

SINTESIS Y CARACTERIZACION DE ESTERES DE POLI GLUTAMATO

Javier Nakamatsu* , William H. Daly* *

INTRODUCCION

En los últimos años, muchos esfuerzos de la ciencia macromolecular se han visto orientados hacia la síntesis y estudios fisicoquímicos de los llamados polímeros de alta performance. Estos polímeros son diseñados para aplicaciones que requieren propiedades mecánicas extremadamente exigentes y a la vez son muy ligeros. Los polímeros de alta performance se caracterizan por poseer rigidez estructural, ya sea en la cadena principal o en los grupos laterales. Algunos ejemplos de materiales con alto grado de anisotropía incluyen poliamidas y poliésteres aromáticos, poli(benzobisoxazoles), polipéptidos y polisacáridos.

Los polímeros de alta performance encuentran sus aplicaciones más importantes en áreas que requieren materiales con especificaciones extremadamente rigurosas y en las cuales el costo no es un factor determinante. Algunas de las áreas en que estos materiales han encontrado gran aplicación son en la industria aeroespacial, equipos deportivos de alta calidad, equipos para protección de proyectiles (chalecos anti-balas), refuerzos de neumáticos, sogas

* Pontificia Universidad Católica del Perú. Departamento de Ciencias. Sección Química.

** Louisiana State University. Macromolecular Studies Group. Departamento de Química. Baton Rouge, Louisiana, EEUU.

y cables. Se están experimentando actualmente posibles usos en las áreas de electrónica, telecomunicaciones y materiales para ambientes altamente hostiles [1].

Muchos polímeros de alta performance han sido conocidos por varios años, sin embargo, sólo unos pocos son utilizados comercialmente en la actualidad. El principal inconveniente es la imposibilidad de su procesamiento con técnicas comunmente empleadas para polímeros pues estos materiales son en su mayoría insolubles en solventes comunes y se descomponen antes de fundirse. Por esto, es imprescindible un mejor entendimiento de los procedimientos sintéticos para su fabricación, así como sus comportamientos tanto en solución como en fundido.

Los poliglutamatos son un tipo de polímero de alta performance que poseen rigidez en la cadena principal. Los ésteres de poliglutamatos son polipéptidos compuestos por una unidad monomérica derivada de un éster del ácido α ,L-glutámico. Estas macromoléculas deben su anisotropía a su habilidad de formar hélices tipo α , similarmente a proteínas naturales. Si bien se han sintetizado varios tipos de ésteres de poliglutamato, los derivados con grupos bencilo y estearilo ofrecen una ventaja para su estudio: su alta solubilidad en solventes orgánicos comunes [2,3]. La figura 1 muestra las estructuras de estos dos polímeros. En determinados solventes y en el fundido, estos polímeros adoptan la conformación de hélice- α , la cual proporciona rigidez a la cadena principal de la molécula. La estructura es de un cilindro rígido rodeado de las cadenas laterales que se extienden radialmente hacia afuera. La figura 2 muestra un esquema de esta estructura macromolecular. Estos polímeros pueden sufrir transformaciones de hélice- α a cadena amorfa por variación de solventes o acidez de la solución.

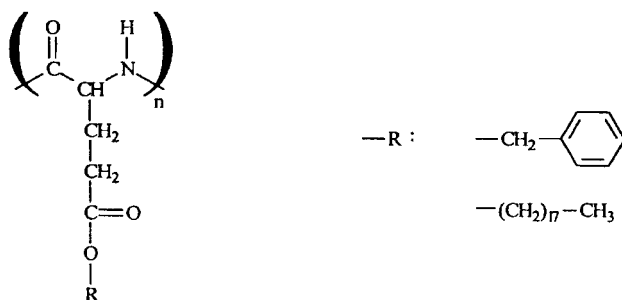


Figura 1. Estructuras de poli(glutamato de estearilo) y poli(glutamato de bencilo)

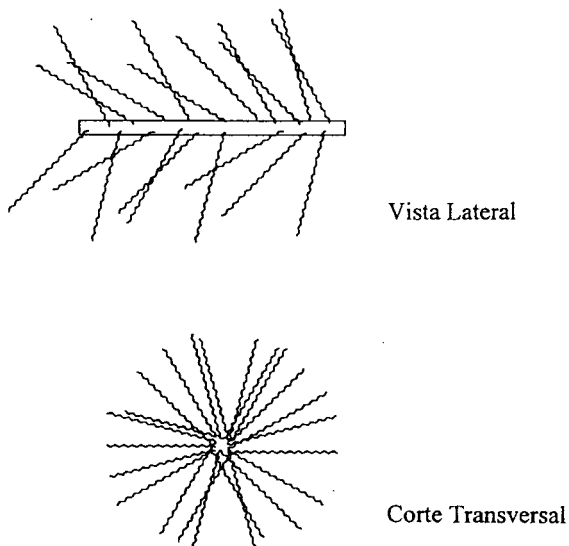


Figura 2. Esquema de la conformación rígida del poli(glutamato de estearilo)

