

**VII. ESTUDIO ESTRUCTURAL DE
POLI(α -ALQUIL- β -L-ASPARTATOS)S EN ESTADO SÓLIDO**

7.1. Introducción y antecedentes

Las poliamidas constituyen una familia de polímeros cuyo rasgo característico es contener grupos amida -CONH- repetidamente a lo largo de la cadena principal. La diversidad estructural de este grupo de polímeros es consecuencia de factores tales como la naturaleza de los segmentos que conectan los grupos amida o de las cadenas laterales.

Un tipo concreto de poliamidas son los polipéptidos. Estos, formados por α -aminoácidos, pueden considerarse como derivados del nylon 2 en donde un grupo lateral está unido estereoregularmente al único metileno de la unidad repetitiva. Los polipéptidos presentan una considerable variedad estructural, que engloba tanto conformaciones helicoidales como estructuras extendidas. De entre las conformaciones helicoidales, la más frecuentemente observada es la hélice- α , constituida por cadenas en conformación helicoidal con 3,7 residuos aminoácido por vuelta y en la que las vueltas adyacentes se mantienen unidas por puentes de hidrógeno intramoleculares (Pauling y Corey, 1950). Sin embargo, esta capacidad para adoptar una conformación helicoidal no se restringe a los polipéptidos. Durante la última década se han llevado a cabo diversas investigaciones destinadas a explorar las consecuencias estructurales que se derivan cuando la constitución de un nylon se modifica de forma que su naturaleza sea más cercana a la de un polipéptido. Los residuos α -aminoácido conteniendo grupos laterales éster son reconocidos como promotores eficientes de estructuras hélice- α en homopolipéptidos y en proteínas (Blout *et al.*, 1960; Finkelstein y Ptitsyn, 1971). Los derivados estereoregulares del nylon 3 conteniendo este tipo de grupos laterales son, por tanto, un tipo de poliamidas no polipeptídicas con una constitución apropiada para dar lugar a conformaciones helicoidales.

Hace algunos años se inició en este Departamento una línea de investigación destinada a estudiar la influencia que un grupo lateral alcóxicarbonilo directamente unido al átomo de carbono α de la unidad repetitiva del nylon 3 puede ejercer en la estructura de este nylon. El primer miembro que se estudió de la familia de poli(α -alquil- β -L-aspartato)s fue el poli(α -isobutil- β -L-aspartato), abreviado PAIBLA, que constituyó el primer ejemplo de un derivado de nylon capaz de adoptar una conformación helicoidal similar a los polipéptidos (Fernández-

Santín *et al.*, 1984). En relación con ello, se investigaron también nylons 4 conteniendo grupos benciloxi y metoxicarbonilo estereoregularmente unidos al carbono y de la unidad repetitiva. Tras estudiar el comportamiento estructural de estos nylons, sintetizados a partir del ácido L-glutámico, pudo concluirse que estos también eran capaces de adoptar conformaciones helicoidales de tipo hélice- α (Puiggali *et al.*, 1988). Estos hallazgos representaron una desviación con respecto al comportamiento estructural usual exhibido por los nylons comerciales y pusieron de manifiesto que la conformación helicoidal en poliamidas no era un aspecto circunscrito únicamente al ámbito de los polipéptidos.

Por otro lado, el polimorfismo cristalino es un hecho frecuente entre los polipéptidos y en concreto en poli(α -L-aspartato)s y poli(α -L-glutamato)s. Para el poli(γ -bencil- α -L-glutamato) se han descrito diversas formas cristalinas que involucran tanto la estructura de hoja β plegada como estructuras helicoidales (Block, 1978). El poli(β -bencil- α -L-aspartato) exhibe también polimorfismo cristalino. Para este polímero, se conocen dos formas helicoidales además de la forma β (Bradbury *et al.*, 1960 y 1962; Alegre *et al.*, 1989).

Para el PAIBLA se han descrito dos formas cristalinas helicoidales, una hexagonal y otra tetragonal (Fernández-Santín *et al.*, 1987; Muñoz-Guerra *et al.*, 1988). En ambas formas las cadenas están en conformación helicoidal con características parecidas a la hélice- α . En la **Tabla 7.1** se comparan los parámetros estructurales más significativos para las dos formas cristalinas del PAIBLA. La forma cristalina hexagonal se encuentra presente en films obtenidos por evaporación de disoluciones de cloroformo y fibras orientadas por estiramiento a partir de soluciones concentradas de polímero en este solvente. Esta forma consiste en un empaquetamiento hexagonal de hélices dextrorsas 13/4, siendo los parámetros de la celda unidad, $a_0=13,5$ Å; $b_0=23,4$ Å y $c_0=19,9$ Å, la cual contiene dos cadenas en disposición antiparalela, siendo el grupo espacial $P2_1$ y el sistema cristalino monoclinico. La forma tetragonal del PAIBLA se presenta en muestras obtenidas por precipitación de soluciones clorofórmicas con etanol, así como en films obtenidos por evaporación de disoluciones de polímero en 2-cloroetanol. Esta forma cristalina está constituida por hélices 4/1 dextrorsas dispuestas en una red tetragonal primitiva de parámetros $a_0=b_0=14,0$ Å y $c_0=4,95$ Å.

Tabla 7.1. Parámetros estructurales de las dos formas cristalinas del PAIBLA ^{a)}.

Forma	Celda Unitaria (Å)	ρ (g/mL)	Hélice	u/t	h (Å)	P (Å)
Hexagonal	$a_o=b_o=13,5$ $c_o=19,9$	1,18	13/4	3,25	1,53	4,97
Tetragonal	$a_o=b_o=14,0$ $c_o=4,95$	1,17	4/1	4	1,25	4,95

a) Fernández-Santín *et al.* (1987).

u/t: número de residuos por vuelta; h: altura del residuo; P: paso de la hélice.

Se han establecido diferentes modelos helicoidales para las dos formas cristalinas del PAIBLA, compatibles con la conformación establecida por análisis de difracción. Los diferentes modelos difieren en el esquema de puentes de hidrógeno intermoleculares que se establecen, tal como se indica en la **Figura 7.1**.

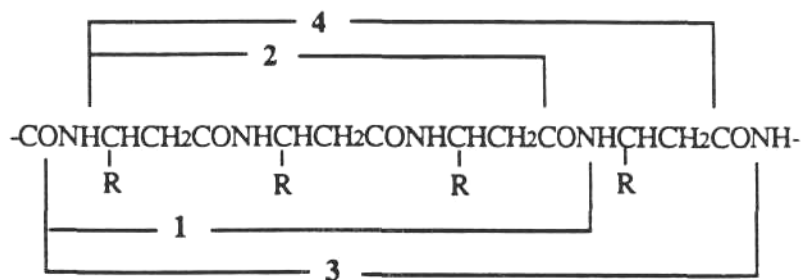


Figura 7.1. Esquema de puentes de hidrógeno compatible con las conformaciones helicoidales del PAIBLA.

Los esquemas 1 y 2 originarían hélices 13/4 del tipo asumido para la forma hexagonal, mientras que los esquemas 3 y 4 corresponden a hélices 4/1 tales como las de la forma tetragonal. Cada uno de estos esquemas es compatible con dos posibles conformaciones, dextrorsa y sinistrorsa, designadas por R y L respectivamente. Aunque, inicialmente para cada forma cristalina podrían considerarse, tal como se ha indicado, cuatro modelos

diferentes, en cada uno de los esquemas propuestos, siempre una de las dos conformaciones, R o L, está desfavorecida estéricamente como consecuencia del colapso del grupo lateral con la cadena principal. En concreto, los modelos 2L para la forma hexagonal y 3R y 4L para la tetragonal resultan claramente desfavorecidos atendiendo a este criterio. Cabe destacar que aunque en líneas generales estos modelos son similares a los correspondientes a la hélice- α , en los modelos 2 y 4 los grupos peptídicos quedan orientados en dirección opuesta a la orientación de la cadena principal, por lo que en este sentido difieren topológicamente de la hélice- α .

Mediante la metodología LALS (Linked-Atom Least Square) (Campbell-Smith y Arnott, 1978) se pudo concluir que los modelos 1L y 2R son estereoquímicamente aceptables para la forma hexagonal. Por el contrario, la hélice correspondiente al modelo IR queda descartada debido a distancias de puentes de hidrógeno demasiado cortas. El programa AMBER (Weiner *et al.*, 1984) permitió mediante cálculos energéticos discriminar entre los modelos 1L y 2R, para ello se utilizaron como conformaciones de partida las calculadas por el programa LALS. Estos cálculos revelaron que el modelo 1L es menos estable que el 2R en 2,5 kcal/(mol residuo) para una hélice aislada conteniendo 11 residuos (Bella *et al.*, 1992) y en unas 20 kcal/(mol residuo) cuando se considera una cadena de polímero rodeada de otras seis, cada una conteniendo 17 residuos (Alemán *et al.*, 1994). La aplicación de la anterior metodología al análisis de las hélices 4/1 demostró que el modelo 4R es el óptimo para la forma cristalina tetragonal (Bella *et al.*, 1992). Los modelos 2R para la forma hexagonal y 4R para forma tetragonal se muestran en las **Figuras 7.2 y 7.3** respectivamente.

En polipéptidos las transiciones entre distintas formas cristalinas ha sido observadas con frecuencia. El poli(β -bencil- α -L-aspartato) en la forma hexagonal se transforma en tetragonal por calentamiento a 160°C (Malcolm, 1970), el calentamiento posterior hasta temperaturas cercanas a 170°C origina la formación de la estructura hoja β plegada (Masuda *et al.*, 1976). Esta transición ha sido estudiada por microscopía electrónica en monocristales obtenidos a partir de soluciones diluidas (Alegre *et al.*, 1989). En esteres alquilo de los ácidos poli(α -L-aspartico) y poli(α -L-glutámico) se han caracterizado también transiciones similares entre distintas formas cristalinas.

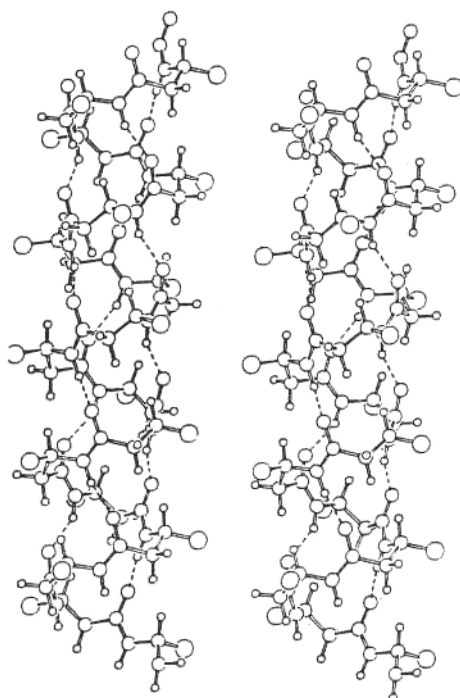


Figura 7.2. Representación estereoscópica del modelo 2R para la hélice 13/4 del PAIBLA correspondiente a la forma hexagonal. Las líneas discontinuas indican los puentes de hidrógeno.

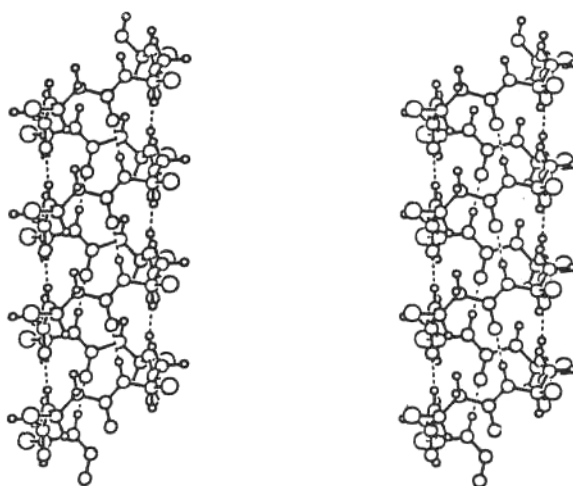


Figura 7.3. Representación estereoscópica del modelo 4R para la hélice 4/1 del PAIBLA correspondiente a la forma tetragonal. Las líneas discontinuas indican los puentes de hidrógeno.

En el PAIBLA, tal como ya se ha comentado, la forma cristalina adoptada depende en gran medida del solvente a partir del cual se preparan las muestras. Ciertos solventes son capaces de promover cambios estructurales en el estado sólido. Los films que inicialmente presentan la forma hexagonal, sufren transformación a la tetragonal cuando se sumergen en alcoholes ligeros durante algunas horas (Muñoz-Guerra *et al.*, 1989; Muñoz-Guerra, 1991). La transición hexagonal-tetragonal puede inducirse también térmicamente. Films y fibras en forma hexagonal pasan a la forma tetragonal tras calentamiento a temperaturas cercanas a los 200°C. Así, la difracción de rayos X de muestras que han sido sometidas a este calentamiento revelan la superposición de las reflexiones principales correspondientes a ambas formas cristalinas. Por microscopía electrónica se ha comprobado que cuando se calientan monocristales de PAIBLA, inicialmente en forma hexagonal, a 190°C durante algunos minutos, estos adquieren una estructura cristalina tetragonal. La difracción de electrones revela que tras el tratamiento térmico en los cristales coexisten ambas formas. La forma tetragonal se ordena en tres dominios que están rotados 60° uno respecto al otro y alineados con el eje 100 paralelo a los ejes 100, 010 y 110 de la forma hexagonal coexistente (**Figura 7.4**) (Muñoz-Guerra *et al.*, 1989). El mecanismo a través del cual se produce la transición hexagonal-tetragonal implica cambios a diferentes niveles estructurales. No sólo se modifica la posición relativa de las cadenas en la red, sino que también se producen cambios conformacionales que conllevan la modificación del esquema de puentes de hidrógeno al pasar de la hélice 13/4 a la 4/1.

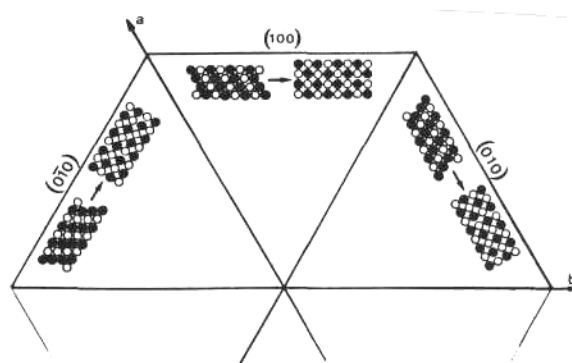


Figura 7.4. Esquema indicativo del mecanismo de deslizamiento a través del cual un monocristal en forma hexagonal puede generar tres dominios tetragonales rotados 60° uno respecto al otro (Muñoz-Guerra *et al.*, 1989).

Estudios llevados a cabo en otros poli(α - n -alquil- β -L-aspartato)s han revelado que la conformación helicoidal es común a todos ellos, siendo la longitud de la cadena lateral alquílica lo que determina la forma como se empaquetan las hélices (López-Carrasquero *et al.*, 1994). Los miembros con $n \leq 4$ presentan conformación helicoidal del tipo hélice- α . La forma hexagonal del éster n -butílico resulta prácticamente indistinguible de la correspondiente al PAIBLA. Para éste polímero ha sido caracterizada una segunda estructura cristalina similar a la forma tetragonal del PAIBLA. Sin embargo se han detectado algunas diferencias en relación a la transición entre ambas formas. El derivado lineal no experimenta la transición de la forma hexagonal a la tetragonal por calentamiento, mientras que el efecto del etanol promueve la conversión parcial. Estas observaciones demuestran que existen diferencias conformacionales entre ambos isómeros y que probablemente están relacionadas con el sentido de giro de las hélices (López-Carrasquero *et al.*, 1995a). Los derivados metílico y etílico en la forma hexagonal presentan hélices 17/4 y para este último se ha observado también una forma tetragonal constituida por hélices 4/1. Además, ambos polímeros presentan también conformaciones extendidas tipo hoja β plegada (López-Carrasquero *et al.*, 1996). Diversos autores han investigado la influencia de las interacciones del grupo lateral sobre las preferencias conformacionales que manifiestan los poli(β -L-aspartato)s (Bella *et al.*, 1989; Navas *et al.*, 1995), concluyendo que estas interacciones juegan un papel importante en la estabilización de una u otra conformación.

Los poli(α -hexil y α -octil- β -L-aspartato)s adoptan una estructura de tipo nemático con las hélices orientadas uniaxialmente, en la que las cadenas laterales están desordenadas. El derivado octílico llega a cristalizar mediante templado en una estructura tridimensional compuesta por hélices 13/4, similar a la descrita para los poli(β -L-aspartato)s con cadenas laterales cortas. Por el contrario, el derivado hexílico no ha podido ser cristalizado.

Los poli(α -alquil- β -L-aspartato)s con cadenas alquílicas lineales largas de 12, 18 y 22 átomos de carbono presentan un comportamiento estructural complejo en el que transiciones térmicas de primer orden a T_1 y T_2 definen la existencia de tres fases estructuralmente distintas, designadas por A, B y C. La fase A se produce a temperaturas inferiores a T_1 y

consiste en una estructura bifásica laminar con las hélices alineadas en estratos y las cadenas alquílicas laterales cristalizadas hexagonalmente en una fase independiente. La fase B, existente en un rango de temperaturas entre T_1 y T_2 , es sustancialmente similar a la fase A pero con las cadenas laterales en estado fundido, sin que ello modifique la disposición laminar de las hélices. La fase C, que se produce a temperaturas superiores a T_2 , se ha interpretado como un reordenamiento del empaquetamiento lateral de las hélices, de forma que estas quedan embebidas en una matriz amorfa constituida por las cadenas laterales. Como consecuencia de la pérdida del orden axial se genera una estructura de tipo nemático (**Figura 7.5**) (López-Carrasquero *et al.*, 1995b).

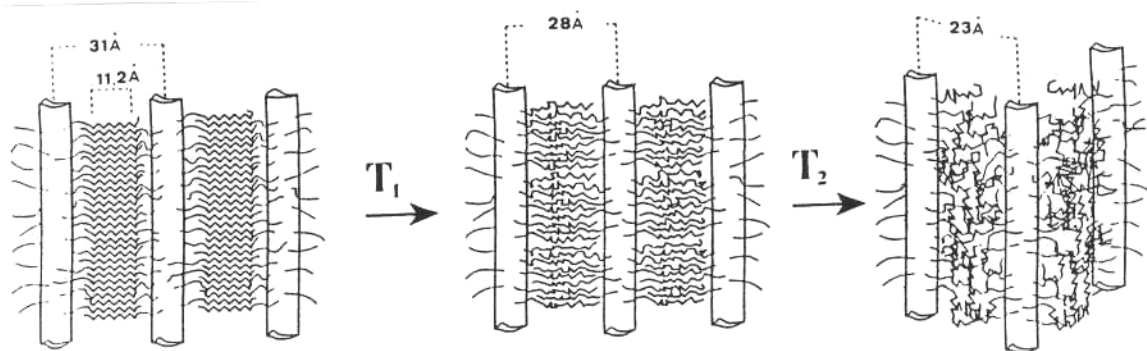


Figura 7.5. Modelo esquemático que ilustra los cambios estructurales que tienen lugar en los poli(α - n -alquil- β -L-aspartato)s (PAALA- n) con $n \geq 12$ por efecto de la temperatura. Las distancias indicadas corresponden al caso particular del PAALA-18. Transición A \rightarrow B a T_1 : Las cadenas parafínicas funden y la distancia entre los estratos (L_o) se contrae desde 31 a 28 Å. Transición B \rightarrow C a T_2 : La estructura estratificada se pierde y L_o se reduce hasta 23 Å, valor que puede ser considerado como la separación promedio entre las hélices de la fase C (López-Carrasquero *et al.*, 1995b).

