

Tesis de Posgrado

Obtención de monómeros asimétricos bifuncionales a partir de productos naturales abundantes : Su uso para la síntesis de poliamidas quirales

Orgueira, Hernan Antonio

Tesis presentada para obtener el grado de de la Universidad
de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Orgueira, Hernan Antonio. (). Obtención de monómeros asimétricos bifuncionales a partir de productos naturales abundantes : Su uso para la síntesis de poliamidas quirales. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_3100_Orgueira.pdf

Cita tipo Chicago:

Orgueira, Hernan Antonio. "Obtención de monómeros asimétricos bifuncionales a partir de productos naturales abundantes : Su uso para la síntesis de poliamidas quirales". Tesis de . Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. .
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_3100_Orgueira.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

**OBTENCION DE MONOMEROS ASIMETRICOS
BIFUNCIONALES A PARTIR DE PRODUCTOS
NATURALES ABUNDANTES.
SU USO PARA LA SINTESIS DE POLIAMIDAS QUIRALES.**

HERNAN ANTONIO ORGUEIRA

DIRECTOR: Dr. OSCAR VARELA

**Tesis presentada para optar al Título de
DOCTOR DE LA UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES**

**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA**

1998

1998

A mis Viejos
A mi abuela Herminda

Mi sincero agradecimiento al Dr. Oscar Varela, quien me propuso este tema de investigación y me brindó sus conocimientos, su trabajo y la confianza necesaria para realizarlo.

Quiero agradecer a las Instituciones y personas que hicieron posible la realización de este trabajo.

A la UBA por las Becas que me otorgó.

Al Departamento de Química Orgánica de la FCE y N, por brindarme la posibilidad de realizar esta Tesis.

A mi compañero de Tesis, Christian Di Nardo.

A Hernán, Mariano, Guillermo, Julieta, Rosalia, Laurita, Laura, Adriana, Jorge, Luciana, Cecilia y Carlos por los ratos de charlas, burlas y disparates.

Al Profesor Juan Galbis del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla (España) por el espacio de trabajo que me brindó en su laboratorio, durante el desarrollo de una pasantía subvencionada por UBA

A mis compañeros de trabajo en España: Paquita, Inma, Joshep, Manolo, Isaac, Migue Largo, Migue Chico y Ana.

Al Dr Manuel Bueno por su invaluable ayuda en la caracterización de los polímeros, discusión y escritura de uno de los trabajos realizados en colaboración.

A los Docentes y Profesores con quienes realicé los cursos del Doctorado.

A mis compañeros de laboratorio, Alejandro, Patricia, Diego, Pablo y Cristian.

A mis compañeros de trabajo del Departamento de Química Orgánica.

A Patricia Zunsain, Carla Marino y Juan Bautista Rodriguez, por la realización de los espectros de RMN.

Al Dr. Juan Carlos Lucas del CITIP por facilitarme el equipamiento para el análisis térmico y cromatográfico de algunas poliamidas. y a la Lic. Cristina Inocenti por realizar los termogramas.

A Galo Soler Iliá, por su ayuda con los análisis por rayos X.

A la Lic.M. Marcote y a UMYMFOR, por los microanálisis realizados.

A mi amigos.

A toda mi familia, que afortunadamente son muchos.

A mi hermana Mariel, a Diego y al chuni Gianfranco.

A Paula.

**Yo solo tengo esta pobre antena
que me transmite lo que decir
una canción, mi ilusión, mis penas
y este souvenir.**

Obtención de monómeros asimétricos bifuncionales a partir de productos naturales abundantes. Su uso para la síntesis de poliamidas quirales.

La escasez prevista para un futuro cercano de los derivados del petróleo y el impacto del uso de los mismos sobre el medio ambiente, ha potenciado en las últimas décadas el desarrollo de nuevos materiales, basados en productos naturales. Para éstos se prevé una biodegradabilidad y biocompatibilidad equiparables a la de los biopolímeros. La introducción de grupos funcionales y de estereocentros en las poliamidas las haría más similares a las proteínas que a los nylons convencionales. A partir de esta premisa, se planteó como objetivo de esta Tesis la síntesis y caracterización de poliamidas quirales estereoregulares, cuyos precursores monoméricos derivaran de productos naturales.

Para la síntesis de poliamidas estereoregulares del tipo AB (nylons-n), se partió de monómeros bifuncionales, como el ácido (*S*)-5-amino-4-metoxipentanoico (AMP), el cual se sintetizó a partir de D-ribonolactona o del ácido L-glutámico. Por policondensación por el método del éster activado se preparó el homopolímero (AMP)_n. Se obtuvieron también, a partir de AMP y los aminoácidos naturales glicina (Gli) y L-alanina (Ala), las siguientes poliamidas estereoregulares: (AMP-Gli)_n, (AMP-Ala)_n y (Gli-AMP-AMP)_n.

Por otra parte, se sintetizaron poliamidas quirales estereoregulares del tipo AABB (nylons-n,n). Se utilizó como molde quiral la 4-(*S*)-carboxil-1,4-butirolactona derivada del ácido L-glutámico. El grupo carboxilo se activó por preparación de un éster lábil y se estudió la policondensación al azar con 1,6-diaminohexano obteniéndose una poliamida no estereoregular (arréctica). Por control de la estereoquímica de la polimerización, se sintetizaron una poliamida sindioréctica y otra isorréctica. También se sintetizó un análogo quiral estereoregular del nylon-2,5; con centros quirales tanto en la porción diácido como diamina. Finalmente se prepararon polimanaramidas.

Los polímeros obtenidos en este trabajo se caracterizaron física y espectroscópicamente. Se estudió la distribución de pesos moleculares y el comportamiento térmico de estos materiales. A efectos de analizar su cristalinidad se efectuaron estudios de rayos X de polvo y de microscopía óptica de luz polarizada. Se determinaron también la higroscopicidad, solubilidad y actividad óptica de las poliamidas sintéticas.

Palabras clave: Poliamidas estereoregulares, Nylons funcionalizados quirales, Monómeros bifuncionales quirales, Polímeros sintéticos.

Bifunctional, asymmetric monomers obtained from common natural products. Their use in the synthesis of chiral polyamides.

The need for conservation of petroleum feedstocks and the increased awareness of the environmental impact of petroleum-based polymers, has drawn attention to the utilization of natural regrowing resources for polymer synthesis. The new materials are expected to display improved properties, such as biocompatibility and biodegradability. The introduction of new functionalities and stereocenters in a polyamide chain strongly modifies its properties, which become similar to those of biopolymers. For this reason, the main goal of this Thesis was the synthesis and characterization of stereoregular polyamides based on common natural products.

Stereoregular polyamides of the AB type (nylons-n) were obtained from chiral, bifunctional monomers such as the (*S*)-5-amino-4-methoxypentanoic acid (AMP), which was synthesized employing D-ribonolactone or L-glutamic acid as starting material. Polycondensation of AMP, by the active ester method, yielded the homopolymer [AMP]_n. Polymerization of derivatives of AMP with the natural amino acids glycine (Gly) and L-alanine (Ala) afforded stereoregular polyamides, such as [AMP-Gly]_n, [AMP-Ala]_n and [Gly-AMP-AMP]_n.

On the other hand, chiral polyamides of the AABB type (nylons-n,n) were synthesized, employing 4-(*S*)-carboxyl-1,4-butyrolactone, as chiral template. The carboxyl group was activated by preparation of a labile ester and the resulting compound was subjected to random polymerization with 1,6-diaminohexane. A non-stereoregular (aregic) polyamide was obtained. However, the polymerization performed under stereocontrol led to a syndioregic and an isoregic polyamides. A polyhydroxy analog of nylon-2,5, having stereocenters in the diacid as well as in the diamine co-monomers, was also synthesized. Finally, stereoregular polymannaramides were prepared.

The polymers obtained in this work were physical and spectroscopically characterized. The molecular weight distribution and thermal behavior of these materials, were studied. The crystallinity was established by means of X ray diffraction analysis and by polarized optical microscopy. The moisture sorption, solubility and optical activity of the synthetic polyamides were determined.

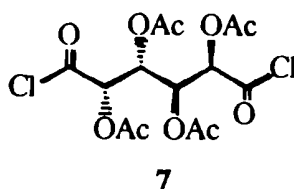
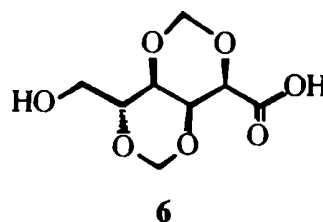
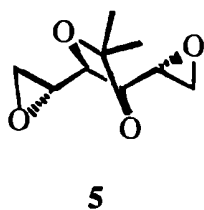
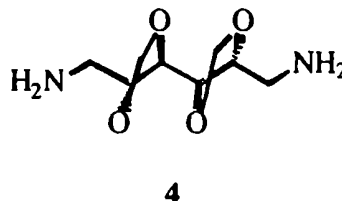
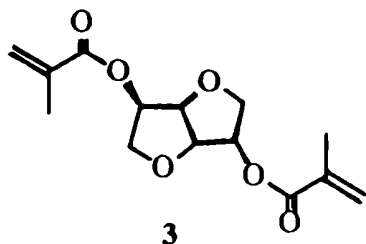
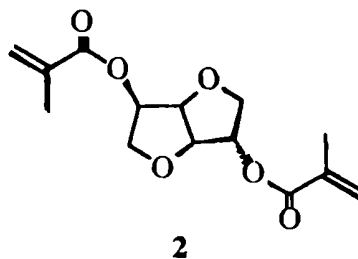
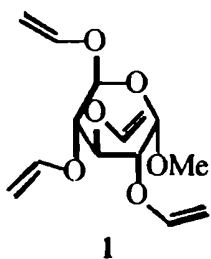
Key words: Stereoregular polyamides, Chiral functional nylons, Chiral bifunctional monomers, Synthetic polymers.

INTRODUCCION

CAPITULO I

La industria de los polímeros comenzó a desarrollarse en el siglo pasado basándose principalmente en la producción de plásticos y gomas a partir del caucho. En el comienzo de la década del '30 se suman al caucho materias primas tales como la caseína, celulosa y lino, que fueron luego sustituidas por compuestos derivados del petróleo. Debido a que en el futuro el acceso a materias primas provenientes de derivados fósiles será limitado (se calcula que hacia mediados del siglo venidero las cuencas estarán extenuadas) desde la década del '40 se comenzaron a desarrollar nuevos materiales poliméricos mediante la síntesis orgánica de monómeros a partir de recursos renovables como los hidratos de carbono, los aminoácidos u otros productos naturales. Entre los primeros monómeros y polímeros obtenidos a partir de productos naturales, y en particular de hidratos de carbono, podemos citar la preparación del metil 2,3,4,6-tetra-*O*-alil- α -D-glucopiranosido (1) el cual por polimerización dio una resina transparente del tipo termorígida.¹ También se prepararon resinas insolubles y transparentes por polimerización de metacrilatos derivados de anhídridos del sorbitol y manitol,² como por ejemplo 2,5-di-*O*-metacrilil-1,4:3,6-dianhídrido-D-sorbitol (2) y 2,5-di-*O*-metacrilil-1,4:3,6-dianhídrido-D-manitol (3). Por fusión de sales cristalinas de 1,6-diamino-2,3:4,5-di-*O*-metilidén-D-manitol (4) con ácidos adípico y sebácico³ se obtuvieron las primeras poliamidas derivadas de hidratos de carbono, las cuales no fueron capaces de dar fibras por estiramiento del material desde el fundido, como en el caso de los nylons comerciales. Una fibra quebradiza y oscura del tipo poliéster, pero insoluble en solventes orgánicos, se preparó por estiramiento desde el fundido en la condensación de 1,2:5,6-dianhídrido 3,4-*O*-isopropilidén-D-manitol (5) con ácido ftálico.⁴ Dado que los monómeros provenientes de los hidratos de carbono no presentaban buena estabilidad térmica durante la fusión, con la consecuencia de bajos rendimientos y materiales con malas propiedades físicas, se comenzó a investigar la polimerización de los monómeros en solución. Así a partir de una solución del ácido 2,4:3,5-di-*O*-metilidén-D-glucónico (6) en piridina y en presencia de cloruro de benzoflo se

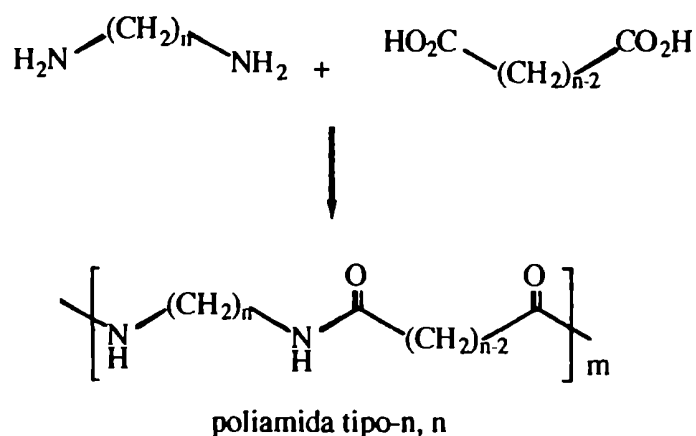
preparó un poliéster,⁵ y por condensación en benceno o cloruro de metileno del dicloruro de 2,3,4,5-tetra-*O*-acetil-galactaroilo (7) con etilendiamina o piperazina se obtuvieron dos poliamidas que resultaron amorfas y con bajas viscosidades intrínsecas.⁶



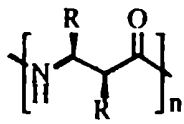
Las propiedades físicas y químicas de los polímeros dependen de la naturaleza de los monómeros que los integran y del tipo de unión existente entre dichos monómeros. Estas propiedades son las responsables de la amplia variedad de aplicaciones prácticas que

presentan estos compuestos, lo que significa que de acuerdo a ciertas necesidades específicas, se puede diseñar un determinado tipo de polímero. En este sentido se han realizado contribuciones en los últimos años, desde el campo de la síntesis orgánica, con la preparación de monómeros capaces de transformarse en estos materiales con requerimientos particulares. Dentro de los materiales poliméricos, las poliamidas alifáticas (nylons®), constituyen un grupo bien conocido por sus aplicaciones tecnológicas. La investigación básica de Carothers⁷ fue fundamental en el desarrollo de estos materiales, los cuales se comercializaron después de la segunda guerra mundial y se encuentran hoy en día entre los polímeros sintéticos más importantes por sus excepcionales propiedades fisicoquímicas. Las propiedades físicas de cada tipo de nylon vienen determinadas esencialmente por la constitución del grupo químico que actúa como espaciador entre las funciones amida a lo largo de las cadenas, siendo en este caso la longitud del segmento polimetilénico el único parámetro variable a considerar. Por ello, mientras que en las proteínas y polipéptidos se observa una rica diversidad de manifestaciones físicas, propiedades y funciones, los nylons presentan un comportamiento mucho más monótono, lo que no es más que el reflejo de su propia uniformidad constitucional. El único modelo estructural conocido para estos nylons es el de cadenas extendidas en zigzag, formando láminas, y con características tanto más parecidas a las de la estructura β de las proteínas cuanto más corta es la secuencia de metilenos. Como resultado, la utilización de los nylons se ha limitado tradicionalmente a aplicaciones de ingeniería, sin hallarse aún desarrolladas sus capacidades como polímeros funcionales. La potencialidad de un polímero como material funcional viene dada por la presencia de grupos químicos activos a lo largo de las cadenas, así como por la propiedades conformacionales que éstas presentan. La inserción regular de centros quirales en las cadenas moleculares, suele provocar la aparición de conformaciones rígidas de un gran interés tanto desde el punto de vista estructural como práctico.

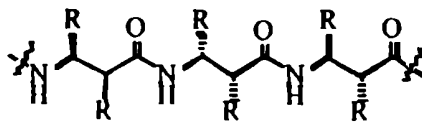
Dependiendo del tipo de monómero de partida utilizado en las reacciones de policondensación, se pueden obtener dos clases de poliamidas, las de tipo-n o las de tipo-n,n. Las poliamidas tipo-n, también denominadas AB, se preparan a partir de un solo monómero ya sea un aminoácido o alguno de sus derivados. Las que se obtienen a partir de dos co-monómeros, una diamina y un diácido (o alguno de sus derivados) se conocen como poliamidas tipo-n,n, también denominadas AABB. Para las poliamidas lineales, n indica el número de carbonos de las unidades constitutivas, incluidos los carbonilos.



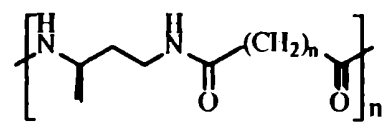
La presencia de carbonos quirales en la unidad repetitiva de un polímero permite ajustar sus propiedades físicas por control de la estereoregularidad y regioregularidad. En el caso de los polímeros del tipo AABB, es muy importante seleccionar la forma estereoisomérica adecuada del monómero, es decir que sea configuracionalmente ordenado o que posea un eje de simetría C_2 , lo cual llevará finalmente a la obtención de polímeros estereoregulares y regioregulares.



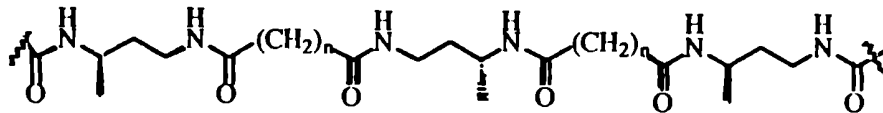
Poliamida estereoregular



Poliamida no estereoregular



Poliamida regioregular



Poliamida no regioregular

Dentro de los polímeros sintéticos derivados de productos naturales, si bien las poliamidas no han llegado a alcanzar el grado de desarrollo de los poliésteres, constituyen junto con los poliuretanos y los polianhídridos el segundo grupo importante de biomateriales biodegradables. La mayor resistencia a la hidrólisis de la función amida determina que la degradación de las poliamidas sea considerablemente mas lenta que la de los poliésteres. Pero por el contrario, las propiedades mecánicas son claramente superiores⁸ y esta característica les confiere especial atractivo como biomaterial.

Los polímeros obtenidos a partir de monómeros derivados de productos naturales supone, hoy día, una estrategia atractiva para el desarrollo de nuevos biomateriales. Así se observa como nuevos poliésteres y poliamidas derivadas de sustancias como los ácidos glicólico (PGA) y láctico (PLA), copolímeros PGA-PLA, poli(β -hidroxibutirato) (PHB) y copolímeros y α -aminoácidos naturales han irrumpido con fuerza en el mercado desplazando a productos hasta ahora tradicionales (catgut, celulosas modificadas) o incluso propiciando nuevas aplicaciones tales como implantes bioreabsorbibles y dosificadores de fármacos.⁹⁻¹¹ Estos materiales presentan una buena biodegradabilidad¹²⁻¹⁴ y una biocompatibilidad aceptables,¹⁵ al menos equiparable a la que presentan los materiales de origen natural.

Los hidratos de carbono y los α -aminoácidos constituyen un grupo diverso de sustancias naturales portadoras de estereocentros, únicos por su sistemática constitucional. Estos compuestos se emplean como moldes quirales para la preparación de monómeros, útiles en la síntesis de poliamidas. Los monómeros utilizados para la obtención de poliamidas pueden ser aminoácidos, lactamas, diaminas y diácidos.

Entre las desventajas que podemos encontrar en el empleo de los hidratos de carbono como material de partida para la preparación de polímeros está la de su multifuncionalidad, lo cual obliga a emplear repetidamente técnicas de protección y desprotección de grupos funcionales hasta conseguir el monómero adecuado. Esto, en la mayoría de los casos, alarga el procedimiento sintético del polímero aunque bien es cierto que generalmente los métodos de protección-desprotección utilizados en la química de los hidratos de carbono están bien establecidos.

Las primeras poliamidas derivadas de productos naturales con propiedades físicas y químicas de interés se describieron por primera vez en la década del '60, cuando se consiguieron mejoras significativas en la polimerización, con la aplicación de la técnica de policondensación interfacial.¹⁶ Así Bird y col.^{17,18} prepararon tres series de poliamidas no estereoregulares, utilizando derivados de la glucosa, idosa y galactosa y una poliamida estereoregular utilizando derivados de la manosa. Los monómeros sintetizados fueron 1,6-diamino-1,6-dideoxi-di-*O*-metilénhexitoles, los cuales se policondensaron con cloruro de sebacoílo y adipoílo, y dicloruros de ácidos di-*O*-metilén-aldáricos, los cuales se polimerizaron con hexametilén y decametilén diaminas. También se prepararon polímeros por condensación de 1,6-diamino-1,6-dideoxi-di-2,3:4,5-*O*-bencilidén-galactitol y 1,6-

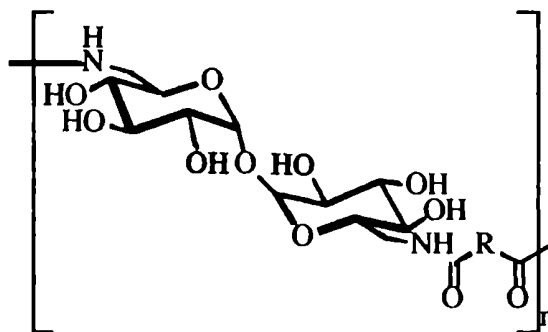
diamino-1,6-dideoxi-2,3:4,5-di-*O*-bencilidén-manitol con dicloruro de sebacoilo. Hay que destacar que dichas poliamidas presentaron altas viscosidades intrínsecas y se obtuvieron con rendimientos satisfactorios y que en vista de su potencial aplicación, algunas han sido patentadas.¹⁹

En la década del '70 las poliamidas basadas en hidratos de carbono fueron extensamente investigadas por Ogata y col.²⁰⁻²⁸ Estos investigadores fueron los pioneros en la preparación de nylons hidroxilados empleando ácidos aldéricos activados no protegidos. Así describieron la condensación del dietilgalactarato y dimetiltartrato con diaminas de distinta longitud de cadena y posteriormente publicaron un estudio de biodegradación sobre estas poliamidas.²⁹ Las policondensaciones se realizaron a temperatura ambiente en solventes polares tales como metanol, DMSO, y *N*-metilpirrolidona. Se observó que en general los diésteres que contenían heteroátomos como O y S unidos al C- α al carbonilo polimerizaban con las diaminas en condiciones suaves.

Como continuación de esas investigaciones iniciales la síntesis de poliamidas a partir de azúcares se ha potenciado en las últimas décadas. A efectos de ordenar la literatura sobre esta temática, en este capítulo de revisión hemos agrupado los trabajos de acuerdo al compuesto de partida utilizado. Por ejemplo, el precursor quiral de la poliamida puede ser una diamina o un aminoácido derivados de hidratos de carbono, o un ácido aldónico o tartárico, etc. Este criterio ha dado lugar a cada una de las secciones desarrolladas a continuación.

1.1-Poliamidas obtenidas a partir de diaminas quirales derivadas de hidratos de carbono.

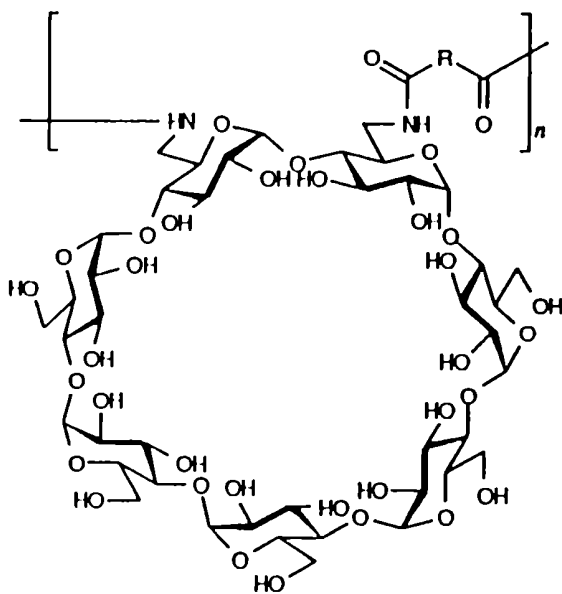
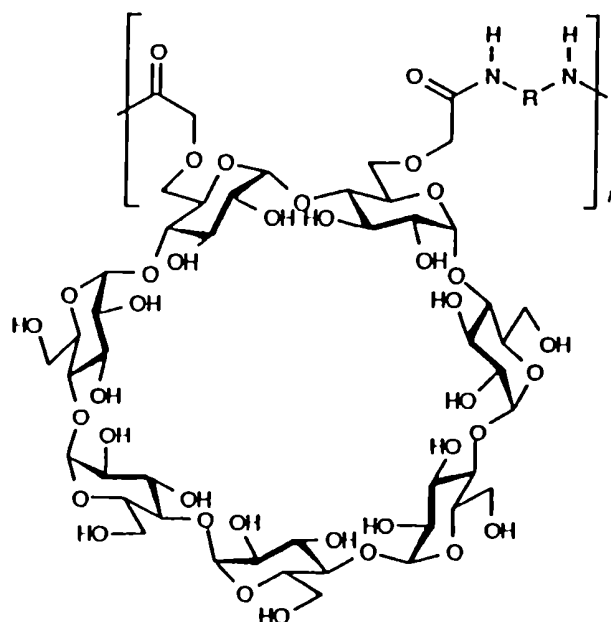
Como los hidratos de carbono en general carecen de grupos amino, generalmente, la introducción de estos se ha llevado a cabo mediante la preparación de un éster sulfónico seguido de desplazamiento nucleofílico por azida y subsiguiente hidrogenación para dar la amina. Alternativamente, un grupo hidroxilo primario se puede convertir directamente en azida por un procedimiento "one pot" usando el método modificado de Appel^{30,31} con trifenilfosfina, *N*-bromosuccinimida, y azida de sodio. Siguiendo en parte estas metodologías se empleó como diamina a un disacárido simétrico de glucosa, la trehalosa (disacárido no reductor), que al no contener un grupo hidroxilo hemiacetálico facilitó la preparación de dicho 6,6'-diamino derivado. La polimerización del mismo con diácidos condujo a las poliamidas del tipo 8.



8

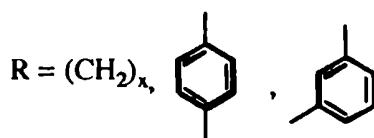
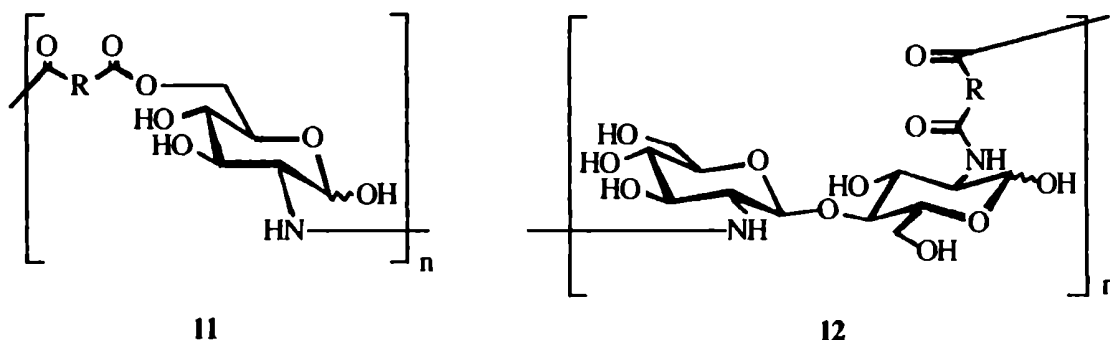
La síntesis de otros diamino disacáridos es complicada y solo se obtienen con bajos rendimientos. Sin embargo, está patentada³² la síntesis de un diamino derivado de la sacarosa de importancia industrial. Los procedimientos industriales para la introducción del grupo amino y carboxilo, tales como aminación reductiva y oxidación catalítica,³³ son adecuados y se han utilizado para la síntesis de aminosacáridos.

Como es de suponer, en lo que respecta a los oligosacáridos, la síntesis de los monómeros adecuados es problemática, con la excepción de las ciclodextrinas (CDs). Se ha patentado³⁴ la síntesis de β -CD-poliámidas y su uso como membranas. Las diamino CDs se prepararon *via* los ditosil y diazido derivados y posterior hidrogenación de los mismos. La policondensación con cloruros de ácidos dicarboxílicos se realizó en una mezcla de agua-DMF para dar **9**. Los monómeros CD que contienen ácidos dicarboxílicos se obtuvieron por doble carboximetilación con ácido iodoacético y las poliámidas **10** se obtuvieron por reacción de estos carboximetil CD derivados con diaminas alifáticas.

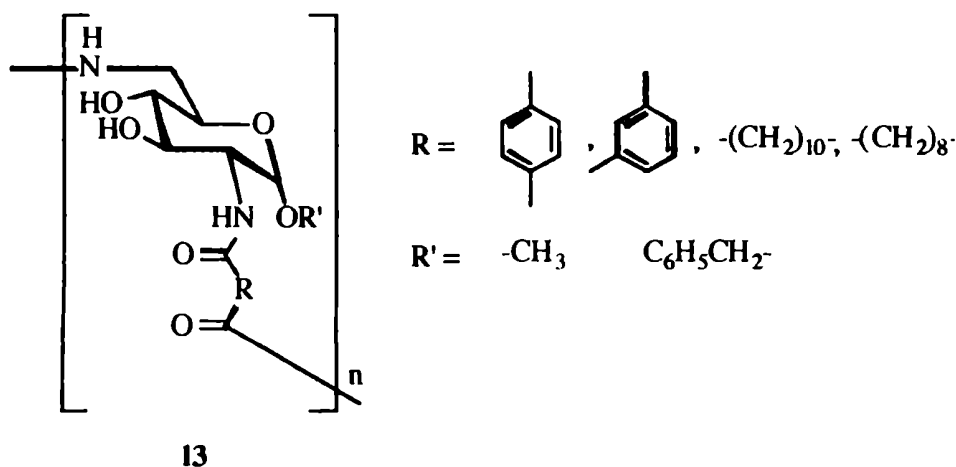
**9****10**

Por polimerización de la D-glucosamina con ácidos dicarboxílicos, Kurita y col.³⁵ prepararon la poliesteramida **11** con viscosidades intrínsecas del orden de 0,1 - 0,3 dl/g. Estos autores utilizaron también a la unidad de disacárido de la quitina y dicloruros de ácidos para preparar una serie de poliámidas³⁶ del tipo **12**. La incorporación de grupos aromáticos confiere rigidez a estos materiales, de los cuales se prepararon películas

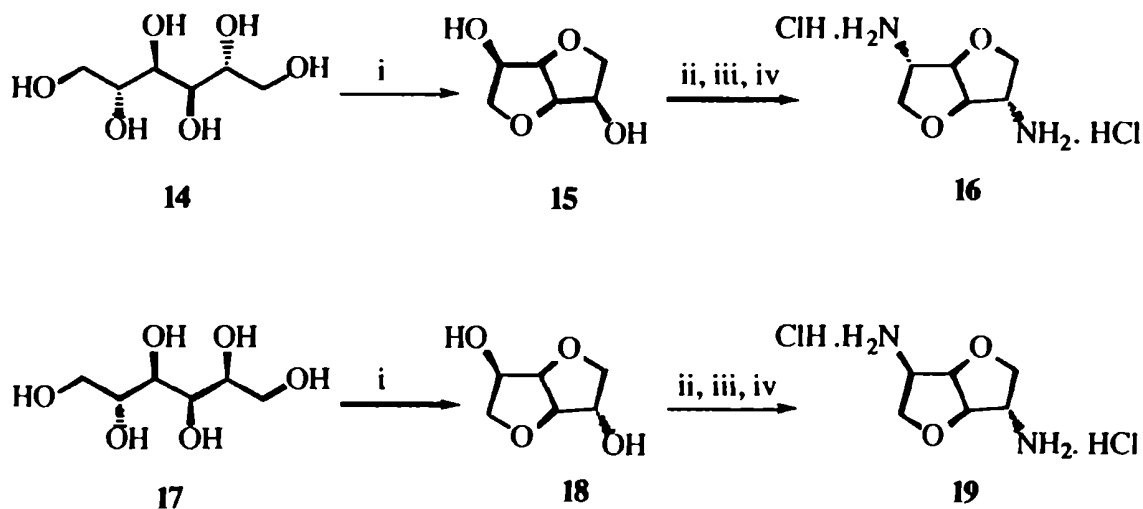
transparentes, que mostraron ser aptos para utilizarlos como membranas permeables para diálisis.



Thiem y col.³⁷ utilizaron los metil y bencil glicósidos del 6-aminoderivado de la D-glucosamina para la preparación de nuevas poliamidas, como por ejemplo 13, para ello emplearon reacciones de policondensación interfacial con cloruros de diácidos. Los pesos moleculares de estos polímeros están en el rango de 10.000 - 24.000, mientras que los preparados por policondensación en solución sólo resultaron ser oligómeros.



Los 1,4:3,6-dianhidrohexitoles son compuestos termoestables convenientes para la síntesis de poliésteres³⁸ y poliuretanos.^{39,40} También los 1,4-anhidroalditoles han sido utilizados en la síntesis de poliésteres.⁴¹ Más recientemente Thiem y col.⁴² prepararon poliamidas quirales a partir del manitol (14) y del sorbitol (17) *via* los correspondientes 1,4:3,6-dianhidrohexitoles 15 y 18. Estos se transformaron en los respectivos diamino derivados 16 y 19, como se indica en el esquema I.

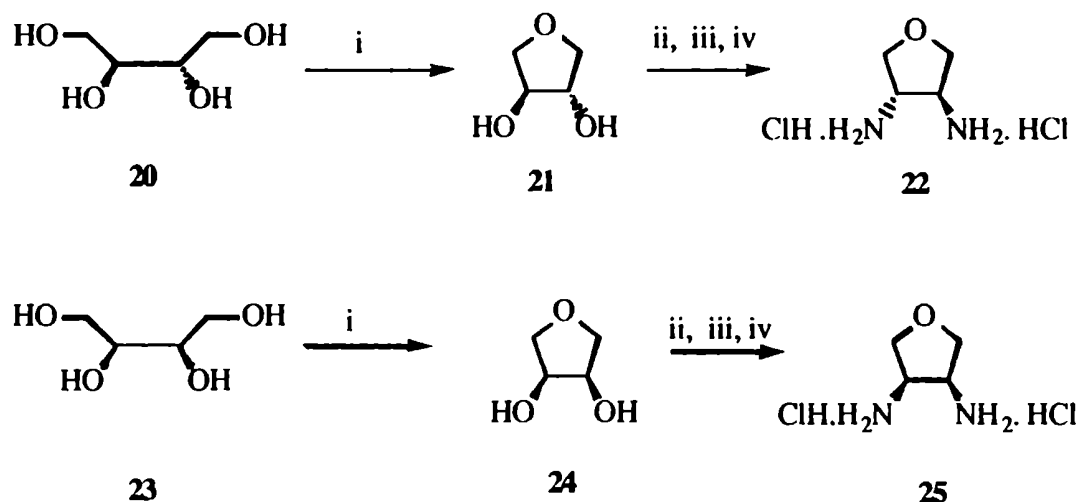


i- H₂SO₄ / calor, ii- TsCl / C₅H₅N, iii- N₃Na / DMF, iv- Pd / H₂, CH₃OH, HCl,

Esquema I

Los 1,4 anhidroalditoles 21 y 24 (Esquema II) de configuración *treo* y *eritro* se prepararon a partir de D,L-treitol (20) y D-eritritol (23). Estos se convirtieron en sus respectivas diaminas 22 y 25, utilizando el mismo camino sintético descrito anteriormente. Las diaminas 16, 19, 22, 25 obtenidas se policondensaron con cloruros de ácidos dicarboxílicos alifáticos y aromáticos. Las polimerizaciones se llevaron a cabo por el método de policondensación interfacial en emulsiones de distintos solventes orgánicos (CCl₄, CHCl₃, tolueno), con solución acuosa de Na₂CO₃ y lauril sulfato ácido de sodio como emulsificante. Se obtuvieron así respectivamente, las poliamidas 26, 27,

28 y **29** con rendimientos entre 60 y 80%. Las poliamidas **26** y **27** provienen de monómeros enantioméricamente puros y resultan ópticamente activas.



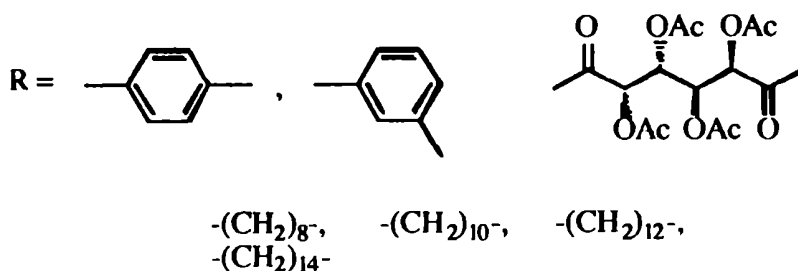
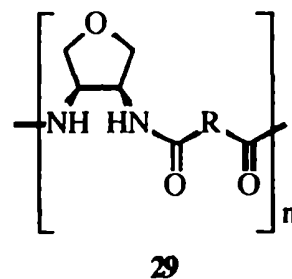
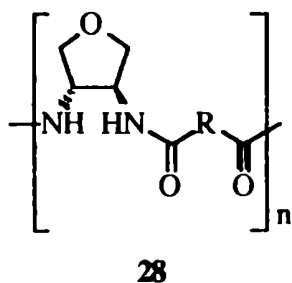
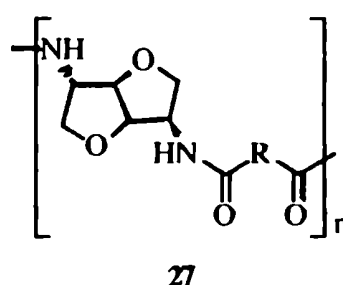
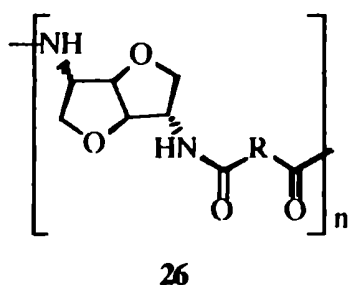
i- H_2SO_4 / calor, ii- $\text{TsCl} / \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, iii- $\text{N}_3\text{Na} / \text{DMF}$, iv- $\text{Pd} / \text{H}_2, \text{CH}_3\text{OH}, \text{HCl}$.

Esquema II

La poliamida **26** es estereoregular ya que el monómero quiral **16** posee un eje de simetría C_2 (una distribución simétrica de estereocentros de configuración SRRS), lo cual hace indistinta su orientación en la cadena polimérica. La poliamida **27** es no estereoregular, debido a que se realizó una polimerización al azar (random) del monómero **19**, que es quiral (RRRS) y no posee un eje de simetría C_2 . Esto origina que la diamina tenga más de una forma de ubicarse en la cadena polimérica, siendo las combinaciones posibles de unión R-(R, S)-R / S-(R, S)-S / S-(R, S)-R / R-(R, S)-S. Las poliamidas **28** y **29** son ópticamente inactivas pues el monómero **22** precursor de **28** es racémico y **25**, precursor de **29**, es una forma *meso*.

Estudios realizados por calorimetría térmica diferencial (DSC) revelaron que la mayoría de estas poliamidas eran semicristalinas, y que mostraban comportamientos térmicos similares a los encontrados en nylons convencionales. Los pesos moleculares M_n para las poliamidas **27**, **28** y **29**, determinados por cromatografía de exclusión molecular

por tamaño (SEC) en *N*-metilpirrolidona y calibración con patrones de poliestireno, resultaron comprendidos entre 5.000 y 25.000, en cambio para la poliamida **26** de configuración *mano* los M_n fueron del orden 3.000 - 8.000. La disminución en el M_n podría deberse al impedimento estérico entre los grupos amino en la configuración *mano*.



Estos autores también prepararon poliamidas en las cuales ambas unidades provenían de hidratos de carbono, usando el dicloruro del ácido 2,3,4,5-tetra-*O*-acetilgalactárico⁴³ y las diaminas **16**, **19**, **22**, **25**. Los polímeros resultantes se desacetilaron en amoníaco acuoso para dar las correspondientes poliamidas hidroxiladas las cuales resultan

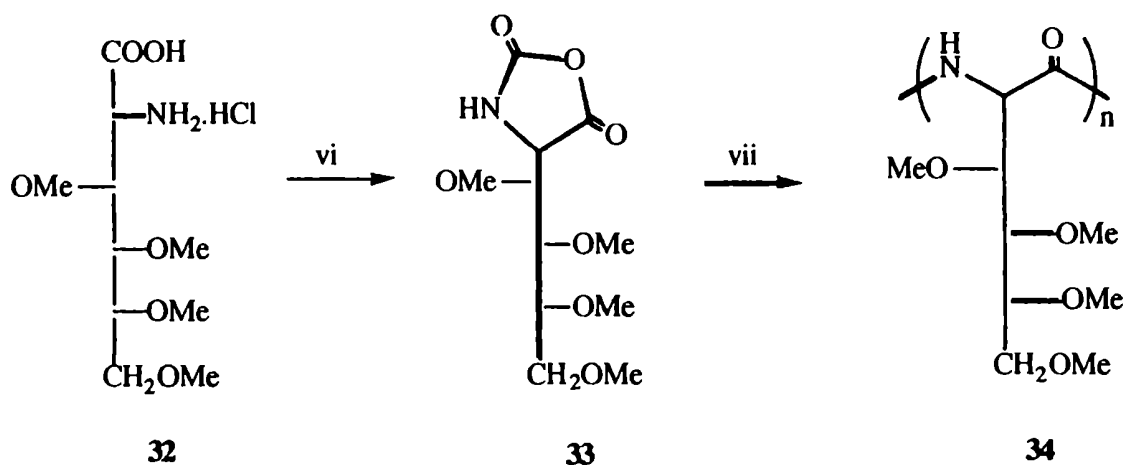
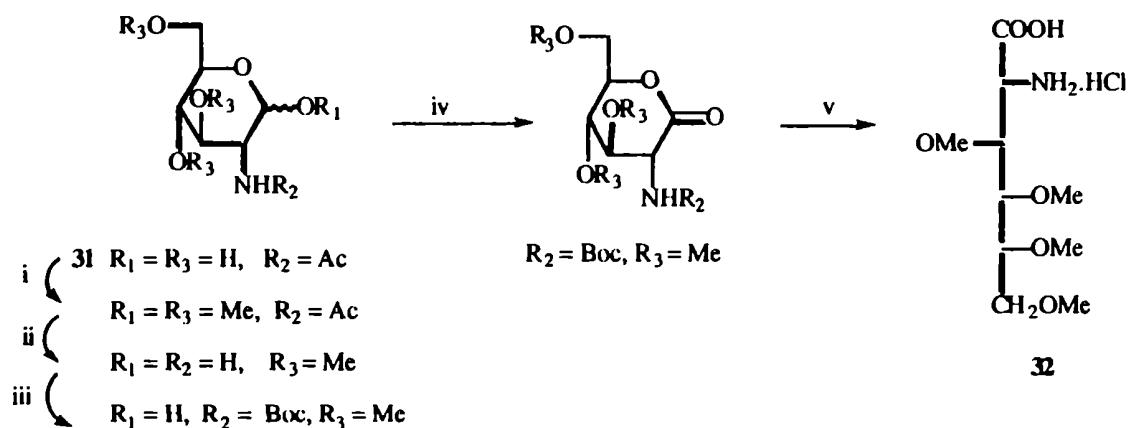
solubles en DMSO, MeOH, y agua pero insoluble en éteres o solventes clorados. Los ácidos aldáricos se han empleado en la síntesis de poliamidas polihidroxiladas, tema que se discute en la sección III.

1.2-Poliamidas obtenidas a partir de monómeros "aminoácidos" derivados de hidratos de carbono.

Durante los años '80 se realizó con mayor intensidad la síntesis de aminoácidos, diácidos y diaminas a partir de azúcares, para obtener poliamidas quirales y estereoregulares.⁴⁴ Asimismo, se caracterizaron los materiales obtenidos por viscosimetría, determinación de la distribución de pesos moleculares mediante SEC y por su comportamiento térmico a través del análisis por DSC y del análisis termogravimétrico (TGA). Sus características estructurales se determinaron mediante técnicas espectroscópicas de RMN ¹H y ¹³C, FTIR y difracción de rayos X de polvo y de fibras orientadas. Autores japoneses prepararon varios materiales poliméricos semisintéticos basados en hidratos de carbono. Estos polímeros presentaban la rigidez y maleabilidad de los polímeros sintéticos combinadas con la biodegradabilidad y biocompatibilidad característica de los hidratos de carbono. La primera poliamida estereoregular del tipo Perlon® (Nylon-6) derivada de hidratos de carbono fue sintetizada por Tokura y col.⁴⁵ El monómero se preparó por carboximetilación de la glucosamina en C-6 con ácido monocloroacético y se polimerizó en DMF utilizando como catalizador fosforil azida. La poliamida resultante **30** se utilizó como modelo para reconocer lecitinas, y su peso molecular ($M_w = 15.000$) se determinó por electroforesis y cromatografía por permeación en geles.

Galbis y col.⁴⁶ emplearon *N*-acetil D-glucosamina (**31**) para sintetizar el monómero **33**, precursor directo de la poliamida **34**, un análogo quiral estereoregular del nylon-2. El compuesto **33** proviene de la activación de **32** con tricloroformiato de metilo, y este último se sintetizó en cinco pasos como se indica en el esquema III.⁴⁷ El rendimiento de la reacción de polimerización de **33** fue del 90% en DMF y 85% en CH₂Cl₂. La poliamida **34** presentó un peso molecular de 10.000, determinado por SEC, una viscosidad intrínseca de 0.2 dl/g y un peso molecular viscosimétrico de 25.000 por aplicación de la ecuación viscosimétrica conocida para el poli(γ -bencil- α -glutamato). El análisis por DSC reveló que esta poliamida descompone por encima de 225 °C.

La glucosa también se empleó como molde quiral para la síntesis de otra poliamida.⁴⁶ Así, a partir del metil α -D-glucopiranosido⁴⁸ se preparó el azidoácido **35** (Esquema IV), el cual se convirtió en el aminoácido activado **37** potencial precursor de la poliamida **42**. Sin embargo, en las condiciones de polimerización, se observó que la conversión de **37** a la lactama **38** está favorecida, por lo cual fue necesario preparar el dímero **40** mediante la condensación de **36** y **39**, para evitar la ciclización intramolecular del monómero (Esquema V). El compuesto **40** se convirtió en cuatro pasos en el clorhidrato **41** que es el precursor directo de la poliamida **42**, un análogo quiral y estereoregular del nylon-6.



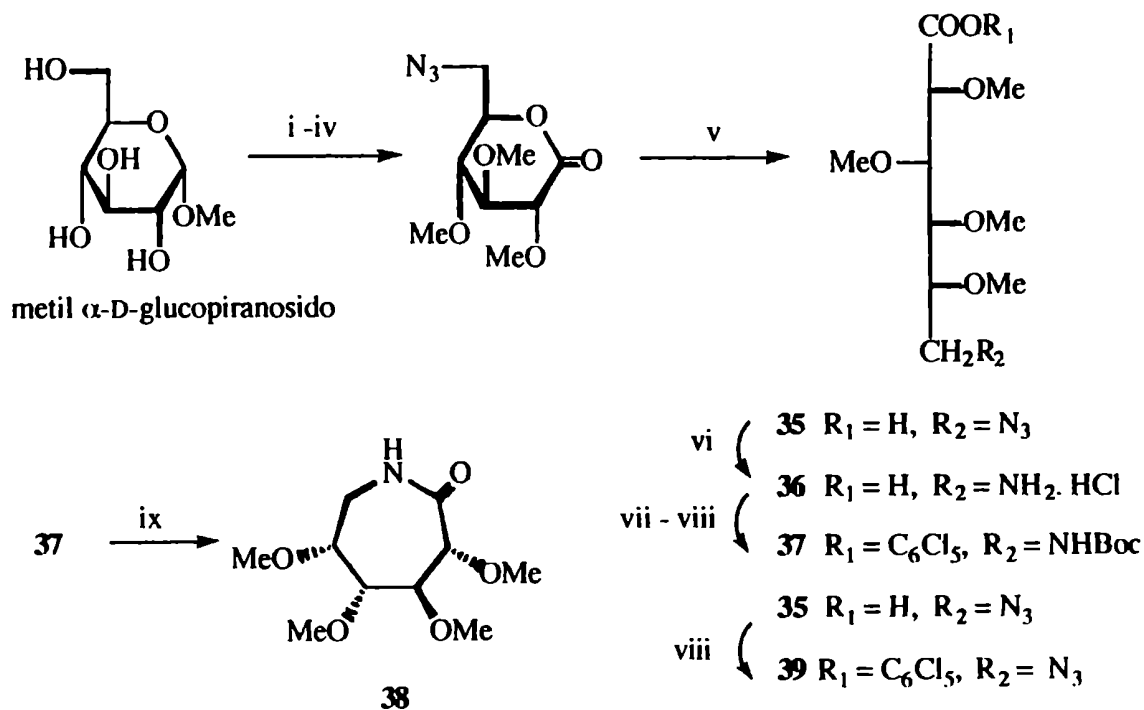
i- $\text{Me} / \text{KOH} / \text{DMF}$, ii- $\text{HCl}(\text{aq})$ iii- $(\text{Boc})_2\text{O} / \text{Et}_3\text{N} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$, iv- $\text{clorocromato de piridina}$, v- $\text{Me} / \text{KOH} / \text{THF}$, vi- TCF / THF , vii- $\text{Et}_3\text{N} / \text{DMF}$

Esquema III

La poliamida **42** presentó una viscosidad intrínseca de 1,6 dl/g y un peso molecular estimado por SEC, utilizando CH_2Cl_2 como solvente de elución cercano a 200.000. Este valor inusualmente grande para poliamidas obtenidas por el método de condensación del éster activo, puede deberse a la formación de agregados moleculares en CH_2Cl_2 . Un valor más razonable (67.000) se obtuvo por viscosimetría, aplicando la ecuación viscosimétrica de Mark-Houwink para el nylon-6,6.

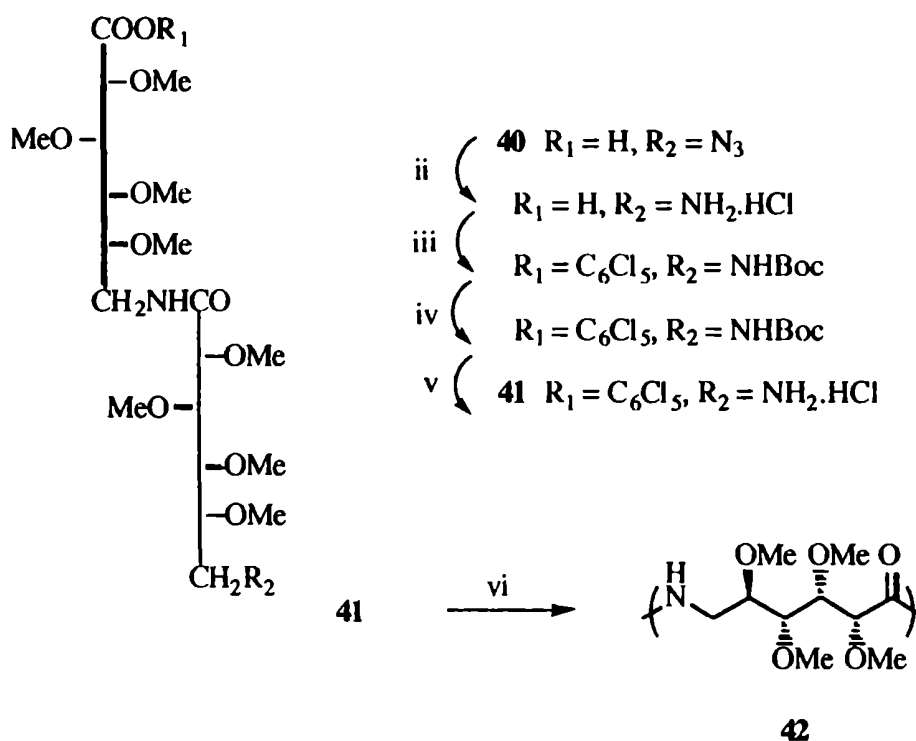
Las poliamidas **34** y **42**, a diferencia de los nylons convencionales, resultaron solubles en cloroformo. Esta propiedad es común en poliamidas estereoregulares que contienen estereocentros en la cadena principal. En concordancia, **42** muestra un difractograma de rayos X de polvo bien definido, lo cual evidencia una estructura cristalina marcadamente diferente de la de los nylon-6 convencionales.

Una observación interesante es que en la mayoría de estos nylons quirales enantioméricamente puros, los poderes rotatorios ($[\alpha]_D$) son muy superiores a los de sus monómeros precursores.



i- $\text{TsCl} / \text{C}_2\text{H}_5\text{N} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$, b- $\text{N}_3\text{Na} / \text{DMF}$, ii- $\text{IMe} / \text{KOH} / \text{DMSO}$, iii- $\text{HCl} \text{ 2M} - 100^\circ\text{C}$
 iv- $\text{DMSO} / (\text{AcO})_2\text{O}$, v- $\text{IMe} / \text{KOH} / \text{THF}$, vi- H_2 / Pd , vii- $(\text{Boc})_2\text{O} / \text{THF}$, viii-
 $\text{C}_6\text{Cl}_5\text{OH} / \text{DCC} / \text{EtOAc}$, ix- 1) $\text{HCl}(\text{g}) / \text{EtOAc}$, 2) EDPA .

Esquema IV

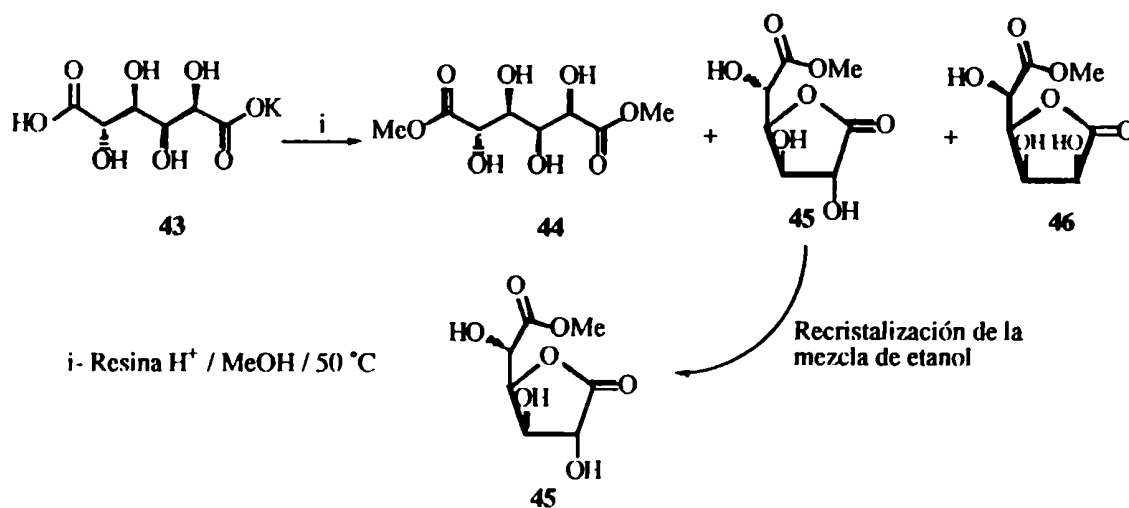


i- EDPA / DMF, ii- H_2 / Pd, iii- $(\text{Boc})_2\text{O}$ / THF, iv- $\text{C}_6\text{Cl}_5\text{OH}$ / DCC / EtOAc, v- HCl(g) / EtOAc, vi- EDPA / DMF.

Esquema V

1.3-Poliamidas obtenidas a partir de ácidos aldáricos.

En relación al uso de ácidos aldáricos para la obtención de polihidroxipoliamidas, Hoagland^{49,50} estudió el mecanismo de la aminólisis en la policondensación del dietilgalactarato y dietilxilarato de potasio no protegidos con etiléndiamina y demostró que la lactonización ocurre antes que la polimerización. Aplicando este concepto, Kiely y col.^{51,52} prepararon y patentaron varios nylons hidroxilados no estereoregulares (**47**)(Esquema VII) por policondensación de la 1,4-lactona del D-glucarato de metilo (**45**) con alquildiaminas. El diácido activado **45** se preparó con un rendimiento del 60% a partir del D-glucarato de monopotasio (**43**), como se indica en el esquema VI.



