



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

Brønsted base bifuntzionalen bidezko  $\alpha$ -ordezkatutako arilazetaldehidoen aktibazioa: 2,2-diordezkatutako  $\gamma$ -nitroaldehidoen sintesi enantioselektiboa

**Egilea:** Maria Campo Collado

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

**Donostia, 2021ko uztaila**



## LABURPENA

Gradu Amaierako Lan hau Donostiako Kimika Fakultateko Kimika Organikoa I Departamentuan garatu da, Antonia Mielgo Vicente irakaslearen zuzendaritzapean. Proiektu honetan planteatutako ikerketa Kimika Organikoaren arloan kokatzen da, zehatzago, katalisi asimetrikoaren barruan. Lan hau Brønsted base bifuntzionalen bidezko  $\alpha$ -ordezkatutako aldehidoen aktibazioari buruzko taldearen ikerketa baten jarraipena da, zehazki, nitroalkenotarako Michael adizioan. Proiektu honetan, substratu desberdinak sintetizatu dira, erreakzioa beste  $\alpha$ -ordezkatutako arilazetaldehidoetara eta beste nitroalkenoetara hedatzeko asmoz. Alde batetik, nitroalkeno  $\beta$ -alifatikoekin erreakzioa ondo funtzionatzen duela erakutsi da; eragozpen esterikoa handiegia ez bada. Beste aldetik, aldehidoen  $\alpha$ -metil ordezkatzaila aldatzerakoan erreakzioa ere funtzionatzen duela erakutsi da, baina erreaktibotasun eta estereoselektibitate txikiagoarekin.

## SUMMARY

This research project has been developed in the Department of Organic Chemistry I at the Faculty of Chemistry in Donostia, under the suspension of Professor Antonia Mielgo Vicente. The proposed research work for this project is related to the area of Organic Chemistry, and more specifically to the field of asymmetric catalysis. This work is a continuation of a project of the research group on  $\alpha$ -substituted aldehyde activation on the Michael addition to nitroalkenes via bifunctional Brønsted bases. Specifically, different substrates have been synthesized to extend the reaction to other nitroolefins and other  $\alpha$ -substituted arylacetaldehydes. On the one hand, the reaction with  $\beta$ -aliphatic nitroolefins has been shown to work well if the steric hindrance is not too big. On the other hand, it has also been shown that when changing the  $\alpha$ -methyl substituent of the aldehydes the reaction works, but with lower reactivity and stereoselectivity.



## LABURDURAK ETA AKRONIMOAK

*	Kirala
Aa	Aminoazidoa
Aq	Ingurune akuosoa ( <i>aqueous</i> )
BB	Brønsted basea
Bn	Bentziloa
Boc	<i>tert</i> -Butoxikarboniloa
Boc <sub>2</sub> O	Di- <i>tert</i> -butil dikarbonatoa
Cbz	Karboxibentziloa
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
dr	Diastereoisomero proportzioa ( <i>diastereomeric ratio</i> )
E	Elektrozalea
ee	Enantiomero sobera ( <i>enantiomeric excess</i> )
EMN	Erresonantzia Magnetiko Nuklearra
EtOAc	Etil azetatoa
Fmoc	Fluorenilmetoxikarboniloa
h	Ordu
HATU	Hexafluorofosfato Azabenzotriazol Tetrametil Uronio (1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5- b]piridinio 3-oxido hexafluorofosfatoa)

HBTU	Hexafluorofosfato Benzotriazol Tetrametil Uronio (3-[Bis(dimetilamino)metiliumil]-3H-benzotriazol-1-oxido hexafluorofosfatoa)
Hex	Hexanoa
HPLC	Erresoluzio altuko kromatografia likidoa ( <i>High Performance Liquid Chromatography</i> )
<sup>i</sup> PrOH	Isopropanola
Kat.	Katalizatzailea
Konb.	Konbertsioa
<sup>t</sup> Leu	<i>tert</i> -Leuzina
Me	Metiloa
min	Minutu
Nu	Nukleozalea
o.n.	Gau osoan zehar ( <i>overnight</i> )
PG	Talde babeslea ( <i>protecting group</i> )
Ph	Feniloa
r.t.	Giro tenperatura ( <i>room temperature</i> )
TFAA	Anhidrido trifluoroazetikoa
THF	Tetrahidrofuranoa
TLC	Geruza meheko kromatografia ( <i>Thin Layer Chromatography</i> )

## AURKIBIDEA

<b>1.- SARRERA .....</b>	<b>1</b>
1.1.- Brønsted base bidezko katalisia .....	1
1.2.- Aurrekariak .....	7
<b>2.- HELBURUAK .....</b>	<b>12</b>
<b>3.- EMAITZAK ETA EZTABAIDA.....</b>	<b>15</b>
3.1.- Katalizatzaileen sintesia .....	15
3.2.- ( $\pm$ ) <b>1B</b> Pronukleozalearen sintesia.....	20
3.3.- <b>2a</b> Elektrozalearen sintesia.....	21
3.4.- Michael erreakzioa.....	22
<b>4.- ONDORIOAK.....</b>	<b>30</b>
<b>5.- ZATI ESPERIMENTALA .....</b>	<b>34</b>
5.1.- Teknikak eta materialak.....	34
5.2.- Katalizatzaileen sintesia .....	36
5.3.- ( $\pm$ ) <b>1B</b> Pronukleozalearen sintesia.....	44
5.4.- <b>2a</b> Elektrozalearen sintesia.....	45
5.5.- Michael erreakzioa.....	47
5.6.- EMN espektroak.....	53
5.7.- HPLC kromatogramak.....	68





## 1.- SARRERA

Konposatu enantiopuruen sintesiak<sup>1</sup> garrantzia handia du bi enantiomeroek propietate biologiko desberdinak erakutsi ditzaketela aurkitu geroztik. Konposatu enantiomerikoki puruak lortzeko estrategia desberdinak garatu dira eta horien artean katalisi asimetrikoa protokolorik erakargarrienetakoa da. Horretarako, enantiomerikoki purua den substantzia kiral baten kantitate azpiestekimetrokoa erabiltzen da, zeinak erreakzioa bizkortzen eta erreakzioaren estereokimika kontrolatzen duen. Erabiltzen den katalizatzaile motaren arabera hiru metodo nagusi ezagutzen dira: biokatalisia,<sup>2</sup> katalisi metalikoa<sup>3</sup> eta organokatalisia.<sup>4</sup> Organokatalisia, molekula organikoak erabiltzen dituenak, asko garatu da azken urteetan substratu enolizagarrien C $\alpha$ -H aktibazioan, eta erabilitako estrategien artean, Brønsted base kiralen bidezko katalisia<sup>5</sup> aurkitzen da.

### 1.1.- BRØNSTED BASE BIDEZKO KATALISIA

Brønsted base batek nukleozale eta elektrozailearen arteko lotura kimiko baten eraketa sustatzeko eginkizuna du. 1. Eskeman Brønsted base baten ziklo katalitiko orokorra adierazten da. Zikloa baseak eragindako

---

<sup>1</sup> Seebach, D.; Hungerbühler, E. *Synthesis of Enantiomerically Pure Compounds (EPC-Synthesis) in Modern Synthetic Methods*, Scheffold, R. 1980, 94. orr. Salle + Sauerländer, Frankfurt.

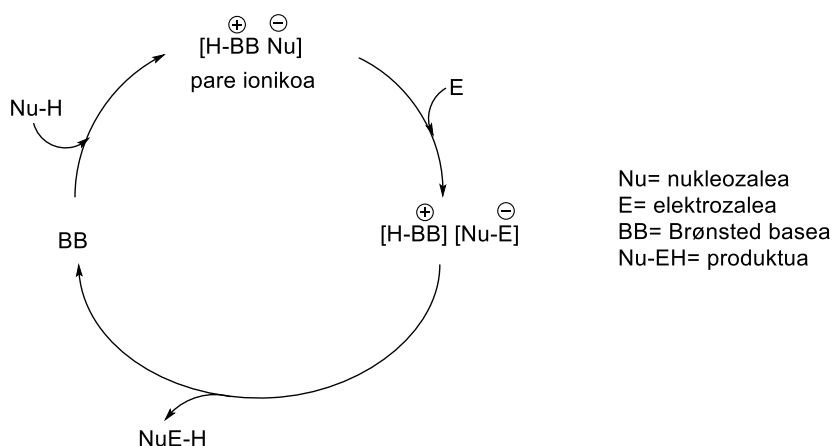
<sup>2</sup> Biokatalisiari buruzko errebisioak: a) Höning, M.; Sondermann, P.; Turner, N. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 8942–8973. b) De Gonzalo, G.; Lavandera, I.; Gotor, V. *Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis Advanced Material, Techniques and Applications*, **2011**, 391–527, (Ed. M. Gruttadauria, F. Giacalone), John Wiley & Sons.

<sup>3</sup> Katalisi metalikoaren errebisioak: a) Pellisser, H. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1733–1755. b) Steinborn, D. *Fundamentals of Organometallic Catalysis*, **2011**, Wiley-VCH, Germany.

<sup>4</sup> Organokatalisiari buruzko errebisio bat: *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications*; (Ed.: P. I. Dalko), Wiley-VCH, Weinheim, Bol. 1–3, **2013**.

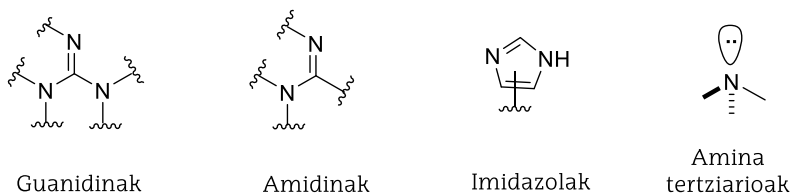
<sup>5</sup> Brønsted baseek katalizatutako erreakzio asimetrikoei buruzko errebisioak: a) Tian, S.-K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; McDaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621–631; b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632–653; c) Ting, A.; Goss, J. M.; McDougal, N. T.; Schaus, S. E. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 145–200.

pronukleozalearen desprotonazioarekin hasten da, nukleozaletasun handiagoko espeziea sortuz,  $[HBB^+ Nu^-]$ . Ondoren, honek, elektrozale bati eraso egiten dio lotura berria osatzeko eta  $[HBB^+][NuE^-]$  espeziea sortuz.  $[NuE^-]$  espezieari protonatutako Brønsted baseak,  $[HBB^+]$ , protoia transferitzen dio  $Nu-EH$  produktua sortuz eta BB katalizatzailea berreskuratuz. Base hauek kiralak direnean sortutako produktuaren konfigurazioa kontrola dezakete nagusiki estereoisomero bat sortuz.



**1. Eskema.** Brønsted baseen ziklo katalitikoa.

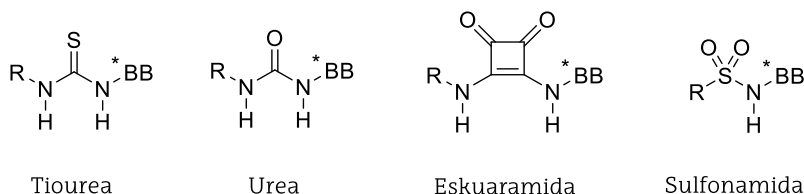
BB kiraletan oinarritutako katalizatzaileak diseinatzeko hainbat nitrogenodun talde funtzional erabili dira; horien artean, guanidinak, amidinak, imidazolak eta amina tertziarioak dira esanguratsuenak (1. Irudia), azkeneko hau erabiliena izanik.



**1. Irudia.** Brønsted base kiralen talde basiko esanguratsuak.

Substratu eta katalizatzailearen artean sortzen diren konplexuen interakzio elektrostatikoen berezko izaera ez-direkzionala dela eta, katalizatzaileak eragindako konfigurazioaren iragarpena egitea zaila da. Arazo hori gainditzeko, hidrogeno-lotura emaile gaitasuna duten taldeak barneratzen dira katalizatzailearen egituran, organokatalizatzaile bifuntzionalak<sup>6</sup> sortuz. Lehenik, organokatalizatzailearen BBk pronukleozalea desprotonazioz aktibatzen du, H-loturako gune emaile gehigarri bat sortuz (BBH<sup>+</sup>). H-lotura emaile guneen bitartez, biak, nukleozalea eta elektrozealea katalizatzailearekin koordina daitezke. Modu zurrunagoan ainguratzeak erreakzioaren estereoselektibitatearen eraginkortasuna hobetzen du.

Brønsted base bifuntzionalen hidrogeno-lotura emaileen estruktura esanguratsuenak tioureak, ureak, eskuaramidak eta sulfonamidak dira (2. Irudia), guztiek NH taldeak dituzte H-lotura emaile bezala.

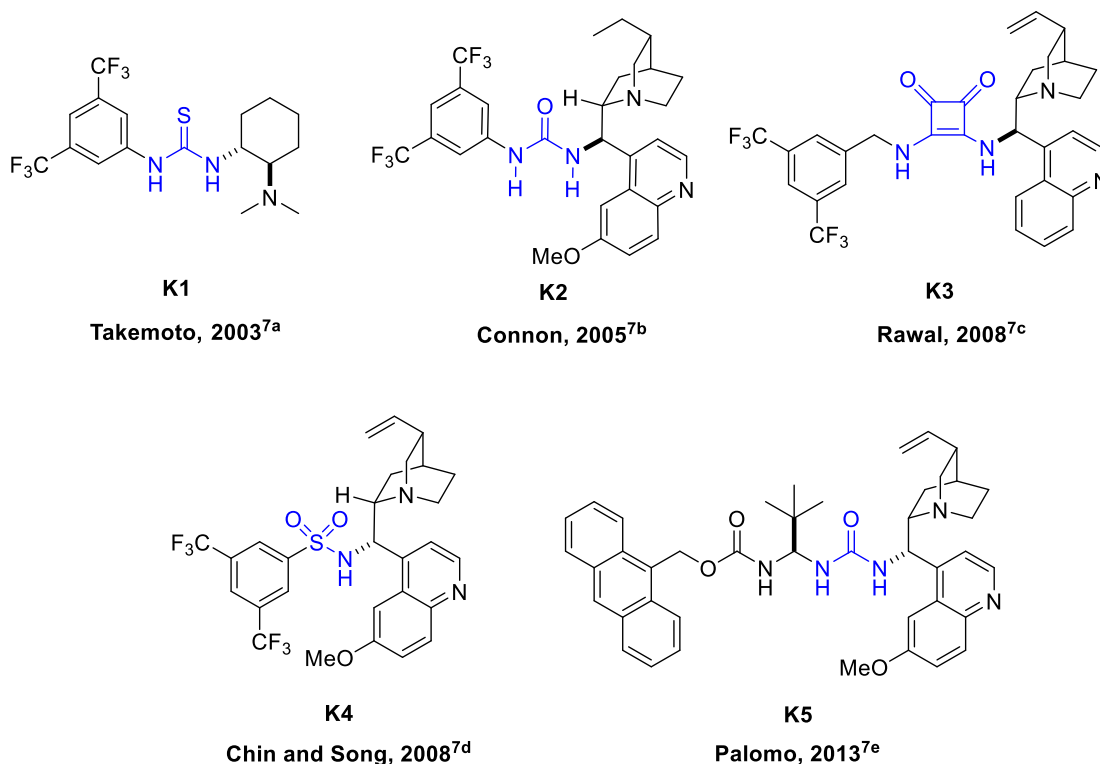


## 2. Irudia. Brønsted base bifuntzionalen estruktura esanguratsuak.

3. Irudian Brønsted base katalizatzaile bifuntzional<sup>7</sup> adierazgarri batzuk erakusten dira, ikerketa talde desberdinek garatutakoak.

<sup>6</sup> Brønsted base bifuntzionalen errebisio batzuentzako, ikusi: a) Quintavalla, A.; Cerisoli, L.; Montroni, E. *Current Organocatalysis* **2014**, *1*, 107-171. b) Nájera, C.; Sansano, J. M.; Gómez-Bengoia, E. *Pure Appl. Chem.* **2016**, *88*, 561-578.

<sup>7</sup> 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)



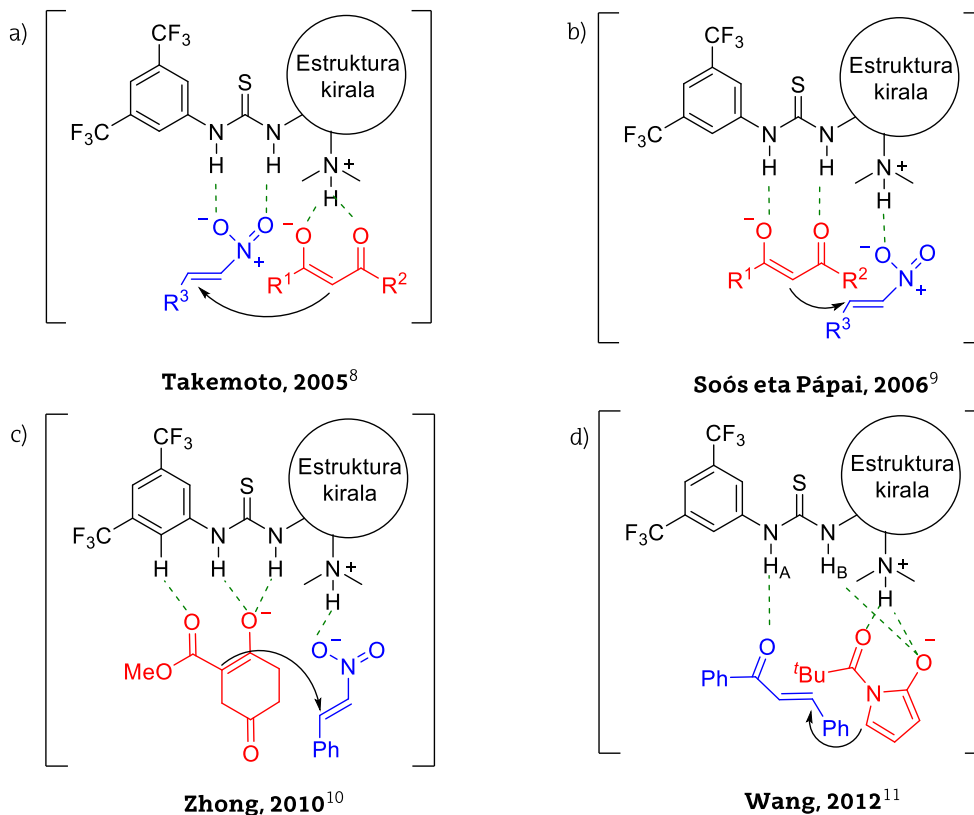
### 3. Irudia. Brønsted basedun katalizatzaile bifuntzionalen adibideak.

Katalizatzaile bifuntzional hauek substratuekin koordinatzeko duten moduaren arabera, lau koordinazio patroia proposatu dira, 4. Irudian ikusi daitezkeenak.

2003an, Takemotoren taldeak tioureaz osatutako lehen Brønsted base bifuntzional **K1** (3. Irudia) sintetizatu zuen, zeinak malonato eta nitroalkenoen Michael adizioan modu eraginkorrean eragin zuen.<sup>8</sup> <sup>1</sup>H-EMN teknikan oinarrituta, egileen proposamenaren arabera, katalizatzailearen amina tertziarioak pronukleozalea desprotonatzen du eta sortutako amina tertziario protonatu hori, nukleozalearen enolatoarekin koordinatzen da, gainontzeko tiourea elektrozalearekin koordinatzen den bitartean (4. Irudia, a). Hala ere, urte bat geroago, Soós eta Pápai *et al.* erreakzio berdinerako

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

<sup>8</sup> Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119–125.



**4. Irudia.** Tiourea katalizatzaile bifuntzionalen koordinazio patroiak Michael adizioan.

beste koordinazio patroia alternatiba bat proposatu zuten (4. Irudia, b), DFT kalkuluetan oinarrituta.<sup>9</sup> Eredu honetan, amina tertziarioak pronukleozalea desprotonatu ondoren, nukleozalearen enolatoa tiourearen NH taldeen bitartez koordinatzen da, amina tertziario protonatua elektrozalearekin koordinatzen den bitartean. 2010an, Zhong-ek hirugarren koordinazio patroia (4. Irudia, c) argitaratu zuen.<sup>10</sup> Kasu honetan, beste bietan ez bezala, erabilitako pronukleozalea 2,5-dioxoziklohexano-1-karboxilatoa izan zen. Zhong-en emaitzak, <sup>1</sup>H-EMN teknikan eta DFT kalkuluetan oinarritu ziren. Koordinazio patroia hau aurrekoaren oso antzekoa da baina kasu honetan H koordinazio lotura berri bat aurkezten du, nukleozalearen esterraren karbonilo eta katalizatzailearen feniloaren *orto* posizioko hidrogenoarekin.

