desde el 85%, que presentaba **mPEG$_{2400}$-N$_3$**, hasta el 29% del híbrido.

Además, al igual que ocurre en la muestras del híbrido **mPEG$_{1000}$-*b*-G2**, que presentaba un porcentaje inferior de mPEG, aparece un segundo pico de fusión en torno a 136 °C (Figura 3.122).

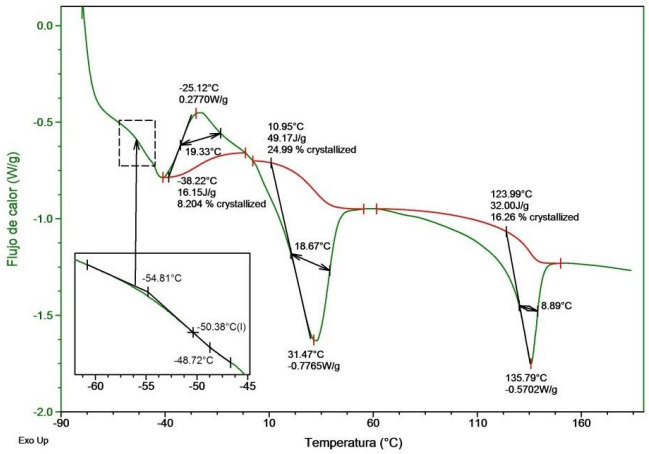


Figura 3.122. Termograma obtenido durante el calentamiento hasta 190 °C para el híbrido mPEG$_{2400}$-*b*-G2.

3.2.4.6.4.6. G2-b-PEG$_{2100}$-b-G2.

El híbrido **G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2** tiene un 40% de PEG ya que posee dos **G2**, uno en cada extremo. Como en las muestras anteriores, en las que la fracción de PEG era inferior a la de dendrón, no se observan las transiciones características del **N$_3$-PEG$_{2100}$-N$_3$** (Figura 3.123). La única transición que se aprecia claramente es la transición vítrea que se produce alrededor de los 23 °C. Aunque esta muestra también se calentó hasta 190 °C, no se aprecia ninguna fusión en todo el rango de temperaturas.

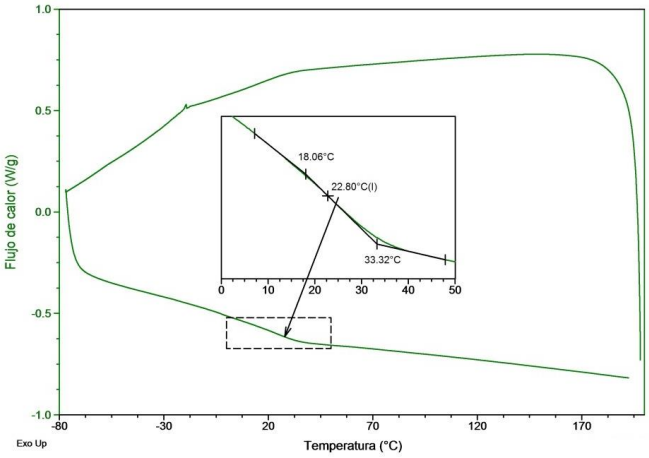


Figura 3.123. Termograma obtenido durante el calentamiento hasta 190 °C para el híbrido G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2.

3.2.4.6.4.7. mPEG$_{5600}$-b-G2.

En el híbrido **mPEG$_{5600}$-*b*-G2** la fracción de PEG vuelve a ser la predominante con un 77%. Sin embargo, se sigue sin apreciar cristalización durante el enfriamiento (Figura 3.124). Durante el calentamiento aparece una transición vítrea en torno a -45 °C y una fusión próxima a 51 °C,

solo 11 °C por debajo de lo que aparecía la fusión en **mPEG$_{5600}$-N$_3$**. Sin embargo, el X_c es mucho más bajo (pasa del 87% en **mPEG$_{5600}$-N$_3$** al 6% en el híbrido).

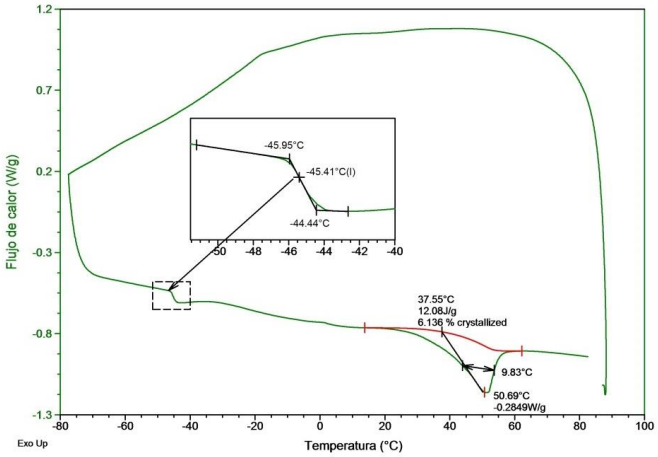


Figura 3.124. Termograma obtenido para el híbrido mPEG$_{5600}$-*b*-G2.

La muestra también se calentó hasta 190 °C sin que se apreciase ninguna fusión adicional, como ocurrió en las muestras de **mPEG$_{1000}$-*b*-G2** y **mPEG$_{2400}$-*b*-G2** (Figura 3.125).

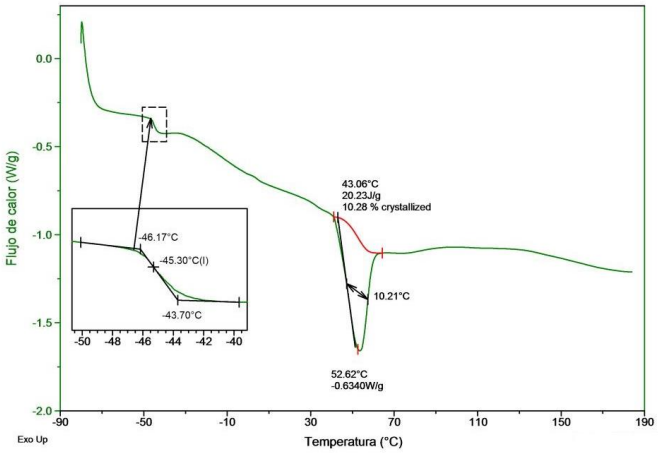


Figura 3.125. Termograma obtenido durante el calentamiento hasta 190 °C para el híbrido mPEG$_{5600}$-*b*-G2.

Las diferencias que se observan en el ΔH_m obtenido en los dos calentamientos se deben a diferencias en los enfriamientos previos. Cuando se produce un enfriamiento más lento, las cadenas tienen tiempo suficiente para reorganizarse mejor y cristalizar en una mayor proporción. No obstante, en ambos calentamientos de **mPEG$_{5600}$-*b*-G2** se aprecia una disminución notable del X_c con respecto al obtenido para **mPEG$_{5600}$-N$_3$**, junto con la aparición, otra vez, de una transición vítrea en el híbrido. Estos hechos manifiestan semejanzas con los híbridos **mPEG$_{1000}$-*b*-G1** y **mPEG$_{2000}$-*b*-G1** comentados previamente. En esta ocasión, el mayor tamaño del dendrón **G2** sería el responsable de la mayor disminución del X_c en esta ocasión y, por consiguiente, al haber una fracción amorfa superior se aprecia mejor la transición vítrea.

3.2.4.6.4.8. G2-b-PEG$_{7800}$-b-G2.

El híbrido **G2-*b*-PEG$_{7800}$-*b*-G2** está formado por un 70% de PEG y un dendrón **G2** en cada extremo de la cadena. Durante el calentamiento se vuelve a observar que por encima de la T_g, que tiene lugar alrededor de -48 °C, se produce una pequeña cristalización fría en torno a -27 °C (Figura 3.126). Este proceso posiblemente se debe a la mayor movilidad y energía que poseen las cadenas de PEG. Lo que permite que se orden y se produzca una pequeña cristalización. También se observa una fusión a una temperatura de 50 °C, con un ΔH_m de 147.2 J/g, lo que corresponde a un 75% cristalizado. Los valores de T_m y X_c han disminuido respecto a los valores obtenidos para **N$_3$-PEG$_{7800}$-N$_3$**.

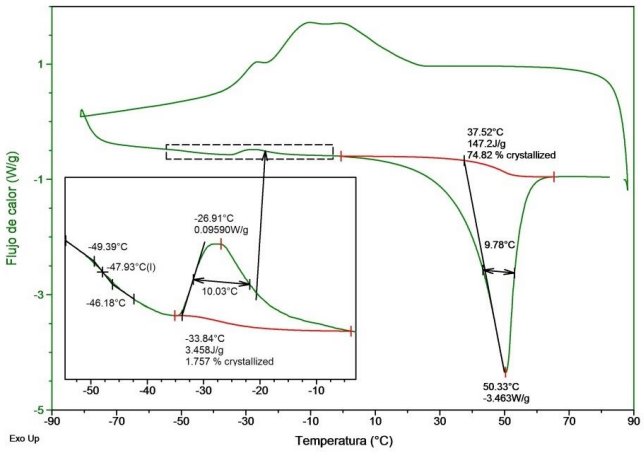


Figura 3.126. Termograma obtenido para el híbrido G2-*b*-PEG$_{7800}$-*b*-G2.

Durante los dos enfriamientos realizados a la muestra, se observaron tres picos de cristalización solapados (Figura 3.127). Hay que recordar que a cada muestra se le realiza una secuencia de calentamiento-enfriamiento-calentamiento y que los tres picos de cristalización aparecieron solapados en el enfriamiento de cada uno de los dos ciclos a los que se sometió esta muestra. Esta singularidad se puede atribuir a algún tipo de impureza presente en esta muestra en concreto o a diferentes espesores de cristal producidos por un número variable de pliegues en la cadena polimérica.[155]

[155] B. Wunderlich, *Macromolecular Physics Volume 1, Crystal Nucleation, Growth, Annealing.* Accademic Press: New York, 1976, capítulo 2, págs. 21-177.

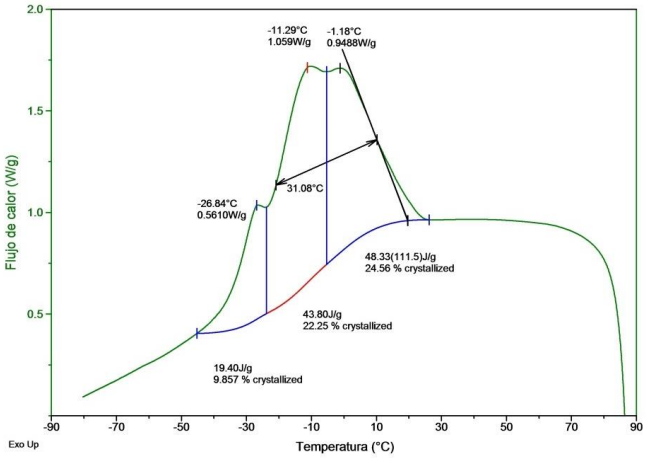


Figura 3.127. Termograma obtenido para el híbrido G2-*b*-PEG$_{7800}$-*b*-G2 durante el segundo enfriamiento.

3.2.4.6.4.9. mPEG$_{11000}$-b-G2.

El híbrido **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** es el LDBC con mayor porcentaje de PEG sintetizado, con un 87%. Tal y como se vio en el apartado dedicado al análisis de los híbridos con GPC (véase el capítulo 3.2.4.3.5), la muestra original se separó mediante GPC a escala preparativa en dos fracciones que se denominaron **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 1 y **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 2. Tras analizarlas por RMN-^{1}H, GPC a escala analítica y realizar un estudio de difusión, ambas fracciones parecen ser muestras del mismo híbrido **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** que se diferenciarían en el grado de complejación de sus cadenas de PEG con metales de las sales presentes.

El híbrido presenta suficiente exceso de mPEG como para que en ambas fracciones se observen transiciones de fusión y cristalización correspondientes a este bloque. De esta forma, en el termograma realizado a **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 1 se observa una cristalización principal durante el enfriamiento en torno a 15 °C y una fusión principal durante el calentamiento alrededor de 53 °C (Figura 3.128). Los valores de ΔH_c y ΔH_m relacionados con estas transiciones son similares e inferiores con relación a los valores obtenidos para **mPEG$_{11000}$-N$_3$** (por ejemplo, el ΔH_m pasa desde 166.3 J/g hasta los 92.4 J/g), lo que hace que el X_c también descienda. El hecho que ambas transiciones tengan asociada una entalpía similar podría indicar que se refieren al mismo proceso principal. A mayores, se observan dos transiciones de menor intensidad y con entalpías similares entre ellas: una cristalización durante el enfriamiento a una temperatura sobre -70 °C y una fusión durante el calentamiento en torno a -42 °C. Se podría tratar de un proceso secundario asociado a la formación de una estructura más inestable. Se encontró que se puede producir una cristalización parcial antes de la T_c cuando el PEG es subenfriado por debajo de cierta temperatura.[156]

[156] B. Bogdanov, A. Vidts, E. Schacht, H. Berghmans, *Macromolecules* **1999**, *32*, 726-731.

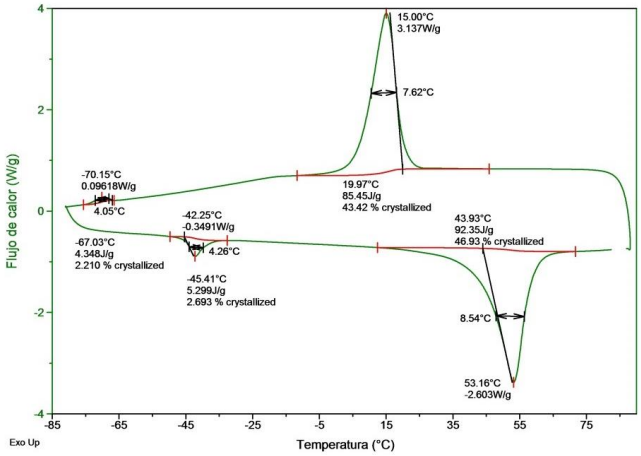


Figura 3.128. Termograma obtenido para el híbrido mPEG$_{11000}$-*b*-G2 Pico 1.

El comportamiento de la muestra **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 2, cuyo peso molecular aparente se aleja más del valor teórico tal y como se observó mediante otras técnicas de caracterización, difiere del comportamiento de la muestra **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 1. En el termograma se observa que, durante el calentamiento de **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 2, tiene lugar una cristalización fría, en torno a -29 °C (Figura 3.129), después de producirse una fusión sobre -41 °C. Esto se podría deber a una reorganización de las cadenas hasta una estructura más estable tras el aumento en la movilidad producido por la fusión. También aparece una transición vítrea próxima a -56 °C que indica un aumento en la proporción amorfa de esta muestra, lo que explica la disminución experimentada en el valor obtenido de X_c. Además, puede que la velocidad de enfriamiento fuese demasiado rápida y, por ello, se produce una cristalización muy pequeña entrono a -22 °C.

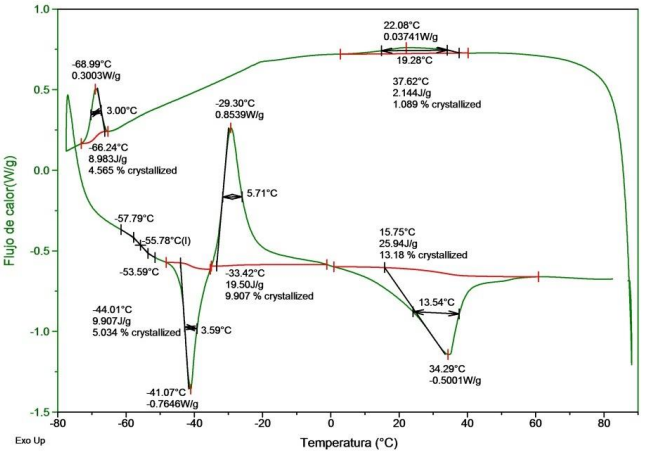


Figura 3.129. Termograma obtenido para el híbrido mPEG$_{11000}$-*b*-G2 Pico 2.

Al analizar las entalpías implicadas en las transiciones observadas, parece que la cristalización que ocurre durante el enfriamiento a -69 °C y la fusión que se produce durante el calentamiento en torno a-41 °C podrían formar parte de un proceso secundario similar al

descrito para **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 1, aunque en el caso de **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 2 las entalpías implicadas son superiores y, por tanto, el X_c es mayor.

Las diferencias que se observan al comparar los valores de T_m y T_c, así como al comparar sus respectivas entalpías en las muestras **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 1 y **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** Pico 2, podrían indicar que la longitud de las cadenas implicadas en la formación del empaquetamiento responsable de estas transiciones es distinta en cada caso, ya que estos valores están directamente relacionadas con el peso molecular del polímero.

Parece que los datos obtenidos mediante DSC vuelven a mostrar similitudes y diferencias entre estas dos muestras pero, todavía no son suficientes para aclarar de forma satisfactoria todo lo que se observa.

3.2.4.6.4.10. G2-b-PEG$_{13000}$-b-G2.

El híbrido **G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2** es el compuesto que posee dos dendrones, uno en cada extremo, con mayor porcentaje de PEG, un 80%. Sin embargo, en esta ocasión no se observa la transición de cristalización asociada a la fracción de **N$_3$-PEG$_{13000}$-N$_3$** durante el enfriamiento (Figura 3.130). A medida que se calienta la muestra, aparece una transición vítrea alrededor de -35 °C y una fusión en torno a 54 °C, con una temperatura algo inferior a la T_m que se observaba en el caso de **N$_3$-PEG$_{13000}$-N$_3$** (63 °C). Además, el ΔH_m ha descendido notablemente desde 160.6 J/g hasta 2.1 J/g, por lo que el X_c es de 1%.

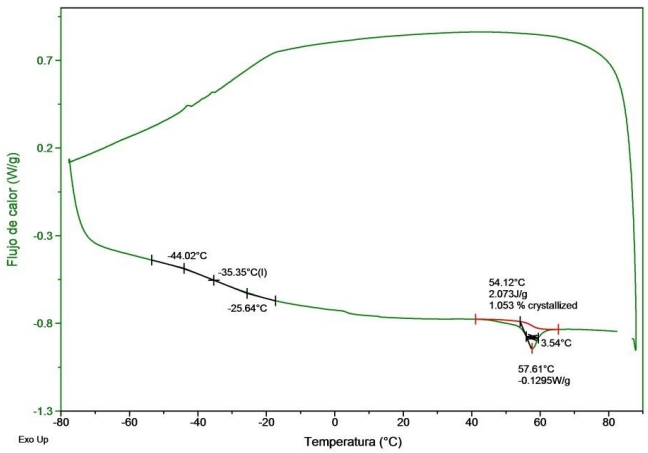


Figura 3.130. Termograma obtenido para el híbrido G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2.

Parece ser que el hecho de tener dos **G2** en los extremos, junto con el gran tamaño de las cadenas, lastra su movimiento, impidiendo que alcancen posiciones con una estructura ordenada, lo que hace que descienda notablemente el X_c.

En esta ocasión también se calentó la muestra hasta temperaturas más altas (190 °C) sin que se observase alguna fusión adicional.

3.2.4.6.4.11. $mPEG_{5600}$-b-G3.

El híbrido **mPEG$_{5600}$-*b*-G3** es el único formado por **G3** y en el que la fracción de PEG y dendrón es similar (52% de mPEG$_{5600}$ y 48% de **G3**). En el termograma obtenido se observan unas transiciones de fusión y de cristalización con unas temperaturas que difieren poco de los valores obtenidos para **mPEG$_{5600}$-N$_3$** puro (Figura 3.131). Mientras que en el PEG la cristalización se producía a 32 °C, ahora aparece a 24 °C, y la fusión que ocurría a 62 °C ahora se produce a 57 °C. También se observa una pequeña transición vítrea sobre los 4 °C. Sin embargo, la principal diferencia respecto a lo visto hasta ahora es que ha aumentado el X_c, superando el 100%. El valor del ΔH_m obtenido implica que no solo se está fundiendo el PEG, sino que se podría deber a la fusión de una estructura en la que ambos bloques participen.

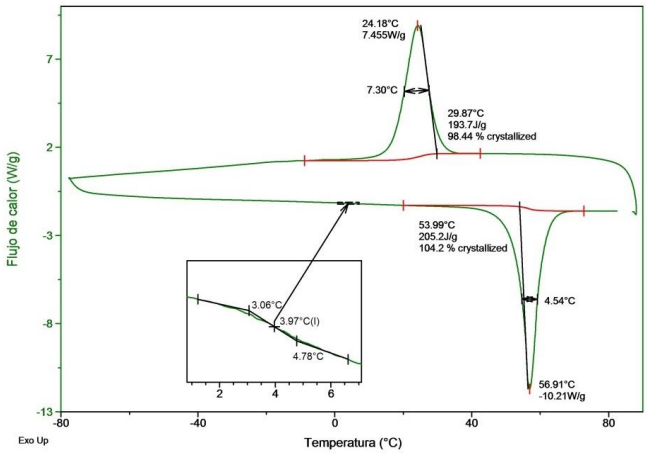


Figura 3.131. Termograma para el híbrido mPEG$_{5600}$-*b*-G3.

La muestra también se calentó hasta 250 °C para observar si se podría producir descomposición o alguna otra transición a mayor temperatura, dado que ahora el porcentaje de **G3** es casi igual al del PEG. Sin embargo, solo se reprodujeron las transiciones descritas anteriormente.

3.2.4.6.5. Resumen.

Para poder comparar los resultados, en vez de hacerlo en función del tamaño total del híbrido, se agruparán los compuestos en tres clases, en función del dendrón que tengan. Es arriesgado comparar los datos obtenidos para híbridos con diferentes dendrones, ya que existen bastantes diferencias entre **G1**, **G2** y **G3** como el tamaño, número y accesibilidad de las unidades de benceno, número de los grupos metoxilo terminal o cavidades. Por lo que, para poder extraer unas conclusiones preliminares de los datos obtenidos, solo se pueden comparar los híbridos que posean el mismo dendrón.

3.2.4.6.5.1. Híbridos con G1.

En esta serie se encuentran híbridos que tienen **G1** unido en uno o en ambos extremos de la cadena de PEG. Los datos obtenidos para **G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1**, **mPEG$_{1000}$-*b*-G1** y **mPEG$_{2000}$-*b*-G1** se resumen en la Tabla 3.62.

Tabla 3.62. Valores de T_g (°C), T_c (°C), T_m (°C), variación de X_c (ΔX_c, en %) y porcentaje en peso de PEG (%PEG) obtenidos para las muestras G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1, mPEG$_{1000}$-*b*-G1 y mPEG$_{2000}$-*b*-G1.

Muestra	T_g (°C)	T_c (°C)	T_m (°C)	ΔX_c (%)	%PEG
G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1	6				
mPEG$_{1000}$-*b*-G1	46	-1	38	+5	70
mPEG$_{2000}$-*b*-G1	-7	16	51	-6	82

Parece que cuando el bloque de PEG es minoritario, como en **G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1**, no se observan las transiciones propias del PEG. La proporción del PEG podría no ser suficiente como para lograr un empaquetamiento ordenado que origine cristales y quedaría amorfo. Esto se concuerda con la aparición de una transición vítrea.

Al aumentar el porcentaje de mPEG, en **mPEG$_{1000}$-*b*-G1** y **mPEG$_{2000}$-*b*-G1**, se vuelven a observar las transiciones que sí aparecían en los mPEG-N_3 precursores. Parece que cuando el porcentaje de PEG es mayoritario reaparecen las transiciones de fusión y cristalización gracias a la habilidad que tiene el PEG de formar dominios cristalinos.[157] Sin embargo, las temperaturas de estas transiciones son inferiores a las obtenidas para los mPEG-N_3. Dado que la temperatura a la que aparecen las transiciones de fusión y cristalización varía con el tamaño de la cadena de PEG, podría suceder que las transiciones observadas correspondan solo a un fragmento de la cadena. Es decir, solo el segmento de la cadena de PEG que se encuentra más alejado del dendrón sería capaz de empaquetarse de la misma forma que lo hace en el mPEG-N_3. Como se trata de una fracción, su tamaño es inferior al de la cadena original, por lo que las temperaturas de las transiciones son más bajas que las obtenidas para los mPEG-N_3.

A mayores también aparece una transición vítrea durante el calentamiento. Esta transición se podría deber a que el segmento de la cadena de mPEG unido directamente al dendrón no puede formar un empaquetamiento similar al del extremo metoxilado, debido a que el gran volumen de la molécula dendrítica se lo impediría. Por lo que, en vez de alcanzar una disposición ordenada, se formaría una parte amorfa, responsable de una transición vítrea parcial. Tanto el tamaño de este segmento como la reducción de movilidad causada por la unión con el dendrón, influirán en la temperatura a la que aparecerá esta transición vítrea.

3.2.4.6.5.2. Híbridos con G2.

En los híbridos con **G2** se pueden diferenciar dos series, en función de si hay sólo un **G2** en un extremo o tiene dos **G2**. Además, hay que tener en cuenta que el **G2-TMS** no presentó ninguna transición (T_g, T_c, T_m) en el rango de temperaturas de 0 a 190 °C.

Si se comparan los datos de la serie de mPEG-*b*-G2, que se resumen en la Tabla 3.63, se observa que, al igual que sucedía con los híbridos de **G1**, a medida que aumenta el porcentaje de mPEG, en el híbrido pasa de no observarse transiciones de cristalización o fusión similares a las del mPEG-N_3, a unas situaciones donde sí aparecen esas transiciones a temperaturas relativamente más bajas de lo que aparecían en el mPEG-N_3 puro. Además, aparece una

[157] I. Gitsov, K. L. Wooley, C. J. Hawker, P. T. Ivanova, J. M. J. Fréchet, *Macromolecules* **1993**, *26*, 5621-5627.

transición vítrea que no se producía ni en **G2-TMS** ni en los mPEG-N_3. Estas diferencias observadas entre los termogramas de los mPEG-N_3 y mPEG-*b*-G2 se podrían explicar del mismo modo que se hizo con los híbridos con **G1** pero, ahora hay que tener en cuenta que el responsable es **G2**, una molécula mucho más voluminosa. La unión de esta molécula tan voluminosa a uno de los extremos del mPEG obstaculizaría el empaquetamiento ordenado. Así se genera un aumento de la fracción de parte amorfa que concuerda con la aparición de la transición vítrea y el notable descenso del X_c. Además, como también se explicó en el caso de los híbridos con **G1**, el descenso en los valores de T_m y T_c se podría relacionar con el hecho que solo el segmento más alejado del dendrón es capaz de empaquetarse del mismo modo que lo hace el PEG original. Como las temperaturas de las transiciones están directamente relacionadas con el peso molecular y en el caso de los híbridos solo se empaqueta una fracción de la cadena, los valores de las temperaturas que se obtienen para los híbridos son inferiores a los observados para la cadena entera.

Tabla 3.63. Valores de T_g (°C), T_c (°C), T_m (°C), variación de X_c (ΔX_c, en %) y porcentaje en peso de PEG (%PEG) obtenidos para las muestras mPEG$_{1000}$-*b*-G2, mPEG$_{2400}$-*b*-G2, mPEG$_{5600}$-*b*-G2, mPEG$_{11000}$-*b*-G2 Pico 1 y Pico 2.

Muestra	T_g (°C)	T_c (°C)	T_m (°C)	ΔX_c (%)	%PEG
mPEG$_{1000}$-*b*-G2	-12		131		38
mPEG$_{2400}$-*b*-G2	-46	-49	-25 136	-50	60
mPEG$_{5600}$-*b*-G2	-46		51	-80	77
mPEG$_{11000}$-*b*-G2 Pico 1		15 -70	-42 53	-41 -85	87
mPEG$_{11000}$-*b*-G2 Pico 2	-56	22 -69 -29	-41 34	-75 -83	87

Llama la atención que en las muestras de **mPEG$_{1000}$-*b*-G2** y **mPEG$_{2400}$-*b*-G2** aparezca una transición de fusión por encima de 130 °C, aunque ni en los mPEG-N_3 ni en el **G2-TMS** aparecía ninguna transición a esas temperaturas. Se podría tratar de una transición relativa a la parte de la cadena de PEG que se encuentra más cercana al dendrón. La propia unión del PEG con el dendrón, junto a posibles interacciones que se produzcan entre ambos gracias a la proximidad, hace que el movimiento de esta parte de la cadena esté más restringido. Esto haría necesario calentar a temperaturas más altas para lograr la fusión. En **mPEG$_{1000}$-*b*-G2** se aprecia esta fusión a temperatura elevada porque las cadenas de PEG son demasiado pequeñas (el porcentaje de PEG es del 38%) como para que aparezcan las transiciones de cristalización y fusión características de **mPEG$_{1000}$-N$_3$**. De este modo, solo se observa la transición vítrea debida al aumento de la amorficidad producido por el **G2** y la fusión descrita. Por su parte, en **mPEG$_{2400}$-*b*-G2**, además de la transición vítrea que aparece debido al aumento de la fracción amorfa provocada probablemente por el **G2**, sí aparecen las transiciones de cristalización y fusión ya que el porcentaje de PEG es mayor, de un 60%. Los valores de las temperaturas a las que aparecen son inferiores a lo esperado para cadenas de mPEG$_{2400}$. Esto se podría deber a que sólo el extremo metoxilado de la cadena de mPEG$_{2400}$ adopta el empaquetamiento típico del PEG. Mientras que el otro extremo de la cadena, que se encuentra unido directamente con

el dendrón, tiene el movimiento más restringido (como en **mPEG$_{1000}$-*b*-G2**) y por esta razón aparece la fusión en torno a 136 °C. También se podría pensar en otra hipótesis. Al igual que las cadenas de PEG pueden actuar como facilitadores de la cristalización de moléculas como la urea durante la formación de complejos de inclusión,[158] en el caso de los híbridos, las cadenas de PEG podrían reorganizar las moléculas de **G2** favoreciendo su cristalización y, por ello, mientras que en el termograma de **G2-TMS** no se observaba ninguna transición debido a la amorficidad de la muestra, ahora en el híbrido sí se observa a una T_m superior a 130 °C. Es difícil pensar que la fusión del PEG alcance una temperatura tan alta, sin embargo en el primer calentamiento de **G1-TMS** ya se podía observar una fusión en torno a 183 °C. Por ello, se podría considerar que la transición de fusión que aparece en los híbridos **mPEG$_{1000}$-*b*-G2** y **mPEG$_{2400}$-*b*-G2** a partir de los 130 °C se deba al bloque dendrítico.

Al comparar entre sí los datos de la serie G2-*b*-PEG-*b*-G2 (Tabla 3.64), se observa la misma tendencia. Cuando el porcentaje de dendrón es mayor que el porcentaje de PEG, no se observan las transiciones de cristalización ni de fusión que se observaban en el correspondiente N_3-PEG-N_3. Al incrementar el porcentaje de PEG, aparecen las transiciones de cristalización y fusión pero, como en las ocasiones anteriores, a temperaturas más bajas que las observadas para el PEG puro.

Tabla 3.64. Valores de T_g (°C), T_c (°C), T_m (°C), variación de X_c (ΔX_c, en %) y porcentaje en peso de PEG (%PEG) obtenidos para las muestras G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2, G2-*b*-PEG$_{7800}$-*b*-G2 y G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2.

Muestra	T_g (°C)	T_c (°C)	T_m (°C)	ΔX_c (%)	%PEG
G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2	23				40
G2-*b*-PEG$_{7800}$-*b*-G2	-48	-27 -11 -1	50	-10	70
G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2	-35		58	-84	80

Si se compara lo termogramas y los datos de los híbridos **mPEG$_{1000}$-*b*-G2** y **G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2** se observan similitudes (Tabla 3.65). En ambos no se aprecian las transiciones de cristalización y de fusión de los correspondientes PEGs, por lo que no se puede calcular el X_c. Además, en ambos ha aparecido una transición vítrea relativa a la parte amorfa (en torno a -12 °C para **mPEG$_{1000}$-*b*-G2** y alrededor de 23 °C **G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2**).

Por otra parte, si se comparan los termogramas y los datos de los híbridos **mPEG$_{5600}$-*b*-G2** y **G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2** también se aprecian similitudes entre ambos (Tabla 3.65). En ambos aparece una transición vítrea (en torno a -46 °C para **mPEG$_{5600}$-*b*-G2** y alrededor de -35 °C para **G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2**) y se produce una fusión por encima de 50 °C (sobre 51 °C en el caso de **mPEG$_{5600}$-*b*-G2** y 58 °C para **G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2**). El X_c ha descendido en ambos casos es próximo a 80%. Además, son los dos únicos casos en los que los híbridos no presentan transición de cristalización aunque el porcentaje de PEG sea superior al 77%.

[158] H.-M. Ye, Y. Y. Song, J. Xu, B.-H. Guo, Q. Zhou, *Polymer* **2013**, *54*, 3385-3391.

Tabla 3.65. Valores de T_g (°C), T_c (°C), T_m (°C), variación de X_c (ΔX_c, en %) y porcentaje en peso de PEG (%PEG) obtenidos para las muestras mPEG$_{1000}$-*b*-G2, G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2. mPEG$_{5600}$-*b*-G2 y G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2.

Muestra	T_g (°C)	T_c (°C)	T_m (°C)	ΔX_c (%)	%PEG
mPEG$_{1000}$-*b*-G2	-12		131*		38
G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2	23				40
mPEG$_{5600}$-*b*-G2	-46		51	-80	77
G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2	-35		58	-84	80

De una forma más general, estas similitudes ente los híbridos mPEG-*b*-G2 y los G2-*b*-PEG-*b*-G2 se pueden asociar con la relación molar PEG/dendrón, muy parecida dentro de las dos series. Sin embargo, se produce un aumento en las T_g. Esto se podría deber a que como en los híbridos G2-*b*-PEG-*b*-G2 los dos **G2** están unidos a una misma cadena, existe una restricción en el movimiento de las cadenas que no ocurre en los híbridos mPEG-*b*-G2. Sería necesario alcanzar temperaturas un poco más elevadas para lograr el movimiento de las cadenas. Además, el aumento de los valores de T_m que se observa al comparar **mPEG$_{5600}$-*b*-G2** y **G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2** puede ser debido a la mayor relación molar PEG/dendrón que posee el híbrido **G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2**.

3.2.4.6.5.3. Híbrido con G3.

La muestra del híbrido **mPEG$_{5600}$-*b*-G3** ha sido la única que ha presentado un X_c por encima del 100%, lo que podría indicar que se forme una estructura en la que participen ambos bloques.

Se sabe que el PEG tiene tendencia a formar complejos moleculares cristalinos con una gran variedad de compuestos tanto inorgánicos como orgánicos.[159] La estructura química del PEG se adecúa particularmente para formar este tipo de complejos con pequeñas moléculas a través de diferentes interacciones intermoleculares. Se produce un desplazamiento en las cadenas de PEG desde su conformación de mínima energía. El coste energético que representa la nueva situación se debe compensar mediante la formación de interacciones intermoleculares entre el PEG, que actúa como anfitrión, y las moléculas a alojar. Se pueden diferenciar dos casos:

1. La interacción entre el anfitrión macromolecular (PEG) y las moléculas huéspedes no es específica. En estos casos, la estructura del PEG no difiere mucho de su conformación original y de mínima energía. Por esta razón, las interacciones que se establecen entre el anfitrión y las moléculas acogidas suelen ser débiles: fuerzas de Van der Waals como ocurre con el *p*-dihalogenobenceno o interacciones electroestáticas como en el caso de sales inorgánicas ($HgCl_2$ o sales alcalinas).[160] Los complejos se forman mediante un proceso de intercalación o inclusión, en el que las moléculas hospedadas difunden dentro de la celda unidad del PEG y se alojan entre las capas de hélices poliméricas. Estos complejos se preparan simplemente sumergiendo un film de PEG semicristalino en el vapor o disolución deseada.
2. La interacción que existe es específica. Se suelen producir enlaces de hidrógeno entre los oxígenos de los éteres de las cadenas de PEG y los grupos hidroxílicos de moléculas

[159] M. Dosière, *Macromol. Symp.* **1997**, *114*, 51-62.

[160] L. Paternostre, P. Damman, M. Dosière, *J. Polym. Sci., B: Polym. Phys. Ed.* **1999**, *37*, 1197-1208.

bencílicas. Es el caso, por ejemplo, del resorcinol, 2-metilresorcinol, 5-metilresorcinol, hidroquinona y *p*-nitrofenol.[161] La formación de estas interacciones intermoleculares fuertes se produce para intentar compensar la modificación drástica de la conformación de las cadenas de PEG que se puede llegar a producir. La formación de estos complejos moleculares requiere la eliminación completa de la estructura inicial del PEG ya sea fusión o por disolución.

La presencia de moléculas huéspedes afecta a la morfología del cristal. El empaquetamiento molecular en las estructuras de los complejos de PEG refleja la competición entre diferentes contribuciones como la formación de interacciones intermoleculares, la distorsión de las cadenas de polímero desde la conformación estable helicoidal y el empaquetamiento molecular.[162] Dependiendo de la clase de moléculas y de las interacciones que se produzcan, se observan diferentes morfologías. Con aquellas moléculas donde la interacción no es específica, como por ejemplo el *p*-diclorobenceno, la cristalización produce cristales lamelares con cadenas extendidas (EC, 'extended chains') (Figura 3.132 A) o con cadenas completamente plegadas (IFC, 'integral folded chain') para T_c baja y moderada (Figura 3.132 B).[159] Cuando aumenta la fuerza de las interacciones entre las cadenas de PEG y las moléculas huéspedes, como en el caso de *p*-nitrofenol, las cadenas de PEG adoptan una conformación de cadena parcialmente doblada (NIFC, 'non integral folded chain') en todo el rango de T_c (Figura 3.132 C).[159] Esto se debe a que los enlaces de hidrógeno restringen el movimiento de las cadenas, impidiendo que en estos cristales NIFC las cadenas se reorganicen en configuraciones EC o IFC. Sin embargo, en casos con una menor magnitud de interacciones, aunque también sean de tipo enlace de hidrógeno, existe una ligera movilidad en las cadenas. Esto permite que, aunque en las primeras etapas se pueda observar cristales con conformación NIFC relativamente más estables que los observados en el PEG puro, con el paso del tiempo, las cadenas sí sean capaces de reorganizarse y llegar a una conformación de EC o IFC. Es el caso de complejos de PEG con resorcinol, en los cuales se pueden apreciar las diferentes estructuras descritas según las temperaturas y tiempos de cristalización utilizados.[161]

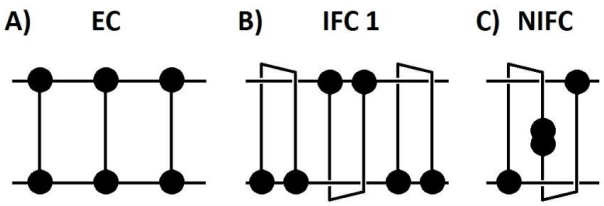


Figura 3.132. Vista esquemática de la disposición de la cadena en los cristales de oligómeros de PEG. EC ('extended chain' o cadena extendida/estirada, A), IFC 1 ('one integral folded chain' o una cadena completamente plegada, B) y NIFC ('non integral folded chain' o cadena parcialmente plegada, C).

A diferencia de lo encontrado en la bibliografía, las moléculas a albergar entre las cadenas de PEG en el caso del híbrido **mPEG$_{5600}$-*b*-G3**, presentan un gran volumen y no son planas. Esto hace pensar que la separación que se debería producir entre las cadenas de PEG sería mayor que en los casos descritos, alejándose más de la conformación de mínima energía. Para

[161] L. Paternostre, P. Damman, M. Dosière, *Polymer* **1998**, *39*, 4579-4592.

[162] P. Damman, L. Paternostre, J.-F. Moulin, M. Dosière, *Macromol. Symp.* **1999**, *138*, 57-71.

compensarlo y estabilizar la estructura, se deberían crear interacciones fuertes y en gran número.

Podría parecer más sencillo pensar que sí se produzca una cierta interacción entre las cadenas de PEG y los anillos aromáticos que se encuentren más accesibles. Esto modificaría el tipo de empaquetamiento original del PEG, originando un nuevo reordenamiento en el que la disposición de las cadenas esté regida de algún modo por el **G3**. De esta forma, ambos bloques intervendrían en la nueva estructura que aparece al cristalizar. Para corroborar la existencia de esta posible estructura sería necesario realizar un estudio más pormenorizado de esta muestra. Por una parte, sería necesario determinar la estructura cristalina, para lo que se podrían utilizar técnicas como la difracción de rayos X o técnicas espectroscópicas, principalmente FTIR o espectroscopía Raman. Por otra parte, con la ayuda de la microscopía óptica y la dispersión de rayos X a bajo ángulo (SAXS, abreviatura en inglés de *small angle X-ray scattering*) se podría estudiar la morfología cristalina de estos posibles complejos. También se podrían crear diagramas de fase, para lo que sería necesario registrar medidas de DSC de muestras en las que se vayan variando el porcentaje de ambos bloques. Lamentablemente, como la cantidad producida de híbrido **mPEG$_{5600}$-*b*-G3** se utilizó en las caracterizaciones descritas en este trabajo, no se dispone de producto para realizar los estudios descritos. Sería necesario volver a sintetizar el híbrido, algo que no ha sido posible por falta de tiempo.

Para intentar entender qué es lo que ocurría con estos LDBCs, se pensó en analizar los compuestos sintetizados con una técnica que permitiese caracterizar las partículas coloidales que se encontrasen en disolución, por lo que se realizó un estudio para caracterizar los LDBCs con la técnica de DLS.

3.2.4.7. Caracterización de LDBCs por DLS.

Como se comentó anteriormente (véase el capítulo 3.1.3.8), la DLS se emplea para caracterizar partículas, emulsiones o moléculas que se encuentran dispersas o disueltas en un líquido. Con esta técnica se obtienen propiedades como el tamaño hidrodinámico y la distribución de tamaño de las partículas coloidales en la región submicrométrica.

3.2.4.7.1. Equipo.

Para determinar el tamaño hidrodinámico de los híbridos se utilizó un Zetasizer Nano ZS ZEN3600 (Malvern Instruments) equipado con un láser de He-Ne a una λ = 633 nm y que realiza medidas con un ángulo de 90°. Se utilizó una cubeta de vidrio de 1 cm de paso de luz y las medidas se realizaron a 20 °C. Las disoluciones originales de 1 mg/mL y sus respectivas diluciones, de hasta 10^{-5} mg/mL, se filtraron empleando una jeringa provista de filtros Durapore PVDF 0.22 µm (Millipore) para las disoluciones con disolventes orgánicos y filtros Type HA 0.45 µm (Millipore) para disoluciones con disolventes acuosos. La adquisición y tratamiento de datos se realizaron con el programa Dispersion Technology Software Versión 4.00 de Malvern Instruments Ltd.

3.2.4.7.2. Caracterización de los LDBCs sintetizados mediante DLS.

Con esta técnica se analizaron aquellos híbridos que habían presentado una única distribución de pesos moleculares por otras técnicas, **mPEG$_{1000}$-*b*-G1**, **mPEG$_{2000}$-*b*-G1**, **mPEG$_{1000}$-*b*-G2** y **G1-**

***b*-PEG$_{400}$-*b*-G1**. En la Tabla 3.66 se recogen los diámetros obtenidos de las muestras mencionadas en aquellos disolventes en los que el estudio de solubilidad indicó que eran totalmente solubles (véase el capítulo 3.2.4.1).

Tabla 3.66. Diámetros (nm) medidos por DLS.

Muestra	$CHCl_3$	THF	Tolueno	H_2O	H_2O:CH_3OH
mPEG$_{1000}$-*b*-G1	<1	<1 28	<1	68 342	2 68-91 825
mPEG$_{2000}$-*b*-G1	5 255	2	<1	10-28 295-343	3 255-615
mPEG$_{1000}$-*b*-G2	<1 4 92	<1 37	<1 4 615		
G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1	≈1	≈1	≈1		

Los tamaños varían entre menos de 1 nm hasta más de 1 µm, incluso para algunas muestras se encuentran más de un valor. Aunque en los disolventes orgánicos estudiados ambos bloques son solubles, los resultados obtenidos podrían indicar que probablemente uno de los bloques sería más soluble que el otro, pudiendo darse diferentes situaciones. Se podría pensar que el dendrón es menos soluble que la cadena de PEG, por lo que podrían formar micelas. De esta forma, que aquellos tamaños inferiores a 1 nm corresponderían a moléculas de híbrido aisladas en disolución (Figura 3.133 A), los tamaños con valores de decenas de nm que se podrían deber a micelas (Figura 3.133 B), mientras que los tamaños más grandes podrían ser originados por agregados (Figura 3.133 C).

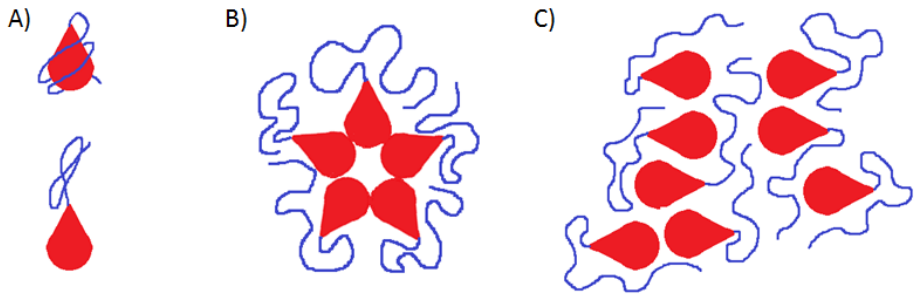


Figura 3.133. Diferentes situaciones que serían posibles en disolución.

Es necesario seguir estudiando estas situaciones para poder extraer conclusiones más precisas. Con el fin de conseguir información útil que sirviese para completar la adquirida hasta este momento, se pensó en utilizar la microscopía electrónica para analizar algunas de las muestras que presentaron una distribución de pesos moleculares monodispersa en GPC y MALDI (véanse los capítulos 3.2.4.3 y 3.2.4.5).

3.2.4.8. Caracterización de LDBCs por microscopía electrónica.

La microscopía TEM, comentada anteriormente (véase el capítulo 3.1.3.7), y la microscopía electrónica de barrido (SEM, abreviatura en inglés de *scanning electron microscopy*) son técnicas que permiten obtener una imagen directa de los sistemas estudiados y conseguir así información acerca de la estructura, morfología y distribución de tamaños de los elementes analizados.

Los microscopios empleados en SEM presentan un equipamiento similar al descrito para el TEM. Constan de cañón de electrones que genera el haz de electrones, lentes condensadoras y objetivo y sistema de vacío (Figura 3.134). La diferencia fundamental entre ambas técnicas radica en cómo forman y magnifican las imágenes. Esto hace que la información que se obtiene por cada técnica es diferente. La principal característica de la técnica SEM es su gran profundidad de campo que permite tener una percepción tridimensional de la superficie de la muestra de estudio.

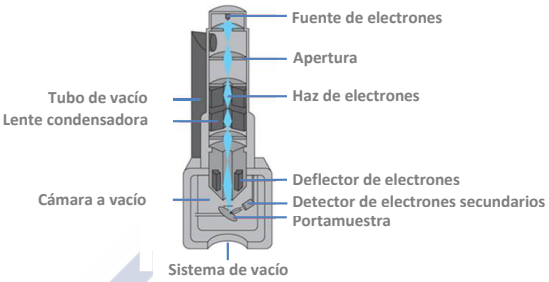


Figura 3.134. Componentes de un microscopio de barrido de electrones.

En un SEM las imágenes se obtienen al realizar un bombardeo de la muestra con electrones de forma que se barre la superficie de la muestra punto a punto.

En un microscopio SEM se realizan barridos longitudinales sobre la superficie del sólido con un haz de electrones de energía elevada mediante un rastreo programado. La interacción entre los electrones incidentes y los átomos que componen la muestra produce diversos tipos de señales en la superficie, entre las que se incluyen los electrones retrodispersados, secundarios y Auger, los fotones debidos a la fluorescencia de rayos X y otros fotones de diversas energías. Todas estas señales se utilizaron en estudios de superficies pero, en SEM, lo más habitual es emplear detectores que capten las señales de los electrones secundarios ya que proporcionan las imágenes con más detalle. El detector situado dentro de la cámara de muestra mide la señal de aquellos electrones del haz incidente que han penetrado en la superficie del material, colisionado con los electrones de los átomos de la muestra, y que por ello al salir presentan una disminución de energía proporcional a la distancia de penetración experimentada que se traduce en una imagen tridimensional de la superficie de la muestra en escala de grises.

3.2.4.8.1. Equipo.

Las imágenes de SEM se obtuvieron con un equipo Zeiss FE-SEM-Ultra Plus. Las muestras se depositaron sobre una oblea de silicio por *spin-coating* a 1.500 rpm a partir de disoluciones de concentración $1.0x10^{-3}$ M en $CHCl_3$ de calidad HPLC, filtradas previamente con una jeringa provista de un filtro Durapore PVDF 0.22 µm (Millipore). Se obtuvieron imágenes para las muestras de muestras de **G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1**, **mPEG$_{1000}$-*b*-G1** en $CHCl_3$.

La visualización de las imágenes de TEM se realizó con un JEOL JEM-2010. Las muestras se prepararon por deposición directa de una disolución de la muestra sobre una rejilla de cobre de 400 Mesh recubiertas con una película de carbono (TED PELLA, INC). Una vez evaporado todo el disolvente, se llevó a cabo el estudio de la muestra mediante TEM. Se obtuvieron

imágenes para las muestras de **G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1**, **mPEG$_{1000}$-*b*-G1**, **mPEG$_{2000}$-*b*-G1** y **mPEG$_{1000}$-*b*-G2** en $CHCl_3$ y las muestras de **mPEG$_{1000}$-*b*-G1** y **mPEG$_{2000}$-*b*-G1** disueltas en H_2O. El análisis de las micrografías obtenidas se realizó con el programa ImageJ versión 1.43u.

3.2.4.8.2. Análisis de las imágenes mediante SEM y TEM.

Las muestras estudiadas por SEM y TEM se escogieron por presentar una distribución de pesos moleculares monodispersa en GPC y MALDI (véanse los capítulos 3.2.4.3 y 3.2.4.5) y ser totalmente solubles en el disolvente indicado según el estudio de solubilidad realizado (véase el capítulo 3.2.4.1). Al tratarse de muestras orgánicas se comprobó que el haz de electrones empleado dañaba la muestra durante el enfoque de la imagen, degradando rápidamente la película de muestra depositada y dificultando la adquisición de imágenes.

Destacan las imágenes obtenidas para el híbrido **G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1** disuelto en $CHCl_3$ (Figura 3.135). En ellas se aprecian principalmente tres tipos de estructuras. Se observan esferas pequeñas con diámetros comprendidos entre 100 y 300 nm (Figura 3.135 izquierda), estructuras esféricas con diámetros entre 1 y 3 µm y estructuras macromoleculares con forma de donut (Figura 3.135 derecha), que han aparecido tanto en las imágenes de SEM como en las de TEM. Estas estructuras se podrían deber a un efecto del sustrato utilizado o a un efecto de la evaporación del disolvente.

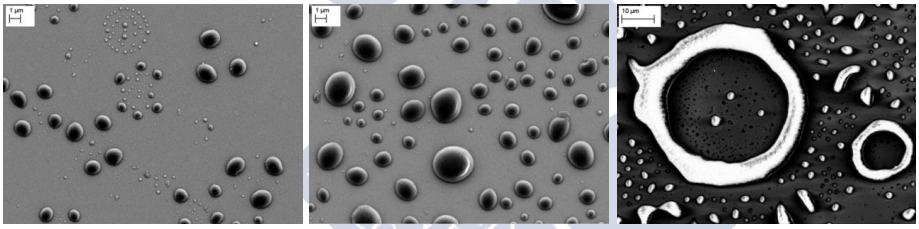


Figura 3.135. Imágenes de SEM obtenidas para el híbrido G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1.

Visto estos resultados y los obtenidos por DLS (véase el capítulo 3.2.4.7), se podría presuponer la formación de micelas en disolventes acuosos y en alguno de los disolventes orgánicos utilizados, si se confirmase la hipótesis de la diferente solubilidad de cada bloque. Sería necesario realizar un estudio más pormenorizado utilizando técnicas como la criomicroscopía electrónica (Cryo-EM, abreviatura en inglés de *cryo-electron microscopy*) o la criomicroscopía electrónica de barrido (CSEM, abreviatura en inglés de *cryo-scanning electron microscopy*), ya que permitiría realizar el estudio de las muestras en su estado hidratado y minimizaría la degradación debida al haz de electrones que dificulta la adquisición de imágenes con muestras de compuestos orgánicos.

