

8. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES.

8.1. Consideraciones generales sobre los procedimientos experimentales.

Espectroscopía y espectrometría.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) han sido registrados en el Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona. Se han utilizado los siguientes aparatos:

-Dos equipos Bruker, modelos AC 250 y Avance 250, para los espectros de ^1H a 250 MHz y de ^{13}C a 62.5 MHz.

-Un equipo Bruker, modelo ARX 400, para los espectros de ^1H a 400 MHz y los espectros de nOe diferencial.

-Un equipo Bruker, modelo Avance 500, para los espectros de ^1H a 500 MHz y los espectros de nOe diferencial.

Si no se indica lo contrario, en la descripción de los productos obtenidos, los espectros de RMN de éstos han sido registrados a 250 MHz.

Los desplazamientos químicos se dan en ppm, utilizando el propio disolvente como referencia interna:

CDCl ₃ :	δ= 7.24 y 77.00 ppm para ¹ H y ¹³ C, respectivamente
Acetona- <i>d</i> ₆ :	δ=2.04 y 29.80 ppm para ¹ H y ¹³ C, respectivamente
CD ₃ OD:	δ=3.35 y 49.00 ppm para ¹ H y ¹³ C, respectivamente
DMSO- <i>d</i> ₆	δ=2.49 y 39.70 ppm para ¹ H y ¹³ C, respectivamente

Las abreviaturas utilizadas para designar la multiplicidad de las señales han sido:

s	singlete
s.a.	singlete ancho
d	doblete
dd	doble doblete
t	triplete
m	multiplete
a.c.	absorción compleja

Los espectros de infrarrojo (IR), tanto en KBr como en film, han sido registrados con un espectrofotómetro IR, modelo NICOLET 5ZDX, con transformada de Fourier y con un espectrofotómetro Bruker Tensor 27, modelo Golden Gate. Se ha utilizado la abreviatura b.a. para designar una banda ancha en el espectro.

Los espectros de masas (EM) han sido registrados en el Servei d'Anàlisi Química de esta Universidad. Se han efectuado con la técnica de fragmentación por impacto electrónico a 70 e.V.

Los espectros de masas de alta resolución han sido registrados en el Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Córdoba. Se han efectuado con la técnica de fragmentación por impacto electrónico a 70 e.V.

Los espectros de masas de alta resolución (por FAB⁺) y MALDI han sido registrados por el grupo del Profesor Nielsen, en el Dept. Med. Biochem. & Genetics, The Panum Institute (Universidad de Copenague).

Los análisis de difracción de rayos X se han realizado en el Servei de Difracció de Raigs X de la Universitat Autònoma de Barcelona. Se ha utilizado un difractor del modelo Enraf Nonius CAD4 con una radiación $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda=0.71069$).

Los espectros de dicroísmo circular (DC) han sido registrados mediante un espectropolarímetro modelo JASCO J-715.

Cromatografía.

Las cromatografías en capa fina (CCF) se han realizado sobre cromatofolios Alugram Sil G/UV₂₅₄ de 0.25 mm de grosor o bien sobre cromatofolios de gel de sílice Baker[®] IB2-F. Los reveladores utilizados han sido:

- irradiación con lámpara de UV con una longitud de onda de 254 nm.
- pulverizando el cromatofolio con una solución de KMnO_4 , KOH y H_2O .

Las cromatografías en columna a presión se han realizado utilizando sílica Baker[®] de 240-400 mesh como fase estacionaria, utilizando nitrógeno como gas impelente y con el disolvente o mezcla de disolventes indicados para cada caso.

Análisis elementales.

Los análisis elementales han sido efectuados en el Instituto de Química Bio-orgánica de Barcelona (C.S.I.C.) y el Servei d'Anàlisi Química de la U.A.B.

Utillaje general de laboratorio.

Las rotaciones ópticas específicas $[\alpha]_D$ se han determinado en un polarímetro Propol Automates, modelo Dr. Kermchen, utilizándose una cubeta de 0.5 cm de longitud para realizar las medidas.

Los puntos de fusión han sido determinados en un bloque Kofler de la marca Reicher y no han sido corregidos.

Las hidrogenaciones a escala multigramo se han realizado en un hidrogenador de la casa Parr modelo Parr 3916 EF con motor General Electrics. Las hidrogenaciones a escala miligramo han sido realizadas con un hidrogenador de la casa Trallero & Schlee, modelo Chemipress 80, con toma de muestras.

Las balanzas empleadas fueron: balanza de precisión (hasta diezmilésimas de gramo) de la marca Mettler modelo Toledo AB54 y balanza granatario (hasta la centésima de gramo) de la marca Chyo modelo MK200B.

Las microdestilaciones se han realizado en un microdestilador de bolas giratorias Büchi modelo KRV65/30. Se indicará la temperatura del horno en cada caso.

Materiales.

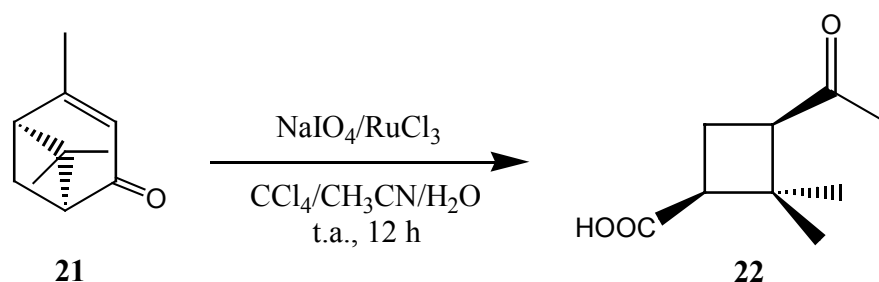
Los reactivos, (-)- α -pineno (97% ee) y (-)-verbenona (95% ee), fueron proporcionados por Aldrich y se utilizaron sin purificación adicional.

Los disolventes han sido utilizados directamente o bien se han purificado por metodologías estándar, descritas en: *Vogel's, Textbook of Practical Organic Chemistry*. Ed. Longman Scientific & Technical. UK, **1989**.

8.2. Síntesis de los aldehídos 31, 46, 54, 61, 71.

8.2.1. Síntesis del (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutanocarbaldehído, 61.

8.2.1.1. Obtención del ácido (1*S*,3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxílico, 22.

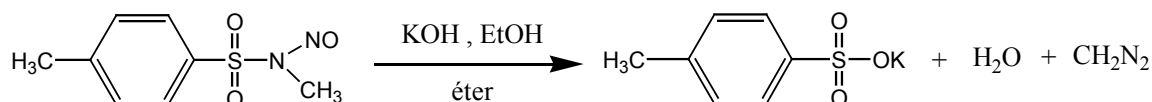


En un balón de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética se disuelven 2 mL de (-)-verbenona (**21**) (13 mmoles), en 106 mL de una mezcla de los siguientes disolventes CCl₄/CH₃CN/H₂O en una proporción 2:2:3. Seguidamente se adicionan 11.4 g de NaIO₄ (54 mmoles) y 68 mg de RuCl₃·nH₂O hidratado. El sistema se mantiene con agitación durante 12 horas a temperatura ambiente.

Pasado este tiempo se agregan a la mezcla 100 mL de éter y se agita durante 5 minutos. Se coloca la mezcla en un embudo de separación, se separa la fase orgánica y, a continuación, se hacen varias extracciones con éter, se juntan las fases orgánicas, se secan sobre MgSO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se diluye con unos 50 mL de éter, se filtra sobre *Celite* y, finalmente, se vuelve a concentrar. El crudo de reacción posee un mayor peso al que debería obtenerse teóricamente, debido a derivados del rutenio que lo impurifican. El crudo de reacción se utiliza directamente en el paso siguiente.

Datos físicos y espectroscópicos⁵⁶ del producto 22:

- $[\alpha]_D = -34.1$ ($c=1.53$, MeOH). (Lit.⁵⁶ $[\alpha]_D = +18.2$ ($c=1.4$, CHCl_3)).
- IR (film): 3400-3000 (b.a., ácido), 2952, 1708 ($\text{C}=\text{O}_{\text{ácido}}$), 1370 cm^{-1} .
- ¹H RMN (CDCl_3): 0.95 (s, 3H, *c*-2- CH_3), 1.44 (s, 3H, *t*-2- CH_3), 1.90 (ddd, $J_{4a,4b}=11.7 \text{ Hz}$, $J_{4a,3}=8.1 \text{ Hz}$, $J_{4a,1}=7.7 \text{ Hz}$, 1H, H_{4a}), 2.06 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}-$), 2.62 (ddd, $J_{4a,4b}=11.7 \text{ Hz}$, $J_{4b,3}=J_{4b,1}=10.9 \text{ Hz}$, 1H, H_{4b}), 2.81 (dd, $J_{3,4b}=10.9 \text{ Hz}$, $J_{3,4a}=8.1 \text{ Hz}$, 1H, H_3), 2.90 (dd, $J_{1,4b}=10.9 \text{ Hz}$, $J_{1,4a}=7.7 \text{ Hz}$, 1H, H_1).

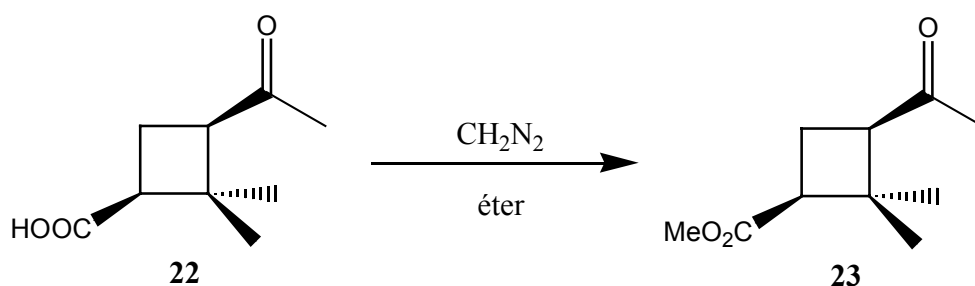
8.2.1.2. Preparación de diazometano.

En un erlenmeyer de 250 mL de capacidad se disuelven 10 g (47 mmoles) de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida en 140 mL de éter. Se enfría la solución hasta 0 °C y se añaden 1.9 g (33 mmoles) de KOH disueltos en 47 mL de etanol 96%. Se deja el sistema reposando durante 5-10 minutos a 0 °C, procediendo luego, a la destilación de la solución etérea de diazometano en un baño de agua a 60 °C, en ausencia de esmerilados y de superficies rugosas, para evitar, la descomposición del diazometano.

Para valorar la concentración en diazometano de la solución resultante, se disuelven 200 mg (1.6 mmoles) de ácido benzoico en 10 mL de éter anhidro y se añaden 2 mL de la solución preparada de diazometano. A continuación se valora el exceso de ácido benzoico con NaOH 0.1 N utilizando fenoftaleína como indicador.

⁵⁶ Los datos coinciden con los descritos en: Webster, F.X.; Rivas-Enterrios, J.; Silverstein, R.M. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 689.

8.2.1.3. Obtención de (1*S*,3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de metilo, **23**.



Se disuelven 1.1 g (6.5 mmoles) del ácido (1*S*,3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxílico, **22**, en 82 mL de éter y se colocan en un erlenmeyer de 250 mL de capacidad. A continuación se adiciona la solución etérea de diazometano, recientemente destilada, manteniendo la temperatura a 0 °C. Una vez añadido todo el CH₂N₂ se deja agitar la solución a temperatura ambiente durante 1 hora.

Transcurrido este tiempo se elimina el exceso de diazometano añadiendo una punta de espátula de ácido benzoico, dejando agitar el sistema hasta observar la desaparición del color amarillo. Se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite que se cromatografía en columna a presión sobre sílica Baker[®] eluyendo con una mezcla AcOEt/hexano (1:3). Finalmente se obtienen 1.17 g (98% de rdto) de un aceite correspondiente a (1*S*,3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de metilo, **23**.

Datos físicos y espectroscópicos del producto **23**:

- $[\alpha]_D = -7.1$ (c=0.28, MeOH).
- **IR** (film): 2993, 2875, 1736 (C=O_{éster}), 1708 (C=O_{cetona}), 1462, 1357, 1183 cm⁻¹.
- **¹H RMN** (acetona-*d*₆): 0.81 (s, 3H, *c*-2-CH₃), 1.42 (s, 3H, *t*-2-CH₃), 1.78 (ddd, J_{4a,4b}=11.0 Hz, J_{4a,1}=8.0 Hz, J_{4a,3}=7.7 Hz, 1H, H_{4a}), 2.51 (ddd, J_{4a,4b}=11.0 Hz, J_{4b,1}=J_{4b,3}=10.9 Hz, 1H, H_{4b}), 2.84 (dd, J_{1,4a}=8.0 Hz, J_{1,4b}=10.9 Hz, 1H, H₁), 3.0 (dd, J_{3,4b}=10.9 Hz, J_{3,4a}=7.7 Hz, 1H, H₃).

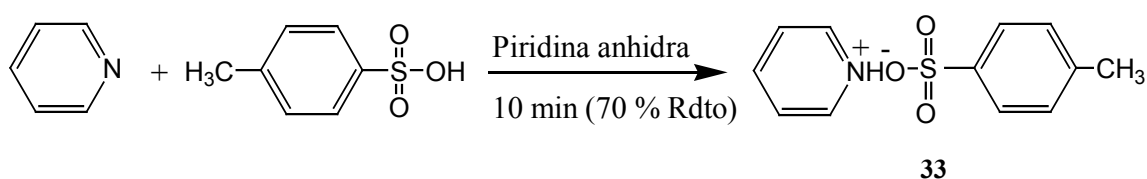
• ^{13}C RMN (acetona- d_6): 18.27 (*c*-2- CH_3), 19.29 (C_4), 30.09, 30.21 (2C, *t*-2- CH_3 , CH_3), 44.83 (C_2), 45.36 (C_1), 51.27 (CH_3 éster), 53.06 (C_3), 172.85 (CO_2Me), 206.08 (COCH_3).

• **Análisis elemental:**

Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C: 65.19 % H: 8.75 %

Experimental: C: 64.97 % H: 9.02 %

8.2.1.4. Obtención de *p*-toluensulfonato de piridinio, 33.



En un balón de 25mL provisto de agitación magnética, se colocan 7.0 g del ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (37 mmoles). A continuación se añaden 15 mL de piridina anhidra (186 mmoles) y se deja el sistema con agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se elimina el exceso de piridina a presión reducida. Se obtienen cristales de un producto higroscópico, los cuales se purifican por cristalización con acetona para dar 6.4 g de un sólido blanco correspondiente a *p*-toluensulfonato de piridinio (PPTS), **33** (70% de rdto).

Datos físicos y espectroscópicos del producto 33:

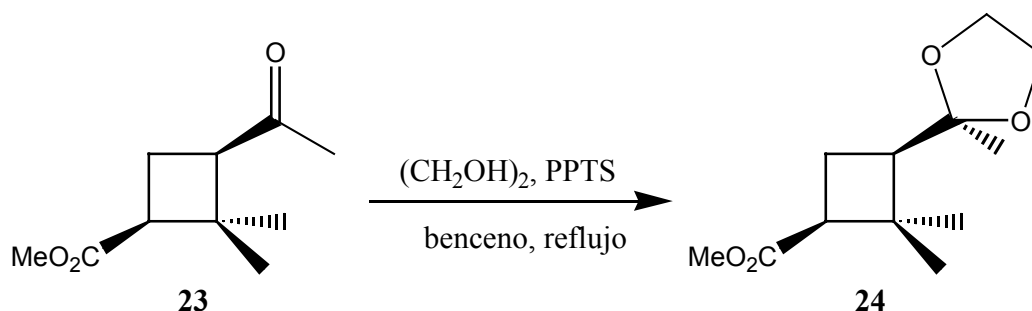
• **Punto de fusión:** 118°C (acetona).

• **IR** (film): 3200-2400 (N- $\text{H}_{\text{ácido}}$), 3065, 2875 (ArC-H_{st}), 1631, 1602, 1539, 1483 (ArC-C), 1230, 1202, 1173 (ArSO_3^-), 1124, 1040, 1012, 815, 739, 681, 562 cm^{-1} .

• **^1H RMN** (CDCl_3): 2.34 (s, 3H, CH_3), 7.17 (d, $J_{3',2'}=8.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{5'}$ y $\text{H}_{3'}$), 7.82 (d, $J_{2',3'}=J_{5',6'}=8.0$ Hz, 2H, $\text{H}_{2'}$ y $\text{H}_{6'}$), 7.94 (dd, $J_{3,4}=J_{5,4}=8.0$ Hz, $J_{3,2}=J_{5,6}=6.6$ Hz, 2H, H_3 y H_5), 8.41 (t, $J_{4,3}=J_{4,5}=8.0$ Hz, 1H, H_4), 8.99 (d, $J_{2,3}=J_{6,5}=6.6$ Hz, 2H, H_2 y H_6).

- ^{13}C RMN (CDCl_3): 21.24 (CH_3), 125.91 (2C, C_2 y C_6), 127.14, 128.85 (2C+2C, C_3 y C_5 , C_3 y C_5), 140.23, 141.97 (2C, C_1 y C_4), 142.11 (2C, C_2 y C_6), 145.64 (C_4).

8.2.1.5. Obtención de (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutan-1-carboxilato de metilo, **24**.



En un balón de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética se disuelven 972 mg (5.3 mmoles) de (1*S*,3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de metilo, **23** en 170 mL de benceno anhidro. A continuación se añaden 2 mL de etilenglicol (2.3 g, 37.6 mmoles) y 209 mg (0.8 mmoles) de *p*-toluensulfonato de piridinio, **33**. La mezcla se calienta a temperatura de reflujo, con separación azeotrópica de agua por medio de una trampa de Dean-Stark, hasta que la cetona de partida se ha consumido de manera cuantitativa (aproximadamente 4 horas).

El exceso de disolvente se elimina a presión reducida, añadiéndose a continuación al residuo 240 mL de éter. La fase orgánica se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO_3) y, finalmente, con una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro y el disolvente se evapora al vacío para dar un aceite que se purifica por cromatografía en columna a presión sobre sílica Baker[®] eluyendo con una mezcla pentano/ AcOEt 3:1. De esta manera se obtienen 1.1 g (90% de rdt) de (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutan-1-carboxilato de metilo, **24**.

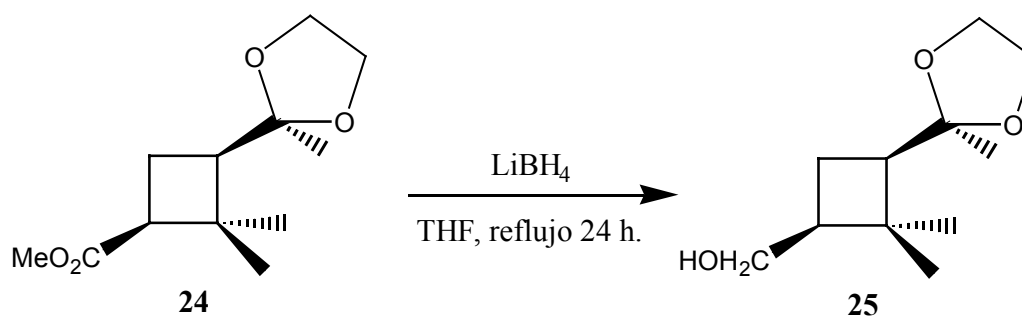
Datos físicos y espectroscópicos del producto 24:

- $[\alpha]_D^{25} = +10.4$ ($c=0.96$, MeOH).
- IR (film): 2985, 2955, 1739 (C=O_{éster}), 1195, 1179, 1159, 1078, 1049 cm^{-1} .
- ^1H RMN (CDCl_3): 1.03 (s, 3H, *c*-2- CH_3), 1.21 (s, 3H, CH_3), 1.24 (s, 3H, CH_3), 1.84-1.91 (m, 1H, H_{4a}), 2.15-2.31 (m, 2H, H_3 , H_{4b}), 2.57-2.64 (m, 1H, H_1), 3.64 (s, 3H, CO_2Me), 3.79, 3.96 (a.c., 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$).
- ^{13}C RMN (acetona- d_6): 20.47 (*c*-2- CH_3), 22.91 (C_4), 26.02 (*t*-2- CH_3), 33.59 (CH_3 _{cetal}), 45.98 (C_2), 48.39 (C_1), 52.05 (CH_3 _{éster}), 53.30 (C_3), 66.41, 68.13 (2C, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 112.07 (C_{cetal}), 175.31 (CO_2Me).

• **Análisis elemental:**

Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$:	C: 63.14 %	H: 8.83 %
Experimental:	C: 62.72 %	H: 8.76 %

8.2.1.6. Obtención de (1*S*,3*R*)-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)-2,2-dimetilciclobutylmetanol, 25.



En un balón de 50 mL de capacidad provisto de agitación magnética se disuelven 1.1 g (4.7 mmoles) de (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutan-1-carboxilato de metilo, **24**, en 16 mL de THF (seco y recientemente destilado) y se agregan 8 mL (16 mmoles) de una solución 2M de LiBH_4 en THF. Se deja el sistema a reflujo durante 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno.

Pasado este tiempo, se deja enfriar la solución hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agrega lentamente MeOH hasta que todo el exceso del reductor se ha consumido. Después se añade agua y, finalmente, se realizan extracciones con AcOEt (4×30 mL). Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentra el disolvente a presión reducida obteniéndose 905 mg (95% de rdt) de (1*S*,3*R*)-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)-2,2-dimetilciclobutilmetanol, **25**, que se purifica por cromatografía en columna a presión eluyendo con AcOEt.

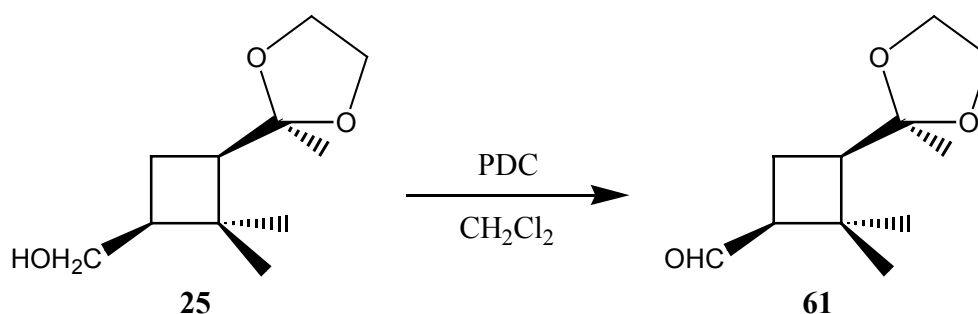
Datos físicos y espectroscópicos del producto 25:

- $[\alpha]_D = -10.9$ (c=1.84, MeOH).
- **IR** (film): 3436 (b.a. del OH), 2952, 2880, 1462, 1369, 1219, 1107, 1072 cm⁻¹.
- **¹H RMN** (CDCl₃): 0.99 (s, 3H, *c*-2-CH₃), 1.06 (s, 3H, CH₃), 1.08 (s, 3H, CH₃), 1.3-1.49 (m, 1H, H_{4a}), 1.62-1.72 (m, 1H, H_{4b}), 1.80-2.03 (m, 2H, H₃, H₁), 3.17 (s.a., OH), 3.31-3.49 (a.c., 2H, -CH₂OH), 3.70, 3.80 (a.c., 4H, -OCH₂CH₂O-).
- **¹³C RMN** (acetona-*d*₆): 17.06 (*c*-2-CH₃), 22.19 (C₄), 23.88 (*t*-2-CH₃), 32.33 (CH₃_{cetal}), 40.82 (C₂), 44.86 (C₁), 50.21 (C₃), 63.16, 64.05 (2C, -OCH₂CH₂O-), 65.79 (-CH₂OH), 110.23 (C_{cetal}).

• Análisis elemental:

Calc. para C ₁₁ H ₂₀ O ₃ :	C: 65.97 %	H: 10.07 %
Experimental:	C: 65.70 %	H: 10.19 %

8.2.1.7. Obtención de (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutancarbaldehído, **61**.



En un balón de 25 mL provisto de agitación magnética se prepara una solución de 1.1 g (5.5 mmoles) de (1*S*,3*R*)-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)-2,2-dimetilciclobutilmetanol, **25**, en 8 mL de CH₂Cl₂ seco y recientemente destilado. Se añaden 2.3 g (5.9 mmoles) de dicromato de piridinio (PDC) y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 horas.

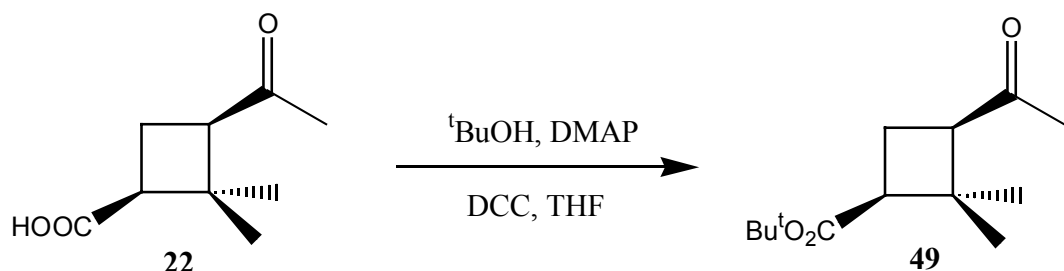
Pasado este tiempo, se agregan tres puntas de espátula de *Florisil* y se deja agitar durante media hora más. A continuación se filtra el crudo de reacción sobre *Celite*, y se lava con éter (50 mL). La fase orgánica se concentra "in vacuo" para dar 0.8 g (74% de rdto) de (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutancarbaldehído, **61**, como un aceite, el cual se usa en el paso siguiente sin purificación adicional.

Datos espectroscópicos del producto **61**:

- **IR** (film): 2982, 2957, 2883, 2713 (C-H_{aldehído}), 1715 (C=O_{aldehído}), 1371, 1089, 1048 cm⁻¹.
- **¹H RMN** (acetona-*d*₆): 1.11 (s, 3H, *c*-2-CH₃), 1.16 (s, 3H, CH₃), 1.32 (s, 3H, CH₃), 1.71-2.36 (m, 3H, H_{4a}, H_{4b}, H₃), 2.65-2.75 (m, 1H, H₁), 3.81 y 3.92 (a.c., 4H, -OCH₂CH₂O-), 9.70 (d, J=1.4 Hz, H_{aldehído}).

8.2.2. Síntesis de (1*S*,3*R*)-3-formil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de metilo, 54.

8.2.2.1. Obtención de (1*S*,3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de *tert*-butilo, 49.



En un balón de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética y corriente de nitrógeno se disuelven 600 mg (3.5 mmoles) del ácido (1*S*,3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxílico, **22**, en 4 mL de THF seco y recientemente destilado. El sistema se enfría a 0 °C. A continuación se añade gota a gota una solución de 0.95 mL (10 mmoles) de ^tBuOH y 43 mg (0.35 mmoles) de DMAP, en 2 mL de THF anhidro. Finalmente se añaden 784 mg (3.8 mmoles) de DCC disueltos en 2 mL de THF anhidro. Esta última adición se realiza también a 0 °C, dejando evolucionar el sistema hasta llegar a temperatura ambiente y manteniendo la agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, durante una noche.

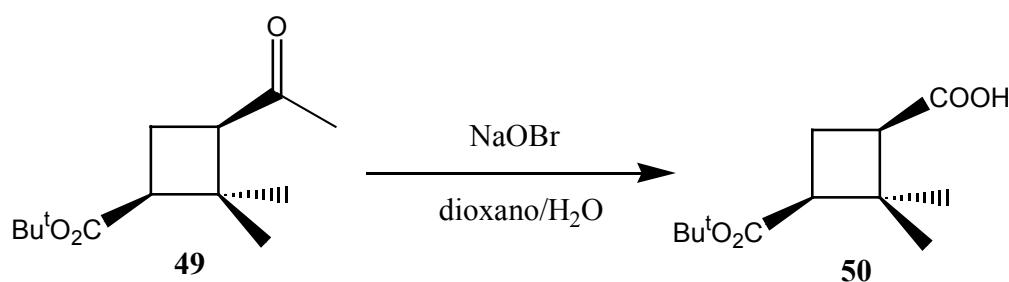
Pasado este tiempo se filtra el sólido obtenido y se lava con CH₂Cl₂. La solución se lava 2 veces con HCl 5% y a continuación con una solución saturada de NaHCO₃. Finalmente la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro y la solución se concentra con ayuda de un rotavapor obteniéndose un sólido que se purifica por cromatografía en columna a presión sobre sílica Baker[®], eluyendo con una mezcla AcOEt/CH₂Cl₂ 3:1. Se obtienen 480 mg (60% de rdto) de un sólido blanco correspondiente a (1*S*,3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de *tert*-butilo, **49**.

Datos físicos y espectroscópicos del producto 49:

- **Punto de fusión:** 44-47 °C.
- $[\alpha]_D = -40.6$ ($c=0.64$, MeOH).
- **IR** (film): 2962, 1726 (C=O_{éster}), 1709 (C=O_{cetona}), 1457, 1368, 1236, 849 cm^{-1} .
- **¹H RMN** (CDCl₃): 0.90 (s, 3H, *c*-2-CH₃), 1.39 (s, 3H, *t*-2-CH₃), 1.42 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 1.65-2.01 (m, 1H, H_{4a}), 2.03 (s, CH₃_{cetona}), 2.48-2.69 (a.c., 2H, H_{4b}, H₁), 2.81 (dd, $J_{3,4b}=10.6$ Hz, $J_{3,4a}=7.9$ Hz, 1H, H₃).
- **¹³C RMN** (CDCl₃): 17.81 (*c*-2-CH₃), 19.14 (C₄), 28.16 (C-(CH₃)₃), 29.93, 30.25 (*t*-2-CH₃, -COCH₃), 44.79 (C₂), 45.82 (C₁), 53.02 (C₃), 80.36 (CO₂-C(CH₃)₃), 171.43 (CO₂^tBu), 207.20 (C=O_{cetona}).
- **Análisis elemental:**

Calc. para C ₁₃ H ₂₂ O ₃ :	C: 68.99 %	H: 9.80 %
Experimental:	C: 68.74 %	H: 9.71 %

8.2.2.2. Obtención del ácido (1*R*,3*S*)-3-*terc*-butoxicarbonil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxílico, 50.



En un balón de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética se prepara una disolución de 410 mg (1.8 mmoles) de (1*S*,3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de *terc*-butilo, **49**, en 23 mL de 1,4-dioxano y 6.8 mL de H₂O y se enfría a -5 °C (baño de hielo/sal). A continuación y manteniendo la agitación, se agregan 23.6 mL de una solución de NaBrO, preparada con 0.72 mL de Br₂ (2.28 g, 14.4 mmoles), 2.2 g de NaOH

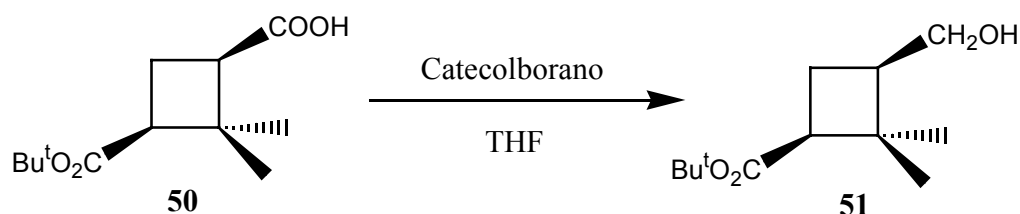
(55 mmoles), 19 mL de agua y 12 mL de 1,4-dioxano, y enfriada a 0 °C. El sistema se mantiene durante 3 horas a 0 °C y 3 horas más a temperatura ambiente.

Después de 6 horas totales de agitación se extrae con éter etílico (2×50 mL). Se añade NaHSO₃ al 40 % a la solución básica y luego se lleva a pH ácido con HCl concentrado. La solución ácida se extrae con éter etílico (4×50 mL). A continuación se une la fase etérea, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida para dar 260 mg (63% de rdt) del ácido (1*R*,3*S*)-3-*tert*-butoxicarbonil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxílico, **50**, suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Datos espectroscópicos del producto **50**:

- ¹H RMN (CDCl₃): 1.01 (s, 3H, *c*-2-CH₃), 1.30 (s, 3H, *t*-2-CH₃), 1.41 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 1.90-2.05 (m, 1H, H_{4a}), 2.39-2.55 (m, 1H, H_{4b}), 2.59-2.86 (a.c., 2H, H₁, H₃), 5.42 (s.a., 1H, COOH).
- ¹³C RMN (CDCl₃): 18.16 (*c*-2-CH₃), 20.06 (C₄), 28.19 (C-(CH₃)₃), 30.03 (*t*-2-CH₃), 44.44 (C₂), 45.17 (C₃), 46.10 (C₁), 80.55 (CO₂-C(CH₃)₃), 171.50 (CO₂^tBu), 177.98 (C=O_{ácido}).

8.2.2.3. Formación de (1*S*,3*R*)-3-hidroximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de *tert*-butilo, **51**.



En un balón de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética se depositan 200 mg (0.9 mmoles) del ácido (1*R*,3*S*)-3-*tert*-butoxicarbonil-2,2-dimetilciclobutan-1-

carboxílico, **50**, y posteriormente se añaden gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno 2.8 ml (2.8 mmoles) de una solución 1M de catecolborano en THF. Se deja el sistema a temperatura ambiente durante 12 horas.

Pasado este tiempo se agrega lentamente EtOH hasta que todo el exceso de reductor se ha consumido y luego se añade H₂O. A continuación se lleva la solución a pH básico con NaHCO₃ y se extrae con CHCl₃ (4×10 mL). Finalmente se seca la fase etérea sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida para dar un aceite que se purifica por cromatografía en columna a presión sobre sílica Baker[®], eluyendo con CH₂Cl₂/AcOEt 2:1. Una vez evaporado el disolvente se obtienen 103 mg (55% rdto) de un aceite amarillo pálido que se identifica como (1*S*,3*R*)-3-hidroxi-metil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de *terc*-butilo, **51**.

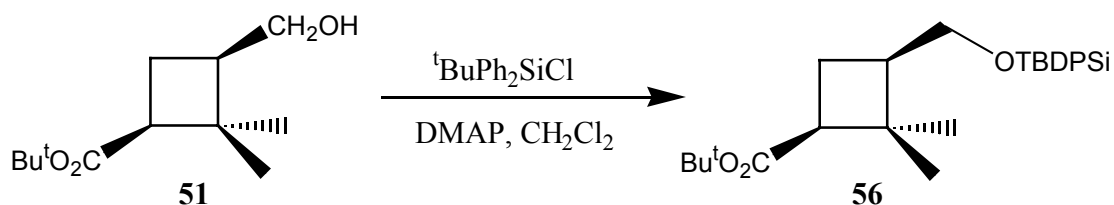
Datos físicos y espectroscópicos del producto 51:

- $[\alpha]_D = +11.4$ (c=0.88, MeOH).
- **IR** (film): 3438 (b.a., OH), 2974, 2861, 1726 (C=O), 1462, 1368, 1239, 1154, 1010, 848 cm⁻¹.
- **¹H RMN** (CDCl₃): 0.99 (s, 3H, *c*-2-CH₃), 1.23 (s, 3H, *t*-2-CH₃), 1.42 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 1.61 (s.a., 1H, OH), 1.75-1.97 (a.c., 2H, H_{4a} y H_{4b}), 2.07-2.19 (m, 1H, H₃), 2.59 (dd, J_{1,4a}=7.8 Hz, J_{1,4b}=10.0 Hz, 1H, H₁), 3.52-3.67 (m, 2H, CH₂OH).
- **¹³C RMN** (CDCl₃): 17.20 (*c*-2-CH₃), 21.09 (C₄), 28.23 (C(CH₃)₃), 30.95 (*t*-2-CH₃), 41.84 (C₂), 43.72 (C₃), 46.38 (C₁), 63.42 (CH₂OH), 80.07 (CO₂-C(CH₃)₃), 172.52 (CO₂^tBu).
- **EM, m/e (%)**: 251 ([M+K⁺], 81), 237 ([M+Na⁺], 43), 181 (M⁺-32, 2).