En la **Tabla 7.2** se recogen los datos estructurales de los poli(β -L-aspartato)s con grupos laterales lineales estudiados hasta la fecha.

Tabla 7.2. Datos estructurales de poli(β -L-aspartato)s con grupos laterales lineales ^{a)}.

Derivado	M_0	ρ_{obs} g/mL	ρ_{calc} g/mL	Celda Unidad ^{b)}	Grupo Espacial	Sistema Cristalino	Empaquetamiento	Hélice u/t ^{c)}	P (Å) ^{d)}	h (Å) ^{e)}	
Metílico	129,2	1,36	1,42	$a_0=12,03$; $b_0=20,84$; $c_0=20,51$ $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$	$P2_1$	monoclínico	hexagonal	17/4	4,25	5,13	1,21
Etilico	143,2	1,26	1,41	$a_0=12,67$; $b_0=21,94$; $c_0=20,51$ $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$	$P2_1$	monoclínico	hexagonal	17/4	4,25	5,13	1,21
<i>n</i> -Propílico	157,2	1,11	1,12	$a_0=12,82$; $b_0=22,20$; $c_0=21,38$ $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$	$P2_1$	monoclínico	hexagonal	13/4	3,25	5,34	1,64
<i>n</i> -Butílico	171,2	1,17	1,18	$a_0=13,5$; $b_0=21,6$; $c_0=20,6$ $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$	$P2_1$	monoclínico	hexagonal	13/4	3,25	5,15	1,58
<i>n</i> -Hexílico ^{f)}	199,3	1,07	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>n</i> -Octílico ^{g)}	227,3	1,06	1,11	$a_0=18,0$; $b_0=12,3$; $c_0=19,9$ $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$	-	-	rectangular	13/4	3,25	4,98	1,53
<i>n</i> -Dodecílico ^{h)}	283,4	0,99	-	$a_0=24,0$; $b_0=12,9$; $c_0=19,9$ $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$	-	-	rectangular	13/4	3,25	4,98	1,53
<i>n</i> -Octadecílico ^{h)}	367,6	1,03	-	$a_0=31,0$; $b_0=12,5$; $c_0=19,9$ $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$	-	-	rectangular	13/4	3,25	4,98	1,53
<i>n</i> -Docosílico ^{h)}	423,4	1,01	-	$a_0=36,0$; $b_0=12,4$; $c_0=19,9$ $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$	-	-	rectangular	13/4	3,25	4,98	1,53
2-metoxi-etílico	173,2	1,34	1,35	$a_0=12,4$; $b_0=21,48$; $c_0=20,7$ $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$	$P2_1$	monoclínico	hexagonal	13/4	3,25	5,17	1,59
2-metoxietoxi-etílico ⁱ⁾	217,2	1,29	1,30	$a_0=14,2$; $b_0=24,60$; $c_0=20,7$ $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$	$P2_1$	monoclínico	hexagonal	13/4	3,25	5,17	1,59

a) De López-Carrasquero (1995), excepto el derivado *n*-propílico cuyo estudio ha formado parte de la presente Tesis Doctoral. b) Parámetros a_0 , b_0 y c_0 en Å. c) Número de residuos por vuelta. d) Paso de la hélice. e) Altura del residuo. f) El derivado *n*-hexílico no pudo ser cristalizado. g) Los parámetros de la celda unidad corresponden a una pseudoceldilla conteniendo una sola cadena. h) El parámetro b_0 corresponde al calculado asumiendo el mismo valor de c_0 del derivado *n*-octílico y considerando el valor ρ_{obs} . i) Valores deducidos asumiendo una hélice 13/4 y $c_0=20,7$ Å como para el derivado 2-metoxi-etílico.

7.2. Experimental

Para el análisis estructural de los poli(α -alquil- β -L-aspartato)s se utilizó fundamentalmente la técnica de difracción de rayos X. Las muestras orientadas se prepararon por evaporación de soluciones de concentración 5-20 mg/mL y posterior estiramiento mecánico de los films obtenidos bajo diversas condiciones que incluyen calentamiento e inmersión en solventes apropiados. Los diagramas de polvo se obtuvieron a partir de muestras de polímero precipitado o de films obtenidos por evaporación del disolvente sobre los que no se indujo ninguna orientación preferente.

Los datos de difracción de rayos X se utilizaron para el análisis teórico de las estructuras cristalinas mediante el programa LALS (Linked-Atom Least Squares) (Campbell-Smith y Arnott 1978). Las intensidades de las reflexiones se estimaron utilizando un microdensitómetro Joyce Loebel MKIII.

Los estudios conformacionales realizados en particular para el derivado ciclohexílico se apoyan en el análisis de resonancia magnética nuclear llevado a cabo tanto en disolución como en sólido. Para este último se ha utilizado un accesorio CP-MAS con una unidad de temperatura variable.

7.3. Resultados y discusión

El estudio estructural llevado a cabo en poli(α -alquil- β -L-aspartato)s con grupos alquilo ramificados o cíclicos demuestra que en toda la serie estudiada existe la tendencia a la adopción de conformaciones helicoidales similares a las de otros poli(β -L-aspartato)s anteriormente investigados. A continuación se detallan los resultados obtenidos para cada polímero.

7.3.1. Poli(α -*n*-propil- β -L-aspartato) (PAPLA) y su relación con los derivados metílico, etílico y butílico

Tal como se ha mencionado con anterioridad el PAPLA fue sintetizado especialmente para realizar su estudio estructural en relación con otros poli(β -L-aspartato)s con grupos *n*-alquílicos cortos ya estudiados recientemente (López-Carrasquero *et al.*, 1995a y 1996). Se comprobó que el PAPLA presenta dimorfismo cristalino consistente en dos formas helicoidales, hexagonal y tetragonal, análogas a las observadas para el PAIBLA y posteriormente para el derivado *n*-butílico. El PAPLA, contrariamente a lo observado para los derivados etílico y metílico, no mostró indicios de la existencia de conformación extendida.

Los diagramas obtenidos de films preparados a partir de cloroformo o de ácido trifluoroacético presentan una reflexión interna bien definida a 11,10 Å que identifica la forma hexagonal (**Figura 7.6**). El diagrama orientado correspondiente a la forma hexagonal se obtuvo a partir de una fibra de PAPLA obtenida por estiramiento de una solución gelatinosa de polímero en cloroformo. El diagrama de difracción de rayos X se muestra en la **Figura 7.7**.

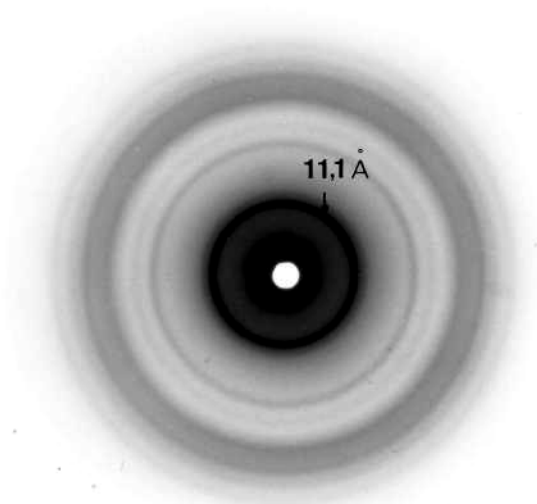


Figura 7.6. Diagrama de difracción de rayos X de un film de PAPLA obtenido a partir de cloroformo. El haz incidente es perpendicular al film.

El diagrama de difracción se interpretó, considerando los antecedentes sobre otros poli(β -L-aspartato)s, como una estructura compuesta por hélices $13/4$ dextrorsas con un diámetro de $12,82 \text{ \AA}$ y una repetición axial de $21,4 \text{ \AA}$. En base a estos datos el diagrama podría indexarse tentativamente considerando una celda hexagonal de parámetros $a_o=b_o=12,82 \text{ \AA}$; $c_o=21,4 \text{ \AA}$; $\alpha=\beta=90^\circ$ y $\gamma=120^\circ$. En estudios estructurales realizados en otros poli(α -alquil- β -L-aspartato)s en forma hexagonal, se suele doblar la celda unidad con el fin de incluir dos cadenas en disposición antiparalela. En el caso del PAPLA, la inspección detallada del diagrama reveló además que la reflexión meridional en el cuarto estrato estaba dividida indicando que realmente la celda unidad contiene dos cadenas. Teniendo en cuenta estas consideraciones, el diagrama se indexó finalmente en base a una celda unidad de parámetros $a_o=12,82 \text{ \AA}$; $b_o=22,20 \text{ \AA}$; $c_o=21,38 \text{ \AA}$ y $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$. El sistema es monoclinico dado que posee el grupo espacial $P2_1$. En la **Tabla 7.3** se recogen los espaciados observados y

calculados para esta forma y los indexados correspondientes a las celdas hexagonal y monoclinica. La Figura 7.8 corresponde a la representación esquemática del diagrama de fibra para la forma hexagonal del PAPLA. La densidad calculada para la estructura propuesta es 1,12 g/mL que está en perfecta concordancia con el valor obtenido experimentalmente de 1,11 g/mL.

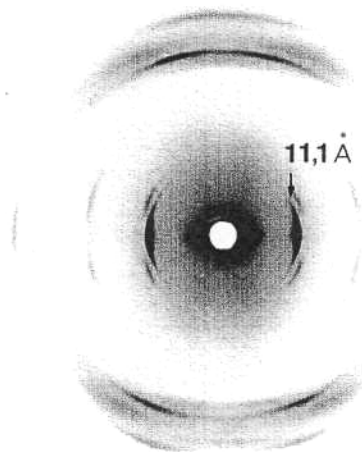


Figura 7.7. Diagrama de difracción de rayos X de un film orientado de PAPLA en la forma hexagonal obtenido a partir de CHCl_3/TFA y posterior estiramiento de un 300% aproximadamente, a temperatura ambiente. La dirección del estiramiento es vertical.

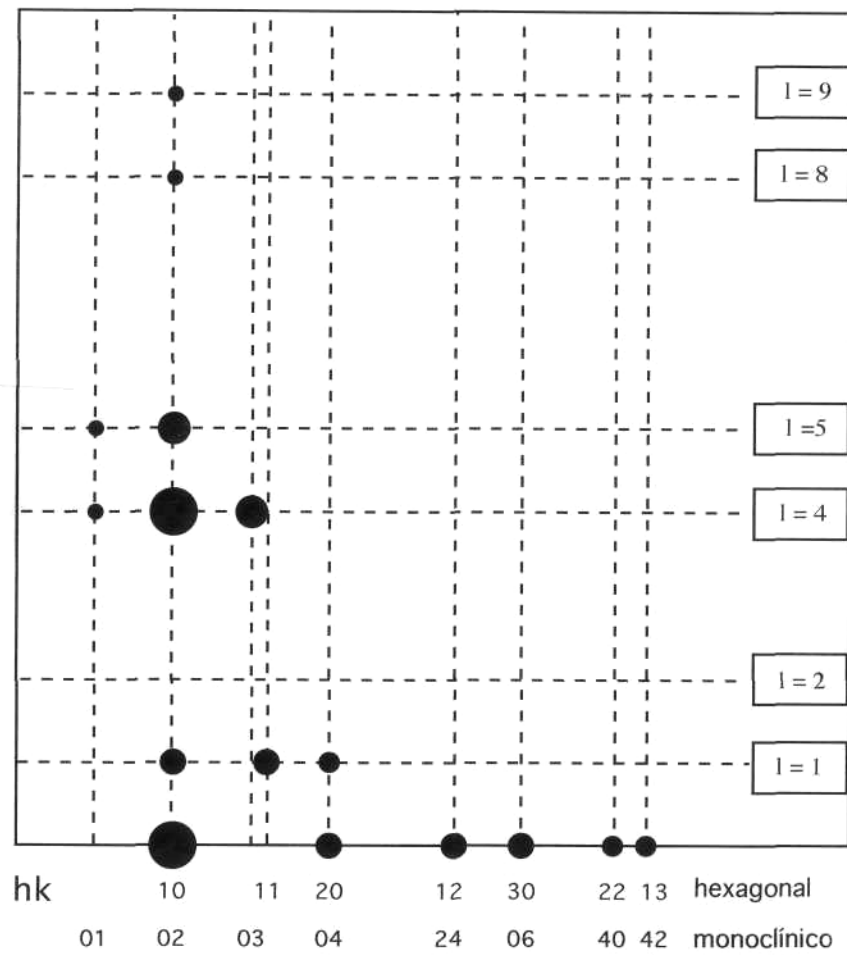


Figura 7.8. Representación esquemática del diagrama correspondiente a la forma hexagonal del PAPLA. El tamaño de los círculos corresponde a la intensidad relativa de las reflexiones.

Tabla 7.3. Espaciados observados y calculados (Å) para la forma hexagonal del PAPLA.

Estrato	$d_{hkl}(\text{obs})^a$	hkl^b	hkl^c	$d_{hkl}(\text{calc})$
l=0	11,10 (mf)	100	110, 020	11,10
	5,54 (m)	200	220, 040	5,55
	4,17 (m)	120	310, 240, 150	4,20
	3,69 (m)	300	330, 060	3,70
	3,19 (d)	220	260, 400	3,20
	3,05 (d)	130	420, 350, 170	3,08
l=1	9,96 (m)	101	111	9,85
	6,24 (m)	111	021, 131	6,14
	5,41 (d)	201	221, 041	5,37
l=4	5,18 (d)		014	5,20
	4,78 (mf)	104	114, 024	4,81
	4,36 (f)		034	4,33
l=5	4,24 (d)		015	4,20
	4,00 (f)	105	115, 025	3,99
l=8	2,55 (md)	108	118, 028	2,60
			108	2,62
l=9	2,33 (md)	109	119, 029	2,32

a) Intensidades estimadas visualmente: mf, muy fuerte; f, fuerte; m, media; d, débil; md, muy débil.

b) Indexado para una celda hexagonal de parámetros $a_o=12,82 \text{ \AA}$ y $c_o=21,38 \text{ \AA}$ conteniendo una cadena.

c) Indexado para una celda monoclinica de parámetros $a_o=12,82 \text{ \AA}$; $b_o=22,20 \text{ \AA}$ y $c_o=21,38 \text{ \AA}$ conteniendo dos cadenas en direcciones opuestas.

En relación con otros poli(α -*n*-alquil- β -L-aspartato)s estudiados, los derivados metílico y etílico presentaron una conformación helicoidal 17/4, sin embargo para el derivado *n*-butílico se asignó una conformación 13/4, similar a la que se ha establecido para el derivado *n*-propílico y que ha resultado ser la conformación usualmente observada en poli(β -L-aspartato)s con grupos laterales alquilo lineales de tamaño medio y largo. En la **Tabla 7.4** se comparan los parámetros estructurales más relevantes de la forma hexagonal para los polímeros mencionados.

Tabla 7.4. Parámetros estructurales para la forma hexagonal de poli(α -*n*-alquil- β -L-aspartato)s con $n \leq 4$.

Derivado	Hélice	Celda Unitaria (Å)	ρ (g/mL)		u/t ^{a)}	h (Å) ^{b)}
			obs.	calc.		
Metílico ^{c)}	17/4	$a_o = b_o = 12,03$ $c_o = 20,51$	1,36	1,42	4,25	1,21
Etílico ^{c)}	17/4	$a_o = b_o = 12,67$ $c_o = 20,51$	1,26	1,41	4,25	1,21
Propílico	13/4	$a_o = b_o = 12,82$ $c_o = 21,38$	1,11	1,12	3,25	1,64
Butílico ^{d)}	13/4	$a_o = b_o = 13,40$ $c_o = 20,60$	1,17	1,18	3,25	1,53

a) Número de residuos por vuelta.

b) Altura del residuo.

c) López-Carrasquero *et al.* (1996).

d) López-Carrasquero *et al.* (1995a).

Los diagramas de rayos X correspondientes a la forma tetragonal, descritos previamente para los poli(β -L-aspartato)s con grupos laterales *n*-butilo (López-Carrasquero *et al.*, 1995a) e isobutilo (Muñoz-Guerra *et al.*, 1989), se caracterizan por la presencia de una reflexión fuerte a espaciados de 14,15 Å y 14,0 Å respectivamente, que corresponde a los valores del diámetro de la hélice 4/1 adoptada en cada caso.

El comportamiento exhibido por PAPLA en relación con la forma tetragonal resultó ser similar al observado para el derivado etílico. Los films preparados a partir de 2-cloroetanol dan diagramas poco definidos con un espaciado correspondiente al anillo interno de 13 Å, valor que está cerca del que podría esperarse para una hélice 4/1 de un poli(β -L-aspartato) conteniendo un grupo lateral *n*-propilo. Cuando este film se sometió a tratamientos, que es sabido, favorecen la cristalinidad, los diagramas no ganaron en definición. Por otro lado, los diagramas de polvo de muestras obtenidas por precipitación con metanol mostraron dos reflexiones internas a 11,10 Å y 13,34 Å atribuibles a las formas hexagonal y tetragonal respectivamente.

El estudio de la transición hexagonal-tetragonal inducida térmicamente por calentamiento a 200°C o por efecto de alcoholes ligeros, tales como metanol, reveló en todos los casos que las muestras en forma hexagonal presentan tras el tratamiento las reflexiones internas características de ambas formas. A partir de estos diagramas se determinaron los valores $a_o=b_o=13,29$ Å y $c_o=4,90$ Å correspondientes a los parámetros de la celda unidad de la forma tetragonal de PAPLA.

Los estudios de dinámica molecular (Navas *et al.*, 1995) han demostrado que las interacciones entre cadenas laterales juegan un papel decisivo en la estabilización en favor de una u otra forma, hexagonal o tetragonal. Los antecedentes indican que a medida que disminuye el tamaño del grupo alquilo, el empaquetamiento de las hélices 4/1 resulta menos eficiente, tal es el caso del derivado metílico para el cual no se ha observado la existencia de forma tetragonal. En este sentido el comportamiento del poli(α -*n*-propil- β -L-aspartato) con respecto a la adopción de la forma tetragonal podría considerarse, tal como es de esperar, a medio camino entre el derivado etílico y el *n*-butílico.

Dado que tanto para el poli(α -metil- β -L-aspartato) como para el poli(α -etil- β -L-aspartato) se ha caracterizado una forma extendida B, en muestras orientadas en agua a ebullición, se investigó para el PAPLA la posibilidad de adoptar dicha conformación cuando se trata en condiciones similares. Los resultados fueron negativos. Parece por tanto, que es necesario

reducir el tamaño del grupo alquilo lateral hasta dos átomos de carbono para que pueda observarse una disposición extendida. En definitiva, el grupo *n*-propílico parece demasiado largo como para que el polímero pueda adoptar dicha conformación.

