MODELADO MATEMÁTICO DE LA REACCIÓN DE CURADO DE COPOLÍMEROS BIOINSPIRADOS

S. A. Bortolato[†], D. M. Martino[†], C. Sarmoria[‡], D. A. Estenoz[†]

† INTEC (UNL-CONICET) - Güemes 3450 - (3000) Santa Fe – Argentina, <u>dmartino@intec.unl.edu.ar</u> ‡ PLAPIQUI (UNS-CONICET) - Camino La Carrindanga KM 7(8000) Bahía Blanca – Argentina

Resumen: En este trabajo se estudia la reacción de entrecruzamiento fotoinducido de copolímeros sintéticos "bioinspirados" basados en timina y grupos iónicos . Se desarrolla un modelo matemático para el proceso de curado basado en técnicas estadísticas que se acopla a la cinética de entrecruzamiento para predecir la evolución del grado de entrecruzamiento en función del tiempo de curado, y los tiempos de gel en función de la estructura molecular del polímero y de las condiciones de curado. Los resultados teóricos se comparan con mediciones por espectroscopía de absorción UV.

Palabras claves: modelado matemático, cinética de curado, copolímeros de timina 2000 AMS Subjects Classification: 21A54 - 55P5T4

1. INTRODUCCIÓN

En los procesos químicos que tienen lugar en las cadenas de ácido desoxirribonucleico (ADN), es bien conocido que las bases heterocíclicas de timina en distintas posiciones de la secuencia pueden sufrir una reacción de dimerización con una timina vecina de la cadena de ADN en presencia de luz ultravioleta (UV) de longitud de onda corta, $\lambda \sim 280$ nm [1]. Esta reacción produce un entrecruzamiento en la estructura helicoidal del ADN que conduce a mutaciones celulares, y es una de las principales causas de cáncer de piel por excesiva exposición a la luz solar [2]. Inspirados en este proceso, desde hace varios años se han realizado intensas investigaciones para diseñar polímeros sintéticos que contengan bases de ácidos nucleicos [3]. El monómero de 4-vinilbencil timina (VBT), derivado del estireno, tiene la habilidad de fotoentrecruzarse [4]. El homopolímero del VBT es insoluble en agua debido a las fuertes interacciones intermoleculares de tipo puente hidrógeno entre timinas adyacentes. Sin embargo, copolimerizando el VBT con monómeros iónicos, como el cloruro de vinilbenciltrietilamonio (VBA), se obtienen copolímeros hidrosolubles, eliminando el uso de solventes orgánicos volátiles necesarios para tratar polímeros como el poliestireno.

El diseño racional de estos materiales puede enriquecerse por el desarrollo de modelos matemáticos recursivos que simulen el entrecruzamiento fotoinducido y permitan predecir las propiedades moleculares del polímero en función de las condiciones de síntesis. En este trabajo se presenta un modelo matemático del proceso de curado que estima el grado de entrecruzamiento en función del tiempo, y los tiempos de gel en función de la estructura molecular del polímero y de las condiciones de curado. Con el objeto de medir estas variables, ajustar y validar el modelo, se emplea la espectroscopía de absorción UV-vis [5].

2. METODOLOGÍA

2.1. TRABAJO EXPERIMENTAL

El monómero VBT fue copolimerizado en un proceso por radicales libres con el monómero catiónico VBA en diferentes relaciones molares $[(VBT)(VBA)_m, m = 4, 8]$, y en presencia de distintas concentraciones de azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador químico (50%, 100%) [6]. La reacción se llevó hasta conversión total, y se midieron los pesos moleculares en número (Mn) y en peso (Mw) mediante Cromatografía de Exclusión por tamaños (GPC) [5].

El curado de los copolímeros involucró el extendido de soluciones acuosas de copolímeros (VBT)(VBA)_m en finas láminas sobre un sustrato de polietilentereftalato (PET), y la posterior irradiación a temperatura ambiente con una longitud de onda $\lambda = 254$ nm. Las muestras irradiadas a diferentes tiempos,

se lavaron por 60 segundos en 1 ml de agua destilada y se midieron los espectros de absorción UV-vis. El entrecruzamiento fue monitoreado en función del tiempo de irradiación [5].