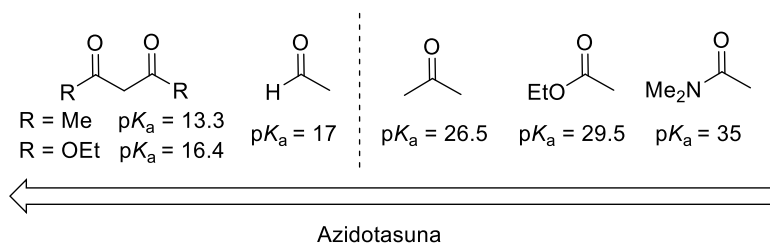
<sup>9</sup>Hamza, A.; Schunbert, G.; Soós, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151–13160.

<sup>10</sup>Tan, B.; Lu, Y.; Zeng, X.; Chua, P. J.; Zhong, G. *J. Org. Chem.* **2012**, *12*, 2682–2685.

Azkenik, Wang eta bere taldeak proposatutako koordinazio patroian (4. Irudia, d)<sup>11</sup> nukleozalea protonatutako amina tertziariora eta tioureako  $\text{NH}_A$ -ra koordinatzen da, elektrozalea tioureako  $\text{NH}_B$  taldearekin koordinatzen den bitartean. Azkeneko kasu honetan,  $\gamma$ -butirolaktama  $\alpha, \beta$ -asegabe baten eta txalkona baten arteko Michael erreakzioa aztertu zen.

Hala ere, edozein erreaktiboren edo katalizatzailearen egituran egindako aldaketek erreakzioaren mekanismoan eragin dezake. Honek, erreakzio bakoitza modu independentean aztertzearen beharra eragiten du.

Brønsted base kiralen bidez erreakzio ugari ikertu dira, gehienak amina tertziario kiralek eragindakoak. Hauek, substratu nahiko azidoetara ( $\text{pK}_a$  16-20 DMSO-tan)<sup>12</sup> mugatuak daude, base nahiko ahulak baitira. 2. Eskeman ikusi daitekeen bezala aldehidoen karboniloaren alfa posizioko karbonoaren  $\text{pK}_a$  ( $\sim 17$  DMSO-tan)<sup>13</sup> muga egon arren, harrigarria da Brønsted base kiralen bidez eragindako aldehidoen  $\alpha$ -funtzionalizazioa ia ikertu ez izana.<sup>14</sup>



## 2. Eskema. Konposatu karbonilodun batzuen $\alpha$ -karbonoen $\text{pK}_a$ balioak.

<sup>11</sup> Zhu, J.-L.; Zhang, Y.; Liu, C.; Zheng, A.-M.; Wang, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9813–9825.

<sup>12</sup> BB katalizatzaile eta konposatu karbonilodunen  $\alpha$ -karbono batzuen  $\text{pK}_a$  balioentzako, ikusi: a) Ni, X.; Li, X.; Wang, Z.; Cheng, J. P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1786–1789; b) Li, X.; Deng, H.; Zhang, B.; Li, J.; Zhang, L.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 450–455; c) Jakab, G.; Tancon, C.; Zhang, Z.; Lippert, R. M.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724–1727; d) Ho, J.; Zwicker, V. E.; Yuen, K. K. Y.; Jolliffe, K. A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10732–10736.

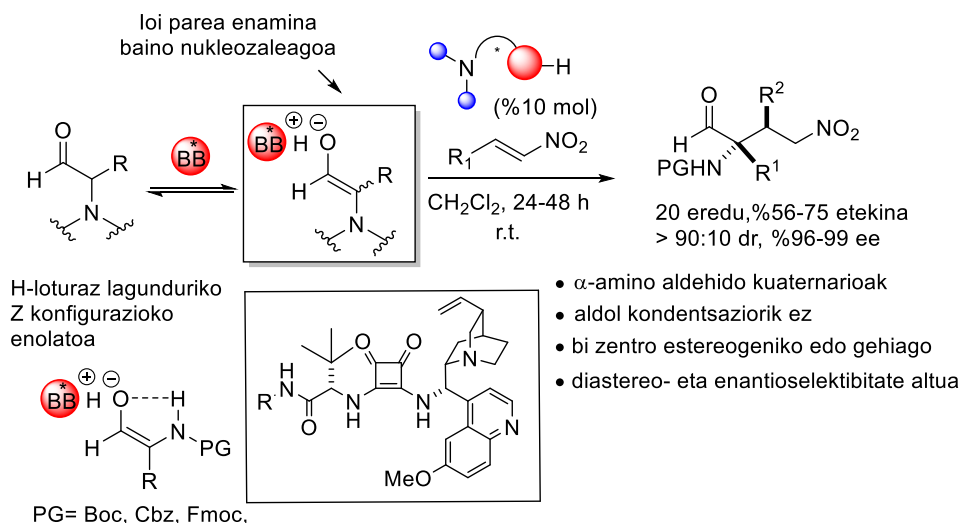
<sup>13</sup> Konposatu desberdinentzako  $\text{pK}_a$  balioentzako (azidotasuna DMSOtan), begiratu Bordwell  $\text{pK}_a$ -en taula webgune honetan: <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>.

<sup>14</sup>  $\alpha$ -kloroaldehidoen eta  $\beta$ -alkiliden- $\alpha$ -zetoamiden arteko erreakzioaren adibide batentzako non produktuaren ziklazioa dirudien indar eragilea dela, ikusi: Li, Q.-Z.; Liu, Y.; Leng, H.-J.; Li, J.-L. *Synlett* **2018**, *29*, 2601–2607.

Ikertu ez izanaren arrazoi bat oxidazio egoera horretan alfa-karbonoak aurkezten duen errektibotasun handia izan daiteke, albo-erreakzioak errazten dituen, hala nola homoaldolkoa, Cannizzaro eta Tishchenko erreakzioak.<sup>15</sup> Albo-erreakzio hauek baldintza basikoetan erraztuak daude, beraz, esan daiteke aldehidoen Brønsted baseen bidezko  $\alpha$ -funtzionalizazioaren transformazioak erronka handia dakarrela.

## 1.2.- AURREKARIAK

Lan hau burutu duen ikerketa-taldeak BB kiralen bidez aldehidoak aktibatzeke aukera aztertzen hasi zen. Horretarako, lehen urrats batean,  $\alpha$ -ordezkatutako  $\alpha$ -aminoaldehidoak aukeratu ziren. Lehen aldiz nitroalkenoetara aminoaldehido hauen adizio konjugatua garatu dute, BB bifuntzionalen presentzian.<sup>16</sup> Michael aduktuak estereoselektibitate altuarekin eta etekin onekin lortzen dira 3. Eskeman adierazten diren baldintzetan. Baldintza hauetan, ez dira aurretik aipatutako albo-erreakzioak ikusten.



### 3. Eskema. BB kiralek eragindako nitroalkenoetara $\alpha$ -aminoaldehidoen Michael adizioa.

<sup>15</sup> Arazo honen xehetasun gehiagorentzat, ikusi: a) Hodgson, D. M.; Charlton, A. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2207–2236. b) Mazet, C. *Chimia* **2013**, *67*, 658–662.

<sup>16</sup> García-Urricelqui, A.; de Cózar, A.; Mielgo, A.; Palomo, C. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 1–11.

Aminoaldehidoen kasuan aminoaldehidoaren NH eta karboniloaren artean sortzen den H-lotura intramolekularra funtsezkoa dirudi bai errektibotasuna, bai estereoselektibitatea kontrolatzeko. Beraz, aminoaldehidoekin lortutako emaitzak ikusita, ikerketa-taldearen hurrengo helburua aktibazio estrategia hau H-lotura intramolekular gabeko aldehidoetara hedatzea izan da, besteak beste,  $\alpha$ -ordezkatutako arilazetaldehidoetara.

$\alpha$ -Ordezkatutako aldehidoen eta nitroalkenoen Michael adizioan lortzen diren produktuak 2,2-diordezkatutako  $\gamma$ -nitroaldehidoak dira. Hauek, garrantzia handia dute konposatu desberdinen aitzindariak baitira; esate baterako, aminoazidoak, alkoideak eta antibiotikoak.<sup>17</sup> Gainera, elkarren ondoko bi zentro estereogeniko aurkezten dituzte, erreakzioaren kontrola zailtzen dutenak. Testuinguru honetan, eta lehen aipatutako arrazoiak direla eta, aldehidoen kasuan estrategia hau enaminaren bitartez sakon ikertu da. Aminokatalisia<sup>18</sup> arazo horiek konpontzeko aukera bikaina dela frogatu da orokorrean, baina  $\alpha$ -ordezkatutako aldehidoen kasurako ez dira hain emaitza onak lortzen. Batez ere, eragozpen esterikoaren ondorioz, amina katalizatzaileak  $\alpha$ -ordezkatutako aldehidoa kondentsatzeko duen zailtasunagatik, lortutako enamina diordezkatuaren errektibotasun baxuagatik eta E/Z enaminaren selektibitatea kontrolatzeko zailtasunagatik.<sup>19</sup> Erreakzio honetarako  $\alpha$ -ordezkatutako aldehidoen lehen erabilera Barbas III-k argitaratu zuen 2004an.<sup>20</sup> Lan honetan oinarrituz,

<sup>17</sup> Avila, A.; Chinchilla, R.; Gómez-Bengoa, E.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 462–467.

<sup>18</sup> Aminokatalisiari buruzko errebisio batzuentzako, ikusi: a) Albrecht, L.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A.; *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 358–368; b) Mase, N. *Asymmetric Organocatalysis 2: Brønsted Base and Acid Catalysts and Additional Topics* (Ed.: B. List), Thieme, Stuttgart, **2012**, orr. 135–216; c) D. W. C. MacMillan in ref 1c pp. 271–307; d) Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748–9770; e) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffman, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569.

<sup>19</sup> Enaminaz aktibatutako  $\alpha, \alpha$ -diordezkatutako aldehidoen  $\alpha$ -funtzionalizaziorako, ikusi: Desmarchelier, A.; Coeffard, V.; Moreau, X.; Greck, C. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2491–2513.

<sup>20</sup> Mase, N.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2527–2530.



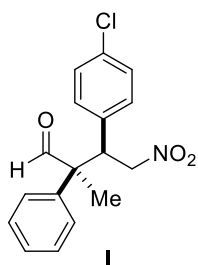
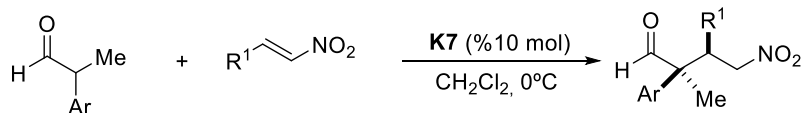
amina katalizatzaile ugari ikertu dira<sup>21</sup> baina salbuespen gutxi izan ezik,<sup>21a,e</sup> gehienek selektibitate nahiko apalak (*dr* edo/eta *ee* apalak) aurkezten dituzte. Testuinguru horretan, BB bidezko katalisiak aldehidoen  $\alpha$ -funtzionalizazio estereoselektiborako alternatiba osagarri gisa erabili ote daitekeen zalantza sortu daiteke.

Ikerketa-taldeak  $\alpha$ -metil  $\alpha$ -arilazetaldehidoekin lortutako lehen emaitzak A. García-k eta T. E. Campano-k lortu zituzten eta 1. Taulan erakusten dira. Katalizatzaile desberdinak ikertu eta gero, **K6** eta **K7** izan ziren emaitza onenak eman zituztenak bai estereoselektibitateari bai konbertsioari dagokionez. Gainera, erreakzioa **K7**ren presentzian azkarrago zebilela ikusi zen eta horregatik erreakzio guztiak katalizatzaile honekin egin ziren.  $\alpha$ -Metil, aril eta heteroaril aldehidoen erreakzioa  $\beta$ -aril nitroalkenoekin ondo funtzionatzen zuela agerian geratu da. Erreakzio hauen produktuak, orokorrean etekin onarekin, *sin*-selektibitate eta enantioselektibitate bikainekin lortzen dira.

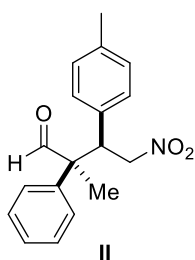
---

<sup>21</sup> a) Lalonde, M. P.; Chen, Y.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6366–6370; b) Ting, Y.-F.; Chang, Ch.; Reddy, R. J.; Magar, D. R.; Chen, K. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 7030–7038; c) Chen, J.-R.; Zou, Y.-Q.; Fu, L.; Ren, F.; Tan, F.; Xiao, W.-J. *Tetrahedron* **2010**, 66, 5367–5372; d) Nugent, T. C.; Shoaib, M.; Shoaib, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 52–56; e) Szczśniak, P.; Staszewska-Krajewska, O.; Furman, B.; Młynarsky, J. *Chemistry Select* **2017**, 2, 2670–2676.

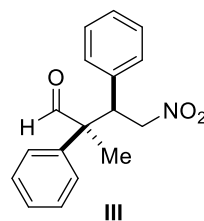
**1. Taula.**  $\alpha$ -Metil arilazetaldehidoen nitroalkenoetara adizioa **K7**ren presentzian.



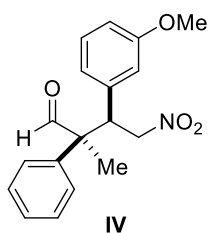
15 h, %85 konb.,  
etekina %84,  
95:5 dr, %94 ee



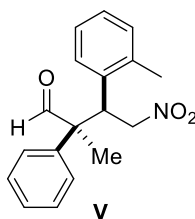
23 h, > %99 konb.,  
etekina %83,  
97:3 dr, %99 ee



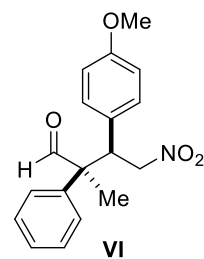
27 h, %96 konb.,  
etekina %83,  
94:6 dr, %96 ee



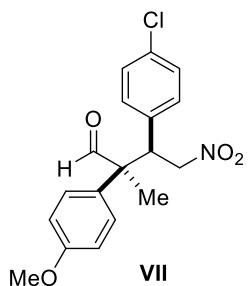
23 h, > %99 konb.,  
etekina %49,  
94:6 dr, %92 ee



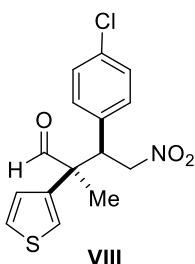
23 h, %92 konb.,  
etekina %83,  
95:5 dr, %94 ee



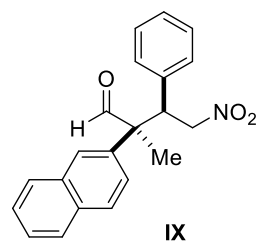
23 h, %95 konb.,  
etekina %92,  
96:4 dr, %87 ee



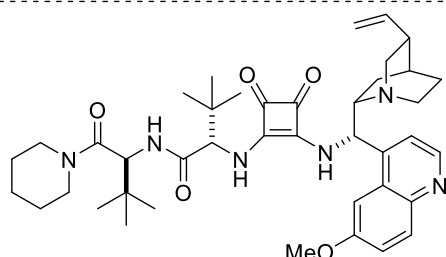
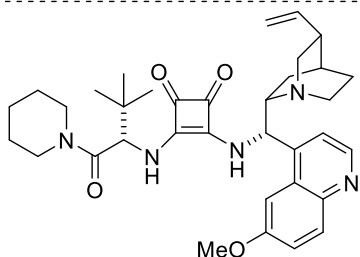
47 h, %89 konb.,  
etekina %74,  
93:7 dr, %93 ee



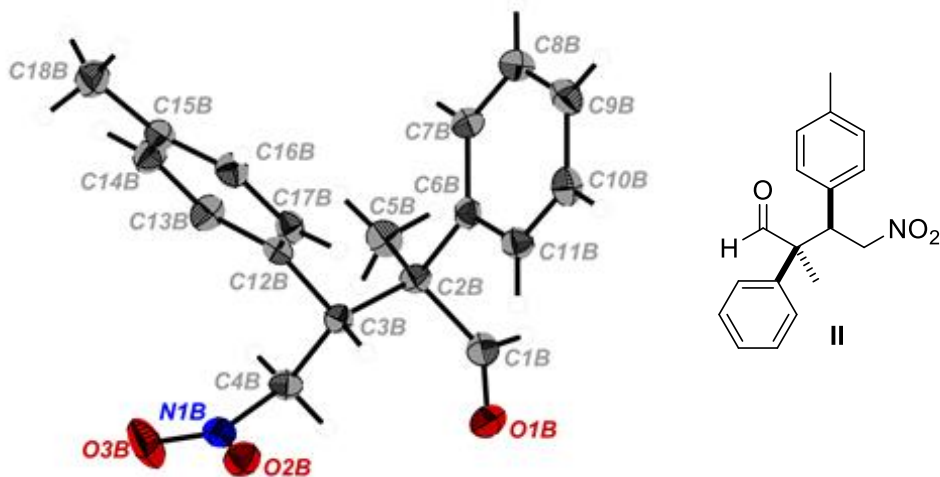
16 h, > %99 konb.,  
etekina %80,  
91:9 dr, %94 ee



16 h, > %99 konb.,  
etekina %71,  
98:2 dr, %91 ee



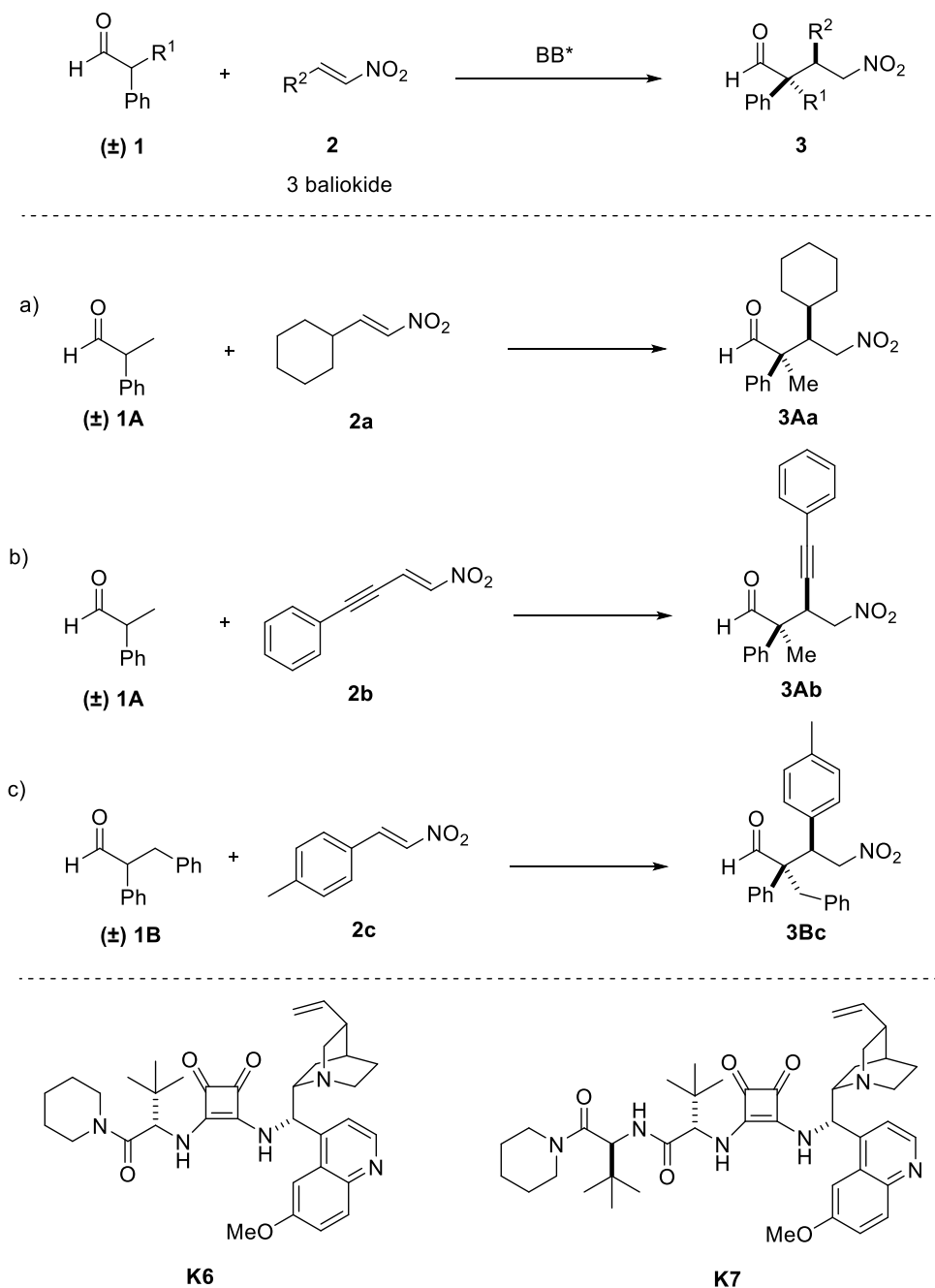
Lortutako diastereoisomeroen konfigurazio absolutua *sin* zela zehaztu zen **II** konposatuari X izpien bidezko analisi bat burutuz (5. Irudia).



