



Universidad del País Vasco
Euskal Herriko Unibertsitatea

KIMIKA FAKULTATEA
FACULTAD DE QUÍMICA

Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea

Facultad de Química/Kimika Fakultatea

Kimikako Gradua

GRADU AMAIERAKO LANA

α -Zeto deribatuen erreakzio aldoliko gurutzatu, katalitiko eta estereoselektiboen esplorazioa.

Egilea: Jon Artieda Rota

Zuzendariak: M^a Antonia Mielgo Vicente eta Silvia Vera Salas

Donostia, 2022ko uztaila

GIPUZKOAKO CAMPUSA
CAMPUS DE GIPUZKOA
P^o. Manuel de Lardizabal, 3
20018 DONOSTIA-SAN SEBASTIAN
GIPUZKOA



emian ta zabal zazu
Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea

Laburpena

Gradu Amaierako Lan hau Donostiako Kimika Fakultateko Kimika Organikoa I Departamentuan garatu da, M^a Antonia Mielgo Vicente irakasleak eta Silvia Vera Salas doktoreak zuzenduta. Proiektu honetan planteatutako ikerketa Kimika Organikoaren barnean kokatzen da, katalisi asimetrikoaren barruan hain zuzen. Lan honen helburu nagusia, pirubatoen erreakzio aldolikoak aurkezten dituen arazo nagusiei aurre egitea izan da, hala nola aldolen laktonizazioari eta pirubato emaile eta aldehido hedapen erlatiboki mugatuari, α -zeto amida nukleofilikoen erabileran oinarrituta. Horretarako, aurretik azalduriko arazoei aurre egiteko metodologia orokor bat ikertu da, α -zeto amiden eta hidrozinaldehidoaren arteko erreakzio aldoliko asimetriko zuzenean oinarrituta $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ gatza, amina tertziario base bezala eta ligando kiral batek katalizatuta. Aurretiazko emaitzen arabera, optimizatutako baldintzek erreakzioa 0 °C-tan eraginkortasun handiarekin burutzea ahalbidetzen dute enantiomero sobera bikainarekin (%97 *ee*), diastereoisomero erlazioa onarekin (92:8 d.r.) eta subproduktu ekoizpenik gabe.

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 M^a Antonia Mielgo Vicente and doctor Silvia Vera Salas. The proposed research work for this project is related to the area of organic chemistry and more specifically to the field of asymmetric catalysis. The main goal of this project has been the research of a general methodology to face up the usual problems of the pyruvate aldol reaction such as the lactonization of the aldols and the relatively narrow scope of pyruvate donors and aldehydes, using α -keto amides as pronucleophiles. Therefore, the search of a general solution to the above problems has been investigated by means of the asymmetric direct aldol reaction of α -keto amides with hydrocynamaldehyde catalysed by a combination of $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ salt, a tertiary amine base and a chiral ligand. According to the preliminary results, optimized conditions allow the reaction to occur efficiently at 0 °C with excellent enantiomeric excess (97% *ee*) and quite good diastereomeric ratio (92:8 d.r.) and avoiding subproduct formation.

Laburdurak eta akronimoak

Hurrengo zerrendaren bitartez memorian zehar erabilitako laburdura zein akronimoak aurkezten dira.

EtOAc	Etil azetatoa
BB*	Brønsted Base kirala
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINAM	1,1'-Binaftil-2,2'-diamina
Ph-BPE	1,2-Bis(2,5-difenilfosfolano)etano
BOX	Bisoxazolina
Bn	Bentzilo taldea
DCM	Diklorometanoa
DBU	1,8- Diazabiziklo(5.4.0)undek-7-enoa
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
d.r.	Diastereomic ratio / Diastereoisomero erlazioa
ee	Enantiomero sobera
Ekib.	Ekibalentea
EMN	Erresonantzia Magnetiko Nuklearra
TEA	Trietilamina
g.t.	Giro tenperatura
h	Ordu

Hex	Hexanoa
HPLC	High Performance Liquid Chromatography / Erresoluizo altuko likido kromatografia
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
Kat.	Katalizatzaile
Min.	Minutu
Mp	Fusio puntua
o.n.	Gauen zehar (Overnight)
Py	Piridina
Ph	Fenilo taldea
^t Bu	<i>tert</i> -butiloa
THF	Tetrahidrofuranoa
TLC	Thin Layer Chromatography / Geruza meheko kromatografia

Aurkibidea

1. SARRERA.....	1
1.1. Erreakzio aldolikoaren garrantzia.....	1
1.2. Pirubatoak eta erreakzio aldolikoa.....	4
1.3. α -Zeto amida pronukleofilikoak.....	9
1.4. Brønsted Base bidezko katalisia.....	10
1.5. Brønsted Baseak eta metal sistema katalitikoak.....	12
2. HELBURUAK.....	17
3. EMAITZAK ETA EZTABAIDA.....	21
3.1. Ligandoen sintesia.....	21
3.2. Nukleozaleen sintesia.....	22
3.3. Erreakzio aldoliko errazemiko eta asimetrikoak.....	24
3.3.1. Zurien proba.....	24
3.3.2. Erreakzio errazemikoak.....	25
3.3.3. Erreakzio asimetrikoak.....	27
3.4. CNG molekularen sintesia.....	33
4. ONDORIOAK.....	37
5. ZATI ESPERIMENTALA.....	43
5.1. Teknikak eta materialak.....	43
5.1.1. Teknikak.....	43
5.1.2. Materialak.....	45

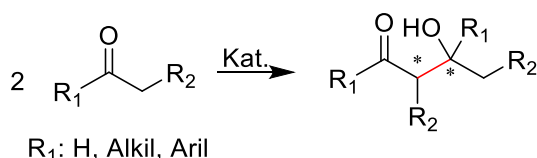
5.2. Prozedurak.....	46
5.2.1. Ligando kiralen sintesia.....	46
5.2.2. Nukleozaleen sintesia.....	48
5.2.3. Erreakzio aldoliko asimetriko eta errazemikoak.....	51
5.2.3.1. Erreakzio asimetrikoak.....	51
5.2.3.2. Erreakzio errazemikoak.....	53
5.2.4. CNG molekularen sintesia.....	53
5.2.4.1. Erreakzio asimetrikoa.....	53
5.2.4.2. Erreakzio errazemikoa.....	54
5.2.4.3. Zetona taldearen erredukzio selektiboa.....	54
5.2.5. HPLC baldintza bilaketa.....	55
6. EMN ESPEKTROAK.....	59
7. HPLC KROMATOGRAMAK.....	73

1. SARRERA

1.1. Erreakzio aldolikoaren garrantzia.

Erreakzio aldolkoa Wurtz kimikari frantsesak ikertu zuen lehen aldiz 1872. urtean¹ eta karbono-karbono loturak eratzeko metodo garrantzitsuenetarikoa da gaur egun. Izan ere, enolato elektro-emaile baten eta karbonilo elektro-hartzaile baten arteko erreakzio sinplearen bidez sortutako loturak eta hauen bidez lortutako zentro estereogeniko berrien konfigurazio absolutuaren kontrola garrantzi handikoak dira produktu naturalen sintesi bideetan.² Horrela, gaur egun arte soilik naturalki posible ziren sintesiak gauzatzeko aukera ematen du, adibidez monosakaridoenak.³

Erreakzio aldolkoan, zetona eta aldehidoen 1,2 adizioa (edo batzuetan autokondentsazioa) ematen da, konposatu β -hidroxikarbonilikoak lortuz (1. Eskema). Erreakzio aldolkoa katalisi azido edo basikoz gauzatu daiteke.



1. Eskema. Erreakzio aldoliko orokorra.

Erreakzio mota honek erronka desberdin ugari aurkezten ditu, hala nola, erregio-, diastereo- eta enantioselektibitatearen kontrola. Hori dela eta, arazo horiei aurre egitekotan hainbat prozesuren ikerketa eta garapena gauzatu da.⁴ Horretarako, erreakzioetan ematen diren azpiproduktuen ekoizpena murrizten duten metodo katalitikoaren garapena dago, prozesuen kontrol maila altua mantenduz eta ekonomia atomiko alternatiba berriak emanez.⁵ Horien artean, katalizatzaile multzo handia

¹ A. Wurtz, Bull. Soc. Chim. Fr., **1872**, 17, 436.

² B. M. Trost, C. S. Brindle. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1600-1632.

³ a) D. Enders, A. A. Narine, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7858; b) M. Markert, R. Mahrwald, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 48; c) N. Mase, C. F. Barbas III, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4043; d) J. Mlynarski, B. Gut, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 587.

⁴ Modern Aldol Reactions, ed. R. Mahrwald, Wiley-VCH, Berlin, **2004**.

⁵ B. M. Trost, *Science*, **1991**, 254, 1471.

aurkitzen da entzimez⁶, antigorputz katalitikoz⁷ eta beste hainbat molekulez⁸ osatutakoa.

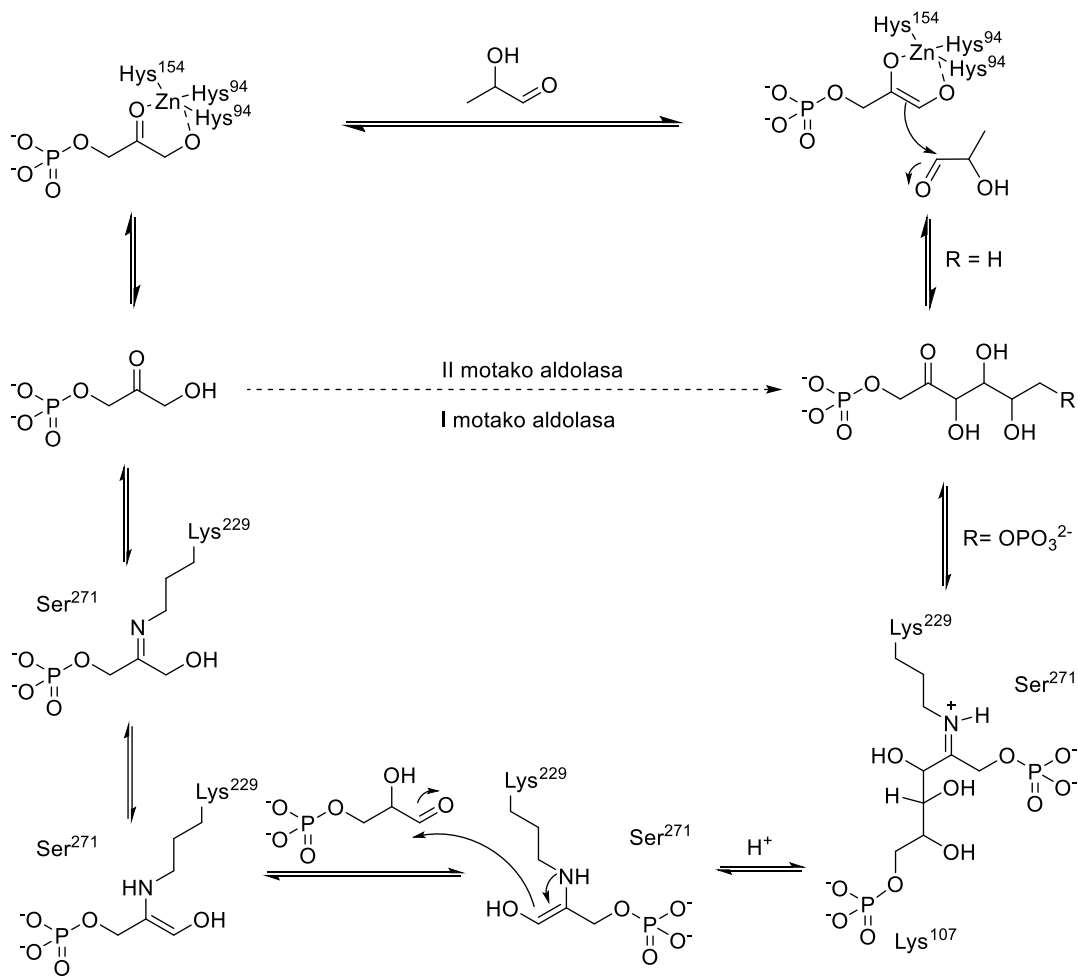
Ingurune biologikoa osatzen duten sistemetan, erreakzio aldolkoa haien mekanismoaren ondorioz klasifikatutako bi aldolasa multzoren bidez burutzen da, I eta II motako aldolasak. I motako aldolasek enamina-mekanismo izeneko bidea aplikatzen dute produktuaren lorpenerako eta animali zein goi mailako landareetan aurkitzen dira. II motako aldolasek, aldiz, substratu emailearen aktibazioa eragiten dute histidina-zink konplexu baten laguntzaz. Honek, α -karbonoaren azidotasuna eta enolatoaren sorrera bultzatzen du. Segidan, substratu elektrozalearen aktibazioa eta nukleozalearen eraso ematen da, amaierako produktua lortuz (ikusi 2. Eskema).⁹ II motako aldolasak bakteria eta onddoetan aurkitzen dira.

⁶ W.-D. Fessner, in *Modern Aldol Reactions*, ed. R. Mahrwald, Wiley-VCH, Berlin, **2004**, vol. 1, ch. 5, pp. 201-272.

⁷ A. Tanaka and C. F. Barbas, III, in *Modern Aldol Reactions*, ed. R. Mahrwald, Wiley-VCH, Berlin, **2004**, vol. 1, ch. 6, pp. 273-310.

⁸ B. List, in *Modern Aldol Reactions*, ed. R. Mahrwald, Wiley-VCH, Berlin, **2004**, vol. 1, ch. 4, pp. 161-200.

⁹ B. M. Trost, C. S. Brindle. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1600-1632.



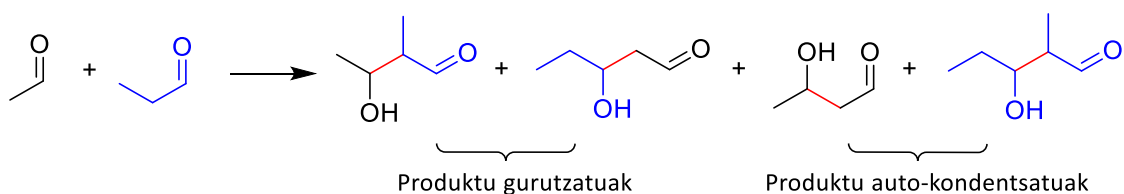
2. Eskema. I eta II aldolasen ziklo entzimatikoak.

Honek, aurretik esan bezala, aldolasa naturaletan oinarrituz molekula katalitiko berrien garapenerako oinarria ematen du, entzimek duten selektibitate eta efizientzia mantenduz eta substratu multzo handi baten erreakzioak katalizatzeko gai izanez.

Erreakzio aldoliko gurutzatua

Erreakzio aldoliken erreakzio multzoen barnean, ikerketa lan honetan zehar erabiliko den erreakzio aldoliko gurutzatua dago. Honetan, bi konposatu karbonilikoren arteko erreakzio aldolkoa ematen da. Hori dela eta, erreakzio aldolkoa teorikoki proposatutako moduan joan dadin, ongi kontrolatu behar da zein izango den espezie nukleozalea eta elektrozailea. Konposatu bakoitzaren izaera argi zehaztua ez badago, lortu nahi den produktuarekin batera beste hainbat azpiproduktu lortuko dira.

Honen zergatia, bi konposatu karboniliko enolizazio posiblearekin du zer ikusia. Izan ere, teorikoki elektrozalea izango litzatekeen konposatua enolizagarria bada produktu nahaste bat lortuko da, konposatu bakoitzaren autokondentsazio produktuz gain beste bi produktu lortuz.



3. Eskema. Erreakzio aldoliko gurutzatueta lor daitezkeen produktuen adibidea.

Hori dela eta, produktu nahastea saihesteko, konposatu karbonilikoetako bat enolizagarria ez izatea egokia da. Adibidez, Claisen-Schmidt¹⁰ erreakzioan gertatzen den bezala, aldehido aromatikoak erreakzioan parte hartzen duelarik.

Produktu nahastearekin batera, konposatu karboniliko nukleozalea bi α -posizioetan enolizagarria denean erregioisomeria arazoak agertzen dira, ingurune baldintzen bidez zuzendu daitekeena.

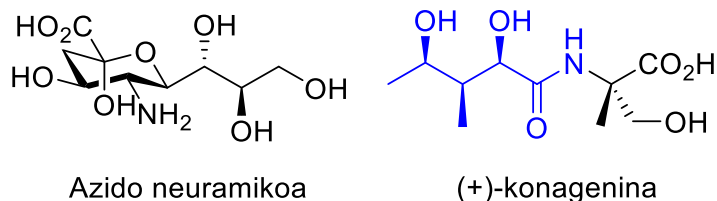
1.2. Pirubatoak eta erreakzio aldolkoa

Naturan I eta II aldolasek pirubatoaren erreakzio aldolkoa katalizatzen dute γ -hidroxi- β -zeto azidoak emateko. Azken hauek, azido sialiko eta ulosonikoen biosintesi entzimatikoa¹¹ parte hartzen dute bitartekari bezala. Hori dela eta, pirubatoek C₃ sintoi bezala duten erabilera nabarmendu da.¹²

¹⁰ J. March. *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed, **1986**.

¹¹ T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1352–1375.

¹² a) F. M. Unger, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1980**, 38, 323–388; b) R. Schauer, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1982**, 40, 131–234; c) B. Lindberg, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, 48, 279–318; d) A. Banaszek, J. Mlynarski, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2005**, 30, 419–482.



1. Irudia. Azido neuramikoaren (azido sialikoen familia) eta (+)-konageninaren egitura.

Produktu hauek garrantzi handia daukate bai naturan bai gizakietan. Izan ere, azido sialikoak zelulen gainazalean eta proteina disolbagarrietan lotuta dauden monosakaridoak dira. Horretaz gain, neurotransmisioan parte hartzen duten gangliosidoen eta giza esnearen parte diren oligosakaridoen osagai dira, azken hauetan betetzen duten funtzioa ezezaguna den arren.¹³ Bestalde, garrantzi biologiko handia duen eta ikerketa lan honetan zehar landuko den beste molekula bat (+)-konagenina (1. Irudia) molekula da. Konagenina molekulak immunomodulatzailer funtzioa dauka eta T zelulekin batera linfozinak ekoizten ditu, in vitro eta in vivo zeluletan efektu antitumoral eraginez.¹⁴

I motako aldolasek pirubatoaren erreakzio aldolikoa katalizatzen dute pirubatoaren enamina artekariaren bidez eta erreakzioa pirubato molekularekiko oso espezifikoa da¹⁵, fluoropirubatoa nukleozale alternatibo bezala toleratuz.¹⁶

I motako aldolasek katalizatutako enamina bidezko erreakzio mekanismoan oinarrituta, zetona eta aldehidoen arteko adizio asimetriko intermolekularra katalizatzeke gai diren amina primario eta sekundarioak aurkitu dira. Horien artean, prolina aminoazidoa aurkitzen da, zeinak, adibidez, azetona eta aldehido aromatikoaren arteko erreakzio aldolikoa katalizatzen duen.¹⁷ Horrekin batera, aldehidoen arteko

¹³ B. Wang, J. Brand-Miller. *Eur J Clin Nutr* **2003**, *57*, 1351–1369.

¹⁴ a) T. Yakura, Y. Yoshimoto, C. Ishida, S. Mabuchi. *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 4429-4438. b) S. Sano, T. Miwa, K. Hayashi, K. Nozaki, Y. Ozaki, Y. Nagao. *Tetrahedron Letters*. **2001**, *42*, 4029-4031.

¹⁵ M. Cheriyan, M. J. Walters, B. D. Kang, L. L. Anzaldi, E. J. Toone, C. A. Fierke. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 6447-6453.

¹⁶ a) H. A. Chokhawala, H. Cao, H. Yu, X. Chen. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10630-10631. b) J. K. Howard, M. Müller, A. Berry, A. Nelson. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6767-6770.

¹⁷ B. List, Lerner, R.A. & Barbas, C.F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

lehenengo erreakzio aldoliko gurutzatu zuzen eta enantioselektiboan katalizatzaile bezala erabili da.¹⁸

Enamina bidezko katalisia pirubatoaren erreakzio aldolikoan aplikatu da ere, baina metodologia enolizagarriak ez diren aldehidoetara eta α -ordezkatutako enamina formazio mugatua duten aldehidoetara mugatzen da.¹⁹

II motako pirubato aldolasek, pirubatoaren erreakzio aldolkoa katalizatzen dute katalisi dual kooperatibo mekanismoaren bidez. Kasu honetan, entzima-metal dibalente (Zn, Mg, Co, Mo) kofaktorea pirubatoaren karboniloekin koordinatzen da eta hondar kantitatean aurkitzen den karboxilato molekulak base bezala metal-pirubato konplexua desprotonatzen du. Orain dela gutxi, α -zeto azido nukleofilikoen esparrua ingeniariaritzaren bidez kofaktore metaliko bezala Ni(II)-ren erabileraren ondorioz handitu den arren, α -amino aldehido elektrofilikoen erabilerarentzako espezifikoa da.²⁰ Aktibazio kooperatibo mota hau, erreakzio aldolikoak gauzatzeko II motako aldolasak eredu bezala hartuz estrukturalki independenteak diren Lewis azido eta Brønsted baseak konbinatuz ere sintesi kimikoaren arloan ikertu da.²¹

Jørgensen eta taldekideek etil pirubatoaren lehenengo auto-kondentsazio katalitiko asimetricoa deskribatu zuten, amina tertziario basea eta bisoxazolina/metal(II) konplexua erabiliz (4. Eskema). Ikerketak II motako aldolasen antzera jokatzen duen lehenengo Lewis azido konplexu kirala aurkezten du.²² Lortutako emaitzei erreparatuz, Zn katioi dibalenteak erreakzio aldolkoa *ee* baxutan ematen duen bitartean, Cu(II) katioiak %96-ko enantiomero erlazioa aurkezten du.

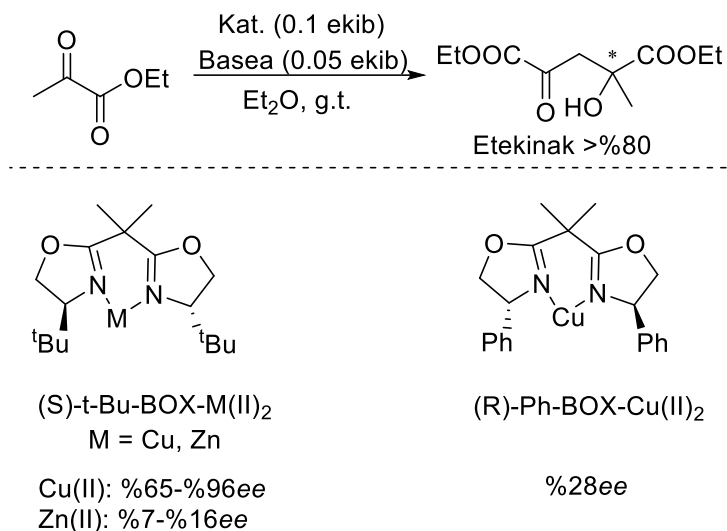
¹⁸ A. B. Northrup, D.W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798-6799.

¹⁹ H. Torii, M. Nakadai, K. Ishihara, S. Saito, H. Yamamoto. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1983-1986.

²⁰ K. Hernandez, J. Joglar, J. Bujons, T. Parella, P. Clapés. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3583-3587.

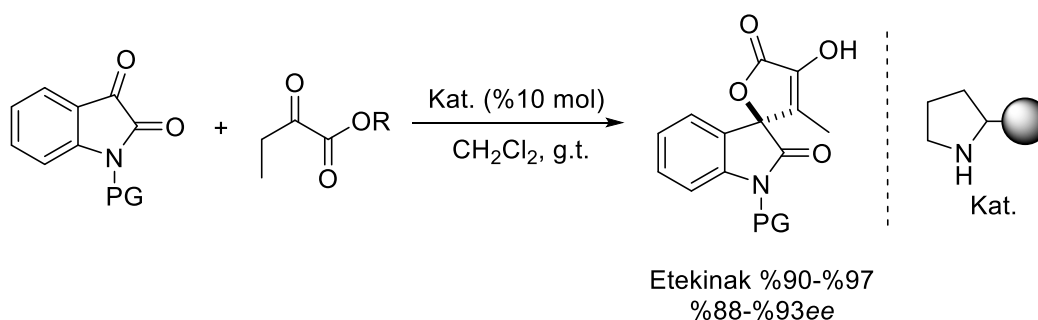
²¹ N. Kumagai, M. Shibasaki. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4760-4772.

²² K. Juhl, N. Gathergood, K. A. Jørgensen. *Chem. Commun.* **2000**, 2211-2212.



4. Eskema. Etil pirubatoaren homo-aldol erreakzioa. Jørgensen, 2000.

Ondoren, 4. Eskeman aurkeztutako mekanismoa etil trifluoropirubato hartzailera zabaldu zen²³, pirubatoen erreakzio aldolkoa gauzatzeko erreaktibitate altuko elektrofiloa edo/eta 1,4-koordinazio ona aurkezten duten 1,2-dikarbonilo hartzaile substratuen erabili beharra iradokiz.²⁴ Hala eta guztiz ere, baieztapen hau nahiko orokorra dirudi, erabilitako metodoa edozein dela ere. Adibidez, Liu, Li eta taldekideek etil pirubatoak isatin, zetona elektrofilikoa, molekularekin gauzatutako Brønsted base kiral bidez katalizaturiko erreakzioa deskribatu zuten. Kasu honetan, erreakzio aldolikoarekin batera, produktuaren laktonizazioa gertatu zen.²⁵



5. Eskema. Isatina elektrozale bezala pirubato erreakzio aldolkoan.

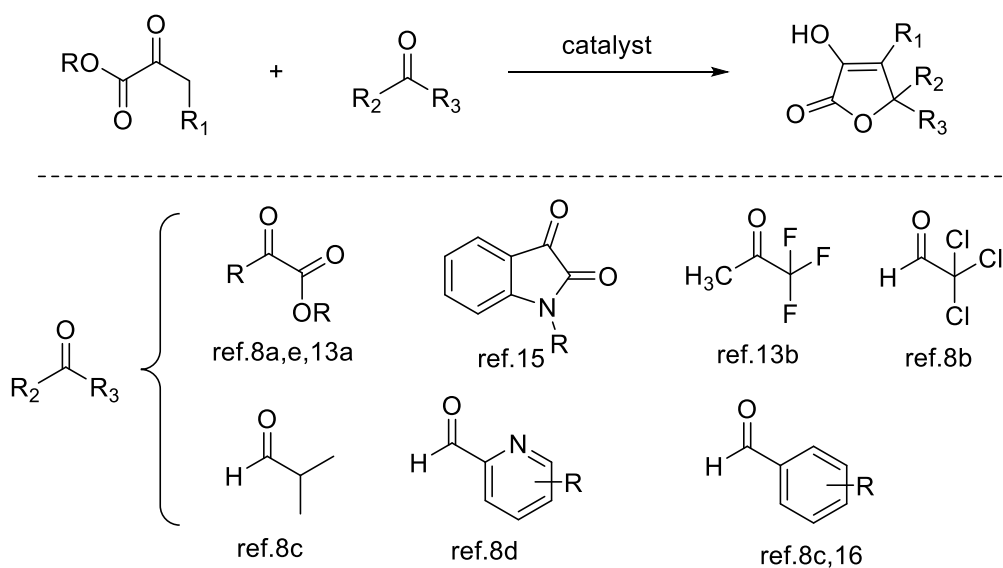
²³ N. Gathergood, K. Juhl, T. B. Poulsen, K. Thordrup, K. A. Jørgensen. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1077-1085.

²⁴ M. Shibasaki, M. Kanai. *Chem. Rev.* **2004**, *2*, 1077-1085.

²⁵ W. Guo, X. Wang, B. Zhang, S. Shen, X. Zhou, P. Wang, Y. Liu, C. Li, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8545-8550.

Horrekin batera, Mylnarski-ren taldeak pirubato eta elektro-eskasia duten aldehido aromatikoaren arteko erreakzioa deskribatu zuen, katalizatzaile desberdinak erabiliz, balio ertaineko etekinak eta %57-rainoko *ee* balioak lortuz.²⁶

Orain arte azaldutako adibide gehienetan aurkeztutako arazoez gain, erreakzio produktuek jasandako laktonizazioa eta hauek baino egonkorragoa den azido isotetronikoaren formazioak arazo berri bat aurkezten du pirubatoen erreakzio aldolikoan. Laktonizazioak, sintesia pirubato ordezkatuarekin egitean, erreakzio katalitikoaren bidez lortutako zentro esterogenikoaren galera eragiten du. Beraz, pirubatoek parte hartzen duten erreakzioetan ematen diren auto-kondentsazio eta laktonizazio prozesuak ekiditeko, beste sintesi bide batzuk bilatzea erronka garrantzitsua da.



