



Efecto del método de síntesis y el tamaño de la cadena lateral en la estructura de los estereo copoli(α -*n*-alquil- β -D,L-aspartatos).

Jesús Contreras, María E. Báez[‡] y Francisco López-Carrasquero*

Grupo de Polímeros, Departamento de Química, Facultad de Ciencias,
Universidad de Los Andes Mérida 5101A Venezuela.

(*) flopezc@ula.ve

Recibido: 01/06/2015

Revisado: 14/09/2015

Aceptado: 27/09/2015

Resumen

En este trabajo se sintetizaron tres series de copoli(α -*n*-alquil- β -D,L-aspartatos) con cadenas laterales de 4, 8 y 18 átomos de carbono empleando tres vías distintas: la polimerización secuencial iniciada con *sec*-butil litio (*sec*-BuLi) en benceno, la polimerización iniciada con pirrolidona sódica (PyNa) en diclorometano (DCM) y con hidruro de sodio (NaH) en masa, a fin de obtener estereo-copolímeros dibloque, multibloque y al azar. Los polímeros dibloque y multibloque adoptan las estructuras helicoidales características de los poli(α -*n*-alquil- β -D,L-aspartatos). Estos materiales son estables hasta temperaturas superiores a los 250 °C. Las cadenas *n*-alquílicas de los estereo-copoli(α -*n*-octadecil- β -D,L-aspartatos) son capaces de cristalizar en fases parafínicas independientes y estos derivados muestran efecto termo-crómico notable.

Palabras clave: copolimerización; copoli(α -*n*-alquil- β -D,L-aspartatos); estereo-copolímeros, PAALA-*n*; β -lactamas

Abstract

Three series of copoly(α -*n*-alkyl- β -D,L-aspartate)s with side chain of 4, 8 and 18 carbons were synthesized by three different ways: sequential anionic living polymerization initiated by *sec*-butyl lithium (*sec*-BuLi) in benzene, ring opening polymerization initiated by sodium pyrrolidone (PyNa) in dichloromethane and bulk polymerization initiated by sodium hydride (NaH) with the goal to obtain diblock, multiblock and random stereo-copolymers. Diblocks and multiblocks copolymers are able to adopt helical structures characteristic of poly(α -*n*-alkyl- β -D,L-aspartate)s. All of these materials are stable up to 250°C. The *n*-octadecyclic side chains of copoly(α -*n*-octadecyl- β -D,L-aspartate)s are able to crystallize in paraffinic phase regardless the structure or composition. These octadecyl copolymers also show an important reversible thermochromic effect under heating and cooling.

Key words: Copolymerization; copoly(α -*n*-alkyl- β -D,L-aspartate)s; stereo-copolymers; PAALA-*n*; β -lactams

Introducción

Los poli(α -*n*-alquil β -L-aspartatos) (PAALA-*n*), donde *n* es el número de carbonos de la cadena *n*-alquílica, son una familia de poli(β -péptidos) capaces de adoptar conformaciones helicoidales rígidas similares a la hélice- α característica de los poli(α -aminoácidos)¹⁻³.

Los PAALA-*n* se sintetizan mediante la polimerización por apertura de anillo de las correspondientes (*S*)-4-alquiloxi-carbonil-2-azetidionas obteniéndose polímeros con rendimientos de moderados a altos, pesos moleculares del orden de 10⁵ y que son estables hasta unos 250 °C⁴.

Los PAALA-*n*, con cadenas laterales de cuatro carbonos o menos, forman estructuras helicoidales ordenadas con características cristalográficas muy bien definidas. Los PAALA-*n* con cadenas alquílicas de tamaño intermedio (6, 8 y 10 átomos

de carbono) no cristalizan, excepto el derivado octílico que lo hace después de un proceso de templado⁵. Finalmente los polímeros con sustituyentes de 12 o más átomos de carbono forman estructuras estratificadas, en las cuales las cadenas principales y los grupos alquilo tienden a cristalizar en fases separadas. Este arreglo estructural cambia con la temperatura, ocasionando que estos polímeros se comporten como cristales líquidos termotrópicos, generando un efecto termo-crómico extraordinario⁶.

