



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA

Departament d'Enginyeria Química

**“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN
DE POLITARTARAMIDAS
DERIVADAS DE LA LISINA”**

TESIS DOCTORAL

M^a ANTONIA MAJÓ ROCA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA



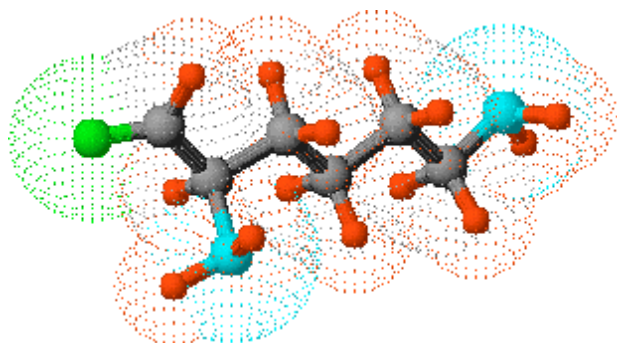
ESCOLA TÈCNICA SUPERIOR D'ENGINYERIA INDUSTRIAL DE BARCELONA

ETSEIB

Departament d'Enginyeria Química

“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE POLITARTAMIDAS DERIVADAS DE LA LISINA”

Tesis Doctoral



M^a Antonia Majó Roca



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA



ESCOLA TÈCNICA SUPERIOR D'ENGINYERIA INDUSTRIAL DE
BARCELONA

Departament d'Enginyeria Química

“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE POLITARTAMIDAS DERIVADAS DE LA LISINA”

Memoria presentada por: **M^a Antonia Majó Roca**
para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas

Barcelona, Abril 2003



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA



ESCOLA TÈCNICA SUPERIOR D'ENGINYERIA INDUSTRIAL DE
BARCELONA

Departament d'Enginyeria Química

“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE POLITARTAMIDAS DERIVADAS DE LA LISINA”

Los estudios recogidos en esta memoria bajo el título de **“Síntesis y caracterización de poliamidas derivadas de la lisina”** han sido realizados bajo la dirección de la Dra. Concepción Herranz Agustín y el Dr. Jordi Bou Serra **por M^a Antonia Majó Roca** Licenciada en Ciencias Químicas para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas

Barcelona, Abril 2003

A mi hija N ria

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar dar las gracias al Dr. Sebastián Guerra-Muñoz por permitir integrarme en su grupo de investigación y darme su apoyo en momentos difíciles de mi vida profesional.

A la Dra. Conxa Herranz por encontrar en ella, algo tan escaso como la sensibilidad personal y científica, por escucharme y brindarme siempre su apoyo. Tiene, como decía una persona a quien quiero mucho, el catedrático Sr. Andrés Caballé Llop “sentido común”.

Al Dr. Jordi Bou, mi agradecimiento por lo que ha hecho por mi, incluso en momentos especialmente dolorosos me dio la fuerza que me faltaba. Tiene un don poco común: dice lo que piensa y como siempre predica “que cada uno haga lo que crea oportuno”.

Al Dr. Luis Bilurbina, por su compañía silenciosa y sus charlas.

A los compañeros de laboratorio, Montse, Marta, Iñaki, Anchon, Abdel, Marga, Carlos, a Conxi y al Sr. Amador. A los que ya no están, Celia y Graciela que, aunque en la distancia siguen ofreciéndome su amistad y apoyo.

A los compañeros de toda la vida profesional, Joaquin Olivé, Agustí Fortuny, Francisco Rodón, por sus consejos, muchas veces crudos, por sus bromas, pero sobretodo, por saber que están allí siempre que los necesito.

A mis amigas M^a Pilar y Marta, os quiero.

A mi marido, a mi hija, a mi madre y a mi padre que no está pero noto su presencia, a mis hermanos, todos a su manera, me han ayudado mucho.

INDICE

INDICE

1. Introducción

1.1. Introducción	1
1.2. Las poliamidas	4
1.3. El ácido tartárico.....	5
1.4. La L-lisina	7
1.5. Regicidad	7
1.6. Poliamidas derivadas de la L-lisina y del ácido tartárico	11

2. Antecedentes

2.1. Polímeros derivados del ácido tartárico	13
2.2. Polímeros derivados de la L-lisina	16
2.3. Poliamidas derivadas de la dicetopiperacina de la L-lisina	19
2.4. Métodos de síntesis	20
2.4.1. Método de síntesis de poliamidas	20
2.4.1.1. Poliamidas de la L-lisina	21
2.4.1.2. Poliamidas regiorregulares de la L-lisina	21
2.4.2. Protección y desprotección de los grupos amino de la L-lisina.....	22
2.4.3. Compuestos para la obtención de polímeros de la 2,5-diketopiperacina.....	24

3. Objetivos

3.1. Objetivos generales.....	25
3.2. Poliamidas objeto de trabajo	25
3.2.1 Síntesis de monómeros	27

3.3. Microestructura de las poliamida derivadas de la L-lisina y del ácido tartárico y su efecto sobre las propiedades	30
3.4. Biodegradación de las poliamida derivadas de la L-lisina y del ácido tartárico	30

4. Materiales y métodos

4.1. Reactivos y disolventes	31
4.2. Instrumentos y técnicas	31
4.2.1. Análisis elemental	32
4.2.2. Tamaños moleculares	32
4.2.2.1. Viscosimetría	32
4.2.2.2. Cromatografía de permeabilidad en gel	34
4.2.3. Espectroscopía de infrarrojo	34
4.2.4. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear	34
4.2.5. Métodos ópticos	36
4.2.5.1. Rotación óptica específica	36
4.2.5.2. Dicroísmo circular	37
4.2.6. Solubilidad	38
4.2.7. Calorimetría diferencial de barrido	39
4.2.8. Análisis termogravimétrico	40
4.2.9. Difracción de rayos X	41

5. Politartaramidas derivadas de la metil L-lisina

5.1. Introducción	43
5.2. Síntesis y caracterización de los monómeros	45

5.4. Conclusiones parciales.....	109
----------------------------------	-----

6. Politartaramidas de 2,5 dicetopiperacina de la L-lisina

6.1. Introducción	111
6.2. Síntesis de (XIV).....	114
6.3. Policondensación: Introducción	116
6.3.1. Experimental.....	118
6.3.1.1. Poliamida PDK-LL, policondensación de XIV con el di-O-metil-L-tartrato	118
6.3.2. Caracterización de las poliamidas	119
6.3.2.1. Análisis elementales.....	119
6.3.2.2. Tamaño molecular.....	120
6.3.2.2.1. Viscosidad.....	120
6.3.2.2.2. Cromatografía de permeabilidad en gel.....	120
6.3.2.3. Espectroscopía de infrarrojo.....	121
6.3.2.4. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.....	123
6.3.2.5. Propiedades ópticas	126
6.3.2.5.1. Rotación óptica específica	126
6.3.2.6. Solubilidad	126
6.3.2.7. Análisis térmico	127
6.3.2.7.1. Calorimetría diferencial de barrido.....	127
6.3.2.7.2. Análisis termogravimérico.....	128
6.4. Conclusiones parciales.....	130

7. Degradación de la poliamida *ar*-PLL

7.1. Degradación de polímeros: Introducción.....	131
--	-----

7.1.1. Cinética de la degradación hidrolítica.....	134
7.2. Biodegradación de polímeros.....	136
7.3. Detección de la degradación de polímeros	137
7.4. Productos tensioactivos	139
7.4.1. Conceptos básicos sobre productos tensioactivos.....	139
7.4.1.1. Propiedades de los tensioactivos.....	140
7.4.1.2. Tipos de tensioactivos.....	143
7.4.1.3. Tensioactivos aniónicos	145
7.4.1.4. Tensioactivos catiónicos	147
7.4.2. Tensioactivos usados en la degradación de la poliamida <i>ar</i> -PLLT	149
7.5. Aspectos teóricos de la degradación de la poliamida <i>ar</i> -PLLT	150
7.5.1. Posibles mecanismos de degradación de la poliamida <i>ar</i> -PLLT.....	150
7.6. Ensayos de degradación de la poliamida <i>ar</i> -PLLTl	153
7.7. Experimental.....	153
7.7.1. Análisis de los resultados	158
7.7.1.1. Ensayo de degradación por viscosidad.....	158
7.7.1.2. Ensayo de degradación por GPC.....	159
7.7.1.3. Discusión de los resultados de viscosimetría y GPC	172
7.7.1.4. Ensayo de degradación por RMN	174
7.7.1.5. Efecto del tensioactivo en la reacción de degradación de la poliamida <i>ar</i> -PLLT	178
7.7.2. Estimación de la degradación de la poliamida por HPLC.....	180
7.8. Conclusiones parciales.....	182

8. Conclusiones generales..... 183

9. Síntesis y caracterización de las politartaramidas

9.1. Ester metílico del hidrocloreuro de L-lisina,(I).....	185
9.2. Di-O-metil-tartrato de dietilo, (II-L y II-D).....	185
9.3. Acido di-O-metil-L o D tartárico, (III-L y III-D).....	186
9.4. Di-O-metil-tartrato de bis(pentaclorofenilo), (IV-L y IV-D).....	187
9.5. Dihidrocloreuro de N ^ε -benciloxicarbonil-L-Lisina, (V).....	188
9.6. Dihidrocloreuro del éster metílico de la N ^ε benciloxicarbonil-L-lisina, (VI)	189
9.7. N,N'-bis-[(1S)-5-benciloxicarbonilamino-1-(carboximetil)pentil]- di-O-metil-L-tartaramida, (VII-L).....	189
9.8. Dihidrobromuro de N,N'-bis[(1S)-5-amino-1-(carboximetil)pentil]- di-O-metil-L-tartaramida (VIII-L).....	190
9.9. N,N'-bis-[(1S)-5-benciloxicarbonilamino-1-(carboximetil)pentil]-di-O-metil-D- tartaramida, (VII-D)	191
9.10. Dihidrobromuro de N,N'-bis[(1S)-5-amino-1-carboximeil-pentil] di-O-metil-D-tataramida, (VIII-D).....	191
9.11. Anhídrido di-O-metil-L-tartárico. (IX-L).....	192
9.12. Acido 4-{[(1S)-5-(benciloxicarbonilamino)-1-(carboximetil)pentil]amino}- (2R,3R)-2,3-dimetoxi-4-oxo-butanoico, (X-L).....	192
9.13. 4-{[(1S)-5-amino-1-(carboximetil)pentil]amino}-(2R,3R)-2,3-dimetoxi- 4-oxo-butanoato de pentaclorofenilo, (XI-I)	193
9.14. Hidrobromuro 4-{[(1S)-5-amino-(1-carboximetil)pentil]amino}-(2R,3R)-2,3- dimetoxi-4-oxo-butanoato de pentaclorofenilo, (XII-L).....	194
9.15. Anhídrido di-O-metil D-tartárico, (IX-D).....	194

9.16. Acido 4-[[<i>(1S)</i> -5-(benciloxicarbonilamino)-1-(carboximetil)pentil]amino]- <i>(2S,3S)</i> -2,3-dimetoxi-4-oxo-butanoico (X-D).....	195
9.17. 4-[[<i>(1S)</i> -5-(benciloxicarbonil)amino-1(-carboximetil)pentil]amino]- <i>(2S,3S)</i> -2,3-dimetoxi-4-oxo-butanoato de pentaclorofenilo,(XI-D)	195
9.18. Hidrobromuro de 4-[[<i>(1S)</i> -5-amino-(1-carboximetil)pentil]amino]- <i>(2S,3S)</i> -2,3-dimetoxi-4-oxo-butanoato de pentaclorofenilo, (XII-D)	196
9.19. Poliamida <i>ar</i> -PLLT, policondensación de I y IV-L, (arrégica)	196
9.20. Poliamida <i>sr</i> -PLLT, policondensación de VIII y IV-L, (sindiorrégica).....	197
9.21. Poliamida <i>ir</i> -PLLT, policondensación de XII-L, (isorrégica)	197
9.22. Poliamida <i>ar</i> -PLDT, policondensación de I y IV-D, (arrégica)	198
9.23. Poliamida <i>sr</i> -PLDT, policondensación de VIII y IV-D, (sindiorrégica).....	198
9.24. Poliamida <i>ir</i> -PLDT, policondensación de XII-L, (isorrégica)	198
9.25. Obtención de <i>(3S,6S)</i> -3,6-bis(benciloxicarbonil-4-aminobutil) 2,5 dicetopiperacina, (XIII).....	199
9.26. Dibromohidruro de <i>(3S,6S)</i> -3,6-bis-(4-aminobutil)-2,5-dicetopiperacina, (XIV).....	200
9.27. Poliamida PDK-LL, policondensación XIV y IV-L	200
9.28. Poliamida PDK-LD, policondensación XIV y IV-D.....	201

10. Anexos

10.1. Espectros de infrarrojo de los monómeros.....	203
10.2. Espectros de infrarrojo de las politartaramidas <i>ar</i> -PLLT, <i>sr</i> -PLLT, <i>ir</i> -PLLT, <i>ar</i> -PLDT, <i>sr</i> -PLDT, <i>ir</i> -PLDT	208
10.3. Espectros de ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN de los monómeros	213
10.4. Espectros de ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN de politartaramidas <i>ar</i> -PLLT, <i>sr</i> -PLLT, <i>ir</i> -PLLT, <i>ar</i> -PLDT, <i>sr</i> -PLDT, <i>ir</i> -PLDT	220

10.5. Espectros de IR de compuestos derivados de la 2,5 dicetopiperacina	227
10.6. Espectros de IR de los polímeros PDK-LL y PDK-LD	228
10.7. Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de compuestos derivados de la 2,5-diketopiperacina,	229
10.8. Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los polímeros PDK-LL y PDK-LD	231
10.9. Cromatogramas de degradación de poliamida <i>ar</i> -PLLT	233
11. Abreviaturas	253
12. Referencias	255

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción

Las macromoléculas poliméricas, formadas por unión covalente de unidades moleculares pequeñas, tienen una gran importancia biológica e industrial: la celulosa, las proteínas, los ácidos nucleicos etc., son polímeros naturales. Los plásticos, las fibras sintéticas, los cauchos sintéticos, etc. son polímeros hechos por el hombre, cuya importancia económica y social es bien conocida.

