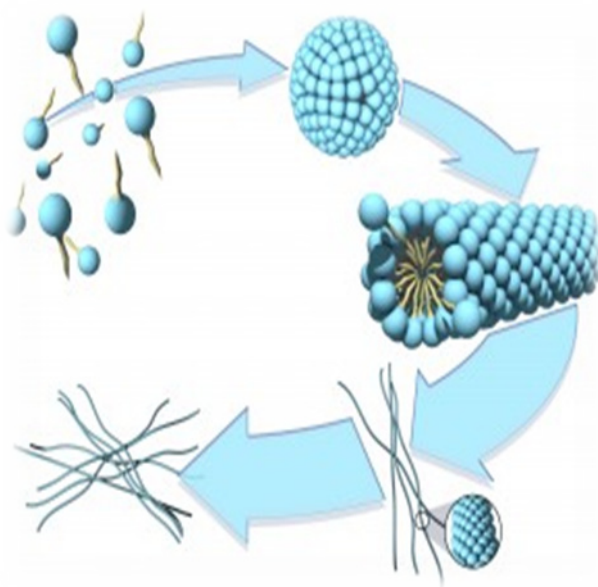




Universitat Autònoma  
de Barcelona

## DISEÑO, SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN FISICOQUÍMICA DE SURFACTANTES DERIVADOS DE $\gamma$ -AMINOÁCIDOS PREPARADOS A PARTIR DE (-)- VERBENONA



**JIMENA ANDREA OSPINA CHAVEZ**

Máster en Experimentación Química  
Dirigido por la Dra. Rosa M<sup>a</sup> Ortuño y la Dra. Ona Illa  
Universitat Autònoma de Barcelona  
Facultad de Ciencias, Departamento de Química  
Bellaterra, Junio 2012



**DISEÑO, SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN FISICOQUÍMICA DE SURFACTANTES  
DERIVADOS DE  $\gamma$ -AMINOÁCIDOS PREPARADOS A PARTIR DE (-)- VERBENONA**

Memoria presentada para aspirar al título de  
Máster en Experimentación Química  
Universidad Autònoma de Barcelona,  
Jimena Andrea Ospina Chavez

Dra. Rosa María Ortuño

Dra. Ona Illa

Jimena Andrea Ospina Chavez  
*Bellaterra, 1 de Junio de 2012*

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

Las Directoras: Dra. Rosa María Ortuño Mingarro Profesora Catedrática de Química Orgánica y la Dra. Ona Illa Soler profesora lectora, del Departamento de Química de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Certifican:

Que la memoria de investigación con título **“DISEÑO, SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN FISCOQUIMICA DE SURFACTANTES DERIVADOS DE  $\gamma$ -AMINOÁCIDOS OBTENIDOS A PARTIR DE (-)-VERBENONA”**, presentada por Jimena Andrea Ospina Chavez, ha sido realizada bajo nuestra dirección, en los laboratorios del Departamento de Química, de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Así mismo, consideramos que constituye trabajo de Máster en Experimentación Química y autorizamos su presentación.

Bellaterra, 1 de Junio del 2012

Dra. Rosa M<sup>a</sup> Ortuño Mingarro

Dra. Ona Illa Soler

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo, en especial a la Dr. Rosa María Ortuño, por la oportunidad de hacer parte de este grupo de investigación, por sus sugerencias, confianza y apoyo.

A la Dra. Ona Illa, por su orientación, seguimiento y la supervisión de este trabajo de Máster, quien con su amistad me da fortaleza para continuar, gracias por su comprensión y paciencia.

.  
Al Dr. Alessandro Sorrenti por sus valiosas sugerencias y aportes durante el desarrollo de este trabajo.

Quisiera hacer extensiva mi gratitud a mis compañeros de laboratorio Raquel, Esther, Sergi, Albert, Marta, Álex, Mireia, Juan y Enric, por sus consejos, apoyo incondicional, alegría y ánimo.

A Ferney Chaves, quien se ha convertido en mi motor y ejemplo, gracias por creer en mí.

Y de manera muy especial a mis padres Maria Isabel y Oscar quienes han estado a mi lado compartiendo mis alegrías y angustias, por el estímulo y apoyo incondicional, a pesar de la distancia. A mis hermanos Sandra, Hernando, Andrés y Miguel Angel por animarme a seguir adelante, en todos ellos encuentro las fuerzas necesarias para seguir y llegar hasta el final.

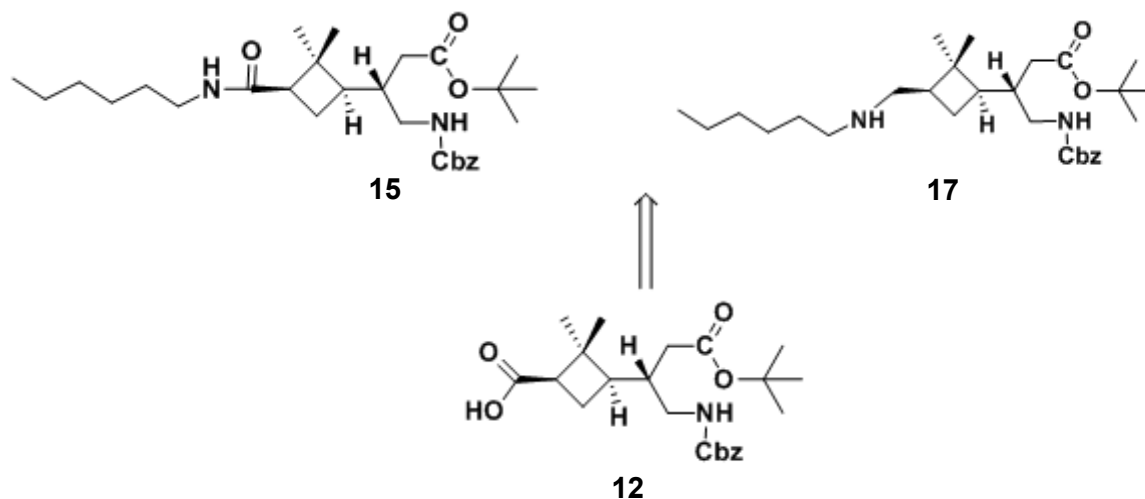
A Dios por acompañarme día a día e iluminar continuamente mi camino.

## ABREVIATURAS

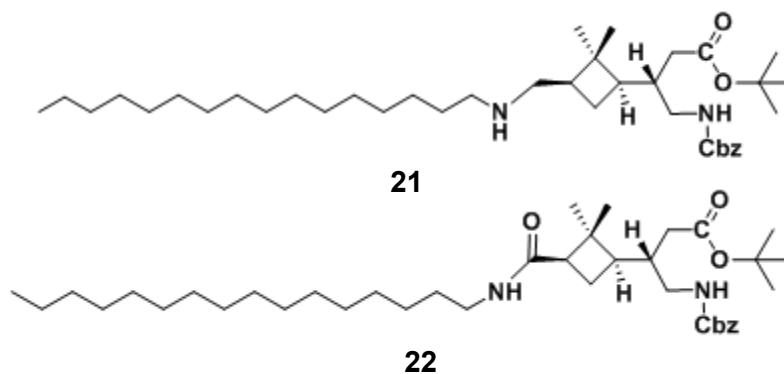
CMC	Concentración Micelar Crítica
AcCN	Acetonitrilo
AcOEt	Acetato de etilo
anh.	Anhidro
atm.	Atmosferas
BOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il- <i>N</i> -oxi-tris-(dimetilamino) fosfonio
Cbz	Carboxibencil
CbzCl	Cloroformiato de bencilo
ClCO <sub>2</sub> Et	Cloroformiato de etilo
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
eq.	Equivalentes
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
Et <sub>3</sub> SiH	Trietilsilano
IR	Espectroscopia infrarroja
MECK	Cromatografía Electrocinética Micelar
MeOH	Metanol
Pd(OH) <sub>2</sub> /C	Hidróxido de paladio sobre carbono
PDC	Dicromato de piridinio
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridina
PYBOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il- <i>N</i> -oxi-tri(pirrolidin) fosfonio
rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SAQ	Servicio de Análisis Químico
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de Tetrabutylamonio
TFA	Ácido trifluoracético
THF	Tetrahidrofurano

## RESUMEN

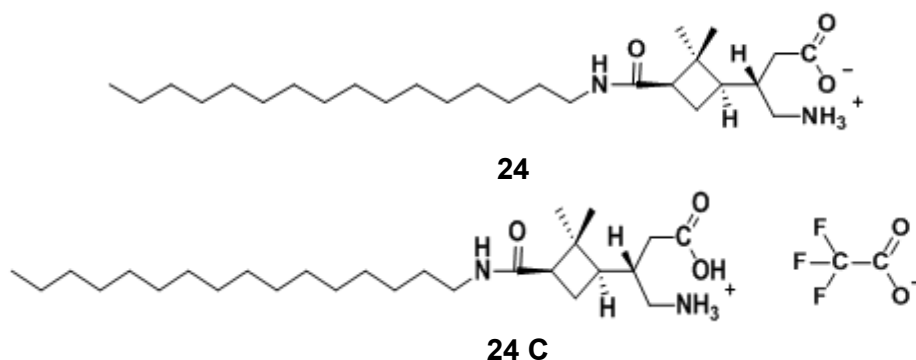
En el presente trabajo de máster sea llevado a cabo la síntesis estereoselectiva de los  $\gamma$ -aminoácidos modelo de cadena corta **15** y **17** protegidos ortogonalmente, a partir del intermedio común **12** (ácido (1*R*,3*R*)-3-((2'*S*)-1'-(benciloxycarbonilamino)-4'-*terc*-butoxi-4'-oxobutan-2'-il)-2,2-dimetilciclobutancarboxílico).



Así mismo se sintetizaron sus homólogos de cadena larga (C16), **21** y **22**.



Posteriormente el compuesto **22**, fue selectivamente desprotegido obteniendo la mezcla de compuestos **24** y **24 C**, a la cual se le realizó el estudio fisicoquímico, utilizando técnicas como tensiometría, conductividad y potenciometría. La CMC detectada para esta mezcla fue de  $0.28 \text{ mmol} \cdot \text{Kg}^{-1}$ .



## TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Química de los surfactantes	1
1.2 Clasificación de los surfactantes	3
1.3 Clasificación de los surfactantes derivados de aminoácidos	6
1.4 Síntesis de surfactantes derivados de aminoácidos	6
1.5 Utilización de surfactantes quirales	8
1.6 Precedentes del grupo de investigación	9
2. OBJETIVOS	13
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
3.1 Síntesis de los compuestos objetivo	16
3.1.1 Síntesis del intermedio clave <b>12</b>	16
3.1.2 Síntesis de los aminoácidos <b>15 y 21</b>	18
3.1.3 Síntesis de los compuestos <b>17 y 22</b>	21
3.2 Estudio fisicoquímico del compuesto <b>24</b>	21
3.2.1 Comportamiento en Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN <sup>1</sup> H)	23
3.2.2 Tensiometría por el método de la gota colgante	26
3.2.3 Conductividad	28
3.2.4 Medidas potenciométricas de pH	31
3.2.5 Valoración ácido – base	32
3.2.6 Espectrometría de masas de ión positivo y ión negativo	32
3.2.7 Análisis elemental	34
4. CONCLUSIONES	37
5. PARTE EXPERIMENTAL	39
5.1 Consideraciones generales sobre los procedimientos experimentales	39
5.1.1 Técnicas utilizadas	39
5.1.2 Cromatografía	40
5.1.3 Materiales generales de laboratorio	40
5.2 Descripción de los procesos experimentales y de los productos	40

5.3 Descripción de los procesos experimentales de la evaluación de las propiedades fisicoquímicas	58
5.3.1 Tensiometría por el método de la gota colgante	58
5.3.2 Conductividad	59
5.3.3 Medidas potenciométricas de pH	59
6. ANEXO	61
6.1 Espectros de RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$	61



## **1. INTRODUCCIÓN**

## 1. INTRODUCCIÓN:

### 1.1 QUÍMICA DE LOS SURFACTANTES:

Los surfactantes constituyen la más amplia gama de productos químicos utilizados a nivel industrial como agentes de limpieza en jabones y detergentes, así como en preparaciones de cosméticos, fármacos, productos alimentarios y en procesos industriales como la petroquímica, cromatografía, análisis de suelos, catálisis, etc. Su amplio uso es debido a su notable influencia en las propiedades de superficie e interfase.<sup>1</sup> En la actualidad se estudian distintas clases de surfactantes para ser utilizados en áreas de alta tecnología como la microelectrónica y la biotecnología, entre otras.

El termino surfactante es un neologismo adaptado de las palabras inglesas “Surface active agent”. Este término se usa frecuentemente como sinónimo de tensioactivo, es decir, aquella sustancia que tiende a disminuir la tensión superficial o interfásica de una interfase (normalmente aire-agua o grasa-agua), al concentrarse en la superficie e interfase de una solución acuosa modificando las propiedades de la superficie. Este término es equivalente a surfactante sólo si se supone que la actividad superficial o interfacial se traduce necesariamente por un descenso de la tensión, lo cual es verdad en la mayor parte de los casos que tienen un interés práctico.<sup>2</sup>

La tensión superficial se puede definir como “el conjunto de fuerzas que una superficie líquida ejerce en su contorno, perpendicularmente a él, tangenciales a la superficie y dirigidas hacia el seno de la misma”.<sup>3</sup> Cuando un surfactante se absorbe desde una solución acuosa a una superficie hidrofóbica, este normalmente orienta su grupo hidrofóbico hacia la superficie y expone su grupo polar al agua. De este modo la superficie se vuelve hidrofílica y como resultado la tensión superficial entre la superficie y el agua es reducida.<sup>4</sup>

Los surfactantes son compuestos que contienen grupos con solubilidad opuesta, por un lado una cadena hidrocarbonada soluble en disolventes no polares, normalmente

---

<sup>1</sup> L.L. Schramm, *Surfactants: Fundamentals and Applications in the Petroleum*, Ed. Cambridge University Press **2000**.

<sup>2</sup> J.L. Salager, *Handbook of Detergents - part A: Properties*, Ed. G. Broze **1999**, 82, 253.

<sup>3</sup> A.S. Frumento, *Biofísica*, Ed. Mosby-Doyma libros **1995**.

<sup>4</sup> W.F. Ramirez, I.S. Rondón, P.R. Eslava, *Orinoquia* **2005**, 9, 45.

<sup>5</sup> D. Myers, *Adv. Mater* **1991**, 3, 515.

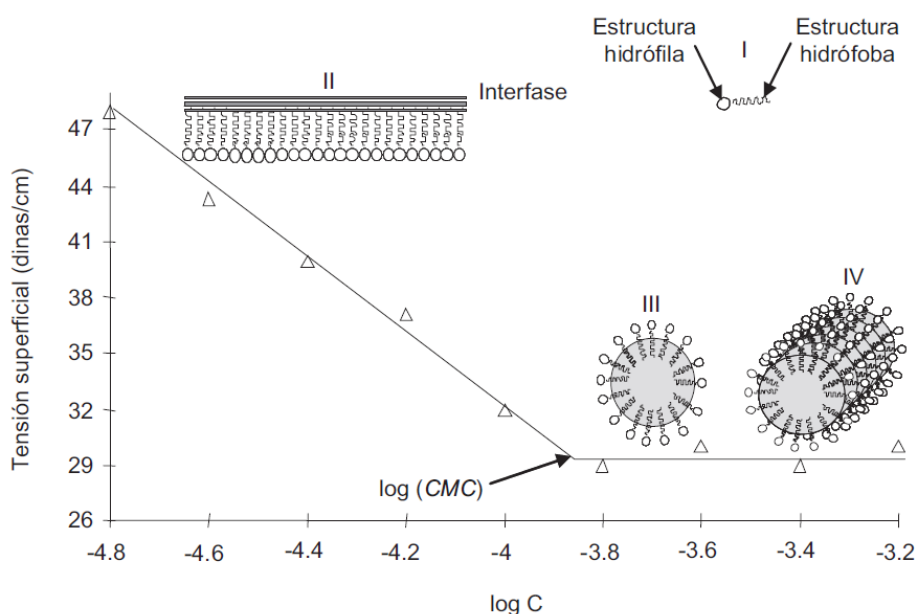
# 1. INTRODUCCIÓN

llamado grupo liofóbico (hidrófobo) y un grupo funcional que tiene una atracción fuerte hacia disolventes polares, este grupo es llamado liofílico (hidrófilo) (**Figura 1**).<sup>5</sup>



**Figura 1.** Representación esquemática de un surfactante convencional

A medida que aumenta la concentración de surfactante, aumenta el número de moléculas de surfactante en la superficie, disminuyendo la tensión superficial hasta alcanzar un valor crítico, llamado concentración micelar crítica (**CMC**), a partir de la cual, la tensión superficial se mantiene constante y se empieza a formar agregados moleculares de surfactante o micelas en solución,<sup>6</sup> en equilibrio con los monómeros. (**Figura 2**).



**Figura 2.** Representación esquemática de la organización de las moléculas de surfactante alrededor de la concentración micelar crítica (CMC). I) Molécula de surfactante; II) Por debajo de la CMC, monómeros; III) Por encima de la CMC, el surfactante se encuentra formando micelas; IV) A concentraciones mucho mayores a la CMC se forman superestructuras como organizaciones cilíndricas de micelas. Tomado de la referencia<sup>7</sup>.

<sup>6</sup> M.J. Rosen, *Surfactants and Interfacial Phenomena*, Ed. Wiley **2004**

<sup>7</sup> D. Jiménez, S.A. Medina, J.N. Gracida, *Rev. Int. Contam. Ambient.* **2010**, 26, 65.

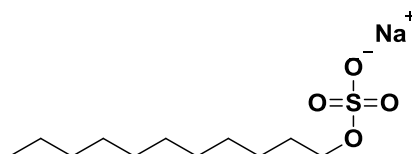
# 1. INTRODUCCIÓN

La determinación de la CMC, se puede realizar utilizando cualquier propiedad que presente un cambio más o menos brusco frente a la concentración de surfactante. Algunas de las propiedades más utilizadas son: la tensión superficial, la conductividad y las propiedades ópticas y espectroscópicas tales como medidas de dispersión de la luz e índice de refracción o absorción.<sup>8</sup>

## 1.2 CLASIFICACIÓN DE LOS SURFACTANTES:

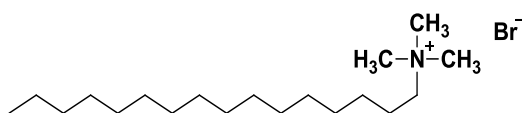
Desde el punto de vista comercial, los surfactantes se clasifican a menudo en función de su uso pero este tipo de clasificación no resulta muy adecuada y podría dar lugar a confusiones ya que muchos de ellos presentan diversas aplicaciones. La clasificación más aceptada científicamente se basa en su capacidad de disociación en agua ya que es el principal medio de aplicación de los surfactantes como se muestra a continuación:<sup>9, 10</sup>

- Surfactante Aniónico: Se disocian en un anión anfifílico (responsable de la actividad superficial) y un contraión catiónico, que suele ser un metal alcalino (sodio, potasio, etc.) o un amonio cuaternario. Por ejemplo: Dodecil sulfato sódico (SDS).

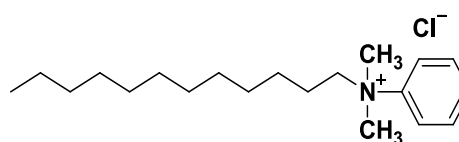


**Dodecil sulfato sódico (SDS)**

- Surfactante Catiónico: Se disocian dando lugar a un catión anfifílico y un contraión aniónico, que suele ser un halogenuro. La mayoría de surfactantes catiónicos son compuestos nitrogenados tales como sales de amonio y sales de amonio cuaternario. Entre los más comunes se encuentra el cloruro de benzalconio y el bromuro de hexadecil trimetilamonio.



**Bromuro de hexadecil trimetilamonio**



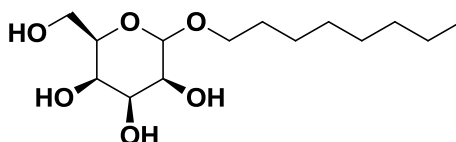
**cloruro de benzalconio**

<sup>8</sup> T.F. Tadros, *Applied Surfactants: Principles and Applications*, Ed. Wiley **2005**.

<sup>9</sup> Y. Moroi, *Micelles, Theoretical and Applied Aspects*, Ed. Springer **1992**.

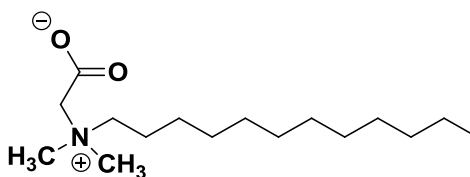
# 1. INTRODUCCIÓN

- Surfactante No iónico: Estos surfactantes no se ionizan en solución acuosa ya que su grupo hidrofílico (alcohol, fenol, éter, éster o amida) no se puede disociar y por tanto, no se ven afectados por el pH de la solución. Son ampliamente utilizados en preparaciones farmacéuticas, así como en la industria alimentaria y cosmética dada su baja toxicidad. Por ejemplo el octil glucósido.



**Octil glucósido**

- Surfactante Anfotérico (o zwitteriónico): Estos surfactantes dan lugar tanto a disociaciones aniónicas como catiónicas en función del pH de la solución y pueden poseer las propiedades solubilizantes de los aniónicos y las desinfectantes de los catiónicos. Productos sintéticos como las betaínas entre las que encontramos la *N*-dodeciltrimetilaminobetaína, se utilizan ampliamente en sectores donde es primordial una elevada biocompatibilidad y baja toxicidad.



**N-dodeciltrimetilaminobetaína**

Una clasificación complementaria está surgiendo a la luz del desarrollo de nuevos surfactantes que poseen más de un grupo polar y más de una cola hidrofóbica. Dependiendo de la cantidad de colas hidrofóbicas y de su disposición geométrica, se clasifican en cuatro grupos de surfactantes:<sup>10</sup> **(Figura 3)**.

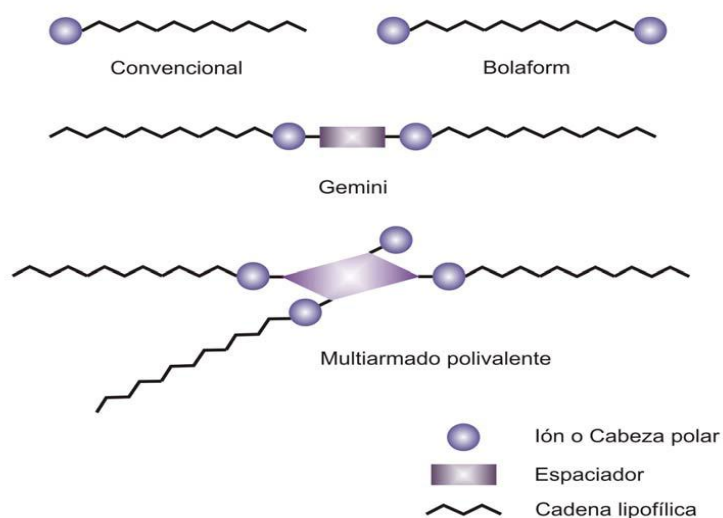
- Surfactantes convencionales: Presentan una estructura clásica compuesta de un grupo iónico o polar y una cola hidrofóbica.<sup>10</sup>
- Surfactantes bolaform: Compuestos por dos cabezas hidrofílicas unidas por una o varias cadenas hidrofóbicas. Presentan actividad biológica y son promotoras de la formación de membranas monocapa ultrafinas.<sup>11</sup>

<sup>10</sup> M.C. Murguía, L.M. Machuca, M.C. Lurá, M.I. Cabrera, R.J. Grau, *J Surfact Deterg* **2008**, 11, 223.

<sup>11</sup> B. Schuur, A. Wagenaar, A. Heeres, E. Heeres, *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 1147.

# 1. INTRODUCCIÓN

- Surfactantes gemini: Diméricos con dos colas hidrofóbicas y dos grupos iónicos unidos por un espaciador (rígido o flexible). Estos compuestos han mostrado tener una variedad única de propiedades activas de superficie y de agregación, se encuentran entre las sustancias químicas más versátiles, como potenciales vehículos para el transporte de moléculas bioactivas.<sup>12</sup>
- Surfactantes multiarmados polivalentes: Su estructura no presenta la simetría de los gemini. Poseen múltiples cadenas hidrofóbicas y varios grupos hidrofílicos interconectados por un espaciador múltiple rígido o flexible.<sup>10</sup>



**Figura 3.** Representación esquemática de los diversos grupos de surfactantes

Actualmente, los surfactantes de los tres últimos grupos presentan la mayor importancia debido a sus notables propiedades de superficie, excelente biodegradabilidad y favorables datos toxicológicos.

Teniendo en cuenta que los surfactantes según su composición pueden afectar negativamente al medio ambiente, cada vez es más importante sintetizar compuestos con una alta biodegradabilidad y biocompatibilidad y que paralelamente posean una alta eficacia.<sup>13</sup> Por tal motivo los aminoácidos actualmente son considerados importantes materias primas para la preparación de surfactantes, con baja toxicidad y alta biodegradación, características importantes en la industria farmacéutica, cosmética y alimentaria.

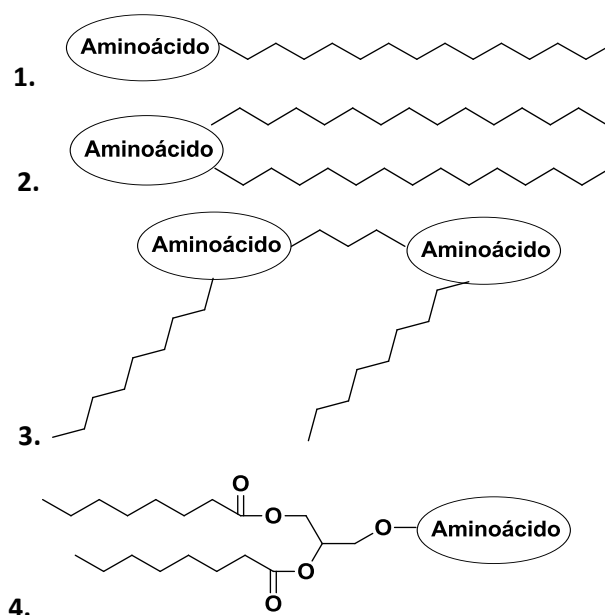
<sup>12</sup> F.M. Menger, C.A. Littau, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1451.

<sup>13</sup> M.R. Infante, L. Pérez, A. Pinazo, *C. R. Chimie*, **2004**, 7, 583.

## 1.3 CLASIFICACIÓN DE LOS SURFACTANTES DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS:

La combinación de péptidos o aminoácidos polares en la región hidrofílica y de cadenas hidrocarbonadas de longitud variable (de 8 a 16 átomos de carbono) para formar compuestos con estructuras anfifílica ha dado lugar a moléculas con elevada capacidad tensioactiva.<sup>14</sup> La amplia diversidad de estructuras con aminoácidos o péptidos y la variedad de residuos grasos presentes en su estructura explican su multiplicidad estructural y sus diferentes propiedades fisicoquímicas y biológicas.<sup>15</sup>

Los principales tipos de surfactantes derivados de aminoácidos (**Figura 4**)<sup>13</sup> son:



**Figura 4.** Estructuras de los surfactantes derivados de aminoácidos: (1) Lineales, (2) De doble cadena, (3) Diméricos (Gemini), (4) Glicerolípidos.

En función del tipo de aminoácido, cada uno de estos grupos a su vez se pueden clasificar en surfactantes aniónicos, catiónicos, anfóteros y no iónicos.

## 1.4 SÍNTESIS DE SURFACTANTES DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS:

Los aminoácidos y los hidrolizados de proteínas son buenos candidatos para actuar como cabezas polares de surfactantes renovables. Después de su lipofilización, se transforman respectivamente en lipoaminoácidos y en lipoproteínas que presentan uno o varios grupos hidrófilos aniónicos de tipo carboxilato. Existen veinte aminoácidos

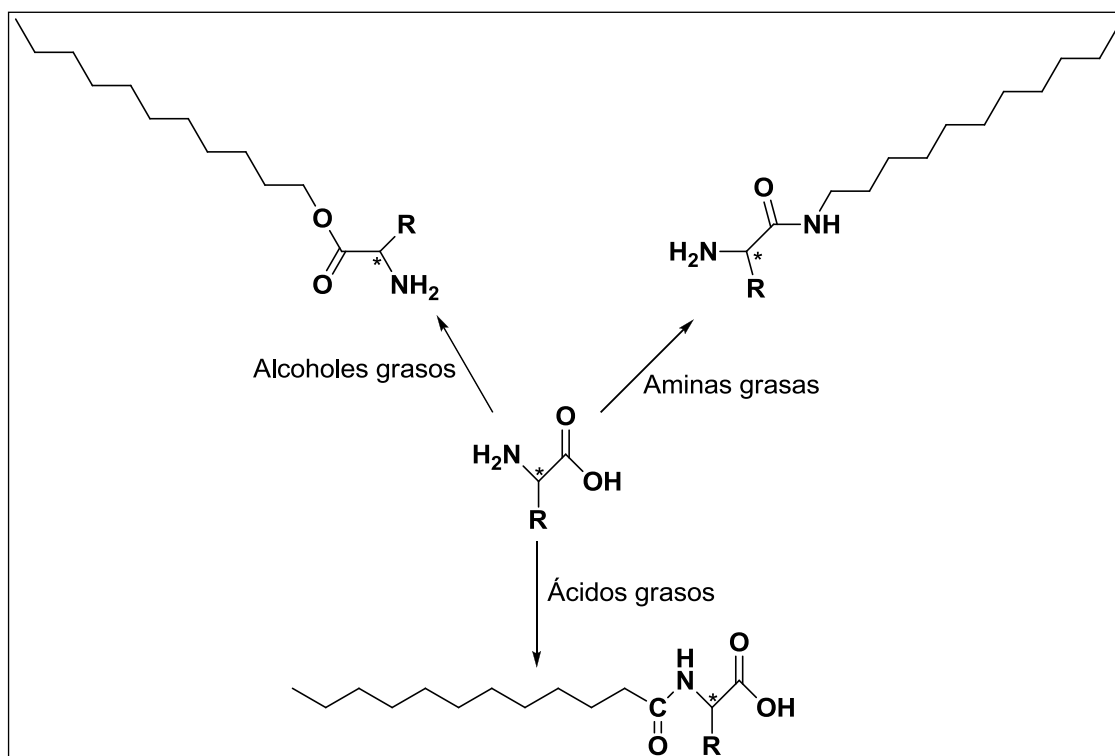
<sup>14</sup> P. Foley, A. Kermanshahi, E.S. Beach, J. B. Zimmerman, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1499.

<sup>15</sup> M.R. Infante, A. Pinazo, J. Seguer, *Colloid Surf. A-Physicochem. Eng. Asp.* **1997**, 49, 123.