6. Eskema. Pirubatoen erreakzio aldolikoetan erabili ohi diren substratu karboniliko elektrofilikoak eta normalean lortutako produktua.

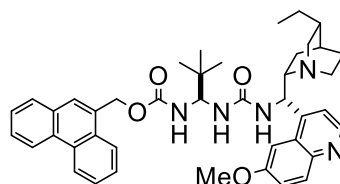
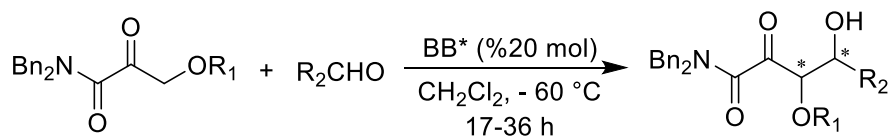
Gaur egun arte, ez dago pirubatoen erreakzio aldoliko gurutzatu zuzenean pirubato emaile eta enolizagarriak zein ez-enolizagarriak diren aldehido tarte zabal baten erabilera ahalbidetzen duen metodologia egokirik.

²⁶ M. Pasternak-Suder, W. Pacult, S. Baś, J. Mlynarski. *ChemistrySelect*, **2020**, *5*, 7370-7374.

1.3. α -Zeto amida pronukleofilikoak

Aurretik esan bezala, pirubatoen zuzeneko erreakzio aldolikoetan berez ematen diren estereo-selektibitate arazoez gain, zehazki diastereo- eta enantioselektibitateari dagokionez, pirubato substratuaren erreakzio homo-aldolkoa eta honen laktonizazioa saihestea arazo berriak dira.

Horretarako, lan hau burutu den ikerketa taldeak, α -zeto amidan Brønsted Base bifuntzionalen bidezko erreakzio aldoliko gurutzatua gauzatu zuen.²⁷ Kasu honetan, karboniloaren α -karbonoaren izaera azido ahula dela eta, alkoxi taldearekin ordezkaturako α -zeto amidak erabili ziren. Horrela, karboniloaren α -posizioko karbonoaren izaera azidoa bultzatzen da, erreakzio aldolkoa base ahulen bidez gauzatzea erraztuz. 7. Eskeman adierazitako baldintzak erabiliz et **C5** katalizatzailearen presentzian aldol produktuak etekin eta estereoselektibitate onarekin lortu ziren.



C5 katalizatzailea
d.r. 71:29 eta 97:3 artean
ee %76-%92

7. Eskema. α -Alkoxi α -zeto amidan erreakzio aldolikoaren eskema orokorra.

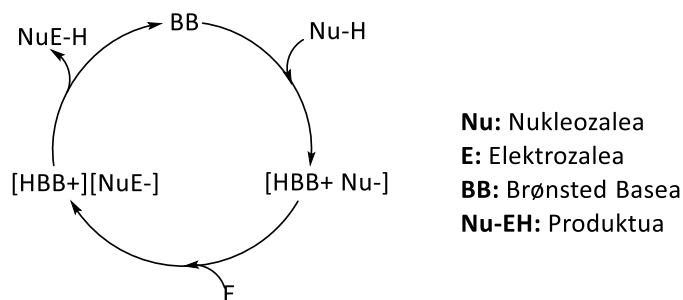
Beraz, pirubato erreakzio aldolikoak erakusten dituen arazoei aurre egiteko eta prozedura orokor bat garatzeko asmoz, ikerketa lan honetan zehar β -posizioa ordezkatu gabeko α -zeto amida nukleofilikoez baliatu gara, nukleozalearen aktibazioa burutzeko metal eta Brønsted Basez osaturako sistema katalitiko erabiliz.

²⁷ H. Echave, R. López, C. Palomo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3364-3368.

1.4. Brønsted Base bidezko katalisia

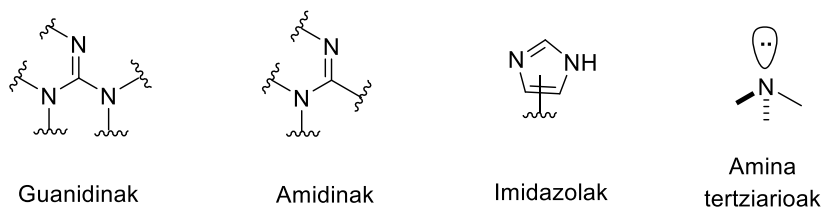
Brønsted Baseak²⁸ (BB), organokatalisi asimetriko arloan erabiltzen diren oinarritzko osagaiak dira. Hauen bitartez, karbono-karbono eta karbono-heteroatomo loturak eratzen dira, efizientzia eta estereokimika handiarekin.

8. Eskeman BB-en ziklo katalitikoak erakusten da. Zikloaren lehenengo urratsean, BBak izaera nukleofilikoa duen substratuaren desprotonazioa burutzen du, $[HBB^+ Nu^-]$ espezia sortuz. Honek, elektrozaletasuna duen konposatua erasotzen du lotura kobalente berria eratuz eta $[HBB^+][NuE^-]$ espezia sortuz. Bukatzeko, $[NuE^-]$ eta $[HBB^+]$ espezien artean protoi transferentzia ematen da $[NuE^-]$ espezia lortuz eta BB katalizatzailea berreskuratuz. Brønsted Baseak kiralak direnean sortutako produktuaren estereoisomeria kontrolatu daiteke, estereoisomeroetako baten sintesia hobetsiz.



8. Eskema. BB batek katalizaturiko ziklo orokorra.

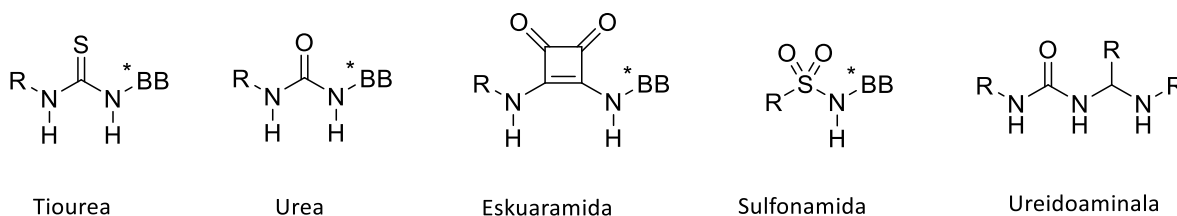
BB kiraletan oinarritutako katalizatzaileek hainbat talde nitrogenatu erabiltzen dituzte. Horien artean, guanidinak, amidinak, imidazolak eta amina tertziarioak daude (2. Irudia) non erabilienak eta, ondorioz, esanguratsuenak amina tertziarioak diren.



2. Irudia. BB katalizatzaileen talde basiko nagusiak.

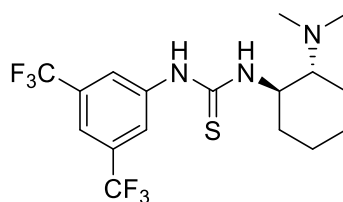
²⁸ Adibidez, ikusi: C. Palomo, M. Oiarbide, R. López. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 632-653.

Esan bezala, BB eta substratuaren artean sortzen den konplexuak hartzen duen izaera ez-zuzendua dela eta, lortutako produktuaren konfigurazioaren kontrola zailagoa izaten da. Arazo horri aurre egiteko, Brønsted Base izaera duten katalizatzaileetan hidrogeno-lotura emaileak diren taldeak barneratu dira, katalizatzaile bifuntzionalak eratuz.²⁹ Hidrogeno lotura emaile diren BB bifuntzionaletan aurkitu daitezkeen egitura nagusiak tioureak, ureak, eskuaramidak eta sulfonamidak (3. Irudia) dira. Azken urtetan Katalisi Asimetriko eta Sintesi Kimiko taldeak gai honen inguruan ikerketa lana burutu du, H-emaile bezala ureidoaminalak barneratuta dituzten BB bifuntzionalen azpifamilia berri bat deskribatuz.³⁰



3. Irudia. BB bifuntzional nagusien egitura orokorrak.

Brønsted Base bifuntzional hauen lehenengo adibide garrantzitsua Takemotok deskribatu zuen.³¹ Takemotok ester malonikoaren eta nitroalkenoaren adizio enantioselektiboa burutu zuen, tiourea motako katalizatzaile bat erabiliz (4. Irudia).



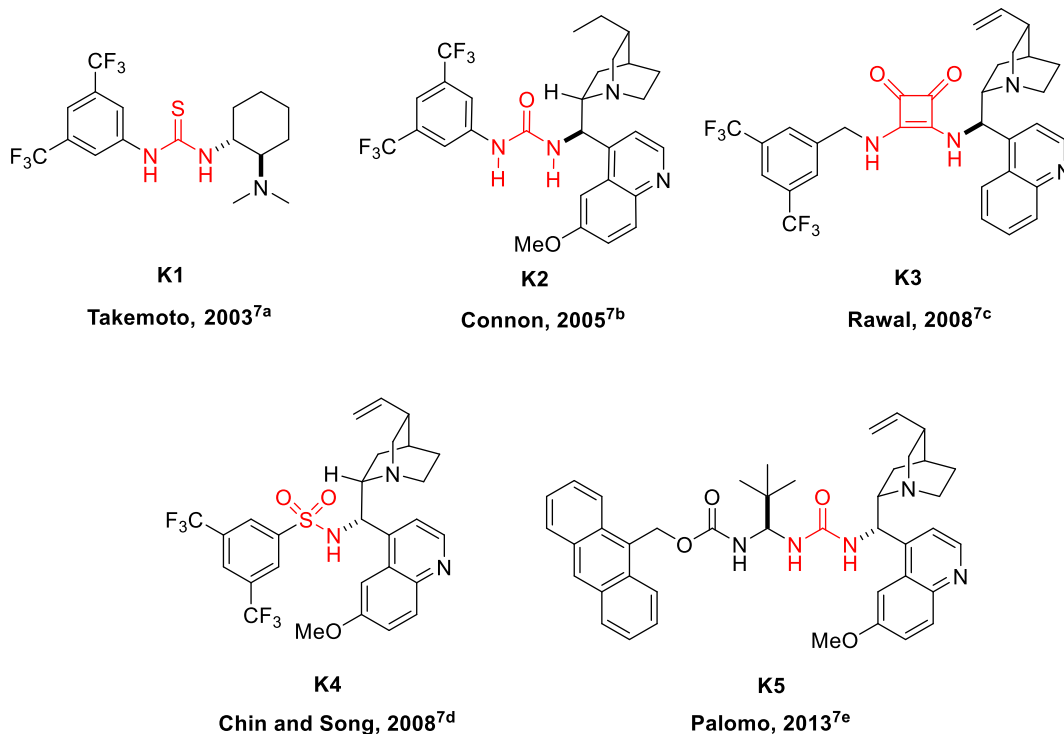
4. Irudia. Takemotoren BB katalizatzaile bifuntzionala.

²⁹ a) A. Quintavalla, L. Cerisoli, E. Montroni. *Current Organocatalysis* **2014**, *1*, 107-171. b) C. Nájera, J. M. Sansano, E. Gomez –Bengoa. *Pure Appl. Chem.* **2016**, *88*, 561-578.

³⁰ Berrikuspen baterako, ikusi: R. López, C. Palomo. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 20-29. Ureidoaminal BB efizientziaren adibide berri batentzako, ikusi: S. Vera, A. Vázquez, R. Rodríguez, S. del Pozo, I. Urruzano, A. de Cózar, A. Mielgo, C. Palomo. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 11, 7757-7772.

³¹ T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12672-12673.

Ordutik BB bifuntzionalen arloa asko garatu da eta horiek katalizaturiko eraldaketa eraginkor asko deskribatu dira.³²



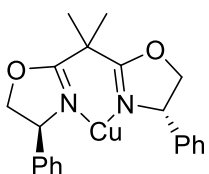
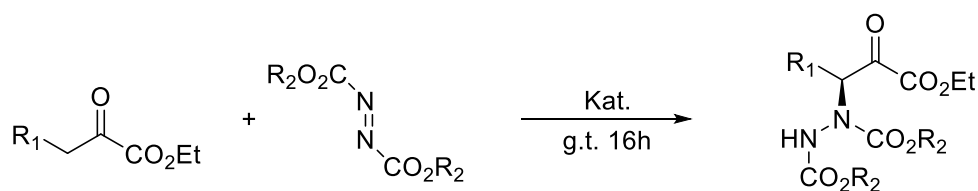
5. Irudia. Brønsted base bifuntzional katalizatzaileen adibideak.

1.5. Brønsted baseak eta metal sistema katalitikoak

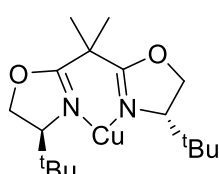
Sintesi kimikoaren arloan Lewis azidoak eta Brønsted baseak estrukturaliki independenteak diren molekuletan erabili dira sistema katalitiko bezala erreakzio estereoselektiboak burutzeko. Gaur egun arte, Lewis azido izaera duten metal kationiko dibalenteak erabili dira Brønsted baseekin zenbait erreakziotan erabilitako sistema katalitikoak osatuz.

³² Brønsted base bifuntzionalen adibideentzako, ikusi: a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673. b) McCooey, S. H.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367–6370. c) Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416–14417. d) Oh, S. H.; Rho, H. S.; Lee, J. W.; Lee, J. E.; Youk, S. H.; Chin, J.; Song, C. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7872–7875. e) Diosdado, S.; Etxabe, J.; Izquierdo, J.; Landa, A.; Mielgo, A.; Olaizola, I.; López, R.; Palomo, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11846–11851.

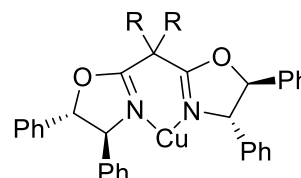
Adibidez, K. A. Jørgensen eta K. Juhl ikerlariek α -zeto ester eta komertzialki eskuragarria den azo dikarboxilatoaren arteko lehenengo α -aminazio katalitiko asimetricoa aurkeztu zuten. Honetan, aurretik aurkezturiko kirala den bisoxazolina/kupre(II) konplexuaren propietate berri bat adierazi zuten, lehendabizi, zeto-enol tautomerizazioaren promozioa eta, bigarrenik, C-C loturaren katalizatze enantioselektiboa burutzeko.³³ (9. Eskema)



Etekinak %39-%60
%35-%90ee



Etekinak %31
%7ee



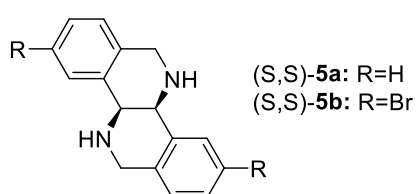
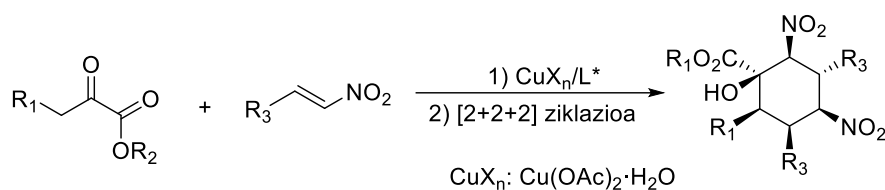
R: H edo Me
Etekinak %57-%58
%88-%89ee

9. Eskema. BOX/Cu(II) konplexuak katalizaturiko α -zetoesterren α -aminazioa.

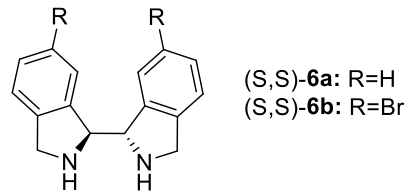
Honekin batera, funtzionalizatutako ziklohexanoen sintesi diastereo- eta enantioselektiboa ematen duen kupre dibalente Lewis azidoak katalizaturiko domino prozesua aurkezten da H. Huang eta taldekiek argitaraturiko artikulu batean. Honetan, α -zeto ester baten zeto-enol tautomerizazioa bultzatzen da konplexu katalitikoaren bidez eta, ondoren, Michael/Michael/Henry tandem sekuentzia ematen da.³⁴

³³ K. Juhl, K. A. Jørgensen. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2420-2421.

³⁴ D. Shi, Y. Xie, H. Zhou, C. Xia, H. Huang. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1248-1251.



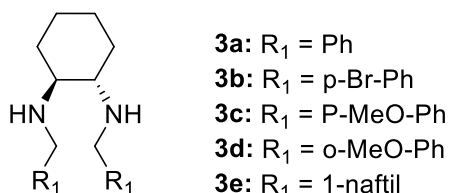
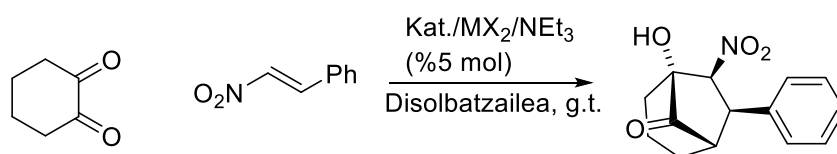
Etequina %17-%95
%49-%95ee



Etequina %66-%70
%73-%85ee

10. Eskema. Ziklohexano funtzionalen sintesi katalitikoa.

Sistema katalitikotzat Nikel dibalentea BB batekin aurkezten duen beste artikulu bat R. Wang eta lankideek aurkeztutakoa da. Honetan, biziklo oktano deribatuen sintesi enantioselektiboa deskribatzen dute diamina/Ni(II) konplexu kiralak katalizatua. Kasu honetan, Michael-Henry erreakzio segida deskribatzen da (11. Eskema) dionen eta nitroalkenoen ordezkatuaren artean.³⁵ Gai berdinarekin erlazionatuta, B. Ni eta lankideek bisoxazolidina/Ni(acac)₂ konplexu kiralak katalizaturiko erreakzio berdina aurkezten dute.³⁶



11. Eskema. Biziklo oktano deribatuen sintesi enantiolektibo orokorra.

³⁵ W. Li, X. Liu, Z. Mao, Q. Chen, R. Wang. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4767-4773.

³⁶ Q. Liang, J. He, B. Ni. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 1146-1149.

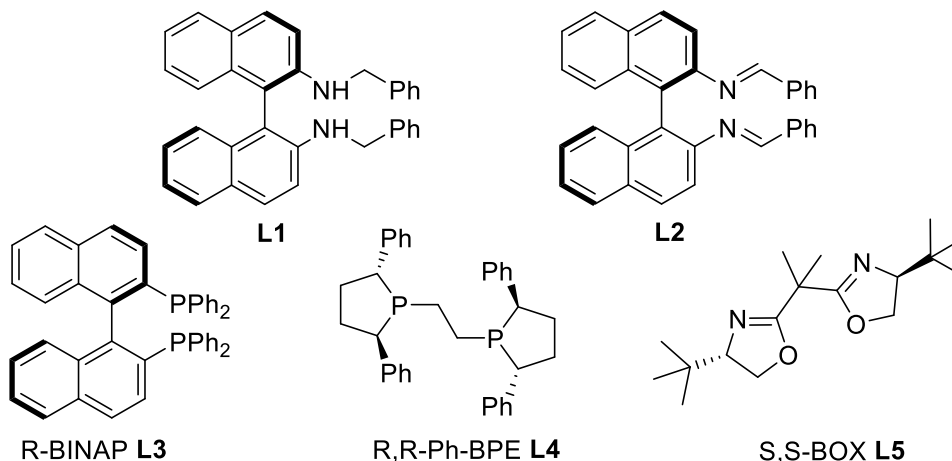
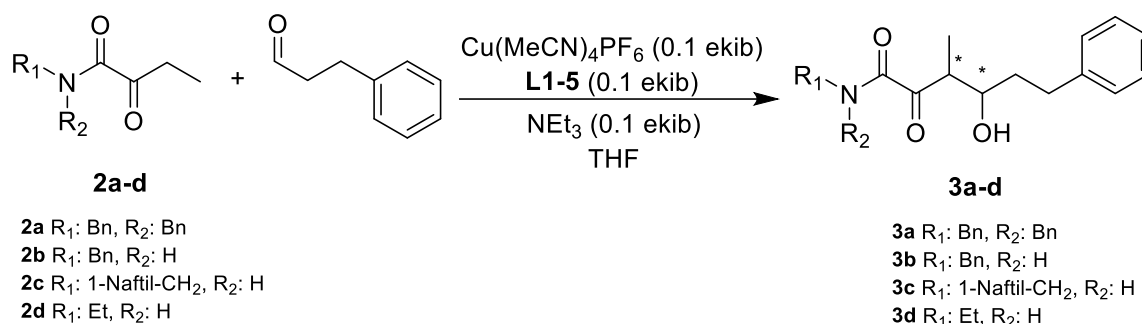
Aurkeztutako adibideetan ikusi daitekeen bezala, gaur egun arte katioi metaliko dibalente Lewis azidoz osatutako sistema katalitikoak zabalki landu diren arren, metal monobalente eta BB kiralez osatutako sistema katalitikoek erreakzio aldoliko gurutzatuetan duten garrantzia gutxi ikertu izan da.³⁷

Hori dela eta, aurretik azaldutako bi arazoei aurre egiteko α -zeto amiden enolatoen bidezko adizio aldolkoa ikertzea izan da lan honen helburua. Horrela, pirubatoaren aldol produktuak jasaten duen laktonizazioa saihestea bilatzen da, esperotako produktuak etekin eta estereoselektibitate altuekin lortzeko asmoz.

³⁷ Katalisi asimetrikoan Cu(I) eta Bronsted Baseen erabileraren adibide adierazgarrientzako, ikusi a) H. Gröger, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 24, 4116-4123. b) M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga, N. Kumagai. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 8, 1117-1127.

2. HELBURUAK

Lan honetan zehar izan dugun **helburu orokorra** Brønsted Base eta metal monovalente bidez katalizaturiko α -zeto amiden eta hidrozinamaldehido aldehido enolizagarriaren arteko erreakzio aldoliko gurutzatua ikertzea da. Planteatutako nukleozaleak, elektrozailea eta erreakzio baldintzak 12. Eskeman aurkezten dira.

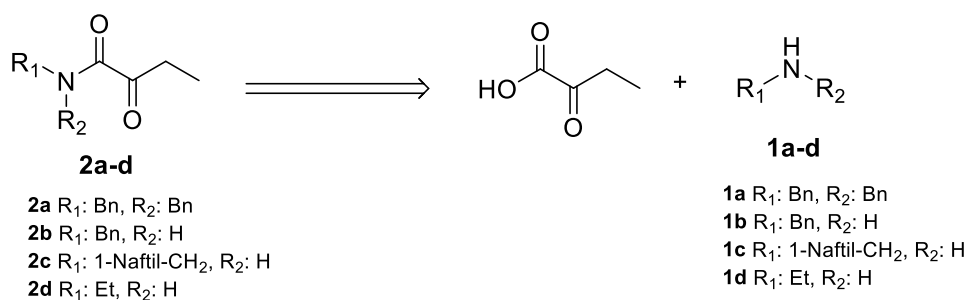


12. Eskema. Planteaturiko erreakzio aldolikoaren eskema orokorra.

Horretarako, hasiera batean α -zeto amida azikliko nukleofiliko eta ligando desberdinak proposatu ziren (12. Eskema) eta Brønsted base bezala trietilamina aukeratu zen. Baldintza hauetan nukleozale hauen eta hidrozinamaldehidoaren arteko erreakzioa ikertzea planteatu zen erreaktibotasuna eta estereoselektibitatea determinatzeko asmoz.

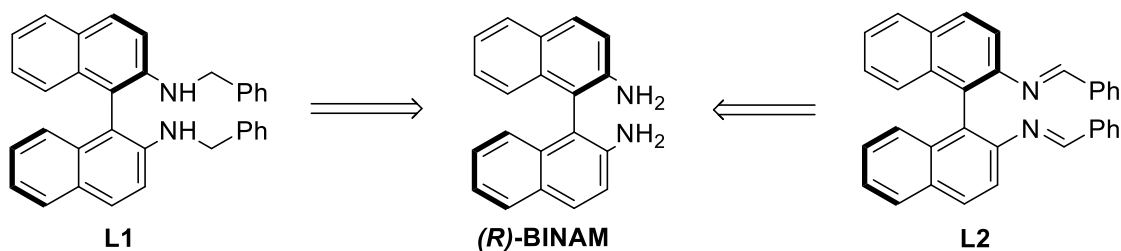
Aurretik azaldutakoan oinarrituz, gradu amaierako lan honen **helburu partzialak** hurrengoak izan dira:

2.1. Zeto-amida azikliko nukleofilikoen sintesia. Zehatzago, hurrengo konposatuen sintesia planifikatu zen. Hauek, printzipioz, dagokion aminak eta azido 2-oxobutirikoa kondentsatuz lortuko lirarteke.



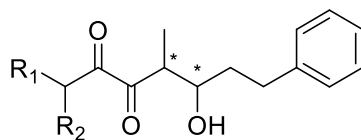
13. Eskema. 2a-d Nukleozaleen proposatutako erretrosintesia.

2.2. Aukeratutako ligandoen artean **L3**, **L4** eta **L5** ligandoak komertzialak diren bitartean, **L1** eta **L2** ligandoak ez. Beraz, bigarren helburua **L1** eta **L2** ligandoen sintesia burutzea izango litzateke, komertziala den (*R*)-BINAM substratutik abiatuta.



14. Eskema. L1 eta **L2** ligandoen erretrosintesia.

2.3. Aurretik sintetizaturiko nukleofiloak sistema katalitiko desberdinak erabiliz hidrozinaldehidoarekin erreakzio aldoliko gurutzatua gauzatzea, erreakzio errazemiko eta asimetrikoren bidez lortutako produktuen etekin zein estereoselektibitatea (d.r. eta ee) determinatzeko.



3a-d

dr? ee? etekina?

3a R₁: Bn, R₂: Bn

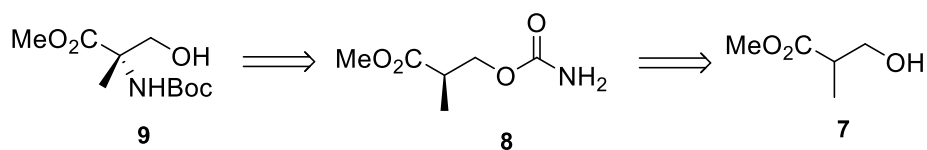
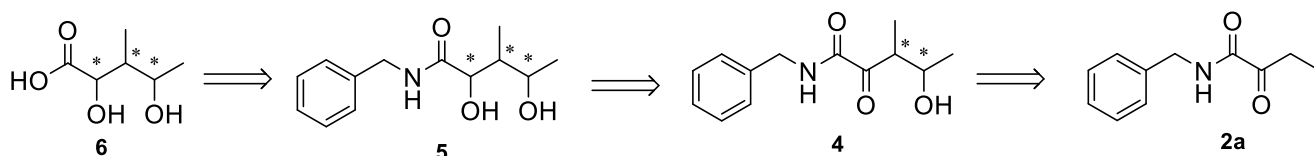
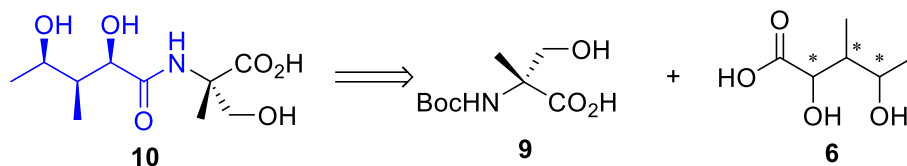
3b R₁: Bn, R₂: H

3c R₁: 1-Naftil-CH₂, R₂: H

3d R₁: Et, R₂: H

6. Irudia. Planteatutako produktuen egitura eta parametroen determinazioa.

2.5. Aurretik azaldutako prozesutik lortutako informazioaz baliatuz, interes biologiko dun (+)-konagenina (**10**) molekularen sintesia saiatzea, 15. Eskeman aurkezten den erretrosintesi jarraituz.



