

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Nylons y polipéptidos

El estudio de las sustancias macromoleculares ha suscitado interés en las últimas décadas debido a la importancia que estas especies tienen tanto desde una perspectiva académica como tecnológica. Bajo el nombre genérico de macromoléculas encontramos polímeros con aplicaciones técnicas, tales como materiales plásticos, cauchos, resinas, etc., así como moléculas biológicas que constituyen la base de los seres vivos como proteínas, ácidos nucleicos, polisacáridos, etc.

Los materiales poliméricos incluyen una gran variedad de compuestos entre los que se encuentran las poliamidas. Esta familia incluye tanto productos naturales como sintéticos y la característica común es la presencia en la cadena del polímero del grupo -NH-CO- que confiere la capacidad de formar puentes de hidrógeno. La naturaleza de los segmentos hidrocarbonados que conectan estos grupos así como la presencia de cadenas laterales dan origen a la diversidad de propiedades y comportamiento estructural que exhiben los miembros de esta familia. Tal es el caso de las diferencias existentes entre los nylons y los polipéptidos.

Los nylons son poliamidas alifáticas sintéticas con capacidad para formar fibras. Su comportamiento depende de la relación entre el número de grupos amida y el número de metilenos en la cadena. En el caso en que los grupos amida son muy poco abundantes, los nylons presentan un comportamiento y unas propiedades similares al polietileno. En el extremo opuesto encontramos los polipéptidos y las proteínas, en los cuales los grupos amida están separados únicamente por unidades $\text{-CH}_2\text{-}$ o -CHR- .

Los nylons comerciales adoptan un modelo de estructura cristalina en el que las cadenas poliméricas están totalmente extendidas (forma α) o casi extendidas (forma γ) y dichas cadenas se unen lateralmente mediante puentes de hidrógeno (**Figura 1.1**).

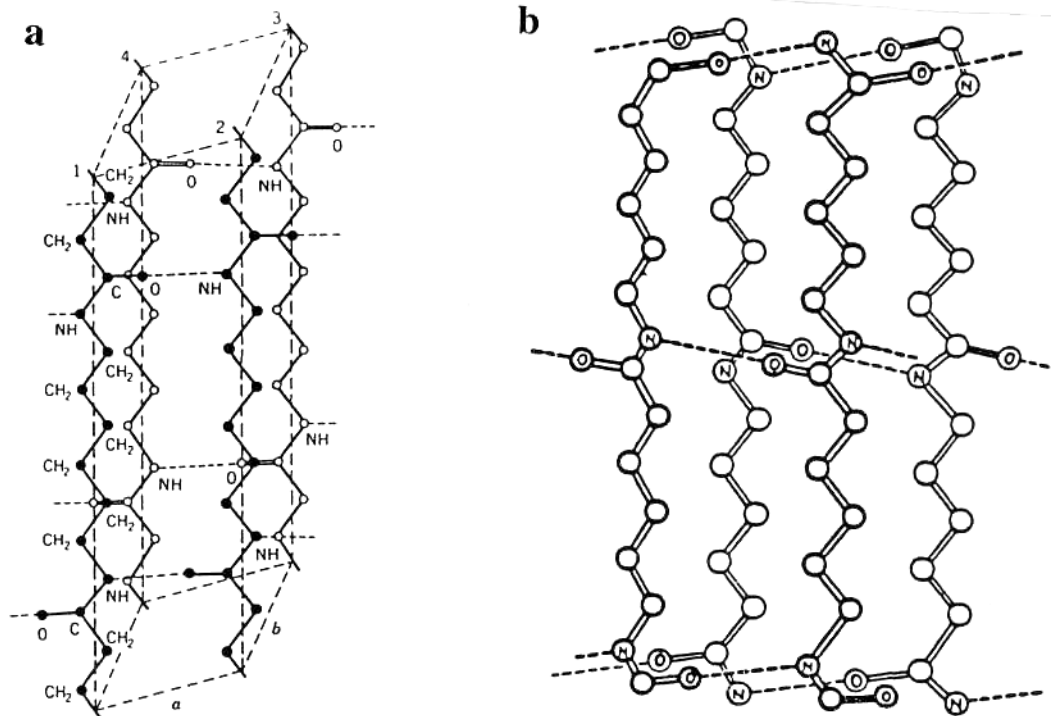


Figura 1.1. Representación esquemática de la forma α del nylon 6,6 (Bunn *et al.*, 1947) (a) y de la forma γ del nylon 6 (Arimoto, 1964) (b). Las líneas discontinuas indican los puentes de hidrógeno.