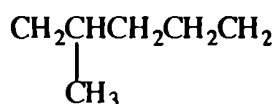
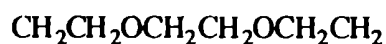
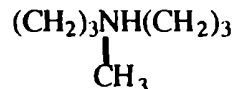
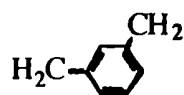
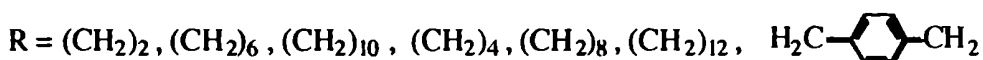
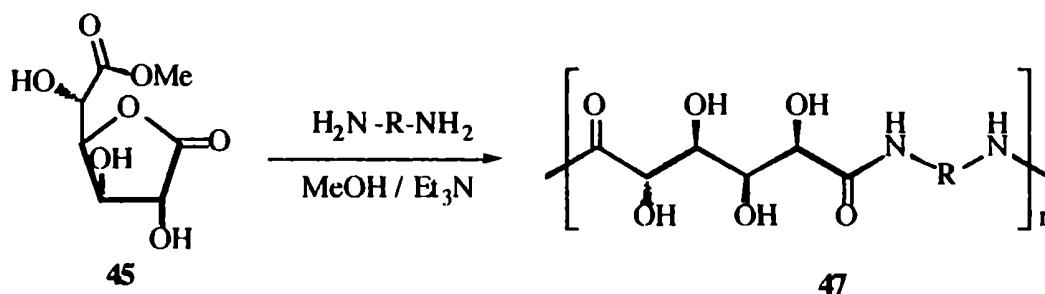
i- Resina H⁺ / MeOH / 50 °C

Recristalización de la
mezcla de etanol

Esquema VI

La ventaja de utilizar 45 en lugar de la mezcla de compuestos 44, 45 y 46 en la reacción de polimerización es que 45 es un compuesto puro, cristalino y fácilmente pesable, lo cual permite controlar la estequiometría de la reacción, factor determinante en el grado de polimerización. La reacción de policondensación (Esquema VII) se llevó a cabo en metanol en presencia de trietilamina con rendimientos comprendidos entre el 60 y 90%. El cambio de la diamina producía considerables diferencias en las propiedades físicas de las poliamidas 47, así las poliamidas con diaminas de dos o cuatro carbonos son solubles en agua, mientras que las de seis o más son insolubles. Las poliamidas 47 derivadas de diaminas alifáticas lineales o aralílicas son sólidos cristalinos con altas temperaturas de fusión, mientras que las provenientes de diaminas con cadena ramificada son menos cristalinas y tiene bajos puntos de fusión. Los pesos moleculares se determinaron por dos métodos: a) aplicación del método de integración en el espectro de RMN- ¹H por comparación del área de las señales de los H metilénicos vecinos a los grupos amida y las de los H metilénicos vecinos a los grupos amino terminales, y b) por aplicación del método SEC a los derivados per-*O*-trimetilsililados, utilizando como solvente THF y patrones de poliestireno monodispersos de distinto peso molecular. Los datos obtenidos por los dos

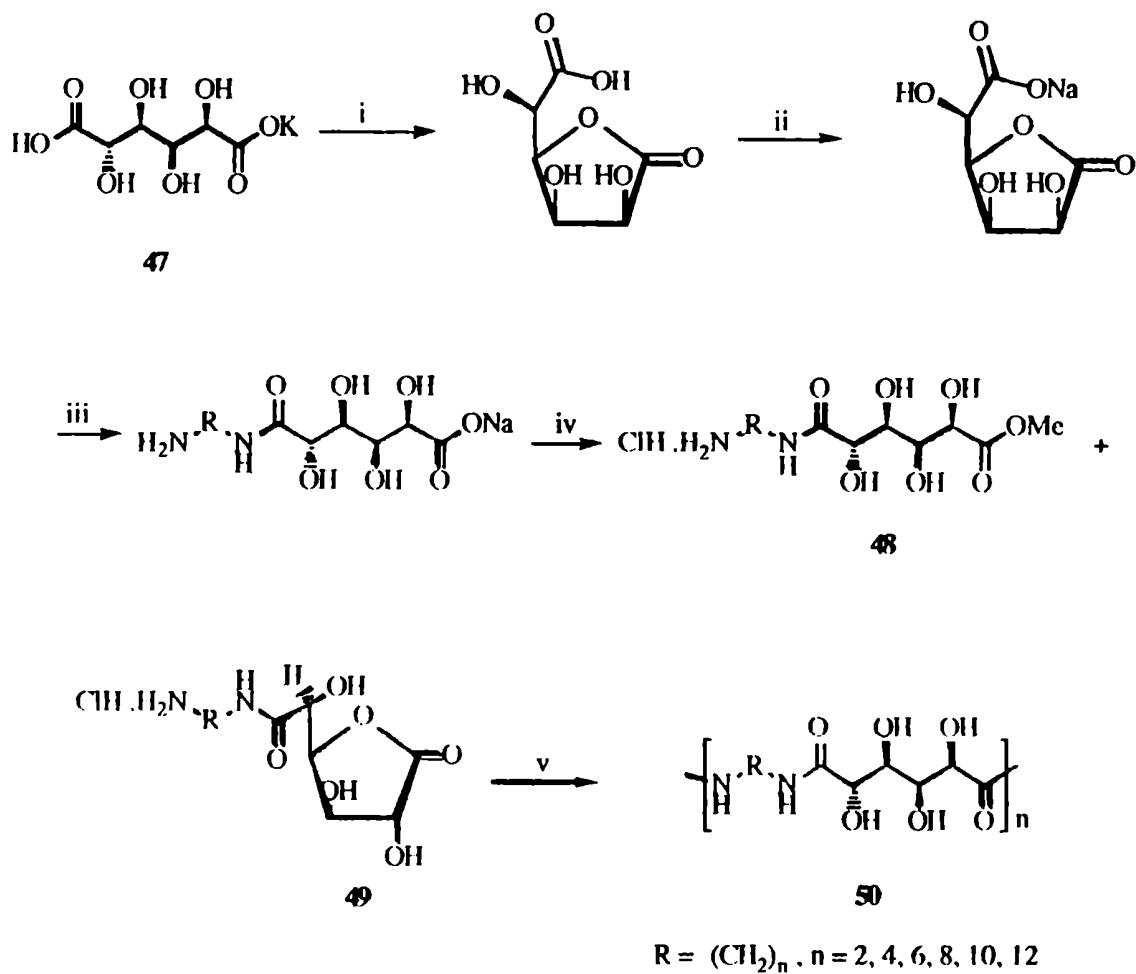
métodos resultaron razonablemente consistentes y están comprendidos para el M_n entre 1.700 y 2.500, y para el M_w (sólo por SEC) entre 3.500 y 3.800.



Esquema VII

Con el objeto de estudiar el efecto de la estereoregularidad de estos nylons sobre sus propiedades físicas, los mismos autores,⁵³⁻⁵⁵ diseñaron y patentaron una ruta sintética simple (Esquema VIII) para obtener un monómero ordenado que al polimerizar, condujera a un nylon hidroxilado estereoregular (**50**). Dicha secuencia sintética no requiere protección ni desprotección de los compuestos intermediarios. La estrategia empleada para preparar estos nylons hidroxilados estereoregulares se basa en la diferencia de reactividad de los dos grupos ácidos carboxílicos terminales del ácido D-glucárico, lo cual posibilita la preparación regioselectiva de una aminoalquilmonoamida metil éster (**48**) o lactona (**49**). Dado que tanto **48** como **49** tienen configuración idéntica, su policondensación conducía a la poliamida estereoregular **50**. Las propiedades físicas, como la distribución de pesos moleculares, temperaturas de fusión y solubilidad, de estas poliamidas son bastante

similares a las de estos mismos polímeros obtenidos en forma random y que resultan no estereoregulares.



i- resina H^+ / agua, ii- NaOAc / H_2O , iii- $H_2N-R-NH_2$ / MeOH, iv- MeOH / HCl,
v- I_3N / MeOH

Esquema VIII

Okada y col.⁵⁶ describieron las condensaciones de D-glucaro y D-manaro-1,4:6,3-dilactonas con alquildiaminas realizadas en DMF y DMSO y observaron que la reactividad de la dilactona de configuración *mano* era menor que la de configuración *gluco*,

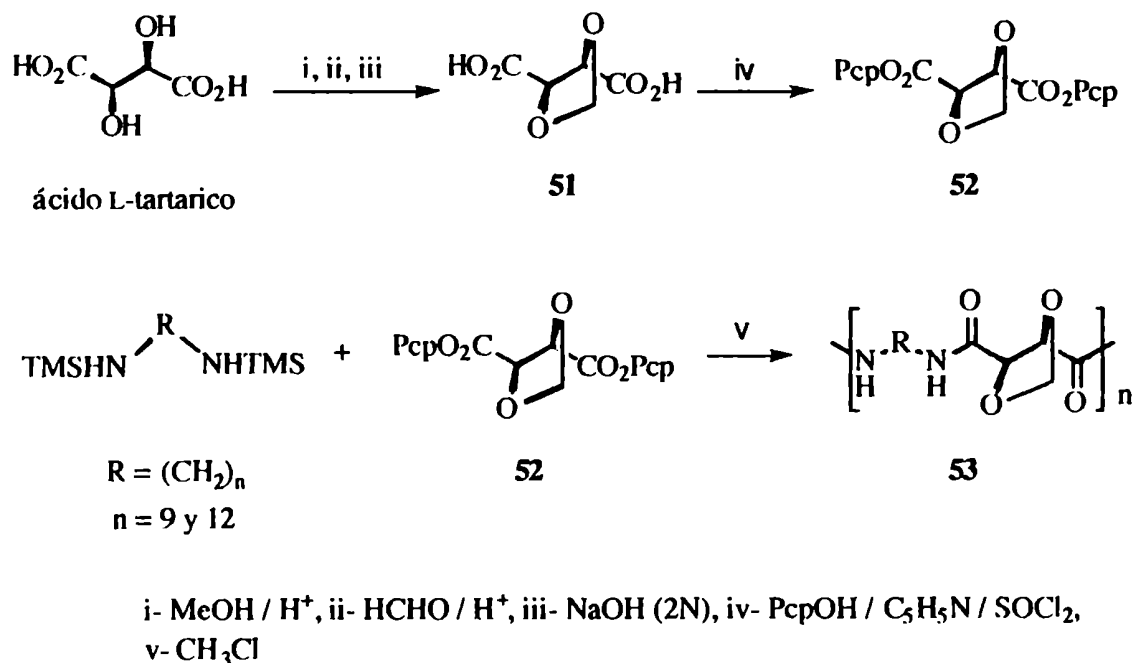
posiblemente debido a factores estéricos. Por esta razón los polímeros de configuración *mano* se obtuvieron con menores rendimientos y menores pesos moleculares.

También se ha descrito la preparación⁵⁷ de un nylon hidroxilado con una estructura más rígida el poli(*p*-xililén D-glucaramida), mediante la condensación de la D-glucarodilactona con la *p*-xililéndiamina.

1.4-Poliamidas obtenidas a partir del ácido tartárico.

Entre la poliamidas estereoregulares ópticamente activas de publicación más reciente se encuentran las derivadas del ácido 2,3-*O*-metilén-L-tartárico (**51**), sintetizadas por Muñoz-Guerra y col.⁵⁸ Estos autores aplicaron el método de policondensación desarrollado por Katsarava⁵⁹ el cual se basa en la activación del diácido, por la formación del bis-pentaclorofenil éster, y de la diamina por la formación del bis-*N*-trimetilsilil derivado. Así el éster activo **52** se condensó con diaminas activadas obteniéndose las correspondientes poliamidas **53** (Esquema IX). La estereoregularidad de estas poliamidas viene determinada por la idéntica configuración de los centros quirales del ácido L-tartárico (ambos *R*). Las poliamidas sintetizadas por Muñoz-Guerra presentaron propiedades muy superiores a las preparadas por Ogata y col.,^{26,27} quienes habían intentado sintetizar estas mismas poliamidas por otros métodos y obtuvieron polímeros atácticos, de bajo peso molecular. Esto prueba que el método de los monómeros activados es más eficiente. Se observó que el cambio de solvente en la polimerización de **52** (DMSO, HMPA, NMP, CHCl₃) no afecta el rendimiento de la reacción ni el poder rotatorio ($[\alpha]_D$) del polímero obtenido, pero sí produce cambios en el grado de polimerización, lo cual se refleja en cambios en la distribución de pesos moleculares, viscosimetría y comportamiento térmico. La difracción de rayos X de polvo de estos materiales produjeron patrones que dependen de la "historia" de los mismos. En general, se requieren bajas velocidades de evaporación o precipitación para obtener polímeros capaces de dar diagramas de difracción bien definidos. Contrariamente, las muestras preparadas en solventes volátiles o por enfriamiento desde el

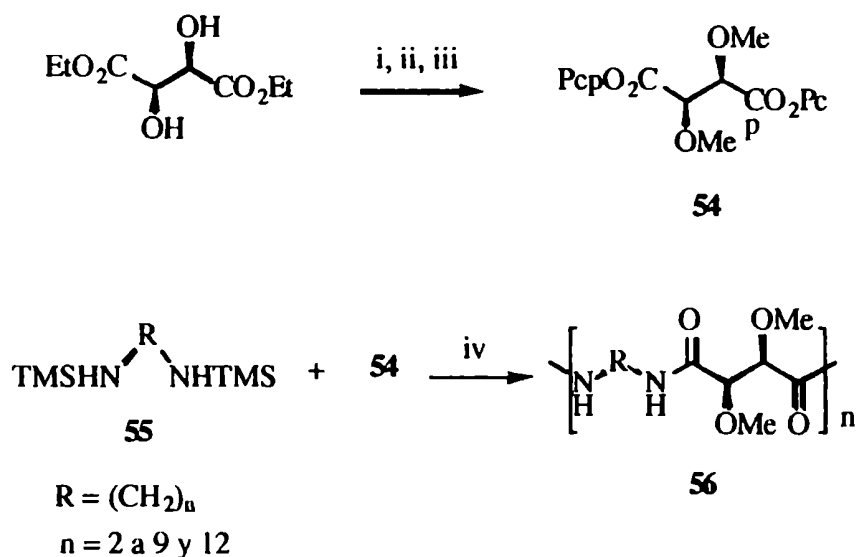
fundido daban patrones de difracción difusos. Aunque no se ha realizado un estudio estructural completo sobre estas poliamidas, en la simple comparación entre los espaciamentos de Bragg de estas muestras con la de los nylons convencionales, se observa que poseen una conformación diferente de la familiar conformación extendida zigzag, comportamiento que también se observó para otros nylons quirales como 26.



Esquema IX

Como extensión a la síntesis y caracterización de politartaramidas estereoregulares, Muñoz-Guerra y col.^{60,61} prepararon una variedad de poliamidas del tipo 56, por policondensación del 2,3-di-*O*-metil-L-tartrato de bis (pentaclorofenilo) (54) con derivados de trimetilsilildiamina (55) de distintas longitudes de cadena, como se indica en el esquema X. Los valores de M_n para estos polímeros están comprendidos entre 7.700 y 44.600, los M_w entre 11.000 y 69.500, y sus viscosidades intrínsecas son muy elevadas y están comprendidas entre 0.63 y 2.30 dl/g. Los M_v se calcularon por aplicación de la ecuación viscosimétrica de Mark-Houwink con los parámetros del nylon-6,6 dando valores entre

12.100 y 128.000, los cuales tienen una concordancia aceptable con los determinados por SEC. Las poliamidas **56** son altamente cristalinas y poseen su temperatura de transición vítrea (T_g) entre 84 y 123°C y su temperatura de fusión (T_f) entre 185 y 311 °C. Los $[\alpha]_D$ de estas poliamidas, como era de esperar, decrecen cuando disminuye la densidad de centros quirales en la molécula y los valores están comprendidos entre 175° y 76°. Sobre estos polímeros se realizaron estudios acerca de su estructura cristalina por difracción de rayos X de polvo y de fibras, difracción de electrones de cristales simples y se efectuaron también cálculos mecano-cuánticos semiempíricos sobre su conformación.⁶²

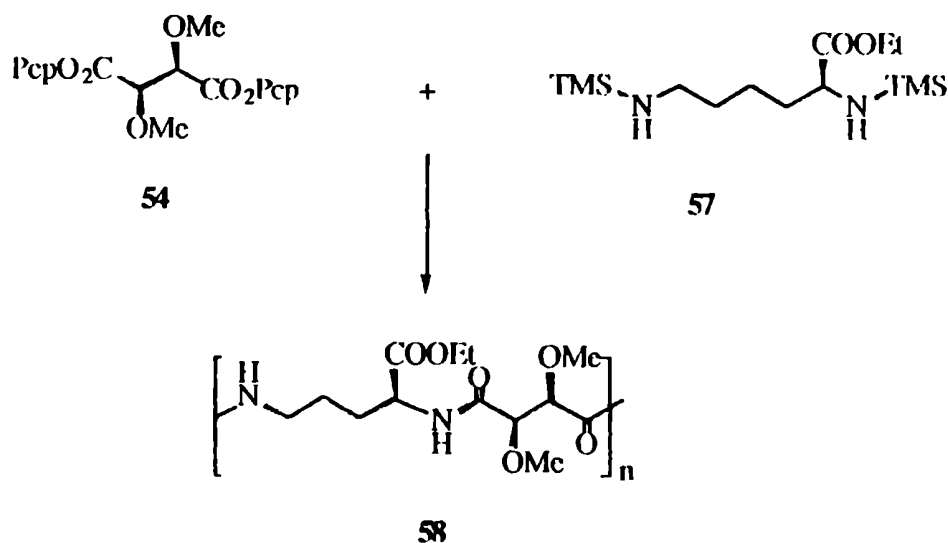


i- NaH / $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, ii- 1) NaOH, 2) H^+ , iii- PcpOH / $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ / SOCl.
iv- CH_3Cl

Esquema X

Son escasas las publicaciones acerca de la preparación de poliamidas de aminoácidos naturales con monómeros sintéticos. Muñoz-Guerra y col.⁶³ prepararon la politartaramida **58** (Esquema XI) con las dos unidades constitutivas quirales. Para ello utilizaron el diácido activado **54** y a un derivado bis-trimetilsililado de la L-lisina (**57**). El

peso molecular de **58** se determinó por SEC y por viscosimetría siendo ambos concordantes y del orden de 6.000. El rendimiento de la reacción fue siempre superior al 90% independientemente del solvente empleado (DMF, CH₃CN, HMPT, CHCl₃), aunque el solvente óptimo de polimerización fue el CHCl₃.

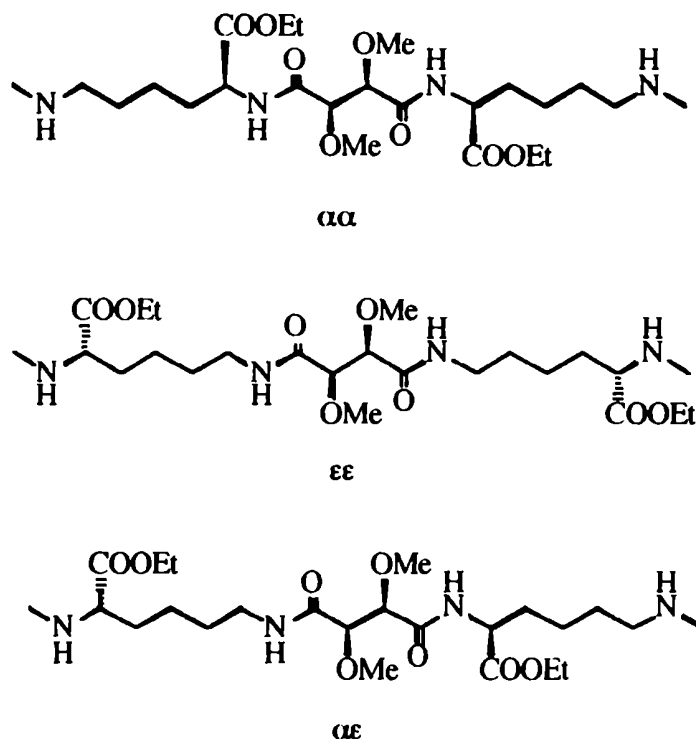


Esquema XI

La polimerización random de los co-monómeros **54** y **57**, condujo a la poliamida **58** en forma no regioregular, debido a las dos orientaciones posibles que la L-lisina puede adoptar en la cadena polimérica. Es posible encontrar tres estructuras diferentes si se combinan una molécula del diácido con dos de la diamina. Estas estructuras se describen como $\alpha\alpha$, $\epsilon\epsilon$ y $\alpha\epsilon$ (Esquema XII) de acuerdo a cual de los dos grupos amino de la L-lisina está involucrado en la formación de cada grupo amida. Una secuencia alternada de estructuras $\alpha\alpha$ y $\epsilon\epsilon$ originaría cadenas sindiorégicas puras, mientras que la sucesión de estructuras $\alpha\epsilon$ originaría un polímero isorégico. En un polímero perfectamente arégico, la relación estadística presente en el polímero entre estas tres estructuras sería 1:1:2. Sin embargo ocurre cierta desviación a este análisis estadístico random, debido a la diferencia de reactividad de los grupos amino α y ϵ de la L-lisina. Dado que en el espectro RMN-¹³C

se diferenciaban las señales de los CO-NH, O-CH, O-CH₃ correspondientes a los arreglos $\alpha\alpha$, $\epsilon\epsilon$, $\alpha\epsilon$ y $\epsilon\alpha$, se estableció que la poliamida 58 es predominantemente sindioréctica.

En la literatura se describe el uso de otro aminoácido natural, el ácido L-aspartico para la síntesis de poliamidas quirales. En este caso se obtienen análogos quirales del nylon-3, temática que se desarrolla en la siguiente sección.



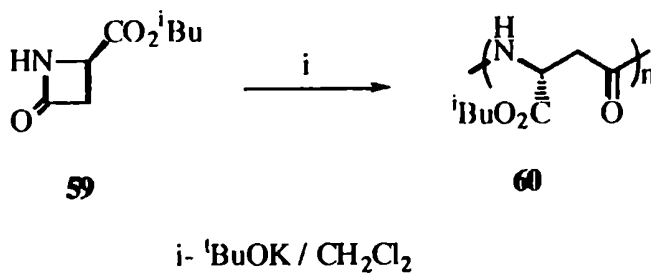
Esquema XII

1-5. Poliamidas quirales análogas del nylon-3

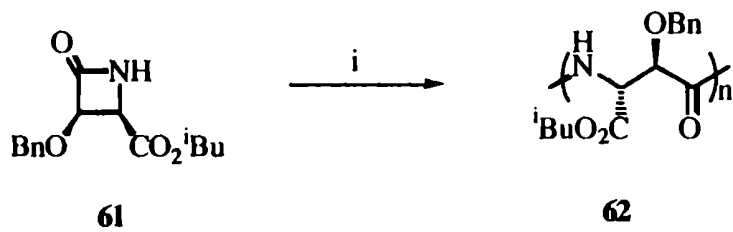
Dentro de las poliamidas quirales de origen sintético derivadas de aminoácidos naturales resultan de particular interés las que contienen unidades β -aspartilo en la cadena principal, debido a su carácter intermedio entre polipéptidos y nylons. Estos nylon-3 quirales presentan propiedades físicas no observadas en los nylon-3 comunes. Estudios de

rayos X realizados por Muñoz-Guerra y col.⁶⁴⁻⁶⁷ sobre fibras de poli[L-aspartato de α -isobutilo] (**60**), sintetizado previamente por Yuki y col.⁶⁸ por polimerización del éster activo del ácido L-aspartico, revelaron por primera vez que estas poliamidas sintéticas no-polipeptídicas adoptaban una conformación similar a la α -hélice observada en proteínas y polipéptidos.⁶⁹ La difracción de rayos X indicó la presencia de dos formas cristalinas, tetragonal y hexagonal, que dependían de las condiciones usadas para la preparación de la muestra. En ambos casos la conformación del polímero era ordenada por puentes de hidrógeno intramoleculares.

El poli[L-aspartato de α -isobutilo] (**60**), se preparó a partir de la β -lactama ópticamente activa 4-oxo-2-azetidincarboxilato de isobutilo^{70,71} (**59**) que se sintetizó a partir del ácido L-aspartico.^{72,73} La polimerización aniónica de **59** realizada con *ter*-butóxido de potasio en cloruro de metileno condujo, por apertura del anillo lactámico, a la poliamida **60**.



Se demostró también, que las (*S*)-4-alcoxycarbonil-2-azetidionas experimentan polimerización aniónica para dar 3-alcoxycarbonil derivados estereoregulares del nylon-3.⁷⁴ Galbis y col.⁷⁵ diseñaron una ruta sintética que a partir del D-gliceraldehído condujo a la β -lactama **61**. Por polimerización aniónica de **61** se obtuvo un análogo quiral y estereoregular del nylon-3 el poli[isobutil(2*S*, 3*R*)-3-benciloxiaspartato de α -isobutilo] (**62**). El análisis por SEC reveló que **62** posee un M_w de 232.000 y una viscosidad intrínseca de 1.23 dl/g.



i- $^i\text{BuOK} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$

RESULTADOS Y DISCUSION

CAPITULO II

**Síntesis y caracterización de poliamidas quirales
del tipo AB (nylons-n)**

2.1.-Síntesis y polimerización del ω -aminoácido (S)-5-amino-4-metoxipentanoico (72).

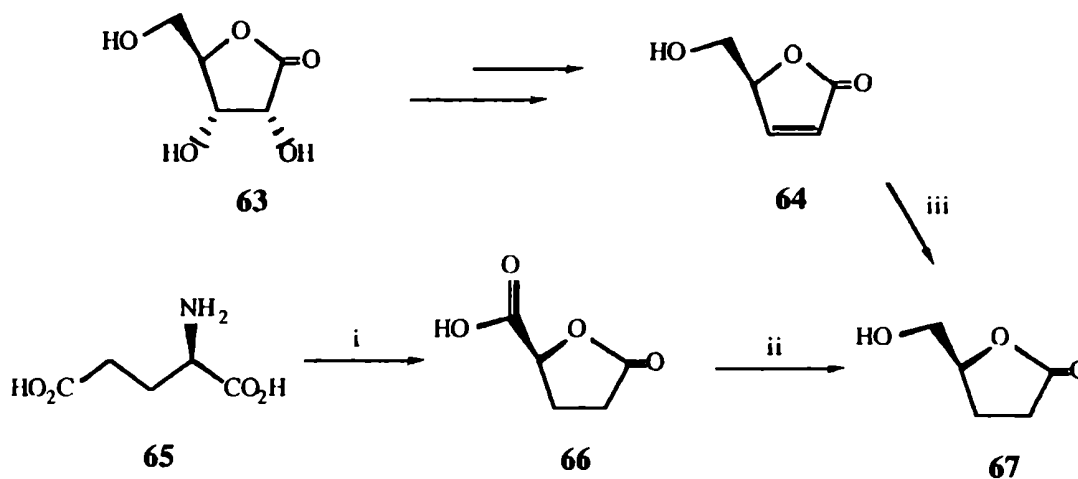
Los hidroxiaminoácidos se encuentran en la naturaleza en forma libre o como constituyentes de péptidos u otras moléculas y en general presentan por lo menos dos centros quirales. Entre sus numerosas propiedades biológicas, caben destacarse sus actividades como antibióticos, quelantes de metales, inhibidores enzimáticos y antimetabolitos.⁷⁶⁻⁷⁸ Debido a la estrecha relación entre la estereoquímica de un aminoácido y su actividad biológica, las exigencias sintéticas en cuanto a la pureza enantiomérica de dichos compuestos es cada vez mayor. Por ello la síntesis de aminoácidos es un tema actual de investigación, al cual varios grupos dedican considerables esfuerzos. En una revisión de la literatura⁷⁹ se describen algunas síntesis de aminoácidos a partir de los hidratos de carbono como fuente quiral.

Los aminoácidos sintéticos pueden utilizarse como monómeros en la síntesis de poliamidas quirales, materiales de creciente interés como se detalló en el capítulo introductorio. El uso de hidroxiaminoácidos enantioméricamente puros para la preparación de estas nuevas poliamidas, extiende las posibles aplicaciones de los mismos y convoca al desarrollo de nuevas rutas sintéticas para obtenerlos en una mayor variedad, en cuanto a funcionalidad y estereoquímica.

Como primer objetivo de este trabajo de Tesis se propuso la síntesis de una poliamida quiral, del tipo nylon-5, en la cual el centro quiral se localizara en uno o más carbonos de la cadena alifática con sustituyentes metoxilo. En primera instancia se encaró la síntesis de una poliamida polimetoxilada, pero con un único grupo metoxilo en la unidad repetitiva, que a su vez proveyera la quiralidad. De este modo se conseguiría la mayor simplicidad en cuanto a funcionalidad y quiralidad en la cadena polimérica.

Se eligió al ácido (S)-5-amino-4-metoxipentanoico (AMP, 72) (Esquema XV) como monómero precursor de la mencionada poliamida. Las ventajas de emplear dicho

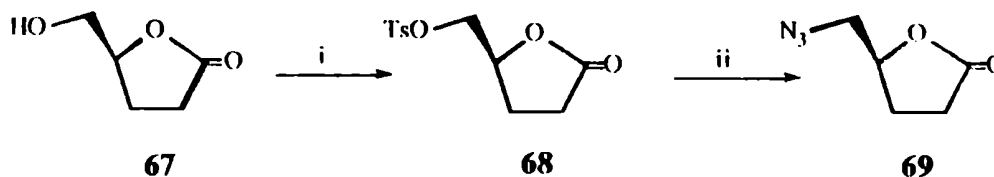
ω -aminoácido como precursor residía en que su síntesis podría realizarse en pocos pasos, y a partir de compuestos comerciales accesibles, como la D-ribonolactona o el ácido (*S*)-(+)-glutámico. Además, durante la secuencia sintética se conservaría la configuración del centro quiral de C-4, por lo cual **72** se obtendría con alta pureza óptica. Para la síntesis de **72** se empleó a la (*S*)-dihidro-5-hidroximetil-2(3*H*)-furarona (**67**) (Esquema XIII) como el intermediario clave. El compuesto **67** se preparó⁸⁰ por desaminación del ácido (*S*)-(+)-glutámico (**65**) con ácido nitroso, con completa retención de la configuración,⁸¹ seguida de una reducción con borano, disponible comercialmente como borano-sulfuro de dimetilo (Aldrich). Alternativamente, **67** se puede preparar por hidrogenación del butenólido **64**, el cual se obtiene con buen rendimiento a partir de la D-ribonolactona (**63**), siguiendo el procedimiento de Godefroi y col.⁸² En ambos casos, **67** se aisló y purificó como el tosilato cristalino **68** (Esquema XIV). Dado que la preparación del butenólido **64**, siguiendo el procedimiento de Godefroi, es más trabajoso que el empleado por Ravid y col.⁸⁰ para sintetizar **67** y, que la D-ribonolactona es un producto más costoso que el ácido (*S*)-(+)-glutámico se decidió utilizar a este último en preparaciones a mayor escala.



i- $\text{NaNO}_2 / \text{HCl (aq)} 0^\circ\text{C}$, ii- $\text{BH}_3:(\text{CH}_3)_2\text{S}$, iii- $\text{H}_2 / \text{PdC} / \text{CH}_3\text{OH}$.

Esquema XIII

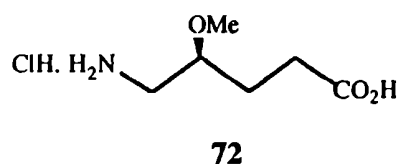
Por sustitución nucleofílica del grupo tosilato de **68** con azida de sodio en DMF a 60 °C, se obtuvo la azida lactona **69**. La rotación específica medida para **69** (+93°) era más alta que el valor previamente informado⁸³ (+56°) para el producto preparado a partir del manitol, pero era coincidente con el valor descrito por Olsen y col.⁸⁴



i- ClTs / C₃H₅N / CHCl₃, ii- NaN₃ / DMF 60 °C

Esquema XIV

A efectos de metilar el OH-4 de **69**, se trató este compuesto con yoduro de metilo en presencia de KOH pulverizado, y en THF anhidro. Este tratamiento en condiciones fuertemente alcalinas produjo la apertura de la lactona, con metilación del alcoholato de C-4. Sin embargo, luego de acidificar la mezcla de reacción, se observó por ccd la formación de dos productos principales. El producto que poseía un R_f menor se caracterizó como el derivado ácido pentanoico buscado **70** (Esquema XV), mientras que el que poseía mayor R_f se identificó espectroscópicamente como el metil éster **71**. Su formación parece razonable si se considera que el carboxilato producido por apertura de la lactona puede atacar nucleofílicamente al yoduro de metilo. La conversión completa de **71** en **70** se llevó a cabo en un paso ("one-pot") por hidrólisis del éster, mediante la adición de agua a la mezcla de reacción. La formación de **70** se evidenció en el espectro RMN-¹H, por el desplazamiento de la señal del H-4 a campos más altos (1,15 ppm) debido a la apertura del anillo lactónico, comparado con la misma señal en el espectro RMN-¹H de **69**.



i- IMe / KOH / THF, ii- 1) KOH(aq), 2) H₃O⁺, iii- H₂ / PdC / HCl(aq)

Esquema XV

Por hidrogenación catalítica de la función azida de **70** en presencia de ácido clorhídrico se obtuvo el clorhidrato **72**. A efectos de comprobar que no había ocurrido lactamización de **72**, se compararon los espectros RMN-¹H y ¹³C de este compuesto con los espectros de la lactama **73**. Aunque el compuesto **73** había sido previamente sintetizado,^{83,84} no se informaban sus datos espectrales, por lo cual se procedió a su síntesis. La hidrogenación de **69** en condiciones neutras condujo a la lactama **73** como un producto cristalino cuyo punto de fusión coincidió con el informado en la literatura, y en cuyo espectro RMN-¹³C aparecía la señal del C-carboxílico desplazada 8,3 ppm a campos más altos que la resonancia del C-1 del ácido **72** (178,5 ppm). También la señal del C-5 (unido a nitrógeno) de ambos compuestos había sido afectada, apareciendo a campos más bajos en **73** (48,3 ppm) que en **72** (42,5 ppm) por efecto de la lactamización.

i- H₂ / PdC / CH₃OH

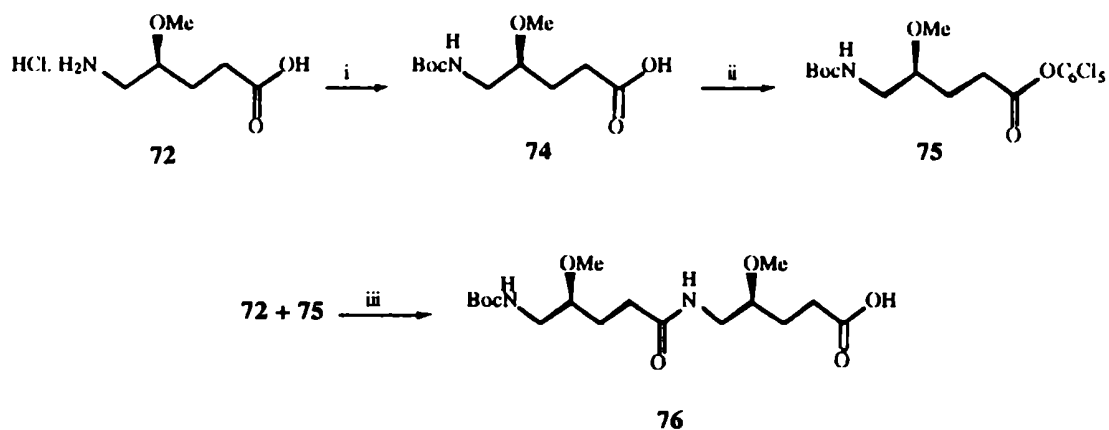
Esquema XVI

De acuerdo a la literatura⁵⁹ el método del éster activo es un procedimiento conveniente para las reacciones de policondensación. Para emplear dicha metodología con **72** era necesario activar el grupo carboxilato para lo cual resultaba imprescindible proteger previamente al grupo amino. Se procedió pues a la *N*-protección de **72** con dicarbonato de di-*ter*-butilo (Boc) empleando acetonitrilo como solvente, para dar **74** (Esquema XVII). Los datos espectrales de **74** confirmaban la presencia del grupo protector del amino; así su espectro RMN-¹H mostraba un singlete ancho a 4,95 ppm debido al hidrógeno de la función carbamato y el singlete del *t*-butilo (que integra para 9 hidrógenos) a 1,38 ppm. En el espectro RMN-¹³C aparecían las señales del carbonilo del grupo Boc a 156,2 ppm, y del carbono cuaternario a 79,4 ppm y de los metilos del *t*-butilo a 28,3 ppm. Para activar el extremo carboxílico de **74** se esterificó con pentaclorofenol (Pcp), utilizando dicitclohexilcarbodiimida (DCC) como agente de condensación. Se obtuvo así el compuesto **75** como un sólido cristalino (97% de rendimiento). En el espectro RMN-¹³C realizado en CDCl₃ se observaba el desplazamiento causado por el pentaclorofenilo sobre la señal del carbonilo (169,3 ppm) con respecto al ácido (177,8 ppm). La resonancia de los carbonos aromáticos aparecían a 127,6; 131,5; 132,0 y 144,1 ppm.

El compuesto **75** presenta su grupo carboxilo activado (éster lábil) por lo cual experimentaría fácilmente reacciones con nucleófilos, como por ejemplo aminas. Si se intentara polimerizar **75** por liberación del grupo amino, el resultado sería probablemente la

lactamización del mismo, ya que habíamos comprobado que la hidrogenación de **69** conducía a la lactama **73**.

Con el objeto de evitar la ciclización intramolecular se decidió aumentar el número de átomos de la cadena del monómero, elongando al mismo, mediante la construcción de un dímero formado por dos unidades del ω -aminoácido **72**. Dicho dímero intermediario se preparó por condensación de **72** con **75**. Dado que el grupo amino de **72** se encuentra como clorhidrato, se lo liberó por acción de una amina terciaria impedida, la *N*-etildiisopropilamina (EDPA). En esas condiciones se produjo el ataque nucleofílico del grupo amino de **72** sobre el éster lábil de **75**, para dar el dímero *N*-protegido **76**. El espectro RMN-¹H de **76** confirmaba su estructura pues mostraba a campos bajos un singlete (7,59 ppm) debido al *H* ácido, un singlete (6,46 ppm) atribuido al *H* de la unión peptídica y un singlete a 5,07 ppm para el *H* del carbamato; todas las señales integraban para un hidrógeno. Se observaba también a campos altos, entre otras, el singlete a 1,44 ppm que integraba para 9 hidrógenos, correspondiente a los *H* de los metilos del grupo *N*-Boc.



i- (Boc)₂O / MeCN, ii- Pcp / DCC / EtOAc, iii- EDPA / DMF.

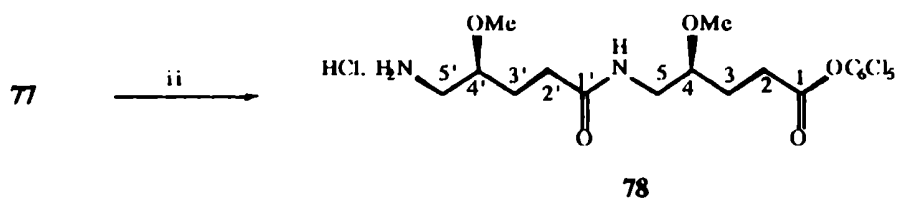
Esquema XVII

El extremo carboxílico de **76** se activó por formación del pentaclorofenil éster utilizando Pcp y DCC (como se describió para el compuesto **75**) reacción que condujo al producto cristalino **77** (Esquema XVIII). Este compuesto posee un éster activado y un grupo amino protegido, por lo cual, para llevar a cabo la polimerización por condensación se requería de la desprotección del último. La hidrólisis del grupo *t*-butoxicarbonilo se llevó a cabo con acetato de etilo saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso, en condiciones estrictamente anhidras. En dicha solución ácida, **77** se disuelve inmediatamente, y a medida que el Boc es hidrolizado se va formando el clorhidrato **78**, el cual precipita del medio de reacción en forma cristalina y con rendimientos cuantitativos. El espectro RMN-¹H de **78** en DMSO-*d*₆ presentaba un singulete ancho a 8,14 ppm que integraba para 4 hidrógenos correspondiente a los tres hidrógenos del grupo amino protonado y uno del grupo amida. Asimismo se observaba ausencia total de la señal del grupo *ter*-butilo del *N*-Boc. Los hidrógenos vecinos al grupo amido (H-5a, 5b) junto a los hidrógenos de los carbonos quirales de las dos unidades (H-4, 4') dieron una señal múltiple entre 3,48-3,20 ppm, en cambio los hidrógenos de los metilenos vecinos al grupo amino (H-5'a, 5'b) se observaron entre 2,90-2,72 ppm. En el espectro RMN-¹³C la señal observada a campos más bajos (172,1 ppm) se asignó al carbono carbonílico del grupo amida y la señal a 169,6 ppm al carbono carbonílico del grupo éster.

Se procedió entonces a la polimerización por condensación de **78**, la cual ocurre por ataque nucleofílico del grupo amino, sobre el grupo carboxilo activado. Para reducir al mínimo las posibilidades de una ciclización intramolecular, se trabajó en soluciones concentradas del orden de 2M. Así, se suspendió al compuesto **78** en un pequeño volumen de solvente, y se agregó EDPA para liberar el grupo amino y como catalizador. Con el agregado de EDPA el sólido se disolvió de inmediato y la policondensación comenzó rápidamente, lo cual se evidenció por la formación de una masa gelatinosa que progresivamente se hacía más viscosa, requiriendo sucesivos agregados de solvente para poder continuar con la agitación.

76

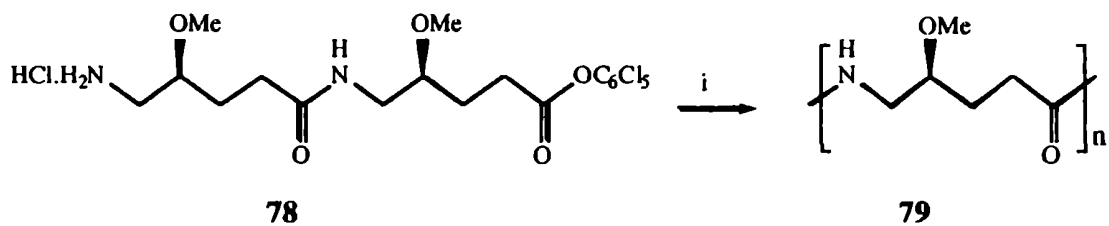
77



i- Pcp / DCC / EtOAc, ii- HCl(g) / EtOAc

Esquema XVIII

La polimerización se llevó a cabo en dos solventes diferentes: DMF y CH_2Cl_2 . Este último solo permite trabajar en concentraciones del orden de 1M, debido a la limitada solubilidad del monómero en este solvente. Como resultado de la policondensación se obtuvo la poliamida lineal **79** (Esquema XIX) y no se observó la formación de ningún subproducto cíclico. La poliamida se lavó sucesivamente con MeOH; MeOH-éter 1:3 y finalmente éter. El rendimiento de la reacción fue aproximadamente el mismo en los dos solventes estudiados (aprox. 90 %). Se estudiaron también las propiedades físicas y espectroscópicas del material polimérico obtenido.

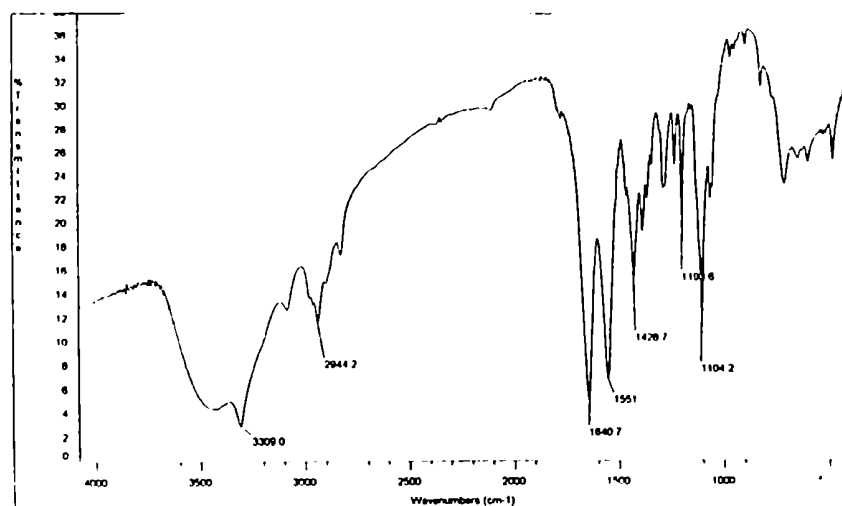


i- EDPA / DMF.

Esquema XIX

La poliamidas **79**(DMF) y **79**(CH₂Cl₂) (Fig. 1) en KBr presentaban espectros IR idénticos. Se observaban las bandas características de amida a 3309 (amida A), la cual corresponde a la vibración de la unión NH, 3070 (amida B) que corresponde al primer sobretono de la banda de amida II y suele aparecer al doble ν de la misma, 1640 (amida I) que se debe a la vibración del grupo C=O de la amida y 1551 cm⁻¹ (amida II) que aparentemente es debida a la vibración C-NH. La banda fuerte de absorción del grupo éter a 1104 cm⁻¹ es debida a la vibración C-O.

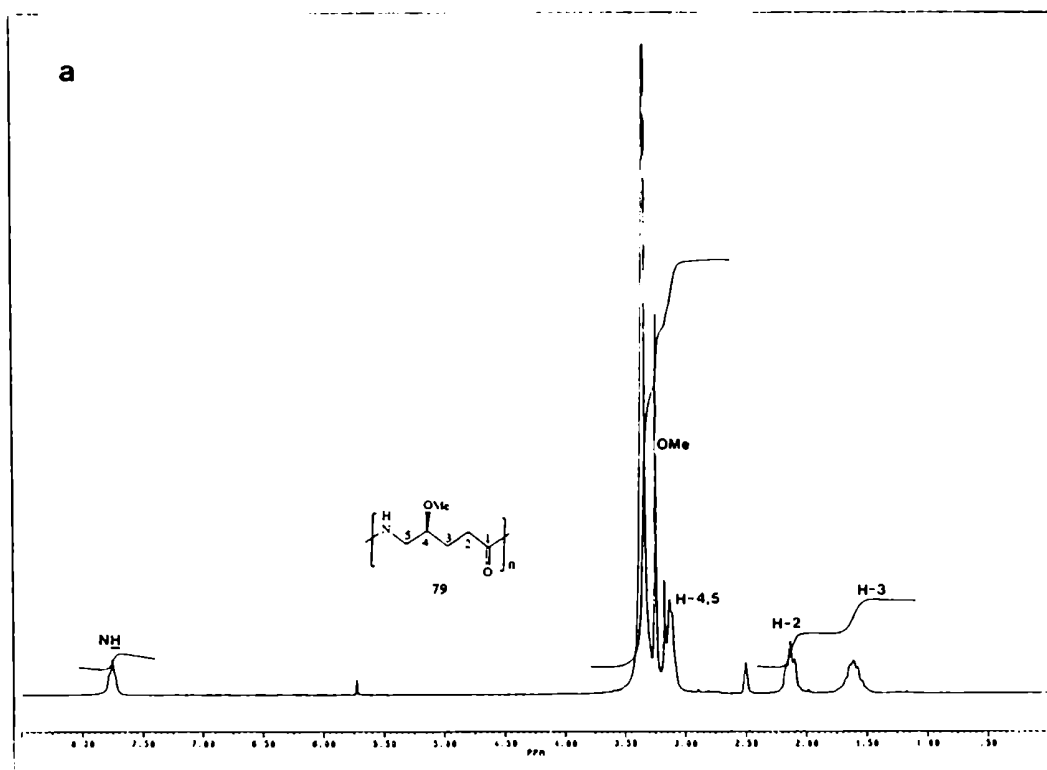
Figura 1 Espectro IR de la poliamida **79**.

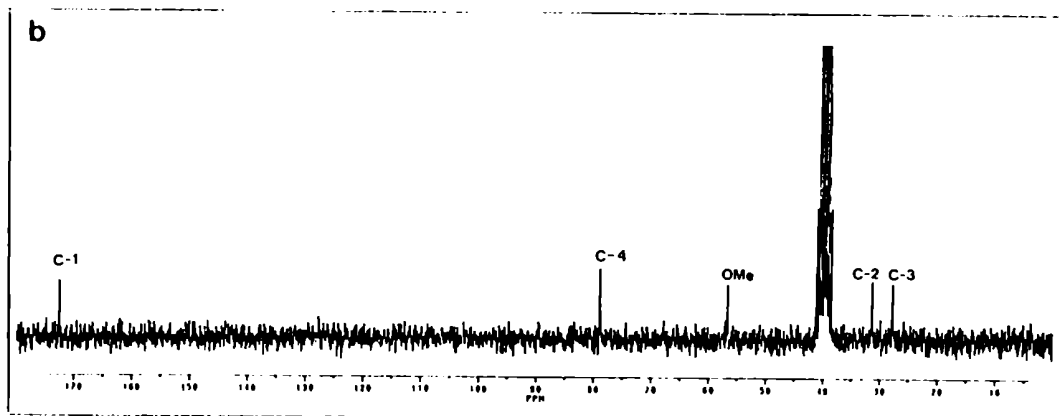


Los espectros RMN-¹H y ¹³C realizados en DMSO-*d*₆, para ambas poliamidas **79** eran idénticos y resultaban mas simples que los espectros de RMN del monómero **78**. En el RMN-¹H (Fig. 2a) se observaba una señal a 7,74 ppm que integra para un hidrógeno; y un multiplete entre 3,34-3,10 para los hidrógenos H-4, 5a, 5b, no se observaba la señal de los hidrógenos de los metilenos vecinos a los grupos amino terminales que, como se indicó anteriormente para **78** aparecen entre 2,90-2,72 ppm. Esta diferencia permite estimar un peso molecular numérico mínimo en base al espectro RMN-¹H. Para que una señal sea cuantificable en el espectro RMN-¹H (sin recurrir a técnicas que dan lugar a mayor precisión) el porcentaje molar de los hidrógenos que la originan debe estar comprendido

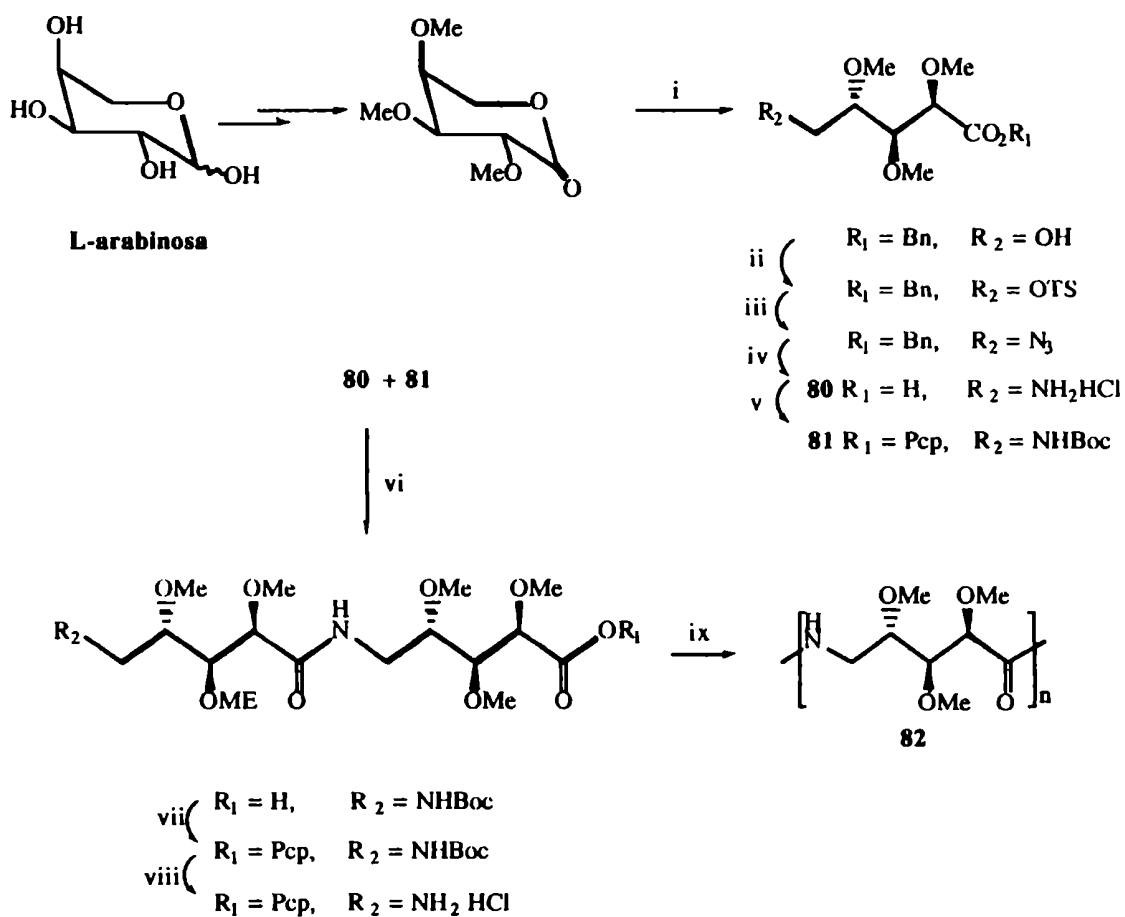
entre el 2 y el 5 % del número de moles totales. En el caso que nos ocupa, considerando la distribución estadística del grupo CH_2N -terminal por cada grupo CH_2 vecino a amida, surge una relación 1:1 en el dímero, 1:2 en el trímero, 1:3 en el tetrámero, 1:(n-1) en el n-mero (polímero). Por lo cual, como para **79** no se detecta en absoluto señal del CH_2 vecino a N-terminal, se puede considerar que su concentración molar es menor al 3% (es decir relación CH_2N -terminal : CH_2N -amida 3:97) de donde surge un peso molecular mínimo para **79** de 4.200. Este valor se incrementaría a 6.500 si se considerara como límite de detección el 2%. Estos valores son coincidentes con los determinados por otras técnicas, según se describe más adelante (Tabla I). En el espectro de RMN- ^{13}C (Fig. 2b) realizado también en $\text{DMSO}-d_6$ se observan solo 6 señales, correspondientes a los carbonos de la unidad repetitiva y las correspondientes al solvente. El análisis de los espectros RMN revela que se trata de una poliamida de alta pureza química y estereoregularidad.

Figura 2.a) Espectro RMN- ^1H de la poliamida **79**; b) Espectro RMN- ^{13}C de la poliamida **79**.

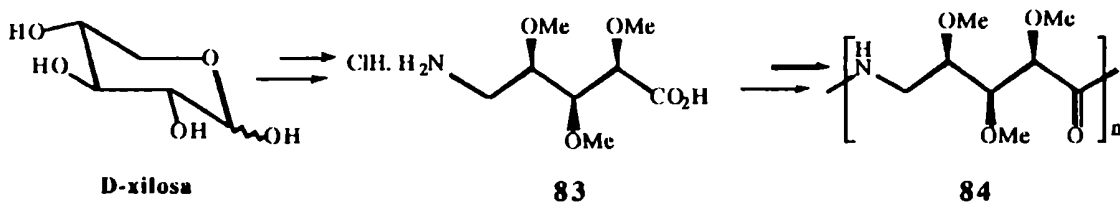




La distribución de pesos moleculares de **79** (DMF) y **79** (CH_2Cl_2) se estudió también por cromatografía de exclusión por tamaño molecular (SEC) usando columnas de μ -Styragel y cloroformo como fase móvil. Debido a que las poliamidas **79** son insolubles en cloroformo, se procedió a *N*-trifluoroacetilar a las mismas siguiendo el procedimiento de Schulz y col.⁸⁵ En la tabla I se muestran los valores de M_n , M_w y la polidispersidad M_w/M_n obtenidos por este estudio. El peso molecular viscosimétrico M_v (tabla I) se calculó aplicando la ecuación de Mark-Houwink con los parámetros del nylon-6,6.⁸⁶ Se observó que durante la reacción de policondensación ocurre la precipitación del polímero que se está formando y posiblemente por esta razón los pesos moleculares obtenidos resultan relativamente bajos. Otras poliamidas quirales y estereoregulares análogas del nylon-5, presentaban un comportamiento similar durante la polimerización y una distribución de pesos moleculares semejantes a las de **79**. Las poliamidas **82** y **84** (Esquema XX) se sintetizaron en el grupo del Dr. Galbis, en la Universidad de Sevilla (España) y se estudiaron simultáneamente con **79**, y luego se publicaron en forma conjunta.⁸⁷ Como precursores de **82** y **84** se utilizaron los ácidos 5-amino-5-desoxi-2,3,4-tri-*O*-metil-L-arabinónico (**80**) y 5-amino-5-desoxi-2,3,4-tri-*O*-metil-D-xilónico (**83**), preparados a partir de la L-arabinosa y D-xilosa, respectivamente.⁸⁸



i- $\text{BnOH} / \text{ac. camforsulfónico}$, ii- $\text{ClTs} / \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, iii- $\text{NaN}_3 / \text{DMF}$, iv- $\text{H}_2 / \text{PdC} / \text{HCl (aq)}$,
 v- 1) $(\text{Boc})_2\text{O} / \text{MeCN}$ 2) $\text{Pcp} / \text{Dcc} / \text{EtOAc}$, vi- EDPA / DMF vii- $\text{HCl(g)} / \text{EtOAc}$, viii-
 $\text{Pcp} / \text{Dcc} / \text{EtOAc}$, ix- $\text{EDPA} / \text{CHCl}_3$.



Esquema XX

Debido a su estructura estereoregular, los poderes rotatorios de **79**, **82** y **84** son elevados. En el caso particular de las poliamidas **79**, los valores son inusualmente altos (Tabla I).

Las poliamidas **82** y **84** (sintetizadas en CH_2Cl_2) con tres centros quirales y una mayor densidad de grupos funcionales en la unidad repetitiva son muy solubles en solventes polares apróticos tales como DMF, DMSO, NMP, así como en cloroformo, pero insolubles en acetona o éter. La solubilidad de estas poliamidas en cloroformo es llamativa, porque los nylons convencionales son generalmente insolubles en dicho solvente. Sin embargo la solubilidad en cloroformo parece ser una propiedad bastante común en poliamidas estereoregulares con varios estereocentros.^{89,90} Las poliamidas **79** con sólo un centro quiral no resultaron solubles en este solvente, pero sí parcialmente solubles en solventes polares apróticos como DMF o DMSO a temperaturas superiores a 40 °C. En cambio eran muy solubles a temperatura ambiente en ácidos relativamente fuertes como el dicloroacético o fórmico.

Tabla I. Viscosimetría, poder rotatorio y distribución de pesos moleculares de las poliamidas **79**, **82** y **84**.

poliamida	$[\eta]^a$ (dl/g)	M_v^b	M_n^c	M_w^c	M_n/M_w^c	$[\alpha]_D^{25}$ (°)	Rend. (%)
14 (DMF)	0,23	1890	6700	7800	1,17	-415	90
14 (DCM)	0,30	3100	7800	9700	1,25	-350	89
82	0,21	1600	5400	8400	1,54	20	92
84	0,28	2720	7100	11700	1,64	-39	88

^aViscosidad intrínseca medida en ácido dicloroacético a 25 °C.

^bCalculado por aplicación de la ecuación viscosimétrica de Mark-Houwink empleada para el nylon-6,6⁸⁶; $100[\eta] = 0,5 + 0,352M^{0,551}$.

^cDeterminado por cromatografía de exclusión por tamaño molecular, calibrada con patrones de poliestireno, sobre las poliamidas trifluoroacetiladas.

^d c 0,5, HCOOH.

