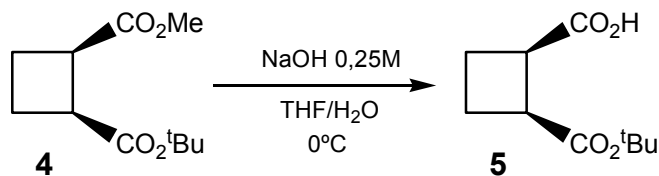


## 6.2.5.- Síntesi de l'àcid 2-*tert*-butiloxicarbonil-(1*S*,2*R*)-1-ciclobutan-1-carboxílic, **5**



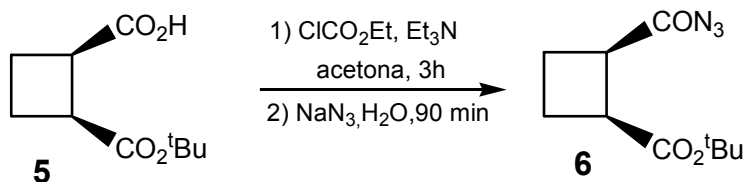
En un baló de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 200 mg (0.9 mmols, 1 eq.) de **4** en 1.6 ml de THF i 16 ml d'aigua. Tot seguit s'hi addicionen 7.5 ml d'una solució aquosa bàsica de NaOH 0.25 M. El sistema es deixa agitant a 0°C durant 1 hora. Transcorregut aquest temps es procedeix al tractament de la reacció. Primerament hom renta la fase aquosa amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i posteriorment s'acidifica amb HCl 2 M fins a pH=2, a continuació es realitzen 4 extraccions amb AcOEt, s'asseca la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub> anhidre, i es concentra al rotavapor.

La purificació del cru de reacció es porta a terme per cromatografia en columna amb suport de gel de sílice Baker® i utilitzant AcOEt com a eluent. Un cop evaporat el dissolvent al rotavapor s'obtenen 187 mg de l'àcid 2-*tert*-butiloxicarbonil-(1*S*,2*R*)-1-ciclobutan-1-carboxílic, **5**, amb un rendiment quantitatiu.

### Dades físiques i espectroscòpiques

- $[\alpha]_D$ : +9.3 ( $c= 1.08$ , MeOH)
- IR (film): 2976, 2952, 1728, (C=O èster), 1690 (C=O àcid), 1152 (C-O)
- <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 1.42 (s, 9H, O<sup>t</sup>Bu), 2.14 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 2.28 (m, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>4'</sub>), 3.35 (m, 2H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>)
- <sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 21.3 (2C, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 27.1 (3C, C<sub>Me</sub>), 40.0 (C<sub>1</sub>), 41.0 (C<sub>2</sub>), 79.2 (C<sub>4i</sub>), 171.7 (C=O èster), 173.5 (C=O àcid)
- Anàlisi elemental
  - Calculat per a C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> : C: 60.00% H: 8.58%
  - Experimental : C: 60.16% H: 8.43%

## 6.2.6.- Síntesi del 2-azidocarbonil-(1*S*,2*R*)-ciclobutan-1-carboxilat de *tert*-butil, **6**



En un baló de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 600 mg (2.7 mmols, 1 eq.) de l'àcid **5** en 19 ml d'acetona anhidra, 0.8 ml (3.5 mmol, 1.3 eq.) de Et<sub>3</sub>N acabada de destil·lar i 0.6 ml (3.8 mmols, 1.3 eq.) de cloroformiat d'etil. El sistema es deixa agitant a 0°C durant 3 hores controlant la reacció per espectroscopia d'infraroig.

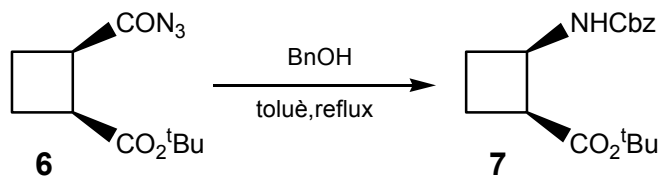
Transcorregut aquest temps s'hi addicionen 429 mg (6.6 mmols) de NaN<sub>3</sub> dissolts en 10 ml d'aigua i es deixa el sistema agitant a temperatura ambient durant 1 h i 30min. Un cop finalitzat el temps de reacció, es realitzen 4 extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, assecant posteriorment el dissolvent amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i evaporant el mateix al rotavapor. D'aquesta manera s'obtenen 615 mg d'un oli groguenc d'agradable olor, amb un rendiment del 91%, que correspon al 2-azidocarbonil-(1*S*,2*R*)-ciclobutan-1-carboxilat de *tert*-butil, **6**.

Aquest producte, donada la inestabilitat de l'azida, no es purifica més, i hom continua la seqüència sintètica amb el cru de reacció.

### Dades espectroscòpiques

- IR (film): 3349, 2957, 2134 (N<sub>3</sub>), 1714 (C=O èster), 1176 (C-O)
- <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 1.42 (s, 9H, O<sup>t</sup>Bu), 2.14 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 2.28 (m, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>4'</sub>), 3.35 (m, 2H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>)
- <sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 22.0 (2C, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 27.7 (3C, C<sub>Me</sub>), 40.4 (C<sub>1</sub>), 46.1 (C<sub>2</sub>), 80.5 (C<sub>4i</sub>, tBu.), 172.0 (C=O èster), 180.2 (C=O azida)

### 6.2.7.- Síntesi del 2-benziloxicarbonilamino-(1S,2R)-ciclobutan-1-carboxilat de *tert*-butil, 7



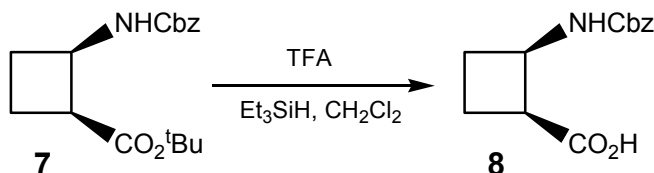
En un baló de 50 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 530 mg (2.4 mmol, 1 eq.) de **6** en 14 ml de toluè. Al sistema s'hi addicionen 0.5 ml (4.9 mmols, 2.1 eq.) d'alcohol benzílic i s'escalfa a reflux durant 3 h i 30 min, controlant l'evolució de la reacció per espectroscopia d'infraroig, tot observant la desaparició del senyal de l'azida.

Un cop transcorregut aquest temps, s'evapora el toluè al buit i es purifica el cru de reacció per cromatografia en columna amb suport de gel de sílice Baker® i utilitzant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com a eluent. Un cop evaporat el dissolvent s'obtenen 590 mg del 2-benziloxicarbonilamino-(1S,2R)-ciclobutan-1carboxilat de *tert*-butil, **7**, amb un 82% de rendiment.

#### Dades físiques i espectroscòpiques

- $[\alpha]_D$ : +41 (c=0.42, en CHCl<sub>3</sub>)
- IR ( film ): 3330, 2964, 1738 (C=O), 1520, 1176 (C-O)
- <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.40 (s, 9H, O<sup>t</sup>Bu), 1.93 (m, 2H, H<sub>12a</sub>, H<sub>13a</sub>), 2.29 (m, 2H, H<sub>12b</sub>, H<sub>13b</sub>), 3.25 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 4.47 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub> carbamat), 5.64 (s. a., NH), 7.32 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)
- <sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 19.1 (2C, C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>), 26.6 (3C, C<sub>Me</sub>), 46.4 (C<sub>14</sub>), 46.6 (C<sub>11</sub>), 67.1 (CH<sub>2</sub> carbamat), 81.5 (C<sub>ipso, tBu</sub>), 128.6 (C<sub>arom</sub>), 129.0 (C<sub>arom</sub>), 137.0 (C<sub>ipso</sub>), 155.8 (C=O<sub>carbamat</sub>), 174.0 (C=O<sub>èster</sub>)

## 6.2.8.- Síntesi de l'àcid 2-benziloxicarbonilamino-(1*S*,2*R*)-ciclobutan-1-carboxílic, **8**



En un baló de reacció de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 200 mg (0.7 mmols, 1 eq.) de 2-benziloxicarbonilamino-(1*S*,2*R*)-ciclobutan-1-carboxilat de *tert*-butil, **7**, en 1.5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. El sistema s'acidifica addicionant 0.7 ml (9.1 mmols, 13 eq.) d'àcid trifluoroacètic en presència de 0.15 ml (1.8 mmols, 2.5 eq.) de Et<sub>3</sub>SiH, i es deixa agitant a temperatura ambient durant 2 hores.

Un cop ha transcorregut aquest temps, s'evapora el dissolvent al buit i s'obtenen 165 mg d'un oli taronjós que s'identifica com l'àcid 2-benziloxicarbonilamino-(1*S*,2*R*)-ciclobutan-1-carboxílic, **8**, amb un rendiment quantitatiu.

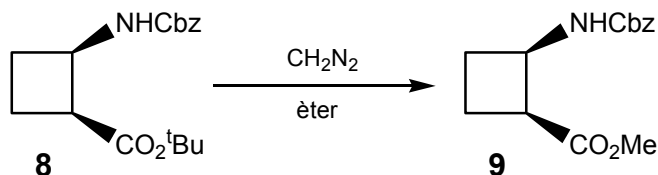
Aquest producte és difícil de purificar, de manera que, com que les dades espectroscòpiques del producte obtingut coincideixen amb les descrites prèviament a la bibliografia,<sup>115</sup> hom continua la seqüència sintètica amb el cru de reacció, liofilitzant prèviament per eliminar les restes de TFA.

### Dades espectroscòpiques

- IR (film): 3542, 3350, 2962, 1712, 1694, 1428, 1146
- <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.06 (m, 2H, H<sub>12a</sub>, H<sub>13a</sub>), 2.32 (m, 2H, H<sub>12b</sub>, H<sub>13b</sub>), 3.49 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 4.57 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 5.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub> carbamat), 6.77 (s. ample, 1H, NH<sub>10</sub>), 7.38 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

<sup>115</sup> M. Martín-Vilà, E. Muray, G.P. Aguado, A. Álvarez-Larena, V. Branchadell, C. Minguillón, E. Giral, R.M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 3569.

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

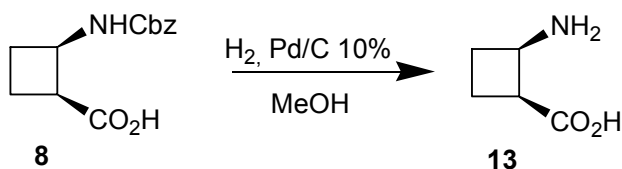


En un erlenmeyer de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 200 mg (0.8 mmols, 1 eq.) de l'àcid 2-benziloxicarbonilamino-(1*S*,2*R*)-ciclobutan-1-carboxílic, **8**, en 5 ml d'èter. Es destil·la, a 0°C, una solució etèria de diazometà preparada a partir de 3 g de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida. Tot seguit es deixa el sistema tapat i en agitació a temperatura ambient durant uns 20 min. Un cop ha transcorregut aquest temps s'evapora el dissolvent obtenint-se així un oli groguenc, que es purifica per cromatografia en columna amb suport de gel de sílice Baker® i utilitzant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de grau tècnic com a eluent. D'aquesta manera s'obtenen 210 mg del 2-benziloxicarbonilamino-(1*S*,2*R*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil, **9**, amb un rendiment quantitatiu.

#### Dades físiques i espectroscòpiques

- $[\alpha]_D$ : +83 ( $c=0.70$ , en CHCl<sub>3</sub>)
- IR (film): 3354 (NH), 2954, 1732, (C=O), 1520 (C-O)
- <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.97 (m, 2H, H<sub>12a</sub>, H<sub>13a</sub>), 2.31 (m, 2H, H<sub>12b</sub>, H<sub>13b</sub>), 3.35 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 3.63 (s, 3H, OMe), 4.52 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub> carbamat), 5.06 (s.ample, 1H, NH), 7.32 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)
- <sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 19.1 (C<sub>13</sub>), 30.1 (C<sub>12</sub>), 45.5 (C<sub>14</sub>), 46.3 (C<sub>11</sub>), 52.2 (OMe), 67.2 (CH<sub>2</sub> carbamat), 128.6 (C<sub>o</sub>), 129.0 (C<sub>m</sub>, C<sub>p</sub>), 137.0 (C<sub>ipso</sub>), 155.8, (C=O<sub>carbamate</sub>), 173.5 (C=O èster Me)
- Anàlisi elemental
  - Calculat per a C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> : C: 63.87%    H: 6.51%    N: 5.32%
  - Experimental : C: 64.04%    H: 6.30%    N: 5.31%

## 6.2.10.- Síntesi de l'àcid 2-amino-(1S, 2R)-ciclobutan-1-carboxílic, 13

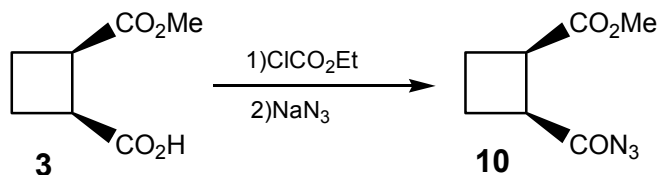


En un baló de dues boques de 10 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 100 mg (0.53 mmols, 1 eq.) de l'àcid 2-benziloxicarbonilamino-(1S,2R)-ciclobutan-1-carboxílic, **8**, en 2 ml de metanol i s'hi addicionen 9 mg de Pd/C al 10%. El sistema es disposa a una pressió atmosfèrica d'hidrogen durant aproximadament 1h i 25 min, tot seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa prima. Un cop aturada la reacció es filtra el cru sobre celite® i es renta successives vegades amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Un cop evaporat el dissolvent s'obtenen 48 mg de l'àcid 2-amino-(1S,2R)-ciclobutan-1-carboxílic, **13**, amb un rendiment quantitatiu.

### Dades físiques i espectroscòpiques

- **Punt de fusió** : 131-133 °C (MeOH-H<sub>2</sub>O)
- **[α]<sub>D</sub>**: +80 (c=0.75, en H<sub>2</sub>O)
- **IR (sòlid)**: 3354 (NH), 2954, 1732, (C=O ), 1520 (C-O)
- **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, D<sub>2</sub>O)**: 2.04 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 2.24 (m, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>4'</sub>), 3.33 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 3.93 (m, 1H, H<sub>2</sub>)
- **<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, D<sub>2</sub>O)**: 21.2 (C<sub>3</sub>), 24.9 (C<sub>4</sub>), 41.4(C<sub>2</sub>), 45.6 (C<sub>1</sub>), 180.9 (C=O <sub>àcid carboxílic</sub>)

### **6.2.11.- Síntesi del 2-azidocarbonil-(1R,2S)-ciclobutan-1-carboxilat de metil, 10**



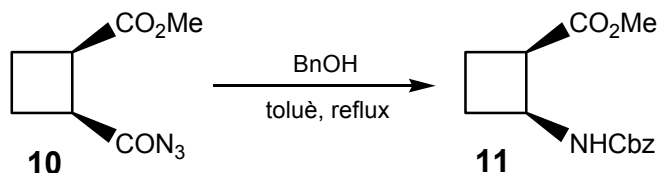
En un baló de reacció de 50 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 657 mg (4.2 mmols, 1 eq.) de l'àcid 2-metoxicarbonil-(1R,2S)-ciclobutan-1-carboxílic, **3**, en 20 ml d'acetona anhidra. S'hi addicionen 0.8 ml (5.8 mmols, 1.3 eq.) de Et<sub>3</sub>N, acabada de destil·lar, i 0.6 ml (6.3 mmols, 1.3 eq.) de cloroformiat d'etil. El sistema es deixa agitant a 0°C durant 3 hores, controlant l'evolució de la reacció per espectroscopia d'infraroig. Transcorregut aquest temps s'hi addicionen 454 mg (6.9 mmols) de NaN<sub>3</sub> dissolts en 10 ml d'aigua i es deixa el sistema agitant a temperatura ambient durant 1h i 30 min.

Un cop el temps de reacció ha finalitzat, es procedeix al tractament de la mateixa i es realitzen 4 extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, assecant posteriorment el dissolvent amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i evaporant-lo a continuació al rotavapor. Així s'obtenen 725 mg d'un oli groguenc amb un rendiment del 95%, que es correspon amb el 2-azidocarbonil-(1R,2S)-ciclobutan-1-carboxilat de metil, **10**. Al igual que en la síntesi de l'azida abans esmentada, donada la inestabilitat intrínseca del producte, hom continua la seqüència sintètica amb el cru de reacció.

#### **Dades espectroscòpiques**

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

## 6.2.12.- Síntesi del 2-benziloxicarbonilamino-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil, **11**



En un baló de reacció de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 300 mg (1.6 mmols, 1 eq.) de l'azida **10** en 8 ml de toluè. Al sistema s'hi addicionen 0.4 ml (3.6 mmols, 2.1 eq.) d'alcohol benzílic i s'escalfa a reflux durant 3h 30 min, mentre l'evolució de la reacció es controla per espectroscopia d'infraroig tot observant la desaparició del senyal de l'azida.

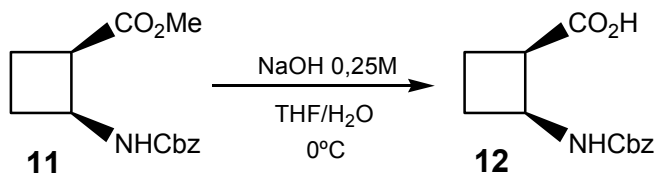
Un cop ha transcorregut aquest temps s'evapora el dissolvent al buit i hom liofilitza el producte. El cru de reacció es purifica per cromatografia en columna amb suport de gel de sílice Baker® i utilitzant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com a eluent. Un cop evaporat el dissolvent al rotavapor s'obtenen 355 mg de 2-benziloxicarbonil-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxilat de metil **11**, amb un 82% de rendiment.

### Dades físiques i espectroscòpiques

- **Punt d'ebullició:** 155°C (0.05 mmHg)
- **[α]<sub>D</sub>:** -83 (c=2.05, en CHCl<sub>3</sub>)
- **IR (film):** 3355 (NH), 2952, 1723, (C=O), 1518 (C-O)
- **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 1.97 (m, 2H, H<sub>12a</sub>, H<sub>13a</sub>), 2.31 (m, 2H, H<sub>12b</sub>, H<sub>13b</sub>), 3.35 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 3.63 (s, 3H, OMe), 4.52 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub> carbamat), 5.65 (s. ample, 1H, NH), 7.32 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)
- **<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 19.0 (C<sub>13</sub>), 30.2 (C<sub>12</sub>), 45.5 (C<sub>1</sub>), 46.6 (C<sub>11</sub>), 52.2 (OMe), 67.15 (CH<sub>2</sub> carbamat), 128.6 (C<sub>O</sub>), 129.0 (C<sub>m</sub>, C<sub>p</sub>), 137.0 (C<sub>O</sub>), 155.8, (C=O<sub>carbamate</sub>), 173.5 (C=O<sub>ester</sub>)
- **Anàlisi elemental**
  - Calculat per a C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> : C: 63.87% H: 6.51% N: 5.32%
  - Experimental : C: 64.02% H: 6.32% N: 5.27%



### 6.2.13.- Síntesi de l'àcid 2-benziloxicarbonilamino-(1R,2S)-ciclobutan-1-carboxílic, 12



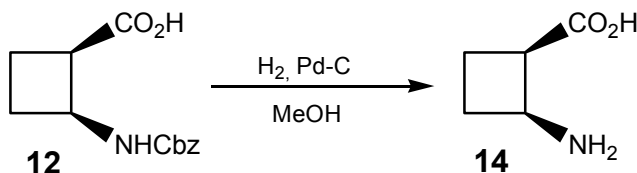
En un baló de reacció de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 130 mg (0.5 mmols, 1eq.) de 2-benziloxicarbonil-(1R,2S)-ciclobutan-1-carboxilat de metil **11**, en 1 ml de THF i 10 ml d'aigua i tot seguit s'hi addicionen 4.2 ml d'una solució aquosa bàsica de NaOH 0.25 M. El sistema es deixa agitant a 0°C durant 1 hora.

Transcorregut aquest temps es procedeix al tractament de la reacció; primerament es realitzen 4 rentats amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, i s'acidifica amb HCl 2 M fins a pH=2, a continuació es realitzen 4 extraccions amb AcOEt, s'asseca posteriorment la fase orgànica amb MgSO<sub>4</sub> anhidre, i s'evapora la mateixa al rotavapor, obtenint així 122 mg de l'àcid 2-benziloxicarbonilamino-(1R,2S)-ciclobutan-1-carboxílic **12**, amb un rendiment quantitatiu. Aquest àcid es pot purificar per cromatografia amb suport de gel de sílice Baker® utilitzant com a eluent AcOEt.

#### Dades físiques i espectroscòpiques

- [α]<sub>D</sub>: -98 (c=1.1, en MeOH )
- IR ( film ): 3433, 3353, 2959, 1711, (C=O), 1687, 1433, 1155
- <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 2.11 (m, 2H, H<sub>12a</sub>, H<sub>13a</sub>), 2.36 (m, 2H, H<sub>12b</sub>, H<sub>13b</sub>), 3.42 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 4.56 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub> carbamat), 6.57 (s. ample, 1H, NH), 7.41 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)
- <sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 17.9 (C<sub>13</sub>), 28.4 (C<sub>12</sub>), 45.0 (C<sub>14</sub>), 46.5 (C<sub>11</sub>), 67.7 (CH<sub>2</sub> carbamat), 127.6 (C<sub>o</sub>), 128.2 (C<sub>m</sub>, C<sub>p</sub>), 155.2 (C=O<sub>carbam</sub>), 174.6 (C=O àcid carboxílic)
- EM , e/m (%): 158 (1), 149 (27), 142 (1), 91 (100), 77 (17), 69 (28), 54 (5)

## 6.2.14.- Síntesi de l'àcid 2-amino-(1R, 2S)-ciclobutan-1-carboxílic, 14

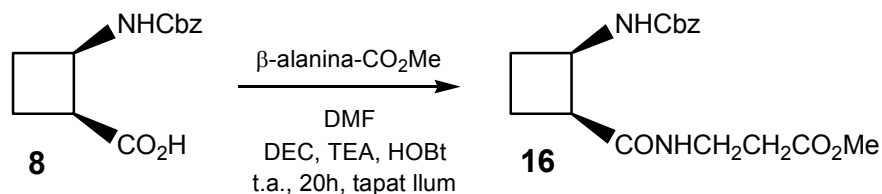


En un baló de dues boques de 10 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 100 mg (0.53 mmols, 1 eq.) de 2-benziloxicarbonilamino-(1R,2S)-ciclobutan-1-carboxilat de metil **12**, en 2 ml de metanol i s'hi addicionen 9 mg de Pd/C al 10%. El sistema es disposa a una pressió atmosfèrica d'hidrogen durant aproximadament 1h i 25 min, tot seguint l'evolució de la reacció per cromatografia en capa prima. Un cop aturada la reacció es filtra el cru sobre celite® i es renta successives vegades amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Un cop evaporat el dissolvent s'obtenen 63 mg de 2-amino-(1R,2S)-ciclobutan-1-carboxilat de metil **14**, amb un rendiment quantitatiu.

### Dades físiques i espectroscòpiques

- **Punt de fusió** : 130-131 °C (MeOH-H<sub>2</sub>O)
- **[α]<sub>D</sub>**: - 80 (c=1.00, en H<sub>2</sub>O)
- **IR (sòlid)**: 3350 (NH), 2955, 1735, (C=O), 1520 (C-O)
- **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, D<sub>2</sub>O)**: 2.05 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 2.26 (m, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>4'</sub>), 3.21 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 3.93 (m, 1H, H<sub>2</sub>)
- **<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, D<sub>2</sub>O)**: 21.1 (C<sub>3</sub>), 25.0 (C<sub>4</sub>), 41.3(C<sub>2</sub>), 45.5 (C<sub>1</sub>), 180.8 (C=O<sub>àcid carboxílic</sub>)

## 6.2.15.- Síntesi del $\beta$ -dipèptid **16**



En un baló de reacció de 10 ml proveït d'agitació magnètica i corrent de nitrogen es dissolen 180 mg (0.5 mmols, 1 eq.) de l'àcid **8**, en 4.5 ml de DMF acabada de destil·lar. Tot seguit, i mantenint en tot moment el corrent de nitrogen, s'hi addicionen 0.45 ml (3.2 mmols, 3.5 eq.) de Et<sub>3</sub>N acabada de destil·lar i, a continuació, 151 mg (0.7 mmols, 0.5 eq.) del clorhidrat de l'èster metílic de la  $\beta$ -alanina. S'hi addicionen posteriorment 48 mg de l'1-hidroxibenzotriazole (0.07 mmols, 0.5 eq.) i 415 mg (2.2 mmols, 3 eq.) del clorhidrat de l'1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiïmida i es deixa la reacció en agitació a temperatura ambient i ben tapada de la llum durant 20 hores.

