



Universidad del País Vasco
Euskal Herriko Unibertsitatea

KIMIKA ZIENTZIEN FAKULTATEA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea

Kimika Zientzien Fakultatea

Kimikako Gradua

GRADU AMAIERAKO LANA

Ureidopeptido-motako katalizatzaile oligomeriko bifuntzionalak Michael erreakzio
asimetrikoetan.

Egilea: Maider Michelena Calo

Zuzendariak: M^a Antonia Mielgo Vicente eta Yurre Olaizola Alvarez

Donostia, 2017ko uztaila

Laburdurak eta akronimoak

Hauek dira memoria honetan erabilitako laburdura eta akronimoak:

ADN	Azido desoxirribonukleikoa
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
BINOL	(1,1-Binaftaleno)-2,2'-diola
(DHQD) ₂ PAL	Hidrokinidina 1,4-ftalazindiil dieterra
(DHQD) ₂ PYR	Hidrokinidina-2,5-difenil-4,6-pirimidindiil dieterra
DIC	Diisopropil karbodiimida
DMF	Dimetil formamida
E	Elektrozalea
EAME	Erresoluzio Altuko Masa Espektrometria
ee	Enantiomero sobera
Ek.	Ekibalentea
EMN	Erresonantzia Magnetiko Nuklearra
FTI	Funtzio Taldeen Interkonbertsioa
g.t.	Giro tenperatura
HOBt	1-Hidroxibenzotriazola
HOMO	Energia altueneko orbital molekular betea (<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>)
HPLC	Erresoluzio altuko likido kromatografia (<i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
IR	Infragorri espektroskopia

Kat.	Katalizatzailea
LUMO	Energia baxueneko orbital molekular hutsa (<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)
min.	Minutu
NMF	<i>N</i> -Metil formamida
NMM	<i>N</i> -Metil morfolina
Nu	Nukleozalea
SOMO	Orbital molekular erdibetea (<i>Singly Occupied Molecular Orbital</i>)
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraarol-2,2-diordezkaturako 1,3-dioxolano-4,5-dimetanola
TEA	Trietil amina
TFA	Azido trifluoroazetikoa
THF	Tetrahidrofuranoa
TLC	Geruza meheko kromatografia (<i>Thin Layer Chromatography</i>)

Laburpena

Hemen aurkezten den Gradu Amaierako Proiektua Donostiako Kimika Zientzien Fakultateko Kimika Organikoa I Departamentuan burutu den lana da, departamentu horretako Antonia Mielgo Vicente irakasleak eta Iurre Olaizola Alvarez doktoreak zuzendua. Proiektu honetan planteatu den ikerkuntza kimika organikoaren arloaren barruan kokatzen da, organokatalisi asimetrikoaren arloan hain zuzen. Ikerkuntza-taldearen proiektu berri baten barruan, ureidopeptido motako katalizatzaile bat prestatzea eta haren eraginkortasuna α -ordezkatutako nitroalkano eta α -hidroxienona baten arteko Michael erreakzio batean frogatzea izan da helburu nagusia.

Summary

This research project has been developed at the Department of Organic Chemistry I at the Faculty of Chemistry in San Sebastian under the guidance of professor Antonia Mielgo Vicente and doctor Iurre Olaizola Alvarez from the same department. The proposed research work for this project is related to the area of organic chemistry, and more specifically to the field of asymmetric organocatalysis. The goal of the project has been to synthesize a new ureidopeptidic catalyst and check the efficiency in an asymmetric Michael reaction which employs α -hydroxyenones as acceptors and α -branched nitroalkanes as donors.

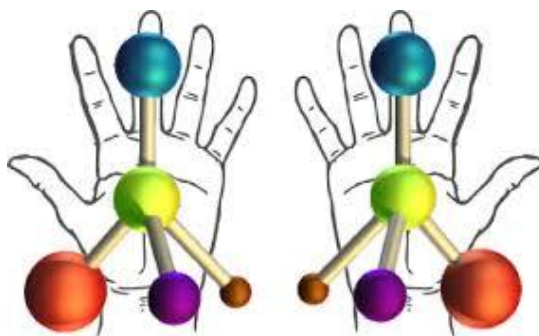
AURKIBIDEA

Laburpena	3
1 Sarrera	7
1.1 Kiralitatea eta konposatu enantiopuruak	7
1.2 Konposatu enantiopuruen lorpena	8
1.2.1 Katalisi ez-kobalentea.....	13
1.3 Ureidopeptido-motako brønsted base bifuntzionalak	17
1.4 Michael erreakzioa.....	20
2 Emaizak eta eztabaidak.....	27
2.1 Katalizatzailearen prestakuntza	27
2.1.1 Aurrekarien prestakuntza.....	28
2.1.2 XX katalizatzailea prestatzeko A prozedura	30
2.1.3 XX Katalizatzailea prestatzeko B prozedura	33
2.2 Michael erreakzioa.....	35
2.2.1 Aurrekarien prestakuntza.....	35
2.2.2 Katalizatzailearen ebaluazioa	36
3 Ondorioak	41
4 Atal esperimentalak	45
4.1 Teknikak eta materialak	45
4.1.1 Teknikak	45
4.1.2 Materialak	47
4.2 Prozedurak	48
4.2.1 Katalizatzailearen prestakuntza	48
4.2.2 Erreakzio asimetrikoa: Michaelen erreakzioa.....	61
4.3 EMN espektroak	67

1 SARRERA

1.1 KIRALITATEA ETA KONPOSATU ENANTIOPURUAK

Bere ispilu irudiarekin gainezarri ezin daitekeen objektu bati atxikitzen zaion propietateari **kiralitate** deritzo. Objektu kiralaren adibide bat eskuak dira, eskubiko eskua ezin daiteke ezkerreko eskuarekin gainezarri (1. Irudia). Molekulei dagokionez, gainezarri ezin daitezkeen objektu pareei enantiomero deritze, eta ingurune kiralik ez dagoenean, propietate fisiko eta kimiko gehienak berdinak dituzte, argi polarizatzeko eta kristalitzatzeko gaitasuna izan ezik. Hala ere, ingurune kiralean, hauen kiralitateak garrantzia hartzen du, trantsizio egoera edo konplexu diastereoisomerikoak sor baitaitezke. Horrenbestez, nahiz eta aktibitate biologiko berdina duten enantiomero paren adibideak aurki daitezkeen, badaude beste adibide asko zeintzuetan haien eragina desberdina den.¹

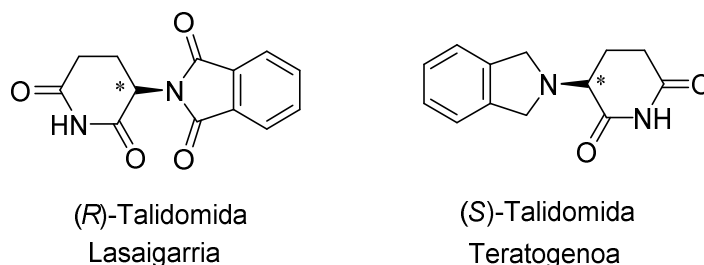


1. Irudia. Molekula kiral baten bi antolamendu desberdinak.

Honen adibide argia Talidomida farmakoarena da. Talidomida (2. Irudia) azido glutamikoaren deribatu bat da eta 60. hamarkadan nahaste errazemiko bezala ematen zitzairen haurdun zeuden emakumeei bere efektu lasaigarriengatik eta goragalearen aurkako botika moduan. Talidomida hartu ondoren, emakume horiek zituzten seme-alabetako batzuk malformazioekin jaio ziren. Hortik aurrera, (*R*)-Talidomidak efektu lasaigarriak zituela ikusi zen baina bere enantiomeroa, (*S*)-Talidomida, teratogenoa

¹ E. J. Ariens, *Trends Pharmacol. Sci.*, **1986**, 7, 200–205.

zela aurkitu zen.² Talidomidaren tragediaz geroztik, konposatu kiral enantiopuruen sintesiak garrantzi eta interes handia lortu zuen.



2. Irudia. Talidomidaren estruktura molekularrak.

Molekulen sintesian, askotan bi enantiomeroen nahasteak lortzen dira, eta bi enantiomeroen arteko erlazioa enantiomero sobera bezala (%ee) neurtzen da.

$$%ee = \% E_{\text{gehiengoa}} - \% E_{\text{gutxiengoa}}$$

Non $\% E_{\text{gehiengoa}}$ gehien dagoen enantiomeroaren ehunekoa den eta $\% E_{\text{gutxiengoa}}$ gutxien dagoen enantiomeroaren ehunekoa den.³ %0 ee duen nahasteari nahaste errazemiko deritzo, eta bertan bi enantiomeroak %50-ko proportzioan aurkitzen dira. Nahaste honek ez du argia polarizatua desbideratuko, ezkerrera eta eskubira desbideratzen duten molekulen kopurua berdina baita.³ %100 ee baldin bada, *konposatu enantiopuru*³ dugula esan nahi du; hau da, bakarrik enantiomero bat daukagula.

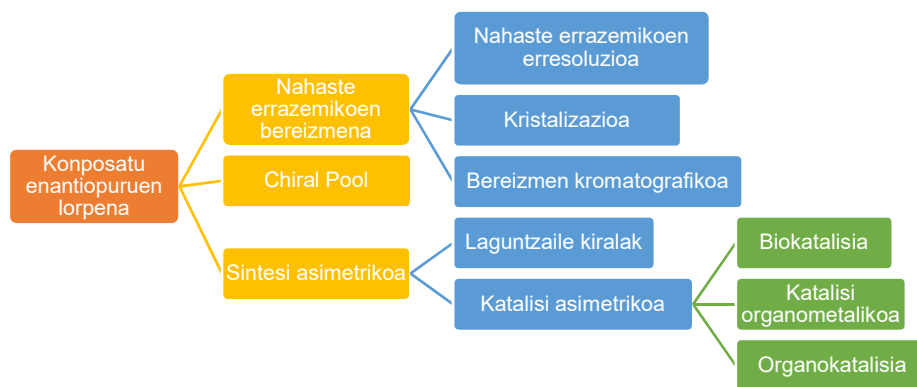
1.2 KONPOSATU ENANTIOPURUEN LORPENA

Asko dira konposatu enantiopuruak lortzeko prozedurak, baina orokorrean hiru talde nagusitan bana daitezke: nahaste errazemikoen erresoluzioa, *Chiral Pool*-en (kiralitate iturri naturalak) oinarritutako metodoak, eta katalisi asimetrikoa (1. Eskema).⁴

² J. N. Gordon, P. M. Goggin, *Postgrad Med. Journal*, **2003**, 79, 127-132.

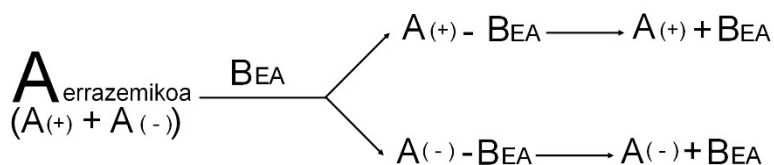
³ IUPAC, *Compendium of Chemical Terminology: Gold Book*, 2.3.2 bertsioa, **2012**.

⁴ Karl Gademann, *Asymmetric Synthesis II*, **2012**, Wiley-VCH.



1. Eskema. Konposatu enantiopuruen lorpenerako metodoak.

Nahaste errazemikoen banaketa konposatu enantiopuruen lorpenerako prozedura klasikoa da. Nahaste errazemiko bat hartu eta bi enantiomeroak banatzea da honen helburua. Esan bezala enantiomero-pareek propietate fisiko gehienak berdinak dituzte eta honek banaketa fisiko zuzenak egiteko garaian zailtasun bat suposatzen du. Arazo honi aurre egiteko, hainbat teknika garatu dira. Alde batetik **nahaste errazemikoen erresoluzioa** dugu, enantiomeroak diastereoisomeroetan bihurtzea eta gero hauek metodo fisiko bitartez banatzea bilatzen duena (3. Irudia).⁵ Bestetik, **erresoluzio zinetikoa** daukagu, enantiomeroen sortze abiaduran oinarritzen dena.⁶ Gero **kristalizazio zuzena** aurki dezakegu, lehengo aldiz Pasteurrek erabili zuen eta enantiomeroek osatzen dituzten kristal desberdinen banaketan oinarritzen da, bereizmenen artean ekonomikoena izanik.⁷ Azkenik, **bereizmen kromatografikoa** daukagu, enantiomeroen eta fase geldikor kiral baten arteko interakzioan oinarritzen dena.



A = Konposatu errazemikoa
BEA = Erresoluzio agentea

3. Irudia. Nahaste errazemikoen erresoluzio banaketa.

⁵ N. G. Anderson, *Organic Process Research & Development*, **2005**, 9, 800-813.

⁶ I. Kreituss, J. W. Bode, *Acc. Chem. Res.*, **2016**, 49, 2807-2821

⁷ a) L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.*, **1853**, 38, 437-483, b) Joel M. Hawkins, Timothy J. N. Watson, *Angew. Chem. Int. ed.*, **2004**, 20. c) H. Lorenz et al., *Chemical Engineering and Processing*, **2006**, 45, 863-873

Konposatu enantiopuruak lortzeko bigarren metodoa **Chiral Pool** metodoa da. Hemen, iturri naturaletatik datozen konposatu enantiopuruetatik sintesia burutzea bilatzen da. Konposatu enantiopuru hauek aminoazidoak, alkaloideak, hidroxiazidoak eta terpenoak izan daitezke. Hauek oinarri bezala hartuta, sintesi enantioselektiboa burutuz, produktua guk zehaztutako estereokimikarekin lortuko dugu.⁸ Hala ere, entzimetatik, kultibo zelularretatik edo beste mikroorganismoetatik errektibo hauek lortzea oso mugatuta dago, hauetatik, orokorrean, soilik enantiomero bat lortu baitaiteke.⁹

Azkeneko metodoa, eta lanean gehien jorratuko dena, **sintesi asimetrikoa** da. Sintesi asimetrikoa konposatu kiralen sintesi estereoselektiboa da,³ ingurune kiralean, substratu akiral bat produktu kiral bihurtzea da helburu nagusia. Kiralitate hori induzitzen duen agentearen arabera bi metodo bereizten dira: batetik laguntzaile kiralen bidezko erreakzioak eta bestetik katalisi asimetrikoa.

Laguntzaile kiralak estereokimikan eragiteko asmoarekin errektiboek lotzen zaizkien estruktura enantiopuruak dira. Substratuarekin lotura kobalente bat osatzen dute artekari diastereoisomerikoak lortuz. Laguntzaile kiral erabilienak oxazolidinonak¹⁰ eta sultamak dira, azken hauek azido kamforsulfonikoaren deribatuak izani¹¹ (4. irudia). Selektibitate fazialean dute eragina konposatu hauek, adibidez Diels-Alder zikloadizioetan, enolatoen alkilazioan, adizio aldolikoetan, etab.¹² Laguntzaile kiralek bi desabantaila nagusi dituzte: hauen kantitate estekiometrikoaren beharra eta prozesuan zeharko pauso gehiagoren beharra da (laguntzaile kirala lotzea, gero askatzea eta banatzea).

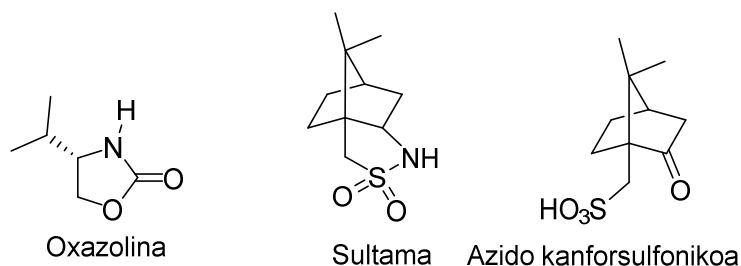
⁸ K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in total synthesis*, **1996**, Wiley-VHC.

⁹ Ryoji Noyori, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1.

¹⁰ D. A. Evans, J. Barntoli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 2127-2129.

¹¹ a) W. Oppolzer, *Pure&Appl. Chem.*, **1990**, 62 (7), 1241-1250; b) W. Oppolzer, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 1969-2004.

¹² Francis A. Carey, Richard J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis*, **2007**, 5. ed., Springer, New York.



4. Irudia. Laguntzaile kiral adierazgarrienak.

Erreaktibo akiral edo kiral batean eragina edukiko duen katalizatzaile kiral bat erabiltzea, konposatu enantiopuru bat lortzeko, da **katalisi asimetrikoaren** helburua. Honetarako, enantiomericoki purua den katalizatzaile kantitate azpiestekiometriko bat erabiltzen da. Erabiltzen den katalizatzailearen izaeraren arabera hiru katalisi mota bereizten dira: biokatalisia, katalisi metalikoa eta organokatalisia.

Erreakzio asimetriko bat aurrera eramateko eta honi esker konposatu enantiopuruak lortzeko lehenengo metodoa **biokatalisia** izan zen. Metodo honetan entzimak, kultibo zelularrak eta mikroorganismoak erabiltzen dira. Erreakzio baldintza apalak, ingurumenarekin konpatibleak diren katalizatzaileak eta eskaintzen dituen erregioselektibitate eta estereoselektibitate altuak dira biokatalisiaren abantaila nagusiak. Bestetik, desabantaila nagusia baldintza oso mugatuetan funtzionatzen dutela da.¹³

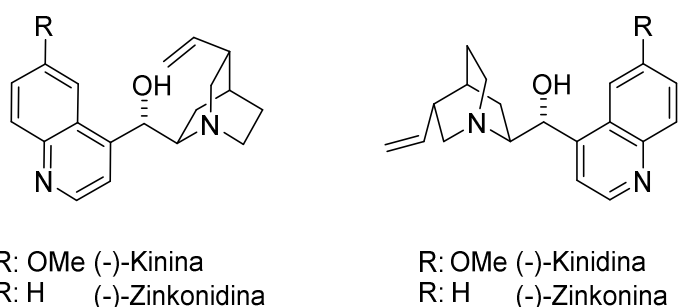
Katalisi organometalikoak ligando organiko kiraletara lotuta dauden metalak erabiltzen ditu katalizatzaile gisa. Katalizatzaile hauek gutxienez metal-karbono lotura bat eduki behar dute, eta loturaren izaera ionikoa edo kobalentea izan daiteke.¹⁴ Katalizatzaile hauek erreakzio baldintza apaletan egin dezakete lan, selektibitate oso altuak lortuz. Bestalde, metal hauetako batzuen toxikotasunak muga bat erakusten du.¹⁵

¹³ *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, **2002**, Wiley-VCH.

¹⁴ S. Y. Mudi, M. T. Usman, S. Ibrahim, *American Journal of Chemistry and Applications*, **2015**, 2, 151-158.

¹⁵ N. V. Orlov, *ChemistryOpen*, **2015**, 4, 682 – 697.

Mac Millanek 2000. Urtean **organokatalisia** modu honetan definitu zuen: transformazio kimiko baten azkartzea atomo metalikorik ez duen konposatu organiko baten kantitate azpiestekiometriko baten gehiketaren bidez.¹⁶ Lehenengo transformazio katalitikoak 1860. Urtean egin zuen Justus von Liebig-ek. Zianogenoa oxamida bihurtu zuen azetaldehido akuosoa katalizatzaile moduan erabiliz.¹⁷ Gerora, 1912. Urtean, Bredig eta Fiskek lehenengo transformazio katalitiko asimetrikoa burutu zuten azido zianhidrikoa bentzaldehido bihurtuz zinkona (5. Irudia) katalizatzaileen bidez, %10 ee lortuz.¹⁸



5. Irudia. Zinkonaren deribatuak.

Organokatalisi bidez egiten diren erreakzioak merkeak, sinpleak, efektiboak eta ez toxikoak dira. Ezaugarri hauek dira organokatalisari abantaila ematen diotenak biokatalisiarekin eta katalisi organometalikoarekin konparatuz.¹⁹ Hala ere, behar diren organokatalizatzaileen portzentaiak, katalizatzaile metalikoenak baino askoz handiagoak dira, eta hau organokatalisian hobetu behar den zerbait da gaur egun. Organokatalisian erabiltzen diren katalizatzaileak sailkatzeko, haien aktibazio modua hartu daiteke kontuan. Honen arabera bi katalisi mota bereiz daitezke: katalisi kobalentea eta katalisi ez-kobalentea.