5. Irudia. **II** konposatuaren ORTEP diagrama.

## 2.- HELBURUAK

Ikerketa-taldeak  $\alpha$ -arilazetaldehidoetan hasitako proiektuan lortutako emaitzak kontuan hartuz, proiektu honen helburu nagusia Brønsted base bifuntzionalen bidezko Michael adizioan beste substratu desberdinak aztertzea izan da (4. Eskema).

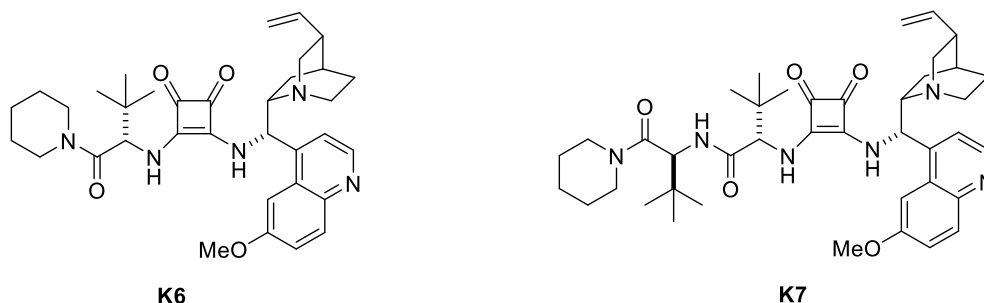


4. Eskema. Proiektuaren helburuak.

Lehenik, ( $\pm$ ) 2-fenilpropionaldehidoa (**±**) **1A** eta ikertu ez ziren nitroalkeno  $\beta$ -alifatikoen, **2a** eta **2b**, arteko erreakzioak aukeratu ziren (4. Eskema, a eta b). Ondoren,  $\alpha$ -ordezkatutako beste arilazetaldehido bat aukeratu zen, zehazki,  $\alpha$ -bentzil (**±**) **1B** deribatua, eta bere erreakzioa **2c** nitroalkeno  $\beta$ -aromatikoarekin (4. Eskema, c) aztertu zen. Substratu horietako batzuk, (**±**) **1A**, **2b** eta **2c**, eskuragarri zeuden laborategian, beraz, lan honen helburu partzialak beharrezkoak ziren katalizatzaileak eta erreakziorako falta ziren (**±**) **1B** eta **2a** erreaktiboak prestatzea izan dira. Helburu horiek hurrengo moduan zehaztu daitezke:

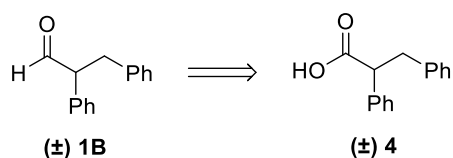
1) **K6** eta **K7** katalizatzaileen sintesia:

Erreakzio horiek aztertzeko, **K6** eta **K7** katalizatzaileak erabiltzea proposatu zen, aurreko ikerketetan emaitza onenak eman zituztenak izan baitziren.



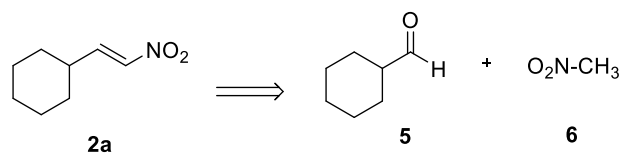
**6. Irdia.** Proiektuan erabili diren katalizatzaileak.

2) (**±**) **1B** Pronukleozalearen sintesia, (**±**) **4** azidotik abiatuta:



**5. Eskema.** (**±**) **1B** aldehidoaren prestakuntza.

3) **2a** Elektrozalearen sintesia, **5** ziklohexanokarbaldhidotik eta **6** nitrometanotik abiatuta.



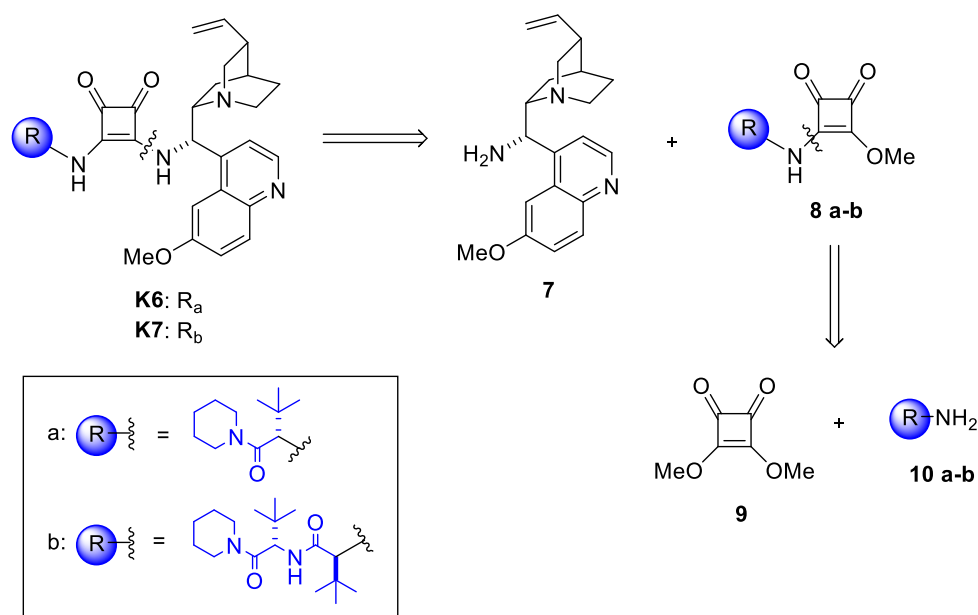
**6. Eskema. 2a** nitroalkenoaren prestakuntza.

### 3.- EMAITZAK ETA EZTABAIDA

Jarraian, proiektu honetan lortu diren emaitzak eta eztabaida aurkezten dira. Lehen aipatutako helburuen arabera, lehenengo zeregina Michael erreakzioa frogatzeko behar ziren katalizatzaileak eta erreaktiboak sintetizatzea izan zen. Beraz, hasteko, katalizatzaile eta erreaktiboaren sintesiak deskribatzen dira eta, ondoren, Michael erreakzioan lortutako emaitzak.

#### 3.1.- KATALIZATZAILEEN SINTESIA

**K6** eta **K7** katalizatzaileen sintesia 7. Eskeman ageri den bide erretrosintetiko orokorrean oinarrituta dago.



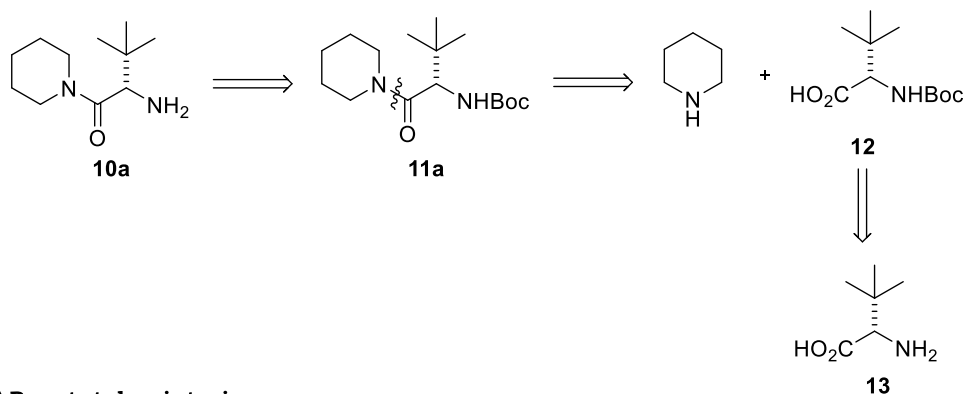
**7. Eskema.** Katalizatzaileak prestatzeko eskema erretrosintetiko orokorra.

7. Eskemaren arabera, **K6** eta **K7** katalizatzaileak **7** aminokininen erreakzio bidez sintetizatuko ziren, **8a-b** eskuaratoetatik abiatuta. Deribatu hauek **9** eskuarato komertzialaren eta **10a-b** aminen arteko erreakzioaren bidez lortuko liriteke. Aminak hurrengo atalean azaltzen den moduan prestatu ziren.

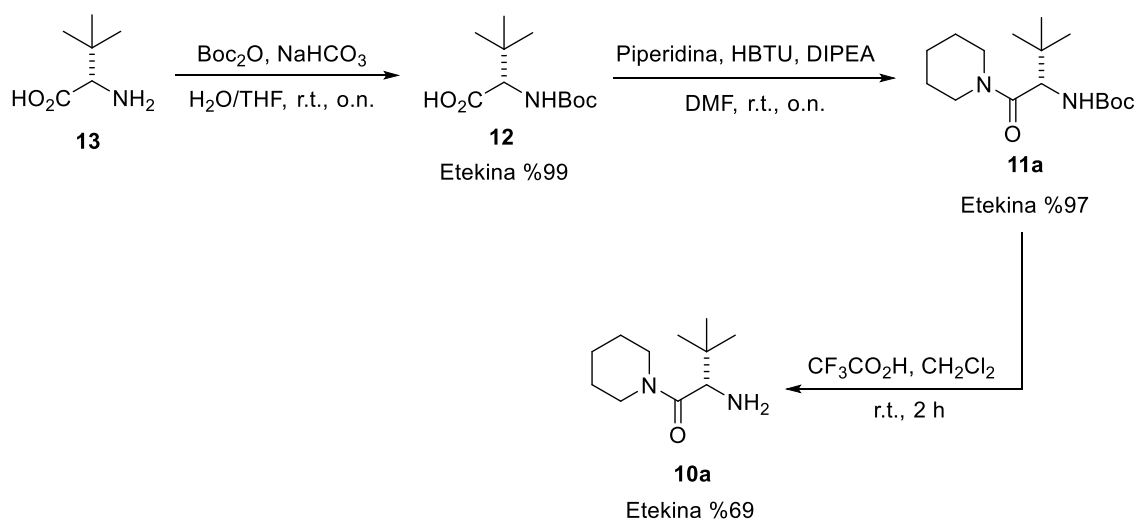
### 3.1.1.- 10a aminaren eta K6ren sintesia

Komertziala den **10a** amina, *L*-tert-leuzinatik abiatuta, 8. Eskeman adierazitako bide erretrosintetikoan oinarrituz prestatu zen. Jarraian, sintesirako erabili ziren baldintzak eta lortutako emaitzak adierazten dira (8. Eskema, b).

#### a) Eskema erretrosintetikoa



#### b) Burututako sintesia



**8. Eskema. 10a** sintetizatzeke eskemak. a) Eskema erretrosintetikoa. b) Burututako sintesia.

Komertziala den (*L*)-<sup>14</sup>Leuzina aminoazidoa tert-butildikarbonatoarekin erreakzionarazi zen<sup>22</sup> adierazitako baldintzetan, **12**

<sup>22</sup> Egokituta: Cakici, M.; Catir, M.; Karabuga, S.; Ulukanli, S.; Kilic, H. *Tetrahedron Asymmetry*. **2011**, *22*, 300–308.



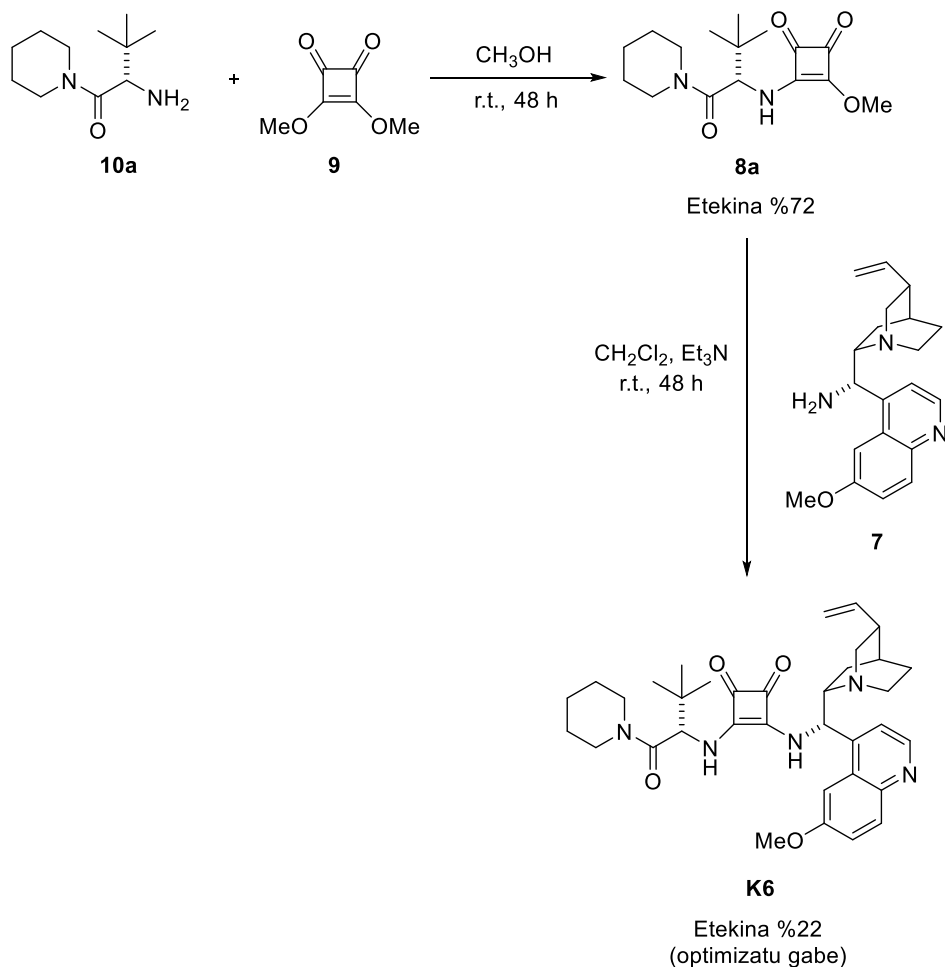
etekin kuantitatiboarekin lortuz. Ondoren, **12** azido karboxilikoa HBTU eta DIPEAren laguntzaz aktibatu zen piperidinarekin akoplatu ahal izateko.<sup>23</sup> Gau batez DMFtan giro tenperaturan utziz, **11a** %97ko etekinarekin lortu zen. Azkenik, amina desbabestu zen azido trifluoroazetikoarekin<sup>23</sup> helburu zen **10a** amina %69ko etekinarekin lortuz.

Behin **10a** amina lortuta, **R6** prestatzeko 7. Eskema erretrosintetiko orokorra jarraitu zen. Lehenik, **10a** amina **9** eskuaratoarekin akoplatu zen, biak 48 orduz metanoletan irabiatzen utziz (9. Eskema), **8a** %72eko etekinarekin lortuz. Ondoren, **8a** eskuaratoa **7** aminokininarekin tratatu zen trietilaminaren presentzian 48 orduz.<sup>24</sup> Modu honetan, **R6** %22ko etekinarekin lortu zen (optimizatu gabeko etekina).

---

<sup>23</sup> Gao, Y.; Ren, Q.; Wang, L.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13068–13071.

<sup>24</sup> Egokitua: Malerich, J. P.; Hagijara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416–14417.

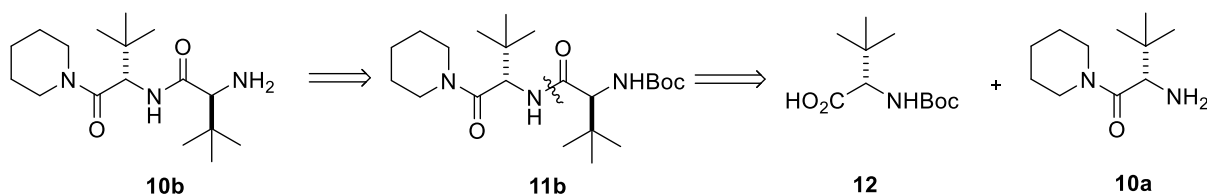


9. Eskema. **K6**ren sintesia.

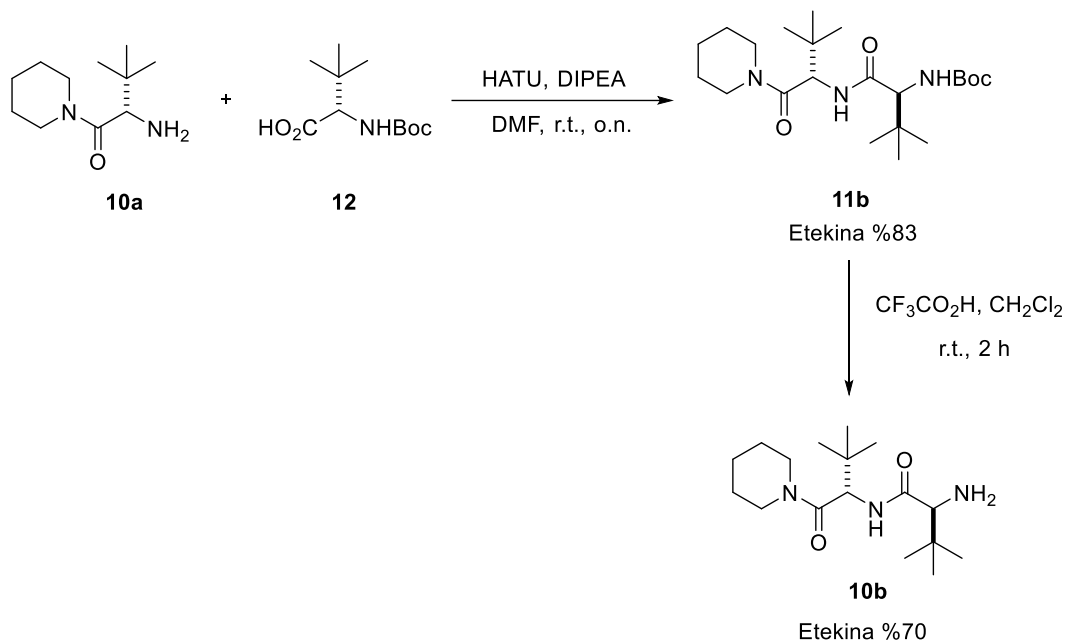
### 3.1.2.- **10b** aminaren eta **K7**ren sintesia

Helburu den **10b** amina prestatzeko, lehendik prestatutako **10a** aminatik hasi zen. 10. Eskeman adierazi dira eskema erretrosintetiko eta burututako sintesia.