# 1. INTRODUCCIÓN

naturales, agrupados en función de la naturaleza de su cadena lateral: A) cadena no polar neutra (fenilalanina, leucina, isoleucina, prolina, valina, etc.); B) cadena polar básica (arginina y lisina); y C) cadena polar ácida (ácidos glutámico y aspártico). Además de su extracción de productos naturales, existen diferentes métodos químicos y enzimáticos para su síntesis.<sup>16</sup>

Una las características más importantes de este tipo de surfactantes es su quiralidad como se observa en la **Figura 5**. Este hecho explica la gran diversidad de surfactantes derivados de aminoácido y la variedad de sus propiedades fisicoquímicas y biológicas.<sup>17</sup>



**Figura 5.** Diferentes tipos de surfactantes derivados de aminoácidos: (1) O-alquil ésteres, (2) N-alquil amidas, y (3) N-acil-aminoácidos.

Los lipoaminoácidos, y más generalmente las lipoproteínas, se obtienen en las condiciones de Schotten-Baumann mediante acilación de uno o varios residuos de  $\alpha$ -aminoácidos con un cloruro de ácido en presencia de una base (**Figura 6**). Estas reacciones se producen en un medio acuoso o hidroorgánico (agua-alcohol, agua-acetona) según sea la solubilidad inicial del derivado proteico de partida.<sup>16</sup>

<sup>16</sup> C. Gomez. *Grasas y Aceites* **2009**, 60, 413.

<sup>17</sup> A. Pinazo, R. Pons, L. Perez, M.R. Infante. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, 50, 4805.



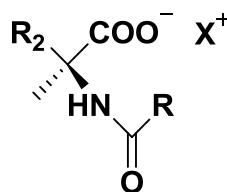


Figura 6. Lipoaminoácido

## 1.5 UTILIZACIÓN DE SURFACTANTES QUIRALES:

La mayoría de las moléculas biológicamente activas, como los aminoácidos naturales y sintéticos, que contienen uno o más centros quirales, dan lugar a estereoisómeros que pueden comportarse diferente según su entorno quiral. Generalmente sólo uno de los enantiómeros presenta la actividad biológica deseada, mientras que el otro enantiómero puede ser considerablemente menos activo o incluso mostrar efectos secundarios indeseables.

Dentro de las aplicaciones de los surfactantes quirales, encontramos su utilización en la síntesis química, enfocada al desarrollo de fármacos quirales enantioméricamente puros, en el uso de herramientas analíticas como la cromatografía electrocinética micelar (**MEKC**) donde se utilizan surfactantes naturales o sintéticos. MEKC es una modalidad de cromatografía electrocinética en la que se utiliza un surfactante, neutro o iónico, añadido al medio de separación por encima de su concentración micelar crítica (CMC), para formar una pseudofase micelar estacionaria en disolución, de manera, que la separación de los solutos se produce por un proceso de reparto entre la pseudofase micelar estacionaria y el tampón.<sup>18</sup> En MEKC, una separación quiral se puede llevar a cabo de dos maneras diferentes: utilizando un surfactante quiral o un surfactante aquiral más un selector quiral, aunque en algunos casos se utiliza un surfactante quiral más un selector quiral para poder aumentar el poder de resolución quiral.<sup>18</sup> Los surfactantes quirales utilizados en MEKC se encuentran resumidos en el **Esquema 1**.

<sup>18</sup> S. Morante, I. Sierra, I. Morales. *Desarrollo de métodos analíticos para la separación quiral y su aplicación al estudio de procesos de síntesis asimétrica*, Ed. Dykinson **2007**.

- |  |   |
|--|---|
| a) Surfactantes quirales naturales                         | { Sales biliares<br>Digitonina<br>Saponina  |
| b) Surfactantes quirales sintéticos                        | { <i>N</i> -alcanoilaminoácidos<br><i>N</i> -dodecoxycarbonil-L- aminoácidos<br>Alquilglucósidos<br>Derivados del ácido tartárico |
| c) Surfactantes quirales de alto peso molecular: polímeros |   |

**Esquema 1.** Surfactantes quirales utilizados en MECK

Así mismo, los surfactantes quirales tienen aplicación en otros campos, como por ejemplo: Transformaciones enantioselectivas de agregados micelares, sistemas de liberación de fármacos, terapia génica, modelos para la investigación de la transferencia de quiralidad y building blocks para nanoestructuras supramoleculares, entre otros.

## 1.6 PRECEDENTES DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN:

En nuestro grupo de investigación existe una amplia experiencia en la síntesis y estudio estructural de aminoácidos y péptidos ciclobutánicos no naturales, utilizando el ciclobutano como un elemento de restricción en su cadena principal, con el objetivo de mejorar sus propiedades como fármacos y nuevos materiales.

Partiendo de terpenos como la (-)-verbenona y el (-)- $\alpha$ -pineno se han preparado  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , y  $\delta$ -aminoácidos ciclobutánicos enantioméricamente puros.<sup>19,20,21</sup> De igual manera se han preparado derivados como los  $\alpha$ -deshidroaminoácidos,  $\alpha$ -péptidos,<sup>22,23,24,25,26</sup> así como isoxazolidinas,  $\beta$ -péptidos,<sup>27</sup> y  $\gamma$ -lactamas.<sup>28</sup> (**Esquema 2**).

<sup>19</sup> A. G. Moglioni, E. García-Expósito, G. Moltrasio, R.M. Ortuño, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39,3593.

<sup>20</sup> R. M. Ortuño, A.G. Moglioni, G. Moltrasio, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 237.

<sup>21</sup> P.D. Rouge, A.G. Moglioni, G.Y. Moltrasio, R.M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 14, 193.

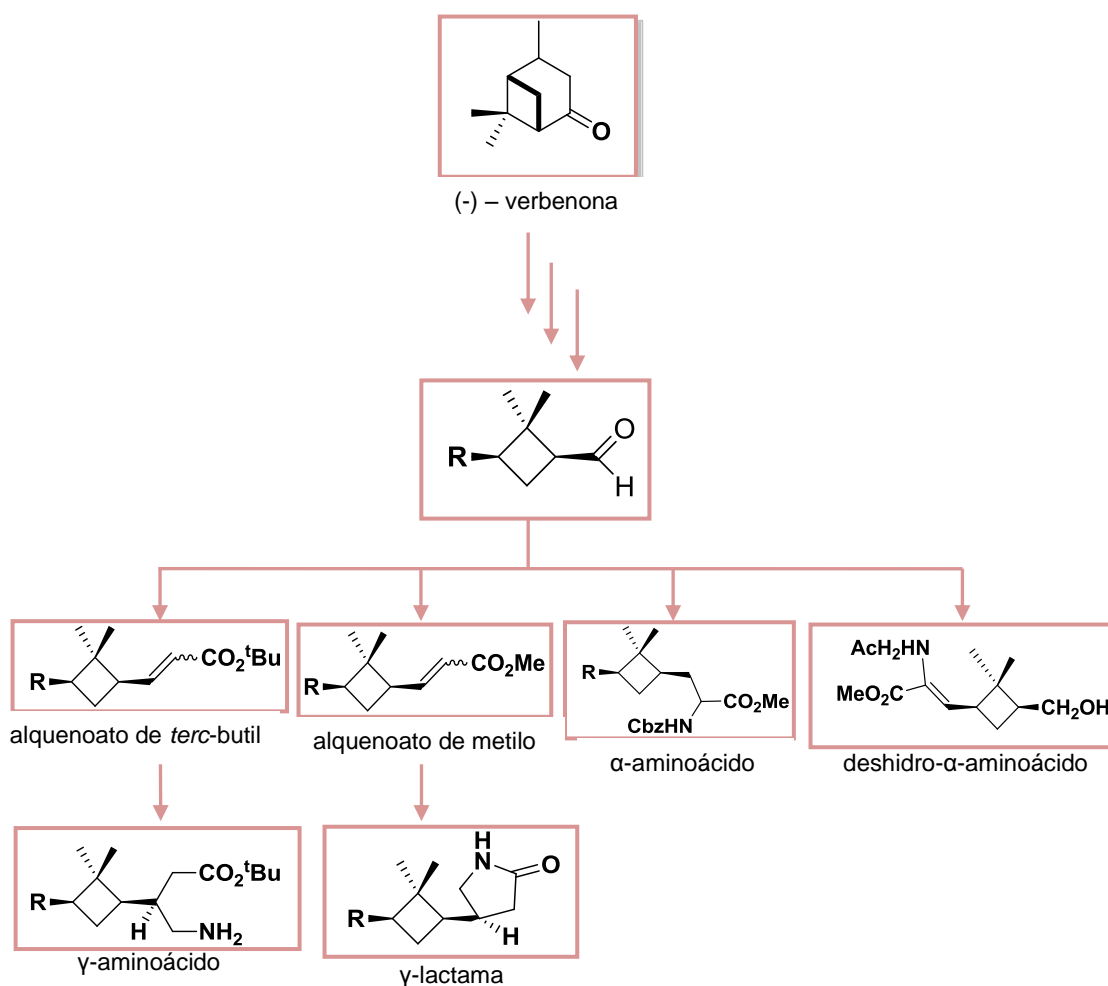
<sup>22</sup> A.G. Moglioni, E. García-Expósito, Á. Álvarez-Larena, V. Branchadell, G. Moltrasio, R.M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4903.

<sup>23</sup> A. G. Moglioni, E. García-Expósito, G.P. Aguado, T. Parella, V. Branchadell, G. Moltrasio, R.M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3934.

<sup>24</sup> G.P. Aguado, A. Álvarez-Larena, O. Illa, A.G. Moglioni, R.M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 25.

<sup>25</sup> G.P. Aguado, A.G. Moglioni, R.M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 217.

<sup>26</sup> G.P. Aguado, A.G. Moglioni, B.N. Brousse, R.M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2445.



**Esquema 2.** Algunos productos sintetizados a partir de la (-) - verbenona

Así mismo, en el caso de los  $\beta$ - aminoácidos y  $\beta$ -péptidos pequeños se ha establecido que el anillo ciclobutánico se comporta como un buen inductor de estructuras secundarias definidas.<sup>29,30</sup> Algunas de estas moléculas se han incorporado en péptidos híbridos combinados con prolina (**Figura 7**), sintetizándose péptidos con capacidad de actuar como agentes de penetración celular,<sup>31,32</sup> así mismo se ha incorporado  $\gamma$ -aminoácidos a dendrímeros peptídicos con simetría  $C_3$ .<sup>33</sup>

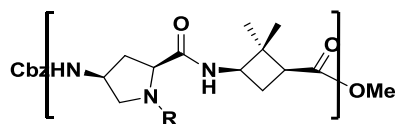
<sup>27</sup> A.G. Moglioni, E. Muray, J.A. Castillo, A. Álvarez-Larena, G.Y. Moltrasio, V. Branchadell, R.M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2402.

<sup>28</sup> A.G. Moglioni, B.N. Brousse, A. Álvarez-Larena, G.Y. Moltrasio, R.M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 451.

<sup>29</sup> "Stereoselective synthesis of cyclobutyl gamma-lactams, pyrrolidines and gamma-peptides", Tesis Doctoral, Jordi Aguilera Corrochano, Mayo **2010**, UAB.

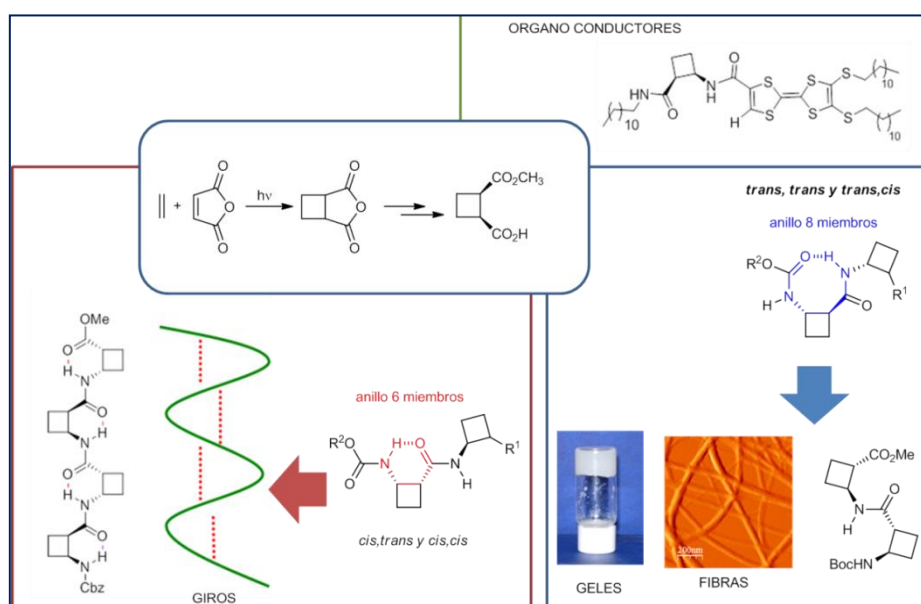
<sup>30</sup> "Síntesis y estudio estructural de nuevos  $\gamma$ -péptidos ciclobutánicos", Máster en Experimentación Química, Juan Antonio Cobos, Diciembre **2011**, UAB.

<sup>31</sup> R. Gutiérrez-Abad, D. Carbajo, P. Nolis, C. Acosta-Silva, J.A. Cobos, O. Illa, R.M. Ortuño, *Amino Acids* **2011**, 41, 673.



**Figura 7.**  $\gamma$ -péptidos híbridos ciclobutano-prolina.

Por otro lado, la síntesis del compuesto proquiral 1,2-ciclobutandicarboxilato de dimetilo y sus posteriores transformaciones en aminoácidos ha llevado al grupo de investigación a la obtención de  $\beta$ -péptidos<sup>34</sup> y ureas,<sup>35</sup> con sus respectivos estudios estructurales<sup>36,37</sup> y posibles aplicaciones.<sup>38</sup> (**Figura 8**).



**Figura 8.** Estudios  $\beta$ -péptidos en nuestro grupo de investigación

Actualmente y dada la experiencia de nuestro grupo de investigación en la síntesis de aminoácidos ciclobutánicos con una ruta sintética estereoselectiva, así como a la versatilidad de estas plataformas estructurales, se ha establecido una nueva línea de investigación enfocada al desarrollo de surfactantes quirales derivados de ciclobutanos 1,2 y 1,3 - disustituidos.

<sup>32</sup> E. Gorrea, D. Carbajo, R. Gutiérrez-Abad, O. Illa, V. Branchadell, M. Royo, R.M. Ortuño, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 4050.

<sup>33</sup> R. Gutiérrez-Abad, O. Illa, R.M. Ortuño *Org. Lett.* **2010**, 12, 3148.

<sup>34</sup> E. Torres, C. Acosta-Silva, F. Rúa, Á. Álvarez-Larena, T. Parella, V. Branchadell, R.M. Ortuño, *Tetrahedron* **2009**, 65, 5669.

<sup>35</sup> E. Gorrea, P. Nolis, Á. Álvarez-Larena, E. Da Silva, V. Branchadell, R.M. Ortuño, *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, 21, 339.

<sup>36</sup> E. Gorrea, P. Nolis, E. Torres, E. Da Silva, D.B. Amabilino, V. Branchadell, R.M. Ortuño, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 4588.

<sup>37</sup> E. Torres, E. Gorrea, K.K. Burusco, E. Da Silva, P. Nolis, F. Rúa, S. Boussert, I. Díez-Pérez, S. Dannenberg, S. Izquierdo, E. Giral, C. Jaime, V. Branchadell, R.M. Ortuño, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 564.

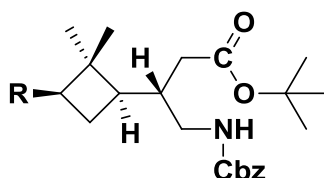
<sup>38</sup> E. Torres, J. Puigmartí-Luis, A. Pérez del Pino, R.M. Ortuño, D.M. Amabilino, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1661.

## **2. OBJETIVOS**

### 2. OBJETIVOS:

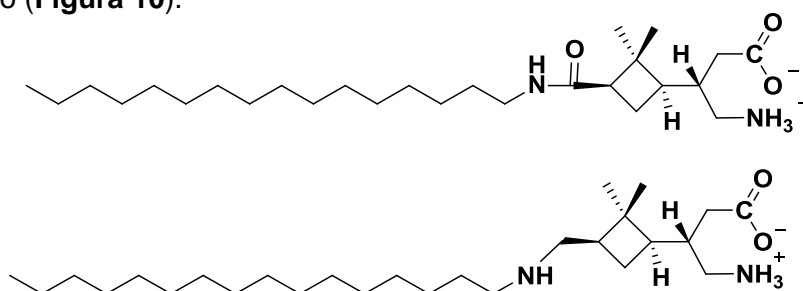
Los surfactantes derivados de aminoácidos son compuestos de elevado interés debido a su multifuncionalidad e inocuidad. Dada la importancia de estos compuestos en la industria alimentaria, cosmética y farmacéutica y con el propósito de contribuir en el desarrollo de nuevos surfactantes biodegradables y de baja toxicidad, este trabajo de investigación propone realizar el diseño, síntesis estereoselectiva y caracterización fisicoquímica de nuevos surfactantes anfóteros derivados de  $\gamma$ -aminoácidos, a partir de (-)-verbenona.

El desarrollo del objetivo propuesto se inicia con la síntesis del  $\gamma$ -aminoácido protegido ortogonalmente que se muestra continuación (**Figura 9**).



**Figura 9.**  $\gamma$ -aminoácido objetivo ortogonalmente protegido;  
R = CH<sub>2</sub>OH o COOH

Una vez sintetizado el  $\gamma$ -aminoácido protegido, el segundo objetivo propuesto es la funcionalización con una cadena de 16 átomos de carbono (C16) con el fin de modular el carácter hidrofóbico de la molécula, así como promover la formación de estructuras supramoleculares como micelas. Por otro lado, se realizará la respectiva desprotección selectiva para la obtención de los surfactantes objetivo, derivados de  $\gamma$ -aminoácido (**Figura 10**).



**Figura 10.** Surfactantes anfotéricos objetivo derivado de  $\gamma$ -aminoácido

Como último objetivo se propone la caracterización fisicoquímica de los surfactantes sintetizados, utilizando las principales técnicas de identificación como: RMN <sup>1</sup>H, tensiometría, conductividad y potenciometría, para detectar la concentración micelar crítica (CMC) de estos compuestos.

### **3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

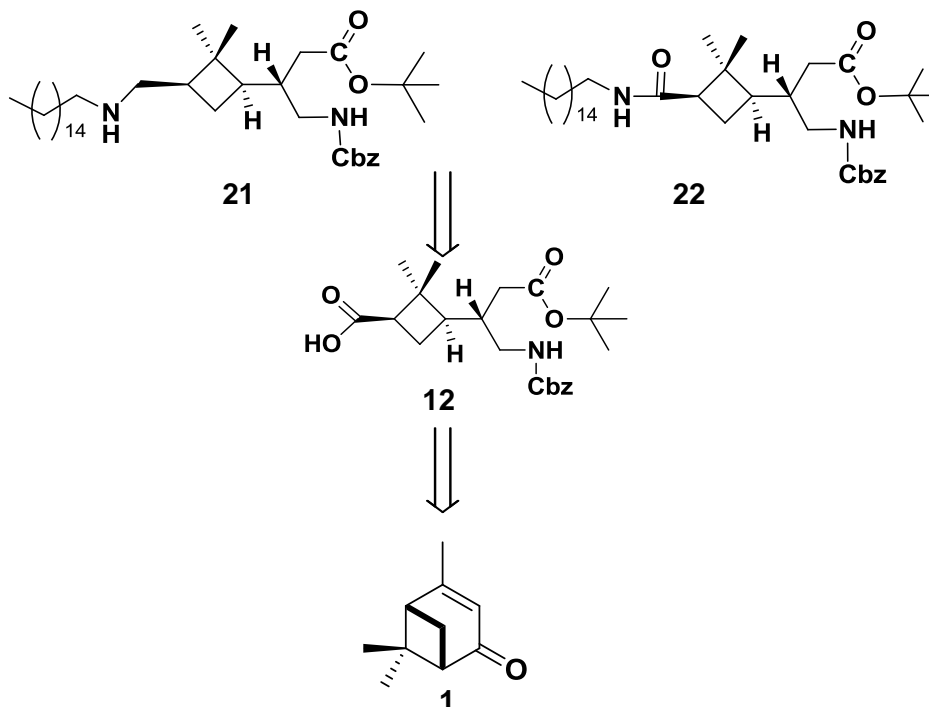
### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

El objetivo principal de este trabajo de investigación es la síntesis y caracterización de un surfactante anfotérico derivado de un  $\gamma$ -aminoácido. Teniendo en cuenta este propósito, como primer objetivo se propone realizar un análisis retrosintético para elegir correctamente los grupos protectores a utilizar y establecer una secuencia sintética que considere la diferente reactividad de cada uno de estos grupos sintetizados.

Dada la estructura de las moléculas objetivo **21** y **22** (**Esquema 2**), es importante realizar las respectivas protecciones ortogonales, ya que las mismas nos permitirán controlar la reactividad del surfactante a lo largo de su proceso de síntesis. Por tal motivo el grupo ácido será protegido en forma de éster de *tert*-butilo y el grupo amino en forma de carbamato de bencilo.

Teniendo en cuenta la experiencia del grupo de investigación en la síntesis del compuesto **12** de manera enantioselectiva,<sup>39</sup> la estrategia sintética propuesta consiste en la utilización de este intermedio, el cual mediante las transformaciones adecuadas debe permitir la síntesis de los compuestos **21** y **22**, respectivamente.



**Esquema 2.** Análisis retrosintético realizado para los compuestos **21** y **22**

<sup>39</sup> J. Aguilera, R. Gutiérrez-Abad, À. Mor, A. Moglioni, G. Moltrasio, R.M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2864.

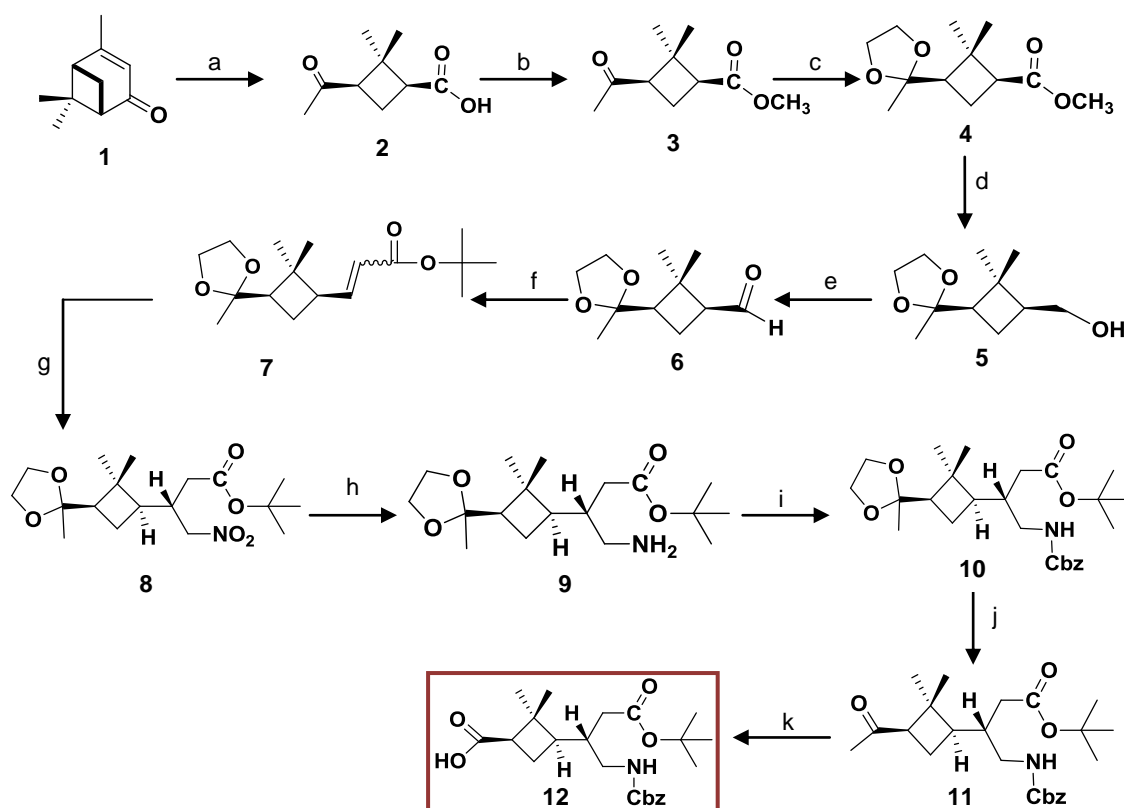


### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS OBJETIVO:

##### 3.1.1 Síntesis del intermedio clave 12:

Para la síntesis de los compuestos objetivo **21** y **22** se plantean rutas sintéticas diferentes a partir del intermedio común: ácido (1*R*,3*R*)-3-((2'*S*)-1'-(benziloxycarbonilamino)-4'-*tert*-butoxi-4'-oxobutan-2'-il)-2,2-dimetilciclobutan carboxílico, producto **12**. (Esquema 3).



a)  $\text{RuCl}_3$ ,  $\text{NaIO}_4$  b)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  c) Etilenglicol, PPTS, Tolueno d)  $\text{LiBH}_4$  / THF e) PDC f)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2^t\text{Bu}$ /Tolueno g)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , TBAF h)  $\text{H}_2$  /  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  20% i)  $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CbzCl}$  j) PPTS /  $\text{H}_2\text{O}$  k)  $\text{NaOBr}$ , Dioxano/ Agua.

**Esquema 3.** Ruta sintética para la obtención del producto intermedio **12**.

Como se observa en el Esquema 3, la síntesis del compuesto **12** se inicia con la ruptura oxidativa del doble enlace presente en (-)-verbenona utilizando  $\text{RuO}_4$  generado *in situ* a partir de una mezcla de  $\text{RuCl}_3$  y  $\text{NaIO}_4$ . Esta oxidación da como resultado el ácido (-)-*cis*-pinonónico **2**, sin epimerización y con un alto rendimiento. Una vez obtenido **2**, se procede a esterificar la función ácido carboxílico empleando

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

condiciones suaves como  $\text{CH}_3\text{I}$  y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  como base, en presencia de DMF, dada la presencia de centros epimerizables en la molécula.

La siguiente transformación del compuesto **3** tiene como finalidad la reducción selectiva del carbonilo del éster en presencia del grupo metilcetona. Por este motivo es necesario proteger el grupo cetónico en forma de acetal utilizando *p*-toluensulfonato de piridina (PPTS). Una vez protegida la metilcetona, se procede a la reducción del éster **4** a aldehído. No obstante, la experiencia en el grupo de investigación muestra que la utilización de métodos directos de reducción a aldehído (tanto del ácido como del éster) no dan resultados satisfactorios. Por este motivo es necesario realizar la reducción del éster **4** con  $\text{LiBH}_4$  en THF anhidro hasta alcohol 62% de rdto. para posteriormente oxidarlo controladamente hasta el aldehído **6** utilizando dicromato de piridina (PDC) en diclorometano como oxidante, que es muy poco ácido y además permite detener la reacción al aldehído.

Dada la inestabilidad del aldehído sintetizado, éste se usa directamente en la siguiente etapa sin purificación. Para la síntesis de las olefinas **7** se utiliza la reacción de Wittig entre el aldehído **6** y el  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2^t\text{Bu}$  en tolueno la cual produce una mezcla de isómeros con un rendimiento global del 86%.

Para obtener la estructura de  $\gamma$ -aminoácido propuesto falta adicionar un átomo de carbono y uno de nitrógeno. Por tal motivo, la siguiente reacción consiste en la adición de nitrometano al doble enlace, mediante una adición conjugada tipo Michael (el nucleófilo se genera *in situ* usando fluoruro de tetrabutilamonio como base). De esta manera se obtiene como único producto el compuesto **8**, ópticamente puro, y se genera un nuevo centro estereogénico de configuración absoluta *S*, gracias a que en esta reacción el anillo ciclobutánico induce una diastereoselectividad facial total. De esta manera, el ataque nucleófilo del nitrometano está favorecido por una única cara de la olefina.<sup>40</sup>

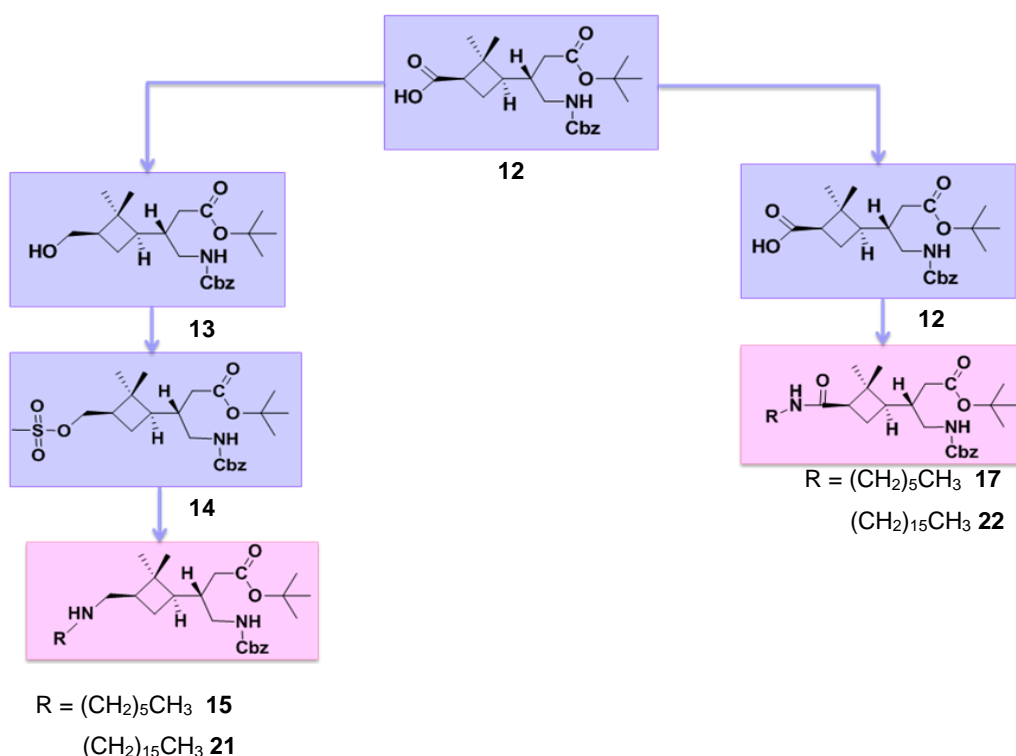
Una vez preparado el compuesto **8** se procede a la reducción del grupo nitro a amina utilizando  $\text{H}_2$ , con catálisis de Pd, obteniéndose un 96% de rendimiento en la reacción. Para obtener el aminoácido protegido ortogonalmente, la amina **9** se protege en forma de carbamato de bencilo y a continuación se desprotege la metilcetona **11** utilizando  $\text{H}_2\text{O}$  y PPTS como catalizador y sin observar epimerización. Finalmente el compuesto **11** se oxida en las condiciones de la degradación de Lieben, para obtener el ácido **12**

<sup>40</sup> "Síntesi enantioselectiva d'un tetrapèptid amb nucli ciclobutànic altament ramificat", Màster Oficial en Ciència i Tecnologia Químiques, Raquel Gutiérrez Abad, Setembre 2008, UAB.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

con un rendimiento del 80%. Esta degradación oxidativa se llevó a cabo disolviendo la metilcetona **11** en dioxano/H<sub>2</sub>O y añadiendo una solución de hipobromito de sodio, generada *in situ*, a partir de una solución de NaOH con Br<sub>2</sub>.

