

**V. POLI(α -ISOBUTIL- β -D,L-ASPARTATO)S: ESTUDIO DE LA
CONFIGURACIÓN Y DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA
DE LOS ESTEREOCOPOLÍMEROS**

5.1. Introducción y antecedentes

La polimerización de lactamas C-sustituidas, que contienen carbonos asimétricos, conduce a polímeros que presentan tacticidad. Cuando el centro quiral no queda afectado por el proceso de polimerización, la configuración del carbono asimétrico es la misma que en el monómero. Diferentes autores han obtenido polímeros ópticamente activos por polimerización de lactamas enantiómeras así como por polimerización estereoselectivas de lactamas racémicas. En este sentido, Carrière *et al.* (1986), han investigado la polimerización y las propiedades del polímero obtenido a partir de los monómeros (*R*)-, (*S*)- y (*RS*)-3-etil-3-fenil-2-azetidiona, comprobando que la polimerización aniónica de la lactama racémica transcurre estereoselectivamente. Lactamas C-sustituidas ópticamente activas de seis y siete miembros (Imato *et al.*, 1961; Overberger *et al.*, 1961 y 1968) así como lactamas bicíclicas también ópticamente activas (Hashimoto *et al.*, 1980) han sido polimerizadas hidrolítica y amónicamente para dar las correspondientes poliamidas ópticamente activas. Por otro lado, Schmidt (1970), en su trabajo sobre poli- β -amidas ópticamente activas ha investigado la polimerización de la *trans*-3,4-dimetil-2-azetidiona. Otros autores han realizado la polimerización estereoselectiva de la lactamabíclicaracémica *cis*-2-azabicyclo[3,2,0]heptan-3-ona logrando enriquecer el polímero en uno de los enantiómeros, y quedando el otro como monómero residual (Gomes *et al.*, 1982; Monteiro *et al.*, 1986).

Por otro lado, es sabido que la copolimerización de mezclas de D- y L- α -aminoácidos helicogénicos llevada a cabo por el método del anhídrido del *N*-carboxi-amino ácido, es en general estereoselectiva. Se cree que este comportamiento se debe a la selección que ejerce la conformación helicoidal sobre el crecimiento de la cadena.

En el presente capítulo se ha investigado el efecto de las condiciones de polimerización sobre la microestructura de los poli(α -isobutil- β -aspartato)s obtenidos a partir de mezclas de monómeros enantiómeros. El interés de este estudio reside en tres aspectos: 1) en el caso de que la polimerización transcurra estereoselectivamente ello permitiría obtener con relativa facilidad polímeros estereoregulares a partir de monómeros racémicos, por tanto, a través

de rutas sintéticas más simples, 2) el estudio completaría la información ya existente sobre el comportamiento de la conformación helicoidal en solución de poli(β -L-aspartato)s, en concreto del poli(α -isobutil- β -L-aspartato) (Fernández-Santín *et al*, 1987; Manning *et al*, 1989), y 3) el interés intrínseco que supone relacionar los diferentes métodos de obtención de estereocopolímeros con la tacticidad que presentan los polímeros resultantes.

Tal como se ha comentado en el capítulo anterior, el poli(α -isobutil- β -L-aspartato) (PAIBLA) es una poliamida ópticamente activa que posee en el carbono β de cada unidad repetitiva un grupo isobutilcarboxilato enlazado estereoregularmente. Existen dos métodos de síntesis que permiten obtener PAIBLA ópticamente puro. El método de la policondensación de los esteres activos tiende a producir polímeros de bajo peso molecular (Yuki *et al*, 1978; Fernández-Santín *et al*, 1987). El segundo método consiste en la polimerización amónica por apertura de la lactama 4-(*S*)-isobutoxicarbonil-2-azetidiona en solución. Los pesos moleculares obtenidos por este procedimiento son elevados, pero tal y como ya ha sido expuesto, las condiciones de polimerización deben seleccionarse cuidadosamente para evitar procesos de racemización o imidación.

En el presente trabajo se ha investigado la aplicabilidad de estos métodos a la preparación de copoli(β -D,L-aspartato)s y se ha estudiado la influencia de las condiciones de polimerización en la composición y distribución de los residuos D y L en la cadena del estereocopolímero resultante. Así mismo, se ha investigado la conformación en disolución y la estructura cristalina en el estado sólido de los estereocopolímeros en relación con los polímeros ópticamente puros.

El PAIBLA adopta una conformación helicoidal similar a la hélice *a* de polipéptidos y proteínas. Esta conformación se retiene en solución y la transición hélice-ovillo puede caracterizarse por RMN ^1H . El seguimiento de la transición permite evaluar la estabilidad relativa de la hélice para diferentes configuraciones estereoquímicas y composiciones enantioméricas. La disrupción de la hélice se pone de manifiesto por cambios en las posiciones del NH y del CH de la cadena principal en el espectro de RMN ^1H (Fernández-

Santín *et al.*, 1987). Esta transición ha sido ya estudiada con anterioridad para el derivado *n*-butílico, en donde se evidencia una disminución brusca de la elipticidad en el espectro de dicroísmo circular durante la transición (López-Carrasquero *et al.*, 1995).

Con respecto a la estructura cristalina en el estado sólido, se han caracterizado por difracción de rayos X y microscopía electrónica dos formas cristalinas para el PAIBLA, una hexagonal y otra tetragonal (Fernández-Santín *et al.*, 1987; Muñoz-Guerra *et al.*, 1989). En ambas formas las cadenas están en conformación helicoidal. La forma hexagonal se presenta en films obtenidos por evaporación de soluciones en cloroformo. Esta forma consiste en hélices 13/4 ordenadas en una red ortorrómbica cuyos parámetros de celda son $a_o=13,5 \text{ \AA}$, $b_o=23,4 \text{ \AA}$ y $c_o=19,9 \text{ \AA}$ y que contiene dos moléculas en disposición antiparalela. La forma tetragonal del PAIBLA se presenta en muestras obtenidas por precipitación en soluciones clorofórmicas con etanol, así como en films obtenidos por evaporación de 2-cloroetanol. Esta forma cristalina está constituida por hélices 4/1 dispuestas en una celda tetragonal primitiva de parámetros $a_o=b_o= 14,0 \text{ \AA}$ y $c_o=4,95 \text{ \AA}$. La transición de la forma hexagonal a la tetragonal en estado sólido ha sido también investigada (Fernández-Santín, 1986). Ciertos solventes promueven estos cambios estructurales. Un film en forma hexagonal se transforma en tetragonal cuando se sumerge en etanol durante varias horas. La transición hexagonal a tetragonal también se produce por calentamiento a 200°C durante algunos minutos. La transición puede seguirse por difracción de rayos X o por microscopía electrónica. El mecanismo a través del cual se produce la transición implica numerosos cambios estructurales a diferentes niveles. No sólo se produce un rearrreglo en la posición de las cadenas en la red cristalina, sino que se modifica la conformación de la cadena principal variando también la forma en que las cadenas laterales quedan empaquetadas. En el presente capítulo se ha estudiado por rayos X la influencia de la composición estereoquímica en la estructura de los poli(α -isobutil- β -D,L-aspartato)s en el estado sólido. Así mismo se ha investigado la transición hexagonal-tetragonal por difracción de rayos X en muestras de poli(α -isobutil- β -D,L-aspartato)s con diferente composición enantiomérica.

5.2. Experimental

Las lactamas (*R*)- y (*S*)-4-isobutoxicarbonil-2-azetidiona se sintetizaron según el método general descrito en el capítulo III, esto es por transesterificación con alcohol isobutílico de las correspondientes (*R*)- y (*S*)-4-benciloxicarbonil-2-azetidionas ópticamente puras. Una solución de la bencil aspartolactama en alcohol isobutílico en presencia de tetrabutoóxido de titanio se calentó a 85°C durante unas horas y la lactama de isobutilo formada se aisló por destilación. En ambos casos las condiciones de reacción fueron exactamente las mismas, así como el protocolo seguido. Antes de la polimerización, ambos enantiómeros se purificaron por cristalización en *n*-hexano y se secaron por calentamiento a vacío durante 30 min en presencia de pentóxido de fósforo. Las composiciones elementales y los espectros de IR y RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ de los isómeros resultaron prácticamente indistinguibles y en estos análisis no se detectaron trazas de impurezas. Para el enantiómero D se midió una rotación óptica específica algo menor que la esperada en relación con el enantiómero L. Esto podría atribuirse a la presencia de una mínima cantidad (<5%) del enantiómero L que presumiblemente se habría generado por racemización. El hecho de que la racemización únicamente ocurra en la síntesis del isómero D podría, de forma tentativa, atribuirse al mayor contenido en impurezas presente en el ácido aspártico D comercial utilizado como material de partida. Las especificaciones de los ácidos aspárticos empleados son respectivamente para D y L las siguientes: $\geq 99\%$ y $\geq 99,5\%$ de pureza; y rotación óptica específica $-24,7 \pm 1^\circ$ y $+24,7 \pm 0,5^\circ$, $c=5$, en HCl 5N.