4. Parte experimental.

4.1. Procedimientos generales.

Todas las operaciones que implican la manipulación de reactivos sensibles al oxígeno o a la humedad se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte de argón desoxigenado y seco (Argón Alphagaz B-50). El material de vidrio requerido fue secado en estufa a 120 °C durante 12 horas y enfriado posteriormente bajo corriente de argón.

Los disolventes utilizados se purificaron según las indicaciones de Brown[163] y se destilaron bajo atmósfera de argón, utilizando un agente desecante adecuado. El THF se destiló de Na-benzofenona, el tolueno de Na, el CH_2Cl_2 de P_2O_5 y la Et_3N y piperidina de CaH_2.

Los reactivos para síntesis se utilizaron sin previa purificación salvo que se indique lo contrario. El CuI se purificó según las indicaciones de Kauffmann.[164] Los PEGs de partida se adquirieron a las casas comerciales Sigma-Aldrich y Polymer Source con diferentes pesos moleculares y distribuciones estrechas (véase la Tabla 3.18 en el capítulo 3.2.3.7).

Para las reacciones a baja temperatura se utilizaron baños de hielo-sal o baños de acetona enfriados con una sonda de refrigeración HAAKE EK90-Inmersion Cooler (Thermo Scientific), provista de un controlador de temperatura. Para las reacciones a altas temperaturas se utilizaron bloques calefactores de aluminio DrySyn o baños de silicona provistos de termómetro de contacto. Las temperaturas indicadas se refieren a la temperatura del bloque o del baño externo.

La adición de disoluciones o disolventes se realizó con jeringas, tanto de plástico (Discardit) como de vidrio (Hamilton), con agujas Llorach-Luer.

Las fases orgánicas procedentes de la elaboración de las distintas reacciones se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Las concentraciones se realizaron en un rotavapor Büchi modelo RII, y todos los productos sintetizados se secaron a alto vacío.

El seguimiento de las reacciones se realizó por CCF, empleando cromatofolios de gel de sílice 20x20 cm tipo 60 F_{254} Merk, de un espesor de capa de 0.2 mm sobre soporte de aluminio. El análisis de las placas se llevó a cabo en lámpara de UV a 254 nm y 365 nm para los compuestos que absorben a dicha λ y también por revelado a calor de los cromatofolios previamente tratados con disoluciones de Ce(IV)/Mo(VI) [0.1 g de $Ce(NH_4)_3(NO_3)_6$ y 0.1 g de $Mo(NH_4)_4$ en H_2O (100 mL) y H_2SO_4 (5.6 mL)].

Para los polímeros sintetizados y que se emplearon en la estabilización de las NPs de oro (véase el capítulo 3.1), en cada síntesis se indican los valores de las conversiones determinadas por gravimetría, en vez de los rendimientos.

---

[163] H. C. Brown, G. W. Kramer, A. B. Levy, M. M. Midland, *Organic Synthesis via Boranes*, John Wiley & Sons: New York, 1975.

[164] G. B. Kauffmann, L. A. Teler, *Inorg. Synth.* **1963**, *7*, 9-12.

Para la cromatografía rápida en columna se empleó gel de sílice 60 (230-400 mesh, Merck) según las indicaciones de Still.[165] Los disolventes utilizados para la cromatografía rápida se destilaron antes de su uso (hexanos, EtOAc, THF y CH_2Cl_2).

La GPC a escala preparativa se realizó utilizando una columna de vidrio de 1.5 m de altura y 5.0 cm de diámetro, rellena de PS entrecruzado (BioBeads® S-X1, Bio-Rad) con un rango de separación de 600-14000 g/mol. Como fase móvil se empleó THF de calidad HPLC y eluido con flujo por gravedad. La muestra, en una cantidad máxima de 100 mg, se adicionó disuelta en THF de calidad HPLC. El acondicionamiento de la columna se realizó con THF de calidad HPLC siguiendo las indicaciones del fabricante.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros Bruker DPX 250 (campo magnético de 5.87 T, 250 MHz para ^{1}H y 63 MHz para ^{13}C), Bruker DRX-500 (campo magnético de 11.74 T, 500 MHz para ^{1}H y 126 MHz para ^{13}C) y Varian Inova 750 (campo magnético de 17.61 T, 750 MHz para experimentos de difusión) pertenecientes a la sección de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidade de Santiago de Compostela. Los espectros se realizaron utilizando $CDCl_3$ y THF-d_8 como disolvente según el tipo de compuesto. Los δ se expresan en unidades ppm en la escala de TMS (δ = 0.0 ppm) y las J en Hz. Se empleó como referencia interna la señal residual del disolvente; $CDCl_3$: 7.26 ppm (^{1}H, s) y 77.0 ppm (^{13}C, t); THF-d_8: 3.58/1.72 ppm (^{1}H) y 67.9/25.3 (^{13}C). Las señales de carbonos se asignaron mediante la comparación entre los espectros de RMN-^{13}C y DEPT-135. El tratamiento de los datos espectroscópicos de los experimentos de RMN-^{1}H y RMN-^{13}C se realizó con el programa MestReNova versión 11.0.4-18998. Los datos de los experimentos de difusión se trataron con el programa MestReC versión 4.7.0.0.

Los espectros de masas MALDI-TOF se realizaron en un equipo modelo Ultraflex III TOF/TOF de Bruker perteneciente a la unidad de Espectrometría de Masas y Proteómica de la Universidade de Santiago de Compostela. Los análisis se realizaron en modo reflectron o modo lineal, según el caso, e ionización positiva. Dependiendo de la muestra se utilizó $CHCl_3$ o THF como disolvente y ditranol-AgTFA como matriz, salvo que se especifique otra. El cálculo de las distribuciones de pesos moleculares se realizó tratando los datos obtenidos con el programa Polytools.

Para la GPC a escala analítica se utilizó un equipo PL-GPC 50 (Agilent) equipado con una columna rellena de matriz de PS/divinilbenceno entrecruzado (PLgel 3 µm Mixed-E, 300 mm x 7.5 mm, Agilent Technologies) que posee un rango de separación de 100-30000 g/mol y una alta resolución para pesos moleculares bajos. Como fase móvil se utilizó THF de calidad HPLC, estabilizado con 200 ppm de BHT, con un flujo de 1 mL/min y a una temperatura constante de 40 °C. Cada muestra se inyecto en alícuotas de 0.1 mL con una de concentración aproximada de 1 mg/mL preparadas con la misma fase móvil. Se empleó un detector de índice de refracción y se realizó la calibración de la columna con patrones de distribución estrecha tanto de PS como con PEG. A partir del análisis de regresión, se obtuvieron las correspondientes ecuaciones polinomiales de tercer orden para cada calibrado. La adquisición de los cromatogramas y el tratamiento de los datos se realizaron con los programas Cirrus GPC Online GPC/SEC Software versión 3.4 y Cirrus GPC Offline GPC/SEC Software versión 3.4.

[165] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

Las medidas de DSC se realizaron en un calorímetro Q200 (TA Instruments) equipado con un sistema de enfriamiento refrigerado. Las muestras, de pesos comprendidos entre 3-8 mg, se depositaron en portamuestras de aluminio abiertos (Tzero Low-Mass Pan, TA Instruments). Las medidas se realizaron en ciclos de calentamiento-enfriamiento-calentamiento, utilizando un rango de temperaturas comprendido entre -90 °C y 90 °C en la mayoría de los análisis. En alguna ocasión, tal y como se indica, se calentó hasta temperaturas más altas. Se utilizaron rampas de 20 °C/min y nitrógeno como gas inerte, con un flujo de 50 mL/min. La adquisición de los termogramas y el tratamiento de los datos se realizaron con el programa TA Instruments Universal Analysis 2000 versión 4.5.

Los espectros FTIR se registraron utilizando un espectrofotómetro Nicolet 6700 FT-IR, operando a *ta*. Las muestras se diluyeron en $CHCl_3$ y se depositaron sobre una ventana de KBr para formar un film. Las medidas se llevaron a cabo en modo de transmisión empleando resolución espacial de 4 cm^{-1} y realizando 100 barridos. La adquisición de los espectros y el tratamiento de los datos se realizó con el programa Omnic versión 6.1 (Thermo Nicolet).

Los espectros de absorción UV-Visible se registraron en un espectrofotómetro Hewlett-Packard HP 8452, con una lámpara de deuterio como fuente de excitación (región de emisión: 190-820 nm), utilizando cubetas de cuarzo QS con un paso de luz de 1 mm y 10 mm, según el caso, y realizando las medidas a *ta*. La adquisición y tratamiento de los espectros se realizó con el software HP 89530 MS-DOS UV/vis que incorpora el equipo.

Las medidas de DLS se realizaron en un Zetasizer Nano ZS ZEN3600 (Malvern Instruments) equipado con un láser de He-Ne a una λ = 633 nm y que realiza medidas con un ángulo de 90°, utilizando cubetas de vidrio de 1 cm de paso de luz y a 25 °C. Las disoluciones originales de 1 mg/mL y sus respectivas diluciones, de hasta 10^{-5} mg/mL, se filtraron empleando una jeringa provista de filtros Durapore PVDF 0.22 µm (Millipore) para las disoluciones con disolventes orgánicos y filtros Type HA 0.45 µm (Millipore) para disoluciones con disolventes acuosos. La adquisición y tratamiento de datos se realizaron con el programa Dispersion Technology Software Versión 4.00 de Malvern Instruments Ltd.

Para el procesado del resto de datos experimentales y la representación de los resultados en los gráficos que se muestran en este trabajo, así como la realización de los ajustes necesarios en cada caso, se empleó el programa de tratamiento de datos y gráficos OriginPro versión 8.5.0 SR1.

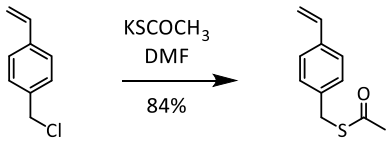
La visualización de las imágenes de TEM se realizó tanto con un Philips CM-12 trabajando a un voltaje de aceleración de 100 keV como con un JEOL JEM-2010 de la unidad de Microscopía Electrónica y Confocal de la Universidade de Santiago de Compostela. Las muestras se prepararon por deposición directa de una disolución de la muestra sobre una rejilla de cobre de 400 Mesh recubierta con una película de carbono (TED PELLA, INC), y dejando evaporar el disolvente al aire previamente al análisis. El análisis de las micrografías obtenidas para las disoluciones coloidales de las NPs de oro sintetizadas se realizó con el programa ImageJ versión 1.43u.

Las imágenes de SEM se obtuvieron con un equipo Zeiss FE-SEM-Ultra Plus de la unidad de Microscopía Electrónica y Confocal de la Universidade de Santiago de Compostela. Las muestras se depositaron sobre una oblea de silicio por *spin-coating* a 1.500 rpm a partir de

disoluciones de $1.0x10^{-3}$ M en $CHCl_3$ de calidad HPLC, filtradas previamente con una jeringa provista de un filtro Durapore PVDF 0.22 µm (Millipore).

4.2. Desarrollo de nuevos polímeros para la síntesis de NPs de oro.

4.2.1. Etanotioato de *S*-4-vinilbencilo (ETVB, 1).



2 **1**

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, provisto de septum para la entrada de argón, se preparó una disolución de tioacetato potásico (10.12 g, 88.62 mmol, 1.6 equiv) en DMF (50 mL) y se adicionó *p*-(clorometil)vinilbenceno, **2** (8 mL, 56.77 mol, 1 equiv),[166] manteniendo la mezcla de reacción en agitación durante una hora. A continuación, se añadió una disolución acuosa saturada de NaCl (10 mL) y la mezcla se extrajo con hexanos (10x10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (2x15 mL), se secó, filtró y concentró a vacío. El residuo se purificó en dos fracciones por cromatografía de adsorción en columna (5x15 cm, 4% EtOAc/hexanos, 3 veces), obteniéndose el compuesto deseado **1** [9.16 g, 47.69 mmol, 84%, densidad = 1.11 g/mL, R*f* = 0.7 (20% EtOAc/hexanos), aceite naranja].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.15 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar), 7.05 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar), 6.50 (1H, dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, CH), 5.55 (1H, dd, *J* = 17.6, 1.0 Hz, CH), 5.05 (1H, dd, *J* = 10.9, 0.9 Hz, CH), 3.92 (2H, s, CH_2), 2.13 (3H, s, CH_3).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 194.6 (CO), 137.1 (C), 136.4 (CH), 136.2 (C), 128.9 (CH), 126.3 (CH), 113.7 (CH_2), 33.0 (CH_2), 30.1 (CH_3).

4.2.2. Poliestirenos 1 y 2 (PS 1 y 2).

3 **PS 1**, 74%
PS 2, 97%

En un matraz Schlenk de 25 mL, previamente secado a llama y manteniendo una presión positiva de nitrógeno seco, se introdujeron estireno, **3** (11.40 mL, 100 mmol, 100 equiv), PMDETA (0.21 mL, 1 mmol, 1 equiv) y CuBr (144 mg, 1 mmol, 1 equiv). Tras realizar una desgasificación mediante cuatro ciclos *freeze/pump/freeze*, se añadió a la mezcla congelada bajo corriente de nitrógeno BPN (0.085 mL, 1 mmol, 1 equiv), se cerró el matraz y se calentó a 100 °C durante el tiempo correspondiente. A continuación, se añadió $CHCl_3$ (10 mL) para

[166] El *p*-(clorometil)vinilbenceno (90%) contiene 500 ppm de *tert*-butilcatecol como inhibidor.

disolver la mezcla de reacción. El polímero se purificó varias veces mediante precipitación con gran exceso de una mezcla de metanol:2-propanol (3:1) y posterior filtrado y lavado con metanol y agua. Finalmente, el polímero obtenido se secó a alto vacío para obtener el compuesto deseado.

Síntesis 1 (tiempo de reacción = 4 horas): **PS 1**[87] (7.46 g, 74%, sólido blanco).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.25-6.28 ((5xn)H, m, Ar), 4.64-4.37 (1H, m, CH-Br), 2.07-1.73 ((1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CN + CH_2), 1.73-1.26 ((2x(n-1)+3)H, m, C**H**$_2$-CHPh, CH_3).

Síntesis 2 (tiempo de reacción = 21 horas): **PS 2** (9.88 g, 97%, sólido blanco). Sus datos espectroscópicos coincidieron con los del compuesto preparado en las condiciones anteriores.

4.2.3. Poliestirenos 3-6 (PS 3-6).

3

PS 3, 65%
PS 4, 52%
PS 5, 71%
PS 6, 79%

En un matraz Schlenk de 25 mL, previamente secado a llama y manteniendo una presión positiva de nitrógeno seco, se introdujeron estireno, **3** (11.46 mL, 100 mmol, 100 equiv), PMDETA (0.21 mL, 1 mmol, 1 equiv) y CuBr (144 mg, 1 mmol, 1 equiv). Tras realizar una desgasificación mediante cuatro ciclos *freeze/pump/freeze*, se añadió a la mezcla congelada bajo corriente de nitrógeno BEB (0.136 mL, 1 mmol, 1 equiv), se cerró el matraz y se calentó a 100 °C durante 4 horas. A continuación, se añadió $CHCl_3$ (10 mL) para disolver la mezcla de reacción. El polímero se purificó varias veces mediante precipitación con gran exceso de una mezcla de metanol:2-propanol (3:1) y posterior filtrado y lavado con metanol y agua. Finalmente, el polímero obtenido se secó a alto vacío para obtener el compuesto deseado.

Síntesis 1: **PS 3** (6.78 g, 65%, sólido blanco).

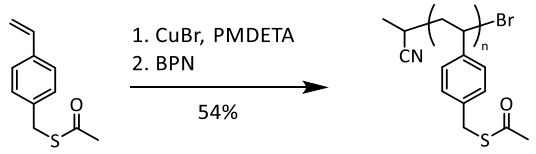
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.29-6.32 ((5x(n+1))H, m, Ar), 4.61-4.40 (1H, m, CH-Br), 2.04-1.73 ((1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CH_3 + CH_2), 1.73-1.28 ((2x(n-1))H, m, C**H**$_2$-CHPh), 0.98 (3H, m, CH_3).

Síntesis 2: **PS 4** (5.50 g, 52%, sólido blanco). Sus datos espectroscópicos coincidieron con los del compuesto preparado con las condiciones anteriores.

Síntesis 3: **PS 5** (7.58 g, 71%, sólido blanco). Sus datos espectroscópicos coincidieron con los del compuesto preparado con las condiciones anteriores.

Síntesis 4: **PS 6** (8.43 g, 79%, sólido blanco). Sus datos espectroscópicos coincidieron con los del compuesto preparado con las condiciones anteriores.

4.2.4. Polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo 1 (PETVB 1).[87]

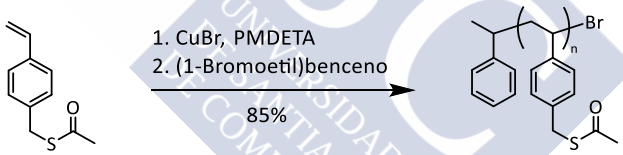


1 **PETVB 1**

En un matraz Schlenk de 25 mL, previamente secado a llama y manteniendo una presión positiva de nitrógeno seco, se introdujeron ETVB, **1** (2.5 mL, 50 mmol, 50 equiv), PMDETA (0.06 mL, 1 mmol, 1 equiv) y CuBr (41 mg, 1 mmol, 1 equiv). Tras realizar una desgasificación mediante cuatro ciclos *freeze/pump/freeze*, se añadió a la mezcla congelada bajo corriente de nitrógeno BPN (0.025 mL, 1 mmol, 1 equiv), se cerró el matraz y se calentó a 100 °C durante 4 horas. A continuación, se añadió $CHCl_3$ (10 mL) para disolver la mezcla de reacción. El polímero se purificó varias veces mediante precipitación con gran exceso de una mezcla de metanol:2-propanol (3:1) y posterior filtrado y lavado con metanol y agua. Finalmente, el polímero obtenido se secó a alto vacío para obtener **PETVB 1**[87] [1.24 g, 54%, sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.22-6.12 ((4xn)H, m, Ar), 4.44-4.32 (1H, m, Ph-C**H**-Br), 4.07 ((2xn)H, m, CH_2-S), 2.34 ((3xn)H, m, CO-CH_3), 2.06-1.53 ((1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CN + CH_2, CH_3), 1.53-1.14 ((2x(n-1)+3)H, m, C**H**$_2$-CHPhCH$_3$).

4.2.5. Polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo 2 (PETVB 2).

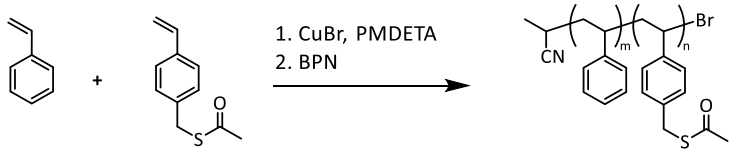


1 **PETVB 2**

En un matraz Schlenk de 25 mL, previamente secado a llama y manteniendo una presión positiva de nitrógeno seco, se introdujeron ETVB, **1** (2.5 mL, 50 mmol, 50 equiv), PMDETA (0.06 mL, 1 mmol, 1 equiv) y CuBr (41 mg, 1 mmol, 1 equiv). Tras realizar una desgasificación mediante cuatro ciclos *freeze/pump/freeze*, se añadió a la mezcla congelada bajo corriente de nitrógeno BEB (0.04 mL, 1 mmol, 1 equiv), se cerró el matraz y se calentó a 100 °C durante 4 horas. A continuación, se añadió $CHCl_3$ (10 mL) para disolver la mezcla de reacción. El polímero se purificó varias veces mediante precipitación con gran exceso de una mezcla de metanol:2-propanol (3:1) y posterior filtrado y lavado con metanol y agua. Finalmente, el polímero obtenido se secó a alto vacío para obtener **PETVB 2** [2.71 g, 85%, sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.24-6.14 ((4xn+5)H, m, Ar), 4.53-4.32 (1H, m, Ph-C**H**-Br), 4.07 ((2xn)H, m, CH_2-S), 2.34 ((3xn)H, m, CO-CH_3), 2.11-1.60 ((1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CH_3 + CH_2), 1.60-1.14 ((2x(n-1))H, m, C**H**$_2$-CHPh), 1.09-0.90 (3H, m, CH_3).

4.2.6. Poliestireno-*r*-polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo 1-7 (PS-*r*-PETVB 1-7).



3 **1**

PS-*r*-PETVB 1, 78%
PS-*r*-PETVB 2, 95%
PS-*r*-PETVB 3, 1%
PS-*r*-PETVB 4, 3%
PS-*r*-PETVB 5, 28%
PS-*r*-PETVB 6, 91%
PS-*r*-PETVB 7, 96%

En un matraz Schlenk de 25 mL, previamente secado a llama y manteniendo una presión positiva de nitrógeno seco, se introdujeron, con un número de equiv determinado para cada síntesis, estireno (**3**), ETVB (**1**), PMDETA y CuBr. Tras realizar una desgasificación mediante cuatro ciclos *freeze/pump/freeze*, se añadió a la mezcla congelada bajo corriente de nitrógeno BPN, se cerró el matraz y se calentó a 100 °C durante el tiempo correspondiente. A continuación, se añadió $CHCl_3$ (10 mL) para disolver la mezcla de reacción. El polímero se purificó varias veces mediante precipitación con gran exceso de una mezcla de metanol:2-propanol (3:1) y posterior filtrado y lavado con metanol y agua. Finalmente, el polímero obtenido se secó a alto vacío para obtener el compuesto deseado.

Síntesis 1 [**3** (5.2 mL, 45 mmol, 45 equiv), **1** (0.8 mL, 5 mmol, 5 equiv), PMDETA (0.21 mL, 1 mmol, 1 equiv), CuBr (147 mg, 1 mmol, 1 equiv), BPN (0.07 mL, 1 mmol, 1 equiv); 3 horas]: **PS-*r*-PETVB 1** (4.47 g, 78%, sólido blanco).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.24-6.25 ((5xm+4xn)H, m, Ar), 4.61-4.40 (1H, m, Ph-C**H**-Br), 4.07 ((2xn)H, m, CH_2-S), 2.35 ((3xn)H, m, CO-CH_3), 2.04-1.69 ((1xm+1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CN + CH_2), 1.69-1.26 ((2xm+2x(n-1)+3)H, m, C**H**$_2$-CHPh, CH_3).

Síntesis 2 [**3** (5.2 mL, 45 mmol, 45 equiv), **1** (0.85 mL, 5 mmol, 5 equiv), PMDETA (0.21 mL, 1 mmol, 1 equiv), CuBr (144 mg, 1 mmol, 1 equiv), BPN (0.08 mL, 1 mmol, 1 equiv); 4 horas]: **PS-*r*-PETVB 2**[87] (5.51 g, 95%, sólido blanco). Sus datos espectroscópicos coincidieron con los del compuesto preparado con las condiciones anteriores.

Síntesis 3 [**3** (4.0 mL, 35 mmol, 35 equiv), **1** (2.6 mL, 15 mmol, 15 equiv), PMDETA (0.21 mL, 1 mmol, 1 equiv), CuBr (144 mg, 1 mmol, 1 equiv), BPN (0.09 mL, 1 mmol, 1 equiv); 1 hora]: **PS-*r*-PETVB 3**[87] 0.06 g, 1%, sólido blanco). Sus datos espectroscópicos coincidieron con los del compuesto preparado con las condiciones anteriores.

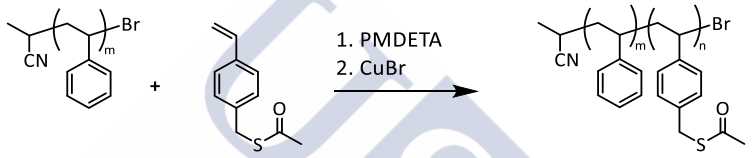
Síntesis 4 [**3** (4.0 mL, 35 mmol, 35 equiv), **1** (2.6 mL, 15 mmol, 15 equiv), PMDETA (0.21 mL, 1 mmol, 1 equiv), CuBr (144 mg, 1 mmol, 1 equiv), BPN (0.09 mL, 1 mmol, 1 equiv); 1.17 horas]: **PS-*r*-PETVB 4**[87] (0.22 g, 3%, sólido blanco). Sus datos espectroscópicos coincidieron con los del compuesto preparado con las condiciones anteriores.

Síntesis 5 [**3** (4.0 mL, 35 mmol, 35 equiv), **1** (2.6 mL, 15 mmol, 15 equiv), PMDETA (0.21 mL, 1 mmol, 1 equiv), CuBr (144 mg, 1 mmol, 1 equiv), BPN (0.09 mL, 1 mmol, 1 equiv); 2 horas]: **PS-*r*-PETVB 5**[87] (1.87 g, 28%, sólido blanco). Sus datos espectroscópicos coincidieron con los del compuesto preparado con las condiciones anteriores.

Síntesis 6 [**3** (4.0 mL, 35 mmol, 35 equiv), **1** (2.6 mL, 15 mmol, 15 equiv), PMDETA (0.21 mL, 1 mmol, 1 equiv), CuBr (144 mg, 1 mmol, 1 equiv), BPN (0.08 mL, 1 mmol, 1 equiv); 4 horas]: **PS-*r*-PETVB 6** (6.03 g, 91%, sólido blanco). Sus datos espectroscópicos coincidieron con los del compuesto preparado con las condiciones anteriores.

Síntesis 7 [**3** (2.85 mL, 25 mmol, 25 equiv), **1** (4.3 mL, 25 mmol, 25 equiv), PMDETA (0.21 mL, 1 mmol, 1 equiv), CuBr (144 mg, 1 mmol, 1 equiv), BPN (0.08 mL, 1 mmol, 1 equiv); 4 horas]: **PS-*r*-PETVB 7**[87] (7.17 g, 96%, sólido blanco). Sus datos espectroscópicos coincidieron con los del compuesto preparado con las condiciones anteriores.

4.2.7. Poliestireno-*b*-polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo 1 (PS-*b*-PETVB 1).



PS 1 **1** **PS-*b*-PETVB 1**, 17%
PS-*b*-PETVB 2, 27%

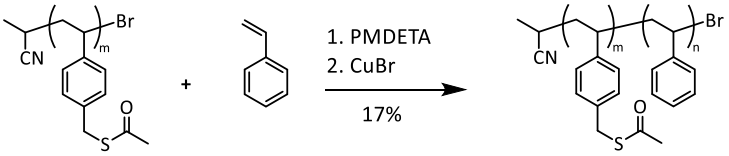
En un matraz Schlenk de 25 mL, previamente secado a llama y manteniendo una presión positiva de nitrógeno seco, se disolvió **PS 1** (406 mg, 1 mmol, 1 equiv) en ETVB, **1** (2.5 mL, 300 mmol, 300 equiv) y se añadió PMDETA (0.01 mL, 1 mmol, 1 equiv). Tras realizar una desgasificación mediante cuatro ciclos *freeze/pump/freeze*, se añadió a la mezcla congelada bajo corriente de nitrógeno CuBr (7 mg, 1 mmol, 1 equiv), se cerró el matraz y se calentó a 100 °C durante el tiempo correspondiente. A continuación, se añadió $CHCl_3$ (10 mL) para disolver la mezcla de reacción. El polímero se purificó varias veces mediante precipitación con gran exceso de una mezcla de metanol:2-propanol (3:1) y posterior filtrado y lavado con metanol y agua. Finalmente, el polímero obtenido se secó a alto vacío para obtener el compuesto deseado.

Síntesis 1 (tiempo de reacción = 2 horas): **PS-*b*-PETVB 1**[87] (2 horas; 0.53 g, 17%, sólido blanco).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.23-6.10 ((5xm+4xn)H, m, Ar), 4.44-4.33 (1H, m, Ph-C**H**-Br), 4.06 ((2xn)H, m, CH_2-S), 2.34 ((3xn)H, m, CO-CH_3), 2.03-1.68 ((1xm+1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CN + CH_2), 1.68-1.18 ((2xm+2x(n-1)+3)H, m, C**H**$_2$-CHPh, CH_3).

Síntesis 2 (tiempo de reacción = 4 horas): **PS-*b*-PETVB 2** (4 horas; 0.69 g, 27%, sólido blanco). Sus datos espectroscópicos coincidieron con los del compuesto preparado con las condiciones anteriores.

4.2.8. Polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo-*b*-poliestireno (PETVB-*b*-PS).[87]

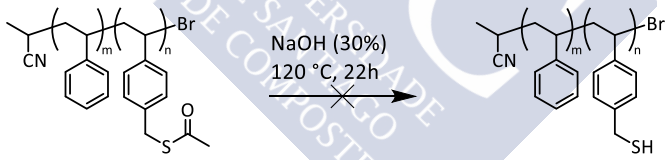


PETVB 1 **3** **PETVB-*b*-PS**

En un matraz Schlenk de 25 mL, previamente secado a llama y manteniendo una presión positiva de nitrógeno seco, se disolvió **PETVB 1** (357 mg, 1 mmol, 1 equiv) en estireno, **3** (1.65 mL, 300 mmol, 300 equiv) y se añadió PMDETA (0.01 mL, 1 mmol, 1 equiv). Tras realizar una desgasificación mediante cuatro ciclos *freeze/pump/freeze*, se añadió a la mezcla congelada bajo corriente de nitrógeno CuBr (8 mg, 1 mmol, 1 equiv), se cerró el matraz y se calentó a 100 °C durante 4 horas. A continuación, se añadió $CHCl_3$ (10 mL) para disolver la mezcla de reacción. El polímero se purificó varias veces mediante precipitación con gran exceso de una mezcla de metanol:2-propanol (3:1) y posterior filtrado y lavado con metanol y agua. Finalmente, el polímero obtenido se secó a alto vacío para obtener **PETVB-*b*-PS**[87] [0.32 g, 17%, sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.24-6.18 ((5xm+4xn)H, m, Ar), 4.62-4.37 (1H, m, Ph-C**H**-Br), 4.07 ((2xm)H, m, CH_2-S), 2.34 ((3xm)H, m, CO-CH_3), 2.06-1.68 ((1xm+1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CN + CH_2), 1.68-1.19 ((2xm+2x(n-1)+3)H, m, C**H**$_2$-CHPh, CH_3).

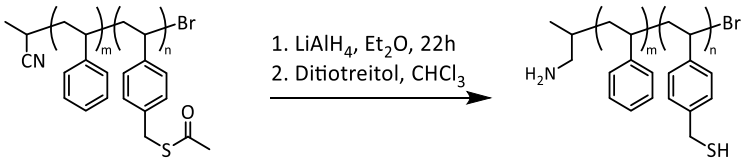
4.2.9. Intento de preparación de poliestireno-*r*-poli[(4-vinilfenil)metanotiol] (PS-*r*-PVFMT). Método 1.[92]



PS-*r*-PETVB 2 **PS-*r*-PVFMT**

En un tubo sellado de 50 mL, bajo atmósfera de argón, se introdujo el polímero **PS-*r*-PETVB 2** (100 mg, 0.02 mmol, 1 equiv) y se añadió una disolución de NaOH (30%, 2 mL). La mezcla se calentó a 120 °C durante 22 horas con el tubo cerrado. Tras dejar alcanzar *ta*, el polímero obtenido se filtró, se lavó con HCl (5%) y agua, y se secó a alto vacío, dando la sustancia de partida sin reaccionar tal como se aprecia en el espectro de RMN-^{1}H realizado al crudo de la reacción.

4.2.10. Intento de preparación de poliestireno-*r*-poli[(4-vinilfenil)metanotiol] (PS-*r*-PVFMT). Método 2.[93]

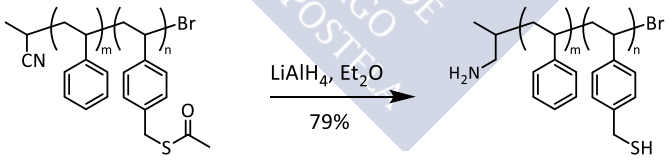


PS-*r*-PETVB 2 **PS-*r*-PVFMT**

Una disolución de **PS-*r*-PETVB 2** (100 mg, 0.02 mmol, 1 equiv) en Et_2O (4 mL) se adicionó lentamente vía cánula y bajo atmósfera de argón sobre una suspensión de $LiAlH_4$ (100 mg, 2.6 mmol, 130 equiv) en Et_2O (9 mL) contenida en un matraz de fondo redondo de 100 mL. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a *ta* durante 22 horas. Transcurrido este tiempo, se añadió Et_2O (11 mL) y la mezcla se lavó con una disolución de HCl (1M, 19 mL) y con agua (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó y se concentró, obteniendo un sólido blanco. A continuación, se le añadió una disolución de ditiotreitol (reactivo de Cleland, 200 mg, 0.6 mmol, 30 equiv) en cloroformo (3 mL). La mezcla se agitó hasta obtener una disolución homogénea y se adicionó sobre una mezcla precipitante de metanol:2-propanol (3:1). Después de 24 horas no se observó la formación de precipitado. La mezcla se concentró y el residuo se analizó mediante ^{1}H-RMN, observando la desaparición de la señal del grupo metilo y la presencia del polímero **PS-*r*-PVFMT**.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.75-6.16 ((5xm+4xn)H, m, Ar), 4.62-4.37 (1H, m, Ph-C**H**-Br), 3.62 ((2xn)H, m, C**H**$_2$-SH), 1.94-0.92 ((1xm+1x(n-1)+1+2+2xm+2x(n-1)+1xn+3)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CH_2NH_2 + CH_2 + C**H**$_2$-CHPh + SH + CH_3).

4.2.11. Poliestireno-*r*-poli[(4-vinilfenil)metanotiol] (PS-*r*-PVFMT). Método 3.[87]



PS-*r*-PETVB 2 **PS-*r*-PVFMT**

Una disolución de **PS-*r*-PETVB 2** (500 mg, 0.1 mmol, 1 equiv) en Et_2O (20 mL) se adicionó lentamente vía cánula y bajo atmósfera de argón sobre una suspensión de $LiAlH_4$ (500 mg, 13 mmol, 130 equiv) en Et_2O (45 mL) contenida en un matraz de fondo redondo de 100 mL. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a *ta* durante 15 horas. Transcurrido este tiempo, se añadió Et_2O (55 mL) y la mezcla se lavó con una disolución de HCl (1M, 100 mL) y con agua (3x10 mL). La fase orgánica combinada se secó y se concentró, obteniendo el producto deseado **PS-*r*-PVFMT**[87] [0.391 g, 79%, sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 77.30-6.27 ((5xm+4xn)H, m, Ar), 4.64-4.44 (1H, m, Ph-C**H**-Br), 3.65 ((2xn)H m, C**H**$_2$-SH), 2.00-1.72 ((1xm+1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CH_2NH_2 + CH_2), 1.72-1.31 (2xm+2x(n-1)+1xn+3)H, m, C**H**$_2$-CHPh, SH, CH_3).

4.2.12. Procedimiento típico para la preparación de NPs de oro.

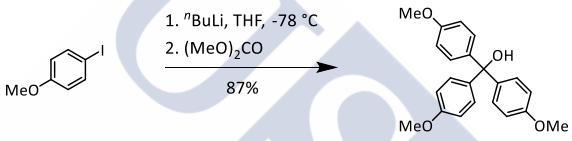
$$AuCl_4^- \text{ (ac)} + \text{Polímero} \xrightarrow{\text{DMF}} AuCl_4^-@\text{Polímero}$$

$$AuCl_4^-@\text{Polímero} + BH_4^- \text{ (ac)} \xrightarrow{\text{DMF}} \text{Au@Polímero} + 4\ Cl^- + B(OH)_3$$

En un vial de 25 mL se añadió una disolución en DMF del ligando polimérico correspondiente (20 mL, 0.01, 0.1 ó 1 mM) y una disolución acuosa recién preparada de $HAuCl_4$ (50 µL, 0.1 M, pH = 2). Tras agitar 20 minutos a *ta* se adicionó una disolución acuosa recién preparada de $NaBH_4$ (50 µL, 1 M) y se continuó agitando 20 minutos más. Transcurrido ese tiempo se registraron los espectros de UV-vis y se realizaron las medidas de DLS de cada una de las muestras.

4.3. Desarrollo de nuevos LDBCs y sus precursores.

4.3.1. *tris*(4-Metoxifenil)metanol (8).[2a,b,111]



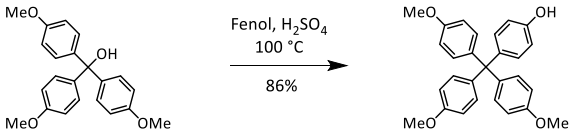
4 **8**

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, provisto septum para la entrada de argón, se disolvió 4-yodoanisol, **4**, (5.00 g, 21.4 mmol, 3.1 equiv) en THF (25 mL). La disolución obtenida se enfrió a -78 °C y se trató con ^{n}BuLi (8.5 mL, 21.4 mmol, 3.1 equiv, 2.5 M en hexanos). Después de 1 hora, se añadió lentamente carbonato de dimetilo (0.58 mL, 6.9 mmol, 1 equiv) y se dejó alcanzar *ta* durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (10 mL) y se lavó con disolución acuosa saturada de NaCl (3x10 mL). Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 5x15 cm, 10% EtOAc/hexanos) para dar **8**[2a,b,111] [2.11 g, 6.03 mmol, 87%, R*f* = 0.25 (20% EtOAc/hexanos), sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.23 (6H, m, Ar), 6.86 (6H, m, Ar), 3.79 (9H, m, OMe), 3.33 (1H, s, OH).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 158.6 (C), 140.0 (C), 129.3 (CH), 113.2 (CH), 81.3 (C), 55.4 (CH_3).

4.3.2. 4-(*tris*(4-Metoxifenil)metil)fenol (9).[2a,b,111]



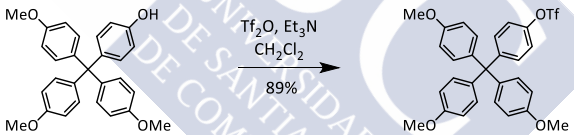
8 **9**

En un matraz de fondo redondo de 250 mL provisto de refrigerante y septum para la entrada de argón, se calentó una mezcla de **8** (4.2 g, 12 mmol, 1 equiv) y fenol (8.4 g, 89.8 mmol, 7.4 equiv) a 80 °C hasta obtener una mezcla homogénea. A continuación, se añadieron 10 gotas de H_2SO_4 concentrado y se calentó a 100 °C durante 48 horas. Sobre la mezcla se añadió una disolución acuosa de NaOH (20 mL, 10%) y la fase acuosa se extrajo con acetona/EtOAc (1:10, 3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 4x15 cm, 10% EtOAc/hexanos) para dar **9**[2a,b,111] [4.39 g, 10.3 mmol, 86%, R*f* = 0.25 (30% EtOAc/hexanos), sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.11 (6H, m, Ar_{OMe}), 7.05 (2H, m, Ar_{OH}), 6.80 (6H, m, Ar_{OMe}), 6.70 (2H, m, Ar_{OH}), 5.74 (1H, s, OH), 3.80 (9H, s, OMe).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 157.4 (C), 153.6 (C), 139.8 (C), 132.3 (CH), 132.1 (CH), 114.2 (CH), 112.7 (CH), 62.3 (C), 55.3 (CH_3).

4.3.3. Trifluorometanosulfonato de 4-(*tris*(4-metoxifenil)metil)fenilo (10).[2a,b]



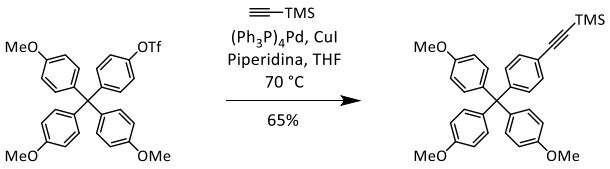
9 **10**

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de septum para la entrada de argón, se disolvió el compuesto **9** (1.20 g, 2.82 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (20 mL) y se añadió Et_3N (1.2 mL, 8.7 mmol, 3.1 equiv). La disolución obtenida se enfrió a -78 °C durante 10 minutos. A continuación, se añadió Tf_2O (0.51 mL, 3.10 mmol, 1.1 equiv) y se dejó llegar a *ta* durante 12 horas. La mezcla de reacción se lavó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (40 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 4x13 cm, 10% EtOAc/hexanos) para dar **10**[2a,b] [1.40 g, 2.51 mmol, 89%, R*f* = 0.50 (30% EtOAc/hexanos), sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.10 (2H, m, Ar_{OTf}), 6.97 (2H, m, Ar_{OTf}), 6.87 (6H, m, Ar_{OMe}), 6.62 (6H, m, Ar_{OMe}), 3.62 (9H, s, OMe).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 157.3 (C), 147.8 (C), 147.1 (C), 138.3 (C), 132.3 (CH), 131.5 (CH), 119.6 (CH), 112.5 (CH), 62.2 (C), 54.8 (CH_3).

4.3.4. Trimetil(2-(4-(*tris*(4-metoxifenil)metil)fenil)etinil)silano (G1-TMS).[2a,b]



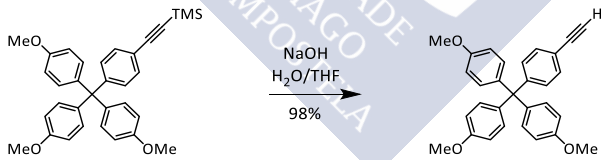
10 **G1-TMS**

En un tubo sellado de 50 mL equipado de barra magnética, se adicionó el compuesto **10** (900 mg, 1.61 mmol, 1 equiv), CuI (15 mg, 0.081 mmol, 0.05 equiv) y $(Ph_3P)_4Pd$ (18.6 mg, 0.016 mmol, 0.01 equiv). Después de secar a vacío, se añadieron sucesivamente, bajo argón, THF (20 mL), piperidina (2.0 mL, 21.0 mmol, 13 equiv) y TMSA (0.57 mL, 4.03 mmol, 2.5 equiv) y se selló el tubo. La mezcla obtenida se calentó a 70 °C durante 12 horas con el tubo cerrado. A continuación, se dejó enfriar a *ta* y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (20 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (3x20 mL). Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 (3x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 4x13 cm, 5% EtOAc/hexanos) para dar **G1-TMS**[2a,b] [0.530 g, 1.047 mmol, 65%, R*f* = 0.60 (30% EtOAc/hexanos), sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.38 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.17 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.09 (6H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.80 (6H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 3.80 (9H, s, OMe), 0.27 (9H, s, Me_3Si).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 157.4 (C), 148.1 (C), 138.9 (C), 131.9 (CH), 130.9 (CH), 130.7 (CH), 120.3 (C), 112.6 (CH), 105.0 (C), 93.97 (C), 62.8 (C), 55.0 (CH_3), 0.0 (CH_3).

4.3.5. (4-Etinilfenil)-*tris*(4-metoxifenil)metano (G1). Método 1.[2a,b]



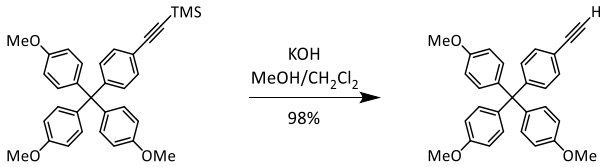
G1-TMS **G1**

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de septum para la entrada de argón, se disolvió el compuesto **G1-TMS** (0.05 g, 0.099 mmol, 1 equiv) en THF (4 mL). Se añadió una disolución de NaOH (2 mL, 1M) y la mezcla se agitó durante 12 horas. A continuación, se añadió una disolución de HCl (10 mL, 10%) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 2.5x13 cm, 5% EtOAc/hexanos) para dar **G1**[2a,b] [0.042 g, 0.097 mmol, 98%, R*f* = 0.40 (20% EtOAc/hexanos), sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.39 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar), 7.18 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar), 7.09 (6H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.80 (6H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 3.79 (9H, s, OMe), 3.06 (1H, s, C≡C-H).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 157.6 (C), 148.6 (C), 139.0 (C), 132.0 (CH), 131.3 (CH), 131.0 (CH), 119.5 (C), 112.8 (CH), 83.7 (C), 77.0 (CH), 62.9 (C), 55.3 (CH_3).

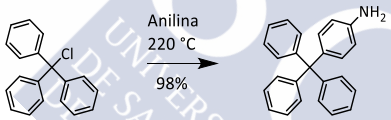
4.3.6. (4-Etinilfenil)-*tris*(4-metoxifenil)metano (G1). Método 2.[2a,b]



G1-TMS **G1**

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de septum para la entrada de argón, se disolvió el compuesto **G1-TMS** (526 mg, 1.039 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (16 mL) y se añadió MeOH gota a gota (8 mL, calidad HPLC). Después se añadió KOH (77 mg, 1.78 mmol, 1.7 equiv, previamente pulverizado en mortero) y se agitó la suspensión a *ta* durante 30 minutos. A continuación, se añadió H_2O (15 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron, para dar **G1**[2a,b] que se utilizó sin mayor purificación [292 mg, 0.673 mmol, 98%, R*f* = 0.55 (30% EtOAc/hexanos), sólido blanco]. Sus datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto preparado por la ruta anterior.

4.3.7. 4-Tritilanilina (11).[115]



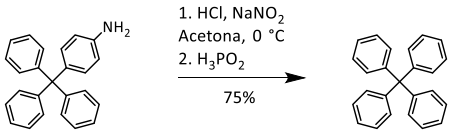
7 **11**

En un matraz de fondo redondo de 250 mL provisto de refrigerante, se calentó una mezcla de clorotrifenilmetano, **7** (6.0 g, 21.6 mmol, 1 equiv) y anilina (29.4 mL, 323 mmol, 14.9 equiv) a 220 °C durante 20 minutos. Se dejó llegar a *ta* y se agitó vigorosamente, obteniéndose una pasta espesa de color violeta. A continuación, se añadió una disolución de HCl (10 mL, 2 M) y MeOH (10 mL), se calentó a ebullición durante 10 minutos y se dejó alcanzar *ta*. Finalmente, la mezcla obtenida se filtró a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con agua y se secó para dar **11**[115] [7.11 g, 21.2 mmol, 98%, R*f* = 0.25 (20% EtOAc/hexanos), sólido violeta].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.22 (15H, m, Ar), 7.01 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, $\mathrm{Ar_{NH_2}}$), 6.69 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, $\mathrm{Ar_{NH_2}}$), 4.34 (2H, s ancho, NH_2).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 147.1 (C), 141.6 (C), 138.8 (C), 132.2 (CH), 131.2 (CH), 127.5 (CH), 125.9 (CH), 115.5 (CH), 64.4 (C).

4.3.8. Tetrafenilmetano (12).[115]



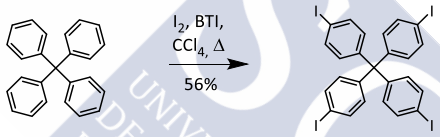
11 **12**

En un matraz de fondo redondo de 500 mL provisto de refrigerante y septum para una entrada de argón, se disolvió el compuesto **11** (6.0 g, 18 mmol, 1 equiv) en acetona (200 mL). La disolución obtenida se enfrió a 0 °C y se añadió HCl (84 mL, 10%). Después de 10 minutos, se adicionó una disolución acuosa de $NaNO_2$ (30 mL, 3.0 M) gota a gota y la mezcla se continuó agitando a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla obtenida se trató con una disolución de H_3PO_2 (3 mL, 50%) y se calentó a reflujo durante 1 hora, formándose un precipitado marrón. La mezcla se filtró a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con EtOH y se secó para dar **12**[115] [4.32 g, 13.5 mmol, 75%, sólido marrón].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.07 (20H, m).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 141.6 (C), 131.0 (CH), 127.3 (CH), 125.7 (CH), 64.9 (C).

4.3.9. *tetrakis*(4-Yodofenil)metano (13).[115]



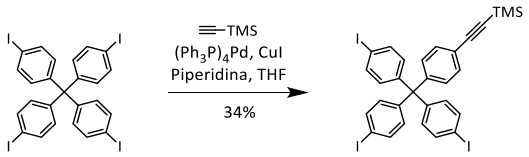
12 **13**

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, provisto de refrigerante y septum para la entrada de argón, se suspendió una mezcla previamente pulverizada en un mortero de **12** (2.6 g, 8.12 mmol, 1 equiv) y I_2 (4.3 g, 17 mmol, 2 equiv) en CCl_4 (50 mL). Sobre esta suspensión se añadió BTI (8.0 g, 18.6 mmol, 2.3 equiv) y a continuación la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas, tapando de la luz con papel de aluminio. Tras este tiempo, la mezcla se concentró, se suspendió en $CHCl_3$ (50 mL) y se calentó a reflujo durante 10 horas. El precipitado obtenido se filtró y suspendió nuevamente en $CHCl_3$ (50 mL) y se calentó a reflujo durante 3 horas, obteniendo un precipitado blanco muy fino, que se filtró a gravedad y secó, proporcionando el producto **13**[115] [3.75 g, 4.55 mmol, 56%, R*f* = 0.65 (hexanos), sólido beige].

RMN-^{1}H (THF-d_8, 250 MHz): 7.61 (8H, m, Ar), 6.97 (8H, m, Ar).

RMN-^{13}C (THF-d_8, 63 MHz): 146.2 (C), 137.9 (CH), 133.5 (CH), 93.0 (C), 64.5 (C).

4.3.10. Trimetil(2-(4-(*tris*(4-yodofenil)metil)fenil)etinil)silano (5).[2a,b]



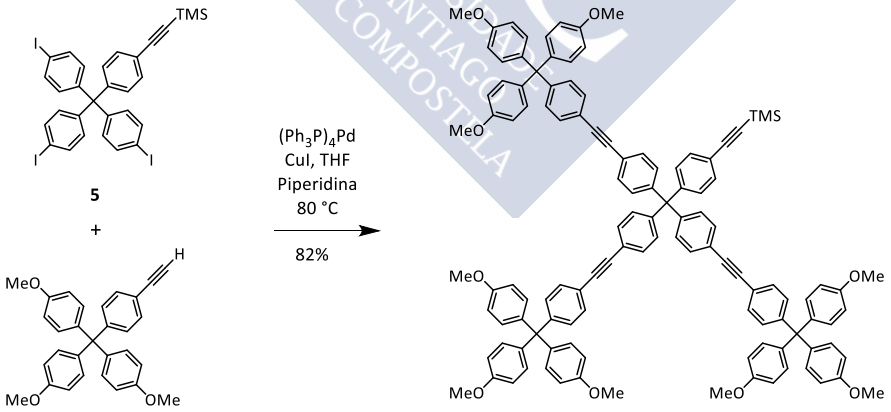
13 **5**

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, provisto de refrigerante y septum para la entrada de argón, se disolvió **13** (1.0 g, 1.21 mmol, 1 equiv), CuI (46 mg, 0.024 mmol, 0.02 equiv) y $(Ph_3P)_4Pd$ (14 mg, 0.012 mmol, 0.01 equiv) en THF (100 mL) y la mezcla se calentó a reflujo hasta obtener una disolución homogénea. Tras enfriar hasta *ta*, se añadió piperidina (1.55 mL, 15.7 mmol, 13 equiv) y TMSA (0.11 mL, 0.79 mmol, 0.65 equiv) y la mezcla se agitó durante 3 horas a *ta*. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se adicionó $CHCl_3$ (50 mL) y se calentó a reflujo durante 3 horas. A continuación, se filtró por gravedad recuperando producto de partida **13** sin reaccionar (0.552 g, 55%) y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó en cromatografía en columna (SiO_2, 3.5x10 cm, hexanos) para dar **5**[2a,b] [0.327 g, 0.411 mmol, 34%, R*f* = 0.20 (hexanos), sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.57 (6H, d, *J* = 8.6 Hz, Ar_I), 7.36 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.08 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 6.88 (6H, d, *J* = 8.6 Hz, Ar_I), 0.24 (9H, s, Me_3Si).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 145.5 (C), 145.1 (C), 136.9 (CH), 132.6 (CH), 131.5 (CH), 130.4 (CH), 121.3 (C), 104.3 (C), 94.9 (C), 92.4 (C), 64.1 (C), 0.10 (CH_3).