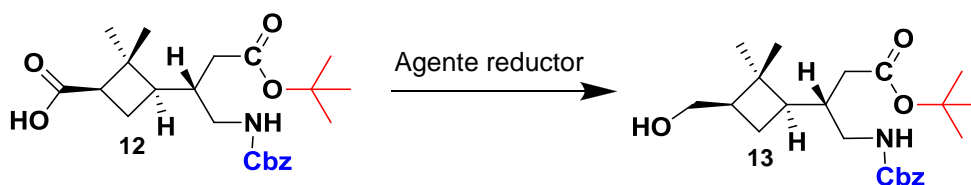
Una vez sintetizado el ácido (1*R*,3*R*)-3-((2'*S*)-1'-(benciloxicarbonilamino)-4'-*tert*-butoxi-4'-oxobutan-2'-il)-2,2-dimetilciclobutan carboxílico **12**, éste fue utilizado en la obtención de los compuestos modelo **15** y **17**. La preparación de estos compuestos tiene como objetivo explorar la ruta sintética propuesta, para obtener información y luego aplicarla a la síntesis de los compuestos de cadena larga (C16) **21** y **22**. (**Esquema 4**).



**Esquema 4.** Rutas sintéticas para los compuestos **15**, **17**, **21** y **22**

#### 3.1.2. Síntesis de los aminoácidos **15** y **21**:

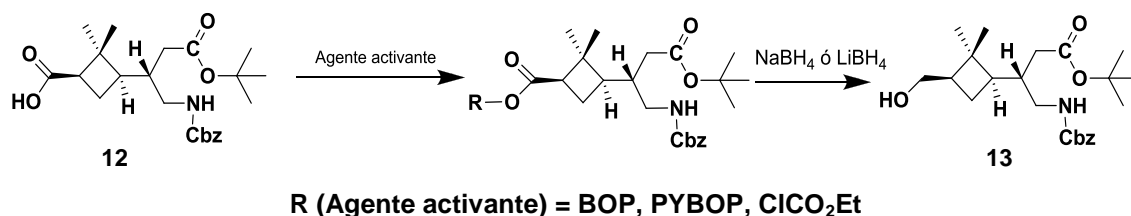
En la reducción del ácido **12** al alcohol **13** (**Esquema 5**), la presencia del éster *tert*-butilico y del carbamato de bencilo, limita la utilización de agentes reductores como el LiAlH<sub>4</sub>.



**Esquema 5.** Reducción propuesta para el compuesto **12**.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Por tal motivo fueron utilizados diferentes agentes activadores del ácido carboxílico, tales como el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-*N*-oxi-tris-(dimetilamino) fosfonio (BOP) (**Esquema 6**), el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-*N*-oxi-tri(pirrolidin) fosfonio (PYBOP) y el cloroformiato de etilo (ClCO<sub>2</sub>Et), los cuales en presencia de una base pueden convertir el carboxilato en una especie activada, para posteriormente ser reducida con un agente reductor específico como el NaBH<sub>4</sub>.



**Esquema 6.** Reducción propuesta para el compuesto **12**.

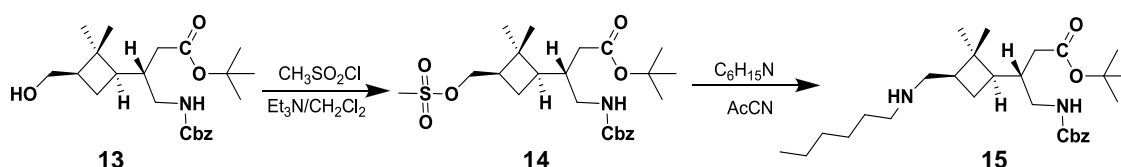
Sin embargo, a pesar de la variación en los tiempos de activación así como en el número de equivalentes utilizados, los rendimientos de reacción varían entre el 9 y 30% como se indica en la **Tabla 1**. Por tal motivo se decidió evaluar el uso de diborano B<sub>2</sub>H<sub>6</sub> que, por su rápida actuación y selectividad como agente reductor a temperatura ambiente, proporcionó el compuesto **13** con un rendimiento del 80%. Estos resultados pueden ser atribuidos a que el NaBH<sub>4</sub> posee un carácter iónico por lo que reacciona mejor con carbonilos más electrofílicos, mientras que el BH<sub>3</sub> no es iónico y está dispuesto a aceptar un par de electrones en su orbital vacío p lo cual significa que reduce más rápidamente carbonilos ricos en electrones como los ácidos carboxílicos y amidas.

**Tabla 1.** Rendimientos de la reacción en la obtención del compuesto **13**, variando agentes activadores y reductores.

Reducción	Reactivos	Equivalentes	rdto.
Activación con BOP. 2 horas de activación	BOP	1.3	9%
	NaBH <sub>4</sub>	1.3	
Activación PyBOP. 2 horas de activación	PyBOP	1.3	23%
	NaBH <sub>4</sub>	1.3	
Activación con PyBOP. 30 min de activación	PyBOP	1.3	28%
	NaBH <sub>4</sub>	1.3	
Activación con cloroformiato de etilo.	ClCO <sub>2</sub> Et	1.3	30%
	NaBH <sub>4</sub>	1.3	
Activación con cloroformiato de etilo.	ClCO <sub>2</sub> Et	3	13 %
	LiBH <sub>4</sub>	1.3	
<b>Reducción con BH<sub>3</sub></b>	<b>BH<sub>3</sub></b>	<b>1.5</b>	<b>80%</b>

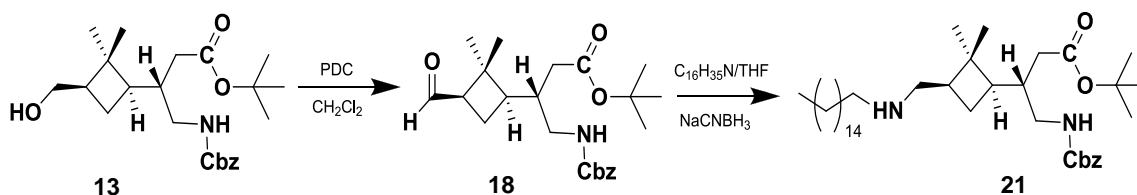
### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez sintetizado el alcohol **13**, se preparó el compuesto derivado **14**, con el objetivo de convertir el alcohol en un mejor grupo saliente como el mesilato, ya que dado su carácter poco básico contribuye a que su carga negativa se encuentre deslocalizada sobre tres átomos de oxígeno y de esta manera se facilite la reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S<sub>N</sub>2). A continuación (**Esquema 7**) se realizó una evaluación preliminar utilizando la hexilamina como nucleófilo. La reacción se llevó a cabo en el seno de acetonitrilo a reflujo durante 24 horas, obteniendo así el  $\gamma$ -aminoácido protegido ortogonalmente con una cola hidrofóbica de 6 carbonos **15**, con un rendimiento del 57%.



**Esquema 7.** Síntesis del compuesto **15**

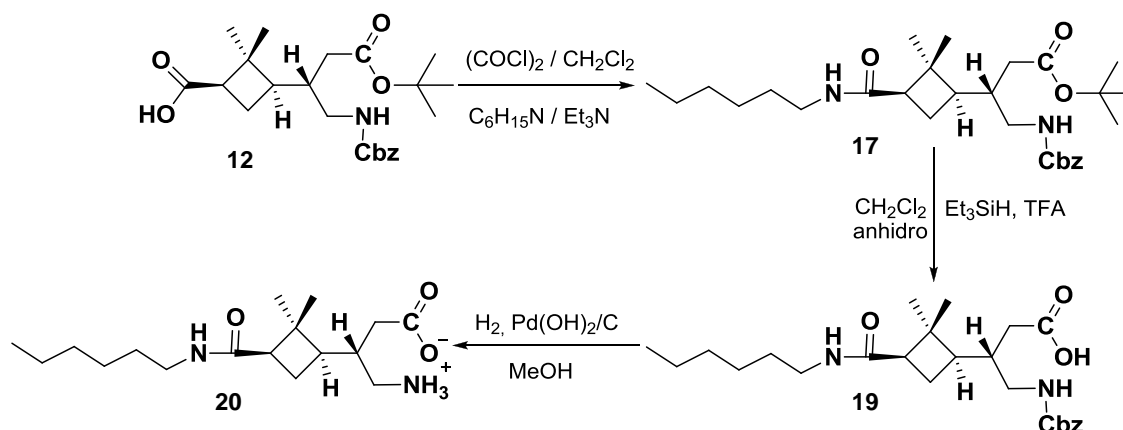
Con la información de síntesis proporcionada por esta ruta, la siguiente transformación fue la sustitución nucleofílica bimolecular (S<sub>N</sub>2), del mesilato **14**, utilizando una cadena carbonada larga como la hexadecilamina con el objetivo de modular la hidrofobicidad de la molécula, obteniendo el compuesto **21**, sin embargo el rendimiento de la reacción fue del 30%. Este valor disminuyó considerablemente al compararlo con la obtención del compuesto **15**, posiblemente por la larga cadena alifática que proporciona cierto grado de impedimento estérico que afecta el rendimiento de la reacción. De aquí que en este momento nos propusiéramos la síntesis de este compuesto realizando primero una oxidación del alcohol **13** al aldehído **18**, para posteriormente realizar una aminación reductora. Para ello se usó como agente oxidante el dicromato de piridinio (PDC). Una vez el aldehído fue sintetizado se utilizó sin purificación adicional en la reacción con la hexadecilamina durante 1 hora bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y a continuación se redujo la imina intermedia con cianoborohidruro de sodio (NaCNBH<sub>3</sub>) dando como resultado el compuesto **21** con un 26% de rendimiento (**Esquema 8**).



**Esquema 8.** Síntesis del compuesto **21**

#### 3.1.3 Síntesis de los compuestos 17 y 22:

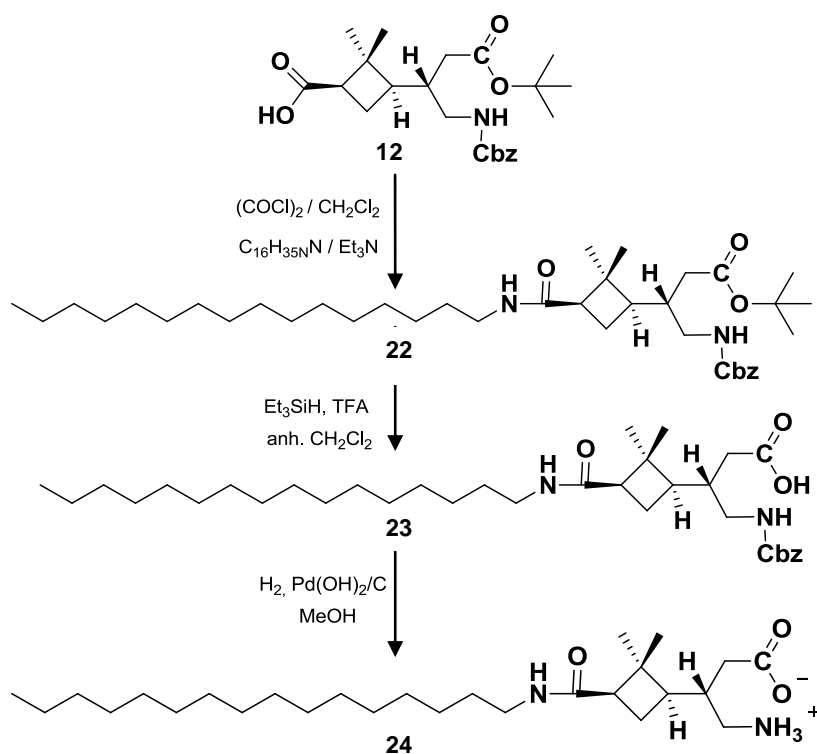
Para obtener la estructura del  $\gamma$ -aminoácido de cadena larga propuesto es necesario o bien realizar un acoplamiento peptídico usando un agente de acoplamiento o bien activar el ácido carboxílico para un posterior reacción con la amina. Teniendo en cuenta lo antes descrito, en nuestro caso se formó el cloruro de ácido. Una vez se formó el derivado de ácido más reactivo (el cloruro de ácido), procedimos a adicionar la hexilamina en exceso, durante 2 horas a temperatura ambiente, dando como resultado el compuesto **17** con un rendimiento del 73% (**Esquema 9**). Una vez preparado  $\gamma$ -aminoácido derivado de amida de 6 carbonos, procedimos a realizar las desprotecciones selectivas de los grupos protectores del ácido carboxílico y la amina respectivamente. Iniciamos con la desprotección del ácido carboxílico protegido en forma de éster *tert*-butilico utilizando ácido trifluoracético (TFA) y trietilsilano a temperatura ambiente obteniendo el compuesto **19**, con un rendimiento cuantitativo. Finalmente se realizó la desprotección del grupo amino de este compuesto protegido en forma de carbamato de bencilo por medio de una hidrogenación, bajo 5 atmosferas de presión y a temperatura ambiente, obteniendo el compuesto **20** con un rendimiento cuantitativo.



**Esquema 9.** Ruta sintética compuesto **20**

Estos resultados nos muestran la viabilidad de utilizar esta ruta sintética para la síntesis del surfactante objetivo, el  $\gamma$ -aminoácido **24** (**Esquema 10**). A continuación y de forma análoga a lo comentado anteriormente, por medio de la reacción del ácido **12** y cloruro de tionilo, se preparó el respectivo cloruro de ácido que posteriormente reaccionó con la hexadecilamina formando la amida de cadena larga (C16) que contribuye a la modulación del carácter hidrofóbico de la molécula. Esta reacción presentó un rendimiento del 70%.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



**Esquema 10.** Ruta sintética compuesto **24**

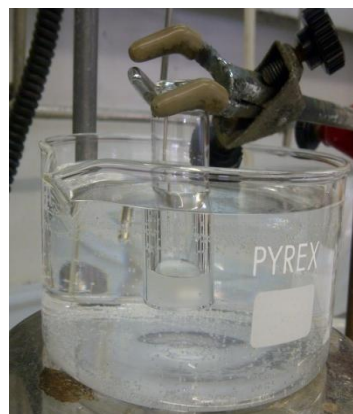
Una vez preparado el compuesto **22** y después del proceso de purificación por cromatografía en columna (utilizando como fase móvil hexano-acetato de etilo 1:1), se realizaron las desprotecciones selectivas como se menciona en el apartado anterior. La primera reacción es con TFA, utilizada en la desprotección del ácido carboxílico protegido en forma de éster *terc*-butilo, dando como resultado el compuesto **23**. Posteriormente, por medio de la reacción de hidrogenación, se realiza la desprotección de la amina protegida en forma de carbamato de bencilo, proporcionando el compuesto **24**. Ambas reacciones tuvieron lugar con rendimientos cuantitativos.

Por último, los rendimientos de las reacciones para la obtención de los compuestos **21** (30% rdto.) y **22** (70% rdto.), nos llevaron a empezar el estudio fisicoquímico con el compuesto **24**, del cual contamos con una mayor cantidad de muestra.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.2 Estudio fisicoquímico del compuesto 24:

Como ensayo preliminar de comportamiento se realizó una evaluación de solubilidad en medio acuoso del compuesto **24** en un baño termostatzado a 25 °C (**Figura 11**). En un vial se pesaron 10 mg del ácido (3*S*)-4-amino-3-((1'*R*,3'*R*)-3'- hexadecilcarbamoil)-2',2' dimetilciclobutil) butanoico y se adicionó paulatinamente en agitación continua el volumen necesario para obtener las concentraciones molares propuestas como se indica en la **Tabla 2**.



**Figura 11.** Montaje para la evaluación de solubilidad.

**Tabla 2.** Comportamiento de solubilidad del compuesto **24**

Concentración (M)	Observación
0.1	Alta viscosidad de color blanco, no se observan sólidos en suspensión.
$7.5 \times 10^{-2}$	Alta viscosidad de color blanco, no se observan sólidos en suspensión.
$5.0 \times 10^{-2}$	Solución viscosa con mayor fluidez de color blanco, no se observan sólidos en suspensión.
$1.0 \times 10^{-2}$	Solución viscosa con mayor fluidez de color blanco lechoso, no se observan sólidos en suspensión. Al sacarlo a temperatura ambiente se observa un aumento en la compactación. La solución se calentó con el decapador y se observó total fluidez y coloración transparente con pocas partículas sólidas suspendidas pero al disminuir la temperatura a 26 °C vuelve a tomar la textura original.
$7.5 \times 10^{-3}$	Solución viscosa con mayor fluidez de color blanco, no se observan sólidos en suspensión. Al sacarlo a temperatura ambiente se observa un aumento en la compactación.
$5.0 \times 10^{-3}$	Disminuye la coloración blanca para ser un poco lechosa, no es totalmente transparente.
$3.3 \times 10^{-3}$	Disminuye la coloración blanca para ser un poco lechosa, no es totalmente transparente. Al agitar se observa la formación de espuma. ( <b>Figura 12</b> ).
$1.0 \times 10^{-3}$	Solución más transparente se observan pocas partículas sólidas dispersas.
$7.5 \times 10^{-4}$	Solución más transparente se observan pocas partículas sólidas dispersas. ( <b>Figura 13</b> ). Al calentar se observa totalmente transparente.
$5.0 \times 10^{-4}$	Solución totalmente transparente, no hay necesidad de calentar.
$2.5 \times 10^{-4}$	Solución totalmente transparente, no hay necesidad de calentar. Al agitar todavía se observa un halo de burbujas en la parte superior.



### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



**Figura 12.** Formación de espuma del compuesto **24** ( $c=3.3 \times 10^{-3}$  mM).



**Figura 13.** Solución transparente del compuesto **24** ( $c=7.5 \times 10^{-4}$  mM).

El compuesto **24** se obtuvo inicialmente como un aceite incoloro que después de su liofilización se transformó en un sólido de color casi blanco. Este sólido se intentó cristalizar utilizando metanol caliente y un enfriamiento lento bajo atmosfera de hexano. Así mismo, se utilizó una variedad de solventes como se muestra en la **Tabla 3**, para intentar su cristalización.

**Tabla 3.** Pruebas de cristalización

SOLVENTE UTILIZADO	OBSERVACIÓN
Acetonitrilo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) – caliente	Forma un gel en caliente, que a temperatura ambiente precipita, obteniéndose un sólido de coloración blanca. A este sólido liofilizado se le realizó la caracterización fisicoquímica.
Éter dietílico ( $\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ – caliente	El surfactante es insoluble.
Hexano ( $\text{C}_6\text{H}_{14}$ ) – caliente	El surfactante es insoluble.
Acetato de etilo ( $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ ) – caliente	El surfactante es insoluble, pero a temperatura ambiente forma un sólido aglomerado de difícil manipulación.
Tetrahidrofurano ( $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$ ) – caliente	Totalmente soluble en caliente, al enfriarlo hasta $0^\circ\text{C}$ , forma muy pocas partículas sólidas y al evaporar el solvente forma un sólido aglomerado de difícil manipulación

#### 3.2.1. Comportamiento en Resonancia Magnética Nuclear de protón ( $\text{RMN } ^1\text{H}$ ):

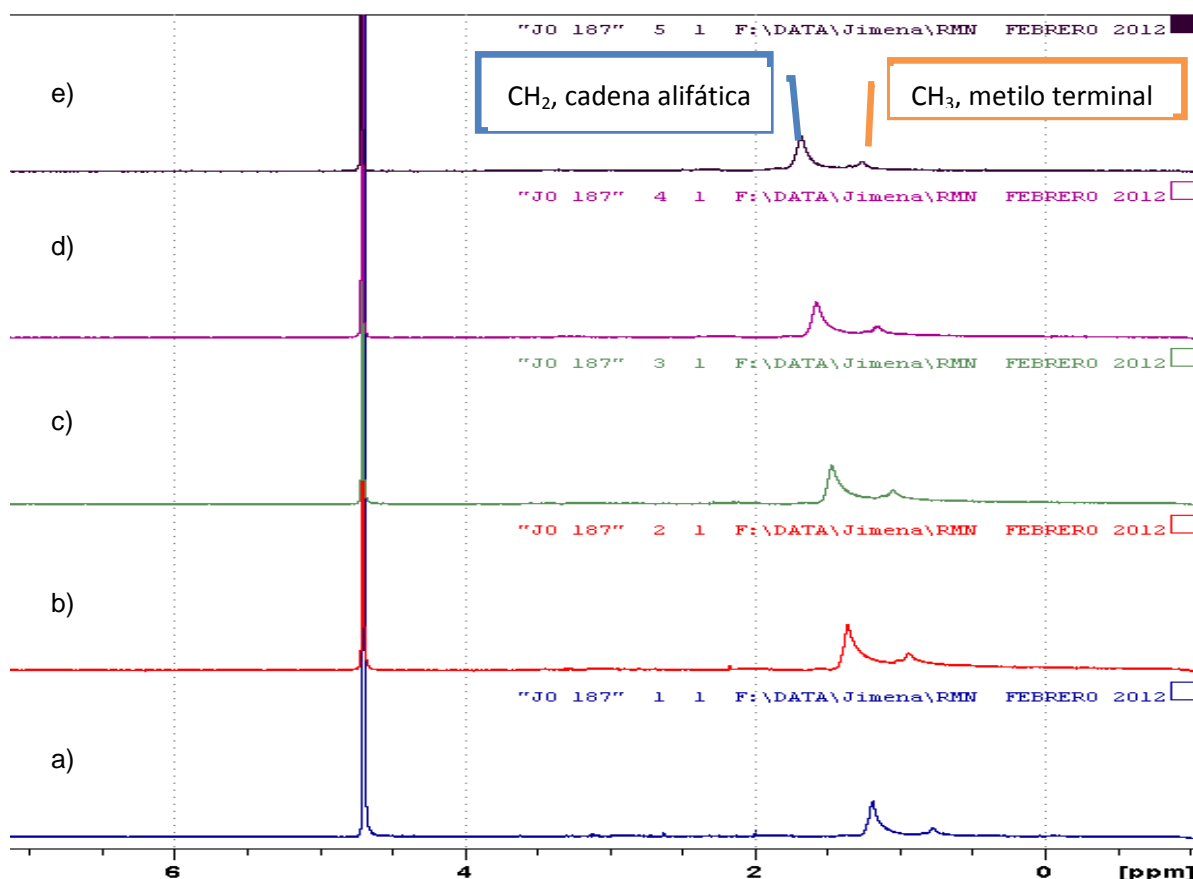
En  $\text{RMN } ^1\text{H}$ , la variación de los desplazamientos químicos, por ejemplo en los grupos metilo terminales, indica que las cadenas hidrófobas experimentan entornos diferentes antes de la CMC y después de la CMC, debido al proceso de micelización.<sup>41</sup>

<sup>41</sup> P. Goon, S. Das, C. Clemett, G. Tiddy, V. Kumar, *Langmuir* **1997**, 13, 5577.

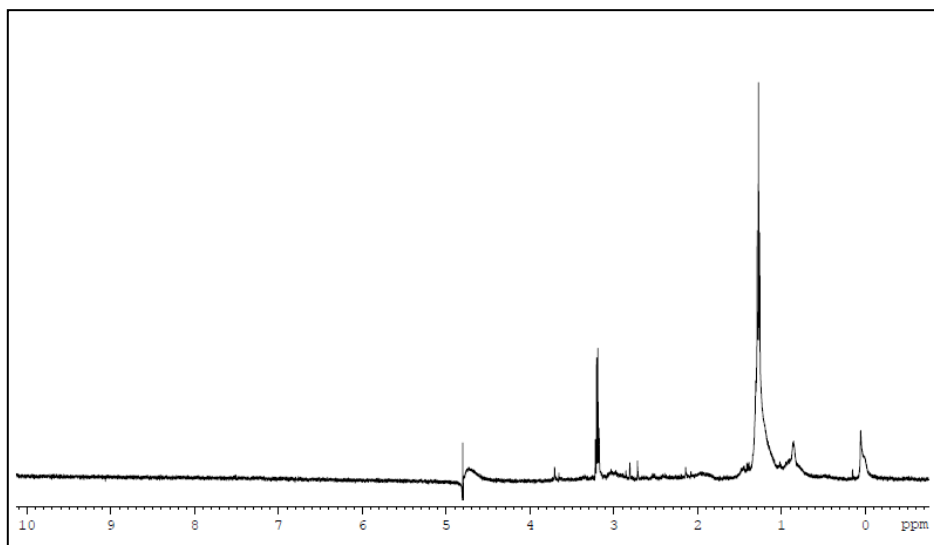
### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Sin embargo, en nuestro caso, en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del producto **24**, el carácter anfipático de este producto, posibilita la formación de agregados moleculares, que pueden limitar la relajación de los protones de este compuesto. En consecuencia, el espectro observado no es definido y no es posible identificar claramente cada una de las señales esperadas.

Por tal motivo, se propuso variar la temperatura de registro del espectro, buscando fragmentar dichos agregados. Los espectros se realizaron variando la temperatura desde 25 °C hasta 70 °C, a una concentración de  $4.7 \times 10^{-3}$  mM en  $\text{D}_2\text{O}$  a 360 MHz y todos con la misma exposición de 80 scans. (**Figura 14**). En los espectros se identifica la cadena alifática y el metilo terminal de dicha cadena, sin embargo no fue posible identificar las demás señales características del producto. Por tal motivo, se propuso realizar el espectro en un equipo de 500 MHz, con una concentración 4 mM (**Figura 15**).



**Figura 14.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  a 360 MHz en  $\text{D}_2\text{O}$  variando la temperatura, a) 25 °C b) 40 °C c) 50 °C d) 60 °C y e) 70 °C.



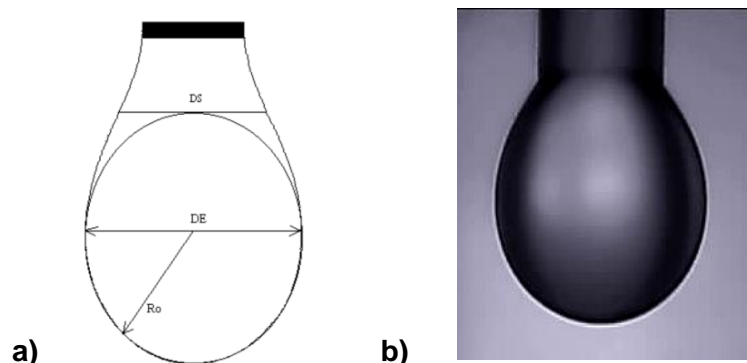
**Figura 15.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 500 MHz ( $\text{D}_2\text{O}$  a 25 °C)

Para la realización del espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 500 MHz, se suprimió el agua (artefacto a 4.7 ppm). Aquí se identifican mejor las señales características del producto a 2 ppm y 3 ppm, sin embargo no es posible realizar una lectura clara del espectro, por lo que se confirmó la presencia de grandes microagregados que impiden su estudio. Dados estos resultados se propuso identificar el rango de concentración micelar crítica por tensiometría.

Las otras técnicas realizadas para la caracterización del surfactante sintetizado como la tensiometría, conductividad y medidas potenciométricas de pH, se realizaron en colaboración con el Doctor Ramón Pons del Departamento de química y tecnología de surfactantes del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y el Doctor Alessandro Sorrenti de nuestro grupo de investigación.

#### **3.2.2 Tensiometría por el método de la gota colgante:**

Una gota colgante es una gota que se encuentra suspendida de cualquier sólido, en nuestro caso, del extremo de un capilar. Ésta suele estirarse y desarrollarse en gran parte debido a la variación de la presión hidrostática, la cual llega a ser apreciable en comparación con aquella dada por la curvatura en el extremo de la gota. El método de la gota colgante permite la determinación de la tensión superficial a partir del cálculo de diversos parámetros geométricos, tales como: diámetro máximo o ecuatorial de la gota (DE), diámetro del cuello (DS) y radio de curvatura medio en el extremo de la gota (Ro), como se muestra en la **Figura 16 a) y b)**.



**Figura 16. a) Parámetros geométricos de la gota colgante b) Gota colgante del compuesto 24**

Una vez obtenida la imagen capturada de la gota, se procede a limpiar la imagen y obtener el contorno de la misma, empleando un programa de edición de fotos. La tensión superficial es calculada a partir de ese contorno delineado de la gota.

En nuestro caso, se utilizaron concentraciones dentro del rango de 7.57 a 0.0037 milimolal, para las ocho celdas habilitadas en el equipo. Una vez preparadas dichas soluciones, la gota se formó dentro de la celda por medio de una aguja quirúrgica, la cual se introdujo por la parte superior de la celda. Se realizaron lecturas en el momento de hacer la gota y 50, 90, 150, 220, 300 y 390 minutos, hasta observar un equilibrio en la tensión superficial.

Al día siguiente se realizaron réplicas a concentraciones intermedias buscando una mejor descripción de la tensión superficial. Con los valores obtenidos se efectuó una gráfica representando la tensión superficial vs el Log de la concentración (**Figura 17**), teniendo en cuenta el equilibrio observado después de los 150 min de evaluación. Se aprecia que la tensión superficial disminuye de forma brusca a medida que la concentración de tensioactivo aumenta, hasta un punto donde se estabiliza. Esto quiere decir que a medida que aumenta la concentración de soluto, éste se absorbe fuertemente en la interfase, hasta llegar a un punto (CMC), donde la interfase se satura de surfactante e inicia la formación de micelas.

Para determinar el valor de CMC, se realizó una regresión lineal por el método de mínimos cuadrados y se identificó el punto de intersección por medio de las ecuaciones de las rectas obtenidas en la regresión lineal, con la que se identificó la CMC como 0.27 mmol·Kg<sup>-1</sup> (**Figura 18**).