A pesar de que todas estas poliamidas eran insolubles en agua, resultaron igualmente muy higroscópicas. La capacidad de absorber agua aumentaba con la densidad de los grupos metoxi en la cadena polimérica. En la Fig. 3 se muestra la absorción de humedad en función del tiempo, determinada a temperatura ambiente y humedad relativa de 100% para cada poliamida. En concordancia con estos resultados, en la literatura⁹¹ se describe que la capacidad de absorción de agua de los poliéteres depende del número de grupos éter en la cadena. Algunos poliéteres presentan propiedades de hidrogel y se utilizan para la liberación controlada de drogas.⁹¹

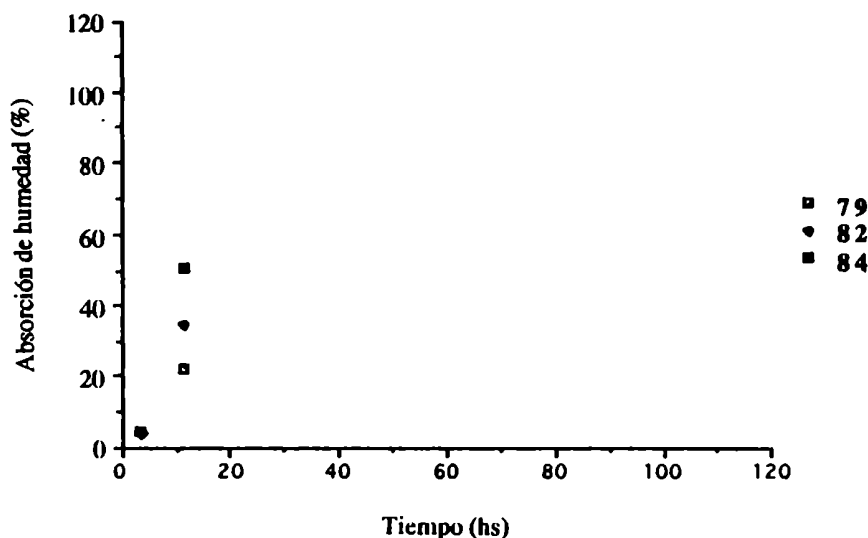
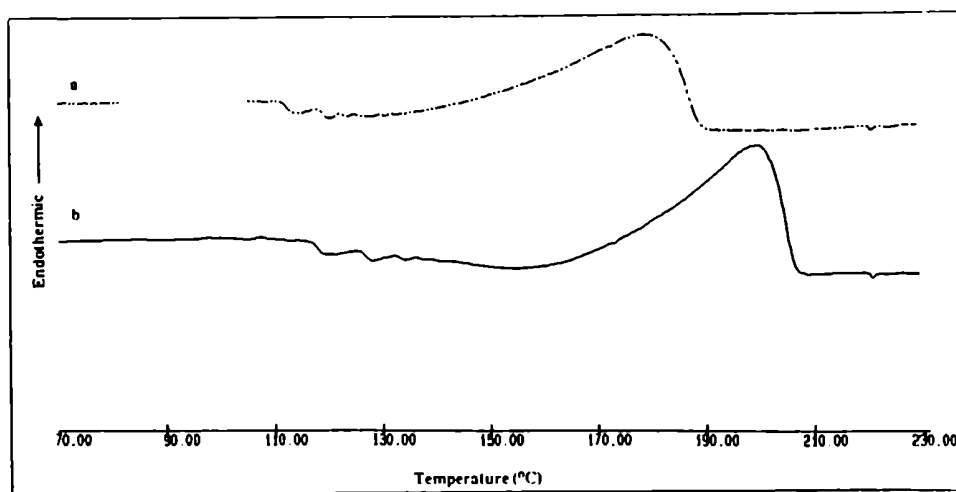


Figura 3. Carácter higroscópico de las poliamidas 79, 82 y 84.

El estudio térmico de diferentes muestras de la poliamida 79, se realizó por calorimetría térmica diferencial (DSC) (Fig. 4) y por análisis termogravimétrico (TGA). El termograma de 79 presentó una endoterma bien definida correspondiente a la fusión de la misma durante el segundo ciclo de calentamiento. La poliamida 79 obtenida en CH_2Cl_2 era

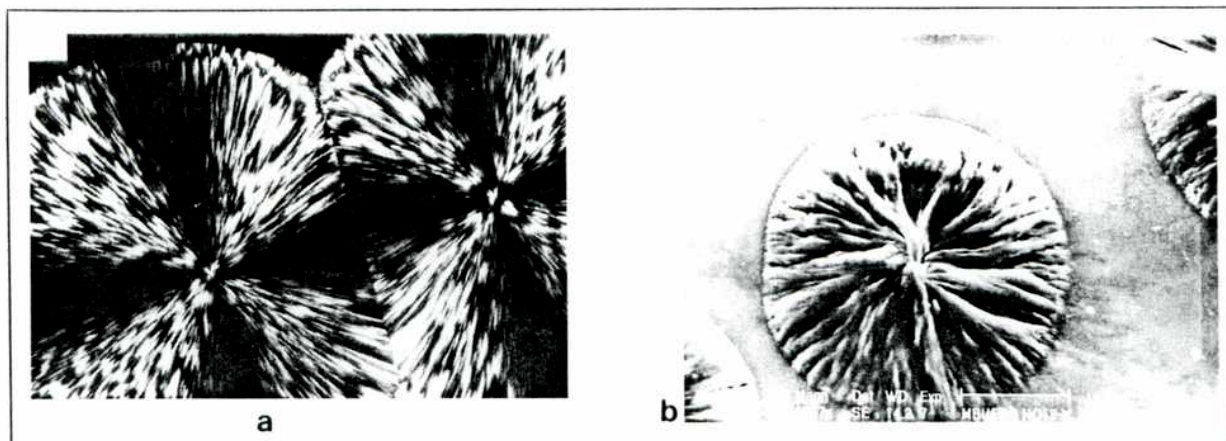
más cristalina y los cristales más perfectos que la obtenida en DMF, como se deduce de los mayores valores de entalpía y de temperaturas de fusión (T_f). Estos valores se muestran en la Tabla II y se extrajeron del máximo de los picos del termograma. Las temperaturas de descomposición (T_{de}) se determinaron bajo atmósfera de nitrógeno por TGA. El análisis térmico de **82** mostró dos endotermas de fusión (235 °C y 243 °C) en el primer ciclo de calentamiento, debido probablemente a diferentes poblaciones cristalinas,⁹² en el segundo ciclo de calentamiento presentó una sola endoterma (238 °C). A diferencia de los resultados de **82**, la poliamida **84** no mostró ninguna transición térmica en el DSC.

Figura 4.a) segundo calentamiento de **79** obtenida en DMF. **b)** segundo calentamiento de **79** obtenida en DCM



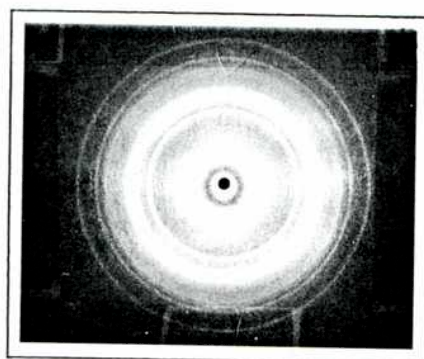
La naturaleza cristalina de **79** se evidenció también por microscopía óptica de luz polarizada (Fig. 5). Por evaporación lenta de una solución de la poliamida en ácido fórmico se obtuvieron películas que mostraron una notable birrefringencia asociada con una textura esferulítica bien desarrollada, la cual presentaba tamaños mayores a 0,5 mm.

Figura 5. a) Fotografía de una esferulita en una película de la poliamida 79 obtenida por evaporación lenta de una solución de 79 en ácido fórmico b) Micrografía electrónica de una de esas esferulitas.



En un estudio preliminar de rayos X (Fig. 6) de polvo se observan 9 reflexiones en el difractograma de la poliamida obtenida en diclorometano (DCM) y solo 5 reflexiones para la obtenida en DMF (Tabla II). Estos resultados eran concordantes con los del análisis térmico, respecto a la mayor cristalinidad de la poliamida obtenida en diclorometano.

Figura 6. Difractograma de rayos X de la poliamida 79 obtenida en CH_2Cl_2 .



Las poliamidas 82 y 84 presentaron solo 5 reflexiones en el diagrama de rayos X de polvo, y no desarrollaron textura esferulítica en los films preparados con la misma técnica que se usó para 79. Estos resultados y los obtenidos por DSC muestran que la cristalización de estos análogos quirales del nylon-5, que poseen tres centros quirales, es

más dificultoso. Probablemente para lograr una mejor cristalización de **82** y **84** se los deba someter a templados térmicos.

Tabla II. Propiedades térmicas y difracción de rayos X de las poliamidas **79**, **82** y **84**.

Poliamida	T_{dc}^a (°C)	T_r^b (°C)	ΔH (J/g)	d (Å)
14 (DMF)	280	179	35,0	10,28; 5,07; 4,35; 3,99; 3,35
14 (DCM)	285	200	43.5	10,28; 9,18; 5,07; 4,64; 4,35; 3,99; 3,34; 3,13; 2,81
82	330	238	31.8	7,17; 4,93; 4,17; 3,52; 3,22
84	306			7,17; 4,16; 3,55; 3,22; 2,68

^aDeterminada por TGA.

^bDeterminada por DSC en el segundo ciclo de calentamiento.

^cValores correspondientes a los espaciamentos característicos en el difractograma de rayos X de polvo.

2.2.-Síntesis de poliamidas quirales derivadas del ω -aminoácido (S)-5-amino-4-metoxipentanoico y α -aminoácidos naturales.

Los péptidos forman generalmente estructuras altamente ordenadas y muestran propiedades características dependiendo de la composición y secuencia de los α -aminoácidos que los integran. Los péptidos sintéticos son importantes en el campo de la medicina, los alimentos y las fibras ya que ellos muestran alta biocompatibilidad y actividad óptica.⁹³⁻⁹⁶ También pueden formar parte de otras estructuras como por ejemplo los poliesterpéptidos, una clase de poliesteramidas en las cuales se alternan α -hidroxiácidos y α -aminoácidos. Estos polímeros degradan hidrolíticamente y también experimentan biodegradación *in vitro* e *in vivo*.⁹¹ debido a la acción de enzimas producidas por microorganismos. Dado que dichas enzimas no discriminan entre polímeros naturales y sintéticos, si estos poseen estructuras similares, la síntesis de polímeros miméticos de los naturales posibilitaría la obtención de materiales potencialmente biodegradables.

En función de estas observaciones y debido a los resultados alentadores de la síntesis de **79**, junto a las propiedades satisfactorias encontradas en la caracterización de la misma, se decidió preparar poliamidas cuya unidad repetitiva contenga al ω -aminoácido sintético (*S*)-5-amino-4-metoxipentanoico (**72**) y α -aminoácidos naturales, con lo cual se tendrían análogos quirales estereoregulares de nylon-25. Estas poliamidas con grupos metoxilo a lo largo de la cadena polimérica, tendrían aumentada su hidrofiliidad y probablemente también su degradabilidad hidrolítica, en comparación con los nylon convencionales.⁹⁷ El aumento en la degradabilidad hidrolítica tendría su principal razón, en la presencia del grupo OMe en el C- β del aminoácido sintético, el cual permitiría estabilizar mejor el puente de hidrógeno entre el carbonilo y el protón durante la hidrólisis ácida o bien por la formación de un puente de hidrógeno con el protón de la amida, ambas interacciones resultarían en la activación del carbonilo y convertirían a la amida en un grupo más fácilmente hidrolizable. También la presencia en la poliamida de un aminoácido natural como la glicina favorecería su degradación enzimática. Se ha descrito que ciertos nylons constituidos por glicina como co-monómero en su unidad repetitiva, tales como el nylon-26 y nylon-266, son biodegradables.^{98,99} Por esta razón, sería de esperar que la incorporación de glicina dentro de la unidad repetitiva de **79**, el análogo quiral del nylon-5, aumentara su biodegradabilidad. El siguiente objetivo de este trabajo de Tesis fue pues la síntesis de esos nylons modificados. Simultáneamente se realizó la síntesis de una poliamida con unidades de **72** y L-alanina. La incorporación de uno u otro de estos α -aminoácidos (Gli ó L-Ala) en la unidad repetitiva de las poliamidas permitiría establecer el efecto de la quiralidad del co-monómero, sobre la síntesis y propiedades de las mismas.

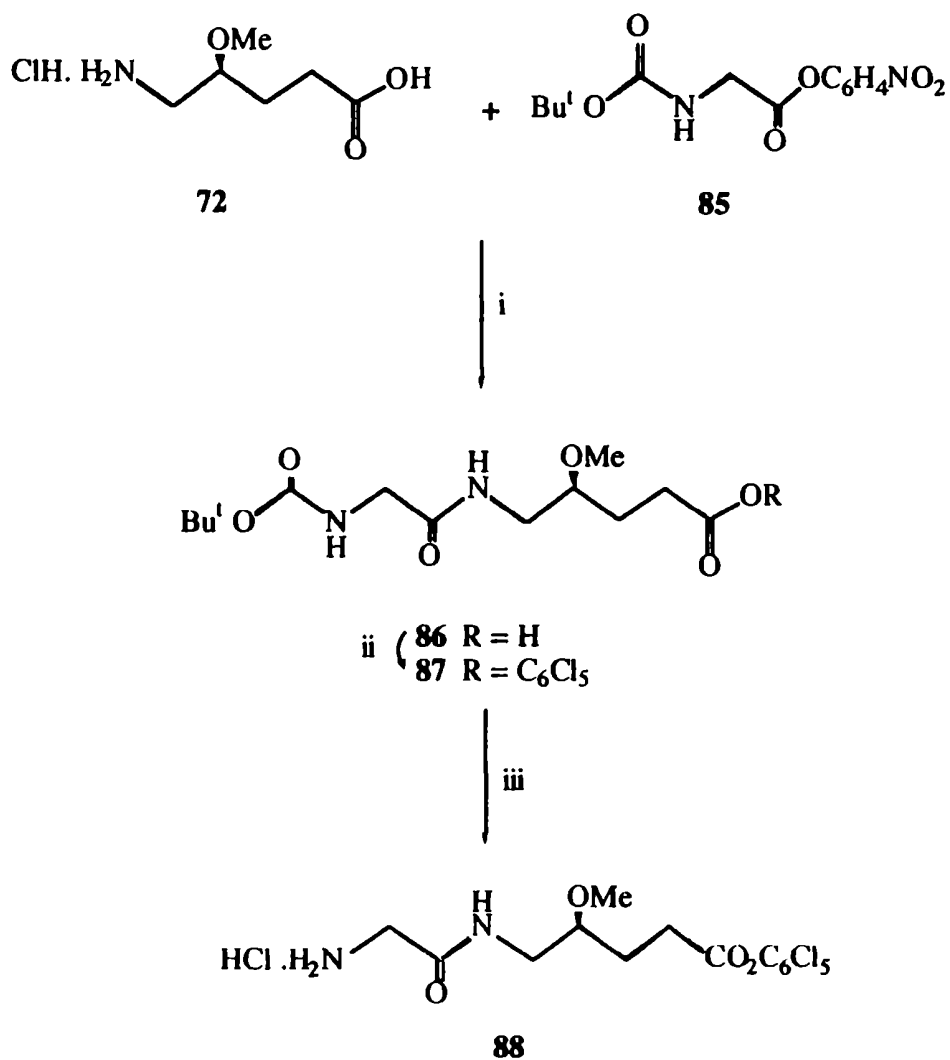
2.2.1.-Síntesis de los monómeros bifuncionales, clorhidrato de (4S)-5-(2'-aminoacetamido)-4-metoxipentanoato de pentaclorofenilo (88) y clorhidrato de (4S)-5-(2'-amino-L-propionamida)-4-metoxipentanoato de pentaclorofenilo (92).

Para preparar estos precursores de las poliamidas quirales, se siguió la metodología del éster activo, ya empleada para la síntesis de **78**, precursor del polímero **79**.

El aminoácido **72** (AMP) se condensó en DMF y EDPA, con el *tert*-butoxycarbonilamino (*N*-Boc) derivado del glicinato de *p*-nitrofenilo (**85**) (Esquema XXI) comercial. El amido ácido resultante **86** presentaba en el espectro RMN-¹H las señales correspondientes a los hidrógenos de los grupos ácido, amida y carbamato como singuletes anchos a 8,60; 6,97 y 5,72 ppm y una señal a 3,81 ppm que integraba para dos hidrógenos, correspondiente al metileno de la glicina. El resto de las señales correspondían a los nueve hidrógenos de los metilos del grupo Boc y a los hidrógenos del esqueleto carbonado de la unidad del aminoácido **72**. En el espectro RMN-¹³C de **86** las señales características de los carbonos del ácido, de la amida y del carbonilo del carbamato del Boc aparecen a 176,8; 170,4; y 156,2 ppm, respectivamente.

Para activar el péptido **86** se esterificó con pentaclorofenol (Pcp) y dicitclohexilcarbodiimida (DCC) como agente deshidratante para dar el correspondiente éster activo **87** el cual se aisló en forma cristalina. En el espectro RMN-¹H de **87** se observó un desplazamiento de 0,4 ppm a campos más bajos de la señal de los H-2 (del AMP) originado por la formación del éster de pentaclorofenol. En el espectro RMN-¹³C se detectaban la resonancia del carbonilo del éster a 169,7 ppm, la del carbonilo de la amida (169,2 ppm) y las correspondientes a los carbonos del pentaclorofenilo, entre 144,0 y 127,6 ppm.

La misma secuencia sintética se realizó utilizando el *N*-Boc derivado del L-alaninato del *p*-nitrofenilo- (**89**) (Esquema XXII) en lugar de **85** y se obtuvieron así los compuestos **90**, y a partir de éste, **91**.

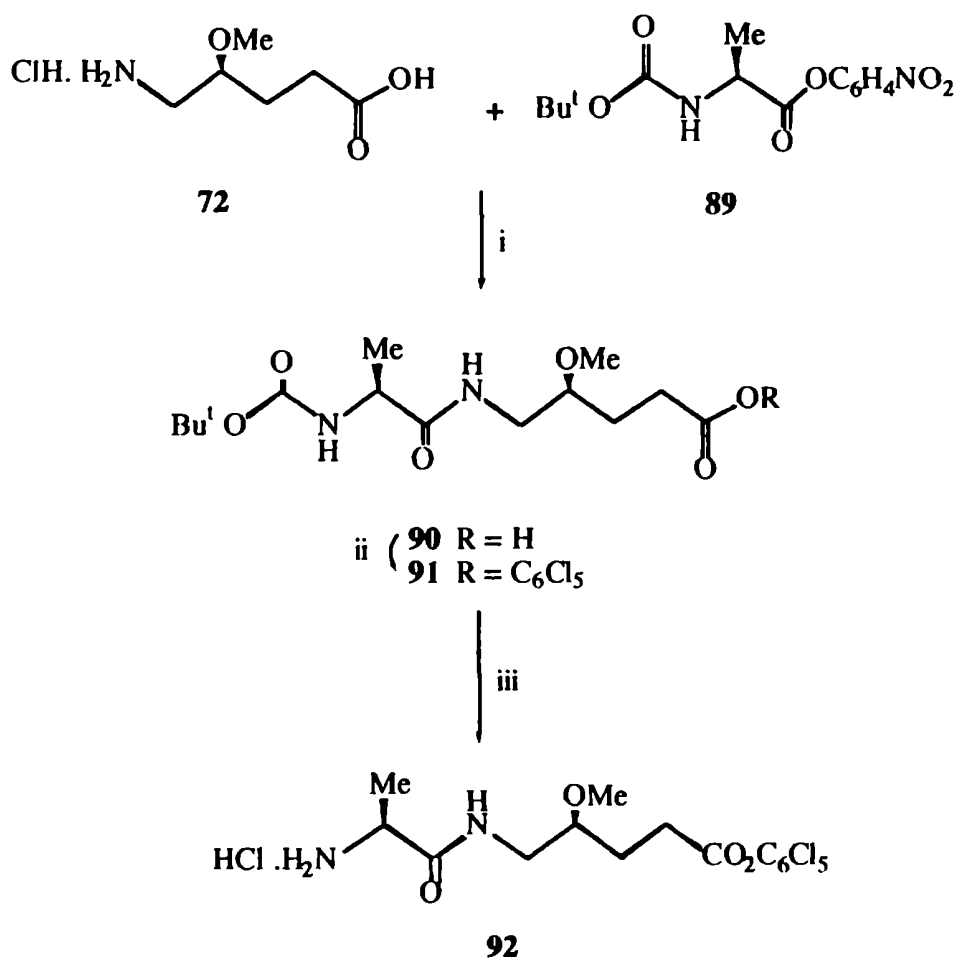


i- EDPA / DMF, ii- Pcp / DCC / EtOAc, iii- EDPA / DMF.

Esquema XXI

El espectro RMN-¹H de **90** presentaba las señales correspondientes a los hidrógenos de los grupos ácido, amida y carbamato como singuletes anchos a 8,70; 6,74 y 5,27 ppm. Los hidrógenos del metilo de la L-alanina daban un doblete a 1,30 ppm, y el H-2 aparecía como un multiplete a 4,15 ppm. El espectro RMN-¹³C de **90** mostraba el mismo patrón de señales que **86** excepto que la del C-4 y la del carbono cuaternario del grupo Boc se observaban juntas a 78,2 ppm y que aparecía una señal adicional a 18,3 ppm debida al metilo de la L-alanina.

Por hidrólisis del grupo *N*-Boc protector de los compuestos **87** (Esquema XXI) y **91** (Esquema XXII), bajo condiciones ácidas anhidras, se obtuvieron los correspondientes monómeros bifuncionales **88** y **92** como clorhidratos, precursores directos de las poliamidas deseadas. En el espectro RMN-¹H de **88** el hidrógeno del grupo amido aparecía a 8,60 ppm como un triplete ancho, mientras que la señal que integraba para los 3 hidrógenos del grupo amino protonado se observaba como un singlete ancho a 8,23 ppm. A diferencia de **88** el compuesto **92** presentaba los hidrógenos de los grupos amido y amino en una única señal que integraba para 4 hidrógenos como un singlete ancho a 8,21 ppm.



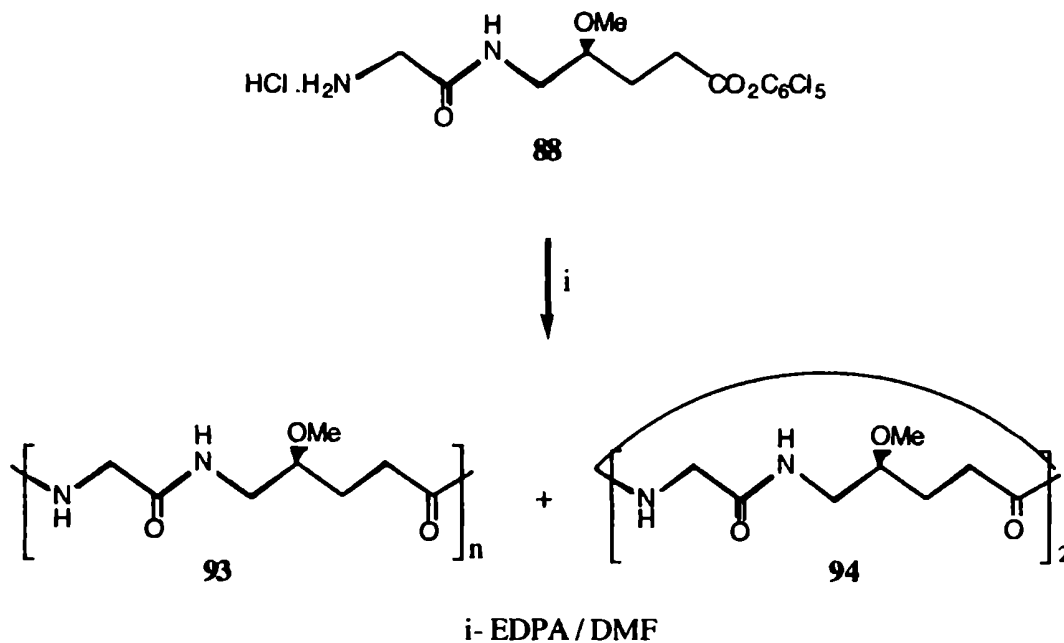
i- EDPA / DMF, ii- Pcp / DCC / EtOAc, iii- EDPA / DMF.

Esquema XXII

2.2.2.- Síntesis de poli[ácido (S)-5-(2'-aminoacetamido)-4-metoxipentanoico] (93).

Para realizar la policondensación que condujera a la polimida **93** (Esquema XXIII), se suspendió el monómero **88** en un pequeño volumen de DMF (concentración 1,8 M) y se utilizó EDPA para liberar al grupo amino de su clorhidrato y como catalizador de la policondensación. El sólido se disolvió y la polimerización comenzó rápidamente, lo cual se evidenciaba, como ocurrió en la polimerización de **79**, por la formación de una masa gelatinosa a la que hubo que agregarle sucesivas porciones de solvente para poder continuar la agitación.

La poliamida **93** precipitó por agregado de metanol y éter (relación 1:3) a la mezcla de reacción. El polímero se separó por filtración y se lavó varias veces con la misma mezcla de solventes. Sin embargo después de este tratamiento, la poliamida obtenida se encontraba contaminada con pequeñas cantidades de un subproducto que mostraba por ccd (metanol) una mayor movilidad que el polímero, el cual se retenía en el origen.



Esquema XXIII

Este producto secundario se encontraba mayoritariamente en las aguas madres y los líquidos de lavado, y se lo aisló de los mismos por concentración y por precipitación con éter. El producto purificado mostró por ccd un R_f de 0,3 (metanol) y dado que daba negativos a los ensayos de bromocresol y ninhidrina,¹⁰⁰ se concluyó que no poseía grupos ácidos ni aminos libres, por lo cual fue tentativamente formulado como la macrolactama **94**. Su estructura se confirmó por espectroscopía IR, RMN-¹H y por EM. El espectro IR (KBr) de **94** mostraba las bandas características de absorción del grupo amida a 3333 (amida A), 1664 y 1649 (amida I), 1545 y 1537 cm^{-1} (amida II). los espectros RMN-¹H de **93** y **94** (Fig. 7) eran muy similares, con pequeñas diferencias en el desplazamiento químico de algunas señales. Los desplazamientos más significativos correspondían a los *H* de las funciones amida las cuales aparecían como tripletes que integraban para un protón a 7,53 y 8,20 ppm, mientras que para la poliamida **93** aparecían a 7,74 y 8,00 ppm.

Figura 7. a) Espectro RMN-¹H de **93**.

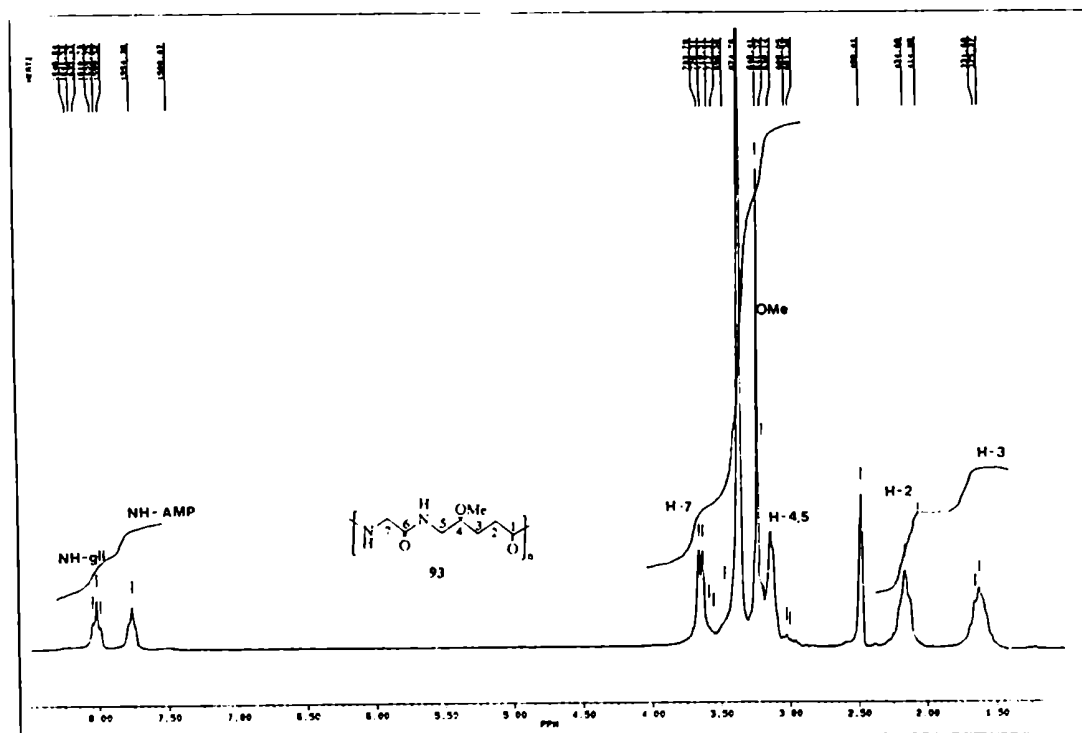
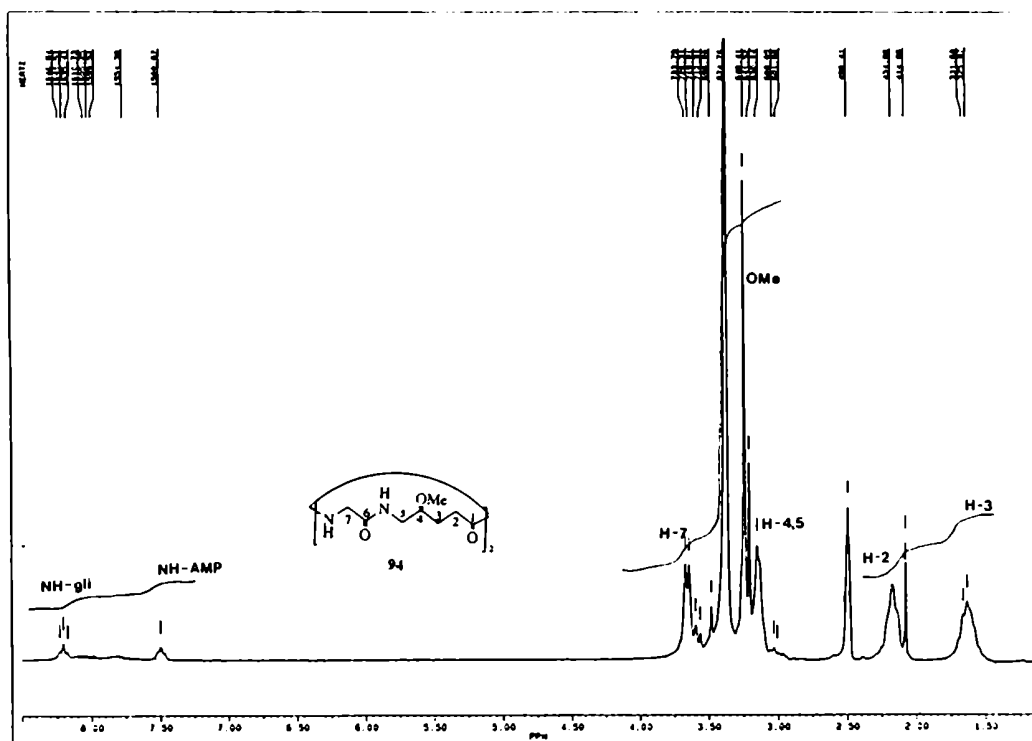
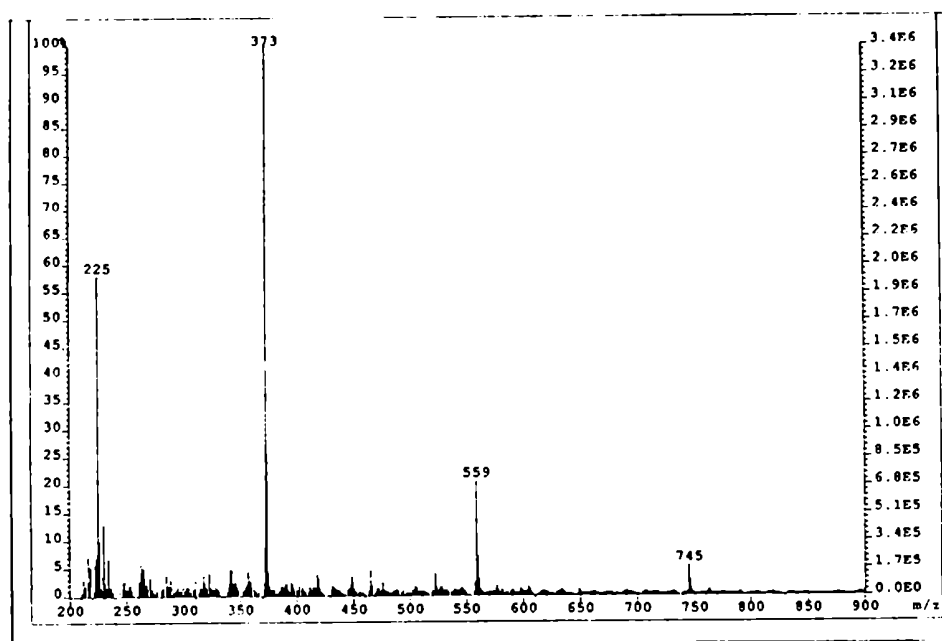


Figura 7. b) Espectro RMN-¹H de 94.

El espectro de masa de **94** (Fig. 8) obtenido mediante la técnica de bombardeo por átomos rápidos (en inglés abreviado con las siglas FAB-MS), mostraba un pico intenso a m/z 373 (100%) el cual correspondía al ion molecular ($M+1$) del dímero cíclico. También se observaron pequeñas señales ($< 15\%$) a m/z 559 y 745 correspondientes a los iones moleculares ($M+1$) del trímero y tetramero cíclico. Estos resultados, sumados a los del análisis elemental confirmaron la estructura cíclica propuesta para la macrolactama **94**.

La formación de compuestos cíclicos dificultó la obtención de la poliamida **93** en forma pura. La macrolactama **94**, producto de una reacción intramolecular, es un subproducto en la polimerización de **88**, independientemente del solvente empleado, ya que también se ha encontrado este subproducto cuando la policondensación se realizó en cloroformo o THF.

Figura 8. Espectro de masa (FAB-MS) de **94**.

La ciclización puede producirse debido a la presencia de unidades de glicina dado que ésta le confiere flexibilidad a la unidad polimérica, porque permite un rango ancho de tolerancia para los ángulos diedros de $\text{NH-C}\alpha\text{H}$.^{101,102} Además Gung y col.¹⁰³ informaron recientemente que una triamida derivada del ácido glutámico y glicina con un patrón de grupos funcionales similares a **93** tenía una fuerte tendencia a formar anillos de 11 miembros mediante un puente de hidrógeno. Esta conformación favorecería en nuestro caso la formación del producto cíclico **94**, ya que haría que los grupos reactivos, que se hallan en los extremos de la oligoamida, se encuentren espacialmente cercanos. El compuesto **94** se obtuvo tanto cuando la polimerización se realizó en CH_2Cl_2 como en DMF. Aunque la DMF es un solvente polar y un buen aceptor de enlaces H, es posible detectar la formación de uniones por puente de hidrógeno intramoleculares aún en solventes como DMF o DMSO mediante el estudio de la dependencia de los desplazamientos químicos de las señales de los NH en función de la temperatura, como se discute más adelante. Para estos fines convenía identificar cada NH en el espectro $\text{RMN-}^1\text{H}$ de **93**. Como se indicó anteriormente aparecían dos señales de NH de **93** a 8,00 y 7,74 ppm. Se

estableció que el triplete a 8,00 ppm correspondía al NH-Gli, pues presentaba una constante de acoplamiento (J) de 5,7 Hz con los CH_2 de la glicina. El otro triplete a 7,74 ppm correspondía al NH-AMP pues se acoplaba con H-5,5' con un $J = 4,0$ Hz.

La dependencia de los desplazamientos químicos del NH del grupo amida en función de la temperatura se ha utilizado para distinguir entre NH con uniones por puentes de hidrógeno y NH libres en péptidos y amidas relacionadas.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ En solventes polares apróticos tales como DMSO- d_6 valores de $\Delta\delta/\Delta T$ mayores a 5 ppb/K son típicos de NH expuestos al solvente mientras que valores menores de 3 ppb/K sugieren un NH que está protegido del solvente por un puente de hidrógeno intramolecular o por impedimento estérico¹⁰⁸ En la Fig. 9 se observa el gráfico de los desplazamientos químicos de los NH de las poliamidas **93** y de la macrolactama **94** en función de la temperatura.

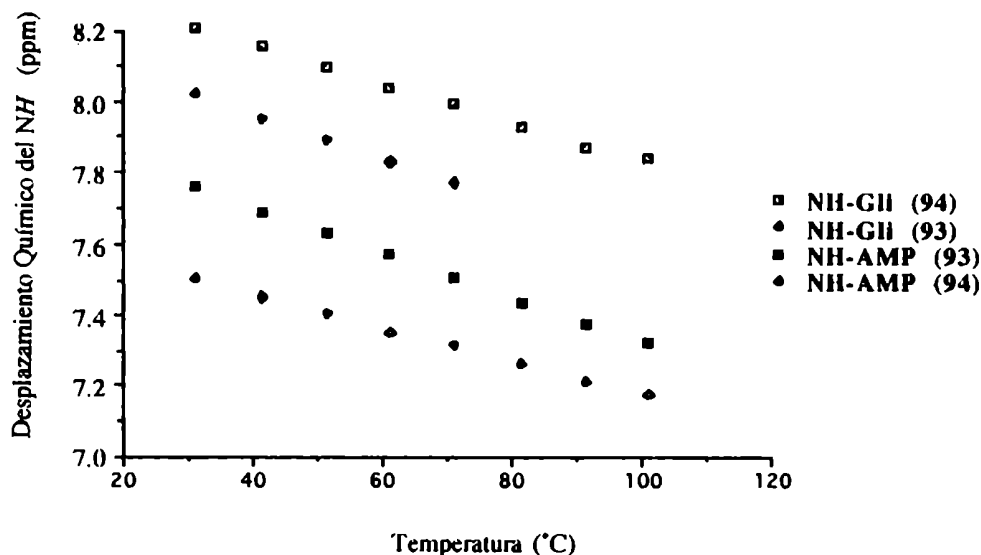


Figura 9. Desplazamiento químico de los NH de **93** y **94** en función de la temperatura (°C).

Los valores de los coeficientes reducidos $\Delta\delta/\Delta T$ se muestran en la Tabla III e indican que los *NH* del macrociclo **94** en comparación con los *NH* de la poliamida **93** están mucho menos accesibles. Estos valores, relativamente pequeños (< 7 ppb/K, indican también que las uniones hidrógenos de **93** y **94** pueden romperse en solventes polares. Este hecho se pudo comprobar cuando se estudió la solubilidad de ambos compuestos. La poliamida **93** resultó insoluble en solventes orgánicos, pero soluble en ácidos fuertes (fórmico y dicloroacético) y en DMF o DMSO a temperaturas superiores a 40°C. La macrolactama **94** presentó un comportamiento similar.

Tabla III. Coeficientes de Temperatura Reducidas para los *NH* de la poliamida **93** y la macrolactama **94**.

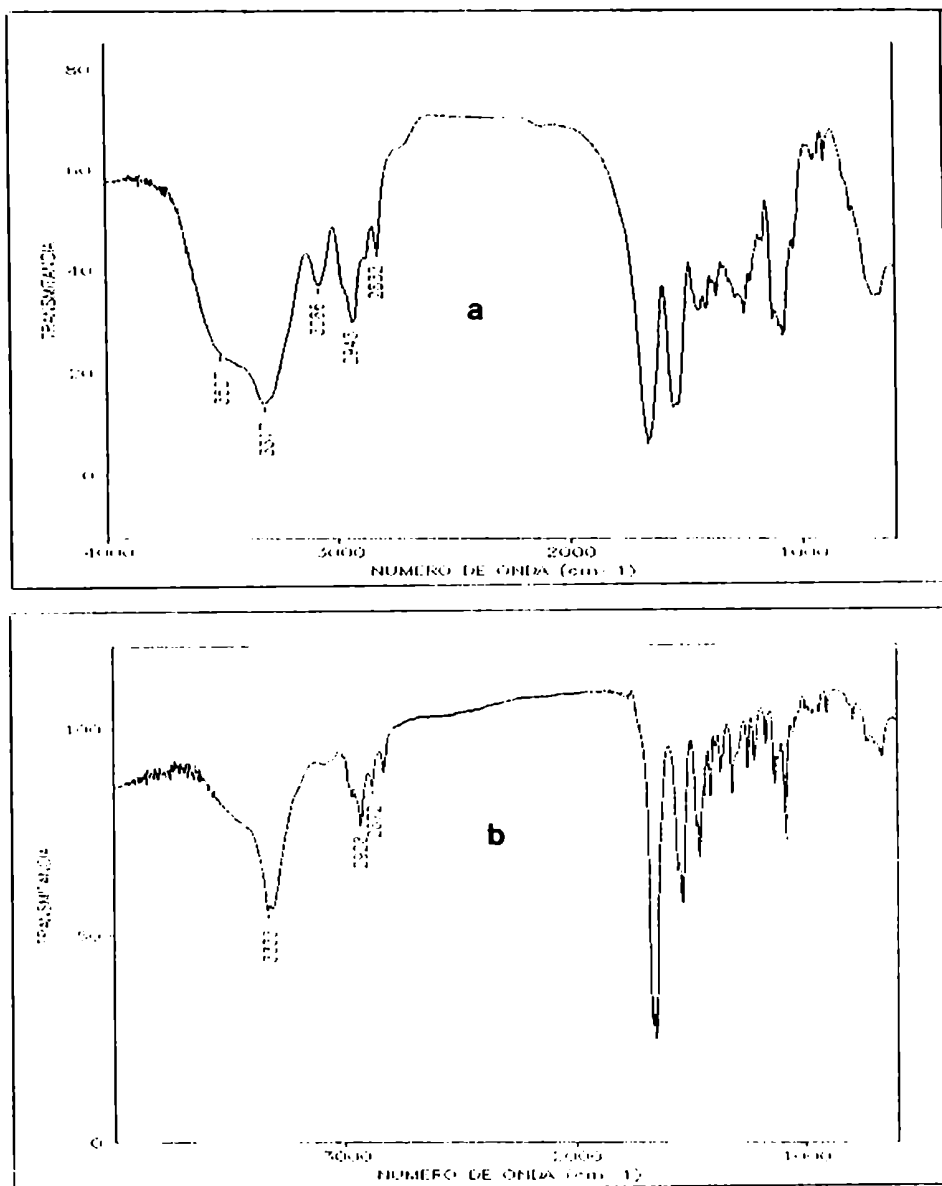
Compuesto	$\Delta\delta/\Delta T$ (ppb/K)	
	<i>NH</i> -Gli	<i>NH</i> -AMP
93	-6,3	-6,4
94	-4,7	-5,3

El experimento se llevó a cabo variando la temperatura desde 303,1 a 403,1 K, cada 10 K. La concentración fue 0,1 mM.

En el espectro IR de **93** (KBr) (Fig. 10a) las bandas características para la función amida aparecen a 3507 y 3317 cm^{-1} (amida A), que corresponden al *NH* libre y *NH* comprometido en un puente de hidrógeno, respectivamente y a 3086 cm^{-1} (amida B), la banda de amida I aparece a 1664 cm^{-1} y la de amida II a 1530 y 1551 cm^{-1} . La banda correspondiente a la amida II concuerda con la observada en la poliglicina.¹⁰⁹ En concordancia con lo observado en solución los hidrógenos de los grupos amida de la macrolactama **94** se encontraban más comprometidos en puentes de hidrógenos que los de

la poliamida **93**, ya que ésta presentaba la banda de absorción correspondiente a los NH libres (3507 cm^{-1}) la cual estaba ausente en **94**.

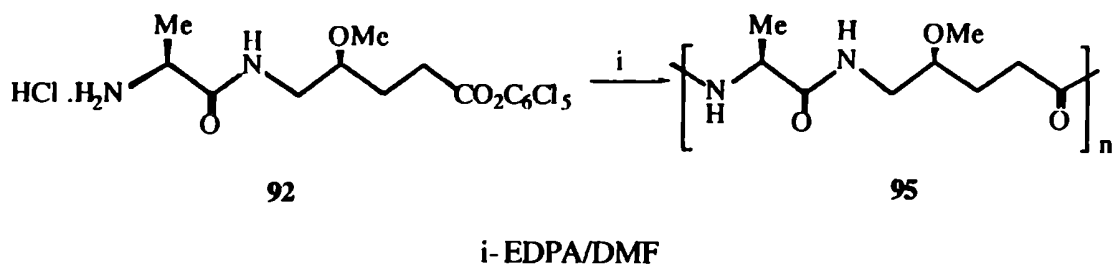
Figura 10. a) Espectro IR de la poliamida **93**. b) Espectro IR de la macrolactama **94**.



Debido a que el polímero **93** siempre se obtuvo con pequeñas impurezas de **94**, no fue posible caracterizarlo térmicamente.

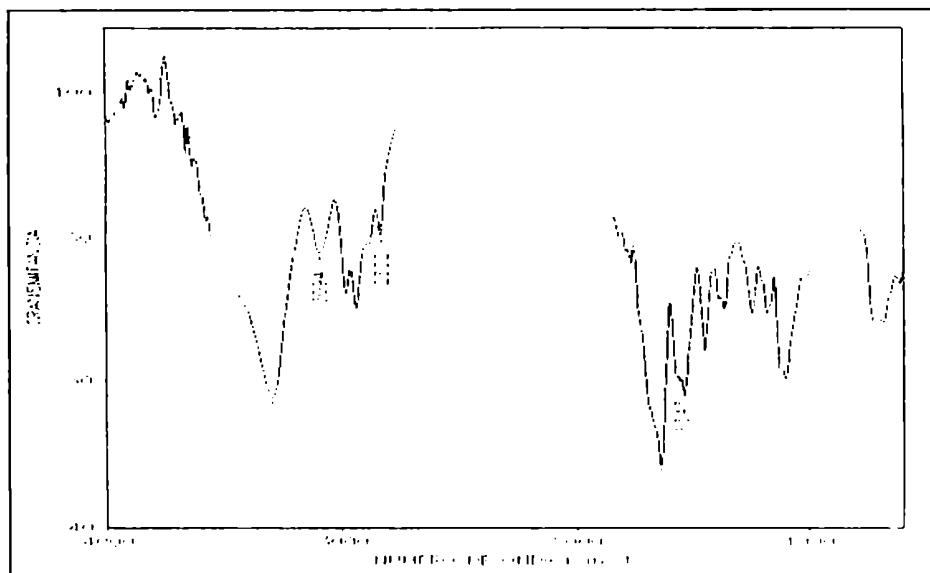
2.2.3.- Síntesis de poli[ácido (S)-5-(2' amino-L-propionamida)-4-metoxipentanoico] (95).

La policondensación del monómero bifuncional **92** condujo a la poliamida **95**. La metodología seguida fue la misma que se empleó en la preparación de **93**.



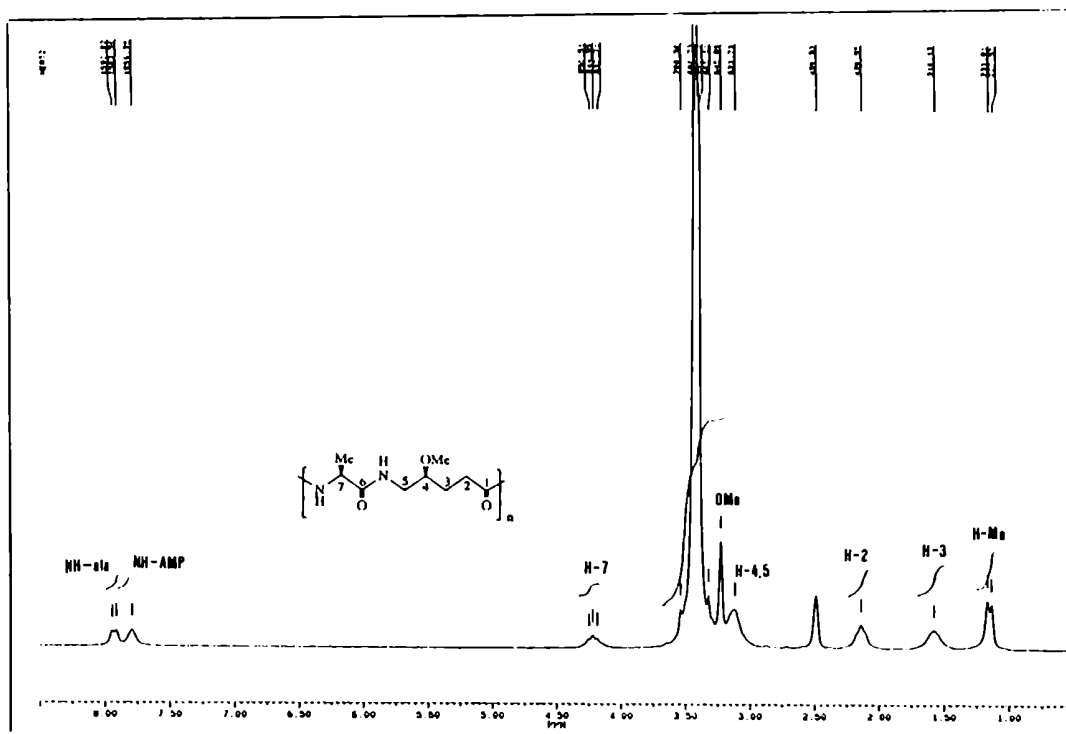
El espectro IR de **95** realizado en KBr (Fig. 11) mostraba las bandas de absorción características de las poliamidas a 3301 cm^{-1} (amida A), correspondientes a los NH que forman puentes de hidrógenos intramoleculares y a 3094 cm^{-1} (amida B). También presentaba las bandas de absorción de 1641 cm^{-1} (amida I) y 1545 cm^{-1} (amida II).

Figura 11. Espectro IR de la poliamida **95**.



El espectro RMN- ^1H de **95** (Fig 12) presentaba un doblete a 7,85 ppm con un $J = 7,4$ Hz, el cual se debía al acoplamiento con el único hidrógeno del C- α de la alanina, esto indicaba que se trataba del NH-Ala. La otra señal de amida era el triplete correspondiente al NH-AMP, que al igual que en la poliamida **93**, aparecía a campos más altos (7,81 ppm).

Figura 12. Espectro RMN- ^1H de la poliamida **95**.



El estudio de los desplazamientos químicos de los hidrógenos de los grupos amida en función de la temperatura reveló que los coeficientes de temperatura reducida $\Delta\delta/\Delta T$ en ppb/K son: -6,9 para NH-Ala, -6,4 para NH-AMP, valores similares al los encontrados para la poliamida **93**. En el gráfico de la Fig. 13 se pueden observar los valores de δ en ppm para cada temperatura de los NH del polímero **95**.

La poliamida **95** presentó el mismo comportamiento en cuanto a solubilidad que **93**. La limitada solubilidad de **95** también dificultó la determinación de su peso molecular por SEC, aún cuando se preparó su trifluoroacetil derivado.

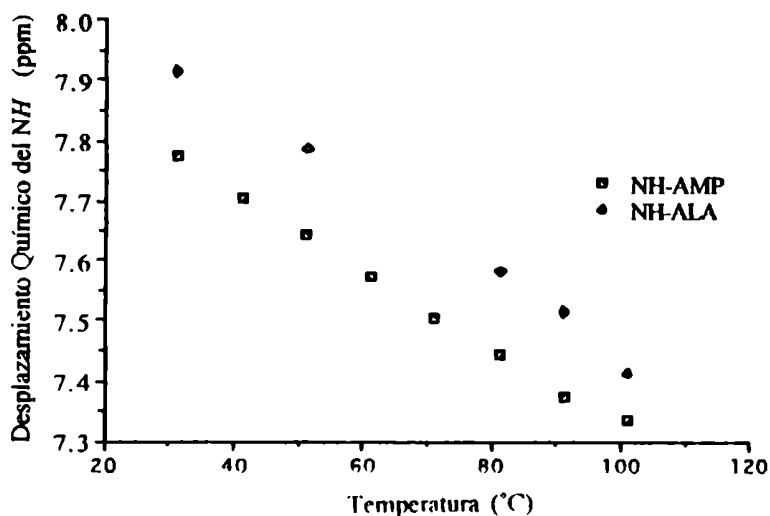


Figura 13. Desplazamientos químicos de los NH de la poliamida 95 en función de la temperatura.

La viscosidad intrínseca de la poliamida 95 medida en ácido dicloroacético a 25 °C resultó de 0.5 dL/g⁻¹ y este dato nos permitió estimar su peso molecular viscosimétrico ($M_v = 7.800$) por la aplicación de la ecuación de Mark-Houwink, utilizando nuevamente los parámetros descritos para el nylon-6,6. La viscosidad y por ello el M_v resultó más alto que el encontrado para la otras poliamidas descritas en este trabajo, pero comparable con los valores informados para otras poliamidas quirales obtenidas por el método de policondensación.^{58,60}

El análisis térmico de la poliamida 95 reveló durante el primer ciclo de calentamiento (Fig. 14a), una endoterma a 196,5 °C, y otra a 244,7 °C (dada la proximidad de las transiciones es conveniente informar una entalpia global, $\Delta H = 82 \text{ J.g}^{-1}$) que corresponde probablemente, como se ha citado anteriormente, a temperaturas de fusión de

diferentes poblaciones cristalinas. Después de un rápido enfriamiento a temperatura ambiente se realizó un segundo ciclo de calentamiento y sólo se observó la temperatura de transición vítrea a 91 °C, pero no se detectaron endotermas de fusión. En este segundo ciclo pudo determinarse también la temperatura de descomposición (T_{de}) del material a los 298°C. Después de un experimento de templado a 120 °C, durante 21 h, el termograma presentaba (Fig. 14b) sólo una endoterma a 242,6 °C ($\Delta H= 58,6 \text{ j.g}^{-1}$) y también una exoterma de cristalización a 151,8 °C ($\Delta H= -30,4 \text{ j.g}^{-1}$), y otra más pequeña a 192,9 °C ($\Delta H -5,6 \text{ j.g}^{-1}$). Estas dos últimas podrían deberse a que el material posea una cinética de cristalización lenta y no cristalice completamente durante el templado. En un experimento de enfriamiento lento se observó una cristalización a 178,4°C ($\Delta H= -38,7 \text{ j.g}^{-1}$) (Fig. 14c). Todos estos experimentos se realizaron a velocidades de calentamiento de aprox. 10°C/min.

Figura 14 a) Termograma de la poliamida 95.

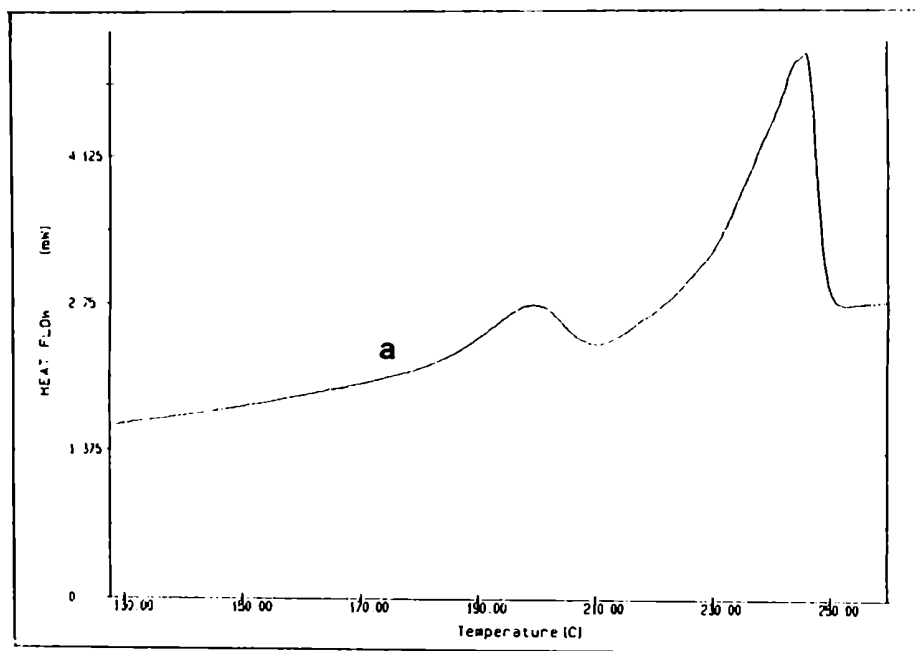
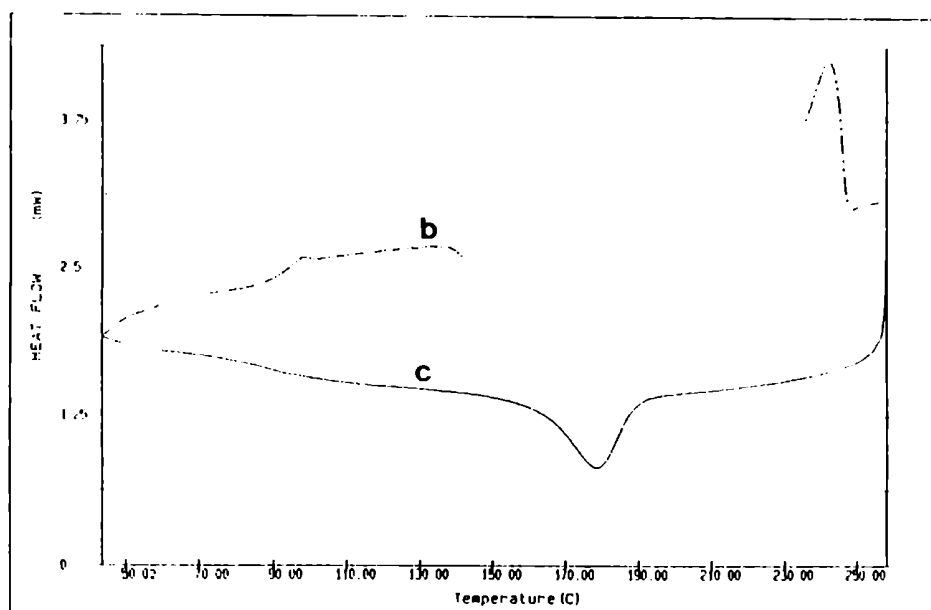


Figura 14 b y c) Termogramas de la poliamida 95.

La naturaleza cristalina de la poliamida quedó evidenciada por su comportamiento térmico y por la presencia de esferulitas en películas preparadas por evaporación lenta de soluciones de la poliamida, en ácido fórmico, observadas por medio de un microscopio óptico de luz polarizada.

Cabe destacar que en la polimerización de **92** no se observó la formación de productos cíclicos a pesar de que el número de átomos en la cadena era igual que en **88**. Este hecho sugeriría que la presencia del centro quiral *S* en el C- α de la alanina induciría cambios en la conformación de la cadena creciente de la poliamida **95**. A diferencia de lo que ocurría en **94**, estos cambios impedirían un acercamiento y disposición adecuada de los grupos reactivos en los extremos de la cadena oligoamídica, evitándose de este modo la lactamización de la molécula. Es sabido que en péptidos y proteínas no solamente el cambio de un aminoácido por otro puede provocar un cambio conformacional, sino que el solo cambio de configuración de los C- α puede originar un cambio drástico de conformación.¹¹⁰

2.2.4.- Síntesis de poli{ácido (4*S*, 4'*S*)-5-[5'-(2'-aminoacetamido)-4'-metoxipentanamida]-4-metoxipentanoico} (99).