Los ésteres de poliglutamatos son normalmente sintetizados a partir reacciones de apertura de anillos de anhídridos N-carboxílicos de ácido glutámico (figura 3). Aún cuando la polimerización de estos monómeros se ha utilizado por varias décadas, el mecanismo de formación del polímero no ha podido ser aún controlado completamente. Se sabe que existen varios mecanismos que compiten simultáneamente dependiendo de las condiciones de la reacción, así como del tipo de iniciador empleado. Las figuras 4 y 5 muestran los mecanismos de polimerización con iniciadores de amina primaria y base fuerte, respectivamente. Todos estos factores contribuyen al aumento de la dispersidad del peso molecular del producto [4-10].

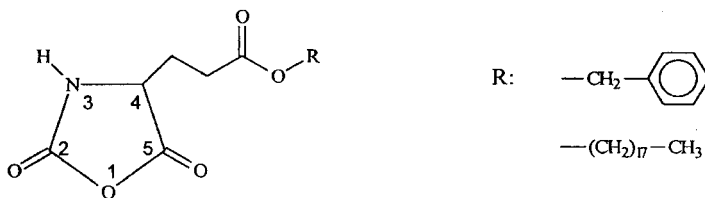


Figura 3. Anhídrido N-carboxílico de glutamato de estearilo y bencilo

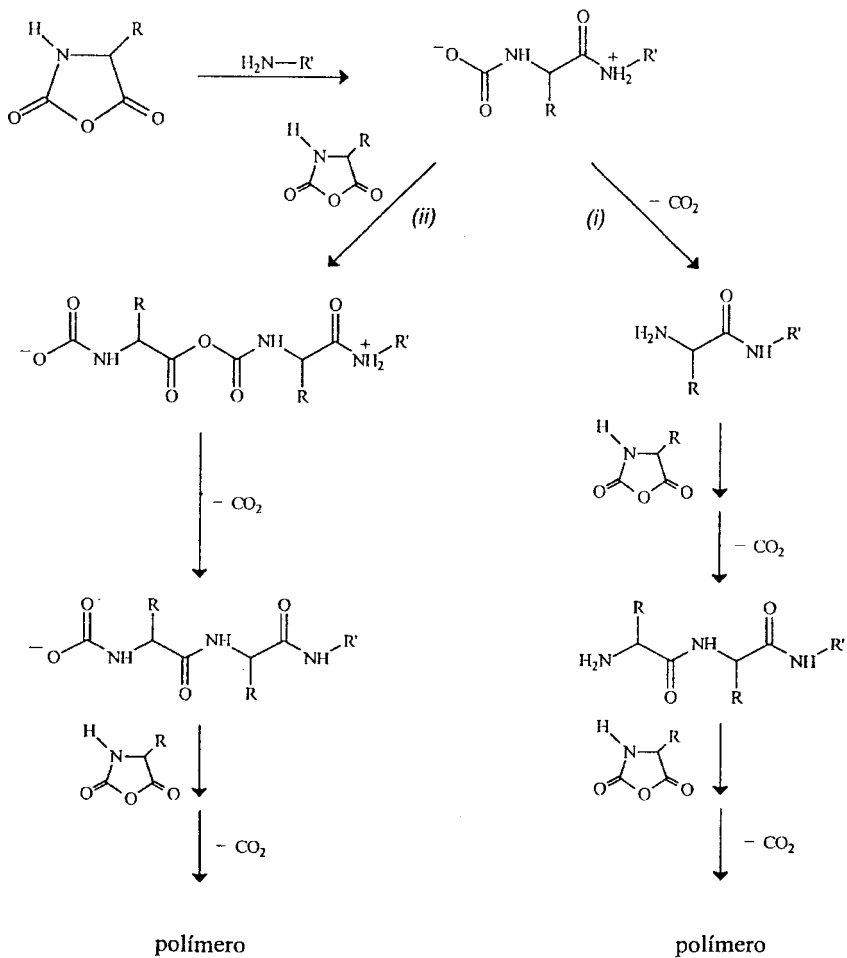


Figura 4. Mecanismo de polimerización iniciado por una amina primaria

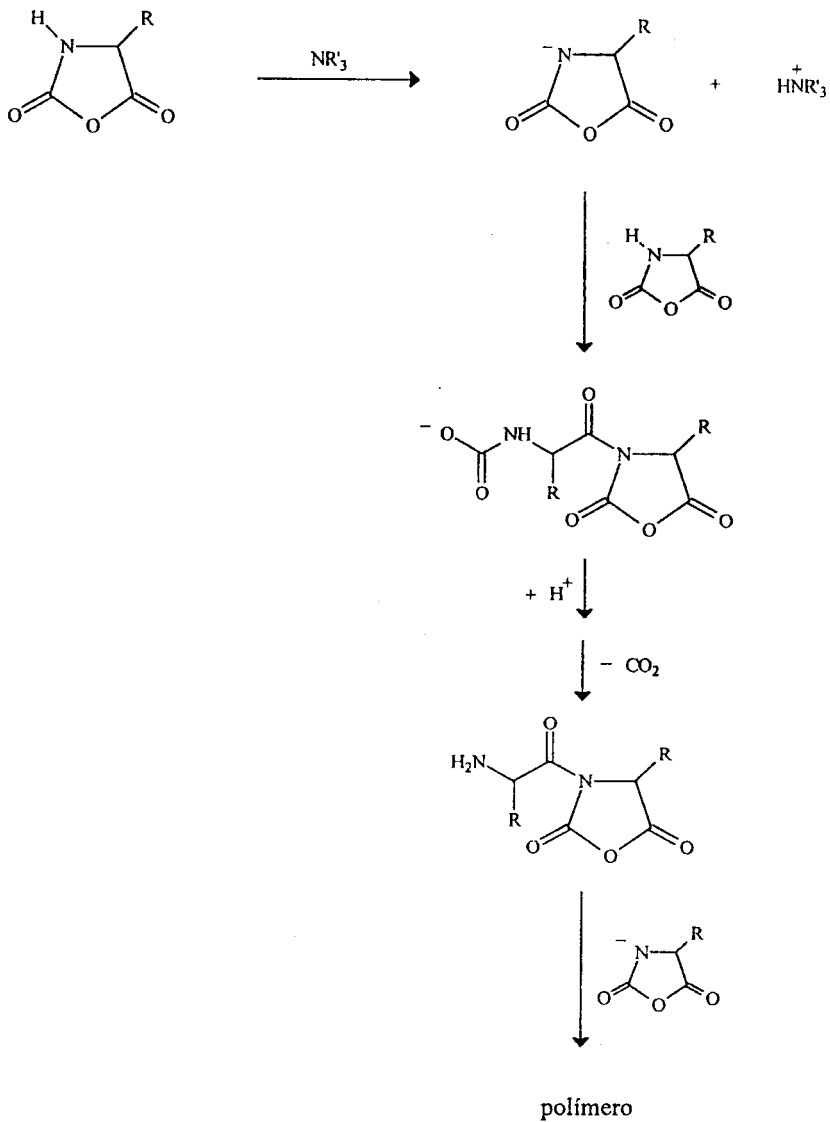


Figura 5. Mecanismo de polimerización iniciado por una amina terciaria

Las futuras aplicaciones de los ésteres de poliglutamatos radican en su habilidad de formar estructuras organizadas tanto en solución como en el fundido. Las características que los hacen altamente interesantes son la rigidez del esqueleto del polímero, las propiedades que las cadenas laterales confieren al producto y la quiralidad de la hélice- α . Se han reportado numerosas patentes respecto a productos derivados de poliglutamatos, siendo la mayoría de ellos como fibras textiles y películas delgadas como sustituyentes de cueros (con propiedades superiores al cuero) [11]. Otras aplicaciones reportadas involucran la preparación de membranas permeables, base para películas fotográficas y sistemas de liberación controlada de drogas [11].

La rigidez de estos polímeros les permite formar cristales líquidos, tanto en solución como en el fundido. En los últimos años se han realizado avances importantes en arquitectura molecular utilizando esta clase de polímeros gracias a su posibilidad de formar películas monomoleculares (Langmuir-Blodgett) [12-17].