Los cálculos por mecánica molecular llevados a cabo sobre el PAPLA, y que forman parte de la Tesis Doctoral de J.J. Navas en curso en este Departamento, están en total concordancia con la información obtenida experimentalmente por difracción de rayos X. Estos estudios muestran que para la forma hexagonal el modelo de la hélice 13/4 dextrorsa 2R es la conformación energéticamente más estable. El mínimo de energía corresponde a una estructura antiparalela con las cadenas rotadas 180° una respecto a la otra. El empaquetamiento corresponde a una red monoclinica con un grupo espacial $P2_1$ similar al descrito para otros poli(β -L-aspartato)s (Fernández-Santín *et al.*, 1987; Navas *et al.*, 1995).

El modelo de la forma hexagonal correspondiente a la hélice 13/4 dextrorsa de los poli(β -L-aspartato)s ha sido refinado según la metodología LALS considerando los datos experimentales de difracción de rayos X. La estructura resultante es sustancialmente idéntica a las descritas para el poli(α -*n*-butil- β -L-aspartato) (López-Carrasquero *et al.*, 1995a) y para el poli(α -isobutil- β -L-aspartato) (Fernández-Santín *et al.*, 1987).

7.3.2. Poli(β -L-aspartato)s con cadenas laterales alquílicas ramificadas

7.3.2.1. Poli(α -isopropil- β -L-aspartato) (PAIPLA)

El poli(α -isopropil- β -L-aspartato) (PAIPLA) presenta dimorfismo cristalino. Se ha caracterizado una forma cristalina hexagonal y existen evidencias de una segunda forma tetragonal, si bien esta última no ha podido obtenerse aislada.

Las muestras obtenidas por evaporación de cloroformo o de ácido trifluoroacético dieron el diagrama de difracción de rayos X que se muestra en la **Figura 7.9**. El diagrama presenta un anillo interno bien definido correspondiente a un espaciado de 11,08 Å, que caracteriza la forma hexagonal de este polímero.

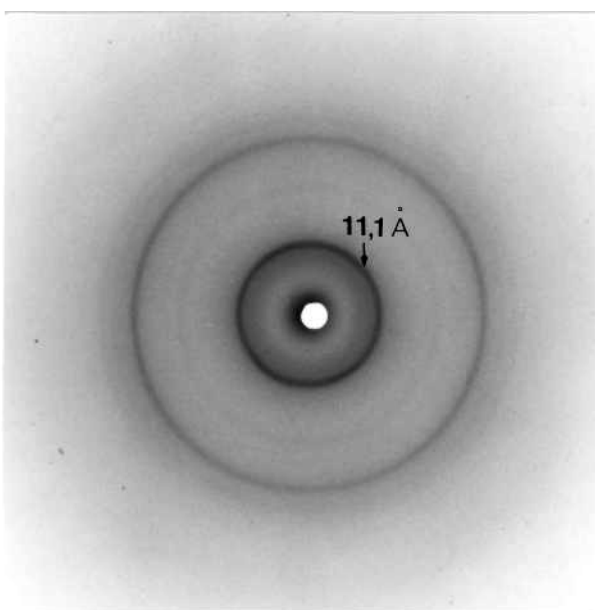


Figura 7.9. Diagrama de difracción de rayos X de un film de PAIPLA obtenido a partir de cloroformo. El haz incidente es perpendicular a la superficie de la muestra.

Los films obtenidos a partir de cloroformo se sometieron a estiramiento mecánico a una temperatura de 160°C con el fin de obtener un diagrama de difracción orientado. El resultado de la difracción de rayos X se muestra en la **Figura 7.10**.

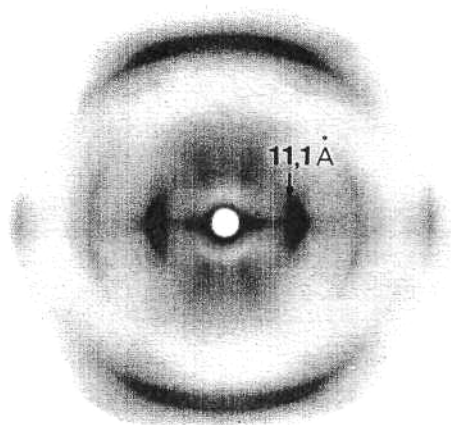


Figura 7.10. Diagrama de difracción de rayos X de un film de PAIPLA estirado a 160°C. El haz incidente es perpendicular a la superficie de la muestra y la dirección de estiramiento es vertical.

En el diagrama se observó una fuerte reflexión interna ecuatorial a 11,08 Å y el quinto estrato resultó ser el de mayor intensidad. Teniendo en cuenta estas consideraciones, el tipo de hélice adoptada en la forma hexagonal sería 16/5. Las reglas de selección (Cochran y Crick, 1952) predicen para la hélice 16/5 unas intensidades para los estratos que están de acuerdo con las observadas (**Tabla 7.5**), siendo el quinto estrato el más intenso y el sexto estrato ligeramente más intenso que el cuarto tal como ocurre en el diagrama de difracción de PAIPLA (**Figura 7.10**). La conformación helicoidal 16/5 propuesta para el PAIPLA no supone ningún cambio sustancial en la geometría de la hélice respecto a la conformación 13/4 descrita para otros poli(β -L-aspartato)s, y responde únicamente a motivos estéricos en la acomodación de los residuos.

Tabla 7.5. Intensidades de los estratos para la hélice 16/5 y las correspondientes observadas para la forma hexagonal del PAIPLA. Comparación con la hélice 13/4.

Estrato		Intensidad Observada ^{a)}	Hélice 16/5	Hélice 13/4
1	Altura (Å)			
0	-		-16, 0, 16	-13, 0, 13
1	25,49	f	-3, 13	-3, 10
2	12,75		-6, 10	-6, 7
3	8,50		7, -9	4, -9
4	6,37	m	4, -12	1, -12
5	5,10	mf	1, -15	-2, 11
6	4,25	f	-2, 14	-5, 8

a) mf: muy fuerte, f: fuerte, m: media.

Análogamente a los casos anteriormente descritos, el diagrama de fibra correspondiente a la forma hexagonal se indexó en base a una celda monoclinica de parámetros $a_o = 12,79$ Å; $b_o = 22,16$ Å y $c_o = 25,49$ Å conteniendo dos cadenas en disposición antiparalela (**Tabla 7.6**).

Tabla 7.6. Espaciados observados y calculados para la forma hexagonal del PAIPLA.

Estrato	$d_{hkl}(\text{obs})^a)$	hkl ^{b)}	hkl ^{c)}	$d_{hkl}(\text{calc})$
l=0	11,08 (mf)	100	110, 020	11,08
	6,39 ^{d)}	110	130, 200	6,39
	5,54 (m)	200	220, 040	5,54
	4,17 (f)	120	310, 240	4,19
	3,69 (d)	300	330, 060	3,69
	3,21 (d)	220	260, 400	3,20
	3,04 (md)	130	420	3,07
l=1	10,20 (f)	101	111, 021	10,16
	6,19 (f)	111	131, 201	6,20
l=4	5,48 (m)	104	114, 024	5,52
l=5	4,64 (mf)	105	115, 025	4,63
	4,02 (m)	115	205	3,99
l=6	3,96 (f)	106	116,026	3,97
l=10	2,49 (d)	1010	1110, 0210	2,48
	2,36 (d)	1110	2010	2,37

a) Intensidades estimadas visualmente: mf, muy fuerte; f, fuerte; m, media; d, débil; md, muy débil.

b) Indexado para una celda hexagonal de parámetros $a_o=12,79 \text{ \AA}$ y $c_o=25,49 \text{ \AA}$ conteniendo una cadena.

c) Indexado para una celda monoclinica de parámetros $a_o=12,79 \text{ \AA}$; $b_o=22,16 \text{ \AA}$ y $c_o=25,49 \text{ \AA}$ conteniendo dos cadenas en direcciones opuestas.

d) Medido sobre el primer estrato.

Considerando estos parámetros de celda y una conformación helicoidal de 16 residuos en 5 vueltas la densidad calculada para el PAIPLA en forma hexagonal es de 1,16 g/mL, valor que coincide con el medido experimentalmente.

En la **Tabla 7.7** se comparan los parámetros estructurales del derivado isopropílico con los de su homólogo lineal *n*-propílico. Tal como se ha señalado anteriormente la hélice 16/5 del derivado isopropílico no representa una diferencia sustancial respecto a la hélice 13/4 del derivado *n*-propílico.

Tabla 7.7. Parámetros estructurales para poli(α -isopropil y α -*n*-propil- β -L-aspartato).

Derivado	Hélice	Celda unitaria (Å)	ρ (g/mL)		u/t ^{a)}	h (Å) ^{b)}
			obs.	calc.		
Isopropílico	16/5	$a_o = b_o = 12,79$ $c_o = 25,49$	1,16	1,16	3,20	1,59
<i>n</i> -Propílico	13/4	$a_o = b_o = 12,82$ $c_o = 21,38$	1,11	1,12	3,25	1,64

a) Número de residuos por vuelta.

b) Altura del residuo.

En la **Figura 7.11** se muestra un esquema que recoge todas las reflexiones del diagrama de difracción de fibra del PAIPLA en forma hexagonal y que corresponde a una hélice 16/5.

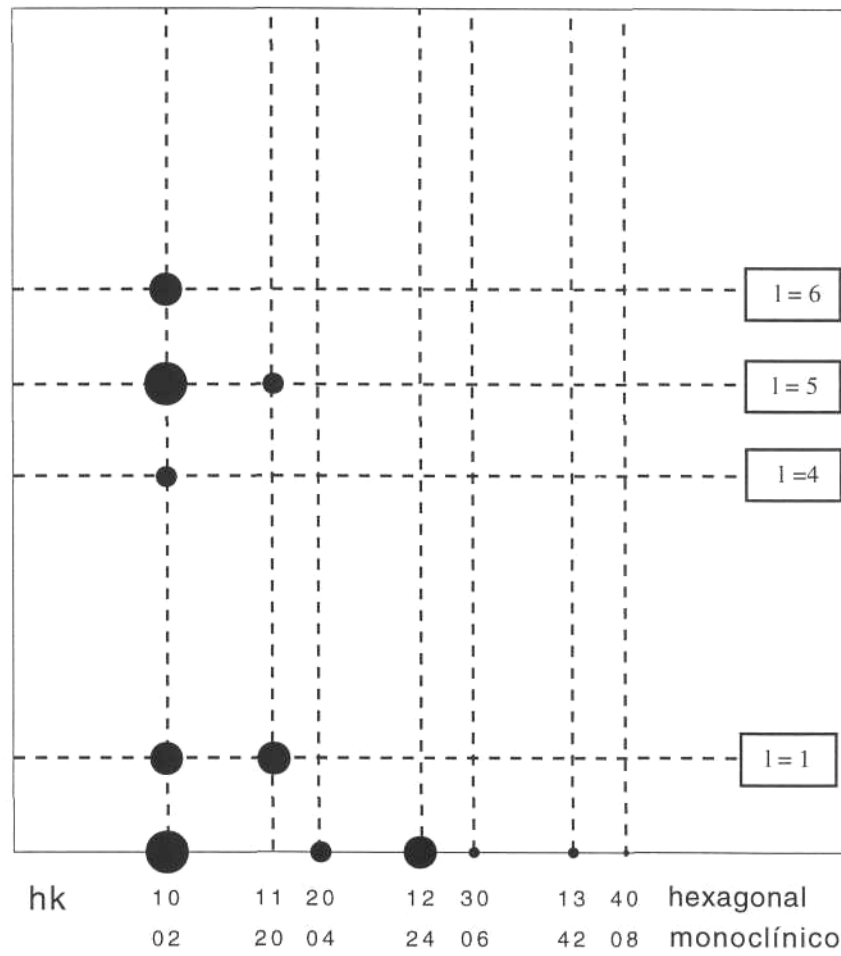


Figura 7.11. Representación esquemática del diagrama de difracción del PAIPLA hexagonal.

Los antecedentes indican que la forma tetragonal se presenta en muestras obtenidas por precipitación con alcoholes ligeros así como en films obtenidos por evaporación de 2-cloroetanol. Cuando el PAIPLA se precipitó con metanol a partir de una solución clorofórmica, el polvo cristalino obtenido mostró un diagrama de rayos X que presentó dos reflexiones internas correspondientes previsiblemente a las dos formas cristalinas hexagonal y tetragonal. Un diagrama similar se obtuvo a partir de films por evaporación de 2-cloroetanol. Para mejorar la cristalinidad de las muestras se realizó un templado a 195°C durante una hora. La difracción de rayos X de estas muestras presentó dos reflexiones bien definidas a 11,08 Å y 13,05 Å correspondientes a la forma hexagonal y tetragonal respectivamente (**Figura 7.12**).

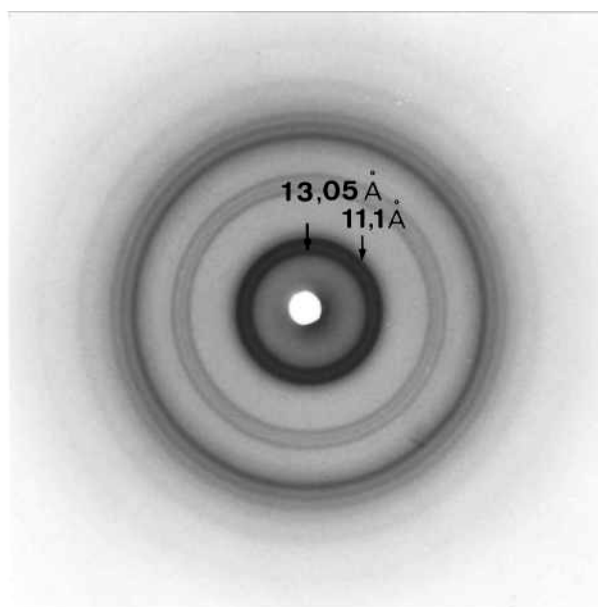


Figura 7.12. Diagrama de difracción de rayos X de una muestra del PAIPLA obtenida a partir de la precipitación con metanol de una disolución en cloroformo y posterior templado a 195°C (mezcla de las formas hexagonal y tetragonal).

Tras el análisis de dicho diagrama y por comparación con el correspondiente a la forma hexagonal pudieron identificarse las reflexiones propias de la forma tetragonal. El indexado de dicha forma se recoge en la **Tabla 7.8** el corresponde a una celda tetragonal de

parámetros $a_0=13,05 \text{ \AA}$ y $c_0=4,67 \text{ \AA}$. La densidad calculada para el PAIPLA en la forma tetragonal considerando estos parámetros de celda y para una hélice 4/1 es de 1,23 g/mL. Puesto que la forma tetragonal, a pesar de los ensayos realizados, no ha podido obtenerse pura, es decir, aislada de la hexagonal, no ha sido posible determinar experimentalmente el valor de la densidad para dicha forma.

Tabla 7.8. Espaciados observados y calculados para la forma tetragonal del PAIPLA.

$d_{hkl}(\text{obs})^a)$	$hkl^b)$	$d_{hkl}(\text{calc})$
13,05 (mf)	100	13,05
6,62 (m)	200	6,52
5,85 (m)	210	5,84
4,64 (f)	001	4,67
	220	4,62
4,39 (m)	101	4,40
4,17 (m)	111	4,17
3,65 (m)	211	3,65
3,18 (d)	410	3,16
3,05 (d)	330	3,08

a) Intensidades estimadas visualmente: mf, muy fuerte; f, fuerte; m, media; d, débil.

b) Indexado para una celda tetragonal de parámetros $a_0=13,05 \text{ \AA}$ y $c_0=4,67 \text{ \AA}$.

La transición de la forma hexagonal a la tetragonal se estudió en films obtenidos por evaporación de CHCl_3 y sometidos a un templado a 200°C . Tras el tratamiento, la difracción de rayos X mostró las dos reflexiones internas a $11,08 \text{ \AA}$ y $13,05 \text{ \AA}$, asignadas a la forma hexagonal y tetragonal respectivamente. Cuando los films en forma hexagonal obtenidos de CHCl_3 fueron sumergidos en metanol durante 24 horas se produce también la transición parcial a la forma tetragonal. Al igual que en el caso anterior, los diagramas mostraron las dos reflexiones internas características de ambas formas tetragonal y hexagonal.

7.3.2.2. Poli(α -neopentil- β -L-aspartato) (PANPLA)

El poli(α -neopentil- β -L-aspartato) (PANPLA) se ha comprobado que puede existir en dos formas cristalinas, hexagonal y tetragonal. La forma hexagonal es la que se obtiene en general, independientemente de las condiciones utilizadas y ha podido ser caracterizada sin dificultad. Sin embargo para la forma tetragonal sólo se han obtenido indicios de su existencia y siempre aparece conjuntamente con la forma hexagonal.

Los films obtenidos por evaporación de cloroformo o ácido trifluoroacético presentan el diagrama de difracción de rayos X que se muestra en la **Figura 7.13** correspondiente a la forma hexagonal y que se caracteriza por una reflexión interna a 11,88 Å.

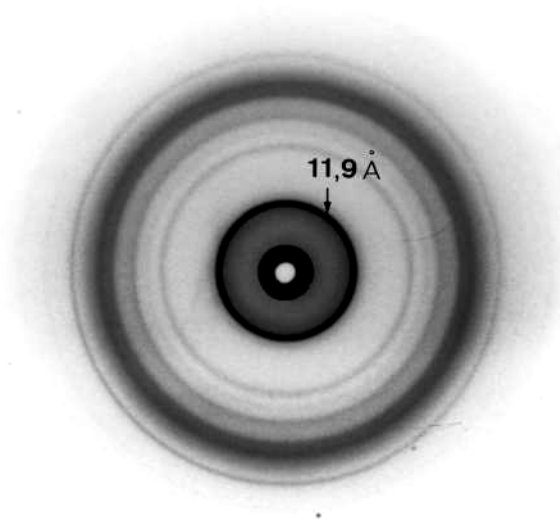


Figura 7.13. Diagrama de difracción de rayos X de un film de PANPLA obtenido a partir de ácido trifluoroacético. El haz incide perpendicularmente a la superficie del film.

Para inducir orientación en el diagrama correspondiente a la forma hexagonal, los films se sometieron a estiramiento mecánico a temperaturas cercanas a 160°C. Las **Figuras 7.14(a) y 7.14(b)** muestran la difracción de rayos X tras el tratamiento.