• **Análisis elemental:**

Calc. para C ₁₂ H ₂₂ O ₃ ·(H ₂ O) _{1/2} :	C: 64.54 %	H: 9.93 %
Experimental:	C: 64.30 %	H: 9.90 %

8.2.2.4. Formación de (1*S*,3*R*)-3-*tert*-butildifenilsililoximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de *tert*-butilo, **56**.



En un balón de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética y corriente de nitrógeno, se deposita 1 g (4.7 mmoles) de (1*S*,3*R*)-3-hidroximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de *tert*-butilo, **51**, y 1.66 g (14.0 mmoles) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, DMAP, en 5 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Se agita hasta llegar a la disolución completa de la muestra y se deja enfriar a 0°C. A continuación se añaden 2.15 mL (8.4 mmoles) de *tert*-butildifenilclorosilano, TBDPSiCl. Se tapa el balón con un septum y se deja agitando a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno durante una noche.

Una vez transcurrido este tiempo se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y HCl_{aq} 1%, se efectúan dos lavados con agua, y seguidamente la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a sequedad obteniéndose un aceite ligeramente amarillo que se cromatografía en columna a presión sobre sílica Baker[®] eluyendo con CH₂Cl₂/hexano (1:1). De esta manera se obtienen 1.78 g (84% de rdto) de un aceite correspondiente a (1*S*,3*R*)-3-*tert*-butildifenilsililoximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de *tert*-butilo, **56**.

Datos físicos y espectroscópicos del producto **56**:

- $[\alpha]_D = +5.7$ (c=0.53, MeOH).
- IR (film): 2959, 2859, 1726 (C=O), 1463, 1428, 1367, 1232, 1154, 1112, 824, 702 cm⁻¹.

• $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): 1.01 (s, 12H, *c*-2- CH_3 , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.26 (s, 3H, *t*-2- CH_3), 1.42 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.66-1.85 (a.c., 2H, H_{4a} , H_{4b}), 2.11-2.24 (m, 1H, H_3), 2.57 (dd, $J_{1,4a}=8.0$ Hz, $J_{1,4b}=10.2$ Hz, 1H, H_1), 3.49-3.65 (a.c., 2H, CH_2OSi), 7.32-7.67 (a.c., 10H, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$).

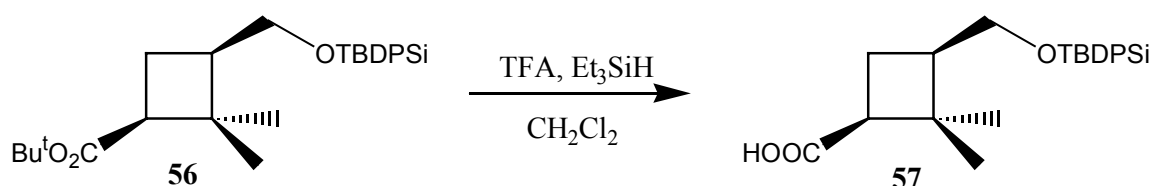
• $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3): 17.09 (*c*-2- CH_3), 19.13 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.79 (C_4), 26.78 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 28.27 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.02 (*t*-2- CH_3), 42.16 (C_2), 43.54 (C_3), 46.40 (C_1), 64.41 (CH_2OSi), 79.89 ($\text{CO}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_3$), 127.60 (4C, CH_{meta} , aromáticos), 129.54 (2C, CH_{para} , aromáticos), 133.86 (2C, C_{ipso} , aromáticos), 135.55 (4C, CH_{orto} , aromáticos), 172.57 ($\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$).

• **Análisis elemental:**

Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$: C: 74.29 % H: 8.91 %

Experimental: C: 74.24 % H: 8.85 %

8.2.2.5. Formación del ácido (1*S*,3*R*)-3-*tert*-butildifenilsililoximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxílico, 57.



En un balón de reacción de 10 mL de capacidad provisto de agitación magnética se disuelven 0.5 g (1.1 mmoles) de (1*S*,3*R*)-3-*tert*-butildifenilsililoximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de *tert*-butilo, **56**, en 3 mL de CH_2Cl_2 anhidro. Se añaden posteriormente 0.4 mL (2.5 mmoles) de trietilsilano y 1.2 mL (15.6 mmoles) del ácido trifluoroacético, TFA. Una vez acabada la adición se deja la reacción con agitación durante una hora a temperatura ambiente.

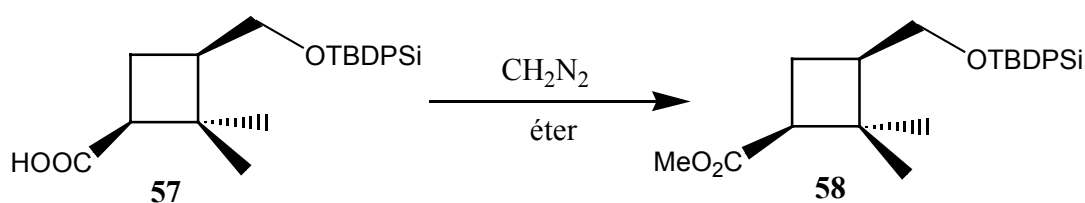
Pasado este tiempo, se elimina el exceso de disolvente con ayuda de un rotavapor, se añaden 5 mL de agua y la fase acuosa se extrae con éter (3×10 mL). Las fases orgánicas se juntan y se secan sobre MgSO_4 anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose 0.33 g (75% rdt) de un aceite correspondiente al ácido (1*S*,3*R*)-3-*tert*-

butildifenilsililoximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxílico, **57**. No fue posible la purificación del compuesto obtenido mediante métodos cromatográficos y el crudo de reacción se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Datos espectroscópicos del producto **57**:

- **IR** (film): 2958, 2859, 1702 (C=O), 1473, 1428, 1390, 1247, 1212, 1113, 1071, 824, 740, 701, 613 cm^{-1} .
- **^1H RMN** (CDCl_3): 1.02 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.07 (s, 3H, *c*-2- CH_3), 1.31 (s, 3H, *t*-2- CH_3), 1.70-1.92 (a.c., 2H, H_{4a} , H_{4b}), 2.15-2.34 (m, 1H, H_3), 2.72 (dd, $J_{1,4a}=7.9$ Hz, $J_{1,4b}=10.2$ Hz, 1H, H_1), 3.52-3.77 (a.c., 2H, CH_2OSi), 7.30-7.72 (a.c., 10H, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$).
- **^{13}C RMN** (CDCl_3): 17.14 (*c*-2- CH_3), 19.12 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_2$), 20.56 (C_4), 26.78 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 31.01 (*t*-2- CH_3), 42.60 (C_2), 43.58 (C_3), 45.52 (C_1), 64.23 (CH_2OSi), 127.61 (4C, CH_{meta} , aromáticos), 129.59 (2C, CH_{para} , aromáticos), 133.76, 134.78 (2C, C_{ipso} , aromáticos), 135.55 (4C, CH_{orto} , aromáticos), 178.75 (C=O_{ácido}).

8.2.2.6. Formación del (1*S*,3*R*)-3-*terc*-butildifenilsililoximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de metilo, **58**.



Se disuelven 250 mg (0.6 mmoles) del ácido (1*S*,3*R*)-3-*terc*-butildifenilsililoximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxílico, **57**, en 8 mL de éter y se colocan en un erlenmeyer de 50 mL de capacidad. A continuación se adiciona la solución etérea de diazometano, recientemente destilada, manteniendo la temperatura a 0°C. Una vez añadido todo el CH_2N_2 se deja agitar la solución a la temperatura ambiente durante 1 hora.

Transcurrido este tiempo se elimina el exceso de diazometano añadiendo una punta de espátula de ácido benzoico y se deja agitar el sistema hasta observar la desaparición del color amarillo. Se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite que se cromatografía en columna a presión sobre sílica Baker[®] eluyendo con una mezcla de disolventes CH₂Cl₂/hexano (2:1). Finalmente se obtienen 232 mg (90% rdto) de un aceite correspondiente a (1*S*,3*R*)-3-*terc*-butildifenilsililoximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de metilo, **58**.

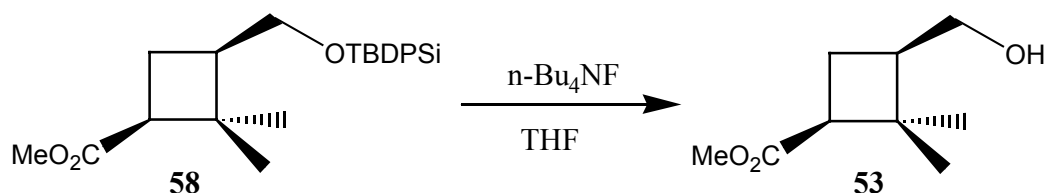
Datos físicos y espectroscópicos del producto 58:

- $[\alpha]_D = +6.8$ ($c=0.73$, MeOH).
- **IR** (film): 3071, 2955, 2859, 1736 (C=O), 1463, 1428, 1360, 1229, 1193, 1112, 1073, 824, 799, 702 cm⁻¹.
- **¹H RMN** (CDCl₃): 0.97 (s, 3H, *c*-2-CH₃), 1.01 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.28 (s, 3H, *t*-2-CH₃), 1.73-1.91 (a.c., 2H, H₄), 2.14-2.28 (m, 1H, H₃), 2.67 (dd, J_{1,4a}=8.2 Hz, J_{1,4b}=9.9 Hz, 1H, H₁), 3.50-3.66 (a.c., 2H, CH₂OSi), 3.63 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.32-7.65 (a.c., 10H, aromáticos).
- **¹³C RMN** (CDCl₃): 17.29 (*c*-2-CH₃), 19.14 (SiC(CH₃)₃), 20.80 (C₄), 26.82 (SiC(CH₃)₃), 31.04 (*t*-2-CH₃), 42.30 (C₂), 43.65 (C₃), 45.67 (C₁), 51.09 (CO₂CH₃), 64.34 (CH₂OSi), 127.61 (4C, CH_{meta}, aromáticos), 129.58 (2C, CH_{para}, aromáticos), 133.87 (2C, C_{ipso}, aromáticos), 135.58 (4C, CH_{orto}, aromáticos), 173.51 (C=O_{éster}).

• **Análisis elemental:**

Calc. para C ₂₅ H ₃₄ O ₃ Si:	C: 73.12 %	H: 8.35 %
Experimental:	C: 73.06 %	H: 8.41 %

8.2.2.7. Formación de (1*S*,3*R*)-3-hidroximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de metilo, **53**.



En un balón de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética se disuelven 1.4 g (3.4 mmoles) de (1*S*,3*R*)-3-*tert*-butildifenilsililoximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de metilo, **58**, en 3 mL de THF anhidro. A continuación se añaden 4.9 mL (4.9 mmoles) de una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio (*n*-Bu₄NF) en THF y se deja reaccionar durante 30 minutos.

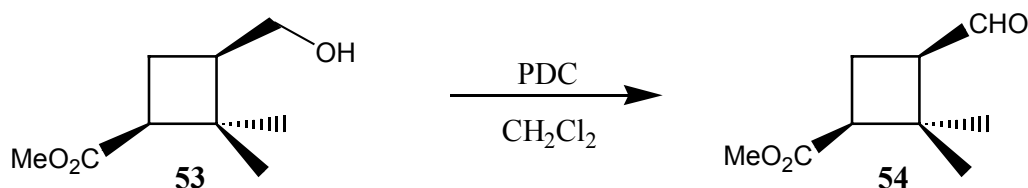
Una vez transcurrido el tiempo se evapora el disolvente con la ayuda de un rotavapor y el crudo resultante se cromatografía en columna a presión sobre sílica Baker[®], eluyendo con una mezcla de AcOEt/hexano (1:2) obteniéndose 470 mg (80% rdto) de un aceite correspondiente a (1*S*,3*R*)-3-hidroximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de metilo, **53**.

Datos físicos y espectroscópicos del producto **53**:

- $[\alpha]_D = (+9.8, c=0.41, \text{MeOH})$.
- **IR** (film): 3529-3260 (b.a., OH), 2954, 2927, 2875, 1735 (C=O_{éster}), 1463, 1437, 1355, 1273, 1179, 1162, 1147, 1034, 1012 cm⁻¹.
- **¹H RMN** (acetona-*d*₆): 0.93 (s, 3H, *c*-2-CH₃), 1.21 (s, 3H, *t*-2-CH₃), 1.74-1.95 (a.c., 2H, H_{4a}, H_{4b}), 2.06-2.21 (m, 1H, H₃), 2.69 (dd, J_{1,4a}=7.9 Hz, J_{1,4b}=10.0 Hz, 1H, H₁), 3.41-3.57 (m, 2H, CH₂OH), 3.59 (s, 3H, CH₃_{éster}).
- **¹³C RMN** (acetona-*d*₆): 17.52 (*c*-2-CH₃), 21.91 (C₄), 31.16 (*t*-2-CH₃), 42.52 (C₂), 44.62 (C₃), 46.17 (C₁), 51.12 (CH₃_{éster}), 63.02 (CH₂OH), 173.64 (C=O_{éster}).

- EM, m/e (%): 173.1 ($[M+1]^+$, 100), 155.1 ($[M+1]^+-18$, 24).

8.2.2.8. Obtención de (1*S*,3*R*)-3-formil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de metilo, **54**.



En un balón de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética y corriente de N₂ se prepara una solución de 340 mg (2.0 mmoles) de (1*R*,3*S*)-3-hidroximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de metilo, **53**, en 13 mL de CH₂Cl₂ seco y recientemente destilado. A continuación se añade 1 g (2.7 mmoles) de dicromato de piridinio (PDC), y la solución resultante se deja agitar a temperatura ambiente durante 6 horas.

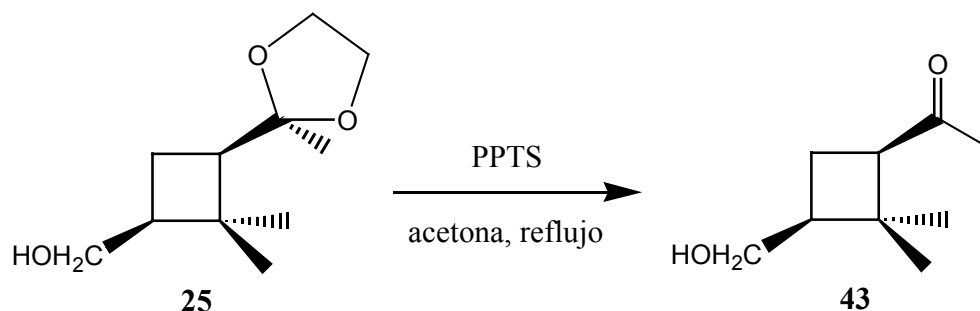
Pasado este tiempo, se agregan tres puntas de espátula de *Florisil* y se deja agitando durante media hora más. A continuación se filtra el crudo de reacción sobre *Celite* y se lava con éter (50 mL). La fase orgánica se concentra "in vacuo" para dar 300 mg (89% de rdt) de (1*R*,3*S*)-3-formil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de metilo, **54**, como un aceite, el cual se usa en el paso siguiente sin purificación adicional.

Datos espectroscópicos del producto **54**:

- IR (film): 2960, 2926 (C-H_{aldehído}), 2855, 1736 (C=O_{aldehído}), 1462, 1261, 1236, 1192, 1155, 1095, 1022, 800 cm⁻¹.
- ¹H RMN (acetona-*d*₆): 0.96 (s, 3H, *c*-2-CH₃), 1.40 (s, 3H, *t*-2-CH₃), 1.07-2.02 (a.c., 2H, H_{4a}, H_{4b}), 2.59 (dd, J_{1,4a}=J_{1,4b}=10.2 Hz, H₁), 2.80-3.02 (m, 1H, H₃), 3.62 (s, 3H, CH₃éster), 9.72 (d, J=1.5 Hz, H_{aldehído}).

8.2.3. Síntesis de (1*R*,3*S*)-3-formil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de metilo, 46.

8.2.3.1. Obtención de (1*R*,3*S*)-3-hidroximetil-2,2-dimetilciclobutilmetil cetona, 43.



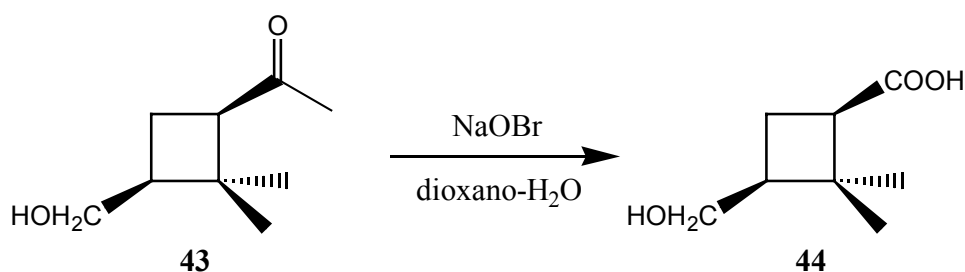
En un balón de reacción de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética, se disuelven 1.4 g (6.9 mmoles) de (1*S*,3*R*)-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)-2,2-dimetilciclobutilmetanol, **25**, en 91 mL de acetona húmeda y 0.6 g de *p*-toluensulfonato de piridinio, **33** (2.2 mmoles). El sistema se calienta a la temperatura de reflujo de la acetona durante 5 horas.

Pasado este tiempo, se elimina el exceso de disolvente a presión reducida y el producto resultante se diluye con 84 mL de éter etílico. La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO₃ y, a continuación, se seca sobre MgSO₄ anhidro. Se concentra la solución con ayuda de un rotavapor obteniéndose un aceite que a continuación se purifica por cromatografía en columna a presión sobre sílica Baker[®], eluyendo con AcOEt. Se obtienen 985 mg (90% de rdto) de un aceite que corresponde a (1*R*,3*S*)-3-hidroximetil-2,2-dimetilciclobutilmetil cetona, **43**.

Datos físicos y espectroscópicos del producto 43:

- **Punto de ebullición:** 75-80 °C (0.01-0.05 mmHg).
- $[\alpha]_D = -41.9$ ($c=1.33$, MeOH).
- **IR** (film): 3510-3255 (b.a., OH), 2954, 2924, 2871, 1703 ($C=O_{\text{cetona}}$), 1462, 1424, 1365, 1184, 1159, 1031, 1010 cm^{-1} .
- **^1H RMN** (acetona- d_6): 0.88 (s, 3H, c -2- CH_3), 1.33 (s, 3H, t -2- CH_3), 1.62-1.90 (a.c., 2H, H_{4a} , H_{4b}), 1.95 (s, $\text{CH}_3_{\text{cetona}}$), 2.08-2.20 (m, 1H, H_3), 2.88 (dd, $J_{1,4a}=7.5$ Hz, $J_{1,4b}=10.0$ Hz, 1H, H_1), 3.34-3.54 (a.c., 3H, CH_2OH).
- **^{13}C RMN** (acetona- d_6): 17.08 (c -2- CH_3), 20.36 (C_4), 29.95, 31.41 (2C, t -2- CH_3 , $\text{CH}_3_{\text{cetona}}$), 43.01 (C_2), 44.32 (C_3), 53.98 (C_1), 62.96 (CH_2OH), 207.93 ($\text{C}=\text{O}_{\text{cetona}}$).
- **EM, m/e (%)**: 157 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 139 ($[\text{M}+1]^+ - \text{H}_2\text{O}$, 38), 127 ($[\text{M}+1]^+ - \text{CH}_2\text{O}$, 10).

8.2.3.2. Obtención del ácido (1R,3S)-3-hidroximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxílico, 44.



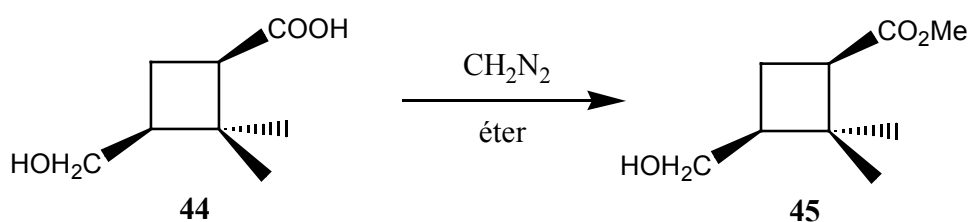
En un balón de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética se prepara una disolución de 0.6 g (3.8 mmoles) de (1R,3S)-3-hidroximetil-2,2-dimetilciclobutilmetil cetona, **43**, en 67 mL de 1,4-dioxano y se enfría a -5 °C (baño de hielo/sal). A continuación y manteniendo la agitación, se agrega una solución de NaOBr, preparada con 1.08 mL de Br_2 (3.4 g, 21.6 mmoles), 3.3 g de NaOH (82 mmoles) y 43 mL de agua y enfriada a 0 °C. El sistema se mantiene durante 3 horas a 0 °C y 4 horas más a temperatura ambiente.

Después de 7 horas totales de agitación se extrae con éter etílico (2×40 mL). Se añade NaHSO₃ al 40 % a la solución básica y luego se lleva a pH ácido con HCl concentrado. La solución ácida se extrae con éter etílico (5×40 mL). A continuación se une la fase etérea, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida para dar 370 mg (61% de rdto) del ácido (1*R*,3*S*)-3-hidroximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxílico, **44**, suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Datos espectroscópicos del producto **44**:

- ¹H RMN (acetona-*d*₆): 1.01 (s, 3H, *c*-2-CH₃), 1.23 (s, 3H, *t*-2-CH₃), 1.72-2.27 (a.c., 3H, H_{4a}, H_{4b}, H₃), 2.69 (dd, J_{1,4a}=8.0 Hz, J_{1,4b}=10.2 Hz, 1H, H₁), 3.40-3.66 (a.c., 2H, CH₂OH).
- ¹³C RMN (acetona-*d*₆): 17.45 (*c*-2-CH₃), 21.88 (C₄), 31.10 (*t*-2-CH₃), 42.20 (C₂), 44.37 (C₃), 45.95 (C₁), 63.04 (CH₂OH), 174.48 (C=O_{ácido}).

8.2.3.3. Obtención de (1*R*,3*S*)-3-hidroximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de metilo, **45**.



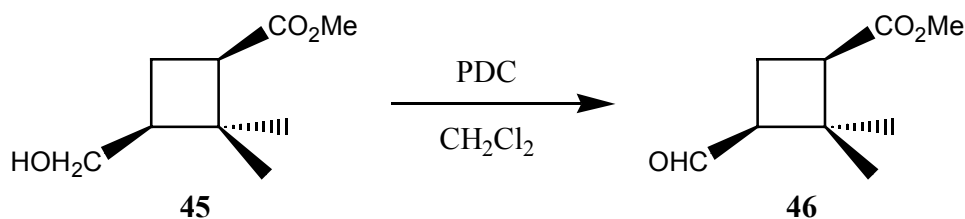
En un erlenmeyer de 100 mL de capacidad provisto de agitación magnética se disuelven 400 mg (2.5 mmoles) del ácido (1*R*,3*S*)-3-hidroximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxílico, **44**, en 16 mL de éter. Se adiciona una solución etérea de diazometano, recientemente destilada, manteniendo la temperatura a 0 °C. Una vez añadido todo el diazometano se deja el sistema en agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente.

A continuación se elimina el exceso de diazometano añadiendo una punta de espátula de ácido benzoico hasta observar la desaparición del color amarillo. Llegado a este punto se filtra y se evapora el disolvente con la ayuda de un rotavapor obteniéndose un aceite que se purifica por cromatografía en columna a presión sobre sílica Baker[®] eluyendo con una mezcla AcOEt/hexano 5:1. Finalmente se obtienen 415 mg (95% de rdto) de un aceite correspondiente a (1*R*,3*S*)-3-hidroximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de metilo, **45**.

Datos físicos y espectroscópicos del producto 45:

- **Punto de ebullición:** 65-70 °C (0.01-0.05 mmHg).
- $[\alpha]_D = -9.2$ (c=0.87, MeOH).
- **IR** (film): 3529-3260 (b.a., OH), 2954, 2927, 2875, 1735 (C=O_{éster}), 1463, 1437, 1355, 1273, 1179, 1162, 1147, 1034, 1012 cm⁻¹.
- **¹H RMN** (acetona-*d*₆): 0.93 (s, 3H, *c*-2-CH₃), 1.21 (s, 3H, *t*-2-CH₃), 1.74-1.95 (a.c., 2H, H_{4a}, H_{4b}), 2.06-2.21 (m, 1H, H₃), 2.69 (dd, J_{1,4a}=7.9 Hz, J_{1,4b}=10.0 Hz, 1H, H₁), 3.41-3.57 (m, 2H, CH₂OH), 3.59 (s, 3H, CH₃éster).
- **¹³C RMN** (acetona-*d*₆): 17.52 (*c*-2-CH₃), 21.91 (C₄), 31.16 (*t*-2-CH₃), 42.52 (C₂), 44.62 (C₃), 46.17 (C₁), 51.12 (CH₃éster), 63.02 (CH₂OH), 173.64 (C=O_{éster}).
- **EM, m/e (%)**: 173 ([M+1]⁺, 100), 157 ([M+1]⁺-CH₃, 15), 152 ([M+1]⁺-21, 5).

8.2.3.4. Obtención de (1*R*,3*S*)-3-formil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de metilo, 46.



En un balón de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética y corriente de N₂ se prepara una solución de 340 mg (2.0 mmoles) de (1*R*,3*S*)-3-hidroximetil-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxilato de metilo, **45**, en 13 mL de CH₂Cl₂ seco y recientemente destilado. A continuación se añade 1 g (2.7 mmoles) de dicromato de piridinio (PDC), y la solución resultante se deja a temperatura ambiente durante 6 horas.

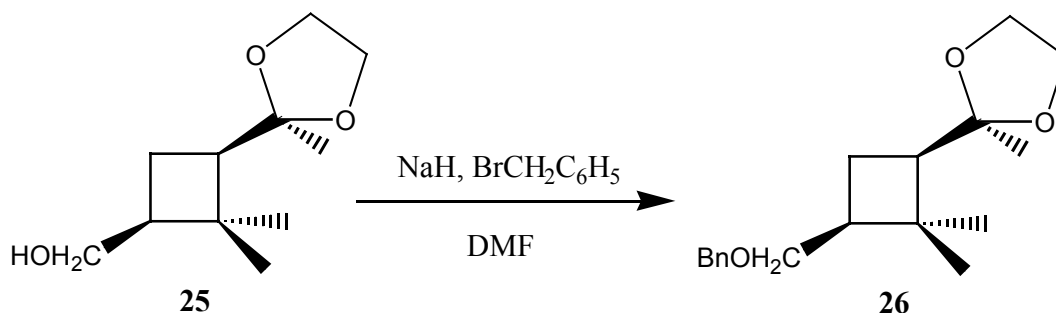
Pasado este tiempo, se agregan tres puntas de espátula de *Florisil* y se deja durante media hora más. A continuación se filtra el crudo de reacción sobre *Celite* y se lava con éter (50 mL). La fase orgánica se concentra "in vacuo" para dar 300 mg (89% de rdto) de (1*R*,3*S*)-3-formil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de metilo, **46**, como un aceite, el cual se usa en el paso siguiente sin purificación adicional.

Datos espectroscópicos del producto 46:

- **IR** (film): 2960, 2926 (C-H_{aldehído}), 2855, 1736 (C=O_{aldehído}), 1462, 1261, 1236, 1192, 1155, 1095, 1022, 800 cm⁻¹.
- **¹H RMN** (acetona-*d*₆): 0.96 (s, 3H, *c*-2-CH₃), 1.40 (s, 3H, *t*-2-CH₃), 1.07-2.02 (a.c., 2H, H_{4a}, H_{4b}), 2.59 (dd, J_{1,4a}=J_{1,4b}=10.2 Hz, H₁), 2.80-3.02 (m, 1H, H₃), 3.62 (s, 3H, CH₃éster), 9.72 (d, J=1.5 Hz, H_{aldehído}).

8.2.4. Síntesis de (1*R*,3*S*)-3-benciloximetil-2,2-dimetilciclobutancarbaldehído, 31.

8.2.4.1. Obtención del éter bencílico del (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutilmetanol, 26.



En un balón de reacción de 50 mL, provisto de agitación magnética y con corriente de nitrógeno, se prepara una solución de 570 mg (2.8 mmoles) de (1*S*,3*R*)-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)-2,2-dimetilciclobutilmetanol, **25**, en 9.6 mL de DMF recientemente destilada. A continuación se añaden 485 mg (20.2 mmoles) de hidruro de sodio, previamente lavado con hexano a partir del reactivo comercial en aceite mineral (60%), y se deja el sistema con agitación durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se agregan gota a gota, 1.8 mL de bromuro de bencilo (2.7 g, 15.8 mmoles). Se deja la reacción con agitación bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente durante 96 horas.

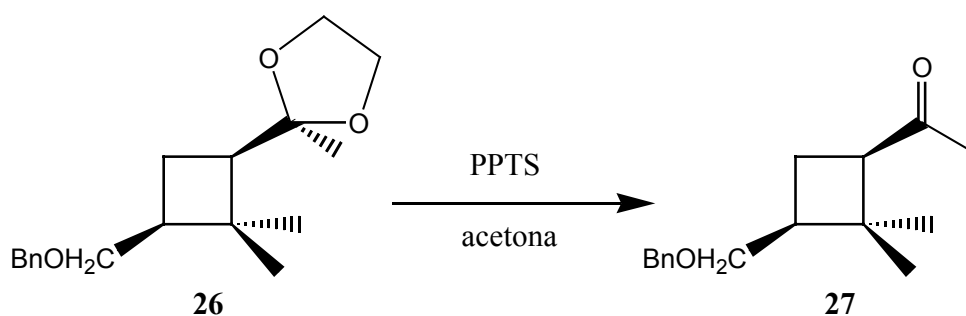
Pasado este tiempo, se elimina el exceso de disolvente a presión reducida y se diluye el crudo de reacción en 35 mL de CH₂Cl₂. Se lava la fase orgánica con tres porciones de agua, de 20 mL cada una. Luego se seca sobre MgSO₄ y se elimina el CH₂Cl₂ con la ayuda de un rotavapor obteniéndose un aceite que se purifica por cromatografía en columna a presión sobre sílica Baker[®] con mezclas de disolventes: CH₂Cl₂/hexano 1:1, CH₂Cl₂ y, finalmente, AcOEt/hexano 1:1. De esta manera se obtienen 665 mg (80% de rdto) de un aceite amarillo pálido correspondientes al éter bencílico del (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutilmetanol, **26**.

Datos físicos y espectroscópicos del producto 26:

- $[\alpha]_D = -12.54$ ($c = 4.6$, MeOH).
- **IR** (film): 2952, 2876, 1456, 1365, 1177, 1074, 1039, 865, 738, 698 cm^{-1} .
- **^1H RMN** (acetona- d_6): 1.06 (s, 3H, c -2- CH_3), 1.14 (s, 3H, CH_3), 1.15 (s, 3H, CH_3), 1.48-1.61 (m, 1H, H_{4a}), 1.72-1.82 (m, 1H, H_{4b}), 2.05-2.15 (a.c., 2H, H_1 , H_3), 3.31-3.50 (a.c., 2H, BnOCH_2 -), 3.74-3.94 (a.c., 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.44 (s, 2H, OCH_2Ph), 7.31 (a.c., 5H, aromáticos).
- **^{13}C RMN** (acetona- d_6): 17.37 (c -2- CH_3), 22.43 (C_4), 24.05 (t -2- CH_3), 32.43 (CH_3 _{cetal}), 41.16 (C_2), 42.46 (C_1), 50.55 (C_3), 64.25, 66.02 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 71.93 ($\text{R}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 73.34 ($-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}$), 110.34 (C_{cetal}), 128.07, 128.22, 129.04 (5C, $\text{CH}_{\text{aromáticos}}$), 140.16 (1C, $\text{C}_{\text{aromático}}$).
- **Análisis elemental:**

Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3$:	C: 74.45 %	H: 9.02 %
Experimental:	C: 74.21 %	H: 8.99 %

8.2.4.2. Obtención de (1R,3S)-3-benciloximetil-2,2-dimetilciclobutilmetil cetona, 27.



En un balón de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética, se disuelven 140 mg (0.48 mmoles) del éter bencilico del (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutilmetanol, **26**, en 6.5 mL de acetona húmeda y se adicionan 64 mg

(0.25 mmoles) de *p*-toluensulfonato de piridinio, **33**. El sistema se calienta a la temperatura de reflujo de la acetona durante 6 horas.

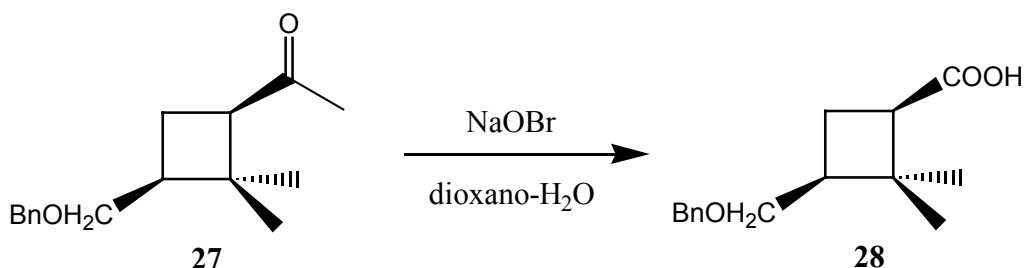
Una vez transcurrido el tiempo de reacción se deja enfriar el sistema, se elimina el exceso de disolvente a presión reducida y se diluye el producto resultante con 25 mL de éter etílico. Se realizan 2 lavados con una solución saturada de NaHCO₃. El disolvente orgánico se seca sobre MgSO₄ y se evapora a presión reducida con la ayuda de un rotavapor. De esta manera se obtiene un aceite, el cual se purifica por cromatografía en columna a presión usando como soporte sílica Baker[®] y como eluyentes CH₂Cl₂/hexano 3:2. Una vez evaporado el disolvente se obtienen 114 mg (96% rdto) de un aceite amarillo pálido que se identifica como (1*R*,3*S*)-3-benciloximetil-2,2-dimetilciclobutilmetil cetona, **27**.

Datos físicos y espectroscópicos del producto 27:

- **Punto de ebullición:** 105-110 °C (0.01-0.05 mmHg).
- **[α]_D**= -42 (c=3.4, MeOH)
- **IR** (film): 2955, 2963, 1705 (C=O_{cetona}), 1456, 1361, 1180, 1151, 1098, 1080, 1029, 798, 695 cm⁻¹.
- **¹H RMN** (CDCl₃): 0.87 (s, 3H, *c*-2-CH₃), 1.34 (s, 3H, *t*-2-CH₃), 1.71-1.99 (a.c., 2H, H_{4a}, H_{4b}), 2.02 (s, 3H, CH₃), 2.21-2.34 (m, 1H, H₃), 2.84 (dd, J_{1,4a}= 7.5 Hz, J_{1,4b}=10.0 Hz, 1H, H₁), 3.31-3.43 (a.c., 2H, BnOCH₂-), 4.44 (s, 2H, -OCH₂Ph), 7.30 (a.c., 5H, aromáticos).
- **¹³C RMN** (acetona-*d*₆): 17.18 (*c*-2-CH₃), 20.33, 30.09 (2C, C₄, *t*-2-CH₃), 31.21 (CH₃_{cetona}), 41.74 (C₃), 43.06 (C₂), 53.98 (C₁), 71.42 (R-CH₂-O-), 73.27 (-O-CH₂-Ph), 128.06, 128.18, 128.97 (5C, CH_{aromáticos}), 139.94 (1C, C_{aromático}), 206.98 (C=O_{cetona}).
- **Análisis elemental:**

Calc. para C ₁₆ H ₂₂ O ₂ ·(H ₂ O) _{1/2} :	C: 75.26 %	H: 8.68 %
Experimental:	C: 75.42 %	H: 8.67 %

8.2.4.3. Obtención del ácido (1*R*,3*S*)-3-benciloximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxílico, **28**.



