



**POLICAPROLACTONA Y POLIMIERIZACIÓN POR APERTURA DE ANILLO;
PROPIEDADES, MÉTODOS DE SÍNTESIS Y APLICACIONES.**

Julian David Quijano Palomino

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico

Director: *Dr. John J. Hurtado Belalcazar*

Palabras claves: Policaprolactona, polímeros biodegradables, cobre, polimerización por apertura de anillo, ligandos N-donores.

Universidad de los Andes – Facultad de Ciencias

Departamento de Química

Junio 2021

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis y profesor de inorgánica Dr. John Jady Hurtado por brindarme su confianza y estar siempre atento durante todo el proceso final de grado.

A mis amigos de la universidad, que estuvieron a mi lado pasando momentos inolvidables, dándome su apoyo y motivación para salir adelante.

A la universidad de los andes, por proveerme de todos sus espacios de conocimiento y entretenimiento que hicieron más feliz esta etapa de mi vida.

A la dueña del apartamento donde me hospedé los últimos semestres de mi carrera, la señora Patricia, por su preocupación y apoyo incondicional en cualquier momento de mi estadía.

A mis diferentes compañeros de cuarto con los que aprendí a vivir alejado del seno de mi hogar y considero parte de mi familia.

Al programa Ser Pilo Paga por permitirme estudiar en una de las mejores universidades de Colombia.

A mi familia, por apoyarme la gran parte de tiempo que pasé en la universidad.

A mí, por no desistir y seguir estudiando una carrera que nunca creí que iba a terminar.

CONTENIDO

1. LISTA DE ABREVIATURAS
2. RESUMEN
3. OBJETIVOS
 - 3.1 Objetivo general
 - 3.2 Objetivos específicos
4. MARCO TEÓRICO
 - 4.1 Plásticos sintéticos
 - 4.2 Polímeros biodegradables y policaprolactona (PCL)
 - 4.2.1 Propiedades y biodegradación
 - 4.3 Síntesis de PCL
 - 4.3.1 Polimerización enzimática
 - 4.3.2 Polimerización catiónica
 - 4.3.3 Polimerización aniónica
 - 4.3.4 Polimerización por coordinación-inserción.
 - 4.4 Aplicaciones de la PCL
 - 4.4.1 Ingeniería de tejidos
 - 4.4.2 Empaquetamiento de productos
 - 4.4.3 Administración de fármacos
5. DISCUSIÓN
 - 5.1 bis(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metano como ligando potencial (L1)
 - 5.2 Cu(II) como centro metálico potencial
6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS
7. REFERENCIAS

8. ANEXOS

1. LISTA DE ABREVIATURAS

- Ps: Plásticos sintéticos.
- PCL: Policaprolactona.
- CL: ϵ -caprolactona.
- ROP: Polimerización por apertura de anillo
- AMM: Mecanismo de activación de monómero
- DCM: Diclorometano.
- BTBA: Bromuro de tetrabutilamonio.
- MeOH: Metanol.
- M: Metal.
- HCl: Ácido clorhídrico.
- H₂SO₄: Ácido sulfúrico.
- Na₂CO₃: Carbonato de sodio.
- Ln: Ligando principal.
- X: Coligando
- h: Horas.
- m: Minutos.
- GUIQUICB: Grupo de Investigación de Química inorgánica, Catálisis y Bioinorgánica.
- L1: bis(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metano.
- L2: Sal de sodio de bis(3,5-dimetil-4-sulfonato-1H-pirazol-1-il)metano.
- DSC: Calorimetría diferencial de barrido.
- TGA: Análisis termogravimétrico.

2. RESUMEN

Debido a la sobreproducción de plásticos sintéticos (Ps) hechos a partir de polímeros no biodegradables se ha presentado una problemática de contaminación a nivel mundial que ha logrado afectar a la mayoría de los ecosistemas. Como una de las alternativas para solventar dicha crisis se han realizado investigaciones enfocadas en la síntesis de polímeros biodegradables que puedan reemplazar a estos materiales con la ventaja de no ser perjudiciales para el medio ambiente. Entre estos, la policaprolactona (PCL) ha llamado la atención de los investigadores debido a las propiedades mecánicas similares a los Ps usados actualmente, su capacidad de biodegradación y biocompatibilidad. Por lo anterior, este texto tiene como objetivo extender el conocimiento de la PCL a través de la descripción tanto de sus propiedades como de métodos de obtención y aplicaciones recientes, además de plantear una propuesta de síntesis de PCL a través de la polimerización por apertura de anillo (ROP) de ϵ -caprolactona (CL) usando complejos de coordinación de Cu(II) con ligandos N-donores derivados de pirazoles. Se realizó una comparación entre los diferentes tipos de Ring Opening Polymerization (ROP) efectuando una búsqueda bibliográfica de investigaciones recientes con el fin evidenciar las ventajas de la ROP por coordinación-inserción, y teniendo en cuenta lo realizado anteriormente por el Grupo de investigación de Química inorgánica, Catálisis y Bioinorgánica (GUIQUICB), se propuso la síntesis de nuevos complejos de Cu(II) con ligandos derivados de bis(3,5-dimetil-1-pirazolil)metano (**L1**).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

- Extender el conocimiento de la PCL como polímero biodegradable a través de sus propiedades, métodos de síntesis y aplicaciones recientes.

3.2 Objetivos específicos

- Describir las propiedades, métodos de síntesis y aplicaciones de la PCL.
- Comprender las ventajas de los complejos de coordinación como catalizadores para la polimerización de CL.
- Discutir el potencial catalítico en la síntesis de policaprolactona mediante el uso de complejos de Cu(II) que contengan ligandos derivados de bis(3,5-dimetil-1-pirazolil)metano

4. MARCO TEÓRICO

4.1 Plásticos sintéticos

Actualmente, a nivel global se está presentando un problema de gravedad que ha logrado afectar a gran parte de los ecosistemas y a su vez a los seres vivos que habitan en este, como es el caso de la sobreproducción de Ps¹. Estos materiales se componen a partir de polímeros, largas cadenas de moléculas que se repiten y son unidas por enlaces covalentes, cuyas cadenas también interaccionan entre sí a través de fuerzas intermoleculares². Debido a su estructura mencionada, estos tipos de compuestos macromoleculares presentan propiedades codiciadas ampliamente a nivel industrial, como la impermeabilidad, durabilidad, baja densidad, resistencia a diferentes factores ambientales, entre otras³, por lo que su manufactura ha crecido de manera exponencial desde sus orígenes hasta la actualidad¹. Sin embargo, sus largos tiempos de degradación, debido a la carencia de ciclos biológicos que logren hacer uso de estos materiales y su alta resistencia a factores ambientales, permiten que terminen acumulándose tanto en el suelo terrestre como en los ríos y océanos, contaminando los ecosistemas y causando la intoxicación y muerte de grandes cantidades de organismos debido a su ingestión⁴. Por lo anterior, los Ps han sido catalogados como plásticos no biodegradables y ha sido necesaria la búsqueda de alternativas que generen una disminución en la producción de estos plásticos y eviten aumentar la huella ambiental actual, ya que en un futuro podría llegar a ser irreversible.

4.2 Polímeros biodegradables y policaprolactona (PCL)

Dentro de las opciones propuestas para evitar la contaminación de los Ps se encuentra el reciclaje: los plásticos son recolectados y llevados a plantas de tratamiento para su transformación en otros productos. Sin embargo, este proceso requiere elevados costos económicos por a los parámetros necesarios para realizar el proceso, como altas temperaturas, una red de recolección de Ps, y educación ecológica de la población⁵. La alternativa de mayor interés hasta el momento ha sido el reemplazo de los Ps hechos a partir de polímeros no biodegradables por otros que sí lo sean, es decir,

que a través de factores ambientales y/u organismos vivos que logren hacer uso de este material, puedan descomponerse hasta el punto de no representar un riesgo para el ecosistema en el que se encuentre. Entre los polímeros biodegradables que han sido estudiados se encuentra la polilactida, un poliéster alifático derivado de fuentes como el almidón y la caña de azúcar que puede ser biodegradado a través de la hidrólisis química, la degradación microbiana, la temperatura, entre otros⁶. Pese a esto, sus propiedades intrínsecas aún no cumplen con los estándares industriales para lograr el reemplazo de los Ps, pues para tener éxito, el material además ser biodegradable debe presentar propiedades similares a los plásticos usados actualmente, facilidad en su producción y bajos costos de manufactura, lo cual no ha sido una tarea fácil de lograr^{7,8}.

En los últimos años, la PCL ha captado la atención de la comunidad científica como parte de los posibles polímeros que podrían reemplazar a los Ps, y es debido no solo a sus propiedades similares a las de los plásticos actuales, sino también a su capacidad de biodegradación así como otras propiedades de alto interés que le confieren versatilidad de uso en diferentes campos de investigación^{9,10}. La PCL es un poliéster de monómeros de hexanoato (**Fig. 1**) sintetizado por primera vez en la década de 1930¹¹, y desde entonces los esfuerzos de la comunidad científica se han enfocado en mejorar sus propiedades a través del diseño de nuevas rutas de síntesis así como en encontrar aplicaciones donde este polímero tenga un uso potencial.

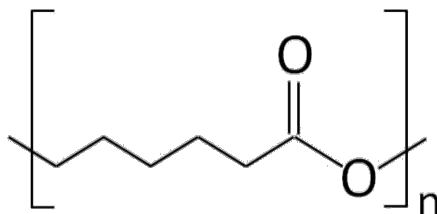


Fig. 1. Estructura de PCL

4.2.1 Propiedades y biodegradación

La PCL es un polímero semicristalino, es decir, que en su estructura presenta regiones tanto cristalinas como amorfas, y esta propiedad es deseada en diferentes aplicaciones ya que combina la

fuerza de los polímeros cristalinos con la flexibilidad que presentan los amorfos. En general, la mayoría de las propiedades mecánicas y termofísicas del polímero tienden a incrementar cuando se aumenta el peso molecular, por lo que parte de los estudios se han enfocado en mejorar este aspecto mientras se previene el aumento en el índice de polidispersidad, un parámetro de alta importancia pues relaciona la variación en el tamaño de las diferentes cadenas que se encuentran en el polímero. Entre más cercano a 1 se encuentre el valor del índice de polidispersidad, significará entonces que las cadenas tienen mayor homogeneidad y por lo tanto la variación de las propiedades intrínsecas del polímeros serán menores a lo largo de la muestra¹². Algunas de las propiedades de la PCL han sido generalizadas para el rango de 37000 a 80000 g/mol, como su punto de fusión (58-62°C), estrés por tensión (140-580kg/cm²), fractura por elongación (660-900%)¹³, y temperatura de transición vítrea (-65-(-60)°C)¹⁴. Por otra parte, la PCL es soluble en variedad de solventes a temperatura ambiente como diclorometano, tetracloruro de carbono, benceno, tolueno, entre otros, menos soluble en acetona, acetato de etilo, dimetilformamida, acetonitrilo e insoluble en éter de petróleo y dietiléter^{14,15}. Adicionalmente, una de las propiedades de mayor interés de la PCL es su capacidad de mezclarse tanto con otros polímeros como con moléculas pequeñas, mejorando sus propiedades y a su vez el rango de aplicación que puede tener¹⁵.

En cuanto al proceso de biodegradación, la PCL al tener grupos ésteres es susceptible de degradarse por hidrólisis donde el grupo final de la cadena polimérica juega un papel determinista, pues las cadenas terminadas en un grupo de ácido carboxílico tiene una acción catalítica en la escisión del enlace éster¹⁶. Después de la pérdida de peso molecular debido a la degradación prolongada por la hidrólisis en la fase amorfa y seguidamente en los dominios cristalinos, los fragmentos pequeños son metabolizados por microorganismos encontrados en el ecosistema a través de un proceso enzimático (enzimas como esterasas y lipasas pueden participar en la degradación¹⁷) sin embargo, dependiendo del mismo, el porcentaje de degradación puede cambiar por la variedad y el número de microorganismos en el medio ¹⁸. En general, se ha estimado que la PCL tiene un tiempo de degradación de entre 2-3 años, y su variación puede depender de factores como el peso molecular, la temperatura, el pH y la actividad enzimática^{14,17}.