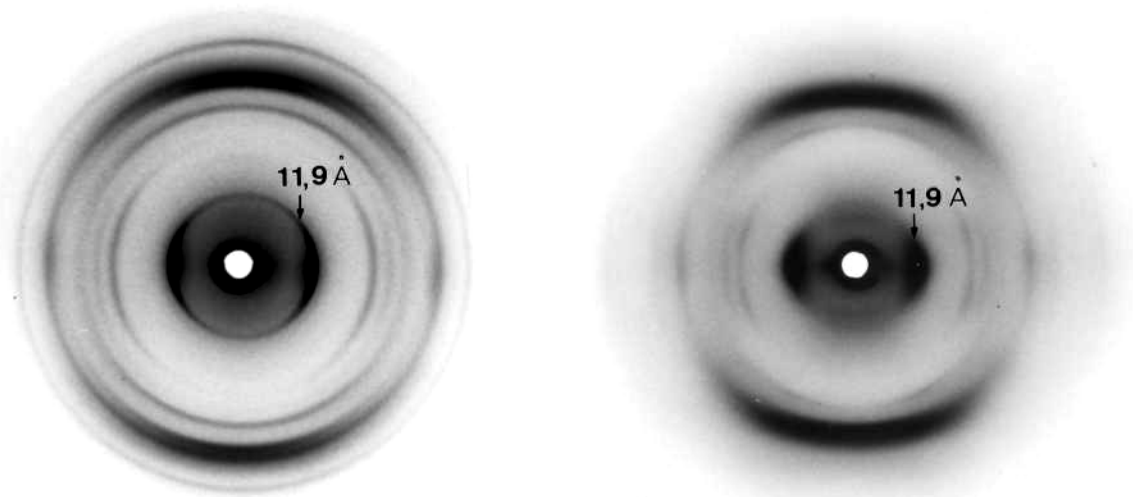


Figura 7.14. Diagramas de difracción de rayos X de films de PANPLA a partir de TFA (a) y CHCl_3 (b) y luego estirados a 160°C , la dirección de estiramiento es vertical. El haz incidente es perpendicular a la superficie de la muestra.

Los diagramas presentan una reflexión interna ecuatorial intensa a $11,88 \text{ \AA}$ y el quinto estrato aparece como el más intenso. El diagrama se indexó en base a una celda monoclinica de parámetros $a_o=13,72 \text{ \AA}$; $b_o=23,76 \text{ \AA}$ y $c_o=23,64 \text{ \AA}$, que contiene dos cadenas dispuestas antiparalelamente (**Tabla 7.9**). Las cadenas en la forma hexagonal adoptan una conformación helicoidal $16/5$. Para esta estructura se calcula una densidad de $1,24 \text{ g/mL}$, siendo la densidad medida experimentalmente por el método de flotación de $1,11 \text{ g/mL}$. Unas discrepancias del mismo orden entre los valores calculado y experimental ya habían sido detectadas en otros poli(β -L-aspartato)s (López-Carrasquero *et al.*, 1996). La diferencia entre el valor experimental y el teórico podría deberse a la naturaleza semicristalina de las muestras junto con el propio error inherente al método de flotación utilizado en las medidas experimentales.

Tabla 7.9. Espaciados observados y calculados para la forma hexagonal del PANPLA.

Estrato	$d_{hkl}(\text{obs})^a$	hkl^b	hkl^c	$d_{hkl}(\text{calc})$
l=0	11,88 (mf)	100	110, 020	11,88
	6,91 ^d	110	130	6,86
	5,95 (m)	200	220, 040	5,94
	4,48 (f)	120	310, 240	4,49
	3,44 (d)	220	260, 400	3,43
	3,28 (m)	130	420	3,29
	2,98 (d)	400	440, 080	2,97
l=1	10,62 (m)	101	111, 021	10,67
	8,42 (md)		121	8,42
	7,50 (md)		031	7,53
	6,61 (f)	111	131, 201	6,60
l=3	7,68 (d)		013	7,67
l=4	5,88 (md)		014	5,98
	5,41 (f)	104	114, 024	5,41
l=5	4,80 (mf)	005	005	4,86
			015	4,76
	4,57 (mf)		105	4,58
		105	115, 025	4,50
l=6	4,30 (f)		125	4,28
	4,00 (d)	006	006	4,05
			016	3,99

a) Intensidades estimadas visualmente: mf, muy fuerte; f, fuerte; m, media; d, débil; md, muy débil.

b) Indexado para una celda hexagonal de parámetros $a_o=13,72 \text{ \AA}$ y $c_o=24,31 \text{ \AA}$ conteniendo una cadena.

c) Indexado para una celda monoclinica de parámetros $a_o=13,72 \text{ \AA}$; $b_o=23,76 \text{ \AA}$ y $c_o=24,31 \text{ \AA}$ conteniendo dos cadenas en direcciones opuestas.

d) Medido sobre el primer estrato.

Se estudió la existencia de la forma tetragonal en el PANPLA considerando que esta forma en poli(β -L-aspartato)s se obtiene por precipitación con alcoholes ligeros o a partir de 2-cloroetanol. El polvo obtenido en la precipitación de PANPLA con metanol así como los films obtenidos por evaporación de 2-cloroetanol dieron un diagrama de difracción de rayos X con reflexiones bien definidas, y prácticamente idéntico al obtenido a partir de CHCl_3 o TFA, y por tanto correspondiente a la forma hexagonal.

Se intentó también obtener la forma tetragonal por calentamiento a 200 °C o por la inmersión en metanol de films no orientados obtenidos de 2-cloroetanol. En ningún caso estas muestra revelaron trazas de forma tetragonal. Cuando los films obtenidos de 2-cloroetanol se sometieron a estiramiento a temperatura ambiente mostraron un diagrama de difracción básicamente hexagonal pero que presentaba junto con la reflexión interna ecuatorial a 11,88 Å, característica de esta forma hexagonal, una reflexión también ecuatorial y bien definida correspondiente a un espaciado de 14,65 Å. Esta reflexión se ha atribuido al espaciado 100 de la forma tetragonal (**Figura 7.15**).

En este sentido es interesante destacar que las muestras orientadas en forma hexagonal obtenidas a partir de CHCl_3 , tras ser calentadas a 200°C, o sumergidas en metanol durante varias horas, mostraron también la reflexión a 14,65 Å. Por tanto la presencia de la forma tetragonal en el PANPLA únicamente ha podido ser detectada en muestras orientadas. Por el contrario en diagramas de polvo en ningún caso se han obtenido evidencias de dicha forma.

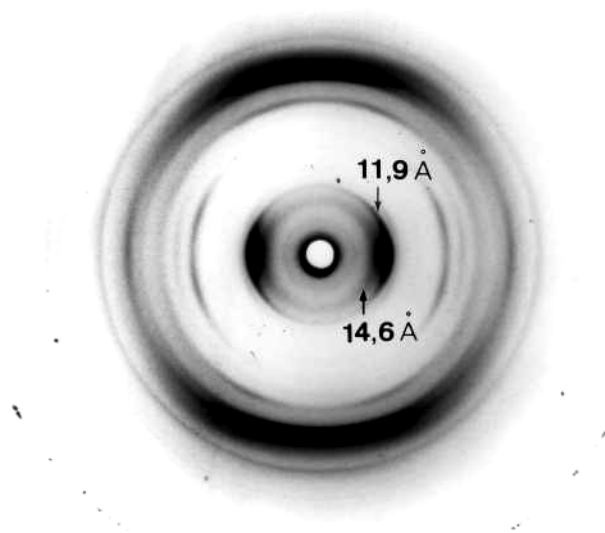


Figura 7.15. Diagrama de difracción de rayos X de un film de PANPLA obtenido a partir de 2-cloroetanol orientado por estiramiento en la dirección vertical a temperatura ambiente.

7.3.2.3. Poli(α -isoamil- β -L-aspartato) (PAIALA)

El análisis estructural del poli(α -isoamil- β -L-aspartato) reveló que este cristaliza en una celda ortorrómbica, estando las cadenas en conformación helicoidal 13/4. El empaquetamiento del PAIALA es ortogonal conteniendo en la celda unidad dos moléculas.

Los films obtenidos por evaporación de cloroformo presentan el diagrama de difracción de rayos X que se muestra en la **Figura 7.16**. El diagrama se caracteriza por un anillo bien definido e intenso con un espaciado de 12,97 Å.

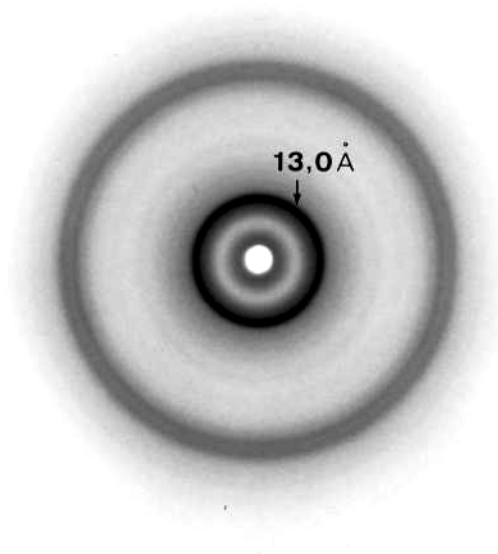


Figura 7.16. Diagrama de difracción de rayos X de un film de PAIALA obtenido a partir de cloroformo. El haz incidente es perpendicular a la superficie de la muestra.

Cuando los films obtenidos a partir de cloroformo se someten a estiramiento mecánico a una temperatura de aproximadamente 160°C, se obtiene el diagrama de difracción de rayos X de la **Figura 7.17**.

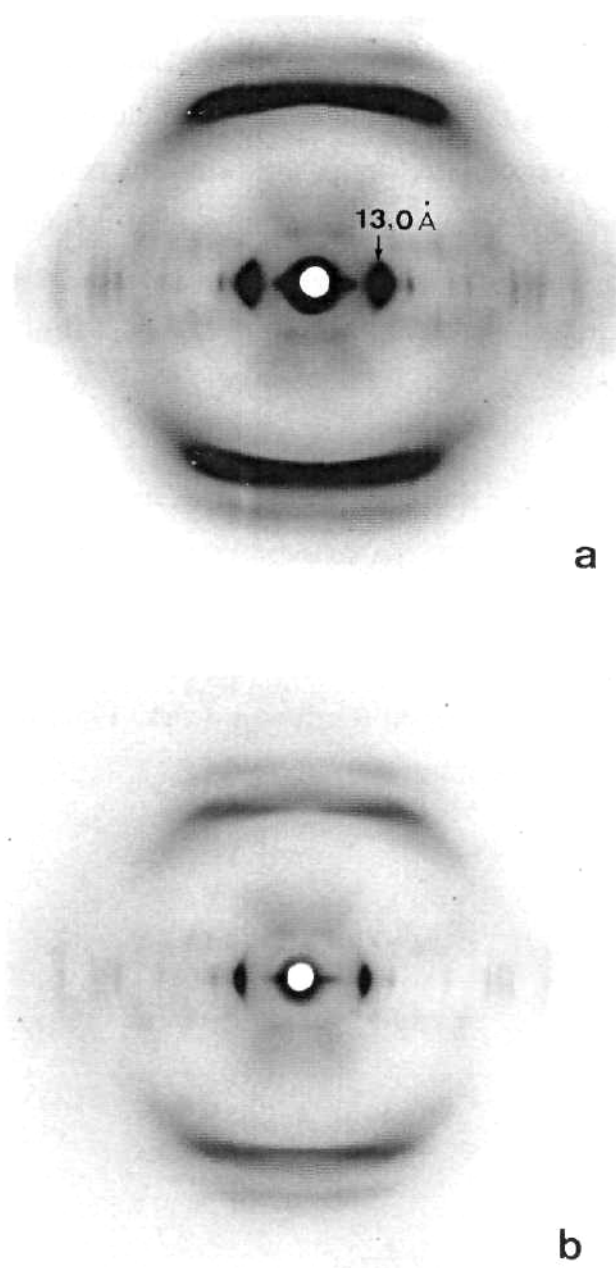


Figura 7.17. (a) Diagrama de difracción de rayos X de un film de PAIALA obtenido a partir de una disolución en cloroformo y orientado a 160°C en la dirección vertical, (b) Difracción correspondiente a la misma muestra con menor exposición y ligeramente inclinada hacia el haz para resolver la reflexiones cuasi-meridionales.

El diagrama de difracción de fibra del PAIALA concuerda con una conformación helicoidal de trece residuos en cuatro vueltas. No obstante, el ecuador no puede indexarse en base a una estructura hexagonal como es habitual en poli(β -L-aspartato)s en conformación helicoidal 13/4, sino que se indexa según una red ortogonal de dimensiones laterales 12,97 Å y 25,94 Å conteniendo, como suele ocurrir en polímeros de esta familia, dos cadenas por celdilla. En los poli(α -alquil- β -L-aspartato)s el derivado *n*-octílico constituye un precedente en cuanto a la cristalización en una red no-hexagonal (López-Carrasquero *et al.*, 1995b). La justificación podría ser la imposibilidad de acomodar grupos alquilo largos en un empaquetamiento isométrico.

El diagrama se indexó en base a una celda ortorrómbica de parámetros $a_o=12,97$ Å; $b_o=25,94$ Å y $c_o=19,93$ Å (**Tabla 7.10**). La densidad calculada para una hélice 13/4 de acuerdo con los parámetros de celda encontrados es 1,19 g/mL. Esta densidad está en buena concordancia con el valor medido experimentalmente de 1,16 g/mL. Las intensidades de los estratos predichas por las reglas de selección (Cochran y Criddle, 1952) para la hélice 13/4 están de acuerdo con las intensidades observadas.

Tabla 7.10. Espaciados observados y calculados (Å) para el diagrama de fibra del PAIALA.

Estrato	$d_{hkl}(\text{obs})^a$	hkl^b	$d_{hkl}(\text{calc})$
l=0	12,97 (mf)	100	12,97
	11,59 ^{c)}	110	11,60
	9,18 (f)	120	9,17
	6,46 (m)	200	6,48
	5,80 (m)	220	5,80
	4,61 (f)	240	4,59
	4,36 (f)	300	4,32
	4,13 (f)	320	4,10
	3,63 (f)	340	3,60
	3,19 (d)	180, 420	3,14
l=1	10,04 (m)	111	10,03
	8,29 (d)	121	8,33
	6,78 (m)	131	6,77
	5,91 (d)	211	6,00
	5,06 (m)	051	5,02
l=4	4,99 (f)	004 ^{d)}	4,98
		014	4,89
	4,61 (mf)	104, 024	4,65
		114	4,58
	4,39 (mf)	124	4,38
	4,10 (f)	134	4,10
l=5	4,02 (f)	005 ^{d)}	3,99
		015	3,94
	3,86 (f)	105, 025	3,81
	3,74 (f)	115	3,77
l=8	2,40 (md)	108, 028	2,45

a) Intensidades estimadas visualmente: mf, muy fuerte; f, fuerte; m, media; d, débil; md, muy débil.

b) Indexado para una celda ortorrómbica de parámetros $a_o=12,97$ Å; $b_o=25,94$ Å y $c_o=19,93$ Å conteniendo dos cadenas.

c) Medido sobre el primer estrato.

d) Se incluye la reflexión 00l dado que esta aparecería en el caso de que la hélice estuviera distorsionada.

Al igual que en los casos anteriores, se estudió la posible existencia de una segunda forma cristalina tetragonal. El PAIALA es insoluble en 2-cloroetanol a temperatura ambiente, pero se solubiliza completamente calentando a 110°C, temperatura cercana al punto de ebullición de este solvente. El film formado por evaporación del 2-cloroetanol presentó un patrón de difracción similar al observado a partir de CHCl_3 y con la reflexión interna a 12,97 Å. La fibra que se obtiene al estirar dicha muestra a 160°C presentó prácticamente el mismo diagrama mostrado en la **Figura 7.17**, si bien conteniendo menor número de reflexiones.

El polvo cristalino obtenido al precipitar con metanol el PAIALA disuelto en cloroformo presentó un diagrama de difracción idéntico al que se registró a partir de un film de CHCl_3 (**Figura 7.16**). La muestra de polvo se calentó a 200°C durante una hora, sin embargo tras el tratamiento térmico tampoco se evidenció ninguna nueva reflexión atribuible a una forma tetragonal.

Las fibras orientadas a partir de films en cloroformo y posterior estiramiento a 160°C se sometieron a calentamiento a 200°C durante una hora. La difracción de rayos X no reveló diferencias con respecto a la muestra antes de calentar. Por otra parte, las fibras orientadas a partir de CHCl_3 tras permanecer sumergidas en metanol durante 24 horas tampoco evidenciaron reflexiones correspondientes a la forma tetragonal. En este caso, el diagrama presentó tras el tratamiento mayor definición de la reflexiones observándose por otro lado pérdida del grado de orientación respecto a la muestra inicial. La no obtención de la forma tetragonal, constituye un resultado relativamente previsible considerando la longitud y forma del grupo lateral. Los antecedentes en este sentido predicen que para grupos superiores al butilo no existe la tendencia a adoptar la forma tetragonal.

7.3.3. Poli(β -L-aspartato)s con cadenas laterales alquílicas cíclicas

7.3.3.1. Poli(α -ciclopentil- β -L-aspartato) (PACPLA)

Los datos de difracción de rayos X revelaron que el poli(α -ciclopentil- β -L-aspartato) (PACPLA) adopta una conformación helicoidal 13/4 y cristaliza en una estructura monoclinica (pseudohexagonal, grupo espacial $P2_1$).

El diagrama de difracción de rayos X de un film de PACPLA obtenido por evaporación de cloroformo proporcionó poca información debido al carácter difuso de los anillos. Cuando estos films se sometieron a estiramiento a una temperatura aproximada de 160°C, se obtuvo el diagrama que se muestra en la **Figura 7.18**.

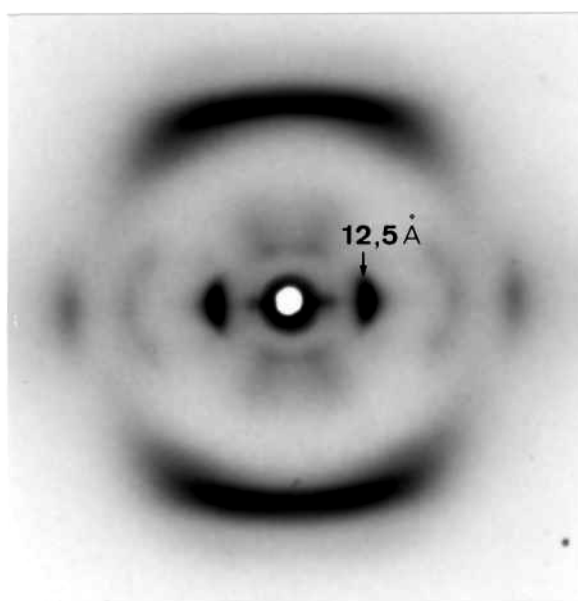


Figura 7.18. Diagrama de difracción de rayos X de un film de PACPLA estirado a 160°C. El haz incide perpendicularmente a la superficie de la muestra y la dirección de estiramiento es vertical.

A grandes rasgos el patrón de difracción es similar al presentado por otros poli(β -L-aspartato)s estudiados sin embargo presenta peor definición, lo cual indica que se ha alcanzado menor grado de orden. Los espaciados medidos en el ecuador son completamente consistentes con un empaquetamiento hexagonal de cadenas separadas por una distancia de 14,4 Å. Las reflexiones que presenta el diagrama de difracción se explican asumiendo una celda hexagonal con $a_o = 14,37$ Å y $c_o = 20,14$ Å pero se ha indexado en base a una celda ortorrómbica de parámetros $a_o = 14,37$ Å; $b_o = 24,88$ Å y $c_o = 20,14$ Å por analogía a los casos precedentes relatados. Los espaciados observados y calculados para esta estructura se comparan en la **Tabla 7.11**. La celda unidad con un grupo espacial $P2_1$ contiene dos cadenas en conformación helicoidal 13/4 orientadas en sentido opuesto una respecto a la otra. La densidad calculada para esta estructura es 1,09 g/mL, valor que coincide con el medido experimentalmente. Aparentemente la estructura cristalina adoptada por el PACPLA sigue el patrón que en general presentan los poli(β -L-aspartato)s con cadenas laterales alquílicas de tres y cuatro átomos de carbono.