En un balón de 500 mL de capacidad provisto de agitación magnética se prepara una disolución de 2 g (8.1 mmoles,) de (1*R*,3*S*)-3-benciloximetil-2,2-dimetilciclobutilmetil cetona, **27**, en 25 mL de 1,4-dioxano y se enfría hasta -5 °C (baño de hielo/sal). A continuación y manteniendo la agitación, se agrega una solución de NaOBr, preparada a partir de 1.25 mL de Br₂ (3.9 g, 25 mmoles), 4.3 g de NaOH (107 mmoles) y 103 mL de agua, enfriada a 0 °C. El sistema se mantiene durante 3 horas a 0 °C y 4 horas más a temperatura ambiente.

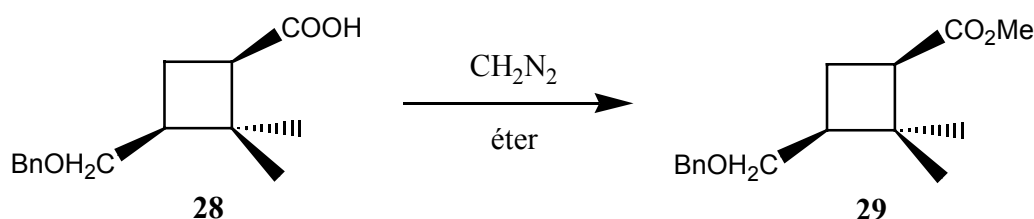
Después de 7 horas totales de agitación se extrae con éter etílico (2×50 mL). Se añade NaHSO₃ al 40 % a la solución básica y luego se lleva a pH ácido con HCl concentrado. La solución ácida se extrae con éter etílico (5×50 mL). Las fase etérea se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida para dar 0.9 g (45% de rdto) del ácido (1*R*,3*S*)-3-benciloximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxílico, **28**, suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Datos espectroscópicos del producto **28**:

- ¹H RMN (acetona-*d*₆) : 0.99 (s, 3H, *c*-2-CH₃), 1.24 (s, 3H, *t*-2-CH₃), 1.78-1.98 (a.c., 2H, H_{4a}, H_{4b}), 2.30 (m, 1H, H₃), 2.74 (dd, J_{1,4a}=8.02 Hz, J_{1,4b}=10.2 Hz, H₁), 3.37-3.52 (a.c., 2H, BnOCH₂-), 4.46 (s, 2H, -OCH₂Ph), 7.32 (a.c., 5H, aromáticos).

- ^{13}C RMN (acetona- d_6): 17.59 (*c*-2-CH₃), 21.90 (C₄), 31.01 (*t*-2-CH₃), 41.97 (C₃), 42.32 (C₂), 46.03 (C₁), 71.49 (R-CH₂-O-), 73.23 (-O-CH₂Ph), 128.03, 128.15, 128.94 (5C, CH_{aromáticos}), 139.85 (1C, C_{aromático}), 174.26 (C=O_{ácido}).

8.2.4.4. Obtención de (1*R*,3*S*)-3-benciloximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de metilo, 29.



En un erlenmeyer de 100 mL de capacidad provisto de agitación magnética se disuelven 0.9 g (3.61 mmoles) del ácido (1*R*,3*S*)-3-benciloximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxílico, **28**, en 50 mL de éter. Se adiciona una solución etérea de diazometano, recientemente destilada, manteniendo la temperatura a 0 °C. Una vez añadido todo el diazometano se deja la reacción con agitación durante 1 hora a temperatura ambiente.

A continuación se elimina el exceso de diazometano añadiendo una punta de espátula de ácido benzoico, hasta observar la desaparición del color amarillo. Se filtra y evapora el disolvente con la ayuda de un rotavapor, obteniéndose un aceite que se columna a presión sobre sílica Baker[®] eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt 3:1. Se obtienen 0.9 g (95% de rdto) de un aceite correspondiente a (1*R*,3*S*)-3-benciloximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de metilo, **29**.

Datos físicos y espectroscópicos del producto 29:

- $[\alpha]_D = -21$ ($c=0.67$, MeOH).
- IR (film): 2954, 2857, 1734 (C=O_{éster}), 1456, 1356, 1259, 1234, 1194, 1142, 1082, 1031, 739, 697 cm^{-1} .

• ^1H RMN (acetona- d_6): 0.92 (s, 3H, *c*-2- CH_3), 1.22 (s, 3H, *t*-2- CH_3), 1.91 (a.c., 2H, H_{4a} , H_{4b}), 2.25 (m, 1H, H_3), 2.74 (dd, $J_{1,4a}=8.2$ Hz, $J_{1,4b}=10.0$ Hz, 1H, H_1), 3.33-3.52 (a.c., 2H, BnOCH_2 -), 3.60 (s, 3H, CH_3 éster), 4.45 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 7.31 (a.c., 5H, aromáticos).

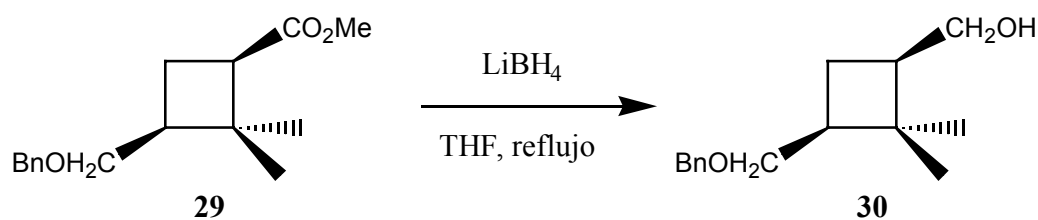
• ^{13}C RMN (acetona- d_6): 17.67 (*c*-2- CH_3), 21.93 (C_4), 31.02 (*t*-2- CH_3), 42.10, 42.62 (C_3 , C_2), 46.23 (C_1), 51.13 (CH_3 éster), 71.47 ($\text{R-CH}_2\text{-O-}$), 73.30 ($-\text{O-CH}_2\text{Ph}$), 128.06, 128.20, 128.99 (5C , $\text{CH}_{\text{aromáticos}}$), 139.95 (1C , $\text{C}_{\text{aromático}}$), 173.39 (C=O éster).

• **Análisis elemental:**

Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C: 73.20 % H: 8.45 %

Experimental: C: 73.42 % H: 8.58 %

8.2.4.5. Obtención de (1*R*,3*S*)-3-benciloximetil-2,2-dimetilciclobutilmetanol, 30.



En un balón de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética se disuelven 0.59 g (2.5 mmoles) de (1*R*,3*S*)-3-benciloximetil-2,2-dimetilciclobutan-1-carboxilato de metilo, **29**, en 10 mL de THF (seco y recientemente destilado) y se agregan 8 mL (16 mmoles) de una solución 2M de LiBH_4 en THF. Se deja el sistema a reflujo durante 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno.

Pasado este tiempo, se deja enfriar la solución hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agrega lentamente MeOH hasta que todo el exceso del reductor se ha consumido. Después se añade agua y, finalmente, se extrae con AcOEt (4×25 mL). Se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose 364 mg (69% de rdto) de (1*R*,3*S*)-3-benciloximetil-2,2-dimetilciclobutilmetanol, **30**, que

puede usarse en el paso siguiente después de purificarse por cromatografía en columna a presión sobre sílica Baker[®], eluyendo con AcOEt.

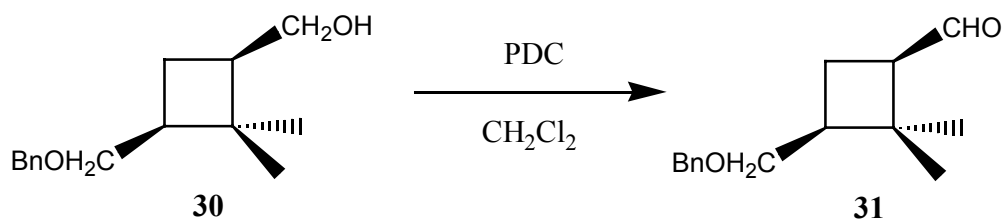
Datos físicos y espectroscópicos del producto 30:

- $[\alpha]_D = +8.9$ (c=0.89, MeOH).
- IR (film): 3510-3250 (b.a., OH), 2955, 2924, 2863, 1455, 1365, 1094, 1024, 1009, 738, 698 cm^{-1} .
- $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): 0.97 (s, 3H, *c*-2- CH_3), 1.16 (s, 3H, *t*-2- CH_3), 1.23 (m, 1H, H_{4a}), 1.91-2.25 (a.c., 3H, H_1 , H_3 , H_{4b}), 3.30-3.64 (a.c., 5H, CH_2OH , BnOCH_2 -), 4.45 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 7.30 (a.c., 5H, aromáticos).
- $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3): 16.34 (*c*-2- CH_3), 23.30 (C_4), 31.46 (*t*-2- CH_3), 39.17 (C_2), 41.34, 44.15 (C_1 , C_3), 63.78 ($-\text{CH}_2\text{OH}$), 71.18 ($\text{R}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 72.89 ($-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}$), 127.48, 128.28 (5C , $\text{CH}_{\text{aromáticos}}$), 138.65 (1C , $\text{C}_{\text{aromático}}$).

• **Análisis elemental:**

Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_{1/2}$:	C: 74.04 %	H: 9.11 %
Experimental:	C: 74.48 %	H: 9.07 %

8.2.4.6. Obtención del aldehído (1*R*,3*S*)-3-benciloximetil-2,2-dimetilciclobutancarbaldehído, 31.



En un balón de 50 mL provisto de agitación magnética y corriente de N_2 se prepara una solución de 0.8 g (3.4 mmoles) de (1*R*,3*S*)-3-benciloximetil-2,2-dimetilciclobutilmetanol, **30**, en 23 mL de CH_2Cl_2 seco y recientemente destilado. A

continuación se añaden 1.4 g (3.6 mmoles) de dicromato de piridinio (PDC) y la solución resultante se deja a temperatura ambiente durante 6 horas.

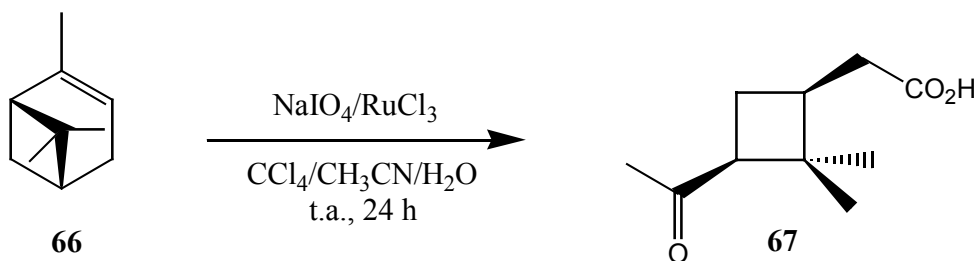
Pasado este tiempo, se agregan tres puntas de espátula de *Florisil* y se deja durante media hora más. A continuación se filtra el crudo de reacción sobre *Celite* y se lava con éter (50 mL). La fase orgánica se concentra "in vacuo" para dar 555 mg (70% de rdo) de (1*R*,3*S*)-3-benciloximetil-2,2-dimetilciclobutancarbaldehído, **31**, como un aceite, el cual se usa en el paso siguiente sin purificación adicional.

Datos espectroscópicos del producto 31:

- **IR** (film): 2958, 2928 (C-H_{aldehído}), 2872, 1720 (C=O_{aldehído}), 1453, 1316, 1276, 1206, 1169, 1112, 1071, 1026, 713 cm⁻¹.
- **¹H RMN** (acetona-*d*₆): 1.06 (s, 3H, *c*-2-CH₃), 1.35 (s, 3H, *t*-2-CH₃), 1.10-2.01 (a.c., 2H, H_{4a}, H_{4b}), 2.29-2.44 (m, 1H, H₃), 2.81-2.89 (m, 1H, H₁), 4.48 (s, 2H, -OCH₂Ph), 7.35 (a.c., 5H, aromáticos), 9.74 (d, J=1.6 Hz, H_{aldehído}).

8.2.5. Síntesis de (1'S,3'S)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]acetaldehído, 71.

8.2.5.1. Obtención del ácido (1'S,3'S)-2-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)acético, 67.



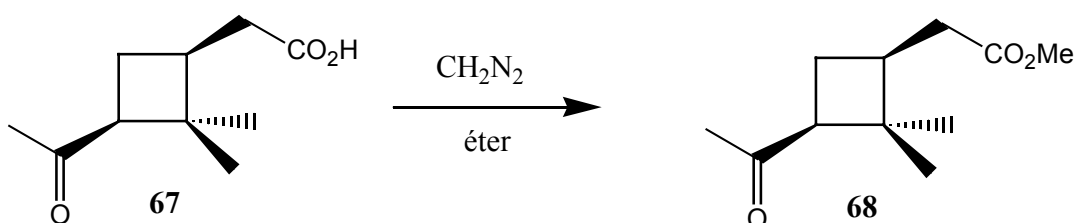
En un balón de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética se disuelven 2 mL de (+)- α -pineno (66) (13 mmoles), en 106 mL de una mezcla de los siguientes disolventes $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ en una proporción 2:2:3. Seguidamente se adicionan 11.4 g de NaIO_4 (54 mmoles) y 68 mg de RuCl_3 hidratado. El sistema se mantiene con agitación durante 24 horas a temperatura ambiente.

Pasado este tiempo se agregan a la mezcla 100 mL de éter y se agita durante 5 minutos. Se coloca la mezcla en un embudo de separación, se separa la fase orgánica y, a continuación, se hacen varias extracciones con éter, se juntan las fases orgánicas, se secan sobre MgSO_4 anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se diluye con unos 50 mL de éter, se filtra sobre *Celite* y, finalmente, se vuelve a concentrar. El crudo de reacción posee un mayor peso al que debería obtenerse teóricamente, debido a derivados del rutenio que lo impurifican. No se ha podido encontrar un método eficaz para separar dicho metal y el crudo de reacción se utiliza directamente en el paso siguiente.

Datos físicos y espectroscópicos del producto 67:

- ^1H RMN (acetona- d_6): 0.84 (s, 3H, c -2'- CH_3), 1.32 (s, 3H, t -2'- CH_3), 1.87 (m, 2H, $\text{H}_{4'a}$, $\text{H}_{4'b}$), 1.99 (s, 3H, CH_3 acetona), 2.10-2.40 (m, 3H, H_1 , H_{2a} , H_{2b}), 2.94 (dd, $J_{3',4'b}=7.7$ Hz, $J_{3',4'a}=9.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{3'}$), 2.88 (s.a., 1H, $\text{H}_{\text{ácido}}$).
- ^{13}C RMN (acetona- d_6): 17.36 (c -2'- CH_3), 23.71 ($\text{C}_{4'}$), 30.09, 30.33 (2C, t -2'- CH_3 , CH_3 acetona), 35.15 (C_2), 38.68 (C_1), 43.39 ($\text{C}_{2'}$), 54.42 ($\text{C}_{3'}$), 174.38 ($\text{C}=\text{O}_{\text{ácido}}$), 207.05 ($\text{C}=\text{O}_{\text{cetona}}$).

8.2.5.2. Obtención de (1'S,3'S)-2-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)acetato de metilo, 68.



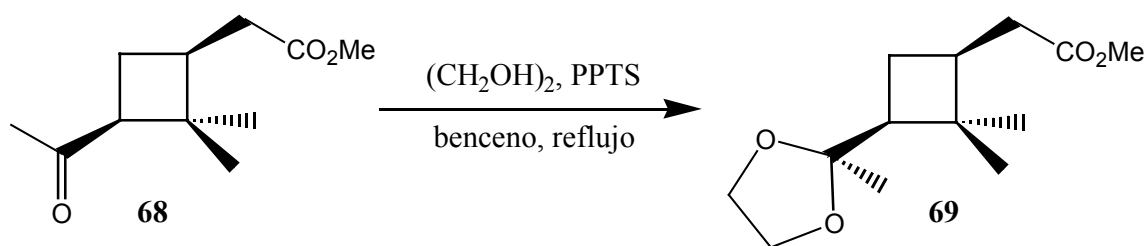
Se disuelven 1.4 g (7.9 mmoles) del ácido (1'S,3'S)-2-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)acético, **67**, en 50 mL de éter y se colocan en un erlenmeyer de 250 mL de capacidad. A continuación se adiciona la solución etérea de diazometano, recientemente destilada, manteniendo la temperatura a 0 °C. Una vez añadido todo el CH_2N_2 se deja agitar la solución a la temperatura ambiente durante 1 hora.

Transcurrido este tiempo se elimina el exceso de diazometano añadiendo una punta de espátula de ácido benzoico y se deja agitando el sistema hasta observar la desaparición del color amarillo. Se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose 1.5 g (99% de rdto) de un aceite amarillo pálido que corresponde a (1'S,3'S)-2-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)acetato de metilo, **68**.

Datos físicos y espectroscópicos del producto 68:

- ^1H RMN (acetona- d_6): 0.82 (s, 3H, c -2'- CH_3), 1.30 (s, 3H, t -2'- CH_3), 1.84 (m, 2H, $\text{H}_{4'a}$, $\text{H}_{4'b}$), 1.99 (s, 3H, CH_3 cetona), 2.15-2.38 (m, 3H, H_1 , H_{2a} , H_{2b}), 2.94 (dd, $J_{3',4'b}=9.5$ Hz, $J_{3',4'a}=7.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{3'}$), 3.59 (s, 3H, CO_2CH_3).
- ^{13}C RMN (acetona- d_6): 17.72 (c -2'- CH_3), 24.10 ($\text{C}_{4'}$), 30.09, 30.30 (2C, t -2'- CH_3 , CH_3 cetona), 35.63 (C_2), 39.16 (C_1), 43.83 ($\text{C}_{2'}$), 51.83, 54.75 (2C, CH_3 éster, $\text{C}_{3'}$), 173.65 ($\text{C}=\text{O}$ éster), 207.12 ($\text{C}=\text{O}$ cetona).

8.2.5.3. Obtención de (1'S,3'S)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]acetato de metilo, 69.



En un balón de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética se disuelven 1.5 g (7.6 mmoles) de (1'S,3'S)-2-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)acetato de metilo, **68**, en 170 mL de benceno anhidro. A continuación se añaden 3 mL de etilenglicol (3.5 g, 57.4 mmoles) y 0.3 g (1.2 mmoles) de *p*-toluensulfonato de piridinio, **68**. La mezcla se calienta a temperatura de reflujo, con separación azeotrópica de agua por medio de una trampa de Dean-Stark, hasta que la cetona de partida se ha consumido de manera cuantitativa (aproximadamente 4 horas).

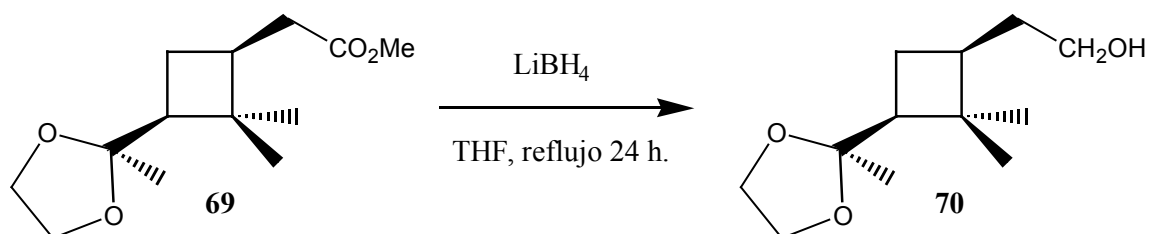
El exceso de disolvente se elimina a presión reducida, añadiéndose a continuación al residuo 240 mL de éter. La fase orgánica se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO_3) y, finalmente, con una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro y el disolvente se evapora al vacío para dar un aceite que se purifica por cromatografía en columna a presión sobre sílica Baker[®] eluyendo con

una mezcla AcOEt/hexano 1:5. De esta manera se obtienen 1.5 g (81% de rdto) de (1'S,3'S)-2-[2',2'-Dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]acetato de metilo, **69**.

Datos físicos y espectroscópicos del producto **69**:

- ^1H RMN (CDCl_3): 1.00 (s, 3H, $c\text{-}2'\text{-CH}_3$), 1.09 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{cetal}}$), 1.21 (s, 3H, $t\text{-}2'\text{-CH}_3$), 1.57 (dd, $J=10.2$, $J=20.4$, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.07-2.36 (a.c., 6H, $\text{H}_{1'}$, H_{2a} , H_{2b} , $\text{H}_{4'a}$, $\text{H}_{4'b}$, H_3'), 3.62 ($\text{CH}_{3\text{éster}}$), 3.75-3.96 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$).
- ^{13}C RMN (acetona- d_6): 17.49 ($c\text{-}2'\text{-CH}_3$), 23.95 ($\text{C}_{4'}$), 25.53 ($t\text{-}2'\text{-CH}_3$), 31.35 ($\text{CH}_{3\text{cetal}}$), 35.40 (C_2), 39.42 ($\text{C}_{1'}$), 41.47 ($\text{C}_{2'}$), 50.87, 51.09 (2C, $\text{CH}_{3\text{éster}}$, $\text{C}_{3'}$), 64.18, 65.95 (2C, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 110.17 (C_{cetal}), 173.52 ($\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$).

8.2.5.4. Obtención de (1'S,3'S)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-1-etanol, **70**.



En un balón de 50 mL de capacidad provisto de agitación magnética se disuelven 1.4 g (5.8 mmoles) de (1'S,3'S)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]acetato de metilo, **69**, en 20 mL de THF (seco y recientemente destilado) y se agregan 10 mL (18.6 mmoles) de una solución 2M de LiBH_4 en THF. Se deja el sistema a reflujo durante 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno.

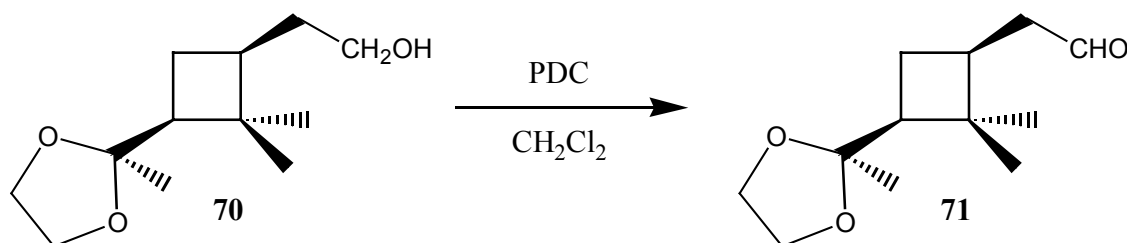
Pasado este tiempo, se deja enfriar la solución hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agrega lentamente MeOH hasta que todo el exceso del reductor se ha consumido. Después se añade agua y, finalmente, se realizan extracciones con AcOEt

(4×30 mL). Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentra el disolvente a presión reducida obteniéndose 1.1 g (85% de rdto) de (1'S,3'S)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-1-etanol, **70**.

Datos físicos y espectroscópicos del producto 70:

- ¹H RMN (CDCl₃): 0.91 (s, 3H, *c*-2'-CH₃), 0.99 (s, 3H, CH₃cetal), 1.12 (s, 3H, *t*-2'-CH₃), 1.26-1.89 (a.c., 5H, H_{2a}, H_{2b}, H_{1'}, H_{4'b}, H_{4'a}), 2.00 (dd, J_{3,4'a}=7.3 Hz, J_{3,4'b}=10.9 Hz, 1H, H_{3'}), 2.45 (s.a., OH), 3.42 (t, J=6.9 Hz, 2H, H_{1a}, H_{1b}), 3.69-3.95 (m, 4H, -OCH₂CH₂O-).
- ¹³C RMN (CDCl₃): 16.98 (*c*-2'-CH₃), 23.55, 24.63 (2C, C_{4'}, *t*-2'-CH₃), 31.12 (CH₃cetal), 33.09 (C₂), 38.99 (C_{1'}), 40.65 (C_{2'}), 49.94 (C_{3'}), 61.06 (C₁), 63.47, 65.27 (2C, -OCH₂CH₂O-), 109.82 (C_{cetal}).

8.2.5.5. Obtención de (1'S,3'S)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]acetaldehído, 71.



En un balón de 50 mL provisto de agitación magnética y corriente de N₂ se prepara una solución de 2.6 g (12.2 mmoles) de (1'S,3'S)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-1-etanol, **70**, en 81 mL de CH₂Cl₂ seco y recientemente destilado. A continuación se añaden 5 g (12.9 mmoles) de dicromato de piridinio (PDC) y la solución resultante se deja agitar a temperatura ambiente durante 4 horas.

Pasado este tiempo, se agregan tres puntas de espátula de *Florisil* y se deja agitar durante media hora más. A continuación se filtra el crudo de reacción sobre *Celite* y se lava

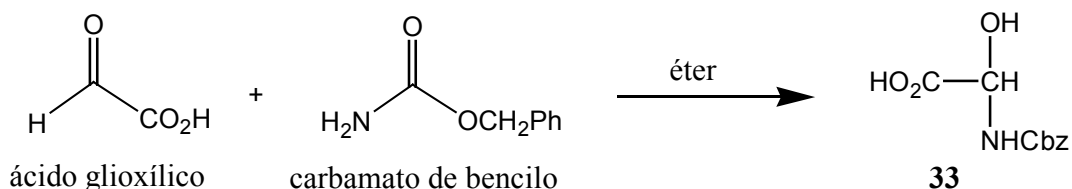
con éter (80 mL). La fase orgánica se concentra "in vacuo" para dar 2.45 g (95% de rdto) de (1'S,3'S)-2-[2',2'-Dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]acetaldehído, **71**, como un aceite, el cual se usa en el paso siguiente sin purificación adicional.

Datos espectroscópicos del producto 71:

- **IR** (film): 2720, 1722 (C=O_{aldehído}) cm⁻¹.
- **¹H RMN** (CDCl₃): 0.99 (s, 3H, *c*-2'-CH₃), 1.11 (s, 3H, CH₃_{cetal}), 1.20 (s, 3H, *t*-2'-CH₃), 1.30-2.59 (a.c., 6H, H_{1'}, H_{3'}, H_{4'a}, H_{4'b}, H_{2a}, H_{2b}), 3.67-3.97 (a.c., 4H, -OCH₂CH₂O-), 9.70 (t, J=2.2 Hz, 1H, H_{aldehído}).

8.3. Síntesis de los fosfonatos 35 y 36.

8.3.1. Obtención de 2-hidroxi-*N*-benciloxycarbonilglicina, 33.



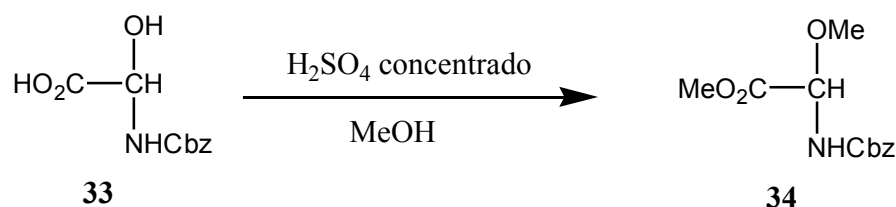
En un balón de 500 mL de capacidad provisto de agitación magnética se disuelven 32.5 g (215 mmoles) de carbamato de bencilo en 275 mL de éter seco. Seguidamente se añaden 17.8 g (240 mmoles) de ácido glioxílico monohidratado y se deja el sistema con agitación durante 20 horas.

Se forma un precipitado blanco que se filtra al vacío. Se concentran las aguas madres y se evapora el disolvente a presión reducida, precipitando más sólido blanco que se une al anterior para dar 46.4 g (96% de rdto) de un sólido blanco correspondiente a 2-hidroxi-*N*-benciloxycarbonilglicina, **33**.

Datos espectroscópicos del producto 33:

- ^1H RMN (CD_3OD): 4.96 (s.a., NH, OH, CO_2H), 5.03 (s, 1H, H_2), 5.10 (s, 2H, CH_2Ph), 7.30 (a.c., 5H, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$).
- ^{13}C RMN (CD_3OD): 68.57, 75.28, 129.62 (2C), 129.81, 130.20, 138.52, 158.62, 173.45.

8.3.2. Obtención del éster metílico de la *N*-benciloxicarbonil-2-metoxiglicina, **34**.



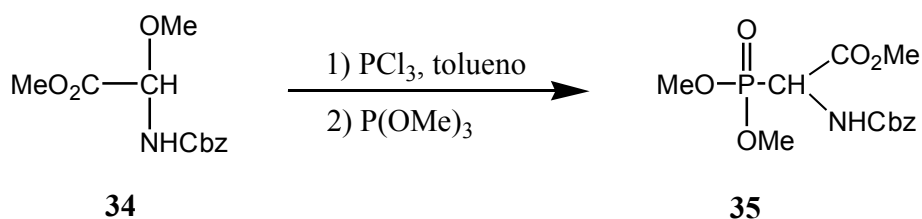
En un balón de 500 mL provisto de agitación magnética se disuelven 45 g (200 mmoles) de 2-hidroxi-*N*-benciloxicarbonilglicina, **33**, en 275 mL de MeOH. Se enfría la solución a 0°C (baño de agua y hielo) y se añaden lentamente 26 mL de H₂SO₄ concentrado. Posteriormente se deja el sistema con agitación a temperatura ambiente durante 70 horas.

Se añade, lentamente, la solución resultante sobre 500 mL de una solución de H₂O-hielo saturada con NaHCO₃. A continuación se evapora el MeOH a presión reducida y el residuo se extrae con AcOEt (4×100 mL). Se reúnen las fracciones orgánicas, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 34.9 g (75% de rdt) de un sólido blanco correspondiente al éster metílico de la *N*-benciloxicarbonil-2-metoxiglicina, **34**.

Datos espectroscópicos del producto 34:

- ¹H RMN (CDCl₃): 3.44 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 5.13 (s, 2H, CH₂Ph), 5.34 (d, J=9.5 Hz, 1H, H₂), 5.89 (d, J=9.5 Hz, 1H, NH), 7.34 (s, 5H, H_{aromáticos}).
- ¹³C RMN (CDCl₃): 52.86, 56.21, 67.37, 80.60, 128.14 (2C), 128.32, 128.54 (2C), 135.70, 155.55 (NHCO), 167.95 (CO₂Me).

8.3.3. Obtención de 2-benciloxycarbonilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, **35**.



En un balón de 500 mL provisto de agitación magnética se disuelven 23.4 g (0.09 moles) del éster metílico de la *N*-benciloxycarbonil-2-metoxiglicina, **34**, en 200 mL de tolueno y se calienta hasta 40 °C para conseguir la disolución completa del reactivo. Posteriormente se adicionan 8.5 mL de PCl₃ (0.09 moles) y se deja el sistema con agitación a 70 °C durante 20 horas.

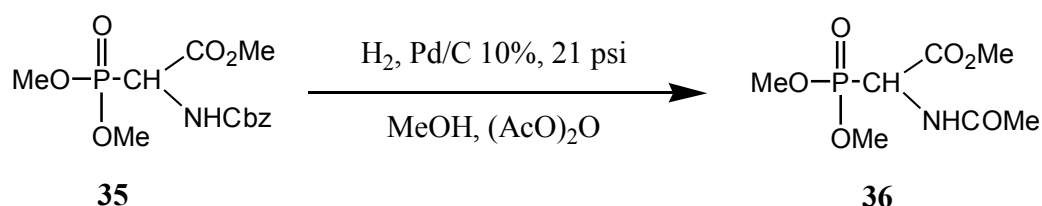
Pasado este tiempo, se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente. Luego se añade lentamente 12 mL de P(OMe)₃ (0.10 moles) y, se deja 3 horas con agitación a 70 °C.

Pasado este tiempo, se evaporan a presión reducida el disolvente y el exceso de reactivos. Se disuelve el residuo obtenido en 150 mL de AcOEt y se hacen repetidos lavados con una solución saturada de NaHCO₃ (4×25 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida para obtener así un sólido blanco que, después de recristalizar con AcOEt/Pentano, da 21.8 g (69% de rdt) de 2-benciloxycarbonilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, **35**.

El rendimiento global, en la obtención de este fosfonato desde el carbamato de bencilo, es del 50%.

Datos físicos y espectroscópicos del producto 35:

- **Punto de fusión:** 80°C (AcOEt/Pentano) (lit.^{27a}: 80 °C).
- **IR (KBr):** 3500-3100 (b.a., NH), 3036, 2959, 1758 (HNC=O), 1722 (C=O), 1532, 1462, 1335 cm⁻¹.
- **¹H RMN (CDCl₃):** 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (d, J_{H-P}=2.2 Hz, 3H, O=P-OCH₃), 3.80 (d, J_{H-P}=2.9 Hz, 3H, O=P-OCH₃), 4.91 (dd, J_{H-P}=22.5 Hz, J=9.3 Hz, 1H, H₂), 5.09 (a.c., 2H, CH₂Ph), 5.69 (d, J=9.3 Hz, NH), 7.27-7.33 (a.c., 5H, H_{aromáticos}).
- **¹³C RMN (CDCl₃):** 51.91 (C₂, J_{C-P}=150 Hz), 53.32, 54.04 (O=P-OCH₃, J_{C-P}=9.4 Hz), 54.16 (O=P-OCH₃, J_{C-P}=5.8 Hz), 128.05 (2C), 128.23, 128.46 (2C), 135.74, 155.65 (HN-C=O), 167.04 (C=O).

8.3.4. Obtención de 2-acetilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, 36.

En un reactor de hidrogenación a presión de 200 mL de capacidad se disuelven 2.6 g (7.9 mmoles) de 2-benciloxycarbonilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, **35**, en 100 mL de MeOH. Se añaden 2.2 mL (24 mmoles) de anhídrido acético y 0.3 g de Pd/C 10%. Se deja el sistema con agitación magnética a una presión de 21 psi (aproximadamente 2 atm) durante 10 horas.

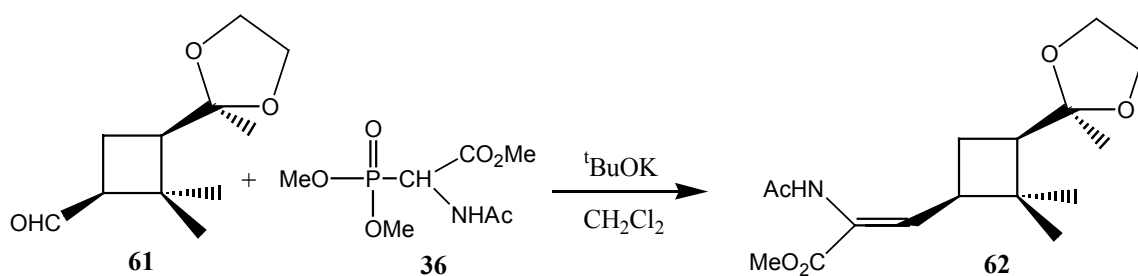
Pasado este tiempo, se filtra el catalizador sobre *Celite* y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite de color amarillo que cristaliza de AcOEt/Pentano para dar 1.6 g (86% rdt) de un sólido blanco cristalino correspondiente a 2-acetilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, **36**.

