



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

$\alpha$ -Ordezkatutako nitroalkanoen adizio konjokatuetarako ureidopeptido motako katalizatzaileen sintesia

**Egilea:** Ainhoa Larrea Peruchena

**Zuzendaria:** M<sup>a</sup> Antonia Mielgo Vicente

Donostia, 2018ko ekaina

GIPUZKOAKO CAMPUSA  
CAMPUS DE GIPUZKOA  
P<sup>o</sup>. Manuel de Lardizabal, 3  
20018 DONOSTIA-SAN SEBASTIAN  
GIPUZKOA





## LABURDURAK ETA AKRONIMOAK

Jarraian lan honetan erabilitako laburdurak eta akronimoak erakusten dira:

Ac	Azetiloa
Bn	Bentziloa
Boc	<i>tert</i> -Butoxikarboniloa
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -Butiloa
DBU	1,8-Diazabiziklo(5.4.0)undek-7-enoa
DIC	<i>N,N</i> -Diisopropilkarbodiimida
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
DMF	Dimetilformamida
d.r.	Diastereomeric ratio / Diastereoisomero erlazioa
EAME	Erresoluzio Altuko Masa Espektrometria
ee	Enantiomero sobera
ek	Ekibalentea
EMN	Erresonantzia Magnetiko Nuklearra
Et	Etiloa
EWG	Electron-withdrawing group / Talde elektroerakarlea
Fmoc	Fluorenilmetiloxikarbonilo
g.t.	Giro tenperatura
h	Ordu
HOAt	1-Hidroxi-7-azabenzotriazola
HPLC	High Performance Liquid Chromatography / Erresoluzio altuko kromatografia likidoa
IR	Infragorri espektroskopia
Kat.	Katalizatzailea
Konb.	Konbertsioa
Me	Metiloa
Ms	Mesiloa
Min.	Minutu
NMM	<i>N</i> -Metil morfolina
Phth	Phtalimida



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea

Sat.	Saturatua
TEA	Trietil amina
TFA	Azido trifluoroazetikoa
THF	Tetrahidrofuranoa
TLC	Thin Layer Chromatography / Geruza meheko kromatografia
TMSCI	Trimetilsilil kloruroa





## LABURPENA

Ondorengo Gradu Amaierako Proiektu hau Donostiako Kimika Zientzien Fakultateko Kimika Organikoa I Departamentuan burutu da, Antonia Mielgo Vicente irakasleak zuzendua. Proiektua kimika organikako alorrean kokatzen da, organokatalisi asimetrikoan hain zuzen. Honen helburu nagusia ureidopeptido motako katalizatzaile batzuk sintetizatzea izan da eta haien eraginkortasuna  $\alpha$ -ordezkatutako nitroalkano eta  $\alpha$ -hidroxienona baten arteko Michael erreakzio batean frogatzea. Lortutako emaitzek katalizatzaile onena pireno eta *L-tert-leuzinatik* eratorritakoa (**C3**) dela erakusten dute, erreakio-produktua %79 ee balioarekin lortuz.

## SUMMARY

The following project has been carried out in the Department of Organic Chemistry I at the Faculty of Chemistry in San Sebastian, under the guidance of professor Antonia Mielgo Vicente. The project is related to the field of organic chemistry and more specifically to the field of asymmetric organocatalysis. Its main purpose has been to synthesize new ureidopeptide like catalysts and check their efficiency in the asymmetric Michael reaction of  $\alpha$ -branched nitroalkanes and  $\alpha$ -hydroxyenones. The results show that pyrene and *L-tert-leucine* derived catalyst (**C3**) is the best, as it provides the reaction product in 79% ee.

eman ta zabal zazu



Universidad Euskal Herriko  
del País Vasco Unibertsitatea



## AURKIBIDEA

---

1. SARRERA ETA HELBURUA.....	7
1.1 KATALIZATZAILE BASIKO BIFUNTZIONALAK .....	7
1.2 UREIDOPEPTIDO MOTAKO BRØNSTED BASE BIFUNTZIONALAK.....	9
1.3 MICHAEL ERREAKZIOA: $\alpha$ -ORDEZKATUTAKO NITROALKANOAK EMAILE BEZALA.....	12
1.4 HELBURUA.....	19
2. EMAITZAK ETA EZTABAIDAK.....	21
2.1 9-AMINO-(9-DEOXI)EPIKININAREN PRESTAKUNTZA.....	21
2.2 KATALIZATZAILEEN PRESTAKUNTZA.....	22
2.3 ERREAKZIO ASIMETRIKOAK.....	27
3. ONDORIOAK.....	31
4. ATAL ESPERIMENTALA.....	35
4.1 TEKNIKAK ETA MATERIALAK.....	35
4.2 KATALIZATZAILEEN SINTESIA .....	37
4.3 SUSTRATOEN PRESTAKUNTZA.....	51
4.4 MICHAEL ADIZIOAREN ERREAKZIOA.....	53
4.5 HPLC KROMATOGRAMAK.....	54
4.6 EMN ESPEKTROAK.....	57

eman ta zabal zazu



Universidad Euskal Herriko  
del País Vasco Unibertsitatea



# 1. SARRERA ETA HELBURUA

---

## 1.1 KATALIZATZAILE BASIKO BIFUNTZIONALAK

Talidomidaren tragedia eta gero<sup>1</sup> agerian geratu da molekula baten enantiomeroek aktibitate biologiko desberdina izan dezaketela. Ordutik, konposatu kiral enantiopuruak lortzeko metodoak<sup>2</sup> interes eta garrantzi handiko bihurtu dira.

Metodo horien artean azkenaldian garapen handia lortu duena organokatalisia<sup>3</sup> izan da. Organokatalisian, MacMillanek 2000. urtean definitu zuen moduan, atomo metalikorik ez duen konposatu organiko batek transformazio kimiko bat azkartzen du.<sup>4</sup> Esparru horretan, erreakzio asimetrikoetan, base bifuntzional kiralak<sup>5</sup> asko ikertu dira katalizatzaile bezala. Izan ere, hauek Brønsted baseen<sup>6</sup> izaera basikoa eta hidrogeno loturak sortzeko gaitasuna dute. Beraz, eraginkorrakoak direla esan daiteke, izaera basikoaren bidez emalearen nukleozaletasuna handitzen dutelako eta hidrogeno loturen bidez elektrozalea aktibatzeke gai direlako.

Katalizatzaile bifuntzional hauen lehenengo adibide eraginkorra Takemotok deskribatu zuen 2003an, nitroalkenoetara dimetilmalonatoaren Michael adiziorako (1a Irudia).<sup>7</sup> Takemotok adizio honetarako proposatutako ereduan katalizatzaile honen tiourea taldearen bi hidrogenoak hidrogeno-loturen bidez elektrozalearekin (nitroalkenoa) koordinatzen ziren. Aldi berean, amina tertziarioak Brønsted base

---

<sup>1</sup> a) E. J. Ariens, *Trends Pharmacol. Sci.*, **1986**, 7, 200-205. b) J. N. Gordon, P. M. Goggin, *Postgrad Med. Journal*, **2003**, 79, 127-132.

<sup>2</sup> D. Seebach, E. Hungerbühler, *Synthesis of Enantiomerically Pure Compounds (EPC-Synthesis) in Modern Synthetic Methods*, Scheffold, R., **1980**, 94 orria, Salle + Sauerländer, Frankfurt.

<sup>3</sup> Organokatalisiari buruzko informaziorako ikusi: a) T. Sheffler, R. Maharwald, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19(43), 14346-14394. b) T. Sheffler, R. Maharwald, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19(43), 14346-14394. c) Ed. Dalko, P. I. *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis, Reactions and Applications*, **2007**, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. d) Ed. Dalko, P. I. *Enantioselective Organocatalysis*, **2007**, Wiley-VCH.

<sup>4</sup> K. A. Ahrendt, C. J. Borths, C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244.

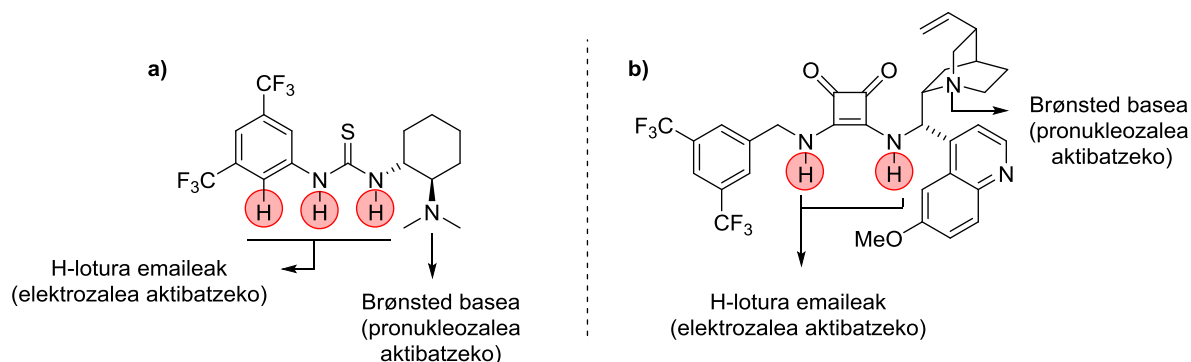
<sup>5</sup> Organokatalisi bifuntzionalari buruzko informazioa: a) L.-Q. Lu, X.L. An, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Synlett* **2012**, 23, 490-508. b) S. Piovesana, D. M. Scarpino Schietroma, M. Bella, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6216-6232. c) S.J. Connon, *Chem. Commun.* **2008**, 2499-2510.

<sup>6</sup> Bilduma batentzako ikusi: C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 632-653

<sup>7</sup> T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672-12673.



modura jokatzen zuen dimetil malonatoa aktibatuz.<sup>8</sup> Beranduago, ordea, Papái eta Zhong-ek datu esperimental eta kalkulu teoriko batzuk oinarri hartuz, pronukleozalea (malonatoa) tiourearen bi hidrogenoekin koordinatzen zela eta elektrozalea (nitroestirenoa) protonatutako amina tertziarioak aktibatzen zuela proposatu zuten.<sup>9</sup> Gainera 2012. urtean Schreiner-ek eraztun aromatikoaren orto hidrogenoak ere sustratoen aktibazioan H-loturen bidez parte har dezakeela erakutsi zuen.<sup>10</sup> 2003. urtetik aurrera hainbat ikerketa taldek emaitza bikainak deskribatu dituzte tiourea motako katalizatzailerik basiko bifuntzionalak erabiliz.<sup>11</sup>



**1. Irudia:** Katalizatzailerik basiko bifuntzionalen adibide esanguratsuenak: a) Takemoto-ren katalizatzailerik (2003). b) Rawal-en katalizatzailerik (2008).

<sup>8</sup> K. M. Lippert, K. Hof, D. Ley, H. Hausmann, S. Guenther, P.R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 30, 5919-5927.

<sup>9</sup> a) A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151–13160. b) B. Tan, Y. Lu, X. Zeng, P. J. Chua, G. Zhong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2682–2685.

<sup>10</sup> K. M. Lippert, K. Hof, D. Gerbig, D. Ley, H. Housmanm, S. Guenther, P. R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919-5927.

<sup>11</sup> a) B. J. Li, L. Jiang, M. Liu, Y. C. Cheng, L. S. Ding, Y. Wu, *Synlett* **2005**, 603–606. b) B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967–1969. c) S. H. McCooey, S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367–6370. d) J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes, *Chem. Commun.* **2005**, 4481–4483. Azkenaldiko adibideetarako, begiratu: e) W.-Y Han, J.-Q Zhao, Z.-J. Wu, X.-M. Zhang, W.-C Yuan, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10541–10547. f) M. Montesinos-Magraner, C. Vila, R. Cantón, G. Blay, I. Fernández, M. C. Muñoz, J. R. Pedro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6320–6324



Mota honetako beste katalizatzaile esanguratsu bat Rawal-ek deskribatu zuen 2008. urtean (1b Irudia).<sup>12</sup> Honek proposatutako eredua Takemotorenaren antzekoa zen: eskuaramidaren hidrogenoak elektrozaleekin konbinatzen ziren eta zikloan dagoen amina tertziarioak Brønsted basea bezala jokatzen zuen. Orduetik mota honetako eskuaramidak urea/tiourea motako katalizatzaileen alternatiba eraginkor bezala ageri dira,<sup>13</sup> eta katalizatzailearekin koordinatzeko eredu desberdinak argitaratu dira.

## 1.2 UREIDOPEPTIDO MOTAKO BRØNSTED BASE BIFUNTZIONALAK

Organokatalisari dagokionez aurrerapen handiak eman diren arren, oraindik badaude zenbait erreakzio gaur egun existitzen diren katalizatzaileekin burutu ezin direnak. Horregatik, katalizatzaile berrien sorrerak garrantzi handikoa izaten jarraitzen du.

Helburu horrekin, Kimika Zientzien Fakultateko Kimika Organikoa I Departamentuko "Katalisi eta Sintesi Asimetriko" izeneko ikerketa taldea (proiektu hau talde horretan burutu da) katalizatzaile basiko bifuntzional berriak ikertzen hasi zen erreakzio berriak burutu ahal izateko edo arazoak sortzen zituzten erreakzioei aurre egiteko.

Horrela, ikerketa desberdinek (Miller<sup>14</sup> eta Wennemers<sup>15</sup>-en ikerketek, besteak beste) aurretik frogatu dute, peptidoek erreakzio askotan modu eraginkorrean eta selektiboan eragiten dutela. Hori kontuan izanik eta Takemotoren diseinua kontsideratuz, aipatutako ikerketa taldeak katalizatzaile familia berri bat diseinatu eta sortu zuen: Katalizatzaile bifuntzional ureidopeptidikoak (2. Irudia).

<sup>12</sup> J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 14416-14418.

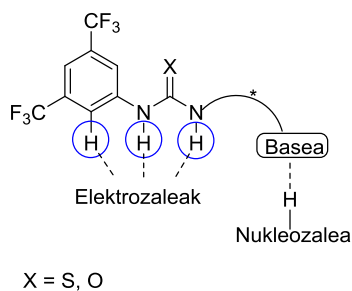
<sup>13</sup> a) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 253-281. b) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6890-6899. c) R. I. Storer, C. Aciro, L. H. Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2330-2346.

<sup>14</sup> E. A. C. Davies, S. M. Mennen, Y. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5759-5812.

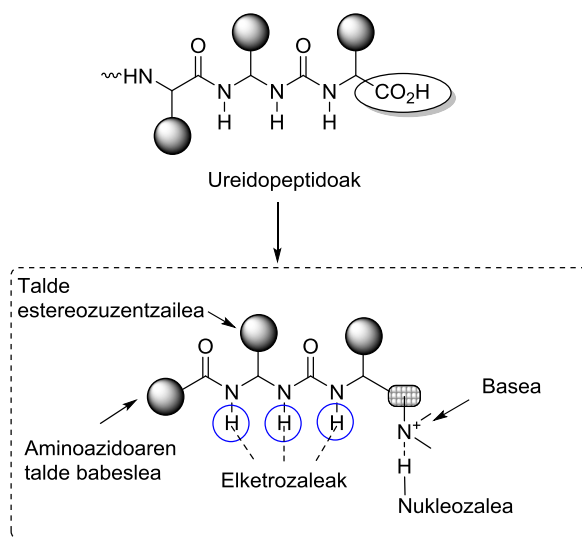
<sup>15</sup> H. Wennemers, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12036-12041.



a) Takemoto-ren diseinua



b) Proposatutako diseinua



2. Irudia: Takemotoren diseinua (a) eta ikerketa taldeak proposatutako diseinua (b).

Katalizatzaile bifuntzional ureidopeptidiko hauen ezaugarriak ondorengoak dira:

- Nukleozalea aktibatzen Brønsted base bat dute (amina tertziarioa).
- Sustratoekin koordinatzeko gai diren eta elkarrengandik gertu dauden hiru hidrogeno emaile dituzte.
- Talde estereozuzentzaile bat dute, aukeratutako aminoazidoaren arabera alda daitekeena.
- Kate amaieran dagoen aminoazidoaren talde babeslea ere aldagarria da erreakzio bakoitzera egokitzeko.

Orain arte, katalizatzaile hauen eraginkortasuna lau erreakziotan frogatu da: 5H-tiazol-4-onen Michael adizio konjokatuan,<sup>16</sup> sulfonil azetonitriloen Mannich erreakzioan,<sup>17</sup>  $\alpha$ -ketoamiden aldol erreakzioan<sup>18</sup> eta piridil N-oxido azetatoaren Mannich erreakzioan<sup>19</sup> (1. Eskema).

<sup>16</sup> S. Diosdado, J. Etxabe, J. Izquierdo, A. Landa, I. Olaizola, A. Mielgo, R. Lopez, C. Palomo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 11846-11851

<sup>17</sup> S. Diosdado, R. Lopez, C. Palomo, *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, 6526-6531

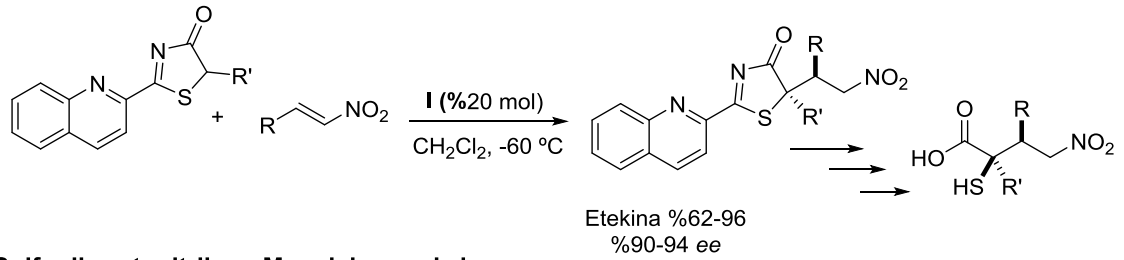
<sup>18</sup> H. Echave, R. Lopez, C. Palomo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 128, 3425-3429.

<sup>19</sup> I. Bastida, M. San Segundo, R. López, C. Palomo, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 13332-13336.

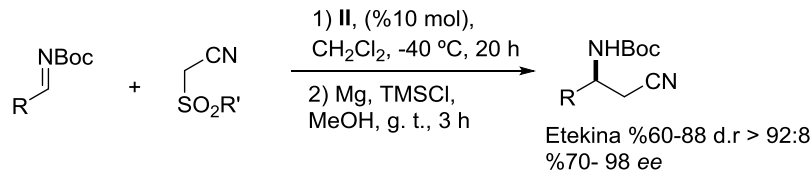




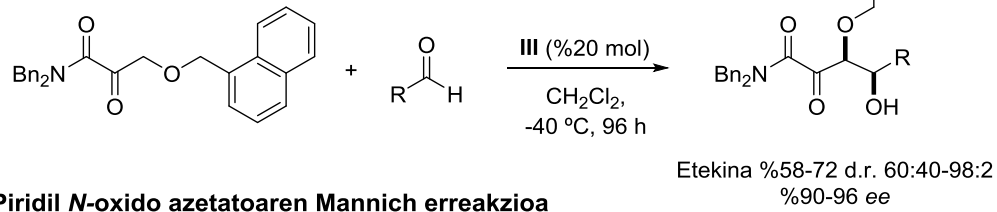
a) 5H-Tiazol-4-onen Michael adizio konjokatua



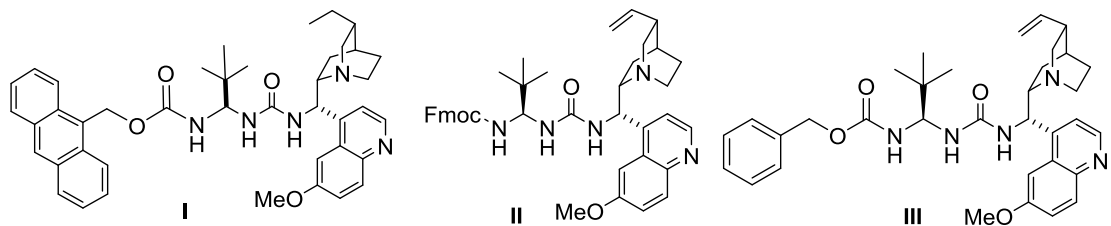
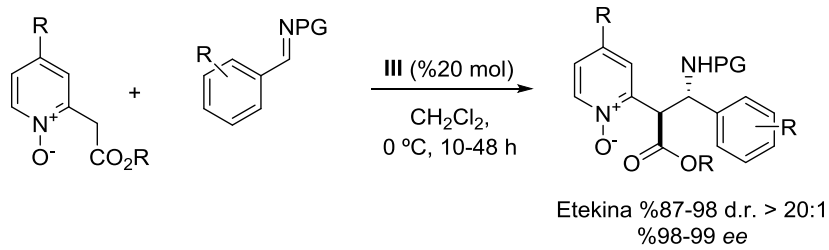
b) Sulfonyl azetonitriloen Mannich erreakzioa



c)  $\alpha$ -Ketoamiden aldol erreakzioa



d) Piridil N-oxido azetatoaren Mannich erreakzioa



1. Eskema: Katalizatzaile ureidopeptidikoak erabiliz ikerketa taldean deskribatu diren erreakzio asimetrikoak.



## 1.3 MICHAEL ERREAKZIOA: $\alpha$ -ORDEZKATUTAKO NITROALKANOAK EMAILE BEZALA

Michael-en erreakzioa oso ikertua izan da nitro taldea duten konposatuekin, nitro taldea beste funtzio taldeetara eraldatzeko erreztasuna dela eta.<sup>20</sup> Horrela, asko aztertu dira nitroalkenoentzako Michael emaile desberdinen adizioak,<sup>21</sup> eta baita nitroalkano eta Michael hartzaile desberdinen arteko erreakzioak<sup>22</sup> ere.