4.3 Síntesis de PCL

La ruta de síntesis de mayor interés para la obtención de PCL es la polimerización por apertura de anillo (ROP por sus siglas en inglés) (**Fig.2**) la cual tiene diferentes variables como la ROP enzimática catiónica, aniónica y por coordinación-inserción. Por lo anterior, en este apartado se tratarán de esclarecer los parámetros involucrados en cada una de ellas además de ejemplificar algunos de sus resultados mediante investigaciones recientes.

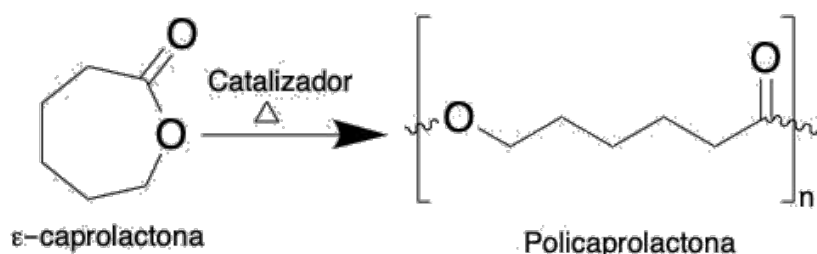
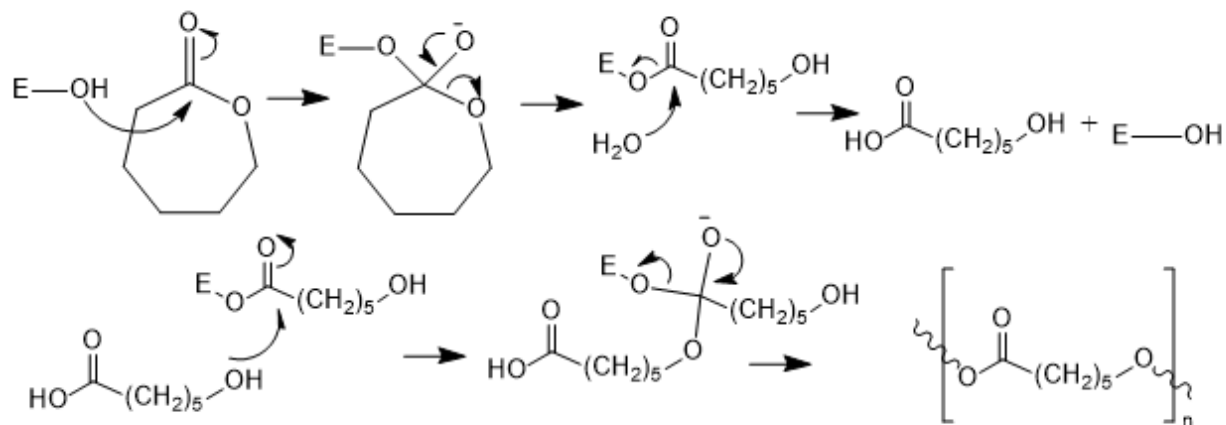


Fig. 2. Obtención de PCL mediante polimerización por apertura de anillo¹⁴.

4.3.1 Polimerización enzimática

La polimerización enzimática de ϵ -caprolactona (CL) permite realizar la reacción bajo condiciones suaves de temperatura y presión, además de evitar el uso de catalizadores metálicos que pueden contaminar el producto final¹⁹. En general, las lipasas han sido usadas para esta función, ya que son serina-hidrolasas que logran catalizar la formación de los enlaces ésteres. El mecanismo estudiado²⁰ (**Esq. 1**) comprende como etapa de iniciación la apertura del anillo del sustrato por parte del ataque nucleofílico que realiza el grupo hidroxilo del centro activo de la enzima (serina) formando el intermediario acilo-lipasa. Seguidamente, el intermediario recibe un ataque nucleofílico por parte de una molécula de agua terminando la apertura del primer anillo.



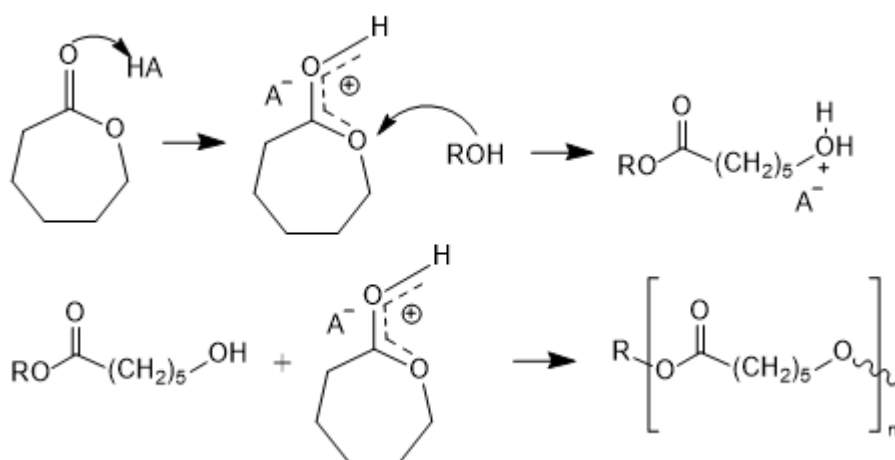
Esq. 1. Mecanismo de la polimerización enzimática²¹.

En la etapa de propagación, el anillo liberado anteriormente ataca de manera nucleofílica a otro intermediario formado produciendo la elongación de la cadena y liberando la enzima. Como procesos secundarios, otro intermediario acilo-enzima puede ser producido al haber un ataque por parte de la enzima hacia el oligómero de bajo peso molecular ocurriendo una polimerización por condensación lineal, así como procesos de transesterificación y activación de fin de cadena²¹. Sobre este proceso, algunos parámetros pueden afectar el rendimiento de reacción y las propiedades finales del polímero tales como la viscosidad al darse la formación del polímero, el contenido de agua, la utilización de solvente, el pH, el tiempo y la cantidad de enzima²², donde este último parámetro ha representado un problema para escalar la reacción a nivel industrial^{20,21}. Entre los resultados recientes encontrados, el grupo de Morales-Huerta en 2017 sintetizó PCL usando la enzima *Candida antarctica lipasa B* a una temperatura de 130°C durante 24 horas, obteniendo el polímero con un rendimiento de 95%, un peso molecular de 35000 y un grado de polidispersidad de 1.8²³. Por su parte, el grupo de Veneral en el año 2018 realizó la reacción a 65°C utilizando la misma enzima en un reactor de lecho compacto con CO₂ supercrítico. La reacción finalizó con un rendimiento del 93%, un peso molecular de 31200 y polidispersidad de 1.4 en solo 15 minutos²⁴. Finalmente, Zhang y colaboradores en 2020 propusieron una nueva metodología de un solo recipiente para la formación y polimerización de CL a partir de ciclohexanona, hidroperóxido de

urea, acetato de etilo y la enzima *T.laibacchii* a una temperatura general de 60°C, con resultados de rendimiento de 96.5% y peso molecular de 2912²⁵.

4.3.2 Polimerización catiónica

Generalmente, la apertura de anillo y formación de PCL a través de la ROP catiónica se desarrolla a partir de ácidos protónicos como catalizadores y compuestos próticos, como alcoholes o agua, como iniciadores, aunque en algunos casos el catalizador actuar a su vez como iniciador sin la necesidad de compuestos adicionales²⁶. El mecanismo dado, ejemplificado a través de la investigación hecha por (Esq. 2), llamado mecanismo por activación de monómero (AMM por sus siglas en inglés) inicia por la protonación de oxígeno del carbonilo de la CL, permitiendo que el iniciador realice un ataque nucleofílico S_N2 al carbono electrofílico y genere la apertura del anillo. Posteriormente, otra unidad monomérica previamente protonada por el catalizador es atacada por la cadena abierta en el paso anterior dando el proceso de elongación²⁷.



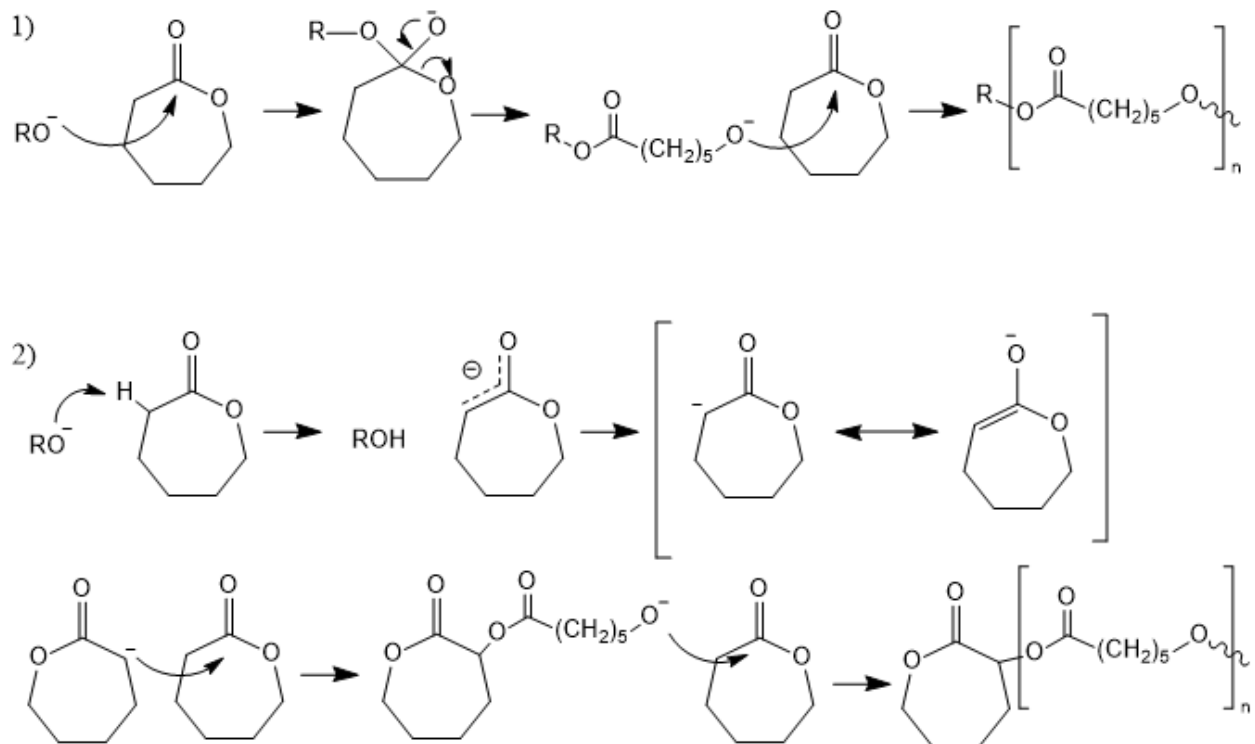
Esq. 2. Mecanismo AMM de la ROP catiónica para formación de PCL²⁷.

Entre las investigaciones recientes que han hecho uso de este tipo de ROP, el grupo de Limwanich en 2020 sintetizó PCL a partir de L-Lactida y ácido glicólico como catalizadores/iniciadores orgánicos variando la temperatura, el tiempo de reacción y el porcentaje de iniciador²⁸. Los

resultados demostraron que a una temperatura de 150°C y tiempo de reacción de 48h se obtuvieron polímeros de peso molecular entre 14000 y 31000 con grados de polidispersidad entre 1.32 y 1.79, siendo el iniciador de ácido glicólico el más eficiente. Al aumentar la temperatura de reacción a 160°C y disminuir el tiempo a 24h el proceso fue menos eficiente, ya que los pesos moleculares disminuyeron y el grado de polidispersidad aumentó, posiblemente por las reacciones de transesterificación involucradas a una temperatura mayor. Por otra parte, Adoumaz y colaboradores en 2020 realizaron la polimerización de CL usando como catalizador pentóxido de fósforo e isopropanol como iniciador²⁹. Al variar la temperatura de reacción, se encontró que la temperatura donde se alcanzó el mayor porcentaje de conversión de monómero fue a 100°C y disminuía por encima de esta, sugiriendo una posible despolimerización térmica. Por otra parte, al aumentar el tiempo de reacción también aumentaba el porcentaje de conversión, y se necesitaron 180m para alcanzar el 98% de conversión con un peso molecular de 20530 y un grado de polidispersidad de 1.40.

