

NUEVA VISIÓN DE LA ETAPA DE INICIACIÓN EN LA POLIMERIZACIÓN DE LOS 2-CIANOACRILATOS DE ALQUILO

Maria Elena Cañizares¹, Raúl Mocoelo^{2*} y Jacques Riumont³

- 1) Departamento de Química Macromolecular, Centro de Biomateriales, Universidad de La Habana, Ave. Universidad entre Ronda y G, Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: mari@fq.uh.cu
- 2) Laboratorio de Síntesis Orgánica, Facultad de Química, Universidad de La Habana, Ave. Universidad entre Ronda y G, Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.
- 3) Laboratorio de Polímeros, Instituto de Materiales, Universidad de La Habana, Zapata esquina a G, Vedado, Ciudad de la Habana, Cuba.

Recibido: Julio de 2009; Aceptado: Octubre de 2009

RESUMEN

Los 2-cianoacrilatos de alquilo son monómeros acrílicos de amplio uso en el mercado como adhesivos industriales o domésticos, (Cola Loca), o como adhesivos quirúrgicos. En la literatura se describe la interacción química entre estos monómeros y compuestos de naturaleza peptídica, pero no se ha identificado la especie química que se produce en la interfase. Otros grupos han detectado incompatibilidades cinéticas con el mecanismo de polimerización que difieren de la aniónica. En el presente trabajo, se logró identificar un producto como resultado de la hidrólisis ácida del monómero, lo que permitió proponer una nueva etapa de iniciación en el mecanismo de polimerización. La proposición está soportada en la combinación de conceptos de la química orgánica y los resultados cinéticos obtenidos por otros autores, con los métodos cromatográficos y espectroscópicos de análisis. Se ha demostrado que el monómero se transforma en un tipo específico de acrilamida y cianato, monómeros que posteriormente polimerizan. La propuesta de un nuevo mecanismo de iniciación explica los hechos cinéticos antes mencionados.

Palabras claves: cianoacrilatos, acrilamidas, hidrólisis, polimerización, mecanismo.

ABSTRACT

2 alkyl cyanoacrylates are acrylic monomers of high use as industrial and domestic adhesives (crazy glue), or as surgical adhesives. In the literature it has been described the interaction among these monomers and peptidic compounds, but it has not been identified the chemical structure at the interface. Another group of authors detected kinetic incompatibilities with the anionic polymerization mechanism. In the present work, it was possible to identify a product as a result of the acid hydrolysis of the monomer. This fact permits a new proposal concerned with the initiation step of the polymerization mechanism. Combination among concepts of organic chemistry, kinetic results obtained by other authors, and chromatographic and spectroscopic data, supports this proposal. It has been demonstrated that the monomer is transformed into a specific type of acrylamide and cyanate, monomers that polymerize afterwards. The proposal of a new initiation mechanism explains the kinetic facts mentioned above.

Key words: cyanoacrylate, acrylamide, hydrolysis, polymerization, mechanism

INTRODUCCIÓN

El mecanismo de polimerización de los 2-cianoacrilatos de alquilo fue propuesto por *Coover* y ampliamente difundido por *Leonard* y colaboradores desde 1966 [1]. Esta proposición, aunque muy controvertida, se mantiene aún vigente en documentos tan importantes como los de la *IUPAC* [2]. En toda esta literatura precedente se planteó que la etapa de iniciación del mecanismo de polimerización era una consecuencia de la presencia de un iniciador nucleófilo que provoca la

polarización del doble enlace vinílico del monómero con una carga positiva sobre el carbono tres, β y una carga negativa sobre el carbono dos, α , formándose un carbanión que atacará otras moléculas de monómero, provocando la propagación de la polimerización aniónica [1-4].

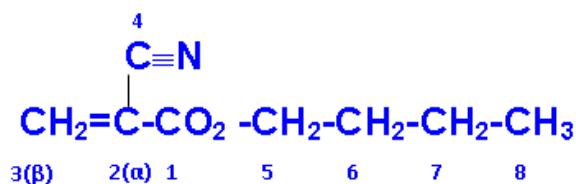


Figura 1. Estructura molecular de los 2-cianoacrilatos de alquilo, según la nomenclatura de la IUPAC.