Hala ere, nitroalkanoen artean  $\alpha$ -ordezkatutako nitroalkanoek Michael emaile bezala jokatzeko duten erreakzioa gutxi deskribatu dira. Izan ere,  $\alpha$ -ordezkatzaileak oztopo esterikoa jartzen du eta desprotonazioa eta nitroalkanoa Michael hartzailearengana gerturatzea zaildu dezake. Horretaz gain, tetraordezkatua den zentro estereogeniko berri bat sortzen da  $\alpha$ -posizioan eta honen estereoselektibitatearen kontrola ez da erraza.<sup>23</sup> Beraz, erreakzio hauen erronka nagusiak erreaktibotasuna eta estereoselektibotasuna dira.

Orain arte, dakigunez, bibliografian ez dago  $\alpha$ -ordezkatutako nitroalkanoen eta ester  $\alpha,\beta$ -insaturatuen arteko Michael-adizioaren adibide katalitiko asimetrikorik. Existitzen direnak,<sup>24</sup>  $\alpha$ -ordezkatutako nitroalkano simetrikoak dira eta beraz, ez dute zentro estereogeniko berririk sortzen  $\alpha$  posizioan (2. Eskema). Mota honetako adibide asko deskribatu dira baita ere enonak<sup>25</sup> eta enalak<sup>26</sup> erabiliz katalisi basikoa edo iminio ioi bidezko aktibazioaren bidez.

<sup>20</sup> N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, 2001, Wiley-VCH, New York.

<sup>21</sup> a) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, E. Reyes, *Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition Reactions. A Powerful Tool for the Stereocontrolled Synthesis of Complex Molecules*, 2010, RSC. Azken aldian nitroalkenoak Michael erreakzioetan Michael hartzaile bezala erabili diren adibideentzako ikusi: b) M. Rombola, C. S. Sumaria, T. D. Montgomery, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139(15), 5297-5300. c) A. Castan, R. Badorrey, J. A. Galvez, M. D. Dias-de-Villegas, *J. Org. Chem.* **2017**, 13 612-619. Michael hartzaile bezela nitroalkanoen informazio orokorra ikusteko: d) O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1977-1894.

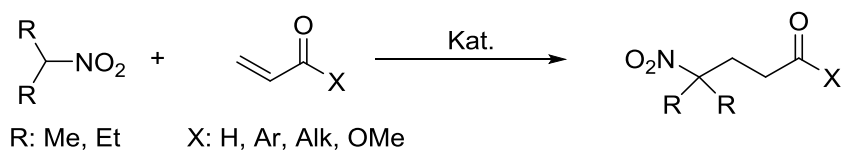
<sup>22</sup> R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, A. Palmieri, M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005** 105(3) 933-971.

<sup>23</sup> Tetraordezkatua den zentro estereogeniko berrien sorrerari buruzko informazioa: a) A. Y. Hong, B. M. Stoltz, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2745-2759. b) J. P. Das, I. Marek, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4593-4623.

<sup>24</sup> Adibide batentzako ikusi: Ch. R. V. Reddy, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3093-3096

<sup>25</sup> Iminio ioi bidezko aktibazioaren zenbait adibide ikusteko: a) M. Yamaguchi, Y. Igarashi, R. S. Reddy, T. Shiraishi, M. Hiramata, *Tetrahedron* **1997**, 53 (32), 11223-11236; b) Y. Zhou, Q. Liu, Y. Gong, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 7618-7627. Base bifuntzional batek sustatutako adibideak ikusteko: c) X. T. Guo, J. Shen, F. Sha, X. Y. Wu, *Synthesis*, **2015**, 47, 2063-2072.

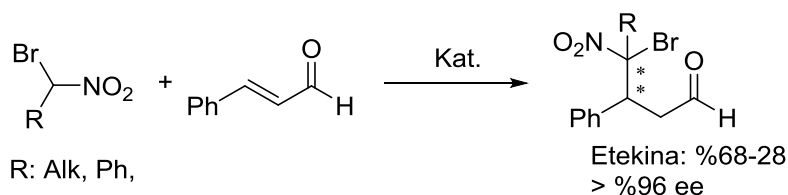
<sup>26</sup> Iminio ioi bidezko aktibazioaren adibideak ikusteko: a) L. Hojabri, A. Hartikka, F. M. Moghaddam, P. I. Arvidsson *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 740-478. b) H. Gotoh, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **2001**, 9 (25), 5307-5309.



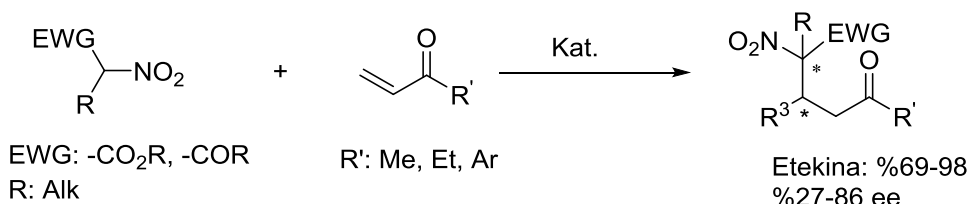
**2. Eskema:**  $\alpha$ -Ordezkatutako nitroalkano simetrikoen Michael-adizioaren deskribatutako adibideak.

$\alpha$ -Ordezkatutako nitroalkano asimetrikoei dagokienez, bibliografian adibide gutxi aurkitu dira. Batzuek enalak<sup>27</sup> eta beste batzuek enonak<sup>28</sup> erabiltzen dituzte. Kasu guztietan gainera, nitroalkanoak elektroerakarlea den talde bat dauka  $\alpha$  posizioan (3. Eskema), modu horretan desprotonazioa erraztuz.

**a) Enaletara Michael adizioa (Iminio ioiaren bidezko katalisia)**



**b) Enonetara Michael adizioa (Brønsted basea / katalisi metalikoa)**



**3. Eskema:** a)  $\alpha$ -Ordezkatutako nitroalkano asimetrikoen eta enalen arteko Michael adizioaren adibidea. b)  $\alpha$ -Ordezkatutako nitroalkano asimetrikoen eta enonen arteko Michael adizioaren adibideak.

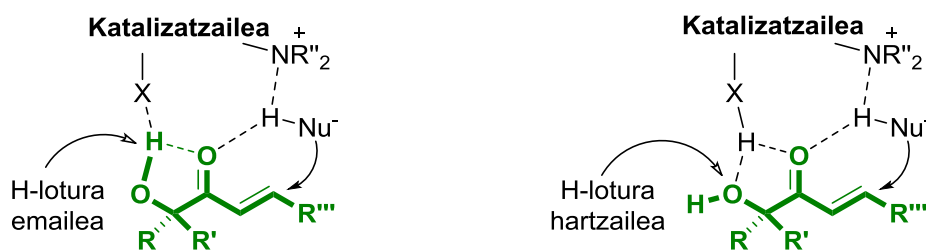
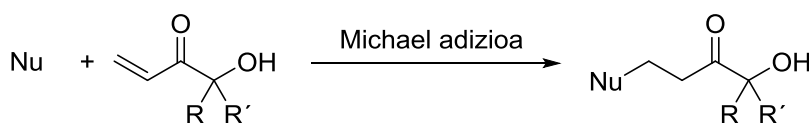
Beraz, dakigunez, ez dago Michael adizioaren adibiderik talde erakarlerik gabeko  $\alpha$ -ordezkatutako nitroalkano asimetrikoen eta Michael hartzaile karbonilikoaren artean. Seguruenik, errektibitate baxuarengatik eta estereoselektibotasun kontrol zailarengatik.

<sup>27</sup> Iminio ioi bidezko katalisia erabiltzen duen adibide batentzako ikusi: J. Zhang, Z. Hu, L. Dong, Y. Xuan, C. Lou, M. Yan, *Tetrahedron Asymmetry*, **2009**, *20* (3), 355-361

<sup>28</sup> a) A. Latvala, S. Stanchev, A. Linden, M. Hesse, *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4* (2), 173-176; b) K. Bera, N. Satam, I. N. N. Namboothiri, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5670-5680.



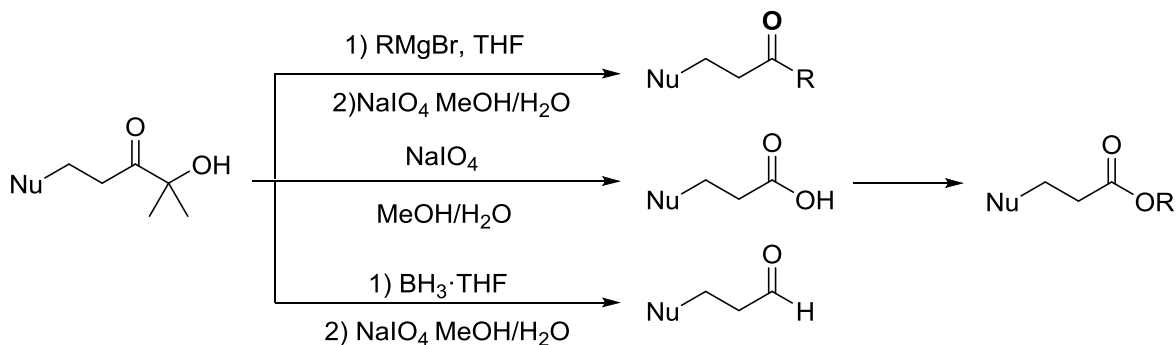
Bestalde, ikerketa taldean frogatu da organokatalisian karbono tetraordezkatua sortzen duten errakzio enantioselektiboetan  $\alpha$ -hidroxienonak Michael hartzaile bezala akrilatoak baino eraginkorragoak direla.<sup>29</sup> Izan ere,  $\alpha$ -hidroxienonek katalizatzaile bifuntzionalen aurrean H-lotura emaile zein H-lotura hartzaile izaera erakusten dute, 3. irudian erakusten den bezala eta katalizatzaileari koordinatzeko bi puntu dituzte.



**3. Irudia:**  $\alpha$ -Hidroxienona eta katalizatzaile bifuntzionalen arteko koordinazioaren irudikapena.

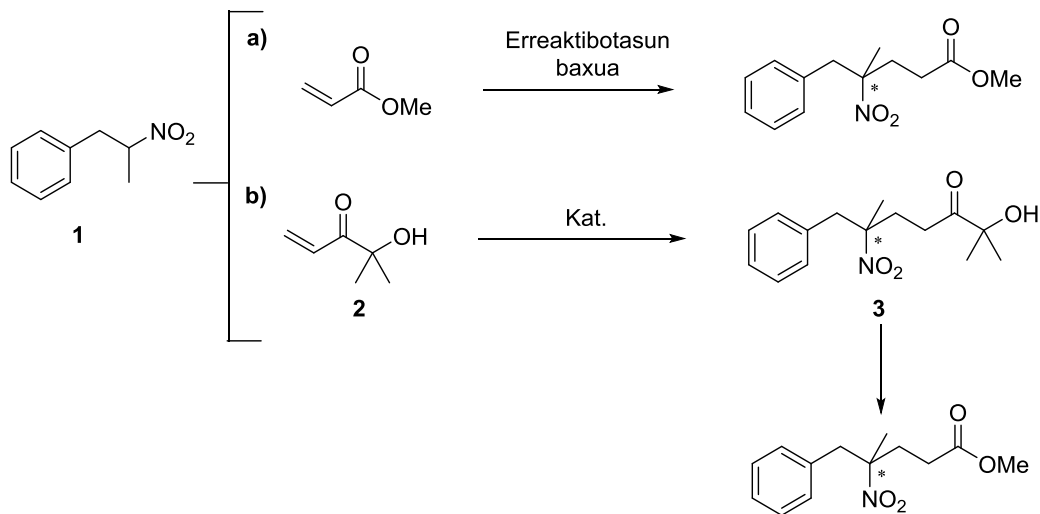
Horretaz gain,  $\alpha$ -hidroxienonen beste alderdi garrantzitsu bat da erreakzio asimetrikoa gauzatu ondoren,  $\alpha$ -hidroxikarbonilo taldea, zetona, aldehido edo azido karboxiliko erraz bihurtu daitekeela (4. eskema). Beraz,  $\alpha$ -hidroxienonak enonen, enalen eta ester (edo azido)  $\alpha,\beta$  asegabeen baliokide sintetiko bezala kontsideratu daitezke.

<sup>29</sup> a) E. Badiola, B. Fiser, E. Gómez-Bengoa, A. Mielgo, I. Olaizola, I. Urruzuno, J. M. García, J. M. Odriozola, J. Razkin, M. Oiarbide, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136,17869-17881.  $\alpha$ -hidroxienonei buruzko bilduma batentzako ikusi: b) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4150-4164.



4. Eskema:  $\alpha$ -Hidroxi ketonaren transformazioak.

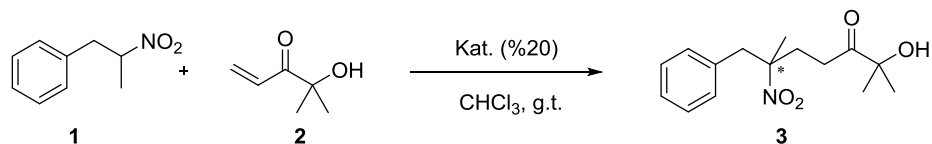
Beraz, esandakoa kontuan edukiz, lehen aipatutako ikerketa taldeak (non lehen esan bezala proiektu hau burutu den), 1  $\alpha$ -ordezkatutako nitroalkanoaren errektibotasuna metil akrilatoaren aurrean baxua zela ikusita (5. eskema, a), 2  $\alpha$ -hidroxienona Michael hartzaile bezala frogatzea alternatiba bezala kontsideratu zuen (5. eskema, b) eta erreakzioarentzako Brønsted base kiral errepresentatiboek katalizatzaile bezala ikertzen hasi zen.



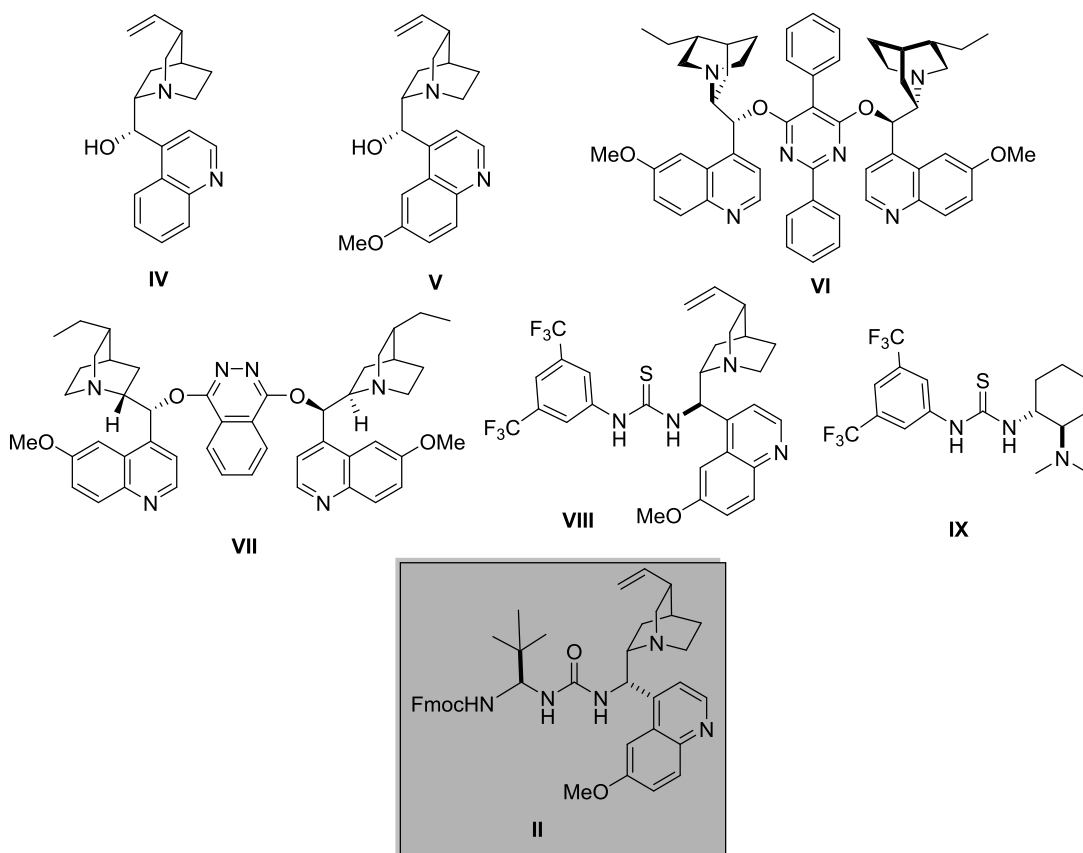
5. Eskema: 1 (2-Nitropropil) bentzeno eta metil akrilatoaren (a) eta 2 hidroxienonaren (b) Michael adizioa.

Lehenengo emaitza esanguratsuenek (1. Taula) erakutsi zuten emaitzarik onena, estereoselektibitateari dagokionez, ureidopeptido motako katalizatzaileekin lortzen dela. (1. Taula, 7. Saiakera)

1. Taula: Lehenengo emaitza esanguratsuenak<sup>a</sup>



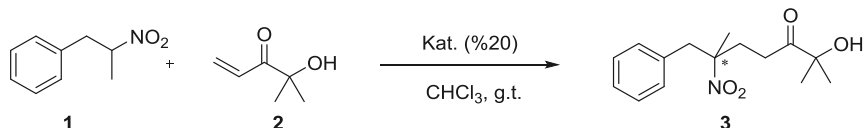
Saiakera	Katalizatzailea	t (h)	ee%
1	IV	18	6
2	V	23	4
3	VI	64	4
4	VII	304	34
5	VIII	280	(-22)
6	IX	120	(-10)
7	II	48	74



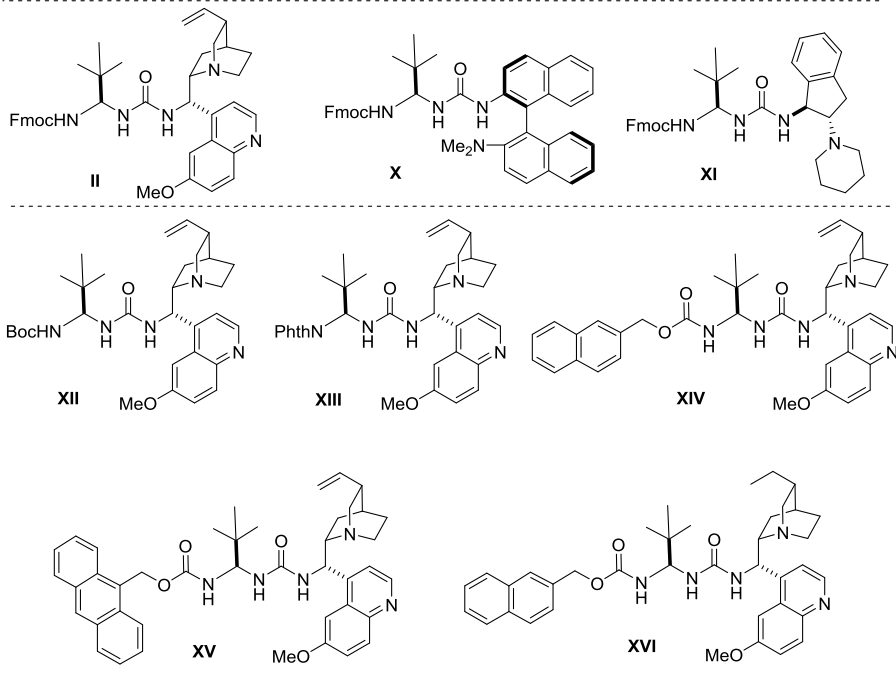
<sup>a</sup>Erreakzioa 0,1 mmol-eko eskalan burutu zen nitroalkano (5 ek), hidroxienea (1 ek) eta (%20 mol) erabiliz, CHCl<sub>3</sub>-tan (3 mL/mmol) eta giro temperaturan.

