

TESIS DOCTORAL

2-Acilaminoacrilatos en cicloadiciones [2+2]: síntesis de α,β -c₄Ser

Noelia Canal González



UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

TESIS DOCTORAL

2-Acilaminoacrilatos en
cicloaddiciones
[2+2]: síntesis de α,β - c_4 Ser

Noelia Canal González

Universidad de La Rioja
Servicio de Publicaciones
2005

Esta tesis doctoral, dirigida por los doctores D. Alberto Avenzoza Aznar y D. Jesús Manuel Peregrina García, fue leída el 8 de septiembre de 2004, y obtuvo la calificación de Sobresaliente Cum Laude por Unanimidad

© Noelia Canal González

Edita: Universidad de La Rioja
Servicio de Publicaciones

ISBN 84-689-2064-9

UNIVERSIDAD DE LA RIOJA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Grupo de Síntesis Química de La Rioja
U.A.-C.S.I.C.



TESIS DOCTORAL

**2-Acilaminoacrilatos en cicloadiciones
[2+2]: síntesis de α,β -c₄Ser**

Memoria presentada en la Universidad de La
Rioja para optar al grado de Doctor en Química
por

Noelia Canal González

Junio 2004

*A mi madre
A mi padre
A mi hermana
A mis abuelos
por su apoyo incondicional.*

*“Nuestra recompensa se
encuentra en el esfuerzo y no en el
resultado. Un esfuerzo total es una
victoria completa”*

Mahatma Gandhi

*A Sergio
por su cariño, apoyo
y sobre todo comprensión
durante estos años.*

*“Hay hombres que luchan un día y
son buenos. Hay otros que luchan un año
y son mejores. Hay quienes luchan
muchos años y son muy buenos. Pero hay
los que luchan toda la vida: esos son los
imprescindibles”*

Bertolt Brecht

El esfuerzo que supone realizar una Tesis Doctoral no termina una vez finalizada la “etapa de laboratorio”. El camino que queda por recorrer a partir de ese momento es quizás el más difícil; supone dar forma a todo el trabajo realizado, analizando uno por uno todos los resultados obtenidos, tanto positivos como negativos. Es en ese momento cuando se toma conciencia de todas las personas que de un modo u otro están implicadas en el trabajo realizado. Es por ello que llegados a este punto me gustaría mostrar mi agradecimiento más sincero a las personas que más directamente han colaborado en la elaboración de esta memoria:

En primer lugar quisiera agradecer a mis directores de Tesis, Alberto y Pere, sin cuya magnífica dirección no hubiera sido posible este trabajo. También me gustaría agradecerles la manera de transmitir su conocimiento y entusiasmo por la Química Orgánica, sobre todo en los momentos más difíciles.

A Héctor, por estar siempre ahí cuando lo he necesitado, y ser desde luego el “tercer director” de esta Tesis. Sin su ayuda esta Tesis no hubiera sido la misma. Su perseverancia y optimismo son cualidades que todo buen investigador debería poseer.

A Miguel y Mari Mar por el excelente trabajo en la resolución de las estructuras cristalinas por rayos X, que no han sido pocas. Gracias Miguel por esto y por la ayuda en el comienzo de mi trabajo investigador. Gracias también Mari Mar por esa rapidez cuando he necesitado algún producto “urgente”.

A Pedro y Miguel Ángel, por su afán porque nuestro trabajo sea reconocido, y por haber compartido tan gratos momentos a lo largo de estos años.

A mis fantásticos compañeros de aventuras en esto de la Orgánica, que han hecho posible que el trabajo diario fuese mucho más gratificante. La amistad de muchos de ellos es otro de los frutos que este trabajo ha dejado: Fernan, Marta, Gonzalo, Nacho, Paco, David, Emilio, Recio, Marisa, Miriam, Bárbara, María, Susana, Diego, Mamen, Elena C., Alberto, Rafa, Elena A., Joaquín...

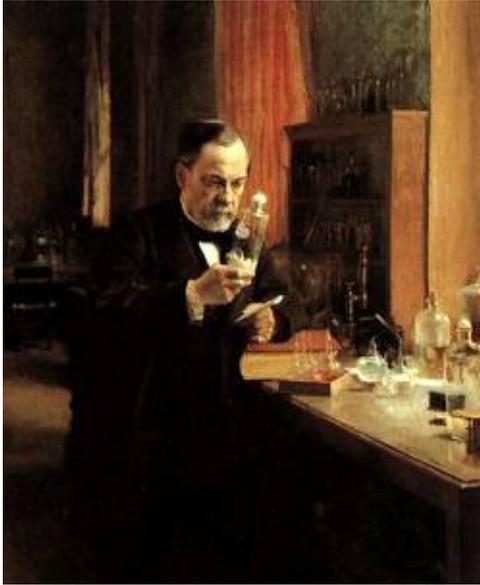
A nuestros colegas inorgánicos, porque en tiempos complicados para nuestro grupo nos echaron una mano y compartieron su laboratorio con nosotros, haciendo que comenzara mi trabajo investigador en “territorio inorgánico”.

A mis amigas/os, por estar ahí con unas palabras de ánimo cuando lo he necesitado y sobre todo por hacerme pasar muy buenos momentos.

A mi orquesta, por ser una válvula de escape perfecta para “desconectar” del trabajo diario.

Por último, me gustaría agradecer a las siguientes instituciones la ayuda económica aportada para la realización de este proyecto:

- Comunidad Autónoma de La Rioja por la beca F.P.I. concedida en 2000.
- Dirección General de Investigación del Ministerio de Ciencia y Tecnología por la aportación económica al proyecto PPQ2001-1305: “*N*-Boc-*N*,*O*-Isopropilidenserinales como sintones versátiles en síntesis orgánica”
- Universidad de La Rioja por su aportación económica en forma de proyectos (API) y las ayudas a tesis doctorales (ATUR), así como por ser el marco principal donde se ha desarrollado esta Tesis Doctoral.
- Comunidad Autónoma de La Rioja por el proyecto ANGI2001/30.



“Cuando creáis haber encontrado un hecho científico importante y os apremie el deseo de publicarlo, esperad unos días o unas semanas, o años; es preciso luchar, comprobar e incluso destruir los experimentos propios, es preciso agotar todas las hipótesis contrarias antes de proclamar el descubrimiento. Pero luego, al cabo de esfuerzos tan arduos, cuando la certeza llega, vuestra alegría será una de las más grandes que puede experimentar el alma humana.”

Louis Pasteur.

Abreviaturas y Acrónimos

| | |
|-------------------------------------|--|
| $[\alpha]_D^X$ | rotación específica |
| $\alpha,\beta\text{-c}_n\text{Ser}$ | análogos cíclicos de n miembros de serina |
| δ | desplazamiento químico |
| ΔE^0 | diferencia de energía |
| ΔG^\ddagger | energía libre de Gibbs |
| $\Delta H^\circ_{\text{acid}}$ | entalpía de acidez |
| μL | microlitro |
| $^\circ\text{C}$ | grado Celsius |
| $^1\text{H RMN}$ | resonancia magnética nuclear de protón |
| $^{13}\text{C RMN}$ | resonancia magnética nuclear de carbono-13 |
| A | grupo atractor de electrones |
| Å | Angstrom |
| AAM | 2-acetamidoacrilato de metilo |
| Ac | acetilo |
| Ac₂O | anhídrido acético |
| AcOEt | acetato de etilo |
| Ala | alanina |
| Anal. | análisis |
| Ar | arilo |
| Arom. | protones aromáticos |
| ATPH | tris(2,6-difenilfenóxido) de aluminio |
| B | base |
| BINOL | 1,1'-bi-2-naftol |
| Bn | bencilo |
| Boc | <i>tert</i> -butoxicarbonilo |
| Bu | butilo |
| ^iBu | <i>iso</i> -butilo |
| ^tBu | <i>tert</i> -butilo |
| Bu₂O | éter dibutílico |
| $^t\text{BuOH}$ | <i>tert</i> -butanol |
| Bz | benzoilo |
| c | concentración (g/100 mL), cuatriplete |
| calc. | calculado |
| CB | ciclobutano |

II

| | |
|------------------------|---|
| CCF | cromatografía de capa fina |
| Cy | ciclohexilo |
| d | doblete, deuterio, día |
| D | grupo dador de electrones |
| DABCO | 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano |
| DBU | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno |
| dd | doblete de dobletes |
| e.d. | exceso diastereomérico |
| DEE | 1,1-dietoxietileno |
| dm | decímetro |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| DME | 1,1-dimetoxietileno |
| DMF | dimetilformamida |
| DPPA | difenilfosforilazida |
| E | energía |
| E_{act} | energía de activación |
| Ed., Eds. | editor, editores |
| EI | ionización por impacto electrónico |
| Equiv./equiv. | equivalente |
| ESI | ionización por electrospray |
| ESP | superficie de potencial electrostático |
| Et | etilo |
| Et₃N | trietilamina |
| Et₂O | éter dietílico |
| EtOH | etanol |
| eV | electrón voltio |
| g | gramo |
| h | horas |
| HMBC | <i>heteronuclear multiple bond correlation</i> |
| HMDS | hexametildisilazano |
| HPLC | cromatografía líquida de alta resolución |
| HSQC | <i>heteronuclear single quantum correlation technique</i> |
| Hz | hercios |
| J | constante de acoplamiento |
| K | grado Kelvin |

| | |
|--------------------------------------|--|
| Kcal | kilocaloría |
| l | líquido |
| m | multiplete |
| M | molaridad |
| MABR | bis(2,6-di- <i>terc</i> -butil-4-bromofenóxido) de metilaluminio |
| MAD | bis(2,6-di- <i>terc</i> -butil-4-metilfenóxido) de metilaluminio |
| MAM | bis(2,4,6-trimetilfenóxido) de metilaluminio |
| MAP | bisfenóxido de metilaluminio |
| MAPH | bis(2,6-difenilfenóxido) de metilaluminio |
| Me | metilo |
| MeOH | metanol |
| mg | miligramo |
| min | minutos |
| mL | mililitro |
| mm | milímetro |
| mmol | milimol |
| MOM | metoximetilo |
| Ms | metanosulfonilo |
| MS | espectrometría de masas |
| MTBE | <i>terc</i> -butil metil éter |
| m/z | relación masa/carga |
| N | normalidad |
| NOE | <i>Overhauser nuclear effect</i> |
| Nu | nucleófilo |
| Pág./p. | página |
| PCM | <i>polarized continuum model</i> |
| Pf | punto de fusión |
| PFP | pentafluorofenilo |
| Ph | fenilo |
| Phe | fenilalanina |
| ppm | partes por millón |
| ⁱPr | <i>iso</i> -propilo |
| ⁱPr₂EtN | di- <i>iso</i> -propiletilamina |
| Pro | prolina |
| ⁱPrOH | 2-propanol |

| | |
|-----------------------|--|
| Py | piridina |
| R | sustituyente alquilo o arilo |
| Rdto. | rendimiento |
| Ref. /ref. | referencia |
| ROE | <i>rotating-frame Overhauser enhancement</i> |
| s | singlete |
| sat. | saturado |
| SCRf | <i>self consistent reaction field</i> |
| sept | septuplete |
| Ser | serina |
| S_N2 | sustitución nucleófila bimolecular |
| SULFURO | sulfuro de 3- <i>terc</i> -butil-4-hidroxi-5-metilfenilo |
| t | triplete, tiempo |
| ‘t’ | pseudotriplete |
| T | temperatura |
| ta | temperatura ambiente |
| TBAF | fluoruro de tetrabutilamonio |
| TBDMS | <i>terc</i> -butildimetilsililo |
| TBDPS | <i>terc</i> -butildifenilsililo |
| TCAB | 2,2,2-tricloroacetimidato de bencilo |
| TCNE | tetracianoetileno |
| td | triplete de dobletes |
| Tf | triflato |
| TFA | trifluoroacetato, ácido trifluoroacético |
| THF | tetrahidrofurano |
| Thr | treonina |
| TIPS | tri- <i>iso</i> -propilsililo |
| TMS | trimetilsililo |
| Ts | tosilo |
| TS | estado de transición |
| <i>p</i>-TsOH | ácido <i>p</i> -toluensulfónico |
| UV | ultravioleta |
| Val | valina |
| X | halógeno |
| ZW | intermedio iónico |

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| Abreviaturas | I |
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 2. ANTECEDENTES | 11 |
| 3. SÍNTESIS DE α,β-c₄Ser POR CICLOADICIÓN [2+2] EN AUSENCIA DE ÁCIDOS DE LEWIS | 29 |
| 3.1. Introducción y antecedentes | 33 |
| 3.2. Optimización de la reacción [2+2] | 46 |
| 3.2.1. Reactividad entre AAM y olefinas monoactivadas | 46 |
| 3.2.2. Reactividad entre AAM y DEE | 47 |
| 3.2.3. Reactividad entre DEE y otras olefinas aceptoras | 54 |
| 3.3. Obtención de (1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-c ₄ Ser protegidas | 56 |
| 3.3.1. Transformación de grupos funcionales | 56 |
| 3.3.2. Obtención de (1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-c ₄ Ser(OBn) | 67 |
| 3.3.3. Obtención de (1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-c ₄ Ser(OAc) | 71 |
| 3.3.4. Obtención de (1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-c ₄ Ser(OMOM) | 76 |
| 3.4. Obtención de (1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *)-c ₄ Ser protegidas | 81 |
| 3.4.1. Inversión del alcohol secundario | 81 |
| 3.4.2. Obtención de (1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *)-c ₄ Ser(OMOM) | 88 |
| 3.5. Consideraciones mecanísticas acerca de la reacción [2+2] en ausencia de ácidos de Lewis | 91 |
| 3.5.1. Detalles computacionales | 93 |

| | |
|--|------------|
| 3.5.2. Cálculos SCRF | 94 |
| 3.6. Conclusiones | 100 |
| 4. SÍNTESIS DE α,β-c₄Ser POR CICLOADICIÓN [2+2] EN PRESENCIA DE ÁCIDOS DE LEWIS | 103 |
| 4.1. Introducción y antecedentes | 107 |
| 4.2. Reactividad de AAM con DEE | 123 |
| 4.3. Reactividad de AAM con etil vinil éter | 128 |
| 4.4. Reactividad de AAM con olefinas monosustituidas: alquil vinil éteres | 144 |
| 4.5. Reactividad de AAM con olefinas disustituidas cíclicas | 156 |
| 4.6. Síntesis de derivados de α,β -c ₄ Ser | 158 |
| 4.7. Consideraciones mecanísticas acerca de la reacción [2+2] en presencia de ácidos de Lewis | 161 |
| 4.8. Conclusiones | 175 |
| 5. SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE α,β-c₄Ser POR CICLOADICIÓN [2+2] EN PRESENCIA DE ÁCIDOS DE LEWIS | 179 |
| 5.1. Introducción y antecedentes | 183 |
| 5.2. Cicloadición [2+2] asimétrica | 204 |
| 5.2.1. Asimetría en el catalizador | 204 |
| 5.2.2. Asimetría en la olefina aceptora | 206 |
| 5.2.3. Asimetría en la olefina dadora | 214 |
| 5.3. Conclusiones | 221 |
| 6. CONCLUSIONES | 223 |
| 7. PARTE EXPERIMENTAL | 229 |

| | |
|---------------------------------------|------------|
| ANEXO I: DIFRACCIÓN DE RAYOS X | 287 |
| Análisis estructural de ciclobutanos | 323 |
| ANEXO II: ESPECTROS DE RMN | 333 |

CAPÍTULO 1

Introducción

“La educación científica de los jóvenes es al menos tan importante, incluso más, que la propia investigación.”

Glenn Theodore Seaborg.

Gerardus Johannes Mulder, químico holandés de principios del siglo XIX, investigó en 1839 las propiedades de las albúminas, sustancias presentes en la leche y huevos y que coagulan por calentamiento. Estableció la fórmula química de todas estas sustancias albuminoides como $C_{40}H_{62}O_{12}N_{10}$, basándose en la cual el científico sueco Jons Jacob Berzelius sugirió a Mulder que dichas sustancias debieran denominarse proteínas (del griego *proteios*, primario), puesto que podría tratarse de las sustancias biológicas de mayor importancia.¹ De esta forma nació el nombre de proteínas, y aunque desde 1839 hasta nuestros días los estudios han revelado que la fórmula propuesta por Mulder era aproximada, también han puesto de manifiesto que las proteínas están implicadas en todos los procesos celulares.

La estructura primaria de una proteína es la secuencia de subunidades más pequeñas que la componen, denominadas aminoácidos, las cuales se encuentran unidas entre sí mediante enlaces amida, (figura 1.1). En la naturaleza, entre otros, existen 20 aminoácidos que se encuentran en las proteínas, y por esa razón se les denomina proteínogénicos.

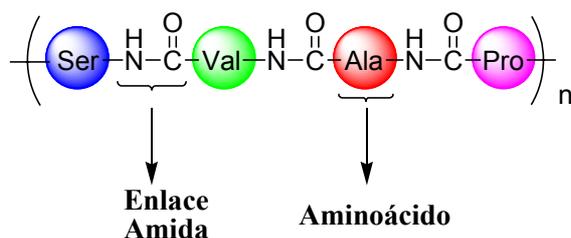


Figura 1.1

El estudio de las proteínas es uno de los campos de la química orgánica que más adeptos ha tenido. Y es que la determinación de la estructura primaria de

¹ *Bioquímica*. Ed.: Rawn, J. D. McGraw Hill, Madrid, 1989.

muchas proteínas permite analizar las relaciones evolutivas entre las distintas especies. Esto es debido a que según los organismos evolucionan, sus genes sufren mutaciones espontáneas, que se reflejan en la estructura primaria de la proteína a la que codifican. Por lo tanto, las diferencias halladas entre dichas estructuras constituyen un registro del cambio evolutivo, asimilándose dichas proteínas a unos fósiles vivientes.¹

La química orgánica comprende, por lo tanto, un campo muy extenso que interacciona con otras áreas como biología, medicina y farmacología, por citar algunas.² Además, varios de los millones de compuestos orgánicos sintetizados a lo largo del último siglo están presentes en importantes aplicaciones del día a día: productos farmacéuticos, insecticidas, pesticidas, hormonas, polímeros, detergentes o cosméticos, entre otros.³

Si volvemos a centrarnos en el campo de las proteínas, describir sus funciones implica describir en términos moleculares todos los fenómenos biológicos.⁴ Una de las más importantes es su actividad como enzimas, pero tienen otras muchas como función hormonal (insulina), de transporte o estructural. Son también las encargadas del reconocimiento de señales químicas, pudiendo encontrar, por ejemplo, receptores hormonales, de anticuerpos o de virus, (figura 1.2).

² *Advanced Organic Chemistry. Parte A.* 4ª Edición. Eds.: Carey, F. A.; Sundberg, R. J. Plenum Press, New York, **2001**.

³ a) *Classics in Total Synthesis.* Eds.: Nicolau, K. C.; Sorensen, E. J. VCH Publishers, Weinheim, **1996**.

b) *Classics in Total Synthesis II.* Eds.: Nicolau, K. C.; Snyder, S. A. Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.

⁴ www.ehu.es/biomoleculas/PROT/PROT3.htm. Página activa en marzo de 2004.

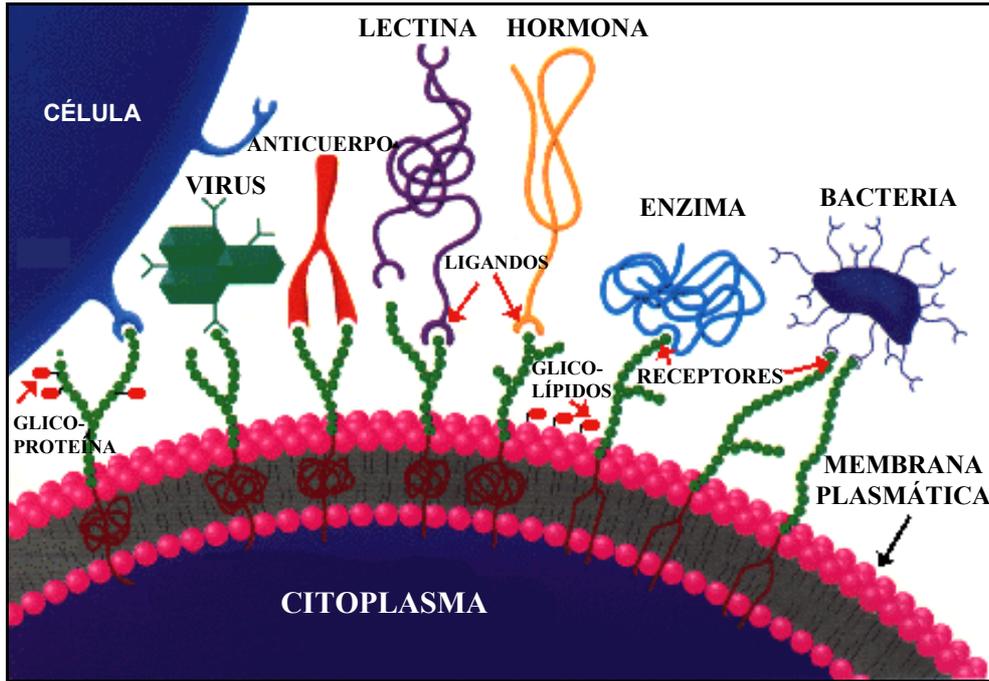


Figura 1.2

Por otro lado, existen cadenas de aminoácidos unidas también mediante enlaces amida, pero a diferencia de las proteínas, estas cadenas incorporan un número menor de aminoácidos (<100). A estas cadenas se les denomina péptidos, los cuales pueden poseer una actividad biológica muy importante. Una de las aplicaciones de los péptidos es su empleo como potenciales agentes terapéuticos, lo cual tiene como ventajas su alta especificidad y su gran actividad, además de no acumularse en el organismo, ya que su vida media es relativamente corta. Esto implica que en general su toxicidad es baja, de igual forma que sus efectos secundarios; y gracias a su elevada actividad, se administran en pequeñas dosis.⁵

⁵ Albericio, F.; Jiménez, J. C.; Giralt, E. *An. Quim.* **2004**, *100*, 10-16.

No obstante, tal y como describen F. Albericio, J. C. Jiménez y E. Giralt,⁵ el uso de péptidos como fármacos se ve limitado por una serie de razones relacionadas con su baja estabilidad metabólica y con los problemas en la forma de administración oral, debido a la facilidad para degradarse en el estómago.

Para solucionar estos inconvenientes, se está llevando a cabo la obtención de análogos de péptidos bioactivos con propiedades alteradas, conocidos como pseudopéptidos y peptidomiméticos,^{6,7,8} cuya estabilidad metabólica debe ser elevada, al igual que su biodisponibilidad, su afinidad y selectividad por el receptor; y adicionalmente, deben poseer unos efectos secundarios mínimos.

Una de las principales estrategias para obtener este tipo de péptidos modificados consiste en sustituir un determinado aminoácido natural por un análogo de éste con el propósito de observar su actividad biológica y compararla con la del natural, permitiendo un estudio de la relación existente entre estructura y actividad.

La correcta interacción entre un péptido y un receptor, depende en gran medida de la disposición espacial que adopte el péptido. Esta es la razón por la que un gran número de grupos de investigación ha dedicado sus esfuerzos a la preparación de análogos peptídicos con una conformación parcial o totalmente restringida. Para ello, una de las posibilidades es la incorporación de aminoácidos conformacionalmente restringidos en la cadena peptídica.

⁶ Hirschmann, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1278-1301.

⁷ Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244-1267.

⁸ Gante, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699-1720.

El desarrollo de nuevas rutas para la obtención de α -aminoácidos conformacionalmente restringidos ha aumentado notablemente en los últimos años,^{9,10,11,12} debido a la importancia que despiertan tanto en química médica como en química sintética.¹³ Las propiedades biológicas que presentan este tipo de aminoácidos se ven altamente influenciadas por su limitada flexibilidad conformacional: elevada resistencia a la hidrólisis química o enzimática,¹⁴ o estabilización de los péptidos en los que están contenidos.¹⁵ Esto supone un avance significativo en el diseño y desarrollo de nuevos fármacos.^{16,17}

Existen diferentes formas de limitar la flexibilidad conformacional de un α -aminoácido. Tres de las más empleadas son: sustitución en las cadenas laterales (A), ciclaciones entre la cadena lateral y el grupo amina (B), y por último, ciclaciones que impliquen a los carbonos α y β (C),¹⁸ (figura 1.3).

⁹ Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 225-227.

¹⁰ Abellán, T.; Chinchilla, R.; Galindo, N.; Guillena, G.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2689-2697.

¹¹ Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517-3599.

¹² Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645-732.

¹³ Park, K. H.; Kurth, M. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8629-8659.

¹⁴ Turk, J.; Panse, G. T.; Marshall, G. R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 953-955.

¹⁵ Khosla, M. C.; Stackivian, K.; Smeby, R. R.; Bumpus, F. M.; Piriou, F.; Lintner, K.; Fernandijan, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1983**, *78*, 757.

¹⁶ Degrado, W. F. *Adv. Protein Chem.* **1988**, *39*, 51-124.

¹⁷ Goodman, M.; Shao, H. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1303-1308.

¹⁸ Gibson, S. E.; Guillo, N.; Tozer, M. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 585-615, y referencias aquí citadas.

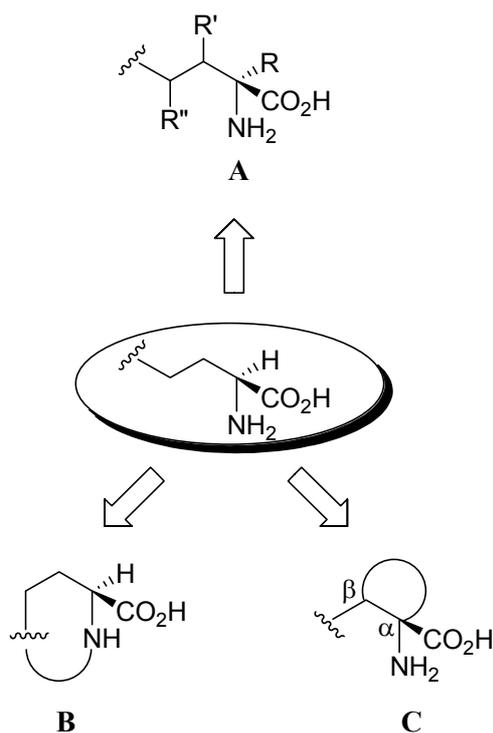


Figura 1.3

Entre las posibilidades enumeradas, la última de ellas es fácilmente accesible a través de reacciones de cicloadición. En este sentido, nuestro grupo de investigación posee una amplia experiencia en la síntesis de nuevos aminoácidos cuaternarios α,α -disustituídos, que presentan en su estructura cierta rigidez conformacional, incluyendo también aminoácidos hidroxilados.

Los α -aminoácidos hidroxilados, que se encuentran en la naturaleza como constituyentes de compuestos biológicamente activos o en su forma libre,¹⁹ poseen un amplio espectro de actividades biológicas. De ahí que la búsqueda de síntesis

¹⁹ a) Passerat, N.; Bolte, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1277-1280.

b) Sulser, H.; Sager, F. *Experientia* **1976**, 32, 422-423.

regio y estereoespecíficas de análogos conformacionalmente restringidos de dichos aminoácidos sea un tema de enorme interés. Una de las razones de su importancia es que actúan como materiales de partida en la síntesis de varios productos biológicos importantes, como ligandos fosfina quirales, *carbapenems* e inhibidores enzimáticos.²⁰ Además, forman parte de glicoconjugados, los cuales poseen funciones relacionadas con el reconocimiento y contacto celular. Así, algunas glicoproteínas están implicadas, por ejemplo, en procesos inmunológicos o de fertilización.²¹ Los aminoácidos hidroxilados naturales que con más frecuencia se encuentran en glicoproteínas son serina y treonina, (figura 1.4).

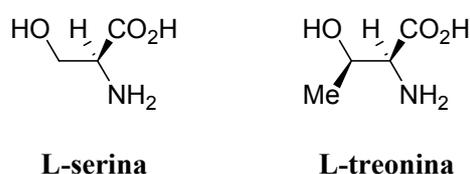


Figura 1.4

Asimismo, se está llevando a cabo la síntesis de carbohidratomiméticos,²² que de forma análoga a los peptidomiméticos, consiste en la modificación de los glicopéptidos naturales. Esta modificación puede residir bien en el carbohidrato, bien en el hidroxiaminoácido. La mayor parte de los estudios se han llevado a cabo modificando el carbohidrato unido al hidroxiaminoácido de la cadena proteica o peptídica y estudiando la posible modificación en la actividad del

²⁰ a) Achiwa, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8265-8266.

b) Shibata, T.; Iino, K.; Sugimura, Y. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1331-1346.

c) Renaud, P.; Seebach, D. *Synthesis* **1986**, 424-426.

d) Hausler, J. *Monatsh. Chem.* **1987**, *118*, 865-869.

e) Smith, E. M.; Swiss, G. F.; Neustadt, B. R.; Gold, E. H.; Sommer, J. A.; Brown, A. D.; Chiu, P. J. S.; Moran, R.; Sybertz, E. J.; Baum, T. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 875-885.

²¹ Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683-720.

²² Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503-1531.

glicocompuesto.²³ Sin embargo, debido a la inaccesibilidad de hidroxiaminoácidos comerciales, se ha investigado muy poco sobre la modificación del hidroxiaminoácido unido al carbohidrato y su sustitución por uno análogo conformacionalmente restringido. En este sentido, nuestro grupo de investigación ha publicado recientemente la síntesis de un nuevo glicoaminoácido conformacionalmente restringido,²⁴ (figura 1.5).

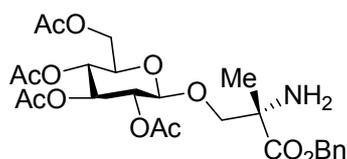


Figura 1.5

Debido a la importancia que la sustitución de estos hidroxiaminoácidos por otros conformacionalmente restringidos posee en Glicobiología,^{25,26} se propuso dirigir nuestra investigación hacia la síntesis de nuevos hidroxiaminoácidos conformacionalmente restringidos, mediante ciclaciones que involucran a los carbonos α y β del aminoácido (tipo C, figura 1.3), (figura 1.6).

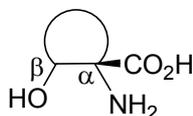


Figura 1.6

²³ a) Meldal, M.; Bock, K. *Glycoconjugate J.* **1994**, *11*, 59-63.

b) Liebe, B.; Kunz, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 618-621.

c) Vegad, H.; Gray, C. J.; Somers, P. J.; Dutta, A. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 1429-1441.

²⁴ Avenoza, A.; Peregrina, J. M.; San Martín, E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6413-6416.

²⁵ *Glycosciences*. Ed.: Gabius, H. J. Chapman & Hall, London, **1997**.

²⁶ Dwek, R. A.; Butters, T. D. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 283-602.

CAPÍTULO 2

Antecedentes

*“Investigar es ver lo que todo el mundo ha visto, y pensar lo que nadie más
ha pensado.”*

Albert Szent-Györgi.

En el capítulo anterior se han comentado las estrategias posibles para limitar la flexibilidad conformacional de un α -aminoácido. De todas ellas, la que implica una ciclación en la que intervienen los carbonos α y β ha dado lugar a un amplio número de aminoácidos cíclicos. Los más pequeños de todos ellos, los ácidos 1-aminociclopropanocarboxílicos, han atraído la atención de numerosos grupos de investigación debido al excepcional grado de restricción conformacional que presentan.^{1,2}

Estos aminoácidos son accesibles por varios métodos, como recogen Stammer,³ Alami⁴ y Barluenga.⁵ Estos métodos incluyen la alquilación de derivados de glicina y malonato con dibromoetileno; la cicloadición 1,3-dipolar de diazometano a derivados de ácido acrílico β -sustituidos, así como la ciclación intramolecular de derivados del ácido α -aminobutírico γ -sustituidos, (figura 2.1). También ha sido abordada, con éxito, su síntesis de forma estereoselectiva.^{1,6}

¹ Catiuela, C.; Díaz de Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645-732, y referencias aquí citadas.

² Park, K. H.; Kurth, M. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8629-8659.

³ Stammer, C. H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2231-2254.

⁴ Alami, A.; Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 5-24.

⁵ Barluenga, J.; Aznar, F.; Gutiérrez, I.; García Granda, S.; Llorca Baragaño, M. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4273-4276.

⁶ Burgess, K.; Ho, K. K.; Moye-Sherman, D. *Synlett* **1994**, 575-583.

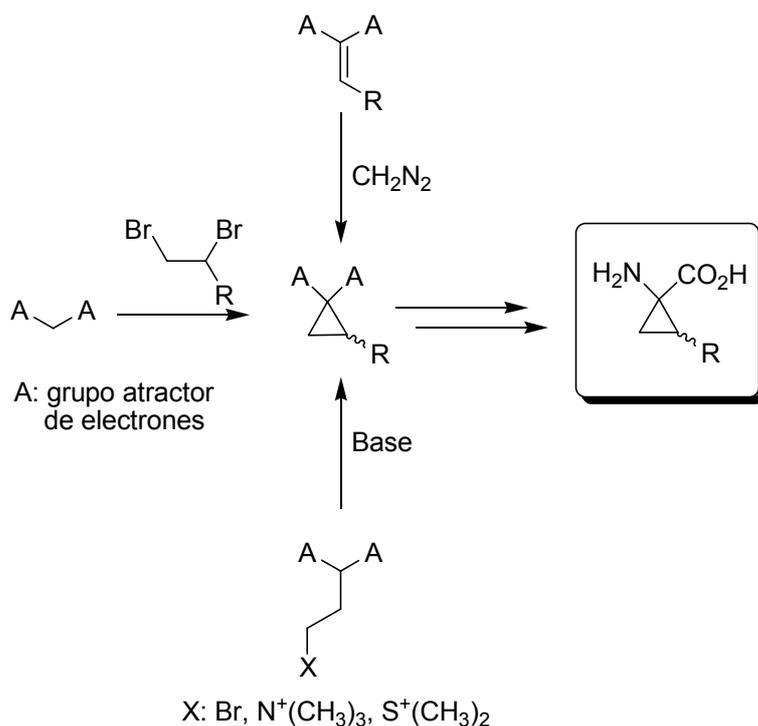


Figura 2.1

Son muchos los estudios que existen acerca de los correspondientes ácidos 1-aminociclopentancarboxílicos. La mayor parte de las síntesis se basan en el método de Bucherer-Bergs,⁷ según el cual, una cetona cíclica se transforma en presencia de cianuro de potasio y carbonato de amonio en su correspondiente espirohidantoína, que seguido de hidrólisis ácida o básica proporciona el aminoácido buscado,² (figura 2.2). Este mismo método se ha empleado en su síntesis estereoselectiva,¹ aunque también se ha optado por los que se basan en reacciones de cierre de ciclo.⁸

⁷ *The Chemistry of Hydantoins en Advances in Heterocyclic Chemistry*. Vol. 38. Ed.: Katritzky, A. R. Academic Press, New York, **1985**.

⁸ Hammer, K.; Undheim, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2309-2322.

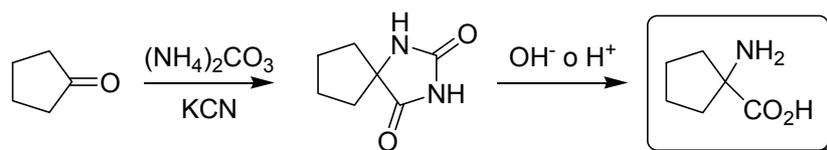


Figura 2.2

Si el ciclo que aporta la restricción conformacional posee un átomo de carbono más, llegamos a los ácidos 1-aminociclohexancarboxílicos, estructuras de relativamente fácil acceso. Se pueden obtener de igual forma que los anteriores, por reacción de Bucherer-Bergs y de cierre de ciclo; además de por síntesis de Strecker,^{9,10} y otras estrategias empleadas por Undheim¹¹ y Ohfuné.^{12,13} Pero sin lugar a dudas, la reacción de Diels-Alder representa el camino más efectivo en la síntesis de ciclos de seis miembros con un alto grado de control estereoquímico.¹ En concreto, nuestro grupo posee una amplia experiencia en este tipo de reacciones.^{14,15,16,17,18}

⁹ Volk, F. J.; Frahm, A. W. *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1893-1903.

¹⁰ Fonderkar, K. P.; Volk, F. J.; Frahm, A. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 727-735.

¹¹ Hammer, K.; Undheim, K. *Tetrahedron* **1997**, 53, 5925-5936.

¹² Ohfuné, Y.; Nanba, K.; Takada, I.; Kan, T.; Horikawa, M.; Nakajima, T. *Chirality* **1997**, 9, 459-462.

¹³ Ohfuné, Y.; Horikawa, M. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1997**, 55, 982-993.

¹⁴ Avenzoza, A.; Cativiela, C.; Peregrina, J. M. *Tetrahedron* **1994**, 50, 10021-10028.

¹⁵ Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Cativiela, C.; Peregrina, J. M. *Tetrahedron* **1994**, 50, 12989-12998.

¹⁶ Cativiela, C.; Avenzoza, A.; París, M.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7774-7778.

¹⁷ Avenzoza, A.; Cativiela, C.; París, M.; Peregrina, J. M.; Sáenz Torre, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1123-1129.

¹⁸ Avenzoza, A.; Barriobero, J. I.; Cativiela, C.; Fernández Recio, M. A.; Peregrina, J. M.; Rodríguez, F. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2745-2755.

A modo de ejemplo, se ilustra en la figura 2.3 la síntesis de análogos de Phe (α,β -c₆Phe),¹⁹ de serina (α,β -c₆Ser),¹⁸ homoserina²⁰ y otros derivados hidroxilados.²¹

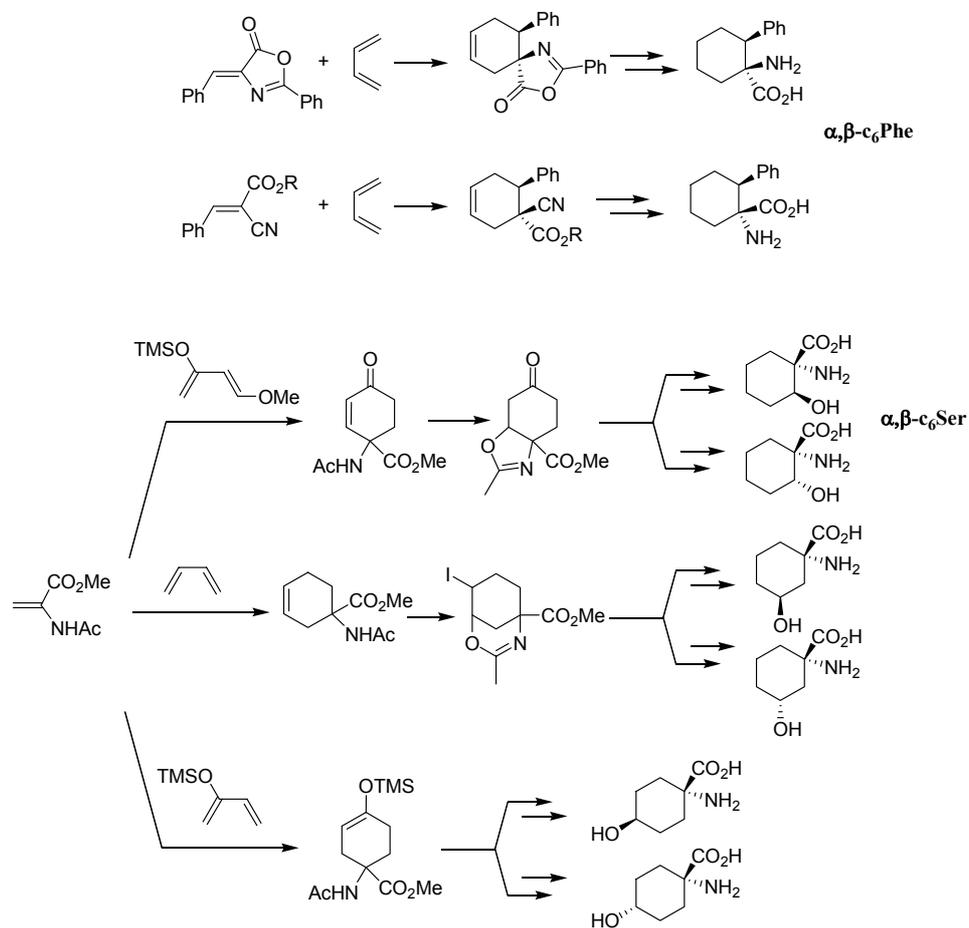


Figura 2.3

¹⁹ Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D.; Avenoza, A.; Peregrina, J. M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10987-10996.

²⁰ Avenoza, A.; Cativiela, C.; Fernández Recio, M. A.; Peregrina, J. M. *Synlett* **1995**, 891-892.

²¹ Avenoza, A.; Cativiela, C.; Fernández Recio, M. A.; Peregrina, J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3375-3379.

Como ha quedado patente, es mucha la atención que ha recibido la síntesis de aminoácidos que incorporan en su estructura ciclopropanos, ciclopentanos y ciclohexanos, sin embargo, muy poca la que se ha dedicado a la obtención de ciclobutanos,^{22,23} a pesar de que los anillos ciclobutánicos son relativamente abundantes en la naturaleza, como se ha podido observar gracias al desarrollo de nuevas técnicas analíticas y espectroscópicas.²⁴ Podemos encontrar entre otros,^{25,26} feromonas,²⁷ o sesquiterpenos^{28,29} biológicamente activos, como por ejemplo fomanosina, metabolito implicado en la actividad fitopatógena del hongo de la descomposición de la madera.³⁰ La síntesis de análogos del nucleósido oxetanocina (único nucleósido natural que presenta en su estructura un ciclobutano), ha sido otro de los focos de interés en las últimas décadas a causa de su actividad contra los virus de inmunodeficiencia humanos (HIV).^{31,32}

²² Takasu, K.; Ueno, M.; Inanaga, K.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 517-521.

²³ Avotins, F. *Russ. Chem. Rev.* **1993**, *62*, 897-906, y referencias aquí citadas.

²⁴ *Natural Occurring Cyclobutanes en Organic Synthesis, Theory and Applications. Volumen 5.* Ed.: Hudlicky, T. JAI Press, **2001**.

²⁵ Grayson, D. H. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 439-475.

²⁶ Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 711-730.

²⁷ Bierl Leonhardt, B. A.; Moreno, D. S.; Schwarz, M.; Fagerlund, J.; Plimmer, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 389-392.

²⁸ Brasco, M. F. R. B.; Seldes, A. M.; Palermo, J. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1415-1417.

²⁹ Clericuzio, M.; Mella, M.; Toma, L.; Finzi, P. V.; Vidari, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 988-994.

³⁰ Kepler, J. A.; Wall, M. E.; Mason, J. E.; Basset, C.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1260-1261.

³¹ Norbeck, K. W.; Kern, E.; Hayashi, S.; Broder, S.; Mitsuya, H. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1281-1285.

³² Johnson, C. R.; De Jong, R. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 594-599.

Los tipos de estructuras en las que están incluidos los anillos de cuatro miembros varían considerablemente, pudiéndose encontrar en estructuras monocíclicas, bicíclicas o policíclicas.^{24,33}

A pesar de que los ciclobutanos son conocidos desde hace más de un siglo, su utilización como intermedios sintéticos no ha sido estudiada en profundidad hasta mediados de los años 70.³⁴ Pero desde entonces, el empleo de derivados ciclobutánicos como *building blocks* ha pasado a ocupar un lugar preferente dentro de la síntesis orgánica debido a que por una parte se están desarrollando métodos para su obtención que proporcionan rendimientos elevados,³⁵ y por otra parte, porque debido a la tensión que soporta el ciclo, es posible la ruptura selectiva de uno de los enlaces. Así, los compuestos que contienen estructura de ciclobutano pueden ser usados como material de partida para la síntesis de sistemas tanto cíclicos como acíclicos, mediante reacciones de apertura del anillo, contracción y expansión del mismo.³⁶

También hay constancia de la existencia de ciclobutanos quirales desde comienzos de siglo XX,³⁷ y la primera ciclobutanona ópticamente activa data del año 1960.³⁸ Las ciclobutanonas son moléculas que ofrecen posibilidades de reacción muy interesantes debido a que cada posición del anillo puede ser convenientemente funcionalizada.³⁴

³³ Ihara, M.; Taniguchi, T.; Makita, K.; Takano, M.; Ohnishi, M.; Taniguchi, N.; Fukumoto, K.; Kabuto, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8107-8115.

³⁴ Lee-Ruff, E.; Mladenova, G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449-1483.

³⁵ *Carbocyclic Four-Membered Ring Compounds in Houben-Weil Methods of Organic Chemistry. Vol. 17e/f*. Ed.: de Meijere, A. Thieme, Stuttgart, **1997**.

³⁶ Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485-1537.

³⁷ Goldsworthy, L. J. *J. Chem. Soc.* **1924**, *125*, 2012.

³⁸ Hurst, J. J.; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc.* **1960**, 2864-2869.

Otro hecho significativo que suscitó un gran interés por los ciclos de cuatro miembros fue el aislamiento por primera vez, en el año 1980, de dos ciclobutan- α -aminoácidos presentes en la naturaleza. Dichos aminoácidos, aislados por el grupo de Bell³⁹ de las semillas del árbol *Atelia Herbert Smithii*, fueron el ácido *cis*-2,4-metanoglutámico y la 2,4-metanoprolina, que aparecen en la figura 2.4. Tras este hallazgo siguieron otros como el de Austin,⁴⁰ que en 1987 aisló del mismo árbol otro aminoácido no proteinogénico, el ácido *cis*-1-amino-3-hidroximetilciclobutan-1-carboxílico, (figura 2.4).

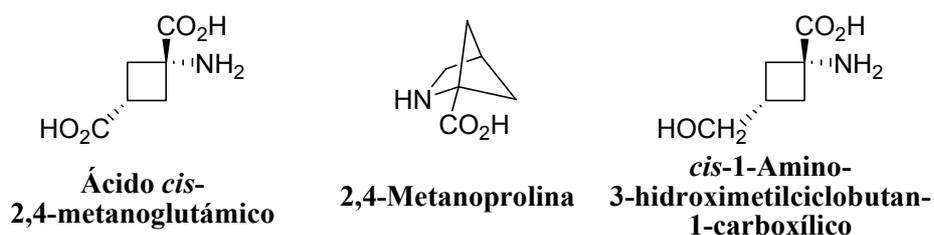


Figura 2.4

Desde entonces, el abanico de ciclobutanaminoácidos que presentan actividad biológica se ha abierto considerablemente. Por ejemplo, el isómero *trans* de uno de los aminoácidos nombrados en el párrafo anterior, el ácido *trans*-2,4-metanoglutámico, es un potente neurotransmisor, capaz de unirse selectivamente a un subtipo de los receptores de glutamato.^{41,42} Actividades antivíricas,

³⁹ Bell, E. A.; Qureshi, M. Y.; Pryce, R. J.; Janzen, D. H.; Lemke, P.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1409-1412.

⁴⁰ Austin, G. N.; Baird, P. D.; Chow, H. F.; Fellows, L. E.; Fleet, G. W. J.; Nash, R. J.; Peach, J. M.; Pryce, R. J.; Stirton, Ch. H. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1857-1861.

⁴¹ Allan, R. D.; Hanrahan, J. R.; Hambley, T. W.; Johnston, G. A. R.; Mewett, K. N.; Mitrovic, A. D. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2905-2915.

⁴² Lanthorn, T. H.; Hood, W. F.; Watson, G. B.; Compton, R. P.; Rader, R. K.; Gaoni, Y.; Monahan, J. B. *Eur. J. Pharmacol.* **1990**, *182*, 397-404.

neurotrópicas, analgésicas, depresivas o antimicrobianas son varias de las muchas encontradas entre este tipo de aminoácidos.²³

Asimismo, estos aminoácidos fuertemente restringidos han sido empleados como buscadores de células tumorales.⁴³ Dando un paso más, el aminoácido que aparece en la figura 2.5 se ha utilizado en la deposición de ^{10}B en dichas células, para a continuación producir una irradiación térmica por neutrones, lo cual provoca una reacción de fisión que libera partículas de elevada energía que destruyen la célula tumoral.⁴⁴

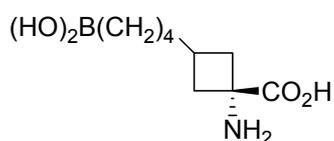


Figura 2.5

A pesar del creciente interés que está generando este tipo de aminoácidos restringidos, la síntesis de ciclobutan- α -aminoácidos, a diferencia de sus análogos ciclopropanicos, ciclopentánicos o ciclohexánicos, no ha sido desarrollada en profundidad. Básicamente, son dos los caminos por los que se puede acceder a este tipo de α -aminoácidos.^{2,23,45}

- Derivatización o transformación de moléculas que ya contienen en su estructura el esqueleto de ciclobutano.
- Construcción del anillo de cuatro miembros.

⁴³ McConathy, J.; Voll, R. J.; Yu, W.; Crowe, R. J.; Goodman, M. M. *Appl. Radiat. Isot.* **2003**, *58*, 657-666.

⁴⁴ Kabalka, G. W.; Yao, M. L. *Synthesis* **2003**, 2890-2893.

⁴⁵ Gelmi, M. L.; Pocar, D. *Org. Prep. Proced. Int.* **2003**, *35*, 141-205.

Síntesis de ciclobutan- α -aminoácidos por derivatización

Una de las estrategias empleadas en este apartado parte de 1-(fenilsulfonyl)-biciclobutano, a partir del cual se obtiene la sulfonilazida que aparece en la figura 2.6, tras lo cual se produce una carboxilación, reducción de la azida y eliminación reductora de la sulfona para dar el ácido 1-aminociclobutan-1,3-dicarboxílico⁴⁶ que aparece a continuación, (figura 2.6).

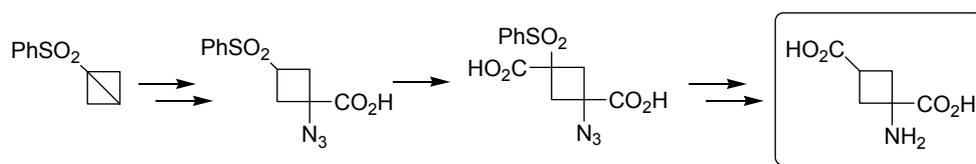


Figura 2.6

Se han sintetizado siguiendo la misma estrategia^{46,47} los ácidos 1-amino-2-metilciclobutan-1-carboxílico, 1-amino-3-metilciclobutan-1-carboxílico y 1-aminociclobutan-1-carboxílico, (figura 2.7). Este último es el α -ciclobutanaminoácido más sencillo de los posibles, y posee importantes características como inhibidor del crecimiento en tumores.²³ Además ha sido sintetizado también a partir de la ciclobutanidamida que aparece en la figura 2.7, por formación de la hidantoína correspondiente.²³

⁴⁶ Gaoni, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1591-1594.

⁴⁷ Gaoni, Y. *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, 27, 185-212.

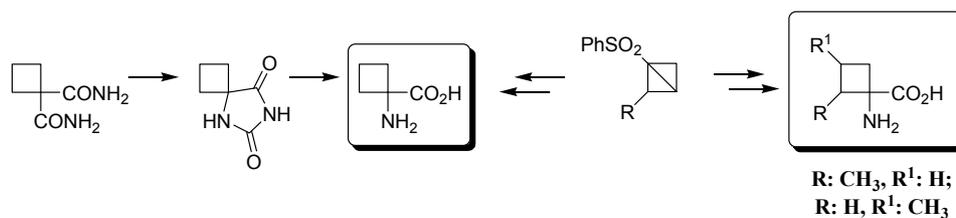


Figura 2.7

Se ha propuesto una modificación⁴⁸ sobre el método de Curtius de conversión de un grupo carboxilo en grupo amino para la obtención de los ácidos 1-amino-2-aryl-ciclobutan-1-carboxílico y 1-amino-3-aryl-ciclobutan-1-carboxílico. Este método se basa en la conversión de los ácidos 2 y 3-aryl-ciclobutan-1,1-dicarboxílicos en los correspondientes isocianatos de los ácidos aril-ciclobutan-1-carboxílicos,²³ (figura 2.8). A partir del oxabicyclo que aparece en la figura 2.8, y aplicando una estrategia similar, se ha sintetizado el ácido *cis*-1-amino-3-hidroximetil-ciclobutan-1-carboxílico,⁴⁹ aminoácido natural del que ya se ha hablado anteriormente.

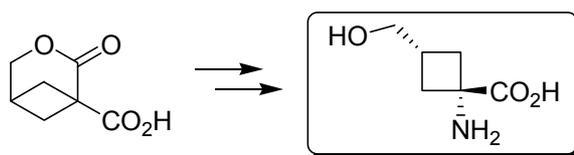
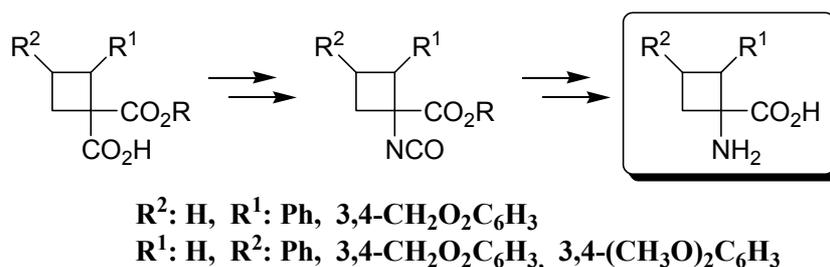


Figura 2.8

⁴⁸ Weinstock, J. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 3511-3511.

⁴⁹ Fleet, G. W. J.; Seijas, J. A.; Vázquez, T. M. P. *Tetrahedron* **1988**, 44, 2077-2080.

El grupo de Wanner⁵⁰ ha sintetizado los cuatro estereoisómeros del ácido 1-amino-2-hidroximetilciclobutan-1-carboxílico basándose en el equivalente quiral de glicina que aparece en la figura 2.9, empleando para ello las dos formas enantioméricas del mismo. La separación final se lleva a cabo por HPLC preparativo, (figura 2.9).

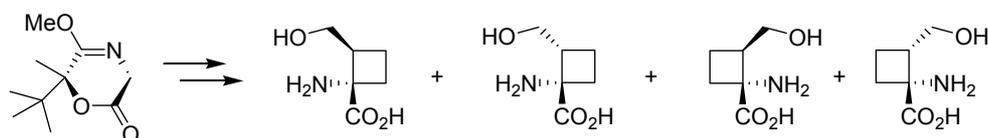


Figura 2.9

Se han sintetizado varios ácidos 1-amino-2-alkilciclobutan-1-carboxílicos mediante síntesis asimétrica de Strecker a partir de 2-alkilciclobutanona racémica y (*S*)-feniletilamina como auxiliar quiral,^{51,52} (figura 2.10).

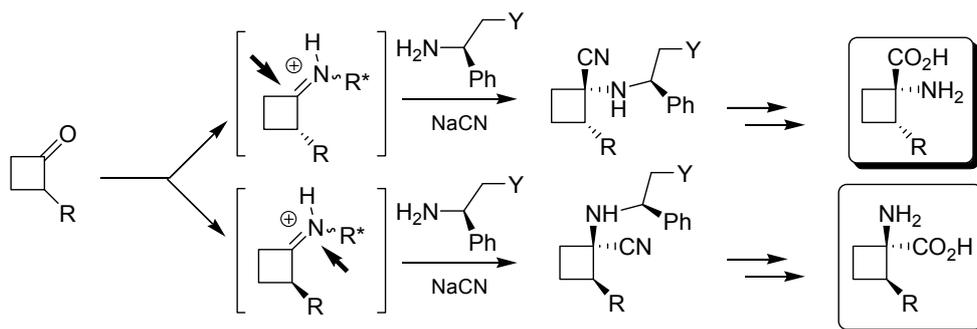


Figura 2.10

⁵⁰ Koch, C. J.; Höfner, G.; Polborn, K.; Wanner, K. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2233-2242.

⁵¹ Volk, F. J.; Wagner, M.; Frahm, A. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 497-502.

⁵² Truong, M.; Lecornué, F.; Fadel, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1063-1072.

Síntesis de ciclobutan- α -aminoácidos por construcción del anillo

a) Cierre de ciclo

Se ha realizado la síntesis de varios ciclobutan- α -aminoácidos por bisalquilación de malonato de dietilo con 1,3-dihalopropano.⁵³ Una vez conseguido el esqueleto de ciclobutano, se hidroliza parcialmente al monoácido, y después de una transposición de Curtius se obtiene el 3-hidroxi- α -aminoácido protegido de la figura 2.11. La hidrogenación del mismo permite la desprotección del grupo hidroxilo, y la oxidación del mismo conduce al 3-cetoaminoácido,⁵⁴ (figura 2.11).

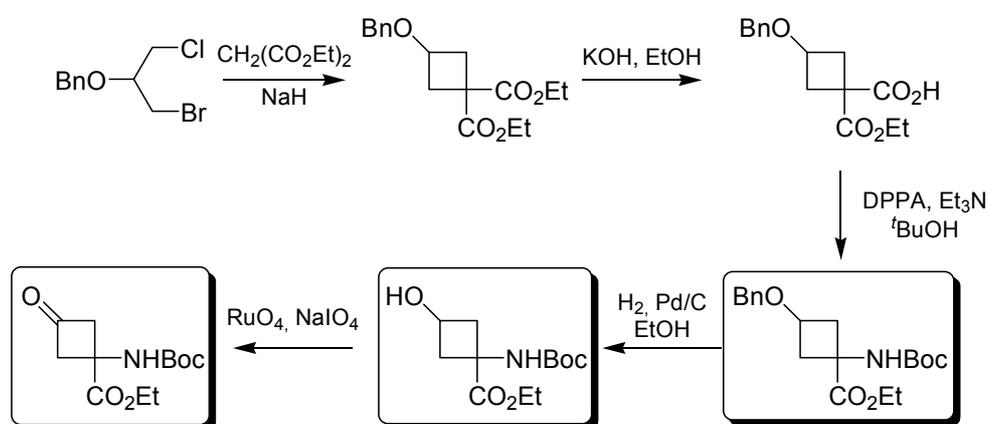


Figura 2.11

⁵³ Michejda, C. D.; Connick, R. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1046-4050.

⁵⁴ Park, K. H.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3520-3524.

b) Cicloadición [2+2]

Fotoquímica

A partir de 2-benzamido-3-cloropropionato de metilo, el cual se obtiene a partir de serina,⁵⁵ han sido sintetizados los aminoácidos naturales 2,4-metanoprolina y ácido 2,4-metanoglutámico, así como su derivado *cis*-1-amino-3-hidroximetilciclobutan-1-carboxílico, obtenido también por derivatización, como se ha visto anteriormente. Para ello, el compuesto de partida se transforma en una alilvinilamina por deshidrohalogenación y alilación de la amida, tras lo cual, mediante una irradiación se obtiene el fotoproducto que aparece en la figura 2.12, cuya hidrólisis da lugar a los aminoácidos arriba mencionados,⁵⁶ (figura 2.12).

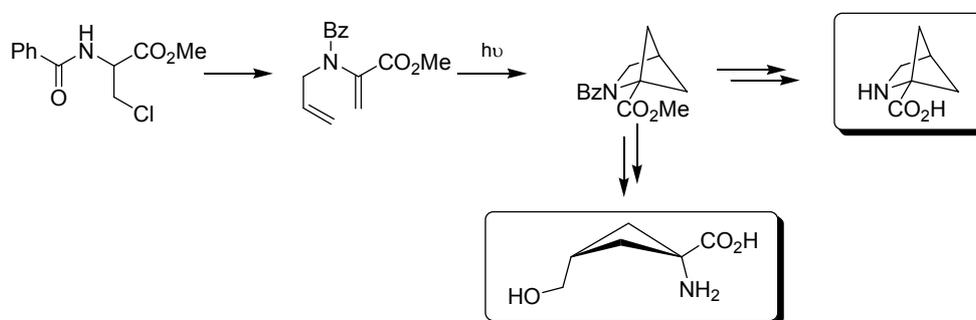


Figura 2.12

Utilización de cetenas

La reacción de cicloadición entre diclorocetena y ciclopentadieno, seguida de la reacción de Bucherer-Bergs para formar la hidantoína correspondiente,

⁵⁵ Painter, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 229-232.

⁵⁶ Hughes, P.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4793-4796.

oxidación, e hidrólisis, da como resultado, tras cristalización, el producto mayoritario que aparece en la figura 2.13.⁵⁷

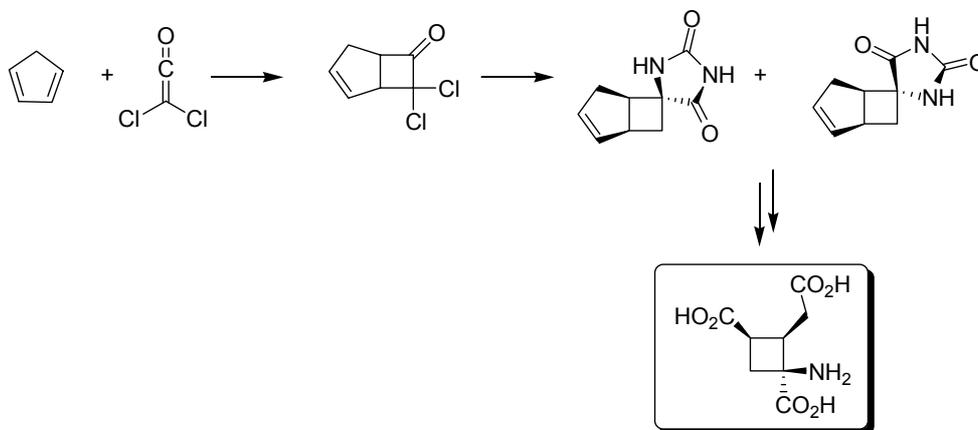
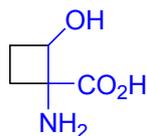


Figura 2.13

Cicloadición [2+2] entre alquenos aceptores y dadores

La construcción del anillo de ciclobutano por reacción de cicloadición [2+2] entre olefinas aceptoras y dadoras de densidad electrónica se ha llevado a cabo tanto en presencia de ácidos de Lewis como en ausencia de los mismos; sin embargo, no encontramos en la literatura ningún α -aminoácido sintetizado por este método. De igual modo, no existe, hasta la fecha, ningún ciclobutan- α -aminoácido o derivado que presente un grupo hidroxilo en posición 2, o como lo denominaremos a partir de ahora, α,β -c₄Ser, (figura 2.14).

⁵⁷ Allan, R. D.; Apostopoulos, C.; Hambley, T. W. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 919-928.

 $\alpha,\beta\text{-c}_4\text{Ser}$ **Figura 2.14**

Nos centraremos, por lo tanto, en la obtención del esqueleto de ciclobutano mediante reacción de cicloadición [2+2] entre olefinas aceptoras y dadoras de densidad electrónica, con lo cual, la cicloadición fotoquímica y el empleo de cetenas no se abordarán a lo largo de esta memoria. Consecuentemente, se definen los siguientes ***objetivos***:

- 1- Síntesis de derivados de $\alpha,\beta\text{-c}_4\text{Ser}$ por cicloadición [2+2] entre alquenos ricos y pobres en densidad electrónica, en ausencia de ácidos de Lewis.
- 2- Síntesis de derivados de $\alpha,\beta\text{-c}_4\text{Ser}$ por cicloadición [2+2] entre alquenos ricos y pobres en densidad electrónica, en presencia de ácidos de Lewis.
- 3- Introducción al estudio de la cicloadición [2+2] en su versión asimétrica.

CAPÍTULO 3

Síntesis de α,β -c₄Ser por cicloadición [2+2] en ausencia de ácidos de Lewis

“Cuanto más lejos esté un experimento de la teoría, tanto más cerca está el

Premio Nobel.”

Irene Joliot Curie.

3.1. Introducción y antecedentes

3.2. Optimización de la reacción [2+2]

3.2.1. *Reactividad entre AAM y olefinas monoactivadas*

3.2.2. *Reactividad entre AAM y DEE*

3.2.3. *Reactividad entre DEE y otras olefinas aceptoras*

3.3. Obtención de (1R*,2R*)-c₄Ser protegidas

3.3.1. *Transformación de grupos funcionales*

3.3.2. *Obtención de (1R*,2R*)-c₄Ser(OBn)*

3.3.3. *Obtención de (1R*,2R*)-c₄Ser(OAc)*

3.3.4. *Obtención de (1R*,2R*)-c₄Ser(OMOM)*

3.4. Obtención de (1R*,2S*)-c₄Ser protegidas

3.4.1. *Inversión del alcohol secundario*

3.4.2. *Obtención de (1R*,2S*)-c₄Ser(OMOM)*

3.5. Consideraciones mecanísticas acerca de la reacción [2+2] en ausencia de ácidos de Lewis

3.5.1. *Detalles computacionales*

3.5.2. *Cálculos SCRF*

3.6. Conclusiones

3.1. Introducción y antecedentes

Los derivados de aminoácidos que incluyen ciclobutano en su estructura son compuestos que han sido relativamente poco investigados, como ha quedado patente en el capítulo de antecedentes.¹ La síntesis de ciclobutan- α -aminoácidos sustituidos en la posición 2 no ha sido estudiada en profundidad y sólo podemos encontrar unos pocos métodos en la literatura.² En lo que concierne a análogos de serina, no es posible encontrar ninguno que contenga en su estructura el esqueleto de ciclobutano,³ (figura 3.1).

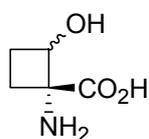


Figura 3.1

Como se ha comentado anteriormente, para acceder a derivados de ciclobutano se pueden seguir dos estrategias. Por un lado partiendo de productos naturales que ya presenten esta estructura y por otro, llevando a cabo la síntesis del anillo de ciclobutano. Esta última se puede realizar por ampliación del anillo de ciclopropano, por contracción del anillo de ciclopentano, por reacciones de cierre de ciclo y por cicloadición [2+2], como procedimientos más importantes, (figura 3.2).

¹ Avontins, F. *Russ. Chem. Rev.* **1993**, 62, 897-906.

² a) Volk, F. J.; Wagner, M.; Frahm, A. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 497-502.

b) Truong, M.; Lecornué, F.; Fadel, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1063-1072.

³ Gelmi, M. L.; Pocar, D. *Org. Prep. Proced. Int.* **2003**, 35, 141-205.

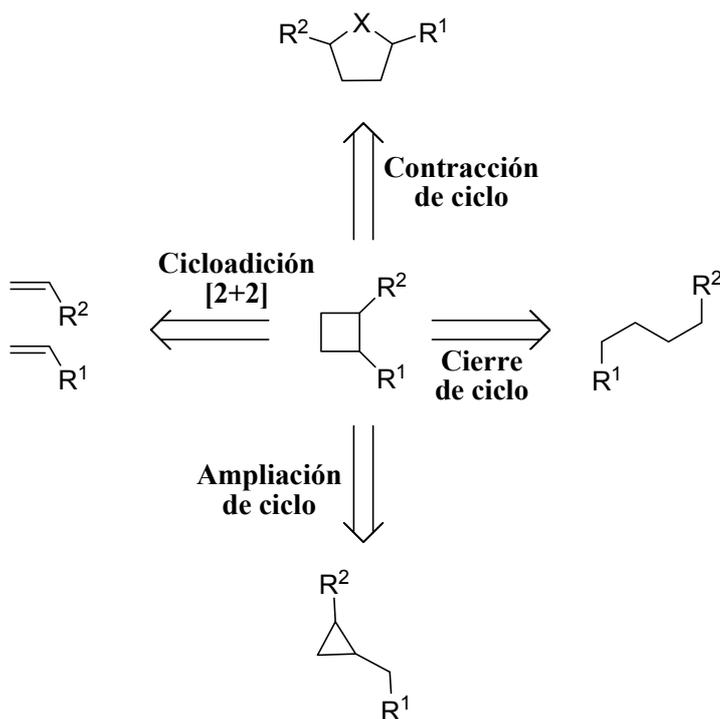


Figura 3.2

La cicloadición [2+2] es una de las más utilizadas para la obtención de ciclos de cuatro miembros y puede tener lugar fotoquímica o térmicamente. La reacción de cicloadición [2+2] por vía fotoquímica tiene lugar generalmente de forma concertada, aunque también puede implicar la formación de radicales y transcurrir por pasos.

Cuando transcurre por vía térmica, el proceso puede ser concertado mediante una aproximación supra-antara, (por ejemplo en la reacción entre cetenas y

alquenos), o por pasos a través de un intermedio iónico, siendo esta última la más común.⁴

Aunque no es lo habitual, también podemos encontrar intermedios diradicalarios en este tipo de reacciones. Tanto Huisgen⁵ como Hall Jr.⁶ demostraron que los sustituyentes de la olefina dadora⁷ y la aceptora⁸ determinan el carácter del intermedio. De esta forma, en el alqueno dador, sustituyentes como fenilo y vinilo estabilizan mejor un intermedio diradicalario, y por el contrario sustituyentes fuertemente dadores como los nitrogenados y oxigenados prefieren un intermedio iónico. En el alqueno aceptor, diésteres, ciano-ésteres, anhídridos y cloruros de ácido favorecen el carácter diradicalario, mientras que dos grupos ciano favorecen el iónico.

De acuerdo con Gompper,⁹ para probar la existencia de un intermedio, la mejor evidencia es la detección o la captura del mismo. En este tipo de reacciones no ha sido posible detectar el intermedio; sin embargo, sí se ha podido capturar de diferentes maneras. Una de ellas es mediante la adición de alcoholes de bajo peso molecular.^{5,10,11} Por ejemplo, como se puede ver en la figura 3.3, la reacción de tetracianoetileno con etil vinil éter permite la captura del intermedio iónico por adición de metanol.

⁴ *Advanced Organic Chemistry. Parte B.* 4ª Edición. Eds.: Carey, F. A.; Sundberg, R. J. Plenum Press, New York, **2001**.

⁵ Huisgen, R. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 199-206.

⁶ Hall Jr., H. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 440-455.

⁷ De ahora en adelante llamaremos olefina dadora a una olefina que posea sustituyentes que cedan densidad electrónica al doble enlace (olefina rica en densidad electrónica).

⁸ De ahora en adelante llamaremos olefina aceptora a una olefina que posea sustituyentes que retiren densidad electrónica del doble enlace (olefina pobre en densidad electrónica).

⁹ Gompper, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 312-327.

¹⁰ a) Huisgen, R.; Schug, R.; Steiner, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 80-81.

b) Huisgen, R.; Schug, R.; Steiner, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 81-82.

¹¹ Schug, R.; Huisgen, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 60-61.

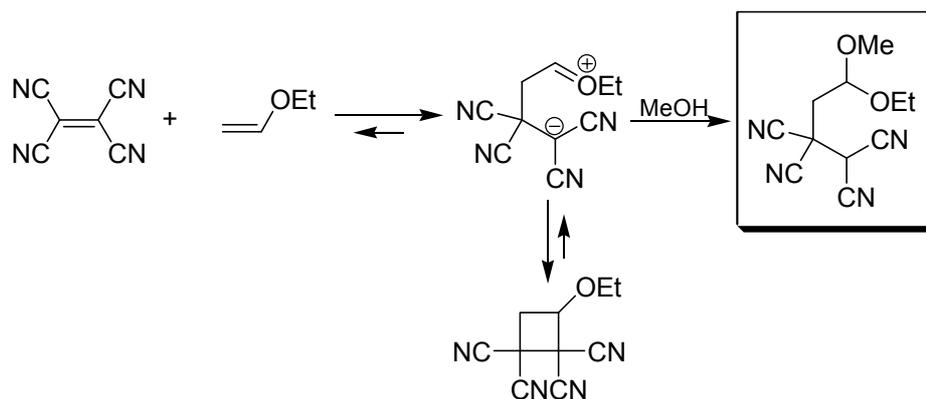


Figura 3.3

La polimerización es otra de las estrategias que se han utilizado para la captura del intermedio.^{6,12,13} La estructura final del polímero nos dirá si el intermedio tetrametilénico tiene carácter iónico o radicalario, ya que la presencia de homopolímeros de uno o de ambos alquenos indica la existencia de un intermedio iónico, mientras que la obtención de un copolímero alterno es indicativo de un diradicalario, (figura 3.4).

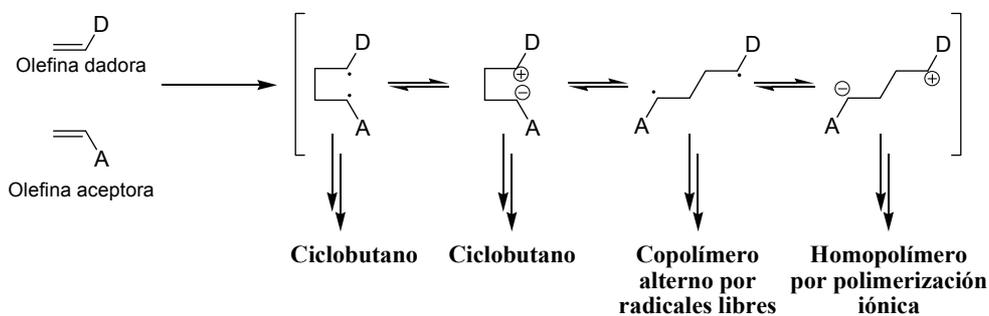


Figura 3.4

¹² Hall Jr., H. K.; Padias, A. B. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 3-9.

¹³ Hall Jr., H. K.; Padias, A. B. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 322-329.

La naturaleza de la polimerización, y por tanto del intermedio, puede ser confirmada por adición de un inhibidor de polimerización iónica o radicalaria, según corresponda. Si la formación del ciclobutano y la polimerización compiten en reactividad, una mayor dilución favorecerá la formación del ciclobutano, mientras que una gran concentración y la presencia en exceso de alguno de los reactivos provocarán un mayor grado de polimerización.

Ya hemos comentado anteriormente que los sustituyentes en α presentes en los alquenos que reaccionan determinan el carácter iónico o radicalario de este tipo de reacciones. En cambio, los sustituyentes en β no influyen en el carácter del intermedio pero sí juegan un importante papel en tanto en cuanto favorecen la conformación *anti* respecto a la *gauche* o viceversa, (figura 3.5).

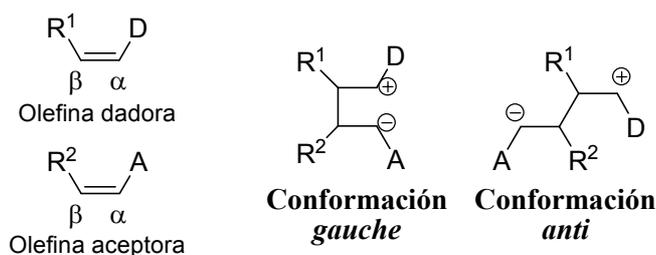


Figura 3.5

El estudio de un gran número de reacciones con diferentes alquenos dadores y aceptores ha permitido la organización de los mismos en una “Tabla periódica de reactividad de alquenos”,⁶ que podemos ver en la figura 3.6.

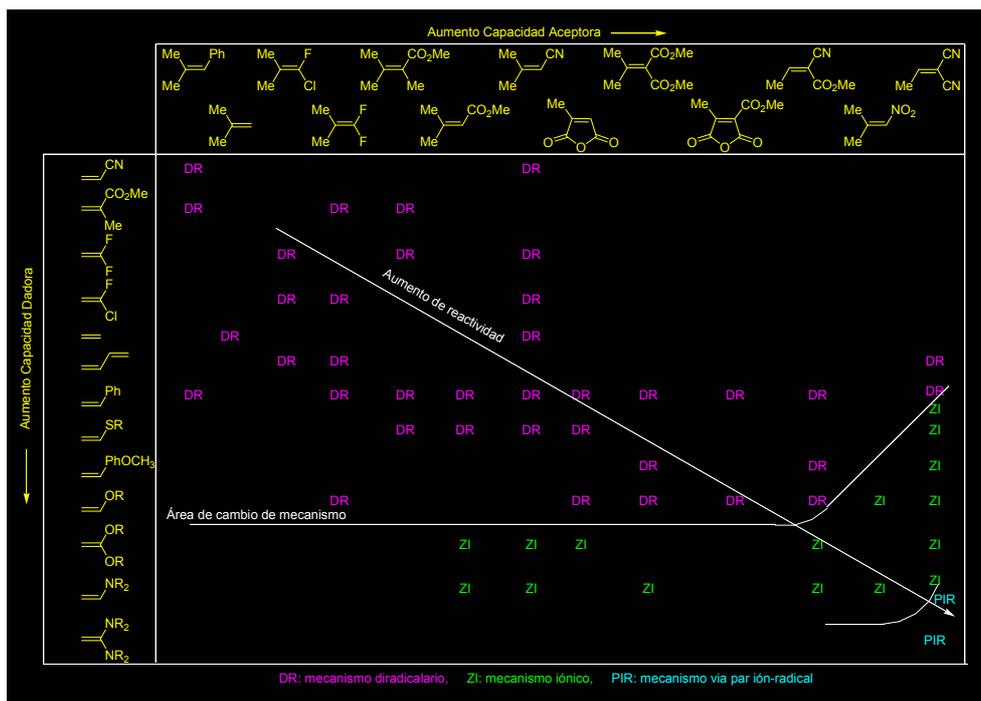


Figura 3.6

De esta tabla se puede deducir el tipo de mecanismo (iónico o radicalario) que seguirá la reacción entre dos alquenos dados. La tabla muestra una región de cambio mecanístico. Según esta figura, podremos esperar una mayor reactividad en la esquina inferior derecha de la tabla.

Si hacemos reaccionar un alqueno muy pobre como dador y un alqueno débilmente aceptor, no obtenemos reacción alguna. En cambio, obtenemos el ciclobutano si enfrentamos un alqueno con un fuerte carácter dador con un buen aceptor. Si la electrofilia y nucleofilia correspondiente de los alquenos sufre un

aumento considerable, la reacción de metátesis entre olefinas se hace más probable, (figura 3.7).¹⁴

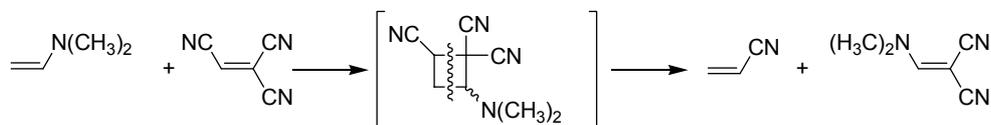


Figura 3.7

Existe el caso extremo en el que un alqueno fuertemente dador reacciona con uno fuertemente aceptor como el tetracyanoetileno (TCNE). En este caso, no se obtiene como producto el ciclobutano, sino que tiene lugar una reacción redox, como puede verse en la figura 3.8.¹⁵

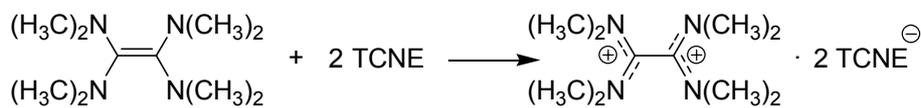


Figura 3.8

¹⁴ Hall Jr., H. K.; Ykman, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 800-807.

¹⁵ Wiberg, N.; Buchler, J. W. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 3223-3229.

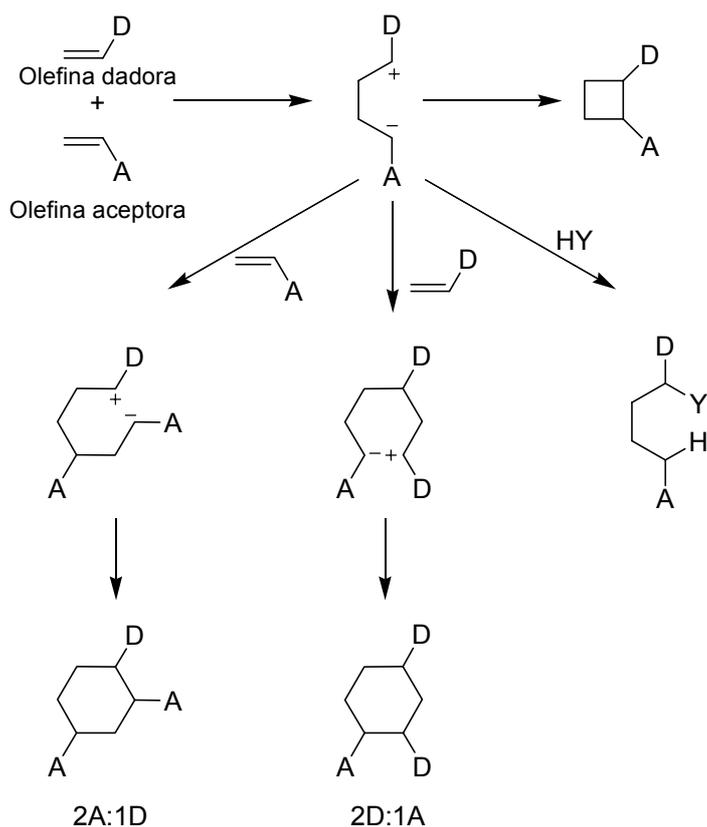


Figura 3.9

Como hemos comentado, la reacción térmica entre un alqueno dador de electrones y un alqueno aceptor de electrones generalmente conduce a la obtención de ciclobutanos a través de un intermedio iónico.^{5,16} Sin embargo, en algunas ocasiones, dependiendo de los sustituyentes y las condiciones de reacción, estos intermedios incorporan otra molécula de alqueno dando lugar a ciclohexanos del tipo 2A:1D, si se incorpora una segunda olefina aceptora, ó 2D:1A si la nueva olefina que se incorpora tiene carácter dador. También, como hemos comentado anteriormente, es posible encontrar derivados abiertos en los que el intermedio

¹⁶ Huisgen, R. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 117-124.

iónico es atrapado con una molécula de H₂O o EtOH, por ejemplo,^{6,11,12,17,18} (figura 3.9).

Para que tenga lugar la formación del anillo de ciclohexano que implica la entrada de dos moléculas de olefina aceptora (2A:1D), es necesario que este alqueno sea susceptible de polimerización aniónica; mientras que para que se forme el ciclohexano que contiene dos moléculas de alqueno dador (2D:1A), éste ha de poder dar polimerización catiónica. Si ambos alquenos son susceptibles de polimerización iónica, se obtiene normalmente el ciclohexano 2A:1D.

Como olefinas aceptoras se han estudiado alquenos cuyos sustituyentes son principalmente de tipo ciano y/o ésteres. El orden de reactividad según la capacidad aceptora es el que aparece en la figura 3.10.^{6,14}

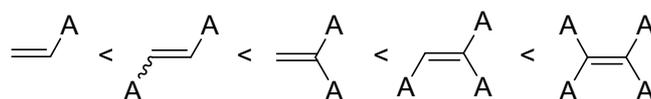


Figura 3.10

Como olefinas ricas en electrones se han utilizado sobre todo vinil éteres y dialcoxietilenos, además de enaminas.¹⁹ Estas últimas son las más nucleófilas, seguidas de los dialcoxietilenos, mientras que los vinil éteres son los menos nucleófilos de esta serie, (figura 3.11). También podemos encontrar silil enol éteres y olefinas dadoras con azufre, que no han sido tan ampliamente empleadas debido a su débil capacidad dadora.

¹⁷ Johnston, K.; Padias, A. B.; Bates, R. B.; Hall Jr., H. K. *Langmuir* **2003**, *19*, 6416-6421.

¹⁸ Scheeren, J. W. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1986**, *105*, 71-84.

¹⁹ Brannock, K. C.; Burpitt, R. D.; Thweatt, J. G. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 940-941.

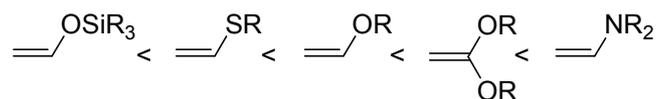


Figura 3.11

Atendiendo a los nucleófilos oxigenados, y teniendo en cuenta los estudios llevados a cabo por Huisgen,¹⁶ podemos añadir que la velocidad de la reacción de cicloadición [2+2] aumenta con el incremento de la capacidad dadora del grupo OR. Adicionalmente, si introducimos en α un sustituyente capaz de estabilizar la carga positiva que se genera en el intermedio, también veremos incrementada la velocidad de reacción. En la formación del intermedio iónico, el carbono β del vinil éter se une al alqueno aceptor. La introducción de un grupo metilo en posición β de la olefina dadora incrementa la velocidad de reacción independientemente de que la configuración sea *cis* o *trans*. Sin embargo, la sustitución de ese grupo metilo por un etilo, butilo, o *iso*-propilo disminuye la velocidad de adición. Esto es debido a que el grupo alquilo aumenta la densidad electrónica del doble enlace; pero si el grupo alquilo es demasiado voluminoso, apantalla el punto de reacción, impidiendo en cierta medida que ésta tenga lugar, (figura 3.12).

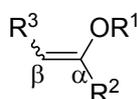


Figura 3.12

En conclusión, si el alqueno dador es un vinil éter, es decir, un dador débil, el alqueno aceptor al que debe enfrentarse para llevar a cabo la reacción debe ser fuertemente aceptor. De manera análoga, si el aceptor es débil, hemos de emplear un alqueno fuertemente dador como es el caso de los 1,1-dialcoxietilenos. Cuando estos últimos (los 1,1-dialcoxietilenos) no están sustituidos, la cicloadición transcurre fácilmente con una amplia gama de alquenos aceptores, mientras que los

1,1-dialcoxiolenos sustituidos necesitan mayores temperaturas, y olefinas aceptoras que presenten al menos dos grupos aceptores,²⁰ (figura 3.13).

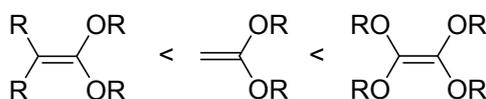


Figura 3.13

Teniendo en cuenta estos antecedentes y con la finalidad de obtener aminoácidos análogos de serina, que presenten rigidez conformacional debida a la inclusión de un ciclobutano en su estructura, se planteó la reacción entre 2-acilaminoacrilatos y olefinas ricas en densidad electrónica, que poseyeran al menos un grupo alcoxi. De esta forma, la cicloadición [2+2] térmica entre dichos compuestos posibilitaría la formación de un ciclo de cuatro miembros con subestructura de α -aminoácido sustituido en posición 2 con un grupo alcoxi, (figura 3.14).

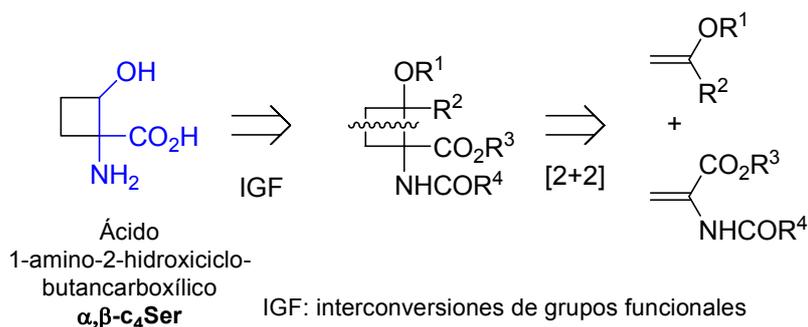


Figura 3.14

²⁰ a) Ooms, P. H. J.; Scheeren, J. W.; Nivard, R. J. F. *Synthesis* **1975**, 260-262.

b) Scheeren, J. W.; van Rossum, A. J. R.; Nivard, R. J. F. *Tetrahedron* **1983**, 39, 1345-1353.

c) Scheeren, H. W.; Frissen, A. E. *Synthesis* **1983**, 794-796.

Los 2-acilaminoacrilatos han jugado un papel importantísimo en la síntesis de nuevos aminoácidos y/o derivados de éstos. Por ejemplo, sobre estos 2-acilaminoacrilatos se han llevado a cabo reacciones de ciclopropanación,²¹ de Diels-Alder,²² hidrogenaciones,²³ adiciones nucleófilas,²⁴ ataques electrófilos,²⁵ reacciones de tipo eno,²⁶ descarboxilaciones,²⁷ formación de enlaces amida,²⁸ isomerizaciones²⁹ y reacciones de acoplamiento, por ejemplo de Heck,³⁰ (figura 3.15).

²¹ Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D.; Mayoral, J. A.; Meléndez, E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3167-3169.

²² a) Tesis doctoral de M. P. López Ram de Viu, Universidad de Zaragoza, **1991**.

b) Avenoza, A.; Barriobero, J. I.; Cativiela, C.; Fernández Recio, M. A.; Peregrina, J. M.; Rodríguez, F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2745-2755.

c) Avenoza, A.; Busto, J. H.; Cativiela, C.; Fernández Recio, M. A.; Peregrina, J. M.; Rodríguez, F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 545-548.

d) Avenoza, A.; Cativiela, C.; Fernández Recio, M. A.; Peregrina, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3999-4008.

e) Avenoza, A.; Cativiela, C.; Fernández Recio, M. A.; Peregrina, J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 3375-3379.

f) Avenoza, A.; Cativiela, C.; Fernández Recio, M. A.; Peregrina, J. M. *Synthesis* **1997**, 165-167.

g) Avenoza, A.; Cativiela, C.; Fernández Recio, M. A.; Peregrina, J. M. *Synlett* **1995**, 891-892.

²³ Wolfson, A.; Janssens, S.; Vankelecom, I.; Geresh, S.; Gottlieb, M.; Herskowitz, M. *Chem. Commun.* **2002**, 388-389.

²⁴ Navarre, L.; Darses, S.; Genet, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 719-723.

²⁵ Shin, C. G.; Sato, Y.; Ohmatsu, H.; Yoshimura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1137-1142.

²⁶ Duncia, J. V.; Lansbury Jr., P. T.; Miller, T.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1930-1936.

²⁷ Schmidt, U.; Lieberknecht, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 550-550.

²⁸ *The Peptides. Vol. 5*. Eds.: Noda, K.; Shimohigashi, Y. M.; Izumiya, N. Academic Press, Orlando, FL. **1983**.

²⁹ Hoppe, I.; Schöllkopf, U. *Synthesis* **1982**, 129-131.

³⁰ a) Bozell, J. J.; Vogt, C. E.; Gozum, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2584-2587.

b) Carlström, A. S.; Frejd, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1289-1293.

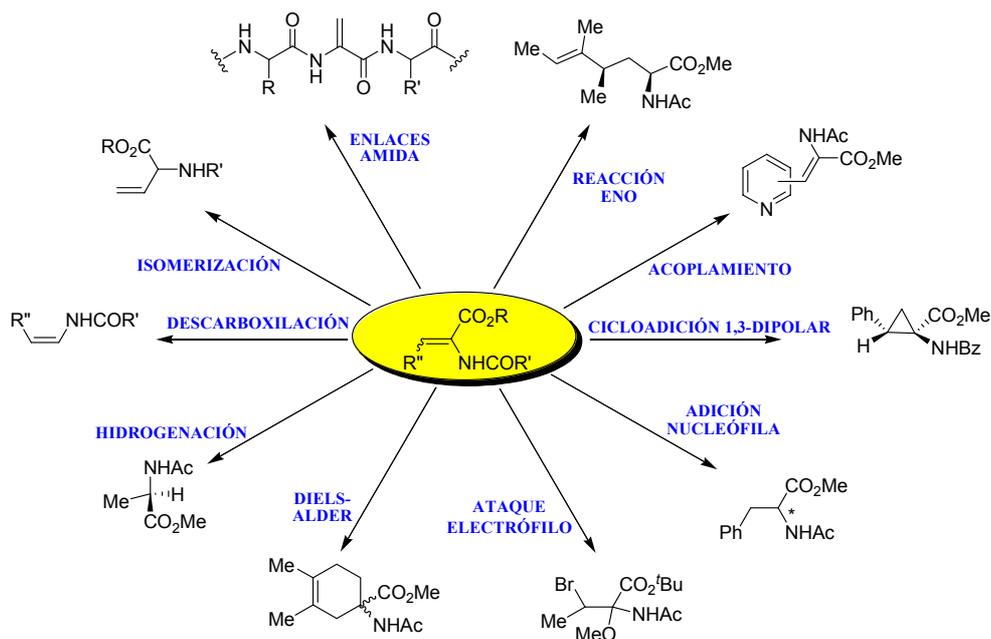


Figura 3.15

Sin embargo, nunca han sido objeto de una reacción [2+2], mientras que un compuesto como el acrilato de metilo ha sido usado en múltiples ocasiones como sustrato de partida para este tipo de cicloadiciones.^{19,31}

Para cumplir nuestro objetivo, se parte del 2-acetamidoacrilato de metilo (AAM), ($R^3=R^4=Me$ en la figura 3.14), olefina que posee en su estructura los sustituyentes éster metílico (CO_2Me) y acetamida ($NHAc$), precursores de los grupos ácido carboxílico (CO_2H) y amina (NH_2), respectivamente, y donde al menos uno de ellos, el grupo éster, es bastante atractor de electrones.

³¹ a) Amice, Ph.; Conia, J. M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 1015-1019.

b) Kniep, C. S.; Padias, A. B.; Hall Jr., H. K. *Tetrahedron* **2000**, 56, 4279-4288.

c) Hall Jr., H. K.; Padias, A. B. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2003**, 41, 625-635.

3.2. Optimización de la reacción [2+2]

Como se ha comentado anteriormente, las olefinas dadoras en las que centramos nuestra atención fueron las que poseían sustituyentes oxigenados y entre ellas seleccionamos las comerciales que aparecen en la figura 3.16.

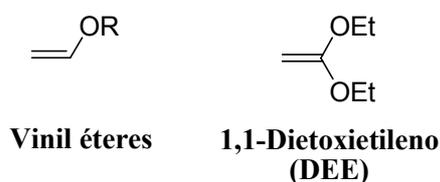


Figura 3.16

La síntesis de la olefina aceptora **1** (figura 3.17) se realiza a partir de serina, siguiendo las condiciones descritas en la bibliografía.³²

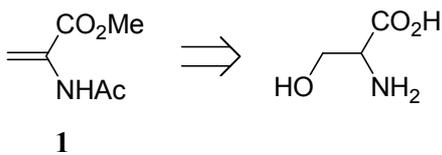


Figura 3.17

3.2.1. Reactividad entre AAM y olefinas monoactivadas

En primer lugar, se ensayó la reacción con la olefina dadora monoactivada en diferentes condiciones de reacción y siempre en ausencia de catalizadores.^{31b} La reacción entre la olefina **1** y varios vinil éteres (figura 3.18) en disolventes polares, nos deja el sustrato de partida inalterado.

³² Tesis doctoral de M. A. Fernández Recio, Universidad de La Rioja, 2000.

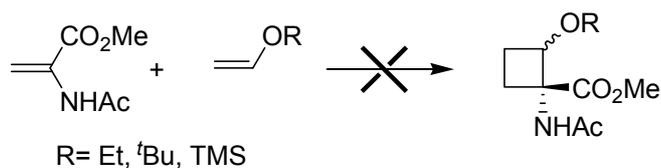


Figura 3.18

Hemos de tener en cuenta que el AAM posee solamente un grupo fuertemente atractor de electrones, por lo tanto el alqueno dador al que se enfrente debe ser altamente reactivo. Los vinil éteres son alquenos bastante reactivos; pero no lo suficiente en nuestro caso, por tanto, necesitaremos disminuir la diferencia existente entre el HOMO de la olefina dadora y el LUMO de la olefina aceptora.

El resultado negativo que hemos obtenido en la reacción anterior es coherente con estudios previos,^{17,20b} que demuestran que alquenos como acrilonitrilo o acrilato de metilo tampoco reaccionan en condiciones térmicas con vinil éteres. En cambio, sí reaccionan con 1,1-dietoxietileno (DEE), que es una olefina dadora doblemente activada y altamente reactiva, (figura 3.16).

3.2.2. Reactividad entre AAM y DEE

Utilizando DEE, se llevaron a cabo diferentes pruebas basándonos en condiciones descritas en la bibliografía para este tipo de reacciones,^{5,6,11,12,16,17,31b} (figura 3.19 y tabla 3.1).