**a) Eskema erretrosintetikoa**



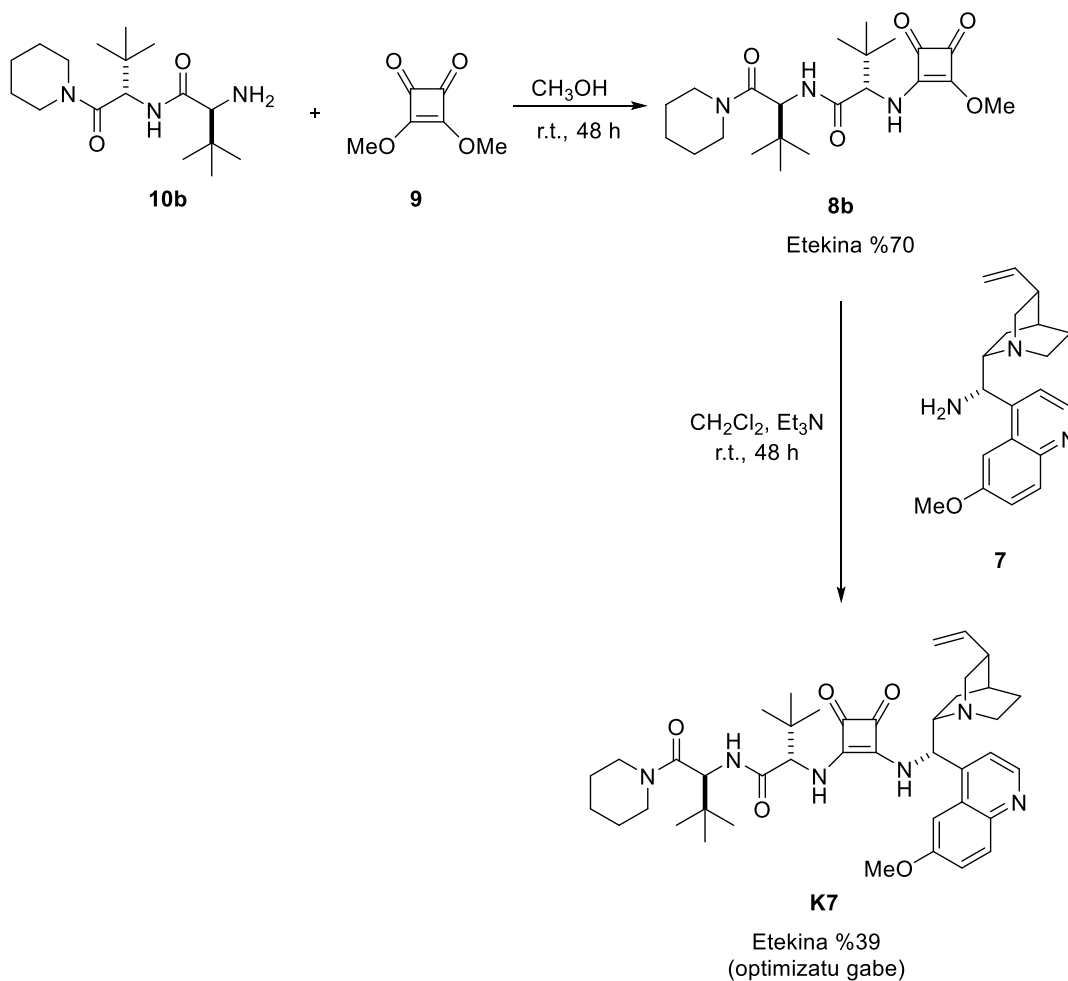
**b) Burututako sintesia**



**10. Eskema. 10b** sintetizatzeo eskemak. a) Eskema erretrosintetikoa. b) Burututako sintesia.

Hasteko, **10a** amina, bigarren Boc-aminoazidoarekin (**12**) erreakzionarazi zen HATU eta DIPEAren laguntzaz, **11b** %83ko etekinarekin lortuz. Ondoren, aminaren desbabespena egin zen azido trifluoroazetikoarekin, **10b** %70ko etekinarekin lortuz.

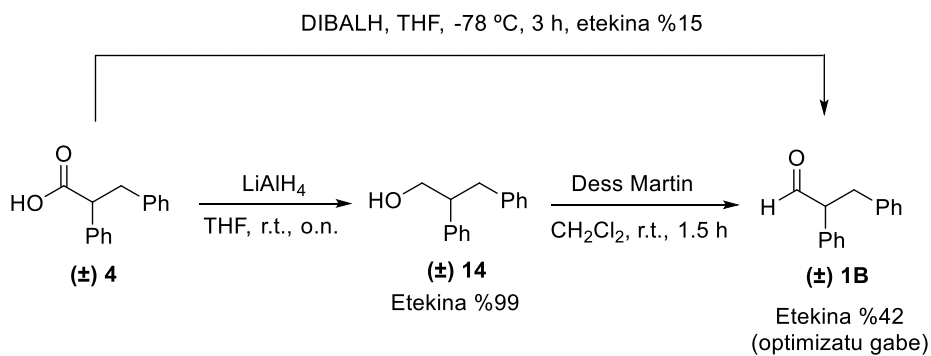
7. Eskeman adierazitako erretrosintesia jarraituz **K7** sintetizatu zen. Lehenik, **10b** amina **9** eskuaratoarekin akoplatzeko, biak 48 orduz metanoletan irabiatzen utzi ziren (11. Eskema), **8b** %70eko etekinarekin lortuz. Ondoren, **8b** eskuaratoa **7** aminokininarekin tratatu zen trietilaminaren presentzian<sup>24</sup> eta **K7** %39-ko etekinarekin lortu zen (optimizatu gabeko etekina).



11. Eskema. **K7**ren sintesia.

### 3.2.- ( $\pm$ ) **1B** PRONUKLEOZALEAREN SINTESIA

( $\pm$ ) **1B** pronukleozalearen sintesia burutzeko 12. Eskeman ageri diren baldintzak erabili ziren, ( $\pm$ ) **4** azidotik hasita.



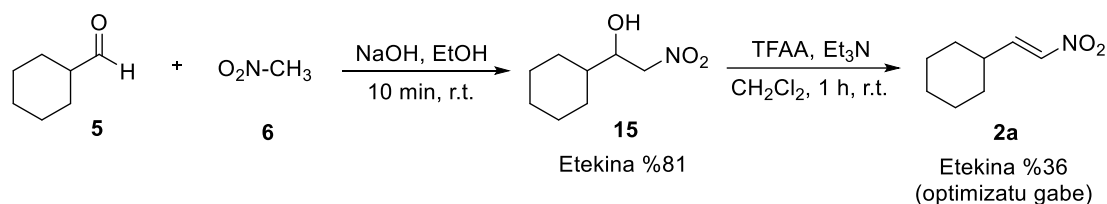
12. Eskema. ( $\pm$ ) **1B** lortzeko burututako sintesia.

Ohiko baldintzetan ( $\pm$ ) **4** azidoa ( $\pm$ ) **1B** aldehidoraren erreduzitzeko lehen saiakerak etekin baxua eman zuten. Horregatik, eraldaketa bi etapatan egitea erabaki zen: lehenik, ( $\pm$ ) **4** azidoa ( $\pm$ ) **14** alkoholera erreduzitu eta ondoren, ( $\pm$ ) **14** alkohola ( $\pm$ ) **1B** aldehidorara oxidatu.

Komertziala den ( $\pm$ ) azido 2,3-difenilpropanoikoa  $\text{LiAlH}_4$  erabiliz guztiz erreduzitu zen<sup>25</sup> ( $\pm$ ) **14** alkohola etekin kuantitatiboarekin lortuz. Ondoren, lortutako alkohola dagokion ( $\pm$ ) **1B** aldehidorara oxidatu zen Dess Martin erreaktiboa erabiliz.<sup>25</sup> ( $\pm$ ) **1B**-rentzat etekina %42 izan zen (optimizatu gabeko etekina).

### 3.3.- **2a** ELEKTROZALEAREN SINTEZIA

Prestatu beharreko **2a** nitroalkenoa ziklohexanokarbaldhidotik eta nitrometanotik abiatuz lortu zen 13. Eskeman erakusten diren baldintzetan.



**13. Eskema. 2a** lortzeko burututako sintesia.

Abiaturuko **5** aldehidoa nitrometanoarekin etanoletan tratatu zen, NaOH katalizatzaile moduan erabiliz.<sup>26</sup> Horrela, dagokion nitroaldola (**15**) %81eko etekinarekin lortu zen. Ondoren, deshidratazioa burutu zen anhidrido trifluoroazetiko eta trietilaminarekin.<sup>26</sup> **2a** nitroalkenoa %36ko etekinarekin lortu zen (optimizatu gabeko etekina).  $^1\text{H-EMN}$  espektroa analizatuz, **2a** %50eko konbertsioarekin lortzen zela egiaztatu zen.

<sup>25</sup> Egokituta: Knaus, T.; Mutti, F. G.; Humphreys, L. D.; Turner, N. J.; Scrutton, N. S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 223–233.

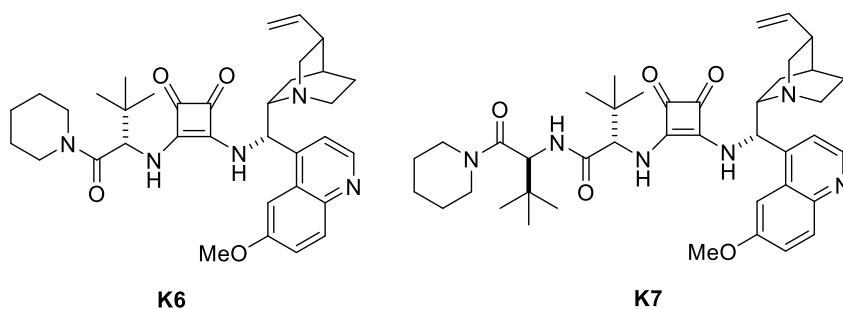
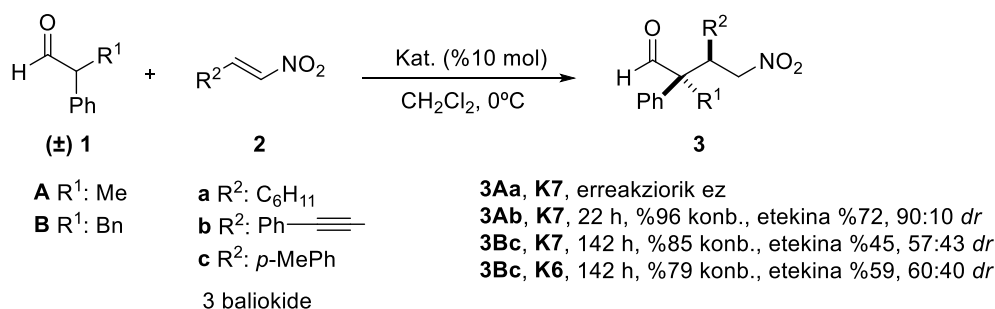
<sup>26</sup> Egokituta: Lucet, D.; Sabelle, S.; Kostelitz, O.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2583–2591.

### 3.4.- MICHAEL ERREAKZIOA

Aurretik aipatu den bezala,  $\alpha$ -ordezkatutako arilazetaldehidoen aktibazioa BB\* bidez aztertzeke aukeratutako erreakzioa Michael erreakzioa izan da. Horretarako, bi pronukleozale eta hiru elektrozele erabili dira. Lehendabizi, erreakzio asimetrikoak burutu ziren eta ondoren, errazemikoak, enantiomeroak HPLC bidez identifikatzeko.

#### 3.4.1.- Erreakzio asimetrikoak

Hiru izan dira burutu diren erreakzioak. Lehenengo bi kasuetan **K7** katalizatzailea bakarrik erabili zen baina hirugarren kasuan sintetizatutako bi katalizatzaileak, **K6** eta **K7**, erabili ziren. 14. Eskeman ikusi daiteke erreakzio asimetrikoentzat eskema orokorra.



**14. Eskema.** Erreakzio asimetrikoen eskema orokorra.

Lehen erreakziorako (**±**) **1A** aldehidoa, komertziala dena, eta **2a** nitroalkenoaren arteko erreakzioa aztertu zen **K7**ren presentzian. Kasu honetan, erreakzio-nahastea 22 orduz 0°C-tan irabiatu eta gero ez zen **3Aa**

produktua detektatu.  $^1\text{H-EMN}$  espektroak hasierako errektiboen seinaleak bakarrik adierazten zituen.

Ondoren, ( $\pm$ ) **1A** aldehidoa eta **2b** nitroestirenoa erreakzionarazi ziren 14. Eskeman adierazitako baldintzetan eta **K7** katalizatzailearen presentzian. Erreakzio-nahastea 22 orduz  $0^\circ\text{C}$ -tan irabiatu eta gero **3Ab** konposatua ia konbertsio totalarekin, %96ean, lortu zen. Produktua kromatografiaz purifikatu ondoren %72ko etekinarekin lortu zen. Gordinaren  $^1\text{H-EMN}$  espektroa analizatuz, **3Ab** produktua 90:10 *sin:anti* erlazioarekin lortzen zela egiaztatu zen.

Azkenik, ( $\pm$ ) **1B** aldehidoa eta **2c** nitroestirenoa erreakzionarazi ziren 14. Eskemako baldintzetan. Lehenik, erreakzioa **K7**ren presentzian aztertu zen. Adierazitako baldintzetan, erreakzio-nahastea 142 orduz  $0^\circ\text{C}$ -tan irabiatu eta gero **3Bc** konposatua %85ko konbertsioarekin lortu zen. Produktua kromatografiaz purifikatu eta %45eko etekinarekin lortu zen. Gordinaren  $^1\text{H-EMN}$  espektroa analizatuz, **3Bc** 57:43 *sin:anti* erlazioarekin lortzen zela egiaztatu zen. Ondoren, **K7**ren emaitzak hobetzen ote ziren ikusteko, erreakzioa **K6**ren presentzian aztertu zen. Kasu honetan ere erreakzio-nahastea 142 orduz  $0^\circ\text{C}$ -tan irabiatu eta gero **3Bc** konposatua %79ko konbertsioarekin lortu zen. Produktua kromatografiaz purifikatu eta %59ko etekinarekin lortu zen. Gordinaren  $^1\text{H-EMN}$  espektroa analizatuz, **3Bc** 60:40 *sin:anti* erlazioarekin lortzen zela egiaztatu zen.

Emaitzak ikusita, disolbatzaile desberdinetan (toluenoa eta azetonitriloa) ikertzea proposatu zen, **K7** katalizatzailearen presentzian. Egun batez erreakzio-nahastea  $0^\circ\text{C}$ -tan utziz, ikusi zen disolbatzailea aldatuta emaitzak ez zirela asko hobetzen (2. Taula).

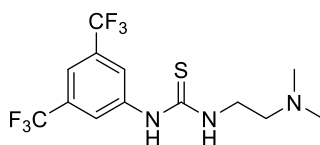
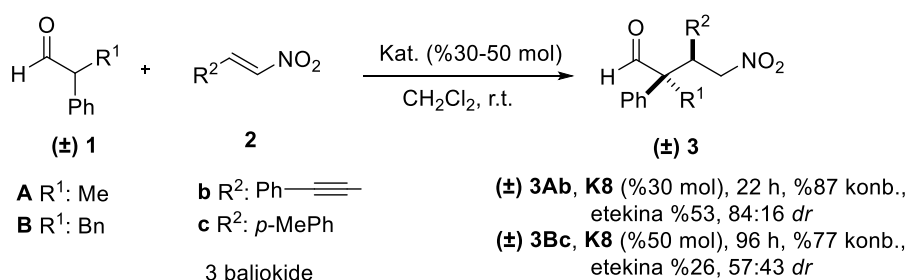
## 2. Taula. Disolbatzaileen eragina erreakzioan.

DISOLBATZAILEA	DENBORA	KONBERTSIOA	<i>dr</i>
Diklorometano	22 h	%36	65:35
Toluenoa	21 h	%45	52:48
Azetonitriloa	21 h	%23	67:43

Aztertutako kasu guztietan, diastereoisomero nagusiari *sin* konfigurazioa esleitu zaio aurretik taldean egindako X izpien bidezko analisi batean oinarrituta eta erreakzioak mekanismo uniforme bat jarraitzen duela kontuan hartuta. Gainera, taldeko ondorengo azterketek erreakzioa *E* enolatoaren bitartez gertatzen dela adierazten dutela dirudi, honen katalizatzailearekiko interakzioak adierazitako *sin* konfigurazioko aduktua ematen duelarik.

### 3.4.2.- Erreakzio errazemikoak eta erreakzio asimetrikoen enantioselektibotasunaren determinazioa

Enantiomeroak HPLC bidez identifikatzeko erreakzio errazemikoak burutu ziren kasu bakoitzean dagokion aldehidoa eta nitroalkenoa laborategian prestatuta zegoen **K8** katalizatzaile akiralaren presentzian eta giro tenperaturan erreakzionaraziz (15. Eskema).



**K8**

**15. Eskema.** Erreakzio errazemikoen eskema orokorra.

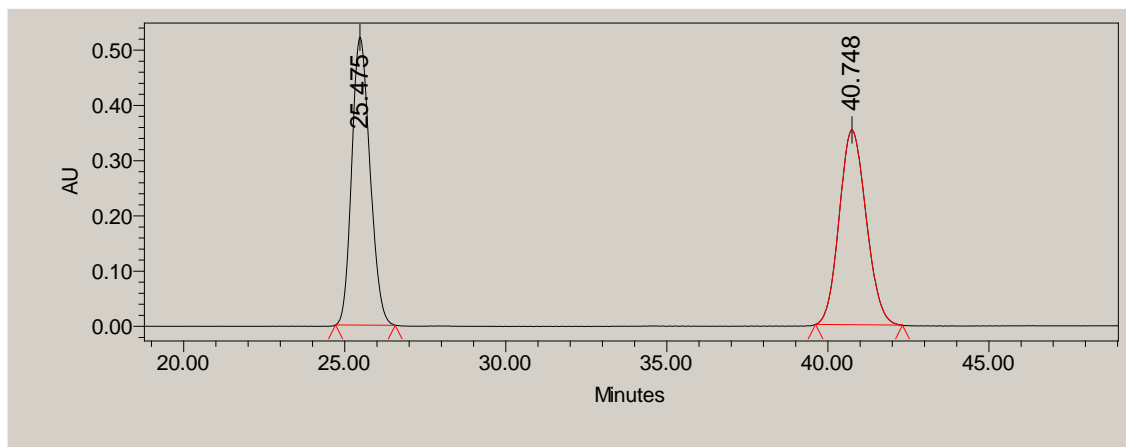


Lehenik, erreakzioa **(±) 1A** aldehidoarekin eta **2b** nitroestirenoarekin aztertu zen. Bi erreaktiboak laborategian eskuragarri zeuden jada. Erreakzioa 22 orduz utzi eta gero konbertsioa %87koa izan zen. **(±) 3Ab** produktua %53ko etekinarekin lortu zen. Kasu honetan ere,  $^1\text{H-EMN}$  espektroak, hasierako produktuaren kantitate bat adierazten zuen. Gordinaren  $^1\text{H-EMN}$  espektroa analizatuz, **(±) 3Ab** 84:16 *sin:anti* erlazioarekin lortzen zela egiaztatu zen.

Ondoren, erreakzioa **(±) 1B** aldehidoarekin eta komertziala den **2c** nitroestirenoarekin aztertu zen. Hasieran, erreakzioa %30 mol katalizatzailearekin burutu zen baina zutabetik purifikatzean ez zen produkturik lortu, beraz, prozedura bera errepikatu zen %50 mol katalizatzaile erabiliz. Kasu honetan bai esperotako produktua, **(±) 3Bc**, lortu zen %77ko konbertsioarekin eta %26ko etekinarekin. Erreakzioa 4 egunez utzi zen eta hala ere,  $^1\text{H-EMN}$  espektroak hasierako erreaktiboaren kantitate bat adierazten zuen. Gordinaren  $^1\text{H-EMN}$  espektroa analizatuz, **(±) 3Bc** 57:43 *sin:anti* erlazioarekin lortzen zela egiaztatu zen.

HPLC baldintza egokiak bilatu ondoren, lortu diren bi produktuentzat, **(±) 3Ab** eta **(±) 3Bc**, HPLC kromatogramak eta bakoitzari dagozkion baldintzak jarraian adierazi dira (7. Irudia eta 8. Irudia).