Los polipéptidos presentan mayor variedad estructural que los nylons. En las estructuras denominadas hojas 15 (Pauling y Corey, 1951) las cadenas están ligeramente plegadas y unidas entre sí por puentes de hidrógeno, dando lugar a una estructura laminar. La separación entre cadenas es la distancia que determina los puentes de hidrógeno (4,7-4,8 Å). La disposición de las cadenas dentro de las láminas es antiparalela y los grupos laterales se disponen a un lado y otro de la lámina. Las láminas están unidas entre sí por fuerzas de van der Waals.

Un plegamiento más suave corresponde a la estructura β rizada (Pauling y Corey, 1953). Esta estructura ha sido observado en el polipéptido poliglicina ($-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}-$) y se conoce como forma I de la poliglicina.

La estructura denominada poliglicina II corresponde a un modelo conformacional en que las cadenas presentan una simetría helicoidal 3_1 . Cada cadena se empaqueta con seis vecinos mediante puentes de hidrógeno, estando todas ellas en la misma orientación dentro del cristal.

Cuando los puentes de hidrógeno se establecen intramolecularmente se originan conformaciones helicoidales. El tipo de hélice que se forme dependerá de como se establezcan los puentes de hidrógeno internos CO...HN. Las posibilidades existentes para la formación de dichos enlaces se muestra en la **Figura 1.2**. La hélice más conocida es la hélice α (Pauling *et al.*, 1951) y en ella se satisfacen las condiciones necesarias para la formación de la hélice como son la planaridad de los grupos amida y una proximidad entre los átomos NH...O para el establecimiento de los puentes de hidrógeno.

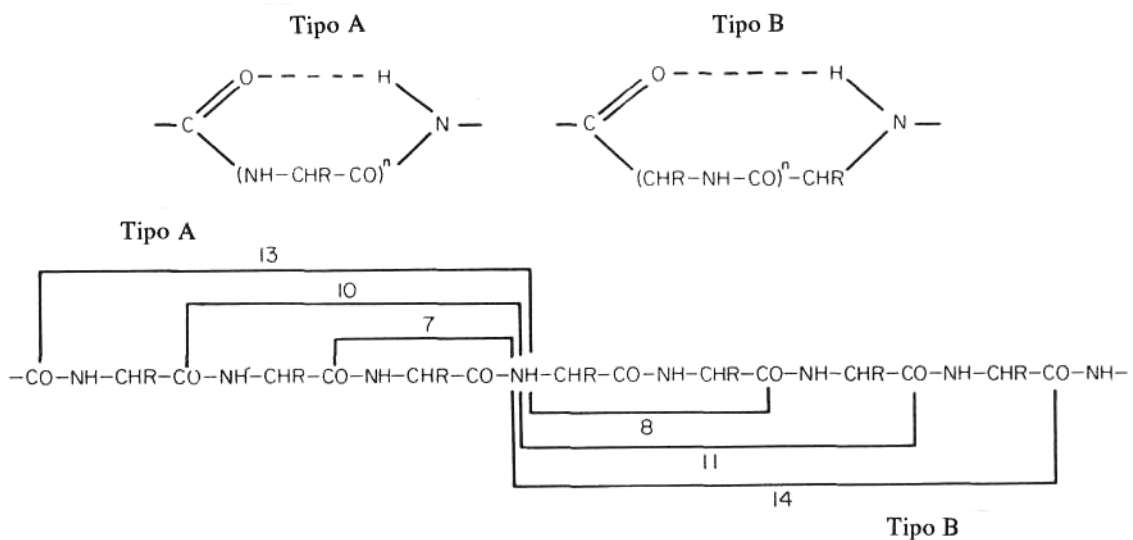


Figura 1.2. Esquema de puentes de hidrógeno en una cadena polipeptídica (Fasman, 1967).

La hélice α contiene 3,7 residuos por vuelta y forma a través de los puentes de hidrógeno anillos cerrados de 13 miembros.