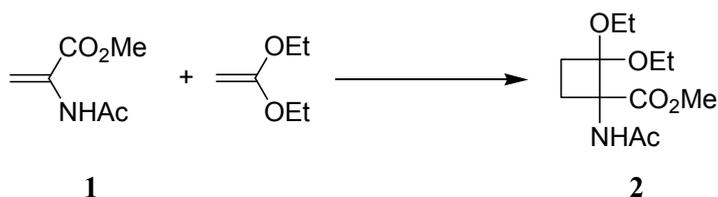


Figura 3.19

| Entrada | Equiv. DEE | Equiv. DABCO | Equiv. SULFURO | CONDICIONES | Rdto. 2 ^d |
|-----------|----------------------------------|--------------|----------------|------------------------------------|----------------------|
| 1 | 1+1 ^a | 0.04 | 0.04 | CH ₃ CN, 8d, 83 °C | 3.0 % |
| 2 | 2 | 0.04 | 0.04 | CH ₃ CN, 15d, 83 °C | 3.2 % |
| 3 | 5+5 ^a | 0.40 | 0.40 | CH ₃ CN, 2d, 83 °C | 5.5 % |
| 4 | 5+5 ^a | 0.50 | 0.50 | CH ₃ CN, 4d, 83 °C | 14.5 % |
| 5 | 5+5 ^a +5 ^b | 0.75 | 0.75 | CH ₃ CN, 12d, 83 °C | 13.2 % |
| 6 | 5+5 ^a | 0.50 | 0.50 | CH ₃ CN, 9d, 83 °C | 7.7 % |
| 7 | 10 | 0.05 | 0.05 | ^t BuOH, 7d, 83 °C | 11.0 % |
| 8 | 5+5 ^a | 0.05 | 0.05 | ^t BuOH, 8d, 83 °C | 14.0 % |
| 9 | 5+5 ^a | 0.05 | 0.05 | Bu ₂ O, 7d, 110 °C | 9.0 % |
| 10 | 5+5 ^a | ----- | ----- | ^t BuOH, 5d, 83 °C | 25.5 % |
| 11 | 2+8^c | ----- | ----- | ^tBuOH, 2d, 83 °C | 64.0 % |
| 12 | 2+8 ^c | 0.05 | 0.05 | ^t BuOH, 2d, 83 °C | 13.0 % |
| 13 | 2+8 ^c | 0.05 | ----- | ^t BuOH, 2d, 83 °C | 24.0 % |
| 14 | 2+8 ^c | ----- | 0.05 | ^t BuOH, 2d, 83 °C | 11.0 % |

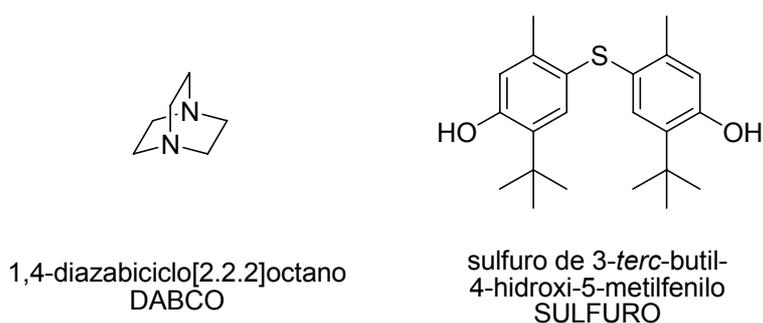
^a Añadidos a las 24 h. ^b Añadidos a las 36 h. ^c 8 equiv. añadidos lentamente disueltos en ^tBuOH con un adionador automático. ^d Rendimiento de la reacción después de purificación por cromatografía de columna.

Tabla 3.1

Hemos comentado anteriormente que las cicloadiciones [2+2] térmicas entre acrilatos y DEE transcurren a través de un intermedio iónico.⁶ Por lo tanto, para que la reacción de cicloadición tenga lugar, ha de formarse en un primer momento ese intermedio dipolar, el cual estará favorecido por la presencia de un disolvente polar, que estabilice pero no atrape dicho intermedio.^{16,31a,b} Con esta premisa, se llevó a cabo la reacción en tres disolventes polares como son CH₃CN, ^tBuOH y Bu₂O. La reacción en ^tBuOH fue mejor y más limpia que en CH₃CN. Con estos dos disolventes, la temperatura máxima de reflujo es de 83 °C. Podríamos pensar que con un disolvente que nos permitiera trabajar a una mayor temperatura, la energía de activación sería más fácilmente alcanzable; pero el uso de Bu₂O a 110 °C dio un rendimiento mucho más bajo y un crudo de reacción mucho más complejo. Esa temperatura es probablemente demasiado elevada, y el efecto beneficioso para la formación del ciclobutano no es tal debido a la mayor facilidad de los reactivos para polimerizar o dar reacciones laterales.

Inicialmente se ensayaron tiempos de reacción largos siguiendo las condiciones que aparecen en la bibliografía ya mencionada anteriormente. Sin embargo, si observamos la tabla 3.1, no son necesarios tiempos de reacción tan largos, y con 2 días se alcanza el rendimiento máximo (entrada 11).

Con el propósito de minimizar la polimerización de los sustratos de partida, se añadieron a la reacción DABCO, inhibidor de polimerización por mecanismo catiónico, y un sulfuro de diarilo, inhibidor de polimerización por mecanismo radicalario (figura 3.20), pero la reacción transcurrió con mayor rendimiento en ausencia de estos inhibidores (entrada 10). Según la bibliografía,^{31b} el empleo de ^tBuOH como disolvente minimiza las reacciones de oligo y polimerización, de forma que en nuestro caso no sólo no mejoran el rendimiento de la reacción, sino que lo empeoran.

**Figura 3.20**

La presencia de un elevado exceso de olefina dadora es fundamental para esta reacción, ya que parte de ella se consume en reacciones de polimerización y de formación de ortoésteres.^{31b} Si se adicionan 10 equivalentes de la misma de una vez, se obtiene un 10% del producto buscado, mientras que si añadimos inicialmente 5 equivalentes y a las 24 h otros 5, se alcanza un 25% del mismo.

A la vista de este resultado, se decidió repetir la reacción añadiendo inicialmente 2 equivalentes de DEE, y una vez alcanzados los 83 °C añadir, lentamente con un adicionador automático (0.5 mL/min), los 8 equivalentes restantes disueltos en *t*BuOH, (figura 3.21). Ésta fue la modificación más importante, ya que de esta forma se ha alcanzado un 64% de rendimiento en la síntesis del ciclobutano **2** después de su purificación por cromatografía de columna (entrada 11, tabla 3.1).



Figura 3.21

El mecanismo de la reacción transcurre a través de una primera adición de tipo Michael del DEE sobre la olefina **1**, seguida del cierre del ciclo, como se puede ver en la figura 3.22. En la literatura se puede encontrar este tipo de reacción nombrada bien como [2+2] polar, bien como Michael-aldólica intramolecular.³³ Asimismo, constituyen un ejemplo de reacciones tandem conocidas con la denominación general MIRC (*Michael Initiated Ring Closure*).³⁴

³³ Takasu, K.; Ueno, M.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4667-4672.

³⁴ Little, R. D.; Dawson, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2609-2612.

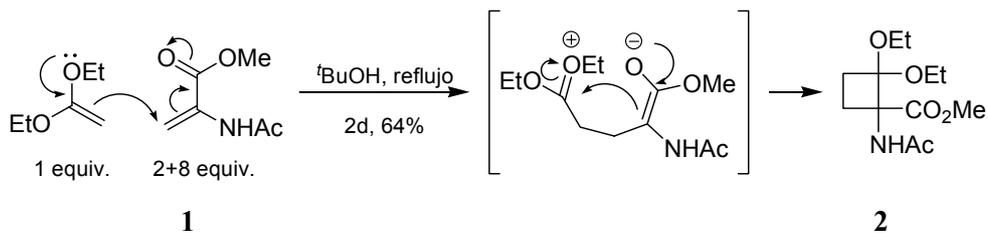


Figura 3.22

Este ciclobutano es un sólido blanco, del cual se consiguieron monocristales, pudiéndose realizar un análisis de su estructura por difracción de rayos X. En la figura 3.23 podemos ver la estructura de dicho compuesto.

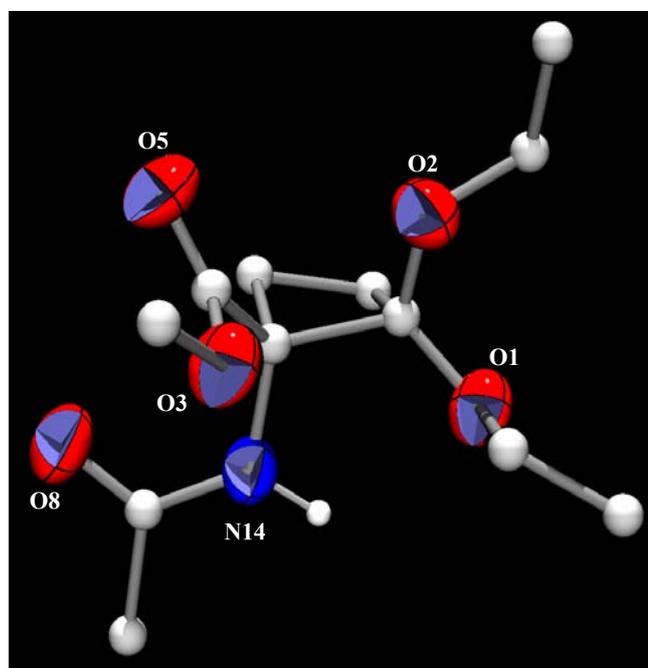


Figura 3.23 Representación del compuesto 2

Para explicar esta reactividad del AAM, se llevaron a cabo cálculos teóricos de orbitales moleculares utilizando el programa Gaussian 98.³⁵ Así, teniendo en cuenta que la reacción está gobernada por el HOMO de la olefina dadora y el LUMO de la olefina aceptora,^{20b} se compararon los valores de energía del LUMO de varios alquenos aceptores, empleando el nivel teórico B3LYP/6-31+G* para geometrías optimizadas.

El valor de la energía del LUMO para el AAM es de -1.71 eV; mientras que para acrilato de metilo, olefina monoactivada, es de -1.57 eV y para 2-metilenmalonato de dimetilo, olefina doblemente activada, es de -2.03 eV. La diferencia de energía entre el HOMO (del DEE) y el LUMO del AAM es 7.37 Kcal/mol, valor comprendido entre la olefina monoactivada (10.59 Kcal/mol) y la doblemente activada (0.00 Kcal/mol).³⁶ Por lo tanto, es razonable pensar que la reactividad del AAM será similar o incluso superior a la del acrilato de metilo, (figura 3.24).

³⁵ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A., Jr.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millan, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; González, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. *Gaussian 98*, Revisions A.7 y A.11; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1998.

³⁶ Se toma como valor referencia 0.00 Kcal/mol la menor de las diferencias de energía entre el HOMO del DEE y los LUMOs de las olefinas aceptoras.

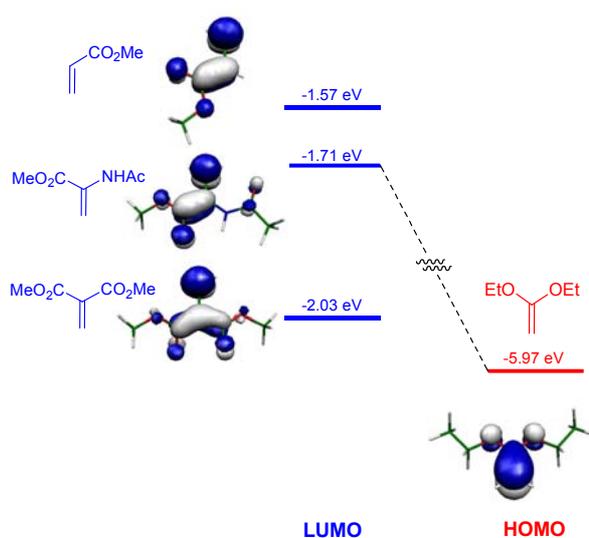


Figura 3.24

3.2.3. Reactividad entre DEE y otras olefinas aceptoras

La sustitución de la olefina **1** por 2-benzamidoacrilato de metilo (**3**),³² proporciona el ciclobutano correspondiente (**4**), con un 51% de rendimiento, (figura 3.25).

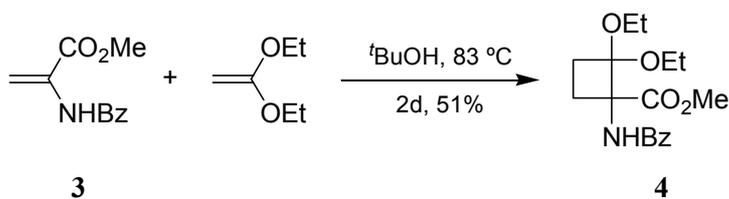


Figura 3.25

Empleando las condiciones que hemos optimizado anteriormente, se repitió la reacción utilizando como olefina aceptoras el ácido 2-acetamidoacrílico, pero no se

detectó la formación del ciclobutano buscado. Tampoco la correspondiente isopropilamida de este ácido da lugar a reacción, (figura 3.26).

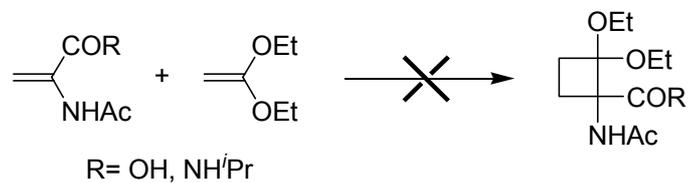


Figura 3.26

Para continuar con la síntesis de las α,β -c₄Ser, se optó por la ruta que parte del AAM (**1**), ya que los compuestos, incluyendo la olefina de partida, son más fácilmente manejables que los de la ruta que parte del 2-benzamidoacrilato de metilo (**3**), y además el rendimiento obtenido en la reacción de cicloadición [2+2] es mayor.

3.3. Obtención de (1*R**,2*R**)-c₄Ser protegidas

3.3.1. Transformación de grupos funcionales

Con el propósito de sintetizar los dos isómeros de α,β -c₄Ser, se intentó la hidrólisis del dietilacetal para obtener la correspondiente cetona, (figura 3.27). Sin embargo, ninguno de los métodos utilizados dio lugar al producto buscado.

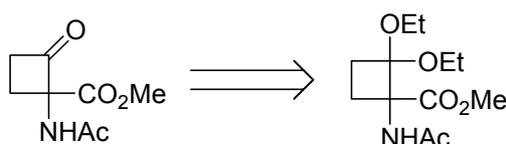


Figura 3.27

No hay muchos trabajos referentes a la hidrólisis de este tipo de acetales que presentan un grupo aceptor en el carbono contiguo, en este tipo de estructuras tan tensionadas. En los pocos que existen, se ha estudiado la hidrólisis con ácidos fuertes (H₂SO₄, HCl, HCO₂H, etc.); con ácidos de Lewis (BF₃·Et₂O, TiCl₄/LiI, FeCl₃·6H₂O, etc.) y medios neutros (PPh₃/CBr₄, PhOP(O)Cl₂, etc.).^{31a,b} La utilización de ácido fórmico ha sido el único método que ha conducido a los resultados deseados. Sin embargo, en nuestro caso, el empleo de ácido fórmico al 95%, a 40 °C durante 20 horas, provoca la apertura del ciclo dando lugar al derivado del ácido glutámico **5** con un 70% de rendimiento. Incluso con ácido fórmico del 88%, a 35 °C y 1 hora de reacción, se obtiene exclusivamente un 65% del derivado del ácido glutámico, (figura 3.28).

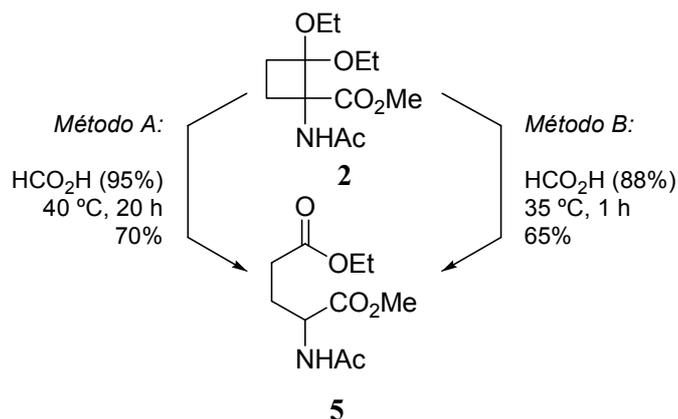


Figura 3.28

A pesar de la sencilla estructura de este compuesto, es la primera vez que se obtiene este derivado del ácido glutámico. Es un sólido blanco cuya estructura fue determinada por difracción de rayos X, como puede verse en la figura 3.29.

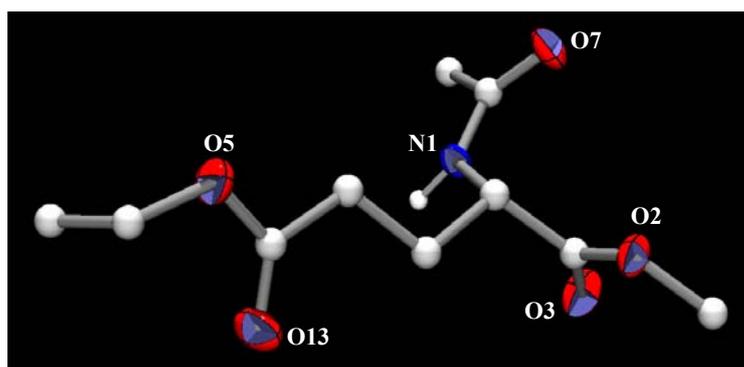


Figura 3.29 Representación del compuesto **5**

En lo que concierne a la hidrólisis con ácidos de Lewis, la utilización de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, ha dado muy buenos resultados en otros campos de la química sintética,

como son la reacción de Diels-Alder,³⁷ la acilación de Friedel-Crafts³⁸ o adiciones nucleófilas a aldiminas.³⁹ El escandio posee un comportamiento químico intermedio entre el aluminio y los lantánidos.⁴⁰ En nuestra situación, la hidrólisis con $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ⁴¹ no condujo a ningún compuesto mayoritario, pero se pudo detectar por espectrometría de masas y por ^1H RMN la presencia del derivado del ácido glutámico, con la amina libre, que aparece en la figura 3.30.

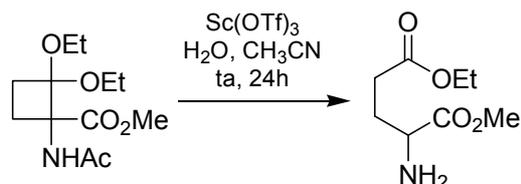


Figura 3.30

La hidrólisis básica con $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3:2) dio lugar a diferentes productos, en función de la cantidad de equivalentes de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ y la temperatura. Así, con 3 equivalentes de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ a temperatura ambiente durante 1 día, no hay reacción. En cambio, con 3 equivalentes, a reflujo durante 15 horas, se detecta un 12% de un derivado del ácido glutámico: el ácido 4-(etoxicarbonil)-2-acetamidobutanóico. Y en una situación intermedia, con 1 equivalente, a reflujo

³⁷ a) Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Araki, M.; Ishitani, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3755-3758.

b) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Nagayama, S. *Synthesis* **1995**, 1195-1202.

³⁸ Kawada, A.; Mitamura, S.; Kobayashi, S. *Synlett* **1994**, 545-546.

³⁹ Kobayashi, S.; Nagayama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10049-10053.

⁴⁰ a) *Advanced Inorganic Chemistry. 5ª Edición*. Eds: Cotton, F. A.; Wilkinson, G. John Wiley & Sons: New York. **1988**.

b) Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Nardi, M.; Procopio, A.; Tagarelli, A. *Synthesis* **2004**, 496-498.

⁴¹ Avenzoa, A.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J. M.; Zurbano, M. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8220-8225.

durante 6 horas, lo que se detectó fue una mezcla de dos de los derivados del glutámico mencionados anteriormente, (figura 3.31).

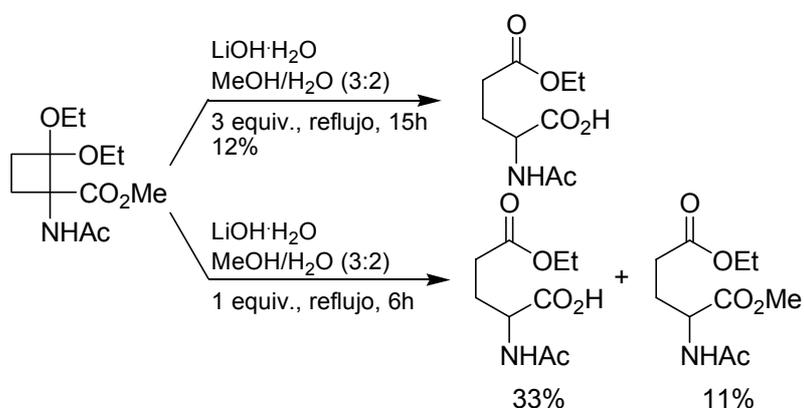


Figura 3.31

En resumen, tanto la hidrólisis ácida como la básica dieron lugar a productos derivados del ácido glutámico. La explicación al mecanismo es que el grupo éster, atractor de electrones, estabiliza el carbanión que da lugar a la reacción de retro-Dieckmann,^{42,43} obteniéndose de esta manera el derivado acíclico.

Para solucionar este inconveniente, la estrategia que se siguió fue la reducción del éster a alcohol. La mayoría de las reducciones de compuestos carbonílicos se lleva a cabo con reactivos que transfieren un hidruro unido a boro o aluminio. Inicialmente se eligió un agente reductor suave como el $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$, pero la reacción en EtOH/THF (3:2) durante 24 horas condujo a la recuperación del sustrato de partida. Se probó a continuación con LiBH_4 , algo más reactivo que el anterior

⁴² de L. Santos, M. R.; Barreiro, E. J.; Braz Filho, R.; Fraga, C. A. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5289-5295.

⁴³ Avenzoza, A.; Barriobero, J. I.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2889-2894.

debido a la mayor capacidad coordinante del Li^+ al oxígeno carbonílico del éster, comparado con el Ca^{+2} . Cuando se emplea LiBH_4 es conveniente llevar a cabo la reacción en Et_2O o THF, evitando los disolventes próticos, como EtOH, que producen la descomposición lenta del reactivo.^{44,45}

La reacción con una disolución comercial de LiBH_4 , o bien generado a partir de LiCl y NaBH_4 en Et_2O , condujo a la desaparición total del sustrato de partida al cabo de 7 horas de reacción, obteniendo el alcohol **6** con un 90% de rendimiento tras purificación por columna cromatográfica, (figura 3.32).

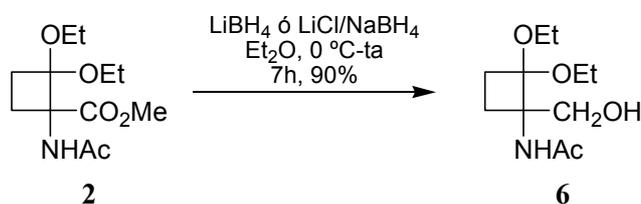


Figura 3.32

El alcohol **6** es un sólido blanco cuya estructura fue determinada por difracción de rayos X, como puede verse en la figura 3.33.

⁴⁴ *Handbook of Reagents for Organic Synthesis. Oxidizing and Reducing Agents*. Eds.: Burke, S. D.; Danheiser, R. L. Wiley: Chichester, **1999**.

⁴⁵ Brown, H. C.; Narasimhan, S.; Choi, Y. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4702-4708.

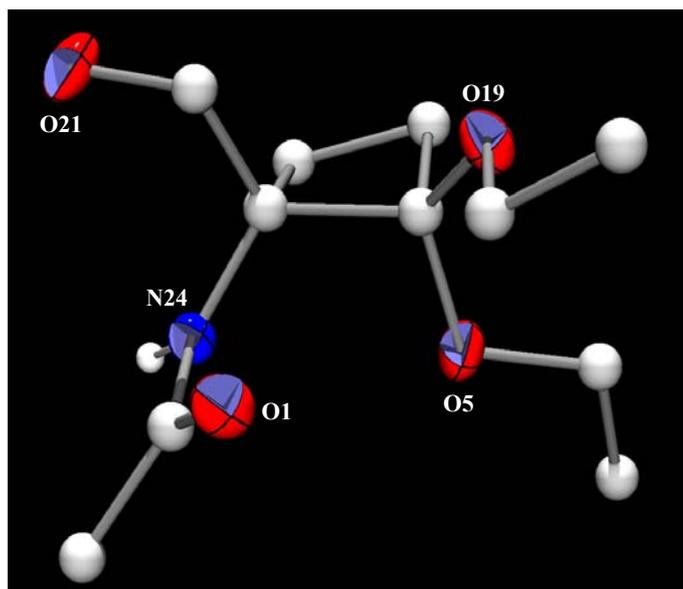


Figura 3.33 Representación del compuesto **6**

Una vez conseguido el alcohol **6**, se llevaron a cabo varios intentos infructuosos de protección del alcohol primario con diversos silil éteres⁴⁶ ($t\text{BuMe}_2\text{Si}$ ^{47,48,49} y $t\text{BuPh}_2\text{Si}$ ⁵⁰). Se logró la protección del alcohol primario con ambos silil éteres en presencia de imidazol, en CH_2Cl_2 , dando los derivados **7** y **9** con un 86% de rendimiento. Sin embargo, la hidrólisis ácida suave de estos compuestos dio lugar al producto **8** en el caso del primero y al producto requerido **10** para el segundo, aunque con un 35% de rendimiento en el mejor de los casos, (figura 3.34).

⁴⁶ *Protective Groups in Organic Synthesis*. 3^a Edición. Eds.: Green, T. W.; Wuts, P. G. M. Wiley: New York. **1999**.

⁴⁷ Stork, G.; Hudrlik, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4462-4464.

⁴⁸ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.

⁴⁹ a) Phathak, A. K.; Pathak, V.; Kulshrestha, M.; Kinnaird, D.; Suling, W. J.; Gurcha, S. S.; Besra, G. S.; Reynolds, R. C. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10239-10248.

b) Xu, Y.; Qian, L.; Pontsler, A. V.; McIntyre, T. M.; Prestwich, G. D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 43-49.

⁵⁰ *Protecting groups*. 2^a Edición. Ed.: Philip J. Kocienski. Thieme: New York. **2000**.

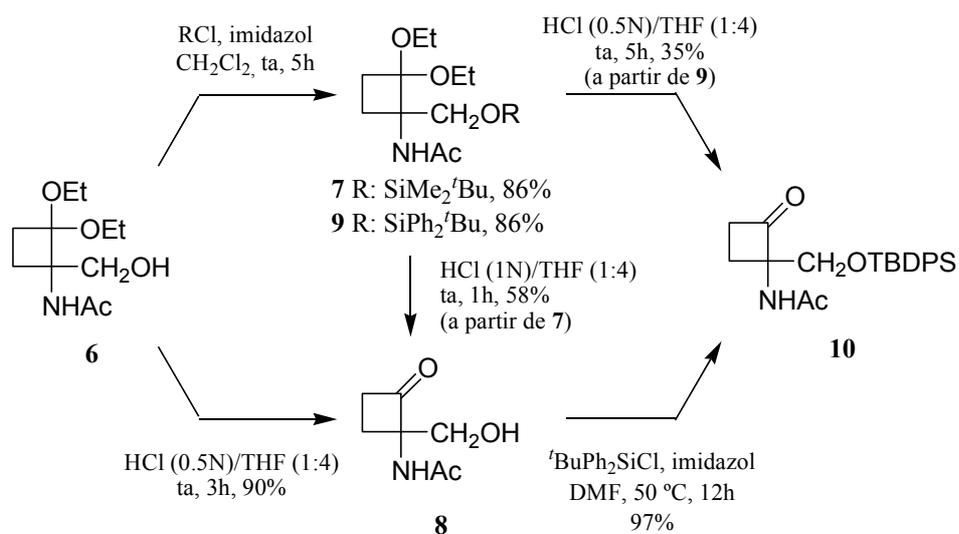


Figura 3.34

Consecuentemente, se procedió a invertir los pasos, de modo que primero se hidrolizó el dietilacetal obteniendo el compuesto **8**, y posteriormente se protegió el alcohol primario con $\text{t}^t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$, para dar el compuesto **10**.

De esta forma, la hidrólisis del dietilacetal con HCl (0.5N) en THF conduce a la obtención de un sólido blanco que es el compuesto **8** (figura 3.34) con un 90% de rendimiento. De este sólido pudimos obtener monocristales que estudiamos por difracción de rayos X, (figura 3.35).

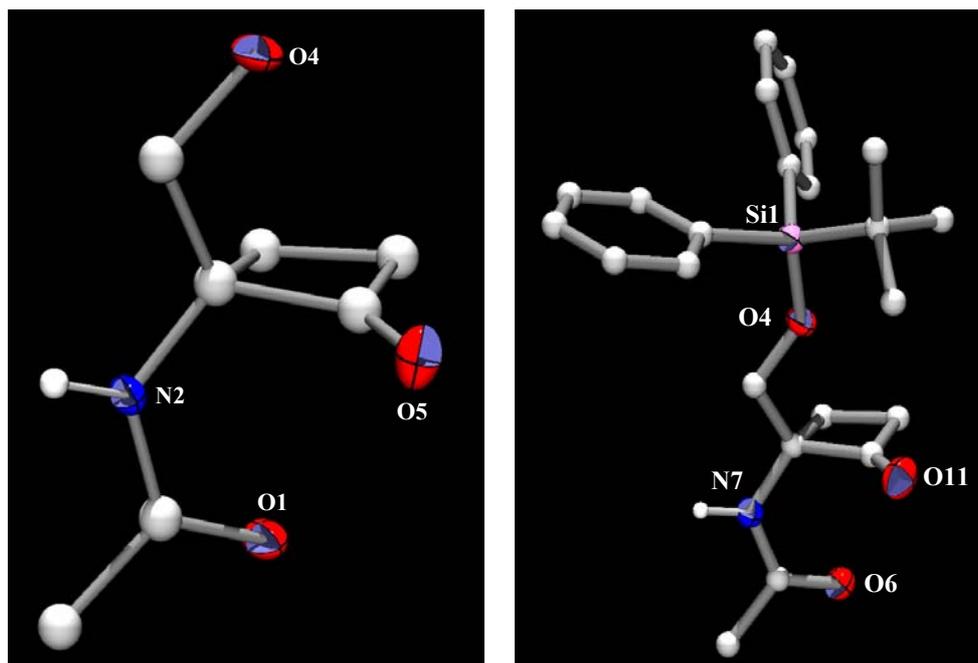


Figura 3.35 Representación de los compuestos **8** y **10**

La protección de este alcohol con $t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$, usando como base imidazol para atrapar el HCl generado, en CH_2Cl_2 como disolvente, proporcionó el compuesto protegido **10** con un 40% de rendimiento, en 20 horas a temperatura ambiente. El alcohol de partida presenta algunos problemas de solubilidad en CH_2Cl_2 , pero sustituyéndolo por DMF, conseguimos elevar el rendimiento hasta un 52%. Además, un ligero aumento en la temperatura de reacción incrementó notablemente este resultado. Así, a $40\text{ }^\circ\text{C}$, en 12 horas de reacción se consiguió un 63%, y con $50\text{ }^\circ\text{C}$ en el mismo tiempo se alcanzó el 97%, (figura 3.34).

El derivado **10** es también un sólido blanco, y su estructura pudo ser determinada por difracción de rayos X, como se ve en la figura 3.35.

El siguiente paso debe ser la reducción de la cetona para dar el alcohol. La mayor parte de los reactivos que transfieren un hidruro que está unido a boro o aluminio provocan un alto grado de selectividad y control estereoquímico.⁴ Dos de los reductores más sencillos son NaBH_4 y LiAlH_4 , que poseen la ventaja de ser más solubles en los disolventes orgánicos corrientes que hidruros más sencillos como LiH y NaH . En el caso del NaBH_4 (figura 3.36), la reducción del grupo carbonilo se lleva a cabo por la adición de un hidruro al carbono carbonílico y de un protón al oxígeno, el cual procede del disolvente, que generalmente es un alcohol. El alcoxiborohidruro que se produce puede atacar a tres carbonilos de cetona más, antes de que todos los hidruros del reactivo original se agoten.



Figura 3.36

Para reducir la cetona, se probó el más pequeño de los hidruros, el NaBH_4 , que en EtOH/THF (3:2), a 0°C , en media hora, condujo a la obtención del alcohol **11**, como un único estereoisómero, con un 91% de rendimiento, (figura 3.37).

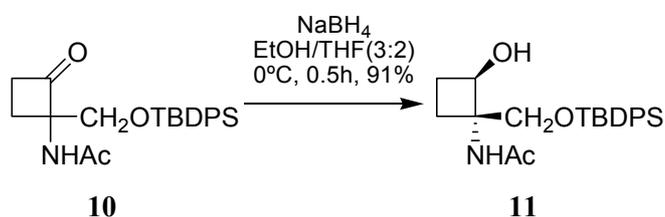


Figura 3.37

La irradiación en el protón de la amida produce un NOE de 0.9% en el protón en α al grupo OH, lo cual nos indica que estamos ante el alcohol que se encuentra en *cis* con el grupo sililoximetilo, (figura 3.38).

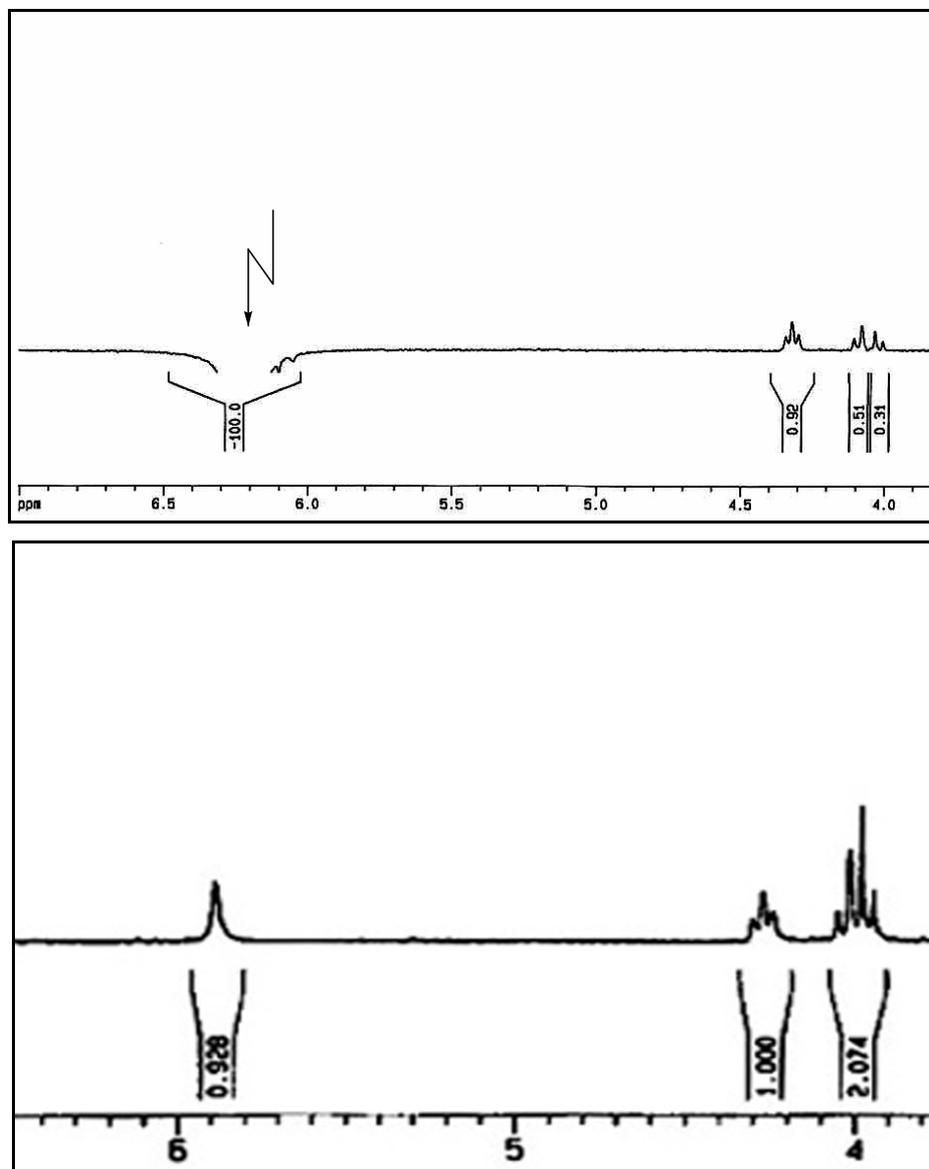


Figura 3.38

Este alcohol es un sólido blanco, y la estructura fue determinada sin lugar a dudas mediante difracción de rayos X, (figura 3.39).

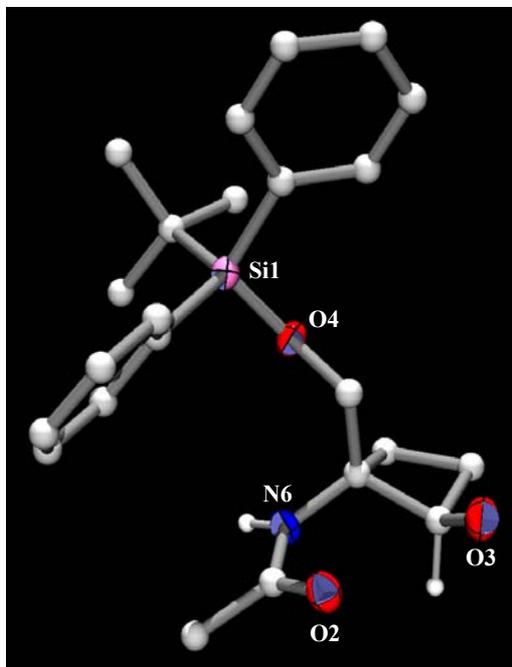


Figura 3.39 Representación del compuesto **11**.

Al hecho de haber obtenido un rendimiento excelente hay que sumarle la ventaja de ser totalmente estereoselectiva, incluso con el hidruro más pequeño de los posibles. Esta estereoselectividad está gobernada por factores espaciales, ya que si nos fijamos en la estructura de rayos X de la figura 3.35, la cetona **10** posee una de sus caras totalmente protegida por el grupo CH_2OTBDPS . Por lo tanto, el hidruro solamente puede acercarse por la cara contraria, dejando así el alcohol en *cis* con el grupo sililoximetilo, (figura 3.40).

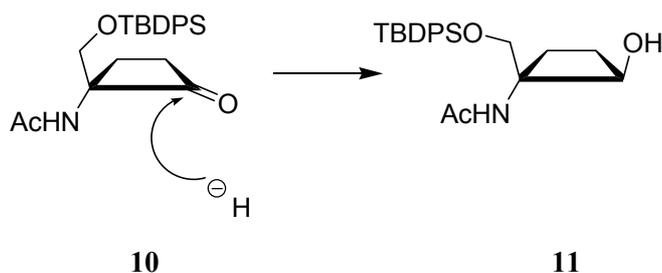


Figura 3.40

3.3.2. Obtención de $(1R^*,2R^*)$ - c_4 Ser(OBn)

Para poder desproteger el alcohol primario y oxidarlo hasta ácido carboxílico sin problemas, es necesario proteger previamente el alcohol secundario recién generado.

Uno de los grupos protectores de funciones hidroxilo más versátiles y utilizado en los derivados de serina cuando ésta se usa para generar péptidos es el grupo bencilo.⁴⁶ Se decidió probar uno de los procedimientos más usados para introducir dicho grupo, que emplea una base fuerte y bromuro de bencilo. La reacción S_N2 se llevó a cabo mediante ioduro de bencilo, generado *in situ* a partir de bromuro de bencilo y Bu_4NI , además de NaH que activa el grupo hidroxilo.⁵¹ Bajo estas condiciones se obtiene el compuesto buscado (**12**), pero también el derivado dibencilado (**13**). Este último procede de la desprotección del grupo sililo⁴⁶ seguida de bencilación del alcohol primario, (figura 3.41). Esta mezcla de productos se obtiene tanto si existe un exceso de 2 equivalentes del bromuro de bencilo, como si solo es de 1.1. Además, también se recupera alcohol de partida, (tabla 3.2).

⁵¹ a) Kanai, K.; Sakamoto, I.; Ogawa, S.; Suami, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1529-1531.

b) Yoo, S. J.; Kim, H. O.; Lim, Y.; Kim, J.; Jeong, L. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 215-226.

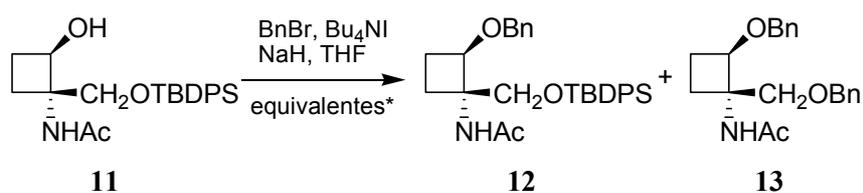


Figura 3.41

| *Equiv. BnBr | Equiv. Bu ₄ NI | Equiv. NaH | Rendimiento 12-13 |
|--------------|---------------------------|------------|-------------------|
| 2 | 0.5 | 2 | 9%-34% |
| 1.6 | 0.3 | 1.1 | 15%-20% |
| 1.2 | 0.3 | 1.1 | 16%-20% |

Tabla 3.2

Alternativamente, para evitar el empleo de un medio básico fuerte se utilizó como agente bencilante 2,2,2-tricloroacetimidato de bencilo (TCAB), en condiciones ácidas suaves. Esta acidez se consigue con cantidades catalíticas de ácido trifluorometanosulfónico (ácido triflico), que suele ser el catalizador más empleado. El TCAB ha sido utilizado en situaciones donde no pueden usarse condiciones drásticas.⁵² La reacción con TCAB y ácido triflico en Et₂O⁵³ condujo al producto buscado **12**, con un 40% de rendimiento, resultado considerablemente mejor que el obtenido por el método anterior, (figura 3.42). El mecanismo de esta reacción es el que aparece en la figura 3.43.

⁵² a) Barrett, A. G. M.; Pilipauskas, D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5170-5173.

b) Hong, C. Y.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7001-7006.

c) Takahashi, S.; Terayama, H.; Kuzuhara, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7565-7568.

⁵³ Paterson, I.; Yeung, K. S.; Watson, C.; Ward, R. A.; Wallace, P. A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11935-11954.

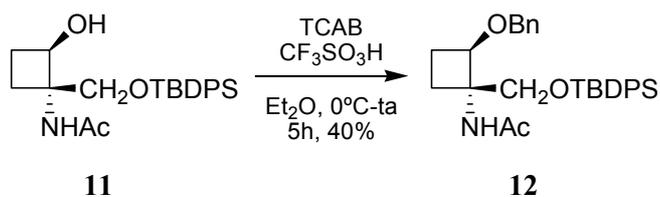


Figura 3.42

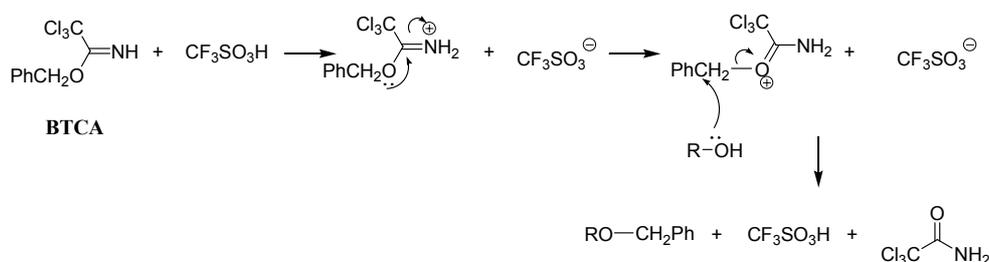


Figura 3.43

Aunque los rendimientos suelen ser moderados,⁵⁴ un 40% podría ser un rendimiento mejorable para esta reacción. Repetimos la reacción con CH_2Cl_2 un disolvente más polar que el Et_2O , pero en este caso, se obtuvo un 6% del producto buscado y se recuperó un 68% del alcohol de partida. La explicación radica en la reorganización del TCAB a *N*-benciltricloroacetamida, favorecida por la presencia del disolvente polar, que estabiliza las cargas que se generan, (figura 3.44).

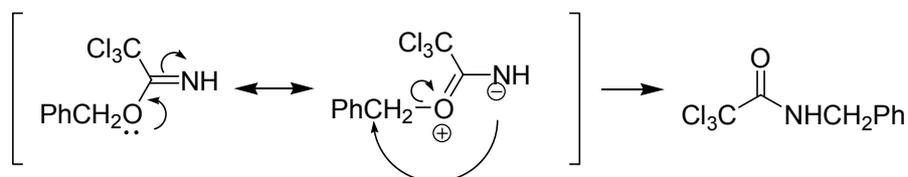


Figura 3.44

⁵⁴ *Handbook of Reagents for Organic Synthesis. Activating Agents and Protecting Groups.* Eds.: Pearson, A. J.; Roush, W. J. Wiley: Chichester, 1999.

Una vez protegido el alcohol secundario, la siguiente etapa es la desprotección del grupo sililo para tener el alcohol primario libre. La mayoría de los métodos de desprotección se basan en la afinidad del silicio por el flúor. El método más comúnmente utilizado es el que emplea fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF).^{55,56,57} La reacción del compuesto **12** disuelto en THF con 1.2 equivalentes de TBAF, a temperatura ambiente durante 4 horas, dio lugar al alcohol **14** con un rendimiento del 72%, como vemos en la figura 3.45.

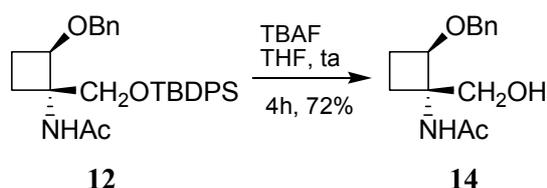


Figura 3.45

La oxidación del alcohol primario para obtener el ácido carboxílico se llevó a cabo con el reactivo de Jones.⁵⁸ A 0 °C, en 2 horas, se obtiene el ácido **15** con un 70% de rendimiento. Este ácido es un análogo ciclobutánico de serina, con el alcohol protegido como bencil éter, en *cis* con el ácido carboxílico, y la amina protegida como acetamida. De esta forma conseguimos el primer objetivo que nos habíamos propuesto. Para purificar este ácido, se llevó a cabo la esterificación del mismo con CH₂N₂.⁵⁹ Después de columna cromatográfica, obtenemos el

⁵⁵ Furuta H.; Takase, T.; Hayashi, H.; Noyori, R.; Mori, Y. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9767-9777.

⁵⁶ Chakraborty, T. K.; Reddy, V. R.; Reddy, T. J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8613-8622.

⁵⁷ Ino, A.; Murabayashi, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1897-1902.

⁵⁸ a) Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc.* **1946**, 39-45.

b) Bowers, A.; Halsall, T. G.; Jones, E. R. H.; Lemin, A. J. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2548-2560.

⁵⁹ *Synthetic Reagents*, vol. 2. Ed: Pizy. Wiley: New York, **1974**.

(1*R**,2*R**)-Ac- c_4 Ser(OBn)-OMe con un rendimiento del 95% desde el ácido, (figura 3.46). El rendimiento global de la síntesis, desde el AAM es de un 9%.

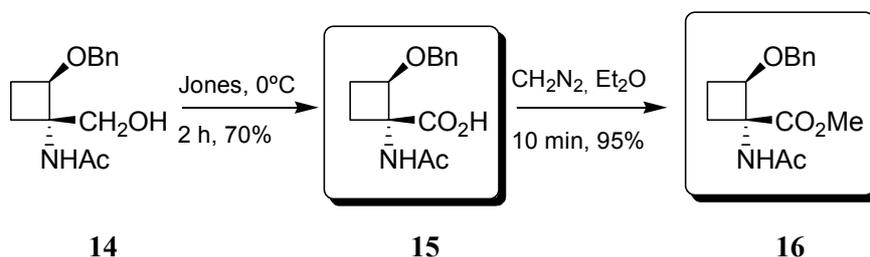


Figura 3.46

3.3.3. Obtención de (1*R**,2*R**)- c_4 Ser(OAc)

Con el fin de incrementar el rendimiento en la etapa de protección del alcohol secundario, se eligieron otros dos grupos protectores para dicho alcohol. El primero de ellos, fue el grupo acetilo. La reacción con Ac_2O en piridina a temperatura ambiente⁵⁴ es uno de los métodos más comunes utilizados en la bibliografía para este fin, pero suele ser ineficaz para acetilar alcoholes terciarios o bastante impedidos. Como nuestro alcohol está bastante impedido por la presencia del grupo sililo, se ensayó una variante de esta reacción que utiliza además DMAP como catalizador.^{60,61} El uso de esta base incrementa la velocidad de reacción en un factor de 10000. Así, la reacción del alcohol **11** con Ac_2O y DMAP, en piridina a

⁶⁰ a) Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4413-4414.

b) Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4560-4567.

⁶¹ a) Liao, W.; Piskorz, C. F.; Locke, R. D.; Matta, K. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 793-795.

b) Li, Y.; Hu, Y.; Xie, Z.; Chen, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2355-2360.

temperatura ambiente, conduce a la obtención en 5 horas del derivado protegido **17** con un 96% de rendimiento, (figura 3.47).

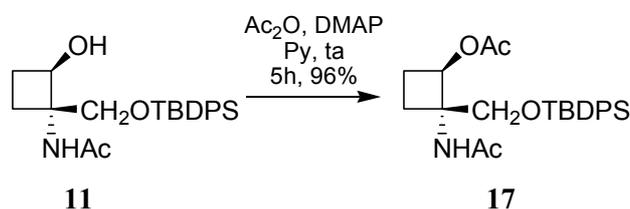


Figura 3.47

Para obtener el alcohol primario por desprotección del grupo sililo se emplearon las mismas condiciones que para el derivado protegido con bencilo. La reacción con TBAF en THF a temperatura ambiente proporciona en 15 min la mezcla de productos que vemos en la figura 3.48 y la tabla 3.3. Además del producto buscado (**21**), se obtiene el derivado triacetilado (**19**) y el producto en el que el alcohol desprotegido es el secundario, y además el primario está protegido como acetilo (**20**). Estos productos se generan por una migración del grupo acetilo del alcohol secundario. Disminuyendo la temperatura, a 0 °C en 1 hora, se consigue un ligero aumento en el rendimiento del producto buscado, pero detectamos además otro producto (**18**), fruto del intercambio de grupos protectores en los alcoholes de la molécula.

A pesar de que TBAF es el reactivo más común de desprotección de grupos sililos, la elevada basicidad del anión fluoruro, especialmente en condiciones anhidras, es la responsable, por ejemplo, de migraciones de grupos bencilo o acetilo presentes en la molécula.^{62,63} En nuestro caso, el acetilo y el sililo se

⁶² a) Clark, J. H. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 429-452.

b) Hayami, J. I.; Ono, N.; Kaji, A. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1385-1386.

⁶³ Ranu, B. C.; Jana, U.; Majee, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1985-1988.

encuentran especialmente cerca, así que resulta muy fácil el intercambio entre ellos.

Para intentar paliar este problema se buscaron otros métodos en la literatura que permitieran la desprotección sin que el grupo acetilo se viera afectado. La alternativa a la utilización de fluoruros, es la hidrólisis ácida. Se probó el método que usa HCl al 3% en MeOH,^{46,64,65} a temperatura ambiente, que ha sido utilizado en ocasiones en las que un grupo benzoilo está presente, para evitar la migración.⁶⁶ Sin embargo, estas condiciones resultaron ser demasiado drásticas, y se obtuvo un 46% del diol **22**, acompañado de trazas del producto buscado (**21**) y de otro de los derivados (**20**).

Una alternativa más suave al empleo de HCl en la hidrólisis ácida es la generación del mismo a partir de cantidades catalíticas de cloruro de acetilo en MeOH.⁶⁷ Esta metodología también ha sido utilizada en presencia de grupos acetilo. El cloruro de acetilo reacciona con el MeOH, generando HCl seco, que reacciona con el silil éter para dar el alcohol. Una vez más, el resultado no fue el esperado y simplemente obtuvimos trazas de los productos **20**, **21** y **22**.

Otra de las estrategias utilizadas para la desprotección de grupos *terc*-butildifenilsilil en presencia de grupos susceptibles de migración consiste en el tratamiento del silil éter con una disolución de bromo en MeOH a reflujo.⁶⁸ La reacción con una disolución al 0.4% produjo un 23% del alcohol **21**, pero también

⁶⁴ Wood, W. W.; Rashid, A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1933-1936.

⁶⁵ Cunico, R. F.; Bedell, L. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4797-4798.

⁶⁶ Nashed, E. M.; Glaudemans, C. P. J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5255-5260.

⁶⁷ Khan, A. T.; Mondal, E. *Synlett* **2003**, 694-698.

⁶⁸ Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Thomassigny, C. *Synlett* **2001**, 1146-1148.

se obtuvieron cantidades considerables del producto con el alcohol secundario libre (**20**) y del diol (**22**).

La última desprotección que se llevó a cabo fue el empleo de un 0.5% de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ junto con 5 equivalentes de H_2O en acetonitrilo.⁶⁹ Tampoco obtuvimos un resultado satisfactorio y solo detectamos trazas de los alcoholes **20** y **21**.

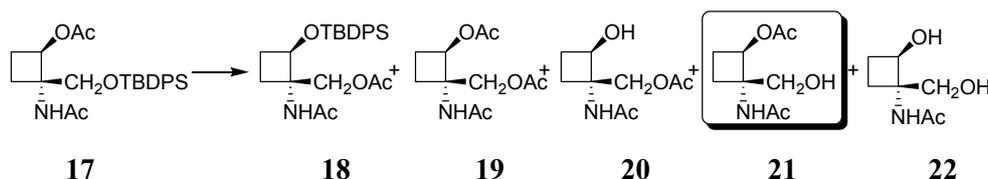


Figura 3.48

| Condiciones | Rdto.18 | Rdto. 19 | Rdto. 20 | Rdto. 21 | Rdto. 22 |
|--|---------|----------|----------|----------|----------|
| TBAF, THF, 0 °C, 1 h | 4% | 4% | 25% | 30% | ----- |
| TBAF, THF, ta, 15 min | ----- | 42% | 24% | 28% | ----- |
| HCl (3%), MeOH, ta, 3 h | ----- | ----- | 2% | 2% | 46% |
| AcCl, MeOH, 0 °C-ta, 1d | ----- | ----- | 3% | 4% | 3% |
| Br ₂ , MeOH, reflujo, 1h | ----- | ----- | 13% | 23% | 14% |
| Sc(OTf) ₃ , H ₂ O, CH ₃ CN, ta, 1d | ----- | ----- | 2% | 3% | ----- |

Tabla 3.3

⁶⁹ Oriyama, T.; Kobayashi, Y.; Noda, K. *Synlett* **1998**, 1047-1048.

A la vista de todos estos resultados, la desprotección con TBAF sigue siendo la más conveniente en nuestro caso. Una vez desprotegido el alcohol primario, se procedió de forma similar al caso del bencilo, oxidando dicho alcohol a ácido carboxílico con el reactivo de Jones, en 1 hora a 0 °C, (figura 3.49). Esta oxidación tiene lugar con un 72% de rendimiento, obteniéndose el ácido **23**. A continuación, para purificar el ácido carboxílico **23**, se esterificó con CH₂N₂ y se obtuvo tras columna cromatográfica un 93% del (1*R**,2*R**)-Ac-c₄Ser(OAc)-OMe (**24**).

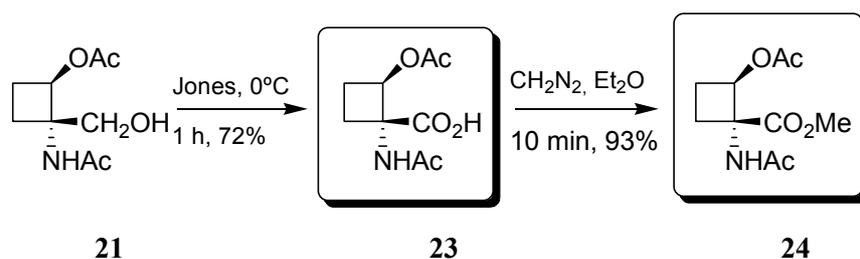


Figura 3.49

El rendimiento global de la síntesis, desde el AAM es también de un 9%, como en el caso del bencilo, ya que aunque se ha incrementado notablemente el rendimiento en la etapa de protección del alcohol secundario, la etapa de desprotección del alcohol primario ha hecho que el rendimiento descienda bruscamente.

3.3.4. Obtención de (1R*,2R*)-c₄Ser(OMOM)

Con el propósito de intentar mejorar tal rendimiento se ensayó otro grupo protector, así, la protección con MOMCl^{70,71} del alcohol secundario fue el último intento que se llevó a cabo. La protección con 3 equivalentes de MOMCl y 1.1 de ⁱPr₂EtN en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 1 día, condujo a la obtención del derivado **25** de la figura 3.50 con un 12% de rendimiento.

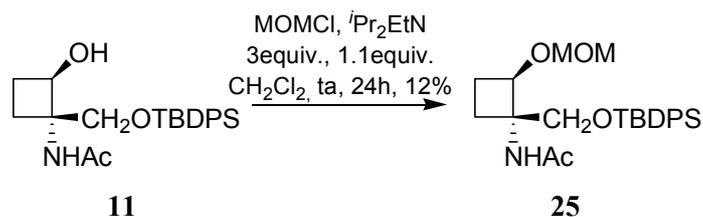


Figura 3.50

Afortunadamente, la utilización de unas condiciones más drásticas, como son 10 equivalentes de MOMCl y 12 equivalentes de ⁱPr₂EtN,⁷² en ausencia de disolvente, dio lugar en 11 horas a un 60% del compuesto **25**, aunque acompañado curiosamente de un 30% del derivado **26**, en el que el MOM ha entrado también en el nitrógeno de la amida, (figura 3.51).

⁷⁰ Linderman, R. J.; Jaber, M.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6499-6500.

⁷¹ Hatakeyama, S.; Matsumoto, H.; Fukuyama, H.; Mukugi, Y.; Irie, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2275-2279.

⁷² Hobley, G.; Stuttle, K.; Wills, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4739-4748.

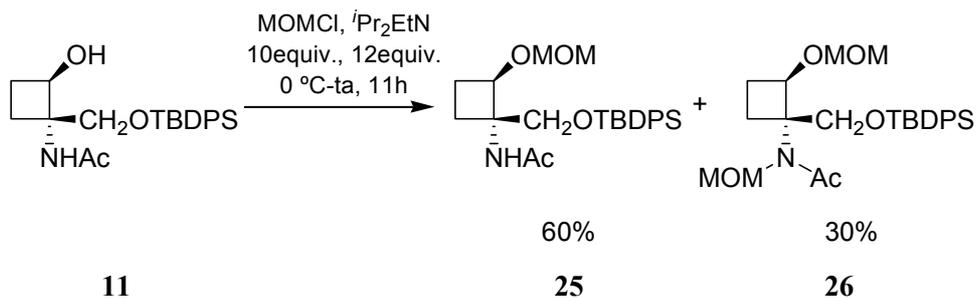


Figura 3.51

Este hecho pone de manifiesto una vez más que el grupo sililo ocasiona un gran impedimento espacial, que tiene como consecuencia que para llevar a cabo la protección del alcohol situado en *cis* con dicho grupo, sean necesarias unas condiciones suficientemente drásticas. Además, si existe otro grupo susceptible de ser protegido, estas condiciones facilitarán su protección, aunque sea menos reactivo.

A continuación se realizó la desprotección del alcohol primario con TBAF en THF, que en 2 horas proporcionó el alcohol **27** con un 60% de rendimiento. La reacción con el oxidante de Jones nos deja el ácido carboxílico **28** con un 80%, y mediante la esterificación con CH_2N_2 , se llega al (1*R**,2*R**)-Ac-c₄Ser(OMOM)-OMe (**29**) con un 73% de rendimiento, (figura 3.52). El rendimiento global desde el AAM es de un 10%, similar a los obtenidos anteriormente.

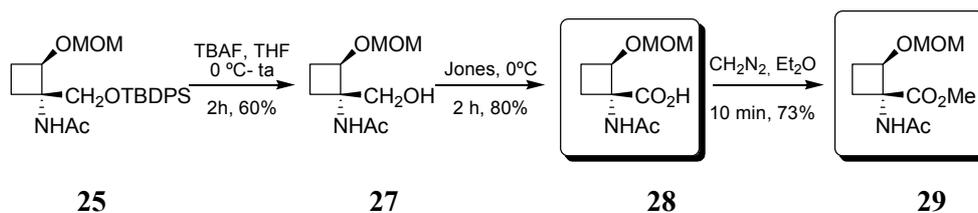


Figura 3.52

El compuesto **29** es un sólido blanco, del que se obtuvieron monocristales y se llevó a cabo su análisis por difracción de rayos X. La estructura aparece en la figura 3.53. También podemos ver el espectro ^1H RMN en la figura 3.54.

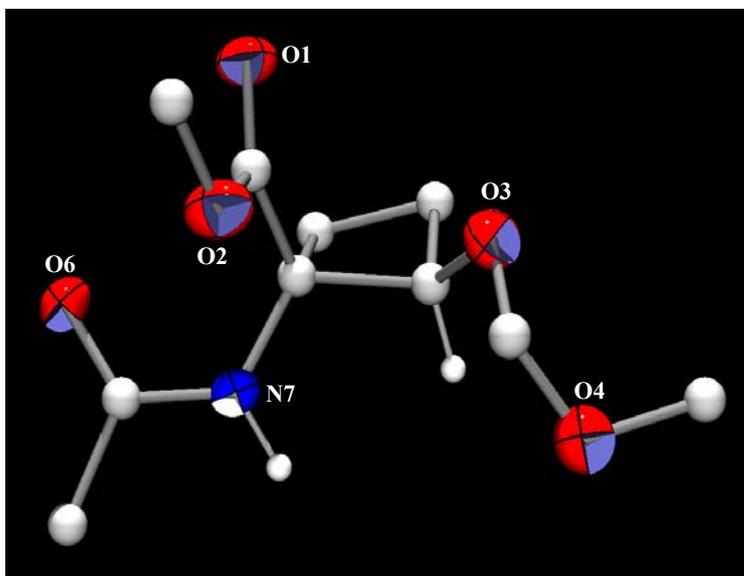


Figura 3.53 Representación del compuesto **29**

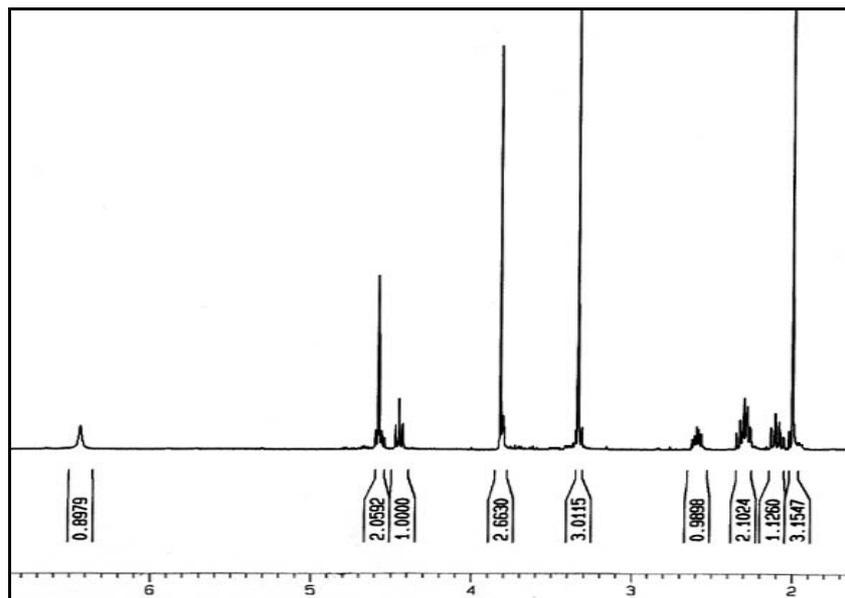


Figura 3.54

En resumen, partiendo de AAM (**1**), se ha realizado la síntesis de varios (1*R**,2*R**)-ciclobutan- α -aminoácidos análogos de serina [(1*R**,2*R**)- c_4 Ser] protegidos adecuadamente, y en los cuales el grupo hidroxilo protegido (OR') se encuentra en *cis* con el ácido carboxílico. El rendimiento global desde el alqueno **1**, está comprendido entre un 9 y un 10% dependiendo del sustituyente empleado para la protección del alcohol secundario, (figura 3.55).

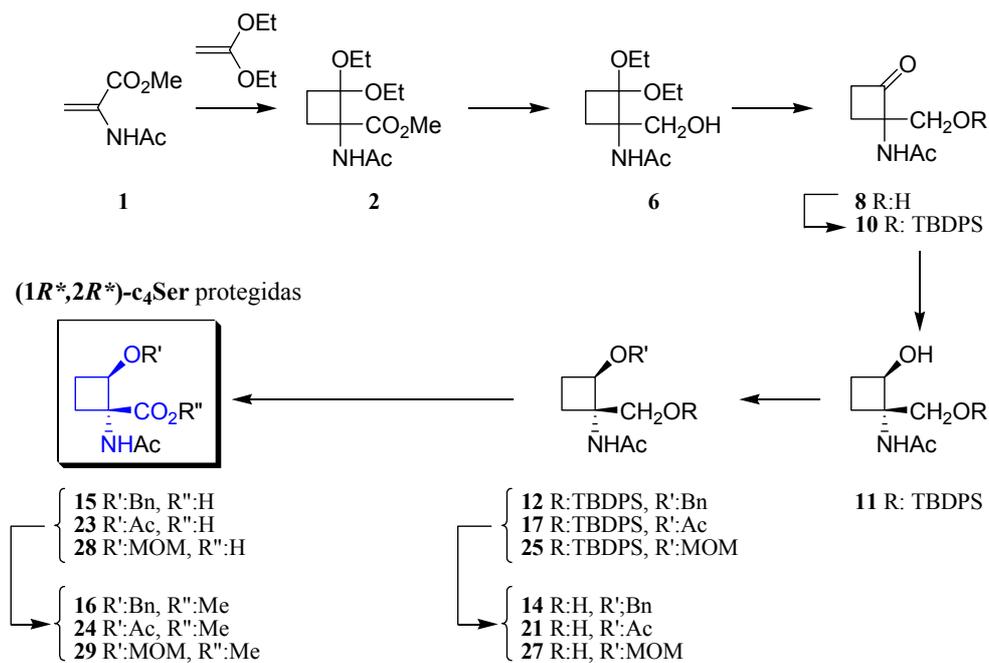


Figura 3.55

3.4. Obtención de (1*R**,2*S**)-c₄Ser protegidas

Una vez conseguida la síntesis de varios (1*R**,2*R**)-ciclobutan- α -aminoácidos análogos de serina [(1*R**,2*R**)-c₄Ser] protegidos, se abordó la síntesis del otro estereoisómero: el que presenta el grupo hidroxilo protegido (OR) en *trans* con el ácido carboxílico [(1*R**,2*S**)-c₄Ser], también análogo de serina. Para ello, se utilizó como material de partida el compuesto **11**, y la estrategia a seguir será una inversión del alcohol secundario (figura 3.56), para llegar a la molécula objetivo.

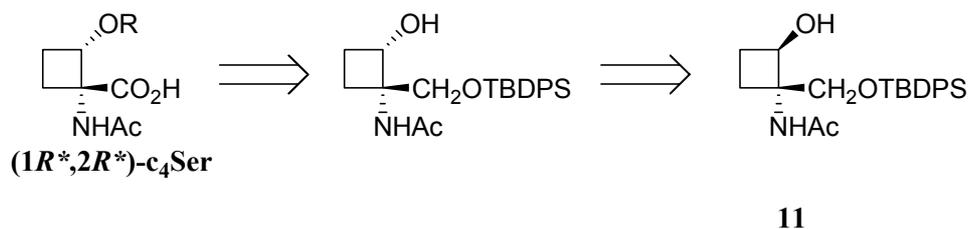


Figura 3.56

3.4.1. Inversión del alcohol secundario

La inversión de un alcohol secundario mediante una reacción S_N2 es un procedimiento de gran interés sintético. La reacción de Mitsunobu,⁷³ descrita por primera vez en 1967, ha sido utilizada con éxito en multitud de ocasiones,⁷⁴ aunque su empleo en el caso de alcoholes impedidos no ha dado buenos resultados.⁷⁵ Con estos antecedentes, los de nuestro grupo de investigación,^{32,76} y teniendo en cuenta que el alcohol secundario que nos ocupa está bastante impedido por la presencia

⁷³ Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380-2382.

⁷⁴ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.

⁷⁵ Martin, S. F.; Dodge, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3017-3020, y referencias aquí citadas.

⁷⁶ Tesis doctoral de J. I. Barriobero Neila, Universidad de La Rioja, **2003**.

del grupo sililo, se optó por la estrategia que emplea la sustitución nucleófila del grupo hidroxilo activado como un buen grupo saliente. Se han descrito, por ejemplo, los ataques de nucleófilos oxigenados a mesilatos.⁷⁷ Así, existe un método para la inversión de mesilatos usando *p*-nitrobenzoato de cesio, generado *in situ* a partir de ácido benzoico y CsF como base.⁷⁸

Con estos antecedentes, se procedió a la conversión del alcohol del compuesto **11** en buen grupo saliente formando el derivado mesilado (figura 3.57), para después probar la sustitución tipo S_N2 con *p*-nitrobenzoato de cesio como nucleófilo oxigenado. De esta forma, se trató el alcohol **11** con cloruro de mesilo en presencia de ^tPr₂EtN, obteniéndose el mesilato **30** con un 95% de rendimiento.

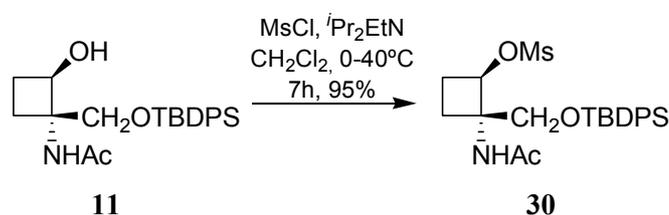


Figura 3.57

A continuación, para realizar la S_N2 se usó como nucleófilo benzoato de amonio, en DMF, a 130 °C.⁷⁹ Se obtuvo un crudo de reacción en el que se podían apreciar dos productos. Tras purificación por columna cromatográfica, solo se pudo aislar uno de ellos, el alcohol invertido **31**, pero con un bajo rendimiento. Tras repetir la reacción en varias ocasiones, comprobamos que la relación entre los dos productos obtenidos variaba según el tiempo de reacción. Finalmente, gracias a los

⁷⁷ a) Torisawa, Y.; Okabe, H.; Ikegami, S. *Chem. Lett.* **1984**, 1555-1556.

b) Lerchen, H.G.; Kunz, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5257-5260.

⁷⁸ a) Sato, T.; Otera, J. *Synlett* **1995**, 336-338.

b) Sato, T.; Otera, J. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2627-2629.

⁷⁹ Leroy, B.; Marko, I. E. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8744-8752.

espectros de RMN y a la espectrometría de masas, averiguamos que el otro producto obtenido era la oxazolina **32** que aparece en la figura 3.58.

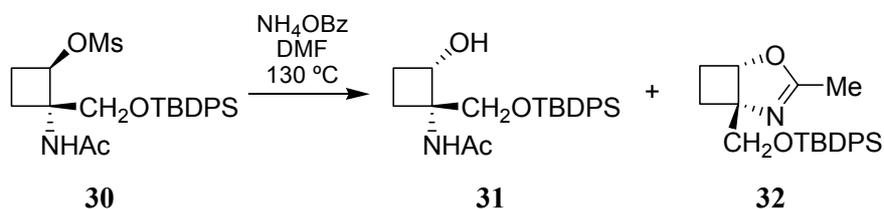


Figura 3.58

Esta oxazolina se genera por ataque nucleófilo del oxígeno del grupo carbonilo de la acetamida al carbono que soporta el OMs, mediante una sustitución nucleófila intramolecular. Por lo tanto, el benzoato no juega el papel de nucleófilo en la reacción; de modo que si la llevamos a cabo en presencia de una base común como Et_3N , hemos de obtener la oxazolina, igualmente. En efecto, la reacción llevada a cabo con Et_3N , en DMF a $130\text{ }^\circ\text{C}$ durante 7 horas, conduce cuantitativamente a la obtención de la oxazolina **32**, (figura 3.59).

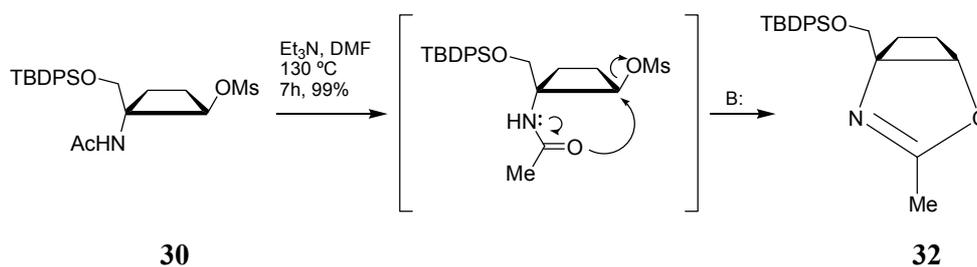


Figura 3.59

Esta oxazolina es bastante inestable y fue imposible su purificación. Para llevar a cabo su apertura, tanto la utilización de un medio ligeramente ácido como es el tratamiento con gel de sílice, como la hidrólisis con HCl (0.005N) en THF

resultaron infructuosas. En cambio el empleo de HCl (0.1N) en THF (1:4) dio lugar en 3 horas al compuesto **33** con un 98% de rendimiento. Este compuesto presenta el grupo amina libre, mientras que el alcohol secundario está acetilado, (figura 3.60).

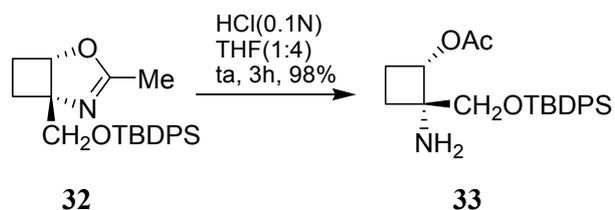


Figura 3.60

En la apertura del anillo de oxazolina inicialmente se produce la protonación del átomo de nitrógeno, pero la presencia de la insaturación hace que existan dos posibilidades de apertura, según si el grupo acetilo queda unido al átomo de oxígeno o al de nitrógeno, dejando el grupo amina o hidroxilo libres, respectivamente, (figura 3.61). En nuestro caso se produce exclusivamente la apertura que deja la amina libre y el alcohol secundario acetilado.

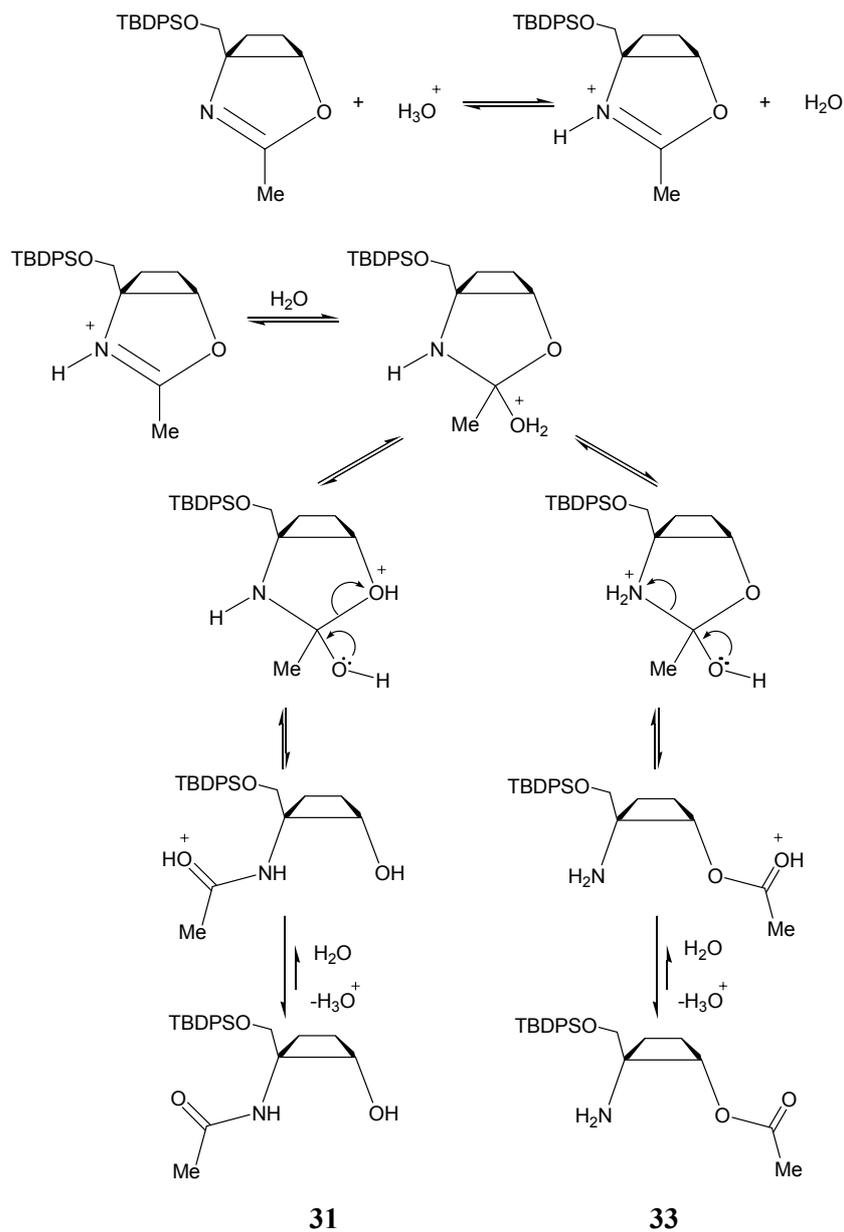


Figura 3.61

La inestabilidad del compuesto **33** tampoco permitió su purificación. Los intentos llevados a cabo para su purificación por columna cromatográfica, dieron

como resultado la obtención de alrededor de un 5% del compuesto que presenta el alcohol libre y la amina acetilada, pero no la recuperación del compuesto con la amina libre. Este resultado pone de manifiesto que la ligera acidez del gel de sílice desplaza el equilibrio hacia el compuesto que presenta el grupo hidroxilo libre y la amina protegida (**31**), que debe ser el termodinámicamente más estable. De hecho, el tratamiento de la amina **33** disuelta en CH_2Cl_2 , con gel de sílice, durante 1 día, proporciona el alcohol **31**. Este compuesto sí es estable, y tras purificación por columna cromatográfica obtenemos un 76% del mismo en forma de sólido blanco, (figura 3.62).

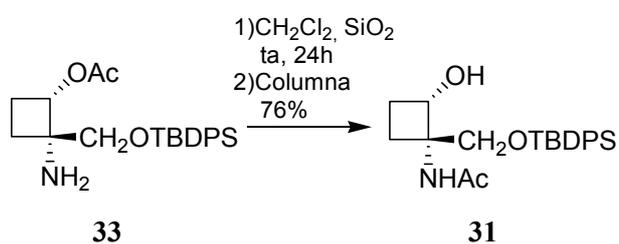


Figura 3.62

La estructura fue determinada sin lugar a dudas gracias al análisis por difracción de rayos X, (figura 3.63).

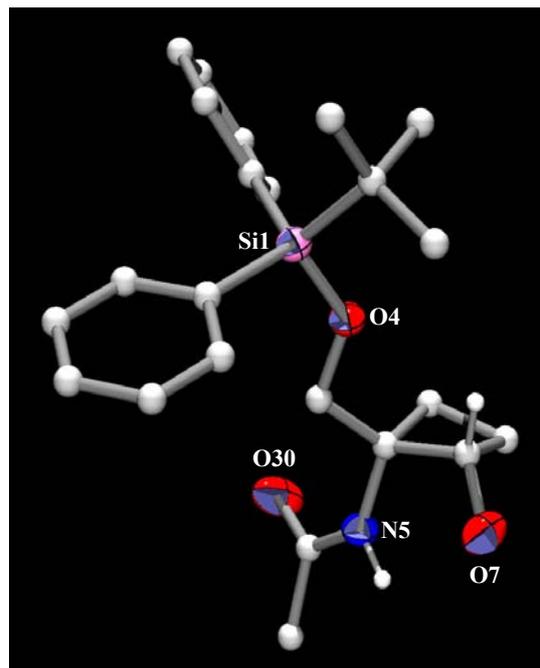


Figura 3.63 Representación del compuesto 31

Se ha conseguido por lo tanto la inversión del alcohol secundario del compuesto **11**, en cuatro etapas con un 72% de rendimiento global, (figura 3.64).

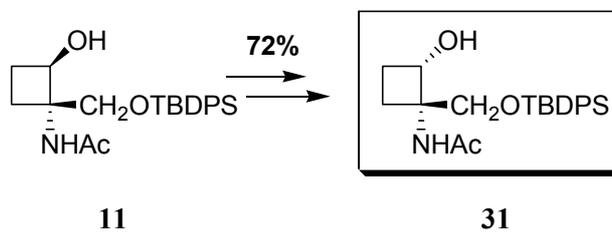


Figura 3.64

3.4.2. Obtención de (1R*,2S*)-c₄Ser(OMOM)

Para llegar al análogo de serina, las transformaciones que debemos realizar son idénticas a las que se llevaron a cabo en el caso de los isómeros (1R*,2R*): protección del alcohol secundario, desprotección del alcohol primario y oxidación del mismo.

La protección con Ac₂O en las condiciones utilizadas previamente, condujo al producto acetilado **34** con un 50% de rendimiento. En este caso, el grupo OAc y el sililo están en *trans*, así que cabe la posibilidad de que al desproteger el grupo sililo no se produzca transacetilación. Sin embargo, se llevó a cabo la reacción con TBAF en THF a 0 °C, y siguiéndola por TLC se pudo comprobar la presencia de varios productos, (figura 3.65).

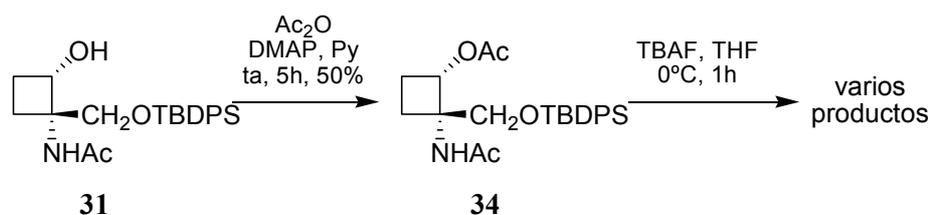


Figura 3.65

Descartamos este camino y optamos por el grupo protector que mejor había funcionado anteriormente. La protección con tres equivalentes de MOMCl, en presencia de 1.1 equivalentes de ⁱPr₂EtN, en CH₂Cl₂, permite detectar el derivado protegido; mientras que el empleo de 10 equivalentes de MOMCl y 12 equivalentes de ⁱPr₂EtN conduce a la obtención de un 82% del derivado protegido **35**, (figura 3.66). El rendimiento obtenido es considerablemente superior al obtenido en la protección del alcohol **11**, debido a la presencia del grupo sililo, que en este último

dificulta la protección por estar en la misma cara del ciclobutano que el alcohol secundario.

Seguidamente, la desprotección del alcohol primario con TBAF para dar el alcohol **36** y la oxidación con el reactivo de Jones condujo a la obtención del ácido carboxílico **37**, que mediante la esterificación con CH₂N₂, da lugar al (1*R**,2*S**)-Ac-c₄Ser(OMOM)-OMe (**38**).

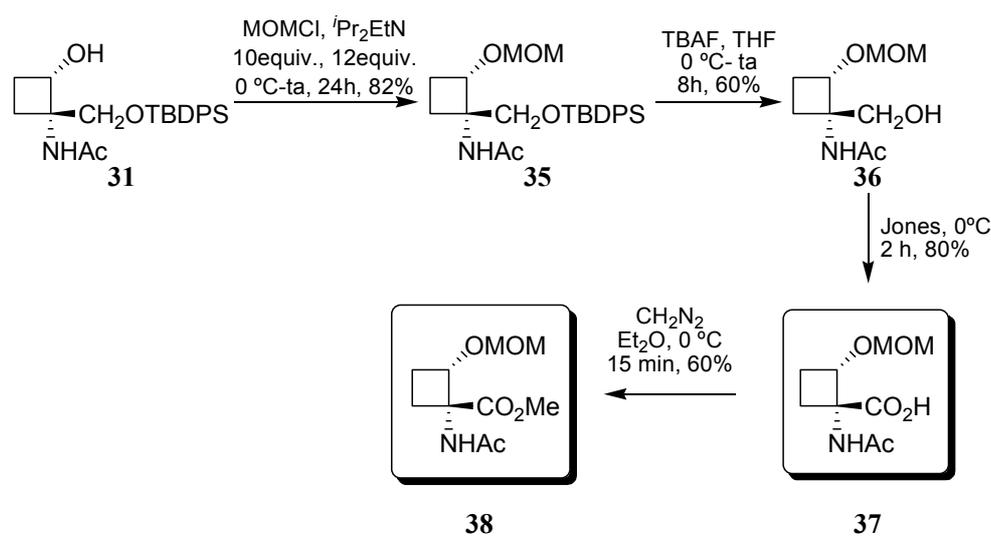


Figura 3.66

El compuesto **38** es un sólido blanco del que también se obtuvieron monocristales y se realizó el análisis por difracción de rayos X, como se puede apreciar en la figura 3.67. El espectro de ¹H RMN es el que aparece en la figura 3.68. El rendimiento global en la síntesis de este análogo de serina desde AAM es de un 8%.

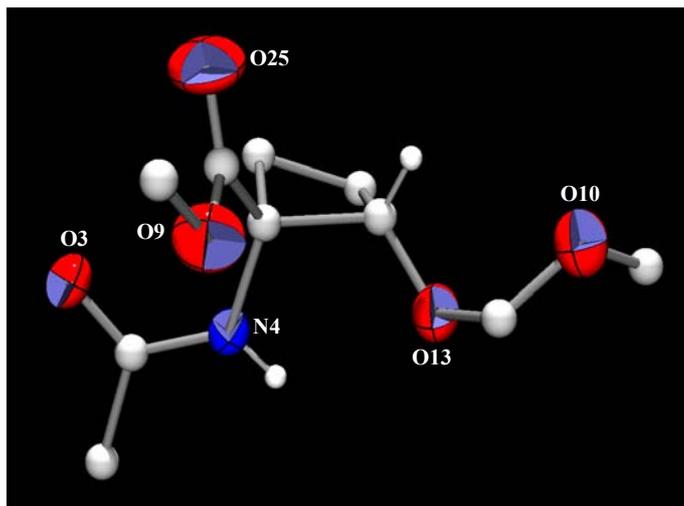


Figura 3.67 Representación del compuesto 38

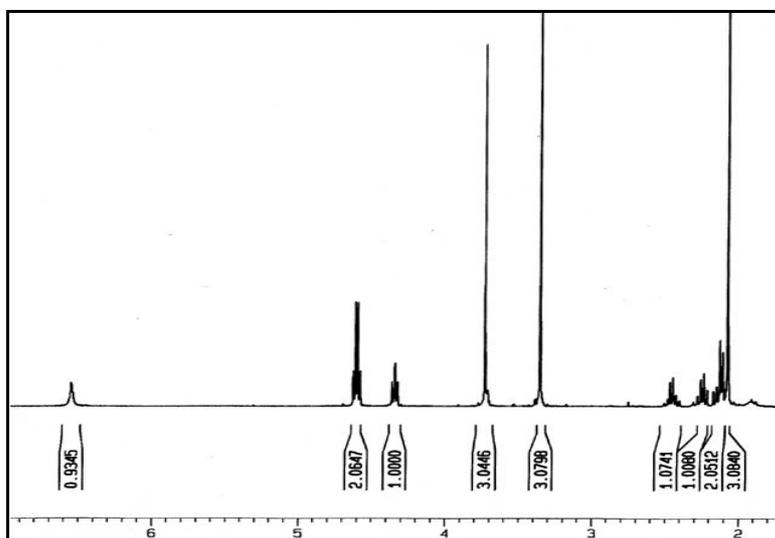


Figura 3.68

3.5. Consideraciones mecánísticas acerca de la reacción [2+2] en ausencia de ácidos de Lewis

Con el fin de arrojar algo de luz acerca del mecanismo de la reacción de cicloadición [2+2] en ausencia de ácidos de Lewis, se llevó a cabo un estudio teórico de la misma, entre AAM y 1,1-dimetoxietileno (DME).⁸⁰

Antes que nada, hay que puntualizar que el camino analizado es solamente una de las posibles reacciones que pueden tener lugar entre este tipo de reactivos. Podrían producirse procesos de homo o heteropolimerización, adiciones fotoquímicas, así como otras reacciones inducidas por la luz, además de la ya comentada reacción de cicloadición [2+2]. Además se ha demostrado a lo largo de este capítulo que las condiciones experimentales empleadas (exceso de olefina dadora, disolvente, temperatura, etc.) son bastante estrictas y esto es debido a que un gran número de reacciones compiten entre sí y cualquiera de ellas hace que los reactivos desaparezcan y no todas de la manera deseada.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se intentó crear un modelo que explicara el camino de reacción que conduce al ciclobutano buscado, a partir de los reactivos utilizados. Una duda a resolver es si se trata de un proceso concertado o por pasos. En este sentido, hay que recordar que las cicloadiciones térmicas [2+2] están “prohibidas” por las reglas de Woodward-Hoffmann, y que la reacción optimizada en este capítulo tiene lugar en ausencia de luz ultravioleta o cualquier otro tipo de activación fotoquímica. Consecuentemente, si nuestro proceso está “permitido” térmicamente, ya que a partir de dos alquenos se obtiene un ciclobutano, lo lógico es pensar en una cicloadición no concertada, que tiene lugar

⁸⁰ Se empleó DME en lugar de DEE a la hora de realizar los cálculos con el fin de simplificarlos.

en dos pasos, a saber, una adición de tipo Michael seguida de una reacción de Claisen intramolecular (Dieckmann), (figura 3.69). Además, a la vista de los antecedentes en donde olefinas dadoras del tipo DEE, altamente reactivas, reaccionan exclusivamente a través de intermedios iónicos (por ejemplo, acrilato de metilo y DEE)⁶ y teniendo en cuenta los hechos experimentales, se decidió, en un primer estudio, descartar la vía radicalaria y centrarnos en el camino de reacción iónico.

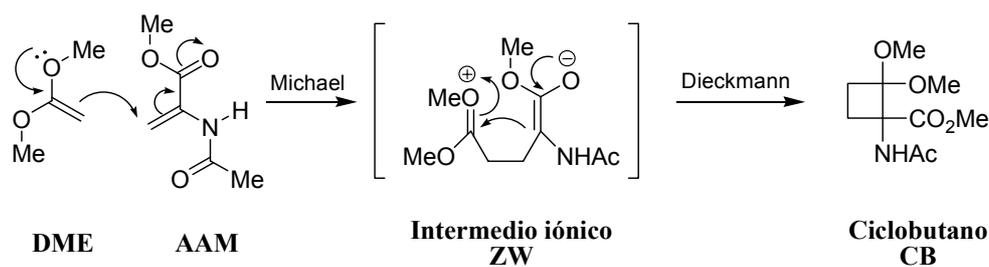


Figura 3.69

En la literatura se encuentran ejemplos de estudios teóricos, en fase gas y/o en disolución, de cicloadiciones [2+2] entre cetenas y aldehídos⁸¹ (catalizada por ácidos de Lewis), cetenas e iminas,⁸² tiocetenas e iminas,⁸³ vinilcetonas y TMS-vinil y TMS-alenil seleniuros⁸⁴ (promovidas por ácidos de Lewis), nitroalquenos y silil enol éteres,⁸⁵ cetenas conjugadas y formaldimina⁸⁶ y por último, acroleína e hidroxietileno.⁸⁷ De forma más general, el grupo de Bernardi llevó a cabo un

⁸¹ Singleton, D. A.; Wang, Y.; Yang, H. W.; Romo, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1572-1575.

⁸² Truong, T. N. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 7877-7881.

⁸³ López, R.; Suárez, D.; Sordo, T. L.; Ruiz López, M. F. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 328-334.

⁸⁴ Yamazaki, S.; Fujitsuka, H.; Yamabe, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5610-5619.

⁸⁵ Domingo, L. R.; Picher, M. T.; Andrés, J. *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, *12*, 24-30.

⁸⁶ Zhou, C.; Birney, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5231-5241.

⁸⁷ a) Durán, M.; Bertrán, J. *An. Quím.* **1985**, *83*, 118-120.

b) Durán, M.; Bertrán, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1982**, 681-685.

amplio estudio de cicloadiciones [2+2] térmicas y fotoquímicas, tanto en fase gas⁸⁸ como en disolución.⁸⁹ El trabajo realizado que más se aproxima a nuestro problema está relacionado con el estudio del efecto del disolvente en la reacción de cicloadición [2+2] polar entre dicianoetileno y metil vinil éter.⁹⁰

No obstante, es muy poco lo que se sabe acerca de las reacciones entre 1,1-dialcoxi eteno y derivados del ácido acrílico, bien sea en gas, en disolución o en presencia de ácidos de Lewis. Por ello, es nuestro propósito llevar a cabo el estudio del camino de reacción desde un punto de vista teórico, utilizando un alto nivel de teoría.

3.5.1. Detalles computacionales

Todos los cálculos se llevaron a cabo empleando Gaussian 98 y el nivel de teoría B3LYP, junto con el conjunto de bases 6-31+G*, que incluye un conjunto de orbitales *d* en todos los átomos excepto hidrógenos, así como un conjunto de funciones difusas. Todas las estructuras fueron completamente optimizadas, y se calcularon las frecuencias vibracionales armónicas con el fin de identificar mínimos o puntos de silla de primer orden (estados de transición) y calcular el cero de energía. El efecto de la interacción soluto-soluto se tuvo en cuenta a través del método SCRF de Onsager incorporado en Gaussian 98. En este modelo, el soluto se sitúa en una cavidad esférica de radio a_0 , previamente calculado, sumergido en un continuo dieléctrico, que presenta una constante dieléctrica ϵ . Con el propósito de ser consistentes con las condiciones experimentales, la constante dieléctrica

⁸⁸ Bernardi, F.; Bottoni, A.; Olivucci, M. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1994**, *90*, 1617-1630.

⁸⁹ Bernardi, F.; Pappalardo, R. R.; Robb, M. A.; Venturini, A. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1995**, *357*, 33-36.

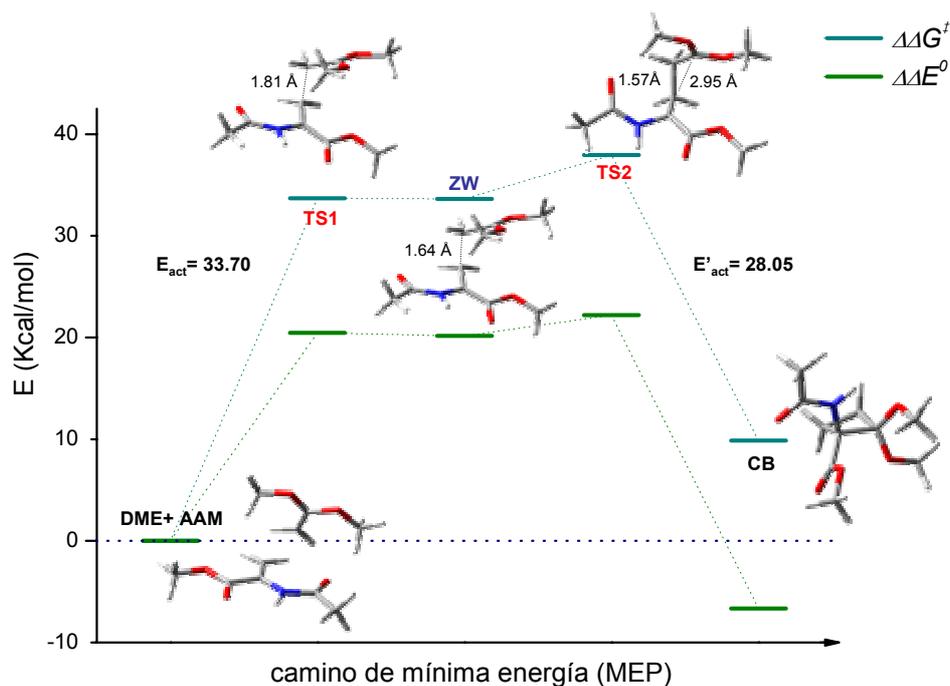
⁹⁰ Lim, D.; Jorgensen, W. L. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 17490-17500.

empleada para este fin fue la del t -BuOH (12.47). Otros modelos continuos más elevados, como PCM, fueron descartados porque el disolvente empleado experimentalmente no se encuentra correctamente parametrizado.

3.5.2. Cálculos SCRF

La naturaleza altamente polar de las especies involucradas en esta reacción hizo absolutamente necesario llevar a cabo todas las optimizaciones y cálculos de frecuencias en disolución. En estas condiciones, se encontró un perfil de energía de dos pasos con un intermedio iónico (ZW) y dos barreras de activación (TS1 y TS2), como se puede observar en la figura 3.70. Este mecanismo fue propuesto inicialmente por Huisgen,^{5,16,91} y ha estado sujeto a constantes análisis por varios autores a lo largo de los años.

⁹¹ Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 2283-2302.