La polimerización aniónica por apertura de anillo en solución se llevó a cabo a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, siguiéndose el método descrito en el capítulo IV. Cuando la polimerización se realizó en DCM, la iniciación se produjo por adición del catalizador en forma de polvo según la cantidad calculada para una relación molar respecto al monómero del 4%. La concentración del monómero en solución fue del 18% (p/p) y la reacción transcurrió en fase heterogénea. Cuando se utilizó DMSO, el procedimiento básicamente fue el mismo pero el catalizador se añadió en solución de forma que la polimerización transcurrió en condiciones homogéneas. En ambos casos el polímero

se precipitó de la mezcla de reacción en metanol y se lavó repetidas veces con el mismo solvente.

A partir de cantidades iguales de los polímeros enantiómeros PAIBDA Y PAIBLA obtenidos en DCM se obtuvo la mezcla racémica de homopolímeros. Para ello cantidades iguales de ambos se disolvieron en CHCl_3 /TFA con una concentración del ácido del 4% (v/v) bajo agitación y posteriormente se precipitó con metanol.

La polimerización por apertura de anillo en masa se llevó a cabo en tubos sellados que contenían la mezcla de monómeros en estado fundido bajo atmósfera de nitrógeno. Se consideró que la polimerización había finalizado cuando la mezcla de reacción solidificó completamente y no se detectaron trazas de monómero líquido. Se comprobó que una vez llegado a este punto si se dejaba transcurrir la reacción durante un tiempo mayor, no se obtenían modificaciones substanciales en los resultados. Para recuperar el polímero, la mezcla de reacción se disolvió en CHCl_3 conteniendo un 2% de TFA y se precipitó con dos volúmenes de éter.

A efectos comparativos se utilizó una muestra de polímero que había sido sintetizado por el método de la policondensación de los esteres activos (Fernández-Santín *et al*, 1987). La metodología que se aplicó para la obtención del polímero es la que se describe a continuación. La reacción se lleva a cabo en solución a temperatura ambiente utilizando cloroformo como solvente y con una concentración de monómero de 2 g mL^{-1} . La trietilamina (Et_3N) se añade en una relación molar de 2:1 respecto al monómero de forma que un mol de Et_3N se utiliza como iniciador para liberar el aspartato como base libre mientras que el segundo mol se consume en la neutralización del pentaclorofenol que se genera en la reacción de condensación. El polímero después de precipitarse con éter se lava con éter, agua y éter de petróleo.

5.3. Resultados y discusión

5.3.1. Síntesis y caracterización de los homopolímeros y estereocopolímeros

A partir de las lactamas ópticamente puras (*R*)- y (*S*)-4-isobutoxicarbonil-2-azetidionas se han obtenido los polímeros estereoregulares poli(α -isobutil- β -D-aspartato) (PAIBDA) y poli(α -isobutil- β -L-aspartato) (PAIBLA), respectivamente. El método utilizado ha sido la polimerización por apertura de anillo en DCM o DMSO. Las dos β -lactamas isómeras presentan un comportamiento diferente hacia la polimerización. Mientras que la conversión del enantiómero L en el polímero procede satisfactoriamente tanto en DCM como en DMSO, el enantiómero D sólo pudo polimerizarse con buenos resultados en DCM. A pesar de que en DCM los resultados de la polimerización no son completamente reproducibles debido a la heterogeneidad del sistema, el comportamiento observado para los dos isómeros es sustancialmente el mismo, obteniéndose rendimientos y pesos moleculares similares en ambos casos. El carácter enantiomérico de los polímeros obtenidos PAIBDA y PAIBLA se pone de manifiesto en la Figura 5.1 en donde se muestran los espectros de dicroísmo circular de ambos polímeros y se aprecia la relación de simetría existente entre las dos curvas.

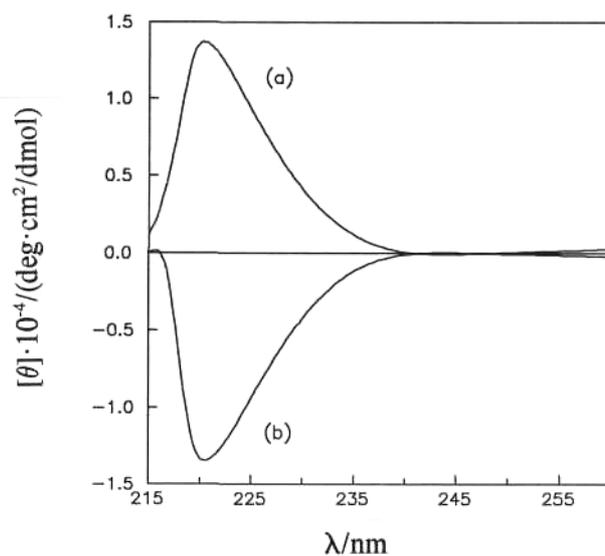


Figura 5.1. Dicroísmo circular de: (a) PAIBLA y (b) PAIBDA en CHCl_3/TFA (1,5%).

El mismo procedimiento utilizado en la obtención de los homopolímeros se ha llevado a cabo en la polimerización de una serie de mezclas de las dos lactamas enantiómeras con relaciones molares L/D de 9, 3 y 1 obteniéndose los correspondientes estereocopolímeros PAIB(D,L)A (1:9), (1:3) y (1:1) (**Esquema 5.1**). El solvente utilizado en la polimerización ha sido en todos los casos DCM. Las rotaciones ópticas de los polímeros obtenidos indican que el isómero que se encuentra en mayor proporción en la mezcla reaccionante se incorpora preferentemente al polímero creciente (**Tabla 5.1**). Este resultado está en concordancia con los estudios realizados por otros autores sobre polimerización de monómeros enantiómeros que conducen a polímeros helicoidales. Concretamente Muñoz *et al.* (1994) han constatado que al copolimerizar mezclas de las formas (*R*) y (*S*) del 2,6-dimetilheptilisocianato con diferentes proporciones de cada enantiómero, el polímero resultante incorpora preferentemente unidades del enantiómero que se encuentra en exceso en la mezcla reaccionante. Según los autores la incorporación del enantiómero en minoría, en una hélice cuyo sentido de giro sería el que marca el enantiómero mayoritario, no compensa energéticamente el coste que supone invertir el sentido de la hélice.

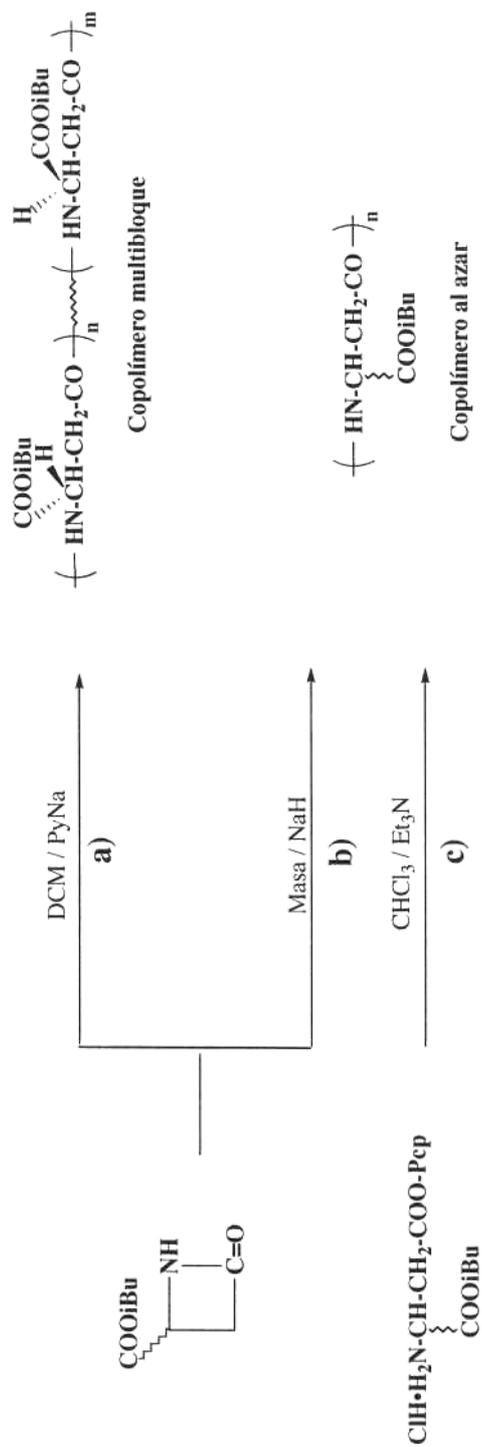
Cabe destacar que aunque los pesos moleculares de los polímeros obtenidos en DCM son en general muy elevados, los valores que se obtienen pueden oscilar debido a la heterogeneidad del medio de reacción, causada por la insolubilidad del catalizador en dicho medio. En la **Tabla 5.1** se resumen los resultados de las polimerizaciones así como las características más relevantes de los monómeros, homopolímeros y copolímeros.

El monómero D, 4-(*R*)-isobutoxicarbonil-2-azetidiona se obtuvo con un rendimiento del 45 % y un punto de fusión de 35-36°C. A continuación se especifican las bandas características de IR así como las bandas observadas por espectroscopia RMN ¹H y ¹³C para la D-β-lactama. Para el monómero L ya se dio esta información en el capítulo III referente a los monómeros 4-(*S*)-alcoxicarbonil-2-azetidionas.