Con posterioridad, otros autores encontraron mediante estudios cinéticos que en presencia de trazas de agua la velocidad de la polimerización experimentaba un retardo, pero cuando el agua coexiste con aminas se observaba una aceleración. Estos hechos no concuerdan ni con el mecanismo antes descrito ni con la idea tradicional encontrada en la literatura de que el agua en los medios biológicos es el promotor de estas polimerizaciones. Por tal motivo los autores propusieron un mecanismo de polimerización zwitteriónica [5-9]. En ninguno de los dos mecanismos se identificó el cambio químico que se produce en la molécula del monómero en esta etapa. Tal y como se ha manifestado en otras ocasiones [10], el grupo nitrilo del monómero juega un papel muy importante en la etapa de la iniciación de esta polimerización. En este trabajo se pudo confirmar con la ayuda de los métodos espectroscópicos de FTIR, RMN de ^1H y ^{13}C y UV-Vis, unido a conceptos de química orgánica, que estos monómeros se hidrolizan a amida y no siguen ninguno de los dos mecanismos clásicos en la etapa de la iniciación, al menos en medios biológicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

En este trabajo se han utilizado los siguientes reactivos: KBr (*Merck*), calidad espectroscópica, cloroformo deuterado (CDCl_3 *Merck* con el 99,8% de deuteración), TMS *Merck*, calidad espectroscópica. Glicina (*BDH Biochemical Inglaterra*), colección de referencias de amino ácidos, cloroformo (*BDH p.a.*), cianoacrilato de n-butilo de pureza entre el 97 y el 99% obtenido por el *Centro de Biomateriales de La Habana (BIOMAT)*.

Para simular el modo de aplicación de estos monómeros como adhesivos quirúrgicos, se mezcló con glicina en una relación 1:5. Pasadas 24 horas, el derivado se extrajo en cloroformo por filtración y se secó a temperatura ambiente (25°C) hasta peso constante. Se aisló un compuesto de coloración amarilla, al que se evaluó la ausencia de reaccionantes utilizando papel cromatográfico, *Whatman CHR 3 MM* de 20x20 cm y cromatografía ascendente en fenol/agua en la proporción 4:1

masa/masa. Al finalizar el cromatograma, se utilizó una disolución de ninhidrina al 0,2% como desarrollador del color, que se nebulizó, secó y calentó a 120°C.

Se pesaron muestras de entre 0,5 y 1 mg con las que se prepararon las pastillas de KBr desechables. El espectrograma FTIR fue registrado en un espectrómetro *ATI MASSON IR* entre 4.000 y 400 cm^{-1} . La espectroscopia UV-Vis se realizó en un espectrómetro de *Pharmacia LKB ULTRASPECT III* y se registró entre las frecuencias 200 y 300 nm. Los espectrogramas RMN ^1H y ^{13}C fueron registrados utilizando un espectrómetro *Bruker AC 250 F* a 250 MHz (^1H) y 62,8 MHz (^{13}C). La muestra se disolvió en CDCl_3 y la temperatura fue regulada a 300 K. Los desplazamientos químicos fueron registrados en δ (ppm) respecto al TMS interno. Para efectuar los cálculos se utilizó la literatura tradicional disponible [11].

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este trabajo se partió de la hipótesis de que el grupo nitrilo de cualquier compuesto orgánico puede hidrolizarse a amida por la vía del imidol, tanto en un medio ácido como básico, donde se debe obtener una mezcla de confórmers muy reactiva que conllevan a la amida y finalmente polimeriza [12]. También es conocido que todos los monómeros o composiciones comerciales que contienen 2-cianoacrilato de alquilo requieren la presencia de un ácido orgánico fuerte en su composición para inhibir su polimerización espontánea [9]. En estas condiciones se protona el grupo nitrilo de la molécula. Como está compuesta por tres grupos electroceptores fuertes (vinilo, nitrilo y carbonilo), en lugar de ocurrir la hidrólisis, se estabiliza y por ello se mantiene por largos períodos de tiempo sin polimerizar, lo que permite su almacenamiento. Cuando estos materiales contactan determinados iniciadores, como por ejemplo las aminas, los aminoácidos o proteínas, la presencia del ácido fuerte también repercute sobre ellos y los transforma en electrofilos, lo que cambia el entorno químico, la distribución de los electrones y la estabilidad del monómero.

