

11º CONGRESSO BRASILEIRO DE POLÍMEROS

16 a 20 de Outubro de 2011
Campos do Jordão - SP



Síntese de um novo copolímero de blocos Poli(3-hidroxi-butilato-*co*-3-hidroxi-valerato)-*b*-poli(metacrilato de metila-*co*-dimetilaminoetila) via ATRP

Marli L. Tebaldi^{1*}, Sérgio R. Montoro³, Cesar Petzhold¹, Silvia S. Guterres², Adriana R. Pohlmann^{1,2}.

1. Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, CP 15003, Porto Alegre, 91501-970, RS, Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.
3. UNESP - Univ Estadual Paulista, FEG - Faculdade de Engenharia de Guaratinguetá, 12516-410, Guaratinguetá/SP, Brasil

* marli@iq.ufrgs.br

Resumo: A síntese de um novo copolímero de diblocos Poli(3-hidroxi-butilato-*co*-3-hidroxi-valerato)-*b*-poli(metacrilato de metila-*co*-dimetilaminoetila), PHBHV-*b*-(MMA-*co*-DMAEMA) via polimerização radicalar por transferência atômica (ATRP) é reportada nesse trabalho. Primeiramente, o macroiniciador PHBHV-Br foi funcionalizado por esterificação do PHBHV de massa molecular reduzida com o brometo de 2-bromoisobutirila, o qual foi subsequentemente usado na preparação do copolímero de diblocos do tipo PHBHV-*b*-(MMA-*co*-DMAEMA) sob condições ATRP. As estruturas e características moleculares dos polímeros foram analisadas por RMN ¹H e cromatografia de permeação em gel (GPC).

Palavras-chave: Poli(3-hidroxi-butilato-*co*-3-hidroxi-valerato), ATRP, Copolímero, Metacrilato de metila, Metacrilato de 2-dimetilaminoetila.

Abstract: The synthesis of a new dyblock copolymer Poly(3-hydroxybutyrate-*co*-3-hydroxyvalerate), *b*-poly(methyl methacrylate-*co*-dimethylaminoethyl methacrylate), PHBHV-*b*-(MMA-*co*-DMAEMA), via atom transfer radical polymerization (ATRP) is reported in this work. Firstly, the PHBHV-Br macroinitiator was synthesized by esterification of PHBHV of low molecular weight with 2-bromoisobutyryl bromide, which was subsequently used in the preparation of diblock copolymer as PHBHV-*b*-(MMA-*co*-DMAEMA) under ATRP conditions. The structures and molecular characteristics of polymers were analyzed by ¹H NMR and gel permeation chromatography (GPC).

Keywords: Poly(3-hydroxybutyrate-*co*-3-hydroxyvalerate), ATRP, Copolymer, Methyl methacrylate, 2-Dimethylaminoethyl methacrylate.

Introdução

Nos últimos anos, a necessidade do desenvolvimento de novos materiais biodegradáveis e/ou biocompatíveis obtidos a partir de fontes renováveis tem atraído um grande interesse científico e tecnológico, em especial para aplicações biomédicas [1-5]. Assim, os materiais bioabsorvíveis (biopolímeros) passaram a ter uma atenção especial. Entre os biomateriais mais utilizados destacam-se os biopolímeros provenientes de substâncias como ácido láctico, ácido glicólico e seus copolímeros [6]. No entanto, outros polímeros biodegradáveis têm sido estudados para aumentar o número de materiais disponíveis para aplicações médicas e farmacêuticas. Entre eles encontramos o PHB (poli-3-hidroxi-butilato) e seu copolímero PHBHV (poli-3-hidroxi-butilato-*co*-3-hidroxi-valerato), da família dos polihidroxicanoatos (PHAs) [7]. Esses polímeros possuem aplicações em diversas áreas que vão desde embalagens à fabricação de nanodispositivos