Katalisi kobalentea deritzo erreakzioan, artekari moduan, substratua eta katalizatzailea kobalenteki lotzen direnean. Modu honetan, trantsizio egoerak lotura kobalenteen bidez egonkortzen dira. Katalisi modu honen barruan hainbat azpitalde

¹⁶ K. A. Ahrendt, C. J. Borths and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4243–4244.

¹⁷ J. Liebig, *Ann. Chem. Pharm.*, **1860**, 13, 246–247.

¹⁸ G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.*, **1912**, 46, 7–23.

¹⁹ M. E. Abbasov, D. Romo, *Nat. Prod. Rep.*, **2014**, 31, 1318–1327.

bereizten dira, esterako, iminio ioien bidezko katalisia,²⁰ enaminen bidezko katalisia²¹ (bereizienak aminokatalizatzaileak),²² SOMO orbitalaren bidezko aktibazioa,²³ dienamina,²⁴ trienamina,²⁵ fosfinen bidezko, azilamonio,²⁶ amonio enolato, *N*-hetroziklo-karbeno²⁷ eta amonio aza-enolato katalisiak dira, besteak beste.

1.2.1 Katalisi ez-kobalentea

Katalisi ez-kobalentean katalizatzaile eta substratuaren arteko interakzioak ahulak dira.. Aurreko kasuan ez bezala, interakzio elektrostatisak, hidrogeno loturak, efektu hidrofobikoak eta π - π interakzioak trantsizio egoerak egonkortzeko erabiltzen dira. Katalizatzaile mota hauen artean aipagarrienak Brønsted azidoak eta Brønsted baseak dira.

Brønsted azidoak protoi bat emateko gai diren konposatuak dira. Interakzio honetan oinarritutako katalisian, interakzio eraginkorrena substratu elektrozaleekin gertatzen da. Katalizatzaile kiralaren eta substratuaren artean ematen den interakzioaren eraginez, substratuaren ahalmen elektrozalea handitzen da. Ura eta oxigenoaren presentzian, orokorrean, egonkorak dira. Brønsted azido katalizatzaile kiralak, Lewis azido laguntzaileekin konbinatu dira,²⁸ binaftol deribatuak, amidinio gatzak eta azido fosforiko deribatuak osatzeko. Brønsted azido kiralak Brønsted azido neutroetan (tioureak eta TADDOL deribatuak) eta Brønsted azido gogorretan sailka daitezke, azken hauen artean BINOL eta azido fosforikoaren deribatuak (BINAP) izanik

²⁰ A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5416–5470.

²¹ a) B. List, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 548–557; b) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5471–5569.

²² a) X. Yu, W. Wang, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 2037–2046; b) C. F. Barbas III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42–47.

²³ a) H.-Y. Young, J. B. Hung, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 7004–7005; b) P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 1360–1363.

²⁴ D. B. Ramachary, Y. V. Reddu, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, *5*, 865–887

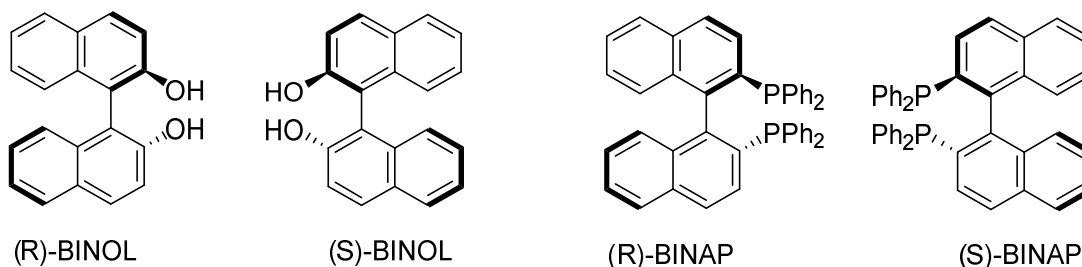
²⁵ a) I. Kumar, P. Ramaraju, N. A. Mir, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 709–716; b) Z. J. Jia, H. Jiang, J. L. Li, B. Gschwend, Q. Z. Li, X. Yin, J. Grouleff, Y. C. Chen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053–5061.

²⁶ a) G. Masson, C. Housseman, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 4614–4628; b) Y. L. Shi, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2905–2916; c) D. Basavaiah, K. V. Rao, R. J. Reddy, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 1581–1588; d) P. R. Krishna, R. Sachwani, P. S. Reddy, *Synlett*, **2008**, 2897–2912; e) V. Declerck, J. Martínez, F. Lamaty, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 1–48.

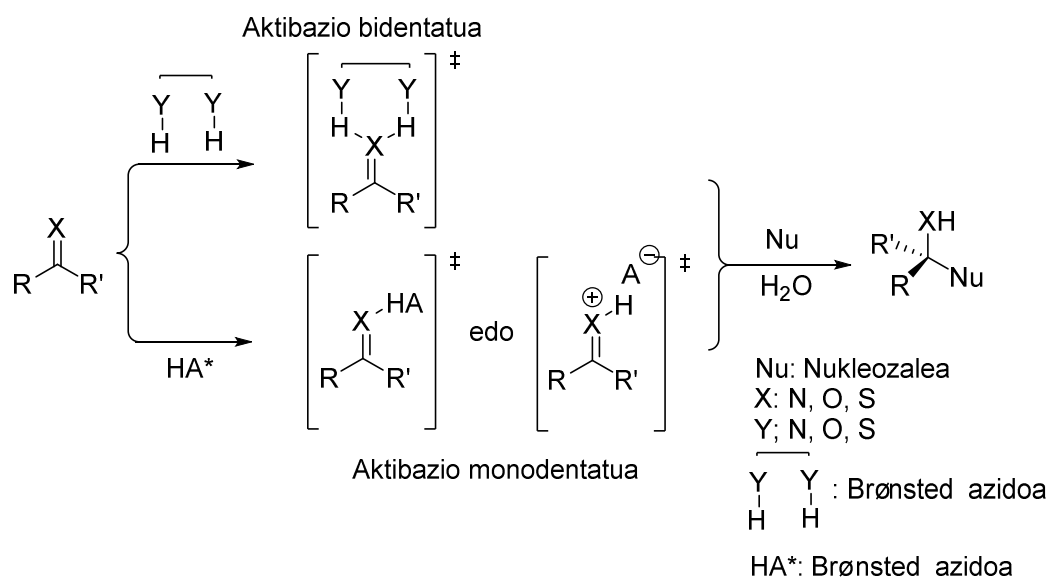
²⁷ a) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5606–5655; b) N. Marion, S. Diez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 2988–3000; c) X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 3511–3522.

²⁸ A) H. Ishibashi, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Chem. Rec.*, **2002**, *2*, 177; b) H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1924.

(6. Irudia). Eman ditzaketen interakzio kopuruaren arabera aktibazio monodentatuak edo aktibazio bidentatuak bereiz daitezke (2. Eskema).²⁹



6. Irudia. Brønsted azido gogorrak.

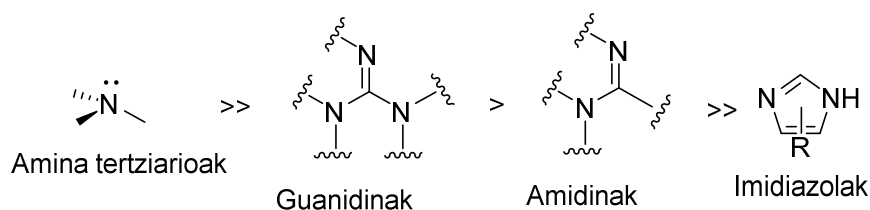


2. Eskema. Aktibazio monodentatu eta bidentatua.

Brønsted baseak protoiak onartzeko gai diren konposatuak dira. Mota honetako katalizatzaileek substratuari protoi bat kentzen diote, nukleozaletasuna handituz. Katalizatzaile kiral hauek gehienetan konposatu nitrogenodunak dira. Hauen artean, amina tertziarioak, guanidinak,³⁰ amidinak eta imidiazolak aurki ditzakegu (7. Irudia).

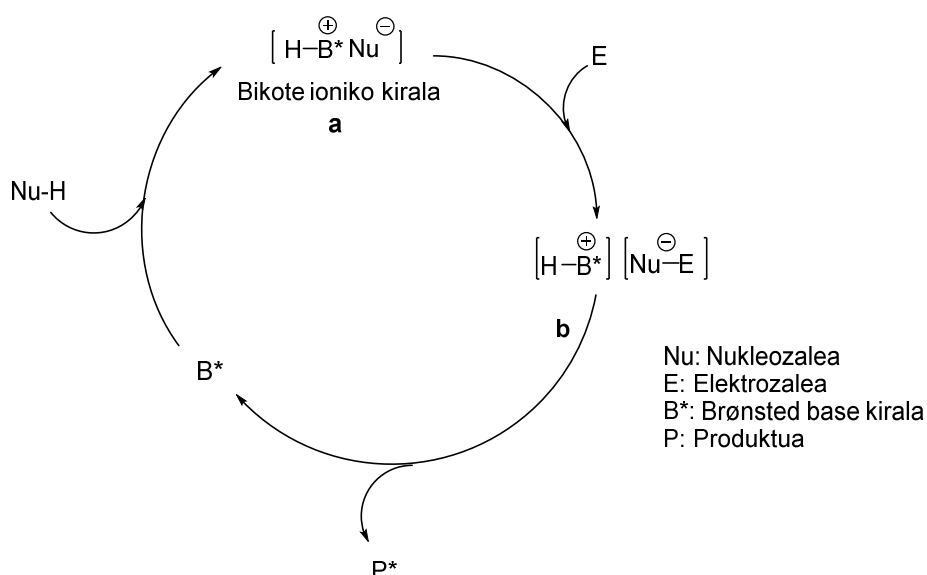
²⁹ T. Akiyama, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5744-5758

³⁰ a) T. Ishikawa, T. Kumamoto, *Synthesis*, **2006**, *5*, 737-752; b) T. Ishikawa, *Superbases for Organic Synthesis*, **2009**, Wiley; c) D. Leow, C.-H. Tan, *Chem. Asian J.*, **2009**, *4*, 488-507; d) D. Leow, C. H. Tan, *Synlett*, **2010**, *11*, 1589-1605.



7. Irudia. Gehien erabiltzen diren Brønsted baseak.

Katalizatzaile nitrogenodun hauek lortzeko substratuak Chiral Pool-etik edo α -aminoazidoetatik lortu izan dira. Esaterako, Chiral Pool-etik, alkaloideen familiatik, Zinkonaren familiako konposatuak lortu izan dira. Iturri sintetikoak ere erabili izan dira, hala nola 1,2-diamidak eta binaftolak.³¹ Mota hauetako katalizatzaileen ziklo katalitikoa 3. Eskeman aurkezten da.



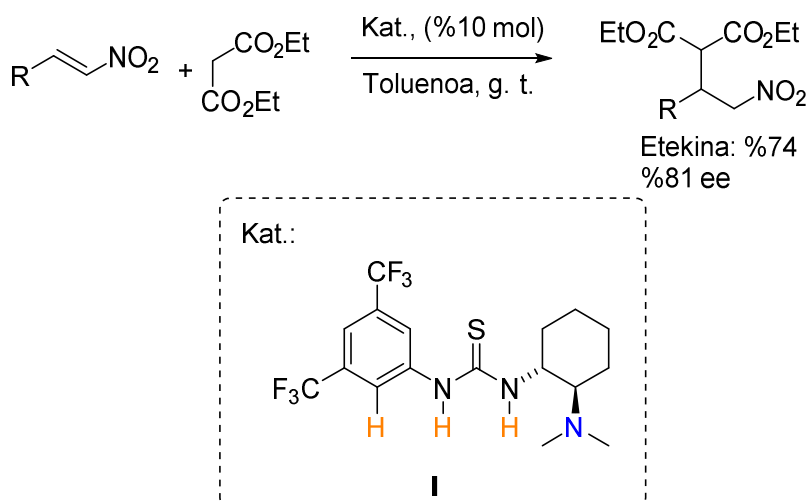
3. Eskema. Brønsted baseen ziklo katalitikoa.

3. Eskeman ikusten den moduan, Brønsted basek kirala eta nukleozaleak **a** konplexu bat osatzen dute lehenengo, Brønsted baseak nukleozalearen protoia hartuz eta nukleozalean karga partzial negatibo bat sortuz. Nukleozale honek inguruan dagoen elektrozale batekin erreakzionatuko du, **b** konplexua lortuz. Gero konplexua desagiten da eta P^* produktu kirala askatzen da, katalizatzaile basikoarekin batera, hau beste ziklo katalitikoan berriro parte hartu dezan.

³¹ C. Palomo, M. Oiarbide, R. Lopez; *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 632-653.

Naturan aurki daitezkeen entzimek interakzio oso espezifikoak eta eraginkorrak konbinatzeko gai dira, katalizatzaile polifuntzional bezala jokatuz. Horrela, erreakzio-denborak eta zehaztasuna handitzen dute. Ideia hau oinarri bezala hartuz, katalizatzaile bifuntzionalak³² garatu dira. Horrenbestez, katalizatzaile hauek Brønsted baseen izaera basikoa eta hidrogeno loturak emateko gaitasuna konbinatzen dituzte. Bestalde, katalizatzaile mota hauek eraginkorragoak izan daitezke, bi substratuak aktibatze gaitasuna baitute (izaera basikoaren bidez nukleozaletasuna handiagotzen da eta hidrogeno loturen bidez izaera elektrozailea).

Katalizatzaile bifuntzional hauen lehenengo adibide eraginkorra Takemotok deskribatu zuen. Takemotok ester malonikoaren adizio enantioselektiboa burutu zuen nitroalkeno batera, katalizatzaile moduan tiourea bat erabiliz (4. Eskema). Erreakzio-produktua %84 ee enantiomero sobera eta %74-ko etekinarekin lortu zuen.³³



4. Eskema. Takemoto-ren katalizatzailea Michael erreakzio batean.

Takemotok deskribatutako katalizatzaile honek hainbat ezaugarri ditu. Batetik, elektrozaileekin koordina daitezkeen hiru puntu ditu: bi amino taldeen protoiak eta

³² a) X. Fang, C. J. Wang, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 1185-1197, b) L. Q. Lu, X. L. An., J. R. Chen, W. J. Xiao, *Synlett*, **2012**, 23, 490-508, c) S. Piovesana, D. M. Scarpino, M. Bella, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 6216-6232

³³ T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 12672-12673.

bestetik eraztun aromatikoaren orto-hidrogenoa (laranjaz). Bestetik, amina tertziarioak Brønsted base modura jokutzen du (urdinez), substratu nukleozalea aktibatuz.³⁴

Katalizatzaile honen hainbat deribatu garatu dira,³⁵ eta hauei esker arazotsuak ziren transformazio asimetriko eraginkorrak lortu izan dira. Esaterako, Mannich,³⁶ Michael,³⁷ Henry,³⁸ aza-Henry³⁹ eta Strecker-en⁴⁰ erreakzio asimetrikoak eta erresoluzio zinetikoak.⁴¹

1.3 UREIDOPEPTIDO-MOTAKO BRØNSTED BASE BIFUNTZIONALAK

Takemoto-k proposatutako aktibazio moduan oinarrituta eta ureidopeptidoen ezaugarriak ikusita, bi hauek konbinatzen dituzten katalizatzaileak garatzea pentsatu zen proiektu hau burutu zen ikerketa taldean. Modu honetan, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo taldea sekuentzia peptidiko batengatik aldatuta dituzten katalizatzaileak garatu dira ikerketa-talde honetan (8. Irudia).

³⁴ K. M. Lippert, K. Hof, D. Gerbig, D. Ley, H. Hausmann, S. Guenther, P.R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 30, 5919-5927.

³⁵ A) P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 217-220. b) M. Kotice, P. R. Chreiner, *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, **2009**, Wiley-VHC, Alemania.,

³⁶ a) M. M. B. Marques, *Angew. Chem, Int. Ed.*, **2006**, 45, 348-352; b) A. Ting, S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 35, 5797-5815; c) J. M. M. Verkade, L. J. C. van Hemert, P. J. L. M. Quaedflieg, F. P. T. J. Rutjes, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 29-41

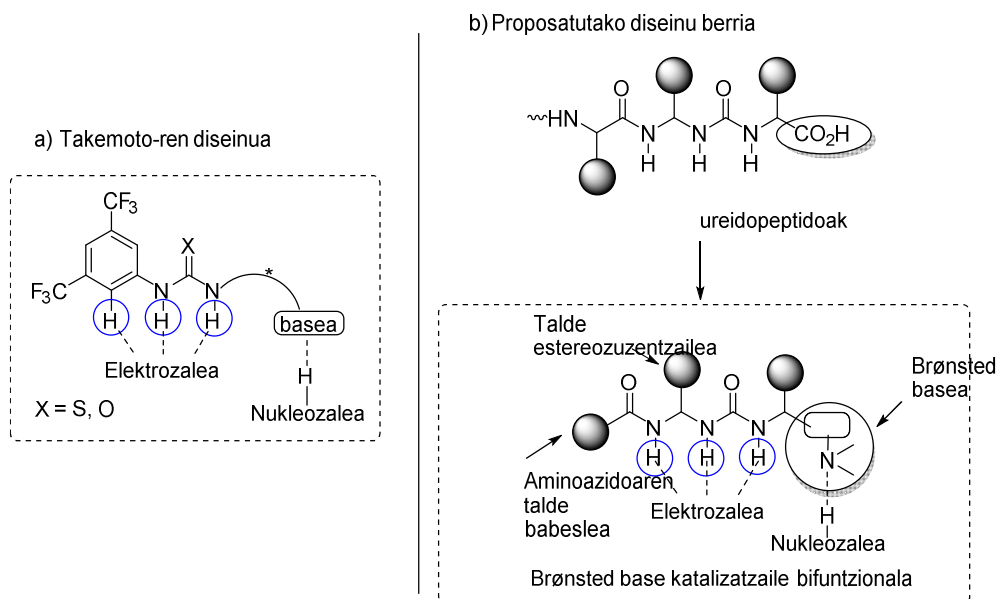
³⁷ a) D. Almasi, D. A. Alonso, C. Najera, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 299-365; b) J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrilo, *Synthesis*, **2007**, 14, 2065-2092. c) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 11, 1701-1716.

³⁸ a) F. A. Luzzio, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 915-945 b) C. Palomo, M. Oiarbide, M. Mielgo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 5442-5444; c) J. Boruwa, N. Gogoi, P. P. Saikia, N. C. Barua, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 3315-3326.

³⁹ a) B. Westermann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 151-153; b) E. Marques-Lopez, P. Merino, R. Tejero, R. P. Herrera, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 2401-2420.

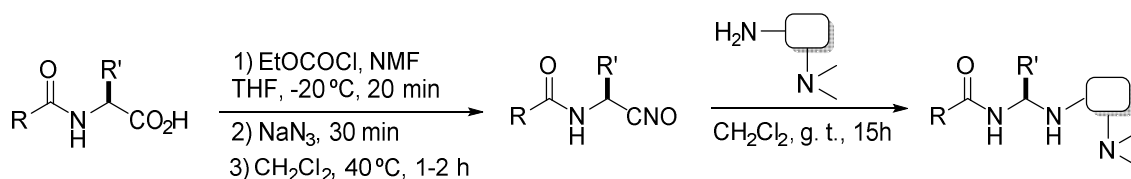
⁴⁰ a) H. Gröger, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 2795-2827; b) T. Vilaivan, W. Bhanthumnavin, Y. Sritana-Anant, *Curr. Org. Chem.*, **2005**, 9, 1315-1392.