El gran potencial de los ésteres de poliglutamatos se ve, sin embargo, limitado por la carencia de estudios más profundos de sus propiedades físicas. Para esto, las muestras a estudiar requieren ser caracterizadas muy cuidadosamente. Las propiedades físicas de los polímeros dependen en gran medida no sólo de la naturaleza del polímero sino de su peso molecular y su dispersidad. Esto exige que para cualquier estudio de propiedades físicas debe haber primero una caracterización completa de muestras de baja dispersión en el peso molecular. Uno de los objetivos de este trabajo es, pues, la obtención y caracterización de ésteres de poliglutamatos con baja dispersión en el peso molecular. Una forma de alcanzar este objetivo fue por análisis de diversos iniciadores. Otra metodología fue el fraccionamiento de muestras con alta dispersidad en el peso molecular.

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos con un equipo Perkin Elmer 1760 XFT. Los espectros de ^1H -RMN se obtuvieron con un aparato Bruker 200 MHz o Bruker 250 Mhz. El equipo de cromatografía de permeación en gel consistió en una unidad programable para suministro de solvente Waters 590, dos columnas conectadas en serie, una Phenogel 10 MXH (NFO, 300x7.8 mm, 10 mm) y la otra Phenogel 10 (NFO, 300x7.8 mm, 10-5 Å). El detector fue un refractómetro diferencial Waters 410.

Síntesis de glutamato de estearilo: Se mezclaron 90.0 g de alcohol esteárico (1-octadecanol) y 13.0 g de ácido L-glutámico con 130 mL de *tert*-butanol. La mezcla se calentó a 40°C y se añadió, gota a gota, 9 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calentó a 65°C bajo reflujo hasta su homogenización. Después de esto, se retiró la fuente de calor continuando con la agitación y se agregaron 9 mL de trietilamina, seguidos de 15 mL de agua, 220 mL etanol y 51 mL adicionales de trietilamina. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto se recrystalizó en una mezcla de 500 mL de agua y 500 mL de *n*-butanol a 93°C. Los cristales se lavaron con metanol caliente y éter etílico. Rendimiento: 35%.

Síntesis de anhídrido N-carboxílico de glutamato de estearilo: Se suspendieron 2.0 g de glutamato de estearilo en 50 mL de THF y se calentaron a 50°C en un balón de dos bocas adaptado a un flujo de nitrógeno seco y a un condensador conectado a una trampa para coleccionar subproductos como ácido clorhídrico y fosgeno. A esta temperatura se añadieron 0.5 g (1/3 moles) de trifosgeno y se hizo burbujear un pequeño flujo de nitrógeno por la mezcla. La mezcla se volvió homogénea en 20-30 minutos. Después de 2 horas de reacción la solución se precipitó en 500 mL de hexano seco y se refrigeró por un día. El producto se filtró bajo argón y se secó en vacío. Para su purificación, el producto se volvió a disolver en THF y precipitar en hexano. Rendimiento: 90%. ¹H-RMN, δ: 0.8 ppm (t), 1.3 ppm (s), 2.2 ppm (m), 2.6 ppm (t), 4.1 ppm (t), 4.4 ppm (t), 6.8 ppm (s).

Síntesis de poli(glutamato de estearilo): A una solución de monómero (anhídrido N-carboxílico de glutamato de estearilo) en THF de aproximadamente 10% de concentración, se añadió una cantidad deseada de iniciador (dependiendo del grado de polimerización deseado). Se emplearon bencilamina, trietilamina y metóxido de sodio como iniciadores, en cantidades deseadas. La polimerización demoró entre 3 y 4 días, dependiendo del iniciador empleado. La reacción se mantuvo libre de humedad con un tubo desecante de cloruro de calcio. Cuando todo el monómero hubo reaccionado la solución se concentró al vacío y se precipitó en metanol. El producto se filtró y secó al vacío. Rendimiento: 90%.

Síntesis de glutamato de bencilo: Una mezcla de 35.0 g de ácido glutámico, 125 mL de alcohol bencílico y 35 mL de ácido clorhídrico concentrado se calentó a 65°C con agitación. Cuando la mezcla se volvió homogénea se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadieron 750 mL de acetona y se refrigeró. Este producto, el clorhidrato, se filtró y secó. Después se disolvió en 200 mL de agua helada y se neutralizó con una solución saturada de

bicarbonato de sodio. El precipitado formado se filtró y lavó con agua helada. El éster formado se recrystalizó con agua caliente. Rendimiento: 22%. La síntesis del anhídrido N-carboxílico de glutamato de bencilo fue similar al procedimiento utilizado para el glutamato de estearilo.

Síntesis de poli(glutamato de bencilo)-co-poli(glutamato de estearilo): 0.70 g de anhídrido N-carboxílico de glutamato de estearilo se mezclaron con 0.50 g de anhídrido N-carboxílico de glutamato de bencilo en 15 mL de THF. A la mezcla se añadieron 0.0042 g de bencilamina como iniciador. Después de 4 días de reacción a temperatura ambiente, el producto se precipitó en metanol. Después de filtrado el producto, éste se secó al vacío. Rendimiento: 90%.