### (±) 3Ab



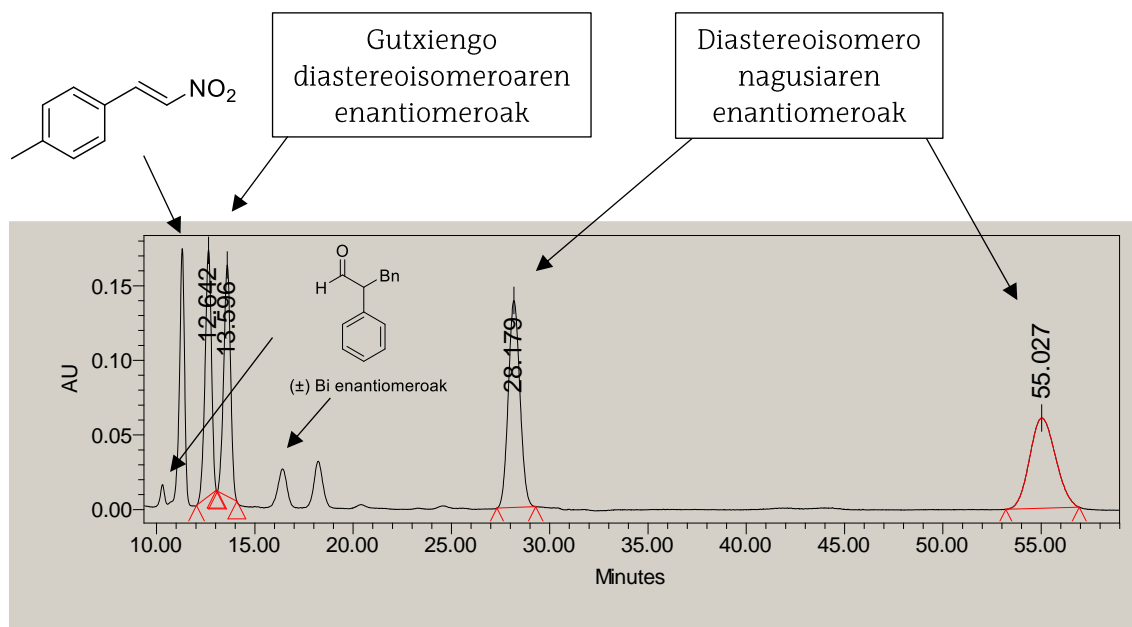
Zutabea: OD-H, eluitzailea: Hex/<sup>t</sup>PrOH 98:2, fluxua: 1 mL/min

	<b>Atxikipen denbora (min)</b>	<b>% Azalera</b>
1	25.475	49.97
2	40.748	50.03

**7. Irudia. (±) 3Ab** konposatuentzat lortutako kromatograma.

(±) **3Bc**-ren kasuan, erreakzioaren konbertsio totala lortu ez zenez, kromatograman hasierako (±) **1B** aldehidoaren eta **2c** nitroestirenoaren seinaleak identifikatu dira (8. Irudia).

### ( $\pm$ ) 3Bc



Zutabea: IC, eluitzailea: Hex/<sup>i</sup>PrOH 98:2, fluxua: 1 mL/min

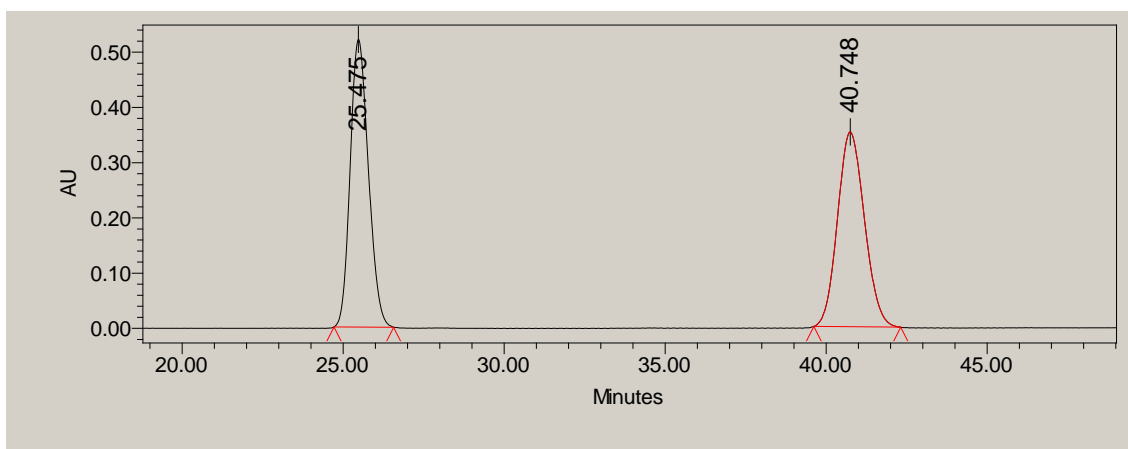
	<b>Atxikipen denbora (min)</b>	<b>% Azalera</b>
1	12.642	19.99
2	13.596	19.96
3	28.179	30.45
4	55.027	29.60

**8. Irudia.** ( $\pm$ ) 3Bc konposatuentzat lortutako kromatograma.

### Produktu asimetrikoen enantioselektibotasunaren determinazioa

Lagin errazemikoa banatzeko baldintzak lortuta, enantiomero soberak HPLC analisi bitartez lortzera pasa zen. Produktuen kromatogramak eta HPLC baldintzak jarraian adierazi dira (9. Irudia eta 10. Irudia).

### 3Ab K7ren presentzian

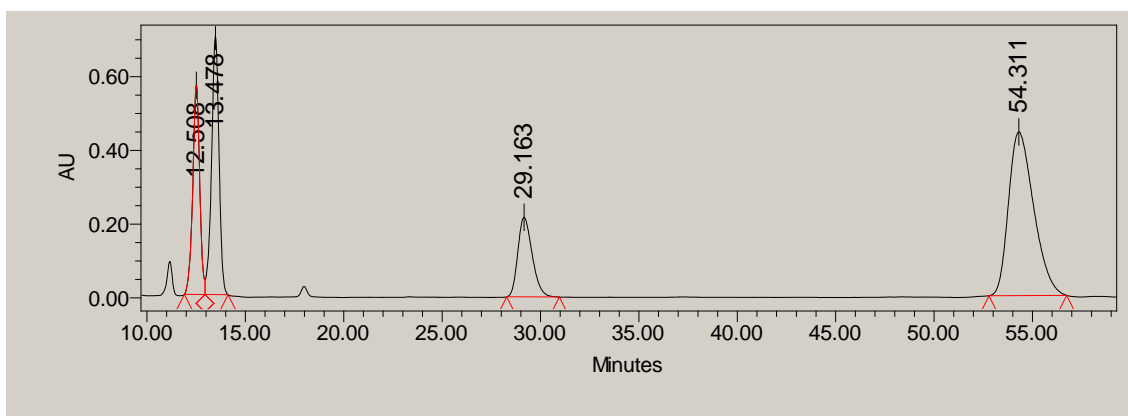


Zutabea: OD-H, eluitzailea: Hex/<sup>i</sup>PrOH 98:2, fluxua: 1 mL/min

	Atxikipen denbora (min)	% Azalera	% ee
1	24.746	2.07	96
2	39.148	97.93	

9. Irudia. 3Ab konposatuarentzat lortutako kromatograma.

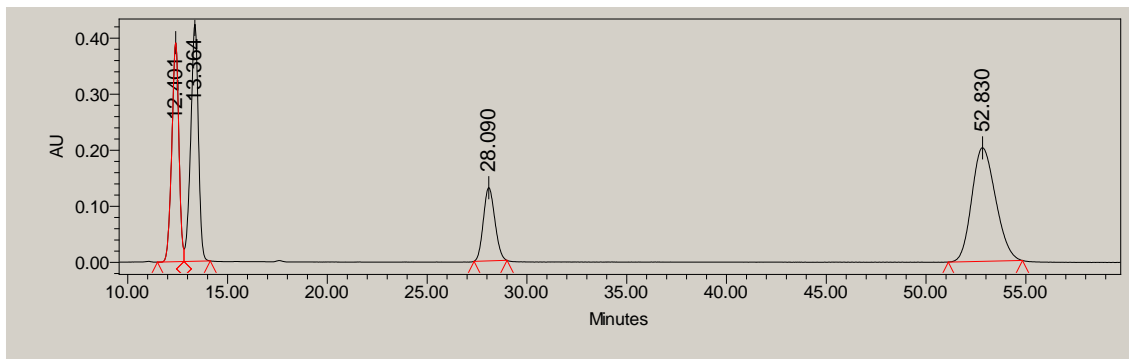
### 3Bc K6en presentzian



Zutabea: IC, eluitzailea: Hex/<sup>i</sup>PrOH 98:2, fluxua: 1 mL/min

	Atxikipen denbora (min)	% Azalera	% ee
1	12.508	16.88	56(14)
2	13.478	22.25	
3	29.163	13.23	
4	54.311	47.64	

### 3Bc K7ren presentzian



Zutabea: IC, eluitzailea: Hex/<sup>i</sup>PrOH 98:2, fluxua: 1 mL/min

	<b>Atxikipen denbora (min)</b>	<b>% Azalera</b>	<b>% ee</b>
1	12.401	22.49	53(8)
2	13.364	26.20	
3	28.090	12.16	
4	52.830	39.15	

**10. Irudia. 3Bc** konposatuarentzat lortutako kromatogramak.

## 4.- ONDORIOAK

Proiektu honetan lortu diren emaitzetatik (3. Taula) zenbait ondorio atera daitezke:

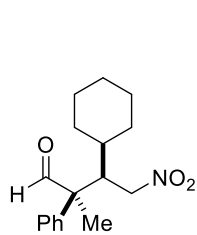
1) Brønsted base bidezko  $\alpha$ -metil  $\alpha$ -arilazetaldehidoen funtzionalizazioa  $\beta$ -alifatiko nitroalkeno batzuetara heda daitekeela ikusi da. Erreakzioak **2b** nitroalkenoarekin ondo funtzionatzen du dagokion **3Ab** aduktua %72ko etekinarekin eta *sin*-diastereoselektibitate eta enantioselektibitate bikainarekin lortuz.  $\beta$ -Ziklohexil nitroalkenoak (**2a**), berriz, ez du erreakzionatu. Beraz, erreakzio honetarako beste baldintza batzuk bilatu beharko lirateke.

2) Erreakzioa beste  $\alpha$ -alkil arilazetaldehidoetara ere heda daiteke nahiz eta baldintzen optimizazioa beharrezkoa izan.  $\alpha$ -Bentzil aldehidoak [( $\pm$ ) **1B**] ohizko baldintzetan erreakzionatu du, baina bere erreaktibotasuna baxuagoa dela agerian geratu da, baita lortutako produktuaren estereoselektibitatea ere.

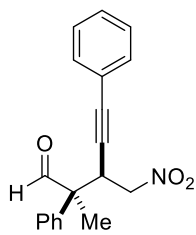
3) Berriz ere **K6**rekiko **K7**ren eraginkortasun katalitikoa handiagoa dela frogatu da, taldearen emaitzekin bat etorritik, nahiz eta estereoselektibitatea antzekoa izan den.

**3. Taula.** Lortutako emaitzen laburpena.

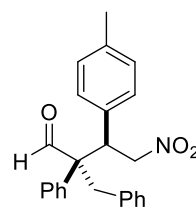
MICHAEL ADUKTUAK	KATALIZATZAILEA	ETERINA	KONBERTSIOA	<i>dr</i>	% <i>ee</i>
<b>3Aa</b>	<b>K7</b>	-	-	-	-
<b>3Ab</b>	<b>K7</b>	%72	%96	90:10	%96
<b>3Bc</b>	<b>K7</b>	%45	%85	57:43	%53(8)
<b>3Bc</b>	<b>K6</b>	%59	%79	60:40	%56(14)



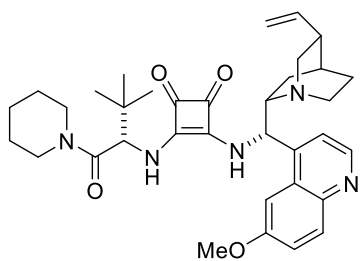
3Aa



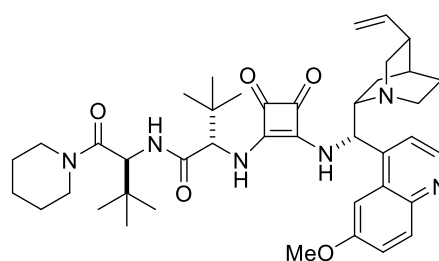
3Ab



3Bc



K6



K7

11. Irudia. Michael aduktuen eta katalizatzaileen egiturak.

## CONCLUSIONS

Some conclusions can be drawn from the results obtained (Table 3) in this project:

1) The functionalization of  $\alpha$ -methyl  $\alpha$ -aryl acetaldehydes by Brønsted bases can be extended to other  $\beta$ -aliphatic nitroalkenes. The reaction works well with **2b** nitroalkene, providing the corresponding **3Ab** adduct with 72% yield and excellent *syn*-diastereoselectivity and enantioselectivity. But  $\beta$ -cyclohexyl nitroalkene **2A** does not react. Other conditions should therefore be sought for this reaction.

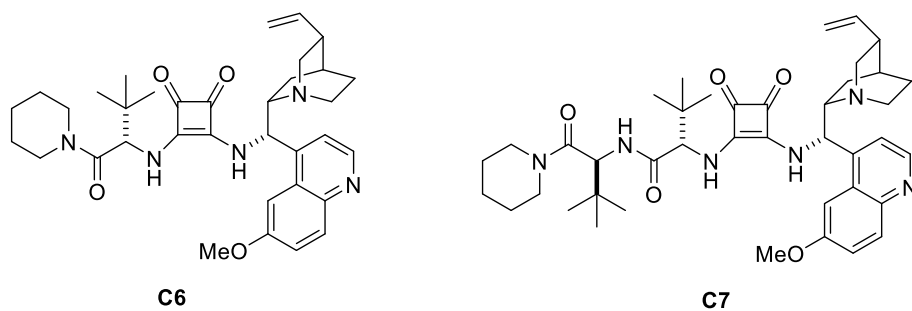
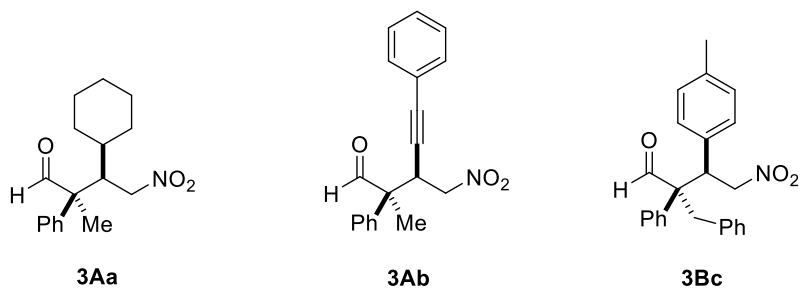
2) The reaction can also be extended to other  $\alpha$ -alkyl acetaldehydes, although the optimization of conditions is necessary.  $\alpha$ -Benzyl aldehyde ( $\pm$ ) **1B** reacts under the usual conditions, but its reactivity has shown to be lower, as well as the stereoselectivity of the obtained product.

3) The catalytic efficiency of **C7** has again been shown to be greater with respect to **C6**, in agreement with previous results by the group, although the stereoselectivity has been similar.

**Table 3.** Summary of obtained results.

MICHAEL ADDUCTS	CATALYST	YIELD	CONVERSION	<i>dr</i>	% <i>ee</i>
<b>3Aa</b>	<b>C7</b>	-	-	-	-
<b>3Ab</b>	<b>C7</b>	%72	%96	90:10	%96
<b>3Bc</b>	<b>C7</b>	%45	%85	57:43	%53(8)
<b>3Bc</b>	<b>C6</b>	%59	%79	60:40	%56(14)





**Figure 11.** Michael adducts and catalyst structures.

## 5.- ZATI ESPERIMENTALA

### 5.1.- TEKNIKAK ETA MATERIALAK

#### 5.1.1.- Erresonantzia Magnetiko Nuklearra (EMN)

$^1\text{H}$ -EMN eta  $^{13}\text{C}$ -EMN espektroak 300 Hz eta 75 Hz-tan erregistratu ziren, hurrenez hurren. Erabilitako disolbatzailea normalean  $\text{CDCl}_3$  izan da eta **K7**ren kasuan,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ . Desplazamendu kimikoen ( $\delta$ ) balioak *parts per million* unitateetan ematen dira,  $\text{CDCl}_3$  seinalea erreferentziatzat hartuz  $^1\text{H}$  ( $\delta=7.26$  ppm) eta  $^{13}\text{C}$  ( $\delta=77.0$  ppm),  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  erabili den kasurako,  $^1\text{H}$  ( $\delta=2.05$  ppm) eta  $^{13}\text{C}$  ( $\delta=206.3$  ppm). Seinale bakoitzaren multiplizitate laburdura hauen bitartez adierazita dago: s, singletea; d, dobletea; dd, doble dobletea; t, tripletea; q, kuartetoa; m, multipletea. Akoplamendu konstanteak (J) Hertz-etan ematen dira.

Espektroak prozesatzeko eta interpretatzeko MestReNova 11.0.4 programa erabili da.

#### 5.1.2.- Masa Espektrometria

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

#### 5.1.3.- Kromatografia

Erreakzioak eta flash zutabe kromatografikoak geruza fineko kromatografia (TLC) bidez jarraitu dira, Merck silika gel 60 F254 laminak erabiliz eta argi UM bidez ikusiz, Fisher Bioblock lanpara VL-4LC,  $\lambda=254$  eta 365 nm. Honez gain, TLC laminak potasio permanganato disoluzio batean tintatuak izan dira (100 mL  $\text{H}_2\text{O}$ , 1 g  $\text{KMnO}_4$  dituen disoluzioa), eta, ondoren, berotuz.

Purifikazio kromatografikoa, Merck ROCC 60 silica gel 40-63  $\mu\text{m}$  fase geldikor bezala eta disolbatzaile nahaste egokia (Hex./EtOAc edo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ ) fase mugikor bezala erabilia egin da.

#### **5.1.4.- Errotazio optikoa**

Errotazio optikoa Jasco P-200 polimetroarekin neurtu da. Errotazio espezifikoa ( $[\alpha]_D$ )  $10^{-1} \text{ deg}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{g}^{-1}$  unitateetan dago. Kontzentrazioa g/100 mL-tan ematen da.  $D$  sodioaren D-lerroari dagokio (589 nm) eta tenperatura  $^\circ\text{C}$ -tan emanda dago.

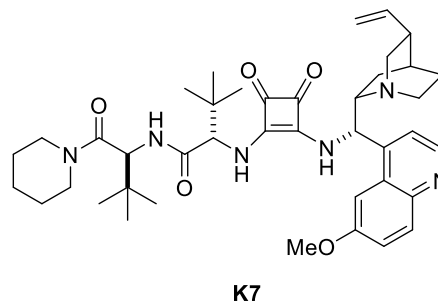
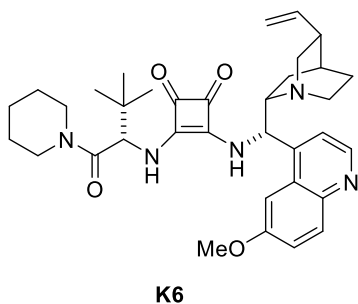
#### **5.1.5.- Enantiomero soberaren determinazioa**

Enantiomero soberak (ee) *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) bidez determinatu dira Waters 600 (Photodiode Array Detector Waters 2996 batekin ekipatuta) instrumentua erabiliz. IC eta OD-H zutabeak erabili dira, Hexano: $i$ PrOH 98:2 disolbatzaile erlazioarekin eta 1 mL/min-ko fluxuarekin.