inteligentes até os biomateriais. No entanto, esses materiais necessitam modificações químicas para melhorar suas propriedades mecânicas e viscoelásticas para algumas aplicações médicas e industriais. Alguns estudos tem sido direcionados para esse propósito, como por exemplo, inserção de outras unidades monoméricas no PHB para o controle da massa molecular e o ajuste da velocidade de degradação. Nguyen, S. *et al.* prepararam copolímeros graftizados de PMMA via polimerização radicalar convencional usando como precursores macromônmeros de PHB obtidos por esterificação com HEMA (metacrilato de hidroxietila)[8]. Os materiais obtidos apresentaram boas características para formulações de cimento ósseo. Copolímeros biodegradáveis de di-tri e multiblocos de MMA e estireno também foram obtidos a partir de macroazoiniciadores de PHB [9]. Com o desenvolvimento das novas técnicas de polimerização radicalar controlada “viva” [10-11], em especial a ATRP, surgiu uma nova era na síntese de polímeros. Essas técnicas permitem um extraordinário controle da estrutura molecular dos polímeros, além de possibilitar inúmeras possibilidades de modificações pós-polimerização, devido ao fato das cadeias possuírem extremidades funcionalizadas. Esse fator é essencial para a síntese de novos e modernos materiais poliméricos, uma vez que são necessárias cada vez mais e mais macromoléculas complexas para o rápido crescimento nos campos da nano e biotecnologia [2,9,12].

Nesse contexto, a transformação de polímeros de PHAs em macroiniciadores através de reações de substituição dos grupos terminais e sua posterior utilização em ATRP é uma estratégia promissora para a obtenção de biopolímeros com propriedades adequadas em aplicações específicas. Arslan, H. *et al.* transformaram o PHB em macroiniciador clorado (PHB-Cl) para obter copolímeros graftizados de PHB-g-PMMA via ATRP [13]. Zhang, X. *et al.* sintetizaram copolímeros de triblocos biodegradáveis de poli(acrilato de *t*-butila)–poli[(*R*)-3-hidroxi butirato]–poli(acrilato de *t*-butila) utilizando macroiniciadores dibromados de PHB via ATRP [14].

Copolímeros de PHBHV, quando comparados ao PHB, apresentam propriedades físicas diferenciadas e melhoradas, em especial as propriedades mecânicas. Baseados nesse contexto e motivados pelo crescente avanço nessa área, o nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo estudos relacionados à redução da massa molecular do PHBHV[15-16], bem como posteriores modificações estruturais, com o propósito de obter materiais com propriedades melhoradas.

Assim, o objetivo do presente trabalho foi a transformação de polímeros de PHBHV de massa molecular reduzida em macroiniciadores ATRP para sua utilização na obtenção de copolímeros em bloco do tipo PHBHV-*b*-(MMA-*co*-DMAEMA), os quais podem responder a estímulos externos como pH e temperatura, devido às propriedades de dupla sensibilidade do PDMAEMA.

Experimental

Materials

O PHBHV utilizado como material de partida foi cedido pela empresa PHB Industrial S/A. A composição (%) do copolímero é de 90,2: 9,8 de HB e HV, respectivamente. O brometo de 2-bromo isobutirila (99%, Aldrich), N, N, N,N'',N''- Pentametil dietilenotriamina (PMDETA, 99%, Aldrich), dimetilaminopiridina (DMAP, Aldrich) e os solventes clorofórmio PA (99%, Anidrol) e hexano (97%, Nuclear) foram usados sem purificação prévia. O diclorometano PA (99%, Nuclear) foi seco e destilado com P₂O₅. O brometo de cobre (I) (CuBr, 98%, Aldrich) foi purificado conforme descrito na literatura [17]. Trietilamina (TEA, Vetec) foi previamente seca com KOH e destilada sob CaH₂. Os monômeros MMA, (99%, Aldrich) e o DMAEMA (98%, Aldrich) foram passados através de uma coluna de sílica gel para a remoção de inibidores. Para a síntese dos MI foi utilizado um PHBHV de massa molecular reduzida (M_w = 8100 g/mol, M_n = 5800 g/mol, IP = 1,41) obtido através da metodologia de redução com NaBH₄, conforme trabalho descrito anteriormente [16].