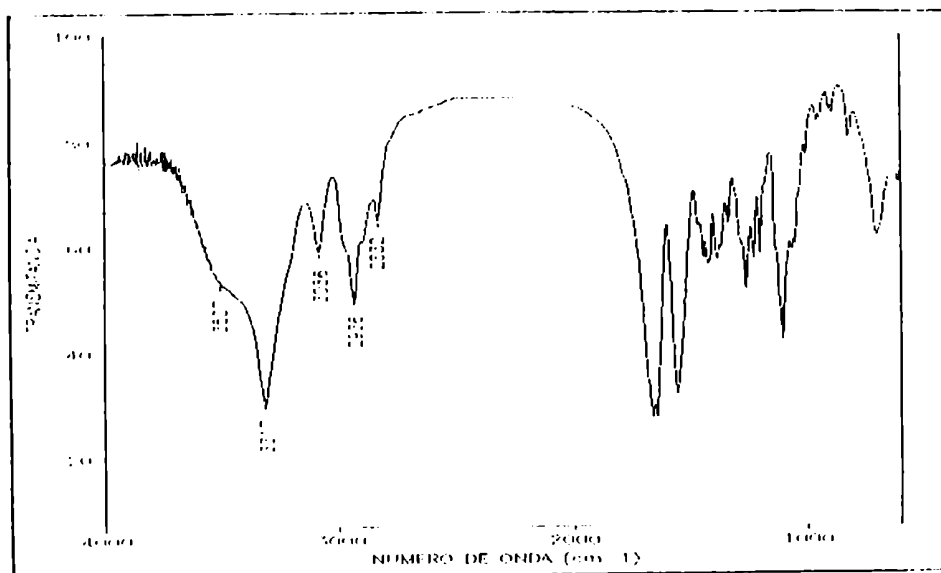
Se describió anteriormente que la polimerización de Gli-AMP (88) conducía al polímero 93 y a una macrolactama 94 como subproducto, cuya formación se atribuyó a la longitud de cadena propicia para la ciclización y a la no quiralidad de la glicina. Se consideró que la reacción de condensación intramolecular se evitaría alargando la unidad polimerizable por la adición de una unidad más del aminoácido 72 (AMP) y portador de otro estereocentro. Es sabido que ciertas modificaciones estructurales pueden ocasionar importantes cambios en la conformación molecular de una poliamida, ya que ésta es muy sensible a la longitud de las unidades que la conforman.¹¹¹

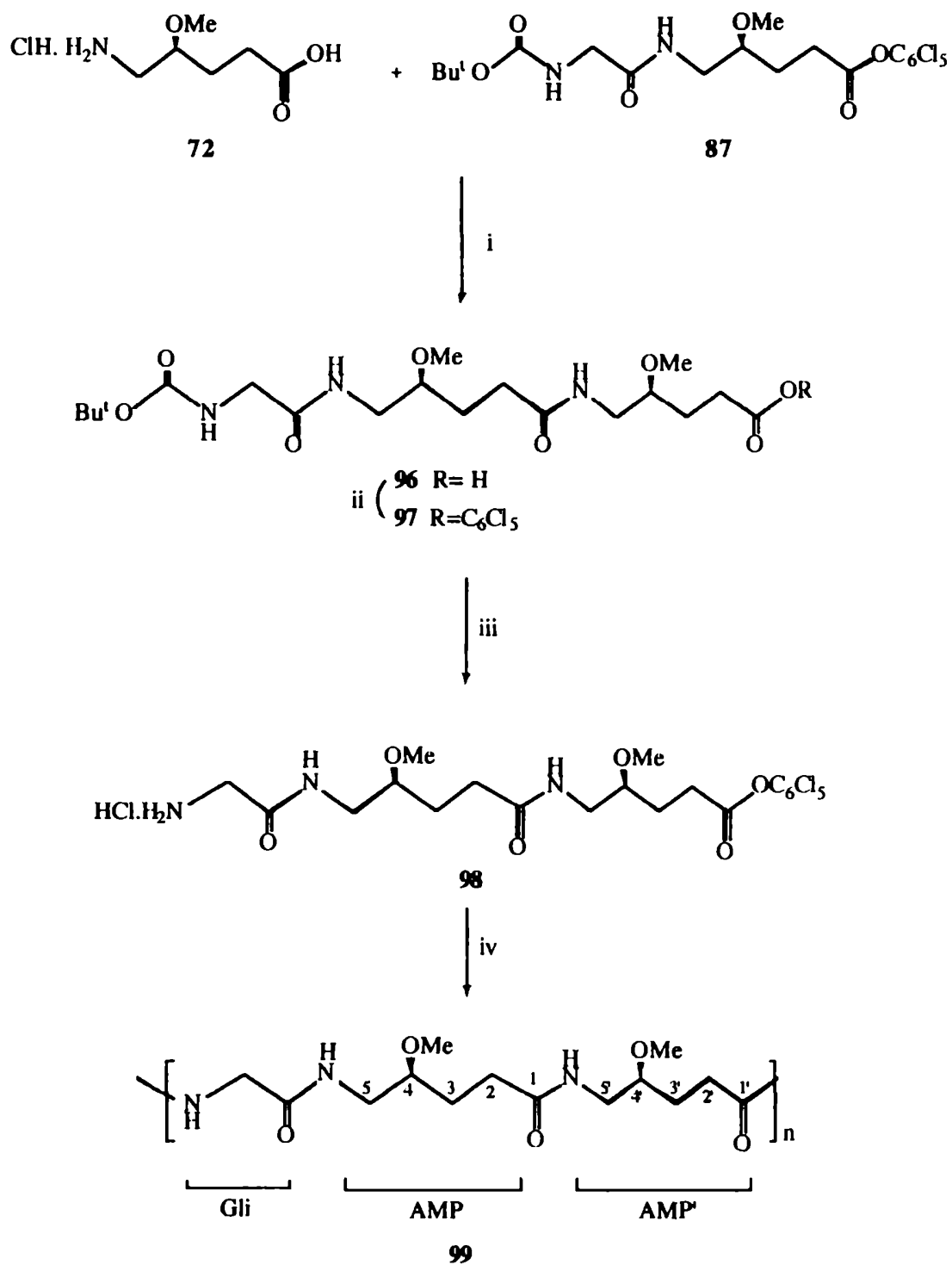
Se preparó pues la oligoamida 96 (BocNHGli-AMP-AMP'CO₂H) por condensación del éster activo 87 con 72 (AMP) (Esquema XXIV). El espectro RMN-¹H de 96 era similar al de BocNHGli-AMP (86) pero la nueva unidad de AMP (AMP'), originaba en el espectro algunas señales adicionales respecto al de 86. Las señales de los hidrógenos de los grupos amida aparecían a 6,89 y 6,61 ppm y los H-2 y H-2' daban tripletes a 2,20 y 2,30 ppm, respectivamente. El resto de las señales poseían desplazamientos químicos similares a las observadas en el compuesto 86. En el espectro RMN-¹³C de 96 las señales de los C-carbónicos aparecían a 176,2 ppm, para el carboxilo, a 173,5 y 170,4 ppm para la amida de la primera unidad de AMP y de la glicina a 156,3 ppm para el carbamato. Las señales para los C-4, 5 y OMe de ambas unidades de AMP se observaban a 78,6; 41,0 y 56,8 ppm, en cambio los C-2 y 3 daban señales resueltas a 31,5; 29,7 ppm y 26,9; 26,7 ppm, respectivamente. La activación del ácido carboxílico se realizó con la metodología utilizada anteriormente y se obtuvo así el éster activo 97. Este compuesto se transformó en el clorhidrato cristalino 98 por hidrólisis del grupo protector *N*-Boc. El espectro RMN-¹H de 98 era similar al de 88, aunque aparecía la señal adicional correspondiente al NH-AMP' a 7,99 ppm y para los hidrógenos de los

hidrógenos de los *OMe* se observaban dos singuletes a 3,31 y 3,26 ppm, respectivamente. El espectro RMN-¹³C de **98** presentaba una resolución total, es decir una señal para cada carbono. La señal del CONH del AMP aparecía a 172,2 ppm (similar a la misma señal de **78**) mientras que la resonancias de los carbonilos de AMP' y Gli se observan a 169,3 y 165,8 ppm (similares a las observadas en **88**). La reacción de policondensación de **98** se realizó en solución concentrada de DMF, y la poliamida resultante **99** se obtuvo con un rendimiento de 85% y libre de subproductos cíclicos. Tampoco se observaron productos cíclicos en el crudo de reacción, el cual se trató de la manera descrita para **79**.

El espectro IR de **99** realizado en KBr (Fig. 15) mostraba las bandas de absorción características de las poliamidas a 3507 y 3317 (amida A), correspondientes a los NH libres y a los NH que forman puentes de hidrógenos intramoleculares, respectivamente, y a 3086 (amida B). También presentaba dos bandas de absorción a 1657 y 1638 cm⁻¹ (amida I) y 1550 (amida II).

Figura 15. Espectro IR de la poliamida **99**.



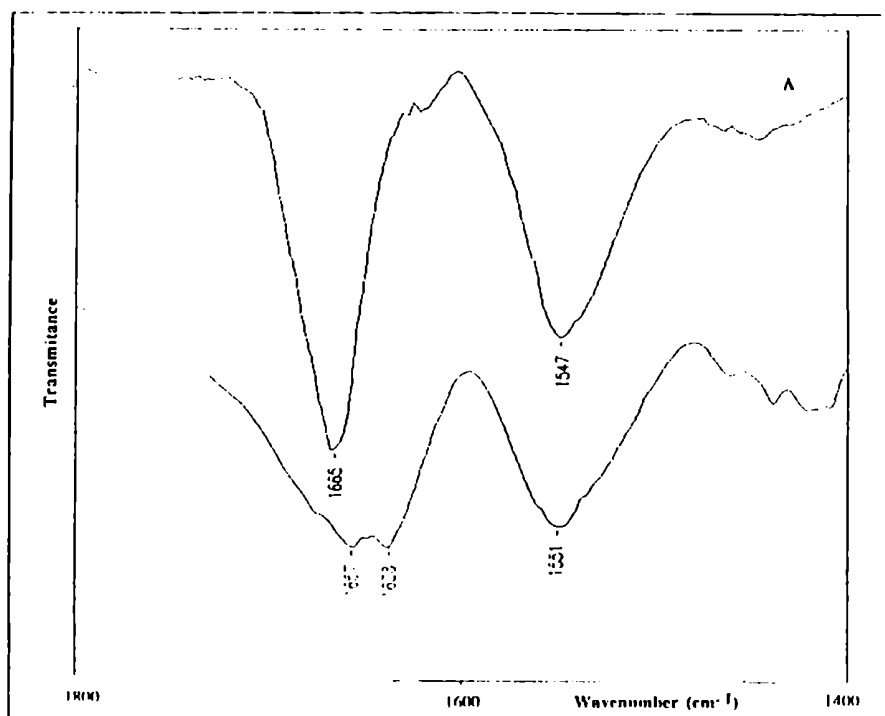


i- EDPA / DMF, ii- Pcp / DCC / EtOAc, iii- HCl(g)/EtOAc, iv- EDPA / DMF.

Esquema XXIV

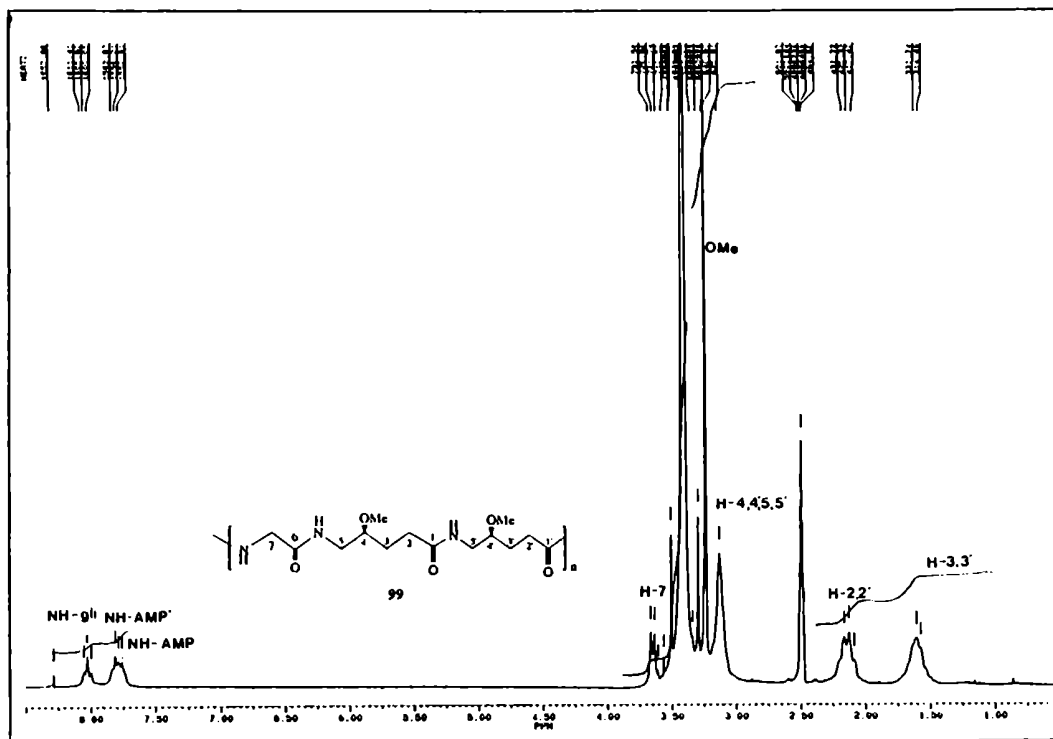
Cuando el espectro se realizó en DMSO (Fig. 16) presentaba sólo una banda de amida I a 1665 cm^{-1} , lo cual sugiere que los grupos NH de **99** dejan de formar uniones puente de hidrógeno intramoleculares con los grupos carbonilos de la poliamida y los forman con los oxígenos del sulfóxido del DMSO.¹¹²

Figura 16. Espectro IR de la poliamida **99** entre 1800 y 1400 cm^{-1} , A) en solución 2mM de DMSO, B) en KBr.



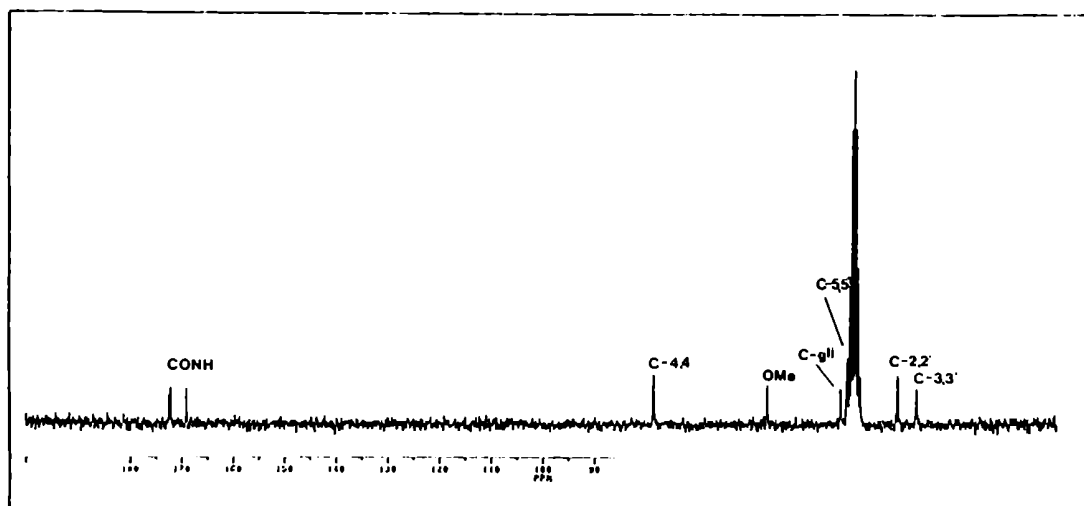
Los espectros de RMN- 1H y ^{13}C de la poliamida **99** [-Gli-AMP-AMP-]_n pueden verse como híbridos entre la poliamida **79**, constituida por uniones AMP-AMP y la poliamida **93** formada por uniones Gli-AMP y AMP-Gli. El espectro RMN- 1H de **99** (Fig. 17) se realizó en idénticas condiciones y con igual concentración que el de **93** lo cual permitió la comparación entre ellos. El espectro de **99** con respecto al de **93**, presentaba como señales adicionales un singulete a 3,27 ppm y un triplete a 7,81 ppm con $J = 4,8\text{ Hz}$, correspondientes a los hidrógenos del $OC(=O)H$ y $NH\text{-AMP}$.

Figura 17. Espectro RMN-¹H de la poliamida 99.



El espectro RMN-¹³C presentaba tres señales de carbonilo a 172,4; 172,1 y 169,0 ppm debidas a los carbonilos de las amidas de las unidades de AMP y la del carbonilo de la glicina, respectivamente.

Figura 18. Espectro RMN-¹³C de la poliamida 99.



El estudio de los desplazamientos químicos de los hidrógenos de los grupos NH en función de la temperatura reveló que los coeficientes de temperatura reducida $\Delta\delta/\Delta T$ para los hidrógenos de los grupos amida son : -6,4 para NH-Gli, -6,4 para NH-AMP y -7,3 NH-AMP', valores similares al los observados para las poliamidas 93 y 95. El mayor valor de $\Delta\delta/\Delta T$ correspondiente a NH-AMP' indica que el entorno químico de este hidrógeno tiene una dependencia mayor con la temperatura que los otros dos y que las interacciones de los hidrógenos NH-AMP y NH-AMP' con el entorno se igualan a temperaturas superiores a los 90 °C, como se observa en la Fig. 19.

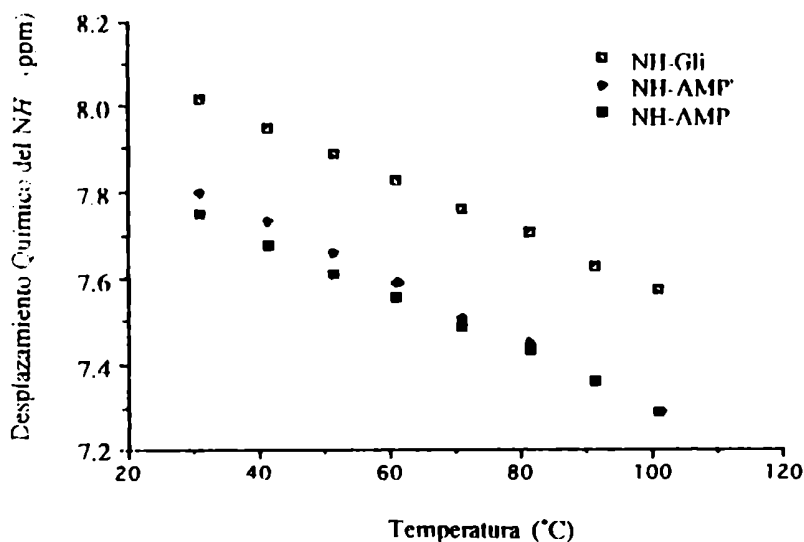


Figura 19. Desplazamiento químico de los NH de la poliamida 99 en función de la temperatura (°C)

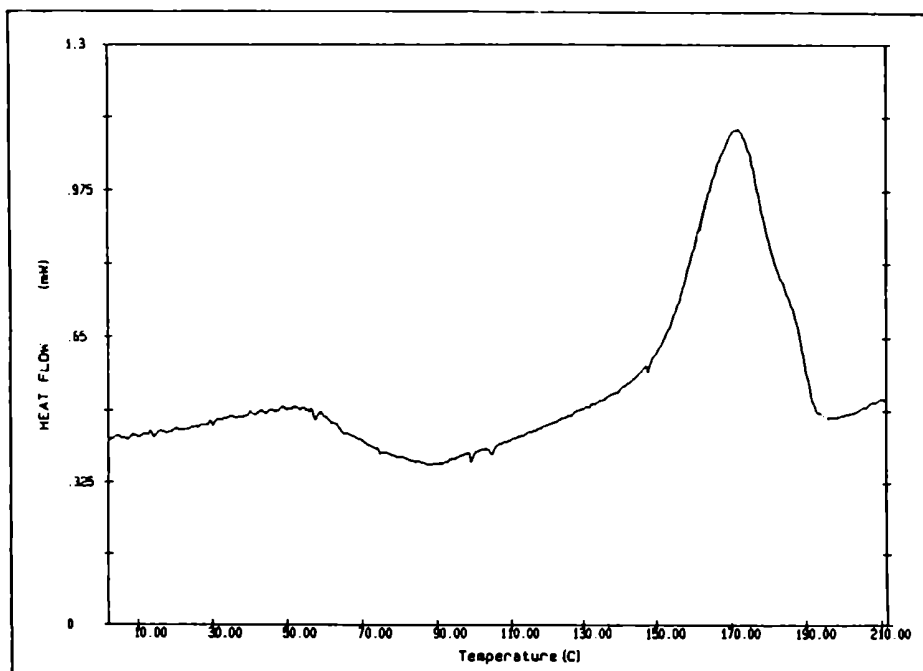
La poliamida 99 resultó soluble en solventes polares próticos con capacidad de evitar la formación de puentes hidrógenos intramoleculares, tales como los ácidos fórmico y dicloroacético, pero era insoluble en solventes orgánicos (acetato de etilo, acetona o alcoholes). En solventes polares apróticos como DMF o DMSO sólo resultó soluble a temperaturas superiores a 40 °C. La limitada solubilidad de este polímero dificultó la

determinación de su peso molecular por SEC, aún cuando se preparó su trifluoroacetil derivado.

La viscosidad intrínseca de la poliamida **99** resultó de $0,4 \text{ dL/g}^{-1}$ y en base a este dato se estimó su peso molecular viscosimétrico ($M_v = 5300$) por aplicación de la ecuación de Mark-Houwink, utilizando los parámetros descriptos para el nylon-6,6. La viscosidad y por ello el M_v resultaron mayores que los encontrados para la poliamida **79** pero comparables a los de **95** y a valores informados para otras poliamidas quirales obtenidas por el método de policondensación.^{58, 60}

El análisis térmico de la poliamida **99** (Fig. 20) reveló durante el primer ciclo de calentamiento, una endoterma a $171,8 \text{ }^\circ\text{C}$ ($\Delta H = 86,6 \text{ J. g}^{-1}$), que corresponde a la temperatura de fusión (T_f) del polímero. Después de un rápido enfriamiento a temperatura ambiente se realizó un segundo ciclo de calentamiento y no se observaron transiciones. Aunque se realizaron diversos experimentos de templado del polímero, no se logró la recristalización del material desde el fundido.

Figura 20. Termograma de la poliamida **99**.



La naturaleza cristalina de la poliamida **99** quedó evidenciada por la presencia de esferulitas en películas preparadas por evaporación lenta de soluciones, en ácido fórmico, observadas por medio de un microscopio óptico de luz polarizada.

En la tabla IV se resumen algunas propiedades físicas de las poliamidas **95** y **99** ya discutidas. Ambas poliamidas presentaron un elevado poder rotatorio en comparación con el de sus monómeros (-9° para **92** precursor de **95** y -12° para **98** precursor de **99**), consecuencia de la estereoregularidad de su estructura.⁶⁰

Tabla IV. Rendimiento, poder rotatorio y viscosidad intrínseca de las poliamidas **95** y **99**.

poliamida	Rend. (%)	$[\alpha]_D^{25}$ (°)	$[\eta]^b$ (dl/g)	M_v^c
95	80	-90,0	0,5	7800
99	85	-94,0	0,4	5300

^ac 0,5, HCOOH.

^bViscosidad intrínseca medida en ácido dicloroacético a 25 °C.

^cCalculado por aplicación de la ecuación viscosimétrica de Mark-Houwink descripta para el nylon-6,6.

CAPITULO III

**Síntesis y caracterización de poliamidas quirales
del tipo AABB (nylons-n,n)**

3.1- Síntesis de poliamidas quirales a partir del ácido 2-(S)-hidroxipentanodioico y diaminas.

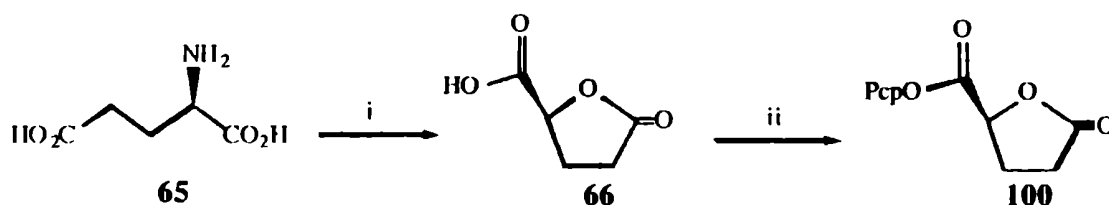
En el capítulo introductorio hemos citado que la regio y estereoregularidad de las poliamidas que poseen uno o más estereocentros en la unidad repetitiva dependía fundamentalmente del tipo de polimerización que las produjo y de la configuración del monómero de partida. Las poliamidas quirales del tipo AB provienen de la policondensación de unidades bifuncionales que contienen en la misma molécula los grupos ácido y amina reactivos (aminoácidos). Cuando polimerizan estos monómeros enantioméricamente puros la poliamida AB obtenida es regio y estereoregular independientemente de la configuración de dicho monómero. Sin embargo, no sucede lo mismo cuando la policondensación se realiza entre diácidos y diaminas, donde al menos alguno de los dos contiene un centro quiral y no posee un eje de simetría C_2 . Dado que estas moléculas pueden ordenarse durante la policondensación en más de un modo, es necesaria la preparación de "monómeros ordenados" que contengan en un arreglo único a la diamina y el diácido a los efectos de que el polímero obtenido sea estereo y regioregular. En el capítulo introductorio se han citado numerosos ejemplos de poliamidas quirales sintéticas del tipo AABB, obtenidas a partir de hidratos de carbono u otros productos naturales abundantes, como por ejemplo el ácido tartárico. Todas estas poliamidas poseían más de un centro quiral en la unidad repetitiva. El siguiente objetivo de esta Tesis fue la síntesis de poliamidas polihidroxiadas quirales y enantioméricamente puras, del tipo AABB (nylon-n,n).

Para alcanzar este objetivo se diseñaron rutas sintéticas para obtener una variedad de poliamidas estereoregulares a partir de un diácido derivado del ácido L-glutámico y de diaminas con distintas longitudes de cadena. Así se prepararon análogos quirales polihidroxiados de los nylons 6,5; 5,5 y 2,5; en particular en esta última poliamida, también la diamina aporta un centro quiral dado que se obtuvo a partir del L-alaninol. A

todas estas poliamidas se les realizaron estudios físicos y espectroscópicos de caracterización, y se discuten las propiedades de las mismas.

3.1.1- Síntesis de un análogo quiral del nylon 6,5 a partir del ácido 2-(S)-hidroxipentanodioico y 1,6-diaminohexano.

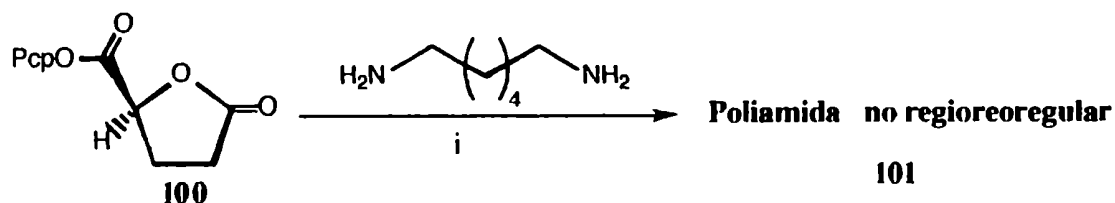
Para sintetizar un análogo quiral polihidroxiado del nylon 6,5 se eligieron como monómero el 1,6-diaminohexano y la (S)-4-carboxil- γ -butirolactona (**66**) (Esquema XXV), la cual se obtuvo fácilmente a partir del ácido L-glutámico (**65**) como se citó en el punto 1.1 del capítulo II. Dado que el ácido L-glutámico es un producto comercial de bajo costo y que la carboxi-lactona **66** se obtiene a partir de aquél en un solo paso y cristaliza de la mezcla de reacción, se consideró que **66** era un compuesto quiral conveniente para emplear como co-monómero en polimerizaciones. Además, como las lactonas reaccionan fácilmente con aminas, el compuesto **66** ya poseía el carboxilo de C-1 activado, por lo tanto para convertirlo en un monómero adecuado para la polimerización era necesario activar al otro grupo carboxilo. Para estos fines se preparó el pentaclorofenil éster de **66**, utilizando el mismo método que para la activación de los monómeros sintetizados en el capítulo II, así se obtuvo el compuesto **100**. El espectro RMN-¹H de **100** mostraba la señal del H-4 como un multiplete a campos bajos (5,31 ppm) lo cual indicaba que el compuesto se encontraba en su forma lactónica. En su espectro RMN-¹³C se observaban dos señales de carbonilo a 169,1 y 175,1 ppm correspondientes al éster de pentaclorofenilo y a la lactona, respectivamente. Asimismo, el espectro IR de **100** presentaba dos bandas a 1798 y 1776 cm⁻¹ debido a las vibraciones del C=O de la lactona y del éster de pentaclorofenilo.



i- $\text{NaNO}_2 / \text{HCl (aq)} 0^\circ\text{C}$, ii- $\text{Pcp} / \text{DCC} / \text{EtOAc}$.

Esquema XXV

Dado que **100** es una molécula asimétrica (no posee un eje de simetría C_2) la polimerización con 1,6-diaminohexano conduciría a un polímero no estereoregular **101**, debido a adiciones no regioselectivas de la diamina sobre los dos carboxilatos reactivos de **100**. El siguiente esquema muestra las tres posibilidades de condensación entre una molécula de diamina con dos moléculas del compuesto **100**, que pueden ocurrir durante la polimerización. Cualquiera de estas estructuras puede seguir reaccionando con otras moléculas de diamina lo cual da origen a una estructura polimérica al azar (random) y por lo tanto no regioregular.

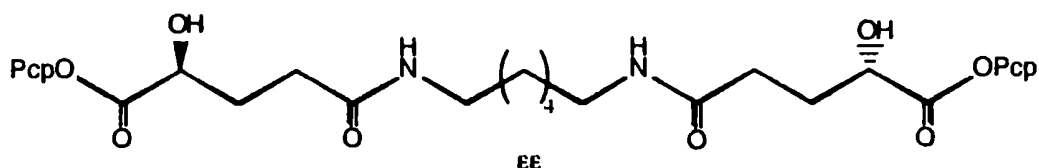


i- EDPA/DMF

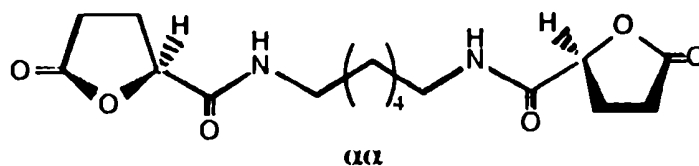
El arreglo estructural que proviene de la adición de la amina a ambos C-1 se llamó $\epsilon\epsilon$, considerando la posición que ocupa cada hidroxilo de la cadena respecto del grupo amido formado. Este ordenamiento $\epsilon\epsilon$ ubica a un hidroxilo del otro a 16 átomos de distancia. El ordenamiento que proviene de la adición de la amina a los C-5, se denominó $\alpha\alpha$ y ubica a los hidroxilos a 12 átomos de distancia entre ellos, mientras el arreglo que

proviene de la adición a C-1 y C-5 se denominó $\epsilon\alpha$ y ubica a un hidroxilo del otro a 14 átomos de distancia. El polímero **101** estaría, al menos en teoría, compuesto por estos tres tipos de arreglos.

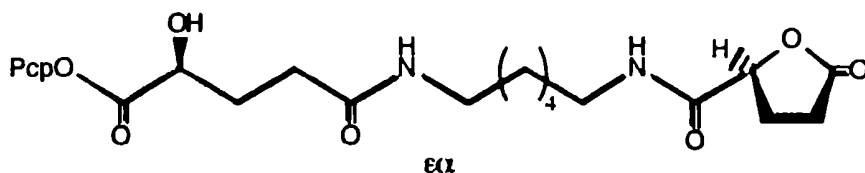
Adición a C-1



Adición a C-5



Adición a C-1 y C-5

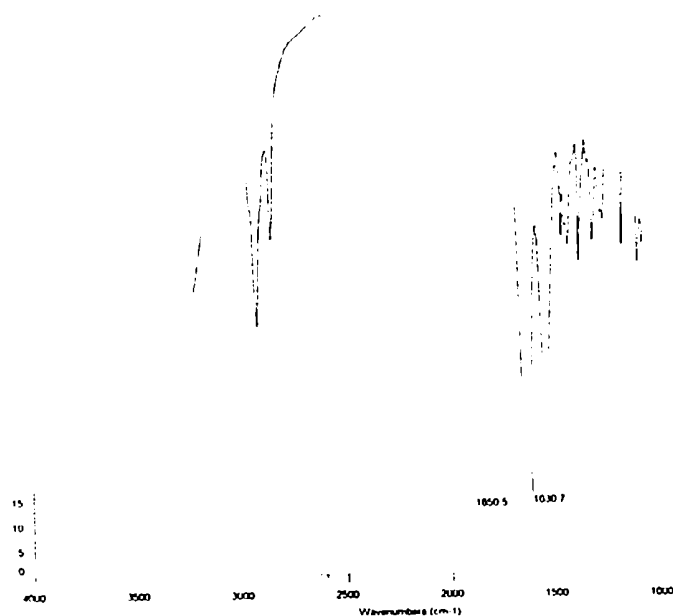


La polimerización se realizó en DMF y usando la base impedida EDPA como catalizador. Luego de cinco días de reacción la poliamida había precipitado en el solvente de reacción. El crudo de reacción se trató con metanol-eter 1:3 con el objeto de precipitar todo el polímero y luego se lo lavó con la misma mezcla. A pesar de los lavados realizados se observó que el pentaclorofenol, generado en el curso de la polimerización, era retenido persistentemente por el polímero. Para obtener la poliamida **101** libre de impurezas, el

crudo de la reacción se sometió a repetidos lavados con metanol y a la disolución en DMSO y precipitación con metanol-éter 1:3. Después de este tratamiento de purificación se efectuó una cromatografía por ccd (solvente: EtOAc) y no se observó la presencia del pentaclorofenol.

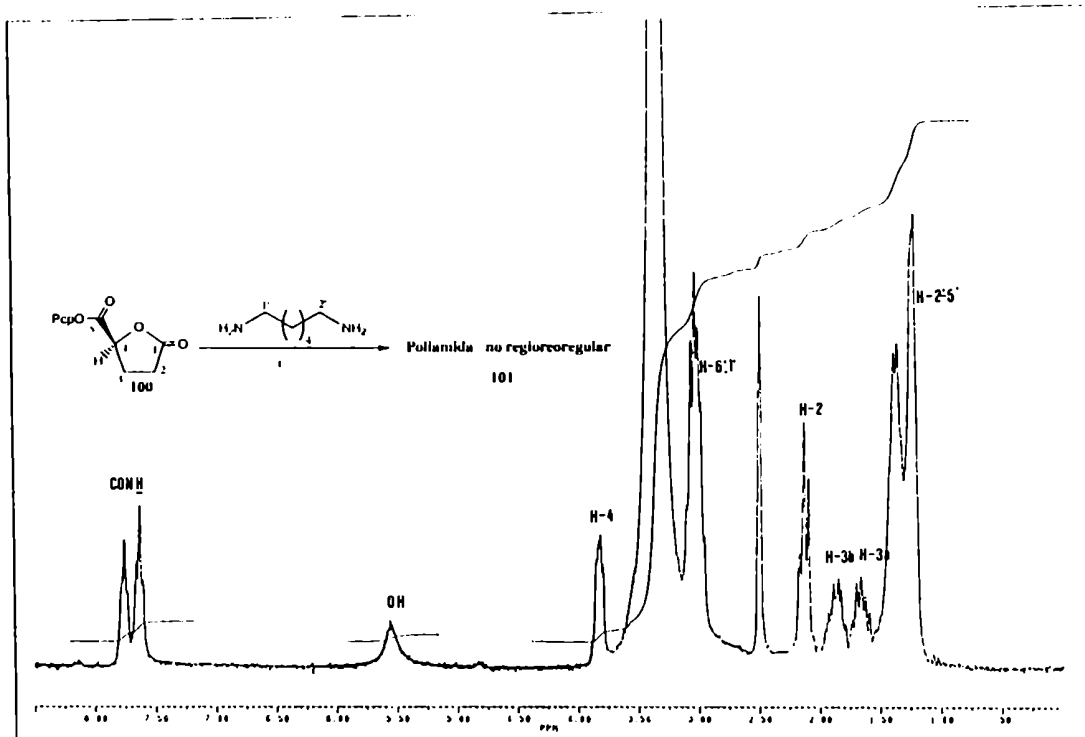
El espectro IR (KBr) de **101** (Fig. 21) mostraba las bandas de amida a 3314 y 3278 cm^{-1} (amida A), 3092 cm^{-1} (amida B), 1645 y 1630 cm^{-1} (amida I) y 1545 cm^{-1} (amida II), y a 3408 cm^{-1} la máxima absorción del hidroxilo libre; no se observaron las bandas de los carbonilos de éster ni de lactona. A diferencia del nylon-6,5 común las bandas de amida A y amida I tienen dos máximos de absorción, debido a que **101** posee dos amidas diferentes (no equivalentes). En la zona del espectro entre 500 y 700 cm^{-1} se observaron dos picos débiles pero bien definidos a 642 y 620 cm^{-1} , en dicha región se encuentran los máximos de absorción por deformación del enlace -OCN- y corresponden a las bandas de amida V y amida VI, respectivamente, las cuales se encuentran relacionadas con la estructura cristalina de la poliamida.¹¹³

Figura 21. Espectro IR de la poliamida **101**.



El espectro RMN- ^1H (Fig. 22) de la poliamida **101** presentaba las señales de hidrógenos de amida a 7,77 y 7,66 ppm, y la señal de H-4 apareció corrida a campos más altos (3,82 ppm) con respecto a la misma señal en **100** (5,31 ppm), debido a la apertura del anillo lactónico.

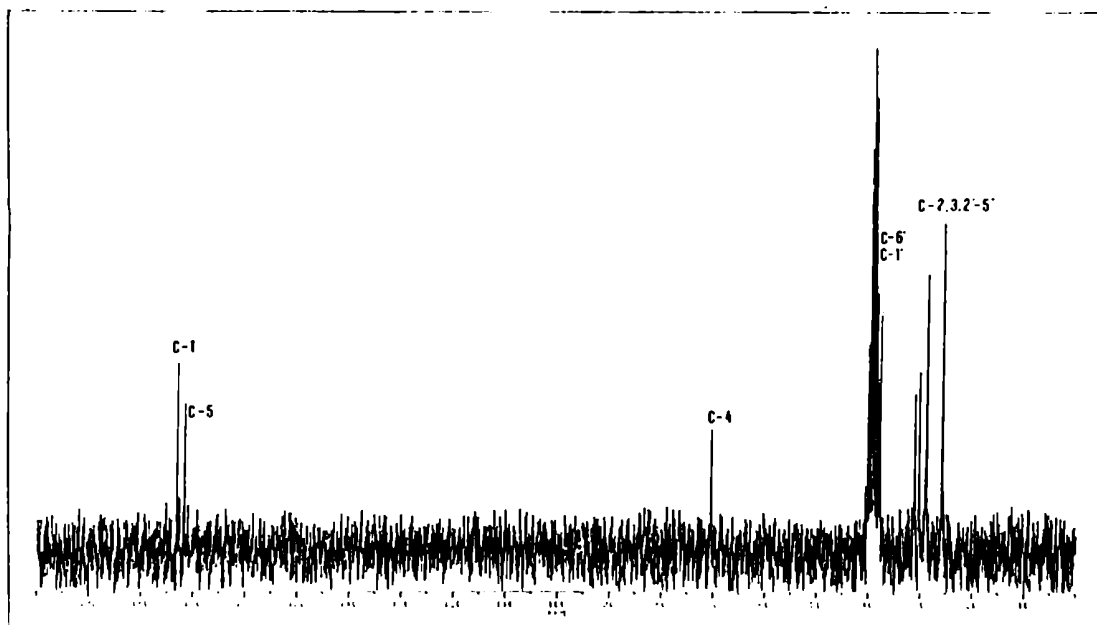
Figura 22. Espectro RMN- ^1H de la poliamida **101**.



En el espectro RMN- ^{13}C (Fig. 23) de **101** se observaron las dos señales de los carbonilos de amida a 173,6 y 172,0 ppm y las de los carbonos unidos a oxígeno del hidroxilo y al nitrógeno de la amida aparecían a 70,8 ppm y 38,7; 38,3 ppm, respectivamente.

La distribución de pesos moleculares de **101** se estudió por cromatografía de exclusión por tamaño molecular (SEC) usando columnas Shim-pack GPC 801, 802 y 803 y THF como fase móvil. Debido a que la poliamida **101** era insoluble en THF, se procedió a la *N*-trifluoroacetilación de la misma para convertirla en un derivado soluble, siguiendo el mismo procedimiento que se utilizó para trifluoroacetilar la poliamida **79**.

Figura 23. Espectro RMN- ^{13}C de la poliamida 101.



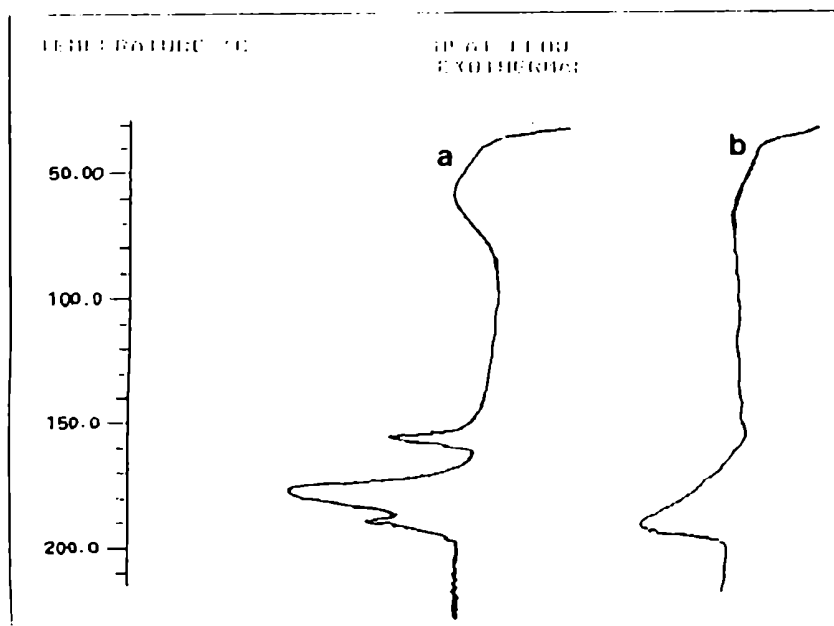
Los valores de M_n , M_w resultaron de 1450 y 1991, respectivamente, y la polidispersidad M_w/M_n de 1,37. Estos valores resultaron considerablemente más bajos que los de las poliamidas 79, 82 y 84 lo cual puede deberse a tres factores principalmente: i) la precipitación del polímero durante su formación, lo cual limita el crecimiento de las cadenas poliméricas, ii) la menor reactividad de la lactona, comparada con la del éster activo de pentaclorofenol frente al ataque nucleofílico de la amina y iii) la pesada por separado de los monómeros (diamina y diácido activado) no permite asegurar una relación estequiométrica perfecta, condición necesaria para que el grado de polimerización sea óptimo.¹¹⁴ También la viscosidad intrínseca de 101 (0,18 dl/g) era más baja que la de los polímeros anteriores, pero era concordante con los resultados obtenidos por SEC. El peso molecular viscosimétrico M_v se calculó aplicando la ecuación de Mark-Houwink utilizando los parámetros del nylon-6,6 y resultó de 2784.

El poder rotatorio de **101** (-24°) era menor que el de las poliamidas estereoregulares **79**, **95** y **99**, y menor en valor absoluto que el de su precursor monomérico **100** ($+27^\circ$). Estos hechos concuerdan con la no estereoregularidad de **101**.

La poliamida **101** resultó insoluble en los solventes orgánicos polares y no polares pero sí, al igual que lo visto para las poliamidas **79**, **93**, **95** y **99**, solubles en solventes polares apróticos como DMF o DMSO a temperaturas superiores a 40°C . También era muy soluble a temperatura ambiente, en ácidos fuertes como el dicloroacético y el fórmico.

El estudio térmico de **101**, realizado por DSC, mostraba cuatro endotermas para el primer ciclo de calentamiento (Fig. 24a), la primera a $57,2^\circ\text{C}$ se debía a la pérdida de agua. Esta eliminación de agua se pudo cuantificar por diferencia de pesada de la muestra antes y después del ciclo de calentamiento, y resultó de aproximadamente el 5%. Las otras tres endotermas a $155,8$; $178,2$ y $190,2^\circ\text{C}$ correspondían a las temperaturas de fusión de diferentes poblaciones cristalinas, este comportamiento es común para los nylons que cristalizan en solución.¹¹⁵ Luego de un enfriamiento lento se realizó un segundo ciclo de calentamiento (Fig. 24b) y se encontró una sola endoterma de fusión a $188,5^\circ\text{C}$, con un ΔH de $53\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$.

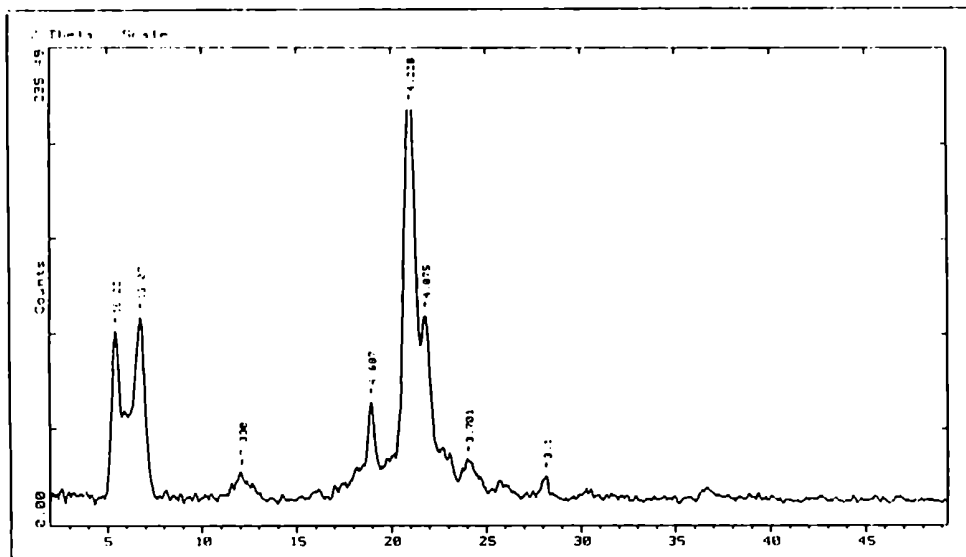
Figura 24. Termogramas de la poliamida **101**.



Estos resultados demuestran que se trata de una poliamida semicristalina. Por comparación del comportamiento térmico del nylon-6,5 común¹¹⁶ con el de la poliamida quiral **101**, se deduce que ésta posee una estructura menos cristalina que el nylon-6,5 común, el cual presenta un mayor ΔH de fusión ($73,2 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$) y una mayor temperatura de fusión ($239 \text{ }^\circ\text{C}$), debido a una mayor perfección en sus cristales.

El diagrama de rayos X de polvos de la poliamida **101** (Fig. 25) presentó 5 reflexiones intensas a $16,22$; $13,07$; $4,69$; $4,23$ y $4,07 \text{ \AA}$. En un estudio¹¹⁶ sobre la estructura cristalina del nylon-6,5 común (sintetizado por el método de policondensación a partir del dicloruro del ácido glutárico y 1,6-diaminohexano), se informan las siguientes reflexiones para un difractograma de rayos X de polvos: $13,6$; $6,8$; $4,32$; $3,96$; $3,71 \text{ \AA}$ y una débil a $4,7 \text{ \AA}$. En el difractograma de **101** a ángulos bajos se observan dos reflexiones a $16,22$ y $13,07 \text{ \AA}$, en lugar de sólo una a $13,6 \text{ \AA}$ como en el nylon común, esto indica la aparición de un nuevo plano de reflexión, consecuencia de una estructura cristalina diferente del nylon-6,5 convencional.

Figura 25. Difractograma de rayos X de la poliamida **101**.



Por evaporación lenta de una solución de la poliamida en ácido fórmico se obtuvieron películas que no presentaban estructuras supramoleculares como por ejemplo la textura esferulítica de la poliamida **79**.

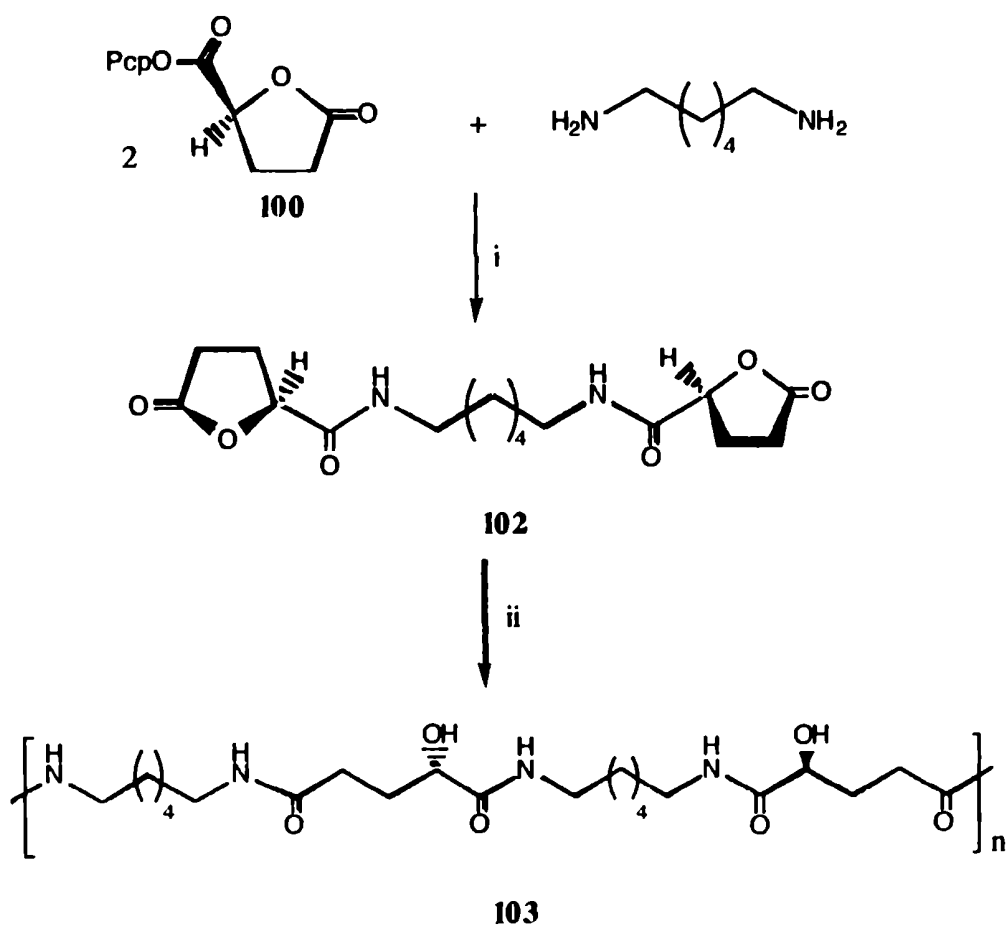
Generalmente la estereoregularidad de un polímero está directamente relacionada con las propiedades físicas del mismo. Los polímeros estereoregulares suelen presentar mejores propiedades cristalinas que los no estereoregulares.⁶² Por ello se decidió sintetizar un análogo quiral regio y estereoregular del nylon 6,5 para lo cual se efectuó la síntesis estereocontrolada del monómero **102** como se detalla en la siguiente sección.

3.1.2.- Síntesis estereocontrolada del precursor quiral **102 a partir de la lactona **100**. Polimerización del mismo con 1,6-diaminohexano.**

Para construir un precursor que posea un centro de simetría C_2 a partir de **100** y 1,6-diaminohexano, se condensó la diamina con el éster de pentaclorofenilo de la lactona **100**, en una relación estequiométrica de 2:1. Para esta reacción, se esperaba una mayor reactividad del éster de pentaclorofenilo, pues el pentaclorofenolato es un buen grupo saliente (base débil) y además porque este grupo carboxilato posee un grupo hidroxilo en el C- α , que favorece la velocidad de reacción frente a la aminólisis.¹¹⁷ Para favorecer aún más la quimioselectividad se trabajó en solución diluída del compuesto **100** en DMF y se hizo gotear lentamente una solución diluída de la diamina también en DMF, además la reacción se realizó a 0 °C. En efecto, la aminación de **100** resultó altamente quimioselectiva, obteniéndose la diamida **102** (Esquema XXVI) en forma cristalina y con un rendimiento total del 83%. Los espectros RMN-¹H y ¹³C de **102** resultaron sencillos dada la simetría de la molécula. El espectro RMN-¹H de **102** presentaba una única señal para los hidrógenos de amida a 6,54 ppm y a diferencia de **100**, se distinguían los H-3a y 3'a entre 2,27 y 2,47 ppm. La señal del H-4 (y H-4') aparecía al igual que en **100** a

campos bajos (4,82 ppm), lo cual indicaba que el hidroxilo de C-4 se encontraba lactonizado. El espectro RMN- ^{13}C de **102** mostraba las señales de los carbonilos de amida a 169,3 ppm y de lactona a 175,8 ppm.

La polimerización de **102** se realizó siguiendo la metodología empleada para obtener **101**. Dado que el monómero **102** no poseía pentaclorofenol la purificación de la poliamida **103**, por precipitación con una mezcla de éter-metanol 3:1 fue mucho más simple que en el caso de **101**. De todos modos se realizó una purificación igual que la realizada a **101**, con el objeto de poder comparar las propiedades cristalinas de las mismas.

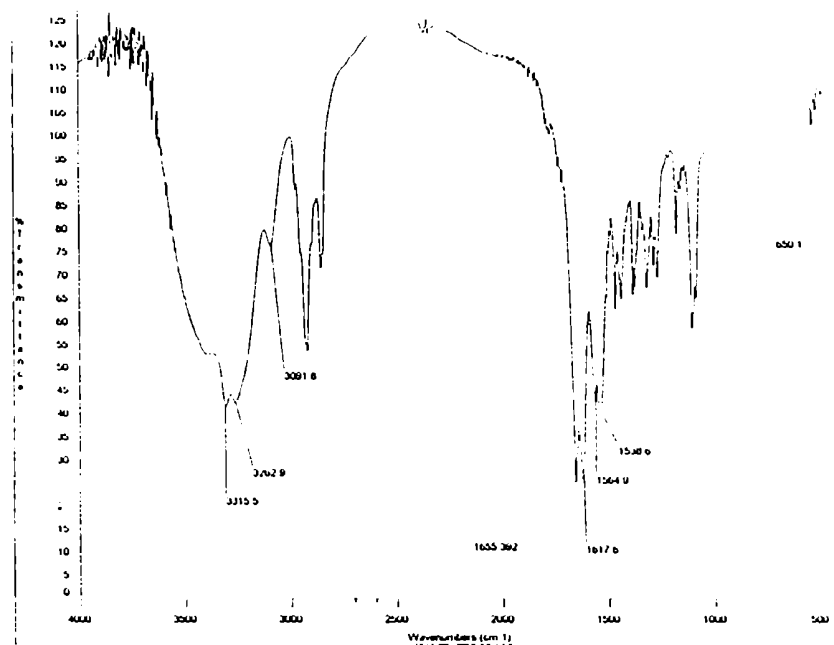


i- EDPA/DMF 0 °C, ii- EDPA/DMF.

Esquema XXVI

El espectro IR (KBr) de **103** (Fig. 26) mostraba las bandas características para esta poliamida a 3315 y 3263 cm^{-1} (amida A), 3092 cm^{-1} (amida B), 1655 y 1618 cm^{-1} (amida I) y 1565 y 1539 cm^{-1} (amida II). Si bien el espectro IR de **103** resultaba parecido al de la poliamida **101**, la poliamida **103** presentaba sólo un pico bien definido en la zona de 500 a 700 cm^{-1} (absorciones relacionadas con la cristalinidad del material) a 650 cm^{-1} y más intenso que los observados para **101**. Si bien con sólo estos datos del espectro IR no es posible extraer más información acerca de la cristalinidad de estos materiales, el diferente comportamiento de **101** y **103** parece indicar que estos nylons poseen diferente estructura cristalina.

Figura 26. Espectro IR de la poliamida **103**.



Los espectros RMN- ^1H y ^{13}C de la poliamida **103** resultaron idénticos a los de **101**, por lo cual no pudo establecerse en base a estos datos ninguna diferencia estructural entre las mismas.

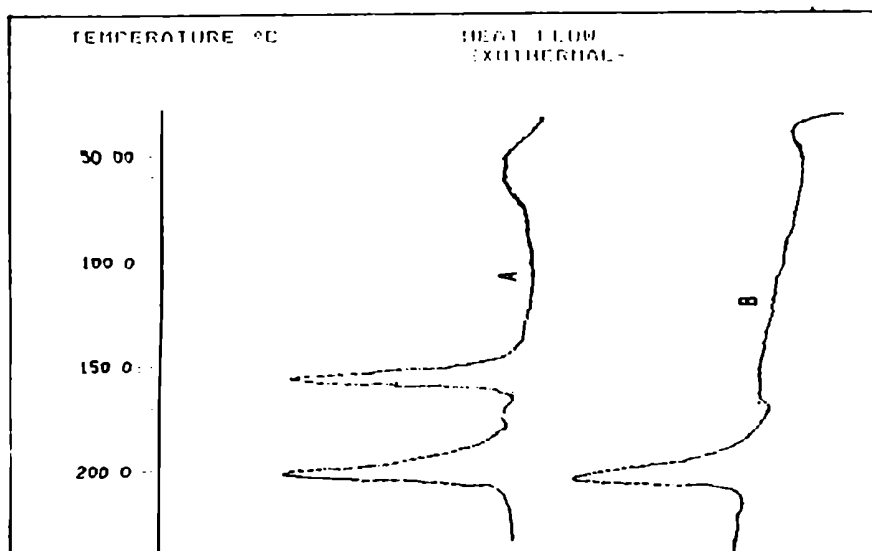
La distribución de pesos moleculares de **103** se estudió por cromatografía de exclusión por tamaño molecular (SEC) al igual que para la poliamida **101**. Los valores de M_n y M_w resultaron de 1562 y 2015, respectivamente y la polidispersidad M_w/M_n de 1,35.

Estos valores resultaron del orden de los determinados para **101**. La viscosidad intrínseca tuvo un valor de 0,20 dl/g. concordante con el encontrado por SEC. El peso molecular viscosimétrico M_v se calculó aplicando la ecuación de Mark-Houwink utilizando los parámetros del nylon-6,6 y resultó de 3183.

El poder rotatorio de **103** es de -56° , superior en valor absoluto al de **101**, como era previsible para un polímero estereoregular, y mayor también en valor absoluto que el de su precursor **102** (-32°). La poliamida **103** presentó el mismo comportamiento en cuanto a solubilidad que el observado para la poliamida **101**.