Staudinger, por los años 30 del siglo XX, introdujo el concepto de macromolécula, no sin gran resistencia de los químicos de su tiempo y desde entonces, este sector de la ciencia y la tecnología ha avanzado de manera muy espectacular.

Por ello, los polímeros sintéticos han alcanzado una gran expansión y sus aplicaciones aumentan año tras año, han reemplazado a otros materiales tradicionales como los metales, los cerámicos u otros polímeros naturales como la celulosa o las fibras proteínicas. Sin duda su difusión se ha debido a las excelentes propiedades que poseen, su baja densidad, su facilidad de transformación, y a las buenas aplicaciones mecánicas y a su resistencia a los agentes químicos y biológicos.

Como es bien conocido, los polímeros sintéticos fabricados en gran escala por la industria química son de cuatro tipos: plásticos, fibras, resinas y elastómeros, todos ellos de gran interés industrial.

La historia de los plásticos sintéticos es reciente. En 1920 Baekeland obtuvo el polímero fenol-formol (baquelita), en 1930 Carothers obtuvo el nylon, importante polímero para fibras que también se utiliza para fabricar objetos y piezas macizas. Hacia 1930 se sintetizó el poliestireno y el policloruro de vinilo, PVC, y una década después, años 40, el polietileno, los poliésteres, las siliconas y el teflón. Ciertos plásticos se usan para barnices y otros modificados entran a formar parte de los elastómeros.

Por todo lo expuesto puede deducirse que la producción de plásticos es una de las de mayor volumen en la Industria Química Orgánica. Solo para envases se consumen más de 10 millones de toneladas.

La química de los plásticos se caracteriza por su diversidad de materias primas que utiliza, por la variedad de las estructuras de sus productos y por la unidad de sus procesos.

Las propiedades de los polímeros sintéticos son amplias y variadas, se basan principalmente en la resistencia que ofrecen a la destrucción. Si son debidas a su estructura (cristalina y la amorfa), se tiene en cuenta su temperatura de transición vítrea (T_g), ya que ésta marca el límite de ciertas propiedades. Por encima de la temperatura de transición vítrea el plástico es flexible correoso y tenaz; por debajo de su temperatura de transición vítrea es sólido, indeformable y en general frágil; a temperatura más alta funde (T_m) al desaparecer las partes cristalinas. Entre la T_g y la T_m el plástico es moldeable y extrusionable. Otra propiedad importante es la respuesta a la deformación cuando se aplica una fuerza de estiramiento, de compresión o de curvatura. También la opacidad y transparencia dependen, sobre todo, de la cristalinidad; los plásticos más amorfos (vítreos) son transparentes, así el polietileno es traslúcido y el poliestireno es transparente por ser poco cristalino.

Estas propiedades y principalmente la elevada resistencia que podían presentar los polímeros, se consideró al principio como una ventaja, resulta ser en ciertas aplicaciones una propiedad poco conveniente. En efecto, cuando el polímero sintético ha terminado su función, es difícil de eliminar y puede ser un agente contaminante.

Por ello, para los expertos en residuos, es una de las mayores preocupaciones actuales, ya que el volumen que ocupan es grande y causan problemas en la gestión medio-ambiental. Es también necesario apuntar que los polímeros usados en aplicaciones médico-quirúrgicas no permiten que el organismo los degrade y puedan excretar, de manera que muchos de ellos terminan permanentemente implantados en los tejidos vivos, situación que puede producir alteraciones inmunológicas en nuestro cuerpo, aunque puede ser una propiedad aprovechable como prótesis permanentes.

Por todo ello, actualmente existe un gran interés en los polímeros que tienen en su esqueleto grupos capaces de originar la ruptura de la cadena polimérica y facilitar, ya sea una fácil degradación ambiental, o bien una eliminación adecuada por parte de los procesos fisiológicos. Los polímeros que cumplen estas funciones, entre otras, reciben el adjetivo de biodegradables.

Algunos ejemplos de polímeros sintéticos que poseen estas características son:

- a) la policaprolactona (PCL) que es un polímero artificial que se degrada en condiciones naturales y que tiene aplicaciones como bolsas biodegradables de plástico.
- b) el ácido poliglicólico (PGA) y el poliláctico (PLA) que son polímeros de síntesis que se emplean para la fabricación de suturas u otras piezas quirúrgicas que se degradan en nuestro organismo sin generar incompatibilidades y permiten el crecimiento del tejido vivo que los sustituirá.

Se podrían enumerar otras aplicaciones de los polímeros biodegradables (artículos de un solo uso para restaurantes rápidos, macetas biodegradables, encapsulación de fármacos, sistemas de dosificación controlada, etc,...) pero en casi todos los casos se advierte algún defecto en sus propiedades. Por ello el desarrollo de nuevos polímeros biodegradables es uno de los campos de investigación más importante de la ciencia de polímeros, la mayor parte de los existentes pecan de una falta de propiedades mecánicas. Se sigue investigando en la síntesis de nuevas macromoléculas de las que se esperan mejores características mecánicas, manteniendo su capacidad de biodegradarse. La principal vía para la obtención de nuevos polímeros biodegradables es prepararlos a partir de compuestos naturales no tóxicos, que luego se degradarán fácilmente de acuerdo a múltiples reacciones bioquímicas.

Actualmente, los centros de investigación de plásticos, fibras y elastómeros, buscan materiales con propiedades especiales, resistentes a temperaturas extremas, antiinflamatorios, transparentes y duros...etc.

Es lógico considerar el gran interés que despierta dentro del área de la investigación, cualquier estudio de nuevas macromoléculas con distintas propiedades y distintas aplicaciones de los polímeros ya conocidos.

En el campo investigador de síntesis y propiedades de polímeros, el Departament d'Enginyeria Química de la UPC ha venido desarrollando desde hace unos 15 años el estudio de diversos polímeros biodegradables con propiedades muy esperanzadoras. Y en este camino se enmarcan los estudios e investigación de esta tesis doctoral.

1.2. Las poliamidas

Son unos polímeros que poseen unas excelentes propiedades mecánicas y de los cuales podría esperarse una cierta facilidad de degradación. Su principal característica es la presencia de un enlace amida en la cadena polimérica. Este enlace es similar al existente en las proteínas biológicas fácilmente biodegradables. La intersección podría proporcionar nuevos polímeros con las características esperadas.

Las poliamidas sintéticas se preparan por reacción entre una diamina y un diácido dando las llamadas poliamidas XY o AABB (fig. 1.1).

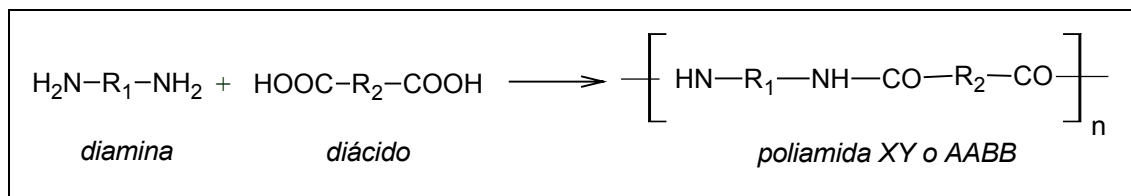


Figura 1.1. Fórmula general de las poliamidas XY o AABB.

Un tipo distinto de poliamidas son las obtenidas por reacción de aminoácidos (naturales o no), con lo que resultan las llamadas poliamidas Z o AB (fig. 1.2). Para las poliamidas AABB, (fig. 1.1) las letras **X** e **Y** corresponden al número de carbonos de cadena que contienen cada uno de los monómeros. Igualmente para las poliamidas AB, la letra **Z** es indicativa del número de carbonos del aminoácido.

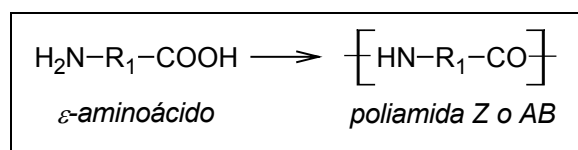


Figura 1.2. Poliamida Z o AB.

Las poliamidas fueron desarrolladas hacia 1930 por W. Carothers, cuyo hito más importante fue la patente del nylon (o nailon), también llamada poliamida 66. Más tarde el nombre de nylon se extendió a otras poliamidas alifáticas siendo actualmente la denominación común de estas poliamidas.

Sin embargo, estas poliamidas comerciales son difícilmente degradables, especialmente debido a una intrincada estructura cristalina producto de unas fuertes fuerzas de interacción entre las cadenas. Estas interacciones son del tipo puentes de

hidrógeno y éstos son los responsables de las excelentes propiedades mecánicas y químicas de los nylons.

Si se quiere mantener las propiedades mecánicas se deben conservar las fuerzas de cohesión y buscar algún otro punto lábil para facilitar su biodegradabilidad. Tal como se ha comentado anteriormente, podrían usarse monómeros derivados de productos naturales, ya que las poliamidas comerciales están hechas por entero de monómeros sintéticos.

1.3. El ácido tartárico

Los productos naturales se podrían dividir en cuatro grupos principales: los carbohidratos, los lípidos, los prótidos y otros compuestos no catalogables en los tres primeros (por ejemplo, los terpenos). Los carbohidratos son el grupo más extendido de la naturaleza, en general se trata de compuestos polihidroxiados que, como tales, no pueden usarse para la preparación de poliamidas. Sin embargo, ciertos compuestos modificados de ellos podrían ser usados para uno de los comonómeros en la síntesis de nylons. Los ácidos aldáricos (diácidos polihidroxiados) son compuestos producto de la oxidación de los carbonos terminales de los monosacáridos. El más corriente de los ácidos aldáricos es el ácido tartárico (ácido 2,3-dihidroxiбутanodioico) que es natural y no tóxico. Dicho ácido se obtiene de diversos procesos de fermentación de productos vegetales. Tiene la particularidad de tener dos centros quirales iguales, lo que da lugar a tres isómeros ópticos: *R, R* o *L, S,S* o *D* y *meso*. Los tres son naturales, pero el más abundante es el *L* (fig. 1.3).

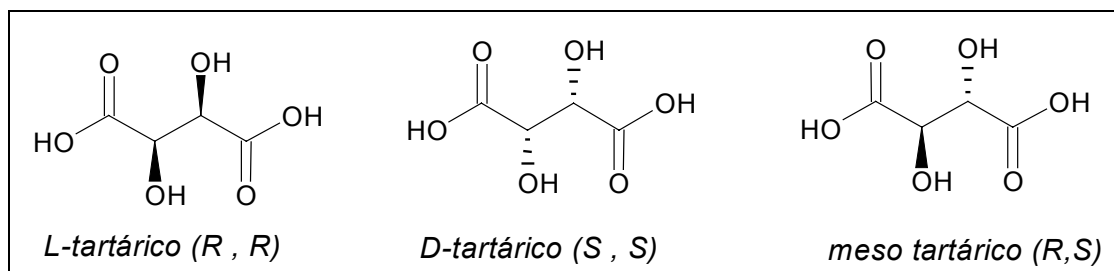


Figura 1.3. Estereoisómeros del ácido tartárico.