4.3.3 Polimerización aniónica

Las reacciones de polimerización de CL que se realizan a través de la ROP aniónica presentan dos tipos de mecanismos (**Esq. 3**) y su relación puede depender del tipo de substrato³⁰. El primero radica en un ataque nucleofílico por parte del anión que a través de un reordenamiento de electrones logra la apertura del anillo, para después ser el anillo abierto el que ataque nucleofílicamente a otra molécula de CL.



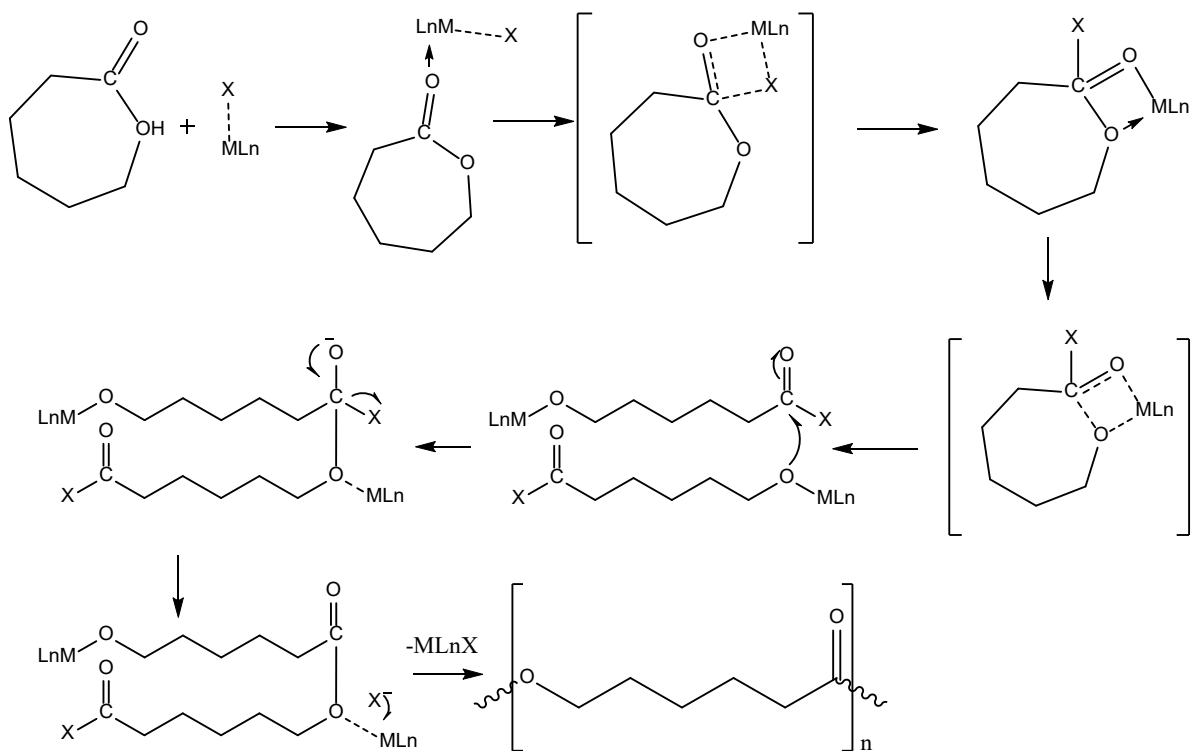
Esq. 3. Mecanismo de la ROP aniónica. 1) Apertura del monómero, 2) deprotonación del monómero³⁰.

En el segundo se da una deprotonación del monómero en el carbono adyacente al grupo carbonilo, lo que genera dos tipos de estructuras resonantes del monómero. De manera similar, el carbono realiza un ataque nucleofílico hacia otra molécula de CL permitiendo el crecimiento de la cadena, pero con la particularidad de que el primero monómero no es abierto y permanece remanente en la estructura. El mayor problema al usar este tipo de variable reside en el proceso de transesterificación intramolecular¹⁴, debido a que el grupo alcóxido de final de cadena puede atacar a carbonos electrofílicos tanto en la misma cadena como en otras, propiciando la formación de cadenas de pesos moleculares heterogéneos³¹ y aumentando el grado de polidispersidad del polímero. El grupo de Grobelny en 2019 presentó la síntesis de PCL en presencia de sales de metales alcalinos. En la investigación, se encontraron diferentes estructuras poliméricas debido a reacciones secundarias dadas en el proceso de polimerización, lo que contribuyó a los amplios grados de polidispersidad en los resultados (entre 1.965 y 3.38)³⁰. Este tipo de reacciones secundarias como las de

transesterificación intermolecular e intramolecular pueden depender de factores como la temperatura, el tiempo de reacción y la concentración del catalizador o iniciador³². El mismo grupo en 2020 utilizó hidróxido de potasio activado por el éter de corona 12-corona-4 para la síntesis de PCL, obteniendo un rendimiento del 90% con peso molecular de 1350 y polidispersidad de 1.99³³. Adicionalmente, Li y colaboradores en 2019 realizaron la síntesis de PCL usando un sistema organocatalítico binario entre una base diseñada a partir de fosfaceno cíclico trimérico y urea, utilizando alcoholes como iniciadores³⁴. Se realizaron variaciones de concentraciones entre los 3 reactivos iniciales, tipo de urea y alcohol utilizados. Los resultados fueron prometedores, pues se lograron obtener polímeros de pesos moleculares entre 10000 y 45000 con grados de polidispersidad estrechos (1.07-1.5), además de un rendimiento mayor al 90% en la mayoría de reacciones sin sobrepasar los 40m de tiempo de reacción.

4.3.4 Polimerización por coordinación-inserción.

Esta variable de la ROP ha ganado gran interés en los últimos años debido a que se han logrado polímeros de altos pesos moleculares (800000 g/mol) y baja polidispersidad (1.1)¹⁰, por lo que será enunciada con mayor profundidad. Las reacciones de síntesis que se realizan bajo esta variable de la ROP hacen uso de complejos de coordinación como catalizadores/iniciadores. En cuanto al mecanismo (**Esq. 4**), este procede por la coordinación del monómero de CL con el catalizador a través del grupo carbonilo del éster y la inserción del coligando (X) al monómero. Los ligandos (Ln) donores de carga incrementan la acidez de Lewis del metal (M) que al coordinarse genera la activación del carbonilo. Debido a este proceso, el enlace M-X es debilitado, por lo que X puede atacar el carbono electrofílico del éster, y a través de un intermediario de cuatro miembros, se da un intercambio de oxígenos, formando de nuevo el grupo carbonilo, un nuevo enlace M-O, y ocasionando la ruptura del anillo. El oxígeno de este enlace, por su parte, puede atacar al carbono electrofílico de otra cadena previamente formada, produciendo el proceso de elongación y regenerando el catalizador^{14,35}.



Esq. 4. Mecanismo propuesto para la obtención de PCL usando complejos de coordinación como catalizadores¹⁴.

Sin embargo, algunos de los catalizadores utilizados actualmente para la síntesis pueden generar toxicidad al haber trazas de estos en los productos, lo que se transmite en procesos de purificación de mayor rigurosidad y costo, y a su vez permiten reacciones secundarias de transesterificación³⁶⁻³⁸. Por lo anterior, se han presentado catalizadores que contienen zinc, magnesio, cobre, aluminio, entre otros, los cuales han sido biocompatibles y han mostrado alta actividad catalítica y baja toxicidad, además de lograr un mayor control sobre la polidispersidad³⁹⁻⁴².

Los ligandos más utilizados en la síntesis de este tipo de complejos han sido ligandos donores tales como alcóxidos, pirazoles, triazoles, bases de shiff y cumarinas, pues tienen la capacidad de proporcionar un entorno óptimo para la catálisis⁴¹. A su vez, la naturaleza nucleofílica del iniciador en el sistema LnMX tiene relación directa con la actividad del catalizador¹⁴, pues la apertura del

anillo está involucrada. Adicionalmente, se ha mencionado que el uso de ligandos voluminosos puede lograr un mayor control en la catálisis al reducir las reacciones de transesterificación³¹. A continuación, se mencionarán algunas investigaciones recientes para ejemplificar tanto diferentes tipos de catalizadores, así como los resultados de esta técnica y los parámetros involucrados que pueden afectar la eficiencia en la polimerización.

En primer lugar, Kaler y colaboradores en el año actual usaron complejos de aluminio(III) y zinc(II) con ligandos de bases de Schiff fotoactivos derivados de azobenceno para efectuar la síntesis tanto de PCL como de rac-lactida⁴³. El uso de estos ligandos presenta ciertas ventajas, ya que es posible inducir cambios en su estructura a partir de la irradiación de luz de cierta longitud de onda que a su vez se pueden revertir, por lo que permite ser un parámetro para controlar el proceso de polimerización. Entre los resultados, la irradiación de luz ultravioleta provocó la fotoconmutación entre los isómeros trans-cis de los complejos cuya relación variaba con respecto al tiempo de exposición. La polimerización de PCL, por su parte, se realizó a temperatura ambiente y el uso de radiación ultravioleta en los complejos logró mejores resultados en términos de porcentaje de conversión y peso molecular del polímero (97%-22200) con respecto a la reacción dada en luz ambiental (75%-21350), pero se dio un incremento en el grado de polidispersidad al usar luz ultravioleta (1.27) en comparación con la reacción sin el uso de radiación (1.23).

En segundo lugar, Wei y colaboradores en 2019 realizaron la síntesis de PCL usando complejos de aluminio con ligandos bidentados de amido-fosfina, evaluando el efecto de los sustituyentes en el ligando⁴⁴. Los resultados encontraron de manera inusual que los complejos con los sustituyentes menos y más voluminosos fueron los más activos en la polimerización, posiblemente debido al diferente efecto que pueden tener los sustituyentes en el complejo: sustituyentes voluminosos pueden reducir la coordinación con el monómero y disminuir la actividad, pero a su vez, como otro posible efecto, pueden estabilizar las especies intermedias, aumentando la actividad. Por su parte, se obtuvieron polímeros con pesos moleculares entre 10000 y 50000. polidispersidad estrecha (1.1-1.4) en tiempos generalmente menores a 20m usando temperaturas de entre 25 y 70°C y con porcentajes de conversión mayores al 90%.

En tercer lugar, el grupo de Appavoo en el presente año sintetizó 4 complejos de coordinación de cobre (II) con ligandos derivados de pirazol-1-il y diferentes ácidos benzoicos para efectuar la polimerización lactida y CL⁴⁵. En la síntesis de los complejos, 3 de ellos presentaron una estructura dimérica y 1 presentó una estructura monomérica. Entre los resultados, se encontró que los complejos eran estables al aire y se realizó la síntesis de PCL sin disolvente, encontrando que todos los complejos fueron activos para la catálisis de polimerización de PCL con porcentajes de conversión entre 92 y 100%, pesos moleculares entre 3160 y 5250, y que el grupo funcional del ácido benzoico utilizado influye en el desempeño catalítico del catalizador, por lo que la variación de los sustituyentes pertenecientes a los ligandos puede mejorar o disminuir la eficiencia del sistema catalítico.

4.4 Aplicaciones de la PCL

La PCL a lo largo de los años ha logrado presentar diversas aplicaciones, incursionando en campos como la ingeniería de tejidos, la administración de fármacos y el empaquetado de productos, ya que sus propiedades mecánicas, de biodegradabilidad, biocompatibilidad, no toxicidad y en especial la aprobación por la FDA y el registro de la comunidad europea para su aplicación en uso clínico⁴⁶ hacen de este polímero un buen candidato como material. Por lo anterior, se mencionarán algunos avances pertenecientes a cada uno de estos 3 campos con el fin de dar ejemplo sobre capacidad y versatilidad que tiene la PCL.

4.4.1 Ingeniería de tejidos

La reparación de defectos en los tejidos de gran tamaño es un problema latente, puesto que los defectos pequeños pueden ser tratados quirúrgicamente⁴⁷. Por lo anterior, soportes porosos han sido utilizados para generar un ambiente que permita a los tejidos crecer mientras mantienen una dirección dada. Entre las alternativas que se encuentran actualmente, el uso de sistemas

biodegradables y biocompatibles permite ayudar en la regeneración de tejidos como la piel, los huesos, vasos sanguíneos, entre otros, mediante la imitación de la matriz extracelular natural, sirviendo como plantillas de adhesión, crecimiento, y diferenciación celular^{47,48}. La PCL por su parte presenta ventajas en términos de larga degradabilidad, no toxicidad y facilidad de adaptación para una aplicación específica, por lo que ha sido utilizada en diversos aspectos de este campo. Una de las investigaciones sobre su uso en este campo fue hecha por el grupo de Prabhakar en 2016, donde se presentó una alternativa no costosa para reparar tejido presente en el cartílago a través de la aplicación de células condroprogenitoras sobre una película de PCL⁴⁹. Los resultados demostraron que la película logró la generación de tejido cartilaginoso después de 4 semanas de cultivo y que el solvente usado para la fabricación de la película de PCL puede afectar las propiedades mecánicas y estructurales tanto de la película como de la matriz extracelular. De manera similar, existen otras investigaciones donde la PCL es involucrada para tratar aspectos como la regeneración ósea⁵⁰, injertos vasculares⁵¹, apósitos para heridas⁵², entre otros, donde cada uno de ellos involucró la fabricación de sistemas específicos para cada campo, evidenciando su versatilidad.