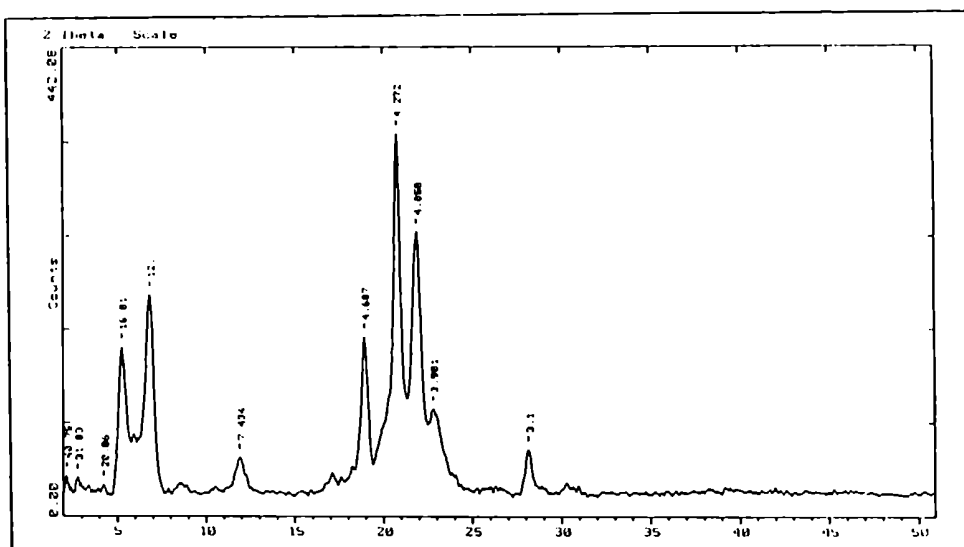
El estudio térmico de **103** realizado por DSC mostró tres endotermas en el primer ciclo de calentamiento (Fig. 27a) la primera a 55°C se debe a la pérdida aproximadamente del 5% de agua. Las otras dos endotermas a $166,5$ y $203,9^\circ\text{C}$ corresponden a la fusión de poblaciones cristalinas de distinto tamaño. Luego de un enfriamiento lento se realizó un segundo ciclo de calentamiento y se observó una sola endoterma de fusión a $202,3^\circ\text{C}$ con un ΔH de $64\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ (Fig. 27b). Este hecho indicaba que en el enfriamiento lento se producía una recristalización desde el fundido que conducía principalmente a una única población de cristales de mejor calidad (mayor punto de fusión).

Figura 27. Termogramas de la poliamida **103**.



La poliamida **103** presentó 5 reflexiones intensas en el diagrama de rayos X de polvos (Fig 28) a 16,81; 12,94; 4,69; 4,28 y 4,06 Å, y tres más débiles a 7,43; 3,90; 3,17 Å. Aunque ambas poliamidas son cristalinas el difractograma de **103** muestra una mayor resolución que el de **101** observándose claramente 3 reflexiones adicionales, concordante con la mejor calidad del cristal debido a su estereoregularidad. Esta conclusión estaría avalada por la mayor Tf de **103** (202 °C respecto al de **101**, 188,5 °C) y por un mayor ΔH de fusión (64 J.g⁻¹ respecto al de **101**, 53 J.g⁻¹).

Figura 28. Difractograma de rayos X de la poliamida **103**.

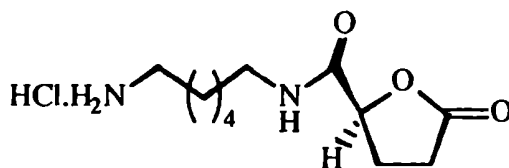


Al igual que lo observado para **101**, por evaporación lenta de una solución de la poliamida en ácido fórmico se obtuvieron películas que no mostraban la formación de agregados supramoleculares.

La poliamida estereoregular **103** está formada por arreglos alternantes $\epsilon\epsilon$ y $\alpha\alpha$ en una relación 1:1 (sindiorégica), en cambio **101** poseería los tres tipos de arreglos $\epsilon\epsilon$, $\alpha\alpha$, $\epsilon\alpha$ ($\alpha\epsilon$) y estadísticamente sería de esperar una relación 1:1:2 entre ellos para una poliamida completamente arrégica. Sin embargo es razonable pensar que la poliamida **101** esté formada en su mayor parte por unidades repetitivas como las que conforman **103**, dada la mayor reactividad del éster de pentaclorofenol de C-5 frente a la lactona,

independientemente del diseño experimental por el cual se lleve a cabo la reacción. Sin embargo a caracterización de las poliamidas **101** y **103** reveló que se trataba de materiales distintos, a juzgar por las diferentes actividades ópticas y comportamientos térmicos de los mismos.

Si observamos los tres ordenamientos posibles $\epsilon\epsilon$, $\alpha\alpha$ y $\epsilon\alpha$, para una poliamida derivada del ácido 2 (*S*)-hidroxipentanodioico y el 1,6-diaminohexano, vemos que aún es posible sintetizar una tercera poliamida con estos compuestos de partida, formada solamente por arreglos $\epsilon\alpha$ (isorégica). Dicha poliamida con esta nueva estereoregularidad presentaría una unidad repetitiva más pequeña y una distancia entre los grupos hidroxilos única para toda la cadena polimérica. Un precursor adecuado de este nylon 6,5 polihidroxilado sería el monómero ordenado **107** el cual contiene las dos funciones reactivas (amina y éster activo) lo cual determina además una estequiometría perfecta para la policondensación.

**107**

3.1.3.- Síntesis estereocontrolada y polimerización del monómero quiral bifuncional **107** y **112**

En la síntesis del compuesto **102** comprobamos que era posible diferenciar quimiosselectivamente uno de los dos carboxilatos reactivos de **100**. Por lo tanto se consideró que se podría preparar **107** por condensación regioselectiva de **100** con una 1,6-hexanodiamina monoprotégida. Pero la preparación de dicho derivado de la diamina no resultó satisfactorio en las condiciones empleadas, ya que no fue posible lograr la

monoprotección de la diamina con buen rendimiento. Por ejemplo para el intento de preparar el mono *N*-Boc derivado, la reacción se realizó en THF a 0 °C y con una relación estequiométrica de di-*ter*-butilcarbonato a diamina de 1 a 1,1; pero el resultado fue siempre una mezcla de diamina diprotegida, diamina monoprotegida (producto minoritario) y diamina libre de la cual el aislamiento de la diamina monoprotegida carecía de sentido debido al bajo rendimiento con el que se la obtenía.

Para llevar a cabo la síntesis del compuesto **107** se eligió al 6-amino-1-hexanol, para el cual se preveía una reacción regio y químiomselectiva del grupo amino con el grupo éster de pentaclorofenilo. Posteriormente el grupo hidroxilo libre podría transformarse en amino mediante la secuencia usual de sulfonilación, sustitución por azida e hidrogenólisis. La condensación de **100** con el 6-amino-1-hexanol, usando la misma metodología que para obtener **102**, transcurrió con alta químiomselectividad para dar el compuesto cristalino **104** con 90% de rendimiento. El control de la regioselectividad se podía llevar a cabo fácilmente ya que el compuesto **104** (Esquema XXVII) cuando era inspeccionado por ccd, resultaba inactivo al UV. La formación del otro regioisómero, producto del ataque del grupo amino sobre la lactona se detectó sólo en una pequeña proporción (menor al 5%) por RMN-¹H de la mezcla de reacción. Dicho producto era activo al UV y poseía un R_f menor (0.25, EtOAc) que el de **104**. En el espectro RMN-¹H de **104** se observaba la señal de amida a 6,47 ppm y la señal del H-4 lactónico a 4,83 ppm. En el espectro RMN-¹³C de **104** aparecían las resonancias del C-1', unido al N de la amida a 39,2 ppm y el C-6' unido al hidroxilo libre a 62,6 ppm. Con el objeto de convertir al hidroxilo libre de **104** en amino, se lo transformó primeramente en un buen nucleófugo por sulfonilación con cloruro de tosilo y piridina en cloroformo seco. Se obtuvo así el tosilato **105**. En el espectro RMN-¹³C de **105** se observaba el efecto del grupo OTs sobre la señal de C-6', la cual experimentaba un desplazamiento de 8,4 ppm a campos más bajos (70,2 ppm) con respecto a la señal de C-6' de **104**.

106 x = 4

107 x = 4

111 x = 3

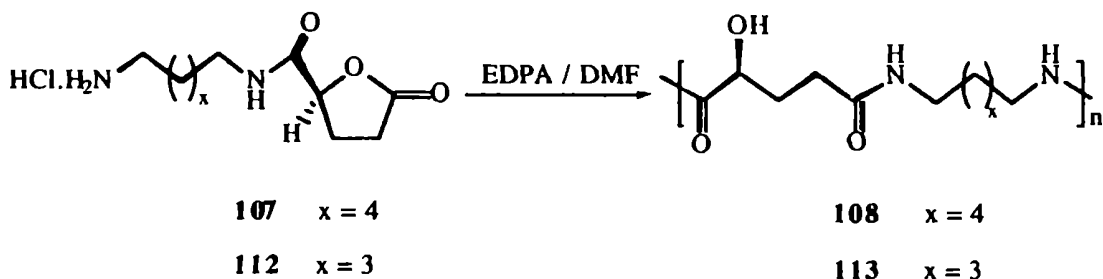
112 x = 3

iNaN₃ / DMF 60 °C, ii- H₂ / PdC / EtOH-CHCl₃-EtOAc.

Esquema XXVIII

Con el objeto de estudiar el efecto de las variaciones en la longitud de cadena de la diamina sobre las propiedades de las poliamidas, se preparó otro nylon polihidroxilado análogo quiral del nylon-5,5. Para ello se siguió la misma secuencia sintética que la empleada para preparar el clorhidrato **107**. En este caso el compuesto **100** se condensó regioselectivamente con el 5-amino-1-pentanol para dar la amida **109** (Esquema XXVII) y a partir de ésta el tosilato **110** el cual se transformó en la azida **111** (Esquema XXVIII) y luego en el clorhidrato **112**.

Los monómeros **107** y **112** poseen el grupo carbonilo activado para la polimerización, y la función amino bloqueada como clorhidrato. Dado que los grupos reactivos se encuentran en la misma molécula, la estequiometría de la reacción de condensación intermolecular para dar **108** y **113** resulta exacta, optimizando así el peso molecular promedio de los polímeros obtenidos.



La polimerización de **108** y **113** se realizó en DMF, la cual resultó ser el mejor solvente de los monómeros para esta reacción y se empleó EDPA para liberar el grupo amino. La purificación de las poliamidas resultantes se efectuó de manera idéntica a la descrita para las poliamidas **103** y **101**. Cabe destacar que dicha purificación tampoco produjo fraccionamiento de los polímeros ya que no se encontraron restos del polímero en el concentrado de los líquidos del lavado.

Los polímeros **108** y **113** son solubles en DMF y DMSO a temperaturas mayores a 40 °C y a temperatura ambiente, en ácidos fuertes como el fórmico y el dicloroacético; pero son insolubles en solventes de baja polaridad y en alcoholes. Los espectros IR (KBr) están de acuerdo con la constitución estructural de dichas poliamidas, y sólo se observan diferencias menores entre ellos (Fig. 29 a y b), además eran muy similares al espectro de **103**.

Figura 29. a) Espectro IR de la poliamida **108**.

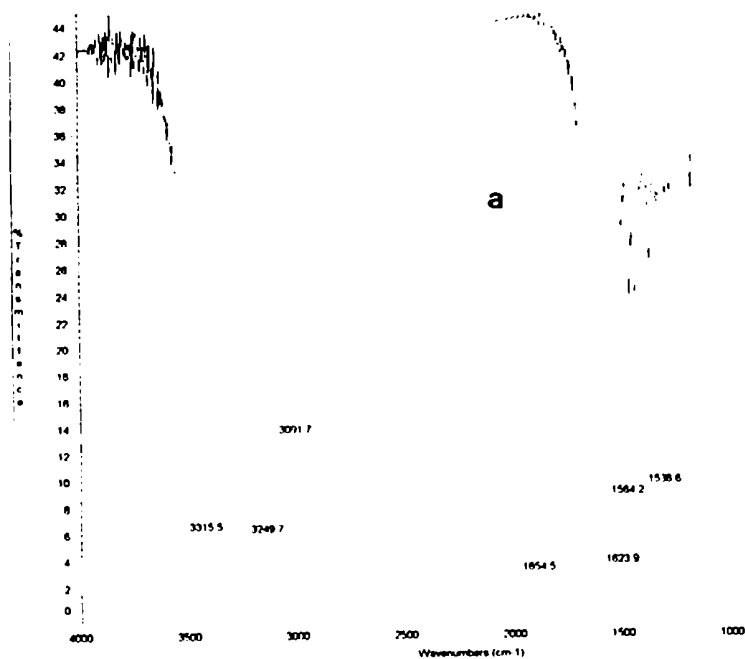
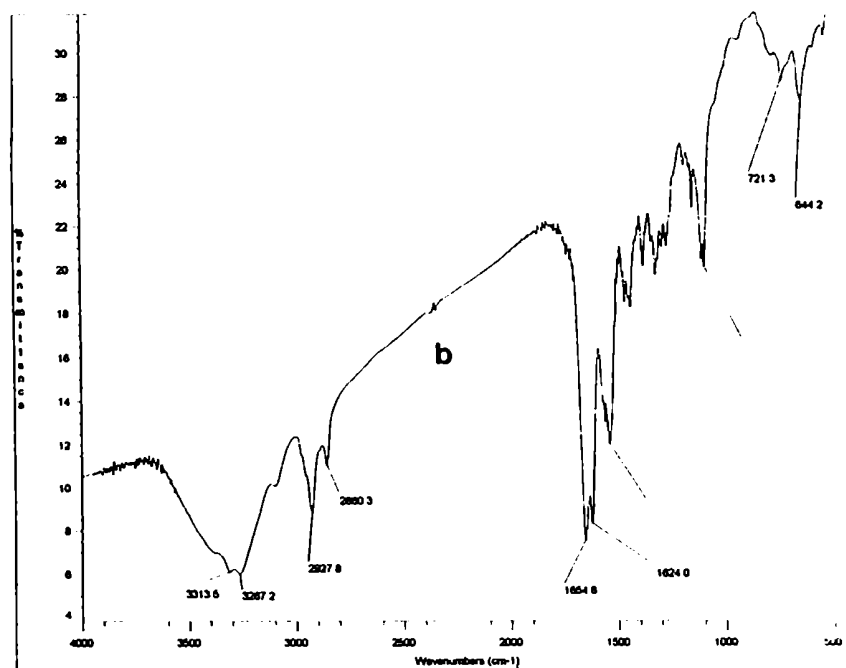
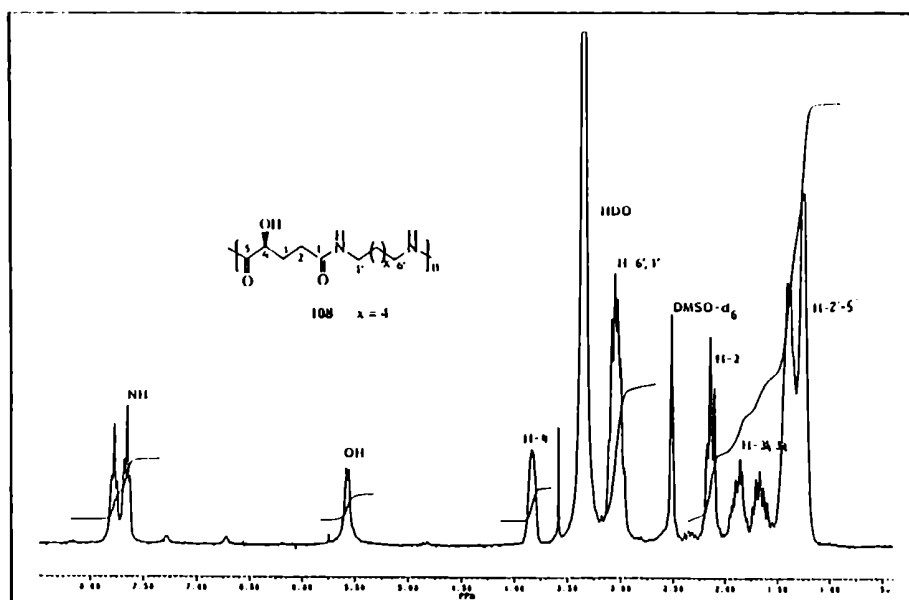


Figura 29. b) Espectro IR de la poliamida 113.



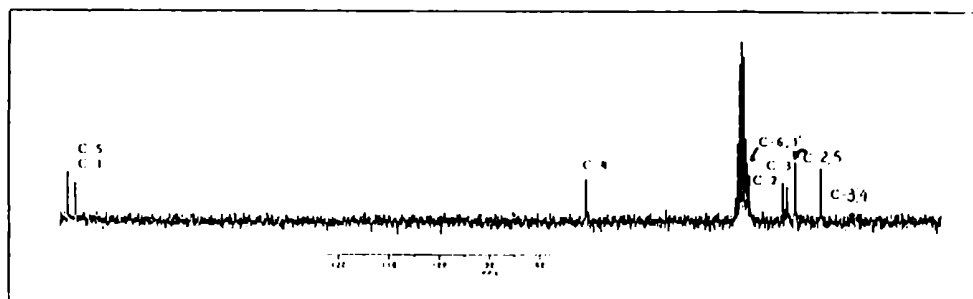
El espectro RMN-¹H de la poliamida 108 (Fig. 30) mostraba los protones de amida a 7,77 y 7,66 ppm, y la señal de H-4 aparecía a 3,82 ppm, y era idéntico al de los nylon 101 y 103.

Figura 30. Espectro RMN-¹H de la poliamida 108.



En el espectro RMN- ^{13}C de **108** (Fig 31) se observaban dos señales de carbono de amida a 173,3 y 171,8 ppm, los carbonos unidos a oxígeno y nitrógeno (70,6 ppm y 38,8; 38,5 ppm, respectivamente) y las señales para los grupos metileno entre 31,2 y 25,9 ppm.

Figura 31. Espectro RMN- ^{13}C de la poliamida **108**.



Los espectros RMN- ^1H y ^{13}C de la poliamida **113** eran muy similares a los de **108** (Ver Tabla V y VI), y diferían solo en la integración de la zona de resonancia de los *H* metilénicos de la diamina.

Tabla V. Datos de RMN- ^1H de las poliamidas **108** y **113**.

	Desplazamientos químicos (δ , ppm).								
	H-2a,2b	H-3a	H-3b	H-4	CONH	CH ₂ -1'	CH ₂ -2'-4'	CH ₂ -5'	CH ₂ -6'
108	2,13	1,85	1,65	3,82	7,77; 7,66	3,02	1,39-1,23		3,02
113	2,11	1,83	1,65	3,80	7,77; 7,65	3,01	1,39-1,23	3,01	

Tabla VI Datos de RMN- ^{13}C de los compuestos **108** y **113**.

	Desplazamientos químicos (δ , ppm).									
	C-1	C-4	C-5	C-1'	C-6' ^a	C-2,3 y C-2'-5' ^a				
108	173,3	70,6	171,8	38,8 [#]	38,5 [#]	25,9(2)	28,9	29,0	30,4	31,2
113	173,5	70,7	172,1	38,9 [#]	38,2 [#]	23,9	28,9	29,0	30,6	31,5

[#] Las señales pueden encontrarse intercambiadas. ^a Corresponde al carbono 5' en **113**,

^a Corresponde al carbono 4' en **113**.

Para facilitar el análisis de la cromatografía de exclusión por tamaño molecular (SEC), las poliamidas **108** y **113** se trifluoroacetilaron como se describió anteriormente, y una vez derivatizadas resultaron solubles en THF. En la Tabla VII se describen los valores de pesos moleculares obtenidos por SEC para los derivados trifluoroacetilados y los obtenidos por viscosimetría, aplicando la ecuación de Mark-Houwink, con los parámetros descriptos para el nylon 6,6. Estos pesos moleculares resultaron algo superiores a los encontrados para **101** y **103**, lo cual puede atribuirse a la estequiometría exacta entre los grupos reactivos. Sin embargo dichos pesos moleculares eran menores que los encontrados cuando se utilizó el método del éster activado con pentaclorofenol, debido posiblemente a la menor reactividad de la lactona respecto del éster.

Tabla VII. Distribución de pesos moleculares de las poliamidas **108** y **113**.

Poliamida	$[\eta]$ (dl/g) ^a	M_n^b	M_w^c	M_n^c	M_w/M_n
108	0.28	4884	2149	1641	1.31
113	0.31	5440	2619	1971	1.35

^aMedido en ácido dicloroacético a 25 °C.

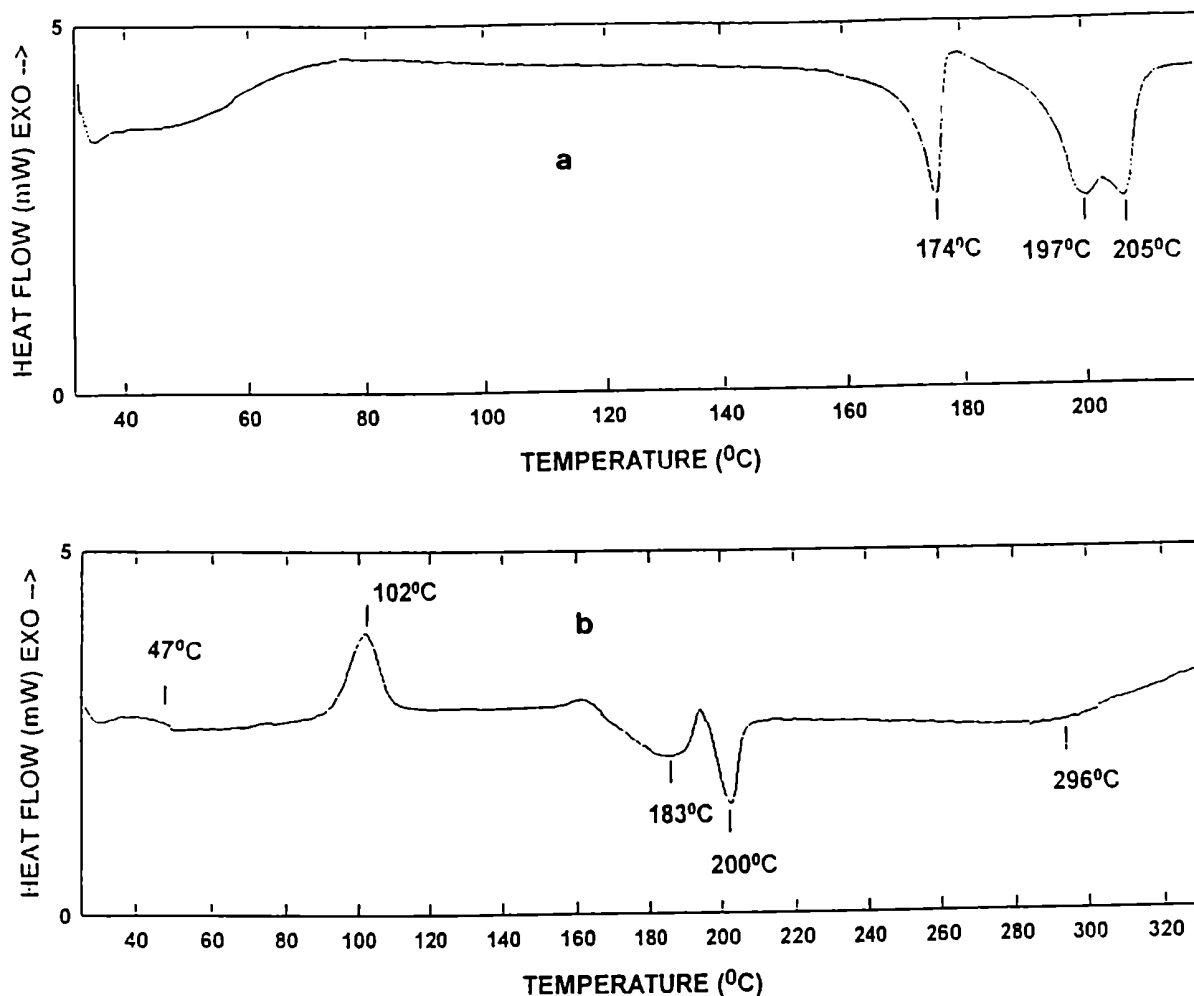
^bCalculado por aplicación de la ecuación viscosimétrica de Mark-Houwink empleada para el nylon-6,6; $100[\eta] = 0,5 + 0,352M^{0,551}$.

^cCalculado por SEC utilizando una calibración con patrones monodispersos de poliestireno.

El comportamiento térmico de las poliamidas **108** y **113** se estudió por análisis térmico diferencial (DSC). La poliamida **108** (Fig. 32a), presentaba en el primer ciclo de calentamiento tres endotermas de fusión a 174, 197 y 205 °C, y una endoterma ancha, observada a aproximadamente 50 °C, que era producto de la evaporación de humedad. Después del primer ciclo de calentamiento, la muestra fundida se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego se calentó nuevamente en las mismas condiciones anteriores (Fig. 32b), observándose una temperatura de transición vítrea (T_g) a 47 °C y una temperatura de

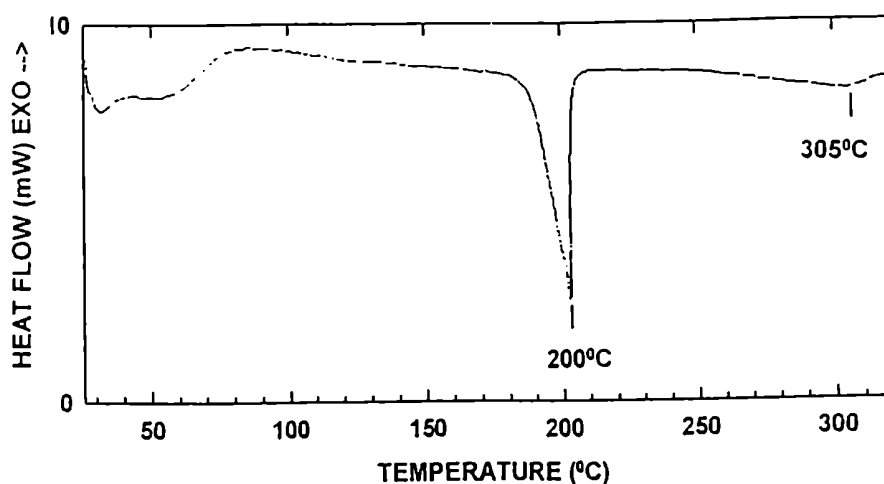
descomposición de 296 °C. El termograma también mostró una exoterma de cristalización a 102 °C y dos endotermas a 183 y 200 °C. Además se determinó que el calor de cristalización de la exoterma de 102 °C es igual al de la endoterma a 183 °C ($\Delta H = 45 \text{ J/g}$). Esto sugiere que la población cristalina que funde a 183°C, se forma durante el calentamiento y cristaliza a 102 °C. Este termograma indicaría que dos poblaciones cristalinas diferentes están presentes en este material y que se caracterizan por su diferente cinética de cristalización y temperaturas de fusión. El ΔH de fusión para la endoterma de 200 °C resultó de 20 J. g⁻¹.

Figura 32. Termogramas de la poliamida 108.



En el termograma del primer ciclo de calentamiento del nylon quirál-5,5 113 (Fig. 33) se observó que la temperatura de fusión está definida por una endoterma simple a 200 °C con un ΔH de fusión de 60 $\text{j}\cdot\text{g}^{-1}$, también se observó pérdida de humedad a los 50 °C. Similarmente, en un reciente estudio sobre la cristalinidad del nylon 5,5 común,¹¹⁹ sintetizado por el método de policondensación interfacial y con una viscosidad intrínseca de 0,55 dl/g, se informa una temperatura de fusión de 236 °C y un ΔH de fusión de 69 $\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$. Un segundo ciclo de calentamiento de la muestra, enfriada desde el fundido hasta temperatura ambiente, reveló sólo una T_g a 60 °C y una temperatura de descomposición de 305 °C. En otro experimento se la enfrió desde el fundido más lentamente (2 °C/min) y cuando se realizó un segundo ciclo de calentamiento se observó una pequeña endoterma de fusión a 180 °C. El comportamiento observado demostró que la poliamida 113 es semicristalina pero que el proceso de cristalización desde el fundido es más lento que para los otros nylon quirales-6,5 estudiados.

Figura 33. Termograma de la poliamida 113.



Los poderes rotatorios de las poliamidas 108 y 113 (Tabla VIII) resultaron mayores que los de sus respectivos monómeros (para 107, $[\alpha]_D = +7^\circ$ y para 112, $[\alpha]_D = +2^\circ$) y del orden de los encontrados para otras poliamidas estereoregulares⁶⁰.

Los difractogramas de **108** y **113** (Fig. 34) revelan que se tratan de poliamidas altamente cristalinas (ver Tabla VIII). Como se observa para **113**, el pico a ángulos bajos posee a una menor distancia interplanar debido al acortamiento de la cadena metilénica de la diamina.

Figura 34. Difractogramas de las poliamidas **108** (a) y **113** (b).

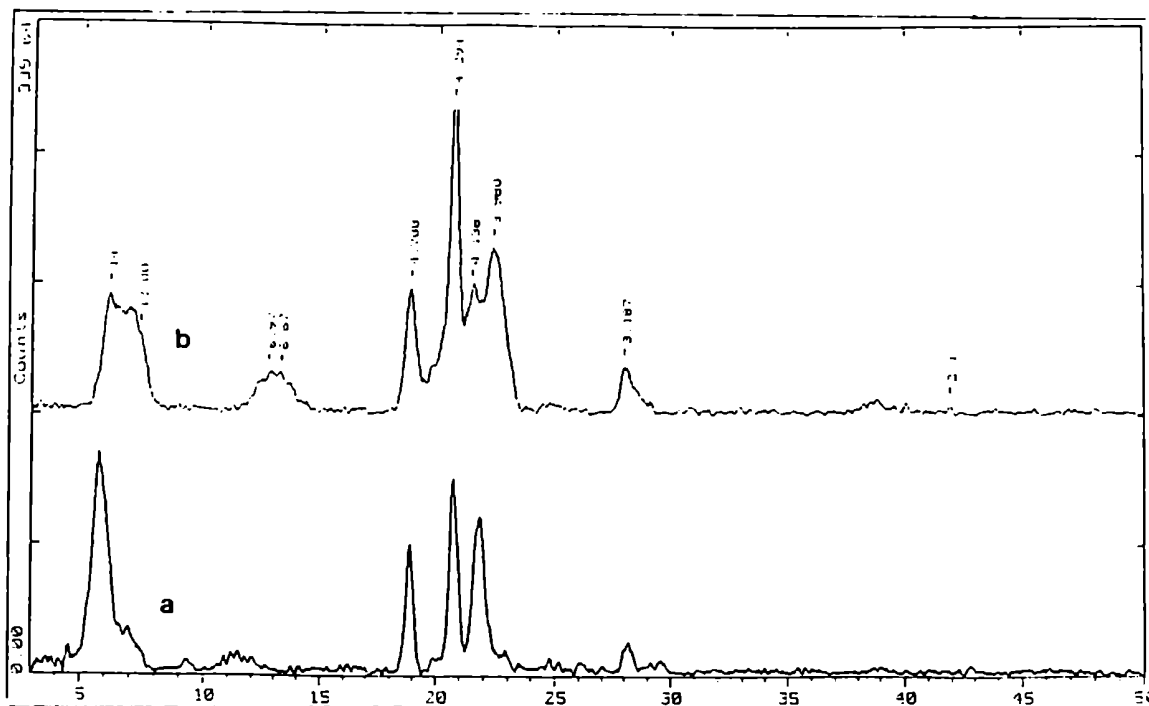


Tabla VIII Poder rotatorio y difracción de rayos X de la poliamidas **108** y **113**.

Compuesto	$[\alpha]_D^{25}$	Espaciamientos de Bragg (Å).
108	-62	15,36; 4,69; 4,28; 4,07; 3,16.
113	-84	14,44; 12,00; 6,98; 6,67; 4,70; 4,29; 4,14; 3,98; 3,19

*Medido en ácido fórmico c. 0,5

A lo largo de este capítulo se han descrito la preparación y propiedades de las poliamidas quirales **101**, **103** y **108**, análogas del nylon-6,5. También se describió la síntesis de **113**, análogo quiral hidroxilado del nylon-5,5. Se compararon las propiedades

de **108** y **113**, verificándose la incidencia de la longitud de cadena sobre las propiedades físicas. A continuación se comparan las propiedades de los nylon 6,5. En la tabla IX se observa que los mejores pesos moleculares así como la más alta viscosidad intrínseca se obtuvo para la poliamida **108**, como era de esperar ya que la relación estequiométrica era perfecta. El rendimiento de **108** es el mejor debido a que en su síntesis no se libera pentaclorofenol, el cual contamina el crudo de reacción.

Tabla IX: Distribución de pesos moleculares y rendimientos de las poliamidas **101**, **103** y **108**.

Poliamida	Rend. (%)	$[\eta]$ (dl/g) ^a	M_v^b	M_w^c	M_n^c	M_w/M_n
101	77	0,18	2784	1991	1450	1,37
103	80	0,20	3183	2015	1562	1,35
108	85	0.28	4884	2149	1641	1.31

^aMedido en ácido dicloroacético a 25 °C.

^bCalculado por aplicación de la ecuación viscosimétrica de Mark-Houwink empleada para el nylon-6,6; $100[\eta] = 0,5 + 0,352M^{0,551}$.

^cCalculado por SEC utilizando una calibración con patrones monodispersos de poliestireno

En la Tabla X podemos observar que los polímeros estereoregulares **103** y **108** poseen mejores propiedades cristalinas que **101** debido a sus mayores temperaturas de fusión y calores de fusión. El ΔH total de fusión resultó de 65 J. g⁻¹ que es similar al de **103**, este resultado es concordante con el hecho de que ambos polímeros poseen una distribución de pesos moleculares similares (Tabla IX) y son estereoregulares.

Los poderes rotatorios de **103** y **108** resultan más elevados que el de **101** como ya hemos comentado, debido a su estereoregularidad. En el difractograma de rayos X de **108** se observa una sola reflexión a ángulos bajos (15,36 Å), mientras que **103** y **101** presentan dos reflexiones a 16,81 y 12,94 Å y a 16,22 y 13,07; respectivamente. Este hecho se debe a una repetición de planos equiespaciados en la poliamida **108** y a planos equiespaciados con una distancia alternante en **103**. Dichos planos estarían formados por

el alineamiento de los grupos hidroxilos, cuya distancia entre ellos es única (14 átomos) en **108**, mientras que en **101** y **103** la distancia entre ellos alterna entre 12 y 16 átomos.

Tabla X: Calores y temperaturas de fusión, poder rotatorio y espaciamientos de Bragg (Å), de las poliamidas **101**, **103** y **108**, análogos quirales del nylon 6,5.

Poliamida	$[\alpha]_D^a$	T_f (°C) ^b	ΔH (J.g ⁻¹)	Espaciamientos de Bragg (Å).
101	-24	188	53	16,22; 13,07; 4,61; 4,23 y 4,07
103	-56	202	64	16,81; 12,94; 4,69; 4,23; 4,06; 3,90; 3,17
108	-62	183 y 200	65	15,36; 4,69; 4,28; 4,07; 3,16.

^aMedido en ácido fórmico c. 0,5

^bDeterminado por DSC a 10 °C/min.

3.1.4.- Síntesis estereocontrolada y polimerización de un monómero quiral bifuncional a partir de **100** y L-alaninol

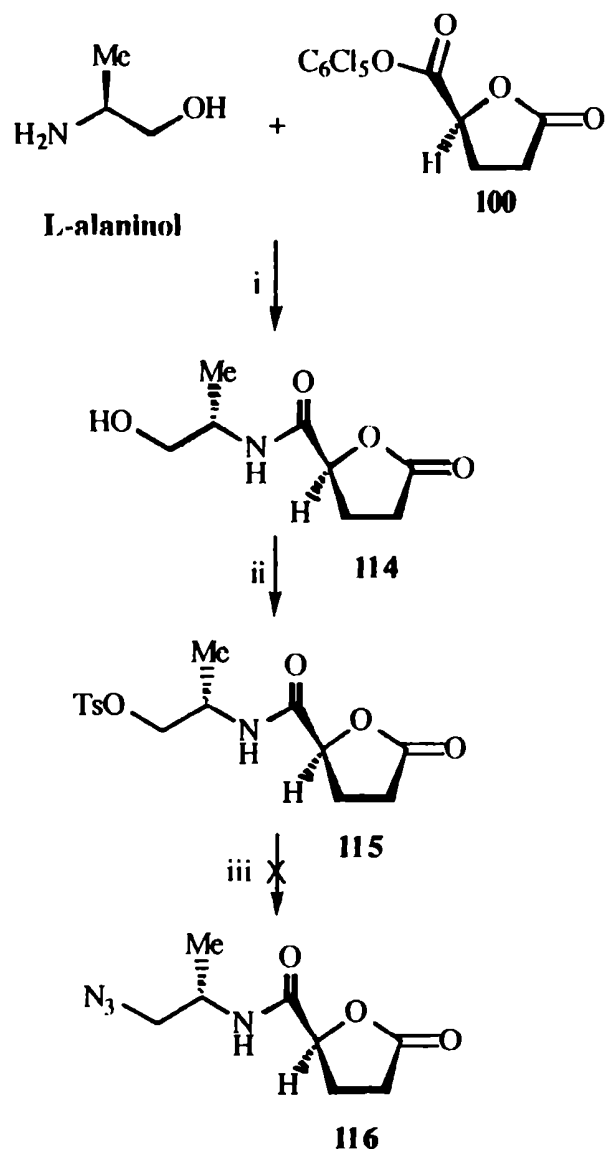
El potencial desarrollo de los nylons **101**, **103**, **108** y **113** como materiales biodegradables está parcialmente limitado, ya que las diaminas alifáticas son relativamente tóxicas. Una manera interesante de resolver este problema consistiría la obtención de poliamidas totalmente biocompatibles mediante el uso de diaminas de origen natural. Como se mencionó en la introducción el número de publicaciones sobre esta clase de poliamidas quirales es escaso.⁶³

A efectos de utilizar la metodología empleada en la preparación de las poliamidas estereoregulares **108** y **113**, se eligió al L-alaninol como amino alcohol precursor de la diamina. La poliamida resultante tendría además de un centro quiral en la unidad del diácido, un estereocentro de configuración *S* en la unidad de la diamina. Dado que el mismo proviene del aminoácido natural L-alanina sería de esperar nula (o baja) toxicidad y potencial biodegradabilidad para el polímero. El L-alaninol se condensó

regioselectivamente con la lactona **100**, como se había descrito anteriormente para la preparación de **104**, obteniéndose así el compuesto **114** (Esquema XXIX). Con el objeto de convertir el grupo hidroxilo de **114** en amino, se tosiló **114** en las mismas condiciones que **104**, pero en este caso el rendimiento sólo fue del 30%. Tampoco se consiguieron mejores rendimientos cuando se preparó el mesilato o el triflato de **114**. Además a partir del tosilato **114** no fue posible obtener la azida **115**, a pesar de haberse intentado diversas condiciones de reacción. Un hecho similar se había observado en la homologación de aminoácidos¹²⁰ cuando se utilizaba como protector del grupo amino el voluminoso Fmoc que imposibilitaba la sustitución del grupo hidroxilo de los α -aminoalcoholes por el grupo ciano. Este inconveniente sintético se evitó utilizando otros grupos protectores como el Boc o el Cbz que ocasionan una menor congestión estérica en el centro de reacción. De manera análoga, el bajo rendimiento de la tosilación de **114** y la imposibilidad de sustituir este grupo por azida podría atribuirse a efectos estéricos sobre el hidroxilo. Este grupo a pesar de ser primario se encuentra vecino a un carbono sustituido con un Me y a un grupo amido voluminoso, los cuales generarían impedimento estérico.

Debido a las dificultades para preparar **116**, se diseñó una ruta alternativa. Se propuso una síntesis convergente en la cual el precursor de la diamina pudiera condensar regioselectivamente con **100**. Para preparar la diamina se procedió a proteger el grupo amino del L-alaninol, de modo que se pudiera realizar la tosilación del hidroxilo y la subsecuente sustitución con azida. Por desprotección del grupo amino de este derivado se lograría su condensación regioselectiva con **100** para dar un único regioisómero, cuya función amina se encontraría enmascarada como azido.

En efecto, por tratamiento del L-alaninol (**117**) con el di-*ter*-butildicarbonato se obtuvo el compuesto **118** (Esquema XXX) con un 95 % de rendimiento. Este compuesto había sido sintetizado previamente¹²¹ pero no se habían descrito sus propiedades espectroscópicas.

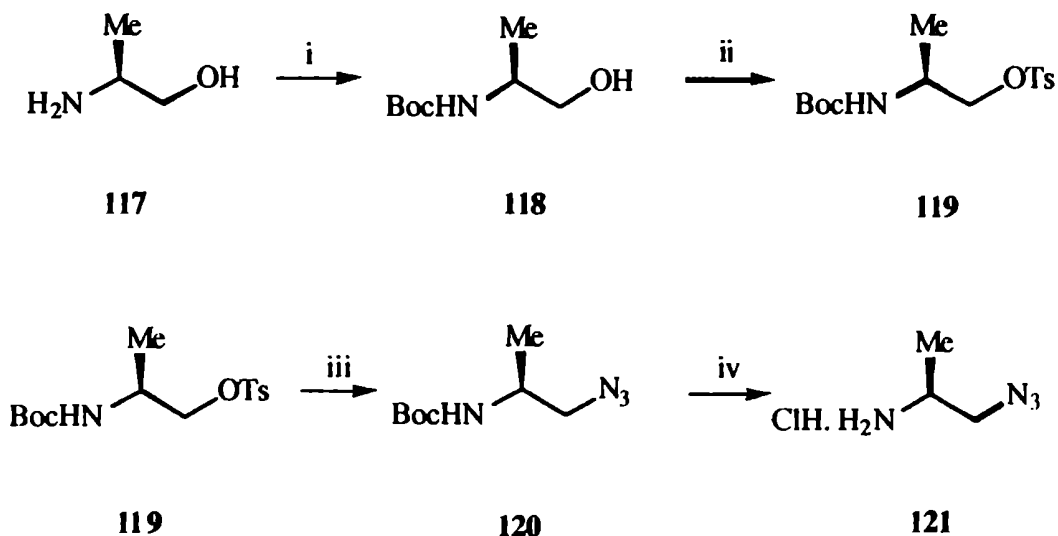


i- EDPA/DMF, ii- ClTs/C₅H₅N, iii- NaN₃/DMF a 80 °C

Esquema XXIX

Así, el espectro RMN-¹H de 118 presentaba además de las señales del *N*-Boc, un doble cuarteto entre 3,43 y 3,55 ppm, correspondiente a los H-1a, 1b y un multiplete debido al H-2 a 3,68 ppm. El espectro RMN-¹³C de 118 mostraba además de las señales características del grupo Boc, las de C-1, C-2 y metilo de la alanina a 66,7; 48,5 y 17,2 ppm, respectivamente. El compuesto 118 se trató con cloruro de tosilo y piridina en

cloroformo para dar **119** con 80% de rendimiento. En el espectro RMN-¹³C de **119** se observó un desplazamiento de 5,7 ppm a campos más bajos de la señal de C-1 (72,4 ppm), respecto de la misma señal de **118**, debido a la tosilación del hidroxilo. Por sustitución con azida del grupo tosilo de **119** se obtuvo el compuesto **120** con un 78% de rendimiento. El espectro RMN-¹³C de **120** confirmaba que la sustitución había tenido lugar por el desplazamiento de 9,8 ppm hacia campos más altos de la señal de C-1 (56,1 ppm), respecto de la del C-1 de **119**. El grupo protector Boc del compuesto **120** se hidrolizó en una solución de acetato de etilo saturada en HCl gaseoso, obteniéndose el clorhidrato **121** en forma cristalina y con 80 % de rendimiento.

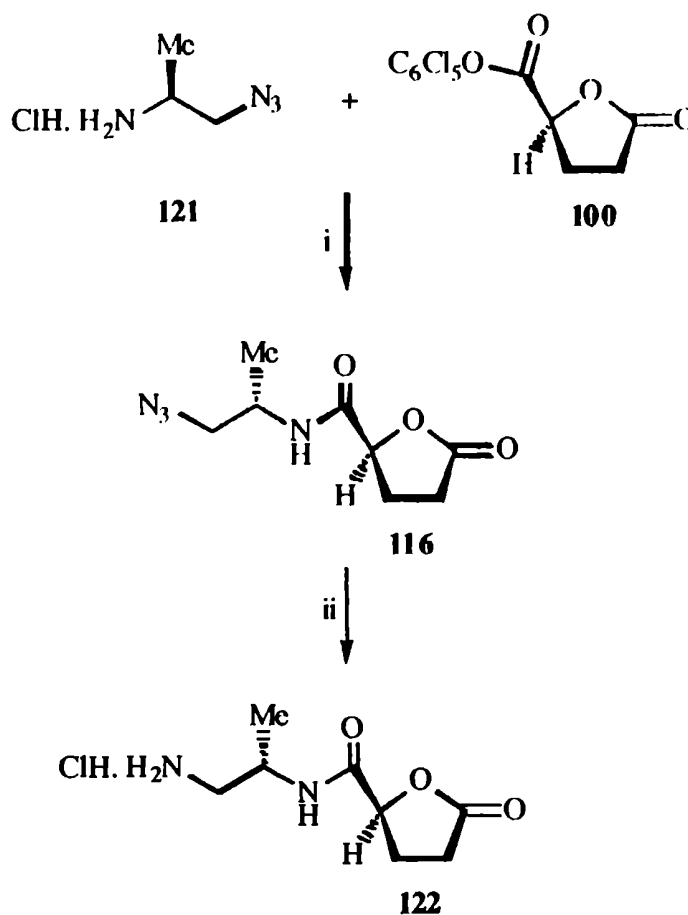


i- (Boc)₂O / MeCN, ii- ClTs / C₃H₅N / CHCl₃, iii- NaN₃ / DMF 60 °C, iv- HCl(g)/EtOAc.

Esquema XXX

La condensación regioselectiva de la amino azida **121** con la lactona **100** (Esquema XXXI), se realizó en las condiciones utilizadas para obtener **104**, reacción que condujo a **116** con un 75% de rendimiento. En el espectro RMN-¹H de **116** se observaba la señal de amida a 6,45 ppm y la señal del H-4 a 4,79 ppm, la cual confirmaba la presencia del anillo lactónico. Asimismo, el espectro RMN-¹³C presentaba la señal de carbonilo de

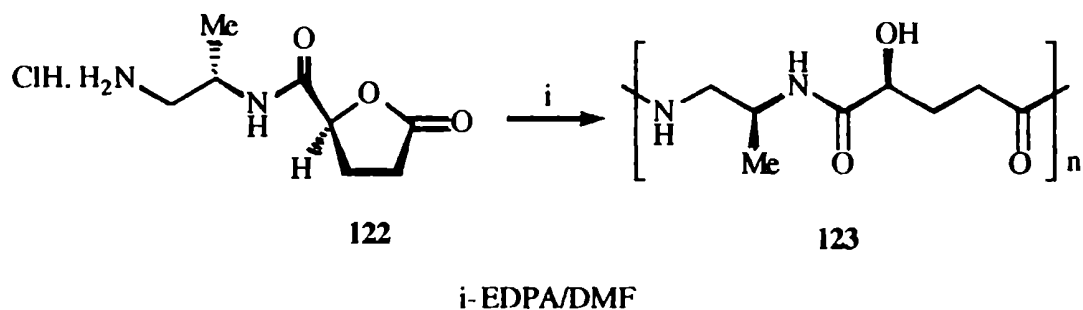
lactona a 175,6 ppm y la de carbonilo de amida a 168,8 ppm, mientras que el C-1' unido al grupo azida resonaba a 55,2 ppm. El compuesto **116** se hidrogenó en las mismas condiciones que **103**, convirtiéndose en el monómero bifuncional **122**. En el espectro de RMN-¹H de **122** se observaban las señales de amida a 8,43 ppm, y la de los hidrogenos de amina a 8,20 ppm. La señal única del H-4 a 4,88 ppm indicaba que la molécula se encontraba totalmente lactonizada. El espectro RMN-¹³C de **122** presentaba las señales de los carbonilos de lactona y de amida a 176,8 y 169,3 ppm, respectivamente; mientras que el C-1' se desplazaba 12,4 ppm a campos altos (42,8 ppm) debido a la transformación de la azida en amina.



i- EDPA/DMF, ii-H₂/PdC/EtOAc-CHCl₃-EtOH

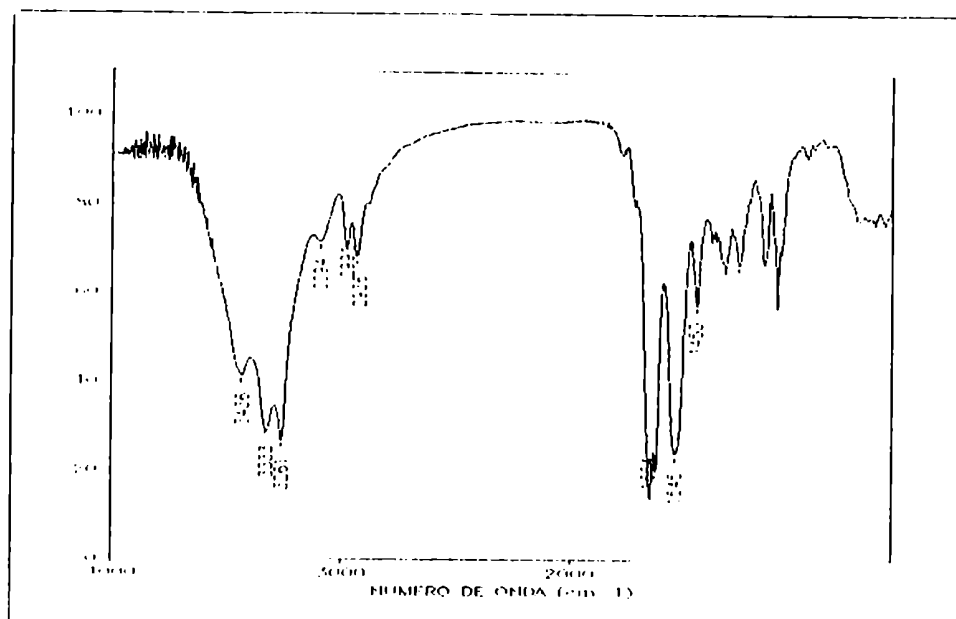
Esquema XXXI

El solvente elegido para la polimerización fue la DMF, dado que éste había sido el más adecuado para las otras polimerizaciones realizadas previamente. Sin embargo, al cabo de algunas horas de reacción el medio gelificaba y para continuar con la agitación era necesario agregar más solvente. Al cabo de 5 días la poliamida se purificó siguiendo el procedimiento empleado para purificar **108**. La poliamida **123** se obtuvo con un 90 % de rendimiento y al igual que la poliamida **95**, basada en L-alanina, no se encontraba contaminada con productos cíclicos u otros subproductos. Dado que **123** contiene en una misma estructura el grupo amino y carboxilato activado, la poliamida resultante es regio y estereoregular. En concordancia con esta afirmación, el poder rotatorio de la poliamida **123** es de -50° , mayor en valor absoluto que los valores de las unidades constitutivas **121** ($+18^\circ$) y **100** ($+27^\circ$), y que del monómero bifuncional **122** ($+40^\circ$). Como ya se mencionó esta relación entre el poder rotatorio del polímero y las de sus monómeros precursores, es común para las poliamidas estereoregulares.^{57,59,62}



El espectro IR (KBr) (Fig. 35) del análogo quiral del nylon 2,5 (**123**) presentaba las bandas características de amida a 3436 y 3333 cm^{-1} (amida A) 1649 cm^{-1} (amida I) y 1545 cm^{-1} (amida II) similar a los espectros IR de las otras poliamidas derivadas del ácido 2(S)-hidroxipentanodioico.

Figura 35. Espectro IR de la poliamida 123.



El espectro RMN-¹H de la poliamida 123 (Fig. 36) mostraba un hidrógeno de amida a 7,85 ppm como un triplete ($J = 5.6$ Hz), lo cual indicaba que se trataba del NH unido al C-1' de la unidad de diamina y el doblete a 7,53 ppm ($J = 8,3$ Hz), correspondía al NH del C-2' de la misma. Las señales de H-4 y de H-2' aparecían superpuestas, como un multiplete entre 3,75 y 3,90 ppm. La identidad de estas señales se confirmó mediante un experimento de desacople por irradiación a frecuencia única. Los hidrógenos del carbono primario de la diamina (H-1') daban un triplete a 3,16 ppm ($J = 5.8$ Hz), y los del grupo metilo un doblete a 1.05 ppm.

En el espectro de RMN-¹³C de 123 (Fig 37) se observaron dos señales de carbono de amida a 173,3 y 172,7 ppm, tres para los carbonos unidos a oxígeno y nitrógenos (70,6 ppm y 44,5; 43,6 ppm, respectivamente) y las señales de los grupos metileno entre 31,4 y 18,1 ppm.

Figura 36. Espectro RMN-¹H de la poliamida 123.

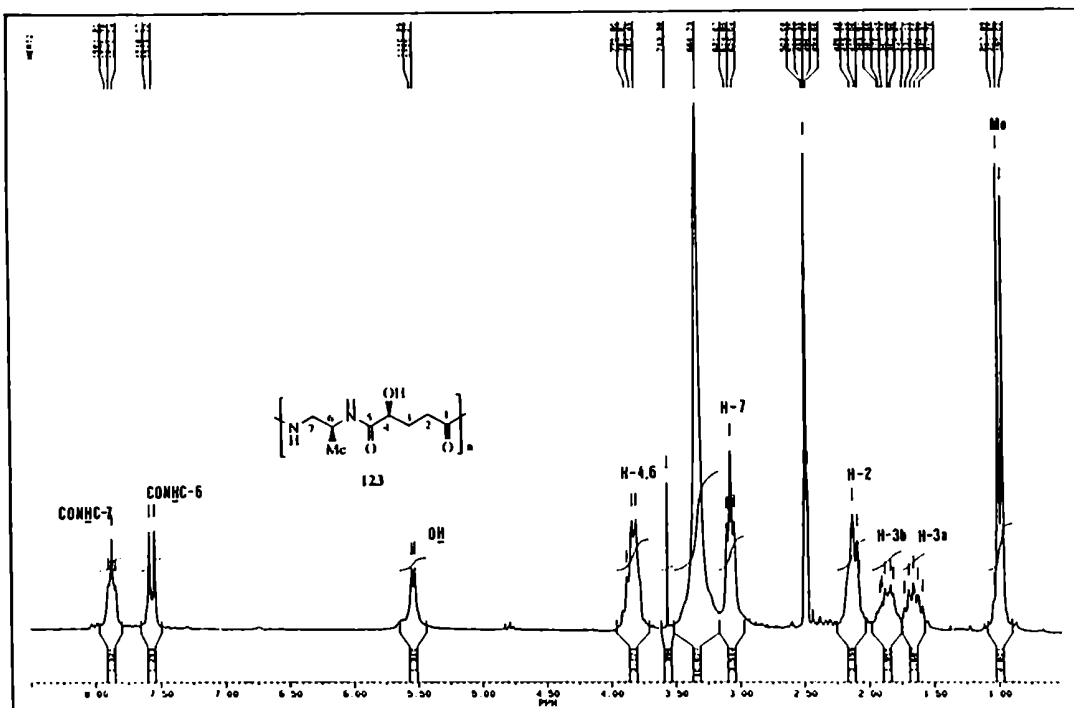
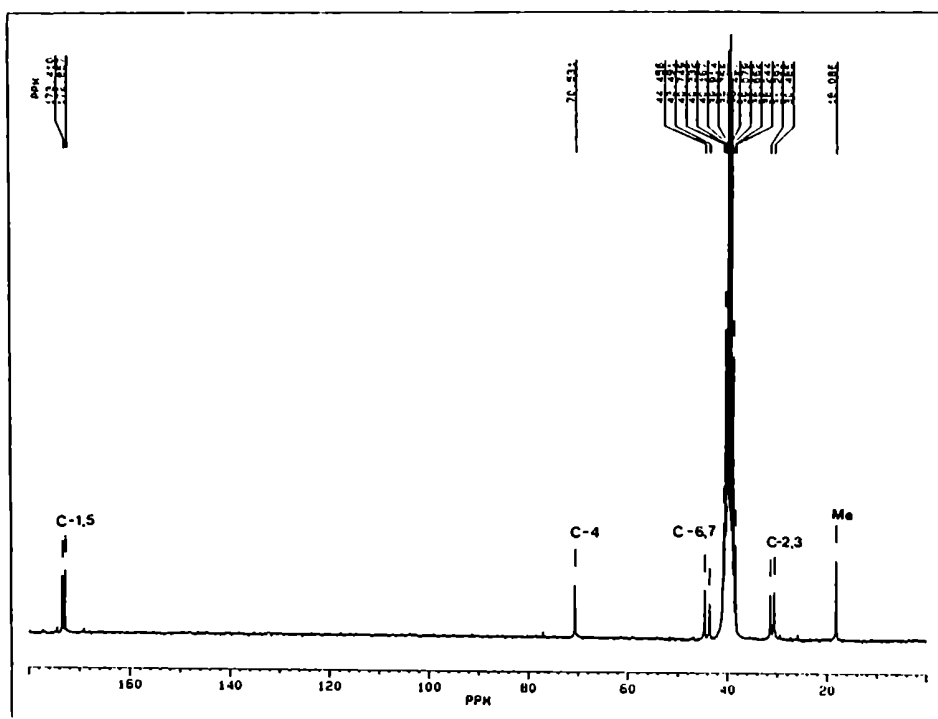


Figura 37. Espectro RMN-¹³C de la poliamida 123.



Dado que la trifluoroacetilación de **123** no condujo a un producto soluble en THF o cloroformo, no se pudo estudiar la distribución de pesos moleculares por el método SEC. La viscosidad intrínseca medida en ácido dicloroacético resultó de 0.2 dl/g, y con este dato se calculó el peso molecular viscosimétrico aplicando la ecuación de Mark-Houwink, con los parámetros informados para el nylon 6,6; obteniéndose $M_v = 3183$.