IR (cm⁻¹, en KBr): 3481 (NH), 1779 (O-CO), 1739 (N-CO).

¹H RMN (en CDCl₃): δ(ppm) 6,40 (s, 1H, NH); 4,19 (2d, 1H, CHNH); 3,97 (d, 2H, CO₂CH₂); 3,21 (m, 2H, CH₂CO); 1,96 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 0,95 (d, 6H, 2CH₃).

¹³C RMN (en CDCl₃): δ(ppm) 171,67 (COO); 167,23 (CONH); 72,17 (OCH₂); 47,77 (CONH-CH); 43,96 (CH₂-CONH); 28,13 (CH(CH₃)₂); 19,42 (CH₃).



Esquema 5.1. Esquema de reacción para la obtención de poli(α -isobutil- β -D,L-aspartato)s por (a,b) polimerización de β -lactamas por apertura de anillo y (c) policondensación de ésteres activos del α -isobutil- β -D,L-aspartático.

Tabla 5.1. Resultados de la polimerización y caracterización de poli(β -aspartato)s.

Forma óptica	Monómero					Polímero					
	Análisis Elemental (%) ^{a)}			$[\alpha]_D^{25}$ ^{b)}	Rend. (%)	Análisis Elemental (%) ^{a)}			$[\eta]$ ^{c)}	$M_v \cdot 10^{-5}$ ^{d)}	$[\alpha]_D^{25}$ ^{b)}
	C	H	N	(°)		C	H	N	(dL·g ⁻¹)	(°)	
D	56,11	7,62	8,13	+33,7	56 ^{e)}	55,63	7,60	8,08	3,18	6,5	-80,98
L	56,11	7,69	8,13	-37,1	64 ^{e)}	55,81	7,38	8,16	3,20	6,5	+80,85
D,L(1:9)					89	55,75	7,60	8,15	7,00	16,1	+77,22
D,L(1:3)					79	55,86	7,71	8,16	5,85	13,1	+73,84
D,L(1:1)					62	54,06	7,08	7,81	5,00	11,0	+5,22

a) Calculado para C₈H₁₃NO₃(171,2): C 56,13; H 7,65; N 8,18.

b) Rotación óptica específica de monómeros y polímeros medida en CHCl₃ y TFA respectivamente.

c) Viscosidad intrínseca medida en ácido dicloroacético a 25 °C.

d) Peso molecular promedio estimado por viscosidad de acuerdo con la ecuación descrita para el poli(γ -bencil-L-glutamato) (Doty *et al.*, 1956).

e) Valores de rendimiento promedio; valores de caracterización dados para los homopolímeros D y L obtenidos con un 25 y 68% de rendimiento respectivamente.

La caracterización de los homopolímeros y copolímeros por espectroscopia de IR, RMN ^1H y ^{13}C se resume en las **Tablas 5.2, 5.3 y 5.4** respectivamente

Tabla 5.2. Bandas características de espectroscopia IR (cm^{-1}) de PAIBLA, PAIBDA y PAIB(D,L)As.

	PAIBLA	PAIBDA	PAIB(D,L)A		
			(1:9)	(1:3)	(1:1)
Amida A	3286	3289	3289	3288	3289
Amida B	3073	3091	3090	3089	3090
CO éster	1747	1748	1747	1744	1746
Amida I	1656	1659	1656	1657	1658
Amida II	1541	1550	1549	1548	1549
Amida III	1278	1284	1284	1284	1284
CO-O	1182	1178	1178	1177	1179
Amida V	675	669	665	667	669

La espectroscopia RMN así como los análisis elementales de los polímeros revelan que durante la reacción no se produce imidación significativa. Resulta de interés por otra parte que no llegan a detectarse trazas de irregularidad en la microestructura estereoquímica de los copolímeros obtenidos. Tal como se verá en la siguiente sección, a partir de la información obtenida por RMN, los PAIB(D,L)As serían estereocopolímeros de bloques compuestos por secuencias L y D estereoregulares. Estas secuencias son de una longitud tal que el contenido en diadas r de unión de los bloques es imperceptible a los niveles de sensibilidad utilizados en los estudios de RMN que aquí se presentan.

Tabla 5.3. Asignación de las señales de RMN ^1H (ppm) de PAIBLA, PAIBDA y PAIB(D,L)As.

	PAIBLA	PAIBDA	PAIB(D,L)A		
			(1:9)	(1:3)	(1:1)
NH	8,00	8,00	8,05	7,97	7,98
CH _P	4,92	4,91	4,95	4,89	4,89
CH _{2P}	3,09	3,10	3,12	3,05	3,05
CH _{2L}	3,96	3,96	3,97	3,94	3,95
CH _L	1,92	1,93	1,95	1,91	1,92
CH ₃	0,89	0,89	0,91	0,88	0,88

Los subíndices P y L indican respectivamente cadena principal y cadena lateral.

Tabla.5.4 Asignación de las señales de RMN ^{13}C (ppm) de PAIBLA, PAIBDA y PAIB(D,L)As.

	PAIBLA	PAIBDA	PAIB(D,L)A		
			(1:9)	(1:3)	(1:1)
C=O _{amida}	172,61	172,59	172,49	172,57	172,55
CH _P	49,92	49,90	49,82	49,82	49,85
CH _{2P}	36,76	36,78	36,73	36,71	36,75
C=O _{éster}	172,80	172,79	172,72	172,75	172,74
CH _{2L}	74,18	74,17	74,07	74,12	74,12
CH _L	27,76	27,75	27,70	27,70	27,71
CH ₃	18,53	18,53	18,54	18,49	18,52

Los subíndices P y L indican respectivamente cadena principal y cadena lateral.

Los resultados obtenidos por DSC y análisis termogravimétrico para los homopolímeros y estereocopolímeros sintetizados por apertura de anillo en DCM así como para la mezcla racémica de estos homopolímeros, indican que todos ellos presentan el mismo comportamiento. Lo cual está de acuerdo con la evidencia de que en los estereocopolímeros cada bloque estaría formado por secuencias isotácticas largas, de esta manera estos copolímeros tienen un carácter prácticamente estéreo regular, que se traduce en un comportamiento térmico similar al de los homopolímeros y al de mezcla racémica. El análisis térmico de estos polímeros concuerda con el que se presentará en detalle para los nuevos poli(α -alquil- β -L-aspartato)s en el siguiente capítulo, en donde se discutirán las transformaciones térmicas relacionadas con la fusión-descomposición que tienen lugar en este tipo de poli(β -aspartato)s.

Con el fin de inducir en los copolímeros una distribución estadística de las configuraciones, se han ensayado otros métodos de polimerización en la mezcla racémica. Los resultados se resumen en la **Tabla 5.5**. Se ha podido comprobar que las polimerizaciones amónicas por apertura de anillo en **DMSO**, solvente del cual se sabe que dificulta la formación de hélices, conducen a la obtención de polímeros con rendimientos muy bajos y extremadamente imidados, por lo cual son inadecuados para estudios estereoquímicos. Estos resultados, para la mezcla racémica, son similares a los que se obtienen cuando se polimeriza el monómero D ópticamente puro en DMSO. Parecería por tanto, que la presencia de ambos enantiómeros en la mezcla de reacción impide la polimerización en **DMSO**. Incluso para compensaciones ópticas muy pequeñas, como podría ser el caso del monómero D con trazas de L, la incorporación del enantiómero opuesto incrementa la tendencia a producirse imidación en el extremo de la cadena, interrumpiéndose el mecanismo de crecimiento de dicha cadena. Por otro lado, la polimerización por apertura de anillo de β -lactamas en masa conduce a resultados que dependen en gran medida de las condiciones de reacción. En este sentido, se ha investigado la influencia de la temperatura, el tiempo de reacción, y el tipo de iniciación con el fin de llegar a reprimir la reacción de imidación en favor de la formación de estereocopolímeros estadísticos. El mínimo contenido de imidación que ha podido obtenerse es de un 10% para el copolímero preparado a 150°C durante 13 horas y en ausencia de catalizador. En este caso el contenido de imida es suficientemente bajo como para que a partir de los datos de RMN pueda concluirse que los polímeros obtenidos por este método son configuracionalmente estadísticos.

Tabla 5.5. Resultados de la polimerización de la α -isobutil-D,L- β -aspartolactama racémica.

PAIB(D,L)A(1:1)	Solvente ^{a)}	I(II)/[M] ₀ ^{b)}	T (°C)	t (h)	Rend. (%)	Imidación (%) ^{c)}
1	DCM	PyNa, 2·10 ⁻²	25	24	62	0
2	DMSO	PyNa, 4·10 ⁻²	25	24	15	91
3	CHCl ₃	Et ₃ N, 5·10 ⁻¹	25	175	51	0
4	masa	NaH, 2·10 ⁻²	40	2	75	12
5	masa	NaH, 2·10 ⁻²	80	22	48	20
6	masa	NaH, 2·10 ⁻²	140	0,5	72	56
7	masa		140	72	10	23
8	masa		150	6	5	32
9	masa		150	13	87	10
10	masa		180	6	32	27

a) DCM = diclorometano; DMSO = dimetilsulfóxido.