Algunos copoli(β -L-aspartatos) sintetizados a partir del (*S*)-4-*n*-octadecoxi-carbonil-2-azetidionona (lactama de estearilo) con (*S*)-4-*n*-butoxicarbonil-2-azetidionona (lactama de butilo) y con (*S*)-4-*n*-benciloxi-carbonil-2-azetidionona (lactama de bencilo) empleando diferentes proporciones de ambos comonomeros, han sido objeto de estudio, encontrándose que dependiendo de su composición, las cadenas laterales *n*-octadecílicas son capaces de cristalizar en fases parafínicas independientes^{7,8}. Por otra parte, también se han podido obtener esté-

[‡] In Memoriam

reo-copoli(α -isobutil- β -D,L-aspartatos) a partir de mezclas de (*S*)- y (*R*)-4-*iso*-butoxicarbonil-2-azetidiona empleando vías sintéticas diferentes. Dependiendo del método de síntesis se pudieron obtener copolímeros en bloque y copolímeros estadísticos⁹.

En este trabajo se sintetizaron tres series copoli(α -*n*-alquil- β -D,L-aspartatos) con cadenas laterales de cuatro, ocho y dieciocho átomos de carbono con el objetivo de estudiar el efecto del método de síntesis y el tamaño de la cadena lateral en la estructura de los estéreo-copolímeros. Para ello, se polimerizaron mezclas de las azetidionas D y L variando su proporción y empleando tres vías de síntesis distintas: la polimerización secuencial iniciada con *sec*-butil litio (*sec*-BuLi) en benceno, la polimerización iniciada con pirrolidona sódica (PyNa) en diclorometano (DCM) y con hidruro de sodio (NaH) en masa.

Materiales y métodos

Materiales

Los ácidos (*S*) y (*R*)-aspárticos (Sigma Aldrich 98% de pureza), el alcohol bencílico (Merck G.R.) empleados en la síntesis de la lactama de bencilo fueron usados sin ningún tipo de purificación. Los alcoholes *n*-butílico, *n*-octílico y *n*-octadecílico, el *sec*-butil litio fueron proporcionados por Sigma Aldrich, estos y todos los demás reactivos y solventes empleados fueron al menos de grado analítico y se usaron sin ninguna purificación adicional.

Síntesis de los monómeros

La β -lactamas se obtuvieron a partir de los ácidos (*S*) y (*R*)-aspárticos empleando los procedimientos previamente descritos^{9,10}.

Polimerización

Síntesis de estéreo-copolímeros dibloque: la polimerización de ambas lactamas se llevó a cabo de manera secuencial, em-

pleando *sec*-BuLi como iniciador y benceno como solvente, mediante los procedimientos previamente reportados^{7,11}.

Síntesis de estéreo-copolímeros multibloques: la copolimerización de la mezcla de ambas lactamas se realizó en disolución de diclorometano usando PyNa de acuerdo a los métodos previamente descritos^{7,8,11}.

Síntesis de estéreo-copolímeros al azar: la copolimerización en masa se realizó en tubos sellados que contenían las mezclas de los monómeros en estado fundido y el iniciador NaH, tal como se ha descrito previamente¹¹. Las rutas sintéticas empleadas para obtener los diferentes estéreo-copolímeros se muestran en la figura 1.

Caracterización

Los espectros de FTIR fueron registrados en un equipo FTIR Perkin-Elmer 2000 usando películas obtenidas por evaporación de soluciones de CHCl₃ sobre discos de KBr.

Los espectros de dicroísmo IR se registraron en el mismo equipo acoplándole un polarizador de oro marca Nicolet, empleando películas orientadas de los copolímeros.

Los análisis termogravimétricos (TGA) se llevaron a cabo empleando una termobalanza Perkin-Elmer TGA-7 y los barridos se efectuaron a velocidades de calentamiento de 10 °C/min entre 20 y 550 °C bajo flujo de nitrógeno.

Las medidas de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizaron en un calorímetro Perkin-Elmer, con una celda de análisis DSC-7 a una velocidad de calentamiento y enfriamiento de 10 °C por minuto entre -40 y 160 °C.