Transcorregut el temps, s'atura la reacció i es dissol la mescla en 15 ml d'AcOEt, es realitzen 5 rentats amb una solució aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora al buit. D'aquesta manera s'obtenen 250 mg d'un sòlid, que es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice Baker®, utilitzant com a eluents una mescla al 50% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / AcOEt. Un cop evaporat el dissolvent s'obtenen 170 mg d'un sòlid blanc que s'identifica com el dipèptid **16**, amb un rendiment del 71%.

## **Dades físiques i espectroscòpiques**

• **Punt de fusió** : 94-95°C (AcOEt)

•  $[\alpha]_D$ : -72 (c=0.8, en MeOH) (lit<sup>116</sup>  $[\alpha]_D$ =-67 (c=2.9, en MeOH))

• **IR (film)**: 3307 (NH), 2955 (CH), 1729 (C=O) 1679 (C=O), 1637

• **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 1.96 (m, 2H, H<sub>13a</sub>, H<sub>13b</sub>), 2.27 (m, 2H, H<sub>12a</sub>, H<sub>12b</sub>), 2.45 (m, 2H, H<sub>18a</sub>, H<sub>18b</sub>), 3.14 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 3.42 (m, 2H, H<sub>17a</sub>, H<sub>17b</sub>), 3.64 (s, 3H, OMe), 4.43 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 5.02 (s, 2H, CH<sub>2</sub> carbamat), 5.90 (s. ample, 1H, NH<sub>10</sub>), 6.10 (s. ample, 1H, NH<sub>16</sub>), 7.29 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

• **<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 18.4 (C<sub>13</sub>), 29.4 (C<sub>12</sub>), 33.9 (C<sub>17</sub>), 34.7 (C<sub>18</sub>), 46.2 (C<sub>14</sub>) 46.4 (C<sub>11</sub>), 51.7 (OMe), 66.5 (CH<sub>2</sub> Carbamat), 128.0 (C<sub>arom</sub>), 128.4 (C<sub>arom</sub>), 136.5 (C<sub>ipso</sub>), 155.6 (C=O<sub>carbamat</sub>), 172.7 (C=O<sub>enllaç peptídic</sub>), 172.8 (C=O<sub>èster</sub>)

### • **Anàlisi elemental**

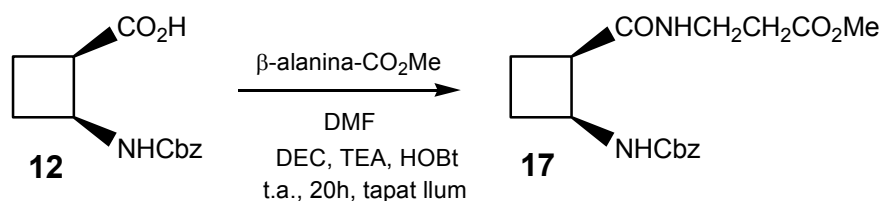
- Calculat per a **C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** : C: 61.07%    H: 6.63%    N: 8.38%

- Experimental : C: 60.95%    H: 6.82%    N: 8.59%

---

<sup>116</sup> M. Martín-Vilà, E. Muray, G.P. Aguado, A. Álvarez-Larena, V. Branchadell, C. Minguillón, E. Giralt, R.M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 3569.

## 6.2.16.- Síntesi del $\beta$ -dipèptid **17**



En un baló de reacció de 10 ml proveït d'agitació magnètica i corrent de nitrogen es dissolen 120 mg (0.5 mmols, 1 eq.) de l'àcid **12**, en 3 ml de DMF acabada de destil·lar. Tot seguit, i mantenint en tot moment el corrent de nitrogen, s'hi addicionen 0.3 ml (2.1 mmols, 3.5 eq.) de Et<sub>3</sub>N acabada de destil·lar i, a continuació, 100 mg (0.7 mmols, 0.5 eq.) del clorhidrat de l'èster metàl·lic de la  $\beta$ -alanina. S'hi addicionen posteriorment 32 mg (0.7 mmols, 0.5 eq.) de l'1-hidroxibenzotriazole i 277 mg (1.5 mmols, 3 eq.) del clorhidrat de l'1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiïmida i es deixa la reacció en agitació a temperatura ambient i ben tapada de la llum durant 20 hores.

Transcorregut el temps, s'atura la reacció i es dissol la mescla en 10 ml d'AcOEt, es realitzen 5 rentats amb una solució aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora al buit. D'aquesta manera s'obtenen 310 mg d'un oli, que es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice Baker®, utilitzant com a eluents una mescla al 50% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / AcOEt. Un cop evaporat el dissolvent s'obtenen 139 mg d'un sòlid blanc que s'identifica com el dipèptid **17**, amb un rendiment del 86%.

## **Dades físiques i espectroscòpiques**

• **Punt de fusió** : 91-93°C (AcOEt)

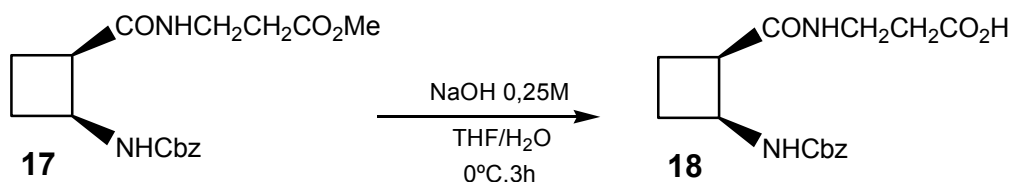
• **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: -67 (*c*=2.9, en MeOH)

• **IR (film)**: 3304 (NH), 2953 (CH), 1738 (C=O), 1687 (C=O), 1643 (C=O), 1553, 1438, 1288

• **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>)**: 1.94 (m, 2H, H<sub>13a</sub>, H<sub>13b</sub>), 2.25 (m, 2H, H<sub>12a</sub>, H<sub>12b</sub>), 2.46 (m, 2H, H<sub>18a</sub>, H<sub>18b</sub>), 3.24 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 3.41 (m, 2H, H<sub>17a</sub>, H<sub>17b</sub>), 3.60 (s, 3H, OMe), 4.39 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub> carbamat), 6.53 (s. ample, 1H, NH<sub>10</sub>), 7.09 (s. ample, 1H, NH<sub>16</sub>), 7.3 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

• **<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, acetona-d<sub>6</sub>)**: 18.7 (C<sub>13</sub>), 29.0 (C<sub>12</sub>), 34.8 (C<sub>17</sub>), 36.1 (C<sub>18</sub>), 47.2 (C<sub>14</sub>), 48.3 (C<sub>11</sub>), 52.2 (OMe), 67.4 (CH<sub>2</sub> carbamat), 128.9 (C<sub>arom</sub>), 129.4 (C<sub>arom</sub>), 138.2 (C<sub>ipso</sub>), 157.7 (C=O<sub>carbamat</sub>), 173.7 (C=O<sub>enllaç peptídic</sub>), 174.7 (C=O<sub>èster</sub>)

## 6.2.17.- Síntesi del $\beta$ -dipèptid **18**



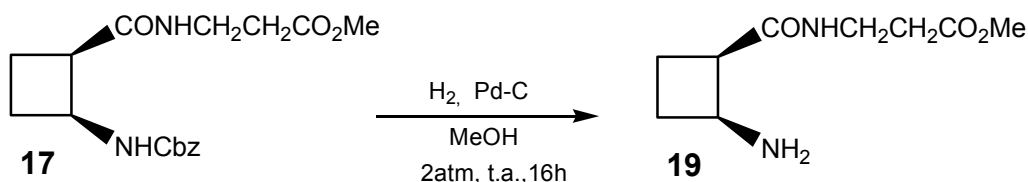
En un baló de reacció de 250 ml proveït d'agitació magnètica es dissolen 360 mg (1.1mmol, 1 eq.) del  $\beta$ -dipèptid **17** en 18 ml de THF i 180 ml d' $\text{H}_2\text{O}$ . A continuació s'hi addicionen 7.2 ml d'una solució de NaOH 0.25M i el sistema es deixa agitant a  $0^\circ\text{C}$  durant 3h.

Un cop transcorregut aquest temps es procedeix al tractament de la reacció; primerament es realitzen 4 rentats amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase aquosa s'acidifica fins a  $\text{pH}=2$  amb una solució d' $\text{HCl } 2\text{M}$ ; a continuació es realitzen 6 extraccions amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i s'asseca posteriorment amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre; el dissolvent s'evapora al rotavapor, s'obtenen així 345 mg del dipèptid **18** amb rendiment quantitatiu. El producte es cristal·litza en  $\text{AcOEt}/\text{pentà}$ .





## 6.2.18.- Síntesi del $\beta$ -dipèptid **19**



En un reactor d'hydrogenació proveït d'agitació magnètica es dissolen 360 mg (1.1 mmol, 1.0 eq.) del dipèptid **17** en 15 ml de MeOH i s'hi addionen 77 mg de Pd/C al 10%. El sistema es disposa a una pressió d'hydrogen de 2 atm durant tota la nit. Un cop aturada la reacció, el cru es filtra sobre celite® i es renta successives vegades amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . En evaporar el dissolvent s'obtenen 220 mg d'un oli que s'identifica per RMN  $^1\text{H}$  com el dipèptid **19**, amb rendiment quantitatiu.

Deguda la inestabilitat de les amines aquest producte no es purifica més i hom continua la seqüència sintètica amb el cru de reacció.

### Dades físiques i espectroscòpiques

•  $[\alpha]_D$ : -6 ( $c=1.5$ , en MeOH)

• IR (film): 3439 (N-H), 1736 (C=O), 1600 (C=O)

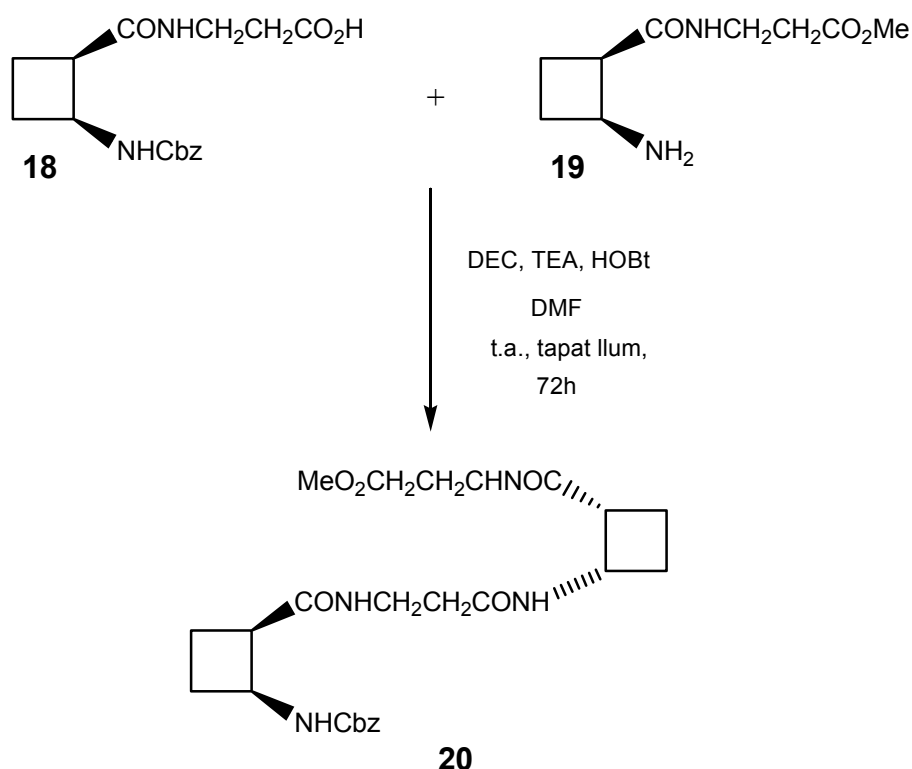
•  $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz, MeOH- $d_4$ )

1.57 (m, 2H,  $\text{H}_4, \text{H}_4'$ ), 1.96 (m, 2H,  $\text{H}_3, \text{H}_3'$ ), 2.52 (m, 2H,  $\text{H}_6, \text{H}_6'$ ), 3.32 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.41 (m, 2H,  $\text{H}_5, \text{H}_5'$ ), 3.66 (s, 3H, OMe).

•  $^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz, MeOH- $d_4$ )

17.7 ( $\text{C}_{13}$ ), 28.7 ( $\text{C}_{12}$ ), 34.1 ( $\text{C}_{17}$ ), 34.6 ( $\text{C}_{18}$ ), 46.3 ( $\text{C}_{14}$ ), 46.7 ( $\text{C}_{11}$ ), 67.1 ( $\text{CH}_2$  carbamat), 128.1 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 128.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 136.1 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 156.1 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{carbamate}}$ ), 172.9 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{enllaç peptídic}}$ ), 175.2 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{èster}}$ ).

## 6.2.19.- Síntesi del $\beta$ -tetrapèptid **20**



En un baló de reacció de 25 ml proveït d'agitació magnètica i corrent de nitrogen es dissolen 370 mg (1.2 mmols, 1 eq.) del dipèptid **18** i 230 mg (1.1 mmols, 1 eq.) del dipèptid **19**, en 14 ml de DMF acabada de destil·lar. A continuació s'hi addicionen 78 mg (1.0 mmols, 0.5 eq.) de l'1-hidroxibenzotriazole, tot deixant agitant-se la mescla fins que el sistema es dissol completament. En aquest moment, s'hi addicionen 664 mg (3.5 mmols, 3 eq.) del clorhidrat de l'1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiïmida i 0.5 ml de TEA (3.5 mmols, 3 eq.). Seguidament es deixa la reacció en agitació a temperatura ambient i ben tapada de la llum durant 72h.

Transcorregut aquest temps, s'atura la reacció i es procedeix al tractament de la mateixa dissolent la mescla en 50 ml d'AcOEt i realitzant 5 rentats amb una solució aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. D'aquesta manera, s'obtenen, amb un 60% de rendiment, 310 mg d'un sòlid blanc que es purifica per cristal·lització en AcOEt i s'identifica per RMN  $^1\text{H}$  com el tetrapèptid **20**.

## Dades físiques i espectroscòpiques

• **Punt de fusió** : 173-175 °C (AcOEt)

•  $[\alpha]_D$ : -60 (c=0.50, en CHCl<sub>3</sub>)

• **IR (film)**: 3308 (NH), 2918 (CH), 1734 (C=O), 1689 (C=O), 1642 (C=O)

• **<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

1.98 (m, 2H, H<sub>13a</sub>,H<sub>23a</sub>), 2.15 (m, 3H, H<sub>13b</sub>,H<sub>18a</sub>,H<sub>23b</sub>), 2.26 (m, 3H, H<sub>12a</sub>,H<sub>18b</sub>,H<sub>22a</sub>), 2.36 (m, 2H, H<sub>12b</sub>,H<sub>22b</sub>), 2.51 (m, 2H, H<sub>28a</sub>, H<sub>28b</sub>), 3.18 (m, 1H, H<sub>24a</sub>), 3.30 (m, 2H, H<sub>14a</sub>,H<sub>17a</sub>), 3.49 (m, 2H, H<sub>27a</sub>,H<sub>27b</sub>), 3.62 (m, 1H, H<sub>17b</sub>), 3.72 (s, 3H, OMe), 4.48 (q, J=8.5 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 4.63 (q, J=8.5Hz, 1H, H<sub>21</sub>), 5.03 (d, J=12 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> carbamat), 5.11 (d, J=12Hz, 1H, CH<sub>2</sub> carbamat) , 6.11 (d, J=9.0 Hz, 1H, NH<sub>10</sub>), 6.40 (t, J=6.0 Hz, 1H, NH<sub>26</sub>), 6.88 ( t, J=6.0 Hz, 1H, NH<sub>16</sub>), 7.18 (d, J=8.2 Hz, 1H, NH<sub>20</sub>), 7.32 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

• **<sup>13</sup>C-RMN ( 62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

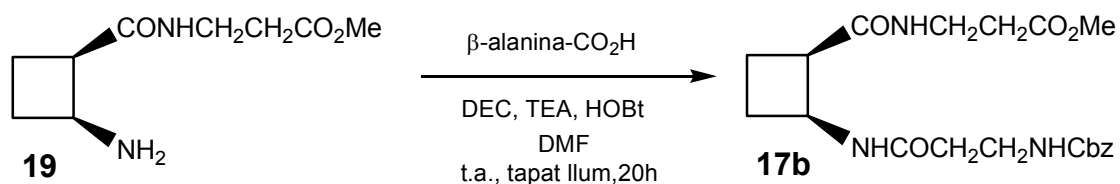
18.3 (C<sub>12</sub>), 19.0 (C<sub>23</sub>), 28.5 (C<sub>13</sub>), 28.6 (C<sub>22</sub>), 33.7 (C<sub>17</sub>), 34.8 (C<sub>18</sub>), 35.0 (C<sub>19</sub>), 35.7 (C<sub>20</sub>), 45.3 (C<sub>11</sub>), 45.5 (C<sub>21</sub>), 45.9 (C<sub>14</sub>), 46.7 (C<sub>24</sub>), 51.7 (OMe), 66.4 (CH<sub>2</sub> carbamat), 128.0 (C<sub>arom</sub>), 128.5 (C<sub>arom</sub>), 136.5 (C<sub>ipso</sub>), 155.8 (C=O carbamat), 171.2 (C=O enllaç peptídic), 172.7 (C=O enllaç peptídic), 172.9 (C=O enllaç peptídic), 173.1 (C=O èster).

• **Masses d'alta resolució (IE, 70eV)**

- Massa calculada per a C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> 502.2616

- Experimental 502.2428

## 6.2.20.- Síntesi del $\beta$ -tripèptid **17b**



En un baló de reacció de 25 ml proveït d'agitació magnètica i corrent de nitrogen es dissolen 140 mg (0.7 mmols, 1 eq.) del dipèptid **19** i 235 mg (1.1 mmols, 1.5 eq.) del carbamat de benzil de la  $\beta$ -alanina, en 14 ml de DMF acabada de destil·lar. A continuació s'hi addicionen 47 mg (0.35 mmols, 0.5 eq.) de l'1-hidroxibenzotriazole, tot deixant agitant-se la mescla fins que el sistema es dissol completament. En aquest moment, s'hi addicionen 567 mg (2.1 mmols, 3.0 eq.) del clorhidrat de l'1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiïmida i 0.5 ml de TEA (2.1 mmols, 3.0 eq.) es deixa la reacció en agitació a temperatura ambient i ben tapada de la llum durant 20h.

Transcorregut aquest temps, s'atura la reacció i es procedeix al tractament de la mateixa dissolent la mescla en 50 ml d'AcOEt i realitzant 5 rentats amb una solució aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obté un oli groguenc que es purifica per cristal·lització en AcOEt/pentà; d'aquesta manera s'obtenen, amb un 34% de rendiment, 97 mg d'un sòlid blanc que s'identifica per RMN <sup>1</sup>H com el tripèptid **17b**.

## Dades físiques i espectroscòpiques

• **Punt de fusió** : 127-130 °C (AcOEt)

•  $[\alpha]_D$ : -28 (c=1.0, en MeOH)

• **IR (film)**: 3431 (NH), 1730 (C=O), 1705 (C=O), 1656 (C=O)

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

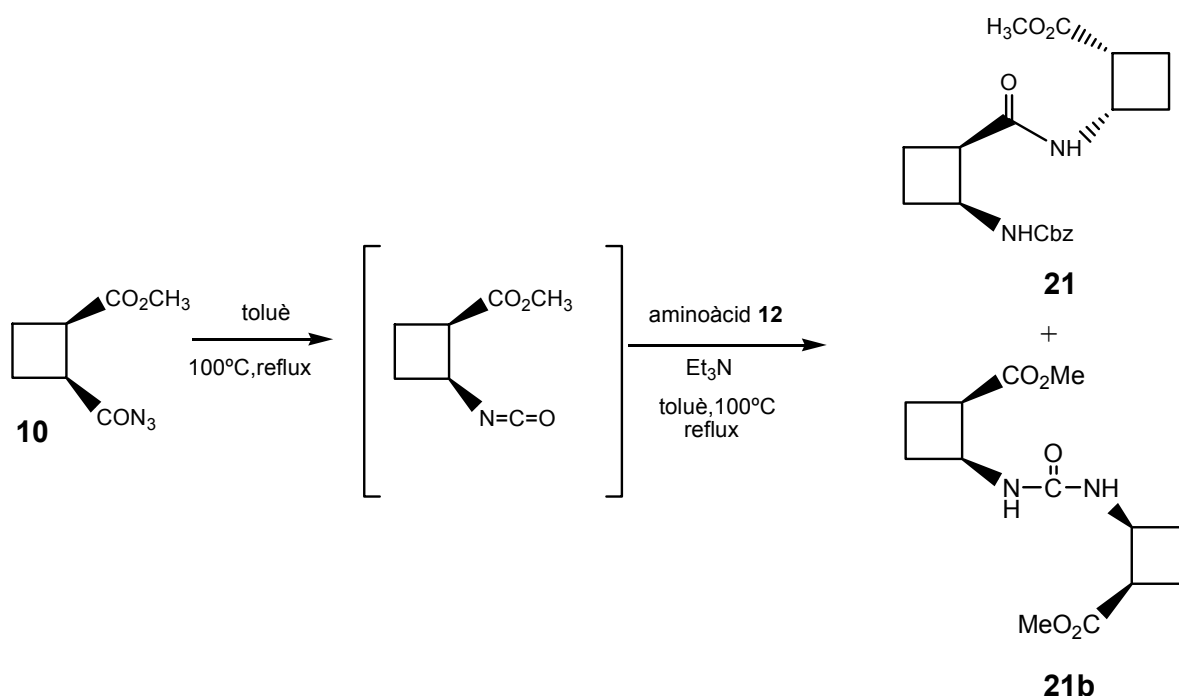
1.58 (m, 2H,  $\text{H}_4, \text{H}_4'$ ), 2.15 (m, 2H,  $\text{H}_3, \text{H}_3'$ ), 2.29 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.36 (m, 2H,  $\text{H}_7, \text{H}_7'$ ), 2.52 (m, 2H,  $\text{H}_6, \text{H}_6'$ ), 3.20 (m, 2H,  $\text{H}_5, \text{H}_5'$ ), 3.44 (m, 3H,  $\text{H}_1, \text{H}_8, \text{H}_8'$ ), 3.67 (s, 3H, OMe), 5.06 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  carbamat), 5.60 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{carbamat}}$ ), 5.97 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{peptídic}}$ ), 6.16 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{peptídic}}$ ), 7.32 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

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

22.4 ( $\text{C}_{16}$ ), 28.7 ( $\text{C}_{17}$ ), 33.8 ( $\text{C}_{22}$ ), 34.8 ( $\text{C}_{21}$ ), 35.6 ( $\text{C}_{11}$ ), 38.7 ( $\text{C}_{12}$ ), 44.6 ( $\text{C}_{18}$ ), 45.7 ( $\text{C}_{15}$ ), 51.8 (OMe), 66.5 ( $\text{CH}_2$  carbamat), 127.9 ( $\text{C}_{\text{aromàtic}}$ ), 128.0 ( $\text{C}_{\text{aromàtic}}$ ), 128.5 ( $\text{C}_{\text{aromàtic}}$ ), 136.6 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 156.5 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{carbamat}}$ ), 171.3 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{enllaç peptídic}}$ ), 172.8 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{enllaç peptídic}}$ ), 173.1 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{èster}}$ ).

• **EM, (EI, 70eV) m/z (%)**: 405 ( $\text{M}^+$ , 6), 298 (24), 195 (28), 91 (100)

## 6.2.21.- Síntesi del $\beta$ -dipèptid bisciclobutànic **21**



En un baló de dues boques de 10 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, un refrigerant de reflux i corrent de nitrogen es dissolen 110 mg (1.0 eq., 0.60 mmols) de l'azida **10** en 3.5 ml de Toluè anhidre i s'escalfa a  $100^\circ\text{C}$  durant 2 hores.

Transcorregut aquest temps, s'hi addicionen 236 mg de l'aminoàcid **12** (0.51 mmols, 1.5 eq.) dissolts en 3 ml de Toluè anhidre i 0.13 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.51 mmols, 1.5 eq.). El sistema es deixa reaccionar a  $100^\circ\text{C}$  durant 2 hores i es va controlant per espectroscòpia d'Infraroig.