Methodologies

Síntese do macroiniciador bromado PHBHV

10 mL de CH₂Cl₂ seco, TEA (0,6 mL, 3,8 mmóis) e DMAP (0,45g, 0,375 mmóis) foram misturados e a solução foi transferida para um balão de três bocas equipado com condensador e funil de adição. O sistema foi deixado em agitação sob atmosfera de argônio. Após resfriamento a 0°C, foi adicionado através de um funil de adição, brometo de 2-isobutirila (2,5 equivalentes molar em relação ao PHBHV) dissolvido em 10 mL de CH₂Cl₂ seco. Para a dispersão formada foi adicionado gota a gota 2,5 g (3,75mmóis) de PHBHV em 20 mL de CH₂Cl₂ sob atmosfera de argônio. A seguir o sistema reacional foi deixado na t. a. sob agitação magnética durante 24 horas.

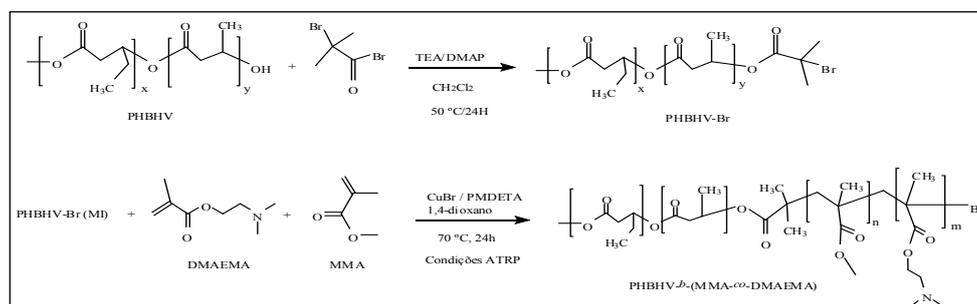
Síntese do copolímero de dibloco do tipo PHBHV-b-(MMA-co-DMAEMA)

MMA (1g, 10 mmóis), DMAEMA (1g, 6,3 mmóis), PHBHV-Br (0,3g, 5.10⁻² mmóis) e 3 mL de 1,4-dioxano foram dissolvidos num balão de rosca com septo. A mistura foi degazeificada com argônio durante 15 minutos. Após, foi adicionado a esse sistema 8 mg de CuBr (5.10⁻² mmóis) e 14 mg do ligante PMDETA (6,5.10⁻² mmóis) sob atmosfera de argônio. A mistura foi degazeificada mais 10 minutos e depois colocada para reagir num banho de óleo na temperatura de 70°C. Após 24h a mistura a reação foi encerrada pela exposição ao ar e adição de 3 mL de CHCl₃. O copolímero foi precipitado em 80 mL de ciclohexano gelado, seco sob vácuo. As massas moleculares e

polidispersão do MI e copolímero foi determinada através de GPC (GPCMax Tripledetector - Viscotek) conectado a um refratômetro diferencial (Waters 410) com três colunas (Styragel, 10^4 , 10^5 e 10^6 Å). O equipamento foi calibrado com padrões de PS monodisperso. CHCl_3 e THF foram usados como solventes. A estrutura dos polímeros foi comprovada por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (INOVA-300 Varian), empregando-se clorofórmio deuterado como solvente. Essa técnica também foi utilizada também para determinação da composição dos copolímeros. Tetrametilsilano foi utilizado como padrão interno.

Resultados e Discussão

O procedimento sintético da síntese do macroiniciador PHBHV-Br e a polimerização do MMA e DMAEMA via ATRP estão apresentados no Esq. 1. Neste trabalho, foram obtidos copolímeros de diblocos de PHBHV-*b*-(MMA-*co*-DMAEMA) através de dois passos consecutivos. Primeiramente o PHBHV-Br (macroiniciador) foi sintetizado reagindo PHBHV de massa molecular reduzida ($M_n=5800$ g/mol) com brometo de 2-bromo isobutirila adaptando um procedimento da literatura [18]. A seguir, o PHBHV funcionalizado foi utilizado na reação de extensão de cadeia com os monômeros metacrilatos MMA e DMAEMA em condições ATRP.