Figura 3.70

Llegados a este punto, merece la pena remarcar algunos rasgos interesantes de este perfil. Para el análisis completo de este camino de reacción se pueden definir algunas variables: d_1 y d_2 para las distancias C_3-C_4 y C_1-C_2 , respectivamente, y Ψ para el ángulo diedro $C_1-C_4-C_3-C_2$. En términos de geometría, la aproximación *gauche* entre las olefinas es la observada en el estado de transición 1 (TS1) ($\Psi=70^\circ$) y en el intermedio iónico ($\Psi=69^\circ$). Esta conformación *gauche* del intermedio conduce directamente al ciclo de cuatro miembros (CB) a través del segundo estado de transición (TS2) ($\Psi=52^\circ$), (figura 3.71).

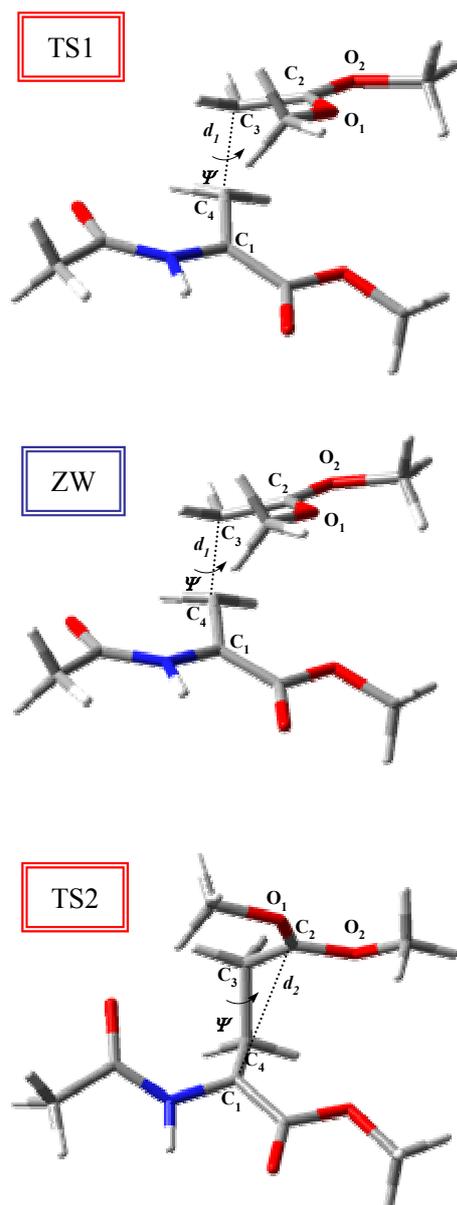


Figura 3.71

En lo que respecta a los dos enlaces C-C formados, merece la pena mencionar la notable diferencia en la distancia de los mismos en ambos estados de transición ($d_1=1.81$ Å en TS1 y $d_2=2.95$ Å en TS2). Para caracterizar el intermedio iónico (ZW), en el cual el primer enlace está casi creado ($d_1=1.64$ Å), se puede realizar un análisis de la transferencia de carga producida ente átomos. La tabla 3.4 muestra la aparición de un valor considerable de carga negativa sobre el C₁. Sin embargo, no se corresponde con un aumento similar de la carga positiva en el C₂, debido a la deslocalización que se produce de esta carga positiva entre los oxígenos de los sustituyentes metoxi, cuya carga varía de -0.37 a -0.20. Este hecho hace que el C₂ adopte una disposición prácticamente plana, con una mínima piramidalización.

| | C ₁ | C ₂ | C ₃ | C ₄ | O ₁ | O ₂ |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| AAM | +0.43 | | | -0.66 | | |
| DME | | +0.36 | -0.49 | | -0.37 | -0.37 |
| TS1 | -0.44 | +0.11 | -0.45 | -0.63 | -0.21 | -0.22 |
| ZW | -0.54 | +0.12 | -0.43 | -0.63 | -0.20 | -0.20 |
| TS2 | -0.18 | -0.05 | -0.20 | -0.45 | -0.15 | -0.14 |
| CB | +0.25 | -0.51 | -0.17 | -0.86 | -0.19 | -0.32 |

Tabla 3.4

De la observación de estos resultados se puede asignar un carácter iónico al intermedio, que está de acuerdo con la propuesta realizada anteriormente por Huisgen. En cualquier caso, se realizó un cálculo puntual de las propiedades electrostáticas del intermedio encontrado, sobre geometrías optimizadas al mismo nivel. El nivel empleado fue Onsager/B3LYP/6-31+G**// B3LYP/6-31+G*. La figura 3.72 muestra una superficie de potencial electrostático (ESP) que refleja una distribución de la densidad electrónica del intermedio, representada por la gama de colores. El color azul más intenso muestra el punto más electropositivo del intermedio (repartido entre el C₂ y los oxígenos unidos a él), mientras que el tono rojo más intenso revela los puntos más electronegativos del intermedio, que puede

observarse que son el oxígeno carbonílico de la acetamida y el del éster metílico, (figura 3.72).

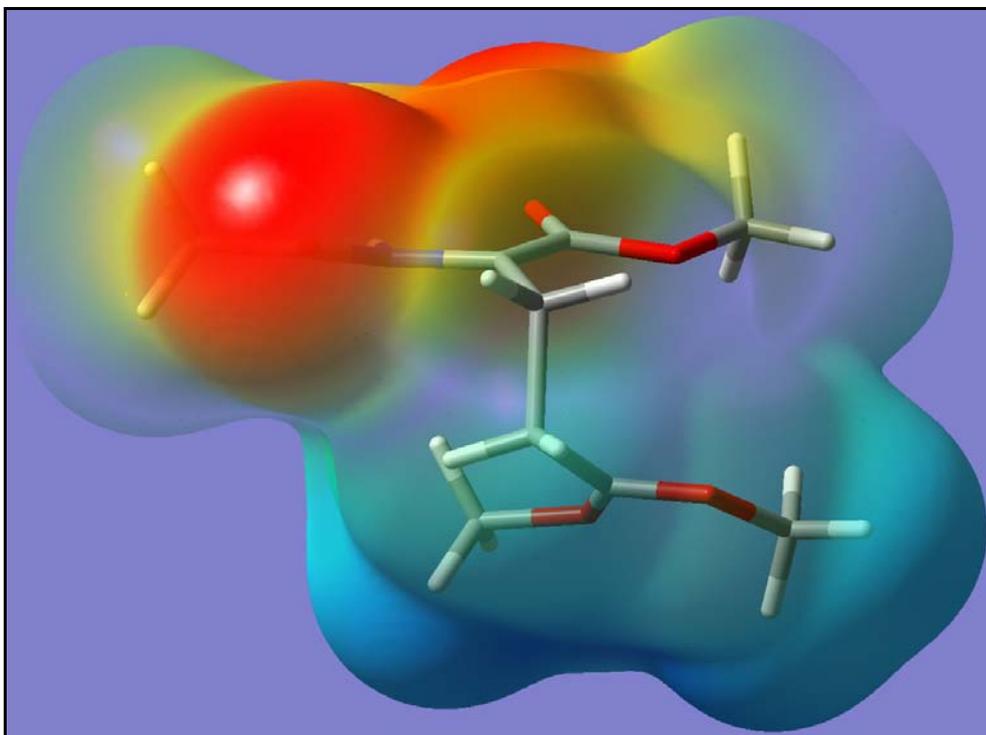
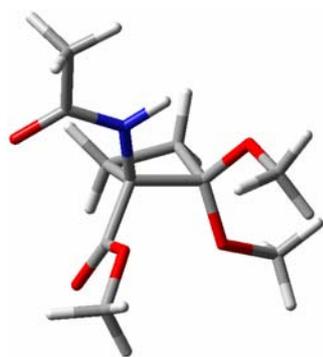
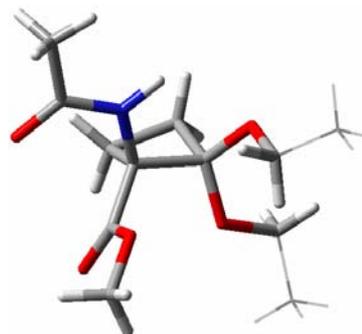


Figura 3.72

Por otro lado, la geometría calculada para el ciclobutano obtenido está totalmente de acuerdo con la estructura obtenida por difracción de rayos X del análogo correspondiente con DEE, lo cual confiere total confianza al método computacional seleccionado, (figura 3.73).



Estructura calculada mediante
Onsager/ B3LYP 6-31+G*.



Estructura de rayos X para el
compuesto **2**. Parte de los restos
etilo se muestran en forma de
alambre para mejor visualización.

Figura 3.73

Desde el punto de vista energético es preciso observar la elevada contribución de los términos entrópicos a la energía libre final, ya que supone que la reacción pase de exotérmica ($\Delta\Delta G^\ddagger = -5.95$ Kcal/mol) a endotérmica ($\Delta\Delta G^\ddagger = 10.56$ Kcal/mol), como cabía esperar. Otra característica es la pequeña barrera de energía que separa el intermedio iónico del primer estado de transición (1.00 Kcal/mol) y del segundo (2.00 Kcal/mol). Este hecho, unido a la similitud existente entre la barrera de energía del proceso contrario (apertura del anillo, 28.05 Kcal/mol) y la primera energía de activación (33.70 Kcal/mol), confiere a la reacción un carácter reversible que abre la puerta a un amplio número de procesos que compiten entre sí.

3.6. Conclusiones

A lo largo de este capítulo se ha alcanzado el objetivo planteado, sintetizándose cuatro ciclobutan- α -aminoácidos análogos de serina, tres de ellos del tipo (*1R*,2R**)-c₄Ser y uno (*1R*,2S**)-c₄Ser. Un breve resumen aparece en la figura 3.74.

Mediante cálculos teóricos, se ha encontrado que el camino de la reacción de cicloadición polar [2+2] es un proceso de dos pasos, con un intermedio iónico y dos estados de transición.

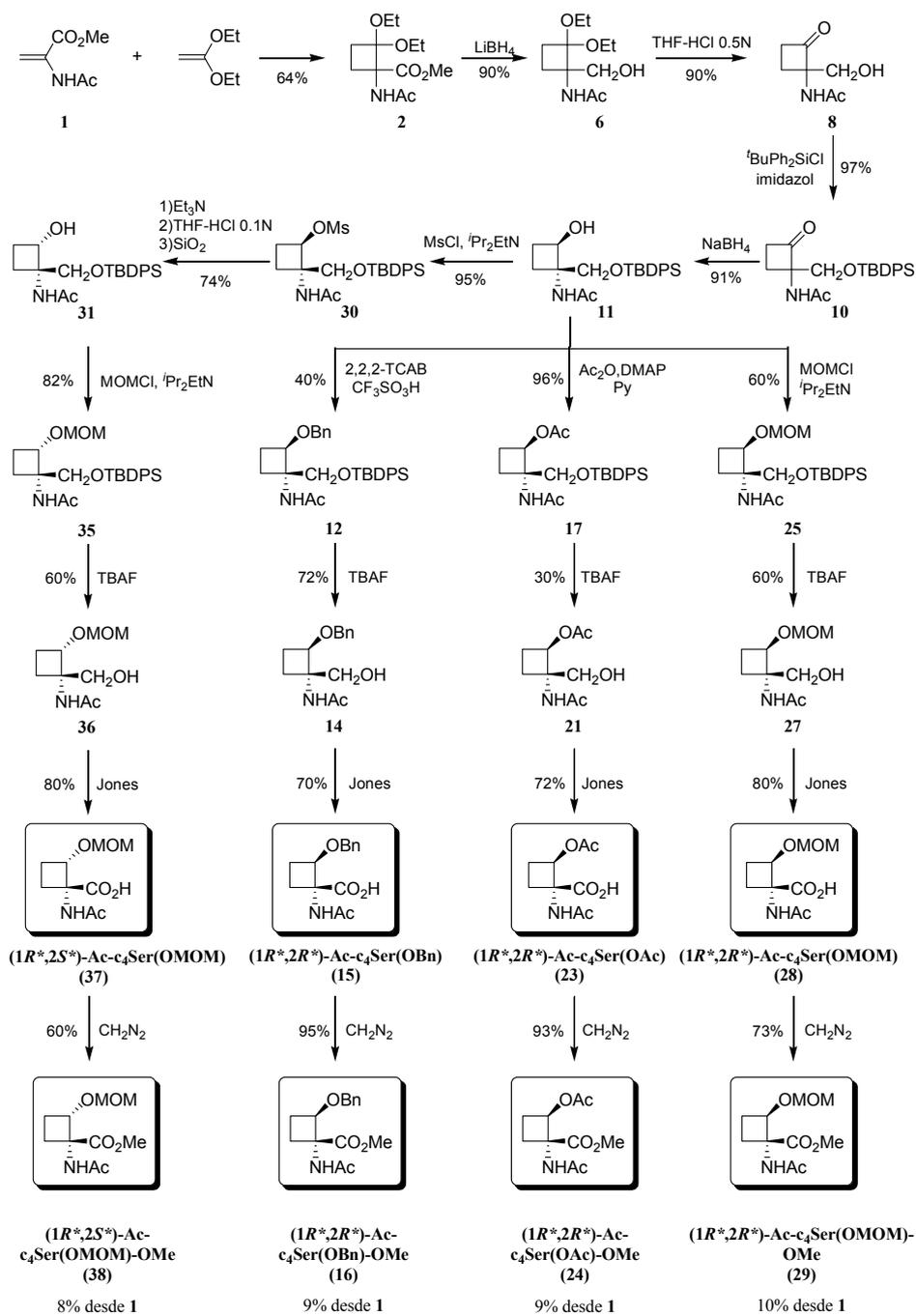


Figura 3.74

CAPÍTULO 4

Síntesis de α,β -c₄Ser por cicloadición [2+2] en presencia de ácidos de Lewis

*“En cuestiones de ciencia, la autoridad de mil no vale lo que el humilde
razonamiento de un sólo individuo.”*

Galileo Galilei.

4.1. Introducción y Antecedentes

4.2. Reactividad de AAM con DEE

4.3. Reactividad de AAM con etil vinil éter

4.4. Reactividad de AAM con olefinas monosustituidas: alquil vinil éteres

4.5. Reactividad de AAM con olefinas disustituidas cíclicas

4.6. Síntesis de derivados de α,β - c_4 Ser

4.7. Consideraciones mecanísticas acerca de la reacción [2+2] en presencia de ácidos de Lewis

4.8. Conclusiones

4.1. Introducción y antecedentes

En el capítulo anterior se ha abordado la síntesis del esqueleto de ciclobutano mediante reacción [2+2] entre acetamidoacrilato de metilo y DEE en ausencia de catalizador, necesitando para ello altas temperaturas, debido a la elevada barrera de activación que hay que superar. Una forma de disminuir dicha barrera es mediante la utilización de catalizadores ácidos de Lewis.

Los ácidos de Lewis¹ son moléculas que actúan como aceptores de electrones. En reacciones orgánicas, los más utilizados son metales catiónicos (Li^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , etc.) y compuestos covalentes de metales (BF_3 , AlCl_3 , TiCl_4 , SnCl_4 así como otros derivados de B, Al y Ti).² Aunque éstos son los más empleados, una amplia variedad de elementos puede ser utilizada como ácidos de Lewis y cada uno de ellos presenta unas características determinadas.³ Los grupos funcionales que presentan pares de electrones libres son susceptibles de formar un complejo dador-aceptor con el metal; este es el caso de compuestos carbonílicos o éteres.

Cuando se emplean compuestos covalentes de metales, el complejo se forma entre dos especies neutras y, consecuentemente, dicho complejo es también neutro. Sin embargo, se genera una carga formal positiva en el átomo dador (oxígeno del grupo carbonílico, por ejemplo) y de forma similar una carga formal negativa en el átomo aceptor (el metal). Este hecho incrementa la electronegatividad del átomo dador y la electrofilia del grupo funcional acomplexado, (figura 4.1).

¹a) *Valency and Structure of Atoms and Molecules*. Ed.: Lewis, G. N. Wiley. New York. **1923**.

b) Jensen, W. B. *Chem. Rev.* **1978**, 78, 1-22.

² *Lewis Acids in Organic Synthesis. Volúmenes I y II*. Ed.: Yamamoto, H. Wiley-VCH. Weinheim. **2000**.

³ *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. Ed.: Paquette, L. A. John Wiley & Sons. New York. **1995**.

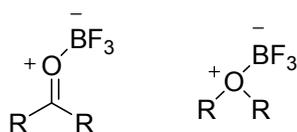


Figura 4.1

Debido a su gran versatilidad, los ácidos de Lewis se han utilizado en múltiples ocasiones para diferentes tipos de reacciones.⁴ También ha quedado patente la utilidad de los ácidos de Lewis para conseguir elevadas regio y estereoselectividades en reacciones como adiciones a carbonilos⁵ y cicloadiciones de tipo Diels-Alder.⁶

Los ácidos de Lewis de aluminio han sido probablemente de los más utilizados,⁷ debido a su fácil disponibilidad y bajo coste. Las reacciones de tipo Friedel-Crafts, catalizadas por **haluros de aluminio** son un claro ejemplo, y poseen gran importancia tanto en el ámbito industrial como en el académico. Entre estos compuestos encontramos los haluros de aluminio ya citados, cuya acidez de Lewis es bastante elevada. El más conocido es el AlCl_3 , aunque también hay que destacar

⁴ Corma, A.; García, H. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4307-4365.

⁵ a) Evans, D. A. *Science (Washington)* **1988**, *240*, 420-426.

b) Reetz, M. T.; Hullmann, M.; Massa, W.; Berger, S.; Rademacher, P.; Heymann, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2405-2408.

⁶ a) Oppolzer, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 876-889.

b) Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1-30.

c) Birney, D. M.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4127-4133.

d) Bueno, M. P.; Cativiela, C.; Mayoral, J. A.; Avenoza, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6551-6555.

e) Avenoza, A.; Busto, J. H.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J. M.; Zurbano, M. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 598-601.

f) Cativiela, C.; Avenoza, A.; París, M.; Peregrina, J. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7774-7778.

⁷ Atwood, D. A.; Yearwood, B. C. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 186-197.

otros como ACF (AlCl_xF_y), que es un catalizador muy efectivo para transformaciones que transcurren a través de carbocationes fluorados.⁸

Otro tipo de ácidos de Lewis que contienen aluminio son los **alcóxidos de aluminio**, entre los que podemos encontrar $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ o $\text{Al}(\text{O}^i\text{Bu})_3$. Los **alquilaluminio**, engloban a los trialquilaluminio (AlMe_3), los haluros de alquilaluminio (Et_2AlCl , EtAlCl_2) y los derivados de alquilaluminio sustituidos con algún heteroátomo (Me_2AlSeMe , Et_2AlN_3).

Muchas de las reacciones características de los derivados orgánicos de aluminio están asociadas a la disponibilidad del orbital p vacío del aluminio que hace que estos compuestos sean electrófilos o ácidos de Lewis. Así, reaccionan rápidamente con una amplia variedad de bases de Lewis neutras o cargadas negativamente, formando complejos tetracoordinados como el que aparece en la figura 4.2.

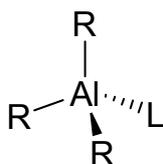


Figura 4.2

Para finalizar con esta pequeña revisión acerca de los ácidos de Lewis que contienen aluminio son de destacar los derivados orgánicos de **aluminio modificados**, que contienen grupos voluminosos y oxigenados, entre los que se

⁸ Krespan, C. G.; Dixon, D. A. *J. Fluorine Chem.* **1996**, *77*, 117-126.

encuentran el bis(2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenóxido) de metilaluminio (MAD),⁹ el bis(2,6-di-*terc*-butil-4-bromofenóxido) de metilaluminio (MABR) o el tris(2,6-difenilfenóxido) de aluminio (ATPH),¹⁰ (figura 4.3).

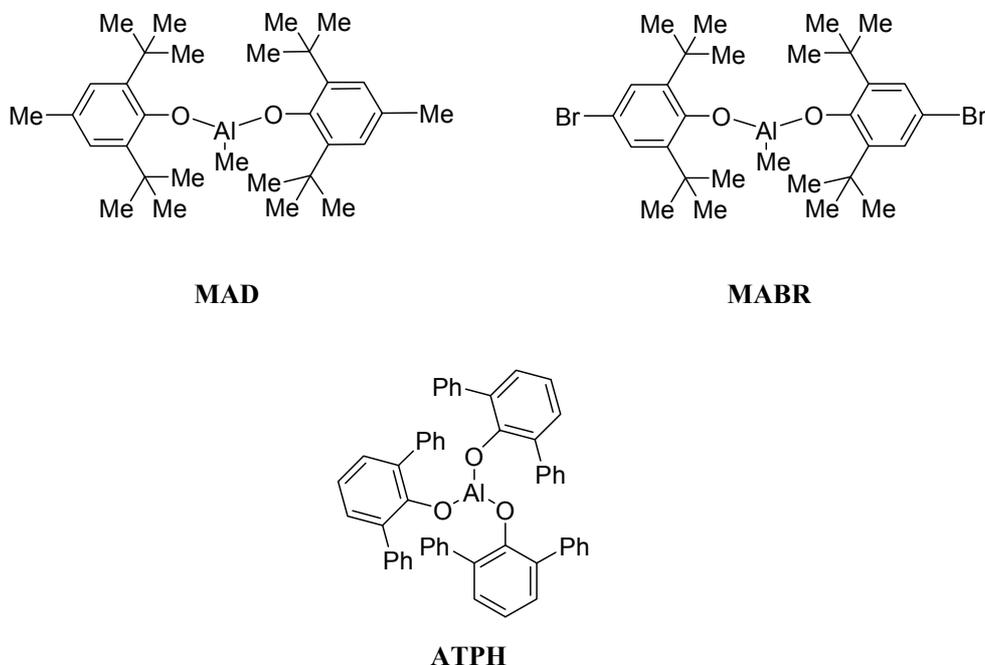


Figura 4.3

Desde que fueron aplicados por Yamamoto y Maruoka en 1985,¹¹ este tipo de catalizadores ha sido empleado en numerosas ocasiones. Comparados con los ácidos de Lewis clásicos, éstos se coordinan fuertemente a compuestos oxigenados

⁹ Maruoka, K.; Itoh, T.; Sakurai, M.; Nonoshita, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3588-3597.

¹⁰ Maruoka, K.; Imoto, H.; Saito, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4131-4132.

¹¹ Maruoka, K.; Itoh, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4573-4576.

y esta coordinación se ve afectada por el volumen espacial de los ligandos unidos al aluminio.¹²

A pesar de que la coordinación al aluminio de ligandos ariloxi, dadores de electrones, disminuye la acidez de Lewis, este hecho se ve compensado por la disminución en la coordinación de estos sustratos que, en disolución, existen como monómeros. Otros derivados de aluminio de menor tamaño presentan una acidez inferior debido a su existencia en disolución como dímeros, trímeros o especies oligómeras.^{12,13}

Un gran número de reacciones han sido catalizadas tradicionalmente por ácidos de Lewis clásicos como $AlCl_3$; sin embargo, este tipo de catalizadores activan una amplia gama de grupos funcionales, provocando que las reacciones transcurran eficientemente, aunque con una escasa estereo, regio y quimioselectividad.

En cambio, el empleo de catalizadores voluminosos ha permitido una elevada diastereodiferenciación. Por ejemplo, se ha obtenido selectividad anti-Cram en la alquilación de carbonilos, o incluso la obtención de alcoholes ecuatoriales en la reducción de ciclohexanonas, (figura 4.4); además de una extraordinaria selectividad 1,4 en la adición de reactivos organolitados a compuestos carbonílicos α,β -insaturados.^{9,11} Incluso este tipo de reacciones se ha llevado a cabo recientemente en su versión asimétrica.¹⁴

¹² Saito, S.; Yamamoto, H. *Chem. Commun.* **1997**, 1585-1592.

¹³ *Organometallics*. Eds.: Elschenbroich, C.; Salzer, A. VCH Publishers, Weinheim, **1992**.

¹⁴ Ito, H.; Nagahara, T.; Ishihara, K.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 994-997.

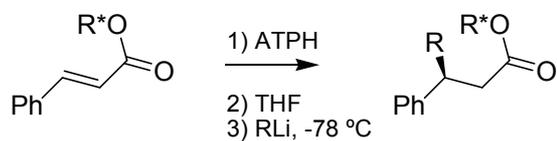
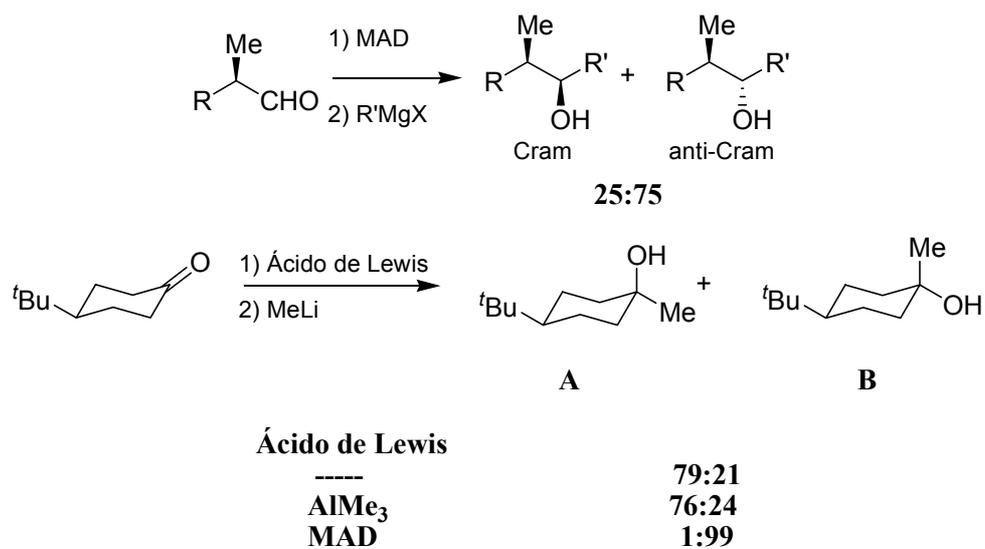
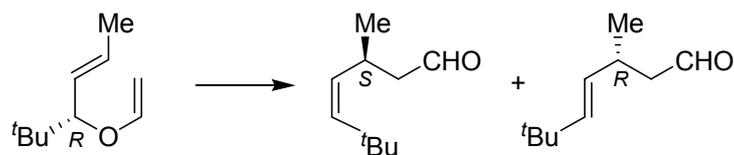


Figura 4.4

Estos catalizadores también se han empleado con éxito en transposiciones de Claisen de alil vinil éteres, consiguiendo un importante control estereoquímico, al poder obtener mayoritariamente el isómero *Z* o el isómero *E* según el tipo de catalizador voluminoso empleado,¹⁵ (figura 4.5).

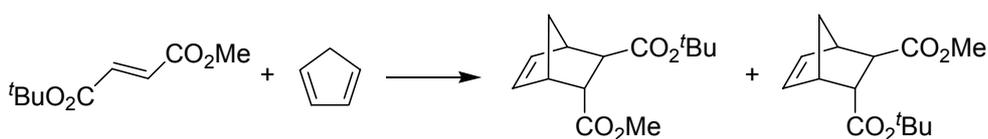
¹⁵ Noshita, K.; Banno, H.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 316-322.



MABR : 74% (84:16)
MAPH : 90% (2:98)

Figura 4.5

Otro tipo de reacciones en las que estos catalizadores han dado excelentes resultados han sido las cicloadiciones de Diels-Alder. Cabe destacar el notable control regio y estereoquímico en la reacción de fumaratos no simétricos, basado en la discriminación de dos carbonilos diferentes por la formación selectiva del complejo de uno de ellos con un catalizador voluminoso,¹⁶ (figura 4.6).



Et₂AlCl : 65% (46:54)
MAD : 93% (99:1)

Figura 4.6

Los aldehídos α,β -insaturados suelen dar adiciones 1,2 con un gran número de nucleófilos duros. Sin embargo, la adición 1,4 de reactivos organometálicos a aldehídos α,β -insaturados es posible en presencia de ATPH.¹⁰ También se han

¹⁶ Maruoka, K.; Saito, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1089-1090.

empleado con gran efectividad en la alilación de aldehídos, consiguiéndose unos rendimientos excelentes.¹⁷

Por último, los catalizadores voluminosos de aluminio han sido utilizados también en reacciones de ciclación radicalaria intermolecular¹⁸ y reacciones de cicloadición de nitronas.¹⁹

Por lo tanto, los fenóxidos de aluminio monoméricos poseen acidez de Lewis suficiente para catalizar un gran número de reacciones. La formación del complejo depende del entorno de los grupos funcionales a los que se une el ácido de Lewis, de forma que los grupos funcionales situados en los extremos de las moléculas se unen fuertemente al catalizador, mientras que los grupos funcionales que se encuentran en el interior de la molécula forman complejos bastante inestables. Es decir, el volumen espacial de estos catalizadores juega un papel importantísimo en la discriminación de sustratos estructural o electrónicamente similares.¹²

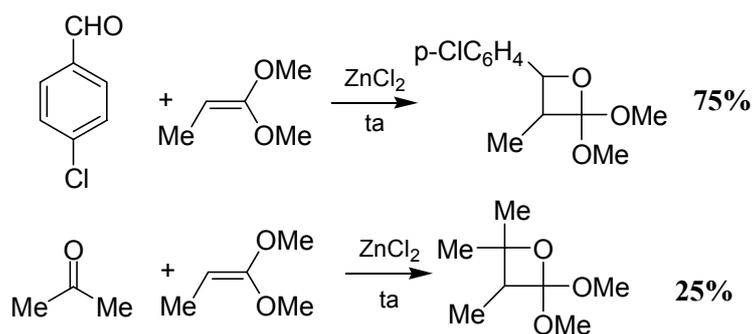
Por otra parte, los ácidos de Lewis han sido escasamente empleados en cicloadiciones [2+2]. La utilización de los ácidos de Lewis en reacciones de cicloadición [2+2] se inicia en la década de los 70. En esta fecha, Scheeren²⁰ extiende la cicloadición térmica entre acetales de cetena (olefinas fuertemente dadoras) y compuestos carbonílicos pobres en electrones a una gran variedad de aldehídos y cetonas, añadiendo ZnCl₂ como catalizador. De este modo, incluso aldehídos y cetonas que carecen de grupos atractores de electrones pueden reaccionar, (figura 4.7).

¹⁷ Marx, A.; Yamamoto, H. *Synlett* **1999**, 584-586.

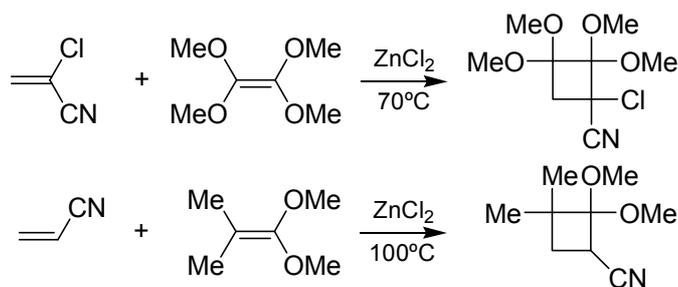
¹⁸ Ooi, T.; Hokke, Y.; Tayama, E.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 135-144.

¹⁹ Kanemasa, S.; Ueno, N.; Shirahase, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 657-660.

²⁰ Scheeren, H. W.; Aben, R. W. M.; Ooms, P. H. J.; Nivard, R. J. F. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3128-3132.


Figura 4.7

Posteriormente, ese mismo autor empleó la misma metodología con olefinas aceptoras de electrones cuyo único requisito debía ser la presencia de un grupo capaz de coordinarse al catalizador (CN, CO₂R, NO₂),²¹ (figura 4.8).


Figura 4.8

También se emplearon olefinas dadoras que contenían azufre y cetonas α,β -insaturadas, con AlCl₃ o TiCl₄ como catalizador;²² además de sulfuros de alquínulo con cetonas y ésteres α,β -insaturados, en presencia de EtAlCl₂.²³

²¹ Scheeren, H. W.; Frissen, A. E. *Synthesis* **1983**, 794-796.

²² Takeda, T.; Fujii, T.; Morita, K.; Fujiwara, T. *Chem. Lett.* **1986**, 1311-1314.

²³ Hayashi, Y.; Niihata, S.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1990**, 2091-2094.

Como ya se ha comentado en el capítulo anterior, la naturaleza de los productos resultantes de esta reacción y la velocidad de la misma dependen, en gran medida, de la diferencia entre el HOMO de la olefina dadora y el LUMO de la aceptora.²⁴ Al añadir un ácido de Lewis que se coordina a la olefina aceptora, se aumenta la electrofilia de esta última, disminuyendo el nivel del LUMO, y por lo tanto, haciendo que la diferencia entre el HOMO y el LUMO sea menor. Este hecho provoca que reacciones que espontáneamente no tienen lugar, en presencia de ácidos de Lewis se puedan llevar a cabo; o que reacciones que transcurren en una dirección espontáneamente, al adicionar un ácido de Lewis transcurran por un camino diferente.

Esta situación se pone de manifiesto en la reacción de maleato de dimetilo con una ditioenammina, que no tiene lugar mediante calentamiento, pero sí con la adición de un equivalente de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$,²⁵ (figura 4.9).

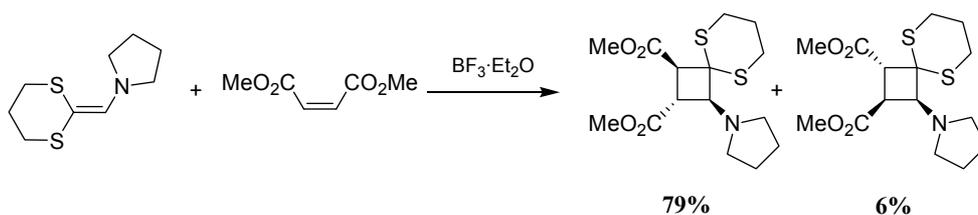


Figura 4.9

El Prof. Hall y su grupo llevaron a cabo estudios de reactividad entre *m*- y *p*-divinilbencenos con olefinas electrófilas que contenían al menos dos sustituyentes

²⁴ Srisiri, W.; Padias, A. B.; Hall Jr., H. K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5424-5435.

²⁵ Johnson, C. R.; De Jong, R. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 594-599.

cianuro.²⁶ La reacción de *p*-diisopropenilbenceno con β,β -dicianoacrilato de metilo dio lugar, después de varios días de reacción, al aducto de la doble cicloadición de Diels-Alder, mientras que, en presencia de $ZnCl_2$, daba lugar al ciclobutano, (figura 4.10).

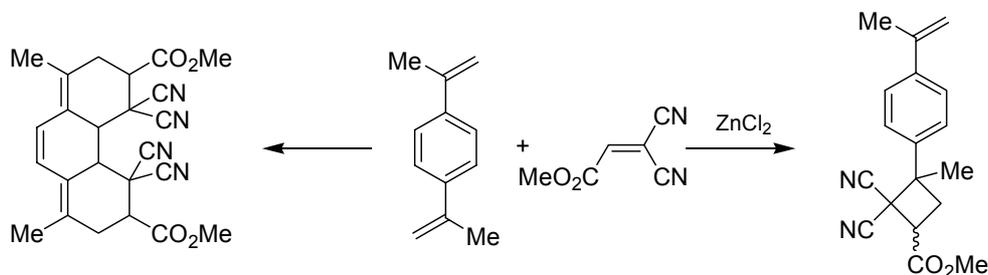


Figura 4.10

Ese mismo grupo de investigación realizó exhaustivos estudios con olefinas aceptoras que contenían grupos CN o CO_2R , y olefinas dadoras como estireno, metoxiestireno o *iso*-butil vinil éter, por citar algunos.^{24,27,28} Como ácidos de Lewis emplearon $ZnCl_2$ y $LiClO_4$ (5M en Et_2O). De estos trabajos se pueden extraer algunas conclusiones:

- En ausencia de ácido de Lewis, la reacción entre olefinas fuertemente dadoras y olefinas fuertemente aceptoras (al menos dos grupos CN en el mismo carbono) conduce al producto de cicloadición [2+2]. Cuando el alqueno aceptor presenta al menos un grupo CO_2R en el carbono más electrófilo, la reacción que tiene lugar es la de Diels-Alder de demanda

²⁶ Padias, A. B.; Tien, T. P.; Hall Jr., H. K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5540-5544.

²⁷ Srisiri, W.; Padias, A. B.; Hall Jr., H. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4185-4186.

²⁸ Hall Jr., H. K.; Padias, A. B. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 322-329.

electrónica inversa [2+4],²⁹ (figura 4.11). Si las olefinas no son muy eficientes como aceptora y/o dadora, se puede producir copolimerización por radicales libres; y por último, si las olefinas son extremadamente débiles como dadora y/o aceptora, no se produce reacción alguna.

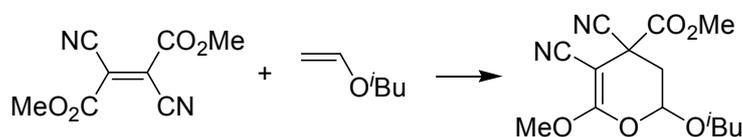


Figura 4.11

- Si añadimos un ácido de Lewis, la mayoría de las combinaciones entre olefinas aceptoras y dadoras dan lugar al producto de cicloadición [2+2]. Sólo las de menor reactividad conducen al cicloaducto [2+4] y la copolimerización tiene lugar en las combinaciones más desfavorecidas.

Tomando como referencia la reacción entre fenil vinyl tioéter y eten-1,1,2-tricarboxilato de trimetilo,²³ se realizó un estudio de la influencia de diferentes catalizadores en la reacción de cicloadición [2+2], (figura 4.12).

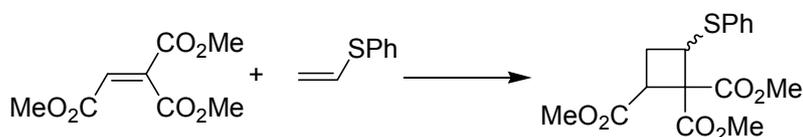


Figura 4.12

²⁹ Hall Jr., H. K.; Rasoul, H. A. A.; Gillard, M.; Abdelkader, M.; Nogues, P.; Sentman, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 603-606.

- Empleando como ácidos de Lewis haluros de alquilaluminio solo Et_2AlCl da el ciclobutano buscado. Ácidos más fuertes como EtAlCl_2 no dan productos reconocibles.
- Con haluros de boro, solo BF_3 conduce al ciclobutano. Sin embargo, un ácido de Lewis similar como BCl_3 no da ningún producto reconocible.
- De los haluros de Zn, ZnCl_2 da exclusivamente el ciclobutano, mientras que ZnBr_2 ³⁰ da una mezcla de ciclobutano y cicloaducto 2:1 (dos moléculas de olefina aceptora y una dadora). El empleo de ZnI_2 da lugar únicamente al cicloaducto 2:1.
- El empleo de LiClO_4 ³¹ en Et_2O (5M) como disolvente también conduce al ciclobutano.

En resumen, los ácidos de Lewis débiles son los únicos que ofrecen buenos resultados de cicloadición [2+2] en dicha reacción. Los autores justifican estos resultados de la siguiente forma. Si nos fijamos en la figura 4.13, el intermedio iónico puede existir en conformación *gauche* o *anti*, y de ellos, el confórmero *gauche* es el que da lugar al ciclobutano. Esto es lo que ocurre con ZnCl_2 , mientras que con ZnBr_2 , el confórmero predominante es el *anti* debido al incremento en el volumen y la acidez del catalizador. Por lo tanto, la adición de otra molécula de olefina dadora es factible. De esta forma, se obtiene una mezcla de ciclobutano y cicloaducto 2:1. En el caso extremo del ZnI_2 , mucho más voluminoso y ácido, el equilibrio está desplazado totalmente hacia el confórmero *anti*, obteniéndose únicamente el cicloaducto 2:1.

³⁰ Baar, M. R.; Ballesteros, P.; Roberts, B. W. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2083-2086.

³¹ Huisgen, R.; Brückner, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2553-2556.

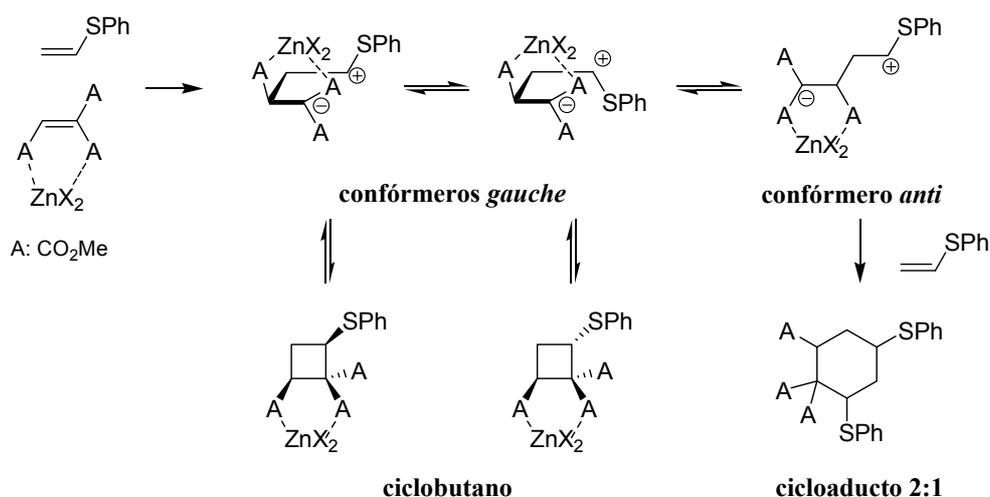


Figura 4.13

Otros alquenos atractores de electrones utilizados han sido las cetonas α,β -insaturadas, que han dado reacción de cicloadición [2+2] con olefinas dadoras que contienen Si y Se, en presencia de SnCl₄ o AlCl₃ como ácidos de Lewis.³²

Empleando como olefinas dadoras silil enol éteres, Magnus³³ obtuvo como subproducto de otra reacción, el producto de cicloadición [2+2] intramolecular al tratar β -acriloilaminotriisopropil enol éteres con AlMe₃. También Ihara recientemente ha llevado a cabo la cicloadición [2+2] con ésteres α,β -insaturados y silil enol éteres empleando TiCl₄, o EtAlCl₂ como catalizadores,³⁴ (figura 4.14). Esta metodología ha sido utilizada en la síntesis de biciclo[4.2.0]octanos a través

³² Yamazaki, S.; Fujitsuka, H.; Yamabe, S.; Tamura, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5610-5619.

³³ Magnus, P.; Rigollier, P.; Lacour, J.; Tobler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12629-12630.

³⁴ Takasu, K.; Ueno, M.; Inanaga, K.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 517-521.

de dos cicloadiciones en cascada: [4+2]-[2+2] entre sililoxidienos y ésteres α,β -insaturados,³⁵ (figura 4.14).

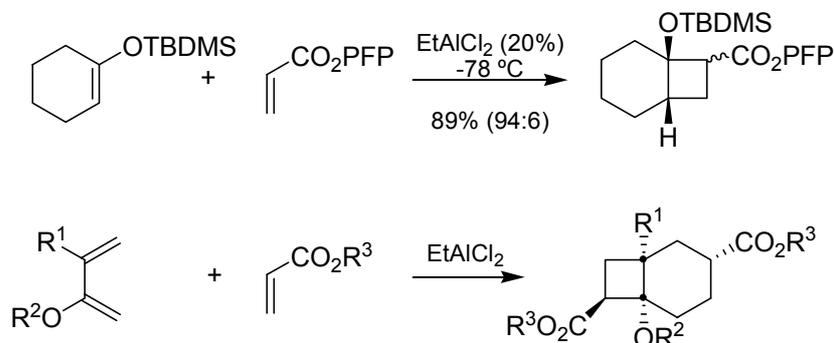


Figura 4.14

En cuanto a la presencia de catalizadores voluminosos en las reacciones de cicloadición [2+2], no son muchos los ejemplos que aparecen en la literatura. El grupo de Yamamoto aprovechó la capacidad discriminadora de carbonilos diferentes en fumaratos asimétricos para obtener ciclobutanos.³⁶ De esta forma llevó a cabo reacciones entre fumaratos y 1,1-dietoxietileno ó 1,1-ditioetoxietileno, empleando MAD como ácido de Lewis, (figura 4.15).

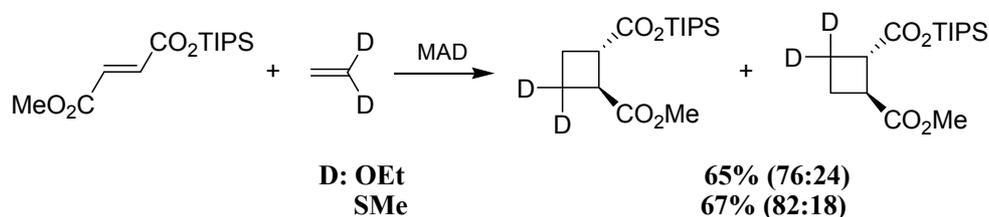


Figura 4.15

³⁵ Inanaga, K.; Takasu, K.; Ihara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1352-1353.

³⁶ Maruoka, K.; Imoto, H.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Synlett* **1993**, 197-198.

También Hall, en su interés por incrementar el rendimiento de la reacción entre DEE y acrilonitrilo o acrilato de metilo, utilizó MAD como ácido de Lewis,³⁷ (figura 4.16).

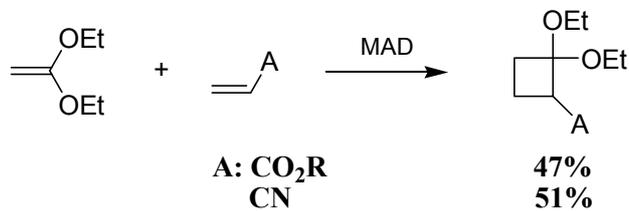


Figura 4.16

³⁷ Kniep, C. S.; Padias, A. B.; Hall Jr., H. K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4279-4288.

4.2. Reactividad de AAM con DEE

Teniendo en cuenta los antecedentes expuestos anteriormente y que el objetivo principal de esta tesis es la síntesis de ciclobutanos análogos de serina, se decidió en este capítulo abordarla también mediante reacción de cicloadición [2+2], pero ahora empleando ácidos de Lewis como promotores.

La reacción clave del capítulo anterior era la cicloadición [2+2] entre AAM y DEE en *t*-BuOH a 83 °C. Empleando, igualmente, AAM como olefina aceptora y DEE como olefina dadora, se ensayó la reacción en presencia de ácidos de Lewis que pudieran coordinarse a la olefina aceptora para disminuir la diferencia existente entre el HOMO y el LUMO. De esta forma se podría esperar un mayor rendimiento y un menor tiempo de reacción.

Se eligieron inicialmente los ácidos de Lewis convencionales de aluminio, así se ensayó la reacción en presencia de Et_2AlCl , EtAlCl_2 y AlMe_3 , en diferentes proporciones. Se emplearon CH_2Cl_2 y tolueno como disolventes y se probaron diversas temperaturas de reacción que fueron desde -70 °C hasta temperatura ambiente. En todos los casos el crudo de reacción fue bastante complejo y el producto mayoritario fue AAM, llegando a recuperar la mayor parte de las veces alrededor de un 60% del mismo. Cuando se empleó Et_2AlCl o EtAlCl_2 , el acrilato de partida fue el único compuesto que pudo aislarse. Sin embargo, cuando se utilizó AlMe_3 , se pudo detectar en algunas ocasiones entre un 2 y un 3% del ciclobutano buscado (**2**), junto con un 2-7% del aducto que proviene de la adición de dos moléculas de DEE y una de acrilato (**39**), (figura 4.17).

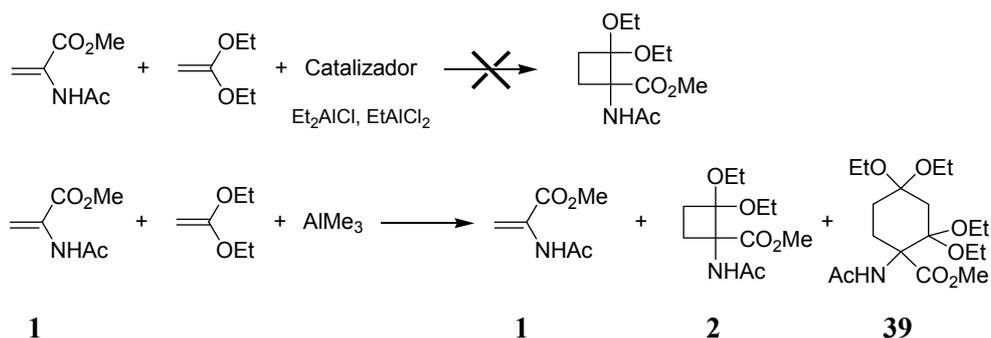


Figura 4.17

Atendiendo a la explicación comentada anteriormente, parece ser que en presencia de AlMe₃ existen los dos conformeros del intermedio iónico, *gauche* y *anti*, dando lugar al ciclobutano y al ciclohexano, respectivamente.

Puesto que los ácidos de Lewis convencionales no dieron buenos resultados, se decidió entonces probar los catalizadores voluminosos. Se eligió para ello MAD, que había sido utilizado con anterioridad en reacciones de cicloadición [2+2].³⁶

Este tipo de derivados se sintetiza *in situ*, a partir de AlMe₃ y del correspondiente fenol.^{11,15} En el caso de MAD, a una disolución de 2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol en CH₂Cl₂ se añade lentamente AlMe₃ y se deja que se forme el catalizador durante 1 h. A continuación se añaden la olefina dadora (AAM) y la aceptora (DEE). Tras 1 h de agitación se hidroliza el complejo por adición de Na₂CO₃·10H₂O. Después de filtrar y evaporar el disolvente, se obtuvo un crudo de reacción que se purificó por columna cromatográfica. Esta vez tampoco se consiguió el ciclobutano buscado, pero se aisló como único producto de la reacción el ciclohexano que se forma por incorporación de una segunda molécula de DEE al intermedio iónico, (figura 4.18).

La sustitución de MAD por MABR, que posee un bromo en posición cuatro en lugar de un metilo, y cuya acidez es superior a la del MAD,¹⁵ supone un aumento de rendimiento en la obtención del ciclohexano, (figura 4.18).

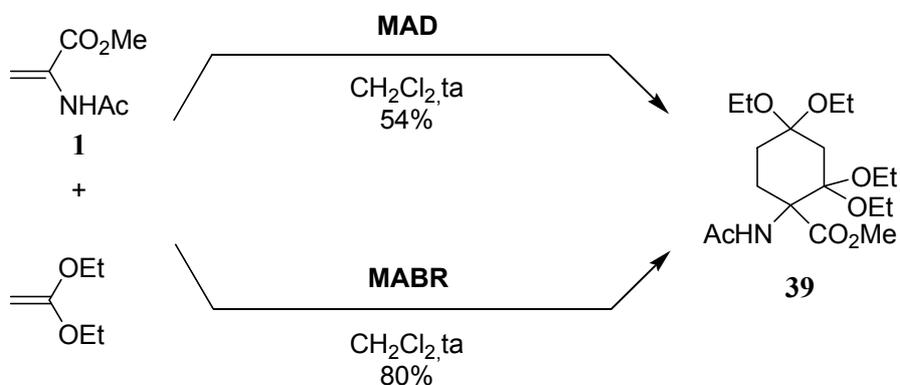


Figura 4.18

Recordando la figura 4.13, se puede pensar que en este caso el intermedio iónico está en *anti*, debido a que la presencia voluminosa del MAD y del MABR hace que este conformero sea el más favorecido. Por lo tanto, la entrada de otra molécula de DEE, que se encuentra en exceso y además es un buen nucleófilo, genera la estructura de ciclohexano.

Esto ocurre cuando existe un exceso de olefina dadora. A continuación se repitió la reacción añadiendo exceso de AAM. Se recuperó un 65% del acrilato de partida y se pudo detectar un 3% de ciclohexano con dos moléculas dadoras y un 4% del producto acíclico **5**, (figura 4.19). Este dato indica que no es posible la entrada de una segunda molécula de acrilato y que tampoco es favorable la obtención del ciclobutano.

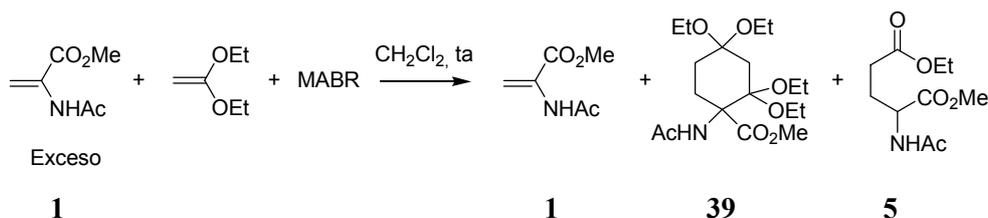


Figura 4.19

Se llevaron a cabo una serie de transformaciones en el compuesto **39** con el fin de obtener compuestos interesantes. La hidrólisis del acetal con ácido fórmico condujo a la obtención de la cetona α,β -insaturada **40**, con un 48% de rendimiento, tras producirse además la eliminación de EtOH, (figura 4.20). En cambio, la hidrólisis con HCl (1N) en THF solamente hidrolizó el dietilacetal, obteniéndose la ciclohexanona **41**, con un 92% de rendimiento. El tratamiento con DBU en EtOH de esta última, proporcionó la cetona α,β -insaturada **42** en la que además se ha sustituido el éster metílico por un éster etílico, (figura 4.20).

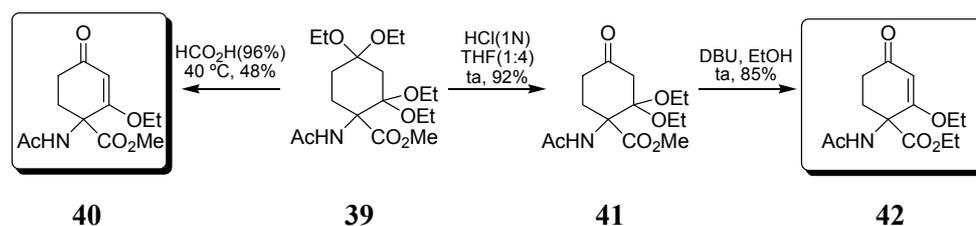


Figura 4.20

Estas ciclohexenonas funcionalizadas podrían usarse como alternativa al dieno de Danishefsky en reacciones de Diels-Alder con 2-acetamido ó 2-benzamidoacrilatos,³⁸ estrategia utilizada anteriormente en nuestro grupo de

³⁸ Avenzo, A.; Barriobero, J. I.; Busto, J. H.; Cativiela, C.; Peregrina, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 625-632.

investigación,³⁹ para la obtención de enonas con un grupo OEt adicional, (figura 4.21).

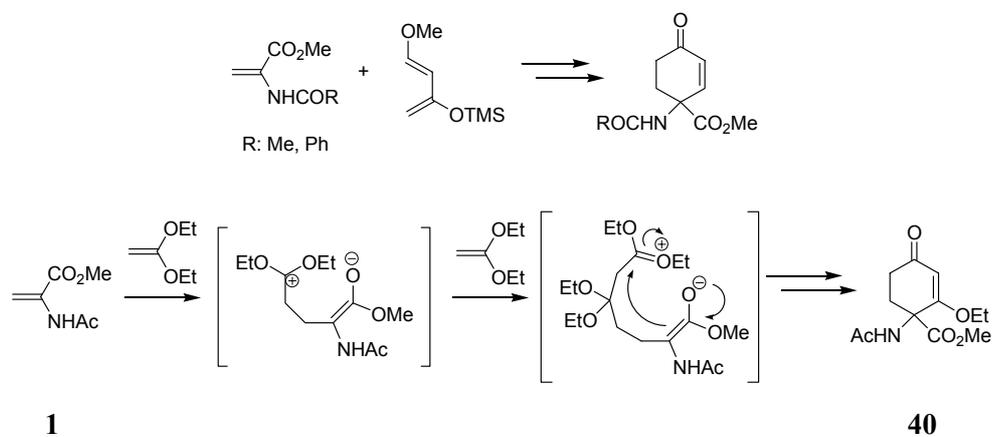


Figura 4.21

³⁹ Tesis Doctoral de M. A. Fernández Recio, Universidad de La Rioja, 2000.

4.3. Reactividad de AAM con etil vinil éter

Puesto que la presencia de ácidos de Lewis, como ya hemos comentado, activa la reacción disminuyendo el LUMO de la olefina aceptora, es posible que la cicloadición sea factible ahora con olefinas monoactivadas. Se eligió una de las más accesibles, etil vinil éter, y se llevó a cabo la reacción con la olefina **1**, en presencia de diferentes catalizadores, empezando por los que hemos denominado clásicos.

El empleo de un 20% de EtAlCl₂ a -78 °C durante varias horas³⁴ condujo a la recuperación del producto de partida. Tampoco la utilización de AlCl₃, AlMe₃, ZnCl₂ y EtAlCl₂, tanto en cantidades subestequiométricas como superiores a las estequiométricas, llevando a cabo la reacción a varias temperaturas durante varias horas o incluso días, llevó a resultados positivos; únicamente se recuperó el producto de partida y subproductos que no se pudieron identificar, (figura 4.22).

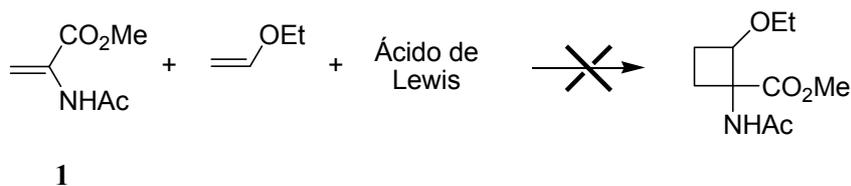


Figura 4.22

No siendo posible la síntesis de los ciclobutanos con ácidos de Lewis convencionales, se decidió experimentar con los ácidos voluminosos de aluminio. Se empleó MABR como activador de la reacción, más que como catalizador, ya que se utilizaron 2 equivalentes³⁶ de MABR por cada equivalente de la olefina **1**. Además, se adicionaron 10 equivalentes de etil vinil éter. Tras la preparación de MABR de la forma comentada anteriormente, se adicionó la olefina **1**. Al cabo de 5

minutos, se adicionó la olefina dadora y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente. La reacción se comprobó por CCF y se pudo observar la aparición de 2 productos con Rf próximos, de diferente intensidad. Tras 7 h, la reacción no evolucionaba más y se adicionó $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ para hidrolizar el complejo ácido-base de Lewis.

Una vez purificado el crudo de la reacción y aislados los dos nuevos productos, pudo confirmarse que se trataba de los ciclobutanos **43** y **44**, (figura 4.23). El rendimiento obtenido fue del 93%, y los estereoisómeros se encontraron en una relación 96:4, lo cual indica que la reacción es altamente estereoselectiva, (figura 4.24).

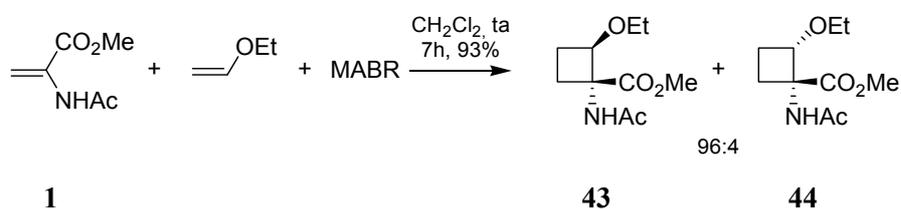


Figura 4.23

Columna: Hypersil ODS
 (5 μm , 4.0 x 250 mm) de fase
 reversa.
Flujo: 0.5 mL/min.
Detección: UV, 210 nm.
Eluyente: MeOH/Ácido
 Fosfórico (1.5%) 40:60, 2 min
 y 15 min gradiente hasta
 20:80.

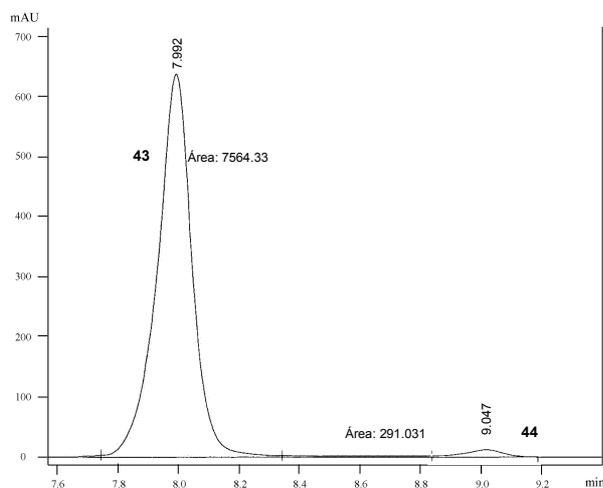
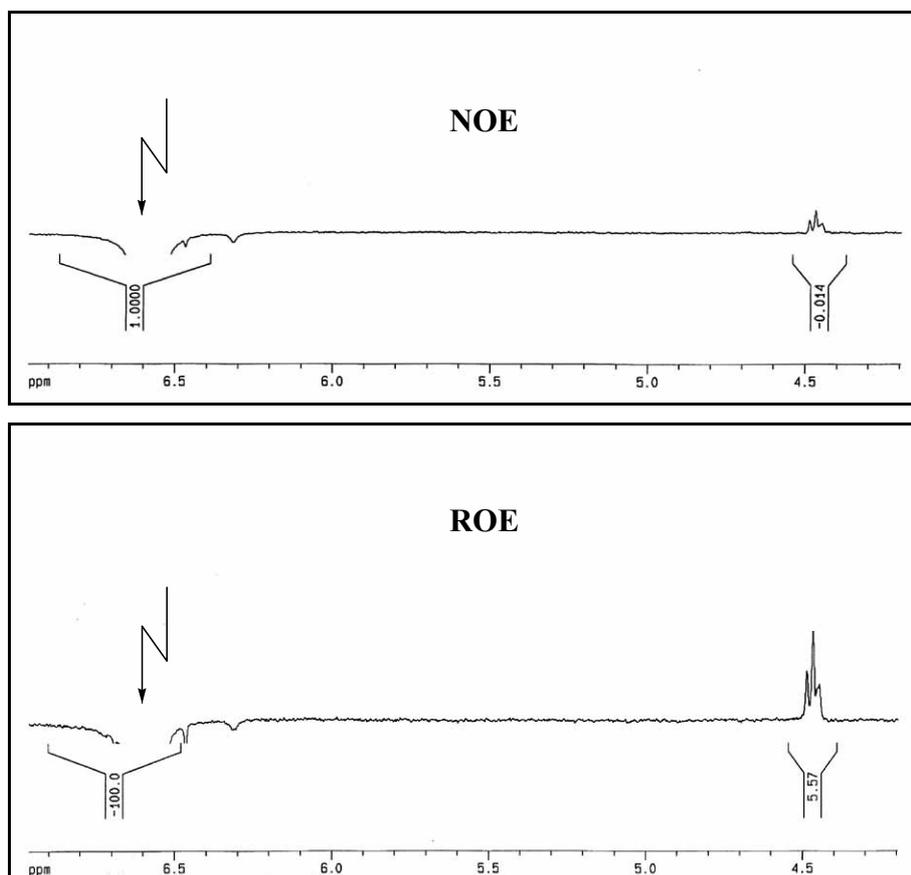


Figura 4.24 Cromatograma de HPLC.

La determinación de cada uno de los estereoisómeros se realizó mediante experimentos NOE y ROE selectivo, ya que la irradiación en el protón de la amida del producto **43** produce un NOE de 1.4% y un ROE selectivo de 5.6% en el protón en α al grupo OEt, (figura 4.25).



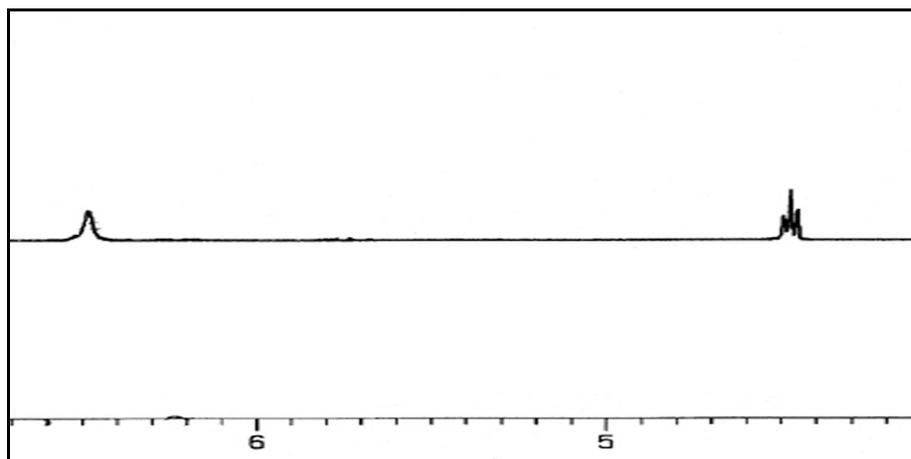


Figura 4.25

Además, ambos ciclobutanos son sólidos y se pudo obtener monocristales del minoritario (**44**), de modo que la difracción de rayos X confirmó la estructura, (figura 4.26).

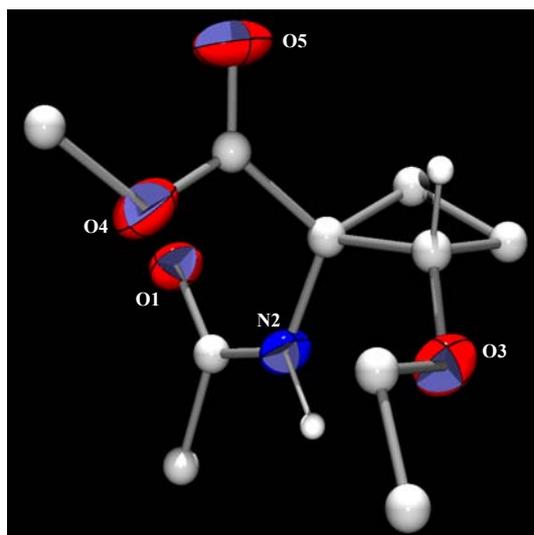


Figura 4.26 Representación del compuesto 44.

Aunque estas condiciones dieron un resultado excelente, se decidió explorar otras que permitieran obtener una inversión en la relación de los estereoisómeros. Se estudió para ello la reacción a diferentes temperaturas (-20 °C, 0 °C, 25 °C y 40 °C), siguiéndola por HPLC a 1 h y a las 7 h de reacción. Los resultados aparecen en la tabla 4.1.

| Entrada ^a | Temperatura | Tiempo | Rendimiento | Relación 43:44 |
|----------------------|-------------|--------|------------------|--------------------|
| 1 | -20 °C | 1 h | 1% ^b | 81:19 ^b |
| 2 | | 7 h | 19% ^b | 70:30 ^b |
| 3 | 0 °C | 1 h | 56% ^b | 75:25 ^b |
| 4 | | 7 h | 77% ^b | 78:22 ^b |
| 5 | 25 °C | 1 h | 70% ^b | 94:6 ^b |
| 6 | | 7 h | 93% ^c | 96:4 ^c |
| 7 | 40 °C | 1 h | 55% ^b | 97:3 ^b |
| 8 | | 7 h | 44% ^b | 98:2 ^b |

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo con 10 equivalentes de etil vinil éter y 2 de MABR.

^b Porcentaje de conversión y relación diastereomérica obtenidos por HPLC en el crudo de reacción.

^c Rendimiento y relación diastereomérica obtenidos después de columna, por ¹H RMN.

Tabla 4.1

De esta tabla se pueden extraer varias conclusiones. Por un lado, en todas las temperaturas salvo a 40 °C se cumple que de 1 a 7 h el rendimiento aumenta considerablemente. A 40 °C es muy probable que otras reacciones colaterales o de descomposición tengan lugar y por lo tanto, el rendimiento disminuye. De hecho, el espectro de ¹H RMN del crudo de la reacción es bastante complejo. Además de aumentar el rendimiento, también la relación del ciclo **43** respecto al **44** se

incrementa según transcurre la reacción. Esto no ocurre así a la temperatura más baja, en la que sucede lo contrario.

Por otro lado, el incremento de la temperatura de reacción implica un aumento del rendimiento, hasta llegar a una cierta temperatura. El paso de -20 a 0 °C supone un incremento muy significativo. Otro aumento menor, pero no por ello despreciable se produce al pasar de 0 a 25 °C. Sin embargo el paso de esta última a 40 °C implica un descenso considerable del rendimiento por lo comentado en el párrafo anterior.

Además, el aumento de temperatura conlleva un incremento en la relación del ciclobutano **43** respecto al **44**. Esto se cumple para todos, siendo el más pronunciado el paso de 0 a 25 °C. No obstante, el incremento al pasar de 25 a 40 °C es mínimo.

En consecuencia, la temperatura de reacción más favorable es la empleada inicialmente, es decir, 25 °C (ta). De esta forma, se consigue un excelente rendimiento (93%), y un estereoisómero de forma casi exclusiva (96:4). El estereoisómero mayoritario es el que presenta los grupos OEt y CO₂Me en *cis*.

Una vez establecida la temperatura óptima de reacción, se realizó un seguimiento de la misma desde tiempos cortos hasta las 7 h, para observar la evolución en el rendimiento y la relación diastereomérica. Los resultados aparecen en la tabla 4.2.

| Entrada^a | Tiempo | Rendimiento | Relación 43:44 |
|----------------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| 1 | 5 min | 15% ^b | 68:32 ^b |
| 2 | 15 min | 45% ^b | 88:12 ^b |
| 3 | 30 min | 61% ^b | 88:12 ^b |
| 4 | 1 h | 70% ^b | 94:6 ^b |
| 5 | 2 h | 86% ^b | 96:4 ^b |
| 6 | 7 h | 93% ^c | 96:4 ^c |

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo a 25 °C con 10 equivalentes de etil vinil éter y 2 de MABR.

^b Porcentaje de conversión y relación diastereomérica obtenidos por HPLC en el crudo de reacción.

^c Rendimiento y relación diastereomérica obtenidos después de columna, por ¹H RMN.

Tabla 4.2

En esta tabla se puede observar que el mayor progreso de la reacción se produce entre las 2 primeras horas. También se puede ver que en los primeros minutos de la reacción, la presencia del ciclobutano **44** es considerable (aunque el rendimiento es muy bajo) y en la primera hora de reacción se alcanza prácticamente la relación final entre estereoisómeros.

En resumen, la reacción alcanza su punto óptimo entre las 2 y las 7 h, no siendo necesarios tiempos de reacción mayores.

A modo de conclusión y a falta de más experimentos que lo confirmasen, podría decirse que estamos ante una reacción en la que el cicloaducto **44** es el producto cinéticamente favorecido mientras que el **43** es el termodinámicamente favorecido.

Puesto que el ácido de Lewis está siendo empleado como activador más que como catalizador, ya que la reacción tiene lugar en presencia de 2 equivalentes de MABR, se realizó un estudio con diferentes cantidades de MABR. Los resultados aparecen en la tabla 4.3.

| Entrada ^a | Equiv. MABR | Rendimiento ^b | Relación 43:44 ^b |
|----------------------|-------------|--------------------------|-----------------------------|
| 1 | 1.1 | 56% | 65:35 |
| 2 | 1.5 | 80% | 70:30 |
| 3 | 2 | 93% | 96:4 |

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo a 25 °C con 10 equivalentes de etil vinil éter, durante 7 h.

^b Rendimiento y relación diastereomérica obtenidos después de columna, por ¹H RMN.

Tabla 4.3

A la vista de estos resultados, parece ser que la presencia de 2 equivalentes de MABR es fundamental para la obtención de unos resultados óptimos en cuanto a rendimiento y estereoselectividad. En general, según se aumenta el número de equivalentes de ácido de Lewis aumenta el rendimiento. Se puede pensar, a la vista de estos resultados, que el primer equivalente del ácido de Lewis se coordina al punto más básico de la olefina aceptora, el par de electrones del oxígeno de la amida; mientras que el segundo equivalente se coordina al siguiente punto más básico de dicha olefina, el par de electrones del oxígeno carbonílico del éster, aumentando por tanto el carácter aceptor de dicho grupo y produciendo una disminución de la energía del LUMO de esta olefina, (figura 4.27). Este hecho repercute directamente en el rendimiento.

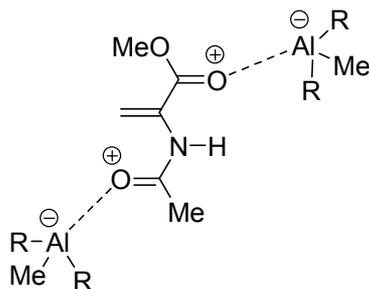


Figura 4.27

Para corroborar este hecho, realizamos un estudio de ^{13}C RMN del complejo formado por la olefina aceptora y el ácido de Lewis. En la tabla 4.4 se observan los desplazamientos de ^{13}C RMN en la zona de carbonilos, para AAM libre, AAM-MABR (1:1) y AAM-MABR (1:2). En todos los casos la identificación de los carbonilos se ha llevado a cabo por experimentos HMBC.⁴⁰ En la figura 4.28, se puede observar el experimento HMBC desacoplado del AAM libre, en la cual se aprecia claramente el acoplamiento a larga distancia del carbono carbonílico del éster con los protones vinílicos y con los protones del metilo del CO_2Me y por otro lado el acoplamiento a larga distancia entre el carbono carbonílico de la acetamida y los protones del metilo de la amida, (figura 4.28).

⁴⁰ El experimento HMBC proporciona información acerca de ^1H acoplados escalarmente con ^{13}C a través de más de un enlace ($^nJ_{\text{H-C}}$), donde habitualmente, $n=2$ y/o 3 ($n \neq 1$).

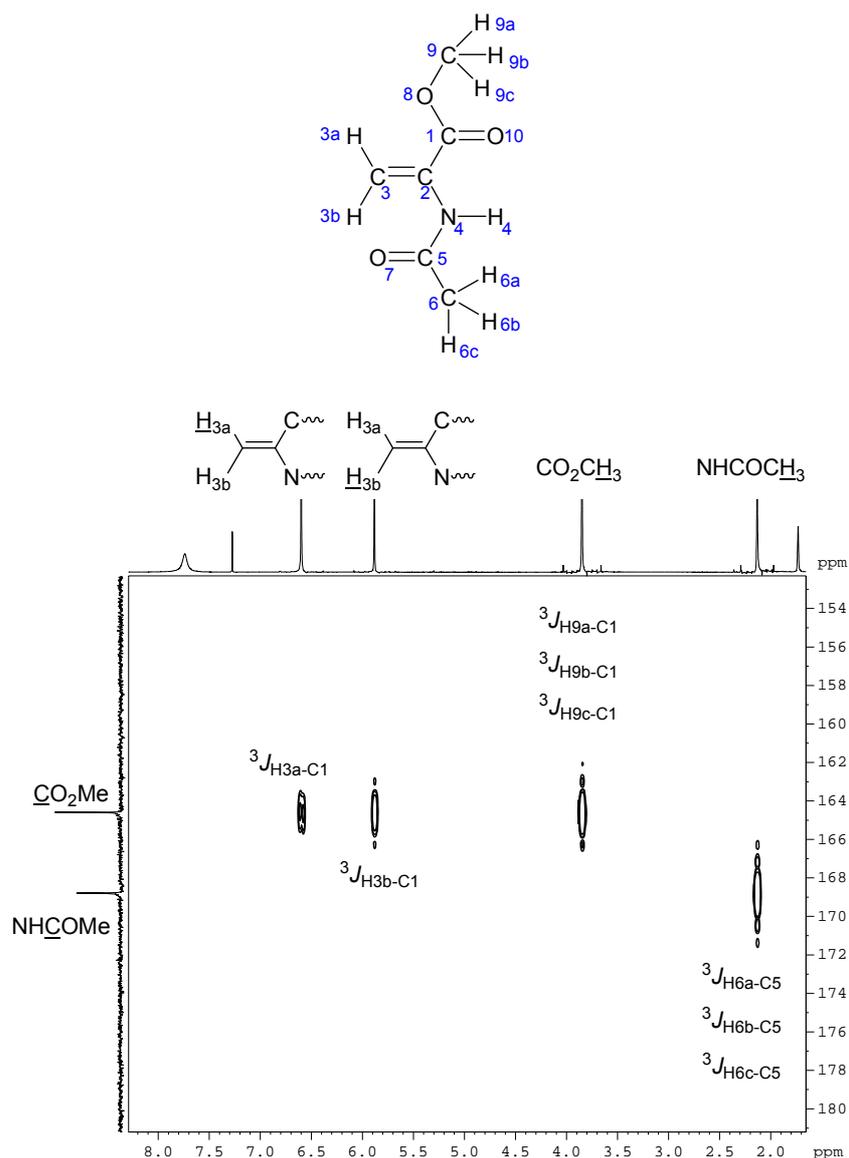


Figura 4.28

En la tabla 4.4 se puede apreciar el desplazamiento a campos bajos que se produce exclusivamente en el carbonilo de la amida cuando AAM y MABR se encuentran en una relación 1:1. El carbonilo del éster se ve inalterado, poniendo de

manifiesto que la coordinación con el Al tiene lugar únicamente con el carbonilo de la amida. En contraste a esta situación, cuando AAM y MABR se encuentran en una relación 1:2, ambos carbonilos se ven fuertemente desplazados a campos más bajos, lo cual indica que tanto el carbonilo de la amida como el del éster se encuentran coordinados al Al, (tabla 4.4).

| Compuesto | δ (CO ₂ Me) | δ (NHCOMe) | $\Delta\delta$ (CO ₂ Me) | $\Delta\delta$ (NHCOMe) |
|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| AAM libre | 164.6 | 168.8 | ----- | ----- |
| AAM-MABR (1:1) | 163.6 | 172.2 | -1.0 | 3.4 |
| AAM-MABR (1:2) | 177.6 | 177.2 | 13.0 | 8.4 |

Tabla 4.4

Teniendo en cuenta estas conclusiones, la adición de un equivalente de un ácido de Lewis que se coordine al primer punto básico, por ejemplo AlMe₃, seguido de MABR en cantidades subestequiométricas, debiera conducir a la obtención del ciclobutano. Para comprobar esta suposición, se llevó a cabo la reacción en presencia de un equivalente de AlMe₃ y 0.2 de MABR. Tras 7 h de reacción, se apreció menos de un 5% de los productos buscados. Esto puede ser debido a que las diversas formas de coordinación del AlMe₃ con el AAM impiden la evolución de la reacción hacia el ciclobutano.⁴¹ En cambio, la inversión en las cantidades de dichos ácidos de Lewis, es decir, un equivalente de MABR y 0.2 de AlMe₃, condujeron a un rendimiento del 42%, con una relación 47:53, ligeramente a favor del ciclobutano que presenta el OEt en *trans* con el éster metílico. La

⁴¹ Huang, B. H.; Yu, T. L.; Huang, Y. L. ; Ko, B. T. ; Lin, C. C. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2987-2994.

variación que supone con respecto a la entrada de la tabla 4.3 en la que se emplea 1.1 equivalentes de MABR solamente, es mínima: una ligera disminución del rendimiento y un ligero aumento de la proporción del ciclobutano **44** en detrimento del **43**.

A la vista de los resultados de los estudios anteriores, se puede concluir que las mejores condiciones de reacción para la obtención del estereoisómero **43** mayoritariamente, son las siguientes: 2 equivalentes de MABR y 25 °C durante un tiempo comprendido entre 2 y 7 horas. De esta forma se obtiene alrededor de un 90% de rendimiento, con una relación **43:44** de 96:4.

Como ya se ha mencionado anteriormente, existe un gran número de catalizadores voluminosos de aluminio que se han empleado desde que fueron introducidos por Yamamoto.^{2,11} También ha quedado patente que la presencia de uno u otro catalizador puede dar lugar a inversión de la estereoselectividad.¹⁵ Este hecho nos llevó a pensar que con otro tipo de catalizadores voluminosos se podría obtener el estereoisómero **44** de forma mayoritaria con un mayor rendimiento. Con este propósito, se eligieron los ácidos de Lewis que aparecen en la figura 4.29.

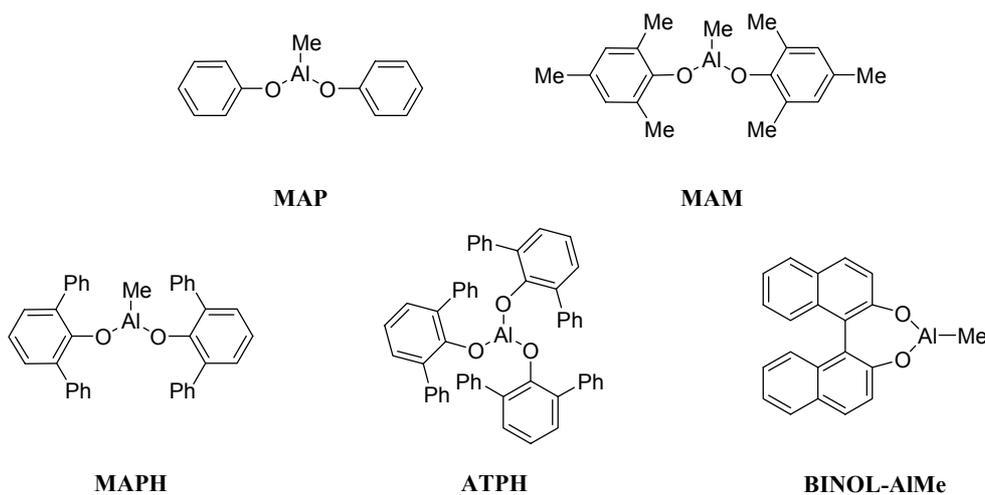


Figura 4.29

Se estudió la reacción con 2 equivalentes de estos ácidos de Lewis, en las condiciones que aparecen en la tabla 4.5.

| Entrada ^a | Ácido de Lewis | Temperatura | Tiempo | Rdto. | Relación 43:44 |
|----------------------|----------------|-------------|--------|-------------------|-----------------------|
| 1 | MABR | 25 °C | 7 h | 93% ^b | 96:4 ^b |
| 2 | MAPH | 0 °C | 4 h | 10% ^c | 0.1:99.9 ^c |
| 3 | | 25 °C | 4 h | 34% ^c | 25:75 ^c |
| 4 | | | 16 h | 34% ^c | 45:55 ^c |
| 5 | | ATPH | 25 °C | 16 h | ----- |
| 6 | MAP | 25 °C | 6 h | 3.5% ^d | 60:40 ^d |
| 7 | MAM | 25 °C | 4 h | 30% ^d | 12:88 ^d |
| 8 | | | 16 h | 41% ^d | 28:72 ^d |
| 9 | BINOL-AlMe | 25 °C | 15 h | 10% ^d | 54:46 ^d |

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo con 10 equivalentes de etil vinil éter y 2 del ácido de Lewis correspondiente. ^b Rendimiento y relación diastereomérica obtenidos después de columna, por ¹H RMN. ^c Porcentaje de conversión y relación diastereomérica obtenidos por HPLC en el crudo de reacción. ^d Porcentaje de conversión y relación diastereomérica obtenidos por ¹H RMN en el crudo de reacción.

Tabla 4.5

En la figura 4.30 así como en la figura 4.31, se pueden ver los espectros de ^1H RMN correspondientes a los crudos de reacción para las entradas indicadas de la tabla. Se muestra una ampliación de la zona en la que aparecen las señales del protón en α al grupo OEt.

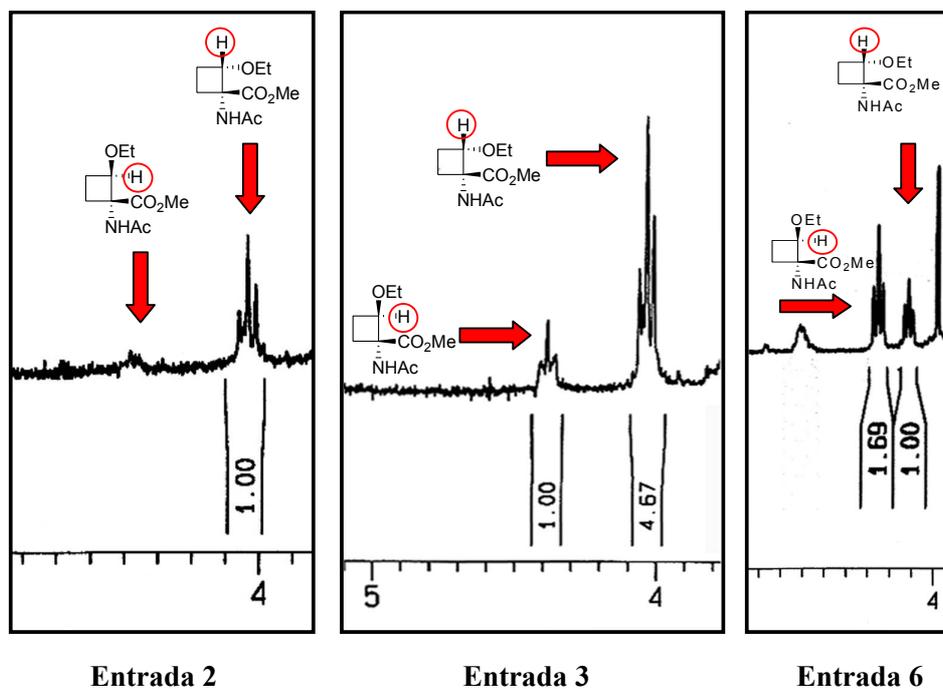


Figura 4.30

De la observación de la tabla 4.5 se pueden sacar conclusiones interesantes. El ATPH, un ácido de Lewis extremadamente voluminoso, que posee las tres valencias del aluminio ocupadas por grupos ariloxy, no dio lugar a reacción. El MAP, con dos grupos fenoxi, sí condujo a los ciclobutanos, pero con un ínfimo rendimiento y una escasa estereoselectividad. En la reacción con BINOL-AIME,

formado a partir de un binaftol, el rendimiento fue ligeramente superior, aunque tampoco se observó estereoselectividad.

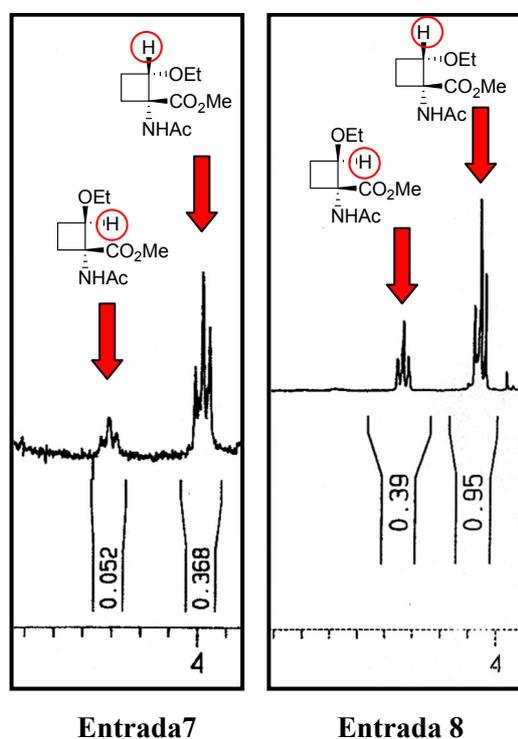


Figura 4.31

Por último, MAPH y MAM fueron los que condujeron a mejores resultados. Por un lado, MAPH alcanzó un 34% de rendimiento y una relación 25:75 en el mejor de los casos, siendo esta relación favorable al ciclobutano obtenido en minoría con MABR. Es más, si nos fijamos en la progresión de temperaturas, se observa un hecho curioso. A 0 °C, a las 4 h el rendimiento fue muy bajo, pero la estereoselectividad fue altísima, siendo la proporción del ciclobutano **43** casi despreciable. Según incrementamos la temperatura, en el mismo tiempo de reacción, pero a 25 °C, se consiguió un rendimiento bastante mejor a cambio de una

menor estereoselectividad. Prolongando el tiempo de reacción, no se consiguió que aumentara el rendimiento, pero sí que la estereoselectividad fuera prácticamente nula. Por lo tanto, se debe llegar a un compromiso entre rendimiento y estereoselectividad. La mejor opción sería de esta forma la que tiene lugar a 25 °C durante 4 h, ya que se obtiene el máximo rendimiento y una moderada estereoselectividad.

Por otro lado, MAM proporcionó resultados similares aunque mejorados respecto al anterior. En este caso el rendimiento a las 4 h fue similar al de MAPH, pero la estereoselectividad fue bastante mayor (12:88). Al dejar transcurrir la reacción durante 16 h, se alcanzó un 40% de rendimiento y la estereoselectividad siguió siendo buena (28:72).

A modo de conclusión, se puede decir que se han ensayado varios ácidos de Lewis voluminosos que han permitido la obtención mayoritaria de uno u otro estereoisómero. Si se emplea MABR, se obtiene mayoritariamente el ciclobutano que presenta el grupo OEt en *cis* con el éster metílico, con un excelente rendimiento y una elevada estereoselectividad. En contraposición, el uso de MAPH o MAM proporciona mayoritariamente el ciclobutano que presenta el grupo OEt en *trans* con el éster metílico, con un rendimiento medio y una estereoselectividad moderada.

4.4. Reactividad de AAM con olefinas monosustituidas: alquil vinil éteres

Una vez optimizada la reacción, se decidió utilizar diferentes vinil éteres con el fin de obtener 2-hidroxiciclobutanaminoácidos convenientemente protegidos con distintos grupos.

Para comprobar si el volumen del sustituyente *O*-alquil de la olefina dadora influía en la estereoselectividad de la reacción, en primer lugar, se eligieron alquil vinil éteres en los que el grupo alquilo tuviera cadena lineal o ramificada, o bien fuera un ciclo. Las condiciones que se utilizaron fueron las óptimas para la obtención mayoritaria del estereoisómero **43**.

Inicialmente, se utilizaron propil vinil éter, butil vinil éter, *iso*-butil vinil éter y *terc*-butil vinil éter como olefinas dadoras. La reacción se llevó a cabo en presencia de 2 equivalentes de MABR sintetizado *in situ*, con 10 equivalentes del alquil vinil éter correspondiente, (figura 4.32). Los resultados aparecen en la tabla 4.6.

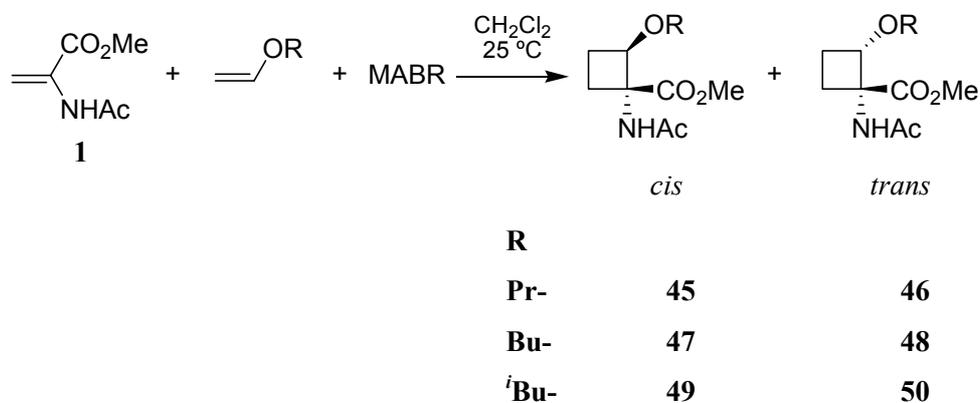


Figura 4.32

| Entrada | R | Tiempo | Rendimiento ^a | Relación <i>cis:trans</i> ^a |
|---------|---------------------|--------|--------------------------|--|
| 1 | Propilo | 6 h | 65% | >95:5 |
| 2 | Butilo | 8 h | 68% | 95:5 |
| 3 | <i>iso</i> -Butilo | 20 h | 69% | >95:5 |
| 4 | <i>terc</i> -Butilo | 24 h | ----- | ----- |

^a Rendimiento y relación diastereomérica obtenidos después de columna, por ¹H RMN.

Tabla 4.6

En la figura 4.33, aparecen los espectros de ¹H RMN de los crudos de reacción de las entradas 1, 2 y 3.

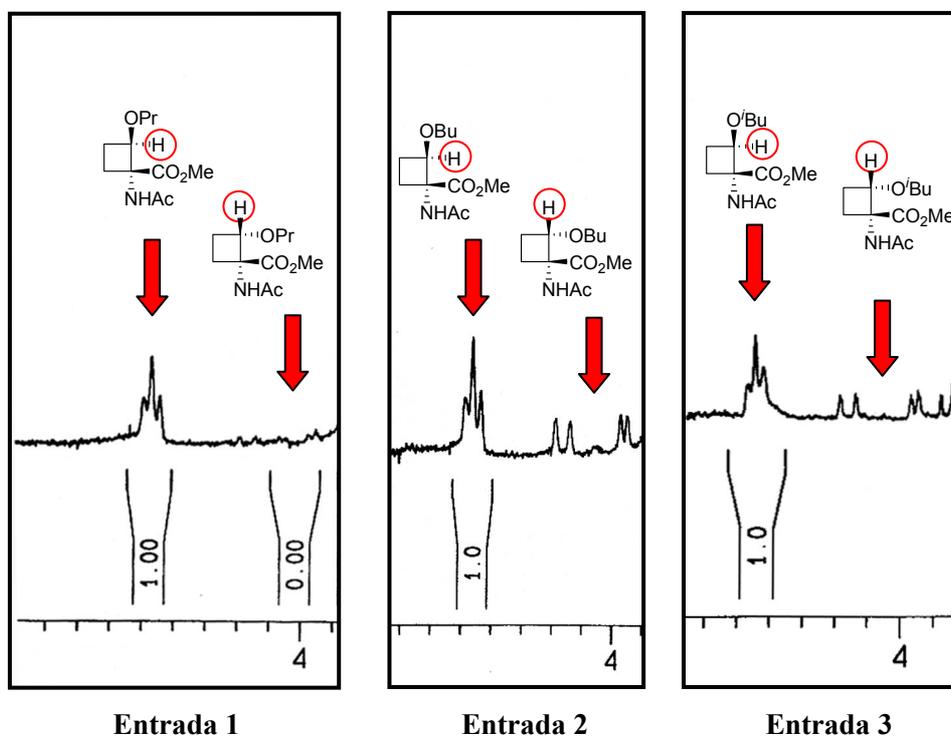


Figura 4.33

Se puede deducir de la tabla 4.6 que la homologación en un átomo de carbono de la cadena alquílica del etil vinil éter, aunque supone para la reacción de cicloadición [2+2] una disminución del rendimiento, no implica una variación de la estereoselectividad, que sigue siendo excelente. En todos estos casos no fue posible la caracterización del estereoisómero minoritario.

En el caso en el que se utilizó *tert*-butil vinil éter como olefina dadora, no se produjo reacción, presumiblemente por la inestabilidad del vinil éter, recuperándose el AAM. De modo que salvo la entrada número 4, el resto de entradas proporcionaron mayoritariamente el ciclobutano que presenta el grupo OR en *cis* con el éster metílico, que en el caso del butilo (**47**) es un aceite incoloro, y en los casos del propilo (**45**) y del *iso*-butilo (**49**), son sendos sólidos blancos. La determinación de la disposición *cis* del grupo OR con respecto al grupo éster se llevó a cabo mediante experimentos NOE, ya que la irradiación del protón de la amida produce en el protón en α al grupo OR de los compuestos **45**, **47** y **49**, un NOE de 1.5%, 2.1% y 1.1% respectivamente, (figura 4.34).

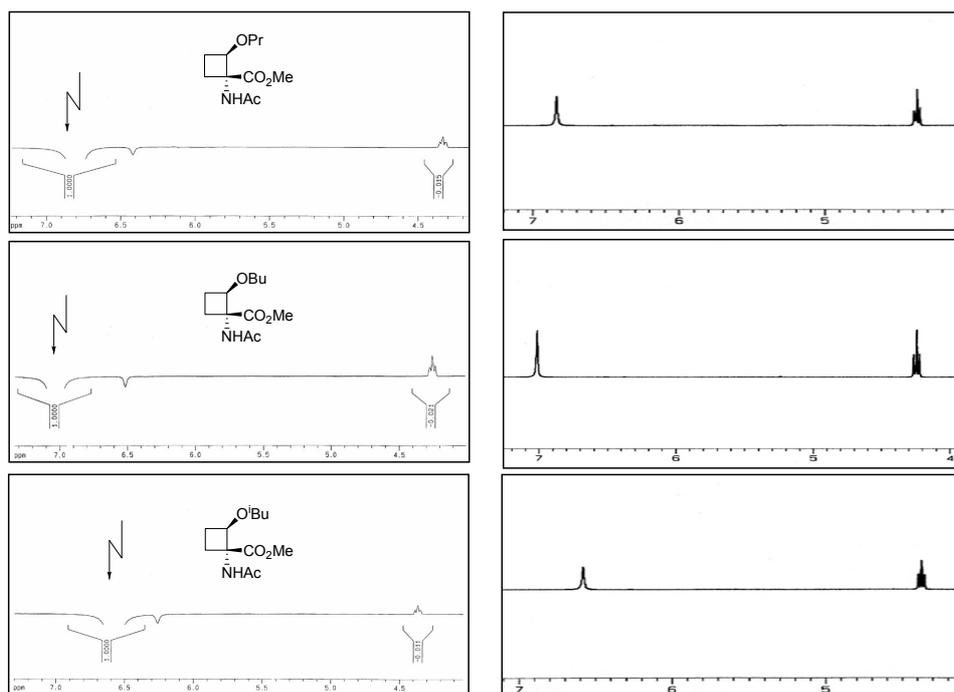


Figura 4.34 Experimentos NOE

A continuación se eligió otro alquil vinil éter que poseyera un grupo R más voluminoso y que, además, fuera un buen grupo protector previamente utilizado para aminoácidos. Este es el caso del ciclohexil vinil éter; el grupo ciclohexilo ha sido empleado en los últimos años como protector de grupos hidroxilo en serinas y treoninas.^{42,43}

Además, en ocasiones, ciclohexilserinas y treoninas en las que dicho ciclo presenta algún sustituyente oxigenado y/o nitrogenado han sido introducidas en

⁴² Nishiyama, Y.; Kurita, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 927-930.