15. Eskema. (+)-konageninaren erretrosintesi bidea.



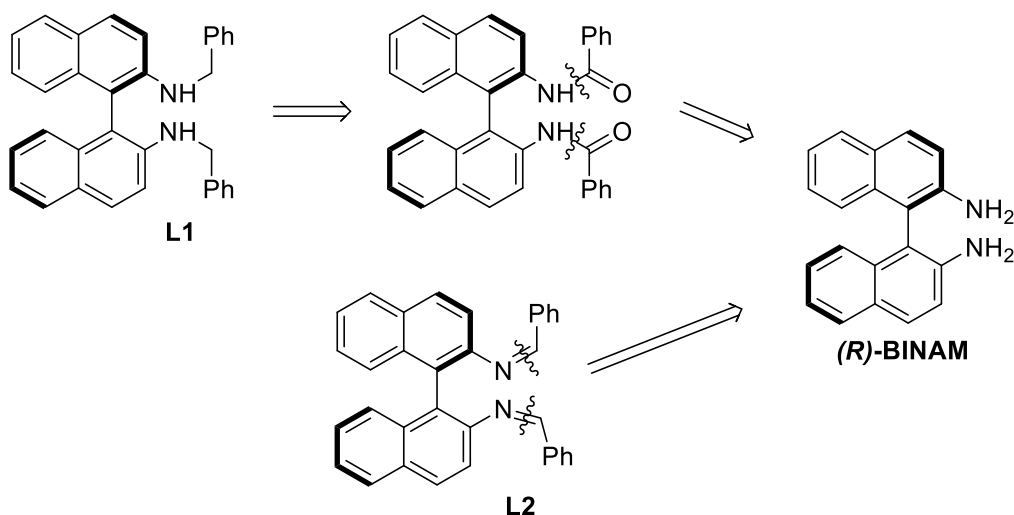
emian ta zabal zazu
Universidad Euskal Herriko
del País Vasco Unibertsitatea

3. EMAITZAK ETA EZTABAIDA

Jarraian gradu amaierako lan honetan zehar egindako ikerketan lortutako emaitzak aurkeztu eta eztabaidatzen dira. Horretarako, lanean zehar egindako erreakzioetatik lortu diren datu eta emaitzak aurkezten dira.

3.1. Ligandoen sintesia

Aurreko atalean azaldu den bezala, lehendabizi aurrerantzean erabiliko diren **L1** eta **L2** ligandoen sintesia burutu zen. Horretarako, 16. Eskeman ikusi daitekeen bezala, sintesi hauek burutzeko bibliografian deskribatuta dagoen prozedura jarraitu zen³⁸ (*R*)-BINAM molekulatik abiatuta, hurrengo eskema erretrosintetikoan adierazten den bezala.

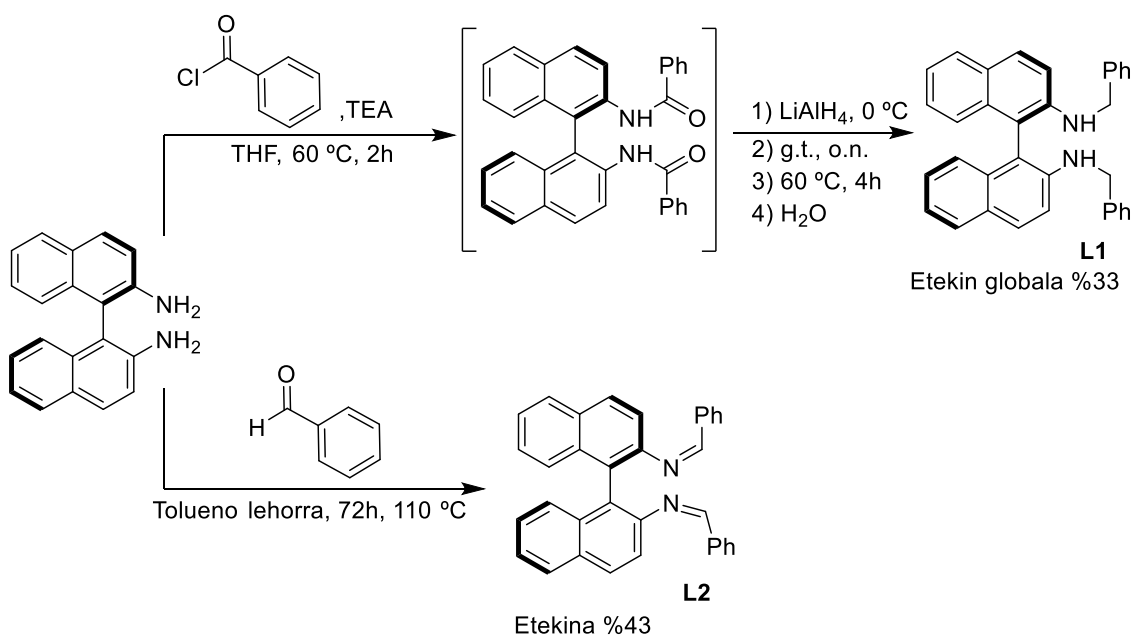


16. Eskema. **L1** eta **L2** ligandoen bide erretrosintetikoa.

Honen arabera, **L1** ligandoa, (*R*)-BINAM bentzoil kloruroarekin erreakzionaraziz eta lortutako amida LiAlH_4 -rekin erreduzituz lortuko litzateke. **L2** ligandoa, aldiz, (*R*)-BINAM eta bentzaldehidoaren arteko aminazio erreduktibo baten bitartez sintetizatuko litzateke.

³⁸ **L1** ligandoaren sintesirako, ikusi: I. Aillaud, K. Wright, J. Collin, E. Schulz, J.-P. Mazaleyra. *Tetrahedron, Asymmetry*, **2008**, 19(1), 82–92. **L2** ligandoaren sintesirako, ikusi: F. Colombo, M. Benaglia, S. Orlandi, F. Uselli, G. Celentano. *The Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 71(5), 2064–2070.

Beraz, esperimentalki jarraitutako sintesia eta erreakzio baldintzak 17. Eskeman erakusten dira.



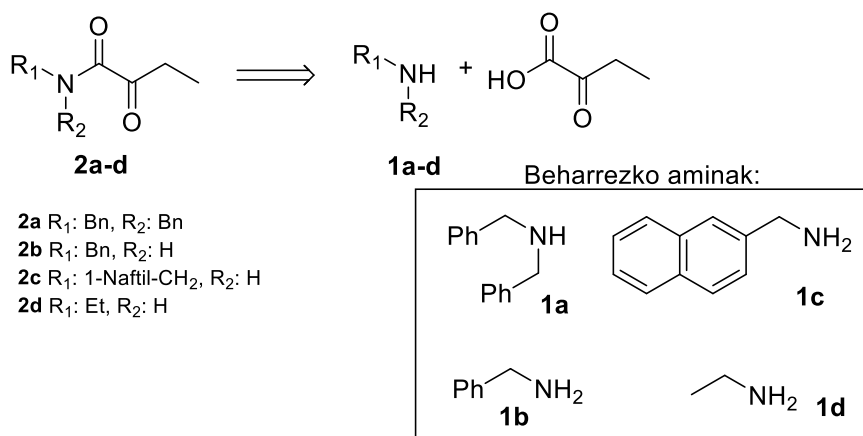
17. Eskema. L1 eta L2 ligandoen sintesi bidea eta baldintzak.

L1 ligandoaren kasuan, (*R*)-BINAM bentzoil kloruroarekin erreakzionarazi zen THFn eta TEA basearen presentzian. Ondoren, lortutako amida bitartekaria LiAlH₄-rekin erreduzitu zen aminara eta bibliografian deskribaturiko tratamendua jarraituz produktua purifikatu zen. Horrela, **L1** %33-ko etekin globalarekin lortu zen.

L2 ligandoaren sintesirako, (*R*)-BINAM eta bentzaldehidoa erreakzionarazi ziren tolueno lehorrean disolbatuta. Bibliografiako purifikazio tratamendua aplikatu ondoren **L2** produktua %43-ko etekinarekin lortu zen.

3.2. Nukleozaleen sintesia

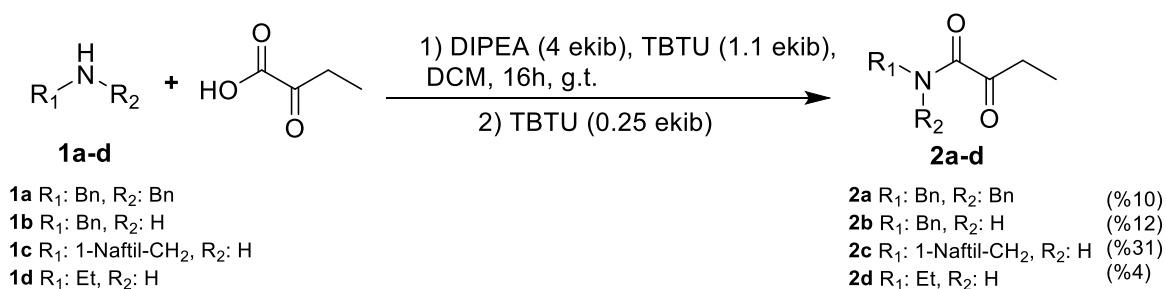
Ligandoen sintesia burutu ondoren, erreakzio errazemiko eta asimetrikoak gauzatzeko beharrezkoak diren nukleozaleen sintesia burutu behar izan zen.



18. Eskema. 2a-d nukleozaleen erretrosintesia.

18. Eskeman ikusi daitekeen bezala, **2a-d** nukleozaleen sintesirako proposatu zen erretrosintesia berdina izan zen nukleozale guztientzako. Honetan, **1a-d** aminaren eta azido 2-oxobutirikoaren arteko erreakzioa proposatu zen, aminarekin lotura eratuko lukeen bitarteko konposatu baten prestaketaren bidez.

Beraz, nukleozaleen sintesirako 19. Eskeman aurkezten den prozedura (**A metodoa**³⁹) jarraitu zen. Azido 2-oxobutirikoa DCM-tan disolbatu ondoren, dagokion amina, DIPEA eta TBTU gehitu ziren nahastea 16h g.t. irabiatzen utziz. Denbora hori pasata, TBTU (0.25 ekib) bigarren aldiz gehitu zen eta, TLC bidez erreakzioa bukatu zela ziurtatzean, bibliografian zehaztutako tratamendua jarraitu zen, **2a-d** produktuak %10, %12, %31 eta %4-ko etekinekin lortuz, hurrenez hurren.

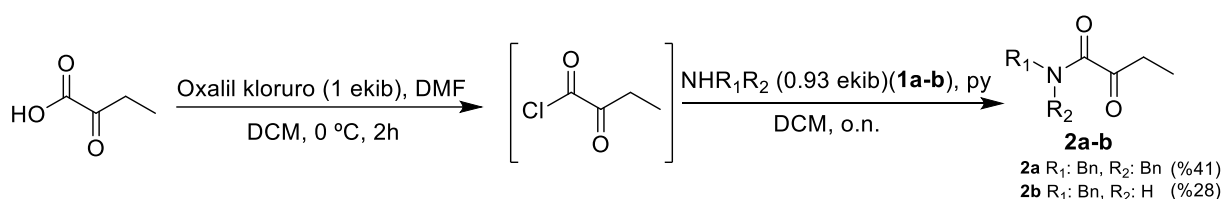


19. Eskema. A metodoa jarraituz nukleozaleen sintesi bidea.

³⁹ M. R. Davis, E. K. Singh, H. Wahyudi, L. D. Alexander, J. B. Kunicki, L. A. Nazarova, K. A. Fairweather, A. M. Giltrap, K. A. Jolliffe, S. R. McAlpine. *Tetrahedron*, **2012**, 68(4), 1029–1051.

Lortutako etekinak oso altuak ez zirenez, beste sintesi metodo bat planteatu zen **2a-b** nukleozaleen sintesirako (**B metodoa**⁴⁰), jarraian azaltzen dena.

Bigarren metodo honetan, azido 2-oxobutirikoa DMF eta DCM nahaste batean disolbatu eta oxalil kloruroarekin tratatu zen, azido kloruroa sortuz. Segidan, dagokion amina eta piridinaren DCM-an disoluzio bat gehitu zitzaion. Amaierako nahastea tratatu ondoren **2a** nukleozalerako %41-eko etekina eta **2b** nukleozalearentzako %28-koa izan ziren.



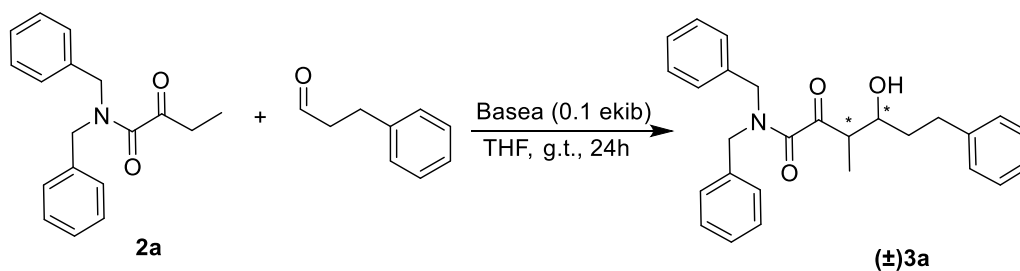
20. Eskema. B metodoa jarraituz **2a** eta **2b** nukleozaleen sintesi orokorra.

3.3. Erreakzio aldoliko errazemikoak eta asimetrikoak

3.3.1. Zurien proba

Erreakzio aldoliko errazemiko eta asimetrikoekin hasi baino lehen, base desberdinek ligando gabeko nukleozale eta aldehido arteko erreakzioan izan dezaketen eragina determinatzeko zuri izeneko erreakzioak burutu ziren (1. Taula).

1. Taula. Erabilitako baseak eta hauen erreakzioen emaitzak.



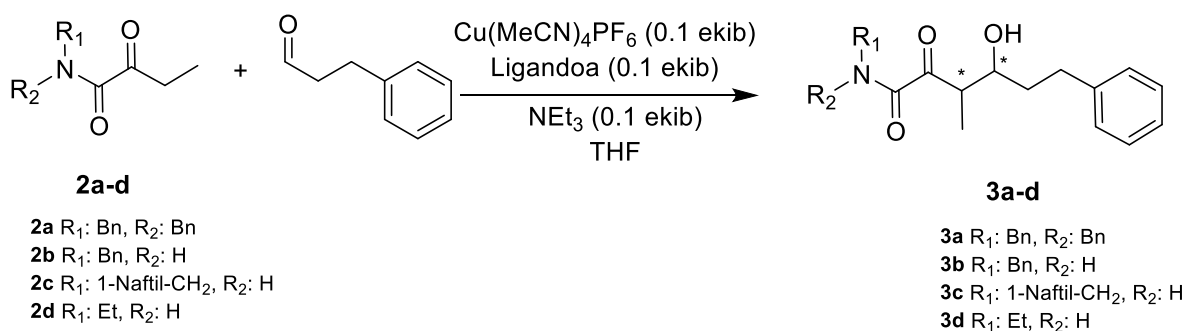
Basea	Produktua
NEt ₃	Erreakziorik ez
DIPEA	Erreakziorik ez
DBU	Hidrozinamaldehidoaren erreakzio homo-aldolkoa eman da

⁴⁰ D. Becerra, W. Raimondi, T. Contantieux, D. Bonne, J. Rodriguez. *Synthesis* **2017**, 49, 195-201.

1. Taulan adierazten den bezala trietilamina eta DIPEA baseen presentzian ez zen erreaziorik eman baina DBU erabiliz hidrozinamaldehidoaren erreazio homodolikoaren produktua detektatu zen ¹H-EMN bidez. Lortutako emaitza hauetan oinarrituz, erreazio errazemiko eta asimetrikoak burutzeko trietilamina base ahula erabiltzea erabaki zen.

Behin hasierako nukleozaleak eta ligandoak sintetizatuta, hauen erreazio aldolkoa burutu zen, erabilitako aldehidoa hidrozinamaldehidoa delarik.

Erreazio aldolkoaren prozedura orokorrean zehazten den bezala, hasiera batean base moduan trietilamina erabili zen eta ligandoarekin konplexua osatzeko Cu(I) metala duen Cu(MeCN)₄PF₆ gatza, erreazioa g.t. eta o.n. utziz eta disolbatzaile bezala THF erabiliz.

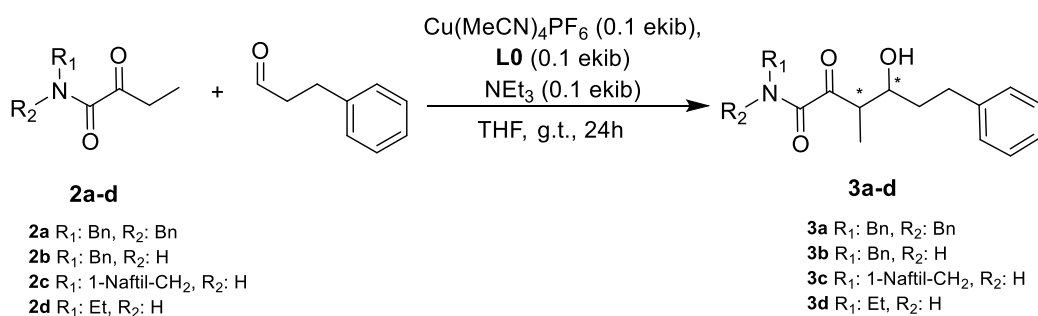


21. Eskema. Erreazio aldolkoaren baldintza orokorrak.

3.3.2. Erreazio errazemikoak

Lehendabizi nukleozale guztien eta hidrozinamaldehidoaren arteko erreazio aldolko errazemikoa **LO** ((±)-BINAP) ligando errazemikoaren aurrean burutu zen, 2. Taulan erakusten diren datuak lortuz.

2. Taula. Erreakzio errazemikoetan lortutako emaitzak.^[a]

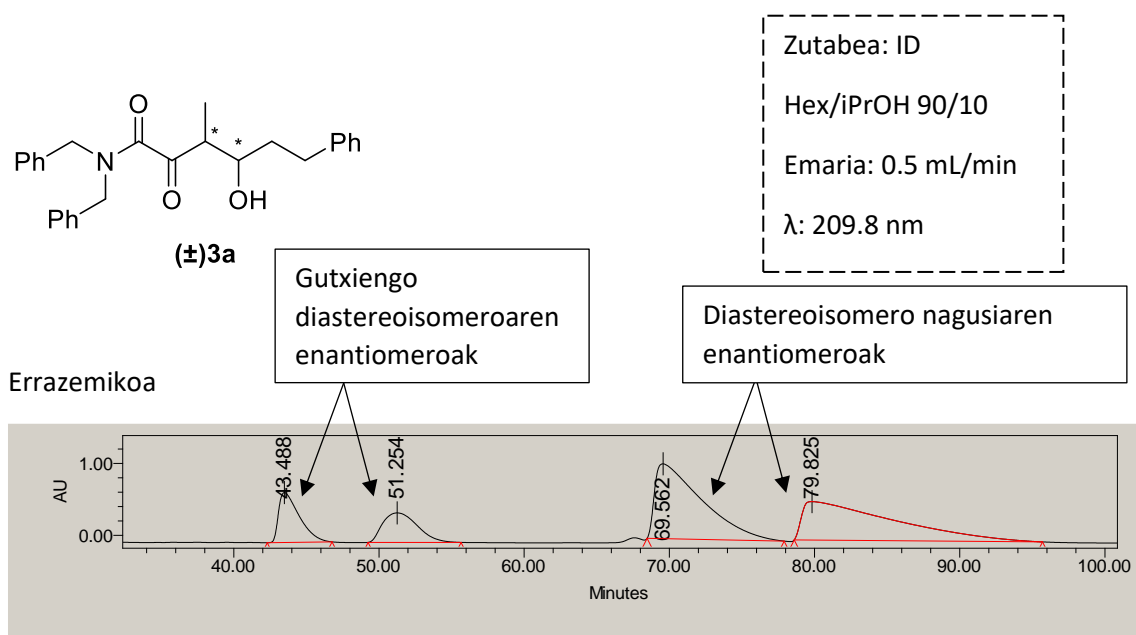


Saiakera	Nukleozalea	R ₁	R ₂	Etekin ^[b]	d.r. ^[c]
1	2a	Bn	Bn	%50	78:22
2	2b	Bn	H	%35	60:40
3	2c	1-Naftil-CH ₂	H	%43	74:26
4	2d	Et	H	Erreakziorik ez	-

[a] Erreakzioak 0.2 mmol-eko eskalan burutu ziren 0.6 mL THF-tan. Nukleozale/aldehido/Cu(I)/LO erlazio molarra 1:3:0.1:0.1-ekoa izan zen. [b] Etekinak bi diastereoisomeroen pisaketaz determinatu zen, zutabe kromatografiko bidezko purifikazioa burutu ondoren. [c] Diastereoisomero-erlazioa HPLC kiral bidez determinatu zen.

Erreakzioaren jarraipena ¹H-EMN bidez burutu zen eta lortutako produktu gordinak silikazko zutabe kromatografiko bidez purifikatu ziren. Beraz, **2a-c** nukleozaleen erreakzio errazemikoetan lortutako etekinak %35-50 artekoak izan ziren. **2d** nukleozalearekin burututako erreakzioa ez zen aurrera joan, ondorioz ez zen **3d** produktua lortu eta ez zen honen karakterizazioa burutu.

Lortutako etekinak desberdinak ziren arren, ez ziren optimizatu. Izan ere, erreakzio errazemikoen helburua HPLC kromatografian erreakzio asimetrikoen banaketarako baldintzak lortzea zen. Hori dela eta, saiakera desberdinak eginez baldintza egokiak lortu ziren. Adibide bezala (**±**)**3a** konposatuaren kromatograma aurkezten da.



	Erretentzio denbora	Azalera %
1	43,488	11,31
2	51,254	11,22
3	69,562	38,83
4	79,825	38,64

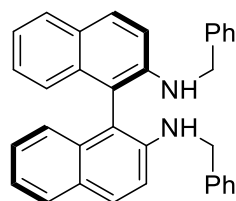
d.r. 78:22

7. Irudia. (±)3a Produktu errazemikoeran HPLC kromatograma.

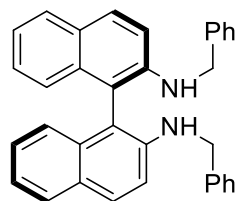
Gainontzeko (±)3a-d produktuen kromatogramak memoriaren 7. Atalean “HPLC kromatogramak” izenekoa aurkezten dira.

3.3.3. Erreakzio asimetrikoak

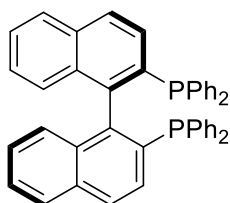
Konposatu errazemikoen sintesi eta HPLC bidezko karakterizazioa bukatu ondoren, ligando enantiopuruen bidezko sintesi asimetrikoak burutu ziren. Horretarako, sintesi errazemikoan erabilitako prozedura berdina jarraitu zen, baina kasu honetan ligando enantiopuruak erabiliz. Horrela, nukleozalea, aldehidoa, ligandoa, gatz metalikoa eta basea THFn disolbatu ziren Ar atmosfera inertepean. Erabilitako ligandoak 8. Irudian erakusten dira.



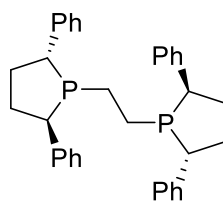
L1



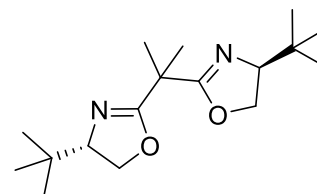
L2



R-BINAP L3



R,R-Ph-BPE L4



S,S-BOX L5

8. Irudia. Erreakzio aldolikoan erabilitako ligando enantiopuruak.

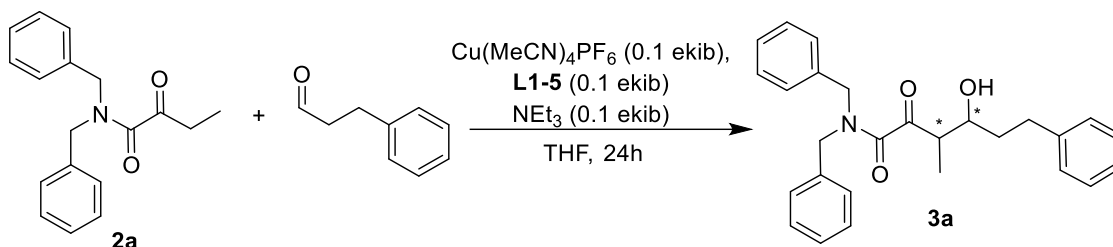
Beraz, ligandoen eragina determinatzeko, nukleozale bakoitzarekin lortutako emaitzak jarraian aurkezten dira. Izan ere, ligando bakoitzak erreakzio katalitikoan izandako eragina desberdina izan zen.

2a nukleozalea

Kasu honetan, **2a** nukleozalearen eta hidrozinaldehidoaren arteko erreakzio katalitikoetan lortutako emaitzak hurrengo taulan aurkezten dira.

3. Taulan ikusi daitekeen bezala, ligando guztien artean emaitza hoberenak emandako ligandoa **L4** izan zen, bai erreaktibotasuna bai estereoselektibitateari dagokionez. Hori ikusita, **L4** ligandoarekin burututako erreakzio katalitikoaren optimizazioa bilatu zen. Horretarako, erreakzioa g.t.-an egitetik 0 °C-tan egitera pasa zen (3. Taula, 8. eta 9. saiakerak). Horrela, 3. Taulan deskribatzen den bezala, lortutako d.r. eta ee emaitzak hobetu ziren. Datu hauetan oinarrituz, beste **2b-c** nukleozaleekin egindako erreakzio katalitiko asimetricoetan **L4** ligandoarekin erreakzioa 0 °C-tan burutu zen.

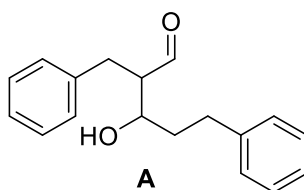
3. Taula. 2a Nukleozalearen erreakzio gurutzatu asimetrikoen emaitzak.^[a]



Saiakera	Nukleozalea	Ligandoa	T (°C)	Etekin ^[b]	d.r. ^[c]	ee ^[c]
5	2a	L1	g.t.	Erreakziorik ez	-	-
6	2a	L2	g.t.	Erreakziorik ez	-	-
7	2a	L3	g.t.	%41	64:36	%0
8	2a	L4	g.t.	%70	75:25	%70
9	2a	L4	0 °C	%61	93:7	%87
10	2a	L5	g.t.	Erreakziorik ez	-	-

[a] Erreakzioak 0.2 mmol-eko eskalan burutu ziren 0.6 mL THF-tan, kasu guztietan o.n.. Nukleozale/aldehido/Cu(I)/L1-5 erlazio molarra 1:3:0.1:0.1-ekoa izan zen. [b] Etekin bi diastereoisomeroen pisaketaz determinatu zen, zutabe kromatografiko bidezko purifikazioa burutu ondoren. [c] Diastereoisomero-erlazioa eta enantiomero-sobera HPLC kiral bidez determinatu zen.

Giro tenperaturan, hidrozinaldehidotik eratorritako produktu homo-aldolikoa detektatu zen (\leq %10 proportzioan)(A, 9. Irudia), baina 0 °C-tan ez zen subprodukturik detektatu.

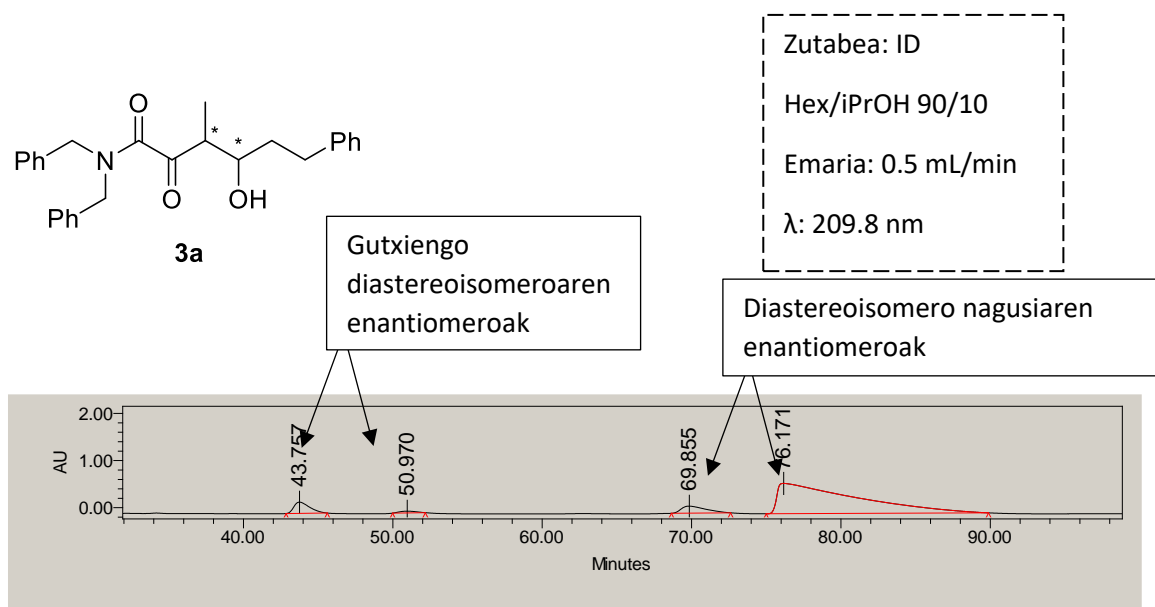


Produktu homo-aldolikoa

9. Irudia. Hidrozinaldehidoaren produktu homo-aldolikoaren egitura.

Horretaz gain, L5 ligandoak erreakzioa gauzatzen ez zuela ikusita, ez zen beste 2b-c nukleozaleekin burututako erreakzio asimetrikoetan erabili.