Esquema 1: Rota sintética utilizada na síntese do PHBHV-Br (MI) e polimerização do MMA e DMAEMA

A estrutura química resultante do macroiniciador foi comprovada por RMN ^1H (Fig.1 A). A esterificação pode ser observada pelo aparecimento dos sinais dos grupos metila em torno de 1,95 ppm. Por comparação da razão das integrais dos sinais (1,1') e (2,2') a massa molecular foi estimada em torno de 6000 g/mol. Esse valor foi muito próximo ao observado através das análises de GPC (5800 g/mol). Na preparação do copolímero de diblocos PHBHV-*b*-(MMA-*co*-DMAEMA), além do macroiniciador PHBHV-Br foi utilizado o 1,4-dioxano como solvente. O CuBr/PMDETA foi usado para catalisar a ATRP do MMA e DMAEMA. A polimerização foi conduzida na temperatura de 70°C. A razão molar do MMA, DMAEMA, PHBHV-Br, CuBr e

PMDETA foi de 200:125:1:1;1,3. A Fig.1B mostra o espectro de RMN ^1H com os respectivos sinais da estrutura do copolímero. A razão entre as integrais dos sinais dos prótons correspondentes ao segmento de PDMAEMA (O-CH₂, 4,0-4,2 ppm) e os sinais dos prótons do segmento de PMMA (O-CH₃, 3,5-3,7 ppm) indicam que a composição do bloco metacrilato é em torno de 45:65 para o DMAEMA e MMA, respectivamente.

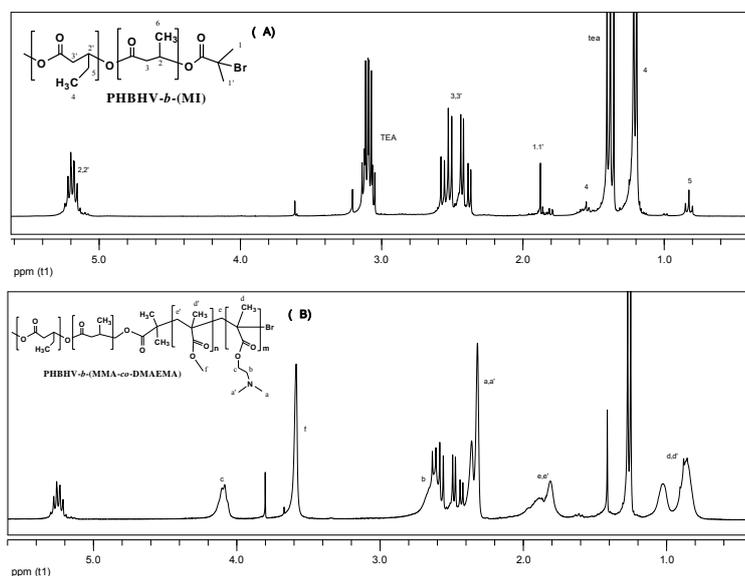


Figura 1: Espectro de RMN ^1H do PHBHV-Br (macroiniciador), (A), e do copolímero PHBHV-*b*-(MMA-*co*-DMAEMA), (B), com o assinalamento dos respectivos sinais dos hidrogênios (CDCl₃).

A Fig. 2 mostra o GPC do macroiniciador (A) e do copolímero (B) sintetizado nas condições ATRP. Como observado, a curva de GPC do copolímero resultante mostra um ombro na região de maiores massas, o qual deve ser ocorrência de acoplamento de macrocadeias no final da polimerização. Além disso, o alargamento da curva também pode ser devido ao fato de parte do macroiniciador não reagido. Por essa razão, a polidispersão também aumentou de 1,45 (MI) para 1,8 (copolímero). No entanto, o aumento da massa molecular de 5800/mol para 18900 g/mol indica uma boa eficiência do macroiniciador na polimerização dos monômeros metacrilatos.