Dada su relativa simplicidad estructural y su doble funcionalidad, como diácido y como diol, el ácido tartárico se presenta como un monómero atractivo para la síntesis de poliamidas de condensación.

Bajo el punto de vista químico, su interés radica en la existencia, por una parte, de dos grupos ácidos que permitirían la preparación de diversas poliamidas de condensación y, por otra, de dos sustituyentes laterales, OH, sobre los cuales pueden ser fijados otros grupos, con tamaño y constitución química variada, que proporcionarían a las poliamidas unas características diferenciales.

Estos grupos laterales pueden jugar un papel esencial en la degradación de algunas poliamidas, ya que pueden modificar el empaquetamiento extremadamente compacto de las cadenas moleculares, típico de los nylons comerciales. Además, los efectos electrónicos cambian la estabilidad del enlace amida facilitando su degradación hidrolítica. Por fin, su efecto hidrofílico proporcionarían al polímero una mayor capacidad de absorción de medios acuosos, lo que facilitaría a los agentes de degradación la rotura de la cadena por el enlace amida. Esta capacidad puede modificarse mediante la incorporación de otros grupos más o menos hidrófobos en los radicales laterales, dando grupos OR, lo que permitiría controlar la cinética de la degradación.

La disposición espacial de los grupos OH, u OR si se han modificado, es muy curiosa. Pese a ser un compuesto quiral, de él obtendríamos siempre poliamidas estereorregulares, ya que la molécula de ácido tartárico tiene un eje de simetría C_2 , lo que le da una equivalencia total entre sus dos grupos COOH o sus dos grupos OH, circunstancia que se da en todas las moléculas con dos grupos quirales iguales (fig.1.4). Así podrían obtenerse poliamidas regulares con grandes posibilidades de cristalizar. Es sabido que las poliamidas cristalinas tienen mejores propiedades que las amorfas y, en cualquier caso, siempre será más fácil llegar a polímeros amorfos a partir de cristalinos que no al revés. Efectivamente podemos copolimerizar los distintos estereoisómeros para dificultar el empaquetamiento y lograr una cierta proporción de zonas amorfas en el material final.

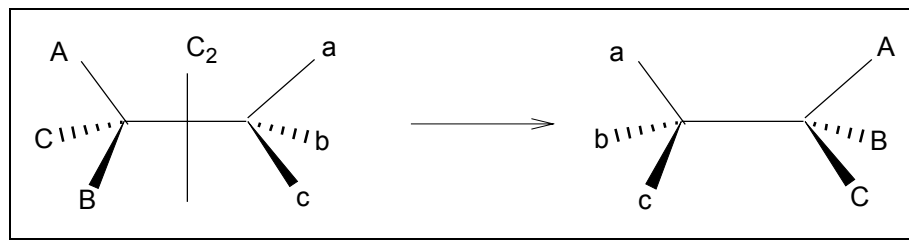


Figura 1.4. Simetría C_2 de las moléculas con los dos centros quirales iguales.

1.4. La L-lisina

Los aminoácidos son compuestos naturales que contienen un grupo amino y uno ácido unidos al mismo carbono. Se trata por lo tanto de monómeros capaces de formar poliamidas del tipo Z, en particular serían derivados de la poliamida 2. Estas poliamidas existen en la naturaleza como proteínas, producto de la polimerización de los 20 aminoácidos naturales principales conocidos y que dan lugar a distintos productos (enzimas, fibras musculares, pelos,...). De todos los aminoácidos naturales existe uno con dos grupos amino y que sería el adecuado para preparar poliamidas XY: Es la L-lisina.

La L-lisina o ácido 2,6-diaminohexanoico es un aminoácido de los conocidos como básicos, ya que su segundo grupo amino proporciona un aumento del pH de sus disoluciones acuosas. Es también un compuesto quiral. La L-lisina natural tiene la configuración S en su carbono 2 y también es conocida como L-lisina. Comercialmente se suministra como monohidrocloruro o como dihidrocloruro, compuestos mucho más estables que la L-lisina libre (fig. 1.5).

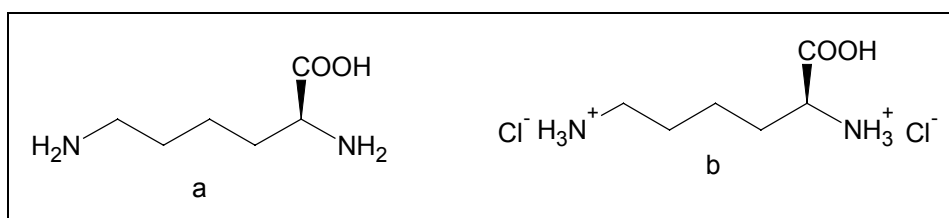


Figura 1.5. a) L-lisina, b) hidrocloreuro de L-lisina.

Por sus tres grupos funcionales podemos esperar tres tipos de poliamidas:

- a) El polipéptido poli-(α -aminoácido), poli- α -L-lisina (fig. 1.6).

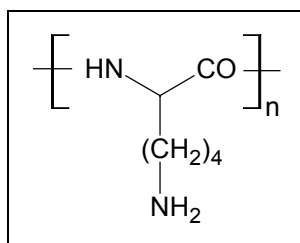


Figura 1.6.

- b) El poli-(ϵ -aminoácido), poli- ϵ -lisina (fig. 1.7).

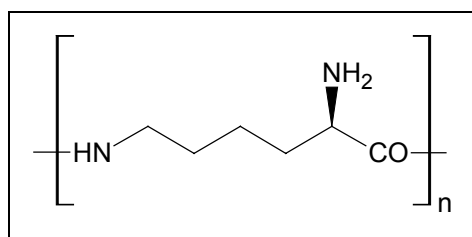


Figura 1.7.

- c) Poliamidas XY derivada de la L-lisina y otros diácidos, (fig. 1.8).

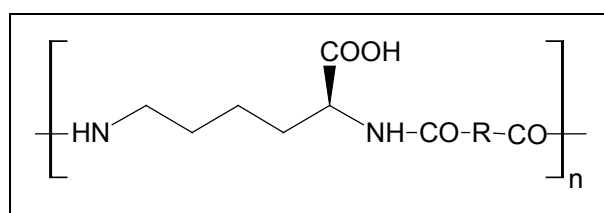


Figura 1.8.

El caso c) es especialmente interesante ya que posee un grupo lateral ácido fácilmente modificable y en el cual podemos incluir diversos radicales, ya sea en forma de éster o de amida. Igualmente la constitución del diácido puede proporcionar poliamidas de propiedades muy diversas y fácilmente predecibles de acuerdo con el conocimiento químico actual.

Es de señalar que la L-lisina no tiene simetría debido a su único centro quiral y, por ello, para la obtención de poliamidas XY con regularidad estructural se ha de modificar convenientemente.

Por otra parte la amidación entre los grupos amino y ácido de dos α -aminoácidos, conducen a las 2,5-dicetopiperacinas, (fig. 1.9).

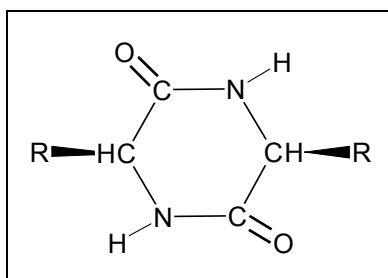


Figura 1.9. 2,5-dicetopiperacinas derivadas de aminoácidos.

Estos compuestos quirales tienen simetría C_2 y, al igual que el ácido tartárico, con ellas podrían prepararse poliamidas constitucionalmente regulares. La dicetopiperacina derivada de dos moléculas de L-lisina es una diamina con la que podrían prepararse poliamidas estereorregulares.

1.5. Regicidad

Muchas poliamida se sintetizan a partir de monómeros direccionales. En consecuencia, la incorporación de un monómero a la cadena polimérica puede producirse, dependiente de su reactividad, por uno de sus dos extremos:

El caso **a** ilustrado en la figura 1.10 corresponde a lo que se conoce como unión cabeza-cola, mientras que el **b** refleja una unión cabeza-cabeza (o cola-cola).

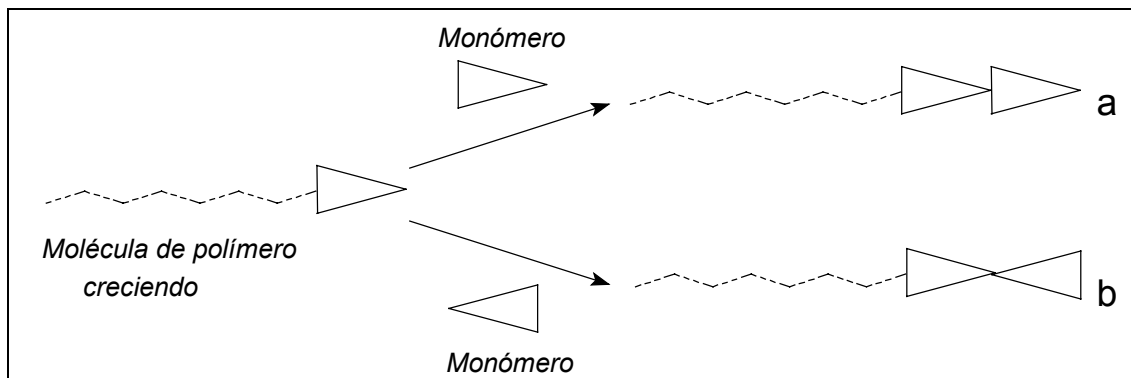


Figura 1.10. a) uniones cabeza-cola, b) uniones cabeza-cabeza o cola-cola.

Un polímero será regiorregular cuando las uniones de la cadena se repiten ordenadamente. Una cadena polimérica presentando siempre uniones cabeza-cola se conoce como isorrégico, mientras que si posee alternadamente uniones cabeza-cabeza y cola-cola se define como sindiorrégico (fig. 1.11).

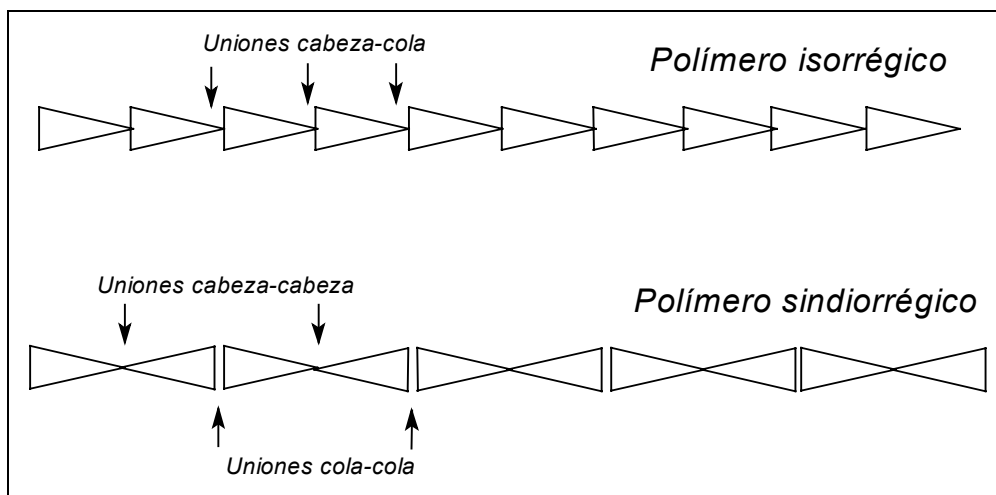


Figura.1.11. Uniones cabeza-cabeza o cola-cola e uniones cabeza-cola.

Si la poliamida muestra desordenadamente estas uniones será arrégico. Las poliamidas isorrégicos presentan además direccionalidad, es decir todas las unidades repetitivas están orientadas en un mismo sentido. Las poliamida sindiorrégicos y arrégicos son, por el contrario, adireccionales

Las poliamidas cuyos monómeros sean adireccionales no están afectados por la regioisomeríay son evidentemente no direccionales

Este caso especial de isomería constitucional puede aplicarse igualmente a poliamidas de condensación y de adición. Como la L-lisina es un monómero diamínico direccional,

sus poliamidas presentarán regicidad. La obtención de poliamidas regiorregulares a partir de la L-lisina será una parte del trabajo que se presenta.

1.6. Poliamidas derivadas de la L-lisina y del ácido tartárico

Tal como puede deducirse, la reacción entre el ácido tartárico y la L-lisina genera poliamidas XY, constituidas enteramente por derivados de productos naturales, por lo que en su degradación proporcionaría por entero productos no tóxicos (fig. 1.12).