Emaitza hauen ondoren, ureidopeptido motako katalizatzaile desberdinak probatu ziren erreakzio berdinean (2. Taula).

**2. Taula:** Saiatutako ureidopeptido motako katalizatzaile desberdinen emaitzak.<sup>a</sup>



Saiakera	Katalizatzailea	t (h)	ee%
<b>1</b>	<b>II</b>	48	74
<b>2</b>	<b>X</b>	48	-- <sup>b</sup>
<b>3</b>	<b>XI</b>	336	36
<b>4</b>	<b>XII</b>	48	30 <sup>c</sup>
<b>5</b>	<b>XIII</b>	168	28
<b>6</b>	<b>XIV</b>	36	50
<b>7</b>	<b>XV</b>	20	76
<b>8</b>	<b>XVI</b>	20	44



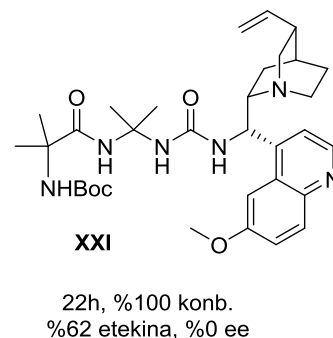
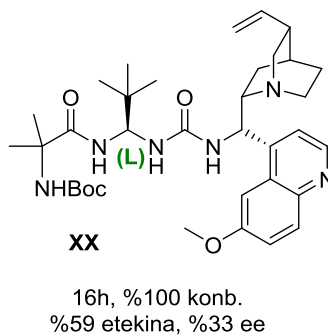
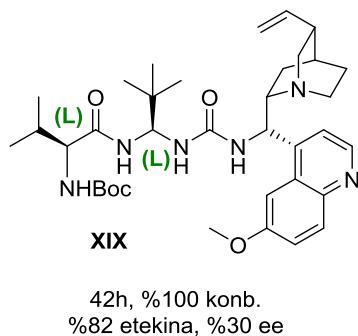
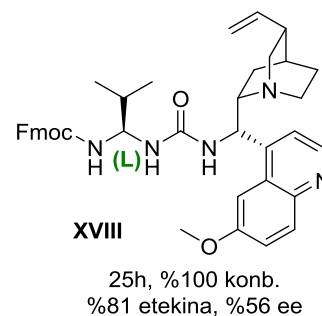
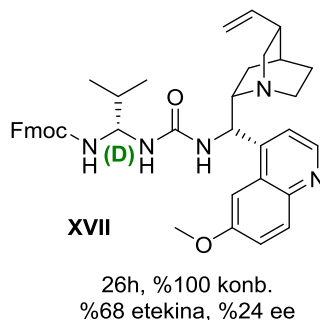
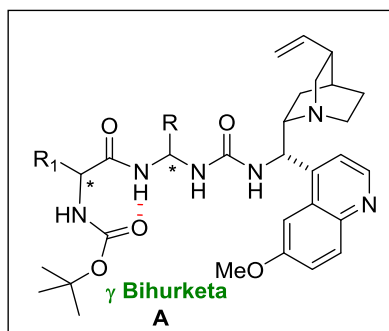
<sup>a</sup>Erreakzioa 0,1 mmol-eko eskalan burutu zen nitroalkano (5 ek), hidroxienona (1 ek) eta (%20 mol) erabiliz, CHCl<sub>3</sub>-tan (3 mL/mmol) eta giro temperaturan.<sup>b</sup> Konbertsiorik ez. <sup>c</sup>Erabilitako disolbatzailea CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



Lortu ziren emaitza hauetatik ondorioztatu zen erreakzioa katalizatzeko baserik eraginkorrenak zinkona alkaloideak zirela. Bestalde, ureidopeptidoaren talde babesleak gero eta tamaina handiagoa edo eraztun aromatiko gehiago eduki, enantioselektibitate emaitza hobek ematen zituen.

Emaitza hauek hobetzeko asmoz, mota honetako katalizatzaileak ikertzen jarraitu zen eta A. García-k bere Masterreko proiektuan lortutako emaitzak 4. irudian erakusten dira. Bertan agertzen diren katalizatzaileak aurreko erreakzioaren baldintza berdinetan probatu ziren. Alde batetik **XVII** (*D*-balinatik eratorria) eta **XVIII** (*L*-balinatik eratorria) katalizatzaileak prestatu ziren, balinaren konfigurazio onena zein zen zehazteko asmoz. Emaitzek *L*-balinaren deribatua "matched" konbinazioa zela erakutsi zuten. Esperimentu hau balinarekin eta ez *tert*-leuzinarekin egin zen, lehenengoaren eskuragarritasuna dela eta. Beraz, agerian geratu zen *L-tert*-leuzina urearen alboan garrantzitsua zela. Ondoren, **XIX**, **XX** eta **XXI** deribatu dipeptidikoen sintesiari ekin zitzaion. Egitura hauetan  $\gamma$ -bihurketa motako egitura sekundarioa eratzeko aukera zegoen (4. Irudia, **A**) eta hori gertatzekotan honek eragina izan zezakeen erreakzioaren estereoselektibotasunean. Hiru katalizatzaile horien artean, **XXI** katalizatzaileak emaitza txarrena eman zuen, urearen alboan kiralitatea inportantea dela erakutsiz. **XIX** eta **XX** katalizatzaileen enantioselektibitate emaitzak berriz baxuak ziren eta gainera antzekoak. Beraz, ez zen argi geratu **XIX** katalizatzailean erabilitako *L*-balina "matched" konbinazioa zen.

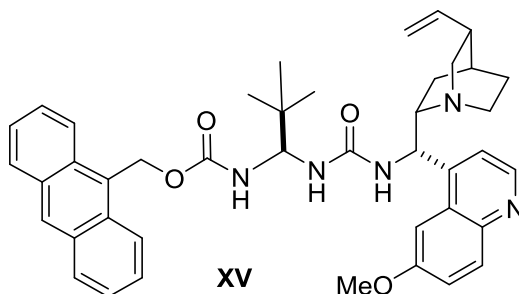




#### 4. Irudia: Lortu diren azkeneko emaitzak.

## 1.4 HELBURUA

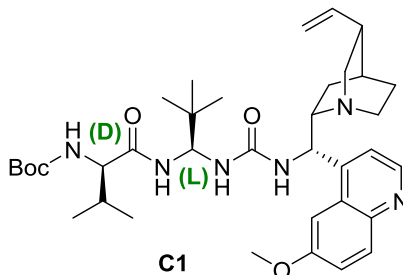
Esandako guzti hau kontuan izanik, burutu dudan proiektu honen helburua katalizatzaile ureidopeptidiko desberdinak sintetizatzea izan da, aurreko emaitzak hobetzeko asmoz. Horretarako eta kontuan izanik emaitza onenak **XV** katalizatzaileak eman zituela (5. irudia), egitura hau oinarri bezala hartuz, hurrengo bi aukerak kontsideratu ziren:



#### 5. Irudia: Emaitza onenak eman dituen katalizatzailea.

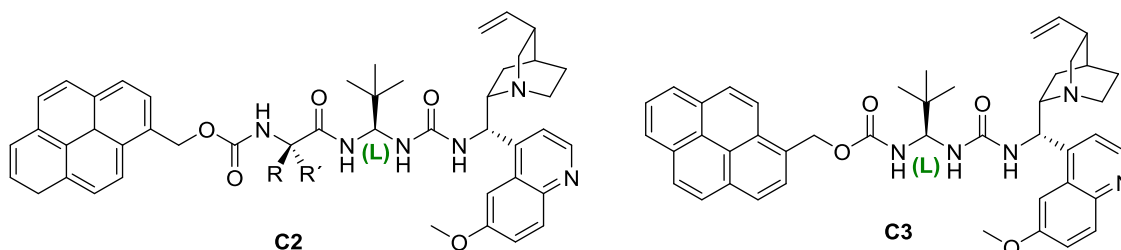


a) *D*-balina-*L*-*tert*-leuzina dipeptidotik eratorritako **C1** eta katalizatzaileen sintesia, horrela ikusteko balinaren zein konfigurazio den "matched" konbinazioa.



6. Irudia: **C1** katalizatzailea.

b) Pirenotik eratorritako karbamato taldea gehitzea bai **XV** katalizatzaileari, bai dipeptidotik eratorritako katalizatzaile onenari horrela eraztun aromatiko hauen eragina aztertzeko. Horretarako **C2** eta **C3** katalizatzaileen sintesia proposatu zen.

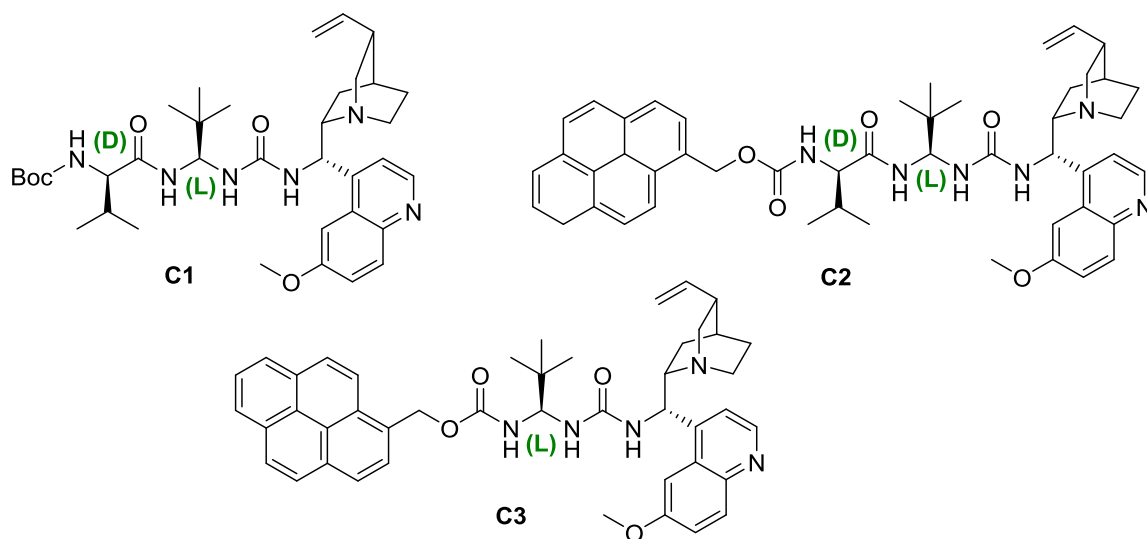


7. Irudia: **C2** eta **C3** katalizatzaileak.



## 2. EMAITZAK ETA EZTABAIDAK

Gradu amaierako lan honetan, beraz, finkatutako helburua eta jarraian deskribatzen diren emaitzak kontuan izanik, ureidopeptido motako ondorengo hiru katalizatzaileak sintetizatu dira (8. Irudia):



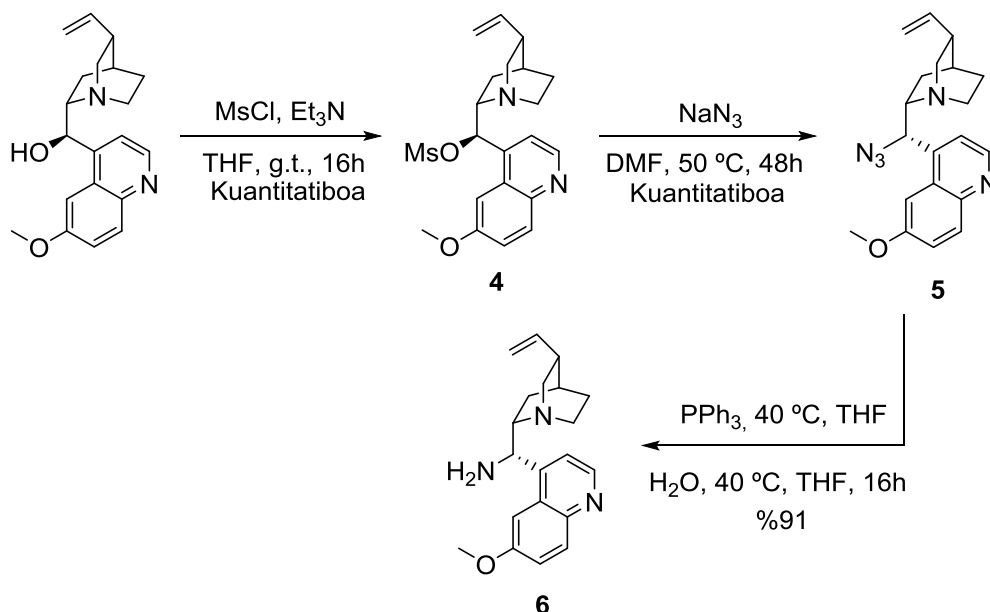
8. Irudia: Sintetizatutako hiru katalizatzaileak.

Katalizatzaileak sintetizatzeke ondoren deskribatzen diren pausoak jarraitu dira.

### 2.1 9-AMINO-(9-DEOXI)EPIKININAREN PRESTAKUNTZA

Katalizatzaileak sintetizatzen hasteko, lehenik, 9-amino-(9-deoksi)epikinina prestatu zen, bibliografian deskribatutako prozedura jarraituz (6. Eskema).<sup>30</sup>

<sup>30</sup> Egokitua: H. Brunner, J. Büegler, B. Nuber, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 1699-1702.



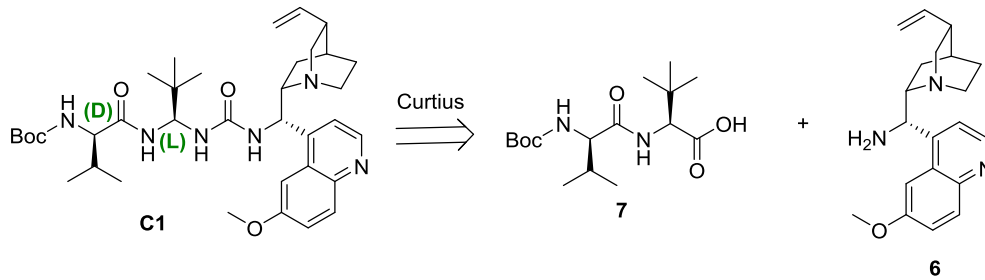
**6. Eskema:** Burututako 9-amino-(9-deoxi)epikininen sintesia.

Sintesia komertziala den kininatik hasi zen. Lehenik, kininaren alkohol taldearen mesilazioa burutu zen **4** emateko. Ondoren, konfigurazio inbertsioa gertatzen da sodio azida erabiliz, **5** azida deribatua kuantitatiboki emanez. Bukatzeko, azida taldea erreduzitu egin zen **6** 9-amino-(9-deoxi)epikinina %91 etekinarekin lortuz.

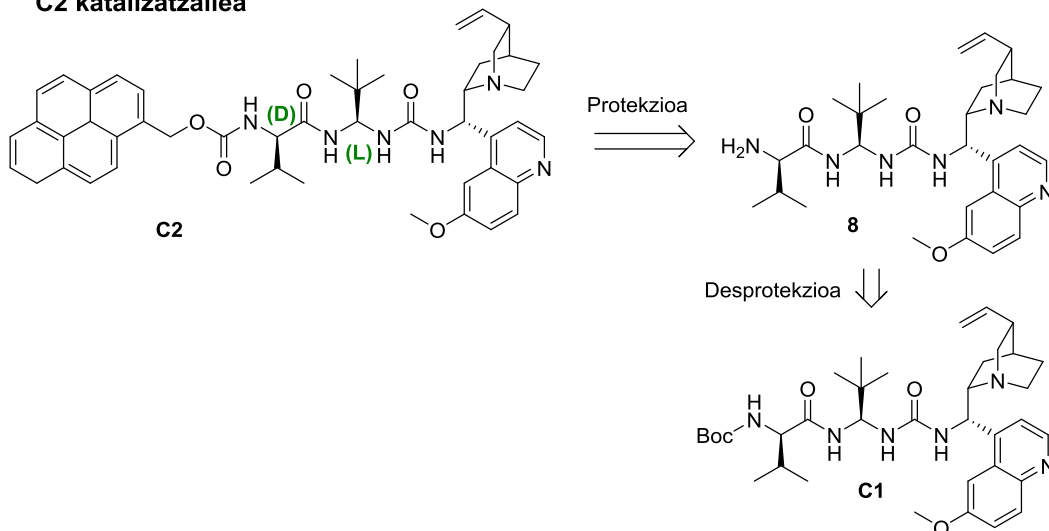
## 2.2 KATALIZATZAILEEN PRESTAKUNTZA

Hiru katalizatzaileen sintesia burutzeko hurrengo eskema erretrosintetikoak planteatu ziren (7. Eskema). Horrela, **C1** katalizatzailearen kasuan **7** dipeptidoaren eta 9-amino-(9-deoxi)epikininen akoplamentua kontsideratu zen, Curtius erreakzioaren bidez. **C2** katalizatzailea sintetizatzeke berriz, **C1** katalizatzailetik abiatzea proposatu zen, lehenik Boc-desprotektzioa eta ondoren dagokion karbonatoaren bidez protektzioa burutuz. Azkenik, **C3** katalizatzailea sintetizatzeke **9** *L*-tert-leuzina babestuaren eta 9-amino-(9-deoxi)epikininen akoplamentua kontsideratu zen, hau ere, Curtius erreakzioaren bidez.