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

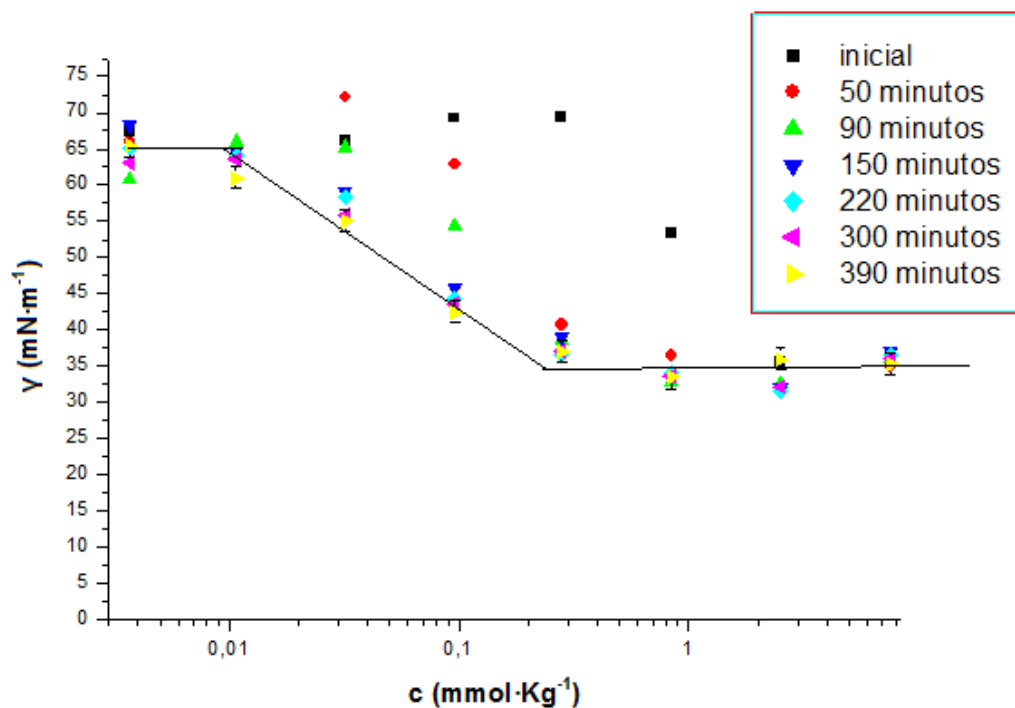


Figura 17. Tensión superficial vs Log de la concentración mmolal

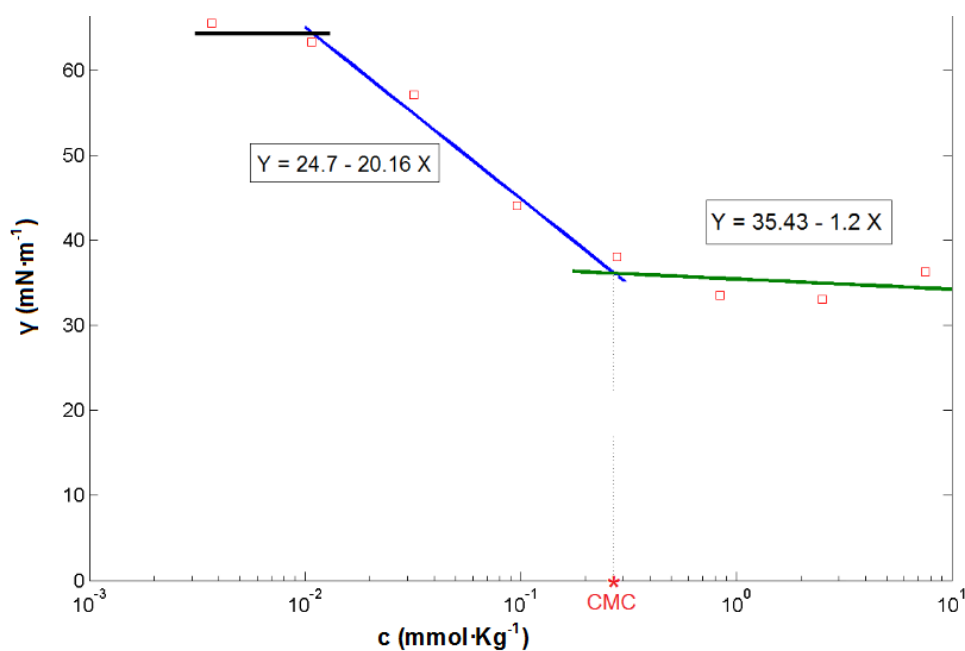


Figura 18. Determinación de la concentración micelar crítica

#### 3.2.3. Conductividad:

La conductividad ( $k$ ) de una solución es una medida de la facilidad con la cual la corriente eléctrica fluye a través de la solución. Para establecer una comparación correcta entre soluciones de diferentes concentraciones se necesita una propiedad en la cual se compense esta diferencia. Kohlrausch introdujo el concepto de

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

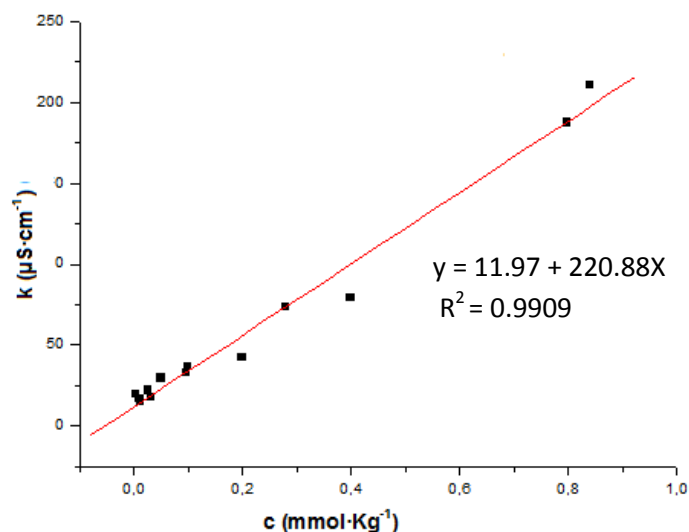
conductividad equivalente, o conductividad molal ( $\Lambda m$ ). Se define  $\Lambda m$  como la razón entre la conductividad electrolítica ( $k$ ) y la concentración molal ( $c$ ) ( $\text{mol} \cdot \text{Kg}^{-1}$ ).

**Conductividad molal  $\Lambda m$  = valor de la conductividad  $k$  / concentración mmolal  $c$**

Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 4** y se representan en la **Figura 19**.

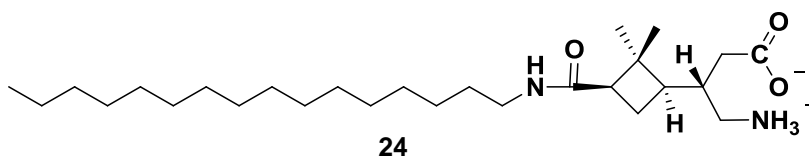
**Tabla 4.** Valores experimentales

Concentración Mmolal	Conductividad $\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$	Conductividad mmolal $\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{Kg}$
0.840	210.59135	250.70398
0.798	187.49423	234.95518
0.399	79.48125	199.20113
0.280	73.36731	262.0261
0.199	42.25413	212.33233
0.099	36.68365	370.54196
0.096	32.60769	339.66346
0.050	29.61865	592.37308
0.032	17.6625	551.95313
0.025	22.14606	885.84231
0.0126	15.48865	1229.25824



**Figura 19.** Comportamiento de la conductividad vs concentración del surfactante

La representación de los datos de  $k$  vs  $c$  es una línea recta que muestra la relación entre la concentración del surfactante y la conductividad eléctrica determinada. Este comportamiento no es el esperado para la estructura anfóterica propuesta del compuesto **24**, dados los valores anormalmente altos de conductividad.



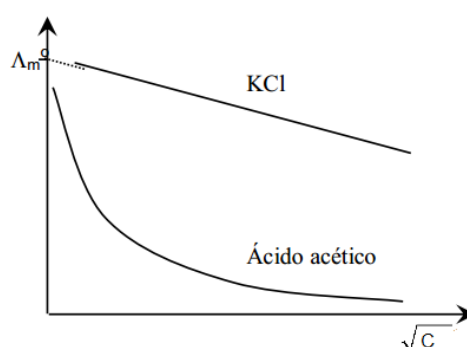
### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el caso de los electrolitos fuertes, donde la concentración de los iones en solución es proporcional a la concentración del electrolito, la conductividad molar disminuye ligeramente cuando aumenta la concentración, pero el efecto no es grande.

Kohlrausch demostró que a bajas concentraciones las conductividades molales de los electrolitos fuertes están dadas por:

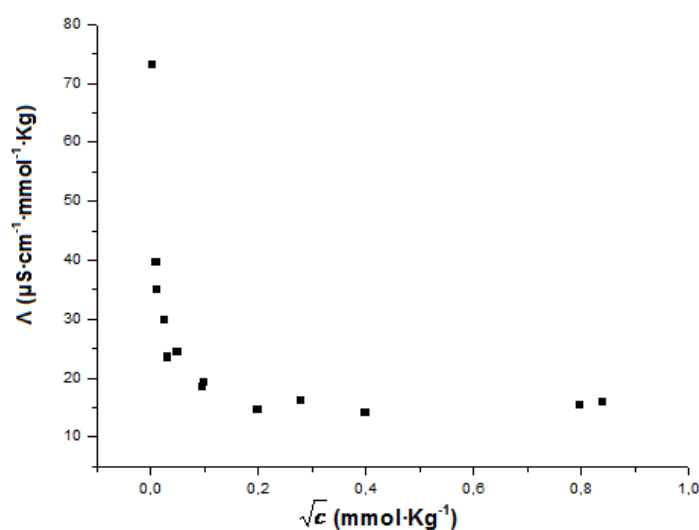
$$\Lambda_m = \Lambda_m^0 - A \sqrt{c} \quad \text{Ley de Kohlrausch}$$

donde  $\Lambda_m$  es la conductividad molar límite y  $A$  es un coeficiente que depende de la naturaleza del electrolito.



**Figura 20.** Representación grafica de la ley de Kohlrausch

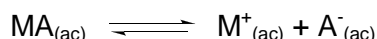
Así mismo se deduce que los electrolitos débiles, como el ácido acético, entre otros, muestran valores máximos de conductividad molar cuando  $c \rightarrow 0$  (dilución infinita), pero disminuyen rápidamente a valores bajos cuando aumenta la concentración. Este comportamiento se observa en los resultados experimentales obtenidos, como se muestra en la **Figura 21**, donde se representó  $\Lambda_m$  del compuesto **24** vs la  $\sqrt{c}$  (mmol  $\cdot$  Kg $^{-1}$ ).



**Figura 21.** Conductividad molar vs raíz cuadrada de la concentración molar del compuesto **24**

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La pronunciada dependencia entre la conductividad molar y la concentración para los electrolitos débiles se debe al desplazamiento del equilibrio:



hacia la derecha cuando  $c \rightarrow 0$ . La conductividad depende del número de iones presentes en disolución y por tanto del grado de disociación del electrolito.

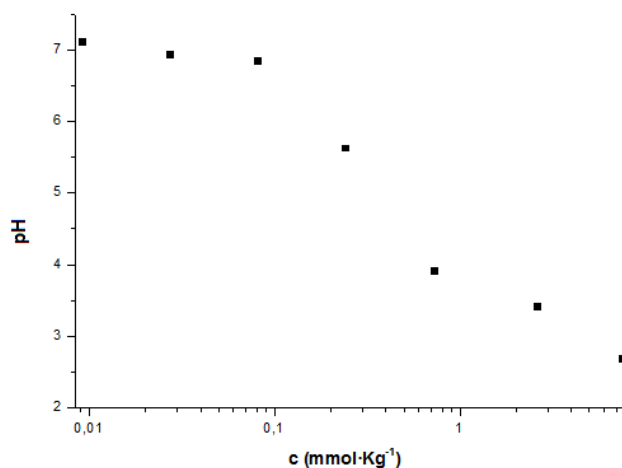
Teniendo en cuenta lo antes discutido y teniendo en cuenta la alta conductividad, los resultados obtenidos no concuerdan con la estructura zwitteriónica propuesta para el surfactante analizado. Estos resultados indican la presencia de un compuesto residual con comportamiento de electrolito débil, por ejemplo un ácido carboxílico, que contribuirían a la alta conductividad observada y concordarían con el comportamiento observado en la **Figura 19**. De aquí se propuso evaluar el comportamiento del pH a diferentes concentraciones, buscando resultados que ayudaran a entender mejor el comportamiento del compuesto **24**.

#### 3.2.4 Medidas potenciométricas de pH:

Como se menciona en el apartado anterior, el surfactante sintetizado se propone como un compuesto zwitteriónico anfotérico, ya que posee dos grupos funcionales, uno aniónico y otro catiónico. Sin embargo el pH de la solución es quien determina el carácter dominante favoreciendo una u otra de las posibles disociaciones: aniónico a pH alcalino o catiónico a pH ácido. Sin embargo, experimentalmente, al determinar el pH de las soluciones en un rango de concentraciones que oscila desde 7.57 hasta 0.0037 milimolal (preparadas en agua Mili – Q de pH 6.80) observamos una alta variación en el pH con una considerable tendencia ácida.

Los valores determinados se muestran a continuación.

Concentración mmolal	pH
7.53595	2.68
2.63175	3.40
0.72918	3.90
0.24301	5.62
0.08195	6.84
0.02761	6.93
0.00928	7.10
0.00347	6.83



**Figura 22.** pH vs concentración mmolal



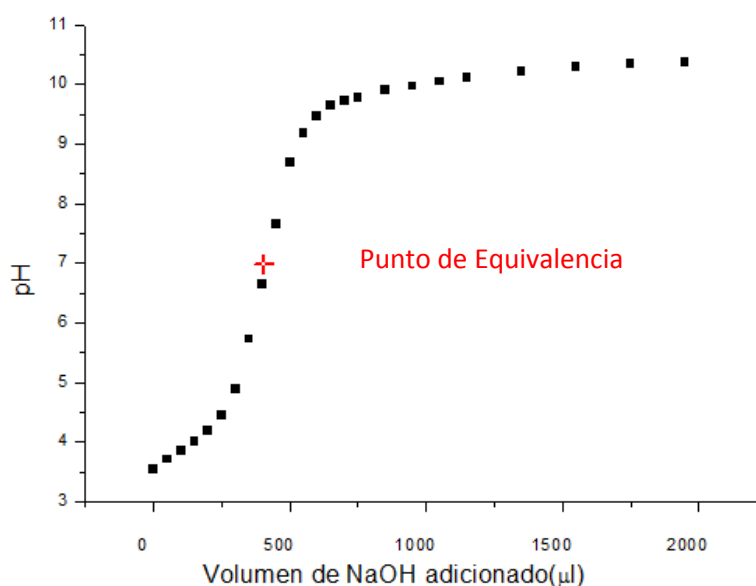
### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Al analizar los valores de pH en la **Figura 22**, se observó un fuerte descenso de pH con respecto al logaritmo de la concentración. A partir de estos resultados se identifica un comportamiento más ácido de lo esperado según la estructura propuesta, por tal motivo se reforzó la idea de la presencia de un compuesto residual, posiblemente de carácter ácido. Esta información nos llevó a proponer una valoración ácido-base buscando determinar un punto de equivalencia orientativo.

#### 3.2.5 Valoración ácido-base:

La valoración se realizó utilizando 1 mL de surfactante 1.13 mmolal y adicionando paulatinamente volúmenes de 50  $\mu$ L de NaOH 0.962 mmolal.

Realizando esta valoración ácido – base se identificó que el punto de inflexión se encuentra a un pH de 6.8 y  $3.84 \times 10^{-4}$  moles de NaOH añadidos (**Figura 23**). Se confirmó la presencia de impurezas ácidas posiblemente solubles en agua por lo que se propuso realizar varios lavados del producto sólido **24**, con agua Mili – Q y realizar una nueva liofilización, para continuar con su estudio por medio de un análisis elemental y espectrometría de masas para tener más datos acerca de su composición química y la posible impureza presente.



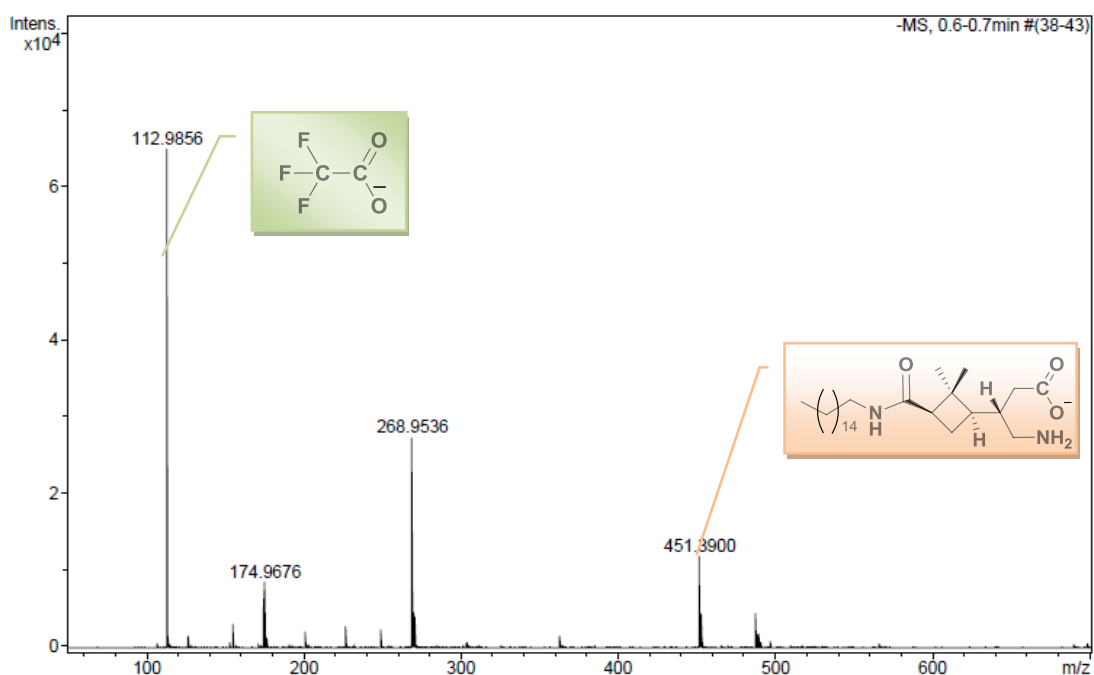
**Figura 23.** Curva potenciométrica del compuesto **24**.

#### 3.2.6 Espectrometría de masas de ión positivo y ión negativo:

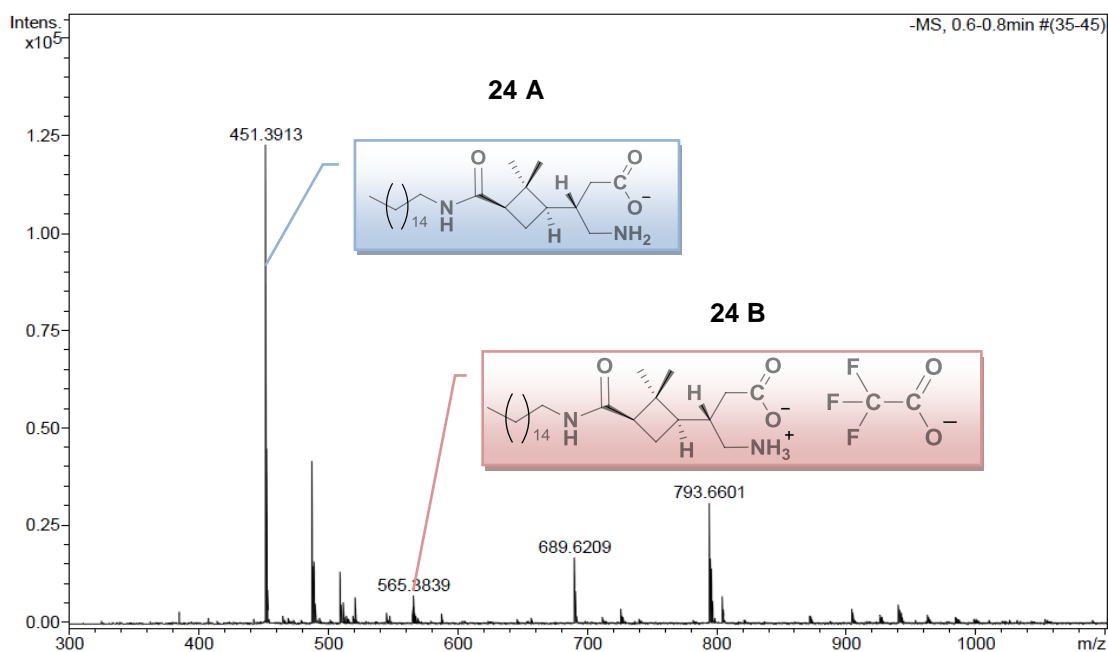
Se realizó la espectrometría de masas de ion positivo, donde se detectó únicamente el pico  $(M+H)^+$  del compuesto **24**. Estos resultados nos indujeron a realizar el análisis de espectrometría de masas de ion negativo, buscando el ion que pudiera contribuir al

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

comportamiento ácido de nuestro compuesto sintetizado. Con los resultados aquí obtenidos se dedujo la presencia del ión trifluoroacetato (**Figura 24**), así como el compuesto **24**, objeto de este estudio. La presencia de este ion, puede ser debido al uso del ácido trifluoroacético en la desprotección del ácido carboxílico protegido en forma de éster *terc*-butílico y que después del tratamiento de eliminación, quedarán restos de ácido en el momento de realizar la desprotección del carbamato de bencilo.



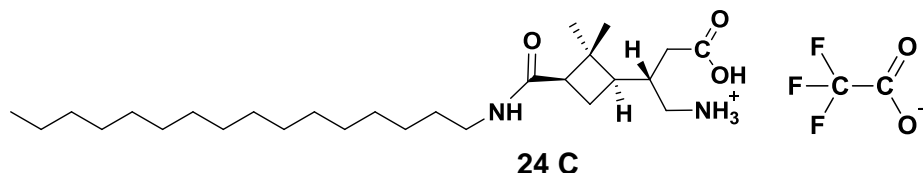
**Figura 24.** Espectro de masas ESI negativo alta resolución (barrido masas bajas)



**Figura 25.** Espectro de masas ESI negativo alta resolución (barrido masas medias)

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Al analizar el espectro de masas negativo en el barrido de masas medias, fue posible identificar la presencia de la sal formada por el anión trifluoracetato con el catión derivado del surfactante **24** (**Figura 25**). Esto indica que nuestra muestra contiene una cierta proporción de la especie ácida **24 C**, la cual presenta dentro de su estructura un ácido carboxílico. Ello explica en cierta medida la alta conductividad eléctrica observada y los valores bajos de pH.



#### 3.2.7 Análisis elemental:

Para el análisis elemental se realizaron 4 combustiones observando amplias variaciones en los resultados (**Tabla 5**), posiblemente debido a la dificultad de combustión de la sal formada. Sin embargo los promedios de porcentajes de carbono, hidrógeno y nitrógeno obtenidos por esta técnica, concuerdan, con los porcentajes teóricos determinados para la mezcla de los compuestos **24** y **24 C** (**Tabla 6**), en las proporciones de 0.35 del compuesto **24 C** y 0.65 del compuesto **18**.

Una vez identificada la presencia de la sal **24 C** y analizando los resultados obtenidos en la valoración potenciométrica, proponemos que el punto de equivalencia obtenido es debido a la valoración del protón del ácido carboxílico en el compuesto **24 C**. De aquí proponemos que existe una relación del compuesto **24 C** de 0.35 y del compuesto **24** de 0.65, lo que concuerda con el estudio realizado en el microanálisis.

**Tabla 5.** Resultado experimentales del microanálisis

Quema	% Carbono	% Hidrogeno	% de Nitrógeno
1	64,67	11,23	5,09
2	64,37	10,77	5,15
3	64,58	10,8	5,19
4	65,13	10,41	5,07
<b>Promedio</b>	<b>64,68</b>	<b>10,80</b>	<b>5,12</b>

**Tabla 6.** Resultado teóricos del microanálisis según la proporción propuesta

Proporción de compuesto		% Carbono	% Hidrogeno	% de Nitrógeno
<b>24 C</b>	<b>24</b>			
<b>0.35</b>	<b>0.65</b>	64,52	10,07	5,32

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

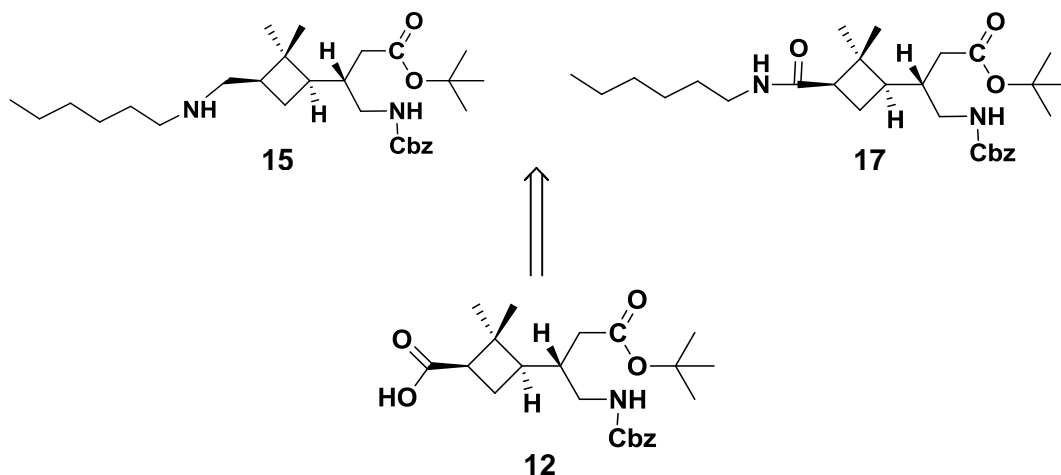
---

La detección del compuesto residual **24 C** presente en la muestra analizada del compuesto **24**, fue posible gracias a la utilización y articulación de una variedad de técnicas analíticas, las cuales permitieron proponer la proporción en que se encuentra cada una de ellas dentro de la mezcla. Así mismo, los resultados obtenidos a lo largo de la investigación son asignados a la mezcla de los compuesto **24** y **24 C** en proporciones de 0.65 y 0.35 respectivamente, no obstante, en un futuro se estudiarán ambos componentes por separado.

## **4. CONCLUSIONES**

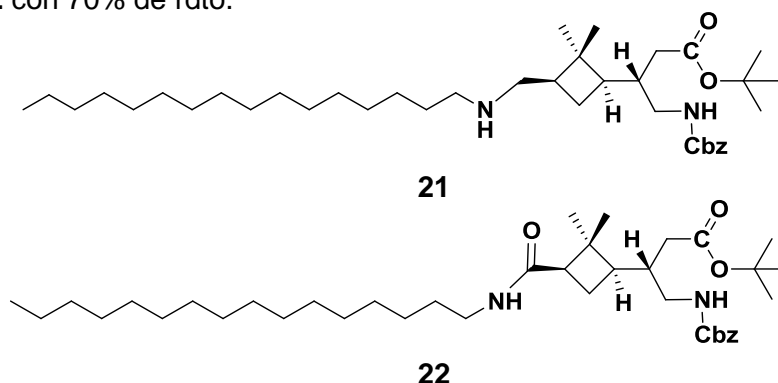
### 4. CONCLUSIONES:

En este trabajo de Máster se han sintetizado los compuestos anfipáticos de cadena corta **13** y **21** (**Figura 26**), de forma enantioselectiva y protegidos ortogonalmente, a partir del compuesto intermedio **12**.



**Figura 26.** Análisis retrosintético de los compuestos **15** y **17**

Por otro lado, se han sintetizado sus análogos de 16 carbonos, los compuestos **21** con 30% rdt. y **22** con 70% de rdt.

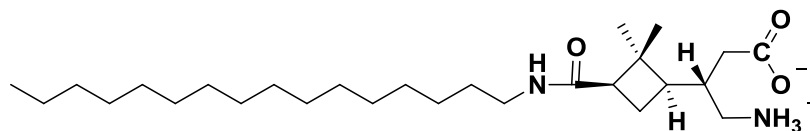


La síntesis del compuesto **22** presentó un mejor rendimiento, por tal motivo decidimos dirigir la investigación a la síntesis y caracterización del surfactante derivado **24**.

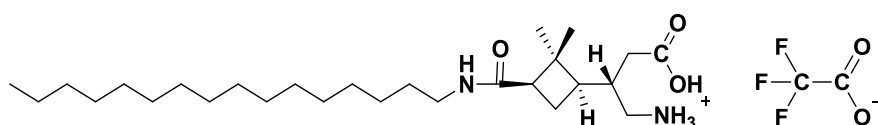
Una vez sintetizado el compuesto **22**, se eliminaron selectivamente los dos grupos protectores, utilizando primero ácido trifluoroacético para desproteger el ácido protegido en forma de éster *tert*-butilico y posteriormente  $H_2$ ,  $Pd(OH)_2/C$  para desproteger la amina protegida en forma de carbamato de bencilo .

## 4. CONCLUSIONES

Al finalizar las desprotecciones selectivas, se obtuvo el surfactante **24**, al cual se le realizó el estudio fisicoquímico, utilizando técnicas como tensiometría, conductividad y potenciometría. Los resultados obtenidos revelan la presencia de otro compuesto (**24 C**) formado al utilizar el ácido trifluoracético en el proceso de desprotección del ácido carboxílico. La CMC para esta mezcla es de  $0.28 \text{ mmol} \cdot \text{Kg}^{-1}$ .



**24**



**24 C**

Actualmente, se propone realizar una acidificación total, de la mezcla obtenida con TFA, para obtener un 100% de la sal y de esta manera evaluar sus propiedades fisicoquímicas y compararlas con los resultados obtenidos en este Máster.

## **5. PARTE EXPERIMENTAL**



## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LOS PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES:

#### 5.1.1 Técnicas utilizadas:

Las técnicas utilizadas a lo largo del desarrollo la investigación se describen a continuación:

NOMBRE DE LA TÉCNICA	EQUIPO	LUGAR
<b>Resonancia magnética nuclear (RMN)*</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Brucker, modelo AC 250 y Avance 250, para los espectros de <math>^1\text{H}</math> a 250 MHz y de <math>^{13}\text{C}</math> a 62.5 MHz.</li><li>• Brucker, model ARX 360, para los espectros de <math>^1\text{H}</math> a 360 MHz y de <math>^{13}\text{C}</math> a 90 MHz.</li></ul>	Universidad Autónoma de Barcelona (SeRMN).
<b>Espectrometría de Masas de alta Resolución (HRMS)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bruker micrOTOFQ, usando ESI – MS (QTOF).</li></ul>	Universidad Autónoma de Barcelona (SAQ).
<b>Espectroscopia infrarroja (IR)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sapphire – ATR</li></ul>	Universidad Autónoma de Barcelona (SAQ).
<b>Microanálisis (Análisis elemental)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Flash EA 2000 CHNS, Thermo Fisher Scientific.</li><li>• EA 3010, EuroVector</li></ul>	Universidad Autónoma de Barcelona (SAQ).
<b>Rotación óptica</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Espectropolarímetro J-715, JASCO.</li></ul>	Universidad Autónoma de Barcelona (SAQ).
<b>Micro-destilaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Destilador Buchi, modelo KRV65/30.</li></ul>	Unidad de Química Orgánica (UAB)
<b>Tensiometría</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tensiómetro diseño del grupo de investigación (Gota suspendida)</li></ul>	Departamento de química y tecnología de surfactantes (CSIC)
<b>Conductimetría</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Conductímetro Orion Cond. Cell 011010A con electrodos de platino, integrado con un Thermo Orion 550A.</li></ul>	Departamento de química y tecnología de surfactantes (CSIC)
<b>Potenciometría</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Thermo Orion, model 8102BN</li></ul>	Departamento de química y tecnología de surfactantes (CSIC)
<b>Liofilización</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Liofilizador modelo Telstar</li></ul>	Unidad de Química Orgánica (UAB)

\* Los desplazamientos químicos se expresan en ppm, utilizando como referencia interna los siguientes valores:  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta = 7.26$  y  $77.2$  para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , respectivamente; Metanol –  $d_4$ :  $\delta = 3.31$  y  $49.0$  para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , respectivamente.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1.2 Cromatografía:

La técnica de cromatografía en columna a presión se realizó utilizando como fase estacionaria gel de sílice Baker<sup>®</sup> de 0.04-0.06 nm, nitrógeno como gas impulsor y con la fase móvil indicada en cada caso.