⁴¹ L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 2870-2871. B) Shasha Kong, Weidong Fan, Guiping Wu, and Zhiwei Miao, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 1 – 5



8. Irudia. Takemotoren diseinua eta proposatutako diseinua.

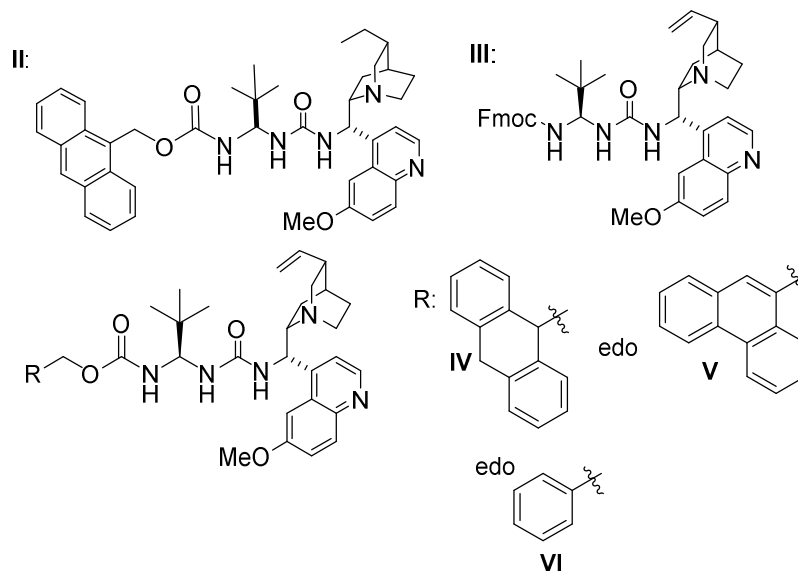
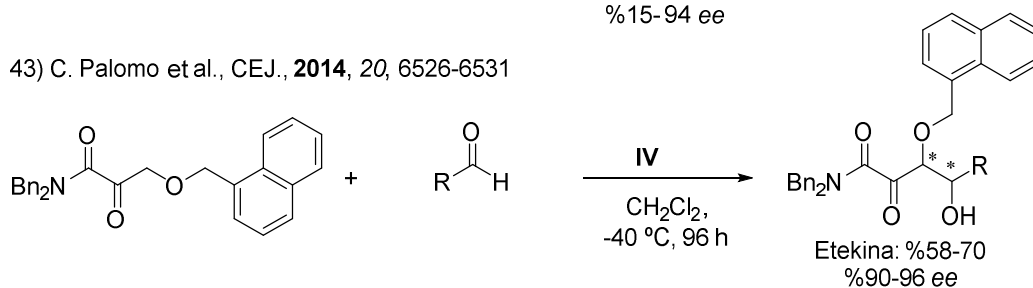
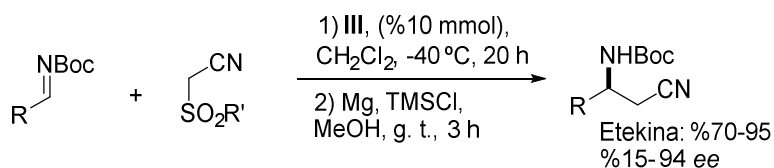
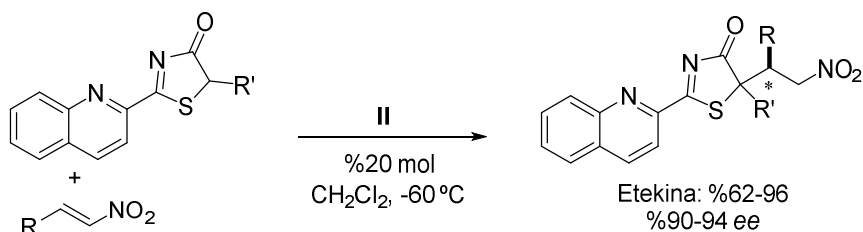
8. Irudian erakusten dira orain arte Takemoto-ren diseinua erabiliz garatutako katalizatzaile antzekoen egitura orokorra (a) eta baita gure laborategian ureidopeptido motako katalizatzaile bifuntzionalak diseinatzeko planteamendua (b). Katalizatzaile bifuntzional ureidopeptidikoaren ezaugarriak hauek dira: nukleozalea aktibatzen duen Brønsted base bat dute, substratu elektrozalearekin koordinatzeko gai diren hiru gune erakusten ditu, talde estereozuzentzaile bat dute, aukeratutako aminoazidoaren arabera alda daitekeena, eta azkenik, alda daitekeen lehenengo aminoazidoaren amino taldea babesteko talde bat dute. Katalizatzaile hauek erraz prestatzen dira 5. Eskeman adierazten den prozedura jarraituz.



5. Eskema. Katalizatzaile ureidopeptidikoak prestatzeko prozedura.

5. Eskeman erakusten den moduan, Curtius-en erreazio bitartez lortzen da ureidopeptidoa osatzea, azida taldeak jasaten duen berrantolaketaren bidez isozianato taldea sortu eta gero sartu nahi den ordezkatzailaren amino taldeak erasotu egiten du isozianatoaren karbonoa.

Orain arte, katalizatzaile hauen arrakasta hiru erreakziotan frogatu da (eskema): 5H-tiazol-4-onen adizio konjokatuan,⁴² sulfonil azetonitriloen Mannich erreakzioan,⁴³ eta α -ketoamiden aldol erreakzioan.⁴⁴ (6. Eskema).



6. Eskema. Brønsted base kiral bifuntzionalen burututako α -hidroxi enonetara pronukleozaile ezberdinen Michael adizioak.

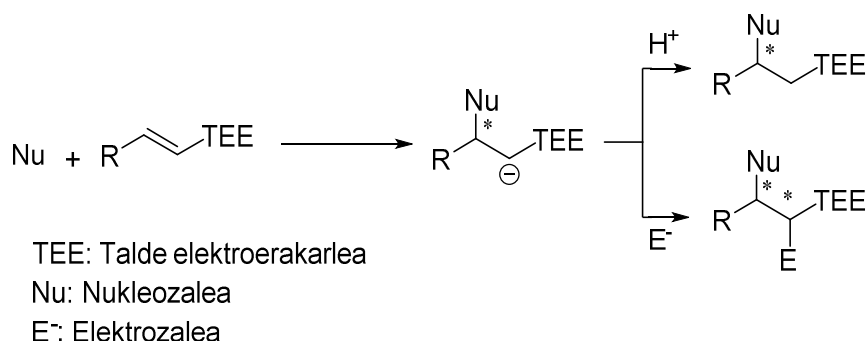
⁴² S. Diosdado, J. Etxabe, J. Izquierdo, A. Landa, I. Olaizola, A. Mielgo, R. Lopez, C. Palomo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 11846-11851

⁴³ S. Diosdado, R. Lopez, C. Palomo, *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, 6526-6531

⁴⁴ H. Echave, R. Lopez, C. Palomo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 128, 3425-3429

1.4 MICHAEL ERREAKZIOA

Bestalde, C-C loturak osatzeko nukleozale baten eraso alkeno elektroeskas bati (Michael-en adizioa edo adizio-konjokaturia) tresna sintetiko oso indartsua da sintesi organikoan, nitro taldea erraz eralda baitaiteke beste funtzio taldeetara.⁴⁵ Honen eraginez, nitroalkanoen adizioa Michael-hartzaile desberdinetara hau asko ikertu da.⁴⁶ Erreakzio honetan, nukleozale baten (Nu, Michael emailea) eraso gertatzen da olefina elektroeskas bati (Michael hartzailea). Olefinaren ordezkatzailerik elektroerakarleak artekari karbanionikoa egonkortzen du, eta artekari hau protonatu edo beste elektroezale batekin erreakzionarazi daiteke, bi estereozentro berri osatzeko (7. Eskema).



7. Eskema. Michael-en erreakzio asimetrikoa.

Nitroalkanoen Michael adizioa elektroirritasuna duen alkenoetara, hau da, konposatu α,β -asegabeetara, tresna sintetiko indartsua da, nitro taldea funtzionalitate ezberdinetan eraldatu daitekeelako. Beraz, Michael hartzaile desberdinetara nitroalkanoen adizio asimetrikoa asko ikertu da.⁴⁷

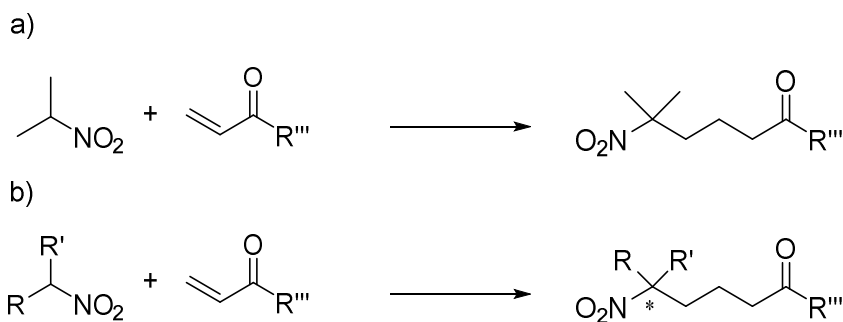
Hala ere, nitroalkanoen artean α -ordezkatutako nitroalkanoak Michael emaile bezala jokatzen duten erreakzio gutxi deskribatu dira. Zehatzago, enonetara 2-nitropropanoaren Michael adiziorako enantioselektibitate balio altuak aurkezten dituzten prozedura organokataliko ugari deskribatu dira (8. eskema), baina kasu hauetan ez da nitro taldearekiko α -posizioan zentro estereogenikorik lortzen. Guk dakigunez, egunera arte ez da nitro taldearekiko alfa posizioan estereozentro baten

⁴⁵ a) L. J. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, E. Reyes, *Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition Reactions. A Powerful Tool for the Stereocontrolled Synthesis of Complex Molecules*, RSC, **2010**. b) A. Michael, *Prakt. J. Chem.*, **1887**, 36, 349–356.

⁴⁶ a) U. Erdenebileg, I. Høstmark, K. Polden, L. K. Sydnes, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1213–1221; b) P. Li, Y. Wang, X. Liang, J. Ye, *Chem. Commun.*, **2008**, 3302–3304.

⁴⁷ A) E. Badiola, B. Fiser, E. Gomez-Bengoia, A. Mielgo, I. Olaizola, I. Urruzuno, J. M. García, J. M. Odriozola, J. Razkin, M. Oiarbide, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136 (51), 17869–17881 b) M. Bella, T. Gasperi, *Synthesis* **2009**, 1583–1614; c) Ch. Hawner, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7295–7306.

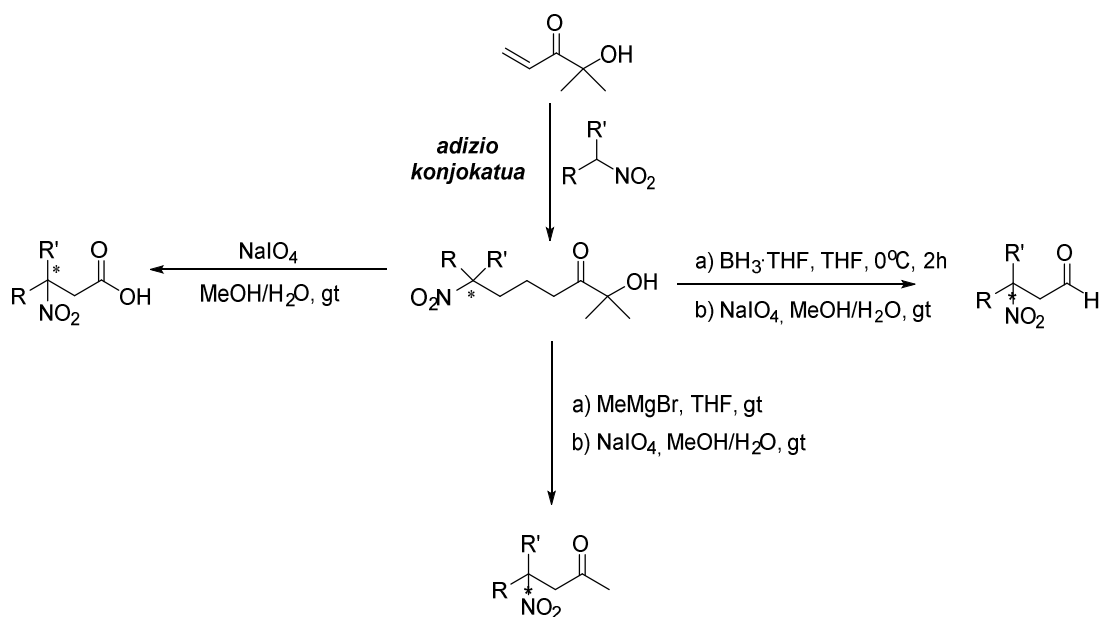
sorrera eragiten duten α -ordezkatutako nitroalkanoen adiziorako bide eraginkorrik egin (6. Eskema, b). Hori ez da harrigarria zentro estereogeniko kuarternarioen eraketak dituen zailtasunak ikusita. Erreakzio honek zentro estereogeniko kuarternario baten eraketa ekartzen duenez, erreakzio hauen erronka nagusiak errektibotasuna eta estereoselektibitatearen kontrola dira. Bibliografian adibide batzuk deskribatu dira vaina talde elektroerakarleak zituzten nitroalkanoetara mugatuta dago.⁴⁸



8. Eskema. Nitroalkano desberdinen eraso α -hidroxienonei.

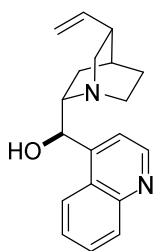
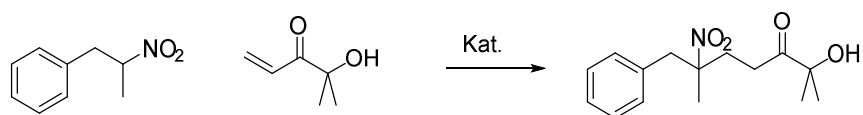
Bestetik, aipatutako α -hidroxienonak hainbat berezitasun ditu: aldehido, zetona eta esterren baliokide sintetiko moduan erabili daiteke (9. Eskema) eta katalizatzailearekin koordinatzeko bi gune ditu (karboniloaren oxigenoa eta alkoholaren oxigenoa), horrela elektrozaletasuna handituz eta, printzipioz, estereokontrola erraztuz.

⁴⁸ a) B. R. Linton, M. H. Reutershan, C. M. Aderman, E. A. Richardson, K. R. Brownell, C. W. Ashley, C. A. Evans, S. J. Miller, *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 1993–1997; b) A. Latvala, S. Stanchev, A. Linden, M. Hesse, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4* (2), 173-176, c) K. Bera, N. S. Satam, I. N. N. Namboothiri, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 5670-5680

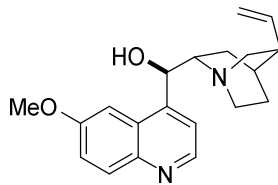


9. Eskema. α -Hidroxi enona deribatuen transformazioak.

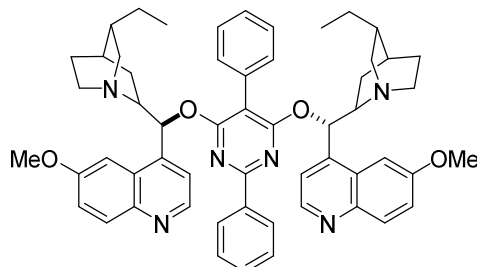
Kontestu honetan gure ikerkerta taldean enonetan eta ester α , β -asegabeetan α -ordezkatutako nitroalkanoen adizioaren zailtasunak ikusita, α -hidroxi enona hartzaile bezala erabiltzea proposatu da. Erreakzio mota honetarako hainbat katalizatzaile frogatu izan dira gure laborategian. Emaitza esanguratsuenak 9. Irudian erakusten dira.



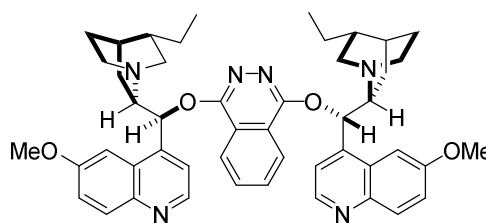
VII
(-)-Zinkonidina
Tol., g.t., 18 h, %6 ee



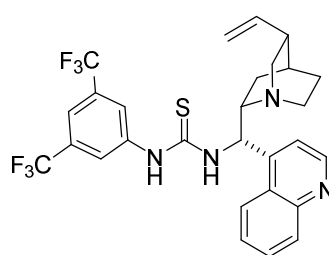
VIII
Kinina
CHCl₃, g.t., 23 h, %8 ee



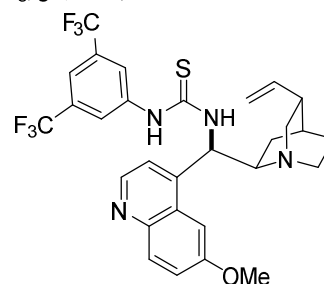
IX
(DHQD)₂Pyr
CHCl₃, g.t., 64 h, %0 ee



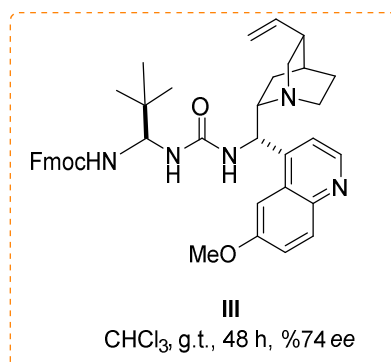
X
(DHQD)₂PAL
CHCl₃, g.t., 12 egun, %24 ee



XI
Tol., g.t., 3 egun, %22 ee



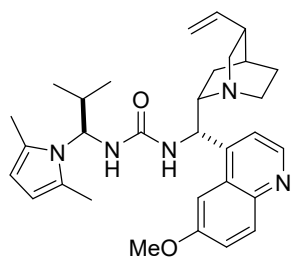
XII
CHCl₃, g.t., 11 egun, %22 ee



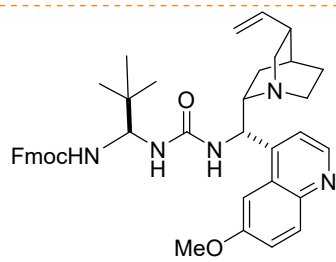
III
CHCl₃, g.t., 48 h, %74 ee

9. Irdia. Frogatutako katalizatzaile esanguratsuenak.

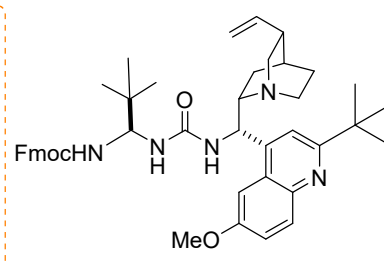
9. Irudian ikusten den bezela, katalizatzaile **III** ureidopeptidikoa izan zen emaitza onenak eman zituenak, %74 ee-ko balioarekin. Honetan oinarriturik, ikerketa-taldeak mota hauetako katalizatzaileetan hainbat aldaketa proposatu ditu, proiektu global moduan. Hauen artean, 10. Irudian erakusten direnak dira orain arte emaitza oparoenak eman dituztenak.



