



# **$\beta$ -pèptids ciclobutànics: síntesi, estructura i possibles aplicacions**

**Elisabeth Torres Cano**

2009

Tesi Doctoral realitzada al Departament de Química  
de la Universitat Autònoma de Barcelona

## 6. $\beta$ -aminoàcids i $\beta$ -pèptids ciclobutílics

### 6.1 Introducció

Un dels mètodes més emprats en l'obtenció de compostos ciclobutílics<sup>138</sup> òpticament actius, on els grups funcionals no es troben units directament a l'anell, és la utilització de terpens com a font de quiralitat.

Burgess i col.<sup>139</sup> va sintetitzar  $\gamma$ -aminoàcids mitjançant una ruta enantiodivergent partint de l'àcid (+)-*cis*-pinonònic obtingut mitjançant oxidació de la (+)-verbenona. Donat que la (+)-verbenona no es comercialitza, aquesta va ésser preparada mitjançant l'oxidació al·lílica del (+)- $\alpha$ -pinè segons un procediment descrit a la literatura.<sup>140</sup>

En el nostre grup, però, existeix una àmplia experiència en la síntesi d'aminoàcids ciclobutànics enantiomèricament actius, mitjançant rutes estereoespecífiques, utilitzant (-)- $\alpha$ -pinè i (-)-verbenona com a productes de partida.<sup>141</sup>

El fet d'utilitzar terpens com a precursors d'aquests compostos ve justificat bàsicament per dos motius: per una banda s'obre una gran varietat de possibilitats en quant a la síntesi de diferents tipus d'aminoàcids i/o anàlegs de nucleòsids, i per una altra banda, partint d'aquests productes, es pot conèixer l'estereoquímica absoluta i relativa dels derivats obtinguts.<sup>142</sup>

En el nostre laboratori s'ha desenvolupat una ruta sintètica divergent per l'obtenció d'una gran varietat d'aminoàcids ciclobutílics, on tots ells tenen com a precursor intermedi comú l'aldehid ciclobutílic. A l'**Esquema 32** es mostra l'estratègia general seguida, tot partint de la (-)-verbenona com a precursor quiral.

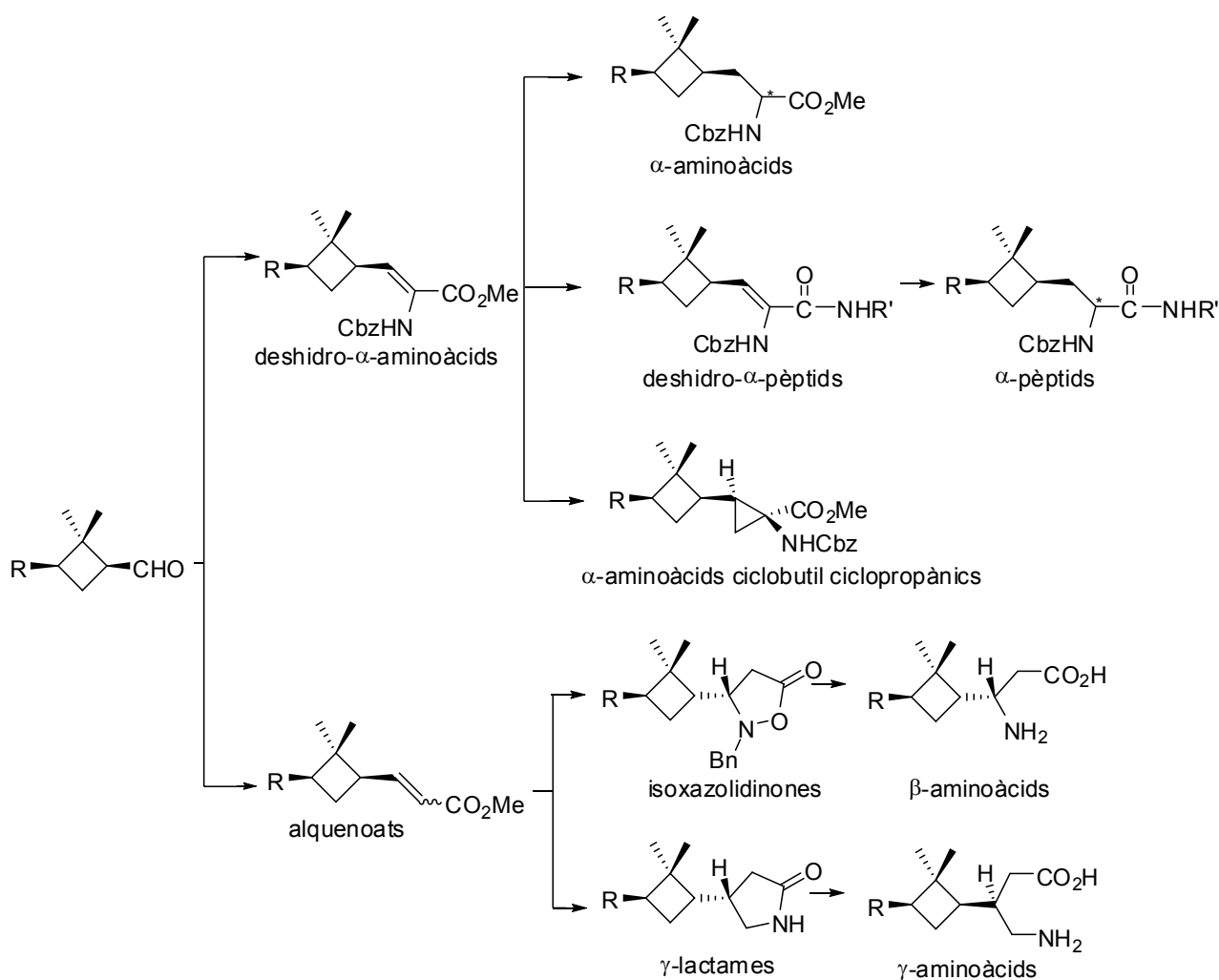
<sup>138</sup> Avotins, F., *Russ. Chem. Rev.*, **1993**, 62(9), 897 i les seves referències

<sup>139</sup> Burgess, K.; Li, S.; Rebenspies, J., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1681

<sup>140</sup> Lajunen, M.; Koskinen, A. M. P., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 4461

<sup>141</sup> Moglioni, A. G.; García-Expósito, E.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3593

<sup>142</sup> Ortuno, R. M.; Moglioni, A. G.; Moltrasio, G. Y., *Curr. Org. Chem.*, **2005**, 9, 237



Esquema 32

Així doncs, mitjançant una condensació de Wittig-Horner de l'aldehid intermedi (**Esquema 32**) amb diferents fosfonats, s'obtenen els corresponents deshidro- $\alpha$ -aminoàcids.<sup>143</sup> Els  $\alpha$ -pèptids s'han obtingut a partir de la hidrogenació dels deshidro- $\alpha$ -pèptids, sintetitzats a partir dels aminoàcids corresponents.<sup>144</sup> Així, els deshidro- $\alpha$ -aminoàcids són a la vegada, precursors dels  $\alpha$ -aminoàcids saturats mitjançant una hidrogenació estereocontrolada del

<sup>143</sup> (a) Moglioni, A. G.; García-Expósito, E.; Aguado, G. P.; Parella, T.; Branchadell, V.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 3934. (b) Aguado, G. P.; Moglioni, A. G.; Ortuño, R. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 217

<sup>144</sup> Aguado, G. P.; Moglioni, A. G.; Brousse, B. N.; Ortuño, R. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 2455

doble enllaç.<sup>145</sup> Tot i que d'altra banda, la ciclopropanació del doble enllaç dona lloc a  $\alpha$ -aminoàcids ciclobutil ciclopropànics de forma estereoselectiva.<sup>146</sup>

Mitjançant reaccions de tipus Wittig a l'aldehid intermedi s'arriba a l'obtenció d'alquenoats ciclobutílics insaturats. D'aquesta manera els  $\beta$ - i  $\gamma$ -aminoàcids es sintetitzen a partir dels intermedis corresponents, és a dir, a partir de les isoxazolidinones i  $\gamma$ -lactames respectivament. Aquests compostos han estat preparats per addició de la *N*-benzilhidroxilamina<sup>147</sup> i nitrometà<sup>148,149</sup>, respectivament, als èsters conjugats.

En el cas dels  $\beta$ -aminoàcids s'addiciona la *N*-benzilhidroxilamina a la mescla d'alquenoats ciclobutílics (*Z/E*) on ambdós estereoisòmers convergeixen donant la mateixa isoxazolidinona que s'obté com a únic diestereoisòmer. Aquesta isoxazolidinona és el precursor immediat dels corresponents  $\beta$ -aminoàcids per hidrogenòlisi.

La formació de isoxazolidinonas, mitjançant l'addició d'hidroxilamines *N*-substituídes a èsters  $\alpha,\beta$ -insaturats, va ésser inicialment descrita per Baldwin i col·laboradors<sup>150</sup> tot i que després ha estat àmpliament estudiada en el nostre laboratori, trobant així que aquesta reacció resulta altament estereoselectiva.

Inicialment Zhao i col·laboradors<sup>151</sup> van postular un mecanisme concertat, utilitzant alquenoats trisubstituits, mitjançant un intermedi cíclic. La hipòtesi del mecanisme cíclic va quedar recolzada per uns experiments basats en el marcatge isotòpic amb deuteri i pel fet que l'estereoquímica relativa *Z/E* quedava inalterada en les isoxazolidinones quan s'utilitzaven alquenoats trisubstituits aquirals.<sup>152</sup> Més tard però, es van dur a terme en el nostre

<sup>145</sup> (a) Aguado, G. P.; Álvarez-Larena, Á.; Illa, O.; Moglioni, A. G.; Ortuño, R. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 25. (b) Aguado, G. P.; Moglioni, A. G.; García-Expósito, E.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 7971

<sup>146</sup> Moglioni, A. G.; García-Expósito, E.; Álvarez-Larena, A.; Branchadell, V.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 4903

<sup>147</sup> Moglioni, A. G.; Muray, E.; Castillo, J. A.; Álvarez-Larena, Á.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 2402

<sup>148</sup> Moglioni, A. G.; Brousse, B.; Álvarez-Larena, Á.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 451

<sup>149</sup> Aguilera, J.; Gutiérrez-Abad, R.; Mor, À.; Moglioni, A. G.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 2864

<sup>150</sup> a) Baldwin, J. E.; Harwood, L. M.; Lombard, M. J., *Tetrahedron*, **1984**, 40, 4363 b) Baldwin, J. E.; Aubé, J., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 179

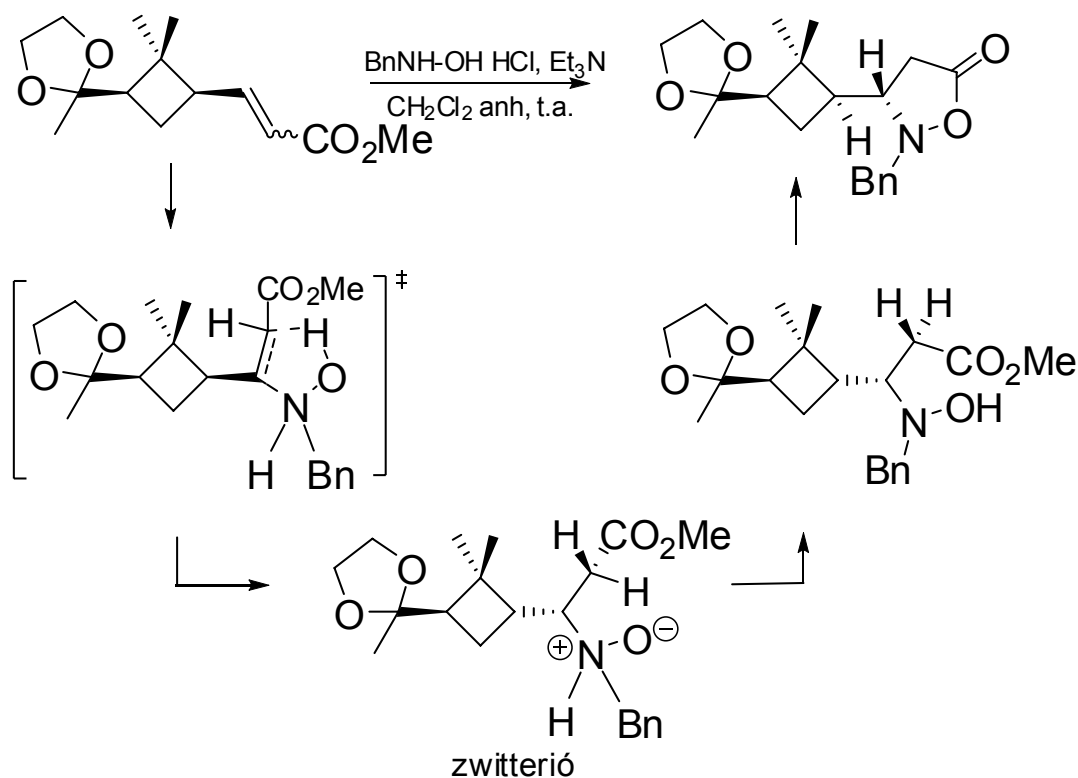
<sup>151</sup> Xiang, Y.; Gi, H.-J.; Niu, D.; Schinazi, R. F.; Zhao, K., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 7430

<sup>152</sup> Niu, D.; Zhao, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 2456

## Capítol 6: Introducció i precedents

laboratori un estudi, mitjançant càlculs teòrics, segons el qual aquesta reacció segueix un mecanisme que estava d'acord amb el postulat per Zhao.<sup>153</sup>

Així, segons aquest estudi teòric realitzat en el nostre grup referent els diferents possibles mecanismes, es va establir que aquesta reacció segueix un mecanisme concertat a través d'un estat de transició cíclic. D'acord amb aquests estudis, el protó del grup hidroxil de la *N*-benzilhidroxilamina es transferit intramolecularment al carboni  $\alpha$ -carbonílic donant com a producte intermedi un ió zwitteriònic que tautomeritza ràpidament cap el corresponent  $\beta$ -hidroxiaminoéster (**Esquema 33**). A continuació, aquest intermedi cicla eliminant metanol donant així la corresponent isoxazolidinona.

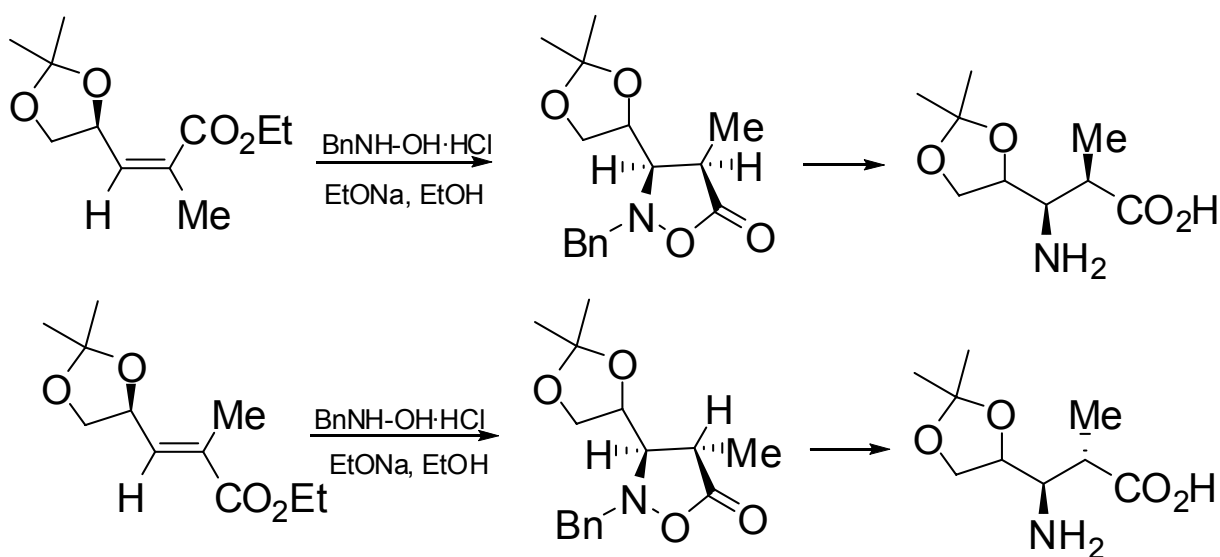


Esquema 33

Quan es van utilitzar alquenoats quirals trisubstituïts en el doble enllaç, es va observar que la reacció té lloc amb retenció de la configuració *Z/E* de l'alquè inicial. Per tant, la reacció segueix una addició estereoespecífica. (**Esquema 34**)

<sup>153</sup> Moglioni, A. G.; Muray, E.; Castillo, J. A.; Álvarez-Larena, Á.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 2402

A més, en el nostre grup, s'ha determinat que quan s'utilitzen alquenoats quirals s'observa una excel·lent diastereoselecció  $\pi$ -facial sin. Conseqüentment, s'han sintetitzat isoxazolidinones quirals a partir d'olefines trisubstituides amb un elevat estereocontrol. Aquests compostos resulten precursors sintètics útils en l'obtenció d'aminoàcids enantiomèricament purs.<sup>147</sup> Això queda reflectit en diferents exemples com els que es mostren a l'**Esquema 34**.



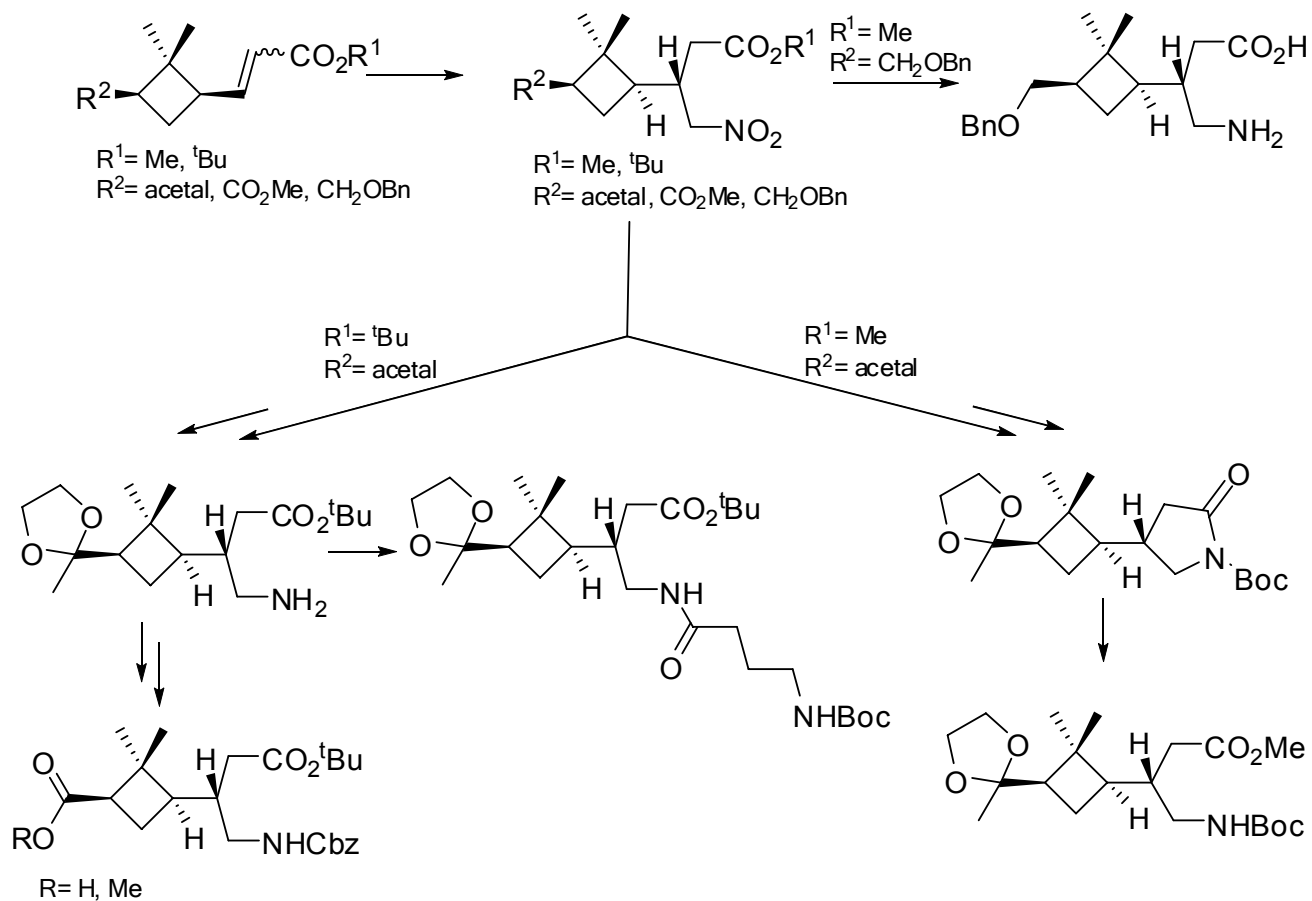
Esquema 34

Pel que fa a la síntesi de  $\gamma$ -aminoàcids, en els darrers mesos s'han desenvolupat en el nostre laboratori rutes sintètiques alternatives per tal d'obtenir aquests tipus de compostos convenientment protegits i/o en les seves formes lliures. Tal com s'observa a l'**Esquema 32** en el nostre grup s'han descrit  $\gamma$ -aminoàcids ciclobutílics com a resultat de l'addició estereoselectiva de nitrometà als alquenoats derivats de la (-)-verbenona.<sup>148</sup>

Així, en base a aquests resultats preliminars, s'han desenvolupat en els darrers mesos rutes sintètiques alternatives per obtenir  $\gamma$ -aminoàcids ciclobutílics amb estereoselectivitat elevada.

## Capítol 6: Introducció i precedents

D'aquesta manera, s'han sintetitzat nous compostos ortogonalment protegits i, per tant, adequats per realitzar acoblaments selectius amb altres aminoàcids donant lloc a pèptids ramificats amb nucli ciclobutànic. Un exemple d'això és la síntesi d'un  $\gamma$ -pèptid derivat dels  $\gamma$ -aminoàcids ciclobutílics amb un residu GABA.<sup>149</sup> (**Esquema 35**)



Esquema 35

## 6.2 Objectius

Tenint en compte els antecedents dels que disposem en el nostre grup de recerca sobre la síntesi de  $\beta$ -pèptids ciclobutílics, ens hem plantejat els següents objectius:

- Ampliar el ventall de compostos  $\beta$ -peptídics partint de la (-)-verbenona com a precursor quiral.
- Realitzar un estudi estructural (mitjançant diverses tècniques com IR, RMN, DC, càlculs teòrics i cristal·lografia de raigs-X) de tota una sèrie de compostos  $\beta$ -aminoàcids i  $\beta$ -pèptids ciclobutílics derivats, en els quals l'anell ciclobutànic no es troba incorporat a la cadena principal del pèptid sinó que constitueix un substituent voluminós que pot conferir certa rigidesa a les molècules que el contenen.

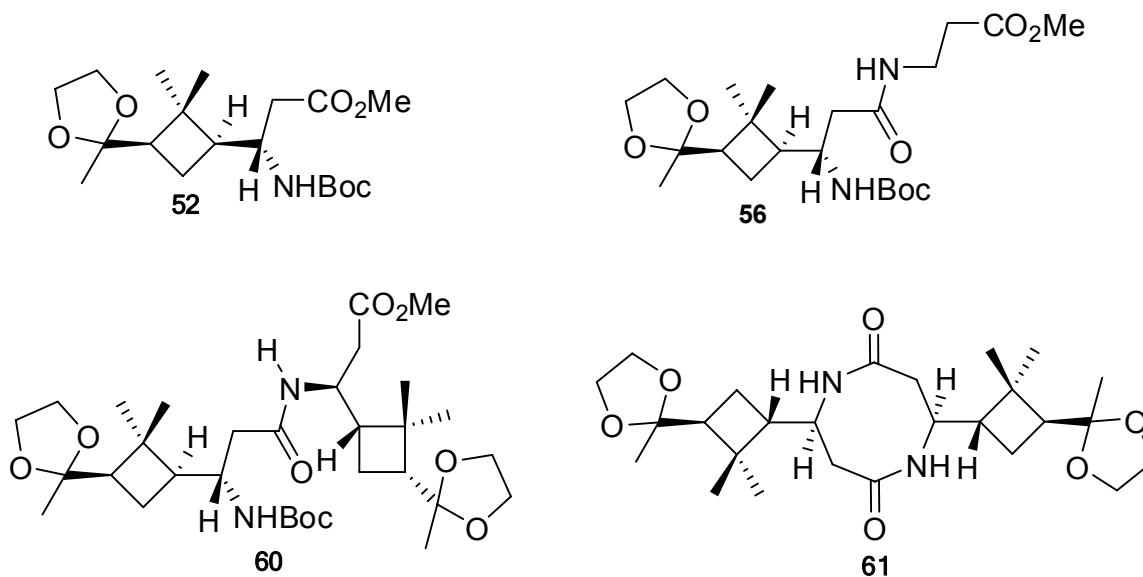


Figura 157.  $\beta$ -aminoàcid i  $\beta$ -pèptids ciclobutílics objectiu

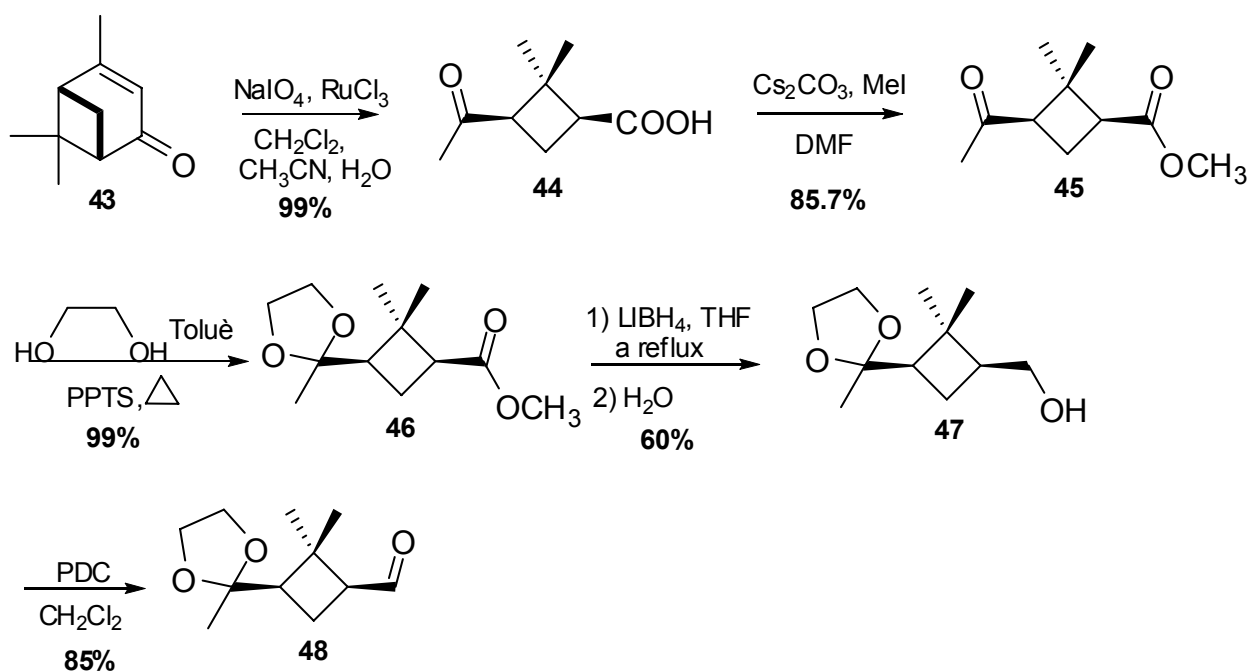




## 6.3 Resultats i discussió

### 6.3.1 Síntesi dels $\beta$ -derivats ciclobutílics

Per a l'obtenció dels  $\beta$ -pèptids ciclobutílics es parteix de la (-)-verbenona com a precursor quiral, com s'ha comentat anteriorment. Així, es procedeix a l'oxidació d'aquest compost, **43**, obtenint el corresponent àcid *cis*-pinonònic **44**.<sup>154</sup> En el nostre grup s'ha comprovat que els mètodes clàssics d'oxidació descrits a la bibliografia, produeixen l'epimerització d'algun dels dos centres quirals  $\alpha$ -carbonílics, obtenint-se una barreja d'estereoisòmers que requereixen successives recristalitzacions per poder separar-los. Això feia que el rendiment disminuís de forma molt significativa. D'acord amb això, les Dres. Albertina Moglioni i Elena García-Expósito van optimitzar el mètode sintètic ja que van trobar que utilitzant  $\text{RuCl}_3$  i  $\text{NaIO}_4$  s'obtenia l'àcid (1*S*,3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutacarboxílic **44** sense observar epimerització.



**Esquema 36.** Ruta sintètica per a l'obtenció de l'aldehyd **48** a partir de la (-)-verbenona

<sup>154</sup> Austin, G. N.; Baird, P. D.; Chow, H. F.; Fellows, L. E.; Fleet, G. W. J.; Hash, R. J.; Peach, J. M.; Pryce, R. J.; Stirton, C. H., *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 1857

En el segon pas d'aquesta ruta sintètica cap a l'aldehid intermedi **48** (**Esquema 36**) tampoc es van poder utilitzar els mètodes clàssics per a dur a terme la metilació (esterificació de Fisher: àcid sulfúric, metanol) degut a la presència de dos centres quirals fàcilment epimeritzables en medis fortament àcids. Cal esmentar que, amb anterioritat en el nostre laboratori, per dur a terme la metilació de l'àcid (1*S*,3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutacarboxílic **44** s'havia utilitzat CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> però, donada la necessitat de treballar amb quantitats importants de producte, s'ha desenvolupat una via alternativa per a obtenir l'èster metílic, que no requereix la utilització de diazometà. Així, per metilar l'àcid s'utilitza MeI en presència de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> amb a base i DMF com a dissolvent, obtenint-se el cetoèster **45** amb un 85.7% de rendiment.

Seguidament, per dur a terme la reducció de l'èster en presència de la metilcetona es va procedir, en primer lloc, a la protecció de la cetona en condicions suaus. Aquestes condicions són necessàries perquè, com s'ha comentat anteriorment, la utilització de mètodes convencionals de catàlisi àcida donen com a resultat la formació del producte 1,3-*trans* com a conseqüència de l'epimerització d'algun dels dos centres α-carbonílics de **44**. D'aquesta manera, es va trobar que el catalitzador més adequat per protegir cetones epimeritzables era el *p*-toluensulfonat de piridini (PPTS).<sup>155</sup> Així, aquest reactiu catalitza en condicions suaus la formació d'acetals dioxolànics i també, com es mostrarà més endavant, és un reactiu adequat per alliberar la pròpia cetona. Sota aquestes condicions es va obtenir el producte **46** sense observar-se en cap cas epimerització. Cal destacar que aquesta reacció es realitzava amb anterioritat en el nostre grup utilitzant benzè com a dissolvent, però per raons obvies de toxicitat Jordi Aguilera i Raquel Gutierrez-Abad van dur a terme l'optimització d'aquesta etapa trobant que la reacció funcionava adequadament en el si de toluè.

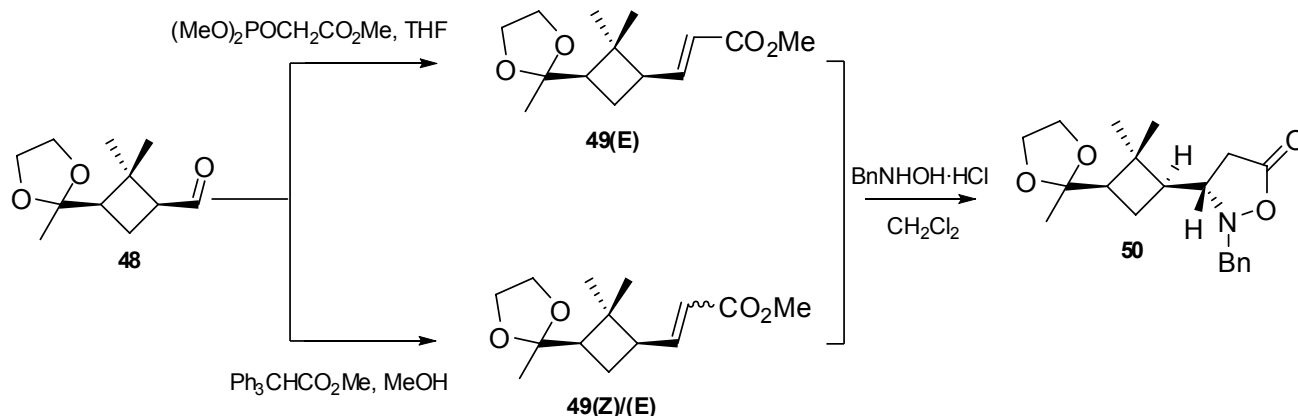
Una vegada la metilcetona ja està protegida, es procedeix a la reducció de l'èster del compost **46** a l'alcohol corresponent **47**, utilitzant LiBH<sub>4</sub> com a reductor.

---

<sup>155</sup> Sterzycki, R., *Synthesis*, **1979**, 724

A continuació, es procedeix a la síntesi de l'aldehid **48** mitjançant l'oxidació de l'alcohol **47** utilitzant dicromat de piridini (PDC) en diclorometà. Aquest oxidant s'utilitza per evitar que l'oxidació arribi fins a l'àcid corresponent. D'aquesta manera, s'utilitza clorur de metilè com a dissolvent i es segueix la progressió de la reacció mitjançant cromatografia de capa fina. Una vegada es considera que la reacció ha finalitzat s'afegeix Florisil® per eliminar, per adsorció, les sals de crom que s'originen durant la reacció. Aquestes sals adsorbides s'eliminen mitjançant una posterior filtració de la mescla a través de Celite® obtenint així l'aldehid **48** que, degut a la seva inestabilitat intrínseca, s'utilitza en l'etapa següent sense purificació addicional. Així doncs, s'obté l'aldehid **48** amb un rendiment global de gairebé el 43% des de **43**. (**Esquema 36**)

Seguidament, l'aldehid **48** es fa reaccionar amb  $(\text{MeO})_2\text{POCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$  mitjançant una reacció de Wittig-Horner obtenint com a únic producte l'isòmer *E* amb un rendiment no superior al 40%. És per aquest motiu, i donat que en la reacció següent de formació de la isoxazolidinona **50** el fet de tenir un sol isòmer o barreja d'ambdós és indiferent, es va decidir utilitzar el  $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Me}$  el qual, mitjançant una reacció de Wittig, dona una barreja dels dos isòmers *Z/E* en una proporció 1:3 determinada per RMN de  $^1\text{H}$  amb un 60% de rendiment. (**Esquema 37**)



Esquema 37

## Capítol 6: Resultats i discussió

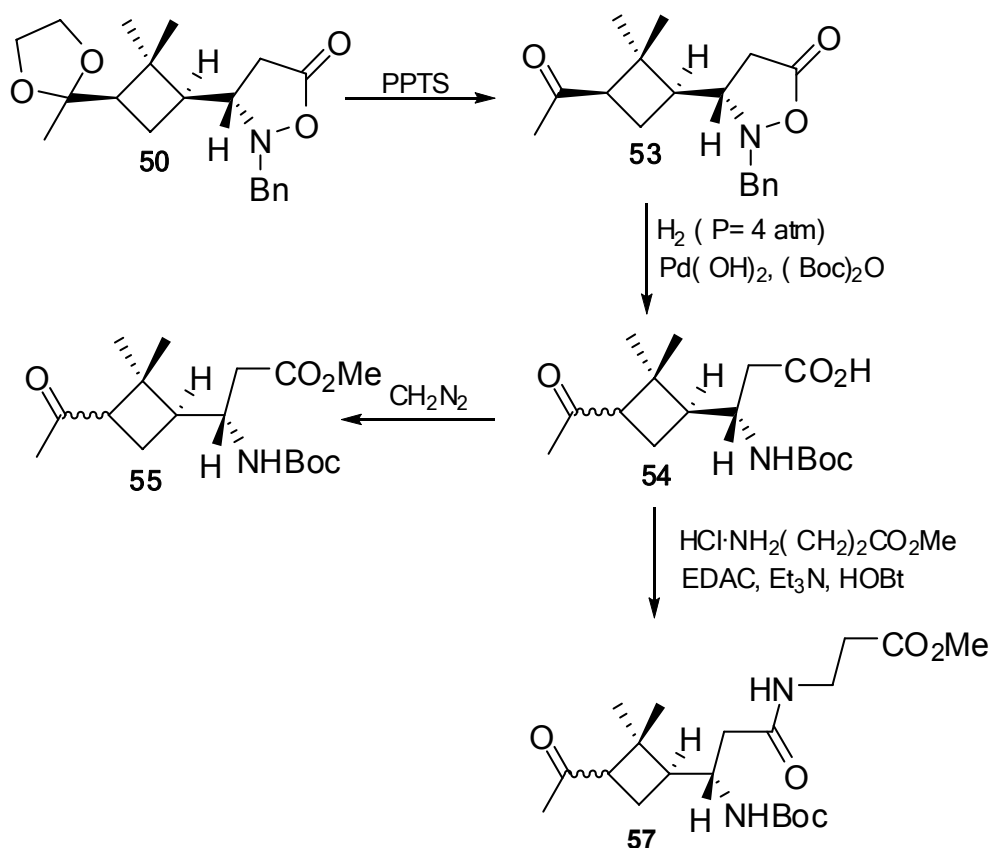
A continuació, per preparar la isoxazolidinona **50** es procedeix a l'addició de la *N*-benzilhidroxilamina en el si de clorur de metilè anhidre. (**Esquema 37**)

Inicialment aquest producte s'obtenia amb un rendiment del 65 al 70% a escala miligram, però donada la necessitat d'acumular quantitats importants d'aquest intermedi clau per a la síntesi dels  $\beta$ -pèptids ciclobutílics derivats, hem optimitzat la reacció durant aquesta Tesi Doctoral amb l'objectiu de treballar a escala multigram. Va ser aleshores quan van començar a sorgir problemes, ja que al voler escalar la reacció s'obtenien rendiments molt baixos. Per aquest motiu, en un primer moment es va contemplar la possibilitat que la reacció, donat que presentava un estat de transició cíclic, revertís provocant un descens important del rendiment. Aquesta hipòtesi, però, va quedar descartada després de realitzar un experiment que va consistir en deixar el producte final, és a dir, la isoxazolidinona, sota agitació en les mateixes condicions de reacció en que tenia lloc la seva formació. En cap cas es va obtenir material de partida quedant així descartada aquesta hipòtesi.

D'aquesta manera, s'ha trobat que les millors condicions de reacció s'obtenen a l'augmentar el temps de reacció de 60 hores a 5 dies, realitzant la reacció a temperatura ambient i utilitzant el reactiu prèviament assecat. D'aquesta manera s'ha obtingut fins a 1.3 g del producte **50** amb un rendiment del 70%.

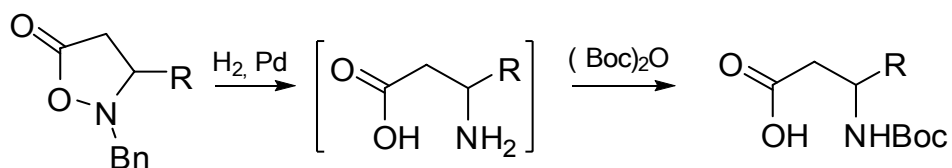
Una vegada optimitzada aquesta reacció s'han sintetitzat tota una sèrie de productes derivats d'aquest intermedi. En un principi vam voler sintetitzar dues famílies de compostos: una en que el grup dioxolànic estigues com cetona lliure i una altra en que aquest grup es conservés.

Així, s'ha procedit a la desprotecció del grup dioxolànic de la isoxazolidinona **50** en les mateixes condicions suaus que per la seva formació, evitant d'aquesta manera l'epimerització de cap centre. En aquestes condicions, utilitzant acetona humida i PPTS com a catalitzador àcid per la hidròlisi de l'acetal, s'obté la isoxazolidinona **53** amb un 80% de rendiment. (**Esquema 38**)



Esquema 38

Seguidament, ens varem proposat sintetitzar un aminoàcid ortogonalment protegit. Com a primera etapa s'ha realitzat la hidrogenació de **53** en presència d'anhídrid de Boc per aconseguir així, en un sol pas, la reducció de dos enllaços (N-O i N-Bn) a la vegada que la protecció selectiva de l'amina en forma de NH-Boc. (**Esquema 39**) Aquesta reacció s'ha seguit per RMN de  $^1\text{H}$ .

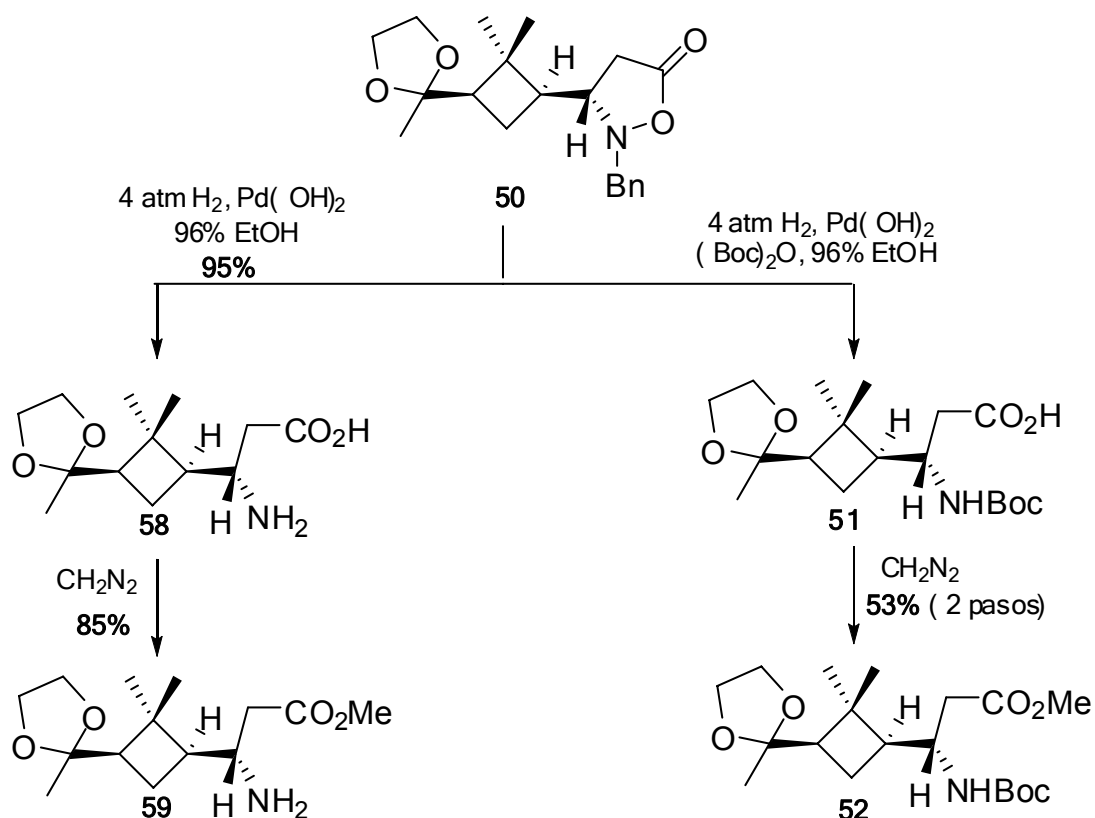


Esquema 39

A continuació s'ha realitzat la metilació amb diazometà de l'àcid intermedi per a l'obtenció de l'aminoàcid protegit **55**. D'altra banda també s'ha realitzat un acoblament peptídic en condicions clàssiques de l'àcid intermedi **54** amb  $\beta$ -alaninat de metil obtenint el pèptid **57**. (**Esquema 38**)

Però, donats els baixos rendiments obtinguts ( $< 10\%$ ) tant en la síntesi de l'aminoàcid protegit **55** com del pèptid **57** i degut a l'epimerització del centre  $\alpha$ -carbonílic al hidrogenar la isoxazolidinona desprotegida **53**, s'ha decidit abandonar aquesta ruta i centrar-nos en la síntesi de derivats aminoàcids i peptídics, on es manté l'acetal evitant així l'epimerització del centre.

Així, s'han realitzat reaccions anàlogues a les anteriors partint de la isoxazolidinona **50**. S'ha hidrogenat aquesta en presència d'anhidrid de Boc, donant el compost intermedi **51** el qual s'ha metilat amb diazometà obtenint el producte **52** amb un 53% de rendiment dels dos passos. (**Esquema 40**)



Esquema 40

Alternativament, també s'ha dut a terme una hidrogenació en presència d'hidròxid de pal·ladi com a catalitzador, obtenint com a resultat l'aminoàcid lliure **58** de forma gairebé quantitativa. Aquest s'ha pogut metilar quimiosselectivament utilitzant diazometà i s'ha obtingut el producte **59** amb un 85% de rendiment. (**Esquema 40**)

Una vegada sintetitzats aquests aminoàcids i tenint present la possibilitat de futures aplicacions d'aquests compostos en nous materials quirals, hem decidit preparar tres  $\beta$ -pèptids amb diferents graus de llibertat conformacional, per estudiar les estructures secundàries que aquests poguessin originar.

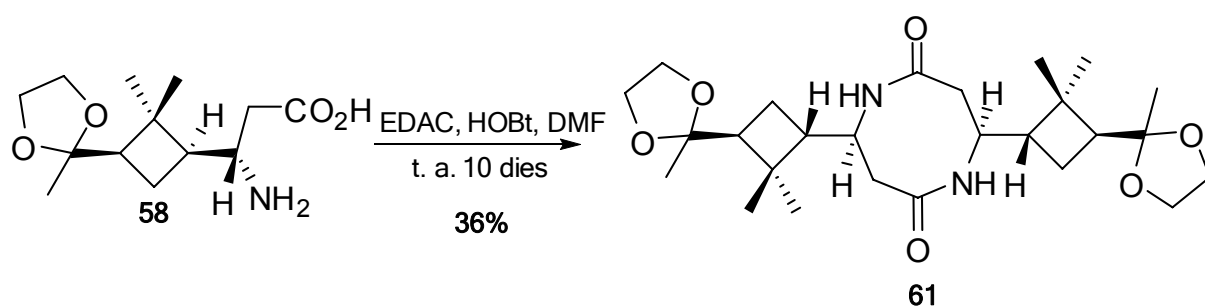
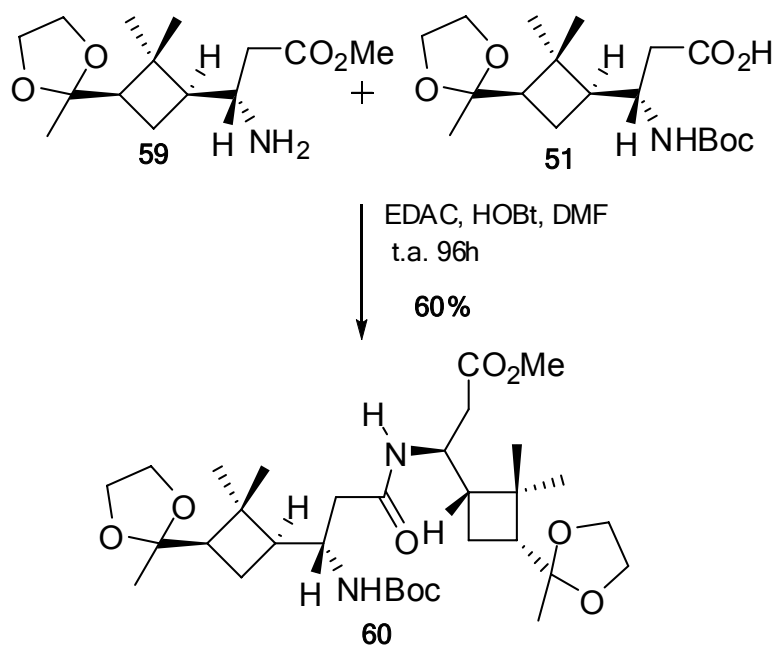
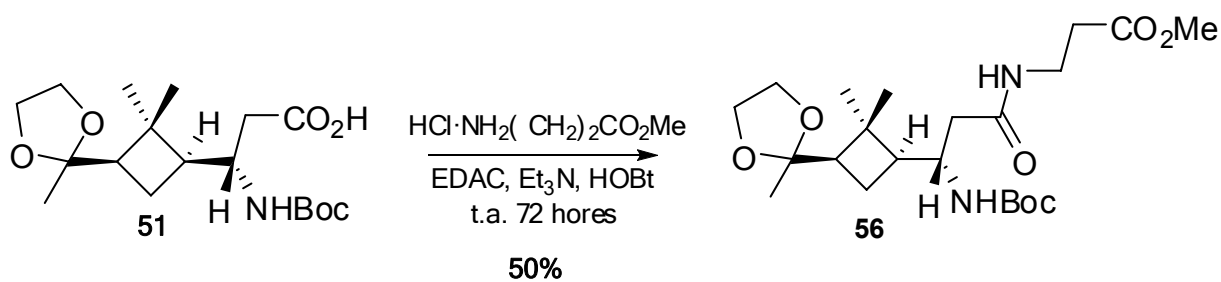
Amb aquestes premisses hem preparat els  $\beta$ -dipèptids **56**, **60** i **61**, la síntesi dels quals es mostra a l'**Esquema 41**.

Així, per tal d'obtenir aquests  $\beta$ -pèptids s'ha acoblat per una banda l'àcid **51** amb  $\beta$ -Ala-OMe utilitzant EDAC com agent deshidratant, HOBT com a catalitzador, DMF anhidre com a dissolvent i realitzant la reacció a temperatura ambient durant 72 hores. D'aquesta manera, s'ha obtingut el pèptid **56** amb un 50% de rendiment després d'haver estat purificat mitjançant cromatografia en columna.

Per una altra banda, s'ha obtingut el dipèptid bis(dimetilciclobutil) **60** amb un 60% de rendiment com a resultat d'acoblar l'àcid **51** amb l'amina **59** en condicions semblants a l'anterior, durant 4 dies.

I finalment, s'ha preparat el primer  $\beta$ -pèptid ciclobutílic cíclic, **61**, amb un 36% de rendiment per acoblament de dues molècules de l'aminoàcid lliure **58**. En aquest cas s'ha requerit més temps perquè la reacció finalitzés (10 dies).





Esquema 41. Síntesi dels β-peptids 56, 60 i 61

### 6.3.2 Estudi estructural en solució dels compostos 52, 56, 60 i 61

És d'esperar observant les estructures d'aquests compostos que el pèptid **56** presenti una flexibilitat superior que l'aminoàcid protegit **52**, que el dímer **60**, que es troba conformacionalment restringit, i que el dímer cíclic **61** el qual presenta una estructura molt rígida.

Així, per comprovar aquestes suposicions inicials, s'ha realitzat tota una sèrie d'estudis estructurals en solució per analitzar la rigidesa i/o flexibilitat de les estructures secundàries que aquests compostos poden originar.

#### I. Estudi estructural en solució mitjançant espectroscòpia de IR

Inicialment per estudiar les estructures secundàries en solució d'aquests compostos es va realitzar espectroscòpia de IR del pèptid **56**, presumiblement flexible, i del pèptid **60**, restringit conformacionalment, per tal d'analitzar si s'observaven diferències significatives entre els espectres d'ambdós. Els espectres dels compostos en cloroform presentaven una senyal aguda a 3334 i 3440  $\text{cm}^{-1}$ , corresponents als *NH* lliures, i una senyal molt petita a 3314 i 3313  $\text{cm}^{-1}$ , corresponents als respectius *NH* associats, respectivament. A més, els dos espectres mostren respectivament bandes a 1667 i 1669  $\text{cm}^{-1}$  que s'atribueixen a l'associació del carbonil en amides secundàries. Aquests espectres però, no presenten diferències significatives quan s'enregistren a diferents concentracions. Així, donat que aquests resultats obtinguts no són massa significatius, ja que les bandes associades surten molt petites i donat que en cap moment s'obté informació sobre quin carbonil està formant enllaç d'hidrogen amb un *NH* determinat, hem decidit realitzar un estudi estructural en solució per RMN.

### II. Estudi estructural en solució mitjançant RMN

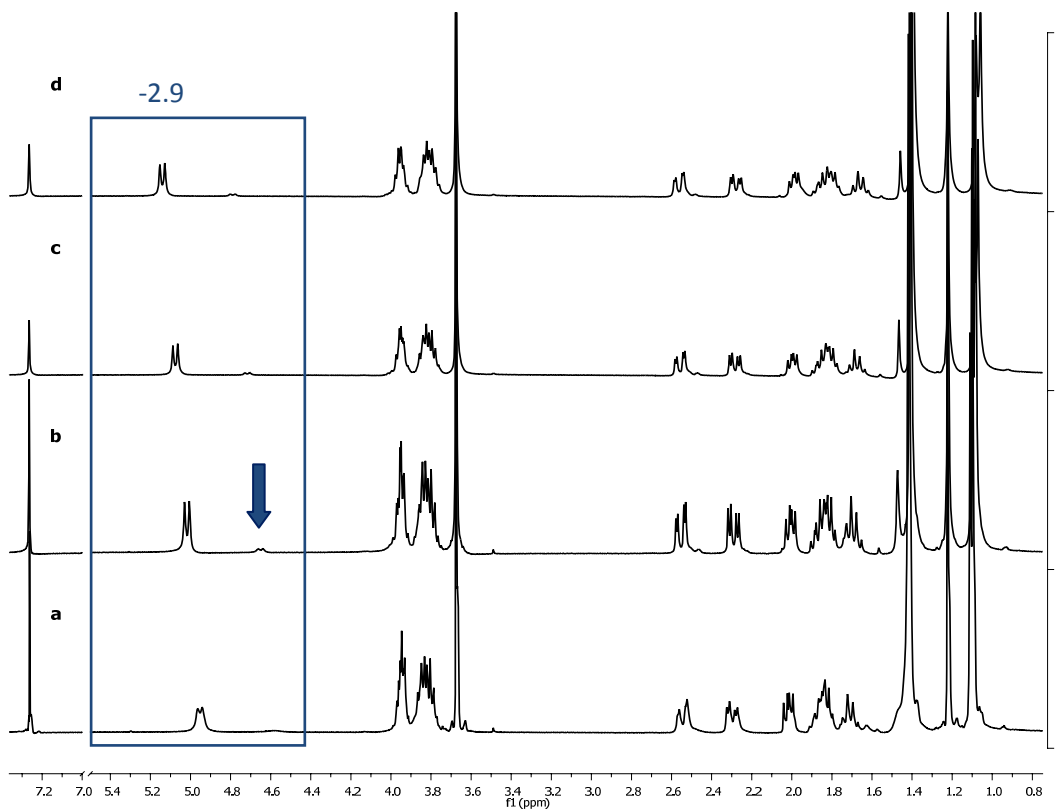
Per tal de dur a terme aquest estudi estructural, primerament s'ha realitzat una caracterització completa dels productes mitjançant: RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  i tècniques 2D com HSQC, NOESY i COSY.

També s'han determinat els NOES que es donen al llarg de l'esquelet peptídic obtenint així informació de la proximitat entre els protons i de l'orientació d'aquests a la molècula. A més a més, s'han determinat els coeficients de temperatura,  $\Delta\delta/\Delta T$ , els quals considerats de manera qualitativa resulten molt útils per a l'estudi estructural en solució de pèptids.

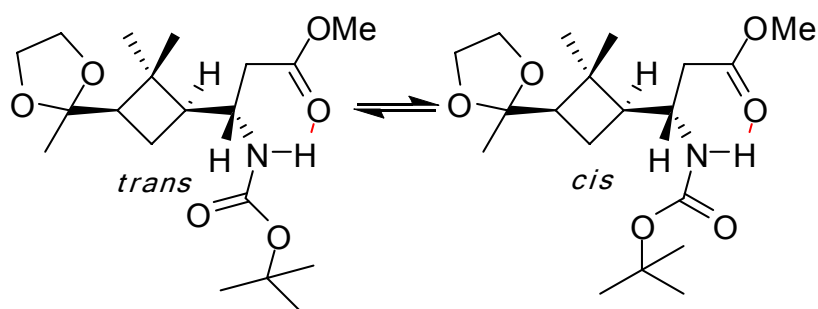
D'aquesta manera, s'ha estudiat per RMN l'aminoàcid protegit **52**. El primer indici, que ens va portar a pensar en la formació d'estructures secundàries, va ser l'aparició a l'espectre de  $^1\text{H}$  de la senyal corresponent al NH com un doblet molt ben definit (**Figura 158**). Que aquesta senyal presenti una multiplicitat tan clara és indicatiu de que aquest protó es troba molt fixat, probablement participant en la formació d'un enllaç d'hidrogen intramolecular. És per aquest motiu que s'ha procedit a la determinació del coeficient de temperatura d'aquest NH enregistrant espectres de RMN- $^1\text{H}$  a diferents temperatures. (**Figura 158**)

Com pot observar-se a la **Figura 158**, a mida que la temperatura ha anat disminuint el desplaçament químic del protó del carbamat també s'ha mogut cap a desplaçaments químic superiors.

En els espectres enregistrats a baixes temperatures apareixen inequívocament dues senyals que corresponen al protó del carbamat de l'aminoàcid **52**. Aquesta segona senyal (indicada a la **Figura 158** amb una fletxa blava) s'observa amb més claredat a mida que la temperatura va disminuint, i correspon a un confòrmer minoritari de la molècula. Aquest efecte pot explicar-se en base a l'equilibri conformacional *cis/trans* del carbamat. S'assumeix que el confòrmer *trans* és majoritari d'acord amb dades de raigs-X i càlculs teòrics. (**Figura 159**)



**Figura 158.** Espectres de RMN-<sup>1</sup>H enregistrats a a) 298 K, b) 273 K, c) 253 K, d) 233 K de l'aminoàcid **52**. A la zona marcada amb un requadre s'indica les senyals del NH i amb la fletxa blava s'indica la senyal corresponent al protó carbamídic de la conformació minoritària.



**Figura 159.** Equilibri *cis/trans* del β-aminoàcid protegit **52**

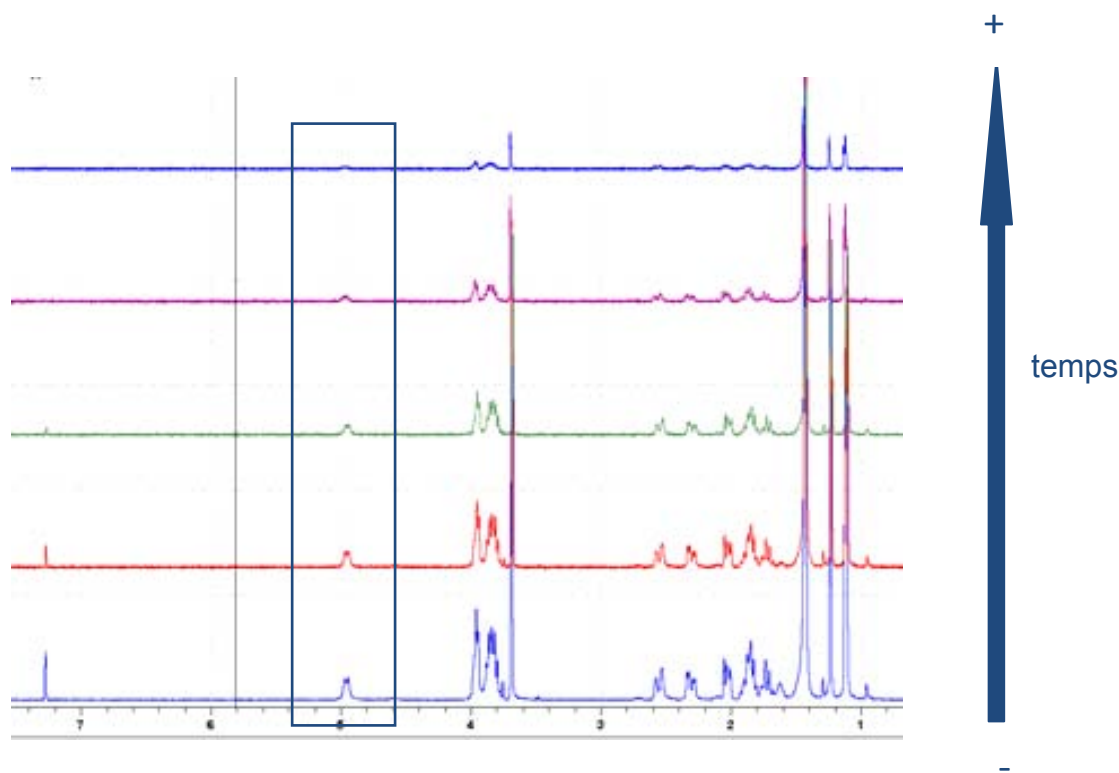
Enregistrant espectres a diferents temperatures, s'ha obtingut un valor de coeficient de temperatura pel NH majoritari del carbamat de  $-2.9 \text{ ppb}\cdot\text{K}^{-1}$  i de  $-3.2 \text{ ppb}\cdot\text{K}^{-1}$  pel NH del conformer minoritari.

## Capítol 6: Resultats i discussió

Tenint en compte que el senyal del *NH* apareix com un doblet ben definit i donat que el coeficient de temperatura obtingut és de  $-2.9 \text{ ppb}\cdot\text{K}^{-1}$  en  $\text{CDCl}_3$ , sembla que podem afirmar que existeix enllaç d'hidrogen entre el protó *NH* i l'oxigen del carbonil del grup èster, ja que el valor obtingut es troba entre  $-1$  i  $-4.6 \text{ ppb}\cdot\text{K}^{-1}$ , donant lloc a un anell de 6 membres.

Per tal de confirmar aquest fet, també s'ha realitzat un experiment de difusió. Aquest experiment, tal com s'ha explicat anteriorment, es basa en què el protó a estudiar s'intercanvia en pocs minuts amb l'aigua del dissolvent, sempre i quan no estigui involucrat en la formació d'un enllaç d'hidrogen fort. Com més bescanviabils siguin aquests protons, més accessibles seran al medi, deduïnt-se d'això que es trobaran més lliures i que estaran menys involucrats en la formació d'un enllaç d'hidrogen.

En el nostre cas, s'ha pogut observar com el senyal del *NH* desapareix en la mateixa proporció que la resta de senyals corresponents a protons no bescanviabils. D'això es pot deduir que el protó carbamídic no es troba lliure, ja que no resulta accessible al intercanvi amb l'aigua del dissolvent. Així, en base a aquest resultat es pot afirmar, de forma qualitativa, l'existència d'un enllaç d'hidrogen intramolecular. (**Figura 160**)



**Figura 160.** Experiment de difusió en  $\text{CDCl}_3$  del  $\beta$ -aminoàcid **52**

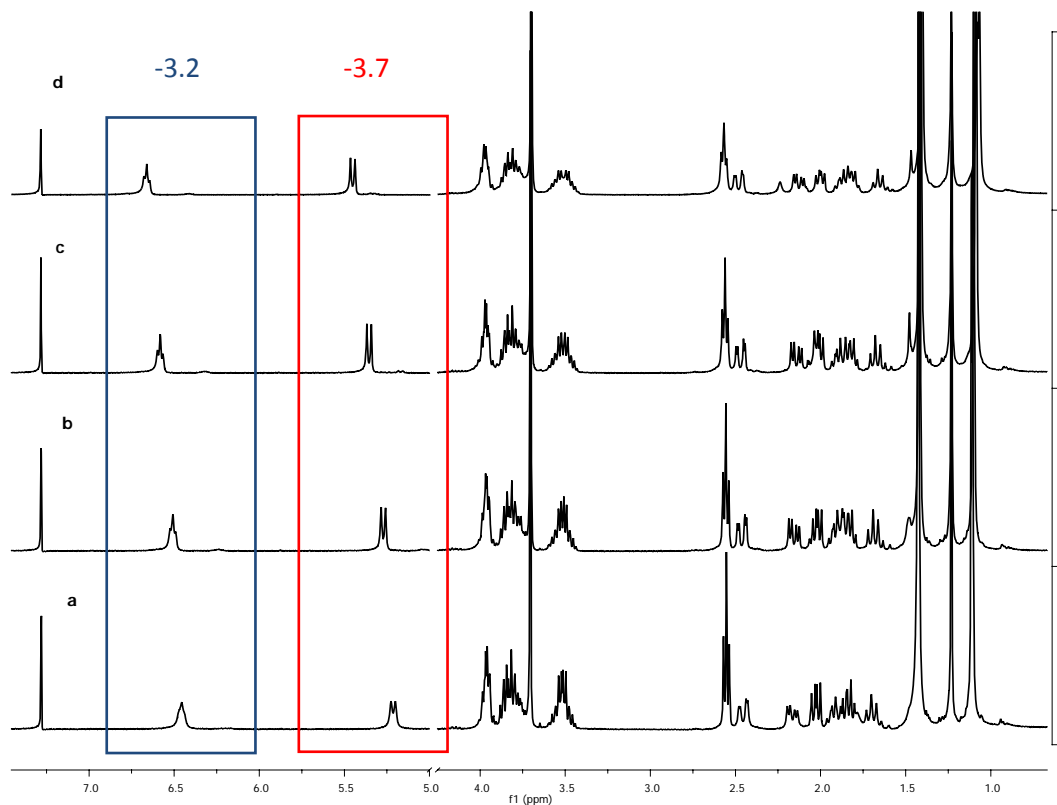
Seguidament s'ha procedit a realitzar l'estudi estructural del pèptid **56**. En aquest cas, la presència de la cadena de  $\beta$ -alanina confereix a la molècula una major llibertat conformacional.

Així, de la mateixa manera que amb l'aminoàcid anterior, s'han determinat els coeficients de temperatura pel pèptid **56**. Per realitzar aquesta determinació s'han realitzat experiments de RMN- $^1\text{H}$  a diferents temperatures. (Veure **Figura 161**)

Seguint aquesta metodologia s'han determinat uns valors de coeficients de temperatura de  $-3.2$  i  $-3.7$   $\text{ppb}\cdot\text{K}^{-1}$  pels protons amida i carbamat, respectivament.

Ambdós protons donen senyals amples a l'espectre de RMN- $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  a temperatura ambient, però al disminuir la temperatura a  $273$  K s'observa una multiplicitat més clara d'aquests senyals apareixent un doblet i un triplet centrats a  $5.21$  i  $6.45$  ppm, respectivament. Aquestes multiplicitats

observades ens donen evidències que els protons NH del carbamat i de l'amida intervien a la conformació que adopta aquesta molècula.



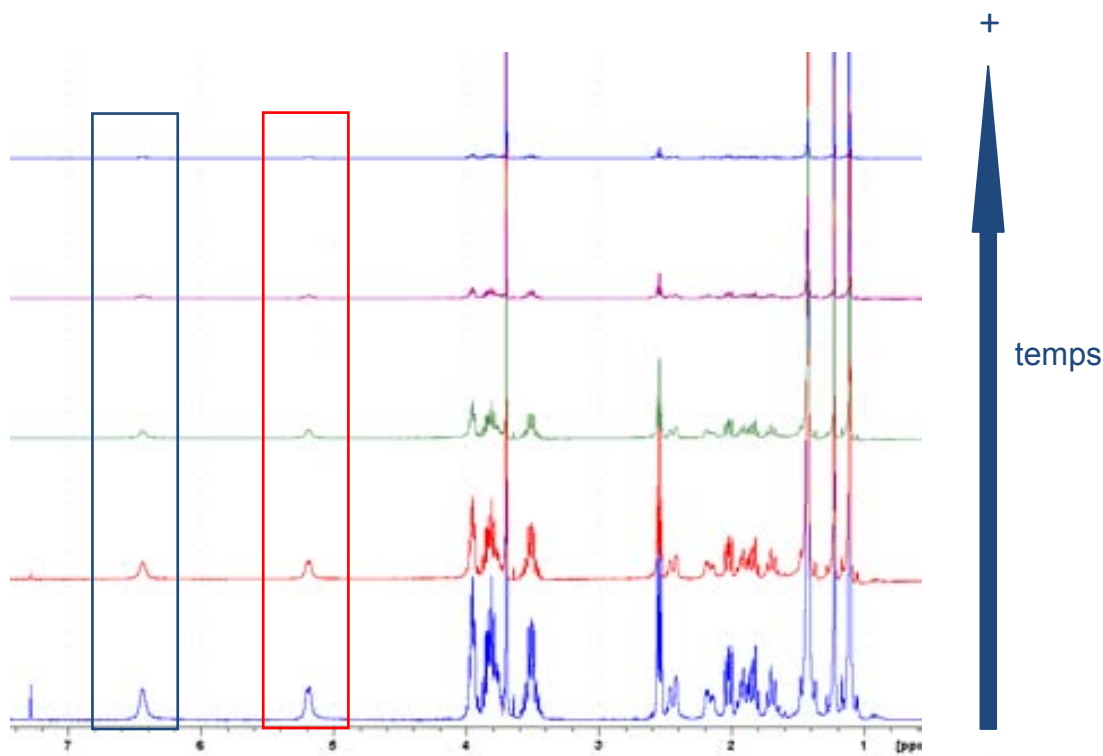
**Figura 161.** Espectres de RMN-<sup>1</sup>H enregistrats a a) 298 K, b) 273 K, c) 253 K, d) 233 K del  $\beta$ -pèptid **56**. A la zona marcada amb un requadre s'indica les senyals dels NH's, en blau el protó amida i en vermell el protó carbamat.

Al disminuir la temperatura per realitzar els experiments de RMN-<sup>1</sup>H s'ha pogut observar també un segon conformer minoritari.

Per tal de poder afirmar o no l'existència dels enllaços intramoleculars en qüestió, s'ha realitzat també un experiment de difusió, obtenint així més dades que puguin recolzar els resultats obtinguts pels coeficients de temperatura. D'aquesta manera, s'ha utilitzat la RMN-<sup>1</sup>H per mesurar el temps de intercanvi d'ambdós protons, el NH amídic i el NH carbamídic, amb l'aigua del medi.

Tal com s'observa a la **Figura 162**, ambdós protons desapareixen en la mateixa proporció que la resta de senyals. El fet que aquests protons no s'intercanviïn en pocs minuts amb l'aigua del dissolvent fa pensar que aquests

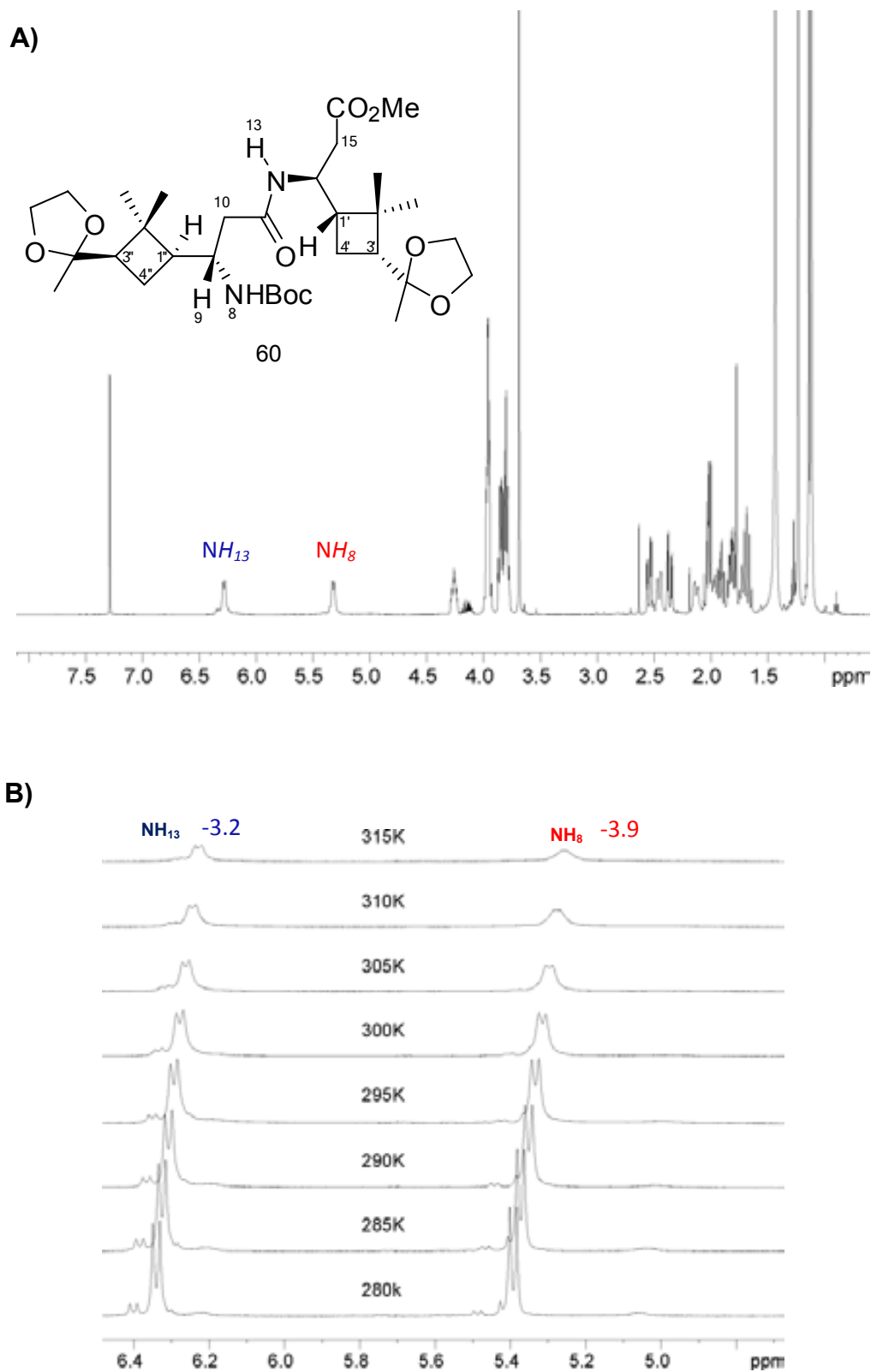
no són accessibles al medi i que per tant, ambdós protons probablement es trobin formant enllaços d'hidrogen.



**Figura 162.** Experiment de difusió en CDCl<sub>3</sub> del β-peptid **56**. A la zona marcada amb un requadre s'indica les senyals dels NH's, en blau el protó amida i en vermell el protó carbamat.

Seguint aquest mateix protocol s'ha dut a terme l'estudi estructural del dipèptid **60**. Així, s'han determinat els coeficients de temperatura obtenint-se uns valors de  $-3.2$  i  $-3.9$  ppb·K<sup>-1</sup> per NH<sub>13</sub> (amida) i NH<sub>8</sub> (carbamat) respectivament. Tot i que aquests valors són molt similars als obtinguts pel dipèptid **56**, en aquest cas tant el protó amídic com el protó carbamídic apareixen a l'espectre a temperatura ambient com a dos doblets ben definits. **(Figura 163)**

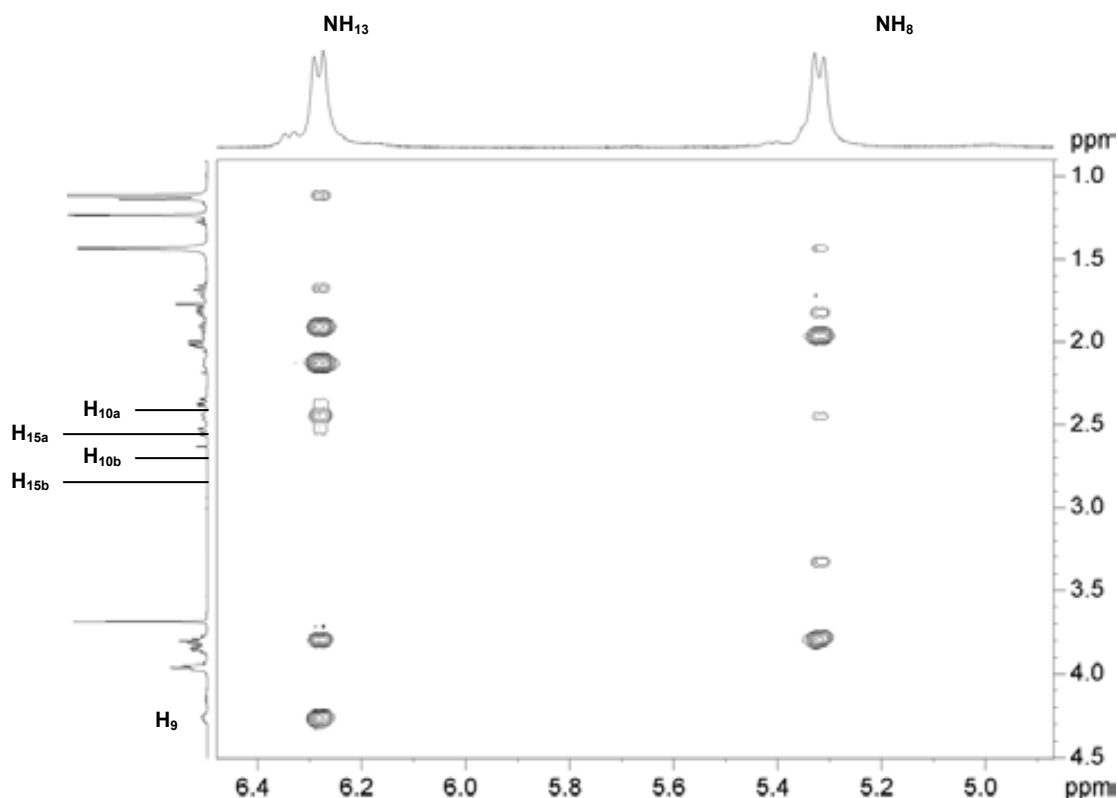




**Figura 163.** **A)** espectre de RMN- $^1\text{H}$  del compost **60**. **B)** zona dels NHs als espectres de RMN- $^1\text{H}$  a diferents temperatures

Donada la complexitat d'aquesta molècula i per tal de conèixer la conformació que adopta en solució, s'han realitzat experiments de NOESY-2D.