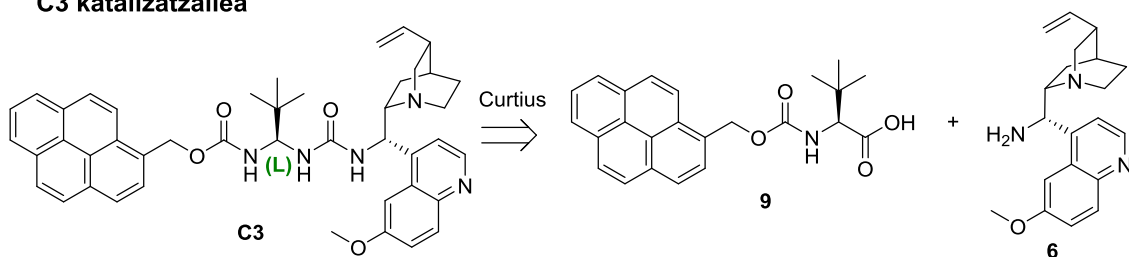
**C1 katalizatzailea**



**C2 katalizatzailea**



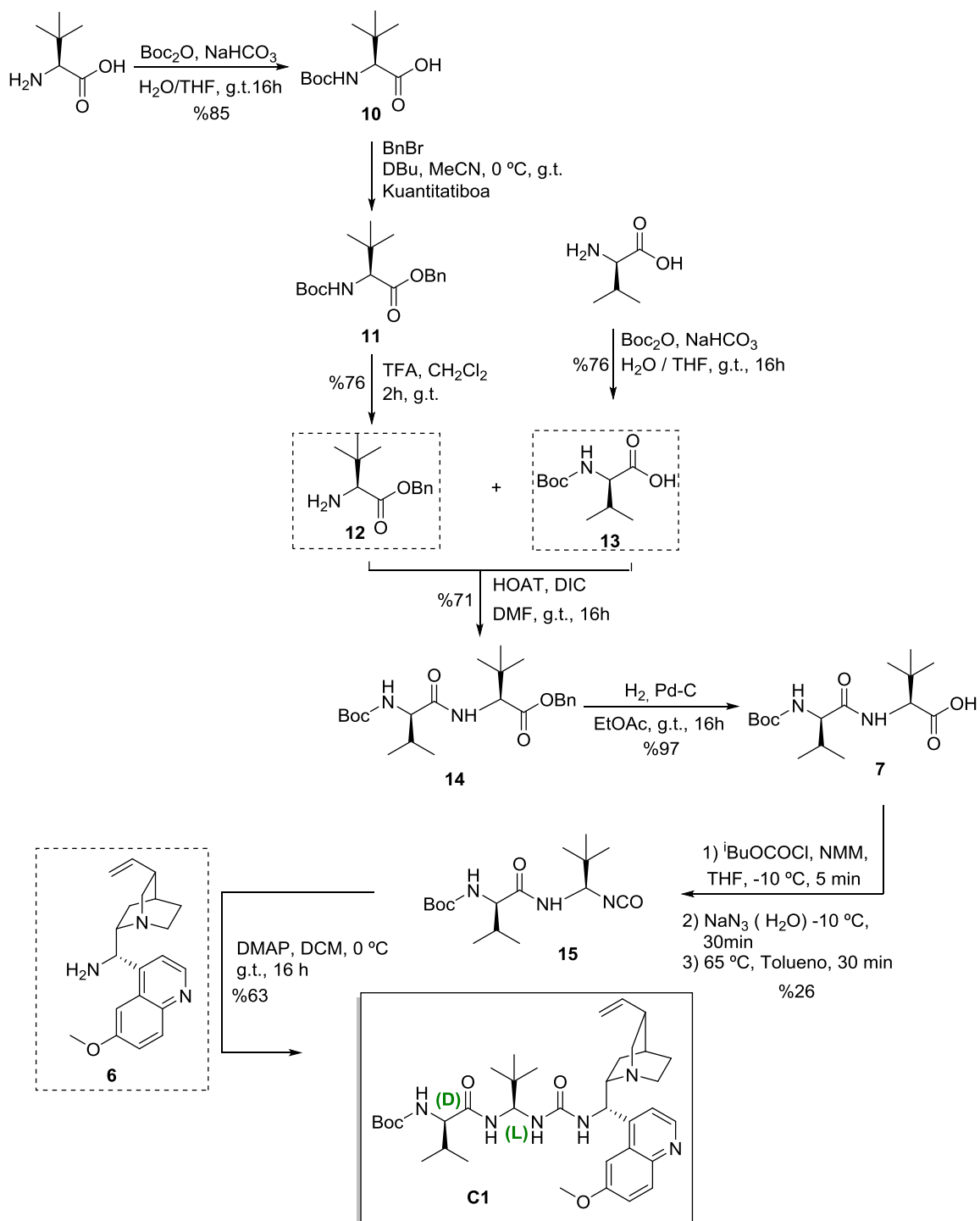
**C3 katalizatzailea**



**7. Eskema:** Hiru katalizatzaileak sintetizatzeko proposatutako sintesia.

Katalizatzaile bakoitzarentzat burututako sintesi osoak jarraian erakusten dira:

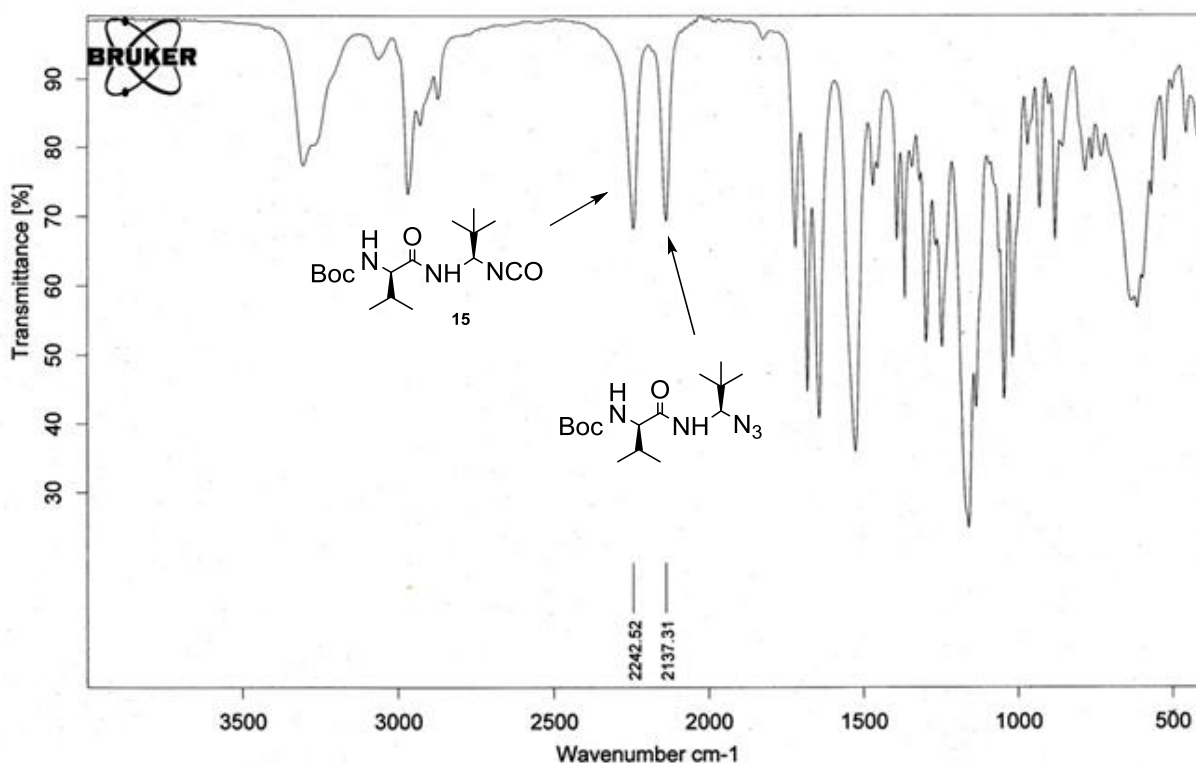
### C1 Katalizatzailea



8. Eskema: C1 katalizatzailearen sintesia.



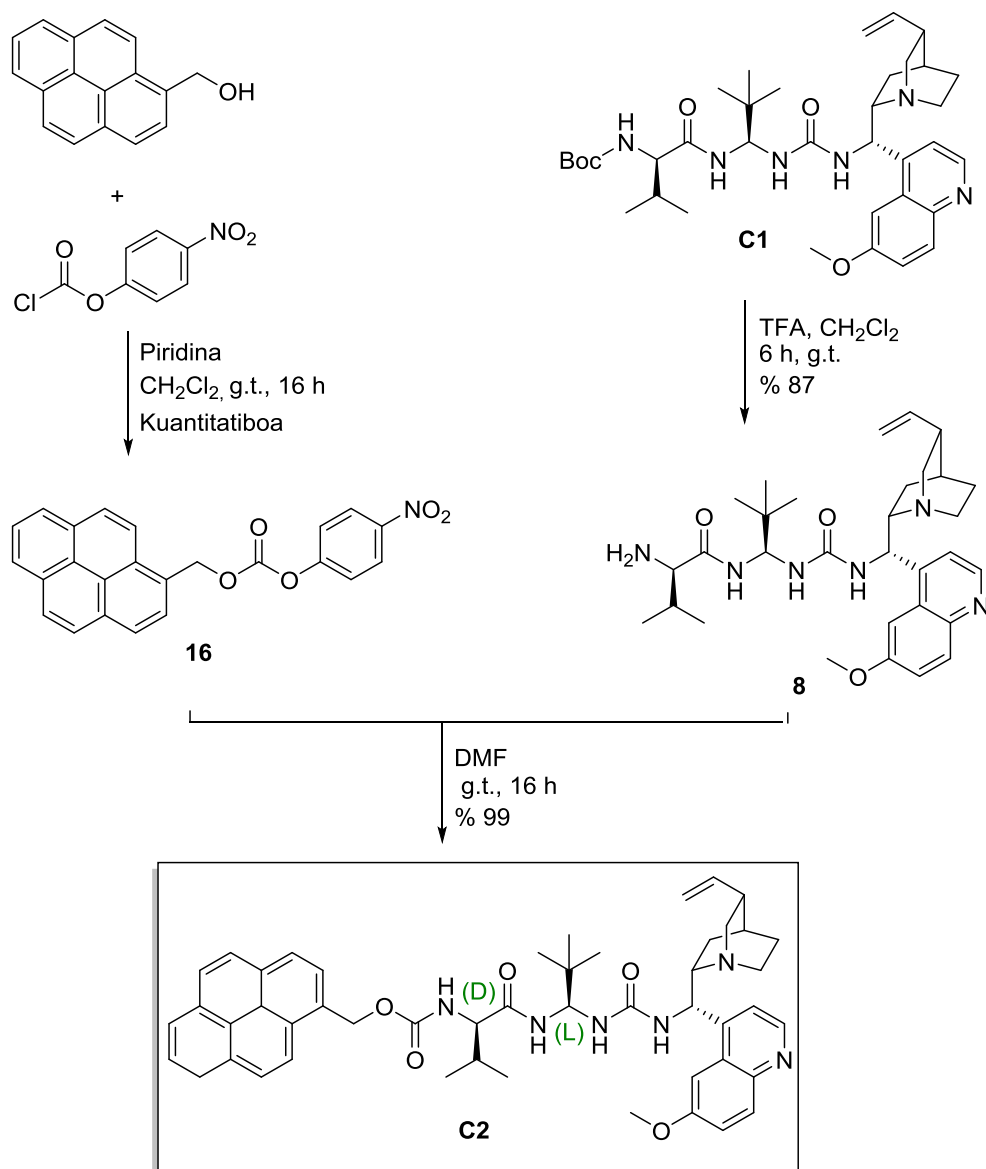
**C1** katalizatzailearen sintesia hasteko, batetik, *D*-balina komertzialaren amino taldea Boc taldearen bidez babestu zen, **13** Boc-*D*-balina %76-eko etekinarekin lortuz. Bestetik, *L*-*tert*-leuzinaren amino taldea ere Boc taldearekin babestu zen **10** emateko, ondoren bentzil bromuroarekin azido taldea benzilatzeko **11**. Jarraian, Boc-*D*-balinarekin akoplatzeko Boc-*L*-*tert*-leuzina benzil esterraren amino taldea desbabestu zen azido trifluoroazetikoarekin tratatuz eta produktu bezala **12** lortuz. **12** eta **13** konposatuen arteko akoplamentutik **14** dipeptidoa lortu zen eta produktuaren ester taldea saponifikatu egin zen **7** azido karboxilikoa lortuz. Bukatzeko, honekin Curtius-en erreakzioa burutu zen 9-amino-(9-deoxi)epikinina akoplatzeko eta horrela **C1** katalizatzailea %63-ko etekinarekin lortu zen. Pauso hau infragorri espektoskopia bidez jarraitu zen (9. irudia). **C1** katalizatzailea EMN-espektroskopia bidez identifikatu eta karakterizatu zen.



9. Irudia: Jarraipenean lortutako IG espektro bat.

## C2 Katalizatzailea

**C2** katalizatzailearen sintesia burutzeko, batetik, 1-pirenometanol eta *p*-nitrofenilkloroformatoa akoplatu ziren **16** karbonatoa lortuz (9. eskema).<sup>31</sup> Bestetik, sintetizatutako **C1** katalizatzailearen amino taldearen desprotektzioa egin zen **8** lortuz ondoren karbonatoarekin akoplatzeko. Horrela, **C2** katalizatzailea %99-ko etekinarekin lortu zen eta EMN espektroskopia bidez identifikatu zen.



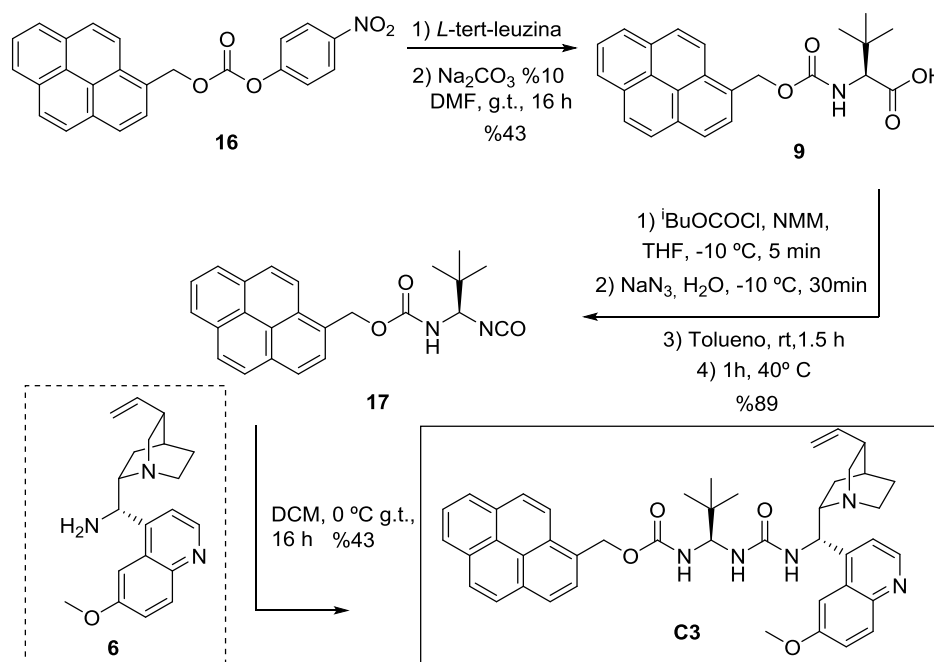
9. Eskema: C2 katalizatzailearen sintesia.

<sup>31</sup> Egokitua: P. Lan, J. A. Porco Jr., M. S. South, J. J. Parlow, *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, 660-669



### C3 Katalizatzailea

**C3** katalizatzailearen prestakuntza **16** karbonatoa *L*-tert-leuzina komertzialarekin akoplatu zen **9** azidoa emanaz. Ondoren, Curtius-en erreakzioa burutu zen 9-amino-(9-deoxi)epikinina akoplatzeko eta horrela **C3** katalizatzailea %43-ko etekinarekin lortu zen. **C3** katalizatzailea EMN espektroskopia bidez identifikatu eta karakterizatu zen.



10. Eskema: **C3** katalizatzailearen sintesia.

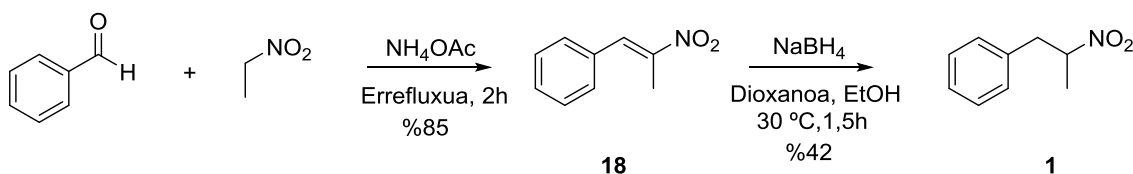
## 2.3 ERREAKZIO ASIMETRIKOAK

Katalizatzaileak sintetizatu ondoren, erreakzio asimetrikoak burutu behar ziren. Horretarako beharrezkoak ziren sustratoak prestatu ziren.

Lehendabizi, (2-nitropropil)bentzenoa, nukleozale moduan erabiliko zena, sintetizatu zen (11. Eskema), bibliografian deskribatutako prozedura jarraituz.<sup>32,33</sup>

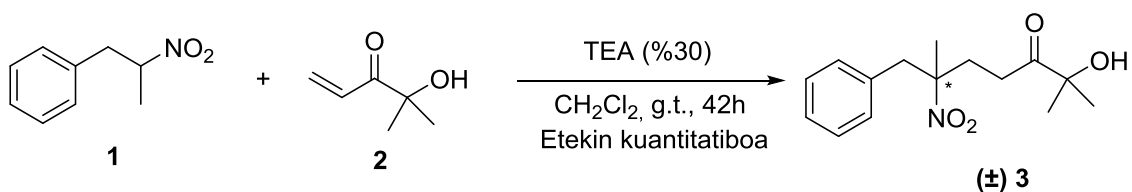
<sup>32</sup> G. Lui, X. Lui, Z. Cai, G. Jiao, G. Xu, W. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4235-4238

<sup>33</sup> A. Bhattacharjya, R. Mukhopadhyay, S.C. Pakrashi, *Synthesis*, **1985**; 9, 886-887.

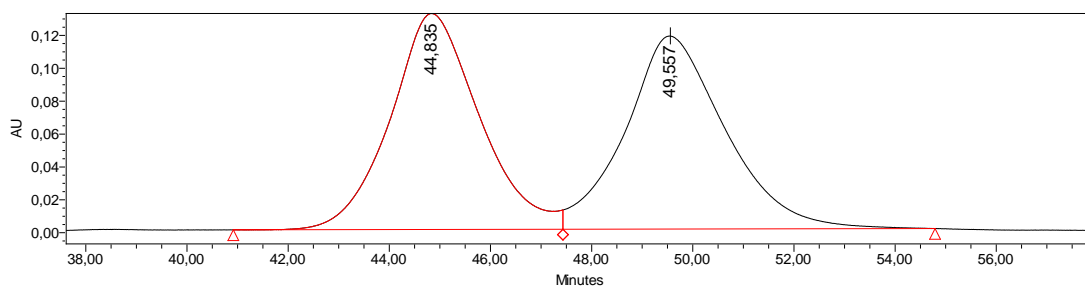


Benzaldehidoa eta 1-nitroetanoaren arteko Henry erreakzioa burutu zen, **18** produktua % 85 etekinarekin lortuz. Honen erreduzioak sodio borohidruro bidez **1** (2-nitropropil)bentzenoa sortu zuen.

4-Hidroxi-4-metilpent-1-en-3-ona (**2**), Michael-hartzaile moduan erabiliko zena, eskuragarri zegoen iada, laborategian. Sustrato hauekin erreakzio errazemikoa burutu zen trietil amina katalizatzaile bezala erabiliz bi enantiomeroak identifikatu ahal izateko (12. Eskema).



Lortutako nahastea purifikatu eta gero HPLC ekipoa injektatu zen zutabe kirala bat erabiliz bi enantiomeroak bereizteko. Jarraian erakusten da lortutako kromatograma.<sup>34</sup>

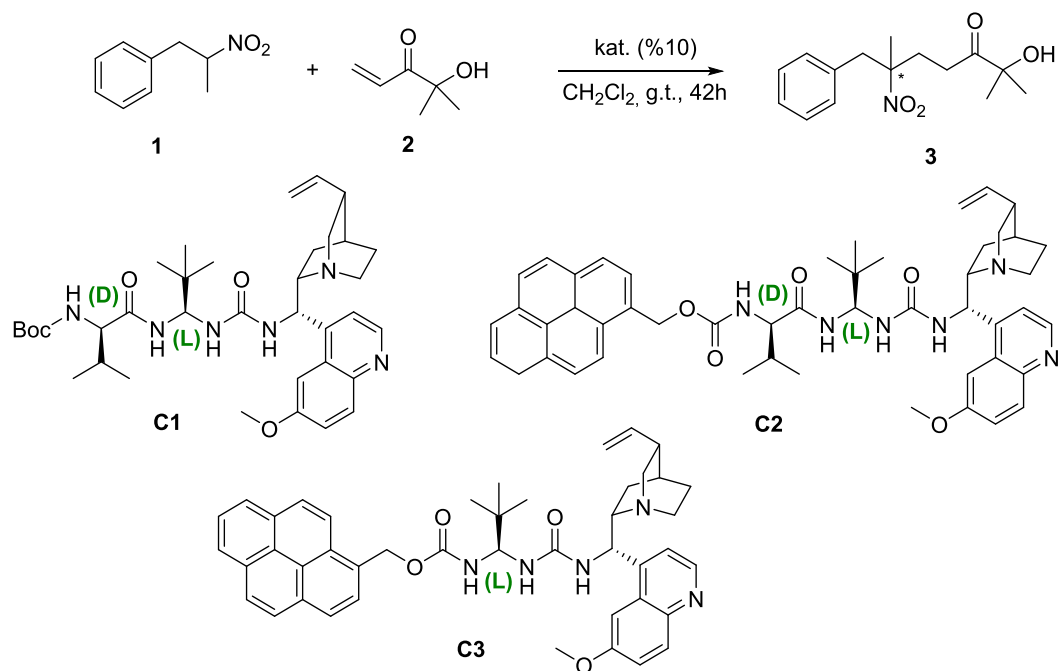


**10. Irudia:** 3 Lagin errazemikoaren kromatograma.

<sup>34</sup> Informazio gehiago atal esperimentalean.