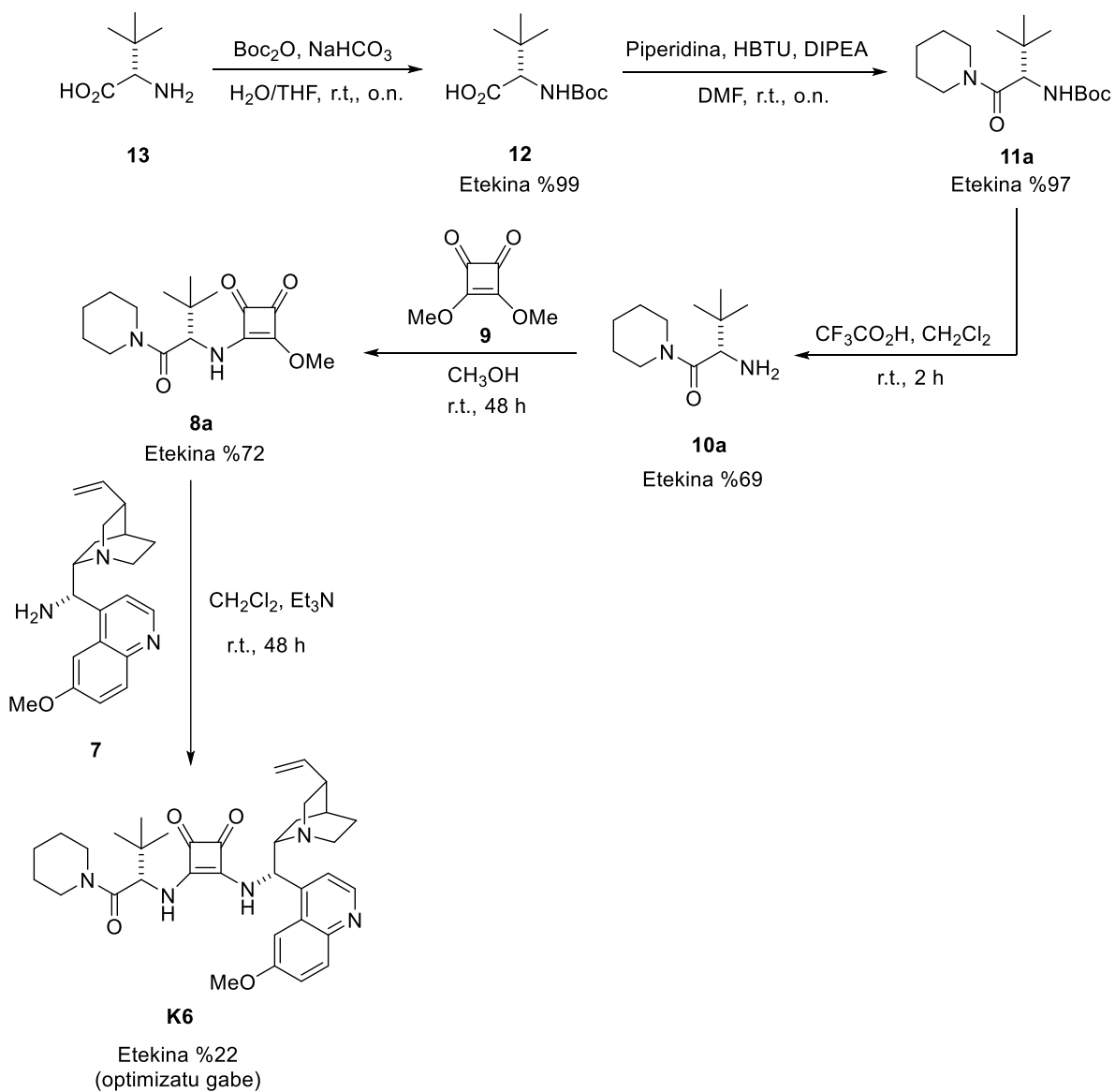
#### **5.1.6.- Erreaktibo eta disolbatzaileak**

Erreaktiboak hornitzaile komertzial desberdinetatik erosi dira (Sigma Aldrich, Acros Organics, Alfa Aesar, Fluorochem, TCI, Merck, etab.) fabrikatzaileak zehazten duen moduan biltegituz eta aldez aurretik purifikatu gabe erabiliz, kontrakoa adierazi ezean.

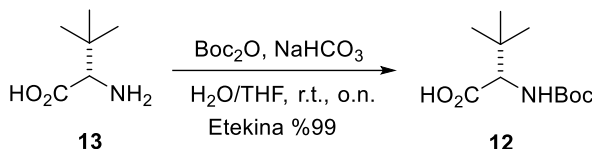
## 5.2.- KATALIZATZAILEEN SINTESIA



### 5.2.1.- K6ren sintesia

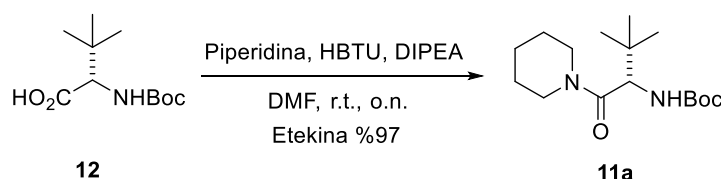


### 5.2.1.1.- Boc-(L)-<sup>t</sup>Leuzinaren sintesia<sup>27</sup>



Boc-(L)-<sup>t</sup>Leuzina (2.624 g, 20 mmol, 1 baliokide) asetutako NaHCO<sub>3</sub> (28.0 mL, 1.4 mL/mmol) disoluzio batean disolbatu zen eta THF-tan (12.0 mL, 0.6 mL/mmol) disolbatuta zegoen Boc<sub>2</sub>O (4.802 g, 22 mmol, 1.1 baliokide) gehitu zitzaion. Disoluzioa gau osoan zehar irabiatu zen giro tenperaturan. Ondoren, presio murriztuan THF eliminatu zen, geratutako disoluzioa 0°C-tara hoztuz. Jarraian, HCl 3M-rekin azidifikatu zen 2 inguruko pH-a lortu arte, eta lortutako disoluzioa EtOAc-rekin (25 mL x 3) erauzi zen, lortutako fase organikoa MgSO<sub>4</sub>-rekin lehortuz. Azkenik, disolbatzailea presio murriztuan eliminatu zen, produktua solido txuri (4.580 g, 19.8 mmol, etekina %99) moduan lortuz. Erreakzioaren gordina sintesiaren hurrengo urratserako erabili zen purifikazio gehiagorik egin gabe. <sup>1</sup>H-EMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.10 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.02 (s, 9H).

### 5.2.1.2.- Boc-(L)-<sup>t</sup>Leuzinaren akoplamendua piperidinarekin<sup>28</sup>



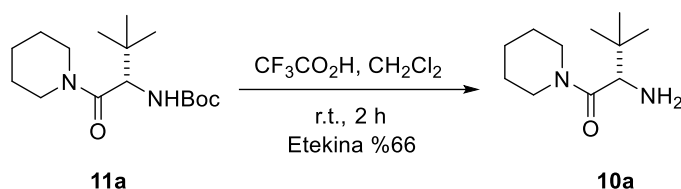
Boc-(L)-<sup>t</sup>Leu (4.580 g, 19.8 mmol, 1 baliokide) DMF-tan (39.6 mL, 2 mL/mmol) disolbatu zen. Nitrogenoan DIPEA (6.89 mL, 39.6 mmol, 2 baliokide) eta HBTU (11.26 g, 29.7 mmol, 1.5 baliokide) gehitu ziren. Lortutako

<sup>27</sup> Egokituta: Cakici, M.; Catir, M.; Karabuga, S.; Ulukanli, S.; Kilic, H. *Tetrahedron Asymmetry*. **2011**, *22*, 300–308.

<sup>28</sup> Gao, Y.; Ren, Q.; Wang, L.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13068–13071.

nahastea ordu batez irabiatu zen giro tenperaturan. Ondoren, piperidina (2.15 mL, 21.8 mmol, 1.1 baliokide) gehitu zen eta disoluzioa gau osoan erreazionatzen utzi zen giro tenperaturan. Erreakzioa bukatzean, disoluzioa 0°C-tan hoztu zen eta HCl 1M-rekin azidifikatu zen. Jarraian, EtOAc-rekin (30 mL x 3) erauzi zen, erauzitako fase organikoa HCl 1M (45 mL x 3) eta NaCl disoluzio asearekin (60 mL x 5) garbitu, MgSO<sub>4</sub>-rekin lehortu eta disolbatzailea presio murriztuan ebaporatu zen. Lortutako gordina flash zutabe kromatografiko bidez purifikatu zen, 90:10 Hexano:EtOAc-ko eluitzailea erabiliz. Produktua solido txuri (5.764 g, 19.3 mmol, etekina %97) moduan lortu zen. <sup>1</sup>H-EMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.37 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.71 – 3.56 (m, 2H), 3.55 – 3.43 (m, 2H), 1.71 – 1.57 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 0.97 (s, 9H). Datu espektroskopikoak bibliografian deskribatutakoekin bat zetozen.<sup>28</sup>

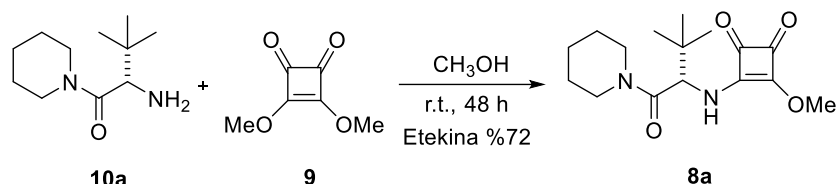
### 5.2.1.3.- Amino taldearen desbabespena<sup>28</sup>



Babestutako **11a** (1.790 g, 6.00 mmol, 1 baliokide) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> lehorrean (6.00 mL, 1 mL/mmol) disolbatu zen. 0°C-tan eta atmosfera inertean CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (12.0 mL, 2 mL/mmol) tantaka gehitu zen, irteera bat utziz. Lortutako disoluzioa giro tenperaturan nahastu zen erreakzioa bukatu arte (2 h, jarraipena TLC bitartez egin zen, 80:20 Hexano:EtOAc). Jarraian, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ebaporatu zen presio murriztuan eta lortutako olio uretan disolbatu eta Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> disoluzio ase batekin basifikatu zen 0°C-tan. Azkenik, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-rekin (10 mL x 3) erauzi zen eta lortutako fase organikoa NaHCO<sub>3</sub> disoluzio ase (10 mL x 3) batekin garbitu, MgSO<sub>4</sub>-rekin lehortu eta disolbatzailea presio murriztuan ebaporatu zen. Produktua olio hori (0.7862 g, 3.97 mmol, etekina %66) moduan lortu zen. Lortutako produktuaren gordina sintesiaren hurrengo pausoan erabili zen purifikazio gehiagorik egin gabe. <sup>1</sup>H-EMN (300

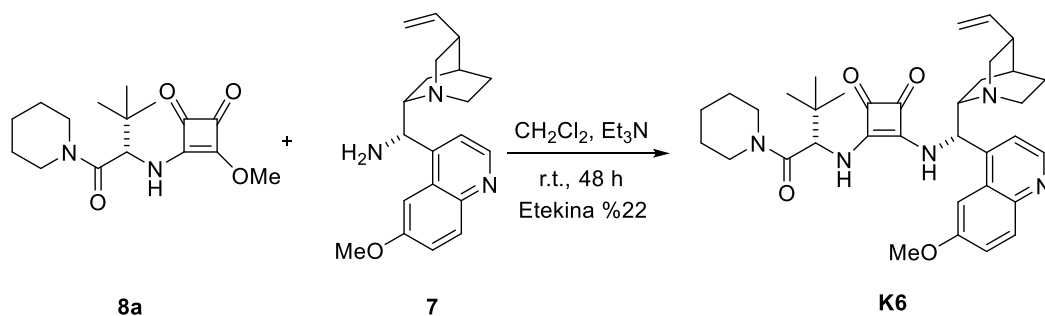
MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.70 – 3.40 (m, 5H), 2.17 (s, 2H), 1.70 – 1.457(m, 6H), 0.98 (s, 9H).  
 Datu espektroskopikoak bibliografian deskribatutakoekin bat zetozen.<sup>28</sup>

#### 5.2.1.4.- Eskuaratoarekin akoplamendua: **8a**



$\text{CH}_3\text{OH}$ -ean (7.21 mL, 2 mL/mmol) disolbatutako **10a** aminari (0.7862 g, 3.97 mmol, 1.1 baliokide) **9** eskuaratoa (451.9 mg, 3.61 mmol, 1 baliokide) gehitu zitzaion. Lortutako disoluzioa erreakzionatzen utzi zen giro tenperaturan 48 h-z. Denbora igarotakoan, disoluzioa filtratu eta ur amekin garbitu zen. Produktua solido txuri (800.6 mg, 2.60 mmol, etekina %72) moduan lortu zen.  $^1\text{H-EMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.43 (s, 1H), 4.38 (s, 3H), 3.70 – 3.46 (m, 4H), 1.68 – 1.62 (m, 6H), 1.01 (s, 9H).

#### 5.2.1.5.- Aminokininarekin akoplamendua: **K6**<sup>29</sup>



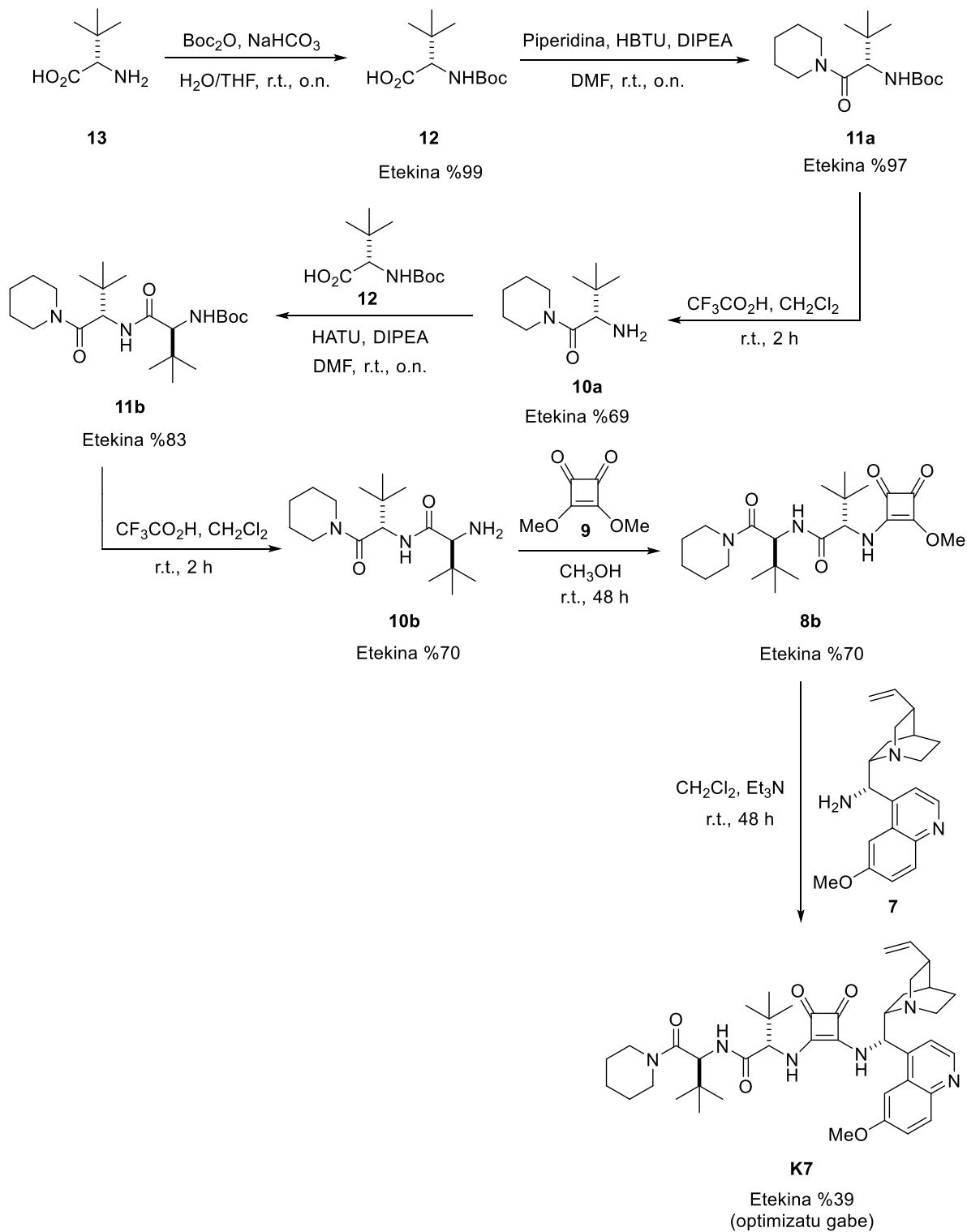
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -tan (6.84 mL, 5 mL/mmol) disolbatutako **7** aminokininari (385.2 mg, 1.19 mmol, 0.87 baliokide) eskuaramida (422.1 mg, 1.37 mmol, 1 baliokide) eta  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.180 mL, 1.37 mmol, 1 baliokide) gehitu zitzaizkion. Lortutako disoluzioa 48 h-z utzi zen erreakzionatzen giro tenperaturan eta nitrogenoan. Disolbatzaileak presio murriztuan ebaporatu ziren eta

<sup>29</sup> Egokitua: Malerich, J. P.; Hagijara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416–14417.

lortutako gordina flash zutabe kromatografiko bidez purifikatu zen, 97:3 Hexano:EtOAc-ko eluitzailea erabiliz. Zutabetik lortutako produktua  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -tan disolbatu zen eta  $\text{NaHCO}_3$  disoluzio ase (5 mL x 3) batekin basifikatu,  $\text{MgSO}_4$ -rekin lehortu eta disolbatzailea presio murriztuan ebanoratu zen. Produktua solido txuri (180.8 mg, 0.300 mmol, etekina %22, optimizatu gabe) moduan lortu zen.  $^1\text{H}$ -EMN (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) 8.70 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.58 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 9.2, 2.7$  Hz, 1H), 6.24 (br s, 1H), 5.95 (ddd,  $J = 17.7, 10.2, 7.9$  Hz, 1H), 5.39-5.24 (m, 1H), 5.04 (dt,  $J = 17.1, 1.5$  Hz, 1H), 4.96 (dt,  $J = 10.3, 1.4$  Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.54 (dtq,  $J = 20.9, 10.9, 5.5, 4.5$  Hz, 5H), 3.40-3.22 (m, 2H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.73 (dd,  $J = 14.7, 5.6$  Hz, 1H), 2.35 (t,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 1.81-1.25 (m, 11H), 0.94 (s, 9H), 0.84-0.72 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$ -EMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 184.2, 182.6, 169.7, 168.4, 167.1, 159.6, 148.4, 145.5, 145.0, 141.8, 132.6, 128.2, 123.6, 120.0, 115.4, 101.0, 61.7, 58.9, 56.7, 56.5, 53.9, 48.5, 43.7, 41.5, 40.0, 36.4, 28.3, 28.1, 26.8, 26.5, 26.2, 24.9. UPLC-DAD-QTOF:  $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  kalkulatu: 600.3550, aurkitua: 600.3545.

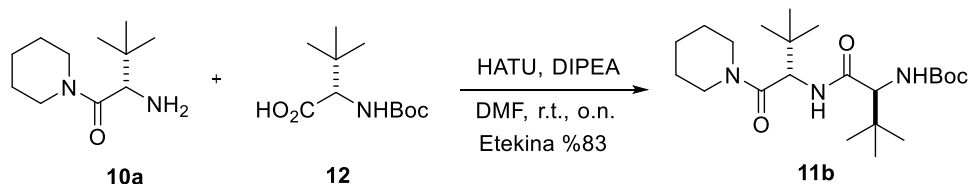


### 5.2.2.- K7ren sintesia



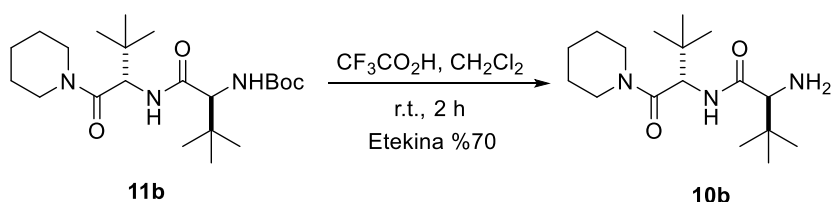
**10a** amina librea lortu arte **K6** lortzeko erabili den prozedura berdina jarraitu da.

#### 5.2.2.1.- Akoplamendu peptidikoa: **11b** sintesia



DMF-tan (8.69 mL, 1.4 mL/mmol) disolbatutako **10a** amina askeari (1.230 g, 6.21 mmol, 1 baliokide), aurretik prestatu zena, DIPEA-n (6.48 mL, 37,2 mmol, 6 baliokide) disolbatutako Boc-(L)-Leu (1.723 g, 7.45 mmol, 1,2 baliokide), aurretik prestatuta zena, disoluzioa gehitu zitzaion. Lortutako disoluzioa 5 minutuz nahastu zen eta HATU (2.596 g, 6.83 mmol, 1,1 baliokide) gehitu zitzaion 0°C-tan. Gau osoan zehar erreakzionatzen utzi zen giro tenperaturan. Erreakzioa gelditu zen 1:1 H<sub>2</sub>O:EtOAc (1.00 mL/mmol) disoluzio bat gehituz. Ondoren, EtOAc-rekin (8 mL x 3) erauzi zen eta lortutako fase organikoa NaCl disoluzio ase (12 mL x 5) batekin garbitu, MgSO<sub>4</sub>-rekin lehortu eta disolbatzailea presio murriztuan ebaporatu zen. Lortutako gordina flash zutabe kromatografiko bidez purifikatu zen, 80:20 Hexano:EtOAc-ko eluitzailea erabiliz. Produktua solido txuri (2.117 g, 5.14 mmol, etekina %83) moduan lortu zen. <sup>1</sup>H-EMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.45 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.35 (d, *J* = 43.0 Hz, 2H), 1.66 – 1.49 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 0.96 (s, 18H).