Dado que el polimorfismo es un hecho usual en poli(β -L-aspartato)s, se investigó en el PACPLA la obtención de otras formas cristalinas. Para ello, se prepararon muestras bajo condiciones que es sabido favorecen la generación de la estructura tetragonal, tal como se ha estudiado en otros polímeros de la serie.

Films obtenidos por evaporación de 2-cloroetanol no presentaron trazas de otra forma cristalina distinta de la encontrada en films y fibras preparadas a partir de cloroformo. Por otro lado, no se detectaron modificaciones en los diagramas de rayos X de una muestra hexagonal tras el templado a 200°C. Estos resultados son consistentes con el comportamiento que cabe esperar considerando el tamaño del grupo lateral del PACPLA, ya que se ha comprobado que para grupos alquilo superiores al butilo es difícil encontrar la forma tetragonal.

Tabla 7.11. Espaciados observados y calculados (Å) para el diagrama de fibra de PACPLA.

Estrato	$d_{hkl}(\text{obs})^a$	hkl^b	hkl^c	$d_{hkl}(\text{calc})$
l=0	12,54 (mf)	100	020, 110	12,44
	6,22 (f)	200	040, 220	6,22
	4,70 (f)	120	240, 310	4,70
	4,10 (d)	300	060, 330	4,15
	3,44 (d)	130	420	3,45
l=1	10,66 (m)	101	021, 111	10,59
	6,78 (m)	111	201, 131	6,77
l=3	5,45 (f)		123	5,46
	4,58 (m)	203	043, 223	4,56
l=4	~4,7 (mf)		014	4,93
			104	4,75
		104	114, 024	4,67
	~4,3 (f)		124	4,44
			034	4,30
l=5	~4,0 (m)	005	005 ^{d)}	4,03
			015	3,98

- a) Intensidades estimadas visualmente: mf, muy fuerte; f, fuerte; m, media; d, débil; md, muy débil.
b) Indexado para una celda hexagonal de parámetros $a_o=14,37 \text{ \AA}$ y $c_o=20,14 \text{ \AA}$ conteniendo una cadena.
c) Indexado para una celda monoclinica de parámetros $a_o=14,37 \text{ \AA}$; $b_o=24,88 \text{ \AA}$ y $c_o=20,14 \text{ \AA}$ conteniendo dos cadenas en direcciones opuestas.
d) Se incluye la reflexión $00l$ dado que esta aparecería en el caso que la hélice estuviera distorsionada.

7.3.3.2. Poli(α -ciclohexil- β -L-aspartato) (PACHLA)

Los films de poli(α -ciclohexil- β -L-aspartato) (PACHLA) obtenidos por evaporación de soluciones en cloroformo dan el diagrama de difracción de rayos X que se muestra en la **Figura 7.19**. En este diagrama se evidencian, además de la típica reflexión a aproximadamente 4,5 Å, dos reflexiones internas, una intensa que se observa claramente a 13,32 Å, y otra más difícil de detectar debido a que queda enmascarada por la primera, aproximadamente a 12 Å.

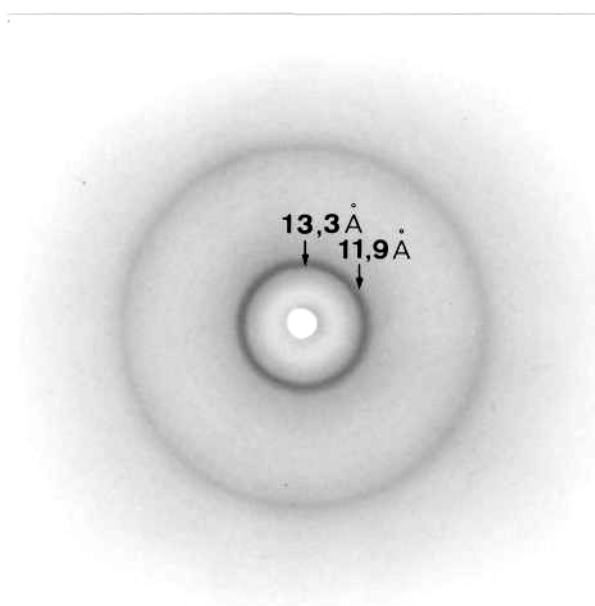


Figura 7.19. Diagrama de difracción de rayos X de un film de PACHLA obtenido por evaporación de una solución en CHCl_3 . El haz incidente es perpendicular a la superficie de la muestra.

Cuando estos films se orientan por estiramiento a 160°C se obtienen diagramas de difracción de rayos X que suministran mayor información, tal como se muestra en la **Figura 7.20**. El difractograma presenta ciertas similitudes con los correspondientes a la forma hexagonal de poli(β -L-aspartato)s con cadenas laterales alquilo de tamaño corto y medio, tales como una fuerte reflexión ecuatorial a aproximadamente 13,5 Å que corresponde al empaquetamiento lateral de las cadenas, y un estrato fuerte a 4,5-5,0 Å, que caracteriza el paso de una hélice cuya periodicidad contiene cuatro vueltas.

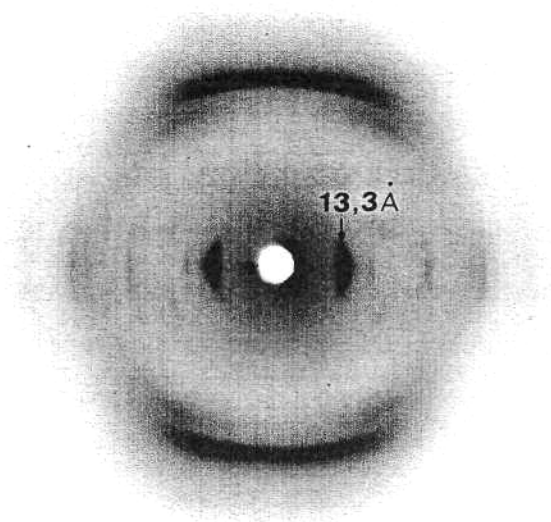


Figura 7.20. Diagrama de difracción de rayos X de una fibra de PACHLA. La muestra se orientó por estiramiento a 160°C . El eje de fibra es vertical.

El diagrama puede interpretarse en base a una estructura compuesta por hélices $13/4$ con enlaces de hidrógeno entre los residuos i e $i+3$. Sin embargo, las reflexiones situadas en el ecuador no pueden indexarse según una estructura hexagonal como se ha hecho usualmente para los poli(β -L-aspartato)s en conformación helicoidal $13/4$, sino que se indexa para una red casi cuadrada de dimensiones laterales $13,43 \text{ \AA}$ y $12,04 \text{ \AA}$ y un ángulo de 96° . Inspeccionando detalladamente la región más interna del ecuador, y tal como ya se intuía en el diagrama de polvo, se detecta la presencia de una reflexión que corresponde a un espaciado cercano a $12,0 \text{ \AA}$ que queda enmascarada por la fuerte reflexión a 13 \AA . La repetición axial resultó ser de $20,24 \text{ \AA}$, que se ajusta bien dentro del rango de valores usualmente observado para el parámetro c_0 de la forma hexagonal de los poli(β -L-aspartato)s.

En los estudios estructurales previos sobre la forma hexagonal se suele doblar la celda unidad con el fin de incluir dos cadenas en disposición antiparalela, resultando una red monoclinica con el grupo espacial $P2_1$,

En el caso del PACHLA la situación es más compleja debido a la menor simetría del cristal. Por todo ello y en ausencia de cualquier evidencia experimental que requiera una celda unidad mayor, el diagrama se indexó en base a una celda primitiva oblicua de parámetros $a_0=13,43 \text{ \AA}$; $b_0=12,04 \text{ \AA}$; $c_0=20,24 \text{ \AA}$; $\alpha=\beta=90^\circ$ y $\gamma=96^\circ$. En la **Tabla 7.12** se comparan los espaciados observados y calculados para esta estructura. La densidad calculada es de 1,31 g/mL mientras que el valor experimental es 1,18 g/mL. La discrepancia de 0,13 g/mL encontrada (la cual es inferior al 10%) es perfectamente aceptable considerando la naturaleza parcialmente cristalina de las muestras así como el error experimental propio del procedimiento de medida.

En una segunda etapa del estudio, se realizó el análisis teórico de la estructura cristalina del PACHLA. Tal como se representa en la **Figura 7.21**, para el empaquetamiento de las cadenas pueden asumirse dos disposiciones, I y II, dependiendo de si los planos *OkO* sucesivos están desplazados $1/2$ de a_0 . Para cada disposición son posibles diferentes redes dependiendo del esquema que se elige para situar las cadenas hacia arriba o abajo en la estructura antiparalela. Sin embargo, las diferencias geométricas entre algunas de ellas son tan pequeñas que las hace indistinguibles tanto por difracción como por métodos teóricos. Por tanto, el análisis se restringió a investigar los rasgos más relevantes de las estructuras cristalinas, tales como, i) preferencia por la disposición I o II, ii) orientación relativa de las cadenas en el seno de la red y iii) conformación silla asumida por el grupo lateral ciclohexilo. Así, para la disposición I se examinaron los modelos paralelo y antiparalelo y cada uno se analizó para el grupo ciclohexilo en conformación axial o ecuatorial. Por el contrario, en el análisis de la disposición II únicamente se consideró el modelo paralelo ya que este es el que tiene lugar en los poli(β -L-aspartato)s catalizados en la forma tetragonal.

Tabla 7.12. Espaciados observados y calculados (Å) para el diagrama de fibra del PACHLA.

Estrato	$d_{hkl}(\text{obs})^a$	hkl^b	hkl^c	$d_{khl}(\text{calc})$
l=0	13,32 (mf)	100	100	13,36
	11,94 (m)	010	020	11,97
	9,41 (m)	-110	-120	9,42
	5,97 (m)	020	040	5,99
	4,75 (m)	-120	-240	4,71
	4,41 (m)	-310	-320	4,32
	4,24 (d)	220	240	4,24
	3,71 (md)	-320	-340	3,77
		130	160	3,72
	3,27 (md)	400	400	3,34
l=1	7,88 (m)	111	121	7,83
l=3	5,27 (f)	113	123	5,28
l=4	~4,7 (mf)		014	4,95
			104	4,73
			-114	4,67
		014	024	4,66
			114	4,61
	~4,4 (mf)	-114	-124	4,45
	114	124	4,34	
l=5	~3,9 (d)		015	3,99
		105	105	3,87

a) Intensidades estimadas visualmente: mf, muy fuerte; f, fuerte; m, media; d, débil; md, muy débil.

b) Indexado para una celda triclinica de parámetros $a_o=13,43$ Å; $b_o=12,04$ Å; $c_o=20,24$ Å; $\alpha=\beta=90^\circ$ y $\gamma=96^\circ$ conteniendo una cadena.

c) Indexado para una celda triclinica de parámetros $a_o=13,43$ Å; $b_o=24,08$ Å y $c_o=20,24$ Å conteniendo dos cadenas en disposición antiparalela.

El estudio teórico sobre estos modelos, llevado a cabo en este Departamento por S. León y C. Alemán, reveló que el empaquetamiento energéticamente más favorable corresponde al modelo antiparalelo de la disposición I, en el que la celda se ha doblado en el eje b , resultando una celda unidad de parámetros $a_0 = 13,43 \text{ \AA}$; $b_0 = 24,08 \text{ \AA}$; $c_0 = 20,24 \text{ \AA}$; $\alpha = \beta = 90^\circ$ y $\gamma = 96^\circ$ que corresponde al sistema triclinico con el grupo espacial $P1$. En la **Tabla 7.12** se recoge el indexado del diagrama de rayos X mostrado en el **Figura 7.20** en base a esta celda. En la **Figura 7.22** se muestra la proyección de la citada celda unidad para el PACHLA. En la **Figura 7.23** se representa esquemáticamente la proyección axial de la hélice $13/4$ del PACHLA.

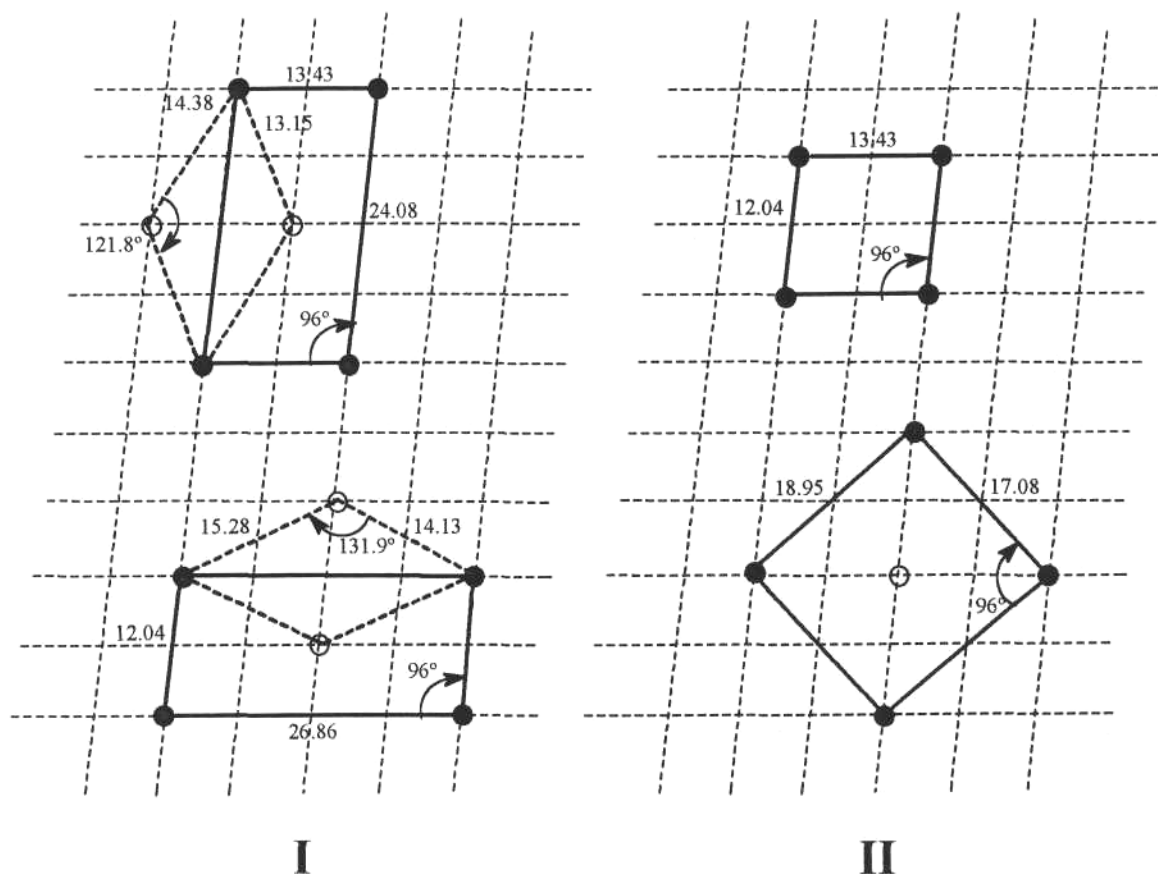


Figura 7.21. Representación esquemática de los diferentes modelos cristalinicos para el PACHLA. I: Disposición cuasi-hexagonal (modelos antiparalelos); II: Disposición cuasi-tetragonal (modelos paralelo y antiparalelo).

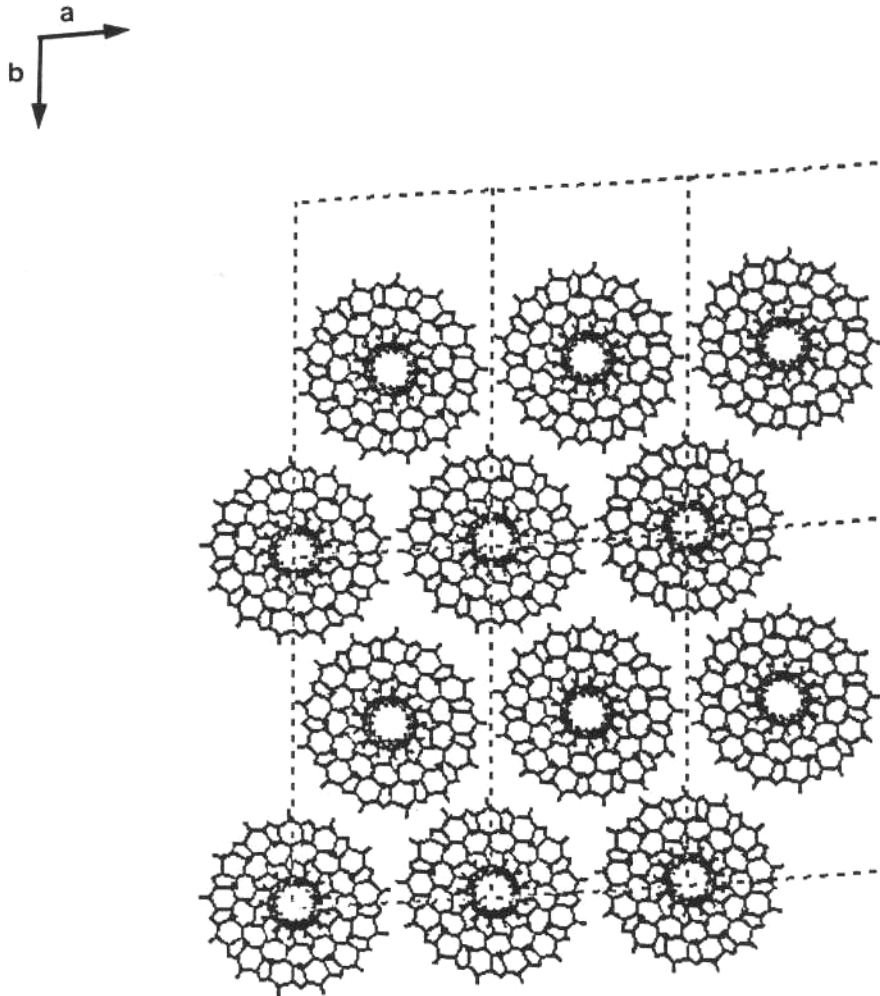


Figura 7.22. Proyección de la celda unidad cuasi-hexagonal del PACHLA a lo largo del eje c para el modelo constituido por cadenas antiparalelas con el eje b doblado. La separación entre cadenas ha sido exagerada con el fin de clarificar la representación (S. León y C. Alemán).