⁴³ Nishiyama, Y.; Shikama, S.; Morita, K.; Kurita, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1949-1954.

péptidos, los cuales se comportan como miméticos de glicopéptidos,⁴⁴ (figura 4.35).

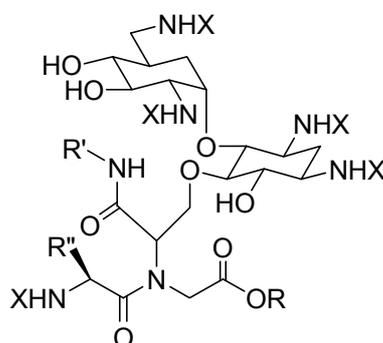


Figura 4.35

De este modo, se ensayó la reacción en las mismas condiciones que en los ejemplos anteriores, es decir, a 25 °C, con 10 equivalentes de olefina dadora y en presencia de 2 equivalentes de MABR. El resultado fue similar a los obtenidos previamente, de modo que el rendimiento alcanzado fue de un 56% y la estereoselectividad mayor de un 95:5, (figura 4.36).

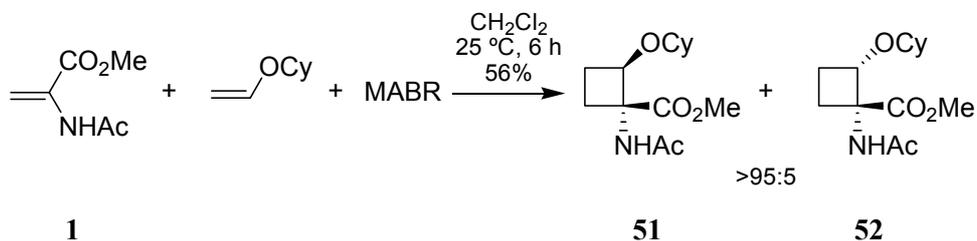


Figura 4.36

⁴⁴ Park, W. K. C.; Auer, M.; Jaksche, H.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10150-10155.

Tampoco en este caso fue posible aislar el compuesto minoritario. La determinación de la disposición *cis* del grupo OCy con respecto al grupo éster se comprobó mediante experimentos NOE, ya que la irradiación del protón de la amida produce en el protón en α al grupo OCy un NOE de 1.3%, (figura 4.37).

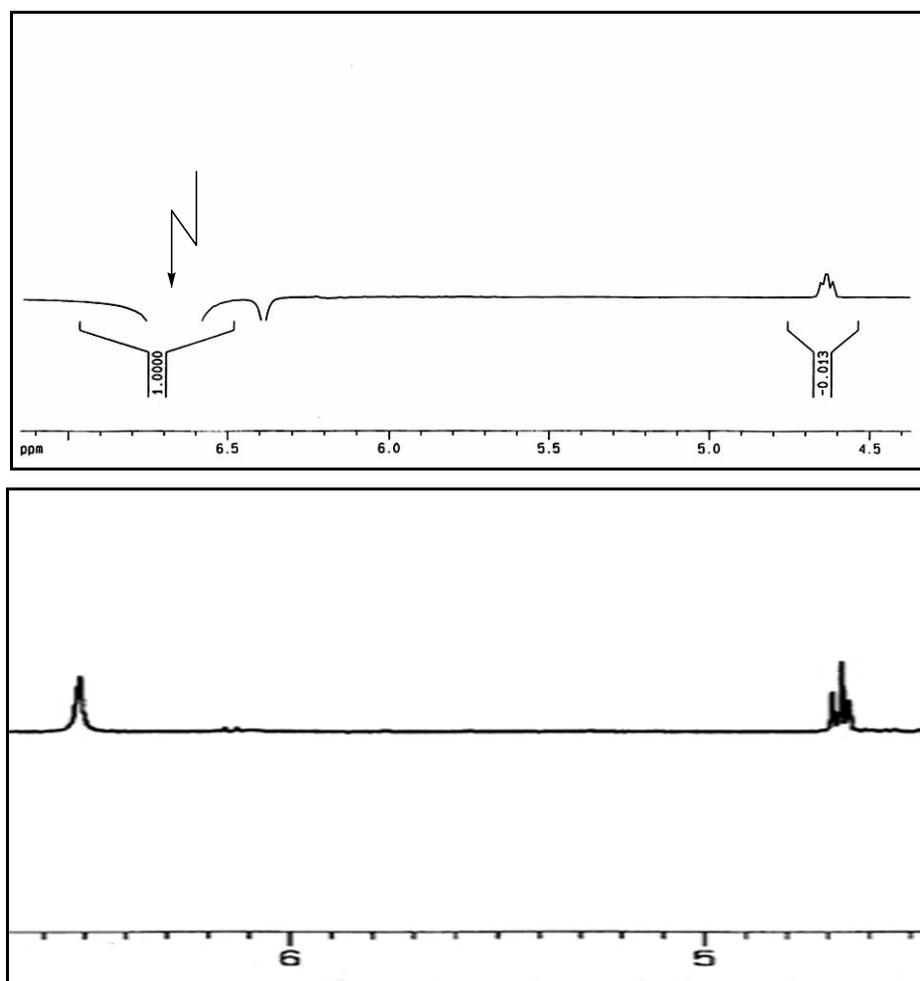


Figura 4.37

El derivado **51** es un sólido blanco del cual se pudieron obtener monocristales. Su estructura se pudo comprobar, por lo tanto, por análisis de difracción de rayos X, como puede observarse en la figura 4.38.

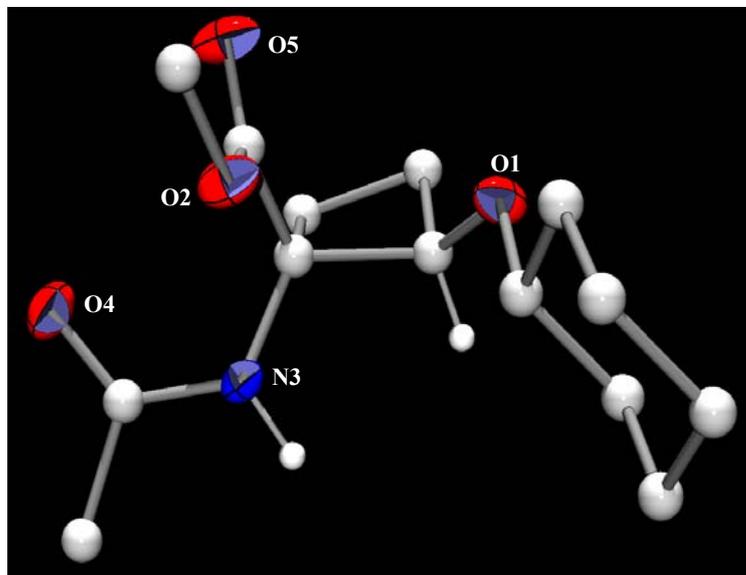


Figura 4.38 Representación del compuesto **51**

Teniendo en cuenta que nuestro objetivo final es la síntesis de derivados de α,β -c₄Ser, con ánimo de emplear un grupo protector todavía mejor que el anterior, se decidió ensayar bencil vinil éter como olefina dadora, a pesar de presentar un inconveniente con respecto al anterior, que es el hecho de tener que sintetizarlo por no ser comercial. Existen varias formas de sintetizar vinil éteres, como puede ser a partir de acetileno y el alcohol correspondiente⁴⁵ o por reacciones de eliminación inducidas por base,⁴⁶ o incluso utilizando bisfenilsulfoniletileno y el alcohol

⁴⁵ Trofimov, B. A.; Vasil'tsov, A.; Schmidt, E.; Zaitsev, A. B.; Mikhaleva, A. I.; Afonin, A. V. *Synthesis* **2000**, 1521-1522.

⁴⁶ Dulcere, J. P.; Rodríguez, J. *Synthesis* **1993**, 399-405.

correspondiente mediante sustitución seguida de desulfonilación reductora.⁴⁷ El método que se eligió fue otro que emplea una transesterificación⁴⁸ con etil vinil éter y alcohol bencílico a reflujo, en presencia de acetato de mercurio como catalizador,⁴⁹ (figura 4.39).

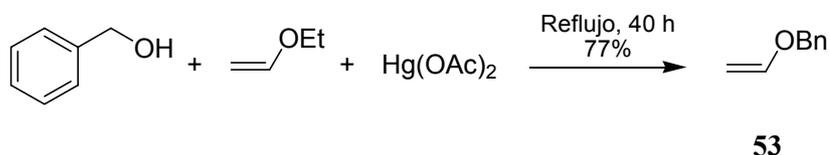


Figura 4.39

La reacción de cicloadición [2+2] entre las olefinas **1** y **53** transcurrió con un 62% de rendimiento y una selectividad de 90:10 a favor del ciclobutano **16**. En este caso sí fue posible aislar ambos productos para su caracterización, (figura 4.40).

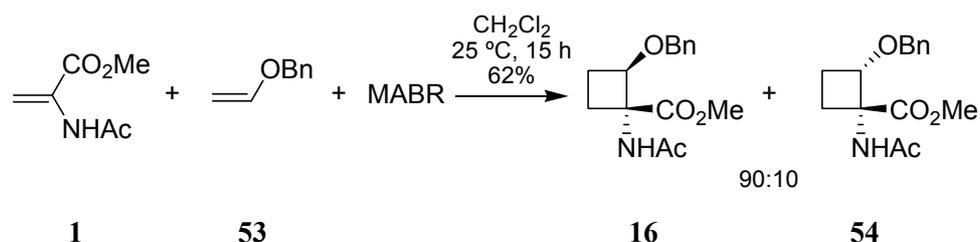


Figura 4.40

El ciclobutano **16** había sido obtenido en el capítulo anterior empleando la reacción de cicloadición en ausencia de catalizador. Además, se comprobó la disposición *cis* de los grupos OBn y éster metílico del mayoritario por ROE

⁴⁷ Cbianca, E.; Chéry, F.; Rollin, P.; Cossu, S.; De Lucchi, O. *Synlett* **2001**, 1962-1964.

⁴⁸ Bosch, M.; Schlaf, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5225-5227.

⁴⁹ a) Watanabe, W. H.; Conlon, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2828-2833.

b) Denmark, S. E.; Schnute, M. E.; Senanayake, C. B. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1859-1874.

selectivo, puesto que al irradiar el protón de la amida, se produce un ROE de 6.3% en el protón en α al grupo OBn, (figura 4.41).

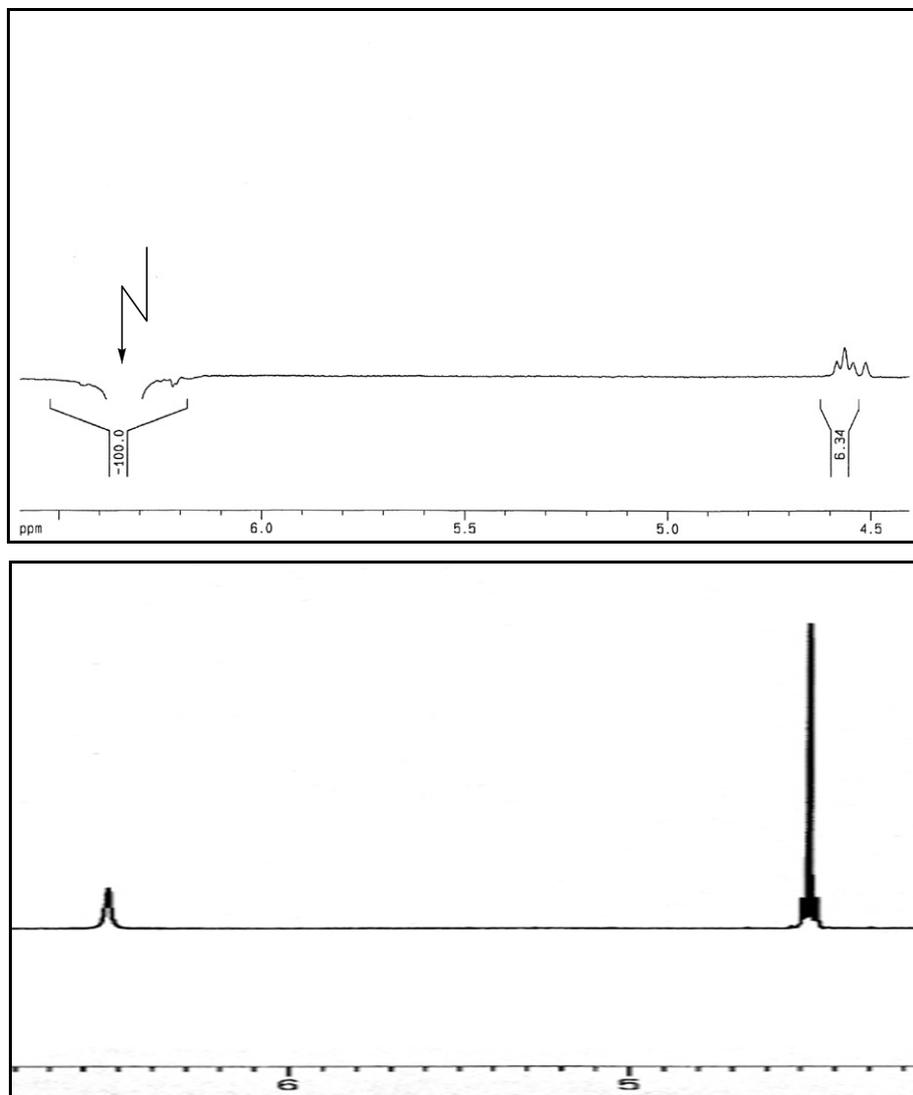


Figura 4.41

Mediante la utilización de un ácido de Lewis, se mejora notablemente el rendimiento del derivado **16** y se consigue además, el estereoisómero con los grupos OBn y éster metílico en *trans*, (figura 4.42).

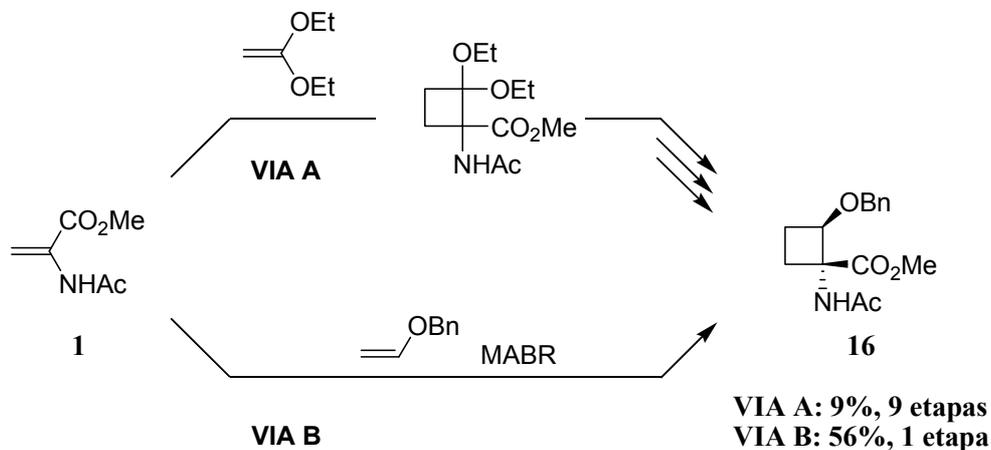


Figura 4.42

Teniendo en cuenta la versatilidad de este grupo protector, se decidió ensayar la reacción con uno de los ácidos de Lewis que en el caso del etil vinil éter condujeron a la obtención mayoritaria del estereoisómero que presenta los grupos OEt y éster metílico en *trans*. De esta forma, el empleo de MAPH como ácido de Lewis produjo un 27% de rendimiento en la reacción de cicloadición, obteniéndose una relación entre los ciclobutanos **16** y **54** de 32:68, (figura 4.43).

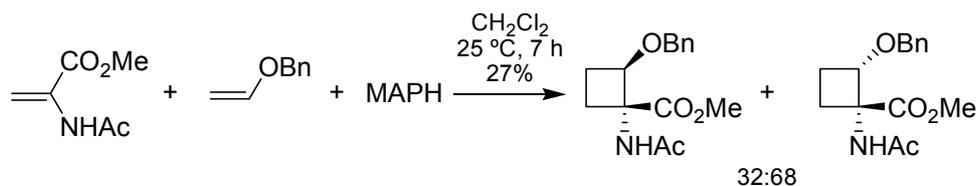


Figura 4.43

Por último, para terminar este breve repaso a olefinas monosustituidas, se optó por un silil enol éter. La reacción transcurrió con un rendimiento del 54%, y una estereoselectividad >95:5, (figura 4.44).

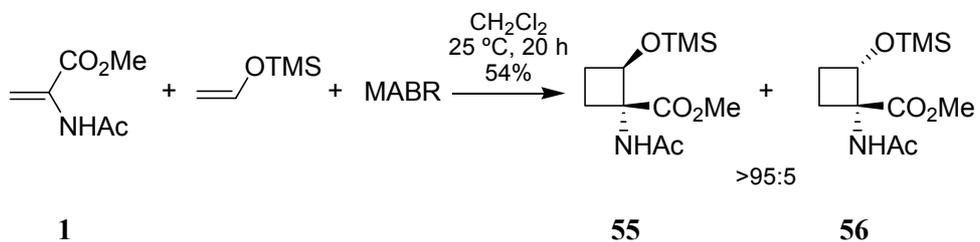
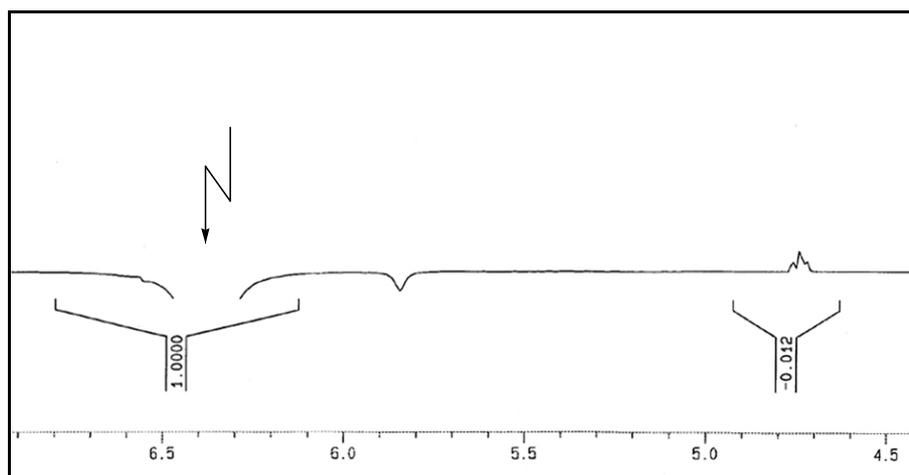


Figura 4.44

De forma similar a los casos anteriores, se comprobó la disposición *cis* del grupo OTMS con respecto al éster metílico gracias al NOE de 1.2% producido en el protón en α al grupo OTMS al irradiar el protón de la amida, (figura 4.45).



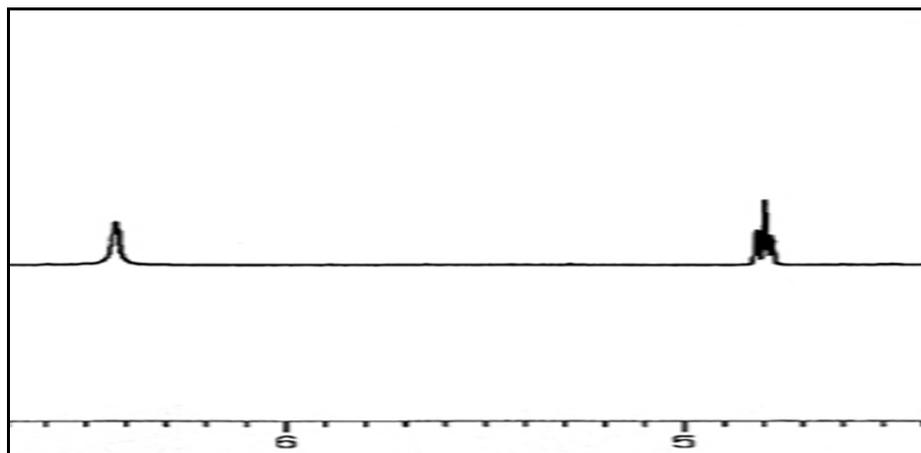


Figura 4.45

A modo de conclusión, puede decirse que el volumen del grupo *O*-alquilo de la olefina dadora no repercute en la selectividad de la reacción, sin embargo, tiene una seria implicación en el rendimiento de la misma.

4.5. Reactividad de AAM con olefinas disustituidas cíclicas

Seguidamente, con el propósito de extender esta metodología, se ensayaron olefinas disustituidas cíclicas. Se comenzó con los ciclos más sencillos, de 5 y 6 miembros: 2,3-dihidrofurano y 3,4-dihidro-2*H*-pirano, (figura 4.46).

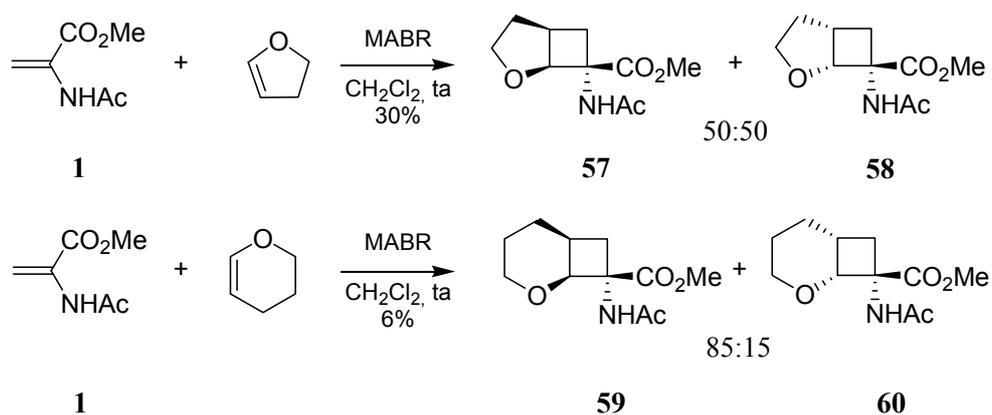


Figura 4.46

Los rendimientos obtenidos fueron sensiblemente inferiores a los vinil éteres monosustituídos. El ciclo de 5 miembros proporcionó un 30% de una mezcla que contenía los dos estereoisómeros en una relación 1:1. Estos dos ciclobutanos no pudieron ser separados por cromatografía, pero se pudo aislar un monocristal de uno de ellos, el **57**, siendo posible su análisis por difracción de rayos X, (figura 4.47).

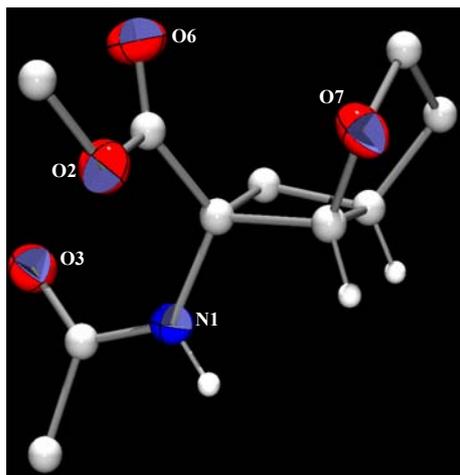


Figura 4.47 Representación del compuesto **57**.

La reacción con el ciclo de 6 miembros, aunque resultó considerablemente estereoselectiva, el rendimiento fue ínfimo, solamente un 6%. Únicamente pudo aislarse el ciclobutano mayoritario.

Posteriormente, se emplearon otras dos olefinas cíclicas disustituidas cuya reacción de cicloadición [2+2] podría dar productos de gran interés. Una de ellas fue el tri-*O*-bencil-D-glucal, cuyo producto de reacción sería muy interesante en la obtención de glicopeptidomiméticos. La otra fue benzofurano, cuya reacción de cicloadición [2+2] daría lugar a tres ciclos fusionados. Lamentablemente, ninguna de estas olefinas dio lugar a reacción, (figura 4.48).

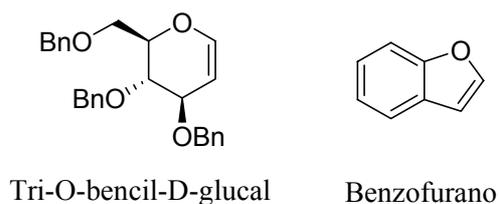


Figura 4.48

4.6. Síntesis de derivados de α,β -c₄Ser

La introducción de estos nuevos precursores de aminoácidos en péptidos o glicopéptidos puede requerir que uno o varios grupos funcionales estén desprotegidos, mientras que los restantes permanezcan convenientemente protegidos. Para lograr este propósito, se realizaron una serie de transformaciones sobre el compuesto **16**, uno de los que mejores resultados dio. Este compuesto posee la ventaja de presentar un grupo (OBn) que puede desprotegerse en condiciones suaves de hidrogenólisis.

En efecto, la hidrogenólisis del compuesto **16** con hidrógeno y paladio soportado sobre carbono, en AcOEt como disolvente, proporciona en 16 h a temperatura ambiente un 90% del derivado **61**, que presenta el alcohol libre, (figura 4.49).

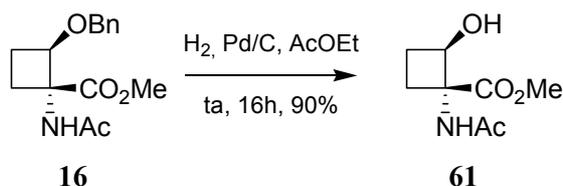


Figura 4.49

Por otro lado, la hidrólisis del derivado **16** en HCl 2N a 60 °C conduce en un día a la obtención de un sólido blanco, que es el ácido carboxílico **15**, obtenido con anterioridad, con un 96% de rendimiento, (figura 4.50).

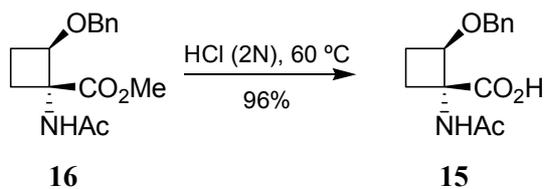


Figura 4.50

Si el ácido obtenido se somete a la acción de HCl 3N a 60 °C durante 36 h, las condiciones de reacción son capaces de hidrolizar también el grupo amida, de forma que el sólido blanco obtenido es el clorhidrato **62**. El rendimiento para esta reacción es de un 75%, (figura 4.51).

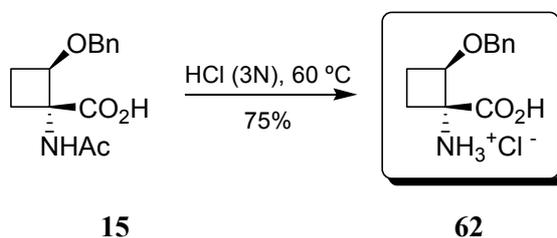
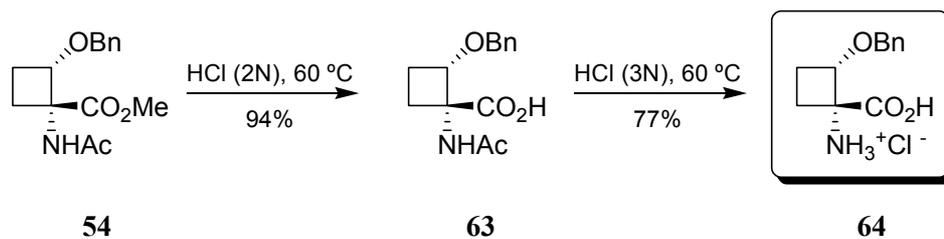


Figura 4.51

De forma análoga se obtienen los homólogos que presentan el grupo OBn en *trans* con el éster metílico al llevar a cabo la hidrólisis sobre el ciclobutano **54**. El ácido **63** se obtiene con un 94% de rendimiento, en forma de sólido blanco, tras un día en HCl (2N) a 60 °C. El correspondiente clorhidrato **64** se obtiene tras un día en HCl (3N) a 60 °C, con un 77% de rendimiento.

**Figura 4.52**

Estos análogos de serina conformacionalmente restringidos pueden ser utilizados para la síntesis de nuevos péptidos y además poseen el grupo hidroxilo protegido convenientemente en forma de bencil éter, lo cual permite su desprotección por hidrogenólisis en el momento que sea necesario.

4.7. Consideraciones mecánísticas acerca de la reacción [2+2] en presencia de ácidos de Lewis

Se establece la reacción de cicloadición [2+2] en presencia de ácido de Lewis genérica que aparece en la figura 4.53.

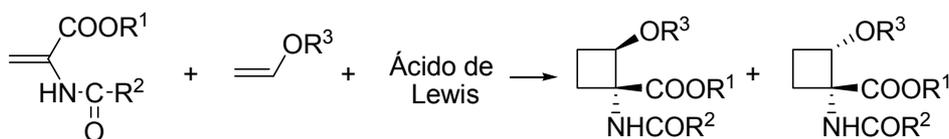


Figura 4.53

Los datos experimentales obtenidos son los siguientes:

- Para que la reacción tenga lugar, los ácidos de Lewis utilizados deben ser derivados de aluminio $\text{Al}(\text{R}^4)_3$, y en concreto, de tipo Yamamoto (R^4 : OAril). Además debe existir al menos un grupo metilo unido al aluminio ($\text{MeAl}(\text{R}^4)_2$). Ejemplos de ácidos de Lewis en presencia de los cuales tiene lugar la reacción son MAD, MABR y MAPH; con ATPH (sin grupo Me unido al aluminio) no hay reacción.
- Para que la reacción transcurra adecuadamente, la relación de ácido de Lewis con respecto a la olefina aceptora debe ser superior a la estequiométrica.
- Se observa desprendimiento de gas en el momento en el que se adiciona la olefina aceptora a una disolución del ácido de Lewis generado *in situ*.

Se han de tener en cuenta los siguientes antecedentes, directamente relacionados con el tema que nos ocupa:

- El punto más básico donde se coordina un ácido de Lewis al AAM es el par de electrones del oxígeno carbonílico de la amida, ya que el oxígeno carbonílico del éster es menos básico.⁵⁰ Para corroborar esta afirmación, se ha hecho un cálculo puntual de las propiedades electrostáticas de la molécula de AAM sobre geometrías optimizadas al mismo nivel. El nivel empleado fue B3LYP/6-31+G**// B3LYP/6-31+G*. La figura 4.54 muestra diferentes vistas de una superficie de potencial electrostático (ESP) que refleja una distribución de la densidad electrónica de la molécula, representada por la gama de colores. El color azul más intenso muestra el punto más ácido de la molécula (el NH), mientras que el tono rojo más intenso revela el punto más básico de la misma, que puede observarse que es el oxígeno carbonílico de la acetamida. El oxígeno correspondiente al carbonilo del éster posee un color más amarillo, lo cual indica que estamos ante un punto básico en la molécula pero cuya basicidad respecto al anteriormente comentado es menor, (figura 4.54).

⁵⁰ Bueno, M. P.; Cativiela, C.; Finol, C.; Mayoral, J. A.; Jaime, C. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 2182-2186.

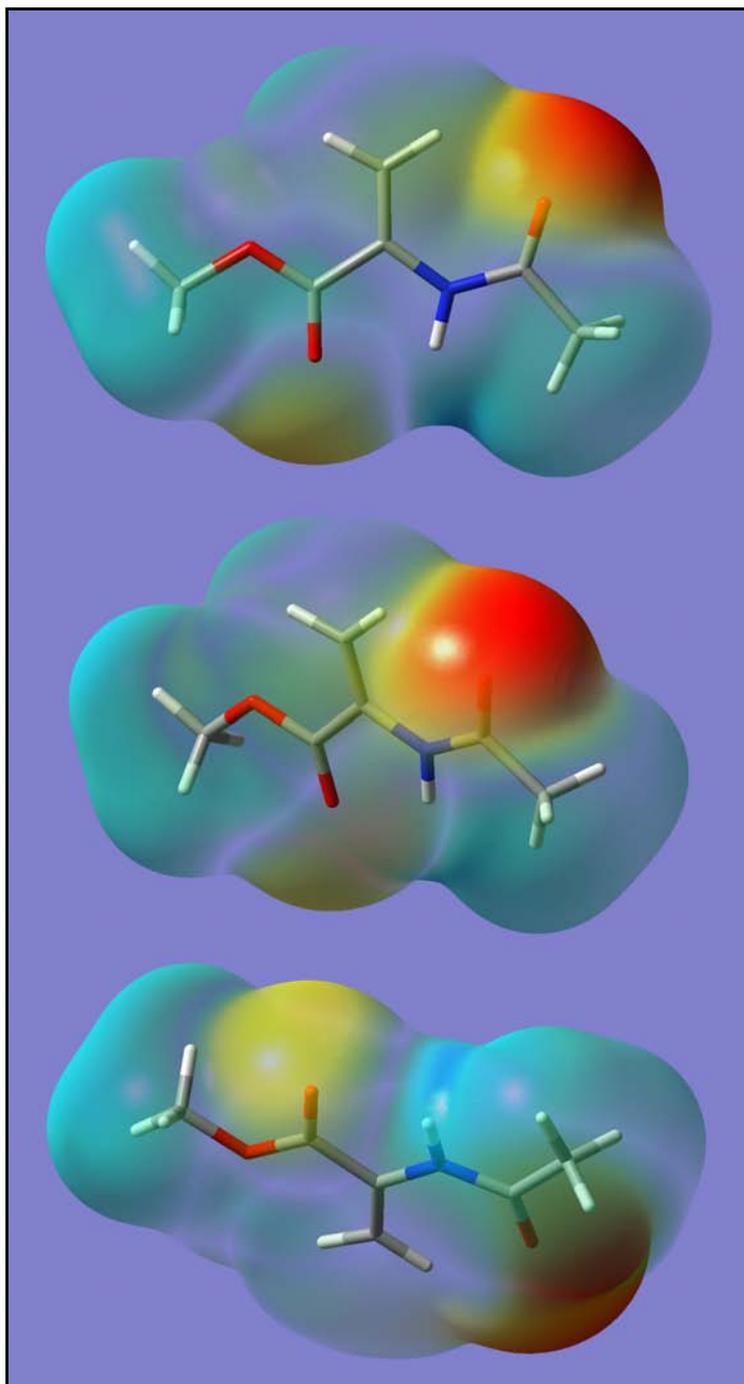


Figura 4.54

- Los catalizadores de aluminio tipo Yamamoto reaccionan con amidas primarias o secundarias para dar una reacción de eliminación de metano, favoreciendo por tanto la formación de un intermedio de cuatro centros,^{41,51} (figura 4.55).

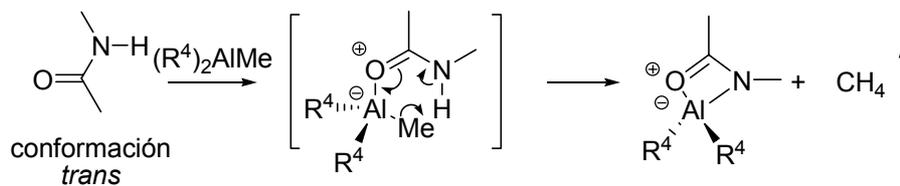


Figura 4.55

- Los estudios realizados con ésteres α,β -insaturados coordinados a catalizadores de aluminio tipo Yamamoto indican que está favorecida la conformación *s-trans* de la parte enoato y la coordinación *syn* del aluminio al oxígeno carbonílico, (figura 4.56).⁵²

⁵¹ Power, M. B.; Bott, S. G.; Clark, D. L.; Atwood, J. L.; Barron, A. R. *Organometallics* **1990**, *9*, 3086-3097.

⁵² Saito, S.; Nagahara, T.; Shiozawa, M.; Nakadai, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6200-6210.

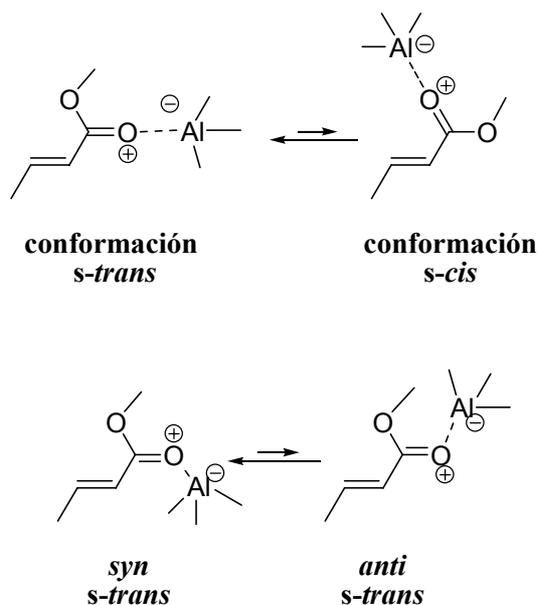


Figura 4.56

- Los ácidos de Lewis de tipo Yamamoto se consideran catalizadores que no forman quelatos con ésteres.^{53,54,55,56,57,58,59}
- Uno de los métodos aceptados para corroborar la existencia de coordinación entre un oxígeno carbonílico y aluminio (o un ácido de

⁵³ Maruoka, K.; Oishi, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1993**, 683-685.

⁵⁴ Reetz, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 556-569.

⁵⁵ *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*. Ed.: Reetz, M. T. Springer-Verlag, Berlín, **1986**.

⁵⁶ Eliel, E. L. in *Asymmetric Synthesis*. Vol. 2, p 125. Ed.: Morrison, J. D. Academic Press, New York, **1982**.

⁵⁷ Shambayati, S.; Schreiber, S. L. in *Comprehensive Organic Synthesis*. Vol. 1, p 283. Ed.: Trost, B. M. Pergamon Press, New York, **1991**.

⁵⁸ Yamaguchi, M. in *Comprehensive Organic Synthesis*. Vol. 1, p 325. Ed.: Trost, B. M. Pergamon Press, New York, **1991**.

⁵⁹ Maruoka, K.; Oishi, M.; Shiohara, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8983-8996.

Lewis en general), es el desplazamiento a campos más bajos de la señal de ^{13}C RMN del carbono carbonílico.^{59,60}

Efectivamente, el estudio del desplazamiento en ^{13}C RMN de los carbonos carbonílicos del AAM reveló que la adición de un solo equivalente de ácido de Lewis implica la coordinación de éste al carbonilo de la amida, no sufriendo variación alguna el carbonilo del éster metílico. Sin embargo la adición de dos equivalentes de ácido de Lewis conlleva el desplazamiento de los dos carbonilos tratados, (figura 4.57).

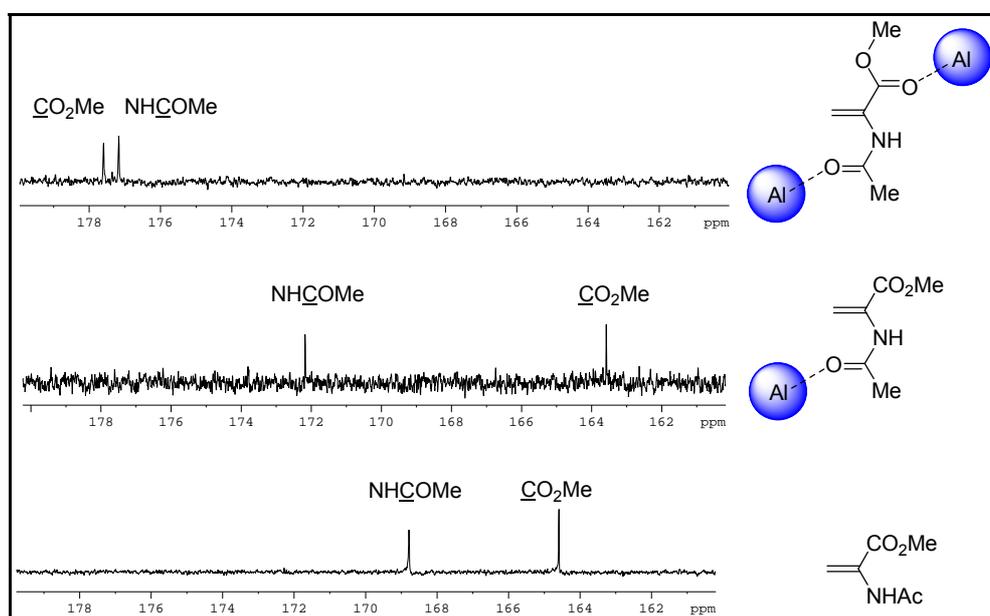


Figura 4.57

⁶⁰ a) Akakura, M.; Yamamoto, H.; Bott, S. G.; Barron, A. R. *Polyhedron* **1997**, *16*, 4389-4392.

b) Assfeld, X.; García, J.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Proietti, M. G.; Ruiz López, M. F.; Sánchez, M. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1636-1642.

Además, el carbono correspondiente al metilo unido a aluminio del MABR libre aparece a -8 ppm en ^{13}C RMN, como un singlete ancho. Sin embargo, el espectro del complejo AAM-MABR (1:1) no revela ninguna señal de estas características en dicha zona. Dichas señales sí aparecen cuando la relación en que se encuentran AAM y MABR es 1:2.⁶¹

A la vista de todos estos datos, se puede postular un posible mecanismo en el que se forme un complejo entre AAM y dos moléculas de ácido de Lewis de aluminio, la primera de las cuales se coordine a la amida formando un intermedio de cuatro centros y la segunda se coordine al oxígeno carbonílico del éster. Este hecho contribuye a rebajar la energía del LUMO, favoreciéndose que la cicloadición [2+2] tenga lugar.

Para confirmar esta suposición, se compararon los valores de energía del LUMO del AAM libre, del AAM coordinado a una molécula de ácido de Lewis y de AAM coordinado a dos moléculas de ácido de Lewis, empleando el nivel teórico B3LYP/6-31+G* para geometrías optimizadas y AlMe_3 simulando el ácido de Lewis de tipo Yamamoto para simplificar los cálculos. En efecto, el valor de la energía del LUMO para el conformero más estable del AAM libre es de -1.71 eV, mientras que para el AAM monocoordinado al ácido de Lewis es de -1.97 eV y para el dicoordinado es de -2.79 eV. Existe por lo tanto una considerable disminución en la energía del LUMO cuando la olefina aceptora se coordina al ácido de Lewis, como cabía esperar. Las energías relativas correspondientes a las diferencias HOMO (etil vinil éter)-LUMO (AAM), HOMO (etil vinil éter)-LUMO (AAM- AlMe_3) y HOMO (etil vinil éter)-LUMO [AAM-(AlMe_3)₂], arrojan unos

⁶¹ Healy, M. D.; Power, M. B.; Barron, A. R. *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *130*, 63-135.

valores de 24.75 Kcal/mol, 18.71 Kcal/mol y 0.00 Kcal/mol respectivamente,⁶² lo cual justifica el hecho de que la reacción [2+2] transcurra mejor cuando AAM está dicoordinado al ácido de Lewis, (figura 4.58).

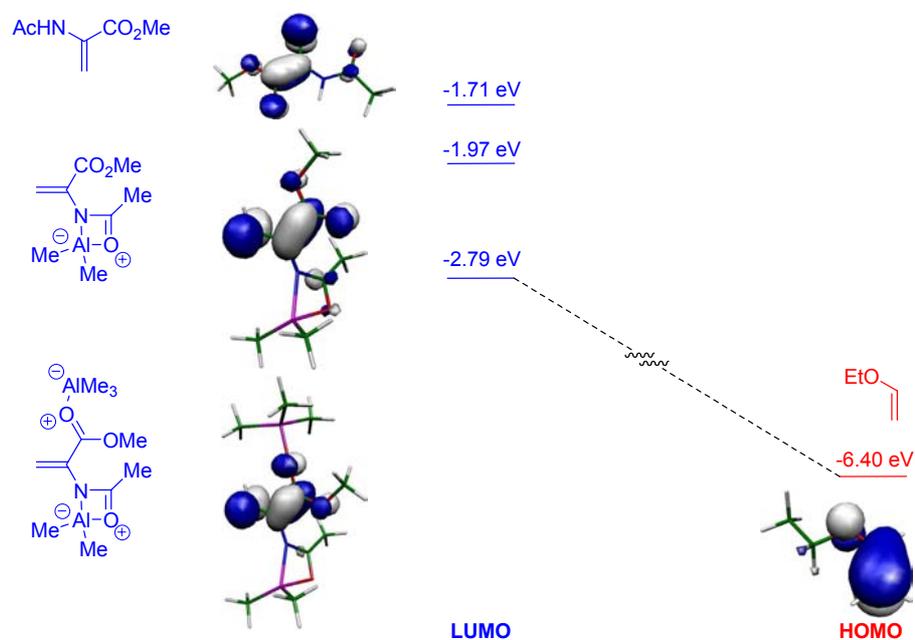


Figura 4.58

Hasta el momento se ha justificado el hecho de que la reacción de cicloadición tenga lugar, sin embargo, queda por esclarecer la causa de la elevada selectividad por uno de los dos ciclobutanos posibles, el de configuración relativa ($1R^*,2R^*$) o ($1R^*,2S^*$). Esta notable selectividad debe proceder, como mínimo, del hecho de que la conformación de la olefina aceptora esté perfectamente fijada en *s-cis* o *s-*

⁶² Se toma como valor referencia 0.00 Kcal/mol la menor de las diferencias de energía entre el HOMO del etil vinil éter y los LUMOs de las olefinas aceptoras.

trans (respecto al carbonilo del éster). La conformación más estable del AAM libre es la *s-trans*, como se puede observar en la figura 4.59, en la que aparece el cálculo de estabilidad de las dos conformaciones a un nivel de teoría B3LYP/6-31+G**//B3LYP/6-31+G*.

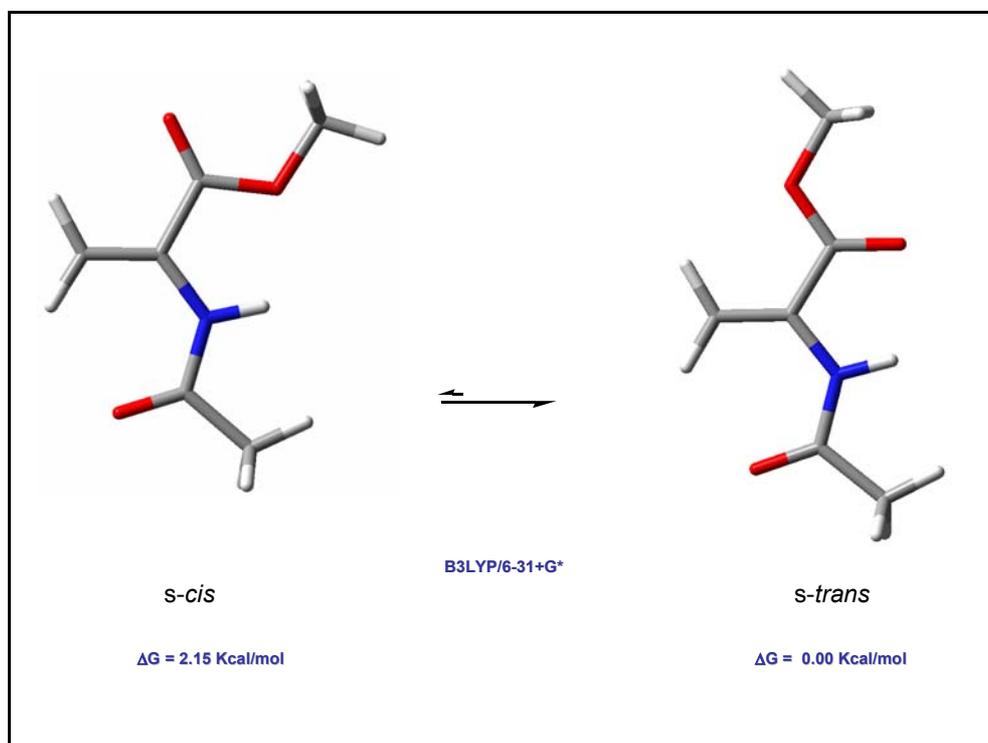


Figura 4.59

No obstante, la situación puede variar al introducir una molécula de ácido de Lewis y por supuesto al introducir una segunda. Por ello, se realizaron unos cálculos de estabilidad de las dos posibles conformaciones empleando un nivel de teoría B3LYP/6-31+G**//B3LYP/6-31+G*.⁶³ El primer equivalente de ácido de Lewis se coordina a la amida formando un intermedio de cuatro centros que, como

⁶³ Para simplificar los cálculos, se ha empleado AlMe₃ como ácido de Lewis.

puede observarse en la figura 4.60, sigue siendo ligeramente más estable en su conformación *s-trans*.

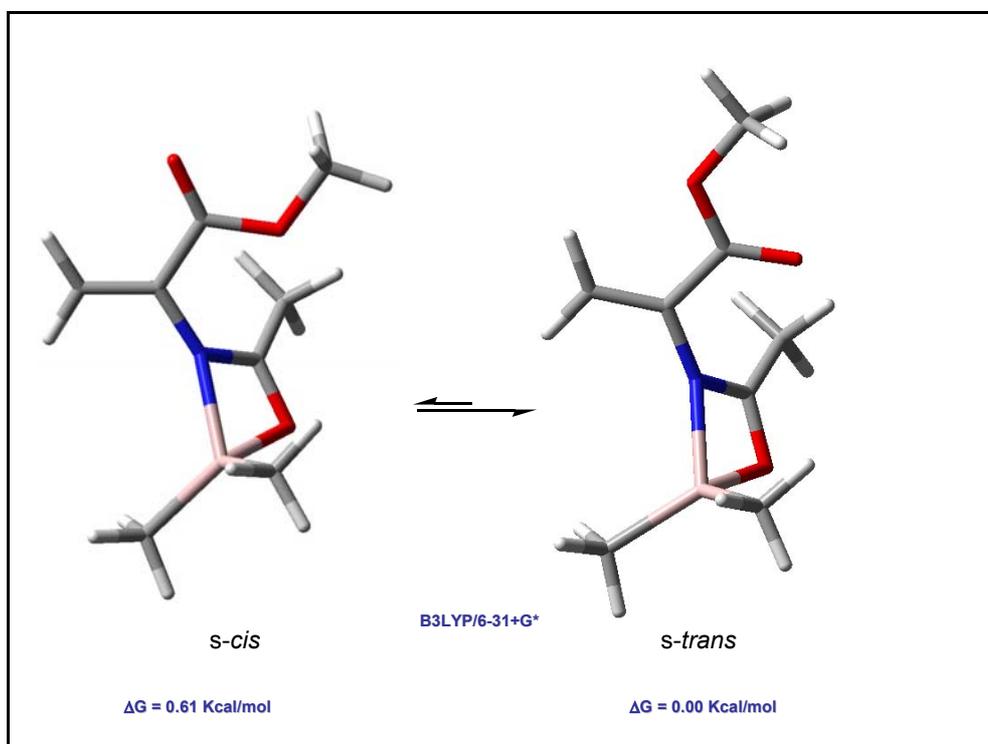


Figura 4.60

Sin embargo, con dos equivalentes de ácido de Lewis, desde el punto de vista teórico, la conformación *s-cis* es sensiblemente más estable debido a la repulsión estérica existente entre el fragmento organometálico unido al éster y el metilo de la amida, (figura 4.61). Esta situación se opone a la encontrada en ésteres α,β -insaturados que no poseen ningún sustituyente en geminal unidos a catalizadores de tipo Yamamoto, para los cuales la conformación más estable es la *s-trans* (figura 4.56).⁵²

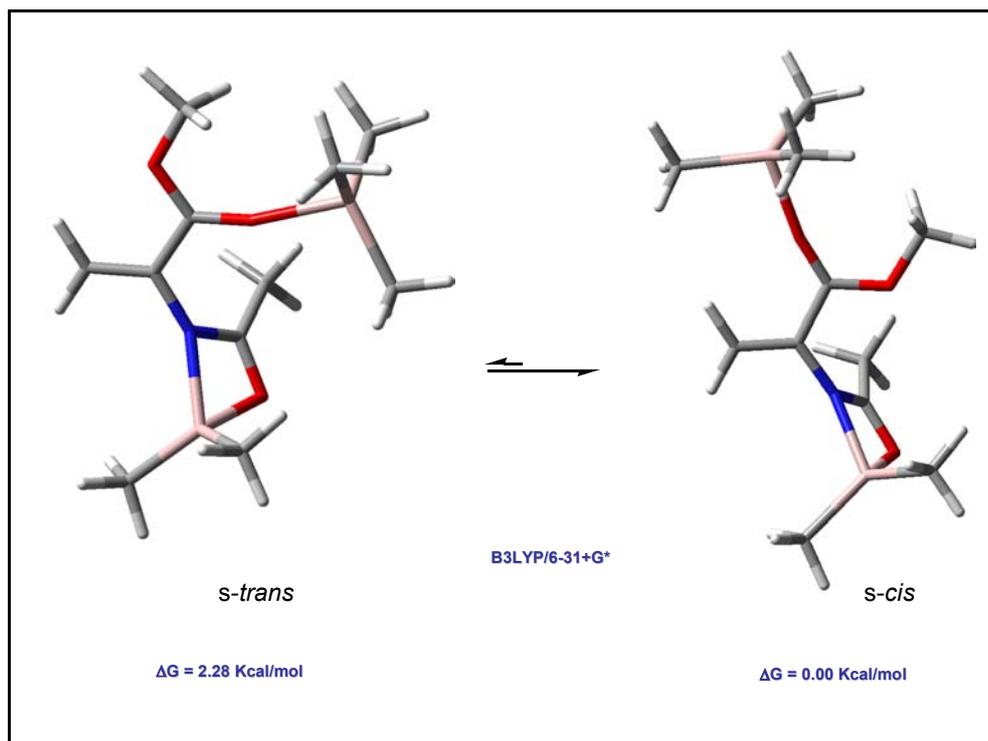
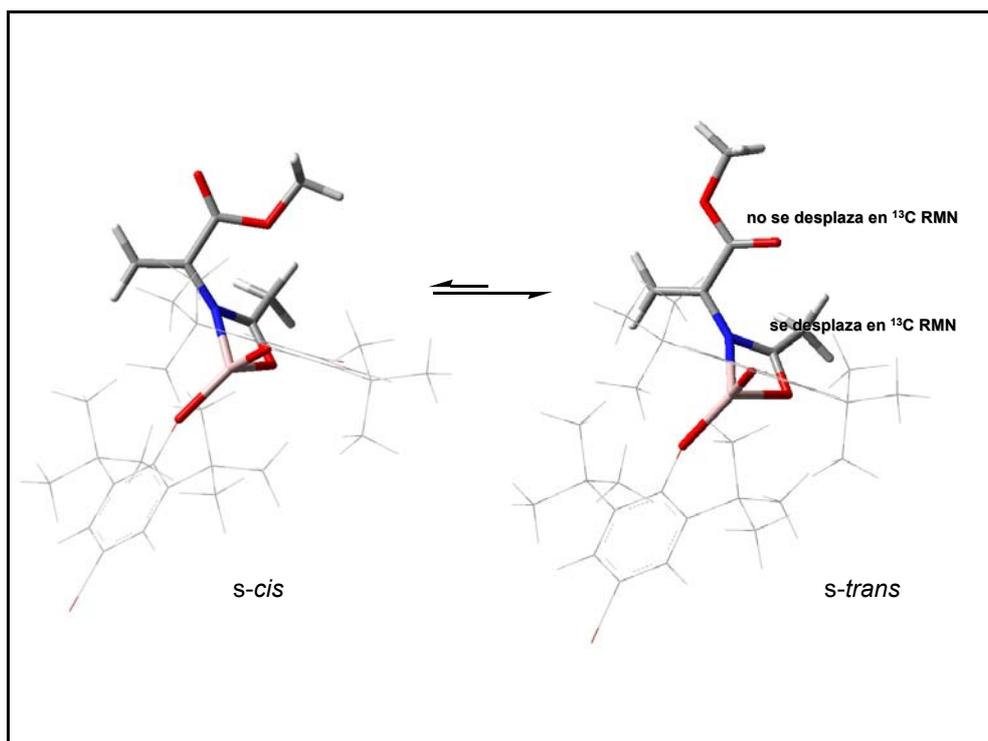


Figura 4.61

Como ya se ha comentado anteriormente, la complejidad de los cálculos al incluir MABR hizo que empleáramos AlMe_3 como aproximación para la realización de los mismos. Una vez comentados los resultados obtenidos con el ácido de Lewis simplificado, se pueden extrapolar los resultados y observar el efecto producido por la presencia de grupos más voluminosos unidos al aluminio. De esta forma, con un solo equivalente de MABR, el AAM puede adoptar las dos conformaciones, *s-cis* y *s-trans*, obteniendo por tanto baja selectividad (70:30), suponiendo que ambas conformaciones tengan reactividades similares (figura 4.62).

**Figura 4.62**

Teniendo en cuenta la alta estereoselectividad obtenida (95:5) cuando se utilizan dos equivalentes de MABR, dicho equilibrio conformacional debe estar desplazado hacia una de las dos conformaciones, presumiblemente la *s-cis*, al igual que lo que se observa con dos equivalentes de AlMe_3 (figura 4.61), debido al incremento en las repulsiones estéricas entre las dos partes organometálicas del sistema, (figura 4.63).

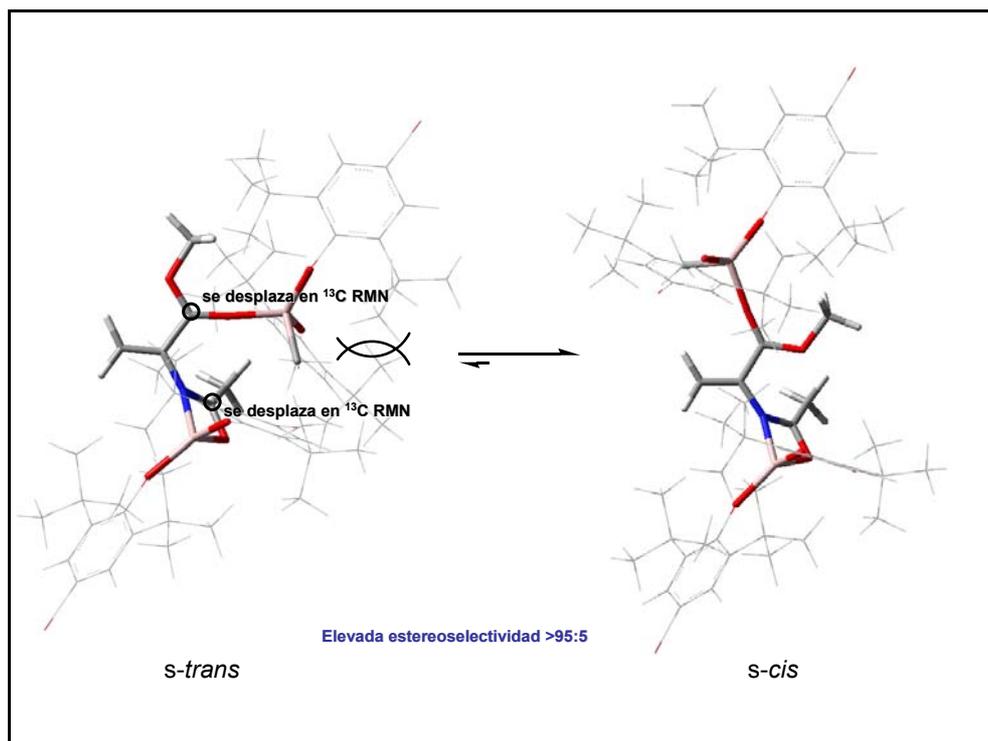
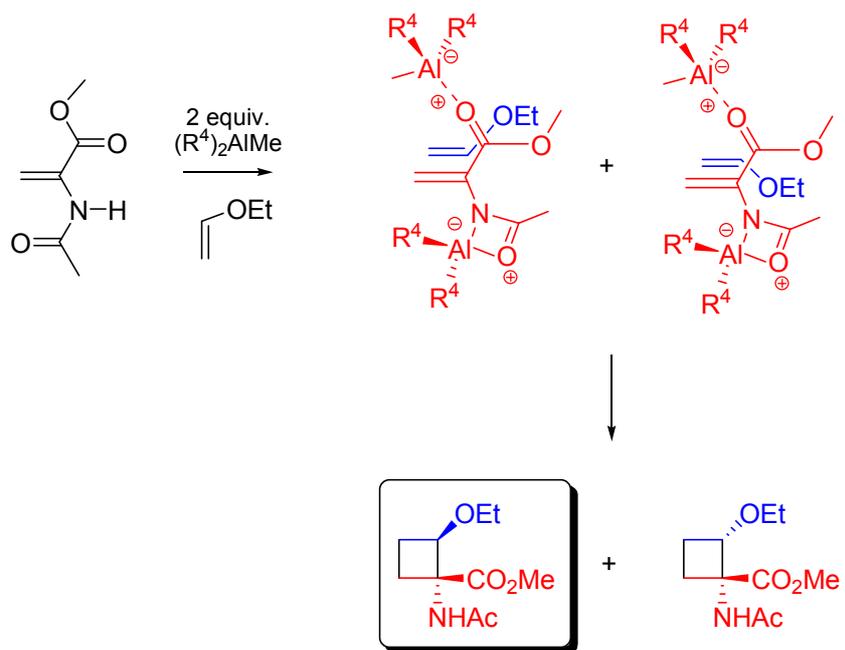


Figura 4.63

A tenor del resultado experimental observado en lo que se refiere a selectividad, una vez fijada dicha conformación *s-cis* del AAM, la olefina dadora prefiere aproximarse al AAM preferentemente de forma que el grupo OEt queda por el lado del éster metílico. Dicha aproximación probablemente sea la de menor requerimiento estérico, (figura 4.64).

**Figura 4.64**

En este epígrafe se ha propuesto el mecanismo de la reacción de cicloadición [2+2] entre AAM y etil vinil éter en presencia de ácidos de Lewis y se ha explicado de forma intuitiva la razón de la alta selectividad obtenida.

4.8. Conclusiones

En resumen, a lo largo de este capítulo se ha optimizado la reacción entre AAM y etil vinil éter en presencia de ácidos de Lewis. Empleando las mejores condiciones ensayadas para este caso, se han sintetizado varios derivados de α,β - c_4 Ser, con muy buenos resultados en lo que se refiere a estereoselectividad de la reacción.

Asimismo, partiendo del compuesto que presenta el grupo hidroxilo protegido como bencil éter, se han desprotegido selectivamente varios de los grupos funcionales, dando lugar de esta forma a varias α,β - c_4 Ser protegidas adecuadamente, que permitirían su inclusión en péptidos o glicopéptidos, (figura 4.65, figura 4.66, figura 4.67).

Además, se ha propuesto el mecanismo para la reacción de cicloadición [2+2] entre AAM y etil vinil éter en presencia de ácidos de Lewis y se ha formulado la razón de la elevada selectividad obtenida; todo ello tomando como base los cálculos mecanísticos realizados y los hechos experimentales observados.

Reactividad de AAM con olefinas oxigenadas

1- Olefinas monosustituidas

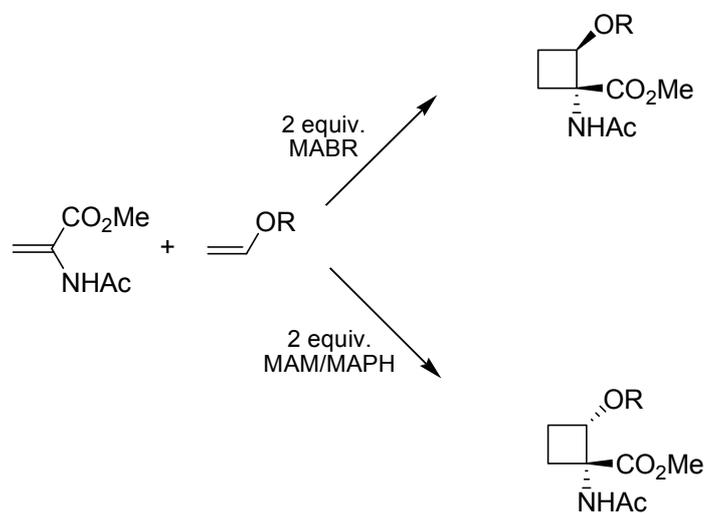


Figura 4.65

2- Olefinas disustituidas cíclicas

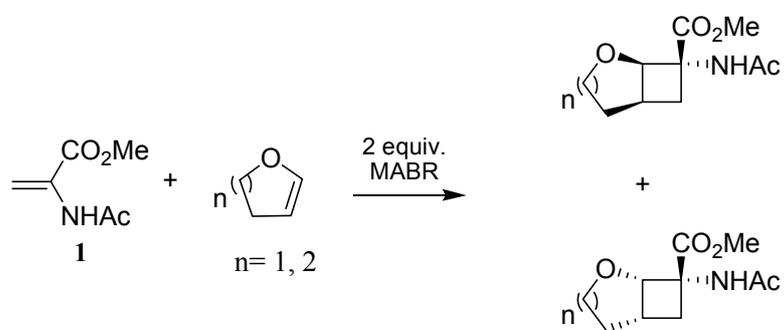


Figura 4.66

Síntesis de derivados de α,β -c₄Ser

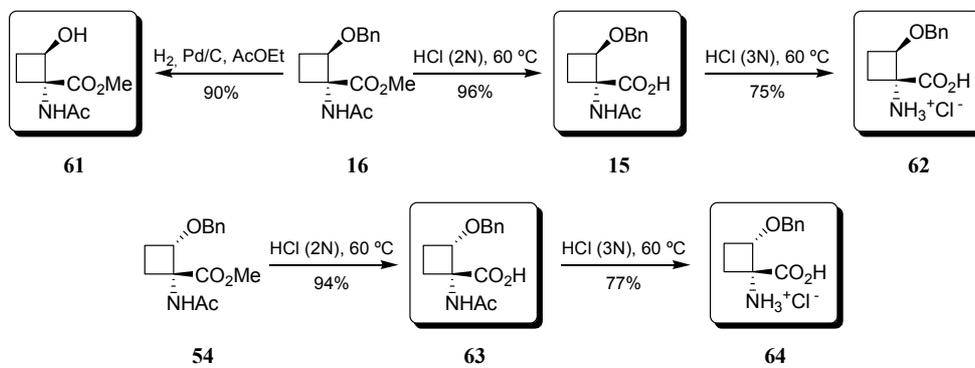


Figura 4.67

CAPÍTULO 5

Síntesis asimétrica de α,β -c₄Ser por cicloadición [2+2] en presencia de ácidos de Lewis

“En el siglo de Newton todavía era posible que un hombre extraordinario dominase todos los campos del conocimiento científico. Ahora bien, alrededor de 1800 semejante hazaña era ya irrealizable.”

Isaac Asimov.

5.1. Introducción y antecedentes

5.2. Cicloadición [2+2] asimétrica

5.2.1. Asimetría en el catalizador

5.2.2. Asimetría en la olefina aceptora

5.2.3. Asimetría en la olefina dadora

5.3. Conclusiones

5.1. Introducción y antecedentes

La vida en un mundo asimétrico¹ como es el nuestro hace que la quiralidad juegue un papel muy importante. La mayoría de las sustancias orgánicas a partir de las cuales surgen todos los seres vivos son quirales.² De hecho, azúcares, proteínas o ácidos nucleicos, así como muchas de las moléculas orgánicas más sencillas son quirales y producidas por la naturaleza con una estereoselectividad inigualable.

Por ejemplo, aunque sí se han podido detectar evidencias de la existencia de D-aminoácidos,³ los L-aminoácidos son los que indudablemente predominan.⁴ Es más, la presencia de los D-aminoácidos en humanos ha sido relacionada con enfermedades renales.⁵

La molécula de colesterol ilustra perfectamente la sorprendente estereoespecificidad de las reacciones químicas en la naturaleza. Esta molécula posee 256 estereoisómeros quirales diferentes; sin embargo, el isómero colest-5-en-3 β -ol, (figura 5.1), está presente en los organismos humanos, mientras que alguno de los restantes se ha encontrado en plantas y organismos marinos.⁶

¹ *Chirality in Natural and Applied Science*. Eds.: Lough, W. J.; Wainer, I. W. Blackwell Science Ltd., Oxford. **2002**.

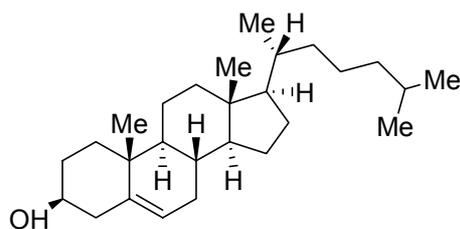
² *Modern Conformational Analysis*. Ed.: Dodziuk, H. VCH Publishers, Inc., New York. **1995**.

³ Nagata, Y.; Horiike, K; Maeda, T. *Brain Res.* **1994**, *634*, 291-295.

⁴ Mann, E. H.; Bada, J. L. *Annu. Rev. Nutr.* **1987**, *7*, 209-225.

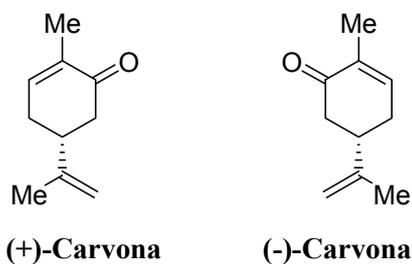
⁵ Nagata, Y.; Masui, R.; Akino, T. *Experientia* **1992**, *48*, 986-988.

⁶ Baker, B. J.; Kerr, R. G. *Top. Curr. Chem.* **1993**, *167*, 1-31.

**Colesterol****Figura 5.1**

De forma similar, hay ciertos aminoácidos, como la leucina, que están presentes en conchas o caparazones de animales exclusivamente en su forma L. Cuando se produce la muerte de dichos animales, los constituyentes quirales comienzan a racemizar lentamente, lo que permite conocer la edad de un fósil en función de la proporción de isómero D presente.

Existen diferencias notables entre un gran número de parejas de enantiómeros. Por ejemplo, pueden diferir en sus propiedades organolépticas. Así, (+)-carvona tiene un olor a alcaravea y semillas de eneldo, mientras que su enantiómero, (-)-carvona, posee el aroma de la menta verde,⁷ (figura 5.2).

**Figura 5.2**

⁷ *Common Fragrances and Flavor Materials*. Eds.: Bauer, K.; Garbe, D.; Surbung, H. VCH Publishers, New York. **1990**.

La naturaleza quiral de las feromonas es conocida desde la década de los 60. En este caso la diferencia entre enantiómeros radica en la actividad de dichas feromonas. Un ejemplo es la feromona sexual producida por la hembra del insecto del olivo (olean: 1,7-dioxaspiro[5.5]undecano). Se llegaron a sintetizar los dos enantiómeros y se observó que el *R* es activo frente al macho, mientras que el isómero *S* es activo para las hembras,⁸ (figura 5.3).

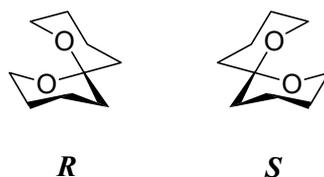


Figura 5.3

Sin lugar a dudas, el campo de aplicación más importante de los compuestos quirales es el de la industria farmacéutica, ya que la configuración absoluta de las moléculas que componen los principios activos de los fármacos es de suma importancia para su actividad biológica. Esto supone la existencia de isómeros cuya diferencia en el grado de actividad es significativa y otros cuya diferencia es cualitativa, siendo por ejemplo uno agonista y otro antagonista de un receptor dado. Además, se pueden encontrar casos en los que la actividad que presentan los enantiómeros es totalmente diferente; otros en los que el comportamiento de la mezcla racémica difiere del de cada uno por separado y otros en los que uno de ellos carece de actividad biológica.¹

⁸ Haniotakis, G.; Francke, W.; Mori, K.; Redlich, H.; Schurig, V. *J. Chem. Ecol.* **1986**, *12*, 1559-1568.

Así, por ejemplo, la (-)-epinefrina es 10 veces más activa como vasoconstrictor que su enantiómero (+)-epinefrina⁹ y los enantiómeros del ácido *N*-metil-5-propilbarbitúrico tienen efectos convulsionantes y anticonvulsionantes, respectivamente.¹⁰ Suele administrarse una mezcla racémica de propanolol como bloqueante adrenérgico; sin embargo, solamente el isómero *S* presenta tal actividad.⁹ Por otro lado, el dextrometofano (figura 5.4) es un potente antitusivo sustituto de codeína, mientras que el levometofano, su enantiómero, es un agente narcótico.⁹

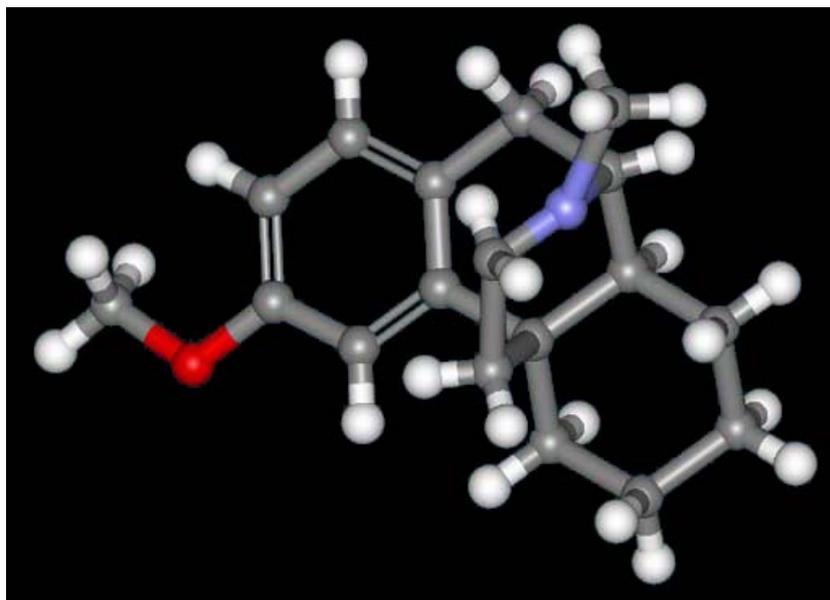


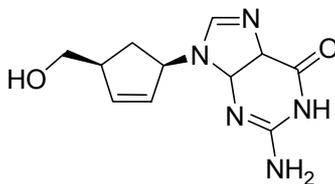
Figura 5.4

En las últimas décadas, el afán por desarrollar inhibidores de la transcriptasa inversa del virus del sida (VIH) ha sido el reto de numerosos grupos de

⁹ *The Impact of Stereochemistry on Drug Development and Use*. Eds.: Aboul Enein, H. Y.; Waniner, I. W. Wiley-Interscience, New York. **1997**.

¹⁰ Buch, H. P.; Scheneider Affeld, F.; Rummel, A. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1973**, 277, 191-198.

investigación. Uno de los inhibidores desarrollados ha sido el (-)-carbovir, con una potencia inhibidora elevadísima; en contraposición, la actividad antivírica de su enantiómero es prácticamente nula,¹¹ (Figura 5.5).



(-)-Carbovir

Figura 5.5

Con todos estos ejemplos se pone de manifiesto la importancia que supone el poder disponer de compuestos enantioméricamente puros. El inicio de los estudios de quiralidad fue posible gracias a los trabajos de Arago sobre la actividad óptica de los cristales¹² y a Biot, que observó que existían ciertas moléculas orgánicas que en disolución o en fase gas tenían el poder de rotar el plano de la luz polarizada.¹³ Un poco más adelante Pasteur sentó las bases de este campo con la separación de los enantiómeros de una sal de ácido tartárico.¹⁴

Centrándonos en las moléculas enantioméricamente puras que contienen esqueleto de ciclobutano, encontramos en la naturaleza estructuras^{15,16} ya conocidas en la década de los 70, como α -pineno, un monoterpene que es componente mayoritario de esencia del árbol de té y que presenta actividad

¹¹ Vince, R.; Brownell, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1990**, *168*, 912-916.

¹² Arago, D. F. *Mem. Cl. Sci. Math. Phys. Inst. Imp. France* **1811**, *12*, 115.

¹³ Biot, J. B. *Bull. Soc. Philomath., Paris* **1815**, 190.

¹⁴ Pasteur, L. *Conferencias de la Societe Chimique de France*, 20 de Enero y 3 de Febrero, **1860**.

¹⁵ Grayson, D. H. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 439-475.

¹⁶ Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 711-730.

antibacteriana. Otros compuestos conocidos de antaño son β -pineno y (-)-verbenona. Esta última está presente en la hierba luisa y en la verbena, dos plantas aromáticas, (figura 5.6 y figura 5.7). Estos compuestos son además materiales de partida quirales muy accesibles para la síntesis de ciclobutanos sustituidos.¹⁷

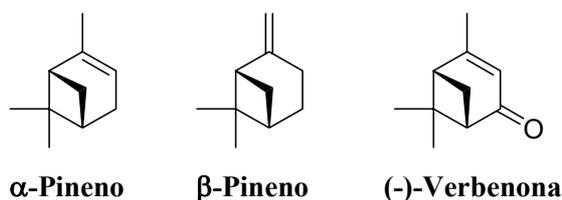


Figura 5.6



Hierba luisa

Verbena

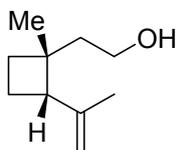
Figura 5.7

Otro ejemplo es el (+)-grandisol (figura 5.8), feromona sexual del insecto de la planta de algodón, liberada por el macho.¹⁸ La identificación y síntesis de este tipo

¹⁷ Lee Ruff, E.; Mladenova, G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449-1483.

¹⁸ Tumlinson, J. H.; Hardee, D. D.; Gueldner, R. C.; Thompson, A. C.; Hedin, P. A.; Minyard, J. P. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2616-2621.

de feromonas es importante, ya que permite el estudio y control de la población de dichos insectos.



(+)-Grandisol

Figura 5.8

Para obtener compuestos enantioméricamente puros existen tres estrategias a seguir: la resolución, la síntesis asimétrica y la denominada EPC, del inglés *Enantiomeric Pure Compound*. Esta última parte de productos enantiopuros, generalmente productos naturales y mediante transformaciones químicas estereocontroladas es capaz de sintetizar nuevos derivados enantiopuros. La resolución, fundamentalmente se basa en la formación de diastereómeros que puedan ser separados. El inconveniente que posee esta técnica es que si solamente se busca uno de los enantiómeros, la mitad será producto de desecho.

Mediante la síntesis asimétrica, sin embargo, todo el producto sintetizado es útil, lo que hace que ésta sea la estrategia más elegante, y una de las más empleadas actualmente. Es necesario para ello la utilización de auxiliares, catalizadores o ligandos quirales, según convenga en cada tipo de reacción.¹⁹ Aunque también dentro de la síntesis asimétrica, uno de los capítulos que más interés ha generado es la utilización de *building blocks* quirales. Estos compuestos, una vez realizada su

¹⁹ *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*. Ed.: Seyden Penne, J. Wiley-Interscience, New York. **1995**.

labor de estereodiferenciación, quedan integrados en el esqueleto de la molécula.^{20,21,22}

En este contexto, la síntesis estereoselectiva de análogos de aminoácidos naturales cuaternarios (α,α -disustituídos acíclicos y cíclicos), que presentan rigidez conformacional, ha adquirido una gran importancia en los últimos años,^{23,24,25,26} (figura 5.9).



Figura 5.9

Centrando nuestra atención en el aminoácido serina, se han sintetizado numerosos análogos de éste con sustituyentes alquilo sencillos en posición α o β . Así, existen varios ejemplos entre los que se pueden citar α -metilserina (α -MeSer), β -metilserina ó treonina (β -MeSer ó Thr) y α,β -dimetilserina ó α -metiltreonina (α -MeThr), (figura 5.10).

²⁰ Tesis Doctoral de F. Corzana López, Universidad de La Rioja, **2001**.

²¹ Tesis Doctoral de D. Sucunza Sáenz, Universidad de La Rioja, **2003**.

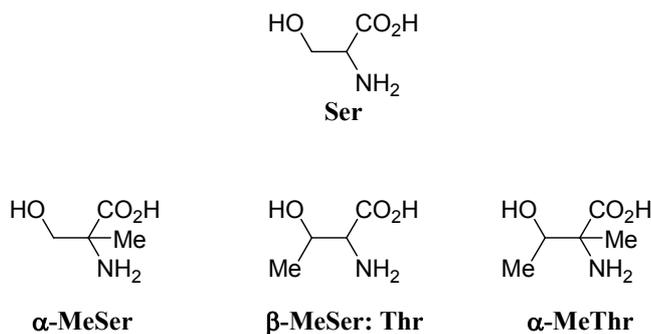
²² Reetz, M. T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121-1162.

²³ Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517-3599.

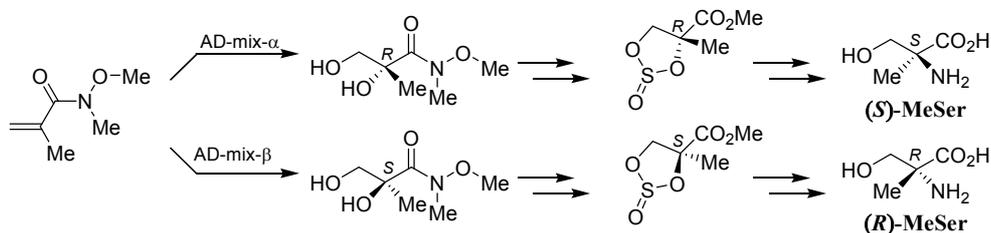
²⁴ Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645-732.

²⁵ Gelmi, M. L.; Pocar, D. *Org. Prep. Proced. Int.* **2003**, *35*, 141-205.

²⁶ Park, K. H.; Kurth, M. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8629-8659.


Figura 5.10

Existen varios procedimientos en la bibliografía para la obtención de las α -metilserinas de forma enantioméricamente pura,^{27,28,29} una de las cuales, llevada a cabo por nuestro grupo de investigación, parte de una molécula sencilla, *N*-metoxi-2,*N*-dimetilpropenamida. A partir de ella, se indujo enantioselectividad por dihidroxilación asimétrica de Sharpless. A continuación, la formación del correspondiente sulfito y la apertura del mismo para dar la azida, conduce a la obtención de (*R*)-metilserina y (*S*)-metilserina respectivamente, dependiendo del uso de AD-mix- α o AD-mix- β en la etapa de dihidroxilación,²⁰ (figura 5.11).


Figura 5.11

²⁷ Alias, M.; Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D.; Gálvez, J. A.; Lapeña, Y. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14963-14974.

²⁸ Chinchilla, R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Synthesis* **1999**, 704-717.

²⁹ Avenzo, A.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J. M.; Sucunza, D.; Zurbano, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 949-957.

Por su parte, los estereoisómeros de α -metiltreonina han sido sintetizados igualmente en sus formas enantioméricamente puras por varios métodos: mediante reacción asimétrica de Strecker,³⁰ por dihidroxilación asimétrica de Sharpless seguida de sustitución nucleófila regioselectiva³¹ y a partir del α -metilserinal de la figura 5.12. Este último método fue llevado a cabo también por nuestro grupo de investigación.³² En él la quiralidad en el carbono β se genera por adición nucleófila sobre el metilserinal. A continuación, el tratamiento en medio básico da lugar al biciclo de la figura, tras lo cual la desprotección selectiva del *N,O*-acetal, oxidación del alcohol, hidrólisis ácida y liberación del aminoácido, da lugar a la (2*S*,3*S*)- α -metiltreonina, (figura 5.12). A partir del mismo metilserinal se obtiene el estereoisómero (2*S*,3*R*), y partiendo del enantiómero (*S*) del metilserinal se aislaron los dos estereoisómeros restantes.²¹

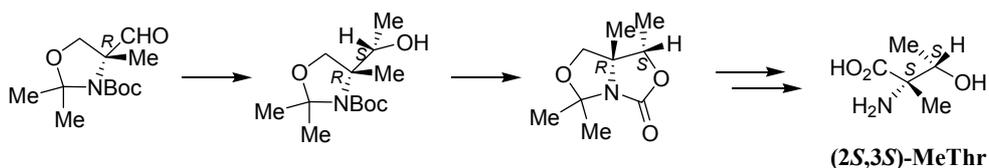


Figura 5.12

En lo que concierne a análogos de serina cíclicos, las más pequeñas, las α,β -c₃Ser, no han sido sintetizadas hasta la fecha, ni racémica ni enantioméricamente puras, aunque sí se han descrito algunos derivados.³³ Dichas

³⁰ Moon, S. H.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7405-7406.

³¹ Shao, H.; Rueter, J. K.; Goodman, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5240-5244.

³² Avenoza, A.; Busto, J. H.; Corzana, F.; Peregrina, J. M.; Sucunza, D.; Zurbano, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 719-724.

³³ Badorrey, R.; Cativiela, C.; Díaz de Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1015-1025.

α,β -c₃Ser se intentaron sintetizar en nuestro grupo de investigación partiendo de hidroximetileno oxazolonas quirales. Esta estrategia se basa en que el anillo de oxazolona puede ser transformado en el aminoácido después de la etapa de ciclopropanación sobre el doble enlace exocíclico. Sin embargo, dicha reacción condujo a la obtención de los cuatro diastereoisómeros en una relación 1.0:1.5:2.4:2.6, medida por HPLC, lo que indicó que la selectividad inducida por el auxiliar quiral fue prácticamente nula,³⁴ (figura 5.13).

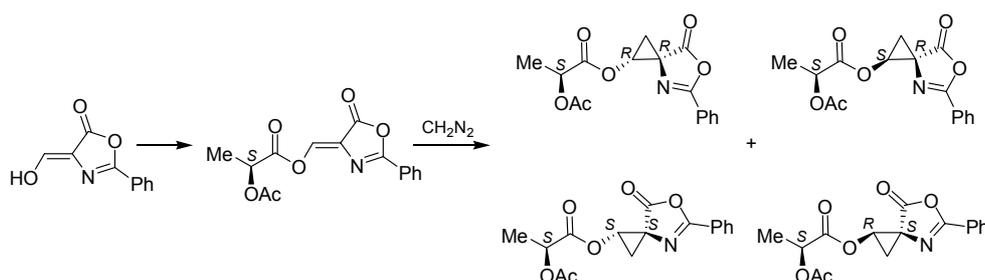


Figura 5.13

Las α,β -c₅Ser, a diferencia de las anteriores, han sido sintetizadas en varias ocasiones de forma enantioméricamente pura. El grupo de Undheim³⁵ consiguió la síntesis de los estereoisómeros (1*S*,2*R*) y (1*S*,2*S*) a partir de la bislactima de Schöllkopf. La doble alqueniación de este compuesto y posterior metátesis, empleando el catalizador de Grubbs, dio lugar a los precursores de los aminoácidos cíclicos, (figura 5.14).

³⁴ Trabajo de investigación realizado para optar al D. E. A. por N. Canal González, Universidad de La Rioja, **2001**.

³⁵ Hammer, K.; Undheim, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5925-5936.

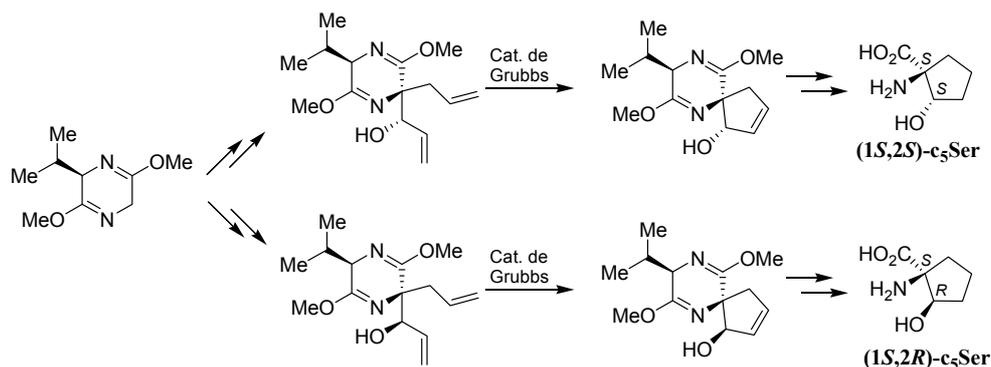


Figura 5.14

Por su parte, el grupo de Ohfuné^{36,37} publicó la síntesis enantiopura de dos de los isómeros de α,β - c_5 Ser, en concreto, los que presentan los grupos amina e hidroxilo en *cis*. Esta síntesis comienza con la esterificación y condensación entre 1,1-dimetoxi-2-ciclopentanol racémico y Boc-Phe. Posteriormente tiene lugar una reacción asimétrica intramolecular tipo Strecker donde tras la correspondiente formación de la imina bicíclica, se produce un equilibrio imina-enamina, siendo el grupo bencilo de la fenilalanina el inductor de diastereoselectividad, (figura 5.15). Si se parte de L-Phe se obtiene el enantiómero $(1R,2S)$, mientras que si se parte de D-Phe se obtiene el $(1S,2R)$.

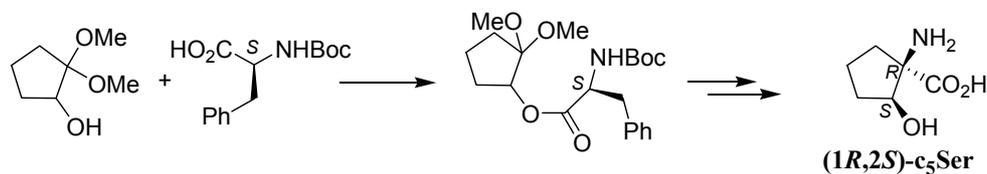


Figura 5.15

³⁶ Ohfuné, Y.; Nanba, K.; Takada, I.; Kan, T.; Horikawa, M.; Nakajima, T. *Chirality* **1997**, *9*, 459-462.

³⁷ Ohfuné, Y.; Horikawa, M. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1997**, *55*, 982-993.

En lo que respecta a las α,β -c₆Ser, tanto el grupo de Ohfune como el de Undheim, aplicaron sus respectivas metodologías para la síntesis de α,β -c₅Ser a la obtención de los cuatro estereoisómeros en el caso de Ohfune^{36,37} y de dos en el de Undheim³⁵ de las α,β -c₆Ser enantioméricamente puras. Más recientemente, Frahm³⁸ describió la síntesis de los cuatro estereoisómeros con excesos enantioméricos que oscilan entre el 87 y el 98%, mediante el empleo de la reacción de Strecker asimétrica intermolecular, partiendo de 2-metoxiciclohexanona racémica y empleando 1-feniletilamina como auxiliar quiral, (figura 5.16). La amina de configuración *S* conduce a los isómeros (1*S*,2*R*) y (1*R*,2*R*), mientras que la amina *R* conduce a los de configuración (1*R*,2*S*) y (1*S*,2*S*).

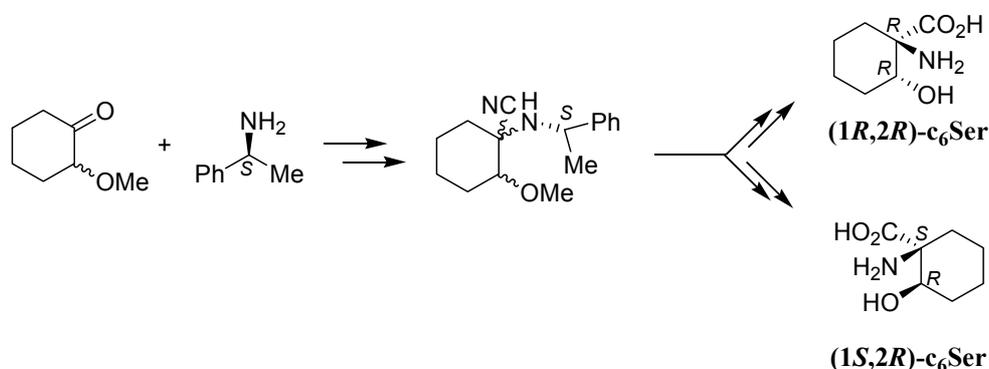


Figura 5.16

Otra estrategia empleada para la síntesis de α,β -c₆Ser enantioméricamente puras fue la de nuestro grupo de investigación,³⁹ que basada en una metodología utilizada anteriormente por Obrecht,⁴⁰ consiste en la apertura de un anillo de

³⁸ Fondekar, K. P.; Volk, F. J.; Frahm, W. A. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, *10*, 727-735.

³⁹ Avenzoza, A.; Barriobero, J. I.; Cativiela, C.; Fernández Recio, M. A.; Peregrina, J. M.; Rodríguez, F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2745-2755.

⁴⁰ Obrecht, D.; Bohdal, U.; Daly, J.; Lehmann, C.; Schönholzer, P.; Müller, K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10883-10900.

oxazolona racémico mediante el ataque nucleófilo de una amina quiral, para formar un par de diastereómeros fácilmente separables por cromatografía de columna. Así, se partió de 1-benzamido-*c*-2-metoxiciclohexano-*r*-1-carboxilato de metilo, obtenido por reacción de Diels-Alder en escala de gramo. La transformación del éster metílico en ácido, seguida de la formación de la espirooxazolona y aminólisis de la oxazolona con L-Phe-NHCy, dio lugar a una mezcla de dipéptidos diastereómeros, que tras metanólisis, hidrólisis ácida y tratamiento con óxido de propileno, condujo a la obtención de (1*S*,2*S*)- y (1*R*,2*R*)-c₆Ser,⁴¹ (figura 5.17).

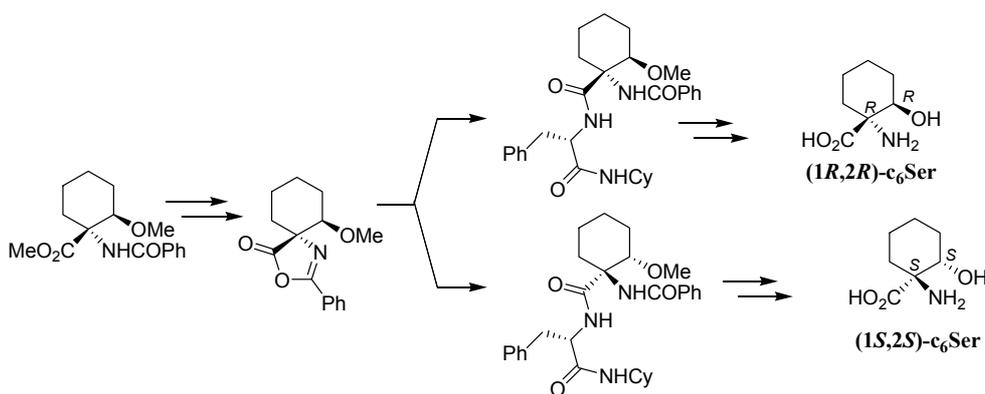


Figura 5.17

La síntesis de los dos estereoisómeros restantes se realizó también por resolución, partiendo del trifluoroacetato que aparece en la figura 5.18. La acilación con un ácido quiral, seguida de hidrogenación, hidrólisis del auxiliar quiral y tratamiento con óxido de propileno, condujo a la obtención de (1*S*,2*R*)- y (1*R*,2*S*)-c₆Ser,⁴¹ (figura 5.18).

⁴¹ Tesis Doctoral de F. Rodríguez Royo, Universidad de La Rioja, 2002.

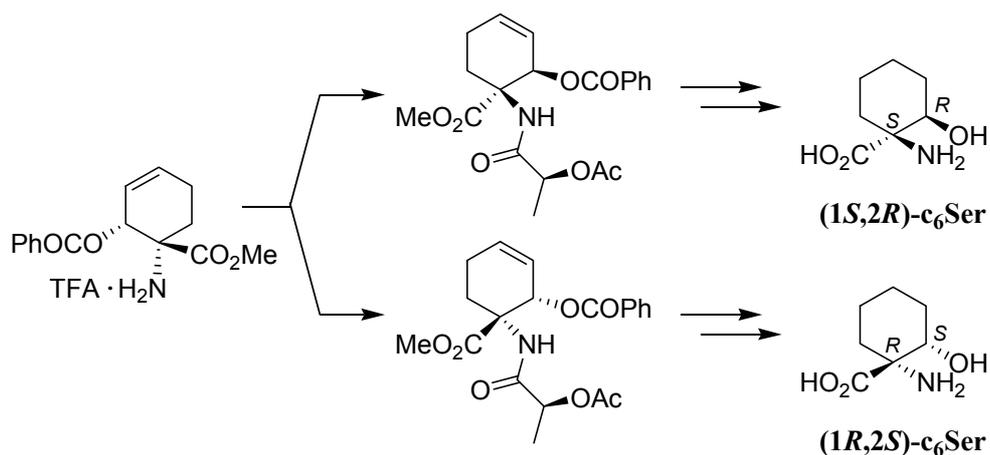


Figura 5.18

Una vez hecha la revisión de las α,β - c_3 Ser, α,β - c_5 Ser y α,β - c_6 Ser enantioméricamente puras encontradas en la literatura, podemos decir que existe un vacío en lo que a α,β - c_4 Ser se refiere. Esto hizo pensar en la posibilidad de aplicar la metodología empleada en esta memoria para su consecución.