Los puentes de hidrógeno se forman entre el NH de un aminoácido y el CO del tercer aminoácido situado detrás de él. Los grupos laterales de estos aminoácidos se proyectan hacia

el exterior de la hélice, adoptando la molécula un contorno aproximadamente cilíndrico que tiende a empaquetarse hexagonalmente. Para la hélice α son posibles dos modelos conformacionales correspondientes a la forma dextrorsa y sinistrorsa (Bradbury *et al.*, 1962; Takeda *et al.*, 1970). En la **Figura 1.3** se muestra una representación de la hélice α de los polipéptidos.

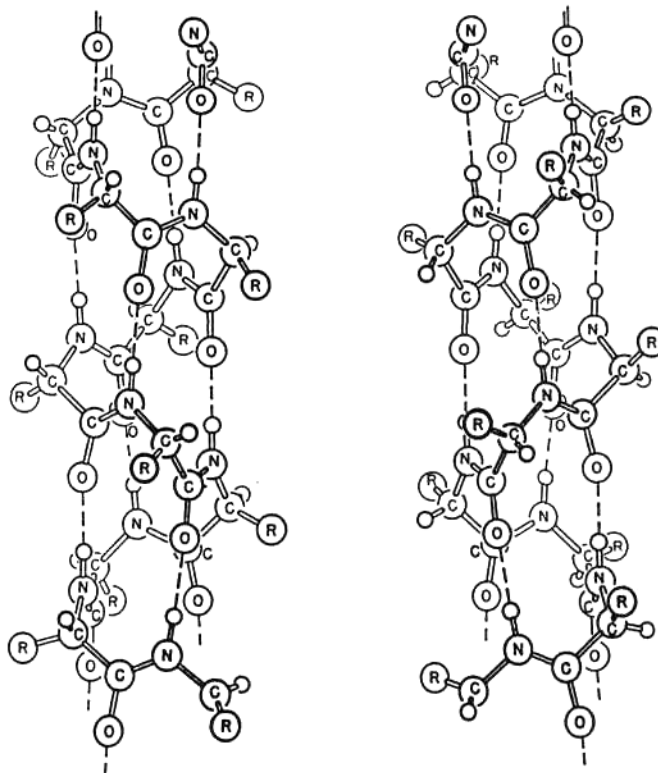


Figura 1.3. Dos formas posibles para la hélice α de los polipéptidos. La de la izquierda es la hélice α sinistrorsa y la de la derecha la hélice dextrorsa. En ambos casos los aminoácidos tienen configuración L (Pauling, 1960).

En ciertos polipéptidos se han observado (Lotz y Brack, 1979) estructuras helicoidales relacionadas con la hélice α convencional, pero que difieren en el esquema de puentes de hidrógeno.

1.2. Nylons modificados

Considerando que las modificaciones en la estructura química de los nylons tradicionales pueden dar lugar a nuevas propiedades, se han investigado productos tales como copoliamidas, poliamidas conteniendo heteroátomos o poliamidas sustituidas. En relación con estas últimas se ha ensayado la sustitución estéreo regular de grupos laterales en las porciones polimetilénicas de la cadena principal con el fin de generar nuevas estructuras no observadas en los nylons convencionales. Con este objetivo, diversos autores (Overberger y Takekoshi, 1968; Overberger y Parker, 1969) han investigado sobre poliamidas ópticamente activas como C-metil- ϵ -caprolactamas y ξ -enantolactamas.

En los últimos años se ha intensificado la investigación en el campo de las poliamidas basadas en carbohidratos y ejemplo de ello son los estudios estructurales llevados a cabo en polisacaramidas (Chen y Kiely, 1993) que revelan la adopción de estructuras helicoidales. Recientemente en nuestro laboratorio se inició una línea de investigación sobre poliamidas quirales a partir de carbohidratos. En la síntesis de estos polímeros se ha utilizado ácido tartárico como producto de partida (Rodríguez-Galán *et al*, 1992; Bou *et al*, 1993). El análisis estructural ha revelado que la conformación adoptada por dichos productos cuando cristalizan se aparta considerablemente de las formas α y β características de los nylons convencionales (Iribarren, 1996).

Desde hace algunos años se viene desarrollando en nuestro Departamento una línea de investigación destinada al estudio de nuevas poliamidas con estructura intermedia entre los nylons y los polipéptidos. Estos estudios incluyen la síntesis y caracterización estructural de derivados quirales de los nylons 3 y 4 (Fernández-Santín, 1987; Puiggali *et al.*, 1988).