Fraccionamiento de poli(glutamato de estearilo): El polímero a ser fraccionado se disolvió en THF a temperatura ambiente, a una concentración aproximada de 0.05 g/mL. La solución se agitó y se añadió el no-solvente, metanol, gota a gota. Al aparecer turbidez se detuvo la adición del no-solvente y la mezcla se calentó a 40°C, temperatura a la cual la mezcla se volvió homogénea. La solución se dejó enfriar lentamente y la turbidez reapareció. La mezcla fue centrifugada y el líquido sobrenadante se colocó en un matraz limpio. Se repitió la misma operación con esta solución para obtener varias fracciones. Cada fracción se analizó por cromatografía de permeación de gel.

DISCUSION DE RESULTADOS

La síntesis del éster, glutamato de estearilo, a partir del ácido glutámico y alcohol esteárico, fue reportada por Wasserman [18]. Según este procedimiento, el uso de ácido sulfúrico como catalizador y *tert*-butanol como solvente, son críticos. Estas condiciones son determinantes para que la esterificación se produzca selectivamente en el grupo carboxílico en posición γ .

La formación del anhídrido N-carboxílico de glutamato de estearilo con trifosgeno ha sido descrita previamente por Daly y Poché [19]. Debe prestarse cuidado a la producción de subproductos tóxicos como ácido clorhídrico y especialmente fosgeno. Esta reacción es sensible a la temperatura y a la presencia de nucleófilos, como el agua. La presencia de pequeñas cantidades de agua puede iniciar la reacción de polimerización. La formación del anhídrido N-carboxílico puede ser fácilmente detectada por espectroscopía infrarroja. Las frecuencias de estiramiento para grupos carbonilo del anillo aparecen a 1855 y 1780 cm^{-1} (figura 6).

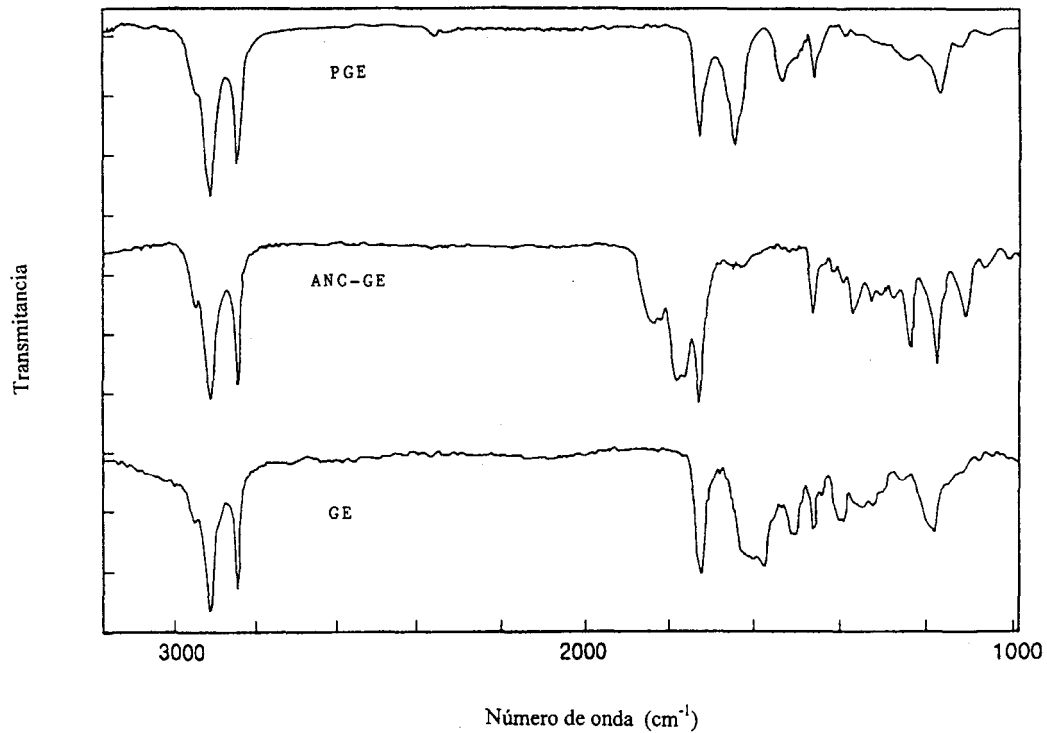


Figura 6. Espectro IR de glutamato de estearilo (GE), anhídrido N-carboxílico de glutamato de estearilo (ANC-GE) y poli(glutamato de estearilo) (PGE)