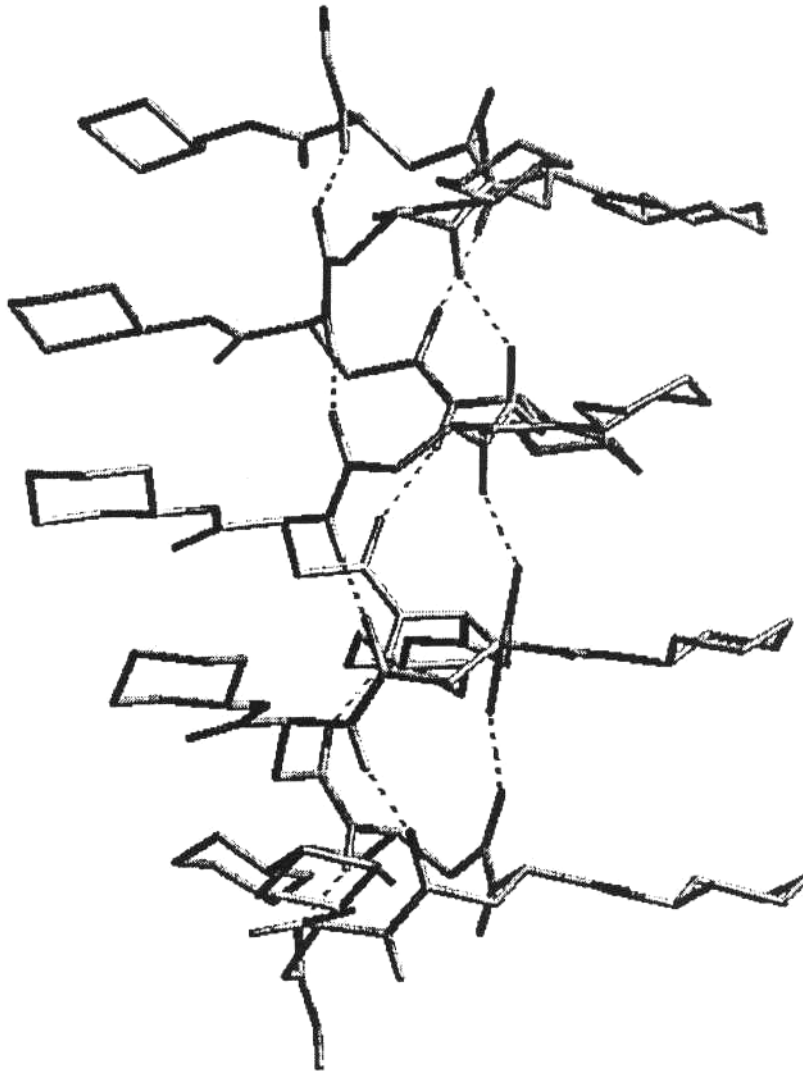


Figura 7.23. Representación esquemática ilustrativa de la proyección axial de la hélice 13/4 del PACHLA.

El hecho de que el PACHLA no presente el empaquetamiento hexagonal característico de poli(β -L-aspartato)s en conformación helicoidal 13/4, tiene antecedentes en otros dos miembros de esta familia. El poli(α -isoamil- β -L-aspartato) cristaliza en una red ortogonal formada por hélices 13/4 y de parámetros $a_0=12,97 \text{ \AA}$ y $b_0=25,94 \text{ \AA}$, tal como se ha descrito en el apartado 7.3.2.3 de esta memoria. Por otro lado, el poli(α -*n*-octil- β -L-aspartato) cristaliza en una red no-hexagonal formada también por hélices 13/4 cuyas dimensiones laterales son $a_0=18,0 \text{ \AA}$ y $b_0=12,3 \text{ \AA}$ (López-Carrasquero *et al.*, 1995b; Alemán *et al.*, 1996). En estos casos la preferencia hacia un modo de empaquetamiento no-isométrico podría justificarse por la necesidad de acomodar grupos alquilo largos. En el caso del PACHLA el modo de empaquetamiento probablemente tendrá una explicación basada más bien en las interacciones específicas que puedan darse entre los grupos ciclohexilo aunque esta no pueda ser detallada por el momento.

Al igual que otros poli(β -L-aspartato)s, en el PACHLA se ha investigado la posibilidad de adoptar otra forma cristalina. Así, se han preparado muestras en condiciones que es sabido favorecen la forma tetragonal.

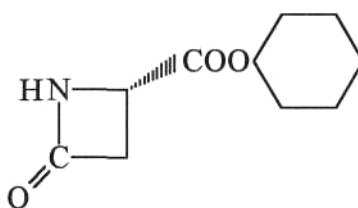
Los films obtenidos por evaporación de 2-cloroetanol no dieron indicios de forma tetragonal, presentando prácticamente el mismo patrón de difracción que las muestras preparadas a partir de cloroformo. Así mismo, el templado a 200°C de muestras obtenidas por evaporación en cloroformo tampoco reveló la existencia de la forma tetragonal. Estos resultados son previsibles dada la constitución del grupo lateral si se tienen en cuenta los antecedentes sobre otros poli(β -L-aspartato)s con grupos alquilo superiores al pentilo.

Llegados a este punto en el estudio estructural del PACHLA se consideró interesante profundizar en la conformación del polímero y en particular analizar la conformación del grupo ciclohexilo lateral, estableciendo la correlación con el monómero de partida. Los estudios llevados a cabo en este sentido se describen en el siguiente apartado.

7.3.3.3. Estudio conformacional del poli(α -ciclohexil- β -L-aspartato): correlación con el monómero de partida (*S*)-4-ciclohexoxicarbonil-2-azetidiona

Para el estudio conformacional se ha utilizado básicamente la técnica de resonancia magnética nuclear. Previo al estudio conformacional del PACHLA, se efectuó el análisis conformacional del correspondiente monómero (*S*)-4-ciclohexoxicarbonil-2-azetidiona (designado con anterioridad en esta memoria por **5g**). Esta lactama de ciclohexilo tiene particular interés desde el punto de vista estructural debido a sus múltiples posibilidades conformacionales como consecuencia de su doble naturaleza cíclica. La descripción conformacional de (**5g**) puede proporcionar información acerca de la influencia que el grupo ciclohexoxicarbonilo puede ejercer sobre la geometría espacial cuasi-planar del anillo β -lactámico, así como del efecto que el sustituyente 2-azetidiona-(*S*)-4-carbonilo tiene sobre el equilibrio entre las conformaciones silla ecuatorial y axial del anillo ciclohexílico. En el caso que nos ocupa esta conformación es de interés para el estudio conformacional de poli(β -L-aspartato)s con grupos cicloalifáticos laterales.

El estudio conformacional de la (*S*)-4-ciclohexoxicarbonil-2-azetidiona (**5g**) se realizó fundamentalmente por espectroscopia de RMN.



(**5g**)

Los datos obtenidos en solución se utilizaron para estimar la variación de energía libre de Gibbs entre la conformación axial y la ecuatorial del ciclohexilo ($\Delta G_{ax \leftrightarrow ec}$).



Los valores de $\Delta G_{ax \leftrightarrow ec}$ en solución de cloroformo para el equilibrio axial-ecuatorial se obtuvieron a partir de espectros de RMN registrados a baja temperatura, -60°C aproximadamente. Bajo estas condiciones la velocidad de intercambio entre las dos formas silla es lo suficientemente baja como para que se resuelvan las resonancias axial y ecuatorial. El ΔG para el proceso de intercambio entre las dos conformaciones silla se obtuvo a partir de la ecuación 7.1, en donde x_{ec} y x_{ax} son las fracciones molares que contienen el grupo ciclohexilo con el sustituyente en posición ecuatorial y axial respectivamente, es decir, las fracciones de los conformeros ecuatorial y axial.

$$\Delta G_{ax \leftrightarrow ec} = -RT \ln \frac{x_{ec}}{x_{ax}} \quad (7.1)$$

A temperatura ambiente el proceso de intercambio es rápido en la escala de tiempos de la RMN y las señales para el protón situado en la posición C(1) de cada uno de los conformeros alternativos confluyen en una única señal que aparece en una posición intermedia. El desplazamiento químico de esta señal (δ_{CH}) y los desplazamientos correspondientes a los conformeros axial y ecuatorial están relacionados mediante la siguiente ecuación:

$$\delta_{CH} = x_{ec} \delta_{CH_{ax}} + x_{ax} \delta_{CH_{ec}} \quad (7.2)$$

Al descender la temperatura hasta alrededor de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ la velocidad de intercambio disminuye y el protón del metino del anillo ciclohexílico aparece como dos señales bien separadas a desplazamientos químicos de 4,75 y 5,16 ppm correspondientes a los conformeros ecuatorial y axial respectivamente (**Figura 7.24**). En estas condiciones, las poblaciones relativas de los dos conformeros pueden estimarse por la integración de la intensidad de las señales respectivas. A temperaturas superiores a -60°C , la distribución conformacional puede calcularse mediante el desplazamiento químico utilizando la ecuación 7.2. A partir de los desplazamientos químicos de las señales separadas y del observado para la señal promedio, se calculó la relación $x_{\text{ec}}/x_{\text{ax}}$ para una serie de temperaturas en el rango de 243 a 333 K. Para x_{ec} y x_{ax} a temperatura ambiente (298 K) se estimaron valores de 0,78 y 0,22 respectivamente, proporcionando para $\Delta G_{\text{ec} \leftrightarrow \text{ax}}$ un valor de $-0,75\text{ kcal/mol}$. Este valor es similar a los que se han propuesto con anterioridad para compuestos estrechamente relacionados (Jensen *et al.*, 1969) tales como el metanoato de ciclohexilo ($-0,59\text{ kcal/mol}$) y el ciclohexilmetiléter ($-0,71\text{ kcal/mol}$).

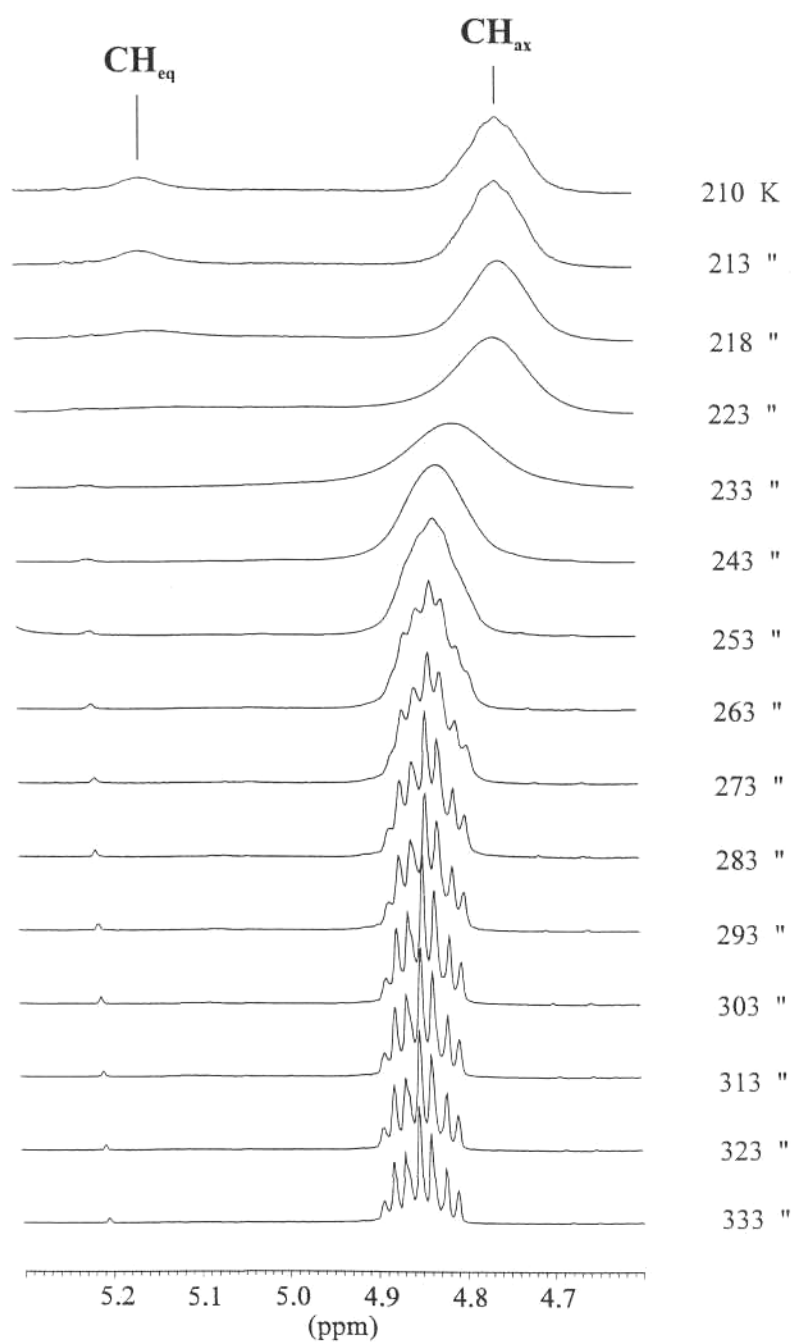


Figura 7.24. RMN ^1H (300,1 MHz) en la región del CH ciclohexílico de (S)-4-ciclohexoxycarbonil-2-azetidinona en CDCl_3 a las temperaturas indicadas.

En la **Tabla 7.13** se recogen los desplazamientos químicos observados para el metino ciclohexílico en el rango de temperaturas estudiado junto con las poblaciones de los dos conformeros y los incrementos de energía de Gibbs estimados para cada caso.

Tabla 7.13. Desplazamientos químicos, x_{ec}/x_{ax} y ΔG a diferentes temperaturas.

T(K)	δ (ppm)	x_{ax}	x_{ec}	x_{ec}/x_{ax}	$-\Delta G$ (kcal/mol)
333,1	4,85	0,24	0,76	3,15	0,76
323,1	4,85	0,24	0,76	3,23	0,75
313,1	4,85	0,23	0,77	3,31	0,75
303,1	4,85	0,22	0,78	3,46	0,75
293,1	4,84	0,21	0,79	3,67	0,76
283,1	4,84	0,21	0,79	3,72	0,74
273,1	4,84	0,20	0,80	3,90	0,74
263,1	4,83	0,20	0,80	4,08	0,74
253,1	4,83	0,19	0,82	4,40	0,75
243,1	4,83	0,18	0,82	4,65	0,74

Se utilizó la representación de van't Hoff ($\ln(x_{ec}/x_{ax})$ frente a $1/T$) para determinar las contribuciones de la entalpía (ΔH°) y la entropía (ΔS°) a la energía libre asociada al equilibrio conformacional (**Figura 7.25**). El hecho de que los puntos experimentales se sitúen sobre una línea recta apoya con firmeza el modelo de un equilibrio conformacional entre dos estados para el anillo ciclohexilo. ΔH° y ΔS° se calcularon a partir de la pendiente y la ordenada en el origen respectivamente según la ecuación siguiente:

$$\ln \left[\frac{x_{ec}}{x_{ax}} \right] = \left[\frac{-\Delta H^\circ}{RT} \right] + \frac{\Delta S^\circ}{R} \quad (7.3)$$

Los valores de ΔH° y $T\Delta S^\circ$ para (**5g**) a 298 K resultaron ser -0,70 y 0,05 kcal/mol respectivamente. El valor negativo y elevado de ΔH° refleja la preferencia por la conformación ecuatorial. Aunque el término entrópico también está a favor de la conformación ecuatorial, su contribución a la energía libre en el rango de temperaturas estudiado es bastante menor que la contribución por parte del término entálpico.

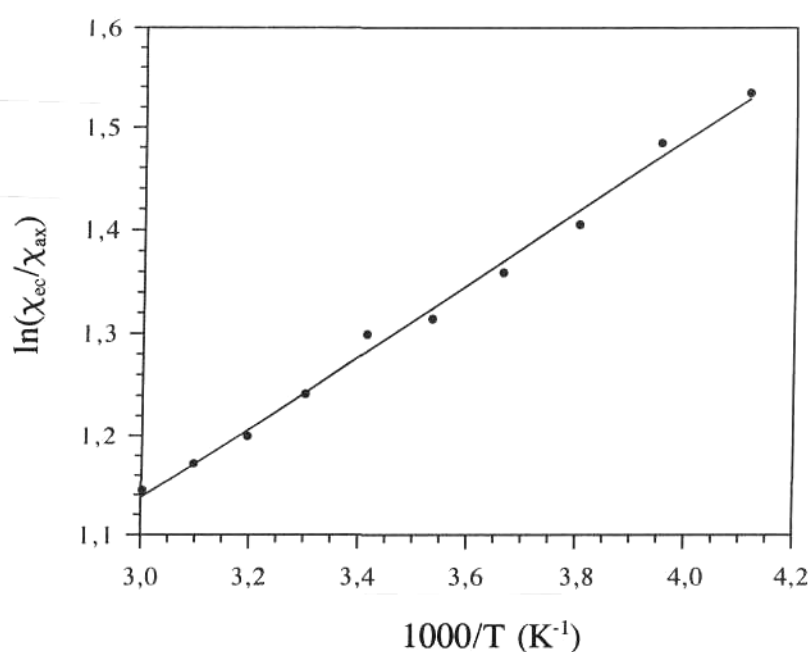


Figura 7.25. Representación de $\ln(\chi_{ec}/\chi_{ax})$ frente a $1/T$ para el equilibrio ecuatorial-axial en la conformación silla del grupo ciclohexilo de (*S*)-4-ciclohexoxicarbonil-2-azetidiona.

Los estudios teóricos sobre la conformación de (**5g**), llevados a cabo en este Departamento por S. León y C. Alemán, han establecido que la conformación ecuatorial está favorecida en aproximadamente 1 kcal/mol respecto a la axial. Estos resultados están en concordancia con los datos obtenidos por RMN.

Con el fin de analizar que tipo de interacciones operan en el compuesto (**5g**), se investigó la estructura de éste por espectroscopia de infrarrojo (**Figura 7.26**).