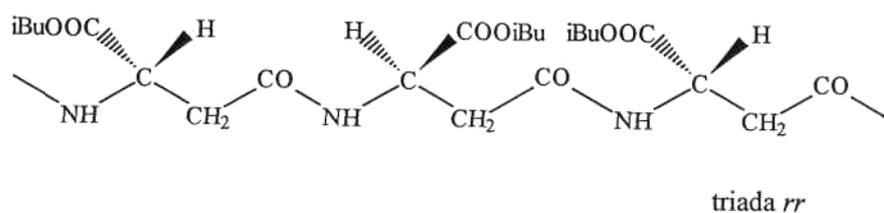
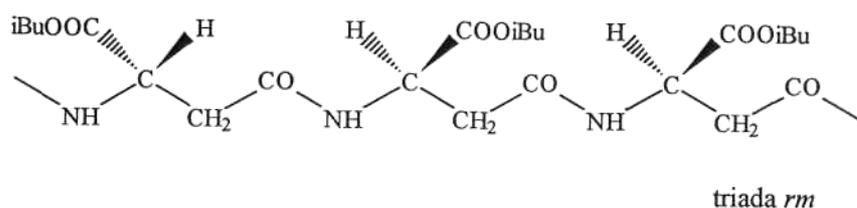
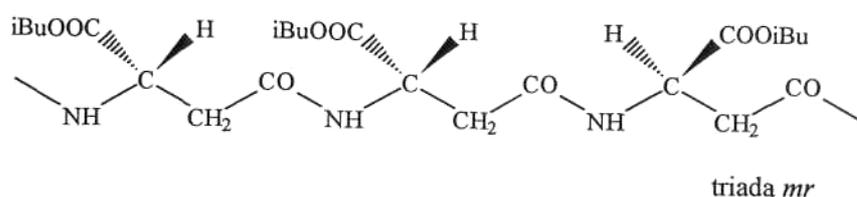
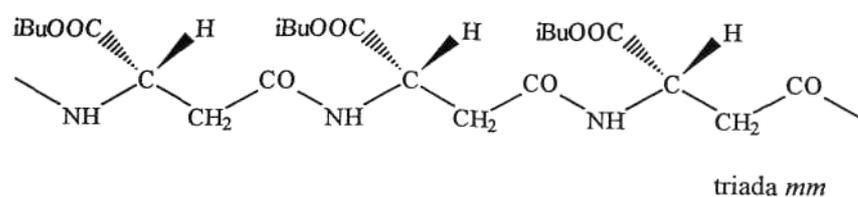
b) Sistema iniciador y relación molar iniciador a monómero; Et₃N = trietilamina; PyNa = pirrolidona sódica.

c) Imidación evaluada a partir de las señales de RMN ¹H según López-Carrasquero *et al.* (1994).

La policondensación de los ésteres activos de los α -alquil- β -L-aspartatos en solución de cloroformo con adición de trietilamina constituye uno de los métodos que se utilizaron inicialmente para preparar poli(β -L-aspartato)s ópticamente puros (Fernández-Santín *et al.* 1987). A pesar de que este método conduce a polímeros de bajo peso molecular (~ 50.000) en comparación con los que se obtienen por polimerización por apertura de anillo, tiene la ventaja de que no está afectado significativamente por reacciones de racemización o imidación. En este sentido, y a efectos comparativos, para el presente estudio se ha utilizado un copolímero PAIB(D,L)A(1:1) completamente libre de imidas que había sido obtenido por policondensación de la mezcla racémica de pentaclorofenil α -isobutil-D- y L-aspartatos (**Esquema 5.1**). El peso molecular de esta muestra de copolímero resultó estar dentro del rango esperado para polímeros obtenidos por el método de policondensación. Es interesante destacar que este copolímero es soluble en metanol, hecho que también ocurre para el copolímero obtenido en masa, esta propiedad nunca la han mostrado los copolímeros obtenidos por polimerización por apertura de anillo, ni tampoco los homopolímeros de similar peso molecular obtenidos por policondensación. Tal como se verá a continuación, el análisis por RMN ha demostrado que la microestructura estereoquímica de este copolímero es esencialmente al azar.

5.3.2. Estereoquímica de los copolímeros

Como es sabido, cuando los polímeros presentan tacticidad, cada centro quiral puede presentar dos configuraciones. En una cadena macromolecular, dos unidades monoméricas consecutiva forman un diada. Las configuraciones estereoquímica posibles de una diada se designan por meso (*m*) y racémica (*r*). Las diadas meso se forman cuando en la adición del monómero al centro activo terminal los sustituyentes laterales quedan ocupando posiciones iguales respecto de la cadena macromolecular. Por el contrario, las diadas racémicas se forman si la aproximación da lugar a posiciones opuestas. Si se consideran tres unidades monoméricas consecutivas, lo cual constituye una triada, pueden formarse las siguientes configuraciones estéricas: *mm*, *mr*, *rm* y *rr*, representadas en el **Esquema 5.2** para el poli(α -isobutil- β -D,L-aspartato).



Esquema.5.2 Tacticidad del poli(α -isobutil- β -D,L-aspartato).

Las uniones sucesivas de motivos elementales en la cadena pueden estar determinadas por:

- a) Un proceso de probabilidad al azar (estadística Bernouilliana), es decir, sea cual sea la configuración absoluta del motivo terminal, los dos enantiómeros *R* y *S* tienen la misma

posibilidad de incorporarse al último. Por tanto, la configuración del monómero entrante en la cadena es independiente del último motivo de la cadena. Puesto que no hay una incorporación preferencial por parte de uno de los enantiómeros, la distribución de los motivos configuracionales a lo largo de la cadena es aleatoria.

b) Control estérico ejercido por el extremo de la cadena. La configuración del motivo que se incorpora depende de la del motivo terminal. Pueden estar favorecidas las uniones isotácticas o sindiotáctica, en el primer caso se formarían estérebloques.

Para estudiar la tacticidad de un polímero se suele utilizar la técnica de RMN ^1H y ^{13}C . En este sentido Hull *et al.* (1978) realizaron el estudio de la tacticidad en poli(D,L-aminoácidos). Por otro lado, el trabajo realizado por Bui (1990) demuestra la utilidad de esta técnica en la discriminación entre diferentes secuencias configuracionales en un nylon 3 α,α -disustituido. Sin embargo, cuando un solo sustituyente está unido al carbono asimétrico de la unidad repetitiva de los poli(α -aspartato)s, la diferenciación estereoquímica por RMN no es tan clara. No obstante, tal y como se verá, la información obtenida a partir de los espectros RMN ^1H y ^{13}C es suficientemente relevante como para poder llegar a conclusiones interesantes.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de los copolímeros PAIB(D,L)A preparados por polimerización aniónica por apertura de lactama en disolución son prácticamente indistinguibles de los que se obtiene a partir de PAIBLA ópticamente puro. Esto se ha constatado para cualquier composición enantiomérica de los copolímeros. Ningún pico mostró aumento en la complejidad y las pequeñas diferencias observadas en cuanto a sus posiciones están dentro de los límites aceptables de error experimental. Por el contrario, los espectros registrados para el copolímero PAIB(D,L)A(1:1) preparado por policondensación de esteres activos, sí que presentan diferencias respecto a los del homopolímero, tal como se muestra en la **Figura 5.2**.