4.3.11. Trimetil(2-(4-(*tris*(4-(2-(4-(*tris*(4-metoxifenil)metil)fenil)etinil)fenil)metil)fenil)etinil)silano (G2-TMS).[2a,b]



G1 **G2-TMS**

En un tubo sellado equipado con barra magnética, se adicionó **G1** (0.300 g, 0.683 mmol, 4.0 equiv), **5** (0.137 g, 0.173 mmol, 1.0 equiv), CuI (0.07 g, 0.034 mmol, 0.2 equiv) y $(Ph_3P)_4Pd$ (0.04 g, 0.034 mmol, 0.2 equiv). Después de secar a vacío la mezcla, se añadió bajo argón THF (20 mL) y piperidina (0.9 mL, 8.98 mmol, 13 equiv), se cerró el tubo y se calentó a 80 °C durante 12 horas. A continuación, se dejó enfriar a *ta* y la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El

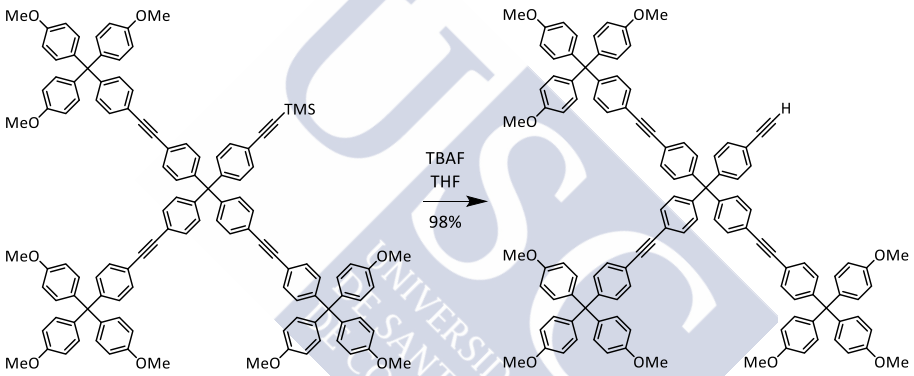
residuo obtenido se disolvió en EtOAc (20 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (3x20 mL). Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 3.5x13 cm, 80% CH_2Cl_2/hexanos) para dar **G2-TMS**[2a,b] [0.243 g, 0.142 mmol, 82%, R*f* = 0.70 (80% CH_2Cl_2/hexanos), sólido blanco]

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.39 (14H, m, Ar), 7.21 (14H, m, Ar), 7.11 (18H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar_{OMe}), 6.80 (18H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar_{OMe}), 3.79 (27H, s, OMe), 0.26 (9H, Me_3Si).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 157.8 (C), 148.4 (C), 146.1 (C), 139.4 (C), 132.3 (CH), 131.4 (CH), 131.3 (CH), 131.2 (CH), 131.0 (CH), 121.7 (C), 120.8 (C), 113.1 (CH), 90.1 (C), 89.2 (C), 65.1 (C), 63.2 (C), 55.5 (CH_3), 0.31 (CH_3).

MS ([MALDI-TOF]$^+$, m/z): 1821 [MAg]$^+$, 1606 [M-C_7H_7O]$^+$, 1200 [M-$C_{36}H_{29}O_3$]$^+$.

4.3.12. *tris*(4-(2-(4-(*tris*(4-Metoxifenil)metil)fenil)etinil)fenil)(4-etinilfenil)metano (G2).[2a,b]



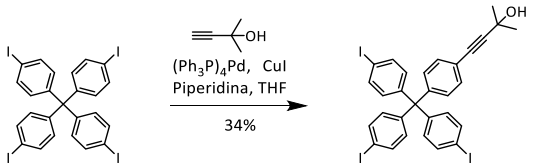
G2-TMS **G2**

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de septum para la entrada de argón, se disolvió el compuesto **G2-TMS** (0.150 g, 0.088 mmol, 1 equiv) en THF (7 mL) y se añadió TBAF (0.350 mL 0.350 mmol, 4 equiv, 1M en THF). La disolución se agitó a *ta* durante 12 horas y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (15 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (3x15 mL). Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 (3x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 2.5x13 cm, 70% CH_2Cl_2/hexanos) para dar **G2**[2a,b] [0.141 g, 0.086 mmol, 98%, R*f* = 0.50 (80% CH_2Cl_2/hexanos), sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.43 (14H, m, Ar), 7.21 (14H, d, *J* = 7.3 Hz, Ar), 7.11 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.81 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 3.80 (27H, s, OMe), 3.09 (1H, s, C≡CH).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 157.6 (C), 148.2 (C), 145.8 (C), 139.2 (C), 132.1 (CH), 131.2 (CH), 131.1 (CH), 130.9 (CH), 130.8 (CH), 121.5 (C), 120.6 (C), 112.8 (CH), 89.9 (C), 88.9 (C), 83.4 (C), 77.7 (CH), 64.9 (C), 63.0 (C), 55.3 (CH_3).

4.3.13. 2-Metil-4-(4-(*tris*(4-yodofenil)metil)fenil)but-3-in-2-ol (6).[118]



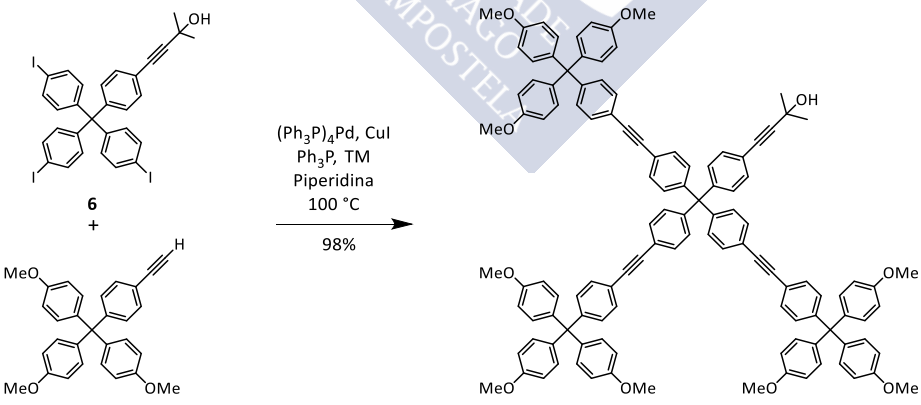
13 **6**

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, provisto de refrigerante y septum para la entrada de argón, se disolvió **13** (0.75 g, 0.91 mmol, 1 equiv), CuI (3.5 mg, 0.018 mmol, 0.02 equiv) y $(Ph_3P)_4Pd$ (10.5 mg, 0.009 mmol, 0.01 equiv) en THF (75 mL) y la mezcla se calentó a 70 °C hasta obtener una disolución homogénea. Tras enfriar hasta *ta*, se añadió piperidina anhidra (1.17 mL, 11.83 mmol, 13 equiv) y MEBYNOL (58 µL, 0.59 mmol, 0.65 equiv) y la mezcla se agitó durante 3 horas a *ta*. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se adicionó $CHCl_3$ (37.5 mL) y se calentó a reflujo durante 3 horas. A continuación, se filtró por gravedad recuperando producto de partida **13** sin reaccionar (0.503 g, 68%) y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó en cromatografía en columna (SiO_2, 2x20 cm, 10% EtOAc/hexanos) para dar **6**[118] [0.163 g, 0.209 mmol, 34%, R*f* = 0.39 (15% EtOAc/hexanos), sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.57 (6H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar_I), 7.30 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar), 7.07 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar), 6.88 (6H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar_I), 2.01 (1H, s, OH), 1.60 (6H, s, CH_3).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 145.5 (C), 145.3 (C), 137.15 (CH), 132.8 (CH), 131.3 (CH), 130.7 (CH), 121.1 (C), 94.5 (C), 92.5 (C), 65.6 (C), 64.1 (C), 31.4 (CH_3).

4.3.14. 2-Metil-4-(4-(*tris*(4-((4-(4-(*tris*(4-metoxifenil)metil)fenil)etinil)fenil)metil)fenil)but-3-in-2-ol (G2-HP).



G1 **G2-HP**

En un tubo sellado de 50 mL equipado con barra magnética, se adicionó **6** (100 mg, 0.129 mmol, 1 equiv), **G1** (196 mg, 0.451 mmol, 3.5 equiv), CuI (4 mg, 0.019 mmol, 0.15 equiv), y $(Ph_3P)_4Pd$ (45 mg, 0.039 mmol, 0.3 equiv). Después de secar a vacío, se añadió sucesivamente bajo argón, TM, Ph_3P (5 mg, 0.019 mmol, 0.15 equiv) y piperidina (11 mL), se cerró el tubo y la

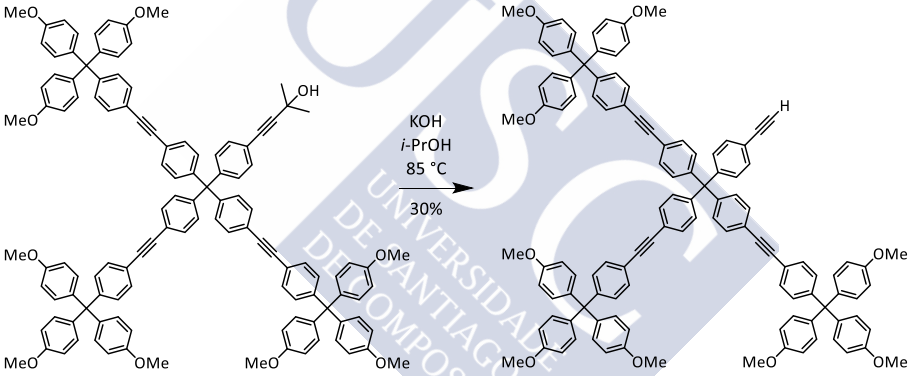
mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. A continuación, se dejó enfriar a *ta* y la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (20 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (3x15 mL). Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 (3x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 2x20 cm, 10% EtOAc/hexanos) para dar **G2-HP** [216 mg, 0.127 mmol, 98%, R*f* = 0.42 (35% EtOAc/hexanos), sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.41 (14H, m, Ar), 7.18 (14H, m, Ar), 7.09 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.79 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 3.79 (27H, s, OMe), 2.18 (1H, s, OH), 1.62 (6H, s, CH_3).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 157.6 (C), 148.4 (C), 145.9 (C), 139.13 (C), 132.1 (CH), 131.15 (CH), 131.05 (CH), 131.92 (CH), 130.77 (CH), 121.47 (C), 120.58 (C), 112.84 (CH), 89.84 (C), 88.95 (C), 65.68 (C), 62.98 (C), 60.53 (C), 55.28 (CH_3), 31.58 (CH_3).

MS ([MALDI-TOF]$^+$, m/z): 1807 [MAg]$^+$, 1699 [M]$^+$, 1592 [M-C_7H_7O]$^+$, 1540 [M-$C_{11}H_{11}O$]$^+$, 1190 [M-$C_{36}H_{29}O_3$]$^+$, 1082 [M-$C_{43}H_{36}O_4$]$^+$, 954 [M-$C_{22}H_{21}O_3$-$C_{22}H_{21}O_3$-C_6H_4]$^+$.

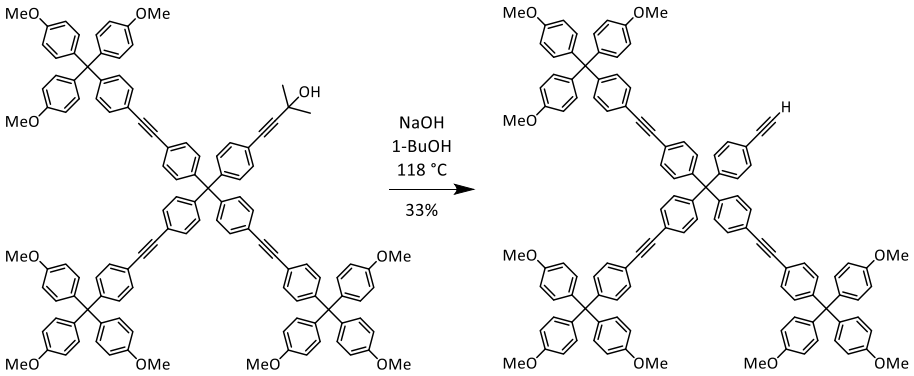
4.3.15. Dendrón G2 a partir de G2-HP. Método 1.[122]



G2-HP **G2**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL provisto de refrigerante y septum para la entrada de argón, se suspendió KOH recién pulverizado (150 mg, 2.679 mmol, 30 equiv) en isopropanol (1 mL) y se calentó a 50 °C durante 10 minutos. A continuación, se agregó una disolución de **G2-HP** (150 mg, 0.088 mmol, 1 equiv) en isopropanol (1 mL) y CH_2Cl_2 (1 mL). La mezcla se calentó a 85 °C durante 2 horas. A continuación, se dejó enfriar a *ta* y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió con CH_2Cl_2 (10 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (3x10 mL). Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 2x17 cm, 15% EtOAc/hexanos) para obtener **G2**[2a,b] [42 mg, 0.026 mmol, 30%, R*f* = 0.56 (40% EtOAc/hexanos), sólido blanco]. Sus datos espectroscópicos coincidieron con los del compuesto obtenido a partir de **G2-TMS**.

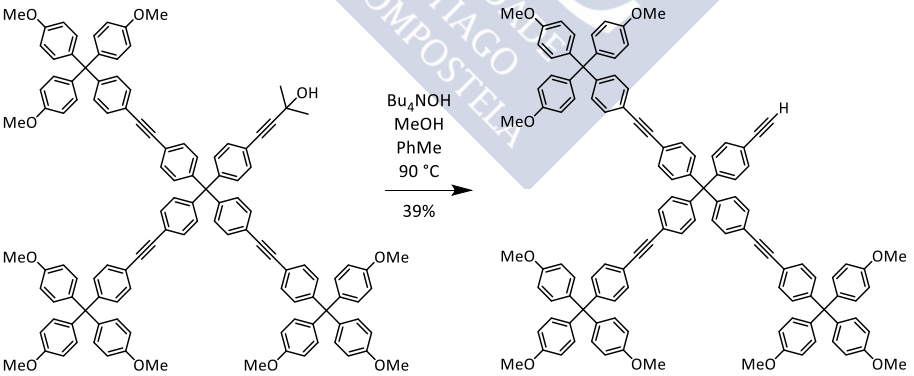
4.3.16. Dendrón G2 a partir de G2-HP. Método 2.[123]



G2-HP **G2**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL provisto de refrigerante y septum para la entrada de argón, se añadió **G2-HP** (101 mg, 0.060 mmol, 1 equiv) y 1-BuOH (4 mL). La disolución se calentó a 118 °C y se añadió NaOH recién pulverizado (10 mg, 0.238 mmol, 4 equiv). Después de 30 minutos a 118 °C, la mezcla se dejó enfriar a *ta* y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió con CH_2Cl_2 (10 mL) y se lavó con H_2O (3x10 mL). Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 2x16 cm, 15% EtOAc/hexanos) para obtener **G2**[2a,b] [32 mg, 0.020 mmol, 33%, R*f* = 0.56 (40% EtOAc/hexanos), sólido blanco]. Sus datos espectroscópicos coincidieron con los del compuesto preparado con las condiciones anteriores.

4.3.17. Dendrón G2 a partir de G2-HP. Método 3.[124]

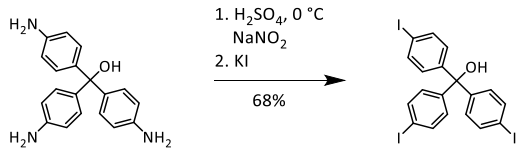


G2-HP **G2**

En un matraz de fondo redondo de 25 mL provisto de refrigerante y septum para la entrada de argón, se disolvió **G2-HP** (73 mg, 0.043 mmol, 1 equiv) en tolueno (2.3 mL) y la disolución se calentó a 75 °C. A continuación, se adicionó una disolución de Bu_4NOH (40% en MeOH, 150 µL, 0.210 mmol, 4.6 equiv). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. Después de enfriar a *ta*, la mezcla se lavó sucesivamente con una disolución de HCl 5% (3x10 mL) y con una disolución

acuosa saturada de NaCl (3x10 mL). Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 1.5x15 cm, 15% EtOAc/hexanos), recuperando **G2-HP** (22 mg, 30%) y obteniendo el producto deseado **G2**[2a,b] [29 mg, 0.005, 39%, R*f* = 0.56 (40% EtOAc/hexanos), sólido blanco]. Sus datos espectroscópicos coincidieron con los del compuesto preparado con las condiciones anteriores.

4.3.18. *tris*(4-Yodofenil)metanol (15).[2a,c,126]



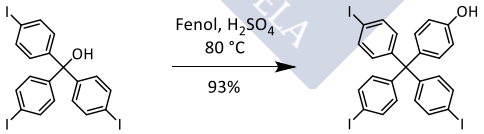
14 **15**

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, provisto de refrigerante y septum para la entrada de argón, se disolvió *p*-rosanilina, **14**, (0.75 g, 2.456 mmol, 1 equiv) en una mezcla de H_2SO_4 (6 mL, 98.6%) y H_2O (15 mL) y se enfrió a 0 °C. Después de 10 minutos se añadió una disolución acuosa de $NaNO_2$ (5.7 mL, 3.0 M) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C. A continuación, se añadió una disolución acuosa de KI (16.4 mL, 3.0 M), se dejó alcanzar *ta* y se calentó a 80 °C durante 2 horas. Posteriormente se filtró a vacío, lavando sucesivamente el sólido con una disolución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$ hasta alcanzar pH = 7. El residuo obtenido se secó y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 4x11 cm, 5% EtOAc/hexanos) para dar **15**[2a,c,126] [1.065 g, 1.67 mmol, 68%, R*f* = 0.34 (10% CH_2Cl_2/hexanos), sólido amarillo].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.63 (6H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar), 6.98 (6H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar), 2.75 (1H, s, OH).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 145.3 (C), 137.1 (CH), 129.6 (CH), 93.6 (C), 81.1 (C).

4.3.19. 4-(*tris*(4-Yodofenil)metil)fenol (16).[2a,c,126]



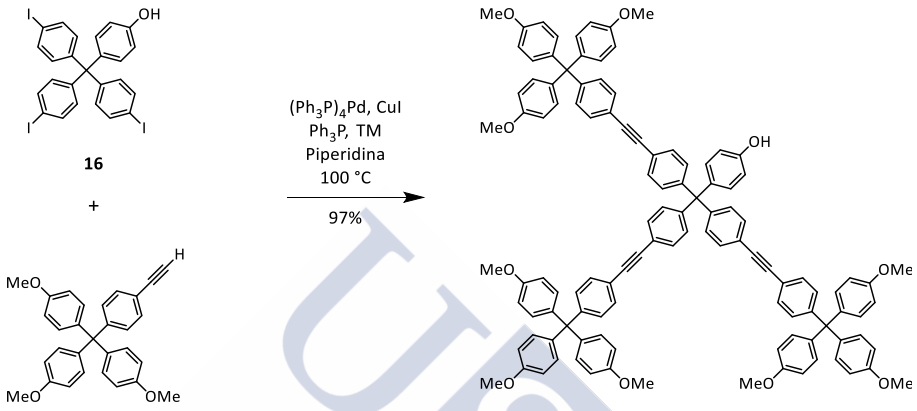
15 **16**

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, provisto de refrigerante y septum para la entrada de argón, se calentó una mezcla de **15** (3.794 g, 5.946 mmol, 1 equiv) y fenol (8.38 g, 89.198 mmol, 15 equiv) a 80 °C hasta obtener una mezcla homogénea. A continuación, se añadieron 30 gotas de H_2SO_4 concentrado y se calentó a 80 °C durante 5 horas. Posteriormente se dejó enfriar a *ta*, se disolvió con EtOAc y se lavó con una disolución acuosa de NaOH (100 mL, 10%). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 4.5x12 cm, 10% EtOAc/hexanos) para dar **16**[2a,c,126] [3.948 g, 5.53 mmol, 93%, R*f* = 0.47 (20%EtOAc/hexanos), sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.57 (6H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar_I), 6.97 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, Ar_{OH}), 6.90 (6H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar_I), 6.72 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, Ar_{OH}), 5.00 (1H, s ancho, OH).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 154.0 (C), 145.9 (C), 137.6 (C), 137.0 (CH), 132.9 (CH), 132.1 (CH), 114.9 (CH), 92.3 (C), 63.7 (C).

4.3.20. 4-(*tris*(4-(2-(4-(*tris*(4-metoxifenil)metil)fenil)etinil)fenil)metil)fenol (G2-OH).[2a]

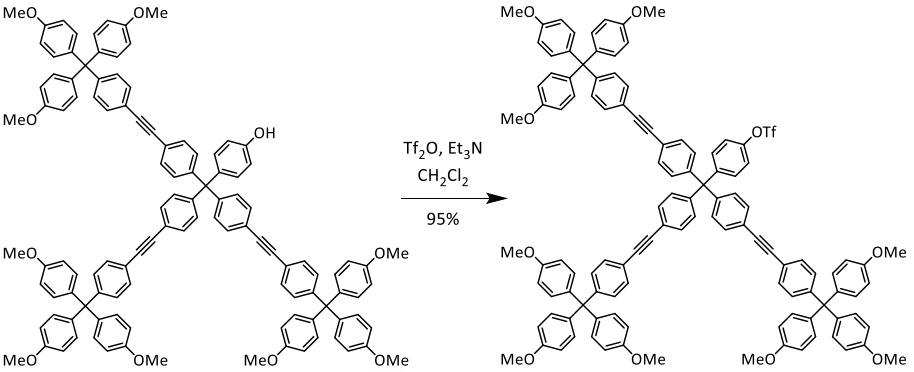


En un tubo sellado de 50 mL provisto de barra magnética, se adicionó **G1** (400 mg, 0.921 mmol, 3.5 equiv), **16** (188 mg, 0.263 mmol, 1 equiv), CuI (10 mg, 0.053 mmol, 0.2 equiv) y $(Ph_3P)_4Pd$ (91 mg, 0.079 mmol, 0.3 equiv). Después de secar todo el conjunto a vacío, se añadió sucesivamente bajo argón, TM, Ph_3P (14 mg, 0.053 mmol, 0.2 equiv) y piperidina (20 mL), se cerró el tubo y se agitó a 100 °C durante 12 horas. A continuación, se dejó enfriar a *ta* y la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (20 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (3x15 mL). Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 (3x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 2.5x14 cm, 30% EtOAc/hexanos) para dar **G2-OH**[2a] [414 mg, 0.254 mmol, 97%, R*f* = 0.42 (40% EtOAc/hexanos), sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.38 (12H, m, Ar), 7.19 (12H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar), 7.10 (22H, m, $Ar_{OMe/OH}$), 6.80 (20H, d, *J* = 8.7 Hz, $Ar_{OMe/OH}$), 3.80 (27H, s, OMe).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 157.4 (C), 147.9 (C), 146.4 (C), 138.9 (C), 132.0 (CH), 131.9 (CH), 131.1 (CH), 130.8 (CH), 130.5 (CH), 121.0 (C), 120.4 (C), 112.6 (CH), 89.4 (C), 88.9 (C), 62.8 (C), 60.5 (C), 55.1 (CH_3).

4.3.21. Trifluorometanosulfonato de 4-(*tris*(4-(2-(4-(*tris*(4-metoxifenil)metil)fenil)etinil)fenil)metilo (G2-OTf).[2a]



G2-OH **G2-OTf**

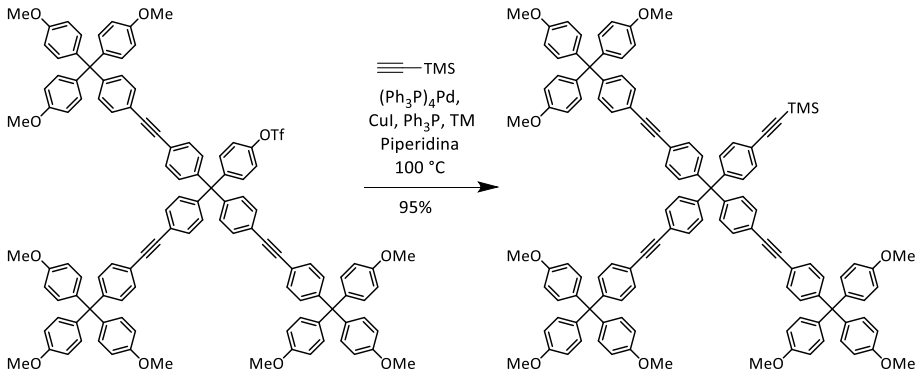
En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de septum para la entrada de argón, se disolvió el compuesto **G2-OH** (0.5 g, 0.307 mmol, 1 equiv), en CH_2Cl_2 (10 mL) y se añadió Et_3N (0.15 mL, 1.074 mmol, 3.5 equiv). La disolución obtenida se enfrió a -78 °C durante 10 minutos. A continuación, se añadió Tf_2O (0.103 mL, 0.614 mmol, 2.0 equiv) y se dejó llegar a *ta* durante 12 horas. La mezcla de reacción se lavó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (40 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 4x13 cm, 20% EtOAc/hexanos) para dar **G2-OTf**[2a] [0.513 g, 0.291 mmol, 95%, R*f* = 0.65 (40% EtOAc/hexanos), sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.46-7.38 (12H, m, Ar), 7.30 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OTf}), 7.25-7.10 (14H, m, Ar), 7.07 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.77 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 3.75 (27H, s, OMe).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 157.4 (C), 148.0 (C), 145.3 (C), 138.9 (C), 132.5 (CH), 131.8 (CH), 131.1 (CH), 130.8 (CH), 130.5 (CH), 121.5 (C), 120.5 (CH), 120.2 (C), 112.6 (CH), 89.8 (C), 88.5 (C), 62.8 (C), 55.0 (CH_3).

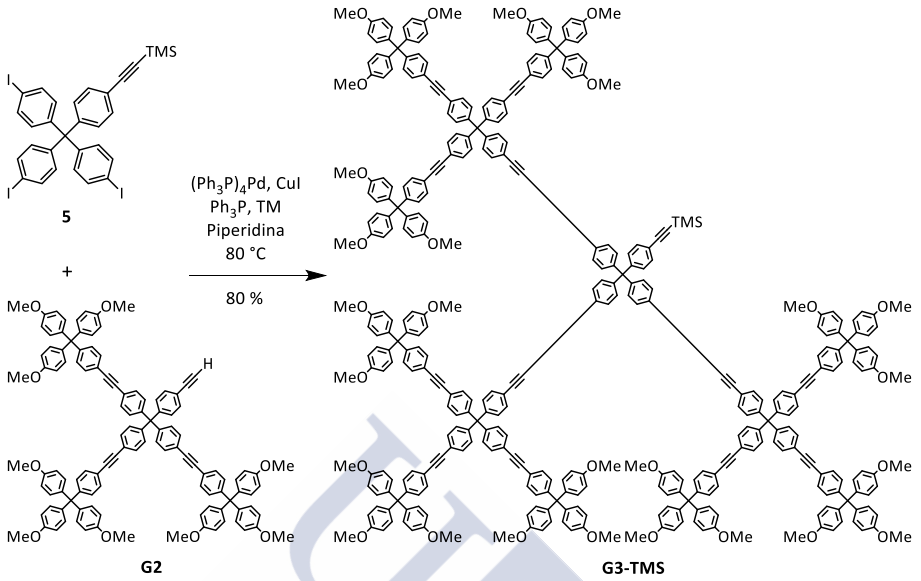
MS ([MALDI-TOF]$^+$, m/z): 1873.2 [MAg]$^+$, 1764.3 [M]$^+$, 1658.3 [M-C_7H_7O]$^+$, 1551.2 [M-C_7H_7O-C_7H_7O]$^+$, 1540.4 [M-$C_7H_4F_3O_3S$]$^+$, 1526.4 [M-$C_7H_4F_3O_3S$-CH_3]$^+$, 1255.2 [M-$C_{36}H_{29}O_3$]$^+$, 1037.3 [M-C_6H_4-2x$C_{22}H_{21}O_3$]$^+$, 953.13 [(M+Ag)-C_6H_4-$C_{15}H_{14}O_4$-C_7H_7O-$C_{36}H_{29}O_3$]$^+$.

4.3.22. Dendrón G2-TMS a partir de G2-OTf.[2a]



En un tubo sellado de 50 mL equipado con barra magnética, se adicionó **G2-OTf** (120 mg, 0.068 mmol, 1 equiv), CuI (1.2 mg, 0.007 mmol, 0.1 equiv), y $(Ph_3P)_4Pd$ (7.8 mg, 0.007 mmol, 0.2 equiv). Después de secar a vacío, se añadió sucesivamente bajo argón, TM, Ph_3P (3.4 mg, 0.014 mmol, 0.2 equiv), piperidina (11 mL) y TMSA (0.06 mL, 0.408 mmol, 0.1 equiv), se cerró el tubo y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. A continuación, se dejó enfriar a *ta* y la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (20 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (3x10 mL). Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 2x15 cm, 20% EtOAc/hexanos) para dar **G2-TMS**[2a] [111 mg, 0.065 mmol, 95%, R*f* = 0.42 (30% EtOAc/hexanos), sólido blanco]. Sus datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto preparado por la ruta anterior.

4.3.23. Dendrón G3-TMS.[2a,b]



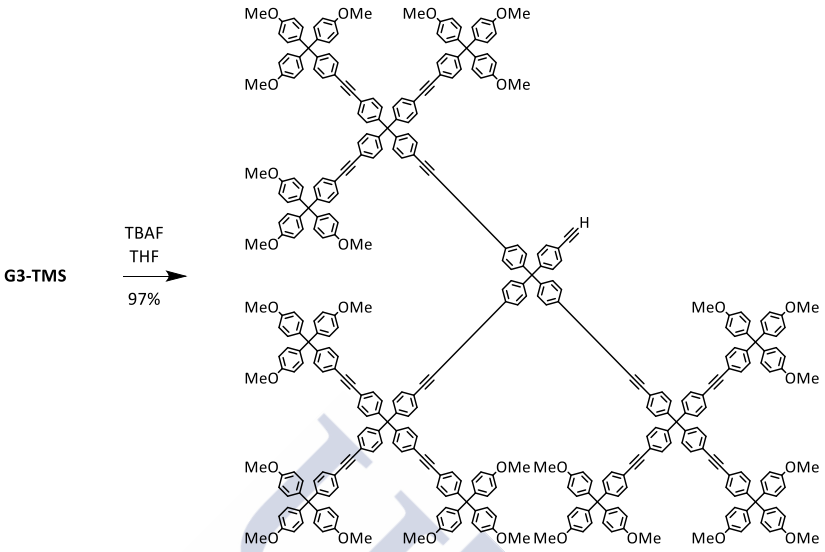
En un tubo sellado equipado con barra magnética, se adicionó **G2** (196 mg, 0.119 mmol, 3.4 equiv), **5** (27.9 mg, 0.035 mmol, 1 equiv), CuI (1 mg, 0.0053 mmol, 0.15 equiv) y $(Ph_3P)_4Pd$ (12 mg, 0.0105 mmol, 0.3 equiv). Después de secar todo el conjunto a vacío, se añadió sucesivamente bajo argón, TM, Ph_3P (1.4 mg, 0.0053 mmol, 0.15 equiv) y piperidina (11 mL), se cerró el tubo y se agitó a 80 °C durante 12 horas. A continuación, se dejó enfriar a *ta* y la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (20 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (3x15 mL). Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 (3x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante GPC preparativa (Bio-Beads S-X1, THF) y cromatografía en columna (SiO_2, 2x15 cm, 0.2-100% THF/ CH_2Cl_2) para dar **G3-TMS**[2a,b] [147 mg, 0.028 mmol, 80%, R*f* = 0.65 (0.5% THF/ CH_2Cl_2), sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.43 (50H, m, Ar), 7.19 (50H, m, Ar), 7.09 (54H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.79 (54H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 3.79 (81H, s, OMe), 0.25 (9H, Me_3Si).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 157.6 (C), 148.2 (C), 145.9 (C), 139.1 (C), 132.1 (CH), 131.2 (CH), 131.1 (CH), 130.9 (CH), 130.8 (CH), 121.5 (C), 120.6 (C), 112.8 (CH), 89.8 (C), 89.5 (C), 88.9 (C), 64.9 (C), 62.9 (C), 55.3 (CH_3), 0.07 (CH_3).

MS ([MALDI-TOF]$^+$, m/z): 16111 $[M_3Ag]^+$, 10779 $[M_2Ag]^+$, 5443 $[MAg]^+$, 5229 $[M\text{-}C_7H_7O]^+$, 4825 $[M\text{-}C_{36}H_{29}O_3]^+$.

4.3.24. Dendrón G3.[2a,b]



G3

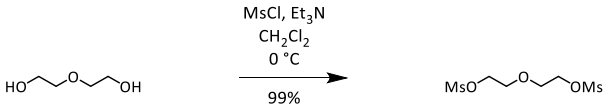
En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de septum para la entrada de argón, se disolvió el compuesto **G3-TMS** (140 mg, 0.0262 mmol, 1 equiv) en THF (7 mL). Se añadió TBAF (0.11 mL, 0.105 mmol, 1.0 en THF, 4 equiv) y la disolución obtenida se agitó a *ta* durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (15 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (3x15 mL). Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 (3x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 2.5x13 cm, 1% THF/CH_2Cl_2) para dar **G3**[2a,b] [0.133 g, 0.0253 mmol, 97%, R*f* = 0.65 (0.5% THF/CH_2Cl_2), sólido blanco]. El compuesto obtenido se utilizó inmediatamente en la siguiente reacción.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.43 (50H, m, Ar), 7.20 (50H, m, Ar), 7.11 (54H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.81 (54H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 3.80 (81H, s, OMe), 3.09 (1H, s, C≡CH).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 157.6 (C), 148.2 (C), 145.9 (C), 139.2 (C), 132.1 (CH), 131.2 (CH), 131.1 (CH), 131.0 (CH), 130.8 (CH), 121.5 (C), 120.6 (C), 112.9 (CH), 89.9 (C), 89.5 (C), 88.9 (C), 65.0 (C), 63.0 (C), 55.3 (CH_3).

4.3.25. Síntesis de mesilatos de dietilenglicol y PEG.

4.3.25.1. Dimesilato de dietilenglicol (20).



19 **20**

En un matraz de fondo redondo provisto septum para la entrada de argón, se disolvió dietilenglicol, **19** (3.35 g, 31.6 mmol, 1 equiv), en CH_2Cl_2 (20 mL) y se añadió Et_3N (11.7 mL, 84.1 mmol, 2.66 equiv). La mezcla se enfrió en un baño de hielo-sal a -10 °C durante 10 minutos. A continuación, se adicionó lentamente sobre la mezcla MsCl (9.8 mL, 126.4 mmol, 4 equiv) y se agitó a *ta* durante 12 horas. Se adicionó H_2O desionizada (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x20 mL). La fase orgánica se lavó con H_2O (3x20 mL). Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron, obteniendo un residuo que se secó a alto vacío para dar el producto **20**[128] [8.19 g, 31.26 mmol, 99%, aceite amarillento].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.36 (4H, m, MsOC**H$_2$**), 3.77 (4H, m, MsOCH$_2$C**H$_2$**), 3.05 (6H, s, MsO).

4.3.25.2. Mesilato de polietilenglicol metil éter mPEG$_{350}$-OMs.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **20**, empleando los siguientes reactivos: **mPEG$_{350}$-OH** (0.511 g, 1.46 mmol, 1 equiv), CH_2Cl_2 (15 mL), Et_3N (260 µL, 1.9 mmol, 1.33 equiv), MsCl (25 µL, 3.2 mmol, 2.1 equiv); para dar **mPEG$_{350}$-OMs** [0.611 g, 1.42 mmol, 99%, aceite amarillento].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.35 (2H, m, MsOC**H$_2$**), 3.73 (2H, m, MsOCH$_2$C**H$_2$**), 3.61 ((4xn+2)H, s, (C**H$_2$**C**H$_2$**O)$_n$ + C**H$_2$**CH$_2$OCH$_3$), 3.52 (2H, m, C**H$_2$**OCH$_3$), 3.35 (3H, s, OCH$_3$), 3.03 (3H, s, MsO).

4.3.25.3. Dimesilato de polietilenglicol MsO-PEG$_{400}$-OMs.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **20**, empleando los siguientes reactivos: **HO-PEG$_{400}$-OH** (5.63 g, 14.1 mmol, 1 equiv), CH_2Cl_2 (20 mL), Et_3N (5.2 mL, 37.4 mmol, 2.66 equiv), MsCl (4.4 mL, 56.3 mmol, 4 equiv); para dar **MsO-PEG$_{400}$-OMs** [7.728 g, 13.9 mmol, 99%, aceite amarillento].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.32 (4H, m, MsOC**H$_2$**), 3.71 (4H, m, MsOCH$_2$C**H$_2$**), 3.58 ((4xn)H, m, (C**H$_2$**C**H$_2$**O)$_n$, 3.03 (6H, s, MsO).

4.3.25.4. Mesilato de polietilenglicol metil éter mPEG$_{550}$-OMs.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **20**, empleando los siguientes reactivos: **mPEG$_{550}$-OH** (2.5 g, 4.545 mmol, 1 equiv), CH_2Cl_2 (20 mL), Et_3N (1.68 mL, 12.09 mmol, 2.66 equiv), MsCl (1.41 mL, 18.18 mmol, 4 equiv); para dar **mPEG$_{550}$-OMs** [2.817 g, 4.486 mmol, 99%, aceite amarillento].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.36 (2H, m, MsOC**H$_2$**), 3.75 (2H, m, MsOCH$_2$C**H$_2$**), 3.62 ((4xn+2)H, s, (C**H$_2$**C**H$_2$**O)$_n$ + C**H$_2$**CH$_2$OCH$_3$), 3.53 (2H, m, C**H$_2$**OCH$_3$), 3.36 (3H, s, OCH$_3$), 3.07 (3H, s, MsO).

4.3.25.5. Mesilato de polietilenglicol metil éter mPEG$_{2000}$-OMs.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **20**, empleando los siguientes reactivos: **mPEG$_{2000}$-OH** (2.5 g, 1.25 mmol, 1 equiv), CH_2Cl_2 (10 mL), Et_3N (231 µL, 1.66 mmol, 1.33 equiv), MsCl (194 µL, 2.50 mmol, 2 equiv); para dar **mPEG$_{2000}$-OMs** [2.49 g, 1.20 mmol, 96%, aceite amarillento].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.37 (2H, m, MsOC**H$_2$**), 3.76 (2H, m, $MsOCH_2C$**H$_2$**), 3.64 ((4xn+2)H, d, *J* = 1.0 Hz, **(**$CH_2CH_2O)_n$ + $CH_2CH_2OCH_3$), 3.55 (2H, m, C**H$_2$**OCH_3), 3.37 (3H, d, *J* = 0.8 Hz, OCH_3), 3.08 (3H, s, MsO).

4.3.25.6. Dimesilato de polietilenglicol MsO-PEG$_{2100}$-OMs.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **20**, empleando los siguientes reactivos: **HO-PEG$_{2100}$-OH** (0.6 g, 0.286 mmol, 1 equiv), CH_2Cl_2 (3 mL), Et_3N (120 µL, 0.86 mmol, 3 equiv), MsCl (100 µL, 1.287 mmol, 4.5 equiv); para dar **MsO-PEG$_{2100}$-OMs** [0.627 g, 0.282 mmol, 99%, sólido amarillento].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.36 (4H, m, MsOC**H$_2$**), 3.75 (4H, m, $MsOCH_2C$**H$_2$**), 3.62 ((4xn)H, s, ($CH_2CH_2O)_n$, 3.07 (6H, s, MsO).

4.3.25.7. Mesilato de polietilenglicol metil éter mPEG$_{2400}$-OMs.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **20**, empleando los siguientes reactivos: **mPEG$_{2400}$-OH** (0.6 g, 0.25 mmol, 1 equiv), CH_2Cl_2 (3 mL), Et_3N (100 µL, 0.719 mmol, 2.87 equiv), MsCl (90 µL, 1.16 mmol, 4.64 equiv); para dar **mPEG$_{2400}$-OMs** [0.607 g, 0.247 mmol, 99%, sólido amarillento].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.37 (2H, m, MsOC**H$_2$**), 3.76 (2H, m, $MsOCH_2C$**H$_2$**), 3.64 ((4xn+2)H, s, ($CH_2CH_2O)_n$ + $CH_2CH_2OCH_3$), 3.55 (2H, m, C**H$_2$**OCH_3), 3.37 (3H, s, OCH_3), 3.08 (3H, s, MsO).

4.3.25.8. Mesilato de polietilenglicol metil éter mPEG$_{5600}$-OMs.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **20**, empleando los siguientes reactivos: **mPEG$_{5600}$-OH** (0.6 g, 0.107 mmol, 1 equiv), CH_2Cl_2 (1.5 mL), Et_3N (100 µL, 0.719 mmol, 6.718 equiv), MsCl (84 µL, 1.086 mmol, 10 equiv); para dar **mPEG$_{5600}$-OMs** [0.598 g, 0.106 mmol, 99%, sólido amarillento].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.36 (2H, m, MsOC**H$_2$**), 3.76-3.54 ((2+4xn+2+2)H, s, $MsOCH_2C$**H$_2$** + ($CH_2CH_2O)_n$ + $CH_2CH_2OCH_3$ + C**H$_2$**OCH_3), 3.38 (3H, s, OCH_3), 3.08 (3H, s, MsO).

4.3.25.9. Dimesilato de polietilenglicol MsO-PEG$_{7800}$-OMs.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **20**, empleando los siguientes reactivos: **HO-PEG$_{7800}$-OH** (0.6 g, 0.077 mmol, 1 equiv), CH_2Cl_2 (2 mL), Et_3N (28 µL, 0.205 mmol, 2.66 equiv), MsCl (24 µL, 0.308 mmol, 4 equiv); para dar **MsO-PEG$_{7800}$-OMs** [0.595 g, 0.075 mmol, 98%, sólido amarillento].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.36 (4H, m, MsOC**H$_2$**), 3.75 (4H, m, $MsOCH_2C$**H$_2$**), 3.62 ((4xn)H, s, ($CH_2CH_2O)_n$, 3.06 (6H, s, MsO).

4.3.25.10. Mesilato de polietilenglicol metil éter mPEG$_{11000}$-OMs.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **20**, empleando los siguientes reactivos: **mPEG$_{11000}$-OH** (0.6 g, 0.0545 mmol, 1 equiv), CH_2Cl_2 (0.5 mL), Et_3N (300 µL, 2.156 mmol, 40 equiv), MsCl (200 µL, 2.586 mmol, 47.5 equiv). El crudo de reacción obtenido después de 12 horas se concentró y se sometió por segunda vez a las

mismas condiciones para asegurar que la funcionalización se completó. Tras realizar el proceso de purificación descrito anteriormente, se obtuvo **mPEG$_{11000}$-OMs** [0.595 g, 0.054 mmol, 99%, sólido amarillento].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.36 (2H, m, MsOC**H$_2$**), 3.62 ((2+(4xn+2)+2)H, m, $MsOCH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$ + $C\mathbf{H_2}CH_2OCH_3$), 3.37 (3H, s, OCH_3), 3.08 (3H, s, MsO).

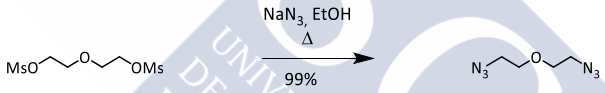
4.3.25.11. Dimesilato de polietilenglicol MsO-PEG$_{13000}$-OMs.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **20**, empleando los siguientes reactivos: **HO-PEG$_{13000}$-OH** (0.6 g, 0.046 mmol, 1 equiv), CH_2Cl_2 (0.5 mL), Et_3N (300 µL, 2.156 mmol, 46.9 equiv), MsCl (200 µL, 2.586 mmol, 56 equiv). El crudo de reacción obtenido después de 12 horas se concentró y se sometió por segunda vez a las mismas condiciones para asegurar que la funcionalización se completó. Tras realizar el proceso de purificación descrito anteriormente, se obtuvo **MsO-PEG$_{13000}$-OMs** [0.595 g, 0.0453 mmol, 99%, aceite amarillento].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.36 (4H, m, MsOC**H$_2$**), 3.78 (4H, m, $MsOCH_2C\mathbf{H_2}$), 3.62 (4xnH, s, $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$), 3.10 (6H, s, MsO).

4.3.26. Síntesis de azidas de dietilenglicol y PEG.

4.3.26.1. Diazida de dietilenglicol (21).



20 **21**

En un matraz de fondo redondo provisto de refrigerante y septum para la entrada de argón, se suspendió una mezcla de **20** (7.469 g, 28.5 mmol, 1 equiv) y NaN_3 (4.633 g, 71.3 mmol, 2.5 equiv) en EtOH (30 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. A continuación, se dejó enfriar a *ta* y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (20 mL) y se filtró por gravedad. El filtrado se concentró y secó para dar **21**[128a] [4.4 g, 28.2 mmol, 99%, aceite incoloro].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.60 (4H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$), 3.33 (4H, t, J = 5.0 Hz, N_3CH_2).

4.3.26.2. Azida de polietilenglicol metil éter mPEG$_{350}$-N$_3$.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **21**, empleando los siguientes reactivos: **mPEG$_{350}$-OMs** (0.611 g, 1.42 mmol, 1 equiv), NaN_3 (0.139 g, 2.141 mmol, 1.5 equiv), EtOH (30 mL); para dar **mPEG$_{350}$-N$_3$** [0.518 g, 1.38 mmol, 97%, aceite incoloro].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.68-3.64 ((2+4xn+2)H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$ + $C\mathbf{H_2}CH_2OCH_3$), 3.54 (2H, m, $C\mathbf{H_2}OCH_3$), 3.40-3.37 ((2+3)H, m, N_3CH_2 + OCH_3).

4.3.26.3. Diazida de polietilenglicol N_3-PEG_{400}-N_3.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **21**, empleando los siguientes reactivos: **MsO-PEG_{400}-OMs** (7.826 g, 14.075 mmol, 1 equiv), NaN_3 (2.26 g, 35.19 mmol, 2.5 equiv), EtOH (30 mL); para dar **N_3-PEG_{400}-N_3** [0.627 g, 13.93 mmol, 99%, aceite incoloro].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.66-3.62 ((4+4xn)H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$), 3.35 (4H, t, *J* = 5.0 Hz, N_3CH_2).

4.3.26.4. Azida de polietilenglicol metil éter $mPEG_{550}$-N_3.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **21**, empleando los siguientes reactivos: **mPEG_{550}-OMs** (1.659 g, 2.642 mmol, 1 equiv), NaN_3 (0.258 g, 3.963 mmol, 1.5 equiv), EtOH (5 mL); para dar **mPEG_{550}-N_3** [1.37 g, 2.382 mmol, 90%, aceite incoloro].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.67-3.63 ((2+4xn+2)H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$ + $C\mathbf{H_2}CH_2OCH_3$), 3.53 (2H, m, $C\mathbf{H_2}OCH_3$), 3.39-3.36 ((2+3)H, m, N_3CH_2 + OCH_3).

4.3.26.5. Azida de polietilenglicol metil éter $mPEG_{2000}$-N_3.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **21**, empleando los siguientes reactivos: **mPEG_{2000}-OMs** (1.911 g, 0.920 mmol, 1 equiv), NaN_3 (90 mg, 1.38 mmol, 1.5 equiv), EtOH (10 mL); para dar **mPEG_{2000}-N_3** [1.796 g, 0.887 mmol, 96%, aceite incoloro].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.68-3.53 ((2+4xn+2+2)H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$ + $C\mathbf{H_2}CH_2OCH_3$ + $C\mathbf{H_2}OCH_3$), 3.39-3.35 ((2+3)H, m, N_3CH_2 + OCH_3).

4.3.26.6. Diazida de polietilenglicol N_3-PEG_{2100}-N_3.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **21**, empleando los siguientes reactivos: **MsO-PEG_{2100}-OMs** (0.572 g, 0.257 mmol, 1 equiv), NaN_3 (42 mg, 0.643 mmol, 2.5 equiv), EtOH (5 mL); para dar **N_3-PEG_{2100}-N_3** [0.487 g, 0.227 mmol, 88%, sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.74-3.62 ((4+4xn)H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$), 3.35 (4H, m, N_3CH_2).

4.3.26.7. Azida de polietilenglicol metil éter $mPEG_{2400}$-N_3.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **21**, empleando los siguientes reactivos: **mPEG_{2400}-OMs** (0.571 g, 0.232 mmol, 1 equiv), NaN_3 (23 mg, 0.348 mmol, 1.5 equiv), EtOH (2 mL); para dar **mPEG_{2400}-N_3** [0.428 g, 0.176 mmol, 76%, sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.63 ((2+4xn+2+2)H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$ + $C\mathbf{H_2}CH_2OCH_3$ + $C\mathbf{H_2}OCH_3$), 3.36 ((2+3)H, m, N_3CH_2 + OCH_3).

4.3.26.8. Azida de polietilenglicol metil éter $mPEG_{5600}$-N_3.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **21**, empleando los siguientes reactivos: **$mPEG_{5600}$-OMs** (0.627 g, 0.110 mmol, 1 equiv), NaN_3 (11 mg, 0.166 mmol, 1.5 equiv), EtOH (1 mL); para dar **$mPEG_{5600}$-N_3** [0.446 g, 0.079 mmol, 72%, sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.73-3.55 ((2+4xn+2+2)H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$ + $C\mathbf{H_2}CH_2OCH_3$ + $C\mathbf{H_2}OCH_3$), 3.39-3.37 ((2+3)H, m, N_3CH_2 + OCH_3).

4.3.26.9. Diazida de polietilenglicol N_3-PEG_{7800}-N_3.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **21**, empleando los siguientes reactivos: **MsO-PEG_{7800}-OMs** (0.595 g, 0.075 mmol, 1 equiv), NaN_3 (12 mg, 0.188 mmol, 2.5 equiv), EtOH (1 mL); para dar **N_3-PEG_{7800}-N_3** [0.44 g, 0.056 mmol, 75%, sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.77-3.62 ((4+4xn)H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$), 3.35 (4H, m, N_3CH_2).

4.3.26.10. Azida de polietilenglicol metil éter $mPEG_{11000}$-N_3.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **21**, empleando los siguientes reactivos: **$mPEG_{11000}$-OMs** (0.603 g, 0.0545 mmol, 1 equiv), NaN_3 (5 mg, 0.0818 mmol, 1.5 equiv), EtOH (1 mL). El filtrado obtenido se concentró, secó y se sometió por segunda vez a las mismas condiciones de reacción para asegurar que la reacción se completó. Tras realizar el proceso de purificación descrito anteriormente, se obtuvo **$mPEG_{11000}$-N_3** [0.534 g, 0.0484 mmol, 89%, sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.63 ((2+4xn+2+2)H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$ + $C\mathbf{H_2}CH_2OCH_3$ + $C\mathbf{H_2}OCH_3$), 3.36 (3H, s, OCH_3).

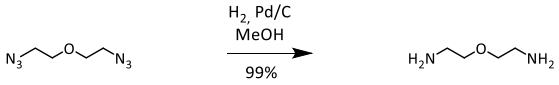
4.3.26.11. Diazida de polietilenglicol N_3-PEG_{13000}-N_3.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **21**, empleando los siguientes reactivos: **MsO-PEG_{13000}-OMs** (0.606 g, 0.046 mmol, 1 equiv), NaN_3 (7.5 mg, 0.115 mmol, 2.5 equiv), EtOH (1 mL).). El filtrado obtenido se concentró, secó y se sometió por segunda vez a las mismas condiciones de reacción para asegurar que la reacción se completó. Tras realizar el proceso de purificación descrito anteriormente, se obtuvo **N_3-PEG_{13000}-N_3** [0.546 g, 0.0418 mmol, 91%, sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.66 ((4+4xn)H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$), 3.38 (4H, m, N_3CH_2).

4.3.27. Síntesis de aminas de PEG.

4.3.27.1. Diamina de dietilenglicol (22).



21 **22**

En un matraz de fondo redondo provisto de barra magnética y una llave de tres vías, se hidrogenó a presión atmosférica una mezcla de **21** (2.16 g, 13.6 mmol, 1 equiv), Pd/C (10%, 0.407 g) y MeOH (87 mL). La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el sólido se lavó con MeOH. Después de evaporar el disolvente, se obtuvo el producto **22** [1.39 g, 13.4 mmol, 99%, aceite incoloro].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.60 (4H, dd, *J* = 5.6, 4.4 Hz, $NH_2C\mathbf{H_2}$), 3.34 (4H, d, *J* = 5.1 Hz, $NH_2CH_2C\mathbf{H_2}$), 2.55 (4H, s ancho, NH_2).