Aquest experiment s'ha dut a terme en  $\text{CDCl}_3$  i també en benzè- $\text{d}_6$  ja que en cloroform hi havien alguns senyals que quedaven solapats, com és el cas de l' $\text{H}_9$ . (Figura 164 i 165)



**Figura 164.** Espectre de NOESY en  $\text{CDCl}_3$  on es mostra ampliada la zona de més interès relativa als NOES  $\text{NH-CH}$

Com es pot observar a les **Figures 164 i 165** els resultats en  $\text{CDCl}_3$  i en benzè són molt similars. Tot i que podem dir que la informació que obtenim d'ambdós espectres es complementa, ja que hi ha senyals que en cloroform apareixen solapats i que en benzè es poden elucidar inequívocament.

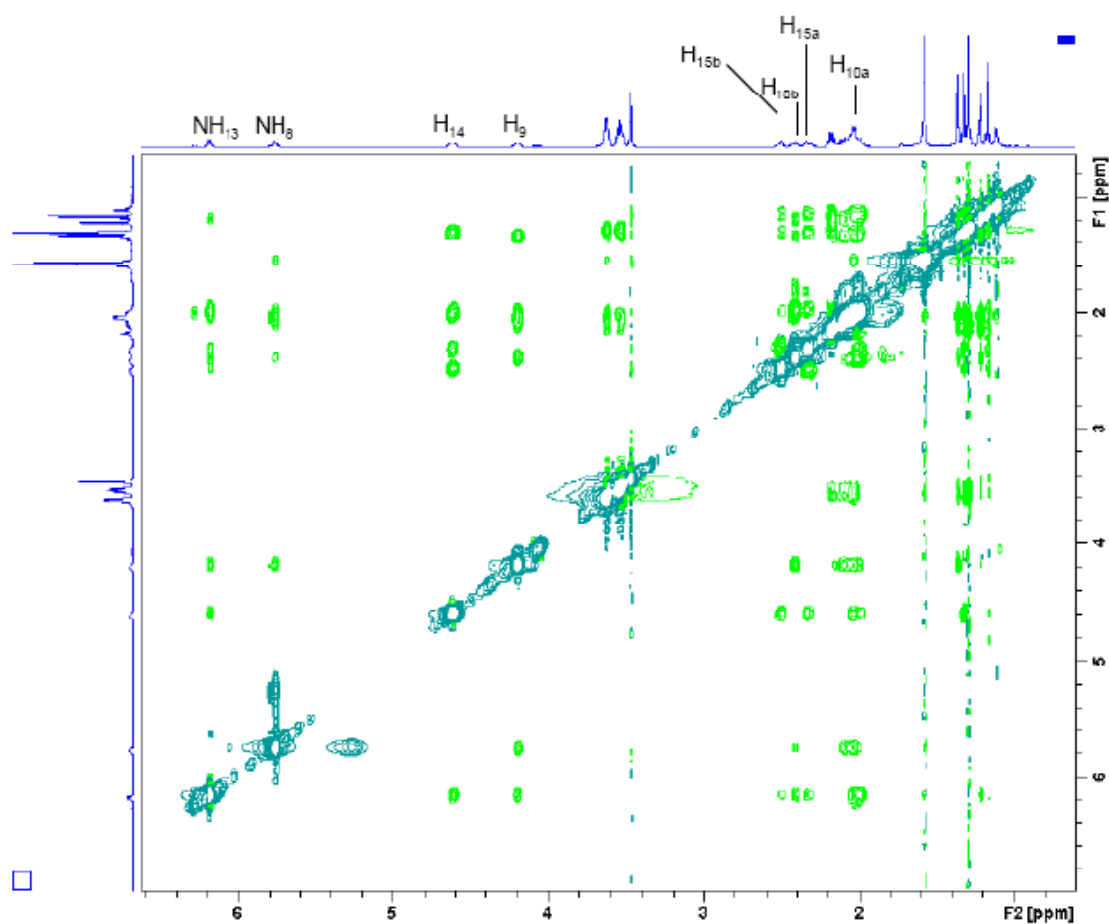


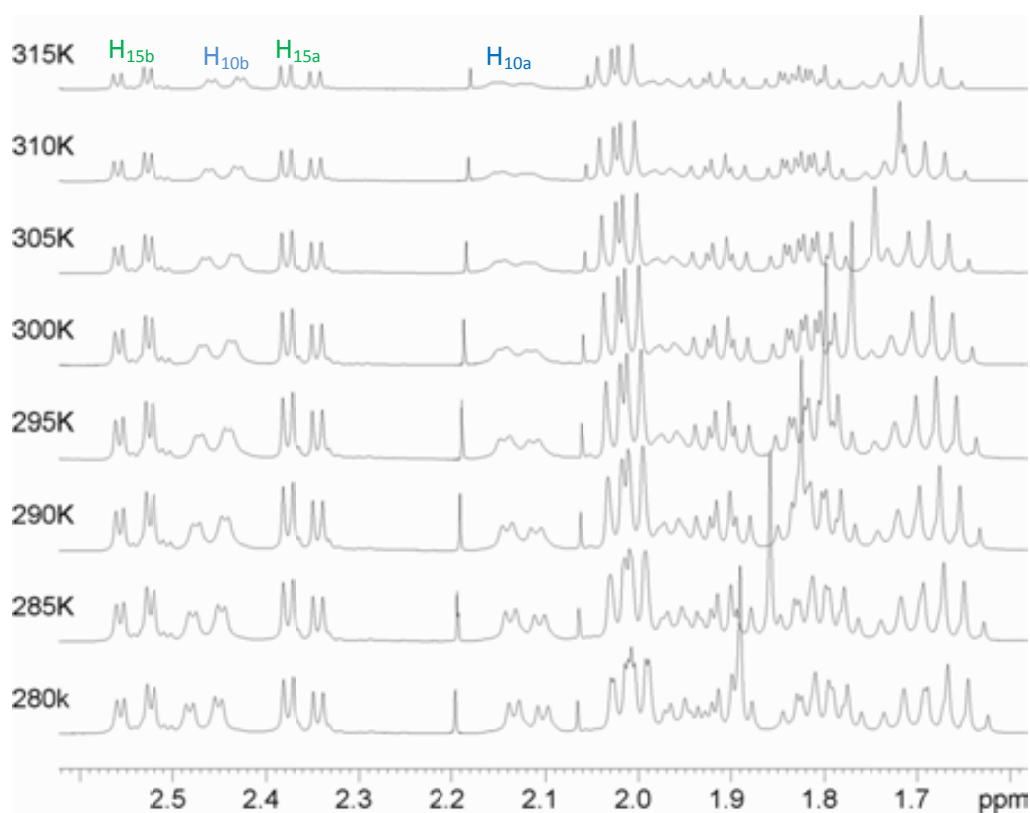
Figura 165. Espectre de NOESY en benzè

A la **Taula 6** queden recollits els NOES més significatius per l'estudi conformacional d'aquest dipèptid.

Protó	NOES		
$NH_8$ (5.30, 5.64)	$H_9$	$H_{10b}$ (2.43, 2.29)	
$NH_{13}$ (6.26, 6.06)	$H_9$	$H_{10b}$	$H_{15b}$ (2.52, 2.38)
$H_9$ (3.85, 4.08)	$NH_8$	$H_{10a}$ (2.11, 2.08)	$NH_{13}$

**Taula 6.** NOES significatius i  $\delta$  (en parèntesi) observats pel dipèptid **60** en  $CDCl_3$  i en benzè- $d_6$ , respectivament a 298 K.

Cal destacar que tant els coeficients de temperatura determinats, com els NOES observats concorden amb la presència d'enllaços d'hidrogen intramoleculars. A més, resulta interessant l'elevada diastereotopicitat i l'amplada de la forma de la línia que s'observa a l'augmentar la temperatura pels protons metilènics H<sub>10a,b</sub> ( $\delta$ = 2.11 i 2.43 ppm en CDCl<sub>3</sub>). Aquest efecte també s'observa pels protons H<sub>15a,b</sub>, tot i que és menys marcat que pels protons H<sub>10</sub>. (Figura 166)

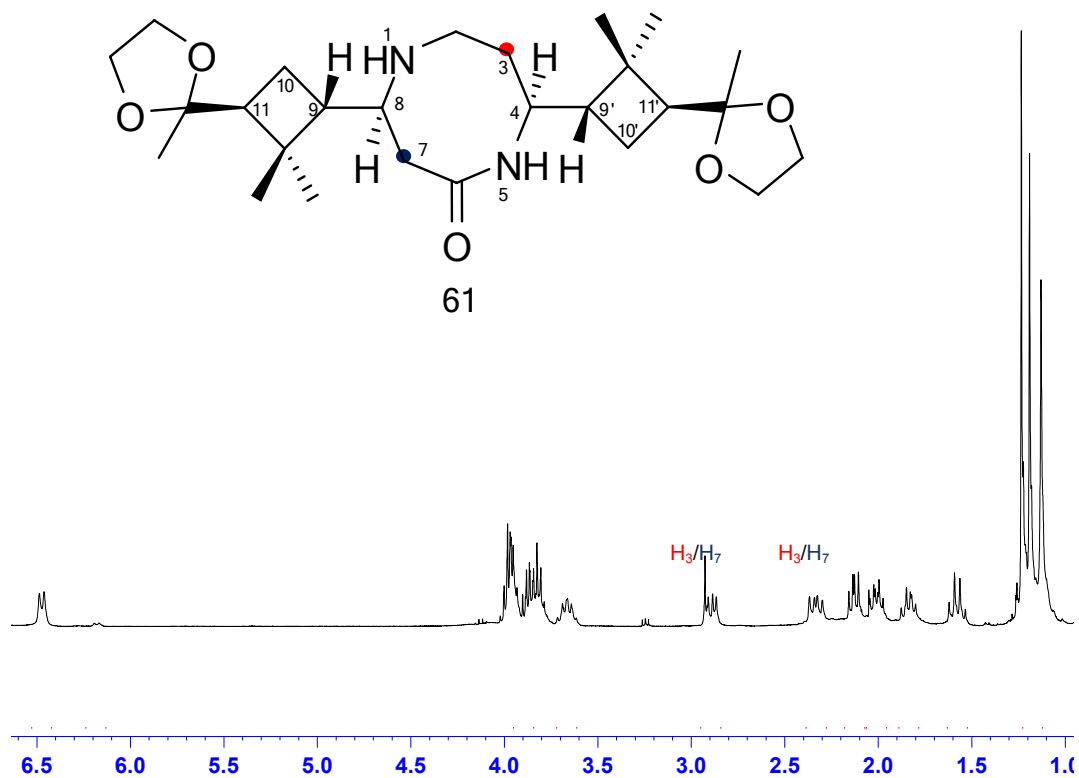


**Figura 166.** Regió alifàtica expandida dels espectres de RMN-<sup>1</sup>H a diferents temperatures de **60**. A les zones marcades es mostra l'elevada diastereotopicitat dels protons metilènics.

Pel que fa al pèptid **61**, l'elevada rigidesa d'aquesta molècula cíclica que presenta un C<sub>2</sub>, queda patent en l'elevada diastereotopicitat mostrada pels protons metilènics  $\alpha$ -carbonílics, els quals apareixen a  $\delta$ = 2.33 i 2.89 ppm, respectivament a l'espectre de RMN-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub>, mentre que els protons NH

## Capítol 6: Resultats i discussió

mostren només un únic senyal a 6.48 ppm, el qual presenta una multiplicitat ben definida com a doblet. (**Figura 167**)



**Figura 167.** Espectre de RMN- $^1\text{H}$  del pèptid cíclic **61**. En colors vermell i blau es marca els protons diastereotòpics.

A més a més, a l'observar l'espectre de NOESY 2D s'aprecia com els protons  $\text{H}_4/\text{H}_8$  estan a prop dels grups metilènics  $\text{H}_3/\text{H}_7$  a 2.33/2.89 ppm però en canvi no s'observa NOE entre el NH i cap altre protó. (**Figura 168**)

És obvi que donada la rigidesa d'aquest compost i davant la impossibilitat de formació d'enllaços d'hidrogen per la seva part, no s'han determinat coeficients de temperatura.

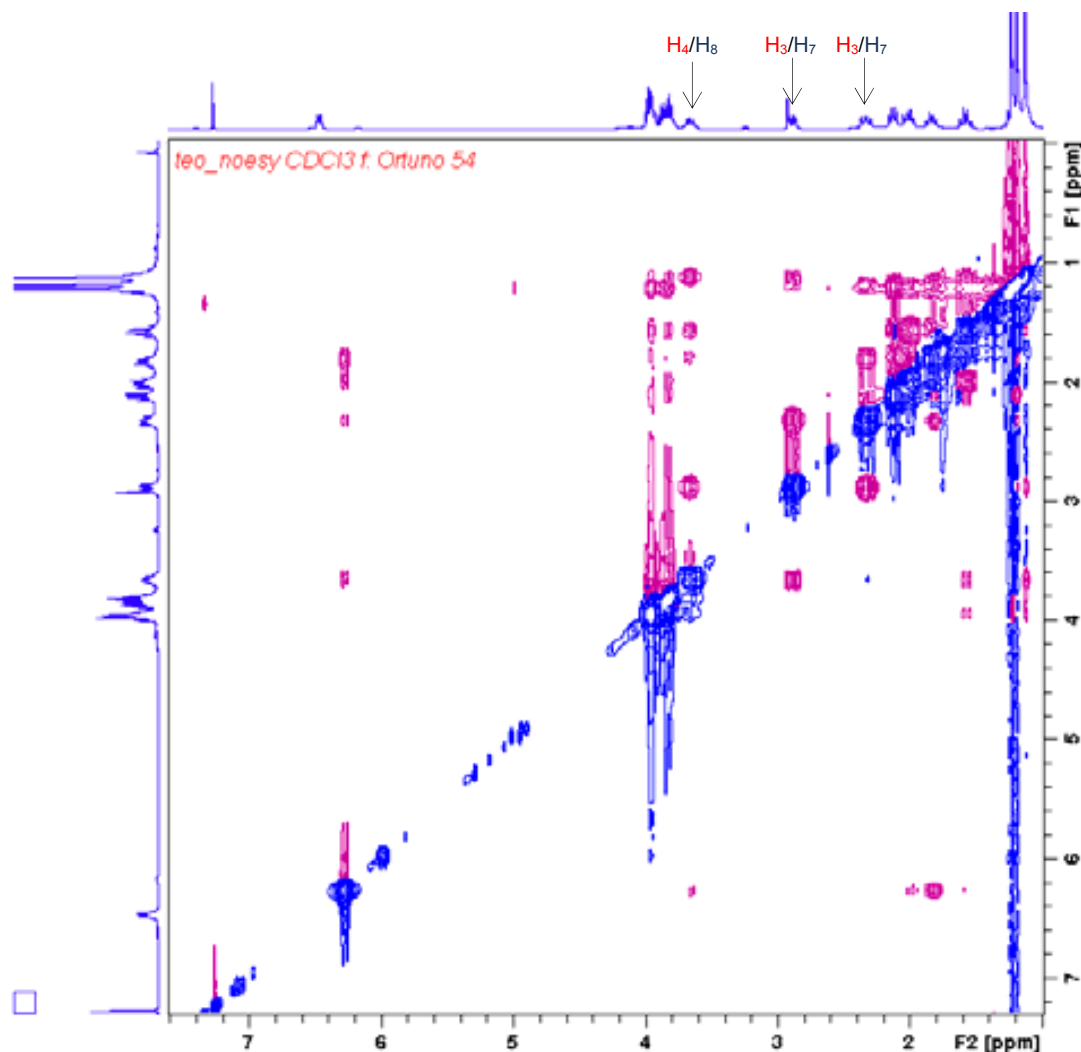
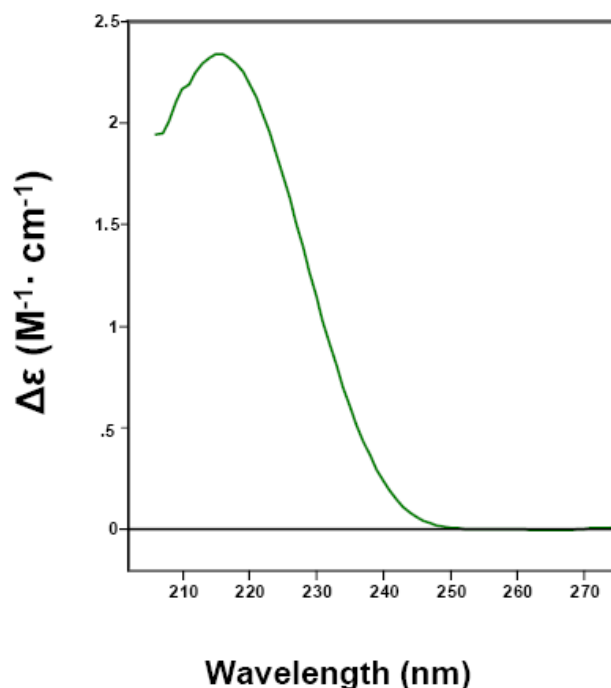


Figura 168. Espectre de NOESY 2D del pèptid **61**

### III. Estudi estructural en solució mitjançant Dicroïsme Circular.

Seguint el protocol habitual en el nostre grup de recerca en quant estudi estructural es refereix, s'han realitzat experiments de Dicroïsme Circular en metanol d'aquests productes.

D'aquesta manera, s'ha realitzat el DC en metanol d'una solució 5mM del monòmer **52** i s'ha obtingut un espectre que presenta una banda positiva ben definida amb un màxim al voltant de 215 nm. Això ens fa pensar que aquest producte té tendència a adoptar una conformació determinada en solució. (Figura 169)



**Figura 169.** Espectre de DC del monòmer **52** en metanol 5mM

En el cas del dipèptid **56** s'ha realitzat el DC d'una solució també 5mM en metanol, obtenint-se una banda negativa menys definida i intensa que l'anterior ( $\Delta\epsilon \sim -0.3 M^{-1}\cdot cm^{-1}$ ) al voltant de 217 nm. (**Figura 170**)

Aquest resultat ens suggereix que la conformació adoptada per aquest compost en solució és menys definida que l'anterior, la qual cosa seria lògic ja que la presència d'una cadena alquílica més llarga ( $\beta$ -Ala-OMe) confereix a aquesta molècula una llibertat conformacional superior.

Així, hem analitzat una solució 1 mM en metanol del compost **60** i hem obtingut un espectre de DC amb un mínim al voltant de 205 nm i un màxim de baixa intensitat cap a 225 nm aproximadament.

Al realitzar el DC del compost **61** en les mateixes condicions que l'anterior (1 mM en metanol), hem obtingut un espectre molt similar a aquest darrer. Així doncs, com es pot observar a la **Figura 171** ambdós espectres presenten un mínim i un màxim a longituds d'ona similars, presentant ambdós productes efecte Cotton, essent en el cas del pèptid **61** un efecte molt més marcat degut a que les intensitats de les bandes són superiors. Aquestes

bandes d'intensitat superior resulten lògiques, ja que el pèptid **61** presenta un grau de rigidesa conformacional màxim.

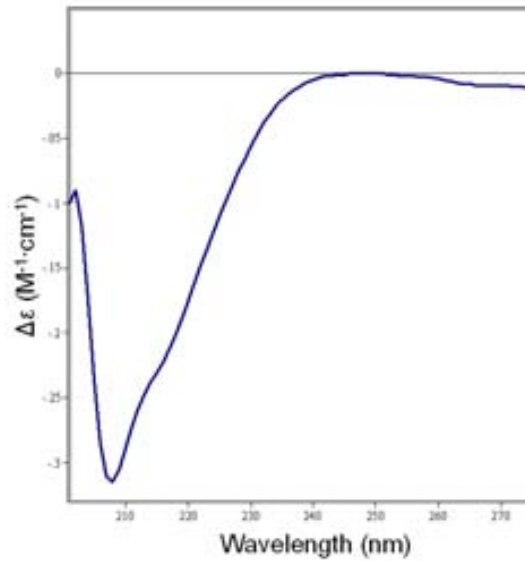


Figura 170. Espectre de DC del pèptid **56** en metanol 5 mM

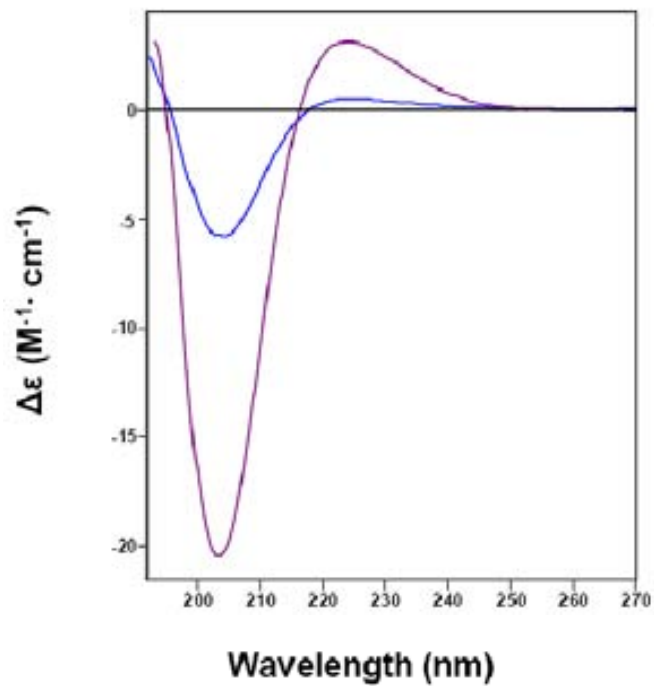


Figura 171. Espectres de DC dels pèptids **60** (en blau) i **61** (en lila) 1mM en metanol



Així, els espectres obtinguts pels pèptids **60** i **61** suggereixen que ambdós compostos adopten una conformació restringida definida en solució, presentant un efecte Cotton més o menys intens.

Aquest mateix efecte també s'havia observat amb anterioritat en el nostre grup a l'analitzar  $\alpha$ -pèptids 2,2-dimetilciclobutílics conformacionalment restringits.<sup>156</sup>

Per tal de completar l'estudi estructural d'aquests compostos i poder proposar unes conformacions determinades com estructures secundàries més estables per cada molècula, ens va semblar necessari realitzar càlculs teòrics. Aquests càlculs s'han realitzat en col·laboració amb en Carles Acosta i el Professor Vicenç Branchadell.

#### **IV. Estudi estructural en solució mitjançant càlculs teòrics.**

Donats els resultats obtinguts per RMN del aminoàcid **52** s'han realitzat càlculs teòrics DFT per tal de determinar quina és la conformació més estable d'aquesta molècula.

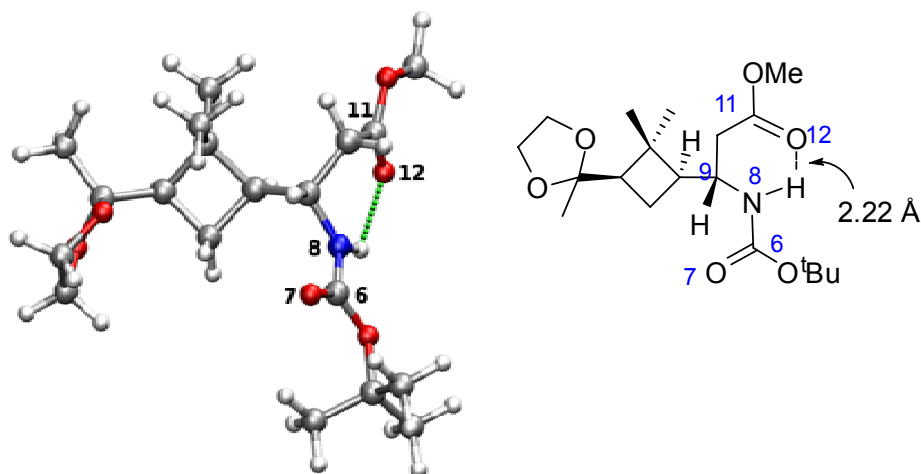
Així, s'ha obtingut com a confòrmer més estable en cloroform el que es mostra a la **Figura 172**, on s'observa la formació d'un enllaç d'hidrogen intramolecular entre l'oxigen del grup èster i el protó NH. Mitjançant aquests càlculs s'ha determinat que la distància de l'enllaç d'hidrogen és de 2.22 Å.

Cal dir que aquesta estructura i distància calculada concorden perfectament amb els resultats obtinguts per RMN on s'ha determinat que el coeficient de temperatura del NH és de  $-2.9 \text{ ppb}\cdot\text{K}^{-1}$ . Per tant, i tenint en compte també el DC obtingut d'aquest compost, podem afirmar que l'aminoàcid **52**

---

<sup>156</sup> Aguado, G. P.; Moglioni, A. G.; Brousse, B. N.; Ortuño, R. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 2445

dóna lloc a una estructura secundària, resultat de la formació d'un enllaç d'hidrogen intramolecular, que produeix un anell de 6 baules.



**Figura 172.** Estructura calculada per DFT del confòrmer més estable de **52** en cloroform

D'altra banda, els dipèptids **56** i **60** també han estat estudiats mitjançant càlculs teòrics. Per ambdós compostos, s'ha realitzat una cerca conformacional obtenint tres estructures representatives les quals han estat optimitzades mitjançant càlculs B3LYP/6-31G(d).

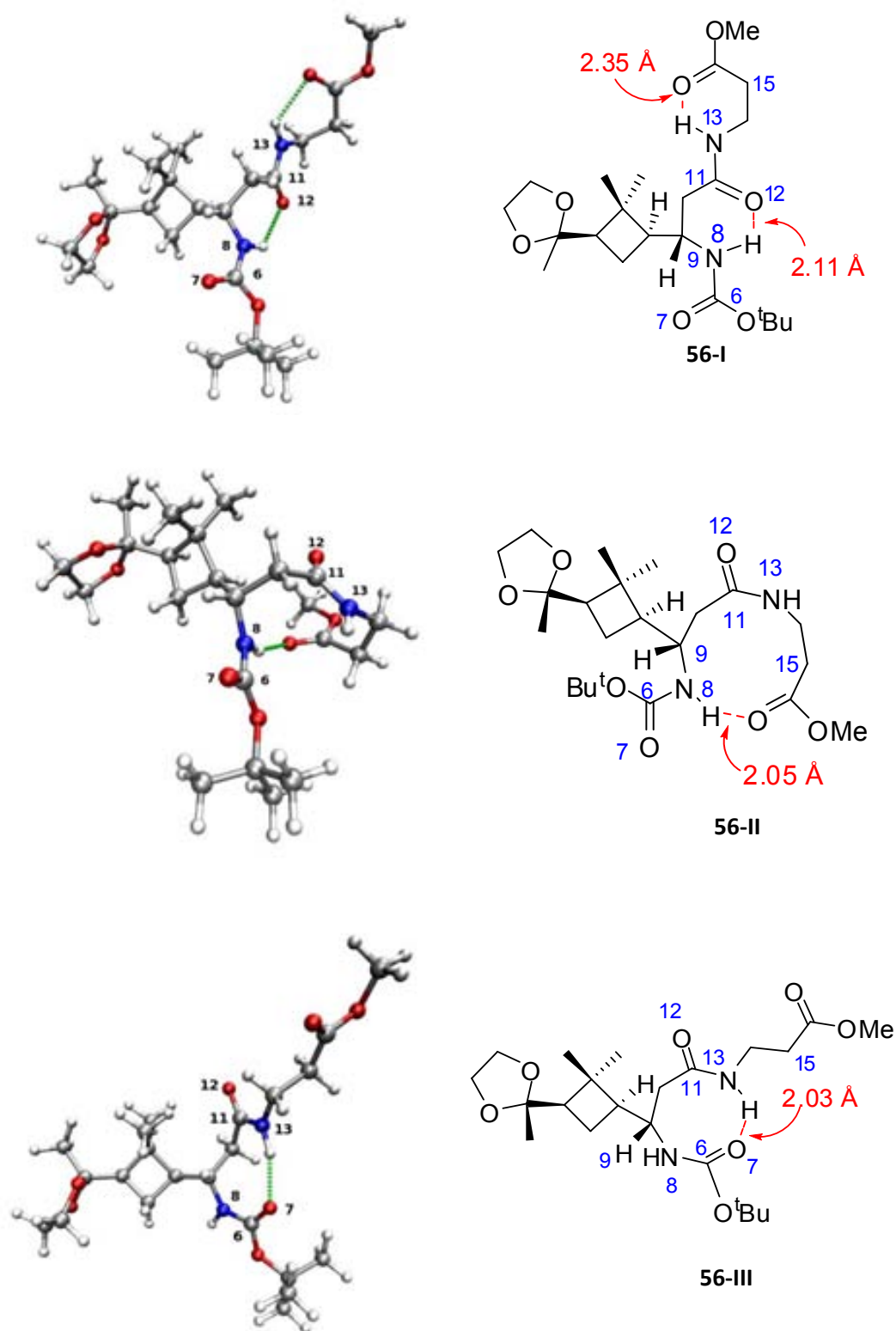
Les geometries dels confòrmers obtinguts del  $\beta$ -dipèptid **56** han estat optimitzades tant en fase gas com en solució de cloroform, mentre que les geometries del dipèptid **60** han estat optimitzades només en fase gas. (Veure *Annex: Mètode de càlcul*)

A la **Figura 173** es mostren les estructures dels tres confòrmers obtinguts per **56** i a la **Figura 174** les estructures dels confòrmers de **60**. Com es pot observar els confòrmers obtinguts per aquestes molècules són molt similars.

Els confòrmers **56-I** i **60-I** presenten dos enllaços d'hidrogen. En ambdós casos l'enllaç més fort es dona entre el  $NH_8$  i el  $O_{12}$  (2.11 Å en ambdós casos), estant aquest també present en l'aminoàcid **52**, i el més feble entre  $NH_{13}$  i el

## Capítol 6: Resultats i discussió

O<sub>17</sub> (2.35 i 2.14 Å, respectivament). Aquests enllaços d'hidrogen donen lloc a dos anells de sis membres.



**Figura 173.** Estructures DFT calculades dels confòrmers més estables de **56** en cloroform.

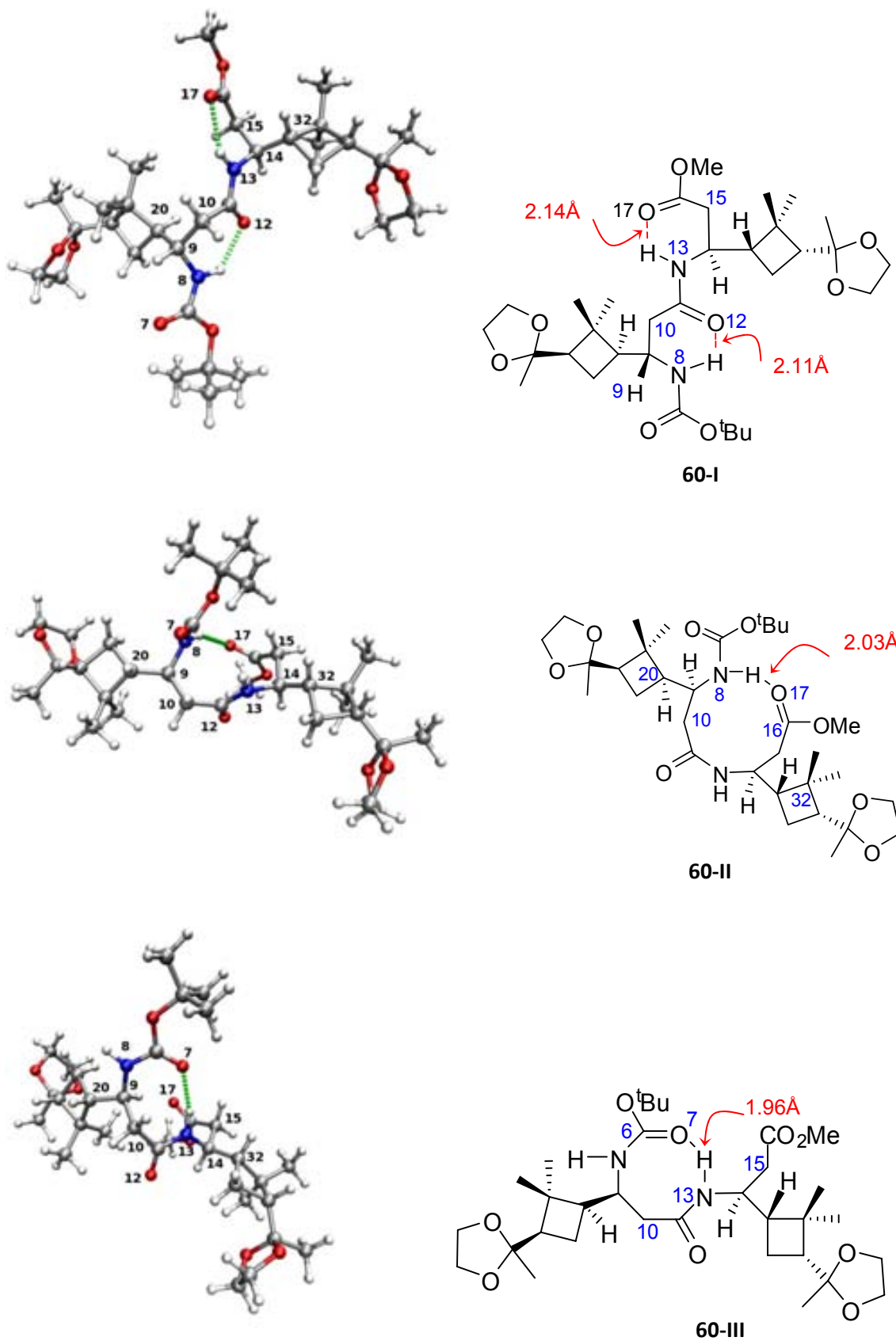


Figura 174. Estructures DFT calculades dels confòrmers més estables de **60** en fase gas.

## Capítol 6: Resultats i discussió

Els altres confòrmers **56-II**, **56-III**, **60-II** i **60-III** presenten únicament en la seva conformació un enllaç d'hidrogen. Per **56-II** i el **60-II** el  $NH_8$  es troba formant enllaç d'hidrogen amb l' $O_{17}$  de l'èster metílic, donant lloc a un anell de 10 membres en ambdós casos. Pel que fa als confòrmers **56-III** i **60-III** es pot observar un anell de 8 membres resultat de la formació d'un únic enllaç d'hidrogen entre  $NH_{13}$  i  $O_7$ .

A la **Taula 7** es presenten les energies relatives dels confòrmers més estables d'ambdós dipèptids.

	Confòrmer	$E$ (fase gas)	$E$ (cloroform) <sup>[b]</sup>
<b>54</b>	I	0.0	0.0 (0.0)
	II	0.7	0.8 (0.7)
	III	2.4	2.5 (2.2)
<b>58</b>	I	0.0	0.0
	II	1.3	2.0
	III	2.9	4.0

**Taula 7.** Energies relatives<sup>[a]</sup> obtingudes amb el nivell B3LYP/6-31G(d) en fase gas i en solució de cloroform pels confòrmers dels dipèptids **56** i **60**

[a] Relatiu al confòrmer més estable. En  $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$

[b] En parèntesi, els valors obtinguts per les geometries optimitzades en solució.

En aquests casos, la preferència per les estructures que presenten dos anells de 6 membres està d'acord amb els resultats obtinguts per Baquero i col·laboradors<sup>157</sup> per altres  $\beta$ -pèptids. Resultats similars també s'havien obtingut anteriorment realitzant càlculs teòrics d'alguns models de cadenes obertes.<sup>158</sup>

<sup>157</sup> Baquero, E. E.; James III, W. H.; Choi, S. H.; Gellman, S. H.; Zwier, T. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 4784 | 4795

<sup>158</sup> Möhle, K.; Günther, R.; Thormann, M.; Sewald, N.; Hofmann, H. -J., *Biopolymers*, **1999**, *50*, 167

La diferència d'energia calculada en cloroform entre **56-I** i **56-II** és només de  $0.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ , mentre que el confòrmer **56-III** es troba  $2.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  per sobre del confòrmer **56-I** (veure **Taula 7**)

Si observem els resultats obtinguts pel dipèptid **60**, les diferències d'energia entre els tres confòrmers augmenten respecte el dipèptid **56**. D'aquesta manera, aquests resultats reflecteixen un major grau de rigidesa conformacional per part del dipèptid **60** degut a la presència d'un segon anell ciclobutànic.

En tots aquests casos, la presència dels enllaços d'hidrogen obtinguts mitjançant càlculs teòrics concorden perfectament amb els resultats dels coeficients de temperatura determinats, així com amb els NOES observats per RMN.

Per exemple, tal com s'ha esmentat abans, el fet d'observar al dipèptid **60** una elevada diastereotopicitat als protons metilènics  $H_{10}$  i  $H_{15}$ , concorda amb l'existència de dos anells de 6 membres com a resultat de la formació de dos enllaços d'hidrogen intramoleculars, ja que aquest efecte diastereotòpic és degut a la fluxionalitat intrínseca de l'anell ciclohexànic.

Finalment, tot i tenint present la rigidesa que presenta el dipèptid cíclic **61**, s'han realitzat càlculs teòrics de les dues conformacions possibles que pot presentar. Aquestes conformacions es poden anomenar *cadira* i *twist* per analogia amb el (*E, E*)-1,5-ciclooctadiè.<sup>159</sup>

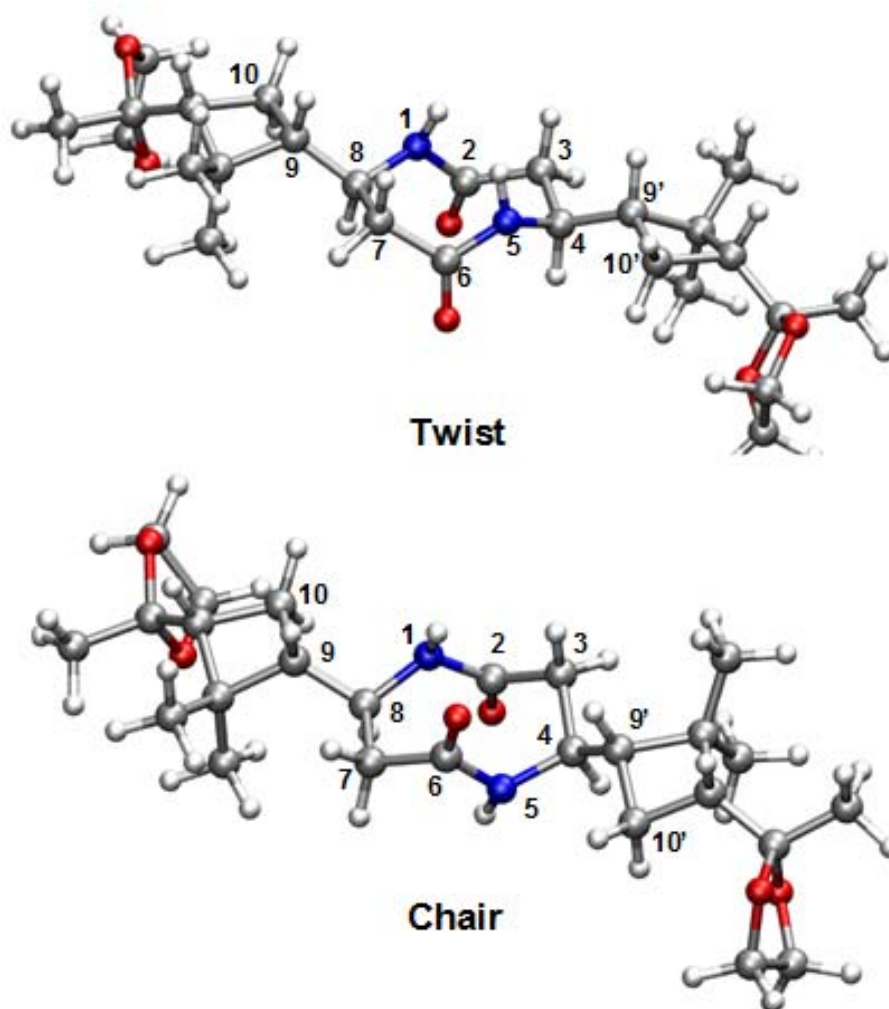
A la **Figura 175** es mostren les estructures optimitzades dels confòrmers més estables *twist* i *cadira*.

En cloroform, el confòrmer *twist* és més estable que el *cadira* per  $2.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Això queda justificat amb el fet que en el confòrmer *twist* els dos protons *NH* es troben en disposició *trans* respecte  $CH_4$  i  $CH_8$ , respectivament, i a l'estructura *cadira* el  $NH_1$  es troba en *trans* respecte el  $CH_8$  però el  $NH_5$  es troba en disposició *cis* respecte el  $CH_4$ .

<sup>159</sup> (a) Allinger, N. A.; Sprague, J. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5743. (b) Boeckh, D.; Huisgen, R.; Nöth, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 1248

## Capítol 6: Resultats i discussió

Cal dir, que a l'espectre de RMN- $^1\text{H}$  de **61** s'observa un únic valor de la constant d'acoblament per  $\text{NH}/\text{CH}$  de 10.8 Hz. Això concorda perfectament amb una conformació *twist* per part del  $\beta$ -dipèptid.



**Figura 175.** Estructures DFT calculades pels conòrmers *twist* i *cadira* del dipèptid **61**

### 6.3.3 Estudi estructural en estat sòlid i supramolecular

Tant el  $\beta$ -aminoàcid **52**, com els  $\beta$ -pèptids **56**, **60** i **61** s'han obtingut com a productes sòlids on els espectres d'IR, en mode ATR, han donat una única banda al voltant de  $3300\text{ cm}^{-1}$ . A més s'ha intentat en cada cas recristalitzar els productes per obtenir cristalls adients per a realitzar el difractograma de raigs-X. D'aquesta manera, ens hem proposat realitzar un estudi estructural en estat sòlid d'aquests compostos per poder comparar-ho amb els resultats obtinguts de l'estudi en solució.

Malauradament només s'han pogut obtenir cristalls adequats per a realitzar difracció de raigs-X dels  $\beta$ -pèptids **56** i **60**.

L'estructura cristal·lina del compost **56** s'ha determinat a partir de les dades de difracció de raigs-X d'un cristall obtingut per recristalització d'una solució de diclorometà-pentà.

En el cas del  $\beta$ -dipèptid **60** ha estat molt més difícil trobar un solvent que ens permetés l'obtenció de cristalls adequats per a la difracció de raigs-X. Finalment però, recristalitzant el producte en metanol s'han aconseguit cristalls d'una qualitat intermèdia dels quals s'ha pogut obtenir l'estructura del  $\beta$ -pèptid **60** com un monohidrat.

Aquests dos pèptids, de la mateixa manera que els  $\beta$ -dipèptids *cis*-bis(ciclobutànics) descrits prèviament en el nostre grup,<sup>50</sup> adopten en estat sòlid un plegament *tipus agulla de cabell o hairpin*, com a resultat de la disposició que adopten les cadenes peptídiques principals d'ambdós productes. (**Figura 176**).

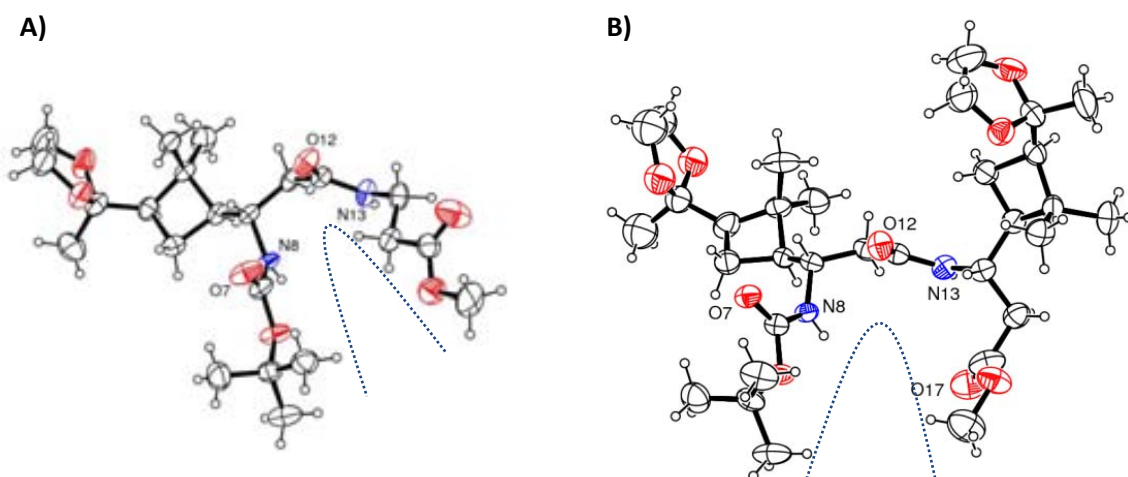
Així les conformacions d'aquests pèptids es troben normalitzades mitjançant enllaços d'hidrogen intermoleculars, és a dir, entre diferents molècules a l'empaquetament cristal·lí.

En aquest sentit, l'estructura cristal·lina obtinguda pel  $\beta$ -dipèptid **56** conté infinites cadenes paral·leles de molècules connectades mitjançant enllaços d'hidrogen amb els protons dels grups amida. Així, cada grup amida adopta una disposició *trans* actuant aquest protó com a donador (NH) i essent el grup

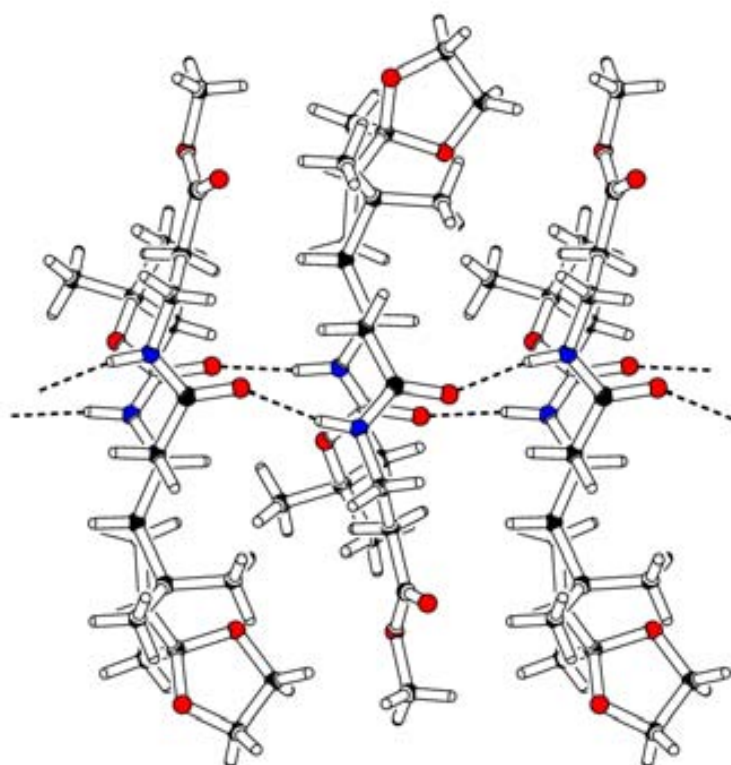


## Capítol 6: Resultats i discussió

carbonil l'acceptor (C=O). D'aquesta manera, cada molècula queda connectada amb la seva molècula veïna mitjançant dos enllaços d'hidrogen intermoleculars  $NH\cdots O=C$ . (Veure **Figura 177**)

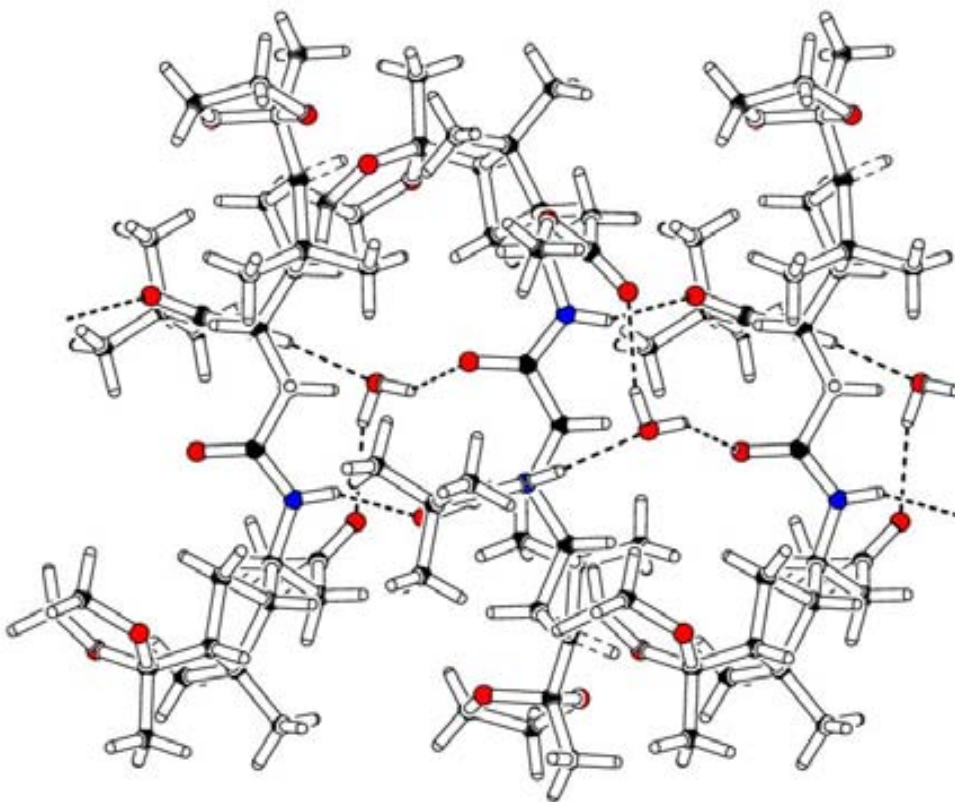


**Figura 176.** Conformacions moleculars dels  $\beta$ -dipèptids **56** (A) i **60** (B) en estat sòlid. En línia blava discontinua es marca el plegament *tipus agulla de cabell*



**Figura 177.** Enllaços d'hidrogen intermoleculars donant lloc a cadenes infinites paral·leles en l'estructura cristal·lina del dipèptid **56**

En el cas del  $\beta$ -pèptid **60**, l'estructura cristal·lina també conté cadenes paral·leles infinites com a resultat de la connexió intermolecular mitjançant enllaços d'hidrogen amb les molècules d'aigua insertades. D'aquesta manera, dues molècules veïnes de la cadena,  $M_1$  i  $M_2$ , queden connectades per enllaços d'hidrogen del tipus  $(M_1)NH\cdots O=C(M_2)$  i d'altra banda, la molècula d'aigua queda connectada a  $M_1$  mitjançant enllaços del tipus  $(M_1)NH\cdots O_w$  i  $O_wH\cdots O=C-OMe(M_1)$  i a  $M_2$  mitjançant enllaços  $O_wH\cdots O=CNH(M_2)$ . (**Figura 178**)



**Figura 178.** Enllaços d'hidrogen intermoleculars donant lloc a cadenes infinites en l'estructura cristal·lina del dipèptid **60**

A la **Taula 8** es mostren les distàncies d'enllaços intermoleculars pels  $\beta$ -dipèptids **56** i **60** obtingudes a partir de les dades cristal·logràfiques.

<b>β-dipèptid 56</b>			
$N_{13}\cdots O_{12}(s)^{[b]}$	$H_{13}\cdots O_{12}(s)^{[b]}$	$N_{13}-H_{13}\cdots O_{12}(s)^{[c]}$	$s: x, -y+3/2, z-1/2$
2.831 (5)	1.83	164	
$N_8\cdots O_7(s)^{[b]}$	$H_8\cdots O_7(s)^{[b]}$	$N_8-H_8\cdots O_7(s)^{[c]}$	$s: x, -y+3/2, z-1/2$
2.861 (4)	1.84	169	
<b>β-dipèptid 60</b>			
$N_{13}\cdots O_7(s)^{[b]}$	$H_{13}\cdots O_7(s)^{[b]}$	$N_{13}-H_{13}\cdots O_7(s)^{[c]}$	$s: -x, y-1/2, -z+1/2$
2.956(5)	2.06	144	
$N_8\cdots O_w(s)^{[b]}$	$H_8\cdots O_w(s)^{[b]}$	$N_8-H_8\cdots O_w(s)^{[c]}$	$s: -x, y-1/2, -z+1/2$
2.991(6)	1.99	164	
$O_w\cdots O_{17}(s)^{[b]}$	$H_{w1}\cdots O_{17}(s)^{[b]}$	$O_w-H_{w1}\cdots O_{17}(s)^{[c]}$	$s: -x, y+1/2, -z+1/2$
2.956(7)	2.04	164	
$O_w\cdots O_{12}^{[b]}$	$H_{w2}\cdots O_{12}^{[b]}$	$O_w-H_{w2}\cdots O_{12}^{[c]}$	
2.832(6)	2.01	146	

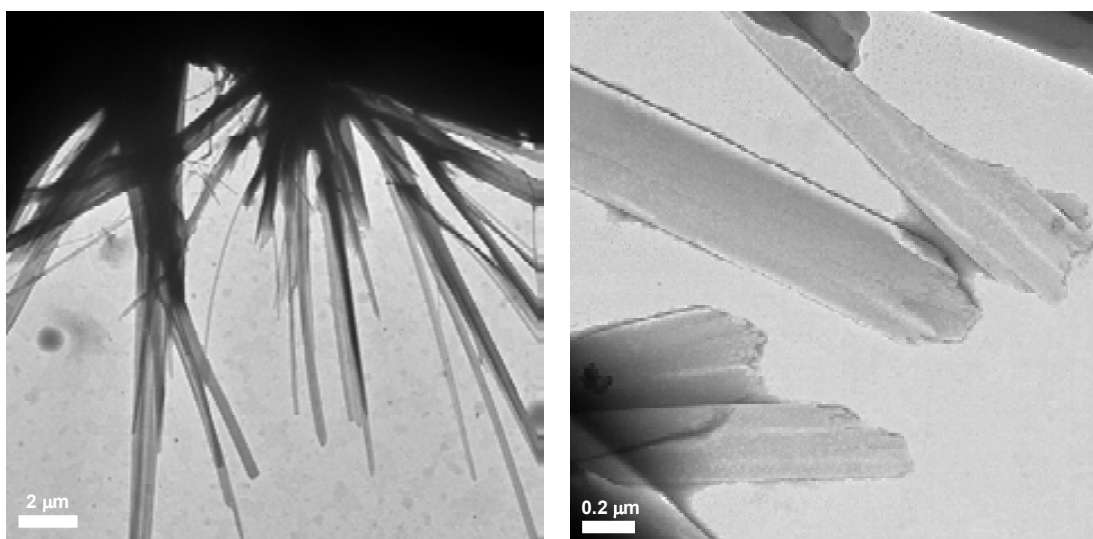
<sup>[a]</sup> s es troba en codi de simetria amb la molècula veïna: w fa referència a l'àtom que pertany a una molècula d'aigua. N-H(1.03 Å), O<sub>w</sub>-H(0.94 Å), i la resta de paràmetres que involucren hidrògens han estat normalitzats. <sup>[b]</sup> En angstroms. <sup>[c]</sup> En graus.

**Taula 8.** Geometries dels enllaços d'hidrogen intermoleculars formant infinites cadenes en les estructures del cristall dels β-dipèptids **56** i **60**<sup>[a]</sup>

En contrast amb el comportament observat en solució, a l'estructura cristal·lina, les distàncies NHx-Oz són massa llargues per què es donin interaccions intramoleculars. En canvi, si que s'observen enllaços d'hidrogen intermoleculars a l'empaquetament cristal·lí.

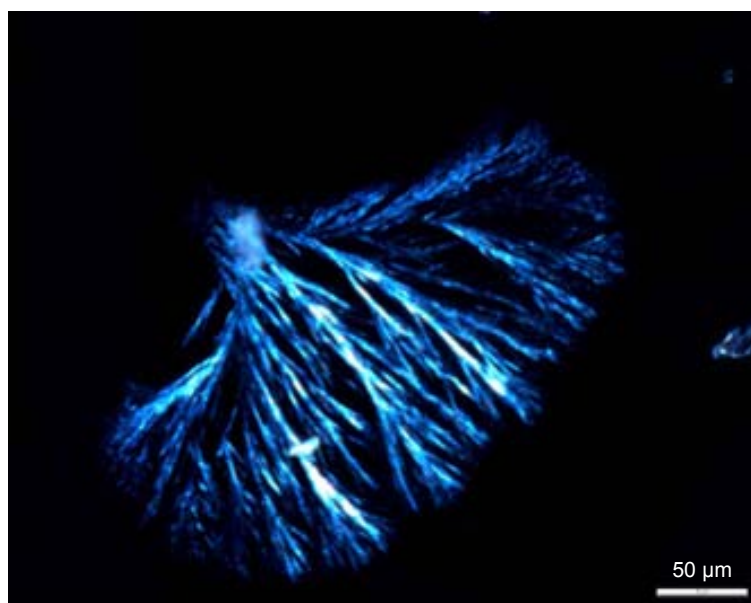
D'altra banda, davant la impossibilitat d'obtenir cristalls adequats del dímer **61** per a la realització de difracció de raigs-X, s'ha analitzat la mostra per TEM i s'ha observat l'existència de microcristalls, tal com s'observa a la **Figura 179**. Mitjançant aquesta tècnica, s'ha intentat obtenir l'estructura cristal·lina del

compost per difracció però malauradament aquests microcristalls no han difractat.



**Figura 179.** Imatges de TEM on s'observen microcristalls del dímer cíclic **61** d'una solució 2 mM en metanol després d'una setmana d'incubació

Donada la mida observada d'alguns microcristalls del  $\beta$ -dímer cíclic **61**, s'ha pogut prendre una imatge amb microscopi òptic on s'observa una estructura similar a l'observada per TEM essent aquesta cristal·lina, regular i ramificada. (**Figura 180**)



**Figura 180.** Imatge de Microscopi òptic del  $\beta$ -dímer **61**



## 6.4 Conclusions

S'han sintetitzat  $\beta$ -aminoàcids ciclobutílics, protegits selectivament per a la seva incorporació en  $\beta$ -pèptids. S'han preparat els  $\beta$ -pèptids ciclobutílics **52**, **56** i **60**, i hem pogut comprovar, mitjançant RMN, com aquests compostos en solució donen lloc a estructures secundàries definides com a resultat de la formació d'enllaços d'hidrogen intramoleculars en solució, essent l'aminoàcid **52** el que presenta un enllaç d'hidrogen d'intensitat superior.

La formació d'aquestes estructures secundàries en solució ha quedat recolzat amb els resultats obtinguts mitjançant càlculs teòrics, on les distàncies calculades en els confòrmers més estables obtinguts, concorden perfectament amb els enllaços d'hidrogen intramoleculars observats experimentalment per RMN.

Mitjançant DC hem pogut observar quins eren els compostos que adopten conformacions amb més o menys llibertat conformacional, observant fins i tot un marcat efecte Cotton per part del dipèptid cíclic **61**, el més restringit conformacionalment.

Contràriament, al realitzar l'estudi estructural en estat sòlid dels  $\beta$ -dipèptids **56** i **60**, hem pogut observar com aquests presenten una estructura tipus *agulla de cabell* amb presència d'enllaços d'hidrogen intermoleculars entre les diferents molècules.

Cal dir que aquests compostos segueixen la tendència ja observada en el nostre grup de recerca en altres famílies de  $\beta$ -pèptids ciclobutànics, on l'anell ciclobutànic formava part de l'esquelet dels oligòmers.<sup>160</sup>

<sup>160</sup> (a) Rúa, F.; Boussert, S.; Parella, T.; Díez-Pérez, I.; Branchadell, V.; Giralt, E.; Ortuño, R. M., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3643. (b) Martín-Vilà, M.; Muray, E.; Aguado, G. P.; Álvarez-Larena, Á.; Branchadell, V.; Minguillón, C.; Giralt, E.; Ortuño, R. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 3569. (c) Izquierdo, S.; Kogan, M. J.; Parella, T.; Moglioni, A. G.; Branchadell, V.; Giralt, E.; Ortuño, R. M., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5093. (d) Izquierdo, S.; Rúa, F.; Sbai, A.; Parella, T.; Álvarez-Larena, Á.; Branchadell, V.; Ortuño, R.M., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 7963



## 7. Preparació i estudi de materials mixtes tetratiafulvalènics-bis(ciclobutànics)

### 7.1 Introducció

Des de fa un anys el grup del Drs. Jaume Veciana i Concepció Rovira del Institut de Ciències de Materials de Barcelona (CSIC) i els seus col·laboradors, entre ells el Dr. David Amabilino, han centrat part de la seva recerca en controlar l'organització supramolecular de compostos orgànics amb aplicació dins de l'electrònica molecular. De les múltiples molècules possibles, el tetratiafulvalè (TTF) ha estat la unitat funcional escollida, ja que es tracta d'un compost amb una abundant química supramolecular<sup>161</sup> i amb un gran potencial en aplicacions dins de l'àrea de l'electrònica molecular com a interruptors,<sup>162</sup> conductors,<sup>163</sup> o fins i tot transistors d'efecte de camp.<sup>164</sup>

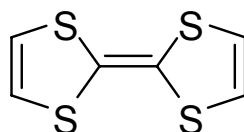


Figura 181. Unitat TTF

Per poder controlar l'assemblatge molecular s'ha de tenir en compte diferents factors, com la naturalesa del dissolvent,<sup>165</sup> la concentració,<sup>166</sup> la

<sup>161</sup> Abdel-Mottaleb, M. M. S.; Gomar-Nadal, E.; De Feyter, S.; Zdanowska, M.; Veciana, J.; Rovira, C.; Amabilino, D. B.; De Schryver, F. C., *Nano Lett.*, **2003**, 3(10), 1375 i les seves referències com per exemple: Nielsen, M. B.; Lomholt, C.; Becher, J., *Chem. Soc. Rev.*, **2000**, 29, 153 i Segura, J. L.; Martín, N., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 1372

<sup>162</sup> a) H. C. Li, J. O. Jeppesen, E. Levillain, J. Becher, *Chem. Commun.* **2003**, 846; b) X. W. Xiao, W. Xu, D. Q. Zhang, H. Xu, H. Y. Lu, D. B. Zhu, *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 2557; c) E. Gomar-Nadal, J. Veciana, C. Rovira, D. B. Amabilino, *Adv. Mater.* **2005**, 17, 2095; d) Y. Liu, S. Saha, S. A. Vignon, A. H. Flood, J. F. Stoddart, *Synthesis* **2005**, 3437; e) P. T. Chiang, P. N. Cheng, C. F. Lin, Y. H. Liu, C. C. Lai, S. M. Peng, S. H. Chiu, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 865

<sup>163</sup> a) M. R. Bryce, *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 355 - 390 b) Handbook of organic conductive molecules and polymers, Vol. 1 (Ed.: N. S. Nalwa), Wiley, New York, **1997**.

<sup>164</sup> a) M. Mas-Torrent, C. Rovira, *J. Mater. Chem.* **2006**, 16, 433 b) X. Gao, W. Wu, Y. Liu, W. Qiu, X. Sun, G. Yu, D. Zhu, *Chem. Commun.* **2006**, 2750

<sup>165</sup> a) Q. Guo, J. Yin, F. Yin, R. E. Palmer, N. Bampos, J. K. M. Sanders, *J. Phys.-Cond. Matter.* **2003**, 15, S3127; b) V. Palermo, M. Palma, Z. Tomovic, M. D. Watson, K. Müllen, P. Samori, *Synth. Metals* **2004**, 147, 117; c) G. Ridolfi, L. Favaretto, G. Barbarella, P. Samori, N. Camaioni, *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 1704; d) M. Kastler, W. Pisula, D. Wasserfallen, T. Pakula, K. Müllen,



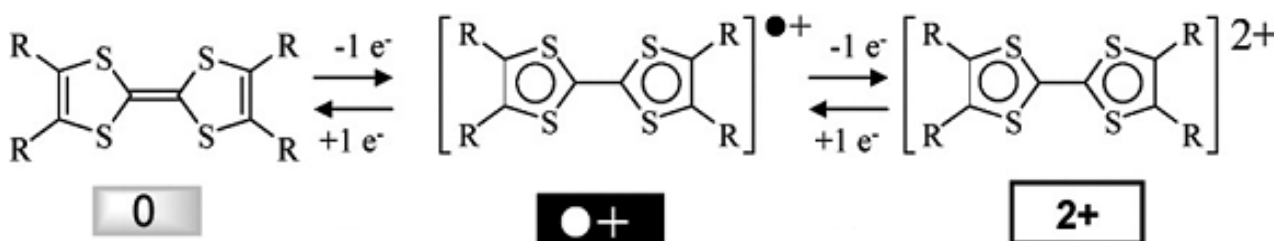
## Capítol 7: Introducció

longitud de la cadena alquílica (si són presents),<sup>167</sup> i la naturalesa química de la superfície.<sup>168</sup>

Tots aquests factors influiran a l'hora de generar estructures a escala nanoscòpica.

També el Dr. Amabilino ha sintetitzat i caracteritzat diferents compostos derivats del TTF. Un exemple són les unitats de poliisocianat que ha utilitzat amb el propòsit d'induir una organització d'unitats TTF, donant lloc a la formació d'hèlixs. De la mateixa manera, també ha demostrat com aquestes organitzacions presenten bandes de transició electrònica al ser oxidades, i com poden tornar al seu estat neutre reduint-se en dissolució. (**Figura 182**)

Així doncs, el comportament d'aquest sistema és reversible, actuant com a interruptor electrònic o *electronic switch*, i permetent l'aparició d'un estat actiu al transport electrònic (forma oxidada) i un altre inactiu (estat neutre).<sup>169</sup>



**Figura 182.** Representació dels estats d'oxidació d'un derivat TTF

*J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4286; e) A. Arena, S. Patane, G. Saitta, A. Bonavita, *Mater. Lett.* **2006**, *60*, 2171.

<sup>166</sup> a) E. Rabani, D. R. Reichman, P. L. Geissler, L. E. Brus, *Nature* **2003**, *426*, 271; b) H. Yao, T. Isohashi, K. Kimura, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *396*, 316 ; c) X. J. Zhang, X. H. Zhang, W. S. Shi, X. M. Meng, C. Lee, S. Lee, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 18777; d) N. Liu, X. Wang, H. Cao, C. H. Chen, W. J. Zhang, Y. Wei, *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, *26*, 1925.

<sup>167</sup> a) M. Ferrari, F. Ravera, M. Viviani, L. Liggieri, *Colloids Surf. A* **2004**, *249*, 63; b) M. M. S. Abdel-Mottaleb, E. Gomar-Nadal, M. Surin, H. Uji-I, W. Mamdouh, J. Veciana, V. Lemaure, C. Rovira, J. Cornil, R. Lazzaroni, D. B. Amabilino, S. De Feyter, F. C. De Schryver, *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 4601; c) M. T. Stone, J. M. Heemstra, J. S. Moore, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 11; d) E. Aret, V. Volotchayev, S. Verhaegen, H. Meekes, E. Vlieg, G. Deroover, C. van Roost, *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 1027; e) M. Rittner, P. Baeuerle, G. Goetz, H. Schweizer, F. J. B. Calleja, M. H. Pilkuhn, *Synth. Met.* **2006**, *156*, 21.

<sup>168</sup> a) D. J. Liu, S. De Feyter, M. Cotlet, U. M. Wiesler, T. Weil, A. Herrmann, K. Müllen, F. C. De Schryver, *Macromolecules* **2003**, *36*, 8489; b) C. C. Dupont-Gillain, I. Jacquemart, P. G. Rouxhet, *Colloids Surf. B* **2005**, *43*, 179; c) V. Palermo, S. Morelli, C. Simpson, K. Müllen, P. Samorì, *J. Mater. Chem.* **2006**, *16*, 266.

<sup>169</sup> Gomar-Nadal, E.; Mugica, L.; Vidal-Gancedo, J.; Casado, J.; López Navarrete, J. T.; Veciana, J.; Rovira, C.; Amabilino, D. B., *Macromolecules*, **2007**, *40*, 7521.

D'altra banda, també han estat introduïts grups funcionals amb gran capacitat de formar enllaços d'hidrogen dins de l'estructura de derivats TTF, com per exemple els grups amida. Aquests grups funcionals faciliten l'organització en forma d'estructures fibril·lars nanoscòpiques<sup>170</sup> diferenciant-se així dels derivats TTF que tan sols contenen cadenes alquíliques llargues.<sup>171</sup>

La formació de fibres resulta molt interessant perquè són organitzacions que poden presentar propietats físico-químiques noves. A més, es tracten d'estructures molt útils en electrònica molecular per la formació de nous dispositius electrònics amb dimensions més petites i a la vegada resulten ser més econòmics que els convencionals de silici.

Un exemple recent d'organització fibril·lar és la preparació de fibres supramoleculares conductores de càrrega a partir d'unitats de tetratriafulvalè.<sup>172</sup> Aquestes unitats s'agrupen en superfícies de forma coplanar entre elles i poden generar un sistema conjugat on es fa possible la deslocalització de càrrega. (**Figura 183A**) En canvi, a la **Figura 183B** es mostren sistemes on les molècules s'organitzen de costat les unes a les altres i paral·leles a la superfície.<sup>171</sup>

Així doncs, per tal de generar forces que permetin superar la interacció d'aquestes molècules amb la superfície, s'han utilitzat grups amida en l'estructura, els quals originen la formació d'enllaços d'hidrogen. Aquests resulten imprescindibles per la formació de fibres moleculars i per què les molècules es disposin perpendicularment a la superfície, permeten d'aquesta manera deslocalitzar la càrrega.

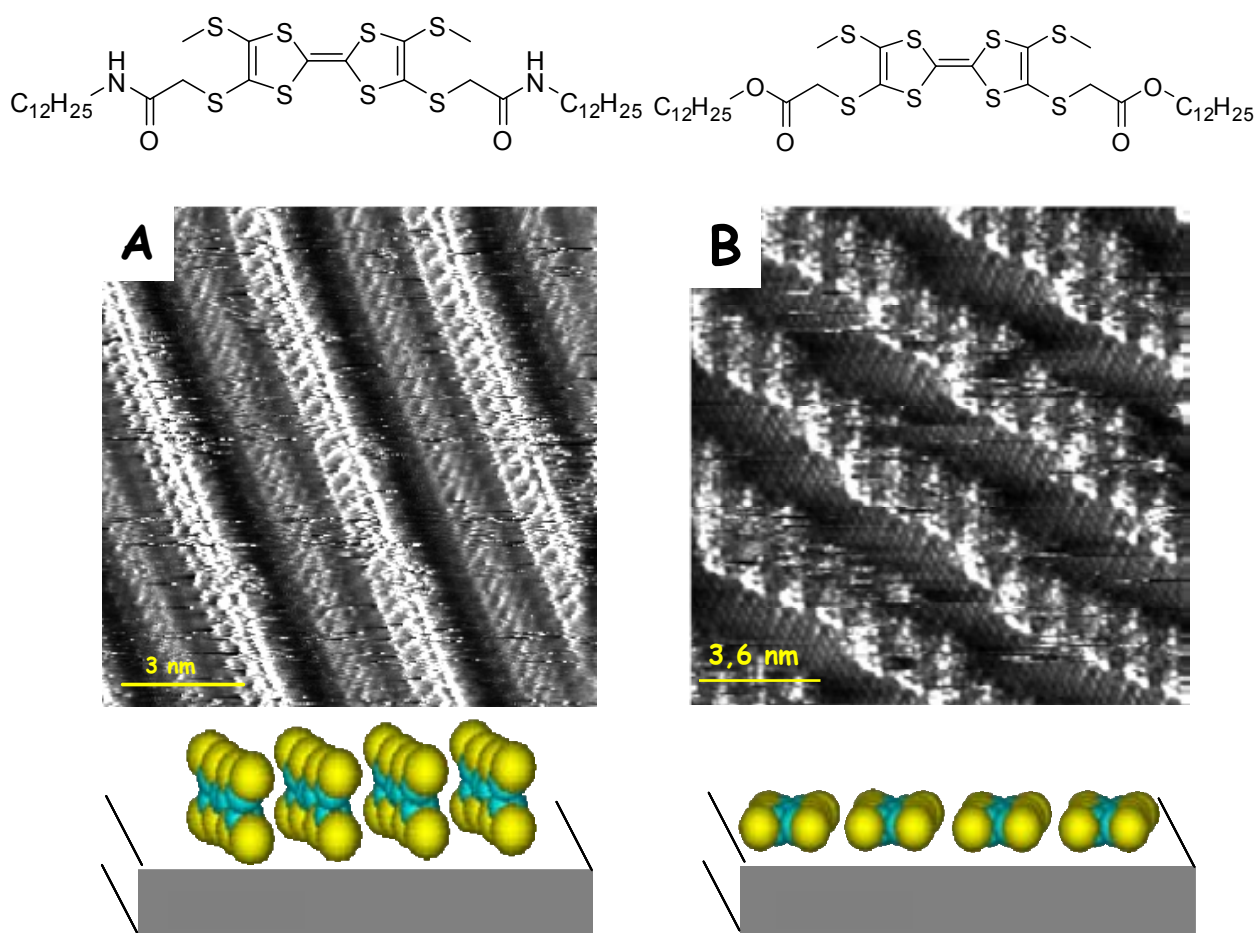
---

<sup>170</sup> Puigmartí-Luis, J.; Minoia, A.; del Pino, A. P.; Ujaque, G.; Rovira, C.; Lledos, A.; Lazzaroni, R.; Amabilino, D. B., *Chemistry-A European Journal*, **2006**, *12*(36), 9161

<sup>171</sup> Abdel-Mottaleb, M. M. S.; Gomar-Nadal, E.; De Feyter, S.; Zdanowska, M.; Veciana, J.; Rovira, C.; Amabilino, D. B.; De Schryver, F. C., *Nano Lett.*, **2003**, *3*(10), 1375-1378 i les seves referències com per exemple: Nielsen, M. B.; Lomholt, C.; Becher, J., *Chem. Soc. Rev.*, **2000**, *29*, 153 i Segura, J. L.; Martín, N., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 1372

<sup>172</sup> Puigmartí-Luis, J.; Minoia, A.; Uji-i, H.; Rovira, C.; Cornil, J.; De Feyter, S.; Lazzaroni, R.; Amabilino, D. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 12602-12603 i les seves referències

## Capítol 7: Introducció

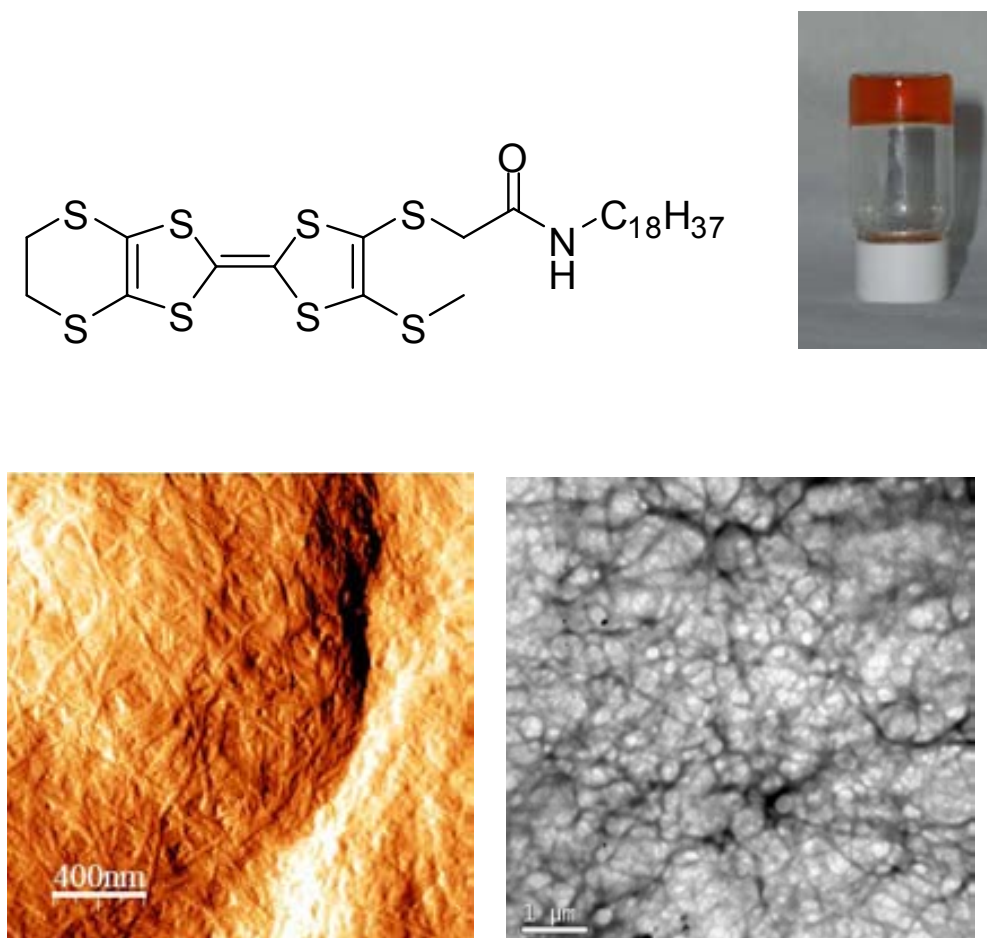


**Figura 183.** Imatges de STM del derivat TTF que es mostra a la part superior de la figura.

D'altra banda, l'estat gel, tal com s'ha descrit a l'Annex 2: *Què és un gel?* permet la formació de fibres que resulten ser les responsables de l'atrapament del dissolvent on prèviament ha estat dissolta la molècula. D'aquesta forma, i després de l'evaporació del dissolvent, el xerogel resultant (gel sec) queda constituït per un entramat de fibres, les quals es dipositaran sobre qualsevol superfície independentment de la funcionalització que aquesta presenti.