Para la polimerización del anhídrido la elección del iniciador es de suma importancia, puesto que su naturaleza es un factor determinante en el mecanismo de polimerización. Las aminas primarias producen polímeros de menor dispersidad en el peso molecular cuando son utilizadas en bajas proporciones de monómero a iniciador (<100). Altas proporciones de monómero a iniciador producen polímeros de peso molecular muy disperso, incluso distribuciones de peso molecular bimodal. Para la obtención de polímeros de elevado peso molecular se requiere una base fuerte como iniciador. Esta puede ser metóxido de sodio o una amina terciaria. Debe ponerse especial cuidado en el manejo del monómero, pequeñas cantidades de impurezas pueden iniciar la polimerización o afectar su cinética produciendo alta dispersión en el peso molecular del producto. El material de vidrio a ser utilizado debe estar completamente seco y los solventes deben ser tratados previamente a entrar en contacto con el monómero.

La reacción de polimerización puede ser seguida por espectroscopía infrarroja. La desaparición de las señales características de los grupos carbonilo en el anhídrido cíclico del monómero muestran el consumo del mismo. Por otro lado, las bandas en el espectro infrarrojo en la región 1600 - 1800 cm^{-1} también proveen información sobre la conformación adoptada por la cadena (hélice- α , lámina- β o cadena amorfa) [3].

La espectroscopía de ^1H -RMN del poli(glutamato de estearilo) muestra los diferentes tipos de protones presentes en el polímero (figura 7). Las señales entre δ 2.0 y 2.8 ppm corresponden a hidrógenos en posiciones β y γ . La señal del hidrógeno α se superpone a la de los hidrógenos del grupo O-CH_2 - (a en la figura) a δ 4.0 ppm. Los hidrógenos de los dos siguientes grupos metilenos (b y c en la figura) aparecen a δ =1.8 ppm y 1.6 ppm, respectivamente. Los demás metilenos de la cadena lateral aparecen a δ entre 1.2 y 1.3. Los hidrógenos del grupo metilo terminal de la cadena lateral aparecen a δ =0.8 ppm. La espectroscopía de ^1H -RMN también da información sobre la conformación del polímero, la posición de las señales de los hidrógenos α es δ 4.0 ppm cuando la cadena adopta la forma de hélice α . La helicidad puede ser destruida por la adición de ácido trifluoroacético, que produce el rompimiento de enlaces de hidrógeno intramoleculares, en este caso, la señal de los hidrógenos α se desplaza a 4.5 ppm (indicativo de conformación amorfa). En los métodos ordinarios para la obtención de poli(glutamato de bencilo)-co-poli(glutamato de estearilo) se realiza una transesterificación parcial del poli(glutamato de bencilo) con alcohol esteárico. Las condiciones de esta reacción de transesterificación son generalmente drásticas pues requieren altas