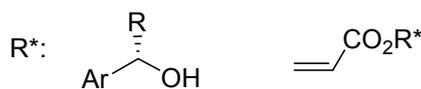
Existen varias posibilidades a la hora de introducir asimetría en las reacciones de cicloadición [2+2] que nos ocupan:

- Empleo de olefina aceptora quiral.
- Empleo de olefina dadora quiral.
- Empleo de catalizadores quirales.

No existen muchos ejemplos de cicloadiciones [2+2] asimétricas que conduzcan a la formación de ciclobutanos y que no impliquen una reacción fotoquímica o con cetenas.

Olefina Aceptora Quiral

Los ésteres de alcoholes quirales poseen un elevado potencial de inducción de asimetría, ya que una de las caras del éster siempre se encuentra bastante más impedida que la otra por la presencia de uno de los grupos R del alcohol,¹⁹ (figura 5.19). La forma más sencilla de sintetizar estos ésteres es por transesterificación con un alcohol quiral.

**Figura 5.19**

Alcoholes como (*S*)-1-nafiletanol o derivados del ácido mandélico han sido empleados en numerosas ocasiones como auxiliares quirales.^{42,43} Pero los que mejores resultados han dado en cuanto a estereoselectividad han sido los derivados de ciclohexanol, como es el caso del mentol, o los 8-arilmentoles, ampliamente empleados en adiciones conjugadas y cicloadiciones.^{44,45}

En concreto, el grupo de Ihara ha utilizado el éster de (-)-8-fenilmentol en la reacción de cicloadición [2+2] intramolecular (o Michael-aldólica). De esta forma ha sintetizado compuestos que contienen policiclos fusionados,^{46,47} (figura 5.20).

⁴² Ohtani, M.; Matsuura, T.; Watanabe, F.; Narisada, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4120-4123.

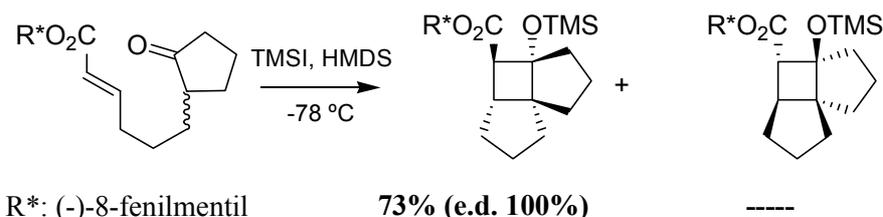
⁴³ Ohtani, M.; Matsuura, T.; Watanabe, F.; Narisada, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2122-2127.

⁴⁴ Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 953-964.

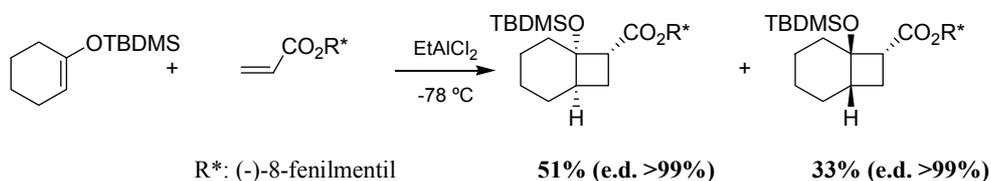
⁴⁵ Regan, A. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 357-373.

⁴⁶ Takasu, K.; Ueno, M.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2145-2148.

⁴⁷ Takasu, K.; Ueno, M.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4667-4672.


Figura 5.20

En la versión intermolecular, este autor ha empleado silil enol éteres trisustituídos, en presencia de EtAlCl_2 como ácido de Lewis,⁴⁸ como se puede ver en la figura 5.21.


Figura 5.21

Además, se ha llevado a cabo la reacción entre olefinas dadoras diactivadas y olefinas con dos grupos aceptores quirales en posición 1,2. Este es el caso de la figura 5.22, en la que 1,1-dimetoxietileno reacciona con (-)-fumarato de diment-3-ilo, proporcionando una selectividad diastereofacial mayor del 99%. El ciclobutano generado en esta reacción ha sido empleado para la síntesis de un gran número de compuestos antivíricos.⁴⁹

⁴⁸ Takasu, K.; Nagao, S.; Ueno, M.; Ihara, M. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 2071-2078.

⁴⁹ Ahmad, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6997-7000.

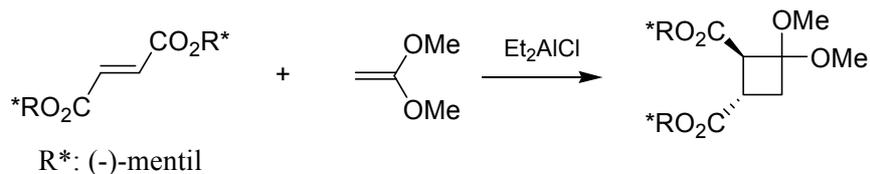


Figura 5.22

Olefina dadora quiral

Para la obtención de vinil éteres quirales se han empleado también los auxiliares quirales comentados en el apartado anterior. De entre los variados métodos existentes⁵⁰ para la síntesis de vinil éteres quirales, en esta ocasión se ha seleccionado la síntesis que emplea la transesterificación de un vinil éter con el alcohol quiral correspondiente.⁵¹

Los vinil éteres quirales han sido utilizados de manera satisfactoria en reacciones asimétricas de Diels-Alder,⁵² en reacciones tandem [4+2]-[3+2]⁵³ e incluso en cicloadiciones [2+2] con isocianatos.⁵⁴

Los altos niveles de control estereoquímico demostrados por los auxiliares 8-fenilmentol y *trans*-2-fenilciclohexanol, han dado lugar a numerosas hipótesis sobre el origen de dicho control. Grupos como los de Corey, Oppolzer y Whitesell han propuesto modelos según los cuales el apilamiento de densidad electrónica π

⁵⁰ a) Cabianca, E.; Chéry, F.; Rollin, P.; Cossu, S.; De Lucchi, O. *Synlett* **2001**, 1962-1964.

b) Dujardin, G.; Rossignol, S.; Brown, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1653-1656.

⁵¹ Watanabe, W. H.; Conlon, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2828-2833.

⁵² Posner, G. H.; Wettlaufer, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 667-670.

⁵³ Denmark, S. E.; Schnute, M. E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6738-6739.

⁵⁴ Furman, B.; Krajewski, P.; Kaluza, Z.; Thürmer, R.; Voelter, W.; Kozerski, L.; Williamson, M. P.; Chmielewski, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 217-224.

del anillo aromático y del sustrato unido a él (éster o vinilo) sería el responsable, durante el transcurso de la reacción, de la elevada estereoselectividad.^{44,55}

Catalizador Quiral

El desarrollo de la catálisis asimétrica es probablemente el mayor foco de expansión de la síntesis asimétrica en nuestros días.⁵⁶ Catalizadores voluminosos quirales como los de la figura 5.23, han sido utilizados con éxito en reacciones de transposición de Claisen de alil vinil éteres,⁵⁷ alquilación de aldehídos,⁵⁸ transposición de α,α -dialquil- α -aminoácidos,⁵⁹ adiciones 1,4 a compuestos carbonílicos α,β -insaturados⁶⁰ y sobre todo en reacciones de Diels-Alder.⁶¹

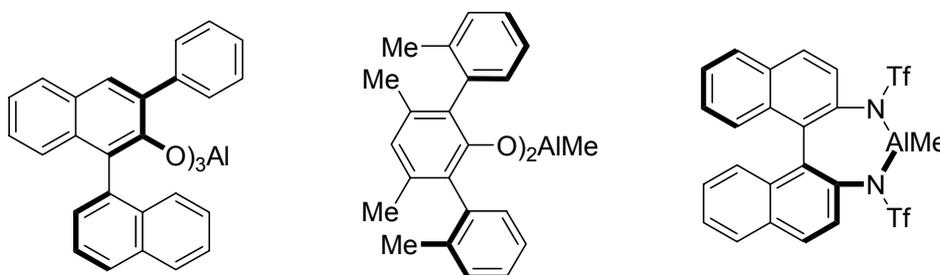


Figura 5.23

No existen muchos ejemplos en la bibliografía acerca del empleo de catalizadores quirales en reacciones de cicloadición [2+2]. Se ha utilizado un

⁵⁵ Tucker, J. A.; Houk, K. N.; Trost, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5465-5471, y referencias aquí citadas.

⁵⁶ Bolm, C.; Gladysz, J. A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2761-2762.

⁵⁷ Maruoka, K.; Saito, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1165-1166.

⁵⁸ Saito, S.; Kano, T.; Hatanaka, K.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5651-5656.

⁵⁹ Ooi, T.; Saito, A.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3220-3221.

⁶⁰ Sammis, G. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4442-4443.

⁶¹ a) Corminboeuf, O.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1735-1738.

b) Corminboeuf, O.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1731-1733.

catalizador quiral de titanio generado *in situ* a partir de TiCl_4 , $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ y el diol que aparece en la figura 5.24, en la reacción entre estirenos y 1,4-benzoquinonas.⁶² Esta reacción es útil para la preparación de diversas moléculas interesantes biológicamente.⁶³

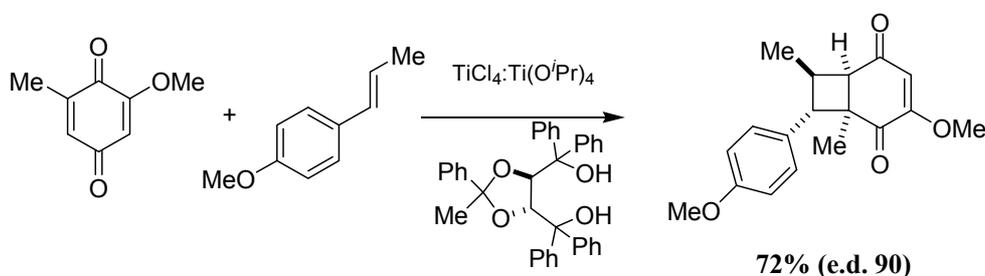


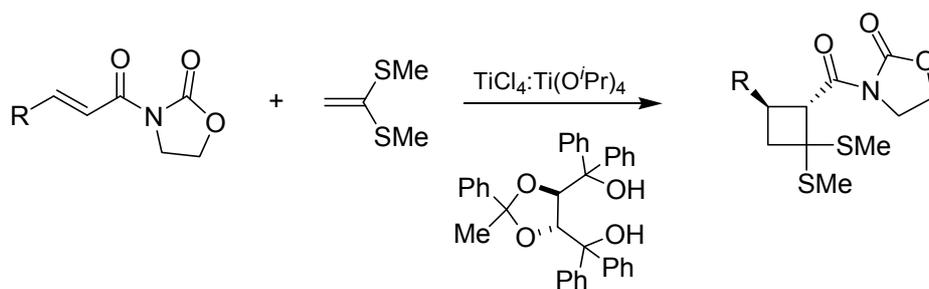
Figura 5.24

Este derivado de titanio ha sido empleado para catalizar, de forma similar, la reacción entre varios sulfuros de alqueno y diversas olefinas aceptoras.⁶⁴ La reacción transcurre adecuadamente entre olefinas aceptoras como la de la figura 5.25 y olefinas dadoras como 1,1-ditioalquiletilenos, 1,1-ditioalquiletilenos trisustituídos o sulfuros de alquinilo. Sin embargo, dicha reacción no tiene lugar cuando se usan vinil éteres o silil enol éteres como olefinas dadoras.

⁶² Engler, T. A.; Letavic, M. A.; Reddy, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5068-5070.

⁶³ Engler, T. A.; Reddy, J. P.; Combrink, K. D.; Velde, D. V. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1248-1254.

⁶⁴ Narasaka, K.; Hayashi, Y.; Shimadzu, H.; Nihata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8869-8885.



Otras olefinas dadoras:



Figura 5.25

5.2. Cicloadición [2+2] asimétrica

Una vez efectuada la síntesis racémica de las α,β -c₄Ser, se inició un estudio introductorio a la síntesis asimétrica de las mismas, que tendrá su continuación en una tesis posterior.⁶⁵

En los dos capítulos anteriores se ha discutido la síntesis de α,β -c₄Ser, en ausencia y en presencia de un activante. La ruta que mejores resultados ha proporcionado ha sido la que tiene lugar en presencia de ácidos de Lewis, que da lugar en una sola etapa al ciclobutano buscado, con un buen rendimiento y una excelente estereoselectividad. Por lo tanto, se empleará esta metodología para investigar la versión asimétrica de la reacción de cicloadición [2+2].

5.2.1. Asimetría en el catalizador

La introducción de asimetría en el catalizador implica la utilización de fenoles similares a los que aparecen en la figura 5.26.

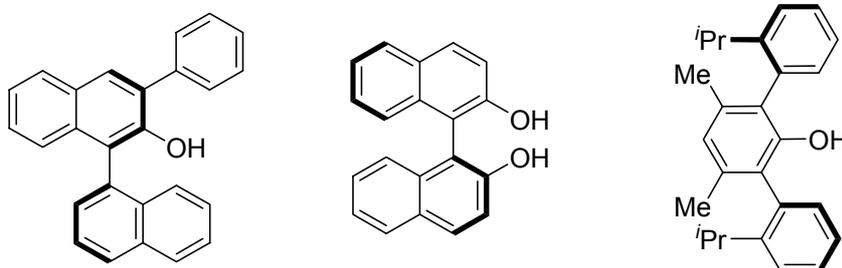


Figura 5.26

⁶⁵ Tesis Doctoral de M. Pérez Fernández, en curso.

Estos fenoles han de coordinarse al aluminio para formar el catalizador. Dicho catalizador será excesivamente voluminoso, ya que son necesarias dos moléculas de fenol, o una en el mejor de los casos, cuando se emplea un binaftol. Además, el hecho de que la mayor parte de los ligandos no sean comerciales y de síntesis compleja, nos llevó a realizar una prueba con el único ligando de este tipo que es comercial. Para comprobar su reactividad, se optó por utilizarlo en su forma racémica (figura 5.27).

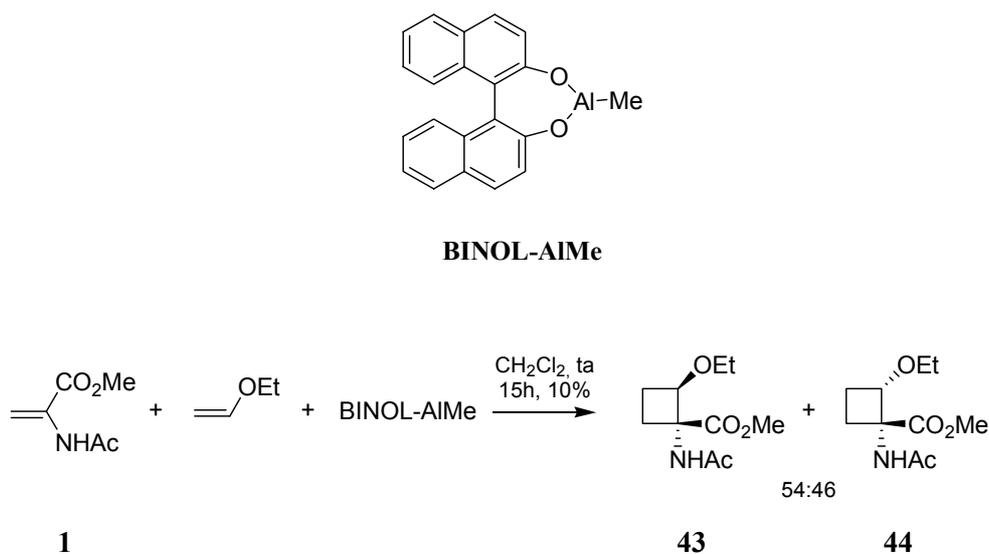


Figura 5.27

El bajo rendimiento obtenido y, sobre todo, la escasa estereoselectividad conseguida, la relación estequiométrica (2 equivalentes de ácido de Lewis), además del alto coste de este tipo de fenoles quirales, hizo que abandonáramos esta ruta.

5.2.2. Asimetría en la olefina aceptora

Para introducir un elemento quiral en la olefina aceptora, se eligió la síntesis de un éster quiral a partir de un alcohol derivado de ciclohexanol que, como se ha comentado en la introducción de este capítulo, son los alcoholes quirales que mejores resultados han dado en cuanto a estereoselectividad.

Con este fin, se llevó a cabo la transesterificación de AAM (**1**) con (-)-mentol. El método empleado se basa en activar el alcohol quiral con AlMe_3 , haciéndolo más nucleófilo,⁶⁶ (figura 5.28).

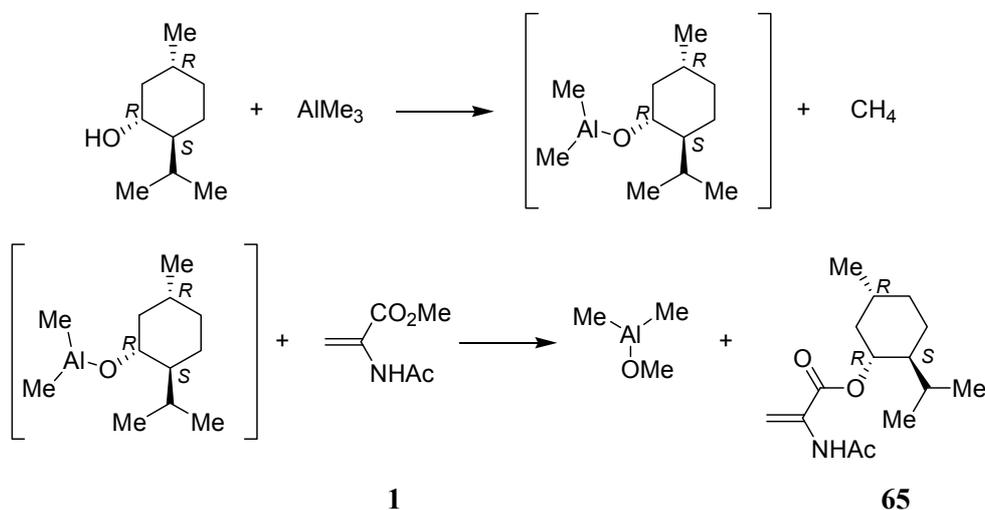


Figura 5.28

De esta forma se obtiene el acetamidoacrilato quiral, con rendimientos similares a los descritos en la bibliografía.⁶⁶ Con este acrilato se ensayó la reacción de cicloadición [2+2] en presencia de ácido de Lewis en las condiciones

⁶⁶ Cativiela, C.; Diaz de Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Synthesis* **1990**, 198-199.

optimizadas en el capítulo anterior. Es decir, 2 equivalentes de MABR y 10 de etil vinil éter (que es la olefina dadora que mejor ha funcionado), a 25 °C, durante 4h, (figura 5.29).

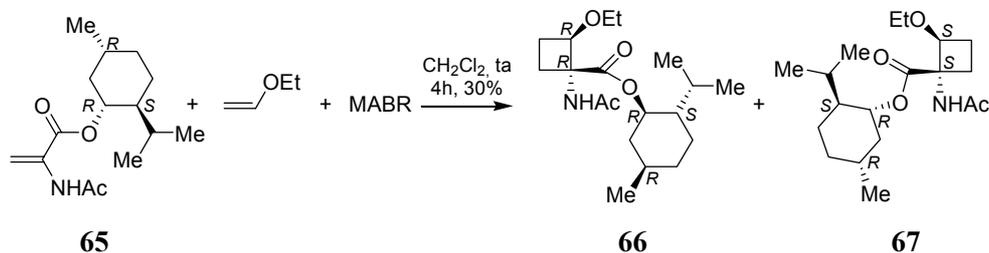


Figura 5.29

El producto obtenido fue purificado mediante una columna cromatográfica, obteniendo la mezcla de dos diastereoisómeros que no pudieron ser separados ni por este ni por otros métodos. La relación obtenida entre ellos fue de 60:40 aproximadamente (e.d. 20%), como se puede ver en la figura 5.30, sin saber qué señales corresponden a cada uno y el rendimiento obtenido fue de un 30%. Además se recuperó un 4% del acrilato quiral de partida.

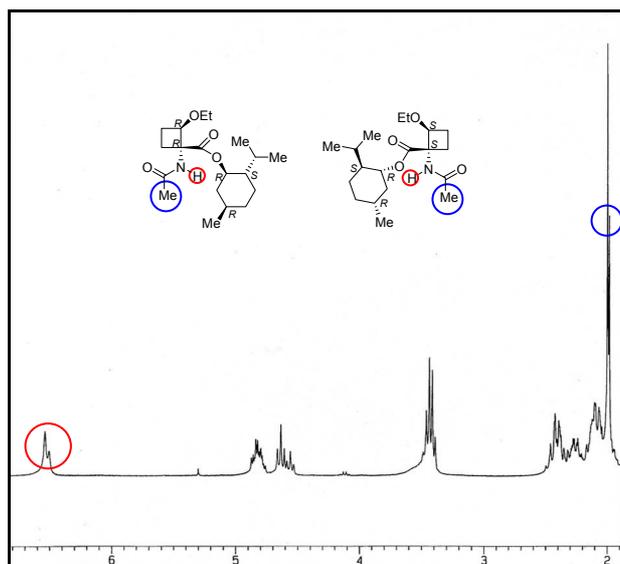


Figura 5.30

De la comparación de los espectros de ^1H RMN de los productos obtenidos (**66** y **67**) con los del resto de ciclobutanos aislados hasta el momento, se dedujo que ambos diastereómeros presentaban el grupo OEt en *cis* con el éster. En todos los ciclobutanos aislados en esta memoria se cumple que el desplazamiento químico del protón en α al grupo OR, en el espectro de ^1H RMN, se encuentra alrededor de 4.0 ppm si dicho protón se encuentra en *trans* con el grupo éster. En cambio, si dicho protón se sitúa en *cis*, está más desapantallado, apareciendo su señal alrededor de 4.5 ppm.

A la vista de la escasa diastereoselectividad obtenida con (-)-mentol como auxiliar quiral, se eligió (-)-8-fenilmentol, cuya presencia suele proporcionar mejores resultados que su análogo.⁶⁷ Para ello, se sintetizó de forma similar al caso

⁶⁷ Tesis Doctoral de M. A. Fernández Recio, Universidad de La Rioja, **2000**.

anterior el 2-acetamidoacrilato de (-)-8-fenilmentilo, por transesterificación de la olefina **1** con (-)-8-fenilmentol, en presencia de AlMe_3 ,⁶⁶ (figura 5.31).

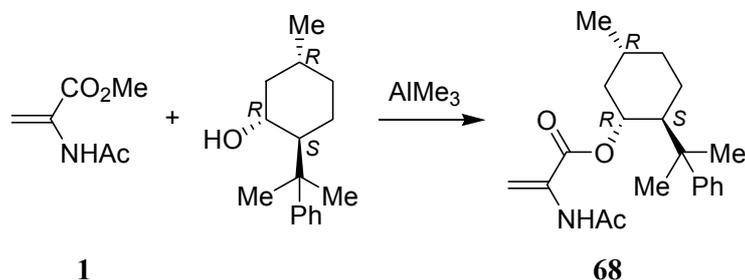


Figura 5.31

Con este acrilato se llevó a cabo la reacción de cicloadición [2+2] en las condiciones habituales. Después de 6 h a 25 °C, se paró la reacción. Esta vez, al igual que la anterior, solamente se apreció una mancha por CCF. Tras aislarla mediante columna cromatográfica en gel de sílice, se pudo comprobar en el espectro de ^1H RMN la existencia de dos productos en una relación 85:15 (e.d. 70%), (figura 5.32). El rendimiento obtenido, sin embargo, fue del 11%, pudiéndose recuperar un 58% del acrilato quiral de partida.

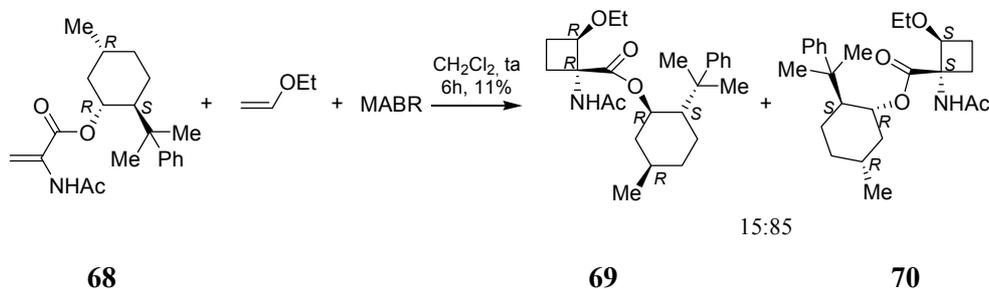


Figura 5.32

No fue posible la separación de estos dos diastereómeros por cromatografía de columna, pero la recrystalización en THF/octano permitió la obtención del mayoritario en forma de monocristales. La irradiación sobre el protón de la amida produce un NOE de 0.9% en el protón en α al grupo OEt, hecho que corrobora la disposición *cis* del éster metílico y el grupo OEt, (figura 5.33).

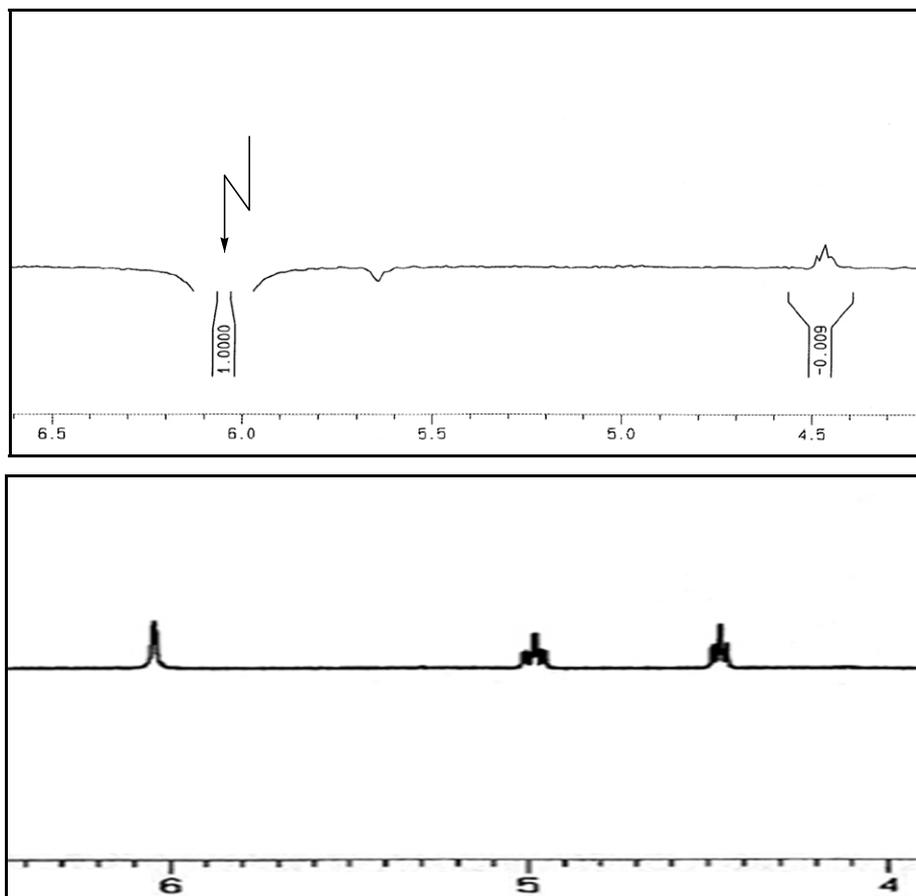


Figura 5.33

El análisis por difracción de rayos X de uno de esos cristales permitió la asignación de la configuración absoluta del compuesto mayoritario. Se trata del

ciclobutano de configuración (1*S*,2*S*) (**70**), como puede apreciarse en la figura 5.34. El espectro de ^1H RMN de este compuesto puro aparece en la figura 5.35.

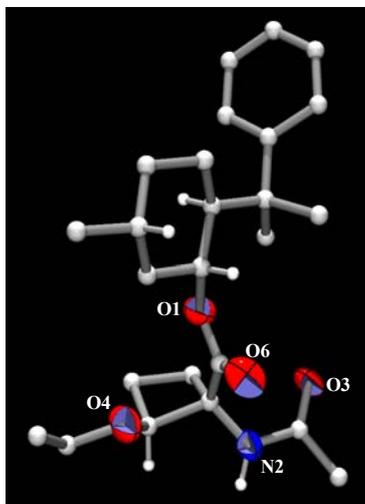


Figura 5.34

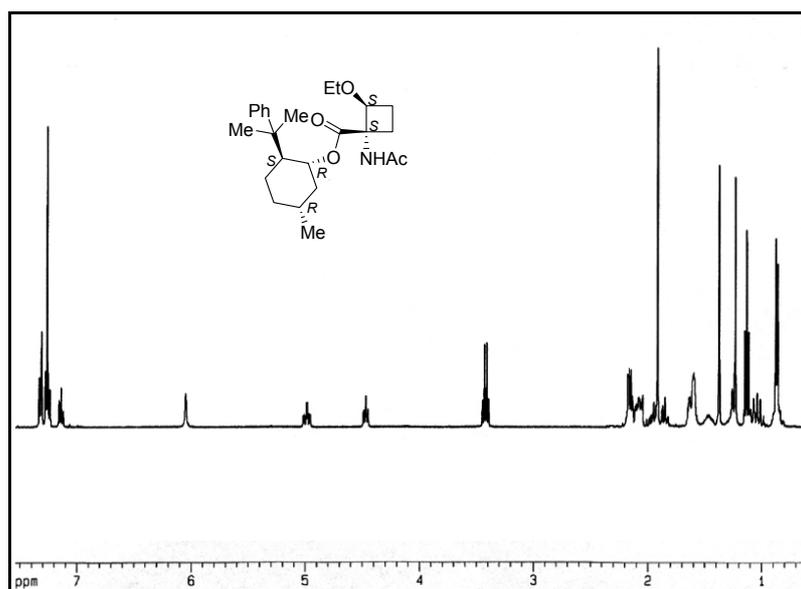


Figura 5.35

En esta ocasión, ambos compuestos (**69** y **70**) presentan el grupo OEt en *cis* con el éster, como lo demuestra la señal del protón en α de dicho grupo (H_2), comprendida entre 4.5 y 5 ppm, desplazamiento dentro del rango característico de este tipo de estereoisómeros, (figura 5.36).

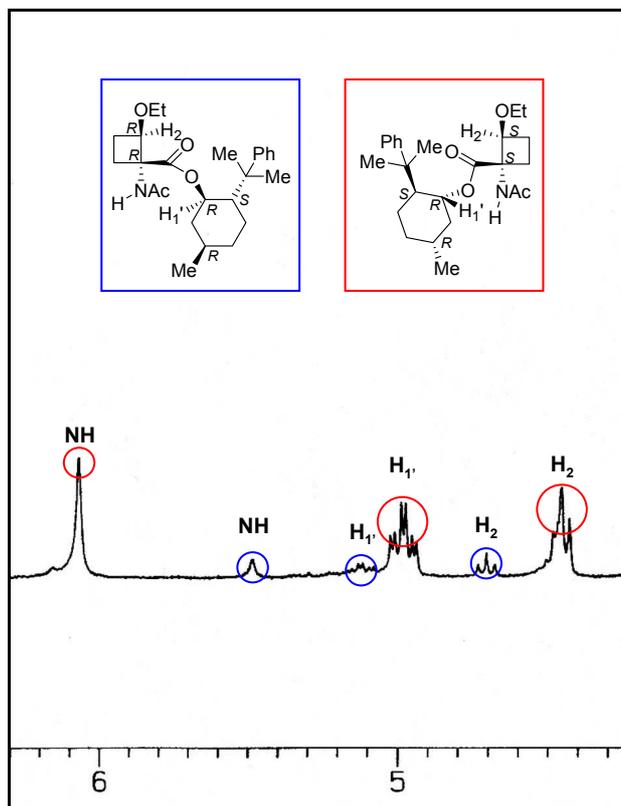


Figura 5.36

Aunque la diastereoselectividad es aceptable, el rendimiento es excesivamente bajo. Ante este hecho, se decidió variar un poco las condiciones, aumentando la temperatura y disminuyendo el número de equivalentes de olefina dadora, para disminuir la posible polimerización de la misma. De esta forma, se ensayó la

reacción en presencia de 5 equivalentes de olefina dadora y 2 de MABR, a 40 °C. El rendimiento y la diastereoselectividad obtenidos en estas condiciones no sufrieron mucha variación: 10% y una relación 87:13 (e.d. 74%), (figura 5.37).

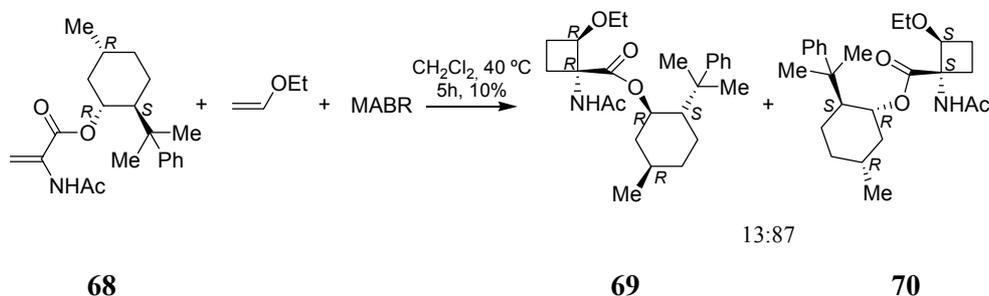


Figura 5.37

La introducción de un elemento quiral en el éster del AAM ha llevado a los siguientes resultados:

- Si el alcohol quiral empleado es (-)-mentol, se obtiene una mezcla de la pareja de diastereómeros que poseen el grupo OEt en *cis* con el éster, en una relación 60:40, y con un rendimiento global del 30%. No es posible separarlos.
- Si se utiliza (-)-8-fenilmentol, se obtiene una mezcla de los diastereómeros que presentan el grupo OEt en *cis* con el éster, en una relación 85:15, aunque con un rendimiento del 11%. Es posible aislar el mayoritario por recristalización fraccionada en THF/octano. La configuración absoluta de dicho producto se determina por difracción de rayos X (1*S*,2*S*).

5.2.3. Asimetría en la olefina dadora

Con el fin de obtener vinil éteres quirales, se siguió la metodología que emplea la transesterificación de un vinil éter con un alcohol quiral, catalizada por acetato de mercurio.⁶⁸ En concreto, se emplearon (+)-(*R*)-1-fenil-1-propanol y etil vinil éter, cuya reacción, catalizada por la sal de mercurio, proporciona en 2 días el vinil éter quiral buscado (**71**), con un 50% de rendimiento. Se recupera un 25% del alcohol quiral de partida, (figura 5.38).

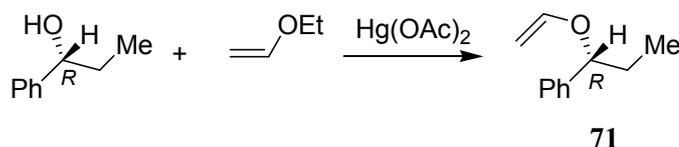
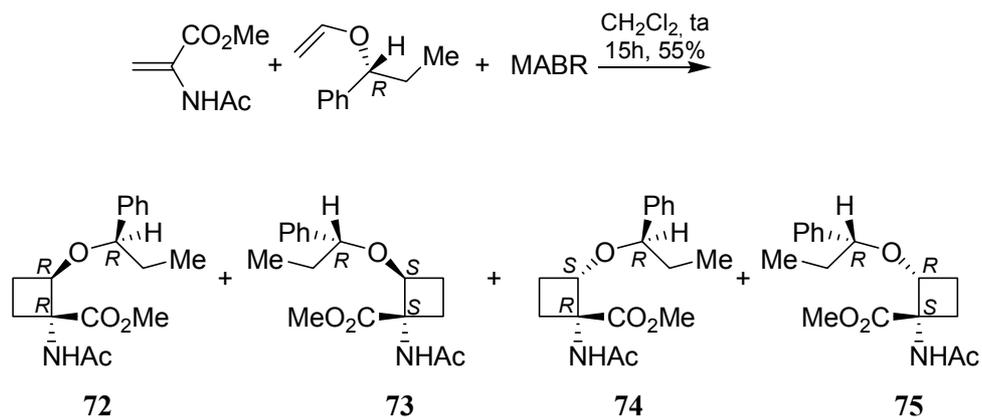


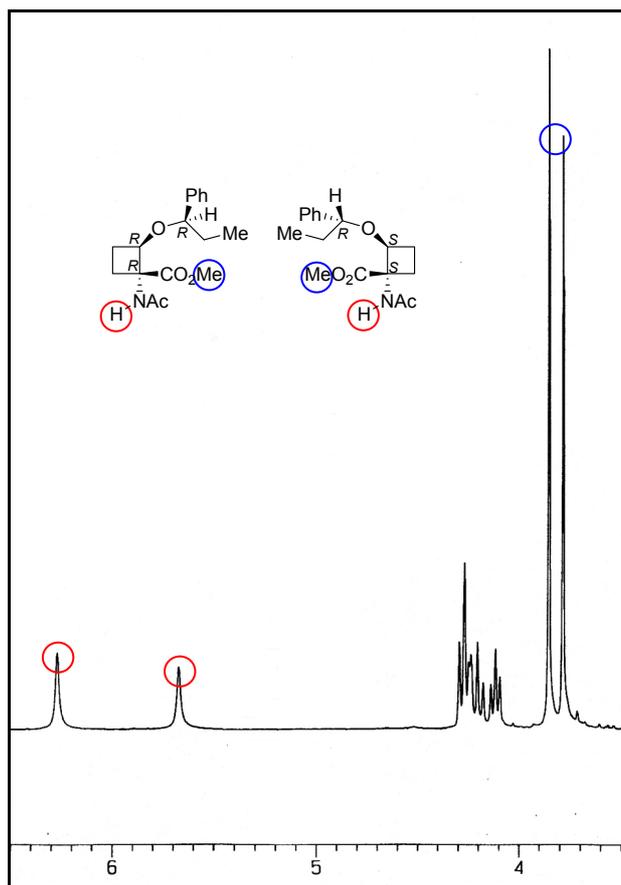
Figura 5.38

La reacción entre la olefina **71** (4 equivalentes) y AAM, empleando 2 equivalentes de MABR, condujo a la obtención en 15 h de un crudo de reacción bastante complejo, (figura 5.39). En este caso la olefina que se pone en exceso es la quiral, de modo que se disminuyó el número de equivalentes de la misma, con el fin de economizar la reacción.

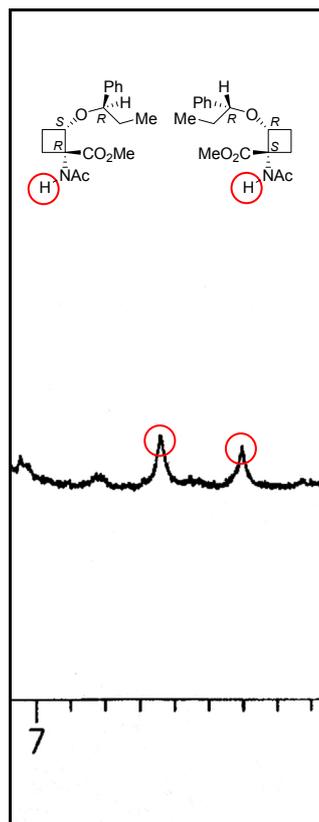
⁶⁸ Denmark, S. E.; Schnute, M. E.; Senanayake, C. B. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1859-1874.


Figura 5.39

Tras purificación por cromatografía de columna en gel de sílice, se pudieron aislar dos fracciones cuya relación fue $>95:5$, con un 55% de rendimiento global. La fracción mayoritaria corresponde a los ciclobutanos que presentan el grupo OR y el éster en *cis* (**72** y **73**). Estos dos productos se encuentran a su vez en una relación 60:40 (e.d. 20%), (sin poder determinar cuál es el mayoritario), y no pudieron ser separados, (figura 5.40).

**Figura 5.40**

La fracción minoritaria corresponde a la pareja de diastereómeros que presentan los grupos OR y éster en *trans* (**74** y **75**), y al igual que la fracción anterior, se encuentran en una relación 60:40. Tampoco pudieron ser separados, (figura 5.41).


Figura 5.41

Aunque sí existe una clara preferencia por los ciclobutanos que presentan el grupo OR y el éster en *cis*, como ya ocurría en el capítulo anterior, el auxiliar quiral no ha inducido prácticamente nada de selectividad. Se eligió a continuación otro auxiliar quiral derivado de ciclohexanol, con la esperanza de obtener mejores resultados. Así, la transesterificación de etil vinil éter con (-)-(1*R*,2*S*)-2-fenilciclohexanol da lugar a un vinil éter quiral que ha sido empleado en otro tipo de reacciones asimétricas,⁶⁸ (figura 5.42).

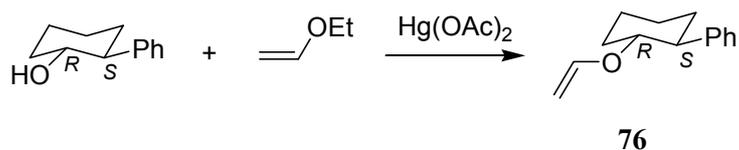


Figura 5.42

Se ensayó la reacción de cicloadición [2+2] con 5 equivalentes de la olefina dadora quiral **76**, empleando como olefina aceptora AAM (**1**), en presencia de 2 equivalentes de MABR. Tras 7 h de reacción y purificación por cromatografía de columna, se aisló un solo diastereómero, con un 35% de rendimiento, (figura 5.43).

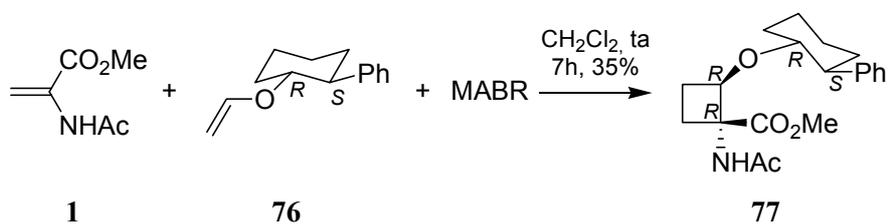


Figura 5.43

Al igual que en las anteriores ocasiones, el ciclobutano sintetizado es el que presenta en *cis* los grupos OR y éster, como puede deducirse del NOE del 1.0% encontrado en el protón en α al grupo OR al irradiar el protón de la amida, (figura 5.44). El espectro de este compuesto aparece en la figura 5.45.

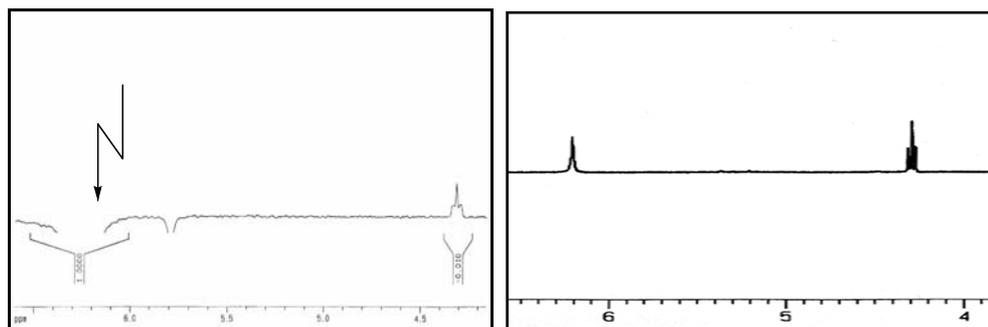


Figura 5.44

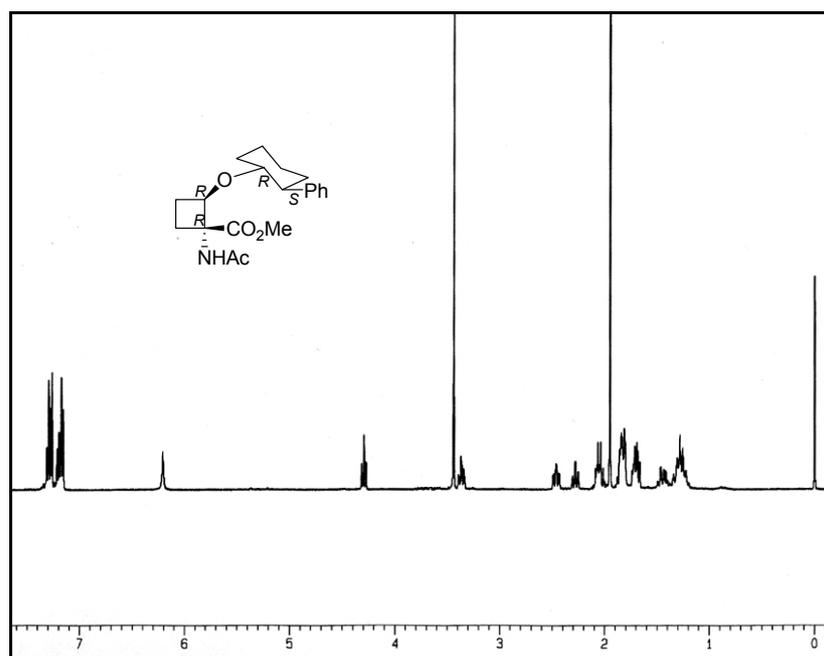


Figura 5.45

El compuesto **77** es un sólido blanco del que pudieron obtenerse monocristales y llevar a cabo el análisis por difracción de rayos X, para poder determinar su configuración absoluta. Tal y como puede apreciarse en la figura 5.46, la configuración obtenida es (1*R*,2*R*).

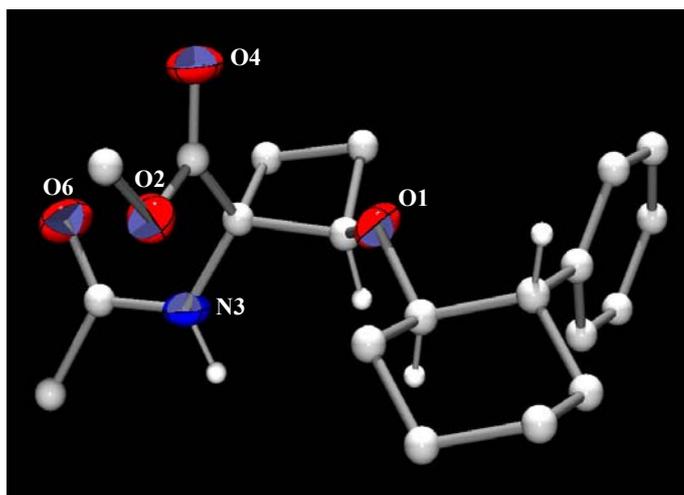


Figura 5.46

Al introducir el elemento quiral en la olefina dadora, se han obtenido los siguientes resultados:

- El empleo de (+)-(*R*)-1-fenil-1-propil vinil éter condujo a la obtención de forma mayoritaria de la pareja de diastereómeros cuyos grupos OR y éster se encuentran en *cis*, aunque con escasa diastereoselectividad.
- La utilización de (-)-(*1R,2S*)-2-fenilciclohexil vinil éter produjo un único diastereómero, el correspondiente a la configuración (*1R,2R*), que es justamente la contraria a la obtenida en el caso de la olefina aceptora quiral.

5.3. Conclusiones

El estudio de la síntesis asimétrica de α,β - c_4 Ser en presencia de ácido de Lewis ha llevado a la obtención de unos interesantes resultados.

Cuando la reacción transcurre en las mejores condiciones no quirales (capítulo anterior), se obtiene casi exclusivamente el ciclobutano racémico que presenta el grupo OR de la olefina dadora y el éster de la olefina aceptora en *cis*.

Por lo tanto, de los dos diastereómeros posibles que pueden formarse al introducir un elemento quiral en la reacción, se ha conseguido la obtención de uno u otro selectivamente, dependiendo de la olefina en la que se introduce la quiralidad y el auxiliar quiral empleado.

Si la quiralidad se encuentra en la olefina aceptora, en forma de éster de (-)-8-fenilmentilo, se obtiene un 11% de una mezcla 85:15 de los dos diastereómeros. Esta mezcla puede ser purificada por recristalización fraccionada, obteniéndose por un lado el diastereómero mayoritario en forma de sólido blanco, y por otro una disolución enriquecida en el minoritario. El diastereómero mayoritario corresponde al de configuración (1*S*,2*S*), la cual fue determinada por difracción de rayos X, (figura 5.47).

Sin embargo, si se introduce la quiralidad en la olefina dadora, mediante el empleo de (-)-(1*R*,2*S*)-2-fenilciclohexil vinil éter, se obtiene exclusivamente el otro diastereómero, el de configuración (1*R*,2*R*) (determinada por difracción de rayos X), con un 35% de rendimiento, (figura 5.47)

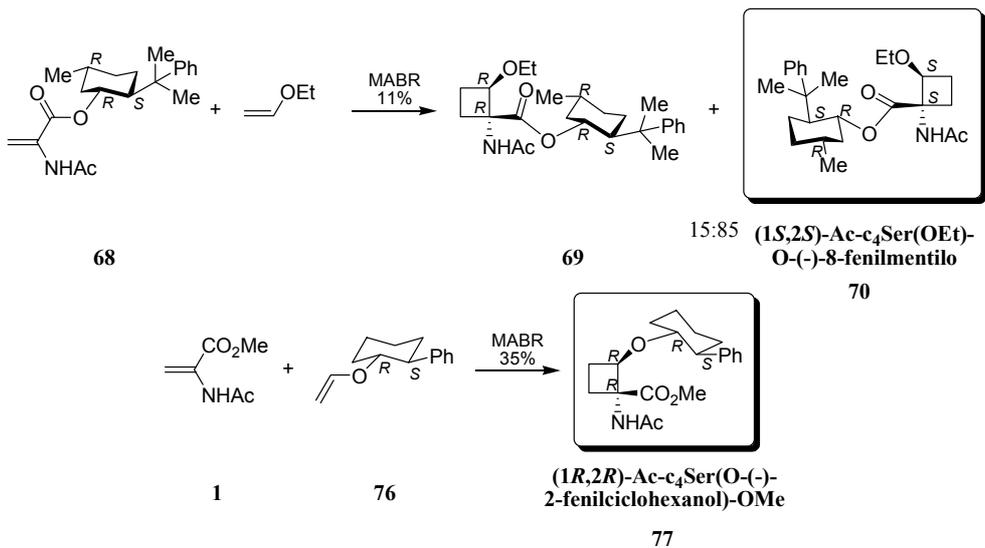


Figura 5.47

CAPÍTULO 6

Conclusiones

“Dejamos de temer aquello que se ha aprendido a entender.”

Marie Curie.

1. Se ha optimizado la reacción de cicloadición [2+2] en ausencia de ácidos de Lewis entre 2-acetamidoacrilato de metilo y 1,1-dietoxietileno, empleando para ello *t*BuOH como disolvente y llevando a cabo la reacción a 83 °C.

2. A partir del producto de cicloadición [2+2] obtenido por reacción entre 2-acetamidoacrilato de metilo y 1,1-dietoxietileno, se han obtenido, a través de una serie de transformaciones de grupos funcionales diversas (1*R**,2*R**)-c₄Ser protegidas: (1*R**,2*R**)-c₄Ser(OBn), (1*R**,2*R**)-c₄Ser(OAc), (1*R**,2*R**)-c₄Ser(OMOM).

3. Partiendo de uno de los productos intermedios en la síntesis de las (1*R**,2*R**)-c₄Ser protegidas, mediante la inversión de un alcohol secundario, seguido de las reacciones correspondientes, se ha sintetizado la (1*R**,2*S**)-c₄Ser, protegida con el mejor grupo de los empleados anteriormente: (1*R**,2*S**)-c₄Ser(OMOM).

4. Llevando a cabo cálculos teóricos acerca de la reacción de cicloadición entre 2-acetamidoacrilato de metilo y 1,1-dietoxietileno, utilizando Gaussian 98 y el nivel de teoría B3LYP, junto con el conjunto de bases 6-31+G*, se ha podido proponer que la reacción transcurre a través de un intermedio iónico que conecta los reactivos con el ciclobutano, a través de dos estados de transición.

5. Se ha comprobado que la reacción entre 2-acetamidoacrilato de metilo y 1,1-dietoxietileno conduce, en presencia de ácidos de Lewis, a un ciclohexano que ha incorporado una molécula de olefina aceptora y dos moléculas de olefina dadora.

6. La reacción entre 2-acetamidoacrilato de metilo y etil vinil éter no tiene lugar en presencia de ácidos de Lewis convencionales, pero sí cuando los ácidos de

Lewis son fenóxidos de aluminio voluminosos, en cuyo caso se obtiene mayoritariamente uno u otro estereoisómero, según el ácido de Lewis empleado. De esta forma, la utilización de MABR conduce mayoritariamente al ciclobutano que presenta el OEt en *cis* con el éster metílico, mientras que el empleo de MAPH o MAM conduce mayoritariamente al que lo tiene en *trans*, aunque con un rendimiento algo menor.

7. Se ha extendido esta reactividad de 2-acetamidoacrilato de metilo en presencia de ácidos de Lewis a otras olefinas dadoras: diversos alquil vinil éteres mono y disustituidos, obteniendo los correspondientes ciclobutanos.

8. Se han sintetizado varios derivados de α,β - c_4 Ser a partir de los ciclobutanos obtenidos por reacción de 2-acetamidoacrilato de metilo y bencil vinil éter. Así, se han conseguido derivados, desprotegidos convenientemente, para ser empleados como materiales de partida en la síntesis de nuevos péptidos, glicaminoácidos y glicopéptidos.

9. Por comparación con los datos aportados en la literatura para estos ácidos de Lewis y mediante el empleo de cálculos teóricos del LUMO del 2-acetamidoacrilato de metilo tanto libre como unido a un ácido de Lewis, se ha propuesto el mecanismo para la reacción de cicloadición [2+2] entre 2-acetamidoacrilato de metilo y etil vinil éter y se ha discutido la razón de la elevada selectividad obtenida.

10. Se han introducido elementos quirales en la reacción de cicloadición en presencia de ácidos de Lewis, permitiendo la obtención de forma mayoritaria del diastereómero (1*S*,2*S*) cuando la quiralidad se encuentra en la olefina aceptora. Sin

embargo, cuando la quiralidad se sitúa en la olefina dadora, se puede aislar el diastereómero (1*R*,2*R*), como único producto.

11. Se ha comprobado y estudiado la estructura de catorce de los compuestos sintetizados por difracción de rayos X, (ANEXO I).

Los resultados obtenidos durante la realización de la presente memoria se han plasmado, hasta el momento, en los siguientes trabajos:

ARTÍCULOS EN PUBLICACIONES CIENTÍFICAS:

“Reactivity of 2-acylaminoacrylates with ketene diethyl acetal; [2+2] cycloadditions vs. tandem condensations”. A. Avenoza, J. H. Busto, N. Canal, J. M. Peregrina, *Chem. Commun.*, 2003, 1376-1377.

COMUNICACIONES EN CONGRESOS CIENTÍFICOS:

- Póster : “Synthesis and reactivity of chiral 2-phenyl-4-heteromethylene-5(4H)-oxazolones”.

A. Avenoza, N. Canal, M. París, J. M. Peregrina.

“XIXth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry”, celebrado en Aveiro (Portugal), del 19 al 22 de julio de 2000.

- Póster: “Síntesis de ciclobutan- α -aminoácidos análogos de serina por reacción de cicloadición [2+2]”.

A. Avenoza, J. H. Busto, N. Canal, G. Jiménez-Osés, J. M. Peregrina, M. Pérez-Fernández.

“I Reunión Nacional de Investigadores Ramón y Cajal” celebrada en Zaragoza, los días 27 y 28 de mayo de 2004.

- Comunicación: “Síntesis de ciclobutan- α -aminoácidos análogos de serina por reacción de cicloadición [2+2]”.

A. Avenoza, N. Canal, J. H. Busto, J. M. Peregrina.

“XX Reunión Bienal de Química Orgánica” celebrada en Zaragoza del 9 al 12 de junio de 2004.

CAPÍTULO 7

Parte experimental

*“No podemos comprender ni imaginar la belleza ilimitada que nos revelará
el futuro gracias a la Ciencia.”*

Isaac Asimov.

Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN se realizaron en un espectrómetro Bruker ARX-300 o Bruker Avance-400, los desplazamientos químicos se expresan en ppm en la escala δ y las constantes de acoplamiento en Hz. Se utilizaron como disolventes deuterados cloroformo, con TMS como referencia interna, metanol- d_4 con referencia interna el propio disolvente y agua deuterada utilizando como referencia TMS en un tubo coaxial.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi 350 y Büchi B-545 y no están corregidos.

Los microanálisis se determinaron en un analizador CE Instruments EA-1110 y coinciden con los valores calculados.

Los análisis de espectrometría de masas se llevaron a cabo en un equipo HP 5989B, utilizando ionización por impacto electrónico (EI). Los análisis de electrospray-espectrometría de masas (ESI-MS) se realizaron con el mismo equipo provisto de una interfase HP 59987A y se registraron en modo de ión positivo o negativo en función del producto analizado.

Los ángulos de rotación óptica se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 341, utilizando células de 0.5 y 1.0 dm de longitud y de 0.35 y 1.0 mL de capacidad, respectivamente.

La cromatografía de capa fina se llevó a cabo en placas de silicagel (Polychrom SI F_{254}) sobre soporte de poliéster y para su visualización se utilizó luz ultravioleta, yodo, revelador de ácido fosfomolibdico en etanol y revelador de Seebach.

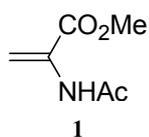
La cromatografía de columna se ha realizado utilizando silicagel de 0.04-0.06 mm (230-240 mesh) y alúmina básica activada, Brockmann I (150 mesh).

Los disolventes se purificaron y secaron utilizando técnicas estándar.

Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida usando un rotavapor.

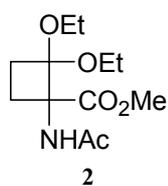
PARTE EXPERIMENTAL CAPÍTULO 3

Síntesis de α,β -c₄Ser por cicloadición
[2+2] en ausencia de ácidos de Lewis

2-Acetamido-2-propenoato de metilo (2-acetamidoacrilato de metilo) (1)

La síntesis de este acrilato se realiza de forma análoga a la descrita en la literatura mediante formación del clorhidrato del éster metílico de la serina, a partir de esta última, y posterior diacetilación seguida de eliminación en medio básico. El rendimiento obtenido se ajusta al descrito.

- Tesis Doctoral de M. A. Fernández Recio, Universidad de La Rioja, **2000**.

1-Acetamido-2,2-dietoxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (2)

Se disuelve el compuesto **1** (1.43 g, 10 mmol) en ^tBuOH seco (50 mL) bajo atmósfera de argón. Se añade a la mezcla DEE (2.6 mL, 20 mmol) y se calienta a 83 °C. A continuación, se añade una disolución de DEE (10.4 mL, 80 mmol) en ^tBuOH seco (30 mL) con un adicionador automático durante 90 minutos. Tras agitar a la misma temperatura durante 48 h, el disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía con gel de sílice usando hexano/AcOEt (3:7) como eluyente para dar 1.66 g (64%) de **2** como un sólido blanco.

hexano/AcOEt (3:7) como eluyente para dar 1.66 g (64%) de **2** como un sólido blanco.

Pf: 58-60 °C.

Rayos X (Anexo I).

Anal. calc. para C₁₂H₂₁NO₅:

C, 55.58; H, 8.16; N, 5.40.

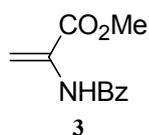
Anal. encontrado:

C, 55.46; H, 8.07; N, 5.53.

ESI+ (*m/z*): 260.3.

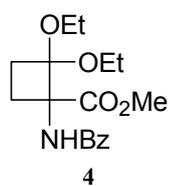
¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (t, 3H, *J*=6.0, OCH₂CH₃); 1.28 (t, 3H, *J*=6.0, OCH₂CH₃); 1.64-1.74 (m, 1H, H₄); 2.02 (s, 3H, CH₃CO); 2.23 ('t', 2H, *J*=9.0, 2H₃); 2.74-2.83 (m, 1H, H₄); 3.46 (c, 2H, *J*=6.0, OCH₂CH₃); 3.58 (c, 2H, *J*=6.0, OCH₂CH₃); 3.76 (s, 3H, CH₃O); 6.73 (s ancho, 1H, NH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 15.0, 15.1 (2OCH₂CH₃); 22.9 (CH₃CO); 24.7 (C₄); 28.3 (C₃); 52.4 (CH₃O); 57.7, 58.3 (2OCH₂CH₃); 66.8 (C₁); 101.4 (C₂); 169.1 (COO); 170.1 (CON).

2-Benzamido-2-propenoato de metilo (2-benzamidoacrilato de metilo) (3)

La síntesis de este acrilato se realiza de forma análoga a la descrita en la literatura mediante formación del clorhidrato del éster metílico de la serina, a partir de esta última, y posterior dibenzoilación seguida de eliminación en medio básico. El rendimiento obtenido se ajusta al descrito.

- Tesis Doctoral de M. A. Fernández Recio, Universidad de La Rioja, **2000**.

1-Benzamido-2,2-dietoxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (4)

Se disuelve el compuesto **3** (307 mg, 1.50 mmol) en ^tBuOH seco (17 mL) bajo atmósfera de argón. Se añade a la mezcla DEE (0.4 mL, 3 mmol) y se calienta a 83 °C. A continuación, se añade una disolución de DEE (1.6 mL, 12 mmol) en ^tBuOH seco (6 mL) con un adicionador automático durante 20 minutos. Tras agitar a la misma temperatura durante 48 h, el disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía con gel de sílice usando hexano/AcOEt

(7:3) como eluyente para dar 246 mg (51%) de **4** como un sólido amarillo.

Pf: 64-66 °C.

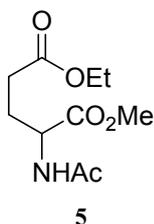
Anal. calc. para C₁₇H₂₃NO₅: C, 63.54; H, 7.21; N, 4.36.

Anal. encontrado: C, 63.45; H, 7.19; N, 4.32.

ESI+ (*m/z*): 322.4.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.06 (t, 3H, *J*=6.0, OCH₂CH₃); 1.24 (t, 3H, *J*=6.0, OCH₂CH₃); 1.70-1.77 (m, 1H, H₄); 2.18-2.24 (m, 2H, 2H₃); 2.77-2.84 (m, 1H, H₄); 3.45 (c, 2H, *J*=6.0, OCH₂CH₃); 3.56 (c, 2H, *J*=6.0, OCH₂CH₃); 3.70 (s, 3H, CH₃O); 7.34-7.44 (m, 4H, NH, Arom.); 7.70-7.74 (m, 2H, Arom.).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 15.0, 15.1 (2OCH₂CH₃); 24.7 (C₄); 28.3 (C₃); 52.4 (CH₃O); 57.8, 58.4 (2OCH₂CH₃); 66.9 (C₁); 101.6 (C₂); 127.0, 128.5, 131.6, 133.6 (Arom.); 165.9 (COO); 169.9 (CON).

2-Acetamidoglutarato de 5-etilo 1-metilo (5)

Se añade ácido fórmico del 88% (0.46 mL) sobre el compuesto **2** (39 mg, 0.15 mmol) y se calienta a 35 °C. Se mantiene agitando durante 1 h y transcurrido este tiempo se evapora el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía con gel de sílice usando hexano/AcOEt (2:8) como eluyente. Se obtiene así el compuesto **5** (23 mg, 65%) puro, como un sólido blanco.

Pf: 82-84 °C.

Rayos X (Anexo I).

Anal. calc. para C₁₀H₁₇NO₅:

C, 51.94; H, 7.41; N, 6.06.

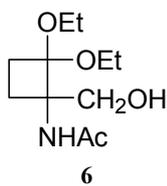
Anal. encontrado:

C, 52.08; H, 7.38; N, 5.97.

ESI+ (*m/z*): 232.4.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.19 (t, 3H, *J*=7.2, OCH₂CH₃); 1.90-1.97 (m, 4H, CH₃CO, H₃); 2.10-2.17 (m, 1H, H₃); 2.29-2.40 (m, 2H, 2H₄); 3.68 (s, 3H, CH₃O); 4.06 (c, 2H, *J*=7.2, OCH₂CH₃); 4.53-4.58 (m, 1H, H₂); 6.32 (s ancho, 1H, NH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 14.1 (OCH₂CH₃); 23.0 (CH₃CO); 27.3 (C₃); 30.3 (C₄); 51.7 (C₂); 52.4 (CH₃O); 60.6 (OCH₂CH₃); 169.9, 172.4, 172.8 (2COO, CON).

***N*-[2,2-Dietoxi-1-(hidroximetil)ciclobutil]acetamida (6)**

A una disolución de LiBH₄ (1.93 mL, 2M en THF) en éter seco (35 mL), se añade una disolución del producto **2** (500 mg, 1.93 mmol) en éter seco (15 mL) bajo atmósfera de argón a 0 °C. Se deja que alcance temperatura ambiente y se mantiene agitando a esta temperatura durante 7 h. La reacción se filtra y se lava con éter y EtOH. La solución orgánica se evapora, se disuelve en cloroformo/ⁱPrOH (4:1) y se lava con una disolución de NaCl sat. (2 x 15 mL).

La fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y evapora para dar un residuo, que se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando hexano/AcOEt (2:8) como eluyente. De esta forma se obtienen 400 mg del alcohol **6** (90%) como un sólido blanco.

Pf: 35-37 °C.

Rayos X (Anexo I).

Anal. calc. para C₁₁H₂₁NO₄:

C, 57.12; H, 9.15; N, 6.06.

Anal. encontrado:

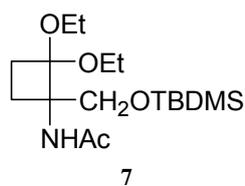
C, 57.02; H, 9.12; N, 6.14.

ESI+ (*m/z*): 232.3.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.17 (t, 3H, *J*=6.0, OCH₂CH₃); 1.28 (t, 3H, *J*=6.0, OCH₂CH₃); 1.56 (c, 1H, *J*=9.0, H₄); 1.97-2.04 (m, 4H, CH₃CO, H₃); 2.16-2.25 (m, 1H, H₃); 2.46 (td, 1H, *J*= 3.0, *J*=9.0, H₄); 3.21-3.26 (m, 1H, OCH₂CH₃); 3.47-3.61 (m, 3H, OCH₂CH₃); 3.84-4.00 (m, 2H, CH₂OH); 5.24 (dd, 1H, *J*=3.0, *J*=9.0, OH); 6.93 (s ancho, 1H, NH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 14.8, 15.1 (2OCH₂CH₃); 23.4 (C₄); 23.7 (CH₃CO); 27.1 (C₃); 57.3, 59.1 (2OCH₂CH₃); 63.3 (CH₂OH); 65.9 (C₁); 101.7 (C₂); 171.0 (CON).

***N*-[1-(*tert*-Butildimetilsililoximetil)-2,2-dietoxiciclobutil]acetamida (7)**



Se disuelve el alcohol **6** (57 mg, 0.25 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 mL) y se añaden lenta y consecutivamente imidazol (51 mg, 0.75 mmol), y TBDMSCl (0.8 mL, 1M en CH₂Cl₂). Tras 5 h agitando a temperatura ambiente, la reacción se para con la adición de una disolución de NaHCO₃ sat. (3 mL). La mezcla se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 3 mL) y el conjunto de las fases orgánicas se lava con una disolución de NaCl sat.

(5 mL). A continuación la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora. El residuo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano/AcOEt (8:2) como eluyente, para dar 74 mg de **7** (86%) como un aceite.

Anal. calc. para C₁₇H₃₅NO₄Si:

C, 59.09; H, 10.21; N, 4.05.

Anal. encontrado:

C, 59.20; H, 10.18; N, 4.02.

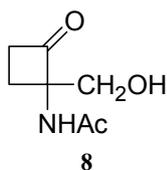
ESI+ (*m/z*): 346.7.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 0.00 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0.84 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.11-1.22 (m, 6H, 2OCH₂CH₃); 1.45-1.68 (m, 2H); 1.89-2.01 (m, 4H); 2.06-2.15 (m, 1H); 3.38-3.61 (m, 4H,

2OCH₂CH₃); 3.80 (d, 1H, *J*=9.0, CH₂OTBDMS); 4.02 (d, 1H, *J*=9.0, CH₂OTBDMS); 6.11 (s ancho, 1H, NH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: -5.64, -5.62 (2 SiCH₃); 15.1, 15.1 (2OCH₂CH₃); 18.2 (C(CH₃)₃); 22.4 (C₄); 24.0 (CH₃CO); 25.8 (C(CH₃)₃); 28.0 (C₃); 57.8, 58.0 (2OCH₂CH₃); 60.3 (CH₂OTBDMS); 66.2 (C₁); 102.0 (C₂); 169.2 (CON).

***N*-(1-Hidroximetil-2-oxociclobutil)acetamida (8)**



El compuesto **6** (760 mg, 3.29 mmol) se disuelve en THF (180 mL) y se añade HCl 0.5N (45 mL). La mezcla se agita durante 5 h a temperatura ambiente y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando MeOH/AcOEt (1:9) como eluyente, obteniéndose 465 mg (90%) del producto **8** como un sólido blanco.

Pf: 110-112 °C.

Rayos X (Anexo I).

Anal. calc. para C₇H₁₁NO₃:

C, 53.49; H, 7.05; N, 8.91.

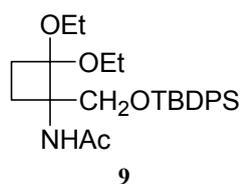
Anal. encontrado:

C, 53.39; H, 7.17; N, 8.83.

ESI+ (*m/z*): 180.2 [M+Na].

¹H RMN (CD₃OD) δ: 1.86 (s, 3H, CH₃CO); 2.08 (td, 1H, *J*=6.0, *J*=12.0, H₄); 2.27-2.36 (m, 1H, H₄); 2.66-2.78 (m, 1H, H₃); 2.87-2.97 (m, 1H, H₃); 3.53 (d, 1H, *J*=9.0, CH₂OH); 3.64 (d, 1H, *J*=9.0, CH₂OH).

¹³C RMN (CD₃OD) δ: 21.8 (CH₃CO); 22.8 (C₄); 42.1 (C₃); 63.5 (CH₂OH); 77.5 (C₁); 173.0 (CON); 209.9 (C₂).

***N*-[1-(*tert*-Butildifenilsililoximetil)-2,2-dietoxiciclobutil]acetamida (9)**

Se disuelve el alcohol **6** (349 mg, 1.51 mmol) en CH₂Cl₂ seco (30 mL) y se añaden lenta y consecutivamente imidazol (308 mg, 4.53 mmol) y TBDPSCI (1.2 mL, 4.68 mmol). Tras 5 h agitando a temperatura ambiente, la reacción se para con la adición de una disolución de NaHCO₃ sat. (15 mL). La mezcla se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) y el conjunto de las fases orgánicas se lava con una disolución de NaCl sat. (15 mL). A continuación la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora. El residuo obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano/AcOEt (7:3) como eluyente, para dar 609 mg de **9** (86%) como un aceite.

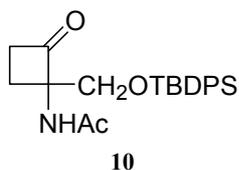
Anal. calc. para C₂₇H₃₉NO₄Si: C, 69.04; H, 8.34; N, 2.98.

Anal. encontrado: C, 68.92; H, 8.36; N, 3.07.

ESI+ (*m/z*): 470.5.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 0.94 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.15 (t, 3H, *J*=7.2, OCH₂CH₃); 1.16 (t, 3H, *J*=7.2, OCH₂CH₃); 1.42-1.52 (m, 1H, H₄); 1.88-1.90 (m, 1H, H₄); 1.96 (s, 3H, CH₃CO); 2.01-2.07 (m, 2H, 2H₃); 3.45-3.52 (m, 3H, 2OCH₂CH₃); 3.64-3.70 (m, 1H, OCH₂CH₃); 3.88 (d, 1H, *J*=9.0, CH₂OTBDPS); 4.02 (d, 1H, *J*=9.0, CH₂OTBDPS); 6.04 (s ancho, 1H, NH); 7.30-7.33 (m, 6H, Arom.); 7.58-7.61 (m, 2H, Arom.); 7.64-7.68 (m, 2H, Arom.).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 15.1, 15.2 (2OCH₂CH₃); 19.2 (C(CH₃)₃); 22.0 (C₄); 24.1 (CH₃CO); 26.7 (C(CH₃)₃); 27.9 (C₃); 57.6, 58.4 (2OCH₂CH₃); 60.5 (CH₂OTBDPS); 66.5 (C₁); 102.2 (C₂); 127.4, 127.6, 129.4, 129.5, 133.1, 133.9, 135.4, 135.6 (Arom.); 169.1 (CON).

***N*-[1-(*tert*-Butildifenilsililoximetil)-2-oxociclobutil]acetamida (10)**

Método A: Se disuelve el compuesto **8** (800 mg, 5.10 mmol) en DMF (30 mL). A continuación se añaden lenta y consecutivamente imidazol (1.04 g, 15.30 mmol) y TBDPSCI (3.8 mL, 15.81 mmol) y se calienta a 50 °C. Tras 12 horas de agitación

a la misma temperatura, se evapora el disolvente a presión reducida. Al residuo se adiciona una disolución acuosa de NaHCO_3 al 5% (20 mL) y AcOEt (25 mL). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se lava con AcOEt (3 x 15 mL). La combinación de las fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (1:1) como eluyente y se obtiene el alcohol protegido **10** (1.95 g, 97%) como un sólido blanco.

Método B: Se disuelve el compuesto **9** (130 mg, 0.28 mmol) en THF (16 mL) y se añade HCl 0.5N (4 mL). Se mantiene la agitación durante 5 h a temperatura ambiente y, a continuación, se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica sobre gel de sílice usando hexano/AcOEt (1:1) como eluyente y se obtiene el derivado **10** como un sólido blanco (39 mg, 35%).

Pf. 121-123 °C.

Rayos X (Anexo I).

Anal. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Si}$:

C, 69.84; H, 7.39; N, 3.54.

Anal. encontrado:

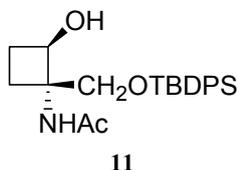
C, 69.94; H, 7.41; N, 3.50.

ESI+ (m/z): 396.4.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1.02 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.83 (s, 3H, CH_3CO); 2.08 (td, 1H, $J=6.0$, $J=12.0$, H_4); 2.38-2.48 (m, 1H, H_4); 2.66-2.75 (m, 1H, H_3); 3.04-3.12 (m, 1H, H_3); 3.66 (d, 1H, $J=9.0$, CH_2OTBDPS); 3.74 (d, 1H, $J=9.0$, CH_2OTBDPS); 5.71 (s ancho, 1H, NH); 7.32-7.40 (m, 6H, Arom.); 7.54-7.58 (m, 4H, Arom.).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ : 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 22.4 (CH_3CO); 22.4 (C_4); 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 41.8 (C_3); 64.5 (CH_2OTBDPS); 75.9 (C_1); 127.9, 128.0, 130.1, 130.2, 132.3, 132.4, 135.5, 135.6 (Arom.); 169.6 (CON); 206.7 (C_2).

***N*-[(1*S**,2*R**)-1-(*tert*-Butildifenilsilioximetil)-2-hidroxiciclobutil]acetamida
(11)**



Sobre una suspensión de NaBH₄ (106 mg, 2.78 mmol) en EtOH (30 mL) a 0 °C, se añade una disolución del compuesto **10** (1.0 g, 2.53 mmol) en THF (20 mL). Esta suspensión se deja agitar durante media hora a temperatura ambiente y se añade HCl 2N (3 mL) gota a gota. Rápidamente la mezcla se diluye con cloroformo/ⁿPrOH (4:1) (40 mL) y se lava con una disolución de NaCl sat. (2 x 15 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora, obteniéndose un residuo que se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (4:6) como eluyente. De esta forma se consigue el alcohol **11** (914 mg, 91%) como un sólido blanco.

Pf: 117-119 °C.

Rayos X (Anexo I).

Anal. calc. para C₂₃H₃₁NO₃Si:

C, 69.48; H, 7.86; N, 3.52.

Anal. encontrado:

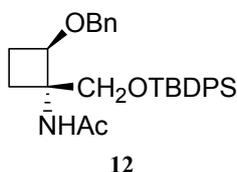
C, 69.61; H, 7.72; N, 3.47.

ESI+ (*m/z*): 398.7.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.07 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.43-1.48 (m, 1H, H₄); 1.73-1.86 (m, 4H, CH₃CO, H₃); 2.08-2.23 (m, 2H, H₃, H₄); 3.96-4.01 (m, 2H, CH₂OTBDPS); 4.27 (t, 1H, *J*=9.0, H₂); 5.89 (s ancho, 1H, NH); 7.36-7.43 (m, 6H, Arom.); 7.60-7.65 (m, 4H, Arom.).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 19.4 (C(CH₃)₃); 21.2 (C₄); 23.2 (CH₃CO); 24.2 (C₃); 26.9 (C(CH₃)₃); 62.6 (C₁); 63.1 (CH₂OTBDPS); 71.8 (C₂); 127.7, 127.8, 129.7, 129.8, 133.3, 133.5, 135.5, 135.6 (Arom.); 170.2 (CON).

***N*-[*(1S*,2R*)*-2-Benciloxi-1-(*tert*-butildifenilsiloximetil)ciclobutil]acetamida (12)**



Sobre una disolución del alcohol **11** (120 mg, 0.30 mmol) en éter seco (15 mL) bajo atmósfera de argón, se adiciona TCAB (67 μ L, 0.36 mmol). La mezcla se enfría a 0 °C y a continuación se añade ácido triflico (5 μ L, 0.06 mmol), formándose un precipitado blanco que se redissuelve al dejar que la reacción alcance temperatura ambiente.

Después de 5 h agitando a esta temperatura, la reacción se para con la adición de una disolución de NaHCO₃ sat. (5 mL). La mezcla se extrae con éter (2 x 5 mL) y el conjunto de las fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora dando un residuo que se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (7:3) como eluyente. De esta forma se obtienen 59 mg del compuesto **12** (40%) como un aceite incoloro.

Anal. calc. para C₃₀H₃₇NO₃Si: C, 73.88; H, 7.65; N, 2.87.

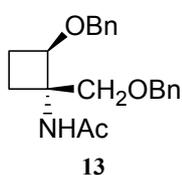
Anal. encontrado: C, 73.72; H, 7.61; N, 2.92.

ESI+ (*m/z*): 488.3.

¹H RMN (CDCl₃) δ : 1.08 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.52-1.65 (m, 1H, H₃); 1.77-1.86 (m, 4H, CH₃CO, H₄); 2.10-2.29 (m, 2H, H₃, H₄); 3.90-3.98 (m, 2H, CH₂OTBDPS); 4.46 (s, 2H, OCH₂Ph); 4.83 (t, 1H, *J*=9.0, H₂); 5.73 (s ancho, 1H, NH); 7.21-7.24 (m, 5H, Arom.); 7.36-7.45 (m, 6H, Arom.); 7.63-7.67 (m, 4H, Arom.).

¹³C RMN (CDCl₃) δ : 19.3 (C(CH₃)₃); 20.8, 23.4, 24.3 (C₃, C₄, CH₃CO); 26.9 (C(CH₃)₃); 63.1 (CH₂OTBDPS); 64.2 (C₁); 71.9 (OCH₂Ph); 76.7 (C₂); 127.5, 127.7, 127.8, 128.2, 129.8, 129.9, 133.0, 133.2, 135.5, 135.6, 138.5, 138.5 (Arom.); 170.1 (CON).

***N*-[*(1S*,2R*)*-2-Benciloxi-1-(benciloximetil)ciclobutil]acetamida (13)**



Se añade una disolución del alcohol **11** (75 mg, 0.19 mmol) en THF seco (7 mL) sobre NaH (8 mg, 0.21 mmol) bajo atmósfera de argón. A continuación se adicionan BnBr (36 μ L, 0.30 mmol) y Bu₄NI (21 mg, 0.06 mmol). Tras 1

h agitando a temperatura ambiente, la reacción se para con la adición de H₂O (4 mL). La mezcla se extrae con AcOEt (2 x 5 mL) y el conjunto de las fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora dando un crudo de reacción que se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice usando hexano/AcOEt (6:4) como eluyente. Se obtienen los derivados **12** (15 mg, 16%) y **13** (13 mg, 20%) en forma de aceites incoloros.

Anal. calc. para C₂₁H₂₅NO₃: C, 74.31; H, 7.42; N, 4.13.

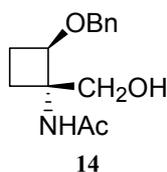
Anal. encontrado: C, 74.25; H, 7.48; N, 4.18.

ESI+ (*m/z*): 340.6.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.63-1.82 (m, 2H, H₃, H₄); 1.92 (s, 3H, CH₃CO); 2.18-2.24 (m, 1H, H₃); 2.30-2.38 (m, 1H, H₄); 3.70 (d, 1H, *J*=9.0, CH₂OBn); 3.80 (d, 1H, *J*=9.0, CH₂OBn); 4.45-4.57 (m, 4H, 2CH₂Ph); 4.85 (t, 1H, *J*=6.0, H₂); 5.83 (s ancho, 1H, NH); 7.26-7.37 (m, 10H, Arom.).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 21.2, 23.4, 24.4 (C₃, C₄, CH₃CO); 62.2 (C₁); 70.4, 71.8, 73.6 (CH₂OBn, 2CH₂Ph); 76.9 (C₂); 127.7, 127.8, 128.2, 128.5, 135.4, 135.5, 135.9, 138.5 (Arom.); 170.3 (CON).

N-[(1*S**,2*R**)-2-Benciloxi-1-(hidroximetil)ciclobutil]acetamida (**14**)



A una disolución del compuesto **12** (58 mg, 0.12 mmol) en THF seco (5 mL) bajo atmósfera de argón, se añade TBAF (147 μL, 1M en THF) y se deja agitando durante 4 h. Transcurrido este tiempo se añade una disolución de NH₄Cl sat. (5 mL) y la mezcla se extrae con AcOEt (3 x 10 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora. El residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice usando hexano/AcOEt (1:1) como eluyente para dar el alcohol **14** (22 mg, 72%) como un aceite incoloro.

Anal. calc. para C₁₄H₁₉NO₃: C, 67.45; H, 7.68; N, 5.62.

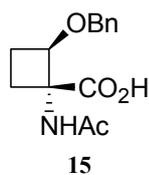
Anal. encontrado: C, 67.51; H, 7.61; N, 5.65.

ESI+ (*m/z*): 250.2.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1.65-1.75 (m, 2H); 1.96 (s, 3H, CH_3CO); 2.17-2.36 (m, 2H); 3.63 (d, 1H, $J=12.0$, CH_2OH); 4.12 (d, 1H, $J=12.0$, CH_2OH); 4.41 (d, 1H, $J=12.0$, OCH_2Ph); 4.52 (d, 1H, $J=12.0$, OCH_2Ph); 4.62 (t, 1H, $J=9.0$, H_2); 6.12 (s ancho, 1H, NH); 7.27-7.38 (m, 5H, Arom.).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ : 20.6, 23.3, 24.0 (C_3 , C_4 , CH_3CO); 61.9 (C_1); 65.3 (CH_2OH); 71.3 (OCH_2Ph); 78.1 (C_2); 127.8, 128.0, 128.5, 137.7 (Arom.); 171.1 (CON).

Ácido ($1R^*$, $2R^*$)-1-acetamido-2-benciloxiciclobutano-1-carboxílico (**15**)



Se añade gota a gota un exceso de aproximadamente 1.5 equivalentes del reactivo de Jones a una disolución del compuesto **14** (15 mg, 0.06 mmol) en acetona (5 mL) a 0 °C durante 5 minutos. La mezcla se agita a 0 °C durante 2 h. El exceso del reactivo de Jones se destruye con i PrOH. La mezcla se diluye con agua (10 mL) y se extrae con cloroformo/ i PrOH (4:1) (4 x 20 mL). La suma de las fases orgánicas se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra, obteniendo un sólido blanco que es el ácido **15** (11 mg, 70%).

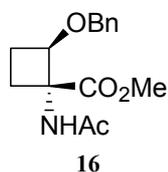
Pf: 190-192 °C.

ESI- (m/z): 262.3.

^1H RMN (CD_3OD) δ : 1.60 (c, 1H, $J=10.5$, H_4); 1.96 (s, 3H, CH_3CO); 2.12-2.25 (m, 2H, 2H_3); 2.70-2.78 (m, 1H, H_4); 4.30 (t, 1H, $J=8.4$, H_2); 4.48 (d, 1H, $J=11.1$, OCH_2Ph); 4.66 (d, 1H, $J=11.1$, OCH_2Ph); 7.26-7.32 (m, 5H, Arom.).

^{13}C RMN (CD_3OD) δ : 22.2 (CH_3CO); 25.6 (C_3); 25.7 (C_4); 67.0 (C_1); 72.8 (OCH_2Ph); 78.8 (C_2); 128.7, 128.9, 129.3, 139.3 (Arom.); 172.8, 173.9 (COO, CON).

($1R^*$, $2R^*$)-1-Acetamido-2-benciloxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (**16**)



A una disolución del ácido **15** (11 mg, 0.04 mmol) en éter (3 mL) se añade un exceso de diazometano y la mezcla se agita durante 10 minutos, tras los cuales se elimina el exceso de diazometano con la adición de cloruro de calcio

anhidro. La mezcla se filtra y evapora y el residuo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (4:6) como eluyente. El sólido blanco que se obtiene es el compuesto **16** (10 mg, 95%).

Pf: 91-93 °C.

Anal. calc. para C₁₅H₁₉NO₄: C, 64.97; H, 6.91; N, 5.05.

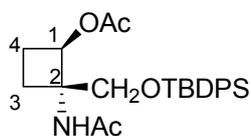
Anal. encontrado: C, 64.83; H, 7.02; N, 5.12.

ESI+ (*m/z*): 278.2.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.93 (s, 3H, CH₃CO); 2.03-2.14 (m, 1H, H₄); 2.16-2.26 (m, 2H, H₃); 2.58 (td, 1H, *J*=2.0, *J*=10.0, H₄); 3.79 (s, 3H, CH₃O); 4.46-4.50 (m, 3H, OCH₂Ph, H₂); 6.53 (s ancho, 1H, NH); 7.25-7.35 (m, 5H, Arom.).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 23.2 (C₄); 23.3 (CH₃CO); 24.4 (C₃); 52.4 (CH₃O); 66.3 (C₁); 71.4 (OCH₂Ph); 77.4 (C₂); 127.6, 127.7, 128.3, 137.7 (Arom.); 169.8 (COO); 171.4 (CON).

Acetato de (1*R**,2*S**)-2-acetamido-2-[(*terc*-butildifenilsililoximetil)ciclobutilo] (**17**)



17

A una disolución del alcohol **11** (1.0 g, 2.52 mmol) en piridina (6 mL) bajo atmósfera de argón, se adicionan consecutivamente anhídrido acético (7.2 mL, 75.6 mmol) y DMAP (308 mg, 2.52 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 h, tras las cuales se diluye con éter (25 mL) y la fase orgánica se lava con HCl 1N (20 mL), disolución de NaHCO₃ sat. (15 mL) y disolución de NaCl sat. (15 mL). Por último, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra obteniéndose un residuo que se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (3:7) como eluyente, para dar el compuesto **17** (1.06 g, 96%) como un sólido blanco.

Pf: 108-110 °C.

Anal. calc. para C₂₅H₃₃NO₄Si: C, 68.30; H, 7.57; N, 3.19.

Anal. encontrado: C, 68.42; H, 7.68; N, 3.07.

ESI+ (m/z): 440.3.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1.06 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.90 (s, 3H, CH_3CO); 1.91 (s, 3H, CH_3CO); 1.97-2.10 (m, 3H); 2.20-2.26 (m, 1H); 3.86 (d, 1H, $J=12.0$, CH_2OTBDPS); 3.98 (d, 1H, $J=12.0$, CH_2OTBDPS); 4.98-5.10 (m, 1H, H_1); 6.49 (s ancho, 1H, NH); 7.37-7.44 (m, 6H, Arom.); 7.62-7.67 (m, 4H, Arom.).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ : 19.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 20.6 (CH_3COO); 22.7, 23.0 (C_3 , C_4); 23.4 (CH_3CON); 26.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 61.9 (C_2); 62.8 (CH_2OTBDPS); 72.6 (C_1); 127.5, 127.6, 129.5, 129.6, 132.6, 133.3, 135.3, 135.4 (Arom.); 168.9 (COO); 170.2 (CON).

Desprotección del grupo TBDPS en el compuesto 17

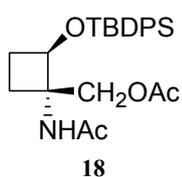
Método A: A una disolución del compuesto **17** (284 mg, 0.65 mmol) en THF seco (20 mL) bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se añade TBAF (0.8 mL, 1M en THF) y se deja agitando durante 1 h a la misma temperatura. Transcurrido este tiempo se añade una disolución de NH_4Cl sat. (15 mL) y la mezcla se extrae con AcOEt (3 x 20 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y evapora. El residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice eluyendo primero con hexano/AcOEt (1:9) y una vez han salido los dos primeros productos con MeOH/AcOEt (1:9), para dar cuatro compuestos: **18** (11 mg, 4%), **19** (6 mg, 4%), **20** (32 mg, 25%) y **21** (38 mg, 30%).

Método B: A una disolución del compuesto **17** (100 mg, 0.23 mmol) en MeOH (10 mL) se adiciona HCl conc. (0.7 mL), se mantiene agitando 3 h a temperatura ambiente y transcurrido este tiempo se evapora el disolvente. El residuo obtenido se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice usando MeOH/AcOEt (1:9) como eluyente, para dar tres compuestos: **20** (1 mg, 2%), **21** (1 mg, 2%) y **22** (17 mg, 46%).

Método C: Sobre una disolución del compuesto **17** (100 mg, 0.23 mmol) en MeOH seco (2 mL), se añade una disolución de bromo (12 μL , 0.23 mmol) en MeOH seco (7.3 mL) y se calienta a reflujo. Tras una hora de agitación, la reacción se para con la adición de una disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 5% (5 mL). La mezcla se extrae con cloroformo/ i PrOH (4:1) y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se

filtra y evapora. El residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando MeOH/AcOEt (1:9) como eluyente, para dar tres compuestos: **20** (6 mg, 13%), **21** (11 mg, 23%) y **22** (5 mg, 14%).

Acetato de (1*S,2*R**)-[1-acetamido-2-(*tert*-butildifenilsiloxi)ciclobutil]metilo (18)**



Anal. calc. para C₂₅H₃₃NO₄Si: C, 68.30; H, 7.57; N, 3.19.

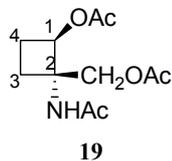
Anal. encontrado: C, 68.25; H, 7.60; N, 3.24.

ESI+ (*m/z*): 440.4.

¹H RMN (CDCl₃) δ : 1.06 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.89-1.97 (m, 4H); 2.01-2.10 (m, 4H); 2.29-2.34 (m, 2H); 3.76-3.85 (m, 2H, CH₂OAc); 5.20 (t, 1H, *J*=6.0, H₂); 5.97 (s ancho, 1H, NH); 7.36-7.44 (m, 6H, Arom.); 7.60-7.71 (m, 4H, Arom.).

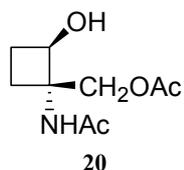
¹³C RMN (CDCl₃) δ : 19.3 (C(CH₃)₃); 20.9, 21.7, 24.0, 26.1 (C₃, C₄, 2CH₃CO); 26.8 (C(CH₃)₃); 62.7 (C₁); 64.9 (CH₂OAc); 68.7 (C₂); 127.5, 127.6, 127.6, 127.7, 129.6, 129.7, 135.5, 135.6 (Arom.); 169.5 (CO); 169.7 (CO).

Acetato de (1*R,2*S**)-2-acetamido-2-(acetoximetil)ciclobutilo (19)**



ESI+ (*m/z*): 244.3.

¹H RMN (CDCl₃) δ : 1.94 (s, 3H, CH₃CO); 2.01-2.09 (m, 8H, 2CH₃CO, H₃, H₄); 2.16-2.18 (m, 1H, H₃); 2.27-2.30 (m, 1H, H₄); 4.20 (d, 1H, *J*=12.0, CH₂OAc); 4.59 (d, 1H, *J*=12.0, CH₂OAc); 4.93 (t, 1H, *J*=6.0, H₁); 6.46 (s ancho, 1H, NH).

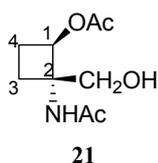
Acetato de [(1*S,2*R**)-1-acetamido-2-hidroxiciclobutil]metilo (20)**Anal. calc. para C₉H₁₅NO₄: C, 53.72; H, 7.51; N, 6.96.

Anal. encontrado: C, 53.64; H, 7.62; N, 6.87.

ESI+ (*m/z*): 202.4.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.42-1.54 (m, 1H, H₃); 1.89-2.00 (m, 5H, CH₃CO, 2H₄); 2.09 (s, 3H, CH₃CO); 2.25 (c, 1H, *J*=9.2, H₃); 3.65 (s ancho, 1H, OH); 4.29-4.47 (m, 3H, CH₂OAc, H₂); 6.26 (s ancho, 1H, NH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 20.9, 21.3, 23.1, 24.0 (C₃, C₄, 2CH₃CO); 60.6 (C₁); 63.8 (CH₂OAc); 72.1 (C₂); 170.6 (CO); 171.1 (CO).

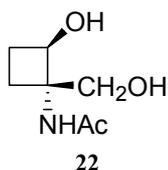
Acetato de (1*R,2*S**)-2-acetamido-2-(hidroximetil)ciclobutilo (21)**Anal. calc. para C₉H₁₅NO₄: C, 53.72; H, 7.51; N, 6.96.

Anal. encontrado: C, 53.67; H, 7.48; N, 6.98.

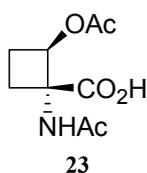
ESI+ (*m/z*): 202.3.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.84 (c, 1H, *J*=12.0, H₃); 1.99-2.14 (m, 7H, 2CH₃CO, H₄); 2.25-2.47 (m, 2H, H₃, H₄); 3.69 (d, 1H, *J*=12.0, CH₂OH); 3.90 (d, 1H, *J*=12.0, CH₂OH); 4.85 (t, 1H, *J*=9.0, H₁); 6.76 (s ancho, 1H, NH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 20.5, 22.7, 22.8, 23.3 (C₃, C₄, 2CH₃CO); 62.3 (C₂); 63.7 (CH₂OH); 73.0 (C₁); 171.1 (CO); 172.2 (CO).

***N*-[(1*S**,2*R**)-2-Hidroxi-1-(hidroximetil)ciclobutil]acetamida (**22**)**ESI+ (*m/z*): 160.2.

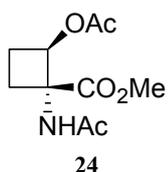
¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.62-1.65 (m, 1H); 1.90-1.95 (m, 2H); 2.00 (s, 3H, CH₃CO); 2.26 (c, 1H, *J*=9.0); 3.85 (d, 1H, *J*=12.0, CH₂OH); 3.98 (d, 1H, *J*=12.0, CH₂OH); 4.45 (t, 1H, *J*=9.0, H₂); 6.02 (s ancho, 1H, NH).

Ácido (1*R,2*R**)-1-acetamido-2-acetoxiciclobutano-1-carboxílico (**23**)**

Se añade gota a gota un exceso de aproximadamente 1.5 equivalentes del reactivo de Jones a una disolución del compuesto **21** (38 mg, 0.19 mmol) en acetona (5 mL) a 0 °C durante 5 minutos. La mezcla se agita a 0 °C durante 1 h. El exceso del reactivo de Jones se destruye con ⁱPrOH. La mezcla se diluye con agua (10 mL) y se extrae con cloroformo/ⁱPrOH (4:1) (4 x 20 mL). La suma de las fases orgánicas se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra, obteniendo un aceite incoloro que es el ácido **23** (29 mg, 72%).