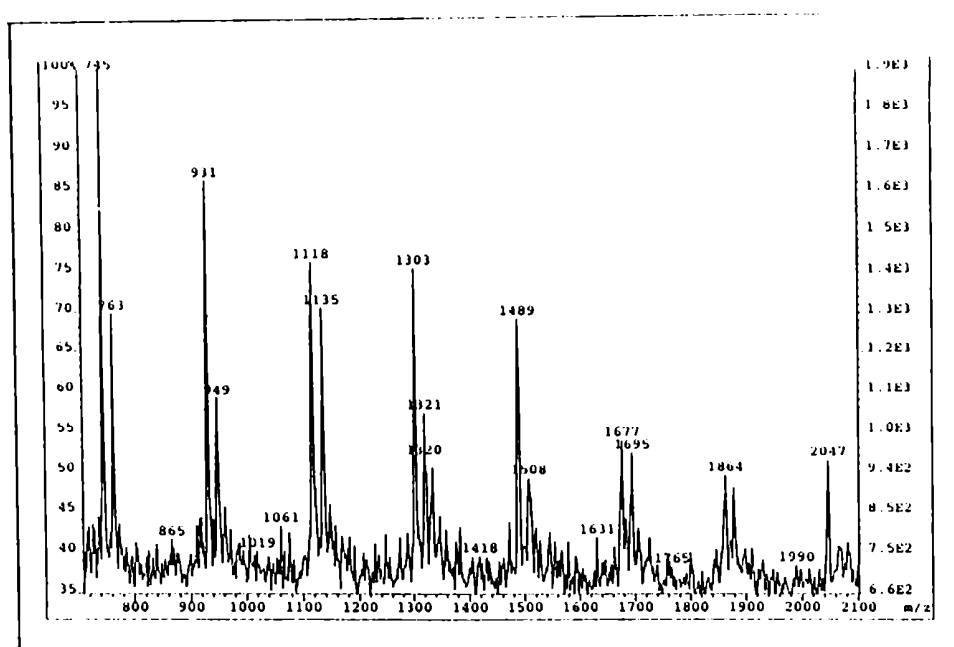
Se intentó realizar un estudio de la distribución de pesos moleculares para la poliamida **123** (Fig. 38) mediante un análisis por espectrometría de masa, empleando la técnica MALDI-TOF. Esta técnica se ha empleado para el estudio estructural de polipéptidos¹²² y más recientemente, de algunos polímeros sintéticos polares, como poli(etilenglicol) y poliésteres.¹²³ Para este tipo de polímeros se han observado fragmentaciones atribuidas a la mayor intensidad del laser requerida para la desorción de estas moléculas polares. Esta situación parece también observarse en el caso de el espectro MALDI-TOF de **123**, pues en lugar de una distribución gaussiana de pesos moleculares se observa un incremento en la zona de iones de masa menor. En este caso la técnica no es satisfactoria para determinar el M_w del polímero. A modo de verificación se realizó un calculo estadístico de M_w y M_n empleando las fórmulas:

$$M_n = \frac{\sum N_i M_i}{\sum N_i} \qquad M_w = \frac{\sum N_i M_i^2}{\sum N_i M_i}$$

Donde N_i es el número de moléculas que posee masa M_i . En base a dichas fórmulas se obtuvieron los valores de M_n y M_w de 1415 y 1511, respectivamente y una polidispersidad $M_w/M_n = 1.06$. Los valores de M_n y M_w resultaron inferiores a los determinados por viscosimetría, como era de esperar si ocurre fragmentación de los iones moleculares. Sin embargo, el espectro muestra picos separados entre sí por 186 unidades de masa debido al incremento en una unidad repetitiva en cada uno. Además junto a cada pico principal se encuentra un segundo pico ubicado a 18 unidades de masa. Esta situación

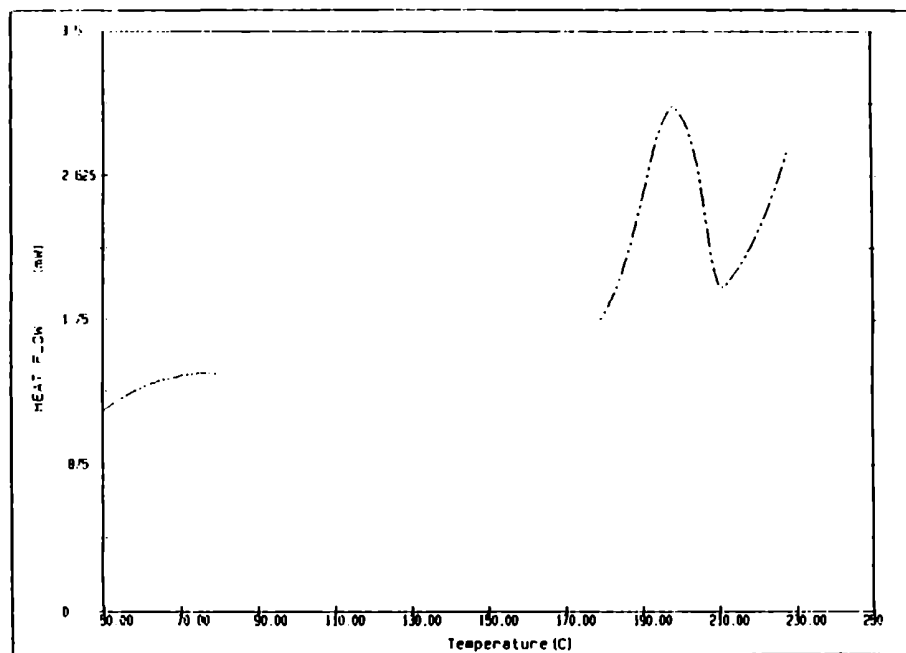
indicaría que el extremo carboxilo terminal de **123** se encontraría en forma lactonizada o abierta.

Figura 38. Espectro de masa empleando la técnica MALDI-TOF de la poliamida **123**.



El análisis del comportamiento térmico de esta poliamida se llevó a cabo por DSC. La temperatura de fusión de la poliamida **123**, en un primer ciclo de calentamiento (Fig. 39) está determinada por una endoterma de fusión a 197 °C. Después del primer ciclo de calentamiento, la muestra fundida se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego se calentó nuevamente en las mismas condiciones anteriores, observándose una T_g a 87 °C y una temperatura de descomposición de 213 °C. En el segundo ciclo de calentamiento no se observó una endoterma de fusión de la muestra, lo que indica que al igual que **113** se trata de una poliamida con una cinética de cristalización lenta.

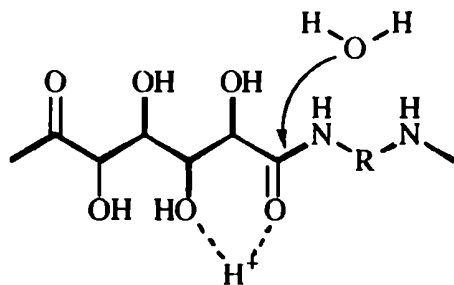
Figura 39. Termograma de la poliamida 123.



3.2.- Síntesis de polimanaramidas.

Como siguiente paso de este trabajo, en referencia a poliamidas AABB estereoregulares nos propusimos sintetizar y caracterizar polialdaramidas. Las polialdaramidas son poliamidas lineales hidroxiladas donde la unidad monomérica del diácido de un nylon tipo copolímero, como el nylon 6,6; se reemplaza por un ácido aldárico.

Una propiedad interesante de las polialdaramidas es que son más fácilmente hidrolizables que los nylon que no contienen grupos hidroxilos en las cadenas.⁵⁶ Se ha postulado que la velocidad de hidrólisis se incrementa por efecto del átomo de oxígeno del hidroxilo de C-β al grupo amida, el cual es capaz de cooperar en la formación de un puente de hidrógeno con el carbonilo de la misma, haciendo que este sea más reactivo y por ello más susceptible a la hidrólisis.



Como hemos visto en el capítulo introductorio (sección III), se han sintetizado numerosas poliamidas a partir de ácidos aldáricos. En particular Okada y col.⁵⁶ prepararon poliamidas por policondensación de la D-manano-1,4:6,3-dilactona con diversas diaminas alifáticas y aromáticas de distinto número de carbonos utilizando como solvente de reacción DMSO. Estos autores obtuvieron rendimientos menores al 50% y sólo informaron datos

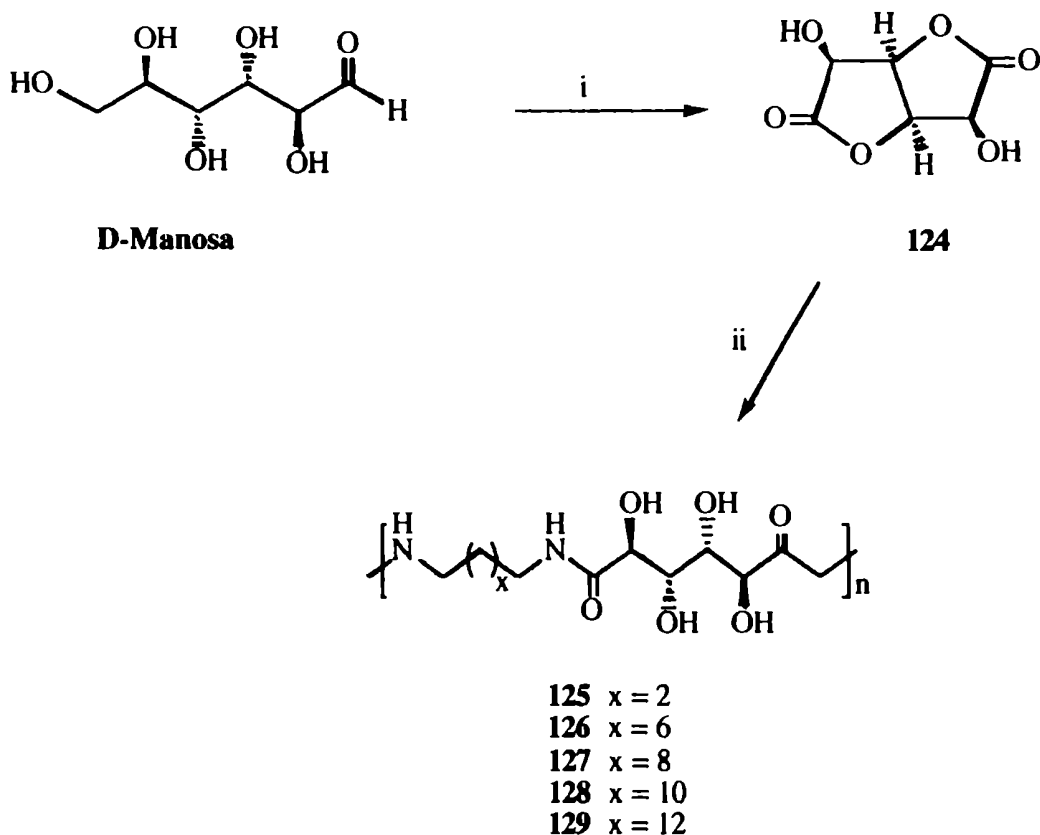
de M_n de algunas de estas poliamidas. Dado que el ácido D-manárico presenta todos sus estereocentros de configuración *S*, las poliamidas derivadas del mismo por simple policondensación con diaminas, son regio y estereoregulares. Por esta razón y además por la potencial utilidad de las polialdaramidas como agentes adhesivos^{54,55} se propuso como siguiente objetivo de este trabajo mejorar los rendimientos de las polimerizaciones y obtener polimanaramidas de mejores características físicas que las descritas por Okada y col.⁵⁶ También nos propusimos realizar una caracterización más completa de dichos polímeros.

La D-manaro-1,4:6,3-dilactona (**124**) se obtuvo por oxidación de la D-manosa con ácido nítrico siguiendo el procedimiento de Haworth.¹²⁴ El espectro RMN-¹H de **124** presentaba sólo dos señales debido a la simetría de la molécula, la de H-2 y 5 aparecía como un doblete a 5,02 ppm, mientras que la de H-3 y 4 era un doblete a 4,76 ppm. El espectro RMN-¹³C presentaba sólo tres señales, una a 174,7 ppm, que corresponde a los carbonilos lactónicos, otra a 76,2 ppm debido a la resonancia de C-2 y C-5 y la última a 69,3 ppm correspondiente a C-3 y C-4

Por policondensación de **124** con una variedad de diaminas: 1,2-diaminoetano, 1,6-diaminohexano, 1,8-diaminooctano, 1,10-diaminodecano y 1,12-diaminododecano, se obtuvieron cinco poliamidas denominadas polimanaramidas **125**, **126**, **127**, **128** y **129**, respectivamente (Esquema XXXII). Las policondensaciones se realizaron en metanol y EDPA y al cabo de 48 h las poliamidas habían precipitado del medio de reacción. Las mismas se aislaron por filtración y se lavaron repetidas veces con metanol y finalmente con éter. Estos materiales así tratados se encontraban en alto grado de pureza. Cuando la polimerización se realizó en DMF o en DMSO, en ambos solventes se obtuvieron productos oscuros, con bajos rendimientos y que aun mostraban en el espectro IR la banda de carbonilo de lactona, lo cual indicaba que se trataba de oligómeros de bajo peso molecular.

Si bien se ha descrito que **124** es menos reactiva que su análogo de configuración D-glucó,⁵⁶ debido a factores estéricos, los rendimientos resultantes de estas

polimerizaciones (Tabla I) fueron del orden de los informados por Kiely y col.^{52,53} para poliglucaramidas preparadas también por policondensación, y superaron en todos los casos a los informados por Okada y col.⁵⁶



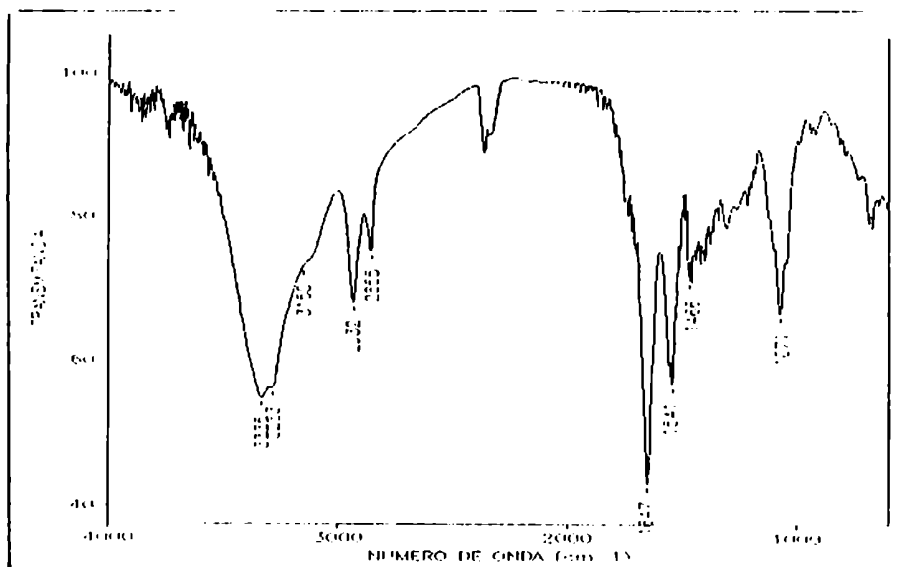
i- HNO_3 , ii- $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_x\text{NH}_2$, MeOH, EDPA.

Esquema XXXII

El espectro IR (KBr) de la poliamida 126 (Fig. 40) presentaba las bandas características de absorción de poliamidas a 3335 cm^{-1} (amida A), 3150 cm^{-1} (amida B), 2932 y 2855 cm^{-1} (CH_2), 1647 cm^{-1} (amida I), 1541 cm^{-1} (amida II), y una banda a 1071 cm^{-1} correspondiente a la vibración C-O. Para las poliamidas 125, 127, 128 y 129, se observaron valores similares para estas absorciones características los cuales concuerdan con los encontrados en la literatura para otras polialdaramidas.^{52,53,56} Una diferencia

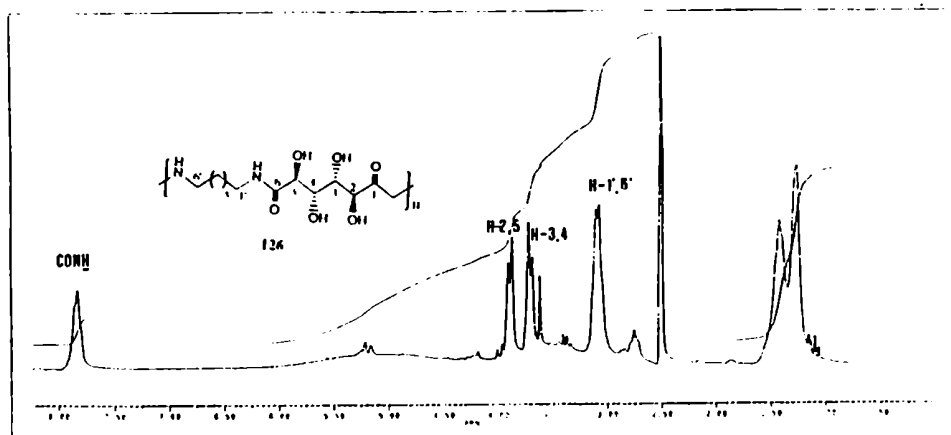
apreciable entre los espectros de las diferentes poliamidas, es el aumento en la intensidad de las bandas de vibración de C-H, cuando aumenta el número de carbonos en la cadena alquiflica.

Figura 40. Espectro IR de la poliamida 126.



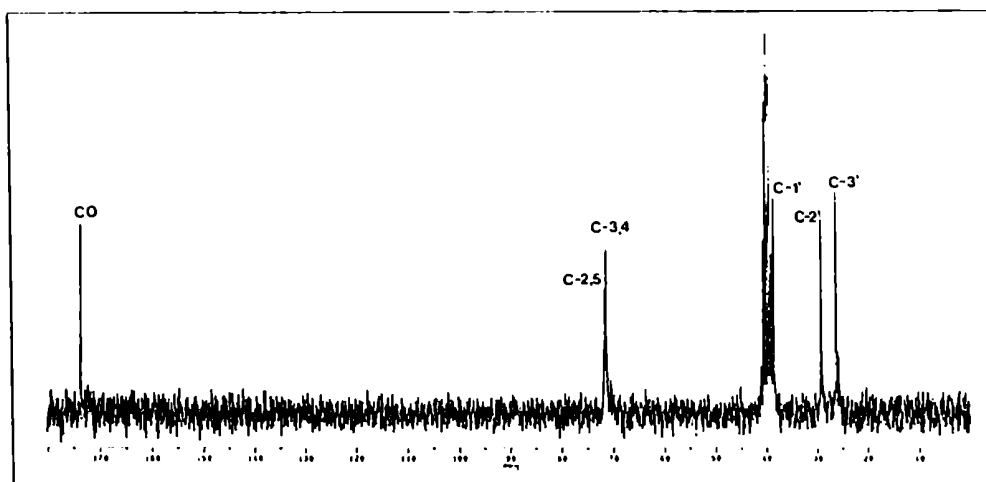
El espectro RMN-¹H realizado en DMSO-*d*₆ de 126 (Fig. 41) presentaba la señal del hidrógeno de amida a 7,82 ppm, la de H-2, 5 y la de H-3, 4 se desplazaban a campos altos debido a la formación de la amida (3,88 ppm) con apertura del anillo lactónico. Los hidrógenos metilénicos daban una señal compleja entre 1,35 y 1,51 ppm, excepto los hidrógenos de los carbonos unidos al nitrógeno de la amida, que aparecían a 3,20 ppm.

Figura 41. Espectro RMN-¹H de la poliamida 126.



El espectro RMN- ^{13}C de **126** (Fig.42) presentaba la señal de carbonilo de amida a 173,5 ppm y la de C-2, 5 se desplazaba 4,7 ppm a campos más altos respecto de dicha señal en **124**. Los carbonos metilénicos aparecían entre 26,1 y 29,1 ppm, excepto el carbono unido a amina que resonaba a 38,5 ppm.

Figura 42. Espectro RMN- ^{13}C de la poliamida **126**.



Los espectros RMN- ^1H y ^{13}C de las restantes polimanaramidas realizados también en $\text{DMSO}-d_6$ eran similares (ver Tablas XI y XII) y sólo se registraban variaciones en la zona metilénica, debido a la variación del número de estos grupos en la diamina.

Tabla XI. Datos RMN- ^1H de **124** y de las polimanaramidas **125** - **129**.

Poliamida	Desplazamientos químicos (δ , ppm).				
	H-2,5	H-3,4	CH_2NH	CH_2	CONH
124	3,81	3,51	3,19		
125	3,81	3,51	3,19		7,97
126	3,88	3,50	3,20	1,35-1,51	7,82
127	3,87	3,56	3,15	1,36-1,52	7,84
128	3,85	3,48	3,20	1,26-1,46	7,81
129	3,89	3,71	3,15	1,09-1,45	7,79

Tabla XII. Datos RMN-¹³C de 124 y de las polimanaramidas 125 - 129.

poliamida	Desplazamientos químicos (δ, ppm).								
	C-1,6	C-2,5	C-3,4	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'
124	174,7	76,2	69,3						
125	174,0	71,9	71,2	38,5					
126	173,5	71,5	71,3	38,5	29,1	26,1			
127	173,3	71,7	71,2	38,3	29,0	28,7	26,3		
128	173,3	71,4	71,1	38,2	28,9	28,7		26,7	
129	173,0	71,4	71,0	38,2	28,7		28,5		26,1

En la Tabla XIII se comparan las solubilidades de las poliamidas a 30 °C en distintos solventes. A diferencia de los nylons alifáticos (como por ejemplo el nylon-6,6) algunas de estas poliamidas son solubles en agua y en DMF y DMSO a temperatura ambiente, esto es debido a la presencia de los grupos hidroxilo en su estructura. Las polimanaramidas presentaban un comportamiento similar al de las otras poliamidas quirales descritas en este trabajo, respecto a su solubilidad en ácidos fuertes como el fórmico y el dicloroacético.

Tabla XIII. Solubilidad de las polimanaramidas 125 - 129.

poliamida	Sv. org. de polaridad baja o intermedia	MEOH	H ₂ O	DMF/ DMSO	HCO ₂ H/ Cl ₂ CHCO ₂ H
125	-	-	+	+	+
126			+	+	+
127				+	+
128					+
129					+
Nylon-6,6					+

El peso molecular promedio numérico se calculó por integración de las señales de protones de los espectros RMN-¹H. Para ello se utilizó el análisis de grupo terminal, para lo cual en el caso de **126** se compararon los valores de integración de los hidrógenos metilénicos unidos a nitrógenos de grupos amida que se observaban a 3,20 ppm, con los hidrógenos metilénicos unidos al nitrógeno del grupo terminal amina que presentaban una señal a 2,73 ppm. Los M_n calculados se presentan en la Tabla XIV y están comprendidos entre 2.100 y 4.100, siendo del orden de los descriptos para análogos provenientes del ácido D-glucárico.^{51, 52} En general los pesos moleculares de estas polimanaramidas son más bajos que los de las poliamidas presentadas en el capítulo 2, sintetizadas por el método de condensación del éster activo, pero son del orden de los encontrados en la polimerización de lactonas de la sección 2.1. Los valores de viscosidad intrínseca están en concordancia con los valores de peso molecular M_n .

Los poderes rotatorios se midieron en ácido fórmico, observándose que sus valores (Tabla XIV) disminuyen con el aumento del peso molecular de la diamina, por efecto de la "dilución" de estereocentros.

El comportamiento térmico de estas poliamidas se estudió mediante el análisis por DSC y TGA. Las temperaturas de fusión se registraron durante el primer ciclo de calentamiento. Durante los segundos ciclos de calentamiento en ningún caso se observaron endotermas de fusión. Tampoco se detectaron endotermas de fusión cuando se estudiaron muestras que habían sido sometidas a templado térmico (annealing) a temperaturas de 60 y 120 °C, durante 6, 12 y 18 h.

Mediante el análisis termogravimétrico en atmósfera de nitrógeno se observó que estas poliamidas, a diferencia de los nylon convencionales, poseen dos temperaturas de descomposición y resultan menos estables.

Tabla XIV. Propiedades físicas de las polimanaramidas 125- 129.

Poliamida	$[\eta]^a$ (dl/g)	M_n^b	T_m^c (°C)	T_{de}^d (°C)	$[\alpha]_D^{25}$ (°)	Rend. (%)
125	0.11	2100	Descomp.	217	-73	85
126	0.17	3500	202 y 211	217 y 442	-61	80
127	0.17	2900	216	224 y 459	-52	72
128	0.23	4150	210	223 y 460	-44	78
129	0.19	4100	210	226 y 469	-33	70

^aViscosidad intrínseca medida en ácido dicloroacético a 25°C.

^bDeterminado por análisis de grupo amino terminal por RMN-¹H.

^cMedido en DSC en el primer ciclo de calentamiento.

^dMedido por TGA.

^eMedido en ácido fórmico *c.* 0,5.

Los valores de temperaturas de descomposición corresponden a los máximos de los picos. Sin embargo, para el primer máximo la pérdida de masa comienza en T_1 y finaliza en T_2 (tabla XV). Como podemos observar las temperaturas de fusión (Tabla XIV) caen dentro de este rango. Esto indica que se trata de temperaturas de fusión con descomposición, debido a ello probablemente no se logra recristalizar al material desde el fundido. Por otro lado, el porcentaje de pérdida de masa durante la primera descomposición disminuye con el aumento del peso de la diamina y siempre el peso perdido es aproximadamente el mismo. Esto sugiere que la descomposición sigue el mismo curso en todos los casos y que involucra la degradación de la cadena polihidroxilada. El segundo máximo de T_{de} entre 440 y 470 °C, coincide con la T_{de} de los nylon convencionales.¹¹⁴

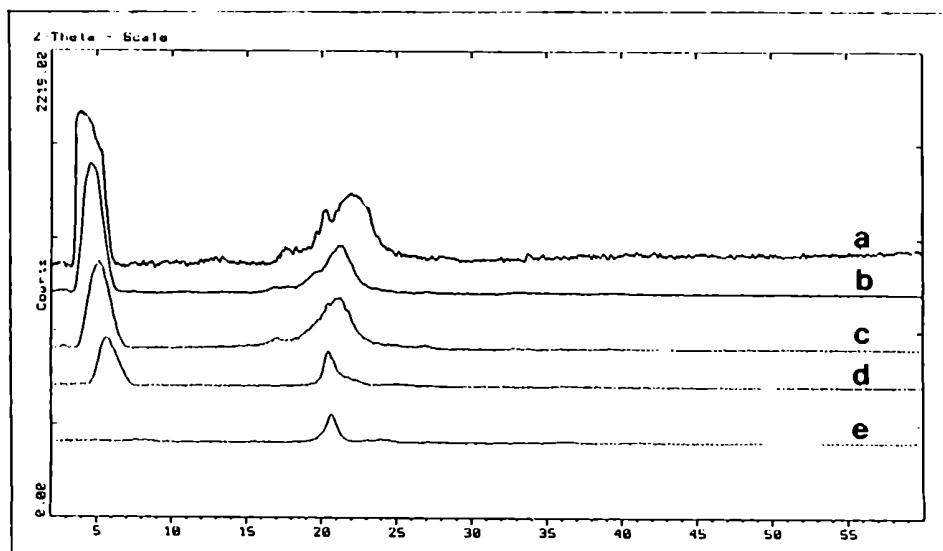
En los difractogramas de rayos X de polvos de estas polimanaramidas (Fig 43) se pudo corroborar que las mismas poseen un carácter cristalino pobre. Si se las compara con otros polímeros analizados previamente, presentan el pico de difracción más intenso en la zona de ángulos bajos, cuya posición depende de la longitud del copolímero.

Tabla XV. Pérdida de masa de las poliamidas 125 - 129 durante la descomposición.

polimanaramida	perdida de peso (%)	T ₁ - T ₂ (°C)
125	58	100 - 280
126	46	80 - 266
127	44	80 - 300
128	38.5	130 - 300
129	34	160 - 320

Este pico es ancho en las cinco polimanaramidas estudiadas, lo que indica que la estructura cristalina está formada por cristales muy pequeños, menores que 10 nm. El tamaño de los mismos, l , se estimó a partir de los valores de ancho de pico, según la ecuación de Scherrer.¹²⁵ Asimismo, en la zona de 4-4.3 Å se observaba un solo pico, en lugar de las numerosas difracciones observadas en dicha región para los nylon quirales 101, 103 y 108, típicamente cristalinos. El pico de aspecto chato y ancho es en realidad una señal múltiple que no puede resolverse, debido al pequeño tamaño de los dominios cristalinos correspondientes. Estas observaciones sumadas a los estudios térmicos revela que se trata de poliamidas de baja cristalinidad.

Figura 43. Difractogramas de rayos X de la polimanaramidas: a) 129, b) 128, c) 127, d) 126, e) 125.



EXPERIMENTAL

CAPITULO IV

4.1-Instrumental y métodos generales:

Las cromatografías en placa delgada (ccd) se realizaron sobre placas de aluminio cubiertas de sílica gel 60 F254 (Merck) de 0,2 mm de espesor. Las manchas se revelaron por iluminación con luz ultravioleta de 254 nm y/o inmersión en una solución de anisaldehído 0,01% en etanol que contenía 5% de H₂SO₄ y posterior calentamiento a 150 °C. Los solventes de desarrollo se indican en cada caso. Las cromatografías en columna se realizaron sobre sílica gel 60Å, malla 200-400 (Aldrich) y los solventes de elución se indican en cada caso.

Los puntos de fusión se determinaron con un aparato Fisher-Johns o un Gallenkamp y no se han corregido.

Los poderes rotatorios se determinaron en polarímetros Perkin-Elmer 141 o Perkin-Elmer 143 en microceldas de 1 dm de longitud, a temperatura ambiente, utilizando el solvente y la concentración que se indica en cada caso.

Las viscosidades intrínsecas se determinaron en ácido dicloroacético en un semi-microviscosímetro Cannon Ubbelohde 100 / L30 a 25 °C.

Los espectros infrarrojos (IR) se realizaron con un equipo FT-IR Nicolet 510P en pastillas de KBr.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C (RMN-¹H y ¹³C) con un equipo Bruker AC 200 a 200 MHz y 50,3 MHz, respectivamente. En algunos casos se utilizó un equipo Bruker AMX-500 (¹H 500 MHz) Los desplazamientos químicos se expresan en parte por millón (ppm) respecto del tetrametilsilano (TMS). En algunos casos también se adquirieron espectros de RMN ¹³C por la técnica DEPT (espectros con intensificación sin distorsión por transferencia de polarizabilidad). Los espectros RMN-¹H y ¹³C de las poliamidas se realizaron en DMSO *d*₆ a 35 °C.

En algunos casos, la asignación de las señales de los espectros RMN- ^1H o ^{13}C se realizó utilizando una combinación de técnicas mono y bidimensionales, como ser experimentos de correlación heteronuclear (HETCOSY) y/o homonuclear (COSY-45).

Los espectros de masa por bombardeo con átomos rápidos (FAB-MS) se realizaron con un equipo Shimadzu QP 5000, utilizando una matriz de glicerol. El estudio por MALDITOF se realizó en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla (España) en un espectrómetro de masa Bruker Reflex II (TOF), con matriz de ditranol y un laser con una densidad de energía de $10,8 \text{ Mw/cm}^2$.

Los microanálisis de los productos fueron realizados por UMYMFOR-CONICET-FCEN y en algunos casos, por la Universidad Complutense de Madrid (España).

El estudio de la distribución de pesos moleculares de los polímeros se realizó por cromatografía de exclusión por tamaño molecular (SEC) en un aparato Waters con un detector Waters Model 410 RI Con dos columnas colocadas en serie. El análisis se realizó en cloroformo a un flujo de 1 ml/min y los pesos moleculares se determinaron relativos al poliestireno. El equipo se calibró con doce patrones de poliestireno monodisperso.

Los análisis térmicos diferenciales (DSC) se efectuaron en un equipo Perkin Elmer DSC-7, sobre 2 o 3 mg de muestra y con una velocidad de calentamiento de $10 \text{ }^\circ\text{C/min}$, bajo nitrógeno. Los materiales fundidos se enfriaron a temperatura ambiente, excepto indicación específica, y las temperaturas de fusión (T_f) se tomaron del máximo del pico. Los análisis termogravimétricos (TGA) se realizaron con un aparato Mettler TA4000 con un calentamiento de $10 \text{ }^\circ\text{C/min}$ bajo nitrógeno.

La difracción de rayos X se realizó sobre polvos en un difractómetro Siemens D5000, para radiación Cu ($\lambda = 1,5406\text{\AA}$) con filtro de grafito, excepto el difractograma de la Fig. 5 para el cual se utilizó una cámara Statton modificada, usando filtro de Ni y radiación $\text{CuK}\alpha$.

4.2-Purificación de Solventes:

Todos los solventes se purificaron por destilación. En algunos casos requirieron un tratamiento adicional para poder emplearlos en las reacciones en condiciones anhidras, como se indica a continuación.

Diclorometano y cloroformo: Se secaron por reflujo sobre P_2O_5 durante 3 h y luego se destilaron. Se guardaron sobre tamices moleculares de 3Å .

Acetonitrilo: Se secó por reflujo sobre P_2O_5 y destilación. Se guardó sobre tamices moleculares de 4Å .

Acetato de etilo: Se trató con $NaHCO_3$ y luego se filtró y se secó por reflujo sobre P_2O_5 y destilación. Se guardó sobre tamices moleculares de 4Å .

Piridina: Se reflujo sobre KOH y se destiló, conservandola sobre KOH.

4.3-Preparación de compuestos:

Obtención de (S)-(+)-4-carboxil- γ -butirolactona (ácido (S)-(+)-5-oxo-2-tetrahydrofurancarboxílico (66):

Se preparó a partir del ácido (S)-(+)-glutámico (65) de acuerdo al protocolo descrito previamente.⁸⁰ A una suspensión de ácido (S)-(+)-glutámico (65) (180 g; 1,22 mol) en agua (480 ml) se agregó ácido clorhídrico concentrado acuoso (252 ml) y se enfrió a 0 °C. A la mezcla resultante se adicionó durante 6 h, con goteo, una solución de $NaNO_2$ (126 g; 1,83 mol) en agua (270 ml). La solución límpida resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El solvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un aceite amarillo, al cual se le agregó acetato de etilo (600 ml). El material insoluble se filtró y la solución se secó con $MgSO_4$. El solvente se evaporó y el residuo se recristalizó de acetato de etilo-hexano obteniéndose 66 (87 g; 55%); pf 68-70 °C; $[\alpha]_D^{25} +18^\circ$ (c 2, EtOH). (Lit.⁸¹ 71-72 °C; $[\alpha]_D^{25} +15,6^\circ$ (c 2, EtOH)).

Obtención de (S)-(+)-dihidro-5-hidroxiometil-2(3H)-furanona (67) y su 5-O-*p*-tolilsulfonil derivado (68):

A una solución de **66** (10,8 g; 82 mmol) en THF seco (75 ml) colocada en un balón de 3 bocas, con refrigerante y atmósfera de N₂, se inyectó lentamente, borano-sulfuro de dimetilo (Aldrich) (9,5 ml; 95 mmol) durante un período de 3 h. Después de una noche de agitación se agregó metanol para eliminar el exceso de reactivo. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante una columna cromatográfica de sílica gel (eluyente: mezclas de polaridad creciente de hexano-acetato de etilo desde 9:1 hasta 1:1). Se reunieron las fracciones que contenían el producto de R_f 0,5 (acetato de etilo) y por evaporación del solvente se obtuvo **67** (7,5 g; 80%).

A una solución de **67** (1 g; 8,7 mmol) en cloroformo seco (10 ml) enfriada a 0 °C, se agregó piridina (2,11 ml; 26,1 mmol) y cloruro de tosilo (2,6 g; 13 mmol) en pequeñas porciones. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche y luego se agregaron 10 ml de agua y se agitó durante 2 h. La mezcla se extrajo con diclorometano (200 ml) y la fase orgánica se lavó con solución de ácido clorhídrico 2N (3 x 65 ml), agua (50 ml) y luego solución saturada de NaHCO₃ en agua (3 x 65 ml), la fase orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó el solvente. El residuo se cristalizó de etanol para dar la (S)-(+)-dihidro-5-(*p*-tolilsulfoniloximetil-2 (3H)-furanona (**68** 1,8 g; 80 %); pf 83-85 °C; [α]_D²⁰ +43° (c 2, CHCl₃). (Lit.¹²⁶ pf 85-87 °C; [α]_D²⁰ +47° (c 1,6, CHCl₃)).

Obtención de (S)-dihidro-5-azidometil-2(3H)-furanona (69):

A una solución de **68** (1,0 g; 3,70 mmol) en DMF seca (30 ml), se agregó NaN₃ (0,71 g; 11 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano. El extracto se filtró y se secó con MgSO₄, luego se concentró para dar **69** (0,49 g; 94%) esencialmente puro. Para propósitos analíticos, una muestra de **69** (0,10 g) se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (eluyente: hexano-acetato de etilo 9:1). Las fracciones que contenían un

producto que presentaba por ccd un R_f 0,45 (tolueno-acetato de etilo 2:1) se concentraron a presión reducida, obteniéndose **69** como un aceite incoloro; $[\alpha]_D^{+93}$ (c 2, CHCl_3), (Lit.⁸⁴ $[\alpha]_D^{+92,9}$ (c 2,15, CHCl_3))

RMN-¹H (CDCl_3); δ : 4,55 (m, 1H, $J_{3,4} = J_{3',4'} = 7$ Hz, $J_{4,5} = 3,7$ Hz, H-4); 3,50 (dd, 1H, $J_{5,5'} = 13,3$ Hz, H-5); 3,35 (dd, 1H, $J_{4,5'} = 5,0$ Hz, H-5'); 2,46 (m, 2H, H-2,2'); 2,23 (m, 1H, H-3); 1,95 (m, 1H, H-3').

RMN-¹³C (CDCl_3); δ : 176,4 (C-1); 78,2 (C-4); 54,2 (C-5); 28,2 (C-2); 24,5 (C-3).

Análisis: Calculado para $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$: C 42,55%; H 5,00%.

Encontrado: C 42,39%; H 4,99%.

Obtención del ácido (*S*)-5-azido-4-metoxipentanoico (**70**):

A una solución de **69** crudo (0,50 g, 3,54 mmol) en THF (8 ml) seco, KOH pulverizado y seco (0,3 g, 5,3 mmol), se agregó ioduro de metilo (0,5 ml). La suspensión se agitó en la oscuridad durante 16 h a temperatura ambiente, luego se agregó agua (2 ml), se agitó durante 1 h más. Posteriormente se llevo la solución a pH 4 y se extrajo varias veces con éter etílico. Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron, obteniéndose un aceite amarillo el cual se cromatografió en columna de sílica gel (eluyente: hexano-acetato de etilo 4:1). Las fracciones que contenían el producto de R_f 0,25 (tolueno-acetato de etilo 2:1) se concentraron para dar **70** (0,52 g, 85%) como un aceite incoloro; $[\alpha]_D^{-17}$ (c 1, CHCl_3).

RMN-¹H (CDCl_3); δ : 3,43 (s, 3H, OCH_3), 3,40 (m, 1H, H-4), 3,31 (m, 2H, H-5,5') 2,47 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, H-2,2''); 1,87 (c, 2H, $J = 7,2$ Hz, H-3,3').

RMN-¹³C (CDCl_3); δ : 176,4 (C-1); 79,1 (C-4); 57,8 (OCH_3); 53,2 (C-5); 29,7 (C-2); 27,0 (C-3).

Análisis: Calculado para $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$: C 41,61%; H 6,40%.

Encontrado: C 42,13%; H 6,73%.

Obtención del clorhidrato del ácido (S)-5-amino-4-metoxipentanoico (72):

El compuesto **70** (0,52 g, 3 mmol) disuelto en HCl 2M (4 ml) se hidrogenó a 45 psi, a temperatura ambiente, y en presencia de 10% Pd-C (10 mg). Después de 16 h, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó de metanol-éter etílico para dar el clorhidrato cristalino **72** (0,48 g, 87%); pf 126-128 °C; $[\alpha]_D +21^\circ$ (c 1, CHCl₃).

RMN-¹H (D₂O); δ: 3,59 (m, 1H, $J_{4,5} = 3,2$ Hz, H-4); 3,37 (s, 3H, OCH₃); 3,18 (dd, 1H, $J_{5,5'} = 13,4$ Hz, H-5); 2,95 (dd, 1H, $J_{4,5} = 8,3$ Hz, H-5'); 2,44 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, H-2,2'); 1,86 (c, 2H, $J = 7,3$ Hz, H-3,3').

RMN-¹³C (D₂O+H₂O); δ: 178,5 (C-1); 77,2 (C-4); 57,7 (OCH₃); 42,5 (C-5); 30,2 (C-2); 26,5 (C-3).

Análisis: Calculado para C₆H₁₃NO₃ · 1.1.HCl: C 38,48%; H 7,59%; N 7,47%.

Encontrado: C 38,26%; H 7,28%; N 7,42%.

Obtención de (S)-5-hidroxi-2-piperidona (73):

Una solución de **72** (90 mg, 0,64 mmol) en metanol (5 ml) se hidrogenó a 50 psi a temperatura ambiente y en presencia de 10% Pd-C (30 mg). Después de 8 h, se filtró el catalizador y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar un residuo que cristalizó luego de una noche en un desecador al vacío. Los cristales se lavaron con éter etílico obteniéndose **73** (0,05 g, 55%) esencialmente puro de acuerdo a su espectro de RMN-¹H; pf 120-122 °C (Lit.⁸⁴ 124-125 °C).

RMN-¹H (DMSO-*d*₆); δ: 7,25 (sa, 1H, NH); 4,23 (sa, 1H, OH); 3,85 (m, 1H, H-4); 3,22 (dd, $J_{4,5} = 3,8$; $J_{5,5'} = 12,4$ Hz, H-5); 2,97 (dd, 1H, $J_{4,5} = 5,1$ Hz, H-5); 2,18 (m, 2H, H-2,2'); 1,73 (m, 2H, H-3,3').

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆); δ: 170,2 (C-1); 62,4 (C-4); 48,3 (C-5); 28,4 (C-2); 27,9 (C-3).

Obtención del ácido (S)-5-(N-ter-butiloxicarbonil)-amino-4-metoxipentanoico (74):

A una suspensión de **72** (0,3 g; 1,65 mmol) en acetonitrilo seco (15 ml), se agregó di-*ter*-butildicarbonato (0,40 g; 1,81 mmol) y trietilamina (0,26 ml, 1,81 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, luego se concentró y el residuo resultante se suspendió en acetato de etilo. El sólido formado se filtró y el filtrado se concentró para dar **74** (0,35 g, 85%) como un aceite incoloro que presentó por ccd un R_f 0,2 (metanol-ácido acético 2:0,1), el cual se usó en el paso siguiente sin purificación previa.

RMN- ^1H (CDCl_3); δ : 9,18 (sa, 1H, CO_2H); 4,95 (sa, 1H, NH); 3,35 (s, 3H, OCH_3); 3,30-3,06 (m, 3H, H-4,5,5'); 2,38 (t, 2H, $J = 7.3\text{Hz}$, H-2.2'); 1,79 (c, 2H, $J = 7.3\text{ Hz}$, H-3,3'); 1,38 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

RMN- ^{13}C (CDCl_3); δ : 177,8 (C-1); 156,2 (CO, Boc); 79,4 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 78,8 (C-4); 57,1 (OCH_3); 42,5 (C-5); 29,7 (C-2); 28,3 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 26,5 (C-3)

Obtención del (S)-5-(N-ter-butiloxicarbonil)-amino-4-metoxipentanoato de pentaclorofenilo (75):

A una solución del crudo **74** (0,35 g, 1,14 mmol) en acetato de etilo seco (7 ml), se agregaron pentaclorofenol (0,4 g, 1,48 mmol) y dicitclohexilcarbodiimida (0,31 g, 1,48 mmol). Después de 24 h de agitación a temperatura ambiente la suspensión se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo. El combinado del filtrado y los lavados se concentraron y el residuo se purificó por una columna cromatográfica de sílica gel (eluyente: hexano-acetato de etilo 24:1). De las fracciones que contenían el producto de R_f 0,7 (tolueno-acetato de etilo 2:1) se evaporó el solvente y se obtuvo **75** (0,59 g, 85%) en forma cristalina, el cual se recristalizó de etanol; pf 116-118 °C; $[\alpha]_D -3.5^\circ$ (c 1, CHCl_3).

RMN-¹H (CDCl₃); δ 4,81 (sa, 1H, NH); 3,42 (s, 3H, OCH₃); 3,40 (m, 1H, H-4); 3,35 y 3,28 (m, 2H, H-5,5'); 2,82 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz; H-2,2'); 1,99 (c, 2H, *J* = 7.4 Hz, H-3,3'); 1,47 (s, 9H, ((CH₃)₃C).

RMN-¹³C (CDCl₃); δ 169,3 (C-1); 156,1 (CO, Boc); 127,6; 131,5; 132,0; 144,1 (fenilo) 79,5 ((CH₃)₃C); 78,4 (C-4); 57,3 (OCH₃); 42,2 (C-5); 29,3 (C-2) 28,4 ((CH₃)₃C); 26,4 (C-3).

Análisis: Calculado para C₁₇H₂₀Cl₅NO₅: C 41,20%; H 4,07%; N 2,83%.

Encontrado: C 41,68%; H 4,10%; N 3,07%.

Obtención del ácido (4*S*,4'*S*)-5-[5'-(*N*-*ter*-butiloxycarbonil)-amino-4'-metoxipentanoamido]-4-metoxipentanoico (76):

A una solución de **75** (0,40 g, 0,81 mmol) en DMF seca se agregó **72** (0,15 g, 0,81 mmol) y *N*-etilidiisopropilamina (0,27 ml). La mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo, se filtró y el filtrado se concentró para dar **76** (0,25 g, 82%) como un aceite amarillo, que presentó por ccd un R_f 0,45 (acetato de etilo-metanol-ácido acético 4:1:0,1). El compuesto **76** así obtenido, se usó en el paso siguiente sin purificación.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃); δ: 7,59 (sa, 1H, COOH); 6,46 y 5,07 (sa, 2H, NH); 3,45-3,16 (m, 6H, H-4,4', 5a, 5b, 5'a, 5'b); 3,37 (s, 6H, OCH₃); 2,41 (t, 2H, H-2a, 2b); 2,30 (t, 2H, H-2'a, 2'b); 1,83 (m, 4H, H-3a, 3b, 3'a, 3'b); 1,44 (s, 9H, (CH₃)₃CO).

RMN-¹³C (CDCl₃); δ 176,5 (C-1); 173,4 (C-1'); 156,3 (CO, Boc); 79,4 ((CH₃)₃C); 78,9 y 78,5 (C-4,4'); 56,8 (2 OCH₃); 42,2 (C-5'); 41,1 (C-5); 31,7 (C-2'); 29,5 (C-2); 28,3 ((CH₃)₃C); 26,8 (C-3'); 26,4 (C-3).

Obtención del (4*S*,4'*S*)-5-[5'-(*N*-*ter*-butiloxicarbonil)-amino-4'-metoxipentanoamido]-4-metoxipentanoato de pentaclorofenilo (77):

A una solución del crudo **76** (0,25 g, 0,66 mmol) en acetato de etilo seco (3 ml) se agregó pentaclorofenol (0,18 g, 0,69 mmol) y dicitclohexilcarbodiimida (0,14 g, 0,69 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y el sólido formado se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado y los lavados se juntaron y se evaporaron y el residuo se purificó por una columna cromatográfica de sílica gel (eluyente: mezclas de polaridad creciente de hexano-acetato de etilo desde 9:1 hasta 1:1). Se evaporaron las fracciones que contenían el producto de R_f 0,47 (acetato de etilo) para dar en forma cristalina, **77** (0,33 g; 80%); para propósitos analíticos se lo recrystalizó de acetato de etilo-hexano *mp* 124-126 °C; $[\alpha]_D^{25} -4^\circ$ (*c* 1, CHCl₃).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃); δ : 5,95 y 4,83 (sa, 2H, NH); 3,43-3,33 (m, 3H, H-4, 5a, 5b); 3,38 y 3,34 (s, 6H, 2-OCH₃); 3,28-3,14 (m, 3H, H-4, 5'a, 5'b); 2,80 (t, 2H, H-2a, 2b); 2,29 (dt, 2H, H-2'a, 2'b); 1,95 (m, 2H, H-3a, 3b); 1,88 (m, 1H, H-3'a); 1,80 (m, 1H, H-3'b); 1,44 (s, 9H, (CH₃)₃CO).

RMN-¹³C (CDCl₃); δ : 169,3 (C-1); 172,8 (C-1'); 156,3 (CO, Boc); 79,4 ((CH₃)₃C); 79,0 (C-4); 78,0 (C-4'); 57,2 56,9 (2 OCH₃); 42,1 (C-5'); 41,0 (C-5); 32,0 (C-2'); 29,1 (C-2); 28,4 ((CH₃)₃C); 26,8 (C-3'); 26,3 (C-3).

Análisis: Calculado para C₂₃H₃₁Cl₅N₂O₇: C 44,22%; H 5,00%; N 4,48%.

Encontrado: C 44,46%; H 5,20%; N 4,72%.

Obtención del clorhidrato de (4*S*,4'*S*)-5-[5'-amino-4'-metoxipentanoamido]-4-metoxipentanoato de pentaclorofenilo (78):

Una suspensión del compuesto **77** (0,50 g; 0,8 mmol) en acetato de etilo seco (6 ml) se agregó a una solución de acetato de etilo seco saturada con cloruro de hidrógeno (15 ml). El sólido se disolvió inmediatamente y luego la mezcla se agitó durante 15 h a temperatura ambiente, al cabo de este tiempo apareció una abundante masa de cristales.

Para eliminar el cloruro de hidrógeno disuelto en la suspensión, se burbujeo N_2 seco. Los cristales se filtraron, se lavaron con acetato de etilo y se secaron al vacío en un desecador para dar **78** (0,43 g; 97%); para propósitos analíticos se lo recrystalizó de metanol-éter etílico; pf 133-135 °C; $[\alpha]_D +4.4^\circ$ (c 1, 0,1N HCl acuoso).

RMN- 1H (200 MHz, DMSO- d_6); δ : 8,14 (sa, 4H, NH); 3,31 y 3,28 (s, 6H, 2-OCH $_3$); 3,48-3,20 (m, 4H, H-4, 4', 5a, 5b); 2,90-2,72 (m, 2H, H-5'a, 5'b); 2,80 (t, 2H, H-2a, 2b); 2,17 (t, 2H, H-2'a, 2'b); 1,87-1,70 (m, 4H, H-3a, 3b, 3'a, 3'b).

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6); δ : 172,1 (C-1'); 169,6 (C-1); 78,0 (C-4); 76,3 (C-4'); 56,8 56,5 (2 OCH $_3$); 41,2 (C-5); 40,5 (C-5'); 30,6 (C-2'); 29,0 (C-2); 26,8 (C-3'); 26,7 (C-3).

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{24}Cl_6N_2O_5$: C 38,53%; H 4,31%; N 4,99%.

Encontrado C 38,22%; H 4,65%; N 5,20%.

Obtención del poli[ácido (S)-5-amino-4-metoxipentanoico] (79):

A una suspensión de **78** (0,39 g; 0,7 mmol) en DMF seca (0,4 ml) se agregó *N*-etil-diisopropilamina (0,27 ml) bajo atmósfera de N_2 . La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 días en atmósfera estática de N_2 . Durante este período se efectuaron cuatro adiciones sucesivas de DMF seca (0,05 ml cada vez) a efectos de facilitar la agitación. El solvente se evaporó y el residuo se suspendió en metanol-éter 1:3. El producto se separó por filtración y se purificó por sucesivos lavados con el mismo solvente, luego se secó en desecador al vacío para dar **79** (0,16 g; 90%). Ver propiedades físicas en el capítulo II, sección 2.1.1, Tablas I y II.

Difracción de rayos X: en el capítulo II, sección 2.1.1, Tabla II.

FTIR (Fig. 1) (KBr, cm^{-1}): 3309 (f, NH); 3070 (a, amida B), 2944 (CH); 1640 (mf, amida I); 1551 (mf, amida II) y 1104 (mf, C-O).

RMN- 1H (200 MHz, DMSO- d_6) (Fig. 2a); δ : 7,74 (sa, 1H, NH); 3,34-3,10 (m, 3H, H-4, 5a, 5b); 3,25 (s, 3H, OCH $_3$); 2,14 (m, 2H, H-2a, 2b); 1,68 (m, 1H, H-3a), 1,61 (m, 1H, H-3b).

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆) (Fig. 2b); δ: 172,4 (C-1); 78,8 (C-4); 56,5 (OCH₃); 40,5 (C-5); 31,3 (C-2); 27,7 (C-3).

Análisis:	calculado para C ₆ H ₁₁ NO ₂ :	C 55,80%; H 8,58%; N 10,84%.
	Encontrado	C 55,38%; H 8,57%; N 10,62%.

Obtención del ácido (4S)-5-[(*N*-*ter*-butiloxicarbonil)2'-aminoacetamido]-4-metoxipentanoico (86):

A una solución de **72** (AMP; 0,55 g; 3,0 mmol) en DMF seca (15 ml), se agregó el (*N*-*ter*-butiloxicarbonil)glicinato de *p*-nitrofenilo (**85**) (0,98 g; 3,3 mmol) y *N*-etil-diisopropilamina (1,04 ml; 6,0 mmol), bajo atmósfera estática de N₂. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se suspendió en agua (120 ml). La suspensión se llevó a pH 8 con NaHCO₃ sólido, y se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 60 ml). La fase acuosa se acidificó (pH 5) con HCl concentrado y se llevó a sequedad. El residuo se trató con una mezcla de metanol-éter etílico (1:3), y el sólido formado se filtró y se lavó con metanol-éter etílico (1:3; 12 ml) y luego con éter etílico (3 x 20 ml). El filtrado y los líquidos de los lavados se juntaron y se secaron (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó para dar **86** (0,83 g, 91%), como un jarabe esencialmente puro que presentó por ccd un R_f 0,20 (acetato de etilo). El compuesto **86** se usó crudo en el paso siguiente.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃); δ: 8,60 (sa, 1H, COOH); 6,97 (sa, 1H, NH-AMP); 5,72 (sa, 1H, NH-Gli); 3,81 (d, 2H, Gli); 3,48-3,32 (m, 3H, H-4, 5a, 5b); 3,45 (s, 3H, OCH₃); 2,43 (t, 2H, H-2a, 2b); 1,83 (m, 2H, H-3a, 3b); 1,47 (s, 9H, ((CH₃)₃C)).

RMN-¹³C (CDCl₃); δ: 176,8 (CO-AMP); 170,4 (CO-Gli); 156,2 (CO-Boc); 80,1 ((CH₃)₃C); 78,3 (C-4); 56,9 (OCH₃); 44,0 (CH₂-Gli); 41,1 (C-5); 29,5 (C-2); 28,1 ((CH₃)₃C); 26,4 (C-3).

secaron en desecador al vacío para dar **88** (0,62 g; 97%); dicho compuesto recristalizó de metanol-éter etílico; pf 201-203 °C; $[\alpha]_D^{25} -11^\circ$ (c 1, DMSO).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆); δ: 8,60 (ta, 1H, NH-AMP); 8,23 (sa, 3H, NH-Gli); 3,55 (d, 2H, Gli); 3,37-3,25 (m, 3H, H-4, 5a, 5b); 3,31 (s, 3H, OCH₃); 2,81 (t, 2H, H-2a, 2b); 1,84 (m, 2H, H-3a, 3b).

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆); δ: 169,4; 166,1 (CO-Gli, CO-AMP); 143,8 131,2 130,6; 127,2 (Ar); 77,6 (C-4); 56,7 (OCH₃); 40,5 40,1 (CH₂-Gli, C-5); 28,9 (C-2); 26,5 (C-3).

Análisis: Calculado para C₁₄H₁₆N₂O₄Cl₆: C 34,38%; H 3,30%; N 5,73%.

Encontrado: C 34,34%; H 3,27%; N 5,44%.

Obtención del ácido (4S)-5-[2'-(*N*-ter-butiloxicarbonil)amino-L-propionamida]-4-metoxipentanoico (90):

A una solución de **72** (0,80 g; 4,37 mmol) en DMF seca (20 ml), se agregó el L-(*N*-ter-butiloxicarbonil)alaninato de *p*-nitrofenilo (**89**) (1,49 g; 4,81 mmol) y *N*-etil-diisopropilamina (1.6 ml, 8,74 mmol) bajo atmósfera estática de N₂. Después se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se trató como se describió para **86**, para dar **90** (1,06 g; 76%) como un jarabe esencialmente puro [ccd, R_f 0,6 (acetato de etilo-metanol 1:1)]. El compuesto **90** se usó en el paso siguiente sin purificación.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃); δ: 8,70 (bs, 1H, COOH); 6,74 (bs, 1H, NH-AMP); 5,27 (bs, 1H, NH-Ala); 4,15 (m, 1H, Ala); 3,29-3,35 (m, 3H, H 4, 5a, 5b); 3,33 (s, 3H, OCH₃); 2,40 (t, 2H, H-2a, 2b); 1,79 (m, 2H, H-3a, 3b); 1,40 (s, 9H, ((CH₃)₃C)); 1,30 (d, 3H, CH₃-Ala).

RMN-¹³C (CDCl₃); δ: 177,4 (CO-AMP); 174,0 (CO-Ala); 155,7 (CO-Boc); 78,2 ((CH₃)₃C; C-4); 57,0 (OCH₃); 50,3 (CH-Ala); 41,2 (C-5); 29,5 (C-2); 28,2 ((CH₃)₃C); 26,2 (C-3); 18,3 (CH₃-Ala).

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆); δ: 172,3 169,2 (CO-AMP, CO-Gli); 78,4 (C-4); 56,3 (OCH₃); 41,9 (CH₂-Gli); 40,9 (C-5); 30,8 (C-2); 27,1 (C-3).

Análisis: Calculado para C₈H₁₄N₂O₃: C 51,60%; H 7,58%; N 15,04%.

 Encontrado: C 51,32%; H 7,80%; N 15,20%.

Los líquidos del filtrado y los lavados de la poliamida **93** se reunieron y concentraron para dar un residuo que se redisolvió y se precipitó nuevamente con éter etílico. El sólido se filtró y secó en desecador al vacío. Este producto presentó por ccd R_f 0,3 (metanol), y se caracterizó como la macrolactama **94** (0,065g; 30%).

FTIR (Fig. 10b) (KBr, cm⁻¹): 3333 (f, NH); 1649 (mf, amida I); 1545 y 1537 (mf, amida II).

EM, FAB-MS (Fig.8): m/z 373 (100%, M+1), m/z 559 y 745 (<15%).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆)(Fig. 7b); δ: 8,20 (t, 1H, NH-Gli), 7,53 (t, 1H, NH-AMP); 3,68 (d, 2H, Gli); 3,15-3,40 (m, 3H, H-4, 5a, 5b); 3,26 (s, 3H, OCH₃); 2,18 (t, 2H, H-2a, 2b); 1,63 (m, 2H, H-3a, 3b).