El Dr. Amabilino i col·laboradors han descrit un compost que forma gels en dissolvents orgànics com hexà, decà i ciclohexà (**Figura 184**). Aquest descobriment els ha permès poder generar fibres sobre diferents superfícies i els ha ajudat a demostrar, experimentalment, l'aplicació que aquestes nanofibres tenen com a conductors de càrrega un cop dopades. Tractaments tèrmics fets sobre aquestes nanofibres ja dopades, també han permès

descobrir el comportament metàl·lic que algunes d'aquestes adopten al fer passar corrent a través d'elles.<sup>173</sup>



**Figura 184.** A la part superior es mostra l'estructura química del derivat TTF amb grups amida així com una fotografia del organogel format en hexà. A la part inferior es mostra una imatge de AFM (esquerra) i de TEM (dreta) del xerogel

Així doncs, aquest mètode permet la formació de nanofibres, amb base de TTF, sobre diferents substrats i la generació d'un film prim constituït de nanofibres que condueixen electricitat. El sistema d'enllaços d'hidrogen actua com una bastida adequada que resulta clau en la formació de nanofibres conductores. La simplicitat d'aquest mètode fa que aquests compostos presentin aplicacions interessants dins de l'electrònica molecular.

<sup>173</sup> Puigmartí-Luis, J.; Laukhin, V.; Pérez del Pino, Á.; Vidal-Gancedo, J.; Rovira, C.; Laukhina, E.; Amabilino, D. B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 238-241 i les seves referències

## Capítol 7: Introducció

Amb aquests precedents en ment, va sorgir la idea d'iniciar una col·laboració amb el grup del Dr. Amabilino. Així, ens vam proposar funcionalitzar TTFs amb derivats ciclobutànics que incloguessin la funció amida. La intenció era generar estructures helicoïdals quirals que permetessin la formació de gels, per poder estudiar així les propietats d'aquests com a possibles conductors.

La formació de materials multifuncionals amb aquestes propietats constitueix un repte en el qual treballen molts grups arreu del món.<sup>174</sup>

---

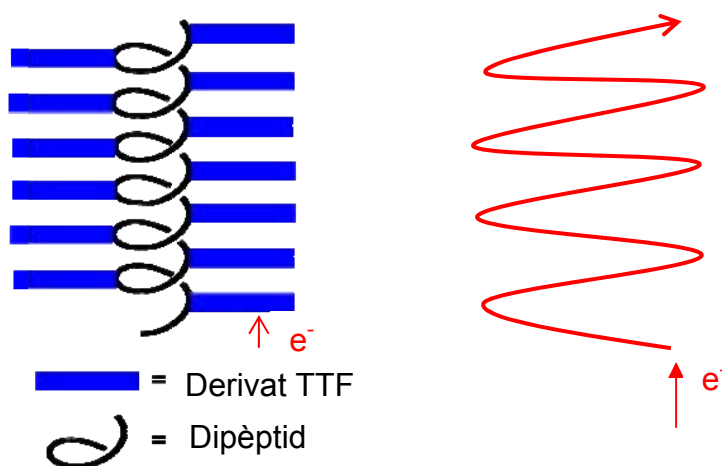
<sup>174</sup> Gorman, C. B.; Carroll, R. L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 4378

## 7.2 Objectius

Donat l'elevat interès que han suscitat en els darrers anys els compostos derivats tetrahidrofulvalens (TTF) i en col·laboració amb el Dr. Josep Puigmartí del grup del Dr. David Amabilino del CSIC, ens hem establert com a objectius:

- Dissenyar, sintetitzar i estudiar noves molècules orgàniques derivades del TTF capaces de formar agregats que puguin ser quirals gràcies a la incorporació del  $\beta$ -dipèptid *cis*-bis(ciclobutànic) **19**.

Dins d'aquest objectiu pretenem dissenyar una molècula derivada de TTF que pugui originar agregats helicoïdals que presentin propietats físico-químiques noves i que puguin tenir aplicacions en electrònica molecular. La intenció és que el  $\beta$ -dipèptid *cis*-bis(ciclobutànic) indueixi una estructuració quiral a través de la qual es pugui produir una transferència de càrrega com a conseqüència de les propietats intrínseques dels derivats TTF. A la **Figura 185** es presenta una esquematització del que seria el procés.



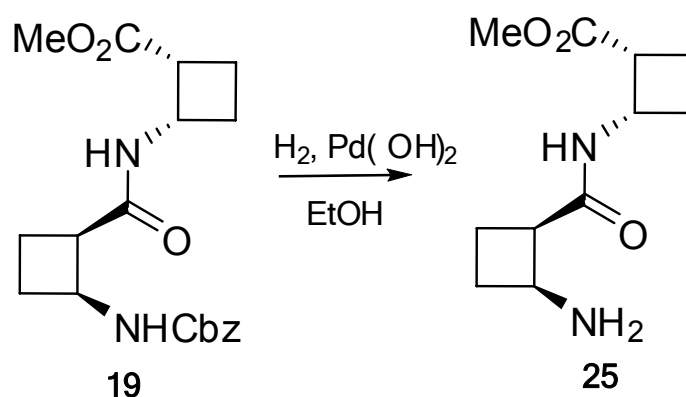
**Figura 185.** Esquematització del procés de transferència de càrrega desitjat



## 7.3 Resultats i Discussió

### 7.3.1 Síntesi del derivat TTF- *bis*(ciclobutànic), **63**.

Per la nostra part, per tal de sintetitzar aquest compost derivat TTF **63**, s'ha obtingut el  $\beta$ -dipèptid bis(ciclobutànic) **19**, segons la ruta descrita al Capítol 2. Una vegada obtingut aquest  $\beta$ -dipèptid **19** s'ha procedit a la desprotecció del carbamat de benzil per obtenir l'amina lliure **25**. Per dur a terme aquesta desprotecció s'ha dissolt el  $\beta$ -dipèptid **19** en etanol al 96 % i s'ha utilitzat hidròxid de pal·ladi com a catalitzador. Seguidament s'ha deixat el cru agitant durant 12 hores sota una pressió d'hidrogen de 4 atm. D'aquesta manera i després de filtrar el cru de reacció a través de Celite® s'obté l'amina lliure **25** amb un rendiment quantitatiu. (**Esquema 42**)



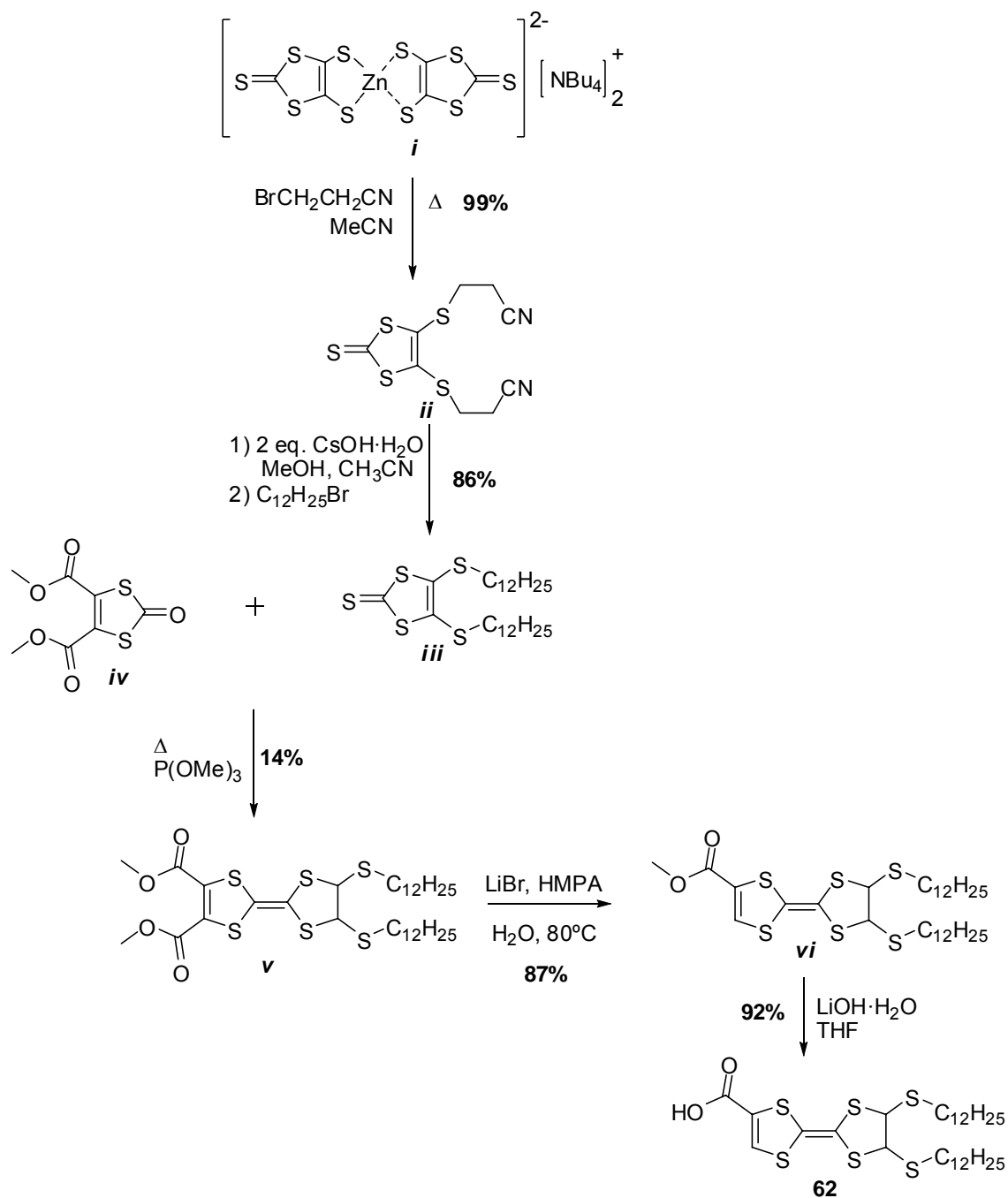
**Esquema 42.** Obtenció de l'amina **25**

Una vegada obtinguda l'amina lliure **25** s'ha dut a terme un acoblament en condicions clàssiques amb un compost derivat de TTF, **62**, funcionalitzat



## Capítol 7: Resultats i discussió

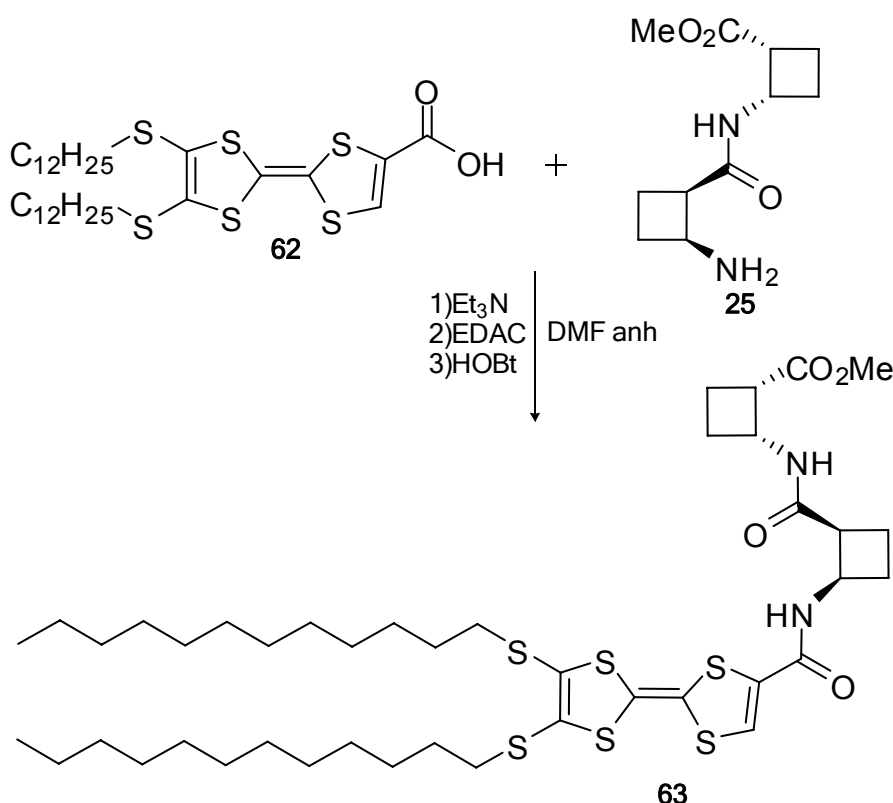
com a àcid i sintetitzat pel Dr. Josep Puigmartí.<sup>175</sup> La ruta sintètica emprada per a l'obtenció d'aquest àcid es mostra a L'Esquema 43.



Esquema 43. Obtenció de l'àcid TTF 62

<sup>175</sup>(a) Abdel- Mottaleb, M. M. S.; Gomar-Nadal, E.; Surin, M.; Uji-I, H.; Mamdouh, V.; Veciana, J.; Lemaur, V.; Rovira, C.; Cornil, J.; Lazzaroni, R.; Amabilino, D. B.; De Feyter, S.; De Schryver, F. C.; *J. Mater. Chem.*, **2005**, 15, 4601. (b) Puigmartí-Luis, P., **2007**, *Tesi Doctoral titulada "Organitzacions de tetratiafulvalens en monocapes i fils"*, Institut de Ciència de Materials de Barcelona.

Així doncs, seguint la metòdica àmpliament utilitzada en el nostre grup de recerca per realitzar acoblaments peptídics, s'ha procedit a dissoldre l'àcid **62** i l'amina **25** en DMF anhidre. Seguidament s'ha addicionat trietilamina, EDAC com a agent deshidratant i HOBt com a catalitzador. La reacció s'ha deixat agitant sota atmosfera de nitrogen i a temperatura ambient durant 8 dies. El cru de reacció obtingut s'ha purificat mitjançant cromatografia en columna i s'ha obtingut el producte **63** amb gairebé un 32 % de rendiment. (**Esquema 44**)



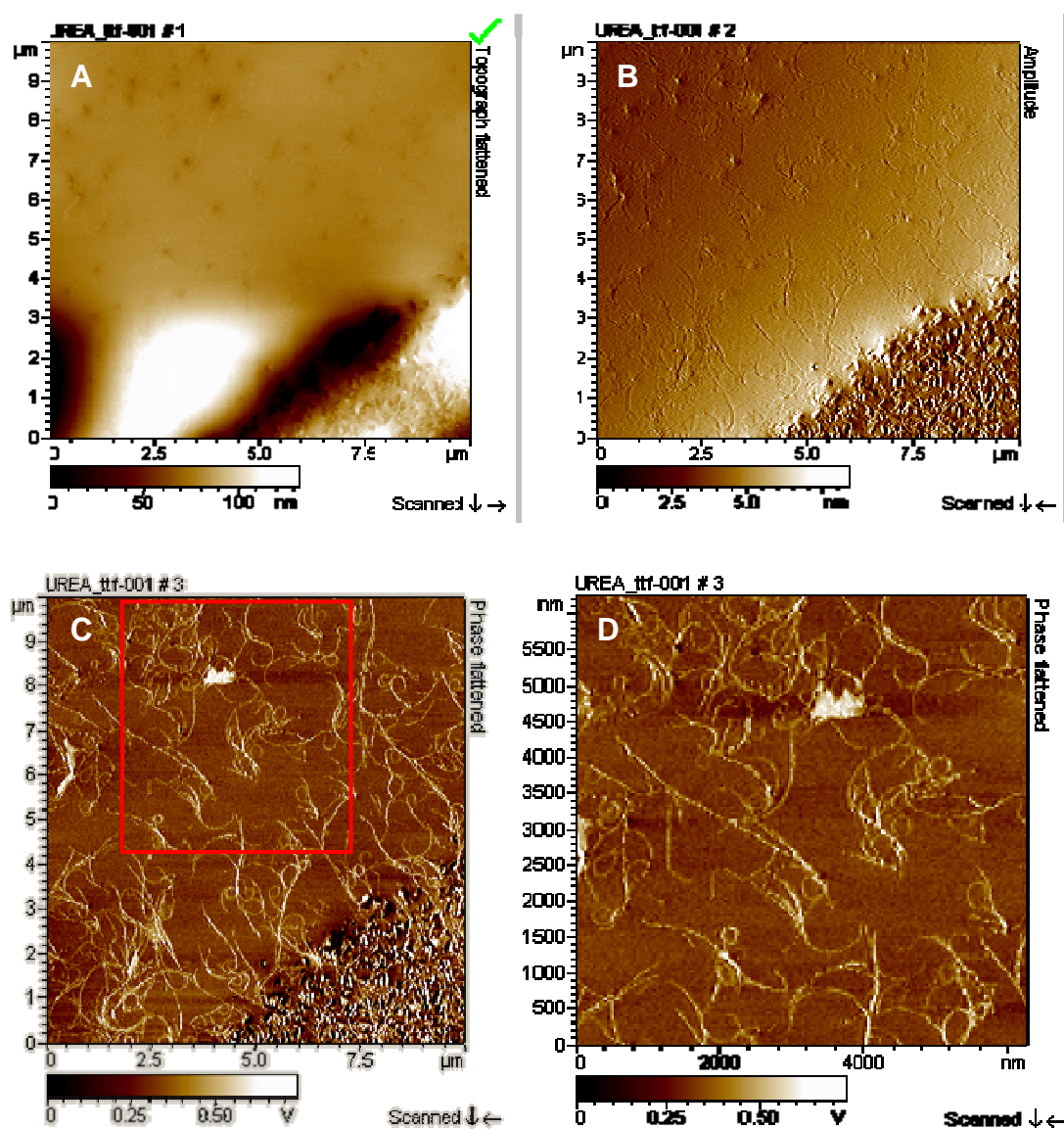
**Esquema 44.** Obtenció del  $\beta$ -dipèptid *bis*(ciclobutànic)-TTF derivat **63**

Per dur a terme una caracterització completa del producte **63** s'han realitzat els experiments necessaris per RMN ( $^1H$ ,  $^{13}C$ , HSQC editat). (Veure *Annex 3: Experiments de RMN*)

### 7.3.2 Estudi supramolecular del derivat TTF-bis(ciclobutànic), 63

Per tal d'estudiar aquest compost **63**, a nivell supramolecular, s'ha començat realitzant experiments de AFM amb l'objectiu d'estudiar la morfologia i la mida de les estructures terciàries que aquest pogués generar.

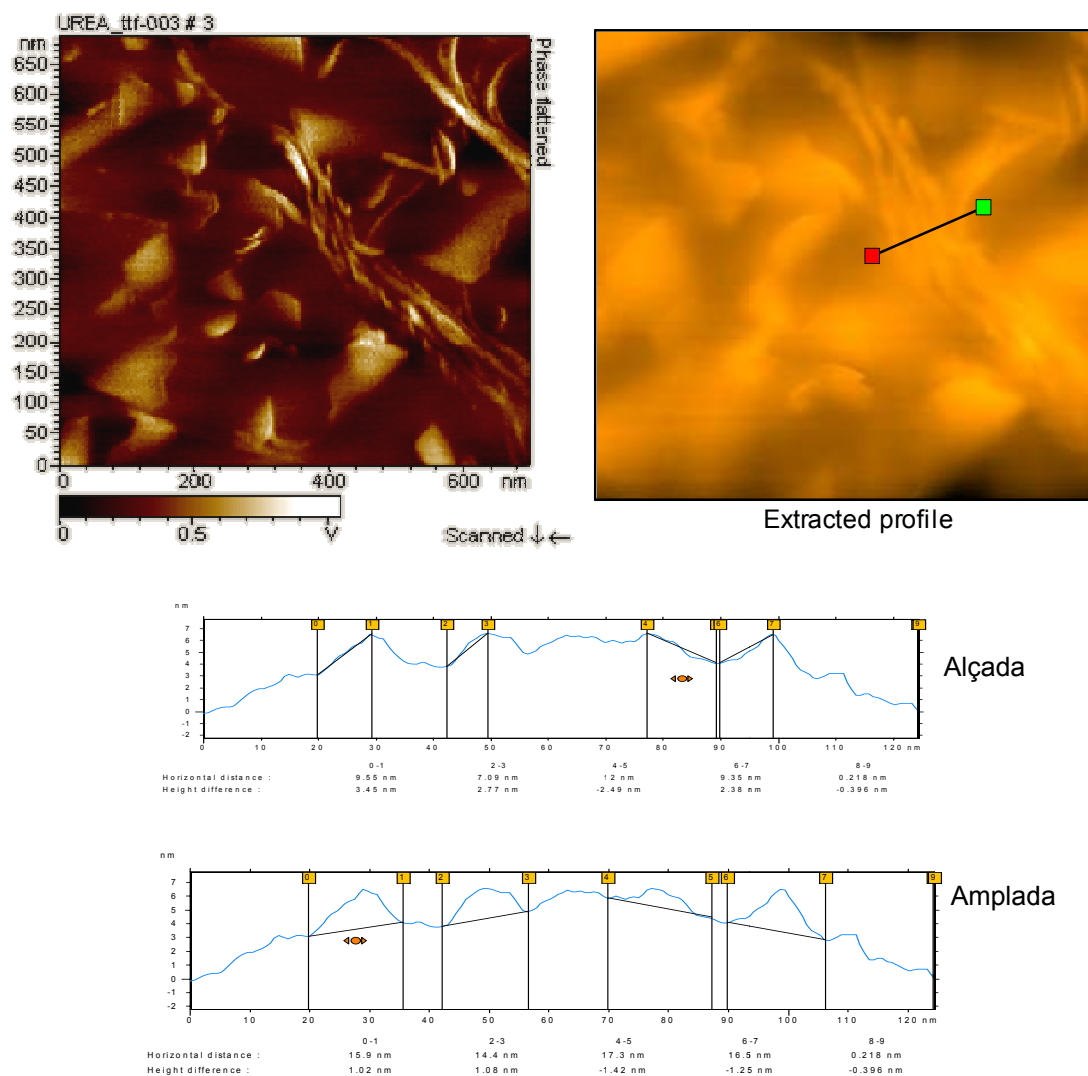
Així doncs, s'ha començat analitzant una mostra dissolta en cloroform de concentració 0.14 mM. (**Figura 186**)



**Figura 186.** Les imatges **A**, **B** i **C** són la topografia, amplitud i fase, respectivament d'una solució 0.14 mM del compost **63** sobre grafit. La imatge **D** mostra una ampliació de la zona marcada a **C**.

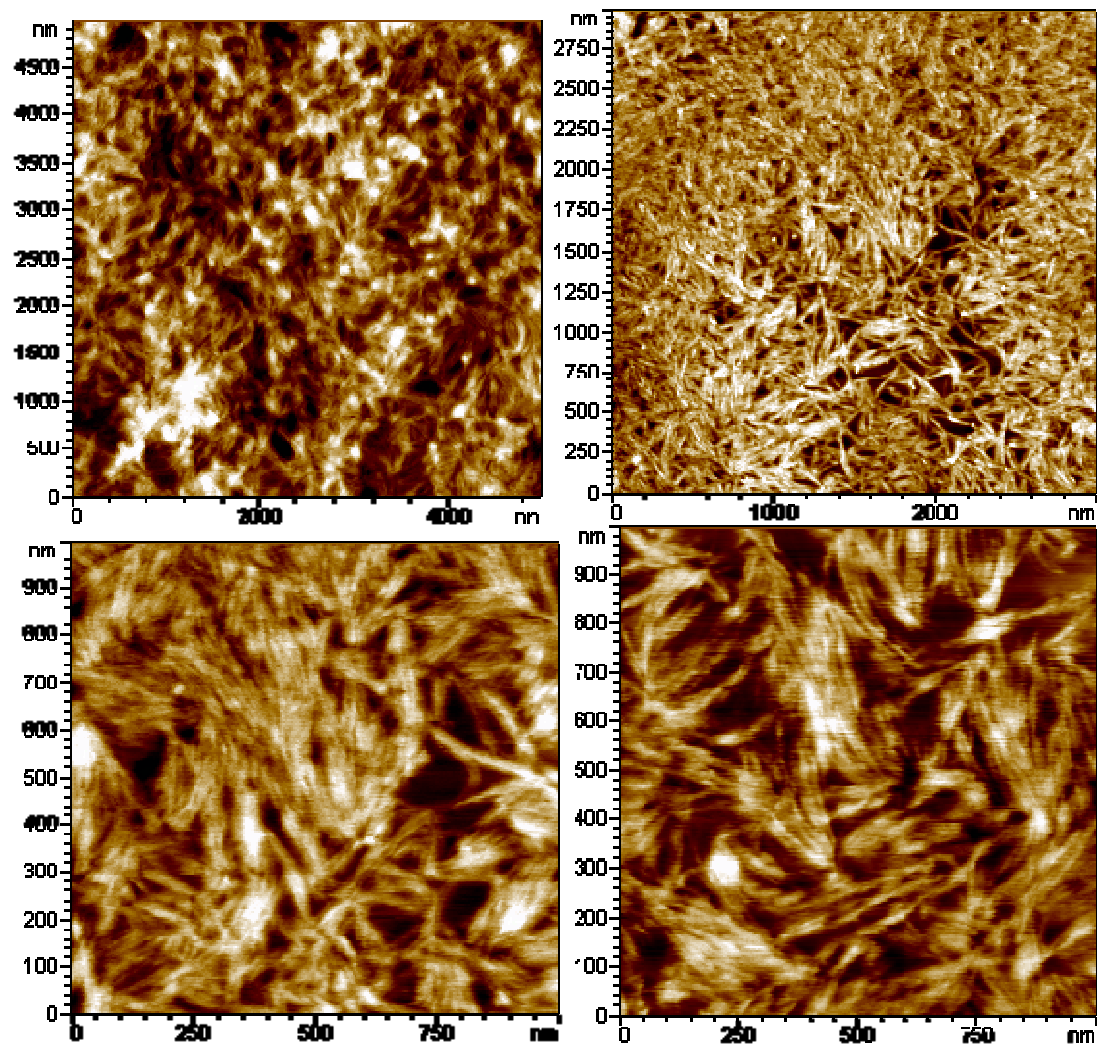
D'aquesta manera, s'ha observat com aquest compost adopta clarament una morfologia fibril·lar entrecreuada molt definida i homogènia. A la **Figura 186** es pot apreciar una zona on la mostra es troba molt més concentrada, que correspon al centre de la gota depositada. Conseqüentment al voltant d'aquest punt central es pot observar una població menor de fibres, apreciand-se millor la morfologia d'aquestes.

Per tal de mesurar les dimensions d'aquestes fibres, s'ha seleccionat una zona de la reixeta on es pot observar el que sembla un manat aïllat de fibres entrelaçades. Al mesurar aquest manat hem obtingut les següents mides:  $2.77 \pm 0.48$  nm d'alçada i  $16.02 \pm 1.23$  nm d'amplada. (**Figura 187**)



**Figura 187.** A la part superior a l'esquerra es mostra la imatge topogràfica i a la dreta la fase d'una solució 0.14 mM ( $\text{CHCl}_3$ ) del compost **63** sobre grafit. A la part inferior es mostren les mesures realitzades de les fibres.

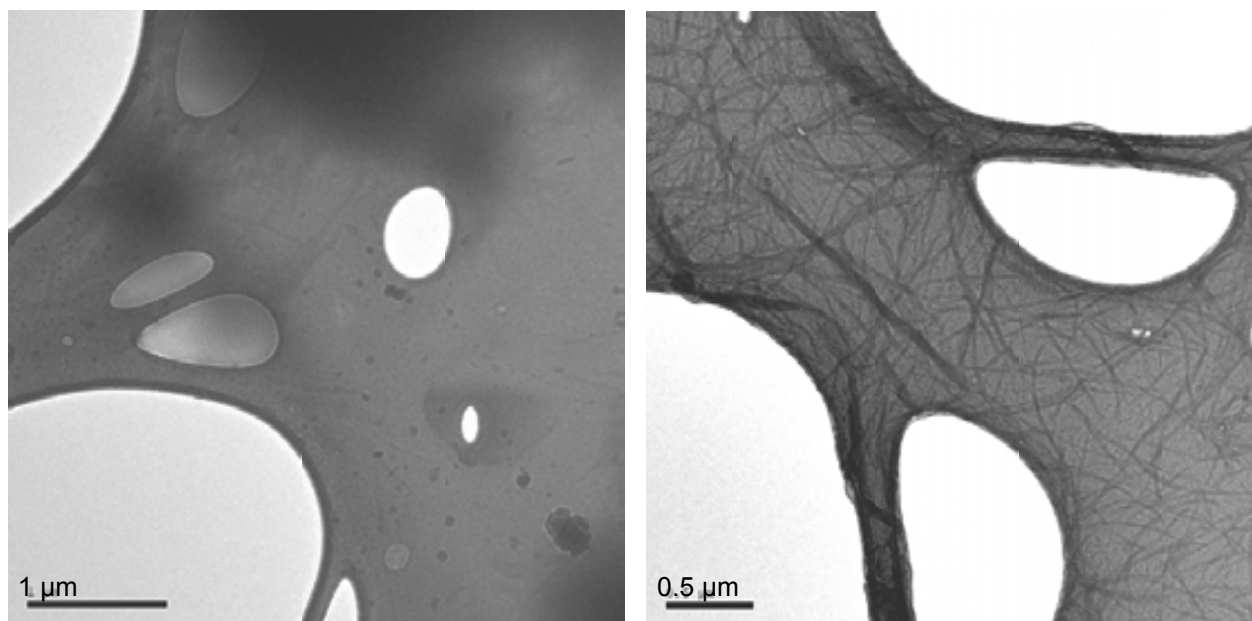
Seguidament s'ha realitzat un experiment d'AFM d'una mostra d'aquest mateix compost més diluïda. Així, hem obtingut les imatges que es mostren a la **Figura 188**.



**Figura 188.** Imatges d'una solució 0.028 mM en  $\text{CHCl}_3$  de **63** sobre grafit

Tal com s'observa en aquestes imatges, al diluir la mostra es pot apreciar amb més claredat com aquest compost, **63**, origina unes morfologies molt ben definides en forma de manats fibril·lars entrecruats.

Continuant amb aquest estudi supramolecular s'han realitzat també un estudi mitjançant TEM d'aquesta mostra diluïda. (**Figura 189**)



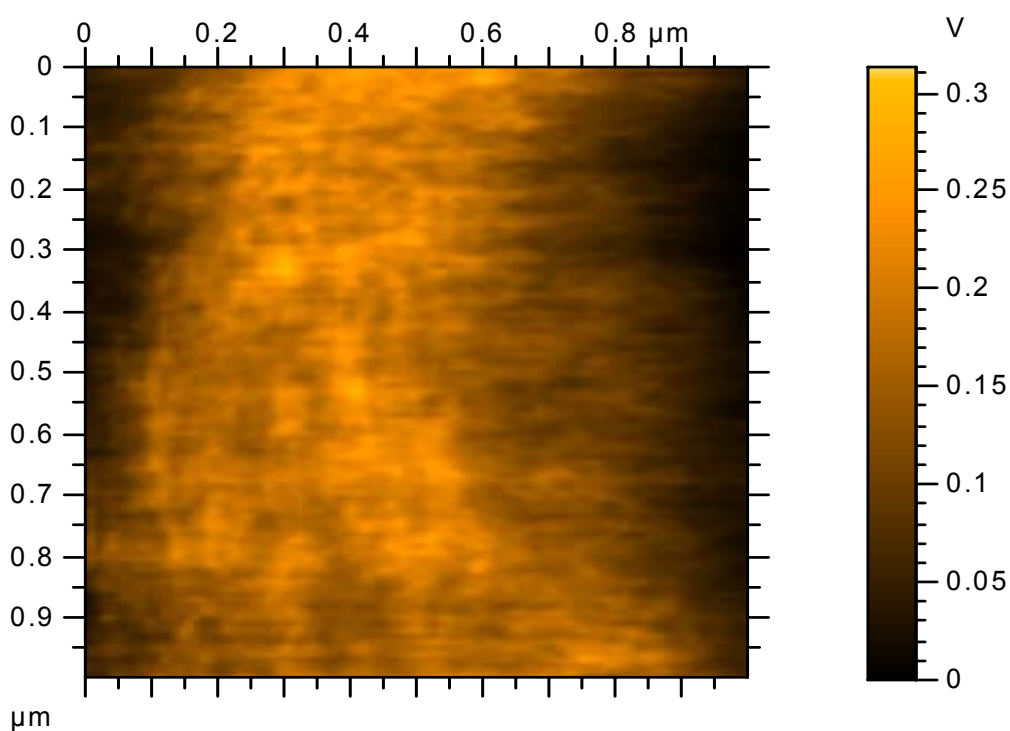
**Figura 189.** Imatges TEM obtingudes d'una solució en cloroform 0.028 mM del compost **63**. Les imatges s'han pres sobre una reixeta recoberta de grafit.

D'aquesta manera, mitjançant TEM es confirma que aquest compost adopta una morfologia fibril·lar.

Cal destacar, que una vegada obtinguts aquests resultats i donat que aquest compost pot ser un bon candidat per actuar com a conductor elèctric, s'ha realitzat l'estudi d'AFM en mode corrent (CS-AFM). Així, s'ha preparat un film a partir de la dissolució concentrada (0.14 mM en cloroform) realitzant repetides deposicions sobre el grafit. El fet de dipositar més d'una gota es fa amb la intenció de generar un film per sobre de 300 nm de gruix. Seguidament, s'ha dopat el material per exposició a vapors de iode durant uns minuts, el que permet la formació del catió radical del donador  $\pi$  electrònic mentre encara queden molècules en el seu estat neutre (veure **Figura 182** p.259). Aquest material de valència mixta és el que s'ha utilitzat per estudiar les propietats elèctriques mitjançant CS-AFM. Aquesta és una tècnica molt utilitzada i poderosa en l'estudi i caracterització de polímers conductors.<sup>176</sup>

<sup>176</sup>(a) Wu, C. G.; Chang, S. S., *J. Phys. Chem. B.*, **2005**, *109*, 825. (b) Alexeev, A.; Loos, J.; Koetse, M. M., *Ultramicroscopy*, **2006**, *106*, 191

D'aquesta manera, s'enregistren imatges de corrent mentre s'aplica una diferència de potencial entre la superfície on es troba la mostra i la punta conductora. Les diferències en el transport elèctric generen una sèrie d'imatges, o mapes de corrent. Els resultats d'aquests estudis mostren com el compost **63** actua com a conductor elèctric, tot i que la imatge de corrent no permet discernir tant clarament les fibres com quan s'ha fet l'estudi en mode acústic de la mateixa. (**Figura 190**)



**Figura 190.** Imatge de CS-AFM del compost **63** sobre grafit, dopat durant 2 minuts amb vapors de iode

## 7.4 Conclusions

S'ha sintetitzat el compost TTF- $\beta$ -dipèptid bis(ciclobutànic), **63**, el qual presenta tots els requisits necessaris per actuar com a conductor elèctric, ja que presenta enllaços amida, els quals poden interaccionar formant enllaços d'hidrogen, i cadenes alquíliques suficientment llargues com per generar estructures nanoscòpiques. A més, el fet que aquest compost inclogui a la seva estructura un  $\beta$ -dipèptid bis(ciclobutànic) confereix quiralitat a l'estructura nanoscòpica generada.

Així, s'ha estudiat estructuralment els agregats formats mitjançant AFM i TEM. La primera tècnica ha permès determinar les mides de les estructures fibril·lars generades, presentant aquestes una morfologia homogènia.

També s'ha realitzat estudis CS-AFM per comprovar de forma qualitativa si aquest compost podia actuar com a conductor elèctric, essent el resultat de l'experiment positiu. Així doncs, sembla que les unitats del compost **63** s'organitzen de manera adequada entre elles per què es generi una banda de transferència electrònica. Donat que tenim un gruix de film aproximadament de 300 nm, i no pas una monocapa, resulta difícil assegurar quina és la disposició de les molècules entre elles i respecte la superfície.





## Conclusions generals

De l'estudi estructural en solució dels  $\beta$ -oligòmers *cis*-poli(ciclobutànics) **19**, **16**, **19**, **32** i **33**, mitjançant RMN, DC i càlculs teòrics, s'ha pogut comprovar com tota aquesta sèrie adopta, en solució, una mateixa conformació estesa, *tipus cinta*. Aquesta ve determinada per la formació d'enllaços d'hidrogen intramoleculars i intraresiduals generant anells de 6 baules. De l'estudi supramolecular d'aquesta sèrie de compostos, mitjançant TEM, AFM i SPFM s'ha observat com aquests s'agreguen donant lloc a xarxes fibril·lars més o menys definides, i com en algun cas han arribat a formar gels.

De l'estudi dels  $\beta$ -dipèptids, incloent residus amb estereoquímica *trans*, (*trans, trans*)-**38** i (*cis, trans*)-**40**, s'ha pogut observar com quan la conformació del primer residu és *trans*,  $\beta$ -dipèptid (*trans,trans*)-**38**, s'observa un anell de 8 membres, com a conseqüència de la formació d'un enllaç d'hidrogen intramolecular i interresidual. Així mateix, aquest compost forma un gel tèrmicament estable. En canvi, quan la conformació del primer residu és *cis*,  $\beta$ -dipèptid (*cis,trans*)-**40**, s'origina la formació d'un anell de 6 baules (semblant als obtinguts en la sèrie *cis*) i en cap cas s'observa gelificació.

D'altra banda, ha estat possible comparar l'empaquetament cristal·lí de les urees **20** i **69**, mitjançant raigs-X, obtenint-se en ambdós casos enllaços d'hidrogen intermoleculars. En el cas de la urea-O<sup>t</sup>Bu **69** s'origina una hèlix que presenta un gir complet cada sis unitats moleculars, i en canvi la urea-OMe **20** dóna lloc a cadenes paral·leles.

També, s'han avaluat biològicament alguns d'aquests pèptids ciclobutànics, com a inhibidors de les CPA i CPB, trobant-se activitats variables.

De l'estudi dels  $\beta$ -aminoàcids i  $\beta$ -pèptids ciclobutílics sintetitzats **52**, **56**, **60** i **61** s'ha pogut comprovar com aquest tipus de compostos presenten tendència a adoptar conformacions menys definides que els  $\beta$ -pèptids poli(ciclobutànics) abans esmentats.

I finalment s'ha obtingut un material mixt quiral, **63**, com a resultat de l'acoblament entre un derivat TTF i un  $\beta$ -dipèptid bis(ciclobutànic), que origina la formació d'estructures nanomètriques fibril·lars i és capaç d'actuar com a conductor orgànic.

## 8.1. Consideracions generals sobre els procediments experimentals

### 8.1.1 Espectroscòpia i espectrometria

Els *espectres de ressonància magnètica nuclear (RMN)* han sigut enregistrats en el Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Els aparells que s'han utilitzat són:

- Dos equips Brucker, models AC 250 i Avance 250, pels espectres de  $^1\text{H}$  a 250 MHz, de  $^{13}\text{C}$  a 62.5 MHz i experiments 2D.
- Un equip Brucker, model ARX 400, pels espectres de  $^1\text{H}$  a 400 MHz i espectres de  $^1\text{H}$  a diferents temperatures a 400 MHz, entre altres.
- Un equip Brucker, model ARX 360, pels espectres de  $^1\text{H}$  a 360 MHz, de  $^{13}\text{C}$  a 90 MHz, experiments de difusió i espectres de  $^1\text{H}$  amb variació de temperatura a 360 MHz.
- Un equip Brucker, model Avance 500, s'ha utilitzat per realitzar espectres de  $^1\text{H}$  a 500 MHz, de  $^{13}\text{C}$  a 125 MHz, espectres de  $^1\text{H}$  a diferents temperatures, així com experiments 1D i 2D.

A la caracterització de cada producte s'indica l'espectrofotòmetre que ha estat utilitzat

Els desplaçaments químics es donen en ppm, utilitzant com referència interna els següents valors:

$\text{CDCl}_3$ :  $\delta = 7.29$  i  $77.00$  ppm per  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  respectivament.

Acetona- $d_6$ :  $\delta = 2.04$  per  $^1\text{H}$ .

## Descripció experimental

Les abreviatures utilitzades per designar la multiplicitat de les senyals són:

s	singlet
d	doblet
dd	doble doblet
ddd	doble doble doblet
t	triplet
dt	doble triplet
m	multiplet
a.c.	absorció complexa

Els *espectres d'Infraroig (IR)* en estat sòlid, han estat enregistrats en un espectrofotòmetre model Bruker Tensor 27 amb un ATR model Golden Gate amb un cristall de diamant d'una sola reflexió.

Els *espectres d'Infraroig (IR)* en solució, han estat enregistrats en un espectrofotòmetre de transformada de Fourier Perkin Elmer, Spectrum One, essent el promig de 4 escombrats.

Els *espectres de masses (EM)*, les *masses d'alta resolució* i els *Anàlisi Elementals (AE)* han estat enregistrats al Servei d'Anàlisi Química d'aquesta Universitat.

### **8.1.2. Cromatografia**

Les *cromatografies en capa fina (CCF)* s'han realitzat sobre cromatofolis Alugram Sil G/UV<sub>254</sub> de 0.25 mm de gruix. Els reveladors emprats han estat:

- irradiació amb làmpada d'UV a una longitud d'ona de 254 nm.
- Sumergint el cromatofoli en una solució de *p*-anisaldehid en medi àcid i etanol, així com en una solució de vainilla en medi àcid i etanol.

Les *cromatografies en columna* a pressió s'han realitzat amb sílica Baker® de 240-400 mesh com a fase estacionària, utilitzant nitrogen com a gas impelent i amb el dissolvent o mescla de dissolvents indicats per cada cas.

### 8.1.3 Utilitatges generals de laboratori

Les *rotacions òptiques específiques*,  $[\alpha]_D$ , s'han determinat en un polarímetre Propol Automates, model Dr. Kermchen i utilitzant-se una cubeta de 0.5 cm de longitud per realitzar les mesures.

Els *punts de fusió* han estat determinats en un bloc Kofler de la marca Reicher.

Les *microdestil·lacions* han estat realitzades en un microdestil·lador de boles giratòries Buchi, model KRV65/30.

Les *hidrogenacions a pressió* han estat realitzades en un hidrogenador model Chemipress 80, dissenyat per Trallero&Schlee.

La *liofilització* de les mostres s'ha realitzat en un liofilitzador model Telstar.

Les *balances* utilitzades han estat:

- balança de precisió (fins a deumil·lèsimes de gram) de la marca Mettler model Toledo AB54.
- Balança granatari (fins la centèsima de gram) de la marca Chyo model MK200B.

El reactiu (-)-verbenona (95% ee) va ser proporcionat per Aldrich i es va utilitzar sense purificació adicional.

Els *dissolvents* han estat utilitzats directament donat que eren d'elevada qualitat (catàleg de subministres de Scharlab: qualitat Multisolvant p. HPLC, ACS ISO), o bé s'han purificat per les metodologies estàndard descrites al Vogel's, *Textbook of practical Organic Chemistry*, Ed. Logman Scientific and Technical, UK, **1989**.

### 8.1.4 Preparació de les mostres per les diferents tècniques microscòpiques

- *Preparació de les mostres per TEM*

Les mostres que s'han analitzat han estat introduïdes al microscopi dipositant-les sobre una reixeta de coure coberta per un film de grafit. La metodologia utilitzada per la preparació d'aquestes mostres és la següent: es

## Descripció experimental

diposita una gota de la solució sobre la reixeta de coure, es deixar reposar 2 minuts i seguidament s'elimina l'excés de solvent. En les mostres que han estat tenyides s'ha addicionat sobre la mostra dipositada a la reixeta una gota de revelador. Aquest revelador utilitzat és una solució aquosa d'acetat d'uranil al 1%. Seguidament es deixa reposar la mostra durant 2 minuts més i a continuació s'elimina l'excés de solvent quedant la mostra preparada per ésser introduïda al microscopi.

En algun cas també s'ha utilitzat reixetes de coure recobertes de carbó. També es van preparar les mostres per deposició en gota però en aquest cas no van ser tractades amb cap agent de tinció.

Les observacions s'han realitzat utilitzant un microscopi electrònic de transmissió Hitachi H-7000 (Hitachi LTD, Tokyo, Japó) amb resolució 2.04 Å i augmentos 1000-600000 X; voltatge d'acceleració 25-125 Kv del Servei de Microscòpia Electrònica de la UAB .

- *Preparació de les mostres per SEM*

Quan s'ha analitzat una mostra de gel "mullat" s'ha depositat una petita fracció d'aquest sobre un film de grafit i s'ha introduït directament al microscopi treballant a pressió elevada (130 Pa). En canvi per realitzar l'estudi del xerogel (gel sec) s'ha dipositat una petita fracció del gel i s'ha deixat assecat a temperatura ambient durant uns 30 minuts, a continuació s'ha procedit a introduir la mostra al microscopi i s'ha treballat en condicions de buit (50 Pa) i amb un voltatge de 5 KV.

Les mesures preses s'han realitzat al Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB). S'ha utilitzat un microscopi Quanta 200 ESEM FEG equipat amb una *field emission gun* (FEG) per optimitzar la resolució espacial. L'instrument es pot utilitzar a pressions elevades (HV), a baixes pressions baixes (LV) (*water vapour injection*) i en mode ambiental de SEM (ESEM).

- *Preparació de les mostres per AFM*

Per preparar les mostres que han estat introduïdes al microscopi s'ha dipositat una gota de la solució, prèviament preparada, sobre el suport i es deixa assecat al buit durant 20 minuts. Passat aquest temps la mostra ja està preparada per ser introduïda al microscopi.

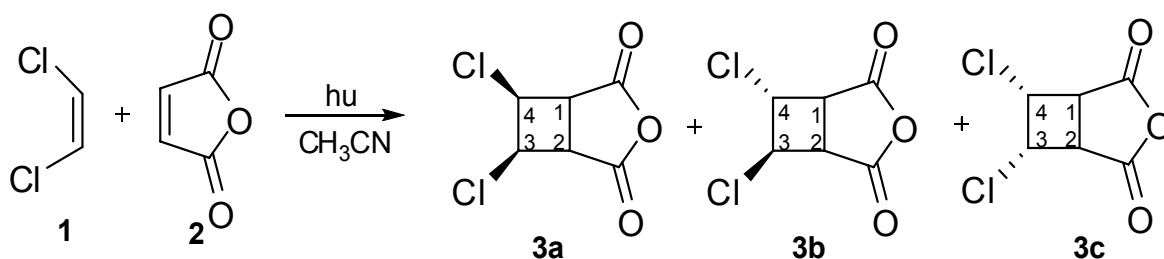
Els estudis per AFM han estat realitzats a l'aire i a temperatura ambient, utilitzant un microscopi AFM Multimode amb controlador Nanoscope IV (Digital Instruments Veeco Metrology Group, Santa Barbara, CA, USA). Totes les imatges han estat enregistrades en mode *tapping*, utilitzant un cantilever rectangular de silici amb *spring* constant de 30 N/m i a una freqüència de ressonància de 300 kHz (Nanosensors, Wetzlar-Blankenfeld, Alemanya) al Servei Científic-Tècnic de la Unitat de Tècniques Nanomètriques de la UB.

Els estudis d'AFM i CS-AFM, realitzats en col·laboració amb el Dr. Josep Puigmartí, han estat enregistrades al Servei de Microscòpia de l'ICMAB utilitzant un microscopi Agilent 4500 SPM (Molecular Imaging).



## 8.2 Síntesi dels compostos

### 8.2.1 Síntesi de l'anhídrid 3,4-diclorociclobutan-1,2-dicarboxílic, **3a**, **b** i **c**



En un reactor de pyrex® es dissolen 2g (20.4 mmols) d'anhídrid maleic **26** en 250 mL d'acetonitril. Aquesta solució es refreda fent circular metanol com a refrigerant per la camisa de quars fins a  $-35^{\circ}\text{C}$  i mantenint el reactor submergit en un bany de metanol connectat a una sonda a  $-50^{\circ}\text{C}$ .

Quan la solució s'ha refredat s'afegeix 4.5 mL (59.6 mmols, 3 equiv.) de 1,2-*cis*-dicloroetilè **25** i es deixa el sistema agitant i irradiant durant 4 hores.

Passat aquest temps s'atura la irradiació, s'evapora el dissolvent sota pressió reduïda i s'obté com un sòlid grogós **3a**, **b** i **c** amb un rendiment quantitatiu.

#### **Dades espectroscòpiques**

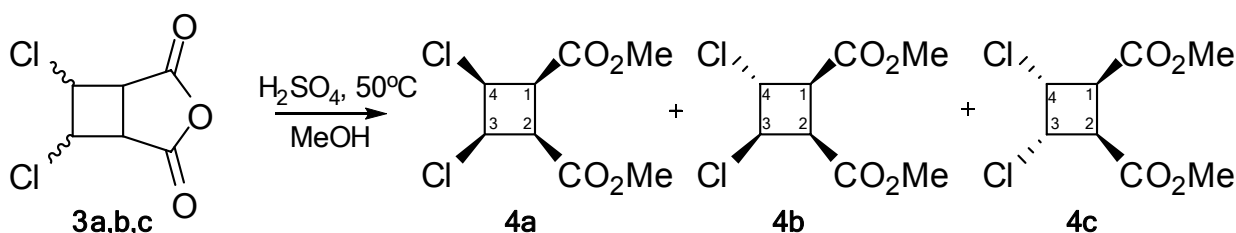
- **<sup>1</sup>H RMN (250 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>)**

**Producte 3a:** 4.30-4.34 (a. c., 2H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>), 5.47-5.51 (a. c., 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>)

**Producte 3b:** 3.85-3.91 (a. c., 1H, H<sub>2</sub>), 4.40-4.49 (a. c., 1H, H<sub>1</sub>), 5.10-5.19 (a. c., 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>)

**Producte 3c:** 4.07-4.09 (a. c., 2H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>), 5.39-5.40 (a. c., 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>)

### 8.2.2 Síntesi del 3,4-diclorociclobutan-1,2-dicarboxilat de dimetil, **4a**, **b** i **c**



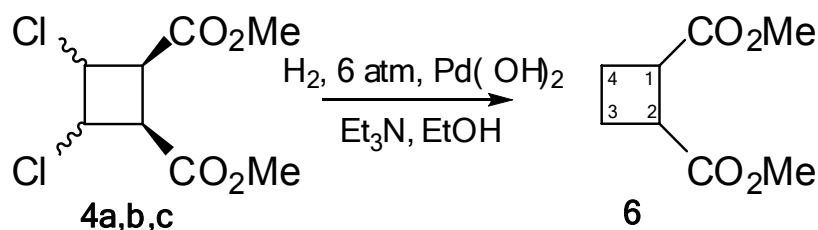
En un baló de 250 mL de capacitat es dissolen 8.5 g (43.6 mmols) de **3a**, **b** i **c** en 85 mL de metanol. A continuació s'afegeix 1.7 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i es deixa la solució agitant a 50-70°C durant 5 hores.

Transcorregut aquest temps s'addicionen 150 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, es fan rentats amb una solució de NaHCO<sub>3</sub> (3x 65 mL) i amb una solució saturada de NaCl (1 x 65 mL). A continuació s'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'evapora l'excés de dissolvent sota pressió reduïda obtenint 9.2 g d'un oli marronós amb un 87% de rendiment.

#### **Dades espectroscòpiques**

- **<sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 3.20-3.28 (dd, *J* = 9.25 Hz, 1H, H<sub>2</sub> **4b**), 3.69-3.71 (a. c., 2H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> **4c**), 3.74 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub> éster metílic **4c**), 3.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub> éster metílic **4b**), 3.76 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub> éster metílic **4a**), 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub> éster metílic **4b**), 3.78-3.81 (a. c., 2H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> **4a**), 3.89 (ddd, *J* = 9.2 Hz, *J'* = 10.1 Hz, 1H, H<sub>1</sub> **4b**), 4.37-4.44 (dd, *J* = 8 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H, H<sub>4</sub> **4b**), 4.83-4.96 (a. c., 5H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> **4a**, H<sub>3</sub> **4b**, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> **4c**)

### 8.2.3 Síntesi del 1,2-ciclobutandicarboxilat de dimetil, **6**



En el recipient hidrogenador proveït d'agitació magnètica es dissolen 6.4g (26.5 mmols) de **4a,b,c** en la mínima quantitat d'etanol al 96% . Seguidament s'afegeix 8.1 mL de Et<sub>3</sub>N i 2.6 g de Pd(OH)<sub>2</sub>/C (40% en pes) i es deixa la solució agitant durant 60 hores a 6 atm de pressió d'hidrogen.

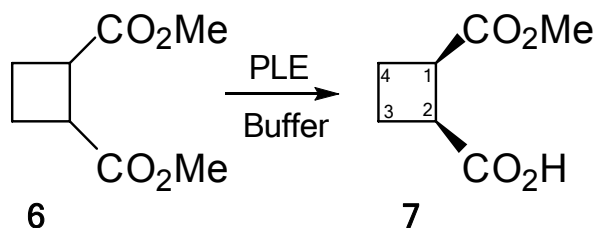
Passat aquest temps, es filtra el cru a través de celite® i es renta amb abundant metanol. Tot seguit es rotavapora el solvent obtenint un sòlid blanc com a residu que es dissol en 100 mL d'aigua. Seguidament es procedeix a fer extraccions de la solució aquosa amb acetat d'etil (3 x 75 mL). La fase orgànica obtinguda s'asseca amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'evapora a pressió reduïda.

Per tal de purificar el cru obtingut es realitza una destil·lació a pressió reduïda (P= 1.0 mbar) a 150°C obtenint com a producte un oli incolor amb un 70% de rendiment.

#### **Dades espectroscòpiques**

- **<sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 2.16 (m, 2H, H<sub>3a</sub>, H<sub>4a</sub>), 2.34 (m, 2H, H<sub>3b</sub>, H<sub>4b</sub>), 3.37 (m, 2H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>), 3.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub> éster metílic).

### 8.2.4 Síntesi de l'àcid 2-metoxicarbonil-(1*R*, 2*S*)-ciclobutan-1-carboxílic, 7



En un vas de precipitats de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 600 mg (3.5 mmols) de **6**, en 50 mL d'una solució tampó preparada a partir de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.1M a pH= 7 i s'addicionen 16 mg (247 unitats) de PLE. Es deixa la solució agitant a temperatura ambient, durant 7 hores, i es va controlant el pH de la solució amb un pH-metre mantenint-ho neutre mitjançant l'addició d'una solució aquosa bàsica de NaOH 1M.

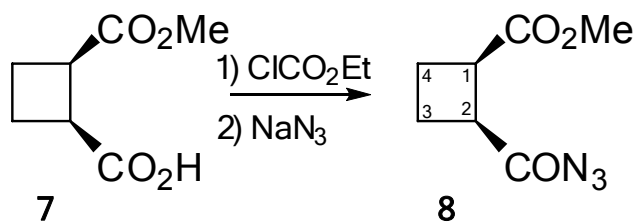
Un cop transcorregut el temps de reacció es realitzen rentats amb èter (3 x 45mL). Seguidament s'acidifica la fase aquosa amb HCl 2M fins a pH= 2 i es fan extraccions amb acetat d'etil (5 x 75mL). La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$ , es filtra i s'evapora al rotavapor obtenint així 495 mg de **7** amb un 91% de rendiment.

#### ***Dades físiques i espectroscòpiques***

- **Punt d'ebullició:** 85°C (0.15 mmHg)
- **$[\alpha]_D$** = -3.6 (*c* 2.36,  $\text{CHCl}_3$ )
- **IR (film):** 3002, 2952, 1729 (C=O), 1110 (C=O)
- **$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 2.19 -8m, 2H,  $\text{H}_{3a}$ ,  $\text{H}_{4a}$ ), 2.37 (m, 2H,  $\text{H}_{3b}$ ,  $\text{H}_{4b}$ ), 3.39 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_2$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  éster metílic).
- **$^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 22.1 ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ), 40.5 ( $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ), 51.8 ( $\text{CH}_3$ ), 173.6 (C=O<sub>éster metílic</sub>), 179.46 (C=O<sub>àcid carboxílic</sub>)

## Descripció experimental

### 8.2.5 Síntesi del 2-azidocarbonil-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil, **8**



En un baló de reacció de 50 mL de capacitat es dissolen 657 mg (4.2 mmols) de **30** en 20 mL d'acetona anhidre. S'addicionen 0.8 mL de Et<sub>3</sub>N i 0.6 mL (6.3 mmols, 1.3 equiv.) de cloroformiat d'etil. El sistema es deixa agitant a 0°C durant 3 hores sota atmosfera de nitrogen.

Passat aquest temps s'afegeixen 454 mg (6.9 mmols, 1.6 equiv.) de NaN<sub>3</sub> dissolts en 10 mL d'aigua i es deixa la solució agitant a temperatura ambient durant 1h i 30 min.

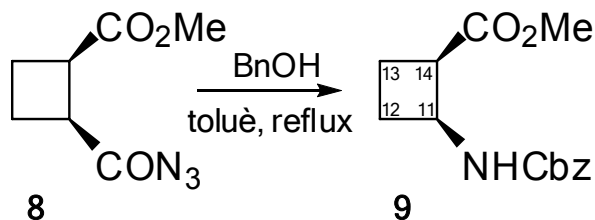
Un cop el temps de reacció ha finalitzat, es realitzen extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 x 45 mL), s'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'evapora al rotavapor. S'obtenen així 725 mg del producte **8** com un oli groguenc amb un 95% de rendiment.

Donada la inestabilitat intrínseca d'aquesta azida **8**, es continua la ruta sintètica sense purificació addicional.

### ***Dades físiques i espectroscòpiques***

- IR (film): 3004, 2952, 2137 (N<sub>3</sub>), 1736 (C=O éster), 1173 (C=O)
- <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.16 (m, 4H, H<sub>3a,b</sub>, H<sub>4a,b</sub>), 2.38 (m, 2H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>), 3.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub> éster metílic)
- <sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 23.1, (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 42.4 (C<sub>2</sub>), 44.1 (C<sub>1</sub>), 52.7 (CH<sub>3</sub> éster metílic), 175.3 (C=O éster), 182.1 (C=O azida)

### 8.2.6 Síntesi del 2-benziloxicarbonilamino-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil, **9**



En un baló de reacció de 25 mL de capacitat es dissolen 300 mg (1.6 mmols) de l'azida **8** en 8 mL de toluè. A continuació s'addicionen 0.4 mL (3.6 mmols, 2.1 equiv.) d'alcohol benzílic i s'escalfa a reflux durant 3h i 30 min., de mentres la reacció es controla per espectroscopia d'infraroig fins que desapareix la senyal d'azida.

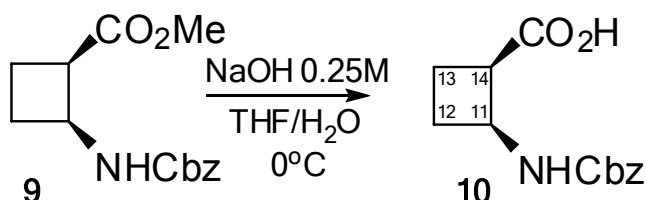
Passat aquest temps s'evapora el dissolvent al buit i es liofilitza el producte per tal d'eliminar l'excés d'alcohol. El cru es purifica per cromatografia en columna utilitzant com a eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i s'obtenen 355 mg del producte **9** amb un 82% de rendiment.

#### ***Dades físiques i espectroscòpiques***

- **Punt d'ebullició:** 155°C (0.05 mmHg)
- **[α]<sub>D</sub>** = -83 (c 2.05, CHCl<sub>3</sub>)
- **IR (film):** 3355 (NH), 2952, 1723 (C=O), 1518 (C-O)
- **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1.97 (m, 2H, H<sub>12a</sub>, H<sub>13a</sub>), 2.31 (m, 2H, H<sub>12b</sub>, H<sub>13b</sub>), 3.35 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 3.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub> éster metílic), 4.52 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub> carbamat), 5.65 (s. Ample, 1H, NH), 7.32 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)
- **<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 19.0 (C<sub>13</sub>), 30.2 (C<sub>12</sub>), 45.5 (C<sub>14</sub>), 46.6 (C<sub>11</sub>), 52.2 (CH<sub>3</sub> éster metílic), 67.15 (CH<sub>2</sub> carbamat), 128.6 (C<sub>O</sub>), 129.0 (C<sub>m</sub>, C<sub>p</sub>), 137.0 (C<sub>O</sub>), 155.8 (C=O<sub>carbamat</sub>), 173.5 (C=O<sub>éster</sub>)

## Descripció experimental

### 8.2.7 Síntesi de l'àcid 2-benzilcarbonilamino-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxílic, **10**



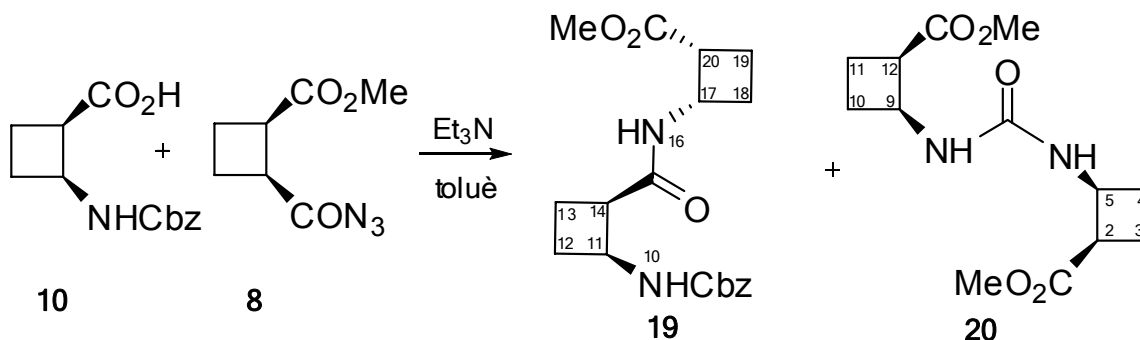
En un baló de reacció de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, es dissolen 130 mg (0.5 mmols) de **9** en 5 mL de THF i 10 mL d'aigua. Tot seguit s'afegeixen 4.2 mL d'una solució aquosa bàsica de NaOH 0.25 M i es deixa el sistema agitant a 0°C durant 1 hora.

Transcorregut aquest temps es procedeix al tractament de la reacció fent rentats amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL) i s'acidifica la fase aquosa amb HCl 2M fins a pH=2. Seguidament es realitzen extraccions amb AcOEt (3 x 20 mL), s'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'evapora al rotavapor obtenint l'àcid **10** amb un rendiment quantitatiu. Aquest àcid es pot purificar per cromatografia en columna utilitzant com a eluent AcOEt.

#### ***Dades físiques i espectroscòpiques***

- **[α]<sub>D</sub>** = -98 (c 1.1, MeOH)
- **IR (sòlid)**: 3433, 3353, 2959, 1711 (C=O), 1687, 1433, 1155
- **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 2.11 (m, 2H, H<sub>12a</sub>, H<sub>13a</sub>), 2.36 (m, 2H, H<sub>12b</sub>, H<sub>13b</sub>), 3.42 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 4.56 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub> carbamat), 6.57 (s. Ample, 1H, NH), 7.41 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)
- **<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 17.9 (C<sub>13</sub>), 28.4 (C<sub>12</sub>), 45.0 (C<sub>14</sub>), 46.5 (C<sub>11</sub>), 67.7 (CH<sub>2</sub> carbamat), 127.6 (C<sub>O</sub>), 128.2 (C<sub>m</sub>, C<sub>p</sub>), 155.2 (C=O<sub>carbam</sub>), 174.6 (C=O<sub>àcid carboxílic</sub>)

### 8.2.8 Síntesi del $\beta$ -dipèptid bisciclobutànic **19**



En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, un refrigerant de reflux i corrent de nitrogen, es dissolen 236 mg (0.5 mmols, 1.5 equiv.) de l'àcid **10** en 5 mL de toluè anhidre i s'afegeix 0.13 mL de Et<sub>3</sub>N. La solució es deixa agitant a temperatura ambient durant 15 minuts. Passat aquest temps s'afegeix mitjançant canulació 110 mg (0.6 mmols) de l'azida **8** dissolta en 5 mL de toluè i es deixa el sistema agitant durant 2 hores a 100°C. L'evolució de la reacció es segueix mitjançant espectroscopia d'infraroig.

Un cop el temps de reacció ha finalitzat, es deixa refredar el sistema i s'evapora el dissolvent sota pressió reduïda. Seguidament es purifica el cru de reacció per cromatografia en columna utilitzant com a eluent una barreja d'hexà:acetat d'etil 3:2. Com a resultat d'aquesta cromatografia s'obté el producte **19** com un sòlid blanc amb un marge de rendiment del 20-42% i el producte **20** també com un sòlid blanc amb un marge del 33-55% de rendiment.

#### **Dades físiques i espectroscòpiques de 19**

- **Punt de fusió:** 79-80°C (AcOEt/pentà)
- **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**= -167 (c 1.06, MeOH)
- **IR (sòlid):** 3304 (NH), 2948 (CH), 1714 (C=O), 1655 (C=O), 1553, 1526
- **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1.94 (m, 2H, H<sub>12a</sub>, H<sub>13a</sub>), 2.05 (m, 2H, H<sub>18a</sub>, H<sub>19b</sub>), 2.31 (m, 1H, H<sub>18b</sub>), 2.46 (m, 3H, H<sub>12b</sub>, H<sub>13b</sub>, H<sub>19b</sub>), 3.17 (m, 1H,



## Descripció experimental

- H<sub>20</sub>), 3.39 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 3.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub> éster metílic), 4.48 (q,  $J = 8.7$  Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 4.74 (q,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H<sub>17</sub>), 5.03 (d,  $J = 12$  Hz, 1H, H<sub>carbamat</sub>), 5.11 (d,  $J = 12$  Hz, 1H, H<sub>carbamat</sub>), 5.90 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, NH<sub>10</sub>), 6.54 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, NH<sub>16</sub>), 7.35 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)
- **<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 18.5 (C<sub>19</sub>), 19.1 (C<sub>13</sub>), 29.2 (C<sub>12</sub>), 29.5 (C<sub>18</sub>), 44.0 (C<sub>14</sub>), 44.4 (C<sub>20</sub>), 46.1 (C<sub>11</sub>), 46.4 (C<sub>17</sub>), 51.7 (CH<sub>3</sub> éster metílic), 66.5 (CH<sub>2</sub> carbamat), 127.9 (C<sub>arom</sub>), 128.0 (C<sub>arom</sub>), 128.4 (C<sub>arom</sub>), 136.4 (C<sub>ipso</sub>), 155.6 (C=O carbamat), 172.2 (C=O peptídic), 174.6 (C=O éster)
  - **Anàlisi elemental:**

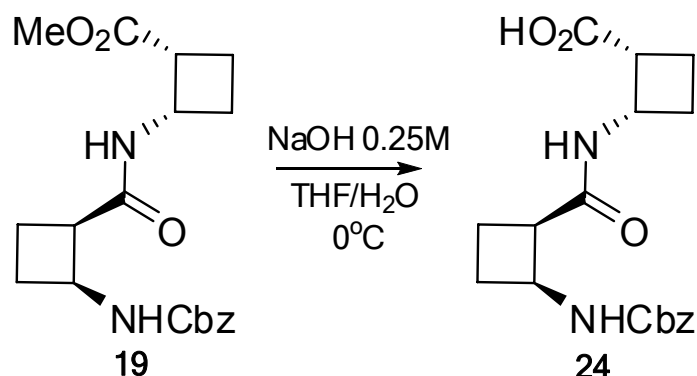
Calculat per a C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> :	C: 63.30%	H: 6.72%	N: 7.77%
Experimental:	C: 63.41%	H: 6.89%	N: 7.49%

## ***Dades físiques i espectroscòpiques de 20***

- **Punt de fusió:** 164-166°C (AcOEt/pentà)
- **[α]<sub>D</sub>:** -173 (c 0.53, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)
- **IR (sòlid):** 3300 (NH), 2950 (CH), 1725 (C=O), 1715 (C=O), 1650 (C=O)
- **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1.90-2.02 (m, 4H, H<sub>3a</sub>, H<sub>4a</sub>, H<sub>11a</sub>, H<sub>10a</sub>), 2.17-2.41 (a. c., 4H, H<sub>3b</sub>, H<sub>4b</sub>, H<sub>11b</sub>, H<sub>10b</sub>), 3.38 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>12</sub>), 3.69 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub> éster metílic), 4.59 (dt,  $^3J_{H5,H4/H9,H10} = 16.6$  Hz,  $^3J_{H5,H2/H9,H12} = 27.2$  Hz, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>9</sub>), 5.40 (d,  $^3J_{H6,H5/H8,H9} = 8$  Hz, 2H, NH<sub>6</sub>, NH<sub>8</sub>)
- **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 18.8 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 45.2 (C<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>12</sub>), 51.8 (2CH<sub>3</sub> éster metílic), 155.7 (C=O peptídic), 175.2 (C=O éster metílic)
- **Anàlisi elemental:**

Calculat per a C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> :	C: 54.92%	H: 7.09%	N: 9.85%
Experimental:	C: 54.65%	H: 7.22%	N: 9.95%

8.2.9 Síntesi de l'àcid del  $\beta$ -dipèptid *bis*(ciclobutànic), **24**

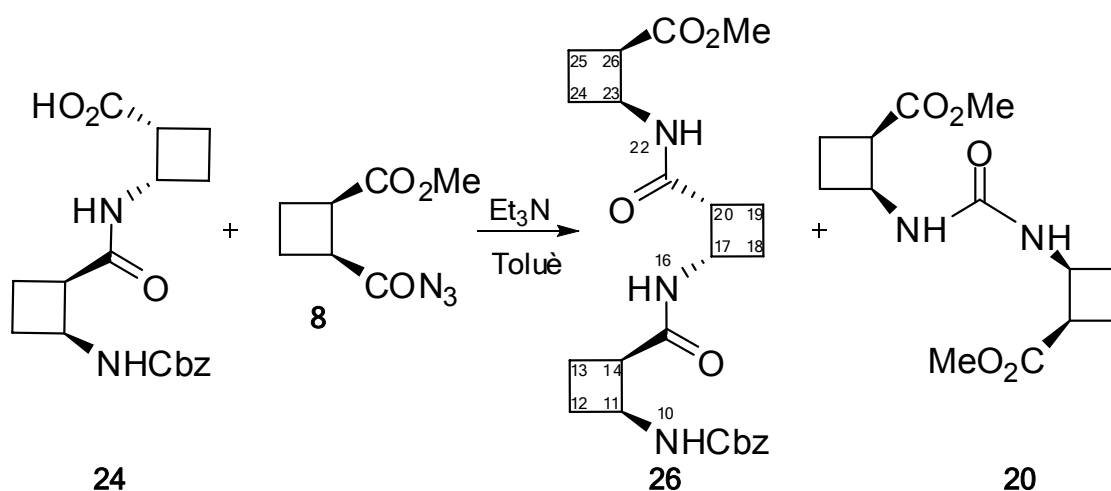


En un baló de 100 mL i proveït d'agitació magnètica es dissolen 365 mg (1.01 mmols) de **34** en 2.1 mL de THF i 21 mL d'aigua. Seguidament s'addicionen 9 mL d'una solució aquosa bàsica de NaOH 0.25M i es deixa la solució agitant a 0°C durant 4 h i 30 min.

Passat aquest temps es fan rentats amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL), s'acidifica la fase aquosa fins a pH=2 afegint una solució de HCl 2M i a continuació es realitzen extraccions amb AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$ , es filtra a través d'un filtre de plecs i s'evapora a pressió reduïda. S'obtenen 310 mg del producte **36** amb un rendiment del 88%.

Aquest producte s'utilitza directament en l'etapa següent sense purificació addicional una vegada s'ha comprovat per  $^1\text{H}$ -RMN la desaparició de les senyals característiques dels protons de l'éster metílic (3.66 ppm).

### 8.2.10 Síntesi del $\beta$ -tripèptid ciclobutànic, **25** (via Curtius)



En un baló de 50 mL de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissol 310 mg (0.89 mmols, 1.17 equiv.) de l'àcid **24** en 10 mL de toluè anhidre. A continuació s'afegeixen 0.15 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  i es deixa agitant uns 15 minuts. Passat aquest temps s'afegeix 140 mg (0.76 mmols) de l'azida **8** dissolta en 15 mL de toluè i es deixa la solució agitant a  $100^\circ\text{C}$  durant 6 hores.

Una vegada transcorregut aquest temps s'atura la reacció i s'evapora el toluè a pressió reduïda. Seguidament s'afegeix 50 mL d'acetat d'etil i es fan rentats amb una solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 15 mL). La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$ , es filtra i es rotavapora obtenint 180 mg del tripèptid **26** amb un rendiment del 51.5% així com la urea **20** amb un 46% de rendiment.

#### **Dades físiques i espectroscòpiques**

- IR (sòlid): 3302 (NH), 2948 (C-H), 1700 (C=O), 1651 (C=O), 1541 (C-O)
- $[\alpha]_D = -45.73$  (c 1.64,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )
- $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.85-2.07 (m, 4H,  $\text{H}_{12a}$ ,  $\text{H}_{13a}$ ,  $\text{H}_{18a}$ ,  $\text{H}_{19a}$ )  
2.12-2.38 (m, 4H,  $\text{H}_{12b}$ ,  $\text{H}_{13b}$ ,  $\text{H}_{18b}$ ,  $\text{H}_{19b}$ ), 3.15 (m, 2H,  $\text{H}_{14}$ ,  $\text{H}_{20}$ ), 3.39 (m, 1H,  $\text{H}_{26}$ ), 3.69 (s, 3H, OMe), 4.48 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 4.63-4.79 (m, 2H,  $\text{H}_{17}$ ,

H<sub>23</sub>), 5.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub> carbamat), 5.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, NH<sub>10</sub>), 6.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, NH<sub>22</sub>), 6.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, NH<sub>16</sub>), 7.34 (m, 5H, H<sub>arom.</sub>)

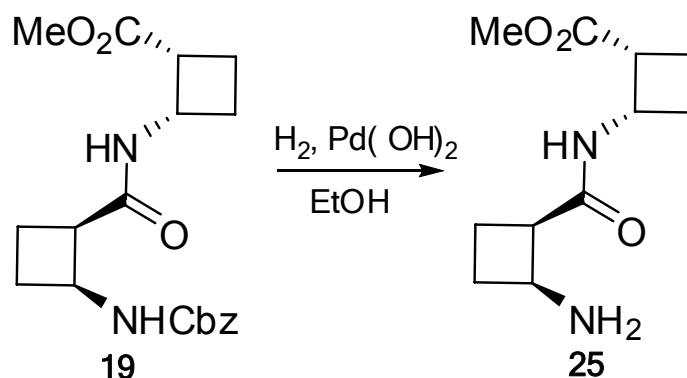
- **<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 19.8, 20.1, 20.1, 30.1, 30.2, 30.8, 44.8, 45.3, 45.4, 46.6, 47.0, 47.2, 52.7 (CH<sub>3</sub> èster metílic), 66.5 (CH<sub>2</sub> carbamat), 128.9, 129.4 (C<sub>aromàtics</sub>), 137.5 (C<sub>ipso</sub>), 156.3 (C=O carbamat), 173.2 (C=O peptídic), 173.2 (C=O peptídic), 175.6 (C=O èster).

- **Anàlisi elemental:**

Calculat per a C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>:      C: 63.00%    H: 6.83%    N: 9.18%

Experimental:                      C: 63.13%    H: 6.75      N: 9.19%

**8.2.11 Síntesi de l'amina del  $\beta$ -dipèptid *bis*(ciclobutànic), **25****

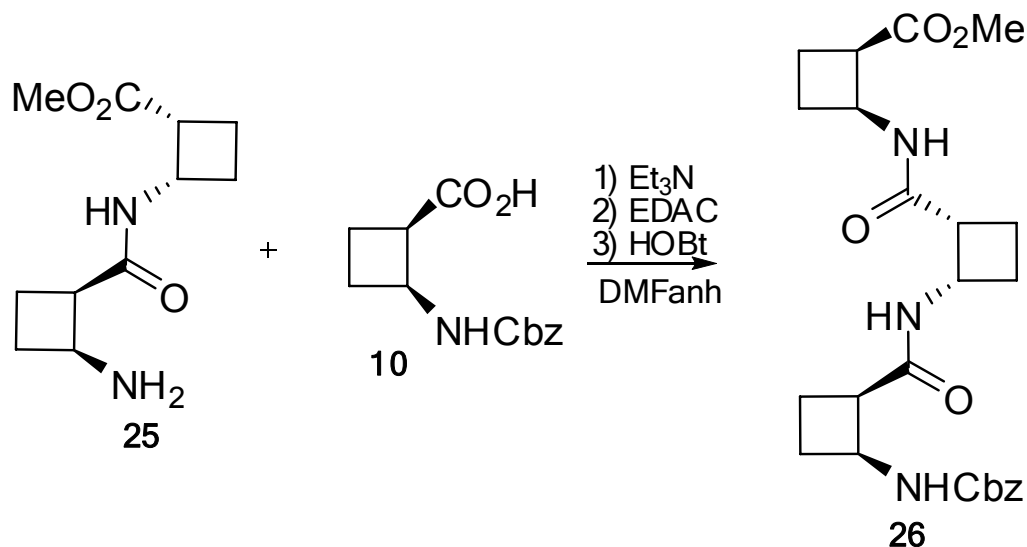


Al recipient hidrogenador es dissolen 390 mg (1.08 mmols) de **19** en 30 mL d'etanol al 96% i s'afegeix 39 mg de Pd(OH)<sub>2</sub>/C al 20%. La solució es deixa hidrogenant 12 hores a 4 atm de pressió d'hidrogen.