Resultados y discusión

Tal como se indicó antes, las rutas sintéticas empleadas para obtener los diferentes estéreo-copolímeros se muestran esquemáticamente en la figura 1 y los resultados se resumen en las tablas 1, 2 y 3.

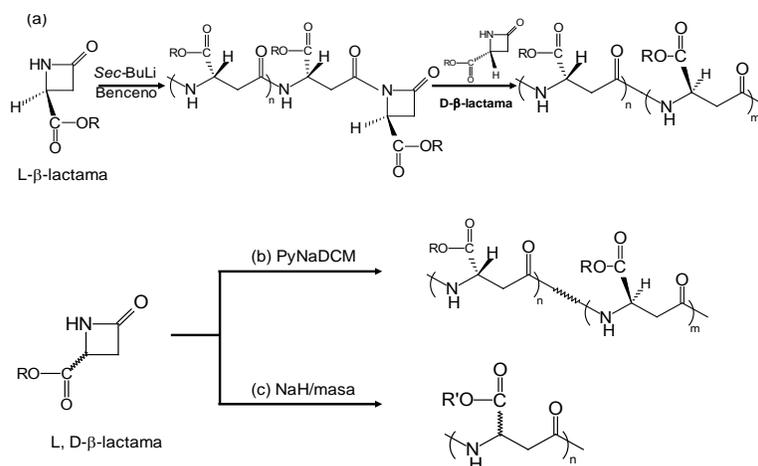


Fig. 1: Representación esquemática de la polimerización por apertura de anillos para producir los poli(α -*n*-alquil- β -D,L-aspartatos). (a) Polimerización secuencial de los enantiómeros para obtener el copolímero dibloque. (b) Polimerización de la mezcla de enantiómeros iniciada con PyNa para obtener el copolímero multibloque y (c) polimerización en masa de la mezcla para obtener el estéreo-copolímero al azar. R = *n*-butil, *n*-octil o *n*-octadecil. R' = *n*-octil o *n*-octadecil.

Tabla 1: Resultados de la polimerización iniciada con *sec*-BuLi^(a).

Lactama	L/D (mol:mol)	Rto. (%)	[η] (dL/g) ^(b)	T _d (°C) ^(c)	T _f (°C) ^(d)	ΔH_f (°C) ^(d)
Butilo	75/25	84,3	1,85	360	n.o	n.o
Butilo	50/50	80,2	1,74	349	n.o	n.o
Butilo	25/75	82,5	1,81	311	n.o	n.o
Octilo	75/25	90,3	1,98	358	n.o	n.o
Octilo	50/50	90,1	1,86	365	n.o	n.o
Octilo	25/75	89,4	1,90	352	n.o	n.o
Estearilo	75/25	81,4	2,10	377	40 y 56	58,5
Estearilo	50/50	83,2	1,92	359	44 y 67	55,6
Estearilo	25/75	85,1	1,99	358	44 y 62	59,7

^(a) Polimerización secuencial en benceno. ^(b) Viscosidad intrínseca medida a 25 °C en ácido dicloroacético para todos los estéreo-copolímeros, a excepción de los copolímeros de estearilo que se usó una mezcla de cloroformo/ácido dicloroacético (2:1) ^(c) Medido por TGA. ^(d) Medido por DSC. n.o.: No se observa.

Tabla 2: Resultados de la polimerización iniciada con PyNa en DCM^(a).