Datos físicos y espectroscópicos de 36:

- **Punto de fusión:** 89-90°C (AcOEt/Pentano), (Lit^{27a}: 88-89°C).
- **IR** (KBr): 3500-3100 (b.a. NH), 3043, 2964, 2861, 1745 (C=O), 1680 (HNC=O), 1544, 1455, 1439, 1377, 1333, 1283, 1236, 1213, 1192, 1138, 1053, 1024 cm⁻¹.
- **¹H RMN** (CDCl₃): 3.78 (d, J_{H-P}=5.8 Hz, 3H, O=P-OCH₃), 3.82 (d, J_{H-P}=5.1 Hz, 3H, O=P-OCH₃), 3.81 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.20 (dd, J_{H-P}= 21.9 Hz, J=8.8 Hz, 1H, H₂), 6.36 (d, J=6.58 Hz, NH).
- **¹³C RMN** (CDCl₃): 22.74 (NHCOCH₃), 49.84 (C₂, J_{C-P}=147 Hz), 53.30 (CO₂CH₃), 53.96 (O=P-OCH₃, J_{C-P} =5.84 Hz), 54.17 (O=P-OCH₃, J_{C-P}=7.0 Hz), 167.09 (CO₂CH₃), 169.74 (NHCO).

8.4. Síntesis de los α,β -deshidro- α -aminoácidos ciclobutílicos **13**, **32**, **41**, **47**, **55**, **62**, **63**, **64**, **65**, **72**.

8.4.1. Obtención de (1*R*',3*R*')-2-acetilamino-3-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-(*Z*)-2-propenoato de metilo, **62**.



En un balón de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética y corriente de N_2 se prepara una suspensión de 0.2 g (1.8 mmoles) de $tBuOK$ en 4 mL de CH_2Cl_2 seco y recientemente destilado. Se enfría la solución a $-78\text{ }^\circ C$ (baño de acetona/ CO_2) y se añaden lentamente 450 mg (1.9 mmoles) de 2-*N*-acetilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, **36**, disuelto en 3 mL de CH_2Cl_2 anhidro. Después de dejar la solución agitando durante 30 minutos a $-78\text{ }^\circ C$ en atmósfera de nitrógeno, se añade, poco a poco, 0.2 g (1.0 mmoles) de (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutancarbaldehído, **61**, disuelto en 3 mL de CH_2Cl_2 anhidro. Una vez acabada la adición, se deja evolucionar el sistema hasta llegar a temperatura ambiente y se mantiene la agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 54 horas.

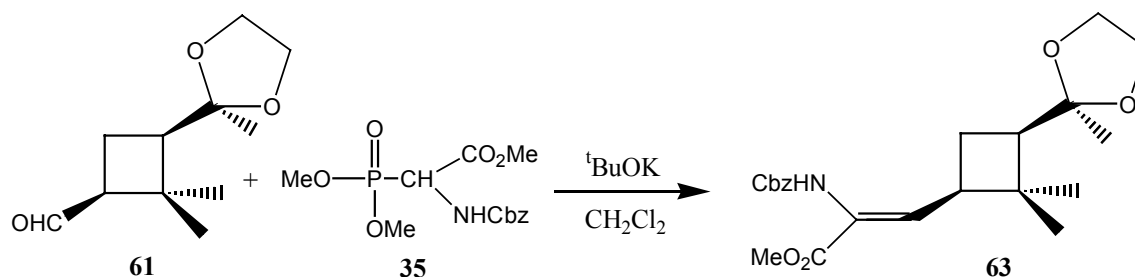
Pasado este tiempo se añaden 10 mL de agua, se separa la fase orgánica de la acuosa y esta última se extrae con CH_2Cl_2 (4×25 mL). Las fases orgánicas se juntan y se secan sobre $MgSO_4$ anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el aceite obtenido se columna a presión sobre sílica Baker[®] eluyendo con $AcOEt$. De esta manera se obtienen 178 mg (39% de rdto) de un aceite correspondiente a (1*R*',3*R*')-2-acetilamino-3-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-(*Z*)-2-propenoato de metilo, **62**.

Datos físicos y espectroscópicos del producto 62:

- $[\alpha]_D = +1.7$ ($c = 2.3$, MeOH).
- IR (film): 3292 (b.a, NH), 2979, 2955, 1726, 1668, 1370, 1257 cm^{-1} .
- $^1\text{H RMN}$ (acetona- d_6): 1.07 (s, 3H, c -2'- CH_3), 1.11 (s, 3H, CH_3), 1.16 (s, 3H, CH_3), 1.76-2.33 (m, 3H, $\text{H}_{4'a}$, $\text{H}_{4'b}$, H_3'), 1.96 (s, 3H, CH_3CO), 2.63-2.90 (m, 1H, $\text{H}_{1'}$), 3.67 (s, 3H, CH_3 éster), 3.73-3.97 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 6.49 (d, $J_{3,1'} = 8.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{olefínico}}$), 8.22 (s.a., 1H, NH).
- $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3): 18.50 (c -2'- CH_3), 23.39 (CH_3 amida), 23.62 (C_4'), 24.50 (t -2'- CH_3), 31.56 (CH_3 cetal), 41.33 ($\text{C}_{1'}$), 43.74 ($\text{C}_{2'}$), 49.83 ($\text{C}_{3'}$), 52.33 (CH_3 éster), 63.92, 65.41 (2C , $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 109.67 (C_{cetal}), 124.88 (C_2), 139.29 (C_3), 165.11 ($\text{C}=\text{O}$ éster), 168.52 ($\text{C}=\text{O}$ amida).
- **Análisis elemental:**

Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_5$:	C: 61.72 %	H: 8.09 %	N: 4.50 %
Experimental:	C: 61.24 %	H: 7.98 %	N: 4.37 %

8.4.2. Obtención de (1'R,3'R)-2-benciloxycarbonilamino-3-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-(Z)-2-propenoato de metilo, 63.



En un balón de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética y corriente de N_2 se prepara una suspensión de 0.2 g (1.8 mmoles) de $^t\text{BuOK}$ en 4 mL de CH_2Cl_2 seco y recientemente destilado. Se enfría la solución a -78 °C (baño de acetona/ CO_2) y se añaden

lentamente 0.6 g (1.9 mmoles) de 2-benciloxicarbonilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, **35**, disuelto en 3 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Se agita la solución durante 30 minutos a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se añaden, poco a poco, 0.2 g (1.0 mmoles) de (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutancarbaldehído, **61**, disuelto en 2.7 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Una vez acabada la adición, se deja evolucionar el sistema hasta llegar a temperatura ambiente y se mantiene la agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 54 horas.

Pasado este tiempo se añaden 8 mL de agua, se separa la fase orgánica de la acuosa y esta última se extrae con CH₂Cl₂ (4×20 mL). Las fases orgánicas se juntan y se secan sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el aceite obtenido se purifica por cromatografía en columna a presión sobre sílica Baker[®] eluyendo con AcOEt/pentano 1:2. De esta manera se obtienen 202 mg (50% de rdt) de un aceite correspondiente a (1'*R*,3'*R*)-2-benciloxicarbonilamino-3-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-(*Z*)-2-propenoato de metilo, **63**.

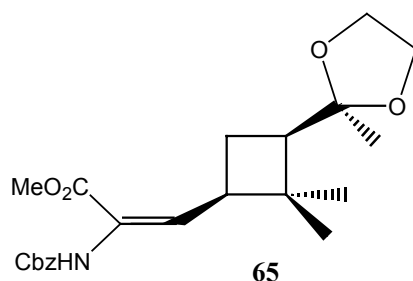
Datos físicos y espectroscópicos del producto **63**:

- $[\alpha]_D = +17.80$ (c=0.2, MeOH)
- **IR** (film): 3320 (b.a., NH), 2979, 2954, 2884, 1722 (C=O_{éster}), 1649, 1369, 1261, 1225, 1097, 1060, 1047 cm⁻¹.
- **¹H RMN** (acetona-*d*₆): 0.96 (s, 3H, *c*-2'-CH₃), 0.98 (s, 3H, CH₃), 1.04 (s, 3H, CH₃), 1.66-1.94 (a.c., 2H, H_{4'a}, H_{4'b}), 2.07 (d, J_{3',4'a}=J_{3',4'b}=7.3 Hz, 1H, H_{3'}), 2.61-2.80 (m, 1H, H_{1'}), 3.55 (s, 3H, CH₃_{éster}), 3.59-3.85 (a.c., 4H, OCH₂CH₂O), 4.97 (s, 2H, CO₂CH₂Ph), 6.43 (d, J_{3,1'}=9.5 Hz, 1H, H_{olefínico}), 7.20-7.38 (a.c., 5H, aromáticos), 7.90 (s.a., 1H, NH).
- **¹³C RMN** (acetona-*d*₆): 21.08 (*c*-2'-CH₃), 26.10 (C_{4'}), 27.91 (*t*-2'-CH₃), 34.11 (CH₃_{cetal}), 43.32 (C_{1'}), 46.70 (C_{2'}), 53.02 (C_{3'}), 54.43 (CH₃_{éster}), 66.44, 68.21 (2C, OCH₂CH₂O), 69.18 (OCH₂Ph), 112.32 (C_{cetal}), 130.21 (C₂), 130.87, 131.40 (5C, CH_{aromáticos}), 140.24 (C₃), 141.43 (C_{aromático}), 157.68 (NHCO₂CH₂Ph), 167.91 (C=O_{éster}).

• **Análisis elemental:**

Calc. para C ₂₂ H ₂₉ NO ₆ :	C: 65.49 %	H: 7.24 %	N: 3.47 %
Experimental:	C: 64.99 %	H: 7.15 %	N: 3.48 %

8.4.3. Obtención de (1'R,3'R)-2-benciloxycarbonilamino-3-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-(E)-2-propenoato de metilo, 65.



Se obtiene como producto minoritario de la cromatografía en columna del crudo de la reacción de obtención de la olefina **63**.

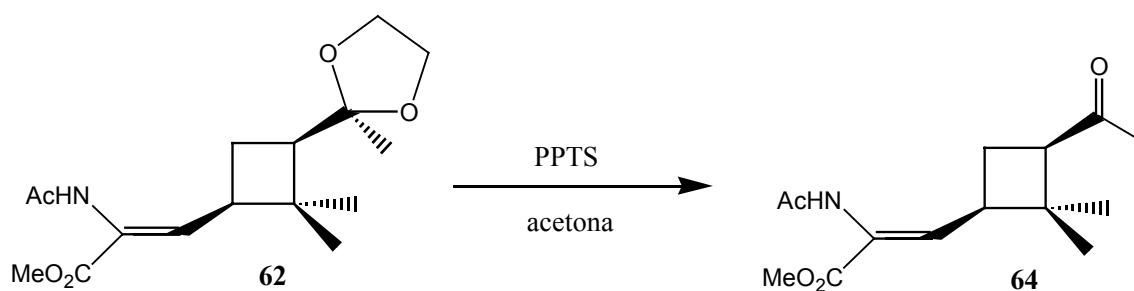
Datos físicos y espectroscópicos del producto 65:

- $[\alpha]_D = -14.3$ (c=0.28, MeOH).
- **IR** (film): 3330 (b.a., NH), 2956, 1729 (C=O_{éster}), 1705 (C=O_{amida}), 1517, 1452, 1433, 1357, 1225, 709 cm⁻¹.
- **¹H RMN** (acetona-*d*₆): 1.04 (s, 3H, *c*-2'-CH₃), 1.10 (s, 3H, CH₃), 1.17 (s, 3H, CH₃), 1.54-2.22 (a.c., 3H, H_{4'a}, H_{4'b}, H_{3'}), 3.13-3.24 (m, 1H, H_{1'}), 3.71 (s, 3H, CH₃_{éster}), 3.72-3.92 (a.c., 4H, OCH₂CH₂O), 5.09 (s, 2H, CO₂CH₂Ph), 6.15 (d, J_{3,1'}=10.0 Hz, 1H, H_{olefinico}), 7.20-7.49 (a.c., 5H, aromáticos), 7.90 (s.a., 1H, NH).
- **¹³C RMN** (acetona-*d*₆): 17.85 (*c*-2'-CH₃), 23.04 (C_{4'}), 25.65 (*t*-2'-CH₃), 30.76 (CH₃_{cetal}), 39.76 (C_{1'}), 43.84 (C_{2'}), 49.88 (C_{3'}), 51.07 (CH₃_{éster}), 63.28, 65.03 (2C, OCH₂CH₂O), 66.08 (OCH₂Ph), 109.25 (C_{cetal}), 126.98 (C₂), 127.85, 128.26 (5C, CH_{aromáticos}), 129.99 (C₃), 136.79 (C_{aromático}), 153.77 (NHCO₂CH₂Ph), 164.10 (CO₂Me).

• **Análisis elemental:**

Calc. para C ₂₂ H ₂₉ NO ₆ :	C: 65.49 %	H: 7.24 %	N: 3.47 %
Experimental:	C: 65.24 %	H: 7.41 %	N: 2.86 %

8.4.4. Obtención de (1*R*,3*R*)-2-acetilamino-3-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)-(Z)-2-propenoato de metilo, 64.



En un balón de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética, se disuelven 150 mg (0.5 mmol) de (1*R*,3*R*)-2-acetilamino-3-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-(*Z*)-propenoato de metilo, **62**, en 6.5 mL de acetona húmeda y se adicionan 66 mg (0.3 mmoles) de *p*-toluensulfonato de piridinio, **33**. El sistema se calienta a la temperatura de reflujo de la acetona durante 5 horas.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción se deja enfriar el sistema, se elimina el exceso de disolvente a presión reducida y se diluye el producto resultante con 25 mL de éter etílico. Se realizan dos lavados con una solución saturada de NaHCO₃. El disolvente orgánico se seca sobre MgSO₄ y se evapora a presión reducida con la ayuda de un rotavapor. De esta manera se obtiene un aceite, el cual se cromatografía en columna usando como soporte sílica Baker[®] y como eluyente una mezcla de AcOEt/hexano 3:1. Una vez evaporado el disolvente se obtienen 46 mg (36% rdto) de un aceite amarillo pálido que se identifica como (1*R*,3*R*)-2-acetilamino-3-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)-(Z)-2-propenoato de metilo, **64**.

Datos físicos y espectroscópicos del producto 64:

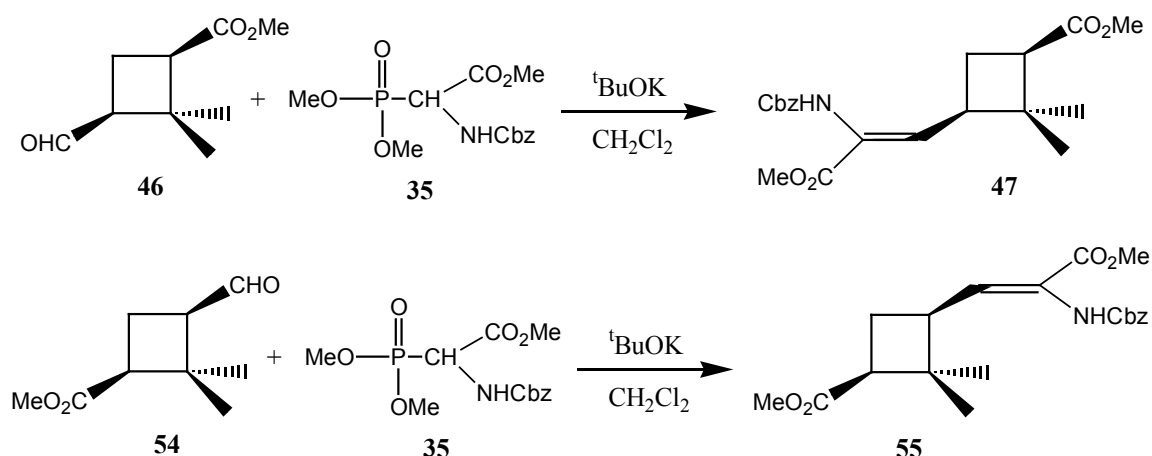
- $[\alpha]_D = -9.2$ ($c=1.09$, MeOH).
- **IR** (film): 3288 (b.a., NH), 2957, 2872, 1725 y 1703, 1671 ($C=O_{\text{éster}}$, $C=O_{\text{amida}}$, $C=O_{\text{cetona}}$), 1513, 1437, 1319, 1278, 1201, 1154, 1107, 1016, 791 cm^{-1} .
- **^1H RMN** (acetona- d_6): 0.89 (s, 3H, $c\text{-}2'\text{-CH}_3$), 1.31 (s, 3H, $t\text{-}2'\text{-CH}_3$), 1.87-2.30 (a.c., 2H, $\text{H}_{4\text{a}}$, $\text{H}_{4\text{b}}$), 1.98, 2.01 (2s, 6H, $\text{CH}_{3\text{amida}}$, $\text{CH}_{3\text{cetona}}$), 2.89-3.03 (a.c., 2H, $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{3'}$), 3.67 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{éster}}$), 6.46 (d, $J_{3,1'}=8.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{olefínico}}$), 8.26 (s.a., 1H, NH).
- **^{13}C RMN** (acetona- d_6): 18.64 ($c\text{-}2'\text{-CH}_3$), 22.77 ($\text{CH}_{3\text{amida}}$), 23.64 (C_4'), 30.13, 30.73 ($t\text{-}2'\text{-CH}_3$, $\text{CH}_{3\text{cetona}}$), 40.55 ($\text{C}_{1'}$), 45.86 ($\text{C}_{2'}$), 52.19 ($\text{C}_{3'}$), 54.12 ($\text{CH}_{3\text{éster}}$), 128.52 (C_2), 137.44 (C_3), 165.53 ($\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$), 169.17 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amida}}$), 206.83 ($\text{C}=\text{O}_{\text{cetona}}$).

• **Análisis elemental:**

Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: C: 62.90 % H: 7.92 % N: 5.24 %

Experimental: C: 62.62 % H: 7.87 % N: 5.02 %

8.4.5. Obtención de (1'R,3'R)-2-benciloxycarbonilamino-3-(2',2'-dimetil-3'-metoxicarbonilciclobutil)-(Z)-2-propenoato de metilo, 47, y (1'S,3'S)-2-benciloxycarbonilamino-3-(2',2'-dimetil-3'-metoxicarbonilciclobutil)-(Z)-2-propenoato de metilo, 55.



En un balón de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética y corriente de N₂ se prepara una suspensión de 0.26 g (2.3 mmoles) de ^tBuOK en 5 mL de CH₂Cl₂ seco y recientemente destilado. Se enfría la solución a -78 °C (baño de acetona/CO₂) y se añaden lentamente 0.9 g (2.8 mmoles) de 2-benciloxycarbonilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, **35**, disuelto en 4.5 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Se agita la solución durante 30 minutos a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se añaden, poco a poco, 0.2 g (1.2 mmoles) de (1*R*,3*S*)-3-formil-2,2-dimetilciclobutanocarboxilato de metilo, **46**, ó (1*S*,3*R*)-3-formil-2,2-dimetilciclobutanocarboxilato de metilo, **54**, disuelto en 3.5 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Una vez acabada la adición, se deja evolucionar el sistema hasta llegar a temperatura ambiente y se mantiene la agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 64 horas.

Pasado este tiempo se añaden 10 mL de agua, se separa la fase orgánica de la acuosa y esta última se extrae con CH₂Cl₂ (4×25 mL). Las fases orgánicas se juntan y se secan sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el aceite obtenido se purifica por cromatografía en columna a presión sobre sílica Baker[®] eluyendo con AcOEt/hexano (1/3). De esta manera se obtienen 170 mg (38% de rdto) de un aceite correspondiente a (1'*R*,3'*R*)-2-benciloxycarbonilamino-3-(2',2'-dimetil-3'-metoxicarbonilciclobutil)-(Z)-2-propenoato de metilo, **47**, ó a (1'*S*,3'*S*)-2-benciloxycarbonilamino-3-(2',2'-dimetil-3'-metoxicarbonilciclobutil)-(Z)-2-propenoato de metilo, **55**.

Datos espectroscópicos de los productos 47 y 55:

- **IR** (film): 3326 (b.a., NH), 2955, 1729, 1653 (C=O_{amida}), 1502, 1437, 1319, 1235, 1120, 1047, 756, 699 cm⁻¹.
- **¹H RMN** (acetona-*d*₆): 0.94 (s, 3H, *c*-2'-CH₃), 1.18 (s, 3H, *t*-2'-CH₃), 2.11-2.21 (a.c., 2H, H_{4'a}, H_{4'b}), 2.70-3.15 (a.c., 2H, H_{3'}, H_{1'}), 3.65 (s, 3H, CH₃éster), 3.71 (s, 3H, CH₃éster), 5.14 (s, 2H, PhCH₂O), 6.57 (d, J_{3,1'}=8.9 Hz, 1H, H_{olefínico}), 7.25-7.49 (a.c., 5H, aromáticos), 7.55 (s.a., 1H, NH).
- **¹³C RMN** (acetona-*d*₆): 18.64 (*c*-2'-CH₃), 24.63 (C_{4'}), 29.38 (*t*-2'-CH₃), 40.22 (C_{1'}), 45.08 (C_{2'}), 46.01 (C_{3'}), 50.86, 51.86 (2C, 2CH₃éster), 66.63 (PhCH₂O), 127.90 (C₂), 128.25,

128.29 (5C, CH_{aromáticos}), 137.41 (C_{aromático}), 137.58 (C₃), 154.92 (NHCO₂CH₂Ph), 165.11 (MeO₂C-C=C-), 172.73 (CO₂CH₃).

Datos físicos y espectroscópicos de 47:

• $[\alpha]_D = -6.94$ (c=0.86, MeOH)

• **Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C ₂₀ H ₂₅ NO ₆ :	375.1682
Experimental:	375.1669
Fragmento [M-C ₆ H ₁₀ NO ₂] calculado para C ₁₄ H ₁₅ O ₄ :	261.1001
Experimental:	261.1004

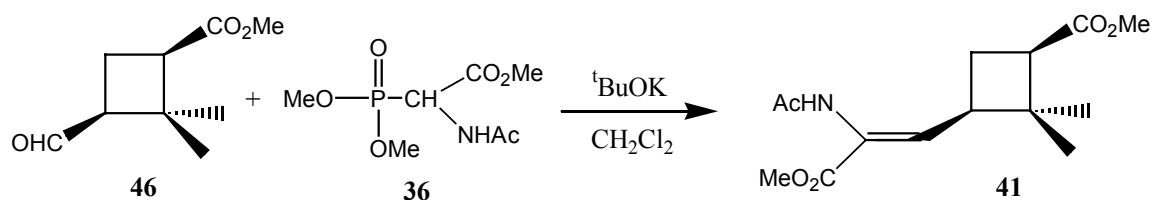
Datos físicos y análisis de 55:

• $[\alpha]_D = +6.67$ (c=0.90, MeOH)

• **Análisis elemental:**

Calc. para C ₂₀ H ₂₅ NO ₆ :	C: 63.98 %	H: 6.71 %	N: 3.73 %
Experimental:	C: 63.93 %	H: 6.79 %	N: 3.62 %

8.4.6. Obtención de (1'R,3'R)-2-acetilamino-3-(2',2'-dimetil-3'-metoxycarbonilciclobutil)-(Z)-2-propenoato de metilo, 41.



En un balón de 50 mL de capacidad provisto de agitación magnética y corriente de N₂ se prepara una suspensión de 395 mg (3.5 mmoles) de ^tBuOK en 7 mL de CH₂Cl₂ seco y

recientemente destilado. Se enfría la solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (baño de acetona/ CO_2) y se añade lentamente 1 g (4.2 mmoles) de 2-*N*-acetilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, **36**, disuelto en 8 mL de CH_2Cl_2 anhidro. Después de dejar la solución agitando durante 30 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de nitrógeno, se añade, poco a poco, 300 mg (1.8 mmoles) de (1*R*,3*S*)-3-formil-2,2-dimetilciclobutancarboxilato de metilo, **46**, disuelto en 6 mL de CH_2Cl_2 anhidro. Una vez acabada la adición, se deja evolucionar el sistema hasta llegar a temperatura ambiente y se mantiene la agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 64 horas.

Pasado este tiempo se añaden 15 mL de agua, se separa la fase orgánica de la acuosa y esta última se extrae con CH_2Cl_2 (4×25 mL). Las fases orgánicas se juntan y se secan sobre MgSO_4 anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el aceite obtenido se columna a presión sobre sílica Baker[®] eluyendo con AcOEt/hexano 3:1. De esta manera se obtienen 155 mg (31% de rdto) de un aceite correspondiente a (1'*R*,3'*R*)-2-acetilamino-3-(2',2'-dimetil-3'-metoxicarbonilciclobutil)-(Z)-2-propenoato de metilo, **41**.

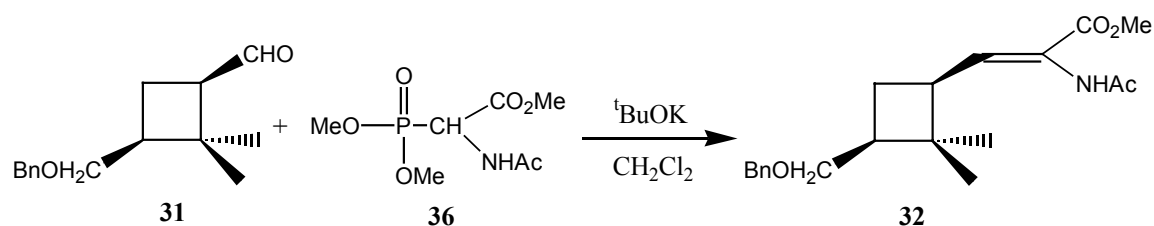
Datos físicos y espectroscópicos del producto 41:

- $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2.25$ ($c=1.8$, MeOH).
- **IR** (film): 3274 (b.a., NH), 2956, 1731 ($\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$), 1668 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amida}}$), 1513, 1460, 1437, 1384, 1353, 1279, 1237, 1200, 1158, 1136, 1109, 985, 765 cm^{-1} .
- **^1H RMN** (acetona- d_6): 0.94 (s, 3H, *c*-2'- CH_3), 1.20 (s, 3H, *t*-2'- CH_3), 1.98 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{amida}}$), 2.10-2.17 (a.c., 2H, $\text{H}_{4'\text{a}}$, $\text{H}_{4'\text{b}}$), 2.77-2.85 (m, 1H, $\text{H}_{3'}$), 2.91-3.02 (m, 1H, $\text{H}_{1'}$), 3.62 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{éster}}$), 3.67 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{éster}}$), 6.51 (d, $J_{3,1'}=8.6$ Hz, $\text{H}_{\text{olefinico}}$), 8.27 (s.a., 1H, NH).
- **^{13}C RMN** (acetona- d_6): 19.05 (*c*-2'- CH_3), 22.75 ($\text{CH}_{3\text{amida}}$), 25.06 ($\text{C}_{4'}$), 30.49 (*t*-2'- CH_3), 40.82 ($\text{C}_{1'}$), 45.42 ($\text{C}_{2'}$), 46.42 ($\text{C}_{3'}$), 51.28, 52.19 (2C, 2 $\text{CH}_{3\text{éster}}$), 128.44 (C_2), 137.34 (C_3), 165.53 (2× $\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$), 173.19 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amida}}$).

• **Análisis elemental:**

Calc. para C ₁₄ H ₂₁ NO ₅ :	C: 59.35 %	H: 7.47 %	N: 4.94 %
Experimental:	C: 59.33 %	H: 7.43 %	N: 4.76 %

8.4.7. Obtención de (1'S,3'S)-2-acetilamino-3-(3'-benciloximetil-2',2'-dimetilciclobutil)-(Z)-2-propenoato de metilo, 32.



En un balón de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética y corriente de N₂ se prepara una suspensión de 0.3 g (2.5 mmoles) de ^tBuOK en 6 mL de CH₂Cl₂ seco y recientemente destilado. Se enfría la solución a -78 °C (baño de acetona/CO₂) y se añaden lentamente 0.6 g (2.6 mmoles) de 2-*N*-acetilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, **36**, disuelto en 5 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Se agita la solución durante 30 minutos a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se añaden, poco a poco, 0.2 g (0.9 mmoles) de (1*R*,3*S*)-3-benciloximetil-2,2-dimetilciclobutanecarbaldehído, **31**, disuelto en 3 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Una vez acabada la adición, se deja evolucionar el sistema hasta llegar a temperatura ambiente y se mantiene la agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 6 días.

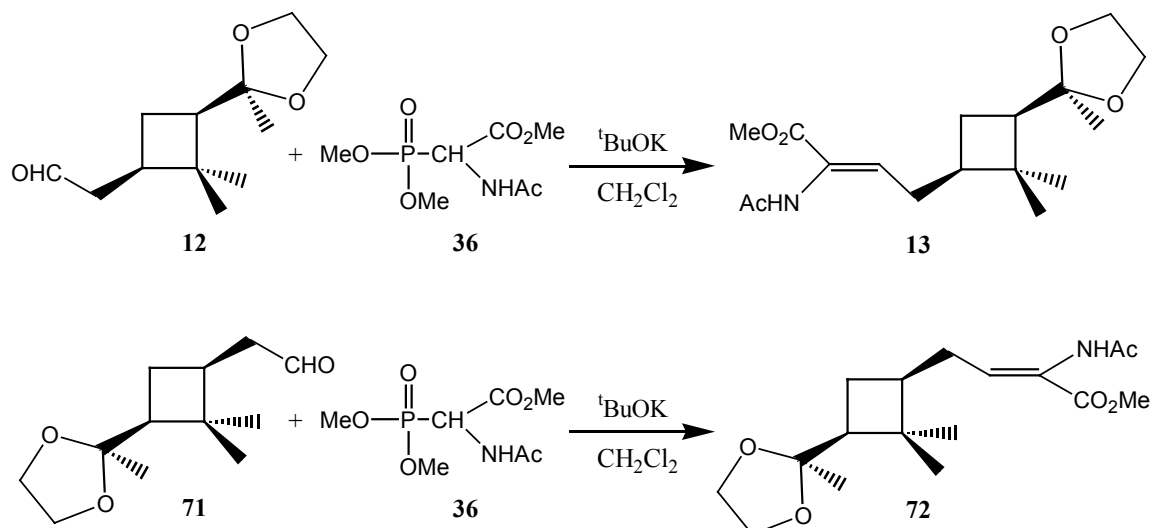
Pasado este tiempo se añaden 10 mL de agua, se separa la fase orgánica de la acuosa y esta última se extrae con CH₂Cl₂ (4×25 mL). Las fases orgánicas se juntan y se secan sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el aceite obtenido se purifica por cromatografía en columna a presión sobre sílica Baker[®] eluyendo con AcOEt/hexano 2:1. De esta manera se obtienen 50 mg (17% de rdto) de un aceite correspondiente a (1'*S*,3'*S*)-2-acetilamino-3-(3'-benciloximetil-2',2'-dimetilciclobutil)-(Z)-2-propenoato de metilo, **32**.

Datos físicos y espectroscópicos del producto 32:

- $[\alpha]_D = -7.3$ (c=0.82, MeOH).
- **IR** (film): 3267 (b.a., NH), 2955, 2864, 1725 (C=O_{éster}), 1668 (C=O_{amida}), 1517, 1436, 1359, 1315, 1258, 1209, 1159, 1092, 1019, 989, 745, 702 cm^{-1} .
- **¹H RMN** (acetona-*d*₆): 1.00 (s, 3H, *c*-2'-CH₃), 1.11 (s, 3H, *t*-2'-CH₃), 1.56 (ddd, J_{4'a,4'b}=J_{4'a,1'}=J_{4'a,3'}=10.2 Hz, 1H, H_{4'a}), 1.97 (s, 3H, CH₃_{amida}), 2.07-2.92 (a.c., 3H, H_{4'b}, H_{3'}, H_{1'}), 3.30-3.53 (a.c., 2H, -CH₂OBn), 3.66 (s, 3H, CH₃_{éster}), 4.45 (s, 2H, -OCH₂Ph), 6.49 (d, J_{3,1'}=8.8 Hz, H_{olefinico}), 7.20-7.40 (a.c., 5H, aromáticos), 8.25 (s.a., 1H, NH).
- **¹³C RMN** (acetona-*d*₆): 17.50 (*c*-2'-CH₃), 22.29 (CH₃_{amida}), 26.30 (C_{4'}), 30.87 (*t*-2'-CH₃), 40.83, 42.42, 42.90 (C_{1'}, C_{2'}, C_{3'}), 51.64 (CH₃_{éster}), 71.13 (R-CH₂-O-), 72.85 (-O-CH₂Ph), 127.61, 127.74, 128.54 (6C, C₂, 5C_{aromáticos}), 137.74, 139.55 (2C, C₃, 1C_{aromático}), 165.21 (C=O_{éster}), 168.65 (C=O_{amida}).
- **Análisis elemental:**

Calc. para C ₂₀ H ₂₇ O ₄ N:	C: 69.50 %	H: 7.88 %	N: 4.06 %
Experimental:	C: 69.80 %	H: 7.87 %	N: 4.04 %

8.4.8. Obtención de (1'S,3'R)-2-acetilamino-4-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-(Z)-2-butenato de metilo, 13, ó (1'R,3'S)-2-acetilamino-4-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-(Z)-2-butenato de metilo, 72.



En un balón de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética y corriente de N₂ se prepara una suspensión de 0.1 g (1.1 mmoles) de ^tBuOK en 2 mL de CH₂Cl₂ seco y recientemente destilado. Se enfría la solución a -78 °C (baño de acetona/CO₂) y se añaden lentamente 0.26 g (1.1 mmoles) de 2-N-acetilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, **36**, disuelto en 2.5 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Se agita la solución durante 30 minutos a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se añaden, poco a poco, 0.13 g (0.6 mmoles) de (1'R,3'R)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]acetaldehído, **12**, ó (1'S,3'S)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]acetaldehído, **71**, disuelto en 2 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Una vez acabada la adición, se deja evolucionar el sistema hasta llegar a temperatura ambiente y se mantiene la agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 54 horas.

Pasado este tiempo se añaden 5 mL de agua, se separa la fase orgánica de la acuosa y esta última se extrae con CH₂Cl₂ (4×10mL). Las fases orgánicas se juntan y se secan

sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el aceite obtenido se purifica por cromatografía en columna a presión sobre sílica Baker[®] eluyendo con AcOEt. De esta manera se obtienen 138 mg (54% de rdto) de un aceite correspondiente a (1'*S*,3'*R*)-2-acetilamino-4-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-(*Z*)-2-butenato de metilo, **13**, ó (1'*R*,3'*S*)-2-acetilamino-4-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-(*Z*)-2-butenato de metilo, **72**.

Datos espectroscópicos de **13** y **72**:

- **IR** (film): 3283 (b.a., NH), 2952, 2882, 1729, 1666, 1518, 1434, 1370, 1258, 1166, 1054 864, 766 cm⁻¹.
- **¹H RMN** (acetona-*d*₆): 1.00 (s, 3H, *c*-2'-CH₃), 1.08 (s, 3H, CH₃cetal), 1.15 (s, 3H, *t*-2'-CH₃), 1.45-2.30 (a.c., 6H, H_{4a}, H_{4b}, H_{1'}, H_{4'a}, H_{4'b}, H_{3'}), 2.00 (s, 3H, CH₃amida), 3.66 (s, 3H, CO₂Me), 3.68-3.98 (a.c., 4H, -OCH₂CH₂O-), 6.39 (t, J_{3,4a}=J_{3,4b}=7.3 Hz, 1H, H₃), 8.36 (s.a., 1H, NH).
- **¹³C RMN** (acetona-*d*₆): 17.51 (*c*-2'-CH₃), 22.74, 23.98 (CH₃amida, *t*-2'-CH₃), 25.45 (C_{4'}), 29.59 (C₄), 31.71 (CH₃cetal), 41.55 (C_{2'}), 42.18 (C_{1'}), 50.71 (C_{3'}), 52.09 (CH₃éster), 64.18, 65.94 (2C, -OCH₂CH₂O-), 110.24 (C_{cetal}), 128.06 (C₂), 135.85 (C₃), 165.64 (CO₂Me), 168.82 (NHCOCH₃).