Analicemos ahora estas afirmaciones a través de cada uno de los resultados. A partir de la cromatografía de papel, se observó que ocurría una transformación química a expensas de ambos reaccionantes, observándose la aparición de una mancha amarilla única de $R_f = 0,83$; lo que indicó su alta hidrofobia. Su color amarillo no cambió cuando se nebulizó con la disolución desarrolladora de color de ninhidrina. Estos dos resultados están demostrando que el grupo amino del aminoácido involucrado en la reacción no se encuentra expuesto. Esto concuerda con la observación descrita previamente por *Miñones* y colaboradores con relación a la formación de un aducto entre el grupo

carbonilo del éster y el grupo amino cuaternario de la cicloesporina A [13].

En cuanto a la espectroscopia FTIR, como puede observarse en la Figura 2, no aparecieron señales a las frecuencias entre 2.222 y 2.240 cm^{-1} , región correspondiente a la vibración de valencia del grupo nitrilo del monómero. En su lugar se observaron dos nuevas señales, una a 1.636 cm^{-1} , donde es típica la señal del grupo azometino correspondiente a una mezcla de conformeros de la degradación (oxima y amidas), y otra señal a 3.500 cm^{-1} , región típica de las vibraciones de valencia de los grupos hidroxilo y amino de ambos conformeros.

Se mantuvo la señal a 1.616 cm^{-1} , en igual posición que en el monómero de cianoacrilato, que es característica del alargamiento vinílico de estos compuestos. El grupo carbonilo apareció a 1.749 cm^{-1} , con igual intensidad a como aparece en el monómero, pero a frecuencias ligeramente mayores, lo que indicó su participación en la formación del aducto. El hecho no niega la presencia conjunta con el grupo carbonilo de una amida que puede salir en regiones muy variadas dentro del espectro.

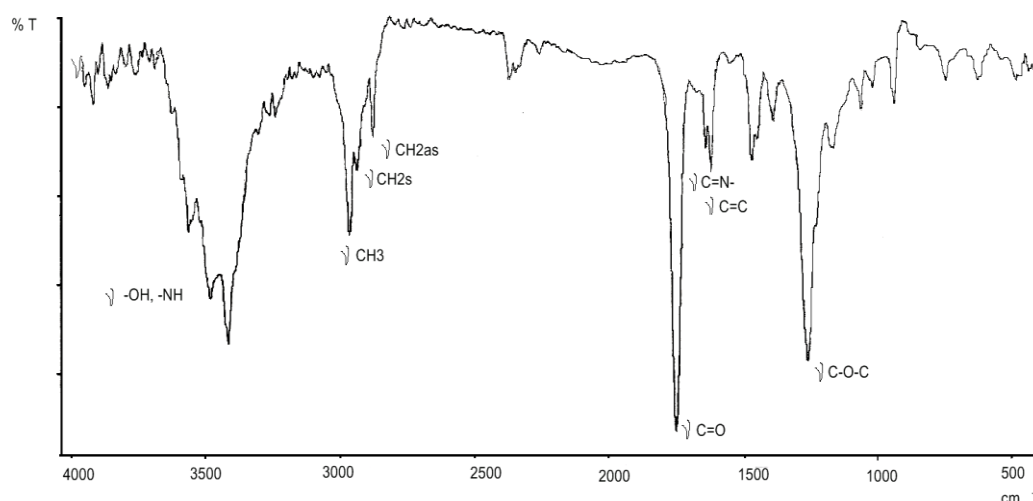


Figura 2. Espectrograma IR de los derivados aislados de la reacción.

Hasta el presente, se observaron dos aspectos importantes que están en desacuerdo con los mecanismos de polimerización tradicionales [1-9], que son la ausencia del grupo nitrilo y la persistencia del grupo vinilo. Estos resultados refuerzan los criterios planteados con anterioridad con relación a la participación del grupo nitrilo en el paso de iniciación de la polimerización [10].