Un cop el temps de reacció ha finalitzat, es deixa refredar el sistema i s'evapora el dissolvent al buit. El cru de reacció es purifica per cromatografia en columna amb suport de gel de sílice Baker® i utilitzant una barreja d'eluent d'hexà / AcOEt en relació 3:2. Un cop s'ha evaporat el dissolvent al rotavapor

s'obtenen, amb un rendiment del 41%, 90 mg d'un sòlid blanc que s'identifica com el dipèptid **21**. Aquest producte es cristal·litza en AcOEt/pentà.

També s'obtenen 70 mg d'un sòlid blanc amb un rendiment del 33%, que per espectrometria de masses es caracteritza com el subproducte de la reacció de tipus urea, **21b**.

### Dades físiques i espectroscòpiques per a 21

• **Punt de fusió** : 79-80 °C (AcOEt / pentà)

• **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: -167 (c=1.06, en MeOH)

• **IR (sòlid)**: 3304 (NH), 2948 (CH), 1714 (C=O), 1655 (C=O), 1553, 1526

• **<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

1.94 (m, 2H, H<sub>12a</sub>,H<sub>13a</sub>), 2.05 (m, 2H, H<sub>18a</sub>,H<sub>19b</sub>), 2.46 (m, 1H, H<sub>18b</sub>), 2.31 (m, 3H, H<sub>12b</sub>,H<sub>13b</sub>,H<sub>19b</sub>), 3.17 (m, 1H, H<sub>20</sub>), 3.39 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 3.60 (s, 3H, OMe), 4.48 (q, J=8.7 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 4.74 (q, J=8.5 Hz, 1H, H<sub>17</sub>), 5.03 (d, J=12 Hz, 1H, H<sub>carbamat</sub>), 5.11 (d, J=12 Hz, 1H, H<sub>carbamat</sub>), 5.90 (d, J=8.7 Hz, 1H, NH<sub>10</sub>), 6.54 (d, J=8.7 Hz, 1H, NH<sub>16</sub>), 7.35 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

• **<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

18.5 (C<sub>19</sub>), 19.1 (C<sub>13</sub>), 29.2 (C<sub>12</sub>), 29.5 (C<sub>18</sub>), 44.0 (C<sub>14</sub>), 44.4 (C<sub>20</sub>), 46.1 (C<sub>11</sub>), 46.4 (C<sub>17</sub>), 51.7 (OMe), 66.5 (CH<sub>2</sub> carbamat), 127.9 (C<sub>arom</sub>), 128.0 (C<sub>arom</sub>), 128.4 (C<sub>arom</sub>), 136.4 (C<sub>ipso</sub>), 155.6 (C=O<sub>carbamat</sub>), 172.2 (C=O<sub>peptídic</sub>), 174.6 (C=O<sub>èster</sub>).

• **Anàlisi elemental**

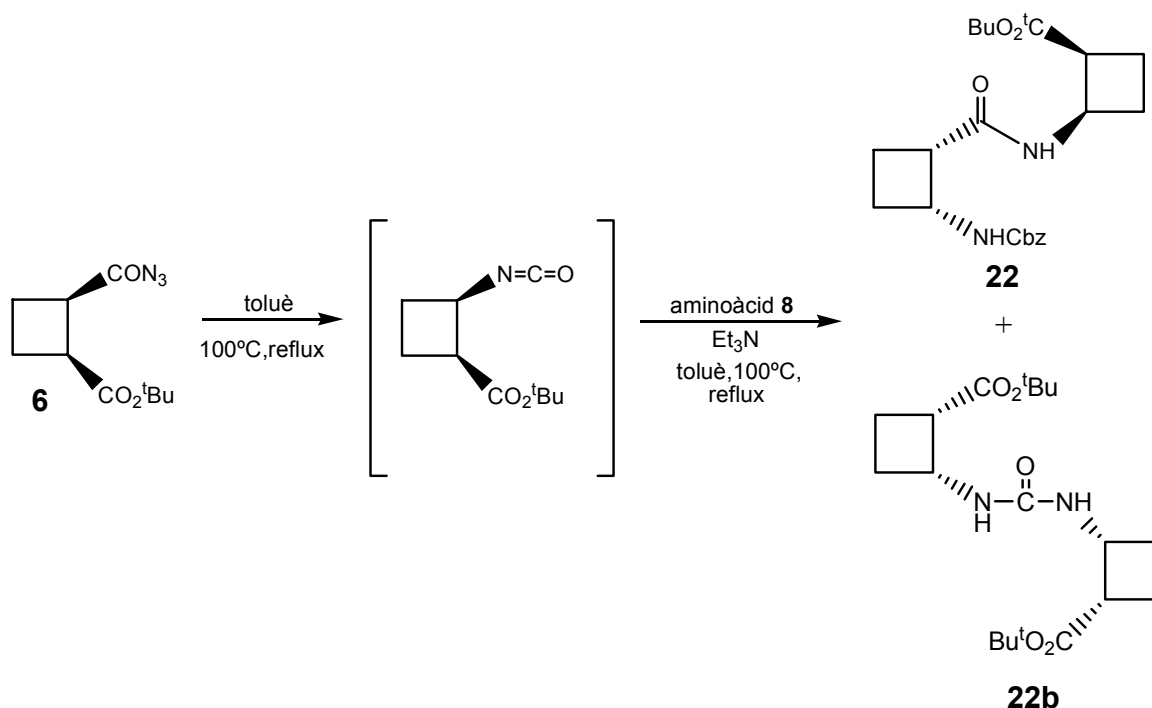
- Calculat per a **C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** : C: 63.30%    H: 6.72%    N: 7.77%

- Experimental : C: 63.41%    H: 6.89%    N: 7.49%

### Dada per a 21b

• **EM , (EI,70eV) m/z (%)**: 284.15 (83)

## 6.2.22.- Síntesi del $\beta$ -dipèptid bisciclobutànic **22**



En un baló de dues boques de 10 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica, un refrigerant de reflux i corrent de nitrogen es dissolen 100 mg (1.0 eq., 0.60 mmols) de l'azida **6** en 3 ml de Toluè anhidre i s'escalfa a 100°C durant 2 hores.

Transcorregut aquest temps, s'hi addicionen 166 mg de l'aminoàcid **8** (0.51 mmols, 1.5 eq.) dissolts en 4 ml de Toluè anhidre i 0.09 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.51 mmols, 1.5 eq.). El sistema es deixa reaccionar a 100°C durant 2 hores i es va controlant per espectroscòpia d'Infraroig.

Un cop el temps de reacció ha finalitzat, es deixa refredar el sistema i s'evapora el dissolvent al buit. El cru de reacció es purifica per cromatografia en columna amb suport de gel de sílice Baker® i utilitzant una barreja d'eluent d'hexà / AcOEt en relació 3:2. Un cop s'ha evaporat el dissolvent al rotavapor



s'obtenen, amb un rendiment del 41%, 70 mg d'un sòlid blanc que s'identifica com el dipèptid **22**. El producte es cristal·litza en AcOEt/pentà.

També s'obtenen 60 mg amb un rendiment del 35% d'un sòlid blanc, que es cristal·litza en AcOEt/pentà i s'identifica com la urea subproducte de la reacció, **22b**.

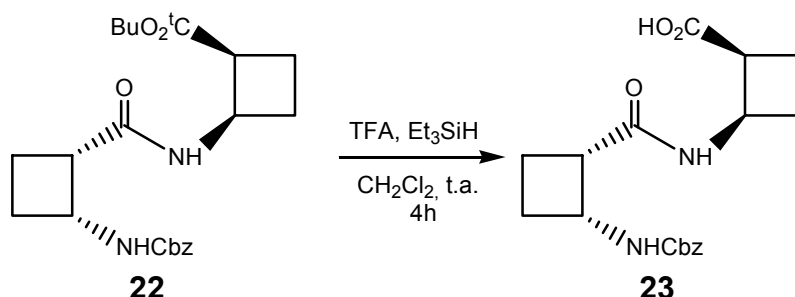
### Dades físiques i espectroscòpiques per a 22

- **Punt de fusió** : 99-100 °C (AcOEt / pentà)
- **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: +184 (c=1.055, en MeOH)
- **IR (sòlid)**: 3328 (NH), 2971-2935 (CH), 1716 (C=O), 1695 (C=O), 1651 (C=O), 1542
- **<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  
 1.46 (s, 9H, O<sup>t</sup>Bu), 1.98 (m, 4H, H<sub>12a</sub>, H<sub>13a</sub>, H<sub>18a</sub>, H<sub>19a</sub>), 2.16 (m, 4H, H<sub>12b</sub>, H<sub>13b</sub>, H<sub>18b</sub>, H<sub>19b</sub>), 3.16 (m, 1H, H<sub>20</sub>), 3.26 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 4.46 (q, J=8.5 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 4.70 (q, J=8.5 Hz, 1H, H<sub>17</sub>), 5.03 (d, J=12 Hz, 1H, H<sub>carbam</sub>), 5.11 (d, J=12 Hz, 1H, H<sub>carbam</sub>), 5.83 (d, J=8.7 Hz, 1H, NH<sub>10</sub>), 6.60 (d, J=8.9 Hz, 1H, NH<sub>16</sub>), 7.35 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)
- **<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  
 18.5 (C<sub>19</sub>), 19.2 (C<sub>13</sub>), 28.1 (3C, O<sup>t</sup>Bu), 29.5 (C<sub>12</sub>), 29.6 (C<sub>18</sub>), 43.9 (C<sub>14</sub>), 45.3 (C<sub>20</sub>), 46.3 (C<sub>11</sub>), 46.4 (C<sub>17</sub>), 66.6 (CH<sub>2</sub> carbamat), 127.9 (C<sub>arom</sub>), 128.0 (C<sub>arom</sub>), 128.4 (C<sub>arom</sub>), 136.5 (C<sub>ipso</sub>), 155.6 (C=O<sub>carbam</sub>), 171.9 (C=O<sub>peptidic</sub>), 173.7 (C=O èster).
- **Anàlisi elemental**
  - Calculat per a **C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** : C: 65.63%    H: 7.52%    N: 6.96%
  - Experimental : C: 65.75%    H: 7.43%    N: 6.97%

## **Dades físiques i espectroscòpiques per a 22b**

- **Punt de fusió** : 172-173 °C (AcOEt / pentà)
- **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: +172 (c=0.465, en MeOH)
- **IR (sòlid)**: 3301 (NH), 2973-2933 (CH), 1727 (C=O), 1713 (C=O), 1633 (C=O), 1559
- **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  
1.47 (s, 9H, O<sup>t</sup>Bu), 1.95 (m, 4H, H<sub>12a</sub>,H<sub>12b</sub>,H<sub>18a</sub>,H<sub>19a</sub>), 2.18 (m, 2H, H<sub>12b</sub>,H<sub>13b</sub>),  
2.18 (m, 2H, H<sub>18b</sub>,H<sub>19b</sub>), 3.29 (m, 2H, H<sub>14</sub>,H<sub>20</sub>), 4.57 (q, *J*=8.7 Hz, 2H, H<sub>11</sub>,H<sub>17</sub>),  
5.39 (d, *J*=9 Hz, 2H, NH<sub>urea</sub>)
- **<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  
18.7 (2C, C<sub>4</sub>,C<sub>4'</sub>), 28.1 (6C, OMe), 30.1 (2C, C<sub>3</sub>,C<sub>3'</sub>), 45.2 (2C, C<sub>2</sub>,C<sub>2'</sub>), 46.0 (2C, C<sub>1</sub>,C<sub>1'</sub>), 80.8 (2C, C<sub>ipso tBu</sub>), 155.5 (C=O<sub>urea</sub>), 174.1 (2C, C=O<sub>èster</sub>).
- **Anàlisi elemental**  
- Calculat per a **C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** : C: 61.91%    H: 8.76%    N: 7.60%  
- Experimental : C: 61.53%    H: 8.65%    N: 7.46%

### 6.2.23.- Síntesi del $\beta$ -dipèptid **23**



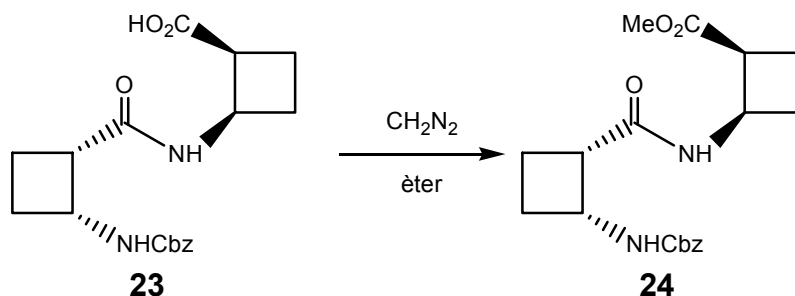
En un baló de reacció de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 100 mg (0.25 mmols, 1 eq.) del dipèptid **22** en 2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre. El sistema s'acidifica addicionant 0.12 ml (3.2 mmols, 13 eq.) d'àcid trifluoroacètic en presència de 0.09 ml (0.6 mmols, 2.5 eq.) de  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , i es deixa agitant a temperatura ambient durant 4 hores.

Un cop ha transcorregut aquest temps, s'evapora el dissolvent al buit i s'obté un oli transparent que es tritura amb èter. S'obtenen així 61 mg d'un sòlid blanc corresponent al producte **23**, amb un rendiment del 70% i que es purifica per cristal·lització en MeOH/pentà.

#### Dades físiques i espectroscòpiques

- **Punt de fusió** : 146-148 °C (MeOH / pentà)
- **$[\alpha]_D$** : +124 ( $c=0.655$ , en MeOH)
- **IR (sòlid)**: 3332 (NH), 3257 (NH), 2998-2956 (CH), 1706 (C=O) 1695 (C=O), 1676 (C=O), 1643 (C-O), 1536
- **$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  
 2.05 (m, 8H,  $\text{H}_{12a}, \text{H}_{12b}, \text{H}_{13a}, \text{H}_{13b}, \text{H}_{18a}, \text{H}_{18b}, \text{H}_{19a}, \text{H}_{19b}$ ), 3.33 (m, 2H,  $\text{H}_{14}, \text{H}_{20}$ ), 4.37 (q,  $J=8.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{11}$ ), 4.60 (q,  $J=8.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{17}$ ), 5.04 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  carbamat), 7.32 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )
- **$^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz,  $\text{MeOD}_4$ )** 19.0 ( $\text{C}_{19}$ ), 19.6 ( $\text{C}_{13}$ ), 28.7 ( $\text{C}_{12}$ ), 29.1 ( $\text{C}_{18}$ ), 46.2 ( $\text{C}_{14}$ ), 46.3 ( $\text{C}_{20}$ ), 47.0 ( $\text{C}_{11}$ ), 47.0 ( $\text{C}_{17}$ ), 67.5 ( $\text{CH}_2$  carbamat), 128.8 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.0 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 138.2 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 157.9 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{carbamat}}$ ), 174.4 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{peptídic}}$ ), 176.9 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{àcid carboxílic}}$ ).

## 6.2.24.- Síntesi del $\beta$ -dipèptid **24**

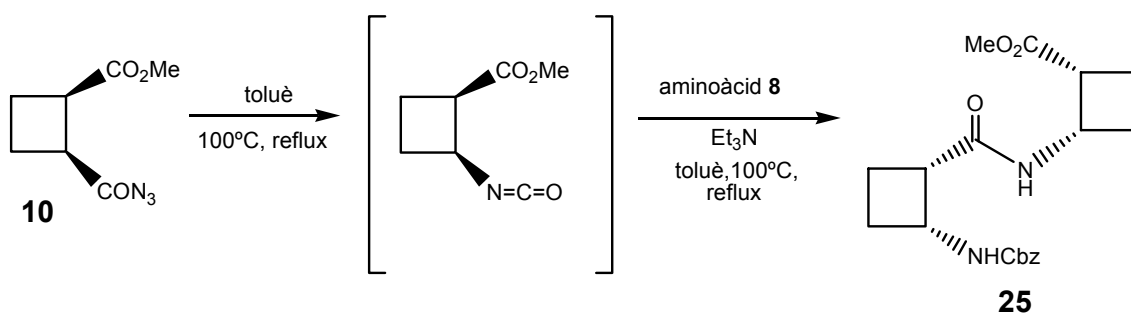


En un erlenmeyer de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 15 mg ( 0.043 mmols, 1 eq ) del dipèptid, **23** en 2 ml d'èter. Es destil·la, a 60°C, una solució etèria de diazometà preparada a partir de 2 g de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida. Tot seguit es deixa el sistema tapat i en agitació a temperatura ambient durant uns 20 min. Un cop ha transcorregut aquest temps s'evapora el dissolvent. S'obtenen així 15 mg del producte **24**, amb rendiment quantitatiu i que es purifica per cristal·lització en AcOEt/pentà.

### Dades físiques i espectroscòpiques

- **Punt de fusió** : 78-80 °C (AcOEt / pentà)
- **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: +167 (c=0.15, en MeOH)
- **IR (sòlid)**: 3328 (NH), 2971-2935 (CH), 1716, 1695, 1651, 1542
- **<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  
 1.96 (m, 2H, H<sub>12a</sub>,H<sub>13a</sub>), 2.08 (m, 2H, H<sub>18a</sub>,H<sub>19a</sub>), 2.43 (m, 1H, H<sub>18b</sub>), 2.35 (m, 3H, H<sub>12b</sub>,H<sub>13b</sub>,H<sub>19b</sub>), 3.15 (m, 1H, H<sub>20</sub>), 3.37 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 3.61 (s, 3H, OMe), 4.47 (q, *J*=8.7 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 4.75 (q, *J*=8.5 Hz, 1H, H<sub>17</sub>), 5.03 (d, *J*=12 Hz, 1H, H<sub>carbamat</sub>), 5.11 (d, *J*=12 Hz, 1H, H<sub>carbamat</sub>), 5.92 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, NH<sub>10</sub>), 6.53 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, NH<sub>16</sub>), 7.35 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)
- **<sup>13</sup>C-RMN ( 62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub> )**:  
 18.5 (C<sub>19</sub>), 19.1 (C<sub>13</sub>), 29.2 (C<sub>12</sub>), 29.5 (C<sub>18</sub>), 44.0 (C<sub>14</sub>), 44.4 (C<sub>20</sub>), 46.1 (C<sub>11</sub>), 46.4 (C<sub>17</sub>), 51.7 (OMe), 66.5 (CH<sub>2</sub> caramat), 127.9 (C<sub>arom</sub>), 128.0 (C<sub>arom</sub>), 128.4 (C<sub>arom</sub>), 136.4 (C<sub>ipso</sub>), 155.6 (C=O<sub>carbamat</sub>), 172.2 (C=O<sub>peptidic</sub>), 174.6 (C=O<sub>èster</sub>).
- **EM (IFE-IT), e/m (%)**: 360.2 (M<sup>+</sup>,100)

## 6.2.25.- Síntesi del $\beta$ -dipèptid bisciclobutànic **25**



En un baló de dues boques de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, un refrigerant de reflux i corrent de nitrogen es dissolen 236 mg (0.51 mmols, 1.5 eq., de l'aminoàcid **8** en 3 ml de Toluè anhidre i s'hi addicionen 0.13 ml de Et<sub>3</sub>N (0.51 mmols, 1.5 eq.). El sistema es deixa a temperatura ambient durant 15 minuts aproximadament, per tal de donar lloc a la formació del carboxilat.

Transcorregut aquest temps, s'hi addicionen 110 mg de l'azida **10** (0.60 mmols, 1.0 eq.) dissolts en 3.5 ml de Toluè anhidre. El sistema es deixa reaccionar a 100°C durant 5 hores i es va controlant per espectroscopia de Infraroig.

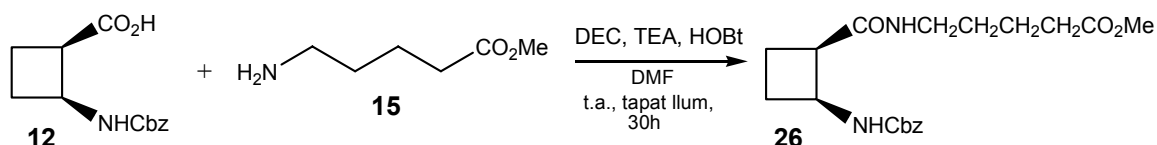
Un cop el temps de reacció ha finalitzat, es deixa refredar el sistema i s'evapora el dissolvent al buit. El cru de reacció es purifica per cromatografia en columna amb suport de gel de sílice Baker® i utilitzant una barreja d'eluent d'hexà /AcOEt en relació 3:2. Un cop s'ha evaporat el dissolvent al rotavapor s'obtenen, amb un rendiment del 51%, 110 mg d'un sòlid blanc que s'identifica com el dipèptid **25**. El producte es cristal·litza en AcOEt/pentà.

En aquest cas no s'obté el subproducte de la reacció de tipus urea i el rendiment ha augmentat. Aquestes condicions, doncs, restaran com les condicions generals de síntesi dels  $\beta$ -dipèptids bisciclobutànics.

## **Dades físiques i espectroscòpiques**

- **Punt de fusió** : 91-93 °C (AcOEt / pentà)
- **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: -85 (c=0.89, en MeOH)
- **IR ( sòlid )**: 3314 (NH), 2950 (CH), 1715 (C=O), 1682 (C=O), 1643 (C=O), 1545
- **<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  
1.99 (m, 4H, H<sub>12a</sub>,H<sub>13a</sub>,H<sub>18a</sub>,H<sub>19a</sub>), 2.32 (m, 4H, H<sub>12b</sub>,H<sub>13b</sub>,H<sub>18b</sub>,H<sub>19b</sub>), 3.15 (m, 1H, H<sub>20</sub>), 3.37 (m, 1, H<sub>14</sub>), 3.66 (s, 3H, OMe), 4.50 (q, J=8.7 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 4.75 (q, J=8.5 Hz, 1H, H<sub>17</sub>), 5.03 (d, J=12 Hz, 1H, H<sub>carbamate</sub>), 5.11 (d, J=12 Hz, 1H, H<sub>carbamate</sub>), 6.06 (d, J=9Hz, 1H, NH<sub>10</sub>), 6.55 (d, J=8.2 Hz, 1H, NH<sub>16</sub>), 7.36 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)
- **<sup>13</sup>C-RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  
19.0 (C<sub>19</sub>), 19.4 (C<sub>13</sub>), 29.4 (C<sub>12</sub>), 30.2 (C<sub>18</sub>), 44.1 (C<sub>14</sub>), 44.3 (C<sub>20</sub>), 46.2 (C<sub>11</sub>), 46.2 (C<sub>17</sub>), 51.8 (OMe), 66.5 (CH<sub>2</sub> carbamate), 128.0 (C<sub>arom</sub>), 128.4 (C<sub>arom</sub>), 136.5 (C<sub>ipso</sub>), 155.5 (C=O<sub>carbamate</sub>), 172.4 (C=O<sub>peptídic</sub>), 174.8 (C=O<sub>èster</sub>).
- **Anàlisi elemental**
  - Calculat per a **C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** : C: 63.30%    H: 6.72%    N: 7.77%
  - Experimental : C: 63.24%    H: 6.71%    N: 7.89%

## 6.2.25.- Síntesi del $\beta,\delta$ -dipèptid **26**



En un baló de reacció de 10 ml proveït, d'agitació magnètica i corrent de nitrogen, es dissolen 300 mg de l'àcid **12** (1.2 mmols, 1.1 eq.) i 140 mg de l'amina **15** (1.1 mmols, 1 eq.) en 4.1 ml de DMF acabada de destil·lar. A continuació, s'hi addicionen 82 mg de l'1-hidroxibenzotriazole (0.6 mmols, 0.5 eq.), tot deixant el sistema en agitació fins que es dissol completament. En aquest moment, s'hi addicionen 692 mg del clorhidrat de l'1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiïmida (3.6 mmols, 3 eq.) i 0.5 ml de TEA (3.6 mmols, 3 eq.), seguidament es deixa la reacció en agitació a temperatura ambient i ben tapada de la llum durant 30 h.

Transcorregut aquest temps, s'atura la reacció i es procedeix al tractament de la mateixa dissolent la mescla en 18 ml d'AcOEt i realitzant ràpidament 3 rentats amb una solució aquosa al 33% de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. D'aquesta manera s'obté un oli que es purifica per cromatografia sobre gel de sílice Baker i amb AcOEt com a eluent. S'obtenen així, 269 mg d'un oli-espès que, per RMN <sup>1</sup>H, s'identifica com el dipèptid **26** amb un rendiment del 72%.