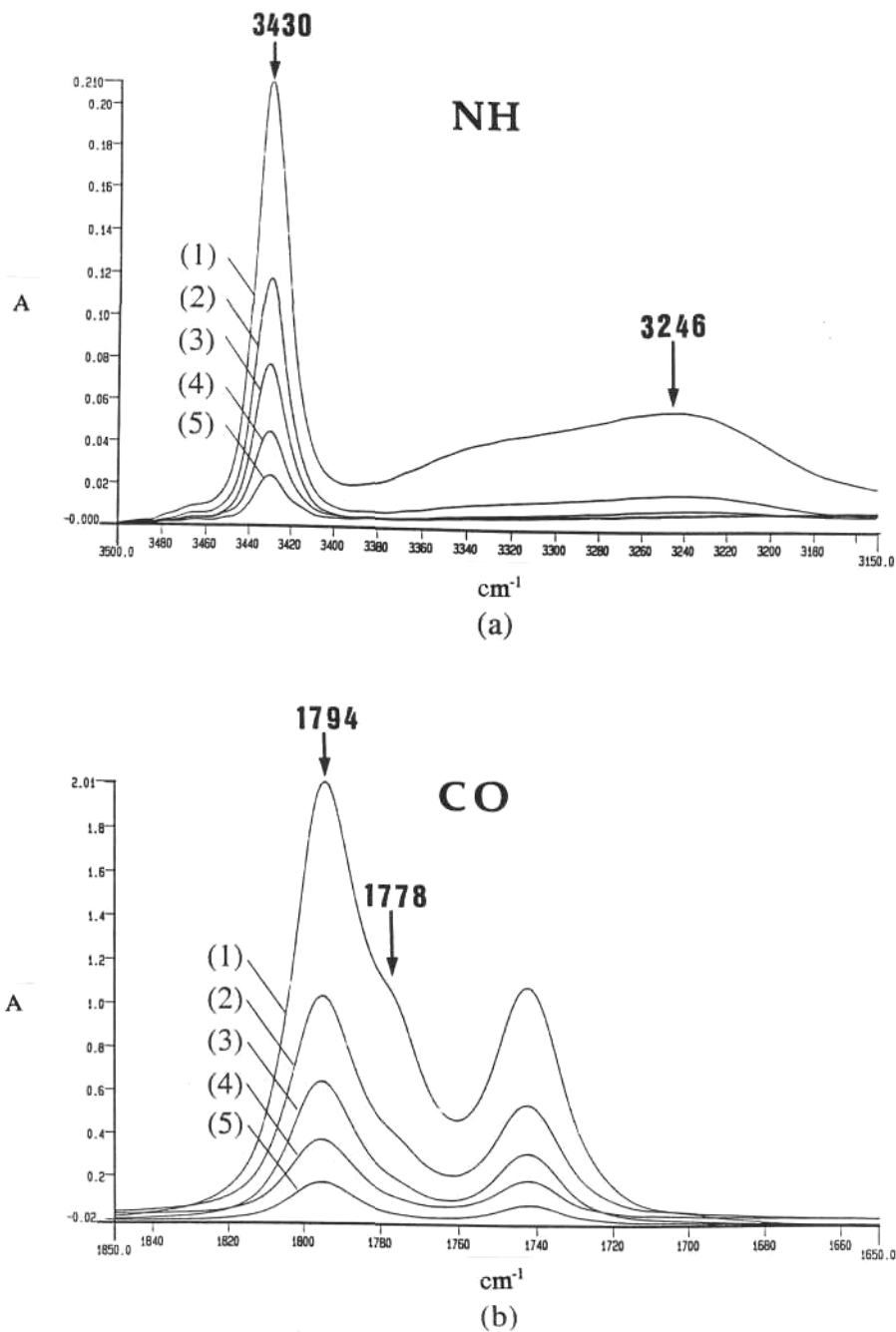


Figura 7.26. Regiones del NH (a) y del CO (b) en el espectro de FTIR de (S)-4-ciclohexoxycarbonyl-2-azetidinona registrado en solución de tetracloruro de carbono a las concentraciones indicadas: (1) 25 mM, (2) 12,5 mM, (3) 6,3 mM, (4) 3,1 mM, (5) 1,5 mM.

La región del NH en el espectro de infrarrojo de una solución 0,025 M de (**5g**) en CCl₄ muestra un pico agudo a 3430 cm⁻¹ y una banda ancha centrada entre 3200-3300 cm⁻¹. Ello corresponde claramente a la absorción de tensión del NH en estado libre y asociado respectivamente. La región del CO en el espectro muestra los picos de carbonilo de éster y amida a 1794 y 1745 cm⁻¹ respectivamente, el primero con un hombro de intensidad media a 1778 cm⁻¹ que se atribuye a la fracción de éster en estado asociado. Se observa que las bandas de absorción atribuidas a especies asociadas desaparecen con la dilución revelando que las interacciones CO...HN implican moléculas diferentes y que por tanto no se producen intramolecularmente. Cuando se llevaron a cabo experimentos similares en solución de CHCl₃ no se detectaron para ninguna concentración trazas de absorción atribuibles a asociación, mientras que los picos correspondientes al estado libre aparecieron exactamente en las mismas posiciones que en CCl₄. Estos resultados demuestran por tanto la naturaleza de los enlaces de hidrógeno éster-amida en la (*S*)-4-ciclohexoxicarbonil-2-azetidionona.

Análisis conformacional del poli(α -ciclohexil- β -L-aspartato)

Para obtener información adicional sobre la conformación de este polímero se utilizó la RMN ¹³C en estado sólido mediante la técnica de CP-MAS. La RMN ¹³C en estado sólido ha sido utilizada frecuentemente tanto en polipéptidos como en otros polímeros para estudiar la estructura y conformación de las cadenas poliméricas (Lauprétre *et al.*, 1990; Yu *et al.*, 1990). Esta técnica permite además estudiar la conformación de sistemas o grupos laterales incorporados a la cadena principal que presentan movilidad, como es el caso del grupo ciclohexilo.

Los espectro de RMN ¹³C CP-MAS se adquirieron en un rango de temperaturas de -70 a 80 °C (**Figura 7.27**). En la **Tabla 7.14** se muestran los desplazamientos químicos tanto de la cadena principal como de los carbonos de la cadena lateral. A efectos comparativos se han incluido los datos referentes al monómero (*S*)-4-ciclohexoxicarbonil-2-azetidionona estudiado previamente y a otro poli(β -L-aspartato) con grupo lateral *n*-alquilo. Los

desplazamientos químicos observados en el PACHLA para los carbonos de la cadena principal no aparecen afectados por la temperatura y los valores resultaron ser esencialmente los mismos que presentó el PAALA-8, un poli(β -L-aspartato) con un grupo lateral *n*-octilo que también está conformado en hélice 13/4. Por otro lado, los desplazamientos químicos correspondientes a los carbonos del grupo ciclohexilo no se alejan de los observados para el mismo grupo en una muestra cristalina de (*S*)-4-ciclohexoxicarbonil-2-azetidinona, cuya conformación se comprobó que era esencialmente ecuatorial. Estas señales aparecen prácticamente invariables con la temperatura, pudiéndose concluir que no hay variaciones en el equilibrio conformacional en el rango de temperaturas estudiado.

El espectro del correspondiente derivado ciclohexílico de 2-azetidinona registrado en solución a -63°C puso de manifiesto que para este compuesto y a dicha temperatura, el equilibrio entre ambas conformaciones silla queda congelado apareciendo las dos señales correspondientes a las conformaciones axial y ecuatorial separadas aproximadamente 5 ppm. Esta diferencia en los desplazamientos químicos está en el rango observado normalmente para ciclohexanos sustituidos (Aliev *et al.*, 1993). La similitud de estos valores para los desplazamientos químicos correspondientes al conformero ecuatorial del monómero, con los observados para el anillo de ciclohexilo en el PACHLA indicaría que para las temperaturas observadas existe clara preferencia por parte de este grupo hacia la conformación ecuatorial. En este sentido, los estudios de modelado molecular y los cálculos energéticos llevados a cabo sobre el PACHLA y que forman parte de la Tesis Doctoral de S. León actualmente en curso en este Departamento, han revelado también que la conformación ecuatorial para el anillo ciclohexilo resulta ser la más estable en el polímero.

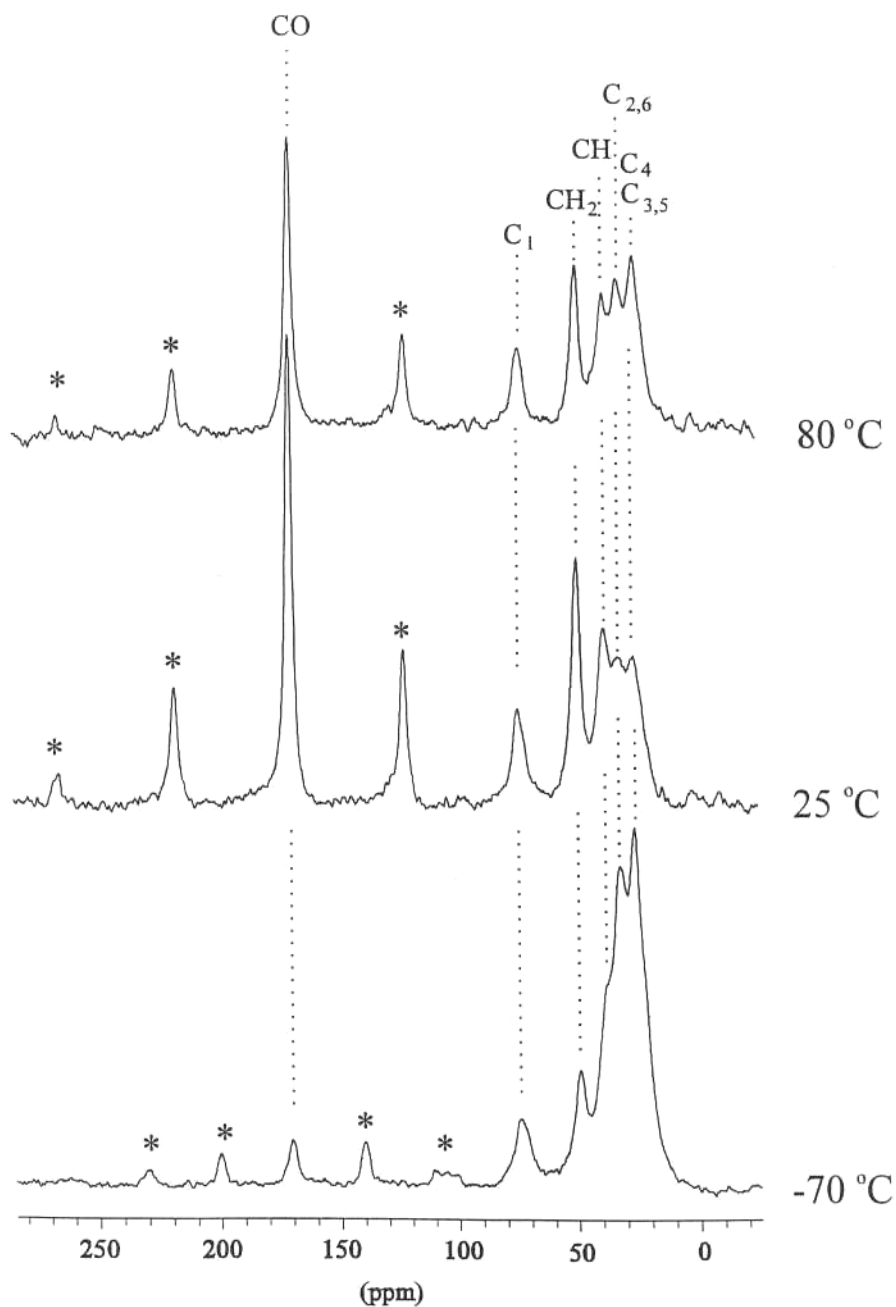


Figura 7.27. Espectro de RMN ^{13}C CP-MAS (75,5 MHz) de PACHLA a las temperaturas indicadas. *Bandas satélites de giro.

Tabla 7.14. Desplazamientos químicos de RMN ^{13}C (75,5 MHz) de PACHLA y (S)-4-ciclohexoxicarbonil-2-azetidionona

Compuesto	cadena principal y éster lateral(δ , ppm)					grupo ciclohexilo(δ , ppm)			
	T ($^{\circ}\text{C}$)	C $_{\alpha}$	C $_{\beta}$	HN CO	O CO	C $_1$	C $_{2,6}$	C $_{3,5}$	C $_4$
PACHLA(sólido)	-70	37,4	48,8	h ^a	170,4	74,0	31,8	26,7	26,7
	25	37,9	49,1	h ^a	170,2	74,0	32,4	25,8	25,8
	80	37,5	49,1	h ^a	170,1		31,6	25,9	25,9
PAALA-8(sólido) ^b	25	38,3	49,2	169,7	170,9	-	-	-	-
Azetidinona(sólido)	25	44,2	47,5	169,4	171,6	76,4	32,1	26,9	26,9
Azetidinona(solución)	25	43,5	47,5	166,7	170,5	74,4	31,4	23,6	25,2
	-63	43,5	47,3	166,7	171,0	75,2; 71,8 ^c	31,5; 29,4 ^c	24,2; 20,3 ^c	25,6; 24,7 ^c

a) Hombro del pico éster.

b) Datos para poli(α -*n*-octil- β -L-aspartato) (López-Carrasquero *et al.*, 1995b).

c) Dos picos correspondientes a los conformeros ecuatorial y axial, respectivamente.

En general, en los espectros de RMN¹³C CP-MAS las señales incrementan su intensidad al disminuir la temperatura debido a una mejor transferencia de polarización de los protones a los carbonos como consecuencia de una menor movilidad molecular. Sin embargo, en la Figura 7.27 se pone de manifiesto como a -70°C, esta intensificación de las señales es mucho más evidente para los carbonos del grupo ciclohexilo. Ello parece indicar que a esta temperatura ha disminuido la movilidad conformacional del grupo lateral y que por tanto en las proximidades de dicha temperatura se produce una transición térmica de segundo orden que implica un cambio en la dinámica del grupo ciclohexilo.

De hecho, y tal como se expondrá en el capítulo VIII, las medidas dinamomecánicas realizadas en PACHLA revelaron la existencia de una transición alrededor de -65 °C ($f=10$ Hz). La naturaleza precisa de esta transición no estaría clara pero podría atribuirse tentativamente al intercambio conformacional entre ambos conformeros del anillo ciclohexilo. En este sentido la relajación de las unidades ciclohexilo en el policiclohexilmetacrilato, por lo que al cambio conformacional se refiere, está descrito que se produce cerca de -50°C ($f=200$ Hz) (Heijboer, 1960; Lauprêtre *et al.*, 1985). Un mecanismo similar podría justificar la transición que ocurre en el PACHLA. El hecho de que no se observen en los espectros de RMN ¹³C CP-MAS las variaciones en los desplazamientos químicos del ciclohexilo esperadas para la transición, podría atribuirse a la insuficiente sensibilidad de la técnica para detectar la pequeña fracción de conformero axial presumiblemente existente en este sistema, a las temperaturas empleadas.

7.4. Comparación de los resultados estructurales

En la **Tabla 7.15** se recogen los datos estructurales mas relevantes para la forma denominada genéricamente como forma hexagonal de los poli(α -alquil- β -L-aspartato)s estudiados en esta Tesis Doctoral. A efectos comparativos se incluyen los datos correspondientes a la forma hexagonal del poli(α -isobutil- β -L-aspartato), que como ya se comentó anteriormente, fue el primer miembro de la serie estudiado (Fernández-Santín *et al*, 1987), y que ha servido de punto de referencia para todas las investigaciones llevadas a cabo posteriormente sobre estos polímeros. El análisis de la **Tabla 7.15** permite extraer algunas conclusiones de interés y de carácter general.

Se observa como la tendencia general a adoptar la conformación helicoidal 13/4, puesta de manifiesto para los derivados alquílicos lineales (López-Carrasquero, 1995), es también seguida por los derivados ramificados y cíclicos, si bien, en dos casos, en los derivados isopropílico y neopentílico, la conformación resultó ser 16/5. La proximidad estructural entre una y otra conformación se hace patente cuando se consideran los parámetros geométricos tales como el número de residuos por vuelta, el paso de la hélice y la altura del residuo. En realidad la hélice 16/5 puede considerarse como una hélice 13/4 algo distorsionada como consecuencia de los impedimentos estéricos ocasionados por los grupos laterales isopropilo y neopentilo. En la **Figura 7.28** se muestran las proyecciones de hélices 13/4 y 16/5 para el PAPLA y PAIPLA respectivamente que ilustran la similitud entre ellas.

El empaquetamiento mas frecuente sigue un modelo hexagonal aunque se observan ligeras desviaciones para los derivados isoamílico y ciclohexílico. En el primer caso, la adopción de un empaquetamiento rectangular es lógica dada la anisometría del grupo alquilo. En cambio el empaquetamiento oblicuo observado para el PACHLA solo es explicable en base a la existencia de interacciones específicas entre los grupos ciclohexilo de cadenas vecinas. En cualquier caso sin embargo, ambas estructuras tienen geometrías muy próximas a la estructura hexagonal, como se evidencia cuando se comparan las pseudoceldillas correspondientes.

Tabla 7.15. Datos estructurales de poli(β -L-aspartato)s con grupos alquilo ramificados o cíclicos estudiados en este trabajo.

PAALAs	Grupo Alquilo	ρ_{obs} g/mL	ρ_{calc} g/mL	Celda Unidad (Å)	Celda Pseudohexagonal (Å)	Grupo Espacial	Sistema Cristalino	Empaquetamiento	Hélice u/t ^{a)}	N ^{b)}	P ^{c)} (Å)	h ^{d)} (Å)
PAIPLA	Isopropilo	1,16	1,16	$a_o = 12,97; b_o = 22,16$ $c_o = 25,49; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	$a_o = b_o = 12,97; c_o = 25,49$ $\alpha = \beta = 90^\circ; \gamma = 120^\circ$	$P2_1$	monoclinico	hexagonal	16/5	3,20	5,10	1,59
PAIBLA ^{b)}	Isobutilo	1,17	1,18	$a_o = 13,5; b_o = 23,4$ $c_o = 19,9; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	$a_o = b_o = 13,5; c_o = 19,9$ $\alpha = \beta = 90^\circ; \gamma = 120^\circ$	$P2_1$	monoclinico	hexagonal	13/4	3,25	4,97	1,53
PAIALA	Isoamilo	1,16	1,19	$a_o = 12,97; b_o = 25,94$ $c_o = 19,93; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	$a_o = 12,97; b_o = 14,50; c_o = 19,93$ $\alpha = \beta = 90^\circ; \gamma = 116,6^\circ$	$P2_1$	monoclinico	rectangular	13/4	3,25	4,98	1,53
PANPLA	Neopentilo	1,11	1,24	$a_o = 13,72; b_o = 23,76$ $c_o = 24,31; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	$a_o = b_o = 13,72; c_o = 24,31$ $\alpha = \beta = 90^\circ; \gamma = 120^\circ$	$P2_1$	monoclinico	hexagonal	16/5	3,20	4,86	1,52
PACPLA	Ciclopentilo	1,09	1,09	$a_o = 14,37; b_o = 24,88$ $c_o = 20,14; \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	$a_o = b_o = 14,37; c_o = 20,14$ $\alpha = \beta = 90^\circ; \gamma = 120^\circ$	$P2_1$	monoclinico	hexagonal	13/4	3,25	5,03	1,55
PACHLA	Ciclohexilo	1,18	1,31	$a_o = 13,43; b_o = 24,08$ $c_o = 20,24; \alpha = \beta = 90^\circ; \gamma = 96^\circ$	$a_o = 13,43; b_o = 14,38; c_o = 20,24$ $\alpha = \beta = 90^\circ; \gamma = 123,6^\circ$	$P1$	triclínico	oblicuo	13/4	3,25	5,06	1,56

a) u residuos en t vueltas.

b) Número de residuos en una vuelta.

c) Paso de la hélice.

d) Altura del residuo.

e) Fernández-Santín *et al.* (1987).