Passat aquest temps s'atura la reacció, es filtra el cru a través de celite® i es neteja amb abundant metanol. La fase orgànica s'evapora a pressió reduïda i s'obté l'amina **25** amb un rendiment quantitatiu.

Donada la inestabilitat de l'amina **25**, aquesta va ésser utilitzada en la següent etapa de la ruta sintètica sense purificació addicional.

8.2.12 Síntesi del  $\beta$ -tripéptid ciclobutànic, **26** (via acoblament peptídic)

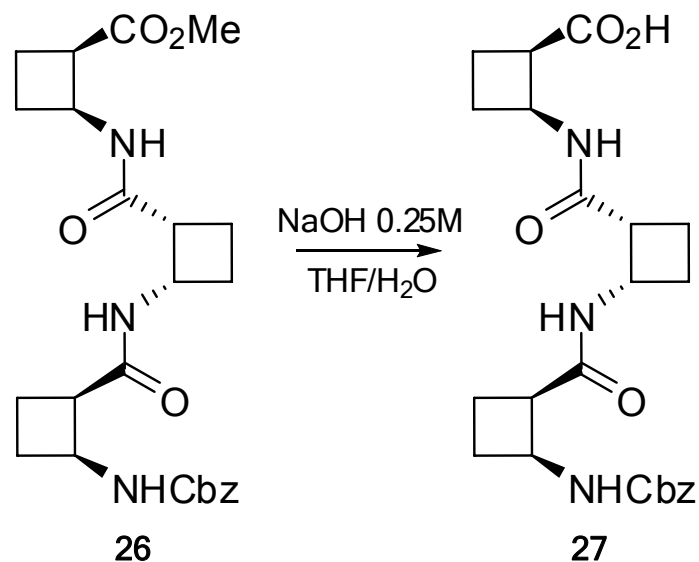


En un baló de 100 mL de capacitat es dissolen 300 mg (1.32 mmols) de **25** i 350 mg (1.4 mmols, 1.06 equiv.) de **10** en 55 mL de DMF anhidre i a continuació s'addiciona 0.76 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$ , 830 mg (4.32 mmols, 3.27 equiv.) de EDAC i 295 mg (2.18 mmols, 1.65 equiv.) de HOBT. La solució es deixa agitant a temperatura ambient durant 5 dies.

Passat aquest temps s'afegeix un volum equivalent d'acetat d'etil i es fan rentats amb una solució aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$ , es filtra a través d'un filtre de plecs i s'evapora a pressió reduïda. El cru obtingut es purifica mitjançant una cromatografia en columna utilitzant com eluent una barreja d'hexà:AcOEt 60:40.

Així s'obtenen 240 mg del trimer **26** amb un 40 % de rendiment. El producte es recristalitza en AcOEt/pentà.

**8.2.13 Síntesi de l'àcid del  $\beta$ -tripéptid ciclobutànic, **27****



Es dissolen 200 mg (0.43 mmols) del trímer **26** en 6 mL de THF, a continuació s'addiciona 9.5 mL d'aigua i 4.5 mL d'una solució aquosa bàsica de NaOH 0.25M. La solució resultant es deixa agitant a 0°C durant 4 hores i 30 minuts. Passat aquest temps es fan rentats amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL), s'acidifica la fase aquosa fins a pH=2 afegint una solució de HCl 2M i a continuació es realitzen extraccions amb AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra a través d'un filtre de plecs i s'evapora a pressió reduïda. S'obté el producte **27** amb un 70% de rendiment.

Aquest àcid s'utilitza en l'etapa següent sense prèvia purificació.

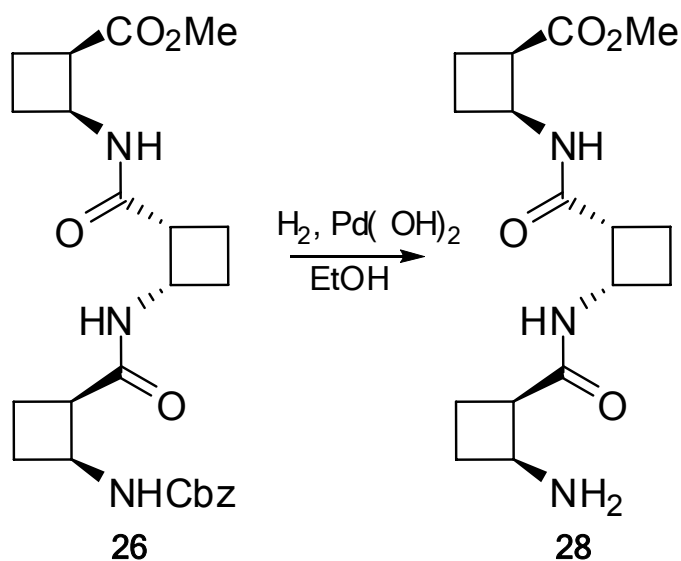
***Dades espectroscòpiques***

- **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1.78-2.40 (a. c., 12H, H<sub>12a,b</sub>, H<sub>13a,b</sub>, H<sub>18a,b</sub>, H<sub>19a,b</sub>, H<sub>24a,b</sub>, H<sub>25a,b</sub>), 3.05-3.22 (a.c., 2H), 3.44 (m, 1H), H<sub>14</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>26</sub>, 4.45-4.75 (a. c., 3H, H<sub>11</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>23</sub>), 5.04 (dd, *J*= 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub> carbamat), 5.91 (d, *J*= 5.82 Hz, 1H, NH), 6.91 (d, *J*= 4.85 Hz, 1H, NH), 7.32 (m, 6H, NH, H<sub>arom.</sub>)

- **$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 18.2, 18.5, 19.1, 28.2, 28.6, 29.3 ( $\text{C}_{12}$ ,  $\text{C}_{13}$ ,  $\text{C}_{18}$ ,  $\text{C}_{19}$ ,  $\text{C}_{24}$ ,  $\text{C}_{25}$ ), 44.1, 44.7, 44.9, 45.9, 46.0, 46.4 ( $\text{C}_{11}$ ,  $\text{C}_{14}$ ,  $\text{C}_{17}$ ,  $\text{C}_{20}$ ,  $\text{C}_{23}$ ,  $\text{C}_{26}$ ), 66.7 ( $\text{CH}_2$  carbat), 128.1, 128.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 136.3 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 155.7 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 172.0 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 173.3 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 176.7 ( $\text{C}=\text{O}$ ).



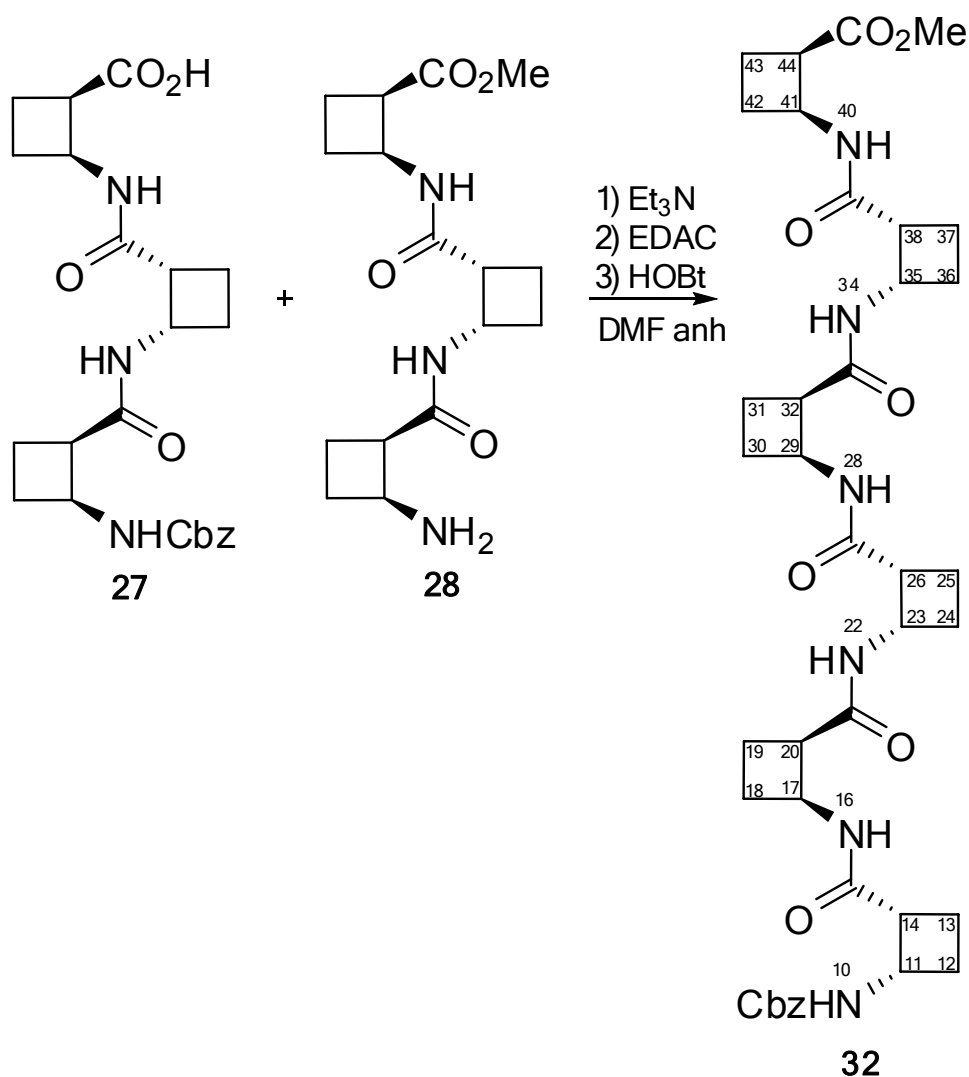
**8.2.14 Síntesi de l'amina del  $\beta$ -tripèptid ciclobutànic, **28****



En el recipient hidrogenador es dissolen 200 mg (0.43 mmols) del tripèptid **26** en 30 mL d'etanol i s'afegeix 70 mg de  $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ . Es deixa hidrogenant a  $P=6$  atm d'hidrogen durant 12 hores.

Passat aquest temps s'atura la reacció, es filtra el cru a través de celite® i es renta amb abundant metanol. Seguidament s'evapora el solvent al rotavapor i s'obté l'amina **28** quantitativament. Aquest producte s'utilitza a la següent reacció sense purificació addicional.

8.2.15 Síntesi del  $\beta$ -hexapèptid ciclobutànic, **32**



En un baló de 50 mL de capacitat proveït d'agitació es dissolen 120 mg (0.27 mmols, 1 equiv) de l'àcid **27** i 100 mg (0.3 mmols, 1.1 equiv.) de l'amina **28** en 25 mL de DMF anhidre. A continuació s'addiciona 0.23 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$ , 175 mg (0.91 mmols, 3.3 equiv.) de EDAC i 60 mg (0.44 mmols, 1.6 equiv.) de HOBt. La solució es deixa agitant a temperatura ambient durant 20 dies sota atmosfera de nitrogen.

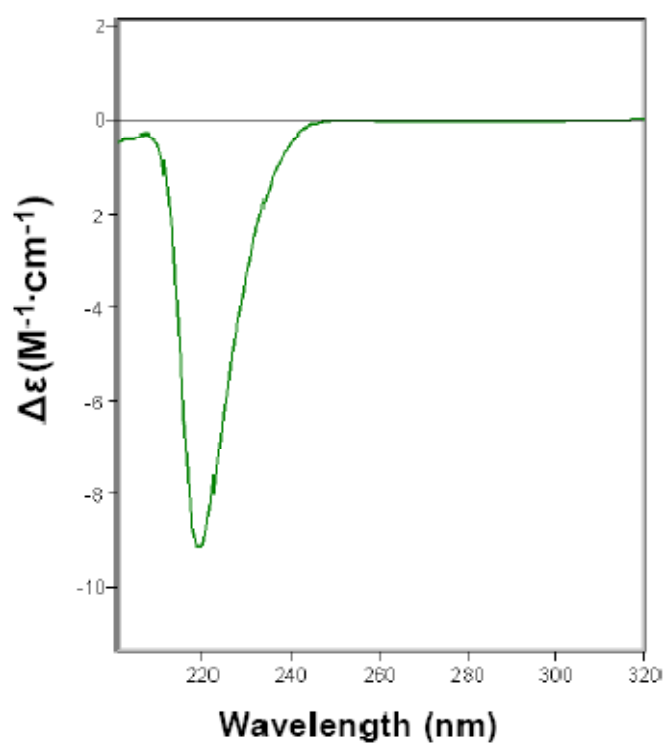
Passat aquest temps s'atura la reacció, s'afegeix un volum equivalent d'acetat etil i es fan rentats amb una solució aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 20 mL). La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$ , es filtra i s'evapora el solvent a pressió reduïda. El cru obtingut es purifica mitjançant cromatografia de columna

## Descripció experimental

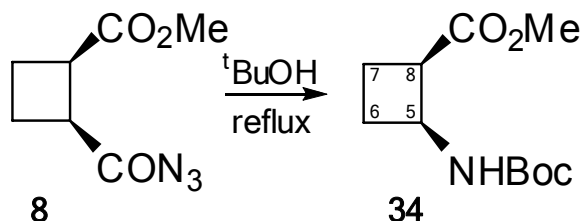
utilitzant acetat d'etil com a eluent. S'obtenen 20 mg de l'hexàmer **32** amb un 45% de rendiment.

### **Dades físiques i espectroscòpiques**

- **Punt de fusió:** 173-175°C (AcOEt/pentà)
- **$[\alpha]_D$**  = -153 (c 0.57, MeOH)
- **IR (sòlid):** 3297 (NH), 2944 (CH), 1718 (C=O), 1643 (C=O)
- **$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 1.90-2.34 (a. c., 24H,  $\text{H}_{12\text{a,b}}$ ,  $\text{H}_{13\text{a,b}}$ ,  $\text{H}_{18\text{a,b}}$ ,  $\text{H}_{19\text{a,b}}$ ,  $\text{H}_{24\text{a,b}}$ ,  $\text{H}_{25\text{a,b}}$ ,  $\text{H}_{30\text{a,b}}$ ,  $\text{H}_{31\text{a,b}}$ ,  $\text{H}_{36\text{a,b}}$ ,  $\text{H}_{37\text{a,b}}$ ,  $\text{H}_{42\text{a,b}}$ ,  $\text{H}_{43\text{a,b}}$ ), 3.14 (m, 5H,  $\text{H}_{14}$ ,  $\text{H}_{20}$ ,  $\text{H}_{26}$ ,  $\text{H}_{32}$ ,  $\text{H}_{38}$ ), 3.41 (1H,  $\text{H}_{44}$ ), 3.73 (s, 3H, OMe), 4.49 (m, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 4.66-4.77 (a. c., 5H,  $\text{H}_{17}$ ,  $\text{H}_{23}$ ,  $\text{H}_{29}$ ,  $\text{H}_{35}$ ,  $\text{H}_{41}$ ), 5.07 (dd,  $^4J = 10$  Hz,  $^2J = 25$  Hz, 2H,  $\text{H}_{7\text{a,b}}$ ), 5.99 (d,  $^3J_{\text{H}_{10},\text{H}_{11}} = 10$  Hz,  $\text{NH}_{10}$ ), 6.52 (d,  $^3J_{\text{H}_{40},\text{H}_{41}} = 10$  Hz,  $\text{NH}_{40}$ ), 6.73-6.83 (a. c., 4H,  $\text{NH}_{16}$ ,  $\text{NH}_{22}$ ,  $\text{NH}_{28}$ ,  $\text{NH}_{34}$ ), 7.35 (a. c., 5H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$ )
- **$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 174.6 ( $\text{C}_{45}=\text{O}$ ), 172.6-172.29 ( $5\text{C}=\text{O}$ ), 155.6 ( $\text{C}_9=\text{O}$ ), 136.6 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 128.5 ( $2\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.9 ( $2\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 66.5 ( $\text{C}_7$ ), 51.8 ( $\text{C}_4$ ), 46.2 ( $\text{C}_{11}$ ), 46.0 ( $\text{C}_{14}$ ), 45.5 ( $\text{C}_{20}$ ,  $\text{C}_{26}$ ,  $\text{C}_{32}$ ,  $\text{C}_{38}$ ), 44.4 ( $\text{C}_{44}$ ), 44.3-44.1 ( $\text{C}_{17}$ ,  $\text{C}_{23}$ ,  $\text{C}_{29}$ ,  $\text{C}_{35}$ ), 43.9 ( $\text{C}_{41}$ ), 30.0-29.1 ( $\text{C}_{12}$ ,  $\text{C}_{18}$ ,  $\text{C}_{24}$ ,  $\text{C}_{30}$ ,  $\text{C}_{36}$ ,  $\text{C}_{42}$ ), 19.4-19.0 ( $\text{C}_{13}$ ,  $\text{C}_{19}$ ,  $\text{C}_{25}$ ,  $\text{C}_{31}$ ,  $\text{C}_{37}$ ,  $\text{C}_{43}$ ).
- **HRMS (ESI):**
  - Calculada per M + Na: 771.3688
  - Experimental per M + Na: 771.3688
- **Dicroïsmes Circulars (0.5 mM):**



**8.2.16 Síntesi del 2-*tert*-butoxicarbonilamino-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil, **34****



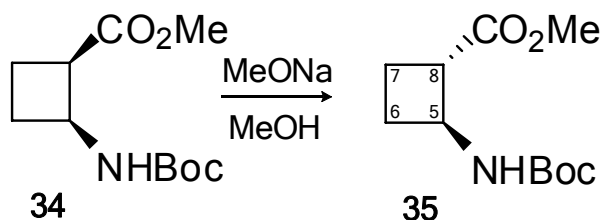
En un baló de 100 mL de capacitat es dissolen 1.1 g (6.3 mmols) de l'azida **8** en 40 mL de *tert*-butanol i es deixa a reflux durant 18 hores.

Passat aquest temps s'atura la reacció, s'evapora el solvent a pressió reduïda i s'afegeixen uns 25 mL d'acetat d'etil. Seguidament es fan rentats amb una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 mL). La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'evapora al rotavapor. El cru obtingut es purifica mitjançant una cromatografia en columna utilitzant com a eluent una barreja d'hexà:acetat d'etil 1:9. Així s'obtenen 830 mg de **34** amb un 57.5% de rendiment.

***Dades físiques i espectroscòpiques***

- **Punt de fusió:** 47-49°C (AcOEt/pentà)
- **[α]<sub>D</sub>** = +122 (c 1.17, CHCl<sub>3</sub>)
- **IR (sòlid):** 3337 (NH), 1685, 1527 cm<sup>-1</sup>.
- **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1.44 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 1.95 (m, 2H), 2.19 (qt, *J* = 10 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.37 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 3.69 (s, 3H, OMe), 4.45 (t, *J* = 7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 5.33 (s. ample, 1H, NH<sub>4</sub>)
- **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 18.5, 28.3, 29.5, 45.2, 45.8, 51.7, 79.3, 154.7, 174.7

### 8.2.17 Síntesi del 2-*tert*-butoxicarbonilamino-(1*S*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil, **35**



En un baló de 50 mL es deixa agitant durant 5 minuts i sota atmosfera de nitrogen 150 mg (2.7 mmols, 1.2 equiv) de MeONa. Passat aquest temps es canul·len 510 mg (2.2 mmols) de **34** dissolts en 30 mL de MeOH anhidre. La solució es deixa a reflux durant 1 hora i 30 minuts.

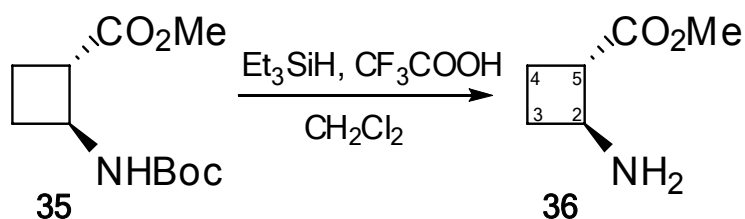
Una vegada ha transcorregut aquest temps s'afegeix un volum equivalent d'acetat d'etil i es fan rentats amb una solució aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgànica s'asseca, es filtra i s'evapora a pressió reduïda. El cru obtingut es purifica mitjançant una cromatografia en columna utilitzant com a eluent una barreja d'hexà:AcOEt 9:1. Així es recuperen 70 mg de producte de partida i 180 mg de **35** amb un 42 % de rendiment.

#### **Dades físiques i espectroscòpiques**

- **Punt de fusió:** 75-77°C (AcOEt/pentà)
- **[α]<sub>D</sub>**= +49.4 (c 0.95, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)
- **IR (sòlid):** 3365 (NH), 2953 (CH), 1726 (C=O), 1680 (C=O) cm<sup>-1</sup>.
- **<sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1.43 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 1.84-1.99 (a. c., 3H), 2.24 (m, 1H), 3.0 (s. ample, 1H, H<sub>8</sub>), 3.68 (s, 3H, OMe), 4.21 (s. ample, 1H, H<sub>5</sub>), 4.86 (s. ample, 1H, NH<sub>4</sub>)
- **<sup>13</sup>C-RMN (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 18.4 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (3CH<sub>3</sub>), 46.8 (C<sub>8</sub>), 49.1 (C<sub>5</sub>), 51.8 (CH<sub>3</sub> éster), 79.3 (C<sub>quat</sub>), 154.5 (C=O Boc), 173.5 (C=O éster)
- **Anàlisi elemental:**

Calculat per a C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> :	C: 57.62%	H: 8.35%	N: 6.11%
Experimental:	C: 57.59%	H: 8.57%	N: 6.22%

**8.2.18 Síntesi del 2-amino-(1S,2S)-ciclobutan-1-carboxilat de metil, 36**



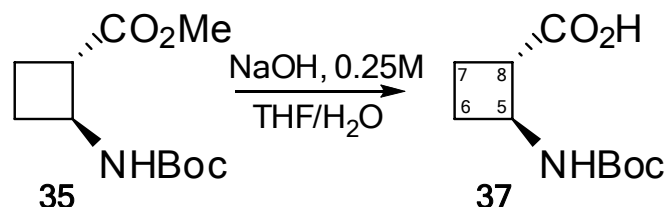
Es dissolen 240 mg (1.04 mmols) de **35** en 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre sota atmosfera de nitrogen i s'afegeix 1.0 mL (13.30 mmols, 13 equiv) de  $\text{CF}_3\text{COOH}$  i 0.42 mL de  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (2.6 mmols, 2.5 equiv). La solució es deixa agitant a temperatura ambient durant 4 hores.

Passat aquest temps s'elimina el solvent a pressió reduïda i el cru es liofilitza per eliminar l'excès de TFA. D'aquesta manera s'obtenen 120 mg de **36** com un oli grogós amb un 89% de rendiment. Aquest producte s'utilitza sense purificar a l'etapa següent

***Dades espectroscòpiques***

- **$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 1.97-2.38 (a. c., 4H,  $\text{H}_{3a,b}$ ,  $\text{H}_{4a,b}$ ), 3.44 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.73 (s, 3H, OMe), 4.04 (m, 1H,  $\text{H}_2$ )
- **$^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 23.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 43.22 ( $\text{C}_2$ ), 47.2 ( $\text{C}_5$ ), 172.6 ( $\text{C}=\text{O}$ )

### 8.2.19 Síntesi de l'àcid 2-*tert*-butoxicarbonilamino-(1*S*, 2*S*)-ciclobutan-1-carboxílic, **37**



En un baló de 50 mL de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 260.5 mg (1.14 mmols) de **35** en 10 mL de THF. A continuació s'addicionen 20 mL d'aigua i 8.5 mL d'una solució aquosa bàsica de NaOH 0.25 M. La solució es deixa agitant a 0°C durant 3 hores.

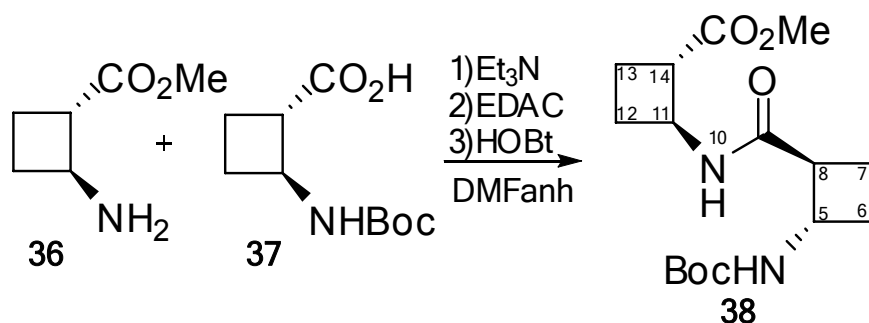
Una vegada ha transcorregut aquest temps s'atura la reacció, es fan rentats amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL), s'acidifica la fase aquosa fins a pH=2 afegint una solució de HCl 2M i a continuació es realitzen extraccions amb AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'evapora el solvent a pressió reduïda obtenint-se 190 mg de **37** com un sòlid blanc i amb un 78% de rendiment. Aquest producte s'utilitza sense purificació prèvia a la reacció següent.

#### **Dades espectroscòpiques**

- **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1.42 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 1.79-2.26 (a. c., 4H, H<sub>6a,b</sub>, H<sub>7a,b</sub>), 3.08 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 5.27 (s. ample, 1H, H<sub>5</sub>), 6.19 (s. ample, 1H, NH<sub>4</sub>)
- **<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 18.3 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (3CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>), 47.4 (C<sub>5</sub>), 48.7 (C<sub>8</sub>), 81.1 (C<sub>quat</sub>), 156.6 (C=O<sub>Boc</sub>), 175.9 (C=O<sub>àcid</sub>)



### 8.2.20 Síntesi del $\beta$ -dipèptid trans-*bis*(ciclobutànic), **38**



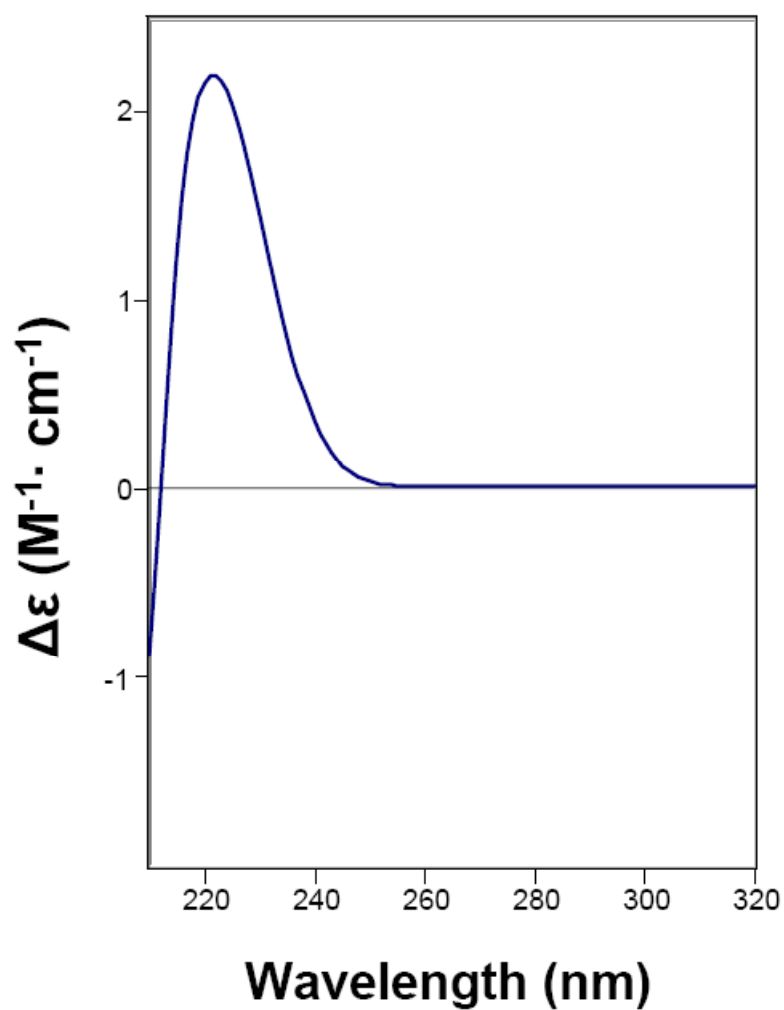
En un baló de 100 mL de capacitat es dissolen 120 mg (0.9 mmols, 1 equiv) de l'àcid **37** en 45 mL de DMF anhidre. A continuació s'afegeixen 2.5 mL de Et<sub>3</sub>N, 190 mg (0.9 mmols, 1 equiv) de l'amina **36**, 670 mg (3.5 mmols, 3.8 equiv) d'EDAC i 235.5 mg (1.74 mmols, 1.9 equiv) d'HOBT. La solució es deixa agitant a temperatura ambient durant 7 dies.

Passat aquest temps s'addicionen 40 mL d'acetat d'etil i es fan rentats amb una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 30 mL). La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'evapora a pressió reduïda. El cru obtingut es purifica mitjançant una cromatografia en columna utilitzant com a eluent acetat d'etil i s'obtenen 120 mg del producte **38** amb un 42% de rendiment.

#### **Dades físiques i espectroscòpiques**

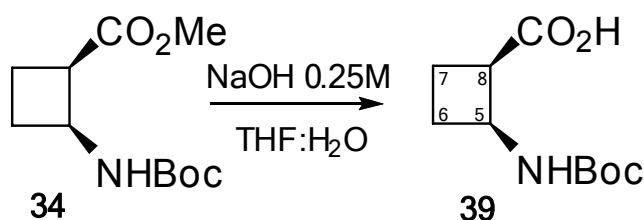
- **Punt de fusió:** 170-172°C (AcOEt/pentà)
- **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>:** +62.4 (c 1.01, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)
- **IR (sòlid):** 3300 (NH), 3268 (NH), 2975 (CH), 1725 (C=O), 1685 (C=O), 1635, 1520 cm<sup>-1</sup>
- **<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDC<sub>13</sub>):** 1.48 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 1.69-2.29 (a. c., 8H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>), 2.87 (q, *J* = 9.1 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 3.13 (q, *J* = 9.1 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 3.72 (s, 3H, H<sub>17</sub>), 4.14 (qt, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.55 (qt, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 4.92 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub></sub> = 7.6 Hz, 1H, NH<sub>4</sub>), 8.5 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>H<sub>10</sub>,H<sub>11</sub></sub> = 7.7 Hz, 1H, NH<sub>10</sub>).

- **$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 18.4, 18.6, 24.6, 26.8 ( $\text{C}_6, \text{C}_7, \text{C}_{12}, \text{C}_{13}$ ), 28.2 ( $\text{C}_1$ ), 46.6 ( $\text{C}_{14}$ ), 47.1 ( $\text{C}_{11}$ ), 48.5 ( $\text{C}_5$ ), 50.2 ( $\text{C}_8$ ), 51.7 ( $\text{C}_{17}$ ), 80.5 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 156.3 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 172.1 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 173.6 ( $\text{C}=\text{O}$ ).
- **Anàlisi elemental:**  
Calculat per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ :      C: 58.88%    H: 8.03%    N: 8.58%  
Experimental:                              C: 58.75%    H: 8.27%    N: 8.41%
- **Dicroïsme Circular (0.5 mM):**



## Descripció experimental

### 8.2.21 Síntesi de l'àcid 2-*tert*-butoxicarbonilamino-(1*R*, 2*S*)-ciclobutan-1-carboxílic, **39**



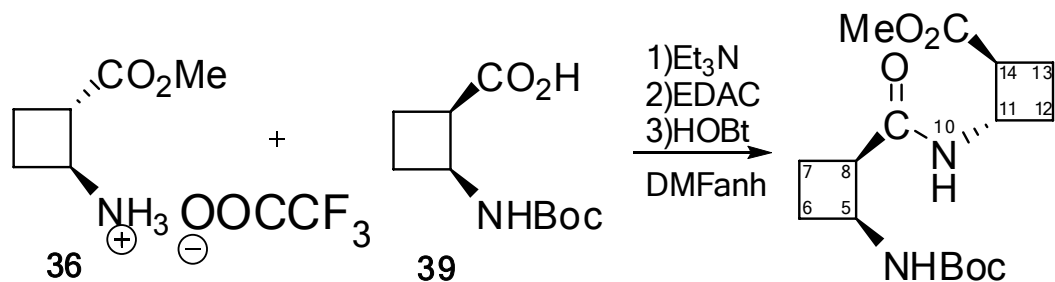
En un baló de 100 mL de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 980 mg (4.27 mmols) de **34** en 15 mL de THF. A continuació s'addicionen 75 mL d'aigua i 33 mL d'una solució aquosa bàsica de NaOH 0.25 M. La solució es deixa agitant a 0°C durant 3 hores.

Una vegada ha transcorregut aquest temps s'atura la reacció, es fan rentats amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL), s'acidifica la fase aquosa fins a pH=2 afegint una solució de HCl 2M i a continuació es realitzen extraccions amb AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'evapora el solvent a pressió reduïda obtenint-se 650 mg de **39** com un sòlid blanc i amb un 72% de rendiment. Aquest producte s'utilitza sense purificació prèvia a la reacció següent.

#### **Dades espectroscòpiques**

- **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1.43 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 1.79 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.07 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.31 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 3.37 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 4.33 (s. ample, 1H, H<sub>5</sub>), 6.9 (s. ample, 1H, NH<sub>4</sub>)
- **<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 16.5 (C<sub>7</sub>), 27.5 (C<sub>1</sub>), 28.2 (C<sub>6</sub>), 45.7 (C<sub>5</sub>), 47.3 (C<sub>8</sub>), 81.1 (C<sub>quat</sub>), 157.5 (C=O<sub>Boc</sub>), 176.8 (C=O<sub>àcid</sub>)

### 8.2.2 Síntesi del $\beta$ -dipèptid *cis*, *trans*-*bis*(ciclobutànic), **40**



En un baló de 250 mL de capacitat es dissolen 650 mg (3.0 mmols, 1 equiv) de l'àcid **39** en 150 mL de DMF anhidre. A continuació s'afegeixen 4 mL de Et<sub>3</sub>N, 959 mg (3.9 mmols, 1.3 equiv) de l'amina **36** en forma de trifluoroacetat d'amoni, 1.71 g (8.9 mmols, 2.9 equiv) d'EDAC i 600 mg (4.4 mmols, 1.4 equiv) d'HOBT. La solució es deixa agitant a temperatura ambient durant 7 dies.

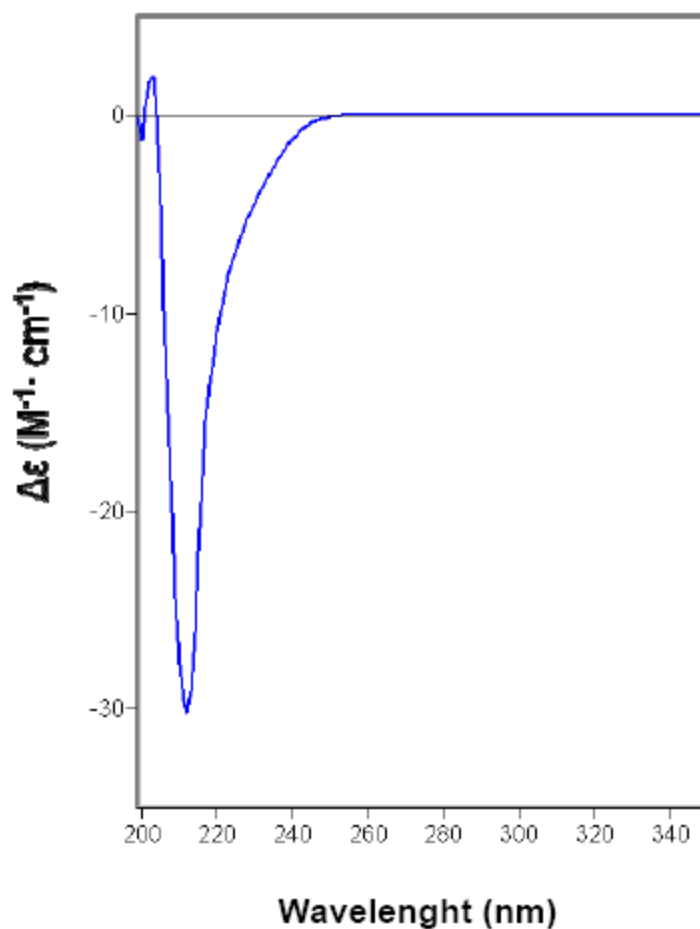
Passat aquest temps s'addicionen 100 mL d'acetat d'etil i es fan rentats amb una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 75 mL). La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'evapora a pressió reduïda. El cru obtingut es purifica mitjançant una cromatografia en columna utilitzant com a eluent acetat d'etil i s'obtenen 430 mg del producte **40** amb un 44% de rendiment.

#### **Dades físiques i espectroscòpiques**

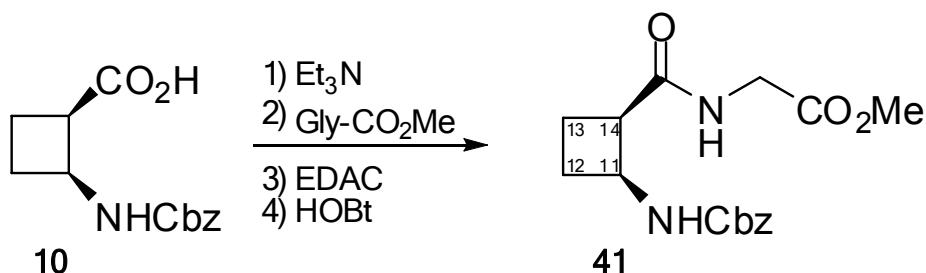
- **Punt de fusió:** 142-143°C (AcOEt/pentà)
- **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** = -87.6 (c 1.13, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)
- **IR (sòlid):** 3356 (NH), 3250 (NH), 2953 (CH), 1726 (C=O), 1680 (C=O), 1644, 1510 cm<sup>-1</sup>
- **<sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, CDC<sub>13</sub>):** 1.42 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 1.81-2.36 (a. c., 8H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>), 2.96 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 3.17 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 3.71 (s, 3H, H<sub>17</sub>), 4.35 (qt, *J* = 9.2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.54 (qt, *J* = 5.7 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 5.22 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>H<sub>4</sub>,H<sub>5</sub></sub> = 8.1 Hz, 1H, NH<sub>4</sub>), 5.81 (1H, NH<sub>10</sub>).

## Descripció experimental

- **$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 17.8, 18.7, 27.4 ( $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_{12}$ ,  $\text{C}_{13}$ ), 28.3 ( $\text{C}_1$ ), 46.3 ( $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_8$ ), 46.5 ( $\text{C}_{14}$ ), 47.5 ( $\text{C}_{11}$ ), 51.6 ( $\text{C}_{17}$ ), 79.6 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 155.2 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{carbamate}}$ ), 172.0 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$ ), 173.1 ( $\text{C}=\text{O}$ ).
- **HRMS (ESI):**  
Calculada per M + Na: 349.1734  
Experimental per M + Na: 349.1735
- **Dicroïsme Circular (1 mM):**



### 8.2.23 Síntesi del pèptid, **41**



Es dissolen 85 mg (0.34 mmols) de l'àcid **10** en 25 mL de DMF anhidre. A continuació s'addicionen 0.2 mL, 50.5 mg (0.4 mmols, 1.2 equiv.) del glicinat de metil, 200 mg (1.04 mmols, 3 equiv.) d'EDAC i 70 mg (0.52 mmols, 1.5 equiv.) de HOBt. La solució es deixa agitant a temperatura ambient durant 20 hores.

Passat aquest temps s'afegeix un volum equivalent d'acetat d'etil i es fan rentats amb una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 15 mL). La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra a través d'un filtre de plecs i es rotavapora el solvent.

El cru obtingut es purifica realitzant una cromatografia de columna utilitzant acetat d'etil com a eluent. S'obtenen 40 mg del producte **41** com un sòlid blanc amb un 44% de rendiment.

#### **Dades físiques i espectroscòpiques**

- **Punt de fusió:** 109 - 111°C (AcOEt/pentà)
- **[α]<sub>D</sub>** = -55.7 (c 1.43, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)
- **IR (sòlid):** 3318 (NH), 2952 (CH), 1732 (C=O), 1690 (C=O), 1542
- **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1.93 (m, 1H, H<sub>ciclobutànic</sub>), 2.10 (m, 1H, H<sub>ciclobutànic</sub>), 2.32 (a. c., 2H, H<sub>ciclobutànics</sub>), 3.32 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.89-4.02 (a. c., t, J = 3.9 Hz, dd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub> = 2.92 Hz, <sup>2</sup>J<sub>2</sub> = 27.75 Hz, 2H, H<sub>17a,b</sub>), 4.53 (t, J = 6.82 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 5.10 (s, 2H, H<sub>7a,b</sub>), 5.88 (d, <sup>3</sup>J = 5.67 Hz, 1H, NH<sub>10</sub>), 6.18 (s. ample, 1H, NH<sub>16</sub>), 7.37 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)
- **<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 18.2 (CH<sub>2</sub> ciclobutà), 29.6 (CH<sub>2</sub> ciclobutà), 41.0 (C<sub>17</sub>), 46.0 (C<sub>11</sub>), 46.5 (C<sub>14</sub>), 52.2 (CH<sub>3</sub> èster), 66.4 (CH<sub>2</sub> carbamat), 128.0

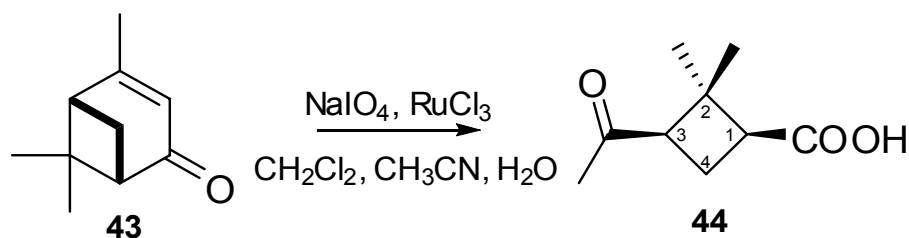
## Descripció experimental

(C<sub>arom</sub>), 128.4 (C<sub>arom</sub>), 136.7 (C<sub>ipso</sub>), 155.7 (C=O<sub>carbamat</sub>), 170.5 (C=O<sub>èster</sub>),  
173.3 (C=O<sub>peptídic</sub>)

▪ **Anàlisi elemental:**

Calculat per a C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> :	C: 59.99%	H: 6.29%	N: 8.74%
Experimental:	C: 59.93%	H: 6.56%	N: 8.77%

### 8.2.24 Síntesi de l'àcid (1*S*,3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutancarboxílic, **44** (àcid (-)pinonònic).



En un baló de 500 mL es dissolen 4.4 ml de (-)-(S)-verbenona **43** (28.6 mmols) en una mescla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN i H<sub>2</sub>O en una proporció de 2:2:3 que es refreda en un bany de gel durant uns minuts. Després s'afegeixen 25.4 g de NaIO<sub>4</sub> (120.31 mmols, 4.2 equivalents) i 162.3 mg de RuCl<sub>3</sub> (0.60 mmols, 0.021 equivalents). Passades 3 hores es treu el bany de gel i es deixa agitant a temperatura ambient 18 hores més.

Passat aquest temps s'afegeixen 200 mL d'H<sub>2</sub>O i es fan extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 120mL). La fase etèrea de color taronja-marró s'asseca amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se, amb un rendiment quantitatiu, 4.7 g del producte **44**.

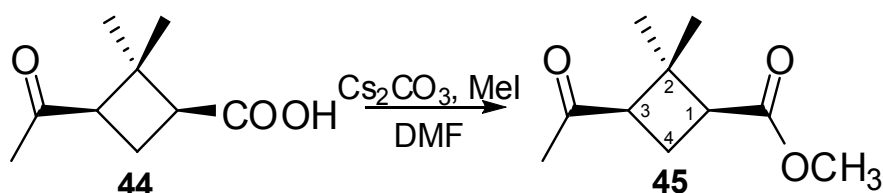
#### **Dades espectroscòpiques**

- **<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 0.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.91 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H4a, H3</sub>=7.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4a, H1</sub>=7.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H4a, H4b</sub>=11.5 Hz, 1H, H<sub>4a</sub>), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO-), 2.64 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H4b, H3</sub>=10.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4b, H1</sub>=10.5 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H4b, H4a</sub>=11.5 Hz, 1H, H<sub>4b</sub>), 2.83 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H3, H4b</sub>=10.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3, H4a</sub>=7.8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 2.91 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H1, H4b</sub>=10.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H1, H4a</sub>=7.7 Hz, 1H, H<sub>1</sub>)



## Descripció experimental

### 8.2.25 Síntesi de (1*S*,3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutancarboxilat de metil, **45**.



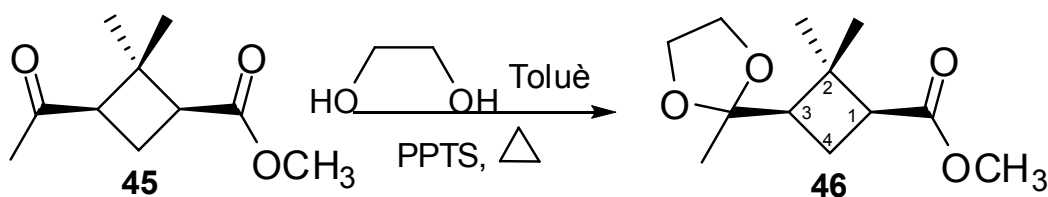
En un baló de 100 mL proveït d'agitació magnètica es dissolen 4.7 g d'àcid pinonònic en 65 mL de DMF i s'afegeix 11g de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (33.76 mmols, 1.2 equivalents). A continuació s'afegeixen 2.1 mL de MeI (33.72 mmols, 1.2 equivalents) i es deixa agitant unes 18 hores.

Passat aquest temps s'atura l'agitació, s'afegeixen 50 mL d'acetat d'etil i es fan rentats amb una dissolució saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . S'asseca la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$ , es filtra a través d'un filtre de plecs i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 4.5 g del producte **45** amb un rendiment del 85.7% .

#### **Dades espectroscòpiques**

- **$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 0.90 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.90 (ddd,  $^3J_{\text{H}4\text{a}}$ ,  $\text{H}_1=^3J_{\text{H}4\text{a}}$ ,  $\text{H}_1=7.8$  Hz,  $^2J_{\text{H}4\text{a}, \text{H}4\text{b}}=11.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\text{a}}$ ), 2.66 (ddd,  $^3J_{\text{H}4\text{b}}$ ,  $\text{H}_3=^3J_{\text{H}4\text{b}}$ ,  $\text{H}_1=10.7$  Hz,  $^2J_{\text{H}4\text{b}, \text{H}4\text{a}}=11.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\text{b}}$ ), 2.78 (dd,  $^3J_{\text{H}_1, \text{H}4\text{b}}=7.7$  Hz,  $^3J_{\text{H}_1, \text{H}4\text{a}}=10.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.87 (dd,  $^3J_{\text{H}_3, \text{H}4\text{b}}=7.7$  Hz,  $^3J_{\text{H}_3, \text{H}4\text{a}}=10.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ )
- **$^{13}\text{C}$  RMN (acetona- $\text{d}_6$ ):** 18.2 (*c*-2- $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{C}_4$ ), 30.1, 30.2 (*t*-2- $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$  acetal), 44.8 ( $\text{C}_2$ ), 45.3 ( $\text{C}_1$ ), 51.2 ( $\text{CH}_3$  éster), 53 ( $\text{C}_3$ ), 172.8 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 206 (COMe).

**8.2.26 Síntesi de (1S,3R)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-[1',3']-dioxolan-2'-il)ciclobutancarboxilat de metil, **46****



Es dissol en un baló de 1 L proveït d'agitació magnètica el cru de reacció **45** (4.5g, 24.4 mmols) en 500 mL de toluè. S'afegeixen 12 mL d'etilenglicol (215.17 mmols, 8.8 equivalents) i 1.28 g de PPTS **66** (5 mmols, 0.2 equivalents). Tot seguit es deixa a reflux amb una trampa de Dean-Stark durant 4.5 hores.

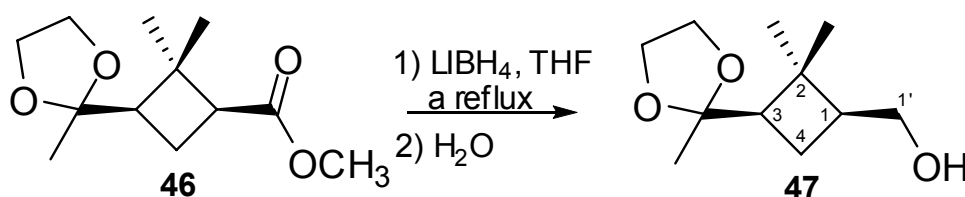
Un cop finalitzada la reacció es deixa refredar i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. S'afegeixen 300 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es fan rentats amb una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 50 mL) i amb una dissolució saturada de NaCl. A continuació s'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se el producte **46** amb rendiment quantitatiu.

***Dades espectroscòpiques***

- **<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 1.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.85-1.91 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 2.21-2.24 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4b</sub>), 2.58-2.65 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 3.65 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.80-3.86 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 3.94-4.00 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-).
- **<sup>13</sup>C RMN (acetona-d<sub>6</sub>):** 20.4 (CH<sub>3</sub>), 22.9 (C<sub>4</sub>), 26 (CH<sub>3</sub>), 33.5 (CH<sub>3</sub> cetal), 45.9 (C<sub>2</sub>), 48.4 (C<sub>1</sub>), 52 (CH<sub>3</sub> éster), 53.3 (C<sub>3</sub>), 66.4, 68.1 (2C, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 112 (C<sub>cetal</sub>), 175.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## Descripció experimental

### 8.2.27 Síntesi de (1S,3R)-3-(2'-metil-[1',3']-dioxolan-2'-il)-2,2-dimetilciclobutylmetanol, **47**.

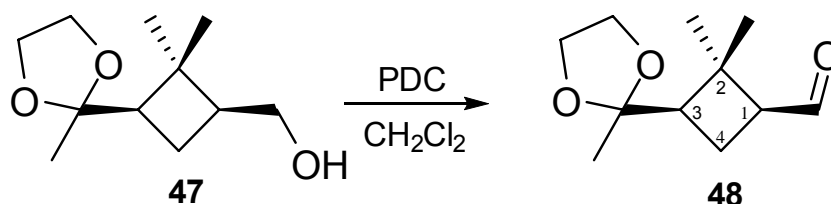


Es dissol en un baló de 250 mL i proveït d'agitació magnètica el cru de reacció **46** (3.9 g, 17.1 mmols) en 50 mL de THF anhidre. Tot seguit s'afegeixen poc a poc 24 mL de LiBH<sub>4</sub> (solució 2M en THF, 48 mmols, 2.8 equivalents). Després, gota a gota, s'afegeixen 4 mL de MeOH anhidre i es deixa a reflux durant 6 hores. Al augmentar la temperatura gradualment fins arribar a temperatura de reflux s'observa un bombolleig com a conseqüència del despreniment d'hidrogen. Seguidament es deixa refredar i s'afegeix metanol fins que no s'observa bombolleig a la solució. Aleshores s'addicionen uns 100 mL d'aigua i es fan extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). S'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra a través d'un filtre de plecs i s'evapora el dissolvent. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant una cromatografia en columna utilitzant com a dissolvent Hexa:Acetat d'etil en una proporció 7:3 obtenint-se 2.1 g de **47** com un oli lleugerament groc amb un 60% de rendiment.

#### Dades espectroscòpiques

- **<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 1.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetal), 1.55 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 1.81-1.92 (a.c, 1H, H<sub>4b</sub>), 1.93-2.05 (a.c, 1H, H<sub>3</sub>), 2.14 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H1, H4b</sub>= 7.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H1, H4a</sub>= 3.23 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.54 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H1'a, H1'b</sub>= 10.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H1'a, H1</sub>= 6.3 Hz, 1H, H<sub>1'a</sub>), 3.65 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H1'b, H1'a</sub>= 10.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H1'b, H1</sub>= 7.9 Hz, 1H, H<sub>1'b</sub>), 3.79, 4.02 (a.c, 4H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-).
- **<sup>13</sup>C RMN (acetona-d<sub>6</sub>):** 17 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (C<sub>4</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub>), 32.3 (CH<sub>3</sub> acetal), 40.8 (C<sub>2</sub>), 44.8 (C<sub>1</sub>), 50.2 (C<sub>3</sub>), 63.1, 64 (2C, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 65.8 (-CH<sub>2</sub>OH), 110.2 (C acetal)

**8.2.28 Síntesi de (1S,3R)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-[1',3']-dioxolan-2'-il)ciclobutylmetanal, 48.**



En un baló de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 2.1g del producte **47** (10.5 mmols) en 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre i s'afegeixen 4.24 g de PDC (11.3 mmols, 1.07 equivalents). La reacció es deixa agitant a temperatura ambient i es segueix per cromatografia de capa prima essent aturada passades 18h.

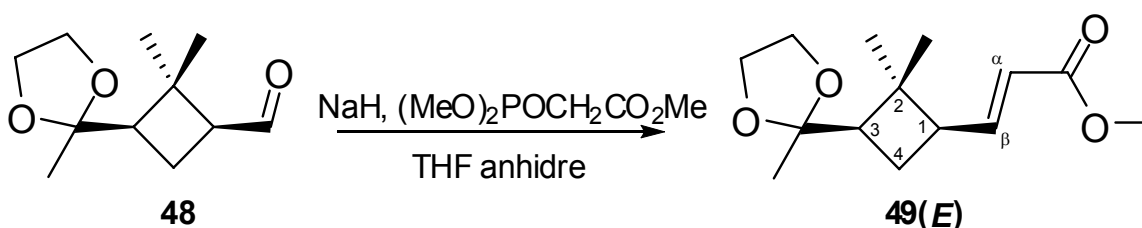
Tot seguit s'addicionen 4 espàtules de Florisil® per eliminar l'excés d'oxidant i es deixa uns 30 minuts agitant. A continuació s'afegeixen 30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es filtra la solució resultant sobre Celite®. Es renta la Celite® amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL) i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda obtenint 1.7 g de **48** com un oli groc-marronós. ( 85% rdt. )

***Dades espectroscòpiques***

- **IR** (film): 2982, 2957, 2883, 2713 (C-H<sub>aldehyd</sub>), 1715 (C=O<sub>aldehyd</sub>), 1371, 1089, 1048 cm<sup>-1</sup>.
- **<sup>1</sup>H RMN (acetona d<sub>6</sub>)**: 1.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.71-2.36 (m, 3H, H<sub>4b</sub>, H<sub>4a</sub>, H<sub>3</sub>), 2.65-2.75 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 3.81 i 3.92 (a. c, 4H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 9.7 (d, <sup>3</sup>J<sub>H aldehyd, H1</sub> = 1.4 Hz, H<sub>aldehyd</sub>)

## Descripció experimental

### 8.2.29 Síntesi de (1'*R*,3'*R*)-3-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-[1,3]-dioxolan-2-il)ciclobutil]-2-propenoat de metil, **49(E)**.



En un baló de 250 mL es posa 740 mg de NaH (31 mmols, 2.1 equivalents), rentat prèviament amb hexà, i s'addiciona 45 mL de THF anhidre. Tot seguit s'afegeix 2.9 mL de (MeO)<sub>2</sub>POCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me (18.4 mmols, 1.2 equivalents) i s'observa com es desprèn hidrogen i com es forma un precipitat blanc d'aspecte dens. Es deixa la mescla agitant durant 30 minuts.

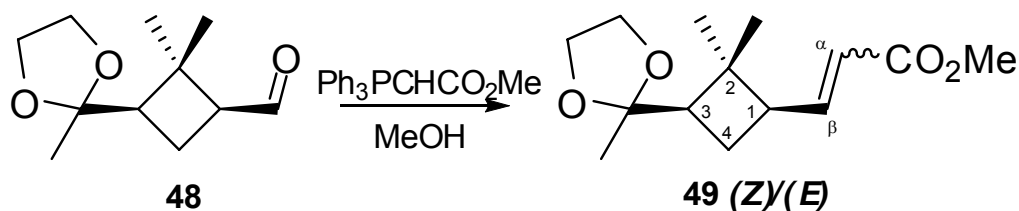
Després s'afegeixen 3 g de **48** (15.1 mmols) dissolts en 15 mL de solvent i es deixa la solució resultant agitant durant 72 hores.

Passat aquest temps s'atura la reacció afegint 100 mL d'una solució de NH<sub>4</sub>Cl saturada i seguidament es fan extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 60 mL), s'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra a través d'un filtre de plecs i s'evapora el dissolvent obtenint un cru oliós de color taronja. Aquest cru es purifica per cromatografia en columna emprant com a eluent una barreja de Hexà-Acetats d'etil 4:1, obtenint-se 1.5 g de **49(E)** amb un 40% de rendiment.

#### **Dades espectroscòpiques**

- **<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 1.0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.93 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2.25 (t, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>1</sub>, H<sub>4</sub></sub>= 9.2 Hz, ), 2.57 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>1</sub>, H</sub>=13.56 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>1</sub>, H</sub>= 12.21 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub> éster), 3.75-3.98 (a.c, 4H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- ), 5.76 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>1</sub>, H</sub>=15.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>1</sub>, H</sub>= 1.32 Hz, H<sub>β</sub>), 6.9 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>1</sub>, H</sub>=15.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H<sub>1</sub>, H</sub>= 1.32 Hz, H<sub>α</sub>).

**8.2.30 Síntesi de (1'R,3'R)-3-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-[1,3]-dioxolan-2-il)ciclobutil]-2-propenoat de metil, 49(Z/E).**



En un baló de 250 mL s'introdueixen 5.8 g de  $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Me}$  (17.3 mmols, 1.2 equivalents) i es refreda en un bany de gel sota atmòsfera de nitrogen. S'addiciona gota a gota una dissolució amb 2.8 g (14.2 mmols) de (1*S*, 3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-[1', 3']-dioxolan-2'-il)ciclobutilmetanal **48** en 72 mL de MeOH anhidre. Es deixa agitant durant 15 hores.

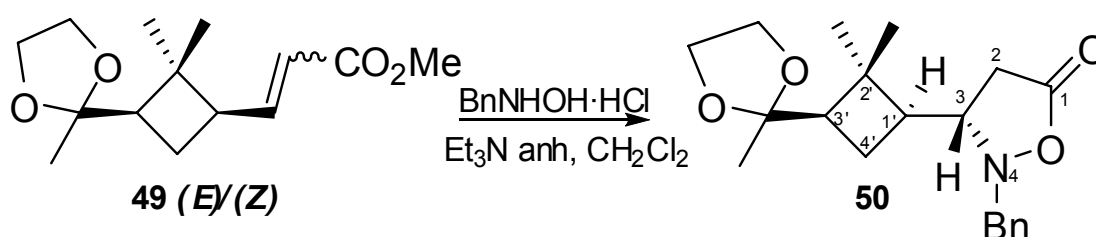
Seguidament s'evapora el metanol a pressió reduïda i s'hi addicionen 100 mL d'hexà calent i es filtra la solució obtinguda. S'evapora el dissolvent i es repeteix el procediment dos vegades més. El cru obtingut té aspecte d'un oli taronja. Aquest cru es purifica per cromatografia en columna emprant com a eluent una barreja d'Hexà-Acetats d'etil 1:1 i obtenint una massa de 2.2 g de **49(Z/E)** en una proporció 1:3 amb un 60% de rendiment.

***Dades espectroscòpiques de la mescla Z/E***

- **$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$** : 1.04 (s), 1.09 (s), 1.18-1.19 (a.c), 1.25-1.26 (a.c), 3.72 (s,  $-\text{CH}_3$  éster), 3.75 (s,  $-\text{CH}_3$  éster), 3.83-4.03 (a.c,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 5.77 (dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 2.5$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 12.5$  Hz, 1H), 5.80 (m, 1H), 6.19 (dd,  $^2J_{\text{H,H}} = 10.1$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 11.3$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $^2J_{\text{H,H}} = 6.7$  Hz,  $^2J_{\text{H,H}} = 16$  Hz, 1H)

## Descripció experimental

### 8.2.31 Síntesi de (*R*)-4-benzil-3-((1'*S*, 3'*R*)-2',2'-dimetil-3'-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutil)isoxazolidin-1-ona, **50**.



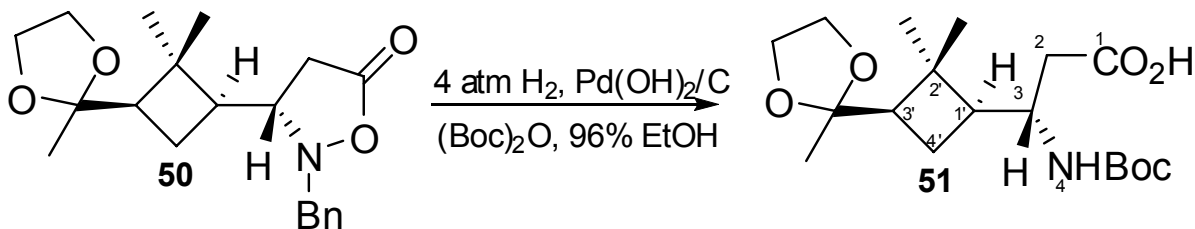
Es posen 1.45 g de **49** (*E/Z*) (5.7 mmols) en 70 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre amb agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen. Després s'afegeix 3 g de BnNHOH·HCl (18.8 mmols, 3.3 equivalents) i 3 mL de Et<sub>3</sub>N anhidre. Es deixa la barreja agitant durant 6 dies.

Aleshores s'afegeixen 50 ml d'aigua, es deixa agitant uns minuts i es fan extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 40mL). S'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra a través d'un filtre de plecs i s'elimina el solvent a pressió reduïda. A continuació es purifica el cru obtingut per cromatografia en columna emprant com a eluent una barreja de Hexà-Acetat d'etil 9:1 obtenint-se 1.3 g de **50** com un oli transparent amb un 66% de rendiment.

### **Dades espectroscòpiques**

- **<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 1.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub> acetal), 1.6-1.8 (m, 1H, H<sub>1'</sub>), 2.04 (m, 2H, H<sub>4'a,b</sub>), 2.17 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H3', H4'b</sub>=11.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3', H4'a</sub>= 3.75 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 2.46 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H2a, H2b</sub>= 17 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2a, H3</sub>= 9.5 Hz, 1H, H<sub>2a</sub>), 2.76 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H2b, H2a</sub>= 17 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2b, H3</sub>= 7.17 Hz, 1H, H<sub>2b</sub>), 3.33 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.75-4.15 (a.c, 6H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, CH<sub>2</sub> benzil), 7.33 (m, 5H, H<sub>aromàtics</sub>).

**8.2.32 Síntesi de l'àcid de 3S-[(1'S, 3'R)-3'-[1'',3'']-dioxolan-2''-il-2',2'-dimetilciclobutil-N-tert-butoxicarbonil]-propanoic, 51.**



Es posen 850 mg (2.5 mmols) de la isoxazolidinona **50** dissolta en 72 mL d'etanol al 96% en el recipient hidrogenador prèviament proveït d'agitació magnètica, s'afegeixen 0.73 mL d'anhidrid de Boc (3.2 mmols, 1.3 equivalents) i 214 mg de Pd(OH)<sub>2</sub> al 20% en pes (1.52 mmols, 0.6 equivalents). I tot seguit es deixa la solució hidrogenant a una pressió de 4 atm durant 18 hores.

Seguidament es filtra la dissolució resultant a través de Celite® rentant amb uns 300 mL de MeOH aproximadament. Després s'evapora el dissolvent al rotavapor i s'obtenen 870 mg de **51** amb rendiment quantitatiu i suficientment pur per ésser utilitzat en el següent pas sense purificació addicional. Però per tal de dur a terme la caracterització d'aquest compost, una petita part d'aquest es cromatografia utilitzant com a eluent una barreja d'hexà-acetat d'etil en una proporció 1:6 obtenint-se **51** com un oli incolor.

**Dades físiques i espectroscòpiques**

- $[\alpha]_D = +6.1$  (c 2.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).
- IR: 3424, 2981, 1718, 1709
- <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.13 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, *tert*-butil), 1.66-2.1 (a. c., 4H, H<sub>1'</sub>, H<sub>4'a,b</sub>, H<sub>3'</sub>), 2.26-2.66 (a. c., 2H, H<sub>2a,b</sub>), 3.74-4.07 (m, 4H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 5.04 (d, <sup>3</sup>J<sub>H4, H3</sub> = 10.8 Hz, 1H, NH), 8.66 (s. ample, 1H, COOH).
- <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 15.88 (CH<sub>3</sub> acetal), 21.58 (C<sub>4'</sub>), 23.29 (CH<sub>3</sub>), 27.93 (CH<sub>3</sub> *tert*-butil), 31.26 (CH<sub>3</sub>), 40.58 (C<sub>2'</sub>), 44.44 (C<sub>1'</sub>), 47.77 (C<sub>3</sub>), 48.62

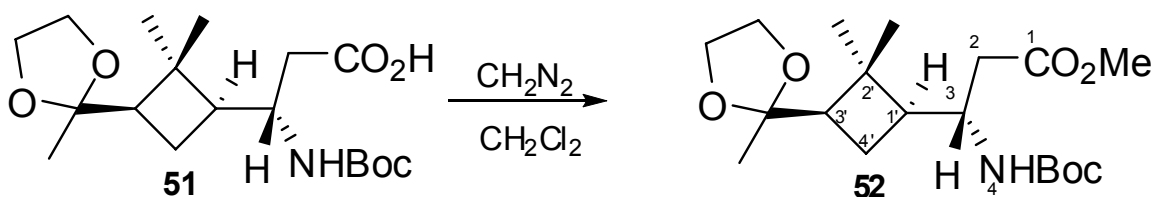


## Descripció experimental

(C<sub>3</sub>'), 62.93, 64.84 (2C, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 78.6 (C<sub>quat</sub> *tert*-butil), 108.94 (C<sub>quat</sub> dioxolànic), 140.61 (C=O carbamat), 176.13 (C=O àc. carboxílic).

- **HRMS (ESI):**           Calculada per M + Na: 380.2044  
                                  Experimental per M + Na: 380.2044

**8.2.33 Síntesi del 3S-[(1'S, 3'R)-3'-[1'',3'']-dioxolan-2''-il-2',2'-dimetilciclobutil-N-tert-butoxicarbonil]-propanoat de metil, 52.**



Es destil·la una solució de 600 mg de diazometà (14.3 mmols, 5 equivalents) en 40 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sobre una solució proveïda d'agitació del cru **51** (1g, 2.8 mmols) en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Un cop ja ha finalitzat la destil·lació es deixa en agitació a temperatura ambient durant una hora, seguidament s'elimina l'excés de diazometà afegint MeOH i eliminant posteriorment els solvents. Tot seguit s'evaporen els dissolvents a pressió reduïda. El cru es purifica mitjançant cromatografia en columna emprant com a eluent una barreja de Hexà-Acetats d'etil 3:2 obtenint-se 480 mg de **52** com un sòlid blanc. ( 53% de rdt. des de la isoxazolidinona )

**Dades físiques i espectroscòpiques**

- $[\alpha]_D = +22.6$  ( *c* 0.75, CHCl<sub>2</sub> )
- **Punt de fusió:** 93-95 °C (éter/pentà)
- **IR :** 3432 (NH), 2978 (CH), 1721 (C=O<sub>éster</sub>), 1701 (C=O<sub>carbamat</sub>), 1500 (NH) cm<sup>-1</sup>.
- **<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 1.08 (a. c, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.11 (a. c, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, *tert*-butil), 1.68-1.91 (a. c, 3H, H<sub>4'a</sub>, H<sub>4'b</sub>, H<sub>1'</sub>), 2.02 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H3',H4'a</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3',H4'a</sub> = 11.4 Hz, H<sub>3'</sub>), 2.29 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H2a, H3</sub> = 5.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H2a, H2b</sub> = 15.7 Hz, 1H, H<sub>2a</sub>), 2.55 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H2b, H3</sub> = 3.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H2b, H2a</sub> = 15.7 Hz, 1H, H<sub>2b</sub>), 3.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub> éster metílic), 3.78-3.98 (m, a. c, 5H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, H<sub>3</sub>), 4.96 (d, <sup>3</sup>J<sub>H4, H3</sub> = 10 Hz, NH)
- **<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 16.4 (CH<sub>3</sub> acetal), 22.2 (C<sub>4'</sub>), 23.5 (CH<sub>3</sub>), 28.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> *tert*-butil), 31.0 (CH<sub>3</sub>), 38.2 (C<sub>2</sub>), 40.3 (C<sub>2'</sub>), 44.9 (C<sub>1'</sub>), 48.1 (C<sub>3</sub>), 48.7 (C<sub>3'</sub>),

## Descripció experimental

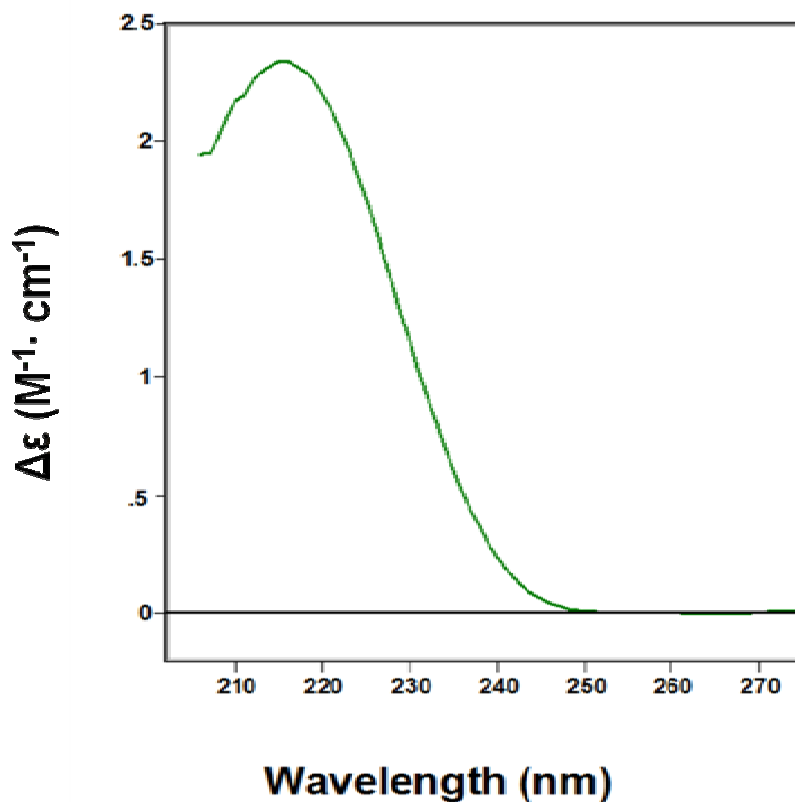
51.3 (CH<sub>3</sub> éster metílic), 63.4, 65.2 (2C, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 78.7 (C<sub>quat</sub> *tert*-butil),  
109.4 (C<sub>quat</sub> dioxolà), 155.3 (C=O carbat), 171.9 (C=O éster).

- **Anàlisi elemental:**

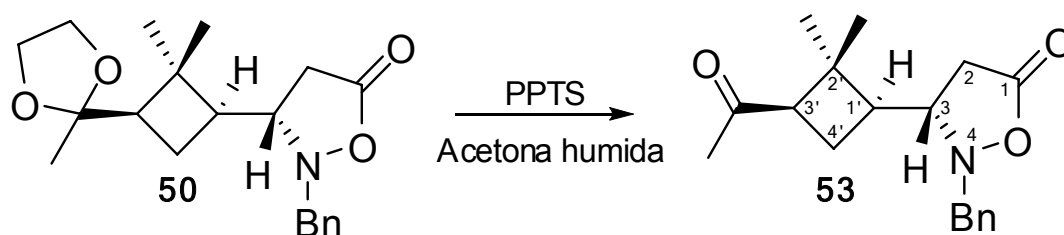
Calculada per C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub>: C: 61.43% H:8.95% N:3.77%

Experimental: C: 61.47% H: 9.01% N: 3.72%

- **Dicroïsmes circulars:** Màxim= 215 nm (5mM, MeOH)



**8.2.34 Síntesi de 3R-((1'S,3'R)-3'-[1'',3'']-dioxolan-2''-il)-2', 2'-dimetilciclobutil)-4-benzilisoaxazolidin-1-ona, 53.**



En un baló de 100 mL proveït d'agitació magnètica es dissol 1g (2.8 mmols) de **50** en 65 mL d'acetona i s'afegeixen 262 mg (1.04 mmols, 0.4 equivalents) de PPTS **66**. Després s'afegeixen 2.5 mL d'aigua i es deixa a reflux 8 hores.

Passat aquest temps s'elimina l'excès de dissolvent a pressió reduïda. Després s'afegeixen 60 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i es fan extraccions amb una solució de NaHCO<sub>3</sub> saturada (3 x 50mL). A continuació s'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra a través d'un filtre de plecs i es rotavapora el dissolvent. S'obtenen 694 mg d'un sòlid blanc **53** amb un 80% de rendiment.

**Dades físiques i espectroscòpiques**

- **[α]<sub>D</sub>**= -178.9 (c 0.38, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)
- **Punt de fusió:** 76-78 °C (éter/pentà)
- **IR:** 2955 (CH), 1770 (C=O <sub>isoaxazolidinona</sub>), 1697 (C=O <sub>cetona</sub>) cm<sup>-1</sup>.
- **H RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 0.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.05-2.23 (a.c, 6H, H<sub>4a',4b'</sub>, H<sub>1'</sub>, CH<sub>3</sub> <sub>cetona</sub>), 2.42 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H2a, H2b</sub>= 17.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H2a, H3</sub>= 8.6 Hz, 1H, H<sub>2a</sub>), 2.73 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H2b, H3</sub>= 7.5 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H2b, H2a</sub>= 17.2 Hz, 1H, H<sub>2b</sub>), 2.89 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H3', H4'a</sub>= 9.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H3', H4'b</sub>= 7.7 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 3.32 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 4.04 (d, a. c, <sup>2</sup>J<sub>pro-s, pro-r</sub>= 10,6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> benzil), 4.14 (d, <sup>2</sup>J<sub>pro-r, pro-s</sub>= 13.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> benzil), 7.36 (m, 5H, H<sub>aromàtics</sub>).
- **<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 17.78 (CH<sub>3</sub>), 22.72 (C<sub>4'</sub>), 30.38 (CH<sub>3</sub> <sub>cetona</sub>), 31.56 (CH<sub>3</sub>), 35.57 (C<sub>2</sub>), 42.98 (C<sub>2'</sub>), 44.71 (C<sub>1'</sub>), 53.60 (C<sub>3'</sub>), 63.23 (-CH<sub>2</sub>-Ph),

## Descripció experimental

65.70 (C<sub>3</sub>), 127.75 (C aromàtic), 128.34 (2C aromàtics), 128.94 (2C aromàtics),  
135.12 (C<sub>quat</sub> aromàtic), 173.66 (C=O isoxazolidinona), 207 (C=O cetona)

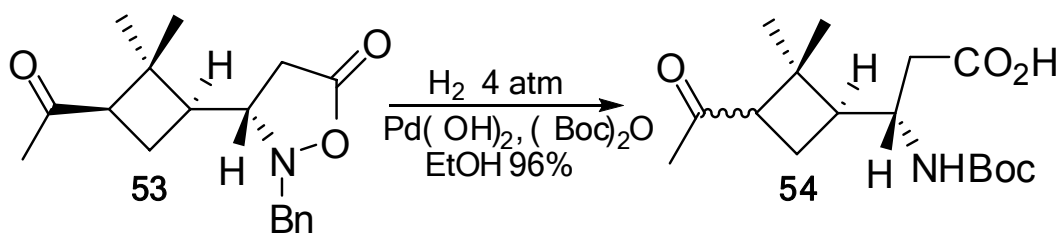
- **Espectrometria de masses:** m/e: 302.1 (MH<sup>+</sup>), 324.1 (M+Na)

- **Anàlisi elemental:**

Calculada per C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>: C: 71.73%    H: 7.69%    N: 4.65%

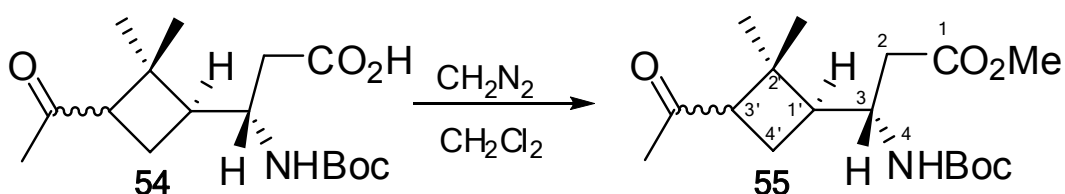
Experimental:                    C: 70.25%    H: 7.50%    N: 4.50%

**8.2.35 Síntesi de l'éster metílic de 3-[(1'S,3'R)-2',2'-dimetilciclobutil-3'-metilcetona-*N*-*tert*-butoxicarbonil]-β-alanina, **54**.**



En un baló de 250 mL proveït d'agitació es dissolen 1 g (3.3 mmols) de **53** en 87 mL d'etanol al 96%. S'afegeix 0.88 mL (3.82 mmols, 1.15 equivalents) d'anhidrid de Boc, 260 mg de Pd(OH)<sub>2</sub> (1.85 mmols, 0.56 equivalents) i es proveeix al sistema d'agitació magnètica. Es deixa la barreja hidrogenant a 4 atm de pressió, a temperatura ambient durant 18 hores.