Datos físicos y análisis de **13**:

- [α]_D = -6.5 (c=2.0, MeOH).

• Análisis elemental:

Calc. para C ₁₇ H ₂₇ NO ₅ :	C: 62.75 %	H: 8.36 %	N: 4.30 %
Experimental:	C: 62.73 %	H: 8.27 %	N: 3.94 %

Datos físicos y análisis de 72:

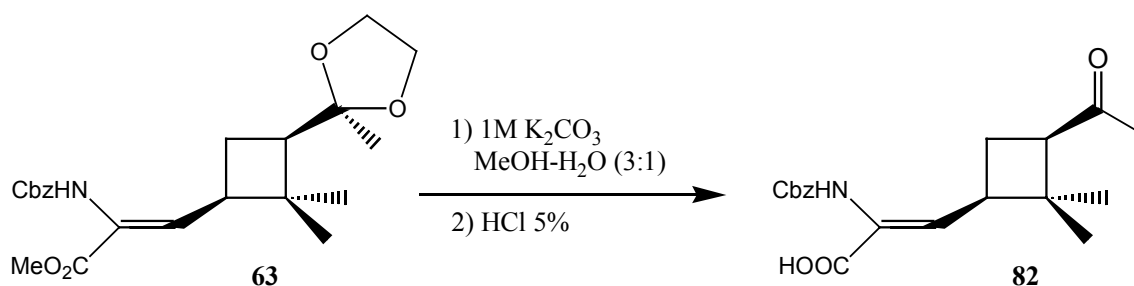
• $[\alpha]_D = +6.1$ (c=0.65, MeOH).

• **Análisis elemental:**

Calc. para $C_{17}H_{27}NO_5 \cdot (H_2O)_{1/2}$:	C: 61.06 %	H: 8.14 %	N: 4.19 %
Experimental:	C: 61.15 %	H: 8.48 %	N: 3.97 %

8.5. Síntesis de los α,β -deshidro- α -péptidos ciclobutílicos **83** y **84**.

8.5.1. Obtención del ácido (1'*R*,3'*R*)-3-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)-2-benciloxycarbonilamino-(*Z*)-2-propeniónico, **82**.



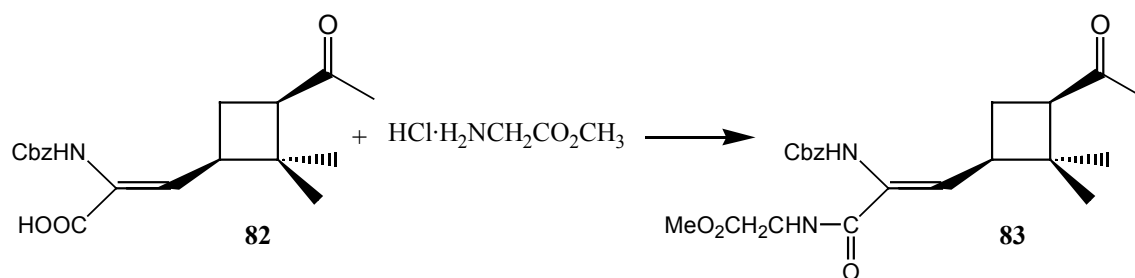
En un balón de reacción de 25 mL de capacidad y provisto de agitación magnética se disuelven 187 mg (0.45 mmoles) de (1'*R*,3'*R*)-2-benciloxycarbonilamino-3-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-(*Z*)-2-propenoato de metilo, **63**, en una solución básica preparada a partir de 308 mg (2.2 mmoles) de K_2CO_3 y 2 mL de una mezcla de MeOH/ H_2O en relación 3:1, y se deja el sistema agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez transcurrido este tiempo se evapora el metanol al vacío y se procede a continuación a efectuar sucesivas extracciones de la solución básica utilizando como disolvente éter dietílico. A continuación se acidifica la fase acuosa con HCl al 5 % hasta pH=2 y se mantiene en agitación durante 12 horas. Una vez transcurrido dicho tiempo se realizan 4 extracciones de la solución acuosa con éter dietílico. Se seca el disolvente orgánico con $MgSO_4$ anhidro y se evapora con la ayuda de un rotavapor, obteniéndose así 86 mg (55% rdto.) del ácido (1'*R*,3'*R*)-3-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)-2-benciloxycarbonilamino-(*Z*)-2-propeniónico, **82**, como un aceite el cual se usa en el paso siguiente sin purificación adicional.

Datos físicos y espectroscópicos del producto **82**:

- $[\alpha]_D = -20.9$ (c=0.76, MeOH).
- IR (film): 3500-3000 (b.a., ácido), 2958, 1704, 1503, 1448, 1348, 1230, 1051 cm^{-1} .

- $^1\text{H RMN}$ (acetona- d_6): 0.90 (s, 3H, c -2'- CH_3), 1.31 (s, 3H, t -2'- CH_3), 1.89-2.25 (a.c., 2H, $\text{H}_{4'a}$, $\text{H}_{4'b}$), 2.01 (s, 3H, COCH_3), 2.96-3.08 (a.c., 2H, $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{3'}$), 5.11 (s, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 6.59 (d, $J_{3,1'}=8.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{olefínico}}$), 7.26-7.41 (a.c., 5H, aromáticos), 7.54 (s.a., 1H, NH).
- $^{13}\text{C RMN}$ (acetona- d_6): 17.78 (c -2'- CH_3), 22.86 ($\text{C}_{4'}$), 29.23, 29.87 (t -2'- CH_3 , $\text{CH}_3_{\text{cetona}}$), 39.72 ($\text{C}_{1'}$), 45.06 ($\text{C}_{2'}$), 53.33 ($\text{C}_{3'}$), 66.15 (PhCH_2O), 127.53, 127.74, 127.77, 128.29 (6C, $5\text{CH}_{\text{aromáticos}}$, C_2), 137.41 ($\text{C}_{\text{aromático}}$), 137.55 (C_3), 154.52 ($-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 164.97 ($\text{C}=\text{O}_{\text{ácido}}$), 205.91 ($\text{C}=\text{O}_{\text{cetona}}$).

8.5.2. Obtención de (1'*R*,3'*R*)-3-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)-2-benciloxicarbonilamino-*N*-metoxicarbonilmetil-2-(*Z*)-propenamida, **83**.



En un balón de reacción de 10 mL, provisto de agitación magnética y corriente de nitrógeno, se disuelven 85 mg (0.25 mmoles) del ácido (1'*R*,3'*R*)-3-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)-2-benciloxicarbonilamino-(*Z*)-2-propeniónico, **82**, en 1.48 mL de DMF acabada de destilar. A continuación, y manteniendo en todo momento la corriente de nitrógeno, se adicionan 0.034 ml (0.24 mmoles) de trietilamina acabada de destilar y a continuación 46 mg (0.37 mmoles) del clorhidrato del éster metílico de la glicina. Se añaden posteriormente 17 mg (0.12 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol y se deja el sistema agitando hasta que la solución del sistema sea total. Finalmente se añaden 142 mg (0.74 mmoles) del clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y se deja la reacción en agitación a temperatura ambiente y tapada de luz durante 20 horas.

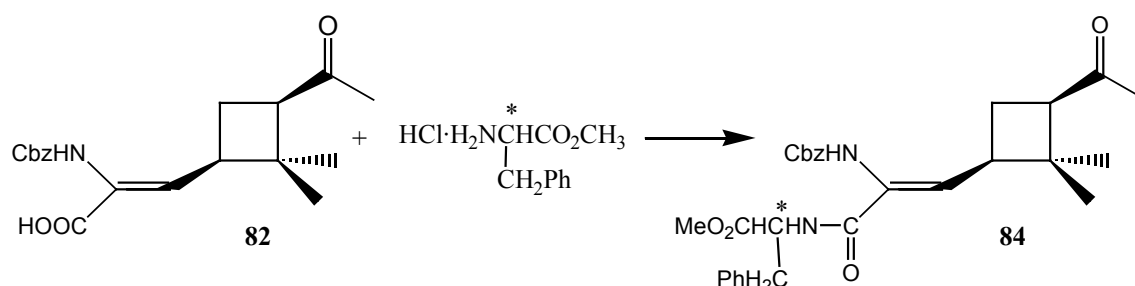
Transcurrido el tiempo de reacción se disuelve el crudo de reacción en 10 mL de AcOEt y se realizan 4 lavados con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. El disolvente orgánico se seca con MgSO₄ anhidro y se evapora a presión reducida con la ayuda de un rotavapor. De esta manera se obtiene un aceite, el cual se cromatografía en columna usando como soporte sílica Baker[®] y como eluyentes una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂/AcOEt de alto grado de pureza. Una vez evaporado el disolvente se obtienen 87 mg (85% rdto.) de un aceite que se identifica como (1'*R*,3'*R*)-3-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)-2-benciloxicarbonilamino-*N*-metoxicarbonilmetil-2-(*Z*)-propenamida, **83**.

Datos físicos y espectroscópicos del producto 83:

- $[\alpha]_D = -8.6$ (c=0.58, MeOH).
- **IR** (film): 3306 (b.a., NH), 2955, 1729, 1705, 1667 (C=O_{amida}), 1635, 1525, 1452, 1369, 1223, 1049, 699 cm⁻¹.
- **¹H RMN** (acetona-*d*₆): 0.87 (s, 3H, *c*-2'-CH₃), 1.26 (s, 3H, *t*-2'-CH₃), 1.84-2.22 (a.c., 2H, H_{4'a}, H_{4'b}), 1.99 (s, 3H, COCH₃), 2.85-2.99 (a.c., 2H, H_{1'}, H_{3'}), 3.64 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.98 (d, J=5.8 Hz, 2H, CH₂NH), 5.10 (s, 2H, CO₂CH₂Ph), 6.44 (d, J=8.8 Hz, 1H, H_{olefinico}), 7.25- 7.38 (a.c., 5H, aromáticos), 7.69 (s.a., 2H, NH).
- **¹³C RMN** (acetona-*d*₆): 18.56 (*c*-2'-CH₃), 23.68 (C_{4'}), 30.06, 30.65 (COCH₃, *t*-2'-CH₃), 40.19 (C_{1'}), 41.75 (NHCH₂), 45.83 (C_{2'}), 52.05 (C_{3'}), 54.13 (CH₃CO₂), 67.07 (PhCH₂O), 128.52, 128.61, 128.63 (5C, CH_{aromáticos}), 129.13 (C₂), 130.94 (C₃), 134.39 (C_{aromático}), 155.40 (PhCH₂OCONH-), 165.50 (-CONHCH₂CO₂Me), 170.91 (C=O_{éster}), 206.87 (COCH₃).
- **Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₆ :	416.1947
Experimental:	416.1946
Fragmento [M-CH ₃ O] calculado para C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O ₅ :	385.1764
Experimental:	385.1785
Fragmento [M-C ₆ H ₁₀ O] calculado para C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₅ :	318.1216
Experimental:	318.1208

8.5.3. Obtención de (1'R,3'R)-3-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)-2-benciloxicarbonilamino-(1''S)-N-(1''-bencil-1''-metoxicarbonil)metil-2-(Z)-propenamida, 84.



En un balón de reacción de 10 mL, provisto de agitación magnética y corriente de nitrógeno, se disuelven 105 mg (0.30 mmoles) del ácido (1'R,3'R)-3-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)-2-benciloxicarbonilamino-(Z)-2-propeniónico, **82**, en 1.78 mL de DMF acabada de destilar. A continuación, y manteniendo en todo momento la corriente de nitrógeno, se adicionan 0.041 ml (0.29 mmoles) de trietilamina acabada de destilar y a continuación 95 mg (0.44 mmoles) del clorhidrato del éster metílico de la fenilalanina. Se añaden posteriormente 20 mg (0.14 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazole y se deja el sistema con agitación hasta que la solución del sistema sea total. Finalmente se añaden 170 mg (0.89 mmoles) del clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y se deja la reacción a temperatura ambiente y tapada de luz durante 20 horas.

Transcurrido el tiempo se para la reacción disolviendo el sistema en 10 mL de AcOEt y se realizan 4 lavados con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. El disolvente orgánico se seca con MgSO₄ anhidro y se evapora a presión reducida con la ayuda de un rotavapor. De esta manera se obtiene un aceite, el cual se cromatografía en columna usando como soporte sílica Baker[®] y como eluyentes una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂/AcOEt de alto grado de pureza. Una vez evaporado el disolvente se obtienen 125 mg (81% rdto.) de un sólido que se identifica como (1'R,3'R)-3-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)-2-benciloxicarbonilamino-(1''S)-N-(1''-bencil-1''-metoxicarbonil)metil-2-(Z)-propenamida, **84**.

Datos físicos y espectroscópicos del producto 84:

• **Punto de fusión:** 131-135 °C.

• $[\alpha]_D = -30$ (c=0.1, MeOH).

• **IR** (film): 3311 (b.a., NH), 3954, 1739, 1700, 1667 (C=O_{amida}), 1633, 1498, 1452, 1362, 1223, 1171, 1043, 699 cm⁻¹.

• **¹H RMN** (acetona-*d*₆): 0.85 (s, 3H, *c*-2'-CH₃), 1.25 (s, 3H, *t*-2'-CH₃), 1.81-2.25 (a.c., 2H, H_{4'a}, H_{4'b}), 2.01 (s, 3H, COCH₃), 2.75-3.11 (a.c., 4H, H_{1'}, H_{3'}, CH₂Ph), 3.63 (s, 3H, CO₂Me), 4.67-4.76 (m, 1H, CHCO₂Me), 5.09 (s, 2H, CO₂CH₂Ph), 6.34 (d, J=8.9 Hz, 1H, H_{olefinico}), 7.15-7.40 (a.c., 11H, 10H_{aromáticos}, NH), 7.65 (s.a., 1H, NH).

• **¹³C RMN** (acetona-*d*₆): 18.31 (*c*-2'-CH₃), 23.41 (C_{4'}), 29.73, 30.36 (*t*-2'-CH₃, COCH₃), 37.86 (CHCH₂Ph), 39.93 (C_{1'}), 45.11 (C_{2'}), 51.91 (CO₂CH₃), 53.86 (C_{3'}), 54.31 (C_{1''}), 66.80 (PhCH₂O), 127.18, 128.34, 128.84, 129.82 (10C, CH_{aromáticos}), 130.40 (C₂), 133.80 (C₃), 137.22 (2C_{aromáticos}), 155.03 (-NHCO₂CH₂Ph), 164.56 (-CONHCH-), 172.16 (C=O_{éster}), 206.39 (C=O_{cetona}).

• **Análisis elemental:**

Calc. para C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O ₆ :	C: 68.76 %	H: 6.77 %	N: 5.53 %
Experimental:	C: 68.43 %	H: 6.68 %	N: 5.41 %

8.6. Síntesis de α -aminoácidos ciclobutílicos. Hidrogenación catalítica de α,β -deshidro- α -aminoácidos ciclobutílicos.

Se presentan en primer lugar las técnicas generales de hidrogenación con cada uno de los catalizadores, y a continuación los resultados obtenidos en la hidrogenación de los diferentes α,β -deshidro- α -aminoácidos.

Uso de Pd/C 10 %.

En un reactor para hidrogenaciones provisto de agitación magnética se disuelve el deshidroaminoácido en EtOH. Se añade Pd/C 10% y se deja el sistema, con agitación, a 4 atmósferas de presión de hidrógeno. Una vez transcurrido el tiempo necesario, se filtra la mezcla de reacción sobre *Celite*, se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se cromatografía sobre sílica-Baker[®] eluyendo con AcOEt.

Uso del catalizador de Wilkinson: $RhCl(PPh_3)_3$.

En un reactor de hidrogenación provisto de agitación magnética se disuelve el deshidroaminoácido en benceno y EtOH en una proporción 1:1. Posteriormente se adicionan $RhCl(PPh_3)_3$ y se deja el sistema, con agitación, a una presión de hidrógeno de 4 atm. Una vez finalizada la reacción, se evapora el disolvente al vacío y el residuo obtenido se cromatografía sobre sílica Baker[®] eluyendo con AcOEt.

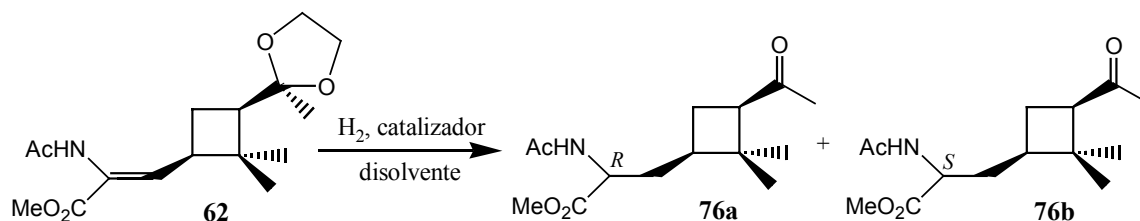
Uso del catalizador $Rh[(S,S)\text{-Chiraphos}]\text{-(NBD)]ClO}_4$.

En un reactor de hidrogenación provisto de agitación magnética se disuelve el deshidroaminoácido en EtOH. Posteriormente se adiciona el catalizador $Rh[(S,S)\text{-Chiraphos}]\text{-(NBD)]ClO}_4$ y se deja el sistema con agitación a una presión de hidrógeno de 4 atm. Una vez finalizada la reacción se concentra la solución al vacío y se cromatografía sobre sílica Baker[®] eluyendo con AcOEt.

Uso de los catalizadores: [(COD)Rh((R,R)-Et-DuPHOS)]Otf, [(COD)Rh((S,S)-Et-DuPHOS)]Otf y [(COD)Rh((R,R)-Me-DuPHOS)]Otf.

En un reactor de hidrogenación provisto de agitación magnética se disuelve el deshidroaminoácido en MeOH. Posteriormente se adiciona el catalizador [(COD)Rh((R,R)-Et-DuPHOS)]Otf, [(COD)Rh((S,S)-Et-DuPHOS)]Otf ó :[(COD)Rh((R,R)-Me-DuPHOS)]Otf y se deja el sistema a una presión de hidrógeno de 2 atm. Una vez finalizada la reacción se evapora el disolvente y el residuo obtenido se cromatografía sobre sílica Baker[®] eluyendo con una mezcla de disolventes AcOEt/CH₂Cl₂ en proporción 1/1.

8.6.1. Obtención de (1'*R*,2*R*,3'*R*)-2-acetilamino-3-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)propanoato de metilo, 76a, y (1'*R*,2*S*,3'*R*)-2-acetilamino-3-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)propanoato de metilo, 76b.



Catalizador utilizado	Tiempo de reacción	Presión (atm)	Disolvente/s (por mmol de pp.)	pp/cat	Rdto. obtenido	76a/76b
Pd/C 10%	4 horas	4	EtOH (13 mL)	1/125	80%	~50/50
Wilkinson	11 días	4	Benceno/EtOH (4 mL/4 mL)	1/35	85%	80/20
(<i>S,S</i>)-Chiraphos	3 días	4	EtOH (8 mL)	1/15	85%	83/17
(<i>R,R</i>)-Et-Duphos	1 día	2	MeOH (14 mL)	1/24	95%	80/20

pp/cat=mmoles de producto de partida/mgramos de catalizador

Datos físicos y espectroscópicos de 76a:

- **Punto de fusión:** 120-125°C (Acetona/pentano).
- $[\alpha]_D = -8.8$ (c=0.68, MeOH).
- **IR** (film): 3302 (b.a., NH), 2956, 1746 y 1660 (C=O_{éster}, C=O_{amida}, C=O_{cetona}), 1542, 1439, 1370, 1282, 1258, 1221, 1201, 1183, 1151, 1024, 670 cm⁻¹.
- **¹H RMN** (acetona-*d*₆): 0.81 (s, 3H, *c*-2'-CH₃), 1.27 (s, 3H, *t*-2'-CH₃), 1.50-2.10 (a.c., 5H, H_{3a}, H_{3b}, H_{1'}, H_{4'a}, H_{4'b}), 1.89 (s, 3H, COCH₃), 1.98 (s, 3H, COCH₃), 2.80-2.93 (dd, J_{3',4'a}=7.9 Hz, J_{3',4'b}=9.7 Hz, 1H, H_{3'}), 3.65 (s, 3H, CH₃_{éster}), 4.30-4.38 (m, 1H, H₂), 7.30 (s.a., 1H, NH).
- **¹³C RMN** (acetona-*d*₆): 17.42 (*c*-2'-CH₃), 22.60 (CH₃_{amida}), 23.85 (C_{4'}), 30.11, 30.24 (*t*-2'-CH₃, CH₃_{cetona}), 33.16 (C₃), 39.14 (C_{1'}), 43.32 (C_{2'}), 51.34 (C₂), 52.11 (C_{3'}), 53.97 (CH₃_{éster}), 170.01 (C=O_{éster}), 173.67 (C=O_{amida}), 206.45 (C=O_{cetona}).
- **Análisis elemental:**

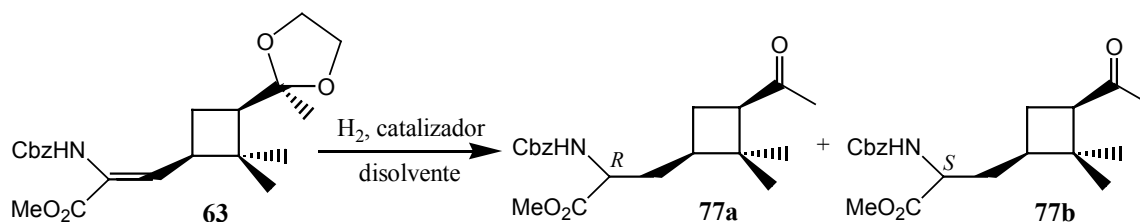
Calc. para C ₁₄ H ₂₃ NO ₄ :	C: 62.40 %	H: 8.61 %	N: 5.20 %
Experimental:	C: 62.41 %	H: 8.61 %	N: 5.24 %

Datos espectroscópicos de la mezcla de diastereoisómeros 76a y 76b:

- **IR** (film): 3302 (b.a., NH), 2956, 1746 y 1660 (C=O_{éster}, C=O_{amida}, C=O_{cetona}), 1542, 1439, 1370, 1282, 1258, 1221, 1201, 1183, 1151, 1024, 670 cm⁻¹.
- **¹H RMN** (acetona-*d*₆): 0.81 (s, *c*-2'-CH₃, **76a**), 0.83 (s, *c*-2'-CH₃, **76b**), 1.27 (s, *t*-2'-CH₃, **76a+76b**), 1.50-2.10 (a.c., H_{3a}, H_{3b}, H_{1'}, H_{4'a}, H_{4'b}, **76a+76b**), 1.89 (s, COCH₃, **76a**), 1.90 (s, COCH₃, **76b**), 1.98 (s, COCH₃, **76a+76b**), 2.80-2.93 (dd, J_{3',4'a}=7.9 Hz, J_{3',4'b}=9.7 Hz, H_{3'}, **76a+76b**), 3.64 (s, CH₃_{éster}, **76b**), 3.65 (s, CH₃_{éster}, **76a**), 4.22-4.33 (m, H₂, **76a**), 4.34-4.42 (m, H₂, **76b**), 7.30 (s.a., NH, **76a+76b**).
- **¹³C RMN** (acetona-*d*₆): 17.08 (*c*-2'-CH₃, **76b**), 17.42 (*c*-2'-CH₃, **76a**), 22.60 (CH₃_{amida}, **76a+76b**), 23.85 (C_{4'}, **76a**), 24.14 (C_{4'}, **76b**), 30.11, 30.24 (*t*-2'-CH₃, CH₃_{cetona}, **76a+76b**), 32.96 (C₃, **76b**), 33.16 (C₃, **76a**), 39.14 (C_{1'}, **76a**), 39.35 (C_{1'}, **76b**), 43.32 (C_{2'}, **76a**), 43.58 (C_{2'}, **76b**), 51.34 (C₂, **76a+76b**), 51.89 (C_{3'}, **76b**), 52.11 (C_{3'}, **76a**), 52.14 (CH₃_{éster}, **76b**),

53.97 (CH_3 éster, **76a**), 170.01 ($\text{C}=\text{O}$ éster, **76a+76b**), 173.67 ($\text{C}=\text{O}$ amida, **76a+76b**), 206.45 ($\text{C}=\text{O}$ cetona, **76a+76b**).

8.6.2. Obtención de (1'R,2R,3'R)-3-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)-2-benciloxicarbonilamino-propanoato de metilo, 77a, y (1'R,2S,3'R)-3-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)-2-benciloxicarbonilamino-propanoato de metilo, 77b, por hidrogenación de (Z)-63.



Catalizador utilizado	Tiempo de reacción	Presión (atm)	Disolvente/s (por mmol de pp.)	pp/cat	Rdto. obtenido	77a/77b
(S,S)-Chiraphos	3 días	4	EtOH (8 mL)	1/15	85%	87/13
(R,R)-Et-Duphos	1 día	2	MeOH (14 mL)	1/24	88%	85/15
(S,S)-Et-Duphos	1 día	2	MeOH (14 mL)	1/24	87%	20/80

pp/cat=mmoles de producto de partida/mgramos de catalizador

Datos espectroscópicos de la mezcla de diastereoisómeros 77a y 77b:

• **IR** (film): 3325 (b.a., NH), 3064, 3033, 2953, 2923, 2855, 1702 (3×C=O), 1523, 1454, 1438, 1352, 1260, 1209, 1178, 1116, 1042, 738 cm^{-1} .

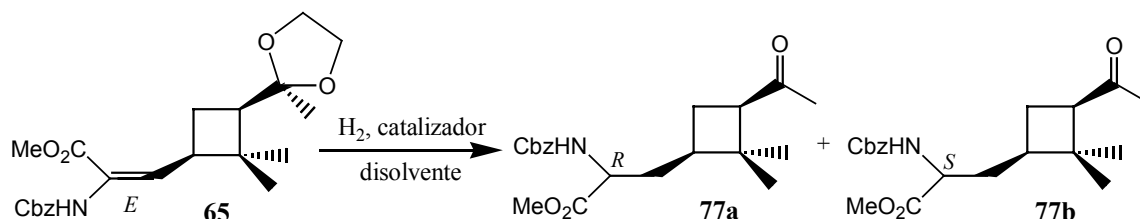
• **^1H RMN** (acetona- d_6 , 500 MHz): 0.82 (s, c -2'- CH_3 , **77a**), 0.84 (s, c -2'- CH_3 , **77b**), 1.26 (s, t -2'- CH_3 , **77a**), 1.27 (s, t -2'- CH_3 , **77b**), 1.55-2.13 (a.c., H_{3a} , H_{3b} , $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{4'a}$, $\text{H}_{4'b}$, **77a+77b**), 1.97 (s, $\text{CH}_{3\text{cetona}}$, **77b**), 1.98 (s, $\text{CH}_{3\text{cetona}}$, **77a**), 2.87 (dd, $J_{3',4'a}=7.5$ Hz, $J_{3',4'b}=10.3$ Hz, $\text{H}_{3'}$, **77a+77b**), 3.66 (s, $\text{CH}_{3\text{éster}}$, **77b**), 3.67 (s, $\text{CH}_{3\text{éster}}$, **77a**), 4.10 (dd, $J_{2,3a}=5.6$ Hz, $J_{2,3b}=9.2$ Hz, H_2 , **77a**), 4.17 (dd, $J_{2,3a}=4.5$ Hz, $J_{2,3b}=9.4$ Hz, H_2 , **77b**), 5.06-5.08 (a.c., PhCH_2CO_2 , **77a+77b**), 6.72 (d, $J_{\text{NH,H}_2}=8.5$ Hz, NH, **77a+77b**), 7.29-7.37 (a.c., $\text{CH}_{\text{aromáticos}}$, **77a+77b**).

• **^{13}C RMN** (acetona- d_6): 17.14 (c -2'- CH_3 , **77b**), 17.46 (c -2'- CH_3 , **77a**), 23.62 ($\text{C}_{4'}$, **77a**), 24.07 ($\text{C}_{4'}$, **77b**), 29.67, 29.73 (t -2'- CH_3 , $\text{CH}_{3\text{cetona}}$, **77a+77b**), 32.78 (C_3 , **77a+77b**), 39.04 ($\text{C}_{1'}$, **77a**), 39.24 ($\text{C}_{1'}$, **77b**), 43.26 ($\text{C}_{2'}$, **77a**), 43.56 ($\text{C}_{2'}$, **77b**), 52.22 (C_2 , **77b**), 52.94 (C_2 , **77a**), 53.98 (C_3 , **77a+77b**), 54.53 (CO_2CH_3 , **77b**), 54.90 (CO_2CH_3 , **77a**), 66.67 (PhCH_2O , **77b**), 67.06 (PhCH_2O , **77a**), 128.52, 128.58, 129.13 ($\text{CH}_{\text{aromáticos}}$, **77a+77b**), 137.68 ($\text{C}_{\text{aromático}}$, **77a**), 138.11 ($\text{C}_{\text{aromático}}$, **77b**), 156.86 ($\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, **77a+77b**), 173.47 ($\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$, **77a+77b**), 206.79 ($\text{C}=\text{O}_{\text{cetona}}$, **77a+77b**).

• **Masas de alta resolución (por IE):**

Masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5$:	361.1889
Experimental:	361.1891

8.6.3. Obtención de (1'R,2R,3'R)-3-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)-2-benciloxycarbonilamino-propanoato de metilo, 77a, y (1'R,2S,3'R)-3-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)-2-benciloxycarbonilamino-propanoato de metilo, 77b, por hidrogenación de (E)-65.



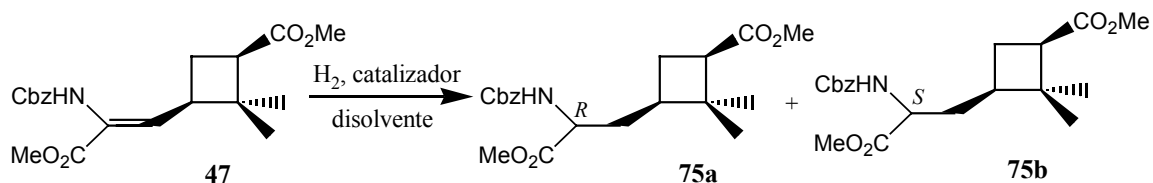
Catalizador utilizado	Tiempo de reacción	Presión (atm)	Disolvente/s (por mmol de pp.)	pp/cat	Rdto. obtenido	77a/77b
(S,S)-Chiraphos	3 días	4	EtOH (8 mL)	1/15	70%	*
(R,R)-Et-Duphos	1 día	2	MeOH (14 mL)	1/24	74%	50/50
(S,S)-Et-Duphos	1 día	2	MeOH (14 mL)	1/24	83%	13/87

pp/cat=mmoles de producto de partida/mggramos de catalizador; *No ha podido ser determinada la relación diastereoisomérica.

Datos espectroscópicos de la mezcla de diastereoisómeros 77a y 77b:

Los datos coinciden con los descritos en el apartado 9.6.2.

8.6.4. Obtención de (1'R,2R,3'R)-2-benciloxycarbonilamino-3-(2',2'-dimetil-3'-metoxicarbonilciclobutil)-propanoato de metilo, 75a, y (1'R,2S,3'R)-2-benciloxycarbonilamino-3-(2',2'-dimetil-3'-metoxicarbonilciclobutil)-propanoato de metilo, 75b.



Catalizador utilizado	Tiempo de reacción	Presión (atm)	Disolvente/s (por mmol de pp.)	pp/cat	Rdto. obtenido	75a/75b
(S,S)-Chiraphos	3 días	4	EtOH (8 mL)	1/15	85%	90/10
(R,R)-Et-Duphos	1 día	2	MeOH (14 mL)	1/24	88%	88/12
(S,S)-Et-Duphos	1 día	2	MeOH (14 mL)	1/24	80%	20/80
(R,R)-Me-Duphos	1 día	2	MeOH (14 mL)	1/24	81%	78/12

pp/cat=mmoles de producto de partida/mgramos de catalizador

Datos espectroscópicos de la mezcla de diastereoisómeros 75a y 75b:

• **IR:** 3341 (b.a., NH), 3065, 3032, 2952, 2925, 2872, 1717 (b.a., 3×C=O), 1523, 1436, 1346, 1258, 1176, 1020, 739, cm^{-1} .

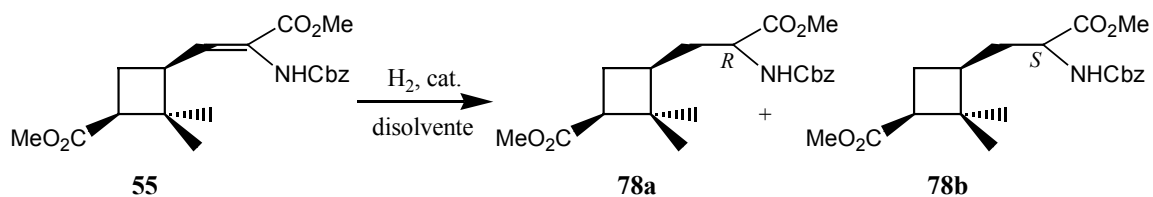
• **^1H RMN** (acetona- d_6 , 500 MHz): 0.88 (s, c -2'- CH_3 , **75a**), 0.91 (s, c -2'- CH_3 , **75b**), 1.15 (s, t -2'- CH_3 , **75a**), 1.16 (s, t -2'- CH_3 , **75b**), 1.61-2.17 (a.c., $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{4'a}$, $\text{H}_{4'b}$, H_{3a} , H_{3b} , **75a+75b**), 2.72 (dd, $J_{3',4'a}=7.7$ Hz, $J_{3',4'b}=10.1$ Hz, $\text{H}_{3'}$, **75a+75b**), 3.59 (s, CO_2CH_3 , **75b**), 3.60 (s, CO_2CH_3 , **75a**), 3.67 (s, CO_2CH_3 , **75a+75b**), 4.09 (dd, $J_{2,3a}=6.3$ Hz, $J_{2,3b}=8.4$ Hz, H_2 , **75a**), 4.16 (dd, $J_{2,3a}=4.5$ Hz, $J_{2,3b}=9.4$ Hz, H_2 , **75b**), 5.06 (s, PhCH_2O , **75a+75b**), 7.28-7.41 (a.c., $\text{H}_{\text{aromáticos}}$, **75a+75b**).

• **^{13}C RMN** (acetona- d_6): 16.71 (c -2'- CH_3 , **75b**), 17.01 (c -2'- CH_3 , **75a**), 24.28 (C_4 , **75a**), 24.72 (C_4 , **75b**), 29.13 (t -2'- CH_3 , **75a**), 29.67 (t -2'- CH_3 , **75b**), 32.36 (C_3 , **75a+75b**), 38.56 (C_1 , **75a**), 38.79 (C_1 , **75b**), 42.04 (C_2 , **75a**), 42.08 (C_2 , **75b**), 45.49 (C_3 , **75a**), 45.90 (C_3 , **75b**), 50.26 (CH_3 éster, **75a+75b**), 51.38 (CH_3 éster, **75a+75b**), 52.40 (C_2 , **75a**), 53.15 (C_2 , **75b**), 65.89 (OCH_2Ph , **75a+75b**), 127.73, 128.29 ($\text{CH}_{\text{aromáticos}}$, **75a+75b**), 137.25 ($\text{C}_{\text{aromático}}$, **75a+75b**), 156.05 ($\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, **75a+75b**), 172.36 ($\text{C}=\text{O}$ éster, **75a+75b**), 172.79 ($\text{C}=\text{O}$ éster, **75a+75b**).