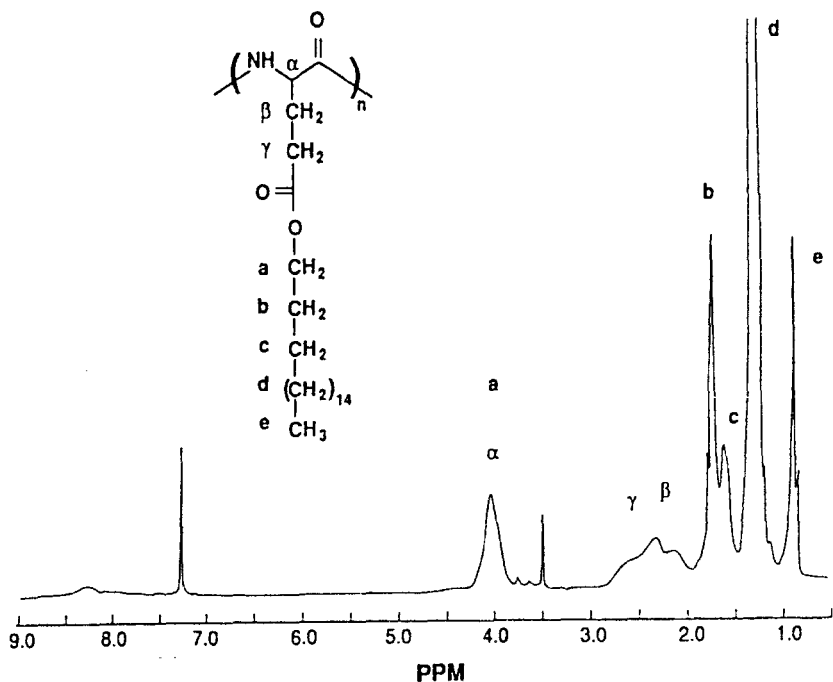


Figura 7. Espectro de ¹H-RMN de poli(glutamato de estearilo) en CDCl₃

temperaturas así como la presencia de ácidos fuertes (como el ácido *para*-toluensulfónico) como catalizadores. Estas condiciones también favorecen la ruptura de algunos de los enlaces amida en la cadena principal, produciendo una disminución del peso molecular del polímero, y modificando su dispersidad. Una alternativa a este método, es la polimerización de los dos tipos de monómeros en presencia de un iniciador. Esta polimerización se realiza en forma similar a la producción de los homopolímeros. El copolímero así obtenido produce el siguiente espectro de ¹H-RMN (figura 8) en cloroformo deuterado. De las integrales de las señales que aparecen a δ=5.0 ppm (correspondiente a los hidrógenos benéficos de las unidades de éster de bencilo) y δ=0.9 ppm (grupos metilo terminales de las unidades de glutamato de estearilo) se calcula la proporción presente de ambas unidades. La proporción obtenida es de 30:70 (bencilo:estearilo). Este copolímero es soluble en solventes orgánicos como THF, cloroformo y diclorometano.

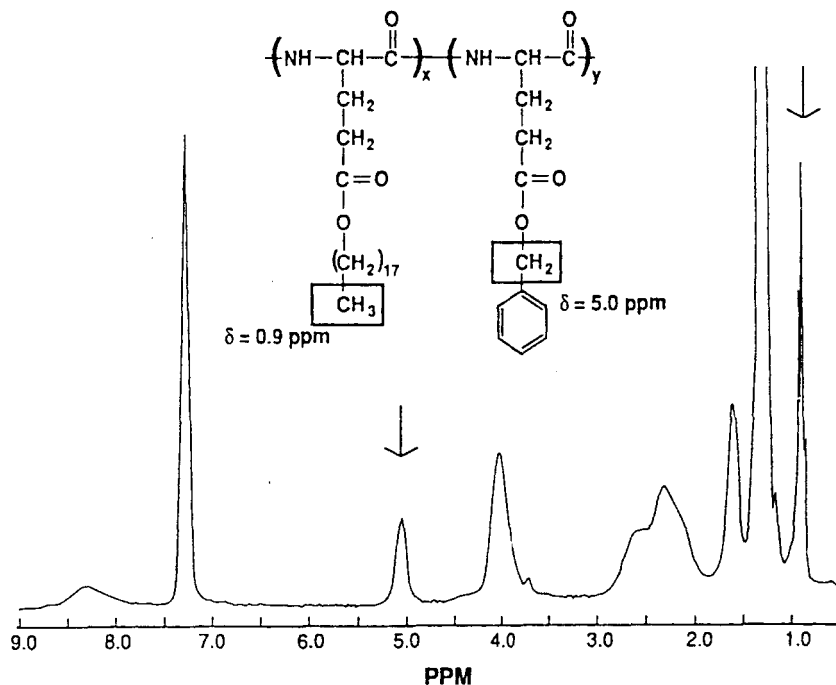


Figura 8. Espectro de ^1H -RMN de poli(glutamato de bencilo)-co-poli(glutamato de estearilo) en CDCl_3

En cuanto al fraccionamiento de muestras polidispersas de poli(glutamato de estearilo), se probaron dos sistemas de solvente/no-solvente, hexano/acetona y THF/metanol. El primer sistema requiere ser calentado a 30°C para la disolución del polímero, y en algunos casos durante el proceso de fraccionamiento se producen geles que son difíciles de manipular. Con el segundo sistema no hay formación de geles y el polímero es soluble en THF a temperatura ambiente. Este sistema permite un fraccionamiento exitoso de poli(glutamato de estearilo). El resultado del fraccionamiento del polímero se analizó por cromatografía en gel. La figura 9 muestra los resultados del fraccionamiento, así como el polímero original (de distribución bimodal). Las dos primeras fracciones muestran baja dispersidad de peso molecular.