## Dades físiques i espectroscòpiques

•  $[\alpha]_D$ : -63 ( $c=1.59$ , en MeOH)

• IR (film): 3319 (NH), 2948 (CH), 1733 (C=O), 1689 (C=O), 1640 (C=O)

•  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, MeOD- $d_4$ )

1.47 (m, 2H, H<sub>13a</sub>, H<sub>13b</sub>), 1.59 (m, 2H, H<sub>12a</sub>, H<sub>12b</sub>), 1.98 (m, 1H, H<sub>18a</sub>), 2.08 (m, 1H, H<sub>18b</sub>), 2.29 (m, 2H, H<sub>20a</sub>, H<sub>20b</sub>), 2.29 (m, 2H, H<sub>19a</sub>, H<sub>19b</sub>), 3.09 (m, 2H, H<sub>17a</sub>, H<sub>17b</sub>), 3.28 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 3.65 (s, OCH<sub>3</sub>), 4.42 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 5.06 (m, 2H, CH<sub>2</sub> carbamat), 7.36 (m, 5H, H<sub>arom</sub>).

•  $^{13}\text{C-RMN}$  (62.5 MHz, MeOD- $d_4$ )

19.8 (C<sub>13</sub>), 23.2 (C<sub>12</sub>), 29.1 (C<sub>17</sub>), 29.9 (C<sub>18</sub>), 34.3 (C<sub>19</sub>), 39.8 (C<sub>20</sub>), 47.4 (C<sub>14</sub>), 48.4 (C<sub>11</sub>), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 67.4 (CH<sub>2</sub> carbamat), 128.5 (C<sub>arom</sub>), 129.0 (C<sub>arom</sub>), 129.5 (C<sub>arom</sub>), 138.2 (C<sub>ipso</sub>), 157.8 (C=O<sub>carbamat</sub>), 174.7 (C=O<sub>peptídic</sub>), 175.0 (C=O<sub>èster</sub>)

• Masses d'alta resolució (IE, 70eV)

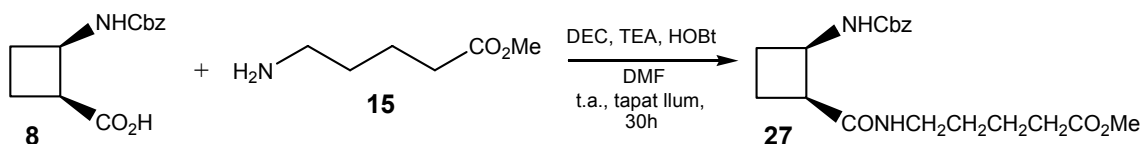
- Massa calculada per a C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 360.1842

- Experimental 360.1842

• Dicroïsmes circulars :  $\lambda_{\text{min}} = -222$  nm,  $c=9 \cdot 10^{-4}$  en MeOH



### 6.2.26.- Síntesi del $\beta,\delta$ -dipèptid **27**



En un baló de reacció de 10 ml proveït, d'agitació magnètica i corrent de nitrogen, es dissolen 210 mg de l'àcid **8** (0.9 mmols, 1.0 eq.) i 120 mg de l'amina **15** (0.9 mmols, 1.0 eq.) en 3.5 ml de DMF acabada de destil·lar. A continuació, s'hi addicionen 56 mg de l'1-hidroxibenzotriazole (0.4 mmols, 0.5 eq.), tot deixant el sistema en agitació fins que es dissol completament. En aquest moment, s'hi addicionen 476 mg del clorhidrat de l'1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiïmida (2.7 mmols, 3.0 eq.) i 0.4 ml de TEA (2.7 mmols, 3.0 eq.), tot seguit es deixa la reacció en agitació a temperatura ambient i ben tapada de la llum durant 30 h.

Transcorregut aquest temps, s'atura la reacció i es procedeix al tractament de la mateixa dissolent la mescla en 15 ml d'AcOEt i realitzant ràpidament 3 rentats amb una solució aquosa al 33% de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i s'evapora el dissolvent al rotavapor. D'aquesta manera s'obté un oli que es purifica per cromatografia sobre gel de sílice Baker i amb AcOEt com a eluent. S'obtenen així, 241 mg d'un oli-espès que, per RMN <sup>1</sup>H, s'identifica com el dipèptid **27** amb un rendiment del 79%.

## Dades físiques i espectroscòpiques

• $[\alpha]_D$ : +62 (c=0.44, en MeOH)

•**IR (film)**: 3313 (NH), 2948 (CH), 1720 (C=O), 1649 (CO), 1530.

• **$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>)**

1.47 (m, 2H, H<sub>13a</sub>, H<sub>13b</sub>), 1.59 (m, 2H, H<sub>12a</sub>, H<sub>12b</sub>), 1.98 (m, 1H, H<sub>18a</sub>), 2.08 (m, 1H, H<sub>18b</sub>), 2.29 (m, 2H, H<sub>20a</sub>, H<sub>20b</sub>), 2.29 (m, 2H, H<sub>19a</sub>, H<sub>19b</sub>), 3.09 (m, 2H, H<sub>17a</sub>, H<sub>17b</sub>), 3.28 (m, 1H, H<sub>14</sub>), 3.65 (s, OCH<sub>3</sub>), 4.42 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 5.06 (m, 2H, CH<sub>2</sub> carbamat), 7.36 (m, 5H, H<sub>arom</sub>).

• **$^{13}\text{C}$ -RMN (62.5 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>)**

19.8 (C<sub>13</sub>), 23.2 (C<sub>12</sub>), 29.1 (C<sub>17</sub>), 29.9 (C<sub>18</sub>), 34.3 (C<sub>19</sub>), 39.8 (C<sub>20</sub>), 47.4 (C<sub>14</sub>), 48.4 (C<sub>17</sub>), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 67.4 (CH<sub>2</sub> carbamat), 128.5 (C<sub>arom</sub>), 129.0 (C<sub>arom</sub>), 129.5 (C<sub>arom</sub>), 138.2 (C<sub>ipso</sub>), 157.8 (C=O<sub>carbamat</sub>), 174.7 (C=O<sub>peptidic</sub>), 175.0 (C=O<sub>èster</sub>)

•**Dicroïsmo circular** :  $\lambda_{\text{max}}$  = +222 nm, c=1.07·10<sup>-3</sup>M en MeOH

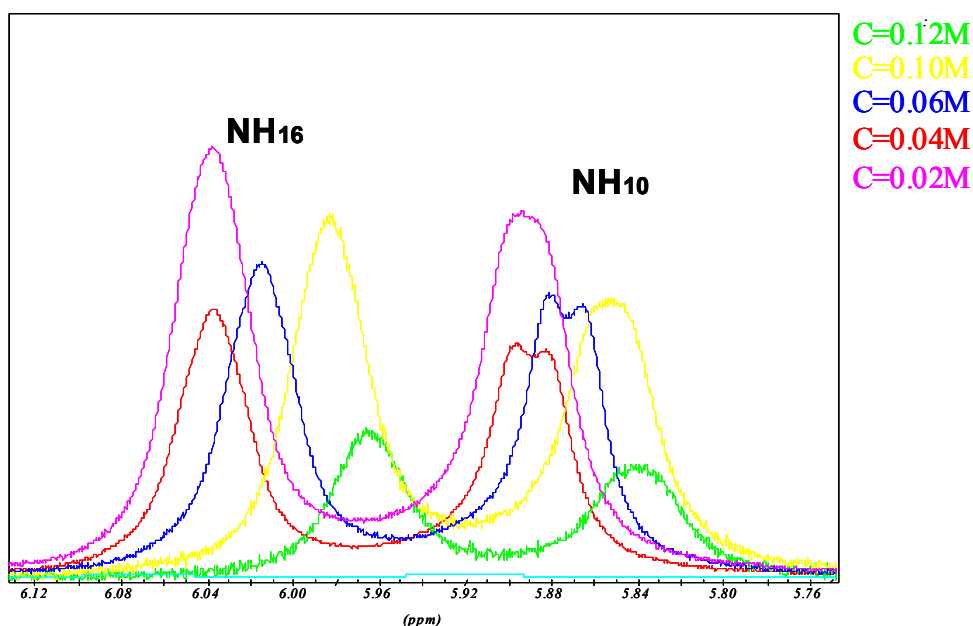
## **7.- ANNEX**

## **7.1- Estudis estructurals preliminars en solució del $\beta$ -dipèptid 17**

### ✓ Determinació de l'efecte de la dilució

Per tal de determinar l'efecte de la dilució el què hom fa és enregistrar l'espectre de RMN  $^1\text{H}$  a diferents concentracions del  $\beta$ -dipèptid **17** en un dissolvent apolar com ara el  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , concretament en un rang que va des de 0.12 M fins a 0.02M. D'aquesta manera, comparant els desplaçaments químics dels protons amídics del pèptid, hom pot avaluar quant i de quina manera estan involucrats aquests NHs en la formació d'un enllaç d'hidrogen intermolecular.

A continuació hom presenta la superposició de la zona de l'espectre de RMN  $^1\text{H}$  on apareixen els protons amídics. (**Figura 89**)

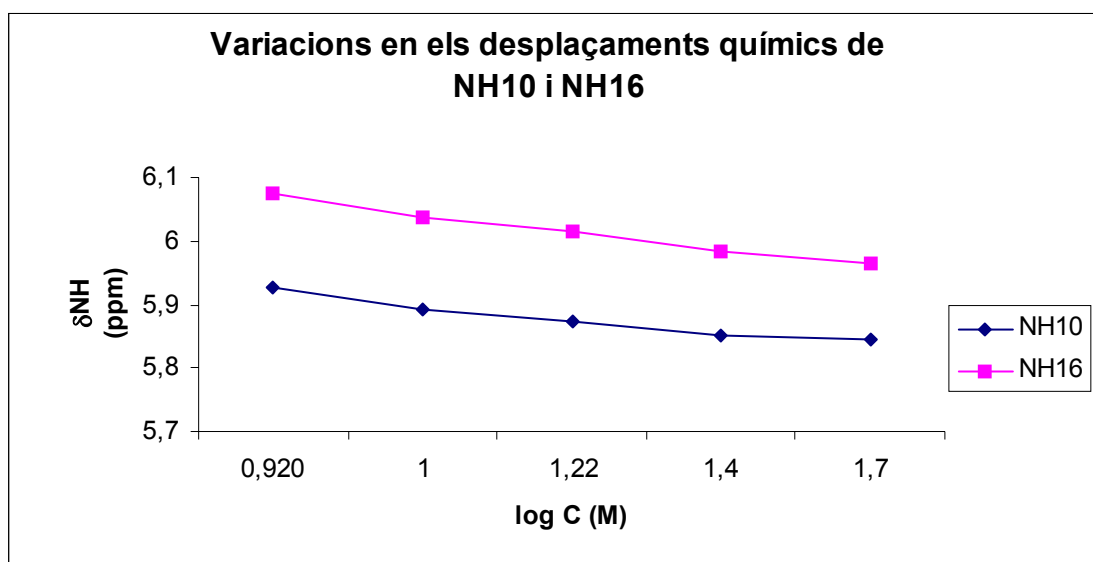


**Figura 89.** Superposició de la zona ampliada de l'espectre de RMN  $^1\text{H}$  on apareixen els protons amídics. El senyal de la esquerra que hauria d'aparèixer com un triplet correspon al NH<sub>16</sub>, mentre que el senyal de la dreta que hauria d'aparèixer com un doblet correspon al NH<sub>10</sub>.

Els resultats es presenten en la **Taula 11** així com en la representació gràfica de la **Figura 90**.

**Taula 11.** Valors dels desplaçaments químics dels protons amídics en l'espectre de RMN  $^1\text{H}$  del  $\beta$ -dipèptid **17** en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ .

C (M)	NH <sub>10</sub>	NH <sub>16</sub>
0,12	5,928	6,074
0,1	5,893	6,037
0,06	5,873	6,014
0,04	5,851	5,982
0,02	5,845	5,966



**Figura 90.** Representació gràfica del desplaçament químic de RMN  $^1\text{H}$  dels protons amídics en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , a temperatura ambient, en funció del logaritme de la concentració, en valor absolut, del  $\beta$ -dipèptid **17**.

Observant els resultats, tant la **Taula 11** com la **Figura 90** mostren que el desplaçaments químics dels protons amídics del  $\beta$ -dipètid **17**, NH<sub>10</sub> i NH<sub>16</sub>, es troba molt poc afectat per la dilució; de manera que la variació és d'aproximadament 0.1 ppm i sempre mantenint el valor del  $\delta_{\text{NH}}$  al voltant de 6 ppm. Això podria indicar que els protons en qüestió no es troben involucrats en la formació d'enllaços d'hidrogen intermoleculars.

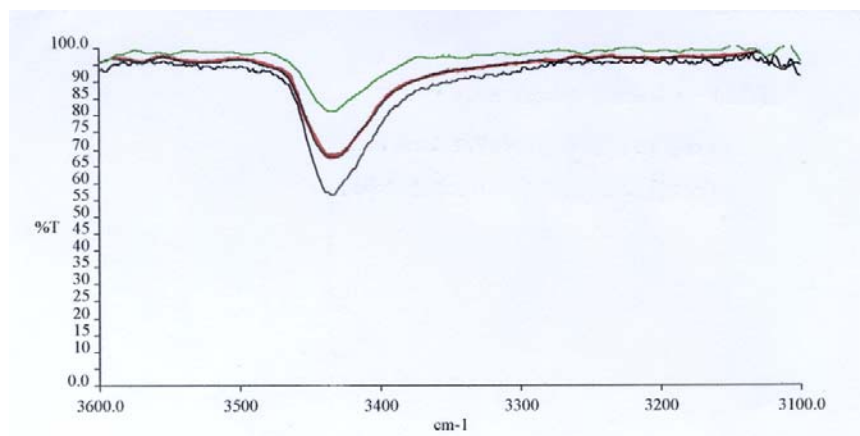
També s'han realitzat experiments a concentracions més diluïdes, que tot i no ésser concloents per la dificultat que implica treballar en aquestes condicions, suggereixen la no presència d'enllaços d'hidrogen intramoleculars.

Una altra manera de determinar l'efecte de la dilució consisteix en l'estudi en la regió de tensió NH de l'espectre d'infraroig, la qual també ens dona molta informació sobre la formació d'enllaços d'hidrogen en solució, tal i com ja s'ha mencionat en la introducció, tant per la posició com per la forma de la banda.

En el nostre cas, hom ha enregistrat l'espectre d'IR a diferents concentracions del  $\beta$ -dipèptid **17** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El resultat obtingut en aquests experiments queden recollits a la **Taula 12** i a la **Figura 91**.

**Taula 12.** Valors de tensió NH en IR-FT per a mostres de diferents concentracions en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

C (M)	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )
0,06	3434
0,02	3435
0,002	3438



**Figura 91.** Superposició dels espectres d'IR-FT del  $\beta$ -dipèptid **17** a diferents concentracions en diclorometà, a temperatura ambient. Es mostra ampliada la zona de  $3100\text{ cm}^{-1}$  a  $3500\text{ cm}^{-1}$ , que es correspon amb la zona on apareix la tensió NH. [ **C=0.06 M**; **C=0.02 M**; **C=0.002 M** ]

Els valors de tensió NH en funció de la concentració varien molt poc, estan situats en la zona de  $3400\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ , i a més presenten una forma de banda ampla.

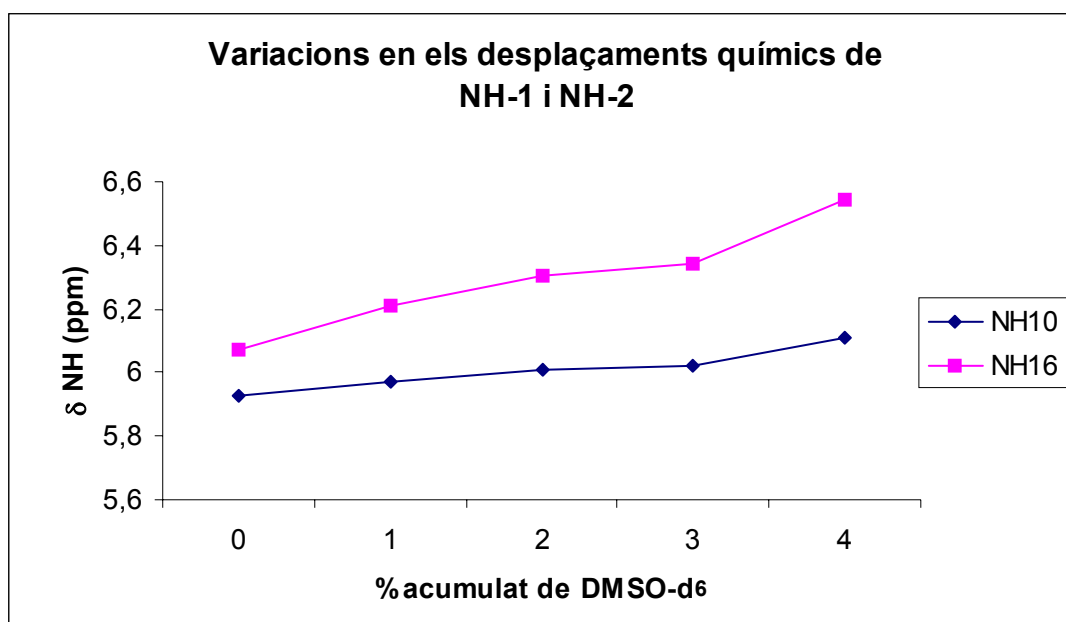
#### ✓ Experiments d'addició de DMSO- $d_6$

Una altra manera d'avaluar la presència d'enllaços d'hidrogen consisteix en anar afegint petits percentatges de DMSO- $d_6$  a una mostra de concentració donada en un dissolvent apolar. En el nostre cas, aquest experiment consisteix en afegir petits percentatges, que van des del 0% fins el 4% a una mostra de  $C=0.12\text{ M}$  del  $\beta$ -dipèptid **17** en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ . (**Taula 13** i **Figura 92**)



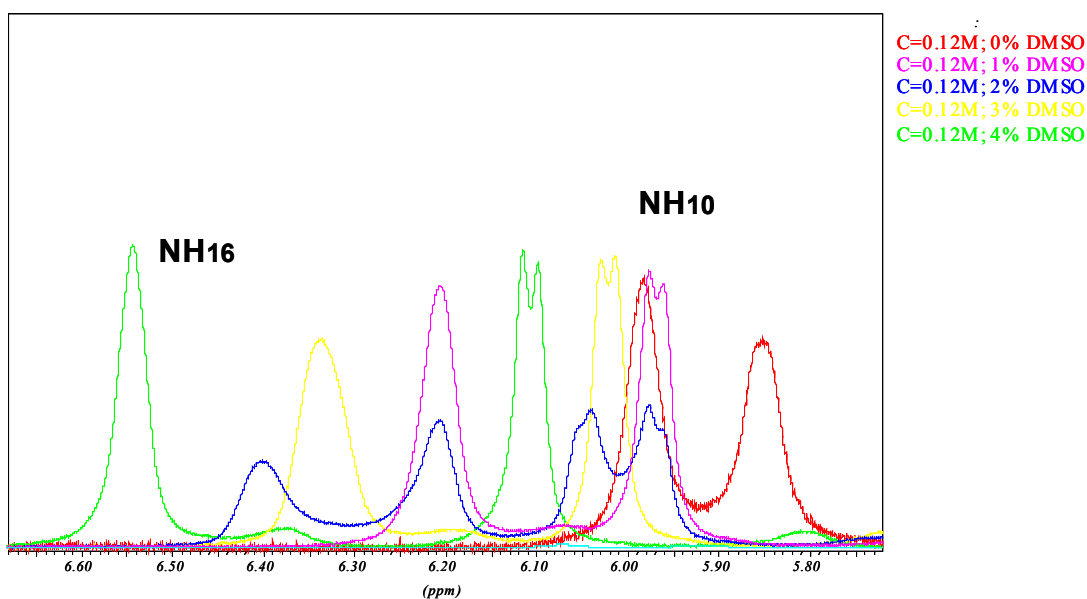
**Taula 13.** Dades dels desplaçaments químics de RMN  $^1\text{H}$  en afegir petits percentatges, 0-4% de DMSO- $d_6$  a una mostra de C=0.12 M del  $\beta$ -dipèptid **17** en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ .

% DMSO- $d_6$ acumulat	$\delta$ NH-1	$\delta$ NH-2
0	6,074	5,928
1	6,207	5,969
2	6,401/6,209	6,041/5,977
3	6,339	6,022
4	6,543	6,109



**Figura 92.** Representació gràfica dels desplaçaments químics dels protons amídics del  $\beta$ -dipèptid **17**, en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambient, en funció del percentatge de DMSO- $d_6$  acumulat en la mostra.

La superposició de la regió de l'espectre de RMN  $^1\text{H}$  on apareixen els protons amídics del pèptid es mostra a la **Figura 93**.



**Figura 93.** Superposició de la regió ampliada de l'espectre de RMN  $^1\text{H}$  on apareixen els senyals corresponents als protons amídics de la molècula,  $\text{NH}_{10}$  i  $\text{NH}_{16}$ .

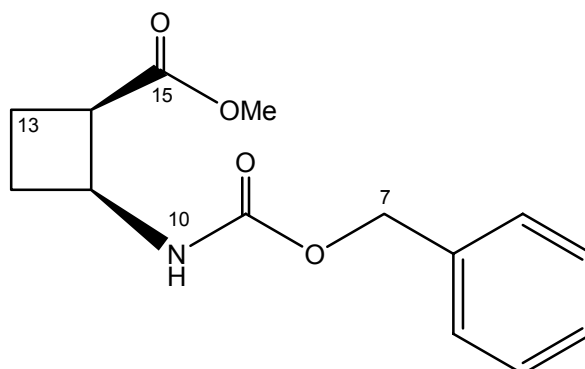
Analitzant la **Figura 93** hom veu clarament que, en el nostre cas, el fet d'anar afegint petits percentatges de DMSO- $\text{d}_6$  a la mostra produeix un efecte negligible en el desplaçament dels protons amídics de la molècula; només hi ha una variació inferior a les 0.3 ppm i els desplaçaments químics d'ambdós protons romanen al voltant de les 6 ppm. Aquest resultat estaria en desacord amb el resultat dels experiments de dilució; tenint en compte el desplaçament cap a  $\delta$  superiors que provoca el DMSO- $\text{d}_6$  i considerant la seva elevada capacitat quelatant, el fet que no causi cap efecte molt probablement indica que els protons amídics estan involucrats en la formació d'un enllaç d'hidrogen.

Sembla també oportú mencionar l'aparició en una ocasió d'un fenomen curiós en l'espectre d'aquests experiments (**Figura 93**). Amb un percentatge del 2% de DMSO- $\text{d}_6$  acumulat a la mostra es produeix un desdoblament dels senyals dels protons amídics.

Aquest fet, difícilment reproduïble, només es va observar per a aquest percentatge acumulat, puix quan s'afegeix novament DMSO-  $d_6$  a la mostra, aquests tornen a la forma habitual de singlets amples. Aquest fet es podria explicar per l'equilibri rotacional dels enllaços amida i, tenint en compte els resultats detallats en la present Tesi Doctoral, molt especialment en relació amb el grup carbamat de benzil.



## **7.2- Determinació dels coeficients de temperatura**



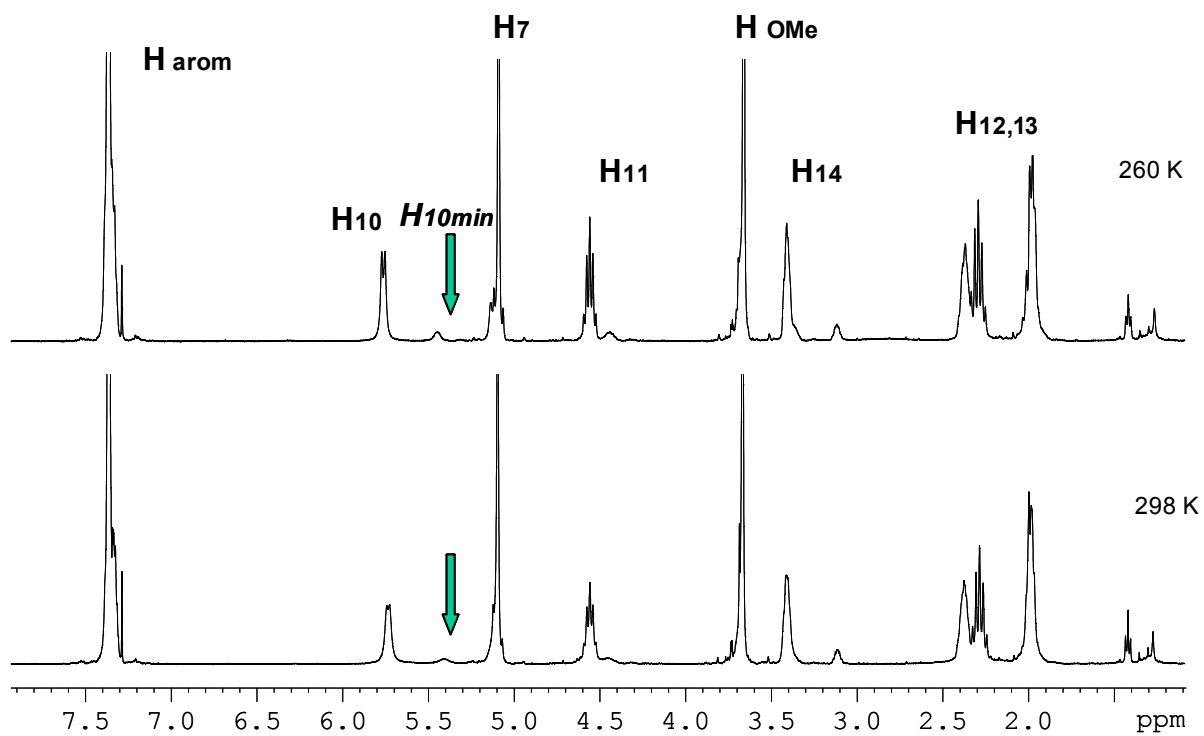
$\beta$ -aminoàcid **11**

**Taula 14.** Desplaçaments químics del protó amídic  $\text{NH}_{10}$  del  $\beta$ -aminoàcid **11** (ppm) en funció de la temperatura (K).