2a nukleozaleak **L4** ligandoarekin 0 °C-tan lortutako produktuaren kromatograma eta emaitzak 10. Irudian erakusten dira. Memoria hau idazterako momentuan, ez da produktuaren konfigurazio absolutua determinatu.



	Erretentzio denbora	Azalera %
1	43,757	6,39
2	50,970	1,07
3	69,855	6,20
4	76,171	86,33

d.r. 93:7

	Erretentzio denbora	Azalera %
1	69,855	6,57
2	76,171	93,43

ee %87

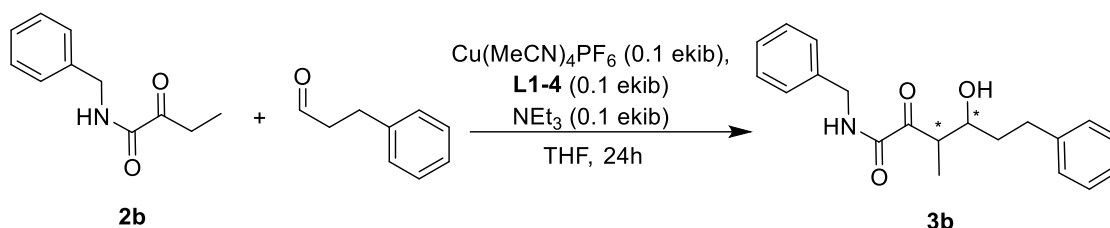
10. Irudia. 3a Produktuaren kromatograma **L4** ligandoa 0 °C-tan erabiliz.

2b nukleozalea

4. Taulan, **2b** nukleozalearen eta hidrozinamaldehidoaren arteko erreakzioetan lortutako emaitzak aurkezten dira.

Lortutako emaitzen artean **L4** ligandoak 0 °C-tan katalizatutako erreakzioak emaitza hoberenak aurkezten ditu. Memoria hau idazterako momentuan, ez da produktuaren konfigurazio absolutua determinatu.

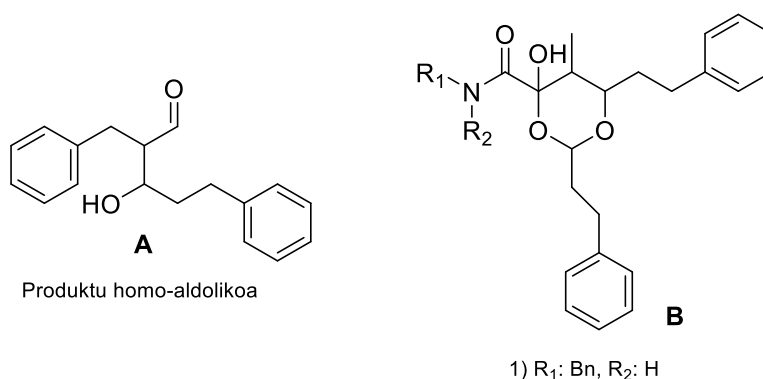
4. Taula. **2b** Nukleozalearen erreakzio gurutzatu asimetrikoen emaitzak.^[a]



Saiakera	Nukleozalea	Ligandoa	T (°C)	Etekin ^[b]	d.r. ^[c]	ee ^[c]
11	2b	L1	g.t	Erreakziorik ez	-	-
12	2b	L2	g.t	Erreakziorik ez	-	-
13	2b	L3	g.t	%20	50:50	%0
14	2b	L4	0 °C	%29	92:8	%97

[a] Erreakzioak 0.2 mmol-eko eskalan burutu ziren 0.6 mL THF-tan, kasu guztietan o.n.. Nukleozale/aldehido/Cu(I)/**L1-4** erlazio molarra 1:3:0.1:0.1-ekoa izan zen. [b] Etekin bi diastereoisomeroen pisaketaz determinatu zen, zutabe kromatografiko bidezko purifikazioa burutu ondoren. Esperotako produktuarekin batera honen laktonizazioaren azpiproduktua detektatu zen ¹H-EMN (300 Hz) bidez. [c] Diastereoisomero-erlazioa eta enantiomero-sobera HPLC kiral bidez determinatu zen.

2b ligandoaren kasuan, giro tenperaturan burututako erreakzio katalitikoetan, hidrozinaldehidoaren produktu homo-aldolikoaz (**A**, 11. Irudia) gain, aldol produktuaren eta hidrozinaldehido bigarren molekula baten arteko erreakzioaren produktu ziklatua (**B**, 11. Irudia) detektatu zen ¹H-EMN bidez. Beti ere ≤%10 proportzioan.

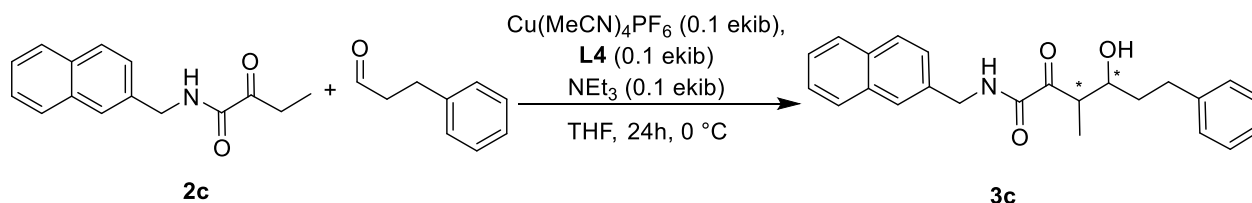


11. Irudia. Azpiproduktuen egiturak.

2c nukleozalea

Azken nukleozale honekin, zuzenean **L4** ligandoaren erreakzio katalitikoak gauzatu zen, emaitzak hurrengoak direlarik.

5. Taula. 2c Nukleozalearen erreakzio gurutzatu asimetrikoaren emaitzak.^[a]



Saiakera	Nukleozalea	Ligandoa	T (°C)	Etekina ^[b]	d.r. ^[c]	ee ^[c]
15	2c	L4	0 °C	%35	75:25	%92

[a] Erreakzioa 0.2 mmol-eko eskalan burutu zen 0.6 mL THF-tan, o.n.. Nukleozale/aldehido/Cu(I)/**L4** erlazio molarra 1:3:0.1:0.1-ekoa izan zen. [b] Etekina bi diastereoisomeroen pisaketaz determinatu zen, zutabe kromatografiko bidezko purifikazioa burutu ondoren. [c] Diastereoisomero-erlazioa eta enantiomero-sobera HPLC kiral bidez determinatu zen.

Kasu honetan, ez zen hidrozinamaldehidoaren produktu homo-aldolikoak zein aldol eta hidrozinamaldehidoaren arteko erreakzioaren produktu ziklatua detektatu.

Memoria hau idazterako momentuan, ez da produktuaren konfigurazio absolutua determinatu.

6. Taulan, burututako erreakzio asimetriko guztien laburpena aurkezten da. Ikus daitekeen bezala nukleozale hobea **2b** izan da, **L4** ligandoaren presentzian eta 0 °C-tan. Baldintza horietan etekina eta diastereoselektibitatea onak izan dira eta enantioselektibitatea oso altua. Gainera ez da azpiprodukturik detektatu. Emandako etekin guztiak optimizatu gabe daude.

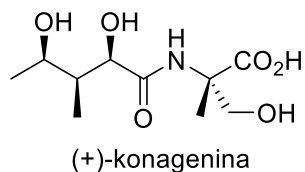
6. Taula. 2a-c Nukleozaleen erreakzio asimetrikoen emaitza guztiak.^[a]

Saiakera	Nukleozalea	Ligandoa	T (°C)	Etekin ^[b]	d.r. ^[c]	ee ^[c]
5	2a	L1	g.t	Erreakziorik ez	-	-
6	2a	L2	g.t.	Erreakziorik ez	-	-
7	2a	L3	g.t.	%41	64:36	%0
8	2a	L4	g.t.	%70	75:25	%70
9	2a	L4	0 °C	%61	93:7	%87
10	2a	L5	g.t.	Erreakziorik ez	-	-
11	2b	L1	g.t	Erreakziorik ez	-	-
12	2b	L2	g.t	Erreakziorik ez	-	-
13	2b	L3	g.t	%20	50:50	%0
14	2b	L4	0 °C	%29	92:8	%97
15	2c	L4	0 °C	%35	75:25	%92
16	2b	L0	0 °C	70%	89:11	-
17	2b	L4	0 °C	66%	82:18	%94

[a] Erreakzioa 0.2 mmol-eko eskalan burutu zen 0.6 mL THF-tan, o.n.. Nukleozale/aldehido/Cu(I)/L1-5 erlazio molarra 1:3:0.1:0.1-ekoa izan zen. 16 eta 17 saiakeren kasuan 0.5 eta 0.3 mmol-eko eskalan burutu zen erreakzioa, hurrenez hurren. [b] Etekin bi diastereoisomeroen pisaketaz determinatu zen, zutabe kromatografiko bidezko purifikazioa burutu ondoren eta optimizatu gabe daude. [c] Diastereoisomero-erlazioa eta enantiomero-sobera HPLC kiral bidez determinatu zen.

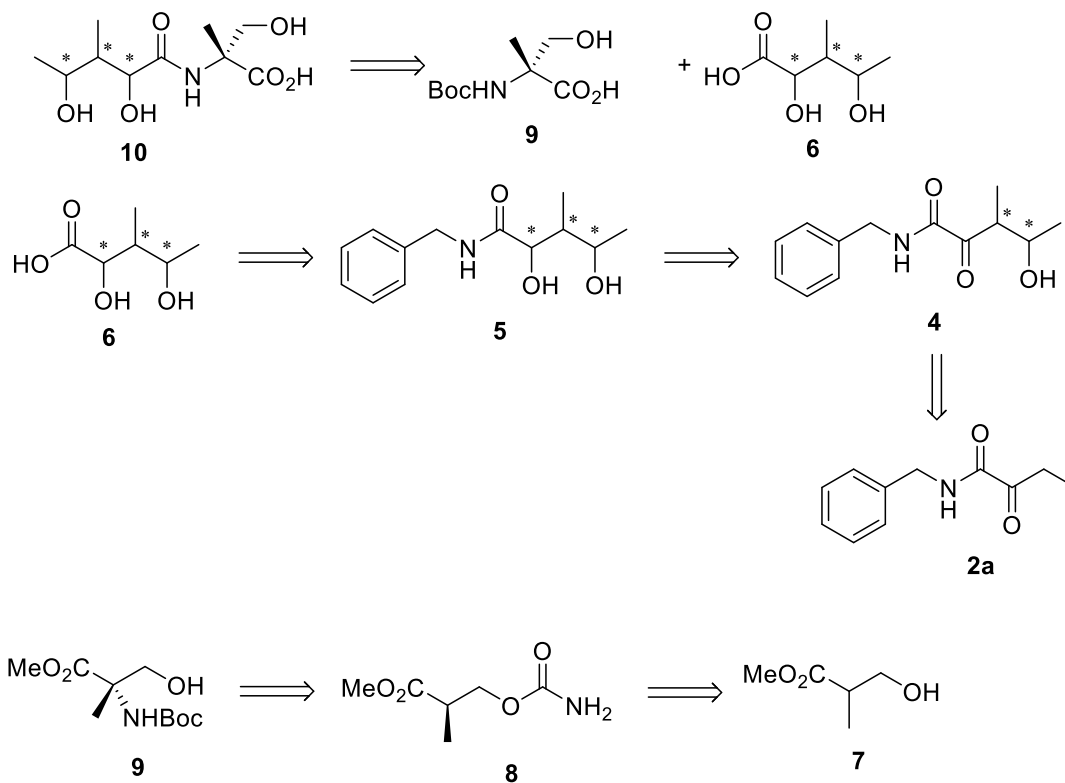
3.4. CNG molekularen sintesia

Behin **3a-d** produktuen sintesia ikertuta eta ligando eraginkorrena determinatu ondoren, garrantzi biologiko handia duen CNG molekularen sintesia burutzea planteatu zen. Horretarako, egindako erreakzio asimetriko guztietan emaitza hoberenak eman zituen nukleozalea eta ligandoa aukeratu ziren. Hori dela eta, konagenina molekularen sintesia burutzeko **2b** nukleozalea eta **L4** ligandoa erabili ziren.



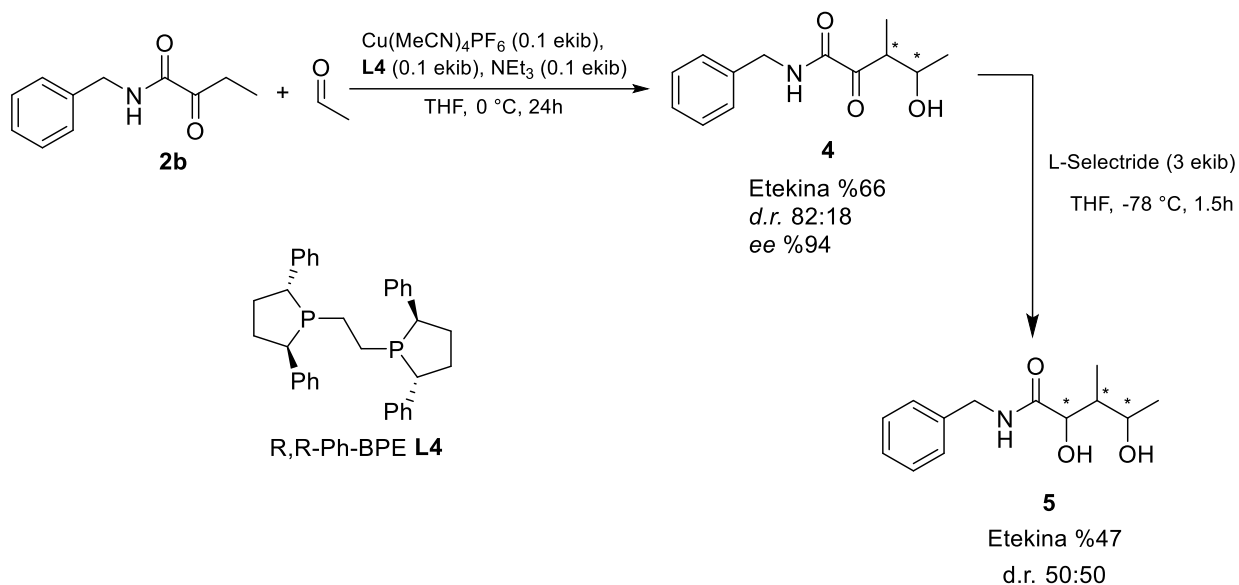
12. Irudia. (+)-konageninaren egitura.

Beraz, konagenina molekularen sintesirako proposatutako erretrosintesia hurrengoa izan zen (22. Eskema).



22. Eskema. 10 konageninaren erretrosintesia.

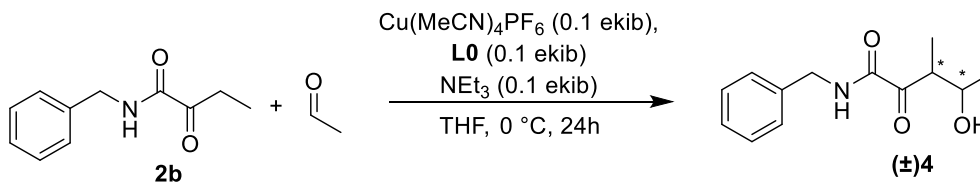
Kasu honetan, erreakzio aldoliko katalitikoaren prozedura orokorra erabili zen 4 konposatuaren sintesirako. Erabilitako aldehidoa azetaldehidoa izan zen.



23. Eskema. CNG molekularen sintesia burutzeko egindako erreakzio segida.

23. Eskeman ikusi daitekeen bezala **4** produktuaren sintesia asimetrikoa gauzatu zen **L4** ligandoa erabiliz 0 °C-tan, **4** produktua %66-ko etekinarekin lortuz.

Behin **4** produktua lortuta, erreakzioaren selektibitatea determinatzeko errazemikoaren sintesia burutu zen. Horretarako, **L0** ((±)-BINAM) ligandoa erabili zen erreakzioa 0 °C-tan burutuz eta (±)**4** produktua %70-ko etekinarekin lortu zen. Produktuarekin, HPLC balditzen bilaketa burutu zen, **3a-d** produktuekin jarraitutako prozedura berdina erabiliz. Baldintza hauekin erreakzio asimetrikoan lortutako **4** produktua HPLC bidez analizatu zen eta horrela erreakzioaren *d.r.* eta *ee* determinatu ziren (*d.r.* 88-12 eta *ee* %94).



24. Eskema. (±)**4** produktuaren sintesi bidea.

Behin **4** produktua sintetizatuta eta purifikatuta, α -posizioko zetonaren erredukzioa burutu zen⁴¹, CNG molekulak aurkezten duen egitura lortzearren.

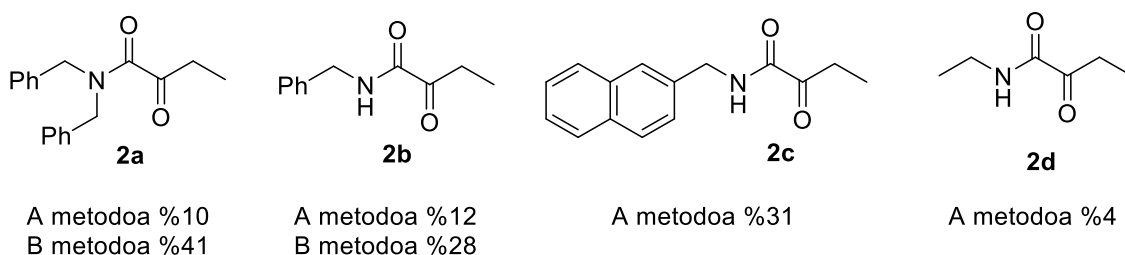
Horretarako, **4** molekula L-Selectride erreduzitzailearekin tratatu zen THFn. Erreakzioa -78 °C-tan burutu zen azetona/nitrogeno likido bainu batean eta erreakzioaren amaiera TLC bidez jarraitu zen. Behin erreakzioa bukatuta bibliografian⁴¹ deskribatutako purifikazio prozesua jarraitu zen, **5** produktua %47-ko etekinarekin lortuz. Bukaerako produktuaren bi diastereoisomeroak 50:50 proportzioan detektatu ziren ¹H-EMN bidez.

⁴¹ H. E. de Domingo. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. *ADDI*. **2017**

4. ONDORIOAK

Hauek dira ikerketa lan hau burutu ondoren lortutako emaitzetatik ateratako ondorioak.

- Erreakzio aldolikoak gauzatzeko planteaturiko **2a-d** nukleozaleak lortu dira nahiz eta etekinak oso onak ez izan. Erabilitako A eta B metodoen artean lortutako etekin diferentzia esanguratsua izan da. Horrela, aurrerantzean B metodoa optimizatzea komenigarria da, emaitzak hobetzeko.



13. Irudia. Sintetizaturiko nukleozaleak.

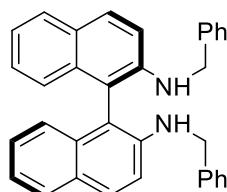
A metodoan azido 2-oxobutiriko(1 ekib), dagokion amina (1.1 ekib), DIPEA (4 ekib) eta TBTU (1.35 ekib) g.t. 16h irabiatzen utziz DCM-tan. **B metodoan** azido 2-oxobutiriko (1 ekib), oxalil kloruroa (1 ekib) DMF/DCM-tan. Ondoren, dagokion amina (0.93 ekib) eta piridina o.n. giro tenperaturan irabiatuz.

- Erreakzio aldoliko katalitiko asimetrikoetan erabilitako ligando enantiopuruek emandako emaitzak desberdinak izan dira. Ondorioz, ikusi daiteke ligando guztien artean **L4** ligandoak emaitza hoberenak aurkeztu dituela. Saiatutako nukleozaleen artean **2b** nukleozalea onena izan da. (Emaitzak eta eztabaida atala, 6. Taula)

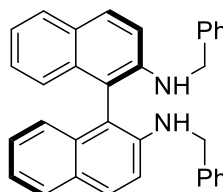
7. Taula. L4 ligandoarekin lortutako emaitzak^[a]

Saiakera	Nukleozalea	Ligandoa	T (°C)	Etekinak (%)	d.r.	ee
9	2a	L4	g.t.	%70	75:25	%70
10	2a	L4	0 °C	%61	93:7	%87
14	2b	L4	0 °C	%29	92:8	%97
15	2c	L4	0 °C	%35	75:25	%92

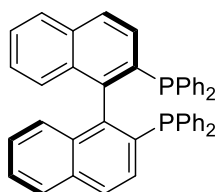
[a] Erreakzio denbora: 24h. Optimizatu gabeko etekinak



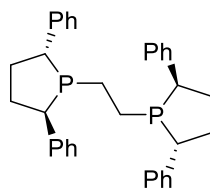
L1



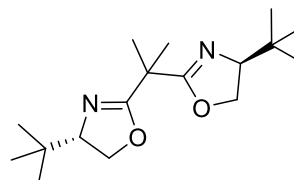
L2



R-BINAP L3

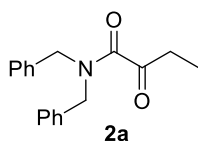


R,R-Ph-BPE L4

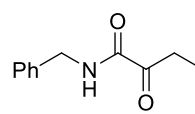


S,S-BOX L5

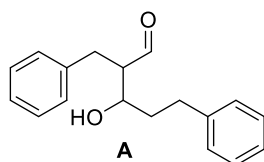
- Honen inguruan, ikusi da ikertutako baldintzetan nitrogenodun ligandoek ez dutela erreakzio aldoliko gurutzatua katalizatzen eta, ondorioz, ez dutela **3a-d** produktua ematen. Aldiz, fosforodun ligandoek erreakzioa katalizatu eta emaitza onak ematen dituzte, **L3** eta, batez ere, **L4** ligandoak.
- Nukleozale substratu bezala *N,N*-dibentzil zeto amida (**2a**) erabiltzean, hidrozinaldehidoaren erreakzio homo-aldolikoaren subproduktua (**A**, 14. Irudia) detektatzen da, beti $\leq 10\%$ proportzioetan, erreakzioa giro tenperaturan burutzean. Erreakzioa $0\text{ }^\circ\text{C}$ -tan burutzean ez da subprodukturik detektatu ^1H -EMN bidez.



2a

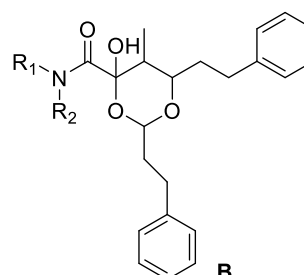


2b



A

Produktu homo-aldolkoa



B

1) R₁: Bn, R₂: H

14. Irudia. Nukleozaleen eta azpiproduktuen egitura.

Bestalde, nukleozale bezala *N*-bentzil zeto amida (**2b**) erabiltzean, giro temperaturan burututako erreakzioek aldehidoaren produktu homo-aldolikoaz gain aldol produktuaren eta hidrozinaldehido bigarren molekula baten arteko produktu ziklatua (**B**, 14. Irudia) detektatu da, beti $\leq 10\%$ proportzioetan. Aldiz, 0 °C-tan burututako erreakzioetan ez da albo-erreakziorik gertatu.

- 0 °C-tan egindako erreakzio katalitiko asimetrikoek, g.t. egindako erreakzioek baino emaitza hobekak aurkezten dituzte. Hori dela eta, estereoselektibitate emaitza hobekak lortu dira (8. Taula) 0 °C-tan egindako erreakzioetan.
- Lortutako emaitzetan oinarrituz, ligando/substratu konbinazio hobereana *N*-bentzil zeto amidak (**2b**) eta **L4** ligandoak osatutakoa izan da, erreakzioa 0 °C-tan burutzean.
- Erreakzio aldolikoarentzako aurkitutako baldintza orokorrak konagenina aitzindariaren sintesirako eraginkorrak izan dira, erreakzio aldolikoaren zein karboniloaren erredukzio selektiboaren optimizazioa burutu behar den arren.

CONCLUSIONS

The main conclusions that can be drawn from the present research are the following ones.

- The synthesis of **2a-d** pronucleophiles were successfully carried out, despite the low achieved yields. When comparing the yields obtained following A and B methods the difference has been significant. Therefore, the use of B method is recommended, for further optimization.

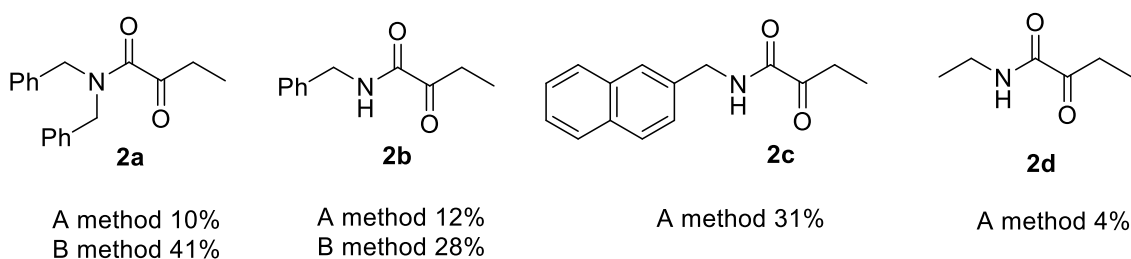


Figure 13. Synthesized nucleophiles.

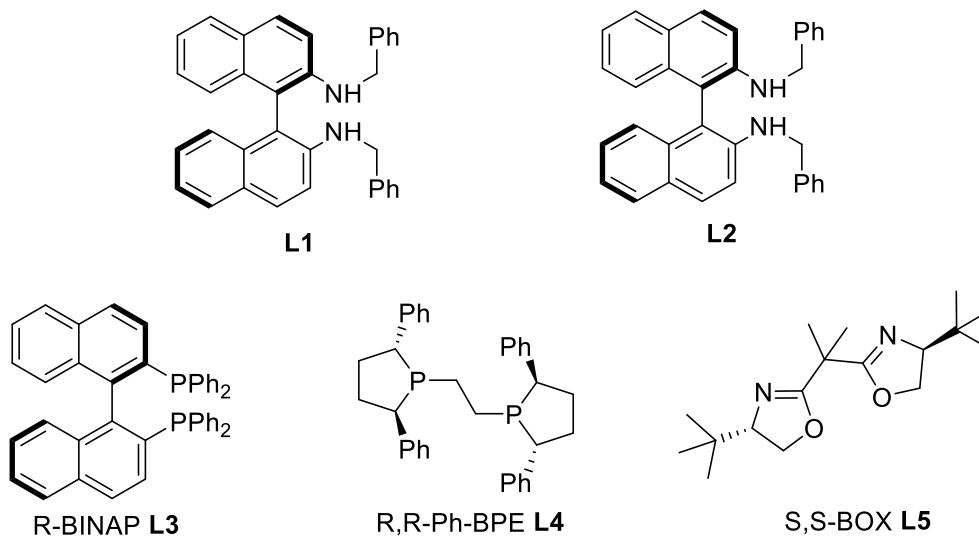
A method: 2-oxobutiric acid (1 equiv.), the corresponding amine (1.1 equiv.), DIPEA (4 equiv.) and TBTU (1.35 equiv.) stirred 16h at room temperature. **B method:** 2-oxobutiric acid (1 equiv.) in DMF/DCM, oxalil chloride (1 equiv.), the corresponding amine (0.93 equiv.), pyridine and DCM was added and stirred o.n.

- The results obtained for the catalytic asymmetric aldol reaction by the use of enantiopure ligands have been different. Among all of them, the **L4** ligand has been the one with the best results. The nucleophile with best result has been **2b**. (“Result and discussion” chapter, Table 6)

Table 7. Results achieved by **L4** ligands^[a]

Entry	Nucleophile	Ligand	T (°C)	Yield (%)	d.r.	ee
9	2a	L4	g.t.	%70	75:25	%70
10	2a	L4	0 °C	%61	93:7	%87
14	2b	L4	0 °C	%29	92:8	%97
15	2c	L4	0 °C	%35	75:25	%92

[a] Reaction time: 24h. Non optimized yields.