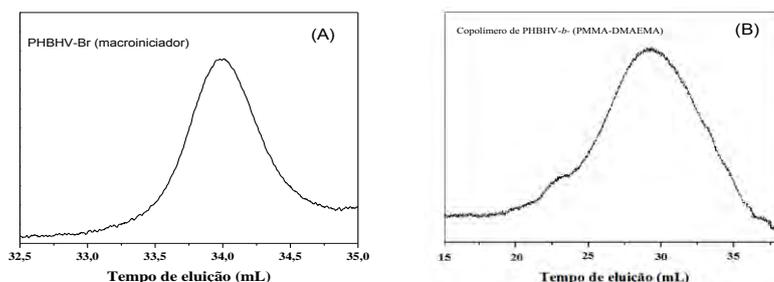


Figura 2: (A) Curvas de GPC do PHBHV-Br (CHCl₃); (B) do PHBHV-*b*-(MMA-*co*-DMAEMA) em THF.

Conclusões

Um novo tipo de copolímero de diblocos biodegradável foi sintetizado via polimerização ATRP e utilizando como precursor um macromonômero de origem bacteriana, o PHBHV. A incorporação do PDMAEMA na macrocadeia pode resultar em materiais interessantes devido às suas propriedades termo e pH sensíveis em meio aquoso. O polímero obtido pode ser promissor na sua utilização como biomaterial. Os estudos da preparação de sistemas micelares e suas características estão em andamento no nosso grupo de pesquisa.

Agradecimentos

Os autores agradecem a PHB Industrial S.A., CNPq, CAPES e à FAPESP pelo auxílio financeiro.

Referências Bibliográficas

1. M. Zinn; B. Witholt; T. Egli *Adv. Drug Delivery Rev.* 2001, 53, 5.
2. H. Lao; E. Renard; I. Linossier; V. Langlois; K. Vallee-Rehel *Biomacrom.* 2007, 8, 416.
3. Z. Spitalsky; I. Lacik; E. Lathova; I. Janigova; I. Chodak *Polym. Degrad. Stab.* 2006, 91, 856.
4. G. Yu; R. H. Marchessault *Polymer*, 2000, 41, 1087.
5. F. S. Poletto; L. A. Fiel; B. Donida; M. I. Re; S. S. Guterres; A. R. Pohlmann *Colloid Surface A*, 2008, 324, 105.
6. A. J. Nijenhuis; E. Colstee; D. W. Grijpma; A. J. Pennings *Polymer*, 1996, 37(26), 5849.
7. C. Y. Tang; D. Z. Chen; T. M. Yue; K. C. Chan; C. P. Tsui; H. F. Yu *Comp. Sci. and Technol.* 2008, 68, 1927.
8. S. Nguyen; R. H. Marchessault *Macromol. Biosci.* 2004, 4, 262.
9. H. Arslan; A. Menten; B. Hazer *J. Appl. Polym. Sci.* 2004, 94, 1789.
10. K. Matyjaszewski *Prog. Polym. Sci.* 2005, 30, 858.
11. P. B. Zetterlund; Y. Kagawa; M. Okubo *Chem. Rev.* 2008, 108, 3747.
12. H. Arslan; B. Hazer; M. Kowalczyk *J. Appl. Polym. Sci.* 2002, 85, 965.
13. H. Arslan; N. Y. Silyurt; B. Hazer *J. Appl. Polym. Sci.* 2007, 106, 1742.
14. X. Zhang; H. Yang; Q. Liu; Y. Zheng; H. Xie; Z. Wang; R. Cheng *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.* 2005, 43, 4857.
15. S. R. Montoro; C. Y. Shigue; M. L. T. Sordi; A. M. Santos; M. I. Ré *Polímeros* 2010, 20(1), 19.
16. S. R. Montoro; M. L. T. Sordi; G. M. Alves; J. C. S. Barboza *Polímeros (Ac. p/ publicação)*.
17. S. Munirasu; R. Gurgen; R. Dhamodharan *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.* 2006, 44, 2848.
18. X. Sun; H. Zhang; X. Huang; X. Wang; Q. Zhou *Polymer*, 2005, 46, 5251.