4.3.27.2. Amina de polietilenglicol metil éter mPEG$_{350}$-NH$_2$.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **22**, empleando los siguientes reactivos: **mPEG$_{350}$-N$_3$** (0.518 g, 1.38 mmol, 1 equiv), Pd/C (10%, 0.103 g), MeOH (17.85 mL); para dar **mPEG$_{350}$-NH$_2$** [0.476 g, 1.366 mmol, 99%, aceite incoloro].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.62 ((2+2+4xn+2)H, m, $C\mathbf{H_2}OCH_3$+ $NH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$ + $NH_2CH_2C\mathbf{H_2}$), 3.50 (2H, m, $C\mathbf{H_2}OCH_3$), 3.35 (3H, s, OCH_3), 2.83 (2H, s ancho, NH_2).

4.3.27.3. Diamina de polietilenglicol H$_2$N-PEG$_{400}$-NH$_2$.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **22**, empleando los siguientes reactivos: **N$_3$-PEG$_{400}$-N$_3$** (3.543 g, 7.873 mmol, 1 equiv), Pd/C (10%, 0.679 g), MeOH (145 mL); para dar **H$_2$N-PEG$_{400}$-NH$_2$** [3.077 g, 7.77 mmol, 99%, aceite incoloro].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.54 ((4+4xn)H, m, $NH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$), 3.40 (4H, d, *J* = 2.2 Hz, $NH_2CH_2C\mathbf{H_2}$), 2.55 (4H, s ancho, NH_2).

4.3.27.4. Amina de polietilenglicol metil éter mPEG$_{550}$-NH$_2$.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **22**, empleando los siguientes reactivos: **mPEG$_{550}$-N$_3$** (1.724 g, 2.998 mmol, 1 equiv), Pd/C (10%, 0.331 g), MeOH (70 mL); para dar **mPEG$_{550}$-NH$_2$** [1.622 g, 2.96 mmol, 99%, aceite incoloro].

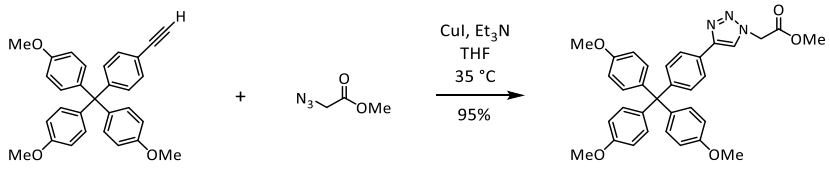
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.67-3.51 ((2+2+4xn+2+2)H, m, $C\mathbf{H_2}OCH_3$+ $NH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$ + $NH_2CH_2C\mathbf{H_2}$ + $C\mathbf{H_2}OCH_3$), 3.34 (3H, s, OCH_3), 2.80 (2H, s ancho, NH_2).

4.3.27.5. Amina de polietilenglicol metil éter mPEG$_{2000}$-NH$_2$.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **22**, empleando los siguientes reactivos: **mPEG$_{2000}$-N$_3$** (2.429 g, 1.2 mmol, 1 equiv), Pd/C (10%, 0.466 g), MeOH (100 mL); para dar **mPEG$_{2000}$-NH$_2$** [2.357 g, 1.18 mmol, 99%, aceite incoloro].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.63-3.54 ((2+2+4xn+2+2)H, m, C**H$_2$**OCH_3+ NH_2C**H$_2$** + (C**H$_2$**C**H$_2$**O)$_n$ + NH_2CH_2C**H$_2$** + C**H$_2$**OCH_3), 3.36 (3H, s, OCH_3), 3.06 (2H, s ancho, NH_2).

4.3.28. Compuesto modelo 18.



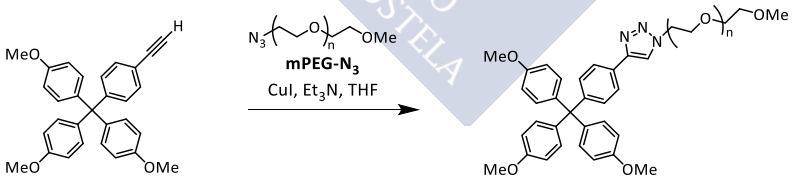
G1 **17** **18**

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de septum para la entrada de argón, se disolvieron **G1** (0.064 g, 0.147 mmol, 0.85 equiv) y CuI (0.0033 g, 0.017 mmol, 0.1 equiv) en THF (2 mL). A continuación, se añadió Et_3N (2.4 µL, 0.017 mmol, 0.1 equiv) y 2-azidoacetato de metilo, **17** (16.8 µL, 0.173 mmol, 1 equiv) y se dejó reaccionar durante 4 horas a 35 °C. Tras ese tiempo, se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (6 mL) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3x3mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 2.5x13 cm, 30% EtOAc/hexanos) para dar **18** [0.077 g, 0.140 mmol, 95%, R*f* = 0.38 (60% EtOAc/hexanos, sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.90 (1H, s, $CHN_{triazol}$), 7.75 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, Ar), 7.30 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar), 7.15 (6H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.82 (6H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 5.23 (2H, s, CH_2), 3.83 (3H, s, CO_2Me), 3.82 (9H, s, OMe).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 166.6 (C), 157.4 (C), 148.0 (C), 147.7 (C), 139.2 (C), 131.9 (CH), 131.4 (CH), 127.7 (C), 124.8 (CH), 120.8 (CH), 112.6 (CH), 62.7 (C), 55.1 (CH_3, 3xOMe), 53.0 (CH_3, OMe), 50.7 (CH_2).

4.3.29. Híbridos mPEG-*b*-G1.



G1 **mPEG-*b*-G1**

4.3.29.1. mPEG$_{1000}$-b-G1.

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de septum para la entrada de argón, se disolvieron **G1** (0.059 g, 0.136 mmol, 1 equiv), CuI (0.003 g, 0.016 mmol, 0.1 equiv) y **mPEG$_{1000}$-N$_3$** (0.160 g, 0.16 mmol, 1.18 equiv) en THF (7 mL). A continuación, se añadió Et_3N (2.2 µL, 0.017 mmol, 0.1 equiv) y se dejó reaccionar durante 16 horas a 35 °C. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró y, el crudo de reacción, se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL) y se lavó con H_2O (4x10 mL). La fase orgánica se precipitó lentamente sobre Et_2O frío (-10 °C, 30 mL). El precipitado obtenido se filtró y se secó a alto vacío para dar **mPEG$_{1000}$-*b*-G1** [0.186 g,

0.130 mmol, ≈95%, sólido blanco]. El análisis por MS indica que el producto contiene una impureza que proviene del compuesto comercial y el exceso de **mPEG$_{1000}$-N$_3$**.

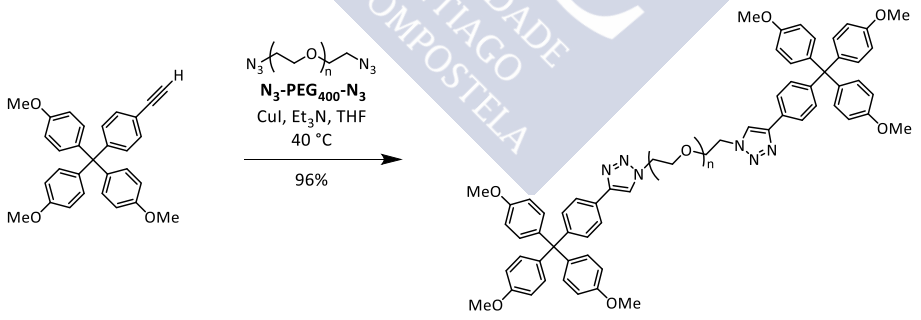
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.99 (1H, s, $CHN_{triazol}$), 7.68 (2H, dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz, Ar), 7.21 (2H, dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, Ar), 7.06 (6H, d, *J* = 5.3 Hz, Ar_{OMe}), 6.75 (6H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar_{OMe}), 4.54 (2H, m, C**H$_2$**-$CHN_{triazol}$), 3.88 (2H, d, *J* = 4.9 Hz, C**H$_2$**CH_2-$CHN_{triazol}$), 3.73 (9H, m, OMe), 3.61 ((4xn+2+2)H, s, $(CH_2CH_2O)_n$ + C**H$_2$**CH_2OCH_3 + C**H$_2$**OCH_3), 3.33 (3H, s, OCH_3).

4.3.29.2. mPEG$_{2000}$-b-G1.

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de septum para la entrada de argón, se disolvieron **G1** (100 mg, 0.230 mmol, 1.05 equiv), CuI (9 mg, 0.046 mmol, 0.2 equiv) y **mPEG$_{2000}$-N$_3$** (443 mg, 0.219 mmol, 1 equiv) en THF (4 mL). A continuación, se añadió Et_3N (6 µL, 0.046 mmol, 0.2 equiv) y se dejó reaccionar durante 16 horas a 40 °C. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (3x15 mL). Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 (4x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para reducir su volumen y se precipitaron lentamente sobre Et_2O frío (-10 °C, 50 mL). El precipitado obtenido se filtró y se secó a alto vacío para dar **mPEG$_{2000}$-*b*-G1** [514 mg, 0.209 mmol, 96%, sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.98 (1H, s, $CHN_{triazol}$), 7.68 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7.20 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar), 7.07 (6H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar_{OMe}), 6.74 (6H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar_{OMe}), 4.55 (2H, m, C**H$_2$**-$CHN_{triazol}$), 3.88 (2H, m, C**H$_2$**CH_2-$CHN_{triazol}$), 3.74 (9H, s, OMe), 3.62 ((172 + 2 + 2)H, s, $(CH_2CH_2O)_n$ + C**H$_2$**CH_2OCH_3 + C**H$_2$**OCH_3), 3.34 (3H, s, OCH_3).

4.3.30. Híbrido G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1.



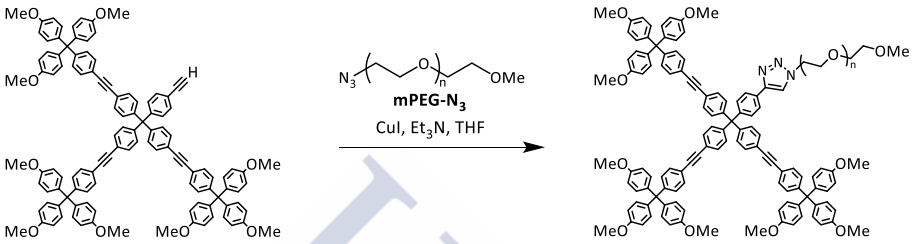
G1 **G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1**

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de septum para la entrada de argón, se disolvieron **G1** (100 mg, 0.230 mmol, 2.1 equiv), CuI (4 mg, 0.022 mmol, 0.2 equiv) y **N$_3$-PEG$_{400}$-N$_3$** (49 mg, 0.110 mmol, 1 equiv) en THF (4 mL). A continuación, se añadió Et_3N (3 µL, 0.022 mmol, 0.2 equiv) y se dejó reaccionar durante 16 horas a 40 °C. Transcurrido ese tiempo, se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (6 mL) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 mL). Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en

columna (SiO_2, 2x12 cm, 0-2.5% MeOH/CH_2Cl_2) para dar **G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1** [140 mg, 0.106 mmol, 96%, R*f* = 0.21, sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.94 (2H, s, $CHN_{triazol}$), 7.66 (4H, d, *J* = 7.6 Hz, Ar), 7.20 (4H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7.06 (12H, d, *J* = 9.0 Hz, Ar_{OMe}), 6.73 (12H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 4.53 (4H, t, *J* = 5.0 Hz, C**H$_2$**-$CHN_{triazol}$), 3.83 (4H, d, *J* = 5.0 Hz, C**H$_2$**CH_2-$CHN_{triazol}$), 3.73 (18H, s, OMe), 3.62 ((4xn)H, s, (C**H$_2$C H$_2$**O)$_n$).

4.3.31. Híbridos mPEG-*b*-G2.



4.3.31.1. mPEG$_{1000}$-b-G2.

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de septum para la entrada de argón, se disolvieron **G2** (0.125 g, 0.076 mmol, 1.05 equiv), CuI (0.003 g, 0.0157 mmol, 0.2 equiv) y **mPEG$_{1000}$-N$_3$** (0.072 g, 0.072 mmol, 1 equiv) en THF (3 mL) y Et_3N (2.2 µL, 0.0157 mmol, 0.2 equiv). La mezcla se agitó durante 24 horas a 35 °C y transcurrido ese tiempo se concentró. El residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (3x15 mL). Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 (3x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para reducir su volumen y se precipitaron lentamente sobre Et_2O frío (-10 °C, 30 mL). El precipitado obtenido se filtró y se secó a alto vacío para dar **mPEG$_{1000}$-*b*-G2** [0.185 g, 0.07 mmol, ≈97%, sólido blanco]. El análisis por MS indica que el producto contiene una impureza que proviene del compuesto comercial.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.98 (1H, s, $CHN_{triazol}$), 7.74 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.40 (12H, t, *J* = 8.6 Hz, Ar), 7.18 (14H, dd, *J* = 11.4, 8.6 Hz, Ar), 7.07 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.77 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 4.59 (2H, t, *J* = 5.0 Hz, C**H$_2$**-$CHN_{triazol}$), 3.90 (2H, t, *J* = 5.1 Hz, C**H$_2$**CH_2-$CHN_{triazol}$), 3.78 (27H, s, OMe), 3.64 ((4xn+2+2)H, s, (C**H$_2$C H$_2$**O)$_n$ + C**H$_2$**CH_2OCH_3 + C**H$_2$**OCH_3), 3.38 (3H, s, OCH_3).

4.3.31.2. mPEG$_{2400}$-b-G2.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **mPEG$_{1000}$-*b*-G2**, empleando los siguientes reactivos: **G2** (43 mg, 0.026 mmol, 1.05 equiv), CuI (1 mg, 0.052 mmol, 0.2 equiv), **mPEG$_{2400}$-N$_3$** (59 mg, 0.0247 mmol, 1 equiv), THF (1 mL), Et_3N (72 µL, 0.052 mmol, 0.2 equiv); 16 horas a 40 °C. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (5x10 mL). Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 (7x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para reducir su volumen y se

precipitaron lentamente sobre Et_2O frío (-10 °C, 10 mL). El precipitado obtenido se filtró y se secó a alto vacío para dar **mPEG$_{2400}$-*b*-G2** [97 mg, 0.0239 mmol, 97%, sólido blanco].

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.98 (1H, s, $CHN_{triazol}$), 7.72 (2H, s, Ar), 7.39 (12H, t, *J* = 8.6 Hz, Ar), 7.18 (14H, dd, *J* = 11.4, 8.6 Hz, Ar), 7.07 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.77 (18H, d, *J* = 9.0 Hz, Ar_{OMe}), 4.59 (2H, m, C**H$_2$**-$CHN_{triazol}$), 3.90 (2H, m, C**H$_2$**CH_2-$CHN_{triazol}$), 3.78 (27H, s, OMe), 3.64 ((4xn+2+2)H, s, (C**H$_2$C H$_2$**O)$_n$ + C**H$_2$**CH_2OCH_3 + C**H$_2$**OCH_3), 3.38 (3H, s, OCH_3).

4.3.31.3. mPEG$_{5600}$-b-G2.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **mPEG$_{1000}$-*b*-G2**, empleando los siguientes reactivos: **G2** (50 mg, 0.030 mmol, 1.15 equiv), CuI (13 mg, 0.072 mmol, 2.8 equiv), **mPEG$_{5600}$-N$_3$** (145 mg, 0.026 mmol, 1 equiv), THF (2 mL), Et_3N (10 µL, 0.072 mmol, 2.8 equiv); 14 horas a 42 °C. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (2 mL) y se precipitó lentamente sobre Et_2O frío (-10 °C, 10 mL). El precipitado verdoso obtenido se filtró y se secó. A continuación, el sólido se disolvió en THF (2 mL), se agregó bipy (5 mg) y se dejó agitando a *ta* durante 12 horas. La mezcla se purificó mediante GPC preparativa (Bio-Beads S-X1, THF). Las fracciones con el producto se reunieron, se concentraron, se disolvieron en CH_2Cl_2 (2 mL) y se precipitaron lentamente sobre Et_2O frío (-10 °C, 10 mL). El precipitado se purificó mediante lixiviación con Et_2O (5x10 mL). Finalmente, se secó a alto vacío para dar **mPEG$_{5600}$-*b*-G2** [130 mg, 0.023 mmol, 90%, sólido blanco]. Nota: el compuesto presenta varios picos en los cromatogramas obtenidos mediante GPC debido a la complejación con sales metálicas.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 8.01 (1H, s, $CHN_{triazol}$), 7.73 (2H, m, Ar), 7.37 (12H, t, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.14 (14H, d, *J* = 8.2 Hz, Ar), 7.04 (18H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar_{OMe}), 6.75 (18H, d, *J* = 8.7 Hz, Ar_{OMe}), 4.57 (2H, m, C**H$_2$**-$CHN_{triazol}$), 3.90 (2H, m, C**H$_2$**CH_2-$CHN_{triazol}$), 3.76 (27H, s, OMe), 3.63 ((4xn+2+2)H, s, (C**H$_2$C H$_2$**O)$_n$ + C**H$_2$**CH_2OCH_3 + C**H$_2$**OCH_3), 3.36 (3H, s, OCH_3).

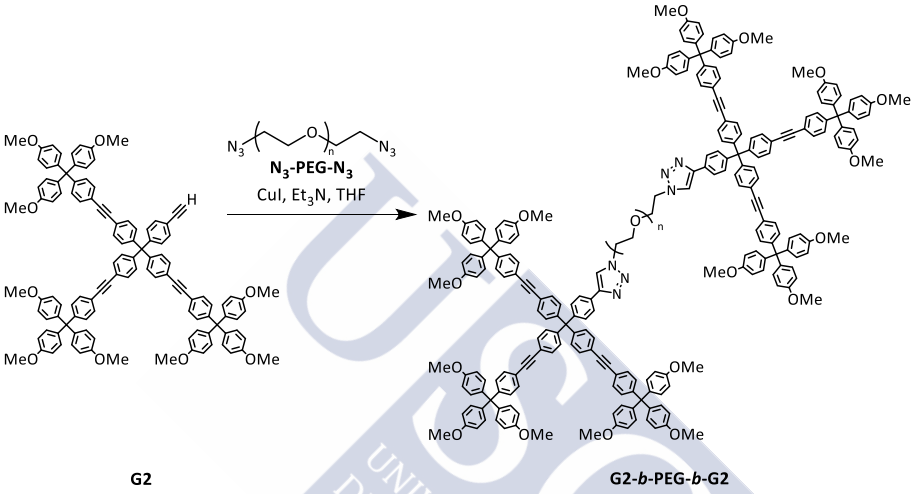
4.3.31.4. mPEG$_{11000}$-b-G2.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **mPEG$_{1000}$-*b*-G2**, empleando los siguientes reactivos: **G2** (9.9 mg, 0.006 mmol, 1.2 equiv), CuI (13 mg, 0.0719 mmol, 14 equiv), **mPEG$_{11000}$-N$_3$** (55 mg, 0.005 mmol, 1 equiv), THF (2 mL), Et_3N (10 µL, 0.072 mmol, 3.8 equiv); 16 horas a 45 °C. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo obtenido se sometió por segunda vez a las mismas condiciones, para asegurar que no queden cadenas de **mPEG$_{11000}$-N$_3$** sin acoplar. Tras concentrar la mezcla de reacción final a sequedad, el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (2 mL) y se precipitó lentamente sobre Et_2O frío (-10 °C, 10 mL). El precipitado verdoso obtenido se filtró y se secó. A continuación, el sólido se disolvió en THF (2 mL), se agregó bipy (10 mg) y se dejó agitando a *ta* durante 12 horas. La mezcla se purificó mediante GPC preparativa (Bio-Beads S-X1, THF). Las fracciones con el producto se reunieron, se concentraron, se disolvieron en CH_2Cl_2 (2 mL) y se precipitaron lentamente sobre Et_2O frío (-10 °C, 10 mL). El precipitado se purificó mediante lixiviación con Et_2O (10x10 mL). Finalmente, se secó a alto vacío para dar **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** [20 mg, 0.0016 mmol, 32%, sólido blanco]. Nota: el compuesto presenta varios

picos en los cromatogramas obtenidos mediante GPC debido a la complejación con sales metálicas.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.97 (1H, s, $CHN_{triazol}$), 7.69 (2H, m, Ar), 7.36 (12H, m, Ar), 7.15 (14H, d, *J* = 7.7 Hz, Ar), 7.06 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.76 (18H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar_{OMe}), 4.57 (2H, d, *J* = 5.9 Hz, C**H$_2$**-$CHN_{triazol}$), 3.90 (2H, m, C**H$_2$**CH_2-$CHN_{triazol}$), 3.77 (27H, s, OMe), 3.63 ((4xn+2+2)H, m, (C**H$_2$C H$_2$**O)$_n$ + C**H$_2$**CH_2OCH_3 + C**H$_2$**OCH_3), 3.37 (3H, s, OCH_3).

4.3.32. Híbridos G2-*b*-PEG-*b*-G2.



4.3.32.1. G2-b-PEG$_{2100}$-b-G2.

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de septum para la entrada de argón, se disolvieron **G2** (117 mg, 0.071 mmol, 2.5 equiv), CuI (3 mg, 0.0142 mmol, 0.5 equiv) y **N_3-PEG$_{2100}$-N_3** (60 mg, 0.028 mmol, 1 equiv) en THF (2 mL). A continuación, se añadió Et_3N (1.9 µL, 0.014 mmol, 0.5 equiv) y se dejó reaccionar durante 20 horas a 40 °C. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (2 mL) y se precipitó lentamente sobre Et_2O frío (-10 °C, 10 mL). El precipitado obtenido se filtró y se secó. A continuación, el sólido se disolvió en THF (2 mL), se agregó bipy (5 mg) y se dejó agitando a *ta* durante 12 horas. La mezcla se purificó mediante GPC preparativa (Bio-Beads S-X1, THF). Las fracciones con el producto se reunieron, se concentraron, se disolvieron en CH_2Cl_2 (2 mL) y se precipitaron lentamente sobre Et_2O frío (-10 °C, 10 mL). El precipitado se purificó mediante lixiviación con Et_2O (3x10 mL). Finalmente, se secó a alto vacío para dar **G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2** [147 mg, 0.0271 mmol, 97%, sólido blanco]. Nota: el compuesto presenta varios picos en los cromatogramas obtenidos mediante GPC debido a la complejación con sales metálicas.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.98 (2H, s, $CHN_{triazol}$), 7.75 (4H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7.40 (24H, t, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.17 (28H, m, Ar), 7.07 (36H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar_{OMe}), 6.77 (36H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar_{OMe}), 4.58

(4H, m, C**H$_2$**-CHN$_{triazol}$), 3.91 (4H, m, C**H$_2$**CH$_2$-CHN$_{triazol}$), 3.78 (54H, s, OMe), 3.64 ((4xn)H, m, (CH$_2$C**H$_2$**O)$_n$).

4.3.32.2. G2-b-PEG$_{7800}$-b-G2.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2**, empleando los siguientes reactivos: **G2** (70 mg, 0.043 mmol, 2.22 equiv), CuI (13 mg, 0.0719 mmol, 3.8 equiv), **N$_3$-PEG$_{7800}$-N$_3$** (150 mg, 0.019 mmol, 1 equiv), THF (2.5 mL), Et$_3$N (10 µL, 0.072 mmol, 3.8 equiv); 14 horas a 42 °C. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (2 mL) y se precipitó lentamente sobre Et_2O frío (-10 °C, 10 mL). El precipitado verdoso obtenido se filtró y se secó. A continuación, el sólido se disolvió en THF (2 mL), se agregó bipy (5 mg) y se dejó agitando a *ta* durante 12 horas. La mezcla se purificó mediante GPC preparativa (Bio-Beads S-X1, THF). Las fracciones con el producto se reunieron, se concentraron, se disolvieron en CH_2Cl_2 (2 mL) y se precipitaron lentamente sobre Et_2O frío (-10 °C, 10 mL). El precipitado se purificó mediante lixiviación con Et_2O (5x10 mL). Finalmente, se secó a alto vacío para dar **G2-*b*-PEG$_{7800}$-*b*-G2** [180 mg, 0.0163 mmol, 85%, sólido blanco]. Nota: el compuesto presenta varios picos en los cromatogramas obtenidos mediante GPC debido a la complejación con sales metálicas.

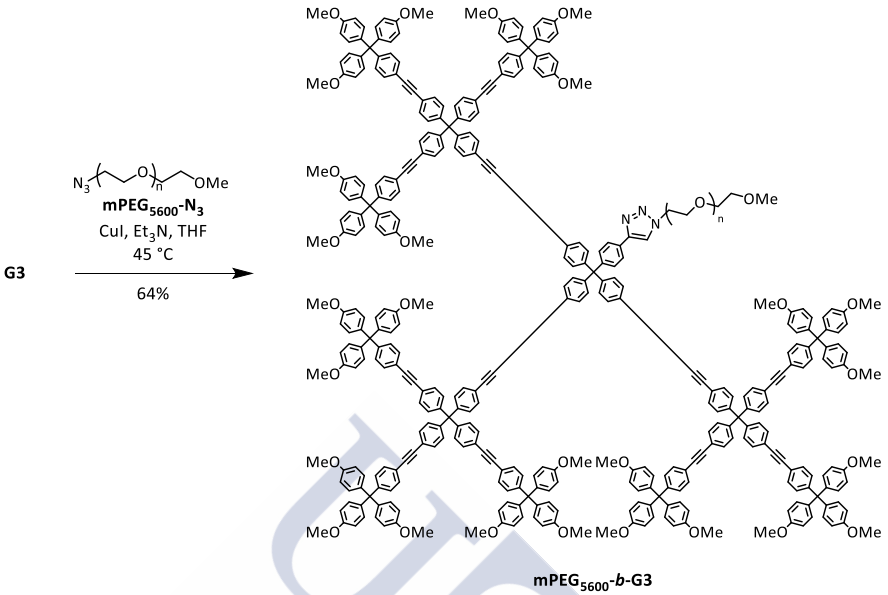
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.98 (2H, s, CHN$_{triazol}$), 7.72 (4H, s, Ar), 7.37 (24H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.17 (28H, s, Ar), 7.06 (36H, d, *J* = 8.6 Hz, Ar$_{OMe}$), 6.77 (36H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar$_{OMe}$), 4.59 (4H, m, C**H$_2$**-CHN$_{triazol}$), 3.95 (4H, m, C**H$_2$**CH$_2$-CHN$_{triazol}$), 3.78 (54H, s, OMe), 3.64 ((4xn)H, m, (CH$_2$C**H$_2$**O)$_n$).

4.3.32.3. G2-b-PEG$_{13000}$-b-G2.

Se utilizó el mismo procedimiento que el descrito anteriormente para la síntesis de **G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2**, empleando los siguientes reactivos: **G2** (17.7 mg, 0.0107 mmol, 2.76 equiv), CuI (13 mg, 0.0719 mmol, 18.5 equiv), **N$_3$-PEG$_{13000}$-N$_3$** (50.7 mg, 0.0039 mmol, 1 equiv), THF (2 mL), Et$_3$N (10 µL, 0.072 mmol, 3.8 equiv); 16 horas a 45 °C. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo obtenido se sometió por segunda vez a las mismas condiciones, para asegurar que la reacción se completó. Tras concentrar la mezcla de reacción final a sequedad, el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (2 mL) y se precipitó lentamente sobre Et_2O frío (-10 °C, 10 mL). El precipitado obtenido se filtró y se secó. A continuación, el sólido se disolvió en THF (2 mL), se agregó bipy (10 mg) y se dejó agitando a *ta* durante 12 horas. La mezcla se purificó mediante GPC preparativa (Bio-Beads S-X1, THF). Las fracciones con el producto se reunieron, se concentraron, se disolvieron en CH_2Cl_2 (2 mL) y se precipitaron lentamente sobre Et_2O frío (-10 °C, 10 mL). El precipitado verdoso se purificó mediante lixiviación con Et_2O (10x10 mL). Finalmente, se secó a alto vacío para dar **G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2** [23 mg, 0.0014 mmol, 36%, sólido blanco]. Nota: el compuesto presenta varios picos en los cromatogramas obtenidos mediante GPC debido a la complejación con sales metálicas.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.97 (2H, s, CHN$_{triazol}$), 7.73 (4H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7.39 (24H, m, Ar), 7.16 (28H, m, Ar), 7.06 (36H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar$_{OMe}$), 6.77 (36H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar$_{OMe}$), 4.59 (4H, m, C**H$_2$**-CHN$_{triazol}$), 3.95 (4H, m, C**H$_2$**CH$_2$-CHN$_{triazol}$), 3.78 (54H, s, OMe), 3.63 ((4xn)H, m, (CH$_2$C**H$_2$**O)$_n$).

4.3.33. Híbrido $mPEG_{5600}$-*b*-G3.



En un matraz de fondo redondo de 50 mL, provisto de septum para la entrada de argón, se disolvieron **G3** (63.6 mg, 0.012 mmol, 1 equiv), CuI (13 mg, 0.0719 mmol, 6.5 equiv) y **$mPEG_{5600}$-N_3** (61.2 mg, 0.011 mmol, 0.9 equiv) en THF (2 mL). A continuación, se añadió Et_3N (10 µL, 0.072 mmol, 6.5 equiv) y se dejó reaccionar durante 21 horas a 45 °C. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (2 mL) y se precipitó lentamente sobre Et_2O frío (-10 °C, 10 mL). El precipitado verdoso obtenido se filtró y se secó. A continuación, el sólido se disolvió en THF (2 mL), se agregó bipy (5 mg) y se dejó agitando a *ta* durante 12 horas. La mezcla se purificó mediante GPC preparativa (Bio-Beads S-X1, THF). Las fracciones con el producto se reunieron, se concentraron, se disolvieron en CH_2Cl_2 (2 mL) y se precipitaron lentamente sobre Et_2O frío (-10 °C, 10 mL). El precipitado se purificó mediante lixiviación con Et_2O (10x10 mL). Finalmente, se secó a alto vacío para dar **$mPEG_{5600}$-*b*-G3** [75 mg, 0.007 mmol, 64%, sólido blanco]. Nota: el compuesto presenta varios picos en los cromatogramas obtenidos mediante GPC debido a la complejación con sales metálicas.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.96 (1H, s, $CHN_{triazol}$), 7.74 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, Ar), 7.39 (48H, t, *J* = 8.1 Hz, Ar), 7.16 (50H, dd, *J* = 8.8, 3.3 Hz, Ar), 7.06 (54H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar_{OMe}), 6.77 (54H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar_{OMe}), 4.58 (2H, m, C**H_2**-$CHN_{triazol}$), 3.92 (2H, m, C**H_2**CH_2-$CHN_{triazol}$), 3.77 (81H, s, OMe), 3.64 ((4xn+2+2)H, m, (C**H_2CH_2**O)$_n$ + C**H_2**CH_2OCH_3 + C**H_2**OCH_3), 3.37 (3H, s, OCH_3).

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

5. Conclusiones.

En esta tesis doctoral se estudió la síntesis y caracterización de nuevos materiales poliméricos orientados tanto hacia su utilización como herramienta para la preparación de dispersiones coloidales de NPs de oro, como hacia el desarrollo de LDBCs donde el bloque dendrítico es rígido.

Por un lado, nuestros estudios demuestran por primera vez la síntesis mediante ATRP de diferentes homopolímeros, copolímeros estadísticos y de bloque con el monómero ETVB (**1**) y estireno (**3**) obteniendo compuestos con múltiples grupos laterales tioacetato. Utilizando como modelo el copolímero estadístico **PS-*r*-PETVB 2**, se desarrolló un método de desprotección de los grupos laterales a tiol mediante reducción con $LiAlH_4$. Los polímeros obtenidos se caracterizaron con diferentes técnicas como RMN-^{1}H, GPC, DSC o FTIR. Algunos de los polímeros sintetizados se utilizaron en la preparación *in situ* de dispersiones coloidales de oro estables y con un buen control sobre el tamaño de partícula (diámetro inferior a 5 nm determinado por TEM), logrando resultados similares a los obtenidos con los habituales polímeros monofuncionales terminados en tiol o alquiltioéter, con la ventaja de emplear concentraciones inferiores de polímero gracias al carácter multifuncional de los polímeros basados en ETVB, y demostrando la potencial aplicación de estos compuestos como ligandos estabilizadores de NPs de metales nobles. La obtención de CBs en los que se aprecia una separación de mesofase con un peso molecular tan bajo como en el caso de **PETVB-*b*-PS**, posibilita la preparación de nanocompuestos con una localización controlada de las NPs metálicas en el bloque con mayor afinidad hacia ellas.

Por otro lado, se demostró la eficacia de la reacción clic de CuAAC para la síntesis de nuevos LDBCs, tanto con estructura DL como DLD, en los que se emplearon dendrones rígidos de tetrafenilmetano de generaciones 1-3 como bloque dendrítico y mPEGs/PEGs de diferentes longitudes como bloque lineal. La obtención de los compuestos deseados se confirmó inequívocamente mediante RMN-^{1}H y se corroboró mediante espectrometría de masas MALDI-TOF para los híbridos de menor peso molecular. Los LDBCs de mayor tamaño no se pudieron purificar por extracción líquido-líquido debido a la formación de emulsiones. La metodología desarrollada para su aislamiento y purificación no consiguió eliminar totalmente los iones metálicos que se complejan con las cadenas de mPEG o PEG debido a su carácter podando, hecho que complicó la caracterización por GPC en estos casos concretos. La investigación preliminar sobre las propiedades de estos nuevos LDBCs se realizó con un estudio de solubilidad en diferentes disolventes con el que se determinó la influencia de los bloques dendrítico y lineal, observando que los híbridos son hidrosolubles cuando la cadena de PEG representa un 70% o más del peso del LDBC, y con el análisis mediante DSC en donde se aprecia que las transiciones características del PEG aparecen al aumentar su porcentaje en el híbrido, pero modificadas por la presencia del bloque dendrítico. La caracterización con DLS planteó la posible mayor solubilidad del bloque lineal respecto al dendrítico, incluso en los disolventes orgánicos estudiados, lo que daría lugar a la presencia de moléculas de híbrido aisladas en disolución, micelas o agregados. Con este trabajo se sienta el precedente para la obtención de otros LDBCs similares de mayor tamaño diseñados en función de las propiedades observadas.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

6. Resumen.

6.1. Introducción.

El desarrollo de los polímeros lineales representa uno de los mayores avances del siglo XX.[15] La búsqueda de un control más preciso de distintos parámetros como son, por ejemplo, el peso molecular, la estructura o la funcionalización, produjo un gran avance en la síntesis de macromoléculas lineales. Al éxito que supuso el desarrollo del concepto de polimerización *viviente* iniciado por Michael Szwarc hace más de 60 años y el empleo de la polimerización aniónica de monómeros vinílicos como el estireno,[17] le siguió la amplia utilización de los procesos radicalarios en la industria gracias a su mayor robustez en comparación con las polimerizaciones iónicas, lo que permite la utilización de una gran variedad de monómeros sin las exigencias que presentan otros mecanismos. En las últimas décadas, la investigación se centró en el desarrollo de las técnicas CRP con el fin de lograr alcanzar un control estructural similar al de las polimerizaciones iónicas *vivientes*, sin el inconveniente de sus condiciones rigurosas o la limitación en cuanto a la variedad de monómeros a emplear.[21] Dentro de las polimerizaciones CRP se encuentran la NMP,[22] la ATRP[6,23] y la RAFT.[24] En todas ellas se establece un equilibrio dinámico entre una pequeña cantidad de radicales libres en crecimiento y una gran mayoría de especies inactivas.[25] En el caso de la ATRP, los radicales libres, o especies activas, se generan a través de un proceso redox reversible catalizado por un complejo de metal de transición, que sufre una oxidación de un electrón acompañada de una abstracción simultánea de un átomo de (pseudo)halógeno de un especie inactiva (R-X), y la suma de los monómeros a los radicales intermedios produce el crecimiento de las cadenas del polímero.

Por otra parte, los dendrímeros y dendrones son macromoléculas que presentan una (nano)arquitectura bien definida y una estructura ramificada característica, con una polidispersidad muy baja o nula,[29] que se consideran polímeros debido a su estructura repetitiva a pesar de no sintetizarse mediante reacciones de polimerización. Aunque actualmente existen diferentes métodos sintéticos acelerados que permiten la reducción del número de etapas de crecimiento y activación, estos se basan en los métodos convencionales, entre los que se encuentra la estrategia convergente.[36] En ella, el crecimiento del dendrímero se produce desde el exterior hacia el núcleo al unir las unidades periféricas a un monómero, o unidad de ramificación, de forma que se genera un pequeño fragmento dendrítico o dendrón. La repetición de las etapas de activación del grupo del punto focal de este dendrón intermedio y acoplamiento a un nuevo monómero o unidad de ramificación origina compuestos dendríticos intermedios de mayor tamaño que se pueden unir a un núcleo central multifuncionalizado para producir el dendrímero de la generación deseada.

Además de por su síntesis, los dendrímeros se pueden clasificar en función de su estructura, de tal forma que se diferencia entre dendrímeros con tendencia flexible, que destacan por su facilidad de síntesis y disponibilidad comercial al tratarse de los primeros dendrímeros desarrollados y ser los más ampliamente utilizados, o con tendencia rígida. Entre los dendrímeros flexibles figuran la PPI,[34] la PAMAM[35] y los poli(ariléteres) de Fréchet.[36] Los dendrímeros rígidos son menos conocidos son sistemas π-conjugados, entre los que sobresalen los dendrímeros de poli(fenilenos) de Miller y Neenan[38] y, sobre todo, los de

Müllen,[39] que constituyen quizá los dendrímeros rígidos más estudiados y presentan un grado de ramificación más elevado. Además, también hay que mencionar los dendrímeros poli(fenilacetilenicos) desarrollados por Moore,[40] y los nuevos tipos de dendrímeros rígidos con unidades de tetrafenilmetano, tanto en el núcleo como en los nodos, que se desarrollan en el grupo de investigación en el que se realizó esta tesis.[2]

En los últimos años surgió una nueva familia de materiales poliméricos dentro de los CBs cuya estructura hibrida la arquitectura lineal y dendrítica: los LDBCs. Aunque están constituidos por dos bloques poliméricos, la presencia de múltiples puntos de unión en ellos posibilita diversas combinaciones que originan numerosas arquitecturas que se pueden clasificar en cuatro grupos principales,[65,66] y entre las que se encuentran los copolímeros dibloque con una estructura DL y los copolímeros tribloque con estructuras DLD y LDL. Aunque existen distintas estrategias sintéticas de LDBCs, una de las más empleadas es la de acoplamiento o de injerto,[68] en la que los copolímeros DL y DLD se obtienen al acoplar uno o los dos grupos reactivos terminales de la cadena polimérica lineal preformada al punto focal de un dendrón sintetizado previamente, en general, a través de una ruta convergente. En este sentido, la química clic[49] supone un avance que facilita la obtención de LDBCs mediante la estrategia de acoplamiento de bloques preformados, al emplear reacciones versátiles y altamente estéreo/regioselectivas que originan productos fácilmente purificables, con excelentes rendimientos y que toleran la presencia de una amplia variedad de grupos funcionales y condiciones de reacción. Entre las reacciones clic se encuentra la CuAAC,[50] cuya utilización en este campo se encuentra muy extendida.

6.2. Objetivos.

En este trabajo se lleva a cabo el desarrollo de materiales copoliméricos con una nueva organización macromolecular que, por su arquitectura y funcionalidades especiales, resulten útiles para aplicaciones avanzadas. En concreto, se plantean dos objetivos principales (1) la síntesis de copolímeros con funcionalidades controladas y específicas para su utilización en la síntesis de NPs y (2) la síntesis de LDBCs cuyo bloque dendrítico sea rígido, de forma que la combinación en un mismo material de arquitecturas muy diferentes origine híbridos anfifílicos con capacidad de autoensamblaje en disolución.

Las etapas propuestas para alcanzar el primero de los objetivos se resumen en:

1. Preparación de un monómero debidamente funcionalizado y polimerizable, síntesis mediante ATRP de homopolímeros, copolímeros estadísticos y de bloque que contengan grupos laterales tioacetato (Figura 6.1), cuya desprotección origine polímeros tiolados.
2. Empleo de polímeros con grupos laterales tioacetato como agentes estabilizantes en la síntesis de NPs de oro.
3. Caracterización y análisis de las propiedades tanto los materiales poliméricos sintetizados como las distintas dispersiones coloidales de NPs de oro preparadas.

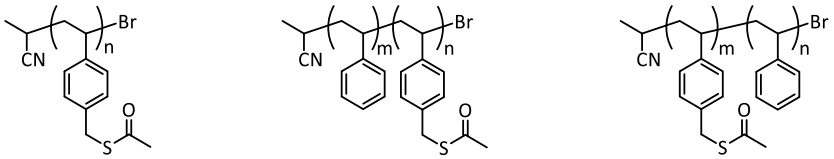


Figura 6.1. Estructuras de algunos de los polímeros objetivo de este trabajo.

Por otra parte, las etapas propuestas para lograr el segundo de los objetivos planteados son:

1. Diseño y síntesis de nuevos LDBCs mediante CuAAC, tanto con estructura dibloque DL como tribloque DLD, empleando dendrones rígidos de tetrafenilmetano de generaciones 1-3 y mPEGs o PEGs de diferentes longitudes (Figura 6.2).
2. Caracterización y análisis de las propiedades en disolución y en estado sólido de los diferentes LDBCs sintetizados.

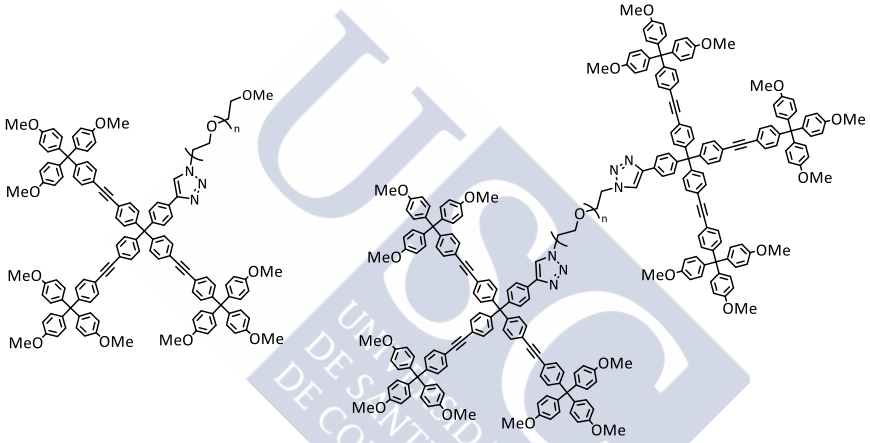


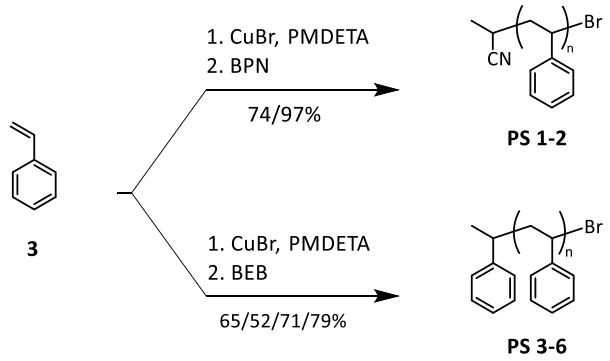
Figura 6.2. Estructura de dos LDBCs, un híbrido dibloque DL (izquierda) y un tribloque DLD (derecha).

6.3. Resultados obtenidos.

El trabajo realizado se dividió en dos apartados. En el primero se abordó la síntesis y caracterización de polímeros multifuncionalizados con grupos laterales tioacetato y su empleo en la síntesis de dispersiones de NPs de oro, mientras que el segundo apartado se centró en la síntesis y caracterización de nuevos LDBCs con uno o dos bloques dendríticos rígidos.

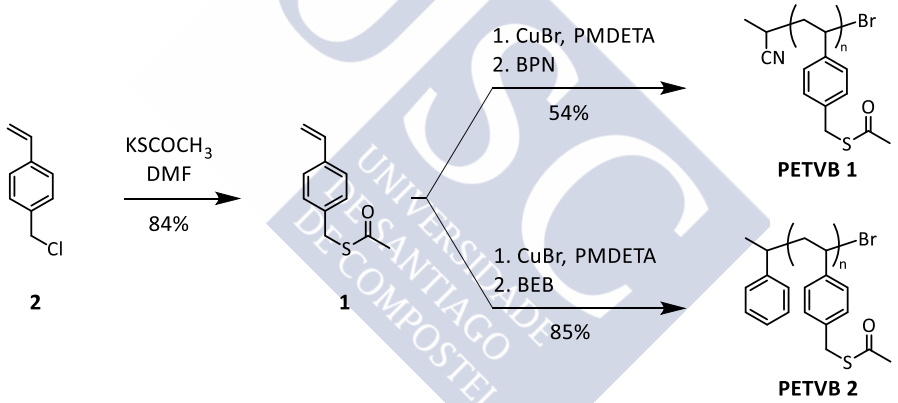
6.3.1. Desarrollo de nuevos polímeros para la estabilización de NPs metálicas.

La síntesis de los diferentes polímeros se realizó por ATRP mediada por cobre. En primer lugar se prepararon los homopolímeros **PS 1-6** (Esquema 6.1) empleando como monómero estireno, **3**, con CuBr como catalizador en presencia de PMDETA, a 100 °C y con BNP como iniciador en el caso de **PS 1-2** y BEB para **PS 3-6**, obteniendo conversiones entre 52-97% en función del tiempo de reacción y de la cantidad de producto recuperada.



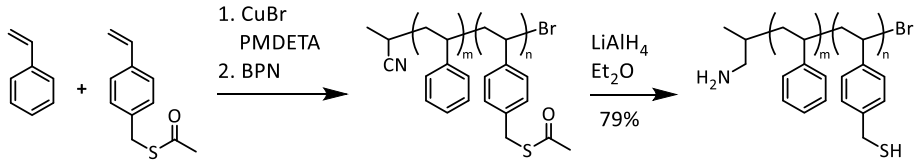
Esquema 6.1. Síntesis de los homopolímeros PS 1-6.

A continuación se llevó a cabo la síntesis de los homopolímeros **PETVB 1-2** con el monómero ETVB, **1**, previamente sintetizado en una etapa a partir del compuesto comercial *p*-(clorometil)vinilbenceno, **2** (Esquema 6.2). Los homopolímeros se sintetizaron mediante ATRP y siguiendo la metodología desarrollada previamente, empleando como iniciador BPN en la síntesis de **PETVB 1** y BEB en la síntesis de **PETVB 2**.



Esquema 6.2. Síntesis de los homopolímeros PETVB 1-2.

También se sintetizaron los copolímeros estadísticos **PS-*r*-PETVB 1-7** a través de ATRP mediada por cobre siguiendo la misma metodología, empleando BPN como iniciador y variando las relaciones monoméricas y los tiempos de reacción en cada síntesis para obtener polímeros con diferente composición y con conversiones entre 1-96% (Esquema 6.3). Las condiciones de desprotección del grupo tiol se ensayaron con el copolímero estadístico **PS-*r*-PETVB 2** como modelo, obteniendo el producto deseado al realizar la desprotección con exceso de $LiAlH_4$.

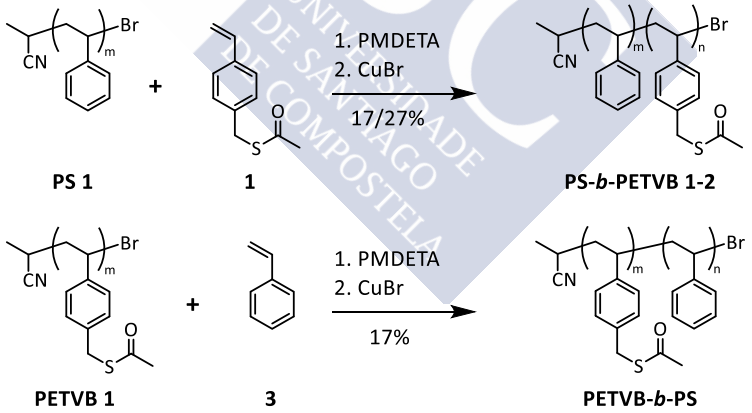


3	**1**		
45	5	3 h	**PS-*r*-PETVB 1**, 78%
45	5	4 h	**PS-*r*-PETVB 2**, 95%
35	15	1 h	**PS-*r*-PETVB 3**, 1%
35	15	1.17 h	**PS-*r*-PETVB 4**, 3%
35	15	2 h	**PS-*r*-PETVB 5**, 28%
35	15	4 h	**PS-*r*-PETVB 6**, 91%
25	25	4 h	**PS-*r*-PETVB 7**, 96%

PS-*r*-PVFMT

Esquema 6.3. Síntesis de los PS-*r*-PETVB 1-7 y desprotección de del grupo tiol en PS-*r*-PETVB 2. Se indican los equiv de monómero respecto a BPN y el tiempo de reacción.

Finalmente, se sintetizaron dos tipos distintos de CBs mediante ATRP mediada por cobre, variando el orden de adición de los reactivos ya que se emplearon como macroiniciadores homopolímeros sintetizados previamente. Los CBs **PS-*b*-PETVB 1-2** se sintetizaron a partir de **PS 1** y el monómero ETVB, **1**, en 2 y 4 horas de reacción respectivamente, obteniendo los productos deseados con unas conversiones de 17%y 27% en cada caso (Esquema 6.4). Por su parte, **PETVB-*b*-PS** se sintetizó empleando como macroiniciador el homopolímero **PETVB 1** y estireno, **3**, como monómero, obteniendo el CB con una conversión del 17% tras 2 horas de reacción.



PS 1 **1** **PS-*b*-PETVB 1-2**

PETVB 1 **3** **PETVB-*b*-PS**

Esquema 6.4. Síntesis de los CBs PS-*b*-PETVB 1-2 y PETVB-*b*-PS.

Los compuestos sintetizados se caracterizaron por espectroscopía RMN, que permitió determinar su estructura comprobando que la composición monomérica obtenida para los polímeros concuerda con la esperada. Los $M_{n,experimentales}$ calculados por RMN-^{1}H se aproximan al valor de los correspondientes $M_{n,teóricos}$ determinados en función de las conversiones obtenidas en cada caso. Por último, aunque se comprobó que la integración de las señales en los espectros de RMN-^{1}H resultó más sencilla en el caso de los polímeros sintetizados con el iniciador BEB, se prefirió utilizar los polímeros iniciados con BPN en la síntesis de CBs por el mayor $\%Br_t$ de las cadenas obtenidas.

Mediante espectroscopía FTIR se observaron las bandas características de cada uno de los monómeros, estireno y ETVB, con una intensidad que varía en función a de su proporción monomérica en los homopolímeros, copolímeros estadísticos y de bloque.

Los cromatogramas GPC realizados a los polímeros sintetizados por ATRP sirvieron para obtener sus pesos promedios, observando un incremento del peso molecular con el tiempo de reacción y un buen control de la polimerización en los copolímeros estadísticos. Las distribuciones de pesos moleculares estrechas que se obtuvieron para estos compuestos sugieren que el monómero ETVB tiene un comportamiento similar al del estireno.

La única transición térmica que se apreció durante la caracterización por DSC de los polímeros fue la transición vítrea, indicando que se trata de sólidos amorfos. La diferente T_g que poseen los compuestos sintetizados con estireno y ETVB sirvió para comprobar la correlación existente entre los valores teóricos y experimentales obtenidos para los polímeros estadísticos y la influencia que tiene la longitud del bloque de ETVB en los CBs sobre la T_g. La aparición de dos T_g en **PETVB-*b*-PS** sugirió la formación de una separación de mesofases en el material masivo.