Bajo las condiciones recién mencionadas, el monómero VBA no se altera mientras que las timinas de los VBT reaccionan entre sí, dando lugar al entrecruzamiento de las cadenas. Así, se define el grado de entrecruzamiento o curado α de la siguiente manera:

$$\alpha = \frac{[Ty]_{\rho} - [Ty]}{[Ty]_{\rho}} = 1 - \frac{[Ty]}{[Ty]_{\rho}}$$
(1)

En la ec. (1), $[Ty]_0$ es la concentración inicial de timina y [Ty] es la concentración de timina a cada tiempo, ambas obtenidas a partir de los espectros de absorción [5]. En la Tabla 1 se presentan los valores de los tiempos de gel (t_{gel}) y de los α medidos en el tiempo de gel (α_{gel}).

2.2. MODELADO MATEMÁTICO

El modelo matemático para el proceso de curado consta de dos módulos: un módulo estadístico y un módulo cinético. El primer módulo se basa en el modelo de entrecruzamiento de cadenas con distribución de peso molecular y funcionalidad conocidas de Miller y Macosko [7,8] que permite calcular los pesos moleculares en función de α . El módulo cinético permite relacionar el grado de entrecruzamiento α con los tiempos y las condiciones de curado.

Para el módulo estadístico (ME), inicialmente se consideró que se cumplen las hipótesis de Flory y Stockmayer para la formación de la red entrecruzada, es decir: 1) todos los grupos funcionales son igualmente reactivos, 2) todos los grupos funcionales reaccionan independientemente, y 3) no existen reacciones intramoleculares o intracatenarias. Por otro lado, a partir de mediciones de composición a lo largo de la reacción de síntesis se determinó que los monómeros estaban distribuidos al azar [6]. Por lo tanto, se asumió una distribución al azar de sitios reactivos, es decir, de unidades de VBT.

Posteriormente, el ME se extendió a efectos de considerar las reacciones intramoleculares (Módulo Estadístico Extendido, MEE) [9-11]. A tales efectos, se introdujo una matriz de condicionamiento que simula dichas reacciones, modificando la predicción de la evolución de los pesos moleculares de los polímeros.

En la Figura 1 se muestran las evoluciones de los M_w de los diferentes polímeros sintéticos en función del grado de curado predichas por ambos modelos estadísticos. A partir de dichas evoluciones se determinó el punto de gel teórico para las distintas reacciones, los cuales se indican en la Tabla 1.



Figura 1: Evolución predicha del peso molecular de los diferentes copolímeros en función del grado de curado según los modelos ME (líneas de puntos) y MEE (líneas sólidas).

El módulo cinético considera que el proceso de entrecruzamiento es una reacción de segundo orden con respecto a la concentración molar de timina ([Ty]) [5]. De esta manera, la evolución de la concentración de timina se puede hallar a partir del siguiente balance:

$$\frac{d[Ty]}{dt} = -k[Ty]^2 \tag{2}$$

En la ec. (2), k es la constante cinética de la reacción de curado a 254 nm y su valor es 1030 L/mol s⁻¹ [5].

Integrando la ec. (2) y teniendo en cuenta la ec. (1), el grado de entrecruzamiento queda definido de la siguiente manera:

$$\alpha = 1 - \frac{1}{\left[Ty\right]_0 k.t + 1} \tag{3}$$

Finalmente, acoplando la ec. (3) con los resultados del módulo estadístico, es posible estimar la evolución de los pesos moleculares en función del tiempo (ver Tabla 1).

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los modelos matemáticos se implementaron en MATLAB 7.8.0.347 (R2009a). Una simulación típica duró menos de 20 segundos en una PC con microprocesador Athlon X2 Dual-Core QL-60 (1.90 GHz). En la Tabla 1 se muestran los valores teóricos del punto y del tiempo de gel calculados mediante ME y MEE para los distintos polímeros sintetizados.

Tabla 1. Resultados experimentales y teoricos				
Polímero	% AIBN	$[Ty]_0$ (M)	$\alpha_{\rm gel}$	$t_{gel}(s)$
(VBT)(VBA) ₈	100	3 E-5	0.41	44
			0.13	5.1
			0.39	41.4
(VBT)(VBA) ₈	50	2.9 E-5	0.39	28
			0.10	4.0
			0.34	25
(VBT)(VBA) ₄	100	7.7 E-5	0.51	12
			0.11	1.0
			0.50	12.6

Tabla 1. Resultados experimentales y teóricos^{*}

* Los valores en negrita corresponden a los parámetros hallados experimentalmente, en itálica se presentan los valores obtenidos con ME y subrayados en itálica los resultados calculados con MEE.