Passat aquest temps s'atura la hidrogenació i es filtra la solució a través de Celite® rentant amb abundant MeOH (250 mL). S'evapora el dissolvent al rotavapor i s'obté el compost **54** com un sòlid blanc i amb un rendiment quantitatiu.



Tot seguit es destil·len 5 equivalents de diazometà sobre 772.5 mg (2.36 mmols) del cru de la reacció anterior en 8 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Un cop ja ha finalitzat la destil·lació es deixa en agitació a temperatura ambient durant una hora i després s'elimina l'excès de diazometà afegint metanol i seguidament s'elimina l'excès de solvent. El cru obtingut es purifica per cromatografia en columna utilitzant com a eluent una barreja de Hexà:Acetal d'etil 3:2. El cru resultant, però, requereix ésser recolumnat utilitzant com a eluent aquesta vegada CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: AcOEt 9:1 obtenint 80 mg del compost **55** (10% de rdt.) com una barreja de diastereoisòmers en una proporció aproximada de 1:1.8.

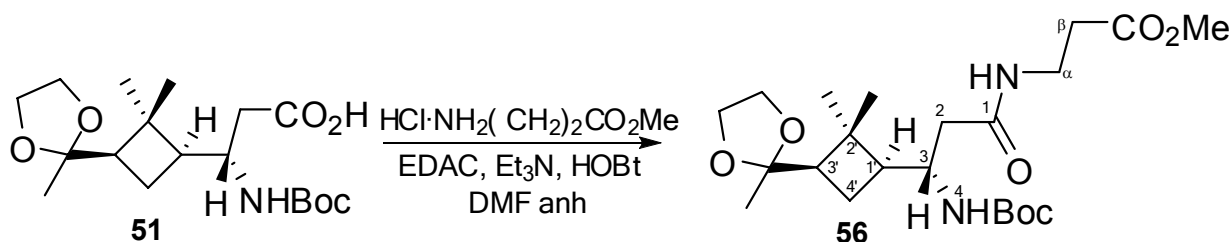
## Descripció experimental

Posteriorment mitjançant recristalització del producte obtingut en éter/pentà s'han pogut aïllar un únic diastereoisòmer.

### ***Dades físiques i espectroscòpiques de l'isòmer majoritari***

- **Punt de fusió:** 105-107 °C (éter/pentà)
- **IR:** 3366 (NH), 2927 (CH), 1740 (C=O éster), 1708 (C=O carbat), 1680 (C=O metilcetona), 1520 (NH) cm<sup>-1</sup>.
- **<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 0.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, *tert*-butil), 1.85 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub>= 2.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub>= 7.1 Hz, 1H), 2.0-2.15 (a.c, a. c., 5H, CH<sub>3</sub> cetona, 2H), 2.34 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H2a, H3</sub>= 5.5 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H2a, H2b</sub>= 16 Hz, 1H, H<sub>2a</sub>), 2.55 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H2b, H3</sub>= 3.5 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H2b, H2a</sub>= 15.5 Hz, 1H, H<sub>2b</sub>), 2.73 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1</sub>= 7.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2</sub>= 10 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 3.7 (s, 3H, CH<sub>3</sub> éster metílic), 3.85 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 4.97 (d, <sup>3</sup>J<sub>H4, H3</sub>= 9.4 Hz, 1H, NH).
- **<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>):** 16.52 (CH<sub>3</sub>), 20.77 (C<sub>4'</sub>), 28.02 (CH<sub>3</sub> *tert*-butil), 29.90 (CH<sub>3</sub> metilcetona), 30.53 (CH<sub>3</sub>), 38.03 (C<sub>2</sub>), 42.54 (C<sub>2'</sub>), 43.79 (C<sub>3'</sub>), 47.79 (C<sub>3</sub>), 51.29 (CH<sub>3</sub> éster metílic), 52.55 (C<sub>1'</sub>), 78.82 (C<sub>quat</sub> *tert*-butil), 155.15 (C=O<sub>carbat</sub>), 171.66 (C=O éster metílic), 207.20 (C=O metilcetona)

### 8.2.36 Síntesi del pèptid **56**



Es dissol el cru de reacció **51** (620 mg, 1.7 mmols) en 65 mL de DMF anhidre. Tot seguit s'afegeix 320 mg del clorhidrat del  $\beta$ -alaninat de metil (2.3 mmols, 1.3 equiv.) 1 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  anhidre, 1g d'EDAC (5.2 mmols, 3 equiv.), i finalment 162 mg de HOBt (1.2 mmols, 0.7 equiv). La solució es deixa agitant sota atmosfera de nitrogen durant 72 hores.

Passat aquest temps s'afegeix un volum equivalent d'acetat d'etil i es fan extraccions amb una solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 45 mL). Tot seguit s'asseca la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$ , es filtra i s'elimina a pressió reduïda l'excés de dissolvent. El cru obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna utilitzant com a eluent acetat d'etil i s'obtenen 310 mg del compost **56** amb un 40% de rendiment.

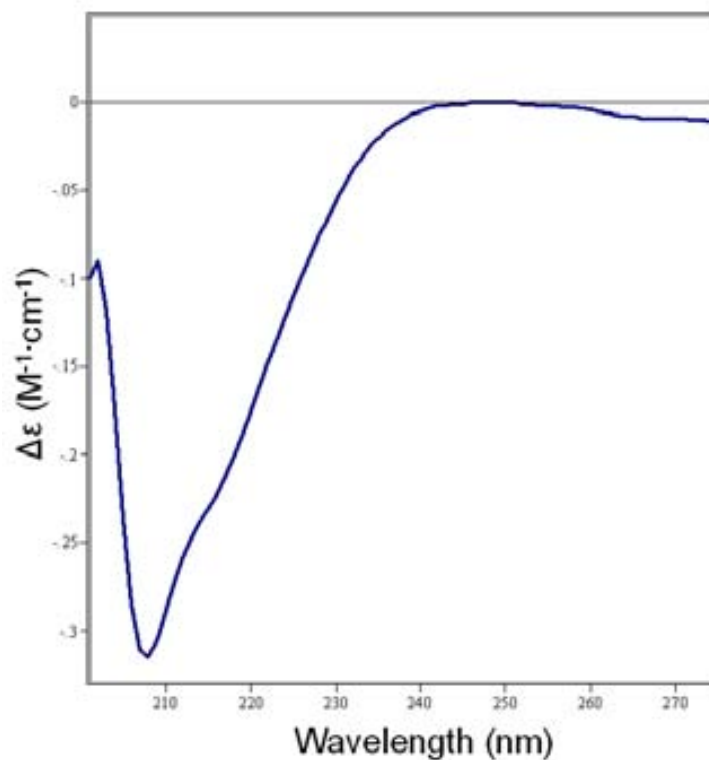
#### ***Dades físiques i espectroscòpiques***

- $[\alpha]_D = 57.14$  ( $c$  0.31,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )
- **Punt de fusió:** 130-132 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /pentà)
- **IR:** 3305 (NH amida i carbamat), 2953 (CH), 1737 (C=O éster metílic), 1685 (C=O carbamat), 1650 (C=O amida), 1536 (NH carbamat)  $\text{cm}^{-1}$ .
- **$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):** 1.07-1.08 (a. c, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 1.2 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  acetal), 1.4 (s, 9H, *tert*-butil), 1.63-2.03 (a.c, 4H,  $\text{H}_{1'}$ ,  $\text{H}_{3'}$ ,  $\text{H}_{4a'}$ ,  $\text{H}_{4b'}$ ), 2.14 (dd,  $^3J_{\text{H}_{2a}, \text{H}_3} = 5.3$  Hz,  $^2J_{\text{H}_{2a}, \text{H}_{2b}} = 14.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2a}$ ), 2.41 (dd,  $^3J_{\text{H}_{2b}, \text{H}_3} = 2.6$  Hz,  $^2J_{\text{H}_{2b}, \text{H}_{2a}} = 14.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2b}$ ), 2.51 (t,  $^3J_{\text{H}_\beta, \text{H}_\alpha} = 5.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_\beta$ ), 3.46 (m, 2H,  $\text{H}_\alpha$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  éster metílic), 3.73-3.96 (a.c, 5H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $\text{H}_3$ ), 5.21 (d,  $^3J_{\text{H}_4, \text{H}_3} = 6.5$  Hz, 1H, NH carbamat), 6.45 (m, 1H, NH amida)

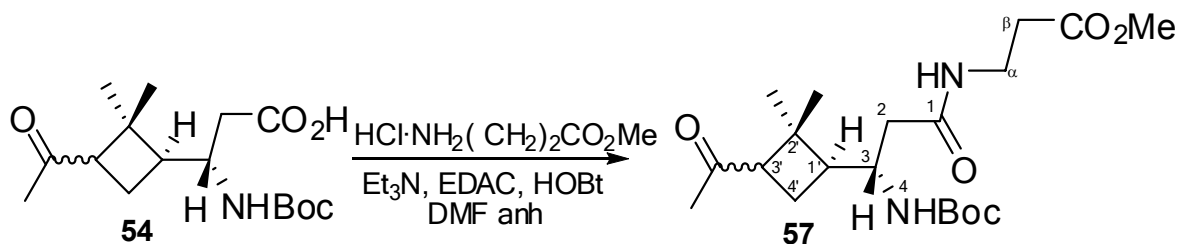


## Descripció experimental

- **$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):** 16.5 ( $\text{CH}_3$ ), 22.2 ( $\text{C}_4'$ ), 23.7 ( $\text{CH}_3$ acetal), 28.0 ( $\text{C}_{tert\text{-butil}}$ ), 31.3 ( $\text{CH}_3$ ), 33.5 ( $\text{CH}_2 \alpha$ ), 34.9 ( $\text{CH}_2 \beta$ ), 40.2 ( $\text{C}_2$ ), 40.2 ( $\text{C}_2'$ ), 45.2 ( $\text{C}_1'$ ), 48.5 ( $\text{C}_3'$ ), 48.7 ( $\text{C}_3$ ), 51.4 ( $\text{CH}_3$  éster metílic), 63.4, 65.3 ( $2\text{C}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 79.2 ( $\text{C}_{\text{quat } tert\text{-butil}}$ ), 109.9 ( $\text{C}_{\text{quat dioxolànic}}$ ), 156.1 ( $\text{C}=\text{O}$  carbamat), 170.7 ( $\text{C}=\text{O}$  amida), 172.6 ( $\text{C}=\text{O}$  éster metílic)
- **Anàlisi elemental:**  
Calculada per  $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7$ :      C: 59.71%    H: 8.65%    N: 6.33%  
Experimental:                              C: 59.69%    H: 8.83%    N: 6.29%
- **Difracció de RX:** veure annex.
- **Dicroïsmes circulars:** Mínim= 217 nm (5mM, MeOH)



### 8.2.37 Síntesi del pèptid **57**



En un baló de 250 mL proveït d'agitació magnètica es dissol el cru de reacció **54** (630 mg, 2 mmols) en 60 mL de DMF anhidre. Després s'afegeix el clorhidrat del  $\beta$ -alaninat de metil (2 mmols, 1 equiv.) i tot seguit s'afegeix 0.85 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  anhidre, la EDAC (6.2 mmols, 3 equiv.) i l'HOBt (3 mmols, 1.5 equiv). La solució es deixa agitant sota atmosfera de nitrogen durant 72 hores.

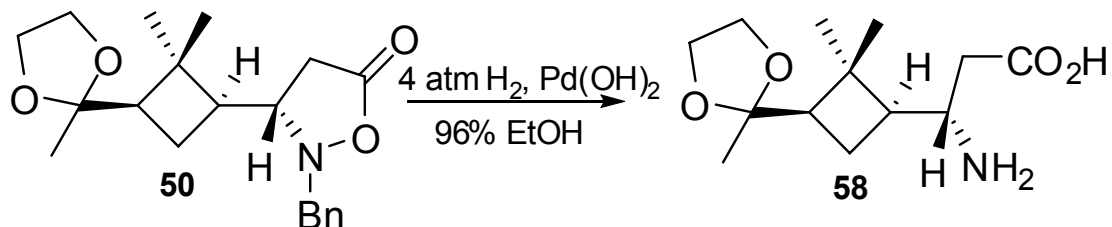
Passat aquest temps s'afegeix un volum equivalent d'acetat d'etil i es fan extraccions amb una solució saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 40 mL). Tot seguit s'asseca la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$ , es filtra la solució a través d'un filtra de plecs i es rotavapora l'excés de dissolvent. El cru obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna utilitzant com a eluent acetat d'etil i s'obtenen 55.3 mg del compost **57** (6.5% de rdt.) com a barreja de diastereoisòmers en una proporció aproximada de 1:1.2.

#### ***Dades físiques i espectroscòpiques***

- **Punt de fusió:** 114-117°C (èter/pentà)
- **IR:** 3307 (NH carbamat i amida), 2946 (CH), 1736 (C=O éster metílic), 1708 (C=O carbamat), 1681 (C=O metilcetona), 1638 (C=O amida), 1537 (NH carbamat)  $\text{cm}^{-1}$ .
- **$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ :** 0.94 (s), 1.0 (s), 1.3 (a. c.), 1.42 (s), 1.68-1.9 (a. c), 2.05-2.33 (a. c), 2.41 (dd,  $J = 3.55$  Hz,  $J = 15$  Hz), 2.54 (t,  $J = 6$  Hz), 2.68-2.75 (m), 2.86 (dd,  $J = 4.35$  Hz,  $J = 8.7$  Hz), 3.47-3.55 (m), 3.68-3.8 (a. c), 3.85-4.0 (m), 5.21 (m), 6.44 (m).

## Descripció experimental

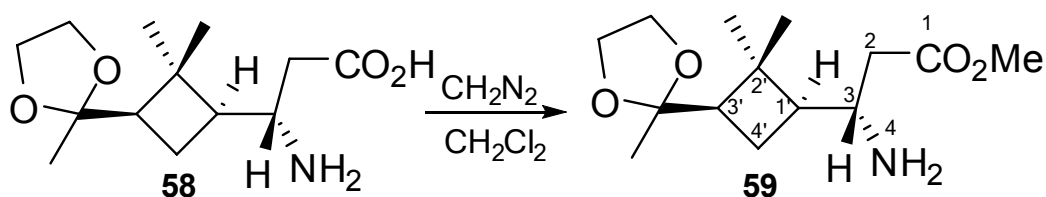
### 8.2.38 Síntesi de l'àcid de (3S)-3-amino-3-[(1'S,3'R)-3'-[1'',3'']-dioxolan-2''-il-2',2'-dimetilciclobutil] propanoic, **58**



Es dissolen 180 mg (0.5 mmols) de **50** en 45 mL de EtOH al 96% al recipient hidrogenador proveït d'agitació magnètica i s'afegeixen 45 mg de Pd(OH)<sub>2</sub> al 20% (0.3 mmols, 0.6 equivalents). A continuació es deixa la solució agitant sota una pressió de 4-5 atm durant 18 hores.

Passat aquest temps es filtra la dissolució resultant a través de Celite® i es renta amb uns 100 mL de MeOH aproximadament. Després s'evapora el dissolvent al rotavapor i s'obté **58** amb un rendiment del 95%. Aquest cru s'utilitza a la reacció següent sense purificació adicional per cromatografia.

**8.2.39 Síntesi de (3S)-3-amino-3-[(1'S,3'R)-3'-[1'',3'']-dioxolan-2''-il-2',2'-dimetilciclobutil] propanoat de metil, 59**

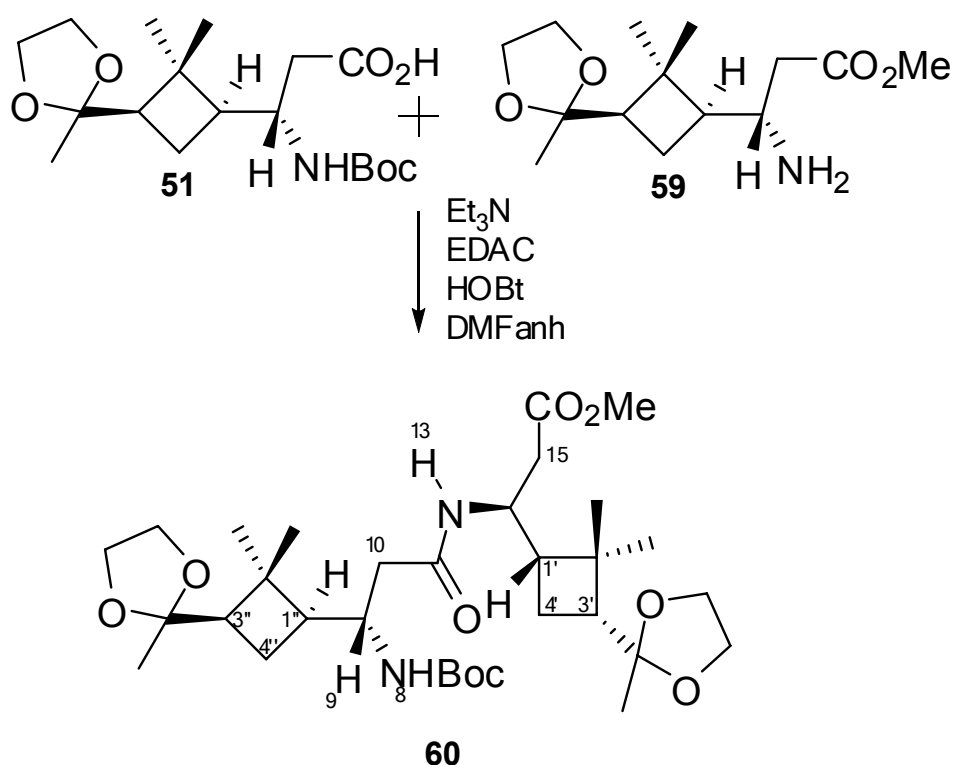


Seguint la mateixa metodologia que per la preparació de l'èster metílic **52**, s'obté l'amino éster **59** com un oli groc que descomposa sota les condicions habituals de cromatografia ( 85% de rdt.).

***Dades físiques i espectroscòpiques***

- $[\alpha]_D = -10.8$  ( $c = 2.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )
- IR: 3379 ( $\text{NH}_2$ ), 2955 (CH), 1733 ( $\text{C}=\text{O}$  éster metílic)  $\text{cm}^{-1}$ .
- $^1\text{H RMN}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.09-1.27 (a. c., 9H, 3 $\text{CH}_3$ ), 1.56-2.48 (a. c., 4H,  $\text{H}_{1'}$ ,  $\text{H}_{3'}$ ,  $\text{H}_{4'}$ ), 3.11 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  éster metílic), 3.81-4.02 (a. c., 4H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ).
- $^{13}\text{C RMN}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 16.5 ( $\text{CH}_3$  acetal), 22.6 ( $\text{C}_{4'}$ ), 23.4 ( $\text{CH}_3$ ), 31.4 ( $\text{CH}_3$ ), 40.2 ( $\text{C}_2$ ), 48.7, 49.3, 51.5 ( $\text{CH}_3$  éster metílic), 63.6, 65.5 (2C,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 109.3 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ . dioxolànic), 172.9 ( $\text{C}=\text{O}$  éster metílic).
- HRMS (ESI):  
 Calculada per M + Na: 294.1676  
 Experimental per M + Na: 294.1671

### 8.2.40 Síntesi del dipèptid **60**



Es dissolen 420 mg de l'amina metilada **59** (1.55 mmols) en uns 10 mL de DMF anhidre i s'afegeix dissolt en el mateix solvent 550 mg de l'àcid **51** (1.55 mmols, 1 equiv.). Tot seguit s'afegeix 0.8 mL de Et<sub>3</sub>N, 1.21 g de EDAC (6.3 mmols, 4 equiv.), 300 mg de HOBT (2.2 mmols, 1.4 equiv.) i 60 mL de DMF anhidre. Es deixa la dissolució agitant sota atmosfera de nitrogen durant 96 hores.

Passat aquest temps s'afegeix un volum equivalent d'acetat d'etil i es fan extraccions amb una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 25 mL). Seguidament s'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i es rotavapora l'excès de dissolvent. El cru obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna utilitzant com a eluent hexà: acetat d'etil 7:3 obtenint 550 mg d'un sòlid blanc amb un 60 % de rendiment.

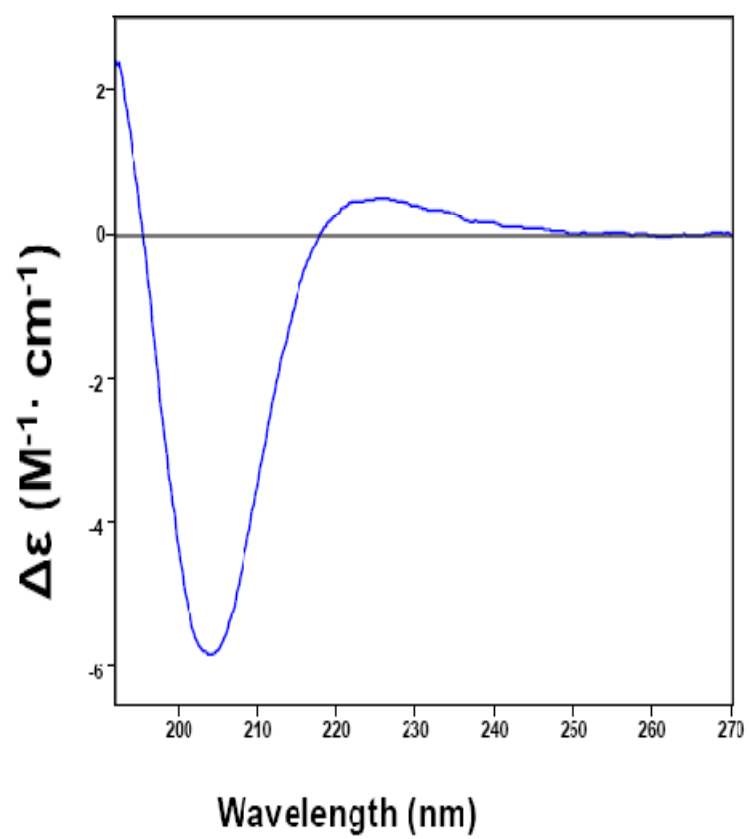
El producte **60** obtingut es recristalitza en acetat d'etil/pentà.

**Dades físiques i espectroscòpiques**

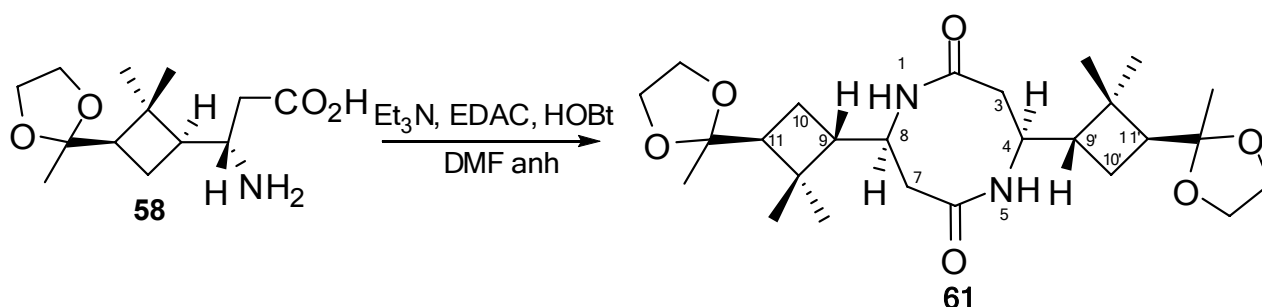
- $[\alpha]_D = +91.03$  (c 0.72, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)
- **Punt de fusió:** 80-83 °C (EtOH)
- **IR:** 3314, 2950, 1693, 1658, 1493 cm<sup>-1</sup>.
- **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1.09-1.11 (a. c., 12H, 4CH<sub>3</sub>), 1.21 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub> *tert*-butil), 1.62-2.02 (a. c., 8H, H<sub>1'</sub>, H<sub>1''</sub>, H<sub>3'</sub>, H<sub>3''</sub>, H<sub>4'</sub>, H<sub>4''</sub>), 2.11 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H10a, H9</sub> = 4.35 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H10a, H10b</sub> = 15.75 Hz, 1H, H<sub>10a</sub>), 2.34 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H15a, H14</sub> = 5.25 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H15a, H15b</sub> = 15.75 Hz, 1H, H<sub>15a</sub>), 2.43 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H10b, H9</sub> = 3.45 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H10b, H10a</sub> = 14.85 Hz, 1H, H<sub>10b</sub>), 2.52 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H15b, H14</sub> = 3.5 Hz, <sup>2</sup>J<sub>H15b, H15a</sub> = 16.15 Hz, 1H, H<sub>15b</sub>), 3.66 (s, 3H, CH<sub>3</sub> éster metílic), 3.75-3.98 (a. c., 9H, H<sub>9</sub>, H<sub>9'a,b</sub>, H<sub>9''a,b</sub>, H<sub>10'a,b</sub>, H<sub>10''a,b</sub>), 4.24 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 5.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>H8, H9</sub> = 10.45 Hz, 1H, NH<sub>8</sub>), 6.26 (d, <sup>3</sup>J<sub>H13, H14</sub> = 10.5 Hz, 1H, NH<sub>13</sub>).
- **<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 16.85 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>3</sub>), 23.7 (CH<sub>3</sub>), 28.3 (3CH<sub>3</sub> *tert*-butil), 31.5 (CH<sub>3</sub>), 38.0 (C<sub>15</sub>), 40.5 (C<sub>10</sub>) 44.5 (2CH), 46.7 (CH<sub>14</sub>), 49.0 (2CH, CH<sub>9</sub>), 51.7 (CH<sub>3</sub> éster metílic), 63.7 (2CH<sub>2</sub> acetal), 65.5 (2CH<sub>2</sub> acetal), 109.7 (C<sub>q</sub> dioxolà), 115.8 (C=O<sub>carbamat</sub>), 170.5 (C=O<sub>amida</sub>), 172.1 (C=O<sub>èster</sub>).
- **Anàlisi elemental:**

Calculada per C <sub>32</sub> H <sub>54</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> :	C: 62.93%	H: 8.91%	N: 4.59%
Experimental:	C: 62.22%	H: 8.84%	N: 4.45%
- **Difracció de RX:** veure annex.
- **Dicroïsmes circulars:** Mínim = 205 nm, Màxim = 225 nm (1mM, MeOH)

## Descripció experimental



### 8.2.41 Síntesi del dipèptid **61**



Es dissolen 850 mg (3.3 mmols) de l'aminoàcid lliure en 200 mL de DMF anhidre i s'afegeixen 4.2 mL de Et<sub>3</sub>N, 5.7 g de EDAC (29.7 mmols, 9 equiv.) i 2 g de HOBT (14.8 mmols, 4.5 equiv.). La dissolució es deixa agitant sota atmosfera de nitrogen durant 10 dies.

Passat aquest temps s'afegeix un volum equivalent d'acetat d'etil i es fan extraccions amb una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x 65 mL). Tot seguit s'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i es rotavapora l'excés de dissolvent.

El cru resultant es purifica mitjançant cromatografia en columna utilitzant com a eluent acetat d'etil:metanol 3:1. Així s'obtenen 280 mg del producte **61** com un sòlid blanc amb un 36% de rdt.

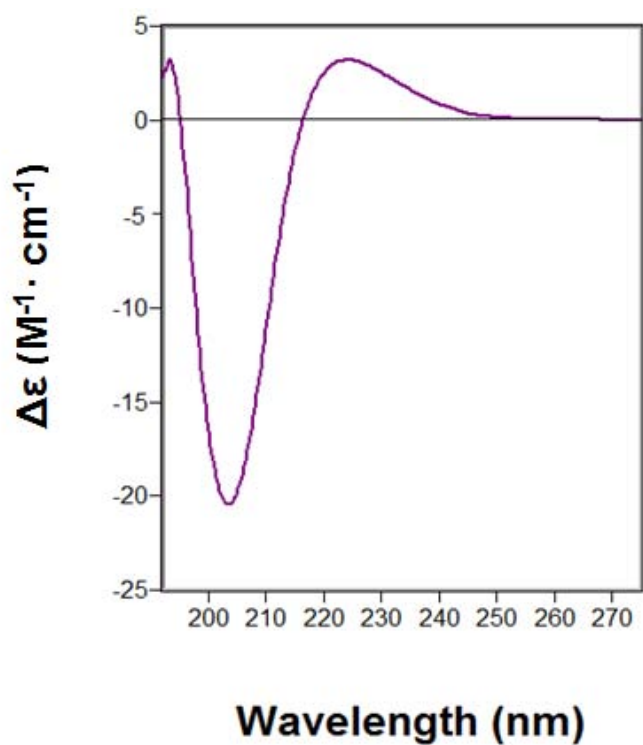
#### Dades físiques i espectroscòpiques

- **[α]<sub>D</sub>** = -10.14 (c 0.69, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)
- **Punt de fusió:** 260-263°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentà)
- **IR:** 3337 (NH<sub>amida</sub>), 2968 (CH), 1656 (C=O), 1461 (C=O) cm<sup>-1</sup>.
- **<sup>1</sup>H RMN** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.13-1.23 (a. c., 18H, 6CH<sub>3</sub>), 1.57 (dd, *J* = 9.72 Hz, *J'* = 20.52 Hz, 2H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.13 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J'* = 11.3 Hz, 2H), 2.33 (dd, *J* = 10.8 Hz, *J'* = 15.7 Hz, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>7</sub>), 2.89 (dd, *J* = 6 Hz, *J'* = 14.6 Hz, 2H, H<sub>3</sub>/H<sub>7</sub>), 3.66 (m, 2H, H<sub>4</sub>/H<sub>8</sub>), 3.78-4.01 (m, 8H, 2 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 6.18 (d, <sup>3</sup>*J* = 15.12 Hz, 1H, NH).

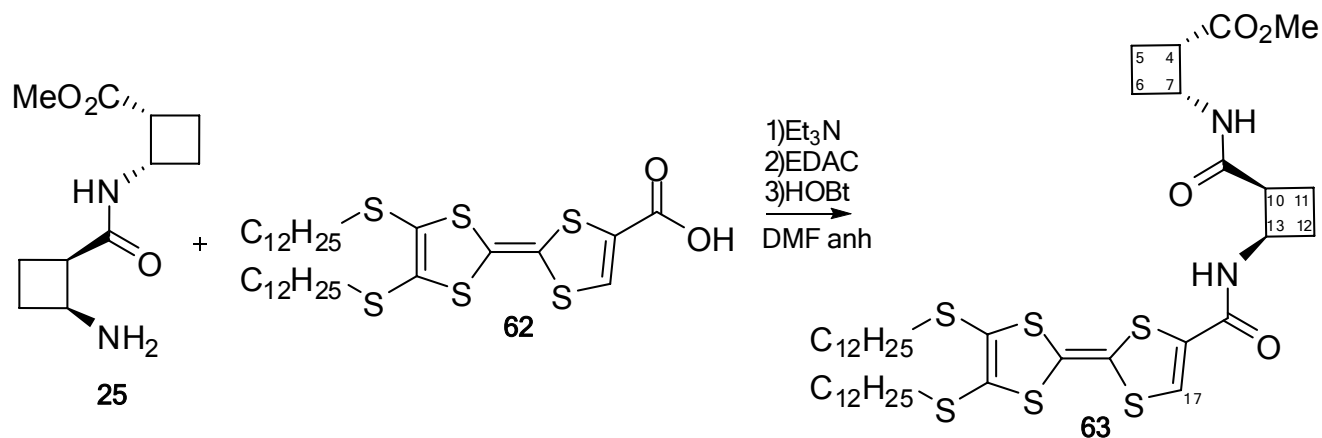


## Descripció experimental

- **$^{13}\text{C}$  RMN** (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 16.8 ( $\text{CH}_3$ ), 22.9 ( $2\text{CH}_2$ ), 23.5( $\text{CH}_3$ ), 31.1 ( $\text{CH}_3$ ), 40.1 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 42.9 ( $2\text{CH}_2$ ), 47.8 ( $\text{CH}$ ), 48.4 ( $\text{CH}$ ), 50.6 ( $\text{CH}$ ), 63.7, 65.1 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 109.2 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 172.0 ( $\text{C}=\text{O}$ ).
- **Anàlisi elemental:**  
Calculada per  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$ :      C: 65.25%    H: 8.84%    N: 5.85%  
Experimental:                      C: 64.98%    H: 8.99%    N: 5.22%
- **HRMS (ESI):**  
Calculada per M + Na:      501.2935  
Experimental per M + Na: 501.2942
- **Dicroïsme Circular (1mM):** màxim a 220 nm i mínim a 205 nm.



### 8.2.42 Síntesi del TTF-β-dipèptid bis(ciclobutànic), **63**



En un baló de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 145 mg (0.22 mmols, 1 equiv.) de l'àcid **62** i 50 mg (0.22 mmols, 1 equiv.) de l'amina **25** en 15 mL de DMF anhidre. A continuació s'addiciona 0.17 mL de Et<sub>3</sub>N, 127 mg (0.66 mmols, 3 equiv.) d'EDAC i 45 mg (0.33 mmols, 1.5 equiv.) de HOBt. La solució es deixa agitant a temperatura ambient sota atmosfera de nitrogen durant 8 dies.

Passat aquest temps s'addiciona un volum equivalent d'acetat d'etil i es fan rentats amb una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 15 mL). La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra a través d'un filtre de plecs i s'evapora el solvent. El cru obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna utilitzant com a eluent una barreja d'hexà:AcOEt 4:1 i s'obtenen 60 mg del producte **63** amb un 31.6% de rendiment.

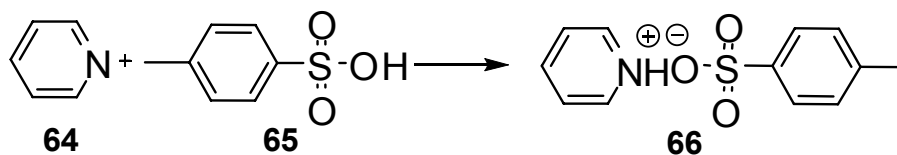
#### **Dades físiques i espectroscòpiques**

- **[α]<sub>D</sub>** = -46 (c 0.43, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)
- **IR (CHCl<sub>3</sub>)**: 3317 (NH), 2925, 2854, 1729 (C=O), 1651 (C=C)
- **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 0.90 (t, *J* = 2.5 Hz, 6H, H<sub>38</sub>, H<sub>51</sub>), 1.21-1.63 (a. c., 44H), 1.94-2.43 (a. c., 8H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>), 3.41 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>10</sub>), 3.72 (s, a.c., 4H, OMe, H<sub>7</sub>), 4.75 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 6.61 (d, *J* = 5 Hz, 2H, NH<sub>8</sub>, NH<sub>14</sub>)

## Descripció experimental

- **$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 14.8 ( $\text{C}_{38}$ ,  $\text{C}_{51}$ ), 19.0 ( $\text{CH}_2$  ciclobutànic), 21.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 35.1 ( $\text{CH}_2$ ), 43.6 , 44.5 (3CH), 51.4 (CH,  $\text{CH}_3$  èster), 77 ( $\text{CH}_{17}$ ), 175.0 (C=O).
- **LDI-TOF/MS m/z (%):**  
Calculat per ( $\text{M}^+ + 1, 100$ ) = 858.39  
Experimentalment ( $\text{M}^+ + 1, 100$ ) = 858.54

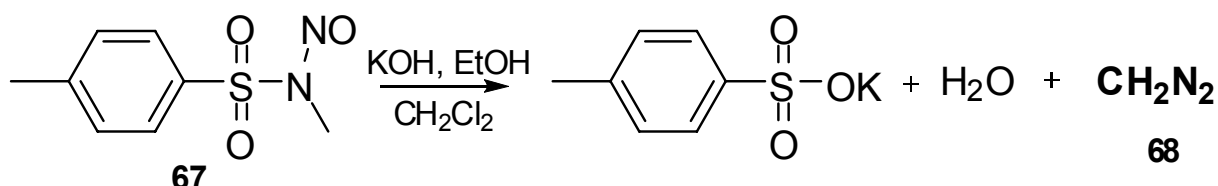
### 8.2.43 Síntesi de *p*-toluensulfonat de piridini (PPTS), **66**



En un baló de 25 ml proveït d'agitació magnètica es dissolen 7.23 g de *p*-toluensulfònic **65** (38 mmols) en 15 mL de piridina anhidre **64** i es deixa agitant el sistema durant 10 minuts a temperatura ambient.

Passat aquest temps s'elimina l'excés de piridina a pressió reduïda obtenint-se uns cristalls blancs d'un producte higroscòpic **66** que es recristal·litza en acetona obtenint-se amb un rendiment quantitatiu.

### 8.2.44 Preparació de diazometà, **68**.



En un erlenmeyer de 250 mL es dissol 10 g (47 mmols) de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida **67** en 140 mL de clorur de metilè. Es refreda la solució fins a 0°C i s'afegeixen 1.9 g (33 mmols) de KOH dissolts en 47 mL d'etanol al 96%. Es deixa el sistema reposant durant 5-10 minuts a 0°C. Després es destil·la a 60°C el diazometà **68** sobre la dissolució on es troba el reactiu, en absència d'esmerilats i de superfícies rugoses per evitar així la descomposició del diazometà. S'atura la destil·lació quan la solució de diazald® esdevé blanquinosa.

Per tal d'eliminar l'excés de diazometà s'afegeix una mica de metanol i s'evapora la solució resultant obtenint el producte desitjat amb un rendiment quantitatiu.



L'energia d'una molècula en un estat electrònic determinat depèn de les coordenades nuclears ( $\vec{R}_i$ ). Aquesta dependència defineix la hipersuperfície d'energia potencial  $E(\vec{R}_i)$ , que és un concepte fonamental per l'estudi teòric de l'estructura i la reactivitat química. Els mínims de la hipersuperfície de potencial corresponen a estructures en equilibri. En sistemes grans, existeix molts d'aquests mínims d'energia, per la qual cosa s'ha de realitzar una exploració exhaustiva de la hipersuperfície de potencial per localitzar els més significatius. Per aquest tipus de sistemes s'utilitzen normalment mètodes computacionals basats en la mecànica molecular, ja que l'aplicació de la mecànica quàntica suposaria un cost computacional massa gran.

D'altra banda, l'estructura de les molècules es pot estudiar des del punt de vista experimental. La tècnica més utilitzada per la determinació estructural en solució és la RMN. En aquesta tècnica, els espectres enregistrats no corresponen a les estructures congelades sinó a un promig temporal de diferents conformacions que són accessibles a la temperatura de l'experiment. Per tant, sorgeix la necessitat d'estudiar teòricament l'evolució del sistema respecte el temps. Per la majoria de sistemes d'interès químic aquest estudi dinàmic només pot dur-se a terme a partir de la dinàmica clàssica, és a dir, resolent les equacions de Newton.

$$\vec{F}_i = m_i \cdot \frac{d^2 \cdot \vec{R}_i(t)}{dt^2} = -\vec{\nabla} E(\vec{R}_i) \quad i = 1, \dots, N$$

Així, ( $\vec{R}_i$ ) són les coordenades dels nuclis a l'instant  $t$  que defineix un punt a la hipersuperfície d'energia potencial. Aquestes equacions es resolen de manera numèrica partint d'unes coordenades i forces inicials. Com a resultat s'obté la variació de les coordenades dels nuclis al interval de temps considerat, és a dir, la trajectòria que segueix el sistema sobre la hipersuperfície d'energia potencial. Per tant, es necessari calcular l'energia del sistema a cada punt de la trajectòria. D'aquesta manera, apareix l'inconvenient

## Annex 1: Mètode de càlcul

d'utilitzar la quàntica a sistemes grans i complexes degut a l'elevat cost computacional que aquests mètodes impliquen.

### Mecànica molecular

A la mecànica molecular s'identifica a cada àtom com una esfera amb un cert volum, masa i càrrega elèctrica, i en canvi els enllaços són considerats com ressorts amb les seves constants elàstiques, graus d'anarmonicitat i essent les distàncies d'enllaços d'equilibri les longituds d'aquests ressorts.

L'energia total de la molècula s'expressa com la suma de diferents contribucions: de tipus tensional, de deformació, de torsió i les interaccions de no enllaç, entre d'altres.

$$E_{\text{total}} = E_{\text{tensió}} + E_{\text{deformació}} + E_{\text{torsió}} + E_{\text{no enllaç}} + \dots$$

Aquesta expressió és la que defineix el camp de forces. Existeixen diversos tipus de camps de forces depenent del conjunt d'equacions i paràmetres que s'utilitzin. Aquests paràmetres s'ajusten a partir de les dades experimentals segons els tipus d'àtoms i enllaços. Les equacions de cada camp es troben ajustades de tal forma que entre totes elles reproduïxin els resultats experimentals. La fiabilitat dels resultats depèn aleshores de l'ajust dels paràmetres, per tant a l'hora de realitzar els càlculs es necessari tenir en compte molt bé el camp de forces que s'escull per treballar. Aquesta dependència fa que contínuament es vagin desenvolupant nous i més complets camps que amplien el rang d'aplicació.

### Mètodes del Funcional de la Densitat (DFT)

Partint dels teoremes de Hohenberg i Kohn, s'han desenvolupat els mètodes del Funcional de Densitat.<sup>177</sup> La diferència principal d'aquest mètode respecte els convencionals és que els mètodes químic-quàntics convencionals

---

<sup>177</sup> Parr, R. G.; Yang, W., *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, N. Y., **1989**

avaluen l'energia a partir de la funció mentre que els mètodes DFT ho fan a partir de la densitat electrònica.

Hohenberg i Kohn van enunciar dos teoremes.<sup>178</sup> En el primer es diu que una vegada és coneguda la densitat electrònica  $\rho(r)$  es pot determinar l'energia de l'estat fonamental del sistema. El segon teorema enuncia que es pot aplicar el principi variacional al funcional de l'energia, de tal manera que el valor mínim d'energia correspondrà a la densitat electrònica exacta. El problema recau en el fet que no es coneix l'expressió exacta d'aquest funcional i per tant s'han d'utilitzar aproximacions.

$$E[\rho] \geq E[\rho_{\text{exacta}}]$$

L'aplicació pràctica dels mètodes DFT han estat possibles gràcies al treball de Kohn i Sham. Aquests han considerat que un sistema de N electrons es pot representar mitjançant un sistema de referència d'electrons sense interaccions.<sup>179</sup>

---

<sup>178</sup> Hohenberg, P.; Kohn, W., *J. Phys. Rev. B.*, **1964**, 136, 864

<sup>179</sup> Kohn, W.; Sham, L., *J. Phys. Rev. A*, **1965**, 140, 1133



## 1. Càlculs teòrics realitzats de la sèrie d'oligòmers *cis*-poli(ciclobutànics)

Per dur a terme l'estudi conformacional teòric del  $\beta$ -tetràmer **29**, el  $\beta$ -hexàmer **32** i el  $\beta$ -octàmer **33** s'ha utilitzat Amber<sup>206</sup> i el camp de forces Parm99<sup>207</sup> en tots els casos. Cal dir que s'han utilitzat també diferents paquets de software auxiliar per dur a terme part dels càlculs, el Macromodel 9.0<sup>180</sup> (optimitzacions geomètriques) i el Gaussian 98<sup>181</sup> (determinació Merz-Kollman de les càrregues atòmiques).

### Cerca conformacional

L'estudi conformacional dels tres oligòmers s'ha realitzat utilitzant la metodologia de *Tremp simulat iteratiu*<sup>182</sup> (5000 cicles, protocol SHAKE<sup>183</sup> i combinació tèrmica variable<sup>184</sup>) seguida d'una optimització geomètrica ( un algoritme *Steepest Descent*<sup>185</sup> pels 10 primers cicles i després un *Conjugated Gradient Method*<sup>186</sup> fins una plena convergència) per obtenir informació sobre la flexibilitat, el número total de conformacions i les estructures més estables.

El *Tremp simulat iteratiu* permet fer una cerca de l'espai conformacional de la molècula per tal de localitzar les estructures de mínima energia. En

<sup>180</sup> **MacroModel**, version 9.0, Schrödinger, LLC, New York, NY, **2005**

<sup>181</sup> **Gaussian 98**, Revision A.11.; Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Zakrzewski, V.G.; Montgomery, Jr., J.A.; Stratmann, R.E.; Burant, J.C.; Dapprich, S.; Millam, J.M.; Daniels, A.D.; Kudin, K.N.; Strain, M.C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G.A.; Ayala, P.Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Salvador, P.; Dannenberg, J.J.; Malick, D.K.; Rabuck, A.D.; Raghavachari, K.; Foresman, J.B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J.V.; Baboul, A.G.; Stefanov, B.B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R.L.; Fox, D.J.; Keith, T.; Al-Laham, M.A.; Peng, C.Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P.M.W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M.W.; Andres, J.L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E.S.; and Pople, J.A.; **Gaussian, Inc.**, Pittsburgh PA, **2001**

<sup>182</sup> Kirkpatrick, S.; Gelatt, C.D.; Vecchi, M.P.; *Science*, **1983**, 220(4598), 671.

<sup>183</sup> (a) Ryckaert, J.P.; Ciccotti, G.; Berendsen, H.J.C.; *J. Comput. Phys*, **1977**, 23(3), 327. (b) Ryckaert, J.P.; *Mol. Phys*, **1985**, 55(3), 549.

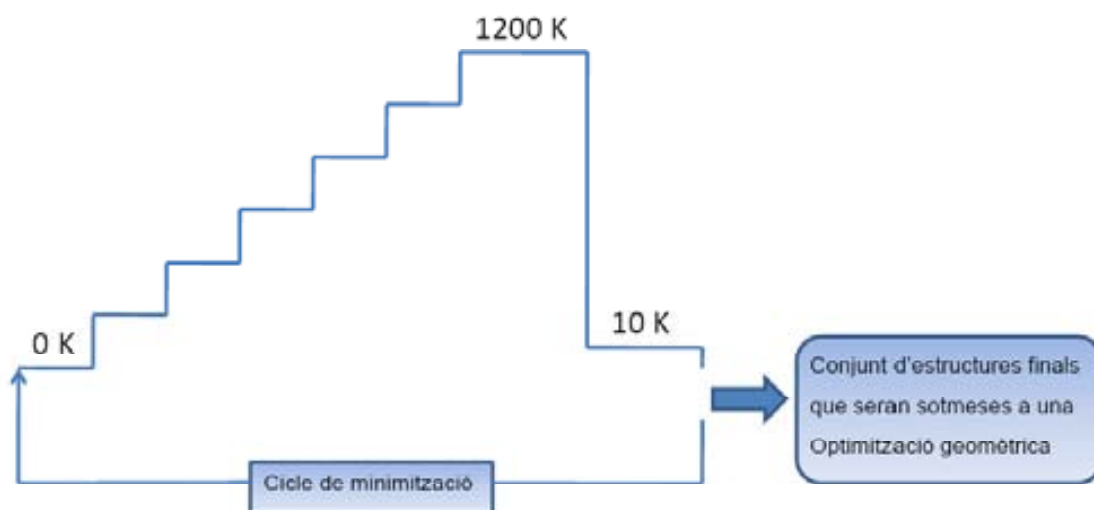
<sup>184</sup> Berendsen, H.J.C.; Postma, J.P.M.; van Gunsteren, W.F.; DiNola, A.; Haak, J.R.; *J. Chem. Phys.*, **1984**, 81(8), 3684.

<sup>185</sup> Snyman J.A.; *Practical Mathematical Optimization: An Introduction to Basic Optimization Theory and Classical and New Gradient-Based Algorithms*. Springer Publishing. **2005**. ISBN 0-387-24348-8.

<sup>186</sup> (a) Hestenes, M.R.; Stiefel, E.; *Journal of Research of the National Bureau of Standards.*, **1952**, 49(6), 409. (b) Polak, E.; Ribière, G.; *Rev. Francaise Informat. Recherche Operationelle*, **1969**, 3e Année 16, 35. (c) Fletcher, R.; Reeves, C.M.; *Computer Journal.*, **1964**, 7(2), 149.

concret, consisteix en iniciar una simulació portant l'estructura optimitzada a una temperatura elevada i anar-la disminuint fins a una temperatura suficientment baixa com per què el sistema arribi a un mínim.<sup>187</sup> D'aquesta manera, obtenim un procés cíclic, on cada cycle genera una estructura. Aquesta estructura generada es minimitza i, per una banda iniciarà el següent cycle i per altra banda passarà a formar part del conjunt d'estructures finals que seran analitzades.

En tots els casos s'ha tingut en compte l'efecte del dissolvent mitjançant una constant dielèctrica que depèn de la distància de cada parell d'àtoms amb un valor de  $\epsilon = 4r$ . Així, per tots els oligòmers de la sèrie s'ha considerat que aquests es troben envoltats de molècules de  $\text{CHCl}_3$ , per tal d'aproximar les condicions de càlcul el més possible a la situació real.



**Figura 191.** Exemple d'un cicle de Trep simulat iteratiu. Per aconseguir els cicles totals es realitza un programa *C-shell* que repeteix el procés tantes vegades com se li digui (5000 en el nostre cas) prenent l'estructura de sortida del pas anterior com la d'entrada del pas actual.

Així doncs, durant el Trep simulat iteratiu s'aplica una rampa d'escalfament fins 1200 K seguit d'un període de mostreig (també a 1200 K). A continuació es realitza un refredament instantani per tal que s'alliberi tota l'energia potencial, la molècula trenqui l'estructura secundària que hagi adoptat i es replegui de nou caient en un mínim d'energia. La molècula es manté durant

<sup>187</sup> Corcho, F. J.; Filizola, M.; Pérez, J. J., *Chem. Phys. Lett.*, **2000**, 319, 65

## Annex 1: Mètode de càlcul

un cert temps a la temperatura de 10 K per permetre la total relaxació en el mínim i es guarda la nova conformació. (**Figura 191**). D'aquesta manera l'algoritme utilitzat permet trencar les interaccions intramoleculares febles tipus enllaços d'hidrogen, van der Waals o electrostàtiques existents a la molècula, aconseguint que el sistema s'alliberi d'aquestes restriccions i obtenint així un canvi conformacional efectiu. El fet que l'escalfament sigui més progressiu que no pas el refredament és per evitar sobretensions a la molècula que puguin provocar un tall del càlcul.

Així, per tal d'evitar que aquests efectes abruptes dels canvis de temperatura provoquin problemes que tallin el càlcul, es juga amb un paràmetre que és l'*acoblament amb el bany tèrmic*. Així, ajustant correctament aquest valor durant el procés aconseguim que les transferències d'energia degudes als canvis de temperatura es produeixin de forma esmorteïda.

Per últim, hem imposat restriccions com a paràmetres que fixem a la nostra voluntat. En aquest cas hem fixat l'enllaç peptídic a 180 graus perquè mantingui una configuració *trans*.

Seguidament, amb el conjunt d'estructures finals obtingudes del Tremp simulat iteratiu, s'ha realitzat una Optimització Geomètrica per refinar el pas anterior. En principi la col·lecció d'estructures de sortida del Tremp simulat iteratiu ja haurien d'estar en un mínim, ja que han estat 10 ps a 10 K, però per assegurar-ho s'han sotmès totes les estructures de la col·lecció a una minimització energètica de 100 passos, en buit, amb un *cutoff* per les interaccions electrostàtiques de 12 Å (indica que per àtoms distants 12 Å o més no calcula les interaccions electrostàtiques amb el consegüent estalvi de temps de càlcul). Cal remarcar que aquesta optimització s'ha realitzat sense restriccions.

Aquest mètode de minimització inclou 2 algoritmes. Tal com s'ha esmentat anteriorment, els primers 10 cicles es realitzen mitjançant el Steepest Descent Method mentre que pels 90 restants fa un canvi cap el *Conjugated Gradient Method*. Si abans d'assolir-se els passos totals el sistema arriba al límit de convergència derivatiu de 1.0E-4 kcal/mol el procés conclou.

Donada l'àmplia llibertat conformacional d'aquests oligòmers no s'ha pogut seleccionar una única conformació representativa per a cadascun dels

oligòmers. Així mateix, s'han seleccionat 3 estructures en cada cas en base un anàlisi estadístic.<sup>188</sup>

### Dinàmica molecular

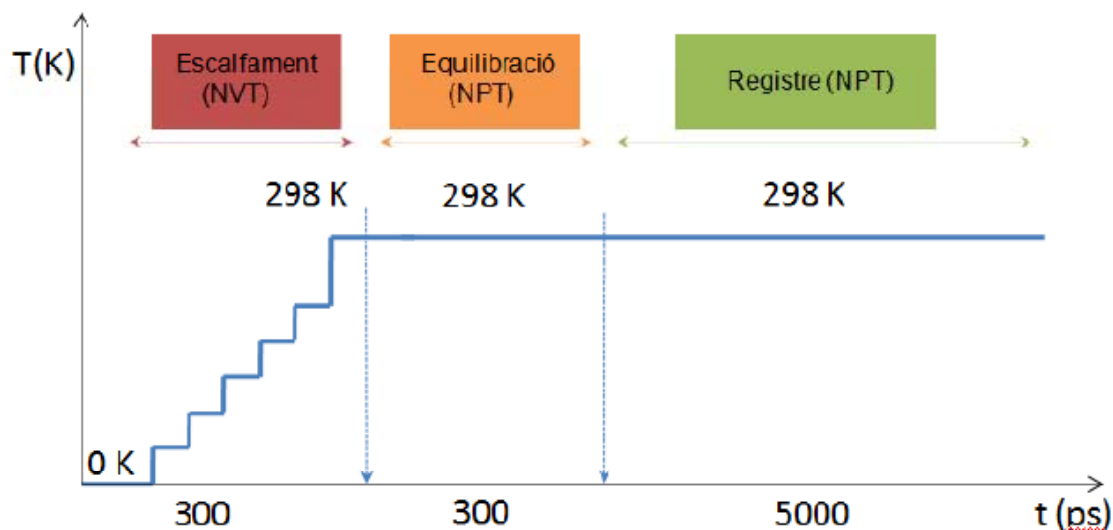
Una vegada seleccionades les estructures de les cerques conformacionals s'han realitzat càlculs de *Dinàmica Molecular*<sup>189</sup> amb i sense restriccions de les 3 estructures representatatives seleccionades de cada oligòmer (tetra-**Figura 66**, hexa-**Figura 67** i octa-**Figura 68**). Aquest estudi es compon de 3 etapes (**Figura 192**):

- *Rampa d'escalfament amb Restriccions i Equilibració a volum constant (NVT)*. Primer s'ha realitzat una rampa d'escalfament de 0 a 298 K en un temps de càlcul de rampa de 100 ps i després s'ha equilibrat la temperatura a 298 K durant un temps de 200 ps. Seguidament s'ha realitzat un mostreig de 300 estructures, un *cutoff* per les interaccions electrostàtiques de 12 Å i restriccions de l'angle de l'enllaç peptídic (*trans*) i NOE de proximitat observat per RMN, quan ha calgut amb 500 kcal d'energia de restricció.
- *Equilibració amb Restriccions a Pressió constant (NPT)*. Aquesta equilibració s'ha realitzat a una temperatura de 298 K amb un temps de càlcul de 300 ps. Seguidament s'ha realitzat un mostreig de 300 estructures, un *cutoff* per les interaccions electrostàtiques de 12 Å i restriccions de l'angle de l'enllaç peptídic (*trans*) i NOE de proximitat observat per RMN, quan ha calgut amb 500 kcal d'energia de restricció.
- *Registre amb Restriccions a Pressió constant (NPT)*. Aquest registre s'ha realitzat a temperatures de 298 K amb un temps de càlcul de 5000 ps. A continuació s'ha realitzat un mostreig de 5000 estructures, un *cutoff* per les interaccions electrostàtiques de 12 Å i restriccions de l'angle de l'enllaç peptídic i nOe de proximitat observat per RMN aplicat, quan ha calgut amb 500 kcal d'energia de restricció.

<sup>188</sup> (a) Pearson, K.; *Philosophical Magazine*, **1901**, 2(6), 559. (b) Shlens, J.; "A Tutorial on Principal Component Analysis", **2005**, Systems Neurobiology Laboratory, Salk Institute for Biological Studies. La Jolla, CA 92037 and Institute for Nonlinear Science, University of California, San Diego La Jolla, CA 92093-0402. <http://www.snlsalk.edu/~shlens/notes.html>. (c) Jolliffe I.T.; *Principal Component Analysis, Series: Springer Series in Statistics*, 2<sup>nd</sup> Ed. Springer. NY. XXIX, 487, **2002**, ISBN 978-0-387-95442-4.

<sup>189</sup> a) van Gunsteren, W.F.; Berendsen, H.J.C.; Rullmann, J.A.C.; *Molecular Physics*, **1981**, 44(1), 69. (b) van Gunsteren, W.F.; Berendsen, H.J.C.; *Molecular Physics*, **1982**, 45(3), 637.

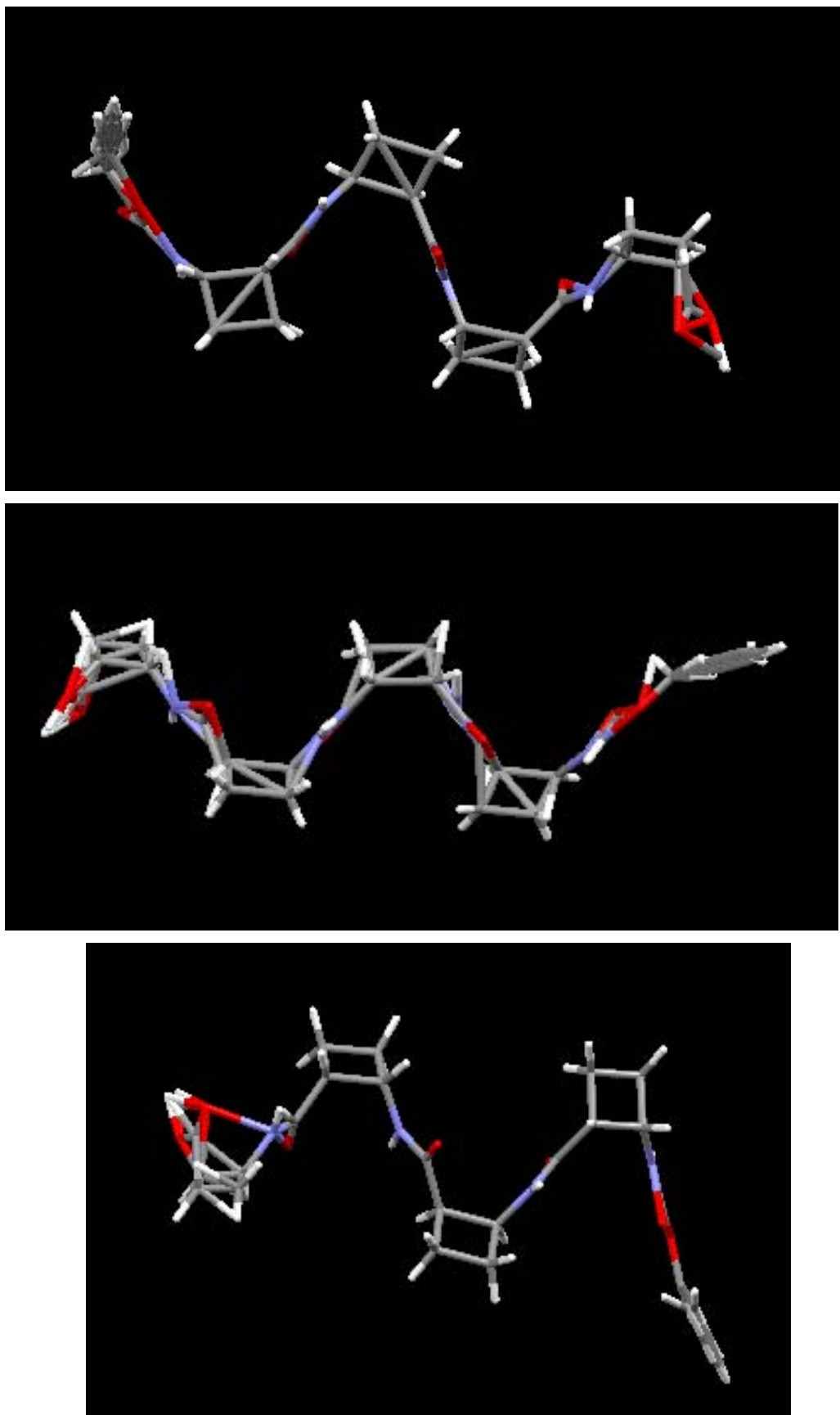
## Annex 1: Mètode de càlcul



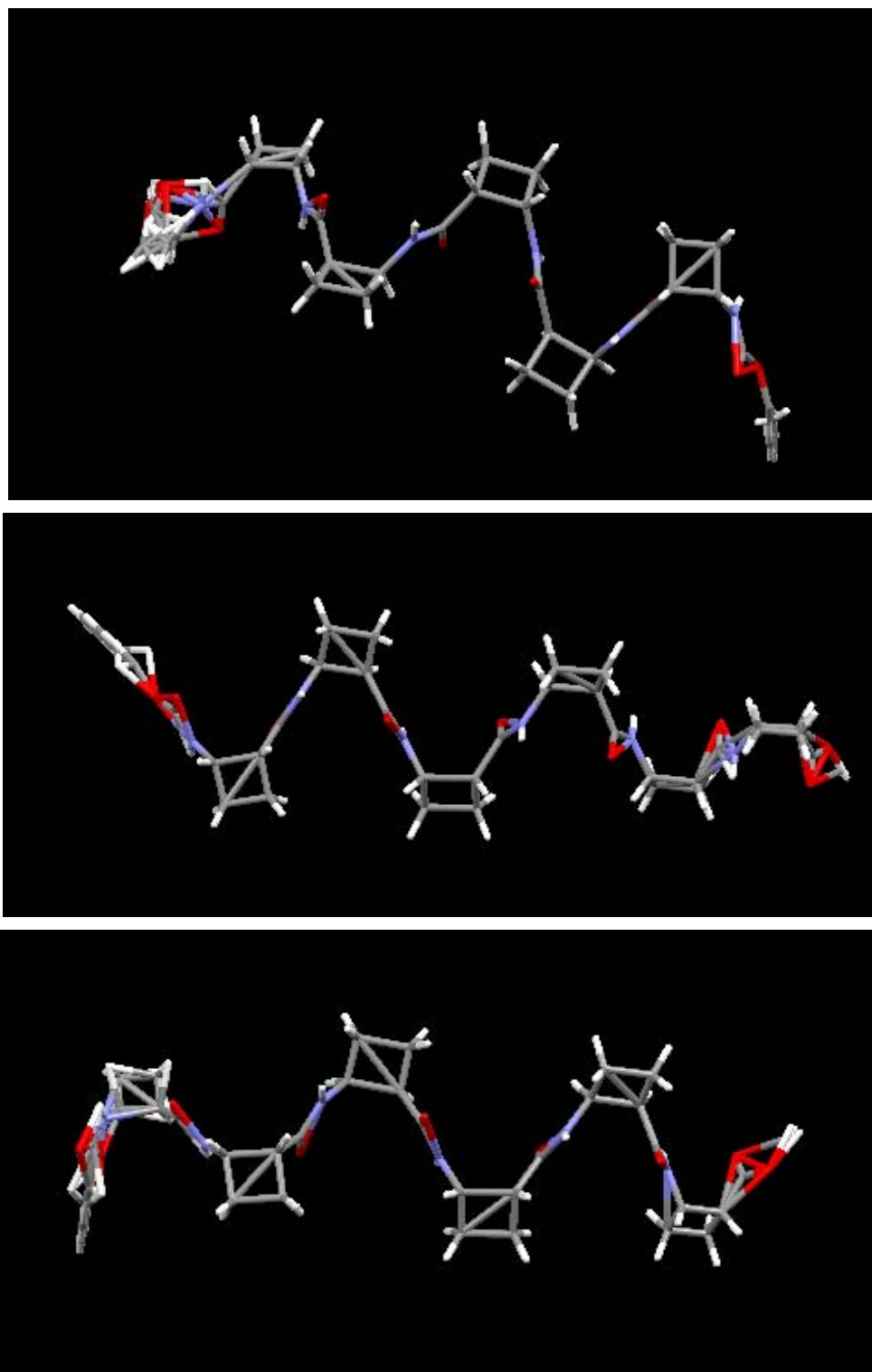
**Figura 192.** Esquema de la Dinàmica Molecular duta a terme

D'aquesta manera s'han obtingut 3 estructures promig per a cada oligòmer de les trajectòries de la Dinàmica molecular. A continuació es mostren les 3 conformacions promig obtingudes per cada oligòmer amb i sense restriccions.

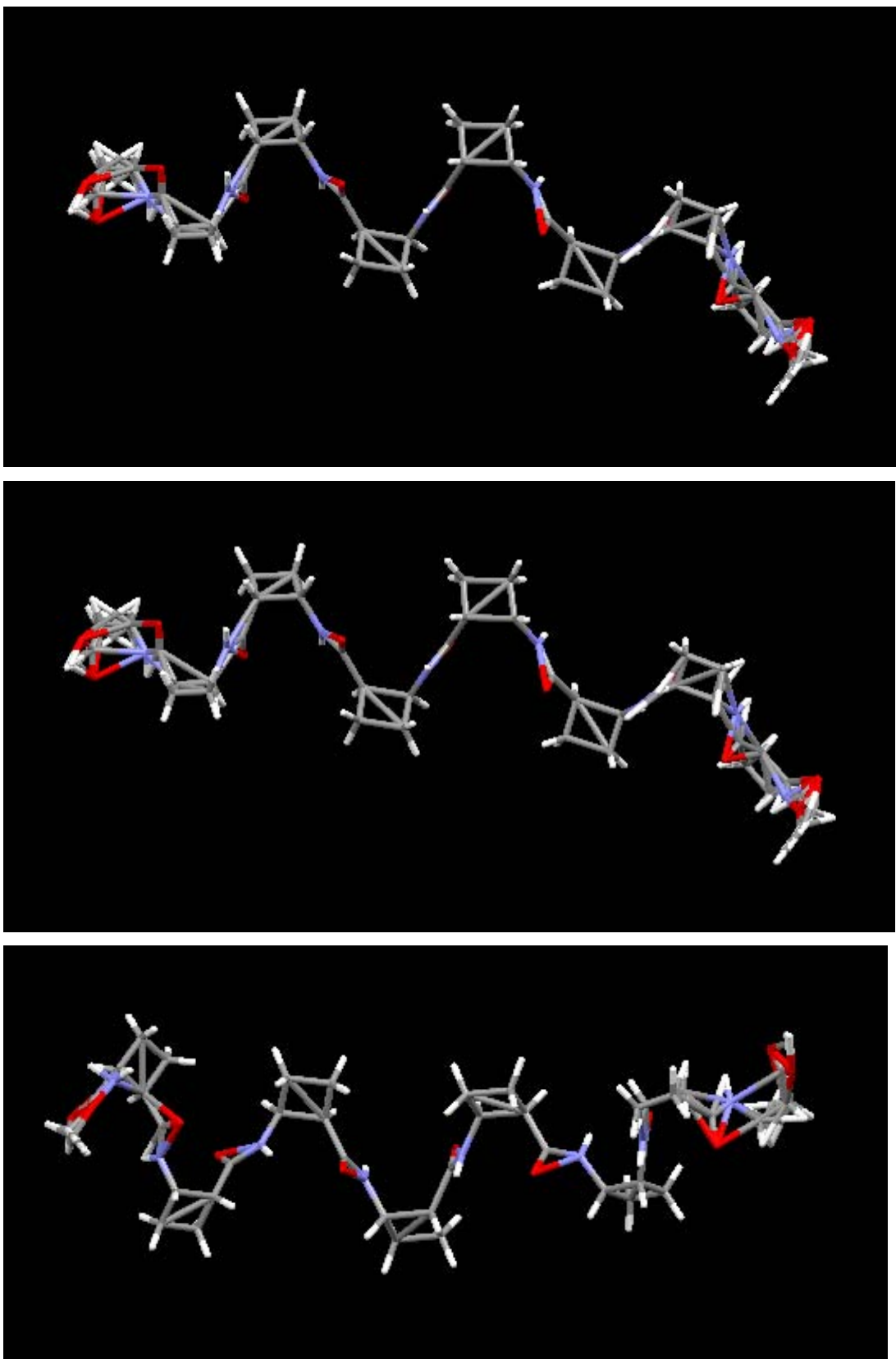
Els enllaços que s'observen químicament incoherents són deguts a que el programa realitza un promig i això fa que apareguin aquest tipus d'artefactes. Tot i així, d'aquests resultats obtinguts es dedueix que tant l'hexapèptid **32**, com el tetràmer **29** i l'octàmer **33**, adopten unes conformacions esteses en cloroform amb i sense restriccions.



**Figura 193.** Confòrmers promig obtinguts de la dinàmica molecular amb restriccions del tetràmer **29**

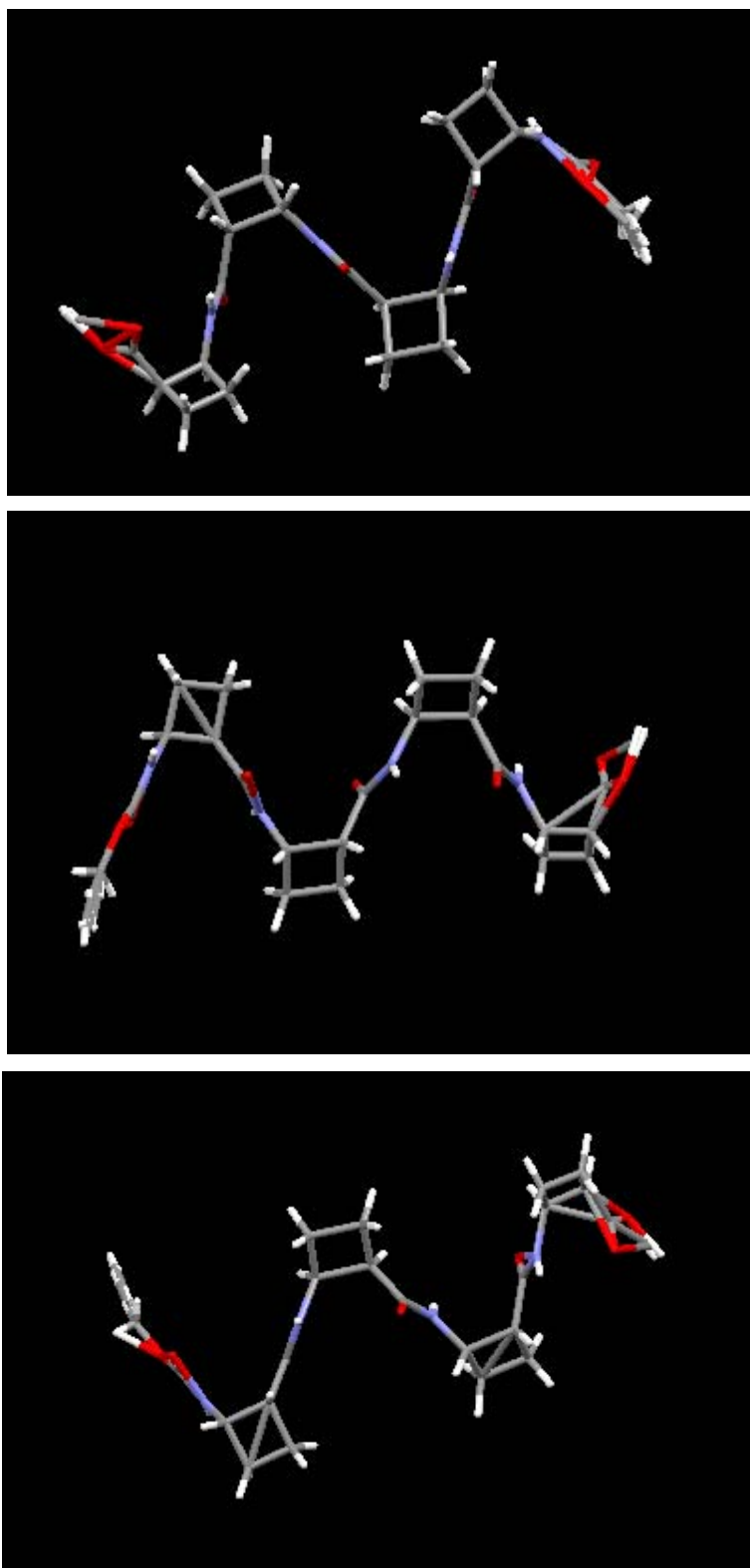


**Figura 194.** Confòrmers promig obtinguts de la dinàmica molecular amb restriccions de l'hexàmer 32

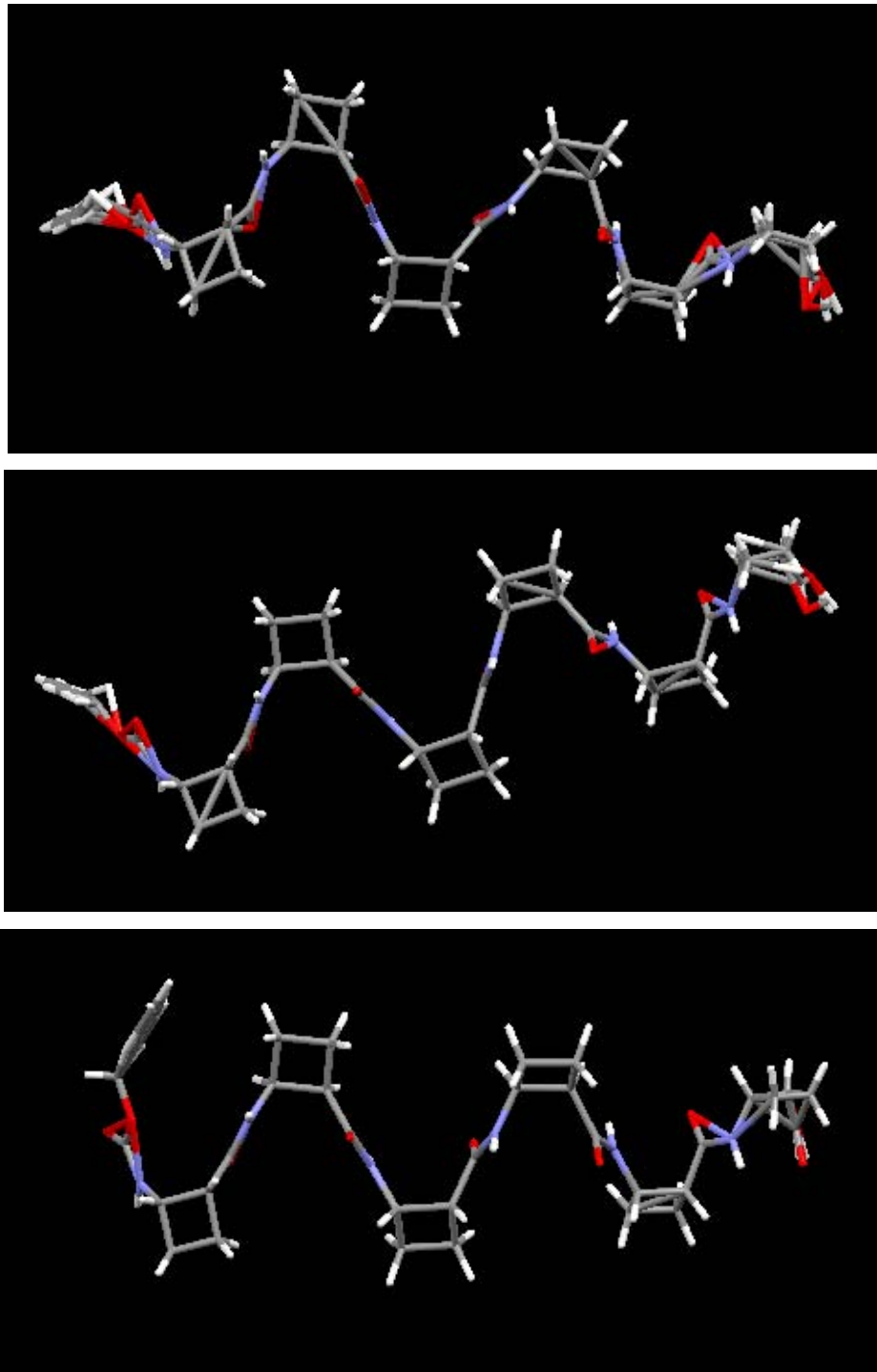


**Figura 195.** Confòrmers promig obtinguts de la dinàmica molecular amb restriccions de l'octàmer 33

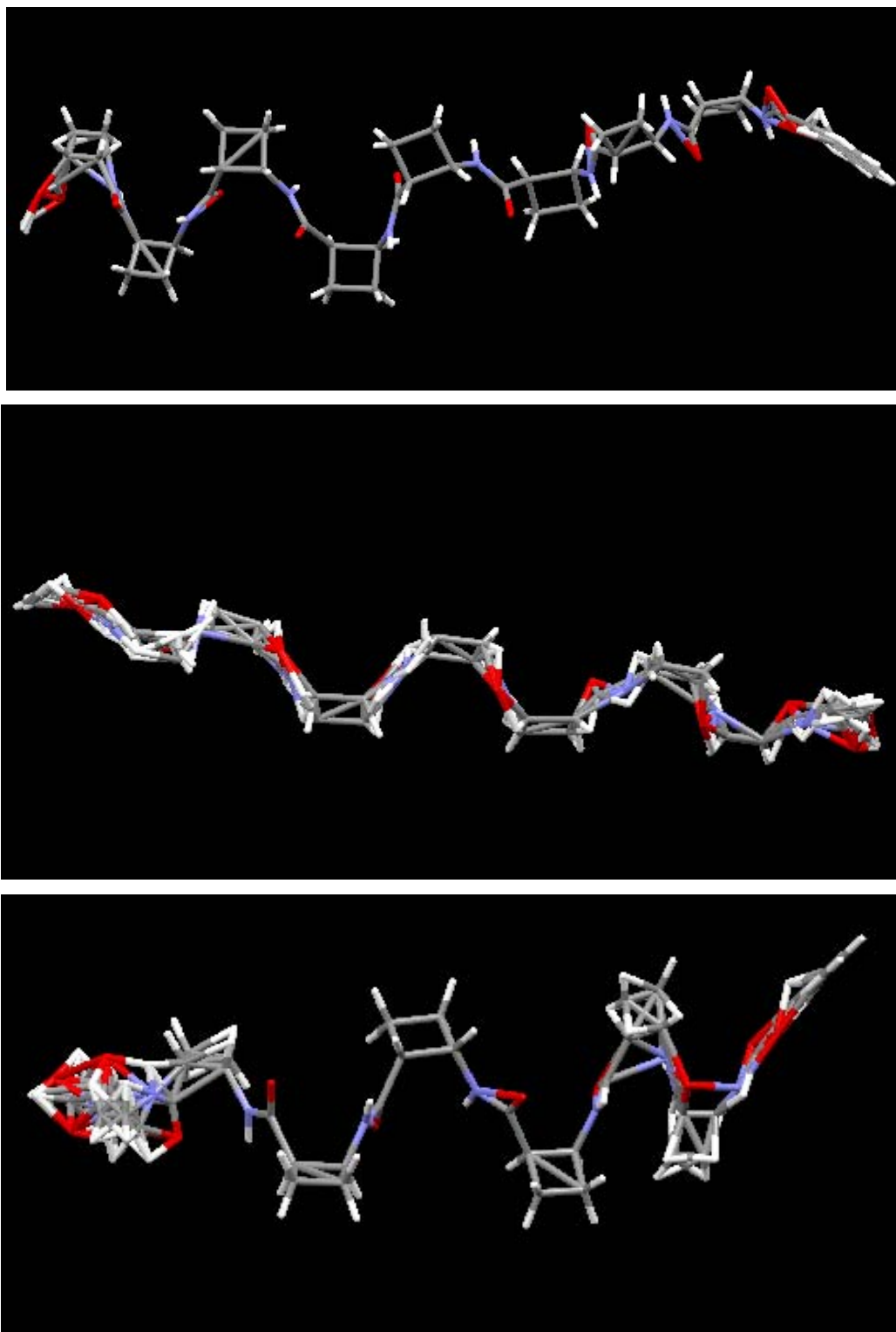




**Figura 196.** Confòrmers promig obtinguts de la dinàmica molecular sense restriccions del tetràmer **29**



**Figura 197.** Confòrmers promig obtinguts de la dinàmica molecular sense restriccions de l'hexàmer **32**



**Figura 198.** Confòrmers promig obtinguts de la dinàmica molecular sense restriccions de l'octàmer 33

## **2. Estudi mitjançant càlculs teòrics de l'empaquetament del la sèrie d'oligòmers *cis*-poli(ciclobutànics) que originen estructures terciàries *fibril·lars*.**

S'han realitzat càlculs teòrics pel tetràmer **29** amb l'objectiu de justificar la formació de les fibres supramoleculares observades per TEM.