4.4.2 Empaquetamiento de productos

Debido a la problemática ambiental presentada anteriormente, las investigaciones en el empaquetado de alimentos y productos en general han centrado su interés en la búsqueda de compuestos que reemplacen los materiales actuales por sustituyentes que no presenten problemas ecológicos. Entre estos, la PCL ha sido uno de los compuestos de interés y varios estudios han hecho uso de este polímero para lograr empaques biodegradables de productos y alimentos. Como ejemplo, en 2019 el grupo de Lyu preparó películas de PCL incorporando diversas concentraciones de semillas de pomelo como agente microbiano, investigando las afectaciones mecánicas y estructurales de la película con respecto a la concentración de semillas de pomelo involucradas, para posteriormente realizar pruebas de aplicación y biodegradación de las películas en el empaquetado de queso⁵³. Los resultados encontrados evidenciaron que las propiedades térmicas y la cristalinidad disminuía a medida que aumentaba la concentración de semillas, resaltaron la

eficiencia de inhibición microbiana a diferentes temperaturas en el empaquetamiento de queso con respecto a empaques comerciales, y encontraron que, después de 60 días, las estructuras de las películas presentaban un colapso drástico dependiente de la cristalinidad. Así mismo, investigaciones recientes sobre películas de nanocompuestos de PCL y PCL mezclada con diferentes componentes⁵⁴⁻⁵⁶ han sido estudiadas para evaluar sus capacidades en el empaquetamiento de productos, aunque estas aplicaciones no han sido escaladas para uso comercial.

4.4.3 Administración de fármacos

Los sistemas de administración y transporte de fármacos son de amplio interés por sus ventajas de reducción de frecuencia de administración del medicamento, terapia prolongada, control sobre la liberación, además de la posibilidad de evitar la pérdida de dosis y planificar su uso⁴⁶. La PCL se ha catalogado como uno de los polímeros prometedores para desarrollar estos sistemas de administración gracias a la adaptabilidad de sus propiedades intrínsecas anteriormente mencionadas que pueden influenciar en parámetros como el tiempo del fármaco en el cuerpo, la velocidad de liberación, entre otros, por lo que se han realizado varias investigaciones con el fin de conocer a mayor profundidad y explotar sus posibilidades. Entre estas, se encuentra la investigación de Boia y colaboradores sobre la creación de implantes intraoculares porosos de PCL para la administración de fármacos, a través de un nuevo método de fabricación que logra evitar algunos de los problemas de los métodos ya reportados como el uso de solventes peligrosos y la degradación del polímero⁵⁷. Según los resultados de que el implante lograba tasas de degradación y liberación del fármaco más rápidas que los comercialmente reportados, la presencia de PCL no aumentaba la muerte celular en cultivos ni cambios en la actividad normal de la retina en ratas, entre otros parámetros estudiados, se logró concluir sobre su aplicabilidad y la posibilidad de escalar esta aplicación en condiciones clínicas. De igual manera, otras investigaciones han obtenido resultados exitosos en la administración de medicamentos como cilostazol⁵⁸, vancomicina⁵⁹ y clorhidrato de dexorubicina⁶⁰, por lo que el futuro de la PCL en este tipo de aplicaciones resulta prometedor.

5. DISCUSIÓN

Siendo la PCL un polímero con alto potencial tanto actual como a futuro debido a las características y aplicaciones mencionadas, los investigadores en los últimos años han tratado intensamente de mejorar los métodos de síntesis con la finalidad de encontrar un método eficiente, que presente buenos resultados y pueda reemplazar los sistemas catalíticos actuales. La ROP ha sido el proceso más estudiado, pues permite la obtención de PCL a través de CL, industrialmente preparada mediante el proceso de oxidación de Baeyer-Villiger entre ciclohexanona y ácido peracético⁶¹, además de presentar cronológicamente resultados satisfactorios. Por lo anterior, se realizó una tabla de comparación de resultados (**Tabla. 1**) entre investigaciones recientes de los diferentes tipos de ROP para la obtención de PCL con el fin elucidar el tipo más eficiente y sobre esta proponer un nuevo sistema catalítico. Cabe destacar que la selección del método más eficiente puede estar sesgada por las investigaciones que se usaron para realizar esta comparación, que los parámetros de comparación fueron escogidos debido a que son los que se reportan con mayor ocurrencia en la mayoría de investigaciones, y que se trataron de escoger los mejores resultados como ejemplo en cada investigación.

Tabla. 1: Comparación de investigaciones recientes entre los tipos de ROP para la obtención de PCL.

Tipo de síntesis	Peso molecular PCL (g/mol)	Grado de polidispersidad	Tiempo de reacción	Temperatura (°C)	Rendimiento	Referencia
ROP enzimática	35000	1.8	24h	130	95%	Morales-huerta y col. (2017) ²³
	31200	1.4	15m	65	93	Veneral y col. (2018) ²⁴
	2912	N.R	34h	60	96.5	Zhang y col. (2020) ²⁵
ROP catiónica	31000	1.57	48h	150	100	Limwanich y col. (2020) ²⁸
	21480	1.59	3h	100	98	Adoumaz y col. (2020) ²⁹
ROP aniónica	15200	1.1	5m	20	99	Li y col. (2019) ³⁴
	7000	3.08	N.R	20	99	Grobelny y col. (2019) ³⁰
	1350	1.99	120h	70	90	Grobelny y col. (2020) ³³
ROP por coordinación-inserción	22200	1.27	12h	25	97	Kaler y col. (2021) ⁴³
	13300	1.14	20m	25	95	Wei y col. (2019) ⁴⁴
	4065	2.16	48h	110	98	Appavoo y col. (2021) ⁴⁵

N.R: No reportado.

Como se puede observar en la **Tabla. 1**, los resultados de las investigaciones recientes son muy variables entre las vías de ROP. Uno de los casos a resaltar es la investigación hecha por el grupo de Li, pues pese a que la polimerización por la ROP aniónica ha tenido históricamente grados de polidispersidad altos (como se puede evidenciar en las otras investigaciones sobre el mismo tipo de

ROP), su equipo logró obtener un grado de polidispersidad de 1.1 con un peso molecular moderado en 5 minutos. Lo anterior puede dar pie a un aumento en la realización de nuevas investigaciones sobre la ROP aniónica, ya que, si bien los resultados anteriores no han sido buenos en términos del grado de polidispersidad, estos en el futuro pueden cambiar. Por otra parte, se puede observar en la tabla que los mejores resultados en términos de peso molecular del polímero involucran la ROP catiónica y la ROP enzimática, sin embargo, los grados de polidispersidad reportados también son altos, y como se mencionó anteriormente, este es un parámetro de gran importancia en la homogeneidad de las propiedades del polímero a lo largo de las cadenas, por lo que se puede pensar que estas reacciones no presentan un alto control en la polimerización. En términos del grado de polidispersidad, tiempo de reacción y temperatura de reacción, la polimerización por la ROP vía coordinación-inserción, es la que ha obtenido los mejores resultados generales recientemente, salvo la investigación del grupo de Appavoo, que podría ser un caso particular ya que históricamente la ROP vía coordinación-inserción es la que ha obtenido los mejores resultados¹⁴. Con estos parámetros de comparación se puede concluir que el método con los resultados generales más satisfactorios, teniendo en cuenta las investigaciones recientemente reportadas descritas en la sección 4.3 y cuyos resultados más sobresalientes se encuentran en la **Tabla. 1**, es la ROP por coordinación-inserción.

Por lo anterior, se realizará una propuesta para la formación de diferentes complejos de coordinación que puedan catalizar la polimerización de CL a través de la ROP por coordinación-inserción. A continuación, se tratarán algunos parámetros correspondientes a la elección de los ligandos que serán usados para la síntesis del complejo, así como el centro metálico involucrado. Los complejos que serán mencionados no han sido reportados como catalizadores para este método, por lo que se discutirá su viabilidad teniendo en cuenta complejos similares reportados. Los ligandos propuestos por su parte serán **L1 (Fig.10)** y **L2 (Fig.11)** (Ver anexo), y el metal será Cu(II). Cabe destacar que tanto los ligandos como el complejo de Cu(II) con **L2** usando como precursor cloruro de cobre(II) (**Fig. 3**) han sido previamente sintetizados por el grupo GUIQUICB.

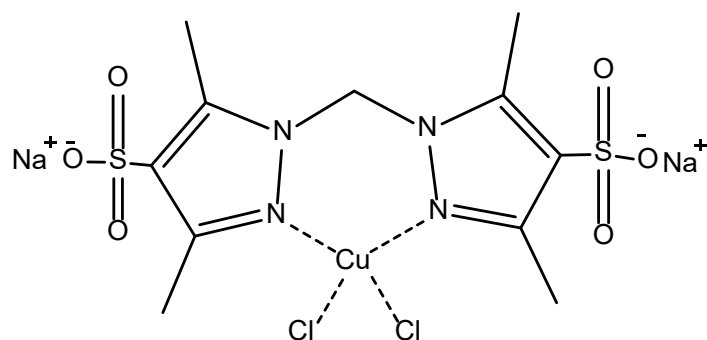


Fig. 3. Complejo de Cu(II) con ligando **L2**.

5.1 bis(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metano como ligando potencial (**L1**)

El uso de ligandos que contienen nitrógenos como átomos donores para la formación de complejos catalizadores de la ROP de CL puede proporcionar electrofilicidad al centro metálico para la eficiente coordinación con el monómero, por lo que los complejos con ligandos derivados de pirazol para la síntesis de PCL se han desarrollado activamente en los últimos años, entre ellos se encuentran algunos complejos que han hecho uso del Cu(II) como centro metálico^{41,45,62-64}. El ligando **L1** propuesto ha sido investigado para diversos fines como obtención de oligómeros de etileno⁶⁵, y las propiedades magnéticas de complejos sintetizados a partir de este⁶⁶. Por otra parte, el carácter bidentado que posee tanto **L1** como **L2** podría generar una mayor estabilidad en la coordinación por el efecto quelato, y bajo el criterio de ácidos y bases de Pearson, se prevé una buena afinidad entre el ligando y el metal de Cu(II). Derivados de **L1** y **L1** han sido estudiados en el Grupo de Investigación en Química Inorgánica, Catálisis y Bioinorgánica (GUIQUICB) de la universidad de los andes en la síntesis de PCL usando como centro metálico Cr(III)⁶⁷, y también para evaluar su actividad anti-Trypanosoma Cruzi, un parásito causante de la enfermedad de Chagas, usando centros metálicos de Zn(II), Co(II) Ni(II) y Cu(II)⁶⁸, evidenciando la unión exitosa del cobre con este ligando. Sin embargo, sobre el **L2** no se conocen muchas investigaciones, y la única encontrada fue enfocada en la detección electroquímica de dopamina⁶⁹, pero debido a que este ligando es derivado de **L1**, que se conoce que los sustituyentes de ligandos derivados de pirazoles en esta posición pueden afectar el rendimiento en la síntesis de PCL⁴¹, y que anteriormente

el grupo GUIQUICB ha sintetizado **L2** satisfactoriamente, se eligió como ligando adicional en la propuesta.