La cromatografía en capa fina (CFF), se ha realizado sobre placas de cromatografía Alugram SIL G/UV<sub>254</sub> de 0.25 mm de grosor. Los métodos utilizados para revelar las manchas han sido:

- Irradiación con lámpara de UV a una longitud de onda de 254 nm.
- Pulverización del cromatofolio con una solución de 3-metoxi-4-hidroxibenzaldehído (vainillina) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en etanol.

### 5.1.3 Materiales generales de laboratorio:

Las hidrogenaciones a presión han sido realizadas con un hidrogenador modelo Chemipress 80, diseñado por Trallero & Schlee.

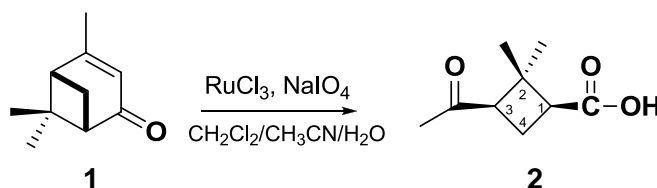
Las balanzas utilizadas han sido:

- Balanzas de precisión (hasta diez milésimas de gramo) de marca Mettler modelo Toledo AB54.
- Balanza (hasta la centésima de gramo) de marca Chyo modelo MK200B.

El reactivo (-)-verbenona (95% e.e.) es adquirido en Aldrich y se utiliza sin purificación adicional. Los disolventes han sido utilizados directamente debido a su grado de calidad. En los casos requeridos han sido purificados y/o anhidrizados mediante metodologías estándar, descritas en: *Vogel's, Textbook of Practical Organic Chemistry*. Ed. Longman Scientific & Technical. UK, 1989.

## 5.2 DESCRIPCIÓN DE LOS PROCESOS EXPERIMENTALES Y DE LOS PRODUCTOS:

### *Síntesis del ácido cis-pinonónico.*



4.0 mL de (-)-(*S*)-verbenona (20.6 mmol) producto **1**, son disueltos en 232 mL de una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O en una proporción de 2:2:3 la cual se encuentra 0°C.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

Posteriormente, se añaden 4.2 g de  $\text{NaIO}_4$  (120.3 mmol, 4.2 eq.) y 162 mg de  $\text{RuCl}_3$  (0.6 mmol, 0.021 eq.). Pasadas 3 horas se retira el baño de hielo y se deja agitando a temperatura ambiente toda la noche.

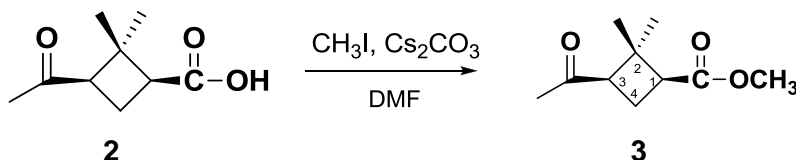
Una vez transcurrido este tiempo, se añaden 200 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y se realizan extracciones con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x40 mL). La fase orgánica, se seca con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un rendimiento cuantitativo, 4.05 g (23.79 mmol) de ácido pinonónico, producto **2**. Este ácido se utiliza directamente en la siguiente etapa, sin purificación adicional.

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1.00 (s, 3H, c-2- $\text{CH}_3$ ), 1.48 (s, 3H, t-2- $\text{CH}_3$ ), 1.92 (ddd,  $^3J_{4\text{pro-S}, 3}=7.8$  Hz,  $^3J_{4\text{pro-S}, 1}=7.7$  Hz,  $^2J_{4\text{pro-S}, 4\text{pro-R}}=11.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_4\text{pro-S}$ ), 2.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.66 (ddd,  $^3J_{4\text{pro-R}, 3}=10.7$  Hz,  $^3J_{4\text{pro-R}, 1}=10.5$  Hz,  $^2J_{4\text{pro-R}, 4\text{pro-S}}=11.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4\text{pro-R}}$ ), 2.89 (dd,  $^3J_{3, 4\text{pro-R}}=10.7$  Hz,  $^3J_{3, 4\text{pro-S}}=7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 2.99 (dd,  $^3J_{1, 4\text{pro-R}}=10.5$  Hz,  $^3J_{1, 4\text{pro-S}}=7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ )

**Los datos espectroscópicos concuerdan con los previamente descritos en:**

K. Burgess, S. Li, J. Rebenspies, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1681-1684.

### Síntesis del (1S,3R)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutancarboxilato de metilo



Se disuelven 4.76 g (27.97 mmol) del ácido pinonónico **2** en 65 mL de DMF y se añaden 11 g de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (33.76 mmol, 1.2 eq.). A continuación se adicionan 2.1 mL de  $\text{CH}_3\text{I}$  (33.72 mmol, 1.2 eq.) y se deja agitando la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente.

Pasado este tiempo se detiene la agitación, se añaden 50 mL de acetato de etilo y se hacen lavados con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Se seca la fase orgánica con  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen así 4.5 g (24.43 mmol, 90% rdto.) del producto **3** en forma de aceite de color amarillo.

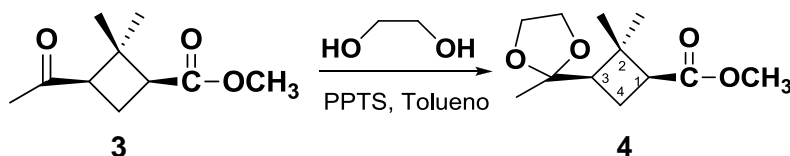
**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0.90 (s, 3H, *trans*- $\text{CH}_3$ ), 1.44 (s, 3H, *cis*- $\text{CH}_3$ ), 1.90 (ddd,  $^2J_{\text{H-H}}=11.3$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}}=^3J_{\text{H-H}}=7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 2.66 (ddd,  $^2J_{\text{H-H}}=11.3$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}}=10.8$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}}=10.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4b}$ ), 2.76 (dd,  $^3J_{\text{H-H}}=10.7$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}}=7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.86 (dd,  $^3J_{\text{H-H}}=10.3$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}}=7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

Los datos espectroscópicos concuerdan con los previamente descritos en:

G.P. Aguado, A.G. Moglioni, B.N. Brousse, R.M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2445.

### **Síntesis del (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutancarboxilato de metilo**



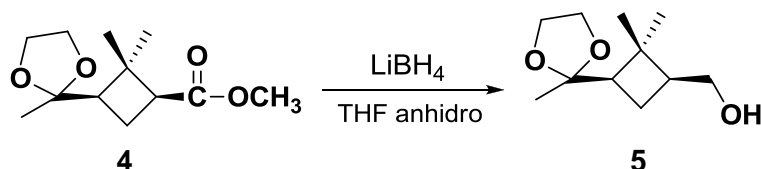
Se disuelven 4.5 g (24.40 mmol) del producto **3**, en 70 mL de tolueno y se añaden 12 mL (215.17 mmol, 8.8 eq.) de etilenglicol y 1.28 g de PPTS (5 mmol, 12.2 eq.). Esta mezcla de reacción se lleva a reflujo, con una trampa de Dean-Stark, durante 5 horas. Transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida. Después, se añaden 200 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se hacen lavados con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x50 mL) y con una solución acuosa saturada de NaCl (1x50 mL). A continuación se seca la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra la solución y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen así, 5.57 g (24.40 mmol) del producto **4** como un aceite casi incoloro con un rendimiento cuantitativo.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.05 (s, 3H, *trans*-CH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 3H, *cis*-CH<sub>3</sub>), 1.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub> cetal), 1.82-1.96 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 2.17-2.35 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4b</sub>), 2.58-2.68 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 3.65 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.78-3.90 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 3.93-4.02 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-).

Los datos espectroscópicos concuerdan con los previamente descritos en:

A.G. Moglioni, E. Muray, J.A. Castillo, Á. Álvarez-Larena, G.Y. Moltrasio, V. Branchadell, R.M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 240.

### **Síntesis del ((1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutil)metanol.**



En un balón de dos bocas, se disuelven 3.9 g del producto **4** (1.17 mmol) en 50 mL de THF anhidro. A continuación se adiciona, poco a poco, 24 mL de LiBH<sub>4</sub> (solución 2 M en THF, 48 mmol, 2.8 eq.). Luego se lleva la mezcla a reflujo durante 6 horas (se observa un burbujeo en el seno de la solución como consecuencia del desprendimiento de hidrógeno). Transcurridas las 6 horas se procede a enfriar la

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

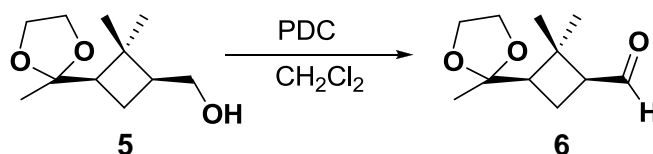
mezcla para añadir cuidadosamente metanol (hasta que ya no se observa más burbujeo). A continuación se adicionan 100 mL de agua y se realizan 3 extracciones con 50 mL de acetato de etilo. Después, se seca la fase orgánica con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra la mezcla y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna, usando como eluyente una mezcla hexano: acetato de etilo 1:1. Se obtienen 2.1 g del producto **5** (1.49 mmol, 62% rdto.) en forma de aceite incoloro.

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1.10 (s, 3H, *trans*- $\text{CH}_3$ ), 1.18 (s, 3H, *cis*- $\text{CH}_3$ ), 1.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  cetal), 1.57 (m, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 1.78-1.95 (m, 1H,  $\text{H}_{4b}$ ), 1.95-2.07 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 2.14 (dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 3.23$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.49 (dd,  $^2J_{\text{H-H}} = 10.7$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 6.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'a}$ ), 3.71 (dd,  $^2J_{\text{H-H}} = 10.7$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{1'b}$ ), 3.78-4.03 (a.c., 4H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ).

**Los datos espectroscópicos concuerdan con los previamente descritos en:**

A.G. Moglioni, E. Muray, J.A. Castillo, Á. Álvarez-Larena, G.Y. Moltrasio, V. Branchadell, R.M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2402.

### **Síntesis del (1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)ciclobutancarbaldehido**



Se disuelven 2.1 g del producto **5** (10.5 mmol) en 25 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro y se adicionan 8.48 g de PDC (22.6 mmol, 2.14 eq.). Esta mezcla se deja en reacción durante toda la noche. Una vez finalizada la reacción se adicionan 3 espátulas de Florisil<sup>®</sup>, con la finalidad de eliminar el exceso de oxidante y se deja agitar por 30 minutos. Transcurrido este tiempo se adicionan 30 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la solución se filtra sobre Celite<sup>®</sup>. Se lava la Celite<sup>®</sup> 3 veces con 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtiene un aceite de color café que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

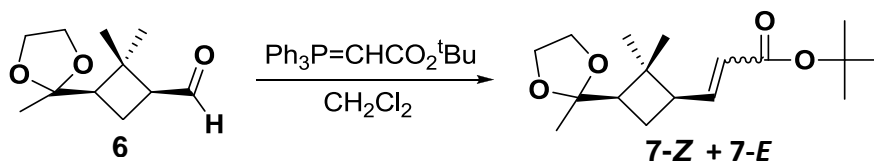
**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1.17 (s, 3H, *trans*- $\text{CH}_3$ ), 1.23 (s, 3H, *cis*- $\text{CH}_3$ ), 1.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  cetal), 1.71-1.91 (m, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 2.02-2.14 (m, 1H,  $\text{H}_{4b}$ ), 2.21-2.40 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 2.54-2.68 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.74-4.06 (a.c., 4H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 9.73 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 1.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{aldehido}}$ ).

**Los datos espectroscópicos concuerdan con los previamente descritos en:**

A.G. Moglioni, E. Muray, J.A. Castillo, Á. Álvarez-Larena, G.Y. Moltrasio, V. Branchadell, R.M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2402.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### Síntesis del 3-((1'R,3'R)-2',2'-dimetil-3'-(2"-metil-1",3"-dioxolan-2"-il)ciclobutil)acrilato de terc-butilo



7.51 g (37.88 mmol) del crudo del producto **6**, con 8.35 g de  $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2^t\text{Bu}$  (14.90 mmol, 1.2 eq.), se disuelven en 20 mL de tolueno anhidro bajo atmosfera de nitrógeno, a reflujo por 18 horas. Pasado este tiempo el solvente es evaporado bajo presión reducida. El crudo resultante es disuelto en dietil éter caliente y filtrado en un embudo de vidrio. El solvente es evaporado bajo presión reducida y el resultado del crudo es purificado por cromatografía en columna utilizando como fase móvil hexano: acetato de etilo 1:1. Se obtuvo 4.79 g (16.16 mmol) de una mezcla de olefinas **7-Z** y **7-E** en proporción 53:47 (45 % de rdto.).

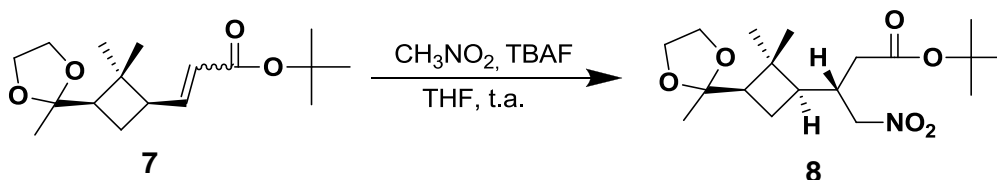
**$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$ :** Para el isómero *E*  $\delta$  1.04 (s, 3H, *trans*- $\text{CH}_3$ ), 1.17 (s, 3H, *cis*- $\text{CH}_3$ ), 1.26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  ketal), 1.50 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.72-1.83 (m, 1H,  $\text{H}_{4'a}$ ), 2.05-2.10 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.20-2.30 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 2.46-2.55 (m, 1H,  $\text{H}_{4'b}$ ), 3.82-4.05 (a.c., 4H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 5.64-5.75 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 6.84 (dd,  $^3J_{\text{H-H}}=15.6$  Hz,  $^4J_{\text{H-H}}=7.4$  Hz).

**$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$ :** Para el isómero *Z*  $\delta$  1.08 (s, 3H, *trans*- $\text{CH}_3$ ), 1.17 (s, 3H, *cis*- $\text{CH}_3$ ), 1.26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  ketal), 1.50 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.93-1.98 (m, 1H,  $\text{H}_{4'a}$ ), 2.05-2.10 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.20-2.30 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 2.46-2.55 (m, 1H,  $\text{H}_{4'b}$ ), 3.82-4.05 (a.c., 4H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 5.64-5.75 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 6.06 (dd,  $^3J_{\text{H-H}}=11.6$  Hz,  $^4J_{\text{H-H}}=10.2$  Hz, 1H).

Los datos espectroscópicos concuerdan con los previamente descritos en:

J. Aguilera, R. Gutiérrez-Abad, À. Mor, A. Moglioni, G. Moltrasio, R.M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2864.

### Síntesis del (3S)-3-((1'R,3'R)-2',2'-dimetil-3'-(2"-metil-1",3"-dioxolan-2"-il)ciclobutil)-4-nitrobutanoato de terc-butilo



Se disuelven 3.48 g del producto **7** (11.72 mmol) en 125 mL de THF anhidro y se enfría la solución a 0 °C con la ayuda de un baño de hielo. Una vez esta solución está a 0 °C se añaden 0.76 mL de  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (13.93 mmol, 1.19 eq.) y 13.92 mL de una

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

solución 1 M de TBAF en THF (13.93 mmol, 1.19 eq.). Esta reacción se deja evolucionar durante 18 horas a temperatura ambiente.

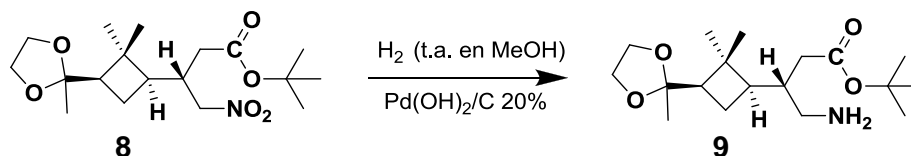
Una vez transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente y los subproductos de la reacción a presión reducida. El crudo resultante se redisuelve en acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3x50 mL). La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor; finalmente se obtiene un aceite oscuro el cual se purifica mediante cromatografía en columna con una fase móvil de hexano-acetato de etilo 4:1. Se obtienen 3.33 g (9.32 mmol, 79% rdto.) del producto **8**, en forma de aceite incoloro.

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1.13 (s, 3H, *trans*- $\text{CH}_3$ ), 1.19 (s, 3H, *cis*- $\text{CH}_3$ ), 1.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3_{\text{cetal}}$ ), 1.47 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.55-1.67 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 1.73-1.84 (m, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 1.86-1.98 (m, 1H,  $\text{H}_{4b}$ ), 2.06-2.20 (m, 1H,  $\text{H}_{2a}$ ), 2.24-2.38 (a.c., 2H,  $\text{H}_{1'}$  and  $\text{H}_{2b}$ ), 2.38-2.58 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.77-3.91 (a.c., 4H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 4.39-4.54 (a.c., 2H,  $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ ).

**Los datos espectroscópicos concuerdan con los previamente descritos en:**

J. Aguilera, R. Gutiérrez-Abad, À. Mor, A. Moglioni, G. Moltrasio, R.M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2864.

### **Síntesis del (3S)-4-amino-3-((1'R,3'R)-2',2'-dimetil-3'-(2"-metil-1",3"-dioxolan-2"-il)ciclobutil)butanoato de terc-butilo**



En un recipiente de hidrogenador provisto de agitación magnética se disuelven 200 mg (0.34 mmol) del producto **8** en una cantidad mínima de metanol. Posteriormente se adicionan 60 mg de  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (30% en peso). Esta reacción se deja evolucionar a temperatura ambiente durante 12 horas a 5 atmósferas de presión de hidrógeno. Pasado este tiempo, el crudo de reacción se filtra sobre Celite® y se lava con abundante metanol (2x40 mL). Posteriormente se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose 120 mg (0.26 mmol, 96% rdto.) del producto **9**, en forma de aceite de color amarillo.

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1.10 (s, 3H, *trans*- $\text{CH}_3$ ), 1.21 (s, 3H, *cis*- $\text{CH}_3$ ), 1.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3_{\text{cetal}}$ ), 1.47 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.55-1.80 (a.c., 2H,  $\text{H}_{4a}$ ,  $\text{H}_{1'}$ ), 1.86-1.99 (a.c., 2H,  $\text{H}_{4b}$ ,  $\text{H}_3$ ), 2.05-2.19 (a.c., 4H,  $\text{H}_3$ ,

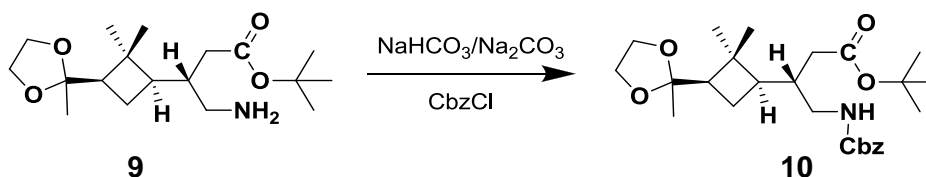
## 5. PARTE EXPERIMENTAL

H<sub>2a</sub>, NH<sub>2</sub>), 2.28 (dd,  $J_{H-H} = 14.5$  Hz,  $J_{H-H} = 3.6$  Hz, 1H, H<sub>2b</sub>), 2.55 (dd,  $J_{H-H} = 12.9$  Hz,  $J_{H-H} = 6.7$  Hz, 1H, H<sub>4a</sub>), 2.71 (dd,  $J_{H-H} = 12.9$  Hz,  $J_{H-H} = 3.9$  Hz, 1H, H<sub>4b</sub>), 3.77–4.04 (a.c. 4H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-).

**Los datos espectroscópicos concuerdan con los previamente descritos en:**

J. Aguilera, R. Gutiérrez-Abad, À. Mor, A. Moglioni, G. Moltrasio, R.M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2864.

### **Síntesis del (3S)-4-(benciloxicarbonilamino)-3-((1'R,3'R)-2',2'-dimetil-3'-(2"-metil-1",3"-dioxolan-2"-il)ciclobutil)butanoato de terc-butilo**



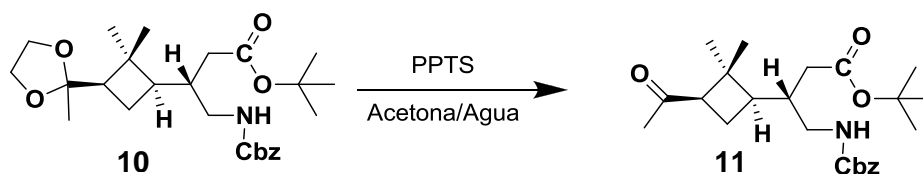
100 mg (0.4 mmol) del producto **9** se disuelven en 6.9 mL de una mezcla agua-acetona (8:1), posteriormente se adiciona Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (90 mg, 0.8 mmol, 2.0 eq.), NaHCO<sub>3</sub> (20 mg, 0.4 mmol, 1.0 eq.) y CbzCl (0.16 mL, 1.1 mmol, 3.0 eq.). La mezcla resultante se deja en reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. Una vez pasado este tiempo, la mezcla de reacción se extrae con diclorometano y la fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor; finalmente se obtiene un aceite el cual se purifica mediante cromatografía en columna con una fase móvil de hexano-acetato de etilo 1:4. Se obtienen 140 mg (0.30 mmol, 65% rdto.) del producto **10**, en forma de aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.11 (s, 3H, *trans*-CH<sub>3</sub>), 1.19 (s, 3H, *cis*-CH<sub>3</sub>), 1.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub> cetal), 1.45 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.53–1.69 (a.c., 2H, H<sub>4'a</sub>, H<sub>1'</sub>), 1.82–2.12 (a.c., 4H, H<sub>4'b</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>, H<sub>2a</sub>), 2.25 (dd,  $J_{H-H} = 18.5$  Hz,  $J_{H-H} = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>2b</sub>), 2.95–3.10 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 3.32 (ddd,  $J_{H-H} = 12.7$  Hz,  $J_{H-H} = 5.7$  Hz,  $J_{H-H} = 3.2$  Hz, 1H, H<sub>4b</sub>), 3.74–3.88 (a.c., 4H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 5.07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Bn), 5.23 (dd,  $J_{H-H} = 5.7$  Hz,  $J_{H-H} = 6.0$  Hz, 1H, NH), 7.32–7.43 (a.c., 5H, H<sub>Ar</sub>).

**Los datos espectroscópicos concuerdan con los previamente descritos en:**

J. Aguilera, R. Gutiérrez-Abad, À. Mor, A. Moglioni, G. Moltrasio, R.M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2864.

### **Síntesis del (3S)-3-((1'R,3'R)-3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)-4-(benciloxicarbonilamino)butanoato de terc-butilo**





## 5. PARTE EXPERIMENTAL

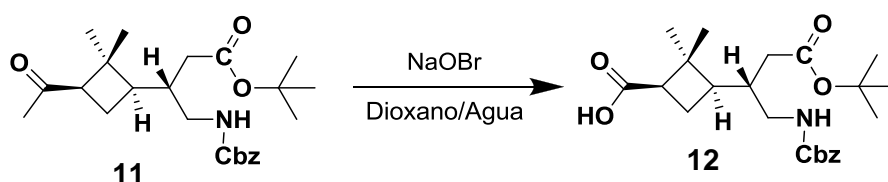
Una mezcla del producto **10** (750 mg, 2.54 mmol) con 270 mg de PPTS (2.2 mmol, 0.85 eq.) se disuelve en 60 mL de acetona. Esta mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. Pasado este tiempo, y después de enfriar la mezcla de reacción el solvente, se evaporó a presión reducida. Este crudo de reacción fue disuelto en acetato de etilo (30 mL) para posteriormente ser lavado con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y secado sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El solvente fue evaporado bajo presión reducida obteniendo 600 mg del producto **11** (rendimiento cuantitativo).

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0.92 (s, 3H, *trans*- $\text{CH}_3$ ), 1.35 (s, 3H, *cis*- $\text{CH}_3$ ), 1.44 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.69–2.25 (a.c., 9H,  $\text{H}_{4'a}$ ,  $\text{H}_{1'}$ ,  $\text{COCH}_3$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_{4'b}$ ,  $\text{H}_{2a}$ ), 2.64–2.84 (m, 1H,  $\text{H}_{2b}$ ), 2.95–3.12 (m, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 3.19–3.32 (m, 1H,  $\text{H}_{4b}$ ), 5.03–5.21 (a.c., 3H,  $\text{CH}_2\text{Bn}$ , NH), 7.29–7.42 (a.c., 5H,  $\text{H}_{Ar}$ ).

**Los datos espectroscópicos concuerdan con los previamente descritos en:**

J. Aguilera, R. Gutiérrez-Abad, À. Mor, A. Moglioni, G. Moltrasio, R.M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2864.

### **Síntesis del ácido (1*R*,3*R*)-3-((2'*S*)-1'-(benciloxycarbonilamino)-4'-terc-butoxi-4'-oxobutan-2'-il)-2,2-dimetilciclobutancarboxílico**



Se prepara una solución de hipobromito sódico a partir de 0.55 mL (7 mmol, 3.5 eq.) de bromo y 1.6 g de hidróxido de sodio (14 mmol, 7 eq.) en 40 mL de agua. Esta solución se enfrió a 0 °C y posteriormente se adicionó a 500 mg (1.19 mmol) del producto **11** previamente disuelto en una mezcla dioxano:agua 3:1 (28 mL), previamente enfriada a -5 °C. La mezcla fue diluida con 15 mL más de dioxano y agitada por 5 h controlando la temperatura a -5 °C. Una vez pasado este tiempo de reacción la mezcla fue tratada con bisulfito de sodio hasta obtener una solución incolora y posteriormente se adicionó una solución acuosa de HCl al 5% hasta pH de 2. La solución ácida se extrajo con diclorometano (3x20 mL). La fase orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro y el solvente fue evaporado a presión reducida, obteniendo 420 mg del producto **12** (1.00 mmol, 84% rdto.) en forma de aceite incoloro.

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1.07 (s, 3H, *trans*- $\text{CH}_3$ ), 1.28 (s, 3H, *cis*- $\text{CH}_3$ ), 1.44 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.74–1.89 (m, 1H,  $\text{H}_{4'a}$ ), 1.90–2.19 (a.c., 4H,  $\text{H}_{4'b}$ ,  $\text{H}_{1'}$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_{2a}$ ), 2.19–2.32 (m, 1H,  $\text{H}_{2b}$ ), 2.63–2.81 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.01–3.15 (m, 1H,  $\text{H}_{4a}$ ), 3.19–3.35 (m, 1H,  $\text{H}_{4b}$ ), 5.03–5.24 (a.c., 3H,  $\text{CH}_2\text{Bn}$ , NH), 7.30–7.42 (a.c., 5H,  $\text{H}_{Ar}$ ).

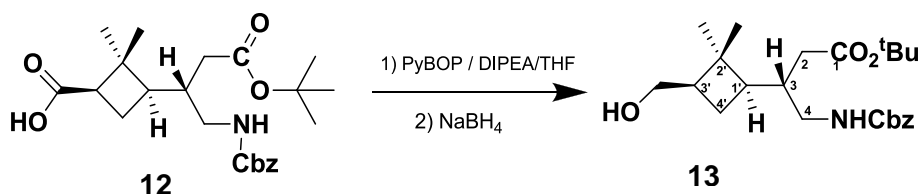
## 5. PARTE EXPERIMENTAL

Los datos espectroscópicos concuerdan con los previamente descritos en:

J. Aguilera, R. Gutiérrez-Abad, À. Mor, A. Moglioni, G. Moltrasio, R.M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2864.

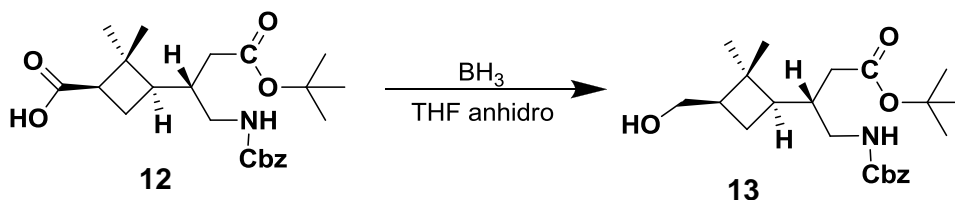
### *Síntesis del (3S)-4-(benciloxycarbonilamino)-3-((1'R,3'R)-3'-(hidroximetil)-2',2'-dimetilciclobutil)butanoato de terc-butilo*

#### MÉTODO A:



Se disuelven 480 mg (1.14 mmol) del producto **12** en 8 mL de THF anhidro, se adicionan 0.774 g (1.49 mmol, 1.3 eq.) de PyBOP y 0.24 mL de DIPEA destilada (1.37 mmol, 1.2 eq.) lentamente. Esta solución se agita a temperatura ambiente por 3 horas. Pasado este tiempo se adicionan muy lentamente 56 mg (1.49 mmol, 1.3 eq.) de NaBH<sub>4</sub> y se deja que la reacción progrese, a temperatura ambiente, durante toda la noche (18 horas). A continuación se elimina el disolvente a presión reducida. Después se adicionan 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se hacen lavados con HCl al 5% (1x2 mL), después con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x5 mL) y con una solución acuosa saturada de NaCl (1x5 mL). Finalmente se seca la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra la solución y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna, usando como eluyente una mezcla hexano: acetato de etilo 1:1. Se obtienen 100 mg del producto **13** (0.24 mmol, 21% rdt.), en forma de aceite de color amarillo.

#### MÉTODO B:



En un balón de 10 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y bajo atmosfera de nitrógeno, se disuelven 111 mg (1 eq., 0.26 mmol) del producto **12** en 0.5 mL de THF anhidro. A continuación se adicionan 0.53 mL de una solución 1 M en THF (1.5 eq., 0.4 mmol) y se calienta a reflujo, durante 24 horas. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se adiciona lentamente 1 mL de metanol. El

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

sistema se deja en agitación por 30 minutos. Pasado este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida, obteniendo el producto **13** (85.4 mg, 80% rdt.).