Para finalizar, se emplearon los copolímeros estadísticos **PS-*r*-PETVB 2-4** y el homopolímero **PETVB 1** como agentes estabilizantes en la preparación de nueve dispersiones coloidales de NPs de oro. Para ello, se empleó una disolución acuosa diluida del ácido tetracloroáurico ($HAuCl_4$) como precursora de los centros metálicos (Au^{3+}), previamente dispersados en la matriz polimérica correspondiente, que se sometieron a un proceso de reducción química con $NaBH_4$ (Esquema 6.5).

Esquema 6.5. Síntesis de dispersiones coloidales de NPs de oro.

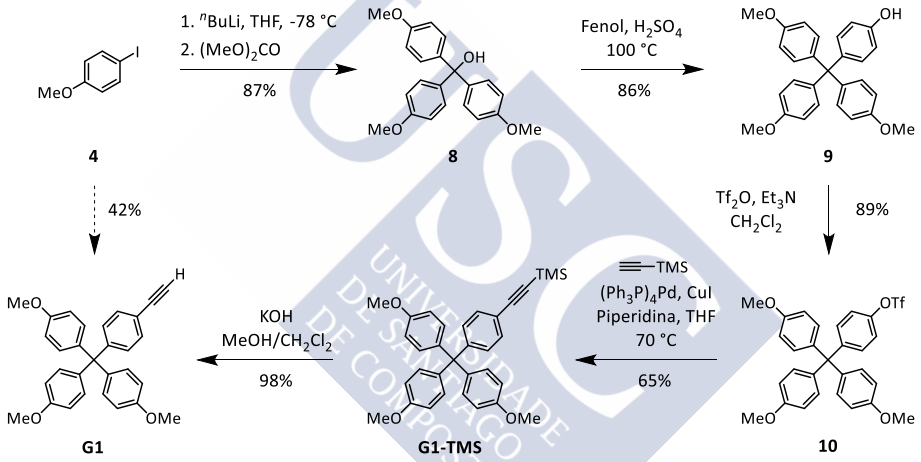
El tamaño de las NPs de oro en las dispersiones coloidales preparadas se determinó comparando los datos obtenidos con diferentes técnicas. Así, mientras que con la espectroscopía UV-vis se determinó que las NPs de oro sintetizadas podrían poseer un tamaño superior a 10 nm, en función de la λ del máximo de absorción de la banda plasmónica situado entre 510-580 nm, mediante TEM se observó que el tamaño de las NPs sintetizadas estaba comprendido en un rango entre 2 y 5 nm, por lo que el máximo de la banda plasmónica esperado debería aparecer entre 510-520 nm. Para obtener más información se utilizó la técnica de DLS para caracterizar estas dispersiones de NPs de oro, de forma que se dedujo que en el medio de reacción se formaron agregados multipartícula, lo que llevó a plantear que la naturaleza multidentada del agente estabilizante podría estar relacionada tanto con el ensanchamiento de la banda como con el desplazamiento al rojo y explicaría las discrepancias entre los datos obtenidos mediante espectroscopía UV-vis y los valores medidos por TEM para las NPs de oro.

En conclusión, tras comprobar la viabilidad de síntesis mediante ATRP de diferentes polímeros con múltiples grupos laterales tioacetato y su posible posterior reducción a tiol, observada la separación de mesofases en el CB **PETVB-*b*-PS** y demostrada la capacidad estabilizadora de los polímeros sintetizados como ligandos en la síntesis *in situ* de NPs de oro, con este trabajo se establecerían las bases para la preparación de nanoestructuras ordenadas con NPs de metales nobles, utilizando CBs funcionalizados con múltiples grupos tioacetato o tiol.

6.3.2. Desarrollo de nuevos LDBCs con dendrones rígidos.

En una primera etapa previa a la síntesis de los LDBCs, se procedió a la preparación de los bloques de construcción dendríticos y lineales. Se comenzó con la síntesis convergente de los dendrones **G1-3** siguiendo la metodología previamente desarrollada por el grupo de investigación,[2] sobre la que se introdujeron algunas mejoras.

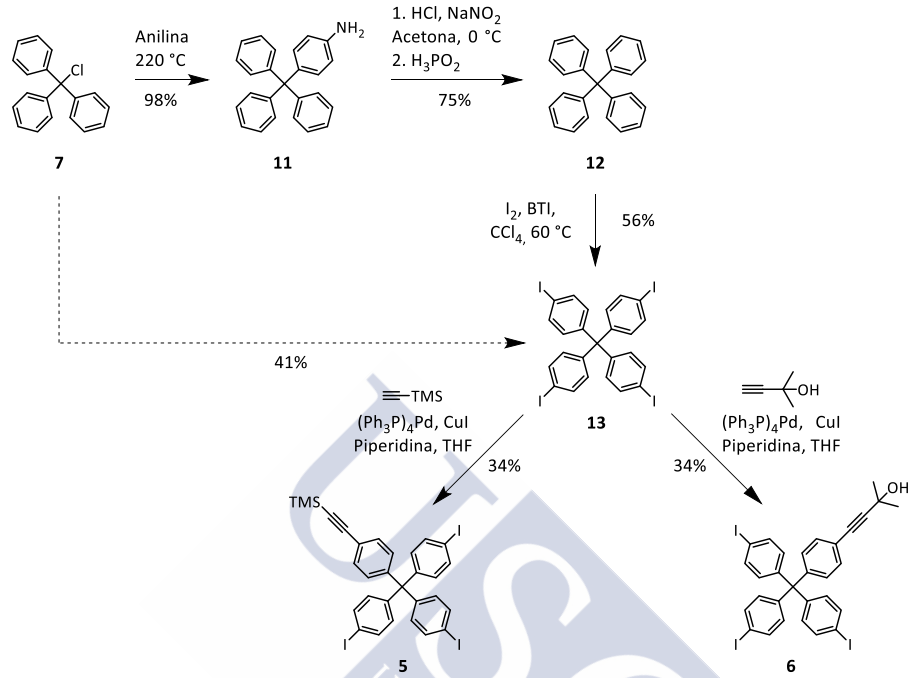
La síntesis de la unidad terminal o dendrón de primera generación **G1** se inició con la metalación del 4-yodoanisol, **4**, con *n*BuLi y posterior reacción del anión formado con carbonato de dimetilo, que condujo a la obtención del alcohol terciario **8** (Esquema 6.6). Este se sometió a las condiciones de Lee,[113] que consisten en una alquilación de Friedel-Crafts del fenol mediante catálisis ácida, dando lugar al compuesto **9**, que se trató a continuación con anhídrido tríflico, utilizando Et_3N como base, para obtener el triflato **10**. Mediante un acoplamiento de Sonogashira entre **10** y TMSA se obtuvo el alquino protegido **G1-TMS**, que se desprotegió empleando las condiciones de Moore (KOH en $MeOH/CH_2Cl_2$).[114] De esta forma se obtuvo el compuesto **G1** con un rendimiento global de 42%.



Esquema 6.6. Síntesis de la unidad terminal o dendrón G1.

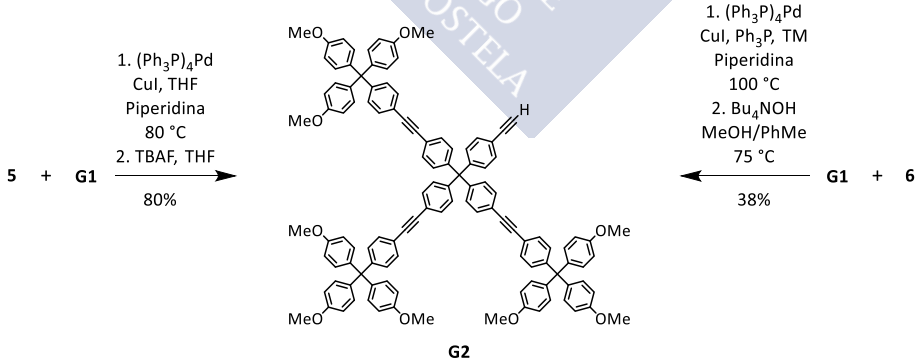
La síntesis de las unidades de ramificación **5** y **6** comenzó en ambos casos con la preparación del tetrayoduro **13**, cuya síntesis se llevó a cabo modificando ligeramente un procedimiento descrito en la bibliografía.[115,116b,116] Para ello, se realizó una alquilación de Friedel-Crafts de la anilina con cloruro de tritilo, **7**, para producir la amina **11** y, a continuación, se procedió a la preparación del tetrafenilmetano, **12**, a través de una sal de diazonio y posterior reducción con ácido hipofosforoso (Esquema 6.7). Por último, la yodación de **12** con I_2 y el reactivo de yodo hipervalente BTI permitió preparar rápidamente cantidades importantes del tetrayoduro **13** con un rendimiento global del 41%. Mediante acoplamiento de Sonogashira a *ta* del tetrayoduro **13** con el alquino protegido correspondiente (TMSA o MEBYNOL) se obtuvieron las unidades de ramificación **5** y **6**. La optimización de las condiciones de reacción respecto a las descritas previamente en el grupo para **5** o en la bibliografía para **6**, permitieron reducir el consumo de reactivos y/o minimizar la cantidad de subproductos de poliacoplamiento formados, sin disminuir el rendimiento. Además, la recuperación mediante precipitación con

hexanos del exceso de tetrayoduro **13** sin reaccionar en la última etapa facilitó enormemente la purificación cromatográfica.



Esquema 6.7. Síntesis de las unidades de ramificación 5 y 6.

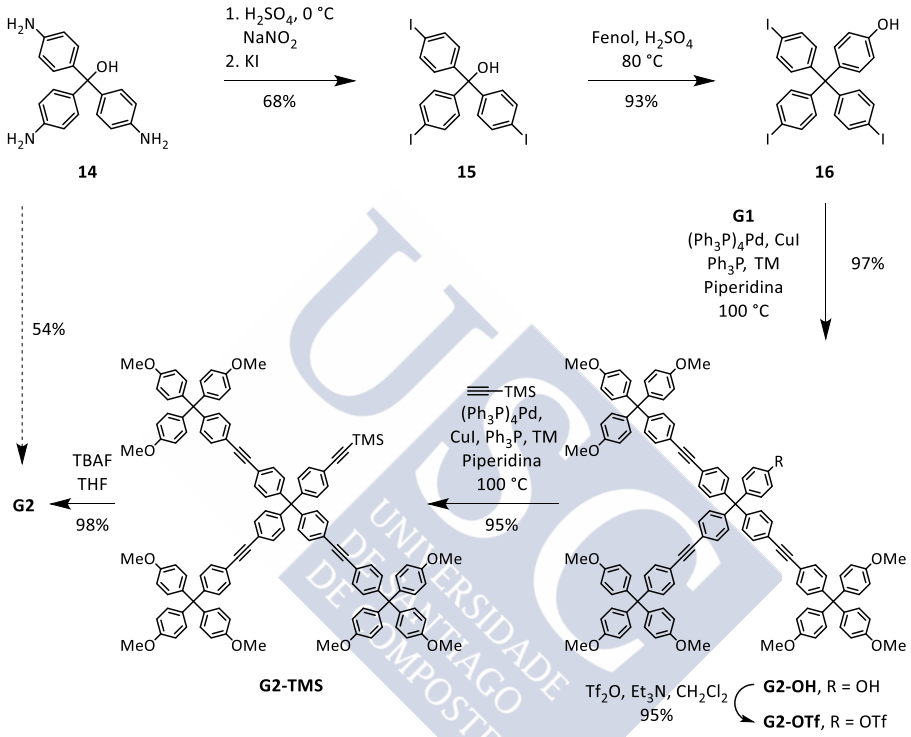
Por su parte, la síntesis de **G2** se realizó mediante acoplamiento de Sonogashira de tres unidades de **G1** con la unidad de ramificación **5** o **6** y la correspondiente desprotección posterior, con unos rendimientos globales del 80% y 38% respectivamente (Esquema 6.8).



Esquema 6.8. Síntesis del dendrón G2.

Como alternativa a las síntesis anteriores de **G2** se optimizó una ruta desarrollada anteriormente en el grupo de investigación,[2a,c,126] en donde se parte de la *p*-rosanilina, **14** (Esquema 6.9). La transformación de las aminas en sales de diazonio y posterior reacción con yoduro potásico dio lugar al compuesto triyodado **15**. A continuación se llevó a cabo la

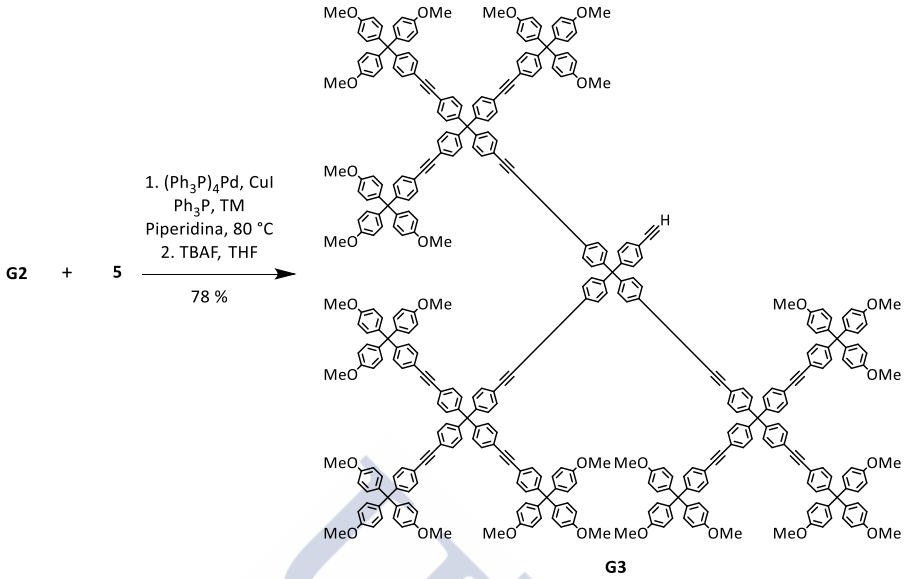
reacción de Friedel-Crafts del alcohol **15** con fenol proporcionando el derivado de tetrafenilmetano **16**,[126] cuyo acoplamiento con **G1** originó en excelente rendimiento el dendrón de segunda generación con un hidroxilo en el punto focal, **G2-OH**. Este compuesto se transformó por reacción con anhídrido tríflico en el correspondiente triflato **G2-OTf**. Finalmente, se introdujo el alquino terminal en el punto focal por acoplamiento con TMSA para dar **G2-TMS**. La desililación se realizó de la misma forma que con el dendrón obtenido por la primera vía, lo que permitió obtener el dendrón **G2** con un rendimiento global del 54%.



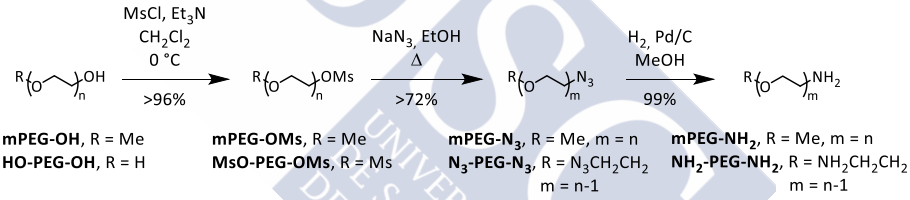
Esquema 6.9. Síntesis alternativa de G2.

Para terminar la síntesis de bloques dendríticos, se procedió a la preparación del dendrón **G3** mediante acoplamiento de Sonogashira de tres equiv de **G2** con **5** y la posterior desprotección del alquino del punto focal con un rendimiento global del 78% (Esquema 6.10).

Por otro lado, se sintetizaron varias azidas **mPEG-N_3** y **N_3-PEG-N_3**, que son los bloques de construcción lineales de los LDBCs, a partir de compuestos comerciales mono- o di-hidroxilados, en 2 etapas con buenos rendimientos globales (Esquema 6.11). La azida **mPEG$_{1000}$-N_3** se adquirió directamente a una casa comercial. A mayores, algunas de las azidas sintetizadas se transformaron en las correspondientes aminas **mPEG-NH_2** y **H_2N-PEG-NH_2**, en una etapa, para comprobar que la funcionalización de las cadenas era del 100%.



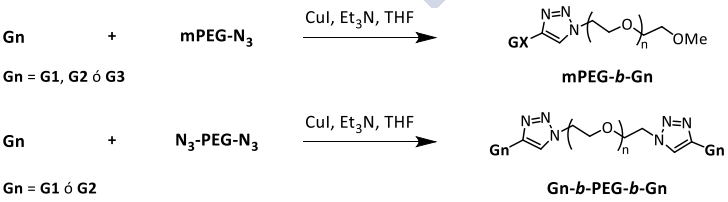
Esquema 6.10. Síntesis del dendrón G3.



PM (mPEG-OH): 350, 550, 2000, 2400, 5600, 11000.
PM (HO-PEG-OH): 106, 400, 2100, 7800, 13000.

Esquema 6.11. Funcionalización de mPEG-OH y HO-PEG-OH comerciales.

Una vez obtenidos los bloques de construcción dendríticos y lineales, se procedió a la síntesis de los diferentes LDBCs empleando la reacción clic de CuAAC en THF (Esquema 6.12. Para cada caso, se ajustaron las condiciones de reacción según las necesidades.



Esquema 6.12. Síntesis de los LDBCs.

Se sintetizaron un total de once híbridos, siete de ellos con una estructura dibloque DL y los otros cuatro con estructura tribloque DLD.

El LDBC **mPEG$_{1000}$-*b*-G1** se obtuvo con un rendimiento aproximado del 95%, al no poder aislarlo del exceso de **mPEG$_{1000}$-N$_3$** utilizado en su síntesis y contener una impureza inerte en el medio de reacción que proviene de la azida comercial. El M_n determinado por métodos directos (MS

MALDI-TOF) de 1350 g/mol para la serie del ion molecular [**mPEG$_{1000}$-*b*-G1**+H]$^+$ se aproxima al $M_{teórico}$ de 1459 g/mol utilizado como referencia.

Para el híbrido **mPEG$_{2000}$-*b*-G1**, el empleo en su síntesis de un ligero exceso de dendrón respecto a los equiv de azida permitió purificar el compuesto obtenido y aislarlo con un rendimiento del 96%. El copolímero presenta en el análisis por MS un M_n de 2470 g/mol para la serie del ion molecular [**mPEG$_{2000}$-*b*-G1**]$^+$, que coincide con el $M_{teórico}$ de 2471 g/mol.

Por su parte, **G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1** fue el único LDBC que por poca polaridad se pudo purificar mediante cromatografía de adsorción en columna, lo que permitió obtenerlo puro con un rendimiento de 96% y un M_n de 1390 g/mol determinado por MS para la serie del ion molecular [**G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1**]$^+$, similar al $M_{teórico}$ de 1332 g/mol.

Al caracterizar el LDBC **mPEG$_{1000}$-*b*-G2** se volvió a apreciar mediante MS la impureza que proviene del compuesto comercial **mPEG$_{1000}$-N$_3$**, por lo que el rendimiento obtenido de 97% es aproximado. El M_n determinado es de 2850 g/mol para la serie del ion molecular [**mPEG$_{1000}$-*b*-G2**+Na]$^+$ y de 2800 g/mol para la serie del ion molecular [**mPEG$_{1000}$-*b*-G2**+K]$^+$, valores ligeramente superiores al $M_{teórico}$ de 2667 g/mol.

El híbrido **mPEG$_{2400}$-*b*-G2** se obtuvo con un 97% de rendimiento y se determinó un M_n de 3950 g/mol para la serie del ion molecular [**mPEG$_{1000}$-*b*-G2**+Na]$^+$ y de 3940 g/mol para la serie del ion molecular [**mPEG$_{1000}$-*b*-G2**+K]$^+$, valores ligeramente inferiores al $M_{teórico}$ de 4075 g/mol utilizado como referencia, debido a que el compuesto comercial de partida **mPEG$_{2400}$-OH** posee un tamaño menor que el indicado por el fabricante.

El LDBC **mPEG$_{5600}$-*b*-G2** se obtuvo con un rendimiento del 90%. Mediante MS no se consiguió hacer volar el ion molecular ni fragmentos de la molécula. El M_n determinado por métodos indirectos (GPC) es aproximadamente de 5960 g/mol (valor calculado al considerar únicamente el pico principal del cromatograma), inferior al $M_{teórico}$ de 7267 g/mol utilizado como referencia. La aparición de varios picos solapados en el cromatograma y la obtención mediante GPC de pesos moleculares promedio inferiores al valor teórico están relacionadas con la complejación del bloque lineal de mPEG con sales metálicas.

El copolímero DL **mPEG$_{11000}$-*b*-G2** se obtuvo con un rendimiento de 32%. Se determinó por GPC un M_n aproximado de 11750 g/mol para el pico principal del cromatograma, inferior al $M_{teórico}$ de 12667 g/mol. Al igual que en el caso anterior, la observación mediante GPC de varios picos cromatográficos con pesos moleculares promedio inferiores al valor teórico se debe a la complejación del bloque lineal de mPEG con sales metálicas.

El híbrido **G1-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G1** se obtuvo con un 97% de rendimiento, aunque en el cromatograma obtenido para el compuesto mediante GPC se observan varios picos debido a la complejación con sales metálicas. El M_n determinado por métodos directos (MS) es de 5300 g/mol para la serie del ion molecular [**G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2**+Ag]$^+$, ligeramente inferior al valor del $M_{teórico}$ de 5420 g/mol. Esta discrepancia se puede atribuir al menor peso molecular obtenido para el compuesto comercial de partida **HO-PEG$_{2100}$-OH**.

El LDBC con estructura DLD **G1-*b*-PEG$_{7800}$-*b*-G1** se obtuvo con un rendimiento de 85%. El bajo M_n determinado por métodos indirectos para el pico principal del cromatograma de GPC (aproximadamente 4820 g/mol), inferior al $M_{teórico}$ de 11134 g/mol utilizado como referencia,

indica un alto grado de complejación del bloque lineal de PEG con sales metálicas en esta muestra.

El híbrido **G1-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G1** se obtuvo con un rendimiento de 36%. Se determinó un M_n aproximado de 11590 g/mol para el pico principal del cromatograma, inferior al $M_{teórico}$ de 16334 g/mol utilizado como referencia, debido a la complejación del bloque lineal de PEG con sales metálicas.

El último LDBC sintetizado, **mPEG$_{5600}$-*b*-G3**, se obtuvo con un rendimiento de 64%. El M_n determinado por GPC para el pico principal del cromatograma es aproximadamente de 11770 g/mol, superior al $M_{teórico}$ de 10886 g/mol utilizado como referencia, debido al mayor volumen hidrodinámico que presenta el bloque dendrítico rígido respecto a los patrones lineales de PS empleados en el calibrado. La aparición de varios picos solapados en el cromatograma se debe a la complejación del bloque lineal de mPEG con sales metálicas.

La caracterización de los compuestos sintetizados se realizó empleando técnicas habituales tanto en la ciencia de polímeros con en química orgánica.

La espectroscopía de RMN resultó útil para confirmar la estructura y pureza tanto de los bloques de construcción como de los híbridos finales. Mediante RMN-^{1}H y RMN-^{13}C se confirmó la estructura y pureza de los dendrones **G1-3**, al establecer relaciones entre las integrales de las señales de los protones de los anillos aromáticos internos y externos y el protón alquinílico del punto focal. Por su parte, para el seguimiento de las diferentes etapas de funcionalización de los mPEG-OH y HO-PEG-OH comerciales se empleó la espectroscopía RMN-^{1}H, que permitió establecer un protocolo de seguimiento cualitativo de las señales características. Además, permitió determinar en algunos casos el número de unidades de repetición, a partir del cual se pudieron calcular el $M_{n,experimental}$ de los polímeros lineales. En el caso de los LDBCs, la confirmación de la obtención de los híbridos deseados se realizó gracias a la aparición de la señal del protón triazólico característico en una zona del espectro despejada de otras señales y su relación con las señales características de los bloques dendrítico y lineal. Además, se comprobó la ausencia de exceso de alquino sin reaccionar y de productos secundarios como el dímero resultado del homoacoplamiento de Glaser.

Por otra parte, la GPC también se utilizó para determinar la pureza y tamaño de los diferentes híbridos y de sus precursores, los dendrones y PEGs, salvo en los compuestos de mayor peso molecular donde la formación de complejos con iones metálicos dificultó su estudio. Además, para confirmar la estructura y pureza de estos compuestos también se empleó la MS MALDI-TOF, encontrando aductos de los iones moleculares con diferentes iones metálicos para los LDBCs de menor peso molecular, mientras que los iones correspondientes a los híbridos de mayor tamaño no volaron en las condiciones empleadas. También se realizó un estudio de difusión molecular con dos fracciones de la muestra de **mPEG$_{11000}$-*b*-G2**, **mPEG$_{11000}$-*b*-G2 Pico** 1 y **mPEG$_{11000}$-*b*-G2 Pico** 2, donde los datos obtenidos concuerdan con la posible formación de complejos entre las cadenas de PEG y metales de las sales provenientes de las reacciones de síntesis.

En la caracterización mediante DSC de los LDBCs, de forma muy general, se observa que en aquellos híbridos en los que prevalece el bloque lineal aparecen las transiciones propias del PEG, si bien es cierto que la reducción de movilidad causada por la unión con el dendrón influye en la temperatura a la que aparecen las transiciones en el híbrido respecto al polímero

libre. De forma similar, cuando predomina el bloque dendrítico, la proporción del PEG no sería suficiente como para lograr un empaquetamiento ordenado que origine cristales y las moléculas se dispondrían de forma amorfa.

Por último, se estudió la influencia de los bloques dendrítico y lineal en la solubilidad de los LDBCs en diferentes disolventes orgánicos y acuosos, observando que el bloque dendrítico determina la solubilidad cuando representa más de un 60% del peso final del híbrido y que los LDBCs son hidrosolubles cuando el porcentaje en peso de PEG es igual o superior al 70%. También se empleó la DLS y la microscopía SEM y TEM para caracterizar aquellas muestras de híbridos que presentaron una única distribución de pesos moleculares por otras técnicas. Mientras que las estructuras más pequeñas y definidas se observaron con mayor claridad en las imágenes SEM obtenidas para el híbrido **G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1** disuelto en $CHCl_3$, con diámetros comprendidos entre 100 y 300 nm, en las muestras analizadas por DLS se encontraron diferentes tamaños que varían entre menos de 1 nm hasta más de 1 µm, e incluso se determinó más de un valor en algunos casos. Esto podría indicar que un bloque sería más soluble que el otro, incluso en los disolventes orgánicos estudiados, lo que originaría diferentes situaciones. Así, mientras que los tamaños inferiores a 1 nm podrían corresponder a moléculas de híbrido aisladas en disolución, los tamaños con valores de decenas de nm se podrían deber a micelas y los tamaños superiores corresponderían a agregados.

En conclusión, una vez demostrada la viabilidad de síntesis de estos nuevos LDBCs con estructura DL y DLD mediante la reacción clic de CuAAC y realizada una caracterización preliminar, queda abierta la puerta para la obtención de otros LDBCs similares de mayor tamaño cuyo diseño y síntesis se apoye en las propiedades observadas.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

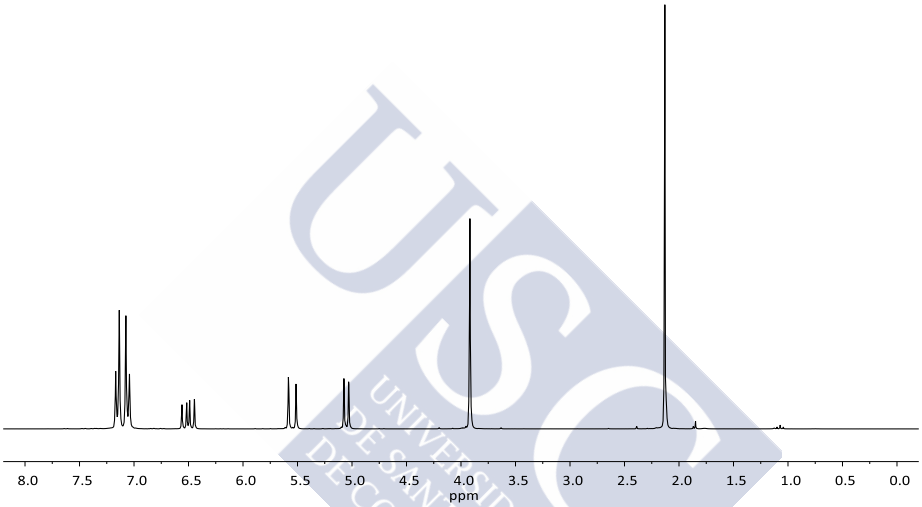
USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

7. Anexos.

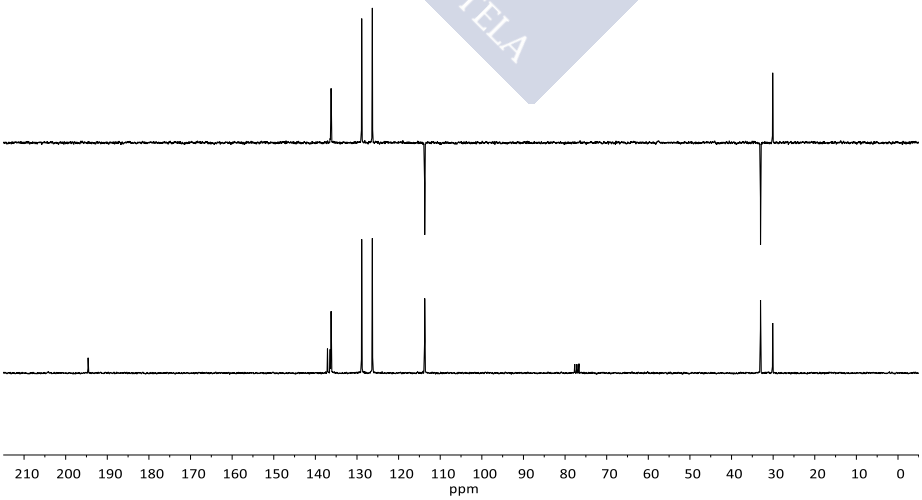
7.1. Espectros de RMN de los nuevos polímeros desarrollados para la estabilización de NPs de oro y sus precursores.

7.1.1. Etanotioato de divinilbenceno (ETVB, 1).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.15 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar), 7.05 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar), 6.50 (1H, dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, CH), 5.55 (1H, dd, *J* = 17.6, 1.0 Hz, CH), 5.05 (1H, dd, *J* = 10.9, 1.0 Hz, CH), 3.92 (2H, s, CH_2), 2.13 (3H, s, CH_3).

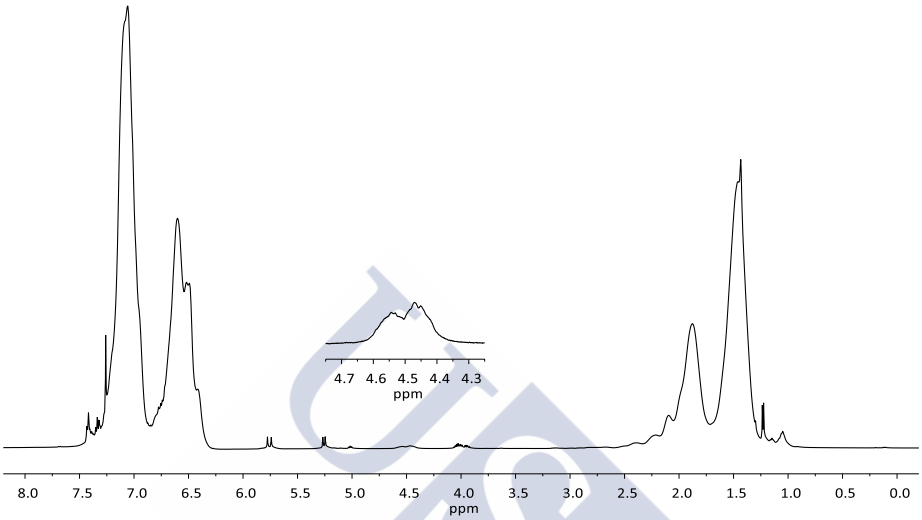


RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 194.6 (CO), 137.1 (C), 136.4 (CH), 136.2 (C), 128.9 (CH), 126.3 (CH), 113.7 (CH_2), 33.0 (CH_2), 30.1 (CH_3).



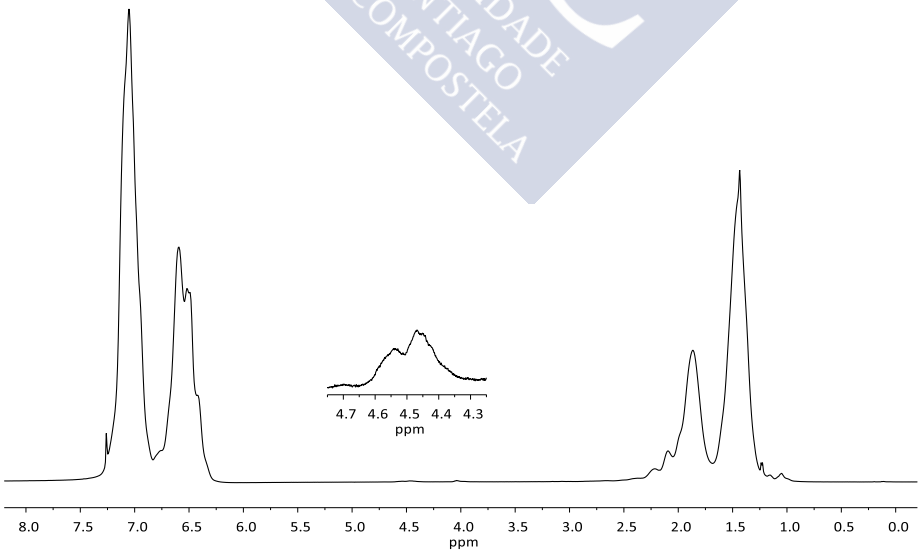
7.1.2. Poliestireno 1 (PS 1).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.25-6.28 ((5xn)H, m, Ar), 4.64-4.37 (1H, m, CH-Br), 2.07-1.73 ((1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CN + CH_2), 1.73-1.26 ((2x(n-1)+3)H, m, C**H**$_2$-CHPh, CH_3).



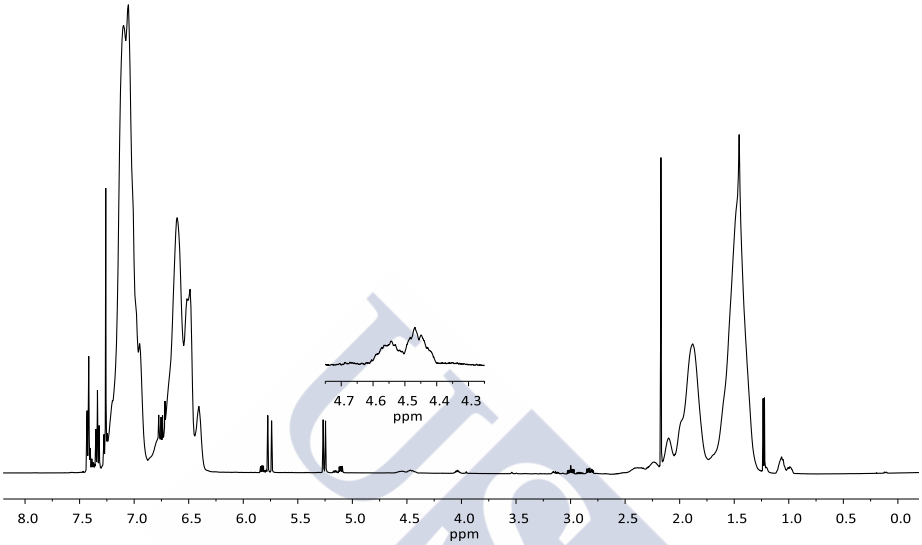
7.1.3. Poliestireno 2 (PS 2).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.24-6.27 ((5xn)H, m, Ar), 4.64-4.36 (1H, m, CH-Br), 2.04-1.69 ((1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CN + CH_2), 1.69-1.29 ((2x(n-1)+3)H, m, C**H**$_2$-CHPh, CH_3).



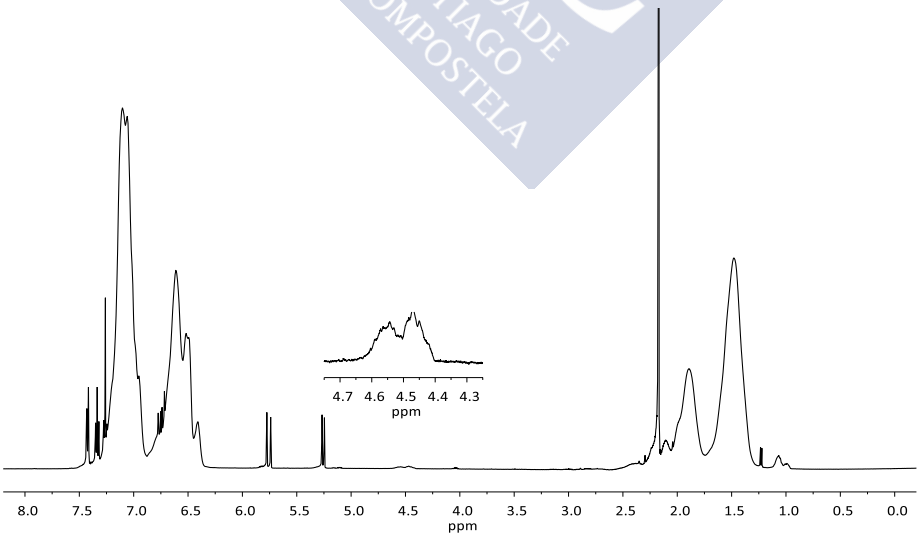
7.1.4. Poliestireno 3 (PS 3).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.29-6.32 ((5x(n+1))H, m, Ar), 4.61-4.40 (1H, m, CH-Br), 2.04-1.73 ((1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CH_3 + CH_2), 1.73-1.28 ((2x(n-1))H, m, C**H**$_2$-CHPh), 0.98 (3H, m, CH_3).



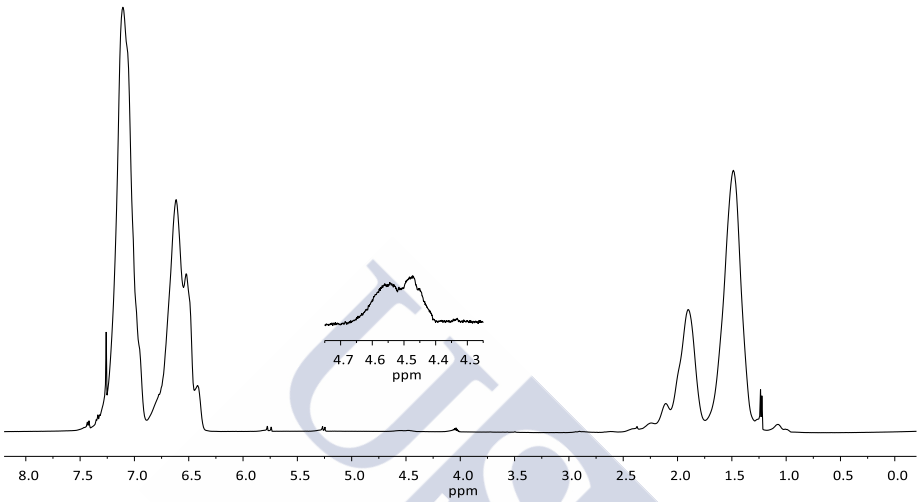
7.1.5. Poliestireno 4 (PS 4).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.30-6.33 ((5x(n+1))H, m, Ar), 4.62-4.39 (1H, m, CH-Br), 2.05-1.74 ((1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CH_3 + CH_2), 1.74-1.27 ((2x(n-1))H, m, C**H**$_2$-CHPh), 0.98 (3H, m, CH_3).



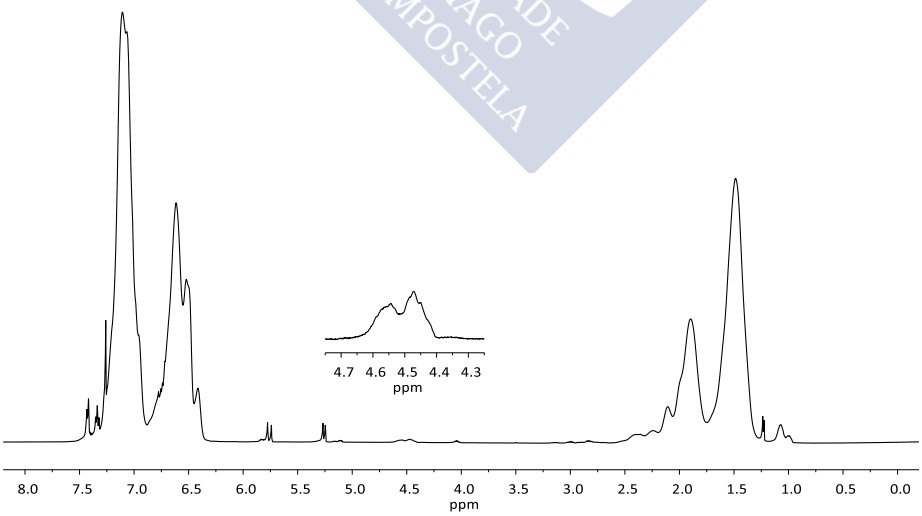
7.1.6. Poliestireno 5 (PS 5).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.31-6.34 ((5x(n+1))H, m, Ar), 4.64-4.39 (1H, m, CH-Br), 2.06-1.75 ((1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CH_3 + CH_2), 1.75-1.28 ((2x(n-1))H, m, C**H**$_2$-CHPh), 0.98 (3H, m, CH_3).



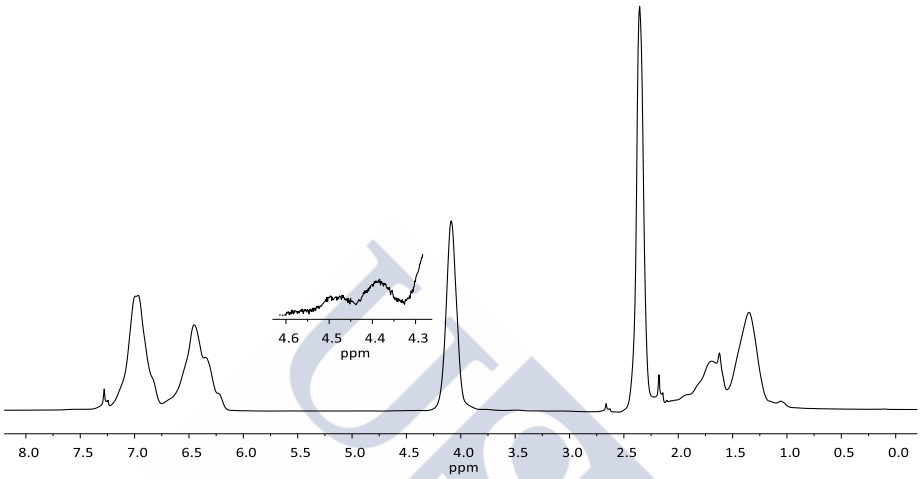
7.1.7. Poliestireno 6 (PS 6).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.30-6.34 ((5x(n+1))H, m, Ar), 4.63-4.39 (1H, m, CH-Br), 2.05-1.75 ((1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CH_3 + CH_2), 1.75-1.27 ((2x(n-1))H, m, C**H**$_2$-CHPh), 0.99 (3H, m, CH_3).



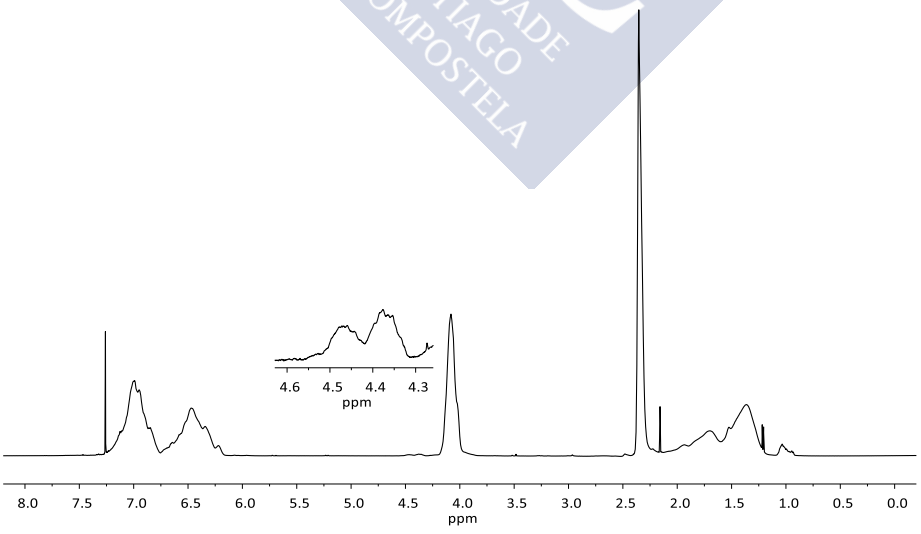
7.1.8. Polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo 1 (PETVB 1).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.22-6.12 ((4xn)H, m, Ar), 4.44-4.32 (1H, m, Ph-C**H**-Br), 4.07 ((2xn)H, m, CH_2-S), 2.34 ((3xn)H, m, CO-CH_3), 2.06-1.53 ((1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CN + CH_2, CH_3), 1.53-1.14 ((2x(n-1)+3)H, m, C**H**$_2$-CHPh).



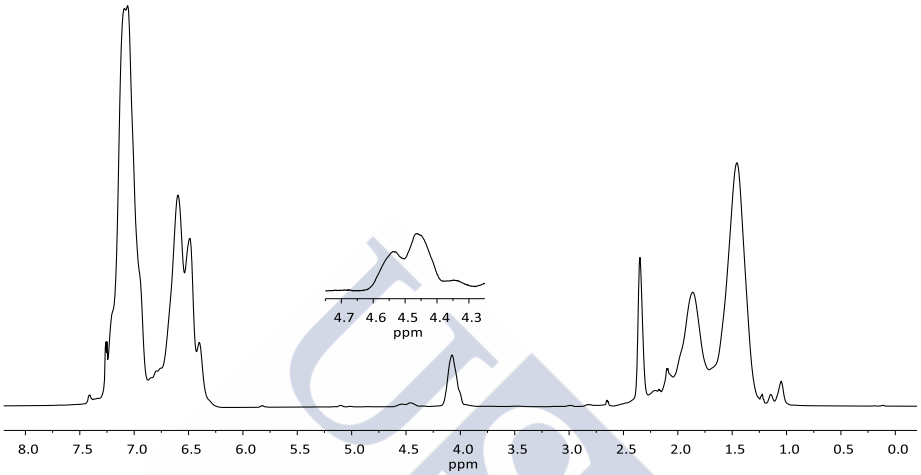
7.1.9. Polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo 2 (PETVB 2).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.24-6.14 ((4xn+5)H, m, Ar), 4.53-4.32 (1H, m, Ph-C**H**-Br), 4.07 ((2xn)H, m, CH_2-S), 2.34 ((3xn)H, m, CO-CH_3), 2.11-1.60 ((1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CH_3 + CH_2), 1.60-1.14 ((2x(n-1))H, m, C**H**$_2$-CHPh), 1.09-0.90 (3H, m, CH_3).



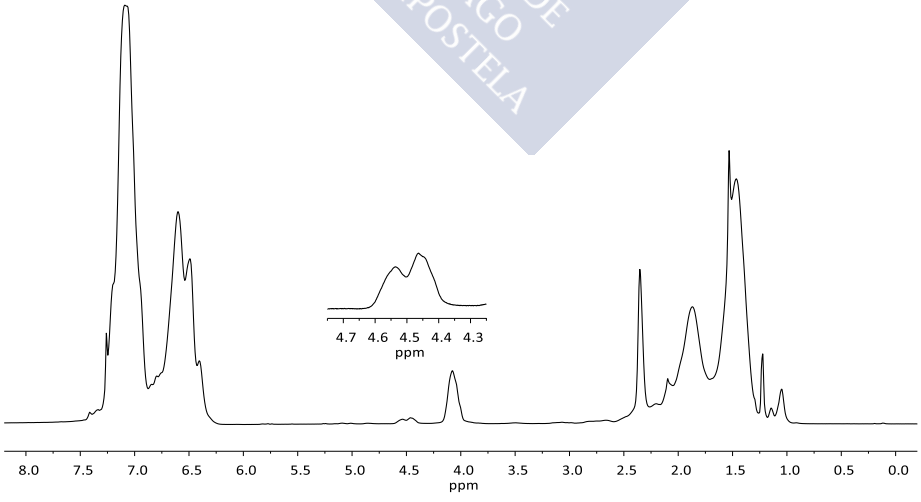
7.1.10. Poliestireno-*r*-polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo 1 (PS-*r*-PETVB 1).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.24-6.25 ((5xm+4xn)H, m, Ar), 4.61-4.40 (1H, m, Ph-C**H**-Br), 4.07 ((2xn)H, m, CH_2-S), 2.35 ((3xn)H, m, CO-CH_3), 2.04-1.69 ((1xm+1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CN + CH_2), 1.69-1.26 ((2xm+2x(n-1)+3)H, m, C**H**$_2$-CHPh, CH_3).



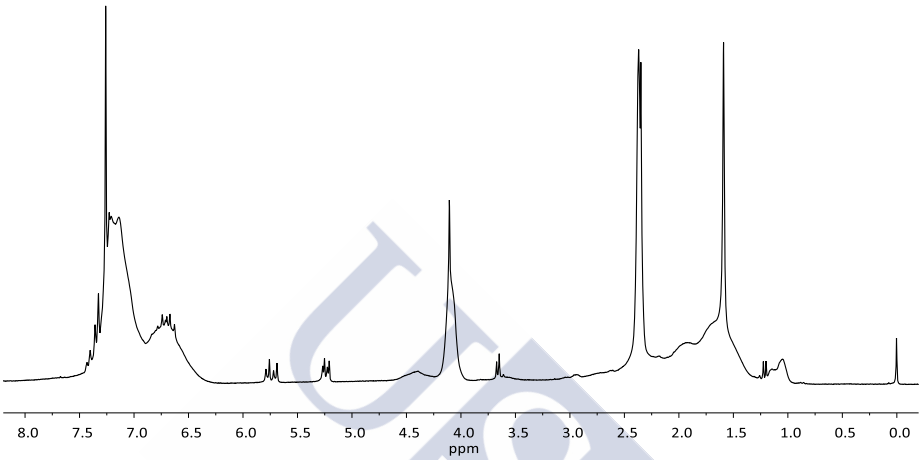
7.1.11. Poliestireno-*r*-polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo 2 (PS-*r*-PETVB 2).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.25-6.24 ((5xm+4xn)H, m, Ar), 4.60-4.39 (1H, m, Ph-C**H**-Br), 4.08 ((2xn)H, m, CH_2-S), 2.35 ((3xn)H, m, CO-CH_3), 2.04-1.71 ((1xm+1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CN + CH_2), 1.71-1.26 ((2xm+2x(n-1)+3)H, m, C**H**$_2$-CHPh, CH_3).



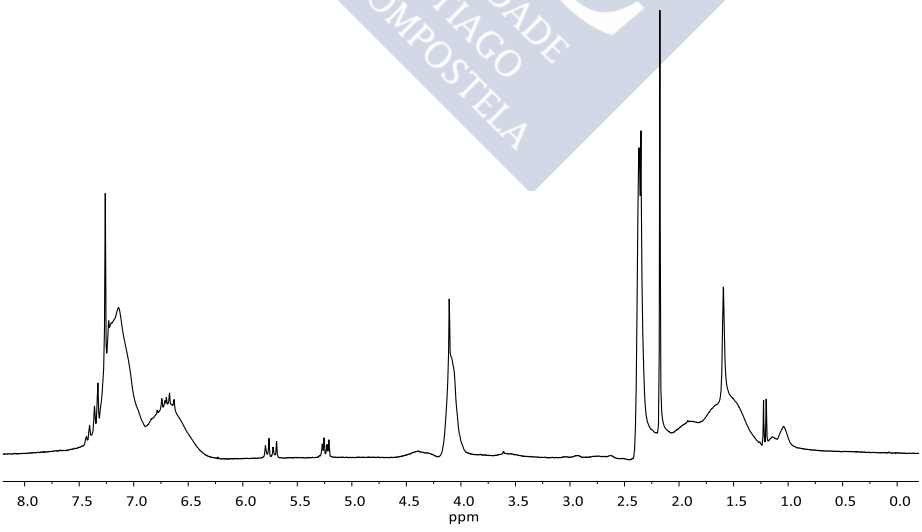
7.1.12. Poliestireno-*r*-polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo 3 (PS-*r*-PETVB 3).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.24-6.27 ((5xm+4xn)H, m, Ar), 4.61-4.34 (1H, m, Ph-C**H**-Br), 4.10 ((2xn)H, m, CH_2-S), 2.37 ((3xn)H, m, CO-CH_3), 2.10-1.82 ((1xm+1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CN + CH_2), 1.82-1.28 ((2xm+2x(n-1)+3)H, m, C**H**$_2$-CHPh, CH_3).