5.2 Cu(II) como centro metálico potencial

El desarrollo de catalizadores en la ROP por coordinación-inserción que no presenten toxicidad, sean de fácil manejo y puedan ser estables en condiciones ambientales sigue siendo una necesidad, por lo que el cobre, debido a sus características, es un centro metálico de interés la formación de complejos de coordinación como catalizadores. Los depósitos de cobre están ampliamente distribuidos alrededor del mundo y es el metal número 25 en abundancia, es estable en condiciones ambientales y esencial para todos los organismos vivos⁷⁰, por lo que no es costoso y además biocompatible. Lo anterior puede permitir que los polímeros sintetizados utilizando catalizadores de cobre no presenten toxicidad en el cuerpo humano, ya que las trazas del metal pueden ser utilizadas en sistemas corporales como el hígado, los músculos, los huesos y la sangre⁷¹, ni en las plantas, pues es esencial para su crecimiento y desarrollo⁷². Adicionalmente, el cobre (II) ha sido usado con distintos ligandos N-donores para la síntesis de catalizadores que puedan efectuar la polimerización de CL, por lo que a continuación se presentarán algunos ejemplos de complejos de coordinación que se han usado para este proceso.

Jaegyeong Lee y colaboradores sintetizaron este año algunos complejos de cobre(II) con ligandos derivados de bases de Schiff N-donores, bidentados y tridentados, basados en iminometilpiridina (**Fig. 4**) y evaluaron su eficiencia en la polimerización de monómeros de esteres cíclicos, donde todos presentaron buen rendimiento en la conversión del monómero a temperatura ambiente en un rango de 2h. Ellos resaltan el uso de la temperatura para controlar la polidispersidad, pues realizando los procesos a temperaturas bajas (-25°C) se encontraron valores entre 1.25-1.5, en comparación con los reportados a temperatura ambiente (1.5-1.8). Lo anterior fue atribuido a que los subproductos de transesterificación son menos favorecidos en este tipo de temperaturas^{73,74}.

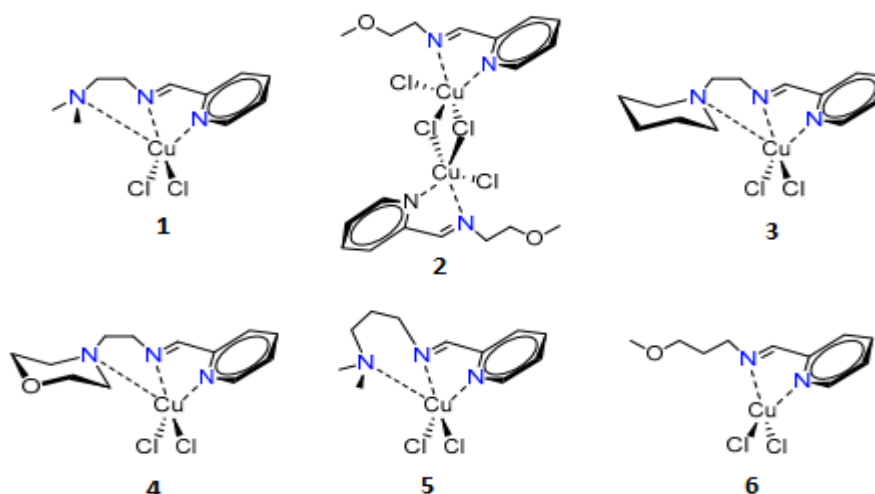


Fig. 4. Complejos de derivados iminometilpiridina de cobre (II) con actividad en la polimerización de diferentes ésteres cíclicos⁷³.

Por otro lado, polímeros de diferentes cicloésteres como β -butirolactona, δ -valerolactona y CL fueron sintetizados utilizando complejos de cobre con ligandos derivados de diketiminatos por el grupo de Todd Whitehorne el año 2013⁷⁵ (**Fig. 5**). Dichos complejos presentaron actividad catalítica para los diferentes cicloésteres involucrados, con altas tasas de conversión e índices de polidispersidad por debajo de 1.6 atribuido a la voluminosidad del ligando que evita reacciones de transesterificación.

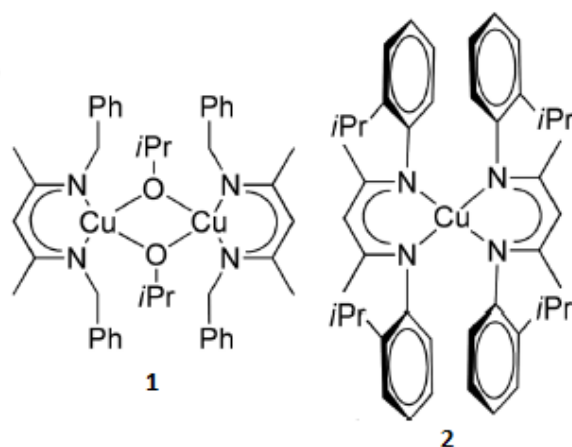


Fig. 5. Complejos de derivados diketiminatos de cobre (II) activos en la polimerización de β -butirolactona, δ -valerolactona y CL⁷⁵.

Adicionalmente, la influencia de solventes como acetonitrilo, diclorometano, tolueno y tetrahidrofurano fue evaluada en el complejo **1** (**Fig 5**), mostrando altas actividades en todos los casos, pero siendo inferior cuando se utilizan solventes polares debido a competencias en los sitios de coordinación y disociación del dímero. Haciendo uso de diclorometano, acetonitrilo y tetrahidrofurano, se obtuvieron índices de polidispersidad inferiores a 1.1 en la polimerización de rac-lactida, lo que indica un alto control en la polimerización.

En el año 2013, el grupo de Stephen Ojwach realizó la síntesis de dos complejos con Cu(II) y dos con Zn(II) que contenían ligandos derivados de (pirazol-1-ilmetil)piridina para la catálisis de polimerización de CL (**Fig. 6**)⁷⁶. Entre los resultados, se obtuvo que todos los complejos eran activos para la polimerización con actividades entre 24h y 48h, conversiones, en la mayoría de los casos, por encima del 90%, índices de polidispersidad elevados (2-3.25) y pesos moleculares bajos a medianos (2407-14568g/mol).

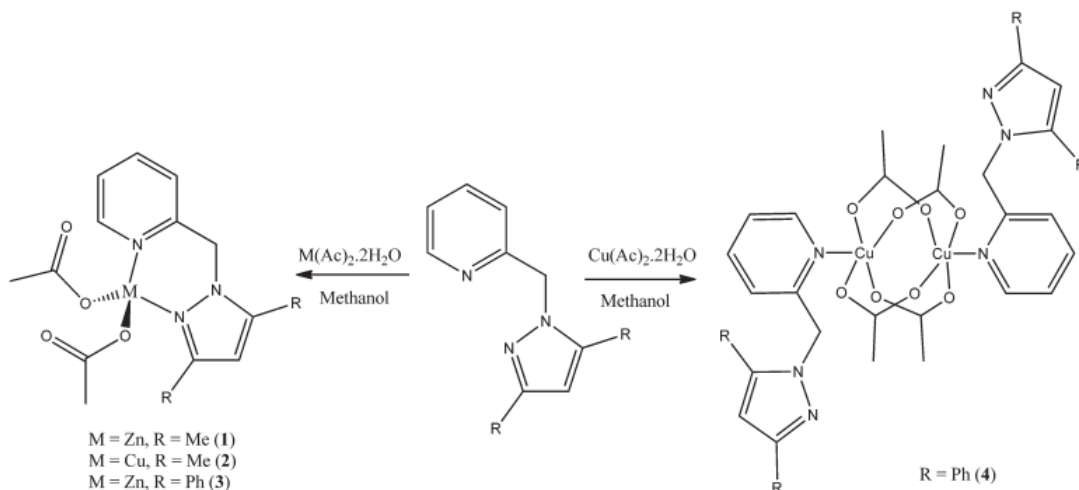


Fig. 6. Complejos de derivados (pirazol-1-ilmetil)piridina de cobre (II) y zinc(II) activos en la síntesis de PCL⁷⁶.

La influencia de la temperatura y el solvente también fue evaluada en el sistema anterior; se encontró que los catalizadores sintetizados eran activos a altas temperaturas (110°C), ya que a temperaturas de 60°C y 90°C las constantes de velocidad disminuían significativamente; usando

solvente como metanol, la velocidad de reacción aumentó debido a la formación de M-etoxi, un grupo activo como iniciador, sin embargo, al hacer uso de tolueno como solvente, la constante de velocidad decreció, y esto fue atribuido a la reducción de concentración de los reactivos, que disminuye la cantidad de colisiones.

En el año 2017 fue realizada la síntesis y caracterización estructural complejos de Cu(II) con ligandos bis(pirazolilmetil)piridina por el grupo GUIQUICB (**Fig. 7**) evaluando la eficiencia de estos como catalizadores en la síntesis de PCL⁷⁷. Se modificaron los sustituyentes en el ligando y se obtuvieron 3 diferentes complejos que presentaron actividad para la polimerización sin usar disolvente en el medio de reacción, con tiempos de reacción de 1.3h. Entre los resultados obtenidos, se evidenció los polímeros presentaron pesos moleculares de alrededor de 8000g/mol con una polidispersidad entre 1.25-1.31.

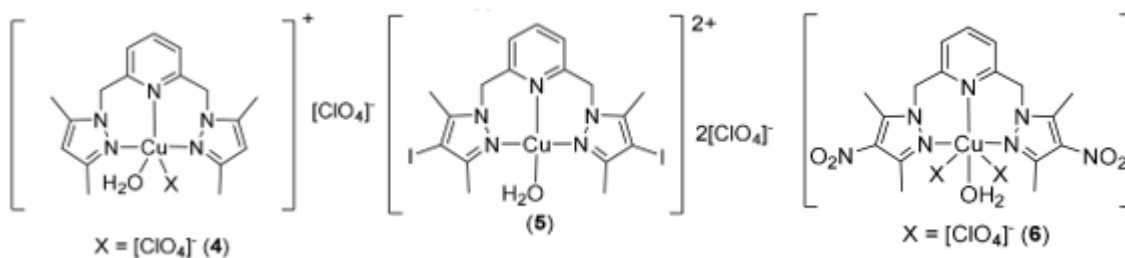


Fig. 7. Complejos de Cu(II) con variación en los sustituyentes del ligando de bis(pirazolilmetil)piridina activos en la síntesis de PCL⁷⁷.

Por otro lado, en el año 2018 fue reportada la polimerización de CL haciendo uso de nuevos complejos de Cu(II) y Zn(II) como iniciadores⁴¹. Los ligandos que se utilizaron para la realización de los complejos fueron 3,5-dimetilpirazol con sustituyentes extractores de electrones y ácido benzoico obteniendo complejos de estructura mostradas en la **Fig. 8**.

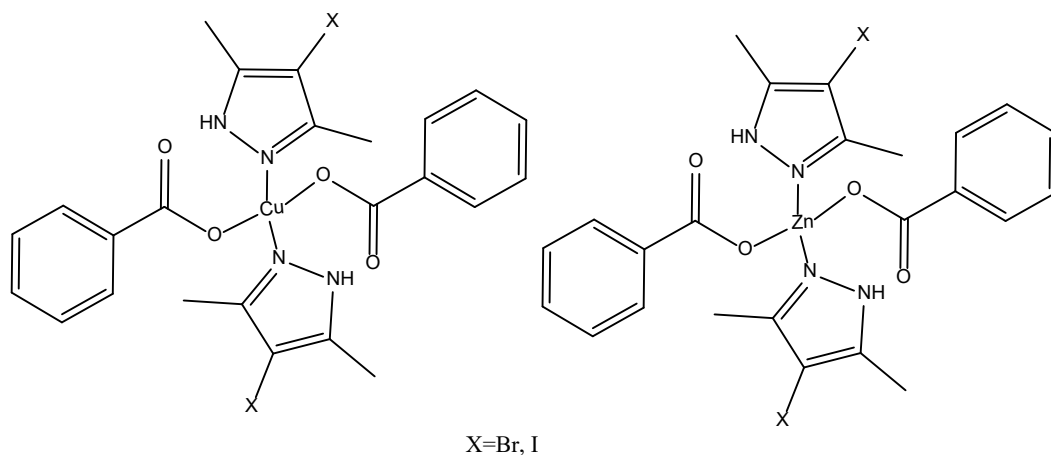


Fig. 8. Complejos de Cu(II) y Zn(II) con ligandos de 3,5-dimetilpirazol y ácido benzoico variando el sustituyente del ligando N-donor con actividad para la polimerización de CL⁴¹.

Los resultados demostraron la producción lineal de polímeros de CL a de pesos moleculares promedio entre 18000 y 32000g/mol, con alto control sobre la polimerización, alto grado de conversión y alto grado de cristalinidad, además de los remarcables índices de polidispersidad de entre 1.19 y 1.28.