Datos espectroscópicos y constantes físicas del compuesto **13**:

$[\alpha]_D$ : -18.6 ( $c = 1.1$ ,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ )

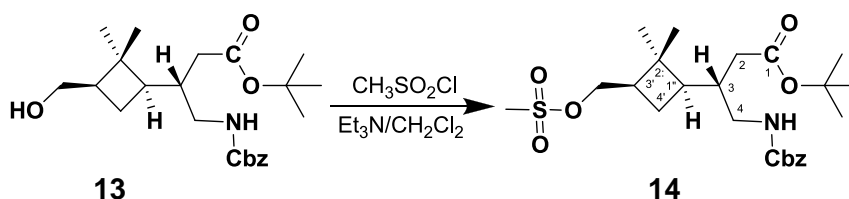
IR (ATR): 3339, 2952, 1789, 1520, 1455, 1367  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.44 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.61–1.76 (m, 1H), 1.78–1.90 (m, 1H), 1.96–2.09 (a.c., 4H), 2.19–2.30 (m, 1H), 2.90–3.05 (m, 1H), 3.18–3.31 (m, 1H), 3.49–3.65 (a.c., 2H), 5.03–5.29 (a.c., 3H,  $\text{CH}_2\text{Bn}$ , NH), 7.30–7.41 (a.c., 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16.0 ( $\text{CH}_3$ ), 24.0, 25.37, 28.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.7, 37.3, 39.8, 42.7, 43.9, 44.0, 63.3( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 66.5 ( $\text{CH}_2\text{Bn}$ ), 80.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 128.1, 128.4, 136.7 (6C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 156.5 ( $\text{CO}_{\text{carbamato}}$ ), 172.4 ( $\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ).

Espectro de masas de alta resolución: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NNaO}_5$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 428.2407  
Experimental: 428.2418

### *Síntesis del (3S)-4-(benciloxycarbonilamino)-3-((1'R,3'R)-2',2'-dimetil-3'-((metilsulfonilo)metil)ciclobutil)butanoato de terc-butilo*



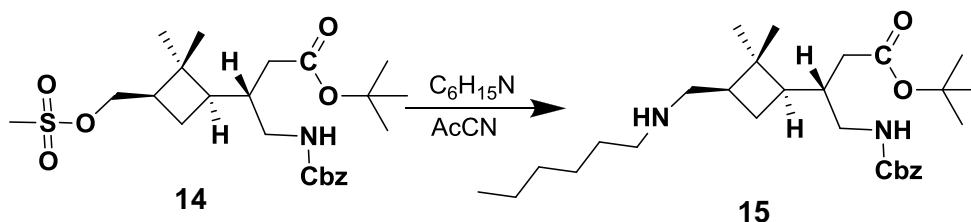
En un balón de 10 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y bajo atmosfera de nitrógeno a 0 °C, se disuelven 88 mg del producto **13** (0.22 mmol, 1 eq.) en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. A esta solución se le adicionan 0.045 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.32 mmol, 1.5 eq.) y 0.022 mL de  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  (0.28 mmol, 1.3 eq.). El sistema se deja agitando durante 1 hora a 0 °C. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se adicionan 50 mL de agua y se realizan extracciones con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x20 mL). La fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra la solución y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtuvo 100 mg del producto **14** (0.21 mmol, rdt. 95 %), en forma de un aceite de color amarillo.

Datos espectroscópicos del compuesto **14**:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.19 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.45 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.58–1.83 (a.c., 2H), 1.91–2.13 (a.c., 3H), 2.16–2.32 (a.c., 2H,  $\text{H}_2$ ), 2.96–3.07 (a.c., 4H,  $\text{H}_{4a}$ ,  $\text{SOCH}_3$ ), 3.18–3.33 (m, 1H), 4.08–4.42 (a.c., 2H), 5.05–5.21 (a.c., 3H,  $\text{CH}_2\text{Bn}$ , NH), 7.31–7.44 (a.c., 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### *Síntesis del (3S)-4-(benciloxycarbonilamino)-3-((1'R,3'R)-3' ((hexilamino)metil)-2',2'-dimetilciclobutil)butanoato de terc-butilo*



En un balón de 10 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y bajo atmosfera de nitrógeno, se disuelven 100 mg del producto **14** (0.21 mmol, 1 eq.) en 4 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  anhidro. A continuación se adicionan 0.06 mL de hexilamina (0.3 mmol, 1.4 eq.) y 0.04 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  destilada (0.32 mmol, 1.4 eq.) El sistema se calienta hasta reflujo por 24 horas. Se sigue la evolución de la reacción por cromatografía de capa fina. Pasado este tiempo de reacción, se deja enfriar y se elimina el disolvente a presión reducida.

Después se adicionan 10 mL de una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x5 mL). Finalmente se seca la fase orgánica con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra la solución y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna, usando inicialmente como eluyente una mezcla hexano: acetato de etilo 2:1 y aumentando la polaridad hasta hexano: acetato de etilo 1:2. Se obtienen 57.7 mg (0.12 mmol, 57% rdtó.) del producto **15**, en forma de aceite de color amarillo.

Datos espectroscópicos y constantes físicas del compuesto **15**:

$[\alpha]_D$ : -14.4 ( $c = 1.2$ ,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ )

**IR (ATR)**: 2925 y 2856 (NH), 1719 y 1514 ( $\text{CO}_{\text{carbamato}} + \text{CO}_{\text{éster}}$ ), 1455, 1366, 1245  $\text{cm}^{-1}$ .

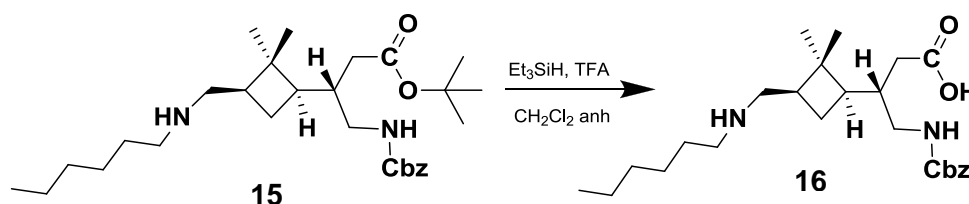
**$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** =  $\delta$  0.87-0.90 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.98 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.19-1.36 (a.c., 10H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.45 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.55–1.76 (m, 1H), 1.82-2.17 (a.c., 3H), 2.19-2.33 (m, 1H), 2.38-2.72 (a.c., 4H), 2.90-3.07 (m, 1H), 3.16–3.37 (m, 1H), 5.03–5.26 (a.c., 3H,  $\text{CH}_2\text{Bn}$ , NH), 7.31–7.43 (a.c., 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** = 14.2, 16.5, 22.9, 27.4, 28.1, 28.5( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 30.1, 31.7, 32.1, 37.5, 40.3, 42.2, 43.1, 44.9, 50.5, 50.7(NH,  $\text{CH}_2$ ) 66.9 ( $\text{CH}_2\text{Bn}$ ), 81.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 128.5, 128.9, 137.1 (6C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 156.9 ( $\text{CO}_{\text{carbamato}}$ ), 172.7 ( $\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ).

**Espectro de masas de alta resolución**: Calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 489.3687, Experimental: 489.3683

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### *Síntesis del ácido (3S)-4-(benciloxycarbonilamino)-3-((1'R,3'R)-3'-((hexilamino)metil)-2',2'-dimetilciclobutil)butanoico*



Se disuelven 27.6 mg del producto **15** (0.056 mmol), 0.06 mL de ácido trifluoroacético (0.78 mmol, 13 eq.) y 0.02 mL de trietilsilano (0.12 mmol, 2.5 eq.) en diclorometano anhidro (1 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evapora y el exceso de ácido trifluoroacético se elimina en el liofilizador obteniendo 20 mg (0.046 mmol, rendimiento cuantitativo) del producto **16**, en forma de aceite incoloro.

Datos espectroscópicos y constantes físicas del compuesto **16**:

$[\alpha]_D$ : -12.2 ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ )

**IR (ATR)**: 2925 y 2856 ( $\text{NH}_{\text{st}}$ ), 1668 y 1526 (bs,  $\text{CO}_{\text{carbamato}} + \text{CO}_{\text{éster}}$ ), 1455, 1366, 1241, 1117, 1133.

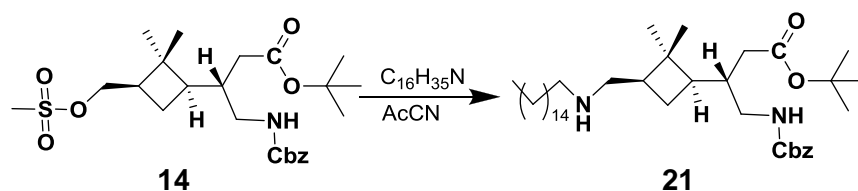
**$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  0.80-0.96 (c.a., 6H), 1.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.15-1.38 (c.a., 9H,  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ -), 1.43-1.82 (c.a., 3H), 1.92-2.38 (m, 4H), 2.61-3.03 (m, 4H), 3.13-3.30 (m, 1H), 4.98-5.47 (c.a., 3H,  $\text{CH}_2\text{Bn}$ , NH), 7.28-7.42 (c.a., 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**: 13.8, 16.1, 22.3, 25.7, 26.2, 29.7, 30.1, 31.1, 36.6, 38.5, 40.3, 41.7, 43.9, 48.4, 66.9 ( $\text{CH}_2\text{Bn}$ ), 128.05, 128.5, 136.3 (6C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 157.1 ( $\text{CO}_{\text{carbamato}}$ ), 176.1 ( $\text{COOH}$ ).

**Espectro de masas de alta resolución**: Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 433.3061, Experimental: 433.3064

### *Síntesis del (3S)-4-(benciloxycarbonilamino)-3-((1'R,3'R)-3'-((hexadecilamino)metil)-2',2'-dimetilciclobutil)butanoato de terc-butilo*

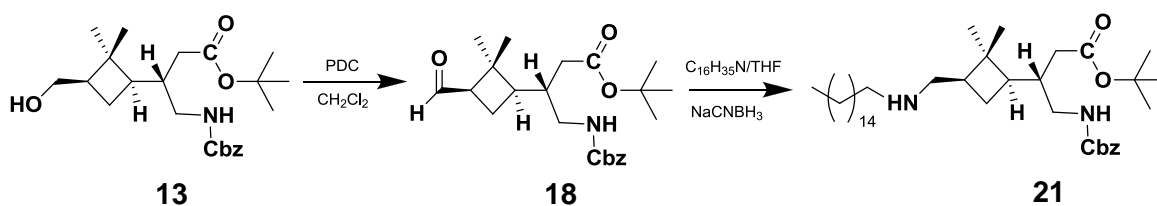
#### MÉTODO A:



## 5. PARTE EXPERIMENTAL

En un balón de 10 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y bajo atmosfera de nitrógeno, se disuelven 65 mg del producto **14** (0.13 mmol, 1 eq.) en 2 mL de CH<sub>3</sub>CN anhidro. A continuación se adicionan 47 mg de hexadecilamina (0.19 mmol, 1.4 eq.) y 0.03 mL de Et<sub>3</sub>N destilada (0.22 mmol, 1.4 eq.) El sistema se calienta hasta reflujo por 24 horas. Se sigue la evolución de la reacción por cromatografía de capa fina. Pasado este tiempo de reacción, se deja enfriar y se elimina el disolvente a presión reducida. Después se adicionan 10 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x5 mL). Finalmente se seca la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra la solución y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna, usando inicialmente como eluyente una mezcla hexano: acetato de etilo 4:1 y se aumenta la polaridad a hexano: acetato de etilo 1:1, hexano: acetato de etilo 1:2 hasta llegar a acetato de etilo. Se obtiene 25.1 mg (0.073 mmol, 30 % rdto.) del producto **21**, en forma de aceite incoloro.

### MÉTODO B:



Se disuelven 121 mg del producto **13** (0.3 mmol) en 1.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro y se adiciona 500 mg de PDC (1.33 mmol, 2.14 eq.). La reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Una vez finalizado el tiempo de reacción se adiciona 1 espátula pequeña de Florisil®, con la finalidad de eliminar el exceso de oxidante y se deja agitando por 30 min. Transcurrido este tiempo se adiciona 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la solución resultante se filtra sobre Celite®. Se lava la Celite® 3 veces con 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtiene 135 mg del producto **18**, el cual se usa en el siguiente paso sin purificación adicional.

Posteriormente, 135 mg del producto **18** (0.33 mmol, 1 eq.), se disuelven en 20 mL de THF anhidro y se adicionan 460 mg de hexadecilamina (1.90 mmol, 5 eq.). La reacción se deja agitando bajo una atmosfera anhidra durante una hora. Transcurrido este tiempo, se adicionan sobre la mezcla de reacción 0.53 mL (0.53 mmol, 1.6 eq.) de agente reductor cianoborohidruro de sodio. La reacción se deja en agitación durante 18 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, se evapora el solvente a sequedad y al

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

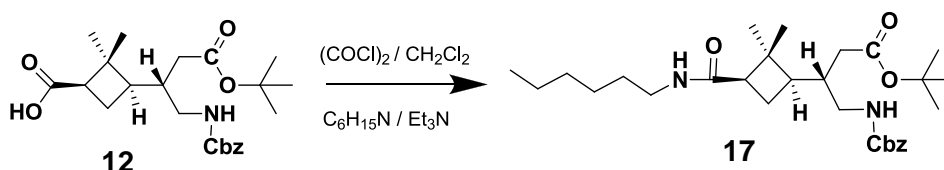
residuo se adicionan 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico (3x10 mL). La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el solvente en el rotavapor obteniendo 1.2 g de un sólido oscuro el cual fue purificado por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de hexano–acetato de etilo 2:1. Se obtuvo 22.4 mg (0.14 mmol, 26% rdt.) del producto **21**, en forma de aceite incoloro.

Datos espectroscópicos y constantes físicas del compuesto **21**:

**$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0.87-0.91 (t, 3H), 1.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.19-1.36 (c.a., 27H,  $-\text{CH}_2-$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.36-1.54 (c.a., 11H,  $^t\text{Bu}$ ,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.88-2.11 (c.a., 5H), 2.23-2.36 (c.a., 1H), 2.48-2.69 (c.a., 5H), 2.77-3.12 (c.a., 2H), 3.18-3.29 (c.a., 1H), 4.89–5.38 (c.a., 3H,  $\text{CH}_2\text{Bn}$ , NH), 7.31–7.43 (c.a., 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

**Espectro de masas de baja resolución:** Calculado para  $\text{C}_{38}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{NaO}_5$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 637.5  
Experimental: 637.1

### *Síntesis del (3S)-4-(benciloxycarbonilamino)-3-((1'R,3'R)-3'-(hexilcarbamoil)-2',2'-dimetilciclobutil)butanoato de terc-butilo*



En un balón de 10 mL se disuelven 370 mg (0.88 mmol, 1 eq.) del producto **12** en 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. Posteriormente se adicionan 0.53 mL de cloruro de oxalilo (1.06 mmol, 1.2 eq.), 3 gotas de DMF y 0.15 mL (1.06 mmol, 1.2 eq.) de  $\text{Et}_3\text{N}$  destilada. El sistema se deja en agitación por 2 horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se adicionan muy lentamente 0.13 mL (0.97 mmol, 1.1 eq.) de hexilamina. El sistema se deja progresar a temperatura ambiente durante todo el día, siguiéndolo por cromatografía de capa fina.

A continuación se elimina el disolvente a presión reducida. Después se adicionan 10 mL de una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se realizan extracciones con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). Finalmente se seca la fase orgánica con  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna, usando como eluyente inicialmente una mezcla hexano: acetato de etilo 2:1 y aumentando la polaridad de la mezcla eluyente hasta hexano: acetato de etilo 1:2. Se obtienen 123.3 mg (0.64 mmol, 73% rdt.) del producto **17**, en forma de un aceite incoloro.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

Datos espectroscópicos y constantes físicas del compuesto **17**:

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: +5.1 (*c* = 0.9, CH<sub>3</sub>Cl)

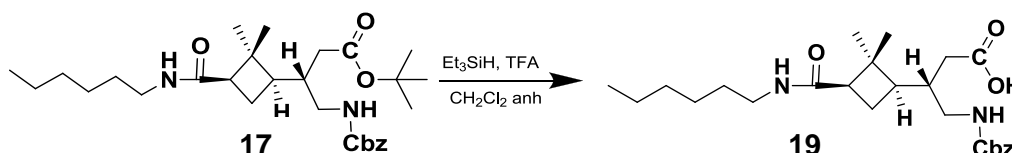
**IR (ATR)**: 3308 (NH), 2928 (CH), 1706 y 1647 (CO<sub>carbamato</sub> + CO<sub>éster</sub> + CO<sub>amida</sub>), 1528, 1455, 1366 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  0.84-0.96 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31-1.38 (a.c., -CH<sub>2</sub>-, 5H), 1.45 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.50-1.55 (m, 1H), 1.65-1.84 (m, 2H), 1.88-2.11 (a.c., 4H), 2.16-2.31 (m, 1H), 2.38-2.55 (m, 1H), 2.98-3.14 (m, 1H), 3.18-3.38 (a.c., 3H), 5.04-5.33 (a.c., 3H, CH<sub>2</sub>Bn, NH), 7.32-7.42 (a.c., 5H, H<sub>Ar</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 14.2 (CH<sub>3</sub>), 17.0, 22.9, 24.5, 26.8, 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.1, 31.7, 31.8, 37.6, 39.7, 42.8, 44.2, 47.6, 53.8, 67.0 (CH<sub>2</sub>Bn), 81.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 128.2, 128.9, 137.1 (6C, C<sub>Ar</sub>), 156.9 (CO<sub>carbamato</sub>), 171.6 (NHCO), 172.5 (CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu).

**Espectro de masas de alta resolución**: Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: 525.3299, Experimental: 525.3304.

### Síntesis del ácido (3S)-4-(benciloxycarbonilamino)-3-((1'R,3'R)-3' (hexilcarbamoil)-2',2'-dimetilciclobutil)butanoico



Se disuelven 66.2 mg del producto **17** (0.13 mmol, 1 eq.), 0.13 mL de ácido trifluoroacético (1.69 mmol, 13 eq.) y 0.05 mL de trietilsilano (0.31 mmol, 2.5 eq.) en diclorometano anhidro (2 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evapora y el exceso de ácido trifluoroacético se elimina en el liofilizador obteniendo 76 mg (0.17 mmol, rendimiento cuantitativo) del producto **19**, en forma de aceite de color amarillo.

Datos espectroscópicos y constantes físicas del compuesto **19**:

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: +15.4 (*c* = 1.3, CH<sub>3</sub>Cl).

**IR (ATR)**: 3322 (NH), 2928 (CH), 1703 y 1638 (CO<sub>carbamato</sub>+CO<sub>amida</sub>), 1536, 1455, 1371 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  0.87-0.92 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.29-1.35 (a.c., 6H, -CH<sub>2</sub>-), 1.38-1.56 (a.c., 2H), 1.59-1.93 (m, 2H), 1.97-2.13 (a.c., 2H), 2.17-2.36 (m, 1H), 2.37-2.56 (m, 1H), 2.81-3.43 (a.c., 4H), 5.00-5.57 (a.c., 4H, CH<sub>2</sub>Bn, NH), 7.28-7.54 (a.c., 5H, H<sub>Ar</sub>).

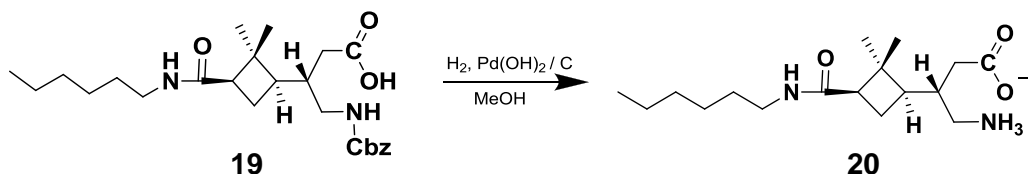
**<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 14.4 (CH<sub>3</sub>), 17.1, 22.9, 24.1, 26.9, 30.1, 31.6, 31.8, 35.9, 37.6, 39.8, 42.8, 44.0, 47.6, 67.3 (CH<sub>2</sub>Bn), 128.7, 128.9, 136.7 (6C, C<sub>Ar</sub>), 157.4 (CO<sub>carbamato</sub>), 172.0 (NHCO), 177.3 (COOH).

**Espectro de masas de alta resolución**: Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: 469.2673, Experimental: 469.2674.



## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### *Síntesis del ácido (3S)-4-amino-3-((1'R,3'R)-3'-(hexilcarbamoil)-2',2'-dimetilciclobutil)butanoico*



En un recipiente de hidrogenador provisto de agitación magnética se disuelven 44.8 mg (0.10 mmol) del producto **19** en una cantidad mínima de metanol. Posteriormente se adicionan 13 mg de Pd(OH)<sub>2</sub>/C (30% en peso). Se deja la solución agitando a temperatura ambiente durante 12 horas a 5 atmosferas de presión de hidrógeno. Pasado este tiempo, se filtra el crudo de reacción a través de Celite® y se lava con abundante metanol. Posteriormente se evapora el solvente y se obtienen 24.4 mg (0.78 mmol, 78% rdto.) del producto **20**, en forma de aceite incoloro.

Datos espectroscópicos y constantes físicas del compuesto **20**:

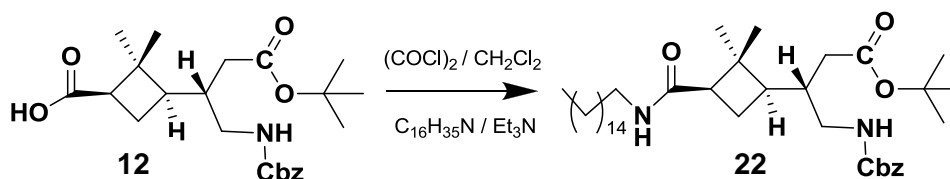
[α]<sub>D</sub>: +5.3, (c = 1, CH<sub>3</sub>OH).

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0.90-0.95 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.33-1.35 (a.c., -CH<sub>2</sub>-, 6H), 1.43-1.61 (a.c., 2H), 1.84-2.04 (a.c., 3H), 2.11-2.38 (m, 1H), 2.39-2.65 (m, 1H), 2.66-3.01 (a.c., 2H), 3.03-3.27 (a.c., 2H), 3.29-3.34 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 13.4, 16.3, 18.4, 22.6, 22.81, 26.7, 29.5, 30.6, 31.7, 35.9, 39.3, 42.5, 44.2, 46.4, 50.5, 172.7(NHCO).

**Espectro de masas de alta resolución:** Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: 335.2305  
Experimental: 335.2310.

### *Síntesis del (3S)-4-(benciloxycarbonilamino)-3-((1'R,3'R)-3'-(hexadecilcarbamoil)-2',2'-dimetilciclobutil)butanoato de terc-butilo.*



En un balón de 10 mL se disuelven 310 mg (0.74 mmol, 1 eq.) del producto **12** en 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. Posteriormente se adicionan 0.44 mL de cloruro de oxalilo (0.88 mmol, 1.2 eq.), 3 gotas de DMF y 0.15 mL (1.08 mmol, 1.2 eq.) de Et<sub>3</sub>N destilada. El sistema se deja en agitación por 2 horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se adicionan muy lentamente 230 mg (0.95 mmol, 1.1 eq.) de hexadecilamina y 0.15 mL de Et<sub>3</sub>N destilada. El sistema se deja progresar a

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

temperatura ambiente durante todo el día, siguiéndolo por cromatografía de capa fina. A continuación se elimina el disolvente a presión reducida. Después se adicionan 10 mL de una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se realizan extracciones con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 10 mL). Finalmente se seca la fase orgánica con  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida.

El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna, usando como eluyente una mezcla hexano: acetato de etilo 1:1. Se obtienen 330 mg (0.51 mmol, 70% rdto.) del producto **22**, en forma de un aceite incoloro.

Datos espectroscópicos y constantes físicas del compuesto **22**:

$[\alpha]_D$ : +1.2 ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ).

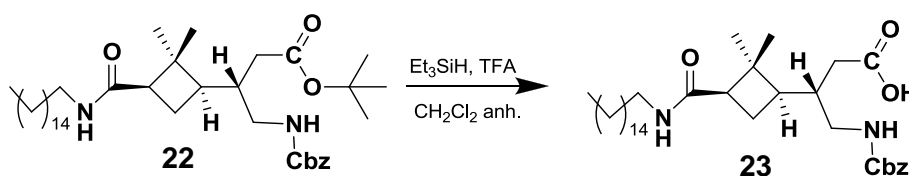
IR (ATR): Falta realizarlo.

$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.82-0.95 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.13-1.37 (a.c., 28H, - $\text{CH}_2$ -, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.44 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.68-2.08 (a.c., 5H), 2.13-2.33 (m, 1H), 2.38-2.53 (m, 1H), 2.95-3.13 (m, 1H), 3.16-3.44 (a.c., 3H), 5.00–5.58 (a.c., 4H,  $\text{CH}_2\text{Bn}$ , NH), 7.30– 7.41 (a.c., 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14.5, 17.0, 23.1, 27.3, 28.5, 29.7( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 30.1, 30.2, 31.7, 32.3, 37.6, 39.7, 42.8, 44.6, 67.0 ( $\text{CH}_2\text{Bn}$ ), 81.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 128.5, 128.9, 137.1 (6C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 156.9 ( $\text{CO}_{\text{carbamato}}$ ), 171.6(NHCO), 172.4 ( $\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ).

**Espectro de masas de alta resolución:** Calculado para  $\text{C}_{39}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{NaO}_5$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 665.4864  
Experimental: 665.4851

### *Síntesis del compuesto ácido (3S)-4-(benciloxicarbonilamino)-3-((1'R,3'R)-3'-(hexadecilcarbamoil)-2',2'-dimetilciclobutil)butanoico*



Se disuelven 220 mg del producto **22** (0.34 mmol), 0.34 mL de ácido trifluoroacético (13 eq., 4.41 mmol) y 0.14 mL de trietilsilano (2.5 eq., 0.88 mmol) en diclorometano anhidro (4 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evapora y el exceso de ácido trifluoroacético se elimina en el liofilizador obteniendo 200 mg (0.34 mmol, rendimiento cuantitativo) del producto **23**, en forma de aceite incoloro.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

Datos espectroscópicos y constantes físicas del compuesto **23**:

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: +14.2 ( $c = 1.4$ , CH<sub>3</sub>Cl).

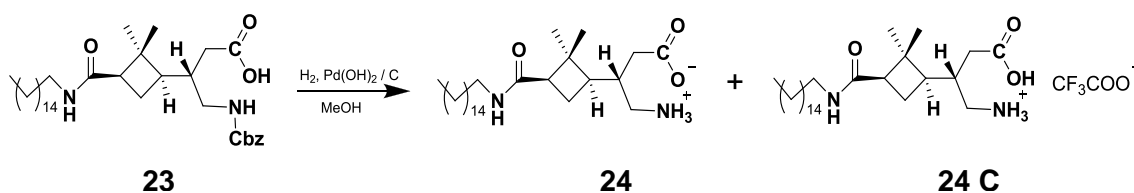
**IR (ATR)**: 3320 (NH), 2918-2850 (CH<sub>2</sub>), 1705 y 1636 (CO<sub>carbamato</sub> + CO<sub>amida</sub>), 1532, 1466, 1160 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  0.87-0.92 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.25-1.40 (a.c., 30H, -CH<sub>2</sub>-, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.42-1.62 (m, 1H), 1.63-1.94 (m, 1H), 1.95-2.40 (a.c., 3H), 2.44-2.67 (m, 1H), 2.84-3.40 (a.c., 4H), 5.00–5.48 (a.c., 3H, CH<sub>2</sub>Bn, NH), 5.63-5.83 (b.a. 1H, NH) 7.30–7.47 (a.c., 5H, H<sub>Ar</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** = 14.5, 17.1, 23.1, 27.3, 29.8, 30.1, 31.5, 32.3, 35.9, 37.7, 40.1, 42.4, 43.1, 47.5, 67.4 (CH<sub>2</sub>Bn), 128.5, 128.9, 136.7 (6C, C<sub>Ar</sub>), 157.5 (CO<sub>carbamato</sub>), 172.4 (NHCO), 176.63 (COOH).

**Espectro de masas de alta resolución**: Calculado para C<sub>35</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: 609.4238  
Experimental: 609.4249

### *Síntesis del ácido (3S)-4-amino-3-((1'R,3'R)-3'-(hexadecilcarbamoyl)-2',2'-dimetilciclobutil) butanoico*



En un recipiente hidrogenador provisto de agitación magnética se disuelven 200 mg del producto **23** (0.34 mmol) en una cantidad mínima de metanol. Posteriormente se adicionan 60 mg de Pd(OH)<sub>2</sub>/C (30% en peso). Se deja la solución agitando a temperatura ambiente durante 12 horas a 5 atmosferas de presión de hidrógeno. Pasado este tiempo, se filtra el crudo de reacción a través de Celite® y se lava con abundante metanol. Posteriormente se evapora el solvente y se obtienen 180 mg de una mezcla del producto **24** y **24 C**, en forma de sólido de color casi blanco.

Datos espectroscópicos y constantes físicas de la mezcla de los compuestos **24** y **24 C**:

**<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  0.89-0.91 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.06-1.41 (a.c., 27H, -CH<sub>2</sub>-, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.59 (a.c., 2H), 1.95-2.07 (a.c., 3H), 2.21-2.66 (a.c., 2H), 2.82-3.03 (c.a., 2H), 3.10–3.32 (a.c., 3H, 4.89-5.21 (b.a. 2H, NH).

**<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD)**: 13.3, 16.0, 17.72, 18.07, 22.4, 26.7, 29.1, 29.4, 29.5, 30.1, 31.5, 31.8, 39.1, 42.2, 43.1, 45.9, 50.1, 172.1 (NHCO).

**Espectro de masas de alta resolución**: Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: 453.4051  
Experimental: 453.4052

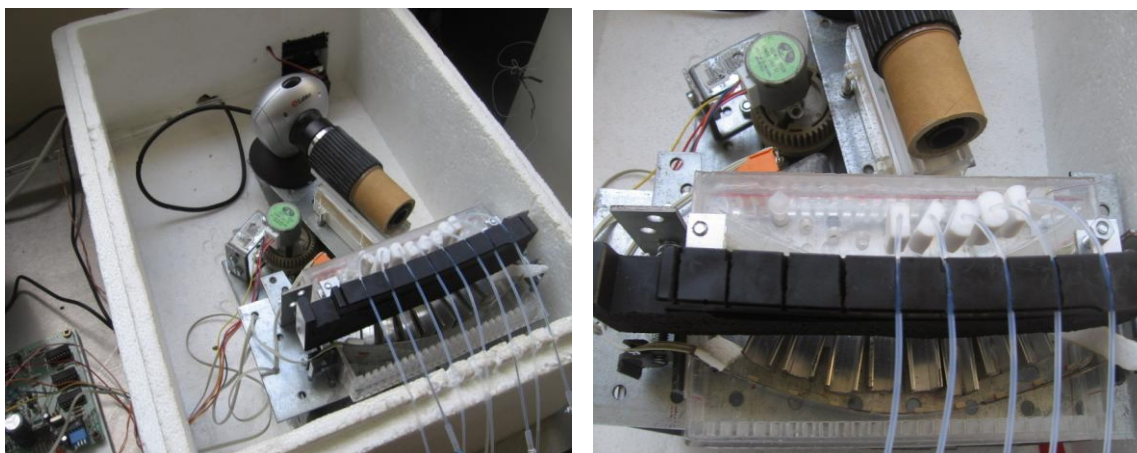
### 5.3 DESCRIPCIÓN DE LOS PROCESOS EXPERIMENTALES DE LA EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES FISCOQUÍMICAS:

#### 5.3.1. Tensiometría por el método de la gota colgante:

El equipo experimental para la formación de la gota colgante, diseñado por el Doctor Ramón Pons del Departamento de química y tecnología de surfactantes, consta de una celda de cuerpo metálico con ventanas laterales que permiten visualizar la gota. La sección de la celda donde se forma la gota es hermética permitiendo que el sistema alcance el equilibrio con su fase vapor.