ESI- (*m/z*): 214.1.

¹H RMN (CD₃OD) δ: 1.60-1.66 (m, 1H); 1.80 (s, 3H, CH₃CO); 1.88 (s, 3H, CH₃CO); 2.07-2.16 (m, 2H); 2.61-2.68 (m, 1H); 3.78-3.80 (m, 1H, H₂).

(1*R,2*R**)-1-Acetamido-2-acetoxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (**24**)**

A una disolución del ácido **23** (29 mg, 0.13 mmol) en éter (5 mL) se añade un exceso de diazometano y la mezcla se agita durante 10 minutos, tras los cuales se elimina el exceso de diazometano con la adición de cloruro de calcio anhidro. La mezcla se filtra y evapora y el residuo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (3:7) como eluyente. El aceite incoloro que se obtiene es el compuesto **24** (28 mg, 93%).

Anal. calc. para C₁₀H₁₅NO₅:

C, 52.40; H, 6.60; N, 6.11.

Anal. encontrado:

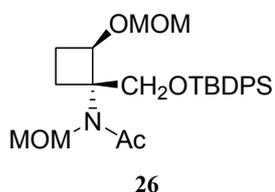
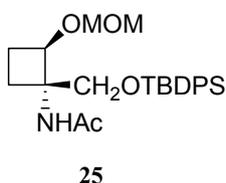
C, 52.28; H, 6.73; N, 6.13.

ESI+ (m/z): 230.2.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1.82-1.92 (m, 1H, H_4); 1.99 (s, 3H, CH_3CO); 2.04 (s, 3H, CH_3CO); 2.27-2.40 (m, 2H, H_3); 2.86-2.94 (m, 1H, H_4); 3.76 (s, 3H, CH_3O); 5.05 (t, 1H, $J=9.0$, H_2); 6.82 (s ancho, 1H, NH).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ : 20.4, 22.9 ($2\text{-CH}_3\text{CO}$); 23.3 (C_3); 24.8 (C_4); 52.6 (CH_3O); 65.2 (C_1); 71.4 (C_2); 170.1(CO); 170.2 (CO); 171.5 (CO).

***N*-[(1*S**,2*R**)-1-(*tert*-Butildifenilsilioximetil)-2-(metoximetoxi)ciclobutil]acetamida (25) y *N*-[(1*S**,2*R**)-1-(*tert*-butildifenilsilioximetil)-2-(metoximetoxi)ciclobutil]-*N*-metoximetilacetamida (26)**



Sobre una mezcla del alcohol **11** (250 mg, 0.63 mmol) y $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (1.3 mL, 7.56 mmol) bajo atmósfera de argón a 0 °C, se adiciona MOMCl (0.5 mL, 6.30 mmol). Se mantiene agitando 1 h a 0 °C y otras 10 h a temperatura

ambiente. Transcurrido este tiempo, se diluye con AcOEt (15 mL) y se lava con H_2O (2 x 10 mL) y con una disolución de NaCl sat. (2 x 10 mL). El residuo obtenido se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (1:1) como eluyente, aislándose los compuestos **25** (167 mg, 60%), como un sólido blanco, y **26** (91 mg, 30%), como un aceite.

25:

Pf: 70-72 °C

Anal. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}$: C, 67.99; H, 7.99; N, 3.17.

Anal. encontrado: C, 67.80; H, 7.89; N, 3.24.

ESI+ (m/z): 442.4.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1.08 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.61-1.70 (m, 1H, H_3); 1.87-1.91 (m, 4H, CH_3CO , H_4); 2.15-2.22 (m, 2H, H_3 , H_4); 3.24 (s, 3H, OCH_2OCH_3); 3.89 (d, 1H, $J=10.8$, CH_2OTBDPS); 3.99 (d, 1H, $J=10.8$, CH_2OTBDPS); 4.49 (d, 1H, $J=6.5$, OCH_2OCH_3); 4.62 (d, 1H, $J=6.5$, OCH_2OCH_3); 4.78 (t, 1H, $J=4.2$, H_2); 5.80 (s ancho, 1H, NH); 7.39-7.43 (m, 6H, Arom.); 7.65-7.69 (m, 4H, Arom.).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ : 19.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 21.4 (C_4); 23.8 (C_3); 24.1 (CH_3CO); 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 55.4 (OCH_2OCH_3); 63.0 (C_1); 64.1 (CH_2OTBDPS); 75.2 (C_2); 96.0 (OCH_2OCH_3); 127.8, 127.8, 129.8, 129.9, 133.3, 133.4, 135.6, 135.7 (Arom.); 169.8 (CON).

26:

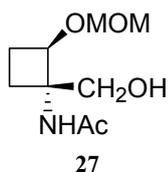
Anal. calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{Si}$: C, 66.77; H, 8.09; N, 2.88.

Anal. encontrado: C, 66.60; H, 8.12; N, 2.95.

ESI+ (m/z): 486.6.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1.05 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.65-1.74 (m, 1H, H_3); 1.85-1.89 (m, 1H, H_4); 2.08 (s, 3H, CH_3CO); 2.15-2.20 (m, 2H, H_3 , H_4); 3.30 (s, 3H, CH_2OCH_3); 3.33 (s, 3H, CH_2OCH_3); 4.04 (d, 1H, $J=10.8$, CH_2OTBDPS); 4.12 (d, 1H, $J=10.8$, CH_2OTBDPS); 4.34 (t, 1H, $J=8.4$, H_2); 4.51-4.68 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{OCH}_3$); 7.37-7.42 (m, 6H, Arom.); 7.63-7.67 (m, 4H, Arom.).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ : 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 22.1 (CH_3CO); 22.6 (C_4); 24.6 (C_3); 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 54.5, 55.4 ($2\text{CH}_2\text{OCH}_3$); 63.0 (CH_2OTBDPS); 68.5 (C_1); 75.7 (C_2); 80.0 (NCH_2OCH_3); 95.4 (OCH_2OCH_3); 127.6, 127.6, 129.5, 129.6, 133.5, 133.6, 135.5, 135.6 (Arom.); 171.1 (CON).

***N*-[(1*S**,2*R**)-2-Metoximetoxi-1-(hidroximetil)ciclobutil]acetamida (27)**

A una disolución del compuesto **25** (128 mg, 0.29 mmol) en THF seco (5 mL) bajo atmósfera de argón a 0 °C, se añade TBAF (0.5 mL, 1M en THF) y se deja agitando 2 h, durante las cuales se deja que la reacción alcance temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se añade una disolución de NH_4Cl sat. (5 mL) y la mezcla se extrae con AcOEt (3 x 10 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y evapora. El residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice usando MeOH/AcOEt (1:9) como eluyente para dar el alcohol **27** (35 mg, 60%), en forma de aceite.

Anal. calc. para C₉H₁₇NO₄: C, 53.19; H, 8.43; N, 6.89.

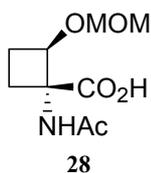
Anal. encontrado: C, 53.08; H, 8.38; N, 6.95.

ESI+ (*m/z*): 204.5.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.77-1.88 (m, 2H, H₃, H₄); 2.00 (s, 3H, CH₃CO); 2.17-2.28 (m, 2H, H₃, H₄); 3.37 (s, 3H, OCH₂OCH₃); 3.57 (s ancho, 1H, OH); 3.70 (d, 1H, *J*=12.0, CH₂OH); 4.04 (d, 1H, *J*=12.0, CH₂OH); 4.53 (t, 1H, *J*=8.0, H₂); 4.58 (d, 1H, *J*=6.0, OCH₂OCH₃); 4.64 (d, 1H, *J*=6.0, OCH₂OCH₃); 6.37 (s ancho, 1H, NH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 21.4 (C₄); 23.8 (CH₃CO); 23.9 (C₃); 55.6 (OCH₂OCH₃); 62.5 (C₁); 64.7 (CH₂OH); 77.4 (C₂); 96.2 (OCH₂OCH₃); 170.9 (CON).

Ácido (1*R**,2*R**)-1-acetamido-2-(metoximetoxi)ciclobutano-1-carboxílico (28)



Se añade gota a gota un exceso de aproximadamente 1.5 equivalentes del reactivo de Jones a una disolución del compuesto **27** (32 mg, 0.16 mmol) en acetona (3 mL) a 0 °C durante 5 minutos. La mezcla se agita a 0 °C durante 2 h.

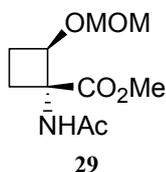
El exceso del reactivo de Jones se destruye con ⁱPrOH. La mezcla se diluye con agua (10 mL) y se extrae con cloroformo/ⁱPrOH (4:1) (4 x 10 mL). La suma de

las fases orgánicas se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite incoloro que es el ácido **28** (28 mg, 80%).

ESI- (*m/z*): 216.4.

¹H RMN (CD₃OD) δ: 1.49-1.70 (m, 1H); 1.91 (s, 3H, CH₃CO); 2.05-2.27 (m, 2H); 2.61-2.78 (m, 1H); 3.31 (s, 3H, OCH₂OCH₃); 4.25-4.36 (m, 1H, H₂); 4.52-4.71 (m, 2H, OCH₂OCH₃).

(1*R,2*R**)-1-Acetamido-2-(metoximetoxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (29)**



A una disolución del ácido **28** (28 mg, 0.13 mmol) en éter (3 mL), a 0 °C, se añade un exceso de diazometano y la mezcla se agita durante 30 minutos, tras los cuales se elimina el exceso de diazometano con la adición de cloruro de calcio anhidro. La mezcla se filtra y evapora, obteniéndose un residuo que se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice utilizando MeOH/AcOEt (1:9) como eluyente. El sólido blanco que se obtiene es el compuesto **29** (22 mg, 73%).

Pf: 62-64 °C.

Rayos X (Anexo I).

Anal. calc. para C₁₀H₁₇NO₅:

C, 51.94; H, 7.41; N, 6.06.

Anal. encontrado:

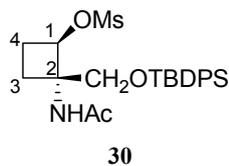
C, 51.80; H, 7.46; N, 6.13.

ESI+ (*m/z*): 232.1.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 2.00 (s, 3H, CH₃CO); 2.08-2.13 (m, 1H, H₄); 2.26-2.32 (m, 2H, 2H₃); 2.50-2.62 (m, 1H, H₄); 3.34 (s, 3H, OCH₂OCH₃); 3.82 (s, 3H, CH₃O); 4.45 (t, 1H, *J*=8.8, H₂); 4.56-4.60 (m, 2H, OCH₂OCH₃); 6.44 (s ancho, 1H, NH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 23.4 (CH₃CO); 23.8 (C₄); 25.0 (C₃); 52.5 (CH₃O); 56.0 (OCH₂OCH₃); 66.2 (C₁); 76.4 (C₂); 96.3 (OCH₂OCH₃); 170.0 (COO); 171.4 (CON).

Metanosulfonato de (1*R,2*S**)-2-acetamido-2-(*tert*-butildifenilsililoximetil)ciclobutilo (30)**



Sobre una disolución del alcohol **11** (600 mg, 1.51 mmol) en CH₂Cl₂ seco (15 mL) bajo atmósfera de argón, a 0 °C, se adiciona gota a gota cloruro de metansulfonilo (0.2 mL, 2.26 mmol), seguido de ^tPr₂EtN (0.4 mL, 2.27 mmol). La mezcla se calienta a 40 °C y se mantiene agitando a esta temperatura durante 7 h, tras las cuales se adiciona una

disolución de NaHCO₃ al 5% (10 mL). Posteriormente la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) y el conjunto de las fases orgánicas se lava con disolución de NaCl sat. (2 x 10 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora para dar un residuo que se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (2:8) como eluyente. De esta forma se aísla un sólido blanco que es el compuesto **30** (681 mg, 95%).

Pf: 132-134 °C.

Anal. calc. para C₂₄H₃₃NO₅SSi: C, 60.60; H, 6.99; N, 2.94; S, 6.74.

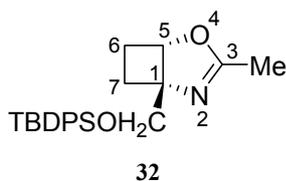
Anal. encontrado: C, 60.49; H, 6.91; N, 3.02; S, 6.79.

ESI+ (*m/z*): 476.3.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.10 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.86 (s, 3H, CH₃CO); 1.95-2.06 (m, 2H, H₃, H₄); 2.18-2.23 (m, 1H, H₃); 2.32-2.39 (m, 1H, H₄); 2.92 (s, 3H, SO₂CH₃); 3.88 (d, 1H, *J*=11.0, CH₂OTBDPS); 3.98 (d, 1H, *J*=11.0, CH₂OTBDPS); 5.54-5.56 (m, 1H, H₁); 5.89 (s ancho, 1H, NH); 7.41-7.44 (m, 6H, Arom.); 7.65-7.67 (m, 4H, Arom.).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 19.3 (C(CH₃)₃); 21.8 (C₃); 23.8 (CH₃CO); 24.3 (C₄); 26.9 (C(CH₃)₃); 37.6 (SO₂CH₃); 62.6 (C₂); 63.5 (CH₂OTBDPS); 76.5 (C₁); 127.8, 127.9, 129.9, 130.0, 132.8, 132.9, 135.5, 135.6 (Arom.); 170.1 (CON).

(1*S,5*S**)-1-(*tert*-Butildifenilsililoximetil)-3-metil-4-oxa-2-azabicyclo
[3.2.0]hept-2-eno (**32**)**



Sobre una disolución del compuesto **30** (530 mg, 1.10 mmol) en DMF seca (10 mL), se añade Et₃N (0.3 mL, 2.20 mmol) y se calienta a 130 °C. Se mantiene agitando a esta temperatura durante 7 h. A continuación, se deja que la reacción alcance temperatura ambiente, se diluye con CH₂Cl₂ (20 mL) y se hace

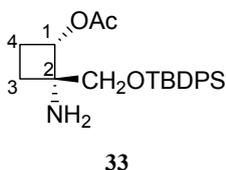
un lavado con H₂O (10 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora para dar el bicitelo **32** (413 mg, 99%) puro, como un aceite incoloro. El compuesto es utilizado inmediatamente en la siguiente reacción sin más purificación.

ESI+ (m/z): 380.3.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1.07 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.02-2.08 (m, 5H); 2.33-2.39 (m, 2H); 3.59 (d, 1H, $J=10.6$, CH_2OTBDPS); 3.70 (d, 1H, $J=10.6$, CH_2OTBDPS); 4.78-4.81 (m, 1H, H_5); 7.34-7.43 (m, 6H, Arom.); 7.64-7.67 (m, 4H, Arom.).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ : 14.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 19.3 ($\text{NC}(\text{CH}_3)$); 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 27.0, 28.7 (C_6 , C_7); 65.5 (C_3); 78.1 (C_1); 79.6 (CH_2OTBDPS); 127.5, 127.6, 129.4, 129.6, 133.3, 133.4, 135.5, 135.6 (Arom.); 166.5 ($\text{C}=\text{N}$).

Acetato de (1*S**,2*S**)-2-amino-2-(*tert*-butildifenilsililoximetil)ciclobutilo (33)



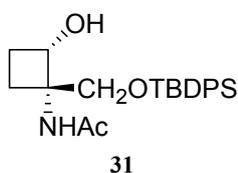
A una disolución del biciclo **32** (413 mg, 1.09 mmol) en THF (22 mL), se adiciona HCl 0.1N (6 mL) y se agita durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente se evapora y se obtiene directamente el compuesto **33** (424 mg, 98%) como un aceite incoloro.

ESI+ (m/z): 398.2.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1.04 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.84-1.88 (m, 1H); 1.97 (s, 3H, CH_3CO); 2.00-2.27 (m, 2H); 2.53-2.70 (m, 1H); 3.70 (d, 1H, $J=10.8$, CH_2OTBDPS); 3.94 (d, 1H, $J=10.8$, CH_2OTBDPS); 5.17 (t, 1H, $J=7.8$, H_1); 7.33-7.44 (m, 6H, Arom.); 7.62-7.68 (m, 4H, Arom.).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ : 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 20.8; 26.7; 26.9; 30.3; 63.0; 64.5; 67.1; 127.8, 127.9, 129.8, 129.9, 132.2, 132.3, 135.5, 135.6 (Arom.); 169.8 (CO).

N-[(1*S**,2*S**)-1-(*tert*-Butildifenilsililoximetil)-2-hidroxiciclobutil]acetamida (31)



El compuesto **33** (424 mg, 1.07 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 (30 mL) y se adiciona sílica (5.0 g). La suspensión se mantiene agitando durante 24 h, y posteriormente se diluye con AcOEt (15 mL). La suspensión se filtra sobre algodón y se concentra para dar un residuo que se purifica

por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (3:7) como eluyente, para dar el alcohol **31** (322 mg, 76%) como un sólido blanco.

Pf: 103-105 °C.

Rayos X (Anexo I).

Anal. calc. para C₂₃H₃₁NO₃Si:

C, 69.48; H, 7.86; N, 3.52.

Anal. encontrado:

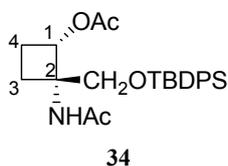
C, 69.62; H, 7.70; N, 3.49.

ESI+ (*m/z*): 398.7.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.08 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.82-1.87 (m, 1H, H₄); 1.95-2.00 (m, 4H, CH₃CO, H₃); 2.13-2.20 (m, 2H, H₃, H₄); 3.77-3.83 (m, 2H, CH₂OTBDPS); 4.25 (t, 1H, *J*=7.0, H₂); 6.19 (s ancho, 1H, NH); 7.26-7.44 (m, 6H, Arom.); 7.62-7.64 (m, 4H, Arom.).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 19.3 (C(CH₃)₃); 22.8 (C₄); 23.7 (CH₃CO); 26.8 (C₃); 26.9 (C(CH₃)₃); 63.0 (C₁); 66.0 (CH₂OTBDPS); 69.2 (C₂); 127.7, 127.8, 129.8, 129.8, 133.4, 133.4, 135.5, 135.5 (Arom.); 171.3 (CON).

Acetato de (1*S**,2*S**)-2-acetamido-2-(*tert*-butildifenilsililoximetil)ciclobutilo (**34**)



A una disolución del alcohol **31** (38 mg, 0.10 mmol) en piridina (0.5 mL) bajo atmósfera de argón, se adicionan consecutivamente anhídrido acético (0.3 mL, 2.88 mmol) y DMAP (12 mg, 0.10 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 h, tras las cuales se diluye con éter (10 mL) y la fase orgánica se lava con HCl 1N (5 mL), disolución de NaHCO₃ sat. (5 mL) y disolución de NaCl sat. (5 mL). Por último, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra obteniéndose un residuo que se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (1:1) como eluyente, para dar el compuesto **34** (22 mg, 50%) como un aceite incoloro.

Anal. calc. para C₂₅H₃₃NO₄Si:

C, 68.30; H, 7.57; N, 3.19.

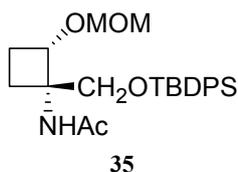
Anal. encontrado:

C, 68.40; H, 7.69; N, 3.10.

ESI+ (m/z): 440.4.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1.06 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.91-2.36 (m, 10H, $2\text{CH}_3\text{CO}$, 2H_3 , 2H_4); 3.80-3.83 (m, 2H, CH_2OTBDPS); 5.21 (m, 1H, H_1); 6.01 (s ancho, 1H, NH); 7.35-7.40 (m, 6H, Arom.); 7.61-7.64 (m, 4H, Arom.).

***N*-[(1*S**,2*S**)-1-(*tert*-Butildifenilsililoximetil)-2-(metoximetoxi)ciclobutil] acetamida (**35**)**



Sobre una mezcla del alcohol **31** (125 mg, 0.31 mmol) y $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (0.6 mL, 3.72 mmol) bajo atmósfera de argón a 0 °C, se adiciona MOMCl (0.2 mL, 3.10 mmol). Se mantiene agitando 1 h a 0 °C y otras 12 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se diluye con AcOEt (10 mL) y se lava con H_2O (2×5 mL) y con una disolución de NaCl sat. (2×5 mL). El residuo obtenido se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (1:1) como eluyente, aislándose el derivado **35** (112 mg, 82%), en forma de sólido blanco.

Pf: 78-80 °C.

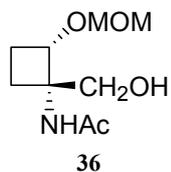
Anal. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}$: C, 67.99; H, 7.99; N, 3.17.

Anal. encontrado: C, 67.82; H, 7.91; N, 3.26.

ESI+ (m/z): 442.2.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1.07 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.88-1.93 (m, 1H, H_4); 1.96 (s, 3H, CH_3CO); 2.03-2.05 (m, 1H, H_3); 2.18-2.22 (m, 2H, H_3 , H_4); 3.34 (s, 3H, OCH_2OCH_3); 3.76-3.84 (m, 2H, CH_2OTBDPS); 4.31 (t, 1H, $J=7.6$, H_2); 4.58 (d, 1H, $J=6.0$, OCH_2OCH_3); 4.62 (d, 1H, $J=6.0$, OCH_2OCH_3); 6.29 (s ancho, 1H, NH); 7.36-7.39 (m, 6H, Arom.); 7.62-7.65 (m, 4H, Arom.).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ : 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 20.6 (C_4); 23.9 (CH_3CO); 25.8 (C_3); 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 55.5 (OCH_2OCH_3); 62.8 (C_1); 64.7 (CH_2OTBDPS); 71.8 (C_2); 95.6 (OCH_2OCH_3); 127.6, 127.7, 129.6, 129.6, 133.5, 133.5, 133.6, 135.6 (Arom.); 169.6 (CON).

***N*-[(1*S**,2*S**)-2-Metoximetoxi-1-(hidroximetil)ciclobutil]acetamida (36)**

A una disolución del compuesto **35** (110 mg, 0.25 mmol) en THF seco (5 mL) bajo atmósfera de argón a 0 °C, se añade TBAF (0.3 mL, 1M en THF) y se deja agitando 8 h, durante las cuales se deja que la reacción alcance temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se añade una disolución de NH₄Cl sat. (5 mL) y la mezcla se extrae con AcOEt (3 x 10 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora. El residuo obtenido se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice usando MeOH/AcOEt (1:9) como eluyente para dar un aceite que es el alcohol **36** (30 mg, 60%).

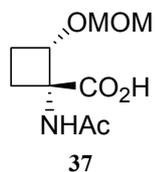
Anal. calc. para C₉H₁₇NO₄: C, 53.19; H, 8.43; N, 6.89.

Anal. encontrado: C, 53.20; H, 8.49; N, 6.81.

ESI+ (*m/z*): 204.4.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.92-2.25 (m, 7H, 2H₃, 2H₄, CH₃CO); 3.38 (s, 3H, OCH₂OCH₃); 3.72 (s, 2H, CH₂OH); 4.05 (t, 1H, *J*=7.2, H₂); 4.63 (s, 2H, OCH₂OCH₃); 6.62 (s ancho, 1H, NH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 22.9 (C₄); 23.6 (CH₃CO); 25.5 (C₃); 55.7 (OCH₂OCH₃); 63.3 (C₁); 68.4 (CH₂OH); 73.8 (C₂); 95.9 (OCH₂OCH₃); 171.6 (CON).

Ácido (1*R,2*S**)-1-acetamido-2-(metoximetoxi)ciclobutano-1-carboxílico (37)**

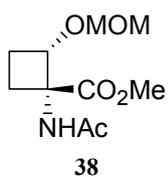
Se añade gota a gota un exceso de aproximadamente 1.5 equivalentes del reactivo de Jones a una disolución del compuesto **36** (55 mg, 0.27 mmol) en acetona (5 mL) a 0 °C durante 5 minutos. La mezcla se agita a 0 °C durante 2 h. El exceso del reactivo de Jones se destruye con ⁱPrOH. La mezcla se diluye con agua (10 mL) y se extrae con cloroformo/ⁱPrOH (4:1) (4 x 10 mL). La suma de las fases orgánicas se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite incoloro que es el ácido **37** (47 mg, 80%).

ESI- (*m/z*): 216.4.

^1H RMN (CD_3OD) δ : 1.98-2.22 (m, 7H, 2H₃, 2H₄, CH₃CO); 3.28 (s, 3H, OCH₂OCH₃); 4.44-4.49 (m, 2H, OCH₂OCH₃, H₂); 4.59 (d, 1H, $J=8.0$, OCH₂OCH₃).

^{13}C RMN (CD_3OD) δ : 23.3 (CH₃CO); 25.3, 27.5 (C₃, C₄); 56.8 (OCH₂OCH₃); 65.6 (C₁); 74.4 (C₂); 97.5 (OCH₂OCH₃); 174.5 (CO); 175.8 (CO).

(1*R,2*S**)-1-Acetamido-2-(metoximetoxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (38)**



A una disolución del ácido **37** (47 mg, 0.22 mmol) en éter (3 mL), a 0 °C, se añade un exceso de diazometano y la mezcla se agita durante 15 minutos, tras los cuales se elimina el exceso de diazometano con la adición de cloruro de calcio anhidro. La mezcla se filtra y evapora, obteniéndose un residuo que se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (1:9) como eluyente. El sólido blanco que se obtiene es el compuesto **38** (30 mg, 60%).

Pf: 71-73 °C.

Rayos X (Anexo I).

Anal. calc. para C₁₀H₁₇NO₅:

C, 51.94; H, 7.41; N, 6.06.

Anal. encontrado:

C, 51.99; H, 7.38; N, 6.15.

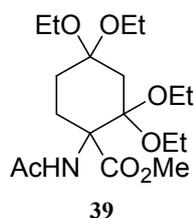
ESI+ (m/z): 232.3.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2.08-2.28 (m, 6H, CH₃CO, H₃, 2H₄); 2.42-2.47 (m, 1H, H₃); 3.36 (s, 3H, OCH₂OCH₃); 3.73 (s, 3H, CH₃O); 4.34 (t, 1H, $J=7.6$, H₂); 4.58-4.63 (m, 2H, OCH₂OCH₃); 6.55 (s ancho, 1H, NH).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ : 22.8 (C₃); 23.1 (CH₃CO); 26.1 (C₄); 52.4 (CH₃O); 55.8 (OCH₂OCH₃); 63.0 (C₁); 72.8 (C₂); 95.6 (OCH₂OCH₃); 170.1, 171.8 (CON, COO).

PARTE EXPERIMENTAL CAPÍTULO 4

Síntesis de α,β -c₄Ser por cicloadición
[2+2] en presencia de ácidos de Lewis

1-Acetamido-2,2,4,4-tetraetoxiciclohexano-1-carboxilato de metilo (39)

Sobre una disolución de 2,6-di-*tert*-butil-4-bromofenol (2.28 g, 8.00 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) bajo atmósfera de argón, se adiciona lentamente AlMe₃ (2 mL, 2M en hexano). Se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se adiciona el compuesto **1** (286 mg, 2.00 mmol) seguido de DEE (1.3 mL, 10 mmol). Después de 1 h agitando a temperatura ambiente, se adiciona carbonato de sodio decahidrato, se filtra y

evapora para dar un crudo de reacción que se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice, utilizando hexano/AcOEt (4:6) como eluyente para dar el compuesto **39** (603 mg, 80%) en forma de aceite incoloro.

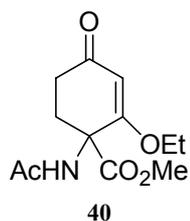
Anal. calc. para C₁₈H₃₃NO₇: C, 57.58; H, 8.86; N, 3.73.

Anal. encontrado: C, 57.69; H, 8.78; N, 3.70.

ESI+ (*m/z*): 414.3 [M+K].

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.06-1.15 (m, 12H, 4OCH₂CH₃); 1.44-1.52 (m, 1H, H₅); 1.72 (d, 1H, *J*=15.0, H₃); 1.91-2.00 (m, 4H, CH₃CO, H₅); 2.23 (d, 1H, *J*=15.0, H₃); 2.32-2.36 (m, 2H, 2H₆); 3.34-3.58 (m, 7H, 4OCH₂CH₃); 3.66-3.75 (m, 4H, CH₃O, OCH₂CH₃); 6.26 (s ancho, 1H, NH).

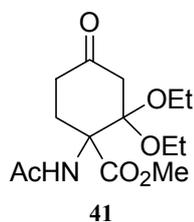
¹³C RMN (CDCl₃) δ: 14.6, 15.1, 15.3, 15.4 (4OCH₂CH₃); 23.7 (CH₃CO); 25.6 (C₆); 27.4 (C₅); 38.7 (C₃); 52.0 (CH₃O); 55.0, 55.1, 56.9, 57.7 (4OCH₂CH₃); 65.6 (C₁); 99.3 (C₄); 101.3 (C₂); 170.2 (COO); 171.5 (CON).

1-Acetamido-2-etoxi-4-oxociclohex-2-eno-1-carboxilato de metilo (40)

Una disolución del compuesto **39** (20 mg, 0.08 mmol) en ácido fórmico del 96% (0.5 mL) se calienta a 40 °C. Se mantiene agitando durante 20 h a la misma temperatura y transcurrido este tiempo se evapora el disolvente, obteniéndose un aceite amarillento que es el compuesto **40** (10 mg, 48%).

ESI+ (*m/z*): 256.3.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.29 (t, 3H, *J*=6.9, OCH₂CH₃); 2.01 (s, 3H, CH₃CO); 2.24-2.29 (m, 1H); 2.41-2.49 (m, 1H); 2.50-2.61 (m, 1H); 2.83-2.91 (m, 1H); 3.80 (s, 3H, CH₃O); 3.90 (cd, 2H, *J*=2.0, *J*=6.9, OCH₂CH₃); 5.51 (s, 1H, CH); 6.62 (s ancho, 1H, NH).

1-Acetamido-2,2-dietoxi-4-oxociclohexano-1-carboxilato de metilo (41)

Sobre una disolución del ciclohexano **39** (603 mg, 1.61 mmol) en THF (40 mL), se adiciona HCl 1N (10 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación se extrae con AcOEt (3 x 20 mL) y el conjunto de las fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora para dar un aceite incoloro que es la cetona **41** (446 mg, 92%).

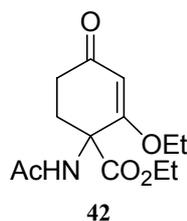
Anal. calc. para C₁₄H₂₃NO₆: C, 55.80; H, 7.69; N, 4.65.

Anal. encontrado: C, 55.95; H, 7.62; N, 4.56.

ESI+ (*m/z*): 302.4.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.05-1.21 (m, 6H, 2OCH₂CH₃); 1.99 (s, 3H, CH₃CO); 2.11-2.30 (m, 2H); 2.70-2.86 (m, 4H); 3.40-3.58 (m, 3H, 2OCH₂CH₃); 3.67-3.75 (m, 4H, CH₃O, OCH₂CH₃); 6.41 (s ancho, 1H, NH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 15.0, 15.0 (2OCH₂CH₃); 23.6, 29.0 (CH₃CO, C₆); 37.0 (C₅); 46.6 (C₃); 52.4 (CH₃O); 57.5, 58.6 (2OCH₂CH₃); 65.3 (C₁); 101.8 (C₂); 170.2 (COO); 171.0 (CON); 207.1 (CO).

1-Acetamido-2-etoxi-4-oxociclohex-2-eno-1-carboxilato de etilo (42)

A una disolución del compuesto **41** (446 mg, 1.48 mmol) en EtOH (50 mL), se añade DBU (2.0 mL, 13 mmol) y se mantiene agitando durante 1 h. Se adiciona HCl 1N (4 mL) y se concentra. La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) y el conjunto de las fases orgánicas se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora para dar un crudo de reacción que se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice utilizando MeOH/AcOEt (5:95) como eluyente. De este modo se aísla el compuesto **42** (338 mg, 85%) como un aceite incoloro.

Anal. calc. para C₁₃H₁₉NO₅: C, 57.98; H, 7.11; N, 5.20.

Anal. encontrado: C, 58.10; H, 7.01; N, 5.12.

ESI+ (*m/z*): 270.3.

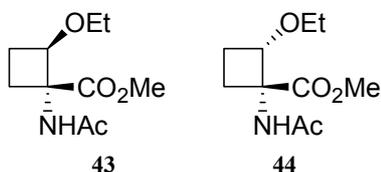
¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.22-1.30 (m, 6H, 2OCH₂CH₃); 2.00 (s, 3H, CH₃CO); 2.21-2.27 (m, 1H); 2.41-2.50 (m, 1H); 2.54-2.64 (m, 1H); 2.82-2.90 (m, 1H); 3.88 (c, 2H, *J*=6.0, OCH₂CH₃); 4.25 (c, 2H, *J*=6.0, OCH₂CH₃); 5.50 (s, 1H, CH); 6.66 (s ancho, 1H, NH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 13.8, 13.9, 23.5 (CH₃CO, 2OCH₂CH₃); 29.9, 33.6 (C₅, C₆); 61.1 (C₁); 63.0, 65.1 (2CH₂O); 105.5 (CH); 169.1, 169.9, 170.5 (COO, CON, C₂); 197.7 (CO).

Procedimiento general de síntesis de ciclobutanos en presencia de ácidos de Lewis

Sobre una disolución de 2,6-di-*tert*-butil-4-bromofenol (4 equiv.) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) bajo atmósfera de argón, se adiciona lentamente AlMe₃ (2 equiv.). Se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 1 h, y a continuación se adiciona el compuesto **1** (1 equiv.) seguido del alquil vinil éter correspondiente (10 equiv.). Después de estar agitando a temperatura ambiente, se adiciona carbonato de sodio decahidrato, se filtra y evapora para dar un crudo de reacción que se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice para dar los ciclobutanos correspondientes.

(1*R,2*R**)-1-Acetamido-2-etoxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (43) y (1*R**,2*S**)-1-Acetamido-2-etoxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (44)**



Método A: Siguiendo el método general para la síntesis de ciclobutanos y usando etil vinil éter (0.7 mL, 7 mmol), tras 7 h de reacción se obtiene un crudo en el que encontramos los isómeros **43** y **44** en una relación 96:4, medida por HPLC. Tras purificar el residuo por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (3:7) como eluyente, se aísla solamente el compuesto **43** (135 mg, 90%) como un sólido blanco.

Método B: Sobre una disolución de 2,4,6-trimetilfenol (381 mg, 2.80 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) bajo atmósfera de argón, se adiciona lentamente AlMe₃ (0.7 mL, 2M en heptano). Se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se adiciona el compuesto **1** (100 mg, 0.70 mmol) seguido de etil vinil éter (0.7 mL, 7.00 mmol). Después de 4 h agitando a temperatura ambiente, se adiciona carbonato de sodio decahidrato, se filtra y evapora para dar un crudo en el que encontramos los isómeros **43** y **44**. Tras purificar el residuo por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (3:7) como eluyente, se obtienen los ciclobutanos **43** (6 mg, 4%) y **44** (40 mg, 26%) como sólidos blancos.

43:

Pf: 90-92 °C.

Anal. calc. para C₁₀H₁₇NO₄: C, 55.80; H, 7.96; N, 6.51.

Anal. encontrado: C, 55.68; H, 8.02; N, 6.59.

ESI+ (*m/z*): 216.5.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.12 (t, 3H, *J*=7.0, OCH₂CH₃); 2.00 (s, 3H, CH₃CO); 2.10-2.27 (m, 3H, 2H₃, H₄); 2.50-2.54 (m, 1H, H₄); 3.43-3.51 (m, 2H, OCH₂CH₃); 3.82 (s, 3H, CH₃O); 4.48 (t, 1H, *J*=7.8, H₂); 6.49 (s ancho, 1H, NH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 15.2 (OCH₂CH₃); 22.8 (C₄); 23.6 (CH₃CO); 24.3 (C₃); 52.5 (CH₃O); 65.0 (OCH₂CH₃); 66.5 (C₁); 77.8 (C₂); 169.8 (COO); 171.7 (CON).

44:

Pf: 79-81 °C.

Rayos X (Anexo I).

Anal. calc. para C₁₀H₁₇NO₄:

C, 55.80; H, 7.96; N, 6.51.

Anal. encontrado:

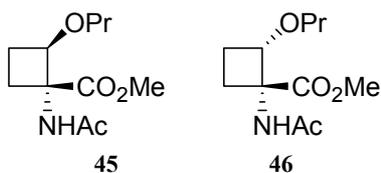
C, 55.70; H, 8.00; N, 6.64.

ESI+ (*m/z*): 216.5.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (t, 3H, *J*=7.0, OCH₂CH₃); 2.01-2.05 (m, 2H, H₃, H₄); 2.08 (s, 3H, CH₃CO); 2.19-2.23 (m, 1H, H₃); 2.42-2.45 (m, 1H, H₄); 3.43-3.55 (m, 2H, OCH₂CH₃); 3.74 (s, 3H, CH₃O); 4.08 (t, 1H, *J*=7.6, H₂); 6.50 (s ancho, 1H, NH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 15.1 (OCH₂CH₃); 22.6 (C₄); 23.2 (CH₃CO); 26.1 (C₃); 52.4 (CH₃O); 62.6 (C₁); 65.5 (OCH₂CH₃); 75.5 (C₂); 170.0 (COO); 172.2 (CON).

(1*R,2*R**)-1-Acetamido-2-propoxyciclobutano-1-carboxilato de metilo (45) y
(1*R**,2*S**)-1-Acetamido-2-propoxyciclobutano-1-carboxilato de metilo (46)**



Usando propil vinil éter (1.2 mL, 10.50 mmol), tras 6 h de reacción se obtiene un crudo en el que encontramos los isómeros **45** y **46** en una relación >95:5. Tras purificar el residuo por columna cromatográfica en gel de sílice usando hexano/AcOEt (4:6) como eluyente, se

aisla solamente el compuesto **45** (156 mg, 65%) como un sólido blanco.

45:

Pf: 95-97 °C.

Anal. calc. para C₁₁H₁₉NO₄:

C, 57.62; H, 8.35; N, 6.11.

Anal. encontrado:

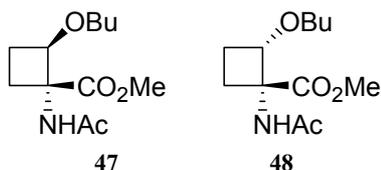
C, 57.71; H, 8.39; N, 6.05.

ESI+ (*m/z*): 230.4.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 0.87 (t, 3H, $J=7.2$, CH_2CH_3); 1.48-1.53 (m, 2H, CH_2CH_3); 2.00 (s, 3H, CH_3CO); 2.04-2.15 (m, 2H, H_3 , H_4); 2.24-2.27 (m, 1H, H_3); 2.60-2.62 (m, 1H, H_4); 3.31-3.41 (m, 2H, OCH_2); 3.80 (s, 3H, CH_3O); 4.36-4.40 (m, 1H, H_2); 6.84 (s ancho, 1H, NH).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ : 10.3 (CH_2CH_3); 22.8 (CH_2CH_3); 23.1 (C_4); 23.2 (CH_3CO); 24.3 (C_3); 52.3 (CH_3O); 66.2 (C_1); 71.0 (OCH_2); 77.8 (C_2); 169.8 (COO); 171.4 (CON).

(1R*,2R*)-1-Acetamido-2-butoxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (47) y (1R*,2S*)-1-Acetamido-2-butoxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (48)



Utilizando butil vinil éter (1.4 mL, 10.50 mmol), tras 6 h de reacción se obtiene un crudo en el que encontramos los isómeros **47** y **48** en una relación 95:5. Tras purificar el residuo por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (4:6) como eluyente, se aísla

solamente el compuesto **47** (173 mg, 68%) como un aceite incoloro.

47:

Anal. calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: C, 59.24; H, 8.70; N, 5.76.

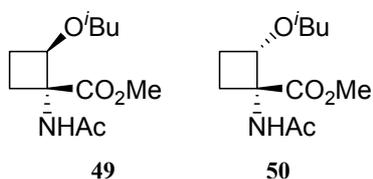
Anal. encontrado: C, 59.10; H, 8.65; N, 5.84.

ESI+ (m/z): 244.2.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 0.81 (t, 3H, $J=7.2$, CH_2CH_3); 1.18-1.27 (m, 2H, CH_2CH_3); 1.36-1.41 (m, 2H, OCH_2CH_2); 1.87-1.91 (m, 4H, CH_3CO , H_4); 2.01-2.06 (m, 1H, H_3); 2.12-2.21 (m, 1H, H_3); 2.56 (td, 1H, $J=2.0$, $J=10.5$, H_4); 3.26-3.31 (m, 1H, OCH_2); 3.34-3.40 (m, 1H, OCH_2); 3.70 (s, 3H, CH_3O); 4.25 (t, 1H, $J=8.4$, H_2); 7.02 (s ancho, 1H, NH).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ : 13.6 (CH_2CH_3); 19.1 (CH_2CH_3); 22.9 (CH_3CO); 23.4 (C_4); 24.2 (C_3); 31.6 (OCH_2CH_2); 52.1 (CH_3O); 66.0 (C_1); 69.1 (OCH_2); 77.7 (C_2); 169.8 (COO); 171.2 (CON).

(1*R,2*R**)-1-Acetamido-2-*iso*-butoxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (49) y
(1*R**,2*S**)-1-Acetamido-2-*iso*-butoxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (50)**



Utilizando *iso*-butil vinil éter (0.9 mL, 7 mmol), tras 20 h de reacción se obtiene un crudo en el que encontramos los isómeros **49** y **50** en una relación >95:5. Tras purificar el residuo por columna cromatográfica en gel de sílice usando hexano/AcOEt (4:6) como eluyente, se aísla solamente el compuesto **49** (117 mg, 69%) como un sólido blanco.

49:

Pf: 76-78 °C.

Anal. calc. para C₁₂H₂₁NO₄: C, 59.24; H, 8.70; N, 5.76.

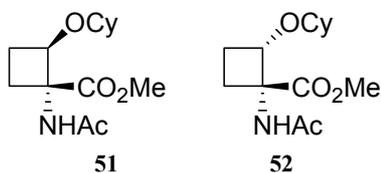
Anal. encontrado: C, 59.10; H, 8.65; N, 5.84.

ESI+ (*m/z*): 244.2.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 0.82 (d, 3H, *J*=6.5, CH(CH₃)₂); 0.83 (d, 3H, *J*=6.5, CH(CH₃)₂); 1.73 (sept, 1H, *J*=6.5, CH(CH₃)₂); 1.98 (s, 3H, CH₃CO); 2.09-2.13 (m, 2H, H₃, H₄); 2.17-2.26 (m, 1H, H₃); 2.49-2.57 (m, 1H, H₄); 3.07-3.18 (m, 2H, OCH₂); 3.78 (s, 3H, CH₃O); 4.38 (t, 1H, *J*=8.0, H₂); 6.59 (s ancho, 1H, NH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 19.1, 19.2 (CH(CH₃)₂); 23.0 (C₄); 23.4 (CH₃CO); 24.2 (C₃); 28.5 (CH(CH₃)₂); 52.4 (CH₃O); 66.2 (C₁); 76.1 (OCH₂); 78.0 (C₂); 169.8 (COO); 171.5 (CON).

(1*R,2*R**)-1-Acetamido-2-ciclohexiloxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (51)**
y (1*R,2*S**)-1-Acetamido-2-ciclohexiloxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (52)**



Utilizando ciclohexil vinil éter (1.5 mL, 10.50 mmol), tras 6 h de reacción se obtiene un crudo en el que encontramos los isómeros **51** y **52** en una relación >95:5. Tras purificar el residuo por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (4:6) como

eluyente, se aísla solamente el compuesto **51** (158 mg, 56%) como un sólido blanco.

51:

Pf: 145-147 °C.

Rayos X (Anexo I).

Anal. calc. para C₁₄H₂₃NO₄:

C, 62.43; H, 8.61; N, 5.20.

Anal. encontrado:

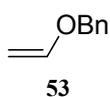
C, 62.32; H, 8.58; N, 5.27.

ESI+ (*m/z*): 270.2.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.16-1.23 (m, 5H); 1.42-1.54 (m, 1H); 1.68-1.71 (m, 3H); 1.79-1.86 (m, 1H); 2.01 (s, 3H, CH₃CO); 2.11-2.18 (m, 1H, H₃); 2.22-2.33 (m, 2H, H₃, H₄); 2.40-2.47 (m, 1H, H₄); 3.23-3.27 (m, 1H, H₁); 3.81 (s, 3H, CH₃O); 4.67 (t, 1H, *J*=8.0, H₂); 6.52 (s ancho, 1H, NH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 22.6 (C₄); 23.5 (CH₃CO); 23.6, 23.8 (C₃, C₅); 25.1 (C₃); 25.5, 32.2, 32.7 (C₂, C₄, C₆); 52.3 (CH₃O); 66.9 (C₁); 75.6 (C₂); 76.7 (C₁); 169.8, 171.8 (COO, CON).

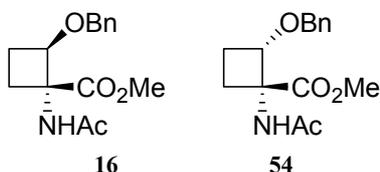
Bencil vinil éter (53)



La síntesis de este vinil éter se realiza de forma análoga a la descrita en la literatura por transesterificación a partir de etil vinil éter y alcohol bencílico, en presencia de Hg(OAc)₂. El rendimiento obtenido se ajusta al descrito.

- Burgstahler, A. W.; Gibbons, L. K.; Nordin, I. C. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4986-4989.

(1*R,2*R**)-1-Acetamido-2-benciloxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (16) y (1*R**,2*S**)-1-Acetamido-2-benciloxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (54)**



Método A: Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de ciclobutanos en presencia de ácidos de Lewis, y usando el bencil vinil éter **53** (469 mg, 3.50 mmol, 5 equiv.), tras 15 h de reacción y una columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt

(3:7) como eluyente, se obtienen los isómeros **16** (72 mg, 56%) y **54** (12 mg, 6%), en forma de sendos sólidos blancos.

Método B: Sobre una disolución de 2,6-difenilfenol (690 mg, 2.80 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) bajo atmósfera de argón, se adiciona lentamente AlMe₃ (0.7 mL, 2M en hexano). Se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se adiciona el compuesto **1** (100 mg, 0.70 mmol) seguido de bencil vinil éter (469 mg, 3.50 mmol). Después de 7 h agitando a temperatura ambiente, se adiciona carbonato de sodio decahidrato, se filtra y evapora para dar un crudo en el que encontramos los isómeros **16** y **54**. Tras purificar el residuo por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando hexano/AcOEt (3:7) como eluyente, se obtienen los ciclobutanos **16** (17 mg, 9%) y **54** (35 mg, 18%) como sólidos blancos. El compuesto **16** ha sido caracterizado en el capítulo anterior. El que se describe a continuación es el **54**.

Pf: 37-39 °C.

Anal. calc. para C₁₅H₁₉NO₄: C, 64.97; H, 6.91; N, 5.05.

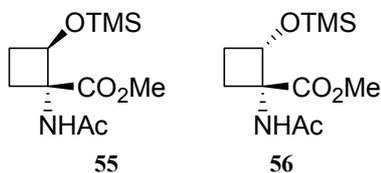
Anal. encontrado: C, 64.79; H, 6.99; N, 5.10.

ESI+ (*m/z*): 278.2.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.97-2.20 (m, 6H, CH₃CO, 2H₃, H₄); 2.39-2.46 (m, 1H, H₄); 3.73 (s, 3H, CH₃O); 4.19 (t, 1H, *J*=7.6, H₂); 4.46 (d, 1H, *J*=12.0, OCH₂Ph); 4.54 (d, 1H, *J*=12.0, OCH₂Ph); 6.53 (s ancho, 1H, NH); 7.25-7.37 (m, 5H, Arom.).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 22.7 (C₄); 23.2 (CH₃CO); 26.0 (C₃); 52.5 (CH₃O); 62.7 (C₁); 71.8 (OCH₂Ph); 75.0 (C₂); 127.8, 127.9, 128.6, 136.9 (Arom.); 170.0 (COO); 172.2; (CON).

(1*R,2*R**)-1-Acetamido-2-(trimetilsililo)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (55) y (1*R**,2*S**)-1-Acetamido-2-(trimetilsililo)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (56)**



Utilizando trimetilsilil vinil éter (2.1 mL, 14 mmol, 5 equiv.), tras 12 h de reacción se obtiene un crudo en el que encontramos los isómeros **55** y **56** en una relación >95:5. Tras purificar el residuo por columna cromatográfica en gel de sílice usando hexano/AcOEt

(3:7) como eluyente, se aísla solamente el compuesto **55** (392 mg, 54%) como un sólido blanco.

55:

Pf: 118-120 °C.

Anal. calc. para C₁₁H₂₁NO₄Si: C, 50.94; H, 8.16; N, 5.40.

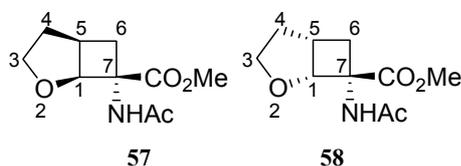
Anal. encontrado: C, 50.80; H, 8.22; N, 5.31.

ESI+ (*m/z*): 260.4.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 0.06 (s, 9H, Si(CH₃)₃); 1.98 (s, 3H, CH₃CO); 2.00-2.16 (m, 1H, H₃); 2.23-2.29 (m, 2H, H₃, H₄); 2.42-2.47 (m, 1H, H₄); 3.79 (s, 3H, CH₃O); 4.80 (t, 1H, *J*=7.5, H₂); 6.43 (s ancho, 1H, NH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: -0.1 (Si(CH₃)₃); 22.3 (C₄); 23.7 (CH₃CO); 26.9 (C₃); 52.3 (CH₃O); 67.6 (C₁); 71.2 (C₂); 169.9 (COO); 171.7 (CON).

(1*S,5*R**,7*S**)-7-Acetamido-2-oxabicyclo[3.2.0]heptano-7-carboxilato de metilo (57) y (1*R**,5*S**,7*S**)-7-acetamido-2-oxabicyclo[3.2.0]heptano-7-carboxilato de metilo (58)**



Usando 2,3-dihidrofurano (0.8 mL, 10.5 mmol), tras 5 h de reacción y una columna cromatográfica en gel de sílice utilizando MeOH/AcOEt (5:95) como eluyente, se obtiene una relación aproximadamente 1:1 de los isómeros **57** y **58** (67 mg, 30%).

ESI+ (*m/z*): 214.3.

57:

Rayos X (Anexo I).

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.61-1.63 (m, 1H, H₆); 1.74-1.82 (m, 2H, 2H₄); 1.99 (s, 3H, CH₃CO); 3.12-3.17 (m, 2H, H₅, H₆); 3.73 (s, 3H, CH₃O); 3.92-4.01 (m, 1H, H₃); 4.22-4.24 (m, 1H, H₃); 4.45-4.47 (m, 1H, H₁); 6.39 (s ancho, 1H, NH).

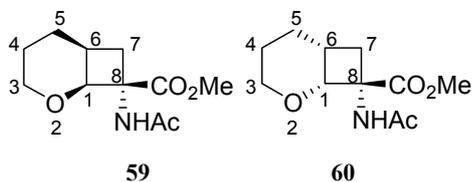
¹³C RMN (CDCl₃) δ: 22.7 (CH₃CO); 31.1 (C₄); 34.2 (C₆); 35.4 (C₃); 52.6 (CH₃O); 61.9 (C₇); 69.9 (C₃); 80.8 (C₁); 169.4 (COO); 170.3 (CON).

58:

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.82-1.85 (m, 2H, 2H₄); 1.98 (s, 3H, CH₃CO); 2.22-2.28 (m, 1H, H₆); 2.62 (dd, 1H, *J*=6.8, *J*=13.7, H₆); 3.11-3.19 (m, 1H, H₅); 3.71 (s, 3H, CH₃O); 4.07-4.16 (m, 2H, 2H₃); 4.33-4.37 (m, 1H, H₁); 6.48 (s ancho, 1H, NH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 22.9 (CH₃CO); 30.9 (C₄); 31.0 (C₆); 35.8 (C₃); 52.2 (CH₃O); 58.4 (C₇); 70.7 (C₃); 84.6 (C₁); 170.1 (COO); 172.2 (CON).

(1*S,6*S**,8*S**)-8-Acetamido-2-oxabicyclo[4.2.0]octano-8-carboxilato de metilo (59) y (1*R**,6*R**,8*S**)-8-acetamido-2-oxabicyclo[4.2.0]octano-8-carboxilato de metilo (60)**



Usando 3,4-dihidro-2*H*-pirano (0.7 mL, 7 mmol), tras 15 h de reacción se obtiene un crudo en el que encontramos los isómeros **59** y **60** en una relación 85:15. Tras purificar el residuo por columna cromatográfica en gel de sílice usando hexano/AcOEt (3:7) como

eluyente, se aísla solamente el compuesto **59** (10 mg, 6%) como un sólido blanco.

59:

Pf: 66-68 °C.

Anal. calc. para C₁₁H₁₇NO₄: C, 58.14; H, 7.54; N, 6.16.

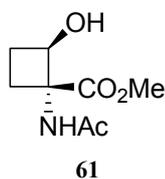
Anal. encontrado: C, 58.07; H, 7.48; N, 6.20.

ESI+ (*m/z*): 228.4.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1.42-1.50 (m, 1H); 1.58-1.67 (m, 2H); 1.75-1.86 (m, 1H); 2.00 (s, 3H, CH₃CO); 2.13 (t, 1H, *J*=11.0, H₇); 2.49-2.58 (m, 1H, H₆); 2.88-2.92 (m, 1H, H₇); 3.32 (td, 1H, *J*=2.0, *J*=11.0, H₃); 3.74 (s, 3H, CH₃O); 3.90-3.93 (m, 1H, H₃); 4.25 (t, 1H, *J*=4.4, H₁); 6.56 (s ancho, 1H, NH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ: 21.0, 22.4 (C₄, C₅); 22.7 (CH₃CO); 27.4 (C₆); 34.2 (C₇); 52.6 (CH₃O); 58.1 (C₈); 64.6 (C₃); 74.7 (C₁); 169.3 (COO); 172.1 (CON).

(1*R,2*R**)-1-Acetamido-2-hidroxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (61)**



Una disolución del compuesto **16** (440 mg, 1.59 mmol) en AcOEt (10 mL) se hidrogenó a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 16 h utilizando Pd-C al 10% (1:5 catalizador/sustrato en peso) como catalizador.

Se elimina el catalizador por filtración y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice usando MeOH/AcOEt (1:9) como eluyente, para dar el alcohol **61** (282 mg, 95%) como aceite incoloro.

Anal. calc. para $C_8H_{13}NO_4$: C, 51.33; H, 7.00; N, 7.48.

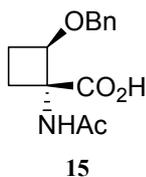
Anal. encontrado: C, 51.22; H, 7.05; N, 7.51.

ESI+ (m/z): 210.0 [M+Na].

1H RMN ($CDCl_3$) δ : 1.25-1.82 (m, 1H, H_4); 2.00 (s, 3H, CH_3CO); 2.18-2.31 (m, 2H, $2H_3$); 2.43-2.47 (m, 1H, H_4); 3.79 (s, 3H, CH_3O); 3.97 (s ancho, 1H, OH); 4.44 (t, 1H, $J=8.8$, H_2); 6.80 (s ancho, 1H, NH).

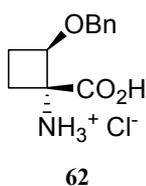
^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ : 23.0 (CH_3CO); 23.3 (C_4); 26.2 (C_3); 52.5 (CH_3O); 66.2 (C_1); 72.5 (C_2); 170.7 (COO); 172.0 (CON).

Ácido ($1R^*,2R^*$)-1-acetamido-2-benciloxiciclobutano-1-carboxílico (**15**)



Una suspensión del compuesto **16** (159 mg, 0.57 mmol) en HCl 2N (4 mL) se calienta a 60 °C y se mantiene la agitación a la misma temperatura durante 24 h. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente, obteniéndose un sólido blanco que es el ácido **15** (144 mg, 96%). Este ácido ha sido ya descrito con anterioridad en esta memoria.

Clorhidrato del ácido ($1R^*,2R^*$)-1-acetamido-2-benciloxiciclobutano-1-carboxílico (**62**)



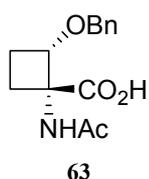
Una suspensión del compuesto **15** (140 mg, 0.53 mmol) en HCl 3N (4 mL) se calienta a 60 °C y se mantiene la agitación a la misma temperatura durante 24 h. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente y se hace una extracción con AcOEt/ H_2O , quedándonos con la fase acuosa. Se evapora la fase acuosa, obteniéndose de esta manera un sólido blanco, que es el clorhidrato **62** (102 mg, 75%).

ESI- (*m/z*): 256.4.

^1H RMN (D_2O) δ : 1.88-1.98 (m, 1H, H₄); 2.18-2.52 (m, 3H, H₄, 2H₃); 4.48-4.62 (m, 3H, H₂, OCH₂Ph); 7.35-7.44 (m, 5H, Arom.).

^{13}C RMN (D_2O) δ : 21.2 (C₄); 24.2 (C₃); 64.1 (C₁); 72.1 (OCH₂Ph); 76.5 (C₂); 128.7, 128.8, 129.0, 136.5 (Arom.); 171.0 (COO).

Ácido (1*R**,2*S**)-1-acetamido-2-benciloxiciclobutano-1-carboxílico (63)



Una suspensión del compuesto **54** (165 mg, 0.60 mmol) en HCl 2N (4 mL) se calienta a 60 °C y se mantiene la agitación a la misma temperatura durante 24 h. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente, obteniéndose un sólido blanco que es el ácido **63** (148 mg, 94%).

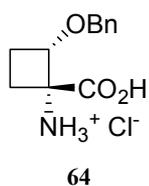
Pf: 148-150 °C.

ESI- (*m/z*): 262.4.

^1H RMN (CD_3OD) δ : 1.98-2.23 (m, 7H, 2H₄, 2H₃, CH₃CO); 4.36 (t, 1H, *J*=7.6, H₂); 4.46 (d, 1H, *J*=11.8, OCH₂Ph); 4.64 (d, 1H, *J*=11.8, OCH₂Ph); 7.28-7.34 (m, 5H, Arom.).

^{13}C RMN (CD_3OD) δ : 22.5 (CH₃CO); 24.4 (C₄); 26.6 (C₃); 64.6 (C₁); 72.8 (OCH₂Ph); 75.8 (C₂); 128.9, 129.1, 129.4, 139.1 (Arom.); 173.6, 175.2 (COO, CON).

Clorhidrato del ácido (1*R**,2*S**)-1-acetamido-2-benciloxiciclobutano-1-carboxílico (64)



Una suspensión del compuesto **63** (145 mg, 0.55 mmol) en HCl 3N (4 mL) se calienta a 60 °C y se mantiene la agitación a esa temperatura 24 h. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente y se hace una extracción con AcOEt/H₂O, quedándonos con la fase acuosa. Se evapora la fase acuosa, obteniéndose de esta manera un sólido blanco, que es el clorhidrato **64** (109 mg, 77%).

ESI- (m/z): 256.2.

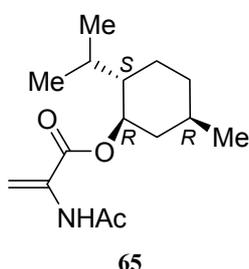
^1H RMN (D_2O) δ : 2.07-2.10 (m, 1H, H_4); 2.24-2.40 (m, 3H, H_4 , 2H_3); 4.44-4.58 (m, 3H, H_2 , OCH_2Ph); 7.34-7.42 (m, 5H, Arom.).

^{13}C RMN (D_2O) δ : 22.6 (C_4); 25.2 (C_3); 62.8 (C_1); 71.7 (OCH_2Ph); 73.2 (C_2); 128.5, 128.8, 129.0, 136.6 (Arom.); 171.8 (COO).

PARTE EXPERIMENTAL CAPÍTULO 5

Síntesis asimétrica de α,β -c₄Ser por cicloadición [2+2] en presencia de ácidos de Lewis

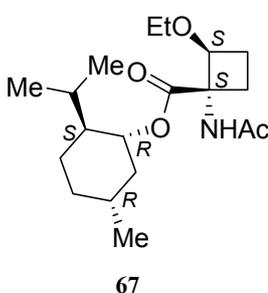
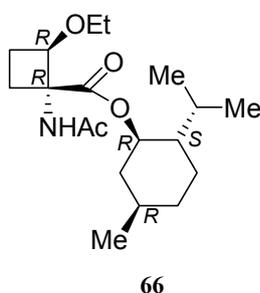
2-Acetamidopropenoato de (1'R,2'S,5'R)-mentilo (2-acetamidoacrilato de (1'R,2'S,5'R)-mentilo) (65)



La síntesis de este acrilato quiral se realiza de forma análoga a la descrita en la literatura, por transesterificación del compuesto **1** con (1*R*,2*S*,5*R*)-mentol, utilizando AlMe₃ como catalizador. El rendimiento obtenido se ajusta al descrito.

- Cativiela, C.; Diaz de Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Synthesis* **1990**, 198-199.

(1*R*,2*R*)- y (1*S*,2*S*)-1-Acetamido-2-etoxiciclobutano-1-carboxilato de (1'R,2'S,5'R)-mentilo (66) y (67)



Sobre una disolución de 2,6-di-*tert*-butil-4-bromofenol (354 mg, 1.24 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 mL) bajo atmósfera de argón, se adiciona lentamente AlMe₃ (0.3 mL, 2 M en heptano). Se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se adiciona el acrilato

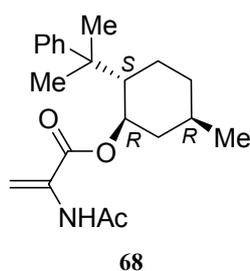
quiral **65** (84 mg, 0.31 mmol) seguido de etil vinyl éter (0.3 mL, 3.10 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, se adiciona carbonato de sodio decahidrato, se filtra y evapora para dar un crudo de reacción que se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice usando hexano/AcOEt (4:6) como eluyente. Se obtiene la mezcla de los diastereómeros **66** y **67** (32 mg, 30%), siendo la relación entre ellos aproximadamente 3:2, sin determinar las señales correspondientes a cada isómero. A continuación se describe la mezcla de los dos.

66 + 67:

ESI+ (*m/z*): 340.4.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 0.75-0.82 (m, 6H, $2\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 0.91 (d, 12H, $J=6.0$, $2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.00-1.14 (m, 10H); 1.43-1.51 (m, 4H); 1.68-1.72 (m, 5H); 1.99-2.13 (m, 13H); 2.21-2.43 (m, 6H); 3.39-3.49 (m, 4H, $2\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 4.56-4.67 (m, 2H, 2H_1); 4.79-4.88 (m, 2H, 2H_2); 6.51-6.54 (m, 2H, NH).

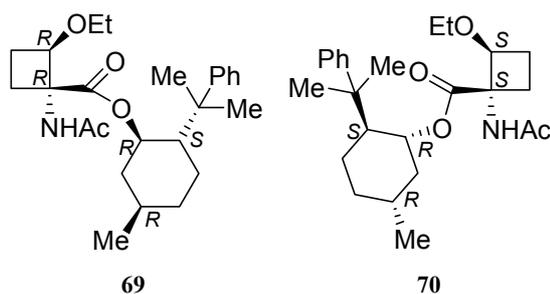
2-Acetamidopropenoato de (1'R,2'S,5'R)-8'-fenilmentilo (2-acetamidoacrilato de (1'R,2'S,5'R)-8'-fenilmentilo) (68)



La síntesis de este acrilato quiral se realiza de forma análoga a la descrita en la literatura, por transesterificación del compuesto **1** con (1*R*,2*S*,5*R*)-8-fenilmentol, utilizando AlMe_3 como catalizador. El rendimiento obtenido se ajusta al descrito.

- Cativiela, C.; Diaz de Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Synthesis* **1990**, 198-199.

(1*R*,2*R*)- y (1*S*,2*S*)-1-Acetamido-2-etoxiciclobutano-1-carboxilato de (1'R,2'S,5'R)-8'-fenilmentilo (69) y (70)



Sobre una disolución de 2,6-di-*tert*-butil-4-bromofenol (456 mg, 1.60 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 mL) bajo atmósfera de argón, se adiciona lentamente AlMe_3 (0.4 mL, 2 M en heptano). Se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se adiciona el acrilato

quiral **68** (136 mg, 0.40 mmol) seguido de etil vinil éter (0.4 mL, 4.00 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 h, se adiciona carbonato de sodio decahidrato, se filtra y evapora para dar un crudo de reacción que se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice usando hexano/ AcOEt (1:1) como eluyente. Se obtiene la mezcla de los diastereómeros **69** y **70** (18 mg, 11%), en una relación 15:85. El sólido obtenido se recrystaliza en THF/octano, aislándose el producto **70** puro, como un sólido blanco.

Pf: 120-122 °C

Rayos X (Anexo I).

$[\alpha]_D^{28}$ (c 0.80, MeOH): -0.8

Anal. calc. para $C_{25}H_{37}NO_4$: C, 72.26; H, 8.97; N, 3.37.

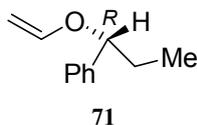
Anal. encontrado: C, 72.16; H, 9.04; N, 3.42.

ESI+ (m/z): 416.5.

1H RMN ($CDCl_3$) δ : 0.87 (d, 3H, $J=6.4$, CH_3CH_2); 1.13 (t, 3H, $J=7.0$, OCH_2CH_3); 1.24 (s, 3H, $C(CH_3)_2$); 1.38 (s, 3H, $C(CH_3)_2$); 1.42-1.53 (m, 1H, H_5); 1.60-1.64 (m, 4H); 1.81-1.90 (m, 1H); 1.92-2.01 (m, 4H); 2.04-2.17 (m, 5H); 3.42 (c, 2H, $J=7.0$, OCH_2CH_3); 4.45-4.49 (m, 1H, H_2); 4.99 (td, 1H, $J=4.2$, $J=10.8$, H_1); 6.05 (s ancho, 1H, NH); 7.12-7.16 (m, 1H, Arom.); 7.24-7.28 (m, 2H, Arom.); 7.31-7.33 (m, 2H, Arom.).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ : 15.1 (OCH_2CH_3); 21.4; 21.7 (CH_3CH_2); 24.0 (CH_3CO); 24.3; 26.3; 27.0; 27.1; 31.4 (C_5); 34.6; 40.0 (PhC_2); 41.6; 50.6 (C_2); 64.4 (OCH_2CH_3); 66.2 (C_1); 77.1, 77.6 (C_2 , C_1); 125.2, 125.7, 127.9, 151.7 (Arom.); 169.8, 170.8 (COO, CON).

(+)-(R)-1-Fenil-1-propil vinil éter (71)



A una mezcla que contiene (+)-(R)-1-fenil-1-propanol (1 mL, 7.30 mmol) y etil vinil éter (32.0 mL, 0.34 mol) bajo atmósfera de argón, se adiciona $Hg(OAc)_2$ (580 mg, 1.82 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo. Se agita durante 24 h a esta temperatura, se adiciona de nuevo $Hg(OAc)_2$ (580 mg, 1.82 mmol) y se mantiene agitando otras 12 h a reflujo. Transcurrido este tiempo, se enfría a temperatura ambiente, se adiciona una disolución de carbonato potásico sat. (15 mL) y se diluye con MTBE (20 mL). La fase orgánica se lava con una disolución de carbonato potásico sat. (2×10 mL), y la fase acuosa se extrae de nuevo con MTBE (2×15 mL). El conjunto de las fases orgánicas se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y evapora para dar un residuo que se purifica por cromatografía de columna en gel de alúmina básica (Brockmann I) utilizando hexano/MTBE (85:15) como eluyente. De este modo se obtiene el vinil éter **71** (591 mg, 50%) en forma de aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{28}$ (c 2.15, MeOH): +53.3

Anal. calc. para $C_{11}H_{14}O$: C, 81.44; H, 8.70.

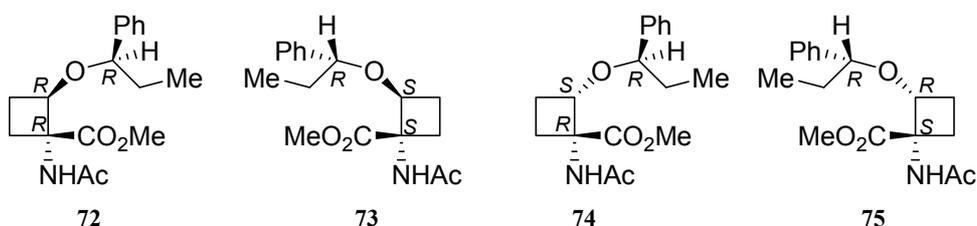
Anal. encontrado: C, 81.55; H, 8.64.

ESI+ (m/z): 163.4.

1H RMN ($CDCl_3$) δ : 0.91 (t, 3H, $J=7.5$, CH_2CH_3); 1.71-1.94 (m, 2H, CH_2CH_3); 3.94 (dd, 1H, $J_{gem}=3.0$, $J_{cis}=6.0$, $CH_{2trans}=CH$); 4.22 (dd, 1H, $J_{gem}=3.0$, $J_{trans}=15.0$, $CH_{2cis}=CH$); 4.62 (t, 1H, $J=6.0$, $CHPh$); 6.32 (dd, 1H, $J_{cis}=6.0$, $J_{trans}=15.0$, $CH_2=CH$); 7.23-7.36 (m, 5H, Arom.).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ : 9.9 (CH_2CH_3); 30.7 (CH_2CH_3); 82.8 ($CHPh$); 89.0 ($CH_2=CH$); 126.3, 127.5, 128.3, 141.6 (Arom.); 150.8 ($CH_2=CH$).

(1*R*,2*R*,1'*R*)-, **(1*S*,2*S*,1'*R*)**-, **(1*R*,2*S*,1'*R*)**- y **(1*S*,2*R*,1'*R*)**-1-Acetamido-2-(1'-fenilpropoxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (**72**), (**73**), (**74**) y (**75**)



Sobre una disolución de 2,6-di-*tert*-butil-4-bromofenol (799 mg, 2.80 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 mL) bajo atmósfera de argón, se adiciona lentamente $AlMe_3$ (0.7 mL, 2 M en heptano). Se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se adiciona el compuesto **1** (100 mg, 0.70 mmol) seguido de la olefina quiral **71** (450 mg, 2.76 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, se adiciona carbonato de sodio decahidrato, se filtra y evapora para dar un crudo de reacción que se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice usando hexano/AcOEt (4:6) como eluyente. Se obtienen los cuatro posibles productos en las siguientes cantidades: (**72**) + (**73**) (112 mg, 52%) y (**74**) + (**75**) (6 mg, 3%). En cada una de las parejas de productos, podemos encontrar una relación entre ellos de aproximadamente 3:2, sin saber a cuál corresponde cada señal.

72 + 73:

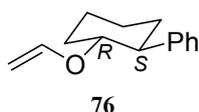
ESI+ (m/z): 306.4.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 0.82 (t, 6H, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.58-1.77 (m, 7H); 1.89-2.23 (m, 9H); 2.48-2.52 (m, 2H); 3.79 (s, 3H, CH_3O); 3.86 (s, 3H, CH_3O); 4.12 (t, 1H, $J=8.0$, OCHPh); 4.18-4.30 (m, 3H, OCHPh , 2H $_2$); 5.68 (s ancho, 1H, NH); 6.27 (s ancho, 1H, NH); 7.22-7.39 (m, 10H, Arom.).

74 + 75:

ESI+ (m/z): 306.4.

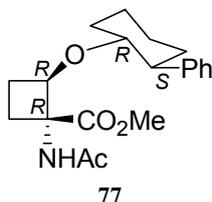
(-)-(1*R*,2*S*)-2-Fenilciclohexil vinil éter (76)



La síntesis de este vinil éter quiral se realiza de forma análoga a la descrita en la literatura por transesterificación a partir de etil vinil éter y (-)-(1*R*,2*S*)-trans-2-fenilciclohexanol, en presencia de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$. El rendimiento obtenido se ajusta al descrito.

- Denmark, S. E.; Schnute, M. E.; Senanayake, C. B. W. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1859-1874.

(1*R*,2*R*,1'*R*,2'*S*)-1-Acetamido-2-(2'-fenilciclohexiloxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (77)



Sobre una disolución de 2,6-di-*tert*-butil-4-bromofenol (171 mg, 0.60 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 mL) bajo atmósfera de argón, se adiciona lentamente AlMe_3 (0.15 mL, 2 M en heptano). Se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 1 h, y a continuación se adiciona el compuesto **1** (21 mg, 0.15 mmol) seguido de la olefina quiral **76** (151 mg, 0.75 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 7 h se

adiciona carbonato de sodio decahidrato, se filtra y evapora para dar un crudo de reacción que se purifica por columna cromatográfica en gel de sílice usando hexano/ AcOEt (1:1) como eluyente. Se obtiene un único compuesto, **77** (18 mg, 35%) como un sólido blanco.

Pf: 179-181 °C

Rayos X (Anexo I).

$[\alpha]_D^{25}$ (c 1.60, MeOH): -29.0

Anal. calc. para $C_{20}H_{27}NO_4$: C, 69.54; H, 7.88; N, 4.05.

Anal. encontrado: C, 70.08; H, 7.82; N, 4.00.

ESI+ (m/z): 346.2.

1H RMN ($CDCl_3$) δ : 1.25-1.31 (m, 3H, H_6 , $2H_5$); 1.39-1.48 (m, 1H, H_3); 1.66-1.73 (m, 2H, H_3 , H_4); 1.82-1.86 (m, 3H, H_3 , H_3 , H_4); 1.95 (s, 3H, CH_3CO); 2.01-2.09 (m, 2H, H_4 , H_6); 2.28 (td, 1H, $J=2.5$, $J=11.0$, H_4); 2.44-2.48 (m, 1H, H_2); 3.36 (td, $J=4.0$, $J=10.0$, 1H, H_1); 3.44 (s, 3H, CH_3O); 4.29 (t, 1H, $J=8.2$, H_2); 6.21 (s ancho, 1H, NH); 7.16-7.21 (m, 3H, Arom.); 7.25-7.31 (m, 2H, Arom.).

^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ : 22.4 (C_4); 23.7 (CH_3CO); 24.1, 25.0 (C_3 , C_4); 25.9 (C_5); 32.5 (C_6); 34.1 (C_3); 51.0 (C_2); 52.2 (CH_3O); 66.1 (C_1); 75.6 (C_2); 80.4 (C_1); 126.1, 127.7, 128.2, 144.6 (Arom.); 169.7 (COO); 171.5 (CON).

ANEXO I

Difracción de Rayos X Análisis estructural de ciclobutanos

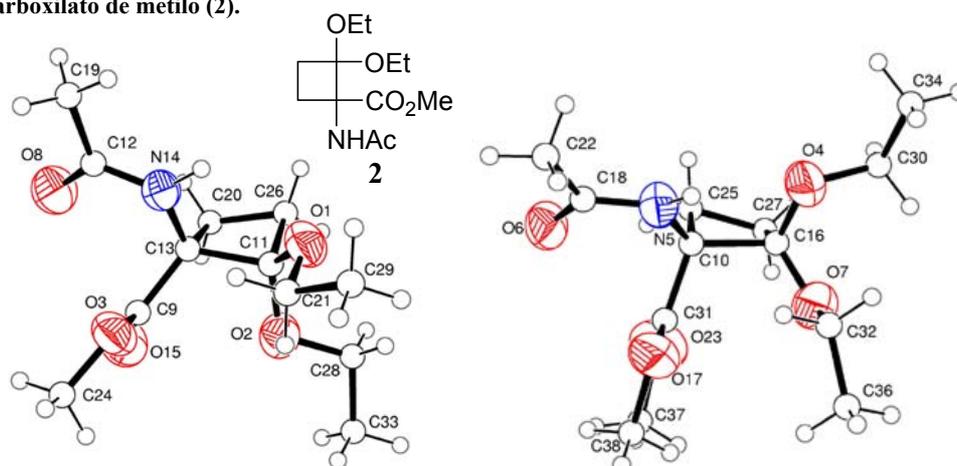
Los ficheros hkl de las reflexiones de difracción de rayos X se recogieron con un difractómetro Enraf Nonius de geometría Kappa, con detector electrónico de placa tipo CCD. El refinado de datos se realizó utilizando el programa SHELX97.

La numeración de los átomos en todas las estructuras está dada al azar.

Las tablas de coordenadas atómicas y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente de los átomos, así como las de parámetros de desplazamiento anisotrópico se pueden encontrar en el CD adjunto.

Todas las representaciones gráficas están realizadas con el programa *ORTEP-3 for Windows (Versión 1.076)* a partir del archivo *cif* obtenido después del refinado.

1-Análisis de la estructura molecular y cristalina de 1-Acetamido-2,2-dietoxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (2).



Datos del cristal

| | |
|--|--|
| Fórmula | C ₁₂ H ₂₁ NO ₅ |
| Peso molecular | 518.60 |
| Aspecto del cristal | Transparente, incoloro |
| Simetría | Ortorrómbico, P 21 21 21 |
| Dimensiones de la celdilla unidad (Å, °) | a = 9.3229 (3) b = 13.8767 (5) c = 22.3925 (11) α = β = γ = 90.00 |

| | |
|---|------------|
| Volumen de la celdilla unidad (Å ³) | 2896.9 (2) |
| Z | 4 |
| Densidad calculada (g·cm ⁻³) | 1.189 |
| Coefficiente de absorción (mm ⁻¹) | 0.092 |
| F(000) | 1120 |

Datos experimentales

| | |
|------------------------|-----------------------------------|
| Radiación | Mo-K _α (λ = 0.71073 Å) |
| Tipo y rango de medida | ω/2θ (1.73 ≤ 2θ ≤ 21.02) |
| Temperatura (K) | 293 (2) |

| | |
|------------------------------|--|
| Intervalos de h, k, l | -9 ≤ h ≤ 9, -13 ≤ k ≤ 13 -22 ≤ l ≤ 22 |
| Número de reflexiones: | medidas 3068 únicas 3068 |
| Finalización hasta θ = 21.02 | 98.1% |

Solución y refinamiento

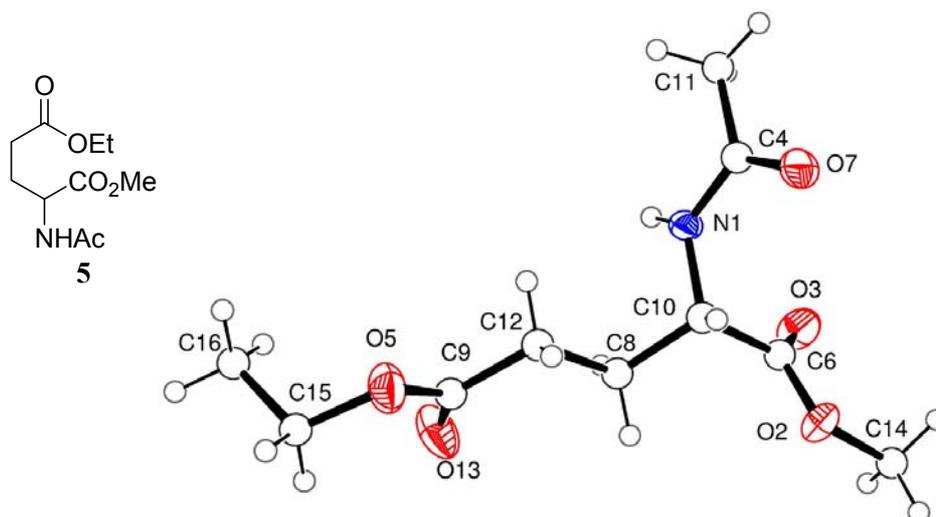
| | |
|--|---|
| Refino | Mínimos cuadrados de F ² Sobre la matriz completa |
| Número de reflexiones empleadas | 3068 |
| Restricciones | 0 |
| Número de parámetros refinados | 334 |
| Goodness-of-Fit (datos observados) | 1.063 |
| Índices R finales [I > 2σ(I)] | R ₁ = 0.0522, ωR ₂ = 0.1145 |
| Índices R (todos los datos) | R ₁ = 0.0697, ωR ₂ = 0.1252 |
| Diferencia mayor entre picos y pozos (e ⁻ Å ⁻³) | 0.123 y -0.118 |

Longitud de enlaces (Å) y ángulos (°)

| | | | | | |
|--------------|----------|--------------|----------|--------------|-----------|
| O(1)-C(11) | 1.389(5) | O(1)-C(21) | 1.462(5) | O(2)-C(11) | 1.392(5) |
| O(2)-C(28) | 1.444(5) | O(3)-C(9) | 1.333(5) | O(3)-C(24) | 1.435(5) |
| O(4)-C(16) | 1.401(5) | O(4)-C(30) | 1.445(5) | N(5)-C(18) | 1.345(5) |
| N(5)-C(10) | 1.430(5) | N(5)-H(5) | 0.9750 | O(6)-C(18) | 1.229(5) |
| O(7)-C(16) | 1.392(5) | O(7)-C(32) | 1.426(6) | O(8)-C(12) | 1.229(5) |
| C(9)-O(15) | 1.194(5) | C(9)-C(13) | 1.512(6) | C(10)-C(31) | 1.524(7) |
| C(10)-C(25) | 1.549(6) | C(10)-C(16) | 1.577(6) | C(11)-C(26) | 1.540(6) |
| C(11)-C(13) | 1.570(6) | C(12)-N(14) | 1.338(5) | C(12)-C(19) | 1.493(6) |
| C(13)-N(14) | 1.457(5) | C(13)-C(20) | 1.541(6) | N(14)-H(14) | 0.9812 |
| C(16)-C(27) | 1.538(7) | O(17)-C(31) | 1.262(7) | O(17)-C(38) | 1.535(10) |
| C(18)-C(22) | 1.485(6) | C(19)-H(19A) | 0.9600 | C(19)-H(19B) | 0.9601 |
| C(19)-H(19C) | 0.9599 | C(20)-C(26) | 1.523(6) | C(20)-H(20A) | 0.9600 |

| | | | | | |
|---------------------|----------|---------------------------------|----------|--------------------------------|-----------|
| C(20)-H(20B) | 0.9600 | C(21)-C(29) | 1.460(7) | C(21)-H(21A) | 0.9599 |
| C(21)-H(21B) | 0.9602 | C(22)-H(22A) | 0.9601 | C(22)-H(22B) | 0.9601 |
| C(22)-H(22C) | 0.9599 | O(23)-C(31) | 1.260(7) | O(23)-C(37) | 1.515(12) |
| C(24)-H(24A) | 0.9598 | C(24)-H(24B) | 0.9600 | C(24)-H(24C) | 0.9599 |
| C(25)-C(27) | 1.508(7) | C(25)-H(25A) | 0.9999 | C(25)-H(25B) | 0.9699 |
| C(26)-H(26A) | 0.9601 | C(26)-H(26B) | 0.9601 | C(27)-H(27A) | 0.9600 |
| C(27)-H(27B) | 0.9602 | C(28)-C(33) | 1.465(7) | C(28)-H(28A) | 0.9600 |
| C(28)-H(28B) | 0.9600 | C(29)-H(29A) | 0.9600 | C(29)-H(29B) | 0.9599 |
| C(29)-H(29C) | 0.9600 | C(30)-C(34) | 1.443(8) | C(30)-H(30A) | 0.9602 |
| C(30)-H(30B) | 0.9601 | C(32)-C(36) | 1.485(8) | C(32)-H(32A) | 0.9600 |
| C(32)-H(32B) | 0.9600 | C(33)-H(33A) | 0.9601 | C(33)-H(33B) | 0.9600 |
| C(33)-H(33C) | 0.9599 | C(34)-H(34A) | 0.9600 | C(34)-H(34B) | 0.9601 |
| C(34)-H(34C) | 0.9598 | C(36)-H(36A) | 0.9600 | C(36)-H(36B) | 0.9601 |
| C(36)-H(36C) | 0.9599 | C(38)-H(38A) | 0.9600 | C(38)-H(38B) | 0.9600 |
| C(38)-H(38C) | 0.9600 | C(37)-H(37A) | 0.9600 | C(37)-H(37B) | 0.9600 |
| C(37)-H(37C) | 0.9600 | | | C(11)-O(1)-C(21) | 115.1(3) |
| C(11)-O(2)-C(28) | 115.4(3) | C(9)-O(3)-C(24) | 116.0(4) | C(16)-O(4)-C(30) | 113.6(4) |
| C(18)-N(5)-C(10) | 119.0(3) | C(18)-N(5)-H(5) | 122.7 | C(10)-N(5)-H(5) | 116.1 |
| C(16)-O(7)-C(32) | 115.6(4) | O(15)-C(9)-O(3) | 123.8(4) | O(15)-C(9)-C(13) | 125.1(5) |
| O(3)-C(9)-C(13) | 111.0(4) | N(5)-C(10)-C(31) | 110.8(4) | N(5)-C(10)-C(25) | 118.8(4) |
| C(31)-C(10)-C(25) | 112.3(4) | N(5)-C(10)-C(16) | 117.5(3) | C(31)-C(10)-C(16) | 108.9(4) |
| C(25)-C(10)-C(16) | 86.3(3) | O(1)-C(11)-O(2) | 113.4(3) | O(1)-C(11)-C(26) | 113.5(3) |
| O(2)-C(11)-C(26) | 114.5(4) | O(1)-C(11)-C(13) | 119.3(3) | O(2)-C(11)-C(13) | 105.3(3) |
| C(26)-C(11)-C(13) | 88.5(3) | O(8)-C(12)-N(14) | 121.9(4) | O(8)-C(12)-C(19) | 120.7(4) |
| N(14)-C(12)-C(19) | 117.4(4) | N(14)-C(13)-C(9) | 112.9(3) | N(14)-C(13)-C(20) | 112.5(3) |
| C(9)-C(13)-C(20) | 114.7(4) | N(14)-C(13)-C(11) | 110.6(3) | C(9)-C(13)-C(11) | 117.1(3) |
| C(20)-C(13)-C(11) | 86.6(3) | C(12)-N(14)-C(13) | 119.8(3) | C(12)-N(14)-H(14) | 127.5 |
| C(13)-N(14)-H(14) | 111.8 | O(7)-C(16)-O(4) | 112.0(4) | O(7)-C(16)-C(27) | 112.9(4) |
| O(4)-C(16)-C(27) | 115.2(4) | O(7)-C(16)-C(10) | 118.2(4) | O(4)-C(16)-C(10) | 108.0(3) |
| C(27)-C(16)-C(10) | 88.7(3) | C(31)-O(17)-C(38) | 107.8(7) | O(6)-C(18)-N(5) | 120.6(4) |
| O(6)-C(18)-C(22) | 122.2(4) | N(5)-C(18)-C(22) | 117.2(4) | C(12)-C(19)-H(19A) | 109.8 |
| C(12)-C(19)-H(19B) | 109.2 | H(19A)-C(19)-H(19B) | 109.5 | C(12)-C(19)-H(19C) | 109.5 |
| H(19A)-C(19)-H(19C) | 109.5 | H(19B)-C(19)-H(19C) | 109.4 | C(26)-C(20)-C(13) | 90.2(3) |
| C(26)-C(20)-H(20A) | 118.5 | C(13)-C(20)-H(20A) | 109.9 | C(26)-C(20)-H(20B) | 118.4 |
| C(13)-C(20)-H(20B) | 108.0 | H(20A)-C(20)-H(20B) | 109.5 | C(29)-C(21)-O(1) | 108.7(4) |
| C(29)-C(21)-H(21A) | 111.0 | O(1)-C(21)-H(21A) | 108.8 | C(29)-C(21)-H(21B) | 109.6 |
| O(1)-C(21)-H(21B) | 109.2 | H(21A)-C(21)-H(21B) | 109.5 | C(18)-C(22)-H(22A) | 109.4 |
| C(18)-C(22)-H(22B) | 109.9 | H(22A)-C(22)-H(22B) | 109.5 | C(18)-C(22)-H(22C) | 109.1 |
| H(22A)-C(22)-H(22C) | 109.5 | H(22B)-C(22)-H(22C) | 109.5 | C(31)-O(23)-C(37) | 105.7(7) |
| O(3)-C(24)-H(24A) | 109.8 | O(3)-C(24)-H(24B) | 109.3 | H(24A)-C(24)-H(24B) | 109.5 |
| O(3)-C(24)-H(24C) | 109.4 | H(24A)-C(24)-H(24C) | 109.5 | H(24B)-C(24)-H(24C) | 109.5 |
| C(27)-C(25)-C(10) | 90.9(4) | C(27)-C(25)-H(25A) | 131.0 | C(10)-C(25)-H(25A) | 105.3 |
| C(27)-C(25)-H(25B) | 109.2 | C(10)-C(25)-H(25B) | 110.0 | H(25A)-C(25)-H(25B) | 107.9 |
| C(20)-C(26)-C(11) | 88.3(3) | C(20)-C(26)-H(26A) | 118.9 | C(11)-C(26)-H(26A) | 108.1 |
| C(20)-C(26)-H(26B) | 119.5 | C(11)-C(26)-H(26B) | 109.6 | H(26A)-C(26)-H(26B) | 109.5 |
| C(25)-C(27)-C(16) | 89.1(4) | C(25)-C(27)-H(27A) | 120.4 | C(16)-C(27)-H(27A) | 109.7 |
| C(25)-C(27)-H(27B) | 117.5 | C(16)-C(27)-H(27B) | 107.8 | H(27A)-C(27)-H(27B) | 109.5 |
| O(2)-C(28)-C(33) | 109.1(4) | O(2)-C(28)-H(28A) | 108.2 | C(33)-C(28)-H(28A) | 109.1 |
| O(2)-C(28)-H(28B) | 109.7 | C(33)-C(28)-H(28B) | 111.2 | H(28A)-C(28)-H(28B) | 109.5 |
| C(21)-C(29)-H(29A) | 108.8 | C(21)-C(29)-H(29B) | 109.3 | H(29A)-C(29)-H(29B) | 109.5 |
| C(21)-C(29)-H(29C) | 110.3 | H(29A)-C(29)-H(29C) | 109.5 | H(29B)-C(29)-H(29C) | 109.5 |
| C(34)-C(30)-O(4) | 111.2(5) | C(34)-C(30)-H(30 ^a) | 110.3 | O(4)-C(30)-H(30 ^b) | 109.5 |
| C(34)-C(30)-H(30B) | 107.9 | O(4)-C(30)-H(30B) | 108.4 | H(30A)-C(30)-H(30B) | 109.5 |
| O(23)-C(31)-O(17) | 124.0(5) | O(23)-C(31)-C(10) | 118.3(6) | O(17)-C(31)-C(10) | 117.6(5) |
| O(7)-C(32)-C(36) | 108.7(5) | O(7)-C(32)-H(32A) | 110.2 | C(36)-C(32)-H(32A) | 109.7 |
| O(7)-C(32)-H(32B) | 108.8 | C(36)-C(32)-H(32B) | 110.0 | H(32A)-C(32)-H(32B) | 109.5 |
| C(28)-C(33)-H(33A) | 110.0 | C(28)-C(33)-H(33B) | 108.9 | H(33A)-C(33)-H(33B) | 109.5 |
| C(28)-C(33)-H(33C) | 109.5 | H(33A)-C(33)-H(33C) | 109.5 | H(33B)-C(33)-H(33C) | 109.5 |
| C(30)-C(34)-H(34A) | 110.4 | C(30)-C(34)-H(34B) | 107.9 | H(34A)-C(34)-H(34B) | 109.5 |
| C(30)-C(34)-H(34C) | 110.2 | H(34A)-C(34)-H(34C) | 109.5 | H(34B)-C(34)-H(34C) | 109.5 |
| C(32)-C(36)-H(36A) | 109.5 | C(32)-C(36)-H(36B) | 109.3 | H(36A)-C(36)-H(36B) | 109.5 |
| C(32)-C(36)-H(36C) | 109.6 | H(36A)-C(36)-H(36C) | 109.5 | H(36B)-C(36)-H(36C) | 109.5 |
| O(17)-C(38)-H(38A) | 109.5 | O(17)-C(38)-H(38B) | 109.5 | H(38A)-C(38)-H(38B) | 109.5 |
| O(17)-C(38)-H(38C) | 109.5 | H(38A)-C(38)-H(38C) | 109.5 | H(38B)-C(38)-H(38C) | 109.5 |
| O(23)-C(37)-H(37A) | 109.5 | O(23)-C(37)-H(37B) | 109.5 | H(37A)-C(37)-H(37B) | 109.5 |
| O(23)-C(37)-H(37C) | 109.5 | H(37A)-C(37)-H(37C) | 109.5 | H(37B)-C(37)-H(37C) | 109.5 |

2-Análisis de la estructura molecular y cristalina de 2-Acetamidoglutarato de 5-etilo 1-metilo (5).