Lactama	L/D (mol:mol)	Rto. (%)	[η] (dL/g) ^(b)	T _d (°C) ^(c)	T _f (°C) ^(d)	ΔH_f (°C) ^(d)
Butilo	100/0	51,2	3,65	313	n.o.	n.o.
Butilo	50/50	49,8	3,52	267	n.o.	n.o.
Butilo	0/100	52,6	3,59	309	n.o.	n.o.
Octilo	100/0	74,1	3,78	315	n.o.	n.o.
Octilo	75/25	51,4	3,60	357	n.o.	n.o.
Octilo	50/50	56,7	3,67	244	n.o.	n.o.
Octilo	0/100	70,2	3,74	333	n.o.	n.o.
Estearilo	100/0	79,2	3,03	376	42 y 56	66,1
Estearilo	75/25	50,4	2,94	271	43 y 55	65,8
Estearilo	50/50	58,4	2,85	267	43	66,9
Estearilo	0/100	77,5	2,98	374	44 y 57	67,2

^(a) Polimerización de la mezcla de los enantiómeros L y D. ^(b) Viscosidad intrínseca medida a 25 °C en ácido dicloroacético para todos los estéreo-copolímeros, a excepción de los copolímeros de estearilo que se usó una mezcla de cloroformo/ácido dicloroacético (2:1). ^(c) Medido por TGA. ^(d) Medido por DSC. n.o.: No se observa.

Tabla 3: Resultados de la polimerización iniciada con NaH^(a).

Lactama	L/D (mol:mol)	Rto. (%)	[η] (dL/g) ^(b)	T _d (°C) ^(c)	T _f (°C) ^(d)	ΔH_f (°C) ^(d)
Octilo	50/50	48,2	0,89	244	n.o.	n.o.
Estearilo	50/50	49,1	0,70	267	43	66,9

^(a) Polimerización de la mezcla de los enantiómeros L y D en masa. ^(b) Viscosidad intrínseca medida a 25 °C en ácido dicloroacético para todos los estéreo-copolímeros, a excepción del copolímero de estearilo que se usó una mezcla de cloroformo/ácido dicloroacético (2:1). ^(c) Medido por TGA. ^(d) Medido por DSC. n.o.: No se observa.

Tal como puede verse en las tablas, los estéreo-copolímeros dibloques, obtenidos por polimerización secuencial de los enantiómeros iniciada con *sec*-BuLi se obtuvieron con rendimientos superiores al 80 % puesto que se trata de una polimerización aniónica viviente, y éstas por lo general conducen a rendimientos cuantitativos. Los estéreo-copolímeros multibloques iniciados con PyNa en la mayoría de los casos se obtuvieron con rendimientos variables entre el 50 y 77 %, resultado que es consistente con los obtenidos en trabajos anteriores^{2,4}. En el caso de los polímeros obtenidos en masa con NaH los rendimientos fueron un poco menores y los pesos moleculares

significativamente más bajos, lo cual es una característica de estos materiales cuando sufren procesos de imidación^{4,9}.

La diferencia entre los pesos moleculares observada entre los copolímeros obtenidos con los dos primeros métodos también había sido observada en trabajos anteriores y se debe probablemente a que las condiciones de síntesis, el solvente y las proporciones monómero/iniciador son diferentes en cada caso^{7,8}. Ahora bien estas diferencias en los pesos moleculares no afectan para nada la interpretación de los resultados obtenidos.

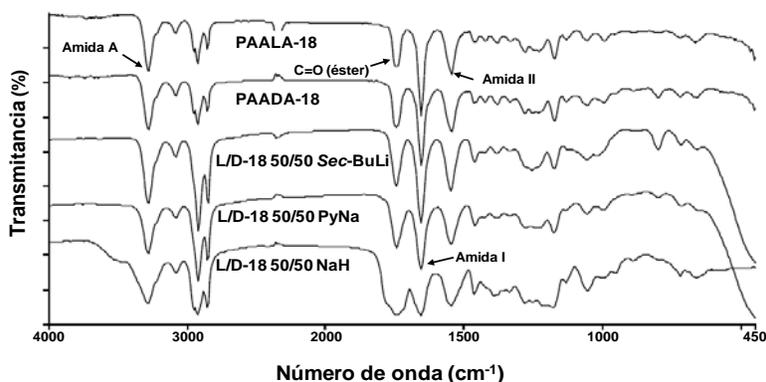


Fig. 2: Espectro de FTIR del PAALA, PAADA y los estéreos copoli(α -*n*-octadecil- β -D,L-aspartatos) sintetizados con una relación L/D 50/50 con *sec*-BuLi, PyNa y NaH.