La inserción de un grupo lateral en la unidad etilénica del nylon 3 constituye una buena aproximación a las estructuras polipeptídicas por parte de las poliamidas no polipeptídicas. El estudio estructural del nylon 3, compuesto comercial con una elevada concentración de grupos amida, reveló que las cadenas de dicho polímero presentan una conformación totalmente extendida formando láminas unidas entre sí por puentes de hidrógeno (Muñoz-

Guerra *et al.*, 1985). Las poliamidas relacionadas con el nylon 3 ya habían sido motivo de diversas investigaciones tanto por sus propiedades potenciales para formar fibras (Matsamoto *et al.*, 1970) como por sus posibilidades de modificación química con el fin de aumentar su solubilidad (Graf *et al.*, 1962; Bestian, 1968). En este sentido, los avances en la estrategia de síntesis de derivados C-alquilo o C-arilo del nylon 3, aportados por Graf, promovieron el posterior estudio estructural en el estado sólido de dichos compuestos (Eisenbach y Lenz, 1976; Carrière *et al.*, 1986). Así, para el ácido poli[(S)-aminobutírico] se encontró una estructura β laminar (Schmidt, 1970), mientras que para la serie de poli(2,2-dialquil-propionamida)s se han descrito conformaciones helicoidales el tipo hélice α u hoja plegada (Eisenbach *et al.*, 1979). Recientemente, para la poliamida quiral poli(3-etil-3-fenil-propionamida) se han encontrado dos conformaciones, una totalmente extendida y otra helicoidal cuya estabilidad se consigue mediante el apilamiento ordenado de los grupos fenilo laterales, ya que en este caso concreto la formación de puentes de hidrógeno está fuertemente impedida (Prieto *et al.*, 1993).

La inserción de un grupo carboxilato es especialmente interesante dada la inducción helicogénica que presenta este grupo (Fraser y McRae, 1973). El nylon 3 modificado puede prepararse a partir del ácido aspártico y el nylon 4 modificado a partir del ácido glutámico, recibiendo el nombre genérico de poli(α -alquil- β -L-aspartato)s y poli(α -alquil- γ -L-glutamato)s respectivamente (**Figura 1.4**). Con la finalidad de destacar la relación de los nylons 3 modificados con los polipéptidos, la nomenclatura α , β y γ se refiere a la posición que tienen los grupos carboxilos con respecto al grupo NH. En esta Tesis no se ha utilizado la nomenclatura propia de nylons en que α , β y γ se refiere a la posición respecto al carbonilo.

El primer miembro investigado de la familia de poli(α -alquil- β -L-aspartato)s fue el derivado isobutílico (PAIBLA) (Fernández-Santín *et al.*, 1984; Muñoz-Guerra, 1991). El PAIBLA ha resultado ser de interés remarcable debido a que puede presentar conformación helicoidal, similar a la hélice α de los polipéptidos. Este hecho representó una gran novedad ya que el único antecedente existente relacionado con este tipo de estructura se refiere al ácido poli(β -L-aspártico) (Kovacs *et al.*, 1965). Posteriormente se ha comprobado que el PAIBLA puede formar cristales líquidos de estructura colestérica en solventes helicogénicos como el

cloroformo a una determinada concentración de polímero (Montserrat *et al*, 1988). Por otro lado, se han preparado films altamente piezoeléctricos de PAIBLA a partir de soluciones en cloroformo (Prieto *et al*, 1989).

Los estudios de este tipo llevados a cabo en derivados del nylon 4 son mucho más restringidos. La síntesis de estos derivados con grupos benciloxi y metoxicarbonilo estéreoregularmente unidos al átomo de carbono α , se realizó a partir del ácido L-glutámico y el posterior estudio estructural reveló la capacidad que estos nylons tienen también para adoptar conformaciones helicoidales del tipo hélice α .