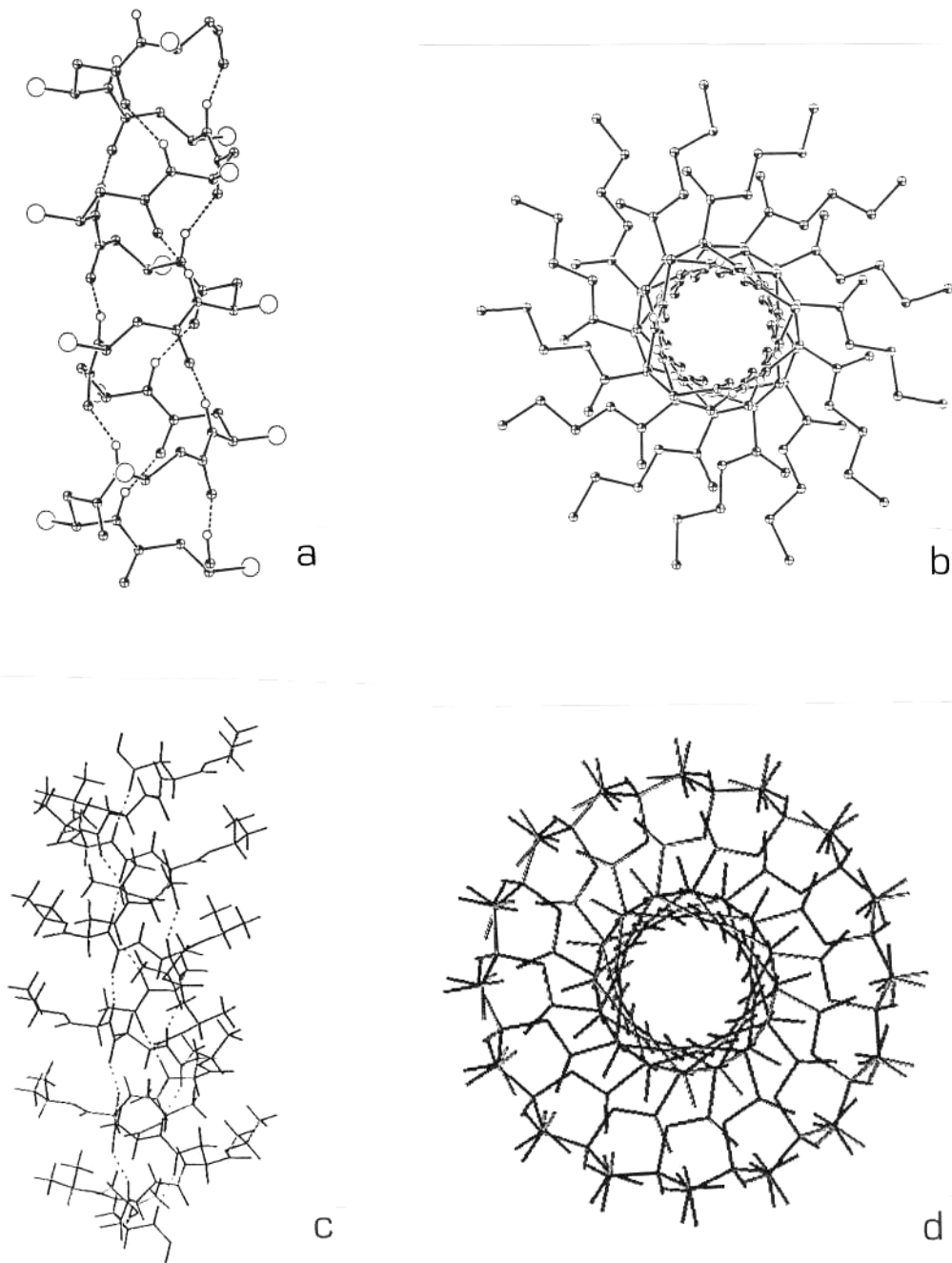


Figura 7.28. Representación esquemática ilustrativa de la hélice 13/4 del PAPLA (J.J. Navas) y 16/5 del PAIPLA (S. León). Proyecciones axial (a) y ecuatorial (b) del PAPLA y proyecciones axial (c) y ecuatorial (d) del PAIPLA.

El grupo espacial común a toda la serie, si se exceptúa el caso particular del PACHLA, es el $P2_1$ con el eje 2_1 paralelo al eje b . En todos los casos la celdilla contiene dos cadenas en antiparalelo, una en la posición (0,0,0) y la otra en la posición (1/2,1/2,0). El sistema cristalino correspondiente es monoclinico con dos cadenas por celdilla, excepto en el caso del PACHLA, en el que la pérdida de ortogonalidad lleva a una simetría triclinica.

La representación del parámetro a_0 frente al número de átomos de carbono de la cadena alquílica lateral, n , suele ser ilustrativa de la variación que sigue el empaquetamiento en función del tamaño del grupo. Esta forma de representación es adecuada para el caso de los poli(α -alquil- β -L-aspartato)s con grupos alquilo lineales, PAALA- n , dada la correspondencia que en este caso existe entre n y la longitud del grupo alquilo. El diagrama se muestra en la **Figura 7.29** (López-Carrasquero *et al.*, 1995b). La correlación lineal que se observa para $n > 12$ con una pendiente, k , de 1,2 Å/átomo de carbono es consistente con el modelo propuesto para estos sistemas en el que las cadenas polimetilénicas en conformación *trans* se orientan perpendicularmente a las hélices y se interpenetran una fracción de longitud constante. La pendiente de 0,6 Å/átomo de carbono que se observa para los PAALA- n con $n < 4$ viene a indicar que en estos casos los grupos laterales no se encuentran extendidos sino en una conformación mas o menos contraída según el caso.

En la **Figura 7.30** se muestra el diagrama a_0 - n para los derivados ramificados y cíclicos. A efectos comparativos se incluyen los PAALA- n con $n < 4$. Como era de esperar no se observa ninguna tendencia regular para la serie aunque puede observarse como en general los derivados ramificados son mas compactos que sus respectivos isómeros lineales. Hay además ciertas particularidades que merecen mencionarse. Mientras que las diferencias entre los derivados lineales y no lineales son pequeñas para los isómeros propílicos y butílicos, tales diferencias se hacen muy considerables cuando se trata de los isómeros pentílicos. Por otra parte los derivados isoamílico y ciclohexílico presentan un a_0 excepcionalmente bajo. Hay que tener en cuenta sin embargo que en ambos casos el empaquetamiento deja de ser hexagonal y que por tanto la comparación no es del todo apropiada. Por otra parte, el derivado ciclopentílico es el único derivado no lineal que presenta un empaquetamiento más

distendido del que se esperaría para su correspondiente isómero lineal. Este comportamiento singular es consistente con la baja cristalinidad que se observa para este derivado en comparación con los otros miembros de la serie.

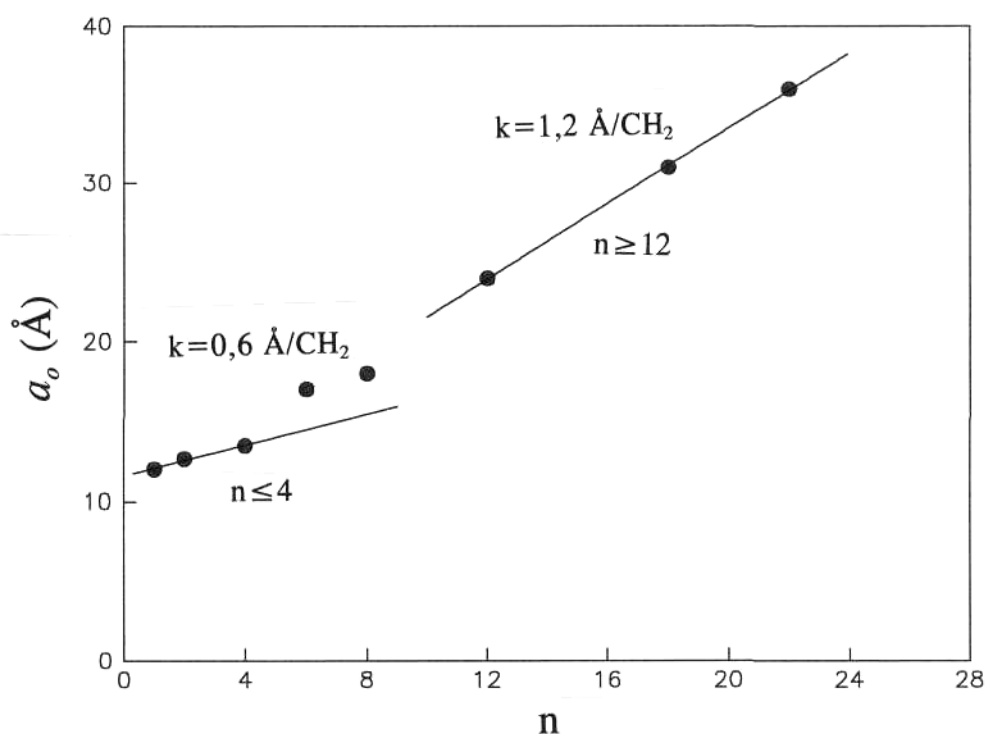


Figura 7.29. Representación de a_o frente al número de carbonos n de la cadena alquílica lateral para los poli(α - n -alquil- β -L-aspartato) (PAALA- n) (López-Carrasquero *et al.*, 1995b).

Con el objeto de establecer una correlación mas apropiada para los derivados ramificados y cíclicos, se ha llevado a cabo la representación del radio aparente de la hélice frente a la longitud del grupo alquilo para una conformación completamente extendida. Los valores calculados para cada caso así como los correspondientes a los PAALA- n con $n < 8$ se recogen en la **Tabla 7.16**. El diagrama resultante se muestra en la **Figura 7.31**. De esta manera se consigue una mejor correlación entre los parámetros representados para los derivados ramificados sin perjuicio de la correlación lineal ya observada para los derivados lineales.

Se pone de manifiesto como para una misma longitud de cadena alquílica, el radio aparente es siempre superior para el derivado ramificado. Esta diferencia se interpreta como debida a una menor interpenetración en el caso de cadenas laterales ramificadas. Este efecto se hace mas pronunciado cuando aumenta la ramificación como es el caso del derivado neopentílico o cuando el grupo es cíclico planar, como es el caso del derivado ciclopentílico. En cambio el radio aparente encontrado para el derivado ciclohexílico se correlaciona con los valores observados para los derivados ramificados sugiriendo un grado de interpenetración similar. Es probable que este comportamiento esté relacionado con la existencia de interacciones especiales favorecedoras de interpenetración que se darían entre los anillos de ciclohexilo pertenecientes a cadenas vecinas.

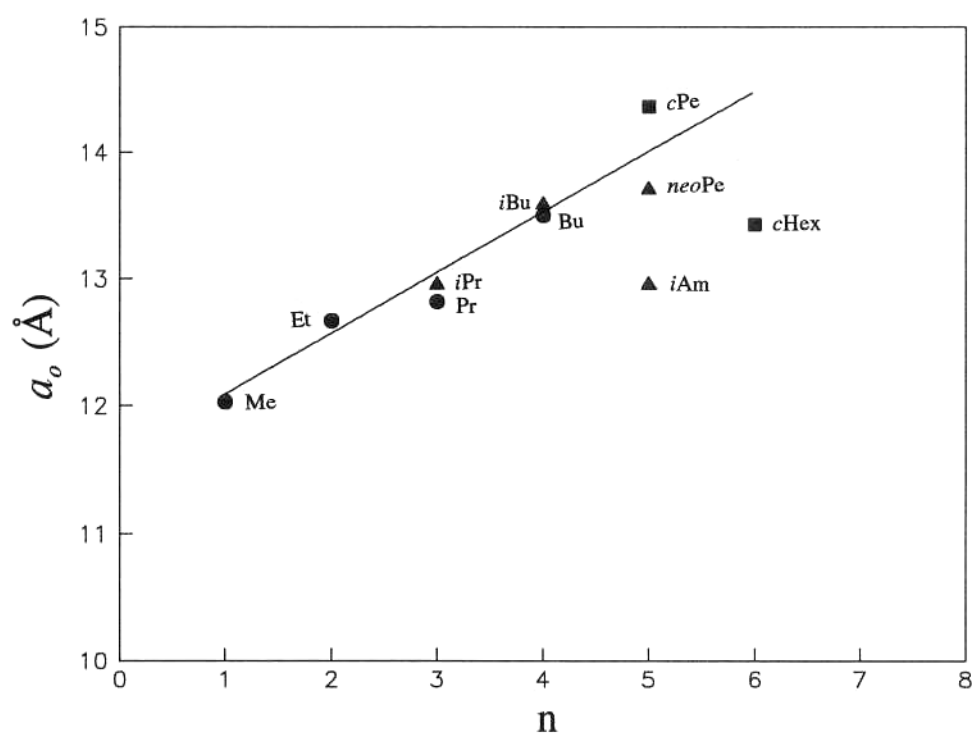


Figura 7.30. Representación de a_0 frente al número de átomos del carbono n de la cadena alquílica lateral para los derivados ramificados (\blacktriangle) y cíclicos (\blacksquare) y comparación con los PAALA- n con $n < 4$ (\bullet).

Tabla 7.16. Características estructurales de los poli(β -L-aspartato)s con grupos alquilo lineales, ramificados y cíclicos.

Poli(β -L-aspartato)	Grupo	L (Å) ^{a)}	a_o (Å) ^{b)}	A_{001} (Å ² /cad) ^{c)}	R (Å) ^{d)}
PAMLA ^{e)}	-CH ₃	2,14	12,03	125,35	6,32
PAELA ^{e)}	-CH ₂ CH ₃	3,39	16,67	139,00	6,65
PAPLA	-(CH ₂) ₂ CH ₃	4,64	12,82	142,30	6,73
PANBLA ^{e)}	-(CH ₂) ₃ CH ₃	5,89	13,50	157,95	7,09
PAALA-6 ^{e)}	-(CH ₂) ₅ CH ₃	8,39	17,00	209,10	8,16
PAALA-8 ^{e)}	-(CH ₂) ₇ CH ₃	10,89	18,00	221,40	8,40
PAIPLA	-CH(CH ₃) ₂	3,39	12,97	143,71	6,76
PAIBLA ^{f)}	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4,64	12,50	157,95	7,09
PANPLA	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	4,64	13,72	162,99	7,20
PAIALA	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	5,89	12,97	168,22	7,32
PACPLA	-C ₅ H ₉	4,58	14,37	178,76	7,54
PACHLA	-C ₆ H ₁₁	5,03	13,43	161,70	7,17

a) Para cadena extendida ($L_{C-C}=1,54$ Å; $L_{C-H}=1,09$ Å).

b) Lado de la celdilla pseudo-hexagonal. Para el caso de PAIALA, PACHLA, PAALA-6 y PAALA-8, corresponde al lado menor de la base C de la celdilla unitaria.

c) Área específica del plano 001.

d) Radio aparente calculado como $(A_{001}/\pi)^{1/2}$.

e) López-Carrasquero (1995).

f) Fernández-Santín *et al.* (1987).

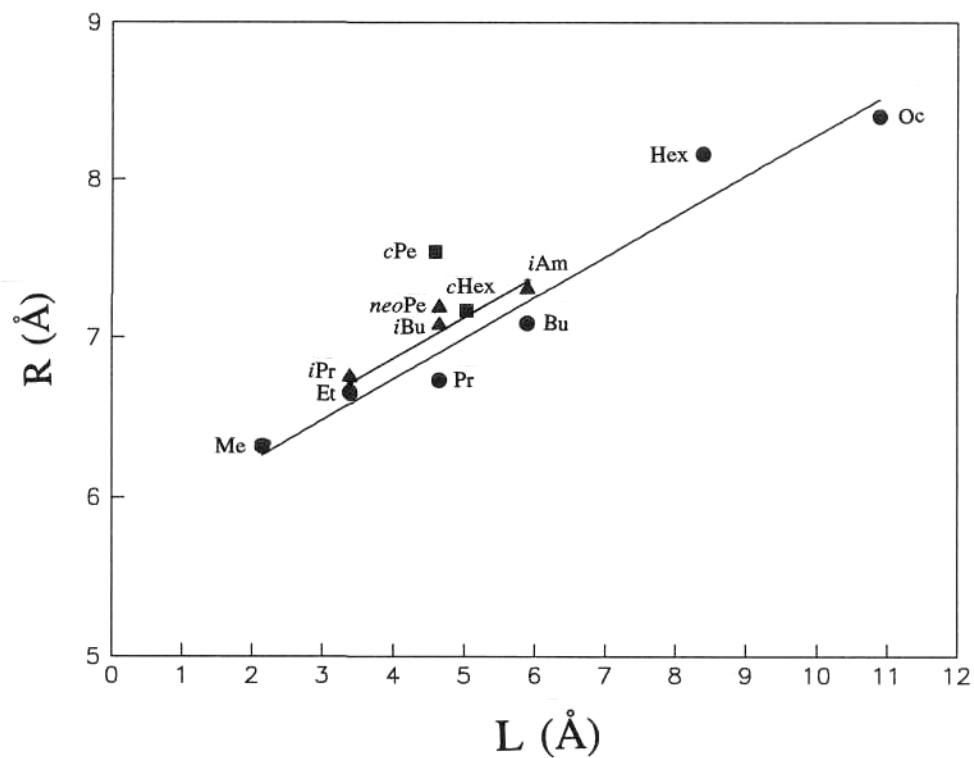


Figura 7.31. Representación del radio aparente de la hélice R , calculado como $(A_{001}/\pi)^{1/2}$ frente a la longitud del grupo alquilo L . Grupos alquilo lineales (●), ramificados (▲) y cíclicos (■).

7.5. Conclusiones

1. El poli(α -*n*-propil- β -L-aspartato) presenta un comportamiento estructural idéntico al conocido para el poli(α -isobutil- β -L-aspartato), consistente en una forma cristalina hexagonal de hélices dextrorsas 13/4 y otra tetragonal de hélices dextrorsas 4/1, la primera convertible en la segunda por efecto de los tratamientos térmicos o por acción de alcoholes. A diferencia de los otros miembros inferiores de la serie, [poli(α -metil- β -L-aspartato) y poli(α -etil- β -L-aspartato)] este poli(β -L-aspartato) no parece adoptar estructuras con la conformación extendida.
2. Los poli(β -L-aspartato)s con grupos alquilo isopropilo y neopentilo presentan también dimorfismo cristalino consistente igualmente en una forma hexagonal y otra tetragonal. La forma tetragonal está constituida por hélices 4/1 de características idénticas a las observadas para otros miembros de la serie. En cambio la conformación en la forma hexagonal corresponde a hélices dextrorsas 16/5, las cuales tienen una geometría ligeramente distinta a la de las hélices 13/4. En ambos casos, se llega a observar la transición hexagonal-tetragonal cuando se aplican los tratamientos adecuados.
3. El poli(α -isoamil- β -L-aspartato) presenta una única forma cristalina consistente en hélices dextrorsas 13/4. En este caso sin embargo el empaquetamiento de las hélices se desvía del modelo hexagonal, como consecuencia de la considerable longitud del grupo lateral.
4. Los poli(β -L-aspartato)s con grupos laterales alicíclicos presentan una única forma cristalina con el polímero en la conformación habitual de hélice 13/4 dextrorsa. En el caso del derivado ciclopentílico el empaquetamiento es el típico hexagonal. El derivado ciclohexílico difiere ligeramente de este modelo y adopta un empaquetamiento oblicuo correspondiente a una red triclinica, hasta ahora no observada para ningún otro miembro de la serie.

5. La conformación del anillo de ciclohexilo en el poli(α -ciclohexil- β -L-aspartato) es preferentemente ecuatorial, al igual que en el monómero (*S*)-4-ciclohexoxicarbonil-2-azetidinona, para el que se ha encontrado a temperatura ambiente una relación entre la conformación ecuatorial y la axial de 4 a 1. Las medidas de RMN ^{13}C CP-MAS indican que el intercambio conformacional axial-ecuatorial cesa cuando la temperatura es inferior a 200K.