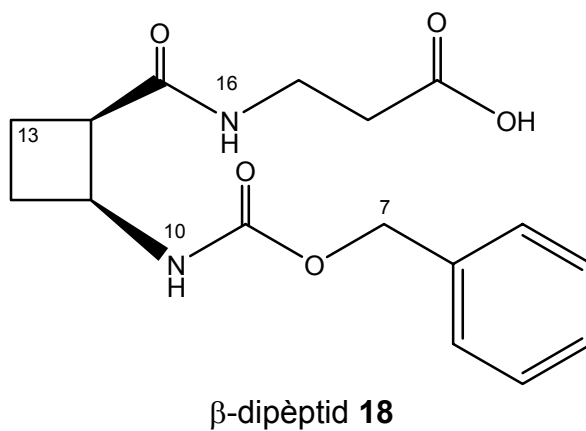
T	$\delta \text{NH}_{10}$
298	5.7372
260	5.7656

En aquest cas no és necessari realitzar la representació gràfica, de manera que el coeficient de temperatura resulta de,

$$\Delta\delta/\Delta T = (5.7372 - 5.7656)/(298 - 260) = -0.76 \text{ ppb/K}$$



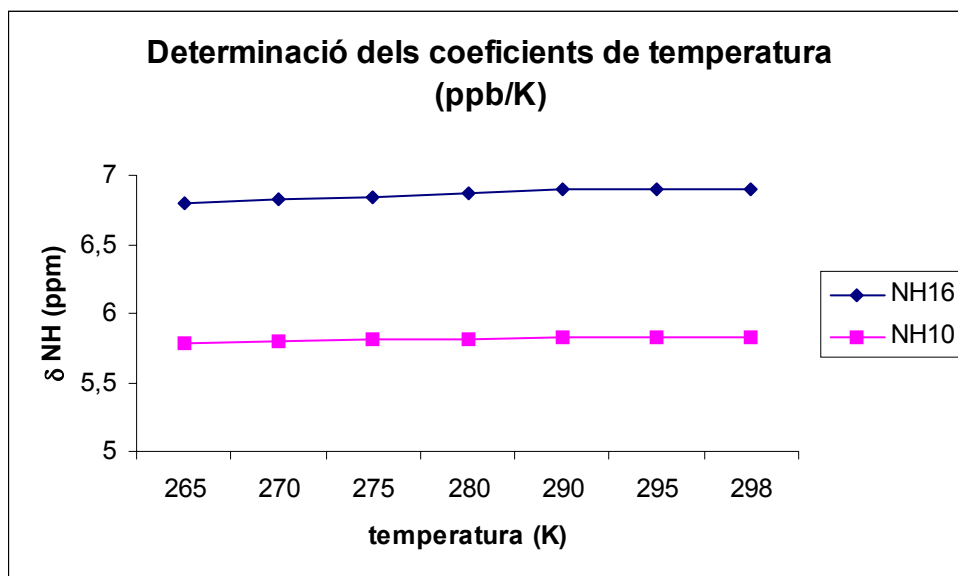
**Figura 94.** Superposició de l'espectre de RMN <sup>1</sup>H del β-aminoàcid **11** a 260 K i 298 K.



**Taula 15.** Desplaçaments químics dels protons amídics  $\text{NH}_{10}$  i  $\text{NH}_{16}$  del  $\beta$ -dipèptid **18** (ppm) en funció de la temperatura (K).

T	$\delta \text{NH}_{16}$	$\delta \text{NH}_{10}$
265	6.7963	5.7885
270	6.8247	5.7985
275	6.8474	5.8071
280	6.8694	5.8163
290	6.8978	5.8278
295	6.9034	5.8296
298	6.8992	5.8293

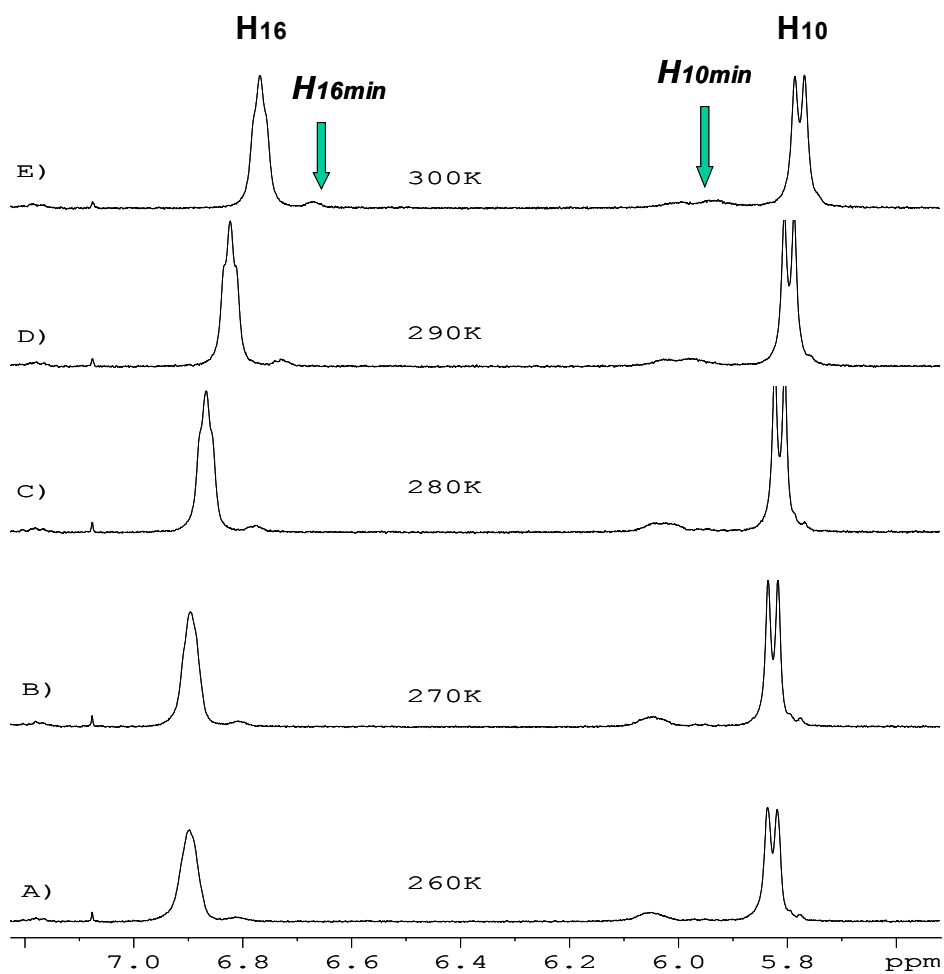




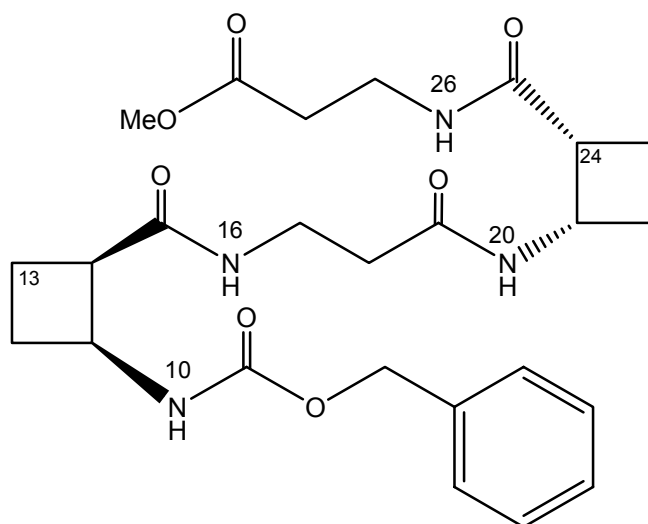
**Figura 95.** Variacions en els desplaçaments químics dels protons amídics  $\text{NH}_{10}$  i  $\text{NH}_{16}$  del  $\beta$ -dipèptid **18** (ppm) en funció de la temperatura (K).

**Taula 16.** Valors dels coeficients de temperatura ( $\Delta\delta/\Delta T$  en ppb/K) per als protons amídics  $\text{NH}_{10}$ ,  $\text{NH}_{16}$  del  $\beta$ -dipèptid **18**. També es dona l'equació de la recta descrita i el seu valor del coeficient de regressió.

	$\Delta\delta/\Delta T$	Equació de la recta	r
$\text{NH}_{10}$	-1.3	$y = 5.5 - 1.3 \cdot 10^{-3} X$	-0.97
$\text{NH}_{16}$	-3.3	$y = 6.0 - 3.3 \cdot 10^{-3} X$	-0.97

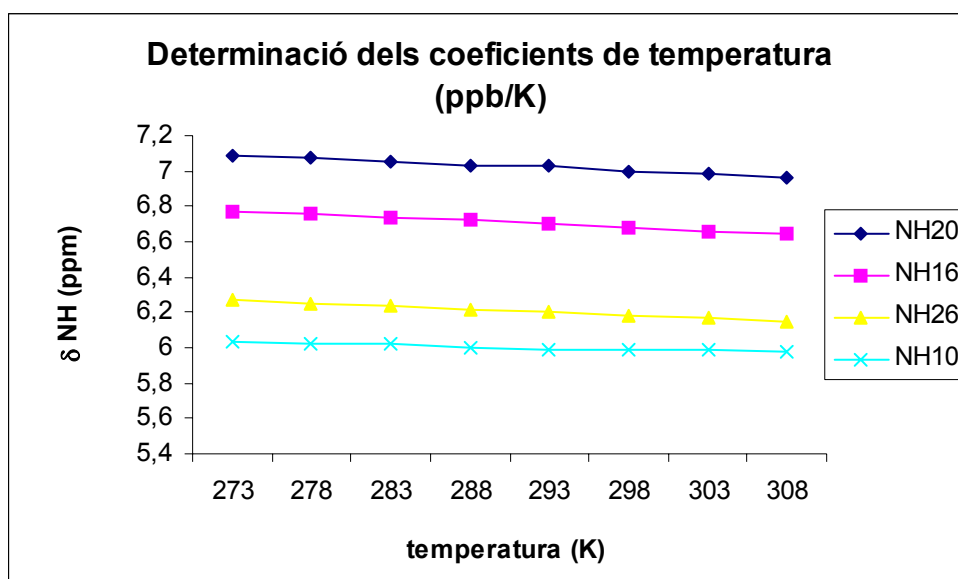


**Figura 96.** Superposició de la regió dels protons amídics en l'espectre de RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del  $\beta$ -dipèptid **18** a diferents temperatures.

 $\beta$ -tetrapèptid **20**

**Taula 17.** Desplaçaments químics dels protons amídics  $\text{NH}_{10}$ ,  $\text{NH}_{16}$ ,  $\text{NH}_{20}$ ,  $\text{NH}_{26}$  del  $\beta$ -tetrapèptid **20** (ppm) en funció de la temperatura (K).

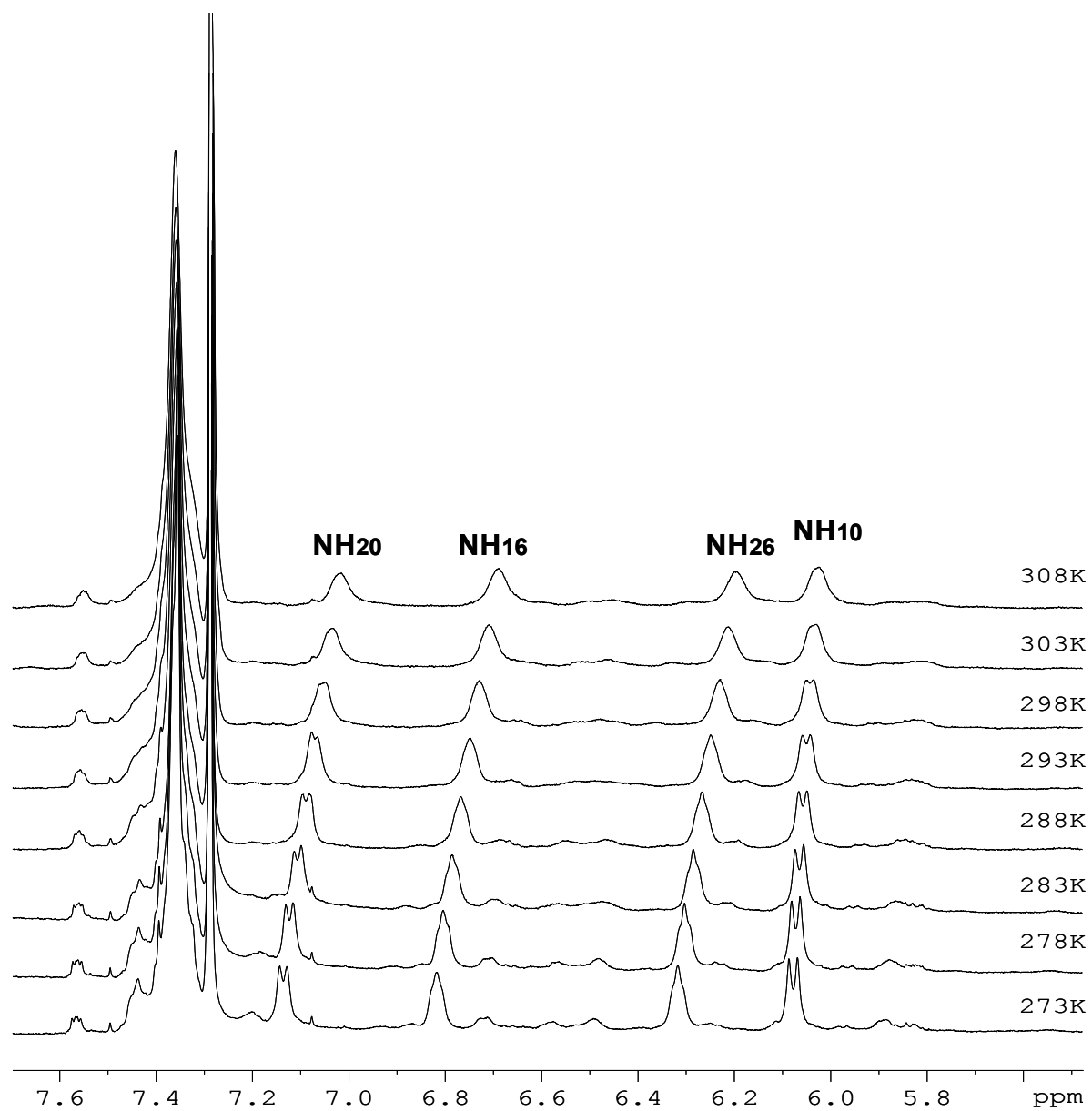
T	$\delta \text{NH}_{10}$	$\delta \text{NH}_{16}$	$\delta \text{NH}_{20}$	$\delta \text{NH}_{26}$
273	6.0293	6.7684	7.0875	6.2684
278	6.0242	6.7554	7.0749	6.2547
283	6.0174	6.7383	7.0511	6.2376
288	6	6.7204	7.0332	6.219
293	5.9941	6.6991	7.0287	6.2009
298	5.9885	6.6802	7.0017	6.1813
303	5.9836	6.6606	6.9853	6.1645
308	5.9762	6.6403	6.9674	6.1484



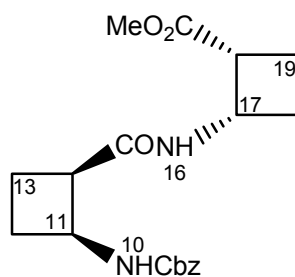
**Figura 97.** Variacions en els desplaçaments químics dels protons amídics  $\text{NH}_{10}$ ,  $\text{NH}_{16}$ ,  $\text{NH}_{20}$  i  $\text{NH}_{26}$  (ppm) del  $\beta$ -tetrapèptid **20** en funció de la temperatura (K).

**Taula 18.** Valors dels coeficients de temperatura ( $\Delta\delta/\Delta T$  en ppb/K) per als protons amídics  $\text{NH}_{10}$ ,  $\text{NH}_{16}$ ,  $\text{NH}_{20}$  i  $\text{NH}_{26}$  del  $\beta$ -tetrapèptid **20**. També es dona l'equació de la recta descrita i el seu valor del coeficient de regressió.

	$\Delta\delta/\Delta T$	Equació de la recta	r
$\text{NH}_{10}$	-2.2	$y = 6.5 - 2.2 \cdot 10^{-3}X$	-0.99
$\text{NH}_{16}$	-3.7	$y = 7.8 - 3.7 \cdot 10^{-3}X$	-0.99
$\text{NH}_{20}$	-3.5	$y = 8.0 - 3.5 \cdot 10^{-3}X$	-0.99
$\text{NH}_{26}$	-3.4	$y = 7.2 - 3.4 \cdot 10^{-3}X$	-0.99



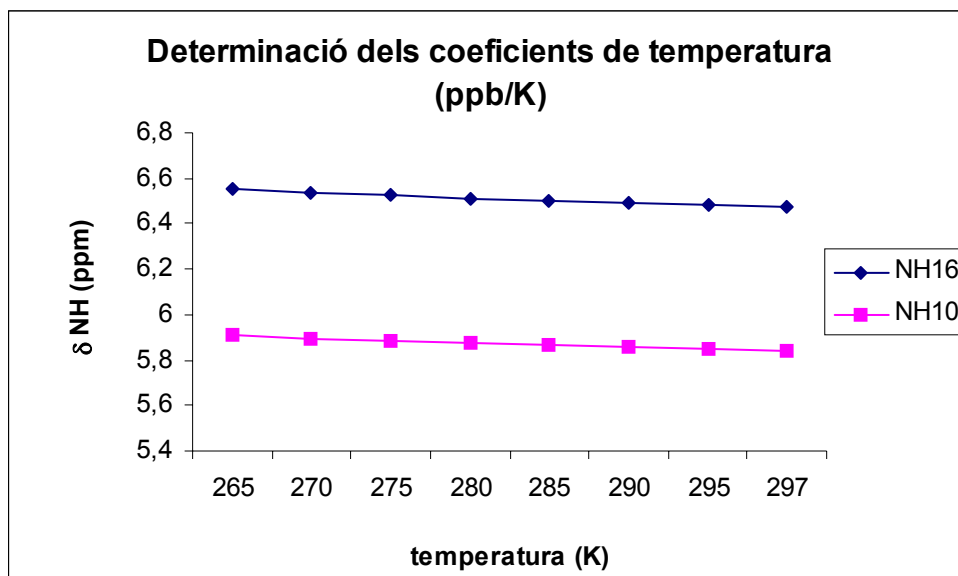
**Figura 98.** Superposició de la regió de l'espectre de RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  on apareixen els protons amídics del compost **20** a diferents temperatures.



$\beta$ -dipèptid bisciclobutànic **21**

**Taula 19.** Desplaçaments químics dels protons amídics  $\text{NH}_{10}$  i  $\text{NH}_{16}$  del  $\beta$ -dipèptid bisciclobutànic **21** (ppm) en funció de la temperatura (K).

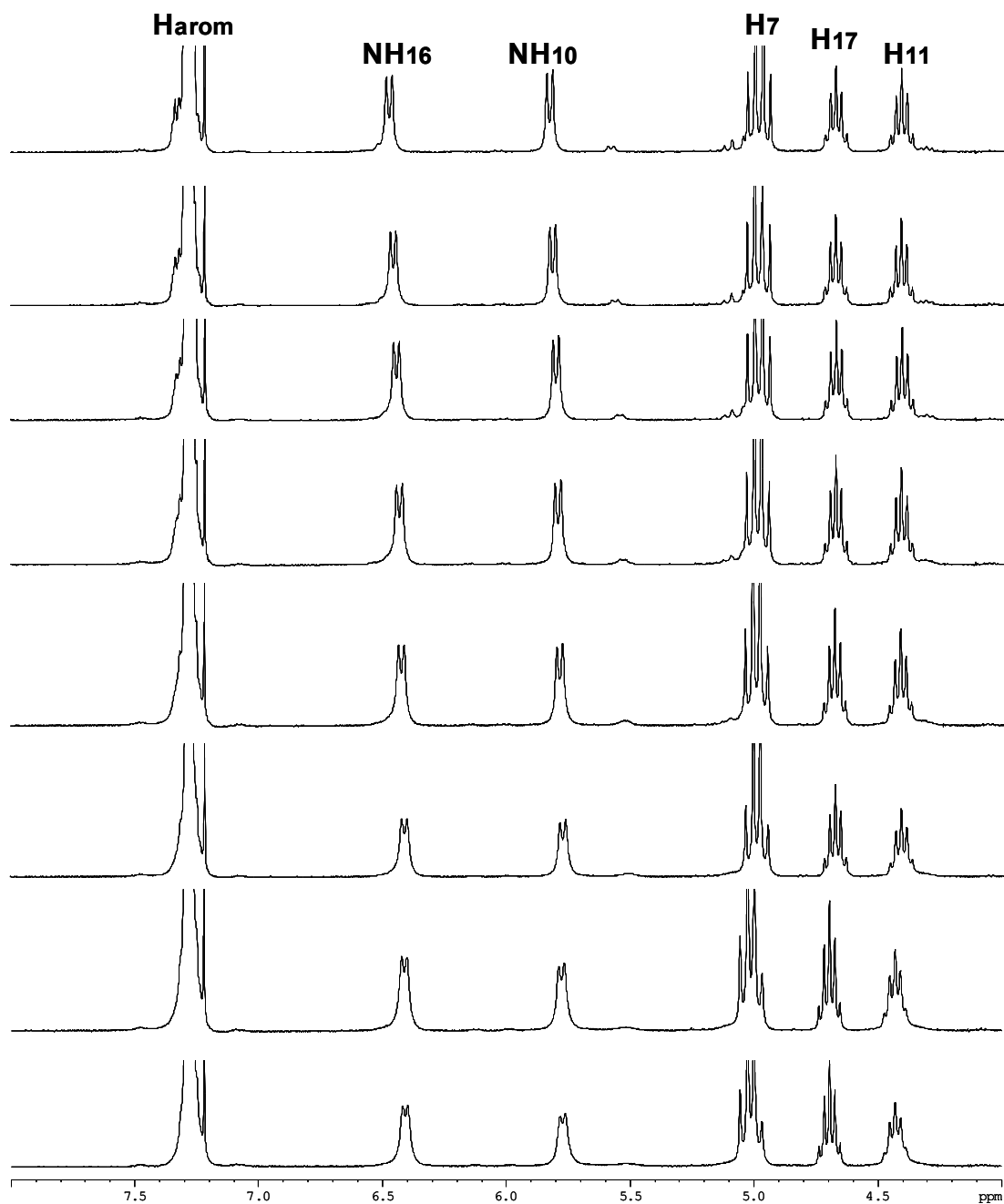
T	$\text{NH}_{10}$	$\text{NH}_{16}$
265	5.9074	6.5503
270	5.8957	6.5347
275	5.8849	6.5239
280	5.8751	6.5107
285	5.8654	6.5010
290	5.8556	6.4902
295	5.8463	6.4814
297	5.8424	6.4780



**Figura 99.** Variacions en els desplaçaments químics dels protons amídics  $\text{NH}_{10}$  i  $\text{NH}_{16}$  del  $\beta$ -dipèptid bisciclobutànic **21** (ppm) en funció de la temperatura (K).