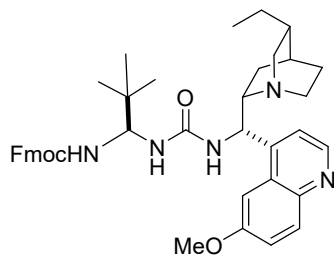
XIII
CH₂Cl₂, g.t., 4 egun, %2 ee



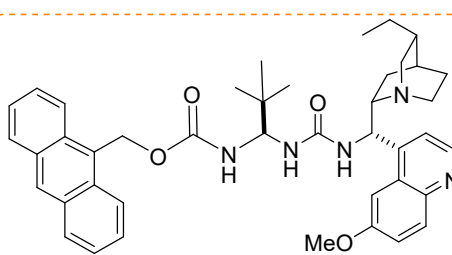
III
CHCl₃, g.t., 48 h, %74 ee



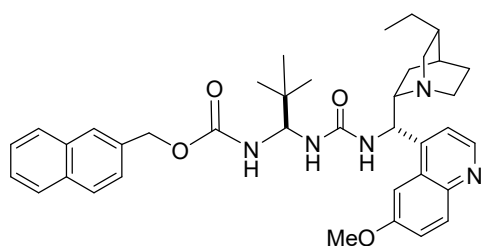
XIV
CHCl₃, g.t., 30 h, %62 ee



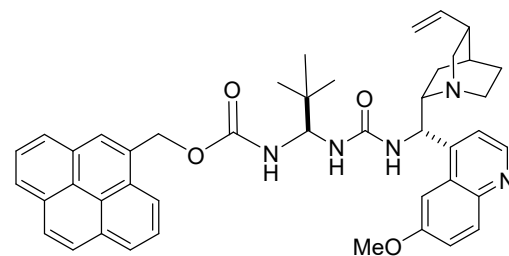
XV
CHCl₃, g.t., 20 h, %74 ee



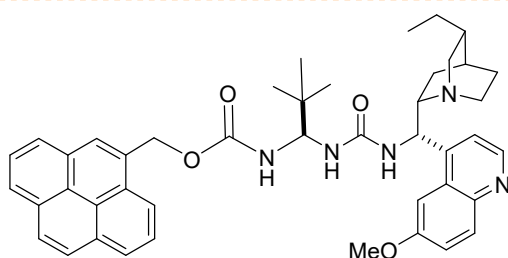
II
CHCl₃, 0 °C, 4 egun, %82 ee



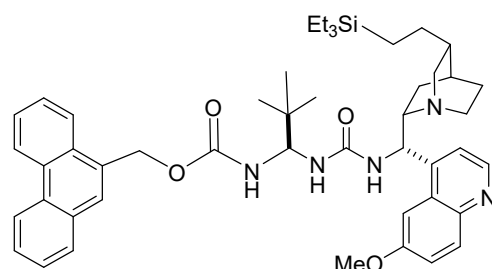
XVI
CHCl₃, g.t., 20 h, %44 ee



XVII
CHCl₃, 0 °C, 5 egun, %86 ee



XVIII
CHCl₃, 0 °C, 4 egun, %82 ee

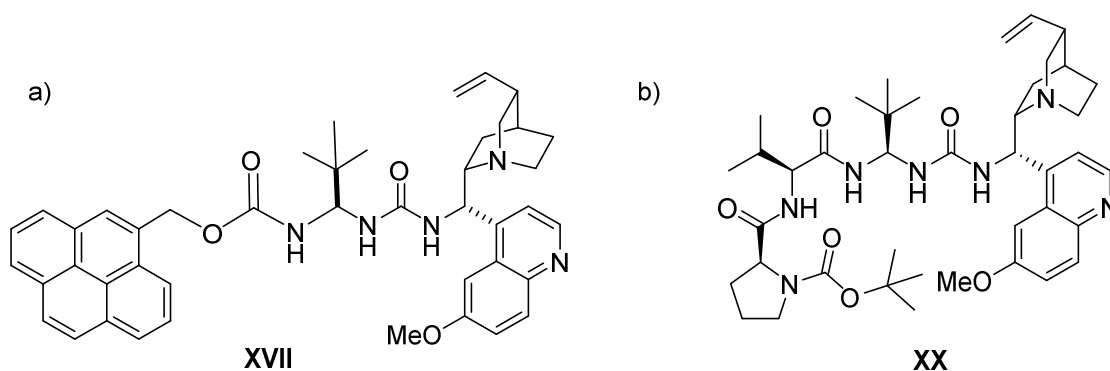


XIX
CHCl₃, gt, 24 h, %74 ee

10. Irudia. Nitroalkanoaren eta hidroxi enonaren arteko Michael erreakzioan erabili diren katalizatzailetako ureidopeptidiko batzuen emaitzak.

Aurretik esan bezala, entzimak erreakzio kimikoak modu oso selektibo eta eraginkorrean katalizatzen diren gai dira, baina baldintza oso espezifikoetan egiten dute lan. Hauen egitura oso konplexua da, baina orokorrean peptidoz osatutako hezurdura bat eta substratuak aktibatzen dituzten talde funtzional desberdinak dauzkate. Hau kontuan edukita, ikerketa-taldearen helburua entzima hauen funtzionamendua erreplikatzeko da. Horretarako, esan bezala, katalitikoki aktiboa den gune bat (Brønsted base bat) eta hidrogeno-emailea den talde bat konbinatzea proposatu da (katalizatzaile hibridoak). Hidrogeno-emaile bezala eskuaramidak eta ureidopeptidoak proposatu dira. Batetik, gune katalitikoak erreakzioak katalizatzaileak espero da, eta bestetik, egitura peptidikoak hainbat eginkizun desberdin edukitzea espero da: aktibitate katalitiko indartzea elkarrekintza laguntzaileen bidez eta erreakzioen estereokontrola hobetzea gehitutako elementu esterikoei esker. Katalizatzaile hibridoak ez dira berriak, aurretik ADN-aren egituraren,⁴⁹ metaloentzima artifizialean,⁵⁰ eta peptidoetan⁵¹ oinarritutako egiturak proposatu dira.

Horrenbestez, ideia hau garatzen hasteko, hasiera batean proposatutako **XX** katalizatzailea (11. irudia) sintetizatzea pentsatu da. Irudian ikus daitezkeen moduan, katalizatzaile honetan Brønsted-base moduan kinina deribatu batek jokatu du. Bestetik, lehenengo froga moduan, ureidopeptidoaren zatian *L*-prolina, *L*-balina eta *L*-*tert*-leuzina aukeratu dira.



11. Irudia. a) Aurreko experimentuetan emaitza honenak eman dituen katalizatzailea.
b) Garatutako katalizatzailea.

⁴⁹ a) A. J. Boersma, R. P. Megens, B. L. Feringa, G. Roelfes *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2083;

b) S. Park, H. Sugijama *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3870

⁵⁰ a) Ward, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 47, b) Synlett 2009, 3225

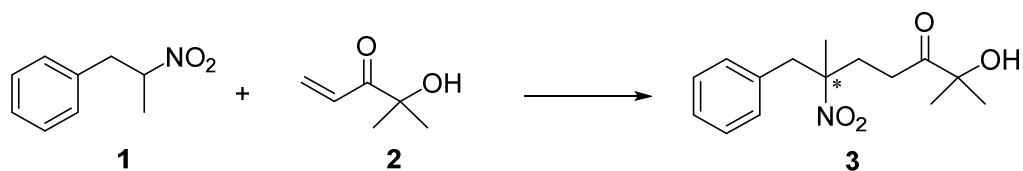
⁵¹ a) E. A. Colby Davie, S. M Mennen, Y. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759; b) H. Wennemers, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 12036

L-prolinak eta *L*-balinak β -bira emateko duten joeran oinarrituta, bi aminoazido hauek aukeratu ziren, katalizatzailean β -bira eman eta erreakzio asimetrikoak efektu positibo bat lortzeko.

Ondorioz, gradu amaierako lan honen helburuak hauek dira:

1) **XX** katalizatzaile ureidopeptidikoaren sintesia.

2) Katalizatzaile honen eraginkortasuna aipatutako Michael-en erreakzioan frogatzea.



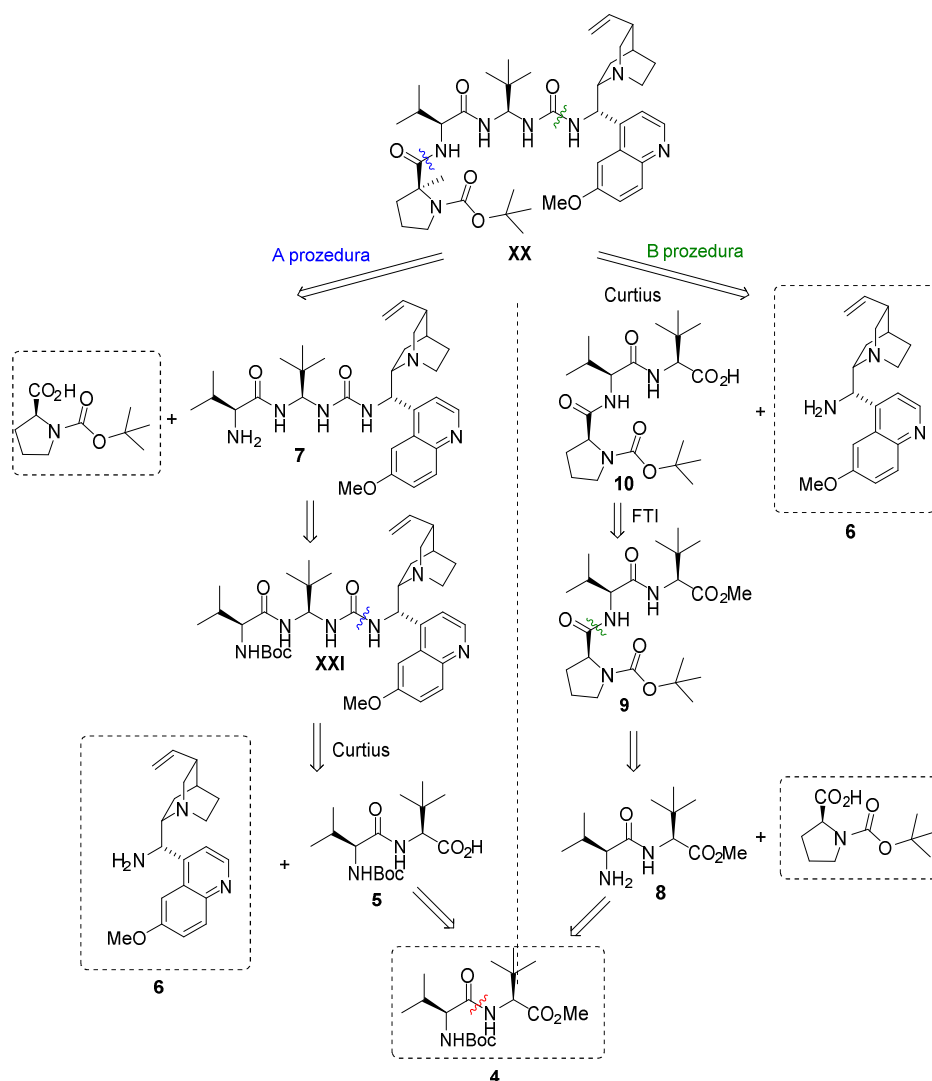
3) Michael erreakzio hori burutzeko beharrezko substratuen sintesia burutzea.

2 EMAITZAK ETA EZTABAIDAK

Gradu amaierako lan honetan lortutako emaitzak eta eztabaidak aurkezten dira jarraian. Hasteko, egindako erreakzioen datuak eta emaitzak ematen dira, lehenengo katalizatzailearen prestakuntzarako jarraitutako prozedurak deskribatuz eta aurrerago katalizatzaile hau frogatutako Michael erreakzio-rako beharrezko guztia deskribatuz.

2.1 KATALIZATZAILEAREN PRESTAKUNTZA

Katalizatzailea prestatzeko bi prozedura desberdin planteatu ziren 10. Eskeman azaltzen den moduan.



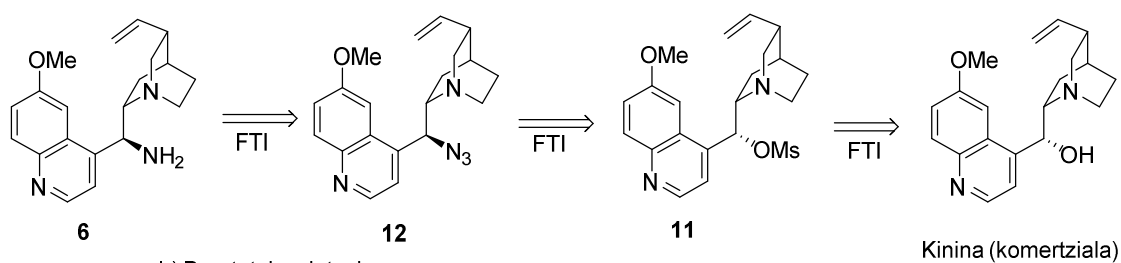
10. Eskema. Katalizatzailearen prestakuntzarako proposatutako metodoak.

Honetarako beharrezkoak diren hasierakoak hauek dira: Boc-L-prolina, komertziala dena; **6** (9-amino-(9-deoksi)epikinina) eta **4** dipeptidoa. Bi azken hauek jarraian azaltzen den moduan prestatu ziren.

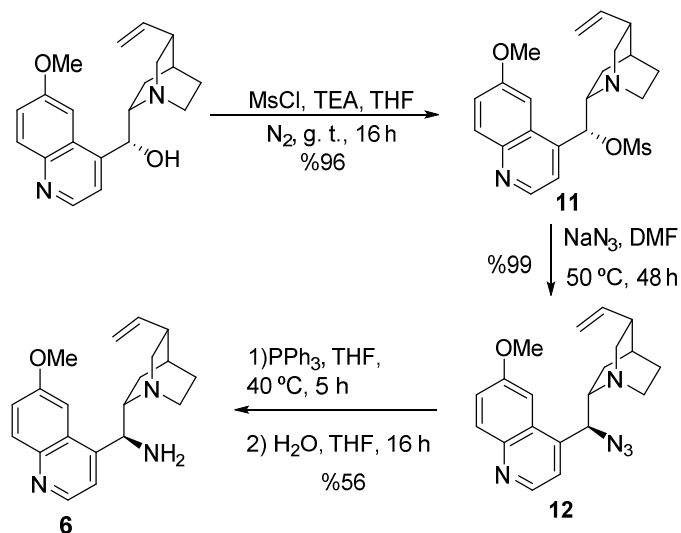
2.1.1 Aurrekarien prestakuntza

Alde batetik 9-amino-(9-deoksi)epikininaren sintesia burutu zen bibliografian deskribatutako prozedura jarraituz hurrengo eskema erretrosintetikoan azaltzen den moduan (11. Eskema, a).⁵²

a) Eskema erretrosintetikoa



b) Burututako sintesia



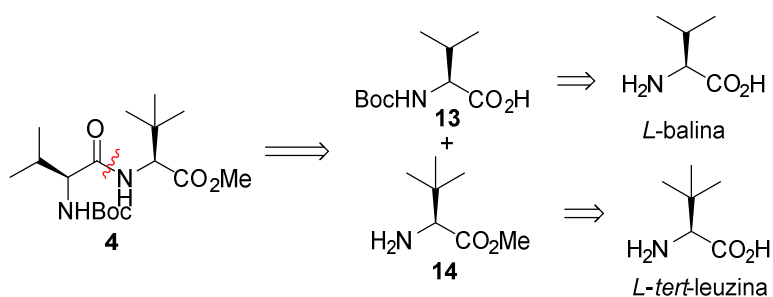
11. Eskema. 9-amino-(9-deoksi)epikininaren sintesirako pausoak. a) Eskema erretrosintetikoa. b) Burututako sintesia.

⁵² Egokitua: Brunner, H.; Büegler, J.; Nuber, B. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 1699–1702.

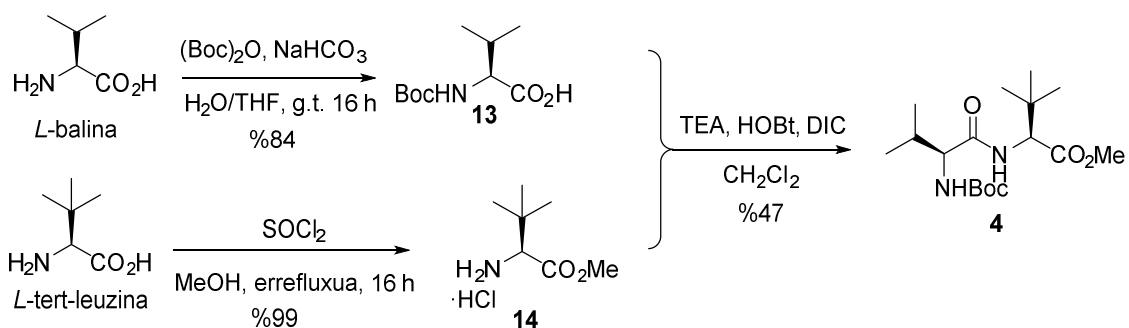
Substratu honen sintesia komertziala den Kininatik hasi zen. Lehenengo pausoa kininaren alkohol taldearen mesilazioa izan zen (**11**), gero sodio azida bidez **12** azida deribatua kontrako konfigurazioan lortzeko eta azkenik, azida taldea erreduzitu egin zen **6** 9-amino-(9-deoksi)epikinina %53-ko etekin globalarekin lortzeko.

Hurrengo pausoen **4** dipeptidoaren prestakuntzari ekin zitzaion (12. Eskema). Honetarako Boc-*L*-balina eta *L*-*tert*-leuzina metil esterraren klorohidratoa beharrezkoak ziren, eta bibliografian deskribatutako prozedurak jarraituz lortu ziren.

a) Eskema erretrosintetikoa



b) Burututako sintesia



12. Eskema. Aurrekari dipeptidikoaren sintesia. a) Eskema erretrosintetikoa.
b) Burututako sintesia.

12. Eskeman adierazitako baldintzetan *L*-balina-ren amino taldea Boc taldearen bidez babestu zen⁵³ **13** Boc-*L*-balina etekin kuantitatiboa lortuz. Bestetik, *L*-*tert*-leuzina-ren azido taldea babestu zen tionil kloruroarekin metanoletan eta errefluxuan tratatuz⁵⁴ **14** produktua %84-ko etekinarekin lortuz. Azken urratsean, **13** eta **14**-ren arteko

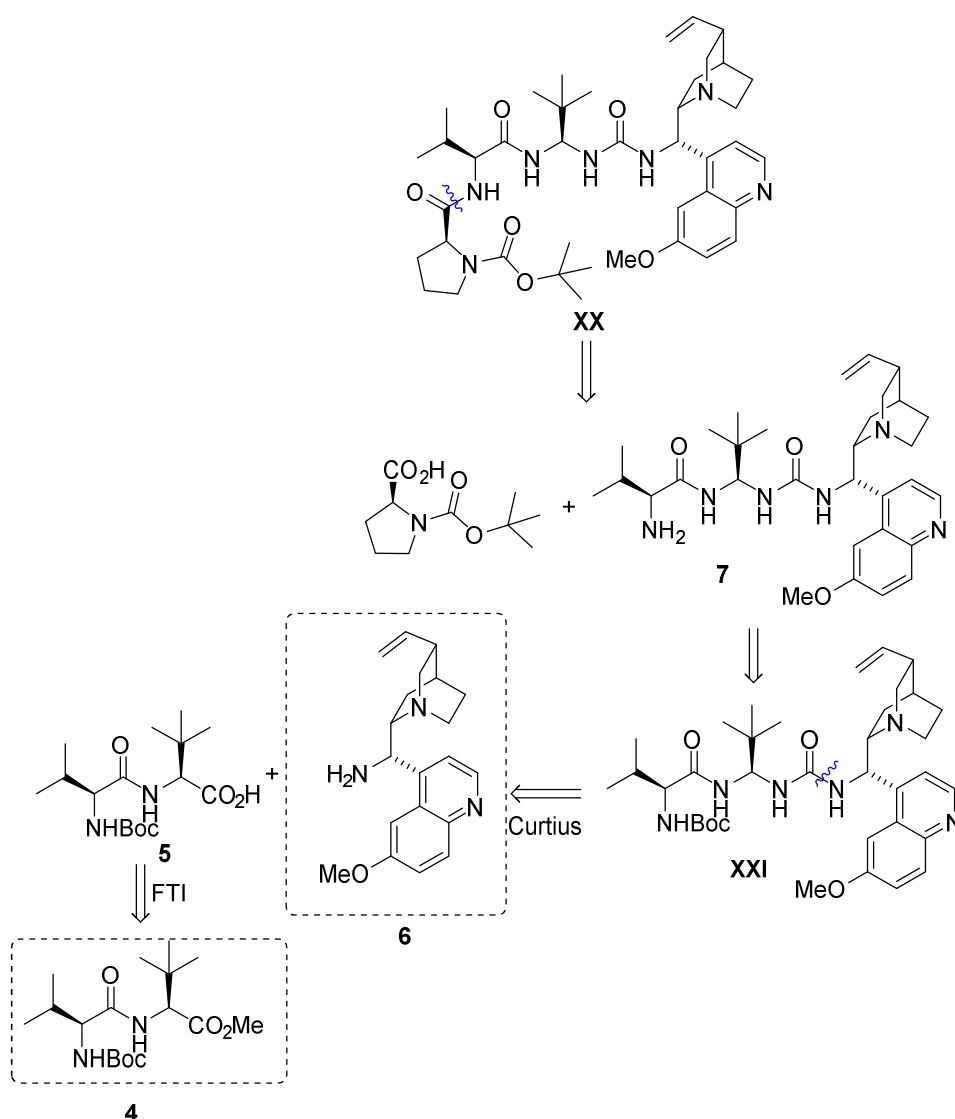
⁵³ P. Huy, J. M. Neudörf, J. G. Schmalz, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 216-219.