• Análisis elemental:

Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}$:	C: 63.64 %	H: 7.21 %	N: 3.71 %
Experimental:	C: 63.83 %	H: 7.14 %	N: 3.59 %

8.6.5. Obtención de (1'S,2R,3'S)-2-benciloxycarbonilamino-3-(2',2'-dimetil-3'-metoxycarbonilciclobutil)-propanoato de metilo, 78a, y (1'S,2S,3'S)-2-benciloxycarbonilamino-3-(2',2'-dimetil-3'-metoxycarbonilciclobutil)-propanoato de metilo, 78b.



Catalizador utilizado	Tiempo de reacción	Presión (atm)	Disolvente/s (por mmol de pp.)	pp/cat	Rdto. obtenido	78a/78b
(S,S)-Chiraphos	3 días	4	EtOH (8 mL)	1/15	80%	10/90
(R,R)-Et-Duphos	1 día	2	MeOH (14 mL)	1/24	83%	83/17
(S,S)-Et-Duphos	1 día	2	MeOH (14 mL)	1/24	79%	10/90
(R,R)-Me-Duphos	1 día	2	MeOH (14 mL)	1/24	78%	76/14

pp/cat=mmoles de producto de partida/mgramos de catalizador

Datos espectroscópicos de la mezcla de diastereoisómeros 78a y 78b:

• **IR:** 3341 (b.a., NH), 3065, 3032, 2952, 2925, 2872, 1717 (b.a., 3×C=O), 1523, 1436, 1346, 1258, 1176, 1020, 739, cm^{-1} .

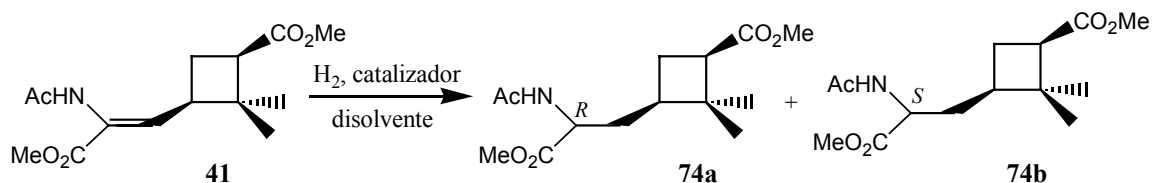
• **^1H RMN** (acetona- d_6 , 500 MHz): 0.88 (s, c -2'- CH_3 , **78b**), 0.91 (s, c -2'- CH_3 , **78a**), 1.15 (s, t -2'- CH_3 , **78b**), 1.16 (s, t -2'- CH_3 , **78a**), 1.61-2.17 (a.c., $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{4'a}$, $\text{H}_{4'b}$, H_{3a} , H_{3b} , **78a+78b**), 2.72 (dd, $J_{3',4'a}=7.7$ Hz, $J_{3',4'b}=10.1$ Hz, $\text{H}_{3'}$, **78a+78b**), 3.59 (s, CO_2CH_3 , **78a**), 3.60 (s, CO_2CH_3 , **78b**), 3.67 (s, CO_2CH_3 , **78a+78b**), 4.09 (dd, $J_{2,3a}=6.3$ Hz, $J_{2,3b}=8.4$ Hz, H_2 , **78b**), 4.16 (dd, $J_{2,3a}=4.5$ Hz, $J_{2,3b}=9.4$ Hz, H_2 , **78a**), 5.06 (s, PhCH_2O , **78a+78b**), 7.28-7.41 (a.c., $\text{H}_{\text{aromáticos}}$, **78a+78b**).

• **^{13}C RMN** (acetona- d_6): 16.71 (c -2'- CH_3 , **78a**), 17.01 (c -2'- CH_3 , **78b**), 24.28 ($\text{C}_{4'}$, **78b**), 24.72 ($\text{C}_{4'}$, **78a**), 29.13 (t -2'- CH_3 , **78b**), 29.67 (t -2'- CH_3 , **78a**), 32.36 (C_3 , **78a+78b**), 38.56 ($\text{C}_{1'}$, **78b**), 38.79 ($\text{C}_{1'}$, **78a**), 42.04 ($\text{C}_{2'}$, **78b**), 42.08 ($\text{C}_{2'}$, **78a**), 45.49 ($\text{C}_{3'}$, **78b**), 45.90 ($\text{C}_{3'}$, **78a**), 50.26 (CH_3 éster, **78a+78b**), 51.38 (CH_3 éster, **78a+78b**), 52.40 (C_2 , **78b**), 53.15 (C_2 , **78a**), 65.89 (OCH_2Ph , **78a+78b**), 127.73, 128.29 ($\text{CH}_{\text{aromáticos}}$, **78a+78b**), 137.25 ($\text{C}_{\text{aromático}}$, **78a+78b**), 156.05 ($\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, **78a+78b**), 172.36 ($\text{C}=\text{O}$ éster, **78a+78b**), 172.79 ($\text{C}=\text{O}$ éster, **78a+78b**).

• **Análisis elemental:**

Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}$:	C: 63.64 %	H: 7.21 %	N: 3.71 %
Experimental:	C: 63.87 %	H: 7.46 %	N: 3.58 %

8.6.6. Obtención de (1'R,2R,3'R)-2-acetilamino-3-(2',2'-dimetil-3'-metoxycarbonilciclobutil)-propanoato de metilo, 74a, y (1'R,2S,3'R)-2-acetilamino-3-(2',2'-dimetil-3'-metoxycarbonilciclobutil)-propanoato de metilo, 74b.



Catalizador utilizado	Tiempo de reacción	Presión (atm)	Disolvente/s (por mmol de pp.)	pp/cat	Rdto. obtenido	74a/74b
Pd/C 10%	4 horas	4	EtOH (13 mL)	1/125	85%	~50/50
Wilkinson	11 días	4	Benceno/EtOH (4 mL/4 mL)	1/35	90%	75/25
(S,S)-Chiraphos	3 días	4	EtOH (8 mL)	1/15	87%	95/5
(R,R)-Et-Duphos	1 día	2	MeOH (14 mL)	1/24	90%	85/15

pp/cat=mmoles de producto de partida/mgramos de catalizador

Datos espectroscópicos de la mezcla de diastereoisómeros 74a y 74b:

• **IR** (film): 3296 (b.a., NH), 2955, 1737 ($2 \times \text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$), 1658 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amida}}$), 1543, 1438, 1373, 1351, 1280, 1234, 1199, 1035, 980 cm^{-1} .

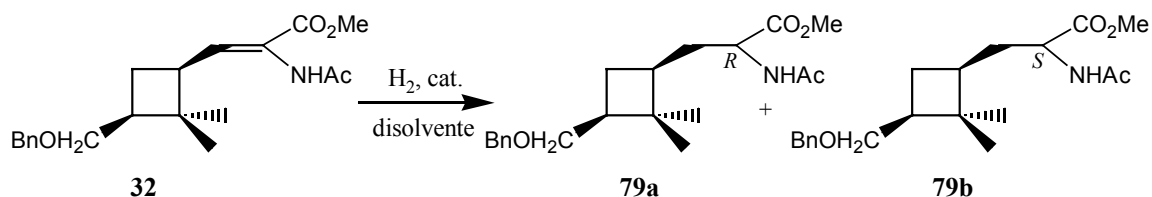
• **^1H RMN** (acetona- d_6): 0.87 (s, c -2'- CH_3 , **74a**), 0.89 (s, c -2'- CH_3 , **74b**), 1.15 (s, t -2'- CH_3 , **74b**), 1.16 (s, t -2'- CH_3 , **74a**), 1.60-2.11 (a.c., H_{3a} , H_{3b} , $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{4'a}$ y $\text{H}_{4'b}$, **74a+74b**), 1.89 (s, $\text{CH}_{3\text{amida}}$, **74a**), 1.90 (s, $\text{CH}_{3\text{amida}}$, **74b**), 2.67-2.75 (m, $\text{H}_{3'}$, **74a+74b**), 3.60 (s, $\text{CH}_{3\text{éster}}$, **74a+74b**), 3.65 (s, $\text{CH}_{3\text{éster}}$, **74b**), 3.66 (s, $\text{CH}_{3\text{éster}}$, **74a**), 4.26-4.36 (m, H_2 , **74a**), 4.37-4.43 (m, H_2 , **74b**), 7.30 (s.a., NH, **74a+74b**).

• **^{13}C RMN** (acetona- d_6): 16.71 (c -2'- CH_3 , **74b**), 16.97 (c -2'- CH_3 , **74a**), 21.73 ($\text{CH}_{3\text{amida}}$, **74a+74b**), 24.46 ($\text{C}_{4'}$, **74a**), 24.73 ($\text{C}_{4'}$, **74b**), 30.37 (t -2'- CH_3 , **74a+74b**), 32.35 (C_3 , **74b**), 32.56 (C_3 , **74a**), 38.60 ($\text{C}_{1'}$, **74a**), 38.83 ($\text{C}_{1'}$, **74b**), 42.05 ($\text{C}_{2'}$, **74a**), 42.30 ($\text{C}_{2'}$, **74b**), 45.55 ($\text{C}_{3'}$, **74a**), 45.93 ($\text{C}_{3'}$, **74b**), 50.26 ($\text{CH}_{3\text{éster}}$, **74a+74b**), 50.49 ($\text{CH}_{3\text{éster}}$, **74a+74b**), 51.10 (C_2 , **74b**), 51.25 (C_2 , **74a**), 169.06 ($\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$, **74a+74b**), 172.60 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amida}}$, **74a**), 172.77 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amida}}$, **74b**).

• **Análisis elemental:**

Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5$:	C: 58.93 %	H: 8.12 %	N: 4.93 %
Experimental:	C: 58.71 %	H: 8.01 %	N: 4.51 %

8.6.7. Obtención de (1*S*,2*R*,3*S*)-2-acetilamino-3-(2',2'-dimetil-3'-benciloximetilciclobutil)-propanoato de metilo, 79a, y (1*S*,2*S*,3*S*)-2-acetilamino-3-(2',2'-dimetil-3'-benciloximetilciclobutil)-propanoato de metilo, 79b.



Catalizador utilizado	Tiempo de reacción	Presión (atm)	Disolvente/s (por mmol de pp.)	pp/cat	Rdto. obtenido	79a/79b
Wilkinson	11 días	4	Benceno/EtOH (4 mL/4 mL)	1/35	88%	23/77
(<i>S,S</i>)-Chiraphos	3 días	4	EtOH (8 mL)	1/15	81%	32/68

pp/cat=mmoles de producto de partida/mgramos de catalizador

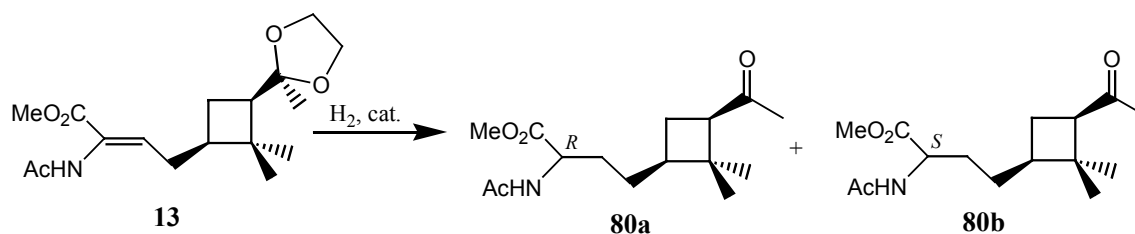
Datos espectroscópicos de la mezcla de diastereoisómeros 79a y 79b:

- **IR** (film): 3307 (b.a., NH), 2959, 2923, 2854, 1746 (C=O_{éster}), 1660 (C=O_{amida}), 1554, 1540, 1497, 1370, 1205, 1168, 1095, 1028, 738, 699 cm⁻¹.
- **¹H RMN** (acetona-*d*₆): 0.96 (s, *c*-2'-CH₃, **79b**), 0.98 (s, *c*-2'-CH₃, **79a**), 1.09 (s, *t*-2'-CH₃, **79a+79b**), 1.15-1.42 (m, H_{4'a}, **79a+79b**), 1.52-1.84 (m, H_{3a}, **79a+79b**), 1.92 (s, CO-CH₃, **79a+79b**), 1.90-2.03 (a.c., H_{1'} y H_{4'b}, **79a+79b**), 2.04-2.30 (a.c., H_{3b} y H_{3'}, **79a+79b**), 3.31-3.52 (a.c., BnOCH₂-, **79a+79b**), 3.66 (s, CH₃_{éster}, **79a**), 3.67 (s, CH₃_{éster}, **79b**), 4.21-4.31 (m,

H₂, **79b**), 4.32-4.42 (m, H₂, **79a**), 4.47 (s, PhCH₂O-, **79a+79b**), 7.23-7.39 (a.c., H_{aromáticos}, **79a+79b**), 7.60 (s.a., NH, **79a+79b**).

• ¹³C RMN (acetona-*d*₆): 16.29 (*c*-2'-CH₃, **79a**), 16.30 (*c*-2'-CH₃, **79b**), 22.14 (CH₃_{amida}, **79a+79b**), 26.56 (C_{4'}, **79b**), 26.97 (C_{4'}, **79a**), 30.37 (*t*-2'-CH₃, **79a+79b**), 32.86 (C₃, **79a+79b**), 39.25 (C_{1'}, **79a+79b**), 39.79 (C_{2'}, **79b**), 39.92 (C_{2'}, **79a**), 42.14 (C_{3'}, **79b**), 42.55 (C_{3'}, **79a**), 50.97 (C₂, **79a+79b**), 51.48 (CH₃_{éster}, **79a**), 51.63 (CH₃_{éster}, **79b**), 71.23 (BnOCH₂-, **79a+79b**), 72.78 (Ph-CH₂O-, **79a+79b**), 127.57, 127.71, 128.52 (CH_{aromáticos}, **79a+79b**), 139.64 (C_{aromático}, **79a+79b**), 169.37 (C=O_{éster}, **79a+79b**), 173.41 (C=O_{amida}, **79a+79b**).

8.6.8. Obtención de (1'S,2R,3'R)-2-acetilamino-4-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)butanoato de metilo, **80a**, y (1'S,2S,3'R)-2-acetilamino-4-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)butanoato de metilo, **80b**.



Catalizador utilizado	Tiempo de reacción	Presión (atm)	Disolvente/s (por mmol de pp.)	pp/cat.	Rdto. obtenido	80a/80b
Pd/C 10%	4 días	4	EtOH (13 mL)	1/125	89%	~50/50
Wilkinson	11 días	4	Benceno/EtOH (4 mL/4 mL)	1/35	80%	~50/50
(S,S)-Chiraphos	3 días	4	EtOH (8 mL)	1/15	82%	96/4
(R,R)-Et-Duphos	1 día	2	MeOH (14 mL)	1/24	90%	>99.5/0.5
(S,S)-Et-Duphos	1 día	2	MeOH (14 mL)	1/24	89%	<0.5/99.5

pp/cat.=mmoles de producto de partida/mgramos de catalizador

Datos físicos y espectroscópicos de 80a (obtenido como un sólido):

- **Punto de fusión:** 127-131°C (Acetona/pentano).
- $[\alpha]_D = -18.9$ (c=0.79, MeOH).
- **IR** (film): 3303 (b.a., NH), 2958, 2925, 2858, 1746 y 1702 (C=O_{cetona}, C=O_{éster}), 1659 (C=O_{amida}), 1542, 1455, 1440, 1372, 1261, 1211, 1181, 1093, 1020, 799 cm⁻¹.
- **¹H RMN** (acetona-*d*₆, 500 MHz): 0.79 (s, 3H, *c*-2'-CH₃), 1.27 (s, 3H, *t*-2'-CH₃), 1.31-2.10 (a.c., 7H, H_{1'}, H_{4'a}, H_{4'b}, H_{3a}, H_{3b}, H_{4a}, H_{4b}), 1.90 (s, 3H, COCH₃), 1.97 (s, 3H, COCH₃), 2.87 (dd, J_{3',4'a}= 7.9 Hz, J_{3',4'b}=9.8 Hz, 1H, H_{3'}), 3.65 (s, 3H, CH₃éster), 4.35-4.40 (m, 1H, H₂), 7.32 (s.a., 1H, NH).

• ^{13}C RMN (acetona- d_6): 16.79 (c -2'- CH_3), 22.10 (CH_3 amida), 23.12 (C_4'), 26.28 (C_4), 30.10, 30.62 (t -2'- CH_3 , CH_3 cetona), 30.43 (C_3), 41.82 (C_1'), 42.99 (C_2'), 51.60, 52.61, 53.74 (C_2 , C_3' , CH_3 éster), 169.56 ($\text{C}=\text{O}$ éster), 173.06 ($\text{C}=\text{O}$ amida), 206.44 ($\text{C}=\text{O}$ cetona).

• **Análisis elemental:**

Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4$:	C: 63.58 %	H: 8.89 %	N: 4.94 %
Experimental:	C: 63.24 %	H: 8.56 %	N: 4.86 %

Datos físicos y espectroscópicos de 80b (obtenido como un aceite):

• $[\alpha]_D = -24$ ($c=0.25$, MeOH).

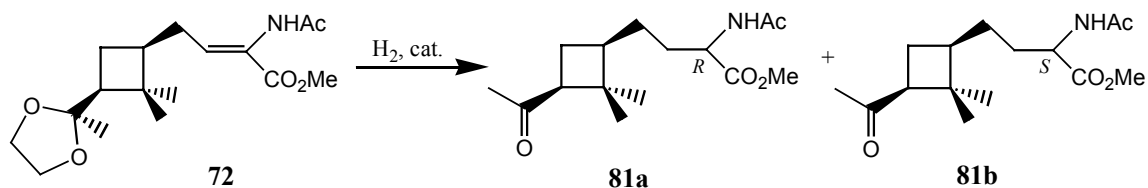
• ^1H RMN (acetona- d_6 , 500 MHz): 0.80 (s, 3H, c -2'- CH_3), 1.28 (s, 3H, t -2'- CH_3), 1.31-2.10 (a.c., 7H, H_1' , $\text{H}_4'a$, $\text{H}_4'b$, H_3a , H_3b , H_4a , H_4b), 1.90 (s, 3H, CH_3CO), 1.97 (s, 3H, CH_3CO), 2.85-2.88 (m, 1H, H_3'), 3.64 (s, 3H, CH_3 éster), 4.35-4.41 (m, 1H, H_2), 7.38 (s.a., NH).

• ^{13}C RMN (acetona- d_6): 16.23 (c -2'- CH_3), 21.68 (CH_3 amida), 22.81 (C_4'), 25.89 (C_4), 29.22, 29.71 (CH_3 cetona, t -2'- CH_3), 29.61 (C_3), 41.35 (C_1'), 42.59 (C_2'), 51.16, 52.09 (C_2 , C_3'), 53.27 (CH_3 éster), 169.06 ($\text{C}=\text{O}$ éster), 172.58 ($\text{C}=\text{O}$ amida), 204.87 ($\text{C}=\text{O}$ cetona).

• **Masas de alta resolución:**

Masa calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4$:	283.1784
Experimental:	283.1788
Fragmento $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_3$:	240.1599
Experimental:	240.1593

8.6.9. Obtención de (1'R,2R,3'S)-2-acetilamino-4-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)butanoato de metilo, 81a, y (1'R,2S,3'S)-2-acetilamino-4-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)butanoato de metilo, 81b.



Catalizador utilizado	Tiempo de reacción	Presión (atm)	Disolvente/s (por mmol de pp.)	pp/cat	Rdto. obtenido	81a/81b
(S,S)-Chiraphos	3 días	4	EtOH (8 mL)	1/15	81%	85/15
(R,R)-Et-Duphos	1 día	2	MeOH (14 mL)	1/24	92%	>99.5/0.5
(S,S)-Et-Duphos	1 día	2	MeOH (14 mL)	1/24	90%	<0.5/99.5

pp/cat =mmoles de producto de partida/mgramos de catalizador

Datos físicos y espectroscópicos de 81a (obtenido como un aceite):

- $[\alpha]_D = +24.7$ (c=0.85, MeOH).
- IR (film): 3303 (b.a., NH), 2958, 2925, 2858, 1746 y 1702 (C=O_{cetona}, C=O_{éster}), 1659 (C=O_{amida}), 1542, 1455, 1440, 1372, 1261, 1211, 1181, 1093, 1020, 799 cm⁻¹.

- ¹H RMN (acetona-*d*₆, 500 MHz): 0.80 (s, 3H, *c*-2'-CH₃), 1.28 (s, 3H, *t*-2'-CH₃), 1.31-2.10 (a.c., 7H, H_{1'}, H_{4'a}, H_{4'b}, H_{3a}, H_{3b}, H_{4a}, H_{4b}), 1.90 (s, 3H, CH₃CO), 1.97 (s, 3H, CH₃CO), 2.85-2.88 (m, 1H, H_{3'}), 3.64 (s, 3H, CH₃éster), 4.35-4.41 (m, 1H, H₂), 7.38 (s.a., NH).

- ¹³C RMN (acetona-*d*₆): 16.23 (*c*-2'-CH₃), 21.68 (CH₃amida), 22.81 (C_{4'}), 25.89 (C₄), 29.22, 29.71 (CH₃cetona, *t*-2'-CH₃), 29.61 (C₃), 41.35 (C_{1'}), 42.59 (C_{2'}), 51.16, 52.09 (C₂, C_{3'}), 53.27 (CH₃éster), 169.06 (C=Oéster), 172.58 (C=Oamida), 204.87 (C=Ocetona).

- **Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C ₁₅ H ₂₅ NO ₄ :	283.1784
Experimental:	283.1779
Fragmento [M-CH ₃] calculado para C ₁₄ H ₂₂ NO ₄ :	268.1549
Experimental:	268.1563

Datos físicos y espectroscópicos de 81b (obtenido como un sólido):

- **Punto de fusión:** 89-91°C (MeOH).

- **[α]_D** = +19.3 (c=0.72, MeOH).

- **IR** (film): 3303 (b.a., NH), 2958, 2925, 2858, 1746 y 1702 (C=O_{cetona}, C=O_{éster}), 1659 (C=O_{amida}), 1542, 1455, 1440, 1372, 1261, 1211, 1181, 1093, 1020, 799 cm⁻¹.

- ¹H RMN (acetona-*d*₆, 500 MHz): 0.79 (s, 3H, *c*-2'-CH₃), 1.27 (s, 3H, *t*-2'-CH₃), 1.31-2.10 (a.c., 7H, H_{1'}, H_{4'a}, H_{4'b}, H_{3a}, H_{3b}, H_{4a}, H_{4b}), 1.90 (s, 3H, CH₃CO), 1.97 (s, 3H, CH₃CO), 2.87 (dd, J_{3',4'a}= 7.9 Hz, J_{3',4'b}=9.8 Hz, 1H, H_{3'}), 3.65 (s, 3H, CH₃éster), 4.35-4.40 (m, 1H, H₂), 7.32 (s.a., 1H, NH).

- ¹³C RMN (acetona-*d*₆): 16.79 (*c*-2'-CH₃), 22.10 (CH₃amida), 23.12 (C_{4'}), 26.28 (C₄), 30.10, 30.62 (*t*-2'-CH₃, CH₃cetona), 30.43 (C₃), 41.82 (C_{1'}), 42.99 (C_{2'}), 51.60, 52.61 (C₂, C_{3'}), 53.74 (CH₃éster), 169.56 (C=Oéster), 173.06 (C=Oamida), 206.44 (C=O_{cetona}).

- **Análisis elemental:**

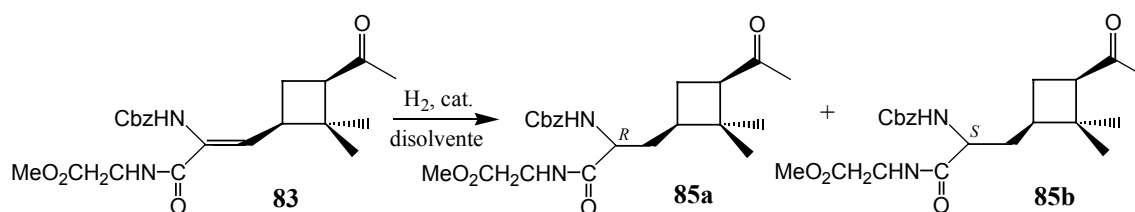
Calc. para C ₁₅ H ₂₅ NO ₄ :	C: 63.58 %	H: 8.89 %	N: 4.94 %
Experimental:	C: 63.37 %	H: 9.27 %	N: 4.39 %

8.7. Síntesis de α -péptidos ciclobutílicos: Hidrogenación catalítica de α,β -deshidro- α -péptidos.

Uso de los catalizadores: *[(COD)Rh((R,R)-Et-DuPHOS)]OTf*, *[(COD)Rh((S,S)-Et-DuPHOS)]OTf* ó *[(COD)Rh((R,R)-Me-DuPHOS)]OTf*.

En un reactor de hidrogenación provisto de agitación magnética se disuelve el α,β -deshidro- α -péptido en MeOH. Posteriormente se adiciona el catalizador *[(COD)Rh((R,R)-Et-DuPHOS)]OTf*, *[(COD)Rh((S,S)-Et-DuPHOS)]OTf* ó *[(COD)Rh((R,R)-Me-DuPHOS)]OTf* y se deja el sistema a una presión de hidrógeno de 2 atm. Una vez finalizado el tiempo de reacción se evapora el disolvente y el crudo obtenido se cromatografía sobre sílica Baker[®] eluyendo con una mezcla de disolventes AcOEt/CH₂Cl₂ en proporción 1/1.

8.7.1. Obtención de (1'R,3'R,2R,)-3-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)-2-benciloxicarbonilamino-N-metoxicarbonilmetil-propamida, 85a, y (1'R,3'R,2S)-3-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)-2-benciloxicarbonilamino-N-metoxicarbonilmetil-propamida, 85b.



Catalizador utilizado	Tiempo de reacción	Presión (atm)	Disolvente (por mmol de pp.)	pp/cat	Rdto. obtenido	85a/85b
(R,R)-Me-Duphos	1 día	2	MeOH (14 mL)	1/24	90%	91/9
(R,R)-Et-Duphos	1 día	2	MeOH (14 mL)	1/24	96%	91/9
(S,S)-Et-Duphos	1 día	2	MeOH (14 mL)	1/24	96%	11/89

pp/cat=mmoles de producto de partida/mgramos de catalizador

Datos físicos y espectroscópicos de 85a (obtenido como un sólido):

- **Punto de fusión:** 75-79 °C (EtOH).
- $[\alpha]_D = +32$ (c=0.1, MeOH).

- **IR** (film): 3321 (b.a., NH), 2954, 1748, 1704, 1667 (C=O_{amida}), 1531, 1452, 1438, 1362, 1211, 1176, 1038, 739, 699 cm⁻¹.
- **¹H RMN** (acetona-*d*₆, 500 MHz): 0.81 (s, 3H, *c*-2'-CH₃), 1.24 (s, 3H, *t*-2'-CH₃), 1.40-2.22 (a.c., 5H, H_{3a}, H_{3b}, H_{4'a}, H_{4'b}, H_{1'}), 1.98 (s, 3H, COCH₃), 2.78-2.91 (m, 1H, H_{3'}), 3.66 (s, 3H, CH₃éster), 3.88-4.01 (a.c., 2H, -NHCH₂-), 4.10-4.16 (m, 1H, H₂), 5.02-5.12 (a.c., 2H, OCH₂Ph), 6.46 (d, J_{NH,H2}=7.7 Hz, 1H, -NHCO₂-), 7.28-7.38 (a.c., 5H, aromáticos), 7.71 (s.a., 1H, -CONHCH₂-).
- **¹³C RMN** (acetona-*d*₆): 17.57 (*c*-2'-CH₃), 23.72 (C_{4'}), 30.20, 30.36 (2C, *t*-2'-CH₃, COCH₃), 33.42 (C₃), 39.02 (C_{1'}), 41.45 (MeCO₂-CH₂-NH-), 43.32 (C_{2'}), 52.09 (C_{3'}), 54.73 (CH₃éster), 54.99 (C₂), 66.77 (PhCH₂O-), 128.57, 128.59, 129.17 (5C, CH_{aromáticos}), 138.08 (C_{aromático}), 156.92 (-NHCO₂CH₂Ph), 170.83 (-CONHCH₂-), 173.20 (C=O_{éster}), 206.93 (C=O_{cetona}).

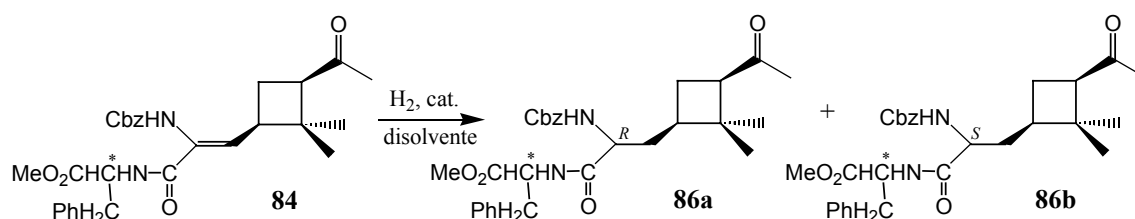
• **Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₆ :	418.2104
Experimental:	418.2112
Fragmento [M-C ₂ H ₃ O] calculado para C ₂₀ H ₂₇ N ₂ O ₅ :	375.1920
Experimental:	375.1920

Datos espectroscópicos de 85b (a partir de una fracción enriquecida):

- **¹H RMN** (acetona-*d*₆, 500 MHz): 0.84 (s, *c*-2'-CH₃), 1.26 (s, *t*-2'-CH₃), 1.40-2.22 (a.c., H_{3a}, H_{3b}, H_{4'a}, H_{4'b}, H_{1'}), 1.97 (s, COCH₃), 2.78-2.91 (m, H_{3'}), 3.66 (s, CH₃éster), 3.88-4.01 (a.c., -NHCH₂-), 4.10-4.16 (m, H₂), 5.02-5.12 (a.c., OCH₂Ph), 6.53 (d, J_{NH,H2}=8.2 Hz, -NHCO₂-), 7.28-7.38 (a.c., CH_{aromáticos}), 7.63 (s.a., -CONHCH₂-).
- **¹³C RMN** (acetona-*d*₆): 17.24 (*c*-2'-CH₃), 24.26 (C_{4'}), 30.08, 30.38 (*t*-2'-CH₃, COCH₃), 33.42 (C₃), 39.45 (C_{1'}), 41.45 (MeCO₂-CH₂-NH-), 43.32 43.64 (C_{2'}), 52.09 (C_{3'}), 54.73 (CH₃éster), 55.04 (C₂), 66.77 (PhCH₂O-), 128.57, 128.59, 129.17 (CH_{aromáticos}), 138.08 (C_{aromático}), 156.92 (-NHCO₂CH₂Ph), 170.83 (-CONHCH₂-), 173.20 (C=O_{éster}), 206.93 (C=O_{cetona}).

8.7.2. Obtención de (1'R,3'R,2R)-3-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)-2-benciloxicarbonilamino-(1''S)-N-(1''-bencil-1''-metoxicarbonil)-metilpropamida, 86a, y , (1'R,3'R,2S)-3-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)-2-benciloxicarbonilamino-(1''S)-N-(1''-bencil-1''-metoxicarbonil)metil-propamida, 86b.



Catalizador utilizado	Tiempo de reacción	Presión (atm)	Disolvente (por mmol de pp.)	pp/cat	Rdto. obtenido	86a/86b
(R,R)-Et-Duphos	1 día	2	MeOH (14 mL)	1/24	88%	99/1
(S,S)-Et-Duphos	2 días	2	MeOH (14 mL)	1/24	82%	5/95

pp/cat=mmoles de producto de partida/mgramos de catalizador

Datos físicos y espectroscópicos de 86a (obtenido como un aceite):

- $[\alpha]_D = -7.7$ ($c=1.2$, MeOH).
- IR (film): 3307 (b.a., NH), 2954, 1733, 1703, 1667 ($C=O_{\text{amida}}$), 1522, 1454, 1367, 1217, 1171, 1048, 743, 699 cm^{-1} .
- $^1\text{H RMN}$ (acetona- d_6 , 500 MHz): 0.77 (s, 3H, $c\text{-}2'\text{-CH}_3$), 1.21 (s, 3H, $t\text{-}2'\text{-CH}_3$), 0.81-2.10 (a.c., 5H, H_{3a} , H_{3b} , $H_{4'a}$, $H_{4'b}$, $H_{1'}$), 1.97 (s, 3H, COCH_3), 2.71-2.83 (m, 1H, $H_{3'}$), 2.96-

3.16 (a.c., 2H, $-CH_2Ph$), 3.66 (s, 3H, CH_3 éster), 4.04-4.09 (m, 1H, H_2), 4.68-4.76 (m, 1H, $H_{1''}$), 5.03-5.11 (a.c., 2H, $-OCH_2Ph$), 6.32 (d, 1H, $J_{NH,H2}=8.5$ Hz, $-NH-CO_2-$), 7.11-7.41 (a.c., 10H, aromáticos), 7.53 (d, 1H, $J_{NH,H1''}=8.5$ Hz, $-CHCONHCH-$).

• ^{13}C RMN (acetona- d_6): 16.68 ($c-2'-CH_3$), 22.83 ($C_{4'}$), 29.65, 29.88 ($t-2'-CH_3$, $COCH_3$), 33.39 (C_3), 37.29 ($-CHCH_2Ph$), 38.59 ($C_{1'}$), 42.74 ($C_{2'}$), 51.41 (CO_2CH_3), 52.86 (C_2), 53.39 ($C_{3'}$), 54.27 ($C_{1''}$), 65.89 ($PhCH_2O-$), 126.60, 127.68, 128.26, 129.24 (10C, $CH_{aromáticos}$), 136.85, 137.26 ($2C_{aromáticos}$), 155.97 ($-NHCO_2CH_2Ph$, $-CONHCH-$), 171.50 ($C=O$ éster), 206.08 ($C=O$ cetona).

• **Masas de alta resolución:**

Masa calculada para $C_{29}H_{36}N_2O_6$:	508.2573
Experimental:	508.2540
Fragmento $[M-C_2H_3O]$ calculado para $C_{27}H_{33}N_2O_5$:	465.2389
Experimental:	465.2385

Datos espectroscópicos de 86b (obtenido como un aceite):

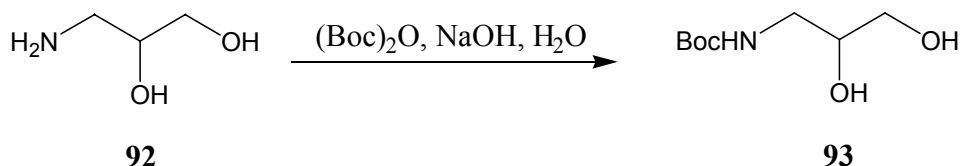
• 1H RMN (acetona- d_6 , 500 MHz): 0.81 (s, 3H, $c-2'-CH_3$), 1.24 (s, 3H, $t-2'-CH_3$), 0.81-2.10 (a.c., 5H, H_{3a} , H_{3b} , $H_{4'a}$, $H_{4'b}$, $H_{1'}$), 1.97 (s, 3H, $COCH_3$), 2.71-2.83 (m, 1H, $H_{3'}$), 2.96-3.16 (a.c., 2H, $-CH_2Ph$), 3.66 (s, 3H, CH_3 éster), 4.04-4.09 (m, 1H, H_2), 4.68-4.76 (m, 1H, $H_{1''}$), 5.03-5.11 (a.c., 2H, $-OCH_2Ph$), 6.45 (d, 1H, $J_{NH,H2}=7.8$ Hz, $-NHCO_2-$), 7.11-7.41 (a.c., 10H, aromáticos), 7.43 (d, 1H, $J_{NH,H1''}=7.9$ Hz, $-CHCONHCH-$).