Katalizatzaileen eraginkortasuna frogatzeko asmoz erreakzio asimetrikoak burutu ziren, sintetizatutako hiru katalizatzaileen presentzian (13. Eskema) eta ondorengo emaitzak lortu ziren (3. Taula). Enantioselektibitate onena **C3** katalizatzailearekin lortu zen.



13. Eskema: Erreakzio asimetrikoaren baldintzak.

3.Taula: (2-nitropropil)bentzeno eta 4-hidroxi-4-metilpent-1-en-3-ona ren Michael adikzioa, katalizatzaile ezberdinen eraginpean.<sup>a</sup>

Saiakerak	Katalizatzailea	T (h)	%Konbertsioa	Etekin	%ee
1	<b>C1</b>	16	100	72	34
2	<b>C2</b>	20*	100	73	42
3	<b>C3</b>	16	100	70	79

<sup>a</sup>Erreakzioa 0,2 mmol-eko eskalan burutu zen nitroalkano (5 ek), hidroxienona (1 ek) eta katalizatzailea (%20 mol) erabiliz, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-an (1 mL/mmol) disolbatzaile bezala eta giro tenperaturan. <sup>†</sup>Jarraipenik gabe.

eman ta zabal zazu



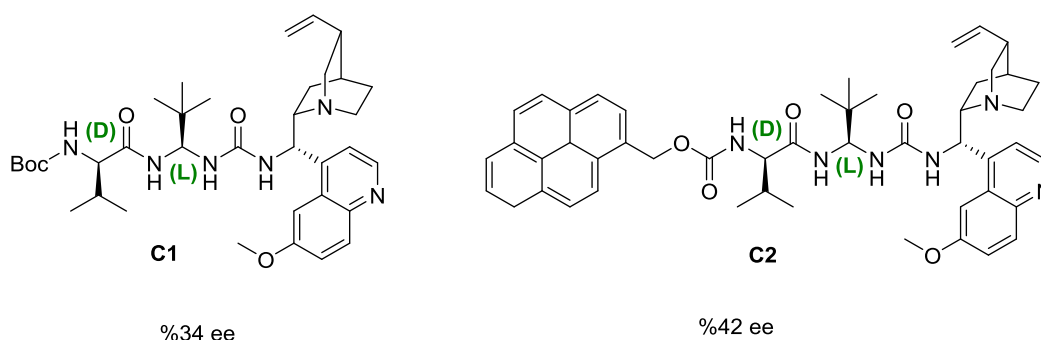
Universidad Euskal Herriko  
del País Vasco Unibertsitatea

### 3. ONDORIOAK

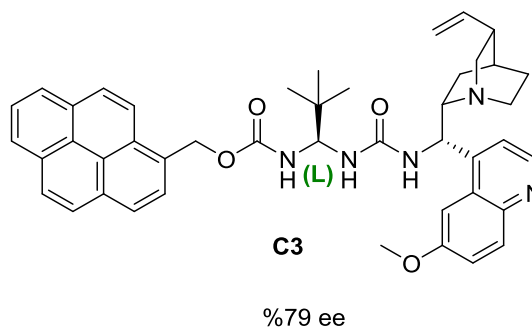
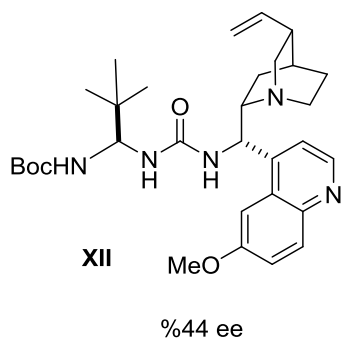
---

Ikerketa lan honetatik atera diren ondorioak ondorengo hauek dira:

- Nahiz eta sintesi bidea optimizatzeaz geratu proposatutako katalizatzaileak lor daitezkeela frogatu da, izan ere, katalizatzaileak sintetizatzea lortu da.
- **1** (2-Nitropropil)benzeno eta **2** hidroxienonaren arteko Michael erreakzioak ondo funtzionatzen du erreaktibotasunari dagokionez, saiatutako katalizatzaile guztiekin, nahiz eta enantioselektibitatea optimizatu behar den.
- Enantioselektibitateari dagokionez aminoazido batetik eratorritako katalizatzaileek bi aminoazidoetatik eratorritakoek baino emaitza hobek ematen dituzte.
- Pirenotik eratorritako karbamatoa duten katalizatzaileek orain arte probatutako karbamatoen artean enantioselektibitate emaitza onena eman dute, bai dipeptido batetik bai aminoazido bakar batetik eratorritako katalizatzaileek (11. irudia). Efektu handiagoa ikusten da aminoazido batetik eratorritako katalizatzaileekin (12. irudia).

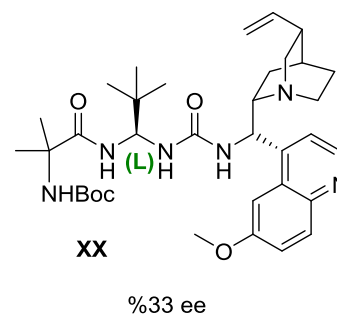
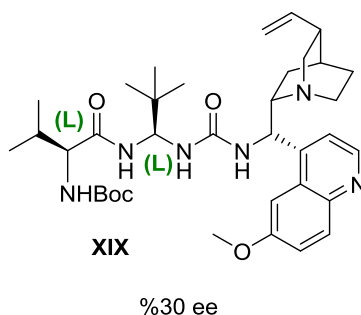
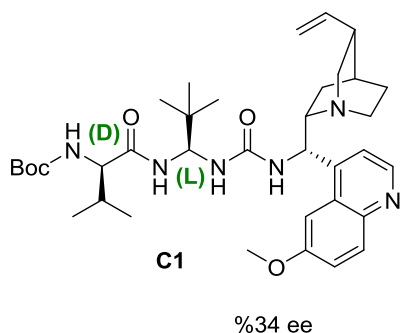


**11. Irudia:** **C1** eta **C2** katalizatzaileekin lortutako enantioselektibitate balioak.



12. Irudia: **C3** eta **XII** katalizatzaileekin lortutako enantioselektibitate balioak.

- Sintetizatutako **C1** katalizatzailea **XIX** eta **XX** aurrekariekin konparatuz gero, enantioselektibitatearen balio antzekoak lortzen direla (%30-%34 ee) ikusten da eta beraz balinaren konfigurazioak eraginik ez duela dirudi ezta posizio horretan kiralitate zentroak ere.



13. Irudia: **C1**, **XIX** eta **XX** katalizatzaileekin lortutako enantioselektibitate balioak.

Etorkizunari begira, erronka moduan geratzen da **C3** katalizatzailearekin lortutako ee balioa hobetzeko ikertzen jarraitzea.

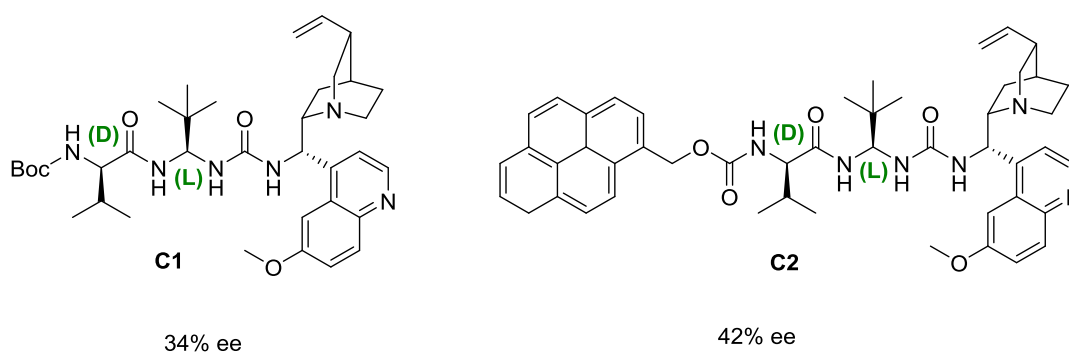


## CONCLUSIONS

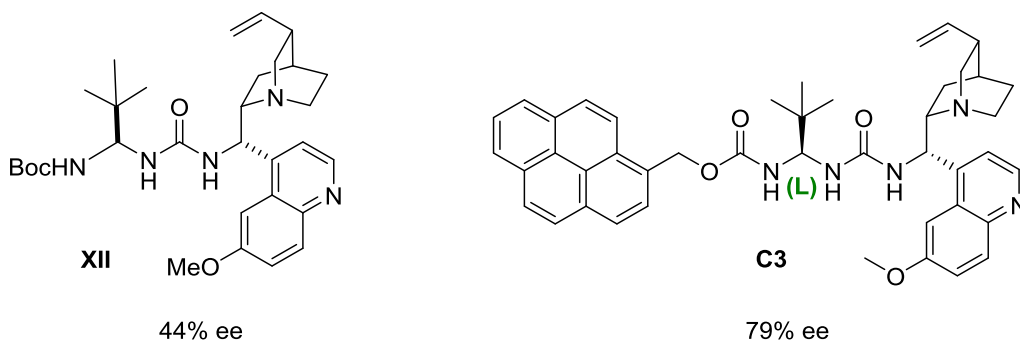
---

These are the conclusions which can be drawn from this research work:

- Although the synthesis needs further optimization, it has been shown that the proposed catalysts can be synthesized, since the catalysts have been obtained.
- The Michael reaction between **1** (2-nitropropyl) benzene and **2** hydroxyenone takes place efficiently in terms of reactivity, but enantioselectivity requires additional optimization.
- Regarding enantioselectivity, one amino acid derived catalysts provide better results than those derived from two amino acids.
- Pyrene-derived carbamate containing catalysts have provided up to now the best enantioselectivity results among all the tried carbamates both, dipeptide and one amino acid derived catalysts (Figure 1). This effect is sharply higher with one amino acid derivatives (Figure 2).

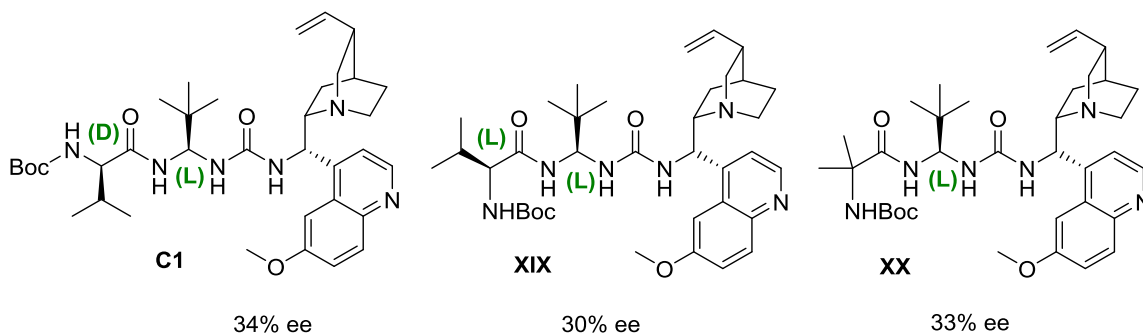


**Figure 1:** Enantioselectivity values provided by **C1** and **C2** catalysts.



**Figure 2:** Enantioselectivity values provided by **C3** and **XII** catalysts.

- If **C1** catalyst is compared with **XIX** and **XX**, it is seen that similar results are achieved with respect to enantioselectivity (%30-%34 ee). Therefore, the configuration of valine and the chiral center in that position seem not to have any significant effect.



**Figure 3:** Enantioselectivity values provided by **C1**, **XIX** and **XX** catalysts.

- In the future, further investigation is needed in order to improve the result obtained with **C3** catalyst.





## 4. ATAL ESPERIMENTALA

### 4.1 TEKNIKAK ETA MATERIALAK

#### ERRESONANTZIA MAGNETIKO NUKLEARRA (EMN)

$^1\text{H}$ -EMN eta  $^{13}\text{C}$ -EMN espektroak Bruker Advance DPX 300 MHz (75 MHz  $^{13}\text{C}$ -EMN-rako) espektrometroan erregistratu dira. Disolbatzaile moduan kloroformo deuteratua ( $\text{CDCl}_3$ ) erabili da. Desplazamendu kimikoen balioak ppm unitateetan ematen dira  $\text{CDCl}_3$  seinalearekiko (7,26 ppm H-rako eta 77,0 ppm C-rako). Jakoplamendu konstanteak berriz Hz unitateetan daude. Seinaleak deskribatzeko m, multipletea; s, singletea; d, dobletea; t, tripletea; q, kuadrupletea; eta dd, doble dobletea erabili dira.

#### INFRAGORRI ESPEKTROSKOPIA (IR)

Infragorri espektroak Bruker Alpha FT-IR espektrometroan jaso dira.

#### MASA ESPEKTOMETRIA

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 zerbitzuan (SGIker) egin dira.

#### KROMATOGRAFIA

Erreakzioak eta zutabe kromatografikoak, geruza meheko kromatografia (TLC) bidez jarraitu dira. Horretarako, silika gel aluminio plakak (Merck, Kiesegel 60 F-254) erabili dira. Errebelatua ultramorezko lanparan egin da  $\lambda = 254 \text{ nm}$ -tan eta baita  $\text{KMnO}_4$  disoluzio errebelatzailearen bidez.

Horretaz gain, erreakzioetan lortutako produktuen purifikazioa egiteko zutabe bidezko flash kromatografia erabili da. Gehienetan silika gel azidoa erabili



da fase geldikor bezala, nahiz eta batzuetan silika gel ez-azidoa erabili den. Hau prestatzeko silika gel azidoa sodio bikarbonato disoluzio ase batekin (300 mL disoluzio 100 mg silikako) nahasten da eta 24 orduz irabiatzen da. Gero, iragazi egiten da eta 80 °C-tan lurruntzen da 72 orduz. Erabili den silika ondorengoa izan da: Rocc, 0,0440-0,063 mm-ko partikula 60 Å-ko porotasunarekin, 230-240 mesh. Fase mugikor bezela aldiz, Hexano:EtOAc edo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH proportzio egokiko nahasteak erabili dira.

### FUSIO TENPERATURAK

Fusio tenperaturak kapilare irekian neurtu dira, Stuart SHP3 fusio tenperatura aparatuan.

### ERREAKTIBO KIMIKOAK ETA DISOLBATZAILEAK

Erabilitako erreaktibo kimiko eta disolbatzaileak Alfa Aesar, Sigma-Aldrich, Fluorochem, TCI eta Acros Organics etxe komertzialetakoak izan dira. Aurretik purifikatu gabe erabili dira.

### ERROTAZIO OPTIKOAK

Errotazio optikoak Jasco P-2000 polarimetroarekin neurtu dira.  $[\alpha]$  10<sup>-1</sup> deg cm<sup>2</sup>g<sup>-1</sup> unitateetan dago. Kontzentrazioa g/100 mL-tan ematen da. D sodioaren D lerroari dagokio (589 nm) eta tenperatura °C-tan emanda dago.

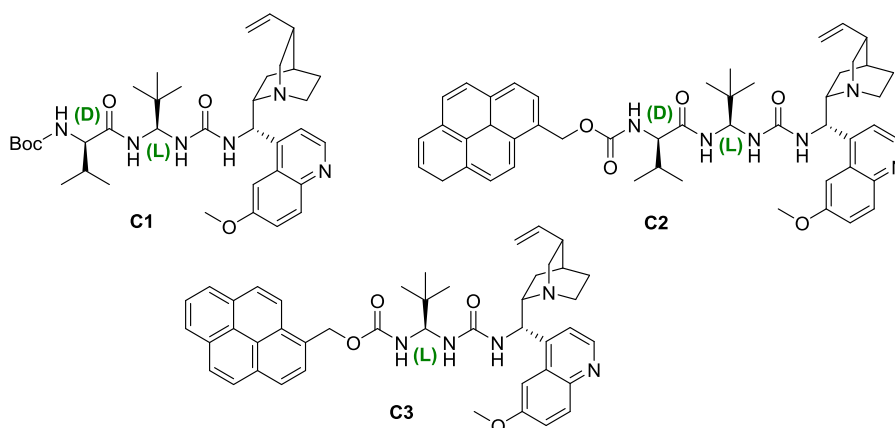
### ENANTIOMERO SOBERAREN NEURKETA

Enantiomero sobera Waters 600 (Photodiode Array Detector Water, 2996 batekin ekipatua) erresoluzio handiko likido kromatografiaren bidez (HPLC) neurtu da. IA zutabea erabili da, Hexano:<sup>i</sup>PrOH 98:2 disolbatzaile erlazioarekin eta 1 mL/min-ko fluxuarekin.

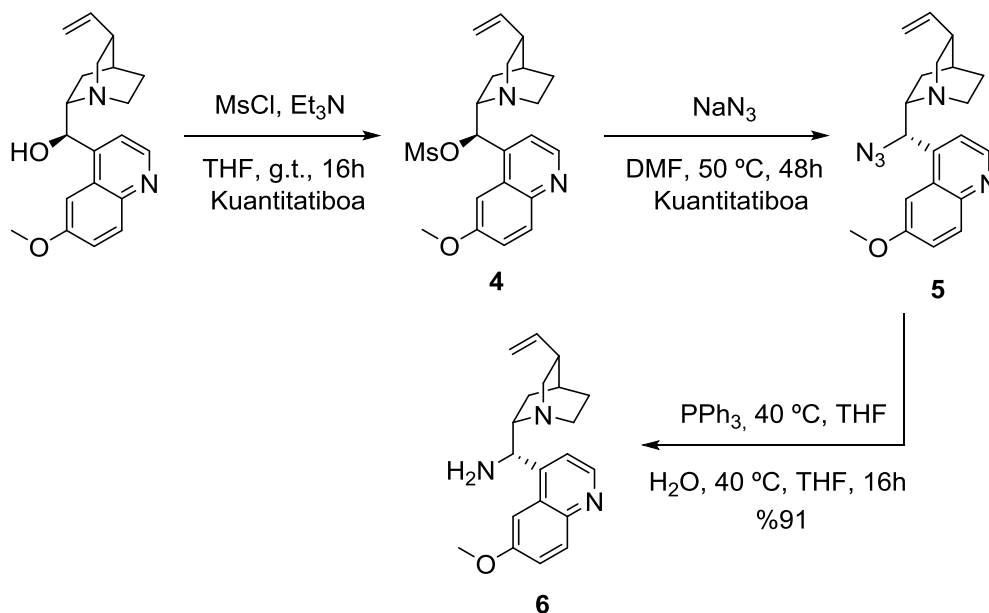


## 4.2 KATALIZATZAILEEN SINTESIA

Gradu amaierako lan honetan honako katalizatzaile hauek prestatu dira:



### 1) 9-Amino-(9-deoksi)epikininen sintesia.<sup>35</sup>



**1. Pausoa:**<sup>36</sup> N<sub>2</sub> atmosferapean eta 0 °C-tan dagoen kininaren (1 ek, 25 mmol, 8,11 g) THF-ko (125 mL, 5 mL/mmol) disoluzio bati Et<sub>3</sub>N (3,6 ek, 90 mmol, 9,11 g) eta MsCl (1,8 ek, 45 mmol, 5,15 g) gehitzen zaizkio pixkanaka. Nahastea 16 orduz

<sup>35</sup> Egokitua: H. Brunner, J. Büegler, B. Nuber, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 1699-1702.