⁵⁴ A. Imramovský, R. Jorda, K. Pauk, E. Řezníčková, J. Dušek, J. Hanusek, Vladimír Kryštof. *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *68*, 253-259

akoplamendu peptidikoa gauzatu zen HOBt eta DIC laguntzaileen bidez⁵⁵ a produktua %47-ko etekinarekin lortuaz.

2.1.2 **XX** katalizatzailea prestatzeko A prozedura

Lehen esan bezala, proposatutako katalizatzailea prestatzeko bi sintesibide proposatu ziren. A prozeduraren proposamenean (13. Eskema) Boc-L-prolinaren akoplamendua azken urratsean egiten da. Honetarako, lehendabizi **4** prestatu zen.

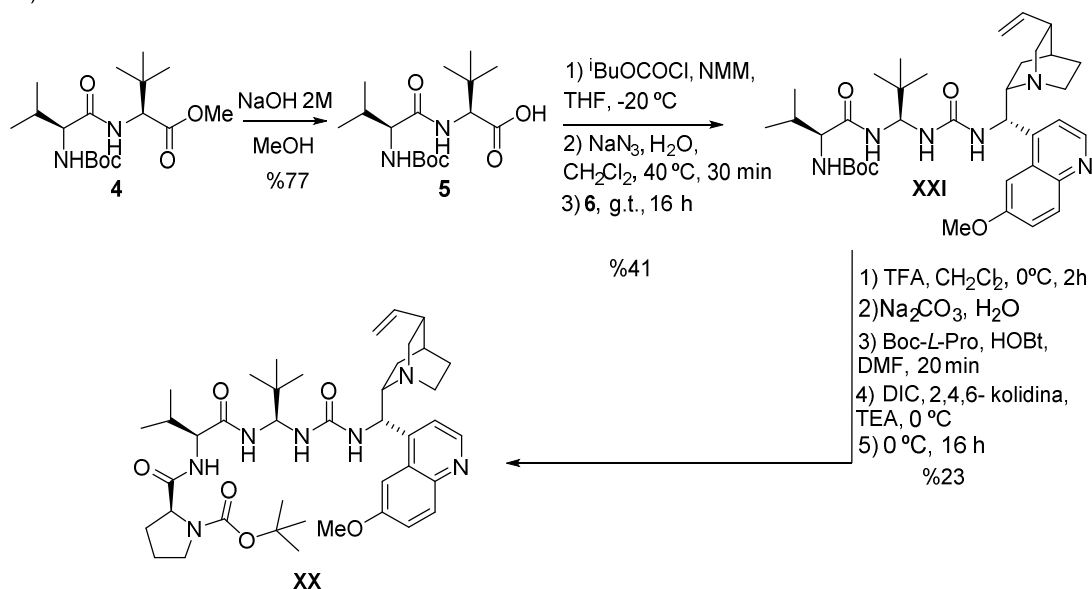


13. Eskema. **XX** katalizatzailea prestatzeko A prozeduraren eskema.

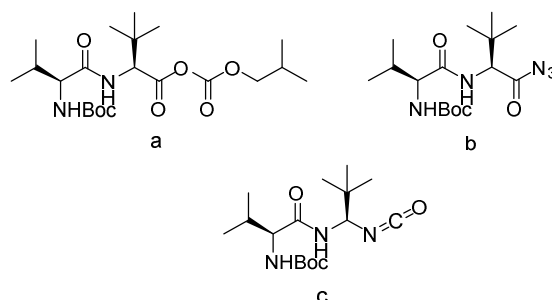
⁵⁵ P. Revelou, C. G. Kokotos, P. Moutevelis-Minakakis, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 8732-8738

Sintesiaren prozedura osoa 12. Eskeman erakusten da. Hasteko, **4** produktuaren esterra saponifikatu⁵⁶ egin zen **5** azido karboxilikoa %77-ko etekinarekin lortuz. Gero, Curtius-en erreakzioa⁴⁴ ohiko baldintzetan burutu zen 9-amino-(9-deoxi)epikinina akoplatzeko eta horrela **XXI** ureidopeptidoa osatzeko. Azken erreakzio honek lau pauso ditu (12. Irudia): 1) isobutil kloroformiatoaren akoplamendua **a** anhidrido mistoa emateko, 2) sodio azidaren eraso **b** azil azida deribatua lortzeko, 3) transposizioa **c** isoizianatoa osatzeko, 4) **c** isoizianatoarekin 9-amino-(9-deoxi)epikininarekin akoplamendua **XXI** produktua osatzeko. Pauso hau infragorri espektroskopia bidez jarraitu zen. Pauso honen etekina %41-ekoa izan zen.

a) Burututako sintesia

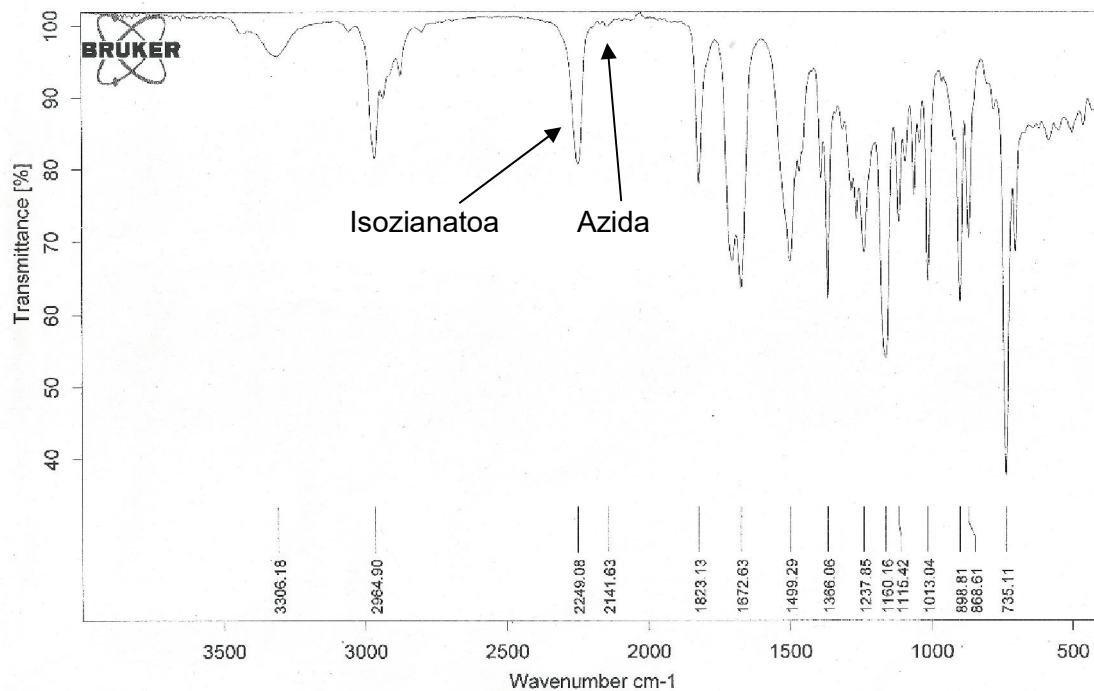


b) Artekariaren egiturak



12. Irudia. a) Burututako sintesia. b) Curtius-en erreakzioko artekariak.

⁵⁶ R. Ueki, A. Ueki, N. Kanda, S. Sando, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 1765-1768.



13. Irudia. Erreakzio amaierako infragorri espektroa.

Jarraian, Boc-*L*-prolina akoplatu baino lehen, *L*-balinaren amino taldea desbabestu⁵⁷ zen eta, lehen azaldu den moduan, Boc-*L*-prolinarekin akoplamendua burutu zen HOBt eta DIC bitartez. **XX** katalizatzailea %23-ko etekinarekin lortu zen eta EMN-espektroskopia bidez identifikatu zen.

⁵⁷ J. Müller, S. C. Feifel, T. Schmiederer, R. Zocher, R. D.Süssmuth, Chem. Bio. Chem., **2009**, *10*, 323 – 328

2.2 MICHAEL ERREAKZIOA

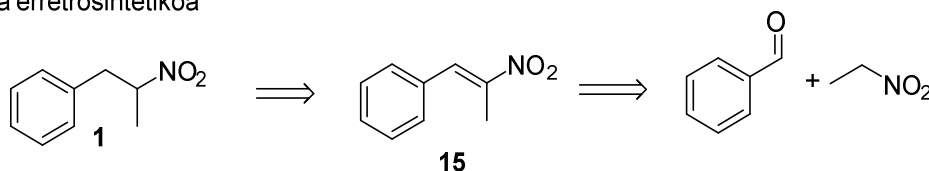
Michael erreakzioa burutzeko lehenengo aurrekari batzuk prestatu behar izan ziren. Alde batetik (2-nitropropil)benzenoa nukleozale moduan erabiliko zena eta bestetik, Michael-hartzaile moduan erabiliko zen 4-hidroxi-4-metilpent-1-en-3-ona-ren sintesia. Gero, Michael-en erreakzioa burutu zen hainbat baldintzetan.

2.2.1 Aurrekarien prestakuntza

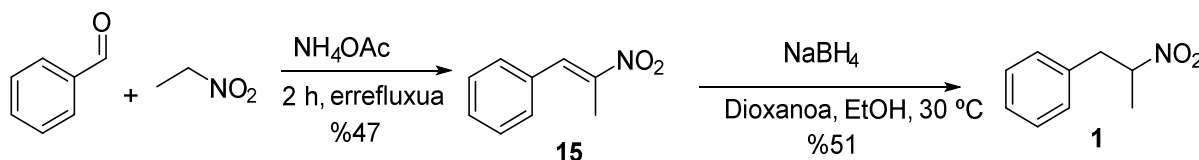
Nitroalkano eta α -hidroxienonaren sintesia lehen deskribatutako baldintzetan burutu zen.

Hasteko bentzaldehidoa eta nitroetanoa kondentsatu ziren⁵⁸ **15** produktua %47-ko etekinarekin lortuz. Gero, **15** erreduzitu egin zen sodio borohidruo bidez eta **1** (2-nitropropil)benzenoa %51-ko etekinarekin lortu zen (16. Eskema).

a) Eskema erretrosintetikoa



b) Burututako sintesia



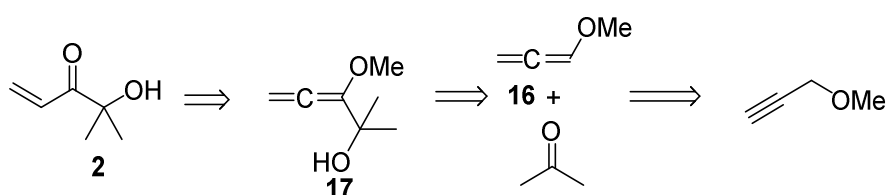
16. Eskema. Nitroalkanoaren sintesirako eskema. a) Eskema erretrosintetikoa. b) Burututako sintesia.

⁵⁸ A. Bugarin, K. D. Jones, B. T. Connell, *Chem. Comm.* **2010**, 46, 1715-1717.

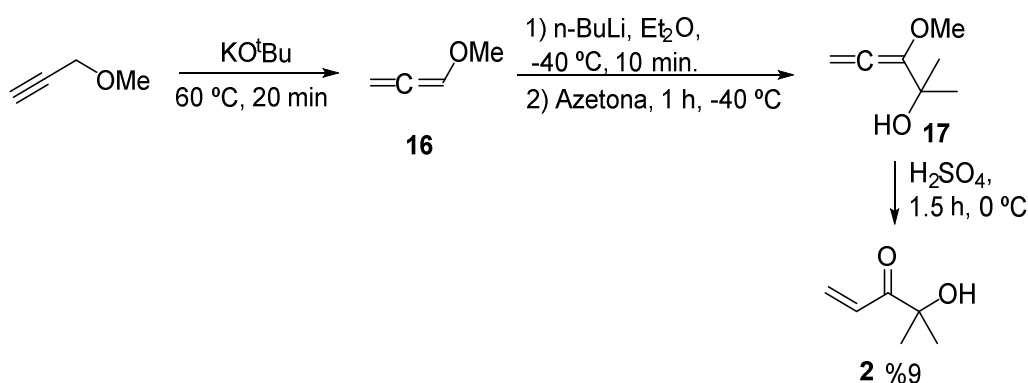
α -Hidroxienona taldearen prozedura; **Error! Marcador no definido.** jarraituz, 17. Eskeman erakusten den bezala, prestatu zen.

Hasteko, metil propargil eterra potasio tertbutoxidoarekin erreakzionarazi zen **16** metoxipropadienoa distilazioz lortzeko. Gero, metoxipropadienoa azetonarekin erreakzionarazi zen **17** lortzeko. Azkenik, lortutako azken produktu hau azido sulfurikoarekin tratatu zen **2** α -hidroxienona %9-ko etekin globalarekin lortzeko.⁵⁹

a) Eskema erretrosintetikoa



b) Burututako sintesia



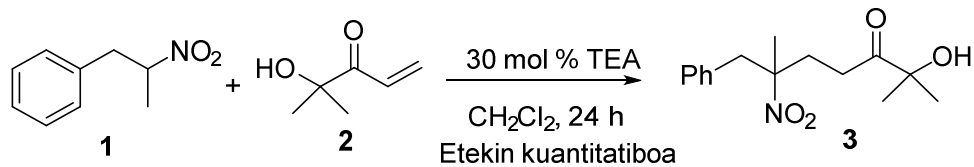
17. Eskema. α -hidroxienonaren sintesirako pausoak.

2.2.2 Katalizatzailearen ebaluazioa

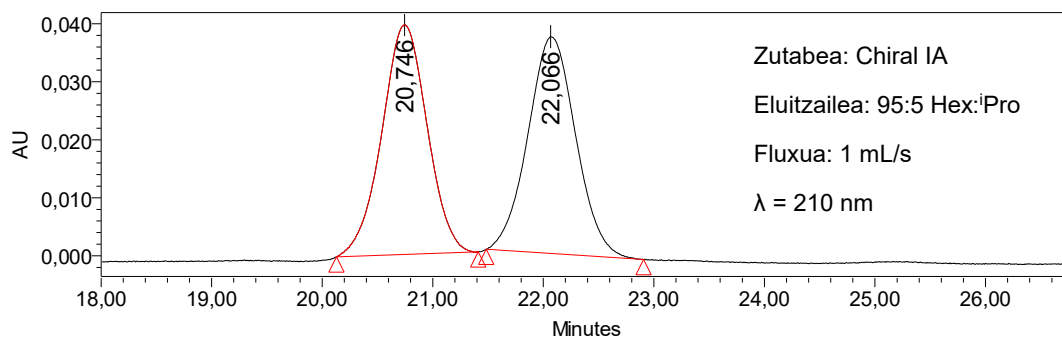
Aurretik esan bezala, Michael-en erreakzioa hainbat baldintza desberdinetan frogatu zen. Lehenengo erreakzio errazemikoa burutu zen erreakzio asimetrikoekin konparatzeko. Gero, erreakzio asimetrikoa ebaluatu zen jarraian azaltzen den bezala.

⁵⁹ **2** produktua eta honen aurrekariak oso hegazkorak dira eta nahiz eta disolbatzailea lurruntzerakoan presioa kontrolatu produktua galarak egon ziren.

Erreakzio errazemikoa burutzeko **1** nitroalkanoa eta **2** α -hidroxienona nahastu ziren TEA-ren presentzian. Horrela **3** errazemikoa lortu zen etekin kuantitatiboarekin. Gero, HPLC-n injekzioa egin zen, enantimeroaren banaketa lortzeko.



18. Eskema. Michael-en erreakzio errazemikoa.

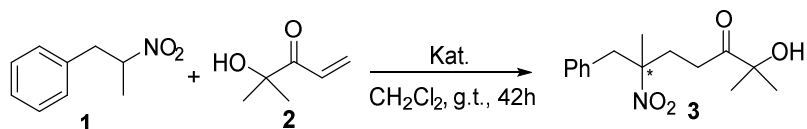


Erretentzio denbora	% Azalera
20,746	50,12
22,066	49,88

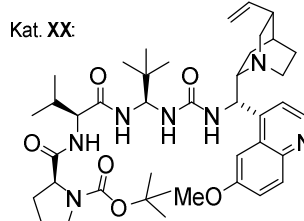
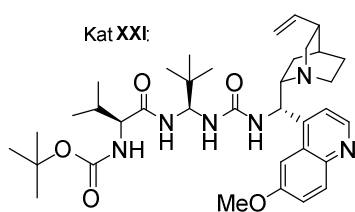
1. Kromatograma. Nahaste errazemikoaren kromatograma.

2.2.2.1 Michael erreakzio asimetrikoa.

Erreakzio asimetrikoa hurrengo bi katalizatzaileen aurrean burutu zen, lortutako emaitzak 19. Eskeman azalduz. **XXI** artekaria katalizatzaile bezala ebaluatzea erabaki zen egituraren aldaketak erakusten duten eragina aztertu ahal izateko.

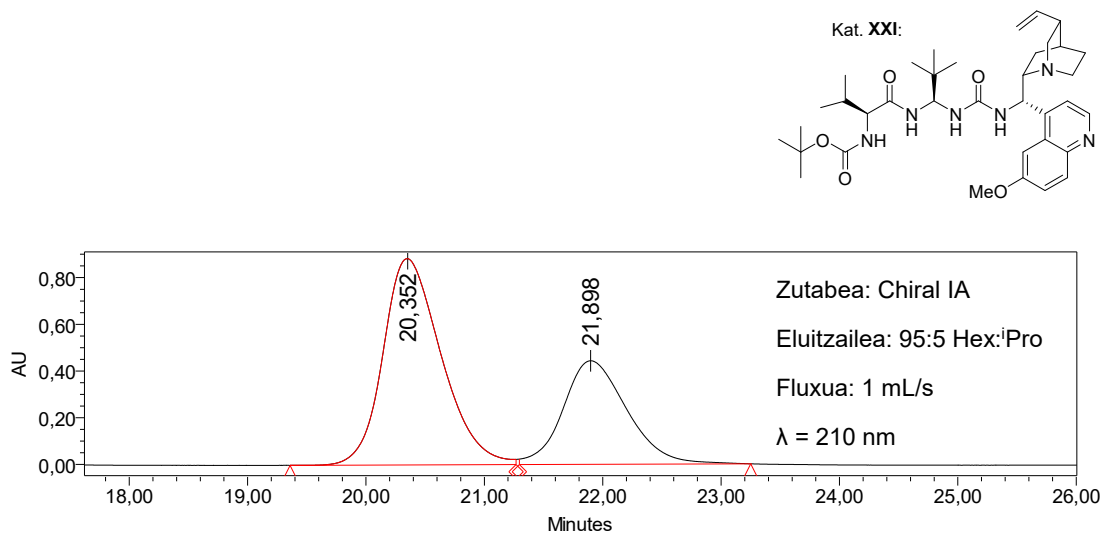


Kat. **XXI**: %82, %29 ee
 Kat. **XX**: %73, %26 ee



19. Eskema. Erreakzio asimetrikoaren baldintzak.

Jarraian kasu bakoitzean lortutako HPLC kromatogramak erakusten dira.



Erretentzio denbora	% Azalera
20,352	64,51
21,898	35,49

2. Kromatograma. **XXI** katalizatzailearekin lortutako kromatograma.

3 ONDORIOAK

Ikerketa lan hau burutu eta atera daitezkeen ondorioak hauek dira:

- **XX** katalizatzailearen sintesia burutzea lortu da, nahiz eta sintesi-bidea optimizatzeaz geratzen den. Proposatutako bi sintesi-bideetatik, B. metodoa hoberena dela ondorioztatzen da, **XX** katalizatzailea etekin altuagoarekin eta purutasun altuagoarekin lortu baita (1. Taula).

1. Taula. Prozedura desberdinen etekinak.

Metodoa	Etekin globala ⁶⁰
A	%7
B	%20

- **XX** katalizatzailearen eraginkortasuna ebaluatu nahi izan da Michael erreakzio batean, zehazki **1** α -ordezkatutako nitroalkano baten eraso nukleozalean **2** α -hidroxienona bati. Lortutako enantiomero-sobera esperotakoa baino baxuagoa izan da.
- Katalizatzeilaren sintesian, **XXI** artekariaren eraginkortasuna frogatu nahi izan da. Horrela, garatutako katalizatzailearen eboluzioa ikusi ahal izan da, β -biraren usteko eraginkortasuna ebaluatu nahian. Honi esker Boc-*L*-prolinaren akoplamenduak enantioselektibitatean eragirik eduki ez duela ikusi da.