En el RMN ^1H se observaron tripletes a $\delta = 7,10$ y a $6,75$ ppm, esta última con una señal superpuesta como singlete de mayor intensidad, mientras que en el monómero estas mismas señales son dobletes de dobletes. Este resultado está también confirmando la presencia del grupo vinilo en las nuevas estructuras, porque si se hubiese abierto el enlace vinílico, las señales deberían aparecer en la región de los protones alifáticos. El grupo de señales en ésta región se puede justificar en

primer lugar por la presencia de los protones diasterotópicos unidos al grupo vinilo de una oxima. La señal superpuesta a $\delta = 6,75$ ppm, corresponde a los protones vinílicos en la amida, que salen juntos porque al encontrarse entre dos carbonilos, poseen igual entorno químico y dejan de ser diasterotópicos (véase la Figura 3A). El cálculo del desplazamiento químico teórico para estos protones dio 6,78 ppm para el protón *trans* con respecto al grupo formado y 6,77 ppm para el protón en posición *cis*. Al cabo de un cierto tiempo las señales de oxima desaparecen y se puede observar la señal correspondiente a la amida con claridad (véase la Figura 3 B).

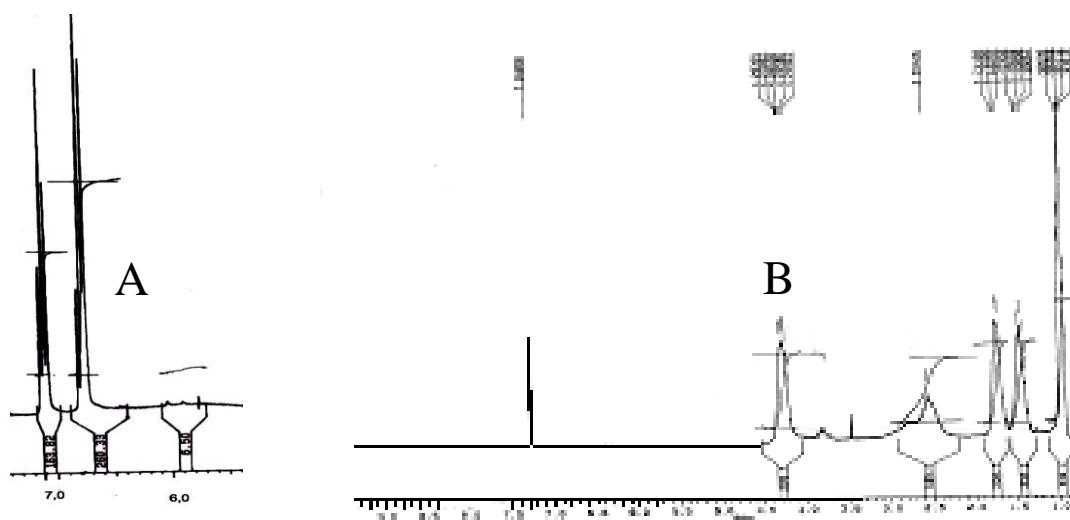


Figura 3. RMN ^1H de los conformeros de oxima, amida y cianatos, (A), y de la amida y del polímero, B.

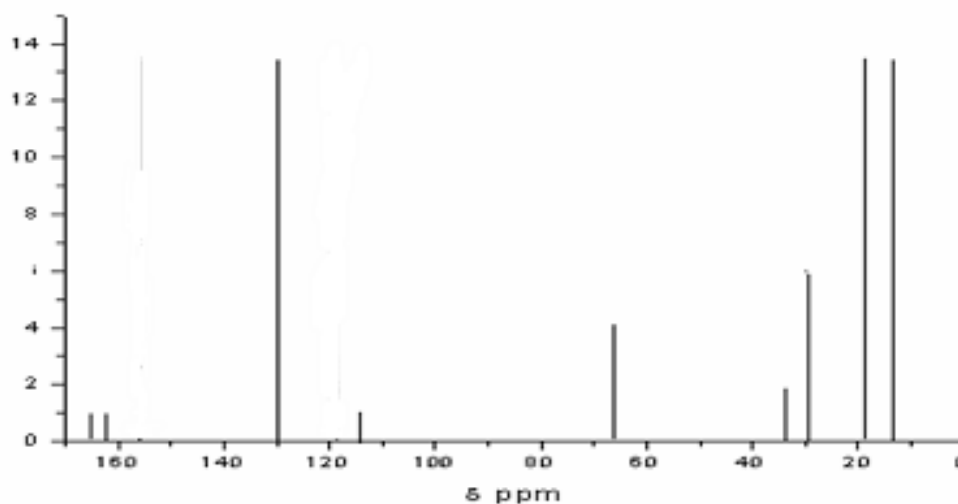


Figura 4. Espectrograma RMN ^{13}C de la mezcla de conformeros en la hidrólisis.