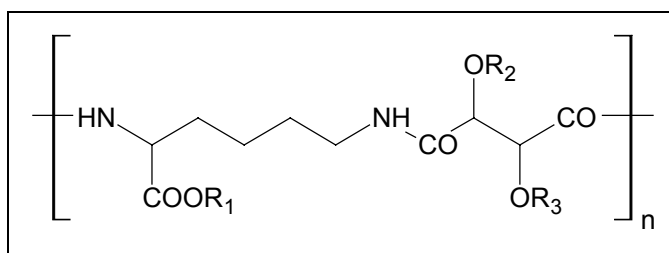


Figura 1.12. Poliamidas derivadas de la L-lisina y el ácido tartárico.

En esta memoria se resume el trabajo realizado para la obtención y caracterización de poliamidas derivadas de la L-lisina y del ácido tartárico, así como la evaluación de sus propiedades en particular su hidrodegradabilidad.

2. ANTECEDENTES

2. ANTECEDENTES

2. 1. Polímeros derivados del ácido tartárico

Tal como se ha comentado en el capítulo anterior, el ácido tartárico es un compuesto altamente versátil para la síntesis de polímeros de policondensación.

Las primeras noticias que se tienen de polímeros derivados del ácido tartárico se remontan a 1941 (Garvey, 1941) donde se proponen los polialquilentartaratos como uno de los componentes de un hipotético caucho sintético. Por lo tanto, se trata de poliésteres producto de la reacción entre el ácido tartárico, o uno de sus derivados, con un diol (fig. 2.1).

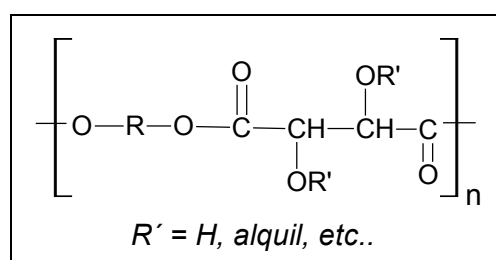


Figura 2.1. Politartratos o poliésteres derivados del ácido tartárico.

A lo largo de los siguientes años se han publicado numerosos artículos sobre poliésteres del ácido tartárico, de entre los cuales se considera importante citar a Doak, (Doak, 1955) por su síntesis de politartratos con los OH protegidos con éteres metílicos. Los trabajos de Schacht (Schacht, 1978) aportan la idea de usar poliésteres del ácido tartárico como polímeros portadores de moléculas bioactivas, en particular pesticidas. Más recientemente, Akelah (Akelah, 1995) ha publicado un trabajo parecido pero conteniendo un pesticida distinto. El grupo del profesor S.J. Huang ha publicado numerosos trabajos sobre politartratos con el objetivo de obtener materiales biodegradables (Bitritto, 1979; Dibenedetto, 1988; 1994; Borzacchiello, 2000). Otros autores han presentado también resultados similares con las mismas directrices (Maniar, 1989; Shively, 1991, Wada, 1996). Algunos de estos poliésteres poseen propiedades de cristales líquidos, caso de estar adecuadamente funcionalizados, ya sea en su grupo lateral (Ujiie, 1991) o en la cadena del polímero (Srinivasan, 2001).

Más recientemente, algunos investigadores han aprovechado la polifuncionalidad del ácido tartárico para la preparación de poliésteres dendrímeros (Seebach, 1998; Chow, 1994). Por último destacar que la protección de los hidroxilos del ácido tartárico mantiene sus propiedades biodegradables, tal como indican los trabajos de Kimura (Kimura, 1999).

Algunos oligoésteres del ácido tartárico (homopolímeros o copolímeros) se han aprovechado para la preparación de poliuretanos (Dibenedetto, 1994; Han, 1998; Gunduz, 2001).

La funcionalización del ácido tartárico con grupos alílicos ha proporcionado nuevos monómeros que se polimerizan por poliadicción. Tal es el caso de la dialiltartaramida (fig. 2.2), el polímero de la cual tiene aplicaciones analíticas como medio de electroforésis (Hanker, 1970; Ohata, 1975; Ohata, 1980) o como fase estacionaria quiral para la separación de enantiómeros (Andersson, 1996).

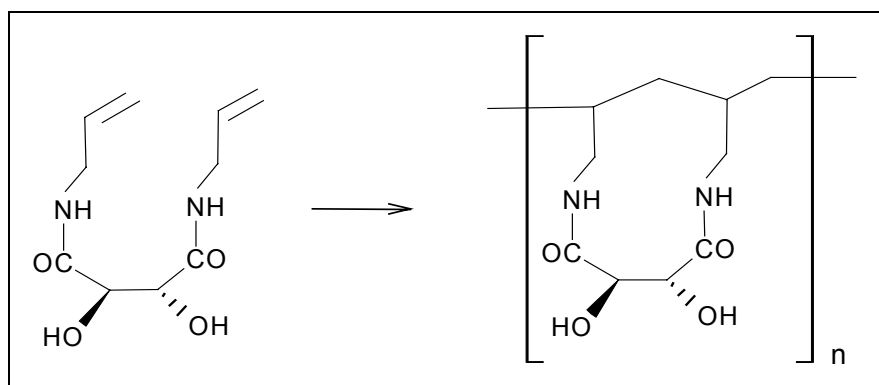


Figura 2.2. Polidialiltartaramida.

Probablemente los polímeros derivados del ácido tartárico más prometedores sean las poliamidas (fig. 2.3).

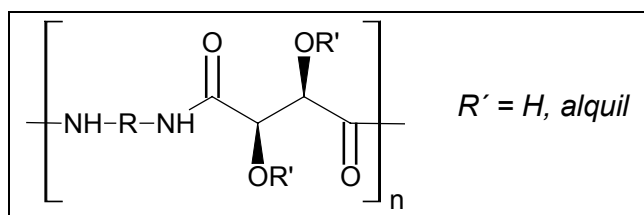


Figura 2.3. Poliamidas del ácido tartárico o politartaramidas.

Desde el trabajo inicial de Minoura (Minoura, 1963; Minoura 1967) se ha publicado un buen número de trabajos con resultados diversos en lo que corresponde a la calidad de los polímeros obtenidos.

Ogata y colaboradores han publicado muchos artículos sobre poliamidas obtenidas por policondensación entre ésteres del ácido tartárico y diaminas (Ogata, 1974; Ogata, 1975; Ogata, 1976; Ogata, 1977; Ogata, 1979; Ogata, 1980; Ogata, 1981; Ogata, 1984). A pesar de la gran cantidad de información proporcionada, estas poliamidas nunca se obtuvieron con pesos moleculares suficientes para emplearse como materiales.

Schacht no sólo publicó sus resultados sobre poliésteres sino que incluyó en su artículo algunas politartaramidas con el objetivo de ser portadoras de moléculas biocidas (Schacht, 1978). Igualmente Akelah preparó algunas politartaramidas con la misma intención que el científico anterior (Akelah, 1992; Akelah, 1995). Nakanishi ha funcionalizado el ácido tartárico con grupos lipófilos y ha obtenido poliamidas que son capaces de formar capas monomoleculares (Nakanishi, 1994).

Aikawa (1990), en una aportación corta, indica que ciertas politartaramidas parecen ser degradadas por microorganismos. Más recientemente, otros grupos han dirigido sus intenciones al estudio de las biopropiedades de las poliamidas derivadas del ácido tartárico (Ignatova, 1998; Bizzarri, 1999). Meirim hace públicos algunos resultados sobre poliesteramidas derivadas del ácido tartárico, aunque con rendimientos bajos (Meirim, 1999).

El grupo de polímeros ha venido trabajando en estos últimos años en este tema. Sus trabajos están basados en el ácido tartárico con los hidroxilos protegidos con grupos metilos y describen diversas poliamidas y poliesteramidas (fig. 2.4).

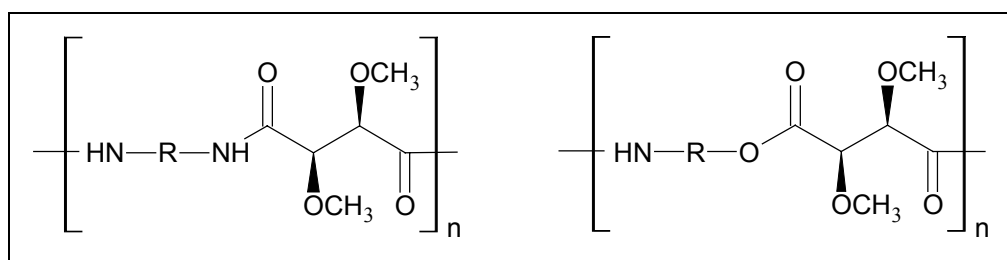


Figura 2.4. Poliamidas y poliesteramidas derivadas del ácido di-O-metil-L-tartárico.

Entre los artículos publicados se encuentran trabajos de síntesis, tanto de poliamidas (Rodríguez-Galán, 1992; Bou, 1992, Bou, 1993; Bou, 1994; Bou.(b), 1994; Bou, 1995; Bou, 1996; Bou, 1999) como de poliesteramidas y copoliesteramidas (Alla, 1997; Villuendas, 1999; Regaño, 2000; Villuendas, 2001). Así mismo se ha estudiado con detalle la estructura cristalina de estos polímeros, (Iribarren, 1996; Regaño, 1996; Iribarren (b), 1996; Iribarren, 2000) o las propiedades mecánicas (Alla, 1995; Pérez-Rodríguez, 2000). Mención aparte, merecen los estudios de degradación hidrolítica y biodegradación (Ruíz-Donaire, 1995; Villuendas,(b)., 1999; Alla, 2000; Marqués 2000

2. 2. Polímeros derivados de la L-lisina

La L-lisina es un compuesto trifuncional (dos grupos amino y uno ácido) con el cual pueden prepararse también diversos polímeros. En primer lugar, por polimerización entre el grupo amino en posición α y su grupo ácido se obtiene la poli-(α -L-lisina) que es un polipéptido con propiedades de polielectrolito ampliamente estudiado (Ihara, 1996). En el mismo grupo se colocaría la poliamida obtenida por reacción entre el grupo ácido y el grupo amino en posición ϵ , lo que daría la poli-(ϵ -L-lisina), también un polielectrolito catiónico menos conocido que el anterior (Kushwaha, 1980; Shima, 1981).

El uso de la L-lisina como monómero diamínico ha proporcionado también algunos resultados. De entre los diversos polímeros, podemos destacar primero los polímeros que parten del diisocianato de L-lisina (fig. 2.5), el cual por reacción con un diol daría el correspondiente poliuretano.

Algunos autores han preparado poliuretanos derivados de la L-lisina (fig. 2.5) con el objetivo de obtener biomateriales (Bruin, 1990; Storey, 1994). También se han modificado los métodos de síntesis del diisocianato para evitar el uso del fosgeno (Kihara, 1996, Hettrich, 1997). Más recientemente, se ha descrito que estos poliuretanos son degradables hidrolíticamente (Wilbullucksanakul, 1996; Skarja, 2000; Skarja, 2001). Por último destacar que isocianatos de la L-lisina se han empleado también para preparar poliuretanos con propiedades ópticas no lineales (NLOP) (Tsutsumi, 1995).

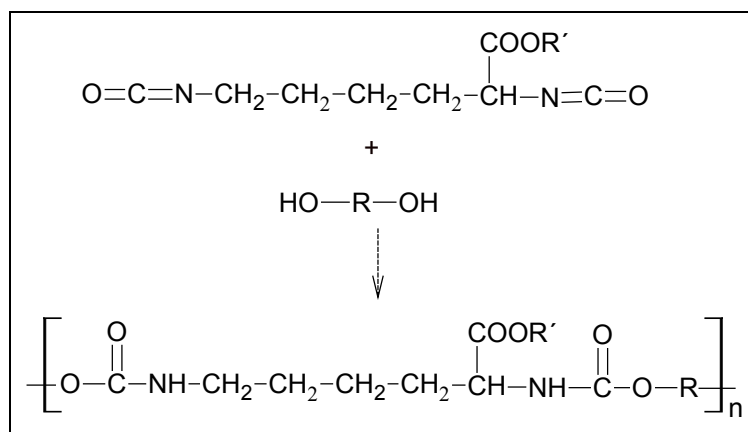


Figura 2.5. Poliuretanos derivados de la L-lisina.

Pero, sin duda, la L-lisina es un monómero muy apto para preparar poliamidas XY, en las que ella participaría como monómero diamínico de cinco carbonos. Serían por lo tanto poliamidas 5Y (fig. 2.6).