- Regarding the used ligands, the nitrogen containing derivatives don't promote the cross-aldol reaction to provide **3a-d** product. Otherwise, the ligands containing P catalyse the aldol reaction, providing good results and above all, **L4** ligand.
- When the reactions are carried out at room temperature with *N,N*-dibencil keto amide (**2a**), the homo-aldol product of hydrocynamaldehyde (**A**, Figure 14) is detected, always in $\leq 10\%$. When reactions are carried out at 0 °C this homo-aldol subproduct is not detected.

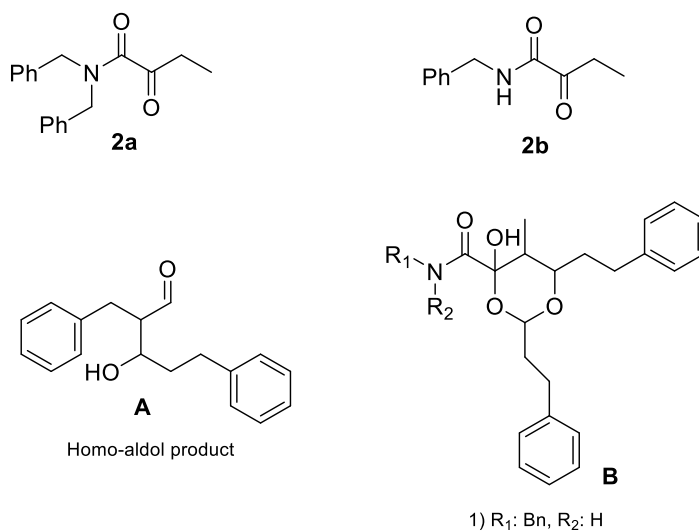


Figure 14. Structure of the nucleophiles and subproducts.

When reactions are carried out with *N*-bencil keto amide (**2b**) at room temperature, the homo-aldol subproduct from hydrocynamaldehyde (**A**, Figure 14) and the subproduct **B** (Figure 14) coming from the reaction of the aldol product with a second molecule of hydrocynamaldehyde have been detected by ¹H-RMN. When reactions are carried out at 0 °C subproducts are not detected.

- The catalytic asymmetric reactions at 0 °C provide better results than at room temperature. Therefore, stereoselectivity results have been better at 0 °C. Furthermore, the formation of subproducts is avoided.
- The best nucleophile/ligand combination is *N*-bencil keto amide (**2b**) and **L4** ligand, when reactions occur at 0 °C.
- Although the optimization of aldol reaction and selective reduction of carbonyl group is required, the described conditions for the general catalytic aldol reaction were efficient for the conagenin precursor synthesis.

5. GARAPEN ESPERIMENTALA

5.1. Teknikak eta materialak

5.1.1. Teknikak

Disolbatzaileen eliminazioa

Erreakzio, zutabe bidezko estrakzio edo/eta kromatografia bidez lortutako disoluzioen disolbatzaileen eliminazioa *Büchi R-200* errotabaporeen bidez burutu da ur tronpa bidez gutxitutako presiopean. Disolbatzaileen eliminazioa burutzeko hutseko ponpak erabili dira (0.5 mmHg gutxi gorabehera).

Atmosfera inertepeko erreakzioak

Oxigeno edo/eta inguruneko hezetasunarekiko erreakzio sentikorrek atmosfera inertean burutu dira. Horretarako, momentu bakoitzean matraxe egokia aukeratu eta irabiatzaile magnetikoa sartu ondoren, tamaina egokiko septumaren bidez irteera estali da. Ondoren, puxika bat Argonez bete eta orratz batekin gasa barneratzen da matraxean septuma zulatuz. Bukatzeko, beste orratz bat erabiliz irteerako kanala ireki eta matraxe berotzen da barnealdea inerte bihurtuz. Puxika erreakzio denbora osoan zehar mantentzen da.

Erresonantzia magnetiko nuklearra (EMN)

^1H -EMN eta ^{13}C -EMN espektroak *Bruker Advance DPX 300 MHz* (75 MHz ^{13}C -rako) espektrometroa erabiliz erregistratu dira. Lagin guztien espektroen determinaziorako erabilitako disolbatzailea kloroformo deuteratua (CDCl_3) izan da, beste disolbatzaile bat erabili beharra zehazten ez bada. Desplazamendu kimikoen balioak CHCl_3 seinalearekiko δ (ppm) unitateetan ematen dira, 7.26 ppm ^1H -rako eta 77.0 ppm ^{13}C -rako. J akoplamendu konstanteak Hz unitateetan ematen dira. Seinaleak deskribatzeko hurrengo laburdurak erabili dira: m (multiplete), s (singlete), d (doblete), q (kuadrupletea), bs (seinale zabala). Espektroen interpretazio eta prozesaketa prozesuak *MestReNova 14.2.1* programa erabili da.

Kromatografia

Erreakzioen eta zutabe kromatografikoen jarraipena Geruza Meheko Kromatografia (TLC) bidez burutu da, aluminio plaka gaineko siliziozko gela erabiliz (Merck, Kiesegel 60F-254). Errebelatua argi ultramoreko lanpara ($\lambda = 254 \text{ nm}$) erabiliz egin da nagusiki. Besteetan, plaka disoluzio errebelatzaile batetan murgilduz eta, ondoren, berotuz errebelatu delarik. Disoluzio errebelatzailearen konposizioa: H_2O (300 mL), KMnO_4 (3.0 g), K_2CO_3 (20.0 g) eta NaOH % 5-eko disoluzio akuosoa (5 mL).

Orokorrean, erreakzioen bidez lortutako produktuen purifikazioa zutabe bidezko flash kromatografia erabiliz burutu da. Horretarako, fase geldikortzat silika gela erabili da (*Rocc*, 0.040-0.063 mm partikula 60 Å-ko porotasunarekin, 230-240 mesh, zutabeak 15 cm-ko altuera duelarik) eta fase mugikortzat erabili diren disolbatzaile nahasteak (hexano, EtOAc) proportzio egokietan erabili dira.

Diastereoisomero erlazioa (d.r.) eta enantiomero sobera (*ee*) neurtzeko Erresoluzio Altuko Likido Kromatografia (HPLC) erabili da analitikoki. Horretarako *Waters 600 E* kromatografoa erabili da, diodozko UV detektagailu eta monokromadore batekin ekipatua. Fase geldikortzat erabilitako zutabe kiralak Daicel Chiralpak etxe komertzialko ID, IF, IA, IB, ADH eta ASH zutabeak izan dira, 25 cm-ko luzera dutenak. Fase mugikor bezala erabilitako disolbatzaileak (hexano eta *i*-PrOH) HPLC teknikan erabiltzeko purutasun egokia dute.

Laginak, konposatuaren 2 mg 2 mL *i*-PrOH –tan disolbatuz prestatu dira eta disoluzioa 0.20 μm -ko poroak dituen filtroa erabiliz filtratu dira.

Pisaketa

Laginak pisatzeko, 4 hamartarreko zifrak ematen dituen eta mg bateko ziurgabetasuna duten prezisio altuko balantzak erabili dira.

Fusio puntua

Lagin solidoen fusio puntuak *Stuart SMP3* gailuaren bidez determinatu dira, kapilare irekiak erabiliz.

Polarimetria

Optikoki aktiboak diren molekulen α angelua determinatzeko *Jasco P-2000* polarimetroa erabili da.

Masa espektrometria (MS)

Masa espektroak ESI-ion trap Agilent 1100 series LC/MSD (SL modelo) masa espektrometroan jaso dira UPLC-DAD-QTOF teknika erabiliz. Masa espektrometria analisiak Euskal Herriko Unibertsitateko (UPV-EHU) ikerketa orokorreko zerbitzuetan (SGIker) egin dira.

5.1.2. Materialak

Erreaktibo kimikoak

Erreakzioetan zehar erabilitako erreaktibo kimikoak *Alfa Aesar*, *Sigma-Aldrich* eta *Acros Organics* etxe komertzialetan eskuratu dira eta azken hauek adierazitako argibideak jarraituz gorde eta mantendu dira. Erreaktiboak aurretik inongo purifikazio prozesurik egin gabe erabili dira.

Disolbatzaileak

CH₂Cl₂: CaH₂ erabiliz distilatu da, disolbatzaile anhidroa lortzeko.

THF: Na metalikoa erabiliz distilatua, disolbatzaile anhidroa lortzeko.

Azetona, Hexano, DCM, EtOAc: *OPPAC* etxe komertzialetik kalitate industrialarekin eskuratuak, aurre lehorketarik gabe erabiliak.

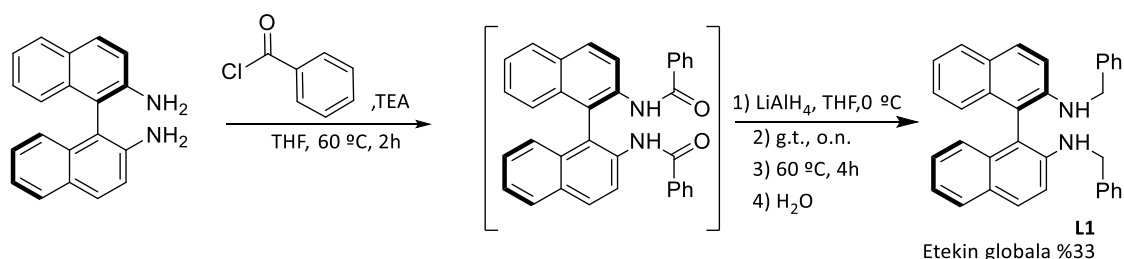
Hexano, *i*-PrOH: HPLCn erabilitako disolbatzaileak *Sigma-Aldrich* etxe komertzialetik eskuratuak dira, purutasun kromatografikoa ($\geq 99\%$) dutelarik.

CDCl₃: Purutasun analitikoarekin ($\geq 99\%$) eskuratuak, *Sigma-Aldrich* etxe komertzialetik.

5.2. Prozedurak

5.2.1. Ligando kiralen sintesia

a) (R)-N,N-Dibentzil-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diamina L1⁴²



L1 ligandoaren sintesirako lehenengo pausoa (*R*)-BINAM (1.22 g, 4.3mmol, 1 ekib) THF-tan (30 mL) disolbatu zen Ar ingurune inertepean, horren ondoren TEA (2.2 mL, 15.5 mmol, 3.6 ekib) gehituz. Behin disolbatuta, bentzoil kloruroa (1 mL, 8.5 mmol, 1.97 ekib) gehitu zen, tantaka. Suspentsio bat agertzean, sortutako nahastea 2h berotu zen 60 °C-tan irabiatuz. Gau osoan zehar g.t. irabiatzen utzi zen.

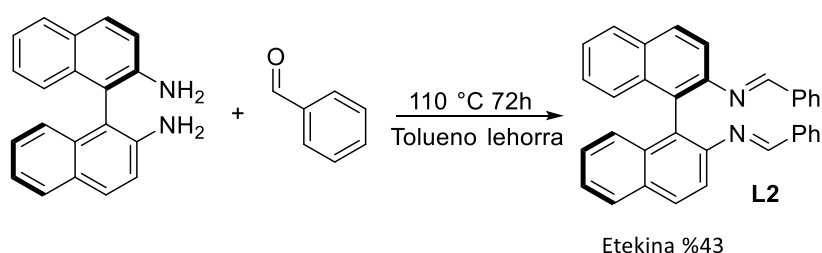
Bigarren etapan overnight utzitako disoluzioko solidoa filtratu eta disoluzioa errotabaporean kontzentratu zen. Lortutako disoluzioari THF (80 mL) gehitu zitzaion eta, ondoren, LiAlH₄ (1.63 g, 43 mmol, 10 ekib) atalka gehitu zen nahastea 0 °C-tan jarriz. Ondoren, gau osoan zehar g.t. irabiatzen utzi zen.

Hurrengo egunean erreakzio nahastea 4h berotu zen 60 °C-tan irabiatuz. Ondoren, nahastea urarekin hidrolizatu zen aluminio hidroxido gatz solido txuriak sortu arte. Nahastea filtratu eta THFa errotabaporean ebaporatu zen. DCM gehitu eta fase organikoa MgSO₄-rekin lehortu zen. Disolbatzailea errotabaporean ebaporatu zen eta produktua silikazko flash zutabe kromatografiko bidez purifikatu zen (Hex/AcOEt 95:5), kolore horixkako solidoa lortuz. Etekin %33 (0.66 g, 1.41mmol).

⁴² I. Aillaud, K. Wright, J. Collin, E. Schulz, J.-P. Mazaleyrat. *Tetrahedron, Asymmetry*, **2008**, 19(1), 82–92.

Lortutako datu fisiko eta espektroskopikoak bibliografian deskribatutakoekin bat zetozen⁴³: Mp 131-136 °C, $[\alpha] = -30^\circ$ (C=1, CH₂Cl₂), ¹H-EMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 – 7.72 (m, 4H), 7.32 – 7.00 (m, 18H), 4.43 (s, 5H). ¹³C-EMN (75 MHz, CDCl₃) δ 145.33, 140.93, 134.94, 130.76, 129.56, 129.23, 128.85, 128.00, 127.88, 127.83, 125.02, 123.12, 115.27, 113.10, 48.69.

b) (1E,1E')-N,N'-((R)-[1,1'-Binaftaleno]-2,2'-diil)bis(1-fenilmetanimina) L2⁴⁴



L2 ligandoaren sintesia (*R*)-BINAM (2.84 g, 10 mmol, 1 ekib) tolueno lehorrean (20 mL) disolbatuz hasi zen, Ar ingurune inertepean. Ondoren, bentzaldehidoa (2 mL, 20.2 mmol, 2.02 ekib) gehitu zen eta sortutako disoluzioa 110 °C-tan 72h berotu zen. Disoluzioa g.t.-ra hoztu eta filtratu ondoren, errotabaporean ebaporatu zen eta lortutako produktua silikazko flash zutabe kromatografiko bidez purifikatu zen (Hex/AcOEt 80:20), kolore horixka duen solidoa lortuz. Etekin %43 (1.96 g, 4.26 mmol).

Lortutako datu fisiko eta espektroskopikoak bibliografian deskribatutakoekin bat zetozen⁴⁵. Mp 137-140 °C, $[\alpha] = -66^\circ$ (C=1, CH₂Cl₂), ¹H-EMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 2H), 8.01 – 7.87 (m, 4H), 7.45 – 7.27 (m, 18H). ¹³C-EMN (75 MHz, CDCl₃) δ 161.28, 149.61, 137.03, 134.21, 132.28, 131.56, 129.74, 129.14, 129.06, 128.59, 127.47, 127.07, 126.79, 125.37, 119.93.

⁴³ I. Aillaud, K. Wright, J. Collin, E. Schulz, J.-P. Mazaleyrat. *Tetrahedron, Asymmetry*, **2008**, 19(1), 82–92.

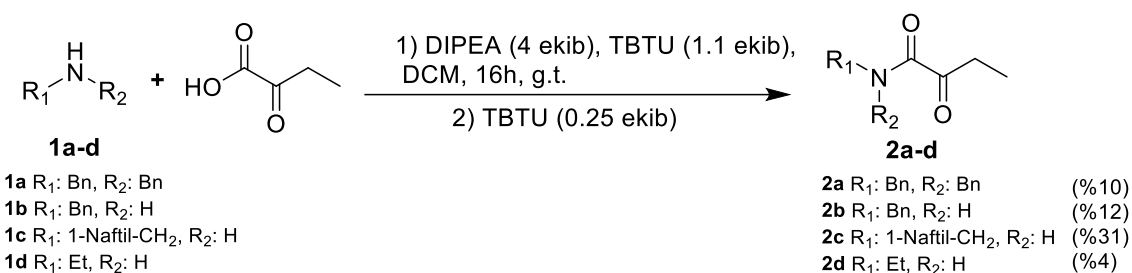
⁴⁴ F. Colombo, M. Benaglia, S. Orlandi, F. Uselli, G. Celentano. *The Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 71(5), 2064–2070.

⁴⁵ F. Colombo, M. Benaglia, S. Orlandi, F. Uselli, G. Celentano. *The Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 71(5), 2064–2070.

5.2.2. Nukleozaleen sintesia

Nukleozaleen sintesirako jarraitu diren metodoak hurrengoak dira.

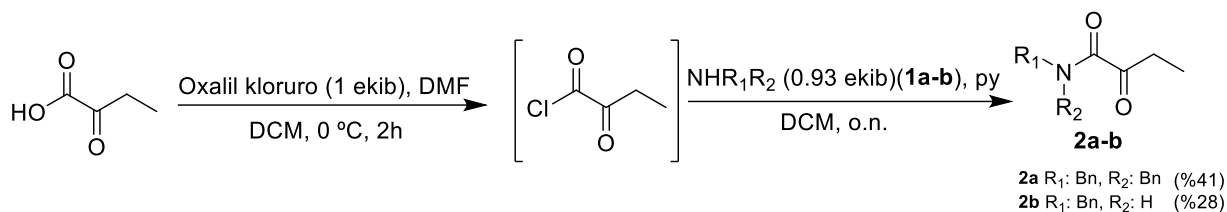
A metodoa⁴⁶: Azido 2-oxobutiriko (598 mg, 5.85 mmol, 1 ekib) DCM (50 mL) disoluzio bati, dagokion amina (6.43 mmol, 1.1 ekib) gehitu zitzaion Ar ingurune inertepean, segidan DIPEA (4.07 mL, 23.4 mmol, 4 ekib) eta TBTU (2.06 g, 6.43 mmol, 1.1 ekib) gehituz. Lortutako disoluzioa 16h g.t. irabiatzen utzi zen. Ondoren, TBTU (0.47 g, 1.46 mmol, 0.25 ekib) gehitu zitzaion disoluzioari eta nahastea 3h irabiatzen utzi zen. Bukatzeko, erreazio nahastea HCl 3M (2 x 100 mL) erabiliz garbitu zen, erauzketa bidez. Fase organikoa MgSO₄ erabiliz lehortu eta errotabaporean ebaporatu zen. Lortutako produktu gordina silikazko flash zutabe kromatografiko bidez purifikatu zen.



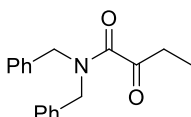
B metodoa⁴⁷: Azido 2-oxobutiriko (1.53 g, 12 mmol, 1 ekib), DMF (0,15 mL) eta DCM (10 mL) 0 °C-tan dagoen disoluzio bati oxalil kloruro (1.2 mL, 15 mmol, 1 ekib) gehitu zitzaion eta 2h irabiatu zen, Ar ingurune inertepean. Segidan, dagokion aminaren (14 mmol, 0.93 ekib) eta piridinaren (4mL) DCM (25 mL) disoluzio bat gehitu zitzaion gutxinaka eta nahastea overnight utzi zen irabiatzen. Ondoren, 2 x DCM erabiliz erauzi, MgSO₄-rekin lehortu eta fase organikoa errotabaporean ebaporatu zen. Lortutako produktu gordina silikazko flash zutabe kromatografiko bidez purifikatu zen.

⁴⁶ M. R. Davis, E. K. Singh, H. Wahyudi, L. D. Alexander, J. B. Kunicki, L. A. Nazarova, K. A. Fairweather, A. M. Giltrap, K. A. Jolliffe, S. R. McAlpine. *Tetrahedron*, **2012**, 68(4), 1029–1051.

⁴⁷ D. Becerra, W. Raimondi, T. Contantieux, D. Bonne, J. Rodriguez. *Synthesis* **2017**, 49, 195-201.



N,N-Dibenzil-2-oxobutanamida **2a**

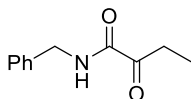


2a nukleozalea **A metodoaren** bidez sintetizatu zen dibenzilamina (1.234 mL, 6.43 mmol, 1.1 ekib) erabiliz. Solido marroi argia. Etekin %10 (164 mg, 0.59 mmol).

Lortutako etekin txikia ikusita, **B metodoa** saiatu zen dibenzilamina (2.7 mL, 14 mmol, 0.93 ekib) erabiliz. Solido txuri kristalinoa. Etekin %41 (1.61 g, 5.74 mmol).

Lortutako datu fisiko eta espektroskopikoak bibliografian deskribatutakoekin bat zetozen⁴⁸: Mp 55-60 °C, ¹H-EMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.14 (m, 9H), 4.57 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.81 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C-EMN (75 MHz, CDCl₃) δ 202.89, 169.01, 136.97, 136.60, 129.99, 129.92, 129.59, 129.22, 128.93, 51.02, 48.16, 34.62, 7.97. UPLC-DAD-QTOF: C₁₈H₁₉NO₂Na [M+Na]⁺ kalkulatu: 304.1308, aurkitua 304.1314.

N-Benzil-2-oxobutanamida **2b**



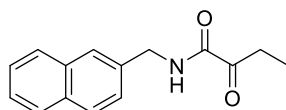
2b nukleozalea **A metodoaren** bidez sintetizatu zen bencilamina (0.702 mL, 6.43 mmol, 1.1 ekib) erabiliz. Solido marroi argia. Etekin %12 (134 mg, 0.7 mmol).

Lortutako etekin txikia ikusita, **B metodoa** saiatu zen bencilamina (1.53 mL, 14 mmol, 0.93 ekib) erabiliz. Solido marroi argia. Etekin %28 (750 mg, 3.92 mmol).

⁴⁸ D. Tejedor, L. Cotos, F. Garcia-Tellado *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4422-4425.

Lortutako datu fisiko eta espektroskopikoak bibliografian deskribatutakoekin bat zetozen⁴⁹: Mp 72-82 °C, ¹H-EMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 – 7.11 (m, 5H), 4.50 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.02 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C-EMN (75 MHz, CDCl₃) δ 200.25, 160.63, 137.69, 129.53, 128.58, 128.55, 44.07, 31.08, 7.77.

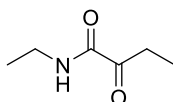
N-(Naftalen-2-ilmetil)-2-oxobutanamida **2c**



2c nukleozalea **A metodoaren** bidez sintetizatu zen 2-Naftalenmetilamina (1.234 mL, 6.43 mmol, 1.1 ekib) erabiliz. Solido marroi argia. Etekin %31 (434 mg, 1.8 mmol).

Datu fisiko eta espektroskopikoak: Mp 57-62 °C, ¹H-EMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (s, 6H), 4.96 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C-EMN (75 MHz, CDCl₃) δ 200.11, 160.43, 134.58, 133.04, 131.97, 129.68, 129.59, 127.56, 127.50, 126.80, 126.08, 123.86, 42.11, 31.13, 7.77. UPLC-DAD-QTOF: C₁₅H₁₅NO₂Na [M+Na]⁺ kalkulatua: 264.0995, aurkitua: 264.1001.

N-Etil-2-oxobutanamida **2d**



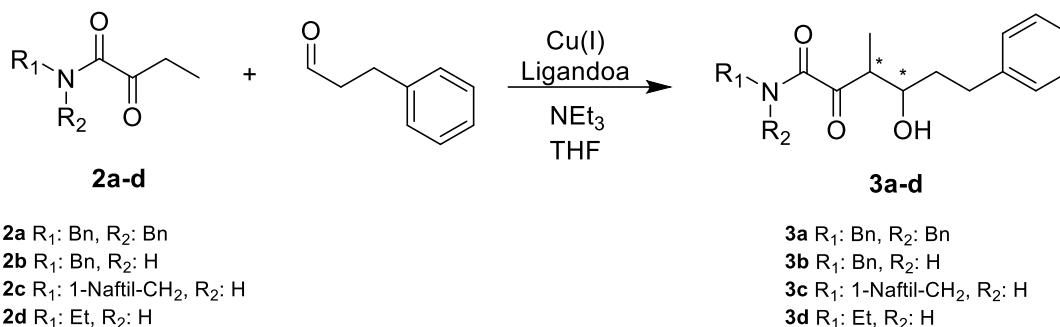
2d nukleozalea **B metodoaren** bidez sintetizatu zen etilamina (0.9 mL, 14 mmol, 0.93 ekib) erabiliz. Olio marroia. Etekin %4 (65 mg, 0.6 mmol).

Datu espektroskopikoak: ¹H-EMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.37 (qd, *J* = 7.3, 6.0 Hz, 2H), 2.98 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C-EMN (75 MHz, CDCl₃) δ 200.55, 160.68, 34.86, 30.93, 15.12, 7.76. UPLC-DAD-QTOF: C₆H₁₁NO₂Na [M+Na]⁺ kalkulatua: 130.0863, aurkitua: 130.0865.

⁴⁹ R. Andres, Q. Wang, J. Zhu. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202201788.

5.2.3. Erreakzio aldoliko asimetrikoak eta errazemikoak

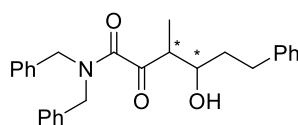
Hurrengo erreakzio aldoliko katalitikoetan zehar jarraituko den prozedura orokorra hurrengoa da.



Saio-hodi batean, Ar atmosfera inertepean, **2a-d** nukleozalea (0.2 mmol, 1 ekib), Cu(MeCN)₄PF₄ (7.9 mg, 0.02 mmol, 0.1 ekib) eta dagokion **L0-5** ligandoa (0.02 mmol, 0.1 ekib) nahastean, THF (0.6 mL), aldehidoa (79 µL, 0.6 mmol, 3 ekib) eta, azkenik, NEt₃ (2.8 µL, 0.02 mmol, 0.1 ekib) gehitu ziren. Sortutako nahastea erreakzio bakoitzean adierazitako tenperaturan eta denboraz irabiatu zen. Lortutako produktu gordina silikazko flash zutabe kromatografiko bidez purifikatu zen.

5.2.3.1. Erreakzio asimetrikoak

N,N'-Dibenzil-4-hidroxi-3-metil-2-oxo-6-fenilhexanamida **3a**

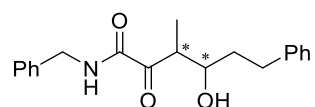


3a konposatua **2a** nukleozalea (56.2 mg, 0.2 mmol) eta **L4** (10.12 mg, 0.02 mmol) ligandoa erabiliz eta erreakzio aldoliken prozedura orokorra jarraituz lortu zen, 0 °C-tan eta 24h irabiatuz. Produktua purifikatzeko Hex/EtOAc 80:20 eluitzailea erabili zen. Olio kolorgea. Etekina %61 (50.8 mg, 0.12 mmol).

Produktuaren diastereoisomero erlazioa (d.r.) eta enantiomero sobera (*ee*) HPLC analisi kiral bitartez determinatu zen. Zutabea: ID, eluitzailea Hex/ⁱPrOH 90:10, fluxua 1 mL/min, λ 209.8 nm. Lortutako emaitzak d.r. 93:7 eta *ee* %87.

Datu fisiko eta espektroskopikoak: $[\alpha] = +36^\circ$ (C=0.5, CH₂Cl₂), ¹H-EMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.01 (m, 20H), 4.70 – 4.22 (m, 5H), 3.36 – 2.56 (m, 6H), 1.18 – 1.10 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 202.89, 169.01, 136.97, 136.60, 129.99, 129.92, 129.59, 129.22, 128.93, 51.02, 48.16, 34.62, 7.97. UPLC-DAD-QTOF: C₂₇H₂₉NO₃Na [M+Na]⁺ kalkulaturia: 438.2040, aurkitua: 438.2031.

N-Benzil-4-hidroxi-3-metil-2-oxo-6-fenilhexanamida **3b**

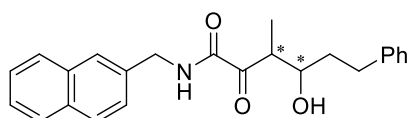


3b konposatua **2b** nukleozalea (38.2 mg, 0.2 mmol) eta **L4** (10.12 mg, 0.02 mmol) ligandoa erabiliz eta erreakzio aldoliko katalitikoaren prozedura orokorra jarraituz lortu zen, 0 °C-tan eta 24h irabiatuz. Produktua purifikatzeko Hex/EtOAc 80:20 eluitzailea erabili zen. Kolore gabeko olio. Etekin %29 (18.6 mg, 0.06 mmol).

Produktuaren diastereoisomero erlazioa (d.r.) eta enantiomero sobera (*ee*) HPLC analisi kiral bitartez determinatu zen. Zutabea: IF, eluitzailea Hex/ⁱPrOH 80:20, fluxua 0.5 mL/min, λ 241.1 nm. Lortutako emaitzak d.r. 92:8 eta *ee* %97.

Datu fisiko eta espektroskopikoak: $[\alpha] = +14^\circ$ (C=1, CH₂Cl₂), ¹H-EMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 – 6.96 (m, 23H), 4.51 (dd, *J* = 6.1, 2.7 Hz, 4H), 4.10 – 3.56 (m, 4H), 3.06 – 2.50 (m, 4H), 1.20 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H). ¹³C-EMN (75 MHz, CDCl₃) δ 201.78, 160.78, 142.37, 129.57, 129.13, 129.10, 129.02, 128.66, 128.61, 128.56, 128.53, 126.60, 71.61, 44.26, 33.09, 32.36, 10.76.