El espectro de RMN ^{13}C (véase la Figura 4) concuerda con la presencia del grupo vinilo en la molécula. La señal a $\delta = 114$ ppm pertenece al carbono cuaternario del grupo vinilo mientras que la señal a $\delta = 129,13$ ppm pertenece al carbono que soporta los dos protones. Adicionalmente, se

observaron dos señales carbonílicas poco intensas, a $\delta = 165,6$ y a 164 ppm, lo que confirma la presencia del grupo carbonilo del éster y el de la amida.

La tercera señal del espectro a $\delta = 156,7$ ppm corresponde a la región donde salen los carbonos de la oxima, normalmente entre 155 y 165 ppm. Se observaron dos señales muy intensas a $\delta = 115,25$ y $120,9$ ppm, región donde aparecen los cianatos normalmente entre 105 y 120 ppm. La aparición de estas señales no es rara, pues son conocidos reordenamientos similares para las oximas, identificados como del tipo de *Beckman* y para las amidas, conocidos como del tipo de *Hoffman* cuando el medio es ácido, donde el grupo más voluminoso se une directamente al nitrógeno, y el menos voluminoso al carbono. La duplicidad de la señal es debida a la formación de los dos isómeros geométricos, *sinclinal* y *anticlinal*, que es sensible a esta espectroscopia.

Si se observa ahora detenidamente el espectro protónico, se puede apreciar la presencia de señales muy diminutas a $\delta = 5,9$ y $6,1$ ppm; estas señales corresponden a los cianatos, ya que el cálculo aproximado de los desplazamientos químicos para estas estructuras fue de $\delta = 5,52$ y $5,28$ ppm.

Al cabo de un cierto tiempo los derivados polimerizan. En el espectro FTIR desaparece la señal del vinilo y $-\text{OH}$ de oxima, pero aparece una señal muy pequeña a 1.679 cm^{-1} , típica del carbonilo de una amida, ahora sin la influencia del grupo vinilo (véase la Figura 5).



Figura 5. Espectrograma IR del polímero.

Como puede observarse en el espectro de RMN ^{13}C (Figura 6), las señales del grupo vinilo se pierden, no así las dos señales carbonílicas, del éster y de la amida terminal, pero apareciendo una nueva señal a $\delta = 114, 67$, típica de los isocianatos, lo que demuestra que la polimerización transcurrió por esa vía.

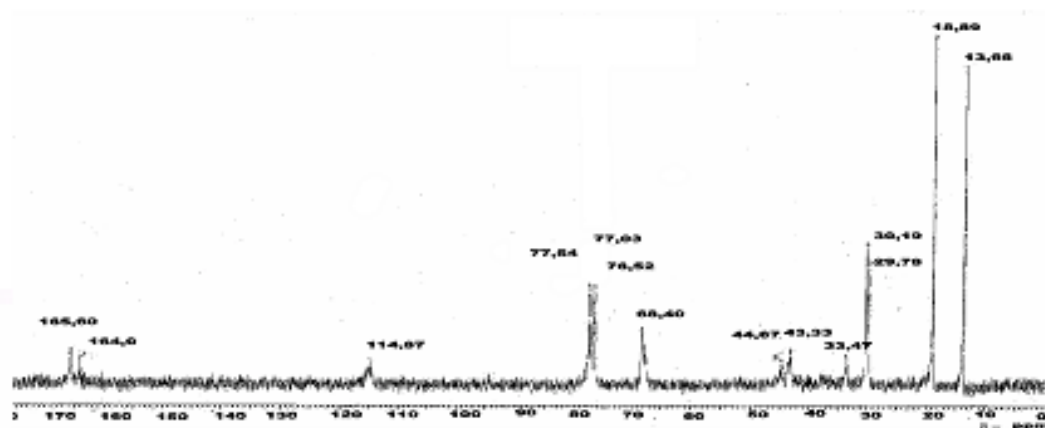


Figura 6. Espectrograma RMN ^{13}C del polímero

Finalmente, en el espectrograma UV-Vis se observaron dos bandas, una intensa a 225 nm, que corresponde a la banda K del grupo vinilo conjugada con dos grupos carbonilo, lo que confirma la permanencia de este grupo funcional, así como la de la amida y la del éster, y otra menos intensa, a 280 nm, región característica del enlace peptídico. En una cinética de degradación se pudo observar que al transcurrir el tiempo, la señal a 225 nm disminuye y la señal a 280 nm aumenta, lo que indicó que los diferentes compuestos polimerizan con el tiempo formando un enlace de tipo peptídico. Este resultado ya fue previamente publicado [14].