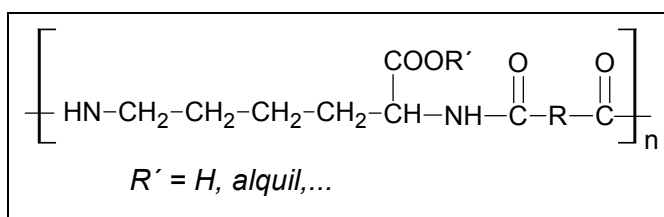


Figura 2.6. Poliamidas XY derivadas de la L-lisina.

Las primeras poliamidas donde interviene la L-lisina las describe Hachihama (Hachihama, 1963). Es una publicación japonesa y no podemos conocer exactamente sus resultados, aunque los datos proporcionados por Saotome indican que se trata de poliamidas no estereorregulares (Saotome, 1967). En cambio, la contribución de Saotome (fig. 2.7) consiste en la polimerización estereorregular de la L-lisina con diácidos. Más adelante, Ihara publica un artículo describiendo una serie de poliamidas derivadas de la L-lisina y de diácidos aromáticos (Ihara, 1971). Luego se han publicado otras poliamidas aromáticas también no estereorregulares (Beaumais, 1973; Suzuki, 1978).

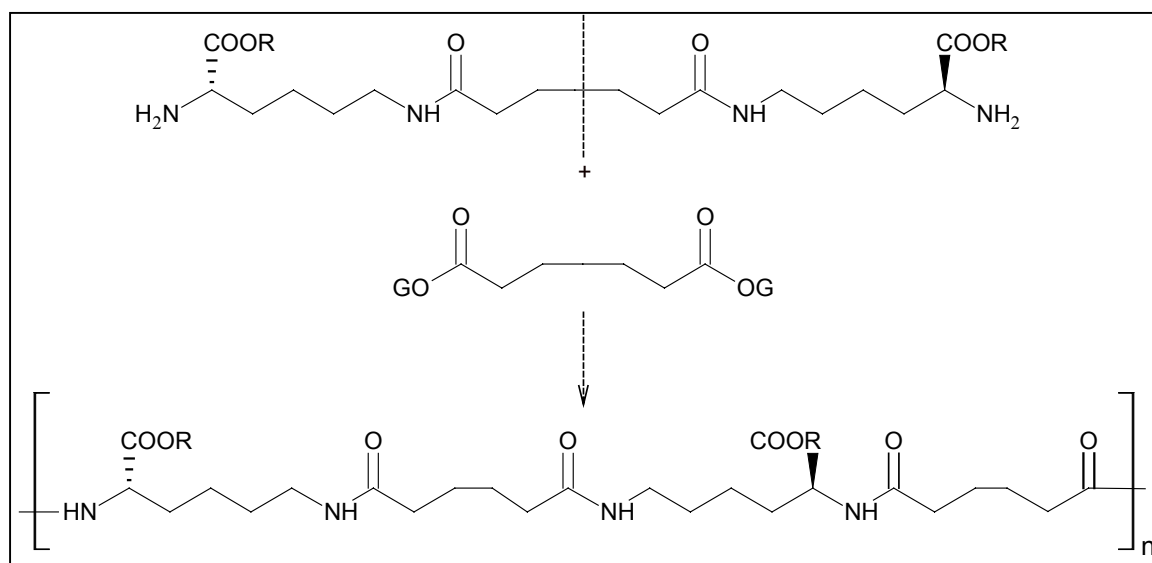


Figura 2.7. Poliamidas estereorregulares derivadas de la L-lisina, según Saotome y Schulz.

Un pequeño paso adelante fue dado por Katsarava al emplear como monómero un derivado de la L-lisina bis(trimetil)sililado y ésteres activos de diácidos, lo que proporcionó polímeros de mucho mejor peso molecular que los descritos hasta el momento (Katsarava, 1984). El mismo método sintético fue empleado por Bou (Bou, 1995) en la preparación de una poliamida conteniendo L-lisina y ácido tartárico.

Mientras tanto el grupo del profesor Vert ha publicado algunos artículos de derivados de L-lisina y el ácido cítrico (Boussta, 1991; Huguet, 1991; Abdellaoui, 1996). El polielectrolito obtenido es aplicado como agente liberador de fármacos (Couffinhoarau, 2001).

Con el mismo objetivo que el grupo anterior, (polímeros liberadores de moléculas bioactivas), investigadores del Laboratorio de H. Sekiguchi, han sintetizado poliamidas derivadas de la L-lisina con ácido málico u otros aminoácidos (Gachard, 1997; Gachard,(c)1997; Gachard, (b)1997, Bechaouch, 1997; Pascual, 2001).

Algunas poliamidas derivadas de la L-lisina se han propuesto como polímeros reticulables por la presencia de un grupo COOH lateral (Eccleston, 1999).

Por último, destacar que últimamente se han descrito poliesteramidas conteniendo L-lisina que se degradan más fácilmente (Katsarava, 1999) o el empleo de los grupos ácido y amino en alfa para obtener poliamidas conteniendo un grupo peptídico (Katsarava, 1993).

2. 3. Poliamidas derivadas de la dicetopiperacina de la L-lisina

Las dicetopiperacinas son compuestos cíclicos, frecuentes en la naturaleza como productos de degradación de péptidos y proteínas. En el caso de la L-lisina, la dicetopiperacina obtenida daría lugar a un monómero diamínico apto para obtener poliamidas XY, conteniendo un anillo diamídico de seis eslabones (fig. 2.8).

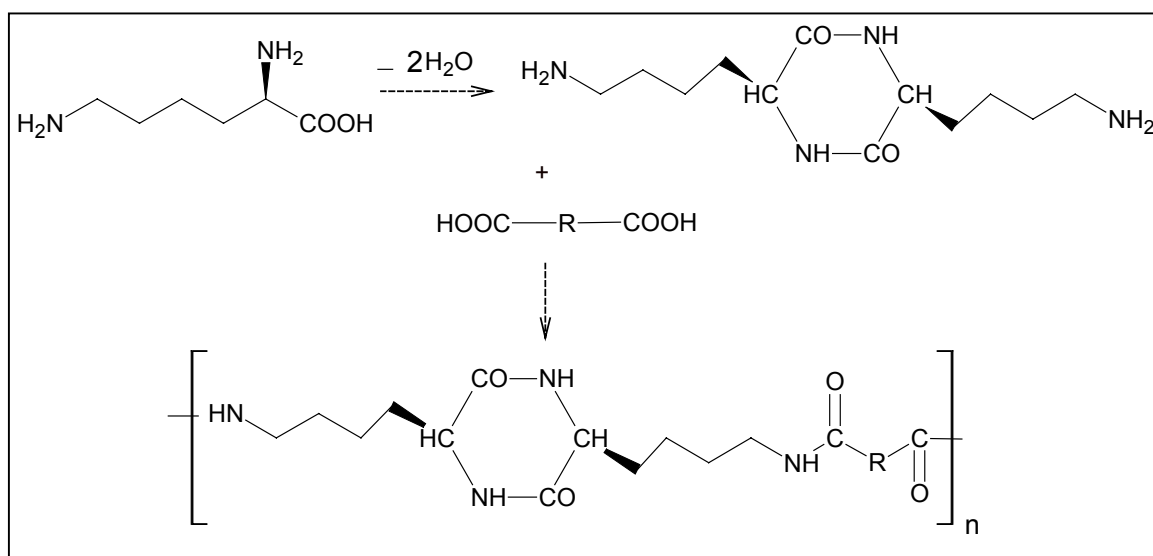


Figura 2.8. Poliamidas derivadas de la dicetopiperacina de la L-lisina.

A pesar de las grandes posibilidades que tienen los monómeros dicetopiperacínicos, se han publicado muy pocos estudios sobre polímeros derivados de ellos. Los primeros resultados fueron publicados por Crescenzi en 1968 (Crescenzi, 1968), donde se describen las primeras poliamidas derivadas de la dicetopiperacina de la L-lisina. Posteriormente estos autores patentaron su trabajo (Crescenzi, 1973), y publicaron un artículo sobre poliuretanos preparados a partir de estos compuestos (Crescenzi, 1971). En el año 1968, dos autores japoneses, independientemente, también hicieron públicos sus trabajos (Iwakura, 1968; Kobayashi, 1968). Las siguientes noticias tardan unos 30 años en llegar. En 1997 se describe una patente de un polímero acrílico conteniendo una dicetopiperacina (Iwatsuki, 1997).

Más tarde se patenta un poliéster derivado de la dicetopiperacina de la tirosina, (Nagatomo, 1997). Parrish, en una comunicación preliminar describe algunos polímeros de dicetopiperacinas de aminoácidos (Parrish, 2000; Somlai, 2000).

Akerlund en un artículo no completo informa de la síntesis de una serie de dicetopiperacinas, aunque sin apenas dar datos (Akerlund, 2000). Finalmente en el año 2001 se ha publicado un artículo donde se aprovecha la tautomería de las dicetopiperacinas para preparar poliéteres (Kunisaki, 2001).

2. 4. Métodos de síntesis

2. 4. 1. Métodos de síntesis de poliamidas

Para la síntesis de las poliamidas, muchas veces se utilizan condiciones agresivas para la obtención de polímeros de elevado peso molecular, como puede ser el método de sal de nylon (Carothers, 1938, 1930; Sorenson, 1968) se basa en la fusión y posterior elevación de la temperatura para la eliminación del agua formada. Estas condiciones extremas, pueden provocar la pérdida de la estereorregularidad de la poliamida. Otros métodos agresivos están basados en la condensación entre un nitrilo y un aldehído o dinitrilos con diaminas (Ramp, 1965; Lee, 1971; Murahashi, 1986), y diaminas y dibromoderivados (Yoneyama, 1988).

Otro método de preparación es el de los ésteres activos, típico de preparación de los péptidos, por ejemplo Speck aprovechó la buena reactividad de los ésteres fenílicos para la síntesis de polimalonamidas (Speck, 1952). Posteriormente Bodansky utilizó la síntesis de polipéptidos por ésteres activos (Bodansky, 1959; Bodansky, 1984). Este método tiene la ventaja de que no es necesario calentar para la reacción de polimerización. En 1969 se utilizó dicho método para la síntesis de poliamidas ópticamente activas, ya que el grado de racemización en la síntesis de péptidos era mínimo (Overberger, 1969).

Un método muy original es el de la polimerización interfacial, donde se emplean los dos comonómeros disueltos en dos líquidos inmiscibles. La polimerización tiene lugar en la interfase de las dos fases (Wolfrom, 1958; Morgan, 1959).

De todos los métodos existentes, el de la síntesis por ésteres activos parece ser el más conveniente para nuestro caso. De hecho en nuestro laboratorio se ha usado con asiduidad en muchas ocasiones (Bou, 1996).

2. 4. 1. 1. Obtención de poliamidas de la L-lisina

Las funciones reactivas de L-lisina son los grupos amino α , ϵ y el grupo carboxilo. Para evitar reacciones colaterales en la polimerización es importante la protección del grupo carboxilo. La forma más usada de protección es la formación de un grupo éster. Los ésteres protectores en química de aminoácidos suelen ser los metílicos, etílicos, bencílicos o t-butílicos (Bodansky, 1984), los cuales pueden desprotegerse por diversos métodos según la estrategia de la síntesis.

2. 4. 1. 2. Poliamidas regiorregulares de la L-lisina

La L-lisina permite la preparación de polímeros de condensación regiorregulares ya que es un monómero direccional. Pese a que sus dos grupos amino son constitucionalmente distintos, su reactividad no está suficientemente diferenciada para ella sola dar, polímeros regiorregulares. Por tanto, para obtener poliamidas de una determinada regularidad es necesario recurrir a los métodos de protección-desprotección de cada uno de los grupos NH_2 para obtener monómeros aptos para dar polímeros regiorregulares.

2.4.2. Protección y desprotección de los grupos amino de la L-lisina

A lo largo de la historia científica se han desarrollado distintos métodos de protección y desprotección de los grupos amino de los aminoácidos. Debido a la extensión de este tema me ceñiré sólo a los más importantes empleados para la L-lisina.