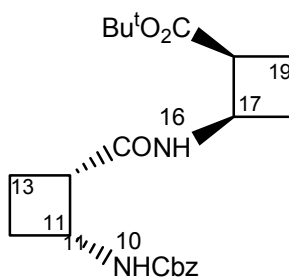
**Taula 20.** Valors dels coeficients de temperatura ( $\Delta\delta/\Delta T$  en ppb/K) per als protons amídics  $\text{NH}_{10}$  i  $\text{NH}_{16}$  del  $\beta$ -dipèptid bisciclobutànic **21**. També es dona l'equació de la recta descrita i el seu valor del coeficient de regressió.

	$\Delta\delta/\Delta T$	Equació de la recta	r
$\text{NH}_{10}$	-2.2	$y = 7.4 - 2.2 \cdot 10^{-3}$	-0.99
$\text{NH}_{16}$	-2	$y = 6.4 - 2.0 \cdot 10^{-3}$	-0.99



**Figura 100.** Superposició de l'espectre de RMN  $^1\text{H}$  del  $\beta$ -dipèptid bisciclobutànic **21** de 265 K (dalt) a 297 K (abaix).

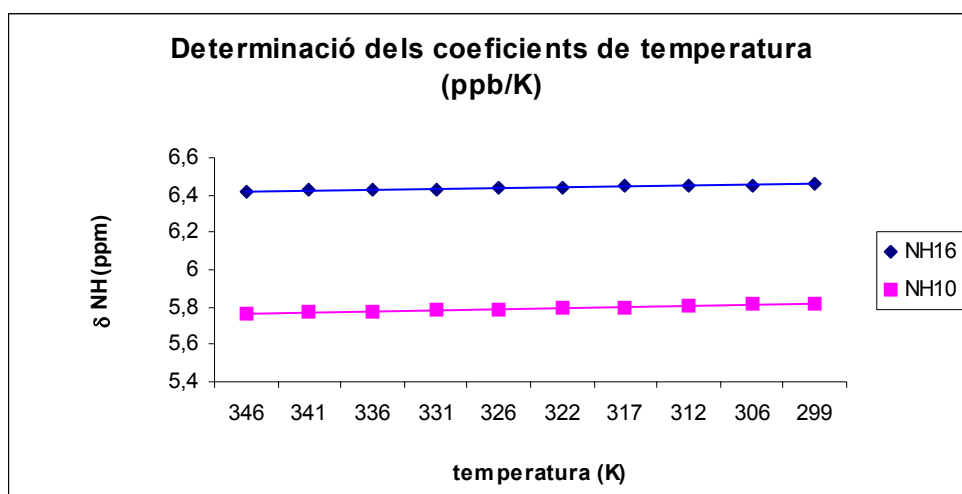




$\beta$ -dipèptid bisciclobutànic **22**

**Taula 21.** Desplaçaments químics dels protons amídics  $\text{NH}_{10}$  i  $\text{NH}_{16}$  del  $\beta$ -dipèptid bisciclobutànic **22** (ppm) en funció de la temperatura (K).

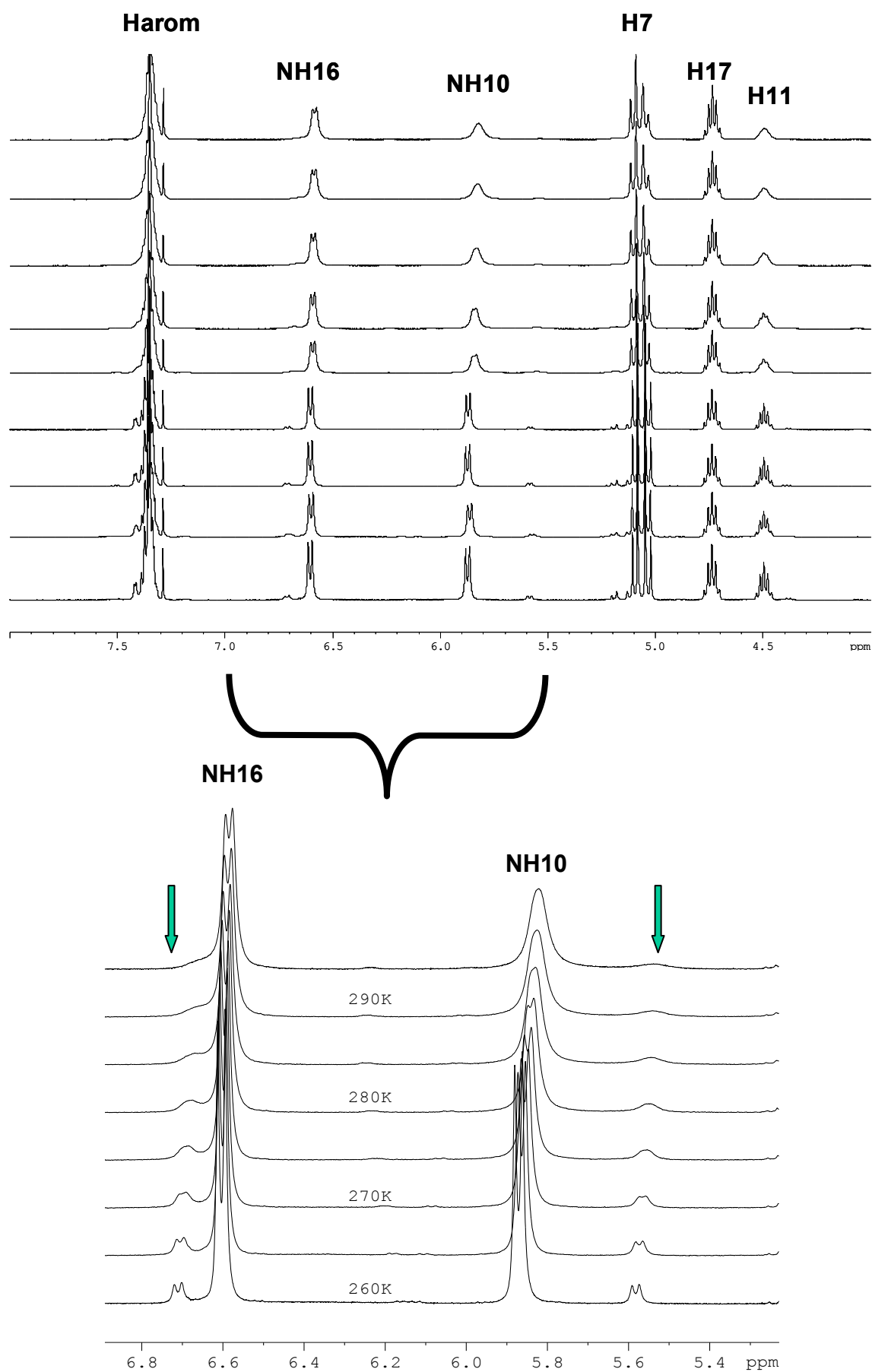
T	$\delta \text{NH}_{10}$	$\delta \text{NH}_{16}$
260	5.87165	6.60395
265	5.86395	6.6018
270	5.85575	6.59875
275	5.8487	6.59645
280	5.8413	6.5938
285	5.8303	6.59105
290	5.826	6.5883
295	5.8235	6.5855



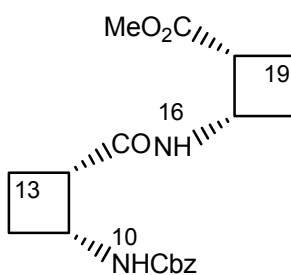
**Figura 101.** Variacions en els desplaçaments químics dels protons amídics **NH<sub>10</sub>** i **NH<sub>16</sub>** del β-dipèptid bisciclobutànic **22** (ppm) en funció de la temperatura (K).

**Taula 22.** Valors dels coeficients de temperatura ( $\Delta\delta/\Delta T$  en ppb/K) per als protons amídics **NH<sub>10</sub>** i **NH<sub>16</sub>** del β-dipèptid bisciclobutànic **22**. També es dona l'equació de la recta descrita i el seu valor del coeficient de regressió.

	$\delta\Delta/\delta T$	Equació de la recta	r
<b>NH<sub>10</sub></b>	-1.3	$y = 6.2 - 1.3 \cdot 10^{-3} X$	-0.99
<b>NH<sub>16</sub></b>	-0.6	$y = 6.7 - 0.6 \cdot 10^{-3} X$	-0.99



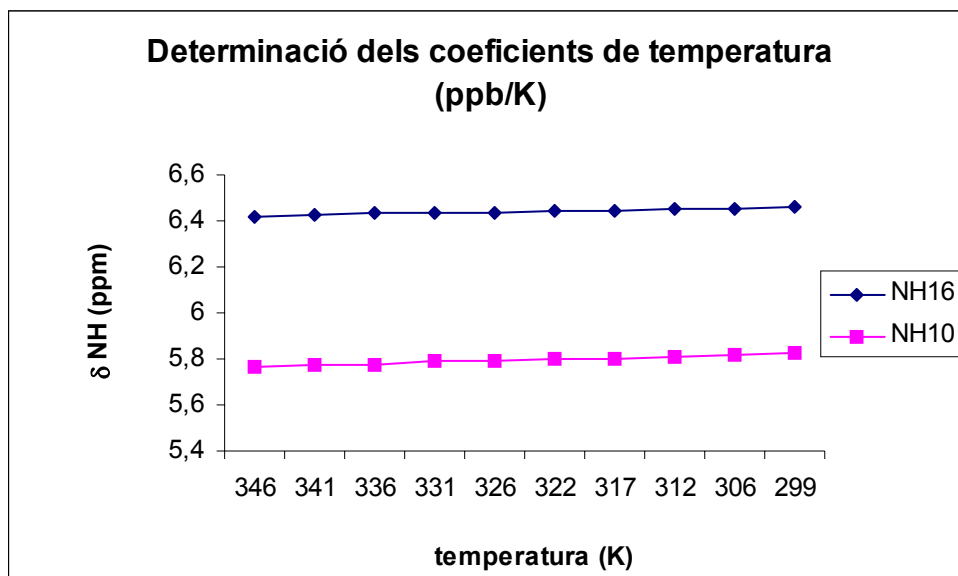
**Figura 102.** Espectres de RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del  $\beta$ -dipèptid **22** de 260 K a 295 K



$\beta$ -dipèptid bisciclobutànic **25**

**Taula 23.** Desplaçaments químics dels protons amídics  $\text{NH}_{10}$  i  $\text{NH}_{16}$  del  $\beta$ -dipèptid bisciclobutànic **25** (ppm) en funció de la temperatura (K).

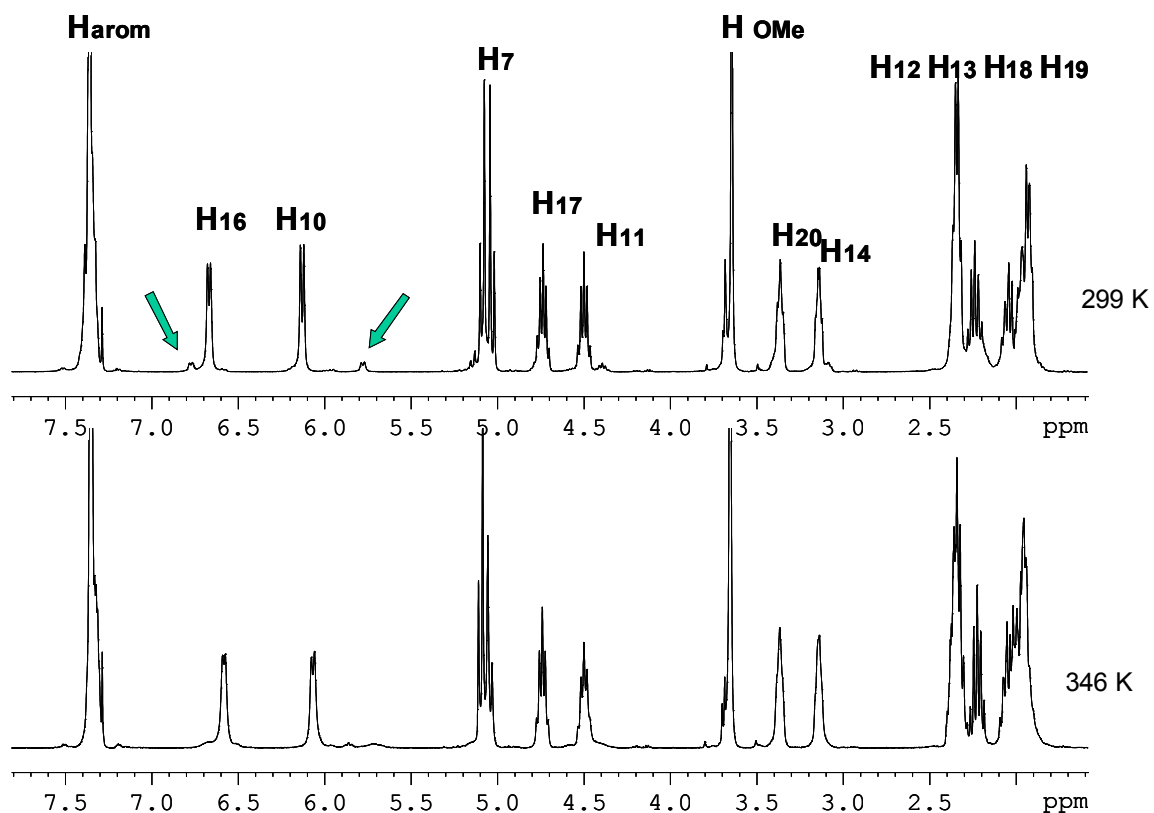
T	$\text{NH}_{10}$	$\text{NH}_{16}$
346	5.7645	6.4215
341	5.7697	6.4246
336	5.7774	6.4307
331	5.7891	6.4338
326	5.7909	6.4389
322	5.7983	6.4424
317	5.7997	6.4455
312	5.8045	6.4497
306	5.8151	6.4523
299	5.8219	6.4571



**Figura 103.** Variacions en els desplaçaments químics dels protons amídics  $\text{NH}_{10}$  i  $\text{NH}_{16}$  del  $\beta$ -dipèptid bisciclobutànic **25** (ppm) en funció de la temperatura (K).

**Taula 24.** Valors dels coeficients de temperatura ( $\Delta\delta/\Delta T$  en ppb/K) per als protons amídics  $\text{NH}_{10}$  i  $\text{NH}_{16}$  del  $\beta$ -dipèptid bisciclobutànic **25**. També es dona l'equació de la recta descrita i el seu valor del coeficient de regressió.

	$\Delta\delta/\Delta T$	Equació de la recta	r
$\text{NH}_{10}$	-1.1	$y = 6.2 - 1.1 \cdot 10^{-3} X$	-0.99
$\text{NH}_{16}$	-0.7	$y = 6.7 - 0.7 \cdot 10^{-3} X$	-0.99

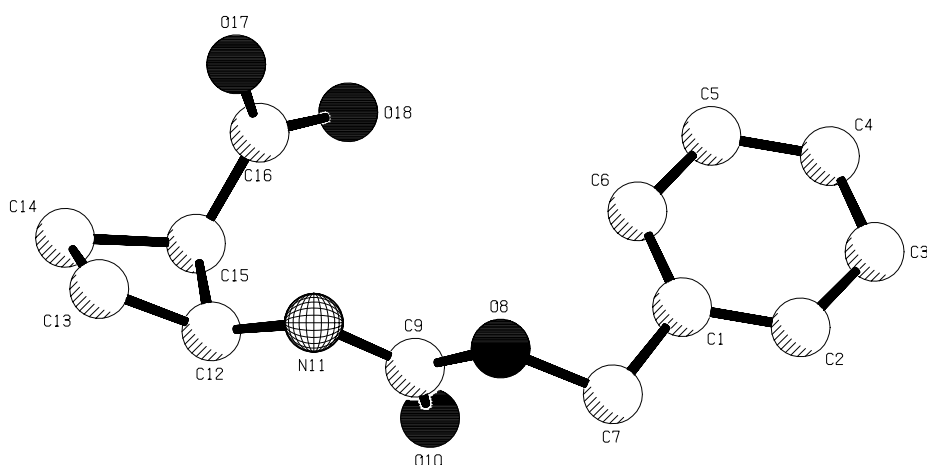


**Figura 104.** Espectres de RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del  $\beta$ -dipèptid **25** a 299 K i 346 K.



### **7.3- Dades cristal·logràfiques**



Estructura del  $\beta$ -aminoàcid **12**.**Table 25.** Crystal data and structure refinement for monomer **12**.

Empirical formula	$C_{13} H_{15} N O_4$
Formula weight	249.26
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, P 21 21 21
Unit cell dimensions	$a = 7.339(2)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 8.269(3)$ Å $\beta = 90^\circ$ $c = 21.022(5)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	$1275.7(7)$ Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	4, 1.298 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.097 mm <sup>-1</sup>
F(000)	528
Crystal size	0.14 x 0.11 x 0.04 mm
Theta range for data collection	1.94 to 24.95 °

---

Limiting indices	$0 \leq h \leq 8, 0 \leq k \leq 9, 0 \leq l \leq 24$
Reflections collected / unique	1116 / 1116 [R(int) = 0.0000]
Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$
Data / restraints / parameters	1116 / 0 / 151
Goodness-of-fit on $F^2$	0.585
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0493, wR2 = 0.0604
R indices (all data)	R1 = 0.2278, wR2 = 0.0739
Absolute structure parameter	0(4)
Largest diff. peak and hole	0.127 and -0.141 e. Å <sup>-3</sup>

**Table 26.** Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for monomer **12**.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{\text{ij}}$  tensor.

	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U(eq)</b>
C(1)	4977(7)	3650(7)	6877(3)	63(3)
C(2)	5504(10)	3104(6)	7475(3)	83(3)
C(3)	7252(12)	3418(7)	7698(2)	102(4)
C(4)	8474(8)	4279(7)	7322(4)	104(4)
C(5)	7947(9)	4825(5)	6725(3)	77(3)
C(6)	6199(10)	4511(6)	6502(2)	75(3)
C(7)	3057(11)	3245(10)	6701(3)	78(3)
O(8)	2440(9)	4271(6)	6193(2)	57(2)
C(9)	2694(12)	3743(11)	5598(5)	57(3)
O(10)	3471(6)	2476(7)	5477(3)	64(2)
N(11)	2058(8)	4774(7)	5160(3)	44(2)
C(12)	2249(10)	4445(8)	4487(3)	47(2)
C(13)	1341(10)	5580(9)	4030(3)	54(3)
C(14)	3006(10)	5455(10)	3576(3)	73(3)
C(15)	4122(9)	4823(8)	4156(3)	50(3)
C(16)	5192(8)	6103(9)	4491(4)	34(2)
O(17)	4668(5)	7519(6)	4537(2)	53(1)
O(18)	6798(7)	5596(7)	4756(3)	98(2)

**Table 27.** Bond lengths [Å] and angles [°] for monomer **12**.

---

C(1)-C(2)	1.3900
C(1)-C(6)	1.3900
C(1)-C(7)	1.495(9)
C(2)-C(3)	1.3900
C(3)-C(4)	1.3900
C(4)-C(5)	1.3900
C(5)-C(6)	1.3900
C(7)-O(8)	1.437(7)
O(8)-C(9)	1.338(8)
C(9)-O(10)	1.219(8)
C(9)-N(11)	1.339(9)
N(11)-C(12)	1.446(7)
C(12)-C(13)	1.499(8)
C(12)-C(15)	1.572(8)
C(13)-C(14)	1.554(8)
C(14)-C(15)	1.560(8)
C(15)-C(16)	1.493(8)
C(16)-O(17)	1.236(8)
C(16)-O(18)	1.370(7)
C(2)-C(1)-C(6)	120.0
C(2)-C(1)-C(7)	114.4(6)
C(6)-C(1)-C(7)	125.6(6)
C(1)-C(2)-C(3)	120.0
C(2)-C(3)-C(4)	120.0
C(3)-C(4)-C(5)	120.0
C(6)-C(5)-C(4)	120.0
C(5)-C(6)-C(1)	120.0
O(8)-C(7)-C(1)	110.5(7)
C(9)-O(8)-C(7)	117.3(6)
O(10)-C(9)-O(8)	122.7(9)

---

O(10)-C(9)-N(11)	124.6(9)
O(8)-C(9)-N(11)	112.7(7)
C(9)-N(11)-C(12)	121.2(7)
N(11)-C(12)-C(13)	117.8(6)
N(11)-C(12)-C(15)	118.7(6)
C(13)-C(12)-C(15)	88.9(5)
C(12)-C(13)-C(14)	90.2(5)
C(13)-C(14)-C(15)	87.4(5)
C(16)-C(15)-C(14)	114.0(6)
C(16)-C(15)-C(12)	113.1(6)
C(14)-C(15)-C(12)	87.3(5)
O(17)-C(16)-O(18)	121.7(7)
O(17)-C(16)-C(15)	123.0(7)
O(18)-C(16)-C(15)	115.3(7)

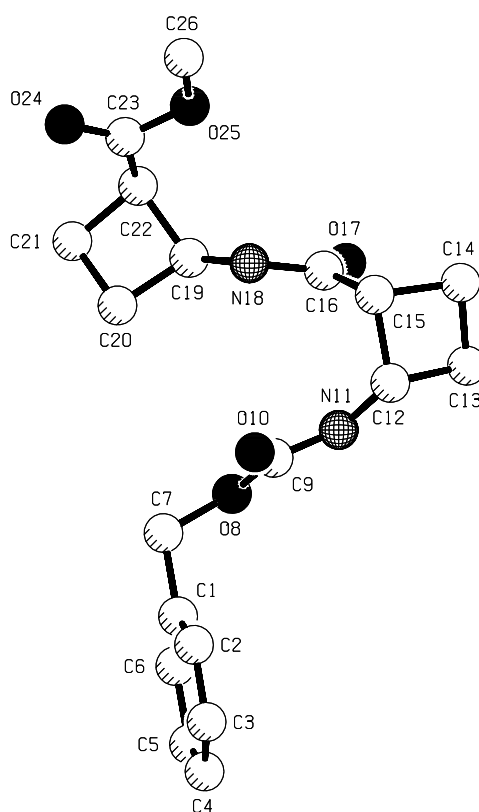
---

**Table 28.** Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for monomer **12**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C(1)	78(8)	68(7)	43(6)	-3(5)	0(6)	25(6)
C(2)	48(7)	133(9)	68(7)	33(7)	23(6)	8(6)
C(3)	84(9)	153(11)	70(6)	8(7)	3(9)	27(9)
C(4)	81(9)	159(10)	71(7)	-27(8)	-28(6)	36(9)
C(5)	54(7)	73(6)	105(8)	-9(6)	-7(6)	-4(7)
C(6)	61(7)	90(8)	74(7)	8(6)	2(7)	-7(6)
C(7)	75(8)	97(7)	63(6)	31(6)	-4(6)	-1(7)
O(8)	62(4)	62(4)	46(3)	18(3)	-4(4)	6(3)
C(9)	27(6)	67(6)	76(6)	3(7)	-15(7)	-9(5)
O(10)	62(4)	46(4)	85(4)	6(4)	-2(4)	8(3)
N(11)	39(4)	44(4)	49(5)	6(4)	-5(3)	7(4)
C(12)	46(5)	45(4)	49(5)	-2(4)	10(6)	-18(5)
C(13)	66(6)	46(5)	50(6)	-3(5)	-13(5)	23(5)
C(14)	64(7)	107(8)	48(6)	-42(5)	-2(5)	6(7)
C(15)	42(5)	38(5)	70(7)	-29(5)	0(5)	-21(5)
C(16)	11(4)	51(5)	38(5)	-12(5)	10(4)	0(4)
O(17)	45(3)	33(3)	80(4)	-11(3)	-4(3)	8(3)
O(18)	67(5)	106(5)	120(7)	3(4)	-7(4)	-36(4)

**Table 29.** Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for monomer **12**.

	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U(eq)</b>
H(2)	4686	2529	7726	100
H(3)	7604	3053	8098	123
H(4)	9643	4489	7471	125
H(5)	8764	5400	6474	93
H(6)	5847	4876	6102	90
H(7A)	2988	2123	6569	94
H(7B)	2273	3385	7068	94
H(11)	1526	5649	5281	66
H(12)	1882	3330	4396	56
H(13A)	1153	6656	4201	65
H(13B)	223	5155	3849	65
H(14A)	3422	6488	3412	87
H(14B)	2859	4670	3237	87
H(15)	4837	3852	4061	60
H(18)	7349	6377	4900	147

Estructura del  $\beta$ -dipèptid **21**.**Table 30.** Crystal data and structure refinement for dipeptide **21**.