En la figura 2 se muestran los espectros de IR de todos los copoli(α -*n*-octadecil- β -D,L-aspartatos) obtenidos con una proporción 50/50 por las tres vías junto con los respectivos homopolímeros L y D. Estos espectros, al igual que los de los otros copolímeros, muestran las absorciones características del grupo amida de los poli(β -aspartatos) que aparecen a 3285 cm^{-1} (amida A), 3082 cm^{-1} (amida B), 1659 cm^{-1} (amida I) y 1545 cm^{-1} (amida II), junto con la banda correspondiente al grupo carbonilo de la cadena lateral en $1740\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$.

Todos ellos son prácticamente indistinguibles, con excepción del obtenido con NaH, donde se observa un ensanchamiento de las señales en la zona de $1700\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$ debido a la aparición de dos nuevas bandas a 1798 y 1716 cm^{-1} que corresponden a la presencia de unidades de succinimida que se producen durante el proceso de polimerización y que se forman mediante el ataque nucleofílico del NH de la amida sobre el grupo carbonilo del éster de la unidad repetitiva siguiente con la consecuente pérdida de la cadena lateral⁴.

Aunque la extensión de la imidación no se cuantificó, ésta resultó ser bastante grande y se reflejó en la drástica disminución de la solubilidad en cloroformo de este polímero.

Con el fin de buscar otra alternativa para la preparación de estéreo-copolímeros al azar, se realizó la síntesis usando PyNa empleando dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente, pero también se obtuvieron polímeros muy imidados, al igual que con el derivado isobutílico⁹.

A fin de determinar si la presencia de ambos enantiómeros en la cadena modificaban la conformación helicoidal comúnmente exhibida en los poli(α -alquil- β -L-aspartatos), se hizo un estudio de dicroísmo infrarrojo (DIR) de los estéreo-copolímeros sintetizados con *sec*-BuLi y PyNa. En el caso de los productos obtenidos con NaH esto no fue posible, ya que con ellos no se pudieron obtener películas orientadas.

Los espectros de DIR de todos los estéreo-copolímeros, independientemente de la relación molar o el método con que fueron preparados, exhiben un fuerte dicroísmo paralelo para las bandas de la amida A, amida I y amida II, lo que indica

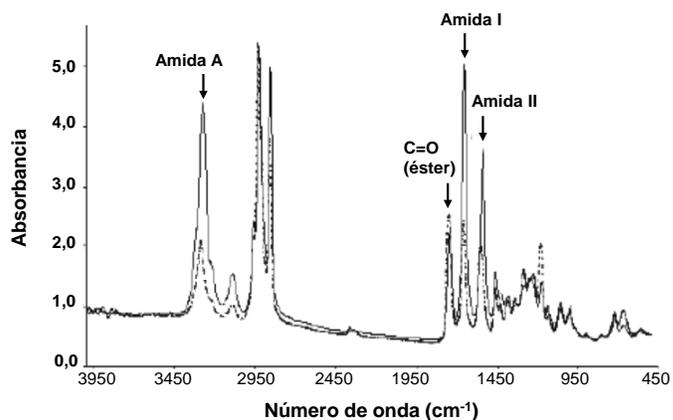


Fig 3: Espectro de DIR del estéreo-copoli(α -*n*-octil- β -D,L-aspartato) 50/50 obtenido con PyNa. Las líneas continuas corresponden a la orientación paralela de la muestra y las punteadas a la perpendicular con el vector eléctrico de la radiación infrarroja.

que estos materiales adoptan una conformación helicoidal del tipo 13/4 similar a la de los homopolímeros¹².