<sup>36</sup> Egokitua: M. Zielinska-Blajet, M. Kucharska, J. Skarzewski, *Synthesis*, **2006**, 7, 4383-4387.



irabiatzen da giro tenperaturan. Ondoren, erreakzioa gelditu egiten da H<sub>2</sub>O (10 mL) gehituz eta THF-a hutsunepean lurruntzen da. Lortutako produktua CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-tan (15 mL) disolbatzen da eta H<sub>2</sub>O-rekin (10 mL) garbitzen da. Fase organikoa NaHCO<sub>3</sub> disoluzio ase batekin garbitzen da (2 x 10 mL) eta MgSO<sub>4</sub>-rekin lehortzen da. Bukatzeko nahastea iragazi eta disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da olio bat lortuz. Gordina hurrengo erreakzioan erabiltzen da purifikatu gabe. Etekin kuantitatiboa.

**2. Pausoa:**<sup>37</sup> N<sub>2</sub> atmosferapean eta 0 °C-tan dagoen **4** produktu gordinaren (1 ek, 25 mmol, 10,06 g) DMF lehorreko (99 mL, 3,96 mL/mmol) disoluzio bati NaN<sub>3</sub> (2 ek, 50 mmol, 3,25 g) gehitzen zaio gutxinaka. Ondoren, 50 °C-tan irabiatzen da 48 orduz. Erreakzioa gelditu egiten da H<sub>2</sub>O (50 mL) gehituz eta EtOAc-rekin (3 x 100 mL) erauzten da. Fase organikoa NaCl disoluzio asearekin (10 x 30 mL) garbitzen da eta MgSO<sub>4</sub>-rekin lehortzen. Bukatzeko nahastea iragazi eta disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da solido marroi bat lortuz. Gordina hurrengo erreakzioan erabiltzen da purifikatu gabe. Etekin kuantitatiboa.

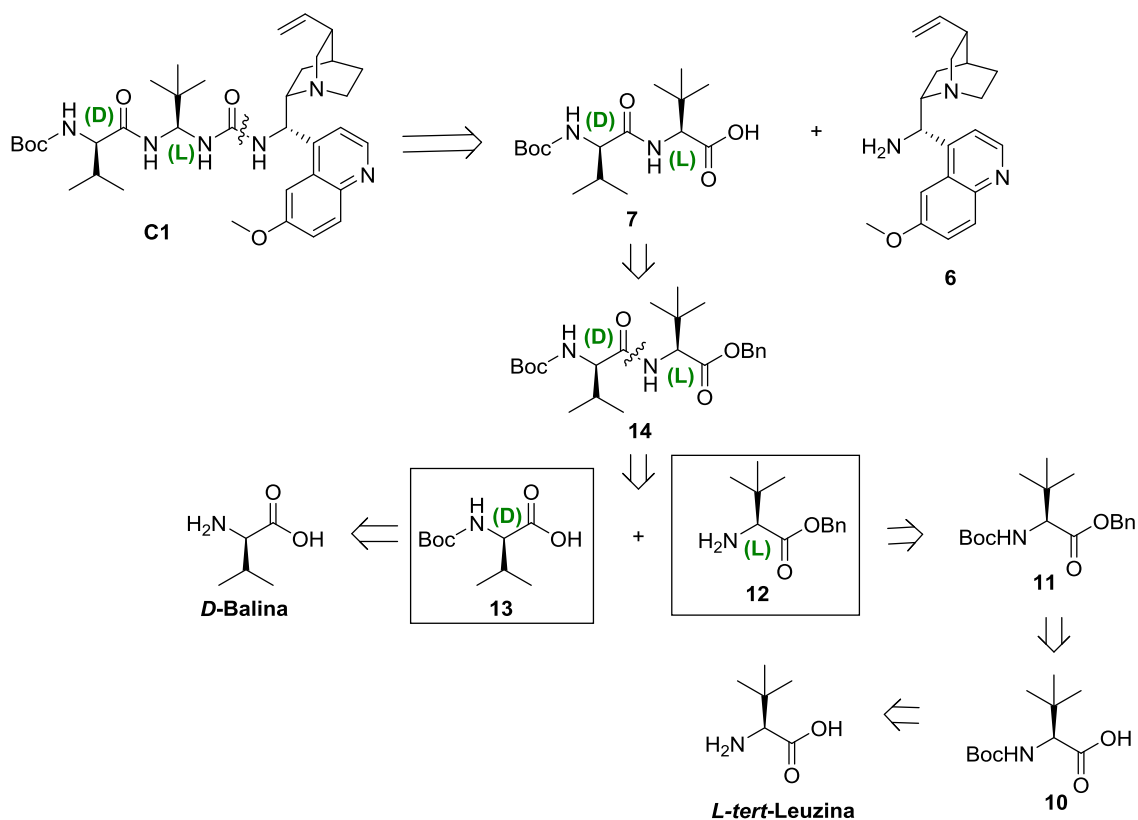
**3. Pausoa:**<sup>37</sup> Aurreko pausoko **5** produktu gordina (1 ek, 25 mmol, 8,58 g) THF-tan (100 mL, 4 mL/mmol) disolbatzen da eta 40 °C-tan jartzen da irabiatzen atmosfera inertepean. PPh<sub>3</sub> (1 ek, 25 mmol, 6,55 g) gehitzen zaio gutxinaka eta 40 °C-tan irabiatzen uzten da 6 orduz (gas sorrera gelditu arte, gutxi gora behera). Ondoren, H<sub>2</sub>O (4 mL) gehitzen da eta 16 orduz irabiatzen uzten da tenperatura berean. Disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da eta lortutako solidoa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-tan (100 mL) disolbatzen da. Disoluzioa 0 °C-tara hozten da eta HCl 6M (75 mL) gehitzen zaio pixkanaka. Garbitu egiten da CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-rekin (3 x 50 mL) eta ur fasea banandu egiten da. Ondoren 0 °C-tan NaOH-rekin (lehenengo solidoa eta ondoren %40 disoluzioa) basifikatzen da prezipitatu bat sortzen den arte. Nahastea CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-rekin (3 x 50 mL) erauzten da eta fase organikoa MgSO<sub>4</sub>-arekin lehortzen da. Bukatzeko, iragazi eta disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da, olio laranja bat lortuz. Ez zen purifikatu behar izan. Datu espektroskopikoak deskribatutakoekin bat zetozen. (8,05 g, 22,82 mmol, etekina: %91). <sup>1</sup>H EMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03

<sup>37</sup> Egokitua: U. Sudermeier, C. Döbler, G. M. Mehlretter, W. Baumann, M. Beller, *Chirality*, **2003**, *15*, 127–134.



(d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.50 – 7.33 (m, 2H), 5.93 – 5.68 (m, 1H), 5.06 – 4.90 (m, 2H), 4.59 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.37 – 3.13 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.87 (s, 2H), 1.99 (m,  $J = 16.5$  Hz, 2H), 1.58 (d,  $J = 17.6$  Hz, 3H), 1.43 (s, 1H), 0.77 (dd,  $J = 16.4, 10.2$  Hz, 1H).

## 2) C1 katalizatzailearen prestakuntza.

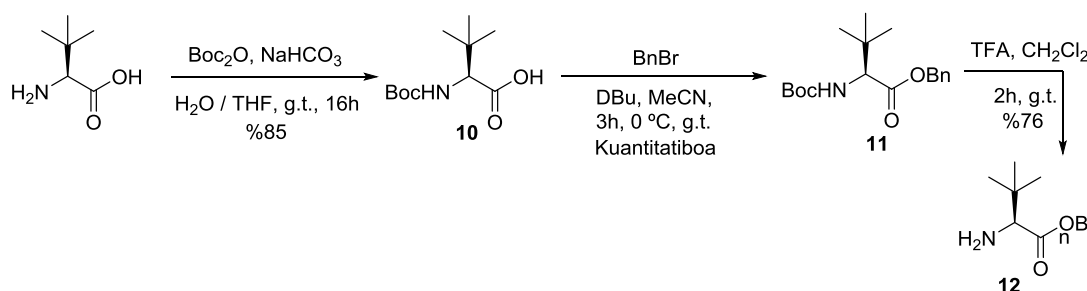




## 2.1) Aminoazidoen protekzioa:

### L-tert-Leuzina bentzil esterraren sintesia (12)

L-tert-Leuzinatik hasita hurrengo prozedura jarraitu zen:



#### 1. Pausoa:<sup>38</sup> N-Boc-L-tert-leuzinaren sintesia (10).

L-tert-leuzinaren (1 ek, 50 mmol, 6,55 g)  $\text{NaHCO}_3$ -ko (70 mL, 1,4 mL/mmol) disoluzio irabiatu bati,  $\text{Boc}_2\text{O}$ -aren (1,1 ek, 55 mmol, 12,0 g) THF-ko (30 mL, 0,6 mL/mmol) disoluzio bat gehitzen zaio tantaka eta giro tenperaturan irabiatzen da 16 orduz. THF-a hutsunepean lurrutzen da, nahastea  $0\text{ }^\circ\text{C}$ -tara hozten da eta 3M HCl-rekin azidifikatzen da. Ur fasea EtOAc-rekin (3 x 30 mL) erauzten da. Fase organiko guztiak konbinatzen dira,  $\text{MgSO}_4$ -rekin lehortzen dira eta  $\text{MgSO}_4$  iragazi eta gero, disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da eta gordina hurrengo erreakzioan erabiltzen da purifikatu gabe. (9,84 g, 42,54 mmol, etekina: %85). Datu espektroskopikoak deskribatutakoekin bat zetozen.  $^1\text{H}$  EMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 5.08 (s, 1H), 4.12 (d,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 1H), 1.45 (s, 9H), 1.02 (s, 9H).

#### 2. Pausoa:<sup>39</sup> (tert-Butoxikarbonil)-L-leuzinaren bentzilazioa (11).

$0\text{ }^\circ\text{C}$ -tan dagoen aurreko pausoko produktu gordinaren (1 ek, 42,54 mmol, 9,84 g) MeCN (150 mL, 3,5 mL/mmol) disoluzio irabiatu bati bentzil bromuroa (1,1 ek, 46,8 mmol, 5,65 mL) eta DBU (1,2 ek, 51,1 mmol, 7,65 mL) gehitzen zaizkio zatika 5 minututa zehar. Ondoren,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ -tan irabiatzen da 3 orduz. (3,051 g, 9,5 mmol, etekina:

<sup>38</sup> Egokituaa: a) P. Huy, J. M. Neudörlf, J. G. Schmalz, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 216-219. b) M. Cakici, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*(3) 300-308.

<sup>39</sup> Bae, In Hwan et al, *PCT Int. Appl.*, **2012**, 2012030160.

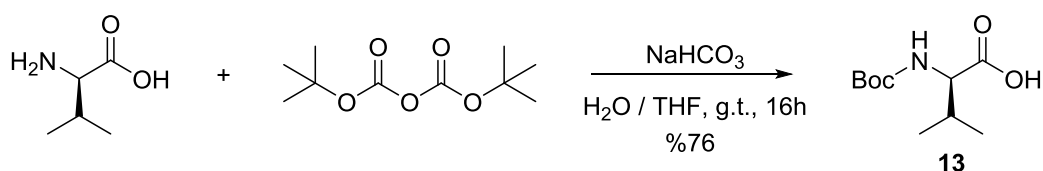


kuantitatiboa). Datu espektroskopikoak deskribatutakoekin bat zetozen.  $^1\text{H}$  EMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.35 (s, 5H), 6.13 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 5.24–5.05 (m, 2H), 4.47 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 1.42 (s, 10H), 0.95 (s, 13H).

### 3. Pausoa:<sup>40</sup> Boc desprotektzioa (12).

0 °C-tan eta  $\text{N}_2$  atmosferapean dagoen 11 produktuaren (1 ek, 9,16 mmol, 2,940 g)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL/mmol, 9 mL) disoluzio irabiatu bati TFA (2 mL/mmol, 18 mL) gehitzen zaio tantaka. Erreakzio-nahastea 2 orduz irabiatzen da (erreakzioa TLC-z jarraitzen da). Disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da eta ondoren,  $\text{H}_2\text{O}$ -etan birdisolbatzen da. 0 °C-tara hozten da eta  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  disoluzio ase batekin basifikatzen da. Ur fasea EtOAc-arekin (3 x 25 mL) erauzten da eta  $\text{NaHCO}_3$  disoluzio ase batekin (3 x 25 mL) garbitzen da. Bukatzeko,  $\text{MgSO}_4$ -rekin lehortzen da, iragazi eta disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da, olio bat lortuz. Gordina hurrengo erreakzioan erabiltzen da purifikatu gabe. (1,54 g, 6,96 mmol, etekina: %76).  $^1\text{H}$  EMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.36 (s, 5H), 5.14 (s, 2H), 3.20 (s, 1H), 0.96 (s, 11H).

### (tert-Butoxikarbonil)-D-balinaren sintesia (13).<sup>38</sup>



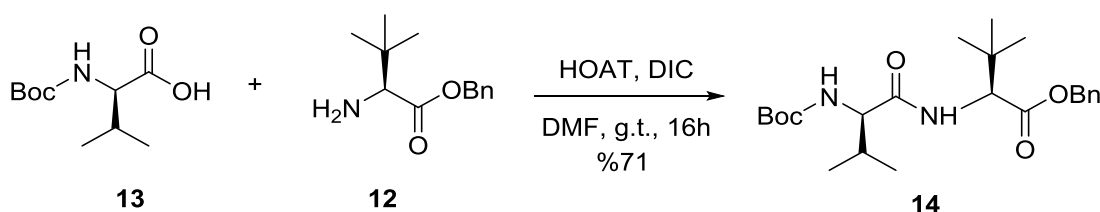
Boc-*D*-balina (1 ek, 5 mmol, 585,7 mg)  $\text{NaHCO}_3$ -ko (7 mL, 1,4 mL/mmol) disoluzio irabiatu bati,  $\text{Boc}_2\text{O}$ -aren (1,1 ek, 5,5 mmol, 1,2 g) THF-ko (3 mL, 0,6 mL/mmol) disoluzio bat gehitzen zaio tantaka eta giro tenperaturan irabiatzen da 16 orduz. THF-a hutsunepean lurrutzen da, nahastea 0 °C-tara hozten da eta 3M HCl-rekin azidifikatzen da. Ur fasea EtOAc-rekin (3 x 10 mL) erauzten da. Fase organiko guztiak konbinatzen dira,  $\text{MgSO}_4$ -rekin lehortzen da eta  $\text{MgSO}_4$  iragazi eta gero disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da. (825,3 mg, 3,8 mmol, etekina: %76).

<sup>40</sup> Egokitua: J. Müller, S. C. Feifel, T. Schmiederer, R. Zocher, R. D. Süßmuth, *Chem. Bio. Chem.* **2009**, *10*, 323-328



$^1\text{H}$  EMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4.99 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.98 (dd,  $J = 19.8, 6.9$  Hz, 6H).

**2.2) Akoplamendu peptidikoa:** Benzil (*S*)-2-((*R*)-2-((*tert*-butoxikarbonil)amino)-3-metilbutanamida)-3,3-dimetilbutanatoaren lorpena. Boc-*D*-val-*L*-*tert*-Leu-OBn.<sup>41</sup> (**14**)



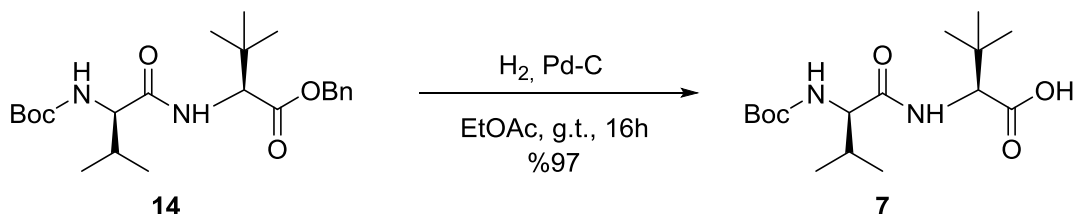
**13** (1 ek, 1,8 mmol, 391,1 mg) eta **12** (1,1 ek, 1,98 mmol, 0,44 g) DMF-tan (3 mL/mmol, 5,4 mL) disolbatzen dira eta ondoren HOAT ( 1,3 ek, 2,34 mmol, 0,32 g) gehitzen da, atmosfera inertepean. Nahastea 20 minutuz irabiatzen da, 0 °C-tara hozten da eta DIC (1,5 ek, 2,7 mmol, 0,42 mL) gehitzen zaio. Nahastea 16 orduz irabiatzen da giro tenperaturan. Ondoren, lortutakoa EtOAc-tan diluitzen da eta fase organikoa 1N HCl-rekin (3 x 25 mL),  $\text{NaHCO}_3$  disoluzio ase batekin (3 x 25 mL) eta NaCl disoluzio ase batekin (6 x 25 mL) garbitzen da. Fase organikoa  $\text{MgSO}_4$ -rekin lehortzen da, iragazi eta disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da, solido txuri bat lortuz. Lortutako gordina silikazko zutabe kromatografikoaren bidez (Hexano:EtOAc 90:10) purifikatzen da, produktu finala olio moduan lortuz. (721,0 mg, 1,71 mmol, etekina: %71).  $^1\text{H}$  EMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.35 (s, 3H), 5.15 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.49 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 2.37 – 2.13 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.04 – 0.91 (m, 12H), 0.88 (d,  $J = 6.9$  Hz, 4H).

<sup>41</sup> Egokitua: Babine, Robert Edwards et al, *PCT Int. Appl.* **2002** 2002018369.



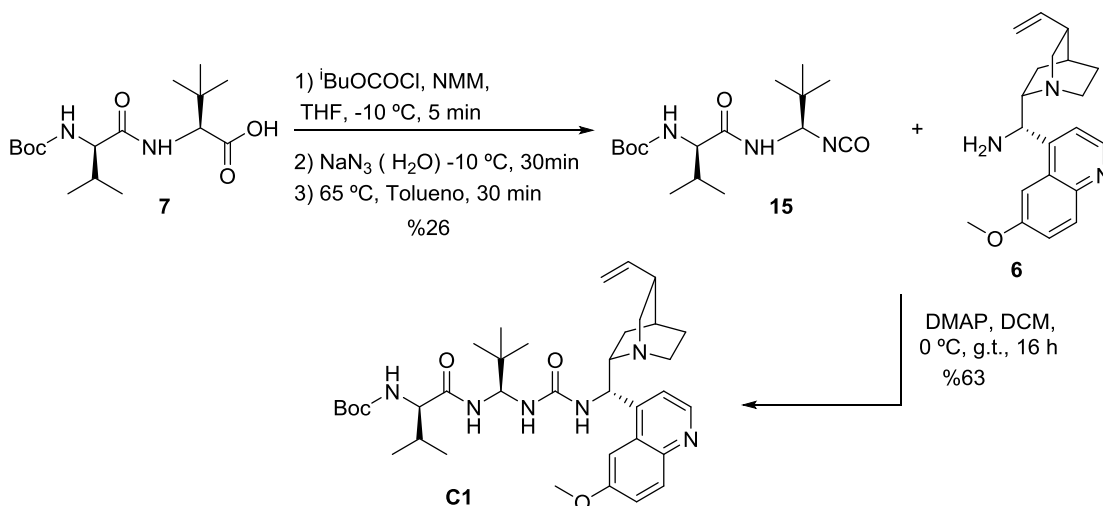


### 2.3) Ester bentzilikoaaren desprotektzioa.<sup>42</sup>



Nitrogeno atmosferapean dagoen **14** konposatuaren (1 ek, 3,25 mmol, 1,367 g) EtOAc (5 mL/mmol) disoluzio bati Pd-C (%10 w/w, 0,1367 g) gehitzen zaio.  $\text{H}_2$  atmosferapean jartzen da eta irabiatzen uzten da giro temperaturan 16 orduz. Zelita bidez filtratzen da eta ondoren disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da. Gordina hurrengo erreakzioan erabiltzen da purifikatu gabe. (3,16 mmol, 1,047 g etekina: %97).  $^1\text{H}$  EMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.88 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.54 – 4.38 (m, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.06 – 0.78 (m, 15H).

### 2.4) Curtius erreakzioa: **C1** katalizatzailearen sintesia.<sup>43</sup>



**1. Pausoa:** **7** dipeptidoa (1 ek, 3,16 mmol, 1,047 g) THF lehorrean (12,6 mL, 4 mL/mmol) disolbatzen da nitrogeno atmosferapean eta  $10\text{ }^\circ\text{C}$ -tara hozten da.