Empirical formula	$C_{19} H_{24} N_2 O_5$	
Formula weight	360.40	
Temperature	193(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system, space group	Monoclinic, C2	
Unit cell dimensions	$a = 29.185(19)$ Å $b = 5.098(4)$ Å $c = 12.366(9)$ Å	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 90.209(16)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	$1840(2)$ Å <sup>3</sup>	



---

Z, Calculated density	4, 1.301 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.095 mm <sup>-1</sup>
F(000)	768
Crystal size	0.05 x 0.1 x 0.7 mm
Theta range for data collection	5.13 to 23.25 °
Limiting indices	-28<=h<=32, -5<=k<=4, -13<=l<=13
Reflections collected / unique	4127 / 2016 [R(int) = 0.0641]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.000000 and 0.402703
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	2016 / 1 / 242
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.992
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0549, wR2 = 0.1031
R indices (all data)	R1 = 0.0898, wR2 = 0.1147
Absolute structure parameter	4(2)
Largest diff. peak and hole	0.190 and -0.159 e. Å <sup>-3</sup>

**Table 31.** Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for dipeptide **21**.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{\text{ij}}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	1119(2)	-482(10)	12959(3)	33(1)
C(2)	781(2)	-2295(12)	13135(4)	51(2)
C(3)	543(2)	-2316(12)	14094(4)	57(2)
C(4)	633(2)	-524(12)	14880(4)	50(2)
C(5)	966(2)	1300(13)	14719(4)	64(2)
C(6)	1214(2)	1320(12)	13753(4)	54(2)
C(7)	1385(2)	-429(11)	11932(4)	43(1)
O(8)	1199(1)	1478(6)	11177(2)	41(1)
C(9)	907(2)	562(10)	10419(4)	33(1)
O(10)	816(1)	-1754(6)	10293(2)	43(1)
N(11)	726(2)	2526(8)	9835(3)	34(1)
C(12)	436(2)	2074(9)	8910(3)	31(1)
C(13)	204(2)	4495(10)	8438(4)	39(1)
C(14)	307(2)	3439(10)	7301(4)	41(1)
C(15)	664(1)	1553(10)	7786(3)	32(1)
C(16)	1144(2)	2556(10)	7797(3)	33(1)
O(17)	1239(1)	4896(6)	7729(3)	43(1)
N(18)	1465(1)	680(8)	7967(4)	38(1)
C(19)	1930(2)	1276(11)	8250(4)	41(1)
C(20)	2153(2)	-302(12)	9155(4)	52(2)
C(21)	2608(2)	15(14)	8558(4)	63(2)
C(22)	2342(2)	584(10)	7516(4)	44(1)
C(23)	2299(2)	-1723(11)	6782(4)	42(1)
O(24)	2537(1)	-3616(8)	6809(4)	73(1)
O(25)	1969(1)	-1374(7)	6055(3)	56(1)
C(26)	1896(2)	-3515(14)	5305(4)	72(2)

**Table 32.** Bond lengths [Å] and angles [°] for dipeptide **21**.

---

C(1)-C(2)	1.370(7)
C(1)-C(6)	1.372(7)
C(1)-C(7)	1.492(6)
C(2)-C(3)	1.376(7)
C(3)-C(4)	1.359(7)
C(4)-C(5)	1.361(7)
C(5)-C(6)	1.398(7)
C(7)-O(8)	1.452(5)
O(8)-C(9)	1.349(5)
C(9)-O(10)	1.220(6)
C(9)-N(11)	1.342(6)
N(11)-C(12)	1.438(6)
C(12)-C(13)	1.524(6)
C(12)-C(15)	1.565(6)
C(13)-C(14)	1.536(6)
C(14)-C(15)	1.537(6)
C(15)-C(16)	1.492(6)
C(16)-O(17)	1.228(6)
C(16)-N(18)	1.354(6)
N(18)-C(19)	1.434(6)
C(19)-C(20)	1.523(7)
C(19)-C(22)	1.550(6)
C(20)-C(21)	1.530(7)
C(21)-C(22)	1.530(7)
C(22)-C(23)	1.490(7)
C(23)-O(24)	1.189(6)
C(23)-O(25)	1.327(6)
O(25)-C(26)	1.447(7)
C(2)-C(1)-C(6)	118.7(5)

---

C(2)-C(1)-C(7)	121.7(4)
C(6)-C(1)-C(7)	119.6(5)
C(1)-C(2)-C(3)	120.6(5)
C(2)-C(3)-C(4)	121.0(5)
C(3)-C(4)-C(5)	119.4(5)
C(4)-C(5)-C(6)	120.1(5)
C(1)-C(6)-C(5)	120.2(5)
C(1)-C(7)-O(8)	111.4(4)
C(7)-O(8)-C(9)	116.7(4)
O(8)-C(9)-O(10)	124.1(4)
O(8)-C(9)-N(11)	111.3(4)
O(10)-C(9)-N(11)	124.7(4)
C(9)-N(11)-C(12)	122.5(4)
N(11)-C(12)-C(13)	115.7(4)
N(11)-C(12)-C(15)	118.9(4)
C(13)-C(12)-C(15)	89.2(3)
C(12)-C(13)-C(14)	88.8(4)
C(13)-C(14)-C(15)	89.8(3)
C(12)-C(15)-C(14)	87.2(3)
C(12)-C(15)-C(16)	109.6(3)
C(14)-C(15)-C(16)	115.1(4)
C(15)-C(16)-O(17)	123.0(5)
O(17)-C(16)-N(18)	122.7(4)
C(15)-C(16)-N(18)	114.1(4)
C(16)-N(18)-C(19)	122.8(4)
N(18)-C(19)-C(20)	118.0(4)
N(18)-C(19)-C(22)	123.0(4)
C(20)-C(19)-C(22)	88.9(4)
C(19)-C(20)-C(21)	87.6(4)
C(20)-C(21)-C(22)	89.3(4)
C(19)-C(22)-C(21)	86.6(4)
C(19)-C(22)-C(23)	118.2(4)
C(21)-C(22)-C(23)	113.8(5)
C(22)-C(23)-O(24)	125.2(5)

C(22)-C(23)-O(25)	111.4(5)
O(24)-C(23)-O(25)	123.3(5)
C(23)-O(25)-C(26)	116.0(4)

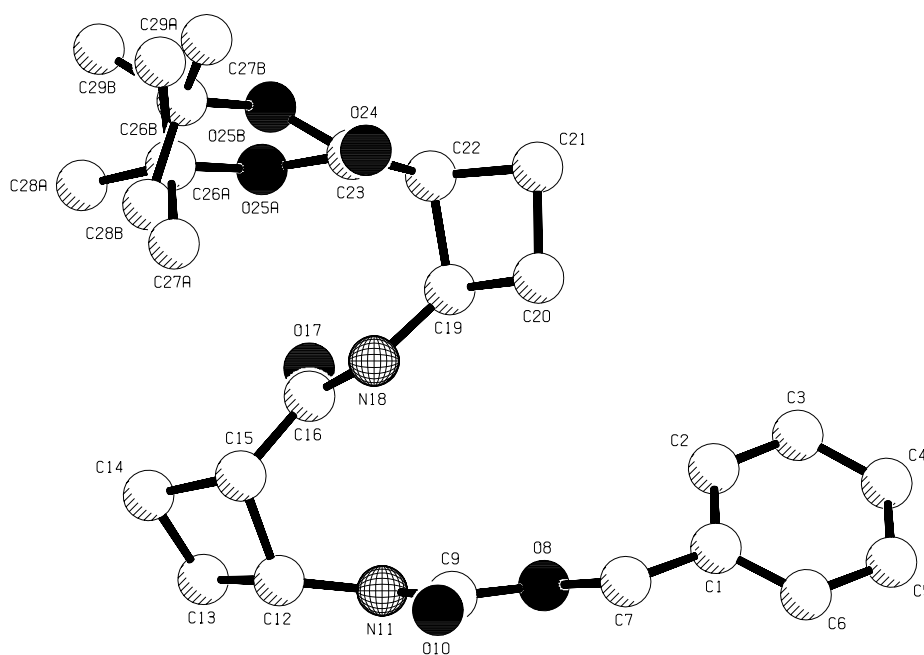
---

**Table 33.** Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for dipeptide **21**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C(1)	39(3)	32(3)	29(3)	4(3)	-9(2)	8(3)
C(2)	57(3)	57(4)	40(3)	-12(3)	-7(3)	-17(3)
C(3)	54(3)	67(4)	51(4)	-6(3)	2(3)	-22(3)
C(4)	49(3)	57(4)	43(3)	-3(3)	1(2)	1(3)
C(5)	81(4)	62(4)	47(4)	-21(3)	-1(3)	-13(4)
C(6)	65(3)	50(4)	46(3)	-9(3)	5(3)	-19(3)
C(7)	44(3)	48(4)	37(3)	1(3)	-13(2)	-4(3)
O(8)	55(2)	32(2)	35(2)	1(2)	-13(2)	-8(2)
C(9)	38(3)	30(3)	30(3)	0(2)	-1(2)	-1(3)
O(10)	56(2)	23(2)	50(2)	-1(2)	-17(2)	-3(2)
N(11)	45(3)	20(2)	37(2)	2(2)	-3(2)	0(2)
C(12)	35(3)	28(3)	30(3)	5(2)	-3(2)	-1(2)
C(13)	39(3)	30(3)	47(3)	0(3)	1(2)	6(3)
C(14)	43(3)	37(3)	42(3)	7(3)	-4(2)	-1(3)
C(15)	38(3)	27(3)	32(3)	1(2)	-2(2)	-1(2)
C(16)	48(3)	26(3)	26(3)	-2(2)	7(2)	-1(3)
O(17)	49(2)	19(2)	60(2)	3(2)	4(2)	-6(2)
N(18)	34(2)	21(3)	58(3)	-2(2)	0(2)	-4(2)
C(19)	40(3)	28(3)	55(3)	-4(3)	-2(2)	-5(3)
C(20)	62(3)	54(4)	41(3)	2(3)	-6(3)	-6(3)
C(21)	53(3)	71(4)	64(4)	-9(3)	-7(3)	7(3)
C(22)	42(3)	38(4)	53(4)	2(3)	8(2)	-2(3)
C(23)	39(3)	34(3)	52(3)	8(3)	6(3)	2(3)
O(24)	62(3)	38(3)	118(4)	-13(3)	-20(2)	16(2)
O(25)	70(2)	53(3)	44(2)	-4(2)	-8(2)	9(2)
C(26)	85(4)	76(5)	54(4)	-19(4)	-7(3)	2(4)

**Table 34.** Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for dipeptide **21**.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	710	-3549	12591	62
H(3)	312	-3601	14207	69
H(4)	465	-545	15536	60
H(5)	1031	2562	15264	77
H(6)	1448	2586	13646	64
H(7A)	1709	13	12093	52
H(7B)	1379	-2192	11596	52
H(11)	807(18)	3860(110)	9860(40)	51
H(12)	204	687	9074	37
H(13A)	363	6160	8610	46
H(13B)	-127	4614	8603	46
H(14A)	439	4766	6809	49
H(14B)	44	2538	6957	49
H(15)	634	-298	7528	39
H(18)	1379(18)	-900(120)	8030(40)	56
H(19)	1949	3179	8440	49
H(20A)	2044	-2137	9204	63
H(20B)	2145	572	9870	63
H(21A)	2792	-1612	8529	75
H(21B)	2794	1511	8817	75
H(22)	2464	2160	7131	53
H(26A)	1820	-5111	5709	107
H(26B)	2176	-3809	4886	107
H(26C)	1643	-3076	4814	107

Estructura del  $\beta$ -dipèptid **22**.**Table 35.** Crystal data and structure refinement for dipeptide **22**.

Empirical formula	$C_{22} H_{30} N_2 O_5$	
Formula weight	402.48	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system, space group	Monoclinic, P 1 21 1	
Unit cell dimensions	$a = 5.137(8)$ Å $b = 9.703(3)$ Å $c = 22.133(8)$ Å	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 90.55(7)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	$1103.2(18)$ Å <sup>3</sup>	
Z, Calculated density	2, 1.212 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.086 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	432	



---

Crystal size	0.4 x 0.2 x 0.1 mm
Theta range for data collection	1.84 to 24.98 °
Limiting indices	-6<=h<=6, 0<=k<=11, 0<=l<=26
Reflections collected / unique	2048 / 2048 [R(int) = 0.0000]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	2048 / 10 / 297
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.007
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0709, wR2 = 0.1862
R indices (all data)	R1 = 0.0820, wR2 = 0.1930
Absolute structure parameter	0(3)
Extinction coefficient	0.026(10)
Largest diff. peak and hole	0.284 and -0.351 e. Å <sup>-3</sup>

**Table 36.** Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for dipeptide **22**.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	6633(8)	-967(5)	4606(2)	67(1)
C(2)	8625(10)	-41(6)	4500(3)	89(2)
C(3)	9907(16)	607(8)	4972(3)	105(2)
C(4)	9170(13)	350(9)	5559(3)	111(3)
C(5)	7216(14)	-580(8)	5673(3)	111(2)
C(6)	5929(11)	-1214(8)	5195(2)	89(2)
C(7)	5194(9)	-1650(8)	4097(2)	86(2)
O(8)	7094(5)	-2123(4)	3669(1)	70(1)
C(9)	6130(7)	-2528(5)	3138(2)	56(1)
O(10)	3827(5)	-2604(5)	3016(2)	76(1)
N(11)	8069(6)	-2845(4)	2752(2)	53(1)
C(12)	7511(8)	-3036(4)	2120(2)	53(1)
C(13)	9831(9)	-3459(6)	1732(2)	71(1)
C(14)	8871(10)	-2440(6)	1251(2)	74(1)
C(15)	7125(8)	-1743(5)	1718(2)	58(1)
C(16)	8308(8)	-497(5)	2015(2)	51(1)
O(17)	10655(5)	-269(4)	2025(2)	68(1)
N(18)	6606(7)	333(4)	2297(2)	61(1)
C(19)	7421(9)	1501(5)	2642(2)	60(1)
C(20)	5489(11)	2108(6)	3099(2)	72(1)
C(21)	6518(12)	3538(6)	2932(2)	75(1)
C(22)	7650(9)	2956(5)	2350(2)	63(1)
C(23)	5874(8)	3089(5)	1815(2)	62(1)
O(24)	3640(7)	3359(6)	1843(2)	101(2)
O(25A)	7063(10)	2496(11)	1337(2)	61(2)
C(26A)	5712(12)	2323(8)	771(2)	79(4)
C(27A)	3275(12)	1445(8)	863(2)	92(5)

---

C(28A)	7517(12)	1609(8)	325(2)	107(5)
C(29A)	4919(12)	3731(8)	522(2)	93(5)
O(25B)	7034(12)	3353(12)	1282(2)	58(2)
C(26B)	5629(13)	3209(8)	716(3)	63(4)
C(27B)	3423(13)	4267(8)	707(3)	71(4)
C(28B)	4480(13)	1763(8)	660(3)	113(9)
C(29B)	7447(13)	3478(8)	187(3)	146(9)

---

**Table 37.** Bond lengths [Å] and angles [°] for dipeptide **22**.

---

C(1)-C(6)	1.377(4)
C(1)-C(2)	1.383(5)
C(1)-C(7)	1.497(7)
C(2)-C(3)	1.381(5)
C(3)-C(4)	1.379(5)
C(4)-C(5)	1.375(5)
C(5)-C(6)	1.386(5)
C(7)-O(8)	1.441(6)
O(8)-C(9)	1.330(6)
C(9)-O(10)	1.214(5)
C(9)-N(11)	1.354(6)
N(11)-C(12)	1.437(6)
C(12)-C(13)	1.532(6)
C(12)-C(15)	1.549(7)
C(13)-C(14)	1.532(8)
C(14)-C(15)	1.533(7)
C(15)-C(16)	1.501(6)
C(16)-O(17)	1.226(5)
C(16)-N(18)	1.347(6)
N(18)-C(19)	1.427(7)
C(19)-C(20)	1.542(7)
C(19)-C(22)	1.558(7)
C(20)-C(21)	1.531(8)
C(21)-C(22)	1.528(7)
C(22)-C(23)	1.493(7)
C(23)-O(24)	1.179(6)
C(23)-O(25B)	1.350(6)
C(23)-O(25A)	1.354(6)
O(25A)-C(26A)	1.436(5)
C(26A)-C(29A)	1.5266
C(26A)-C(28A)	1.5272

---

C(26A)-C(27A)	1.5296
O(25B)-C(26B)	1.448(5)
C(26B)-C(28B)	1.5268
C(26B)-C(29B)	1.5271
C(26B)-C(27B)	1.5291
C(6)-C(1)-C(2)	118.3(5)
C(6)-C(1)-C(7)	120.2(4)
C(2)-C(1)-C(7)	121.4(4)
C(3)-C(2)-C(1)	121.1(6)
C(4)-C(3)-C(2)	119.8(6)
C(5)-C(4)-C(3)	120.0(6)
C(4)-C(5)-C(6)	119.7(6)
C(1)-C(6)-C(5)	121.2(5)
O(8)-C(7)-C(1)	107.6(4)
C(9)-O(8)-C(7)	115.2(3)
O(10)-C(9)-O(8)	124.7(4)
O(10)-C(9)-N(11)	124.5(4)
O(8)-C(9)-N(11)	110.8(3)
C(9)-N(11)-C(12)	120.2(3)
N(11)-C(12)-C(13)	115.5(4)
N(11)-C(12)-C(15)	118.5(3)
C(13)-C(12)-C(15)	89.5(4)
C(12)-C(13)-C(14)	88.3(4)
C(13)-C(14)-C(15)	90.1(4)
C(16)-C(15)-C(14)	114.4(4)
C(16)-C(15)-C(12)	110.6(3)
C(14)-C(15)-C(12)	87.6(4)
O(17)-C(16)-N(18)	121.7(4)
O(17)-C(16)-C(15)	123.2(4)
N(18)-C(16)-C(15)	115.0(4)
C(16)-N(18)-C(19)	122.3(4)
N(18)-C(19)-C(20)	117.9(4)
N(18)-C(19)-C(22)	121.3(4)

---

C(20)-C(19)-C(22)	88.7(4)
C(21)-C(20)-C(19)	87.8(4)
C(22)-C(21)-C(20)	90.2(4)
C(23)-C(22)-C(21)	113.7(4)
C(23)-C(22)-C(19)	111.1(4)
C(21)-C(22)-C(19)	87.3(4)
O(24)-C(23)-O(25B)	116.3(6)
O(24)-C(23)-O(25A)	125.6(5)
O(25B)-C(23)-O(25A)	36.2(4)
O(24)-C(23)-C(22)	124.3(5)
O(25B)-C(23)-C(22)	115.9(4)
O(25A)-C(23)-C(22)	107.8(4)
C(23)-O(25A)-C(26A)	120.8(5)
O(25A)-C(26A)-C(29A)	109.6(5)
O(25A)-C(26A)-C(28A)	109.0(4)
C(29A)-C(26A)-C(28A)	109.5
O(25A)-C(26A)-C(27A)	109.8(4)
C(29A)-C(26A)-C(27A)	109.3
C(28A)-C(26A)-C(27A)	109.6
C(23)-O(25B)-C(26B)	121.2(5)
O(25B)-C(26B)-C(28B)	110.3(5)
O(25B)-C(26B)-C(29B)	110.2(4)
C(28B)-C(26B)-C(29B)	109.5
O(25B)-C(26B)-C(27B)	108.0(5)
C(28B)-C(26B)-C(27B)	109.3
C(29B)-C(26B)-C(27B)	109.6

---

**Table 38.** Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for dipeptide **22**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C(1)	56(2)	76(3)	69(3)	1(2)	5(2)	3(2)
C(2)	70(3)	97(4)	98(4)	4(3)	1(3)	-6(3)
C(3)	85(4)	95(4)	134(6)	-17(4)	-12(4)	-12(4)
C(4)	98(5)	121(6)	114(6)	-40(5)	-22(4)	16(5)
C(5)	128(6)	135(7)	71(3)	-15(4)	4(4)	13(6)
C(6)	85(4)	108(4)	73(3)	-3(3)	21(3)	-11(3)
C(7)	54(2)	130(5)	72(3)	-16(3)	16(2)	-12(3)
O(8)	42(2)	99(3)	68(2)	-2(2)	-4(1)	3(2)
C(9)	37(2)	66(2)	64(2)	4(2)	-4(2)	-3(2)
O(10)	37(1)	110(3)	82(2)	-13(2)	-5(1)	-3(2)
N(11)	39(2)	60(2)	60(2)	0(2)	-5(1)	-2(2)
C(12)	40(2)	55(2)	64(2)	-9(2)	-2(2)	-3(2)
C(13)	56(3)	69(3)	88(3)	-19(3)	6(2)	9(2)
C(14)	73(3)	84(4)	65(3)	-10(2)	5(2)	-11(3)
C(15)	46(2)	67(3)	62(2)	-1(2)	-7(2)	-3(2)
C(16)	40(2)	56(2)	57(2)	5(2)	-2(2)	1(2)
O(17)	40(1)	64(2)	99(2)	-3(2)	4(1)	-5(1)
N(18)	41(2)	64(2)	77(2)	-7(2)	-1(2)	-1(2)
C(19)	50(2)	67(3)	64(2)	-2(2)	-5(2)	2(2)
C(20)	77(3)	70(3)	68(3)	-1(2)	15(2)	1(3)
C(21)	81(3)	69(3)	75(3)	-10(3)	3(2)	-5(3)
C(22)	52(2)	64(3)	72(3)	-15(2)	5(2)	-7(2)
C(23)	48(2)	59(3)	78(3)	2(2)	10(2)	-10(2)
O(24)	58(2)	143(4)	102(3)	-3(3)	7(2)	32(2)
O(25A)	41(3)	81(6)	62(4)	0(4)	2(2)	9(4)
C(26A)	46(5)	108(12)	81(9)	37(9)	-2(5)	2(6)
C(27A)	83(8)	90(8)	105(10)	22(8)	-11(7)	-10(7)

---

C(28A)	84(8)	166(15)	72(6)	-26(8)	4(5)	-21(8)
C(29A)	107(12)	89(10)	84(9)	15(7)	-14(8)	-25(9)
O(25B)	44(4)	64(6)	67(4)	1(4)	8(3)	1(4)
C(26B)	51(5)	84(9)	53(7)	20(6)	4(4)	26(6)
C(27B)	63(6)	84(8)	66(6)	5(5)	5(5)	21(6)
C(28B)	131(18)	123(16)	82(10)	-44(11)	-41(13)	78(15)
C(29B)	102(11)	200(20)	134(13)	56(15)	75(10)	47(14)

---



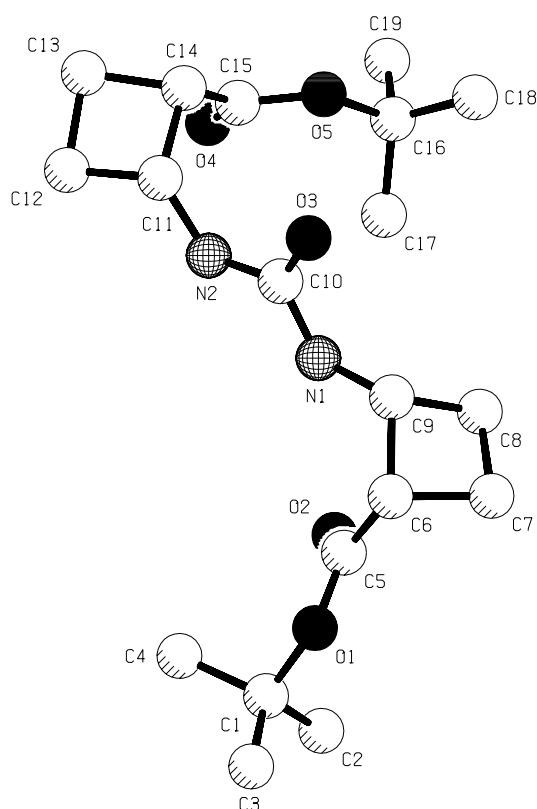
**Table 39.** Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for dipeptide **22**.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	9109	148	4105	106
H(3)	1264	1214	4894	126
H(4)	9993	805	5877	133
H(5)	6761	-783	6069	134
H(6)	4565	-1816	5273	106
H(7A)	4188	-2421	4246	103
H(7B)	4011	-1001	3905	103
H(11)	9639	-2932	2885	64
H(12)	6062	-3681	2063	64
H(13A)	9788	-4414	1603	85
H(13B)	11510	-3224	1908	85
H(14A)	7912	-2872	922	89
H(14B)	10229	-1844	1097	89
H(15)	5326	-1606	1580	70
H(18)	4970	153	2268	73
H(19)	9057	1280	2852	72
H(20A)	3674	1962	2992	86
H(20B)	5838	1844	3515	86
H(21A)	5157	4215	2865	90
H(21B)	7827	3886	3212	90
H(22)	9444	3245	2273	76
H(27A)	3768	559	1019	139
H(27B)	2385	1329	483	139
H(27C)	2144	1895	1143	139
H(28A)	9045	2162	269	161
H(28B)	6628	1493	-55	161
H(28C)	8012	723	482	161

---

H(29A)	6445	4285	465	140
H(29B)	3786	4180	803	140
H(29C)	4027	3613	143	140
H(27D)	4139	5178	742	107
H(27E)	2282	4097	1040	107
H(27F)	2462	4191	335	107
H(28D)	5861	1096	665	169
H(28E)	3518	1689	288	169
H(28F)	3339	1595	993	169
H(29D)	8831	2813	192	220
H(29E)	865	4388	221	220
H(29F)	6487	3401	-186	220

---

Estructura de la urea **22b**.**Table 40.** Crystal data and structure refinement for urea **22b**.