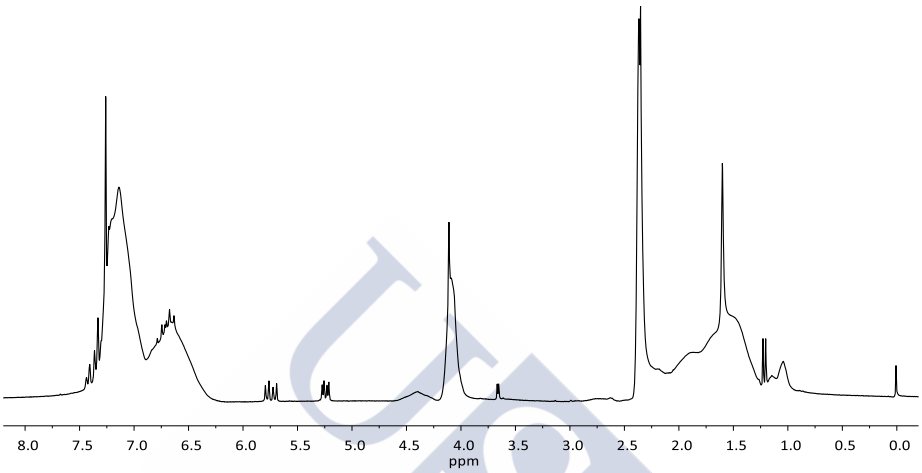
7.1.13. Poliestireno-*r*-polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo 4 (PS-*r*-PETVB 4).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.24-6.26 ((5xm+4xn)H, m, Ar), 4.56-4.22 (1H, m, Ph-C**H**-Br), 4.11 ((2xn)H, m, CH_2-S), 2.37 ((3xn)H, m, CO-CH_3), 2.07-1.80 ((1xm+1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CN + CH_2), 1.80-1.28 ((2xm+2x(n-1)+3)H, m, C**H**$_2$-CHPh, CH_3).



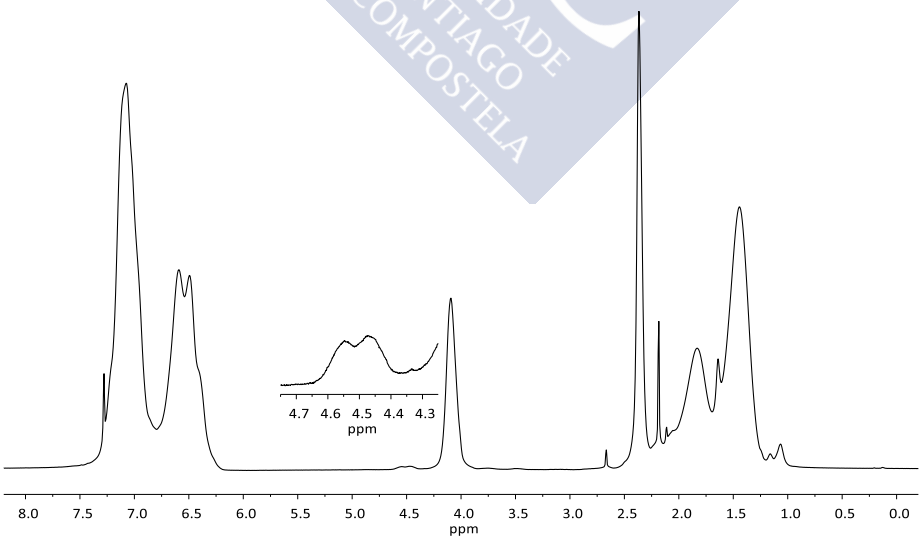
7.1.14. Poliestireno-*r*-polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo 5 (PS-*r*-PETVB 5).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.24-6.21 ((5xm+4xn)H, m, Ar), 4.60-4.23 (1H, m, Ph-C**H**-Br), 4.11 ((2xn)H, m, CH_2-S), 2.37 ((3xn)H, m, CO-CH_3), 2.07-1.80 ((1xm+1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CN + CH_2), 1.80-1.27 ((2xm+2x(n-1)+3)H, m, C**H**$_2$-CHPh, CH_3).



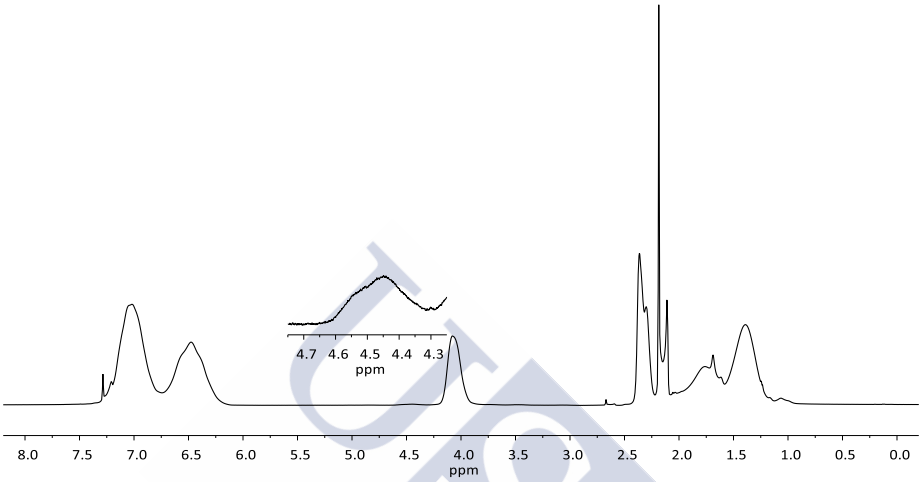
7.1.15. Poliestireno-*r*-polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo 6 (PS-*r*-PETVB 6).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.25-6.17 ((5xm+4xn)H, m, Ar), 4.61-4.37 (1H, m, Ph-C**H**-Br), 4.07 ((2xn)H, m, CH_2-S), 2.35 ((3xn)H, m, CO-CH_3), 2.03-1.68 ((1xm+1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CN + CH_2), 1.68-1.20 ((2xm+2x(n-1)+3)H, m, C**H**$_2$-CHPh, CH_3).



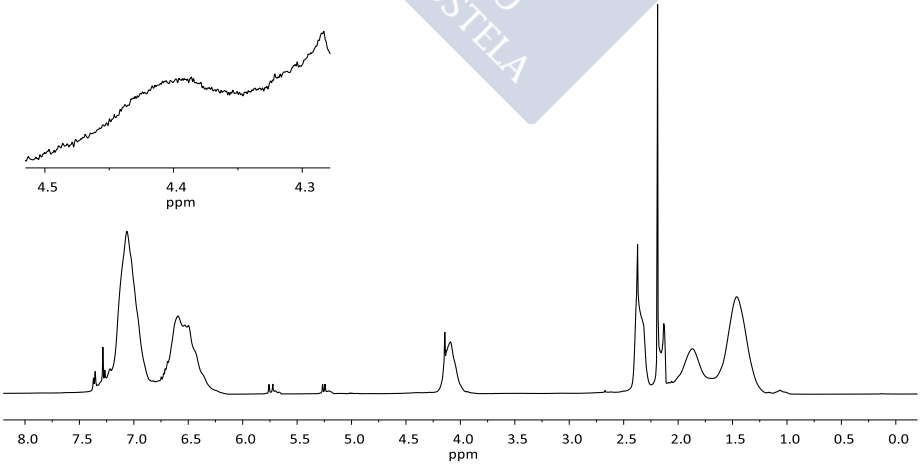
7.1.16. Poliestireno-*r*-polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo 7 (PS-*r*-PETVB 7).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.24-6.10 ((5xm+4xn)H, m, Ar), 4.59-4.28 (1H, m, Ph-C**H**-Br), 4.05 ((2xn)H, m, CH_2-S), 2.33 ((3xn)H, m, CO-CH_3), 2.05-1.58 ((1xm+1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CN + CH_2, CH_3), 1.58-1.18 ((2xm+2x(n-1)+3)H, m, C**H**$_2$-CHPh).



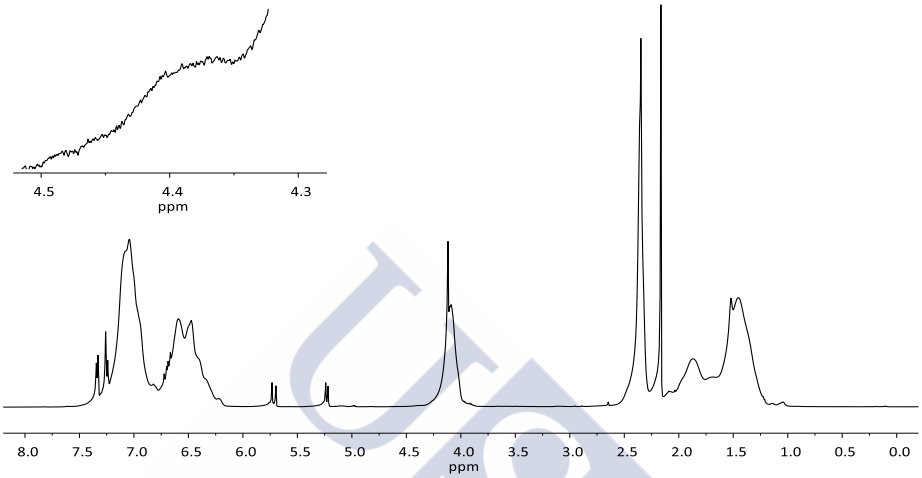
7.1.17. Poliestireno-*b*-polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo 1 (PS-*b*-PETVB 1).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.23-6.10 ((5xm+4xn)H, m, Ar), 4.44-4.33 (1H, m, Ph-C**H**-Br), 4.06 ((2xn)H, m, CH_2-S), 2.34 ((3xn)H, m, CO-CH_3), 2.03-1.68 ((1xm+1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CN + CH_2), 1.68-1.18 ((2xm+2x(n-1)+3)H, m, C**H**$_2$-CHPh, CH_3).



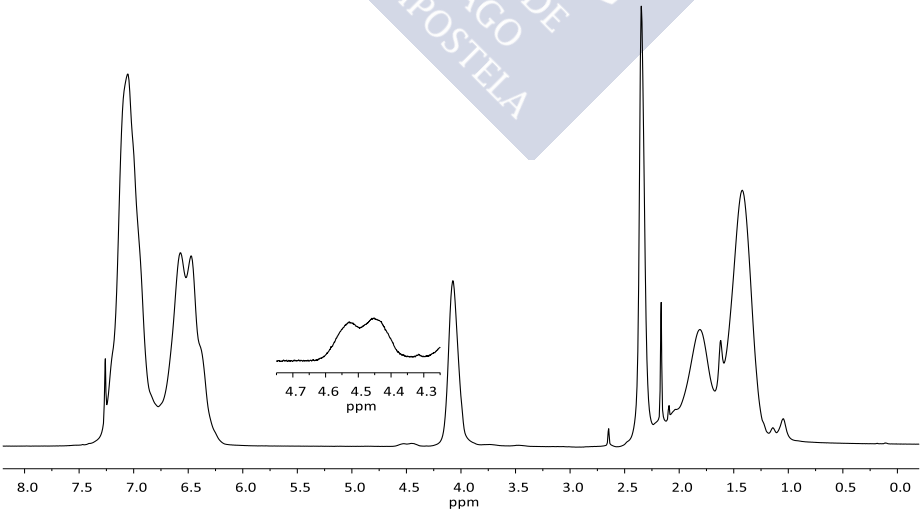
7.1.18. Poliestireno-*b*-polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo 2 (PS-*b*-PETVB 2).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.22-6.18 ((5xm+4xn)H, m, Ar), 4.59-4.28 (1H, m, Ph-C**H**-Br), 4.05 ((2xn)H, m, CH_2-S), 2.33 ((3xn)H, m, CO-CH_3), 2.05-1.58 ((1xm+1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CN + CH_2), 1.58-1.18 ((2xm+2x(n-1)+3)H, m, C**H**$_2$-CHPh, CH_3).



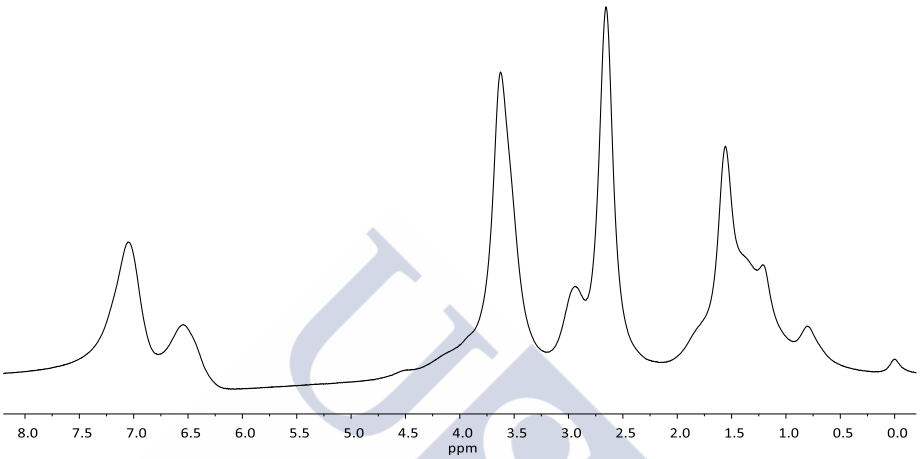
7.1.19. Polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo-*b*-poliestireno (PETVB-*b*-PS).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.24-6.18 ((5xm+4xn)H, m, Ar), 4.62-4.37 (1H, m, Ph-C**H**-Br), 4.07 ((2xm)H, m, CH_2-S), 2.34 ((3xm)H, m, CO-CH_3), 2.06-1.68 ((1xm+1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CN + CH_2), 1.68-1.19 ((2xm+2x(n-1)+3)H, m, C**H**$_2$-CHPh, CH_3).



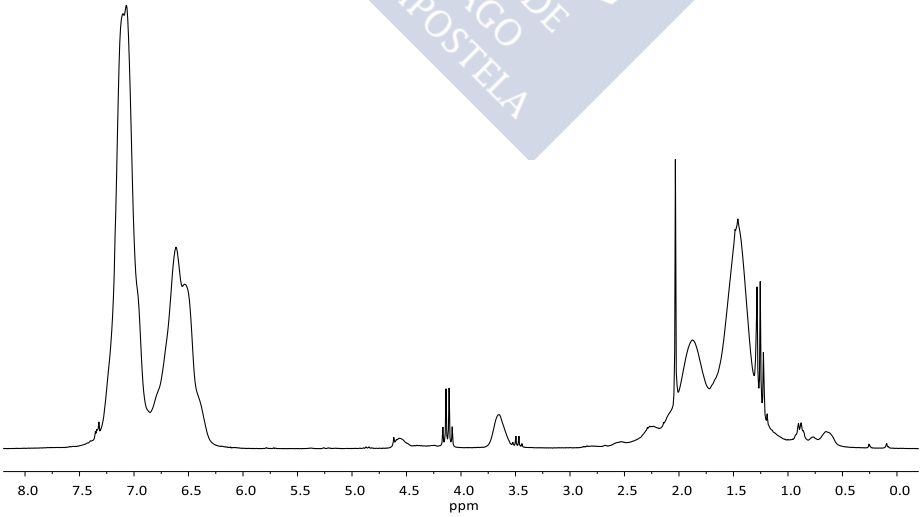
7.1.20. Poliestireno-*r*-poli[(4-vinilfenil)metanotiol] (PS-*r*-PVFMT). Crudo de reacción. Método 2.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.75-6.16 ((5xm+4xn)H, m, Ar), 4.62-4.37 (1H, m, Ph-C**H**-Br), 3.62 ((2xn)H, m, C**H**$_2$-SH), 1.94-0.92 ((1xm+1x(n-1)+1+2+2xm+2x(n-1)+1xn+3)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CH_2NH_2 + CH_2 + C**H**$_2$-CHPh + SH + CH_3).



7.1.21. Poliestireno-*r*-poli[(4-vinilfenil)metanotiol] (PS-*r*-PVFMT). Método 3.

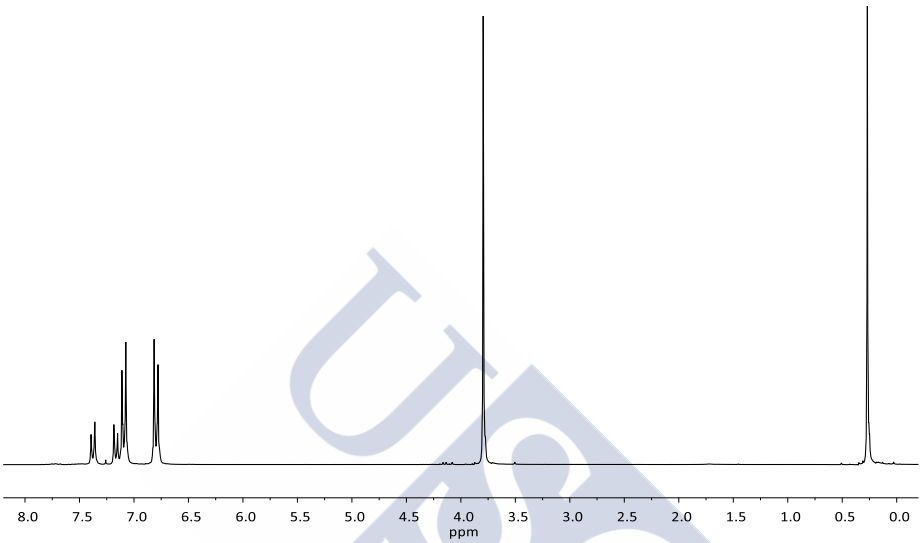
RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.30-6.27 ((5xm+4xn)H, m, Ar), 4.64-4.44 (1H, m, Ph-C**H**-Br), 3.65 ((2xn) m, C**H**$_2$-SH), 2.00-1.72 ((1xm+1x(n-1)+1+2)H, m, Ph-C**H** + C**H**-CH_2NH_2 + CH_2), 1.72-1.31 (2xm+2x(n-1)+1xn+3)H, m, C**H**$_2$-CHPh, SH, CH_3).



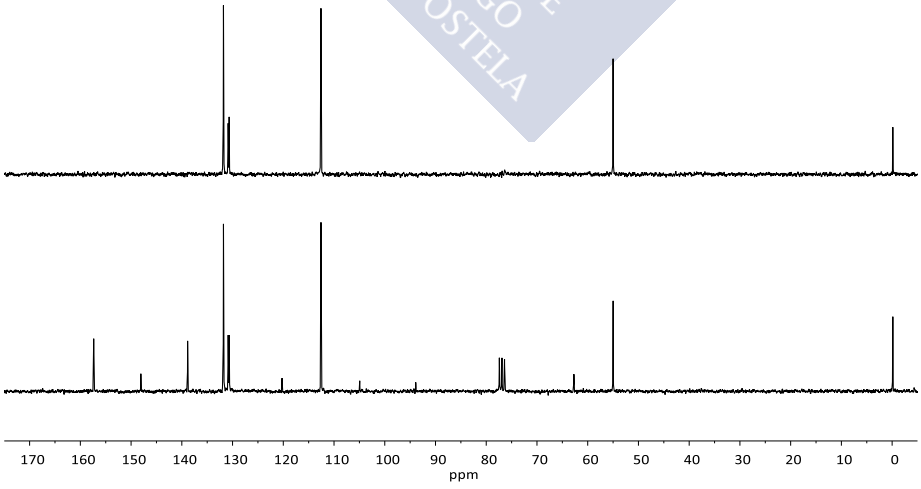
7.2. Espectros de RMN de los nuevos LDBCs y sus precursores.

7.2.1. Trimetil(2-(4-(*tris*(4-metoxifenil)metil)fenil)etinil)silano (G1-TMS).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.38 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.17 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.09 (6H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.80 (6H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 3.80 (9H, s, OMe), 0.27 (9H, s, Me_3Si).

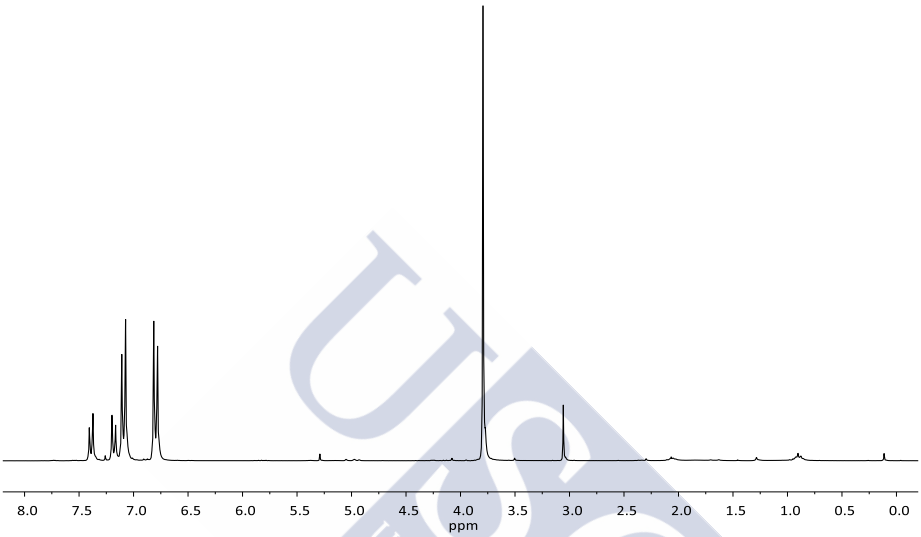


RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 157.4 (C), 148.1 (C), 138.9 (C), 131.9 (CH), 130.9 (CH), 130.7 (CH), 120.3 (C), 112.6 (CH), 105.0 (C), 93.97 (C), 62.8 (C), 55.0 (CH_3), 0.0 (CH_3).

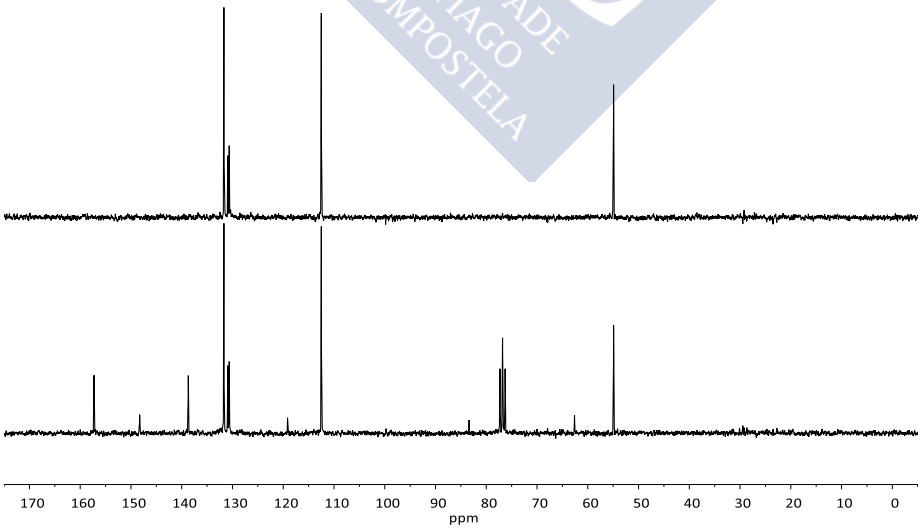


7.2.2. (4-Etinilfenil)-*tris*(4-metoxifenil)metano (G1).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.39 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar), 7.18 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar), 7.09 (6H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.80 (6H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 3.79 (9H, s, OMe) 3.06 (1H, s, C≡C-H).

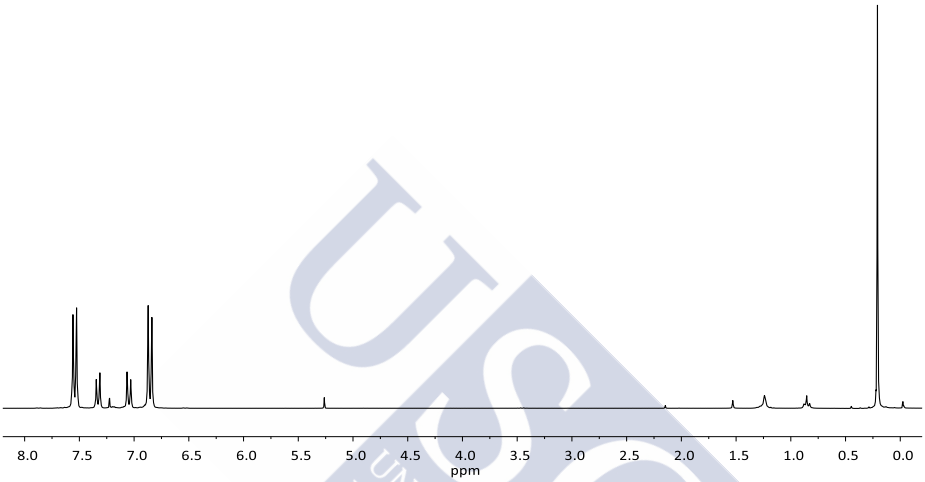


RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 157.6 (C), 148.6 (C), 139.0 (C), 132.0 (CH), 131.3 (CH), 131.0 (CH), 119.5 (C), 112.8 (CH), 83.7 (C), 77.0 (CH), 62.9 (C), 55.3 (CH_3).

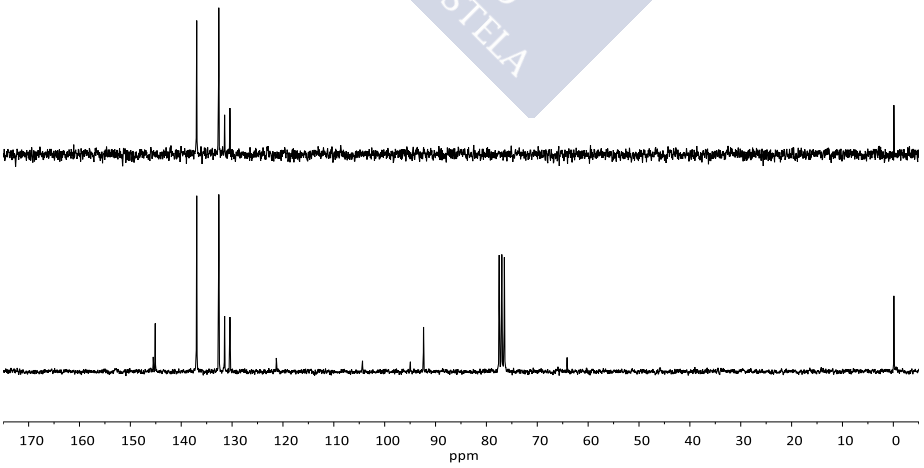


7.2.3. Trimetil(2-(4-(*tris*(4-yodofenil)metil)fenil)etinil)silano (5).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.57 (6H, d, *J* = 8.6 Hz, Ar_I), 7.36 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.08 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 6.88 (6H, d, *J* = 8.6 Hz, Ar_I), 0.24 (9H, s, Me_3Si).

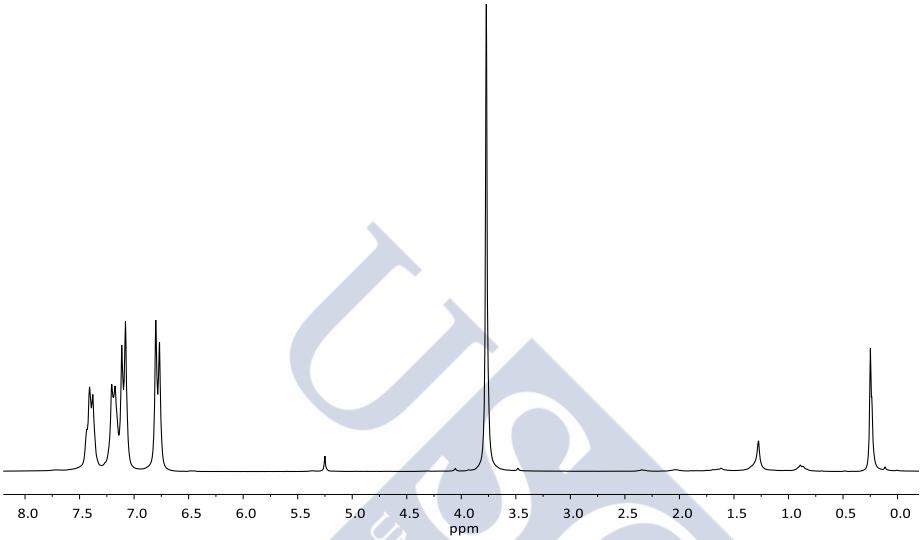


RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 145.5 (C), 145.1 (C), 136.9 (CH), 132.6 (CH), 131.5 (CH), 130.4 (CH), 121.3 (C), 104.3 (C), 94.9 (C), 92.4 (C), 64.1 (C), 0.10 (CH_3).

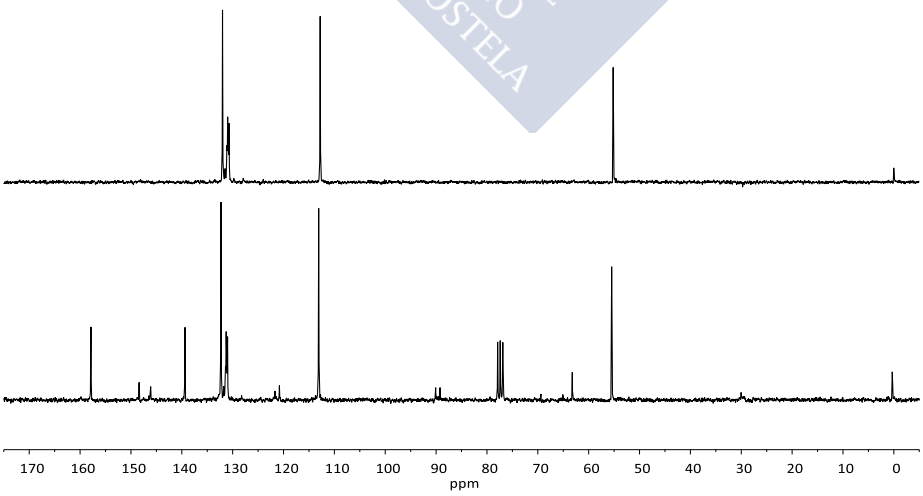


7.2.4. Trimetil(2-(4-(*tris*(4-(2-(4-(*tris*(4-metoxifenil)metil)fenil)etinil)fenil)metil)fenil)etinil)silano (G2-TMS).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.39 (14H, m, Ar), 7.21 (14H, m, Ar), 7.11 (18H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar_{OMe}), 6.80 (18H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar_{OMe}), 3.79 (27H, s, OMe), 0.26 (9H, Me_3Si).

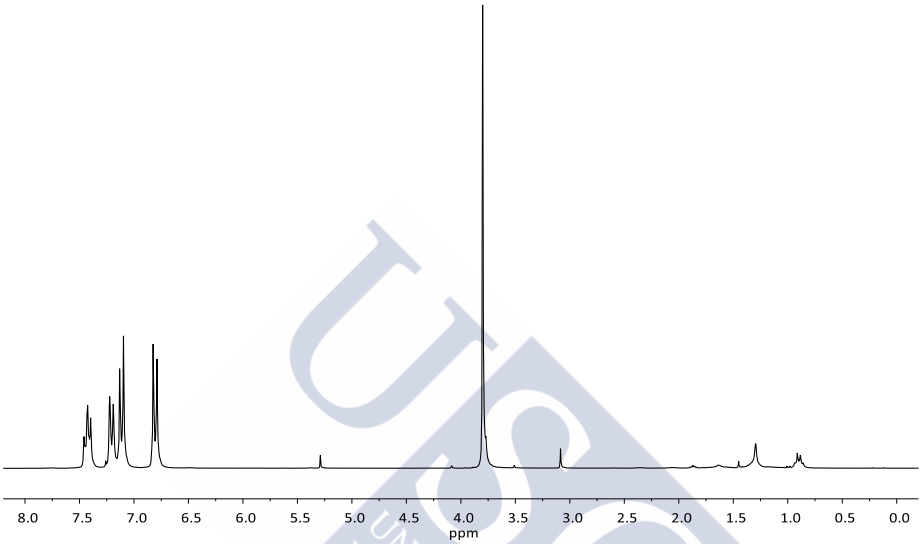


RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 157.8 (C), 148.4 (C), 146.1 (C), 139.4 (C), 132.3 (CH), 131.4 (CH), 131.3 (CH), 131.2 (CH), 131.0 (CH), 121.7 (C), 120.8 (C), 113.1 (CH), 90.1 (C), 89.2 (C), 65.1 (C), 63.2 (C), 55.5 (CH_3), 0.31 (CH_3).

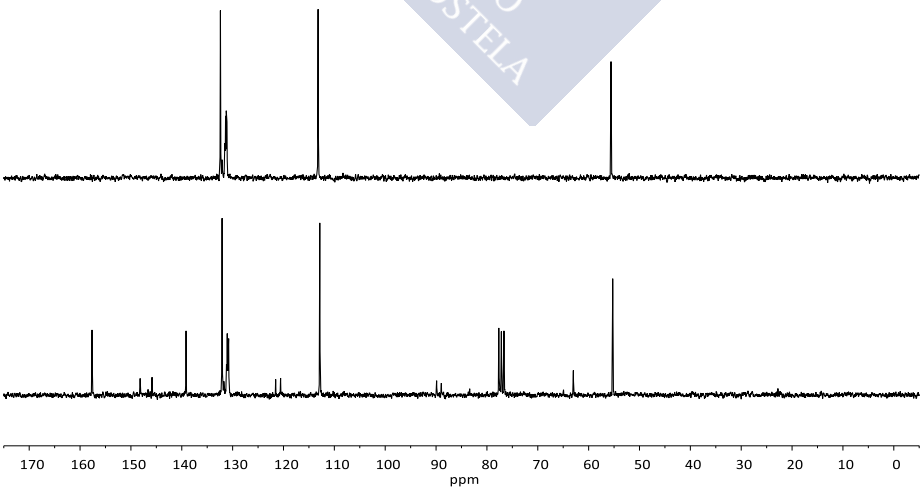


7.2.5. *tris*(4-(2-(4-(*tris*(4-metoxifenil)metil)fenil)etinil)fe-nil)(4-etinilfe-nil)metano (G2).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.43 (14H, m, Ar), 7.21 (14H, d, *J* = 7.3 Hz, Ar), 7.11 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.81 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 3.80 (27H, s, OMe), 3.09 (1H, s, C≡CH).

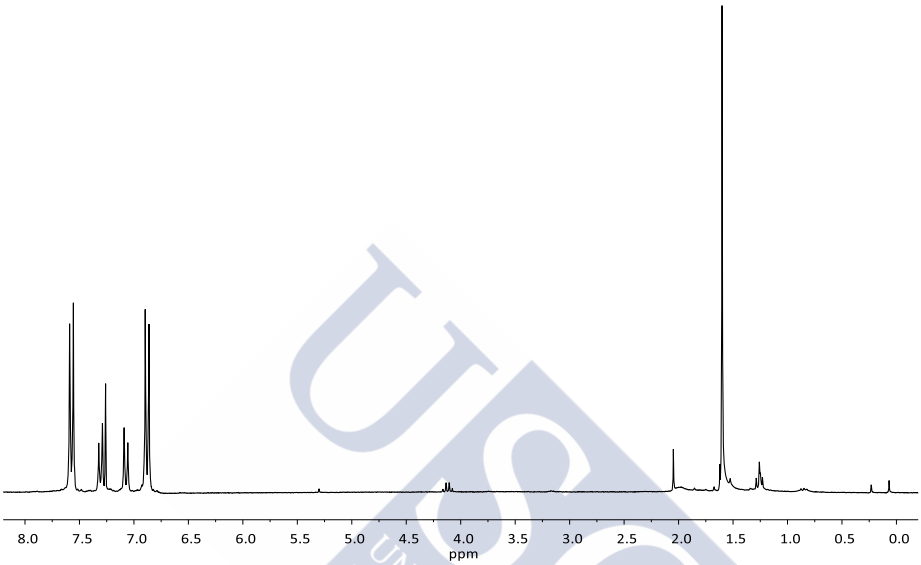


RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 157.6 (C), 148.2 (C), 145.8 (C), 139.2 (C), 132.1 (CH), 131.2 (CH), 131.1 (CH), 130.9 (CH), 130.8 (CH), 121.5 (C), 120.6 (C), 112.8 (CH), 89.9 (C), 88.9 (C), 83.4 (C), 77.7 (CH), 64.9 (C), 63.0 (C), 55.3 (CH_3).

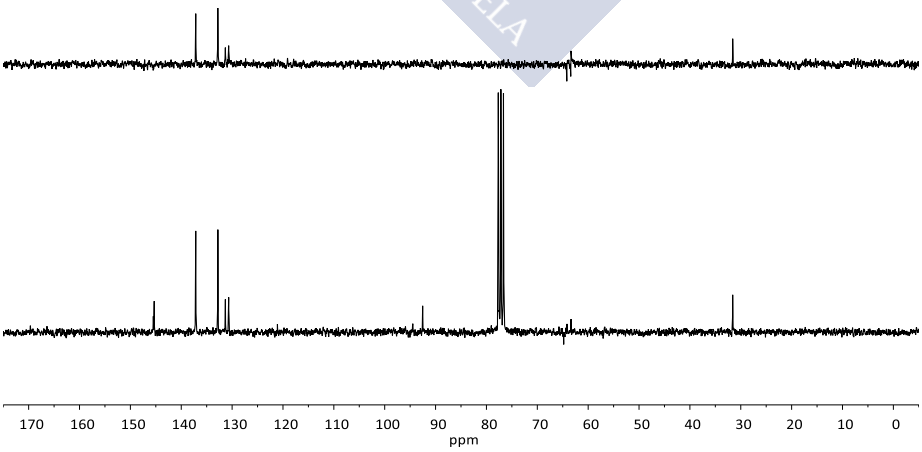


7.2.6. 2-Metil-4-(4-(*tris*(4-yodofenil)metil)fenil)but-3-in-2-ol (6).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.57 (6H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar_I), 7.30 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar), 7.07 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar), 6.88 (6H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar_I), 2.01 (1H, s, OH), 1.60 (6H, s, CH_3).

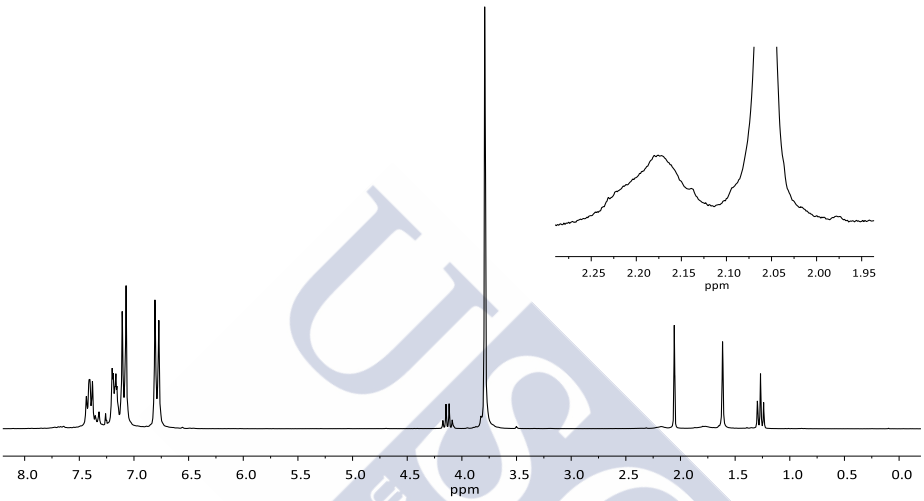


RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 145.5 (C), 145.3 (C), 137.15 (CH), 132.8 (CH), 131.3 (CH), 130.7 (CH), 121.1 (C), 94.5 (C), 92.5 (C), 65.6 (C), 64.1 (C), 31.4 (CH_3).

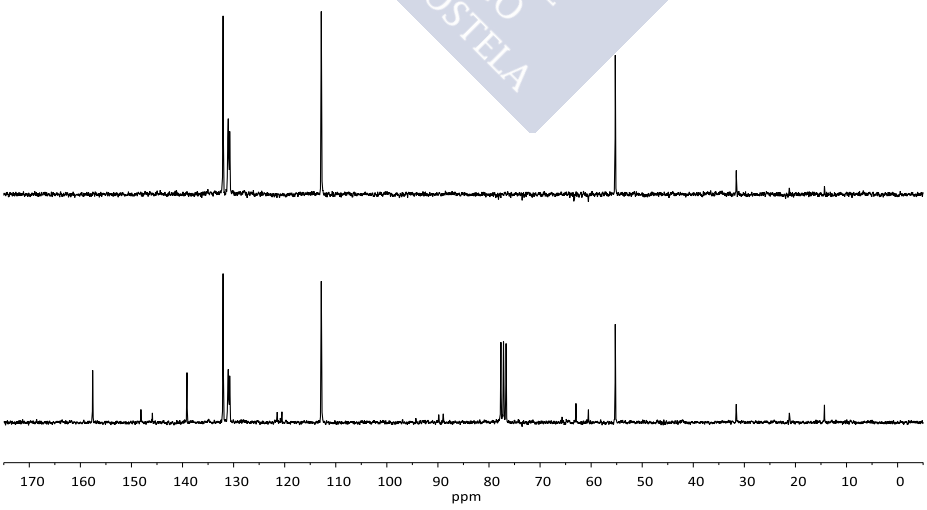


7.2.7. 2-Metil-4-(4-(4-(*tris*(4-((4-(4-(*tris*(4-metoxifenil)metil)fenil)etinil)fenil)metil)fenil)but-3-in-2-ol (G2-HP).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.41 (14H, m, Ar), 7.18 (14H, m, Ar), 7.09 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.79 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 3.79 (27H, s, OMe), 2.18 (1H, s, OH), 1.62 (6H, s, CH_3).

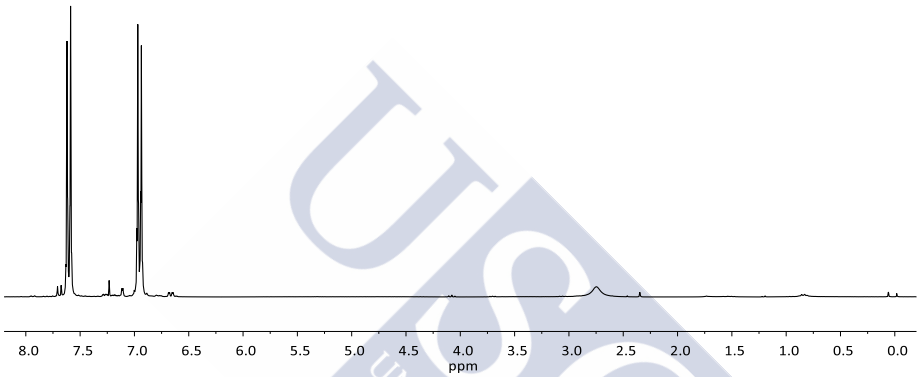


RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 157.6 (C), 148.4 (C), 145.9 (C), 139.13 (C), 132.1 (CH), 131.15 (CH), 131.05 (CH), 131.92 (CH), 130.77 (CH), 121.47 (C), 120.58 (C), 112.84 (CH), 89.84 (C), 88.95 (C), 65.68 (C), 62.98 (C), 60.53 (C), 55.28 (CH_3), 31.58 (CH_3).

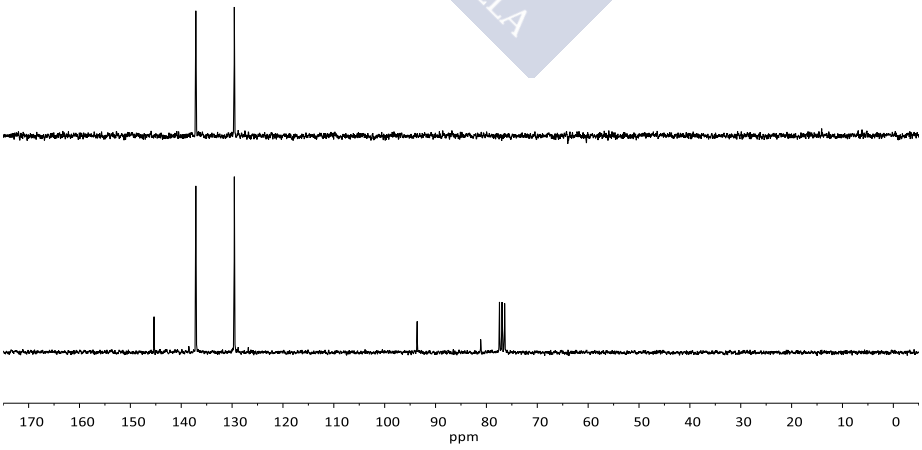


7.2.8. *tris*(4-Yodofenil)metanol (15).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.63 (6H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar), 6.98 (6H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar), 2.75 (1H, s, OH).

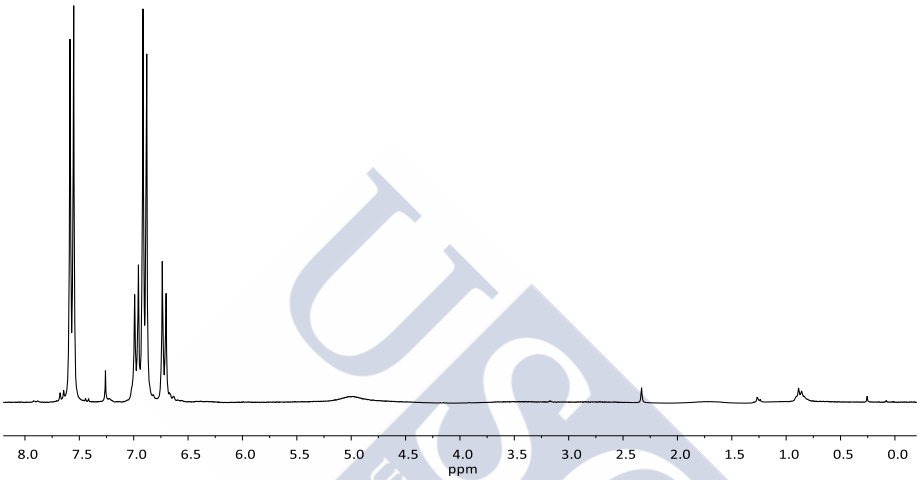


RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 145.3 (C), 137.1 (CH), 129.6 (CH), 93.6 (C), 81.1 (C).

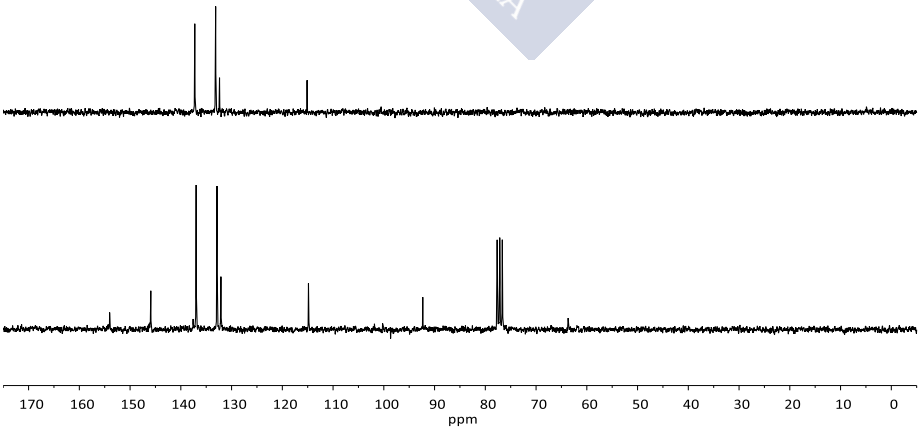


7.2.9. 4-(*tris*(4-Yodofenil)metil)fenol (16).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.57 (6H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar_I), 6.97 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, Ar_{OH}), 6.90 (6H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar_I), 6.72 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, Ar_{OH}), 5.00 (1H, s ancho, OH).

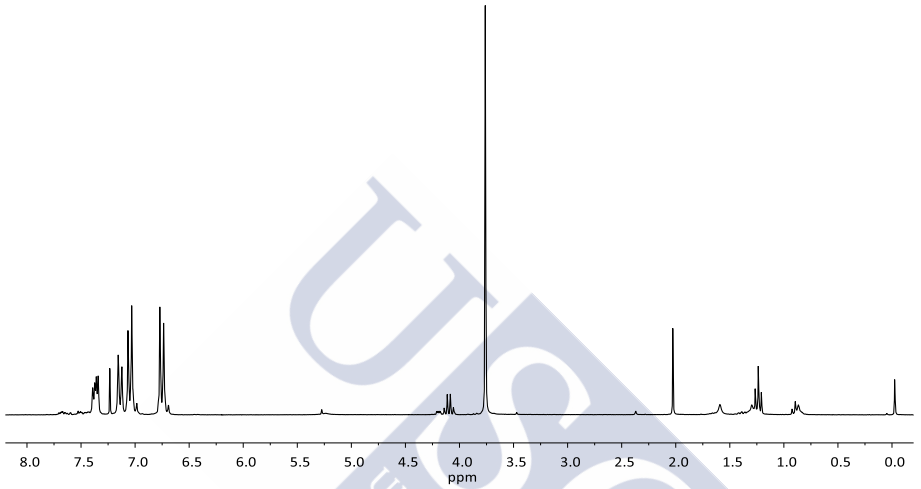


RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 154.0 (C), 145.9 (C), 137.6 (C), 137.0 (CH), 132.9 (CH), 132.1 (CH), 114.9 (CH), 92.3 (C), 63.7 (C).

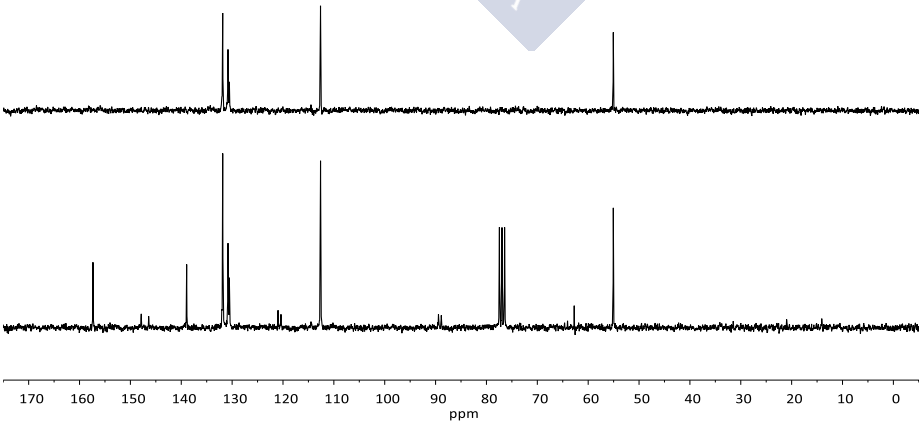


7.2.10. 4-(*tris*(4-(2-(4-(*tris*(4-metoxifenil)metil)fenil)etinil)fenil)metil)fenol (G2-OH).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.38 (12H, m, Ar), 7.19 (12H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar), 7.10 (20H, m, $Ar_{OMe/OH}$), 6.80 (20H, d, *J* = 8.7 Hz, $Ar_{OMe/OH}$), 3.80 (27H, s, OMe).