En la figura 3 se muestran a manera de ejemplo los espectros correspondientes al estéreo-copoli(α -*n*-octil- β -D,L-aspartato) 50/50 obtenido con PyNa. Este hecho sugiere que en el caso de los copolímeros multibloque, los bloques son lo suficientemente largos como para permitir el cambio de dirección del giro de la hélice que deben sufrir inicialmente al cambiar de un bloque L a uno D y viceversa. Por su parte, en el caso de los dibloques ocurre lo mismo, una vez formado el bloque L éste inicia el D cambiando la dirección del giro de la hélice en el segundo bloque. En el caso de los copolímeros obtenidos con NaH, estos posiblemente tienen una estructura amorfa similar a la del copoli(α -*n*-isobutil- β -D,L-aspartato) sintetizado por la misma vía⁹. Estos materiales además de estar extensamente imidados, se presume que no adoptan estructuras helicoidales ya que por su carácter aleatorio no pueden formar secuencias lo suficientemente largas de cada uno de los enantiómeros para que ocurra la formación de la hélice. Como estas secuencias son muy cortas, la "distorsión" inicial en la estructura por el cambio de una unidad L a una D o viceversa, lo impide.

El estudio térmico de los estéreo-copolímeros, se realizó por TGA y DSC y los resultados obtenidos se resumen en las tablas 1, 2 y 3. Tal como se aprecia en la tabla 1, la estabilidad térmica de los copolímeros dibloque es muy similar a la de los respectivos homopolímeros, independientemente de su composición. El mecanismo de descomposición de los homopolímeros ha sido extensamente estudiado⁴ y, dadas las similitudes encontradas con los copolímeros, estos deben seguir un proceso similar.

Por su parte, los copolímeros multibloque y los estadísticos muestran una estabilidad ligeramente menor (ver tablas 2 y 3) que se atribuye a un mayor desorden estructural.

Los estudios de DSC muestran que todos los copoli(α -*n*-octadecil- β -D,L-aspartatos) tienen una transición endotérmica entre 55 y 67°C que es similar a la del PAALA-18 y el PAADA-18, que es debida a la fusión de las cadenas laterales. Esta transición es reversible en el enfriamiento y ha sido extensamente estudiada tanto para PAALA-18 como para sus copolímeros^{7,8}. La que se observa aquí ocurre más o menos a la misma temperatura y con un ΔH similar, independientemente de la composición o el tipo de estéreo-copolímero, lo que indica que estas variables no afectan la cristalización de la cadena lateral. Como era de esperarse, los derivados de *n*-butilo y *n*-octilo no mostraron ninguna transición térmica. En la figura 4 se muestran los barridos de DSC correspondientes al primer calentamiento de algunos estos materiales.

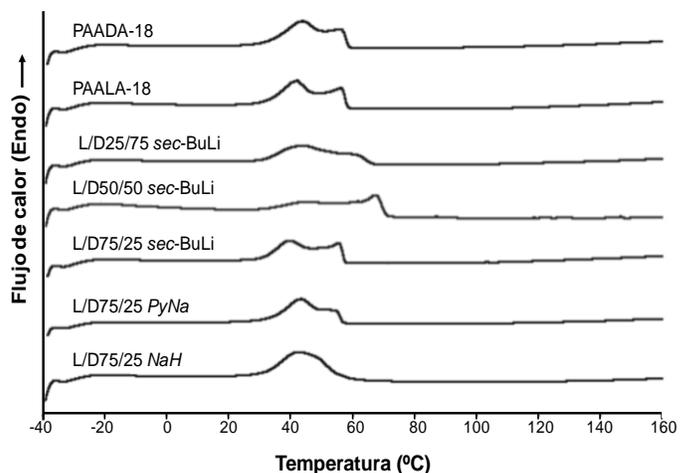


Fig. 4: Barridos de DSC correspondientes al primer calentamiento de los estéreo-copoli(α -*n*-octadecil- β -D,L-aspartatos) sintetizados por las tres vías.

Durante la transición térmica, los copolímeros muestran un efecto termo-crómico reversible en el que las muestras hacen un despliegue de color que va desde el amarillo hasta el blanco pasando por naranja, azul y violeta a medida que se aumenta la temperatura y que es completamente reversible durante el enfriamiento. En la figura 5 se muestra la secuencia de colores observada para el copolímero L/D18-75/25 sintetizado con *n*-BuLi. Este efecto convierte a estos materiales en candidatos ideales para ser empleados como termosensores.