Empirical formula	C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	
Formula weight	368.47	
Temperature	193(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system, space group	Hexagonal, P6(5)	
Unit cell dimensions	a = 11.8865(12) Å	α = 90°
	b = 11.8865(12) Å	β = 90°
	c = 26.520(5) Å	γ = 120°
Volume	3245.0(8) Å <sup>3</sup>	
Z, Calculated density	6, 1.131 Mg/m <sup>3</sup>	

---

Absorption coefficient	0.081 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1200
Crystal size	0.1 x 0.1 x 0.6 mm
Theta range for data collection	5.15 to 22.18 °
Limiting indices	-12<=h<=12, -12<=k<=8, -28<=l<=28
Reflections collected / unique	9414 / 2690 [R(int) = 0.0975]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.000000 and 0.069851
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	2690 / 1 / 279
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.992
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0528, wR2 = 0.0981
R indices (all data)	R1 = 0.0902, wR2 = 0.1103
Absolute structure parameter	2.1(19)
Largest diff. peak and hole	0.111 and -0.116 e. Å <sup>-3</sup>

**Table 41.** Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for urea **22b**.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^i$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	1072(3)	-423(3)	2097(2)	41(1)
N(2)	1298(3)	1558(3)	2292(2)	42(1)
O(1)	-1620(3)	-3522(3)	1255(1)	47(1)
O(2)	377(3)	-1796(3)	1141(1)	67(1)
O(3)	1191(3)	197(3)	2911(1)	55(1)
O(4)	4042(3)	4308(4)	2049(2)	93(1)
O(5)	4363(3)	3135(3)	2630(1)	55(1)
C(1)	-2105(4)	-3502(4)	745(2)	49(1)
C(2)	-1291(6)	-3664(6)	353(2)	82(2)
C(3)	-3446(5)	-4663(5)	755(3)	81(2)
C(4)	-2139(7)	-2251(5)	685(2)	85(2)
C(5)	-416(4)	-2648(4)	1408(2)	44(1)
C(6)	-185(4)	-2889(4)	1936(2)	41(1)
C(7)	736(5)	-3454(5)	1964(3)	72(2)
C(8)	1880(5)	-2062(5)	2032(2)	70(2)
C(9)	882(4)	-1686(4)	2209(2)	43(1)
C(10)	1191(4)	430(4)	2461(2)	37(1)
C(11)	1393(4)	2536(4)	2626(2)	48(1)
C(12)	1119(5)	3566(5)	2402(2)	68(2)
C(13)	2248(5)	4609(5)	2699(3)	85(2)
C(14)	2758(5)	3661(4)	2793(2)	59(1)
C(15)	3792(5)	3768(5)	2448(2)	56(1)
C(16)	5278(5)	2906(5)	2331(2)	58(1)
C(17)	4592(6)	2135(8)	1874(3)	119(3)
C(18)	5633(8)	2184(9)	2694(4)	142(3)
C(19)	6479(5)	4182(5)	2203(2)	78(2)

**Table 42.** Bond lengths [Å] and angles [°] for urea **22b**.

---

N(1)-C(10)	1.356(5)
N(1)-C(9)	1.432(5)
N(2)-C(10)	1.358(5)
N(2)-C(11)	1.420(5)
O(1)-C(5)	1.343(5)
O(1)-C(1)	1.476(5)
O(2)-C(5)	1.209(5)
O(3)-C(10)	1.226(5)
O(4)-C(15)	1.195(6)
O(5)-C(15)	1.331(5)
O(5)-C(16)	1.478(5)
C(1)-C(2)	1.497(7)
C(1)-C(3)	1.499(6)
C(1)-C(4)	1.516(6)
C(5)-C(6)	1.482(6)
C(6)-C(9)	1.538(6)
C(6)-C(7)	1.546(6)
C(7)-C(8)	1.540(7)
C(8)-C(9)	1.536(6)
C(11)-C(12)	1.535(7)
C(11)-C(14)	1.564(6)
C(12)-C(13)	1.515(7)

---

C(13)-C(14)	1.545(6)
C(14)-C(15)	1.485(7)
C(16)-C(18)	1.486(8)
C(16)-C(17)	1.491(8)
C(16)-C(19)	1.512(6)
C(10)-N(1)-C(9)	122.6(4)
C(10)-N(2)-C(11)	122.2(4)
C(5)-O(1)-C(1)	122.5(3)
C(15)-O(5)-C(16)	122.7(4)
O(1)-C(1)-C(2)	110.7(4)
O(1)-C(1)-C(3)	102.3(4)
C(2)-C(1)-C(3)	110.7(4)
O(1)-C(1)-C(4)	108.3(4)
C(2)-C(1)-C(4)	112.9(5)
C(3)-C(1)-C(4)	111.5(5)
O(2)-C(5)-O(1)	123.7(4)
O(2)-C(5)-C(6)	125.0(4)
O(1)-C(5)-C(6)	111.3(4)
C(5)-C(6)-C(9)	114.3(4)
C(5)-C(6)-C(7)	111.7(4)
C(9)-C(6)-C(7)	87.0(3)
C(8)-C(7)-C(6)	88.6(3)
C(9)-C(8)-C(7)	87.3(3)
N(1)-C(9)-C(8)	120.1(4)

---

N(1)-C(9)-C(6)	120.1(4)
C(8)-C(9)-C(6)	89.1(3)
O(3)-C(10)-N(1)	122.5(4)
O(3)-C(10)-N(2)	122.2(4)
N(1)-C(10)-N(2)	115.3(4)
N(2)-C(11)-C(12)	116.8(4)
N(2)-C(11)-C(14)	120.0(4)
C(12)-C(11)-C(14)	88.4(3)
C(13)-C(12)-C(11)	89.8(4)
C(12)-C(13)-C(14)	89.8(4)
C(15)-C(14)-C(13)	116.6(5)
C(15)-C(14)-C(11)	111.1(4)
C(13)-C(14)-C(11)	87.7(3)
O(4)-C(15)-O(5)	124.4(5)
O(4)-C(15)-C(14)	124.3(5)
O(5)-C(15)-C(14)	111.2(5)
O(5)-C(16)-C(18)	101.8(4)
O(5)-C(16)-C(17)	108.9(4)
C(18)-C(16)-C(17)	113.4(8)
O(5)-C(16)-C(19)	110.3(4)
C(18)-C(16)-C(19)	109.1(5)
C(17)-C(16)-C(19)	112.8(5)

---



**Table 43.** Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for urea **22b**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
N(1)	53(2)	38(2)	27(3)	4(2)	-1(2)	18(2)
N(2)	53(2)	37(2)	28(3)	6(2)	4(2)	17(2)
O(1)	41(2)	34(2)	54(2)	3(2)	-3(2)	10(2)
O(2)	62(2)	48(2)	44(2)	2(2)	7(2)	-7(2)
O(3)	64(2)	49(2)	30(2)	4(2)	-2(2)	12(2)
O(4)	68(2)	98(3)	98(4)	54(3)	-2(2)	31(2)
O(5)	66(2)	49(2)	52(2)	7(2)	1(2)	31(2)
C(1)	56(3)	41(3)	42(3)	2(2)	-5(3)	19(2)
C(2)	84(5)	94(5)	53(4)	-24(3)	-7(3)	35(4)
C(3)	61(4)	80(4)	82(5)	16(3)	-23(4)	19(3)
C(4)	134(6)	73(4)	59(5)	12(3)	-9(4)	59(5)
C(5)	47(3)	28(3)	49(4)	1(2)	8(3)	12(2)
C(6)	43(3)	32(2)	45(3)	6(2)	5(2)	16(2)
C(7)	83(4)	58(3)	90(5)	1(4)	9(3)	47(3)
C(8)	52(3)	77(4)	90(5)	2(4)	-8(4)	39(3)
C(9)	45(3)	46(3)	41(3)	-1(2)	-2(2)	26(2)
C(10)	33(2)	39(3)	27(3)	0(3)	-2(2)	8(2)
C(11)	60(3)	46(3)	35(3)	-7(3)	9(3)	24(3)
C(12)	68(4)	70(4)	75(5)	-14(3)	-7(3)	42(3)
C(13)	85(4)	54(4)	125(6)	-9(4)	-13(4)	41(3)
C(14)	70(4)	56(3)	60(4)	-20(3)	-24(3)	39(3)
C(15)	50(3)	35(3)	70(4)	5(3)	-18(3)	12(2)
C(16)	61(3)	49(3)	57(4)	6(3)	13(3)	23(3)
C(17)	60(4)	113(5)	133(7)	-71(6)	21(4)	5(5)
C(18)	168(7)	158(7)	177(10)	97(7)	100(6)	140(7)
C(19)	48(3)	72(4)	98(5)	10(4)	1(3)	18(3)

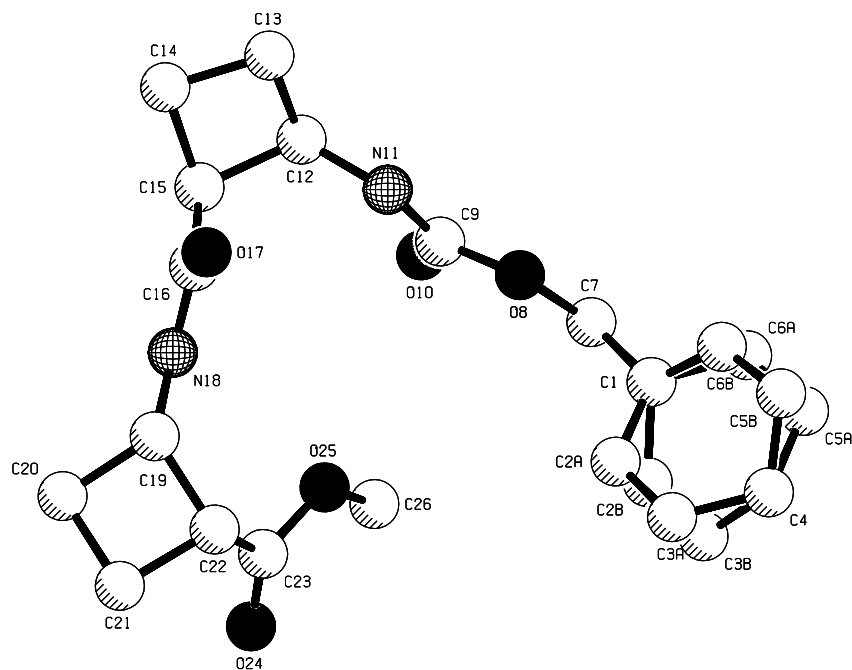
**Table 44.** Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for urea **22b**.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	1030(30)	-240(30)	1796(15)	21(11)
H(2)	1350(30)	1770(40)	1975(15)	32(13)
H(2A)	-448	-2863	329	120(20)
H(2B)	-1734	-3847	26	110(20)
H(2C)	-1158	-4386	447	90(20)
H(3A)	-3395	-5442	833	88(18)
H(3B)	-3857	-4765	424	65(15)
H(3C)	-3964	-4540	1013	130(30)
H(4A)	-2553	-2120	981	77(17)
H(4B)	-2637	-2305	382	110(20)
H(4C)	-1251	-1520	652	100(20)
H(6)	-999	-3387	2137	23(9)
H(7A)	581	-4024	2259	140(30)
H(7B)	776	-3878	1648	100(20)
H(8A)	2509	-1977	2295	62(14)
H(8B)	2328	-1637	1714	61(15)
H(9)	756	-1833	2581	32(10)
H(11)	832	2129	2928	48(12)
H(12A)	1242	3665	2032	140(30)
H(12B)	266	3454	2500	99(18)
H(13A)	1982	4873	3011	150(30)
H(13B)	2842	5377	2495	110(20)
H(14)	2952	3605	3156	51(13)
H(17A)	3799	1344	1976	190(30)
H(17B)	5162	1899	1692	130(20)
H(17C)	4366	2654	1654	180(50)

---

H(18A)	5844	2627	3021	210(50)
H(18B)	6390	2149	2568	95(18)
H(18C)	4901	1298	2734	180(40)
H(19A)	6244	4680	1974	70(16)
H(19B)	7119	4014	2040	63(15)
H(19C)	6850	4681	2513	120(30)

---

Estructura del  $\beta$ -dipèptid **25**.**Table 45.** Crystal data and structure refinement for dipeptide **25**.

Empirical formula	$C_{19} H_{24} N_2 O_5$	
Formula weight	360.40	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system, space group	Orthorhombic, P 21 21 21	
Unit cell dimensions	$a = 5.0180(4)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 18.2276(17)$ Å	$\beta = 90^\circ$
	$c = 20.8563(19)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	$1907.6(3)$ Å <sup>3</sup>	
Z, Calculated density	4, 1.255 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	$0.091$ mm <sup>-1</sup>	
F(000)	768	
Crystal size	0.42 x 0.08 x 0.08 mm	

---

Theta range for data collection	1.48 to 28.52 °
Limiting indices	-6<=h<=6, -22<=k<=23, -27<=l<=15
Reflections collected / unique	12071 / 4363 [R(int) = 0.0473]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.000000 and 0.820148
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4363 / 36 / 279
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.072
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0706, wR2 = 0.1618
R indices (all data)	R1 = 0.1566, wR2 = 0.2166
Absolute structure parameter	2(2)
Largest diff. peak and hole	0.270 and -0.228 e. Å <sup>-3</sup>

**Table 46.** Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for dipeptide **25**.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	4638(10)	916(2)	473(2)	74(1)
C(2A)	4990(40)	483(6)	1018(4)	105(5)
C(3A)	6310(40)	-188(8)	1007(5)	144(8)
C(2B)	3520(40)	313(6)	784(10)	121(7)
C(3B)	4900(30)	-351(9)	775(10)	137(9)
C(4)	7221(19)	-436(3)	416(3)	140(3)
C(5A)	6950(30)	6(6)	-126(5)	110(5)
C(6A)	5640(30)	681(6)	-112(4)	89(4)
C(5B)	8430(40)	122(7)	67(11)	123(7)
C(6B)	6890(30)	757(9)	111(9)	87(5)
C(7)	3281(10)	1634(2)	487(3)	81(1)
O(8)	4942(5)	2121(1)	870(2)	70(1)
C(9)	3761(7)	2722(2)	1115(2)	56(1)
O(10)	1407(5)	2842(2)	1083(2)	72(1)
N(11)	5571(6)	3162(2)	1379(2)	61(1)
C(12)	4896(7)	3869(2)	1642(2)	56(1)
C(13)	7117(8)	4428(2)	1697(2)	67(1)
C(14)	6039(9)	4666(2)	2344(2)	73(1)
C(15)	4287(7)	3961(2)	2375(2)	55(1)
C(16)	5377(7)	3372(2)	2801(2)	56(1)
O(17)	7777(5)	3273(2)	2875(2)	78(1)
N(18)	3569(7)	2971(2)	3105(2)	66(1)
C(19)	4188(9)	2427(2)	3583(3)	78(1)
C(20)	2674(13)	2454(3)	4229(3)	103(2)
C(21)	2909(14)	1611(3)	4252(3)	119(2)
C(22)	3442(9)	1611(2)	3521(3)	82(2)
C(23)	1068(10)	1408(2)	3129(3)	81(2)

O(24)	-811(7)	1071(2)	3320(2)	116(1)
O(25)	1313(8)	1619(2)	2532(2)	99(1)
C(26)	-970(13)	1458(3)	2110(3)	114(2)

---

**Table 47.** Bond lengths [Å] and angles [°] for dipeptide **25**.

---

C(1)-C(6A)	1.388(5)
C(1)-C(6B)	1.390(5)
C(1)-C(2B)	1.394(5)
C(1)-C(2A)	1.395(5)
C(1)-C(7)	1.475(6)
C(2A)-C(3A)	1.393(5)
C(3A)-C(4)	1.391(5)
C(2B)-C(3B)	1.394(5)
C(3B)-C(4)	1.394(5)
C(4)-C(5B)	1.390(5)
C(4)-C(5A)	1.395(5)
C(5A)-C(6A)	1.393(5)
C(5B)-C(6B)	1.394(5)
C(7)-O(8)	1.455(5)
O(8)-C(9)	1.346(4)
C(9)-O(10)	1.203(4)
C(9)-N(11)	1.332(5)
N(11)-C(12)	1.440(5)
C(12)-C(13)	1.515(5)
C(12)-C(15)	1.569(6)
C(13)-C(14)	1.516(6)
C(14)-C(15)	1.558(5)
C(15)-C(16)	1.497(5)
C(16)-O(17)	1.227(4)
C(16)-N(18)	1.327(5)
N(18)-C(19)	1.438(6)
C(19)-C(22)	1.541(6)
C(19)-C(20)	1.548(8)
C(20)-C(21)	1.541(8)



---

C(21)-C(22)	1.548(9)
C(22)-C(23)	1.491(7)
C(23)-O(24)	1.194(5)
C(23)-O(25)	1.309(6)
O(25)-C(26)	1.474(7)
C(6A)-C(1)-C(6B)	33.1(7)
C(6A)-C(1)-C(2B)	108.1(9)
C(6B)-C(1)-C(2B)	114.5(11)
C(6A)-C(1)-C(2A)	119.7(8)
C(6B)-C(1)-C(2A)	102.8(10)
C(2B)-C(1)-C(2A)	39.2(8)
C(6A)-C(1)-C(7)	117.3(6)
C(6B)-C(1)-C(7)	124.8(8)
C(2B)-C(1)-C(7)	120.4(8)
C(2A)-C(1)-C(7)	123.0(6)
C(3A)-C(2A)-C(1)	123.0(10)
C(4)-C(3A)-C(2A)	117.2(11)
C(1)-C(2B)-C(3B)	118.7(14)
C(4)-C(3B)-C(2B)	121.2(14)
C(5B)-C(4)-C(3A)	111.7(12)
C(5B)-C(4)-C(3B)	124.4(11)
C(3A)-C(4)-C(3B)	38.0(10)
C(5B)-C(4)-C(5A)	36.5(8)
C(3A)-C(4)-C(5A)	119.9(9)
C(3B)-C(4)-C(5A)	106.8(11)
C(6A)-C(5A)-C(4)	122.6(10)
C(1)-C(6A)-C(5A)	117.6(9)
C(4)-C(5B)-C(6B)	109.4(14)
C(1)-C(6B)-C(5B)	131.3(15)
O(8)-C(7)-C(1)	106.7(4)
C(9)-O(8)-C(7)	116.9(3)
O(10)-C(9)-N(11)	125.6(4)
O(10)-C(9)-O(8)	124.0(4)
N(11)-C(9)-O(8)	110.3(3)

---

C(9)-N(11)-C(12)	122.4(3)
N(11)-C(12)-C(13)	117.2(3)
N(11)-C(12)-C(15)	120.8(3)
C(13)-C(12)-C(15)	89.8(3)
C(12)-C(13)-C(14)	89.9(3)
C(13)-C(14)-C(15)	90.2(3)
C(16)-C(15)-C(14)	114.2(3)
C(16)-C(15)-C(12)	115.5(3)
C(14)-C(15)-C(12)	86.4(3)
O(17)-C(16)-N(18)	122.0(4)
O(17)-C(16)-C(15)	122.5(4)
N(18)-C(16)-C(15)	115.4(3)
C(16)-N(18)-C(19)	124.2(3)
N(18)-C(19)-C(22)	123.7(5)
N(18)-C(19)-C(20)	118.4(4)
C(22)-C(19)-C(20)	89.1(4)
C(21)-C(20)-C(19)	87.6(5)
C(20)-C(21)-C(22)	89.1(4)
C(23)-C(22)-C(19)	118.7(4)
C(23)-C(22)-C(21)	113.7(5)
C(19)-C(22)-C(21)	87.6(4)
O(24)-C(23)-O(25)	122.9(6)
O(24)-C(23)-C(22)	125.1(6)
O(25)-C(23)-C(22)	111.9(5)
C(23)-O(25)-C(26)	115.9(4)

---

**Table 48.** Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for dipeptide **25**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C(1)	99(3)	57(2)	66(3)	-7(2)	8(3)	-17(2)
C(2A)	191(14)	77(6)	46(6)	2(5)	7(7)	26(8)
C(3A)	270(20)	90(9)	69(10)	14(7)	31(12)	18(11)
C(2B)	190(20)	111(12)	62(12)	-11(10)	42(12)	20(12)
C(3B)	290(30)	67(9)	58(12)	19(8)	9(16)	10(14)
C(4)	230(9)	71(4)	120(6)	-4(4)	31(6)	31(5)
C(5A)	158(13)	63(6)	109(9)	-13(6)	53(9)	-6(7)
C(6A)	123(9)	64(6)	80(8)	6(5)	-8(7)	-10(7)
C(5B)	127(15)	74(10)	167(16)	-27(10)	9(14)	-7(9)
C(6B)	109(11)	71(8)	80(11)	-6(8)	7(10)	-26(8)
C(7)	77(3)	78(3)	86(3)	-19(3)	-9(3)	-5(2)
O(8)	57(2)	64(2)	89(2)	-21(2)	-4(2)	5(1)
C(9)	48(2)	53(2)	67(3)	4(2)	-2(2)	4(2)
O(10)	48(2)	68(2)	98(2)	0(2)	0(2)	0(1)
N(11)	43(2)	57(2)	84(3)	-14(2)	-2(2)	10(2)
C(12)	48(2)	49(2)	71(3)	1(2)	-1(2)	10(2)
C(13)	63(2)	56(2)	83(3)	2(2)	11(2)	-5(2)
C(14)	85(3)	46(2)	89(3)	-5(2)	6(3)	-3(2)
C(15)	43(2)	48(2)	74(3)	-2(2)	7(2)	8(2)
C(16)	44(2)	53(2)	72(3)	-6(2)	0(2)	3(2)
O(17)	43(2)	93(2)	98(3)	16(2)	2(2)	8(1)
N(18)	43(2)	58(2)	98(3)	14(2)	-6(2)	4(2)
C(19)	54(2)	74(3)	107(4)	24(3)	-14(3)	7(2)
C(20)	114(4)	108(4)	89(4)	17(3)	0(4)	8(4)
C(21)	123(5)	109(4)	125(6)	46(4)	5(4)	0(4)
C(22)	69(3)	59(2)	118(5)	22(3)	15(3)	14(2)
C(23)	71(3)	54(2)	119(5)	25(3)	23(3)	16(2)

---

O(24)	72(2)	133(3)	143(4)	52(3)	15(2)	0(2)
O(25)	103(3)	79(2)	114(3)	10(2)	18(3)	-10(2)
C(26)	111(4)	111(4)	120(5)	2(4)	-1(4)	-23(4)

---

**Table 49.** Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for dipeptide **25**.

	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U(eq)</b>
H(2A)	4309	651	1406	126
H(3A)	6572	-460	1379	173
H(2B)	1894	353	994	145
H(3B)	4256	-745	1013	164
H(4)	8010	-896	381	168
H(5A)	7666	-155	-512	132
H(6A)	5447	962	-480	107
H(5B)	10016	79	-160	147
H(6B)	7471	1141	-147	104
H(7A)	3083	1826	56	97
H(7B)	1527	1587	678	97
H(11)	7010(90)	3030(20)	1360(20)	74
H(12)	3429	4081	1393	68
H(13A)	7046	4809	1373	81
H(13B)	8881	4212	1718	81
H(14A)	5013	5117	2327	88
H(14B)	7386	4690	2677	88
H(15)	2407	4068	2461	66
H(18)	2040(90)	3080(20)	3130(20)	80
H(19)	6100	2458	3675	94
H(20A)	3632	2704	4569	124
H(20B)	858	2632	4195	124
H(21A)	1271	1365	4374	143
H(21B)	4399	1436	4505	143
H(22)	4994	1309	3411	98
H(26A)	-1213	937	2081	171
H(26B)	-633	1655	1691	171
H(26C)	-2550	1679	2284	171