Així, s'ha proposat un experiment computacional i s'ha realitzat una Dinàmica Molecular utilitzant dues cel·les, una en paral·lel i una altra alternada, formades per 9 molècules disposades de tres en tres.

Per mantenir aquesta ordenació estable al llarg de la Dinàmica Molecular, les 8 molècules que envolten a la central han estat parcialment retingudes en les seves posicions mitjançant restriccions, tot i que aquestes restriccions han estat molt riguroses i incloses suaument al sistema. Cal remarcar que la molècula del mig no ha estat sotmesa a cap restricció i per aquest motiu és capaç d'interaccionar lliurement amb el seu entorn.

Les dues capses construïdes (paral·lela i alternada) han estat sotmeses a càlculs de Dinàmica Molecular, d'acord amb la **Figura 200**, en 2 pasos: 500 ps, Pas d'escalfament i equilibració; i 10000 ps, Pas de mostreig (proporció de mostreig: 1 estructura per 10 ps).

S'han utilitzat condicions de buit assumint que l'agregat ja s'havia format prèviament. Així, les molècules de la supraestructura proposada només sent la proximitat de les molècules veïnes similars a ella i no cap traça de solvent.

Els resultats energètics obtinguts mostren com el sistema presenta una preferència per a l'organització paral·lela perquè és la de més baixa energia (**Figura 201**), la qual cosa està en total acordança amb els resultats de SPFM. No obstant això, tal i com mostren ambdues corbes de distribució, la diferència entre les dues organitzacions és mínima. Tot i així, les trajectòries de la DM mostren com les interaccions entre els 9 grups fenils són força favorables.

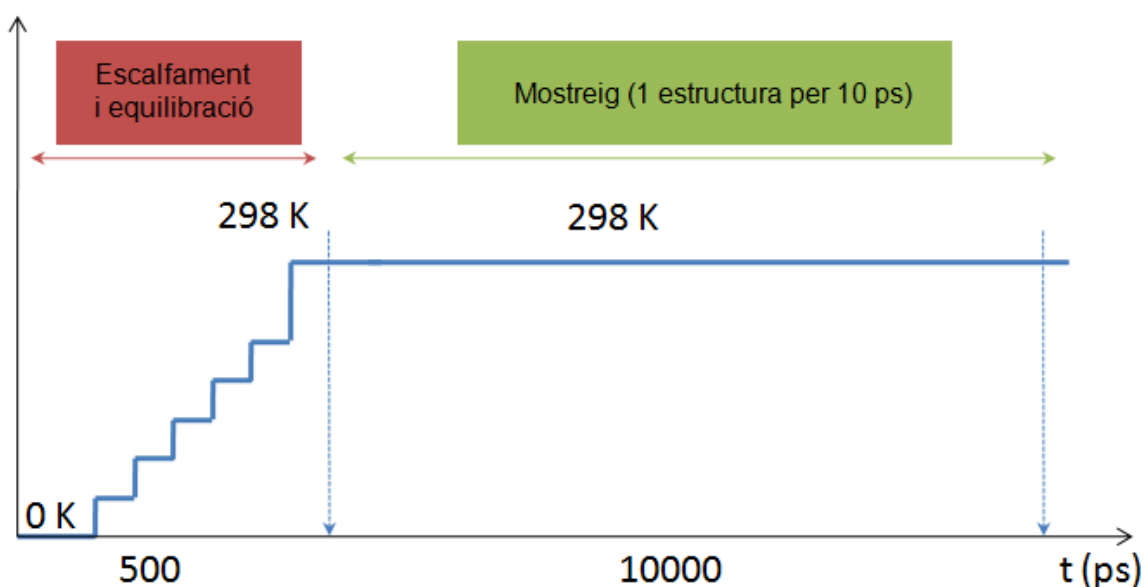


Figura 199

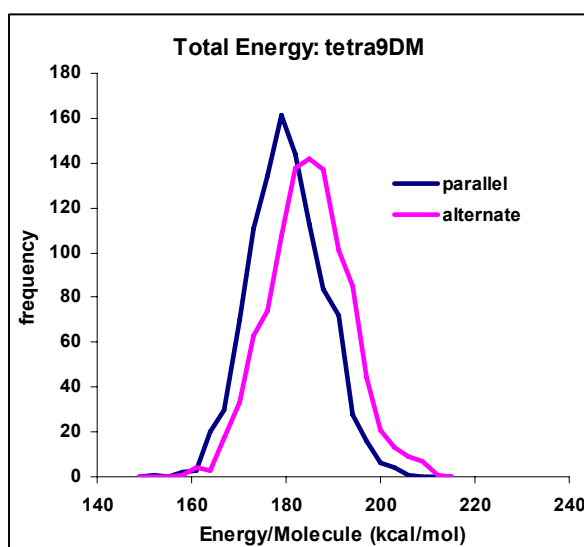


Figura 200

L'estudi dels enllaços d'hidrogen en interaccions inter- i intramoleculares (AMBER), s'ha dut a terme en les dues organitzacions (paral·lela i alternada) donant com a resultat que en l'agregació paral·lela les fibres interactuen millor (24.69%) que en l'alternada (23.41%) mitjançant enllaç d'hidrogen (veure **Taula**

9). Això també ens indica que l'organització paral·lela està energèticament afavorida i concorda amb els resultats energètics obtinguts (**Figura 200**).

Cel·la	Interacció molecular	número [N]	Freq. [%]	Dist. O—H [Å]		Angle O-H-N [°]	
				promig	desv. est.	promig	desv.est.
Paral·lela	Inter	39	5.52	3.29	0.09	41.74	6.88
	Intra	37	19.17	2.95	0.13	51.56	5.16
	Total	76	24.69	3.12	0.11	46.52	6.05
Alternada	Inter	43	2.74	3.28	0.12	42.47	7.94
	Intra	38	20.67	2.92	0.13	51.48	5.28
	Total	81	23.41	3.08	0.12	46.06	6.63

**Taula 9**

Aquest estudi també posa de manifest que, considerant ambdues organitzacions paral·lela i alternada, hi ha moltes més interaccions intramoleculares que no pas intermoleculares, tal i com es mostra a la **Taula 9**.

Així, sembla que existeixen un abundant nombre d'interaccions d'enllaços d'hidrogen intramoleculares on els hidrògens dels grups amida (N-H) interaccionen amb els oxígens dels grups carbonílics, explicant així, les conformacions esteses detectades en els experiments NOE. Aquest tipus d'interaccions mantenen l'estructura de l'oligòmer estesa i per això s'ha observat que l'estructura promig d'aquests estudis també és l'estesa.

### 3. Estudi conformacional teòric del $\beta$ -dipèptid *trans*-bis(ciclobutànic) 38 i del $\beta$ -dipèptid *cis*, *trans*-bis(ciclobutànic) 40

Per dur a terme aquests càlculs s'ha realitzat una cerca conformacional Monte Carlo<sup>190</sup> utilitzant el camp de forces MMFF<sup>191</sup> implementat al programa Macromodel 7.0.<sup>192</sup> Els càlculs s'han dut a terme en solució de cloroform utilitzant el mètode GB/SA (Generalized Born/Surface Area).<sup>193</sup>

Aquesta cerca conformacional consisteix en generar un gran número d'estructures de manera aleatòria modificant els angles díedres de la molècula. D'aquesta manera, s'explora en molt poc temps una gran proporció de la hipersuperfície de potencial.

Segons el criteri de selecció es pot regular el número d'estructures generades que es volen emmagatzemar per avaluar. Així, es pot assignar una energia (*E* fixada) com a valor màxim de referència respecte a l'energia de la conformació més estable. D'aquesta manera, si la nova estructura té una energia igual o menor a aquest valor es guarda i es pren com inicial per generar la següent, mentre que si està per sobre queda descartada. El valor d'aquesta energia pels nostres càlculs ha estat de 3 kcal/mol.

Per saber si una nova conformació generada es similar a alguna anterior, s'ha utilitzat com a criteri la comparació dels àtoms pesats i hidrògens units a nitrogen. Així, si en una nova conformació les coordenades dels àtoms són similars a una anterior aquesta es descarta automàticament dels resultats.

**(Esquema 45)**

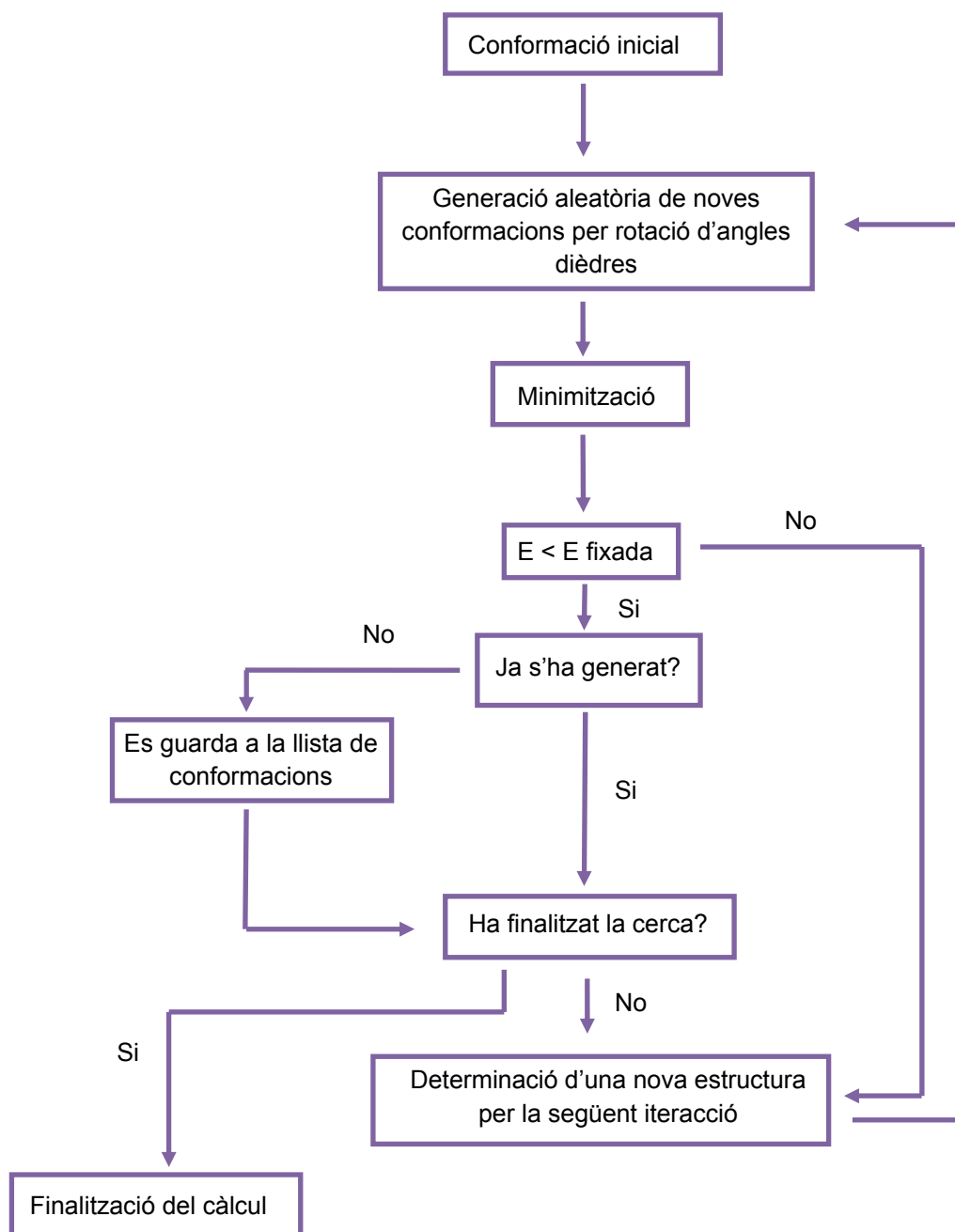
---

<sup>190</sup> (a) Chang, G.; Guida, W. C.; Still, W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4379. (b) Chang, G.; Guida, W. C.; Still, W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1429

<sup>191</sup> Halgren, T. A., *J. Comput. Chem.*, **1996**, *17*, 490

<sup>192</sup> (a) Mohamedi, F.; Richards, N. G. J.; Guida, W. C.; Liskamp, R.; Lipton, M.; Caufield, C.; Chang, G.; Hendrickson, T.; Still, W. C., *J. Comput. Chem.*, **1990**, *11*, 440. (b) Macromodel 7.0 <http://www.schrodinger.com>

<sup>193</sup> Qiu, D.; Shenkin, P. S.; Hollinger, F. P.; Still, W. C., *J. Phys. Chem. A*, **1997**, *101*, 3005



**Esquema 45**

Les geometries més estables calculades pels  $\beta$ -dipèptids **38** i **40**, així com pel *dímer* i *tetràmer* resultat de l'auto-assemblatge de **38**, han estat



## Annex 1: Mètode de càlcul

optimitzades utilitzant el mètode de funcional de densitat B3LYP<sup>194</sup> amb la funció de base 6-31G(d).<sup>195</sup> També s'han calculat les freqüències vibracionals de l'armònic per tal de verificar que aquestes estructures obtingudes corresponien a mínims d'energia.

Els espectres de DC electrònics han estat calculats utilitzant el *Time Dependent Density Functional Theory (TDDFT)*<sup>196</sup> en un nivell de càlcul B3LYP/6-31+G(d, p) i ha estat visualitzat utilitzant el programa Gauss View.<sup>197</sup>

Els càlculs s'han dut a terme utilitzant el programa Gaussian-03.<sup>198</sup>

### **4. Estudi conformacional teòric dels compostos 52, 56, 60 i 61**

La metòdica emprada per estudiar aquests compostos ha estat la mateixa que pels  $\beta$ -dipèptid (*trans,trans*)-bis(ciclobutànic) **38** i del  $\beta$ -dipèptid (*cis, trans*)-bis(ciclobutànic) **40**.

<sup>194</sup> (a) Becke, A. D., *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 5648. (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G., *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785

<sup>195</sup> Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. V. R.; Pople, J. A., *Ab initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, **1986**

<sup>196</sup> (a) Bauernschmitt, R.; Ahlrichs, R., *Chem. Phys. Lett.*, **1996**, *256*, 454. (b) Casida, M. E.; Jamorski, C.; Casida, K. C.; Salahub, D. R. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 4439. (c) Stratmann, R. E.; Scuseria, G. E.; Frisch, M. J. *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 8218.

<sup>197</sup> GaussView 4.1. <http://www.gaussian.com>

<sup>198</sup> Gaussian 03, Revision C.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004. <http://www.gaussian.com>

## 1. Introducció

Actualment existeixen infinitat d'aplicacions comercials d'hidrogels: com a cosmètics, xampú, gel de cos, lents de contacte, etc, però en quina és la definició de gel?

En general els gels són materials sòlids viscoelàstics en estat meta-estable, és a dir, materials que deixen de ser estables quan pateixen algun tipus d'estrès mecànic, tèrmic, etc. Aquests gels estan formats per una xarxa elàstica de fibres entrecreuades (component continu), i un dissolvent que representa el constituent majoritari (component discontinu o dispers). (**Taula 10**)

### FASE DISPERSA

	Gas	Líquid	Sòlid	
<b>FASE CONTÍNUA</b>	<b>Gas</b>	Tots els gasos són solubles	Aerosol líquid (p.e. boira)	Aerosol sòlid (p.e. ful, pols)
	<b>Líquid</b>	Espuma (p.e. espuma d'afaitar)	Emulsió (p.e. llet, maionesa)	Dispersió col·loidal (p.e. pintura)
	<b>Sòlid</b>	Espuma sòlida (p.e. pedra Tosca)	<b>Gel</b> (p.e. gelatina)	Emulsió sòlida (p.e. cristall de rubí)

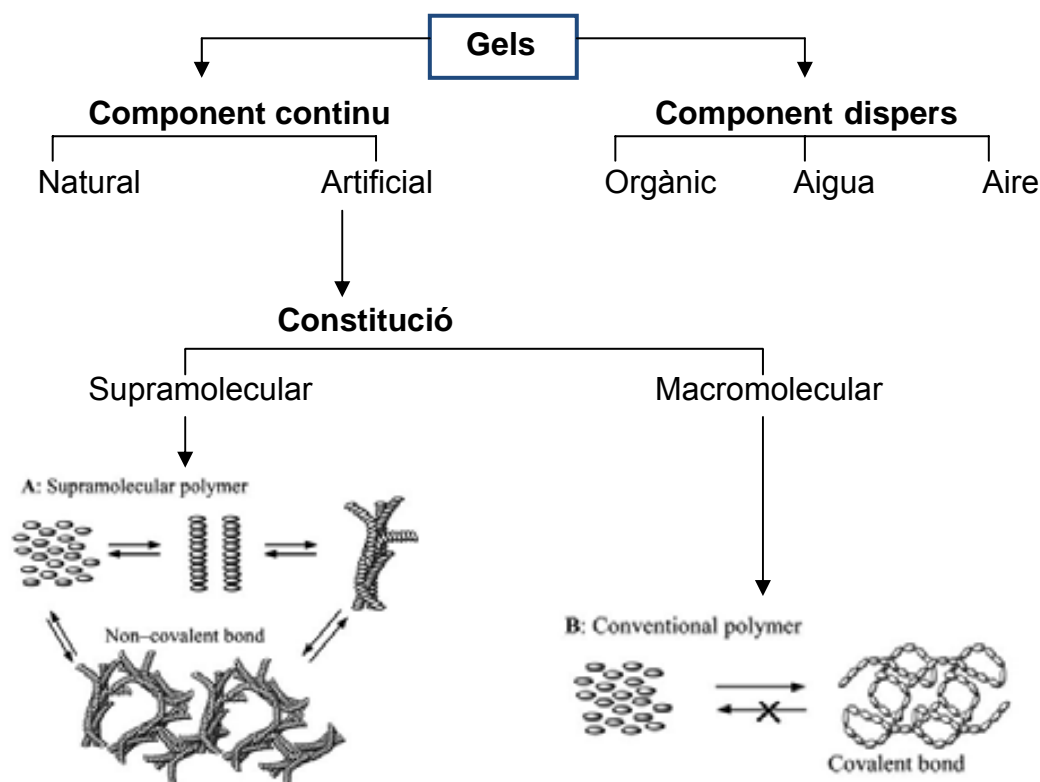
**Taula 10.** Diferents estats de la matèria segons la fase contínua i dispersa que presenten.

L'ordenació preferent que presenten les molècules mitjançant enllaços físics (covalents) o químics (no-covalents) durant el procés de gelificació, són

## Annex 2: Què és un gel?

els responsables de la formació de xarxes tridimensionals que encapsulen el líquid impedit el seu lliure moviment. Els punts de creuament i connexió del component continu proporcionen rigidesa a la microestructura.<sup>199</sup>

Així doncs, els gels es poden classificar segons el seu origen, tipus d'encreuaments de la seva estructura 3D i segons el medi dispers que conté el sistema<sup>200</sup>. (Figura 201)



**Figura 201.** Classificació dels tipus de gels. A la part inferior també s'indica la reversibilitat.

La majoria d'agents gelificants naturals són macromolècules que formen gels mitjançant interaccions no-covalents (enllaços d'hidrogen, van der Waals), com p.e. la gelatina, el col·lagen, etc.

<sup>199</sup> (a) Murata, K.; Aoki, M.; Suzuki, T.; Harada, T.; Kawabata, H.; Komori, T.; Ohseto, F.; Ueda, K.; Shinkai, S., *DIC. Tech. Rev.*, **1996**, 2, 39. (b) Terech, P.; Weiss, R. G., *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 3133.

<sup>200</sup> Puigmartí-Luis, J., *Tesi Doctoral titulada: Organitzacions de tetratriafulvalens en monocapes i fils*, **2007**

Els gels que deriven de compostos sintètics es poden subdividir en macromoleculars (polímers convencionals) i en supramoleculars. Els macromoleculars estan formats per interaccions covalents i no presenten reversibilitat tèrmica, en canvi, els supramoleculars es troben generats per interaccions més febles, no covalents, i si són reversibles.

Els gels que deriven de compostos amb baixa massa molecular són *Gels supramoleculars*, que es troben constituïts a partir de l'organització de molècules (part contínua) en una xarxa fibril·lar tridimensional entrecreuada i auto-assemblada. La formació d'aquesta xarxa pot ser deguda a interaccions tipus enllaç d'hidrogen, van der Waals,  $\pi$ -stacking, electrostàtic, i interaccions de coordinació.<sup>115</sup>

## **2. Gels supramoleculars amb component dispers orgànic (Organogels)**

El interès per la naturalesa i per la química supramolecular dels gels ha anat creixent en els darrers anys. Inicialment, les seves troballes van ser degudes a intents fallits a l'hora de preparar cristallitzacions. Actualment, però, s'estan generant compostos amb capacitat de ser gelificants, ja que s'inclouen grups amb disposició a generar agregacions unidimensionals.<sup>201</sup>

Els gels basats en molècules de baix pes molecular es preparen freqüentment en dues etapes:

- Escalfament: el medi continu (la molècula) s'escalfa en el dissolvent adequat, i
- Refredament: la dissolució resultant de la primera etapa es refreda, afavorint així que les molècules dissoltes es comencin a unir.

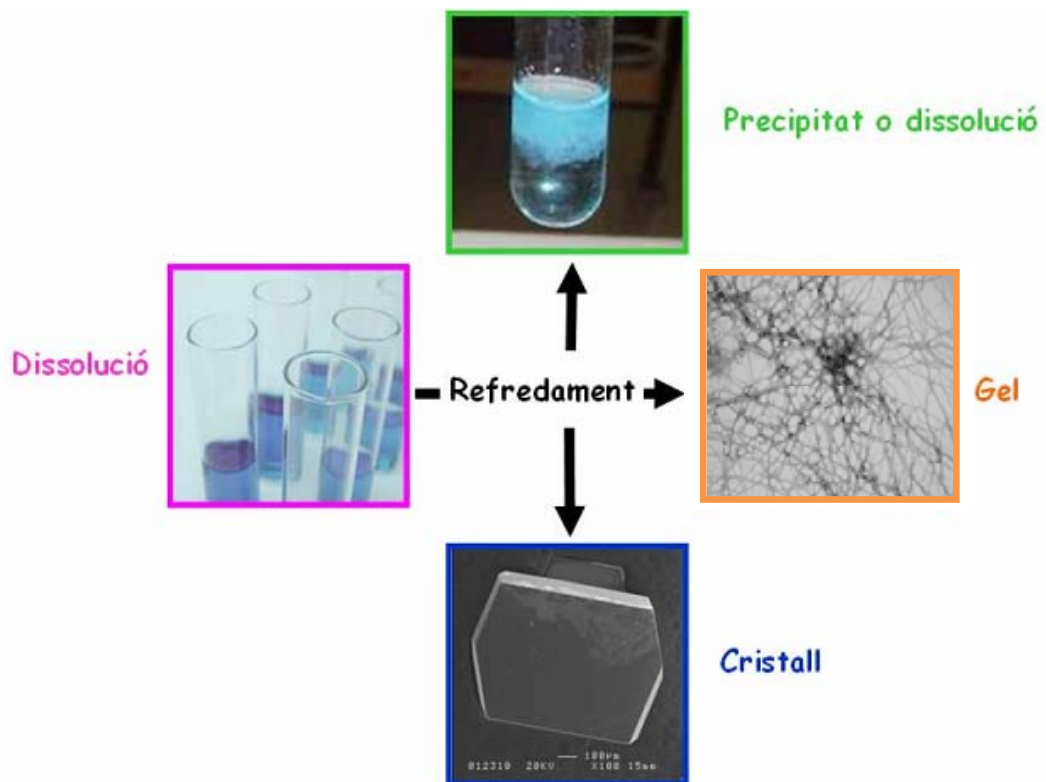
En aquesta darrera etapa es poden donar tres possibles situacions (**Figura 202**):

---

<sup>201</sup> (a) Shinkai, S.; Murata, K., *J. Mater. Chem.*, **1998**, 8, 485. (b) Gronwald, O.; Snip, E.; Shinkai, S., *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, **2002**, 7, 148. (c) Abdallah, D. J.; Weiss, R. G., *Adv. Mater.*, **2000**, 12, 1237. (d) Gronwald, O.; Shinkai, S., *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7, 4329 i les seves referències.

## Annex 2: Què és un gel?

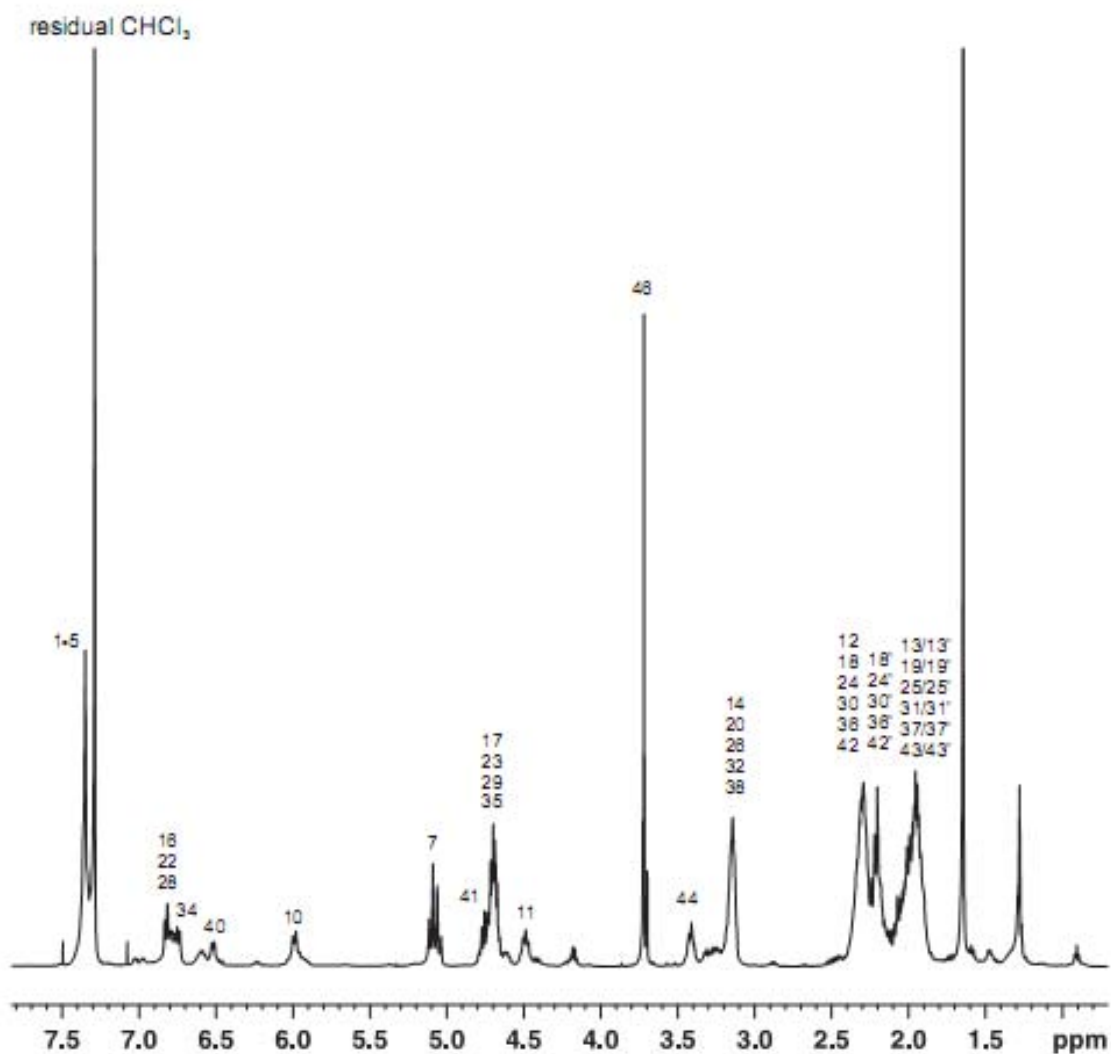
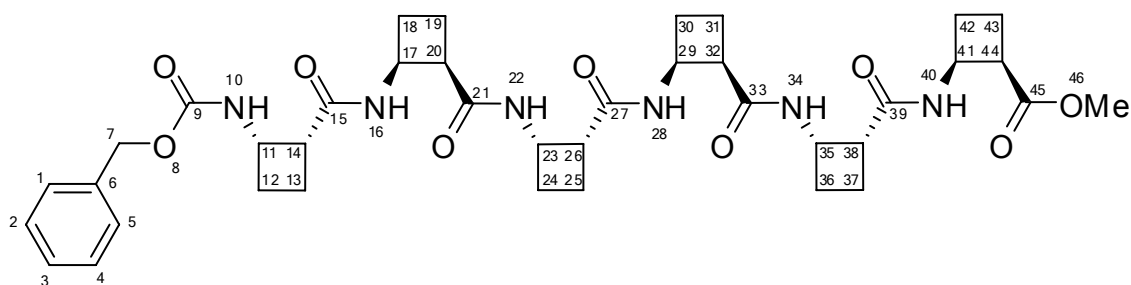
- Un ordenament molt alt durant l'agregació, generant així la formació de cristalls tridimensionals (cristal·lització)
- Una solidificació amb una orientació aleatòria donant lloc a un sòlid amorf (precipitació)
- Un procés de formació de fibres entrecreuades atrapant el dissolvent (gelificació)



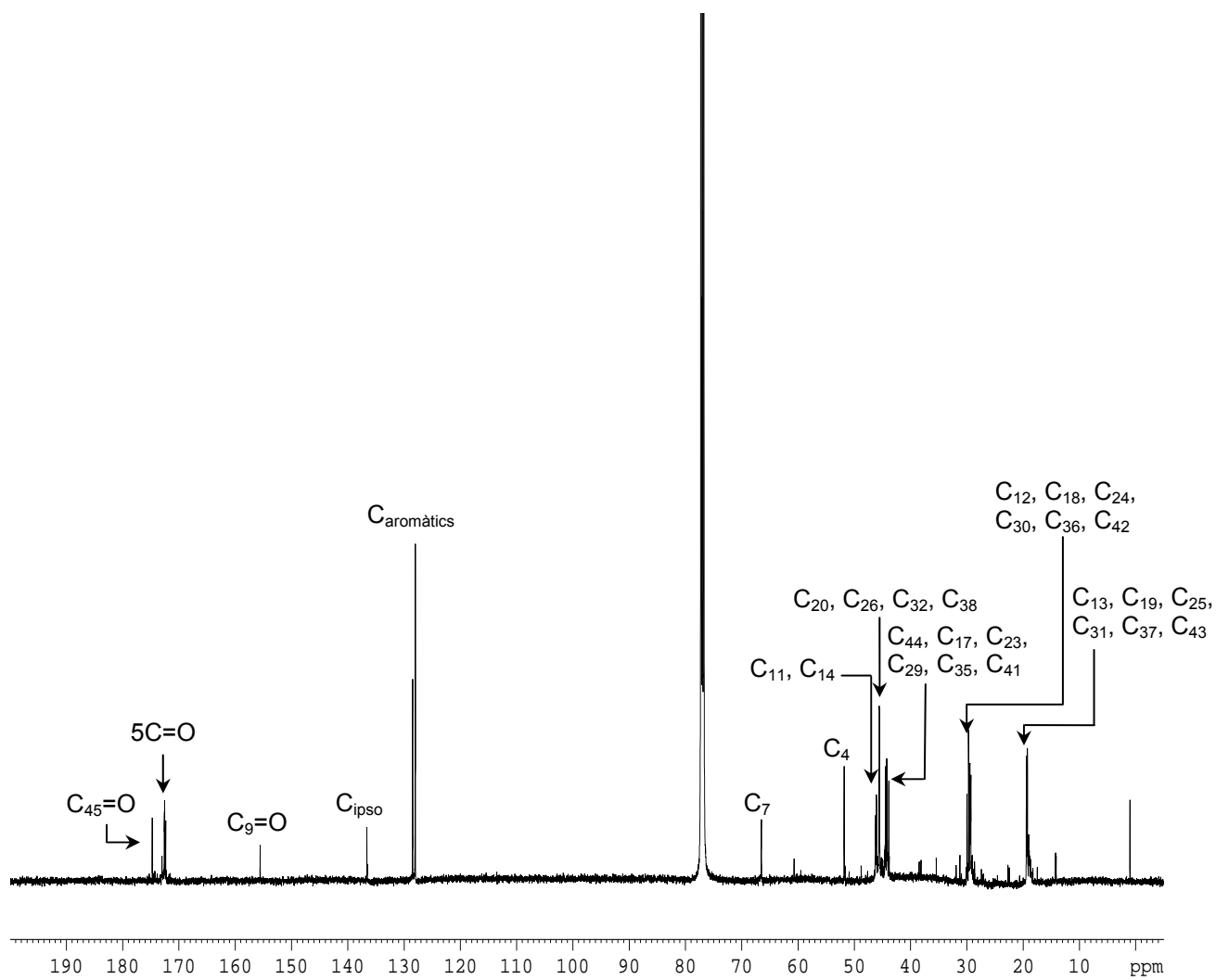
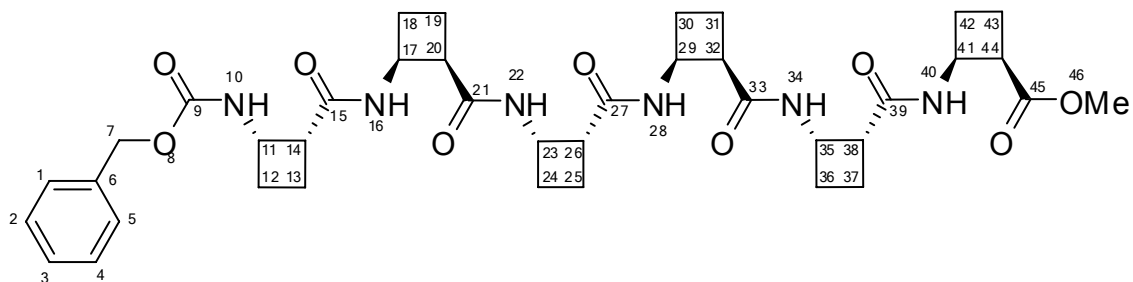
**Figura 202.** Representació esquemàtica dels diferents estats de la matèria possibles després d'un procés de refredament des de dissolució.

## Caracterització de l'hexàmer 32

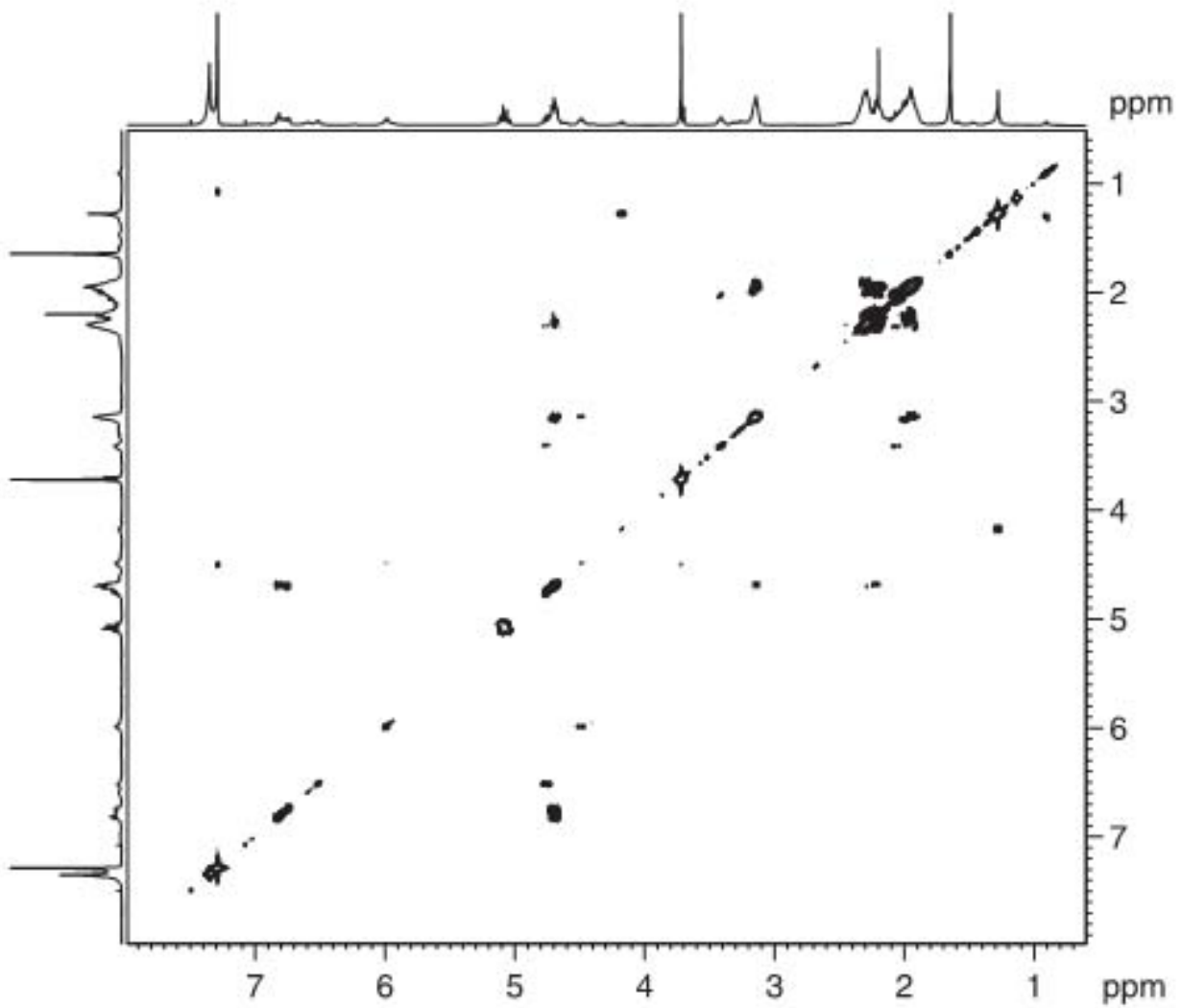
### $^1\text{H}$ -RMN (500.13 MHz)



**$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz)**

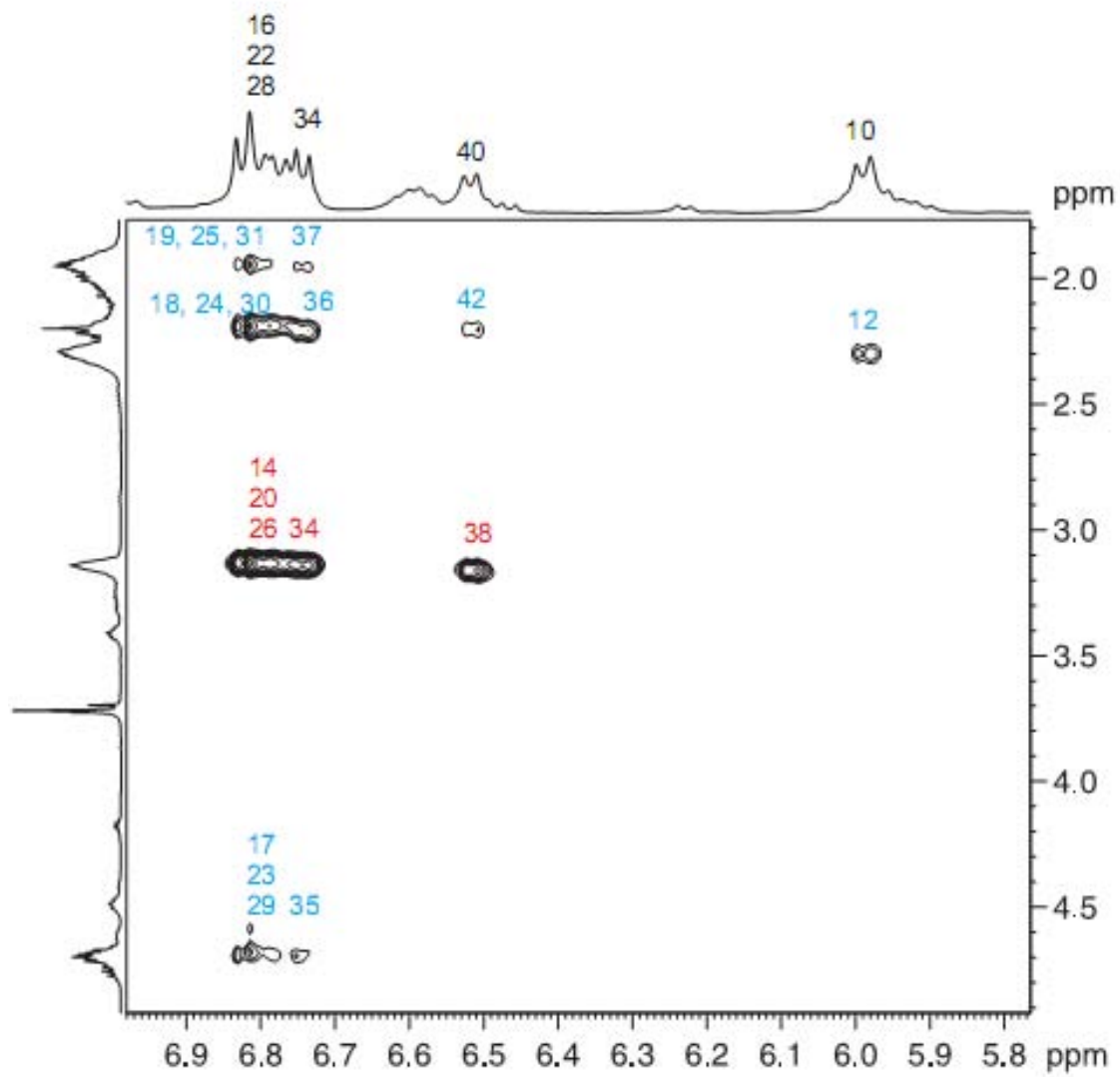


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (500.13 MHz)

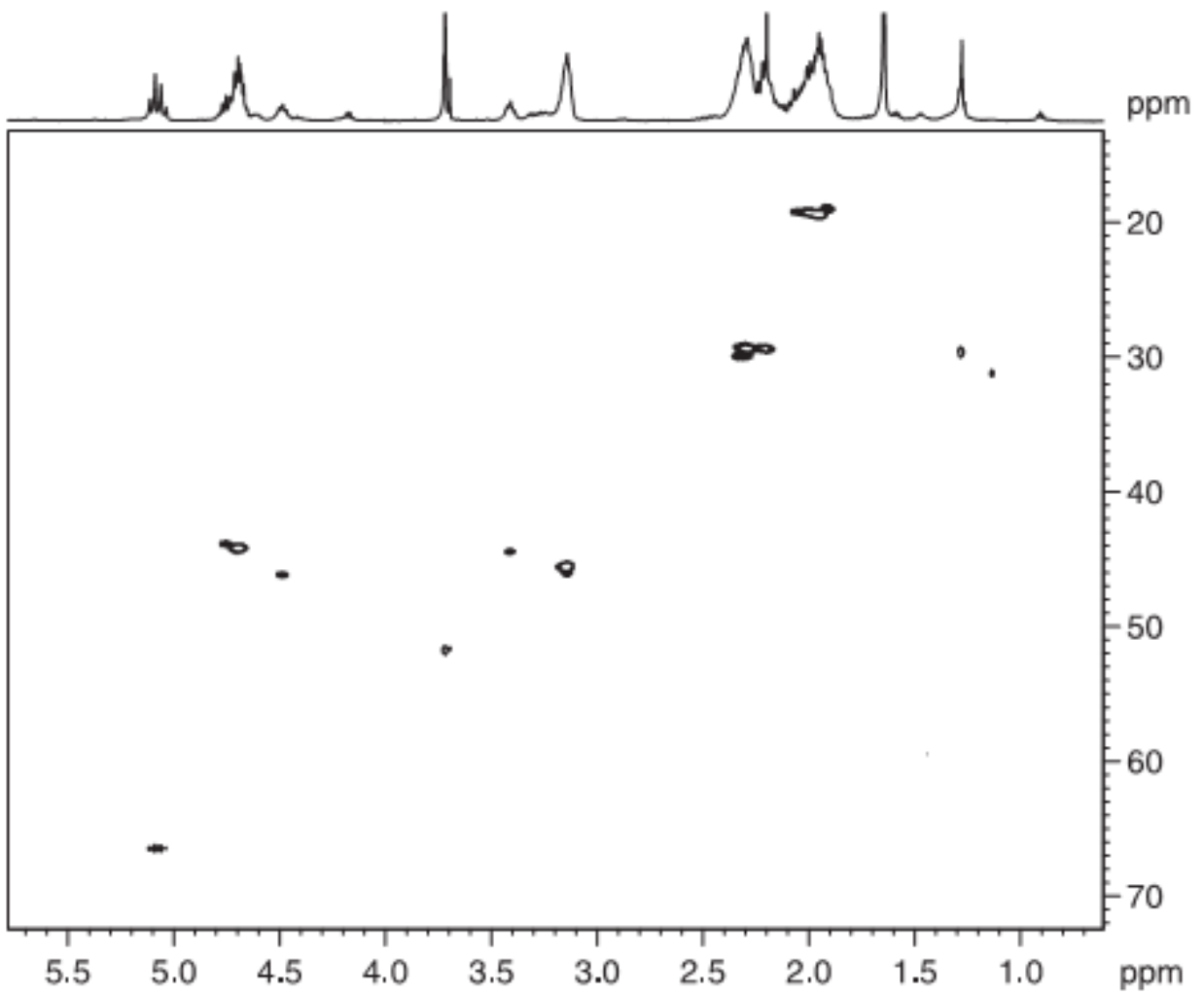




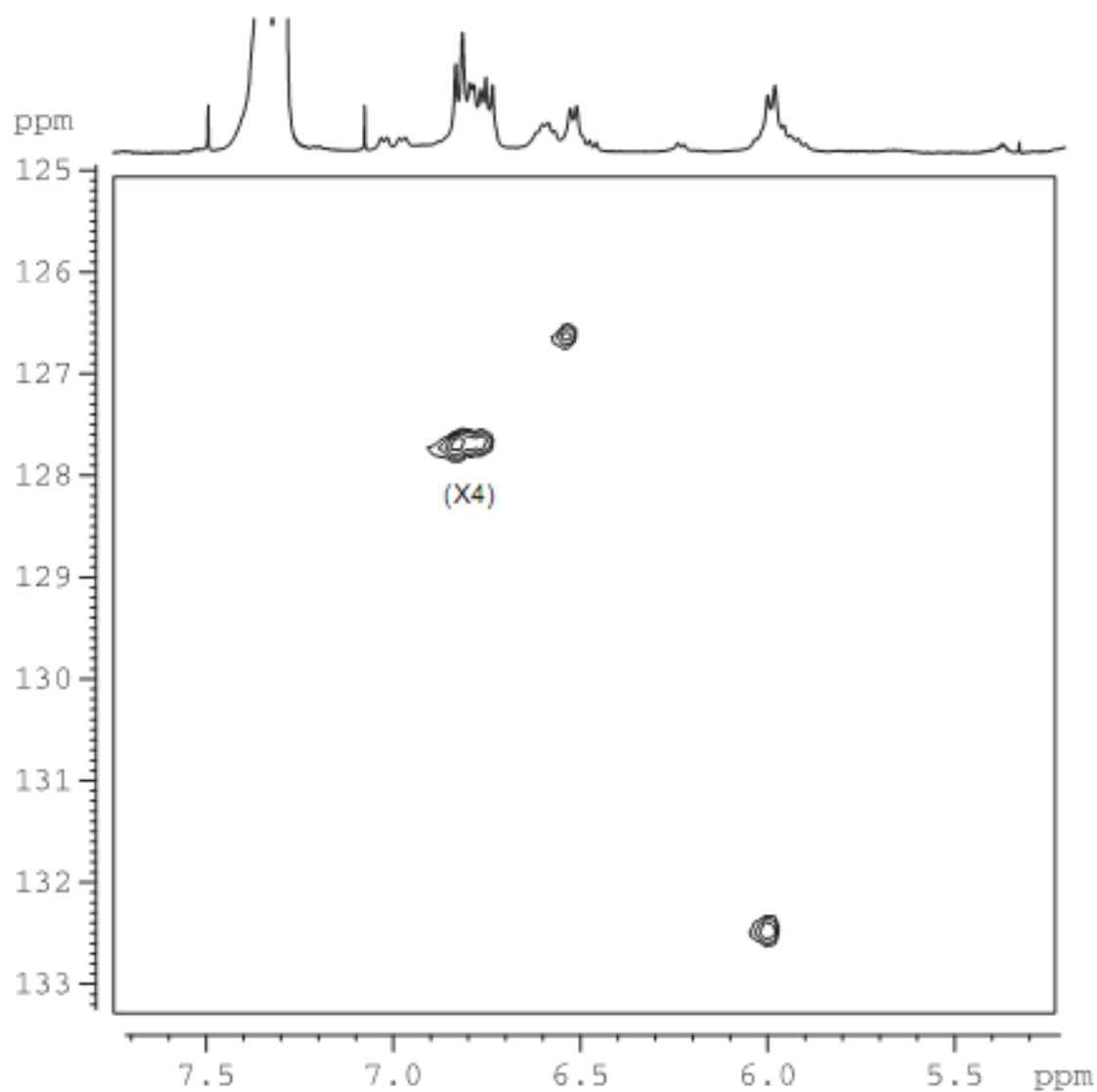
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (500.13 MHz, temps de mescla 600 ms)



**$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (500.13 MHz)**

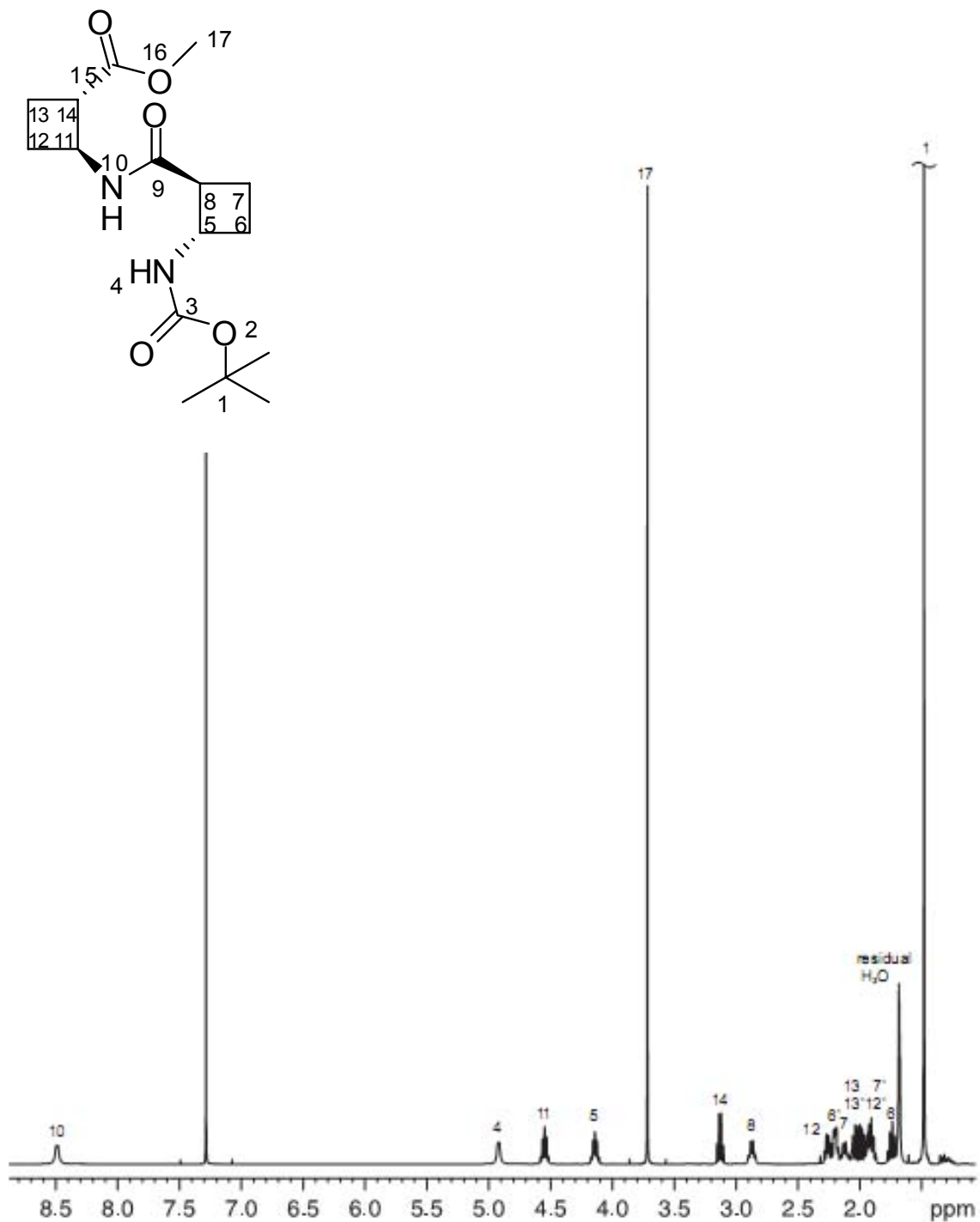


**$^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HSQC (500.13 MHz)**



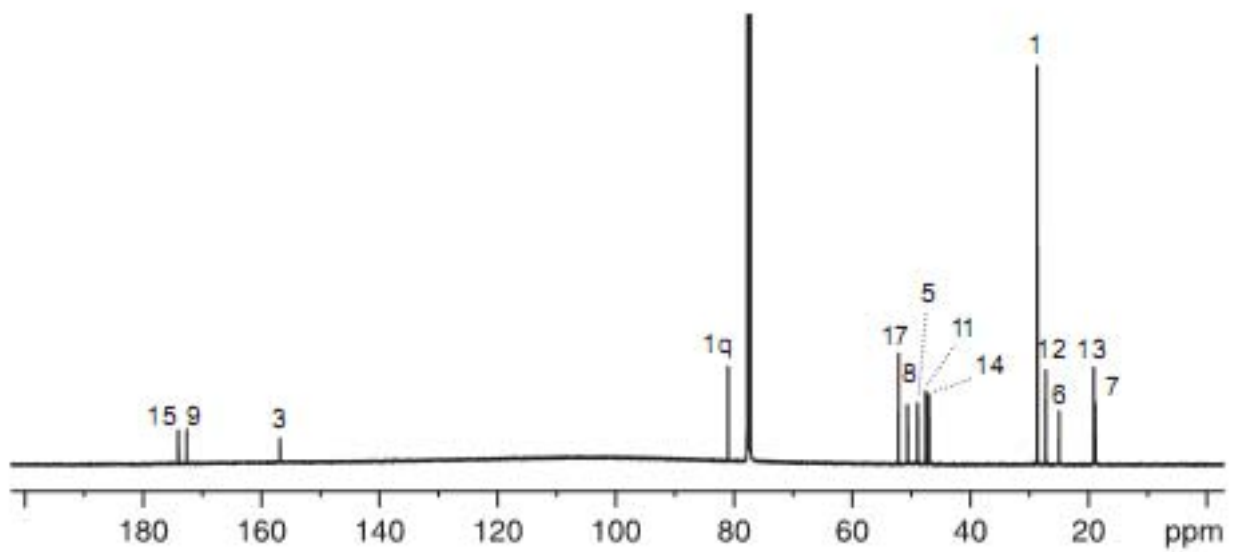
**Caracterització del  $\beta$ -dipèptid (*trans,trans*)-bis(ciclobutànic) 38**

$^1\text{H}$  RMN (500.13 MHz)

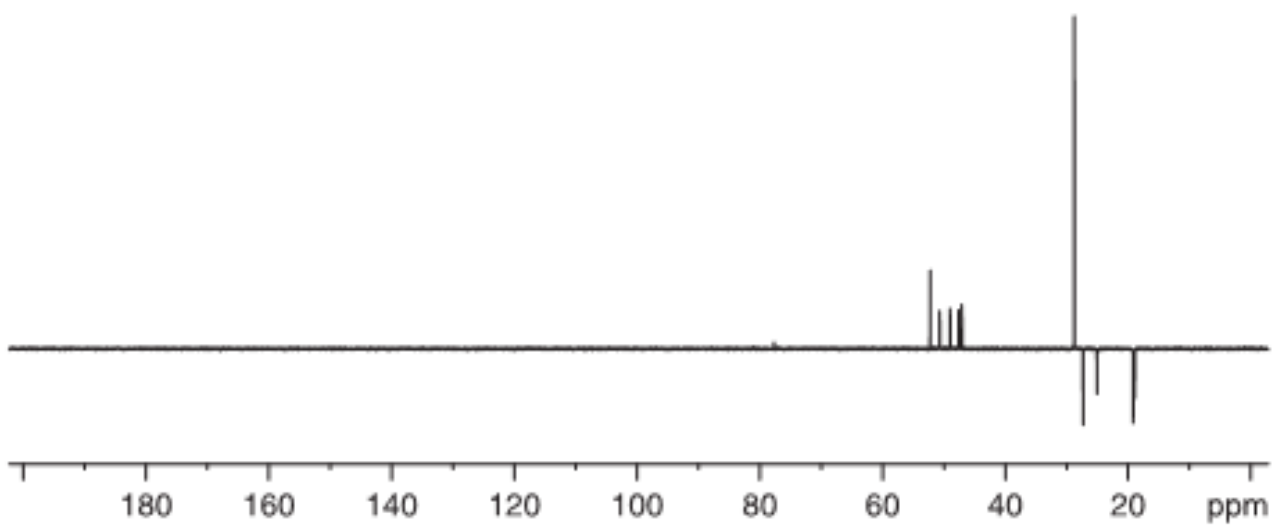


Annex 3: Experiments de RMN

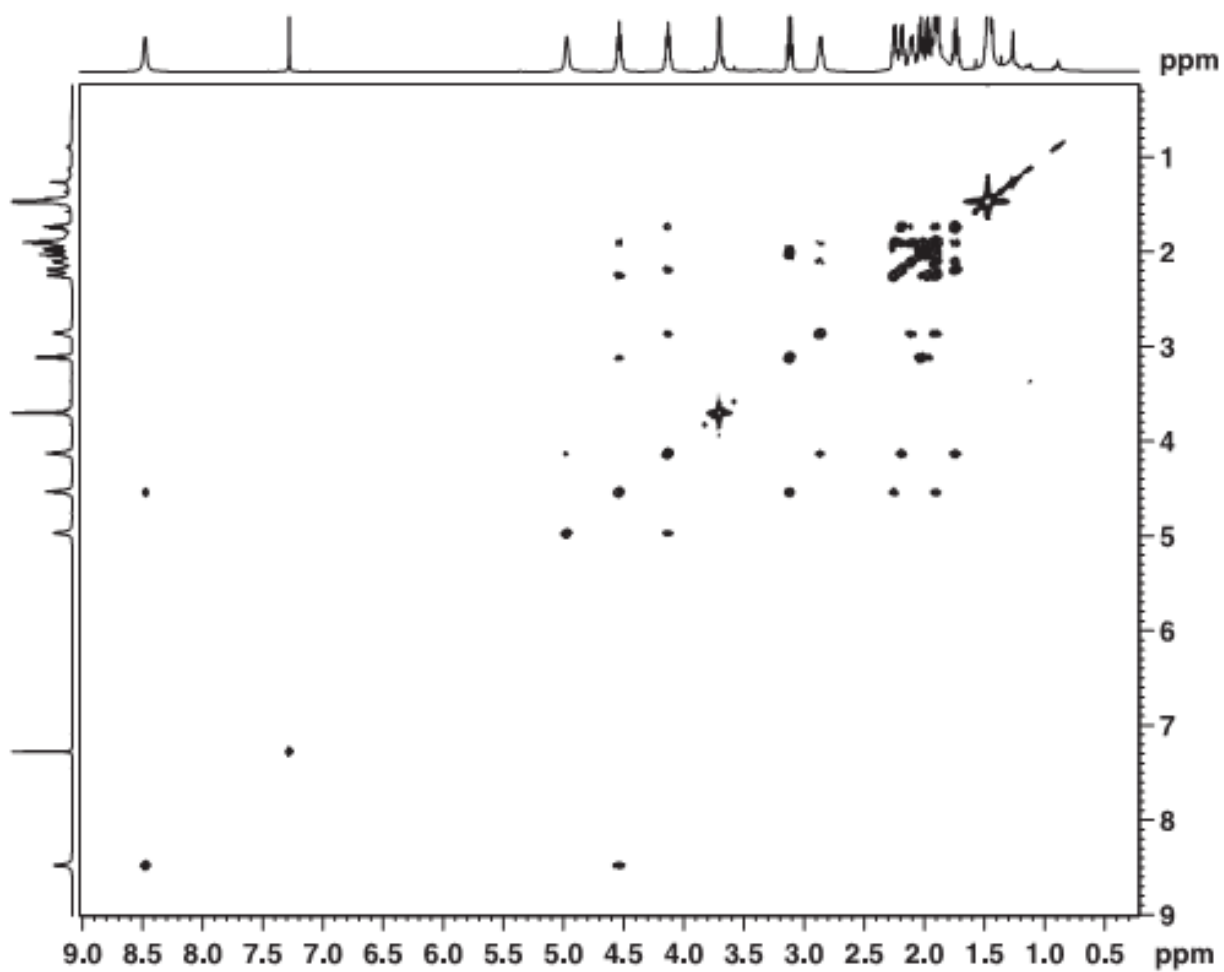
**$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz)**



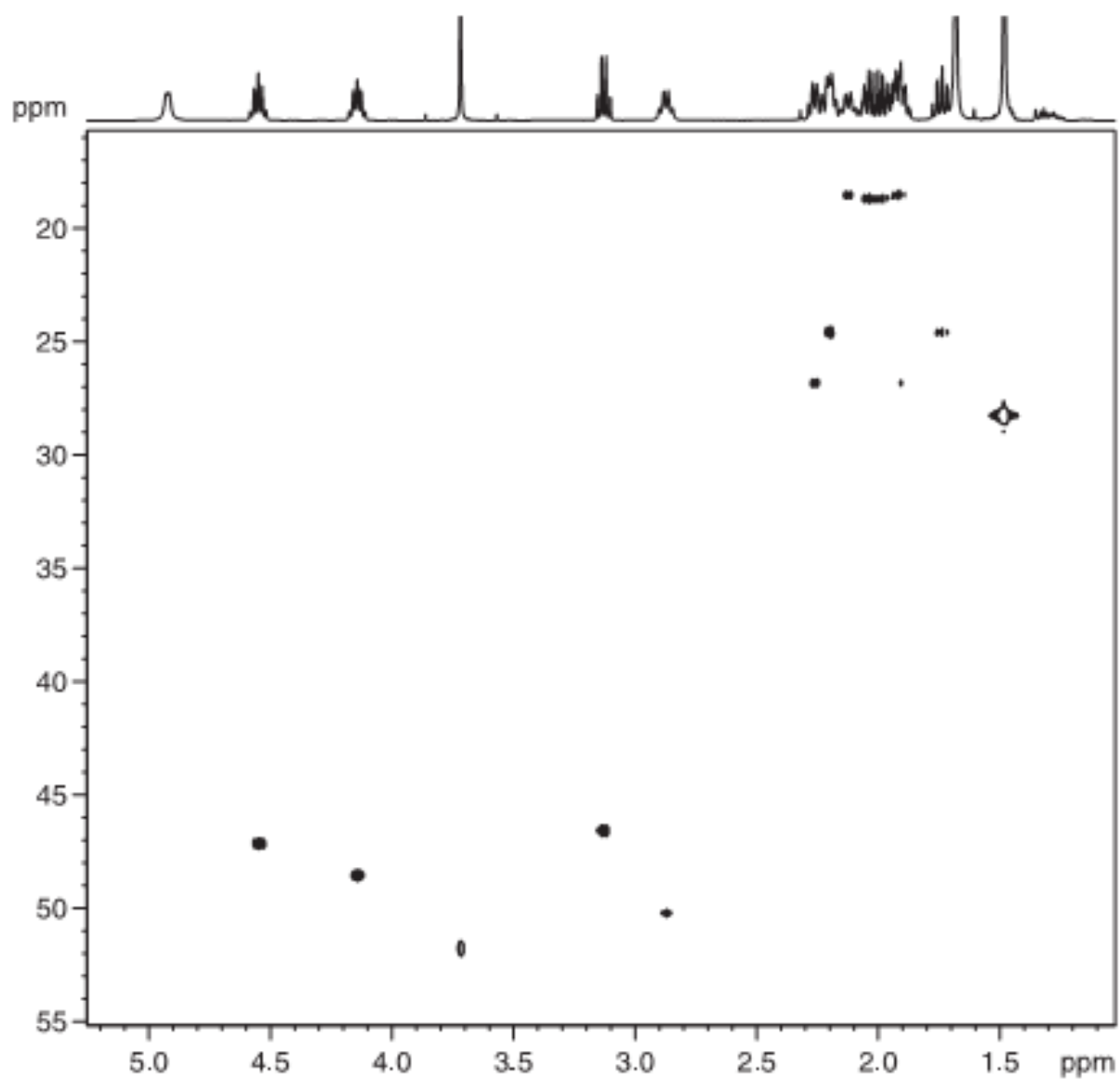
**DEPT (125 MHz)**



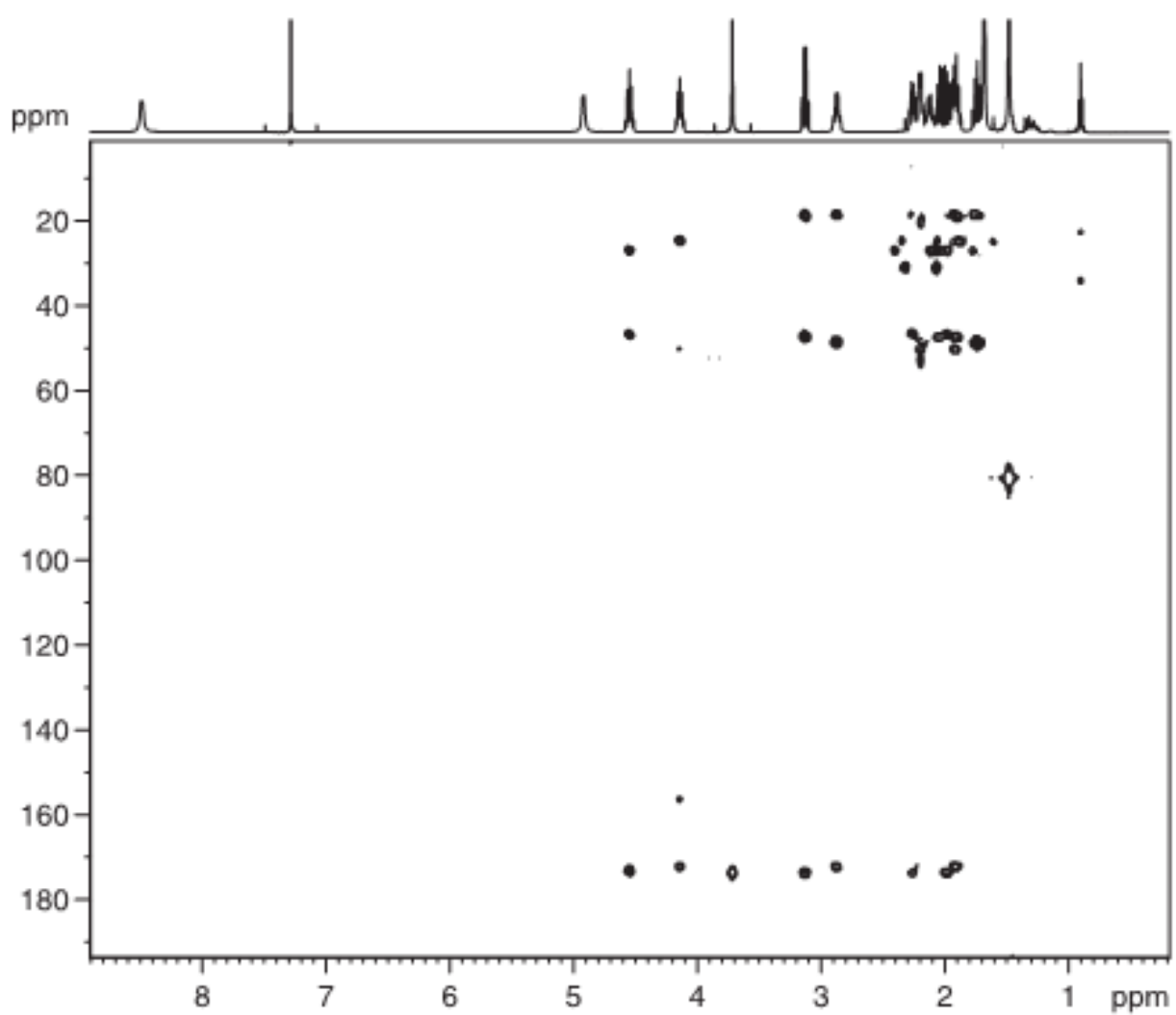
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (500.13 MHz)



**$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (500.13 MHz)**



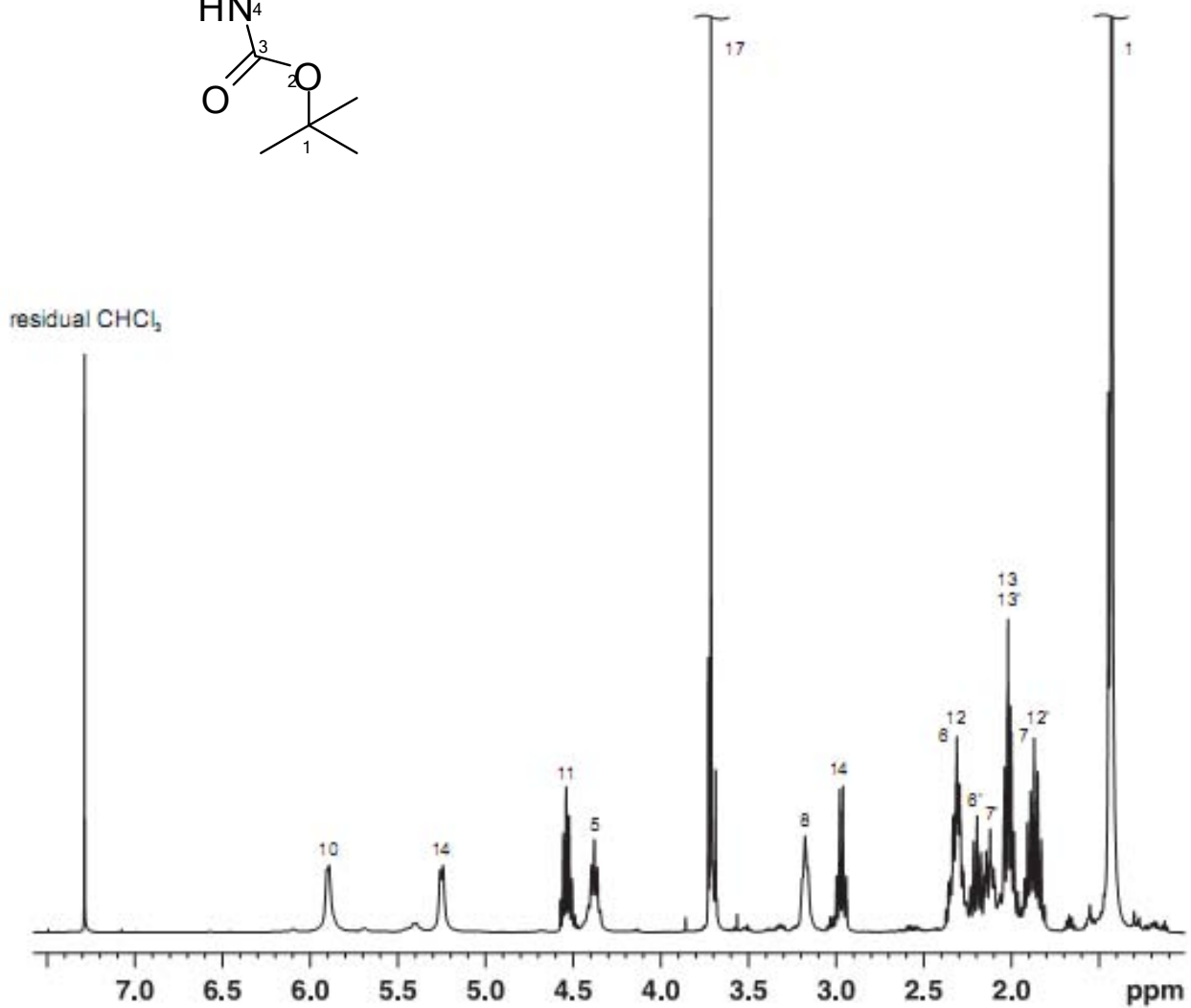
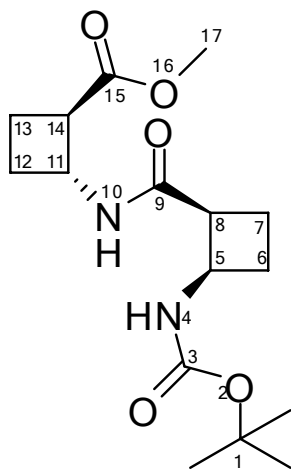
**$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (500.13 MHz)**