La fase líquida es introducida para formar la gota colgante. Se emplea una sonda de plástico y en el extremo una aguja quirúrgica, la cual se usa para formar la gota colgante desde el fondo de la sonda. Para iluminar la celda desde su parte posterior se usa una lámpara de fibra óptica; entre la lámpara y la celda se emplea un difusor o filtro con el fin de obtener una distribución de luz homogénea.

Al otro lado de la celda se ubica una cámara de video a la cual se le ajusta una micro lente. La imagen de la gota es visualizada por medio de un monitor, el cual permite el seguimiento de la formación de la gota. Para grabar las imágenes se utiliza una grabadora con sistema de video. (**Figura 27**).



**Figura 27.** Tensiómetro diseñado por el grupo de investigación del Departamento de química y tecnología de surfactantes (CSIC)

Una vez obtenida la imagen capturada de la gota, se procede a limpiar la imagen y obtener el contorno de la misma. La tensión superficial es calculada a partir de ese contorno delineado de la gota.

### 5.3.2. Conductividad:

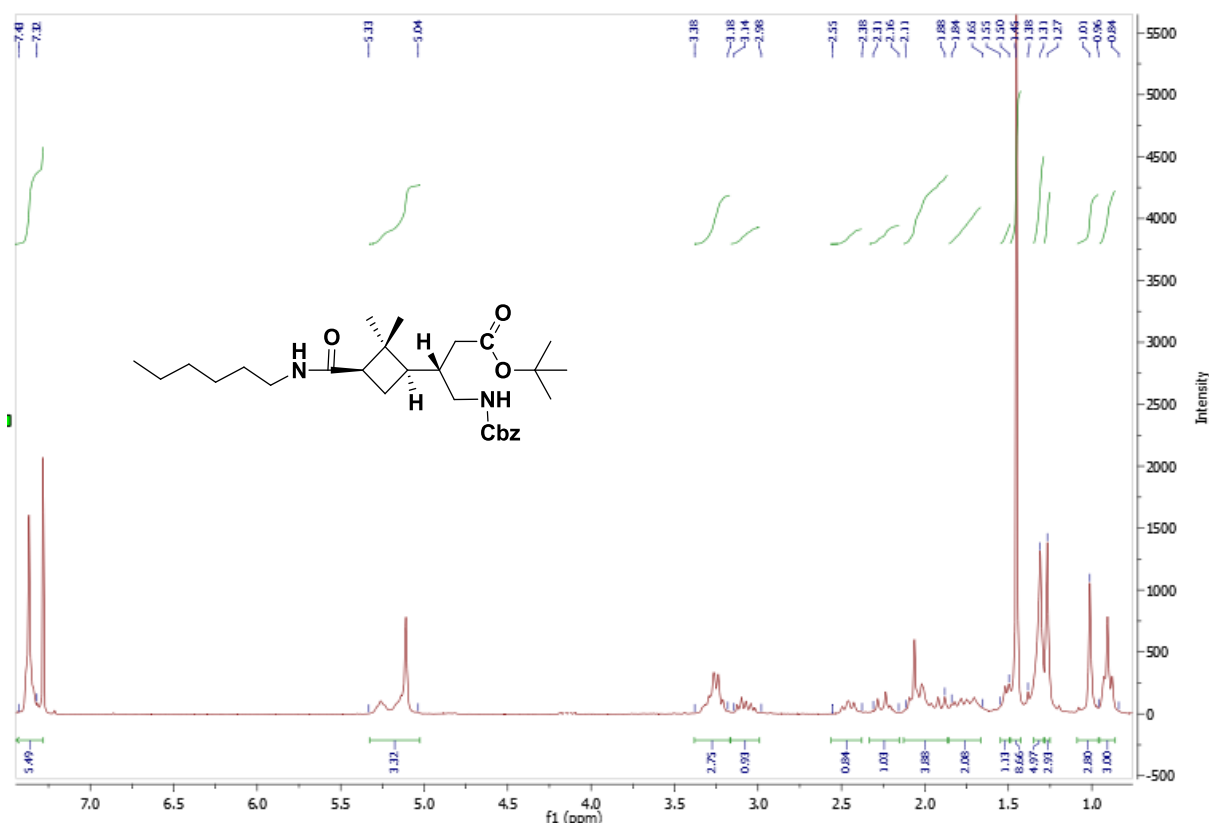
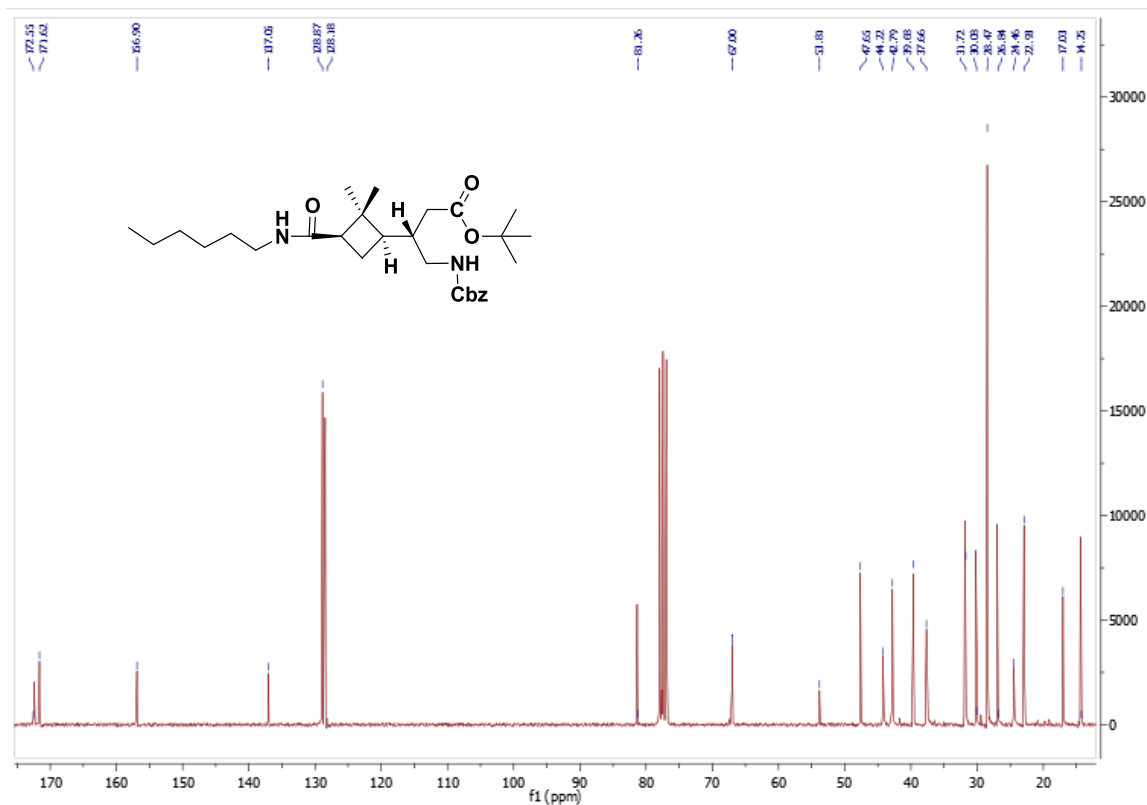
Para su determinación se prepararon disoluciones en un rango de concentraciones desde 2.52 a  $1.26 \times 10^{-2}$  mmolal. Las soluciones evaluadas se prepararon pesando las cantidades necesarias en recipientes eppendorf de 1 mL con una balanza Sartorius (resolución de  $\pm 0.0001$  g) y completando a 1 gramo de solución con agua Mili - Q.

Una vez preparadas todas las disoluciones se midió la conductividad con un Conductímetro Orion Cond. Cell 011010A con electrodos de platino, integrado con un Thermo Orion 550A. La medida de la conductividad se realizó a 25 °C.

### 5.3.3. Medidas potenciométricas de pH:

Se utilizaron soluciones en un rango de concentraciones que oscila desde 7.57 hasta 0.0037 milimolal las cuales fueron preparadas utilizando como solvente agua Mili – Q de pH 6.80. El pH fue medido a 25 °C con un electrodo (Thermo Orion, model 8102BN). El electrodo fue calibrado con 2 soluciones buffer estándar de pH 4 y 10. Las medidas fueron realizadas iniciando con las soluciones menos concentradas para minimizar el error debido a la contaminación del electrodo.

## **6. ANEXOS**

6.1 Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ :Figura 28. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz del producto 17 en  $\text{CDCl}_3$ Figura 29. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 360 MHz, del producto 17 en  $\text{CDCl}_3$

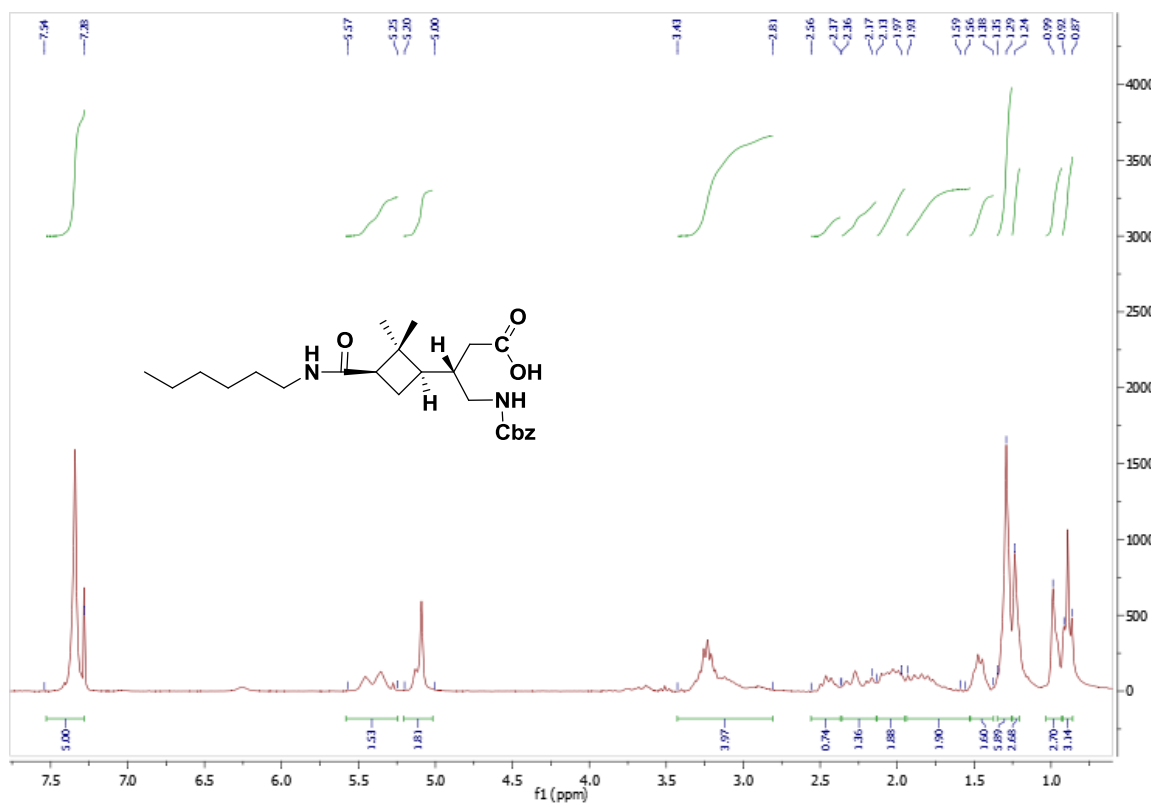


Figura 30. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz, del producto **19** en CDCl<sub>3</sub>

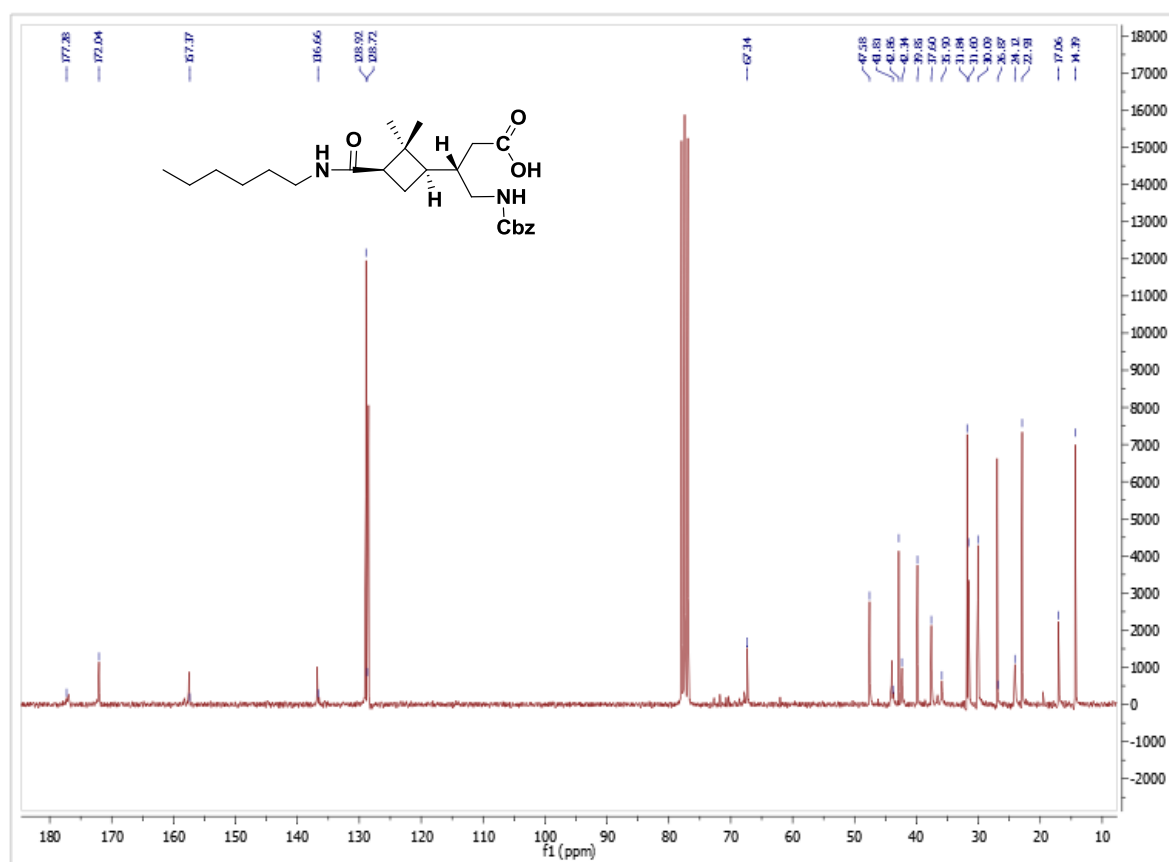


Figura 31. Espectro de RMN <sup>13</sup>C a 360 MHz, del producto **19** en CDCl<sub>3</sub>



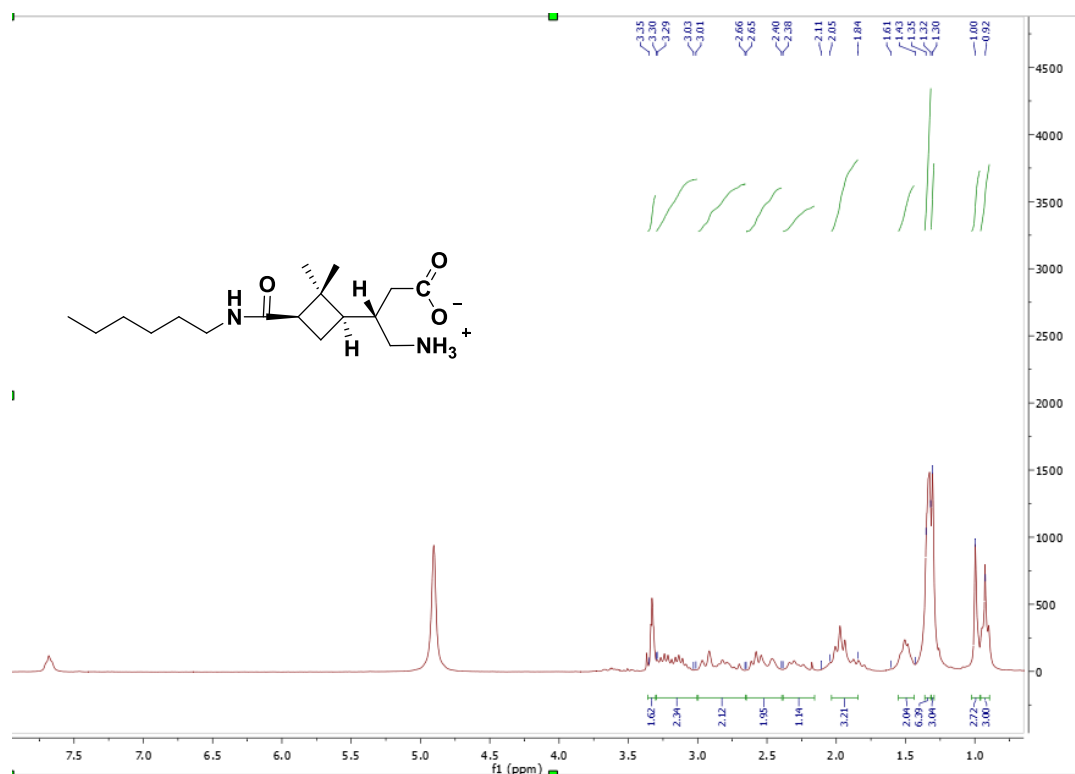


Figura 32. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz, del producto **20** en CD<sub>3</sub>OD

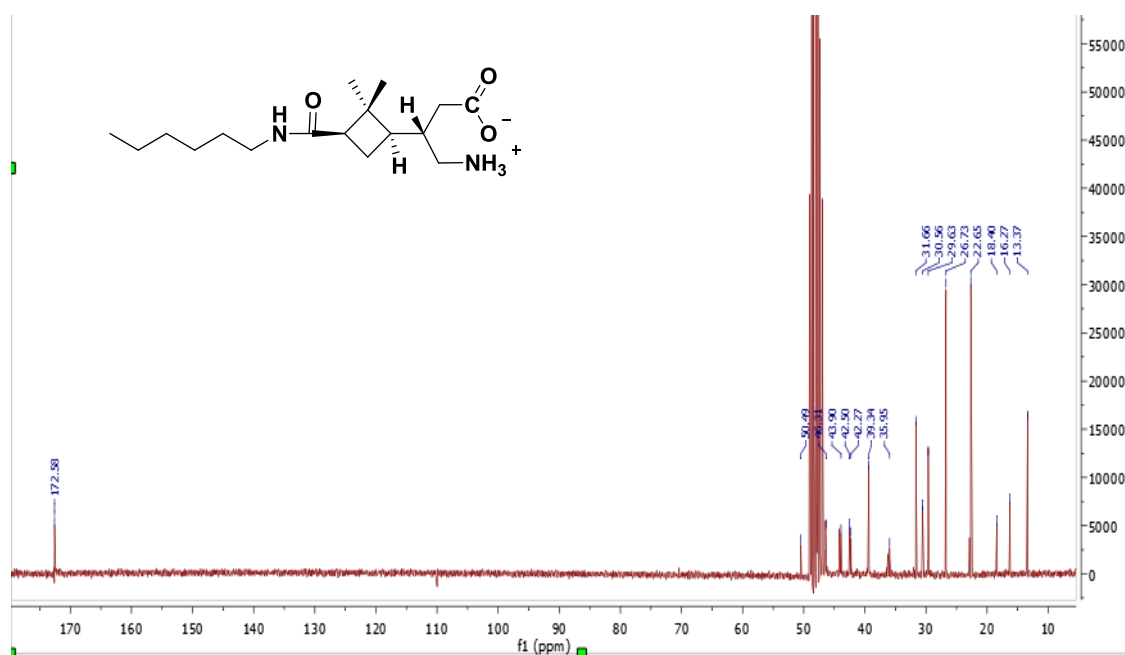


Figura 33. Espectro de RMN <sup>13</sup>C a 360 MHz, del producto **20** en CD<sub>3</sub>OD

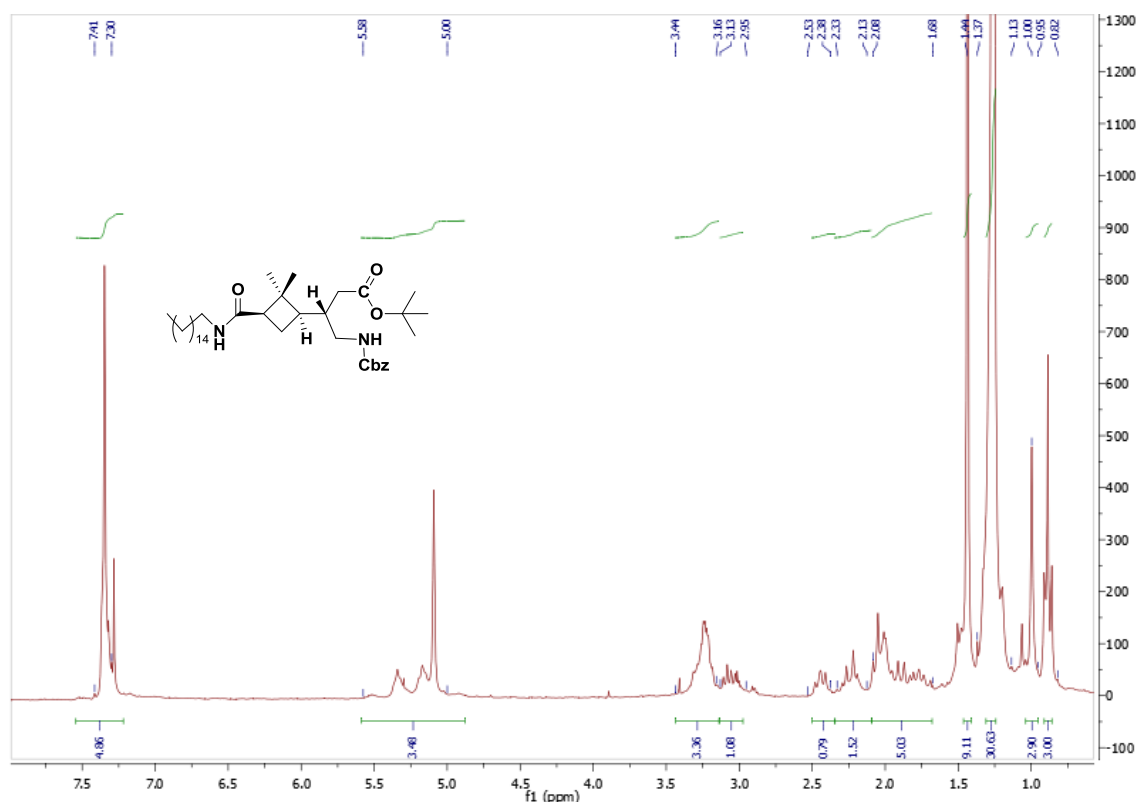


Figura 34. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz, del producto **22** en  $\text{CDCl}_3$

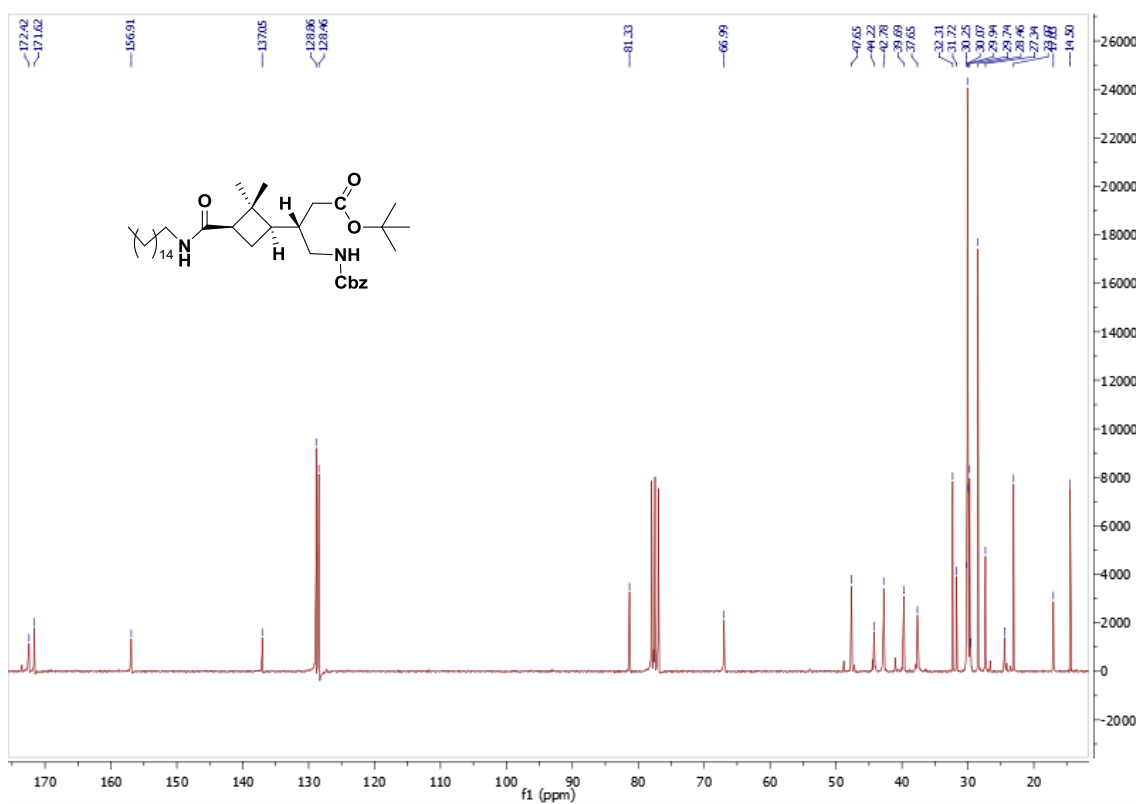


Figura 35. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 360 MHz, del producto **22** en  $\text{CDCl}_3$

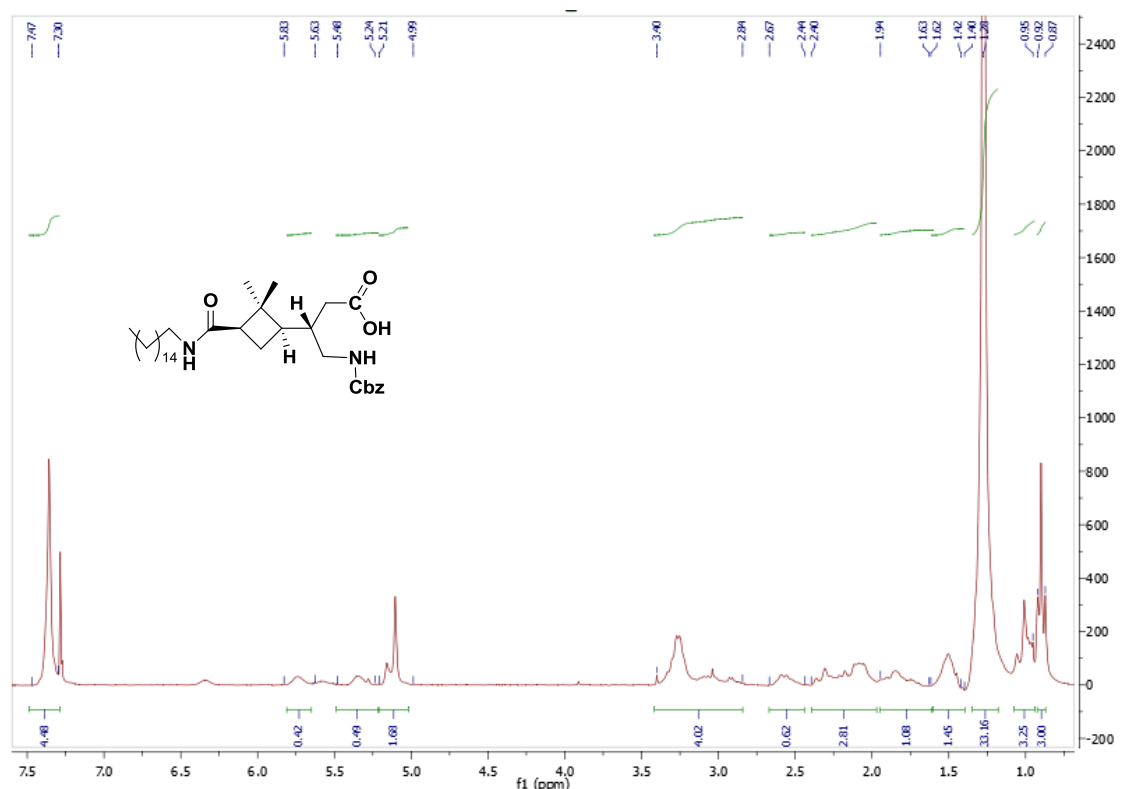


Figura 36. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz, del producto **23** en  $\text{CDCl}_3$

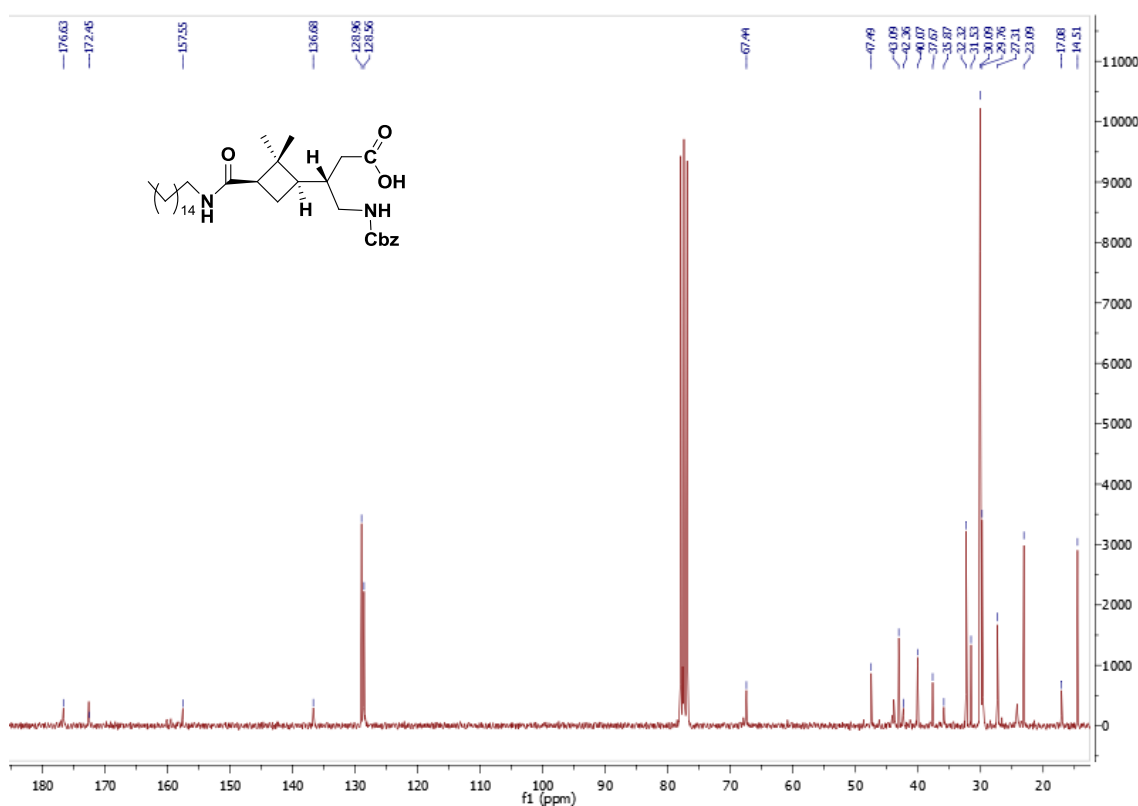


Figura 37. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 360 MHz, del producto **23** en  $\text{CDCl}_3$