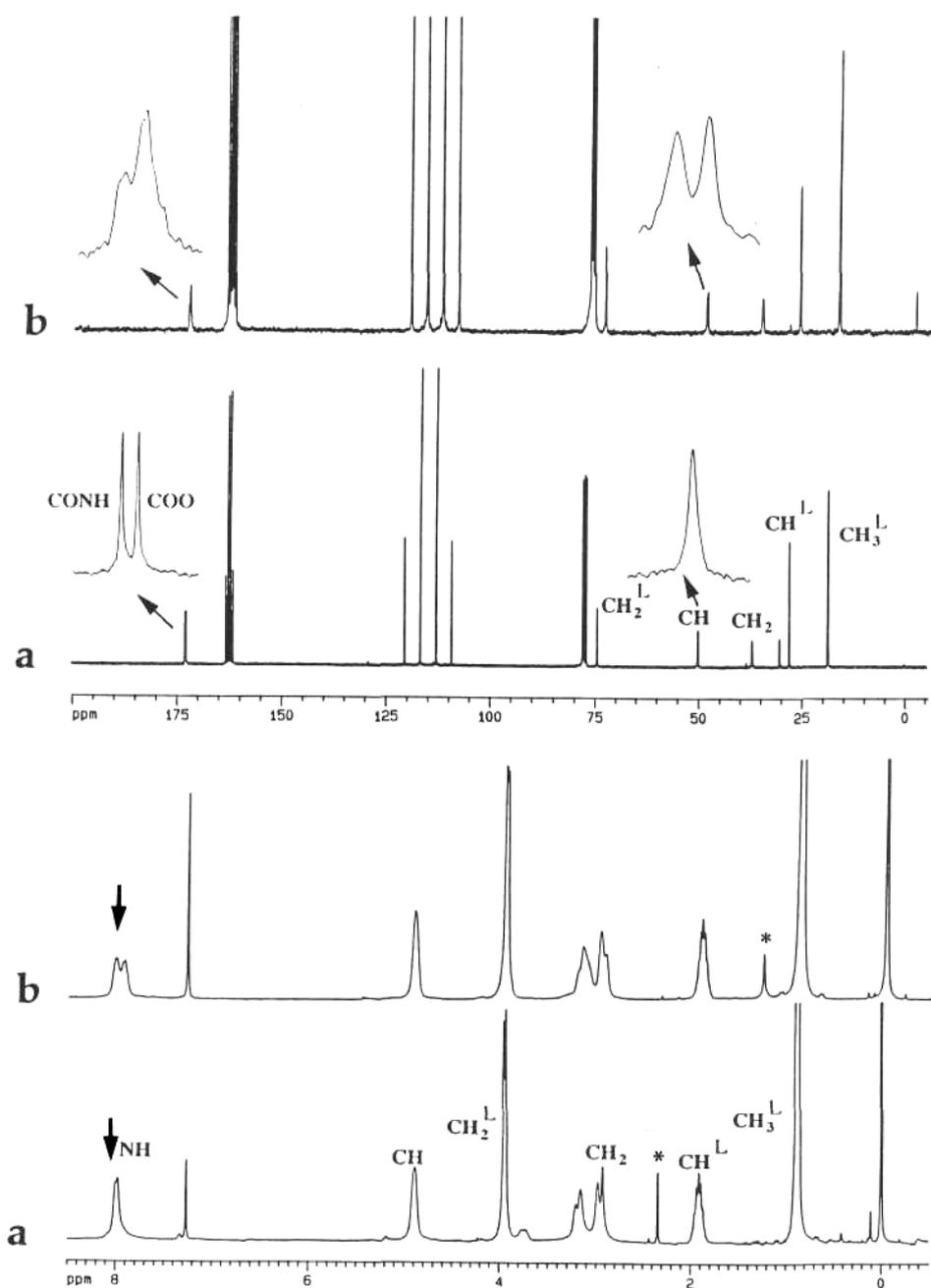


Figura 5.2. Espectros comparados de RMN ^1H (parte inferior) y ^{13}C (parte superior) de (a) homopolímero PAIBLA y (b) estereocopolímero PAIB(D,L)A (1:1) obtenido por policondensación de ésteres activos. (*) Trazas de disolvente.

Para este copolímero (1:1), el espectro de ^1H exhibe un aparente ensanchamiento en todos los picos debido, tal y como es de esperar, a una mayor complejidad en la resonancia, producida por irregularidades en la microestructura (Bovey, 1972). Además, la señal correspondiente al protón de amida se divide en dos subpicos anchos separados aproximadamente 0,1 ppm, una distancia considerablemente mayor que la constante de acoplamiento de 0,03 ppm que se atribuye al doblete bien resuelto del NH que presenta el espectro de ^1H del homopolímero. Un comportamiento similar se observa para el espectro de ^1H del copolímero racémico preparado por polimerización por apertura de anillo en masa en ausencia de catalizador. Por el contrario, al registrar el espectro del polímero obtenido por este método, pero habiendo añadido NaH para iniciar la reacción, se obtiene un espectro simplificado característico de una microestructura regular.

La asignación del doblete del NH a las diadas meso y racémica, se confirmó siguiendo la variación de la relación entre las áreas de los picos con la composición del copolímero, tal como se ilustra en la **Figura 5.3**. Para los copolímeros (1:1) (**a**, **b**), tanto para el de policondensación de esteres activos como para el obtenido por polimerización en masa, los dos picos tienen intensidades similares. En cambio, en el copolímero (1:3) (**c**) la relación entre la intensidad del pico a campos bajos respecto a la del pico a campos altos aumenta aproximadamente el doble. Además, se comprobó que al adicionar homopolímero PAIBLA a una muestra de copolímero (1:1) el área del pico a campos bajos aumentaba proporcionalmente (**d**). La configuración heterogénea que presentan los copolímeros preparados tanto por condensación de esteres activos como por apertura de anillo en masa se refleja también en los espectros de RMN ^{13}C . No solo las dos señales que aparecen a campos bajos correspondientes a los carbonos de éster y amida se presentan mucho más complejas (**Figura 5.2**), sino que la señal del metino de la cadena principal se divide en dos picos. Se comprobó que las intensidades relativas de estos dos picos son sensibles a la composición del copolímero y a la adición del homopolímero PAIBLA, al igual que se obtuvo para la señal del protón NH en el espectro de RMN ^1H .

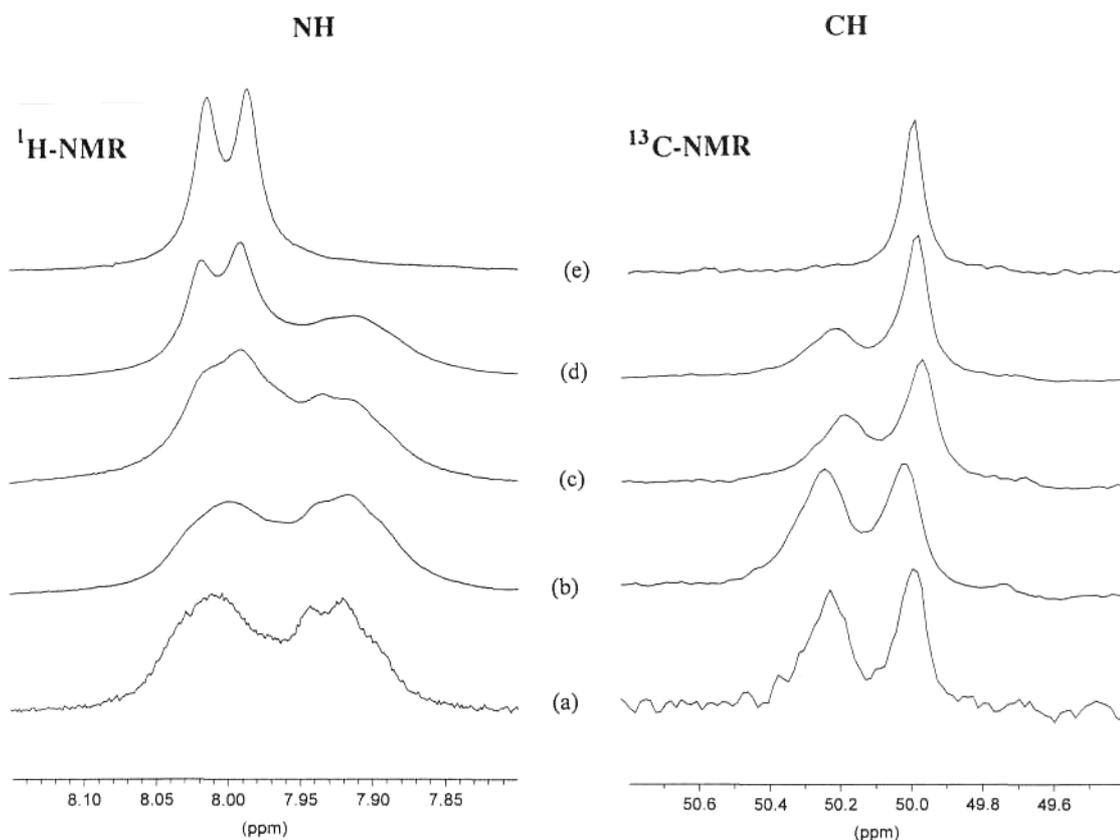


Figura 5.3. Evolución de las señales de NH y CH en los espectros RMN ^1H (izquierda) y ^{13}C (derecha) respectivamente de los poli(α -isobutil- β -aspartato)s con la composición enantiomérica del polímero: **(a)** PAIB(D,L)A(1:1) preparado por policondensación de ésteres activos, **(b)** y **(c)** PAIB(D,L)A(1:1) y (1:3) respectivamente obtenidos por polimerización por apertura de anillo en masa, **(d)** PAIB(D,L)A(1:1) con una cantidad mínima de homopolímero PAIBLA adicionado, **(e)** homopolímero PAIBLA.

En la **Tabla 5.6** se muestran los desplazamientos químicos y las áreas de los dobles picos observados para los protones de NH y los carbonos de CH de los copolímeros obtenidos por polimerización por apertura de anillo en masa y por policondensación de ésteres activos. A partir de las áreas correspondientes a cada pico de una diada o triada puede determinarse la frecuencia con que estas aparecen en el polímero.

Tabla 5.6. Distribuciones de las secuencias configuracionales experimentales ^{a)} y calculadas ^{b)} para PAIB(D,L)As.