4-Hidroxi-3-metil-N-(naftalen-2-ilmetil)-2-oxo-6-fenilhexanamida **3c**



3c konposatua **2c** nukleozalea (48.2 mg, 0.2 mmol) eta **L4** (10.12 mg, 0.02 mmol) ligandoa erabiliz eta erreakzio aldolikoaren prozedura orokorra jarraituz lortu zen, 0 °C-tan eta 24h irabiatuz. Produktua purifikatzeko Hex/EtOAc 80:20 eluitzailea erabili zen. Olio kolorgea. Etekin %35 (26.1 mg, 0.07 mmol).

Produktuaren diastereoisomero erlazioa (d.r.) eta enantiomero sobera (*ee*) HPLC analisi kiral bitartez determinatu zen. Zutabea: ID, eluitzailea Hex/ⁱPrOH 85:15, fluxua 1 mL/min, λ 209.9 nm. Lortutako emaitzak d.r. 75:25 eta *ee* %92.

Datu fisiko eta espektroskopikoak: [α] = +2° (C=1, CH₂Cl₂), ¹H-EMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 – 7.10 (m, 36H), 4.96 (dd, *J* = 5.8, 1.6 Hz, 6H), 4.13 – 3.61 (m, 5H), 3.02 – 2.61 (m, 5H), 1.20 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H). ¹³C-EMN (75 MHz, CDCl₃) δ 202.07, 160.99, 142.78, 134.99, 133.17, 132.33, 130.18, 130.13, 130.03, 130.00, 129.55, 129.51, 128.00, 127.95, 127.92, 127.25, 127.01, 126.48, 124.19, 124.15, 72.03, 46.75, 42.70, 37.16, 33.50, 11.20. UPLC-DAD-QTOF: C₂₄H₂₅NO₃Na [M+Na]⁺ kalkulaturia: 398.1727, aurkitua: 398.1736.

5.2.3.2. Erreakzio errazemikoak

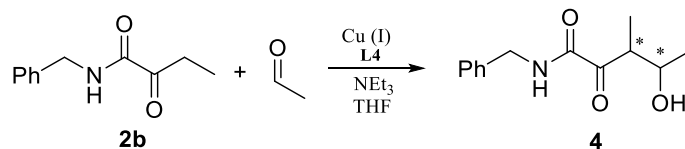
3a-d konposatuen produktu errazemikoak **2a-d** nukleozalea (0.2 mmol) eta **L0** ((±)-BINAP) (12.4 mg, 0.02 mmol) ligandoa erabiliz eta erreakzio aldoliko katalitikoaren prozedura orokorra jarraituz lortu ziren, g.t. eta 24h irabiatuz.

5.2.4. CNG molekularren sintesia

Hurrengo erreakzioen bidez, CNG molekularren sintesia burutzea izan da helburu, aurretik egindako sintesi lanetan oinarrituz.

5.2.4.1. Erreakzio asimetrikoa

N-Bentzil-4-hidroxi-3-metil-2-oxopentanamida **4**



Saio-hodi batean dagoen, Ar atmosfera inertepean, **2a** nukleozalea (57.3 mg, 0.3 mmol, 1 ekib) Cu(MeCN)₄PF₆ (11.85 mg, 0.03 mmol, 0.1 ekib) eta **L4** ligando (15.2 mg, 0.03 mmol, 0.1 ekib) nahasteari, THF (0.72 mL), aldehidoa (0.18 mL 5M, 0.9 mmol, 3 ekib) eta, azkenik, NEt₃ (4.2 μL, 0.03 mmol, 0.1 ekib) gehitu ziren. Sortutako nahastea 0 °C-tan 24h irabiatu zen. Produktua purifikatzeko Hex/EtOAc 80:20 eluitzailea erabili zen. Kolore hori argiko olio dentsoa. Etekin %66 (46.4 mg, 0.2 mmol).

Produktuaren diastereoisomero erlazioa (d.r.) eta enantiomero sobera (*ee*) HPLC analisi kiral bitartez determinatu zen. Zutabea: ASH, eluitzailea Hex/ⁱPrOH 90:10, fluxua 0.5 mL/min, λ 239 nm. Lortutako emaitzak d.r. 82:18 eta *ee* %94.

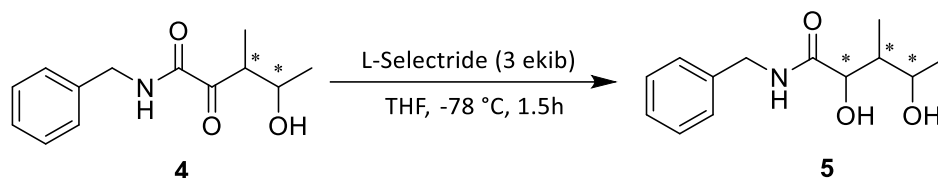
Datu fisiko eta espektroskopikoak: ¹H-EMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.26 (m, 5H), 4.52 (dd, *J* = 6.1, 1.5 Hz, 2H), 4.20 (qd, *J* = 6.4, 3.6 Hz, 1H), 3.74 – 3.57 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 1.19 – 1.17 (m, 3H). ¹³C-EMN (75 MHz, CDCl₃) δ 202.21, 161.39, 137.84, 129.90, 129.87, 129.79, 128.95, 128.89, 128.81, 68.91, 47.25, 44.58, 21.06, 11.26.

5.2.4.2. Erreakzio errazemikoa

4 konposatuaren produktu errazemikoa **2b** nukleozalea (95.55 mg, 0.5 mmol, 1 ekib) eta **L0** (31 mg, 0.05 mmol, 0.1 ekib) ligandoa erabiliz eta erreakzio aldoliko katalitikoaren prozedura orokorra jarraituz lortu ziren, 0 °C-tan eta 24h irabiatuz.

5.2.4.3. Zetona taldearen erredukzio selektiboa ⁵⁰

N-Benzil-2,4-dihidroxi-3-metilpentanamida **5**



4 molekula (46.3 mg, 0.2 mmol, 1 ekib) L-Selectriderekin (0.6 mL 1M, 0.6 mmol, 3 ekib) nahastu zen THF-tan (1.4 mL). Sortutako nahastea -78 °C-tan azetona/nitrogeno likido bainu batean irabiatuz utzi zen (1.5h, TLC bidez jarraituz).

Ondoren, eta temperatura berean, H₂O (0.13 mL) eta EtOH (0.27 mL) gehitu zitzaizkion nahasteari eta 5 min pasata H₂O₂ (0.27 mL, %30). Nahasteari giro temperatura hartzea utzi zitzaion eta 10 min gehiagoz irabiatu zen. Nahastea EtOAc (5 mL) eta H₂O (5 mL) erabiliz diluitu zen. Ondoren, fase organikoa EtOAc (3 x 5 mL) erabiliz erauzi zen eta bateratutako fase organiko guztia MgSO₄-rekin lehortu eta errotabaporean

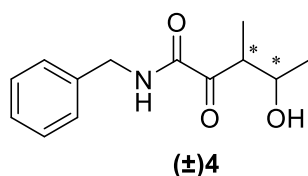
⁵⁰ H. E. de Domingo. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. *ADDI*. **2017**

ebaporatu zen. Lortutako produktu gordina silikazko flash zutabe kromatografiko bidez purifikatu zen (Hex/EtOAc 80:20). Olio kolorgea. Etekina %47 (22.1 mg, 0.095 mmol).

Datu espektroskopikoak: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN) δ 7.33 (ddd, $J = 3.0, 1.4, 0.7$ Hz, 3H), 4.50 – 3.75 (m, 9H), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

5.2.5. HPLC baldintza bilaketa

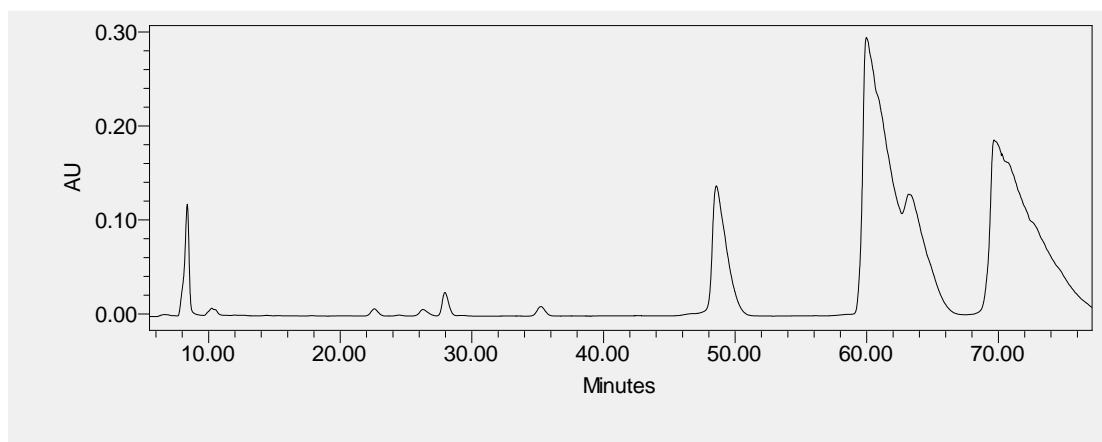
Atal honen helburua **4** molekularen d.r. eta *ee* determinatu ahal izateko egindako kromatografia baldintza egokien bilaketa aurkeztea eta azaltzea da. Horrela, molekula berri baten sintesia eta honen karakterizazio kromatografikoa burutzeko egin beharreko lanaren eta balditzen bilaketa aurkitzen diren arazoak berri ematen da.



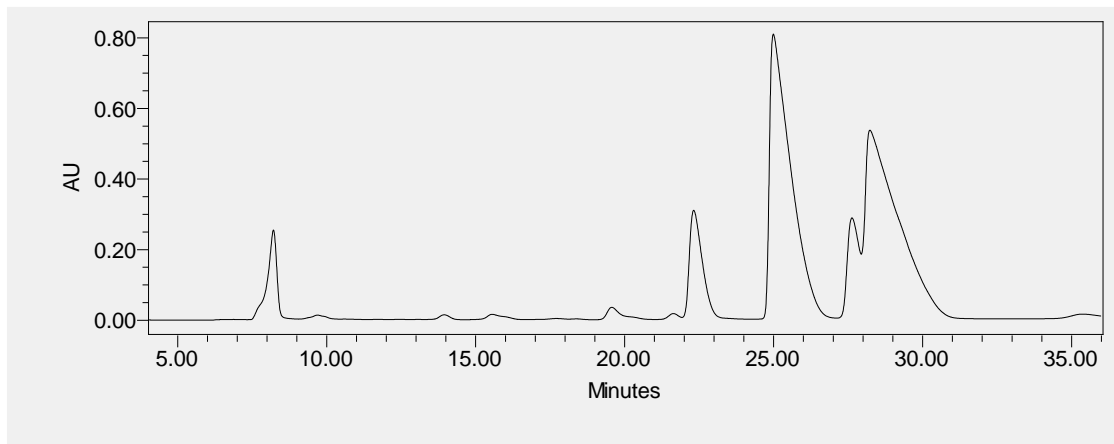
Horretarako, zutabe kromatografiko kiral desberdinak erabili ziren, ondoren zerrendatzen direnak.

Hasteko ID zutabea erabili zen, baina, irudietan ikusi daitezkeen bezala, ez ziren pikoak behar bezala banatzen, lauetatik bi gainezartzen zirelarik.

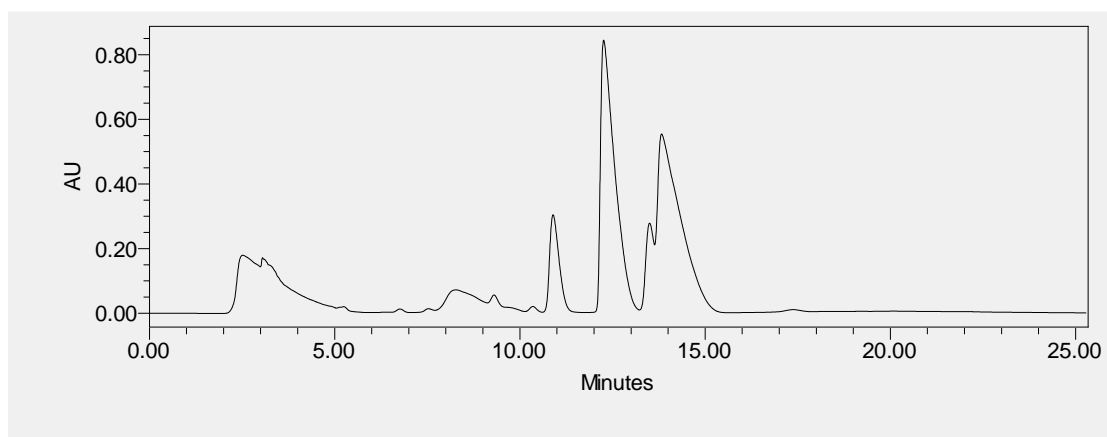
- ID zutabea. Hex/*i*PrOH 90:10 f0.5



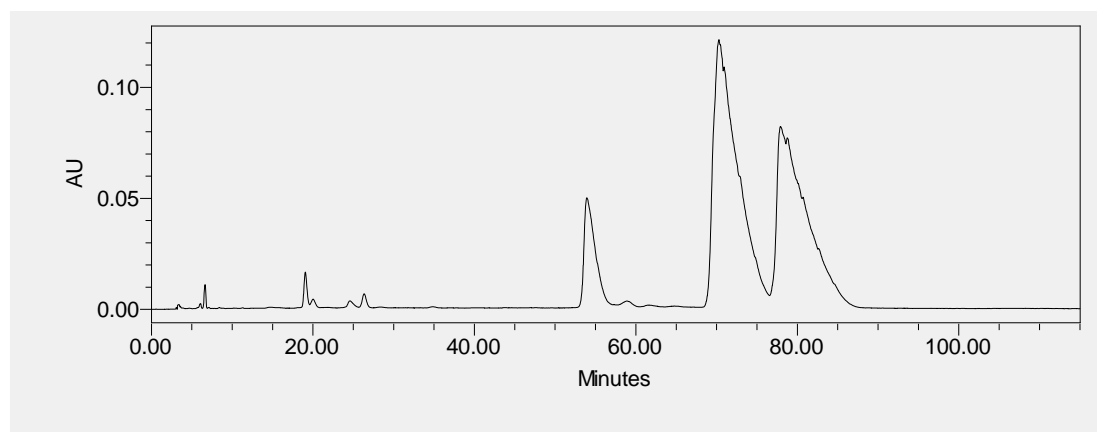
- ID zutabea. Hex/*i*PrOH 80:20 f0.5



- ID zutabea. Hex/*i*PrOH 80:20 f1

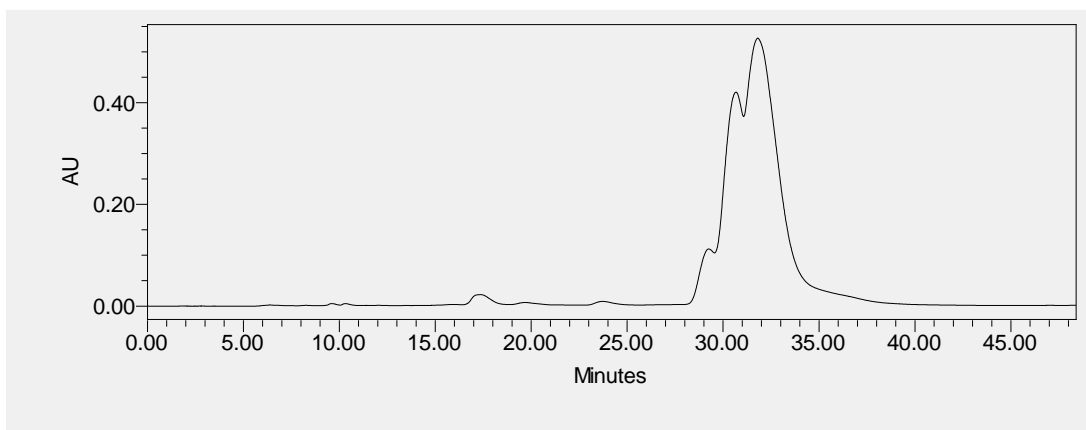


- ID zutabea. Hex/*i*PrOH 95:5 f1



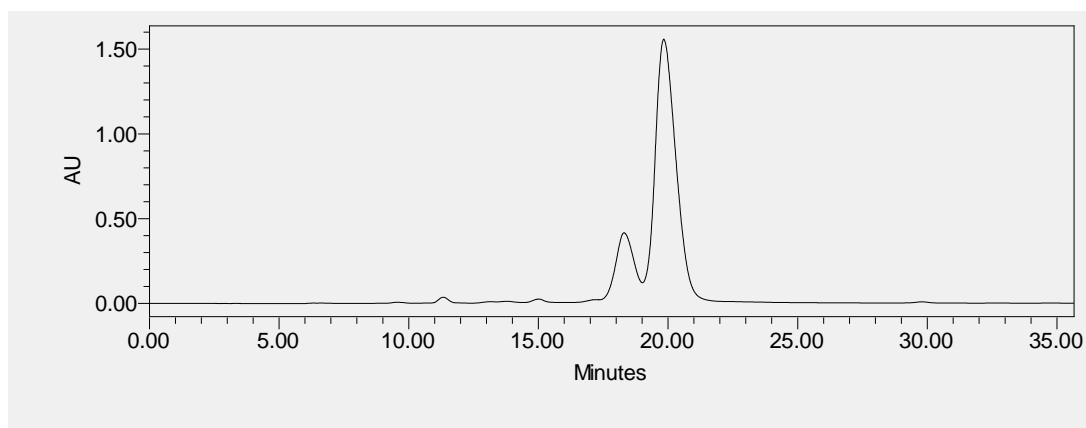
Erabilitako hurrengo zutabea ADH zutabea izan zen. Kasu honetan, egon beharko liratekeen lau pikoak batera gainezarrita agertu ziren.

- ADH zutabea. Hex/ⁱPrOH 90:10 f0.5



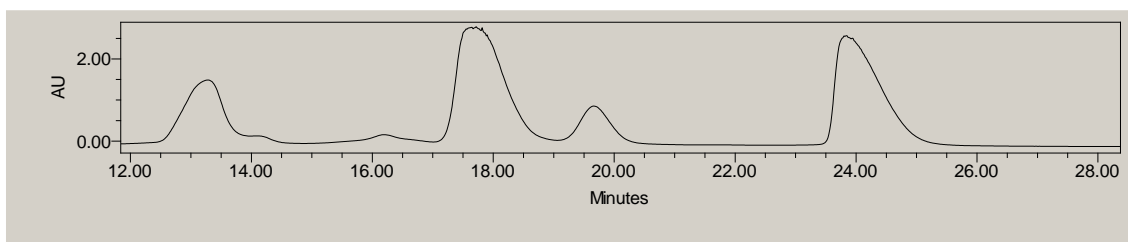
Segidan, IB zutabea erabili zen. Saiakera honetan, bi piko agertzen ziren bakarrik.

- IB zutabea. Hex/ⁱPrOH 90:10 f0.5

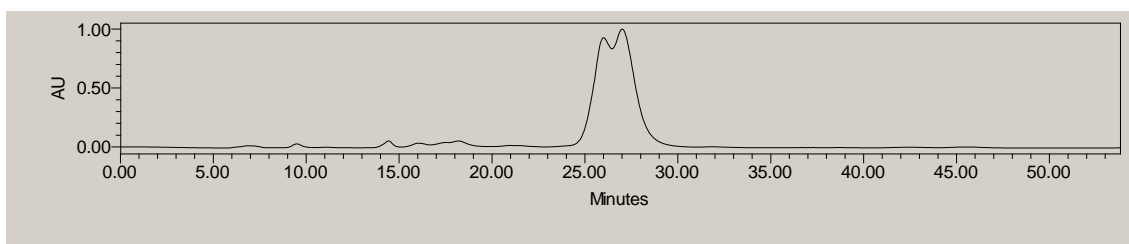


IF eta IA zutabeen kasuan ez zen lau pikoek banaketa lortu, kromatogrametan hiru eta bi piko lortu zirelarik, hurrenez hurren.

- IF zutabea. Hex/ⁱPrOH 80:20 f0.5

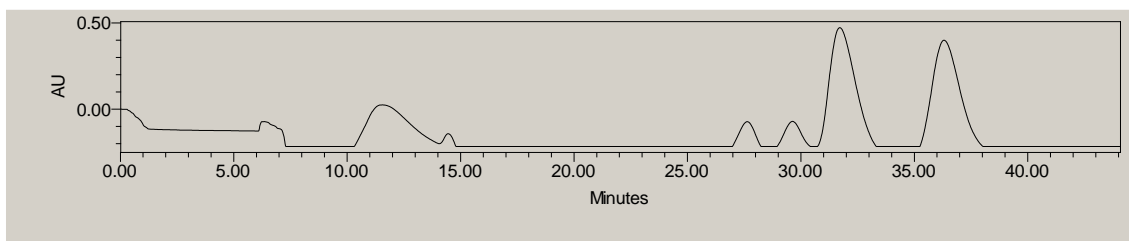


- IA zutabea. Hex/ⁱPrOH 80:20 f0.5

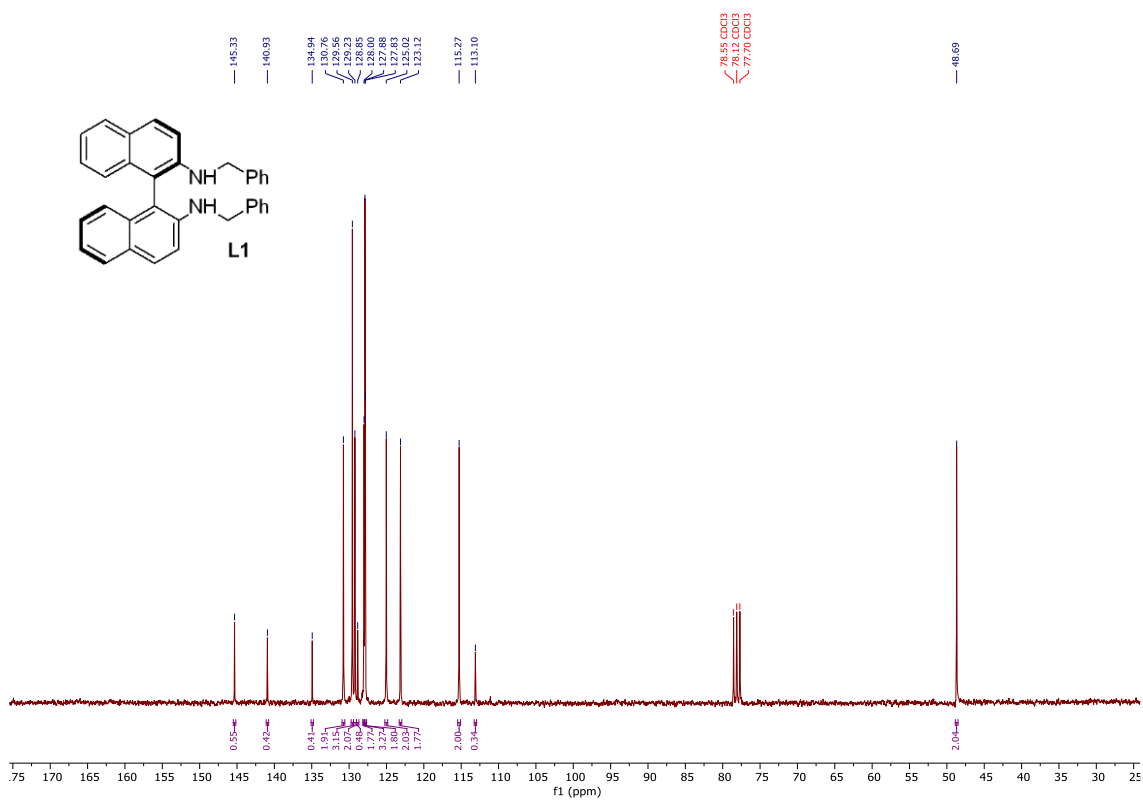
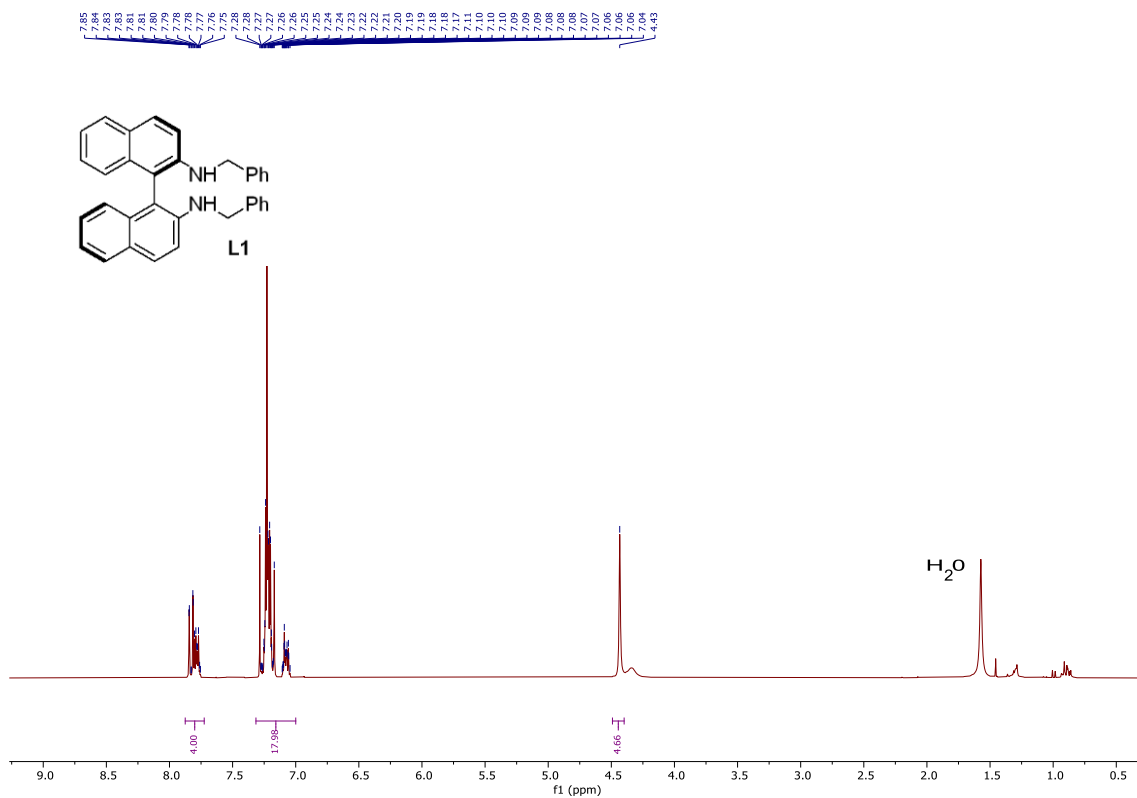


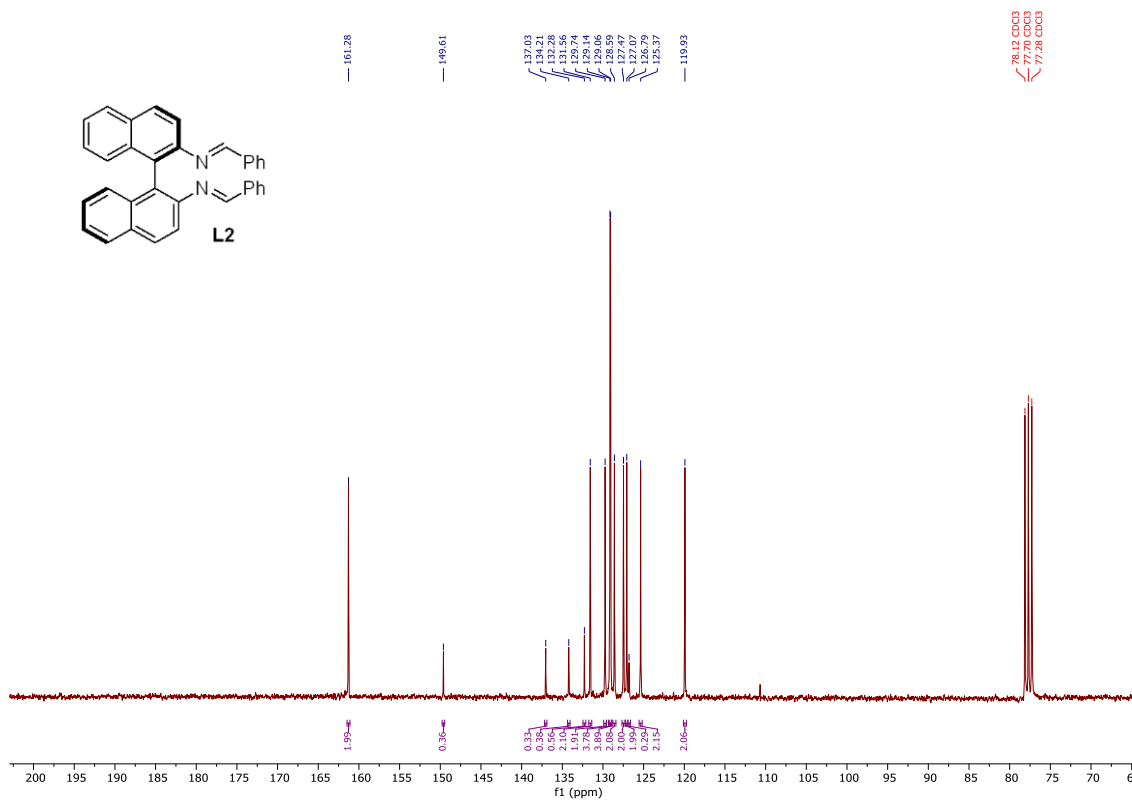
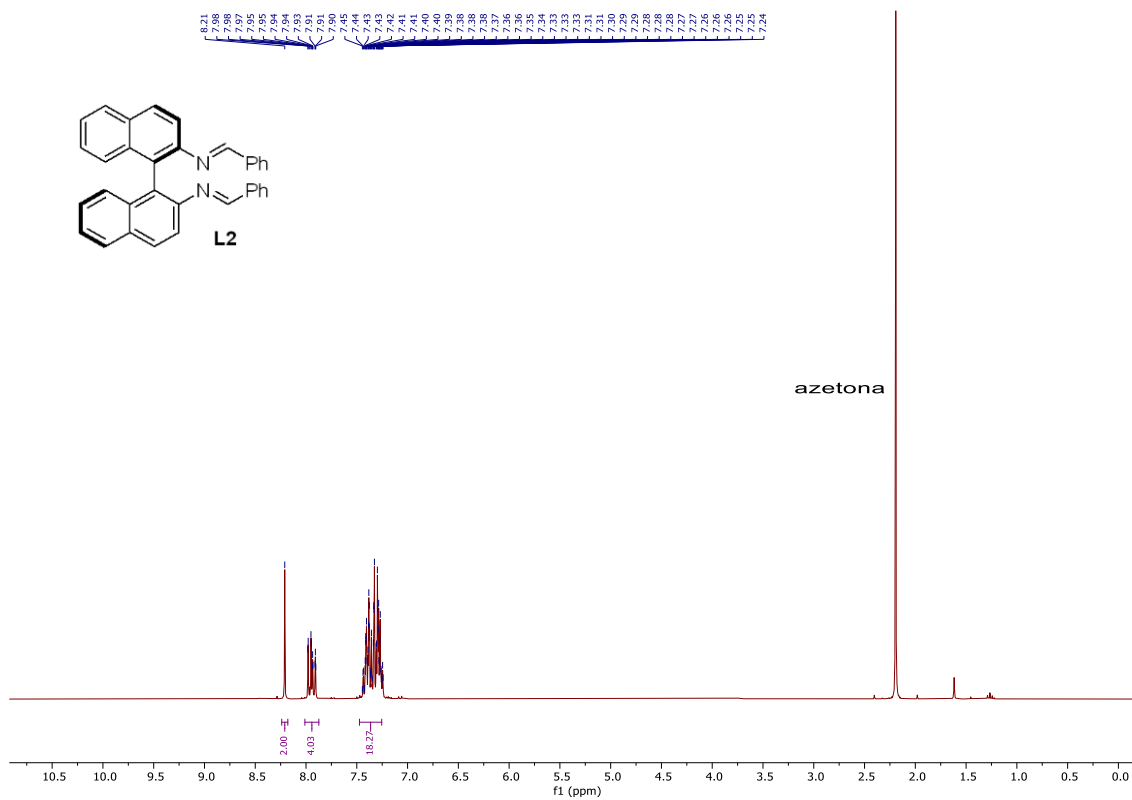
Bukatzeko, egindako proba guztien ondoren diastereoisomero eta enantiomeroen banaketa ona adierazten zuten baldintzak lortu ziren.