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆); δ: 172,8 169,3 (CO-AMP, CO-Gli); 78,0 (C-4); 55,8 (OCH₃); 42,7 (CH₂-Gli); 40,8 (C-5); 31,0 (C-2); 26,2 (C-3).

Análisis: Calculado para C₈H₁₄N₂O₃: C 51,60%; H 7,58%; N 15,04%.

 Encontrado: C 51,40%; H 7,85%; N 15,14%.

Obtención de poli[ácido (S)-5-(2'-(S)-aminopropionamida)-4-metoxipentanoico] (95):

A una suspensión de **92** (0,80 g; 1,6 mmol) en DMF (0,8 ml), se agregó *N*-etildiisopropilamina (0,6 ml; 3,6 mmol) bajo atmósfera de N₂. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 días bajo una atmósfera estática de N₂. Para facilitar la agitación, se efectuaron cuatro adiciones de DMF (0,1 ml cada vez). Luego, el solvente se evaporó y el residuo se disolvió en metanol. El polímero se precipitó por el agregado de éter etílico (3 volúmenes). El sólido se filtró, se lavó con metanol-éter etílico 1:3 y se secó

en desecador al vacío para dar **95** (0,26 g; 80%). Ver propiedades físicas en el capítulo II sección 2.2.3, pag 61 y Tabla IV.

FTIR (Fig. 11) (KBr, cm^{-1}): 3301 (f, NH); 3094 (a, amida B); 1641 (mf, amida I); 1545 (mf, amida II).

RMN- ^1H (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (Fig. 12); δ : 7,85 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, NH-Ala); 7,81 (bt, 1H, NH-AMP); 4,25 (m, 1H, Ala); 3,34-3,13 (m, 3H, H-4, 5a, 5b); 3,23 (s, 3H, OCH_3); 1,60 (t, 2H, H-2a, 2b); 1,79 (m, 2H, H-3a, 3b); 1,17 (d, 3H, CH_3 -Ala).

RMN- ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$) (ver selección de espectros); δ : 172,6 171,9 (CO-AMP, CO-Ala); 78,5 (C-4); 56,5 (OCH_3); 48,2 (CH-Ala); 40,9 (C-5); 30,8 (C-2); 27,3 (C-3); 18,4 (CH_3 -Ala).

Análisis: Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C 53,98%; H 8,05%; N 14,00%.

 Encontrado: C 54,33%; H 7,80%; N 13,17%.

Obtención del ácido (4*S*, 4'*S*)-5-{5'-[(*N*-ter-butiloxicarbonil)2'-aminoacetamido]-4'-metoxipentanamida}-4-metoxipentanoico (96**):**

A una solución de **87** (0,90 g; 1,62 mmol) en DMF (8 ml), se agregó **72** (0,30 g; 1,65 mmol) y *N*-etil-diisopropilamina (0,7 ml; 3,92 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo, el sólido formado (clorhidrato de *N*-etil-diisopropilamina) se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se trató como se describió para **86**, obteniéndose la oligoamida **96** (0,65 g; 92%) como un aceite incoloro, esencialmente puro de acuerdo al examen por ccd un R_f 0,37 (acetato de etilo-metanol ácido acético 4:1:0,1) y a su espectro de RMN- ^1H . El compuesto **96** se usó en el paso siguiente sin purificación.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): 1H, δ : 7,87 (sa, 1H, COOH); 6,89 6,61 (sa, 2H, NH-AMP, NH-AMP'); 5,66 (bs, 1H, NH-Gli); 3,65 (d, 2H, Gli); 3,30-3,15 (m, 6H, H-4,4', 5a, 5b, 5'a, 5'b); 3,22 (s, 6H, OCH_3); 2,30 (t, 2H, H-2'a, 2'b); 2,20 (t, 2H, H-2a, 2b); 1,75 (m, 4H, H-3'a, 3'b, 3a, 3b); 1,34 (s, 9H, (CH_3)₃C).

RMN-¹³C (CDCl₃); δ: 176,2 (CO-AMP'); 173,5; 170,4 (CO-AMP; CO-Gli); 156,3 (CO-Boc); 80,0 ((CH₃)₃C); 78,6 (C-4,4'); 56,8 (2 OCH₃); 44,2 (CH₂-Gli); 41,0 (C-5,5'); 31,5 29,7 (C-2,2'); 28,3 ((CH₃)₃C); 26,9 26,7 (C-3,3').

Obtención del (4*S*, 4'*S*)-5-{5'[(*N*-*ter*-butiloxicarbonil)2'-aminoacetamido]-4'-metoxipentanamida}-4-metoxipentanoato de pentaclorofenilo (97):

A una solución del crudo de **96** (0,6 g; 1,38 mmol) en acetato de etilo seco (6 ml), se agregó pentaclorofenol (0,4 g; 1,5 mmol) y dicitclohexilcarbodiimida (0,3 g; 1.5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, el sólido formado se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado y los lavados se juntaron y concentraron, y el residuo se purificó por una columna cromatográfica de sílica gel (eluyente: mezclas de polaridad creciente de hexano-acetato de etilo desde 1:1 hasta acetato de etilo). Se concentraron las fracciones que contenían el producto de R_f 0.43 (acetato de etilo-metanol 2:1) y al residuo se lo recrystalizó de acetato de etilo-hexano para dar **97** (0,75 g; 79%); pf 150-152 °C; [α]_D -14° (c 1, CHCl₃).

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃); δ: 6,79 6,43 (ta, 2H, NH-AMP, NH-AMP'); 5,58 (ta, 1H, NH-Gli); 3,70 (d, 2H, Gli); 3,42-3,22 (m, 6H, H-4,4' 5a, 5b, 5'a, 5'b); 3,34 3,28 (s, 6H, OCH₃); 2,74 (t, 2H, H-2'a, 2'b); 2,22 (t, 2H, H-2a, 2b); 1,87 (m, 2H, H-3'a, 3'b); 1,75 (m, 2H, 3a, 3b); 1,38 (s, 9H, ((CH₃)₃C)).

RMN-¹³C (CDCl₃); δ: 173,1 170,4 169,3 (CO-AMP, CO-AMP', CO-Gli); 156,1 (CO-Boc); 144,0 131,9 131,5 127,6 (Ar); 80,1 ((CH₃)₃C); 78,7 78 1 (C-4,4'); 57,1 56,8 (2 OCH₃); 44,3 (CH₂-Gli); 41,0 (C-5,5'); 31,7 29,2 (C-2,2'); 28,3 ((CH₃)₃C); 26,8 26,5 (C-3,3').

Análisis: Calculado para C₂₅H₃₄N₃O₈Cl₅: C 44.04%; H 5.03%; N 6.16%.

Encontrado: C 43,58%; H 4.84%; N 5.82%.

Obtención del clorhidrato de (4*S*, 4'*S*)-5-[5'-(2'-aminoacetamido)-4'-metoxipentanamida]-4-metoxipentanoato de pentaclorofenilo (98):

Una suspensión de **97** (0,7 g; 1 mmol) en acetato de etilo seco (5 ml) se trató con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (10 ml) y se procedió como se indicara para **88**, obteniéndose **98** (0,65 g; 97%) como un producto cristalino que recristalizó de metanol-éter etílico; *pf* 214-215 °C; $[\alpha]_D^{25} -12^\circ$ (*c* 1, DMSO).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆); δ : 8,42 7,99 (ta, 2H, NH-AMP, NH-AMP'); 8,13 (ta, 3H, NH-Gli); 3,58 (d, 2H, Gli); 3,31-3,21 (m, 6H, H-4,4' 5a, 5b, 5'a, 5'b); 3,31 3,26 (s, 6H, OCH₃); 2,82 (t, 2H, H-2a, 2b); 2,20 (t, 2H, H-2'a, 2'b); 1,80 (m, 4H, H-3a, 3b, 3'a, 3'b).

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆); δ : 172,2 (CO-AMP); 169,3 (CO-Gli); 165,8 (CO-AMP'); 143,7; 131,1 130,5 127,1 (Δr); 78,2 77,7 (C-4,4'); 56,6 56,2 (2 OCH₃); 40,7 40,1 39,9 (CH₂-Gli, C-5,5'); 30,9 28,8 (C-2,2'), 27,2 26,5 (C-3,3').

Análisis: Calculado para C₂₀H₂₇N₃O₆Cl₆: C 36,95%; H 4,19%; N 6,46%.

 Encontrado: C 36,58%; H 4,39%; N 6,04%.

Obtención de poli{ácido (4*S*, 4'*S*)-5-[5'-(2'-aminoacetamido)-4'-metoxipentanamida]-4-metoxipentanoico} (99):

A una suspensión de **98** (0,6 g; 0,92 mmol) en DMF (0,5 ml), se agregó *N*-etil-diisopropilamina (0,43 ml; 2,4 mmol) bajo atmósfera de N₂. La polimerización se realizó como se describió para **93**. Después de 8 días de agitación, el solvente se evaporó y el residuo se disolvió en metanol. El polímero se precipitó por el agregado de éter etílico (3 volúmenes). El sólido se filtró y se secó en desecador al vacío para dar **99** (0,25 g; 85%). Ver propiedades físicas en el capítulo II, sección 2.1.4, Tabla IV.

FTIR (Fig. 15 y 16) (KBr, cm⁻¹): 3317 (f, NH); 3086 (a, amida B); 1657 y 1638 (mf, amida I); 1550 (mf, amida II).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) (Fig. 17); δ: 8.02 (ta, 1H, *J* = 5.7 Hz, NH-Gli), 7.81 (ta, 1H, *J* = 4.8 Hz, NH-AMP'), 7.76 (ta, 1H, *J* ~ 4Hz, NH-AMP); 3.68 (d, 2H, Gli); 3.27 3.26 (2s, 6H, 2OCH₃); 3.26-3.19 (m, 2H, H-4, 4'); 3.17-3.12 (m, 4H, H-5a, 5b, 5'a, 5'b); 2.26-2.08 (m, 4H, H-2a, 2b, 2'a, 2'b); 1.74-1.59 (m, 4H, H-3a, 3b, 3'a, 3'b).
RMN-¹³C (DMSO-*d*₆) (Fig. 18); δ: 172.4 172.1 169.0 (CO-AMP, CO-AMP', CO-Gli); 78.7 (C-4,4'); 56.2 (2 OCH₃); 41.9 (CH₂-Gli); 40.6 (C-5,5'); 30.9 (C-2,2'); 27.3 (C-3,3').

Análisis: Calculado para C₁₄H₂₅N₃O₅ · 0.7 H₂O: C 51,27%; H 7,89%; N 12,81%.

Encontrado: C 51,32%; H 7.80%; N 12.36%.

Obtención del (S)-(+)-5-oxo-2-tetrahidrofurancarboxilato de pentaclorofenilo (100):

A una solución de **66** (0,50 g; 3,85 mmol) en acetato de etilo seco (10 ml), se agregó pentaclorofenol (1,19 g; 4,42 mmol) y dicitclohexilcarbodiimida (0,92 g; 4,42 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la suspensión se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo. El filtrado y los líquidos de los lavados se reunieron y se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano (150 ml) y se extrajo con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó de etanol para dar **100** (1,31 g; 90%); pf 157-159 °C; [α]_D+27° (c 1, CHCl₃).

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): ver en el apéndice de tablas, Tabla XVI.

RMN-¹³C (CDCl₃): ver en el apéndice de tablas, Tabla XVII.

Análisis: Calculado para C₁₁H₅O₄Cl₅: C 34,91%; H 1,33%.

Encontrado: C 35,26%; H 1,57%.

Obtención de poli(hexametilén-(*S*)-2-hidroxi-pentanodiamida) 101:

A una suspensión de **29** (0,57 g; 1,51 mmol) en DMF (0,9 ml) se agregó *N*-etil-diisopropilamina (0,6 ml) y 1,6-hexametilendiamina (0,17 g; 1,51 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El polímero se precipitó por agregado de metanol-éter etílico 1:3. El sólido se separó por centrifugación y se purificó por disolución en DMSO y precipitación con metanol-éter etílico 1:3. El sólido se lavó con éter etílico y se secó en desecador para dar **40** (0,26 g; 77%). Ver propiedades físicas en el capítulo III, sección 3.1.3, Tabla IX y X.

FTIR (KBr, cm^{-1}) (Fig. 21) : 3314 y 3278 (f, NH); 1645 y 1630 (mf, amida I); 1545 (mf, amida II) 642 y 620 (d-OCN-).

RMN- ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) (Fig. 22) : ver en el apéndice de tablas, Tabla XVI.

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) (Fig.23): ver en el apéndice de tablas, Tabla XVII.

Difracción de rayos X (Fig. 25): Ver en el capítulo II, sección 3.1.3, Tabla X.

Análisis: Calculado para $(\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O})_n$: C 56,53%; H 8,88%; N 11,98%.

Encontrado: C 56,64%; H 9,18%; N 12,20%.

Obtención de 1,6-(*N,N'*-bis[(*S*)-5-oxo-2-tetrahydrofurancarboxi]hexametiléndiamina (102):

A una solución de **100** (1,00 g; 2,64 mmol) en DMF seca (20 ml) y *N*-etil-diisopropilamina (EDPA, 0,4 ml) enfriada a 0 °C, se agregó con goteo lento, 1,6-hexametilendiamina (0,15 g; 1,32 mmol) disuelta en DMF seca (20 ml). La solución se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con solución acuosa de HCl al 5%, luego

con agua y finalmente con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se concentró y el residuo cristalizó de acetato de etilo-hexano, obteniéndose **102** (0,37 g; 83%); pf 105-107 °C; $[\alpha]_D -32^\circ$ (c 1, HCOOH).

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): ver en el apéndice de tablas, Tabla XVI.

RMN- ^{13}C (CDCl_3): ver en el apéndice de tablas, Tabla XVII.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$: C 56,46%; H 7,11%; N 8,23%.

Encontrado: C 56,35%; H 7,31%; N 8,15%.

Obtención de poli{hexametilén-1,6-(*N,N'*-bis[(*S*)-2-hidroxi-pentanoamida]hexametiléndiamida) (103):

A una solución de **102** (0,51 g; 1,51 mmol) en DMF (0,9 ml) se agregó *N*-etil-diisopropilamina (0,6 ml) y 1,6-hexametilendiamina (0,17 g; 1,51 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El polímero se precipitó por agregado de metanol-éter etílico 1:3. El sólido se separó por centrifugación y se purificó por disolución en DMSO y precipitación con metanol-éter etílico 1:3. El sólido se lavó con metanol-éter etílico 1:3 y se secó en desecador, para dar **103** (0,27 g; 80%). Ver propiedades físicas en el capítulo III, sección 3.1.3, Tabla IX y X.

FTIR (KBr, cm^{-1}) (Fig. 26) : 3315 y 3263 (f, NH); 1655 y 1618 (mf, amida I); 1565 y 1539 (mf, amida II).

RMN- ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): ver en el apéndice de tablas, Tabla XVI.

RMN- ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$): ver en el apéndice de tablas, Tabla XVII.

Difracción de rayos X (Fig. 28) : Ver en el capítulo III, sección 3.1.3, Tabla X.

Análisis: Calculado para $(\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O})_n$: C 56,97%; H 8,86%; N 12,08%.

Encontrado: C 56,89%; H 9,04%; N 12,31%.

Obtención de la *N*-(6-hidroxi-*n*-hexil)-(S)-5-oxo-2-tetrahidrofurancarboxiamida (104):

A una solución de **100** (1,00 g; 2,64 mmol) en DMF seca (20 ml) y *N*-etil-diisopropilamina (0,4 ml) enfriada a 0 °C, se agregó con goteo lento 6-amino-1-hexanol (0,30 g; 2,56 mmol) disuelto en DMF seca (20 ml) a 0 °C. La solución se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía con una columna de sílica gel (eluyente: mezclas de polaridad creciente de hexano-acetato de etilo desde 9:1 hasta 1:4). Se concentraron las fracciones que contenían el producto de R_f 0.2 (acetato de etilo) obteniéndose **104** (0,53 g; 90%) como un sólido cristalino. Para propósitos analíticos, una muestra de **104** se recrystalizó de acetato de etilo-hexano; pf 90-92 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -34.5° (c 1, CHCl₃).

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): ver en el apéndice de tablas, Tabla XVIII

RMN-¹³C (CDCl₃): ver en el apéndice de tablas, Tabla XIX

Análisis: Calculado para C₁₁H₁₉NO₄: C 57,63%; H 8,35%; N 6,11%.

 Encontrado: C 57,37%; H 8,21%; N 6,02%.

Obtención de la *N*-(6-azido-*n*-hexil)-(S)-5-oxo-2-tetrahidrofurancarboxiamida (106):

A una solución de **104** (0,30 g; 1,31 mmol) enfriada a 0 °C en diclorometano (8 ml) y piridina seca (0,2 ml; 2,5 mmol), se le agregó en pequeñas porciones, cloruro de tosilo (0,37 g; 1,95 mmol). Cuando la adición del reactivo terminó, la solución se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La solución se diluyó con diclorometano y se lavó con solución acuosa de K₂CO₃. La fase orgánica se secó y se concentró para dar el tosionato **105** [R_f 0,50 (acetato de etilo)], el cual se usó crudo en el paso siguiente.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) ver en el apéndice de tablas, Tabla XVIII

RMN-¹³C (CDCl₃): ver en el apéndice de tablas, Tabla XIX

A una solución del crudo **105** en DMF (10 ml), se agregó azida de sodio (0,25 g; 3,9 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C por 1 h. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano. El extracto se filtró y concentró. El aceite de color ambar resultante, se purificó por cromatografía en una columna de sílica gel (eluyente: mezclas de polaridad creciente de hexano-acetato de etilo desde 9:1 hasta 1:1). Se concentraron las fracciones que contenían el producto de R_f 0,65; (acetato de etilo) para dar **106** (0,29 g, 90%) como un aceite incoloro; $[\alpha]_D -31^\circ$ (c 1, CHCl_3).

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): ver en el apéndice de tablas, Tabla XVIII

RMN- ^{13}C (CDCl_3): ver en el apéndice de tablas, Tabla XIX

Análisis: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$: C 51,96%; H 7,13%; N 22,03%.

Encontrado: C 51,89%; H 7,03%; N 21,78%.

Obtención del clorhidrato de *N*-(6-amino-*n*-hexil)-(*S*)-5-oxo-2-tetrahidrofurancarboxiamida (**107**):

El compuesto **106** (0,50 g; 1,97 mmol) disuelto en acetato de etilo-etanol-cloroformo 10:1:2 (13 ml), se hidrogenó a 45 psi a temperatura ambiente en presencia de 10% Pd-C (0,07 g). Después de 4 h, la mezcla se filtró y el catalizador se lavó con etanol. El filtrado y los líquidos de lavado se reunieron y se concentraron para dar un aceite, el cual cristalizó de etanol-éter etílico para dar **107** (0,49 g; 95%); pf 147-149 °C; $[\alpha]_D +7^\circ$ (c 1, DMSO).

RMN- ^1H (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): ver en el apéndice de tablas, Tabla XVIII

RMN- ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$): ver en el apéndice de tablas, Tabla XIX

Análisis: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1.1\text{HCl}$: C 49,22%; H 7,92%; N 10,43%.

Encontrado: C 48,93%; H 8,16%; N 10,22%.

Obtención de poli[ácido 5-(6-aminohexil)]carboxamido-4-(S)-hidroxipentanoico] (108):

A una suspensión de **107** (0,40 g; 1,51 mmol) en DMF (0,9 ml) se agregó *N*-etil-diisopropilamina (0,6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El polímero se precipitó por agregado de metanol-éter etílico 1:3. Se aisló por centrifugación y se purificó por disolución en DMSO y precipitación con metanol-éter etílico 1:3. El sólido se filtró se lavó con éter etílico y se secó en desecador, para dar **108** (0,29 g; 85%). Ver propiedades físicas en el capítulo III, sección 3.1.3, Tabla IX y X.

FTIR (KBr, cm^{-1}) (Fig. 29a): 3315 y 3250 (f, NH); 1654 y 1624 (mf, amida I); 1539 (mf, amida II).

RMN- ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) (Fig. 30): Ver en el capítulo III, Tabla V

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) (Fig. 31): Ver en el capítulo III, Tabla VI

Difracción de rayos X (Fig. 34a) : Ver en el capítulo III, sección 3.1.3, Tabla X.

Análisis: Calculado para $(\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O})_n$ C 56,10%; H 9,04%; N 11,89%.

Encontrado: C 56,51%; H 9,57%; N 11,59%.

Obtención de la *N*-(5-hidroxi-*n*-pentil)-(S)-5-oxo-2-tetrahidrofurancarboxiamida (109):

El compuesto **109** se preparó siguiendo el procedimiento descrito para **104**, partiendo de **100** (1,00 g; 2,64 mmol) y 5-amino-1-pentanol (0,27 g; 2,64 mmol). El aceite obtenido cristalizó lentamente a $-18\text{ }^\circ\text{C}$, para dar **109** (0,49 g, 87%); pf $30\text{-}32\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D -36^\circ$ (c 1, CHCl_3).

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): ver en el apéndice de tablas, Tabla XX

RMN- ^{13}C (CDCl_3): ver en el apéndice de tablas, Tabla XXI

Análisis: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C 55,80%; H 7,96%; N 6,51%.

Encontrado: C 55,60%; H 8,14%; N 6,41%.

Obtención de la *N*-(5-azido-*n*-pentil)-(*S*)-5-oxo-2-tetrahidrofurancarboxiamida (111):

Para la obtención del compuesto 111 se siguió el procedimiento descrito para 106, partiendo de una solución de 109 (0,35 g; 1,05 mmol), en piridina (0,17 ml; 2,12 mmol) y diclorometano (10 ml) a la cual se le agregó cloruro de tosilo (0,31 g; 1,6 mmol). El tosilo derivado 110 presentaba por TLC un R_f 0,5 (acetato de etilo) y se lo aisló de la mezcla de reacción como se describió previamente. El compuesto 110 crudo se trató con azida de sodio (0,25 g; 3,9 mmol) en las condiciones indicadas para 106, obteniéndose 111 (0,33 g; 85%) como un aceite incoloro; $[\alpha]_D -34^\circ$ (c 1, CHCl_3).

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): ver en el apéndice de tablas, Tabla XX

RMN- ^{13}C (CDCl_3): Tabla IV. ver en el apéndice de tablas, Tabla XXI

Análisis: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$: C 49,99%; H; 6,71%; N 23,32%.

Encontrado: C 49,55%; H 6,31%; N 23,44%.

Obtención del clorhidrato de *N*-(5-amino-*n*-pentil)-(*S*)-5-oxo-2-tetrahidrofurancarboxiamida (112):

Se obtuvo a partir de 111 (0,47 g; 1,97 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para 107. El compuesto 112 (0,50 g; 93%) cristalizó de metanol-éter etílico como un sólido higroscópico, pf 105-107 °C; $[\alpha]_D +2^\circ$ (c 1, DMSO).

RMN- ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): ver en el apéndice de tablas, Tabla XX

RMN- ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$): Tabla IV. ver en el apéndice de tablas, Tabla XXI

Análisis: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1.1\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C 44,08%; H 7,80%.

Encontrado: C, 43.85%; H, 7.56%.

Obtención de *N*-(1'-hidroxi-2'-(*S*)-propil)-(*S*)-5-oxo-2-tetrahidrofurancarboxiamida (114):

A una solución de **100** (1,00 g; 2,64 mmol) en DMF seca (10 ml) y *N*-etildiisopropilamina (0,4 ml) enfriada a 0 °C, se agregó con goteo lento, L-alaninol (0,20 g; 2,66 mmol) disuelto en DMF seca (10 ml) a 0 °C. La solución se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se recristalizó dos veces de acetato de etilo-hexano, obteniéndose cristales blancos de **114** (0,39 g; 80%). Con fines analíticos una muestra de **114** se purificó por cromatografía con una columna de sílica gel (eluyente: mezclas de polaridad creciente de hexano-acetato de etilo desde 9:1 hasta 1:4). Se concentraron las fracciones que contenían el producto con R_f 0,3 (acetato de etilo); pf 100-102 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -42° (c 1, $CHCl_3$).

RMN- 1H (200 MHz, $CDCl_3$): ver en el apéndice de tablas, Tabla XXIV.

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): ver en el apéndice de tablas, Tabla XXV.

Análisis: Calculado para $C_8H_{13}NO_4$: C 51,33%; H 7,00%; N 7,48%.

 Encontrado: C 51,62%; H 6,83%; N 7,56%.

Obtención de *N*-(1'-tosiloxi-2'-(*S*)-propil)-(*S*)-5-oxo-2-tetrahidrofurancarboxiamida (115):

Una solución de **114** (0,40 g; 2,14 mmol) en diclorometano (5 ml) y piridina seca (0,5 ml; 6,42 mmol) se enfrió a 0 °C y se le agregó, cloruro de tosilo (0,84 g; 4,28 mmol) en pequeñas fracciones. Cuando la adición del reactivo terminó, la solución se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se lavó con solución acuosa de K_2CO_3 . La fase orgánica se secó y se concentró para dar el tosilo derivado **115** (0,22 g; 30%) como un aceite incoloro cromatográficamente homogéneo [R_f 0,55 (acetato de etilo)].

RMN- 1H (200 MHz, $CDCl_3$): ver en el apéndice de tablas, Tabla XXIV

RMN- ^{13}C ($CDCl_3$): ver en el apéndice de tablas, Tabla XXV

Obtención de (S)-2-(N-ter-butiloxycarbonil)alaninol (118):

A una solución de L-alaninol (117) (1,00 g; 13,3 mmol) en acetonitrilo seco (40 ml), se agregó di-ter-butildicarbonato (2,90 g; 13,3 mmol) y trietilamina (1,8 ml; 12,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, luego se concentró y el residuo resultante se suspendió en acetato de etilo. El sólido formado se filtró y el filtrado se concentró para dar **118** (2,20 g, 95%) como un aceite incoloro, que mostraba por ccd un R_f 0,6 (acetato de etilo-metanol 1:1). Este producto se usó en el paso siguiente sin purificación.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): ver en el apéndice de tablas, Tabla XXII.

RMN- ^{13}C (CDCl_3): ver en el apéndice de tablas, Tabla XXIII.

Obtención de (S)-2-(N-ter-butiloxycarbonil)amino-1-O-p-toluénsulfoniloxipropano (119):

A una solución del crudo **118** (2,00 g; 11,43 mmol) en cloroformo (10 ml) y piridina (2,7 ml; 34,3 mmol) enfriada a 0 °C y con agitación, se agregó cloruro de tosilo (4,50 g; 22,86 mmol) en pequeñas porciones. Después de 10 h de reacción la mezcla se diluyó con cloroformo y se lavó con solución acuosa de HCl al 5%, agua y finalmente solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó con MgSO_4 y se concentró, obteniéndose **119** (3 g; 80%) como un jarabe cromatográficamente homogéneo [R_f 0,45 (acetato de etilo-hexano 3:1)]. Este producto se usó en el paso de síntesis siguiente sin purificación adicional.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): ver en el apéndice de tablas, Tabla XXII.

RMN- ^{13}C (CDCl_3): ver en el apéndice de tablas, Tabla XXIII.

Obtención de 1-azido-2-(S)-(N-ter-butiloxicarbonil)aminopropano (120):

A una solución del compuesto crudo **119** (3,00 g; 9,10 mmol) en DMF (20 ml), se agregó azida de sodio (2,00 g; 27,3 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C por 2 h. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano. El extracto se filtró y concentró. El aceite de color ambar resultante, se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (eluyente: mezclas de polaridad creciente de hexano-acetato de etilo desde 99:1 hasta 95:5). Se concentraron las fracciones que contenían el producto de R_f 0,6 (hexano-acetato de etilo 3:1) para dar **120** (0,95 g; 78%) como un aceite incoloro; $[\alpha]_D^{25} -27^\circ$ (c 1, CHCl₃).

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): ver en el apéndice de tablas, Tabla XXII.

RMN-¹³C (CDCl₃): ver en el apéndice de tablas, Tabla XXIII..

Análisis: Calculado para C₈H₁₆N₄O₂: C 47,99%; H 8,05%; N 27,98%.

Encontrado: C 47,47%; H 8,50%; N 28,10%.

Obtención del clorhidrato de 2-(S)-amino-1-azidopropano (121):

A una solución de **120** (0,90 g; 6,59 mmol) en acetato de etilo seco (10 ml) se agregó una solución saturada de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo seco (10 ml). Después de 5 h de agitación a temperatura ambiente se concentró. El residuo resultante se disolvió en metanol-diclorometano 1:5 a 0 °C y por agregado de éter etílico precipitó un compuesto cristalino blanco, el cual se filtró bajo atmósfera de N₂ seco, los cristales se secaron en desecador al vacío para dar **121** (0,55 g; 90%); pf 45-47 °C; $[\alpha]_D^{25} +18^\circ$ (c 1, DMSO).

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): ver en el apéndice de tablas, Tabla XXII.

RMN-¹³C (CDCl₃): ver en el apéndice de tablas, Tabla XXIII.

Análisis: Calculado para C₃H₉N₄Cl: C 26,38%; H 6,64%.

Encontrado: C 26,82%; H 7,01%.

Obtención de *N*-(1'-azido-2'-(*S*)-propil)-(*S*)-5-oxo-2-tetrahydrofurancarboxiamida (116):

A una solución de **100** (1,385 g; 3,66 mmol) en DMF seca (20 ml) y *N*-etil-diisopropilamina (1,3 ml) enfriada a 0 °C, se agregó con goteo lento, una solución de **121** (0,50 g; 3,66 mmol) en DMF seca (20 ml). La mezcla se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (eluyente: mezclas de polaridad creciente de hexano-acetato de etilo desde 9:1 hasta 1:4). Se concentraron las fracciones que contenían el producto con R_f 0.5 (acetato de etilo) obteniéndose **116** (0,58 g; 75%) como un aceite incoloro; $[\alpha]_D -38^\circ$ (c 1, CHCl_3).

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): ver en el apéndice de tablas, Tabla XXIV

RMN- ^{13}C (CDCl_3): ver en el apéndice de tablas, Tabla XXV.

Análisis: Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$: C 45,28%; H 5,70%; N 26,40%.

Encontrado: C 44,93%; H 5,45%; N 26,55%.

Obtención de *N*-(clorhidrato de 1'-amino-2'-(*S*)-propil)-(*S*)-5-oxo-2-tetrahydrofurancarboxiamida (122):

El compuesto **121** (0,50 g; 2,36 mmol) disuelto en acetato de etilo-etanol-cloroformo 10:1:2 (13 ml), se hidrógeno a 45 psi a temperatura ambiente en presencia de 10 % Pd-C (0,07 g). Después de 4 h, la mezcla se filtró y el catalizador se lavó con etanol. El filtrado y los líquidos de lavado se reunieron y se concentraron para dar un aceite, el cual cristalizó de metanol-éter etílico para dar **122** (0,45 g; 86%); pf 169-171 °C; $[\alpha]_D$ 40° (c 1, DMSO).

RMN- ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): ver en el apéndice de tablas, Tabla XXIV.

RMN- ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$): ver en el apéndice de tablas, Tabla XXV.

Análisis: Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$: C 43,15%; H 6,79%; N 12,58%.

Encontrado: C 43,11%; H 6,82%; N 12,45%.

Obtención del poli[ácido 5-(*N*-1'-amino-2'(*S*)-propil)carboxamido-4-(*S*)-hidroxipentanoico] (123):

A una suspensión de **122** (0,40 g; 1,80 mmol) en DMF (1 ml) se agregó *N*-etil-diisopropilamina (0,6 ml; 3,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El polímero se precipitó por agregado de metanol-éter etílico 1:3. El sólido se separó por centrifugación y se purificó por sucesivos lavados con metanol-éter etílico 1:3, y finalmente con éter etílico y se secó en desecador, obteniéndose el polímero **123** (0,30 g; 90%). Ver propiedades físicas en la tabla 2.

FTIR (KBr, cm^{-1}) (Fig. 35): 3436, 3333 y 3261 (f, NH); 3094 (d, amida B); 1664 (mf, amida I); 1545 (mf, amida II).

RMN- ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) (Fig. 36): ver en el apéndice de tablas, Tabla XXVI.

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) (Fig.37) : ver en el apéndice de tablas, Tabla XXV.

EM: MALDI-TOF(Fig.38)

Análisis: Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$: C 43,15%; H 6,79%; N 12,58%.

Encontrado: C 43,11%; H 6,82%; N 12,45%.

Obtención de la 1,4:6,3-dilactona del ácido manárico (124):

Se utilizó el método descripto por Haworth.¹²⁴

Una solución de D-manosa (10,00 g; 55,5 mmol) en ácido nítrico (25 ml), se calentó en un baño de agua a 60 °C durante 4 h . La temperatura se llevó a 85 °C y la oxidación se prolongo 0,5 h más. El ácido nítrico se evaporó a presión reducida obteniéndose un aceite de color ambar, que cristalizó espontáneamente. Los cristales del producto se separaron por trituración con etanol-éter etílico 1:1 y filtración. Por recrystalización de etanol se obtuvieron cristales blancos de **44** (3,00 g; 31%); pf 182-184 °C; $[\alpha]_D +210^\circ$ (c 1,1 H_2O); (Lit.⁶ pf 187 °C; $[\alpha]_D +214^\circ$ (c 1,1 H_2O)).

RMN- ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): ver en el capítulo III, sección 3.2, Tabla XI

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6): ver en el capítulo III, sección 3.2, Tabla XII

Obtención de poli(etilén D-manaramida) (125):

A una solución de **124** (0,20 g; 1,15 mmol) en metanol (5 ml) se agregó 1,2-etiléndiamina (0,07 g, 1,15 mmol) disuelta en metanol (1 ml) y trietilamina (0,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, y el sólido blanco formado se aisló por filtración. El producto obtenido se lavó con metanol a reflujo durante 2 h. Luego se filtró y se secó a presión reducida a 60 °C, obteniéndose como un polvo blanco **125** (0,19 g; 72%). Ver propiedades físicas en el capítulo III, sección 3.2, Tabla XIV

FTIR (KBr, cm^{-1}): 3291 (f, NH); 2949 (CH); 1662 (mf, amida I); 1543 (mf, amida II).

RMN- ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): ver en el capítulo III, sección 3.2, Tabla XI

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6): ver en el capítulo III, sección 3.2, Tabla XII

Análisis: Calculado para $(\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O})_n$: C 40,40%; H 6,16%; N 11,78%.

Encontrado: C 40,47%; H 6,67%; N 11,54%.

Obtención de poli(hexametilén D-manaramida) (126):

A una solución de **124** (0,20 g; 1,15 mmol) en metanol (5 ml) se agregó 1,6-hexametiléndiamina (0,13 g; 1,15 mmol) disuelta en metanol (1 ml) y trietilamina (0,4 ml). El compuesto **126** (0,28 g; 85%) se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para **125**. Ver propiedades físicas en el capítulo III, sección 3.2, Tabla XIV

FTIR (KBr, cm^{-1}) (Fig. 40): 3335 (f, NH); 2932 y 2855 (CH); 1647 (mf, amida I); 1541 (mf, amida II).

RMN- ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) (Fig. 41): ver en el capítulo III, sección 3.2, Tabla XI

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) (Fig.42): ver en el capítulo III, sección 3.2, Tabla XII

Análisis: Calculado para $(\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6)_n$: C 49,65%; H 7,64%; N 9,65%.

Encontrado: C 49,58%; H 7,69%; N 9,45%.

Obtención de poli(octametilén D-manaramida) (127):

A una solución de **124** (0,20 g; 1,15 mmol) en metanol (5 ml) se agregó 1,8-octametiléndiamina (0,167 g; 1,15 mmol) disuelta en metanol (1 ml) y trietilamina (0,4 ml). El compuesto **127** (0,29 g; 80%) se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para **125**. Ver propiedades físicas en el capítulo III, sección 3.2, Tabla XIV

FTIR (KBr, cm^{-1}): 3308 (f, NH); 2934 y 2863 (CH); 1655 (mf, amida I); 1552 (mf, amida II).

RMN- ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): ver en el capítulo III, sección 3.2, Tabla XI

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6): ver en el capítulo III, sección 3.2, Tabla XII

Análisis: Calculado para $(\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O})_n$: C 52,82%; H 8,23%; N 8,80%.

Encontrado: C 53,09%; H 8,53%; N 8,53%.

Obtención de poli(decametilén D-manaramida) (128):

A una solución de **124** (0,20 g; 1,15 mmol) en metanol (5 ml) se agregó 1,10-decametiléndiamina (0,198 g; 1,15 mmol) disuelta en metanol (1 ml) y trietilamina (0,4 ml). El compuesto **128** (0,31 g; 78%) se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para **125**. Ver propiedades físicas en el capítulo III, sección 3.2, Tabla XIV

FTIR (KBr, cm^{-1}): 3285 (f, NH); 2928 y 2864 (CH); 1647 y 1626 (mf, amida I); 1545 y 1570 (mf, amida II).

RMN- ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): ver en el capítulo III, sección 3.2, Tabla XI

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6): ver en el capítulo III, sección 3.2, Tabla XII

Análisis: Calculado para $(\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O})_n$: C 54,62%; H 8,76%; N 7,96%.

Encontrado: C 54,60%; H 8,87%; N 7,66%.

Obtención de poli(dodecametilén D-manaramida) (129):

A una solución de **124** (0,20 g, 1,15 mmol) en metanol (5 ml) se agregó 1,12-dodecametiléndiamina (0,23 g; 1,15 mmol) disuelta en metanol (1 ml) y trietilamina (0,4 ml). El compuesto **129** (0,31 g; 70%) se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para **125**. Ver propiedades físicas en el capítulo III, sección 3.2, Tabla XIV

FTIR (KBr, cm^{-1}): 3277 (f, NH); 2928 y 2856 (CH); 1647 y 1625 (mf, amida I); 1572 y 1545 (mf, amida II).

RMN- ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): ver en el capítulo III, sección 3.2, Tabla XI

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6): ver en el capítulo III, sección 3.2, Tabla XII

Análisis: Calculado para $(\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6)_n$: C 57,73%; H 9,15%; N 7,48%.

Encontrado: C 58,02%; H 9,31%; N 7,06%.

Apéndice de Tablas

TABLAS XVI - XXV

A efectos de facilitar la comparación de los datos espectrales de compuestos estructuralmente relacionados, se agruparon los mismos en las siguientes tablas.

Tabla XVI. Datos de RMN-¹H de los compuestos **100 - 103**.

	Desplazamientos químicos (δ, ppm).							
	H-3a,3'a	H-2,2',3b,3'b		H-4,4'	CONH	H-1'',6''	H-2'',5''	H-3'',4''
102	2,27 - 2,47	2,49 - 2,65		4,82	6,54	3,22-3,31	1,46-1,53	1,28-1,41
	H-2a,2b	H-3a	H-3b	H-4	CONH	CH ₂ -1'	CH ₂ -2'-5'	CH ₂ -6'
100	2,84 - 2,59		5,31					
101	2,14	1,85	1,67	3,82	7,77 - 7,66	3,03	1,40 - 1,24	3,03
103	2,13	1,85	1,66	3,82	7,78; 7,66	3,03	1,40 - 1,24	3,03

¹Hidrógenos del segmento alquildiamina

Tabla XVII Datos de RMN-¹³C de los compuestos **100 - 103**.

	Desplazamientos químicos (δ, ppm).								
	C-1,1'	C-4,4'	C-5,5'	C-1'',6''		C-2,2'	C-3,3'	C-2'',5''	C-3'',4''
102	175,8	77,4	169,3	38,9		26,1*	25,7*	29,1	27,5
	C-1	C-4	C-5	C-1'	C-6'	C-2,3 y C-2'-5'			
100	175,1	74,9	169,1			25,9; 26,4			
101	173,6	70,8	172,0	38,7*	38,3*	26,2(2)	29,4(2)	30,7 [#]	31,6 [#]
103	173,3	70,5	171,8	38,4*	38,0*	25,9 ; 26,0	29,0(2)	30,4 [#]	31,3 [#]

*# Las señales pueden encontrarse intercambiadas. [#] Carbonos del segmento dialquilamina.

Tabla XVIII. Datos de RMN-¹H de los compuestos 104 - 107.

	Desplazamientos químicos (δ, ppm).							
	H-2a,2b	H-3a	H-3b	H-4	CONH	CH ₂ -1'	CH ₂ -2'-5'	CH ₂ -6'
104	2,54	2,57	2,37	4,83	6,47	3,27	1,53 - 1,36	3,62
105 ^a	2,66 - 2,43		2,28	4,79	6,54	3,19	1,61 - 1,24	3,95
106	2,45	2,56	2,30	4,78	6,56	3,22	1,57 - 1,27	3,20
107 ^b	2,45	2,42	2,07	4,89	8,34	3,09	1,60 - 1,28	2,74

^aCH₃C₆H₄SO₂ δ: 7,72; 7,30 (*J* = 8,3 Hz); 2,39. ^bNH₃ δ: 8,07.

Tabla XIX Datos de RMN-¹³C de los compuestos 104 - 107.

	Desplazamientos químicos (δ, ppm).										
	C-1	C-4	C-5	C-1'	C-6'	C-2,3 y C-2'-5'					
104	175,9	77,5	169,3	39,2	62,6	25,3	25,8	26,4	27,6	29,3	32,5
105	175,8	77,3	169,1	38,8	70,2	24,7	25,6	25,8	27,4	28,4	28,9
106	175,7	77,3	169,1	38,9	51,1	25,6	26,1(2)	27,4	28,5	29,0	
107	177,1	77,1	169,4	38,8 [#]	38,4 [#]	25,6	25,8	25,9	27,0	27,3	28,8

[#] Las señales pueden encontrarse intercambiadas.

Tabla XX. Datos de RMN-¹H de los compuestos 109 - 112.

	Desplazamientos químicos (δ, ppm).							
	H-2a,2b	H-3a	H-3b	H-4	CONH	CH ₂ -1'	CH ₂ -2',4'	CH ₂ -5'
109	2,53	2,59	2,35	4,83	6,63	3,27	1,54 - 1,33	3,60
110 ^a	2,66 - 2,46		2,32	4,81	6,56	3,22	1,70 - 1,23	3,98
111	2,56	2,60	2,32	4,82	6,50	3,27	1,66 - 1,23	3,25
112 ^b	2,49	2,42	2,08	4,90	8,37	3,09	1,66 - 1,25	2,72

^aCH₃C₆H₄SO₂ δ: 7,74; 7,32 (*J* = 8,3 Hz); 2,42. ^bNH₃ δ: 7,91.

Tabla XXI. Datos de RMN-¹³C de los compuestos 109 - 112.

	C-1	C-4	C-5	C-1'	C-5'	C-2,3 y C-2'-5'				
109	176,0	77,6	169,5	39,2	62,4	23,0	25,9	27,6	29,0	32,1
110	175,8	77,3	169,2	38,7	70,1	22,5	25,7	27,5	28,2	28,5
111	175,6	77,4	169,3	39,0	51,2	23,9	25,6	27,5	28,4	28,9
112	176,9	76,8	169,2	38,0 [#]	38,4 [#]	23,0	25,6	26,4	27,1	28,1

[#]Las señales pueden encontrarse intercambiadas.

Tabla XXII. Datos de RMN-¹H de los compuestos 118 - 121.

	Desplazamientos químicos (δ, ppm).					
	Boc-NH	H-1a	H-1b	H-2	(CH ₃)-C	CH ₃
118	4,84	3,55	3,43	3,68	1,40	1,10
119 ^a	3,89		3,95	3,88	1,37	1,11
120	4,53		3,32	3,81	1,42	1,12
121 ^b			3,60	3,28		1,20

^aCH₃C₆H₄SO₂ δ: 7,73; 7,32 (*J* = 8,3 Hz); 2,40. ^bNH₃ δ: 8,42.

Tabla XXIII Datos de RMN-¹³C de los compuestos 118 - 121.

	Desplazamientos químicos (δ, ppm).					
	CO-Boc	(CH ₃) ₃ C	C-1	C-2	(CH ₃) ₃ C	CH ₃
118	156,2	79,5	66,7	48,5	28,3	17,2
119	154,9	79,6	72,4	45,4	28,2	17,0
120	155,1	79,7	56,1	46,3	28,4	18,3
121	-	-	53,3	46,3	-	16,01

Tabla XXIV. Datos de RMN-¹H de los compuestos 114 - 116, 122, 123.

Desplazamientos químicos (δ, ppm).									
	CONH ₁	H-1'a	H-1'b	H-2'	CH ₃	H-3a	H-3b	H-2	H-4
116	6,45	3,35		4,11	1,16	2,30	2,53		4,79
122 ^a	8,43	2,86		4,06	1,13	2,23	2,40		4,88
123	7,53 ; 7,85	3,16		3,85	1,05	1,65	1,86	2,40	3,80
114	6,75	3,55	3,65	4,05	1,15	2,32	2,64		4,85
115 ^b	5,25	4,10		3,65	1,03	2,30	2,50		4,92

^aNH₃ δ: 8,20. ^bCH₃C₆H₄SO₂ δ: 7,74; 7,30 (*J* = 8,3 Hz); 2,40.

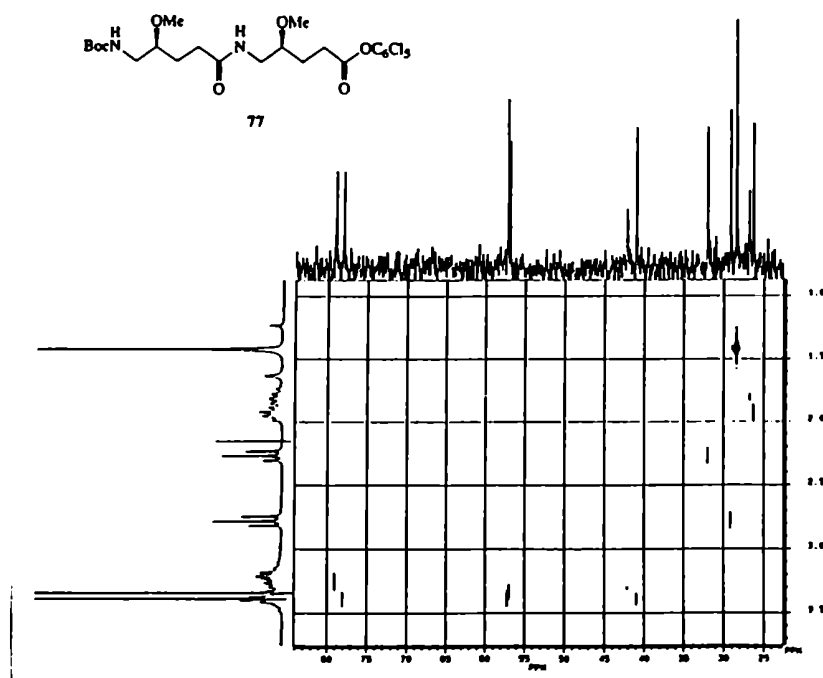
Tabla XXV. Datos de RMN-¹³C de los compuestos 114 - 116, 122, 123.

Desplazamientos químicos (δ, ppm).								
	C-1	C-5	C-4	C-1'	C-2'	C-2	C-3	CH ₃
116	175,6	168,8	77,3	55,2	44,9	27,6	25,6	17,8
122	176,8	169,3	76,9	42,8	42,8	27,1	25,3	17,8
123	173,3*	172,7*	70,6	44,5 [#]	43,6 [#]	31,4 ^{\$}	30,5 ^{\$}	18,1
114	176,1	169,6	77,5	65,8	47,4	27,6	25,7	16,7
115	176,2	169,8	77,0	68,0	48,6	26,7	25,7	17,7

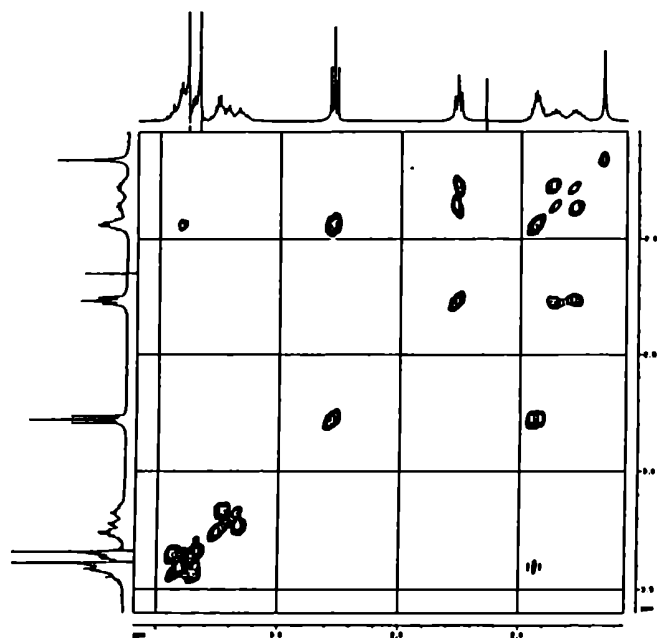
*[#]^{\$}Las señales pueden estar intercambiadas.

Selección de espectros de RMN-¹H y ¹³C

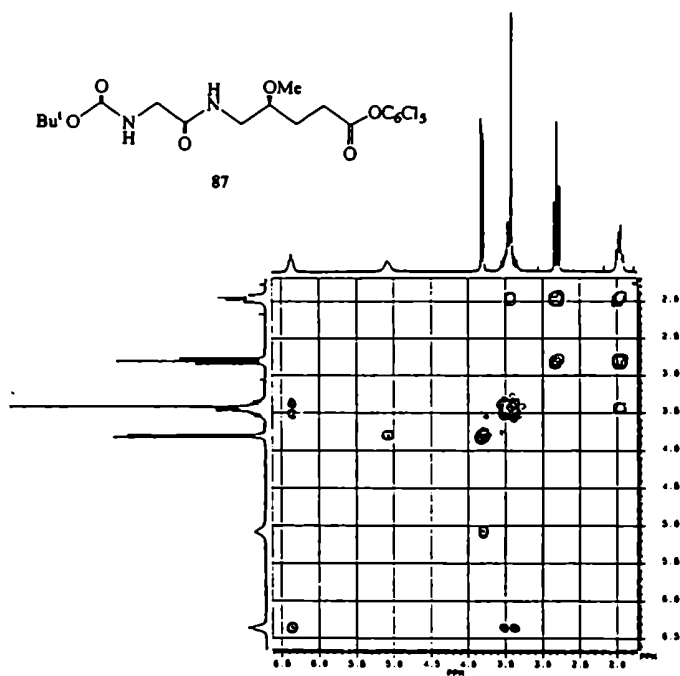
Espectro bidimensional de correlación heteronuclear (HETCOSY) del compuesto 77.



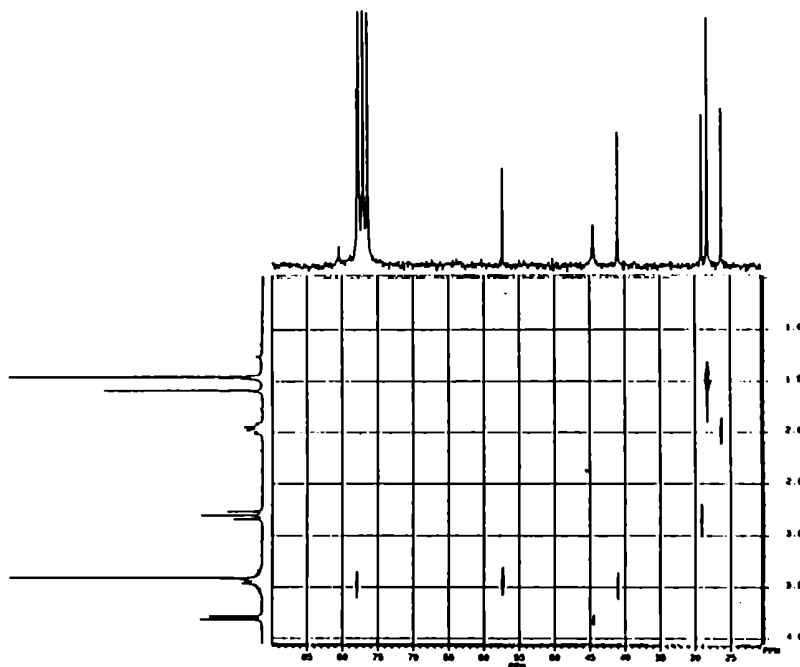
Espectro bidimensional de correlación homonuclear (COSY) del compuesto 77.

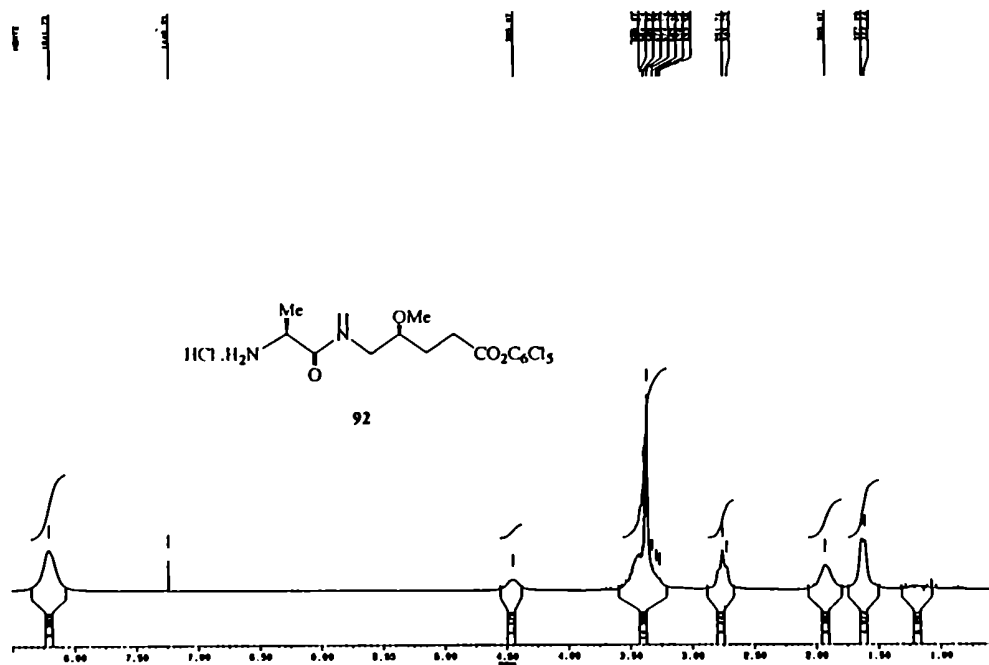
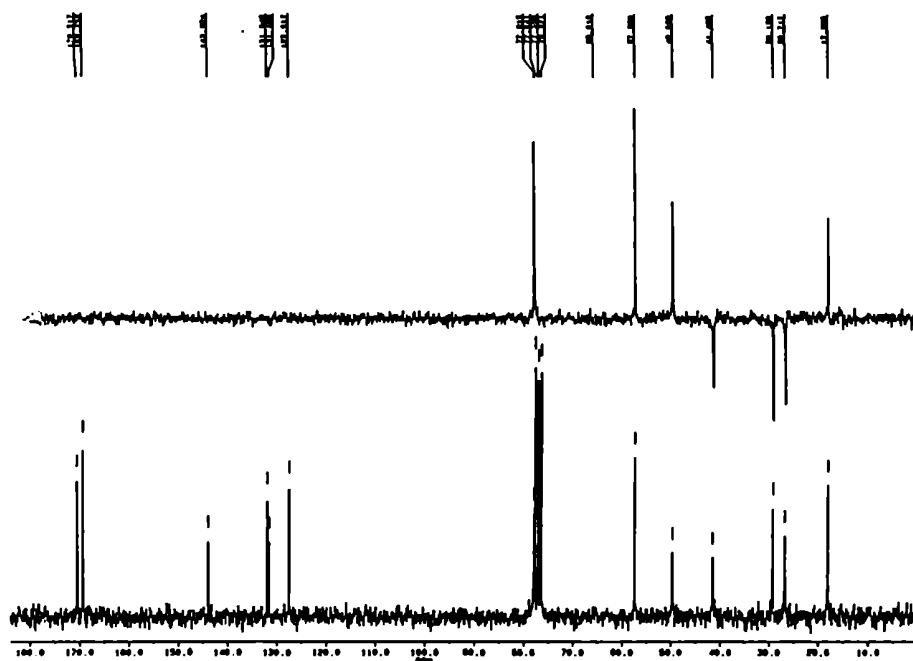


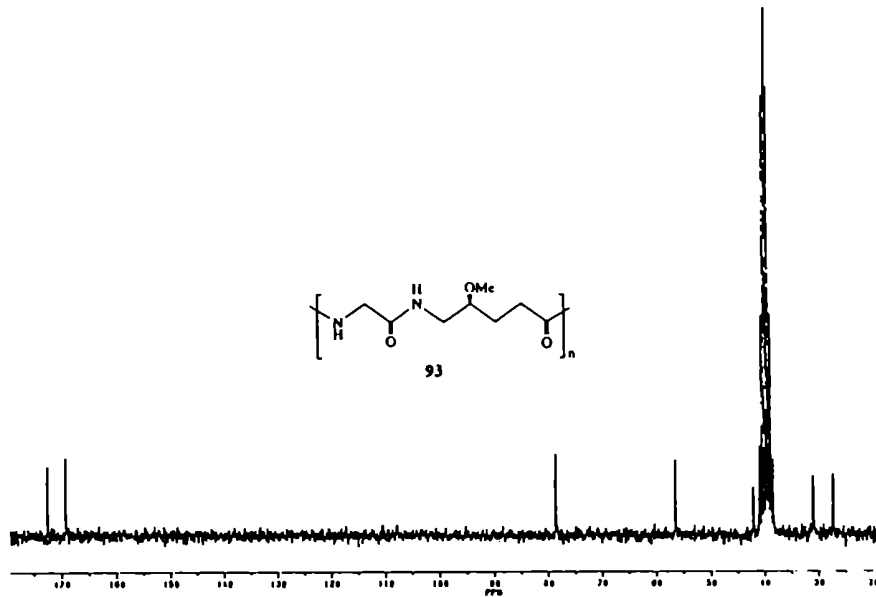
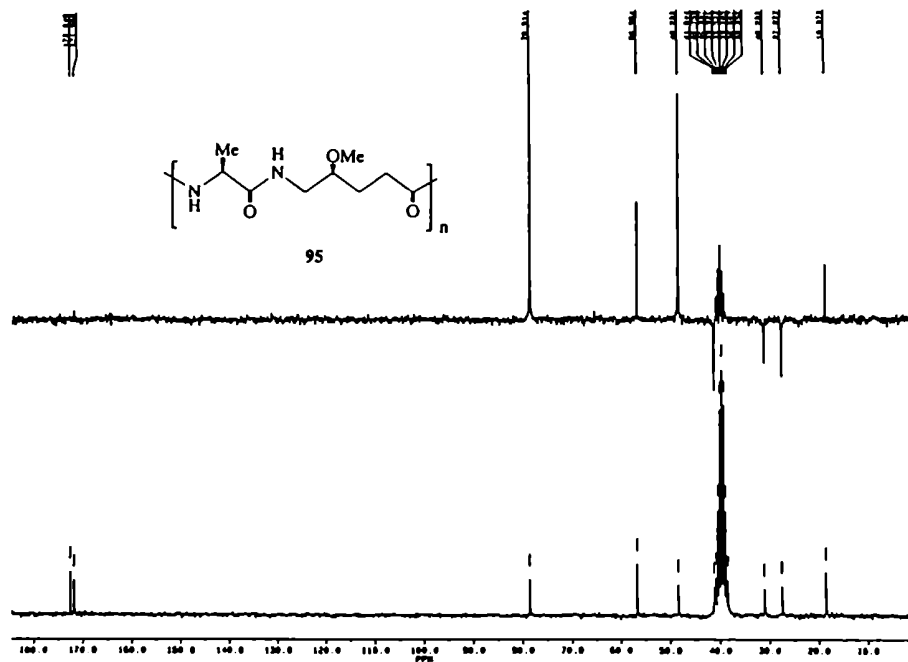
Espectro bidimensional de correlación homonuclear (COSY) del compuesto 87.