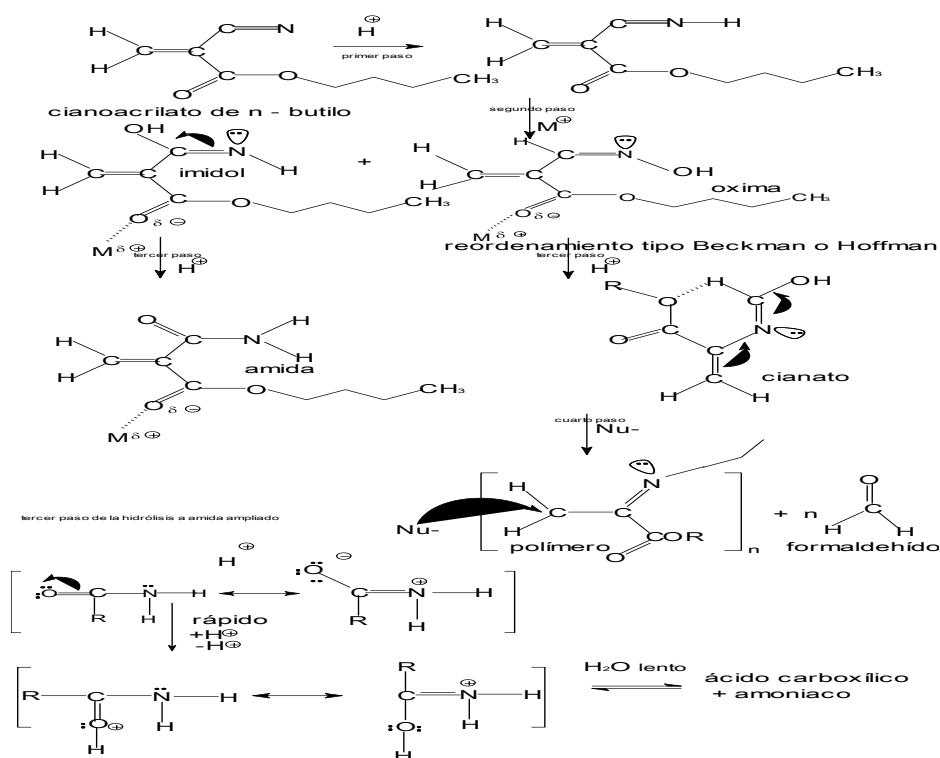


Figura 7. Etapa de iniciación propuesta para el mecanismo.

Veamos ahora la explicación por etapas: Cuando se incorpora una amina, un amino ácido o una proteína, como iniciador de la polimerización, que son electrófilos en este medio, al encontrar al grupo nitrilo bloqueado por un protón, se asocian fuertemente con el grupo carbonilo del éster, libre en la molécula, formando compuestos de coordinación estables (aductos). Ahora la nube electrónica π es desplazada hacia el grupo carbonilo del éster. Este proceso debilita el carácter de triple enlace del grupo nitrilo, que es polarizado, y en estas nuevas condiciones está disponible para experimentar la hidrólisis ácida. La competencia entre la electronegatividad natural del nitrógeno, y la carga negativa forzada sobre el carbono del grupo nitrilo como consecuencia de la formación del complejo, provoca que se obtenga la mezcla de conformeros que se conocen en la literatura como bases de *Shiff*. Teniendo presente todos estos resultados, se propone una etapa de iniciación diferente para el mecanismo de polimerización (véase la Figura 7).

En la Figura 7, el símbolo R representa a la molécula $\text{CH}_2=\text{CCO}_2\text{C}_4\text{H}_9$ y M^+ a los compuestos con grupos electrófilos, como aminas, amino ácidos o proteínas en medio ácido.