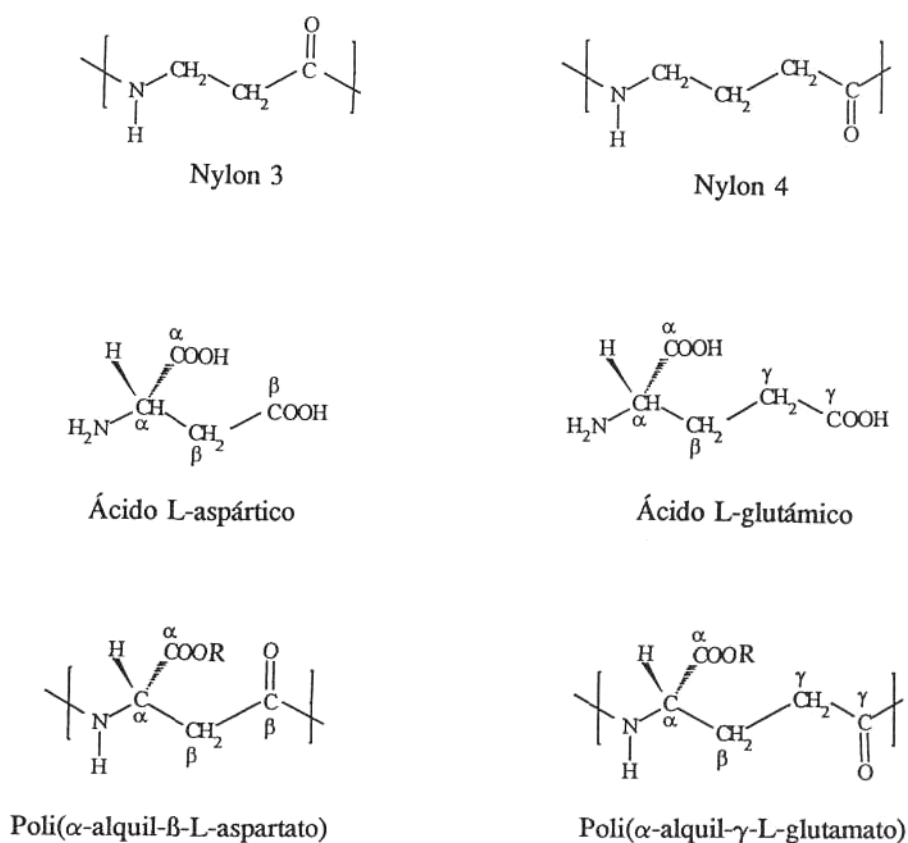


Figura 1.4. Ácidos aspártico y glutámico y nylons modificados.

1.3. Objetivos del trabajo

Dentro de la línea de investigación existente en nuestro Departamento destinada a explorar nuevas poliamidas con estructura intermedia entre los nylons y los polipéptidos, es de especial interés el estudio de la influencia de grupos alcóxicarbonilo directamente unidos al átomo de carbono α de la unidad repetitiva del nylon 3.

El objetivo general del presente trabajo es la síntesis y el estudio de la influencia que ejerce la constitución del sustituyente alquílico lateral sobre la estructura y propiedades de los poli(β -L-aspartato)s. De acuerdo con ello, los objetivos concretos de esta Tesis son:

1. Síntesis y caracterización química de los monómeros (S)-4-alcóxicarbonil-2-azetidionas, con grupos sustituyentes alquílicos ramificados y cíclicos.
2. Optimización de las condiciones empleadas en la polimerización amónica de las 2-azetidionas 4-sustituídas para la obtención de polímeros estéreoregulares con elevados pesos moleculares.
3. Estudio de la configuración y de la estructura cristalina de los estereocopolímeros poli(α -isobutil- β -D,L-aspartato)s.
4. Análisis estructural en estado sólido de los poli(β -L-aspartato)s sintetizados.
5. Estudio de la influencia de la constitución del grupo lateral en el comportamiento dinamomecánico de los poli(β -L-aspartato)s.
6. Investigación de la degradación por ultrasonidos de poli(α -alquil- β -L-aspartato)s para la obtención de muestras de peso molecular reducido.

Este trabajo se ha centrado en el estudio de los poli(β -L-aspartato)s conteniendo cadenas laterales con grupos al quilicos ramificados y cíclicos. El estudio relativo a sustituyentes lineales ha sido llevado a cabo en otra Tesis Doctoral (López-Carrasquero, 1995), recientemente presentada en este Departamento.

La presente memoria consta del índice de la memoria y nueve capítulos a través de los cuales se desarrollan las correspondientes partes temáticas de que se compone esta Tesis, un capítulo décimo de conclusiones generales y un último capítulo en el que se recogen las referencias bibliográficas que sustentan esta Tesis.

En el primer capítulo, bajo el nombre de **Introducción**, se describe a grandes rasgos los antecedentes sobre el tema, se explica el interés del estudio y se señalan los objetivos marcados de esta Tesis Doctoral.