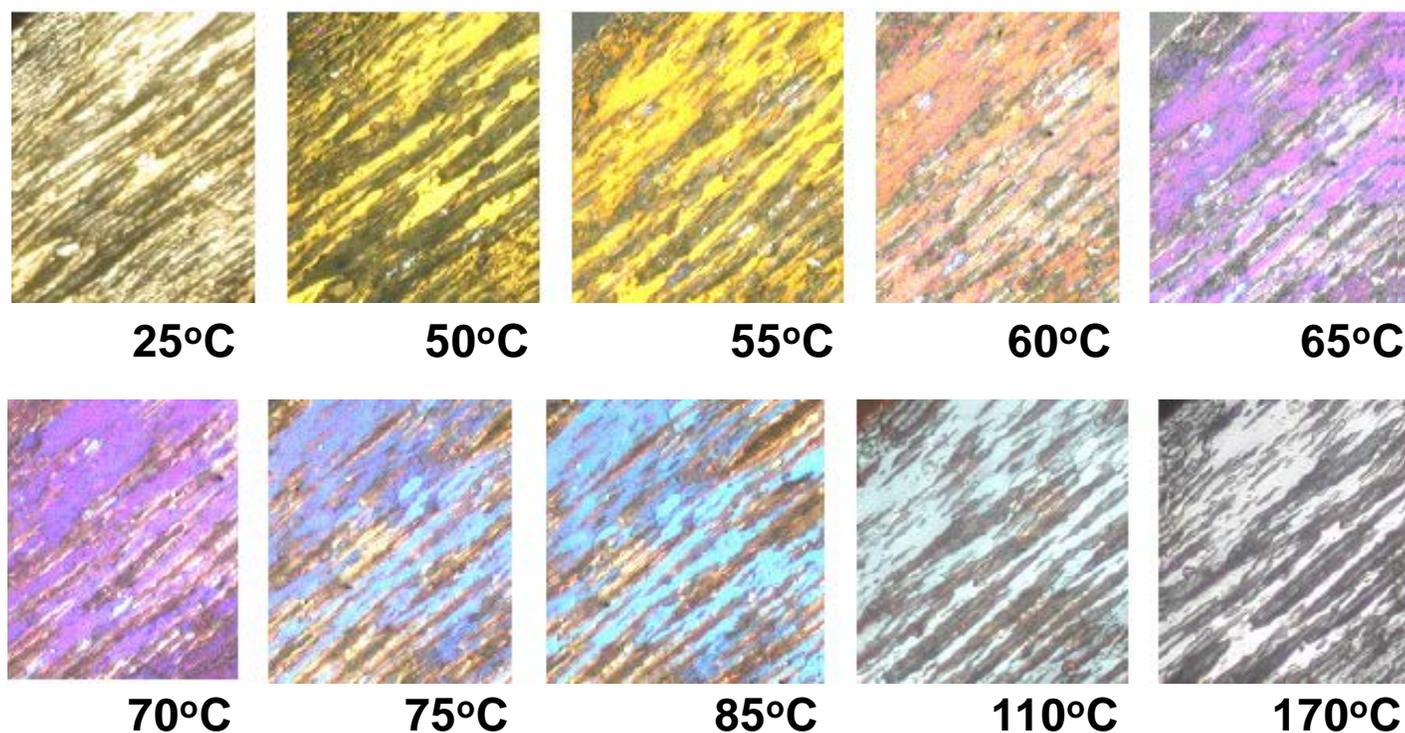


Fig. 5: Secuencia de colores observada bajo luz polarizada durante el calentamiento de una muestra orientada del estereo-copoli(α -*n*-octadecil- β -D,L-aspartato) 50/50 (L/D18-75/25) obtenido con *n*-BuLi.

Conclusiones

Los métodos de síntesis empleados en este trabajo permiten obtener copoli(α -*n*-alquil- β -D,L-aspartatos) dibloque, multibloque y estadísticos con cadenas laterales *n*-alquílicas de diferentes tamaños. Cuando la síntesis se realizó mediante la polimerización secuencial iniciada con *sec*-BuLi en benceno y mediante la polimerización iniciada con PyNa en diclorometano, se obtuvieron estéreo-copolímeros con rendimientos moderados a altos, viscosidades altas y libres de imidación. Mientras que cuando la síntesis se llevó a cabo en masa en presencia de NaH como iniciador se obtienen copolímeros imidados en una extensión considerable.