Mediante esta nueva propuesta hay una serie de aspectos cinéticos que se describen en la literatura precedente que encuentran explicación. Por ejemplo, se puede explicar por qué no es necesario eliminar las trazas de nucleófilos del medio de la reacción, que han sido clasificados como finalizadores de las reacciones de propagación, y el principal es el agua, y puede ser propagada en presencia de agua a concentraciones tal elevadas como 1 mol/L [4-6]. Se puede explicar por qué en las determinaciones cinéticas se ha encontrado retardo cuando el agua está sola, pero aceleración cuando el agua coexiste con las aminas [5-9]. También se puede explicar la formación de polímeros tipo estrella cuando se utilizan sales de amonio como iniciadores de la polimerización.

CONCLUSIONES

En el proceso de iniciación de la polimerización de los 2-alquil-cianoacrilatos en medios biológicos ocurre una transformación química previa que ocasiona la hidrólisis del grupo nitrilo a un tipo específico de acrilamida que da explicación al comportamiento cinético de estos monómeros.

Agradecimientos. Los autores agradecemos al *Dr. P. Ortiz* por su contribución en la realización de los espectros de NMR, así como de algunas indicaciones teóricas. A *G. Quintana* e *I. Duran* por su contribución en la ejecución de los espectros de FTIR.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Leonard F, Kulkarni R, Brandes G, Nelson J, Cameron J "Synthesis and Degradation of Poly (alkyl α -cyanoacrylates)", *J. Appl. Polym. Sci.*, **10**, 259 (1966)
- [2] IUPAC, Datos químicos de la IUPAC. <http://www.3dchem.com/molecules>, 8-10 (2007)

- [3] Couvreur P "Polyalkylcyanoacrylates as colloidal drug carriers". *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carriers Systems*, **5**, 1 (1988)
- [4] Dikov VK, Kotsev DL, Kabaivanov VS "Polymerization of Ethyl 2-cyanoacrylate in the Presence of Poly(butadiene-co-acrylonitrile)", *Brit. Polym. J.*, **20**, 9 (1988)
- [5] Johnston DS, Pepper DC "Ethyl and Butyl Cyanoacrylates Polymerised by Triethyl and Triphenylphosphines", *Macromol. Chem.*, **182**, 393 (1981)
- [6] Johnston DS, Pepper DC "Ethyl and Butyl Cyanoacrylates Polymerised by Pyridine and Polyvinylpyridine", *Macromol. Chem.*, **182**, 407 (1981)
- [7] Eromosele IC, Pepper DC, Ryan B "Water effect on the zwitterionic polymerization of cyanoacrylates", *Makromol. Chem.*, **190**, 613 (1989)
- [8] Pepper DC "Ionic and zwitterionic polymerization of n-alkyl 2-cyanoacrylates", *Polymer Letters Editions*, **15**, 399 (1977)
- [9] Pepper DC "Anionic and zwitterionic polymerization of cyanoacrylates", *J. Polym. Sci., Polym. Symposium*, **62**, 65 (1978)
- [10] Cañizares ME "Nuevo enfoque de la polimerización cianoacrílica en medios biológicos". Descubrimiento científico otorgado por la OCPI # 03/2000. Boletín Oficina Cubana de la Propiedad Industrial. Año C # 157 p 380. Publicaciones de marcas y otros signos distintivos y modelos industriales CUISSN 1028 – 1452, 2000.
- [11] Pérez C, Alonso E "Problemas combinados de espectroscopia. Tablas espectroscópicas". Unidad de producción # 3 del ENAV, 1985
- [12] Mola JL, Coll F, Mocoelo R "Química Orgánica II" Libro de texto de la Facultad de Química, U. H. Unidad del poligráfico No. 2 de la Empresa de Producción y Servicios del MES, La Habana, Cuba, 1986
- [13] Miñones J, Yedra-Pimentel E, Conde O, Iribarnegaray E, Casas Paradas "Interaction between Cyclosporin and Poly(isobutyl cyanoacrylate) nanoparticles in Monolayers", *Langmuir*, 10(6) 1994
- [14] Cañizares ME "Evaluación crítica de la norma OSHA 125 – 56 para medición ambiental de 2-alquilcianoacrilato" *Revista Argentina de Toxicología on line*, Retel, Sección de Toxicología Analítica, No. 18 p 42-49, ISSN 1668-09IX, 10, 04-6, 2009. <http://www.sertox.com.ar/img/item-full/18003.pdf>.