Finalmente, conociendo lo expuesto anteriormente y los estudios realizados por el grupo GUIQUICB, la propuesta pretende evaluar la actividad catalítica de complejos de Cu(II) que contienen ligandos derivados de bis(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metano (**L1**) para la polimerización por apertura de anillo de la CL (**Ver anexo**). En la **Fig 9** se muestran los posibles complejos a preparar. El mecanismo propuesto que seguirán los complejos para la obtención de PCL, por su parte, se encuentra descrito en el **Esq. 2**. Los coligandos R, posterior a la coordinación del complejo con el monómero de CL, serán los que permitan la apertura del anillo a través del ataque nucleofílico hacia el carbono con carga parcialmente positiva.

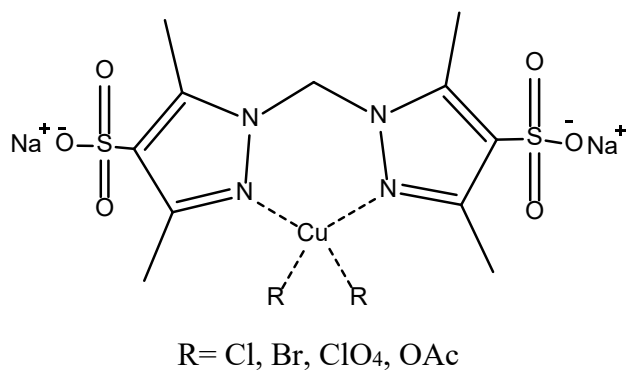


Fig. 9. Posibles complejo de Cu(II) a sintetizar.

6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La sobreproducción de Ps que llegan a contaminar una gran cantidad de ecosistemas alrededor del mundo ha generado que los científicos se interesen en alternativas para evitar dicha crisis. Una de ellas, y por las cuales la PCL ha sido de gran interés, es la síntesis y uso de polímeros biodegradables que puedan reemplazar a los plásticos comunes. Debido a sus características como biodegradabilidad, biocompatibilidad, y diferentes propiedades mecánicas, la PCL se ha convertido en uno de los polímeros promesa, por lo que sus aplicaciones han incursionado en diferentes campos como la ingeniería de tejidos, la administración de fármacos, y el empaquetamiento de productos. Por su parte, con el fin de mejorar sus propiedades intrínsecas y aumentar la eficiencia en su producción, los investigadores han enfocado parte de su esfuerzo en la creación de nuevos sistemas catalíticos que logren la obtención de PCL con alto peso molecular, baja polidispersidad y alta cristalinidad, sin la necesidad de catalizadores que puedan generar toxicidad en el polímero y sean buenos con el medio ambiente. La ROP ha sido el método de obtención de PCL que ha logrado obtener buenos resultados, y este proceso se puede dar a través de diferentes vías como la ROP catiónica, aniónica, enzimática y por coordinación-inserción. Al realizar una comparación entre las investigaciones recientes, se encontró que el método con los resultados generales más satisfactorios fue la ROP por coordinación-inserción, por lo que se efectuó una propuesta sobre un nuevo sistema catalítico a través de la ROP por coordinación-inserción usando diferentes complejos de coordinación con centro metálico de Cu(II) y ligandos derivados de bis(3,5-dimetil-1H-pirazol-

1-il)metano, con el fin de evaluar su actividad catalítica en la síntesis de PCL. El ligando **L1** y su derivado **L2** fueron elegidos ya que diversos ligandos N-donores han sido usados con éxito en complejos para la polimerización de CL, además de haber presentado una coordinación exitosa con el metal de Cu(II). Por su parte, las características de baja toxicidad, economía, y estudios previos tanto de investigaciones recientes como de investigaciones realizadas por el grupo GUIQUICB acerca de complejos de coordinación de Cu(II) con ligandos N-donores que efectuaron la polimerización de CL fueron los parámetros que se tuvieron en consideración para la elección del metal. Se presume finalmente que estos complejos deberían tener una eficiente actividad catalítica y ser evaluados en trabajos futuros para corroborar dicha hipótesis.

7. REFERENCIAS

- (1) Parker, L. Plastic Pollution Is a Huge Problem—and It's Not Too Late to Fix It. *National Geographic*. October 6, **2020**, p 3.
- (2) Perkins, S. Explainer: What Are Polymers? *Science News for Students*, **2017**.
- (3) Brinson, H. F.; Brinson, L. C. Characteristics, Applications and Properties of Polymers. In *Polymer Engineering Science and Viscoelasticity: An Introduction*; Springer US: Boston, MA, **2008**; pp 55–97. https://doi.org/10.1007/978-0-387-73861-1_3.
- (4) Chamas, A.; Moon, H.; Zheng, J.; Qiu, Y.; Tabassum, T.; Jang, J. H.; Abu-Omar, M.; Scott, S. L.; Suh, S. Degradation Rates of Plastics in the Environment. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2020**, *8* (9), 3494–3511. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.9b06635>.
- (5) Smith, K. Recycling Is a Waste. *National Review*, **2019**.
- (6) Castro-Aguirre, E.; Iñiguez-Franco, F.; Samsudin, H.; Fang, X.; Auras, R. Poly(Lactic Acid)—Mass Production, Processing, Industrial Applications, and End of Life. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2016**, *107*, 333–366. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.010>.
- (7) Gross, R. A.; Kalra, B. Biodegradable Polymers for the Environment. *Science* **2002**, *297* (5582), 803–807. <https://doi.org/10.1126/science.297.5582.803>.
- (8) Okada, M. Chemical Syntheses of Biodegradable Polymers. *Prog. Polym. Sci.* **2002**, *27* (1), 87–133. [https://doi.org/10.1016/S0079-6700\(01\)00039-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6700(01)00039-9).

- (9) Ikada, Y.; Tsuji, H. Biodegradable Polyesters for Medical and Ecological Applications. *Macromol. Rapid Commun.* **2000**, *21* (3), 117–132. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3927\(20000201\)21:3<117::AID-MARC117>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3927(20000201)21:3<117::AID-MARC117>3.0.CO;2-X).
- (10) Guarino, V.; Gentile, G.; Sorrentino, L.; Ambrosio, L. Polycaprolactone: Synthesis, Properties, and Applications. In *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*; American Cancer Society, **2017**; pp 1–36. <https://doi.org/10.1002/0471440264.pst658>.
- (11) Woodruff, M. A.; Hutmacher, D. W. The Return of a Forgotten Polymer—Polycaprolactone in the 21st Century. *Prog. Polym. Sci.* **2010**, *35* (10), 1217–1256. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2010.04.002>.
- (12) Rogošić, M.; Mencer, H. J.; Gomzi, Z. Polydispersity Index and Molecular Weight Distributions of Polymers. *Eur. Polym. J.* **1996**, *32* (11), 1337–1344. [https://doi.org/10.1016/S0014-3057\(96\)00091-2](https://doi.org/10.1016/S0014-3057(96)00091-2).
- (13) Jiang, L.; Zhang, J. 6 - Biodegradable Polymers and Polymer Blends. In *Handbook of Biopolymers and Biodegradable Plastics*; Ebnesajjad, S., Ed.; Plastics Design Library; William Andrew Publishing: Boston, **2013**; pp 109–128. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-2834-3.00006-9>.
- (14) Labet, M.; Thielemans, W. Synthesis of Polycaprolactone: A Review. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (12), 3484–3504. <https://doi.org/10.1039/B820162P>.
- (15) Baptista, C.; Azagury, A.; Shin, H.; Baker, C. M.; Ly, E.; Lee, R.; Mathiowitz, E. The Effect of Temperature and Pressure on Polycaprolactone Morphology. *Polymer* **2020**, *191*, 122227. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2020.122227>.
- (16) Ouhadi, T.; Stevens, C.; Teyssié, P. Study of Poly- ϵ -Caprolactone Bulk Degradation. *J. Appl. Polym. Sci.* **1976**, *20* (11), 2963–2970. <https://doi.org/10.1002/app.1976.070201104>.
- (17) Bartnikowski, M.; Dargaville, T. R.; Ivanovski, S.; Hutmacher, D. W. Degradation Mechanisms of Polycaprolactone in the Context of Chemistry, Geometry and Environment. *Prog. Polym. Sci.* **2019**, *96*, 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2019.05.004>.
- (18) Nishida, H.; Tokiwa, Y. Distribution of Poly(β -Hydroxybutyrate) and Poly(ϵ -Caprolactone) Aerobic Degrading Microorganisms in Different Environments. *J. Environ. Polym. Degrad.* **1993**, *1* (3), 227–233. <https://doi.org/10.1007/BF01458031>.

- (19) Duchiron, S. W.; Pollet, E.; Givry, S.; Avérous, L. Enzymatic Synthesis of Amino Acids Endcapped Polycaprolactone: A Green Route Towards Functional Polyesters. *Molecules* **2018**, *23* (2), 290. <https://doi.org/10.3390/molecules23020290>.
- (20) Dong, H.; Cao, S.-G.; Li, Z.-Q.; Han, S.-P.; You, D.-L.; Shen, J.-C. Study on the Enzymatic Polymerization Mechanism of Lactone and the Strategy for Improving the Degree of Polymerization. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **1999**, *37* (9), 1265–1275. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0518\(19990501\)37:9<1265::AID-POLA6>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0518(19990501)37:9<1265::AID-POLA6>3.0.CO;2-I).
- (21) Mei, Y.; Kumar, A.; Gross, R. Kinetics and Mechanism of *Candida Antarctica* Lipase B Catalyzed Solution Polymerization of ϵ -Caprolactone. *Macromolecules* **2003**, *36* (15), 5530–5536. <https://doi.org/10.1021/ma025741u>.
- (22) You, K. W.; Arumugasamy, S. K. Deep Learning Techniques for Polycaprolactone Molecular Weight Prediction via Enzymatic Polymerization Process. *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* **2020**, *116*, 238–255. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2020.11.003>.
- (23) Morales-Huerta, J. C.; Ilarduya, A. M. de; Muñoz-Guerra, S. Blocky Poly(ϵ -Caprolactone-Co-Butylene 2,5-Furandicarboxylate) Copolyesters via Enzymatic Ring Opening Polymerization. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2018**, *56* (3), 290–299. <https://doi.org/10.1002/pola.28895>.
- (24) Veneral, J. G.; de Oliveira, D.; Ferreira, S. R. S.; Oliveira, J. V. Continuous Enzymatic Synthesis of Polycaprolactone in Packed Bed Reactor Using Pressurized Fluids. *Chem. Eng. Sci.* **2018**, *175*, 139–147. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2017.09.037>.
- (25) Zhang, Y.; Ren, W.; Zhao, Q.; Lv, K.; Sun, Y.; Gao, X.; Wang, F.; Liu, J. One-Pot Three-Step Enzymatic ROP in Situ to Form Polycaprolactone from Cyclohexanone: Optimizing and Kinetic Modeling. *Polymer* **2020**, *208*, 122906. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2020.122906>.
- (26) Kaluzynski, K.; Pretula, J.; Lewinski, P.; Kaźmierski, S.; Penczek, S. Catalysis in Polymerization of Cyclic Esters. Catalyst and Initiator in One Molecule. Polymerization of ϵ -Caprolactone. *J. Catal.* **2020**, *392*, 97–107. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2020.09.026>.
- (27) Penczek, S.; Pretula, J.; Slomkowski, S. Ring-Opening Polymerization. *Chem. Teach. Int.* **2021**. <https://doi.org/10.1515/cti-2020-0028>.