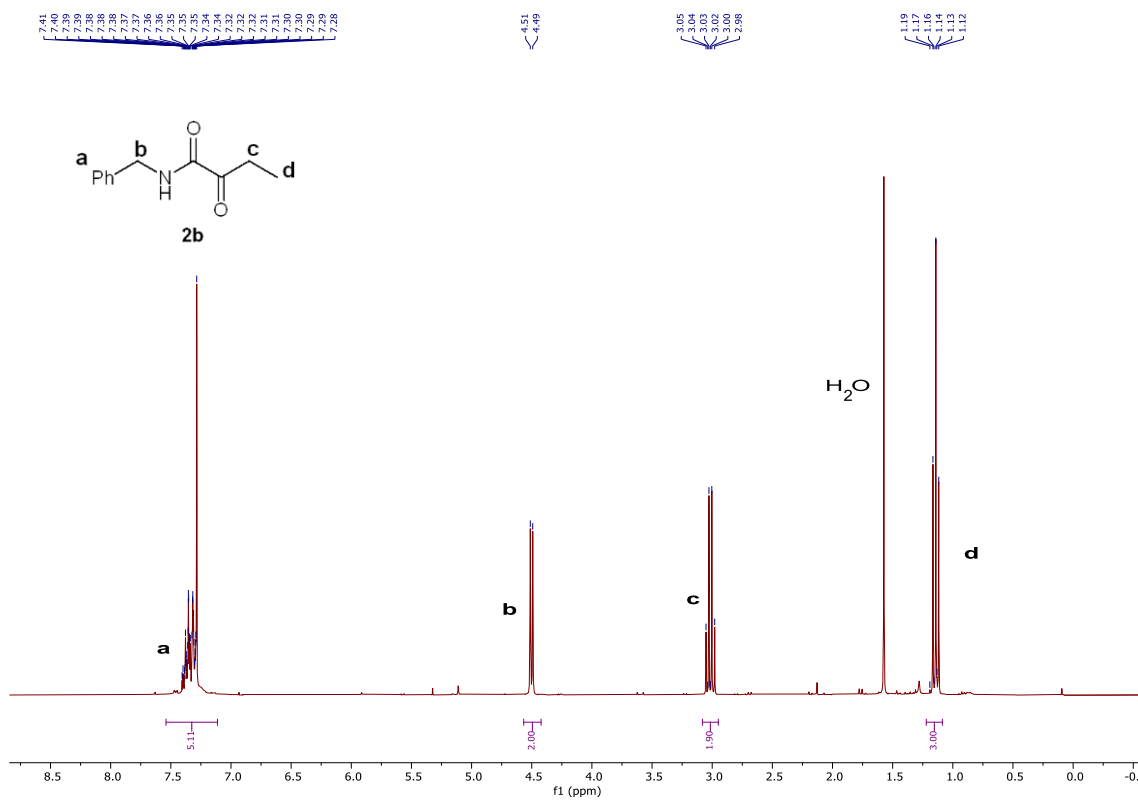
- ASH zutabea. Hex/ⁱPrOH 90:10 f0.5

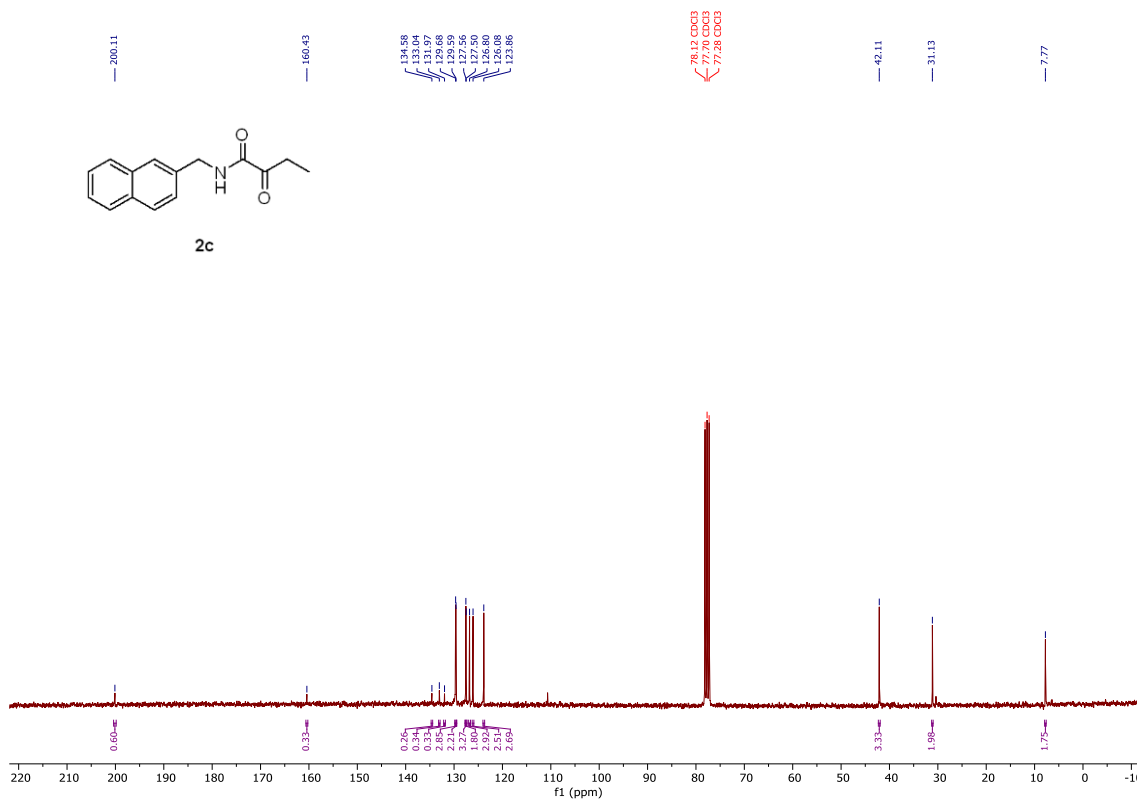
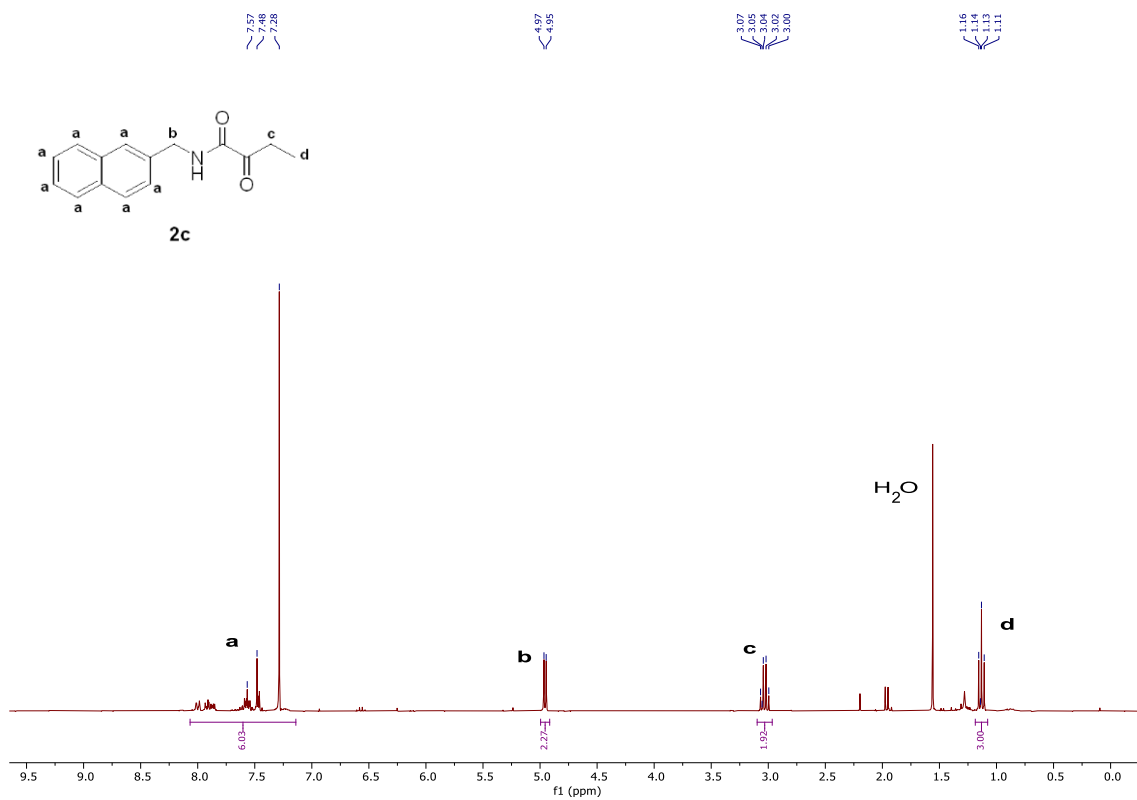


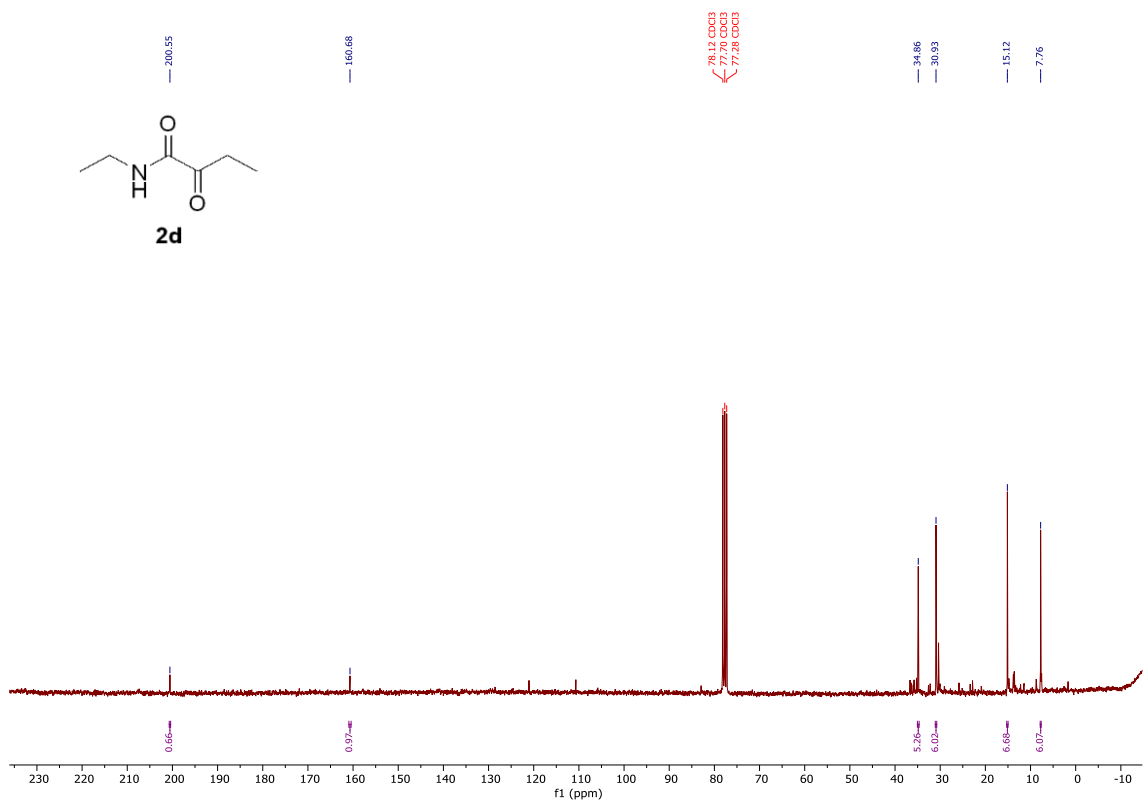
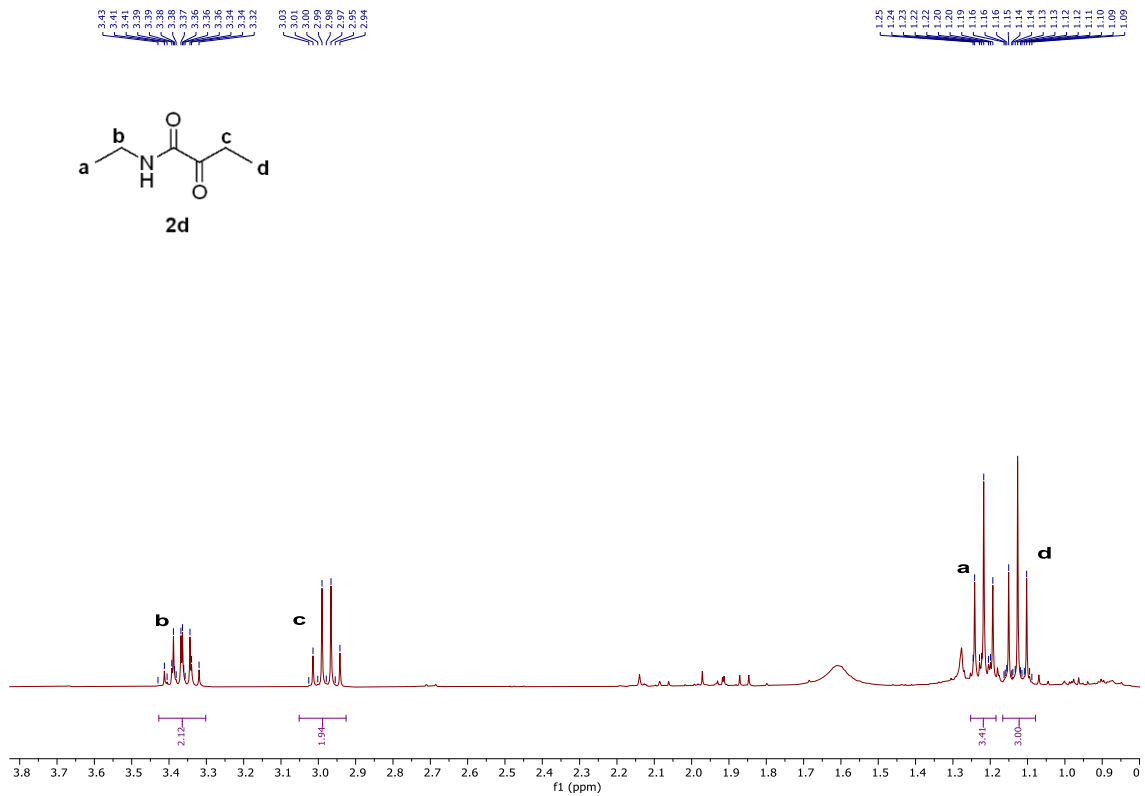
6. EMN ESPEKTROAK





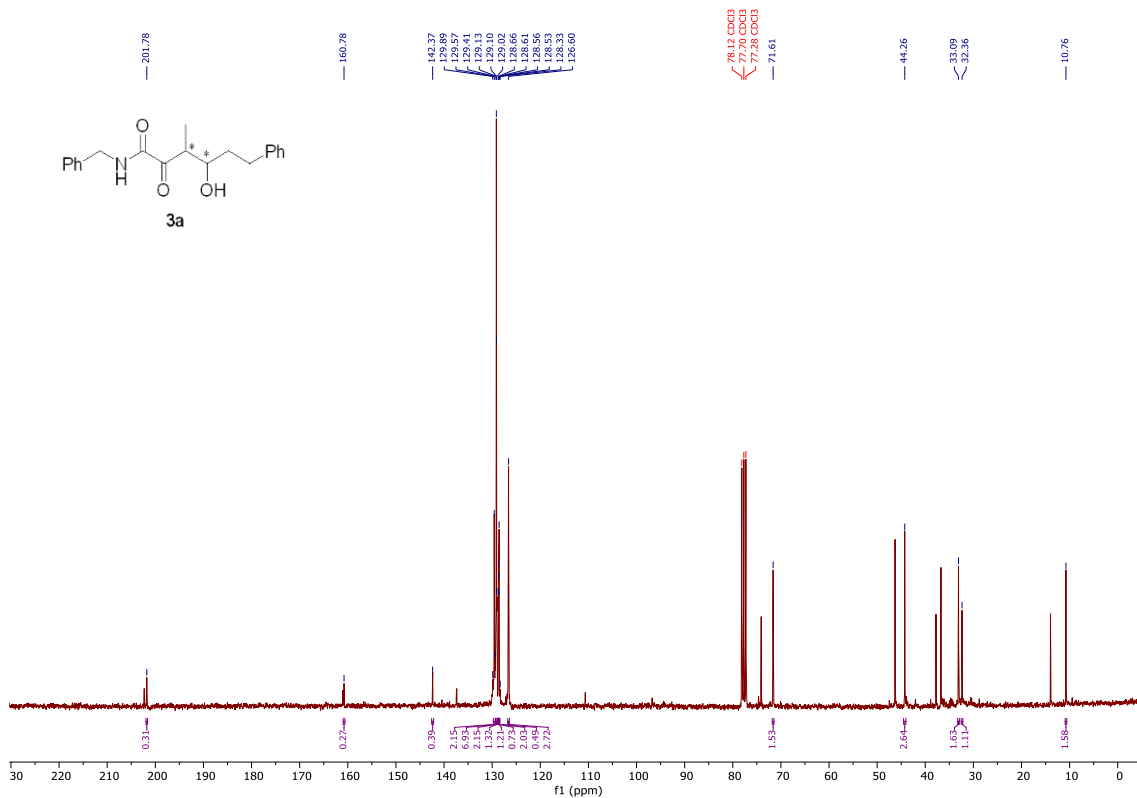
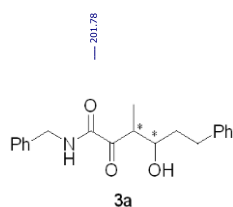
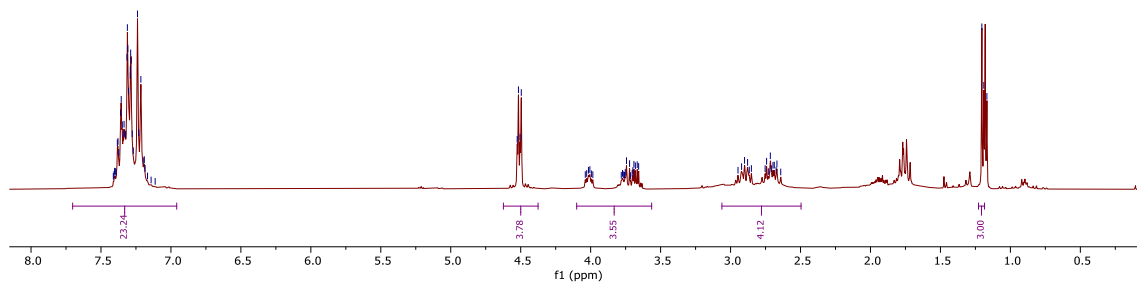
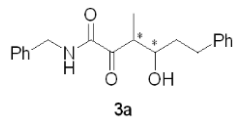


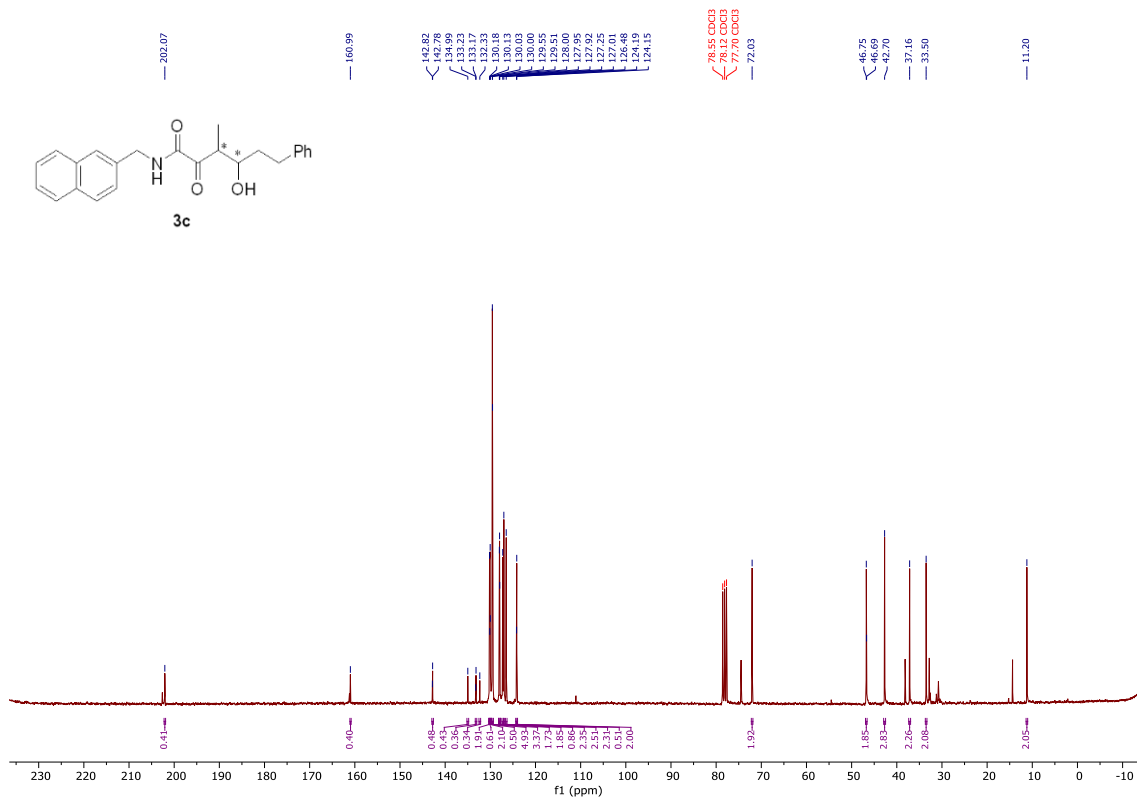
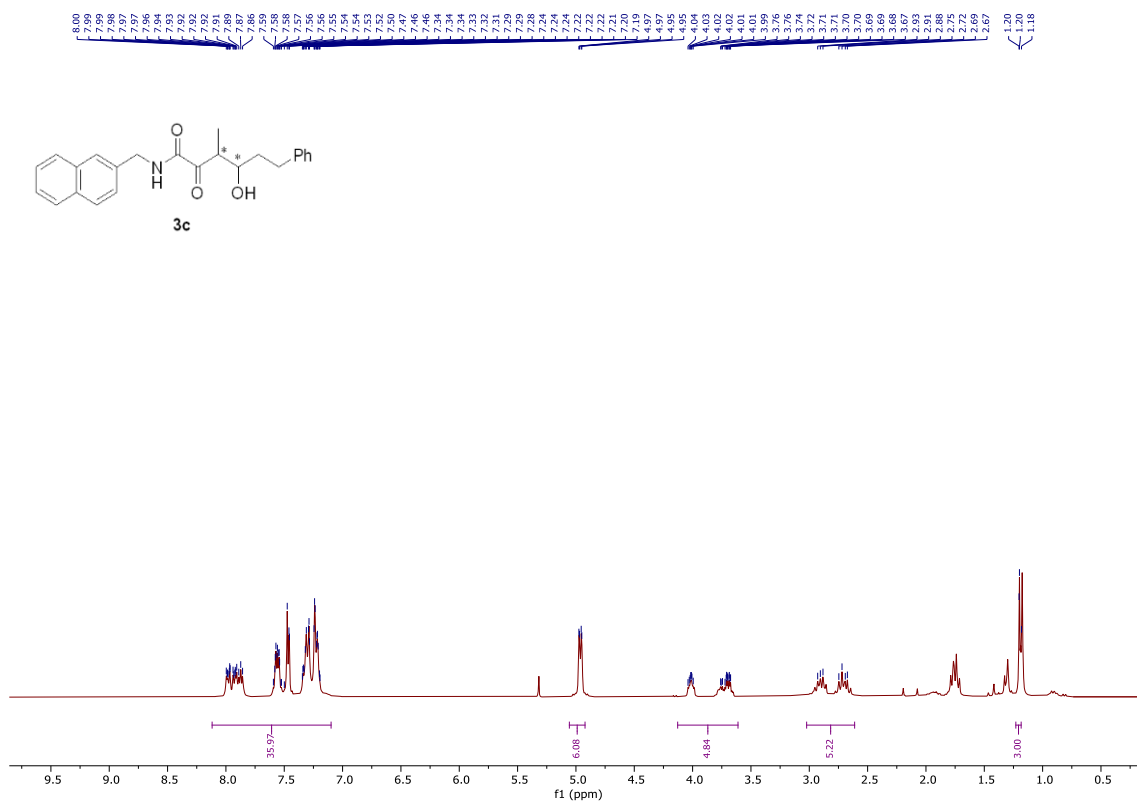