Los copolímeros dibloques mostraron una mayor estabilidad térmica que los multibloques.

Los estudios de DIR determinaron que tanto los estéreo-copolímeros dibloque como los multibloque adoptan conformaciones helicoidales similares a los poli(α -*n*-alquil- β -L-aspartatos), independientemente de su composición o la longitud de la cadena lateral.

Tal como se determinó por DSC, al igual que el PAALA-18, todos sus estéreo-copolímeros muestran la fusión de la cadena lateral independientemente de su estructura o composición.

Por último, las muestras orientadas de estos materiales exhiben un efecto termo-crómico notable cuando son calentadas y observadas bajo luz polarizada.

Referencias

- DH Appella, LA Chistianson, DA Klein, DR Powell, X Huang, JJ Barchi, SH Gellman. Residue-based control of hélix shape in β -peptide oligomers. **Nature**, **387**, 381-384 (1997).
- S Muñoz-Guerra, F López-Carrasquero, JM Fernández-Santín, JA Subirana. Helical Nylons-3, [Poly(α -alkyl- β -L-aspartate)s]. En: Polymeric Materials Encyclopedia, CRC Press, Vol 6, pp 4694-4700, Boca Ratón (1996).
- JM Fernández-Santín, J Aymamí, A Rodríguez-Galán, S Muñoz-Guerra, JA Subirana. A pseudo α -helix from poly (α -isobutyl-L-aspartate), a nylon-3 derivative. **Nature**, **311**, 53 (1984).
- F López-Carrasquero, M García-Alvarez, S Muñoz-Guerra. Poly(α -*n*-alkyl-L-aspartates): A new family of helical nylons. **Polymer**, **35**, 4502-4510 (1994).
- F López-Carrasquero, S Montserrat, A Martínez de Ilarduya, S Muñoz-Guerra. Structure and Thermal Properties of New Comb-like Polyamides: Helical Poly(β -L-aspartate)s containing linear alkyl side Chain. **Macromolecules**, **28**, 5535-5546 (1995).
- S Muñoz-Guerra, F López-Carrasquero, C Alemán, M Morillo, V Castelleto, I Hamley. Supramolecular Layered Structures of Comb-like Poly(β -peptide)s Showing Thermo-chromic Properties. **Advanced Materials**, **14**, 203-205 (2002).
- R Ramírez, M Morillo, ML Arnal, F López-Carrasquero, A Martínez de Ilarduya, S Muñoz-Guerra. Synthesis and structure of random and block copoly(β ,L-aspartate)s containing short and long alkyl side chains. **Polymer**, **41**, 8475-8486 (2000).
- F López-Carrasquero, V Incani, M Báez, C Torres, A Alla, A Martínez de Ilarduya, S Muñoz-Guerra. Hairy-road Random copoly(β ,L-aspartate)s Containing Alkyl and Benzyl side Groups. **Polymer**, **44**, 1-6 (2003).
- M García-Alvarez, A Martínez de Ilarduya, F López-Carrasquero, JM Fernández-Santín, S Muñoz-Guerra. Poly(α -isobutyl- β -D,L-aspartate)s: Polymerization Effects on Configuration and Crystal Structure of the Stereocopolymers. **J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.**, **34**, 1959-1968 (1996).
- M García, F López-Carrasquero, E Tort, A Rodríguez, S Muñoz-Guerra. Synthesis of optically active 4-alkoxy-carbonyl-beta-lactams from L-aspartic acid. **Synthetic Commun.**, **24**, 745-753 (1994).
- ME Báez. Nuevos complejos iónicos y estéreo-copolímeros derivados de ácidos naturales. Tesis Doctoral Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela (2008).
- F López-Carrasquero, C Aleman, S Muñoz-Guerra. Conformational analysis of Helical poly(β -L-aspartate)s by infrared dichroism. **Biopolymers**, **36**, 263-271 (1995).