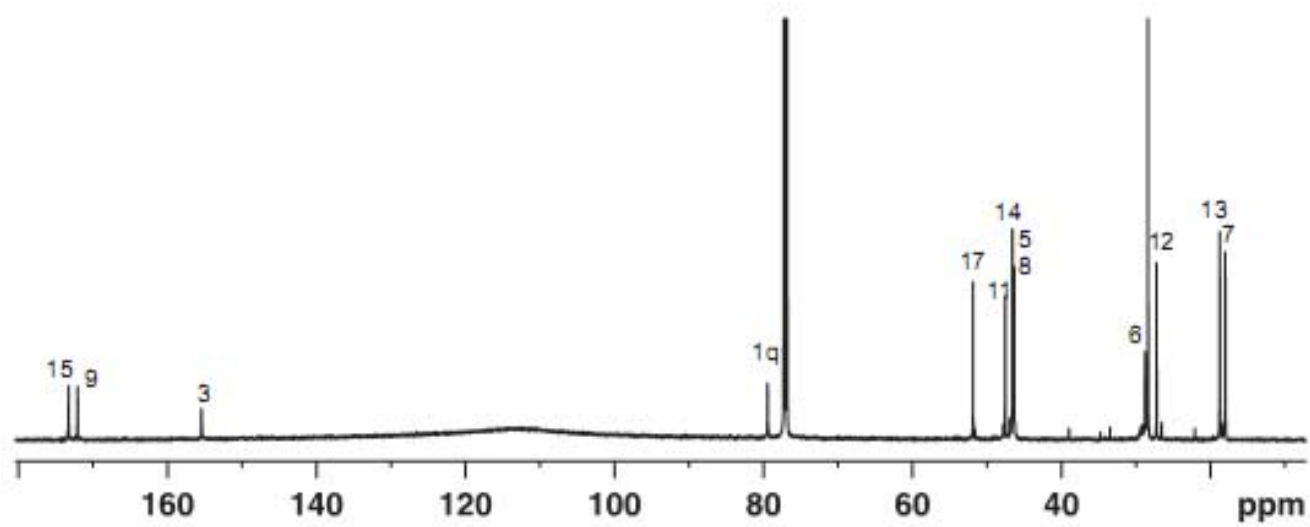


### Caracterització del $\beta$ -dipèptid (*cis,trans*)-bis(ciclobutànic) 40

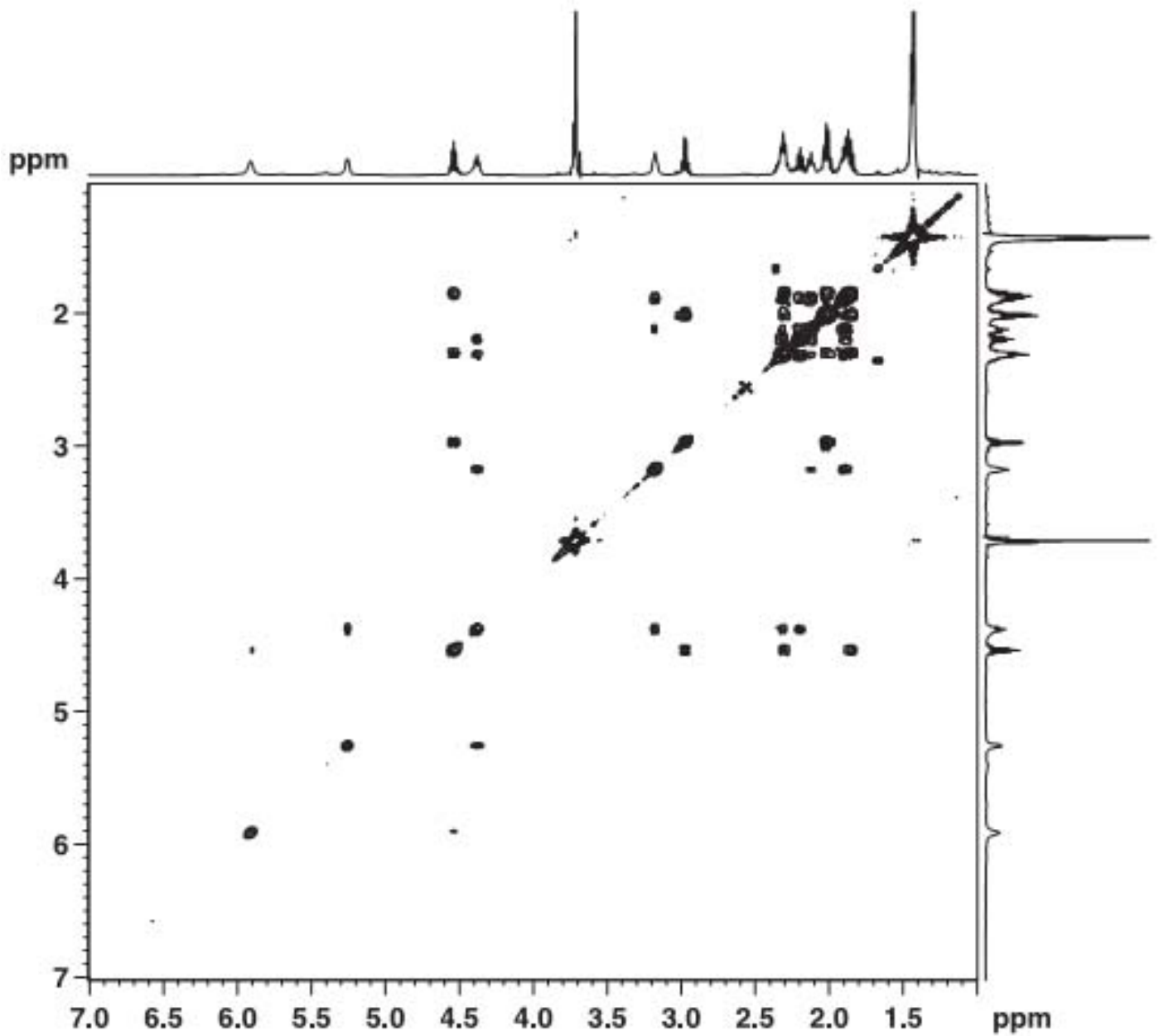
$^1\text{H}$  RMN (500.13 MHz)



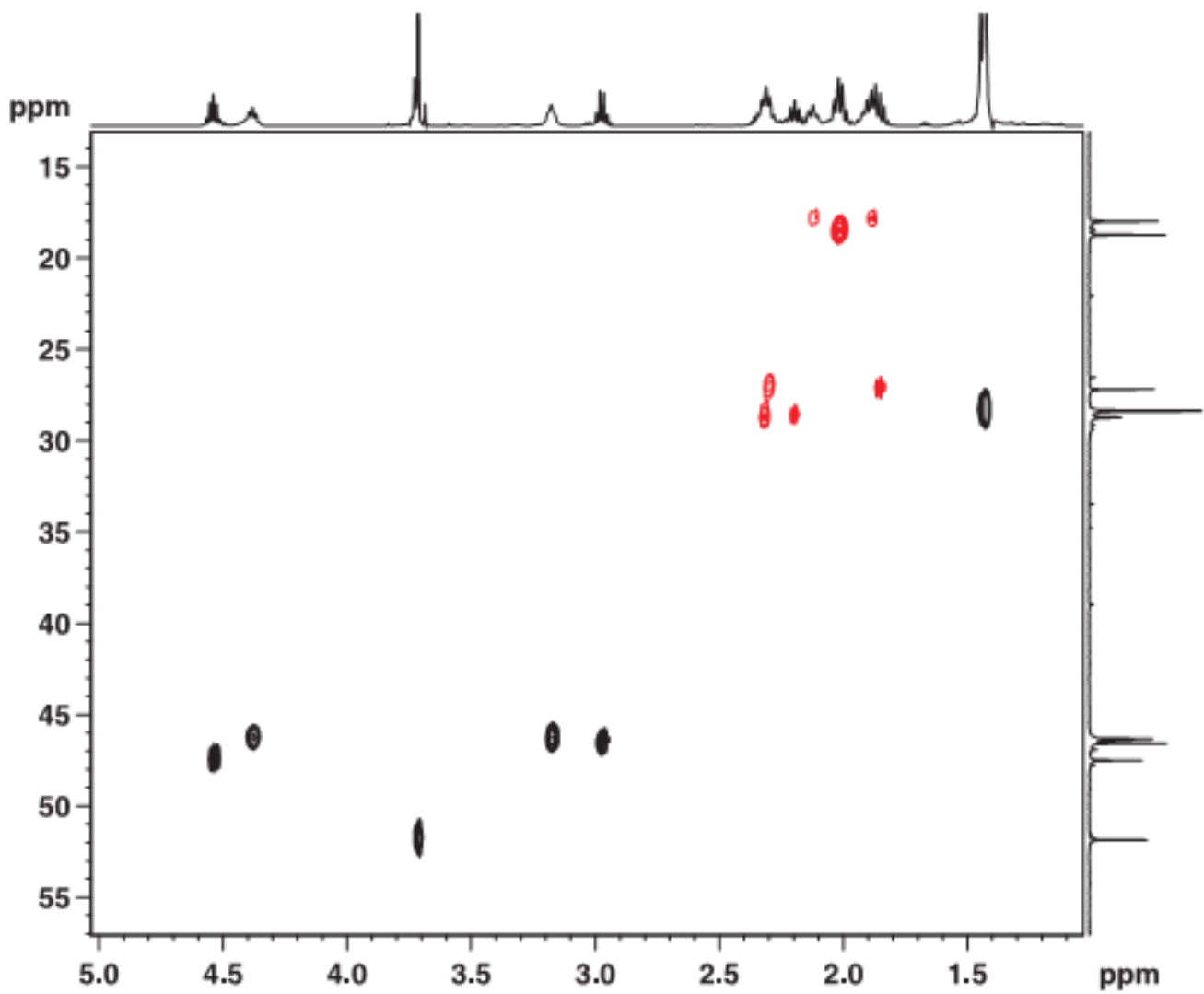
**$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz)**



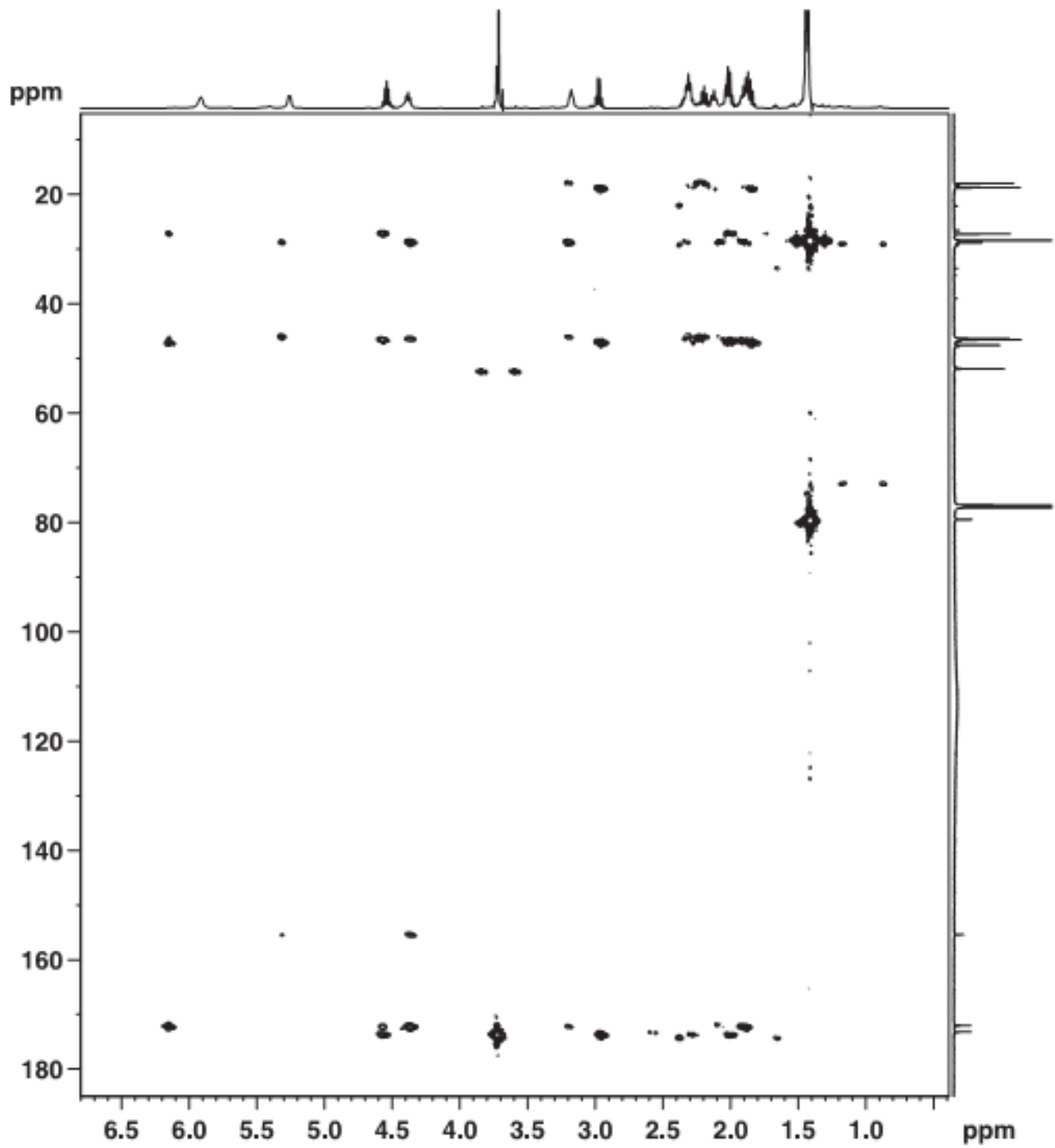
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (500.13 MHz)



$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC editat (500.13 MHz)

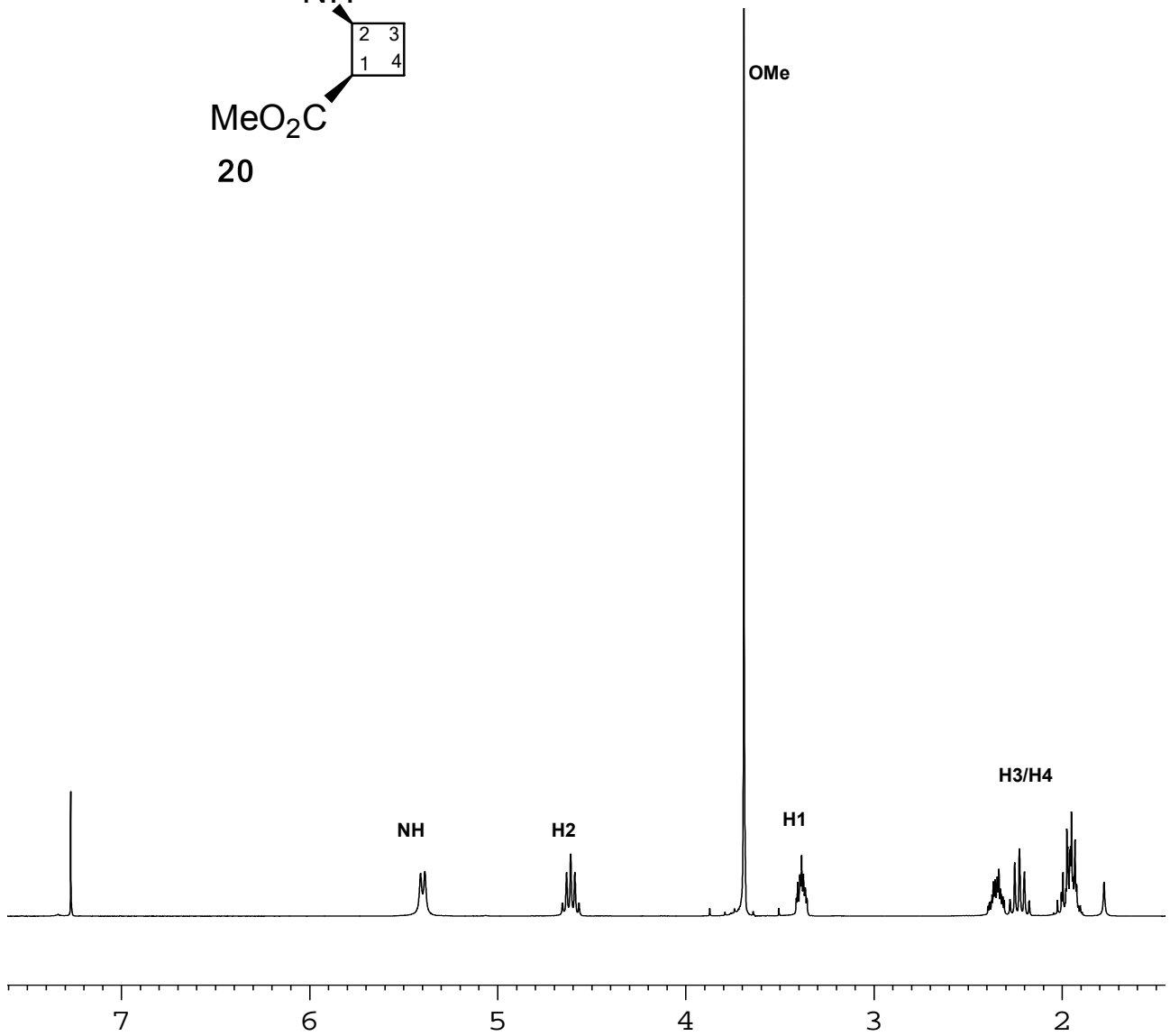
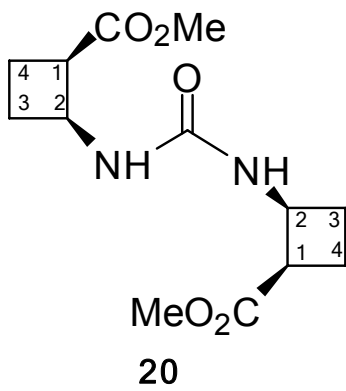


**Ampliació del  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (500.13 MHz)**

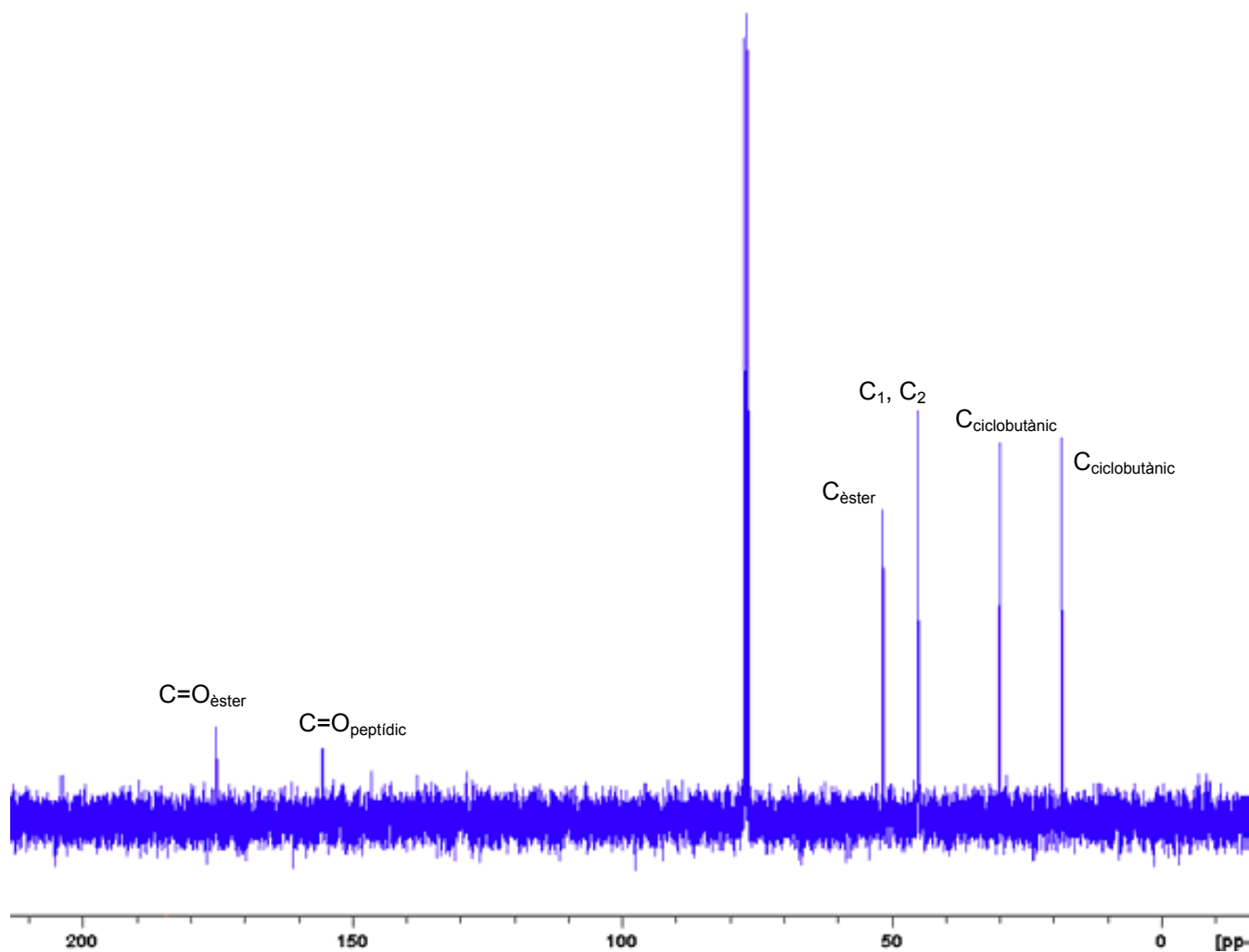


### Caracterització de la urea-OMe 20

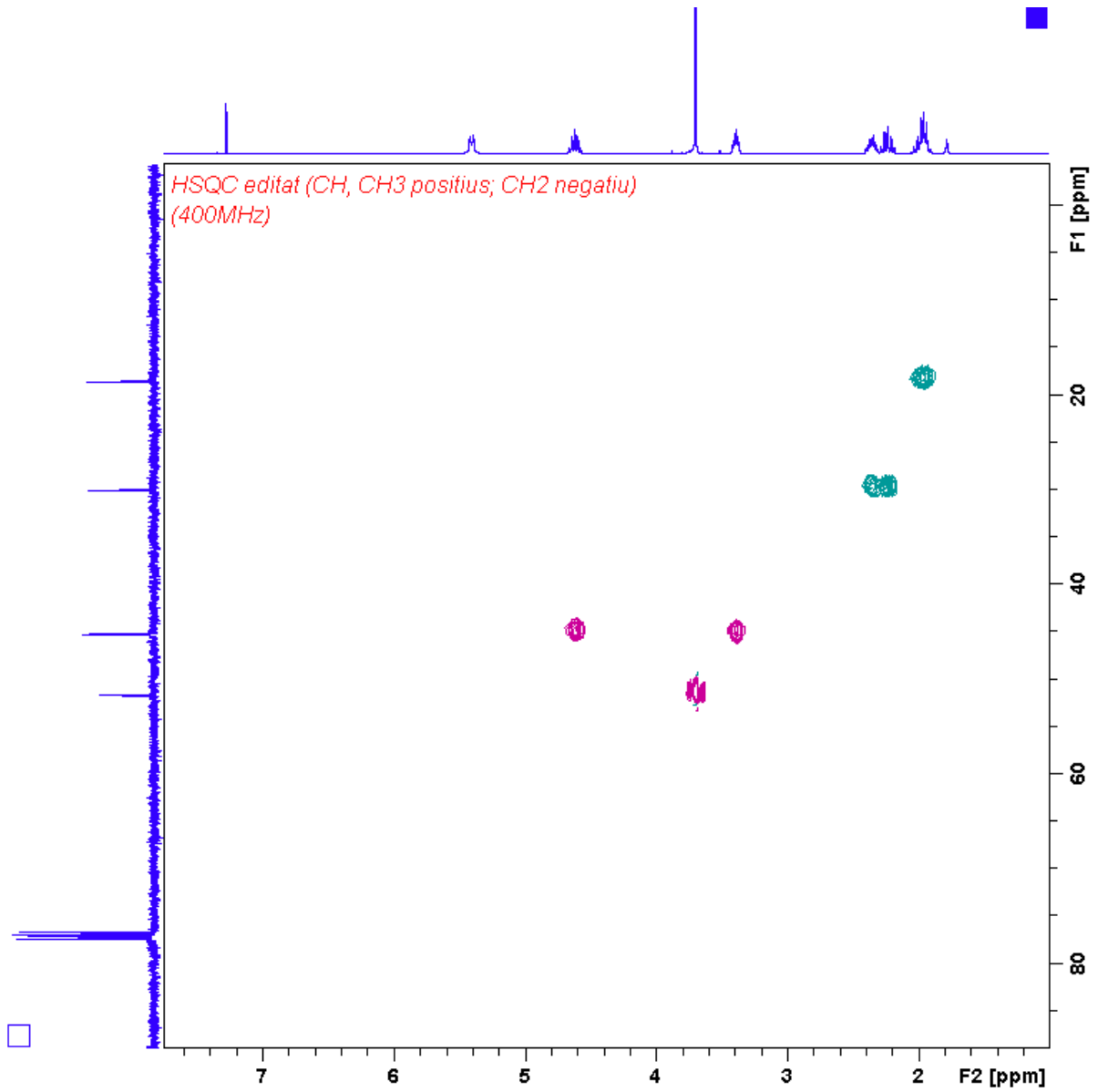
$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz)



**$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz)**

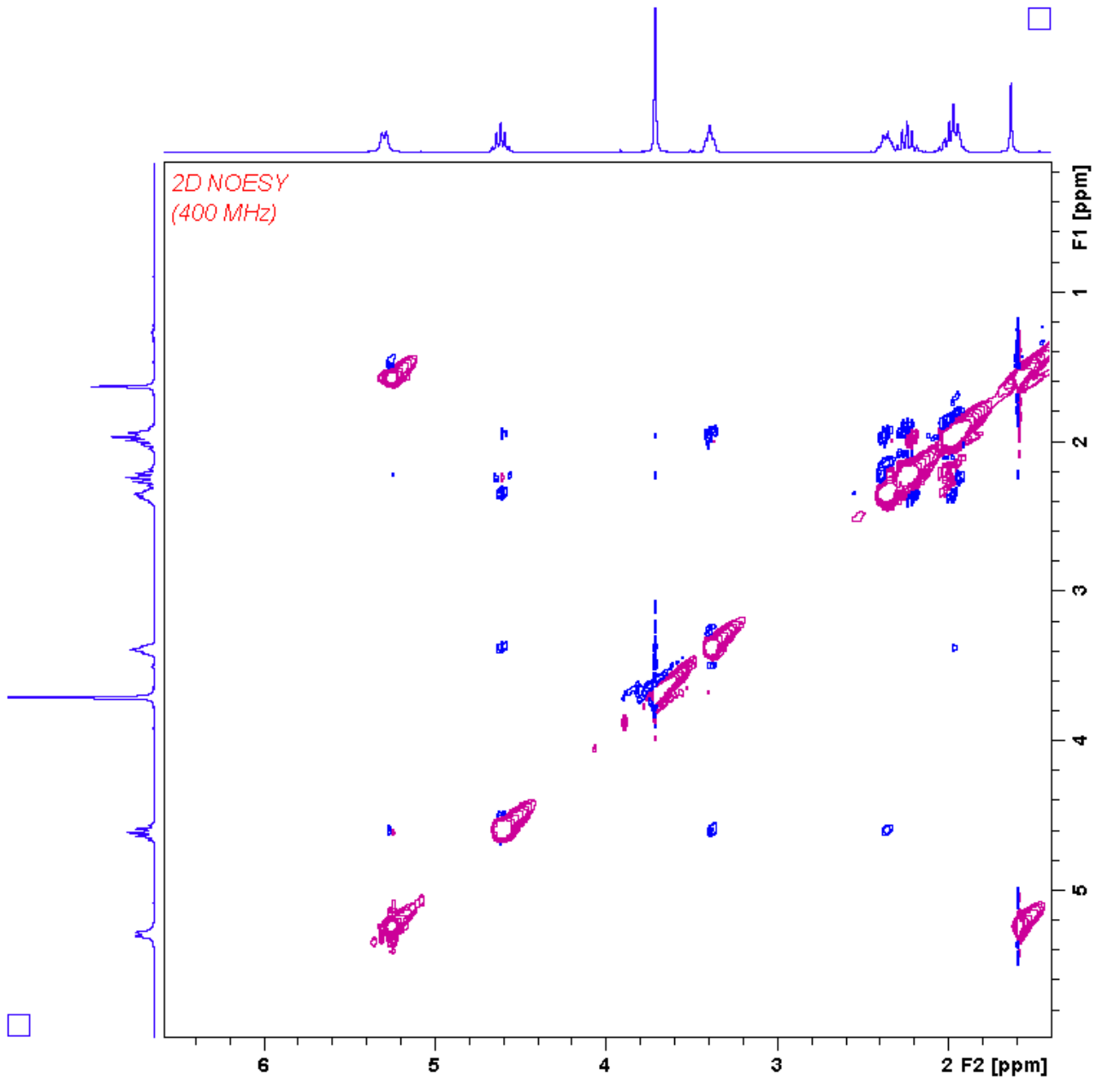


HSQC editat (400 MHz)



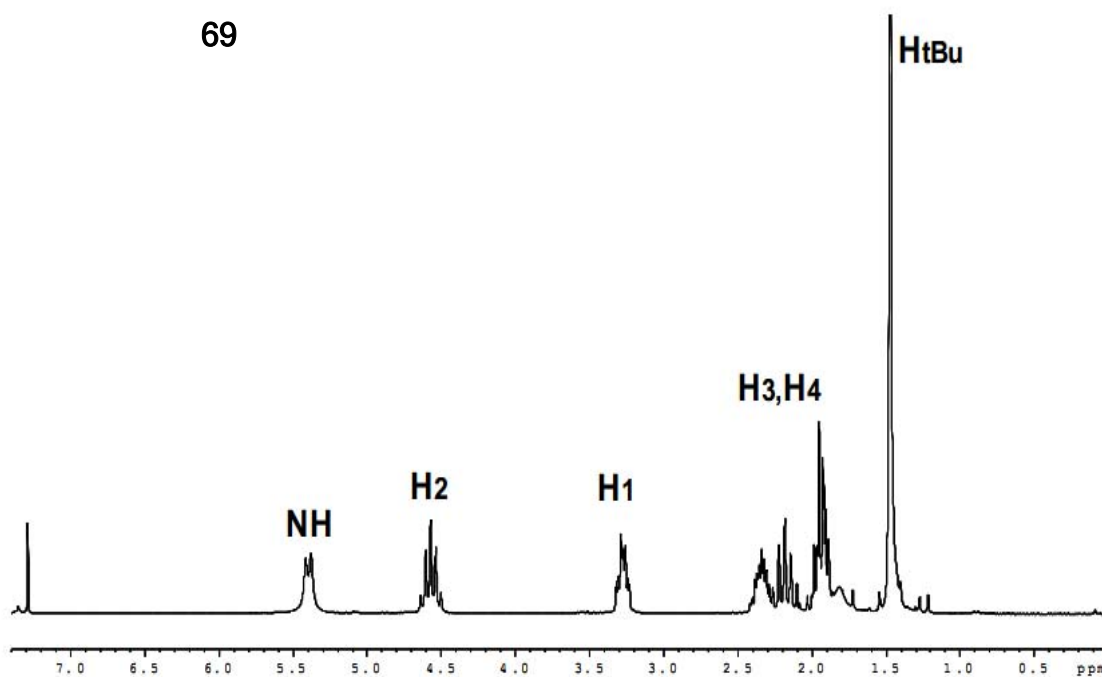
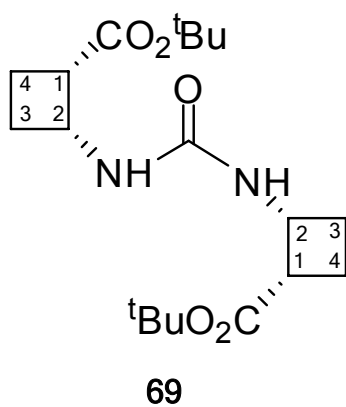


**$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (400 MHz)**

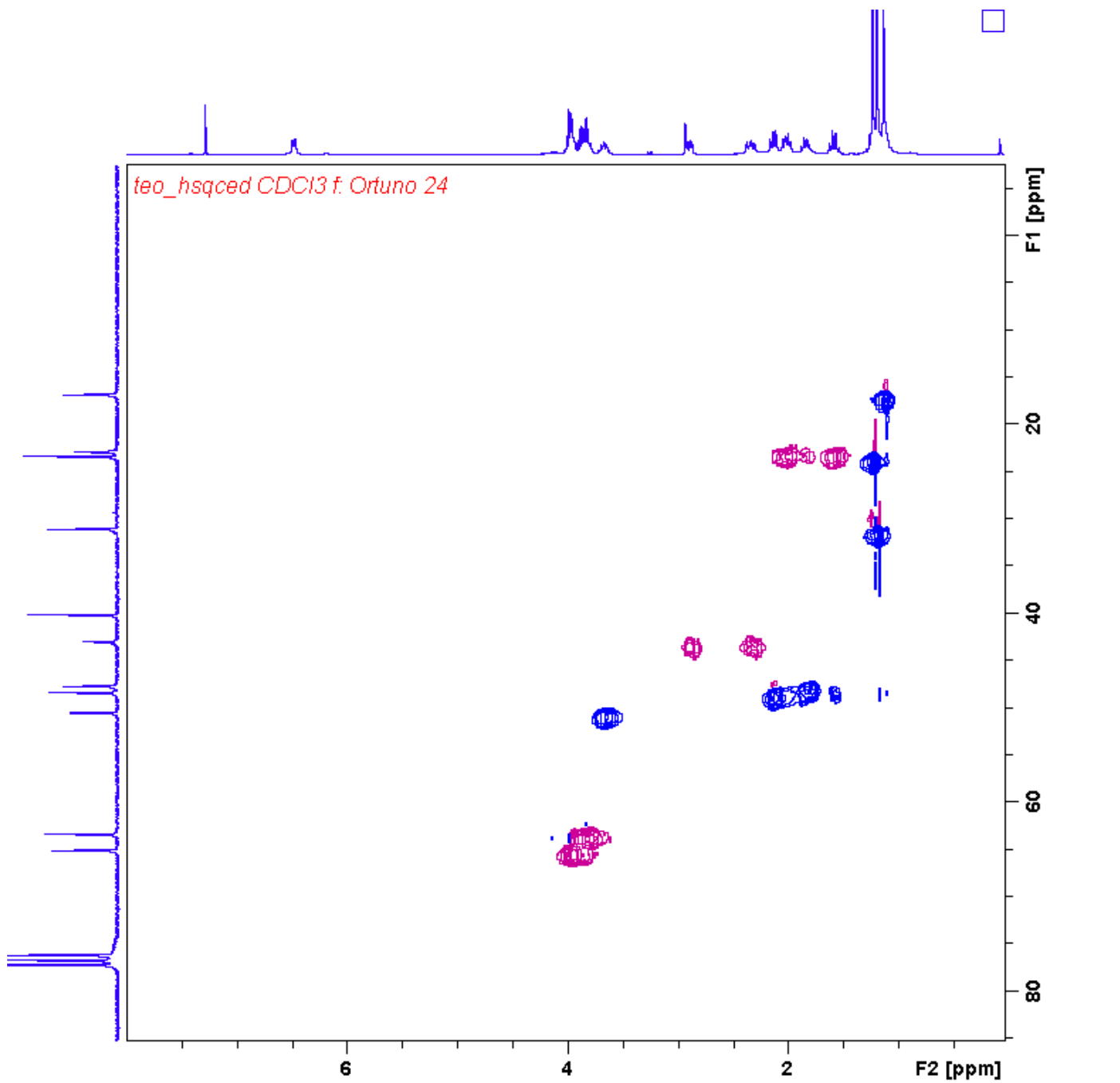


**Experiments addicionals realitzats a la urea-O<sup>t</sup>Bu 69**

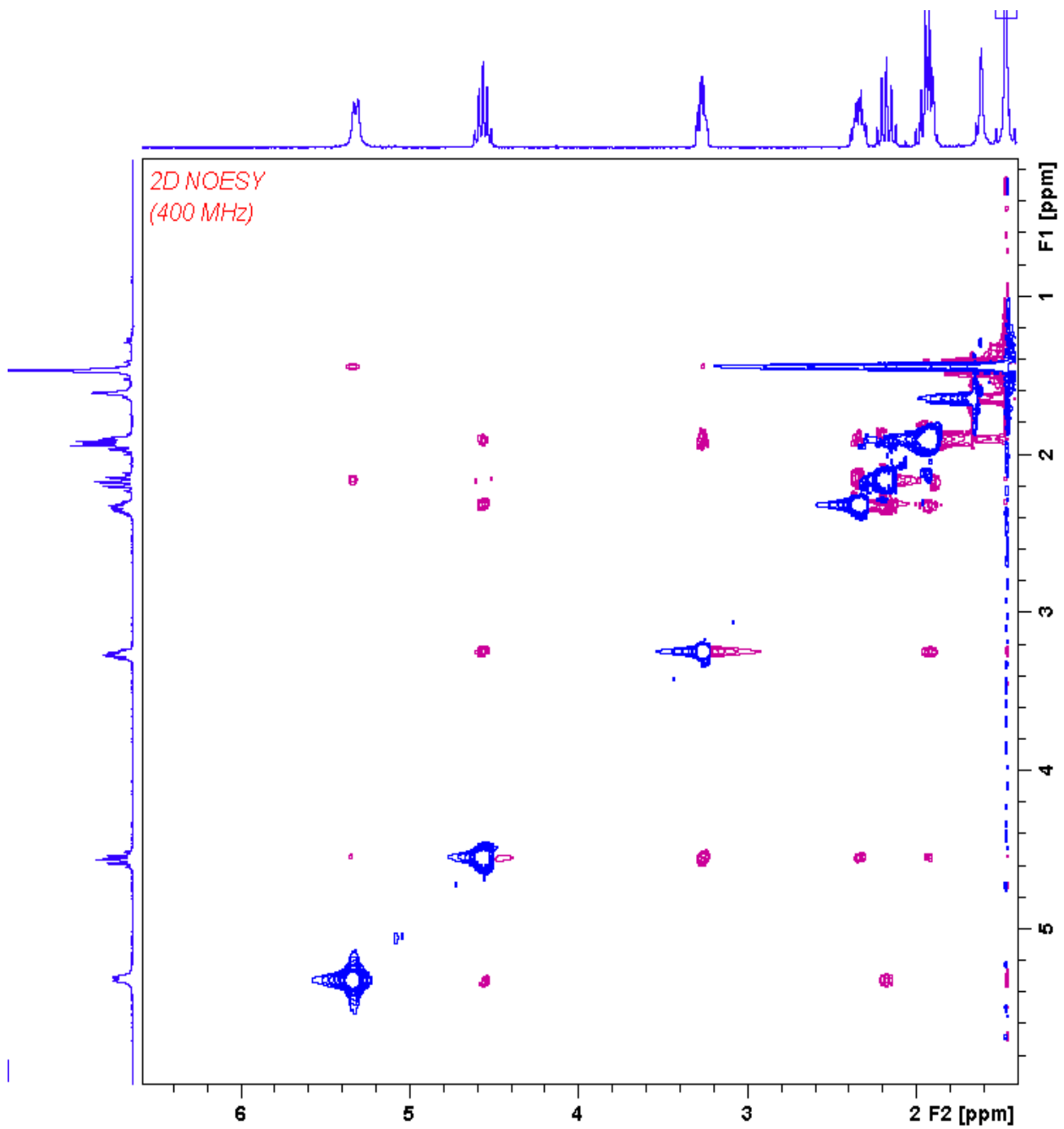
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz)



HSQC editat (400 MHz)

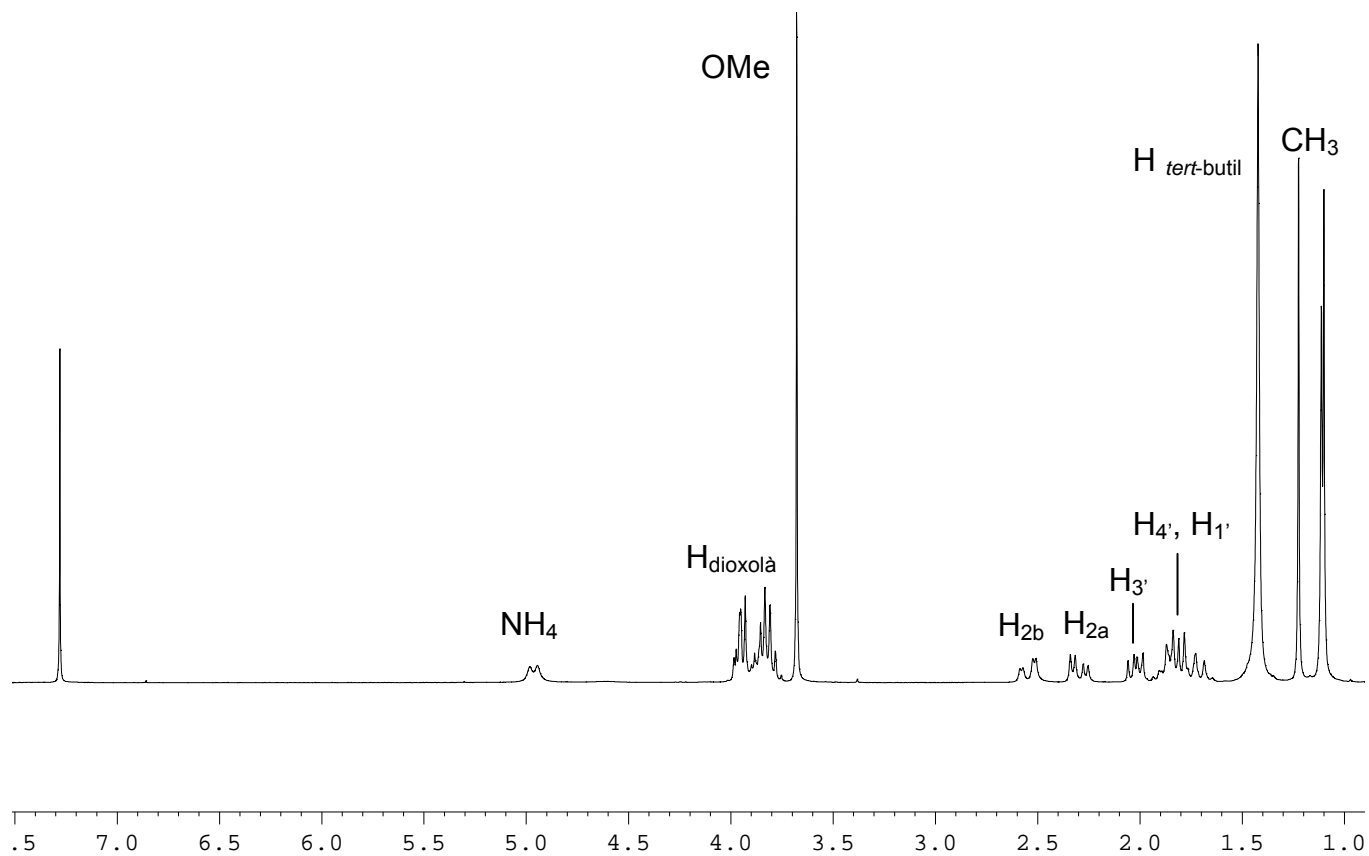
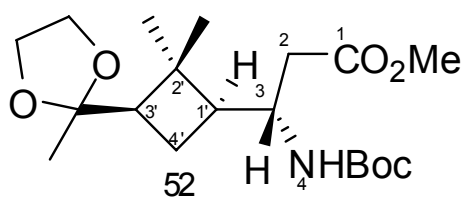


**$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (400 MHz)**

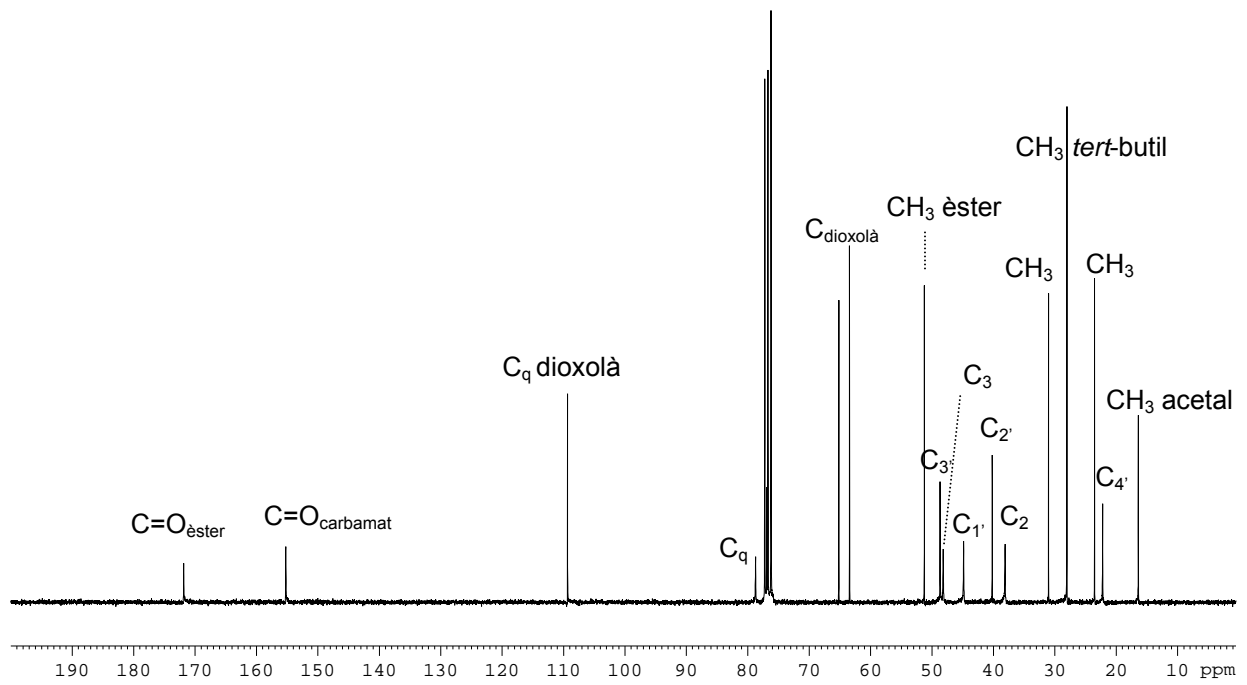


## Caracterització de l'aminoàcid 52

$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz)

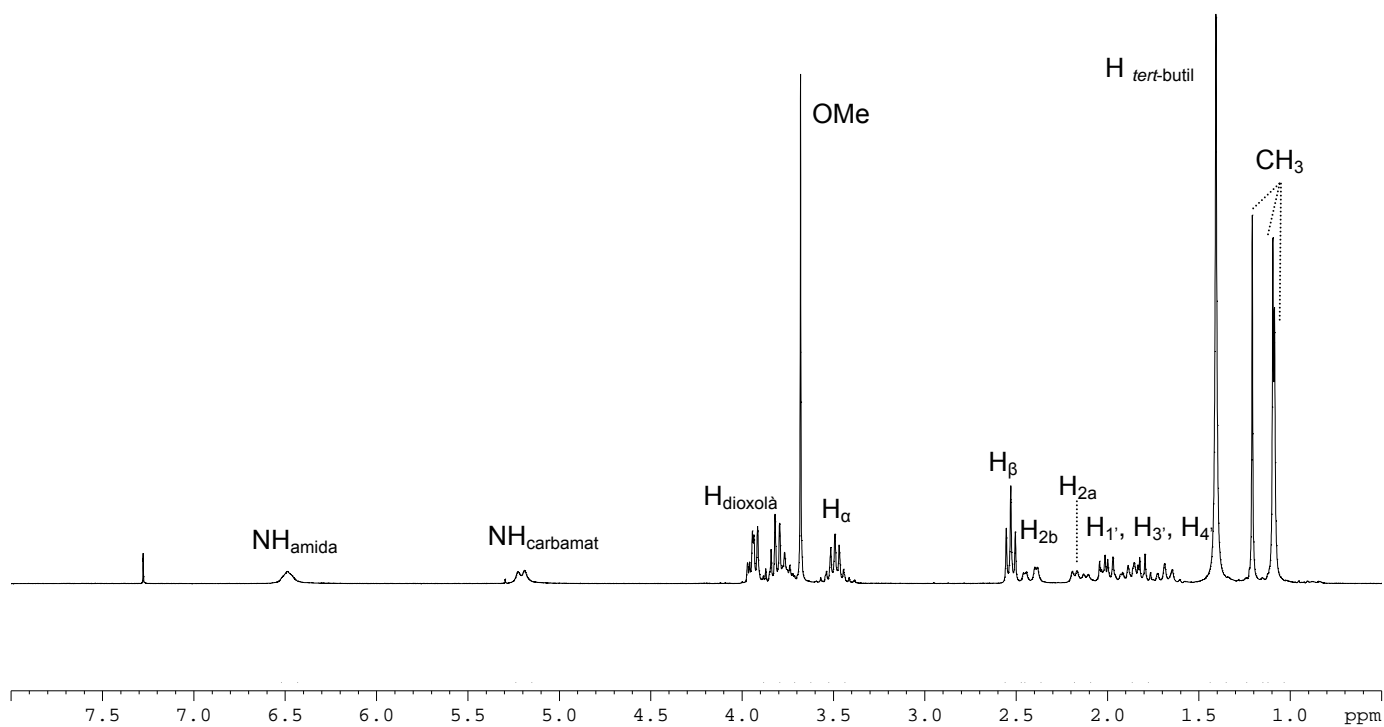
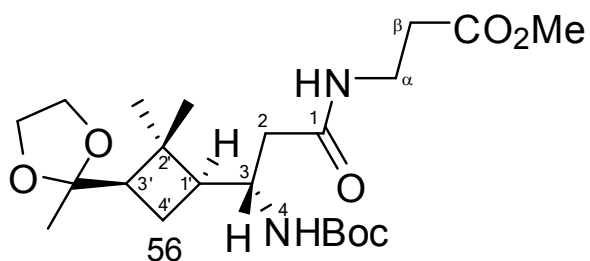


**$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz)**

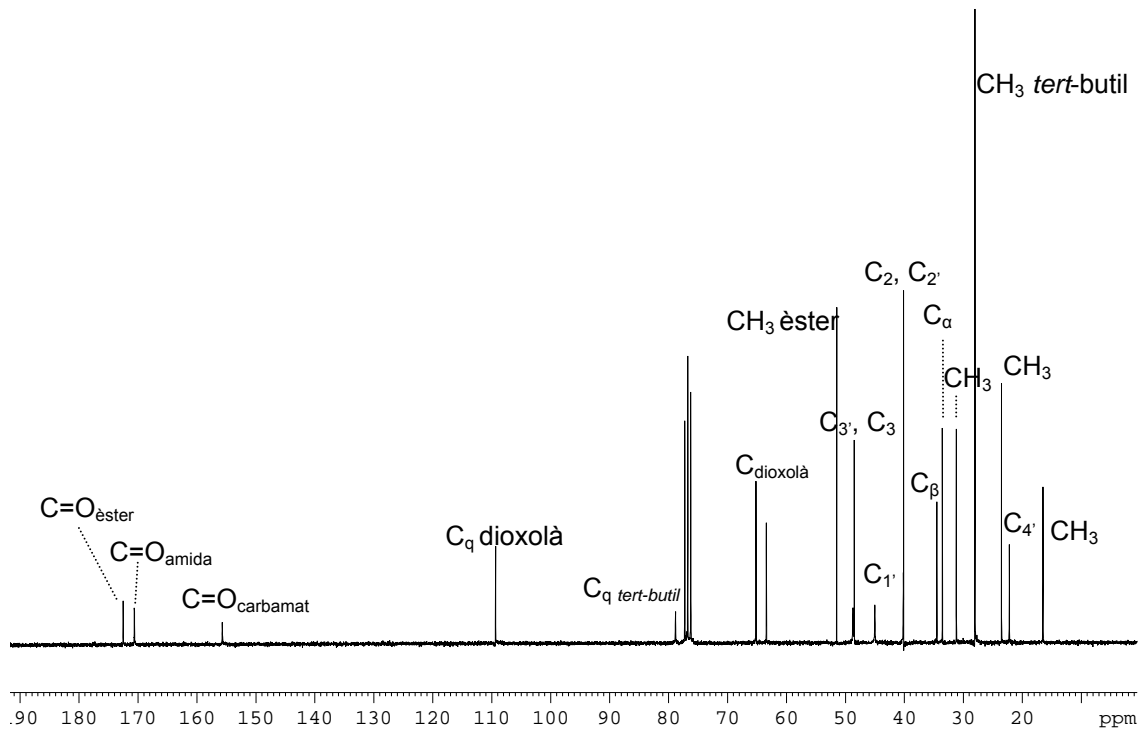


## Caracterització de l'aminoàcid 56

$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz)



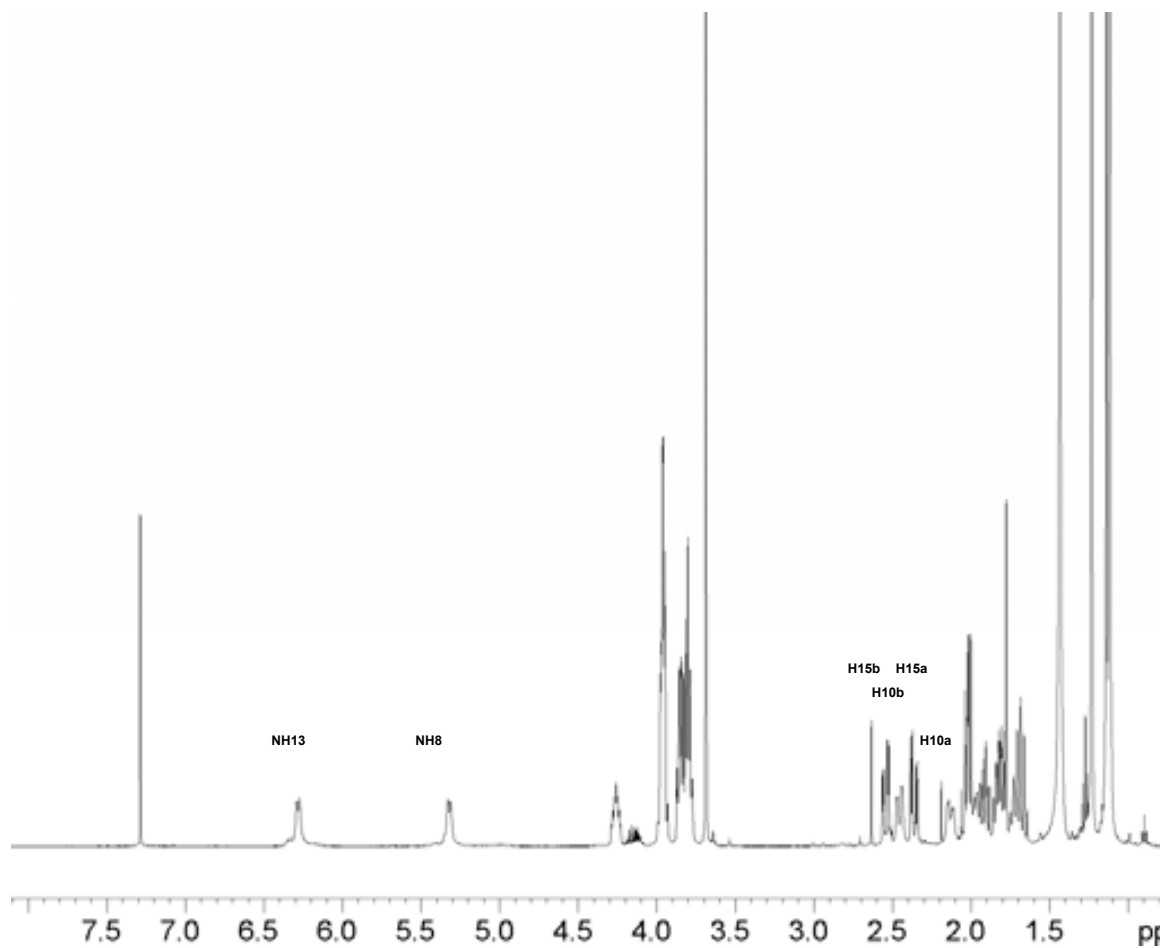
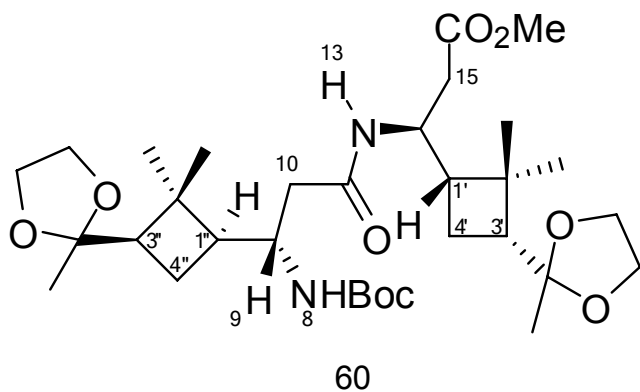
**$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz)**



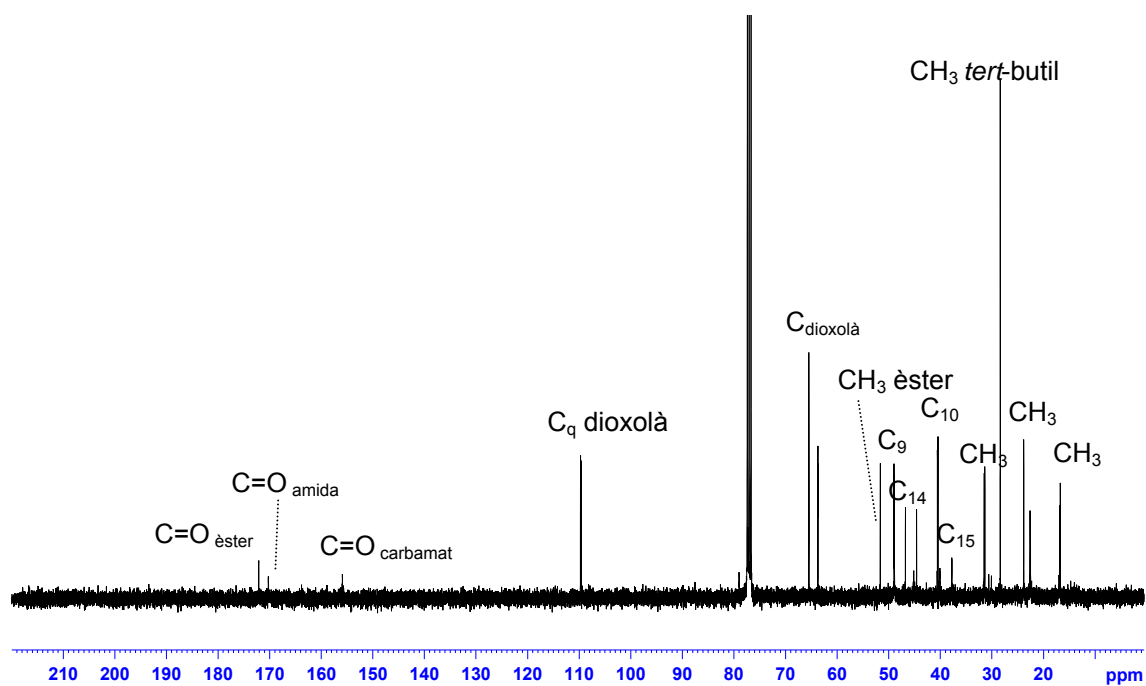


## Caracterització del pèptid 60

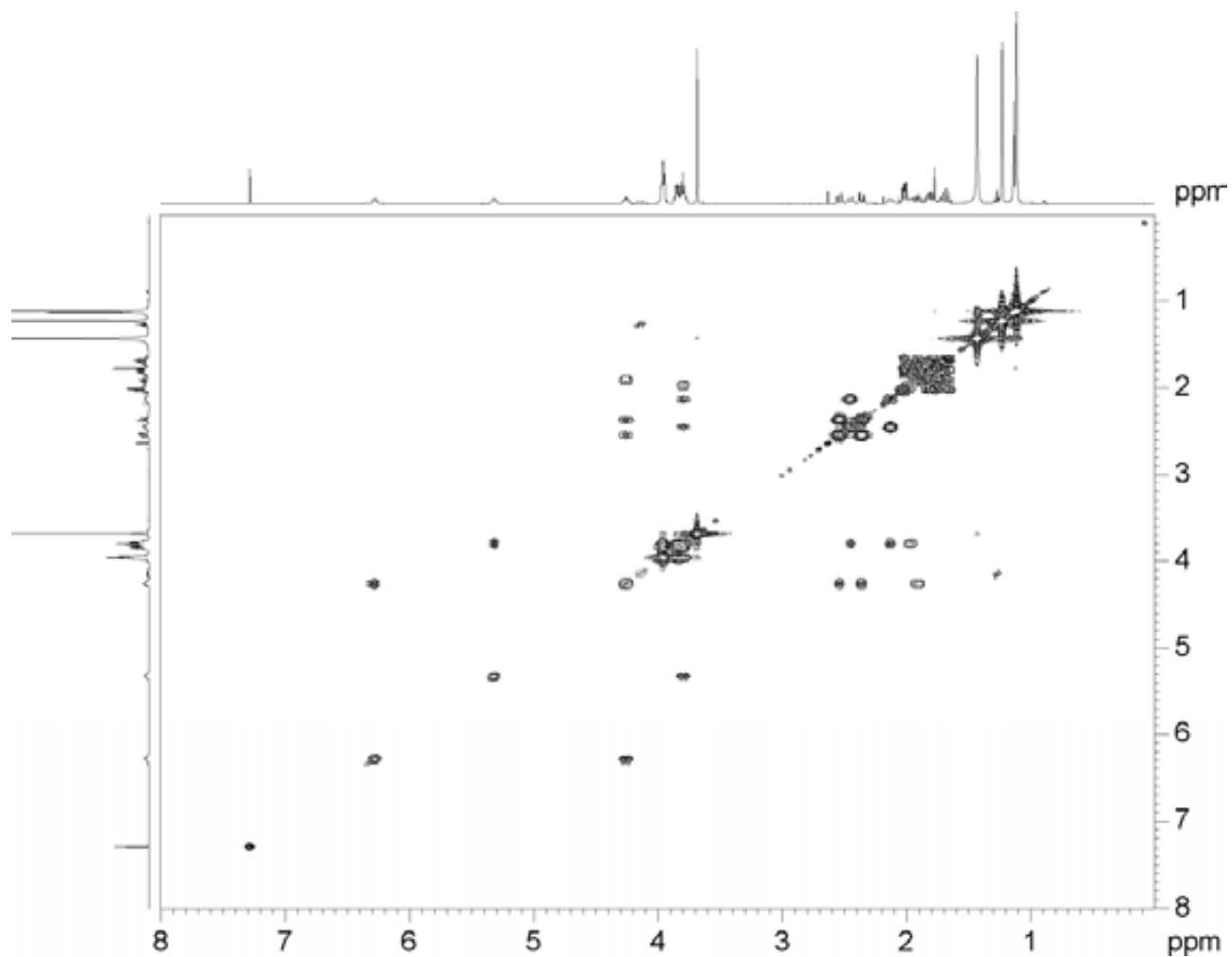
$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz)



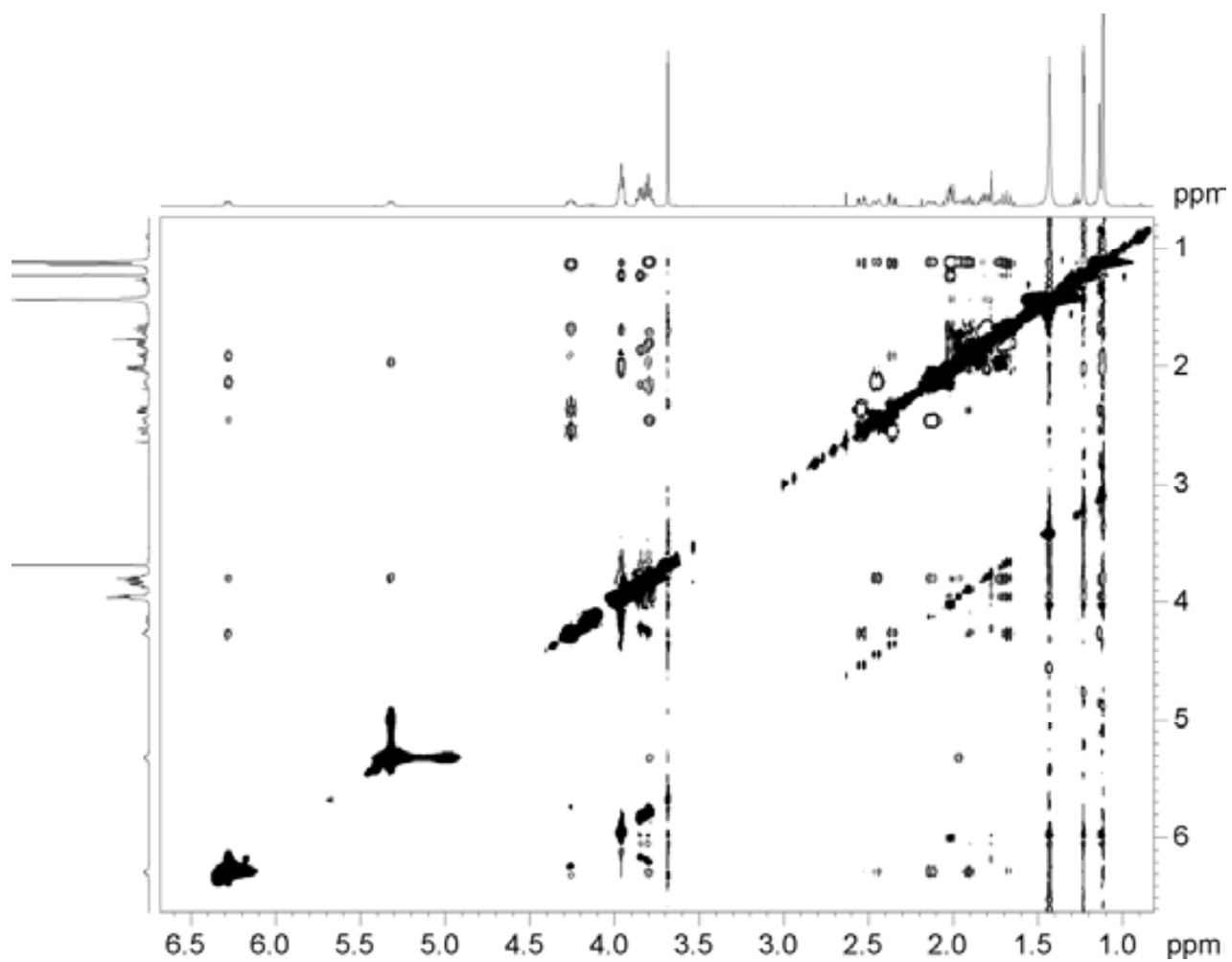
**$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz)**



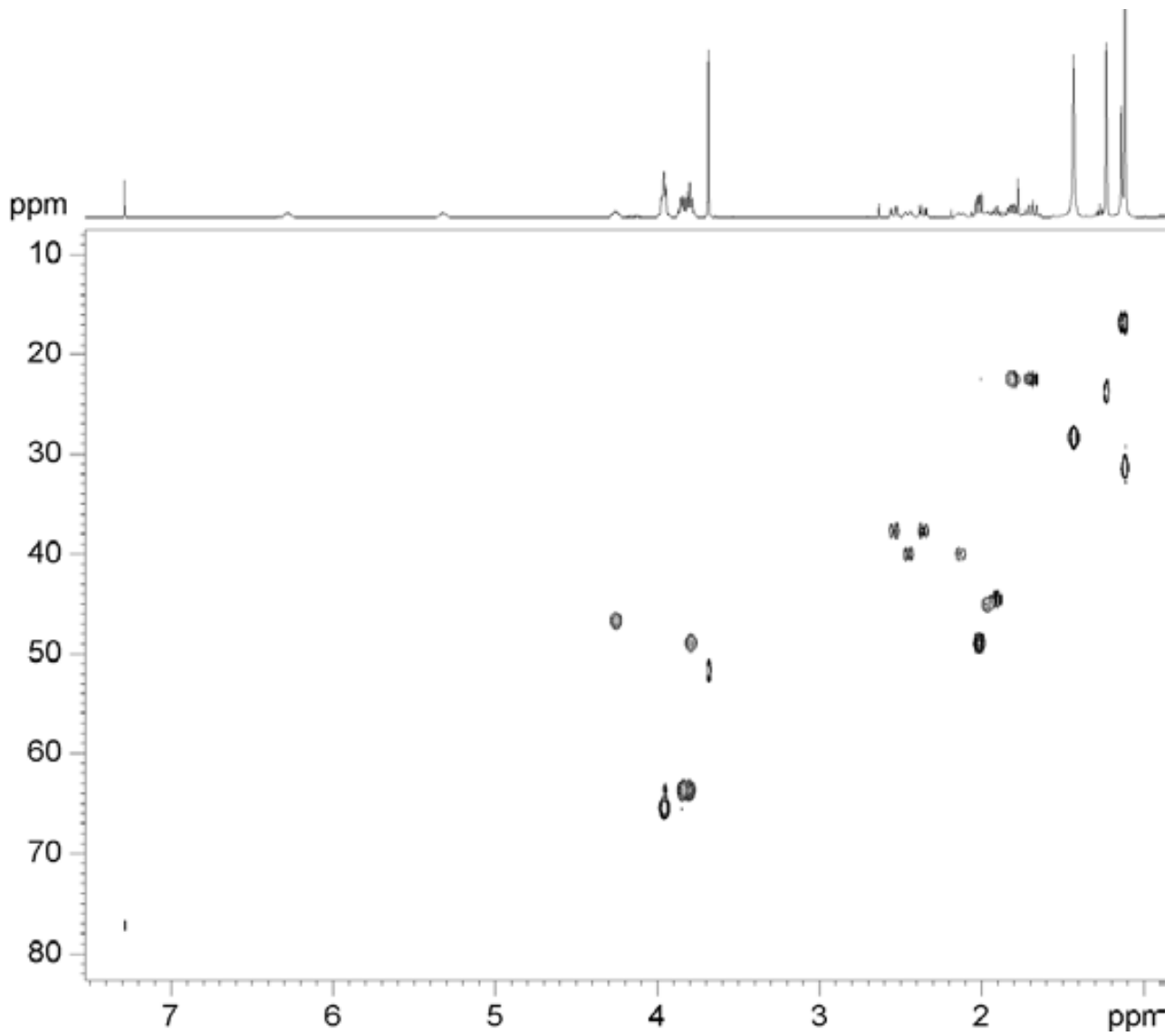
**$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (500 MHz)**



**$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

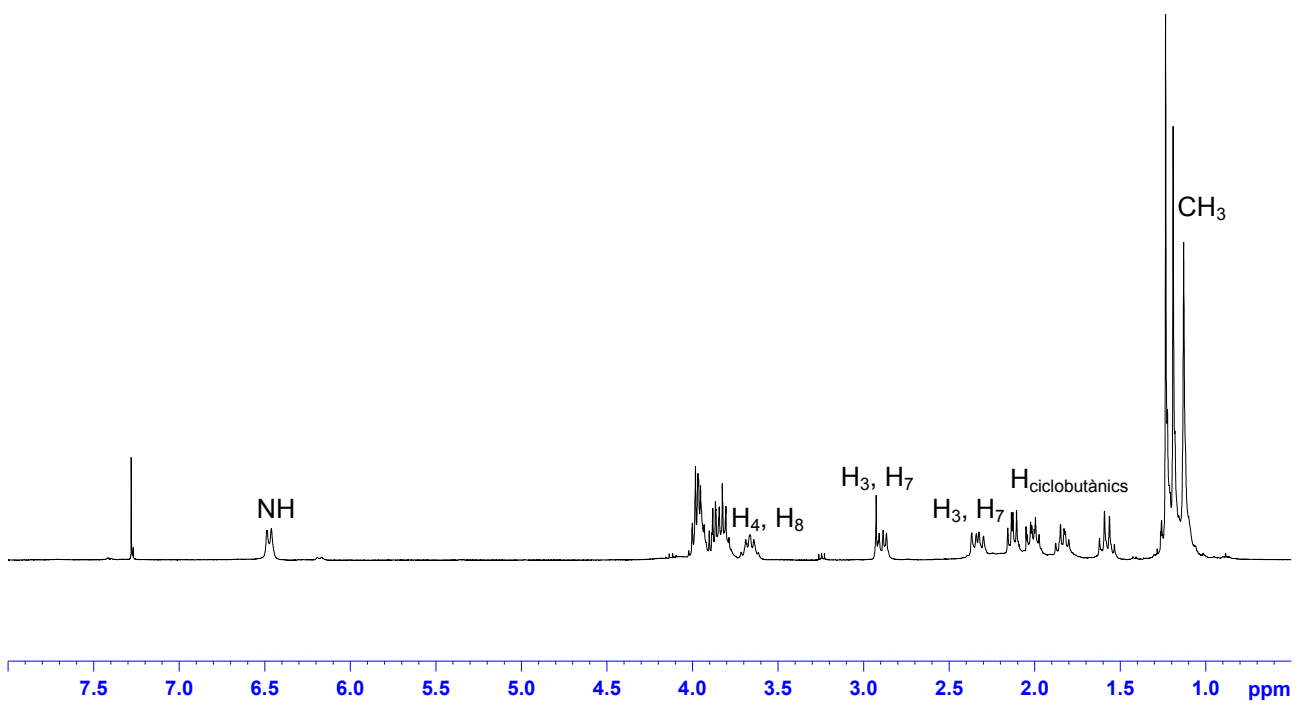
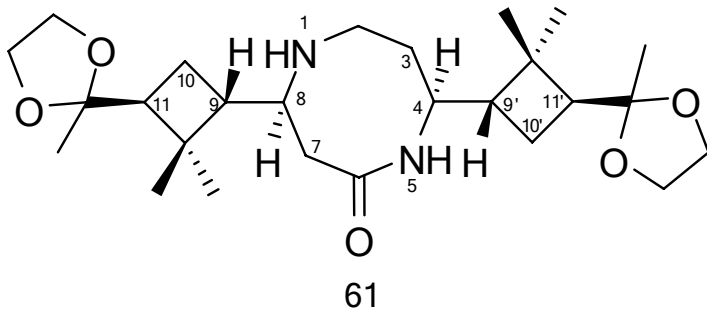


**$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (500 MHz)**



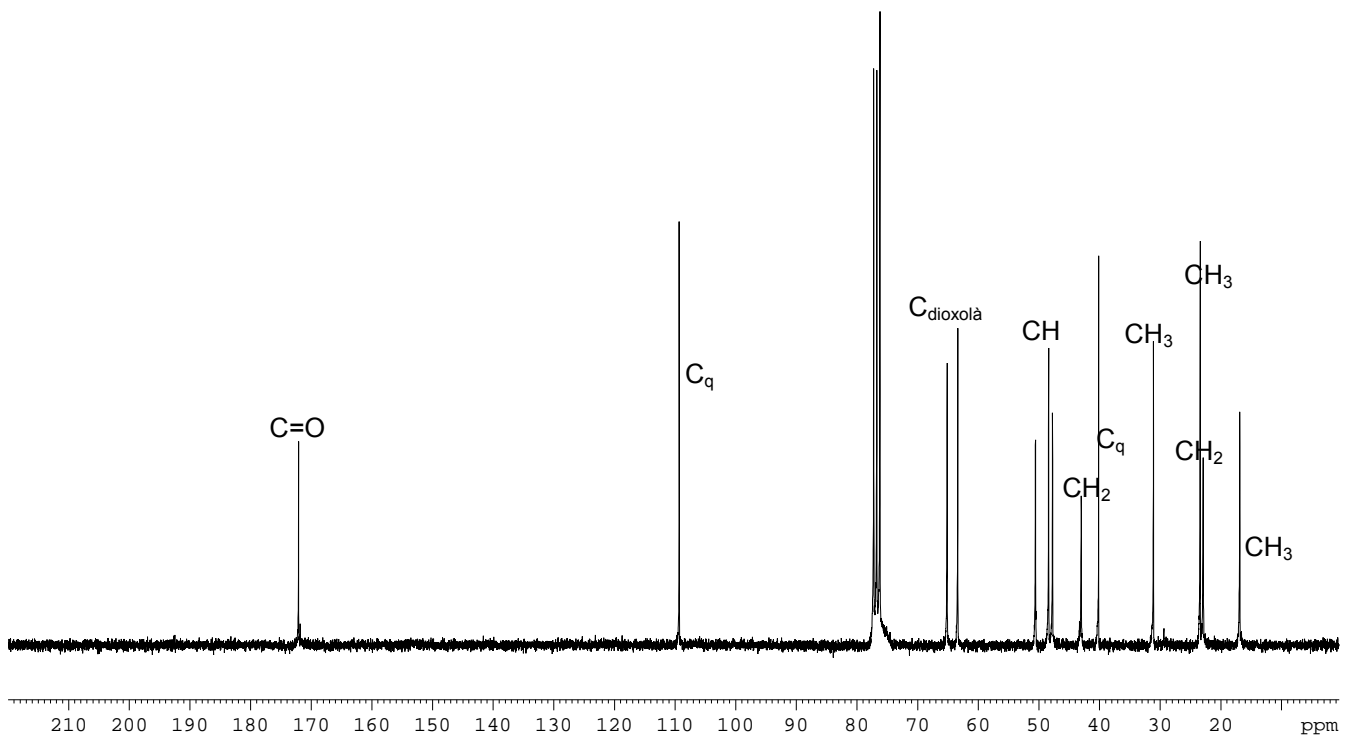
## Caracterització del pèptid 61

$^1\text{H}$ -RMN (360 MHz)