Un grupo protector no muy usado pero interesante es el de las bases de Schiff (Witkop, 1954), en el que reacciona un aldehído con el grupo amino libre del aminoácido; la desprotección se realiza en medio ácido. Más adelante se desarrollaron los grupos protectores basados en la agrupación $-O-CO-NH-$. Los más importantes de estos grupos son (fig. 2.9):

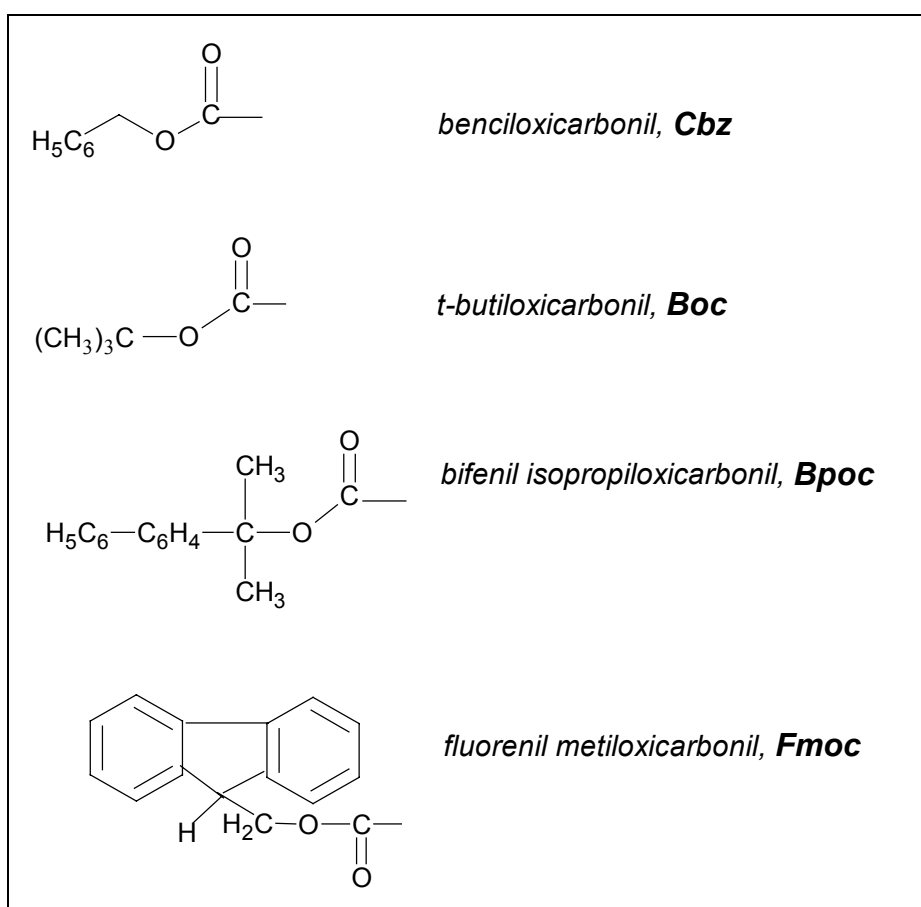


Figura 2. 9. Grupos protectores de los grupos amino.

El benciloxicarbonil (Cbz o Z) (Coggins, 1970), el terbutiloxicarbonil (Boc) (Carpino, 1963), el bifenil isopropiloxicarbonil (Bpoc) (Sieber, 1968) o el fluorenil metiloxicarbonil (Fmoc) (Brown, 1953). La reacción de protección se realiza normalmente a partir del derivado clorado o del anhídrido.

La desprotección de estos grupos puede realizarse con varios métodos. El Cbz puede eliminarse por reacción con ácido bromhídrico en ácido acético (Ben-Ishai, 1952) o por hidrogenólisis (Bergmann, 1932). Los grupos amino protegidos con Boc se desprotegen en medio ácido con ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético. El grupo Fmoc se elimina en medio básico con bases orgánicas (Carpino, 1970). Finalmente el Bpoc se desprotege en medio ácido (Sieber, 1968). Según el diseño de la síntesis de cada caso, se escoge un grupo protector u otro.

Por la facilidad de reacción y la elasticidad en la desprotección hemos escogido el grupo Cbz como el más adecuado para proteger los grupos ϵ -amino de la L-lisina, lo cual nos llevará a obtener un producto con un solo grupo amino libre y permitirá la síntesis de los monómeros adecuados para obtener poliamidas regiorregulares.

Muchos de los métodos de protección-desprotección de aminoácidos o péptidos están muy bien explicados en el libro de Bodansky, el cual incluye recetas seleccionadas para la preparación de muchos compuestos peptídicos (Bodansky, 1984).

Para poder proteger selectivamente el grupo amino terminal de la L-lisina existe un método muy original basado en la formación de un complejo tetracoordinado de cobre. En este complejo los ligandos son los grupos carboxilos y amino en alfa, de dos moléculas de L-lisina. De esta forma, se bloquean los grupos epsilon y permite la reacción de los nitrógenos terminales (Eckstein, 1973).

2. 4. 3. Compuestos para la obtención de polímeros de la 2,5-dicetopiperacina

Los ésteres de los aminoácidos en forma de sal y a un pH neutro o ligeramente básico son inestables en forma libre, pierden alcohol para formar las dicetopiperacina mediante reacción de un grupo vecino. Utilizando dicho método, en 1906 Fischer obtuvo la primeras dicetopiperacinas (Fischer, 1906). En 1967 Kopple estudió la conversión de diversos aminoácidos en dicetopiperacinas (Kopple, 1967), y más tarde investigó su conformación (Kople, 1968). Crescenzi estudió las propiedades físico-químicas de dichos compuestos (Crescenzi, 1973). Ueda sintetizó dicetopiperacinas formadas por monómeros distintos e hizo un estudio de los posibles compuestos racémicos por HPLC (Ueda, 1983).

Pese a la importancia biológica de las 2,5-dicetopiperacinas, en general se han considerado productos no deseables obtenidos en muchas reacciones de péptidos. Sin embargo, se han desarrollado algunos métodos de obtención suaves. Los más empleados parten de un dipéptido que se cicla en condiciones adecuadas (Kopple, 1967; Rajappa, 1993; Bergeron, 1994). Estos métodos, aunque complejos, son muy efectivos incluso para la preparación de dicetopiperacinas asimétricas, es decir sintetizadas a partir de dos aminoácidos distintos.

Para la preparación de dicetopiperacinas simétricas existe además un método bastante drástico pero muy eficaz y no produce una gran cantidad de reacciones secundarias. Se trata de calentar el éster del aminoácido libre a 100°C y permitir la ciclación espontánea de dos moléculas. Este procedimiento ha sido empleado por varios autores y será el escogido para la realización de este trabajo (Katchalski, 1946; Kupryszewski, 1957).

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos generales

El objetivo de este trabajo es la preparación, caracterización y evaluación de propiedades de poliamidas derivadas de la L-lisina y de los ácidos L y D tartáricos, con posibilidades de utilización como polímeros biomédicos.

La regularidad estructural de los polímeros que se sintetizarán será un punto importante, por todo ello, buena parte de este trabajo tiene por objetivo la preparación de los monómeros adecuados en cada caso. La síntesis de estos monómeros seguirá las técnicas propias de la Química Orgánica y su caracterización se completará con todos los medios analíticos adecuados.

Las poliamidas se obtendrán por policondensación de los diversos monómeros derivados de la L-lisina y del ácido tartárico. Se compararán las propiedades de los polímeros dependiendo de su regicidad y de su estereorregularidad. Esta última propiedad sólo se modificará según los dos enantiómeros del ácido tartárico (L o D) con sus hidroxilos protegidos como éteres metílicos. La L-lisina participará como diamina en forma de éster metílico o como dicetopiperacina.

La degradación hidrolítica en medios fisiológicos y conteniendo tensioactivos se evaluará como modelo de la biodegradación de alguno de estos polímeros.

3.2. Poliamidas objeto del trabajo

Se sintetizarán, en primer lugar, poliamidas derivadas del ácido di-O-metil tartárico (L o D) y del éster metílico del hidrocloreuro de L-lisina.

Estas poliamidas serán las siguientes:

- i) *ar*-PLL_T y *ar*-PLD_T. Serán poliamidas arrégicas (y por ello no regulares) obtenidas por condensación directa del éster metílico del hidrocloreuro de L-lisina y de los ésteres activos de los ácidos L o D tartáricos (fig. 3.1).

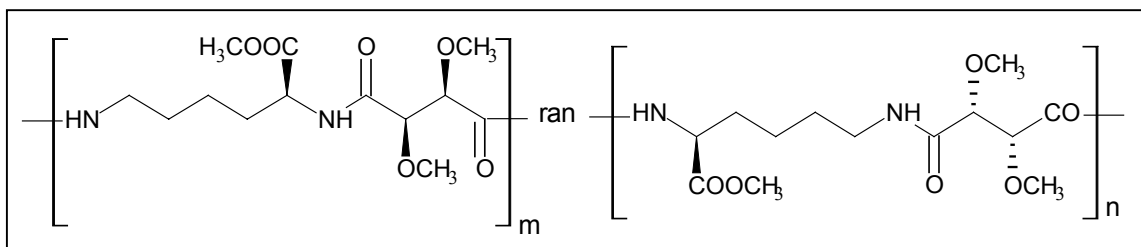


Figura 3.1. Poliamida *ar*-PLL_T.

- ii) *sr*-PLL_T y *sr*-PLD_T. Serán poliamidas sindiorrégicas (y por ello estructuralmente regulares) obtenidas por condensación de un sesquímero derivado de la metil L-lisina y de los ésteres activos de los ácidos L o D tartáricos (fig. 3.2).

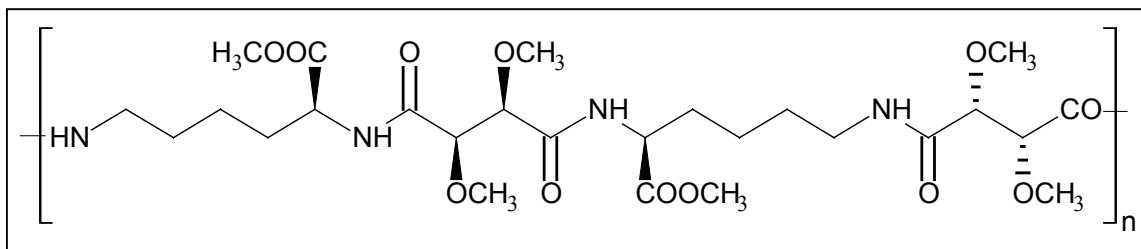


Figura 3.2. Poliamida *sr*-PLL_T.

- iii) *ir*-PLL_T e *ir*-PLD_T. Serán poliamidas isorrégicas (y por ello estructuralmente regulares y direccionales) obtenidas por condensación de un monómero direccional derivado de la metil L-lisina y de los ácidos L o D tartáricos (fig. 3.3).

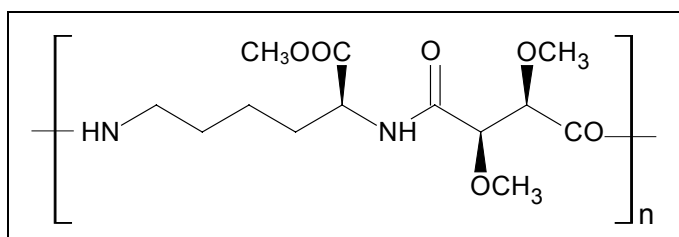


Figura 3.3. Poliamida *ir*-PLL_T.

En segundo lugar se preparan poliamidas derivadas de la dicetopiperacina de la L-lisina y de los ácidos di-O-metil L o D tartáricos. Estas poliamidas se nombrarán como PDK-LL y PDK-LD (fig. 3.4).

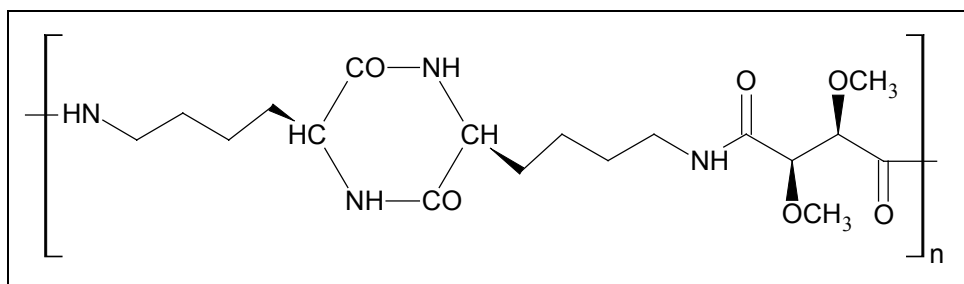


Figura 3.4. Poliamida PDK-LL.

3.2.1. Síntesis de monómeros

El ácido di-O-metil tartárico se activará como éster activo pentaclorofenílico, compuesto ya descrito en la literatura hace unos años. La metil L-lisina también es conocida.