	Diadas (NH)				Triadas (CH)				
	m (δ^c 8,0)		r (δ^c 7,92)		$mr+rm$ (δ^c 50,2)		$mm+rr$ (δ^c 50,0)		
	Obsr.	Calc.	Obsr.	Calc.	Obsr.	Calc.	Obsr.	Calc.	
Método polimerización PAIB(D,L)A,									
Relación D:L									
Policondensación, (1:1)	53,0	56,0	47,0	50,0	52,1	50,0	47,9	50,0	
Polimerización por apertura									
de anillo en masa, (1:1)	48,0	50,0	52,0	50,0	53,1	50,0	46,9	50,0	
Polimerización por apertura									
de anillo en masa, (1:1)	62,6	62,5	37,4	37,5	45,8	37,5	54,2	62,5	

a) Determinados por integración y expresados en % de absorción de los átomos de protón o carbono.

b) Calculados en base a una estadística Bernoulliana ideal.

c) Desplazamientos químicos expresados en ppm relativos a un patrón interno de TMS.

Los resultados sugieren que en ambas condiciones de polimerización la propagación sigue de forma aproximada un proceso Bernoulliano. Desafortunadamente, puesto que las triadas *mm*, *rr*, y *mr* (*rm*) no han podido diferenciarse, no se pueden proponer conclusiones definitivas respecto a la estadística de la polimerización.

Por otro lado, parece ser que cuando la mezcla de β -lactamas D y L se polimeriza en DCM se forman estereocopolímeros en bloque. El hecho de que se generen estructuras estereoregulares cuando se polimerizan mezclas de monómeros enantiómeros en un solvente aquiral y sin la participación de catalizadores estereoregulares tiene un precedente en la polimerización de *N*-carboxianhídridos de γ -bencil-L- y D-glutamatos (Lundberg *et al.*, 1957). En este caso, se asumió que el copolímero estaba formado por bloques de secuencias estereoregulares de cada enantiómero con una longitud que depende no solo de la constitución del monómero sino también del tipo de iniciación. Se asume que el factor que determina que se produzca la estereoselección durante el proceso de propagación, es la conformación helicoidal que adopta la cadena en crecimiento en un solvente helicogénico. La incorporación del enantiomorfo opuesto implicaría una inversión en el sentido de giro de la hélice con la consiguiente pérdida de estabilidad. En consecuencia, existe una clara preferencia hacia la inserción del mismo enantiómero, estando favorecida por tanto, la formación de largas cadenas isoconformacionales.

5.3.3. Estudio conformacional en disolución

Como ya se ha comentado en la introducción de este capítulo, el PAIBLA en solución clorofórmica experimenta la transición hélice-ovillo estadístico por adición de pequeñas cantidades de ácidos fuertes tales como trifluoroacético (TFA) o dicloroacético. La disrupción de la hélice se pone de manifiesto por cambios en los desplazamientos químicos de las señales de amida y metino en el espectro de RMN ^1H .

En primer lugar se ha efectuado el estudio comparativo entre el comportamiento de homopolímeros y copolímeros preparados por polimerización aniónica por apertura de anillo en solución de DCM. En el **Figura 5.4** se muestra el espectro de RMN ^1H del copolímero PAIB(D,L)A(1:1), y la evolución de la señal del metino con la concentración de TFA. La transición se observa como un desplazamiento del pico desde 5,1 a 4,8 ppm. El proceso se inicia por adición de cantidades muy bajas de TFA y se completa aproximadamente para un 1,8% de ácido.

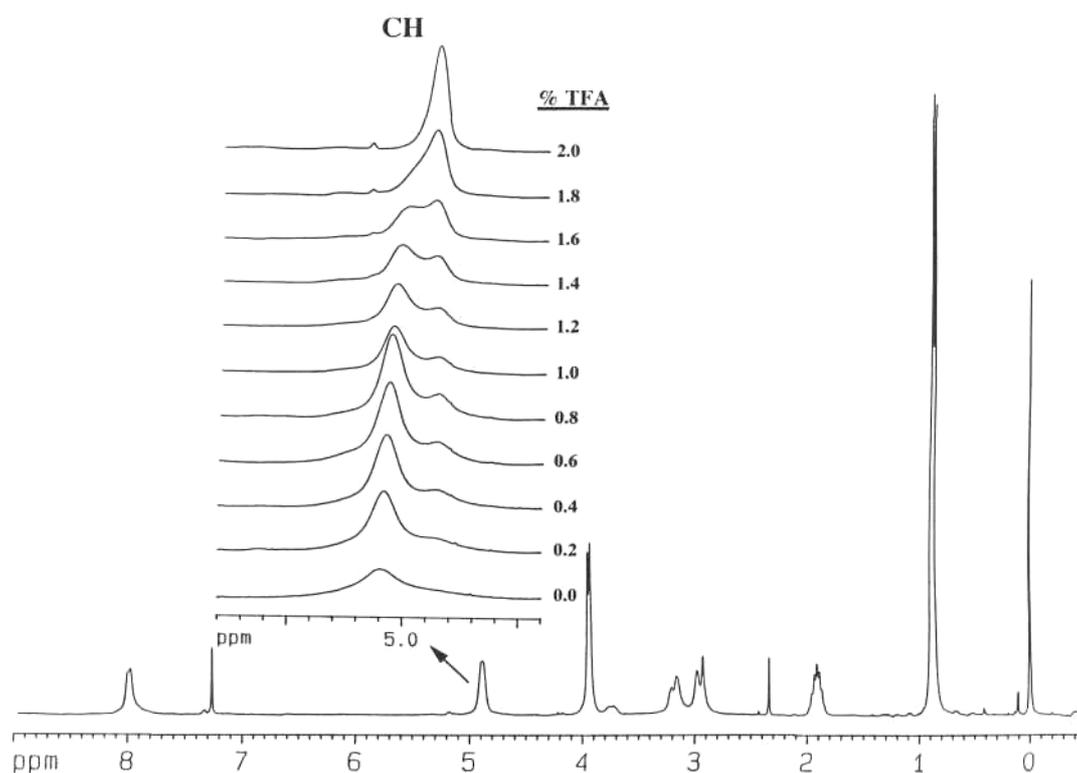


Figura 5.4. Evolución de la señal del metino en el espectro de RMN ^1H para el PAIB(D,L)A(1:1) con la concentración de ácido trifluoroacético.

Aunque para los copolímeros PAIB(D,L)A(1:9) y (1:3), así como para los dos homopolímeros PAIBLA y PAIBDA se observa un comportamiento similar al de la **Figura 5.4**, se ha comprobado que la cantidad de ácido necesaria para producir la transición en cada caso varía significativamente de acuerdo con la composición. Tal como se muestra en la **Figura 5.5**, la concentración de TFA que se requiere para completar la transición decrece con la compensación óptica. El mínimo representado en la gráfica corresponde al copolímero (1:1). Cabe esperar que para copolímeros con un % de D de 50 hasta 100, en la gráfica correspondería a un trazo simétrico ascendente tal como se representa en la figura con trazo discontinuo. El comportamiento observado para el PAIB(D,L)A(1:1) discrepa del que presentó una mezcla equimolecular de los enantiomorfos ópticamente puros, esto es PAIBDA+PAIBLA (1:1). En este caso el cambio conformacional siguió un patrón cualitativa y cuantitativamente idéntico al observado para los polímeros ópticamente puros.

Los copolímeros PAIB(D,L)As preparados a partir de las β -lactamas en masa así como los preparados en solución por policondensación no han mostrado transición de hélice a ovillo estadístico. De hecho, el espectro de RMN ^1H de estos copolímeros en cloroformo puro presenta una señal para el metino a 4,9 ppm característica de la conformación en ovillo estadístico. En el extremo superior derecho de la **Figura 5.5** se compara la señal correspondiente al metino en los espectros de RMN ^1H del homopolímero (**a**), copolímero PAIB(D,L)A(1:1) en bloques (**b**) y copolímero PAIB(D,L)A(1:1) estadístico (**c**) registrados en cloroformo con un 1% de TFA. Tal como se observa a esta proporción de TFA el homopolímero se encuentra en conformación helicoidal, el copolímero (1:1) en bloques ha iniciado la transición conformacional, mientras que el copolímero (1:1) estadístico está completamente en conformación ovillo.

La información obtenida sobre la transición conformacional refuerza la interpretación sobre los copolímeros poli(β -D,L-aspartato)s referente a que el método de polimerización utilizado influye en que formen secuencias configuracionales estadísticas o regulares. Además, la disminución que se observa en la estabilidad de la hélice para los copolímeros en bloque PAIB(D,L)A a medida que la relación D/L se aproxima a 1 proporciona una

evidencia adicional que apoya la consideración de que estos productos son copolímeros multi-bloque y no mezclas físicas de homopolímeros enantiomorfos independientes. Aunque la longitud de los bloques debe ser suficientemente larga como para que se escape a la detección por RMN, la configuración segmentada de los copolímeros implica cambios alternados del sentido de giro de la hélice a derecha e izquierda. Este hecho podría justificar la disminución de la resistencia frente a la transición hélice-ovillo que presentan estos estereocopolímeros cuando la relación D/L se aproxima a 1.