Datos del cristal

| | |
|--|--|
| Fórmula | C ₁₀ H ₁₇ NO ₅ |
| Peso molecular | 231.25 |
| Aspecto del cristal | Transparente, incoloro |
| Simetría | Monoclínico, P 21/c |
| Dimensiones de la celdilla unidad (Å, °) | a = 15.0571 (5) b = 8.5111 (3) c = 9.6337 (3) α = γ = 90.00, β = 105.1186 (7) |

| | |
|---|-------------|
| Volumen de la celdilla unidad (Å ³) | 1191.88 (8) |
| Z | 4 |
| Densidad calculada (g·cm ⁻³) | 1.289 |
| Coefficiente de absorción (mm ⁻¹) | 0.103 |
| F(000) | 496 |

Datos experimentales

| | |
|------------------------|-----------------------------------|
| Radiación | Mo-K _α (λ = 0.71073 Å) |
| Tipo y rango de medida | ω/2θ (1.40 ≤ 2θ ≤ 27.89) |
| Temperatura (K) | 128 (2) |

| | |
|-----------------------|--|
| Intervalos de h, k, l | -19 ≤ h ≤ 19, -11 ≤ k ≤ 10 -12 ≤ l ≤ 12 |
|-----------------------|--|

| | |
|------------------------------|-------|
| Número de reflexiones: | |
| medidas | 10050 |
| únicas | 2839 |
| Finalización hasta θ = 27.89 | 99.4% |

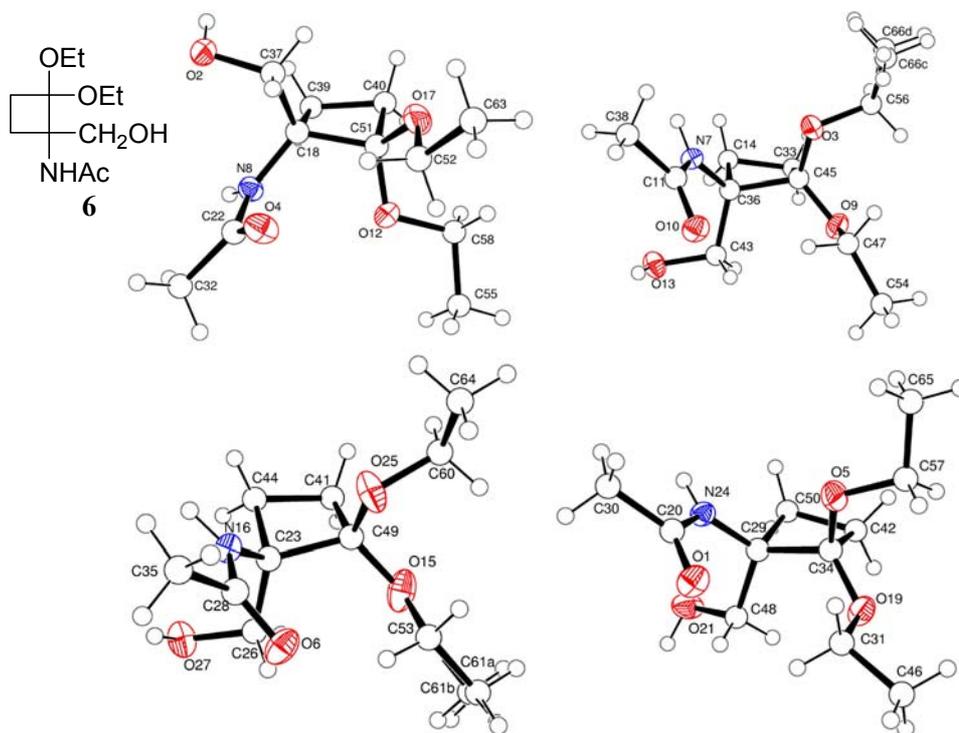
Solución y refin

| | |
|--|---|
| Refino | Mínimos cuadrados de F ² Sobre la matriz completa |
| Número de reflexiones Empleadas | 2839 |
| Restricciones | 0 |
| Número de Parámetros refinados | 145 |
| Goodness-of-Fit (datos observados) | 1.059 |
| Índices R finales [I > 2σ(I)] | R ₁ = 0.0728, ωR ₂ = 0.2017 |
| Índices R (todos los datos) | R ₁ = 0.1000, ωR ₂ = 0.2225 |
| Diferencia mayor entre picos y pozos (e ⁻ Å ⁻³) | 0.807 y -0.497 |

Longitud de enlaces (Å) y ángulos (°)

| | | | |
|---------------------|------------|--------------------------------|------------|
| N(1)-C(4) | 1.340(3) | N(1)-C(10) | 1.451(3) |
| N(1)-H(1) | 0.9440 | O(2)-C(6) | 1.325(3) |
| O(2)-C(14) | 1.463(3) | O(3)-C(6) | 1.198(3) |
| C(4)-O(7) | 1.238(3) | C(4)-C(11) | 1.499(3) |
| O(5)-C(9) | 1.355(3) | O(5)-C(15) | 1.448(3) |
| C(6)-C(10) | 1.523(3) | C(8)-C(12) | 1.517(3) |
| C(8)-C(10) | 1.537(3) | C(8)-H(8A) | 0.9599 |
| C(8)-H(8B) | 0.9601 | C(9)-O(13) | 1.194(3) |
| C(9)-C(12) | 1.497(3) | C(10)-H(10) | 0.9601 |
| C(11)-H(11A) | 0.9600 | C(11)-H(11B) | 0.9600 |
| C(11)-H(11C) | 0.9598 | C(12)-H(12A) | 0.9600 |
| C(12)-H(12B) | 0.9600 | C(14)-H(14A) | 0.9600 |
| C(14)-H(14B) | 0.9600 | C(14)-H(14C) | 0.9601 |
| C(15)-C(16) | 1.477(4) | C(15)-H(15A) | 0.9600 |
| C(15)-H(15B) | 0.9599 | C(16)-H(16A) | 0.9600 |
| C(16)-H(16B) | 0.9600 | C(16)-H(16C) | 0.9598 |
| C(4)-N(1)-C(10) | 121.52(18) | C(4)-N(1)-H(1) | 119.4 |
| C(10)-N(1)-H(1) | 116.8 | C(6)-O(2)-C(14) | 115.5(2) |
| O(7)-C(4)-N(1) | 121.2(2) | O(7)-C(4)-C(11) | 121.8(2) |
| N(1)-C(4)-C(11) | 117.0(2) | C(9)-O(5)-C(15) | 117.8(2) |
| O(3)-C(6)-O(2) | 124.4(2) | O(3)-C(6)-C(10) | 124.2(2) |
| O(2)-C(6)-C(10) | 111.31(19) | C(12)-C(8)-C(10) | 110.88(19) |
| C(12)-C(8)-H(8A) | 109.0 | C(10)-C(8)-H(8A) | 109.5 |
| C(12)-C(8)-H(8B) | 108.6 | C(10)-C(8)-H(8B) | 109.4 |
| H(8A)-C(8)-H(8B) | 109.5 | O(13)-C(9)-O(5) | 123.9(2) |
| O(13)-C(9)-C(12) | 125.8(2) | O(5)-C(9)-C(12) | 110.4(2) |
| N(1)-C(10)-C(6) | 111.08(19) | N(1)-C(10)-C(8) | 110.07(18) |
| C(6)-C(10)-C(8) | 110.08(18) | N(1)-C(10)-H(10) | 107.6 |
| C(6)-C(10)-H(10) | 109.4 | C(8)-C(10)-H(10) | 108.5 |
| C(4)-C(11)-H(11A) | 109.1 | C(4)-C(11)-H(11B) | 110.0 |
| H(11A)-C(11)-H(11B) | 109.5 | C(4)-C(11)-H(11C) | 109.3 |
| H(11A)-C(11)-H(11C) | 109.5 | H(11B)-C(11)-H(11C) | 109.5 |
| C(9)-C(12)-C(8) | 114.1(2) | C(9)-C(12)-H(12 ^a) | 107.4 |
| C(8)-C(12)-H(12A) | 109.5 | C(9)-C(12)-H(12B) | 107.4 |
| C(8)-C(12)-H(12B) | 109.0 | H(12A)-C(12)-H(12B) | 109.5 |
| O(2)-C(14)-H(14A) | 109.6 | O(2)-C(14)-H(14B) | 109.2 |
| H(14A)-C(14)-H(14B) | 109.5 | O(2)-C(14)-H(14C) | 109.6 |
| H(14A)-C(14)-H(14C) | 109.5 | H(14B)-C(14)-H(14C) | 109.5 |
| O(5)-C(15)-C(16) | 111.2(2) | O(5)-C(15)-H(15 ^a) | 109.3 |
| C(16)-C(15)-H(15A) | 109.0 | O(5)-C(15)-H(15B) | 109.3 |
| C(16)-C(15)-H(15B) | 108.5 | H(15A)-C(15)-H(15B) | 109.5 |
| C(15)-C(16)-H(16A) | 110.1 | C(15)-C(16)-H(16B) | 108.9 |
| H(16A)-C(16)-H(16B) | 109.5 | C(15)-C(16)-H(16C) | 109.4 |
| H(16A)-C(16)-H(16C) | 109.5 | H(16B)-C(16)-H(16C) | 109.5 |

3-Análisis de la estructura molecular y cristalina de *N*-[2,2-Dietoxi-1-(hidroximetil)ciclobutil]acetamida (6).



Datos del cristal

| | |
|---|---|
| Fórmula | $C_{11}H_{21}NO_4$ |
| Peso molecular | 231.28 |
| Aspecto del cristal | Transparente, incoloro |
| Simetría | Triclinico, P -1 |
| Dimensiones de la celdilla unidad (\AA , °) | $a = 12.0850(2)$, $\alpha = 84.91(6)$ $b = 14.3579(2)$, $\beta = 87.12(7)$ $c = 15.0796(2)$, $\gamma = 89.82(4)$ |

| | |
|--|-------------|
| Volumen de la celdilla unidad (\AA^3) | 2602.91 (7) |
| Z | 8 |
| Densidad calculada ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$) | 1.180 |
| Coefficiente de absorción (mm^{-1}) | 0.089 |
| F(000) | 1008 |

Datos experimentales

| | |
|------------------------|---|
| Radiación | Mo-K α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) |
| Tipo y rango de medida | $\omega/2\theta$ ($1.36 \leq 2\theta \leq 27.91$) |
| Temperatura (K) | 173 (2) |
| Intervalos de h, k, l | $-15 \leq h \leq 15$, $-18 \leq k \leq 18$ $-19 \leq l \leq 19$ |

Número de reflexiones:

| | |
|-------------------------------------|-------|
| medidas | 41953 |
| únicas | 12333 |
| Finalización hasta $\theta = 27.91$ | 99.1% |

Solución y refinó

| | |
|---|--|
| Refino | Mínimos cuadrados de F^2 Sobre la matriz completa |
| Número de reflexiones Empleadas | 12333 |
| Restricciones | 0 |
| Número de Parámetros refinados | 599 |
| Goodness-of-Fit (datos observados) | 1.040 |
| Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$] | $R_1 = 0.0594$, $\omega R_2 = 0.1560$ |
| Índices R (todos los datos) | $R_1 = 0.0994$, $\omega R_2 = 0.1803$ |
| Diferencia mayor entre picos y pozos ($e^{-\text{\AA}^{-3}}$) | 0.455 y -0.577 |

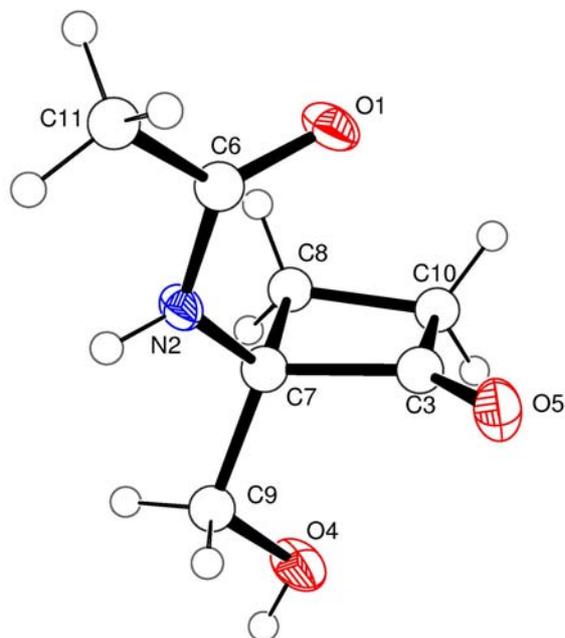
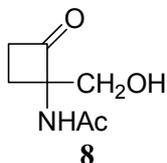
Longitud de enlaces (Å) y ángulos (°)

| | | | | | |
|---------------------|------------|--------------------|------------|--------------------|------------|
| O(1)-C(20) | 1.236(2) | O(2)-C(37) | 1.425(2) | O(2)-H(2) | 0.9595 |
| O(3)-C(45) | 1.399(2) | O(3)-C(56) | 1.439(2) | O(4)-C(22) | 1.235(2) |
| O(5)-C(34) | 1.401(2) | O(5)-C(57) | 1.435(2) | O(6)-C(28) | 1.230(2) |
| N(7)-C(11) | 1.330(2) | N(7)-C(36) | 1.449(2) | N(7)-H(7) | 0.9600 |
| N(8)-C(22) | 1.337(2) | N(8)-C(18) | 1.453(2) | N(8)-H(8) | 0.9155 |
| O(9)-C(45) | 1.401(2) | O(9)-C(47) | 1.436(2) | O(10)-C(11) | 1.246(2) |
| C(11)-C(38) | 1.504(3) | O(12)-C(51) | 1.403(2) | O(12)-C(58) | 1.436(2) |
| O(13)-C(43) | 1.421(2) | O(13)-H(13) | 0.8201 | C(14)-C(36) | 1.546(2) |
| C(14)-C(33) | 1.549(3) | C(14)-H(14A) | 0.9600 | C(14)-H(14B) | 0.9603 |
| O(15)-C(49) | 1.405(3) | O(15)-C(53) | 1.442(3) | N(16)-C(28) | 1.341(2) |
| N(16)-C(23) | 1.452(2) | N(16)-H(16) | 0.9503 | O(17)-C(51) | 1.404(2) |
| O(17)-C(52) | 1.439(3) | C(18)-C(37) | 1.524(3) | C(18)-C(39) | 1.548(3) |
| C(18)-C(51) | 1.580(2) | O(19)-C(34) | 1.402(2) | O(19)-C(31) | 1.441(2) |
| C(20)-N(24) | 1.335(2) | C(20)-C(30) | 1.504(3) | O(21)-C(48) | 1.416(2) |
| O(21)-H(21) | 0.9376 | C(22)-C(32) | 1.504(2) | C(23)-C(26) | 1.527(3) |
| C(23)-C(44) | 1.548(3) | C(23)-C(49) | 1.582(3) | N(24)-C(29) | 1.452(2) |
| N(24)-H(24) | 0.9391 | O(25)-C(60) | 1.400(2) | O(25)-C(60) | 1.439(3) |
| C(26)-O(27) | 1.426(2) | C(26)-H(26A) | 0.9601 | C(26)-H(26B) | 0.9600 |
| O(27)-H(27) | 0.9099 | C(28)-C(35) | 1.507(2) | C(29)-C(48) | 1.523(2) |
| C(29)-C(50) | 1.548(2) | C(29)-C(34) | 1.579(2) | C(30)-H(30A) | 0.9601 |
| C(30)-H(30B) | 0.9602 | C(30)-H(30C) | 0.9600 | C(31)-C(46) | 1.497(3) |
| C(31)-H(31A) | 0.9602 | C(31)-H(31B) | 0.9600 | C(32)-H(32A) | 0.9601 |
| C(32)-H(32B) | 0.9598 | C(32)-H(32C) | 0.9598 | C(33)-C(45) | 1.532(3) |
| C(33)-H(33A) | 0.9599 | C(33)-H(33B) | 0.9599 | C(34)-C(42) | 1.542(3) |
| C(35)-H(35A) | 0.9599 | C(35)-H(35B) | 0.9600 | C(35)-H(35C) | 0.9601 |
| C(36)-C(43) | 1.532(3) | C(36)-C(45) | 1.581(2) | C(37)-H(37A) | 0.9600 |
| C(37)-H(37B) | 0.9602 | C(38)-H(38A) | 0.9600 | C(38)-H(38B) | 0.9598 |
| C(38)-H(38C) | 0.9602 | C(39)-C(40) | 1.543(3) | C(39)-H(39A) | 0.9601 |
| C(39)-H(39B) | 0.9601 | C(40)-C(51) | 1.535(3) | C(40)-H(40A) | 0.9600 |
| C(40)-H(40B) | 0.9600 | C(41)-C(49) | 1.532(3) | C(41)-C(44) | 1.539(3) |
| C(41)-H(41A) | 0.9600 | C(41)-H(41B) | 0.9601 | C(42)-C(50) | 1.530(3) |
| C(42)-H(42A) | 0.9601 | C(42)-H(42B) | 0.9601 | C(43)-H(43A) | 0.9601 |
| C(43)-H(43B) | 0.9599 | C(44)-H(44A) | 0.9600 | C(44)-H(44B) | 0.9601 |
| C(46)-H(46A) | 0.9600 | C(46)-H(46B) | 0.9600 | C(46)-H(46C) | 0.9600 |
| C(47)-C(54) | 1.491(3) | C(47)-H(47A) | 0.9600 | C(47)-H(47B) | 0.9602 |
| C(48)-H(48A) | 0.9599 | C(48)-H(48B) | 0.9597 | C(50)-H(50A) | 0.9599 |
| C(50)-H(50B) | 0.9600 | C(52)-C(63) | 1.469(4) | C(52)-H(52A) | 0.9602 |
| C(52)-H(52B) | 0.9600 | C(53)-C(61B) | 1.43(2) | C(53)-C(61A) | 1.483(14) |
| C(53)-H(53A) | 0.9601 | C(53)-H(53B) | 0.9600 | C(54)-H(54A) | 0.9596 |
| C(54)-H(54B) | 0.9600 | C(54)-H(54C) | 0.9600 | C(55)-C(58) | 1.488(3) |
| C(55)-H(55A) | 0.9601 | C(55)-H(55B) | 0.9599 | C(55)-H(55C) | 0.9598 |
| C(56)-C(66D) | 1.415(17) | C(56)-C(66C) | 1.579(18) | C(56)-H(56A) | 0.9603 |
| C(56)-H(56B) | 0.9598 | C(57)-C(65) | 1.468(4) | C(57)-H(57A) | 0.9601 |
| C(57)-H(57B) | 0.9599 | C(58)-H(58A) | 0.9602 | C(58)-H(58B) | 0.9598 |
| C(65)-H(65A) | 0.9600 | C(65)-H(65B) | 0.9599 | C(65)-H(65C) | 0.9600 |
| C(60)-C(64) | 1.435(4) | C(60)-H(60A) | 0.9602 | C(60)-H(60B) | 0.9599 |
| C(61A)-H(61A) | 0.9600 | C(61A)-H(61B) | 0.9600 | C(61A)-H(61C) | 0.9600 |
| C(61B)-H(61D) | 0.9600 | C(61B)-H(61E) | 0.9600 | C(61B)-H(61F) | 0.9600 |
| C(66C)-H(66A) | 0.9600 | C(66C)-H(66B) | 0.9600 | C(66C)-H(66C) | 0.9600 |
| C(66D)-H(66D) | 0.9600 | C(66D)-H(66E) | 0.9600 | C(66D)-H(66F) | 0.9600 |
| C(63)-H(63A) | 0.9600 | C(63)-H(63B) | 0.9600 | C(63)-H(63C) | 0.9601 |
| C(64)-H(64A) | 0.9597 | C(64)-H(64B) | 0.9600 | C(64)-H(64C) | 0.9602 |
| C(34)-O(5)-C(57) | 114.61(16) | C(37)-O(2)-H(2) | 109.8 | C(45)-O(3)-C(56) | 114.23(16) |
| C(36)-N(7)-H(7) | 113.1 | C(11)-N(7)-C(36) | 127.09(15) | C(11)-N(7)-H(7) | 119.8 |
| C(18)-N(8)-H(8) | 115.1 | C(22)-N(8)-C(18) | 125.69(15) | C(22)-N(8)-H(8) | 119.0 |
| O(10)-C(11)-C(38) | 120.68(16) | C(45)-O(9)-C(47) | 115.51(15) | O(10)-C(11)-N(7) | 123.91(16) |
| C(43)-O(13)-H(13) | 109.5 | N(7)-C(11)-C(38) | 115.40(16) | C(51)-O(12)-C(58) | 114.96(16) |
| C(33)-C(14)-H(14A) | 109.4 | C(36)-C(14)-C(33) | 89.77(14) | C(36)-C(14)-H(14A) | 118.1 |
| H(14A)-C(14)-H(14B) | 109.5 | C(36)-C(14)-H(14B) | 118.3 | C(33)-C(14)-H(14B) | 109.5 |
| C(28)-N(16)-H(16) | 118.0 | C(49)-O(15)-C(53) | 117.58(16) | C(28)-N(16)-C(23) | 126.19(15) |
| N(8)-C(18)-C(37) | 111.75(15) | C(23)-N(16)-H(16) | 115.6 | C(51)-O(17)-C(52) | 117.89(15) |
| N(8)-C(18)-C(51) | 118.75(14) | N(8)-C(18)-C(39) | 112.51(15) | C(37)-C(18)-C(39) | 112.14(15) |
| C(34)-O(19)-C(31) | 118.33(15) | C(37)-C(18)-C(51) | 111.99(15) | C(39)-C(18)-C(51) | 87.55(13) |
| N(24)-C(20)-C(30) | 116.29(16) | O(1)-C(20)-N(24) | 122.83(17) | O(1)-C(20)-C(30) | 120.88(17) |
| | | C(48)-O(21)-H(21) | 111.5 | O(4)-C(22)-N(8) | 123.04(17) |

| | | | | | |
|----------------------------------|------------|---------------------------------|------------|----------------------------------|------------|
| O(4)-C(22)-C(32) | 122.10(16) | N(8)-C(22)-C(32) | 114.86(15) | N(16)-C(23)-C(26) | 111.75(15) |
| N(16)-C(23)-C(44) | 112.67(15) | C(26)-C(23)-C(44) | 111.82(15) | N(16)-C(23)-C(49) | 118.77(15) |
| C(26)-C(23)-C(49) | 112.39(15) | C(44)-C(23)-C(49) | 87.18(14) | C(20)-N(24)-C(29) | 125.12(15) |
| C(20)-N(24)-H(24) | 119.1 | C(29)-N(24)-H(24) | 115.4 | C(49)-O(25)-C(60) | 113.84(17) |
| O(27)-C(26)-C(23) | 111.72(15) | O(27)-C(26)-H(26 ^a) | 108.3 | C(23)-C(26)-H(26A) | 109.1 |
| O(27)-C(26)-H(26B) | 108.9 | C(23)-C(26)-H(26B) | 109.4 | H(26A)-C(26)-H(26B) | 109.5 |
| C(26)-O(27)-H(27) | 106.0 | O(6)-C(28)-N(16) | 122.70(16) | O(6)-C(28)-C(35) | 121.58(16) |
| N(16)-C(28)-C(35) | 115.70(16) | N(24)-C(29)-C(48) | 111.48(14) | N(24)-C(29)-C(50) | 112.84(15) |
| C(48)-C(29)-C(50) | 110.92(15) | N(24)-C(29)-C(34) | 118.98(15) | C(48)-C(29)-C(34) | 113.05(15) |
| C(50)-C(29)-C(34) | 87.30(13) | C(20)-C(30)-H(30 ^a) | 109.4 | C(20)-C(30)-H(30B) | 109.4 |
| H(30 ^a)-C(30)-H(30B) | 109.5 | C(20)-C(30)-H(30C) | 109.5 | H(30A)-C(30)-H(30C) | 109.5 |
| H(30B)-C(30)-H(30C) | 109.5 | O(19)-C(31)-C(46) | 107.73(17) | O(19)-C(31)-H(31A) | 109.3 |
| C(46)-C(31)-H(31A) | 110.4 | O(19)-C(31)-H(31B) | 109.0 | C(46)-C(31)-H(31B) | 110.9 |
| H(31 ^a)-C(31)-H(31B) | 109.5 | C(22)-C(32)-H(32 ^a) | 109.4 | C(22)-C(32)-H(32B) | 109.6 |
| H(32 ^a)-C(32)-H(32B) | 109.5 | C(22)-C(32)-H(32C) | 109.4 | H(32A)-C(32)-H(32C) | 109.5 |
| H(32B)-C(32)-H(32C) | 109.5 | C(45)-C(33)-C(14) | 88.81(14) | C(45)-C(33)-H(33A) | 119.0 |
| C(14)-C(33)-H(33A) | 109.4 | C(45)-C(33)-H(33B) | 118.1 | C(14)-C(33)-H(33B) | 109.5 |
| H(33 ^a)-C(33)-H(33B) | 109.5 | O(5)-C(34)-O(19) | 113.26(15) | O(5)-C(34)-C(42) | 113.85(16) |
| O(19)-C(34)-C(42) | 110.50(15) | O(5)-C(34)-C(29) | 107.73(14) | O(19)-C(34)-C(29) | 120.87(15) |
| C(42)-C(34)-C(29) | 88.40(14) | C(28)-C(35)-H(35A) | 109.2 | C(28)-C(35)-H(35B) | 109.4 |
| H(35 ^a)-C(35)-H(35B) | 109.5 | C(28)-C(35)-H(35C) | 109.8 | H(35 ^a)-C(35)-H(35C) | 109.5 |
| H(35B)-C(35)-H(35C) | 109.5 | N(7)-C(36)-C(43) | 112.76(14) | N(7)-C(36)-C(14) | 111.90(15) |
| C(43)-C(36)-C(14) | 111.81(15) | N(7)-C(36)-C(45) | 119.36(14) | C(43)-C(36)-C(45) | 111.27(14) |
| C(14)-C(36)-C(45) | 87.16(13) | O(2)-C(37)-C(18) | 111.80(15) | O(2)-C(37)-H(37A) | 108.0 |
| C(18)-C(37)-H(37A) | 109.4 | O(2)-C(37)-H(37B) | 109.0 | C(18)-C(37)-H(37B) | 109.2 |
| H(37 ^a)-C(37)-H(37B) | 109.5 | C(11)-C(38)-H(38A) | 109.6 | C(11)-C(38)-H(38B) | 109.6 |
| H(38 ^a)-C(38)-H(38B) | 109.5 | C(11)-C(38)-H(38C) | 109.3 | H(38 ^a)-C(38)-H(38C) | 109.5 |
| H(38B)-C(38)-H(38C) | 109.5 | C(40)-C(39)-C(18) | 89.98(14) | C(40)-C(39)-H(39A) | 117.8 |
| C(18)-C(39)-H(39A) | 109.3 | C(40)-C(39)-H(39B) | 118.6 | C(18)-C(39)-H(39B) | 109.5 |
| H(39 ^a)-C(39)-H(39B) | 109.5 | C(51)-C(40)-C(39) | 89.35(14) | C(51)-C(40)-H(40A) | 118.4 |
| C(39)-C(40)-H(40A) | 109.5 | C(51)-C(40)-H(40B) | 118.7 | C(39)-C(40)-H(40B) | 109.0 |
| H(40 ^a)-C(40)-H(40B) | 109.5 | C(49)-C(41)-C(44) | 89.31(15) | C(49)-C(41)-H(41A) | 118.4 |
| C(44)-C(41)-H(41A) | 108.7 | C(49)-C(41)-H(41B) | 118.5 | C(44)-C(41)-H(41B) | 110.0 |
| H(41 ^a)-C(41)-H(41B) | 109.5 | C(50)-C(42)-C(34) | 89.29(14) | C(50)-C(42)-H(42A) | 118.5 |
| C(34)-C(42)-H(42A) | 109.2 | C(50)-C(42)-H(42B) | 118.5 | C(34)-C(42)-H(42B) | 109.5 |
| H(42 ^a)-C(42)-H(42B) | 109.5 | O(13)-C(43)-C(36) | 111.45(15) | O(13)-C(43)-H(43A) | 108.6 |
| C(36)-C(43)-H(43A) | 109.1 | O(13)-C(43)-H(43B) | 108.9 | C(36)-C(43)-H(43B) | 109.3 |
| H(43 ^a)-C(43)-H(43B) | 109.5 | C(41)-C(44)-C(23) | 89.88(15) | C(41)-C(44)-H(44A) | 118.9 |
| C(23)-C(44)-H(44A) | 109.7 | C(41)-C(44)-H(44B) | 117.5 | C(23)-C(44)-H(44B) | 109.1 |
| H(44 ^a)-C(44)-H(44B) | 109.5 | O(3)-C(45)-O(9) | 112.84(15) | O(3)-C(45)-C(33) | 115.45(16) |
| O(9)-C(45)-C(33) | 110.87(15) | O(3)-C(45)-C(36) | 108.15(14) | O(9)-C(45)-C(36) | 118.57(15) |
| C(33)-C(45)-C(36) | 89.08(14) | C(31)-C(46)-H(46A) | 109.5 | C(31)-C(46)-H(46B) | 110.0 |
| H(46 ^a)-C(46)-H(46B) | 109.5 | C(31)-C(46)-H(46C) | 108.8 | H(46 ^a)-C(46)-H(46C) | 109.5 |
| H(46B)-C(46)-H(46C) | 109.5 | O(9)-C(47)-C(54) | 107.43(19) | O(9)-C(47)-H(47A) | 109.1 |
| C(54)-C(47)-H(47A) | 109.3 | O(9)-C(47)-H(47B) | 109.9 | C(54)-C(47)-H(47B) | 111.6 |
| H(47 ^a)-C(47)-H(47B) | 109.5 | O(21)-C(48)-C(29) | 107.33(15) | O(21)-C(48)-H(48A) | 110.2 |
| C(29)-C(48)-H(48A) | 109.2 | O(21)-C(48)-H(48B) | 110.9 | C(29)-C(48)-H(48B) | 109.7 |
| H(48 ^a)-C(48)-H(48B) | 109.5 | O(25)-C(49)-O(15) | 112.89(16) | O(25)-C(49)-C(41) | 114.67(19) |
| O(15)-C(49)-C(41) | 110.73(16) | O(25)-C(49)-C(23) | 108.43(15) | O(15)-C(49)-C(23) | 119.28(17) |
| C(41)-C(49)-C(23) | 88.87(14) | C(42)-C(50)-C(29) | 89.97(14) | C(42)-C(50)-H(50A) | 118.2 |
| C(29)-C(50)-H(50A) | 109.4 | C(42)-C(50)-H(50B) | 118.3 | C(29)-C(50)-H(50B) | 109.3 |
| H(50 ^a)-C(50)-H(50B) | 109.5 | O(12)-C(51)-O(17) | 112.98(15) | O(12)-C(51)-C(40) | 114.73(17) |
| O(17)-C(51)-C(40) | 110.05(16) | O(12)-C(51)-C(18) | 108.34(14) | O(17)-C(51)-C(18) | 119.71(16) |
| C(40)-C(51)-C(18) | 89.07(14) | O(17)-C(52)-C(63) | 109.1(2) | O(17)-C(52)-H(52A) | 109.2 |
| C(63)-C(52)-H(52A) | 111.6 | O(17)-C(52)-H(52B) | 108.7 | C(63)-C(52)-H(52B) | 108.8 |
| H(52 ^a)-C(52)-H(52B) | 109.4 | C(61B)-C(53)-O(15) | 106.5(9) | C(61B)-C(53)-C(61A) | 5.8(17) |
| O(15)-C(53)-C(61A) | 110.2(6) | C(61B)-C(53)-H(53A) | 111.7 | O(15)-C(53)-H(53A) | 109.1 |
| C(61 ^a)-C(53)-H(53A) | 106.0 | C(61B)-C(53)-H(53B) | 110.9 | O(15)-C(53)-H(53B) | 109.1 |
| C(61 ^a)-C(53)-H(53B) | 112.9 | H(53A)-C(53)-H(53B) | 109.5 | C(47)-C(54)-H(54A) | 109.7 |
| C(47)-C(54)-H(54B) | 109.7 | H(54A)-C(54)-H(54B) | 109.5 | C(47)-C(54)-H(54C) | 109.0 |
| H(54 ^a)-C(54)-H(54C) | 109.5 | H(54B)-C(54)-H(54C) | 109.5 | C(58)-C(55)-H(55A) | 110.1 |
| C(58)-C(55)-H(55B) | 109.2 | H(55A)-C(55)-H(55B) | 109.5 | C(58)-C(55)-H(55C) | 109.2 |
| H(55 ^a)-C(55)-H(55C) | 109.5 | H(55B)-C(55)-H(55C) | 109.5 | C(66D)-C(56)-O(3) | 112.4(6) |
| C(66D)-C(56)-C(66C) | 20.0(10) | O(3)-C(56)-C(66C) | 103.7(6) | C(66D)-C(56)-H(56A) | 116.4 |
| O(3)-C(56)-H(56 ^a) | 109.3 | C(66C)-C(56)-H(56A) | 105.3 | C(66D)-C(56)-H(56B) | 100.1 |
| O(3)-C(56)-H(56B) | 108.5 | C(66C)-C(56)-H(56B) | 120.1 | H(56A)-C(56)-H(56B) | 109.5 |

| | | | | | |
|---------------------|----------|----------------------|-------|----------------------|-------|
| O(5)-C(57)-C(65) | 109.1(2) | O(5)-C(57)-H(57A) | 109.1 | C(65)-C(57)-H(57A) | 109.6 |
| O(5)-C(57)-H(57B) | 109.3 | C(65)-C(57)-H(57B) | 110.2 | H(57)-C(57)-H(57B) | 109.5 |
| O(12)-C(58)-C(55) | 107.5(2) | O(12)-C(58)-H(58A) | 108.8 | C(55)-C(58)-H(58A) | 110.6 |
| O(12)-C(58)-H(58B) | 109.2 | C(55)-C(58)-H(58B) | 111.2 | H(58)-C(58)-H(58B) | 109.5 |
| C(57)-C(65)-H(65A) | 109.9 | C(57)-C(65)-H(65B) | 109.3 | H(65)-C(65)-H(65B) | 109.5 |
| C(57)-C(65)-H(65C) | 109.1 | H(65A)-C(65)-H(65C) | 109.5 | H(65B)-C(65)-H(65C) | 109.5 |
| C(64)-C(60)-O(25) | 110.1(2) | C(64)-C(60)-H(60A) | 108.8 | O(25)-C(60)-H(60A) | 109.2 |
| C(64)-C(60)-H(60B) | 109.8 | O(25)-C(60)-H(60B) | 109.5 | H(60)-C(60)-H(60B) | 109.5 |
| C(53)-C(61A)-H(61A) | 109.5 | C(53)-C(61A)-H(61B) | 109.5 | C(53)-C(61A)-H(61C) | 109.5 |
| C(53)-C(61B)-H(61D) | 109.5 | C(53)-C(61B)-H(61E) | 109.5 | H(61D)-C(61B)-H(61E) | 109.5 |
| C(53)-C(61B)-H(61F) | 109.5 | H(61D)-C(61B)-H(61F) | 109.5 | H(61E)-C(61B)-H(61F) | 109.5 |
| C(56)-C(66C)-H(66A) | 109.5 | C(56)-C(66C)-H(66B) | 109.5 | C(56)-C(66C)-H(66C) | 109.5 |
| C(56)-C(66D)-H(66D) | 109.5 | C(56)-C(66D)-H(66E) | 109.5 | C(56)-C(66D)-H(66F) | 109.5 |
| C(52)-C(63)-H(63A) | 109.6 | C(52)-C(63)-H(63B) | 109.2 | H(63A)-C(63)-H(63B) | 109.5 |
| C(52)-C(63)-H(63C) | 109.6 | H(63A)-C(63)-H(63C) | 109.5 | H(63B)-C(63)-H(63C) | 109.5 |
| C(60)-C(64)-H(64A) | 110.1 | C(60)-C(64)-H(64B) | 109.3 | H(64A)-C(64)-H(64B) | 109.5 |
| C(60)-C(64)-H(64C) | 109.0 | H(64A)-C(64)-H(64C) | 109.5 | H(64B)-C(64)-H(64C) | 109.5 |

4-Análisis de la estructura molecular y cristalina de N-(1-Hidroximetil-2-oxociclobutil)acetamida (8).



Datos del cristal

| | |
|--|---|
| Fórmula | C ₇ H ₁₁ NO ₃ |
| Peso molecular | 157.17 |
| Aspecto del cristal | Transparente, incoloro |
| Simetría | Triclinico, P -1 |
| Dimensiones de la celdilla unidad (Å, °) | a = 5.77720 (10), α = 105.32 (11) b = 7.6515 (2), β = 101.12 (11) c = 9.4633 (3), γ = 97.83 (2) |

| | |
|---|------------|
| Volumen de la celdilla unidad (Å ³) | 388.04 (2) |
| Z | 2 |
| Densidad calculada (g·cm ⁻³) | 1.345 |
| Coefficiente de absorción (mm ⁻¹) | 0.105 |
| F(000) | 168 |

Datos experimentales

| | |
|------------------------|--|
| Radiación | Mo-K _α (λ = 0.71073 Å) |
| Tipo y rango de medida | ω/2θ (2.30 ≤ 2θ ≤ 27.89) |
| Temperatura (K) | 173 (2) |
| Intervalos de h, k, l | -7 ≤ h ≤ 5, -10 ≤ k ≤ 10 -12 ≤ l ≤ 12 |

| | |
|------------------------|-------|
| Número de reflexiones: | |
| medidas | 5258 |
| únicas | 1811 |
| Finalización hasta | |
| θ = 27.89 | 97.4% |

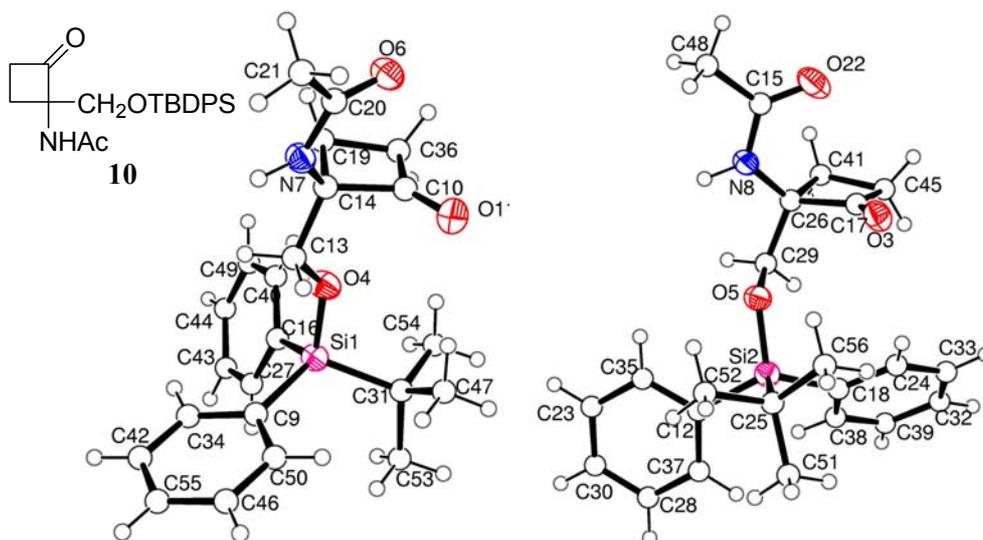
Solución y refin

| | |
|--|---|
| Refino | Mínimos cuadrados de F ² Sobre la matriz completa |
| Número de reflexiones empleadas | 1811 |
| Restricciones | 0 |
| Número de parámetros refinados | 101 |
| Goodness-of-Fit (datos observados) | 1.033 |
| Índices R finales [I > 2σ(I)] | R ₁ = 0.0445, ωR ₂ = 0.1328 |
| Índices R (todos los datos) | R ₁ = 0.0470, ωR ₂ = 0.1354 |
| Diferencia mayor entre picos y pozos (e ⁻ Å ⁻³) | 0.434 y -0.263 |

Longitud de enlaces (Å) y ángulos (°)

| | | | |
|----------------------------------|------------|--------------------------------|------------|
| O(1)-C(6) | 1.2391(15) | N(2)-C(6) | 1.3351(16) |
| N(2)-C(7) | 1.4424(14) | N(2)-H(2) | 0.8375 |
| C(3)-O(5) | 1.1889(16) | C(3)-C(10) | 1.5182(17) |
| C(3)-C(7) | 1.5451(16) | O(4)-C(9) | 1.4088(15) |
| O(4)-H(4) | 0.8200 | C(6)-C(11) | 1.5041(16) |
| C(7)-C(9) | 1.5265(16) | C(7)-C(8) | 1.5648(18) |
| C(8)-C(10) | 1.545(2) | C(8)-H(8A) | 0.9600 |
| C(8)-H(8B) | 0.9601 | C(9)-H(9A) | 0.9599 |
| C(9)-H(9B) | 0.9600 | C(10)-H(10A) | 0.9601 |
| C(10)-H(10B) | 0.9599 | C(11)-H(11A) | 0.9601 |
| C(11)-H(11B) | 0.9599 | C(11)-H(11C) | 0.9600 |
| | | C(6)-N(2)-C(7) | 122.10(10) |
| C(6)-N(2)-H(2) | 118.5 | C(7)-N(2)-H(2) | 119.2 |
| O(5)-C(3)-C(10) | 134.90(12) | O(5)-C(3)-C(7) | 132.53(11) |
| C(10)-C(3)-C(7) | 92.55(10) | C(9)-O(4)-H(4) | 109.5 |
| O(1)-C(6)-N(2) | 121.20(11) | O(1)-C(6)-C(11) | 122.67(11) |
| N(2)-C(6)-C(11) | 116.13(11) | N(2)-C(7)-C(9) | 108.19(10) |
| N(2)-C(7)-C(3) | 116.58(10) | C(9)-C(7)-C(3) | 110.97(10) |
| N(2)-C(7)-C(8) | 118.43(10) | C(9)-C(7)-C(8) | 114.50(10) |
| C(3)-C(7)-C(8) | 86.97(9) | C(10)-C(8)-C(7) | 90.77(10) |
| C(10)-C(8)-H(8A) | 117.7 | C(7)-C(8)-H(8A) | 109.4 |
| C(10)-C(8)-H(8B) | 117.9 | C(7)-C(8)-H(8B) | 109.6 |
| H(8A)-C(8)-H(8B) | 109.5 | O(4)-C(9)-C(7) | 108.08(10) |
| O(4)-C(9)-H(9A) | 110.1 | C(7)-C(9)-H(9A) | 109.5 |
| O(4)-C(9)-H(9B) | 110.3 | C(7)-C(9)-H(9B) | 109.4 |
| H(9A)-C(9)-H(9B) | 109.5 | C(3)-C(10)-C(8) | 88.63(9) |
| C(3)-C(10)-H(10A) | 109.4 | C(8)-C(10)-H(10 ^a) | 118.5 |
| C(3)-C(10)-H(10B) | 109.6 | C(8)-C(10)-H(10B) | 118.8 |
| H(10 ^a)-C(10)-H(10B) | 109.5 | C(6)-C(11)-H(11 ^a) | 109.5 |
| C(6)-C(11)-H(11B) | 109.6 | H(11A)-C(11)-H(11B) | 109.5 |
| C(6)-C(11)-H(11C) | 109.3 | H(11A)-C(11)-H(11C) | 109.5 |
| H(11B)-C(11)-H(11C) | 109.5 | | |

5-Análisis de la estructura molecular y cristalina de *N*-[1-(*terc*-Butildifenilsililoximetil)-2-oxociclobutil]acetamida (10).



Datos del cristal

| | |
|--|--|
| Fórmula | C ₂₃ H ₂₉ NO ₅ Si |
| Peso molecular | 395.56 |
| Aspecto del cristal | Transparente, incoloro |
| Simetría | Monoclínico, P 21/c |
| Dimensiones de la celdilla unidad (Å, °) | a = 13.65957 (2) b = 30.7521 (6) c = 10.3623 (2) α = γ = 90.00, β = 95.06 |

| | |
|---|--------------|
| Volumen de la celdilla unidad (Å ³) | 4347.32 (14) |
| Z | 8 |
| Densidad calculada (g·cm ⁻³) | 1.209 |
| Coefficiente de absorción (mm ⁻¹) | 0.131 |
| F(000) | 1696 |

Datos experimentales

| | |
|------------------------|-----------------------------------|
| Radiación | Mo-K _α (λ = 0.71073 Å) |
| Tipo y rango de medida | ω/2θ (1.73 ≤ 2θ ≤ 21.02) |
| Temperatura (K) | 173 (2) |

| | |
|-----------------------|--|
| Intervalos de h, k, l | -17 ≤ h ≤ 13, -38 ≤ k ≤ 40 -13 ≤ l ≤ 13 |
|-----------------------|--|

| | |
|------------------------------|-------|
| Número de reflexiones: | |
| medidas | 32609 |
| únicas | 10317 |
| Finalización hasta θ = 27.91 | 99.2% |

Solución y refin

| | |
|--------|---|
| Refino | Mínimos cuadrados de F ² Sobre la matriz completa |
|--------|---|

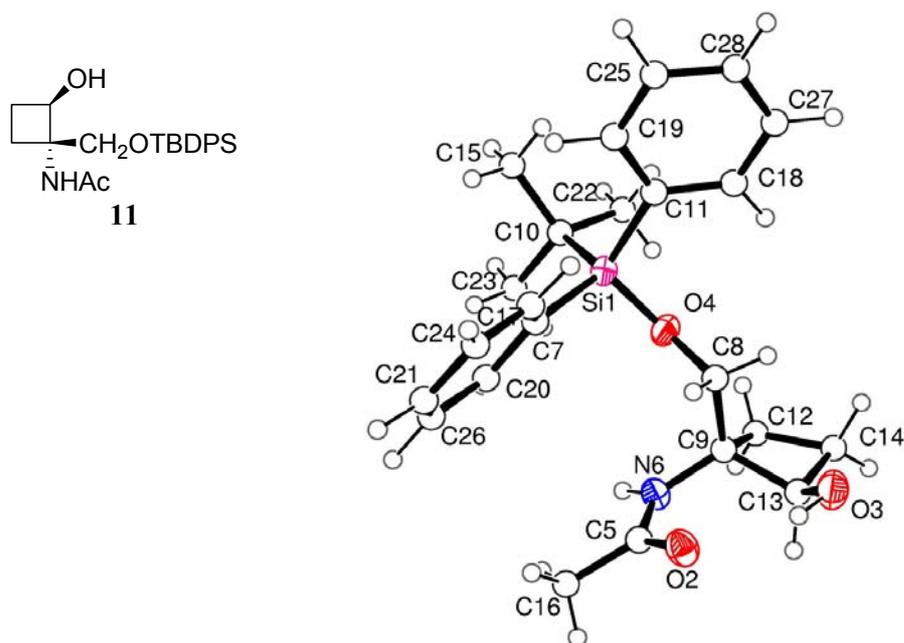
| | |
|--|---|
| Número de reflexiones | |
| Empleadas | 10317 |
| Restricciones | 0 |
| Número de Parámetros refinados | 505 |
| Goodness-of-Fit (datos observados) | 1.027 |
| Índices R finales [I > 2σ(I)] | R ₁ = 0.0591, ωR ₂ = 0.1356 |
| Índices R (todos los datos) | R ₁ = 0.1157, ωR ₂ = 0.1631 |
| Diferencia mayor entre picos y pozos (e ⁻ Å ⁻³) | 0.396 y -0.452 |

Longitud de enlaces (Å) y ángulos (°)

| | | | | | |
|---------------------|------------|--------------------|------------|---------------------|------------|
| Si(1)-O(4) | 1.6430(18) | Si(1)-C(9) | 1.873(3) | Si(1)-C(16) | 1.874(2) |
| Si(1)-C(31) | 1.889(3) | Si(2)-O(5) | 1.6484(17) | Si(2)-C(12) | 1.870(3) |
| Si(2)-C(18) | 1.880(3) | Si(2)-C(25) | 1.884(3) | O(3)-C(17) | 1.200(3) |
| O(4)-C(13) | 1.413(3) | O(5)-C(29) | 1.429(3) | O(6)-C(20) | 1.231(3) |
| N(7)-C(20) | 1.352(3) | N(7)-C(14) | 1.446(3) | N(7)-H(7) | 0.9599 |
| N(8)-C(15) | 1.351(3) | N(8)-C(26) | 1.440(3) | N(8)-H(8) | 0.9599 |
| C(9)-C(34) | 1.396(3) | C(9)-C(50) | 1.398(3) | C(10)-O(11) | 1.191(3) |
| C(10)-C(36) | 1.517(4) | C(10)-C(14) | 1.545(3) | C(12)-C(35) | 1.401(3) |
| C(12)-C(37) | 1.405(3) | C(13)-C(14) | 1.519(3) | C(13)-H(13A) | 0.9600 |
| C(13)-H(13B) | 0.9599 | C(14)-C(19) | 1.567(3) | C(15)-O(22) | 1.227(3) |
| C(15)-C(48) | 1.496(4) | C(16)-C(27) | 1.389(3) | C(16)-C(40) | 1.401(3) |
| C(17)-C(45) | 1.523(4) | C(17)-C(26) | 1.529(3) | C(18)-C(38) | 1.398(3) |
| C(18)-C(24) | 1.406(3) | C(19)-C(36) | 1.539(4) | C(19)-H(19A) | 0.9598 |
| C(19)-H(19B) | 0.9599 | C(20)-C(21) | 1.497(3) | C(21)-H(21A) | 0.9601 |
| C(21)-H(21B) | 0.9602 | C(21)-H(21C) | 0.9600 | C(23)-C(30) | 1.376(4) |
| C(23)-C(35) | 1.386(4) | C(23)-H(23) | 0.9599 | C(24)-C(33) | 1.382(4) |
| C(24)-H(24) | 0.9598 | C(25)-C(51) | 1.525(4) | C(25)-C(56) | 1.531(4) |
| C(25)-C(52) | 1.533(4) | C(26)-C(29) | 1.513(3) | C(26)-C(41) | 1.574(3) |
| C(27)-C(43) | 1.397(3) | C(27)-H(27) | 0.9601 | C(28)-C(37) | 1.379(4) |
| C(28)-C(30) | 1.376(4) | C(28)-H(28) | 0.9598 | C(29)-H(29A) | 0.9602 |
| C(29)-H(29B) | 0.9599 | C(30)-H(30) | 0.9599 | C(31)-C(53) | 1.532(4) |
| C(31)-C(43) | 1.535(4) | C(31)-C(47) | 1.539(4) | C(32)-C(33) | 1.375(4) |
| C(32)-C(39) | 1.378(4) | C(32)-H(32) | 0.9601 | C(33)-H(33) | 0.9600 |
| C(34)-C(42) | 1.382(4) | C(34)-H(34) | 0.9601 | C(35)-H(35) | 0.9600 |
| C(36)-H(36A) | 0.9600 | C(36)-H(36B) | 0.9599 | C(37)-H(37) | 0.9601 |
| C(38)-C(39) | 1.390(4) | C(38)-H(38) | 0.9599 | C(39)-H(39) | 0.9600 |
| C(40)-C(49) | 1.386(4) | C(40)-H(40) | 0.9598 | C(41)-C(45) | 1.535(4) |
| C(41)-H(41A) | 0.9599 | C(41)-H(41B) | 0.9604 | C(42)-C(55) | 1.373(4) |
| C(42)-H(42) | 0.9599 | C(43)-C(44) | 1.369(4) | C(43)-H(43) | 0.9600 |
| C(44)-C(49) | 1.377(4) | C(44)-H(44) | 0.9598 | C(45)-H(45A) | 0.9601 |
| C(45)-H(45B) | 0.9599 | C(46)-C(55) | 1.376(4) | C(46)-C(50) | 1.387(4) |
| C(46)-H(46) | 0.9602 | C(47)-H(47A) | 0.9600 | C(47)-H(47B) | 0.9599 |
| C(47)-H(47C) | 0.9600 | C(48)-H(48A) | 0.9600 | C(48)-H(48B) | 0.9599 |
| C(48)-H(48C) | 0.9600 | C(49)-H(49) | 0.9600 | C(50)-H(50) | 0.9600 |
| C(51)-H(51A) | 0.9601 | C(51)-H(51B) | 0.9596 | C(51)-H(51C) | 0.9600 |
| C(52)-H(52A) | 0.9600 | C(52)-H(52B) | 0.9601 | C(52)-H(52C) | 0.9598 |
| C(53)-H(53A) | 0.9599 | C(53)-H(53B) | 0.9599 | C(53)-H(53C) | 0.9601 |
| C(54)-H(54A) | 0.9598 | C(54)-H(54B) | 0.9599 | C(54)-H(54C) | 0.9600 |
| C(55)-H(55) | 0.9602 | C(56)-H(56A) | 0.9599 | C(56)-H(56B) | 0.9600 |
| C(56)-H(56C) | 0.9600 | | | | |
| O(4)-Si(1)-C(16) | 105.28(10) | C(9)-Si(1)-C(16) | 108.46(11) | O(4)-Si(1)-C(9) | 111.62(10) |
| C(9)-Si(1)-C(31) | 114.96(11) | C(16)-Si(1)-C(31) | 110.97(11) | O(4)-Si(1)-C(31) | 105.12(11) |
| O(5)-Si(2)-C(18) | 106.97(10) | C(12)-Si(2)-C(18) | 110.90(11) | O(5)-Si(2)-C(12) | 109.59(10) |
| C(12)-Si(2)-C(25) | 108.42(11) | C(18)-Si(2)-C(25) | 114.26(11) | O(5)-Si(2)-C(25) | 106.54(10) |
| C(29)-O(5)-Si(2) | 120.76(15) | C(20)-N(7)-C(14) | 121.2(2) | C(13)-O(4)-Si(1) | 130.12(15) |
| C(14)-N(7)-H(7) | 119.9 | C(15)-N(8)-C(26) | 121.3(2) | C(20)-N(7)-H(7) | 118.9 |
| C(26)-N(8)-H(8) | 118.7 | C(34)-C(9)-C(50) | 116.0(2) | C(15)-N(8)-H(8) | 120.0 |
| C(50)-C(9)-Si(1) | 124.1(2) | O(11)-C(10)-C(14) | 134.6(3) | C(34)-C(9)-Si(1) | 119.90(18) |
| C(36)-C(10)-C(14) | 92.6(2) | C(35)-C(12)-C(37) | 117.0(2) | O(11)-C(10)-C(14) | 132.5(2) |
| C(37)-C(12)-Si(2) | 122.1(2) | O(4)-C(13)-C(14) | 108.04(19) | C(35)-C(12)-Si(2) | 120.69(19) |
| C(14)-C(13)-H(13A) | 110.6 | O(4)-C(13)-H(13B) | 108.9 | O(4)-C(13)-H(13A) | 109.5 |
| H(13A)-C(13)-H(13B) | 109.5 | N(7)-C(14)-C(13) | 108.38(19) | C(14)-C(13)-H(13B) | 110.3 |
| C(13)-C(14)-C(10) | 111.2(2) | N(7)-C(14)-C(19) | 117.9(2) | N(7)-C(14)-C(10) | 116.5(2) |
| C(10)-C(14)-C(19) | 86.93(18) | O(22)-C(15)-N(8) | 120.7(3) | C(13)-C(14)-C(19) | 114.7(2) |
| N(8)-C(15)-C(48) | 116.3(2) | C(27)-C(16)-C(40) | 117.0(2) | O(22)-C(15)-C(48) | 123.0(3) |
| C(40)-C(16)-Si(1) | 119.84(19) | O(3)-C(17)-C(45) | 134.8(2) | C(27)-C(16)-Si(1) | 123.11(18) |
| C(45)-C(17)-C(26) | 92.55(19) | C(38)-C(18)-C(24) | 116.2(2) | O(3)-C(17)-C(26) | 132.7(2) |
| C(24)-C(18)-Si(2) | 120.5(2) | C(36)-C(19)-C(14) | 90.90(19) | C(38)-C(18)-Si(2) | 123.04(19) |
| C(14)-C(19)-H(19A) | 109.4 | C(36)-C(19)-H(19B) | 117.8 | C(36)-C(19)-H(19A) | 118.5 |
| H(19A)-C(19)-H(19B) | 109.5 | O(6)-C(20)-N(7) | 120.9(2) | C(14)-C(19)-H(19B) | 108.6 |
| N(7)-C(20)-C(21) | 115.8(2) | C(20)-C(21)-H(21A) | 109.5 | O(6)-C(20)-C(21) | 123.3(2) |
| H(21A)-C(21)-H(21B) | 109.5 | C(20)-C(21)-H(21C) | 109.2 | C(20)-C(21)-H(21B) | 109.8 |
| | | | | H(21A)-C(21)-H(21C) | 109.5 |

| | | | | | |
|---------------------|------------|--------------------|------------|---------------------|------------|
| H(21B)-C(21)-H(21C) | 109.5 | C(30)-C(23)-C(35) | 120.4(3) | C(30)-C(23)-H(23) | 120.1 |
| C(35)-C(23)-H(23) | 119.5 | C(33)-C(24)-C(18) | 121.7(3) | C(33)-C(24)-H(24) | 118.7 |
| C(18)-C(24)-H(24) | 119.6 | C(51)-C(25)-C(56) | 109.3(2) | C(51)-C(25)-C(52) | 108.1(2) |
| C(56)-C(25)-C(52) | 108.4(2) | C(51)-C(25)-Si(2) | 110.06(19) | C(56)-C(25)-Si(2) | 112.34(18) |
| C(52)-C(25)-Si(2) | 108.50(18) | N(8)-C(26)-C(29) | 111.3(2) | N(8)-C(26)-C(17) | 117.3(2) |
| C(29)-C(26)-C(17) | 110.4(2) | N(8)-C(26)-C(41) | 118.5(2) | C(29)-C(26)-C(41) | 110.1(2) |
| C(17)-C(26)-C(41) | 87.02(18) | C(16)-C(27)-C(43) | 121.5(2) | C(16)-C(27)-H(27) | 120.1 |
| C(43)-C(27)-H(27) | 118.5 | C(37)-C(28)-C(30) | 119.7(3) | C(37)-C(28)-H(28) | 120.7 |
| C(30)-C(28)-H(28) | 119.6 | O(5)-C(29)-C(26) | 110.22(19) | O(5)-C(29)-H(29A) | 109.0 |
| C(26)-C(29)-H(29A) | 109.6 | O(5)-C(29)-H(29B) | 109.1 | C(26)-C(29)-H(29B) | 109.4 |
| H(29A)-C(29)-H(29B) | 109.5 | C(23)-C(30)-C(28) | 120.1(3) | C(23)-C(30)-H(30) | 119.9 |
| C(28)-C(30)-H(30) | 120.0 | C(53)-C(31)-C(47) | 108.8(2) | C(53)-C(31)-C(47) | 109.9(2) |
| C(54)-C(31)-C(47) | 107.8(2) | C(53)-C(31)-Si(1) | 111.35(19) | C(54)-C(31)-Si(1) | 106.97(18) |
| C(47)-C(31)-Si(1) | 111.99(19) | C(33)-C(32)-C(39) | 119.9(3) | C(33)-C(32)-H(32) | 120.3 |
| C(39)-C(32)-H(32) | 119.8 | C(32)-C(33)-C(24) | 120.4(3) | C(32)-C(33)-H(33) | 119.8 |
| C(24)-C(33)-H(33) | 119.8 | C(42)-C(34)-C(9) | 122.4(2) | C(42)-C(34)-H(34) | 118.3 |
| C(9)-C(34)-H(34) | 119.4 | C(23)-C(35)-C(12) | 120.8(3) | C(23)-C(35)-H(35) | 119.9 |
| C(12)-C(35)-H(35) | 119.3 | C(10)-C(36)-C(19) | 88.93(19) | C(10)-C(36)-H(36A) | 109.2 |
| C(19)-C(36)-H(36A) | 119.0 | C(10)-C(36)-H(36B) | 109.2 | C(19)-C(36)-H(36B) | 118.4 |
| H(36A)-C(36)-H(36B) | 109.5 | C(28)-C(37)-C(12) | 121.8(3) | C(28)-C(37)-H(37) | 118.6 |
| C(12)-C(37)-H(37) | 119.6 | C(39)-C(38)-C(18) | 122.2(3) | C(39)-C(38)-H(38) | 118.1 |
| C(18)-C(38)-H(38) | 119.6 | C(32)-C(39)-C(38) | 119.6(3) | C(32)-C(39)-H(39) | 119.7 |
| C(38)-C(39)-H(39) | 120.7 | C(49)-C(40)-C(16) | 121.6(3) | C(49)-C(40)-H(40) | 118.7 |
| C(16)-C(40)-H(40) | 119.6 | C(45)-C(41)-C(26) | 90.33(19) | C(45)-C(41)-H(41A) | 118.4 |
| C(26)-C(41)-H(41A) | 109.2 | C(45)-C(41)-H(41B) | 118.3 | C(26)-C(41)-H(41B) | 108.8 |
| H(41A)-C(41)-H(41B) | 109.5 | C(55)-C(42)-C(34) | 120.3(3) | C(55)-C(42)-H(42) | 120.2 |
| C(34)-C(42)-H(42) | 119.5 | C(44)-C(43)-C(27) | 119.9(3) | C(44)-C(43)-H(43) | 120.9 |
| C(27)-C(43)-H(43) | 119.2 | C(43)-C(44)-C(49) | 120.3(3) | C(43)-C(44)-H(44) | 120.2 |
| C(49)-C(44)-H(44) | 119.5 | C(17)-C(45)-C(41) | 88.7(2) | C(17)-C(45)-H(45A) | 108.9 |
| C(41)-C(45)-H(45A) | 119.0 | C(17)-C(45)-H(45B) | 109.1 | C(41)-C(45)-H(45B) | 118.9 |
| H(45A)-C(45)-H(45B) | 109.5 | C(55)-C(46)-C(50) | 120.7(3) | C(55)-C(46)-H(46) | 119.2 |
| C(50)-C(46)-H(46) | 120.1 | C(31)-C(47)-H(47A) | 109.9 | C(31)-C(47)-H(47B) | 109.5 |
| H(47A)-C(47)-H(47B) | 109.5 | C(31)-C(47)-H(47C) | 108.9 | H(47A)-C(47)-H(47C) | 109.5 |
| H(47B)-C(47)-H(47C) | 109.5 | C(15)-C(48)-H(48A) | 109.5 | C(15)-C(48)-H(48B) | 109.8 |
| H(48A)-C(48)-H(48B) | 109.5 | C(15)-C(48)-H(48C) | 109.1 | H(48A)-C(48)-H(48C) | 109.5 |
| H(48B)-C(48)-H(48C) | 109.5 | C(44)-C(49)-C(40) | 119.7(3) | C(44)-C(49)-H(49) | 120.2 |
| C(40)-C(49)-H(49) | 120.0 | C(46)-C(50)-C(9) | 121.6(3) | C(46)-C(50)-H(50) | 118.9 |
| C(9)-C(50)-H(50) | 119.4 | C(25)-C(51)-H(51A) | 109.5 | C(25)-C(51)-H(51B) | 109.5 |
| H(51A)-C(51)-H(51B) | 109.5 | C(25)-C(51)-H(51C) | 109.4 | H(51A)-C(51)-H(51C) | 109.5 |
| H(51B)-C(51)-H(51C) | 109.5 | C(25)-C(52)-H(52A) | 109.4 | C(25)-C(52)-H(52B) | 109.2 |
| H(52A)-C(52)-H(52B) | 109.5 | C(25)-C(52)-H(52C) | 109.8 | H(52A)-C(52)-H(52C) | 109.5 |
| H(52B)-C(52)-H(52C) | 109.5 | C(31)-C(53)-H(53A) | 109.6 | C(31)-C(53)-H(53B) | 109.9 |
| H(53A)-C(53)-H(53B) | 109.5 | C(31)-C(53)-H(53C) | 109.0 | H(53A)-C(53)-H(53C) | 109.5 |
| H(53B)-C(53)-H(53C) | 109.5 | C(31)-C(54)-H(54A) | 109.8 | C(31)-C(54)-H(54B) | 109.0 |
| H(54A)-C(54)-H(54B) | 109.5 | C(31)-C(54)-H(54C) | 109.6 | H(54A)-C(54)-H(54C) | 109.5 |
| H(54B)-C(54)-H(54C) | 109.5 | C(42)-C(55)-C(46) | 119.0(3) | C(42)-C(55)-H(55) | 120.7 |
| C(46)-C(55)-H(55) | 120.3 | C(25)-C(56)-H(56A) | 109.6 | C(25)-C(56)-H(56B) | 109.4 |
| H(56A)-C(56)-H(56B) | 109.5 | C(25)-C(56)-H(56C) | 109.4 | H(56A)-C(56)-H(56C) | 109.5 |
| H(56B)-C(56)-H(56C) | 109.5 | | | | |

6-Análisis de la estructura molecular y cristalina de *N*-[(1*S,2*R**)-1-(*tert*-Butildifenilsililoximetil)-2-hidroxiciclobutil]acetamida (11)**

**Datos del cristal**

| | |
|--|---|
| Fórmula | C ₂₃ H ₃₁ NO ₃ Si |
| Peso molecular | 397.58 |
| Aspecto del cristal | Transparente, incoloro |
| Simetría | Monoclínico, P 21/c |
| Dimensiones de la celdilla unidad (Å, °) | a = 15.8810 (3) b = 8.8310 (2) c = 18.6380 (4) α = γ = 90.00, β = 121.09 (9) |

| | |
|---|-------------|
| Volumen de la celdilla unidad (Å ³) | 2238.44 (8) |
| Z | 4 |
| Densidad calculada (g·cm ⁻³) | 1.180 |
| Coefficiente de absorción (mm ⁻¹) | 0.127 |
| F(000) | 856 |

Datos experimentales

| | |
|------------------------|-----------------------------------|
| Radiación | Mo-K _α (λ = 0.71073 Å) |
| Tipo y rango de medida | ω/2θ (1.28 ≤ 2θ ≤ 27.92) |
| Temperatura (K) | 173 (2) |

| | |
|-----------------------|--|
| Intervalos de h, k, l | -20 ≤ h ≤ 20, -11 ≤ k ≤ 11 -24 ≤ l ≤ 18 |
|-----------------------|--|

| | |
|------------------------------|------------------------------|
| Número de reflexiones: | medidas 16905 únicas 5311 |
| Finalización hasta θ = 27.92 | 99.0% |

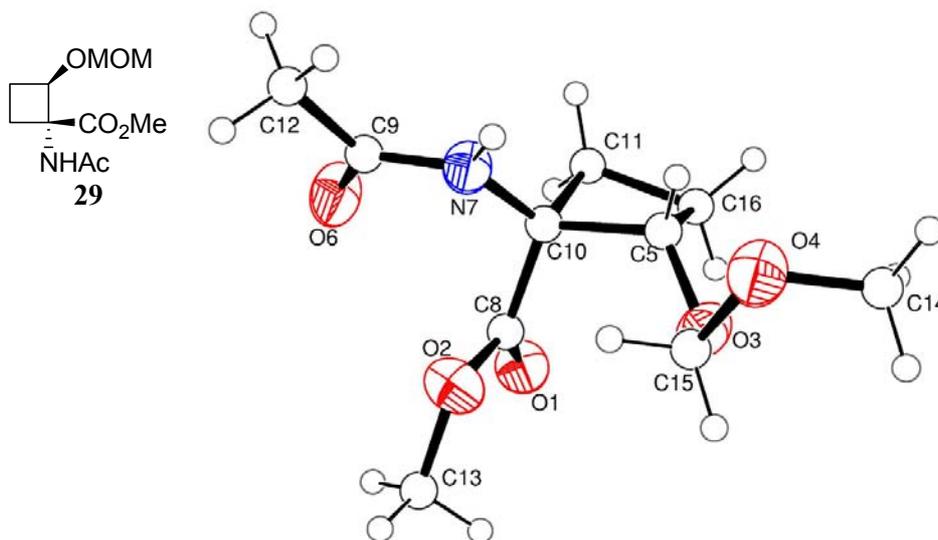
Solución y refinó

| | |
|--|--|
| Refino | Mínimos cuadrados de F ² sobre la matriz completa |
| Número de reflexiones empleadas | 5311 |
| Restricciones | 0 |
| Número de parámetros refinados | 253 |
| Goodness-of-Fit (datos observados) | 1.046 |
| Índices R finales [I > 2σ(I)] | R ₁ = 0.0501, ωR ₂ = 0.1314 |
| Índices R (todos los datos) | R ₁ = 0.0682, ωR ₂ = 0.1440 |
| Diferencia mayor entre picos y pozos (e ⁻ Å ⁻³) | 0.642 y -0.334 |

Longitud de enlaces (Å) y ángulos (°)

| | | | | | |
|--------------------------------|------------|--------------------|------------|---------------------|------------|
| Si(1)-O(4) | 1.6436(13) | Si(1)-C(11) | 1.877(2) | Si(1)-C(7) | 1.8797(19) |
| Si(1)-C(10) | 1.888(2) | O(2)-C(5) | 1.246(2) | O(3)-C(13) | 1.400(2) |
| O(3)-H(3) | 0.9810 | O(4)-C(8) | 1.428(2) | C(5)-N(6) | 1.333(2) |
| C(5)-C(16) | 1.500(3) | N(6)-C(9) | 1.458(2) | N(6)-H(6) | 0.9599 |
| C(7)-C(17) | 1.395(3) | C(7)-C(20) | 1.403(3) | C(8)-C(9) | 1.524(2) |
| C(8)-H(8A) | 1.0780 | C(8)-H(8B) | 1.0054 | C(9)-C(13) | 1.544(2) |
| C(9)-C(12) | 1.549(2) | C(10)-C(23) | 1.533(3) | C(10)-C(15) | 1.536(3) |
| C(10)-C(22) | 1.536(3) | C(11)-C(18) | 1.395(3) | C(11)-C(19) | 1.402(3) |
| C(12)-C(14) | 1.548(3) | C(12)-H(12A) | 0.9600 | C(12)-H(12B) | 0.9600 |
| C(13)-C(14) | 1.527(3) | C(13)-H(13) | 1.0774 | C(14)-H(14A) | 1.0205 |
| C(14)-H(14B) | 1.0181 | C(15)-H(15A) | 0.9599 | C(15)-H(15B) | 0.9598 |
| C(15)-H(15C) | 0.9600 | C(16)-H(16A) | 0.9601 | C(16)-H(16B) | 0.9599 |
| C(16)-H(16C) | 0.9600 | C(17)-C(24) | 1.387(3) | C(17)-H(17) | 1.0278 |
| C(18)-C(27) | 1.391(3) | C(18)-H(18) | 1.0878 | C(19)-C(25) | 1.388(3) |
| C(19)-H(19) | 1.0300 | C(20)-C(26) | 1.389(3) | C(20)-H(20) | 1.0199 |
| C(21)-C(24) | 1.377(3) | C(21)-C(26) | 1.379(4) | C(21)-H(21) | 1.0234 |
| C(22)-H(22A) | 0.9601 | C(22)-H(22B) | 0.9600 | C(22)-H(22C) | 0.9600 |
| C(23)-H(23A) | 0.9601 | C(23)-H(23B) | 0.9600 | C(23)-H(23C) | 0.9600 |
| C(24)-H(24) | 1.0328 | C(25)-C(28) | 1.371(4) | C(25)-H(25) | 1.0752 |
| C(26)-H(26) | 1.0880 | C(27)-C(28) | 1.387(4) | C(27)-H(27) | 1.0214 |
| C(28)-H(28) | 1.0118 | | | O(4)-Si(1)-C(11) | 110.49(7) |
| O(4)-Si(1)-C(7) | 109.58(7) | C(11)-Si(1)-C(7) | 108.80(9) | O(4)-Si(1)-C(10) | 103.34(8) |
| C(11)-Si(1)-C(10) | 109.52(8) | C(7)-Si(1)-C(10) | 114.99(9) | C(13)-O(3)-H(3) | 109.4 |
| C(8)-O(4)-Si(1) | 125.95(12) | O(2)-C(5)-N(6) | 122.58(16) | O(2)-C(5)-C(16) | 120.43(16) |
| N(6)-C(5)-C(16) | 116.98(16) | C(5)-N(6)-C(9) | 121.19(15) | C(5)-N(6)-H(6) | 119.8 |
| C(9)-N(6)-H(6) | 119.0 | C(17)-C(7)-C(20) | 116.55(18) | C(17)-C(7)-Si(1) | 121.90(15) |
| C(20)-C(7)-Si(1) | 121.53(15) | O(4)-C(8)-C(9) | 108.42(14) | O(4)-C(8)-H(8A) | 111.8 |
| C(9)-C(8)-H(8A) | 108.8 | O(4)-C(8)-H(8B) | 112.6 | C(9)-C(8)-H(8B) | 107.6 |
| H(8)-C(8)-H(8B) | 107.5 | N(6)-C(9)-C(8) | 110.95(14) | N(6)-C(9)-C(13) | 115.51(14) |
| C(8)-C(9)-C(13) | 113.12(14) | N(6)-C(9)-C(12) | 116.88(14) | C(8)-C(9)-C(12) | 111.54(14) |
| C(13)-C(9)-C(12) | 86.99(13) | C(23)-C(10)-C(15) | 108.79(16) | C(23)-C(10)-C(22) | 108.72(19) |
| C(15)-C(10)-C(22) | 108.82(17) | C(23)-C(10)-Si(1) | 113.04(14) | C(15)-C(10)-Si(1) | 110.36(15) |
| C(22)-C(10)-Si(1) | 107.00(14) | C(18)-C(11)-C(19) | 117.22(19) | C(18)-C(11)-Si(1) | 119.98(15) |
| C(19)-C(11)-Si(1) | 122.77(15) | C(14)-C(12)-C(9) | 88.24(14) | C(14)-C(12)-H(12A) | 118.7 |
| C(9)-C(12)-H(12 ^a) | 109.3 | C(14)-C(12)-H(12B) | 119.1 | C(9)-C(12)-H(12B) | 109.4 |
| H(12A)-C(12)-H(12B) | 109.5 | O(3)-C(13)-C(14) | 117.66(16) | O(3)-C(13)-C(9) | 119.60(15) |
| C(14)-C(13)-C(9) | 89.22(13) | O(3)-C(13)-H(13) | 104.4 | C(14)-C(13)-H(13) | 112.9 |
| C(9)-C(13)-H(13) | 113.0 | C(13)-C(14)-C(12) | 87.61(13) | C(13)-C(14)-H(14A) | 112.9 |
| C(12)-C(14)-H(14A) | 114.6 | C(13)-C(14)-H(14B) | 125.7 | C(12)-C(14)-H(14B) | 114.9 |
| H(14A)-C(14)-H(14B) | 101.6 | C(10)-C(15)-H(15A) | 109.7 | C(10)-C(15)-H(15B) | 109.4 |
| H(15A)-C(15)-H(15B) | 109.5 | C(10)-C(15)-H(15C) | 109.3 | H(15A)-C(15)-H(15C) | 109.5 |
| H(15B)-C(15)-H(15C) | 109.5 | C(5)-C(16)-H(16A) | 109.9 | C(5)-C(16)-H(16B) | 109.3 |
| H(16A)-C(16)-H(16B) | 109.5 | C(5)-C(16)-H(16C) | 109.2 | H(16A)-C(16)-H(16C) | 109.5 |
| H(16B)-C(16)-H(16C) | 109.5 | C(24)-C(17)-C(7) | 122.0(2) | C(24)-C(17)-H(17) | 117.6 |
| C(7)-C(17)-H(17) | 120.3 | C(27)-C(18)-C(11) | 121.1(2) | C(27)-C(18)-H(18) | 116.8 |
| C(11)-C(18)-H(18) | 121.8 | C(25)-C(19)-C(11) | 121.7(2) | C(25)-C(19)-H(19) | 119.9 |
| C(11)-C(19)-H(19) | 118.3 | C(26)-C(20)-C(7) | 121.6(2) | C(26)-C(20)-H(20) | 117.3 |
| C(7)-C(20)-H(20) | 120.3 | C(24)-C(21)-C(26) | 119.8(2) | C(24)-C(21)-H(21) | 124.0 |
| C(26)-C(21)-H(21) | 116.1 | C(10)-C(22)-H(22A) | 110.0 | C(10)-C(22)-H(22B) | 109.5 |
| H(22A)-C(22)-H(22B) | 109.5 | C(10)-C(22)-H(22C) | 108.9 | H(22A)-C(22)-H(22C) | 109.5 |
| H(22B)-C(22)-H(22C) | 109.5 | C(10)-C(23)-H(23A) | 109.3 | C(10)-C(23)-H(23B) | 109.6 |
| H(23A)-C(23)-H(23B) | 109.5 | C(10)-C(23)-H(23C) | 109.5 | H(23A)-C(23)-H(23C) | 109.5 |
| H(23B)-C(23)-H(23C) | 109.5 | C(21)-C(24)-C(17) | 119.9(2) | C(21)-C(24)-H(24) | 118.6 |
| C(17)-C(24)-H(24) | 121.3 | C(28)-C(25)-C(19) | 119.9(2) | C(28)-C(25)-H(25) | 118.8 |
| C(19)-C(25)-H(25) | 121.3 | C(21)-C(26)-C(20) | 120.0(2) | C(21)-C(26)-H(26) | 118.0 |
| C(20)-C(26)-H(26) | 122.0 | C(28)-C(27)-C(18) | 120.2(2) | C(28)-C(27)-H(27) | 121.0 |
| C(18)-C(27)-H(27) | 118.8 | C(25)-C(28)-C(27) | 119.9(2) | C(25)-C(28)-H(28) | 119.8 |
| C(27)-C(28)-H(28) | 120.3 | | | | |

7-Análisis de la estructura molecular y cristalina de (1*R**,2*R**)-1-Acetamido-2-(metoximetoxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (29)



Datos del cristal

Fórmula C₁₀H₁₇NO₅
 Peso molecular 231.25
 Aspecto del cristal Transparente, incoloro
 Simetría Ortorrómbico, P n a 21
 Dimensiones de la celdilla unidad (Å, °)
 a = 9.3700 (4)
 b = 13.6508 (6)
 c = 9.4240 (4)
 α = β = γ = 90.00

Volumen de la celdilla unidad (Å³) 1205.40 (9)
 Z 4
 Densidad calculada (g·cm⁻³) 1.275
 Coeficiente de absorción (mm⁻¹) 0.102
 F(000) 496

Datos experimentales

Radiación Mo-K_α (λ = 0.71073 Å)
 Tipo y rango de medida ω/2θ (1.49 ≤ 2θ ≤ 27.89)
 Temperatura (K) 223 (2)

Intervalos de h, k, l -12 ≤ h ≤ 10, -14 ≤ k ≤ 17
 -12 ≤ l ≤ 10

Número de reflexiones:
 medidas 8798
 únicas 2706
 Finalización hasta θ = 27.89 99.1%

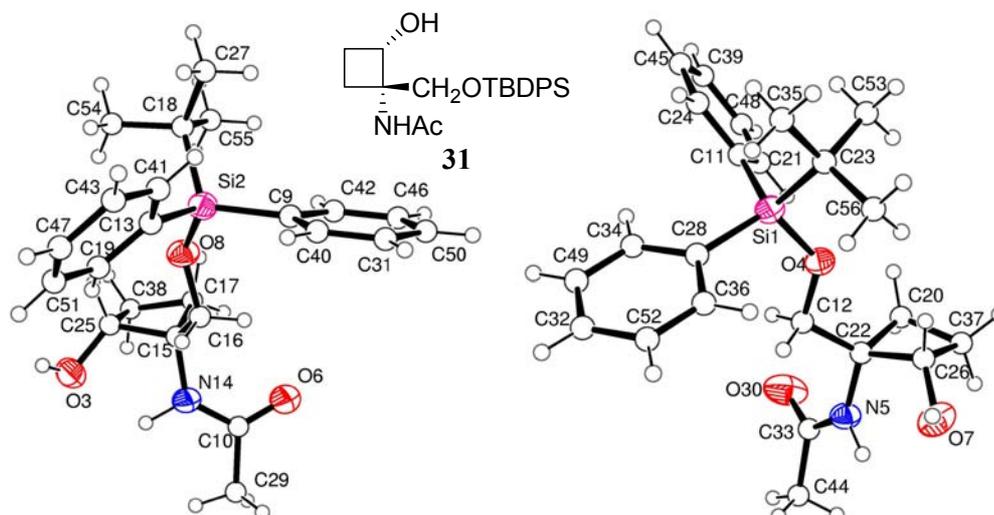
Solución y refinamiento

Refino Mínimos cuadrados de F² sobre la matriz completa
 Número de reflexiones empleadas 2706
 Restricciones 1
 Número de parámetros refinados 145
 Goodness-of-Fit (datos observados) 1.023
 Índices R finales [I > 2σ(I)] R₁ = 0.0582, ωR₂ = 0.1286
 Índices R (todos los datos) R₁ = 0.1118, ωR₂ = 0.1503
 Diferencia mayor entre picos y pozos (e·Å⁻³) 0.172 y -0.159

Longitud de enlaces (Å) y ángulos (°)

| | | | |
|---------------------|----------|---------------------------------|----------|
| O(1)-C(8) | 1.203(3) | O(2)-C(8) | 1.336(3) |
| O(2)-C(13) | 1.438(4) | O(3)-C(5) | 1.404(4) |
| O(3)-C(15) | 1.429(4) | O(4)-C(15) | 1.381(4) |
| O(4)-C(14) | 1.415(4) | C(5)-C(16) | 1.517(4) |
| C(5)-C(10) | 1.560(4) | C(5)-H(5) | 0.9599 |
| O(6)-C(9) | 1.232(3) | N(7)-C(9) | 1.337(4) |
| N(7)-C(10) | 1.452(4) | N(7)-H(7) | 0.9599 |
| C(8)-C(10) | 1.510(4) | C(9)-C(12) | 1.481(5) |
| C(10)-C(11) | 1.544(4) | C(11)-C(16) | 1.524(5) |
| C(11)-H(11A) | 0.9600 | C(11)-H(11B) | 0.9601 |
| C(12)-H(12A) | 0.9599 | C(12)-H(12B) | 0.9601 |
| C(12)-H(12C) | 0.9601 | C(13)-H(13A) | 0.9600 |
| C(13)-H(13B) | 0.9599 | C(13)-H(13C) | 0.9600 |
| C(14)-H(14A) | 0.9600 | C(14)-H(14B) | 0.9601 |
| C(14)-H(14C) | 0.9598 | C(15)-H(15A) | 0.9600 |
| C(15)-H(15B) | 0.9599 | C(16)-H(16A) | 0.9600 |
| C(16)-H(16B) | 0.9599 | | |
| C(8)-O(2)-C(13) | 114.7(2) | C(5)-O(3)-C(15) | 114.6(3) |
| C(15)-O(4)-C(14) | 113.3(3) | O(3)-C(5)-C(16) | 115.4(2) |
| O(3)-C(5)-C(10) | 119.2(2) | C(16)-C(5)-C(10) | 89.2(2) |
| O(3)-C(5)-H(5) | 104.9 | C(16)-C(5)-H(5) | 119.0 |
| C(10)-C(5)-H(5) | 109.1 | C(9)-N(7)-C(10) | 121.4(2) |
| C(9)-N(7)-H(7) | 119.9 | C(10)-N(7)-H(7) | 118.6 |
| O(1)-C(8)-O(2) | 123.2(3) | O(1)-C(8)-C(10) | 124.3(3) |
| O(2)-C(8)-C(10) | 112.4(2) | O(6)-C(9)-N(7) | 120.6(3) |
| O(6)-C(9)-C(12) | 122.6(3) | N(7)-C(9)-C(12) | 116.8(3) |
| N(7)-C(10)-C(8) | 112.5(2) | N(7)-C(10)-C(11) | 118.2(2) |
| C(8)-C(10)-C(11) | 111.7(2) | N(7)-C(10)-C(5) | 115.5(2) |
| C(8)-C(10)-C(5) | 109.7(2) | C(11)-C(10)-C(5) | 86.6(2) |
| C(16)-C(11)-C(10) | 89.5(2) | C(16)-C(11)-H(11 ^a) | 118.9 |
| C(10)-C(11)-H(11A) | 109.4 | C(16)-C(11)-H(11B) | 117.8 |
| C(10)-C(11)-H(11B) | 109.4 | H(11A)-C(11)-H(11B) | 109.5 |
| C(9)-C(12)-H(12A) | 110.3 | C(9)-C(12)-H(12B) | 109.4 |
| H(12A)-C(12)-H(12B) | 109.5 | C(9)-C(12)-H(12C) | 108.6 |
| H(12A)-C(12)-H(12C) | 109.5 | H(12B)-C(12)-H(12C) | 109.5 |
| O(2)-C(13)-H(13A) | 109.8 | O(2)-C(13)-H(13B) | 108.9 |
| H(13A)-C(13)-H(13B) | 109.5 | O(2)-C(13)-H(13C) | 109.7 |
| H(13A)-C(13)-H(13C) | 109.5 | H(13B)-C(13)-H(13C) | 109.5 |
| O(4)-C(14)-H(14A) | 109.9 | O(4)-C(14)-H(14B) | 109.7 |
| H(14A)-C(14)-H(14B) | 109.5 | O(4)-C(14)-H(14C) | 108.9 |
| H(14A)-C(14)-H(14C) | 109.5 | H(14B)-C(14)-H(14C) | 109.5 |
| O(4)-C(15)-O(3) | 113.5(3) | O(4)-C(15)-H(15A) | 107.8 |
| O(3)-C(15)-H(15A) | 109.1 | O(4)-C(15)-H(15B) | 108.1 |
| O(3)-C(15)-H(15B) | 108.9 | H(15A)-C(15)-H(15B) | 109.5 |
| C(5)-C(16)-C(11) | 88.9(2) | C(5)-C(16)-H(16A) | 109.8 |
| C(11)-C(16)-H(16A) | 119.2 | C(5)-C(16)-H(16B) | 108.7 |
| C(11)-C(16)-H(16B) | 118.2 | H(16A)-C(16)-H(16B) | 109.5 |

8-Análisis de la estructura molecular y cristalina de *N*-[(1*S,2*S**)-1-(*tert*-Butildifenilsililoximetil)-2-hidroxiciclobutil]acetamida (31)**

**Datos del cristal**

| | |
|--|--|
| Fórmula | C ₂₃ H ₃₁ NO ₃ Si |
| Peso molecular | 397.58 |
| Aspecto del cristal | Transparente, incoloro |
| Simetría | Triclinico, P -1 |
| Dimensiones de la celdilla unidad (Å, °) | a = 10.9138 (2), α = 83.76 (16) b = 14.2410 (4), β = 70.00 (16) c = 15.8931 (4), γ = 76.13 (9) |

| | |
|---|--------------|
| Volumen de la celdilla unidad (Å ³) | 2252.53 (10) |
| Z | 2 |
| Densidad calculada (g·cm ⁻³) | 1.172 |
| Coefficiente de absorción (mm ⁻¹) | 0.126 |
| F(000) | 856 |

Datos experimentales

| | |
|------------------------|--|
| Radiación | Mo-K _α (λ = 0.71073 Å) |
| Tipo y rango de medida | ω/2θ (1.36 ≤ 2θ ≤ 27.91) |
| Temperatura (K) | 223 (2) |
| Intervalos de h, k, l | -14 ≤ h ≤ 14, -18 ≤ k ≤ 18 -20 ≤ l ≤ 20 |

Número de reflexiones:

| | |
|------------------------------|-------|
| medidas | 36033 |
| únicas | 10648 |
| Finalización hasta θ = 27.91 | 98.9% |

Solución y refinó

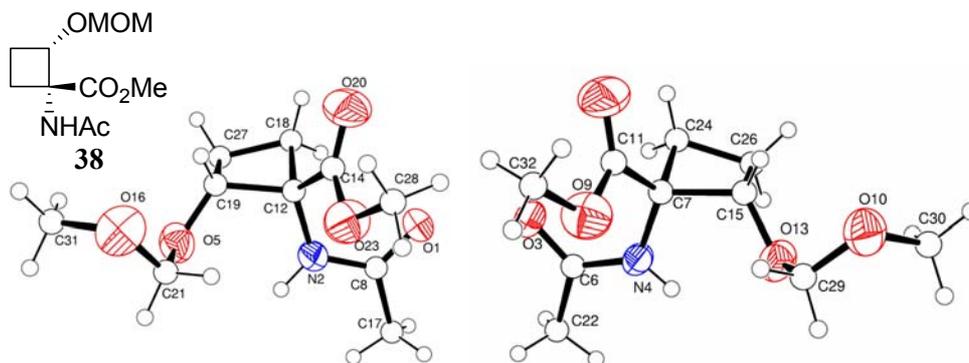
| | |
|--|--|
| Refino | Mínimos cuadrados de F ² sobre la matriz completa |
| Número de reflexiones empleadas | 10648 |
| Restricciones | 0 |
| Número de parámetros refinados | 506 |
| Goodness-of-Fit (datos observados) | 1.033 |
| Índices R finales [I > 2σ(I)] | R ₁ =0.0608, ωR ₂ =0.1445 |
| Índices R (todos los datos) | R ₁ =0.1294, ωR ₂ =0.1742 |
| Diferencia mayor entre picos y pozos (e ⁻ Å ⁻³) | 0.314 y -0.285 |

Longitud de enlaces (Å) y ángulos (°)

| | | | | | |
|---------------------|------------|--------------------|------------|--------------------|------------|
| Si(1)-O(4) | 1.6456(15) | Si(1)-C(28) | 1.874(2) | Si(1)-C(11) | 1.873(2) |
| Si(1)-C(23) | 1.888(2) | Si(2)-O(8) | 1.6430(15) | Si(2)-C(9) | 1.874(2) |
| Si(2)-C(13) | 1.875(2) | Si(2)-C(18) | 1.888(2) | O(3)-C(25) | 1.402(3) |
| O(3)-H(3) | 0.8200 | O(4)-C(12) | 1.422(2) | N(5)-C(33) | 1.335(3) |
| N(5)-C(22) | 1.463(3) | N(5)-H(5) | 1.0009 | O(6)-C(10) | 1.233(3) |
| O(7)-C(26) | 1.406(3) | O(7)-H(7) | 1.0264 | O(8)-C(16) | 1.426(2) |
| C(9)-C(40) | 1.396(3) | C(9)-C(42) | 1.401(3) | C(10)-N(14) | 1.337(3) |
| C(10)-C(29) | 1.496(3) | C(11)-C(21) | 1.395(3) | C(11)-C(24) | 1.397(3) |
| C(12)-C(22) | 1.511(3) | C(12)-H(12A) | 0.9601 | C(12)-H(12B) | 0.9601 |
| C(13)-C(41) | 1.399(3) | C(13)-C(19) | 1.401(3) | N(14)-C(15) | 1.466(3) |
| N(14)-H(14) | 1.0435 | C(15)-C(16) | 1.513(3) | C(15)-C(17) | 1.548(3) |
| C(15)-C(25) | 1.556(3) | C(16)-H(16A) | 0.9600 | C(16)-H(16B) | 0.9600 |
| C(17)-C(38) | 1.533(3) | C(17)-H(17A) | 1.0154 | C(17)-H(17B) | 1.0153 |
| C(18)-C(27) | 1.518(3) | C(18)-C(54) | 1.522(4) | C(18)-C(55) | 1.525(4) |
| C(19)-C(51) | 1.381(3) | C(19)-H(19) | 0.9600 | C(20)-C(37) | 1.534(3) |
| C(20)-C(22) | 1.545(3) | C(20)-H(20A) | 0.9862 | C(20)-H(20B) | 1.0161 |
| C(21)-C(48) | 1.377(3) | C(21)-H(21) | 0.9600 | C(22)-C(26) | 1.559(3) |
| C(23)-C(35) | 1.520(3) | C(23)-C(53) | 1.524(4) | C(23)-C(56) | 1.523(3) |
| C(24)-C(45) | 1.380(3) | C(24)-H(24) | 0.9600 | C(25)-C(38) | 1.537(3) |
| C(25)-H(25) | 1.0870 | C(26)-C(37) | 1.522(3) | C(26)-H(26) | 1.0299 |
| C(27)-H(27A) | 0.9600 | C(27)-H(27B) | 0.9599 | C(27)-H(27C) | 0.9601 |
| C(28)-C(34) | 1.395(3) | C(28)-C(36) | 1.405(3) | C(29)-H(29A) | 0.9600 |
| C(29)-H(29B) | 0.9601 | C(29)-H(29C) | 0.9600 | O(30)-C(33) | 1.229(3) |
| C(31)-C(50) | 1.379(4) | C(31)-C(40) | 1.386(3) | C(31)-H(31) | 0.9602 |
| C(32)-C(52) | 1.368(4) | C(32)-C(49) | 1.377(4) | C(32)-H(32) | 0.9600 |
| C(33)-C(44) | 1.506(3) | C(34)-C(49) | 1.390(3) | C(34)-H(34) | 0.9600 |
| C(35)-H(35A) | 0.9600 | C(35)-H(35B) | 0.9599 | C(35)-H(35C) | 0.9600 |
| C(36)-C(52) | 1.377(3) | C(36)-H(36) | 0.9602 | C(37)-H(37A) | 1.0380 |
| C(37)-H(37B) | 1.0042 | C(38)-H(38A) | 1.0614 | C(38)-H(38B) | 1.0213 |
| C(39)-C(48) | 1.372(3) | C(39)-C(45) | 1.380(4) | C(39)-H(39) | 0.9601 |
| C(40)-H(40) | 0.9601 | C(41)-C(43) | 1.380(3) | C(41)-H(41) | 0.9601 |
| C(42)-C(46) | 1.372(3) | C(42)-H(42) | 0.9598 | C(43)-C(47) | 1.383(4) |
| C(43)-H(43) | 0.9601 | C(44)-H(44A) | 0.9601 | C(44)-H(44B) | 0.9600 |
| C(44)-H(44C) | 0.9599 | C(45)-H(45) | 0.9599 | C(46)-C(50) | 1.374(4) |
| C(46)-H(46) | 0.9600 | C(47)-C(51) | 1.377(4) | C(47)-H(47) | 0.9602 |
| C(48)-H(48) | 0.9600 | C(49)-H(49) | 0.9599 | C(50)-H(50) | 0.9598 |
| C(51)-H(51) | 0.9600 | C(52)-H(52) | 0.9601 | C(53)-H(53A) | 0.9601 |
| C(53)-H(53B) | 0.9601 | C(53)-H(53C) | 0.9599 | C(55)-H(55A) | 0.9600 |
| C(55)-H(55B) | 0.9599 | C(55)-H(55C) | 0.9600 | C(56)-H(56A) | 0.9599 |
| C(56)-H(56B) | 0.9600 | C(56)-H(56C) | 0.9603 | C(54)-H(54A) | 0.9602 |
| C(54)-H(54B) | 0.9600 | C(54)-H(54C) | 0.9601 | | |
| O(4)-Si(1)-C(28) | 110.10(9) | O(4)-Si(1)-C(11) | 108.03(9) | C(28)-Si(1)-C(11) | 109.61(10) |
| O(4)-Si(1)-C(23) | 104.78(9) | C(28)-Si(1)-C(23) | 113.62(11) | C(11)-Si(1)-C(23) | 110.47(10) |
| O(8)-Si(2)-C(9) | 109.57(9) | O(8)-Si(2)-C(13) | 109.45(10) | C(9)-Si(2)-C(13) | 110.41(10) |
| O(8)-Si(2)-C(18) | 103.59(9) | C(9)-Si(2)-C(18) | 113.72(11) | C(13)-Si(2)-C(18) | 109.85(10) |
| C(25)-O(3)-H(3) | 109.5 | C(12)-O(4)-Si(1) | 126.48(13) | C(33)-N(5)-C(22) | 126.08(19) |
| C(33)-N(5)-H(5) | 114.3 | C(22)-N(5)-H(5) | 119.5 | C(26)-O(7)-H(7) | 108.4 |
| C(16)-O(8)-Si(2) | 127.66(14) | C(40)-C(9)-C(42) | 115.7(2) | C(40)-C(9)-Si(2) | 123.90(18) |
| C(42)-C(9)-Si(2) | 120.36(18) | O(6)-C(10)-N(14) | 122.9(2) | O(6)-C(10)-C(29) | 121.4(2) |
| N(14)-C(10)-C(29) | 115.8(2) | C(21)-C(11)-C(24) | 116.3(2) | C(21)-C(11)-Si(1) | 120.82(16) |
| C(24)-C(11)-Si(1) | 122.86(18) | O(4)-C(12)-C(22) | 109.50(17) | O(4)-C(12)-H(12A) | 109.0 |
| C(22)-C(12)-H(12A) | 109.8 | O(4)-C(12)-H(12B) | 109.1 | C(22)-C(12)-H(12B) | 109.9 |
| H(12A)-C(12)-H(12B) | 109.5 | C(41)-C(13)-C(19) | 116.2(2) | C(41)-C(13)-Si(2) | 122.75(19) |
| C(19)-C(13)-Si(2) | 120.97(17) | C(10)-N(14)-C(15) | 127.1(2) | C(10)-N(14)-H(14) | 123.8 |
| C(15)-N(14)-H(14) | 109.1 | N(14)-C(15)-C(16) | 109.46(18) | N(14)-C(15)-C(17) | 112.96(17) |
| C(16)-C(15)-C(17) | 119.82(19) | N(14)-C(15)-C(25) | 106.86(17) | C(16)-C(15)-C(25) | 118.58(17) |
| C(17)-C(15)-C(25) | 87.17(16) | O(8)-C(16)-C(15) | 109.03(17) | O(8)-C(16)-H(16A) | 109.2 |
| C(15)-C(16)-H(16A) | 110.0 | O(8)-C(16)-H(16B) | 109.0 | C(15)-C(16)-H(16B) | 110.1 |
| H(16A)-C(16)-H(16B) | 109.5 | C(38)-C(17)-C(15) | 89.63(18) | C(38)-C(17)-H(17A) | 114.7 |
| C(15)-C(17)-H(17A) | 124.5 | C(38)-C(17)-H(17B) | 109.3 | C(15)-C(17)-H(17B) | 112.2 |
| H(17A)-C(17)-H(17B) | 105.5 | C(27)-C(18)-C(54) | 109.0(2) | C(27)-C(18)-C(55) | 108.7(2) |
| C(54)-C(18)-C(55) | 107.4(2) | C(27)-C(18)-Si(2) | 112.50(18) | C(54)-C(18)-Si(2) | 107.36(19) |
| C(55)-C(18)-Si(2) | 111.73(17) | C(51)-C(19)-C(13) | 122.1(2) | C(51)-C(19)-H(19) | 118.4 |
| C(13)-C(19)-H(19) | 119.5 | C(37)-C(20)-C(22) | 89.17(18) | C(37)-C(20)-H(20A) | 118.5 |

| | | | | | |
|---------------------|------------|--------------------|------------|---------------------|------------|
| C(22)-C(20)-H(20A) | 111.6 | C(37)-C(20)-H(20B) | 116.5 | C(22)-C(20)-H(20B) | 118.6 |
| H(20A)-C(20)-H(20B) | 103.1 | C(48)-C(21)-C(11) | 121.9(2) | C(48)-C(21)-H(21) | 118.8 |
| C(11)-C(21)-H(21) | 119.3 | N(5)-C(22)-C(12) | 109.49(17) | N(5)-C(22)-C(20) | 113.37(18) |
| C(12)-C(22)-C(20) | 120.10(18) | N(5)-C(22)-C(26) | 106.87(16) | C(12)-C(22)-C(26) | 117.98(18) |
| C(20)-C(22)-C(26) | 86.96(17) | C(35)-C(23)-C(53) | 107.5(2) | C(35)-C(23)-C(56) | 108.7(2) |
| C(53)-C(23)-C(56) | 108.3(3) | C(35)-C(23)-Si(1) | 112.22(17) | C(53)-C(23)-Si(1) | 108.23(19) |
| C(56)-C(23)-Si(1) | 111.76(17) | C(45)-C(24)-C(11) | 122.1(2) | C(45)-C(24)-H(24) | 118.9 |
| C(11)-C(24)-H(24) | 119.0 | O(3)-C(25)-C(38) | 116.08(19) | O(3)-C(25)-C(15) | 116.40(19) |
| C(38)-C(25)-C(15) | 89.17(17) | O(3)-C(25)-H(25) | 114.3 | C(38)-C(25)-H(25) | 107.0 |
| C(15)-C(25)-H(25) | 111.1 | O(7)-C(26)-C(37) | 116.23(19) | O(7)-C(26)-C(22) | 116.54(18) |
| C(37)-C(26)-C(22) | 89.08(18) | O(7)-C(26)-H(26) | 112.0 | C(37)-C(26)-H(26) | 111.7 |
| C(22)-C(26)-H(26) | 109.3 | C(18)-C(27)-H(27A) | 109.7 | C(18)-C(27)-H(27B) | 109.4 |
| H(27A)-C(27)-H(27B) | 109.5 | C(18)-C(27)-H(27C) | 109.2 | H(27A)-C(27)-H(27C) | 109.5 |
| H(27B)-C(27)-H(27C) | 109.5 | C(34)-C(28)-C(36) | 115.9(2) | C(34)-C(28)-Si(1) | 121.84(18) |
| C(36)-C(28)-Si(1) | 122.29(18) | C(10)-C(29)-H(29A) | 109.1 | C(10)-C(29)-H(29B) | 109.6 |
| H(29A)-C(29)-H(29B) | 109.5 | C(10)-C(29)-H(29C) | 109.7 | H(29A)-C(29)-H(29C) | 109.5 |
| H(29B)-C(29)-H(29C) | 109.5 | C(50)-C(31)-C(40) | 120.1(3) | C(50)-C(31)-H(31) | 120.2 |
| C(40)-C(31)-H(31) | 119.7 | C(52)-C(32)-C(49) | 119.5(3) | C(52)-C(32)-H(32) | 120.7 |
| C(49)-C(32)-H(32) | 119.8 | O(30)-C(33)-N(5) | 122.9(2) | O(30)-C(33)-C(44) | 120.3(2) |
| N(5)-C(33)-C(44) | 116.8(2) | C(49)-C(34)-C(28) | 122.1(2) | C(49)-C(34)-H(34) | 118.3 |
| C(28)-C(34)-H(34) | 119.6 | C(23)-C(35)-H(35A) | 109.6 | C(23)-C(35)-H(35B) | 109.2 |
| H(35A)-C(35)-H(35B) | 109.5 | C(23)-C(35)-H(35C) | 109.6 | H(35A)-C(35)-H(35C) | 109.5 |
| H(35B)-C(35)-H(35C) | 109.5 | C(52)-C(36)-C(28) | 122.0(2) | C(52)-C(36)-H(36) | 119.6 |
| C(28)-C(36)-H(36) | 118.4 | C(26)-C(37)-C(20) | 88.69(18) | C(26)-C(37)-H(37A) | 110.4 |
| C(20)-C(37)-H(37A) | 111.1 | C(26)-C(37)-H(37B) | 124.1 | C(20)-C(37)-H(37B) | 115.5 |
| H(37A)-C(37)-H(37B) | 106.2 | C(17)-C(38)-C(25) | 88.40(17) | C(17)-C(38)-H(38A) | 111.4 |
| C(25)-C(38)-H(38A) | 104.7 | C(17)-C(38)-H(38B) | 121.3 | C(25)-C(38)-H(38B) | 112.5 |
| H(38A)-C(38)-H(38B) | 114.4 | C(48)-C(39)-C(45) | 119.5(2) | C(48)-C(39)-H(39) | 120.4 |
| C(45)-C(39)-H(39) | 120.1 | C(31)-C(40)-C(9) | 122.0(2) | C(31)-C(40)-H(40) | 118.9 |
| C(9)-C(40)-H(40) | 119.1 | C(43)-C(41)-C(13) | 121.9(2) | C(43)-C(41)-H(41) | 119.0 |
| C(13)-C(41)-H(41) | 119.1 | C(46)-C(42)-C(9) | 122.6(2) | C(46)-C(42)-H(42) | 118.4 |
| C(9)-C(42)-H(42) | 119.0 | C(41)-C(43)-C(47) | 120.4(2) | C(41)-C(43)-H(43) | 120.2 |
| C(47)-C(43)-H(43) | 119.4 | C(33)-C(44)-H(44A) | 109.6 | C(33)-C(44)-H(44B) | 109.3 |
| H(44A)-C(44)-H(44B) | 109.5 | C(33)-C(44)-H(44C) | 109.4 | H(44A)-C(44)-H(44C) | 109.5 |
| H(44B)-C(44)-H(44C) | 109.5 | C(24)-C(45)-C(39) | 119.9(2) | C(24)-C(45)-H(45) | 119.8 |
| C(39)-C(45)-H(45) | 120.3 | C(42)-C(46)-C(50) | 120.3(3) | C(42)-C(46)-H(46) | 119.8 |
| C(50)-C(46)-H(46) | 119.9 | C(51)-C(47)-C(43) | 119.3(3) | C(51)-C(47)-H(47) | 120.8 |
| C(43)-C(47)-H(47) | 119.9 | C(39)-C(48)-C(21) | 120.4(3) | C(39)-C(48)-H(48) | 119.8 |
| C(21)-C(48)-H(48) | 119.8 | C(32)-C(49)-C(34) | 119.9(3) | C(32)-C(49)-H(49) | 120.2 |
| C(34)-C(49)-H(49) | 119.9 | C(46)-C(50)-C(31) | 119.3(2) | C(46)-C(50)-H(50) | 120.7 |
| C(31)-C(50)-H(50) | 120.0 | C(47)-C(51)-C(19) | 120.2(3) | C(47)-C(51)-H(51) | 120.1 |
| C(19)-C(51)-H(51) | 119.7 | C(32)-C(52)-C(36) | 120.6(3) | C(32)-C(52)-H(52) | 119.8 |
| C(36)-C(52)-H(52) | 119.6 | C(23)-C(53)-H(53A) | 109.3 | C(23)-C(53)-H(53B) | 109.3 |
| H(53A)-C(53)-H(53B) | 109.5 | C(23)-C(53)-H(53C) | 109.8 | H(53A)-C(53)-H(53C) | 109.5 |
| H(53B)-C(53)-H(53C) | 109.5 | C(18)-C(55)-H(55A) | 109.6 | C(18)-C(55)-H(55B) | 109.8 |
| H(55A)-C(55)-H(55B) | 109.5 | C(18)-C(55)-H(55C) | 109.0 | H(55A)-C(55)-H(55C) | 109.5 |
| H(55B)-C(55)-H(55C) | 109.5 | C(23)-C(56)-H(56A) | 110.0 | C(23)-C(56)-H(56B) | 108.8 |
| H(56A)-C(56)-H(56B) | 109.5 | C(23)-C(56)-H(56C) | 109.6 | H(56A)-C(56)-H(56C) | 109.5 |
| H(56B)-C(56)-H(56C) | 109.5 | C(18)-C(54)-H(54A) | 108.8 | C(18)-C(54)-H(54B) | 109.2 |
| H(54A)-C(54)-H(54B) | 109.5 | C(18)-C(54)-H(54C) | 110.4 | H(54A)-C(54)-H(54C) | 109.5 |
| H(54B)-C(54)-H(54C) | 109.5 | | | | |