Para preparar las poliamidas *sr*-PLLT y *sr*-PLDT se sintetizará un sesquímero producto de la reacción de una molécula de ácido di-O-metil tartárico (L o D) con dos de metil L-lisina, de forma que se obtenga una molécula con simetría C_2 , que luego permitirá la obtención de poliamidas regulares y sindiorregicas. Estos son:

- Dihidrobromuro de *N,N'*-bis[(1*S*)-5-amino-1-(carboximetil)pentil]-di-O-metil-L-tartaramida, (**VIII-L**), sesquímero L (fig. 3.5).
- Dibromohidruro de *N,N'*-bis[(1*S*)-5-amino-1-(carboximetil)pentil]-di-O-metil-D-tartaramida, (**VIII-D**), sesquímero D.

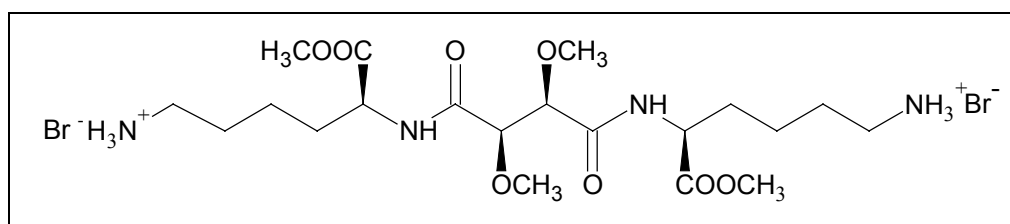


Figura 3.5. VIII-L.

Para preparar las poliamidas *ir*-PLLT e *ir*-PLDT se sintetizará un monómero direccional por reacción regioselectiva de una molécula de metil L-lisina con el anhídrido di-O-metil tartárico (L o D). La regioselectividad se asegurará mediante la protección-desprotección de uno de los grupos amino de la L-lisina. Estos compuestos son:

- Hidrobromuro de 4-[[*(1S)*-5-amino-1-(carboximetil)pentil]-amino]-(*2R,3R*)-2,3-dimetoxi-4-oxo-butanoato de pentaclorofenilo, monómero direccional L, (**XII-L**), (fig. 3.6).
- Hidrobromuro de 4-[[*(1S)*-5-amino-1-(carboximetil)pentil]-amino]-(*2S,3S*)-2,3-dimetoxi-4-oxo-butanoato de pentaclorofenilo, monómero direccional D, (**XII-D**).

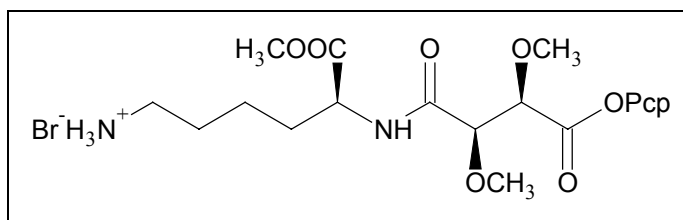


Figura 3.6. XII-L.

Por último se preparará la dicetopiperacina de la L-lisina por reacción entre dos moléculas de L-lisina que, por policondensación con el ácido di-O-metil tartárico (L o D), permitirá la obtención de las poliamidas PDK-LL y PDK-LD:

- Dihidrobromuro de (*3S,6S*)-[3,6-bis(4-aminobutil)]-2,5-dicetopiperacina, (**XIV**), (fig. 3.7).

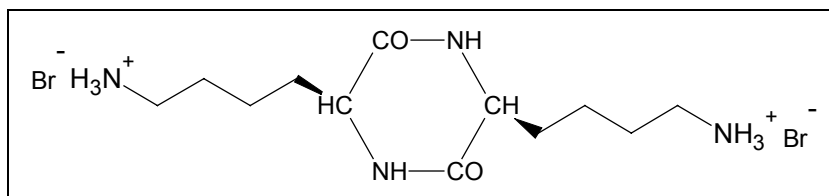


Figura 3.7. XIV.

La nomenclatura de las poliamidas seguida será:

Poliamidas *ar-PLLT*, *ar-PLDT*, *sr-PLLT*, *sr-PLDT*, *ir-PLLT* e *ir-PLDT* donde la primera **L** es debida a la L-lisina, la segunda **L** o la **D** a los ácidos L-tartárico o D-tartárico y la **T** corresponda al tartárico. El prefijo **ar** indica que la poliamida es arrégica, **sr** cuando la poliamida es sindiorrégica e **ir** cuando la poliamida es isorrégica.

Poliamidas *PDK-LL* y *PDK-LD*. **PDK** indica polidicetopiperacina (en inglés PolyDiKetopiperazine). La primera **L** del aminoácido o de los aminoácidos constituyentes de dicha dicetopiperacina, en el caso que interesa solo hay uno, la L-lisina y la segunda **L** o la **D** del ácido L ó D di-O-metil-tartárico.

En definitiva:

- a. Mediante la polimerización del éster metílico del hidrocloreuro de la L-lisina (**I**), con el di-O-metil-L-tartrato de bis(pentaclorofenilo) (**IV-L**), nos dará la poliamida **ar-PLLT**, (fig. 3.1).
- b. La polimerización del **VIII-L**, y el **IV-L**, dará la poliamida **sr-PLLT**, sindiorrégica, (fig. 3.2).
- c. Polimerizando el monómero **XII-L**, dio lugar a la poliamida **ir-PLLT**, isorrégica, (fig. 3.3).

Si la polimerización se hace con el di-O-metil-D-tartrato las poliamidas obtenidas serán *ar-PLDT*, *sr-PLDT* e *ir-PLDT*, la **D** se debe al monómero di-O-metil-D-tartárico.

- d. La reacción entre **XIV** y **IV-L**, da como resultado la poliamida **PDK-LL** y entre **XIV** y **IV-D** la poliamida **PDK-LD** (fig. 3.4).

3.3. Microestructura de las poliamidas derivadas de la L-lisina y del ácido tartárico y su efecto sobre las propiedades

Tal como se deduce de los objetivos anteriormente expuestos las poliamidas: *ar*-PLLT, *sr*-PLLT, *ir*-PLLT, *ar*-PLDT, *sr*-PLDT e *ir*-PLDT, son poliamidas isómeras ya que se diferencian en la orientación de las unidades de L-lisina y la configuración de las unidades de tartárico.

Por ello, la microestructura de estas poliamidas y su efecto en el estado sólido se evaluará con detalle.

3.4. Biodegradación de las poliamidas derivadas de la L-lisina y del ácido tartárico

Algunas de las poliamidas estudiadas se tratarán en medios fisiológicos para evaluar su degradación hidrolítica, con el objetivo de proporcionar unos datos preliminares sobre su biodegradación.

Se evaluará la degradación en tres medios distintos:

- a. Tampón fisiológico a pH 7.0
- b. Tampón fisiológico a pH 7.0 conteniendo un tensioactivo aniónico
- c. Tampón fisiológico a pH 7.0 conteniendo un tensioactivo catiónico

La presencia del tensioactivo tiene como objetivo evaluar el efecto que podría tener al interaccionar con la poliamida por sus peculiares propiedades fisicoquímicas.

Para controlar la cinética de la reacción se modificará la temperatura del medio y la degradación se seguirá por medida de los pesos moleculares de las poliamidas que se degradan.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Reactivos y disolventes

Los disolventes utilizados para la realización de reacciones químicas, y para el aislamiento de productos han sido, como mínimo, calidad P. A. (para análisis) y se usaron sin tratamiento previo excepto en algunos casos que se requerían unas condiciones anhidras o ausencia de atmósfera oxidante.

El éter dietílico anhidro se preparó, tratando el éter dietílico seco anhidro comercial, (Panreac P.A., agua $\leq 0.01\%$) con hilo de sodio.

La piridina seca (Scharlau, P.A., agua $\leq 0.01\%$) se mantuvo anhidra con hidróxido de sodio.

El etanol absoluto se mantiene seco en tamiz molecular de 4Å.

El cloroformo seco se utiliza el estabilizado con amileno (HPLC, agua $\leq 0.05\%$, con tamiz molecular de 4Å, Scharlau) y se burbujea gas nitrógeno durante 20 minutos para desplazar el oxígeno.

4.2. Instrumentos y técnicas

Los puntos de fusión de los productos intermedios y de los monómeros se determinaron en un aparato Gallenkamp de tubo capilar.

El seguimiento de algunas reacciones así como la pureza de los productos de síntesis fueron realizados por cromatografía en capa fina (CCF) sobre cromatofolios de sílica-gel de la casa Merck (60 F254). Los productos aminados obtenidos se identificaron por revelado con ninhidrina (ninhidrina disuelta con acetona al 2.5% en el caso de las aminas), los compuestos aromáticos se pusieron de manifiesto con la luz ultravioleta y los ácidos y ésteres por rociado con H_2SO_4 al 50% y posterior carbonización.

Las pesadas se realizaron en balanzas electrónicas de la marca Mettler con precisión 0.0001g y 0.01g según la magnitud de la pesada.

4.2.1. Análisis elemental

El análisis elemental de un producto orgánico consiste en la determinación de la composición atómica. La determinación se realiza por combustión completa del producto y posterior análisis de los gases de combustión que se producen. La técnica esta basada en la cromatografía de gases, y los aparatos utilizados, en general, están equipados con detectores de conductividad térmica. Dichos aparatos se estandarizan con productos de reconocida pureza para saber el factor a aplicar para cada gas procedente de la combustión.

Los análisis elementales de este trabajo fueron realizados en analizadores Carlo Erba del servicio de Microanálisis del CSIC de Barcelona. La cantidad de muestra utilizada fue de 1 mg aproximadamente en cada determinación.

4.2.2. Tamaños moleculares

4.2.2.1. Viscosimetría

La viscosidad de las disoluciones de los polímeros es una propiedad que esta relacionada con el peso molecular. Mediante la ley de Poiseuille, se puede relacionar el tiempo que tarda en pasar un fluido por un capilar con la viscosidad del mismo, por lo cual, puede expresarse la viscosidad de una disolución como el tiempo que tarda la disolución en pasar por un capilar por efecto de la gravedad. Los resultados se expresan por un parámetro denominado *viscosidad específica* (η_{sp}), que se define como:

$$\eta_{sp} = (\eta - \eta_0) / \eta_0 \approx (t - t_0) / t_0$$

donde η y η_0 son las viscosidades de la disolución y del disolvente puro, respectivamente, t y t_0 es el tiempo de paso de la disolución y del disolvente puro.

La viscosidad reducida, se define como la viscosidad específica en función de la concentración y viene expresada:

$$\eta_{\text{red}} = \eta_{\text{sp}} / c$$

Por tanto los valores de η_{red} no son constantes sino que varían en función de la concentración. Al representar la viscosidad reducida frente a la concentración, se aprecia que esta, está relacionada linealmente con la concentración, según la ecuación de Huggins.

El valor de la ordenada en el origen indica la *viscosidad intrínseca*

$$\eta_{\text{sp}} / c = [\eta] + K' [\eta]^2 c$$

En donde K' , es una constante válida para un polímero de peso molecular diferente en un disolvente dado.

La viscosidad intrínseca, es un valor que está relacionado con el peso molecular promedio viscosimétrico mediante la ecuación potencial de Mark-Houwink-Kuhn-Sakurada:

$$[\eta] = K \cdot \bar{M} \cdot v^a$$

K y a son constantes que deben determinarse experimentalmente y que son propias de cada polímero, cada disolvente y cada temperatura.

La medida de la viscosidad intrínseca de las disoluciones de los polímeros se realizó, con un semi-microviscosímetro tipo Cannon-Ubbelohde modelo 150 a una temperatura constante de $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ en un baño de agua y usando ácido dicloroacético como disolvente.

Las rectas de extrapolación de Huggins y de Kraemer para la viscosidad intrínseca se obtuvieron con un coeficiente de correlación del 0.95%.

El intervalo de concentraciones empleadas va desde 1g/dL a 0.2g/dL. Los tiempos de caída se midieron con precisión de hasta la centésima de segundo y obtener tres mediciones con diferencias no mayores del 0.5%.

4.2.2.2. Cromatografía de permeabilidad en gel

Esta técnica permite conocer los distintos pesos moleculares promedio de los polímeros en base a sus propiedades cromatográficas, cuando interaccionan con una fase estacionaria conteniendo unos poros de tamaño definido que retienen o no las distintas moléculas de polímero según su volumen en disolución. Las macromoléculas que son capaces de entrar en los poros (las más pequeñas) eluyen más tarde y así se registra un cromatograma, de picos anchos, representativo de la distribución de pesos moleculares de la muestra. Los pesos moleculares se relacionan con el volumen de retención mediante una ecuación empírica, que es necesario parametrizar previamente con patrones de peso molecular conocido.