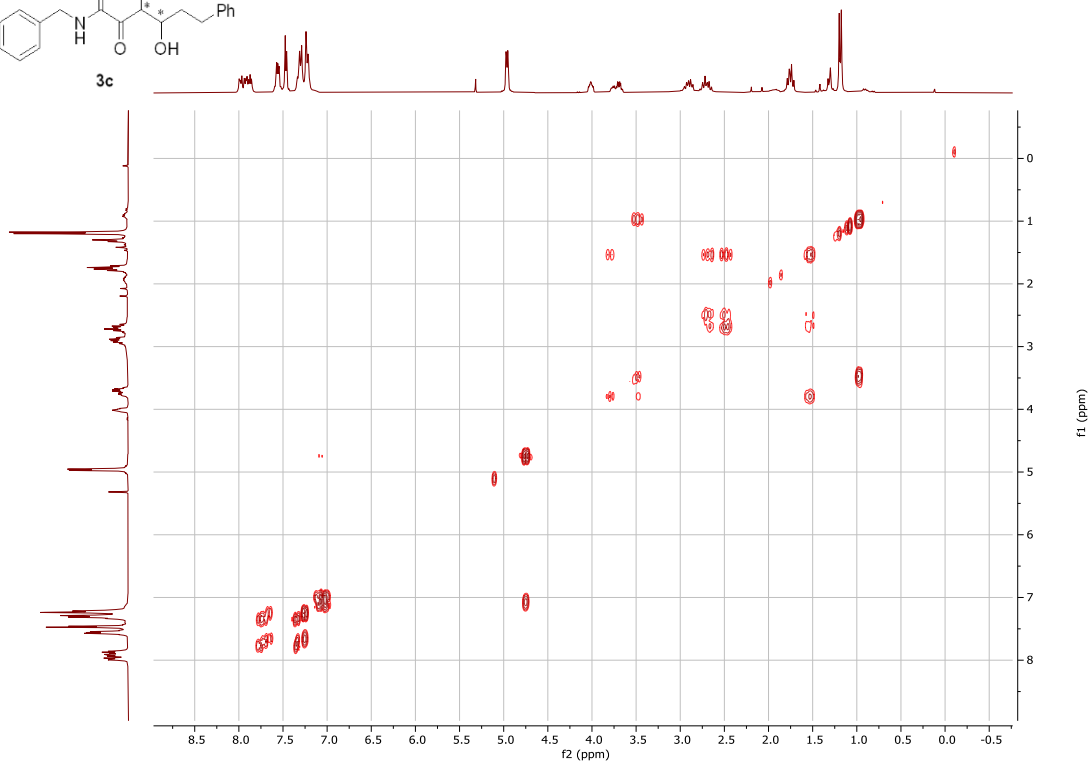
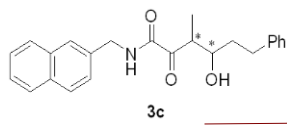


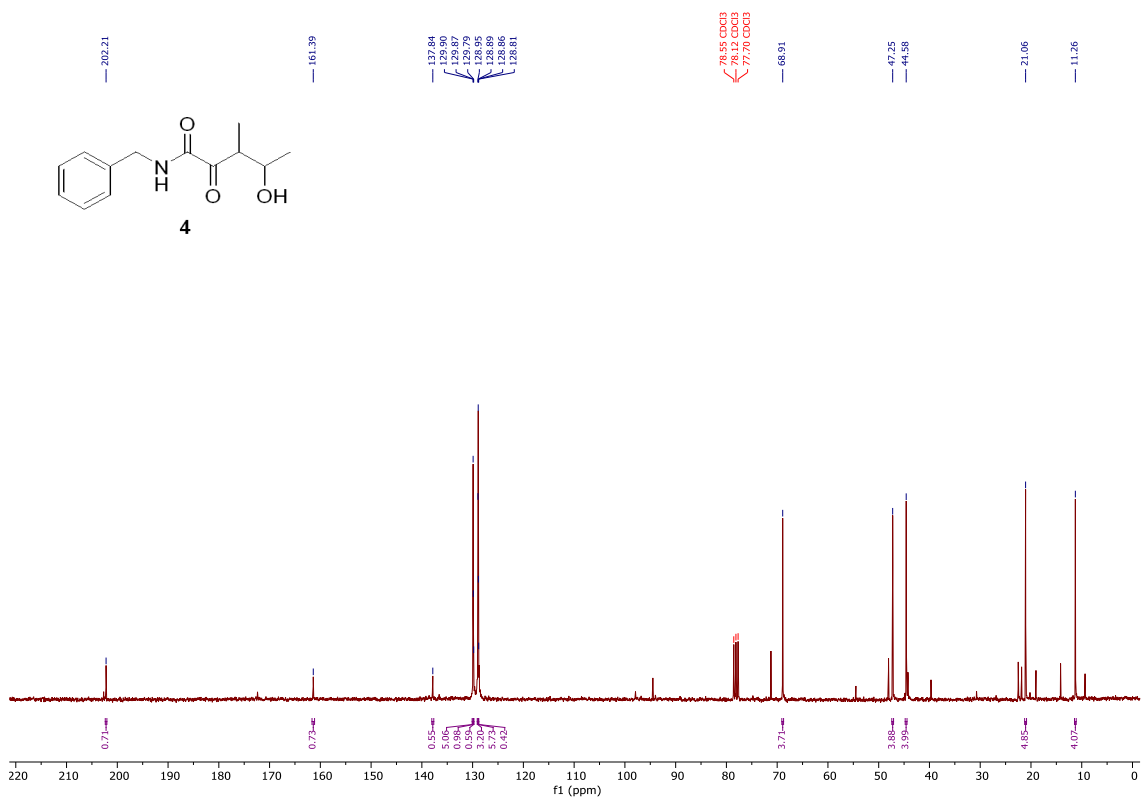
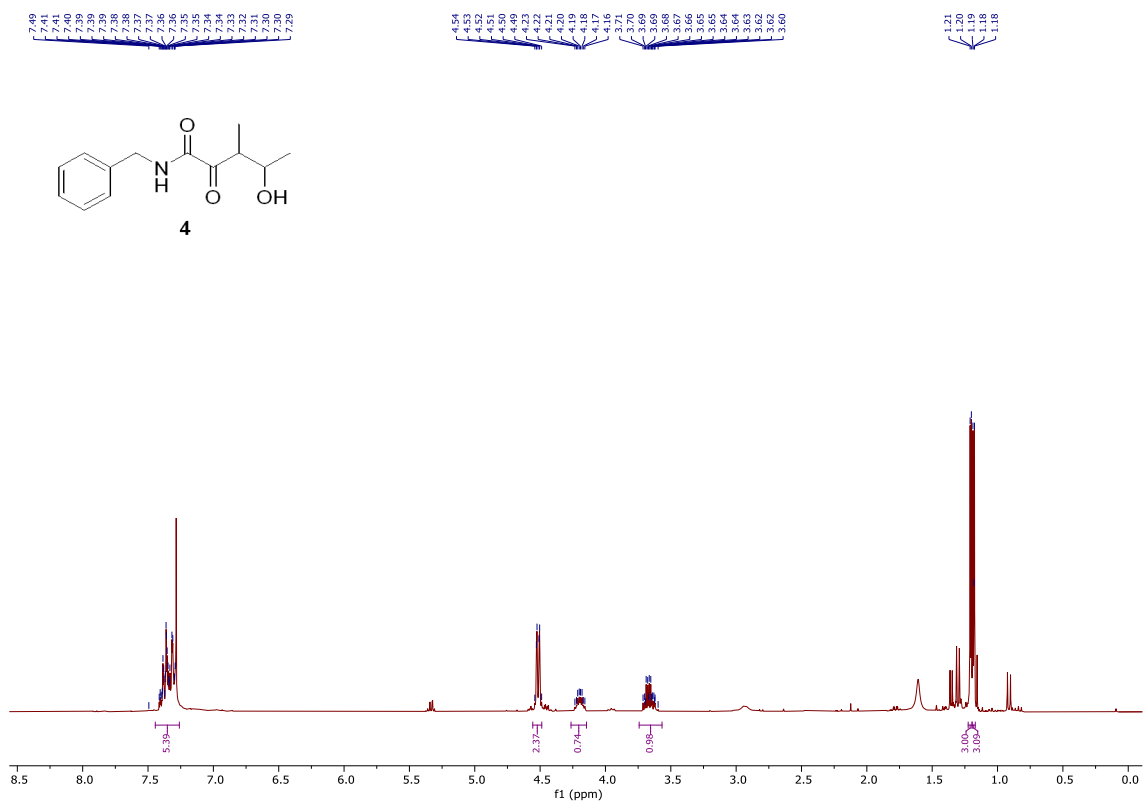
7.41
 7.41
 7.40
 7.39
 7.38
 7.37
 7.36
 7.36
 7.34
 7.34
 7.33
 7.33
 7.31
 7.31
 7.29
 7.29
 7.28
 7.28
 7.27
 7.27
 7.23
 7.21
 7.19
 7.19
 7.18
 7.17
 7.14
 7.14

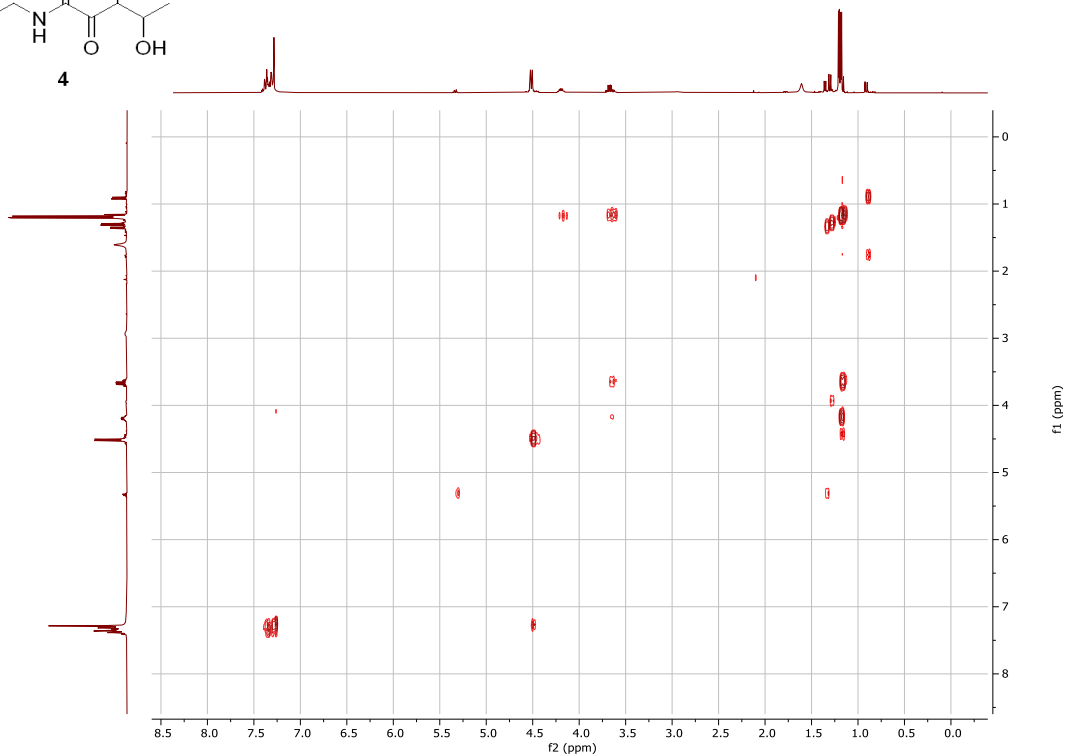
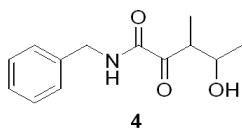
4.53
 4.50
 4.50
 4.03
 4.02
 3.99
 3.98
 3.78
 3.77
 3.76
 3.75
 3.75
 3.72
 3.71
 3.70
 3.70
 3.69
 3.66
 3.66
 2.95
 2.92
 2.88
 2.87
 2.85
 2.74
 2.73
 2.71
 2.70
 2.69
 2.67
 2.64
 1.20
 1.19

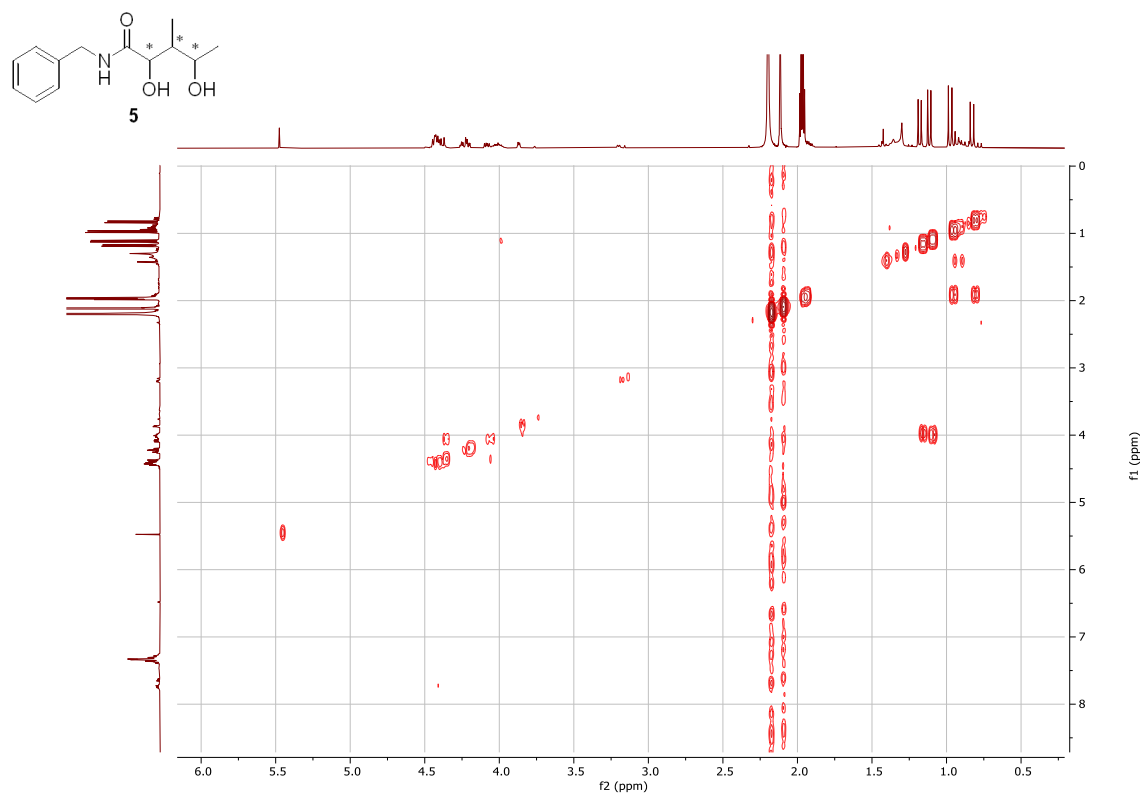
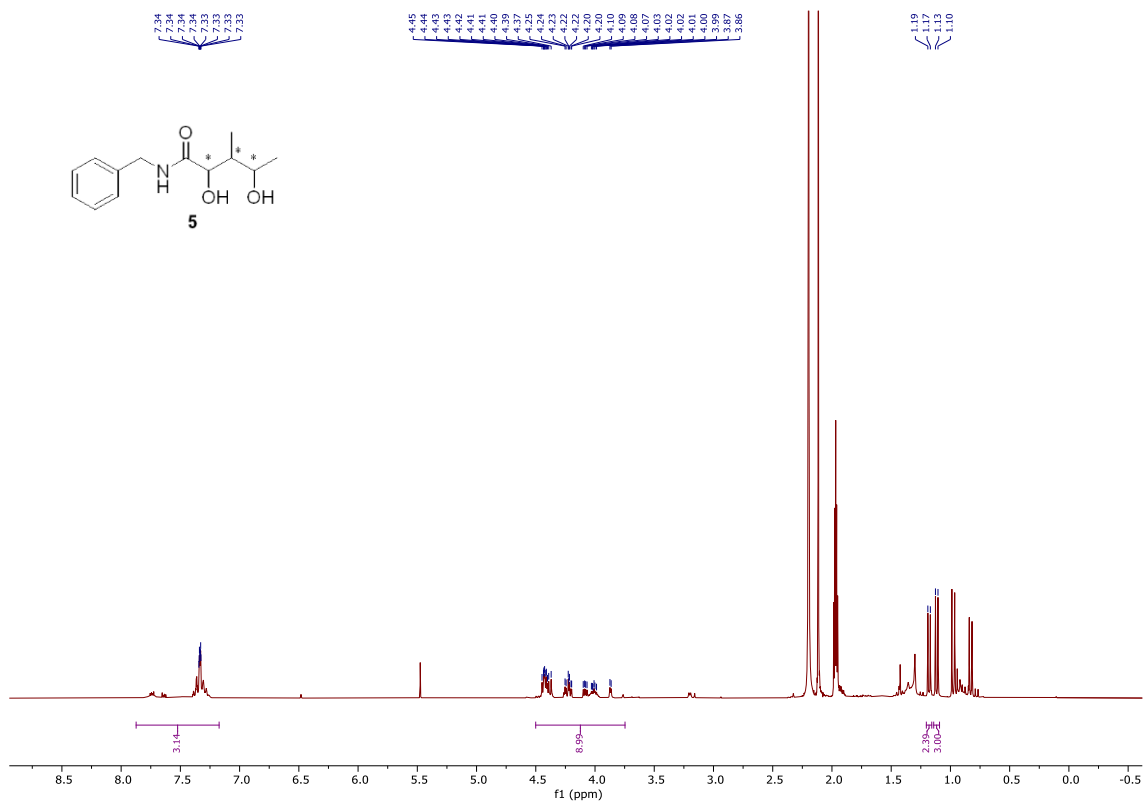




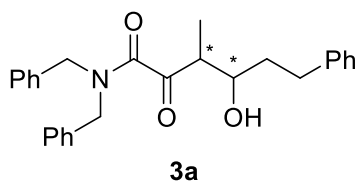








7. HPLC KROMATOGRAMAK



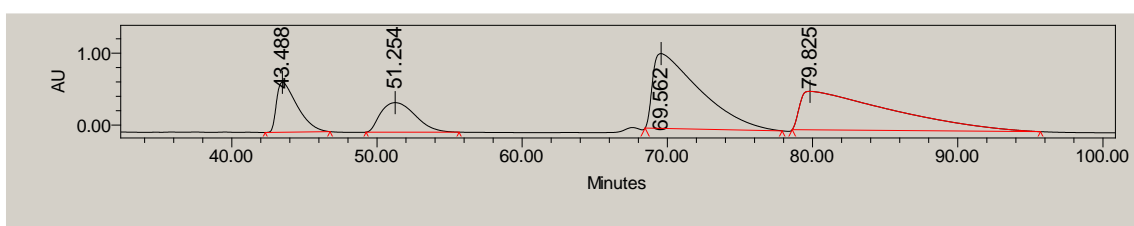
Zutabea: ID

Hex/iPrOH 90/10

Emaria: 1 mL/min

λ : 209.8 nm

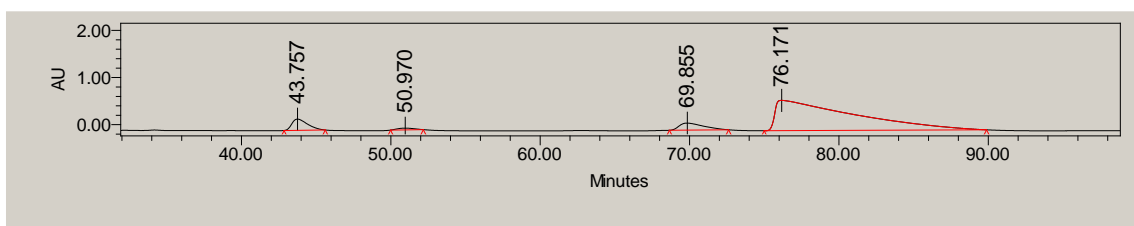
Errazemikoa



	Erretentzio denbora	Azalera %
1	43,488	11,31
2	51,254	11,22
3	69,562	38,83
4	79,825	38,64

d.r. 78:22

Asimetrikoa

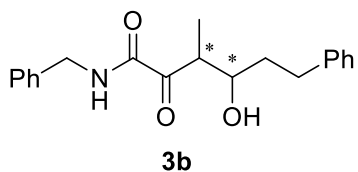


	Erretentzio denbora	Azalera %
1	43,757	6,39
2	50,970	1,07
3	69,855	6,20
4	76,171	86,33

d.r. 93:7

	Erretentzio denbora	Azalera %
1	69,855	6,57
2	76,171	93,43

ee %87



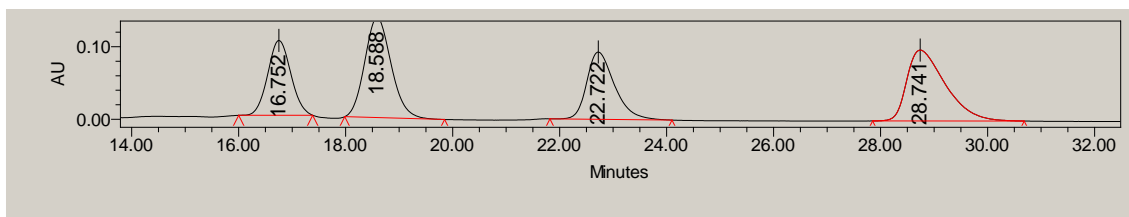
Zutabea: IF

Hex/iPrOH 80/20

Emaria: 0.5 mL/min

λ : 241.1 nm

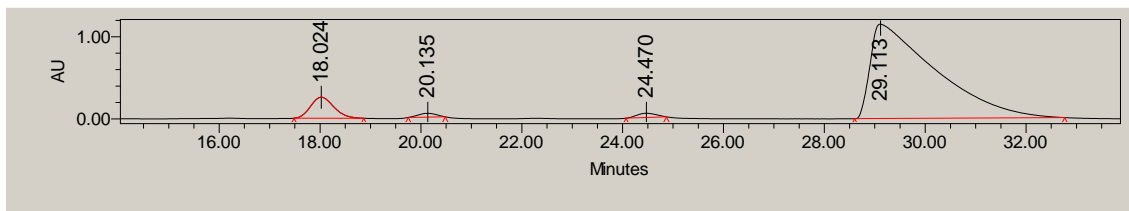
Errazemikoa



	Erretentzio denbora	Azalera %
1	16,752	19,31
2	18,588	29,45
3	22,722	20,85
4	28,741	30,39

d.r. 60:40

Asimetrikoa

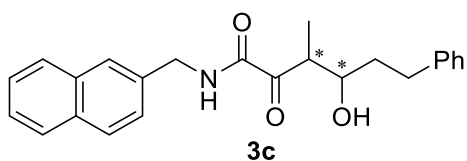


	Erretentzio denbora	Azalera %
1	18,024	7,21
2	20,135	1,03
3	24,27	1,20
4	29,113	90,57

d.r. 92:8

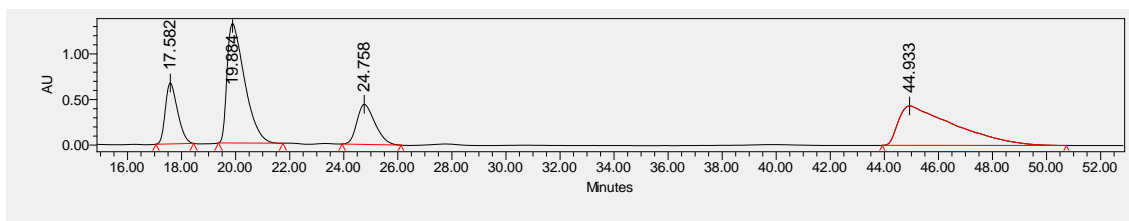
	Erretentzio denbora	Azalera %
1	20,135	1,40
2	29,113	98,60

ee %97



Zutabea: ID
 Hex/iPrOH 85/15
 Emaria: 1 mL/min
 λ : 209.9 nm

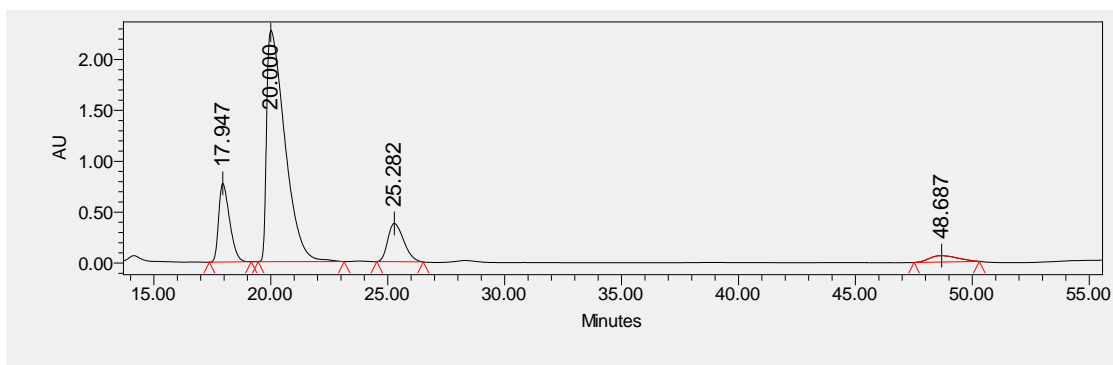
Errazemikoa



	Erretentzio denbora	Azalera %
1	17,582	13,16
2	19,884	36,34
3	24,758	12,60
4	44,933	37,90

d.r. 74:26

Asimetrikoa

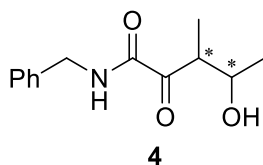


	Erretentzio denbora	Azalera %
1	17,947	14,66
2	20,000	71,89
3	25,282	10,37
4	48,687	3,08

d.r. 75:25

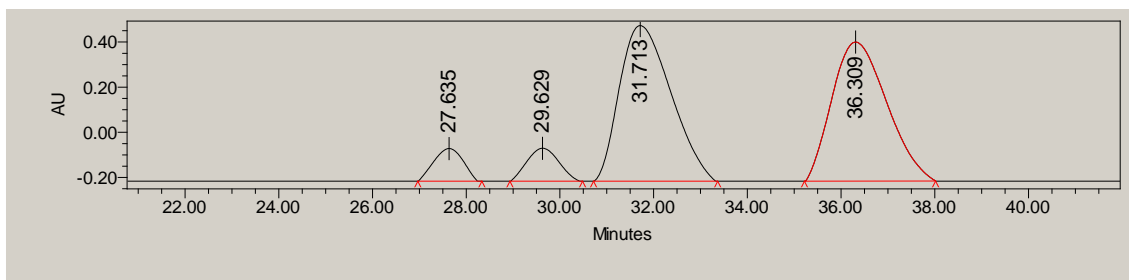
	Erretentzio denbora	Azalera %
1	20,000	95,89
2	48,687	4,11

ee %92



Zutabea: ASH
 Hex/iPrOH 90/10
 Emaria: 0.5 mL/min
 λ : 239 nm

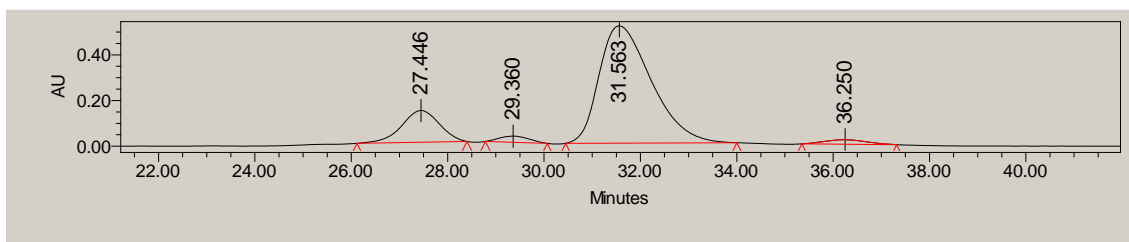
Errazemikoa



	Erretentzio denbora	Azalera %
1	27,635	5,42
2	29,629	5,93
3	31,713	45,41
4	36,309	43,23

d.r. 89:11

Asimetrikoa



	Erretentzio denbora	Azalera %
1	27,446	15,87
2	29,360	2,24
3	31,563	79,64
4	36,250	2,25

d.r. 82:18

	Erretentzio denbora	Azalera %
1	31,563	97,07
2	36,223	2,93

ee %94