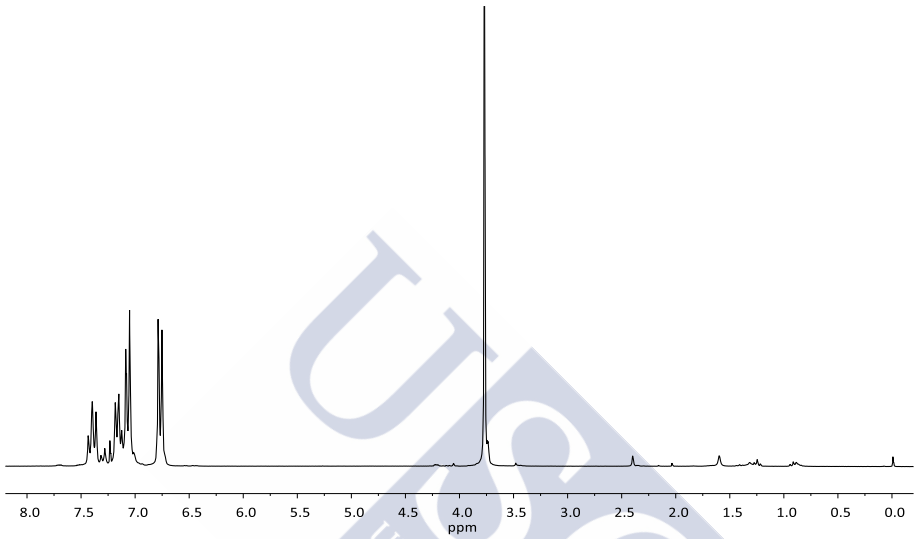


RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 157.4 (C), 147.9 (C), 146.4 (C), 138.9 (C), 132.0 (CH), 131.9 (CH), 131.1 (CH), 130.8 (CH), 130.5 (CH), 121.0 (C), 120.4 (C), 112.6 (CH), 89.4 (C), 88.9 (C), 63.0 (C), 62.8 (C), 60.5 (C), 55.1 (CH_3).

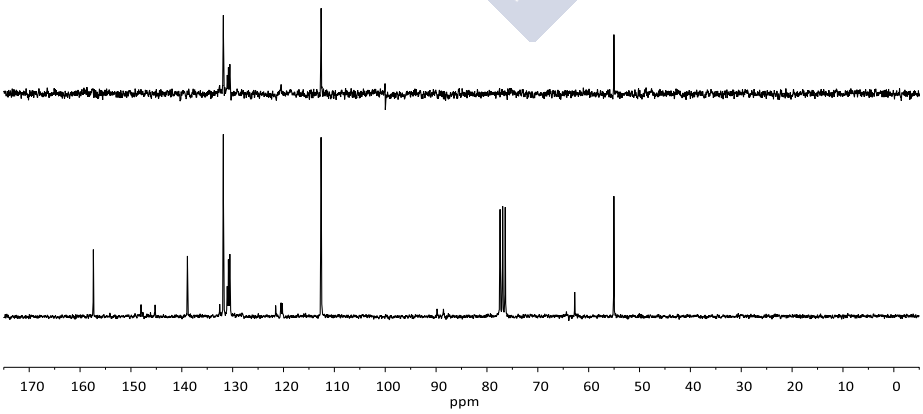


7.2.11. Trifluorometanosulfonato de 4-(*tris*(4-(2-(4-(*tris*(4-metoxifenil)metil)fenil)etinil)fenil)metilo (G2-OTf).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.46-7.38 (12H, m, Ar), 7.30 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OTf}), 7.25-7.10 (14H, m, Ar), 7.07 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.77 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 3.75 (27H, s, OMe).

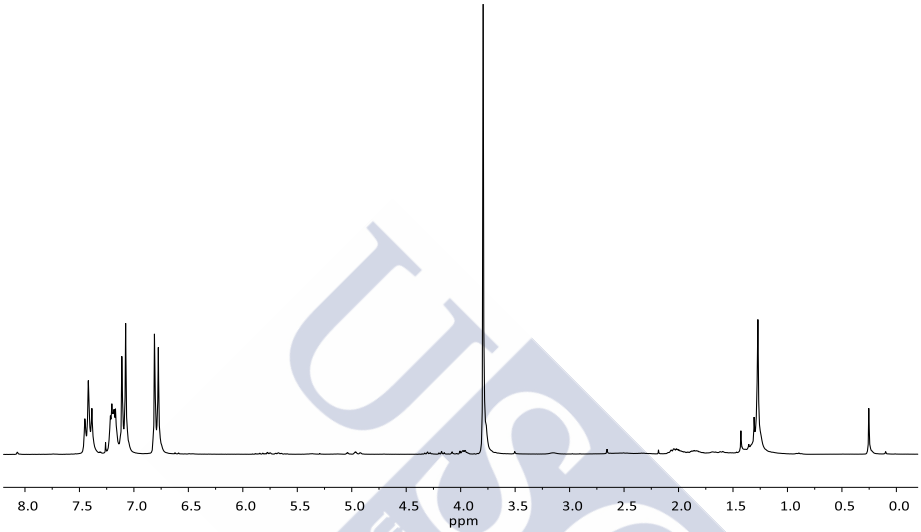


RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 157.4 (C), 148.0 (C), 145.3 (C), 138.9 (C), 132.5 (CH), 131.8 (CH), 131.1 (CH), 130.8 (CH), 130.5 (CH), 121.5 (C), 120.5 (CH), 120.2 (C), 112.6 (CH), 89.8 (C), 88.5 (C), 63.0 (C), 62.8 (C), 55.0 (CH_3).

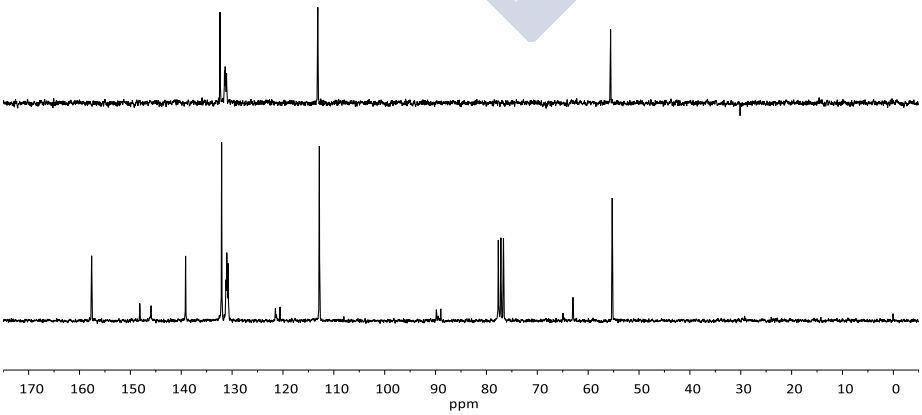


7.2.12. Dendrón G3-TMS.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.43 (50H, m, Ar), 7.19 (50H, m, Ar), 7.09 (54H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.79 (54H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 3.79 (81H, s, OMe), 0.25 (9H, Me_3Si).

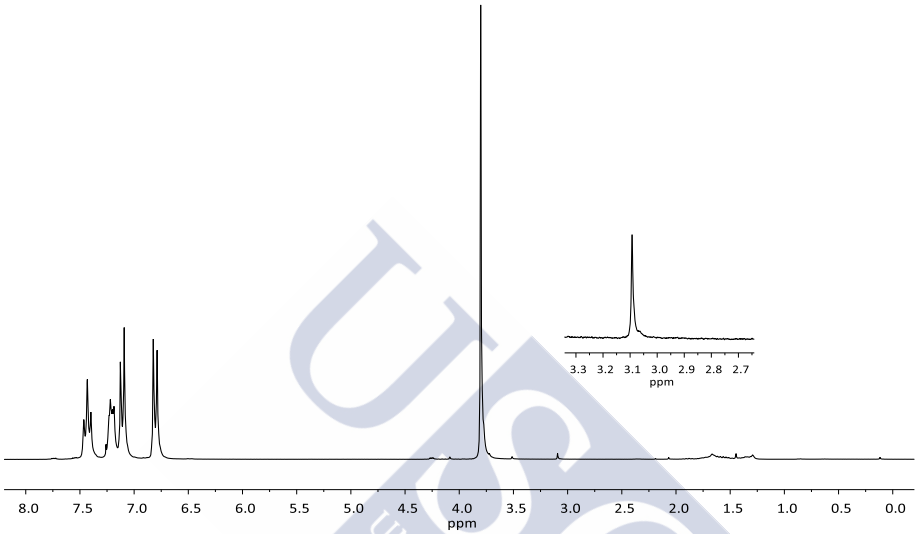


RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 157.6 (C), 148.2 (C), 145.9 (C), 139.1 (C), 132.1 (CH), 131.2 (CH), 131.1 (CH), 130.9 (CH), 130.8 (CH), 121.5 (C), 120.6 (C), 112.8 (CH), 89.8 (C), 89.5 (C), 88.9 (C), 64.9 (C), 62.9 (C), 55.3 (CH_3), 0.07 (CH_3).

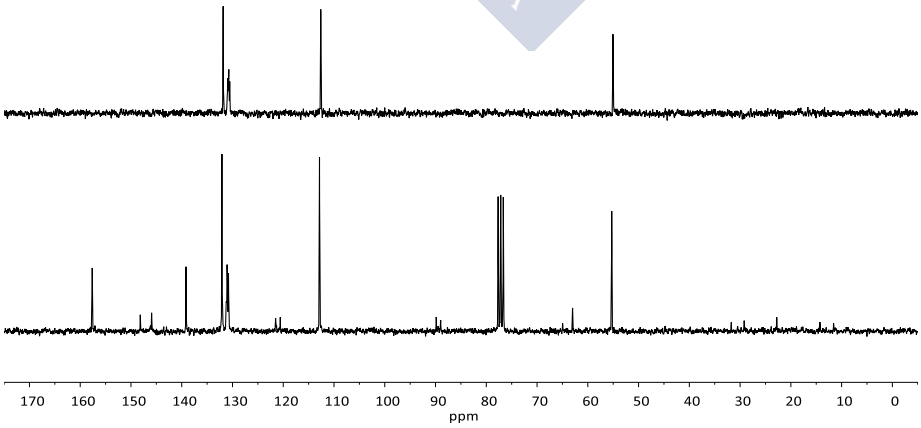


7.2.13. Dendrón G3.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.43 (50H, m, Ar), 7.20 (50H, m, Ar), 7.11 (54H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.81 (54H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 3.80 (81H, s, OMe), 3.09 (1H, s, C≡CH).

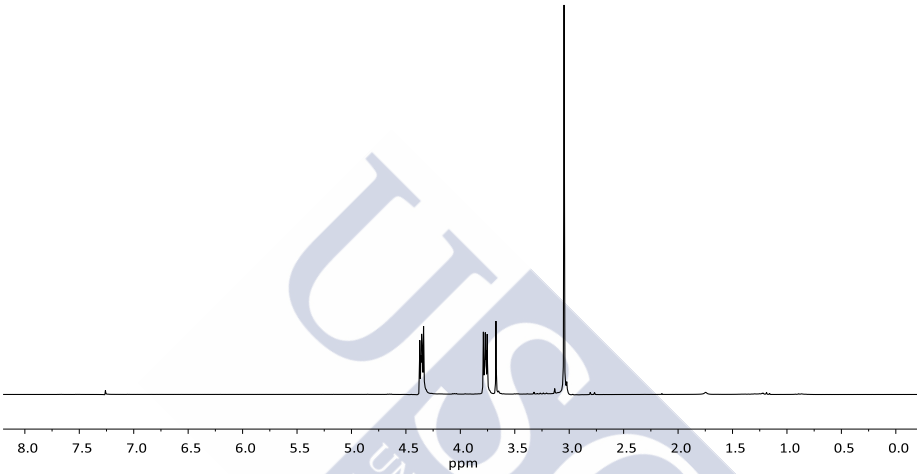


RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 157.6 (C), 148.2 (C), 145.9 (C), 139.2 (C), 132.1 (CH), 131.2 (CH), 131.1 (CH), 131.0 (CH), 130.8 (CH), 121.5 (C), 120.6 (C), 112.9 (CH), 89.9 (C), 89.5 (C), 88.9 (C), 65.0 (C), 63.0 (C), 55.3 (CH_3).



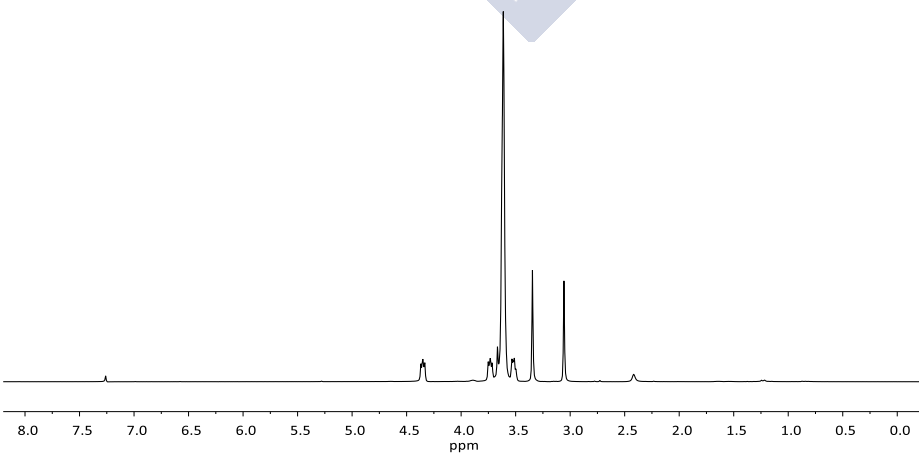
7.2.14. Dimesilato de dietilenglicol (20).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.36 (4H, m, MsOC**H$_2$**), 3.77 (4H, m, $MsOCH_2C$**H$_2$**), 3.05 (6H, s, MsO).



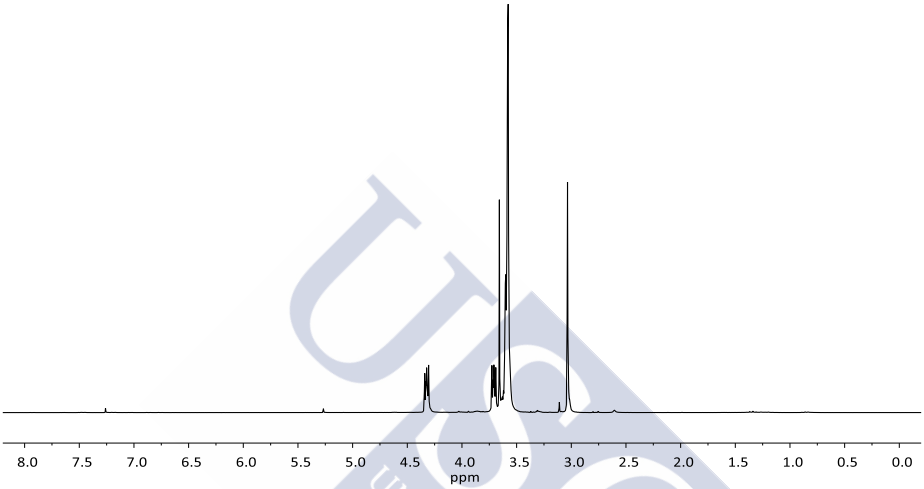
7.2.15. Mesilato de polietilenglicol metil éter mPEG$_{350}$-OMs.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.35 (2H, m, MsOC**H$_2$**), 3.73 (2H, m, $MsOCH_2C$**H$_2$**), 3.61 ((4xn+2)H, s, $(C$**H$_2$C H$_2$**$O)_n$ + C**H$_2$**CH_2OCH_3), 3.52 (2H, m, C**H$_2$**OCH_3), 3.35 (3H, s, OCH_3), 3.03 (3H, s, MsO).



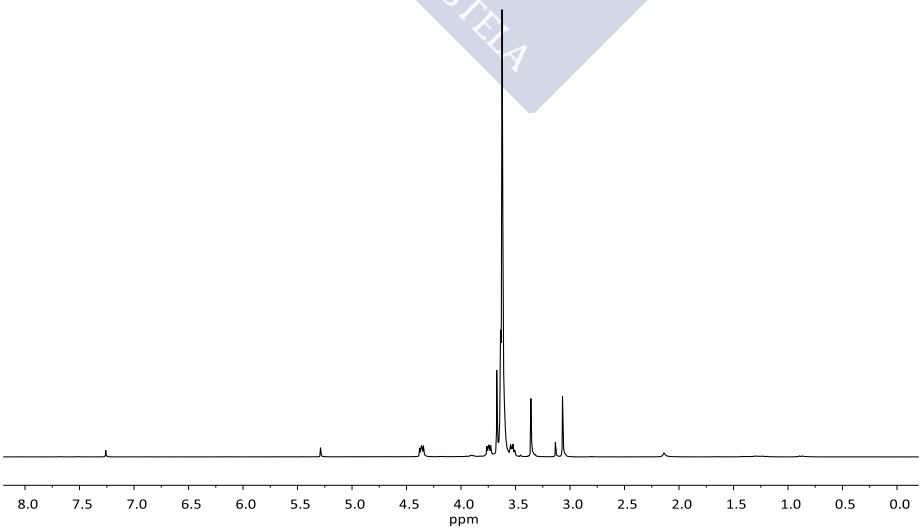
7.2.16. Dimesilato de polietilenglicol MsO-PEG$_{400}$-OMs.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.32 (4H, m, MsOC**H$_2$**), 3.71 (4H, m, MsOCH$_2$C**H$_2$**), 3.58 ((4xn)H, m, (C**H$_2$**C**H$_2$**O)$_n$, 3.03 (6H, s, MsO).



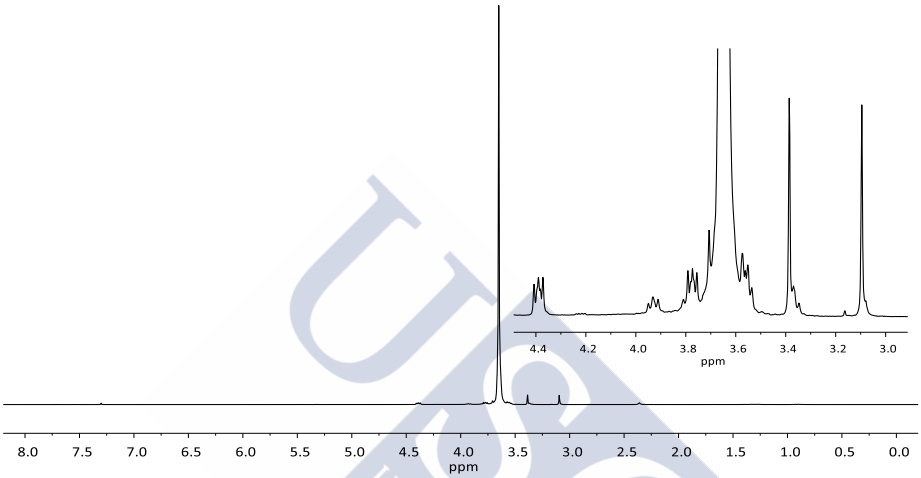
7.2.17. Mesilato de polietilenglicol metil éter mPEG$_{550}$-OMs.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.36 (2H, m, MsOC**H$_2$**), 3.75 (2H, m, MsOCH$_2$C**H$_2$**), 3.62 ((4xn+2)H, s, (C**H$_2$**C**H$_2$**O)$_n$ + C**H$_2$**CH$_2$OCH$_3$), 3.53 (2H, m, C**H$_2$**OCH$_3$), 3.36 (3H, s, OCH_3), 3.07 (3H, s, MsO).



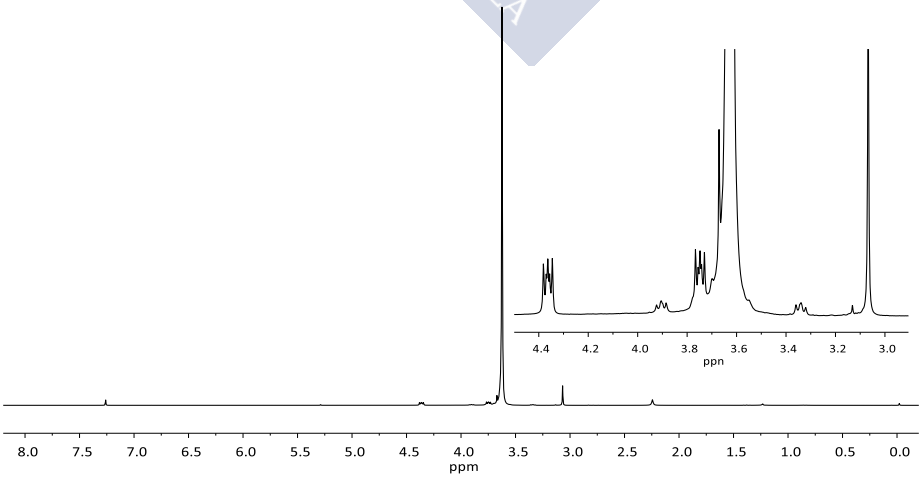
7.2.18. Mesilato de polietilenglicol metil éter mPEG$_{2000}$-OMs.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.37 (2H, m, MsOC**H$_2$**), 3.76 (2H, m, MsOCH$_2$C**H$_2$**), 3.64 ((4xn+2)H, d, *J* = 1.0 Hz, **(**C**H$_2$**C**H$_2$**O)$_n$ + C**H$_2$**CH$_2$OCH$_3$), 3.55 (2H, m, C**H$_2$**OCH$_3$), 3.37 (3H, d, *J* = 0.8 Hz, OCH_3), 3.08 (3H, s, MsO).



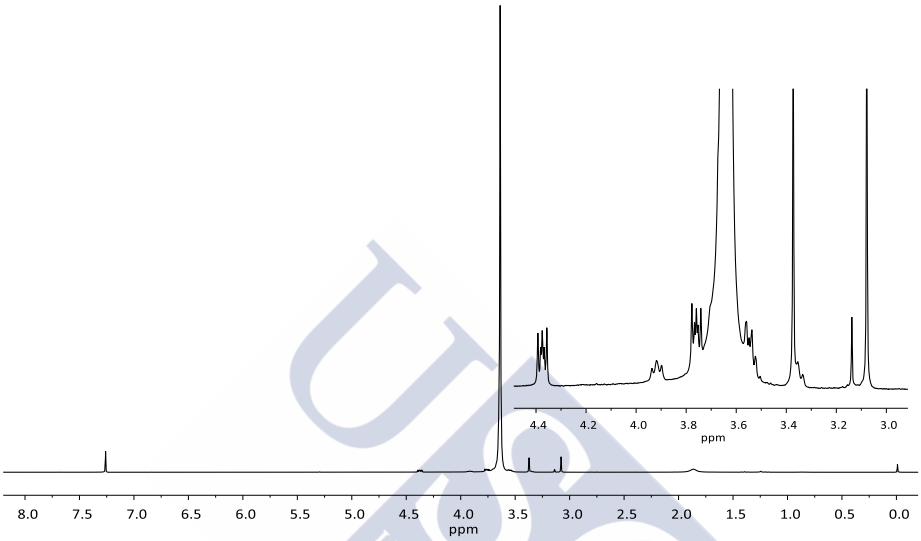
7.2.19. Dimesilato de polietilenglicol MsO-PEG$_{2100}$-OMs.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.36 (4H, m, MsOC**H$_2$**), 3.75 (4H, m, MsOCH$_2$C**H$_2$**), 3.62 ((4xn)H, s, (C**H$_2$**C**H$_2$**O)$_n$, 3.07 (6H, s, MsO).



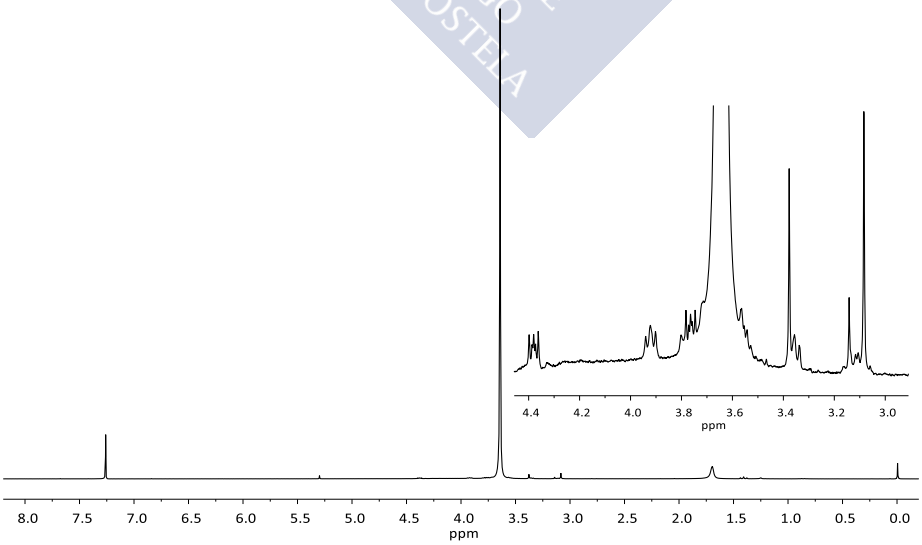
7.2.20. Mesilato de polietilenglicol metil éter mPEG$_{2400}$-OMs.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.37 (2H, m, MsOC**H$_2$**), 3.76 (2H, m, MsOCH$_2$C**H$_2$**), 3.64 ((4xn+2)H, s, (C**H$_2$**C**H$_2$**O)$_n$ + C**H$_2$**CH$_2$OCH$_3$), 3.55 (2H, m, C**H$_2$**OCH$_3$), 3.37 (3H, s, OCH_3), 3.08 (3H, s, MsO).



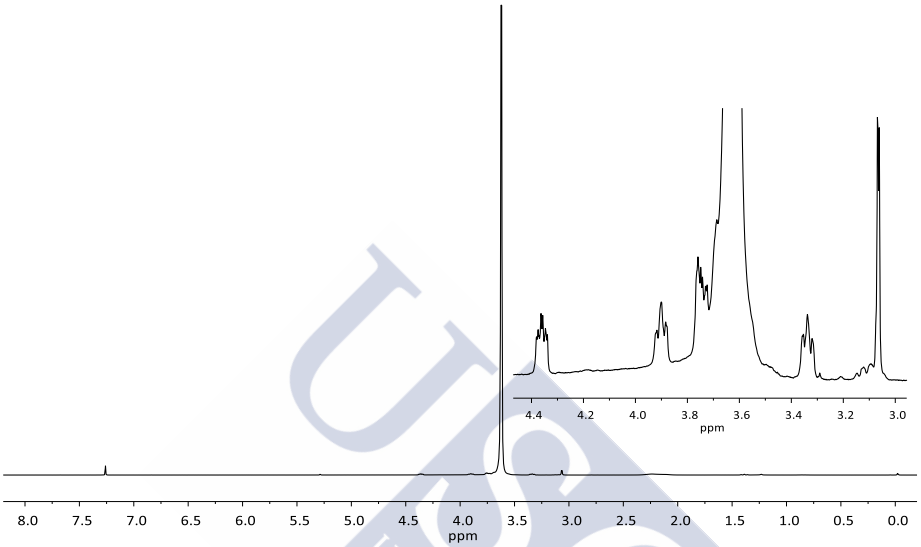
7.2.21. Mesilato de polietilenglicol metil éter mPEG$_{5600}$-OMs.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.36 (2H, m, MsOC**H$_2$**), 3.76-3.54 ((2+4xn+2+2)H, s, MsOCH$_2$C**H$_2$** + (C**H$_2$**C**H$_2$**O)$_n$ + C**H$_2$**CH$_2$OCH$_3$ + C**H$_2$**OCH$_3$), 3.38 (3H, s, OCH_3), 3.08 (3H, s, MsO).



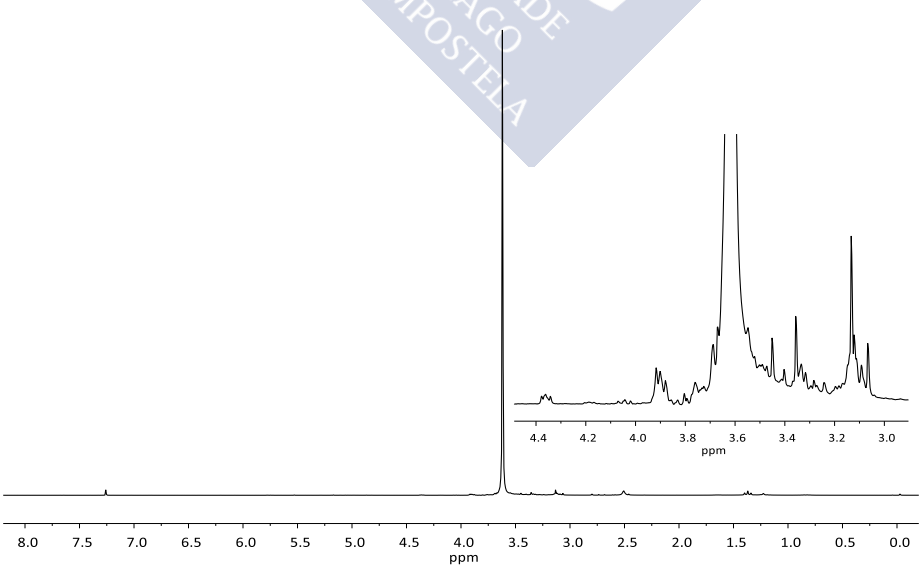
7.2.22. Dimesilato de polietilenglicol MsO-PEG$_{7800}$-OMs.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.36 (4H, m, MsOC**H$_2$**), 3.75 (4H, m, $MsOCH_2C$**H$_2$**), 3.62 ((4xn)H, s, $(C$**H$_2$C H$_2$**O)$_n$**, 3.06 (6H, m, MsO).



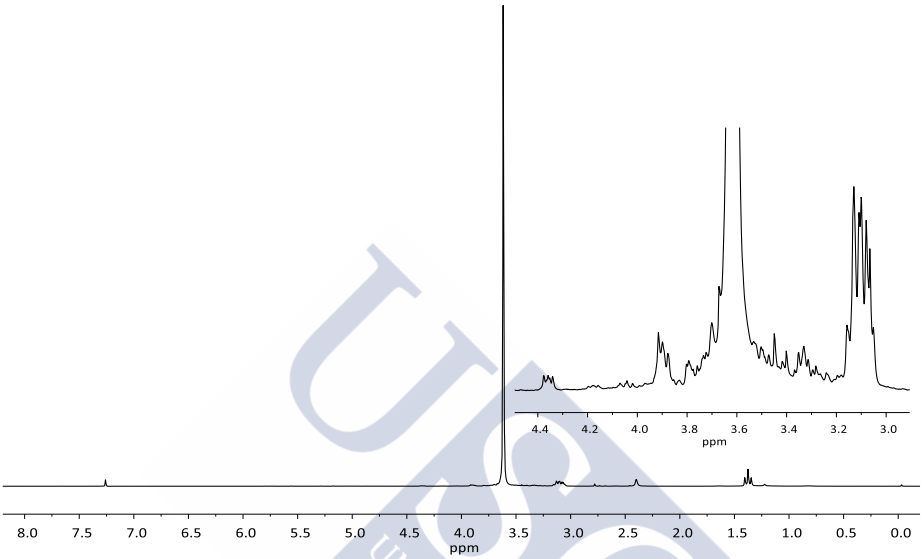
7.2.23. Mesilato de polietilenglicol metil éter mPEG$_{11000}$-OMs.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.36 (2H, m, MsOC**H$_2$**), 3.62 ((2+(4xn+2)+2)H, m, $MsOCH_2C$**H$_2$** + $(C$**H$_2$C H$_2$**O)$_n$ + C**H$_2$**CH_2OCH_3), 3.37 (3H, s, OCH_3), 3.08 (3H, s, MsO).



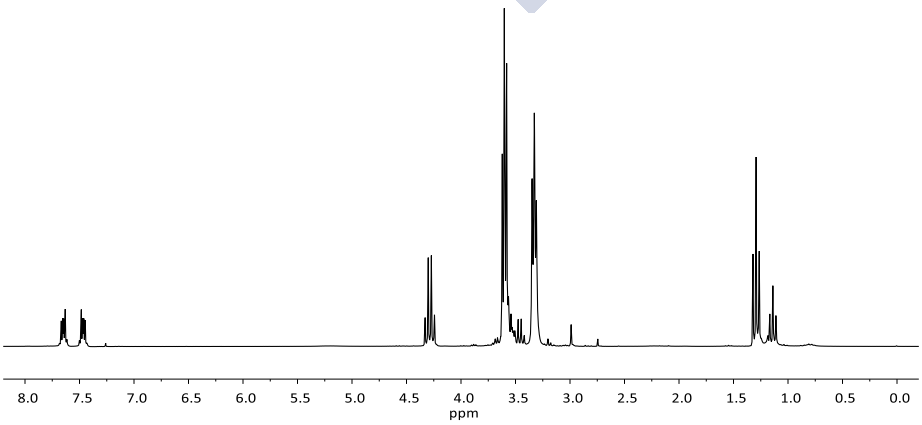
7.2.24. Dimesilato de polietilenglicol MsO-PEG$_{13000}$-OMs.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 4.36 (4H, m, MsOC**H$_2$**), 3.78 (4H, m, $MsOCH_2C\mathbf{H_2}$), 3.62 (4xnH, s, $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$), 3.10 (6H, s, MsO).



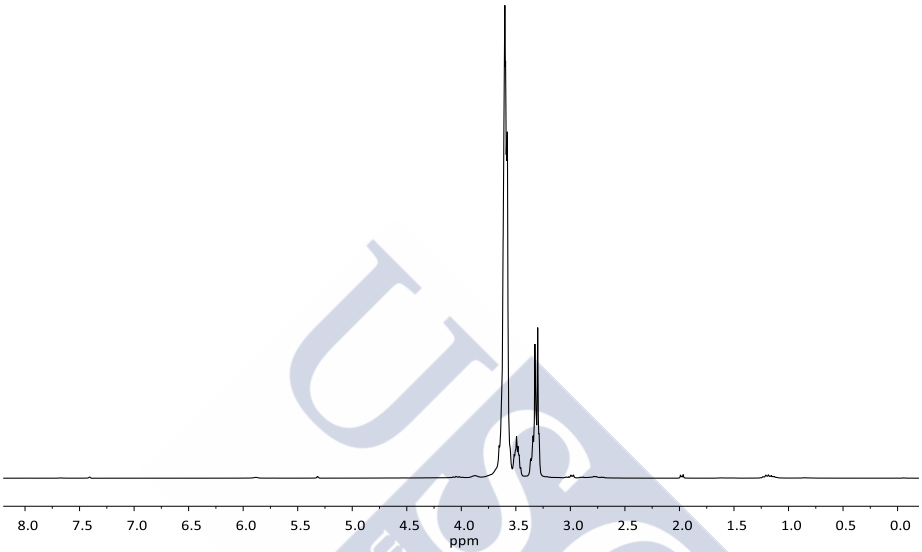
7.2.25. Diazida de dietilenglicol (21).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.60 (4H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$), 3.33 (4H, t, *J* = 5.0 Hz, N_3CH_2).



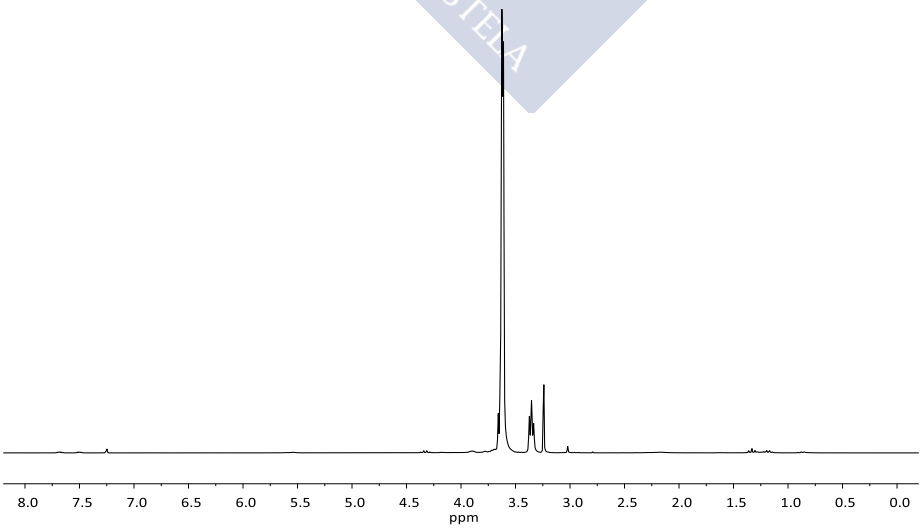
7.2.26. Azida de polietilenglicol metil éter $mPEG_{350}$-N_3.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.68-3.64 ((2+4xn+2)H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$ + $C\mathbf{H_2}CH_2OCH_3$), 3.54 (2H, m, $C\mathbf{H_2}OCH_3$), 3.40-3.37 ((2+3)H, m, N_3CH_2 + OCH_3).



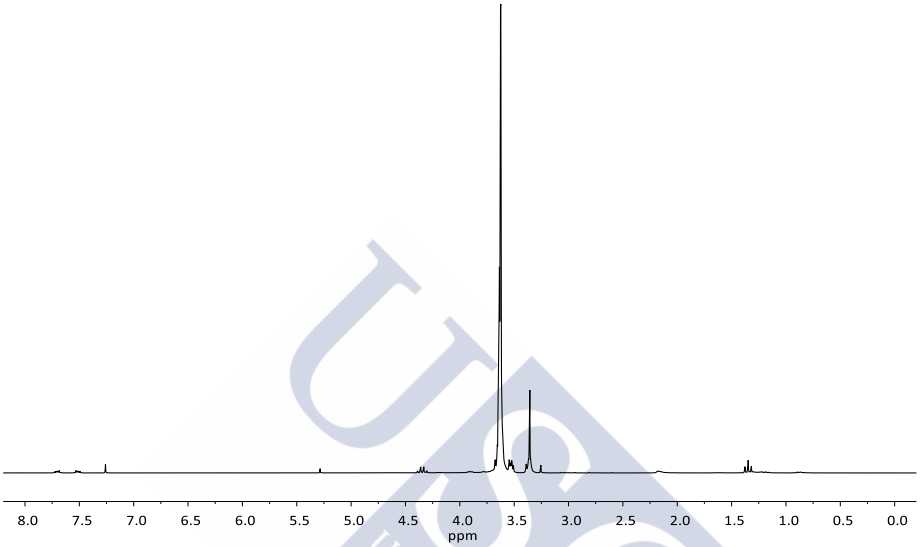
7.2.27. Diazida de polietilenglicol N_3-PEG_{400}-N_3.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.66-3.62 ((4+4xn)H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$), 3.35 (4H, t, *J* = 5.0 Hz, N_3CH_2).



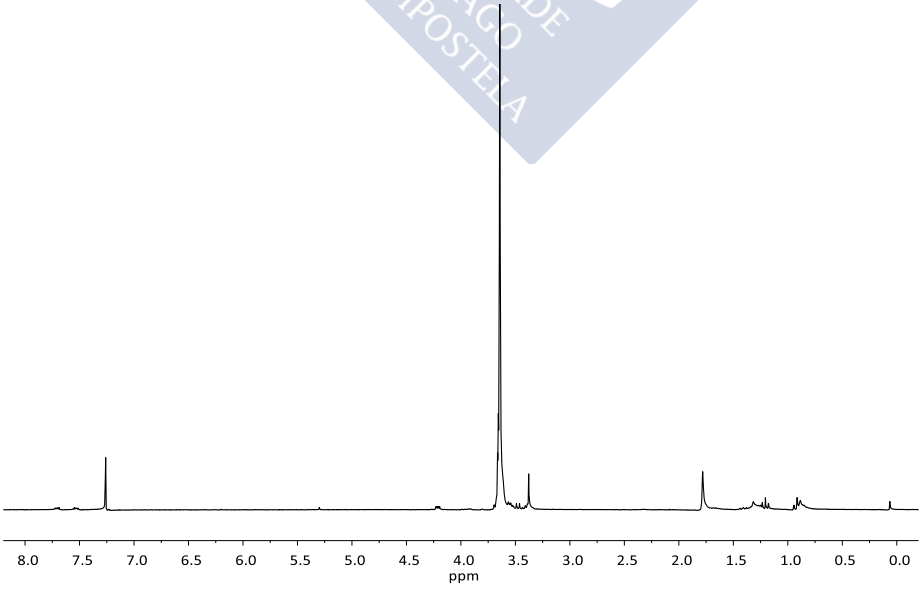
7.2.28. Azida de polietilenglicol metil éter $mPEG_{550}$-N_3.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.67-3.63 ((2+4xn+2)H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$ + $C\mathbf{H_2}CH_2OCH_3$), 3.53 (2H, m, $C\mathbf{H_2}OCH_3$), 3.39-3.36 ((2+3)H, m, N_3CH_2 + OCH_3).



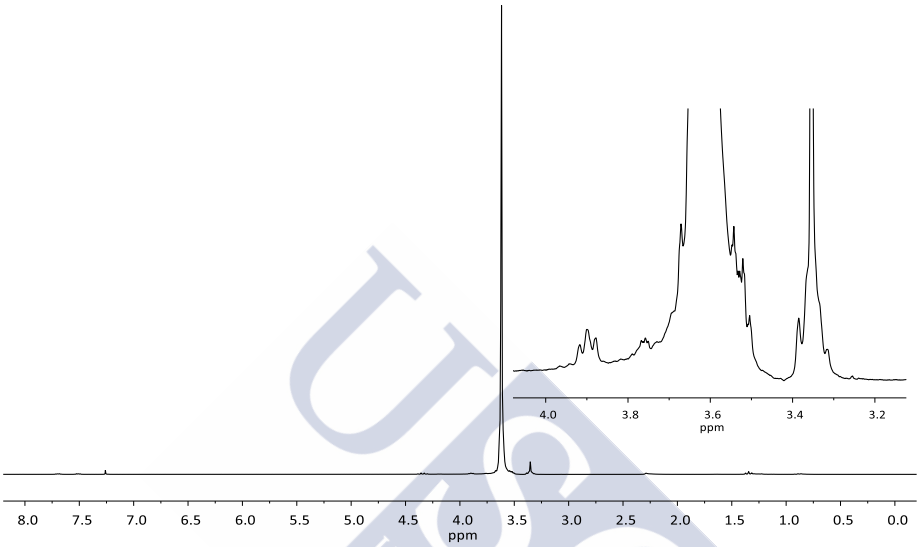
7.2.29. Azida de polietilenglicol metil éter $mPEG_{1000}$-N_3.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.70-3.53 ((2+4xn+2+2)H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$ + $C\mathbf{H_2}CH_2OCH_3$ + $C\mathbf{H_2}OCH_3$), 3.40-3.35 ((2+3)H, m, N_3CH_2 + OCH_3).



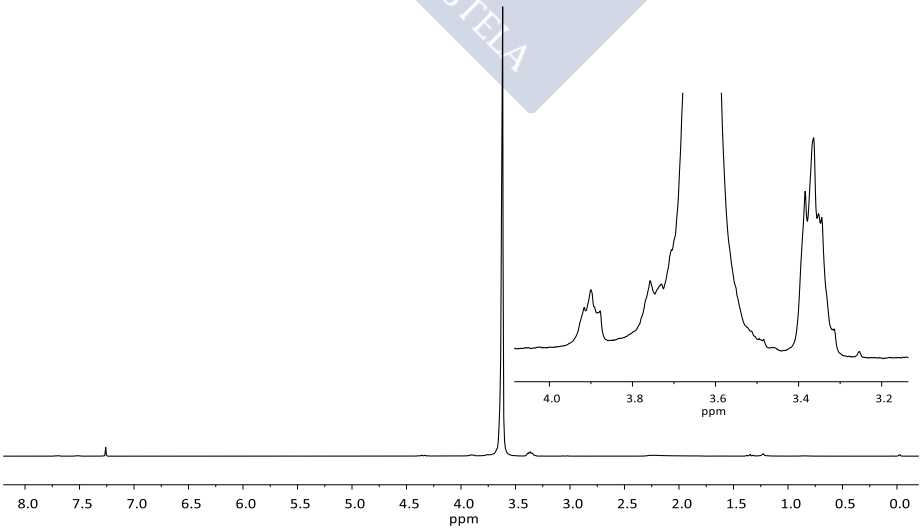
7.2.30. Azida de polietilenglicol metil éter $mPEG_{2000}$-N_3.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.68-3.53 ((2+4xn+2+2)H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$ + $C\mathbf{H_2}CH_2OCH_3$ + $C\mathbf{H_2}OCH_3$), 3.39-3.35 ((2+3)H, m, N_3CH_2 + OCH_3).



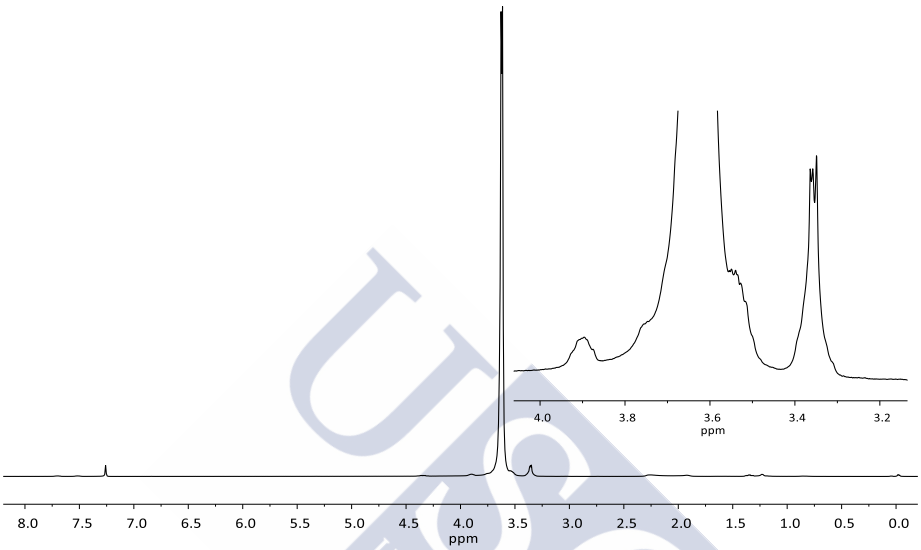
7.2.31. Diazida de polietilenglicol N_3-PEG_{2100}-N_3.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.74-3.62 ((4+4xn)H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$), 3.35 (4H, m, N_3CH_2).



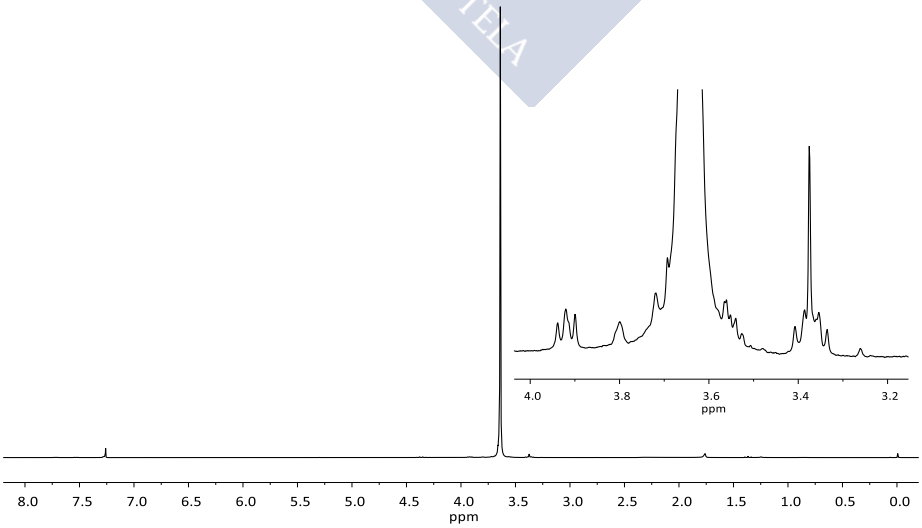
7.2.32. Azida de polietilenglicol metil éter $mPEG_{2400}$-N_3.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.63 ((2+4xn+2+2)H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$ + $C\mathbf{H_2}CH_2OCH_3$ + $C\mathbf{H_2}OCH_3$), 3.36 ((2+3)H, m, N_3CH_2 + OCH_3).



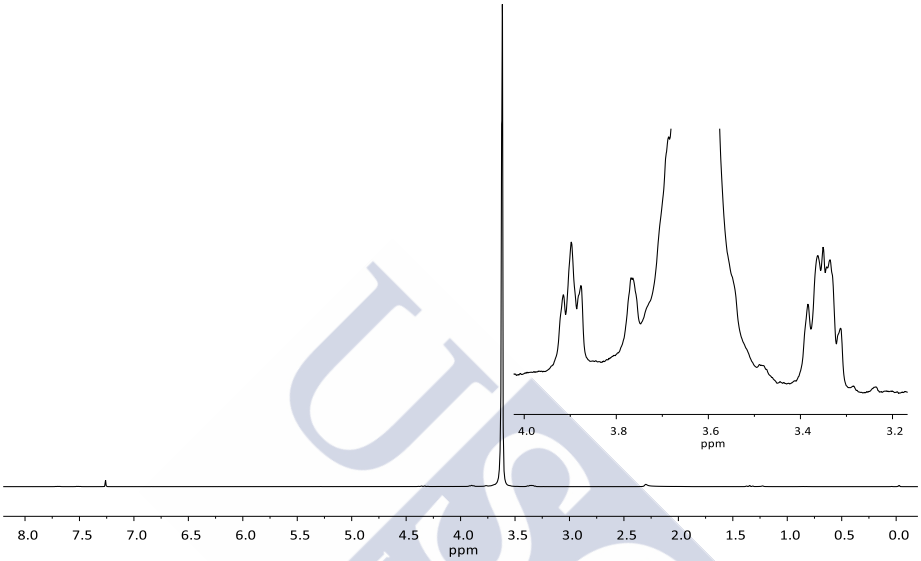
7.2.33. Azida de polietilenglicol metil éter $mPEG_{5600}$-N_3.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.73-3.55 ((2+4xn+2+2)H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$ + $C\mathbf{H_2}CH_2OCH_3$ + $C\mathbf{H_2}OCH_3$), 3.39-3.37 ((2+3)H, m, N_3CH_2 + OCH_3).



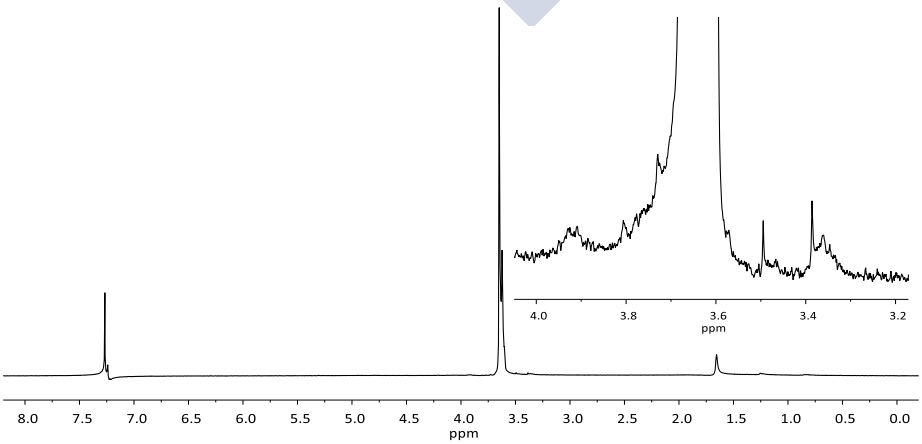
7.2.34. Diazida de polietilenglicol N_3-PEG_{7800}-N_3.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.77-3.62 ((4+4xn)H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$), 3.35 (4H, m, N_3CH_2).