⁶⁰ Etekin global aurrekari dipeptidikotik hasita kalkulatu dago.

2. Taula. Boc-L-Prolina-ren akoplamenduak eduki duen eraginaren kuantifikazioa.

Katalizatzailea	Etekina	Enantiomero-sobera
XXI artekari dipeptidikoa	%82	%29 <i>ee</i>
XX katalizatzailea	%73	%26 <i>ee</i>

- Enantioselektibitateari begira emaitza onak lortu ez diren arren, katalizatzaile mota hauen sintesia, optimizazioa beharrezkoa baldin bada ere, bideragarria dela frogatu da. Horrenbestez, beste egitura eta bariazioei atak irekitzea lortu da, aminoazidoei, base motari eta *N*-terminalaren babespen taldeei dagokionez.
- Etorkizunari begira, kate peptidikoan aldaketak egitea espero da. Hala nola, talde estereozuzentzaileen aldaketak, aminoazidoen zentro kiraletan aldaketak eta beste aminoazidoen eragina ikertzea.

Conclusions

These are the conclusions that can be drawn after finalising the investigations:

- **XX** catalyst has been successfully synthesised. Although, the synthetic-route is yet to be optimised, it can be concluded that method B is the best one out of the two synthetic-routes, since it affords **XX** catalyst in better yield (Table 1).

Table 1. Method's yields.

Method	Global yield ⁶¹
A	%7
B	%20

- The aim of the experiment has been to evaluate the efficiency of catalyst **XX** in a Michael reaction, specifically, the conjugate addition of an α -substituted nitroalkane to an α -hydroxy-enone. The enantiomeric-excess was lower than expected.
- The efficiency **XXI** intermediate in the same reaction. By doing this, we wanted to see the evolution of the catalyst. Thanks to this we can say that the coupling of the Boc-*L*-proline hasn't had an influence on enantioselectivity (Table 2).

Table 2. Boc-*L*-proline's influences quantification.

Catalyst	Yield	Enantiomeric-excess
XXI dipeptidic intermediate	%82	%29 <i>ee</i>
XX	%73	%26 <i>ee</i>

⁶¹ Etekin global aurrekari dipeptidikotik hasita kalkulatu dago.

- Even though the results obtained were not those expected in what concerns the enantioselectivity, it has been proven that the synthesis of this kind of catalyst is possible. However, it is important to point out that the optimisation is already necessary. Therefore, these results open the way to new structures and variations in aminoacids, type of base and N-terminal protecting groups.

- In the future, it is foreseen to make changes in the peptidic chain. Such as changes in the stereodirecting groups, changes in the aminoacid chiral centres and investigate the influence of other aminoacids and protecting groups too.

4 ATAL ESPERIMENTALA

4.1 TEKNIKAK ETA MATERIALAK

4.1.1 Teknikak

Erreaktibo eta disolbatzaileen lehorketa

Erreakzioan, erauzketetan eta kromatografian erabilitako disolbatzaileak *Büchi R-110*, *R-200* eta *R-210* errotabaporeen bitartez lurrundu ziren, erabateko eliminazioa egiteko hutsaren bidezko ponpak erabiliz (0.5 mmHg gutxi gorabehera).

Erresonantzi Magnetiko Nuklearra (EMN)

^1H -EMN eta ^{13}C -EMN espektroak *Bruker Advance DPX 300 MHz* (75 MHz ^{13}C -rako) espektrometroan erregistratu ziren. Horietan, normalean, kloroformo deuteratua (CDCl_3) eta metanol deuteratua (CD_3OD) erabili dira disolbatzaile moduan. Desplazamendu kimikoen balioak CHCl_3 seinalearekiko (7.26 ppm ^1H -rako eta 77.0 ppm ^{13}C -rako) eta CH_3OH seinalearekiko (3.34 ppm ^1H -rako eta 49.9 ppm ^{13}C -rako) δ (ppm) unitateetan ematen dira eta J akoplamendu konstanteak Hz unitateak ditu. Seinaleak deskribatzeko m (multipletea), s (singletea), d (dobletea), t (tripletea), q (kuatrupletea), dd (doble dobletea) eta dt (doble tripletea) laburdurak erabili dira, eta espektroak prozesatu eta interpretzeko *MestReNova 11.0.4* programa erabili da.

Infragorri Espektroskopia (IR)

Infragorri espektroa *Bruker Alpha FT-IR* espektrometroan jaso da. Bakarrik absorbantzia maximoak jaso dira.

Masa espektrometria

Masa espektroak ESI-ion trap Agilent 1100 series LC/MSD masa espektrometroan jaso dira, SL modeloan. Masa espektrometria analisiak Euskal herriko Unibertsitateko (UPV/EHU) ikerketa orokorreko zertbitzuan (SGIker) egin dira..

Kromatografia

Erreakzioen eta zutabe kromatografikoen garapenen jarraipena geruza meheko kromatografiaren (TLC) bidez gauzatu da, siliziozko gela aluminio plaken (*Merck, Kiesegel 60 F-254*) gainean erabilia. Errebelatua ultramorezko lanparan egin da, $\lambda = 254$ nm-tan, edota disoluzio errebelatzaileak erabiliz, esaterako H₂O (300 mL), KMnO₄ (3.0 g), K₂CO₃ (20.0 g) eta %5 NaOH duen disoluzioa (5 mL) nahastuz prestatzen dena.

Orokorrean, erreakzioetan lortutako produktuen purifikazioa zutabe bidezko flash kromatografiaren bidez burutu da. Orokorrean silika gel azidoa erabili da fase geldikor moduan, *Rocc*, 0.040-0.063 mm-ko partikula 60 Å-ko porotasunarekin, 230-240 mesh. Zenbait kasutan silika basikoaren beharra egon da. Hau prestatzeko silika gel azidoa sodio bikarbonato disoluzio ase batekin (300 mL disoluzio 100 mg silikako) 24 orduz. Gero iragazi egiten da eta iragazia lurrundu egiten da 80 °C-tan. Fase mugikor moduan erabiltzen diren disolbatzaileen nahasteak (hexano, EtOAc, etab.) proportzio egokietan erabiliz.

Enantiomero sobera (ee) neurtzeko Erresoluzio Altuko Likido Kromatografia (HPLC) erabili da analitikoki; zehazki, diodozko UV detektagailua eta monokromadore batekin akoplatutako *Waters 600 E* kromatografoa erabili da. Erabilitako fase geldikor kiralaren zutabeak *Daicel chiralpak* markako IA motakoa da eta honen luzera 25 cm-koa da. Fase mugikor bezala disolbatzaileak (hexanoa eta *i*-PrOH) erabili dira, HPLC-n erabiltzeko purutasun egokia dutenak. Laginak, konposatuaren 2 mg, 2 mL *i*-PrOH-tan disolbatuz prestatu dira. Laginak HPLC-ra injektatu baino lehen 0,20 µm-ko poroak dituzten filtroekin filtratu dira.

Fusio tenperaturak

Fusio tenperaturak kapilare irekietan determinatu ziren, Stuart SHP3 fusio temperatura aparatuan.

Pisaketa

Laginak pisatzeko, 4 hamartar dituzten eta mg bateko ziurgabetasuna duten prezisio altuko balantzak erabili dira.

4.1.2 Materialak

Erreaktibo kimikoak eta disolbatzaileak

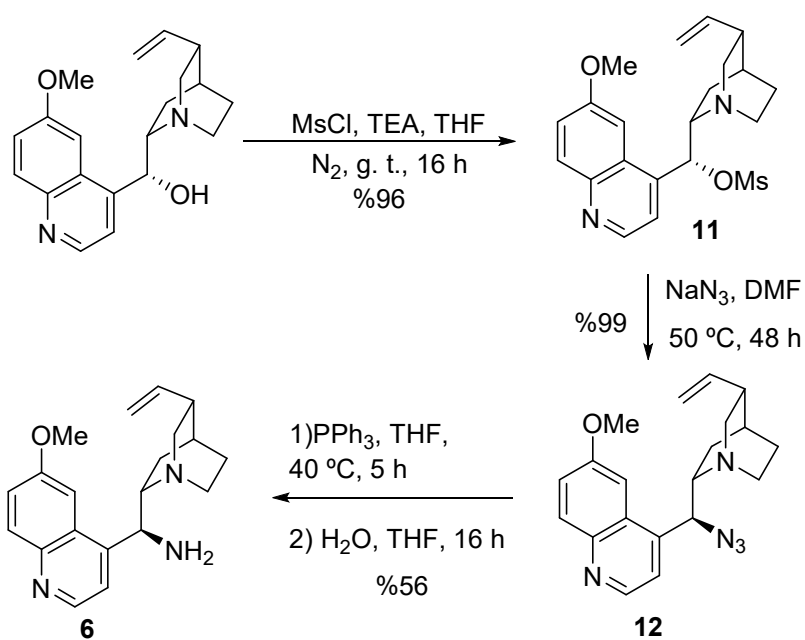
Abiapuntuko erreaktibo kimikoak eta disolbatzaileak *Alfa Aesar*, *Sigma-Aldrich*, *Fluka* eta *Acros Organics bezalako* etxe komertzialetan eskuratu dira eta aurretik inongo purifikazio prozesurik egin gabe erabiliak izan dira eta etxe komertzialak aipatutako baldintzak jarraituz gorde eta mantendu dira.

4.2 PROZEDURAK

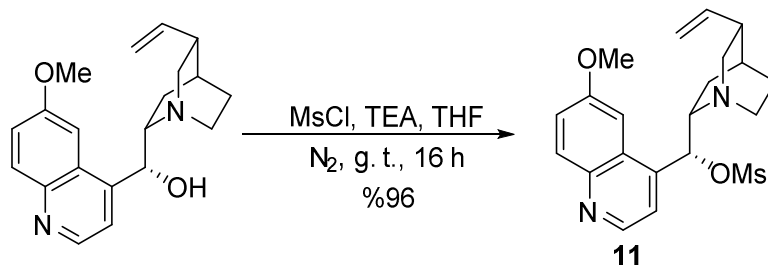
4.2.1 Katalizatzailearen prestakuntza

4.2.1.1 *Aurrekariaren sintesia*

4.2.1.1.1 9-amino-(9-deoksi)epikininarene sintesia⁵²



1. Pausoa: Alkoholaren mesilazioa

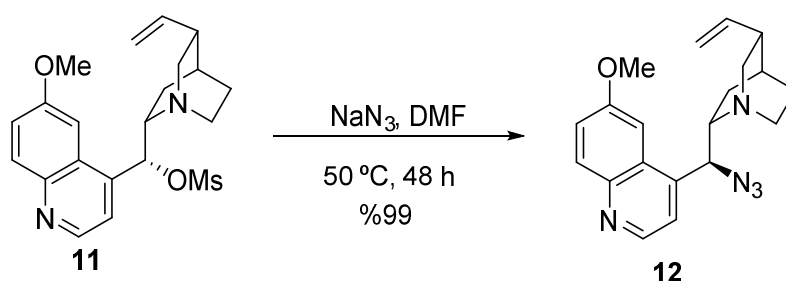


N₂ atmosferapean kinina (1 ek., 50 mmol, 16.2 g), TEA lehorra (3.6 ek., 180 mmol, 26 mL) eta THF lehorra (5 mL/mmol, 250 mL) nahasten dira. Nahaste hau 0 °C-tara

hozten da eta mesil kloruroa (1.8 ek., 90 mmol, 6.4 mL) gehitzen da pixkanaka. Nahastea 48 orduz nahasten da giro tenperaturan.

Gero nahastea 0 °C-tara hozten da eta gero H₂O (80 mL) gehitzen da. Tetrahidrofuranoa hutsunepean lurruntzen da eta produktua CH₂Cl₂-rekin (120 mL) erauzten da. Fase organikoa HCl 0.1M (2x80 mL) eta NaHCO₃ disoluzio ase batekin (2x80 mL) garbitzen da. Garbitutako fase organikoak MgSO₄-rekin lehortu, iragazi eta disolbatzailea lurruntzen da solido marroi bat lortuz (19.3 g, 48 mmol, etekina:%96). ¹H-EMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.53 – 7.29 (m, 3H), 5.92 – 5.68 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.79 – 3.67 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.03 – 2.90 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 2.12 (d, *J* = 36.3 Hz, 1H), 1.92 (m, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 1H), 1.56 (m, 1H).

2. Pausoa: Zentro kiralaren inbertsioa

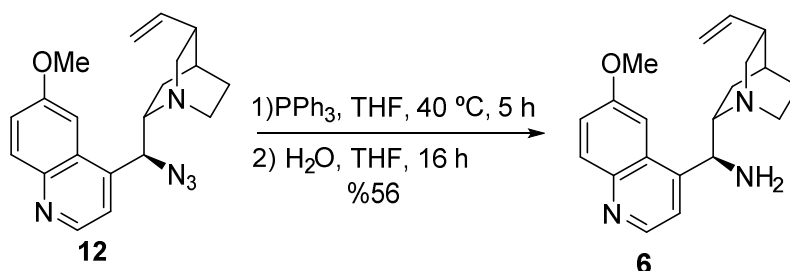


11 (1 ek., 48 mmol, 19.3) DMF lehorrean (3 mL/mmol) disolbatzen da eta gero disoluzioa 0 °C-tara hozten da. Honen ondoren, sodio azida (2 ek., 96 mmol, 6.2 g) gehitzen da nitrogeno atmosferapean eta 50 °C-tan uzten da nahasten 48 orduz.

Nahastea giro tenperaturara hozten da eta 100 mL H₂O gehitzen zaizkio. EtOAc-rekin (2x200 mL) erauzten da eta gero NaCl disoluzio ase batekin (6x60 mL) garbitzen da. Fase organikoak MgSO₄-rekin lehortzen dira, eta iragazi ondoren disolbatzailea presio baxuan lurruntzen da solido marroi bat lortuz (16.6 g, 47.5 mmol, etekin kuantitatiboa). ¹H-EMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.26 (t, 1H), 5.76 (dt, *J* =

17.4, 8.8 Hz, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.03 – 4.88 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.39 – 3.23 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.96 – 2.75 (m, 2H), 2.30 (s, 1H), 1.69 (t, 2H), 1.61 – 1.49 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 0.86 – 0.67 (m, 1H).

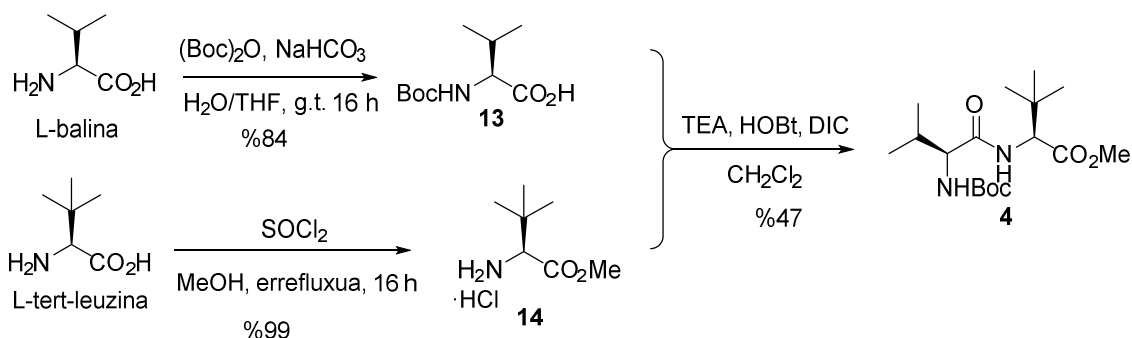
3. Pausoa: 9-amino-(9-deoksi)epikininarene lorpena



12 (1 ek., 45.5 mmol, 16.6) THF lehorretan (4mL/mmol, 200 mL) disolbatzen da eta 40 °C-tara berotzen da. Ondoren, trifenilfosfina (1 ek., 45.5 mmol, 11.9 g) gehitzen da eta 5 orduz irabiatzen da tenperatura honetan. Gero, H₂O (8 mL) gehitzen da eta 16 orduz 40 °C-tan irabiatzen uzten da.

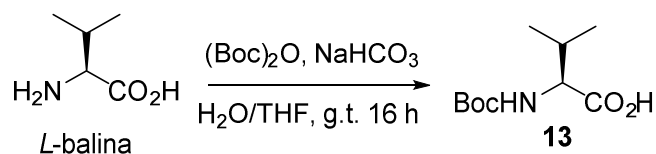
Disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da eta lortutako solidoa, CH₂Cl₂ (100 mL) gehitzen da eta produktua HCl 6M-ekin (3x100 mL) garbitzen da. Ur fasea NaOH solidoarekin basifikatzen da 0 °C-tan pH>10 den arte. Disoluzio hau EtOAc-rekin (3x50 mL) erauzten da. Fase organikoak MgSO₄-rekin lehortzen dira, iragazi eta disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da solido marroi bat (8.7 g, 26.9 mmol, etekina: %56) lortuz. ¹H EMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.75 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.36–8.05 (m, 4H), 5.79 (m, 1H), 4.97 (m, 2H), 4.57 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.02–3.34 (m, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.26–1.63 (m, 4H), 0.80 (m, 1H). Datu espektroskopikoak bibliografian deskribatutakoekin bat zetozen.

4.2.1.1.2 Metil (S)-2-((S)-2-((tert-butoxikarbonil)amino)-3-metilbutanamido)-3,3-dimetilbutanoatoaren sintesia



1. Pausoa: Aminoazidoen babespena

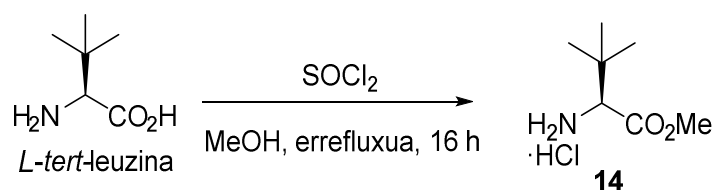
A) (*tert*-butoxikarbonil)-L-balinaren sintesia.⁵³



L-balina (1.0 ek, 8.0 mmol, 0.9 g) asetutako NaHCO_3 (0.7 mL/mmol, 11.2 mL) disoluzio batean disolbatzen da, eta ondoren THF-a (4 mL/mmol, 4.8 mL) gehitzen da. Nahaste honi Boc_2O (1.1 ek, 8.8 mmol, 1.9 g) gehitzen zaio eta giro temperaturan nahasten da 16 orduz.

Ondoren, THF-a presio baxuan lurruntzen da eta lortutako disoluzioa $0\text{ }^\circ\text{C}$ -tara hozten da. Jarraian, HCl 3M-rekin $\text{pH}=2$ den arte azidifikatzen da, eta lortutako nahastea EtOAc -rekin (3x20 mL) erauzten da eta MgSO_4 -rekin lehortzen da. Iragazi ondoren, hutsunepean lurruntzen da solido txuri bat lortuz (1.5 g, 6.7 mmol, etekina: %84). Datu espektroskopikoak bibliografian zehaztutakoekin bat zetozen. ^1H -EMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.25 (d, 1H), 2.19 (m, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.98 (dd, $J = 19.6, 6.9$ Hz, 6H).

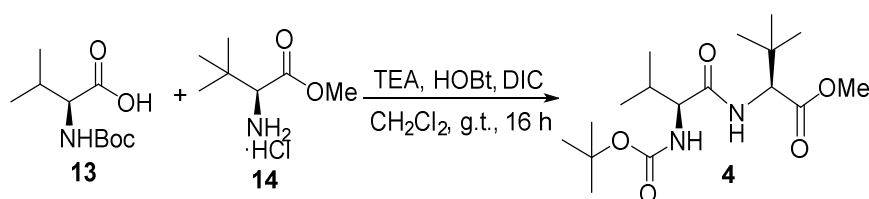
B) Metil (S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoato klorohidratoaren prestakuntza.⁵⁴



L-tert-leuzina (1 ek., 8.0 mmol, 1.1 g) metanoletan (1 mL/mmol, 8 mL) disolbatzen da nitrogeno atmosferapean. Ondoren, SOCl_2 (2.0 ek., 16 mmol, 1.2 mL) gehitzen da tantaka. Nahastea 16 orduz irabiatzen da errefluxuan.