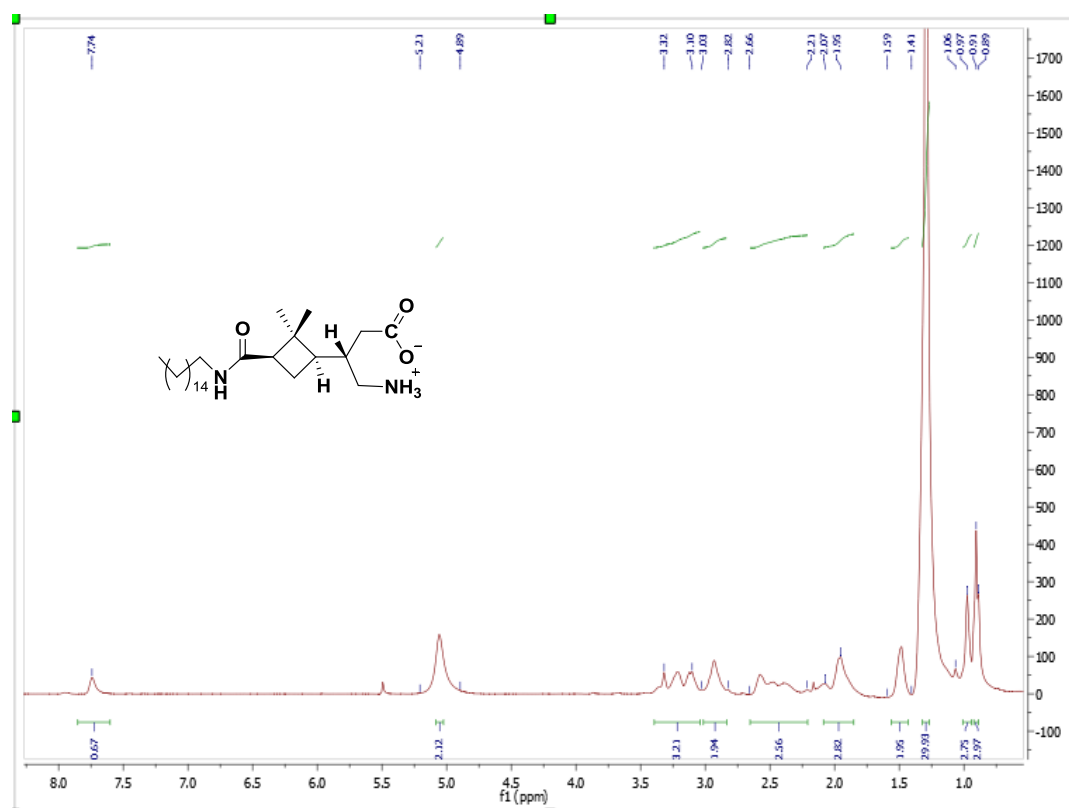


Figura 38. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz, de la mezcla **24** y **24 C** en  $\text{CDCl}_3$

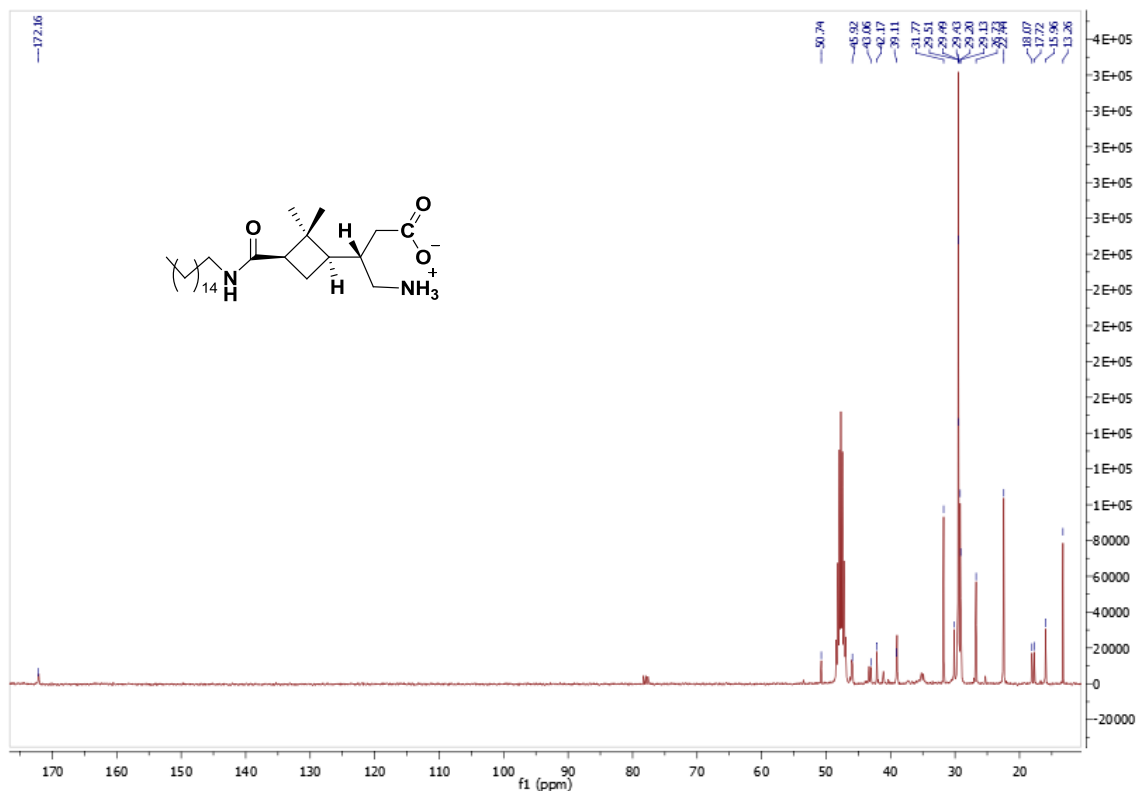


Figura 39.. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 360 MHz, del producto **24** y **24 C** en  $\text{CD}_3\text{OD}$

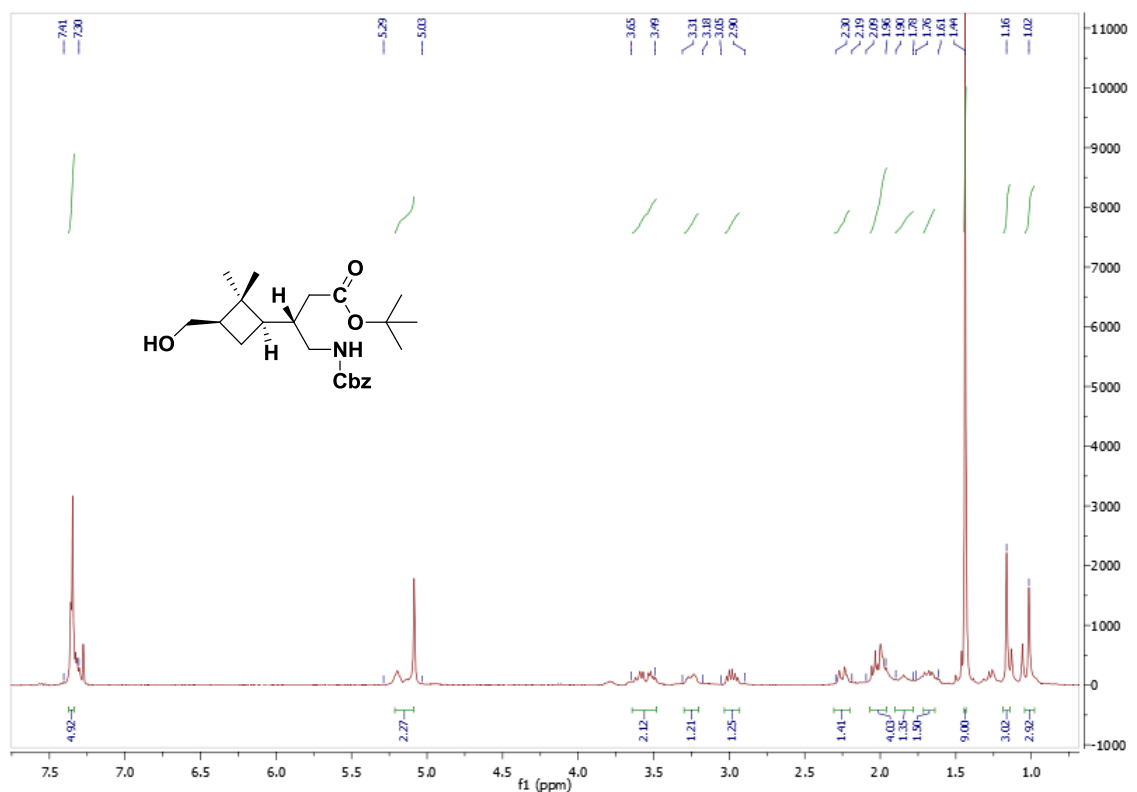


Figura 40. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 250 MHz, del compuesto **13** en CDCl<sub>3</sub>

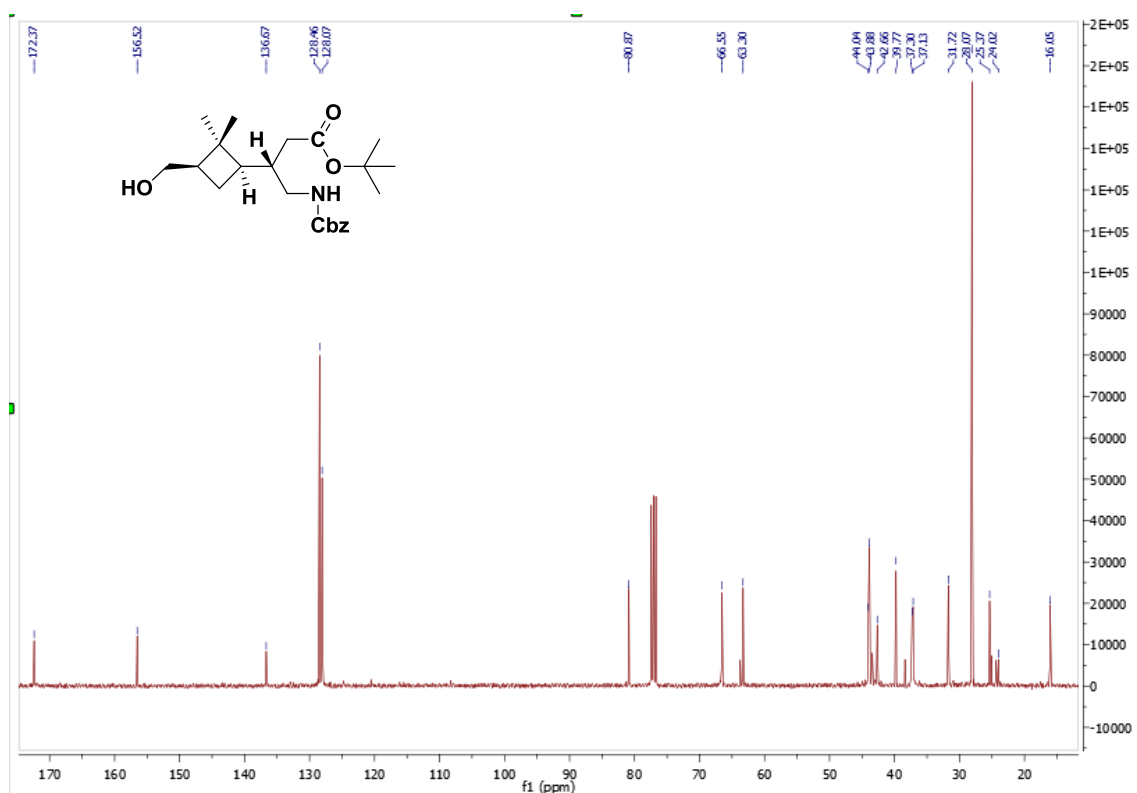


Figura 41. Espectro de RMN <sup>13</sup>C a 360 MHz, del compuesto **13** en CDCl<sub>3</sub>

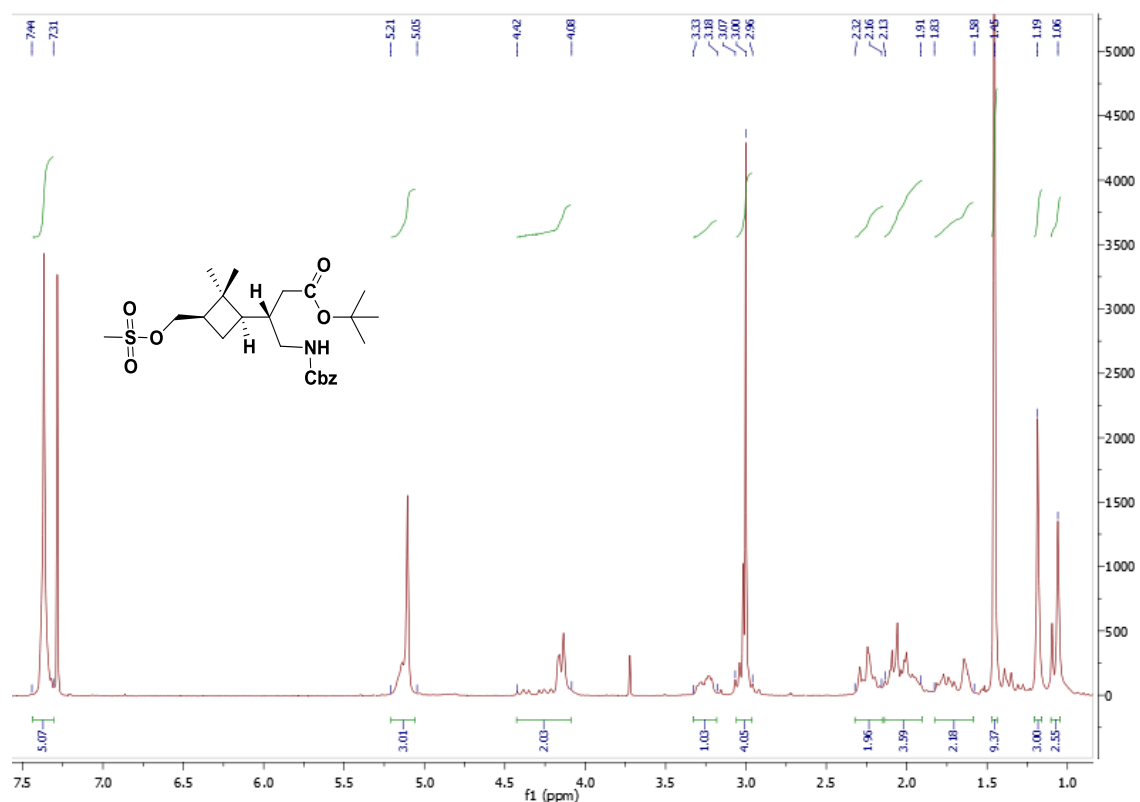


Figura 42. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz, del compuesto **14** en  $\text{CDCl}_3$

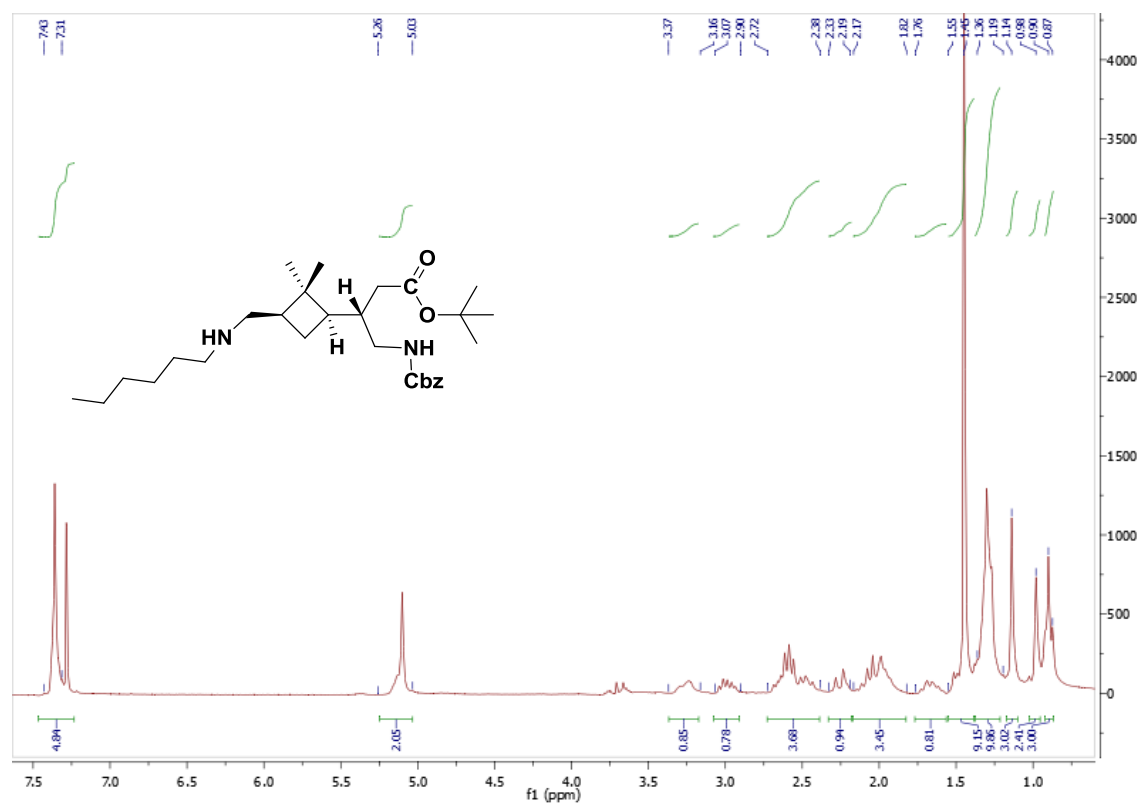
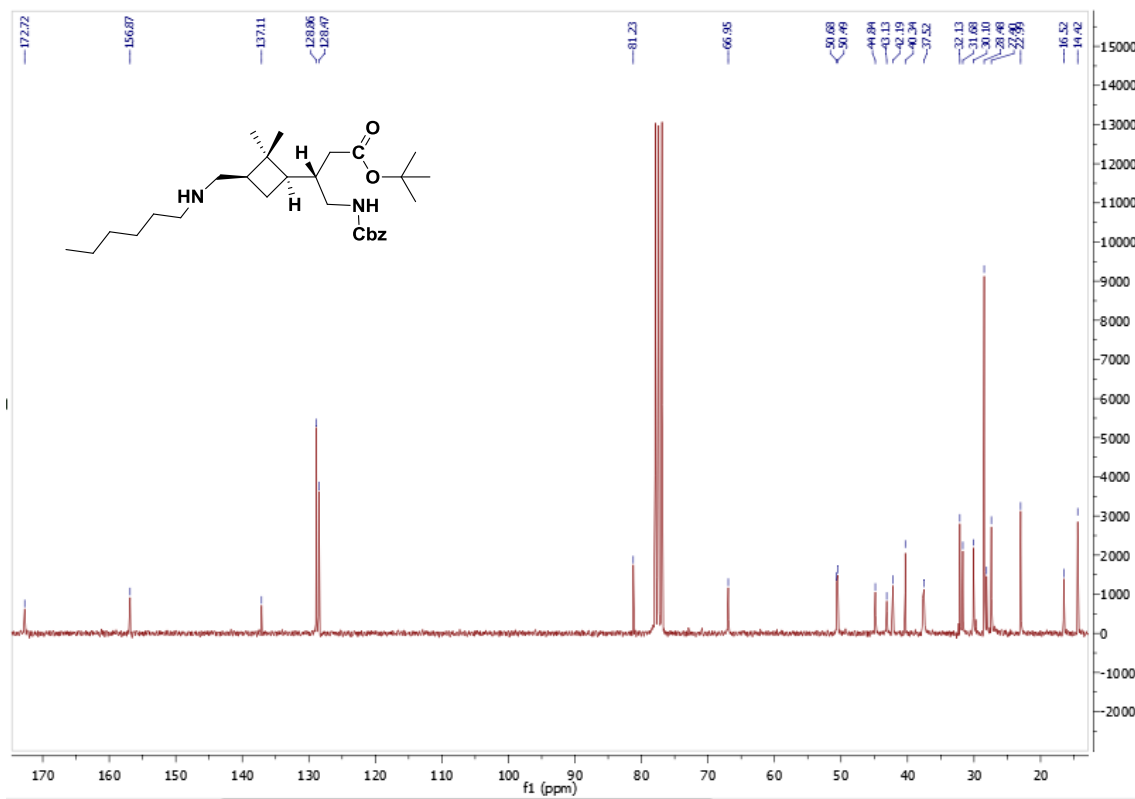


Figura 43. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz, del compuesto **15** en  $\text{CDCl}_3$



**Figura 44.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 360 MHz, del compuesto **15** en  $\text{CDCl}_3$

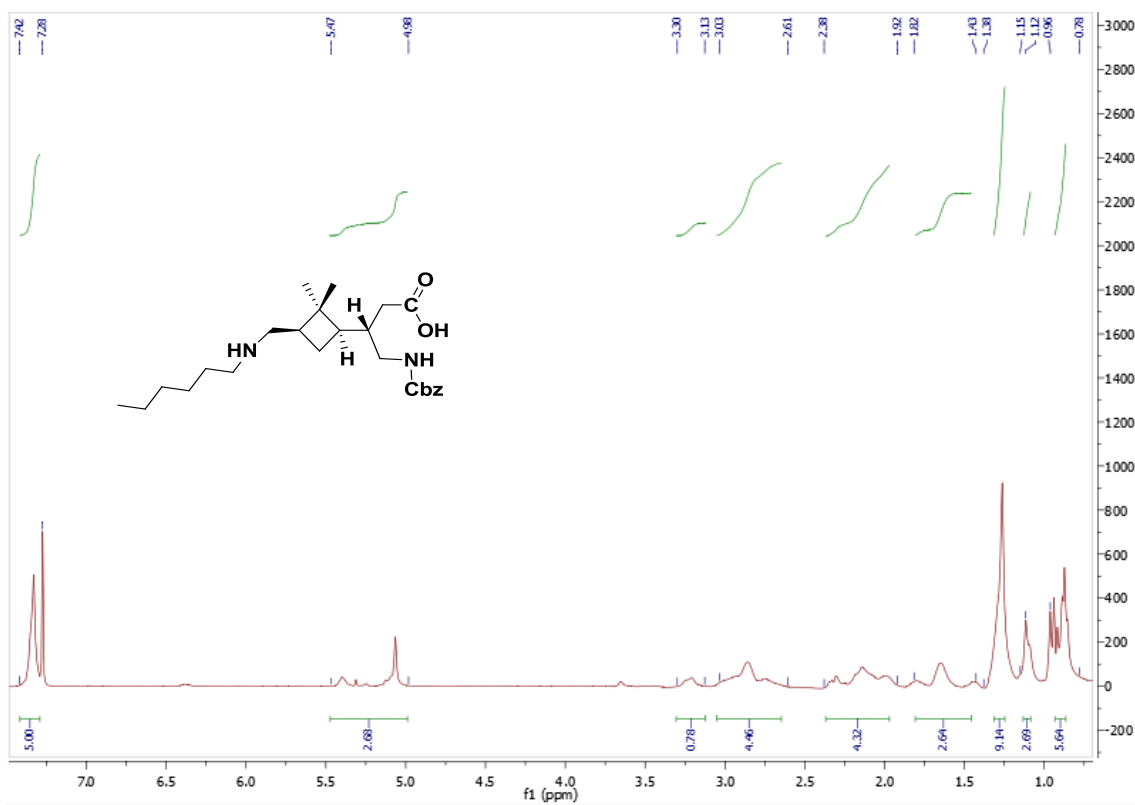
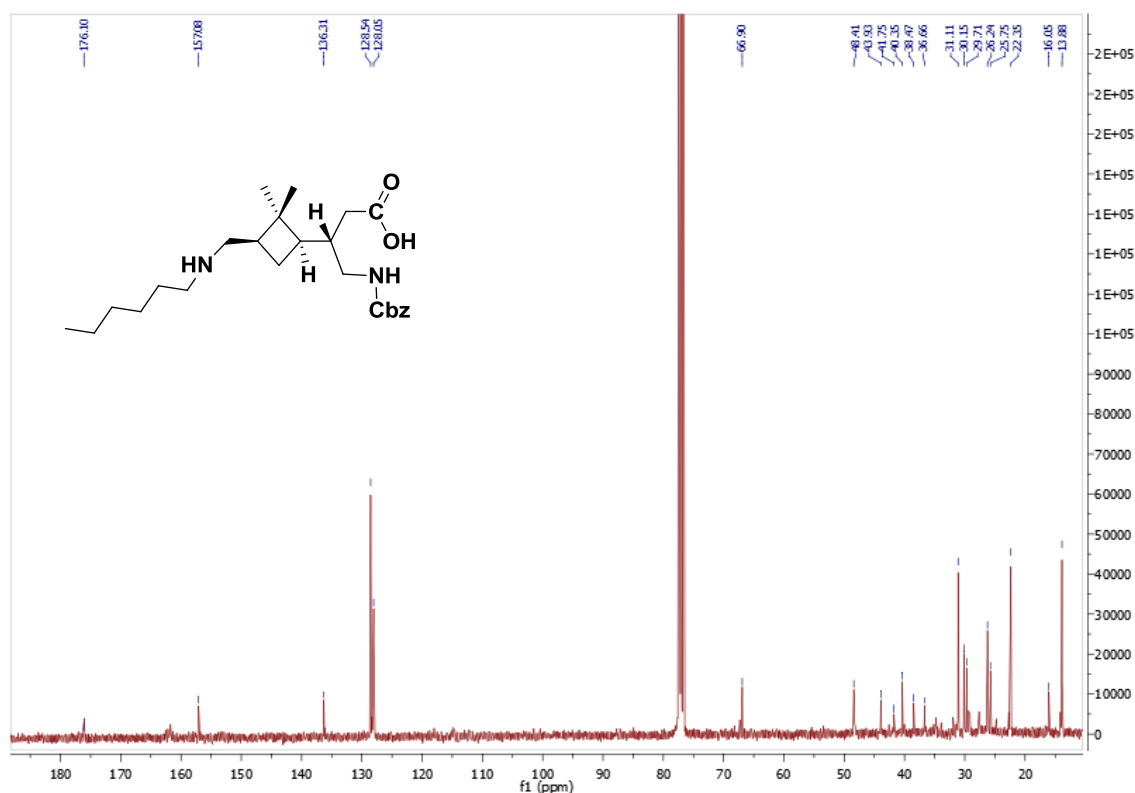
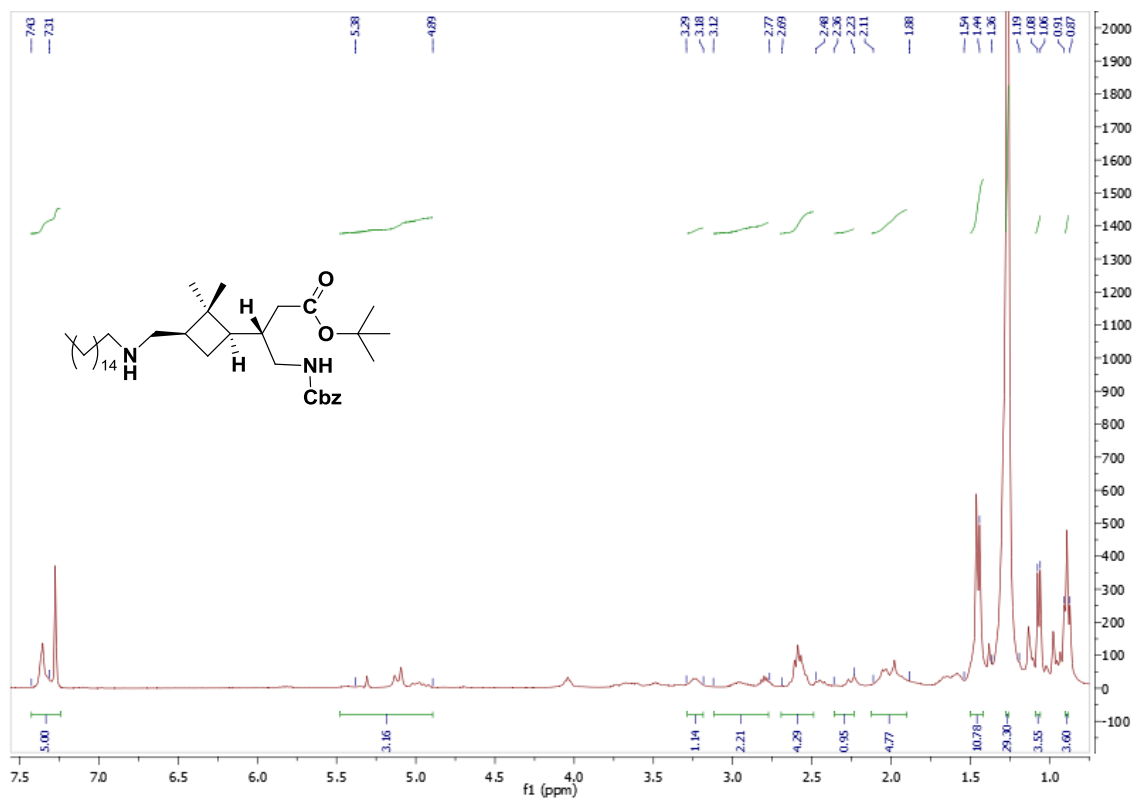


Figura 45. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz, del compuesto **16** en  $\text{CDCl}_3$ Figura 46. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 360 MHz, del compuesto **16** en  $\text{CDCl}_3$ Figura 47. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz, del compuesto **21** en  $\text{CDCl}_3$