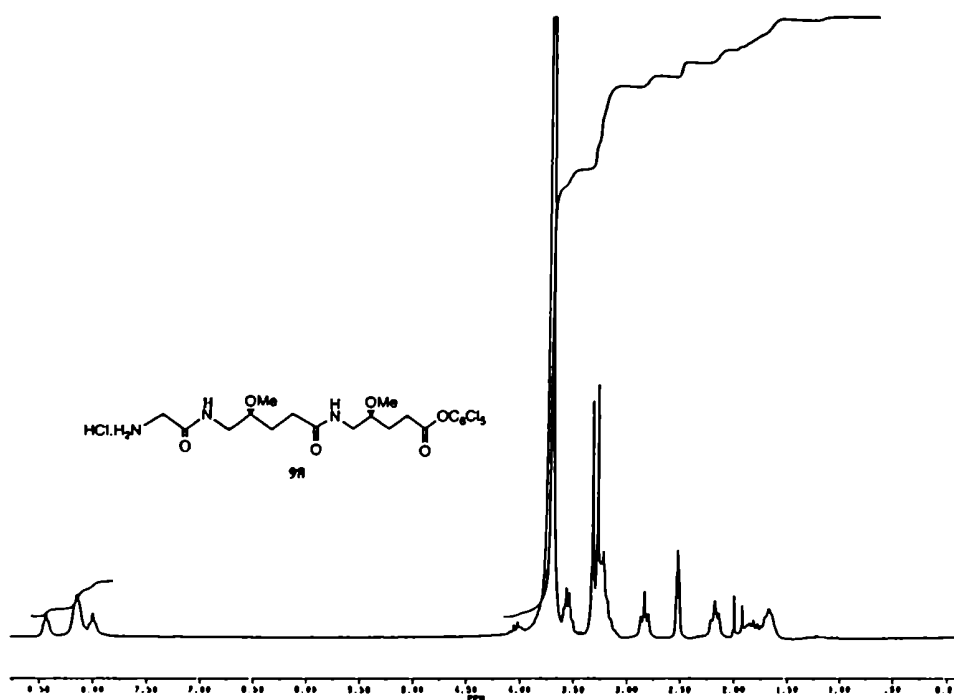
Espectro bidimensional de correlación heteronuclear (HETCOSY) del compuesto 87.



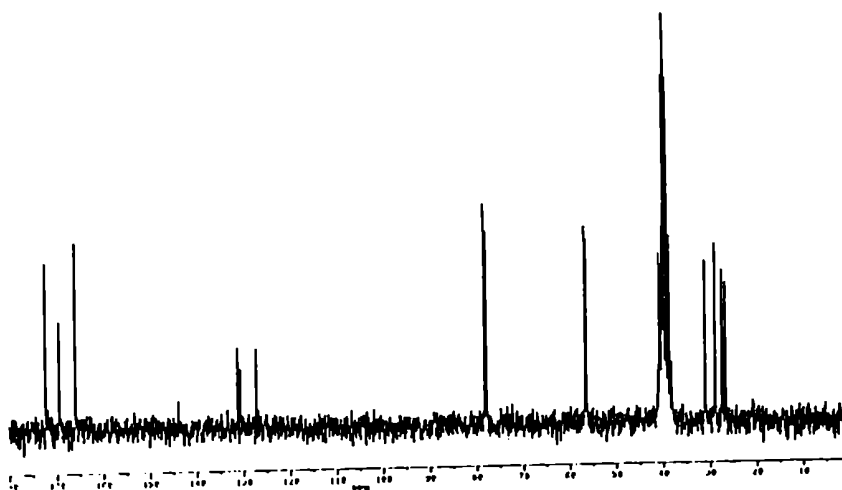
Espectro RMN-¹H del compuesto 92.Espectro RMN-¹³C y DEPT del compuesto 92.

Espectro RMN-¹³C de la poliamida 93Espectro RMN-¹³C y DEPT de la poliamida 95

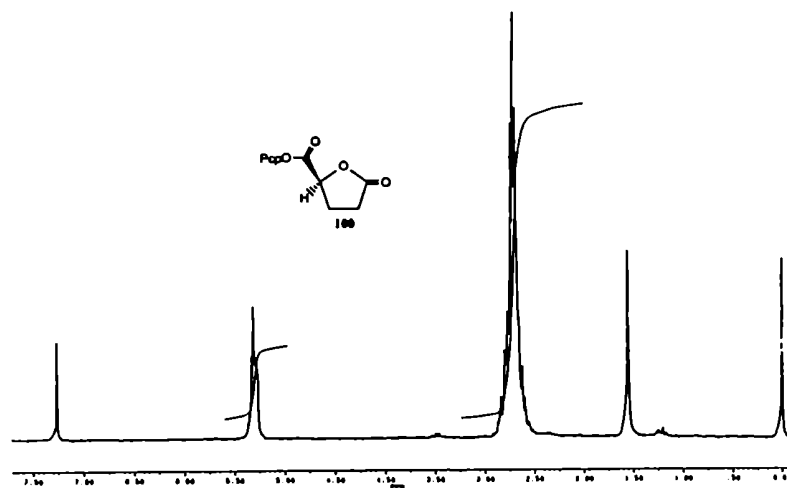
Espectro RMN-¹H del compuesto **98**.



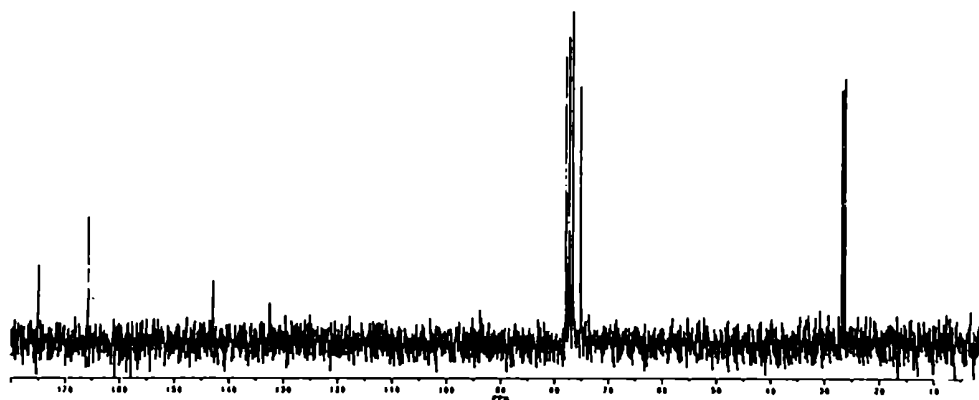
Espectro RMN-¹³C del compuesto **98**.



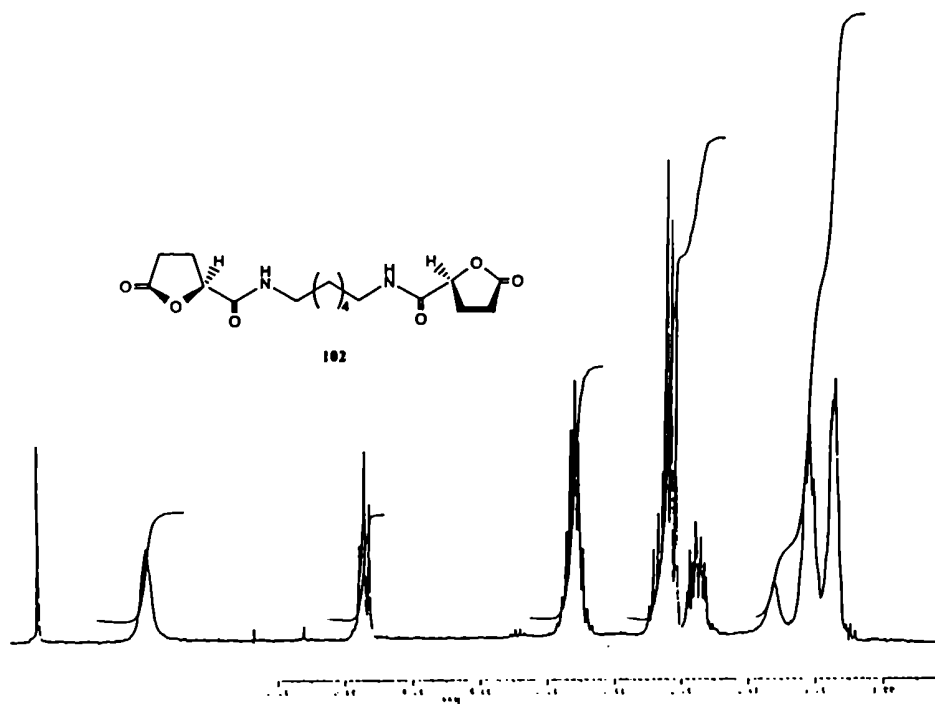
Espectro RMN-¹H del compuesto **100**.



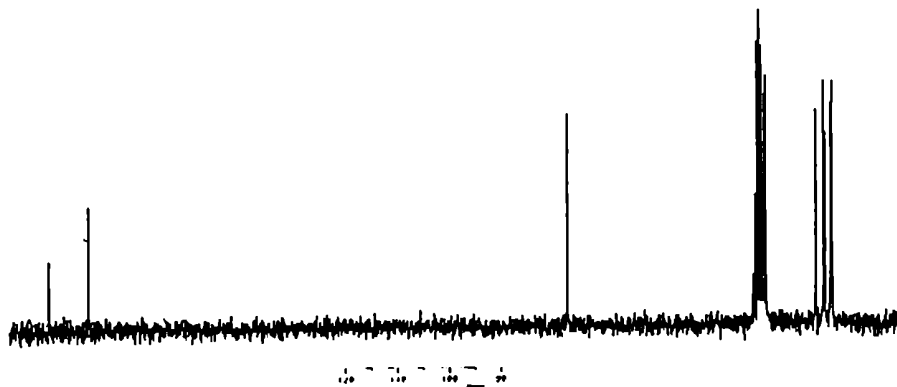
Espectro RMN-¹³C del compuesto **100**.



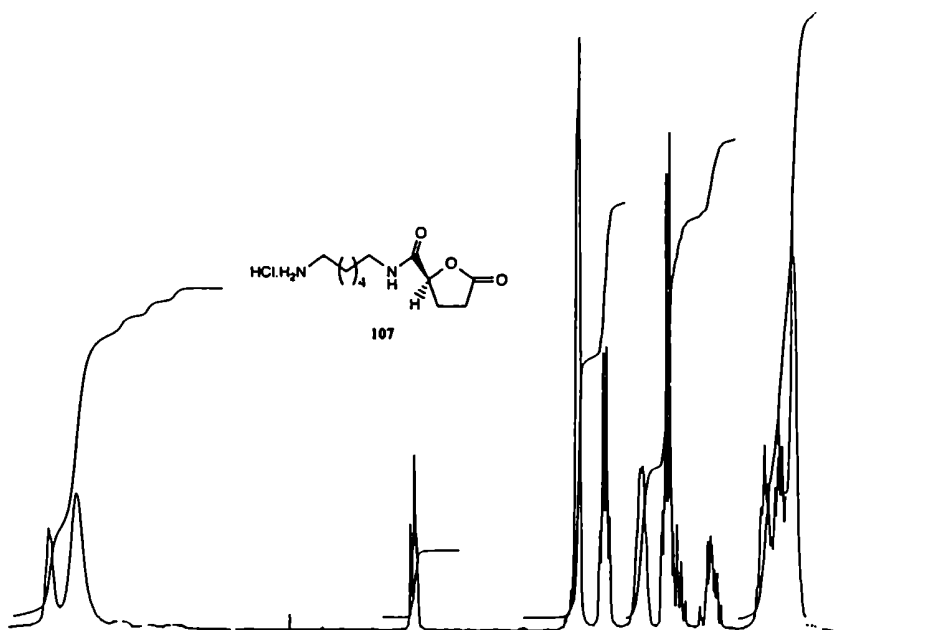
Espectro RMN-¹H del compuesto **102**.



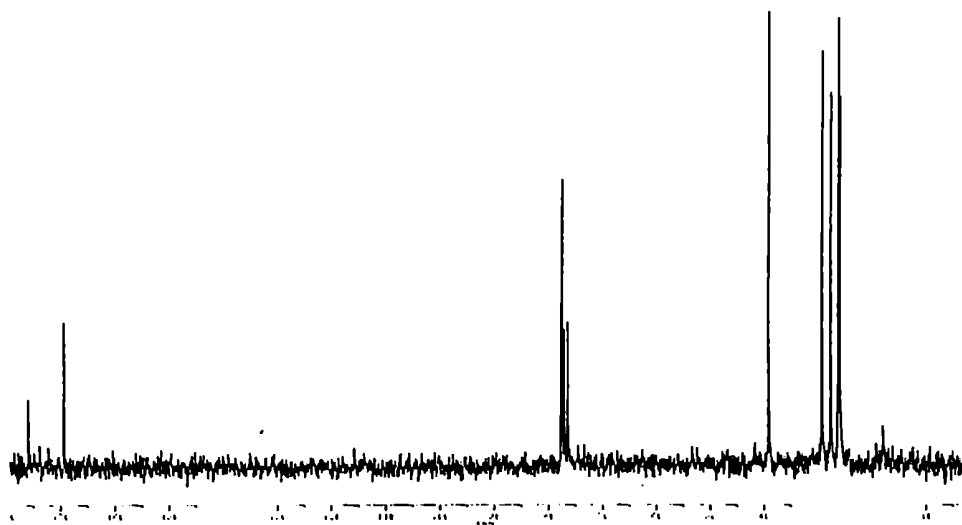
Espectro RMN-¹³C del compuesto **102**.



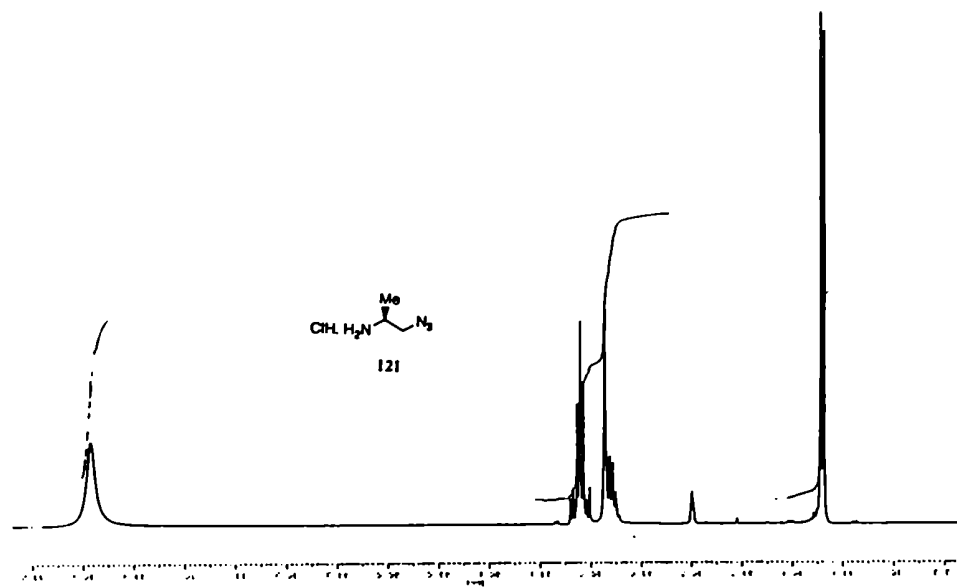
Espectro RMN-¹H del compuesto **107**.



Espectro RMN-¹³C del compuesto **107**.

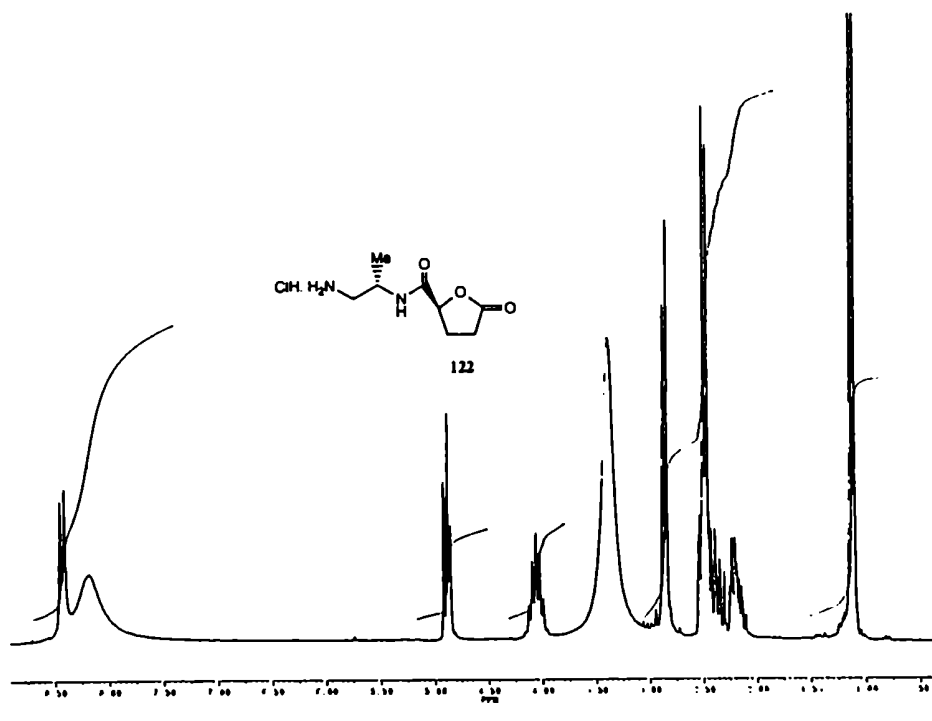


Espectro RMN-¹H del compuesto 121.

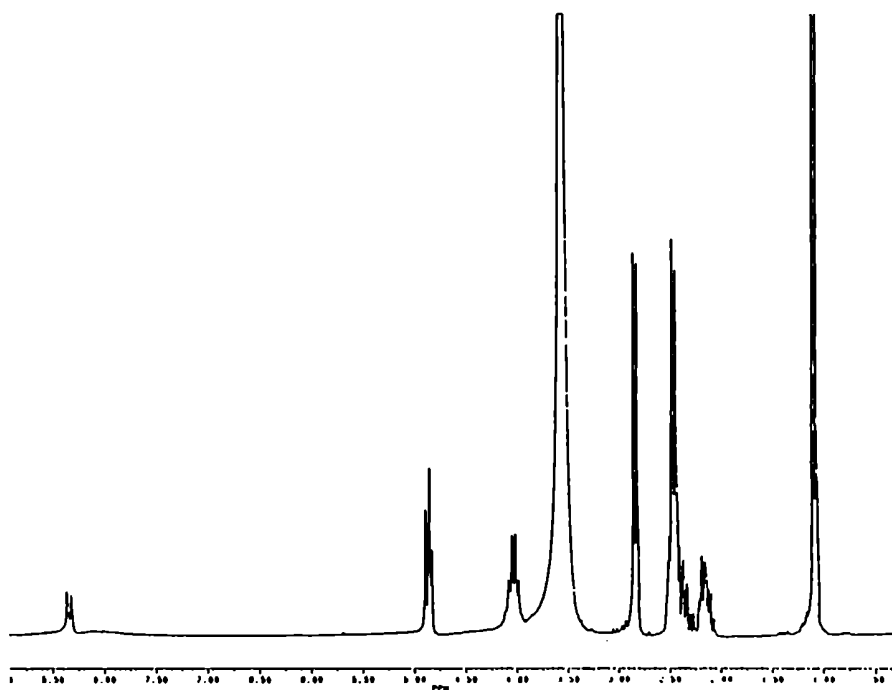


Espectro RMN-¹³C del compuesto 121.

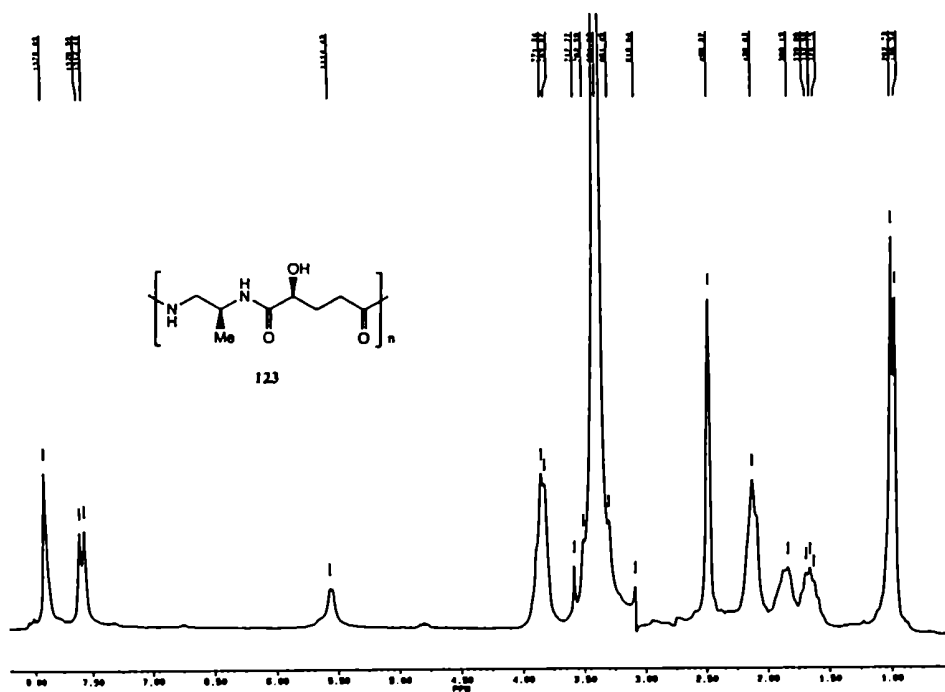
Espectro RMN-¹H del compuesto **122** en DMSO.



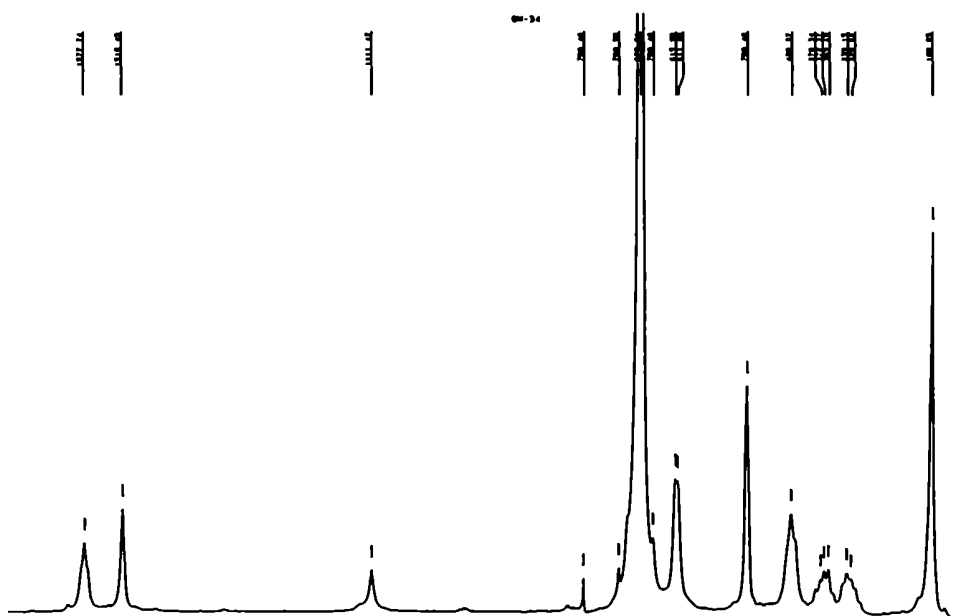
Espectro RMN-¹H del compuesto **122** en DMSO + D₂O.



Espectro RMN-¹H del compuesto **123**, irradiación a frecuencia única sobre el H-7.



Espectro RMN-¹H del compuesto **123**, irradiación a frecuencia única sobre el H-6.



Abreviaturas

Ala	L-alanina
(Boc) ₂ O	di- <i>ter</i> -butildicarbonato
ccd	cromatografía en capa delgada
CITs	cloruro de tosilo
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DSC	calorimetría térmica diferencial
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
EDPA	<i>N</i> -etil-diisopropilamina
FAB-MS	masa por bombardeo de átomos rápidos
Gli	glicina
IMe	ioduro de metilo
IR	infrarojo
<i>J</i>	contante de acoplamiento escalar
MALDI-TOF	desorción-ionización por laser asistido por la matriz - tiempo de vuelo
Me	metilo
MeOH	metanol
MeCN	acetonitrilo
Pcp	pentaclorofenol
pf	punto de fusión
ppm	parte por millón
<i>R_f</i>	relación de frente
RMN	resonancia magnética nuclear
SEC	cromatografía por exclusión de tamaño molecular
THF	tetrahidrofurano
TGA	análisis termogravimétrico
<i>T_f</i>	temperatura de fusión
<i>T_{de}</i>	temperatura de descomposición
<i>T_g</i>	temperatura de transición vitrea
lit.	literatura

RESUMEN

La síntesis de polímeros sintéticos a partir de recursos naturales renovables ha sido un tema de interés en las últimas cinco décadas. Dicho interés se origina principalmente en la escasez que se prevé para un futuro cercano de los derivados del petróleo y el impacto ambiental que el uso de los mismos supone. Contrariamente, la utilización de monómeros derivados de productos naturales constituye una estrategia atractiva para el desarrollo de nuevos materiales, los cuales suelen presentar una biodegradabilidad y biocompatibilidad equiparables a las de los biopolímeros. Estas características de los polímeros sintéticos los habilitan para ser usados en biomedicina (implantes reabsorbibles, liberación controlada de fármacos, suturas quirúrgicas, etc.)

En el caso particular de las poliamidas, es conocido y notorio el diferente comportamiento de las poliamidas alifáticas (nylons) y las proteínas. Mientras que en estas últimas se observa una rica diversidad de manifestaciones físicas, propiedades y funciones, los nylons presentan un comportamiento mucho más monótono, el cual es reflejo de su uniformidad constitucional. Resulta entonces evidente que la introducción de grupos funcionales y de estereocentros en los monómeros rinda poliamidas con propiedades más similares a las de los biopolímeros. Partiendo de esta premisa, se planteó como objetivo del presente trabajo la síntesis y caracterización de poliamidas quirales del tipo AB (nylon-n) y del tipo AABB (nylon-n,n). Dado que la estereoquímica en la cadena polimérica influye en las propiedades de la misma, nos propusimos que las poliamidas sintéticas fueran estereoregulares. Por esta razón se emplearon sustancias naturales portadoras de estereocentros como los hidratos de carbono y aminoácidos, únicos por su sistemática constitucional, como moldes quirales para la preparación de monómeros precursores de poliamidas quirales.

En el capítulo I de la presente Tesis se ha realizado una revisión exhaustiva de los antecedentes sobre la síntesis y propiedades de las poliamidas obtenidas a partir de hidratos de carbono. Primeramente se ha efectuado una reseña de los trabajos pioneros en el tema, que datan de la década del '40. Los trabajos publicados en las últimas dos décadas se han

descrito con más detalle, y se han agrupado tomando en cuenta el monómero quiral (diamina, aminoácido, ácido aldárico, etc.) precursor de la poliamida.

En el capítulo II se describen y discuten las investigaciones realizadas para cumplimentar el primer objetivo específico de esta Tesis: la síntesis y caracterización de poliamidas quirales del tipo AB (nylons-n). En primera instancia, se encaró la síntesis de una poliamida quiral polimetoxilada, pero con un único grupo metoxilo en la unidad repetitiva. El monómero empleado para estos fines fue el ácido (*S*)-5-amino-4-metoxipentanoico (AMP, **72**), el cual se obtuvo de manera sencilla a partir de la D-ribono-1,4-lactona, o del ácido L-glutámico. Para la polimerización de **72** por el método del éster activado se procedió a preparar su pentaclorofenil éster (**75**). Con el objeto de evitar la ciclización intramolecular para dar la lactama **73**, se procedió a elongar la distancia entre los grupos reactivos mediante la construcción del dímero **76**. Por esterificación del carbonilo con pentaclorofenol e hidrólisis del grupo *N*-Boc de **76** se obtuvo el clorhidrato **78**. Este último polimerizó cuando se liberó la función amina con *N*-etildiisopropilamina (EDPA) en DMF. El polímero resultante poli[ácido (*S*)-5-amino-4-metoxipentanoico] (**79**, ~90% de rendimiento) se caracterizó espectroscópicamente (IR, RMN ¹H y ¹³C) y físicamente. Así se determinó la distribución de pesos moleculares por espectroscopía de RNM ¹H, por cromatografía de exclusión por tamaño molecular (SEC) del derivado *N*-trifluoroacetilado y por viscosimetría. El poder rotatorio de **79** resultó llamativamente grande en valor absoluto (-415°). Se estudió el comportamiento térmico de **79** por calorimetría térmica diferencial (DSC) y por análisis termogravimétrico (TGA), estudios que evidenciaban una naturaleza cristalina para **79**. Dicha cristalinidad se confirmó por microscopía óptica de luz polarizada y difracción de rayos X de polvo. Se compararon las propiedades de **79** con las de otras dos poliamidas sintéticas, el poli[ácido 5-amino-5-desoxi-2,3,4-tri-*O*-metil-L-arabinónico] (**82**) y su análoga de configuración *D-xilo* (**84**). Asimismo, se analizaron la higroscopicidad y solubilidad de las tres poliamidas.

La presencia de un aminoácido natural en la cadena poliamídica favorecería su degradación enzimática, dado que las enzimas microbianas no discriminan a los polímeros naturales de los miméticos de éstos. Por esta razón se desarrolló un procedimiento sintético para obtener **93**, análogo quiral estereoregular del nylon-25. Para esto se condensó al monómero sintético **72** y al derivado de la glicina **89**, para dar Gli-AMP (**88**), precursor directo de **93** [(Gli-AMP)_n]. Sin embargo, en la reacción de polimerización de **88** se detectó además de **93** un subproducto que se identificó como la macrolactama (Gli-AMP)₂ (**94**). Esta impureza dificultaba la caracterización completa de la poliamida **93**. Para establecer el efecto de la quiralidad del aminoácido natural sobre la síntesis y propiedades de las poliamidas resultantes, se reemplazó a la glicina por L-alanina.

La secuencia sintética utilizada para sintetizar el precursor **91** (Ala-AMP) fue similar a la empleada para obtener **88**. Sin embargo, la polimerización de **91** condujo a la poliamida [(Ala-AMP)_n] (**95**), la cual no aparecía contaminada con subproductos cíclicos, y se la pudo caracterizar física y espectroscópicamente sin dificultades.

Por otra parte, dado que la formación de la macrolactama **94** se había atribuido a la longitud de cadena propicia para la ciclización y a la no quiralidad de la glicina, se consideró que la lactamización se evitaría adicionando una molécula más de **72**, portador de otro estereocentro. Se preparó así la oligoamida activada **98** que polimerizó para dar la poliamida [(Gli-AMP-AMP)_n] (**99**). Esta se obtuvo libre de subproductos cíclicos y se sometió a los mismos estudios ya descriptos para **79**.

El siguiente objetivo específico de este trabajo consistía en sintetizar poliamidas quirales estereoregulares del tipo ABBB (nylons-n,n). En el capítulo III se describen los estudios de síntesis y caracterización de esta clase de polímeros. Se empleó como molde quiral fundamental a la (*S*)-4-carboxil-1,4-butirolactona (**66**), la cual se preparó a partir del ácido glutámico o de la ribonolactona. El grupo carboxilato de **66** se activó por formación del éster de pentaclorofenilo; de modo que **100** tenía dos carboxilatos reactivos (la lactona y el éster). Se estudió la polimerización de **100** con 1,6-diaminohexano. Dado que **100**

es una molécula asimétrica, su policondensación con la diamina al azar (random) no resultó estereo ni regioregular, debido a adiciones no regioselectivas de la diamina sobre los dos carboxilatos distintos. La poliamina arréctica **101** se caracterizó física y espectroscópicamente.

Con la finalidad de controlar la estereoquímica de la reacción se construyó un precursor de la poliamida con un eje de simetría C_2 (**102**), por reacción de la diamina con dos moles de **100**. Se obtuvo un único regioisómero resultante de la adición quimioselectiva del amino al éster de pentaclorofenilo, más reactivo. La polimerización de **102** condujo a la poliamida sindiorrégica **103**, análoga del nylon 6,5.

A partir de los mismos co-monómeros, era todavía posible construir una poliamida estereoregular. El precursor adecuado de ésta debería contener en la misma molécula las dos funciones reactivas (amina y éster activado), como por ejemplo en el *N*-(6-amino-*n*-hexil)-(*S*)-5-oxo-2-tetrahydrofurancarboxiamida (**107**). Para llevar a cabo la síntesis de **107** se hizo reaccionar **100** con 6-amino-1-hexanol. El grupo amino de éste reaccionó quimioselectivamente con el éster de pentaclorofenilo de **100**, y el grupo hidroxilo terminal se transformó en amino por medio de una secuencia de sulfonación, sustitución por azida e hidrogenólisis. Se obtuvo así **107**, y se preparó también **112**, por condensación de **100** con 5-amino-1-pentanol y conversión del hidroxilo terminal en amino, como se indicó anteriormente. De este modo sería posible establecer el efecto de la variación de la longitud de cadena de la diamina sobre propiedades de las poliamidas. Por polimerización de **107** y **112** se obtuvieron las poliamidas isorrégicas **108** y **113**, análogos polihidroxilados quirales del nylon 6,5 y 5,5, respectivamente. Se analizaron y compararon las propiedades espectrales y el comportamiento térmico, la distribución de pesos moleculares y la cristalinidad por difracción de rayos X de polvo de las poliamidas **101**, **103**, **108** y **113**.

El desarrollo de estos últimos polímeros como materiales biodegradables y biocompatibles está parcialmente limitado por la relativa toxicidad de las diaminas alifáticas. Por esta razón se decidió sintetizar una poliamida cuyo co-monómero diamina fuera de

origen natural. Por esta razón se sintetizó la poliamida **123** a partir de **122**. Este se preparó por condensación de **100** con (*S*)-2-amino-1-azidopropano (**121**). El análogo del nylon 2,5 (**123**), que presentaba un centro quiral en ambos co-monómeros (diamina y diácido), se caracterizó espectroscópicamente. Se determinó su distribución de pesos moleculares por viscosimetría y por espectrometría de masa, mediante la técnica MALDI-TOF. Se estudió el comportamiento térmico de **123** por DSC, estableciéndose que la cristalización de **123** desde el fundido sigue una cinética lenta.

Finalmente se sintetizaron y caracterizaron las polimanaramidas, que son poliamidas lineales hidroxiladas del tipo AABB derivadas del ácido manárico. En realidad el compuesto de partida fue la manaro-1,4:6,3-dilactona, que es una molécula con simetría C_2 , por lo cual las poliamidas resultantes de su condensación con diaminas de distinta longitud de cadena eran estereoregulares. Se estudiaron las propiedades físicas y espectroscópicas de las polimanaramidas y se analizó su comportamiento térmico (fundamentalmente su T_g) por DSC y TGA. Este trabajo incluye también un listado de la literatura citada.


Parte de esta Tesis dio lugar a las siguientes publicaciones

"Synthesis of carbohydrate-based monomers that are precursors for the preparation of stereoregular polyamides" F. Zamora, M. Bueno, I. Molina, H. A. Orgueira, O. Varela, y J. A. Galbis *Tetrahedron: Asymmetry*, 7, 1811-1818, **1996**.

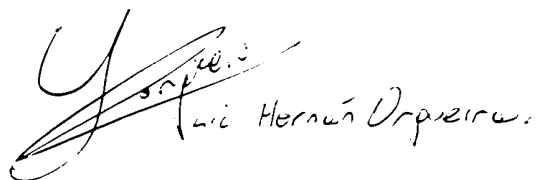
"Stereocontrolled synthesis of stereoregular, chiral analogs of nylon 5,5 and nylon 5,6". H. A. Orgueira y O. Varela, *Tetrahedron: Asymmetry*, 8, 1383-1389, **1997**.

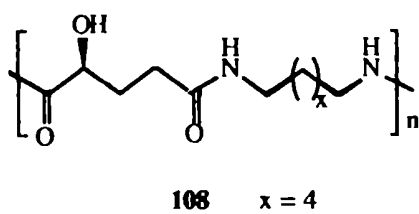
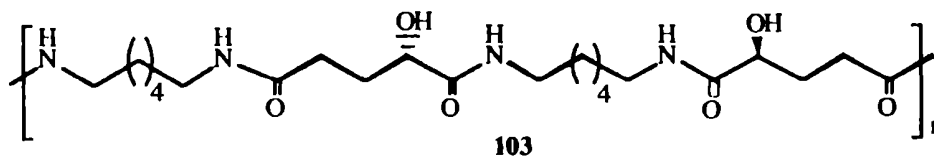
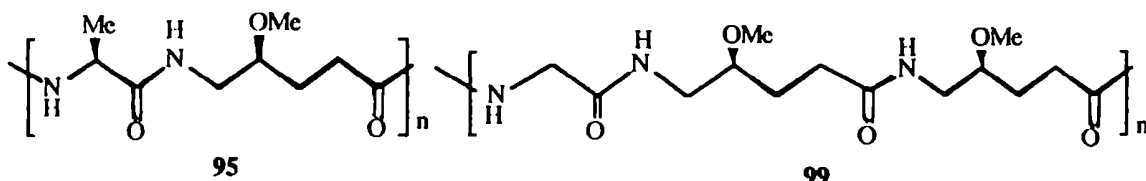
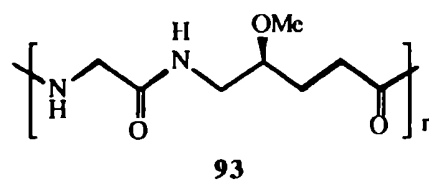
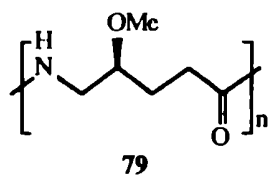
"Synthesis and characterization of optically active polyamides derived from carbohydrate-based monomers" M. Bueno, F. Zamora, I. Molina, H. A. Orgueira, O. Varela, and J. A. Galbis *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.*, 35, 3645-3653, **1997**.

"Synthesis and characterization of quiral polyamides derived from glicine and (S)-5-amino-4-metoxipentanoic acid" H. A. Orgueira, M. Bueno, J. L. Funes, J. A. Galbis and O. Varela *J. Polym. Sci.A:Polym.Chem.*, en prensa.

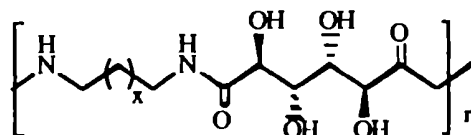
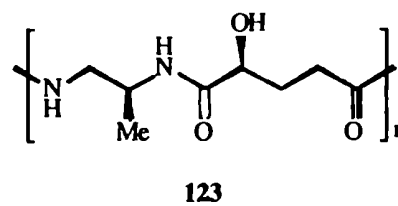


Dr. OSCAR VARELA





113 x = 3



125 x = 2
 126 x = 6
 127 x = 8
 128 x = 10
 129 x = 12

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1- P. L. Nichols, Jr. y E. Yanovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 1625, 1944.
- 2- W. N. Haworth, H. Gregory y L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.*, 488, 1946.
- 3- W. N. Haworth, R. L. Heath y L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.*, 155, 1944.
- 4- L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.*, 384, 1946.
- 5- C. L. Mehlretter y R. L. Mellies, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 427, 1955.
- 6- M. L. Wolfrom, M. S. Toy y A. Chaney, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 6328, 1958.
- 7- W. H. Carothers, *J. Am. Chem. Soc.*, 51, 2548, 1929. y *Collected papers of W. H. Carothers, High Polymers Series*, Interscience Publishers Inc., New York, Vol. I, 1940.
- 8- M. I. Kohan, *Nylon Plastics*, John Wiley Ed., New York, 1973.
- 9- C. Migliaresi, L. Nicolas, P. Guisti y E. Chiellini, *Polymers in Medicine*, Elsevier Pub. Co., Amsterdam, 1988.
- 10- P. B. O'Donnell, M. Iwata y J. W. McGinity, *J. Microencapsulation*, 12, 155, 1995.
- 11- L. Brannon-Peppas, *Int. J. Pharmaceutics*, 116, 1, 1995.
- 12- D. Satyanarayana y P. R. Chatterji, *Rev. Makromol. Chem. Phys.*, C 33, 349, 1993.
- 13- G. S. Kumar, *Biodegradable Polymers: Prospects & Progress*, M. Dekker Inc., New York, 1987.
- 14- J. San Román, *Nuevas contribuciones en polímeros biodegradables*, Ibérica, 373, 1995.
- 15- K. E. Gonsalves and P.M. Mungara, *Trends Polym. Sci.* 4, 25, 1996.
- 16- C. R. Wittebecker y R. G. Morgan, *J. Polym. Sci.*, 40, 289, 1959 y trabajos siguientes.

-
- 17- T. P. Bird, W. A. P. Black, E. T. Dewar y J. B. Hare, *J. Chem. Soc.*, 1208, **1963**.
- 18- T. P. Bird, W. A. P. Black, E. T. Dewar y J. B. Hare, *J. Chem. Soc.*, 3389, **1963**.
- 19- W. A. P. Black, E. T. Dewar y D. Rutherford, U.S. Patent, 3,225,012, **1965**.
- 20- N. Ogata y Y. Hosoda, *J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed.*, 12, 355, **1974**.
- 21- N. Ogata, K. Sanui y K. Iijima, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, 11, 1095, **1973**.
- 22- N. Ogata y S. Okamoto, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, 11, 2537, **1973**.
- 23- N. Ogata y Y. Hosoda, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, 13, 1793, **1975**.
- 24- N. Ogata, *Polym. Prepr.*, 17, 151, **1976**.
- 25- N. Ogata y K. Sanui, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, 15, 1523, **1977**.
- 26- N. Ogata, K. Sanui, H. Nakamura y M. Kuwahara, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, 18, 939, **1980**.
- 27- N. Ogata, K. Sanui, H. Nakamura y Y. Hosoda, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, 14, 783, **1976**.
- 28- N. Ogata, K. Sanui, H. Tanaka, H. Matsuo y F. Iwaki, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, 19, 2609, **1981**.
- 29- T. Aikawa, H. Fuchino, K. Sanui, Y. Kurusu, T. Higashihara y N. Ogata, *Polym. Prepr. Jpn.*, 39, 2286, **1990**.
- 30- R. Appel, *Angew. Chem.*, 87, 863, **1975**; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 14, 801, **1975**.
- 31- S. Hanessian, D. Ducharme, R. Masse y M. Chapman, *Carbohydr. Res.*, 63, 265, **1978**.
- 32- R. A. Khan, K. S. Sultan Mufti y K. J. Parker, U. K. Patent 1, 431, 559, **1973**. [*Chem. Abstr.*, 85, 47008d, **1973**].

-
- 33- M. Kunz, in *Carbohydrates as Organic Raw Materials II*. G. Descotes, Ed., 135, **1993**.
- 34- M. Yoshinaga, *Jpn. Tokyo Koho* (Patente Japonesa 03, 221, 505) [*Chem. Abstr.*, 116, 8166t, **1991**].
- 35- K. Kurita, K. Miyajima, T. Sannan y Y. Iwakura, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, 18, 359, **1980**.
- 36- K. Kurita, Y. Koyama, K. Murkami, N. Kato y K. Katsuya, *Kenkyu Hokoku-Asashi Garasu Kogyo Gijutsu Shoreikai*, 52, 157, **1988** [*Chem. Abstr.*, 111, 25217z, **1988**].
- 37- J. Thiem y F. Bachmann, *Makromol. Chem.*, 194, 1035, **1993**.
- 38- J. Thiem y H. Luders, *Polym. Bull.*, 11, 365, **1984**.
- 39- J. Thiem y H. Luders, *Starch / Staerke*, 36, 170 **1984**.
- 40- J. Thiem y H. Luders, *Makromol. Chem.*, 187, 2775, **1986**.
- 41- J. Thiem y W. A. Strietholt, Th. Haring, *Makromol. Chem.*, 190, 1737, **1989**.
- 42- J. Thiem y F. Bachmann, *Makromol. Chem.*, 192, 2163, **1991**.
- 43- J. Thiem y F. Bachmann, *J. Polim. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, 30, 2059, **1992**.
- 44- J. Thiem y F. Bachmann, *Trends in Polymers*, 2, 425, **1994**.
- 45- S. Tokura, Y. Ikeuchi, S. Nishimura y N. Nishi, *Int. J. Biol. Macromol.*, 5, 249, **1983**.
- 46- M. Bueno, J. A. Galbis, M. G. García-Martín, M. V. de Paz, F. Zamora y S. Muñoz-Guerra, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, 33, 299, **1995**.
- 47- M. García-Martín, M. V. de Paz y J. Galbis-Pérez, *Carbohydr. Res.*, 240, 305, **1993**.
- 48- M. Bueno, F. Zamora, M. T. Ugalde y J. A. Galbis, *Carbohydr. Res.*, 230, 191, **1992**.
- 49- P. D. Hoagland, *Carbohydr. Res.*, 98, 203, **1981**.
- 50- P. D. Hoagland, H. Pessen y G. McDonald, *J. Carbohydr. Chem.*, 6, 495, **1987**.

-
- 51- D. E. Kiely y T. H. Lin, US Patent, 4,833,230, **1989**.
 - 52- D. E. Kiely y L. Chen, T. H. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 571, **1994**.
 - 53- L. Chen y D. E. Kiely, *J. Org. Chem.*, 61, 5847, **1996**.
 - 54- D. E. Kiely y L. Chen, U. S. Patent, 5,329,004, **1994**.
 - 55- D. E. Kiely y L. Chen, U. S. Patent, 5,434,233, **1995**.
 - 56- K. Hashimoto, S. Wibullucksanakul, M. Matsuura y M. Okada, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, 31, 3141, **1993**.
 - 57- K. Hashimoto, M. Okada y N. Honjou, *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, 11, 393, **1990**.
 - 58- A. Rodríguez-Galán, J. Bou y S. Muñoz-Guerra, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, 30, 713, **1992**.
 - 59- R. M. Katsarava, D. P. Kharadze, L. M. Avalishvili y M. M. Zaalishvili, *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, 5, 585, **1984**.
 - 60- J. Bou, A. Rodríguez-Galán y S. Muñoz-Guerra, *Macromolecules*, 26, 5564, **1993**.
 - 61- J. Bou, I. Iribarren y S. Muñoz-Guerra, *Macromolecules*, 27, 5263, **1994**.
 - 62- I. Iribarren, C. Alemán, J. Bou, y S. Muñoz-Guerra, *Macromolecules*, 29, 4397, **1996**.
 - 63- J. Bou y S. Muñoz-Guerra, *Polymer*, 36, 181, **1995**.
 - 64- J. Fernández-Santín, J. Aymami, A. Rodríguez-Galán, S. Muñoz-Guerra y J. Subirana, *Nature*, 311, 53, **1984**.
 - 65- J. Fernández-Santín, S. Muñoz-Guerra, A. Rodríguez-Galán, J. Aymanú, J. Lloveras, J. Subirana, E. Giralt y M. Ptak, *Macromolecules*, 20, 62, **1987**.
 - 66- S. Muñoz-Guerra, J. Fernández-Santín, C. Alegre y J. Subirana, *Macromolecules*, 22, 1540, **1989**.
 - 67- S. Muñoz-Guerra, *Makromol. Chem. Makromol. Symp.*, 71-91, 48/49, **1989**.

-
- 68- H. Yuki, Y. Okamoto, Y. Taketani, Y. Tsubota, T. y Y. Marubayashi, *J. Polym. Sci.: Polym. Chem.*, 16, 2237, 1978.
- 69- R. D. B. Fraser y T. P. MacRae, *Conformation in Fibrous Proteins*; Academic, New York, 1973.
- 70- R. Lenz y P. Guerin, *Polym. Sci. Technol.*, 23, 219, 1983.
- 71- A. Rodríguez-Galán, S. Muñoz-Guerra, J. Subirana, B. Chuong y H. Sekiguchi, *Makromol. Chem. Macromol. Symp.*, 6, 277, 1986.
- 72- J. Vives, A. Rodríguez-Galán y S. Muñoz-Guerra, *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, 10, 13, 1989.
- 73- M. García-Alvarez, A. Rodríguez-Galán y S. Muñoz-Guerra, *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, 13, 173, 1992.
- 74- M. García-Alvarez, F. Lopez-Carrasquero, E. Tort, A. Rodríguez-Galán y S. Muñoz-Guerra, *Synth. Commun.*, 24, 745, 1994.
- 75- M. G. García-Martín, M. V. Paz, y J. Galbis, *Macromol. Chem. Phys.*, 198, 219, 1997.
- 76- I. Wagner y H. Musso, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 22, 816, 1983.
- 77- S. Hunt, *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, Barret, G. C. Ed, Chapman and Hall: London, Pag 55, 1985.
- 78- M. O'Donnell, *Tetrahedron*, 44, 5253, 1988.
- 79- P. Cintas, *Tetrahedron*, 47, 6079, 1991.
- 80- U. Ravid, R. M. Silverstein, y L. R. Smith, *Tetrahedron*, 34, 1449, 1978.
- 81- O. Cervinka y L. Hub, *Coll. Czech. Chem. Comm.* 33, 2927 1968.
- 82- J. Vekemans, G. Franken, G. Chittenden y E. Godefroi, *Tetrahedron Lett.*, 20, 2299, 1987.
- 83- C. C. Deane y T. D. Inch, *Chem. Commun.*, 813, 1969.
- 84- R. K. Olsen, K. L. Bhat y R. B. Wardle, *J. Org. Chem.*, 50, 896, 1985.

-
- 85- E. Jacobi, H. Schuttensburg y R. Schulz, *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, 1, 397, **1980**.
- 86- J. Bandrup y H. Immergut, *Polymer Handbook*, Wiley, New York, Cap 11, **1989**.
- 87- M. Bueno, F. Zamora, I. Molina, H. A. Orgueira, O. Varela y J. A. Galbis, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, 35, 3645, **1997**.
- 88- F. Zamora, M. Bueno, I. Molina, H. A. Orgueira, O. Varela, J. A. Galbis, *Tetrahedron: Asymm.*, 7, 1811, **1996**.
- 89- J. J. Bou, A. Rodríguez-Galán y S. Muñoz-Guerra, *Polimeric Materials Encyclopedia*, J. C. Salomone Ed., CRC Press, Vol. 1 (A-B), 561, **1996**.
- 90- C. Regaño, A. Martínez de Ilarduya, I. Iribarren, A. Rodríguez-Galán, J. A. Galbis y S. Muñoz-Guerra, *Macromolecules*, 29, 8404, **1996**.
- 91- R. M. Ottenbrite, *Polymeric Drugs and Drug Administration*, Cap I, *Am. Chem. Soc. Symposium Series 545*, Washington, DC, **1994**.
- 92- J. P. Bell, D. E. Slade y J. H. Dumberton, *J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed.*, 6, 1773, **1968**.
- 93- K. Ishikawa y T. Endo, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 2061, **1988**.
- 94- K. Ishikawa y T. Endo, *J. Polym. Sci., Part C: Polym. Lett.*, 27, 339, **1989**.
- 95- K. Ishikawa Y. Nambu y T. Endo, *J. Polym. Chem. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 27, 1625, **1989**.
- 96- K. Ishikawa y T. Endo, *J. Polym. Chem. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 28, 3525, **1990**.
- 97- P. Ruiz Donaire, J. J. Bou, S. Muñoz-Guerra y A. Rodríguez-Galán, *J. Appl. Polym. Sci.*, 58, 41, **1995**.
- 98- W. J. Bailey y B. Gapud, *Ann. NY Acad. Sci.*, 446, 42, **1985**.
- 99- K. E. Gonsalves y X. Chen, *Polym. Commun.*, 31, 312, **1990**.

-
- 100- A. I. Vogel, *A Text-Book of Practical Organic Chemistry*, Longman Ed., 436, **1955**.
- 101- V. F. Bystrov, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 10, 41, **1976**.
- 102- G. N. Ramachandran, R. Chandrasekaran y K. D. Kopple, *Biopolymers*, 10, 2213, **1971**.
- 103- B. W. Gung y Z. Zhu, *J. Org. Chem.*, 62, 3436, **1997**.
- 104- H. Kessler, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 21, 512, **1982**.
- 105- R. R. Gardner, G. B. Liang y S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 3280, **1995**.
- 106- J. P. Schneider y J. W. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 2533, **1995**.
- 107- M. J. Winningham y D. Y. Sogah, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 11173, **1994**.
- 108- M. J. Winningham y D. Y. Sogah, *Macromolecules*, 30, 862, **1997**, y referencias citadas allí.
- 109- T. Mityazawa y E. R. Blout, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 712, **1961**.
- 110- V. Bobde, S. Beri, S. Rawale, C. Satyanarayana y S. Durani, *Tetrahedron*, 51, 10, 3077, **1995**.
- 111- B. W. Gung y Z. Zhu, *J. Org. Chem.*, 61, 6482, **1996**.
- 112- H. Murata, F. Sanda y T. Endo *Macromolecules*, 29, 5535, **1996**.
- 113- I. Abu-Isa, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, 9, 199, **1971**.
- 114- N. Bikales y J. Conrad, *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, John Wiley & Sons, Inc., Vol 10, 491, **1969**.
- 115- B. Wunderlich, *Macromolecular Physics*, Academic Press: New York, **1973**.
- 116- E. Navarro, L. Franco, J. Subirana y J. Puiggali, *Macromolecules*, 28, 8742, **1995**.
- 117- N. Ogata, K. Sanui, T. Ohtake y H. Nakamura, *Polym. J.*, 11, 827, **1979**.
- 118- J. A. Secrist y M. W. Logue, *J. Org. Chem.*, 2, 335, **1972**.

-
- 119- E. Navarro, C. A. Aleman, J. Subirana y J. Puiggali, *Macromolecules*, 29, 5406, **1996**.
- 120- R. Caputo, E. Cassano, L. Longobardo y G. Palumbo, *Tetrahedron*, 45, 12337, **1995**.
- 121- C. F. Stanfield, J. E. Parker y P. Kanellis, *J. Org. Chem.*, 46, 4799, **1981**.
- 122- B. T. Chait, R. Wang, R. C. Beavis, S. B. H. Kent, *Science*, 262, **1993**.
- 123- A. K. Chaudhary, G. Critchley, A. Diaf, E. J. Beckman y A. J. Russell, *Macromolecules*, 29, 2213, **1996**.
- 124- W. N. Haworth, D. Heslop, E. Salt y F. Smith, *J. Chem. Soc.* 217, **1944**.
- 125- D. Warren, *X-Ray Diffraction*, Addison-Wesley, London, **1969**.
- 126 K. Mori, *Tetrahedron* , 31, 3011, **1975**.

INDICE	Página
INTRODUCCION	
CAPITULO I	
1.1 Poliamidas obtenidas a partir de diaminas quirales derivadas de hidratos de carbono.	8
1.2 Poliamidas obtenidas a partir de monómeros "aminoácidos" derivados de hidratos de carbono.	14
1-3 Poliamidas obtenidas a partir de ácidos aldáricos.	18
1.4 Poliamidas obtenidas a partir del ácido tartárico.	22
1.5 Poliamidas quirales análogas del nylon-3.	26
 RESULTADOS Y DISCUSION	
CAPITULO II. Síntesis y caracterización de poliamidas quirales del tipo AB (nylon-n).	
2.1 Síntesis y polimerización del ω -aminoácido (<i>S</i>)-5-amino-4-metoxipentanoico.	31
2.2 Síntesis de poliamidas quirales derivadas del ω -aminoácido (<i>S</i>)-5-amino-4-metoxipentanoico y α -aminoácidos naturales.	47
2.2.1 Síntesis de los monómeros bifuncionales, clorhidrato de (4 <i>S</i>)-5-(2'-aminoacetamido)-4-metoxipentanoato de pentaclorofenilo y clorhidrato de (4 <i>S</i>)-5-(2'-(<i>S</i>)-amino-propionamida)-4-metoxipentanoato de pentaclorofenilo.	49
2.2.2 Síntesis de poli[ácido (<i>S</i>)-5-(2'-aminoacetamido)-4-metoxipentanoico].	52
2.2.3 Síntesis de poli[ácido (<i>S</i>)-5-(2'-amino-L-propionamida)-4-metoxipentanoico].	59
2.2.4 Síntesis de poliácido (4 <i>S</i> , 4 <i>S'</i>)-5-[5'-(2'-aminoacetamido)-4'-metoxipentanamida]-4-metoxipentanoico.	64

CAPITULO III. Síntesis y caracterización de poliamidas quirales del tipo AABB (nylon-n,n)	
3.1 Síntesis de poliamidas quirales a partir del ácido 2-(S)-hidroxipentanodioico y diaminas.	73
3.1.1 Síntesis de un análogo quiral del nylon 6,5 a partir del ácido 2-(S)-hidroxipentanodioico y 1,6-diaminohexano.	74
3.1.2 Síntesis estereocontrolada del precursor quiral 102 a partir de la lactona 100. Polimerización del mismo con 1,6-diaminohexano.	82
3.1.3 Síntesis estereocontrolada y polimerización de los monómeros quirales bifuncionales 107 y 112.	87
3.1.4 Síntesis estereocontrolada y polimerización de un monómero quiral bifuncional a partir de 100 y L-alaninol.	99
3.2 Síntesis de polimanaramidas.	110
EXPERIMENTAL	
CAPITULO IV.	
4.1 Instrumental y métodos generales.	120
4.2 Purificación de solventes.	122
4.3 Preparación de compuestos.	122
Apéndice de Tablas.	156
Espectros de RMN-¹H y ¹³C Seleccionados.	162
Abreviaturas.	174
RESUMEN.	176
BIBLIOGRAFIA.	184