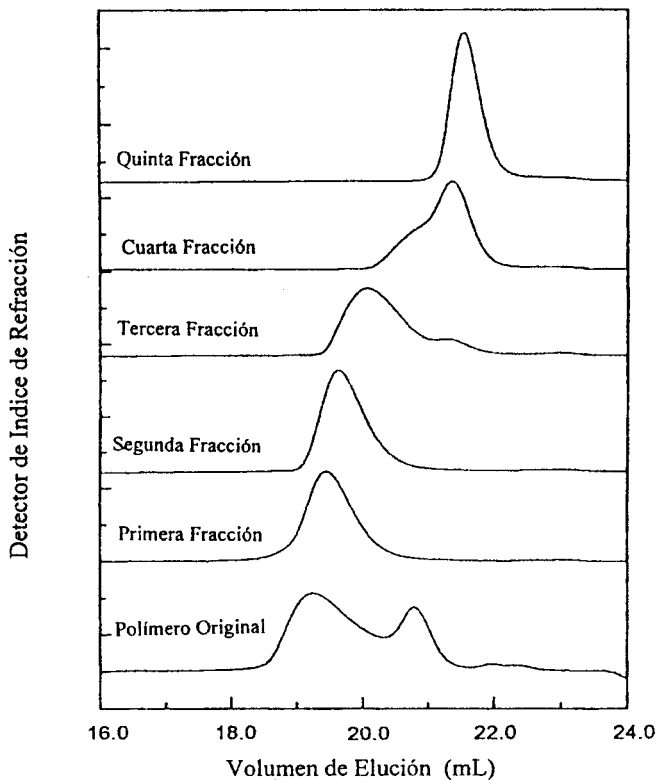


Figura 9. Resultados de la cromatografía de permeación en gel de las muestras obtenidas del fraccionamiento

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la colaboración del Dr. Paul S. Russo del Departamento de Química de Louisiana State University, Baton Rouge, Louisiana, EEUU. Así mismo, al mismo departamento por el uso de los equipos y reactivos necesarios para el desarrollo de esta investigación, así como parte de su financiamiento. Y a la National Science Foundation de los EEUU por la mayor parte del financiamiento del proyecto.

REFERENCIAS

1. Kroschwitz, J.I. (1990) **Concise Encyclopedia of Polymer Science and Engineering**. John Wiley & Sons, Inc., New York.
2. Watanabe, J.; Ono, H.; Uematsu, Y.; Abe, A. (1985) *Macromolecules* **18**, 2141.
3. Pryustupa, D.A.; Donald, A.M. (1993) *Macromolecules* **26**, 1947.
4. Odian, G. (1981) **Principles of Polymerization**. John Wiley & Sons, Inc., New York.
5. Kricheldorf, H.R. (1987) **α -Amino Acid-N-Carboxy-Anhydrides and Related Heterocycles**. Springer-Verlag, Berlin.
6. Imanishi, Y. (1981) *Pure & Appl. Chem* **53**, 715.
7. Goodman, M.; Peggion, E.; Szwarc, M.; Bamford, C.H. (1977) *Macromolecules* **10**, 1299.
8. Goodman, M.; Peggion, E. (1981) *Pure & Appl. Chem* **53**, 699.
9. Sekiguchi, H. (1981) *Pure & Appl. Chem* **53**, 1689.
10. Terbojevich, M.; Pizzio, G.; Peggion, E.; Cosani, A.; Scoffone, E. (1967) *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 2733.
11. Block, H. (1983) **Poly(γ -Benzyl-L-Glutamate) and Other Glutamic Acid Containing Polymers**. Gordon and Breach Science Publishers, Inc., Glasgow.
12. Schwiegk, S.; Vahlenkamp, T.; Xu, Y.; Wegner, G. (1992) *Macromolecules* **25**, 2513.
13. Schmitt, F.J.; Yoshizawa, H.; Schmidt, A.; Duda, G.; Knoll, W.; Wegner, G.; Israelachvili (1995) *Macromolecules* **28**, 3401.
14. Wegner, G. (1993) *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **235**, 1.
15. Hickel, W.; Duda, G.; Jurich, M.; Kroh, T.; Rockford, K.; Stegeman, G.I.; Swalen, J.D.; Wegner, G.; Knoll, W. (1990) *Langmuir* **6**, 1403.
16. Tsukruk, V.V.; Foster, M.D.; Reneker, D.H.; Schmidt, A.; Knoll, W. (1993) *Langmuir* **9**, 3538.
17. Wasserman, D.; Garber, J.D.; Meigs, F.M. (1966) *US Patent* 3285953 *Chem. Abs.* **64**, 21256F.
18. Daly, W.H.; Poché, D. (1988) *Tetrahedron Letters* **29**, 5859.