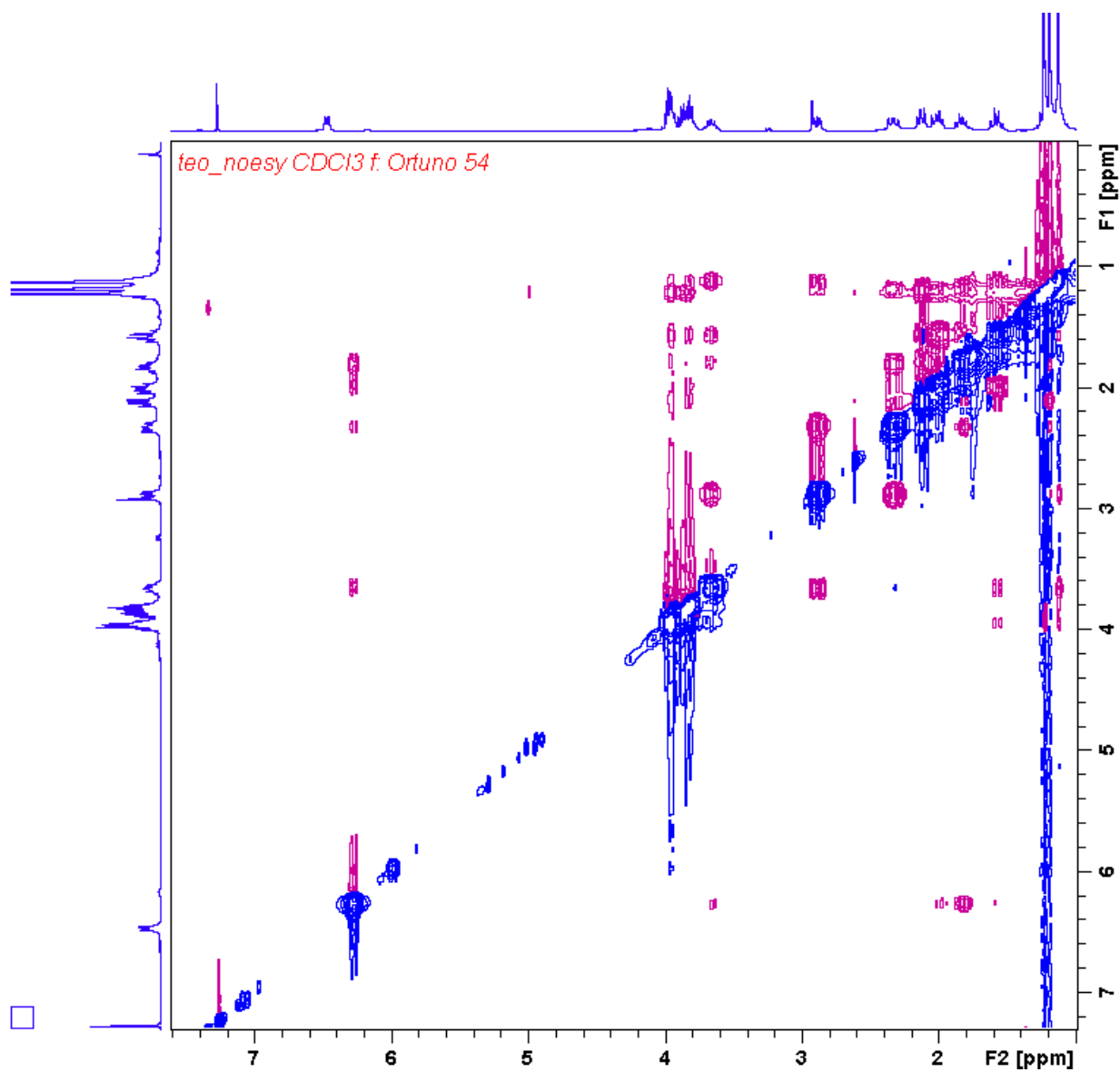


Annex 3: Experiments de RMN

<sup>13</sup>C-RMN (90 MHz)

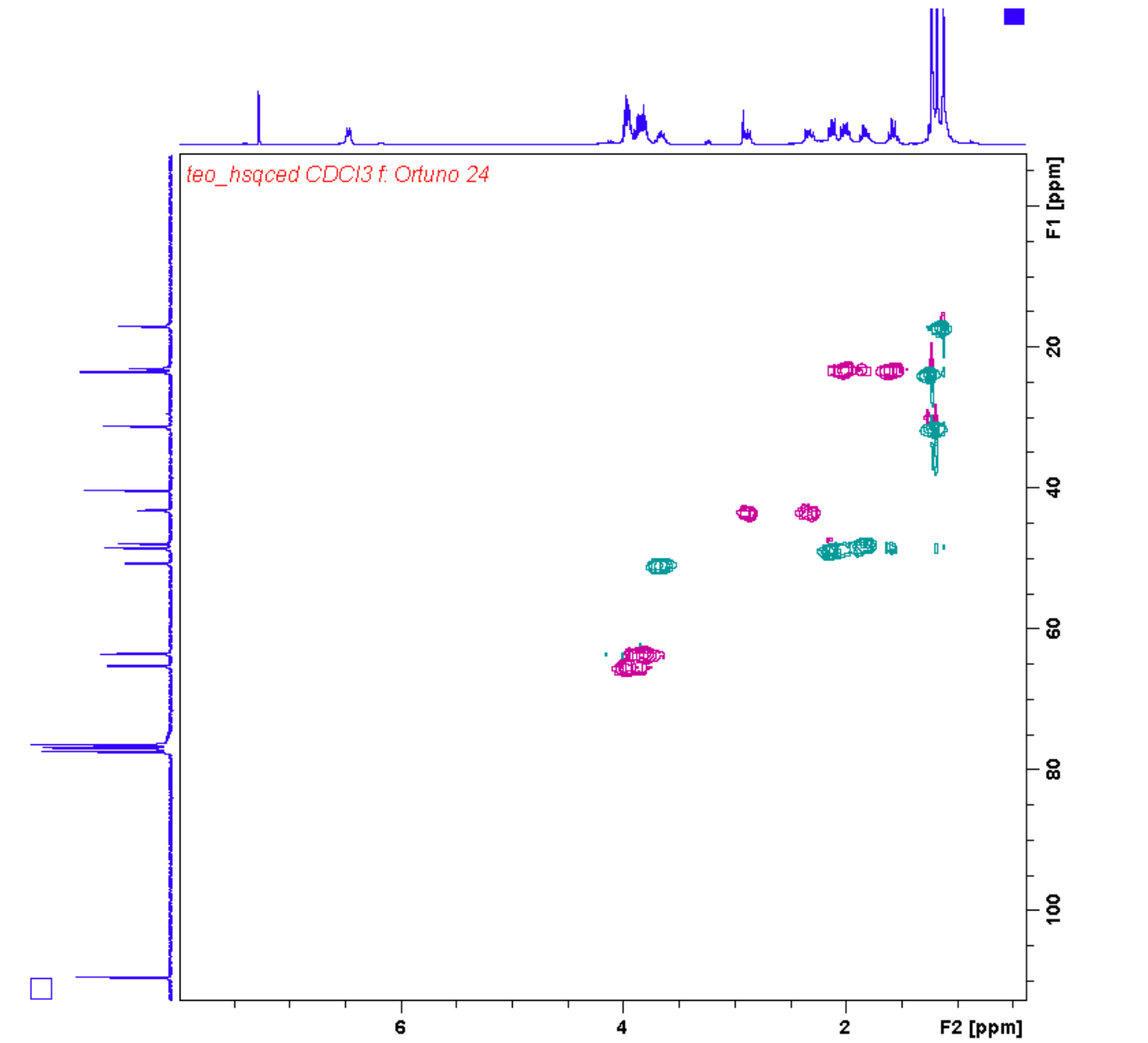


**$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



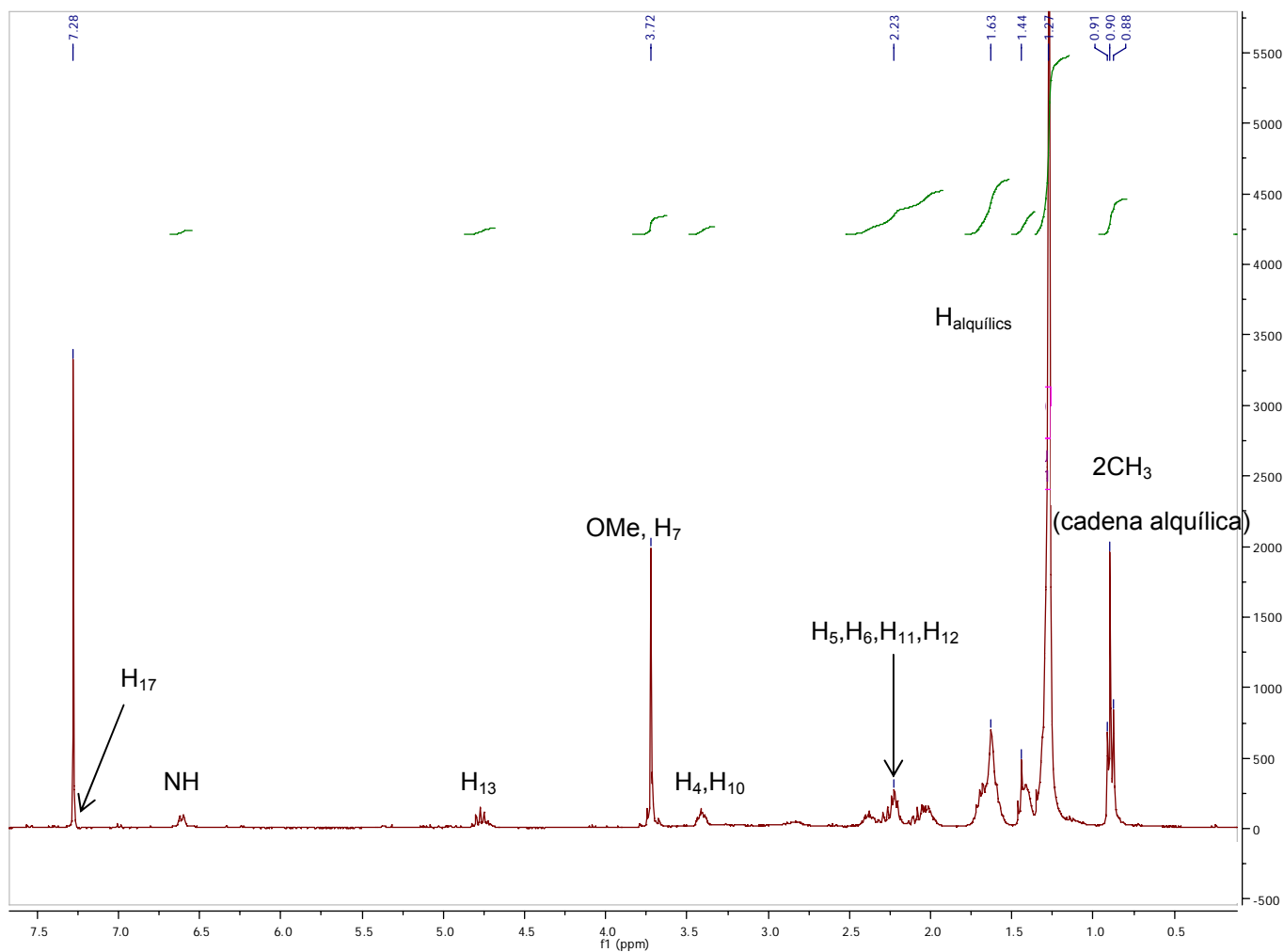
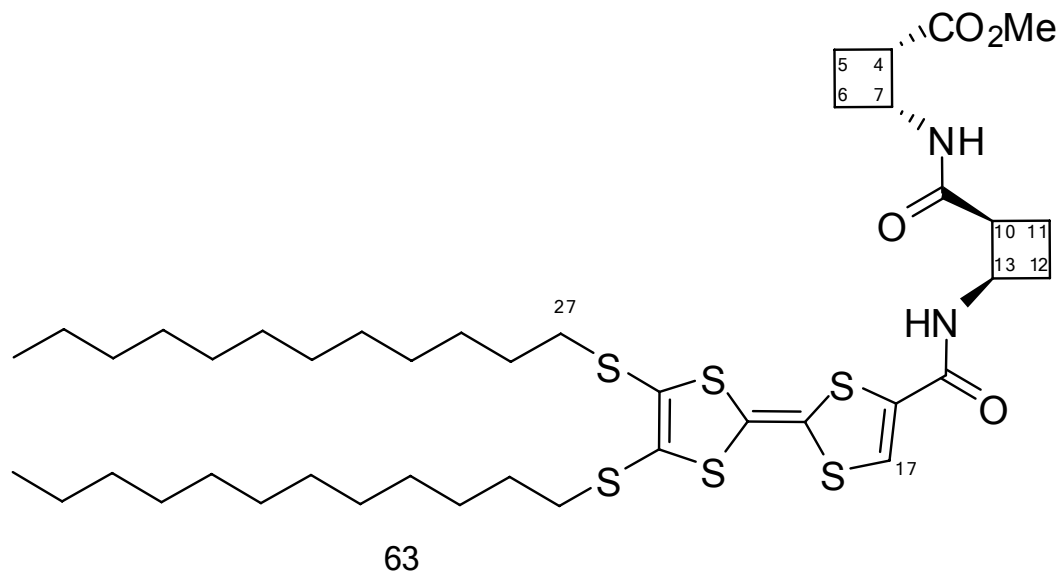


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC editat(360 MHz)

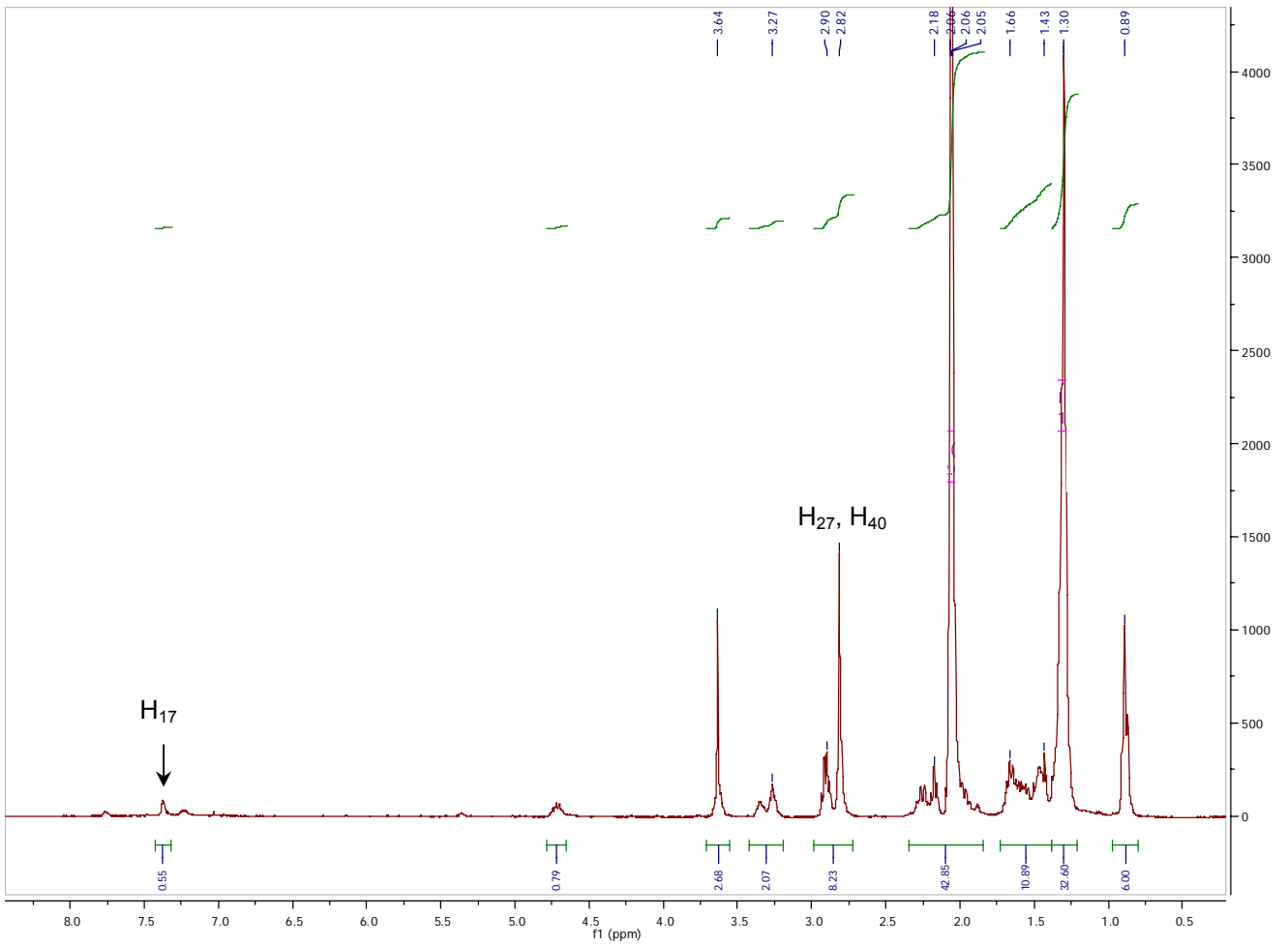


Caracterització cdel  $\beta$ -dipèptid *bis*(ciclobutànic)-TTF derivat 63

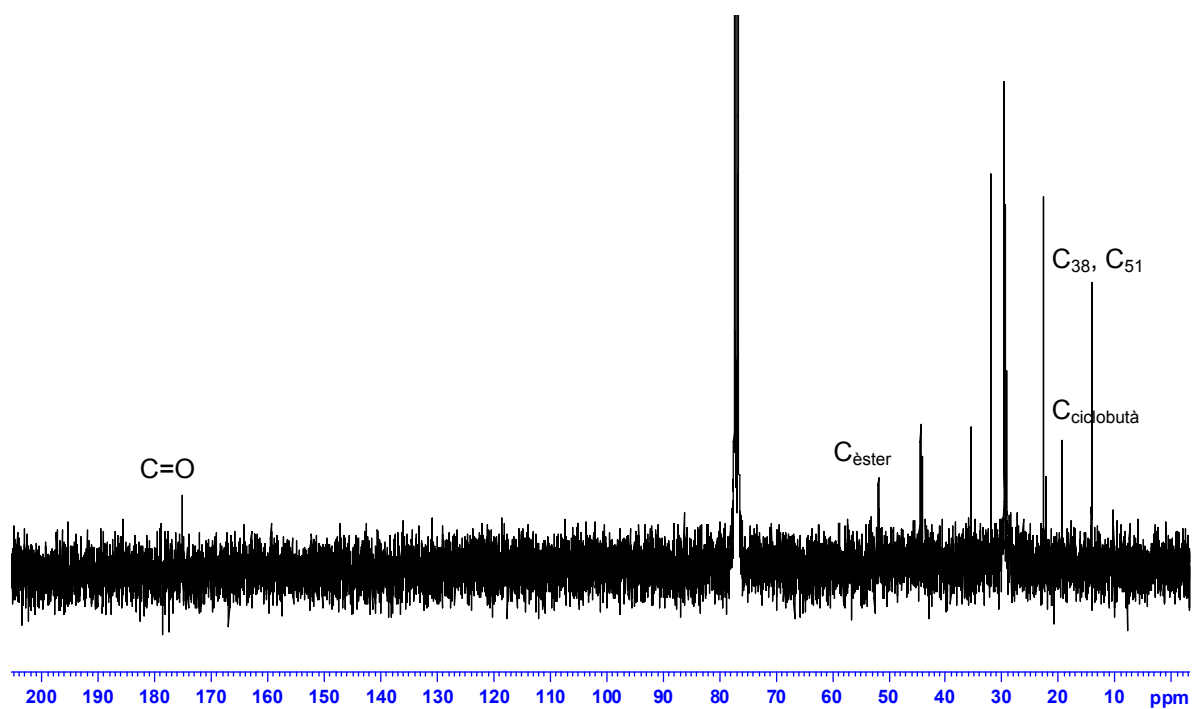
$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz- $\text{CDCl}_3$ )



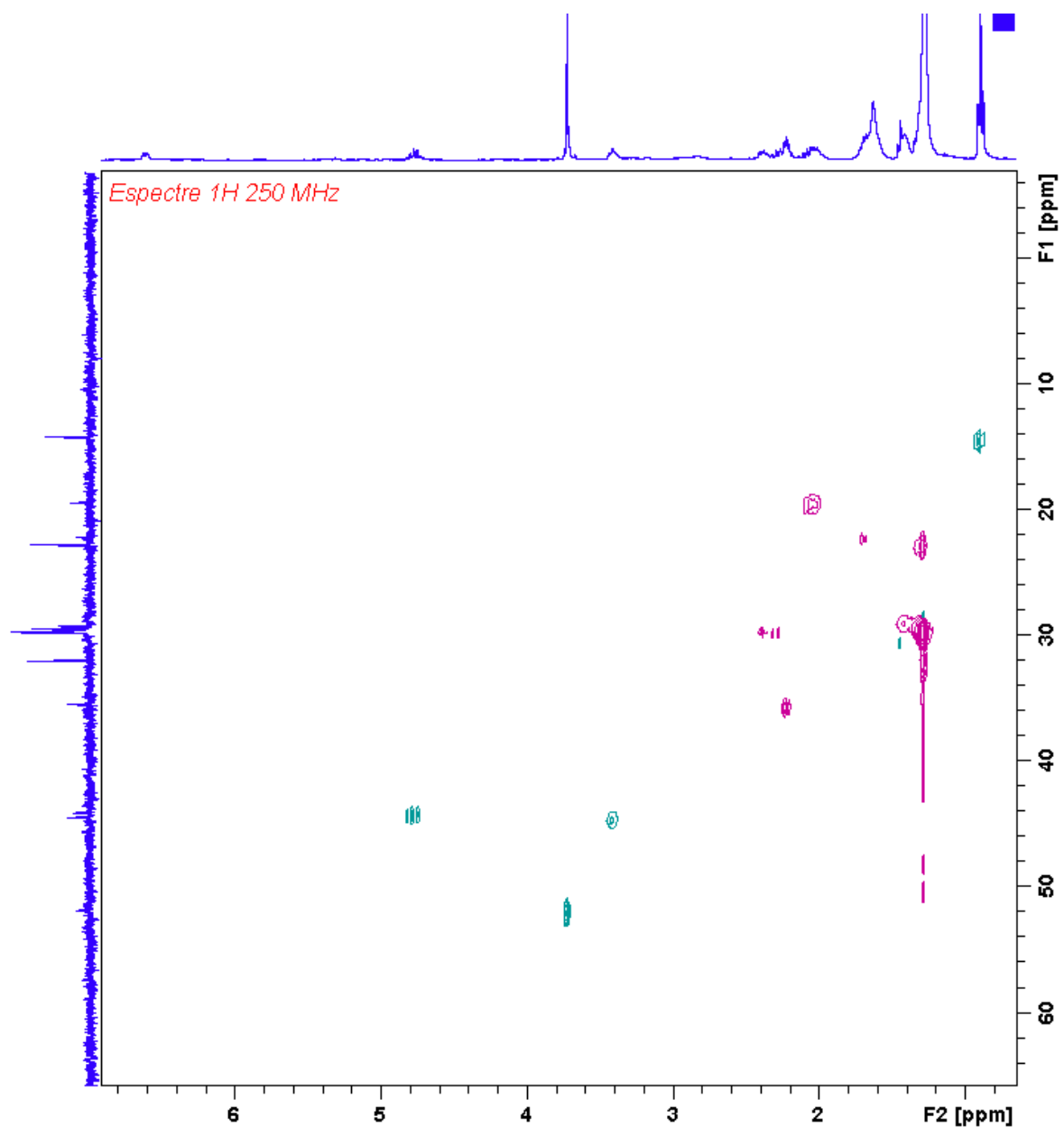
**$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz-acetona)**

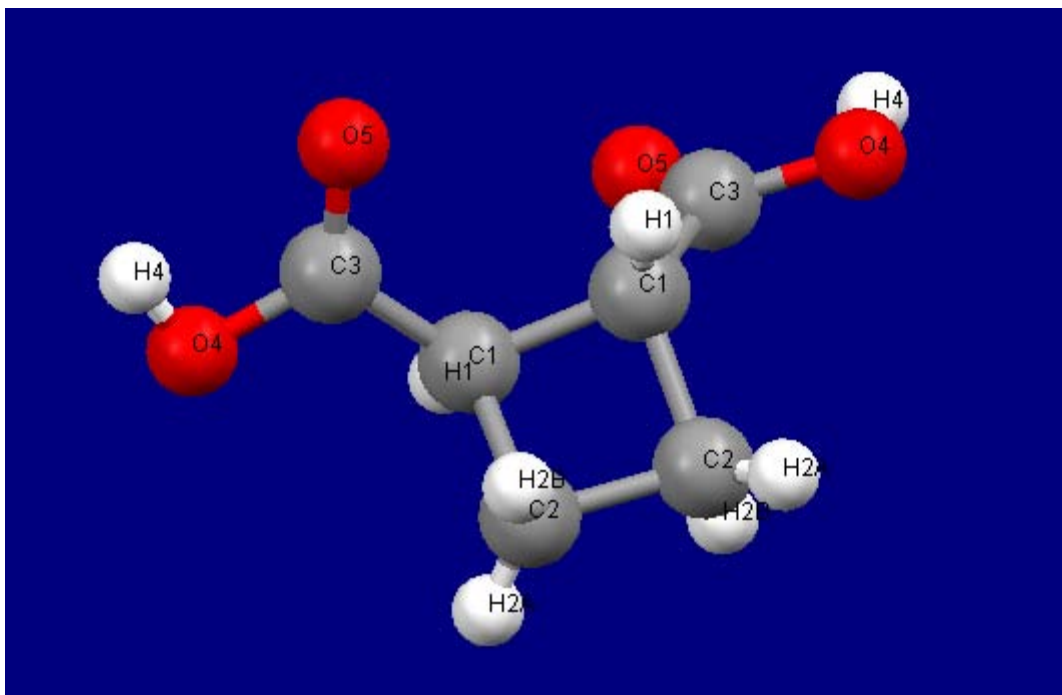


$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz- $\text{CDCl}_3$ )



**$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC editat (250 MHz- $\text{CDCl}_3$ )**



1. Diàcid *trans* 1,2-ciclobutancarboxílic, 31Estructura del diàcid *trans* 1,2-diclobutancarboxílic, 31

<b>Empirical formula</b>	<b>C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub></b>
<b>Formula weight</b>	144.12
<b>Temperature</b>	273(2) K
<b>Wavelength</b>	0.71073 Å
<b>Cristal system</b>	C 22 21
<b>Unit cell dimensions</b>	a= 5.4053(14) Å    α= 90° b= 10.762(3) Å    β= 90° c= 12.073(3) Å    γ= 90°

Annex 4: Dades cristal·logràfiques

<b>Volume</b>	702.3(3) Å <sup>3</sup>
<b>Z, calculated density</b>	4, 1.363 mg/m <sup>3</sup>
<b>Absorption coefficient</b>	0.116 mm <sup>-1</sup>
<b>F(000)</b>	304
<b>Crystal size</b>	0.37 x 0.05 x 0.02 mm
<b>Theta range for data collection</b>	3.37 to 28.92°
<b>Limiting indices</b>	-5<=h<=7, -14<=k<=13, -12<=l<=16
<b>Reflections collected/unique</b>	852/516
<b>Refinement method</b>	Full matrix least-squares on F <sup>2</sup>
<b>Data/restraints/parameters</b>	852/0/62
<b>Goodness-of-fit on F<sup>2</sup></b>	0.900
<b>Final R indices [I&gt;2sigma(I)]</b>	R1= 0.0532, wR2= 0.1085
<b>R indices (all data)</b>	R1=0.0894, wR2= 0.1203
<b>Absolute structure parameter</b>	2(3)
<b>Largest diff. Peak and hole</b>	0.256 and -0.118 e.Å <sup>-3</sup>

Taula 11. Dades cristal·logràfiques i refinament de l'estructura de l'àcid *trans* 1,2-diciclobutanocarboxílic.

	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U(eq)</b>
<b>C1</b>	0.3703(5)	0.4272(2)	0.2254(2)	0.0425(7)
<b>H1</b>	0.256(5)	0.406(2)	0.277(3)	0.044(8)
<b>C2</b>	0.3983(8)	0.5697(3)	0.2063(3)	0.0750(12)
<b>H2A</b>	0.258(9)	0.613(4)	0.218(4)	0.106(15)
<b>H2B</b>	0.498(6)	0.579(2)	0.126(3)	0.062(9)
<b>C3</b>	0.3235(5)	0.3496(2)	0.12586(19)	0.0419(6)
<b>O4</b>	0.0988(4)	0.3634(2)	0.08767(19)	0.0674(7)
<b>H4</b>	0.119(8)	0.312(3)	0.032(4)	0.107(13)
<b>O5</b>	0.4751(4)	0.2815(2)	0.08518(19)	0.0703(7)

**Taula 12.** Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

	<b>U<sup>11</sup></b>	<b>U<sup>22</sup></b>	<b>U<sup>33</sup></b>	<b>U<sup>23</sup></b>	<b>U<sup>13</sup></b>	<b>U<sup>12</sup></b>
<b>C1</b>	0.0470(15)	0.0454(14)	0.0352(14)	-0.0014(11)	-0.0012(13)	0.0040(12)
<b>C2</b>	0.099(3)	0.0449(15)	0.081(3)	-0.0072(17)	-0.037(3)	0.0129(19)
<b>C3</b>	0.0467(15)	0.0445(13)	0.0346(14)	-0.0008(12)	0.0017(12)	-0.0029(14)
<b>O4</b>	0.0593(13)	0.0842(15)	0.0588(13)	-0.0317(12)	-0.0093(11)	0.0078(11)
<b>O5</b>	0.0735(14)	0.0889(14)	0.0486(13)	-0.0273(12)	-0.0049(11)	0.0233(12)

**Taula 13.** Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ). The anisotropic displacement factor exponent takes form:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2hka^* b^* U^{12}]$

<b>Atoms</b>	<b>Bond length [<math>\text{\AA}</math>]</b>
<b>C1-C3</b>	1.485(4)
<b>C1-C1</b>	1.523(5)
<b>C1-C2</b>	1.557(4)
<b>C2-C2</b>	1.524(7)
<b>C3-O5</b>	1.205(3)
<b>C3-O4</b>	1.307(3)

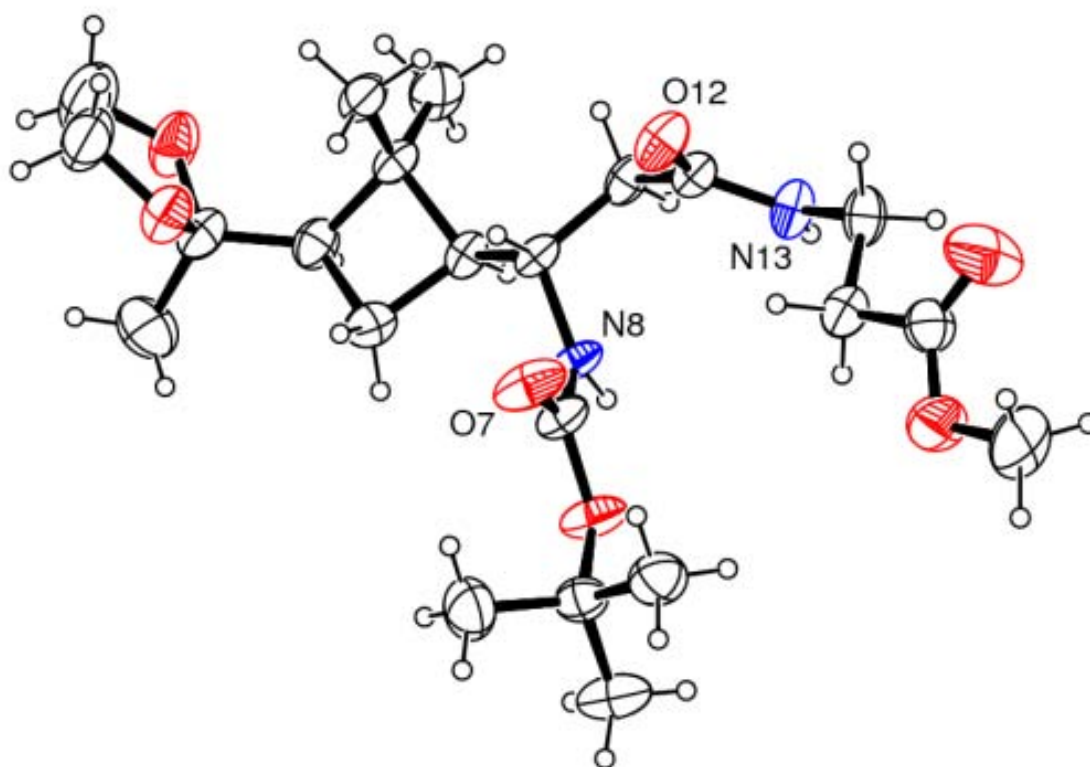
**Taula 14.** Bond lengths [ $\text{\AA}^2$ ]



<b>Atoms</b>	<b>Angles [°]</b>
<b>C3-C1-C1</b>	118.2(3)
<b>C3-C1-C2</b>	116.8(2)
<b>C1-C1-C2</b>	88.18(19)
<b>C2-C2-C1</b>	88.15(17)
<b>O5-C3-O4</b>	123.9(2)
<b>O5-C3-C1</b>	123.8(2)
<b>O4-C3-C1</b>	112.3(2)

**Taula 15.** Angles [°]

2.  $\beta$ -dipèptid 56



Estructura del  $\beta$ -dipèptid 56

<b>Empirical formula</b>	<b>C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub></b>
<b>Formula weight</b>	442.54
<b>Temperature</b>	296(2) K
<b>Wavelength</b>	0.71073 Å
<b>Cristal system, space group</b>	Monoclinic, P1 21/c 1'
<b>Unit cell dimensions</b>	a = 17.681(2) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 15.6166(19) Å $\beta = 103.099(3)^\circ$ c = 9.5623(12) Å $\gamma = 90^\circ$
<b>Volume</b>	2571.6(5) Å <sup>3</sup>

Annex 4: Dades cristal·logràfiques

<b>Z, calculated density</b>	4, 1.143 mg/m <sup>3</sup>
<b>Absorption coefficient</b>	0.085 mm <sup>-1</sup>
<b>F(000)</b>	960
<b>Crystal size</b>	0.39 x 0.07 x 0.04 mm
<b>Theta range for data collection</b>	2.36 to 16.57°
<b>Limiting indices</b>	-23<=h<=23, -10<=k<=21, -12<=l<=12
<b>Reflections collected/unique</b>	6300/1175
<b>Refinement method</b>	Full matrix least-squares on F <sup>2</sup>
<b>Data/restraints/parameters</b>	6300/0/295
<b>Goodnes-of-fit on F<sup>2</sup></b>	0.600
<b>Final R indices [I&gt;2sigma(I)]</b>	R1= 0.3122, wR2= 0.0753
<b>R indices (all data)</b>	R1=0.0434, wR2= 0.0450
<b>Absolute structure parameter</b>	
<b>Largest diff. Peak and hole</b>	0.114 and -0.117 e.Å <sup>-3</sup>

Taula 16. Dades cristal·logràfiques i refinament de l'estructura de l'àcid *trans* 1,2-diciclobutancarboxílic.

*Annex 4: Dades cristal·logràfiques*

	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U(eq)</b>
<b>C19</b>	0.3857(2)	1.1785(2)	0.6751(4)	0.1250(18)
<b>H19A</b>	0.4082	1.1837	0.7760	0.188
<b>H19B</b>	0.3414	1.2157	0.6495	0.188
<b>H19C</b>	0.4234	1.1943	0.6217	0.188
<b>O18</b>	0.36145(15)	1.09090(18)	0.6421(3)	0.0939(10)
<b>C16</b>	0.4160(3)	1.0342(3)	0.6695(4)	0.0729(13)
<b>O17</b>	0.48129(15)	1.05070(19)	0.7208(4)	0.1370(15)
<b>C15</b>	0.38808(18)	0.9445(2)	0.6320(4)	0.0671(11)
<b>H15A</b>	0.3472	0.9456	0.5451	0.081
<b>H15B</b>	0.3663	0.9216	0.7086	0.081
<b>C14</b>	0.45207(19)	0.8865(2)	0.6094(3)	0.0689(12)
<b>H14A</b>	0.4782	0.9132	0.5417	0.083
<b>H14B</b>	0.4898	0.8798	0.6997	0.083
<b>N13</b>	0.42457(19)	0.8028(2)	0.5560(4)	0.0641(10)
<b>H13</b>	0.415(2)	0.792(2)	0.463(4)	0.13(2)
<b>C11</b>	0.4061(2)	0.7428(2)	0.6429(4)	0.0532(11)
<b>O12</b>	0.41585(13)	0.75464(14)	0.7720(3)	0.0741(8)
<b>C10</b>	0.37232(19)	0.6611(2)	0.5705(3)	0.0579(10)
<b>H10A</b>	0.4035	0.6128	0.6140	0.070
<b>H10B</b>	0.3737	0.6630	0.4697	0.070
<b>C9</b>	0.2887(2)	0.6488(2)	0.5845(3)	0.0507(10)
<b>H9</b>	0.2875	0.6505	0.6864	0.061
<b>N8</b>	0.23974(18)	0.71708(19)	0.5096(3)	0.0558(9)
<b>H8</b>	0.2265(15)	0.7211(17)	0.409(3)	0.067(12)
<b>C6</b>	0.2040(2)	0.7737(2)	0.5757(4)	0.0612(12)
<b>O7</b>	0.21420(14)	0.78499(16)	0.7033(3)	0.0897(10)
<b>O5</b>	0.15409(14)	0.82005(16)	0.4751(2)	0.0771(8)
<b>C4</b>	0.1031(2)	0.8836(3)	0.5163(4)	0.0647(12)
<b>C3</b>	0.15124(17)	0.9586(2)	0.5858(3)	0.0884(13)
<b>H3A</b>	0.1827	0.9412	0.6769	0.133
<b>H3B</b>	0.1175	1.0044	0.6000	0.133
<b>H3C</b>	0.1841	0.9779	0.5248	0.133
<b>C2</b>	0.05332(18)	0.9093(2)	0.3710(4)	0.1027(15)
<b>H2A</b>	0.0854	0.9358	0.3146	0.154
<b>H2B</b>	0.0142	0.9490	0.3845	0.154
<b>H2C</b>	0.0290	0.8593	0.3221	0.154
<b>C1</b>	0.05407(18)	0.8461(2)	0.6099(4)	0.1037(15)
<b>H1A</b>	0.0273	0.7965	0.5639	0.155
<b>H1B</b>	0.01609	0.8878	0.6250	0.155
<b>H1C</b>	0.0866	0.8299	0.7006	0.155
<b>C20</b>	0.25601(19)	0.5637(2)	0.5219(3)	0.0541(10)
<b>H20</b>	0.2589	0.5618	0.4208	0.065
<b>C23</b>	0.17290(18)	0.5405(2)	0.5312(3)	0.0682(11)
<b>H23A</b>	0.1338	0.5542	0.4452	0.082
<b>H23B</b>	0.1583	0.5623	0.6164	0.082
<b>C22</b>	0.1977(2)	0.4457(2)	0.5420(4)	0.0656(11)

Annex 4: Dades cristal·logràfiques

<b>H22</b>	0.1912	0.4247	0.4434	0.079
<b>C21</b>	0.2840(2)	0.4755(2)	0.5920(4)	0.0565(11)
<b>C24</b>	0.31410(17)	0.48193(18)	0.7541(3)	0.0750(12)
<b>H24A</b>	0.3208	0.4254	0.7946	0.112
<b>H24B</b>	0.2774	0.5130	0.7948	0.112
<b>H24C</b>	0.3630	0.5114	0.7749	0.112
<b>C25</b>	0.34170(18)	0.42717(19)	0.5248(4)	0.0905(13)
<b>H25A</b>	0.3905	0.4569	0.5448	0.136
<b>H25B</b>	0.3220	0.4236	0.4228	0.136
<b>H25C</b>	0.3490	0.3705	0.5645	0.136
<b>C26</b>	0.1567(3)	0.3834(3)	0.6180(5)	0.0727(12)
<b>C31</b>	0.07293(19)	0.3702(2)	0.5434(4)	0.1178(17)
<b>H31A</b>	0.0498	0.3294	0.5960	0.177
<b>H31B</b>	0.0699	0.3493	0.4480	0.177
<b>H31C</b>	0.0457	0.4237	0.5388	0.177
<b>O27</b>	0.15964(14)	0.41092(16)	0.7616(3)	0.0826(8)
<b>C28</b>	0.1735(2)	0.3388(3)	0.8527(4)	0.1114(16)
<b>H28A</b>	0.1275	0.3246	0.8874	0.134
<b>H28B</b>	0.2160	0.3497	0.9345	0.134
<b>C29</b>	0.1935(3)	0.2677(3)	0.7637(6)	0.139(2)
<b>H29A</b>	0.2425	0.2417	0.8105	0.167
<b>H29B</b>	0.1535	0.2240	0.7484	0.167
<b>O30</b>	0.19878(16)	0.30476(19)	0.6332(3)	0.0969(10)

**Taula 17.** Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ).  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{\text{ij}}$  tensor.

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
<b>C19</b>	0.150(4)	0.037(3)	0.195(5)	-0.007(3)	0.052(4)	-0.004(3)
<b>O18</b>	0.094(2)	0.061(2)	0.125(3)	-0.0044(19)	0.020(2)	0.0088(19)
<b>C16</b>	0.072(4)	0.068(4)	0.076(3)	-0.006(3)	0.013(3)	-0.008(3)
<b>O17</b>	0.087(2)	0.075(2)	0.224(4)	-0.045(2)	-0.016(2)	-0.007(2)
<b>C15</b>	0.082(3)	0.058(3)	0.060(3)	0.004(2)	0.013(2)	-0.006(3)
<b>C14</b>	0.090(3)	0.054(3)	0.068(3)	-0.010(2)	0.028(2)	-0.021(3)
<b>N13</b>	0.097(3)	0.049(2)	0.051(3)	-0.007(2)	0.027(2)	-0.014(2)
<b>C11</b>	0.068(3)	0.047(3)	0.047(3)	0.002(2)	0.018(2)	0.007(2)
<b>O12</b>	0.123(2)	0.0669(18)	0.0340(15)	-0.0010(14)	0.0205(16)	0.0019(17)
<b>C10</b>	0.089(3)	0.038(2)	0.051(3)	0.001(2)	0.025(2)	0.005(2)
<b>C9</b>	0.072(3)	0.041(2)	0.040(2)	0.007(2)	0.013(2)	0.012(2)
<b>N8</b>	0.085(3)	0.049(2)	0.032(2)	0.0071(18)	0.009(2)	0.0251(18)
<b>C6</b>	0.084(3)	0.057(3)	0.042(3)	0.009(3)	0.014(3)	0.020(3)
<b>O7</b>	0.137(2)	0.099(2)	0.0308(16)	0.0030(15)	0.0156(17)	0.0528(18)
<b>O5</b>	0.101(2)	0.086(2)	0.0419(17)	0.0043(15)	0.0116(15)	0.0510(17)
<b>C4</b>	0.069(3)	0.061(3)	0.064(3)	-0.003(2)	0.016(3)	0.015(3)
<b>C3</b>	0.089(3)	0.072(3)	0.103(4)	0.000(3)	0.021(3)	0.013(3)
<b>C2</b>	0.110(3)	0.111(4)	0.077(3)	0.006(3)	0.000(3)	0.052(3)
<b>C1</b>	0.097(3)	0.099(4)	0.129(4)	0.013(3)	0.055(3)	0.001(3)
<b>C20</b>	0.074(3)	0.043(3)	0.047(2)	0.001(2)	0.017(2)	0.000(2)
<b>C23</b>	0.074(3)	0.062(3)	0.062(3)	0.002(2)	0.002(2)	0.006(3)
<b>C22</b>	0.082(3)	0.055(3)	0.059(3)	-0.001(2)	0.013(2)	-0.006(3)
<b>C21</b>	0.073(3)	0.040(3)	0.055(3)	0.006(2)	0.011(2)	0.006(2)
<b>C24</b>	0.083(3)	0.066(3)	0.070(3)	0.023(2)	0.008(2)	0.001(2)
<b>C25</b>	0.108(3)	0.056(3)	0.118(4)	0.000(2)	0.046(3)	0.014(3)
<b>C26</b>	0.093(4)	0.053(3)	0.069(3)	0.009(3)	0.012(3)	0.000(3)
<b>C31</b>	0.082(3)	0.122(4)	0.136(4)	-0.009(3)	-0.005(3)	-0.033(3)
<b>O27</b>	0.106(2)	0.067(2)	0.080(2)	0.0079(18)	0.0316(18)	0.0032(17)
<b>C28</b>	0.134(4)	0.089(4)	0.120(5)	0.035(4)	0.048(3)	0.008(4)
<b>C29</b>	0.187(5)	0.083(4)	0.170(6)	0.029(4)	0.088(5)	0.021(4)
<b>O30</b>	0.135(3)	0.049(2)	0.120(3)	0.0085(19)	0.055(2)	0.002(2)

**Taula 18.** Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ). The anisotropic displacement factor exponent takes form:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2hka^* b^* U^{12}]$

<b>Atoms</b>	<b>Bond length [Å]</b>
<b>C19-O18</b>	1.447(3)
<b>O18-C16</b>	1.291(4)
<b>C16-O17</b>	1.176(4)
<b>C16-C15</b>	1.502(5)
<b>C15-C14</b>	1.502(4)
<b>C14-N13</b>	1.447(4)
<b>N13-C11</b>	1.341(4)
<b>C11-O12</b>	1.221(3)
<b>C11-C10</b>	1.508(4)
<b>C10-C9</b>	1.526(3)
<b>C9-N8</b>	1.456(3)
<b>C9-C20</b>	1.518(4)
<b>N8-C6</b>	1.327(4)
<b>C6-O7</b>	1.205(4)
<b>C6-O5</b>	1.358(3)
<b>O5-C4</b>	1.454(4)
<b>C4-C1</b>	1.500(4)
<b>C4-C3</b>	1.510(4)
<b>C4-C2</b>	1.521(4)
<b>C4-C2</b>	1.521(4)
<b>C20-C21</b>	1.561(4)
<b>C23-C22</b>	1.542(4)
<b>C22-C26</b>	1.496(4)
<b>C22-C21</b>	1.563(4)
<b>C21-C24</b>	1.524(4)
<b>C21-C25</b>	1.524(4)
<b>C26-O30</b>	1.426(4)
<b>C26-O27</b>	1.429(4)
<b>C26-C31</b>	1.505(4)
<b>O27-C28</b>	1.411(4)
<b>C28-C29</b>	1.489(5)
<b>C29-O30</b>	1.398(4)

Taula 19. Bond lengths [Å<sup>2</sup>]

<b>Atoms</b>	<b>Angles [°]</b>
<b>C16 O18 C19</b>	115.7(3)
<b>O17 C16 O18</b>	123.5(5)
<b>O17 C16 C15</b>	122.8(5)
<b>O18 C16 C15</b>	113.7(4)
<b>C16 C15 C14</b>	112.3(3)
<b>N13 C14 C15</b>	113.0(3)
<b>C11 N13 C14</b>	121.5(3)
<b>O12 C11 N13</b>	121.5(4)
<b>O12 C11 C10</b>	122.8(4)
<b>N13 C11 C10</b>	115.7(3)
<b>C11 C10 C9</b>	110.9(3)
<b>N8 C9 C20</b>	108.4(3)
<b>N8 C9 C10</b>	110.2(3)
<b>C20 C9 C10</b>	111.5(3)
<b>C6 N8 C9</b>	123.2(3)
<b>O7 C6 N8</b>	127.0(4)
<b>O7 C6 O5</b>	124.3(4)
<b>N8 C6 O5</b>	108.7(3)
<b>C6 O5 C4</b>	121.0(3)
<b>O5 C4 C1</b>	111.8(3)
<b>O5 C4 C3</b>	109.1(3)
<b>C1 C4 C3</b>	112.6(3)
<b>O5 C4 C2</b>	101.5(3)
<b>C1 C4 C2</b>	110.8(3)
<b>C3 C4 C2</b>	110.5(3)
<b>C9 C20 C23</b>	117.9(3)
<b>C9 C20 C21</b>	123.2(3)
<b>C23 C20 C21</b>	88.9(3)
<b>C20 C23 C22</b>	88.2(3)
<b>C26 C22 C23</b>	119.7(3)
<b>C26 C22 C21</b>	126.3(3)
<b>C23 C22 C21</b>	88.7(3)
<b>C24 C21 C25</b>	110.3(3)
<b>C24 C21 C20</b>	112.5(3)
<b>C25 C21 C20</b>	115.7(3)
<b>C24 C21 C22</b>	115.0(3)
<b>C25 C21 C22</b>	115.1(3)
<b>C20 C21 C22</b>	86.6(3)
<b>O30 C26 O27</b>	104.9(3)
<b>O30 C26 C22</b>	108.1(4)
<b>O27 C26 C22</b>	110.8(4)
<b>O30 C26 C31</b>	111.5(4)
<b>O27 C26 C31</b>	108.3(4)
<b>C22 C26 C31</b>	113.1(3)
<b>C28 O27 C26</b>	108.4(3)

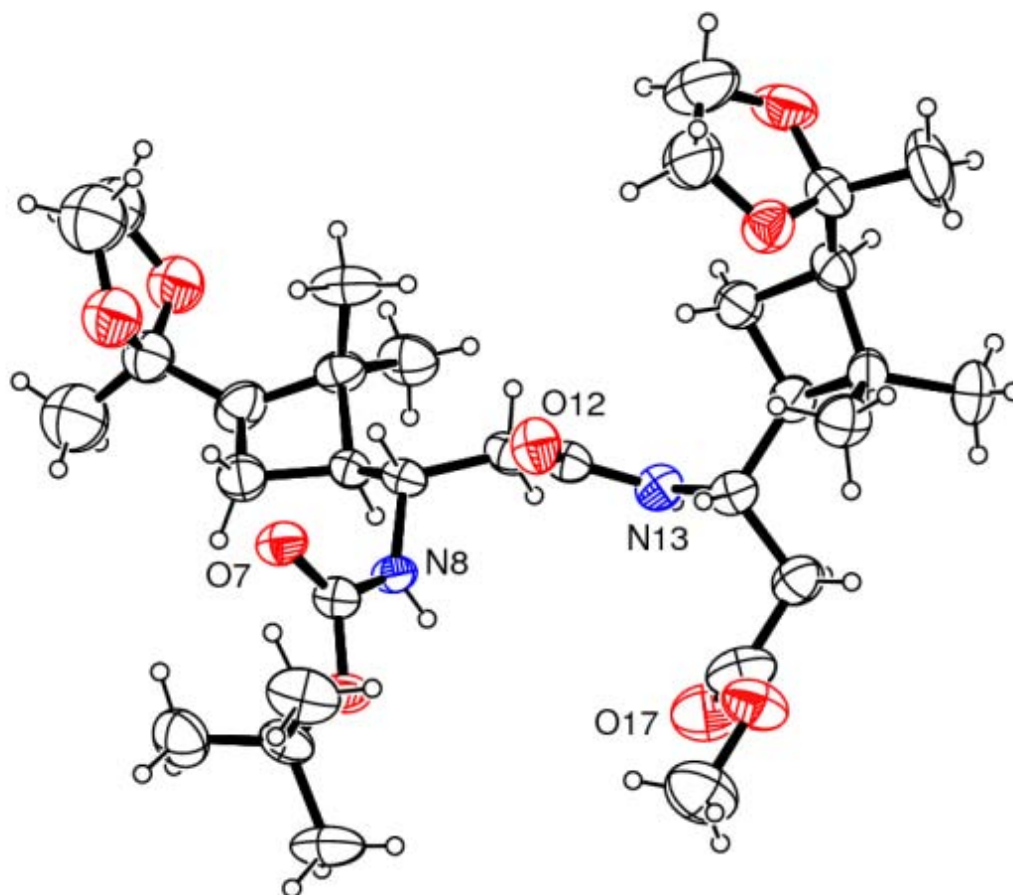


Annex 4: Dades cristal·logràfiques

<b>O27 C28 C29</b>	105.8(4)
<b>O30 C29 C28</b>	105.9(4)
<b>C29 O30 C26</b>	108.0(3)

Taula 20. Angles [°]

**3.  $\beta$ -dipèptid 60**



Estructura del  $\beta$ -dipèptid 60

<b>Empirical formula</b>	C <sub>32</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub>
<b>Formula weight</b>	628.79
<b>Temperature</b>	296(2) K
<b>Wavelength</b>	0.71073 Å
<b>Cristal system, space group</b>	Orthorhombic, P 21 21 21'

Annex 4: Dades cristal·logràfiques

<b>Unit cell dimensions</b>	a= 11.2237(9) Å $\alpha = 90^\circ$ b= 11.3667(10) Å $\beta = 90^\circ$ c= 28.612(2) Å $\gamma = 90^\circ$
<b>Volume</b>	3650.2(5) Å <sup>3</sup>
<b>Z, calculated density</b>	4, 1.144 mg/m <sup>3</sup>
<b>Absorption coefficient</b>	0.084 mm <sup>-1</sup>
<b>F(000)</b>	1368
<b>Crystal size</b>	0.41 x 0.09 x 0.04 mm
<b>Theta range for data collection</b>	2.29 to 15.74°
<b>Limiting indices</b>	-6 ≤ h ≤ 15, -14 ≤ k ≤ 14, -37 ≤ l ≤ 37
<b>Reflections collected/unique</b>	8986/3068
<b>Refinement method</b>	Full matrix least-squares on F <sup>2</sup>
<b>Data/restraints/parameters</b>	8986/50/417
<b>Goodness-of-fit on F<sup>2</sup></b>	0.939
<b>Final R indices [I &gt; 2σ(I)]</b>	R1 = 0.2462, wR2 = 0.2570
<b>R indices (all data)</b>	R1 = 0.0831, wR2 = 0.1873
<b>Absolute structure parameter</b>	
<b>Largest diff. Peak and hole</b>	0.323 and -0.260 e.Å <sup>-3</sup>

Taula 21. Dades cristal·logràfiques i refinament de l'estructura de l'àcid *trans* 1,2-diciclobutancarboxílic.

*Annex 4: Dades cristal·logràfiques*

	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U(eq)</b>
<b>C1</b>	-0.3659(5)	0.4800(6)	0.2351(3)	0.111(2)
<b>H1A</b>	-0.3360	0.4593	0.2654	0.166
<b>H1B</b>	-0.4334	0.5312	0.2384	0.166
<b>H1C</b>	-0.3047	0.5194	0.2177	0.166
<b>C2</b>	-0.5074(5)	0.3073(6)	0.2339(3)	0.115(2)
<b>H2A</b>	-0.5220	0.2336	0.2185	0.172
<b>H2B</b>	-0.5776	0.3554	0.2322	0.172
<b>H2C</b>	-0.4877	0.2932	0.2661	0.172
<b>C3</b>	-0.4286(6)	0.3955(6)	0.1586(2)	0.109(2)
<b>H3A</b>	-0.3590	0.4283	0.1441	0.163
<b>H3B</b>	-0.4934	0.4502	0.1562	0.163
<b>H3C</b>	-0.4496	0.3233	0.1432	0.163
<b>C4</b>	-0.4028(4)	0.3711(5)	0.20970(19)	0.0742(15)
<b>O5</b>	-0.3087(3)	0.2791(3)	0.21240(12)	0.0726(9)
<b>C6</b>	-0.1967(4)	0.2999(4)	0.19772(16)	0.0596(11)
<b>O7</b>	-0.1633(3)	0.3923(3)	0.18020(12)	0.0731(9)
<b>N8</b>	-0.1313(3)	0.2035(3)	0.20350(13)	0.0597(10)
<b>H8</b>	-0.1653	0.1422	0.2150	0.072
<b>C9</b>	-0.0052(4)	0.1954(4)	0.19151(15)	0.0583(12)
<b>H9</b>	0.0256	0.2752	0.1869	0.070
<b>C10</b>	0.0627(4)	0.1392(4)	0.23120(17)	0.0687(13)
<b>H10A</b>	0.0354	0.0587	0.2347	0.082
<b>H10B</b>	0.1464	0.1365	0.2229	0.082
<b>C11</b>	0.0504(4)	0.2010(5)	0.27762(18)	0.0655(13)
<b>O12</b>	0.0366(3)	0.3076(3)	0.28070(11)	0.0823(10)
<b>N13</b>	0.0564(3)	0.1295(3)	0.31466(14)	0.0667(11)
<b>H13</b>	0.0605	0.0551	0.3096	0.080
<b>C14</b>	0.0564(4)	0.1692(4)	0.36269(17)	0.0679(13)
<b>H14</b>	0.0203	0.2476	0.3643	0.081
<b>C15</b>	-0.0173(5)	0.0833(5)	0.39243(19)	0.0849(16)
<b>H15A</b>	0.0145	0.0044	0.3891	0.102
<b>H15B</b>	-0.0121	0.1055	0.4251	0.102
<b>C16</b>	-0.1446(6)	0.0851(5)	0.3771(3)	0.104(2)
<b>O17</b>	-0.1881(5)	0.0163(5)	0.35097(19)	0.1267(16)
<b>O18A</b>	-0.2000(6)	0.1624(9)	0.4049(4)	0.108(3)
<b>C19A</b>	-0.3247(7)	0.1800(14)	0.3939(7)	0.152(6)
<b>H19A</b>	-0.3583	0.2362	0.4152	0.228
<b>H19B</b>	-0.3665	0.1067	0.3967	0.228
<b>H19C</b>	-0.3321	0.2089	0.3625	0.228
<b>O18B</b>	-0.2056(10)	0.1861(8)	0.3746(7)	0.094(5)
<b>C19B</b>	-0.3193(12)	0.1952(17)	0.3510(8)	0.114(7)
<b>H19D</b>	-0.3479	0.2746	0.3530	0.171
<b>H19E</b>	-0.3756	0.1431	0.3655	0.171
<b>H19F</b>	-0.3098	0.1738	0.3187	0.171
<b>C20</b>	0.0096(4)	0.1280(4)	0.14629(14)	0.0608(12)
<b>H20</b>	-0.0254	0.0497	0.1505	0.073
<b>C21</b>	0.1350(4)	0.1125(4)	0.12180(18)	0.0710(14)

Annex 4: Dades cristal·logràfiques

<b>C22</b>	0.0656(5)	0.1207(5)	0.07488(19)	0.0896(17)
<b>H22A</b>	0.0438	0.0427	0.0630	0.108
<b>H22B</b>	0.0367	0.0400	0.0707	0.108
<b>C23</b>	-0.0389(5)	0.1798(5)	0.10047(17)	0.0860(16)
<b>H23A</b>	-0.0372	0.2651	0.0993	0.103
<b>H23B</b>	-0.1165	0.1496	0.0916	0.103
<b>C24</b>	0.1960(6)	-0.0068(5)	0.1305(2)	0.1006(19)
<b>H24A</b>	0.1386	-0.0689	0.1272	0.151
<b>H24B</b>	0.2284	-0.0082	0.1616	0.151
<b>H24C</b>	0.2589	-0.0177	0.1082	0.151
<b>C25</b>	0.2206(5)	0.2117(5)	0.1329(2)	0.106(2)
<b>H25A</b>	0.2365	0.2128	0.1659	0.159
<b>H25B</b>	0.1859	0.2853	0.1237	0.159
<b>H25C</b>	0.2938	0.1998	0.1162	0.159
<b>C26A</b>	0.1385(9)	0.1925(9)	0.0382(4)	0.106(5)
<b>O27A</b>	0.2498(10)	0.1353(13)	0.0298(5)	0.134(5)
<b>C28A</b>	0.354(4)	0.199(4)	0.015(3)	0.53(5)
<b>H28A</b>	0.3693	0.1959	-0.0184	0.633
<b>H28B</b>	0.4257	0.1813	0.0327	0.633
<b>C29A</b>	0.288(2)	0.309(5)	0.031(3)	0.52(5)
<b>H29A</b>	0.3317	0.3378	0.0580	0.626
<b>H29B</b>	0.2990	0.3667	0.0066	0.626
<b>O30A</b>	0.1635(14)	0.3147(9)	0.0438(5)	0.150(5)
<b>C31A</b>	0.0607(11)	0.1779(12)	-0.0055(4)	0.097(5)
<b>H31A</b>	0.0417	0.0962	-0.0096	0.146
<b>H31B</b>	0.1033	0.2060	-0.0323	0.146
<b>H31C</b>	-0.0114	0.2223	-0.0018	0.146
<b>C26B</b>	0.0991(9)	0.1571(7)	0.0241(3)	0.093(4)
<b>O27B</b>	0.2116(8)	0.1054(8)	0.0153(4)	0.112(3)
<b>C28B</b>	0.2734(14)	0.1922(10)	-0.0119(5)	0.136(6)
<b>H28C</b>	0.2571	0.1822	-0.0450	0.163
<b>H28D</b>	0.3587	0.1873	-0.0069	0.163
<b>C29B</b>	0.2243(12)	0.3095(13)	0.0058(7)	0.164(7)
<b>H29C</b>	0.2770	0.3436	0.0290	0.197
<b>H29D</b>	0.2149	0.3648	-0.0198	0.197
<b>O30B</b>	0.1102(9)	0.2806(7)	0.0262(4)	0.121(4)
<b>C31B</b>	0.0119(12)	0.1224(12)	-0.0141(5)	0.162(6)
<b>H31D</b>	0.0069	0.0382	-0.0159	0.242
<b>H31E</b>	0.0391	0.1529	-0.0436	0.242
<b>H31F</b>	-0.0653	0.1543	-0.0072	0.242
<b>C32</b>	0.1857(5)	0.1758(4)	0.38063(16)	0.0681(14)
<b>H32</b>	0.2211	0.0970	0.3798	0.082
<b>C33</b>	0.2172(5)	0.2359(5)	0.42803(16)	0.0763(15)
<b>C34</b>	0.3310(5)	0.2831(5)	0.40326(18)	0.0766(15)
<b>H34</b>	0.3918	0.2217	0.4063	0.092
<b>C35</b>	0.2690(5)	0.2627(5)	0.35577(17)	0.0797(16)
<b>H35A</b>	0.2290	0.3317	0.3435	0.096
<b>H35B</b>	0.3198	0.2268	0.3323	0.096

<b>C36</b>	0.1293(5)	0.3318(5)	0.44162(19)	0.0893(17)
<b>H36A</b>	0.1196	0.3854	0.4160	0.134
<b>H36B</b>	0.1591	0.3737	0.4683	0.134
<b>H36C</b>	0.0538	0.2969	0.4491	0.134
<b>C37</b>	0.2391(6)	0.1523(6)	0.4686(2)	0.115(2)
<b>H37A</b>	0.2377	0.1954	0.4974	0.173
<b>H37B</b>	0.3155	0.1154	0.4649	0.173
<b>H37C</b>	0.1781	0.0931	0.4691	0.173
<b>C38</b>	0.3915(5)	0.3979(6)	0.4133(2)	0.0865(17)
<b>O39</b>	0.4838(4)	0.4142(4)	0.38031(18)	0.1146(15)
<b>C40</b>	0.4629(7)	0.5193(8)	0.3562(3)	0.151(3)
<b>H40A</b>	0.5289	0.5732	0.3610	0.182
<b>H40B</b>	0.4557	0.5039	0.3230	0.182
<b>C41</b>	0.3575(7)	0.5690(8)	0.3731(3)	0.139(3)
<b>H41A</b>	0.3737	0.6451	0.3871	0.166
<b>H41B</b>	0.3011	0.5798	0.3478	0.166
<b>O42</b>	0.3105(4)	0.4930(3)	0.40641(13)	0.0866(11)
<b>C43</b>	0.4420(8)	0.4026(7)	0.4622(2)	0.155(3)
<b>H43A</b>	0.4810	0.3295	0.4692	0.232
<b>H43B</b>	0.3787	0.4155	0.4842	0.232
<b>H43C</b>	0.4986	0.4658	0.4644	0.232
<b>O100</b>	0.2045(5)	0.4779(4)	0.25101(15)	0.1027(13)
<b>H101</b>	0.205(7)	0.502(6)	0.2227(11)	0.154
<b>H102</b>	0.162(6)	0.416(4)	0.249(2)	0.154

**Taula 22.** Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ).  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

Annex 4: Dades cristal·logràfiques

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
<b>C1</b>	0.090(4)	0.088(5)	0.154(6)	-0.048(4)	0.011(4)	0.013(4)
<b>C2</b>	0.058(3)	0.091(4)	0.196(7)	-0.003(4)	0.032(4)	-0.005(4)
<b>C3</b>	0.094(4)	0.108(5)	0.124(5)	0.005(4)	-0.007(4)	0.027(4)
<b>C4</b>	0.053(3)	0.075(4)	0.095(4)	-0.018(3)	-0.001(3)	0.012(3)
<b>O5</b>	0.0467(18)	0.064(2)	0.107(2)	0.0038(17)	0.0116(18)	0.0067(17)
<b>C6</b>	0.056(3)	0.049(3)	0.074(3)	-0.008(2)	0.003(3)	0.004(3)
<b>O7</b>	0.064(2)	0.054(2)	0.102(2)	0.0107(19)	0.0114(19)	0.0040(17)
<b>N8</b>	0.048(2)	0.053(2)	0.078(3)	0.0088(19)	0.0082(19)	-0.001(2)
<b>C9</b>	0.045(2)	0.054(3)	0.076(3)	-0.006(2)	-0.004(2)	-0.002(2)
<b>C10</b>	0.052(3)	0.069(3)	0.085(3)	-0.001(3)	-0.006(3)	0.008(3)
<b>C11</b>	0.053(3)	0.065(3)	0.079(4)	-0.004(3)	-0.001(3)	0.001(3)
<b>O12</b>	0.099(3)	0.059(2)	0.088(2)	-0.0013(19)	-0.008(2)	0.009(2)
<b>N13</b>	0.076(3)	0.051(2)	0.073(3)	-0.003(2)	0.004(2)	-0.003(2)
<b>C14</b>	0.067(3)	0.059(3)	0.078(3)	-0.001(2)	0.011(3)	0.001(3)
<b>C15</b>	0.083(4)	0.085(4)	0.086(4)	0.004(3)	0.016(3)	0.004(3)
<b>C16</b>	0.105(6)	0.065(4)	0.142(6)	-0.023(4)	0.036(5)	-0.018(4)
<b>O17</b>	0.119(4)	0.109(4)	0.152(4)	-0.013(3)	0.016(3)	-0.014(3)
<b>O1A</b>	0.072(4)	0.128(6)	0.125(7)	-0.034(5)	0.000(5)	0.006(4)
<b>C19A</b>	0.107(8)	0.172(9)	0.176(10)	-0.015(8)	0.000(7)	0.022(7)
<b>O18B</b>	0.078(7)	0.084(7)	0.121(9)	-0.011(6)	0.001(6)	0.012(6)
<b>C19B</b>	0.098(10)	0.105(10)	0.139(11)	-0.007(8)	-0.005(8)	0.001(8)
<b>C20</b>	0.048(3)	0.072(3)	0.063(3)	0.004(3)	0.000(2)	0.005(3)
<b>C21</b>	0.058(3)	0.064(3)	0.091(4)	-0.002(3)	0.017(3)	0.008(3)
<b>C22</b>	0.088(4)	0.095(4)	0.085(4)	0.005(3)	0.029(4)	0.017(4)
<b>C23</b>	0.069(3)	0.110(4)	0.079(3)	0.003(3)	0.011(3)	0.014(3)
<b>C24</b>	0.079(4)	0.086(4)	0.137(5)	-0.007(4)	0.010(4)	0.018(4)
<b>C25</b>	0.064(3)	0.087(4)	0.167(6)	-0.021(4)	0.034(4)	-0.015(3)
<b>C32</b>	0.068(3)	0.064(3)	0.072(3)	0.001(3)	0.008(3)	0.010(3)
<b>C33</b>	0.079(4)	0.090(4)	0.059(3)	0.011(3)	-0.002(3)	0.014(3)
<b>C34</b>	0.064(3)	0.085(4)	0.081(4)	0.012(3)	-0.009(3)	0.017(3)
<b>C35</b>	0.072(3)	0.104(4)	0.063(3)	-0.008(3)	0.006(3)	0.001(3)
<b>C36</b>	0.089(4)	0.097(4)	0.082(4)	-0.016(3)	0.014(3)	0.003(3)
<b>C37</b>	0.129(6)	0.120(5)	0.096(4)	0.046(4)	-0.019(4)	0.008(4)
<b>C38</b>	0.070(4)	0.105(5)	0.085(4)	0.007(3)	-0.016(3)	0.006(4)
<b>O39</b>	0.058(2)	0.120(4)	0.165(4)	0.009(3)	-0.001(3)	0.000(3)
<b>C40</b>	0.103(6)	0.132(7)	0.218(9)	0.050(7)	0.053(6)	0.013(5)
<b>C41</b>	0.105(6)	0.143(7)	0.168(7)	0.067(6)	0.006(6)	0.020(5)
<b>O42</b>	0.088(3)	0.083(3)	0.089(3)	0.007(2)	0.007(2)	0.005(2)
<b>C43</b>	0.181(8)	0.167(7)	0.116(5)	0.019(5)	-0.086(6)	-0.014(6)
<b>O100</b>	0.104(3)	0.077(3)	0.126(3)	-0.001(2)	0.002(3)	0.007(3)

**Taula 23.** Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ ). The anisotropic displacement factor exponent takes form:  $-2\pi^2 [h^2a^{*2}U^{11} + \dots + 2hka^*b^*U^{12}]$

<b>Atoms</b>	<b>Bond length [Å]</b>
<b>C1 C4</b>	1.493(7)
<b>C2 C4</b>	1.545(8)
<b>C3 C4</b>	1.516(8)
<b>C4 O5</b>	1.488(6)
<b>O5 C6</b>	1.347(5)
<b>C6 O7</b>	1.222(5)
<b>C6 N8</b>	1.330(6)
<b>N8 C9</b>	1.459(5)
<b>C9 C10</b>	1.509(6)
<b>C9 C20</b>	1.513(6)
<b>C10 C11</b>	1.509(7)
<b>C11 O12</b>	1.224(6)
<b>C11 N13</b>	1.337(6)
<b>N13 C14</b>	1.446(6)
<b>C14 C15</b>	1.537(7)
<b>C14 C32</b>	1.541(7)
<b>C15 C16</b>	1.495(9)
<b>C16 O17</b>	1.188(7)
<b>C16 O18B</b>	1.338(3)
<b>C16 O18A</b>	1.338(3)
<b>O18A C19A</b>	1.449(3)
<b>O18B C19B</b>	1.448(3)
<b>C20 C23</b>	1.537(6)
<b>C20 C21</b>	1.582(6)
<b>C21 C25</b>	1.516(7)
<b>C21 C24</b>	1.539(8)
<b>C21 C22</b>	1.555(7)
<b>C22 C23</b>	1.537(7)
<b>C22 C26B</b>	1.556(9)
<b>C22 C26A</b>	1.561(9)
<b>C26A O30A</b>	1.426(5)
<b>C26A O27A</b>	1.430(5)
<b>C26A C31A</b>	1.533(5)
<b>O27A C28A</b>	1.442(5)
<b>C28A C29A</b>	1.526(5)
<b>C29A O30A</b>	1.446(5)
<b>C26B O30B</b>	1.410(5)
<b>C26B O27B</b>	1.415(5)
<b>C26B C31B</b>	1.521(5)
<b>O27B C28B</b>	1.435(5)
<b>C28B C29B</b>	1.529(5)
<b>C29B O30B</b>	1.445(5)
<b>C32 C35</b>	1.535(7)



<b>C32 C33</b>	1.559(7)
<b>C33 C36</b>	1.520(7)
<b>C33 C37</b>	1.521(7)
<b>C33 C34</b>	1.556(7)
<b>C34 C38</b>	1.499(8)
<b>C34 C35</b>	1.544(7)
<b>C38 O39</b>	1.413(7)
<b>C38 O42</b>	1.426(7)
<b>C38 C43</b>	1.512(8)
<b>O39 C40</b>	1.400(8)
<b>C40 C41</b>	1.398(10)
<b>C41 O42</b>	1.389(8)

Taula 24. Bond lengths [ $\text{\AA}^2$ ]

<b>Atoms</b>	<b>Angles [°]</b>
O5 C4 C1	111.2(4)
O5 C4 C3	108.3(4)
C1 C4 C3	111.7(5)
O5 C4 C2	100.7(4)
C1 C4 C2	112.4(5)
C3 C4 C2	111.9(5)
C6 O5 C4	121.5(4)
O7 C6 N8	126.1(4)
O7 C6 O5	124.4(4)
N8 C6 O5	109.4(4)
C6 N8 C9	124.0(4)
N8 C9 C10	109.8(4)
N8 C9 C20	109.8(4)
C10 C9 C20	111.9(4)
C11 C10 C9	114.8(4)
O12 C11 N13	123.4(5)
O12 C11 C10	122.4(5)
N13 C11 C10	114.2(5)
C11 N13 C14	124.3(4)
N13 C14 C15	109.1(4)
N13 C14 C32	109.4(4)
C15 C14 C32	110.7(4)
C16 C15 C14	110.1(5)
O17 C16 O18B	108.7(10)
O17 C16 O18A	128.0(7)
O17 C16 C15	124.6(5)
O18B C16 C15	121.1(7)
O18A C16 C15	106.2(6)
C16 O18A C19A	114.2(9)
C16 O18B C19B	122.5(13)
C16 O18B C19B	122.5(13)
C9 C20 C21	122.2(4)
C23 C20 C21	88.8(3)
C25 C21 C24	109.8(5)
C25 C21 C22	117.0(5)
C24 C21 C22	114.5(5)
C25 C21 C20	112.9(4)
C24 C21 C20	114.9(4)
C22 C21 C20	86.0(4)
C23 C22 C21	89.8(4)
C23 C22 C26B	120.8(5)
C21 C22 C26B	134.5(6)
C23 C22 C26A	119.4(6)

Annex 4: Dades cristal·logràfiques

<b>C21 C22 C26A</b>	110.5(6)
<b>C20 C23 C22</b>	88.2(4)
<b>O30A C26A O27A</b>	106.8(10)
<b>O30A C26A C31A</b>	108.1(7)
<b>O27A C26A C31A</b>	108.1(7)
<b>30A C26A C22</b>	122.5(10)
<b>O27A C26A C22</b>	109.5(8)
<b>C31A C26A C22</b>	101.1(8)
<b>C26A O27A C28A</b>	122(2)
<b>O27A C28A C29A</b>	86(3)
<b>O30A C29A C28A</b>	126(4)
<b>C26A O30A C29A</b>	97(3)
<b>O30B C26B O27B</b>	110.0(8)
<b>O30B C26B C31B</b>	110.1(6)
<b>O27B C26B C31B</b>	109.7(6)
<b>O30B C26B C22</b>	104.4(7)
<b>O27B C26B C22</b>	105.8(7)
<b>C31B C26B C22</b>	116.6(9)
<b>C26B O27B C28B</b>	104.1(9)
<b>O27B C28B C29B</b>	104.2(10)
<b>O30B C29B C28B</b>	104.7(11)
<b>C26B O30B C29B</b>	106.8(9)
<b>C35 C32 C14</b>	116.8(4)
<b>C35 C32 C33</b>	89.0(4)
<b>C14 C32 C33</b>	121.6(4)
<b>C36 C33 C37</b>	111.0(5)
<b>C36 C33 C34</b>	113.7(5)
<b>C37 C33 C34</b>	115.5(5)
<b>C36 C33 C32</b>	112.9(4)
<b>C37 C33 C32</b>	115.2(5)
<b>C34 C33 C32</b>	86.6(4)
<b>C38 C34 C35</b>	120.2(5)
<b>C38 C34 C33</b>	125.8(5)
<b>C35 C34 C33</b>	88.8(4)
<b>C32 C35 C34</b>	87.9(4)
<b>O39 C38 O42</b>	106.0(5)
<b>O39 C38 C34</b>	108.6(5)
<b>O42 C38 C34</b>	110.2(5)
<b>O39 C38 C43</b>	109.8(6)
<b>O42 C38 C43</b>	109.9(6)
<b>C34 C38 C43</b>	112.2(5)
<b>C40 O39 C38</b>	108.6(5)
<b>C41 C40 O39</b>	108.4(7)
<b>O42 C41 C40</b>	107.9(7)
<b>C41 O42 C38</b>	108.9(5)

Taula 25 Angles [°]