- (28) Limwanich, W.; Meepowpan, P.; Sriyai, M.; Chaiwon, T.; Punyodom, W. Eco-Friendly Synthesis of Biodegradable Poly(ϵ -Caprolactone) Using L-Lactic and Glycolic Acids as Organic Initiator. *Polym. Bull.* **2020**. <https://doi.org/10.1007/s00289-020-03401-2>.
- (29) Adoumaz, I.; Hassan Boutriouia, E.; Beniazza, R.; Qayouh, H.; Kadib, A. E.; Khoukh, A.; Save, M.; Lahcini, M. Phosphorus Pentoxide as a Cost-Effective, Metal-Free Catalyst for Ring Opening Polymerization of ϵ -Caprolactone. *RSC Adv.* **2020**, *10* (39), 23498–23502. <https://doi.org/10.1039/D0RA04251J>.
- (30) Grobelny, Z.; Golba, S.; Jurek-Suliga, J. Mechanism of ϵ -Caprolactone Polymerization in the Presence of Alkali Metal Salts: Investigation of Initiation Course and Determination of Polymers Structure by MALDI-TOF Mass Spectrometry. *Polym. Bull.* **2019**, *76* (7), 3501–3515. <https://doi.org/10.1007/s00289-018-2554-0>.
- (31) Arbaoui, A.; Redshaw, C. Metal Catalysts for ϵ -Caprolactone Polymerisation. *Polym. Chem.* **2010**, *1* (6), 801–826. <https://doi.org/10.1039/B9PY00334G>.
- (32) Das, M.; Mandal, B.; Katiyar, V. Sustainable Routes for Synthesis of Poly(ϵ -Caprolactone): Prospects in Chemical Industries. In *Advances in Sustainable Polymers: Synthesis, Fabrication and Characterization*; Katiyar, V., Kumar, A., Mulchandani, N., Eds.; Materials Horizons: From Nature to Nanomaterials; Springer: Singapore, **2020**; pp 21–33. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1251-3_2.
- (33) Grobelny, Z.; Jurek-Suliga, J.; Golba, S. New Way of Anionic Ring-Opening Copolymerization of β -Butyrolactone and ϵ -Caprolactone: Determination of the Reaction Course. *J. Polym. Res.* **2020**, *27* (12), 359. <https://doi.org/10.1007/s10965-020-02333-9>.
- (34) Li, Y.; Zhao, N.; Wei, C.; Sun, A.; Liu, S.; Li, Z. Binary Organocatalytic System for Ring-Opening Polymerization of ϵ -Caprolactone and δ -Valerolactone: Synergetic Effects for Enhanced Selectivity. *Eur. Polym. J.* **2019**, *111*, 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2018.12.012>.
- (35) Sattayanon, C.; Sontising, W.; Limwanich, W.; Meepowpan, P.; Punyodom, W.; Kungwan, N. Effects of Alkoxide Alteration on the Ring-Opening Polymerization of ϵ -Caprolactone Initiated by n-Bu₃SnOR: A DFT Study. *Struct. Chem.* **2015**, *26* (3), 695–703. <https://doi.org/10.1007/s11224-014-0527-y>.

- (36) Appavoo, D.; Omondi, B.; Guzei, I. A.; van Wyk, J. L.; Zinyemba, O.; Darkwa, J. Bis(3,5-Dimethylpyrazole) Copper(II) and Zinc(II) Complexes as Efficient Initiators for the Ring Opening Polymerization of ϵ -Caprolactone and d,l-Lactide. *Polyhedron* **2014**, *69*, 55–60. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2013.11.011>.
- (37) Möller, M.; Kånge, R.; Hedrick, J. L. Sn(OTf)₂ and Sc(OTf)₃: Efficient and Versatile Catalysts for the Controlled Polymerization of Lactones. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2000**, *38* (11), 2067–2074. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0518\(20000601\)38:11<2067::AID-POLA150>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0518(20000601)38:11<2067::AID-POLA150>3.0.CO;2-1).
- (38) Obuah, C.; Lochee, Y.; Zinyemba, O.; Jordaan, J. H. L.; Otto, D. P.; Darkwa, J. (Ferrocenylpyrazolyl)Zinc(II) Acetate Complexes as Initiators and Catalysts for the Ring Opening Polymerization of ϵ -Caprolactone. *J. Mol. Catal. Chem.* **2015**, *406*, 185–193. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2015.05.021>.
- (39) Liu, X.; Zhang, Q.; Di, W.; Zhang, Y.; Ding, C. A Novel Copper Catalyst Containing a Hydroxyl Functional Group: A Facile Strategy to Prepare Block Copolymers of Vinyl Monomer and ϵ -Caprolactone via Tandem Reverse ATRP and ROP. *Polym. Chem.* **2017**, *8* (32), 4752–4760. <https://doi.org/10.1039/C7PY01040K>.
- (40) Chen, H.-Y.; Huang, B.-H.; Lin, C.-C. A Highly Efficient Initiator for the Ring-Opening Polymerization of Lactides and ϵ -Caprolactone: A Kinetic Study. *Macromolecules* **2005**, *38* (13), 5400–5405. <https://doi.org/10.1021/ma050672f>.
- (41) Posada, A. F.; Macías, M. A.; Movilla, S.; Miscione, G. P.; Pérez, L. D.; Hurtado, J. J. Polymers of ϵ -Caprolactone Using New Copper(II) and Zinc(II) Complexes as Initiators: Synthesis, Characterization and X-Ray Crystal Structures. *Polymers* **2018**, *10* (11), 1239. <https://doi.org/10.3390/polym10111239>.
- (42) Shueh, M.-L.; Wang, Y.-S.; Huang, B.-H.; Kuo, C.-Y.; Lin, C.-C. Reactions of 2,2'-Methylenebis(4-Chloro-6-Isopropyl-3-Methylphenol) and 2,2'-Ethylidenebis(4,6-Di-Tert-Butylphenol) with MgⁿBu₂: Efficient Catalysts for Ring-Opening Polymerization of ϵ -Caprolactone and l-Lactide. *Macromolecules* **2004**, *37* (14), 5155–5162. <https://doi.org/10.1021/ma049778l>.

- (43) Kaler, S.; McKeown, P.; D. Ward, B.; D. Jones, M. Aluminium(Iii) and Zinc(Ii) Complexes of Azobenzene-Containing Ligands for Ring-Opening Polymerisation of ϵ -Caprolactone and Rac -Lactide. *Inorg. Chem. Front.* **2021**, *8* (3), 711–719. <https://doi.org/10.1039/D0QI01303J>.
- (44) Wei, C.; Han, B.; Zheng, D.; Zheng, Q.; Liu, S.; Li, Z. Aluminum Complexes Bearing Bidentate Amido–Phosphine Ligands for Ring-Opening Polymerization of ϵ -Caprolactone: Steric Effect on Coordination Chemistry and Reactivity. *Organometallics* **2019**, *38* (19), 3816–3823. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.9b00502>.
- (45) Appavoo, D.; C. Spencer, L.; A. Guzei, I.; J. Gómez-García, C.; Wyk, J. L. van; Darkwa, J. Ring Opening Polymerization of d , l -Lactide and ϵ -Caprolactone Catalysed by (Pyrazol-1-Yl)Copper(Ii) Carboxylate Complexes. *RSC Adv.* **2021**, *11* (22), 13475–13485. <https://doi.org/10.1039/D1RA00339A>.
- (46) Kurakula, M.; Rao, G. S. N. K.; Yadav, K. S. 16 - Fabrication and Characterization of Polycaprolactone-Based Green Materials for Drug Delivery. In *Applications of Advanced Green Materials*; Ahmed, S., Ed.; Woodhead Publishing in Materials; Woodhead Publishing, **2021**; pp 395–423. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820484-9.00016-7>.
- (47) Malikmammadov, E.; Tanir, T. E.; Kiziltay, A.; Hasirci, V.; Hasirci, N. PCL and PCL-Based Materials in Biomedical Applications. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **2018**, *29* (7–9), 863–893. <https://doi.org/10.1080/09205063.2017.1394711>.
- (48) Dwivedi, R.; Kumar, S.; Pandey, R.; Mahajan, A.; Nandana, D.; Katti, D. S.; Mehrotra, D. Polycaprolactone as Biomaterial for Bone Scaffolds: Review of Literature. *J. Oral Biol. Craniofacial Res.* **2020**, *10* (1), 381–388. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2019.10.003>.
- (49) Prabhakar, A.; Lynch, A. P.; Ahearne, M. Self-Assembled Infrapatellar Fat-Pad Progenitor Cells on a Poly- ϵ -Caprolactone Film For Cartilage Regeneration. *Artif. Organs* **2016**, *40* (4), 376–384. <https://doi.org/10.1111/aor.12565>.
- (50) Mitsak, A. G.; Kemppainen, J. M.; Harris, M. T.; Hollister, S. J. Effect of Polycaprolactone Scaffold Permeability on Bone Regeneration in Vivo. *Tissue Eng. Part A* **2011**, *17* (13–14), 1831–1839. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2010.0560>.

- (51) Campagnolo, P.; Gormley, A. J.; Chow, L. W.; Guex, A. G.; Parmar, P. A.; Puetzer, J. L.; Steele, J. A. M.; Breant, A.; Madeddu, P.; Stevens, M. M. Pericyte Seeded Dual Peptide Scaffold with Improved Endothelialization for Vascular Graft Tissue Engineering. *Adv. Healthc. Mater.* **2016**, *5* (23), 3046–3055. <https://doi.org/10.1002/adhm.201600699>.
- (52) Ehterami, A.; Salehi, M.; Farzamfar, S.; Vaez, A.; Samadian, H.; Sahraeyma, H.; Mirzaei, M.; Ghorbani, S.; Goodarzi, A. In Vitro and in Vivo Study of PCL/COLL Wound Dressing Loaded with Insulin-Chitosan Nanoparticles on Cutaneous Wound Healing in Rats Model. *Int. J. Biol. Macromol.* **2018**, *117*, 601–609. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.184>.
- (53) Lyu, J. S.; Lee, J.-S.; Han, J. Development of a Biodegradable Polycaprolactone Film Incorporated with an Antimicrobial Agent via an Extrusion Process. *Sci. Rep.* **2019**, *9* (1), 20236. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56757-5>.
- (54) Benhacine, F.; Ouargli, A.; Hadj-Hamou, A. S. Preparation and Characterization of Novel Food Packaging Materials Based on Biodegradable PCL/Ag-Kaolinite Nanocomposites with Controlled Release Properties. *Polym.-Plast. Technol. Mater.* **2019**, *58* (3), 328–340. <https://doi.org/10.1080/03602559.2018.1471714>.
- (55) Gutiérrez, T. J.; Mendieta, J. R.; Ortega-Toro, R. In-Depth Study from Gluten/PCL-Based Food Packaging Films Obtained under Reactive Extrusion Conditions Using Chrome Octanoate as a Potential Food Grade Catalyst. *Food Hydrocoll.* **2021**, *111*, 106255. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.106255>.
- (56) Andrade, R. M. de; Silva Júnior, S. M. da; Coutinho, S. V. C. R.; Jaques, N. G.; Pina, H. de V.; Rodrigues, B. G.; Fook, M. V. L.; Fernandes, P. C. R.; Ries, A.; Wellen, R. M. R.; Andrade, R. M. de; Silva Júnior, S. M. da; Coutinho, S. V. C. R.; Jaques, N. G.; Pina, H. de V.; Rodrigues, B. G.; Fook, M. V. L.; Fernandes, P. C. R.; Ries, A.; Wellen, R. M. R. PCL/ZnO Bio-Friendly Films as Food Packaging Material. Thermal and Morphological Analysis. *Matér. Rio Jan.* **2018**, *23* (4). <https://doi.org/10.1590/s1517-707620180004.0589>.
- (57) Boia, R.; Dias, P. A. N.; Martins, J. M.; Galindo-Romero, C.; Aires, I. D.; Vidal-Sanz, M.; Agudo-Barriuso, M.; de Sousa, H. C.; Ambrósio, A. F.; Braga, M. E. M.; Santiago, A. R. Porous Poly(ϵ -Caprolactone) Implants: A Novel Strategy for Efficient Intraocular Drug

