

Els  $\beta$ -aminoàcids ciclobutànics es troben a la natura tant aïllats com formant part de pèptids i heterocicles. A més, en moltes ocasions, la incorporació de l'anell ciclobutànic en peptidomimètics ha permès la preparació de productes actius biològicament, que manifesten propietats millorades com per exemple una major resistència en front la hidròlisi enzimàtica, com seria el cas de l'anàleg de la tufsina Thr[Mom<sup>2</sup>]-Pro-Arg.

Donat que la incorporació de l'anell carbocíclic restringeix la flexibilitat afavorint així l'adopció de diferents tipus de plegaments, en els últims anys s'ha dedicat molta atenció al disseny de  $\beta$ -pèptids carbocíclics amb possibles aplicacions biològiques. Així, s'ha constatat que els oligòmers compostos de  $\beta$ -aminoàcids carbocíclics tenen una gran tendència cap a la formació de diferents plegaments.

En la present Tesi Doctoral es descriu la preparació de  $\beta$ -aminoàcids ciclobutànics enantiomèricament purs, així com la seva incorporació en diferents cadenes peptídiques. Amb els  $\beta$ -pèptids obtinguts es realitza un estudi estructural tant en solució com en estat sòlid. En solució l'estudi es basa en la realització de diferents experiments de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN), i en estat sòlid s'ha portat a terme l'estudi per difracció de Raigs X. Aquest estudi estructural s'ha complementat realitzant diferents tipus de càlculs, depenent, en cada cas, de la complexitat del sistema. En general, s'han utilitzat càlculs puntuals pel Mètode del Funcional de la Densitat (DFT) en aquells casos de molècules més senzilles i càlculs de Mecànica i Dinàmica Molecular per aquells casos en què per la complexitat del sistema és necessari portar a terme una recerca conformacional.

Els resultats dels estudis realitzats posen de manifest l'efecte de l'anell ciclobutànic com a inductor d'estructures secundàries de  $\beta$ -pèptids en solució. Així, s'ha determinat la formació de plegaments laminars girats en el cas dels derivats més rígids i l'adopció de plegaments helicoïdals en aquelles molècules més flexibles, concretament s'ha constatat la formació d'un plegament tipus hèlix-14 en un tetrapèptid.

L'estudi estructural per difracció de raigs X posa de manifest que en estat sòlid tots els compostos estudiats adopten el mateix patró estructural, basat en la formació d'una estructura de tipus *agulla de cabell* com a conseqüència de la presència de l'anell ciclobutànic i de l'ordenament propi de l'empaquetament cristal·lí. Una estructura, l'adoptada en estat sòlid, molt diferent de la determinada en solució.

Los  $\beta$ -aminoácidos ciclobutánicos se encuentran en la naturaleza tanto aislados como formando parte de péptidos y heterociclos. Además, en muchas ocasiones, la incorporación del anillo ciclobutánico en peptidomiméticos ha permitido la preparación de productos activos biológicamente, que manifiestan propiedades mejoradas como por ejemplo una mayor resistencia frente a la hidrólisis enzimática, como sería el caso del análogo de la tufsina Thr[Mom<sup>2</sup>]-Pro-Arg.

Dado que la incorporación del anillo carbocíclico restringe la flexibilidad conformacional favoreciendo así la adopción de diferentes tipos de plegamientos, en los últimos años se ha dedicado mucha atención al diseño de  $\beta$ -péptidos carbocíclicos con posibles aplicaciones biológicas. Así, se ha constatado que los oligómeros compuestos de  $\beta$ -aminoácidos carbocíclicos tienen una gran tendencia hacia la formación de diferentes plegamientos.

En la presente Tesis Doctoral se describe la preparación de  $\beta$ -aminoácidos ciclobutánicos enantioméricamente puros, así como su incorporación en diferentes cadenas peptídicas. Con los  $\beta$ -péptidos obtenidos se realiza un estudio estructural tanto en solución como en estado sólido. En solución el estudio se basa en la realización de diferentes experimentos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), y en estado sólido se ha llevado a cabo el análisis por difracción de Rayos X. Este estudio estructural se ha complementado realizando diferentes tipos de cálculos, dependiendo, en cada caso, de la complejidad del sistema. En general, se han utilizado cálculos puntuales por el Método del Funcional de la Densidad (DFT) en aquellos casos de moléculas más sencillas y cálculos de Mecánica i Dinámica Molecular para aquellos casos en que por la complejidad del sistema es necesario llevar a cabo una búsqueda conformacional.

Los resultados de los estudios realizados ponen de manifiesto el efecto del anillo ciclobutánico como inductor de estructuras secundarias de  $\beta$ -péptidos en solución. Así, se ha determinado la formación de plegamientos laminares girados en el caso de los derivados más rígidos y la adopción de plegamientos

helicoidales en aquellas moléculas más flexibles, concretamente se ha constatado la formación de un plegamiento de tipo hélice-14 en un tetrapéptido.

El estudio estructural por difracción de rayos X pone de manifiesto que en estado sólido todos los compuestos estudiados adoptan el mismo patrón estructural, basado en la formación de una estructura de tipo *horquilla* como consecuencia de la presencia del anillo ciclobutánico así como del ordenamiento propio del empaquetamiento cristalino. Una estructura, la adoptada en estado sólido, muy diferente de la determinada en solución.