En el segundo capítulo, que lleva por título **Materiales y métodos**, se detallan los reactivos y disolventes utilizados así como los instrumentos y técnicas empleados para llevar a cabo los diferentes estudios.

En el tercer capítulo, titulado **Síntesis de monómeros: (S)-4-alcoxicarbonil-2-azetidínonas**, se describe el método general utilizado para la obtención de estos compuestos, basado en la transesterificación de la B-lactama del éster dibencílico del ácido L-aspartico con el correspondiente alcohol.

El cuarto capítulo se titula **Efecto del solvente en la polimerización aniónica de 4-(S)-isobutoxicarbonil-2-azetidínona: poli(α -isobutil- β -L-aspartato)**. En este capítulo se ha tratado de establecer las condiciones óptimas de la polimerización aniónica de la citada lactama, entendiendo por condiciones óptimas aquellas que permiten obtener el polímero estereoregular con rendimientos elevados. Las condiciones establecidas se han aplicado a la obtención de los nuevos poli(α -alquil- β -L-aspartato)s.

En el quinto capítulo, titulado **Poli(α -isobutil- β -D,L-aspartato)s: estudio de la configuración y de la estructura cristalina de los estereocopolímeros**, se investiga la influencia de las condiciones de polimerización sobre la microestructura de los poli(α -isobutil- β -aspartato)s obtenidos a partir de mezclas de monómeros enantiómeros. Así mismo, se estudia la conformación en disolución y la estructura cristalina en el estado sólido de los estereocopolímeros en relación con los polímeros ópticamente puros.

En el sexto capítulo, que lleva por título **Síntesis, caracterización y estudio conformacional en disolución de poli(α -alquil- β -L-aspartato)s**, se recoge la metodología seguida para la obtención de los poli(β -L-aspartato)s con grupos alquilo ramificados y cíclicos, siguiendo las condiciones de polimerización establecidas en el capítulo cuarto. Se describe el análisis térmico llevado a cabo sobre los polímeros obtenidos. Por último, se estudia la conformación en disolución de la familia de poli(α -alquil- β -L-aspartato)s, así como la transición de la conformación hélice a la conformación ovillo estadístico por efecto de ácidos fuertes y de la temperatura.

En el capítulo séptimo, titulado **Estudio estructural de poli(α -alquil- β -L-aspartato)s en estado sólido**, se analiza el comportamiento estructural de estos polímeros básicamente mediante la técnica de difracción de rayos X, estableciéndose los parámetros estructurales de cada miembro de la serie. Se realiza el estudio comparativo con los miembros de esta familia con grupos laterales lineales, haciendo énfasis en la relación entre la estructura y la constitución de la unidad repetitiva. Por último se muestra el análisis conformacional realizado en particular para el derivado ciclohexílico mediante estudios por resonancia magnética nuclear.

El capítulo octavo, denominado **Análisis térmico dinamomecánico de poli(α -alquil- β -L-aspartato)s**, comprende el análisis de la relajación estructural de estos polímeros llevado a cabo con el fin de correlacionar las propiedades dinamomecánicas con la constitución de la unidad repetitiva. Se consideran los parámetros moleculares críticos de este comportamiento tales como flexibilidad o tamaño de la cadena lateral.

El capítulo noveno, lleva por título **Degradación por ultrasonidos de poli(α -alquil- β -L-aspartato)s y poliglutamatos**. Aquí se ha tratado de establecer las características generales del proceso de degradación por ultrasonidos así como la influencia que pueden ejercer la estructura de la cadena principal y lateral sobre los resultados de dicha degradación. El efecto de la cadena principal se ha estudiado en derivados bencílicos de los nylons 2, 3 y 4. La influencia del grupo lateral se ha investigado en una serie de poli(α -alquil- β -L-aspartato)s.

En general los capítulos tienen una estructura similar. El capítulo se inicia con una introducción teórica donde se destaca el interés del estudio y se exponen los antecedentes existentes. Seguidamente, en la parte experimental se detallan las experiencias realizadas y las condiciones empleadas. A continuación, se exponen los resultados y se efectúa la discusión de los mismos. Finalmente, se enumeran las conclusiones específicas de cada capítulo.

En el capítulo décimo, al final de la memoria, se exponen las conclusiones generales. En el último capítulo se detalla la bibliografía en donde las referencias se reseñan por orden alfabético.