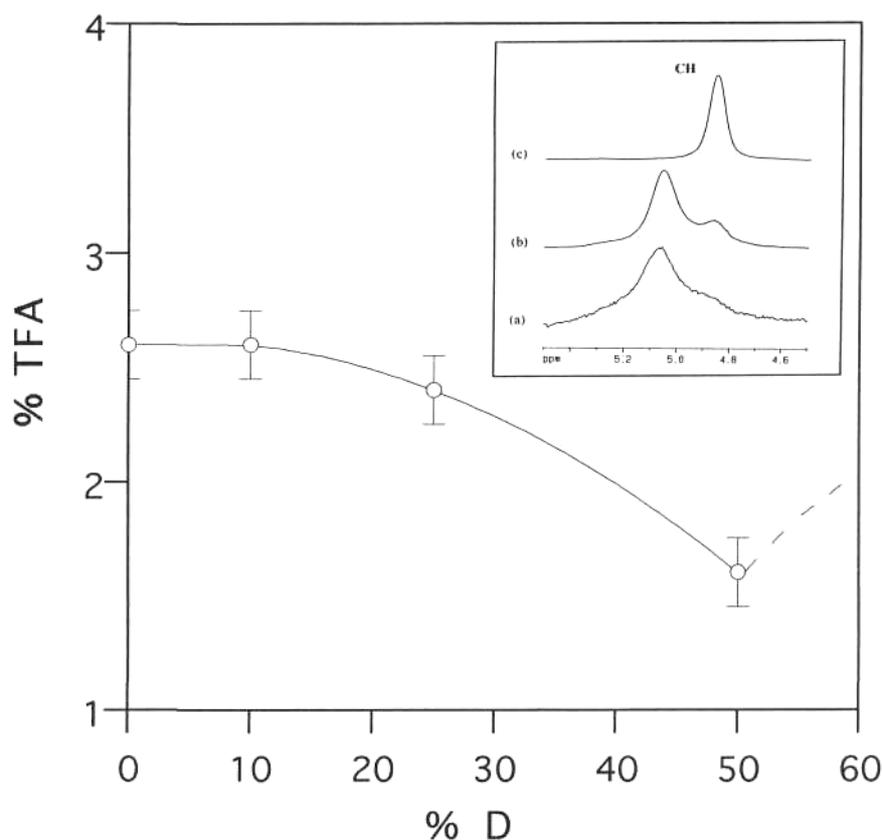


Figura 5.5. Concentración de TFA a la que ocurre la transición hélice-ovillo frente a composición de los PAIB(D,L)As obtenidos por apertura de anillo en DCM. La línea discontinua representa la variación en % de TFA esperada para una relación D/L superior a la unidad. *Inset:* Espectros comparados de RMN ^1H de (a) PAIBLA, (b) PAIB(D,L)A(1:1) en bloques y (c) PAIB(D,L)A(1:1) estadístico registrados en CHCl_3 , conteniendo un 1% de TFA.

5.3.4. Estructura cristalina en estado sólido

Se ha estudiado de manera preliminar por rayos X la estructura de los PAIB(D,L)As en relación con los homopolímeros. En las **Figuras 5.6(a)** y **(b)** se muestran los diagramas de difracción de rayos X de polvo en las formas hexagonal y tetragonal respectivamente para el PAIBLA ópticamente puro. La forma hexagonal se identifica por una reflexión fuerte a 11,7 Å, la cual se indexa como 100, mientras que la forma tetragonal se reconoce por un espaciado a 14,0 Å, que se indexa de la misma manera.

Para todo el rango de composiciones enantioméricas los films preparados a partir de los copolímeros en bloque PAIB(D,L)A, por evaporación lenta de cloroformo o TFA cristalizaron en forma hexagonal, tal como se observa en la **Figura 5.6(c)** para el PAIB(D,L)A(1:1).

Los métodos utilizados para obtener PAIBLA en forma tetragonal son la evaporación de soluciones en 2-cloroetanol o la precipitación con alcoholes (Fernández-Santín *et al.*, 1987). Cuando estos métodos se aplicaron a los copolímeros PAIB(D,L)A en bloque, la forma tetragonal sólo pudo obtenerse para las relaciones L/D mayor o igual que 3. Así en la **Figura 5.6(f)** se muestra el difractograma que se obtuvo a partir de PAIB(D,L)A(1:9) obtenido por precipitación de una solución clorofórmica con metanol. El diagrama es idéntico al correspondiente a la forma tetragonal de PAIBLA. Por el contrario, todos los intentos de cristalizar el copolímero racémico PAIB(D,L)A(1:1) en la forma tetragonal fracasaron sistemáticamente, obteniéndose de forma invariable diagramas pobres que no corresponden a ninguna forma definida (**Figura 5.6(d)**).

Los enantiomorfos PAIBLA y PAIBDA mostraron el mismo comportamiento estructural en el estado sólido. Sin embargo es interesante destacar que la mezcla equimolar de los homopolímeros PAIBLA y PAIBDA exhibe un comportamiento similar al copolímero racémico en bloques. Es decir, los diagramas corresponden a la forma hexagonal y no es posible obtener la forma tetragonal.

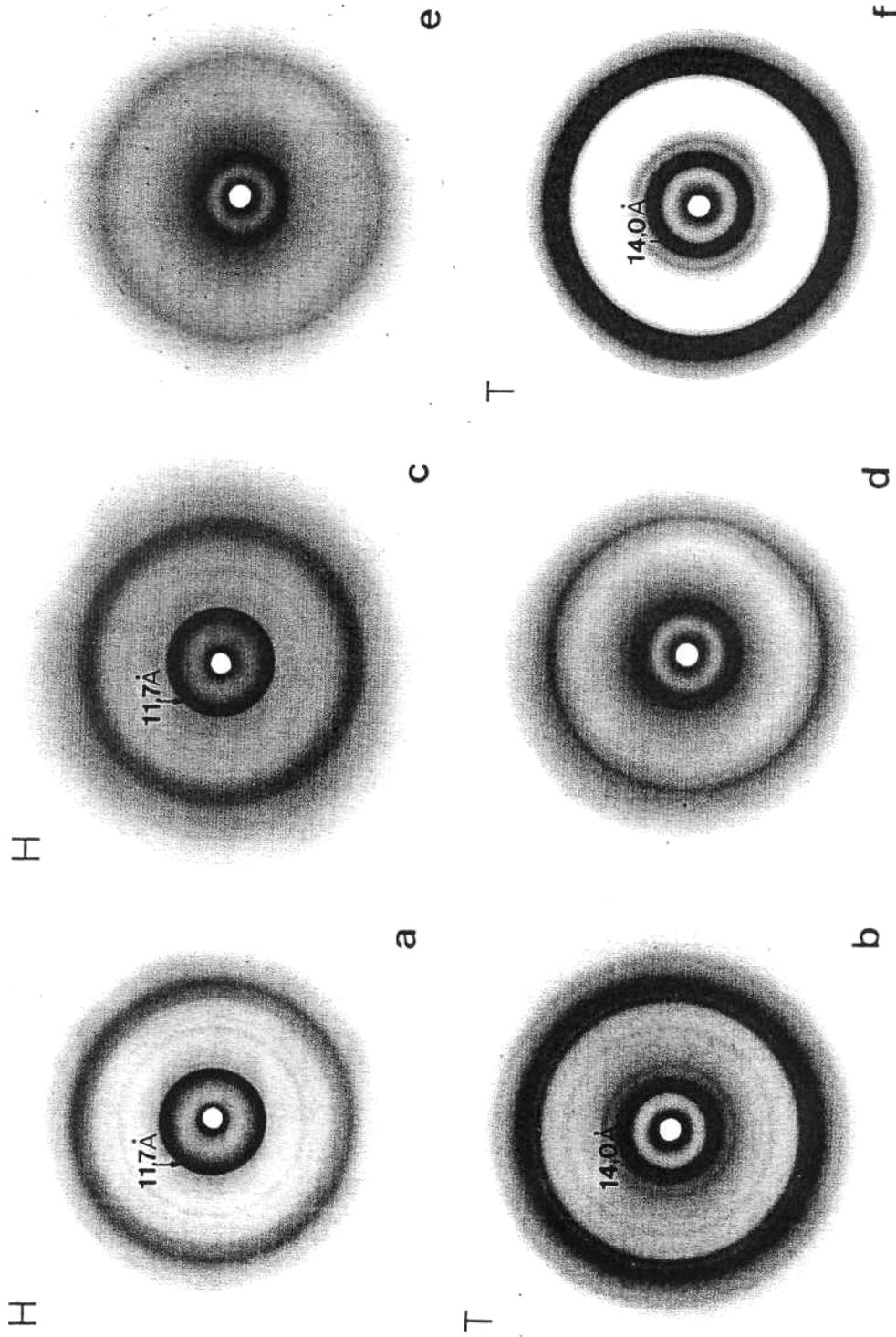


Figura 5.6. Diagramas de polvo de rayos X de los poli(α -isobutil- β -aspartato)s con diferentes orígenes y composiciones: (a,b) PAIBLA, (c,d) PAIB(D,L)A(1:1) en bloques, (e) PAIB(D,L)A(1:1) estadístico y (f) PAIB(D,L)A(1:9) en bloques. H: forma hexagonal. T: forma tetragonal.