Figura 2: Cadenas de copolímeros de donde se muestran las reacciones de entrecruzamiento intercatenarias (líneas sólidas) e intracatenarias (líneas de puntos).

Las discrepancias observadas entre los valores teóricos del tiempo y punto de gel calculados con el ME y los datos experimentales se atribuyen a la presencia de reacciones intracatenarias, las que provocan un avance del curado de la reacción sin un aumento del peso molecular del copolímero (ver Figura 2). Por otro lado, los valores obtenidos con el MEE muestran una muy buena concordancia con los resultados experimentales en todos los polímeros estudiados, encontrándose que para el copolímero (VBT)(VBA)₈, alrededor del 70 % de las timinas están involucradas en reacciones intracatenarias, mientras que para el copolímero (VBT)(VBA)₄ el porcentaje es aún mayor (≈ 80 %).

4. CONCLUSIONES

Se desarrolló un modelo acoplado que permitió estimar la evolución de los pesos moleculares de distintos polímeros sintéticos a lo largo del tiempo y predecir el tiempo y punto de gel. Los valores teóricos de los parámetros de interés obtenidos con el Módulo Estadístico Extendido coinciden satisfactoriamente con los medidos experimentalmente.

AGRADECIMIENTOS

DMM, DAE, CS y SAB son miembros del CONICET. Los autores agradecen a la UNL (CAI + D Tipo II PI 11-57), CONICET (PIP 112-200801-01079 y D-1280/2011) por el apoyo financiero.

REFERENCIAS

- (A) G.M. BLACKBURN, AND R.J.H. DAVIES, "The Structure of Thymine Photo-dimer", J. Chem Soc. C, (1966), pp. 2239; (B) A.A LAMOLA., AND J.P. MITTAL, "Solution Photochemistry of Thymine and Uracil" Science, 154 (1966), pp.1560.
- [2] H. YAMADA, AND K. HIEDA, "Wavelength dependence (150-290 nm) of the formation of the cyclobutane dimer and the (6-4) photoproduct of thymine" Photochem. Photobiol., 55 (1992), pp. 541-548.
- [3] K. TAKEMOTO, "Functional monomers and polymers containing nucleic acid bases" J. Polym. Sci. Polym. Symp., 55 (1976), pp. 105-112.
- [4] S. TRAKHTENBERG, Y. HANGUN-BALKIR, J. WARNER, F. BRUNO, J. KUMAR, R. NAGARAJAN, AND L. SAMUELSON, "Photocrosslinked Immobilization of Polyelectrolytes for Enzymatic Construction of Conductive Nanocomposite", J. Am. Chem. Soc., 127 (2005), pp. 9100-9110.
- [5] S.A. BORTOLATO, A.L. BARBARINI, R. BENITEZ, D.A. ESTENOZ, AND D.M. MARTINO, *Photo-induced curing of thymine-based bioinspired polymers. a chemometric analysis*, aceptado en Latin Am. Appl. Res. (2012).
- [6] N. CASIS, C.V. LUCIANI, J. VICH BERLANGA, D.A. ESTENOZ, D.M. MARTINO AND G.R. MEIRA, Synthesis of "bioinspired" copolymers: experimental and theoretical investigation on poly(vinyl benzyl thymine-co-triethyl ammonium chloride), Green Chemistry Letters and Reviews, 1 (2007), pp. 62-75.
- [7] D. MILLER, C. MACOSKO, Molecular weight relations for crosslinking of chains with length and site distributions, J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys., 25 (1987), pp. 2441-2469.
- [8] D. MILLER, C. MACOSKO, Network parameters for crosslinking of chains with length and site distributions, J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys., 26 (1988), pp. 1-54.
- [9] C. SARMORIA, D.R. MILLER, Spanning-tree models for Af homopolymerizations with intramolecular reactions, COMPUT. THEOR. POLYM. SCI.,11 (2001) 113–127.
- [10] M. AL-HARTHI, J. MASIHULLAH, S.H. ABBASI, J. SOARES, Gradient copolymers by ATRP in semibatch reactors: Dynamic Monte Carlo simulation, Macromol. Reac. Eng., 4 (2009), pp. 148–159.
- [11] M. AL-HARTHI, J. MASIHULLAH, S.H. ABBASI, J. SOARES, *Dynamic Monte Carlo Simulation of ATRP in a Batch Reactor*, Macromol. Theory Simul., 6 (2009), pp. 307–316.