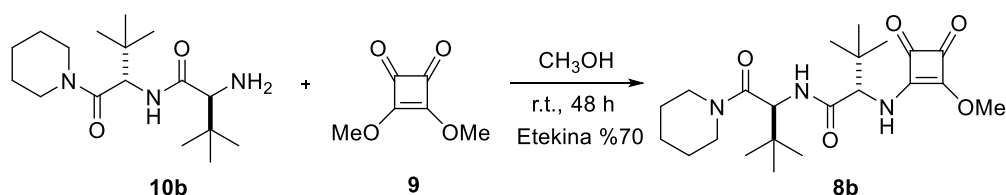
#### 5.2.2.2.- Amino taldearen desbabespina: **10b**



38. orriko prozedura berdina jarraituz prestatu zen **10b** konposatua, **11b**-tik (1.235 g, 3 mmol, 1 baliokide) abiatuz. Produktua solido txuri (0.6504

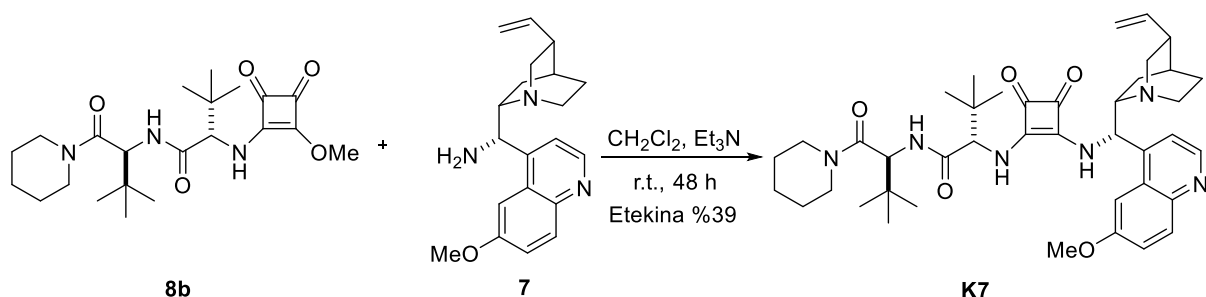
g, 2.09 mmol, etekina %70) moduan lortu zen.  $^1\text{H-EMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 3.69 (ddt,  $J = 15.3, 9.5, 4.8$  Hz, 2H), 3.47 (ddt,  $J = 26.8, 12.4, 6.3$  Hz, 2H), 3.14 (s, 1H), 1.62 – 1.56 (m, 4H), 1.54 (d,  $J = 5.4$  Hz, 6H), 1.02 (s, 9H), 1.00 (s, 9H).

### 5.2.2.3.- Eskuaratoarekin akoplamendua: **8b**



39. orriko prozedura berdina jarraituz prestatu zen **8b**. konposatua, **10b**-tik (0.6504 g, 2.09 mmol, 1.1 baliokide) eta **9** eskuaratotik (237.9 mg, 1.90 mmol, 1 baliokide) abiatuz. Produktua solido txuri (0.6162 g, 1.46 mmol, etekina %70) moduan lortu zen.  $^1\text{H-EMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.88 (s, 1H), 4.44 (s, 3H), 3.94 – 3.64 (m, 2H), 3.42 (dd,  $J = 9.4, 3.0$  Hz, 1H), 3.36 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 1.59 – 1.42 (m, 6H), 0.98 (d,  $J = 4.2$  Hz, 18H).

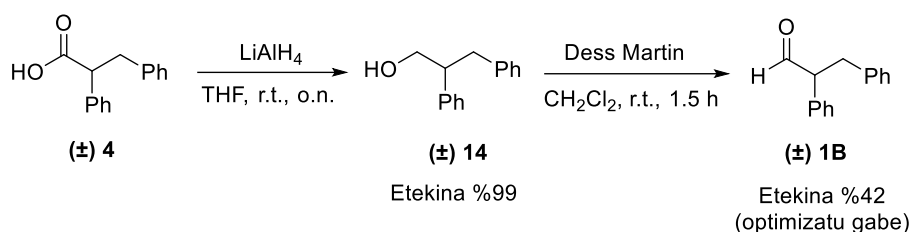
### 5.2.2.4.- Aminokininarekin akoplamendua: **K7**<sup>29</sup>



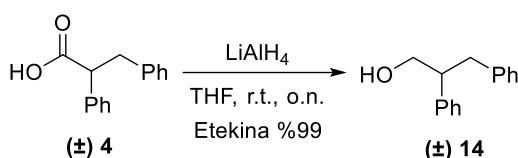
**K7** katalizatzailea 39. orriko prozedura jarraituz prestatu zen, **8b**-tik (306.3 mg, 0.727 mmol, 1 baliokide) eta **7** aminokininatik (204.4 mg, 0.632 mmol, 0.87 baliokide) abiatuz. Flash zutabe kromatografian 97:3 Hexano:EtOAc-ko eluitzailea erabili zen. Produktua solido hori (0.2126 g, 0.298 mmol, etekina %39, optimizatu gabe) moduan lortu zen.  $^1\text{H-EMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.82 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 6.33 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.75 – 5.58 (m, 1H), 5.03 – 4.89 (m, 2H), 4.77 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88 – 3.77

(m, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 3.43 – 3.13 (m, 4H), 2.88 – 2.66 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.76 – 1.62 (m, 8H), 1.57 – 1.39 (m, 5H), 1.00 – 0.94 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.88 – 0.74 (m, 2H), 0.41 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$ -EMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 183.03, 182.85, 169.98, 169.46, 167.32, 158.97, 147.64, 144.93, 143.91, 141.16, 131.91, 127.92, 122.80, 119.25, 115.07, 101.18, 77.36, 65.02, 60.20, 56.20, 55.64, 53.46, 47.16, 46.88, 43.25, 40.82, 39.35, 35.10, 31.01, 27.66, 26.65, 26.39, 25.83, 24.56, 19.42, 17.22. UPLC-DAD-QTOF:  $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{N}_6\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  kalkulaturia: 699.4234, aurkitua: 699.4235.

### 5.3.- ( $\pm$ ) 1B PRONUKLEOZALEAREN SINTESIA



#### 5.3.1.- Azido karboxilikoaren erredukzioa<sup>30</sup>

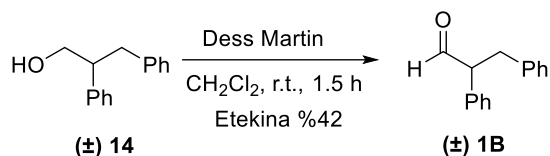


THF-tan (2.46 mL, 0.41 mL/mmol) suspenditutako  $\text{LiAlH}_4$ -ri (222.0 mg, 5.85 mmol, 0.975 baliokide) THF-tan (8.70 mL, 1.45 mL/mmol) disolbatutako abiaburuko azidoa (1.358 mg, 6.00 mmol, 1 baliokide) gehitu zitzaion. Lortutako nahasketa gau osoan zehar utzi zen erreakzionatzen giro tenperaturan. Erreakzioa gelditzeko  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$  solidoa gehitu zen. Azkenik, zelita erabiliz filtratu zen,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -rekin garbituz. Disolbatzailea presiopean eburatu eta gero produktua olio garden (1.261 g, 5.94 mmol, etekina %99) moduan lortu zen.  $^1\text{H}$ -EMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 – 6.99 (m, 10H), 3.78 (dd,  $J = 11.3, 6.0$  Hz, 2H), 3.09 (dddd,  $J = 12.6, 5.6$  Hz, 1H), 2.96 (dd, 2H),

<sup>30</sup> Egokituta: Knaus, T.; Mutti, F. G.; Humphreys, L. D.; Turner, N. J.; Scrutton, N. S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 223–233.

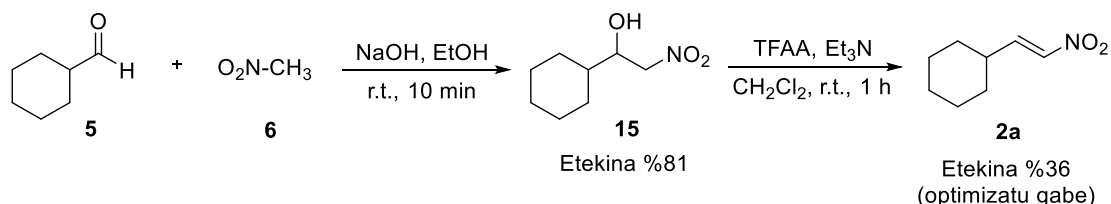
1.26 (s, 1H). Datu espektroskopikoak bibliografian deskribatutakoekin bat zetozen.<sup>30</sup>

### 5.3.2.- Alkoholaren oxidazioa Dess Martin errektiboa erabiliz<sup>30</sup>

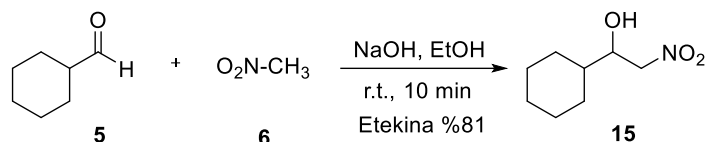


$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -tan (15.0 mL, 2.5 mL/mmol) disolbatutako alkoholari (1.261 g, 5.94 mmol, 1 baliokide) 0°C-tan Dess Martin errektiboa gehitu zitzaion batean. Lortutako nahastea erreakzionatzen utzi zen 1.5 h-z giro tenperaturan nahasiz (jarraipena TLC bitartez egin zen 80:20 Hexano:EtOAc). Ondoren,  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  eta  $\text{NaHCO}_3$  disoluzio aseak gehitu zitzaizkion. Disoluzioa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -rekin (10 mL x 3) erauzi zen eta fase organikoak bildu eta garbitu ziren, lehenik, urarekin (15 mL x 3) eta ondoren,  $\text{NaCl}$  disoluzio ase (20 mL x 3) batekin. Azkenik,  $\text{MgSO}_4$ -rekin lehortu zen eta disolbatzailea presio murriztuan ebaporatu zen. Lortutako gordina flash zutabe kromatografiko bidez purifikatu zen, 95:5 Hexano:EtOAc-ko eluitzailea erabiliz. Produktua solido txuri (0.5266 g, 2.50 mmol, etekina %42, optimizatu gabe) moduan lortu zen.  $^1\text{H-EMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.75 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.38–7.04 (m, 10H), 3.84 (ddd,  $J = 6.6, 1.5$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 14.0, 6.8$  Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J = 14.0, 7.9$  Hz, 1H). Datu espektroskopikoak bibliografian deskribatutakoekin bat zetozen.<sup>30</sup>

### 5.4.- 2a ELEKTROZALEAREN SINTESIA

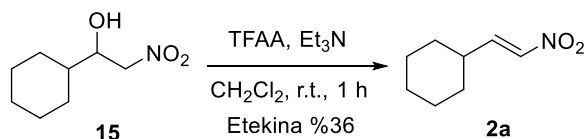


### 5.3.1.- Henry erreakzioa<sup>31</sup>



EtOH-tan (5.00 mL, 0.25 mL/mmol) disolbatutako ziklohexanokarboxaldehidoari (2.40 mL, 20.0 mmol, 1 baliokide) eta nitrometanoari (1.00 mL, 20.0 mmol, 1 baliokide) 0°C-tan NaOH 1M (2.00 mL, 20.0 mmol, 1 baliokide) tantaka gehitu zitzairen. Lortutako disoluzioa 10 minutuz nahastu zen giro tenperaturan (jarraipena TLC bitartez egin zen, 90:10 Hexano:EtOAc). Ondoren, azido azetikoa (1.20 mL, 20.0 mmol, 1 baliokide) gehitu zen eta dietil eterrarekin (5 mL x 3) erauzi zen, lortutako fase organikoa urarekin (5 mL x 2) garbitu, MgSO<sub>4</sub>-rekin lehortu eta disolbatzailea presio murriztuan ebaporatu zen. Produktua olio garden (2.794 g, 16.1 mmol, etekina %81) moduan lortu zen. Lortutako produktuaren gordina sintesiaren hurrengo pausuan erabili zen purifikazio gehiagorik gabe. <sup>1</sup>H-EMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.52 – 4.37 (m, 2H), 4.10 (ddd,  $J = 9.0, 6.0, 3.2$  Hz, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.87 – 1.00 (m, 11H). Datu espektroskopikoak bibliografian deskribatutakoekin bat zetozen.<sup>31</sup>

### 5.3.2.- Eliminazio-erreakzioa<sup>31</sup>



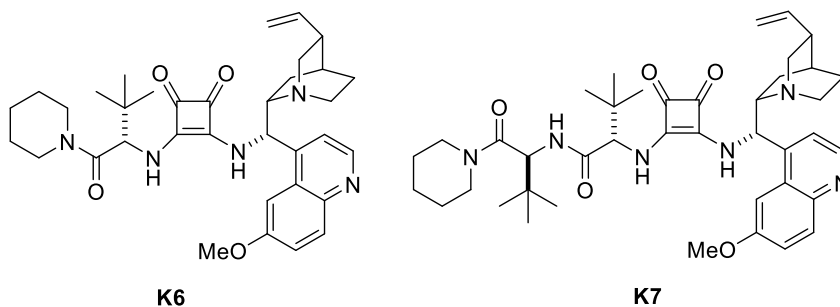
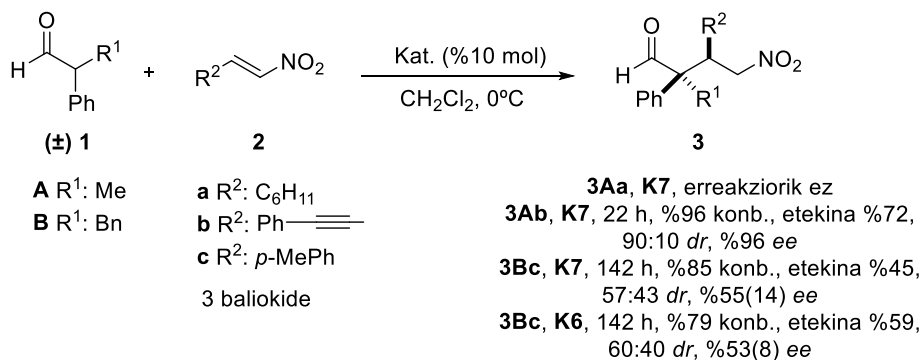
Aurreko pausuan lortutako alkohola (2.471 g, 14.3 mmol, 1 baliokide) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-tan (14.0 mL, 1 mL/mmol) disolbatu zen eta 0°C-tan hoztu zen. Ondoren, TFAA (1.1 mL, 0.08 mL/mmol) eta Et<sub>3</sub>N (2.00 mL, 0.14 mL/mmol)

<sup>31</sup> Egokituta: Lucet, D.; Sabelle, S.; Kostelitz, O.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2583–2591.

tantaka gehitu ziren. Lortutako disoluzioa 1 h-z utzi zen erreakzionatzen giro tenperaturan. Erreakzioa gelditu zen ura (1 mL/mmol) gehituz. Jarraian,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -rekin (15 mL x 3) erauzi zen eta fase organikoa HCl 1M-rekin (20 mL x 2) garbitu,  $\text{MgSO}_4$ -rekin lehortu eta disolbatzailea presio murriztuan ebaporatu zen. Lortutako gordina flash zutabe kromatografiko bidez purifikatu zen, 98:2 Hexano:EtOAc-ko eluitzailea erabiliz. Produktua olio garden (799.9 mg, 5.15 mmol, etekina %36, optimizatu gabe) moduan lortu zen.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.22 (dd,  $J = 13.5, 7.2$  Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J = 13.5, 1.3$  Hz, 1H), 2.33 – 2.19 (m, 1H), 1.86 – 1.66 (m, 4H), 1.41 – 1.12 (m, 6H). Datu espektroskopikoak bibliografian deskribatutakoekin bat zetozen.<sup>31</sup>

## 5.5.- MICHAEL ERREAKZIOA

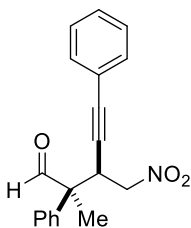
### 5.5.1.- Erreakzio asimetrikoak



## PROZEDURA OROKORRA

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -tan (3 mL/mmol) disolbatutako dagokion aldehidoari (1 baliokide), kasu bakoitzean dagokion nitroestirenoa (3 baliokide) gehitu zitzaion. Disoluzioa irabiatzen jarri zen  $0^\circ\text{C}$ -tan eta bertan dagokion katalizatzailea (%10 mol) gehitu zitzaion. Erreakzioa  $^1\text{H}$ -EMN bitartez jarraitu zen konbertsio osoa lortu arte. Lortutako produktu gordinak flash zutabe kromatografikoaren bidez purifikatu ziren. Azkenik, disolbatzailea presio murriztuan ebaporatu zen. Gainera, diastereoisomero eta enantiomero proportzioak  $^1\text{H}$ -EMN eta HPLC analisi kiral bat erabiliz lortu ziren, hurrenez hurren.

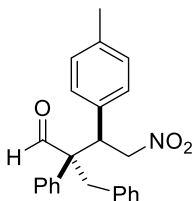
### 1: (2*S*, 3*R*)-2-Metil-3-(nitrometil)-2,5-difenilpent-4-inala (3Ab)



Izenburuko konposatua prozedura orokorra jarraituz prestatu zen laborategian eskuragarri zeuden 2-fenilpropanaetik (26.8  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol, 1 baliokide) eta 4-nitrobut-3-en-1-in-1-il)bentzenotik (103.9 mg, 0.6 mmol, 3 baliokide) eta **K7** (14.59 mg, 0.02 mmol, %10 mol) abiatuz. Erreakzioa 22 h-tan bukatu zen 90:10 *dr* bat emanez. Produktua purifikatzeko 98:2 Hexano:EtOAc-ko eluitzailea erabili zen. Kasu honetan diastereoisomero nagusia isolatzea lortu zen olio hori (44.00 mg, 0.143 mmol, etekina %72) moduan. Enantiomero sobera, *ee*, HPLC analisi kiral baten bitartez determinatu zen (IC Hexano: $^i\text{PrOH}$  98:2, fluxua=1 mL/min).  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = 74.32^\circ$ .  $^1\text{H}$ -EMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.57 (s, 1H), 7.50 – 7.37 (m, 3H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 5H), 4.66 – 4.55 (m, 2H), 4.19 (dd,  $J = 9.6, 4.9$  Hz, 1H), 1.73 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  EMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.22, 137.56, 132.58, 130.16, 129.46, 129.40, 129.12, 123.12, 87.20, 85.26, 77.16, 56.63, 38.98, 17.73. UPLC-DAD-QTOF:  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  kalkulatu: 330.1106, aurkitua: 330.1098.