<sup>42</sup> Egokitua: J. M. Kaplan, J. Shang, P. Gobbo, S. Antonello, L. Armelao, V. Chatare, D. M. Ratner, R. B. Andrade, F. Maran, *Langmuir*, **2013**, 29(26) 8187-8192

<sup>43</sup> Egokitua: V. V. Sureshbabu, B. S. Patil, R. Venkataramanarao, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7697-7705



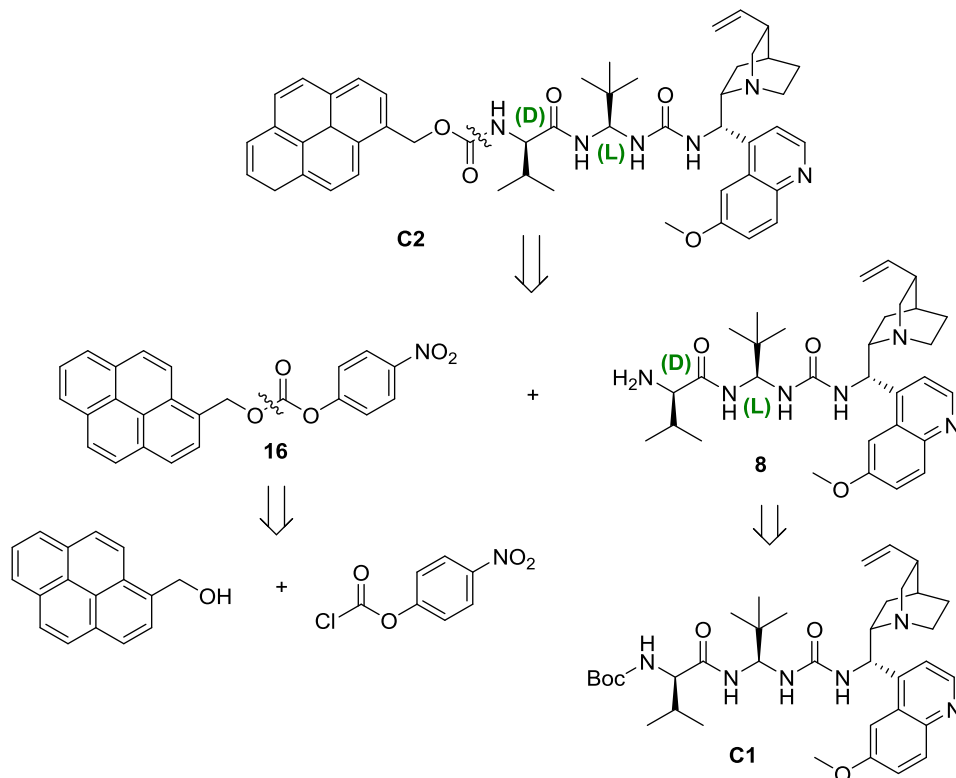
Ondoren,  $t$ BuOCOC1 (1 ek, 3,16 mmol, 0,45 mL) eta NMM (1 ek, 3,16 mmol, 0,35 mL) gehitzen dira eta nahastea 5 minutuz irabiatzen da tenperatura berdinean.  $\text{NaN}_3$ -ren (1,5 ek, 4,74 mmol, 0,316 g)  $\text{H}_2\text{O}$  (3 mL) disoluzio bat gehitzen da eta  $-10^\circ\text{C}$ -tan irabiatzen da 30 minutuz. THF-a hutsunepean lurruntzen da eta lortutako  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -tan birdisolbatzen da. Gero,  $\text{H}_2\text{O}$ -rekin (2 x 25 mL) garbitzen da,  $\text{MgSO}_4$ -arekin lehortzen da eta  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -a hutsunepean lurruntzen da. Azidaren formazioa IR bidez konprobatzen da ( $2137\text{ cm}^{-1}$ ). Lortutakoa toluenotan (5 mL/mmol, 15,8 mL) disolbatzen da eta  $65^\circ\text{C}$ -tan irabiatzen da azida guztia isozianatoan bihurtu arte (IR bidez jarraitzen da azida bandaren desagertzea eta isozianatoaren agerpena  $2242\text{ cm}^{-1}$  inguruan, 30 min). Ondoren, toluenoa hutsunepean lurruntzen da eta produktua hexanotan kristalizatzen da. Etekinak: %26 (optimizatu gabe).

**2. Pausoa:** Aurreko pausuko 15 konposatuaren (1 ek, 3,16 mmol, 1,047 g)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16,2 mL, 20 mL/mmol) disoluzio irabiatu bati 6 konposatua (0,9 ek, 0,72 mmol, 0,2540 g) gehitzen zaio eta nahastea  $0^\circ\text{C}$ -tara hozten da. DMAP (%30, 0,243 mmol, 0,0327 g) gehitzen zaio eta irabiatu egiten da 16 orduz. Disolbatzailea lurrundu egiten da eta lortutako produktu gordina silikazko zutabe kromatografikoaren bidez purifikatzen da ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  98:2), bukaerako produktua solido txuri moduan lortuz. (294,6 mg, 0,452 mmol, etekina: %63).  $^1\text{H}$  EMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.69 (d,  $J = 4.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.98 (d,  $J = 9.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.74 (s, 1H), 7.41 – 7.16 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.84 – 5.65 (m, 1H), 5.17 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 2H), 5.08 – 4.90 (m, 2H), 4.04 – 3.77 (m, 3H), 3.44 – 3.06 (m, 1H), 2.70 (dd,  $J = 18.7, 11.6\text{ Hz}$ , 2H), 2.26 (s, 1H), 2.06 – 1.87 (m, 1H), 1.40 (d,  $J = 10.8\text{ Hz}$ , 9H), 1.14 (d,  $J = 6.4\text{ Hz}$ , 1H), 0.96 – 0.48 (m, 15H).  $^{13}\text{C}$  EMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 172.09, 157.90, 157.68, 155.97, 149.72, 147.82, 144.76, 141.62, 131.58, 128.70, 121.71, 114.58, 106.70, 102.33, 80.04, 64.41, 60.21, 59.91, 56.11, 55.78, 41.08, 39.70, 35.27, 30.93, 29.81, 28.43, 28.00, 27.63, 26.40, 25.44, 19.53, 17.27.  $T_f$ : 139-142  $^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{25} = -0.01883$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). EAME:  $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , kalkulatuak: 651.4232, aurkituak: 651.4234

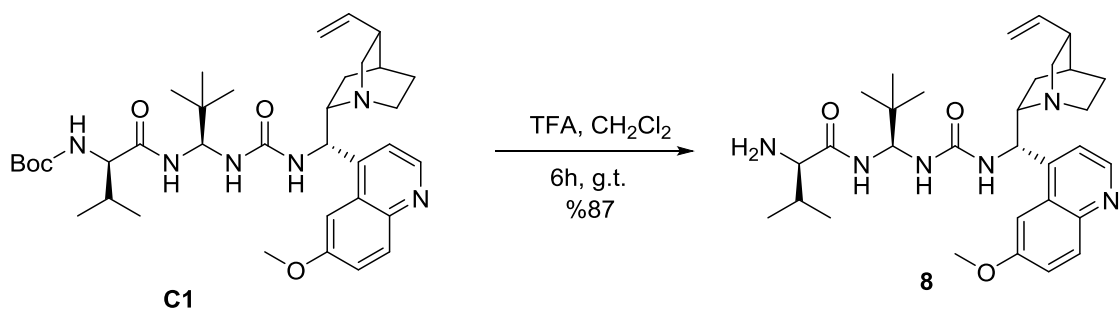


### 3) C2 katalizatzailearen prestakuntza.

C2 katalizatzailea prestatzeko segidan erakusten den eskema jarraitu zen:



#### 3.1) C1 katalizatzailearen Boc desprotektzioa.<sup>40</sup>

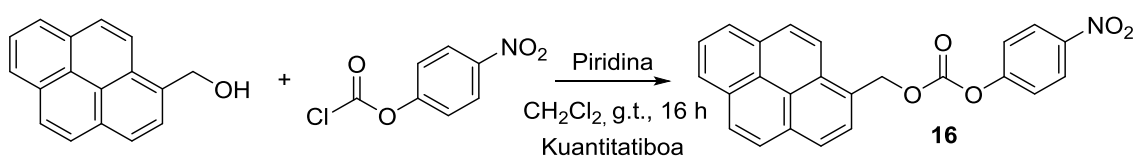


0 °C-tan eta N<sub>2</sub> atmosferapean dagoen C1 katalizatzailearen (1 ek, 0,2 mmol, 0,13 g) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL/mmol, 0,2 mL) disoluzio irabiatu bati TFA (2 mL/mmol, 0,4 mL) gehitzen zaio tantaka. Erreakzio-nahastea 2 orduz irabiatzen da (erreakzioa TLC-z jarraitzen da). Disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da eta ondoren, H<sub>2</sub>O-etan birdisolbatzen da. 0 °C-tara hozten da eta Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> disoluzio ase batekin basifikatzen da. Ur fasea EtOAc-arekin (3 x 2 mL) erauzten da eta NaHCO<sub>3</sub> disoluzio ase batekin



(3 x 2 mL) garbitzen da. Bukatzeko,  $\text{MgSO}_4$ -rekin lehortzen da, iragazi eta disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da, solido bat lortuz. (96,1 mg, 0,174 mmol, etekina %87).  $^1\text{H}$  EMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.71 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.99 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 2H), 5.91 – 5.72 (m, 2H), 5.18 – 4.93 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.38 – 3.19 (m, 2H), 3.15 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 1.55 (s, 9H), 0.95 (s, 10H).

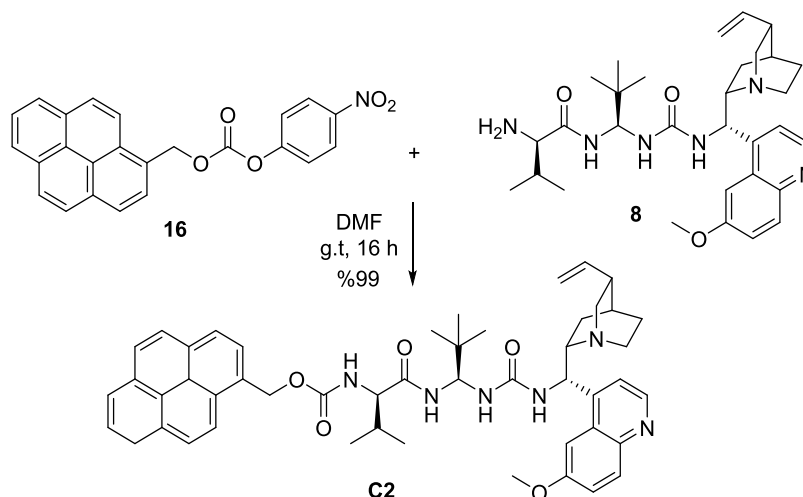
### 3.2) 16 karbonatoaren sintesia.



Nitrogeno atmosferapean dagoen *p*-nitrofenilkloroformiatoaren (1,1 ek, 11 mmol, 2,213 g)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (13,6 mL, 1,4 mL/mmol) disoluzio irabiatu bati piridina (1,1 ek, 11 mmol, 0,9 mL) gehitzen zaio. Disoluzioa 0 °C-tara hozten da eta 1-pirenometanola (1 ek, 10 mmol, 2,323 g) pixkanaka gehitzen da. Nahastea giro tenperaturan irabiatzen da 16 orduz eta ondoren  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -tan (40 mL) diluitzen da. Lortutako disoluzioa 1N HCl-rekin (20 mL),  $\text{H}_2\text{O}$ -rekin (20 mL) eta NaCl-aren disoluzio ase batekin (20 mL) garbitzen da. Fase organikoa  $\text{MgSO}_4$ -rekin lehortzen da, iragazi eta disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da, solido hori bat lortuz. Produktua etekin kuantitatiboan lortzen da eta hurrengo pausoan erabiltzen da purifikatu gabe.  $^1\text{H}$  ENM (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.45 – 7.91 (m, 9H), 7.43 (dd,  $J = 38.6, 9.3$  Hz, 3H), 6.05 (s, 2H).



### 3.3) Azido librearen protekzioa.<sup>44</sup>

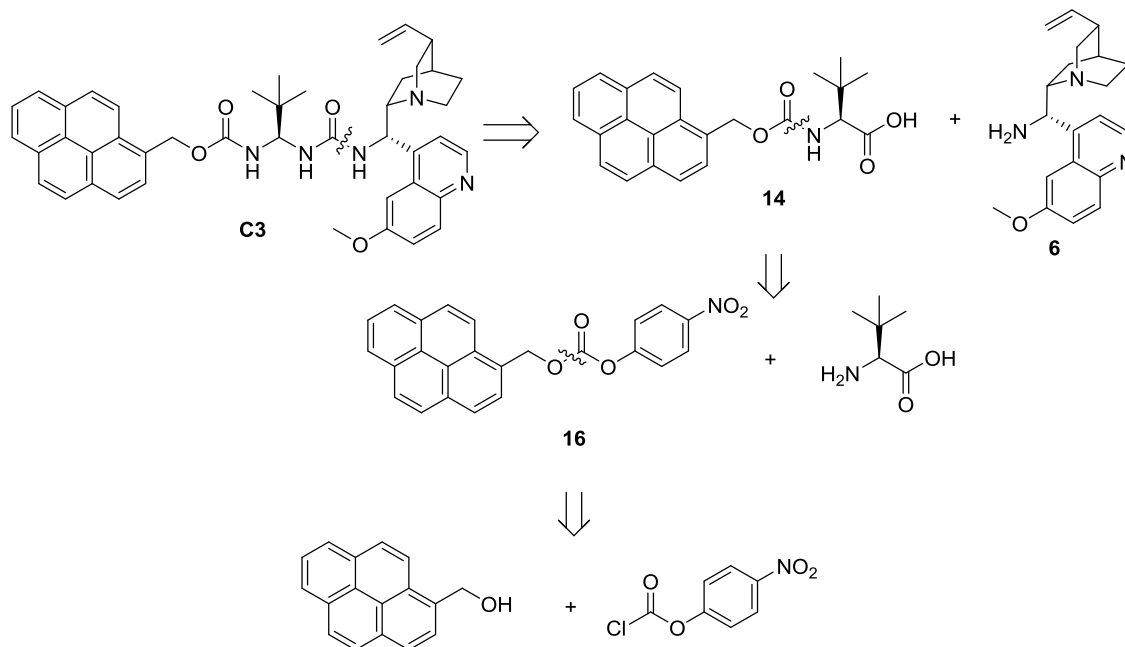


16 karbonatoaren (1,5 ek, 0,2613 mmol, 103,8 mg) DMF (0,7 mL) disoluzio bati 8 konposatua (1 ek, 0,174 mmol, 96,1 mg) gehitzen zaio eta 16 orduz irabiatzen da giro tenperaturan. NaCl-z asetutako disoluzio/izotz nahaste bat gehitzen da erreakzio gelditzeko eta EtOAc-arekin erauzten da hiru aldiz. Fase organikoa NaCl disoluzio ase batekin garbitzen da 5 aldiz, MgSO<sub>4</sub>-rekin lehortzen da, iragazi eta disolbatzailea hutsunepean lurrutzen da. Lortutako produktu gordina silika ez-azidozko zutabe kromatografikoaren bidez (Hexano:EtOAc 20:80) purifikatzen da. (143,2 mg, 0,173 mmol, etekina: %99). <sup>1</sup>H EMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.70 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.29 – 7.85 (m, 9H), 7.70 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.21 – 6.91 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.88 – 5.55 (m, 3H), 5.55 – 5.23 (m, 2H), 5.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.86 (dd, *J* = 24.8, 13.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.30 – 3.00 (m, 3H), 2.82 – 2.49 (m, 2H), 2.29 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.02 – 1.86 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 13.5 Hz, 3H), 1.02 – 0.54 (m, 15H). Erabat karakterizatzeko zain.

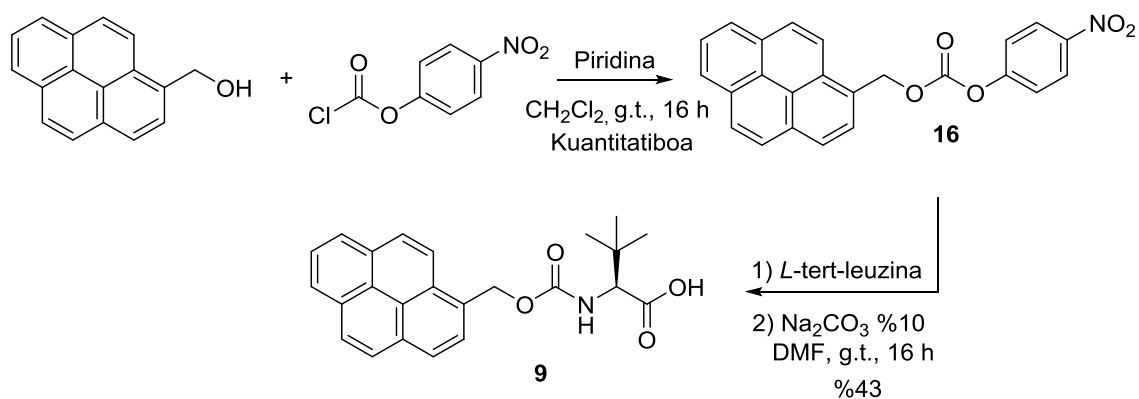
<sup>44</sup> Egokitua: N. Kornblum, A. Scott, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 2.

#### 4) C3 katalizatzailearen prestakuntza.

C3 katalizatzailea jarrain erakusten den moduan prestatu zen.



#### 4.1) Aminoazido protekzioa.

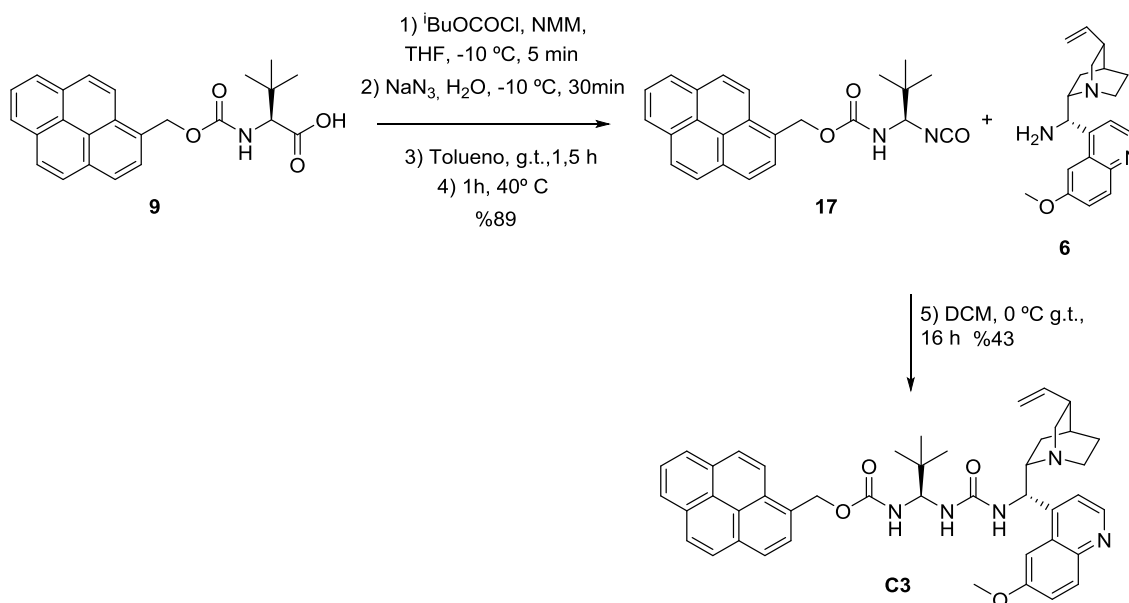


1. Pausoa: ¡Error! Marcador no definido. Karbonatoaren sintesia 46. orrian erakusten den prozedura jarraituz prestatu zen.