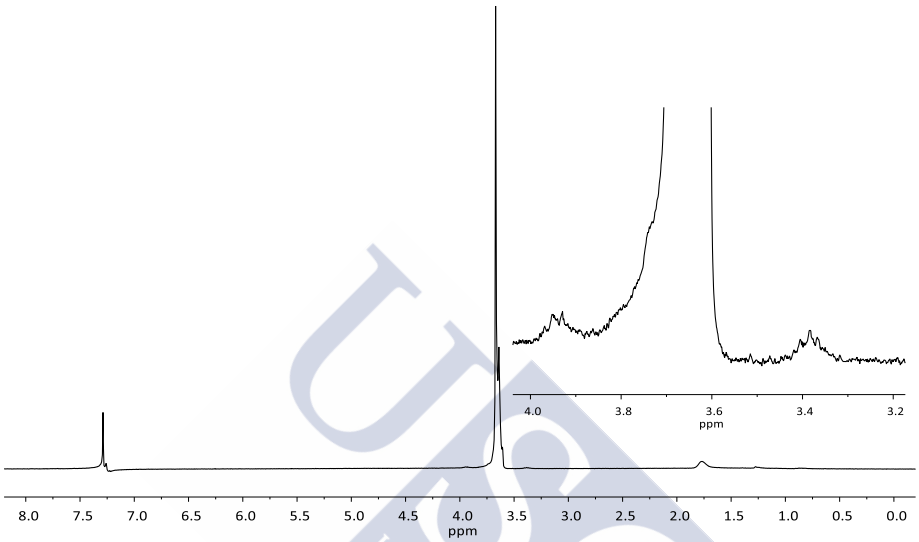
7.2.35. Azida de polietilenglicol metil éter $mPEG_{11000}$-N_3.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.63 ((2+4xn+2+2)H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$ + $(C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$ + $C\mathbf{H_2}CH_2OCH_3$ + $C\mathbf{H_2}OCH_3$), 3.36 (3H, s, OCH_3).



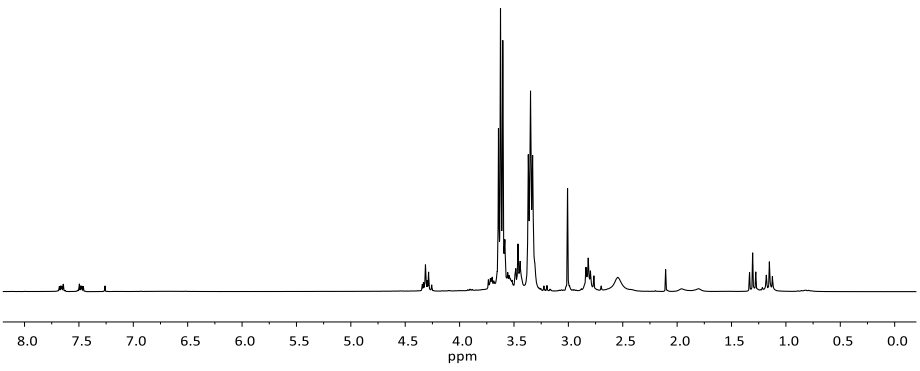
7.2.36. Diazida de polietilenglicol N_3-PEG_{13000}-N_3.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.66 ((4+4xn)H, m, $N_3CH_2C\mathbf{H_2}$ + ($C\mathbf{H_2}C\mathbf{H_2}O)_n$), 3.38 (4H, m, N_3CH_2).



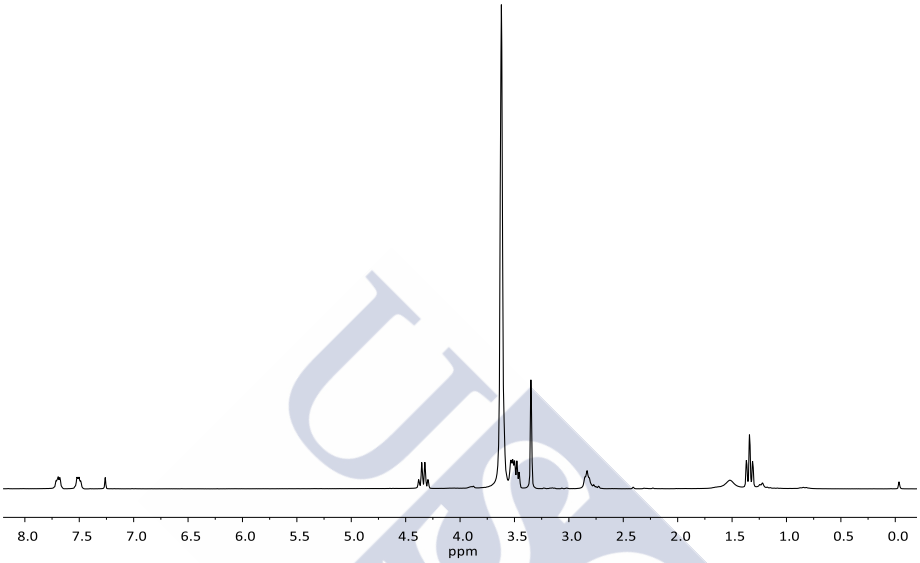
7.2.37. Diamina de dietilenglicol (22).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.60 (4H, dd, *J* = 5.6, 4.4 Hz, $NH_2C\mathbf{H_2}$), 3.34 (4H, d, *J* = 5.1 Hz, $NH_2CH_2C\mathbf{H_2}$), 2.55 (4H, s ancho, NH_2).



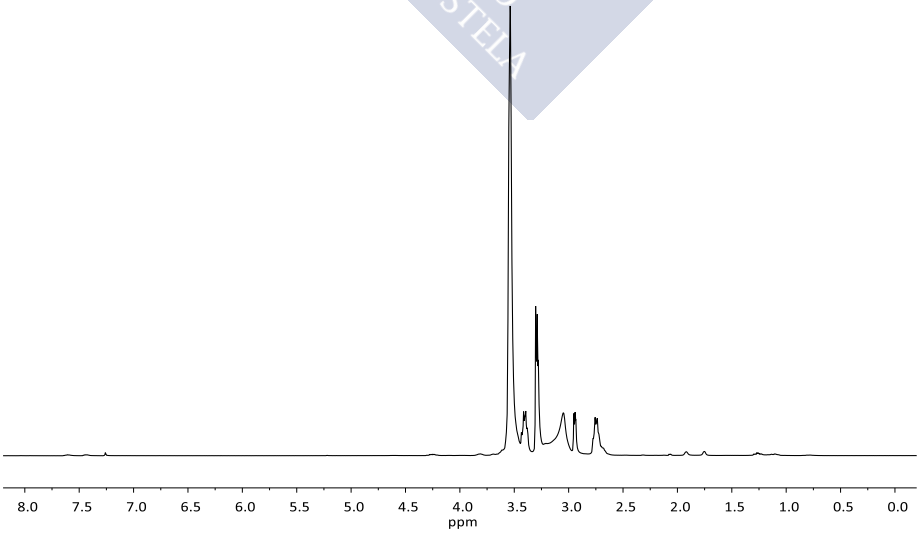
7.2.38. Amina de polietilenglicol metil éter $mPEG_{350}$-NH_2.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.62 ((2+2+4xn+2)H, m, C**H_2**OCH_3+ NH_2C**H_2** + (C**H_2**C**H_2**O)$_n$ + NH_2CH_2C**H_2**), 3.50 (2H, m, C**H_2**OCH_3), 3.35 (3H, s, OCH_3), 2.83 (2H, s ancho, NH_2).



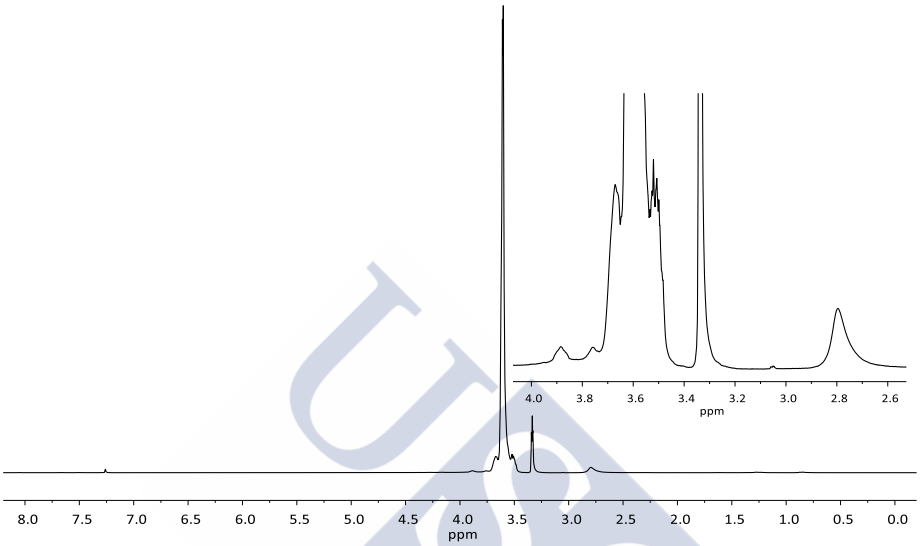
7.2.39. Diamina de polietilenglicol H_2N-PEG_{400}-NH_2.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.54 ((4+4xn)H, m, NH_2C**H_2** + (C**H_2**C**H_2**O)$_n$), 3.40 (4H, d, *J* = 2.2 Hz, NH_2CH_2C**H_2**), 2.55 (4H, s ancho, NH_2).



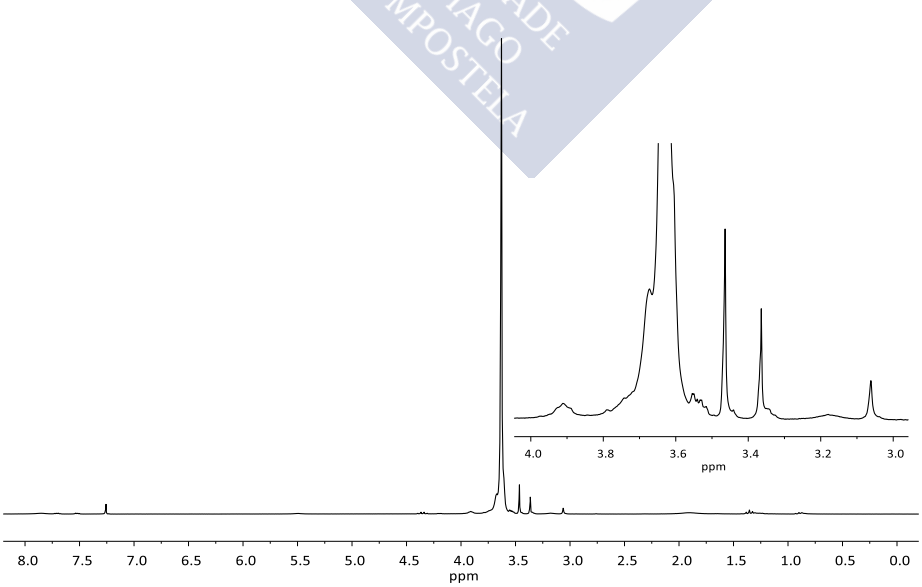
7.2.40. Amina de polietilenglicol metil éter $mPEG_{550}$-NH_2.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.67-3.51 ((2+2+4xn+2+2)H, m, C**H$_2$**OCH_3+ NH_2C**H$_2$** + (CH_2**CH$_2$**O)$_n$ + NH_2CH_2C**H$_2$** + C**H$_2$**OCH_3), 3.34 (3H, s, OCH_3), 2.80 (2H, s ancho, NH_2).



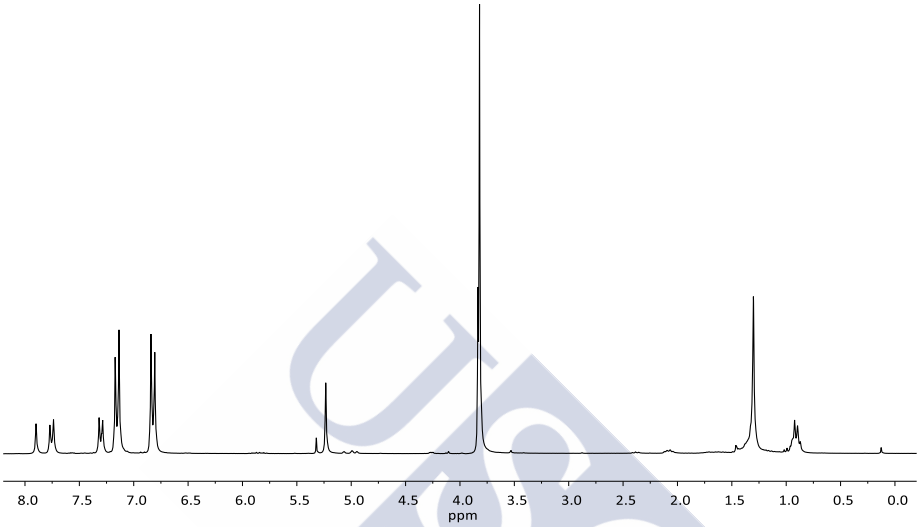
7.2.41. Amina de polietilenglicol metil éter $mPEG_{2000}$-NH_2.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 3.63-3.54 ((2+2+4xn+2+2)H, m, C**H$_2$**OCH_3+ NH_2C**H$_2$** + (CH_2**CH$_2$**O)$_n$ + NH_2CH_2C**H$_2$** + C**H$_2$**OCH_3), 3.36 (3H, s, OCH_3), 3.06 (2H, s ancho, NH_2).

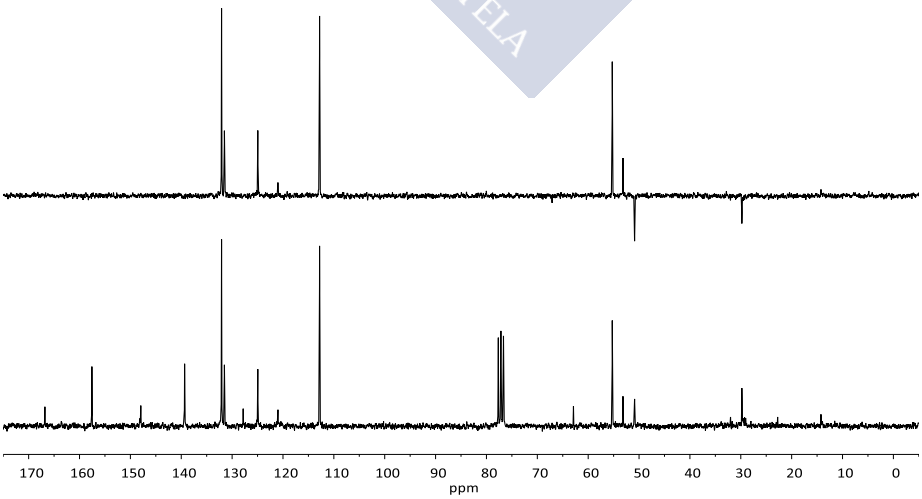


7.2.42. Compuesto modelo18.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.90 (1H, s, $CHN_{triazol}$), 7.75 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, Ar), 7.30 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar), 7.15 (6H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.82 (6H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 5.23 (2H, s, CH_2), 3.83 (3H, s, CO_2Me), 3.82 (9H, s, OMe).

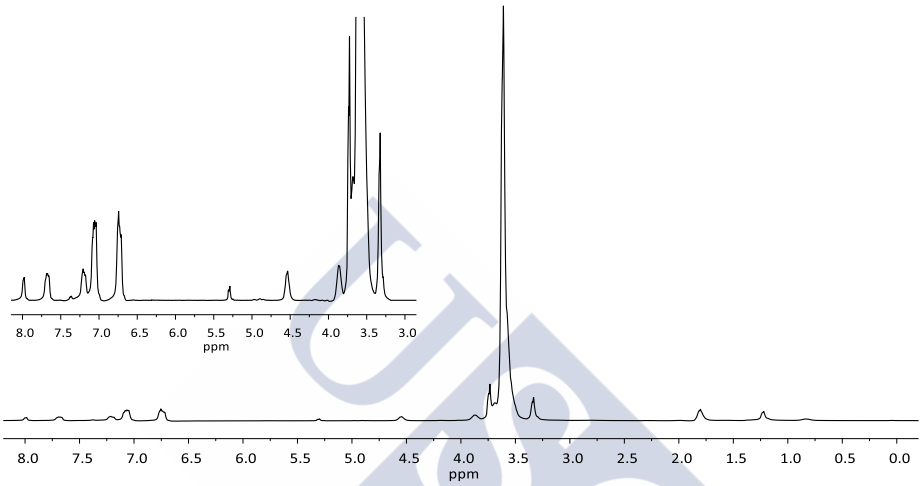


RMN-^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz): 166.6 (C), 157.4 (C), 148.0 (C), 147.7 (C), 139.2 (C), 131.9 (CH), 131.4 (CH), 127.7 (C), 124.8 (CH), 120.8 (CH), 112.6 (CH), 62.7 (C), 55.1 (CH_3, 3xOMe), 53.0 (CH_3, OMe), 50.7 (CH_2).



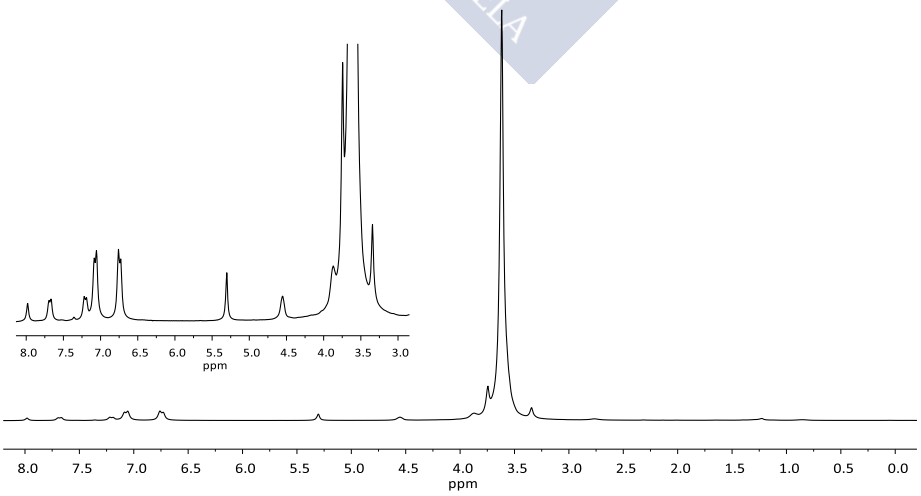
7.2.43. Híbrido mPEG$_{1000}$-*b*-G1.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.99 (1H, s, $CHN_{triazol}$), 7.68 (2H, dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz, Ar), 7.21 (2H, dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, Ar), 7.06 (6H, d, *J* = 5.3 Hz, Ar_{OMe}), 6.75 (6H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar_{OMe}), 4.54 (2H, m, C**H$_2$**-$CHN_{triazol}$), 3.88 (2H, d, *J* = 4.9 Hz, C**H$_2$**CH_2-$CHN_{triazol}$), 3.73 (9H, m, OMe), 3.61 ((4xn+2+2)H, s, (C**H$_2$**C**H$_2$**O)$_n$ + C**H$_2$**CH_2OCH_3 + C**H$_2$**OCH_3), 3.33 (3H, s, OCH_3).



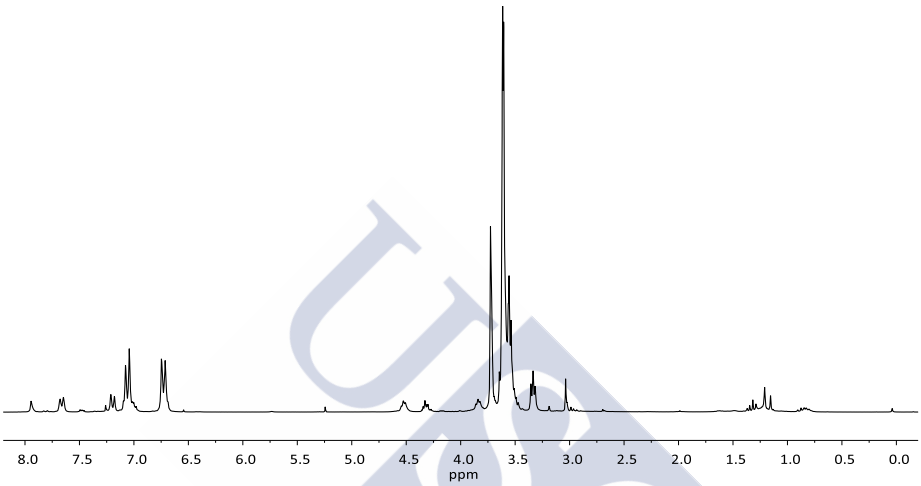
7.2.44. Híbrido mPEG$_{2000}$-*b*-G1.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.98 (1H, s, $CHN_{triazol}$), 7.68 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7.20 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar), 7.07 (6H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar_{OMe}), 6.74 (6H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar_{OMe}), 4.55 (2H, m, C**H$_2$**-$CHN_{triazol}$), 3.88 (2H, m, C**H$_2$**CH_2-$CHN_{triazol}$), 3.74 (9H, s, OMe), 3.62 ((4xn+2+2)H, s, (C**H$_2$**C**H$_2$**O)$_n$ + C**H$_2$**CH_2OCH_3 + C**H$_2$**OCH_3), 3.34 (3H, s, OCH_3).



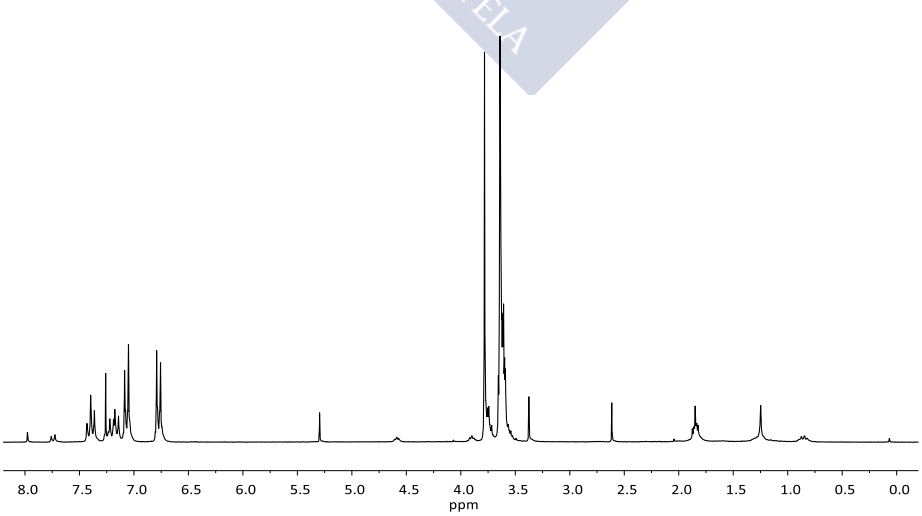
7.2.45. Híbrido G1-*b*-PEG$_{400}$-*b*-G1.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.94 (2H, s, $CHN_{triazol}$), 7.66 (4H, d, *J* = 7.6 Hz, Ar), 7.20 (4H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7.06 (12H, d, *J* = 9.0 Hz, Ar_{OMe}), 6.73 (12H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 4.53 (4H, t, *J* = 5.0 Hz, C**H$_2$**-$CHN_{triazol}$), 3.83 (4H, d, *J* = 5.0 Hz, C**H$_2$**CH_2-$CHN_{triazol}$), 3.73 (18H, s, OMe), 3.62 ((4xn)H, s, $(CH_2CH_2O)_n$).



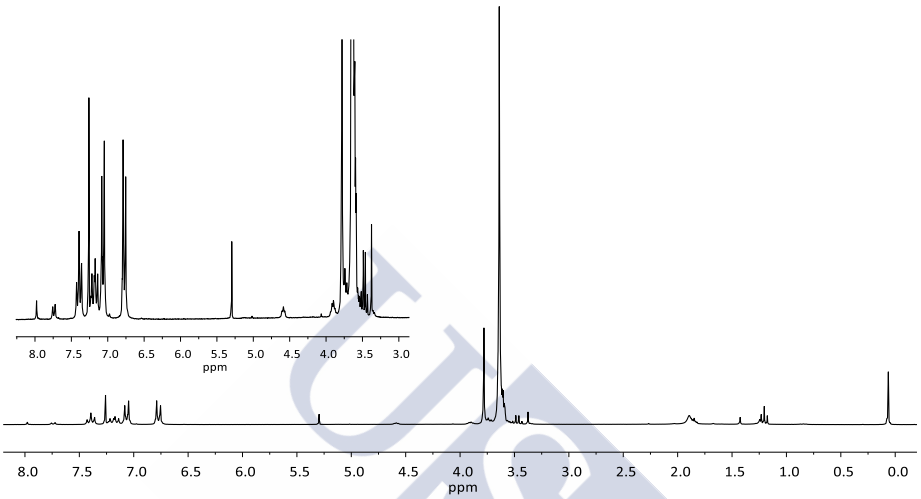
7.2.46. Híbrido mPEG$_{1000}$-*b*-G2.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.98 (1H, s, $CHN_{triazol}$), 7.74 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.40 (12H, t, *J* = 8.6 Hz, Ar), 7.18 (14H, dd, *J* = 11.4, 8.6 Hz, Ar), 7.07 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.77 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 4.59 (2H, t, *J* = 5.0 Hz, C**H$_2$**-$CHN_{triazol}$), 3.90 (2H, t, *J* = 5.1 Hz, C**H$_2$**CH_2-$CHN_{triazol}$), 3.78 (27H, s, OMe), 3.64 ((4xn+2+2)H, s, $(CH_2CH_2O)_n$ + C**H$_2$**CH_2OCH_3 + C**H$_2$**OCH_3), 3.38 (3H, s, OCH_3).



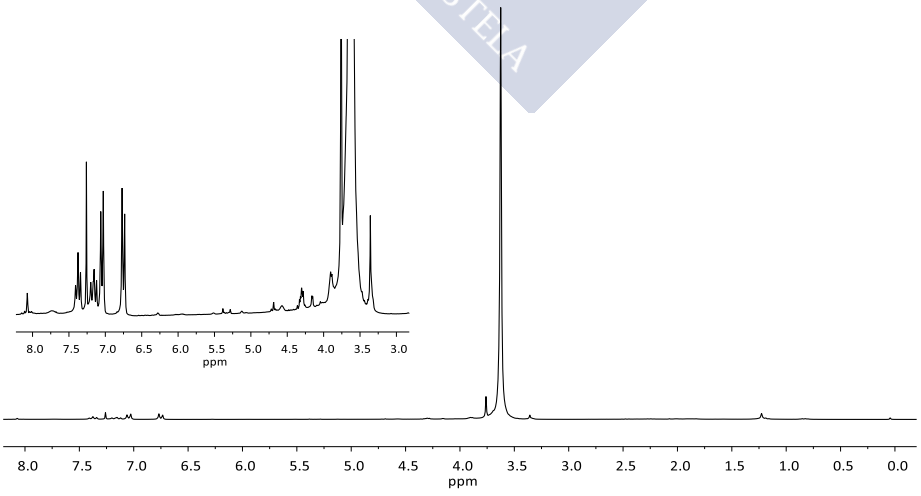
7.2.47. Híbrido mPEG$_{2400}$-*b*-G2.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.98 (1H, s, $CHN_{triazol}$), 7.72 (2H, s, Ar), 7.39 (12H, t, *J* = 8.6 Hz, Ar), 7.18 (14H, dd, *J* = 11.4, 8.6 Hz, Ar), 7.07 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.77 (18H, d, *J* = 9.0 Hz, Ar_{OMe}), 4.59 (2H, m, C**H$_2$**-$CHN_{triazol}$), 3.90 (2H, m, C**H$_2$**CH_2-$CHN_{triazol}$), 3.78 (27H, s, OMe), 3.64 ((4xn+2+2)H, s, (C**H$_2$**C**H$_2$**O)$_n$ + C**H$_2$**CH_2OCH_3 + C**H$_2$**OCH_3), 3.38 (3H, s, OCH_3).



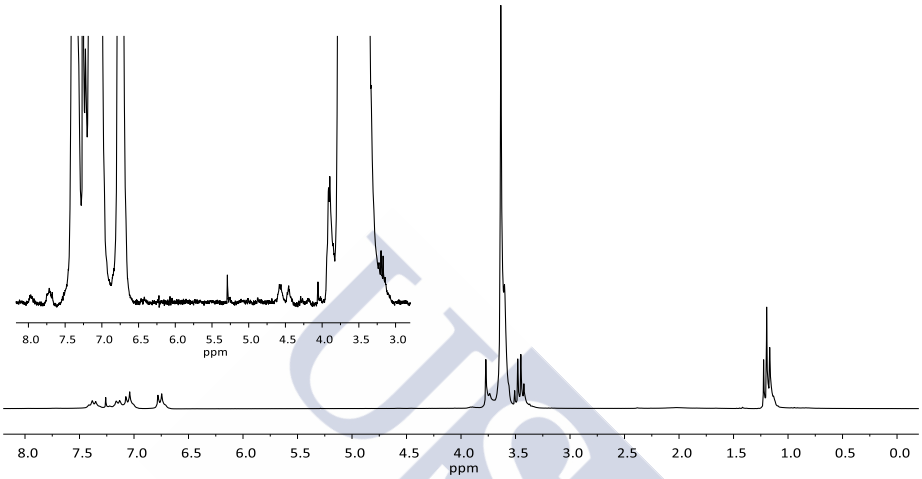
7.2.48. Híbrido mPEG$_{5600}$-*b*-G2.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 8.01 (1H, s, $CHN_{triazol}$), 7.73 (2H, m, Ar), 7.37 (12H, t, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.14 (14H, d, *J* = 8.2 Hz, Ar), 7.04 (18H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar_{OMe}), 6.75 (18H, d, *J* = 8.7 Hz, Ar_{OMe}), 4.57 (2H, m, C**H$_2$**-$CHN_{triazol}$), 3.90 (2H, m, C**H$_2$**CH_2-$CHN_{triazol}$), 3.76 (27H, s, OMe), 3.63 ((4xn+2+2)H, s, (C**H$_2$**C**H$_2$**O)$_n$ + C**H$_2$**CH_2OCH_3 + C**H$_2$**OCH_3), 3.36 (3H, s, OCH_3).



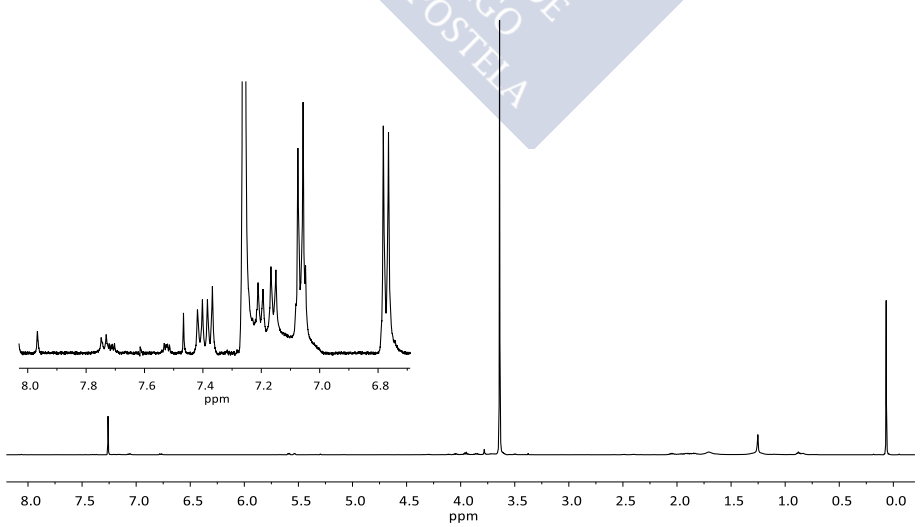
7.2.49. Híbrido mPEG$_{11000}$-*b*-G2.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.97 (1H, s, $CHN_{triazol}$), 7.69 (2H, m, Ar), 7.36 (12H, m, Ar), 7.15 (14H, d, *J* = 7.7 Hz, Ar), 7.06 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.76 (18H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar_{OMe}), 4.57 (2H, d, *J* = 5.9 Hz, C**H$_2$**-$CHN_{triazol}$), 3.90 (2H, m, C**H$_2$**CH_2-$CHN_{triazol}$), 3.77 (27H, s, OMe), 3.63 ((4xn+2+2)H, m, $(CH_2CH_2O)_n$ + C**H$_2$**CH_2OCH_3 + C**H$_2$**OCH_3), 3.37 (3H, s, OCH_3).



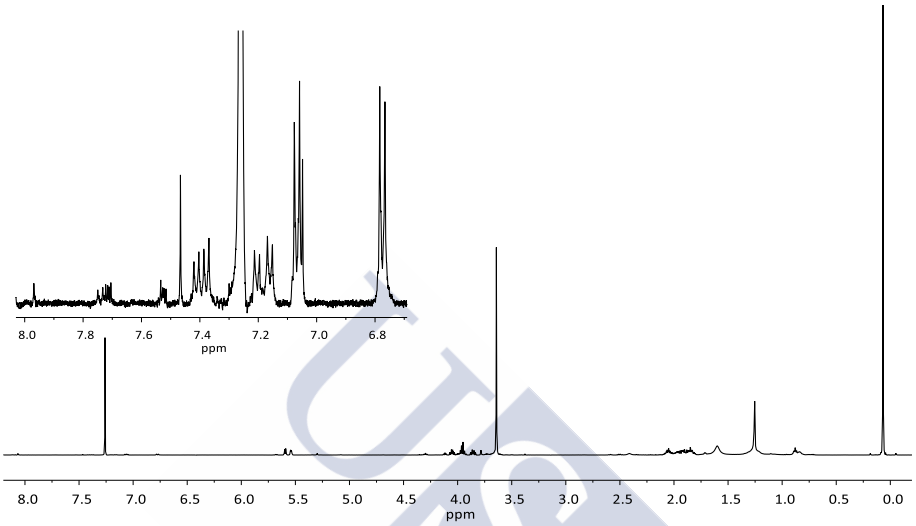
7.2.50. Híbrido mPEG$_{11000}$-*b*-G2 Pico 1.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.97 (1H, s, $CHN_{triazol}$), 7.74 (2H, m, Ar), 7.42-7.37 (12H, m, Ar), 7.21-7.15 (14H, d, *J* = 7.7 Hz, Ar), 7.06 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.77 (18H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar_{OMe}), 4.58 (2H, d, *J* = 5.9 Hz, C**H$_2$**-$CHN_{triazol}$), 3.78 (27H, s, OMe), 3.64 ((4xn+2+2)H, m, $(CH_2CH_2O)_n$ + C**H$_2$**CH_2OCH_3 + C**H$_2$**OCH_3), 3.38 (3H, s, OCH_3).



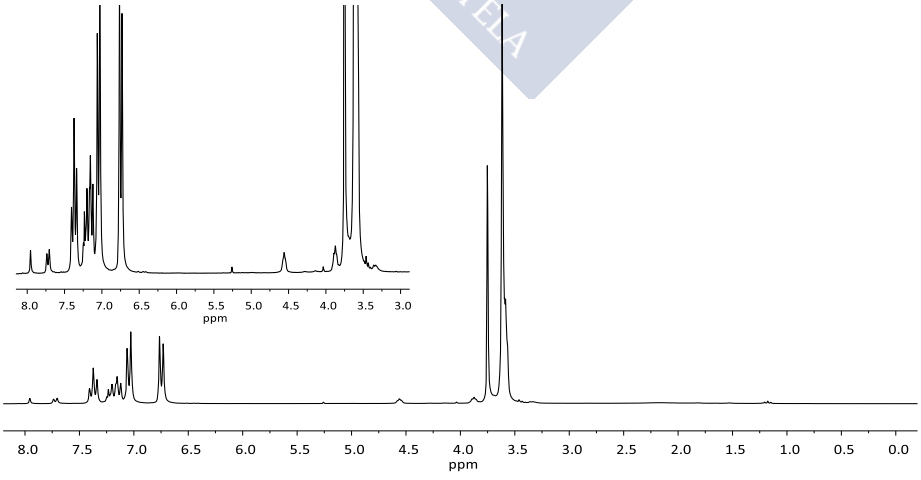
7.2.51. Híbrido mPEG$_{11000}$-*b*-G2 Pico 2.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.97 (1H, s, $CHN_{triazol}$), 7.74 (2H, m, Ar), 7.42-7.37 (12H, m, Ar), 7.21-7.15 (14H, d, *J* = 7.7 Hz, Ar), 7.07 (18H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.78 (18H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar_{OMe}), 4.58 (2H, d, *J* = 5.9 Hz, C**H$_2$**-$CHN_{triazol}$), 3.78 (27H, s, OMe), 3.64 ((4xn+2+2)H, m, (C**H$_2$**C**H$_2$**O)$_n$ + C**H$_2$**CH_2OCH_3 + C**H$_2$**OCH_3), 3.38 (3H, s, OCH_3).



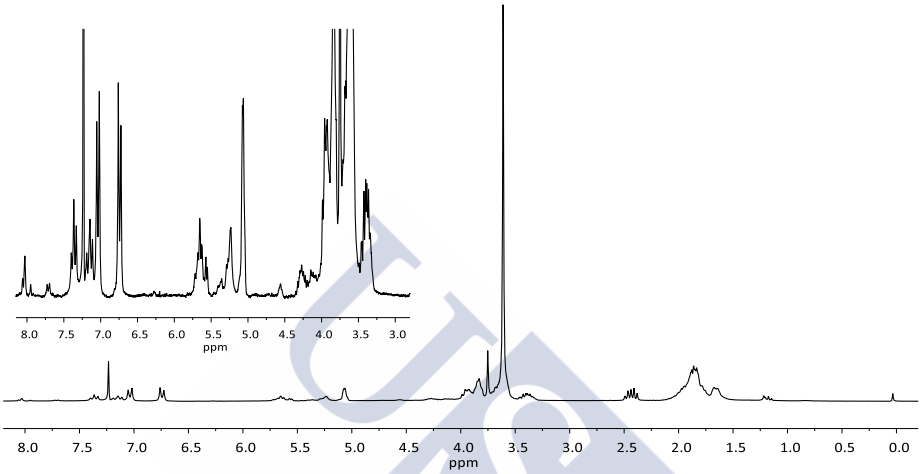
7.2.52. Híbrido G2-*b*-PEG$_{2100}$-*b*-G2.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.98 (2H, s, $CHN_{triazol}$), 7.75 (4H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7.40 (24H, t, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.17 (28H, m, Ar), 7.07 (36H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar_{OMe}), 6.77 (36H, d, *J* = 8.3 Hz, Ar_{OMe}), 4.58 (4H, m, C**H$_2$**-$CHN_{triazol}$), 3.91 (4H, m, C**H$_2$**CH_2-$CHN_{triazol}$), 3.78 (54H, s, OMe), 3.64 (4xnH, m, (C**H$_2$**C**H$_2$**O)$_n$).



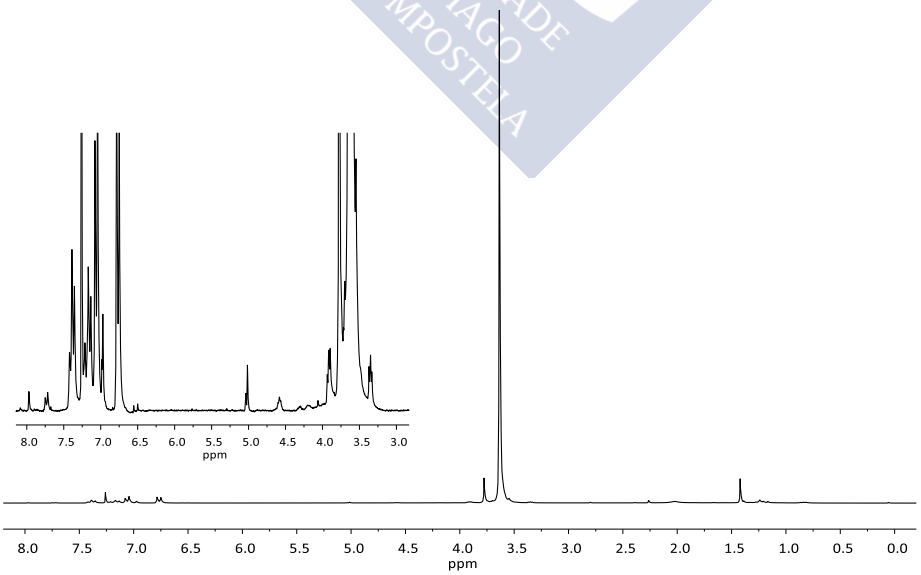
7.2.53. Híbrido G2-*b*-PEG$_{7800}$-*b*-G2.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.98 (2H, s, $CHN_{triazol}$), 7.72 (4H, s, Ar), 7.37 (24H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.17 (28H, s, Ar), 7.06 (36H, d, *J* = 8.6 Hz, Ar_{OMe}), 6.77 (36H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar_{OMe}), 4.59 (4H, m, CH_2-$CHN_{triazol}$), 3.95 (4H, m, CH_2CH_2-$CHN_{triazol}$), 3.78 (54H, s, OMe), 3.64 ((4xn)H, m, $(CH_2CH_2O)_n$).



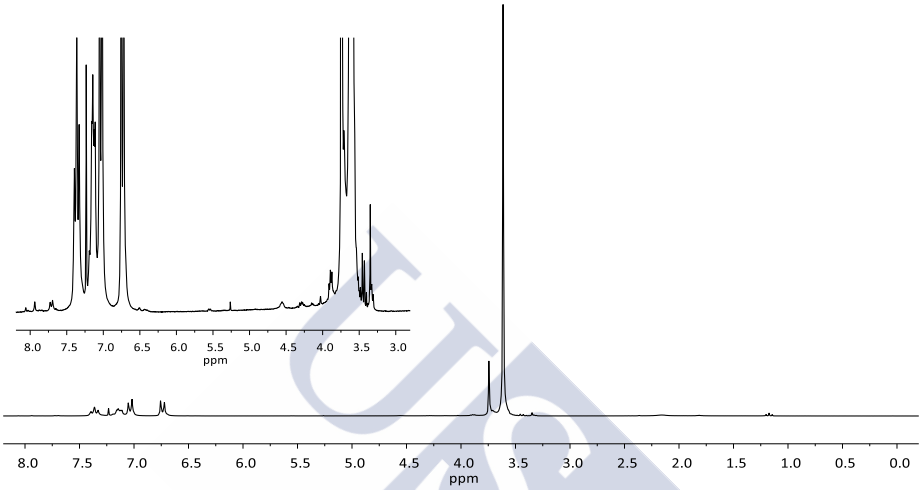
7.2.54. Híbrido G2-*b*-PEG$_{13000}$-*b*-G2.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.97 (2H, s, $CHN_{triazol}$), 7.73 (4H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7.39 (24H, m, Ar), 7.16 (28H, m, Ar), 7.06 (36H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 6.77 (36H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar_{OMe}), 4.59 (4H, m, CH_2-$CHN_{triazol}$), 3.95 (4H, m, CH_2CH_2-$CHN_{triazol}$), 3.78 (54H, s, OMe), 3.63 ((4xn)H, m, $(CH_2CH_2O)_n$).



7.2.55. Híbrido mPEG$_{5600}$-*b*-G3.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.96 (1H, s, $CHN_{triazol}$), 7.74 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, Ar), 7.39 (48H, t, *J* = 8.1 Hz, Ar), 7.16 (50H, dd, *J* = 8.8, 3.3 Hz, Ar), 7.06 (54H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar_{OMe}), 6.77 (54H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar_{OMe}), 4.58 (2H, m, C**H$_2$**-$CHN_{triazol}$), 3.92 (2H, m, C**H$_2$**CH_2-$CHN_{triazol}$), 3.77 (81H, s, OMe), 3.64 ((4xn+2+2)H, m, (C**H$_2$C H$_2$**O)$_n$ + C**H$_2$**CH_2OCH_3 + C**H$_2$**OCH_3), 3.37 (3H, s, OCH_3).



7.3. Lista de abreviaturas y acrónimos.

ACS	Sociedad Estadounidense de Química (*American Chemical Society*)
ATRP	Polimerización radicalaria por transferencia de grupo (*atom transfer radical polymerization*)
bipy	2,2'-Bipiridina
BEB	(1-Bromoetil)benceno
BHT	Butilhidroxitolueno o 2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol
BPN	2-Bromopropionitrilo
BTI	[*bis*(Trifluoroacetoxi)yodo]benceno
comb	Bandas de combinación
Cryo-EM	Criomicroscopía electrónica (*cryo-electron microscopy)*
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
CTA	Agente de transferencia de cadena reversible (*chain transfer agent*)
CB	Copolímero de bloque
CCF	Cromatografía en capa fina
cmc	Concentración micelar crítica
CRP	Polimerización radicalaria controlada (*controlled radical polymerization*)
CSEM	Criomicroscopía electrónica de barrido (*cryo-scanning electron microscopy*)
CuAAC	Cicloadición entre azidas y alquinos catalizada por cobre (I) (*Cu^{I}-catalyzed azide-alkyne cycloaddition*)
d	Doblete
dd	Doble doblete
DEPT	Ampliación sin distorsión por transferencia de polarización (*distortionless enhancement by polarization transfer*)
DHB	Ácido 2,5-dihidroxibenzoico
DL	Dendrítico-lineal
DLD	Dendrítico-lineal-dendrítico
DLS	Dispersión de luz dinámica (*dynamic light scattering*)
DMF	*N*,*N*-Dimetilformamida
DOSY	Espectroscopía de difusión ordenada (*diffusion-ordered spectroscopy*)
DSC	Calorimetría diferencial de barrido (*differential scanning calorimetry*)
ed.	Editor
equiv	Equivalentes
ETVB	Etanotioato de *S*-4-vinilbencilo
FTIR	Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (*Fourier transform infrared spectroscopy*)
Gn	Dendrón de generación n (G1, G2, G3)
GFC	Cromatografía de filtración sobre geles (*gel-filtration chromatography*)
GPC	Cromatografía de penetrabilidad sobre geles (*gel-permeation chromatography*)
HCCA	Ácido α-ciano-4-hidroxicinámico
HP	2-Hidroxiprop-2-ilo (referido al grupo protector)
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia (*high performance liquid chromatography*)
IR	Espectroscopía infrarroja

IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (*International Union of Pure and Applied Chemistry*)
LDBC	Copolímero de bloque lineal-dendrítico (*linear-dendritic block copolymer*)
LDL	Lineal-dendrítico-lineal
LRP	Polimerización radicalaria viviente (*living radical polymerization*)
m	Multiplete
macro-CTA	Macro agente de transferencia de cadena
mPEG	Metoxipolietilenglicol o polietilenglicol metil éter
MALDI	Ionización por desorción láser asistida por matriz (*matrix assisted laser desorption ionization*)
MEBYNOL	2-Metil-3-butin-2-ol
MMD	Distribución de masas moleculares (*molecular-mass distribution*)
Ms	Mesilato
MS	Espectrometría de masas (*mass spectrometry*)
MWD	Distribución de pesos moleculares (*molecular-weight distribution*)
NIR	Infrarrojo cercano (*near infrared*)
NMP	Polimerización mediada por nitróxidos (*nitroxide-mediated polymerization*)
NP	Nanopartícula
págs.	Páginas
PAMAM	Poliamidoamina
PDI	Índice de polidispersidad (*polydispersity index*)
PEG	Polietilenglicol (*polyethylene glycol*)
PEO	Poli(óxido de etileno) (*polyethylene oxide*)
PETVB	Polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo
PETVB-*b*-PS	Polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo-*bloque*-poliestireno
PFGSE	Secuencia de pulsos eco de espín con gradientes (*pulsed field gradient spin-echo*)
PMDETA	*N*,*N*,*N'*,*N''*,*N''*-Pentametildietilentriamina
POE	Polioxietileno (*polyoxyethylene*)
POPAM	Polipropilenamina
PPI	Polipropilenimina
PS	Poliestireno (*polystyrene*)
PS-*b*-PETVB	Poliestireno-*bloque*-polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo
PS-*r*-PETVB	Poliestireno-*random*-polietanotioato de *S*-4-vinilbencilo
PS-*r*-PVFMT	Poliestireno-*random*-poli[(4-vinilfenil)metanotiol]
RAFT	Polimerización por transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible (*reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization*)
R*f*	Factor de retención (*retardation factor*)
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN-^{13}C	Resonancia magnética nuclear de carbono-13
RMN-^{1}H	Resonancia magnética nuclear de protón
s	Singlete
st	Vibración de tensión (*stretching*)
SAXS	Dispersión de rayos X a bajo ángulo (*small angle X-ray scattering*)
SEC	Cromatografía de exclusión por tamaño (*size-exclusion chromatography*)

SEM	Microscopía electrónica de barrido (*scanning electron microscopy*)
t	Triplete
ta	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TEM	Microscopía de transmisión electrónica (*transmission electron microscopy*)
Tf	Trifluorometanosulfonato (triflato)
TFA	Trifluoroacetato
TM	Tamiz molecular 4 Å
TMS	Tetrametilsilano (referido a escala de RMN)
	Trimetilsililo (referido a grupo protector)
TMSA	Trimetilsililacetileno
TOF	Tiempo de vuelo (*time of flight*)
u. a.	Unidades arbitrarias
UV-vis	Ultravioleta-visible

7.4. Lista de símbolos.

$\%Br_t$	Porcentaje de cadenas con bromo terminal
A	Absorbancia
c	Concentración de la especie absorbente
C_P	Capacidad calorífica
C_r	Constante de calibración
d_f	Dimensión fractal
D	Coeficiente de difusión
D_r	Coeficiente de difusión relativo
D_{ref}	Coeficiente de difusión de la referencia
G	Gradiente de campo
I	Integral o intensidad de la señal (referido a difusión)
	Integral de la señal (referido a RMN)
	Intensidad del haz que atraviesa la muestra (referido a UV-vis)
I_0	Intensidad del haz incidente
J	Constante de acoplamiento
k_{act}	Constante de activación
k_{ad}	Constante de adición
k_B	Constante de Boltzmann
k_c	Constante de acoplamiento cruzado/asociación
k_d	Constante de disociación
k_{desact}	Constante de desactivación
k_p	Constante de propagación
$k_{re\text{-}in}$	Constante de re-iniciación
k_t	Constante de terminación
l	Longitud de la cubeta
L	Longitud del tubo
m	Masa
	Número de unidades de repetición (referido a polímeros)

m/z	Relación masa/carga
M	Peso molecular
M^+	Ion molecular
M_n	Peso molecular promedio en número
Mp	Peso molecular del pico
M_w	Peso molecular promedio en peso
M_z	Peso molecular promedio-z
n	Número de unidades de repetición
q	Calor
r_{eff}	Radio efectivo
R	Relación entre la concentración de azufre y de oro
R_g	Radio de giro de la molécula
R_H	Radio hidrodinámico
t	Tiempo
T	Temperatura
T_0	Temperatura en el punto de corte de la línea extrapolada desde la zona vítrea con la bisectriz de la transición trazada por su punto medio
T_a	Temperatura en el punto de corte de la línea extrapolada desde la zona líquida con la bisectriz de la transición trazada por su punto medio
T_c	Temperatura de cristalización o solidificación (*crystallization temperature*)
T_g	Temperatura de transición vítrea (*glass transition temperature*)
T_h	Temperatura que corresponde a la mitad del incremento en el calor específico durante la transición
T_{inf}	Temperatura en el punto de inflexión del termograma
T_m	Temperatura de fusión (*melting temperature*)
V	Voltaje de aceleración
z	Número de cargas
γ	Constante giromagnética de los núcleos
δ	Desplazamiento químico / Duración del pulso del gradiente (referido a RMN) Vibración de deformación (referido a FTIR)
Δ	Tiempo de difusión
Δ'	Tiempo de difusión corregido
ΔH_c	Calor latente o entalpía de cristalización (*latent heat* o *enthalpy of crystallization*)
ΔH_m	Calor latente o entalpía de fusión (*latent heat* o *enthalpy of melting*)
ΔH^0_m	Calor latente o entalpía de fusión del polímero 100% cristalino
ΔP	Diferencia de potencia
ΔX_c	Variación del grado de cristalización
ε	Coeficiente de extinción molar
η	Viscosidad del disolvente
λ	Longitud de onda
λ_{max}	Longitud de onda del máximo de absorción de la banda plasmónica
χ	Fracción molar monomérica
X_c	Grado o porcentaje de cristalización de un polímero
ω_i	Fracción en peso del componente i

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

CAMPUS VIDA
CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

En la actualidad, en el campo de nuevos materiales se busca compuestos con estructuras altamente controladas y funcionales, que posean propiedades únicas, de forma que aporten un valor añadido.

Los polímeros que exhiben autoorganización en la escala nanométrica y que presentan múltiples funcionalidades específicas, como grupos con azufre, resultan interesantes para aplicaciones avanzadas, como la síntesis de nanopartículas de metales nobles.

Además, dentro del área de los copolímeros de bloque, los que poseen al menos un bloque con estructura dendrítica despiertan gran interés. El empleo de dendrones con estructura rígida en estos híbridos origina novedosos materiales a estudiar.