9-Análisis de la estructura molecular y cristalina de (1*R**,2*S**)-1-Acetamido-2-(metoximetoxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (38)



Datos del cristal

| | |
|--|---|
| Fórmula | C ₂₀ H ₃₄ N ₂ O ₁₀ |
| Peso molecular | 462.49 |
| Aspecto del cristal | Transparente, incoloro |
| Simetría | Triclinico, P -1 |
| Dimensiones de la celdilla unidad (Å, °) | a = 9.3753 (2), α = 104.50 (18) b = 10.5438 (3), β = 100.17 (16) c = 13.9897 (4), γ = 109.03 (10) |

| | |
|---|-------------|
| Volumen de la celdilla unidad (Å ³) | 1214.26 (6) |
| Z | 2 |

| | |
|---|-------|
| Densidad calculada (g·cm ⁻³) | 1.265 |
| Coefficiente de absorción (mm ⁻¹) | 0.101 |
| F(000) | 496 |

Datos experimentales

| | |
|------------------------|--|
| Radiación | Mo-K _α (λ = 0.71073 Å) |
| Tipo y rango de medida | ω/2θ (1.57 ≤ 2θ ≤ 28.03) |
| Temperatura (K) | 223 (2) |
| Intervalos de h, k, l | -12 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13 -14 ≤ l ≤ 18 |

Número de reflexiones:

| | |
|------------------------------|-------|
| medidas | 17799 |
| únicas | 5609 |
| Finalización hasta θ = 28.03 | 95,3% |

Solución y refinó

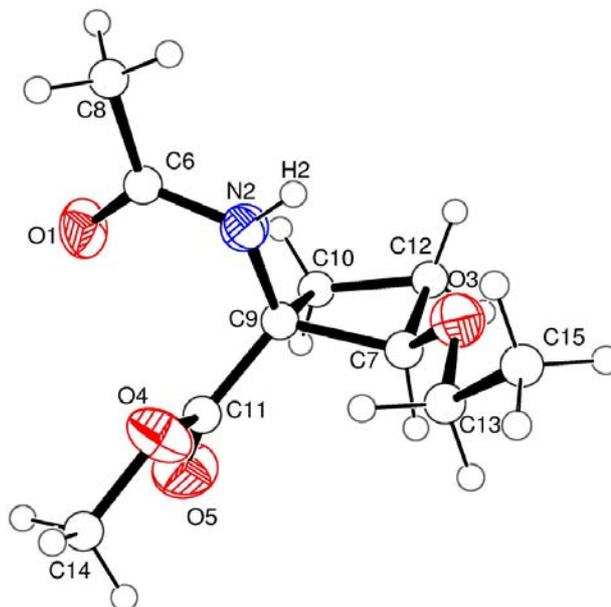
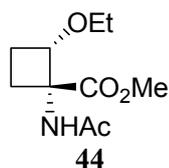
| | |
|--------|---|
| Refino | Mínimos cuadrados de F ² Sobre la matriz completa |
|--------|---|

| | |
|--|---|
| Número de reflexiones empleadas | 5609 |
| Restricciones | 0 |
| Número de parámetros refinados | 289 |
| Goodness-of-Fit (datos observados) | 1.048 |
| Índices R finales [I > 2σ(I)] | R ₁ =0.0732, ωR ₂ =0.1987 |
| Índices R (todos los datos) | R ₁ =0.1212, ωR ₂ =0.2339 |
| Diferencia mayor entre picos y pozos (e ⁻ Å ⁻³) | 0.353 y -0.246 |

Longitud de enlaces (Å) y ángulos (°)

| | | | | | |
|----------------------------------|------------|---------------------|------------|---------------------|------------|
| O(1)-C(8) | 1.232(2) | N(2)-C(8) | 1.342(3) | N(2)-C(12) | 1.453(3) |
| N(2)-H(2) | 0.9600 | O(3)-C(6) | 1.235(2) | N(4)-C(6) | 1.336(3) |
| N(4)-C(7) | 1.443(3) | N(4)-H(4) | 0.8685 | O(5)-C(19) | 1.399(3) |
| O(5)-C(21) | 1.404(3) | C(6)-C(22) | 1.486(3) | C(7)-C(11) | 1.516(3) |
| C(7)-C(24) | 1.541(3) | C(7)-C(15) | 1.563(3) | C(8)-C(17) | 1.490(3) |
| O(9)-C(11) | 1.330(3) | O(9)-C(32) | 1.459(3) | O(10)-C(29) | 1.370(3) |
| O(10)-C(30) | 1.414(4) | C(11)-O(25) | 1.200(3) | C(12)-C(14) | 1.509(3) |
| C(12)-C(18) | 1.551(4) | C(12)-C(19) | 1.565(3) | O(13)-C(15) | 1.410(3) |
| O(13)-C(29) | 1.415(3) | C(14)-O(20) | 1.205(3) | C(14)-O(23) | 1.335(3) |
| C(15)-C(26) | 1.508(4) | C(15)-H(15) | 0.9599 | O(16)-C(21) | 1.395(3) |
| O(16)-C(31) | 1.420(4) | C(17)-H(17A) | 0.9601 | C(17)-H(17B) | 0.9599 |
| C(17)-H(17C) | 0.9600 | C(18)-C(27) | 1.534(4) | C(18)-H(18A) | 0.9600 |
| C(18)-H(18B) | 0.9599 | C(19)-C(27) | 1.516(4) | C(19)-H(19) | 0.9599 |
| C(21)-H(21 ^a) | 0.9600 | C(21)-H(21B) | 0.9601 | C(22)-H(22A) | 0.9599 |
| C(22)-H(22B) | 0.9601 | C(22)-H(22C) | 0.9599 | O(23)-C(28) | 1.444(3) |
| C(24)-C(26) | 1.523(4) | C(24)-H(24A) | 0.9600 | C(24)-H(24B) | 0.9600 |
| C(26)-H(26 ^a) | 0.9598 | C(26)-H(26B) | 0.9601 | C(27)-H(27A) | 0.9599 |
| C(27)-H(27B) | 0.9600 | C(28)-H(28A) | 0.9600 | C(28)-H(28B) | 0.9599 |
| C(28)-H(28C) | 0.9601 | C(29)-H(29A) | 0.9600 | C(29)-H(29B) | 0.9600 |
| C(30)-H(30 ^a) | 0.9600 | C(30)-H(30B) | 0.9601 | C(30)-H(30C) | 0.9600 |
| C(31)-H(31 ^a) | 0.9599 | C(31)-H(31B) | 0.9601 | C(31)-H(31C) | 0.9600 |
| C(32)-H(32A) | 0.9599 | C(32)-H(32B) | 0.9601 | C(32)-H(32C) | 0.9600 |
| C(12)-N(2)-H(2) | 121.0 | C(8)-N(2)-C(12) | 119.68(18) | C(8)-N(2)-H(2) | 119.4 |
| C(7)-N(4)-H(4) | 114.2 | C(6)-N(4)-C(7) | 120.26(17) | C(6)-N(4)-H(4) | 124.6 |
| O(3)-C(6)-C(22) | 122.3(2) | C(19)-O(5)-C(21) | 115.4(2) | O(3)-C(6)-N(4) | 120.0(2) |
| N(4)-C(7)-C(24) | 112.97(19) | N(4)-C(6)-C(22) | 117.74(19) | N(4)-C(7)-C(11) | 114.26(19) |
| C(11)-C(7)-C(15) | 115.39(19) | C(11)-C(7)-C(24) | 114.8(2) | N(4)-C(7)-C(15) | 110.54(17) |
| O(1)-C(8)-C(17) | 122.0(2) | C(24)-C(7)-C(15) | 85.73(17) | O(1)-C(8)-N(2) | 120.1(2) |
| C(29)-O(10)-C(30) | 113.2(2) | N(2)-C(8)-C(17) | 117.85(19) | C(11)-O(9)-C(32) | 113.1(2) |
| O(9)-C(11)-C(7) | 113.1(2) | O(25)-C(11)-O(9) | 123.1(2) | O(25)-C(11)-C(7) | 123.6(2) |
| C(14)-C(12)-C(18) | 115.3(2) | N(2)-C(12)-C(14) | 112.5(2) | N(2)-C(12)-C(18) | 113.61(19) |
| C(18)-C(12)-C(19) | 86.32(18) | N(2)-C(12)-C(19) | 110.76(18) | C(14)-C(12)-C(19) | 115.80(19) |
| O(20)-C(14)-C(12) | 123.8(3) | C(15)-O(13)-C(29) | 114.8(2) | O(20)-C(14)-O(23) | 122.7(2) |
| O(13)-C(15)-C(7) | 117.05(18) | O(23)-C(15)-C(26) | 113.3(2) | O(13)-C(15)-C(26) | 115.9(2) |
| C(26)-C(15)-H(15) | 112.7 | C(26)-C(15)-C(7) | 89.42(18) | O(13)-C(15)-H(15) | 108.9 |
| C(8)-C(17)-H(17A) | 109.3 | C(7)-C(15)-H(15) | 111.8 | C(21)-O(16)-C(31) | 112.7(2) |
| C(8)-C(17)-H(17C) | 109.7 | C(8)-C(17)-H(17B) | 109.4 | H(17A)-C(17)-H(17B) | 109.5 |
| C(27)-C(18)-C(12) | 88.97(19) | H(17A)-C(17)-H(17C) | 109.5 | H(17B)-C(17)-H(17C) | 109.5 |
| C(27)-C(18)-H(18B) | 119.3 | C(27)-C(18)-H(18A) | 118.1 | C(12)-C(18)-H(18A) | 109.1 |
| O(5)-C(19)-C(27) | 114.6(2) | C(12)-C(18)-H(18B) | 109.3 | H(18A)-C(18)-H(18B) | 109.5 |
| O(5)-C(19)-H(19) | 105.6 | O(5)-C(19)-C(12) | 118.73(19) | C(27)-C(19)-C(12) | 89.10(18) |
| O(16)-C(21)-O(5) | 113.5(2) | C(27)-C(19)-H(19) | 119.7 | C(12)-C(19)-H(19) | 109.0 |
| O(16)-C(21)-H(21B) | 107.2 | O(16)-C(21)-H(21A) | 108.4 | O(5)-C(21)-H(21A) | 109.6 |
| C(6)-C(22)-H(22A) | 109.2 | O(5)-C(21)-H(21B) | 108.6 | H(21A)-C(21)-H(21B) | 109.5 |
| C(6)-C(22)-H(22C) | 109.8 | C(6)-C(22)-H(22B) | 109.4 | H(22A)-C(22)-H(22B) | 109.5 |
| C(14)-O(23)-C(28) | 114.7(2) | H(22A)-C(22)-H(22C) | 109.5 | H(22B)-C(22)-H(22C) | 109.5 |
| C(7)-C(24)-H(24A) | 109.2 | C(26)-C(24)-C(7) | 89.71(19) | C(26)-C(24)-H(24A) | 118.5 |
| H(24A)-C(24)-H(24B) | 109.5 | C(26)-C(24)-H(24B) | 118.4 | C(7)-C(24)-H(24B) | 109.2 |
| C(24)-C(26)-H(26A) | 119.1 | C(15)-C(26)-C(24) | 88.32(19) | C(15)-C(26)-H(26A) | 109.6 |
| H(26A)-C(26)-H(26B) | 109.5 | C(15)-C(26)-H(26B) | 109.1 | C(24)-C(26)-H(26B) | 118.6 |
| C(18)-C(27)-H(27A) | 109.7 | C(19)-C(27)-C(18) | 88.6(2) | C(19)-C(27)-H(27A) | 119.4 |
| H(27 ^a)-C(27)-H(27B) | 109.5 | C(19)-C(27)-H(27B) | 118.2 | C(18)-C(27)-H(27B) | 108.8 |
| H(28 ^a)-C(28)-H(28B) | 109.5 | O(23)-C(28)-H(28A) | 108.9 | O(23)-C(28)-H(28B) | 109.6 |
| H(28B)-C(28)-H(28C) | 109.5 | O(23)-C(28)-H(28C) | 109.9 | H(28A)-C(28)-H(28C) | 109.5 |
| O(13)-C(29)-H(29A) | 107.9 | O(10)-C(29)-O(13) | 113.0(2) | O(10)-C(29)-H(29A) | 109.2 |
| H(29 ^a)-C(29)-H(29B) | 109.5 | O(10)-C(29)-H(29B) | 109.2 | O(13)-C(29)-H(29B) | 108.0 |
| H(30 ^a)-C(30)-H(30B) | 109.5 | O(10)-C(30)-H(30A) | 110.4 | O(10)-C(30)-H(30B) | 109.6 |
| H(30B)-C(30)-H(30C) | 109.5 | O(10)-C(30)-H(30C) | 108.4 | H(30A)-C(30)-H(30C) | 109.5 |
| H(31 ^a)-C(31)-H(31B) | 109.5 | O(16)-C(31)-H(31A) | 110.2 | O(16)-C(31)-H(31B) | 108.1 |
| H(31B)-C(31)-H(31C) | 109.5 | O(16)-C(31)-H(31C) | 110.1 | H(31A)-C(31)-H(31C) | 109.5 |
| H(32 ^a)-C(32)-H(32B) | 109.5 | O(9)-C(32)-H(32A) | 109.8 | O(9)-C(32)-H(32B) | 109.4 |
| H(32B)-C(32)-H(32C) | 109.5 | O(9)-C(32)-H(32C) | 109.2 | H(32A)-C(32)-H(32C) | 109.5 |

10-Análisis de la estructura molecular y cristalina de (1*R,2*S**)-1-Acetamido-2-toxicociclobutano-1-carboxilato de metilo (44)**



Datos del cristal

| | |
|--|---|
| Fórmula | C ₁₀ H ₁₇ NO ₄ |
| Peso molecular | 215.25 |
| Aspecto del cristal | Transparente, incoloro |
| Simetría | Monoclínico, P 21/c |
| Dimensiones de la celdilla unidad (Å, °) | a = 7.1537 (2) b = 17.2234 (6) c = 9.5554 (3) α = γ = 90.00, β = 96.10 (2) |

| | |
|---|-------------|
| Volumen de la celdilla unidad (Å ³) | 1170.68 (6) |
| Z | 4 |
| Densidad calculada (g·cm ⁻³) | 1.221 |
| Coefficiente de absorción (mm ⁻¹) | 0.094 |
| F(000) | 464 |

Datos experimentales

| | |
|------------------------|-----------------------------------|
| Radiación | Mo-K _α (λ = 0.71073 Å) |
| Tipo y rango de medida | ω/2θ (1.18 ≤ 2θ ≤ 27.91) |
| Temperatura (K) | 223 (2) |

| | |
|-----------------------|---|
| Intervalos de h, k, l | -9 ≤ h ≤ 9, -22 ≤ k ≤ 22 -8 ≤ l ≤ 12 |
|-----------------------|---|

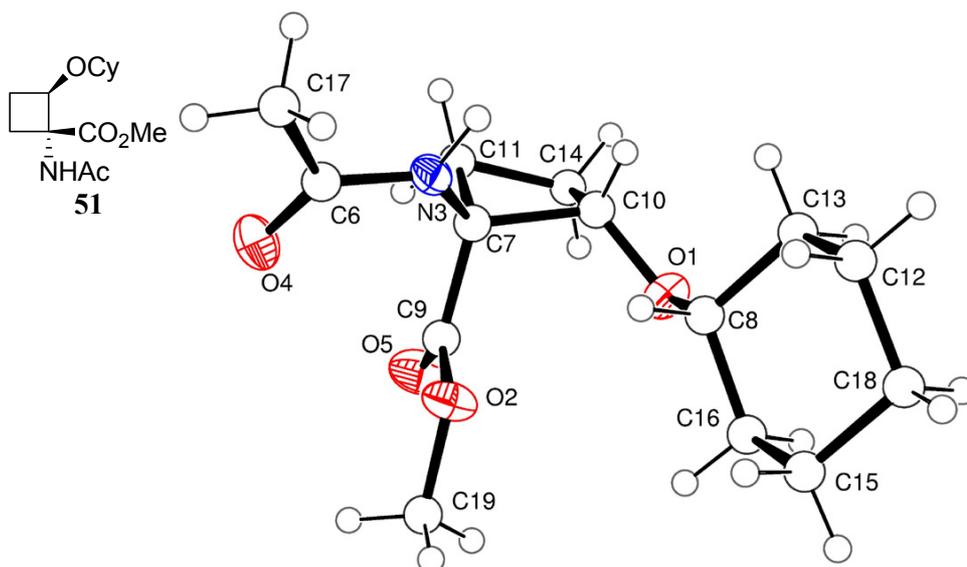
| | |
|------------------------------|-------|
| Número de reflexiones: | |
| medidas | 15693 |
| únicas | 2788 |
| Finalización hasta θ = 27.91 | 99.3% |

Solución y refinamiento

| | |
|--|---|
| Refino | Mínimos cuadrados de F ² Sobre la matriz completa |
| Número de reflexiones empleadas | 2788 |
| Restricciones | 0 |
| Número de parámetros refinados | 136 |
| Goodness-of-Fit (datos observados) | 1.038 |
| Índices R finales [I > 2σ(I)] | R ₁ = 0.0528, ωR ₂ = 0.1293 |
| Índices R (todos los datos) | R ₁ = 0.0981, ωR ₂ = 0.1511 |
| Diferencia mayor entre picos y pozos (e ⁻ Å ⁻³) | 0.219 y -0.209 |

Longitud de enlaces (Å) y ángulos (°)

| | | | |
|---------------------|------------|---------------------------------|------------|
| O(1)-C(6) | 1.232(2) | N(2)-C(6) | 1.345(2) |
| N(2)-C(9) | 1.449(2) | N(2)-H(2) | 0.9601 |
| O(3)-C(7) | 1.394(2) | O(3)-C(13) | 1.424(2) |
| O(4)-C(11) | 1.340(3) | O(4)-C(14) | 1.439(3) |
| O(5)-C(11) | 1.202(2) | C(6)-C(8) | 1.497(2) |
| C(7)-C(12) | 1.523(3) | C(7)-C(9) | 1.572(2) |
| C(7)-H(7) | 1.0157 | C(8)-H(8A) | 0.9599 |
| C(8)-H(8B) | 0.9601 | C(8)-H(8C) | 0.9600 |
| C(9)-C(11) | 1.507(3) | C(9)-C(10) | 1.541(3) |
| C(10)-C(12) | 1.519(3) | C(10)-H(10A) | 0.9601 |
| C(10)-H(10B) | 0.9600 | C(12)-H(12A) | 0.9599 |
| C(12)-H(12B) | 0.9601 | C(13)-C(15) | 1.486(3) |
| C(13)-H(13A) | 0.9600 | C(13)-H(13B) | 0.9600 |
| C(14)-H(14A) | 0.9601 | C(14)-H(14B) | 0.9600 |
| C(14)-H(14C) | 0.9600 | C(15)-H(15A) | 0.9599 |
| C(15)-H(15B) | 0.9599 | C(15)-H(15C) | 0.9600 |
| C(6)-N(2)-H(2) | 119.8 | C(6)-N(2)-C(9) | 119.47(14) |
| C(7)-O(3)-C(13) | 114.07(15) | C(9)-N(2)-H(2) | 120.7 |
| O(1)-C(6)-N(2) | 120.80(16) | C(11)-O(4)-C(14) | 115.61(18) |
| N(2)-C(6)-C(8) | 117.31(15) | O(1)-C(6)-C(8) | 121.88(16) |
| O(3)-C(7)-C(9) | 119.12(15) | O(3)-C(7)-C(12) | 115.08(17) |
| O(3)-C(7)-H(7) | 113.0 | C(12)-C(7)-C(9) | 88.49(15) |
| C(9)-C(7)-H(7) | 109.0 | C(12)-C(7)-H(7) | 109.5 |
| C(6)-C(8)-H(8B) | 109.5 | C(6)-C(8)-H(8A) | 109.4 |
| C(6)-C(8)-H(8C) | 109.5 | H(8A)-C(8)-H(8B) | 109.5 |
| H(8B)-C(8)-H(8C) | 109.5 | H(8A)-C(8)-H(8C) | 109.5 |
| N(2)-C(9)-C(10) | 113.09(16) | N(2)-C(9)-C(11) | 112.66(16) |
| N(2)-C(9)-C(7) | 110.94(14) | C(11)-C(9)-C(10) | 116.40(16) |
| C(10)-C(9)-C(7) | 86.22(15) | C(11)-C(9)-C(7) | 114.95(15) |
| C(12)-C(10)-H(10A) | 117.7 | C(12)-C(10)-C(9) | 89.73(16) |
| C(12)-C(10)-H(10B) | 119.1 | C(9)-C(10)-H(10 ^a) | 109.1 |
| H(10A)-C(10)-H(10B) | 109.5 | C(9)-C(10)-H(10B) | 109.5 |
| O(5)-C(11)-C(9) | 124.0(2) | O(5)-C(11)-O(4) | 123.5(2) |
| C(10)-C(12)-C(7) | 88.75(16) | O(4)-C(11)-C(9) | 112.24(16) |
| C(7)-C(12)-H(12A) | 109.1 | C(10)-C(12)-H(12 ^a) | 118.2 |
| C(7)-C(12)-H(12B) | 109.2 | C(10)-C(12)-H(12B) | 119.5 |
| O(3)-C(13)-C(15) | 108.28(19) | H(12A)-C(12)-H(12B) | 109.5 |
| C(15)-C(13)-H(13A) | 110.2 | O(3)-C(13)-H(13 ^a) | 109.3 |
| C(15)-C(13)-H(13B) | 110.6 | O(3)-C(13)-H(13B) | 108.9 |
| O(4)-C(14)-H(14A) | 109.2 | H(13A)-C(13)-H(13B) | 109.5 |
| H(14A)-C(14)-H(14B) | 109.5 | O(4)-C(14)-H(14B) | 109.8 |
| H(14A)-C(14)-H(14C) | 109.5 | O(4)-C(14)-H(14C) | 109.3 |
| C(13)-C(15)-H(15A) | 110.2 | H(14B)-C(14)-H(14C) | 109.5 |
| H(15A)-C(15)-H(15B) | 109.5 | C(13)-C(15)-H(15B) | 109.3 |
| H(15A)-C(15)-H(15C) | 109.5 | C(13)-C(15)-H(15C) | 108.9 |
| | | H(15B)-C(15)-H(15C) | 109.5 |

11-Análisis de la estructura molecular y cristalina de (1*R,2*R**)-1-Acetamido-2-ciclohexiloxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (51)**

Datos del cristal

| | |
|--|--|
| Fórmula | C ₁₄ H ₂₃ NO ₄ |
| Peso molecular | 269.33 |
| Aspecto del cristal | Transparente, incoloro |
| Simetría | Monoclínico, P 21/c |
| Dimensiones de la celdilla unidad (Å, °) | a = 9.4901 (10) b = 17.1409 (3) c = 9.9187 (2) α = γ = 90.00, β = 115.53 (10) |

| | |
|---|-------------|
| Volumen de la celdilla unidad (Å ³) | 1455.95 (4) |
| Z | 4 |
| Densidad calculada (g·cm ⁻³) | 1.229 |
| Coefficiente de absorción (mm ⁻¹) | 0.089 |
| F(000) | 584 |

Datos experimentales

| | |
|------------------------|-----------------------------------|
| Radiación | Mo-K _α (λ = 0.71073 Å) |
| Tipo y rango de medida | ω/2θ (1.19 ≤ 2θ ≤ 21.97) |
| Temperatura (K) | 173 (2) |

| | |
|-----------------------|--|
| Intervalos de h, k, l | -9 ≤ h ≤ 9, -18 ≤ k ≤ 18 -10 ≤ l ≤ 10 |
|-----------------------|--|

| | |
|------------------------------|-------|
| Número de reflexiones: | |
| medidas | 11926 |
| únicas | 1744 |
| Finalización hasta θ = 21.97 | 98.3% |

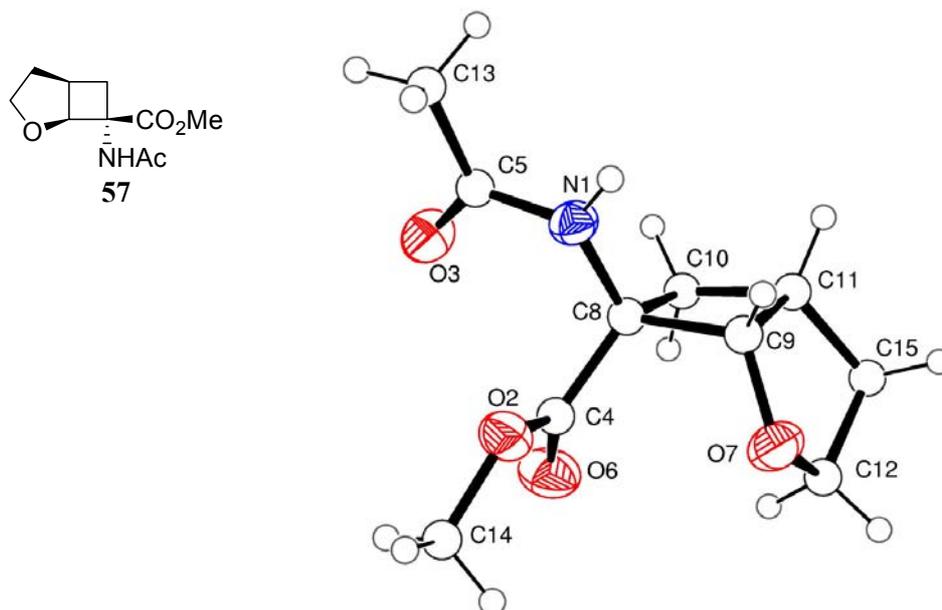
Solución y refin

| | |
|---|---|
| Refino | Mínimos cuadrados de F ² Sobre la matriz completa |
| Número de reflexiones empleadas | 1744 |
| Restricciones | 0 |
| Número de parámetros refinados | 172 |
| Goodness-of-Fit (datos observados) | 1.049 |
| Índices R finales [I > 2σ(I)] | R ₁ = 0.0465, ωR ₂ = 0.1241 |
| Índices R (todos los datos) | R ₁ = 0.0504, ωR ₂ = 0.1278 |
| Diferencia mayor entre picos y pozos (e·Å ⁻³) | 0.446 y -0.432 |

Longitud de enlaces (Å) y ángulos (°)

| | | | | | |
|---------------------|------------|--------------------|------------|---------------------|------------|
| O(1)-C(10) | 1.405(3) | O(1)-C(8) | 1.449(3) | O(2)-C(9) | 1.340(3) |
| O(2)-C(19) | 1.443(3) | N(3)-C(6) | 1.337(3) | N(3)-C(7) | 1.453(3) |
| N(3)-H(3) | 0.9648 | O(4)-C(6) | 1.234(3) | O(5)-C(9) | 1.204(3) |
| C(6)-C(17) | 1.504(3) | C(7)-C(9) | 1.514(3) | C(7)-C(11) | 1.552(3) |
| C(7)-C(10) | 1.571(3) | C(8)-C(16) | 1.511(3) | C(8)-C(13) | 1.521(3) |
| C(8)-H(8) | 0.9598 | C(10)-C(14) | 1.527(3) | C(10)-H(10) | 0.9601 |
| C(11)-C(14) | 1.527(3) | C(11)-H(11A) | 0.9600 | C(11)-H(11B) | 0.9600 |
| C(12)-C(18) | 1.517(4) | C(12)-C(13) | 1.522(3) | C(12)-H(12A) | 0.9600 |
| C(12)-H(12B) | 0.9600 | C(13)-H(13A) | 0.9598 | C(13)-H(13B) | 0.9600 |
| C(14)-H(14A) | 0.9598 | C(14)-H(14B) | 0.9600 | C(15)-C(18) | 1.517(4) |
| C(15)-C(16) | 1.522(3) | C(15)-H(15A) | 0.9599 | C(15)-H(15B) | 0.9599 |
| C(16)-H(16A) | 0.9601 | C(16)-H(16B) | 0.9600 | C(17)-H(17A) | 0.9600 |
| C(17)-H(17B) | 0.9599 | C(17)-H(17C) | 0.9599 | C(18)-H(18A) | 0.9599 |
| C(18)-H(18B) | 0.9601 | C(19)-H(19A) | 0.9600 | C(19)-H(19B) | 0.9599 |
| C(19)-H(19C) | 0.9601 | | | C(10)-O(1)-C(8) | 114.62(16) |
| C(9)-O(2)-C(19) | 114.56(19) | C(6)-N(3)-C(7) | 122.57(18) | C(6)-N(3)-H(3) | 117.3 |
| C(7)-N(3)-H(3) | 118.3 | O(4)-C(6)-N(3) | 121.9(2) | O(4)-C(6)-C(17) | 121.7(2) |
| N(3)-C(6)-C(17) | 116.3(2) | N(3)-C(7)-C(9) | 113.45(18) | N(3)-C(7)-C(11) | 118.19(19) |
| C(9)-C(7)-C(11) | 111.29(18) | N(3)-C(7)-C(10) | 114.74(17) | C(9)-C(7)-C(10) | 109.85(19) |
| C(11)-C(7)-C(10) | 86.35(16) | O(1)-C(8)-C(16) | 106.49(17) | O(1)-C(8)-C(13) | 111.73(18) |
| C(16)-C(8)-C(13) | 111.62(19) | O(1)-C(8)-H(8) | 108.3 | C(16)-C(8)-H(8) | 109.1 |
| C(13)-C(8)-H(8) | 109.5 | O(5)-C(9)-O(2) | 123.7(2) | O(5)-C(9)-C(7) | 123.6(2) |
| O(2)-C(9)-C(7) | 112.61(19) | O(1)-C(10)-C(14) | 115.78(19) | O(1)-C(10)-C(7) | 119.33(18) |
| C(14)-C(10)-C(7) | 88.66(17) | O(1)-C(10)-H(10) | 105.0 | C(14)-C(10)-H(10) | 119.1 |
| C(7)-C(10)-H(10) | 109.0 | C(14)-C(11)-C(7) | 89.35(17) | C(14)-C(11)-H(11A) | 118.6 |
| C(7)-C(11)-H(11A) | 109.5 | C(14)-C(11)-H(11B) | 118.4 | C(7)-C(11)-H(11B) | 109.0 |
| H(11A)-C(11)-H(11B) | 109.5 | C(18)-C(12)-C(13) | 111.3(2) | C(18)-C(12)-H(12A) | 109.6 |
| C(13)-C(12)-H(12A) | 109.1 | C(18)-C(12)-H(12B) | 108.3 | C(13)-C(12)-H(12B) | 109.0 |
| H(12A)-C(12)-H(12B) | 109.5 | C(8)-C(13)-C(12) | 110.81(19) | C(8)-C(13)-H(13A) | 109.0 |
| C(12)-C(13)-H(13A) | 108.0 | C(8)-C(13)-H(13B) | 110.3 | C(12)-C(13)-H(13B) | 109.2 |
| H(13A)-C(13)-H(13B) | 109.5 | C(10)-C(14)-C(11) | 88.79(17) | C(10)-C(14)-H(14A) | 109.6 |
| C(11)-C(14)-H(14A) | 118.8 | C(10)-C(14)-H(14B) | 108.9 | C(11)-C(14)-H(14B) | 118.7 |
| H(14A)-C(14)-H(14B) | 109.5 | C(18)-C(15)-C(16) | 111.5(2) | C(18)-C(15)-H(15A) | 108.1 |
| C(16)-C(15)-H(15A) | 108.9 | C(18)-C(15)-H(15B) | 109.0 | C(16)-C(15)-H(15B) | 109.7 |
| H(15A)-C(15)-H(15B) | 109.5 | C(8)-C(16)-C(15) | 112.03(19) | C(8)-C(16)-H(16A) | 109.1 |
| C(15)-C(16)-H(16A) | 108.8 | C(8)-C(16)-H(16B) | 109.3 | C(15)-C(16)-H(16B) | 108.0 |
| H(16A)-C(16)-H(16B) | 109.5 | C(6)-C(17)-H(17A) | 109.9 | C(6)-C(17)-H(17B) | 109.1 |
| H(17A)-C(17)-H(17B) | 109.5 | C(6)-C(17)-H(17C) | 109.5 | H(17A)-C(17)-H(17C) | 109.5 |
| H(17B)-C(17)-H(17C) | 109.5 | C(15)-C(18)-C(12) | 110.7(2) | C(15)-C(18)-H(18A) | 108.3 |
| C(12)-C(18)-H(18A) | 108.5 | C(15)-C(18)-H(18B) | 109.8 | C(12)-C(18)-H(18B) | 110.0 |
| H(18A)-C(18)-H(18B) | 109.5 | O(2)-C(19)-H(19A) | 109.5 | O(2)-C(19)-H(19B) | 109.1 |
| H(19A)-C(19)-H(19B) | 109.5 | O(2)-C(19)-H(19C) | 109.8 | H(19A)-C(19)-H(19C) | 109.5 |
| H(19B)-C(19)-H(19C) | 109.5 | | | | |

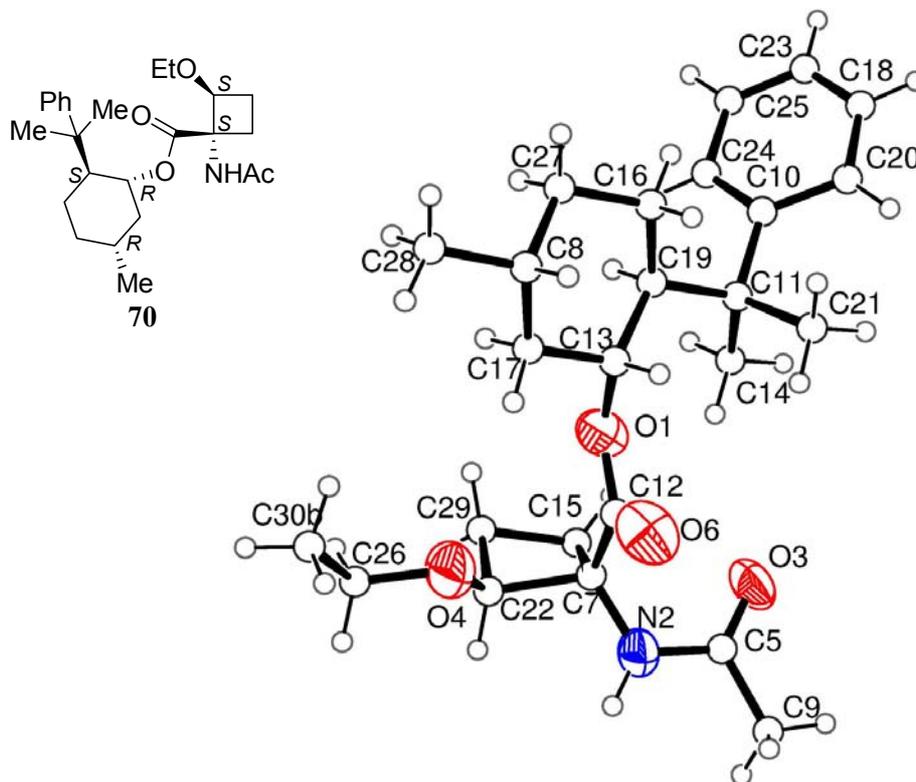
12-Análisis de la estructura molecular y cristalina de (1*S**,5*R**,7*S**)-7-Acetamido-2-oxabicyclo[3.2.0]heptano-7-carboxilato de metilo (57)



| | | | |
|---|--|--|---|
| Datos del cristal | | Intervalos de h, k, l | -15 ≤ h ≤ 14, -11 ≤ k ≤ 11 -13 ≤ l ≤ 13 |
| Fórmula | C ₁₀ H ₁₅ NO ₄ | Número de reflexiones: | |
| Peso molecular | 213.23 | medidas | 8523 |
| Aspecto del cristal | Transparente, incoloro | únicas | 2469 |
| Simetría | Monoclínico, P 21/c | Finalización hasta | |
| Dimensiones de la celdilla unidad (Å, °) | a = 11.8280 (5) b = 8.9940 (3) c = 10.1781 (3) α = γ = 90.00, β = 105.10 (10) | θ = 27.88 | 99.3% |
| Volumen de la celdilla unidad (Å ³) | 1041.30 (6) | Solución y refin | |
| Z | 4 | Refino | Mínimos cuadrados de F ² Sobre la matriz completa |
| Densidad calculada (g·cm ⁻³) | 1.360 | Número de reflexiones empleadas | 2469 |
| Coefficiente de absorción (mm ⁻¹) | 0.105 | Restricciones | 0 |
| F(000) | 456 | Número de parámetros refinados | 136 |
| | | Goodness-of-Fit (datos observados) | 1.056 |
| | | Índices R finales | |
| Datos experimentales | | [I > 2σ(I)] | R ₁ =0.0526, ωR ₂ =0.1318 |
| Radiación | Mo-K _α (λ = 0.71073 Å) | Índices R | |
| Tipo y rango de medida | ω/2θ (1.79 ≤ 2θ ≤ 27.88) | (todos los datos) | R ₁ =0.0896, ωR ₂ =0.1508 |
| Temperatura (K) | 223 (2) | Diferencia mayor entre Picos y pozos (e ⁻ Å ⁻³) | 0.242 y -0.248 |

Longitud de enlaces (Å) y ángulos (°)

| | | | |
|---------------------|------------|---------------------------------|------------|
| N(1)-C(5) | 1.336(2) | N(1)-C(8) | 1.451(2) |
| N(1)-H(1) | 0.9139 | O(2)-C(4) | 1.334(2) |
| O(2)-C(14) | 1.442(3) | O(3)-C(5) | 1.237(2) |
| C(4)-O(6) | 1.203(2) | C(4)-C(8) | 1.515(3) |
| C(5)-C(13) | 1.497(3) | O(7)-C(9) | 1.410(2) |
| O(7)-C(12) | 1.440(3) | C(8)-C(10) | 1.554(3) |
| C(8)-C(9) | 1.569(3) | C(9)-C(11) | 1.540(3) |
| C(9)-H(9) | 1.0029 | C(10)-C(11) | 1.546(3) |
| C(10)-H(10A) | 1.0332 | C(10)-H(10B) | 1.0248 |
| C(11)-C(15) | 1.522(3) | C(11)-H(11) | 1.0165 |
| C(12)-C(15) | 1.515(3) | C(12)-H(12A) | 0.9600 |
| C(12)-H(12B) | 0.9600 | C(13)-H(13A) | 0.9600 |
| C(13)-H(13B) | 0.9600 | C(13)-H(13C) | 0.9601 |
| C(14)-H(14A) | 0.9601 | C(14)-H(14B) | 0.9599 |
| C(14)-H(14C) | 0.9599 | C(15)-H(15A) | 0.9600 |
| C(15)-H(15B) | 0.9600 | | |
| C(5)-N(1)-C(8) | 122.44(16) | C(5)-N(1)-H(1) | 116.7 |
| C(8)-N(1)-H(1) | 120.6 | C(4)-O(2)-C(14) | 116.29(17) |
| O(6)-C(4)-O(2) | 124.36(19) | O(6)-C(4)-C(8) | 124.29(19) |
| O(2)-C(4)-C(8) | 111.19(17) | O(3)-C(5)-N(1) | 121.29(18) |
| O(3)-C(5)-C(13) | 122.35(18) | N(1)-C(5)-C(13) | 116.33(17) |
| C(9)-O(7)-C(12) | 109.01(16) | N(1)-C(8)-C(4) | 112.59(16) |
| N(1)-C(8)-C(10) | 114.60(16) | C(4)-C(8)-C(10) | 116.34(16) |
| N(1)-C(8)-C(9) | 108.79(15) | C(4)-C(8)-C(9) | 113.50(16) |
| C(10)-C(8)-C(9) | 88.60(15) | O(7)-C(9)-C(11) | 108.03(16) |
| O(7)-C(9)-C(8) | 115.15(16) | C(11)-C(9)-C(8) | 89.98(15) |
| O(7)-C(9)-H(9) | 107.9 | C(11)-C(9)-H(9) | 117.8 |
| C(8)-C(9)-H(9) | 117.1 | C(11)-C(10)-C(8) | 90.34(15) |
| C(11)-C(10)-H(10A) | 116.0 | C(8)-C(10)-H(10A) | 109.8 |
| C(11)-C(10)-H(10B) | 121.9 | C(8)-C(10)-H(10B) | 111.5 |
| H(10A)-C(10)-H(10B) | 106.0 | C(15)-C(11)-C(9) | 104.10(17) |
| C(15)-C(11)-C(10) | 117.35(19) | C(9)-C(11)-C(10) | 89.97(15) |
| C(15)-C(11)-H(11) | 116.0 | C(9)-C(11)-H(11) | 116.3 |
| C(10)-C(11)-H(11) | 110.3 | O(7)-C(12)-C(15) | 106.18(17) |
| O(7)-C(12)-H(12A) | 109.0 | C(15)-C(12)-H(12 ^a) | 111.2 |
| O(7)-C(12)-H(12B) | 109.5 | C(15)-C(12)-H(12B) | 111.4 |
| H(12A)-C(12)-H(12B) | 109.5 | C(5)-C(13)-H(13 ^b) | 109.6 |
| C(5)-C(13)-H(13B) | 109.6 | H(13A)-C(13)-H(13B) | 109.5 |
| C(5)-C(13)-H(13C) | 109.2 | H(13A)-C(13)-H(13C) | 109.5 |
| H(13B)-C(13)-H(13C) | 109.5 | O(2)-C(14)-H(14 ^a) | 109.6 |
| O(2)-C(14)-H(14B) | 109.4 | H(14A)-C(14)-H(14B) | 109.5 |
| O(2)-C(14)-H(14C) | 109.5 | H(14A)-C(14)-H(14C) | 109.5 |
| H(14B)-C(14)-H(14C) | 109.5 | C(12)-C(15)-C(11) | 102.76(17) |
| C(12)-C(15)-H(15A) | 113.0 | C(11)-C(15)-H(15A) | 109.1 |
| C(12)-C(15)-H(15B) | 113.1 | C(11)-C(15)-H(15B) | 109.1 |
| H(15A)-C(15)-H(15B) | 109.5 | | |

13-Análisis de la estructura molecular y cristalina de (1*S*,2*S*)-1-Acetamido-2-etoxiciclobutano-1-carboxilato de (1'*R*,2'*S*,5'*R*)-8'-fenilmentilo (70)
**Datos del cristal**

Fórmula $C_{33}H_{55}NO_4$ ($C_{25}H_{37}NO_4$ + octano)
 Peso molecular 529.78
 Aspecto del cristal Transparente, incoloro
 Simetría Trigonal, P 31
 Dimensiones de la celdilla unidad (\AA , °)
 $a = 14.9601$ (10)
 $b = 14.9602$ (10)
 $c = 12.7394$ (10)
 $\alpha = \beta = 90.00$, $\gamma = 120.00$

Volumen de la celdilla unidad (\AA^3) 2469.2 (3)
 Z 3
 Densidad calculada ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$) 1.069
 Coeficiente de absorción (mm^{-1}) 0.068
 $F(000)$ 876

Datos experimentales

Radiación Mo- K_{α} ($\lambda = 0.71073$ \AA)
 Tipo y rango de medida $\omega/2\theta$ ($1.60 \leq 2\theta \leq 21.48$)
 Temperatura (K) 173 (2)

Intervalos de h, k, l $-15 \leq h \leq 8$, $-13 \leq k \leq 15$
 $-13 \leq l \leq 11$

Número de reflexiones:
 medidas 4796
 únicas 3119
 Finalización hasta $\theta = 21.48$ 98.7%

Solución y refin

Refino Mínimos cuadrados de F^2
 Sobre la matriz completa

Número de reflexiones empleadas 3119
 Restricciones 1
 Número de parámetros refinados 306
 Goodness-of-Fit (datos observados) 1.073
 Índices R finales

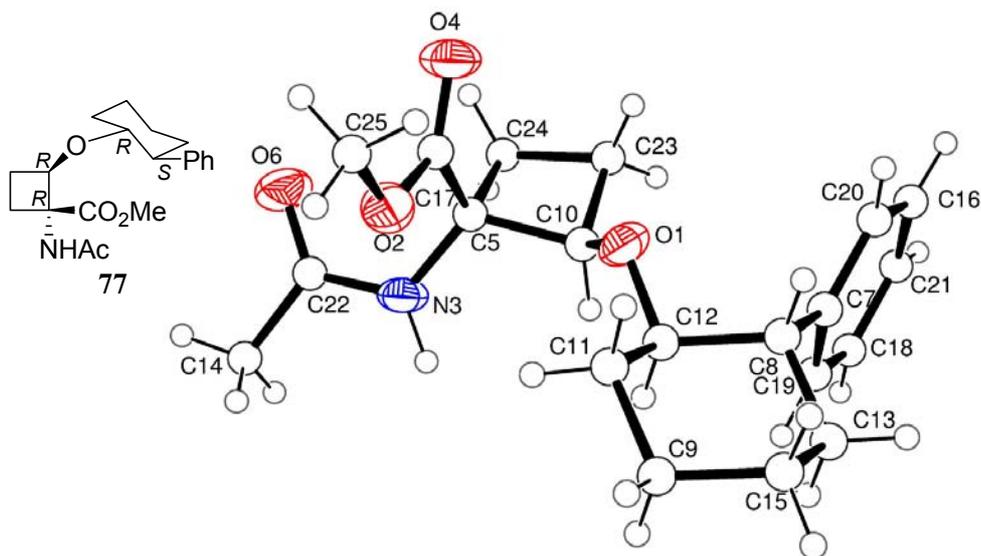
$[I > 2\sigma(I)]$ $R_1 = 0.1412$, $\omega R_2 = 0.3520$
 Índices R (todos los datos) $R_1 = 0.1616$, $\omega R_2 = 0.3694$
 Diferencia mayor entre picos y pozos ($e \cdot \text{\AA}^{-3}$) 0.278 y -0.302

Longitud de enlaces (Å) y ángulos (°)

| | | | | | |
|---------------------|-----------|---------------------|-----------|--------------------|-----------|
| O(1)-C(12) | 1.329(17) | O(1)-C(13) | 1.490(16) | N(2)-C(5) | 1.360(16) |
| N(2)-C(7) | 1.427(15) | N(2)-H(2) | 0.9599 | O(3)-C(5) | 1.197(17) |
| O(4)-C(22) | 1.369(19) | O(4)-C(26) | 1.474(19) | C(5)-C(9) | 1.49(2) |
| O(6)-C(12) | 1.201(17) | C(7)-C(12) | 1.45(2) | C(7)-C(15) | 1.584(19) |
| C(7)-C(22) | 1.627(19) | C(8)-C(28) | 1.51(2) | C(8)-C(27) | 1.52(2) |
| C(8)-C(17) | 1.557(19) | C(8)-H(8) | 0.9600 | C(9)-H(9A) | 0.9601 |
| C(9)-H(9B) | 0.9601 | C(9)-H(9C) | 0.9597 | C(10)-C(24) | 1.35(2) |
| C(10)-C(20) | 1.44(2) | C(10)-C(11) | 1.527(17) | C(11)-C(14) | 1.506(19) |
| C(11)-C(19) | 1.557(18) | C(11)-C(21) | 1.62(2) | C(13)-C(17) | 1.468(19) |
| C(13)-C(19) | 1.56(2) | C(13)-H(13) | 0.9598 | C(14)-H(14A) | 0.9599 |
| C(14)-H(14B) | 0.9601 | C(14)-H(14C) | 0.9601 | C(15)-C(29) | 1.58(2) |
| C(15)-H(15A) | 0.9600 | C(15)-H(15B) | 0.9600 | C(16)-C(19) | 1.507(19) |
| C(16)-C(27) | 1.54(2) | C(16)-H(16A) | 0.9600 | C(16)-H(16B) | 0.9599 |
| C(17)-H(17A) | 0.9603 | C(17)-H(17B) | 0.9602 | C(18)-C(23) | 1.26(2) |
| C(18)-C(20) | 1.45(2) | C(18)-H(18) | 0.9599 | C(19)-H(19) | 0.9599 |
| C(20)-H(20) | 0.9601 | C(21)-H(21A) | 0.9601 | C(21)-H(21B) | 0.9599 |
| C(21)-H(21C) | 0.9600 | C(22)-C(29) | 1.55(2) | C(22)-H(22) | 0.9602 |
| C(23)-C(25) | 1.34(2) | C(23)-H(23) | 0.9600 | C(24)-C(25) | 1.44(2) |
| C(24)-H(24) | 0.9600 | C(25)-H(25) | 0.9598 | C(26)-C(30B) | 1.52(3) |
| C(26)-C(30A) | 1.99(9) | C(26)-H(26A) | 0.9599 | C(26)-H(26B) | 0.9600 |
| C(27)-H(27A) | 0.9599 | C(27)-H(27B) | 0.9600 | C(28)-H(28A) | 0.9602 |
| C(28)-H(28B) | 0.9599 | C(28)-H(28C) | 0.9597 | C(29)-H(29A) | 0.9601 |
| C(29)-H(29B) | 0.9599 | C(30A)-H(30A) | 1.1571 | C(30A)-H(30B) | 1.1592 |
| C(30A)-H(30C) | 1.1572 | C(30B)-H(30D) | 0.9600 | C(30B)-H(30E) | 0.9600 |
| C(30B)-H(30F) | 0.9600 | C(31)-C(32) | 1.25(3) | C(31)-C(37) | 1.46(5) |
| C(31)-H(31A) | 0.9700 | C(31)-H(31B) | 0.9700 | C(35)-C(34) | 1.28(4) |
| C(35)-C(36) | 1.39(4) | C(35)-H(35A) | 0.9700 | C(35)-H(35B) | 0.9700 |
| C(32)-C(33) | 1.41(3) | C(32)-H(32A) | 0.9700 | C(32)-H(32B) | 0.9700 |
| C(36)-C(38) | 1.57(5) | C(36)-H(36A) | 0.9700 | C(36)-H(36B) | 0.9700 |
| C(33)-C(34) | 1.22(3) | C(33)-H(33A) | 0.9700 | C(33)-H(33B) | 0.9700 |
| C(34)-H(34A) | 0.9700 | C(34)-H(34B) | 0.9700 | C(37)-H(37A) | 0.9600 |
| C(37)-H(37B) | 0.9600 | C(37)-H(37C) | 0.9600 | C(38)-H(38A) | 0.9600 |
| C(38)-H(38B) | 0.9600 | C(38)-H(38C) | 0.9600 | | |
| C(12)-O(1)-C(13) | 118.9(11) | C(5)-N(2)-C(7) | 116.9(11) | C(5)-N(2)-H(2) | 120.9 |
| C(7)-N(2)-H(2) | 122.2 | C(22)-O(4)-C(26) | 109.1(12) | O(3)-C(5)-N(2) | 120.8(15) |
| O(3)-C(5)-C(9) | 125.6(13) | N(2)-C(5)-C(9) | 113.5(13) | N(2)-C(7)-C(12) | 111.5(12) |
| N(2)-C(7)-C(15) | 116.0(11) | C(12)-C(7)-C(15) | 118.4(12) | N(2)-C(7)-C(22) | 112.4(11) |
| C(12)-C(7)-C(22) | 109.8(11) | C(15)-C(7)-C(22) | 85.9(10) | C(28)-C(8)-C(27) | 109.6(11) |
| C(28)-C(8)-C(17) | 111.3(13) | C(27)-C(8)-C(17) | 106.5(11) | C(28)-C(8)-H(8) | 111.2 |
| C(27)-C(8)-H(8) | 107.8 | C(17)-C(8)-H(8) | 110.3 | C(5)-C(9)-H(9A) | 108.3 |
| C(5)-C(9)-H(9B) | 111.7 | H(9A)-C(9)-H(9B) | 109.5 | C(5)-C(9)-H(9C) | 108.3 |
| H(9A)-C(9)-H(9C) | 109.5 | H(9B)-C(9)-H(9C) | 109.5 | C(24)-C(10)-C(20) | 118.9(13) |
| C(24)-C(10)-C(11) | 118.2(12) | C(20)-C(10)-C(11) | 122.3(12) | C(14)-C(11)-C(10) | 110.2(11) |
| C(14)-C(11)-C(19) | 114.1(10) | C(10)-C(11)-C(19) | 106.8(10) | C(14)-C(11)-C(21) | 108.1(11) |
| C(10)-C(11)-C(21) | 109.0(11) | C(19)-C(11)-C(21) | 108.4(11) | O(6)-C(12)-O(1) | 121.7(15) |
| O(6)-C(12)-C(7) | 124.0(15) | O(1)-C(12)-C(7) | 114.3(15) | C(17)-C(13)-O(1) | 105.7(11) |
| C(17)-C(13)-C(19) | 116.2(11) | O(1)-C(13)-C(19) | 109.0(9) | C(17)-C(13)-H(13) | 109.6 |
| O(1)-C(13)-H(13) | 112.6 | C(19)-C(13)-H(13) | 104.0 | C(11)-C(14)-H(14A) | 111.3 |
| C(11)-C(14)-H(14B) | 108.2 | H(14A)-C(14)-H(14B) | 109.5 | C(11)-C(14)-H(14C) | 109.0 |
| H(14A)-C(14)-H(14C) | 109.5 | H(14B)-C(14)-H(14C) | 109.5 | C(29)-C(15)-C(7) | 89.7(10) |
| C(29)-C(15)-H(15A) | 119.5 | C(7)-C(15)-H(15A) | 109.2 | C(29)-C(15)-H(15B) | 118.0 |
| C(7)-C(15)-H(15B) | 108.4 | H(15A)-C(15)-H(15B) | 109.5 | C(19)-C(16)-C(27) | 113.8(13) |
| C(19)-C(16)-H(16A) | 106.9 | C(27)-C(16)-H(16A) | 105.5 | C(19)-C(16)-H(16B) | 109.6 |
| C(27)-C(16)-H(16B) | 111.3 | H(16A)-C(16)-H(16B) | 109.5 | C(13)-C(17)-C(8) | 112.9(12) |
| C(13)-C(17)-H(17A) | 107.7 | C(8)-C(17)-H(17A) | 108.9 | C(13)-C(17)-H(17B) | 109.2 |
| C(8)-C(17)-H(17B) | 108.7 | H(17A)-C(17)-H(17B) | 109.4 | C(23)-C(18)-C(20) | 124.9(17) |
| C(23)-C(18)-H(18) | 118.7 | C(20)-C(18)-H(18) | 115.9 | C(16)-C(19)-C(11) | 115.2(12) |
| C(16)-C(19)-C(13) | 106.4(11) | C(11)-C(19)-C(13) | 116.9(10) | C(16)-C(19)-H(19) | 106.9 |
| C(11)-C(19)-H(19) | 102.7 | C(13)-C(19)-H(19) | 108.1 | C(10)-C(20)-C(18) | 114.6(14) |
| C(10)-C(20)-H(20) | 118.5 | C(18)-C(20)-H(20) | 126.9 | C(11)-C(21)-H(21A) | 113.0 |
| C(11)-C(21)-H(21B) | 106.1 | H(21A)-C(21)-H(21B) | 109.5 | C(11)-C(21)-H(21C) | 109.2 |
| H(21A)-C(21)-H(21C) | 109.5 | H(21B)-C(21)-H(21C) | 109.5 | O(4)-C(22)-C(29) | 119.1(13) |
| O(4)-C(22)-C(7) | 112.5(11) | C(29)-C(22)-C(7) | 89.1(12) | O(4)-C(22)-H(22) | 108.5 |
| C(29)-C(22)-H(22) | 117.2 | C(7)-C(22)-H(22) | 108.8 | C(18)-C(23)-C(25) | 121.0(18) |

| | | | | | |
|---------------------|-----------|----------------------|-------|----------------------|-----------|
| C(18)-C(23)-H(23) | 120.4 | C(25)-C(23)-H(23) | 118.3 | C(10)-C(24)-C(25) | 120.6(16) |
| C(10)-C(24)-H(24) | 118.4 | C(25)-C(24)-H(24) | 121.0 | C(23)-C(25)-C(24) | 119.3(17) |
| C(23)-C(25)-H(25) | 120.4 | C(24)-C(25)-H(25) | 120.2 | O(4)-C(26)-C(30B) | 107.6(15) |
| O(4)-C(26)-C(30A) | 121(3) | C(30B)-C(26)-C(30A) | 41(3) | O(4)-C(26)-H(26A) | 110.0 |
| C(30B)-C(26)-H(26A) | 107.9 | C(30A)-C(26)-H(26A) | 67.2 | O(4)-C(26)-H(26B) | 109.4 |
| C(30B)-C(26)-H(26B) | 112.4 | C(30A)-C(26)-H(26B) | 127.7 | H(26A)-C(26)-H(26B) | 109.5 |
| C(8)-C(27)-C(16) | 112.9(12) | C(8)-C(27)-H(27A) | 107.8 | C(16)-C(27)-H(27A) | 106.4 |
| C(8)-C(27)-H(27B) | 109.7 | C(16)-C(27)-H(27B) | 110.5 | H(27A)-C(27)-H(27B) | 109.5 |
| C(8)-C(28)-H(28A) | 108.4 | C(8)-C(28)-H(28B) | 110.2 | H(28A)-C(28)-H(28B) | 109.5 |
| C(8)-C(28)-H(28C) | 109.7 | H(28A)-C(28)-H(28C) | 109.5 | H(28B)-C(28)-H(28C) | 109.5 |
| C(22)-C(29)-C(15) | 88.9(10) | C(22)-C(29)-H(29A) | 117.6 | C(15)-C(29)-H(29A) | 108.7 |
| C(22)-C(29)-H(29B) | 119.5 | C(15)-C(29)-H(29B) | 110.2 | H(29A)-C(29)-H(29B) | 109.5 |
| C(26)-C(30A)-H(30A) | 123.2 | C(26)-C(30A)-H(30B) | 123.4 | C(26)-C(30A)-H(30C) | 123.2 |
| C(26)-C(30B)-H(30D) | 109.5 | C(26)-C(30B)-H(30E) | 109.4 | H(30D)-C(30B)-H(30E) | 109.5 |
| C(26)-C(30B)-H(30F) | 109.5 | H(30D)-C(30B)-H(30F) | 109.5 | H(30E)-C(30B)-H(30F) | 109.5 |
| C(32)-C(31)-C(37) | 131(4) | C(32)-C(31)-H(31A) | 104.6 | C(37)-C(31)-H(31A) | 104.7 |
| C(32)-C(31)-H(31B) | 104.5 | C(37)-C(31)-H(31B) | 104.3 | H(31A)-C(31)-H(31B) | 105.7 |
| C(34)-C(35)-C(36) | 143(4) | C(34)-C(35)-H(35A) | 101.1 | C(36)-C(35)-H(35A) | 101.3 |
| C(34)-C(35)-H(35B) | 101.0 | C(36)-C(35)-H(35B) | 101.3 | H(35A)-C(35)-H(35B) | 104.5 |
| C(31)-C(32)-C(33) | 137(3) | C(31)-C(32)-H(32A) | 102.9 | C(33)-C(32)-H(32A) | 103.0 |
| C(31)-C(32)-H(32B) | 103.0 | C(33)-C(32)-H(32B) | 103.0 | H(32A)-C(32)-H(32B) | 105.1 |
| C(35)-C(36)-C(38) | 119(3) | C(35)-C(36)-H(36A) | 107.5 | C(38)-C(36)-H(36A) | 107.5 |
| C(35)-C(36)-H(36B) | 107.5 | C(38)-C(36)-H(36B) | 107.6 | H(36A)-C(36)-H(36B) | 107.0 |
| C(34)-C(33)-C(32) | 136(3) | C(34)-C(33)-H(33A) | 103.3 | C(32)-C(33)-H(33A) | 103.3 |
| C(34)-C(33)-H(33B) | 103.2 | C(32)-C(33)-H(33B) | 103.3 | H(33A)-C(33)-H(33B) | 105.2 |
| C(33)-C(34)-C(35) | 145(4) | C(33)-C(34)-H(34A) | 100.6 | C(35)-C(34)-H(34A) | 100.7 |
| C(33)-C(34)-H(34B) | 100.7 | C(35)-C(34)-H(34B) | 100.6 | H(34A)-C(34)-H(34B) | 104.4 |
| C(31)-C(37)-H(37A) | 109.2 | C(31)-C(37)-H(37B) | 109.6 | H(37A)-C(37)-H(37B) | 109.5 |
| C(31)-C(37)-H(37C) | 109.6 | H(37A)-C(37)-H(37C) | 109.5 | H(37B)-C(37)-H(37C) | 109.5 |
| C(36)-C(38)-H(38A) | 109.4 | C(36)-C(38)-H(38B) | 109.3 | H(38A)-C(38)-H(38B) | 109.5 |
| C(36)-C(38)-H(38C) | 109.6 | H(38A)-C(38)-H(38C) | 109.5 | H(38B)-C(38)-H(38C) | 109.5 |

14-Análisis de la estructura molecular y cristalina de (1*R*,2*R*,1'*R*,2'*S*)-1-Acetamido-2-(2'-fenilciclohexiloxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (77)

**Datos del cristal**

| | |
|--|--|
| Fórmula | C ₂₀ H ₂₇ NO ₄ |
| Peso molecular | 345.43 |
| Aspecto del cristal | Transparente, incoloro |
| Simetría | Ortorrómbico, P 21 21 2 |
| Dimensiones de la celdilla unidad (Å, °) | a = 16.4388 (1) b = 20.2730 (16) c = 5.7205 (3) α = β = γ = 90.00 |

| | |
|---|------------|
| Volumen de la celdilla unidad (Å ³) | 1906.4 (2) |
| Z | 4 |
| Densidad calculada (g·cm ⁻³) | 1.204 |
| Coefficiente de absorción (mm ⁻¹) | 0.083 |
| F(000) | 744 |

Datos experimentales

| | |
|------------------------|-----------------------------------|
| Radiación | Mo-K _α (λ = 0.71073 Å) |
| Tipo y rango de medida | ω/2θ (1.24 ≤ 2θ ≤ 20.18) |
| Temperatura (K) | 173 (2) |

| | |
|-----------------------|--|
| Intervalos de h, k, l | -15 ≤ h ≤ 15, -19 ≤ k ≤ 19 -5 ≤ l ≤ 5 |
|-----------------------|--|

| | |
|------------------------------|-------|
| Número de reflexiones: | |
| medidas | 6315 |
| únicas | 1803 |
| Finalización hasta θ = 20.18 | 98.8% |

Solución y refinó

| | |
|---|--|
| Refino | Mínimos cuadrados de F ² sobre la matriz completa |
| Número de reflexiones empleadas | 1803 |
| Restricciones | 0 |
| Número de parámetros refinados | 226 |
| Goodness-of-Fit (datos observados) | 1.050 |
| Índices R finales [I > 2σ(I)] | R ₁ = 0.0600, ωR ₂ = 0.1371 |
| Índices R (todos los datos) | R ₁ = 0.0895, ωR ₂ = 0.1543 |
| Diferencia mayor entre picos y pozos (e ⁻ ·Å ⁻³) | 0.218 y -0.213 |

Longitud de enlaces (Å) y ángulos (°)

| | | | | | |
|--------------------|----------|---------------------|-----------|---------------------|----------|
| O(1)-C(10) | 1.407(7) | O(1)-C(12) | 1.442(7) | O(2)-C(17) | 1.332(7) |
| O(2)-C(25) | 1.441(7) | N(3)-C(22) | 1.349(7) | N(3)-C(5) | 1.461(8) |
| N(3)-H(3) | 0.9599 | O(4)-C(17) | 1.222(7) | C(5)-C(17) | 1.489(9) |
| C(5)-C(24) | 1.531(8) | C(5)-C(10) | 1.563(8) | O(6)-C(22) | 1.219(8) |
| C(7)-C(19) | 1.392(9) | C(7)-C(20) | 1.396(9) | C(7)-C(8) | 1.499(8) |
| C(8)-C(13) | 1.533(8) | C(8)-C(12) | 1.537(8) | C(8)-H(8) | 0.9598 |
| C(9)-C(15) | 1.515(9) | C(9)-C(11) | 1.539(8) | C(9)-H(9A) | 0.9600 |
| C(9)-H(9B) | 0.9600 | C(10)-C(23) | 1.526(8) | C(10)-H(10) | 0.9600 |
| C(11)-C(12) | 1.510(8) | C(11)-H(11A) | 0.9601 | C(11)-H(11B) | 0.9601 |
| C(12)-H(12) | 0.9601 | C(13)-C(15) | 1.521(8) | C(13)-H(13A) | 0.9601 |
| C(13)-H(13B) | 0.9599 | C(14)-C(22) | 1.503(9) | C(14)-H(14A) | 0.9601 |
| C(14)-H(14B) | 0.9599 | C(14)-H(14C) | 0.9601 | C(15)-H(15A) | 0.9600 |
| C(15)-H(15B) | 0.9601 | C(16)-C(21) | 1.375(9) | C(16)-C(20) | 1.396(9) |
| C(16)-H(16) | 0.9600 | C(18)-C(21) | 1.386(10) | C(18)-C(19) | 1.390(9) |
| C(18)-H(18) | 0.9601 | C(19)-H(19) | 0.9600 | C(20)-H(20) | 0.9601 |
| C(21)-H(21) | 0.9600 | C(23)-C(24) | 1.532(9) | C(23)-H(23A) | 0.9601 |
| C(23)-H(23B) | 0.9598 | C(24)-H(24A) | 0.9600 | C(24)-H(24B) | 0.9603 |
| C(25)-H(25A) | 0.9601 | C(25)-H(25B) | 0.9601 | C(25)-H(25C) | 0.9599 |
| | | C(10)-O(1)-C(12) | 118.2(4) | C(17)-O(2)-C(25) | 118.0(5) |
| C(22)-N(3)-C(5) | 118.3(5) | C(22)-N(3)-H(3) | 122.3 | C(5)-N(3)-H(3) | 119.4 |
| N(3)-C(5)-C(17) | 111.8(5) | N(3)-C(5)-C(24) | 117.0(5) | C(17)-C(5)-C(24) | 113.5(6) |
| N(3)-C(5)-C(10) | 115.4(5) | C(17)-C(5)-C(10) | 109.2(5) | C(24)-C(5)-C(10) | 87.6(5) |
| C(19)-C(7)-C(20) | 116.8(6) | C(19)-C(7)-C(8) | 121.0(6) | C(20)-C(7)-C(8) | 122.2(6) |
| C(7)-C(8)-C(13) | 112.8(5) | C(7)-C(8)-C(12) | 112.3(5) | C(13)-C(8)-C(12) | 109.5(5) |
| C(7)-C(8)-H(8) | 106.5 | C(13)-C(8)-H(8) | 107.5 | C(12)-C(8)-H(8) | 108.0 |
| C(15)-C(9)-C(11) | 111.2(5) | C(15)-C(9)-H(9A) | 108.4 | C(11)-C(9)-H(9A) | 109.3 |
| C(15)-C(9)-H(9B) | 108.0 | C(11)-C(9)-H(9B) | 110.3 | H(9A)-C(9)-H(9B) | 109.5 |
| O(1)-C(10)-C(23) | 116.4(5) | O(1)-C(10)-C(5) | 116.6(5) | C(23)-C(10)-C(5) | 88.6(5) |
| O(1)-C(10)-H(10) | 107.1 | C(23)-C(10)-H(10) | 119.1 | C(5)-C(10)-H(10) | 108.3 |
| C(12)-C(11)-C(9) | 110.3(5) | C(12)-C(11)-H(11A) | 109.8 | C(9)-C(11)-H(11A) | 109.2 |
| C(12)-C(11)-H(11B) | 109.2 | C(9)-C(11)-H(11B) | 108.8 | H(11A)-C(11)-H(11B) | 109.5 |
| O(1)-C(12)-C(11) | 109.3(4) | O(1)-C(12)-C(8) | 107.9(5) | C(11)-C(12)-C(8) | 112.0(5) |
| O(1)-C(12)-H(12) | 111.5 | C(11)-C(12)-H(12) | 108.1 | C(8)-C(12)-H(12) | 108.0 |
| C(15)-C(13)-C(8) | 111.3(5) | C(15)-C(13)-H(13A) | 109.4 | C(8)-C(13)-H(13A) | 109.7 |
| C(15)-C(13)-H(13B) | 109.1 | C(8)-C(13)-H(13B) | 107.7 | H(13A)-C(13)-H(13B) | 109.5 |
| C(22)-C(14)-H(14A) | 109.6 | C(22)-C(14)-H(14B) | 108.7 | H(14A)-C(14)-H(14B) | 109.5 |
| C(22)-C(14)-H(14C) | 110.2 | H(14A)-C(14)-H(14C) | 109.5 | H(14B)-C(14)-H(14C) | 109.5 |
| C(9)-C(15)-C(13) | 111.0(6) | C(9)-C(15)-H(15A) | 108.8 | C(13)-C(15)-H(15A) | 108.8 |
| C(9)-C(15)-H(15B) | 110.0 | C(13)-C(15)-H(15B) | 108.8 | H(15A)-C(15)-H(15B) | 109.5 |
| C(21)-C(16)-C(20) | 120.7(6) | C(21)-C(16)-H(16) | 118.8 | C(20)-C(16)-H(16) | 120.5 |
| O(4)-C(17)-O(2) | 122.6(6) | O(4)-C(17)-C(5) | 125.1(6) | O(2)-C(17)-C(5) | 112.3(5) |
| C(21)-C(18)-C(19) | 120.4(7) | C(21)-C(18)-H(18) | 119.5 | C(19)-C(18)-H(18) | 120.1 |
| C(18)-C(19)-C(7) | 121.8(6) | C(18)-C(19)-H(19) | 118.4 | C(7)-C(19)-H(19) | 119.7 |
| C(16)-C(20)-C(7) | 121.5(6) | C(16)-C(20)-H(20) | 119.3 | C(7)-C(20)-H(20) | 119.2 |
| C(16)-C(21)-C(18) | 118.8(6) | C(16)-C(21)-H(21) | 120.1 | C(18)-C(21)-H(21) | 121.1 |
| O(6)-C(22)-N(3) | 121.4(6) | O(6)-C(22)-C(14) | 122.7(6) | N(3)-C(22)-C(14) | 115.8(6) |
| C(10)-C(23)-C(24) | 88.9(5) | C(10)-C(23)-H(23A) | 110.3 | C(24)-C(23)-H(23A) | 119.6 |
| C(10)-C(23)-H(23B) | 107.8 | C(24)-C(23)-H(23B) | 118.2 | H(23A)-C(23)-H(23B) | 109.5 |
| C(5)-C(24)-C(23) | 89.5(5) | C(5)-C(24)-H(24A) | 109.2 | C(23)-C(24)-H(24A) | 119.4 |
| C(5)-C(24)-H(24B) | 108.8 | C(23)-C(24)-H(24B) | 118.0 | H(24A)-C(24)-H(24B) | 109.5 |
| O(2)-C(25)-H(25A) | 109.8 | O(2)-C(25)-H(25B) | 109.4 | H(25A)-C(25)-H(25B) | 109.5 |
| O(2)-C(25)-H(25C) | 109.2 | H(25A)-C(25)-H(25C) | 109.5 | H(25B)-C(25)-H(25C) | 109.5 |

Análisis estructural de ciclobutanos

La importancia de las conformaciones que adoptan los aminoácidos incorporados en proteínas hace que el estudio de las cadenas laterales de dichos aminoácidos sea fundamental, y por tanto, cuando se trata de aminoácidos cíclicos el estudio del anillo es primordial. Teniendo en cuenta la particular conformación del ciclo de cuatro miembros^{1,2} y la importancia de derivados de ciclobutano como *building blocks* en síntesis orgánica,^{3,4} se decidió realizar un estudio estructural de los compuestos sintetizados en la presente memoria. Dicho estudio se basa en los datos obtenidos por difracción de rayos X y en experimentos llevados a cabo por resonancia magnética nuclear.

Un anillo de ciclobutano puede existir tanto en conformación plana como en conformación plegada. La conformación plana hace que la tensión del ángulo de enlace (caracterizada por el ángulo C-C-C) sea mínima, sin embargo, la tensión torsional (caracterizada por el ángulo θ) es máxima en esta situación. Se ha demostrado que la conformación plegada en estos ciclos es más favorable que la plana, ya que minimiza la tensión torsional del ciclo,^{2,5} (figura AI.1).

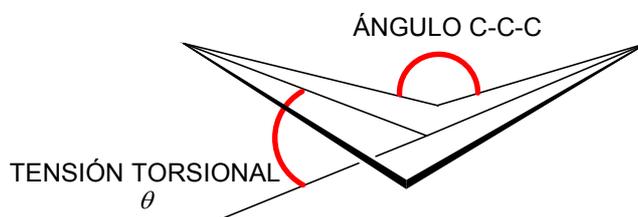


Figura AI.1

¹ *Stereochemistry of Organic Compounds*. Eds.: Eliel, E. L.; Wilen, S. H. John Wiley & Sons, **1994**.

² Wiberg, K. B. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 229-234.

³ Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485-1537.

⁴ Lee-Ruff, E.; Mladenova, G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449-1483.

⁵ Chacko, K. K.; Zand, R. *Cryst. Struct. Comm.* **1975**, *4*, 17-19.

Como consecuencia de adoptar una disposición plegada, los derivados ciclobutánicos monosustituídos pueden disponerse en posición axial o ecuatorial. De forma similar a lo que ocurre en el anillo de ciclohexano, el conformero que presenta el grupo en ecuatorial es, por razones espaciales, el más estable.

Los anillos ciclobutánicos presentan, asimismo, otra característica: los enlaces C-C del ciclobutano son más largos que lo habitual, probablemente debido a repulsiones producidas entre los carbonos del ciclo (*cross-ring repulsion*).

En la tabla AI.1 aparecen las distancias entre carbonos (en Å), los ángulos de enlace, los de torsión y el que define la tensión torsional (θ) para los ciclobutanos sintetizados en esta memoria de los que se ha podido obtener monocristales. De igual forma, se muestran las constantes de acoplamiento $^1J_{H,C}$ (Hz) para los que presentan un protón en posición 2. Los datos que aparecen en la última columna son los que aparecen en la bibliografía para el anillo de ciclobutano sin sustituyentes.^{2,6} En la figura AI.2 aparece la numeración dada en la tabla AI.1 a los carbonos de la subestructura de ciclobutano presente en los compuestos **2**, **6**, **8**, **10**, **11**, **29**, **31**, **38**, **44**, **51**, **57** y **77**.

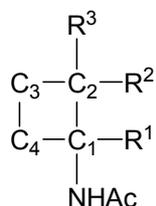


Figura AI.2

⁶ Stein, A.; Lehmann, C. W.; Luger, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7684-7687.

| Parámetro | 2 | 6 | 8 | 10A | 10B | 11 | 29 | 31A | 31B | 38A | 38B | 44 | 51 | 57 | 77 | Ciclobutano |
|--|-------|-------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------|
| C ₁ -C ₂ | 1.57 | 1.58 | 1.54 | 1.53 | 1.54 | 1.54 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 1.57 | 1.57 | 1.57 | 1.57 | 1.56 | 1.55 ⁶ |
| C ₂ -C ₃ | 1.54 | 1.54 | 1.52 | 1.52 | 1.52 | 1.53 | 1.52 | 1.52 | 1.54 | 1.51 | 1.52 | 1.52 | 1.53 | 1.54 | 1.53 | |
| C ₃ -C ₄ | 1.53 | 1.53 | 1.54 | 1.54 | 1.54 | 1.55 | 1.52 | 1.53 | 1.53 | 1.52 | 1.53 | 1.52 | 1.53 | 1.55 | 1.53 | |
| C ₄ -C ₁ | 1.54 | 1.55 | 1.57 | 1.57 | 1.57 | 1.55 | 1.54 | 1.55 | 1.55 | 1.54 | 1.55 | 1.54 | 1.55 | 1.55 | 1.53 | |
| C ₁ -C ₂ -C ₃ | 88.4 | 88.4 | 92.6 | 92.6 | 92.6 | 89.2 | 89.2 | 89.1 | 89.2 | 89.4 | 89.1 | 88.5 | 88.7 | 90.0 | 88.6 | 87.8 ⁶ |
| C ₂ -C ₃ -C ₄ | 87.8 | 89.3 | 88.6 | 88.7 | 88.9 | 87.6 | 88.9 | 88.7 | 88.4 | 88.3 | 88.6 | 88.8 | 88.8 | 90.0 | 88.9 | |
| C ₃ -C ₄ -C ₁ | 90.2 | 90.0 | 90.8 | 90.3 | 90.9 | 88.2 | 89.5 | 89.2 | 89.6 | 89.7 | 89.0 | 89.7 | 89.4 | 90.3 | 89.5 | |
| C ₄ -C ₁ -C ₂ | 86.6 | 87.3 | 87.0 | 87.0 | 86.9 | 87.0 | 86.6 | 87.0 | 87.2 | 85.7 | 86.3 | 86.2 | 86.4 | 88.6 | 87.6 | |
| C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄ | 19.7 | -16.9 | -8.0 | -9.2 | -6.3 | -21.2 | 18.2 | 18.6 | -17.9 | 19.6 | 19.9 | 19.6 | -19.7 | 7.9 | -17.4 | 22 ² |
| C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₁ | -20.1 | 17.2 | 7.9 | 8.9 | 6.2 | 21.1 | -18.4 | -18.7 | 18.0 | -19.9 | -20.1 | -20.0 | 20.0 | -8.0 | 17.8 | |
| C ₃ -C ₄ -C ₁ -C ₂ | 19.8 | -16.8 | -7.7 | -8.9 | -6.1 | -20.9 | 17.9 | 18.3 | -17.7 | 19.3 | 19.5 | 19.4 | -19.4 | 7.9 | -17.3 | |
| C ₄ -C ₁ -C ₂ -C ₃ | -19.6 | 16.7 | 7.9 | 9.0 | 6.2 | 21.2 | -18.0 | -18.5 | 17.7 | -19.4 | -19.7 | -19.3 | 19.4 | -7.9 | 17.4 | |
| θ | 27.9 | 23.9 | 10.9 | 12.6 | 8.6 | 29.8 | 25.6 | 26.2 | 25.1 | 27.5 | 27.9 | 28.0 | 28.1 | 11.3 | 24.9 | 31.0 ⁶ |
| I_{hkc} | | | | | | 151.7 | 154.0 | 153.8 | | 152.0 | | 153.2 | 152.8 | 168.1 | 154.2 | 134 ² |

Tabla AI.1

A la vista de estos resultados, y tal como cabe esperar, las distancias, ángulos de enlace y ángulos de torsión son comparables a los descritos en la bibliografía para el anillo de ciclobutano. No obstante, existe un rasgo característico de las estructuras sintetizadas a lo largo de esta memoria: la distancia C₁-C₂ en la mayoría de los casos es superior a la del ciclobutano. Esta distancia está comprendida entre 1.53 y 1.58 Å. Algo similar ocurre con la distancia C₄-C₁, cuya longitud es también superior a la estándar en tres de las estructuras (**8**, **10A**, **10B**). Es decir, las distancias que rodean al carbono 1 son superiores en la mayor parte de los casos a los valores típicos esperados para este tipo de anillo.

En lo que respecta a los ángulos, la tensión del ángulo de enlace es relativamente distinta en cuatro de las estructuras: 88.6-90.3° para **57**, y 86.9-92.6° para **8**, **10A** y **10B**. Por otro lado, para estas mismas estructuras, el ángulo que indica la tensión torsional tiene un valor que corresponde aproximadamente a la mitad del valor que presentan el resto de estructuras. De modo que las estructuras **8**, **10A** y **10B**, cuyo carbono 2 presenta hibridación sp² adoptan una disposición prácticamente plana. Otro compuesto que se dispone de manera plana es el **57**, cuya estructura de biciclo le impide adoptar una conformación plegada.

Las constantes de acoplamiento protón-carbono se midieron empleando la técnica ge-2D ¹H-¹³C HSQC (*gradient-enhanced and phase-sensitive proton-carbon heteronuclear single quantum correlation technique*).⁷ Con este método se midieron los valores de la constante de acoplamiento ¹J_{H-C} para el carbono 2 de los compuestos **11**, **29**, **31**, **38**, **44**, **51**, **57** y **77**. Los valores de dicha constante, como

⁷ a) Brühwiler, D.; Wagner, G. *J. Magn. Reson.* **1986**, *69*, 546–569.

b) Mandelshtam, V. A.; Hu, H.; Shaka, A. J. *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, S17–S28.

c) Parella, T.; Belloc, J.; Sanchez Ferrando, F.; Virgili A. *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, 715–719.

d) Turner, C. J.; Connolly, P. J.; Stern, A. S. *J. Magn. Reson.* **1999**, *137*, 281–284.

e) Mandal, P. K.; Majumdar, A. *Concepts Magn. Reson.* **2004**, *20A*, 1–23.

puede observarse en la tabla anteriormente expuesta, están comprendidos entre 151.7 y 154.2 Hz en todos los casos salvo en el compuesto **57**, cuyo valor asciende hasta 168.1 Hz. La representación de rayos X de cada uno de los ciclobutanos pone de manifiesto la disposición ecuatorial del grupo OR en estado sólido, hecho que se ajusta a los datos encontrados en la literatura.¹

El valor de la constante de acoplamiento $^1J_{\text{H-C}}$ está directamente relacionado con el tipo de hibridación que presenta el carbono al que hace referencia la constante,⁸ de forma que $^1J_{\text{H-C}}$ es proporcional a la fracción de carácter s que posee el carbono, es decir, se cumple que el valor de $^1J_{\text{H-C}}$ varía en el sentido $sp^3 < sp^2 < sp$. En la figura AI.3 se pueden observar los valores concretos de $^1J_{\text{H-C}}$ para etano, etileno y acetileno, respectivamente.⁹

| | sp^3 | sp^2 | sp |
|---------------------------------|--|---|------------------------------------|
| | $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$ | $\text{H}-\text{C}\equiv\text{CH}$ |
| $^1J_{\text{H-C}} \text{ (Hz)}$ | 124.9 | 156.2 | 249.0 |

Figura AI.3

Así, en compuestos cíclicos, lógicamente el valor de esta constante aumenta conforme el ciclo se hace más pequeño,⁹ (figura AI.4).

⁸ Frimer, A. A.; Sharon, O.; Gottlieb, H. E. *Magn. Reson. Chem.* **2003**, *41*, 714–717

⁹ *Determinación estructural de compuestos orgánicos*. Eds.: Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C.; Herrera, A.; Martínez, R. Springer-Verlag Ibérica, Barcelona, **2001**.

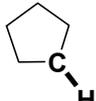
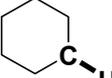
| | | | | |
|-------------------------|---|---|---|---|
| |  |  |  |  |
| $^1J_{\text{H-C}}$ (Hz) | 161.0 | 134.0 | 128.0 | 123.0 |

Figura AI.4

El valor estándar de $^1J_{\text{H-C}}$ para un anillo de cuatro miembros es de 134.0 Hz, sin embargo, en el caso que nos ocupa, todos los compuestos superan con creces este valor, aunque es preciso tener en cuenta que el valor de esta constante de acoplamiento también varía con la electronegatividad de los sustituyentes,⁹ como se puede observar en la figura AI.5.

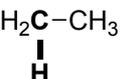
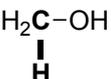
| | | | | |
|-------------------------|---|---|--|---|
| |  |  |  |  |
| $^1J_{\text{H-C}}$ (Hz) | 124.9 | 141.0 | 180.0 | 150.0 |

Figura AI.5

Consecuentemente, el carbono 2 del anillo ciclobutánico muestra un marcado carácter sp^2 (para el etileno la $^1J_{\text{H-C}}$ es de 156.2 Hz), que puede tener una enorme influencia en la reactividad de este tipo de compuestos.

Como hemos comentado anteriormente, el valor de $^1J_{\text{H-C}}$ es de 168.1 Hz para el compuesto bicíclico **57**, superando incluso al valor medio en ciclopropanos, estimado en 161 Hz. Este dato muestra objetivamente la elevada inestabilidad de este compuesto.

En un trabajo que se está desarrollando actualmente en nuestro grupo de investigación¹⁰ y en el que se están sintetizando aminoácidos ciclobutánicos que poseen un metilo en posición 2 en lugar de un grupo OR, se observa un claro descenso del valor de $^1J_{\text{H-C}}$ hacia valores en torno a 129-134 Hz, cercanos al valor estándar de los anillos de cuatro miembros. Este hecho da una idea del elevado grado de influencia en la reactividad que en estos compuestos aporta un sustituyente electronegativo, como en este caso el oxígeno, (figura AI.6).

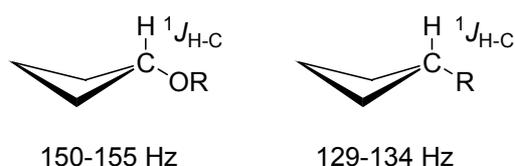


Figura AI.6

Otra conclusión que se puede extraer del estudio de esta constante de acoplamiento está relacionada con la acidez del protón unido al carbono 2. En la literatura se ha descrito una aproximación para estimar la acidez de protones, unidos a carbono, mediante el estudio de la $^1J_{\text{H-C}}$, ya que existe una correlación entre el aumento del carácter s en el enlace C-H y la acidez de dicho protón,^{11,12,13} (figura AI.7).

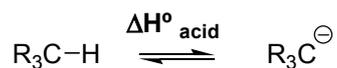
¹⁰ Tesis Doctoral de M. Pérez Fernández, en curso.

¹¹ Maksic, Z. B.; Eckert Maksic, M. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5113-5126.

¹² Merrill, G. N.; Kass, S. R. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 17465-17471.

¹³ Kass, S. R.; Chou, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7899-7900.

$$\text{pKa} = 83.12 - 1.33 \cdot (\% \text{ s})$$



$$\Delta H^\circ_{\text{acid}} (\text{Kcal/mol}) = -0.296 \cdot {}^1J_{\text{H-C}} + 455.3$$

Figura AI.7

En algunos casos se ha aplicado este método, obteniéndose resultados satisfactorios. A continuación, en la figura AI.8, se citan algunos ejemplos. En ellos, la $\Delta H^\circ_{\text{acid}}$ ha sido medida experimentalmente por el procedimiento de DePuy.^{14,15,16}

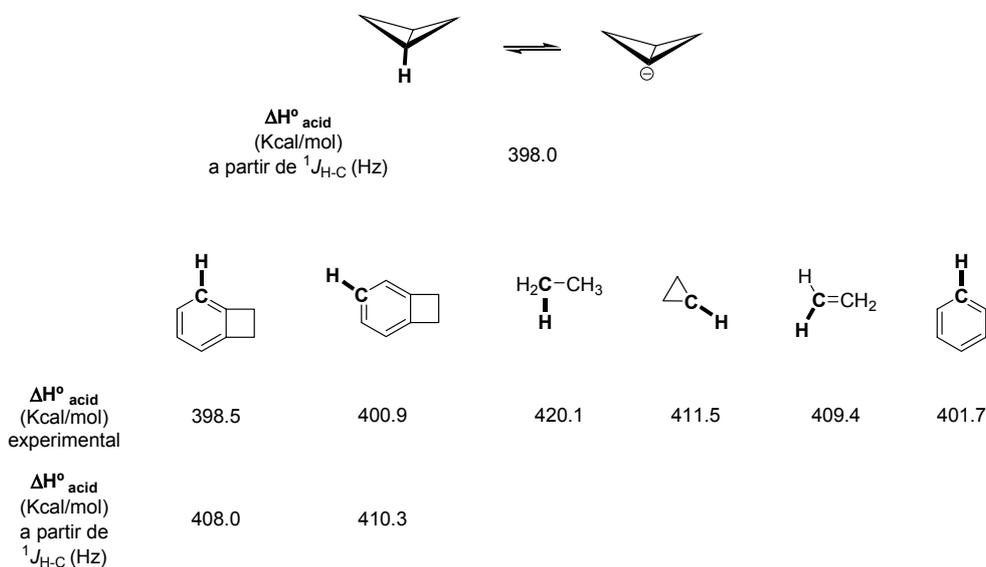


Figura AI.8

¹⁴ DePuy, C. H.; Gronert, S.; Barlow, S. E.; Bierbaum, V. M.; Damrauer, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1968-1973.

¹⁵ Davico, G. E.; Bierbaum, V. M.; DePuy, C. H.; Ellison, G. B.; Squires, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2590-2599.

¹⁶ Berkowitz, J.; Ellison, G. B.; Gutman, D. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 2744-2765.

En nuestro caso, los protones del carbono 2 de la estructura de ciclobutano objeto de estudio arrojan valores de $\Delta H^{\circ}_{\text{acid}}$ comprendidos entre 410.9 y 405.5, es decir, tendrían una acidez similar a los protones del benzociclobuteno.

En lo que respecta al empaquetamiento tridimensional de los compuestos estudiados, hay que destacar que el **8** presenta un tipo de empaquetamiento característico. El motivo principal es una capa bidimensional de moléculas, en la que una dimensión es paralela al eje cristalográfico *b* y presenta un enlace de hidrógeno entre CH_2OH y CONH (1.90 Å, 174°), que une dos moléculas adyacentes. La otra dimensión es paralela al eje cristalográfico *a* y presenta otro enlace de hidrógeno, esta vez entre CO y NHCO (2.14 Å, 159°), que une otras dos moléculas adyacentes. En la figura AI.9 se muestra la estructura molecular del compuesto **8** obtenida por difracción de rayos X, en la cual se pueden apreciar los enlaces de hidrógeno anteriormente comentados.

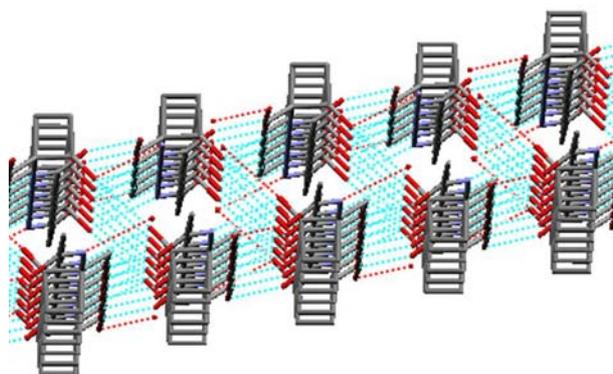
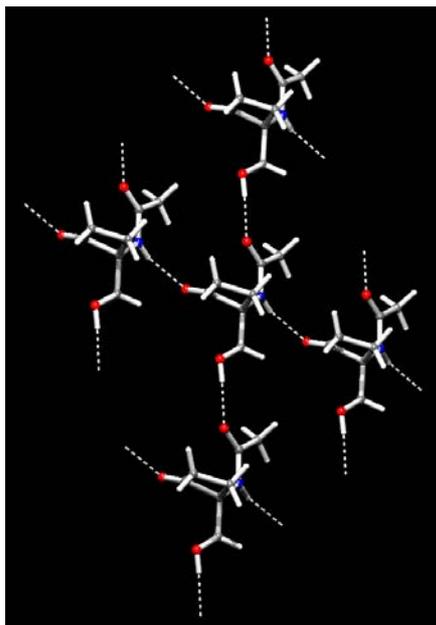


Figura AI.9

ANEXO II

Espectros de RMN

En este anexo se presentan los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN de la mayoría de los compuestos nuevos sintetizados en esta memoria. De algunos de ellos se han seleccionado también las correlaciones protón-protón y protón-carbono.