Por otro lado, cuando los copolímeros PAIB(D,L)A son estadísticos, sólo se obtienen diagramas difusos característicos de fases amorfas. Este hecho se ha observado invariablemente para cualquier composición enantiomérica y para los dos métodos de preparación, condensación de esteres activos y en masa (**Figura 5.6(e)**).

En la **Tabla 5.7** se recogen los espaciados más característicos observados, con sus correspondientes índices, para los diagramas de los poli(α -isobutil- β -aspartato)s con diferentes composiciones y orígenes.

Estos resultados son completamente consistentes con las conclusiones referentes a la microestructura de los copolímeros, derivadas de los estudios por RMN. Dichos resultados evidencian las similitudes estructurales existentes entre los homopolímeros y los copolímeros preparados por polimerización por apertura de anillo en solución y confirman la naturaleza atáctica de los obtenidos tanto en masa como por policondensación.

El hecho de que ni el copolímero (1:1) en bloques ni la mezcla racémica de PAIBLA y PAIBDA puedan adoptar la forma tetragonal es un resultado interesante que merece posterior investigación. En este sentido debería considerarse el hecho de que la fase cristalina hexagonal está formada por hélices orientadas en uno y otro sentido (Fernández-Santín *et al.*, 1984 y 1987), mientras que solamente una única disposición de cadenas paralelas se asume para la forma tetragonal (Muñoz-Guerra *et al.*, 1989; Bella *et al.*, 1992). Actualmente se está realizando un trabajo computacional, que forma parte de otra tesis doctoral, destinado a elucidar la influencia del sentido y disposición de las hélices del poli(α -isobutil- β -aspartato) en relación con la estabilidad de las dos formas cristalinas que presenta este polímero.

Tabla 5.7. Datos de rayos X para los poli(β -aspartato)s.

Poli(β -aspartato)	Forma	Espaciados e Índices (hkl) ^{a)}						
PAIBLA	HEX ^{b)}	11,76 mf	10,16 d	6,50 f	5,81 m	4,90-4,50 mf	3,90 m	3,32 m
		(100)	(101)	(111)	(200)	($hk4$)	(300)	(220)
	TET ^{c)}	14,00 mf	9,99 m	6,35 d	5,00 f	4,48 f	3,91 m	3,50 d
		(100)	(110)	(210)	(220)	(310, 111)	(320, 211)	(410)
PAIB(D,L)A(1:1) bloques	HEX	11,67 mf	—	6,46 f	5,76 m	4,90-4,50 mf	3,86 m	3,32 m
PAIB(D,L)A(1:9) bloques	TET	14,08 mf	9,86 m	6,28 d	4,92 f	4,40 f	3,82 m	3,43 d
PAIB(D,L)A(1:1) estadístico	—	~14,46 mf	—	—	—	~4,50 m	—	—

a) Las intensidades estimadas visualmente se indican como mf: muy fuerte, f: fuerte, m: media, d: débil.

b) Indexado en base a una celdilla unitaria pseudohexagonal de parámetros $a=13,5$ Å, $b=23,4$ Å y $c=19,9$ Å.

c) Indexado en base a una celdilla unitaria tetragonal $a=14,0$ Å y $c=4,95$ Å.

5.3.5. Transición hexagonal-tetragonal en estado sólido

Es sabido que el homopolímero PAIBLA cristalizado en forma hexagonal experimenta por calentamiento alrededor de 200°C una transición hacia la forma tetragonal. Dicha transición se ha estudiado en el homopolímero PAIBDA y en los copolímeros PAIB(D,L)A (1:9), (1:3) y (1:1) obtenidos por polimerización por apertura de anillo. Este estudio se ha hecho extensivo a la mezcla racémica de los dos homopolímeros enantiomorfos. En todos los casos se ha partido de films obtenidos por evaporación de CHCl_3 o TFA y que por difracción de rayos X se ha comprobado que presentaban la forma hexagonal, con el anillo característico a 11,7 Å. Estos films isotrópicos en forma hexagonal se sometieron a un templado a 200°C durante una hora en atmósfera de nitrógeno. Después del tratamiento se examinó la estructura cristalina por rayos X. Los resultados obtenidos varían dependiendo de la muestra. Al igual que PAIBLA, el homopolímero PAIBDA y el copolímero PAIB(D,L)A(1:9) muestran la transición a la forma tetragonal, presentando tras el calentamiento un diagrama con un anillo interno bien definido a 14,0 Å y en el cual la reflexión a 11,7 Å ha desaparecido (**Figura 5.7(a)**). Sin embargo PAIB(D,L)A(1:3), sometido al mismo tratamiento, experimenta una transición parcial a la forma tetragonal, presentando un diagrama con dos anillos a 11,7 y 14,0 Å correspondientes a las formas hexagonal y tetragonal respectivamente (**Figura 5.7(b)**). Por último, cabe señalar que el copolímero PAIB(D,L)A(1:1) y la mezcla racémica de homopolímeros no experimentaron la transición hexagonal-tetragonal. Estas dos muestras presentaron el mismo comportamiento, tras el tratamiento térmico a 200°C, obteniéndose un diagrama idéntico al inicial (**Figura 5.6(c)**), y por tanto correspondiente a la forma hexagonal en ambos casos. Este resultado es concordante con el hecho de que tampoco fue posible obtener la forma tetragonal para estos dos polímeros, a partir de 2-cloroetanol o por precipitación con metanol.

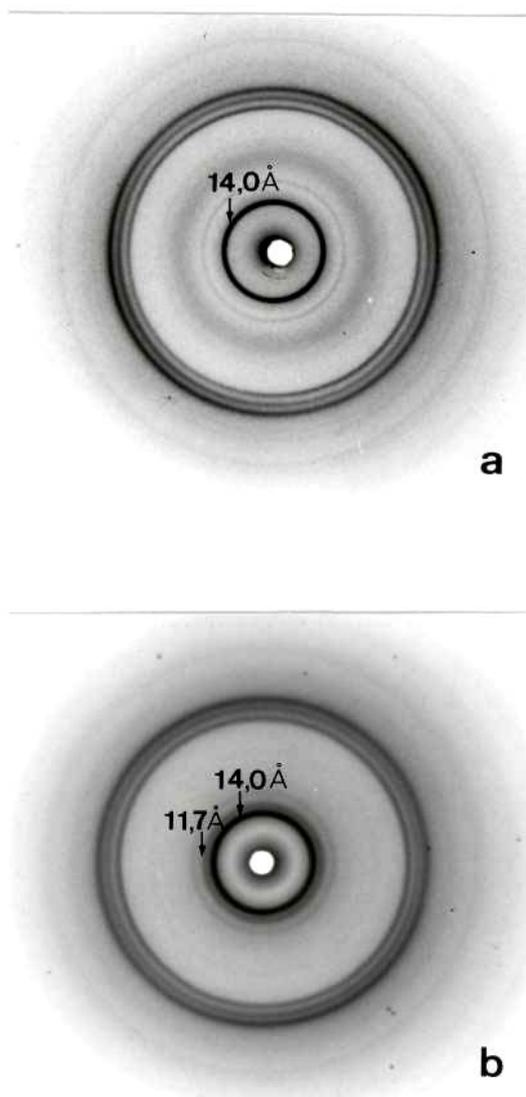


Figura 5.7. Diagramas de difracción de rayos X de poli(α -isobutil- β -aspartato)s tras el calentamiento a 200°C para inducir la transición H-T: (a) PAIB(D,L)A(1:9) en bloques y (b) PAIB(D,L)A(1:3) en bloques.

5.4. Conclusiones

1. Se han investigado diferentes métodos de polimerización que conducen a la obtención de poli(α -isobutil- β -D,L-aspartato)s conteniendo proporciones variables de unidades D y L. La microestructura de los estereocopolimeros resultantes se ha examinado por espectroscopia RMN.
2. La polimerización amónica por apertura de anillo en solución de mezclas enantioméricas de α -isobutil- β -D y L-aspartolactamas transcurre estereoselectivamente conduciendo a copolímeros en bloque formados por secuencias helicoidales con sentidos de giro a derecha e izquierda.
3. Cuando la mezcla enantiomérica se polimeriza en masa se obtienen copolímeros configuracionalmente estadísticos. Así mismo, la policondensación en solución de mezclas de pentaclorofenil α -isobutil- β -D y L-aspartatos conduce también a estereocopolimeros al azar.
4. La microestructura atribuida a cada estereocopolímero está de acuerdo con el comportamiento que estos exhiben en solución respecto a la transición conformacional hélice-ovillo estadístico inducida por adición de ácidos fuertes.
5. Los estudios realizados por difracción de rayos X han revelado que los estereocopolimeros en bloque presentan la forma hexagonal característica de los homopolímeros. Los copolímeros estadísticos no son cristalinos. La forma tetragonal descrita para el poli(α -isobutil- β -L-aspartato) la presentan los copolímeros en bloque para una relación L/D >3. Por calentamiento de la forma hexagonal, únicamente el copolímero PAIB(D,L)A(1:9) muestra la transición completa. En el copolímero PAIB(D,L)A(1:3) esta transición es parcial, mientras que el (1:1) no experimenta transición al igual que le ocurre a la mezcla de homopolímeros.