**2. Pausoa:**<sup>45</sup> *L*-tert-leuzina (1 ek, 5 mmol, 0,655 g) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> %10-eko disoluzio batean (13 mL, 2,6 mL/mmol) eta DMF-an (5 mL, 1 mL/mmol) disolbatu eta 0 °C-tara hozten da. **16**-ren (1 ek, 5 mmol, 1,9869 g) DMF (15 mL) disoluzio bat gehitzen zaio tantaka eta nahastea ordu batez irabiatzen da 0 °C-tan. Ondoren, giro temperatura arte epeltzen uzten da eta 16 orduz irabiatzen da. Erreakzioa H<sub>2</sub>O-rekin (50 mL) gelditu da eta ondoren Et<sub>2</sub>O-arekin (3 x 25 mL) garbitzen da. Ur fasea 0 °C-tara hozten da, 3M HCl-rekin azidotzen da eta EtOAc-rekin (3 x 25 mL) erauzten da. Fase organikoa NaCl disoluzio ase batekin (5 x 25 mL) garbitu, MgSO<sub>4</sub>-rekin lehortu, iragazi eta disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da. Lortutako gordina silikazko zutabe kromatografikoaren bidez (Hexano:EtOAc 50:50) purifikatzen da, produktu finala solido marroi moduan lortuz. (835,3 mg, 2,14 mmol, etekina: %43). <sup>1</sup>H ENM (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.37 – 7.93 (m, 9H), 5.95 – 5.76 (m, 2H), 5.33 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 1.02 (s, 9H).

#### 4.2) Curtius erreakzioa:<sup>43</sup>



**1. Pausoa:** **9** konposatua (1 ek, 2,14 mmol, 835,3 mg) THF lehorrean (8,55 mL, 4 mL/mmol) disolbatzen da nitrogeno atmosferapean eta 10 °C-tara hozten da. Ondoren, <sup>t</sup>BuOCOCl (1 ek, 2,14 mmol, 0,3 mL) eta NMM (1 ek, 2,14 mmol, 0,25 mL)

<sup>45</sup> Egokitua: S. Diosdado, J. Etxabe, J. Izquierdo, A. Landa, A. Mielgo, I. Olaizola, R. López, C. Palomo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013** 52 11846-11851



gehitzen dira eta nahastea 5 minutuz irabiatzen da temperatura berdinean.  $\text{NaN}_3$ -ren (1,5 ek, 3,22 mmol, 214,4 mg)  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) disoluzio bat gehitzen da eta  $-10^\circ\text{C}$ -tan irabiatzen da 30 minutuz. THF-a hutsunepean lurruntzen da eta lortutako  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -tan birdisolbatzen da. Gero,  $\text{H}_2\text{O}$ -rekin (2 x 25 mL) garbitzen da,  $\text{MgSO}_4$ -arekin lehortzen da eta  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -a hutsunepean lurruntzen da. Azidaren formazioa IR bidez konprobatzen da ( $2140\text{ cm}^{-1}$ ). Lortutakoa toluenotan (5 mL/mmol, 10,7 mL) disolbatzen da eta  $65^\circ\text{C}$ -tan irabiatzen da azida guztia isozianatoan bihurtu arte (IR bidez jarraitzen da azida bandaren desagertzea eta isozianatoaren agerpena  $2200\text{ cm}^{-1}$  inguruan, 30 min). Ondoren, toluenoa hutsunepean lurruntzen da eta produktua hexanotan kristalizatzen da.

**2. Pausoa:** Aurreko pausuko **17** konposatuaren (1 ek, 1,91 mmol, 735,3 mg)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (38,15 mL, 20 mL/mmol) disoluzio irabiatu bati **6** konposatua (0,9 ek, 1,72 mmol, 605,3 mg) gehitzen zaio eta nahastea  $0^\circ\text{C}$ -tara hoztu eta 16 orduz irabiatzen da. Disolbatzailea lurrundu egiten da eta lortutako produktu gordina silikazko zutabe kromatografikoaren bidez purifikatzen da ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  98:2), bukaerako produktua solido txuri moduan lortuz. (321,3 g, 0,453 mmol, etekina: %43).  $^1\text{H}$  EMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.52 (d,  $J = 4.9\text{ Hz}$ , 1H), 8.31 – 7.92 (m, 9H), 7.74 (s, 1H), 7.36 (dd,  $J = 9.2, 2.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.21 (d,  $J = 3.6\text{ Hz}$ , 1H), 6.39 (s, 1H), 5.79 (s, 3H), 5.16 – 4.91 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.39 (s, 1H), 3.30 – 3.08 (m, 3H), 2.81 (s, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.26 (s, 2H), 1.69 – 1.21 (m, 7H), 0.89 (s, 10H).  $^{13}\text{C}$  EMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 158.65, 158.36, 157.03, 148.02, 145.33, 132.19, 131.72, 131.21, 130.13, 129.04, 128.70, 128.37, 127.90, 126.72, 126.09, 126.01, 125.27, 125.18, 125.11, 123.81, 122.48, 119.36, 119.21, 115.78, 115.59, 102.65, 77.89, 67.48, 65.56, 60.47, 56.43, 55.88, 41.35, 36.03, 30.34, 30.15, 27.53, 27.45, 26.08.  $T_f$ :  $160\text{--}162^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{25} = 0.2944$  ( $c=1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). EAME:  $\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , kalkulatu: 710.3707, aurkitua: 713.3706.

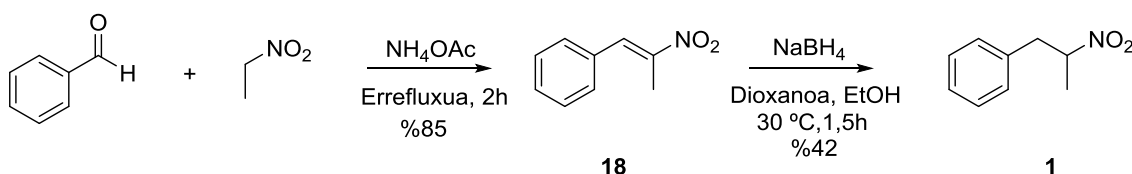




### 4.3 SUSTRATOEN PRESTAKUNTZA

1)  $\alpha$ -Hidroxienona (**2**) laborategian eskuragarri zegoen eta ez zen prestatu behar izan.

2) (2-nitropropil) bentzenoaren sintesia.



**1. Pausoa:**<sup>32</sup> Benzaldehidoa (1 ek, 20 mmol, 2,03 g), 1-nitroetanoa (42 ek, 840 mmol, 60 mL) eta  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (1,3 ek, 26 mmol, 2 g) nahasten dira atmosfera inertean eta sortutako nahastea errefluxuan erreazionatzen uzten da 2 orduz. Erreakzio nahastea kontzentratu egiten da hutsunepean eta  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -rekin (50 mL) diluitzen da. Fase organikoa  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 50 mL) eta  $\text{NaCl}$ -aren disoluzio ase batekin (3 x 50 mL) garbitzen da,  $\text{MgSO}_4$ -rekin lehortu, iragazi eta disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da, solido laranja bat lortuz. Gordina hurrengo erreakzioan erabiltzen da purifikatu gabe. (2,7881 g, 17,09 mmol, etekina: %85).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 8.13 (s, 1H), 7.53–7.42 (m, 5H), 2.50 (s, 3H).

**2. Pausoa:**<sup>33</sup>  $\text{NaBH}_4$  (2,16 ek, 36,91 mmol, 1,42 g) dioxano (1,66 mL/mmol, 28,48 mL) eta EtOH (0,54 mL/mmol, 9,25 mL) nahaste bat 30 °C-tara berotzen jartzen da. **18** konposatuaren (1 ek, 17,09 mmol, 2,79 mL) dioxano (1,66 mL/mmol, 28,48 mL) disoluzio bat 30 °C-tan dagoen erreakzio nahaste irabiatuari gehitzen zaio 45 minututan zehar. Nahastea beste 45 minutu irabiatzen da tenperatura berdinean eta ondoren, izotz/ura (35 mL) nahaste batekin erreakzioa gelditzen da. Azido azetikoa %50 ( $\pm 7$  mL) gehitzen zaio eta hutsunepean nahastea kontzentratzen da.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -rekin (3 x 25 mL) erauzten da eta  $\text{H}_2\text{O}$ -rekin (3 x 25 mL) eta  $\text{NaCl}$  disoluzio ase batekin (25 mL) garbitzen da. Fase organikoa  $\text{MgSO}_4$ -rekin lehortzen da, iragazi eta disolbatzailea hutsunepean lurruntzen da. Disoluzioari lehenik toluenoa eta gero EtOAc-a gehitzen zaizkio lurrunketa prozesua azkartzeko. Lortutako produktu gordina silikazko zutabe kromatografikoaren bidez (Hexano:EtOAc 95:5) purifikatzen da eta produktu finala olio hori moduan lortzen da. (1,186 g, 7,17 mmol,



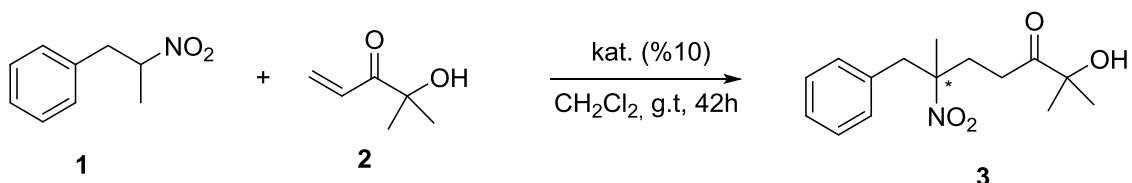
Universidad Euskal Herriko  
del País Vasco Unibertsitatea

etekina: %42).  $^1\text{H}$  EMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.42 – 7.04 (m, 5H), 4.89 – 4.66 (m, 1H), 3.33 (dd,  $J = 14.0, 7.4$  Hz, 1H), 3.01 (dd,  $J = 14.0, 6.9$  Hz, 1H), 1.55 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  EMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 135.43, 128.84, 128.65, 127.25, 84.31, 40.97, 18.64.



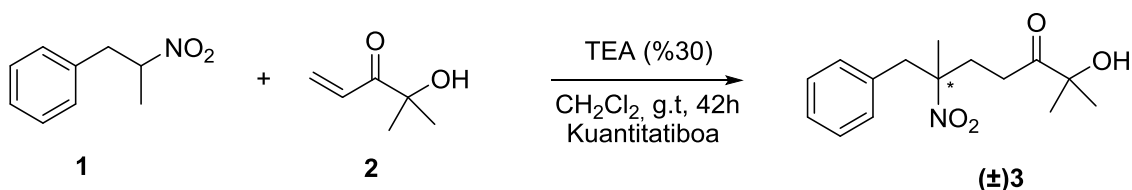
## 4.4 MICHAEL ADIZIOAREN ERREAKZIOA

### Asimetrikoa



1 nitroalkano (5 ek, 1 mmol, 169,1 mg) eta 2 (1 ek, 0,2 mmol, 22,8 mg)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL/mmol, 0,2 mL) disoluzioari dagokion katalizatzailea gehitzen zaio eta disoluzioa irabiatu egiten da giro tenperaturan konbertsio totala lortu arte. Lortutako produktu gordina silikazko zutabe kromatografikoaren bidez (Hexano:EtOAc 80:20) purifikatzen da, solido txuri bat lortuz. Etekinak: **C1** katalizatzailearekin %30, **C2** katalizatzailearekin %15 eta **C3** katalizatzailearekin %18.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 5H), 7.09 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.44 – 3.31 (m, 1H), 3.08 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 2.64 – 2.51 (m, 2H), 2.51 – 2.38 (m, 1H), 2.22 – 2.03 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.37 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 213.12, 134.61, 130.48, 129.04, 128.10, 91.48, 46.88, 33.45, 30.72, 27.02, 21.78.

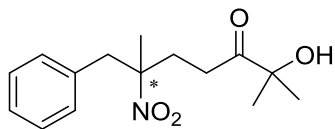
### Errazemikoa



Erreakzio errazemikoa erreakzioa asimetrikoaren baldintza berdinetan egin da, katalizatzaile bezala TEA (%30 mol) erabiliz.



## 4.5 HPLC KROMATOGRAMAK



3

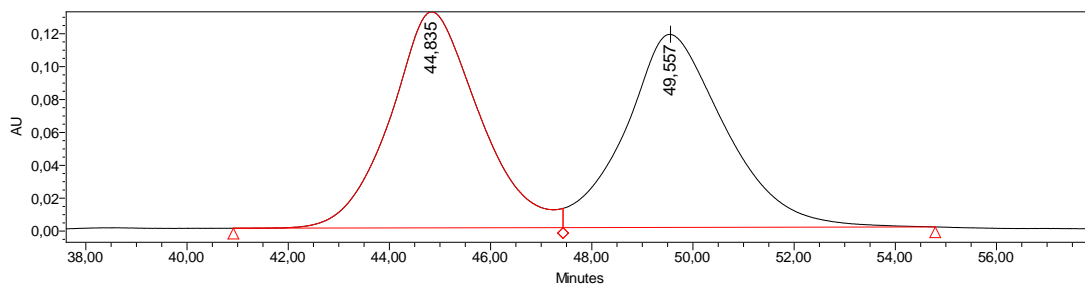
Zutabea: IA

Disolbatzailea: Hexano:<sup>i</sup>PrOH 98:2

Fluxua: 1 mL/min

$\lambda = 210 \text{ nm}$

### LAGIN ERRAZEMIKOA



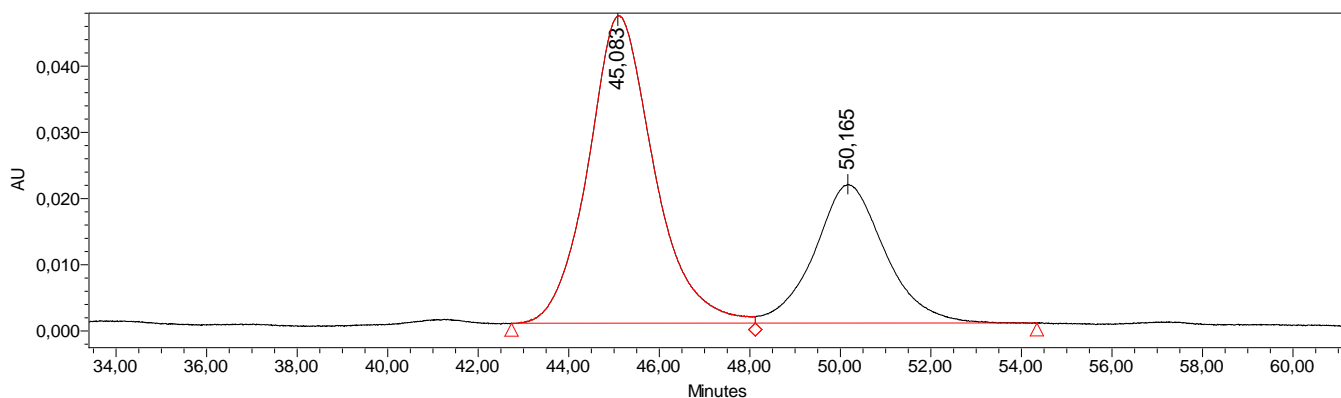
Gailurra	Denbora	Azalera	% Azalera	Altuera
1	44,835	16081705	49,94	131346
2	49,557	16117674	50,06	117429



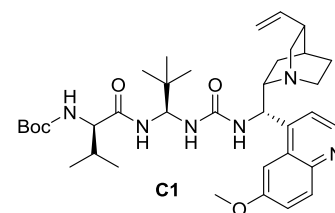
## LAGIN ASIMETRIKOAK

### C1 KATALIZATZAILEAREKIN

ee = % 34

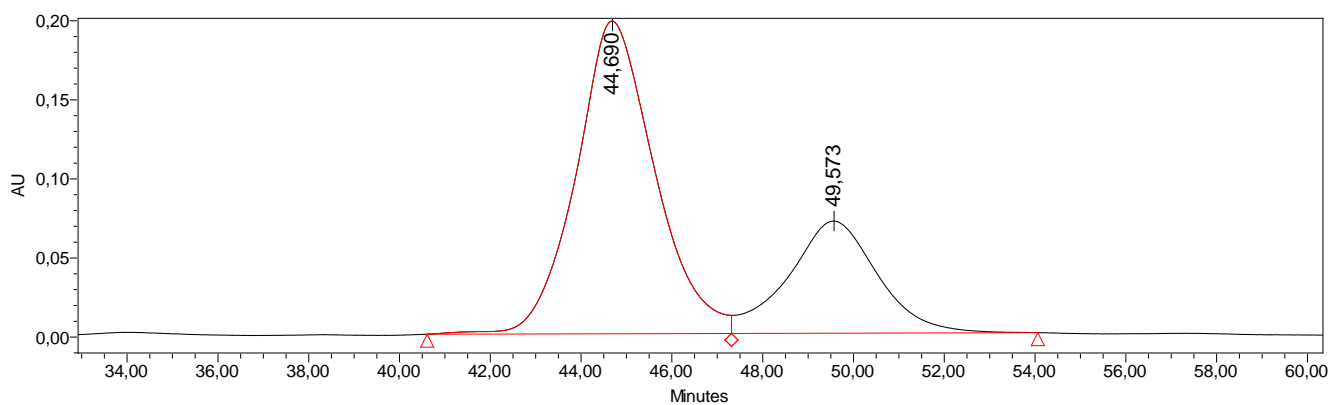


Gailurra	Denbora	Azalera	% Azalera	Altuera
1	45,083	4691148	67,35	46429
2	50,165	2274632	32,65	20993

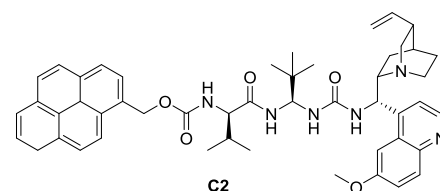


### C2 KATALIZATZAILEAREKIN

ee = % 42



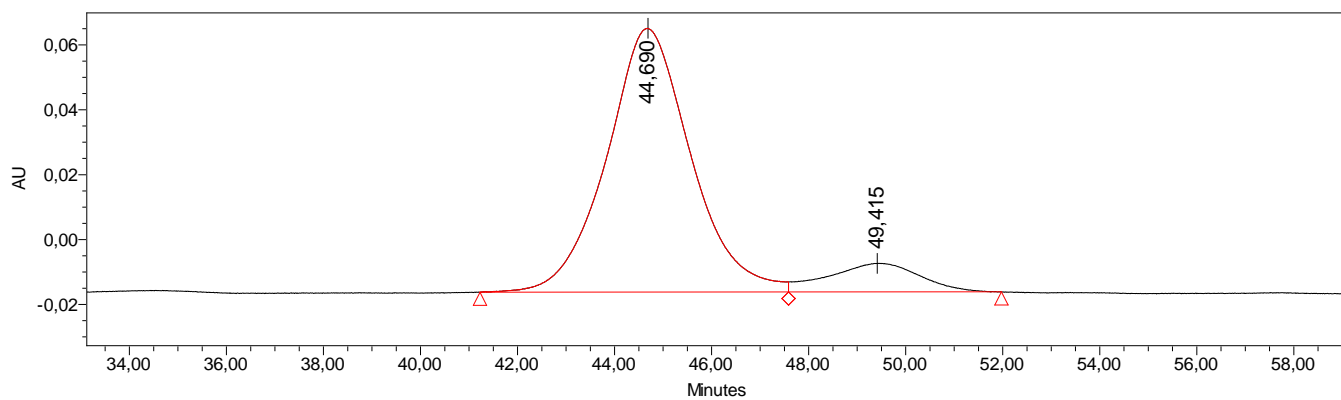
Gailurra	Denbora	Azalera	% Azalera	Altuera
1	44,690	23740909	71,09	197723
2	49,573	9656532	28,91	70902



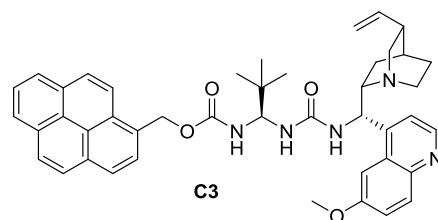


### C3 KATALIZATZAILEAREKIN

ee = % 79



Gailurra	Denbora	Azalera	% Azalera	Altuera
1	44,690	9781919	89,55	81287
2	49,415	1141888	10,45	8795





## 4.6 EMN ESPEKTROAK