Los cromatogramas de GPC de este trabajo se realizaron con un cromatógrafo Waters equipado con columnas de PL de 10^4 y 10^3 Å de estireno-divinilbenceno a una temperatura constante de 35°C utilizando un detector de índice de refracción y flujos de 0.5 mL/min. El eluyente para las muestras solubles en medios orgánicos fue una mezcla de cloroformo/ortoclorofenol (95/5). El volumen inyectado es de 50 µL. para una concentración de 5 mg/mL. El registro digitalizado se trató con el programa Maxima 820 (Waters). Los patrones fueron estándares de poliestireno.

Para muestras solubles en agua se utilizó disoluciones tamponadas de fosfatos básicos y dibásicos. Las columnas fueron de polímero acrílico hidrofílico entrecruzado de respuesta lineal frente al logaritmo de los pesos moleculares. La bomba fue una Perkin-Elmer y el detector de UV marca Applied Biosystems. El volumen de muestra inyectado fue de 20 µL para una concentración de 5 mg/mL. El cromatógrafo se calibró con estándares de polióxido de etileno.

4.2.3. Espectroscopía de infrarrojo

Esta técnica espectroscópica de absorción analiza la interacción de los niveles de energía vibracionales de los enlaces covalentes con la radiación infrarroja. Por tanto es una técnica que pone de manifiesto los grupos funcionales existentes en un compuesto, ya sea un monómero o un polímero. Cada grupo funcional puede dar una

o varias absorciones a distintas longitudes de onda dependiendo del tipo vibración de cada grupo de enlaces.

La gráfica que se obtiene al representar la radiación transmitida o absorbida frente a la longitud de onda es el espectro de infrarrojo y en él viene representado los picos o bandas cuyas interacciones se expresan en tanto por ciento de transmitancia, relación entre la energía transmitida por la muestra y la energía incidente, o en absorbancia, logaritmo decimal de la inversa de la transmitancia en tanto por uno.

En general se expresan los espectros en tanto por ciento de transmitancia en función de la longitud de onda. Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 2000 informatizada en el que se emplea la transformada de Fourier.

La realización de los espectros de las muestras depende del tipo de muestra que dispongamos. Para muestras líquidas se pone ésta entre dos ventanas de cloruro sódico. Para muestras sólidas puede hacerse el espectro en disolución, en un disolvente como el cloroformo, o también se puede emplear una dispersión sólida en bromuro de potasio o una película que obtenida por evaporación de la disolución.

Las principales bandas de absorción características de las poliamidas que se estudian en este trabajo son las originadas por los enlaces éster y amida.

<i>Amida A</i>	(3300 cm ⁻¹)	vibración de tensión del N-H
<i>Amida B</i>	(3100 cm ⁻¹)	vibración de combinación de la amida II
<i>Ester</i>	(1750 cm ⁻¹)	vibración del C=O
<i>Amida I</i>	(1650 cm ⁻¹)	vibración de tensión del C=O
<i>Amida II</i>	(1550 cm ⁻¹)	vibración de torsión del N-H y tensión del C-N

Las bandas de amida A, B, I son vibraciones del enlace amida en el plano.

4.2.4. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear es una de las técnicas de las que disponemos en la actualidad que nos sirve para identificar la estructura de los compuestos orgánicos.

Dicha técnica se basa en la interacción entre los distintos niveles de energía de los espines de ciertos núcleos con la radiación electromagnética.

Los núcleos que suelen estudiarse en Química Orgánica son los de hidrógeno y los de carbono. La situación de las señales de absorción para cada núcleo depende en los dos casos del ambiente electrónico, o desplazamiento químico, y se mide en partes por millón, ppm, y suele referirse a un estándar. La adquisición del espectro se realiza en disolución con disolventes deuterados, que, en general, han sido el trifluoroacético, el dimetilsulfóxido, el cloroformo o el agua.

Los espectros se realizaron en el disolvente pertinente a una concentración de 5 a 10 mg/mL para el protón y entre 25 y 50 mg/mL para el carbono.

Los espectros de dicho trabajo se realizaron en un aparato Bruker AMX-300 operando a 300.13 MHz y a 75.48 MHz, para espectros de protón y de ^{13}C , respectivamente. En cada caso particular se indicará el estándar utilizado.

4.2.5. Métodos ópticos

4.2.5.1. Rotación óptica específica

La luz polarizada es aquella que, al considerarla como una onda electromagnética, vibra siempre en el mismo plano.

La rotación óptica consiste en hacer pasar un rayo de luz polarizada monocromática a través de una disolución de una sustancia y detectar el camino de orientación del plano que se ha producido.

El valor de la rotación óptica originada por una sustancia depende de la longitud de onda de la rotación, de la temperatura, de la cantidad de muestra, del disolvente y del propio compuesto ópticamente activo.

La rotación óptica específica se define como:

$$[\alpha] = \alpha / c \cdot l$$

donde: α es la rotación óptica observada

c es la concentración de la disolución en g/mL

l es la longitud de la cubeta en dm

Los poderes rotatorios se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 141, a temperatura ambiente, usando una microcelda de 1 mL de volumen y un camino óptico de 1 dm. Los experimentos se realizaron en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Barcelona. Los disolventes utilizados se detallan en los apartados de síntesis y caracterización.

La rotación monocromática usada fue la correspondiente a la raya D del sodio a una longitud de onda de 589 nm.

4.2.5.2. Dicroísmo circular

Dicha técnica se utiliza para medir la absorbancia A_i o el coeficiente de absorción molar, de un compuesto quiral usando luz polarizada circularmente. El parámetro medido es la elipticidad, θ , en función de la longitud de onda. Los espectros de dicroísmo circular dan absorciones en los grupos cromóforos de las moléculas quirales en especial en la zona del ultravioleta.

El dicroísmo circular es una técnica muy parecida a la del poder rotatorio, por tanto esta afectada por los mismos parámetros que la rotación óptica específica. En algunos casos también viene afectada por el período de tiempo transcurrido entre la preparación de la disolución y la lectura.

El valor encontrado se representa mediante la elipticidad molar frente a la longitud de onda expresada en nm.

Es un método más sensible que el poder rotatorio por lo que se necesitan concentraciones más diluidas y disolventes que no enmascaren las absorciones a estudiar. Los más usados son el agua y ciertos alcoholes.

Las medidas se realizaron en un aparato Jasco 720 informatizado del Servei d'Espectroscòpia de la Universidad de Barcelona.

Los disolventes utilizados fueron el trifluoroetanol y el cloroformo (Scharlau, HPLC), y agua Milli-Q, y el intervalo fue de 200-240 nm (paso óptico 0.2 mm).

La concentración fue de 2 mmoles de grupo cromóforo por mL. Los experimentos se realizaron a temperatura ambiente después de 12 horas de realizar la disolución.

4.2.6. Solubilidad

Un disolvente en contacto con un polímero penetra en el interior de la masa sólida y separa las macromoléculas provocando un fenómeno de hinchamiento, éste hinchamiento crece con la difusión del líquido hasta que la dispersión de las macromoléculas dentro del disolvente es completa.

Cuando la masa del sólido aumenta en contacto con el disolvente, las macromoléculas se distribuyen en una fase hinchada y en una fase solución cuyas cantidades varían según las propiedades del polímero líquido a una temperatura dada. En los polímeros, se observan fenómenos parecidos a la saturación, siendo en general la cantidad de polímero disuelto función de la masa de fase no dispersa.

En general, los fenómenos de solubilidad dependen por una parte de las interacciones que se ejercen entre las moléculas del cuerpo a disolver y las del disolvente, y por otra parte, de las interacciones que mantienen la cohesión molecular del propio sólido a disolver. Si las primeras prevalecen sobre las últimas las moléculas de disolución tendrán tendencia a rodearse de moléculas de disolvente y el compuesto sería soluble. La naturaleza e intensidad de las interacciones solución-disolvente y solución-solución dependerán de los grupos funcionales que posea la cadena macromolecular y la molécula del disolvente y serán principalmente debidas:

1. Interacciones de puentes de hidrógeno
2. Interacciones de Van der Waals
3. Interacciones electrostáticas entre las cargas o dipolos permanentes de las moléculas de los dos componentes.

La solubilidad depende no sólo de las interacciones individuales sino de la posibilidad que tienen estas interacciones de establecerse con el máximo de eficacia entre las moléculas. Por ello la solubilidad estará influida por la simetría de las macromoléculas que permite un orden más o menos regular. Las macromoléculas con un grado alto de

simetría son en general más difícilmente solubles que las que poseen una simetría menor.

La temperatura favorece, en general, la solubilidad de los compuestos macromoleculares, por tanto esta debe de ser controlada. Los ensayos se realizaron a temperatura ambiente y a temperatura de ebullición del disolvente. La forma más común para expresar el comportamiento de las muestras frente a los disolventes es mediante consideraciones cualitativas de insoluble, soluble a temperatura ambiente y soluble alta temperatura.

4.2.7. Calorimetría diferencial de barrido

Mediante dicha técnica se miden los cambios de energía que experimenta una muestra con la temperatura, ya que todos los cambios físicos o químicos de una sustancia van asociados a un cambio de energía. Con esta técnica se pueden determinar, entre otras, las temperaturas en las que se producen cambios de fase, un cambio estructural o un proceso degradativo, entre otras. Además permite determinar las magnitudes energéticas de estos cambios.

Los DSC constan de dos celdas, una de referencia y una para la muestra. En todo momento se mantiene la igualdad de temperatura entre las dos celdas. Cuando la muestra experimenta una transición, los calefactores suministran una energía adicional al material para mantener la misma temperatura entre las dos celdas. La energía suministrada será igual a la energía puesta en juego de la transición y será la energía que nos vendrá representada en el termograma.

En los materiales poliméricos las transiciones térmicas más importantes que pueden presentarse son la temperatura de transición vítrea (T_g) y la temperatura de fusión (T_m).

En los polímeros amorfos la T_g es la única transición que se observa en un termograma y en los polímeros semicristalinos las transiciones más importantes son la T_g y la T_m .

Las condiciones experimentales aplicadas en cada muestra se detallan en el apartado experimental de cada polímero.

Los termogramas se llevaron a cabo en un calorímetro Perkin Elmer Pyris-1, calibrado con indio. El registro se efectuó digitalmente.

4.2.8. Análisis termogravimétrico

Esta técnica mide la pérdida de masa (en general en forma de gas) de una muestra sólida o líquida en función de la temperatura. Se trata por tanto de una balanza de alta precisión conectada a un equipo calefactor de temperatura controlada.

Los cambios que se observan en los termogramas son procesos degradativos que liberan moléculas de pequeño tamaño que se vaporizan. Según la temperatura y la magnitud de cada cambio registrado pueden sacarse conclusiones sobre las reacciones de degradación de cada muestra.

Los análisis de termogravimetría se hicieron en un termoanalizador Perkin-Elmer TGA6. La cantidad de muestra pesada oscila alrededor de 10 mg. El registro se hizo en un intervalo de temperatura de entre 50 y 550°C y a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

4.2.9. Difracción de rayos X

Los diagramas de difracción de rayos X se obtuvieron en una cámara Statton Pinhole modificada (W.H. Warhus, Willmington, Delaware, USA) con registro fotográfico sobre film plano y monocromador de grafito que selecciona la radiación Cu-K_α ($\lambda=0.15418$ nm). La calibración se hizo con sulfuro de molibdeno (d_{200} : 0.6147 nm). Para los registros fotográficos de los difractogramas se utilizó film Kodak DEF-5. La intensidad de las reflexiones de los difractogramas de rayosX se midieron con un microdensímetro Joyce-Loebl MK III CS.

Para las muestras en polvo se utilizaron capilares de paredes delgadas de vidrio sin plomo, especial para rayos X, transparentes a la radiación y con diámetros comprendidos entre 1.0 y 1.5 mm.

Las películas se obtuvieron por evaporación de disoluciones concentradas de polímeros en cloroformo.

Los films de los polímeros se colocaron directamente sobre la superficie del colimador, de manera que el haz incida de forma paralela o perpendicular a la superficie de los mismos.

Los termodifractogramas se registraron a partir de películas de polímero sin orientar depositadas sobre aluminio. Se utilizó un difractómetro Siemens D-500 con radiación $\text{Cu-K}\alpha$, dentro de un intervalo de 2θ comprendido entre 1.5 y 50° . La temperatura fue regulada por un sistema TPK-A y la detección de la radiación se realizó con un contador de centelleo.