• ^{13}C RMN (acetona- d_6): 16.36 ($c-2'-CH_3$), 23.42 ($C_{4'}$), 29.65, 29.88 ($t-2'-CH_3$, $COCH_3$), 32.39 (C_3), 37.29 ($-CHCH_2Ph$), 38.09 ($C_{1'}$), 42.43 ($C_{2'}$), 51.41 (CO_2CH_3), 53.44 (C_2), 53.89 ($C_{3'}$), 54.53 ($C_{1''}$), 65.89 ($PhCH_2O-$), 126.60, 127.68, 128.26, 129.24 (10C, $CH_{aromáticos}$), 136.85, 137.26 ($2C_{aromáticos}$), 155.97 ($-NHCO_2CH_2Ph$, $-CONHCH-$), 171.50 ($C=O$ éster), 206.08 ($C=O$ cetona).

8.8. Síntesis de ácidos péptidonucleicos (APNs).

8.8.1. Obtención de *N*-Boc-2-amino-acetaldehído, **94**.

8.8.1.1. Obtención de *N*-Boc-3-amino-1,2-propandiol, **93**.

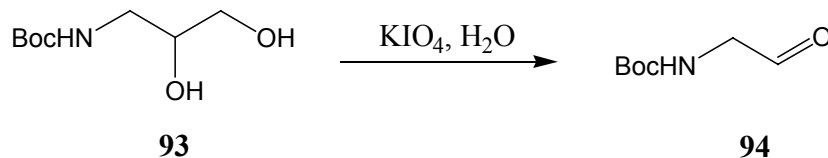


En un balón de 250 mL de capacidad se disuelven 5 g (54.9 mmoles) de 3-amino-1,2-propandiol, **92**, en 94 mL de H₂O y se enfría la solución a 0 °C con un baño de hielo. A continuación se añaden 14.3 g (65.7 mmoles) del anhídrido del Boc ((Boc)₂O) y se deja el sistema con agitación hasta llegar a temperatura ambiente. Finalmente se añaden 4.4 g (110 mmoles) de NaOH disueltos en 30 mL de H₂O y se mantiene el sistema con agitación toda la noche.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción se añaden 60 mL de AcOEt y se enfría la solución a 0 °C. Se ajusta el pH a 2.5 con HCl 5% con fuerte agitación del sistema y se separan las fases. La fase acuosa se lava con AcOEt (4×30 mL) y todos los extractos orgánicos se lavan, primero con una solución saturada de KHSO₄ (1×100 mL) y finalmente con una solución saturada de NaCl (1×60 mL). Por último, se seca la fase orgánica con MgSO₄ anhidro y se evapora a presión reducida para dar 5.8 g (55% de rdto.) de un aceite correspondiente a *N*-Boc-3-amino-1,2-propandiol, **93**.

Datos espectroscópicos del producto **93:**

- ¹H RMN (CDCl₃): 1.30 (s, 9H, Me₃C), 2.95-3.19 (a.c., 2H, -NHCH₂-), 3.33-3.51 (a.c., 2H, CH₂OH), 3.52-3.66 (m, 1H, H₂), 4.10 (b.a., 1H), 4.28 (b.a., 1H).
- ¹³C RMN (CDCl₃): 28.13 ((CH₃)₃C), 42.66 (NHCH₂), 63.54 (CH₂OH), 71.04 (CHOH), 79.42 (Me₃C), 156.98 (C=O).

8.8.1.2. Obtención de *N*-Boc-2-amino-acetaldehído, **94.**

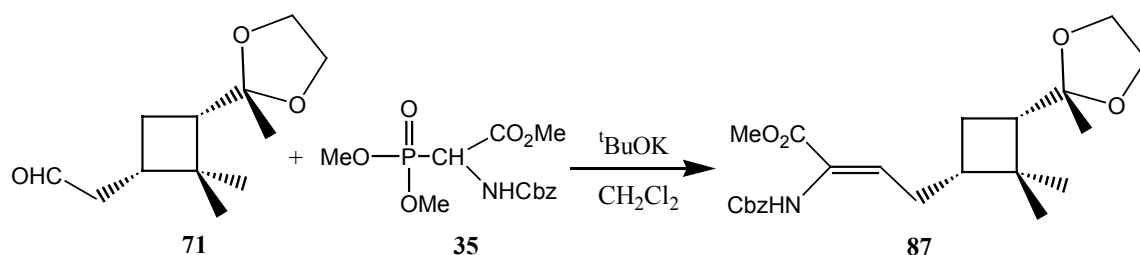
Se suspenden 2 g (10.5 mmoles) de 3-(Boc-amino)-1,2-propanodiol, **93**, en 15 mL de H₂O. A continuación se adicionan 2.4 g (10.4 mmoles) de KIO₄ y se deja el sistema con agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado este tiempo se filtra el crudo de reacción y la fase acuosa se extrae con CHCl₃ (4×10 mL). Se seca la fase orgánica con MgSO₄ anhidro y se evapora a presión reducida para dar 1.02 g (61% rdto) de un sólido que se identifica como *N*-Boc-2-amino-acetaldehído, **94**. Este aldehído debe guardarse a 0 °C debido a su baja estabilidad.

Datos espectroscópicos del producto **94:**

- ¹H RMN (DMSO-*d*₆): 1.40 (s, 9H, Me₃C), 3.74 (d, J=5.5 Hz, 2H, CH₂), 7.22 (b.a., 1H, NH), 9.46 (s, 1H, CHO).
- ¹³C RMN (DMSO-*d*₆): 28.30 ((CH₃)₃C), 50.55 (CH₂), 78.52 (Me₃C), 156.15 (C=O_{carbamato}), 200.75 (CHO).

8.8.2. Obtención del monómero de APN, 91.

8.8.2.1. Obtención de (1'R,3'S)-2-benciloxycarbonilamino-4-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil)]-(Z)-2-butenoato de metilo, 87.



En un balón de 25 mL de capacidad provisto de agitación magnética y corriente de N₂ se prepara una suspensión de 0.1 g (1.1 mmoles) de ^tBuOK en 2 mL de CH₂Cl₂ seco y recientemente destilado. Se enfría la solución a -78 °C (baño de acetona/CO₂) y se añaden lentamente 0.4 g (1.1 mmoles) de 2-benciloxycarbonilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, **35**, disuelto en 2.5 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Se agita la solución durante 30 minutos a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno, y luego se añaden, poco a poco, 0.13 g (0.6 mmoles) de (1'S,3'S)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]acetaldehído, **71**, disuelto en 2 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Una vez acabada la adición, se deja evolucionar el sistema hasta llegar a temperatura ambiente y se mantiene la agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 54 horas.

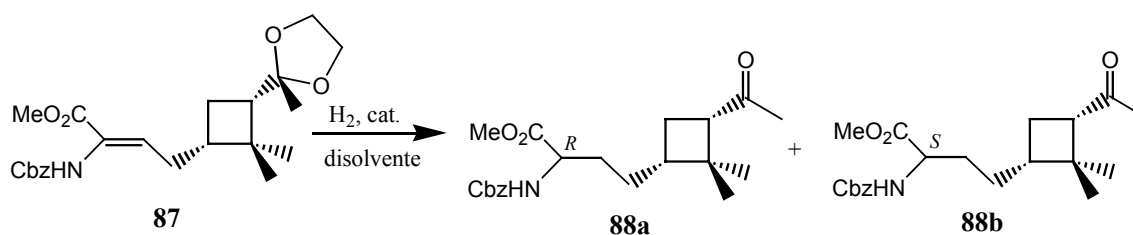
Pasado este tiempo se añaden 5 mL de agua, se separa la fase orgánica de la acuosa y esta última se extrae con CH₂Cl₂ (4×10mL). Las fases orgánicas se juntan y se secan sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el aceite obtenido se purifica por cromatografía en columna a presión sobre sílica Baker[®] eluyendo con hexano/AcOEt (2/1). De esta manera se obtienen 159 mg (62% de rdto) de un aceite correspondiente a (1'R,3'S)-2-benciloxycarbonilamino-4-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil)]-(Z)-2-butenoato de metilo, **87**.

Datos físicos y espectroscópicos del producto 87:

- $[\alpha]_D = -4.8$ ($c=0.83$, MeOH)
- IR (film): 3325 (b.a.), 1722, 1659 cm^{-1} .
- ^1H RMN (acetona- d_6): 1.01 (s, 3H, c -2'- CH_3), 1.08 (s, 3H, CH_3 _{cetal}), 1.15 (s, 3H, t -2'- CH_3), 1.45-2.32 (a.c., 6H, H_{4a} , H_{4b} , $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{4'a}$, $\text{H}_{4'b}$, $\text{H}_{3'}$), 3.67 (s, 3H, CH_3 _{éster}), 3.77-3.90 (a.c., 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.11 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.44 (t, $J_{3,4a}=J_{3,4b}=7.2$ Hz, 1H, H_3), 7.23-7.42 (a.c., 5H, $\text{CH}_{\text{aromáticos}}$), 7.68 (b.a., NH).
- ^{13}C RMN (acetona- d_6): 17.51 (c -2'- CH_3), 23.95 (t -2'- CH_3), 25.38 ($\text{C}_{4'}$), 29.33 (C_4), 31.62 (CH_3 _{cetal}), 41.54 ($\text{C}_{2'}$), 42.04 ($\text{C}_{1'}$), 50.65 ($\text{C}_{3'}$), 52.17 (CH_3 _{éster}), 64.13, 65.90 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 66.95 (OCH_2Ph), 110.16 (C_{cetal}), 127.82 (C_2), 128.54, 128.62, 129.13 (5C, $\text{CH}_{\text{aromáticos}}$), 136.59 (C_3), 137.88 ($\text{C}_{\text{aromático}}$), 155.11 (NHCO), 165.58 ($\text{C}=\text{O}$ _{éster}).
- **Análisis elemental:**

Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_6$:	C: 66.17 %	H: 7.48 %	N: 3.36 %
Experimental:	C: 66.13 %	H: 7.53 %	N: 3.23 %

8.8.2.2. Obtención de (1'*R*,2*R*,3'*S*)-2-benciloxycarbonilamino-4-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)butanoato de metilo, 88a, y (1'*R*,2*S*,3'*S*)-2-benciloxycarbonilamino-4-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)butanoato de metilo, 88b.



Catalizador utilizado	Tiempo de reacción	Presión (atm)	Disolvente/s (por mmol de pp.)	pp/cat	Rdto. obtenido	88a/88b
(<i>R,R</i>)-Et-Duphos	4 días	2	MeOH (14 mL)	1/24	91%	>99.5/0.5

pp/cat=mmoles de producto de partida/mgramos de catalizador

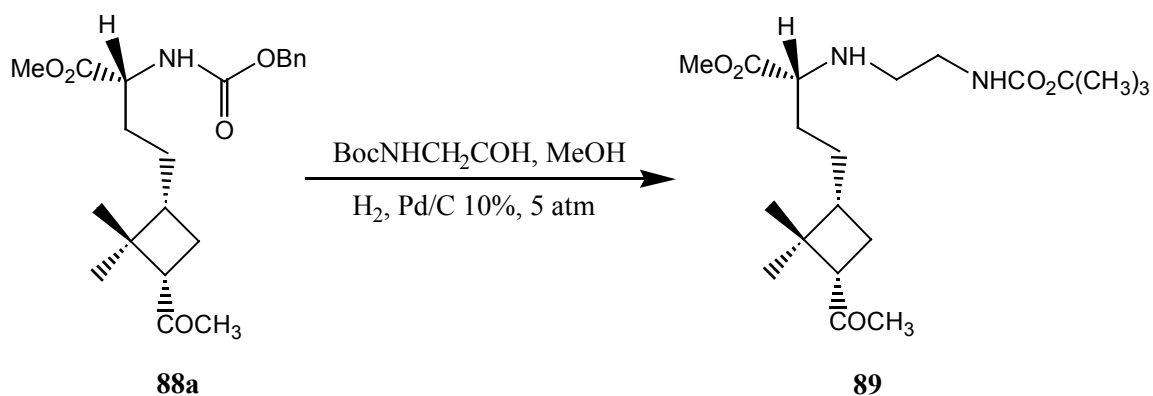
Datos físicos y espectroscópicos de 88a (obtenido como un aceite):

- $[\alpha]_D = +20.22$ (c=1.4, MeOH).
- **IR** (film): 3333 (b.a., NH), 2951, 1699 (b.a., 3×C=O), 1523, 1453, 1353, 1206, 1178, 1048, 913 cm^{-1} .
- **^1H RMN** (acetona- d_6 , 500 MHz): 0.80 (s, 3H, *c*-2'- CH_3), 1.28 (s, 3H, *t*-2'- CH_3), 1.31-2.21 (a.c., 7H, H_{3a} , H_{3b} , H_{4a} , H_{4b} , $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{4'a}$, $\text{H}_{4'b}$), 1.97 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO-}$), 2.87 (dd, $J_{3',4'a}=7.7$ Hz, $J_{3',4'b}=9.8$ Hz, $\text{H}_{3'}$), 3.67 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{éster}$), 4.17-4.21 (m, 1H, H_2), 5.03-5.09 (a.c., 2H, $\text{PhCH}_2\text{O-}$), 6.71 (d, $J_{\text{NH},\text{H}_2}=7.7$ Hz, NH), 7.27-7.36 (a.c., 5H, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$).
- **^{13}C RMN** (acetona- d_6): 17.14 (*c*-2'- CH_3), 23.75 ($\text{C}_{4'}$), 26.88 (C_4), 30.09, 30.69 (*t*-2'- CH_3 , $\text{CH}_{3\text{cetona}}$), 30.56 (C_3), 42.26 ($\text{C}_{1'}$), 43.51 ($\text{C}_{2'}$), 52.19, 54.20, 55.03 ($\text{CH}_3\text{éster}$, C_2 , $\text{C}_{3'}$), 66.69 (PhCH_2O), 128.56, 128.60, 129.16 (5C, $\text{CH}_{\text{aromáticos}}$), 138.11 ($\text{C}_{\text{aromático}}$), 156.99 ($\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 173.50 (CO_2CH_3), 206.48 (COCH_3).

• **Análisis elemental:**

Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$:	C: 67.18 %	H: 7.79 %	N: 3.73 %
Experimental:	C: 66.68 %	H: 7.78 %	N: 3.65 %

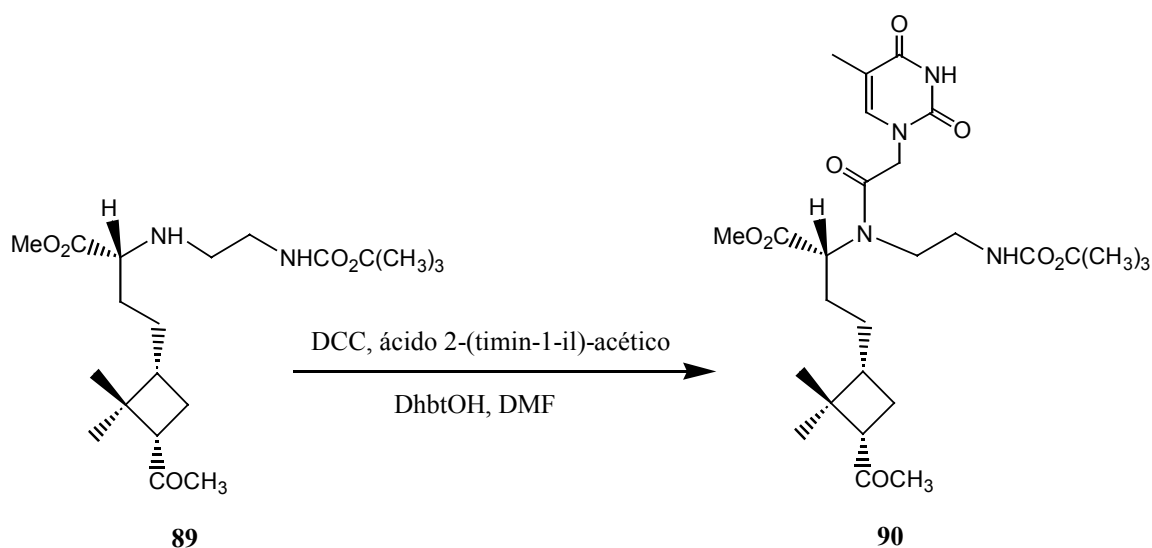
8.8.2.3. Obtención de (1'*R*,3'*S*,2*R*)-2-[1''-amino-2''-terc-butoxicarbonilaminoetil]-4-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)butanoato de metilo, **89**.



En un reactor de hidrogenación a presión provisto de agitación magnética se disuelven 366 mg (0.89 mmoles) de (1'*R*,2*R*,3'*S*)-2-benciloxycarbonilamino-4-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)butanoato de metilo, **88a**, en 16 mL de MeOH. A continuación se añaden 214 mg (1.3 mmoles) del *N*-Boc-2-amino-acetaldehído, **94**, y 30 mg de Pd/C 10%. El sistema se mantiene a 5 atm de presión durante 6 horas.

Pasado ese tiempo se filtra el crudo de reacción sobre *Celite* y se lava varias veces con MeOH. Finalmente se evapora el disolvente con la ayuda de un rotavapor para obtener 230 mg (67% rdto) de un aceite correspondiente a (1'*R*,3'*S*,2*R*)-2-[1''-amino-2''-terc-butoxicarbonilaminoetil]-4-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)butanoato de metilo, **89**. El crudo de reacción no se aísla y se utiliza inmediatamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

8.8.2.4. Obtención de (1'R,3'S,2R)-2-[2''-terc-butoxicarbonilamino-1''-((timin-1-il)acetil)aminoetil]-4-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)-butanoato de metilo, 90.



Se añaden 94.5 mg (0.46 mmoles) de DCC a una solución que contiene 84.3 mg (0.46 mmoles) del ácido 2-(timin-1-il)-acético y 74.7 mg (0.46 mmoles) de DhbtOH en 0.8 mL de DMF anhidra y se mantiene el sistema con agitación a temperatura ambiente y atmósfera de nitrógeno durante 40 minutos. Transcurrido este tiempo se añaden 110 mg (0.29 mmoles) de (1'R,3'S,2R)-2-[1''-amino-2''-terc-butoxicarbonilaminoetil]-4-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)butanoato de metilo, **89**, disuelto en 1.3 mL de DMF anhidra, y se deja con agitación toda la noche.

Pasado este tiempo se filtra el crudo de reacción y se elimina la DMF con la ayuda de una bomba de vacío. Se añaden 10 mL de H₂O y se extraen con AcOEt (4×5 mL). La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO₃ (1×10 mL), y dicha fase acuosa se lava con AcOEt (2×5 mL). Todos los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El aceite obtenido se purifica por cromatografía en columna a presión sobre sílica Baker[®] eluyendo con AcOEt/CH₂Cl₂ 4:1. De esta manera se obtienen 90 mg (57% rdto) de un aceite correspondiente a (1'R,3'S,2R)-2-[2''-terc-

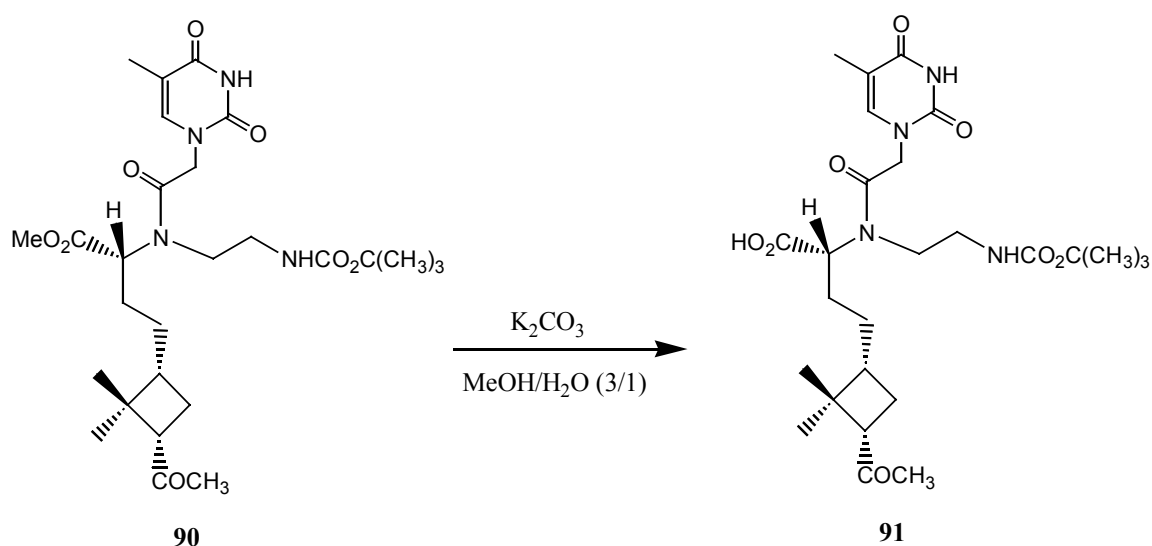
butoxicarbonilamino-1''-((timin-1-il)acetil)aminoetil]-4-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclo-butil)butanoato de metilo, **90**.

Datos físicos y espectroscópicos del producto 90:

- $[\alpha]_D = +33$ (c=0.97, MeOH).
- **IR** (film): 2951 (b.a., NH), 1667 (b.a., 6 C=O), 1509, 1454, 1386, 1364, 1248, 1219, 1164, 1002, 964, 780 cm^{-1} .
- **^1H RMN** (acetona- d_6), rotámero mayoritario: 0.80 (s, c -2'- CH_3), 1.28 (s, t -2'- CH_3), 1.26-2.10 (a.c., H_{3a} , H_{3b} , H_{4a} , H_{4b} , $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{4'a}$, $\text{H}_{4'b}$), 1.41 (s, $(\text{CH}_3)_3$), 1.81 (s, $\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.97 (s, COCH_3), 2.71-2.99 (m, $\text{H}_{3'}$), 3.30-3.77 (a.c., $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 4.30 (dd, $J_{2,3a}=5.9$ Hz, $J_{2,3b}=8.7$ Hz, H_2), 4.63-4.81 (a.c., NCOCH_2N), 6.14 (s, $\text{NCH}=\text{CCH}_3$), 7.23 (b.a., NH), 9.91 (b.a., NH).
- **^{13}C RMN** (acetona- d_6), rotámero mayoritario: 11.35 ($-\text{CH}_3\text{C}=\text{C}-$), 16.30 (c -2'- CH_3), 22.93 (C_4'), 26.84 (C_4), 27.68 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 29.20, 29.92 (t -2'- CH_3 , CH_3CO), 39.21 (C_3), 41.58 ($\text{C}_{1'}$), 42.68 (C_2'), 47.07 (2C, $-\text{N}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$), 48.09 ($-\text{COCH}_2\text{N}-$), 51.41 (CH_3 éster), 53.37 (C_3'), 59.60 (C_2), 78.37 ($-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 108.75 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}-$), 141.78 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}-$), 150.99 ($-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}-$), 155.93 ($\text{C}=\text{O}_{\text{carbamato}}$), 164.03 ($-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-$), 167.40 ($-\text{N}-\text{CO}-\text{CH}_2-$), 171.21 (CH_3 éster), 206.11 (COCH_3).
- **Masas de alta resolución:**

Masa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8$:	550.3004
Experimental:	550.3003
Fragmento $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2]$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6$:	450.2478
Experimental:	450.2478

8.8.2.5. Obtención del ácido (1'R,3'S,2R)-2-[2''-terc-butoxicarbonilamino-1''-((timin-1-il)acetil)aminoetil]-4-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)butanoico, 91.



En un balón de reacción de 10 mL de capacidad y provisto de agitación magnética se disuelven 140 mg (0.25 mmoles) de (1'R,3'S,2R)-2-[2''-terc-butoxicarbonilamino-1''-((timin-1-il)acetil)aminoetil]-4-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)butanoato de metilo, **90**, en una solución básica preparada a partir de 174 mg (1.3 mmoles) de K₂CO₃ y 2.4 mL de una mezcla de MeOH/H₂O en relación 3:1, y se deja el sistema agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez transcurrido este tiempo se evapora el metanol al vacío y se procede a continuación a efectuar sucesivas extracciones de la solución básica utilizando como disolvente éter dietílico. A continuación se acidifica la fase acuosa con HCl al 5% hasta pH=2 y se extrae con éter dietílico (5×). La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro y el disolvente se evapora con la ayuda de un rotavapor, obteniéndose un sólido blanco el cual se cristaliza de éter dietílico/pentano. Así se obtienen 33 mg (24% rdto.) del ácido (1'R,3'S,2R)-2-[2''-terc-butoxicarbonilamino-1''-((timin-1-il)acetil)aminoetil]-4-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)butanoico, **91**.

Datos físicos y espectroscópicos del producto 91:

- **Punto de fusión:** 115-121°C (éter dietílico/pentano).
- $[\alpha]_D = +14.5$ (c=1.10, MeOH).
- **IR** (film): 3500-2900 (b.a., COOH), 2952 (b.a., NH), 1672 (b.a., 6 C=O), 1513, 1456, 1387, 1366, 1249, 1224, 1166, 964 cm^{-1} .
- **^1H RMN** (acetona- d_6 , rotámero mayoritario): 0.80 (s, $c\text{-}2'\text{-CH}_3$), 1.28 (s, $t\text{-}2'\text{-CH}_3$), 1.22-2.10 (a.c., H_{3a} , H_{3b} , H_{4a} , H_{4b} , $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{4'a}$, $\text{H}_{4'b}$), 1.41 (s, $(\text{CH}_3)_3$), 1.80 (s, $\text{CH}=\text{C-CH}_3$), 1.97 (s, COCH_3), 2.72-3.80 (a.c., H_3' , $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N-}$), 4.26-4.41 (m, H_2), 4.59-4.82 (a.c., $-\text{NCOCH}_2\text{N-}$), 6.20 (s, $\text{NCH}=\text{CCH}_3$), 7.27 (b.a., NH), 10.02 (b.a., NH).
- **^{13}C RMN** (metanol- d_6 , rotámero mayoritario): 12.20 ($-\text{CH}_3\text{C}=\text{C-}$), 17.35 ($c\text{-}2'\text{-CH}_3$), 24.83 (C_4'), 28.20 (C_4), 28.75 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 30.23, 30.89 ($t\text{-}2'\text{-CH}_3$, CH_3CO), 40.26 (C_3), 43.03 (C_1'), 44.48 (C_2'), 48.67 (2C , $-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH-}$), 49.84 ($-\text{CO-CH}_2\text{N-}$), 55.04 (C_3'), 62.26 (C_2), 80.58 ($-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 110.84 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{CH-}$), 143.74 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{CH-}$), 152.91 ($-\text{NHCONH-}$), 158.34 ($\text{C}=\text{O}_{\text{carbamato}}$), 166.98 ($\text{NH-CO-C}=\text{C-}$), 169.59 ($-\text{N-CO-CH}_2\text{-}$), 174.22 ($\text{C}=\text{O}_{\text{ácido}}$), 210.95 (COCH_3).
- **FAB⁺MS:** 559.29 ($\text{M}+\text{Na}^+$).
- **HPLC:** Tiempo de retención: 19.024 min con las siguientes condiciones:
 Buffer A 0.1% TFA/ H_2O
 Buffer B 0.1% TFA/10% H_2O /90% Acetonitrilo
 Condiciones: Gradiente **tiempo** **flujo** **%A** **%B**
 0 1ml/min 100 0
 2min 1ml/min 100 0
 32min 1ml/min 0 100
 35min 1ml/min 0 100

ANEXO I:

Síntesis de derivados ciclobutilfulerénicos.

INTRODUCCIÓN.

Desde que fue aislado en 1990,⁵⁷ el fulereno C₆₀ ha despertado un gran interés en el mundo científico debido a las propiedades físico-químicas que posee. Su estructura, una esfera formada exclusivamente por 60 átomos de carbono, se muestra en la **Figura 53**.

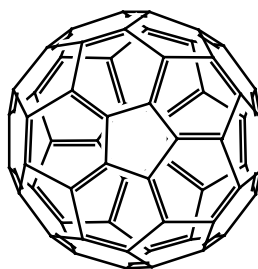


Figura 53: Estructura del fulereno C₆₀.

En los últimos años también se han estudiado a fondo sus propiedades biológicas. Algunas de sus características son:

Puede ser reducido reversiblemente aceptando hasta 6 electrones.

Su variada reactividad, debida a una elevada conjugación electrónica, hace que pueda reaccionar con nucleófilos o electrófilos, o en cicloadiciones (1,3-dipolares, Diels-Alder o [2+2]), lo que abre las puertas a la preparación de un gran número de derivados de forma relativamente sencilla.

⁵⁷ Krätmer, W.; Lamp, L.D.; Fostiropoulos, K.; Huffman, R.D., *Nature*, **1990**, 347, 354.

Para solventar su baja o nula solubilidad en solventes polares, se ha complejado el C₆₀ con, por ejemplo, γ -ciclodextrinas, calixarenos, o se han utilizado detergentes, micelas o liposomas.

Pero la propiedad que lo hace más interesante es la capacidad que tiene de absorber la luz, alcanzando fácilmente el estado singlete (tiempo de vida, $\tau \sim 1.3$ ns) que evoluciona, por cruzamiento entre sistemas, al estado triplete ($\tau \sim 130$ μ s) con una gran eficiencia (rendimiento cuántico ~ 1). Si el oxígeno molecular está presente, el estado triplete del fulereno le transfiere energía (también con una eficiencia próxima al 100%), desactivándose él y generando oxígeno singlete, $^1\text{O}_2$, especie capaz de provocar la rotura de las cadenas de ADN. Ésta propiedad es la que hace más útil al C₆₀ desde el punto de vista bioquímico, ya que la rotura de las cadenas de los ácidos nucleicos es una de las estrategias más estudiadas en la lucha contra el cáncer y contra los virus.

Así, por ejemplo, en la **Figura 54** se muestra el derivado **96** que, en la evaluación biológica, se ha mostrado como un agente antivírico potente y selectivo contra el HIV-1, incluso más potente que el AZT en algunos casos y menos citotóxico que este.⁵⁸ Además, no hay resistencia cruzada entre el AZT y el fulereno-derivado, razón por la cual se podrían utilizar conjuntamente en un “cóctel de fármacos” contra el SIDA.

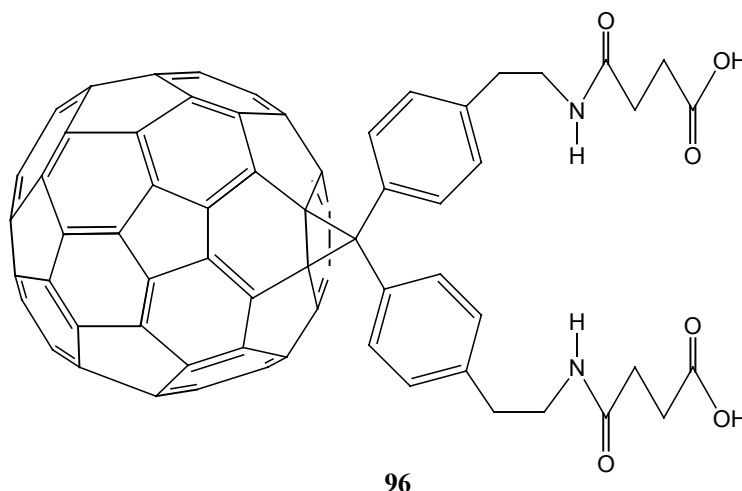


Figura 54: Derivado fullerénico con probada actividad biológica.

⁵⁸ Schinazi, R.F.; Sijbesma, R.; Srdanov, G.; Hill, C.L.; Wudl, F., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1993**, *37*, 1707.

Una aplicación que todavía no ha sido estudiada con profundidad, es utilizar derivados de C₆₀ para capturar radicales en el seno de sistemas biológicos. Se conoce que en el transcurso de algunas enfermedades, como puede ser el cáncer de estómago, se genera una gran cantidad de radicales que interfieren diversos procesos biológicos. El C₆₀, mediante reacciones de transferencia electrónica puede actuar, con una eficiencia que todavía es necesario evaluar, como capturador de estos radicales.

Todas estas aplicaciones dependen en gran medida de la capacidad de preparar compuestos con una polaridad idónea ya que han de ser solubles en medios acuosos, pero también han de tener una cierta lipofilia para atravesar las membranas lipídicas y poder llegar a las células adecuadas para llevar a cabo su función. Es por este motivo que se están sintetizando diferentes tipos de derivados fullerénicos: esteroides,⁵⁹ azúcares,⁶⁰ aminoácidos,⁶¹ pensando en la posibilidad de llevar el C₆₀ a los tejidos o células deseados de la manera más selectiva posible.

Finalmente, un aspecto que no se puede olvidar a la hora de pensar en posibles aplicaciones biológicas o farmacológicas, es la posible toxicidad. Algunos estudios realizados al respecto parece que demuestran que, aunque el fullereno no es metabolizado y se puede acumular en la bilis y el hígado, presenta una baja citotoxicidad en animales. De todas formas, es indispensable evaluar la toxicidad de cada derivado individualmente.

Debido al interés de incrementar las aplicaciones de los compuestos preparados en nuestro laboratorio, se inició una colaboración con el grupo del Profesor Nazario Martín, de la Universidad Complutense de Madrid. El Profesor Martín hace tiempo que trabaja en la síntesis de derivados fullerénicos con diferentes funcionalizaciones, interesándose tanto en sus propiedades químicas, como en su evaluación biológica. De esta manera, se prepararon aminoácidos ciclopropilfullerénicos.⁶² (**Figura 55**)

⁵⁹ (a) Ganapathi, P.S.; Rubin, Y.; Friedman, S.H.; Kenyon, G.L., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2954. (b)

Hummelen, J.C.; Knight, B.W.; Lepeq, F.; Wudl, F.; Yao, J.; Wilkins, C.L., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 532.

⁶⁰ Vasella, A.; Uhlmann, P.; Waldraff, C.A.A.; Diederich, F.; Thilgen, C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, *31*, 1388.

⁶¹ An, Y-Z; Anderson, J.L.; Rubin, Y., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4799.

⁶² Illescas, B.; Rifé, J.; Ortuño, R.M.; Martín, N. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6246.

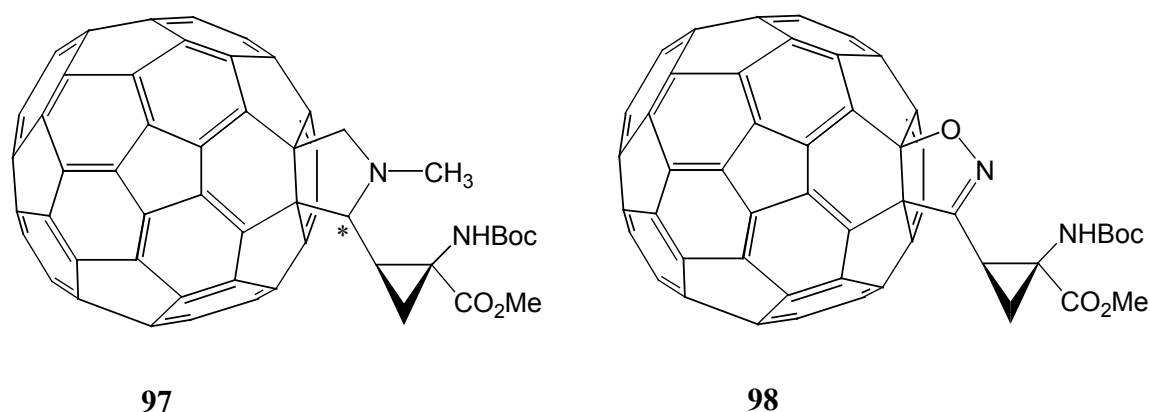


Figura 55: Aminoácidos ciclopropilfulerénicos.