- Delivery. *J. Controlled Release* **2019**, *316*, 331–348. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.09.023>.
- (58) Rychter, M.; Baranowska-Korczyn, A.; Milanowski, B.; Jarek, M.; Maciejewska, B. M.; Coy, E. L.; Lulek, J. Cilostazol-Loaded Poly(ϵ -Caprolactone) Electrospun Drug Delivery System for Cardiovascular Applications. *Pharm. Res.* **2018**, *35* (2), 32. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2314-0>.
- (59) Rai, A.; Senapati, S.; Saraf, S. K.; Maiti, P. Biodegradable Poly(ϵ -Caprolactone) as a Controlled Drug Delivery Vehicle of Vancomycin for the Treatment of MRSA Infection. *J. Mater. Chem. B* **2016**, *4* (30), 5151–5160. <https://doi.org/10.1039/C6TB01623E>.
- (60) Wang, G.; Zhao, D.; Li, N.; Wang, X.; Ma, Y. Drug-Loaded Poly (ϵ -Caprolactone)/Fe₃O₄ Composite Microspheres for Magnetic Resonance Imaging and Controlled Drug Delivery. *J. Magn. Magn. Mater.* **2018**, *456*, 316–323. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2018.02.053>.
- (61) Du, R.; Yuan, H.; Zhao, C.; Wang, Y.; Yao, J.; Li, H. ϵ -Caprolactone Manufacture via Efficient Coupling Baeyer-Villiger Oxidation with Aerobic Oxidation of Alcohols. *Mol. Catal.* **2020**, *490*, 110947. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2020.110947>.
- (62) Lai, F.-J.; Yu, S.-C.; Chang, Y.-C.; Wu, T.-Y.; Wu, K.-H.; Chang, Y.-L.; Ding, S.; Chen, H.-Y.; Lai, C.-H. Comparison Study of ϵ -Caprolactone, L-Lactide, and ϵ -Decalactone Polymerizations Using Aluminum Complexes Bearing Pyrazole Derivatives, and Synthesis of Polylactide-Gradual-Poly- ϵ -Caprolactone Copolymer. *J. Polym. Sci.* **2020**, *58* (10), 1400–1409. <https://doi.org/10.1002/pol.20190127>.
- (63) Kosuru, S. R.; Sun, T.-H.; Wang, L.-F.; Vandavasi, J. K.; Lu, W.-Y.; Lai, Y.-C.; Hsu, S. C. N.; Chiang, M. Y.; Chen, H.-Y. Enhanced Catalytic Activity of Aluminum Complexes for the Ring-Opening Polymerization of ϵ -Caprolactone. *Inorg. Chem.* **2017**, *56* (14), 7998–8006. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b00763>.
- (64) Zikode, M.; Ojwach, S. O.; Akerman, M. P. Structurally Rigid Bis(Pyrazolyl)Pyridine Zn(II) and Cu(II) Complexes: Structures and Kinetic Studies in Ring-Opening Polymerization of ϵ -Caprolactone. *Appl. Organomet. Chem.* **2017**, *31* (2), e3556. <https://doi.org/10.1002/aoc.3556>.

- (65) Zubkevich, S. V.; Tuskaev, V. A.; Gagieva, S. C.; Pavlov, A. A.; Khrustalev, V. N.; Zarubin, D. N.; Kurmaev, D. A.; Kolosov, N. A.; Bulychev, B. M. Molecular Structure, Magnetic Properties and Catalytic Activity in Selective Ethylene Dimerization of Nickel (II) Complexes with Bis(3,5-Dimethylpyrazol-1-Yl)Methane. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1206*, 127692. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127692>.
- (66) Machura, B.; Świtlicka, A.; Nawrot, I.; Mroziński, J.; Michalik, K. Cu(II), Cd(II) and Ni(II) Azide Complexes Incorporating Bis(3,5-Dimethylpyrazol-1-Yl)Methane – Synthesis, Spectroscopic Characterisation, X-Ray Studies and Magnetic Properties. *Polyhedron* **2011**, *30* (17), 2815–2823. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2011.08.007>.
- (67) Hurtado, J.; Ibarra, L.; Yepes, D.; García-Huertas, P.; Macías, M. A.; Triana-Chavez, O.; Nagles, E.; Suescun, L.; Muñoz-Castro, A. Synthesis, Crystal Structure, Catalytic and Anti-Trypanosoma Cruzi Activity of a New Chromium(III) Complex Containing Bis(3,5-Dimethylpyrazol-1-Yl)Methane. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1146*, 365–372. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.06.014>.
- (68) Fonseca, D.; Páez, C.; Ibarra, L.; García-Huertas, P.; Macías, M. A.; Triana-Chávez, O.; Hurtado, J. J. Metal Complex Derivatives of Bis(Pyrazol-1-Yl)Methane Ligands: Synthesis, Characterization and Anti-Trypanosoma Cruzi Activity. *Transit. Met. Chem.* **2019**, *44* (2), 135–144. <https://doi.org/10.1007/s11243-018-0277-6>.
- (69) Sandoval-Rojas, A. P.; Cortés, M. T.; Hurtado, J. Electrochemical Synthesis of Poly(3,4-Ethylenedioxythiophene) Doped with a New Bis(Pyrazolyl)Methane Disulfonate and Its Behavior towards Dopamine Detection. *J. Electroanal. Chem.* **2019**, *837*, 200–207. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2019.02.041>.
- (70) Conry, R. R. Copper: Inorganic & Coordination Chemistry Based in Part on the Article Copper: Inorganic & Coordination Chemistry by Rebecca R. Conry & Kenneth D. Karlin Which Appeared in the Encyclopedia of Inorganic Chemistry, First Edition. In *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*; American Cancer Society, **2006**. <https://doi.org/10.1002/0470862106.ia052>.
- (71) Turnlund, J. R. Human Whole-Body Copper Metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* **1998**, *67* (5), 960S-964S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.5.960S>.

- (72) Yruela, I. Copper in Plants. *Braz. J. Plant Physiol.* **2005**, *17* (1), 145–156. <https://doi.org/10.1590/S1677-04202005000100012>.
- (73) Lee, J.; Yoon, M.; Lee, H.; Nayab, S. Stereoselective Polymerization of Methyl Methacrylate and Rac-Lactide Mediated by Iminomethylpyridine Based Cu(II) Complexes. *RSC Adv.* **2020**, *10* (27), 16209–16220. <https://doi.org/10.1039/D0RA00805B>.
- (74) Santoro, O.; Zhang, X.; Redshaw, C. Synthesis of Biodegradable Polymers: A Review on the Use of Schiff-Base Metal Complexes as Catalysts for the Ring Opening Polymerization (ROP) of Cyclic Esters. *Catalysts* **2020**, *10* (7), 800. <https://doi.org/10.3390/catal10070800>.
- (75) Whitehorne, T. J. J.; Schaper, F. Lactide, β -Butyrolactone, δ -Valerolactone, and ϵ -Caprolactone Polymerization with Copper Diketimate Complexes. *Can. J. Chem.* **2013**. <https://doi.org/10.1139/cjc-2013-0392>.
- (76) Ojwach, S. O.; Okemwa, T. T.; Attandoh, N. W.; Omondi, B. Structural and Kinetic Studies of the Polymerization Reactions of ϵ -Caprolactone Catalyzed by (Pyrazol-1-Ylmethyl)Pyridine Cu(II) and Zn(II) Complexes. *Dalton Trans.* **2013**, *42* (30), 10735–10745. <https://doi.org/10.1039/C3DT51338F>.
- (77) Rueda-Espinosa, J.; Torres, J. F.; Gauthier, C. V.; Wojtas, L.; Verma, G.; Macías, M. A.; Hurtado, J. Copper(II) Complexes with Tridentate Bis(Pyrazolylmethyl)Pyridine Ligands: Synthesis, X-Ray Crystal Structures and ϵ -Caprolactone Polymerization. *ChemistrySelect* **2017**, *2* (30), 9815–9821. <https://doi.org/10.1002/slct.201701820>.
- (78) Castillo, K. F.; Bello-Vieda, N. J.; Nuñez-Dallos, N. G.; Pastrana, H. F.; Celis, A. M.; Restrepo, S.; Hurtado, J. J.; Ávila, A. G. Metal Complex Derivatives of Azole: A Study on Their Synthesis, Characterization, and Antibacterial and Antifungal Activities. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27* (12), 2334–2347. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20160130>.

8. ANEXO

1. Síntesis de ligandos.
2. Síntesis de complejos
3. Caracterización de ligandos y complejos
4. Ensayos catalíticos

1. Síntesis de ligandos.

- Síntesis de bis(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metano (**L1**) (**Fig. 10**): Este ligando se sintetizaría según la metodología de Castillo y colaboradores⁷⁸. Una mezcla de 3,5-dimetil-1H-pirazol (4.0g, 41.60 mmol), KOH (3.2 g, 57.04 mmol) carbonato de potasio (8.9 g, 64.39 mmol) y BTBA (0.8 g, 2.48mmol) en 40 mL de DCM se someterá a reflujo por 36h. Posteriormente, se realizarán extracciones líquido-líquido con 3 porciones de 25 mL de agua destilada. Luego, la fase orgánica se separará y se secará con sulfato de sodio. Se retirará el disolvente a presión reducida y el sólido blanco será purificado por cromatografía en columna con sílica gel (tipo 60) usando fase móvil de DCM:MeOH (30:1).

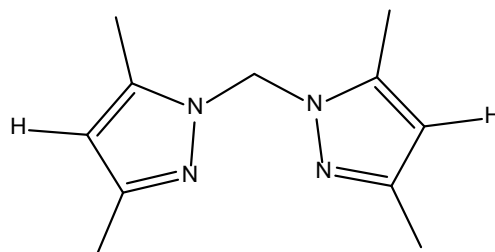


Fig 10. Estructura del ligando bis(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metano (**L1**).

- Síntesis de sodio de bis(3,5-dimetil-4-sulfonato-1H-pirazol-1-il)metano (**L2**) (**Fig. 11**): la metodología tendrá en cuenta el artículo de Sandoval-Rojas y colaboradores⁶⁹. En primer lugar, en un balón acoplado a un sistema de reflujo se

adicionará **L1** (3.67 mmol, 751 mg), 2 mL de H₂SO₄ 98% en 50 mL de acetonitrilo y se agitará por 3h a una temperatura promedio de 90°C. Luego, se filtrará el precipitado generado y se lavará con volúmenes pequeños de acetonitrilo y acetona. Posteriormente, se disolverá el sólido en metanol y se retirará el solvente a presión reducida. Se disolverá nuevamente lo previamente obtenido en metanol, se adicionará Na₂CO₃ para neutralizar, se removerá el precipitado y se retirará el solvente bajo presión reducida. El precipitado se purificará por centrifugado se filtrará y el sólido se secará a 80°C durante 24 h.

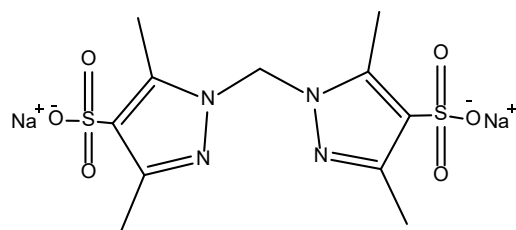


Fig 11. Estructura del ligando bis(3,5-dimetil-4-sulfonato-1H-pirazol-1-il)metano (**L2**).

2. Síntesis de complejos.

La síntesis general de los complejos será mediante la reacción entre **L1** y **L2** en un disolvente adecuado y diversas sales precursoras de Cu(II) (CuCl₂, Cu(ClO₄)₂·6H₂O, CuBr₂, Cu(OAc)₂). Se evaluarán las condiciones óptimas para la obtención de los complejos estudiando la temperatura, el disolvente, la cantidad de reactivo entre otros aspectos. Se seguirá la reacción en la medida de lo posible mediante cromatografía de capa delgada para observar la generación de las nuevas moléculas y luego se llevarán a cabo diversas técnicas de purificación para obtener compuestos puros que puedan ser mejor caracterizados.

3. Caracterización de ligandos y complejos.

La caracterización de los ligandos y complejos se realizará en la Universidad de Los Andes; por medio de diferentes técnicas analíticas y espectroscópicas como: RMN, espectroscopía infrarroja (FT-IR), espectroscopía UV-Vis, punto de fusión, análisis termogravimétrico (TGA), espectrometría de masas, entre otras.

4. Ensayos Catalíticos.

Para los ensayos de polimerización de CL se aplicará una metodología descrita previamente por el grupo GUIQUICB⁴¹. Se llevará a cabo la polimerización de CL usando una relación [monómero]:[catalizador] ($[M]/[C]$) de 100:1. CL (1.14g, 10mmol) será añadida a un reactor de tubo de vidrio bajo condiciones libres de solvente con agitación magnética a 110°C y será purificada disolviendo el producto crudo en DCM (0.5mL) y añadiendo etanol (8mL) para producir un precipitado. El producto será aislado por centrifugación, lavado con agua (8mL) y HCl (8mL, 0.1M) para remover las trazas de catalizador remanente, y secado a 45°C durante 24h. Los polímeros serán caracterizados por espectroscopía FT-IR , ¹H-RMN, Calorimetría diferencial de barrido (DSC) y TGA.

De igual manera, se realizarán modificaciones que conduzcan a mejorar la actividad catalítica de los complejos preparados. Por ejemplo: el uso de disolventes, tiempos de reacción, relación monómero/catalizador, entre otras.