Metanola eta gehiegizko tionil kloruroa lurrundu egiten dira hutsunepean, solido txuri bat lortuz (7.9 mmol, 1.4 g, etekina: %99). Datu espektroskopikoak bibliografian zehaztutakoekin bat zetozen. $^1\text{H-EMN}$ (300 MHz, MeOD) 3.81 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.14 (s, 9H).

2. Pausoa. Akoplamendu peptidikoa: Metil (S)-2-((S)-2-((tert-butoxikarbonil)amino)-3-metilbutanamido)-3,3-dimetilbutanoatoaren lorpena.⁵⁵

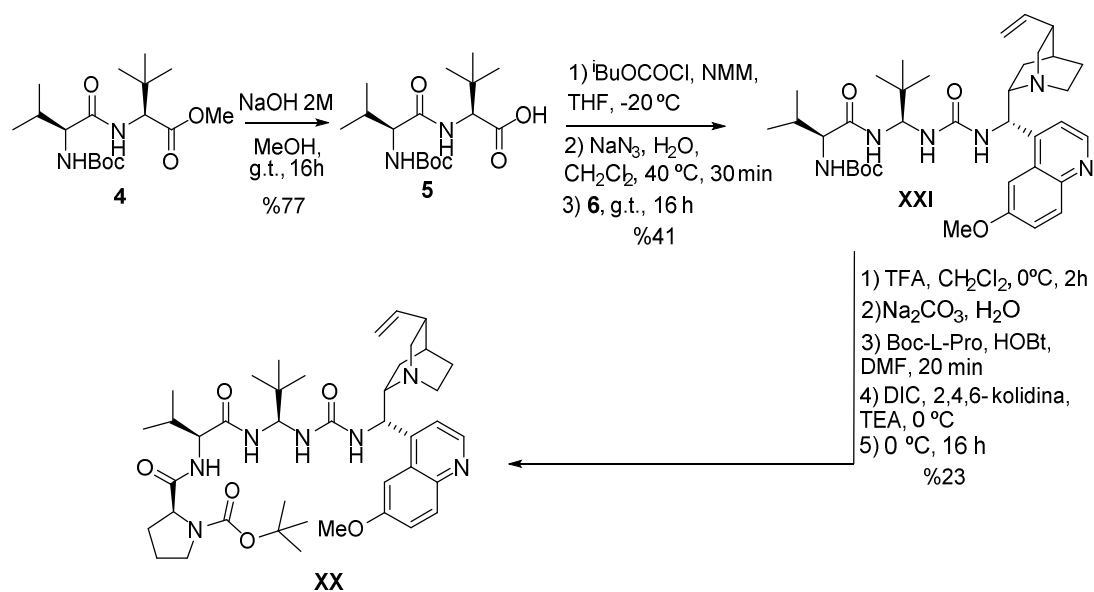


L-tert-leuzina metil ester klorohidratoa (1ek., 7.9 mmol, 1.4 g) CH_2Cl_2 (8 mL/mmol, 8 mL) lehorrean disolbatzen da 0°C -tan eta TEA lehorra (2 ek., 7.94 mmol, 2.2cmL) gehitzen da. Boc-*L*-balina (0.8 ek, 6.7 mmol, 1.5 g) CH_2Cl_2 (8 mL/mmol, 8 mL) lehorrean disolbatzen da eta aurreko disoluzioari gehitzen zaio. HOBt (1 ek., 7.9 mmol, 1.9 g) eta DIC gehitu (1 ek., 7.9 mmol, 1.7 g) eta giro tenperaturan irabiatzen da 16 orduz.

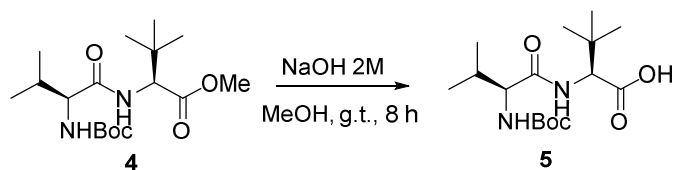
Ondoren, disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da eta lortutako solidoa EtOAc-tan disolbatu eta iragazi egiten da. Iragezitako likidoa HCl 1M (50 mL) garbitzen da lehengo, gero urarekin garbiketa bat (50 mL) egiten da, eta emulsio bat sortzen denez NaCl disoluzioa asea (15 mL) gehitzen zaio. Azkenik, fase organikoa NaHCO₃ asearekin garbitzen da, MgSO₄-rekin lehortu, iragazi eta disolbatzailea lurruntzen da. Lortutako solidoa zutabe kromatografiko bidez purifikatzen da (Hexano/EtOAc 80/20) solido txuri bat lortzeko (1.1 g, 3.1 mmol, etekina: %47). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.40 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.44 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 8.7, 6.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.13 (dd, *J* = 15.0, 7.8 Hz, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.97 – 0.94 (d, 6H).

4.2.1.2 Katalizatzailearen sintesia

4.2.1.2.1 A Prozedura



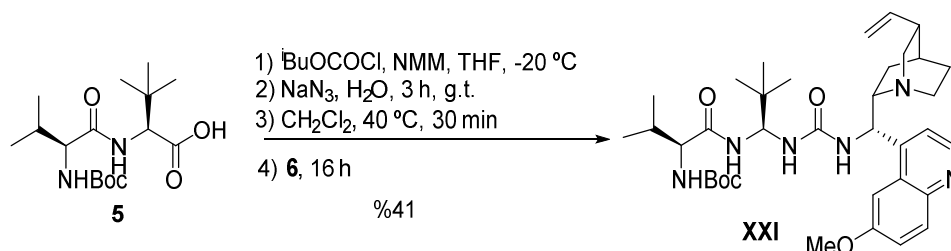
1. Pausoa: Dipeptidoaren desbabespena: Saponifikazioa.⁵⁶



4 babestutako dipeptidoa (1 ek., 3.1 mmol, 1.1 g) MeOH-tan (5 mL/mmol, 15.5 mL) disolbatzen da eta NaOH 2M (3.2 ek., 9.9 mmol, 5 mL) disoluzioa gehitzen da saponifikazioa emateko. Nahastea 8 orduz irabiatzen da giro temperaturan.

Metanola hutsunepean lurruntzen da, eta lortutako likidoari ura (20 mL) gehitzen zaizkio. Ur disoluzio hau HCl 2M-rekin azidifikatzen da pH azidoa lortu arte. Ondoren, EtOAc-rekin (3x20 mL) erauzten da eta fase organikoa MgSO₄-rekin lehortu, iragazi eta lurrundu egiten da. Azkenean, kolore txuriko solido bat lortzen da (0.8 g, 2.4 mmol, etekina: %77). ¹H-EMN (300 MHz, MeOD) δ 7.86 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 1.02 – 0.94 (m, 6H).

2. Pausoa: Curtius erreakzioa: 9-amino-(9-deoxi)epikininareneko akoplamendua.⁴⁴

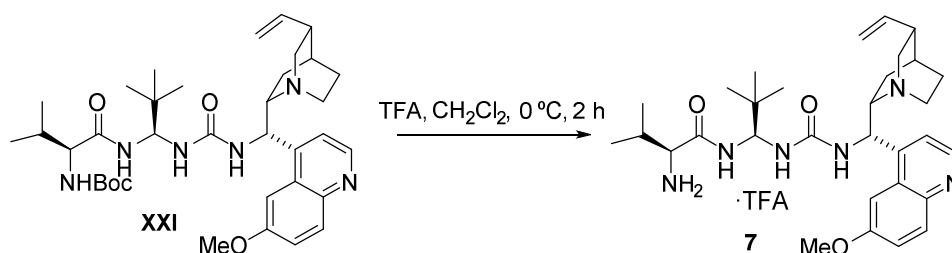


5 dipeptidoa (1 ek., 2.4 mmol, 0.8 g) THF lehorrean (4 mL/mmol, 9.3 mL) disolbatzen da eta -20 °C-tara hozten da. Temperatura hau lortuta, isobutil kloroformiatoa (1 ek., 2.3 mmol, 0.3 mL) eta *N*-metilmorfolina (1 ek., 2.4 mmol, 0.3 mL) gehitzen dira hauspeakin txuri bat lortuz. Temperatura honetan 20 minutuz nahasten da eta ondoren NaN₃-ren ur disoluzio bat (0.2 g NaN₃ + 2.3 mL H₂O) gehitzen zaio temperatura berean. Nahastea 3 orduz giro temperaturan irabiatzen da. Ondoren, tetrahidrofuranoa lurruntzen da eta CH₂Cl₂ (15 mL) gehitzen da eta urarekin (7.5 mL) garbitzen da. Fase organikoak MgSO₄-rekin lehortzen dira, iragazi eta disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da olio hori bat lortuz. Olio hau CH₂Cl₂-tan (5 mL) eta N₂ atmosferapean birdisolbatzen da eta 40 °C-tan berotzen da 2 orduz azida, isozianato bihurtzeko. Erreakzioaren jarraipena infragorri bidez egiten da. IR 2244 cm⁻¹ isozianatoa, 2139 cm⁻¹ azida. Erreakzioa bukatuta, disoluzioa giro temperaturara hozten da eta **6** aminokinina (0.9 ek., 2.1 mmol, 0.7 g) gehitu ondoren gauen nahasten uzten da.

Disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da eta lortutako gordina silikazko zutabe kromatografiko (Hexano/EtOAc 80/20) bidez purifikatzen da solido txuri bat lortuz (0.6 g, 0.9 mmol, etekina: %41). ¹H-EMN (300 MHz, MeOD) δ 8.70 (m, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.98 (m, *J* = 9.3, 5.7 Hz, 1H), 7.79 (s, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.35 (m, 2H), 5.96 (dd, *J* = 17.4, 10.4, 7.4 Hz, 2H), 5.68 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.25 – 4.99 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.03 (s, *J* = 1.9 Hz, 3H), 3.79 (s, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.48 (m, 4H), 1.47 (s, *J* = 6.6 Hz, 9H), δ 1.81 (m, 6H), 1.36 – 1.26 (m, 4H), 1.14 – 0.94 (m, 6H), 0.88 (s, *J* = 6.5 Hz, 9H). ¹³C-EMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.53, 155.95, 80.08, 60.12, 53.54, 51.87, 34.82, 30.54, 28.40, 26.66, 19.41, 18.75. T_f: 142-145 °C. EAME: C₃₆H₅₅N₆O₅ [M+H]⁺, kalkulaturia: 651.4234, aurkitua: 351.4234.

3. Pausoa: L-prolinaren akoplamendua: Katalizatzailearen lorpena

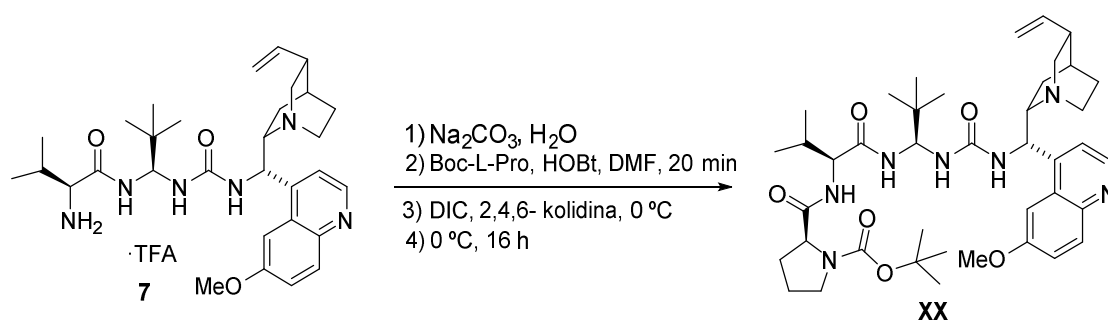
A) Amino taldearen desbabespena.⁵⁷



XXI konposatua (1 ek., 0.9 mmol, 0.6 g) CH₂Cl₂ lehorrean (1 mL/mmol, 0.9 mL) disolbatzen da N₂ atmosferapean eta 0 °C-tara hozten da eta azido trifluoroazetikoa (2 mL/mmol, 1.7 mL) pixkanaka gehitzen da. Nahastea 2 orduz irabiatzen da giro tenperaturan.

Gero, disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da **7** gatza olio moduan lortzeko (1.4 g). ¹H-EMN (300 MHz, MeOD) δ 9.05 (m, 1H), 8.24 (m, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (m, *J* = 11.5 Hz, 2H), 6.44 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J* = 15.1, 8.9 Hz, 2H), 5.34 (s, *J* = 29.6, 12.1 Hz, 3H), 4.14 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.41 – 2.04 (m, 7H), 1.60 (s, 1H), 1.13 (m, 5H), 1.10 (d, 6H), 0.88 (s, 9H).

B) Boc-L-Prolinaren akoplamendua.⁵⁵



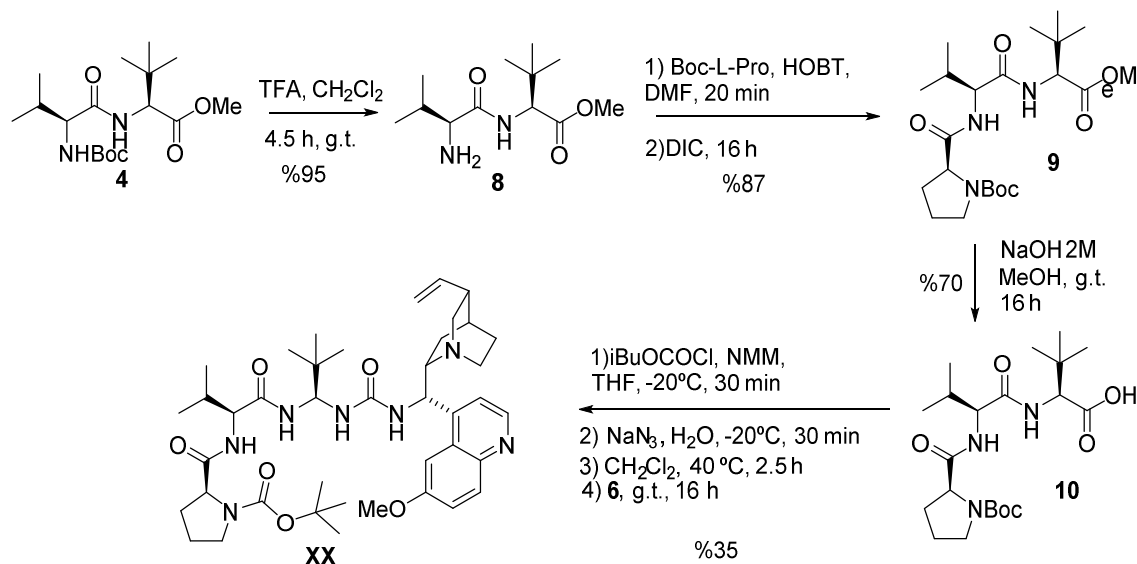
7 (1 ek., 0.3 mmol, 0.2 g) EtOAc-n disolbatzen da (10 mL) eta Na_2CO_3 asearekin basifikatu egiten da. Ondoren fase organikoa NaHCO_3 -rekin (3x10 mL) garbitzen da eta fase organikoa MgSO_4 -rekin lehortu, iragazi eta hutsunepean lurruntzen da solido txuri bat lortuz.

Lortutako produktua (1 ek., 0.3 mmol, 0.2 g) DMF lehorrean (3 mL/mmol, 0.8 mL) disolbatzen da N_2 atmosferapean eta ondoren Boc-L-prolina (1.1 ek., 0.3 mmol, 0.1 g) gehitzen da. Honen ondoren HOBt (1.2 ek., 0.3 mmol, 0.04 g) gehitzen da eta 20 minutuz nahasten da. Jarraian, 0 °C-tara disoluzioa hozten da eta DIC (1.5 ek., 0.4 mmol, 0.1 mL) gehitzen da. Erreakzioa 16 orduz irabiatzen da giro tenperaturan.

Ondoren EtOAc (10 mL)-rekin diluitzen da eta NaCl disoluzio ase batekin (3x10 mL) garbitzen da aurrenik eta NaHCO_3 asearekin (3x10 mL) gero. Fase organikoa MgSO_4 -rekin lehortu, iragazi eta disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da. Gordina silika basikozko zutabe kromatografiko bidez purifikatzen ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/3) da, solido txuri bat lortuz (46.4 mg, 0.06 mmol, etekina: %23). ^1H -EMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 31.4$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 45.8$ Hz, 1H), 5.77 (dt, $J = 17.4, 9.0$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.16 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 5.03 – 4.88 (m, 2H), 4.34 – 4.19 (m, 1H), 4.14 – 4.00 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.22 (d, $J = 10.0$ Hz, 3H), 2.73 (dt, $J = 13.2, 8.2$ Hz, 2H), 2.33 – 2.19 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 20.8$ Hz, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.77 (s, 6H). ^{13}C -EMN (75 MHz, CDCl_3) δ 172.11 (s), 157.64, 147.64, 144.67, 141.64, 128.68, 121.63, 119.29, 114.42, 102.34, 80.51, 64.48, 60.13, 58.65, 56.08, 55.71, 53.59, 47.14, 41.08, 39.71, 35.41, 28.40, 27.98, 27.61,

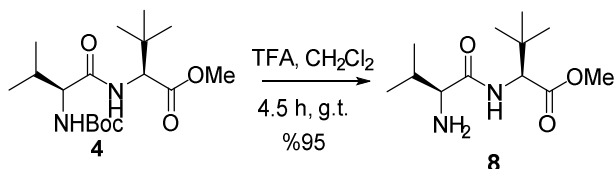
26.65, 26.39, 25.48, 19.29, 17.68. T_f: 130-133 °C. EAME: C₄₁H₆₂N₇O₆ [M+H]⁺
 kalkulatua: 748.4762, detektatua: 748.4772.

4.2.1.2.2 B Prozedura



1. Pausoa: Tripeptidoaren sintesia

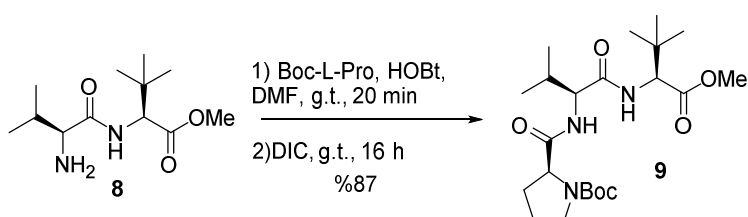
A) Amino taldearen desbabespena.⁵⁷



4 babestutako dipeptidoa (1 ek., 2 mmol, 0.7 g) diklorometano lehorretan (1 mL/mmol, 2 mL) disolbatzen da nitrogeno atmosferapean. Gero azido trifluoroazetikoa (2 mL/mmol, 4 mL) gehitzen da eta 4.5 orduz uzten da irabiatzen giro tenperaturan.

Nahastea Na_2CO_3 disoluzio ase batekin basifikatzen da eta gero etil azetatoarekin erazten da (2x10 mL). Fase organikoak bildu eta NaHCO_3 disoluzio ase batekin garbitzen dira. Gero fase organikoak MgSO_4 -rekin lehortu, iragazi eta disolbatzailea lurruntzen da olio hori bat lortuz (0.5 g, 1.9 mmol, etekina: %95). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.39 – 2.25 (m, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

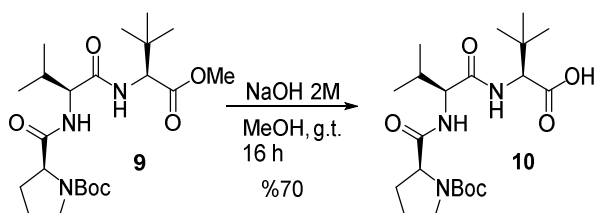
B) Boc-*L*-prolinaren eta dipeptidoaren akoplamendua.⁵⁵



8 dipeptidoa (1 ek., 1.9 mmol, 0.5 g) DMF-tan (3 mL/mmol, 4 mL) disolbatu ondoren Boc-*L*-prolina (1 ek., 1.9 mmol, 0.4 g) eta HOBt (1.2 ek., 2.5 mmol, 0.3 g) gehitzen dira. Nahaste hau 20 minutuz nahasten da giro tenperaturan. Gero 0 °C-tara hozten da eta DIC (1.4 ek., 2.8 mmol, 0.4 mL) gehitu ondoren 16 h giro tenperaturan irabiatzen uzten da.