En esta Tesis se sintetizó el ciclobutilderivado **27** (ver capítulo 3), conteniendo la agrupación metil cetona para poder realizar el anclaje. En el grupo del Dr. Martín se realizó la adición de **27** al fullereno con el fin de preparar el primer derivado ciclobutilfulerénico.

MÉTODO DE ANCLAJE DEL SUSTRATO AL FULERENO. RESULTADOS.

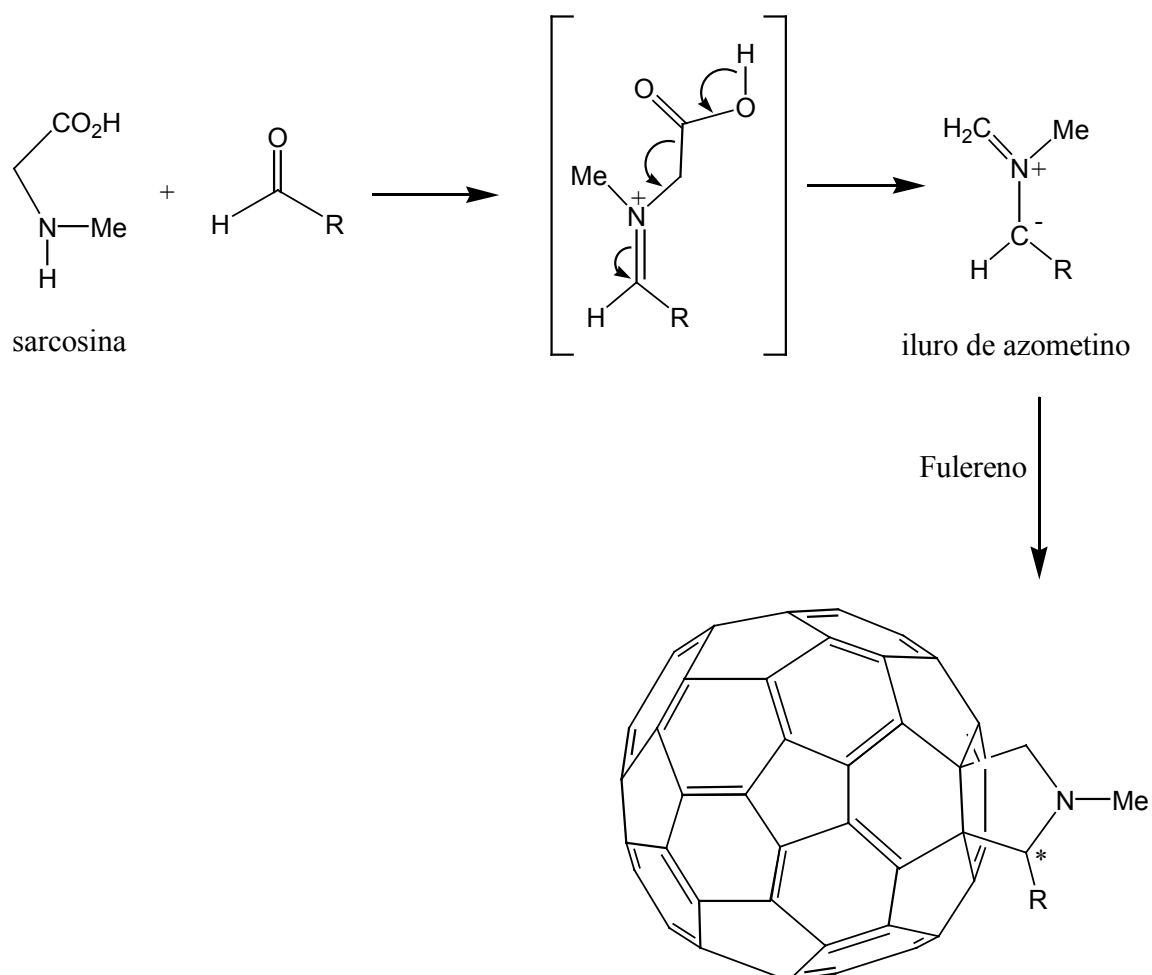
Existen un gran número de posibles metodologías para unir covalentemente el fullereno a diferentes sustratos, según la naturaleza de éstos. La mayoría de métodos se basan en la utilización de un aldehído como sustrato de partida, pero pocos han sido los ensayos con cetonas.⁶³ Es por este motivo que se decidió estudiar la aplicabilidad del método a nuestras cetonas.

La metodología previamente utilizada para preparar el aminoácido ciclopropilfulerénico **97** se basa en una cicloadición 1,3-dipolar a uno de los dobles enlaces del C₆₀.

El dipolo se prepara *in situ* por reacción de la sarcosina (*N*-metilglicina) con un aldehído (**Esquema 42**). En el medio de reacción se produce la descarboxilación de la imina intermedia para dar el iluro de azometino que es el dipolo que reaccionará con el

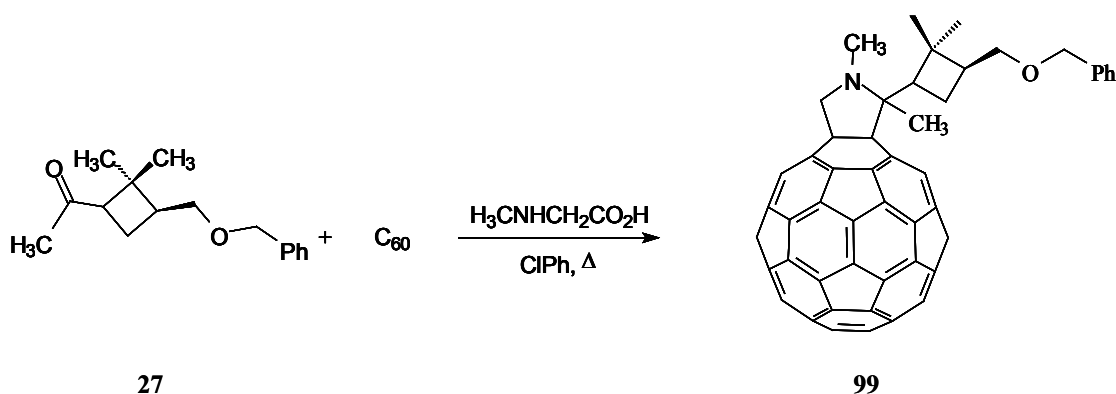
⁶³ Ver por ejemplo: Guldi, D.M.; Maggini, M.; Menna, E.; Scorrano, G., *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7, 1579, y las citas aquí mencionadas.

fulereno. Como puede observarse, con este método se genera un centro quiral, obteniéndose una mezcla racémica, a menos que el aldehído contenga centros estereogénicos.



Esquema 42

Se aplicó esta metodología a la metil cetona **27**, obteniéndose **99** (**Esquema 43**), con un 13% de rendimiento (28% basado en C₆₀ recuperado). El análisis del espectro de RMN ¹H (500 MHz) de **99** indica la presencia de un único diastereoisómero, resultando ser por tanto la reacción altamente estereoselectiva. La configuración del nuevo centro estereogénico no ha sido determinada, por el momento.



Esquema 43

Así pues, se ha comprobado que la reacción de anclaje del fullereno funciona con metilcetonas, y se ha preparado el primer derivado ciclobutilfulerénico. En un futuro próximo, se extenderá este estudio a otras metil cetonas ciclobutánicas.

DESCRIPCIÓN EXPERIMENTAL.

Obtención del derivado ciclobutano-fulerénico 99.

A una disolución de 70 mg (0.097 mmol) de C_{60} en clorobenceno (20 mL) se añaden 25 mg (0.101 mmol) de (1*R*,3*S*)-3-benxiloximetil-2,2-dimetilciclobutilmetil cetona, 27, y 35 mg (0.388 mmol) de sarcosina. La mezcla se refluxe durante 24 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre sílica gel, empleando ciclohexano/tolueno 1/1 como mezcla eluyente. El rendimiento obtenido es del 13% (28% basado en C_{60} recuperado).

Datos espectroscópicos del producto 99:

- ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): 1.26 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{cis}}$), 1.45 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{trans}}$), 1.92 (a.c., 2H), 2.23 (s, 3H, CH_3), 2.32 (m, 1H), 3.48 (m, 3H, N- CH_3), 3.48 (m, 1H), 3.60 (t, 2H, $\text{J}=8.2$ Hz,

BnOCH₂-), 4.53 (a.c., 2H, -OCH₂Ph), 4.88 (d, 1H, J=12.8 Hz, NCH₂), 5.28 (d, 1H, J=12.8 Hz, NCH₂), 7.39-7.30 (m, 5H, H_{aromáticos}).

• ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz): 17.45, 27.44, 29.69, 32.95, 39.76, 41.60, 44.68, 50.08, 70.39, 70.91, 73.07, 75.94, 79.46, 85.83, 127.49, 127.57, 128.35, 134.51, 135.00, 135.25, 135.94, 138.64, 139.65, 140.08, 140.26, 141.66, 141.73, 141.99, 142.13, 142.16, 142.25, 142.53, 142.61, 142.67, 142.82, 143.18, 143.23, 144.28, 144.42, 144.72, 144.83, 144.95, 145.11, 145.28, 145.50, 145.65, 145.72, 145.84, 145.93, 146.15, 146.56, 146.62, 146.80, 154.80, 155.81, 156.18, 158.7.

FTIR (KBr): 2920, 2851, 1634, 1455, 1374, 1071, 576, 527 cm⁻¹.

UV-vis (CHCl₃): λ_{max} 255, 317, 430 nm.

ANEXO II:

Datos cristalográficos.

DATOS CRISTALOGRAFICOS

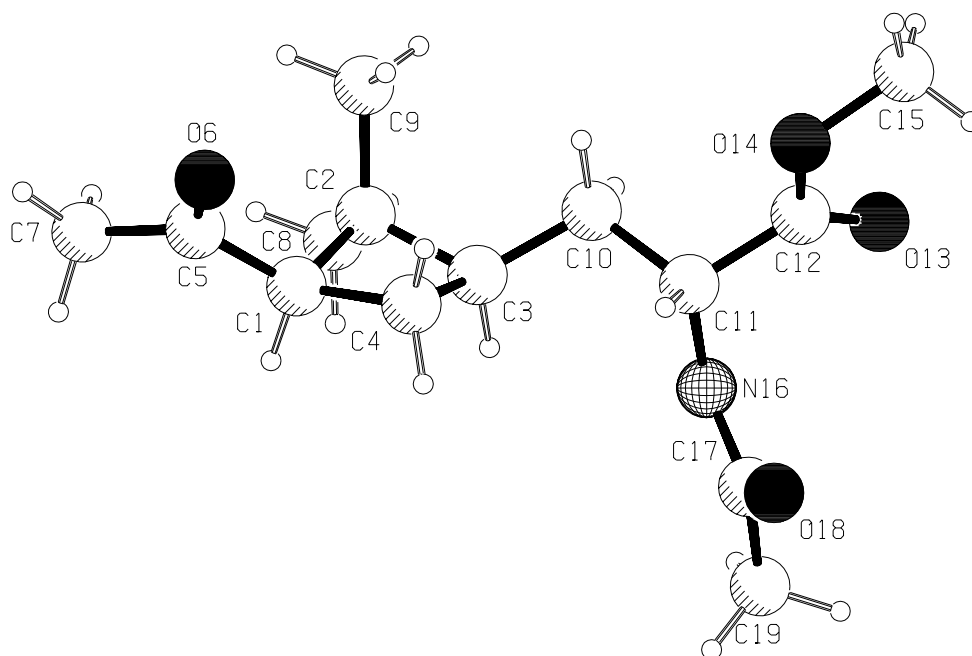


Figura 56: Estructura de **76a** determinada mediante difracción de Rayos X.

Tabla 12: Datos cristalinos y del afinamiento de **76a**.

Fórmula empírica	C ₁₄ H ₂₃ NO ₄
Peso molecular	269.33
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	0.71069 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /a
Dimensiones de la celda elemental	a = 9.640(4) Å α = 90°
b = 9.054(2) Å	β = 99.76(2)°
c = 18.515(3) Å	γ = 90°
Volumen	1592.6(8) Å ³
Z	4
Densidad calculada	1.123 g/cm ³
Coefficiente de absorción	0.082 mm ⁻¹
F(000)	584
Intervalo de θ en la colección de datos	1.12 a 24.99°
Intervalo de índices en la colección de datos	-11 ≤ h ≤ 11, 0 ≤ k ≤ 10, 0 ≤ l ≤ 21
Reflexiones independientes	2801
Método de afinamiento	Mínimos cuadrados sobre F ²
Datos/restricciones/parámetros	2801 / 0 / 176
Bondad del ajuste (GOF) sobre F ²	0.845
Indices R [I > 2σ(I)]	R(F) = 0.0529, R _w (F ²) = 0.1443
Indices R (todos los datos)	R(F) = 0.1152, R _w (F ²) = 0.1652
Residuales de densidad electrónica (pico y hueco)	0.165 y -0.195 e/Å ³

Tabla 13: Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros isotrópicos equivalentes de desplazamiento ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) de **76a**. $U(\text{eq})$ se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	7891(3)	4987(3)	9052(1)	78(1)
C(2)	6728(2)	5565(3)	8428(1)	77(1)
C(3)	7563(2)	4831(3)	7883(1)	76(1)
C(4)	8855(3)	4808(3)	8486(2)	90(1)
C(5)	8310(3)	5934(3)	9707(2)	81(1)
O(6)	9298(2)	6757(3)	9763(1)	116(1)
C(7)	7385(3)	5845(4)	10281(2)	104(1)
C(8)	5251(3)	4971(4)	8433(2)	137(2)
C(9)	6746(3)	7232(3)	8376(2)	104(1)
C(10)	7648(2)	5526(3)	7157(1)	78(1)
C(11)	8574(2)	4654(3)	6720(1)	74(1)
C(12)	8682(3)	5425(3)	6013(2)	83(1)
O(13)	8030(3)	5098(3)	5438(1)	125(1)
O(14)	9591(2)	6529(2)	6107(1)	100(1)
C(15)	9764(4)	7346(4)	5456(2)	119(1)
N(16)	8032(2)	3191(2)	6588(1)	75(1)
C(17)	8821(2)	2036(3)	6490(1)	78(1)
O(18)	10087(2)	2190(2)	6511(1)	120(1)
C(19)	8098(3)	597(3)	6364(2)	101(1)

Tabla 14: Longitudes (Å) y ángulos (°) de enlace de **76a**.

C(1)-C(5)	1.484(4)	C(8)-C(2)-C(3)	116.3(2)
C(1)-C(4)	1.523(3)	C(9)-C(2)-C(1)	111.6(2)
C(1)-C(2)	1.558(3)	C(8)-C(2)-C(1)	115.6(2)
C(2)-C(9)	1.512(4)	C(3)-C(2)-C(1)	87.21(18)
C(2)-C(8)	1.524(3)	C(10)-C(3)-C(4)	120.0(2)
C(2)-C(3)	1.544(3)	C(10)-C(3)-C(2)	121.3(2)
C(3)-C(10)	1.499(3)	C(4)-C(3)-C(2)	88.77(18)
C(3)-C(4)	1.526(4)	C(1)-C(4)-C(3)	89.11(19)
C(5)-O(6)	1.200(3)	O(6)-C(5)-C(1)	122.1(3)
C(5)-C(7)	1.501(4)	O(6)-C(5)-C(7)	122.0(3)
C(10)-C(11)	1.524(3)	C(1)-C(5)-C(7)	115.8(2)
C(11)-N(16)	1.429(3)	C(3)-C(10)-C(11)	112.6(2)
C(11)-C(12)	1.503(4)	N(16)-C(11)-C(12)	111.0(2)
C(12)-O(13)	1.178(3)	N(16)-C(11)-C(10)	109.92(19)
C(12)-O(14)	1.322(3)	C(12)-C(11)-C(10)	110.8(2)
O(14)-C(15)	1.448(3)	O(13)-C(12)-O(14)	123.4(3)
N(16)-C(17)	1.324(3)	O(13)-C(12)-C(11)	124.4(3)
C(17)-O(18)	1.223(3)	O(14)-C(12)-C(11)	112.2(3)
C(17)-C(19)	1.477(4)	C(12)-O(14)-C(15)	116.4(3)
C(5)-C(1)-C(4)	120.7(2)	C(17)-N(16)-C(11)	123.6(2)
C(5)-C(1)-C(2)	118.3(2)	O(18)-C(17)-N(16)	119.9(3)
C(4)-C(1)-C(2)	88.34(17)	O(18)-C(17)-C(19)	123.2(3)
C(9)-C(2)-C(8)	111.9(2)	N(16)-C(17)-C(19)	116.9(2)
C(9)-C(2)-C(3)	112.0(2)		

Tabla 15: Parámetros anisótropicos de desplazamiento ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) de **76a**.

El exponente del factor anisotrópico de desplazamiento es de la forma:

$$-2\pi^2 [h^2 a^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	88(2)	66(2)	82(2)	4(1)	23(2)	-1(1)
C(2)	61(1)	97(2)	77(2)	-7(2)	21(1)	-2(1)
C(3)	73(2)	67(2)	92(2)	-10(1)	24(1)	-3(1)
C(4)	76(2)	93(2)	102(2)	-1(2)	20(2)	21(1)
C(5)	90(2)	73(2)	80(2)	11(2)	12(2)	1(2)
O(6)	117(2)	120(2)	108(2)	-4(1)	10(1)	-35(1)
C(7)	127(2)	99(2)	90(2)	4(2)	27(2)	9(2)
C(8)	76(2)	223(4)	118(3)	-30(3)	37(2)	-36(2)
C(9)	120(2)	104(2)	91(2)	2(2)	23(2)	45(2)
C(10)	68(1)	83(2)	88(2)	-6(2)	26(1)	5(1)
C(11)	46(1)	91(2)	88(2)	-13(2)	18(1)	-1(1)
C(12)	60(1)	106(2)	88(2)	-16(2)	23(1)	4(2)
O(13)	129(2)	155(2)	89(1)	-7(2)	15(1)	-35(2)
O(14)	91(1)	111(2)	105(2)	-8(1)	36(1)	-23(1)
C(15)	136(3)	122(3)	112(2)	0(2)	60(2)	-15(2)
N(16)	39(1)	84(2)	105(2)	-19(1)	20(1)	2(1)
C(17)	54(1)	105(2)	78(2)	1(2)	16(1)	14(1)
O(18)	53(1)	131(2)	180(2)	-5(2)	31(1)	24(1)
C(19)	96(2)	92(2)	113(2)	-13(2)	13(2)	12(2)

Tabla 16: Coordenadas ($\times 10^4$) y parámetros isotrópicos de desplazamiento ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para los hidrógenos de **76a**.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	7622	4009	9209	93
H(3)	7224	3815	7796	91
H(4A)	9364	3879	8523	108
H(4B)	9488	5635	8467	108
H(7A)	7732	6508	10676	156
H(7B)	7392	4854	10466	156
H(7C)	6441	6117	10070	156
H(8A)	5282	3913	8466	205
H(8B)	4644	5259	7990	205
H(8C)	4896	5366	8847	205
H(9A)	7690	7563	8368	156
H(9B)	6415	7650	8791	156
H(9C)	6145	7541	7934	156
H(10A)	8021	6519	7238	93
H(10B)	6708	5602	6873	93
H(11)	9520	4585	7011	89
H(15A)	10438	8123	5586	178
H(15B)	8877	7765	5237	178
H(15C)	10091	6693	5113	178
H(16)	7200(30)	3050(30)	6591(14)	98(9)
H(19A)	7109	728	6361	152
H(19B)	8476	-76	6748	152
H(19C)	8240	203	5900	152

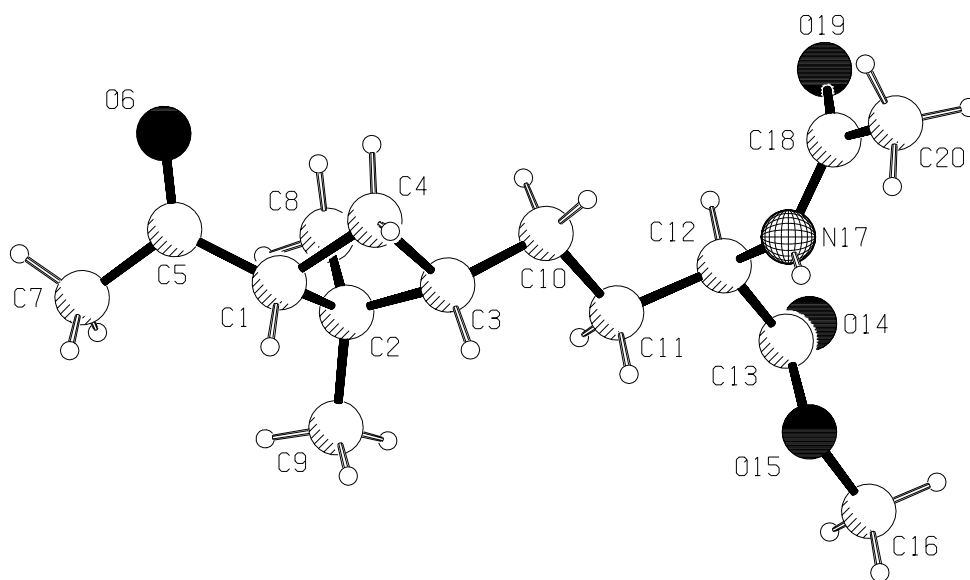


Figura 57: Estructura de **80a** determinada mediante difracción de Rayos X.

Tabla 17: Datos cristalinos y del afinamiento de **80a**.

Fórmula empírica	C ₁₅ H ₂₅ NO ₄
Peso molecular	283.36
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	0.71069 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁
Dimensiones de la celda elemental	a = 7.328(3) Å α = 90° b = 9.663(8) Å β = 100.37(4)° c = 11.427(5) Å γ = 90°
Volumen	795.9(8) Å ³
Z	2
Densidad calculada	1.182 g/cm ³
Coefficiente de absorción	0.085 mm ⁻¹
F(000)	308
Intervalo de θ en la colección de datos	1.81 a 24.96°
Intervalo de índices en la colección de datos	-8 ≤ h ≤ 8, 0 ≤ k ≤ 11, 0 ≤ l ≤ 13
Reflexiones independientes	1490
Método de afinamiento	Mínimos cuadrados sobre F ²
Datos/restricciones/parámetros	1490 / 1 / 184
Bondad del ajuste (GOF) sobre F ²	0.947
Indices R [I > 2σ (I)]	R(F) = 0.0552, R _w (F ²) = 0.1314
Indices R (todos los datos)	R(F) = 0.0763, R _w (F ²) = 0.1356
Parámetro de estructura absoluta	-1(3)
Residuales de densidad electrónica (pico y hueco)	0.221 y -0.255 e/Å ³

Tabla 18: Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros isotrópicos equivalentes de desplazamiento ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) de **80a**. $U(\text{eq})$ se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	9911(6)	5836(4)	10750(4)	55(1)
C(2)	7777(5)	6157(5)	10475(4)	50(1)
C(3)	7908(5)	6070(4)	9143(4)	50(1)
C(4)	10011(6)	6312(6)	9506(4)	63(1)
C(5)	11062(7)	6507(5)	11789(5)	69(1)
O(6)	11996(6)	7526(5)	11690(4)	110(2)
C(7)	11004(10)	5916(7)	12983(5)	101(2)
C(8)	7328(7)	7608(5)	10870(4)	61(1)
C(9)	6525(8)	5098(6)	10938(5)	79(2)
C(10)	6764(5)	6980(5)	8207(3)	50(1)
C(11)	4790(5)	6465(4)	7832(3)	48(1)
C(12)	3732(5)	7227(4)	6752(3)	43(1)
C(13)	1700(6)	6838(4)	6506(4)	50(1)
O(14)	460(5)	7605(4)	6554(5)	108(2)
O(15)	1450(4)	5511(3)	6256(4)	74(1)
C(16)	-412(6)	4989(7)	5991(5)	79(2)
N(17)	4551(4)	6984(3)	5704(3)	41(1)
C(18)	5001(6)	8014(4)	5012(4)	42(1)
O(19)	4712(5)	9241(3)	5229(3)	63(1)
C(20)	5856(7)	7584(5)	3981(4)	58(1)

Tabla 19: Longitudes (Å) y ángulos (°) de enlace de **80a**.

C(1)-C(5)	1.476(7)	C(9)-C(2)-C(3)	116.8(4)
C(1)-C(4)	1.509(6)	C(8)-C(2)-C(1)	112.5(4)
C(1)-C(2)	1.570(6)	C(9)-C(2)-C(1)	115.9(4)
C(2)-C(8)	1.526(7)	C(3)-C(2)-C(1)	87.1(3)
C(2)-C(9)	1.531(6)	C(10)-C(3)-C(4)	120.1(4)
C(2)-C(3)	1.545(6)	C(10)-C(3)-C(2)	122.6(4)
C(3)-C(10)	1.515(6)	C(4)-C(3)-C(2)	87.9(3)
C(3)-C(4)	1.540(6)	C(1)-C(4)-C(3)	89.5(3)
C(5)-O(6)	1.216(6)	O(6)-C(5)-C(1)	122.0(5)
C(5)-C(7)	1.487(8)	O(6)-C(5)-C(7)	120.4(5)
C(10)-C(11)	1.517(5)	C(1)-C(5)-C(7)	117.6(5)
C(11)-C(12)	1.524(6)	C(3)-C(10)-C(11)	112.8(3)
C(12)-N(17)	1.452(5)	C(10)-C(11)-C(12)	113.0(3)
C(12)-C(13)	1.513(6)	N(17)-C(12)-C(13)	110.2(3)
C(13)-O(14)	1.181(5)	N(17)-C(12)-C(11)	111.4(3)
C(13)-O(15)	1.319(5)	C(13)-C(12)-C(11)	111.8(3)
O(15)-C(16)	1.435(6)	O(14)-C(13)-O(15)	122.8(4)
N(17)-C(18)	1.349(5)	O(14)-C(13)-C(12)	125.1(4)
C(18)-O(19)	1.237(5)	O(15)-C(13)-C(12)	112.1(3)
C(18)-C(20)	1.489(6)	C(13)-O(15)-C(16)	118.5(4)
C(5)-C(1)-C(4)	120.4(4)	C(18)-N(17)-C(12)	123.1(3)
C(5)-C(1)-C(2)	118.6(4)	O(19)-C(18)-N(17)	121.4(4)
C(4)-C(1)-C(2)	88.1(3)	O(19)-C(18)-C(20)	122.5(4)
C(8)-C(2)-C(9)	109.7(4)	N(17)-C(18)-C(20)	116.1(4)
C(8)-C(2)-C(3)	113.3(4)		

Tabla 20: Parámetros anisotrópicos de desplazamiento ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) de **80a**. El exponente del factor anisotrópico de desplazamiento es de la forma:

$$-2\pi^2 [h^2 a^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}].$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	50(2)	39(2)	72(3)	10(2)	-1(2)	-1(2)
C(2)	53(2)	38(2)	60(2)	6(2)	11(2)	-3(2)
C(3)	52(2)	35(2)	62(2)	-3(2)	7(2)	0(2)
C(4)	60(3)	59(3)	73(3)	2(2)	19(3)	11(2)
C(5)	62(3)	51(3)	88(4)	12(2)	-2(3)	0(2)
O(6)	111(3)	78(3)	122(4)	23(2)	-25(3)	-45(3)
C(7)	126(5)	76(4)	84(4)	14(3)	-21(3)	-19(4)
C(8)	75(3)	48(2)	62(3)	-5(2)	17(2)	8(2)
C(9)	79(3)	67(3)	91(4)	25(3)	15(3)	-20(3)
C(10)	56(2)	46(2)	48(2)	3(2)	14(2)	-2(2)
C(11)	51(2)	45(2)	47(2)	3(2)	10(2)	-2(2)
C(12)	54(2)	30(2)	45(2)	-3(2)	12(2)	0(2)
C(13)	53(2)	44(2)	56(2)	8(2)	18(2)	9(2)
O(14)	63(2)	55(2)	214(5)	1(3)	51(3)	13(2)
O(15)	45(2)	49(2)	127(3)	-24(2)	12(2)	0(1)
C(16)	55(3)	71(3)	110(4)	-23(3)	9(3)	-10(3)
N(17)	54(2)	26(2)	45(2)	-1(2)	16(1)	1(2)
C(18)	43(2)	33(2)	51(2)	3(2)	12(2)	-2(2)
O(19)	88(2)	26(2)	83(2)	4(1)	37(2)	2(1)
C(20)	75(3)	47(2)	55(3)	6(2)	23(2)	-4(2)

Tabla 21: Coordenadas ($\times 10^4$) y parámetros isotrópicos de desplazamiento ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para los hidrógenos de **80a**.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	10098	4832	10804	66
H(3)	7711	5104	8890	60
H(4A)	10755	5717	9095	76
H(4B)	10374	7273	9461	76
H(7A)	11794	6448	13580	151
H(7B)	11426	4974	13012	151
H(7C)	9754	5945	13128	151
H(8A)	7267	7597	11702	92
H(8B)	6155	7901	10423	92
H(8C)	8280	8238	10733	92
H(9A)	6811	4187	10688	119
H(9B)	5250	5308	10625	119
H(9C)	6727	5134	11791	119
H(10A)	7357	7017	7514	59
H(10B)	6737	7912	8518	59
H(11A)	4134	6576	8492	57
H(11B)	4817	5486	7651	57
H(12)	3816	8220	6926	51
H(16A)	-385	4016	5827	119
H(16B)	-1085	5462	5309	119
H(16C)	-1013	5140	6661	119
H(17)	4730(60)	6270(70)	5480(40)	61
H(20A)	5974	6594	3976	86
H(20B)	7061	7998	4047	86
H(20C)	5084	7881	3255	86

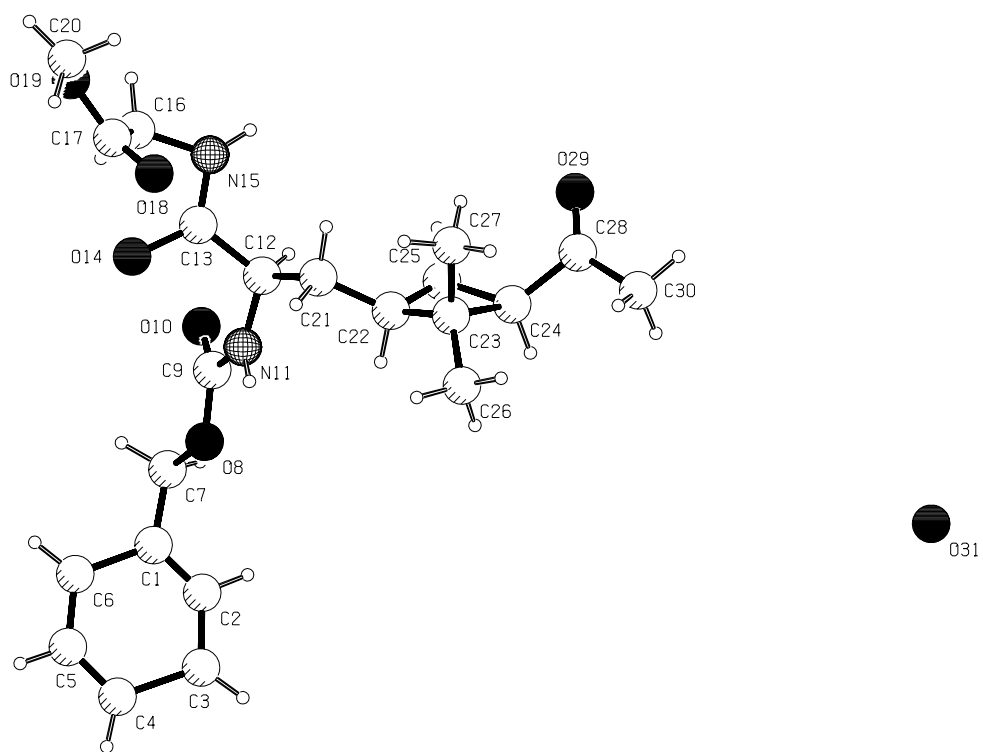


Figura 58: Estructura de **85a·H₂O** determinada mediante difracción de Rayos X.

Tabla 22: Datos cristalinos y del afinamiento de **85a**.

Fórmula empírica	$C_{22} H_{32} N_2 O_7$
Peso molecular	436.50
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	0.71069 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1$
Dimensiones de la celda elemental	$a = 11.447(9)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 7.515(5)$ Å $\beta = 107.41(6)^\circ$ $c = 14.321(14)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$1175.5(17)$ Å ³
Z	2
Densidad calculada	1.233 g/cm ³
Coefficiente de absorción	0.092 mm ⁻¹
F(000)	468
Intervalo de θ en la colección de datos	1.49 a 24.96°
Intervalo de índices en la colección de datos	$-13 \leq h \leq 12$, $0 \leq k \leq 8$, $0 \leq l \leq 17$
Reflexiones independientes	2221
Método de afinamiento	Mínimos cuadrados sobre F^2
Datos/restricciones/parámetros	2221 / 1 / 125
Bondad del ajuste (GOF) sobre F^2	1.911
Indices R [$I > 2\sigma(I)$]	$R(F) = 0.1901$, $R_w(F^2) = 0.4217$
Indices R (todos los datos)	$R(F) = 0.2820$, $R_w(F^2) = 0.4347$
Parámetro de estructura absoluta	-6(10)
Residuales de densidad electrónica (pico y hueco)	0.965 y -0.646 e/Å ³

Tabla 23: Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros isotrópicos de desplazamiento ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) de **85a**.

	x	y	z	U
C(1)	7526(18)	3960(30)	659(14)	26(6)
C(2)	6570(20)	4130(40)	874(17)	59(8)
C(3)	5700(20)	2910(30)	932(17)	54(7)
C(4)	6160(20)	890(40)	836(17)	62(8)
C(5)	7170(20)	750(40)	655(17)	69(8)
C(6)	7925(19)	2040(30)	558(15)	30(6)
C(7)	8240(20)	5410(40)	546(18)	64(8)
O(8)	7611(10)	6211(18)	-470(9)	27(4)
C(9)	8272(16)	7450(30)	-694(13)	18(5)
O(10)	9172(12)	8100(20)	-243(10)	44(4)
N(11)	7663(12)	8050(20)	-1698(10)	21(4)
C(12)	8045(19)	9410(30)	-2193(16)	39(6)
C(13)	9128(18)	8970(30)	-2534(14)	24(5)
O(14)	9350(20)	7220(40)	-2669(18)	127(9)
N(15)	9734(17)	10260(30)	-2748(14)	62(6)
C(16)	10650(30)	9240(50)	-3020(20)	105(13)
C(17)	10140(30)	8320(40)	-4170(20)	74(9)
O(18)	9070(20)	8380(40)	-4525(17)	124(8)
O(19)	11103(13)	8420(20)	-4463(10)	47(4)
C(20)	10790(20)	8350(50)	-5530(20)	84(9)
C(21)	6969(17)	10120(30)	-3029(14)	29(6)
C(22)	5978(19)	10990(40)	-2737(15)	45(7)
C(23)	4866(15)	11750(20)	-3496(12)	11(5)
C(24)	4822(19)	13290(30)	-2702(15)	44(6)
C(25)	6159(17)	12590(30)	-2124(15)	33(6)
C(26)	3702(18)	10690(30)	-3851(16)	42(6)
C(27)	5200(20)	12620(30)	-4388(16)	57(7)
C(28)	4570(20)	15210(30)	-3052(16)	42(6)
O(29)	5407(14)	16190(20)	-2923(11)	61(5)
C(30)	3215(18)	15530(40)	-3532(16)	52(7)
O(31)	9528(15)	13780(30)	-1955(13)	79(6)