Disoluzioa EtOAc-rekin diluitzen da eta lehenengo urarekin (3x5 mL), gero NaCl disoluzio asearekin (3x5 mL) eta azkenik NaHCO_3 disoluzio asearekin (3x5 mL) garbitzen da. Fase organikoak MgSO_4 -rekin lehortu eta iragazi ondoren, disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da. Gordina silikazko zutabe kromatografiko bidez purifikatzen da (Hex/EtOAc 70/30) solido txuri bat lortuz (0.8 g, 1.7 mmol, %87). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.57 – 2.47 (m, 1H), 2.29 (m, 4H), 1.55 (s, 9H), 1.46 (s, 6H), 0.97 (s, 9H).

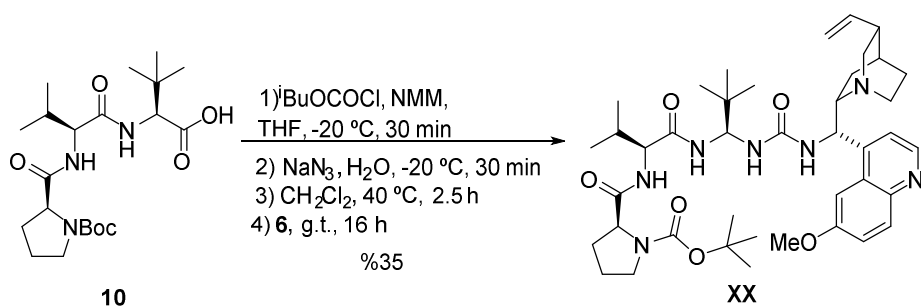
C) Tripeptidoaren saponifikazioa.⁵⁶



9 babestutako tripeptidoa (1 ek., 1.7 mmol, 0.8 g) MeOH-tan (5 mL/mmol, 8.5 mL) disolbatzen da eta NaOH 2M (3.2 ek., 5.4 mmol, 2.7 mL) disoluzioa gehitzen da saponifikazioa emateko. Nahastea 16 orduz nahasten uzten da giro tenperaturan.

MeOH-a hutsunepean lurruntzen da eta ura (10 mL) gehitzen da. Ur disoluzio hau HCl 2M-rekin azidifikatzen da pH azidoa lortu arte. Ondoren, EtOAc-rekin (3x10 mL) erauzten da eta fase organikoa MgSO₄-rekin lehortu, iragazi eta lurruntzen da kolore txuriko solido bat lortuz. Ezpurutasunak daudela ikusita beste azido-base tratamendu bat egin zaio: produktua CH₂Cl₂ (10 mL)-tan disolbatu da eta NaHCO₃-rekin basifikatu da. Honen ondoren beste bi aldiz NaHCO₃-rekin erauzi da eta gero HCl 6M-rekin azidifikatu egin da. Azkenik, CH₂Cl₂-rekin (3x20 mL) erauzi da eta fase organikoak MgSO₄-rekin lehortu, iragazi eta lurrundu egin dira solido txuri bat lortzeko (0.5 g, 1.2 mmol, etekina: %70). ¹H-EMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.45 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.82 – 3.68 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.89 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 0.90 (m, 6H).

2. Pausoa: Curtius-en erreakzioa.⁴⁴



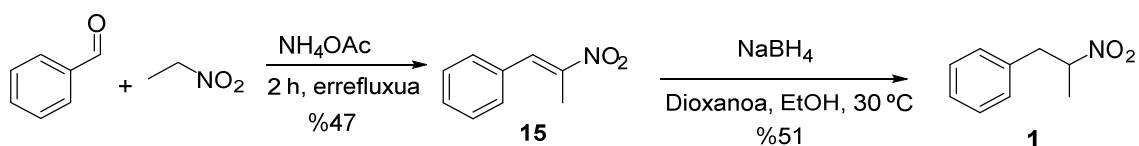
10 tripeptidoa (1 ek., 1 mmol, 0.4 g) THF lehorretan (4 mL/mmol) disolbatu eta -20 °C-tara hozten da. Gero isobutil kloroformiatoa (1 ek., 1.0 mmol, 0.1 mL) eta *N*-metilmorfolina (1 ek., 1.0 mmol, 0.1 mL) gehitu eta temperatura berean 30 minutuz nahasten uzten da. Jarraian, NaN₃ ur disoluzioa (0.1 g NaN₃ eta 1 mL H₂O) gehitzen zaio eta 30 minutuz -20 °C-tan irabiatzen da. Ondoren, tetrahidrofuranoa hutsunepean lurruntzen da, CH₂Cl₂ gehitzen zaio eta urarekin garbitzen da. Fase organikoa MgSO₄-rekin lehortu eta iragazi egiten da. Iragazia kontzentratu eta CH₂Cl₂ lehorrean (7 mL/mmol, 7 mL) birdisolbatzen da N₂ atmosferapean. Disoluzio hau 40 °C-tan 2.5 orduz azida isozianato bihurtzeko irabiatzen da. Erreakzio jarraipena infragorri espektroskopia bidez egiten da. IR 2244 cm⁻¹ isozianatoa, 2139 cm⁻¹ azida. Erreakzioa bukatuta, nahastea giro temperaturara hozten uzten da, **6** aminokinina (0.9 ek., 0.9 mmol, 0.3 g) gehitzen zaio eta 16 orduz nahasten da giro temperaturan.

Disolbatzailea hutsunepean lurrunduta lortzen den gordina silika basikozko zutabe kromatografiko bidez purifikatzen da (CH₂Cl₂/MeOH 99/1) solido horixka bat lortuaz (0.3 g, 0.4 mmol, etekina: %35). ¹H-EMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 31.4 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 45.8 Hz, 1H), 5.77 (dt, *J* = 17.4, 9.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.16 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 5.03 – 4.88 (m, 2H), 4.34 – 4.19 (m, 1H), 4.14 – 4.00 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.22 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 2.73 (dt, *J* = 13.2, 8.2 Hz, 2H), 2.33 – 2.19 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 20.8 Hz, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.77 (s, 6H). ¹³C-EMN (75 MHz, CDCl₃) δ 172.11 (s), 157.64, 147.64, 144.67, 141.64, 128.68, 121.63, 119.29, 114.42, 102.34, 80.51, 64.48, 60.13, 58.65, 56.08, 55.71, 53.59, 47.14, 41.08, 39.71, 35.41, 28.40, 27.98, 27.61, 26.65, 26.39, 25.48, 19.29, 17.68. T_f: 130-133 °C. EAME: C₄₁H₆₂N₇O₆ [M+H]⁺ kalkulatua: 748.4762, detektatua: 748.4772.

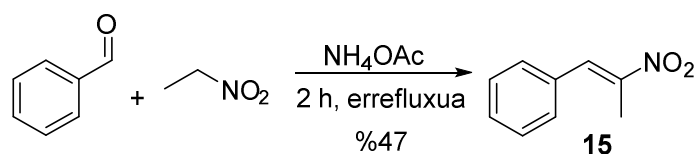
4.2.2 Erreakzio asimetrikoa: Michaelen erreakzioa

4.2.2.1 Sustratoen prestakuntza

4.2.2.1.1 (2-nitropropil)bentzenoa-ren prestakuntza.⁵⁸



1. Pausoa: (E)-(2-nitroprop-1-en-1-il)bentzenoa-ren prestakuntza⁶²

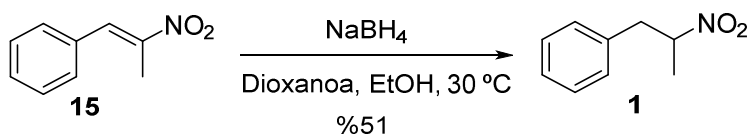


Benzaldehidoa (1 ek., 30 mmol, 3.0 mL), nitroetanoa (42 ek. 1.3 mol, 90 mL) eta amonio azetatoa (1.3 ek., 39 mmol, 3 g) nahasten dira eta 2 orduz irabiatzen dira errefluxuan.

Produktua hutsunepean kontzentratzen da eta gero CH_2Cl_2 -rekin (75 mL) erauzten da, jarraian NaCl disoluzio ase batekin (3X50 mL) eta urarekin garbitzen da (3X50 mL). Fase organikoak batu MgSO_4 -rekin lehortu, iragazi eta disolbatzailea lurruntzen da solido marroi bat lortuz (3.59 g, 22 mmol). Lortutako solidoa silikazko zutabe kromatografiko bidez purifikatu da (Hex/EtOAc 95/5) likido marroi bat lortuz (2.3 g, 14.1 mmol, etekina: %47). Datu espektroskopikoak bibliografian zehaztutakoekin bat zetozen. ^1H -EMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 8.13 (s, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 5H), 2.50 (s, 3H).

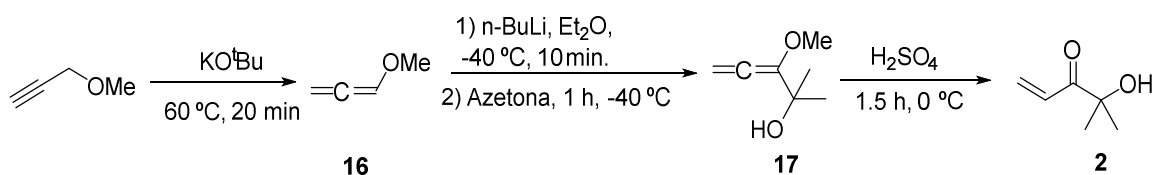
⁶² G. Liu, X. Liu, Z. Cai, G. Jiao, G. Xu, W. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4235-4238.

2. Pausoa: (*E*)-(2-nitroprop-1-en-1-il)bentzenoa-ren erredukzioa⁶³



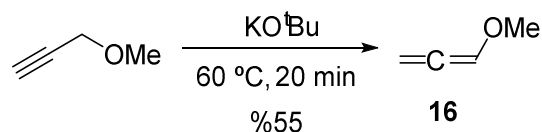
15 nitroalkenoa (1 ek., 7 mmol, 1.1 g) dioxanotan (12 mL) disolbatzen da. Gero NaBH₄ dioxanotan (12 mL) eta etanolean (3.6 mL) disolbatzen da. Zbk nitroalkeno disoluzioa NaBH₄ disoluzioari tantaka gehitzen zaio eta 45 minutuz irabiatzen da 30 °C-tan. Gero, ur/izotz nahaste (12.5 mL) bat gehitzen zaio. Honen ondoren, %50 den CH₃COOH/H₂O disoluzio bat NaBH₄ guztia neutralizatu arte tantaka gehitzen zaio. Azkenik, disoluzioa H₂O (3x25 mL) eta NaCl disoluzio ase (3x45 mL) batekin garbitzen da. Fase organikoak batu, MgSO₄-rekin lehortu eta iragazi ondoren, disolbatzailea lurruntzen da. Gordina silikazko zutabe kromatografiko bidez purifikatzen da (Hex/EtOAc 98/2) likido hori argi bat (0.6 g, 3.6 mmol, etekina: %51) lortzeko. Lortutako datu espektroskopikoak deskribatutakoekin bat zetozen. ¹H-EMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 7.39 – 7.19 (m, 4H), 4.88 – 4.76 (m, 1H), 3.41 – 3.34 (dd, *J* = 14.0, 7.4 Hz, 1H), 3.09 – 3.01 (dd, *J* = 14.0, 6.9 Hz, 1H), 1.60 – 1.58 (d, 3H)

4.2.2.1.2 4-hidroxi-4-metilpent-1-en-3-ona-ren prestakuntza; **Error! Marcador no definido.**



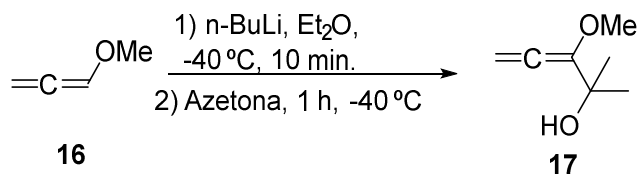
⁶³ A. Bhattacharjya, R. Mukhopadhyay, S. C. Pakrashi, *Synthesis*, **1985**, 9, 886-887.

1. Pausoa: 1-metoxipropa-1,2-dienoaren sintesia.



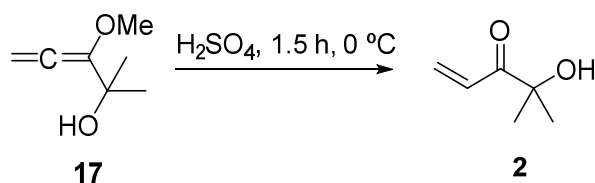
Metil propargil eterra (1 ek, 179.5 mmol, 12.6 g) eta potasio *tert*-butoxidoa (0.1 ek., 17.9 mmol, 2.1 g) nahasi egiten dira N₂ atmosferapean eta nahastea 60 °C-tara berotzen da. Nahasteak kolorea aldatzen duenean distilazio ekipo bat jartzen zaio eta destilatua 0 °C-tara hozten da likido kolorge bat (6.9 g, 98.4 mmol, etekina=%55) lortuz. Datu espektroskopikoak deskribatutakoarekin bat zetozen. ¹H-EMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.44 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H).

2. Pausoa: 3-metoxi-2-metilpenta-3,4-dien-2-ola-ren sintesia.



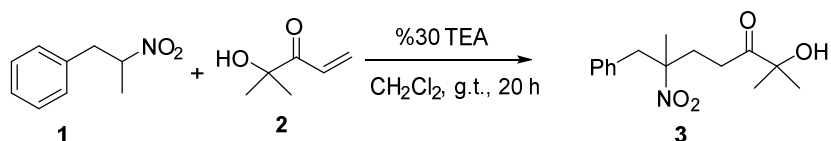
16 metoxipropadienoa (1 ek., 98.4 mmol, 6.9 g) dietil eter anhidroan (140 mL) disolbatzen da nitrogeno atmosferapean. Gero nahastea -40 °C-tara hozten da eta *n*-butilitioa (0.5 ek., 46.6 mmol, 43.9 mL) gehitzen zaio eta 10 minutuz nahasten da. Gero azetona (2 ek., 196.8 mmol, 7.9 mL) adizionatzen da tantaka eta ordu batez nahasten da temperatura berean. Amaitzean H₂O (25 mL) gehitzen zaio eta disoluzioa giro temperaturara hozten uzten da. Ondoren, dietil eterrarekin erauzten da (3x100 mL). Fase organikoak bildu, MgSO₄-rekin lehortu, iragazi eta disolbatzailea eta azetona soberakina presio baxuan (536 mbar, 40 °C) lurruntzen dira. 12.9 g produktu (101.3 mmol, etekin kuantitatiboa) lortzen dira. Datu espektroskopikoak bibliografian zehaztutakoekin bat zetozen. ¹H-EMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.18 (s, 6H).

3. Pausoa: 4-hidroxi-4-metilpent-1-en-3-ona-ren lorpena.



Azido sulfurikoaren (270 mL) gainean eta 0 °C **17** (1 ek., 98.4 mmol, 12.6 g) adizionatzen da tantaka eta temperatura berean 1.5 orduz irabiatzen uzten da. Gero, nahastea giro tenperaturara berotzen uzten da eta sodio kloruro solidoarekin asetzen da. Ondoren dietil eterrarekin erauzten da (5x150 mL). Fase organikoak batu, MgSO₄-rekin lehortu, iragazi eta disolbatzailea lurrundu egiten da presio baxuan (400 mbar. 40 °C) olio hori ilun bat lortuz. Hau purifikatu egiten da silikazko zutabe kromatografiko bidez (Pent./Et₂O 95/5) olio hori bat lortuz (1.9 g, 16.4 mmol, etekina:%17). Datu espektroskopikoak bibliografian deskribatutakoekin bat zetozen. ¹H-EMN (CDCl₃) δ 6.73 (dd, *J* = 9.5, 16.8 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 2.2, 16.8 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 2.2, 10.3 Hz, 1H), 1.38 (s, 6H).

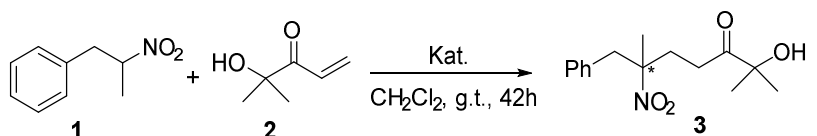
4.2.2.2 Michael-en erreakzio errazemikoa



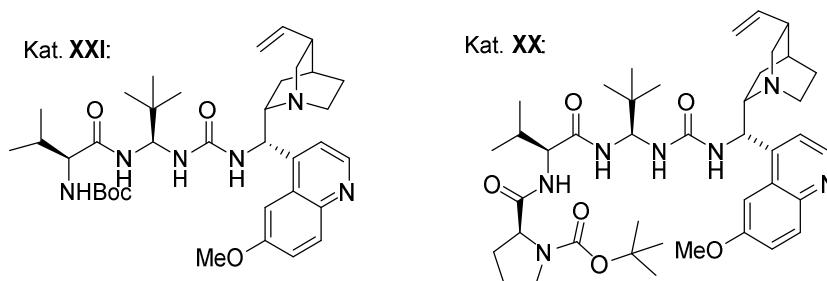
4-hidroxi-4-metilpent-1-en-3-ona-ri (1 ek., 0.2 mmol, 76.9 mg) diklorometanoa (0.1 mL/mmol) eta 2-hidroxi-2,6-dimetil-6-nitro-7-fenilheptan-3-ona (3 ek., 0.6 mmol, 99.1 mg) gehitzen dira. Gero TEA (%30 mmol, 0.06 mmol) gehitzen zaio katalizatzaile modura eta 24 orduz irabiatzen da.

Nahasteari CH_2Cl_2 (0.2 mL) gehitzen zaio eta HCl 0.1M-ekin (2 mL), NaHCO_3 (2 mL) eta NaCl disoluzio ase batekin (2 mL) garbitzen da. Fase organikoak MgSO_4 -rekin lehortu, iragazi eta disolbatzailea lurruntzen da. Gordina silikazko zutabe kromatografiko bidez purifikatzen da (Hex/EtOAc 98/2) likido hori argi bat lortuz (0.03 g, 0.1 mmol, etekina: %50). ^1H -EMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 7.35 – 7.32 (dd, J = 5.1, 1.9 Hz, 3H), 7.15 – 7.11 (dd, J = 7.1, 2.4 Hz, 2H), 3.44 – 3.39 (m, 1H), 3.15 – 3.10 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.61 – 2.59 (m, 2H), 2.21 – 2.08 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.40 (s, 6H). ^{13}C -EMN (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 213.12, 134.61, 130.48, 129.04, 128.10, 91.48, 46.88, 33.45, 30.72, 27.02, 21.78.

4.2.2.3 Michael-en erreakzio asimetrikoa



Kat. **XXI**: %82, %29 ee
 Kat. **XX**: %73, %26 ee



4-hidroxi-4-metilpent-1-en-3-ona-ri (1 ek., 0.2 mmol, 76.9 mg) diklorometanoa (0.1 mL/mmol) eta 2-hidroxi-2,6-dimetil-6-nitro-7-fenilheptan-3-ona (3 ek., 0.6 mmol, 99.1 mg) diklorometanotan (0.1 mL/mmol) disolbatzen dira N_2 atmosferapean. Gero katalizatzailea (%10 mmol, 0.02 mmol, 15 mg) gehitzen da eta erreakzioa 42 ordu uzten da.

Nahasteari CH_2Cl_2 (0.2 mL) gehitzen zaio eta HCl 0.1M-ekin (2 mL), NaHCO_3 (2 mL) eta NaCl disoluzio ase batekin (2 mL) garbitzen da. Fase organikoa MgSO_4 -rekin lehortu, iragazi eta hutsunepean lurruntzen da. Gordina silikazko zutabe

kromatografiko bidez purifikatzen da (Hex/EtOAc 95/5) likido hori argi bat lortuz. ^1H -EMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 7.35 – 7.32 (dd, J = 5.1, 1.9 Hz, 3H), 7.15 – 7.11 (dd, J = 7.1, 2.4 Hz, 2H), 3.44 – 3.39 (m, 1H), 3.15 – 3.10 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.61 – 2.59 (m, 2H), 2.21 – 2.08 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.40 (s, 6H). ^{13}C -EMN (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 213.12, 134.61, 130.48, 129.04, 128.10, 91.48, 46.88, 33.45, 30.72, 27.02, 21.78.

4.3 EMN ESPEKTROAK