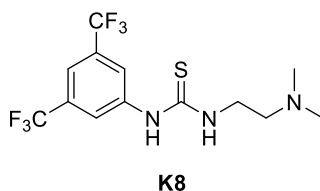
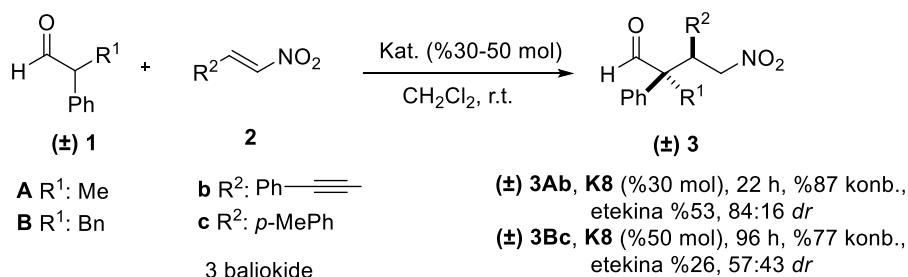
## 2: (2S, 3R)-2-Benzil-4-nitro-2-fenil-3-(p-metil)butanala (3Bc)



Izenburuko konposatua prozedura orokorra jarraituz prestatu zen, 2,3-difenilpropanaetik (42.06 mg, 0.2 mmol, 1 baliokide), komertziala den 1-metil-4-(2-nitrobinil)bentzenotik (97.90 mg, 0.6 mmol, 3 baliokide) eta **K7** (14.59 mg, 0.02 mmol, %10 mol) abiatuz. Erreakzioa 142 h-tan bukatu zen 57:43 *dr* bat emanez. Produktua purifikatzeko 99:1 Hexano:EtOAc-ko eluitzailea erabili zen. Produktua solido txuri (33.61 mg, 0.9 mmol, etekina %45) moduan lortu zen 63:37 *dr*-arekin. Enantiomero sobera, ee, HPLC kiral analisi baten bitartez determinatu zen (IC Hexano:iPrOH 98:2, fluxua=1 mL/min). Atxikipen denborak diastereoisomero nagusiarentzat: 28.0 min (gutxiengoa) eta 52.8 min (nagusia) eta gutxiengo diastereoisomeroarentzat: 12.4 (gutxiengoa) eta 13.3 (nagusia).  $^1\text{H}$ -EMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.89 (s, 1H, gutxiengo diastereoisomeroa), 9.69 (s, 1H, diastereoisomero nagusia), 7.46–7.41 (m, 3H, diastereoisomero nagusia), 7.36 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H, gutxiengo diastereoisomeroa), 7.16 – 7.11 (m, 7H, bi diastereoisomeroak), 7.10 – 7.02 (m, 9H, bi diastereoisomeroak), 6.97 (dd,  $J = 6.5, 3.1$  Hz, 2H, bi diastereoisomeroak), 6.77 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, diastereoisomero nagusia), 6.64 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 2H, gutxiengo diastereoisomeroa), 4.92 (dd,  $J = 13.2, 11.8$  Hz, 1H, gutxiengo diastereoisomeroa), 4.79 (dd,  $J = 12.0, 3.3$  Hz, 1H, diastereoisomero nagusia), 4.68 (dd,  $J = 13.2, 3.2$  Hz, 1H, gutxiengo diastereoisomeroa), 4.37 – 4.27 (m, 2H, bi diastereoisomeroak), 4.22 (dd,  $J = 11.9$  Hz, 1H, diastereoisomero nagusia), 3.31 – 3.19 (m, 2H, gutxiengo diastereoisomeroa), 3.18 – 3.08 (m, 2H, diastereoisomero nagusia), 2.34 (s, 3H, gutxiengo diastereoisomeroa), 2.31 (s, 3H, diastereoisomero nagusia).  $^{13}\text{C}$ -EMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.46, 204.34, 138.29, 138.07, 137.51, 135.59, 134.64, 134.58, 131.97, 131.51, 130.55, 130.50, 130.28, 129.88, 129.63, 129.33, 129.17, 129.00, 128.79, 128.69, 128.48, 128.20, 128.12, 127.20, 126.91, 77.45, 77.30, 61.08, 60.62, 59.55, 51.09, 47.30, 42.23, 41.65, 21.21. UPLC-DAD-QTOF:  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  kalkulaturia: 396.1576, aurkitua: 396.1573.

Prozedura berdina jarraitu zen baina kasu honetan **K6** (12.00 mg, 0.02 mmol, %10 mol) erabiliz. Kasu honetan ere, erreakzioa 142 h-tan bukatu zen 60:40 *dr* bat emanez. Produktua solido txuri (44.10 mg, 0.118 mmol, etekina %59) moduan lortu zen 60:40 *dr*-arekin. Enantiomero sobera, *ee*, HPLC analisi kirial baten bitartez determinatu zen (IC Hexano:<sup>i</sup>PrOH 98:2, fluxua=1 mL/min). Atxikipen denborak diastereoisomero nagusiarentzat: 29.1 min (gutxiengoa) eta 54.3 min (nagusia) eta gutxiengo diastereoisomeroarentzat: 12.5 (gutxiengoa) eta 13.5 (nagusia).

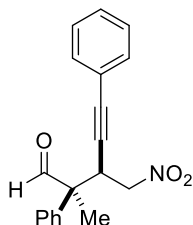
### 5.5.2.- Erreakzio errazemikoak



### PROZEDURA OROKORRA

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-tan (3 mL/mmol) disolbatutako dagokion aldehidoari (1 baliokide), kasu bakoitzean dagokion nitroestirenoa (3 baliokide) eta laborategian prestatuta zegoen **K8** (%30-50 mol) gehitu zitzaizkion. Disoluzioa irabiatzen jarri zen giro tenperaturan adierazitako denboraz. Erreakzioa <sup>1</sup>H-EMN bitartez jarraitu zen konbertsio osoa lortu arte. Lortutako produktu gordinak flash zutabe kromatografikoaren bidez purifikatu ziren. Azkenik, disolbatzailea presio murriztuan ebaporatu zen. Gainera, diastereoisomero proportzioak gordinaren <sup>1</sup>H-EMN bitartez lortu ziren.

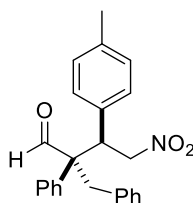
### 1: ( $\pm$ ) (2*S*, 3*R*)-2-Metil-3-(nitrometil)-2,5-difenilpent-4-inala [( $\pm$ ) 3Ab]



Izenburuko konposatua prozedura orokorra jarraituz prestatu zen laborategian prestatua zeuden 2-fenilpropanaetik (26.8 L, 0.2 mmol, 1 baliokide) eta 4-nitrobut-3-en-1-in-1-il)bentzenotik (103.9 mg, 0.6 mmol, 3 baliokide) eta **K8**-tik (14.59 mg, 0.02 mmol, %10 mol) abiatuz. Erreakzioa

22 h-tan %87ko konbertsioa lortu zen, 84:16 *dr* bat emanez. Produktua purifikatzeko 98:2 Hexano:EtOAc-ko eluitzailea erabili zen, diastereoisomero nagusia isolatuz. Produktua olio marroi (29.30 mg, 0.0953 mmol, etekina %53) moduan lortu zen.  $^1\text{H-EMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.57 (s, 1H), 7.50 – 7.37 (m, 3H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 5H), 4.66 – 4.55 (m, 2H), 4.19 (dd,  $J = 9.6, 4.9$  Hz, 1H), 1.73 (s, 3H).  $^{13}\text{C EMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.22, 137.56, 132.58, 130.16, 129.46, 129.40, 129.12, 123.12, 87.20, 85.26, 77.16, 56.63, 38.98, 17.73.

### 2: ( $\pm$ ) (2*S*, 3*R*)-2-Bentzil-4-nitro-2-fenil-3-(*p*-metil)butanala [( $\pm$ ) 3Bc]

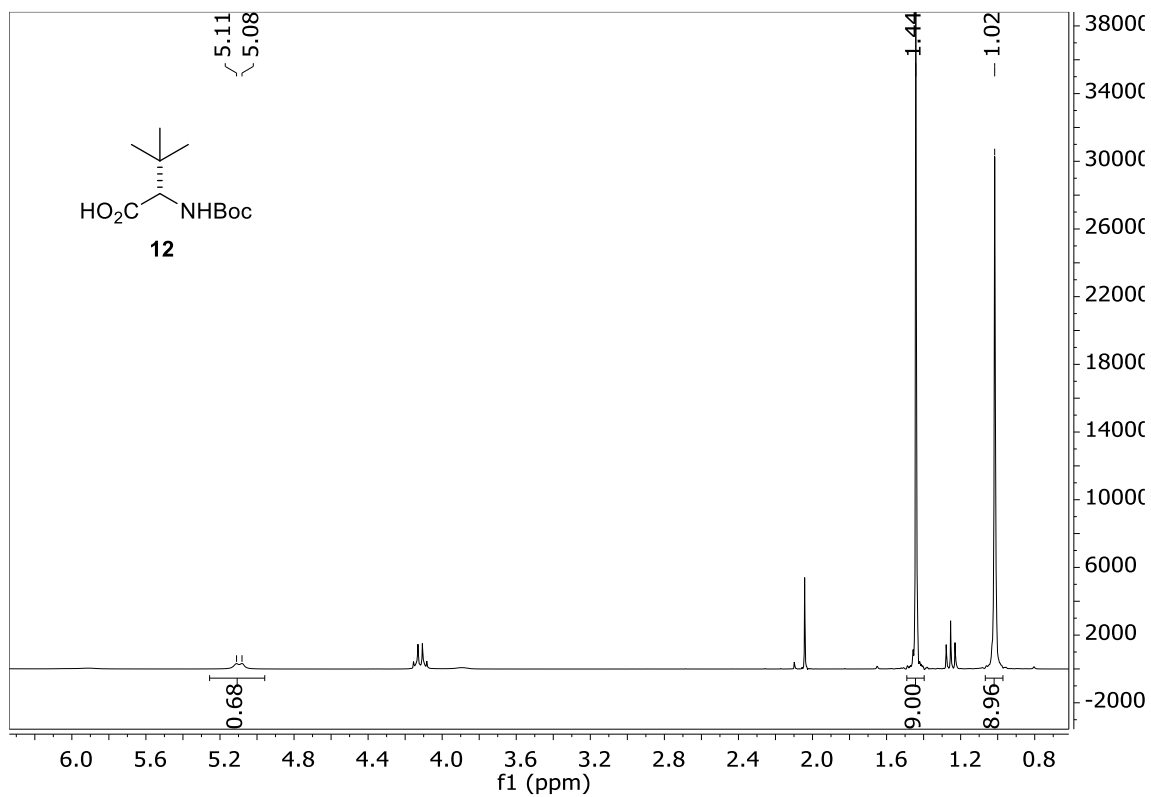


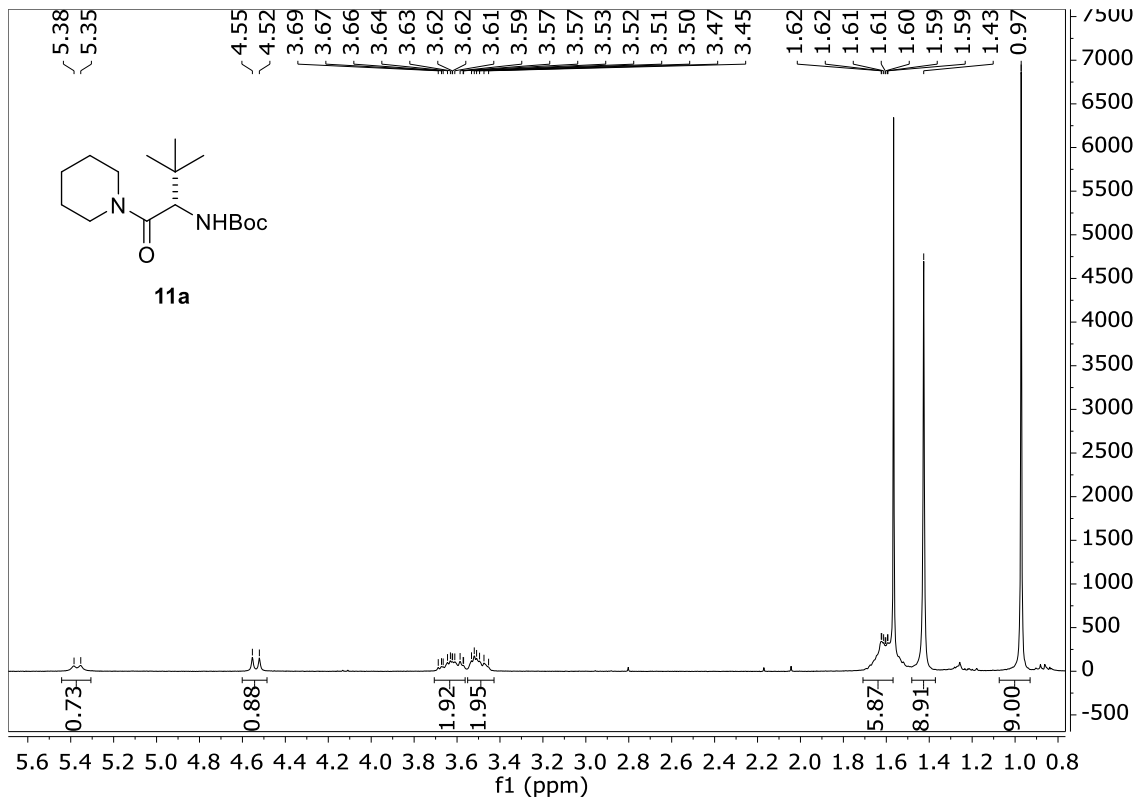
Izenburuko konposatua prozedura orokorra jarraituz prestatu zen, 2,3-difenilpropanaetik (42.06 mg, 0.2 mmol, 1 baliokide), komertziala den 1-metil-4-(2-nitrobinil)bentzenotik (97.90 mg, 0.6 mmol, 3 baliokide) eta

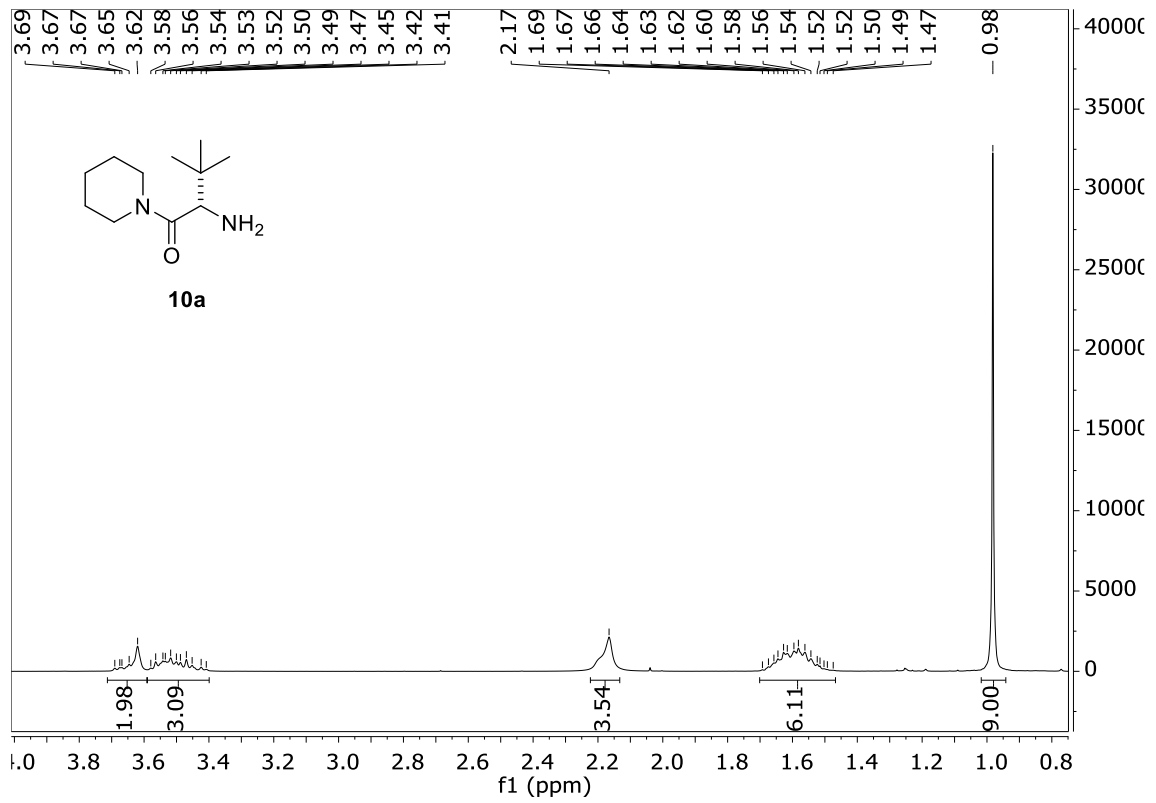
**K8**-tik (35.93 mg, 0.1 mmol, %50 mol) abiatuz. Erreakzioa 96 h-tan %77ko konbertsioa lortu zen, 57:43 *dr* bat emanez. Produktua purifikatzeko 80:20 Hexano:EtOAc-ko eluitzailea erabili zen. Produktua solido hori (19.40 mg, 0.052 mmol, etekina %26) moduan lortu zen 44:56 *dr*-arekin.  $^1\text{H-EMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.89 (s, 1H, gutxiengo diastereoisomeroa), 9.69 (s, 1H, diastereoisomero nagusia), 7.46 – 7.41 (m, 3H, diastereoisomero nagusia), 7.36 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H, gutxiengo diastereoisomeroa), 7.16 – 7.11 (m, 7H, bi diastereoisomeroak), 7.10 – 7.02 (m, 9H, bi diastereoisomeroak), 6.97 (dd,  $J = 6.5, 3.1$  Hz, 2H, bi diastereoisomeroak), 6.77 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, diastereoisomero nagusia), 6.64 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 2H, gutxiengo diastereoisomeroa), 4.92 (dd,  $J$

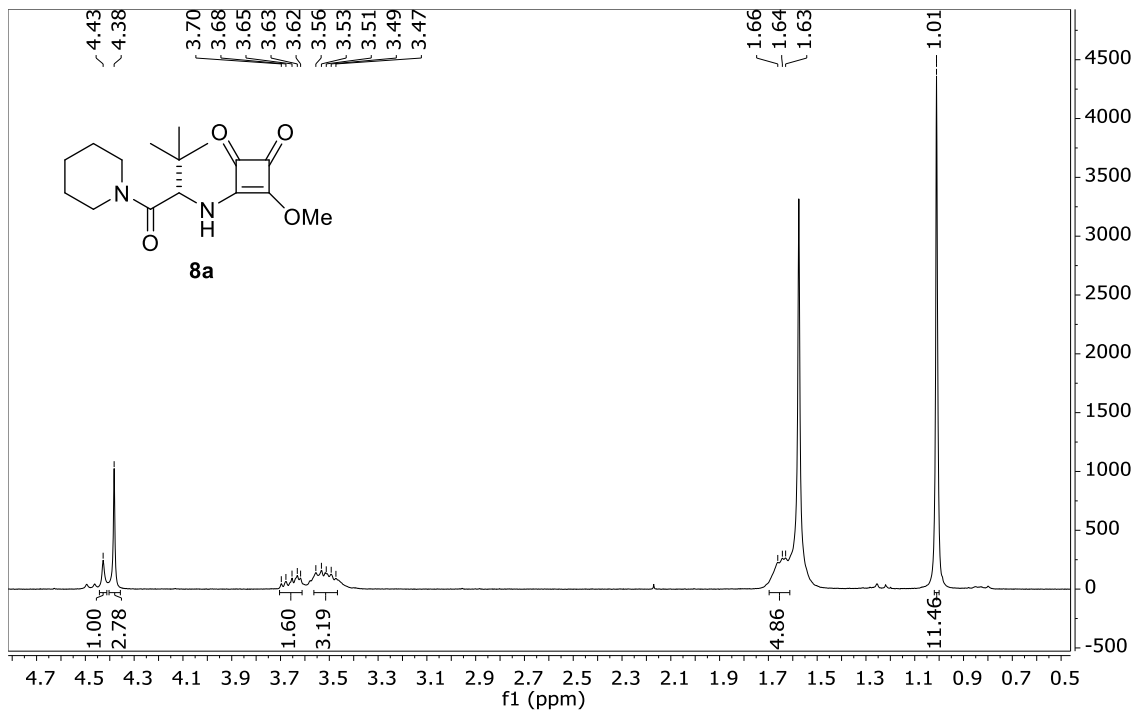
= 13.2, 11.8 Hz, 1H, gutxiengo diastereoisomeroa), 4.79 (dd,  $J = 12.0, 3.3$  Hz, 1H, diastereoisomero nagusia), 4.68 (dd,  $J = 13.2, 3.2$  Hz, 1H, gutxiengo diastereoisomeroa), 4.37 – 4.27 (m, 2H, bi diastereoisomeroak), 4.22 (dd,  $J = 11.9$  Hz, 1H, diastereoisomero nagusia), 3.31 – 3.19 (m, 2H, gutxiengo diastereoisomeroa), 3.18 – 3.08 (m, 2H, diastereoisomero nagusia), 2.34 (s, 3H, gutxiengo diastereoisomeroa), 2.31 (s, 3H, diastereoisomero nagusia).  $^{13}\text{C}$ -EMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.46, 204.34, 138.29, 138.07, 137.51, 135.59, 134.64, 134.58, 131.97, 131.51, 130.55, 130.50, 130.28, 129.88, 129.63, 129.33, 129.17, 129.00, 128.79, 128.69, 128.48, 128.20, 128.12, 127.20, 126.91, 77.45, 77.30, 61.08, 60.62, 59.55, 51.09, 47.30, 42.23, 41.65, 21.21.

## 5.6.- EMN ESPEKTROAK

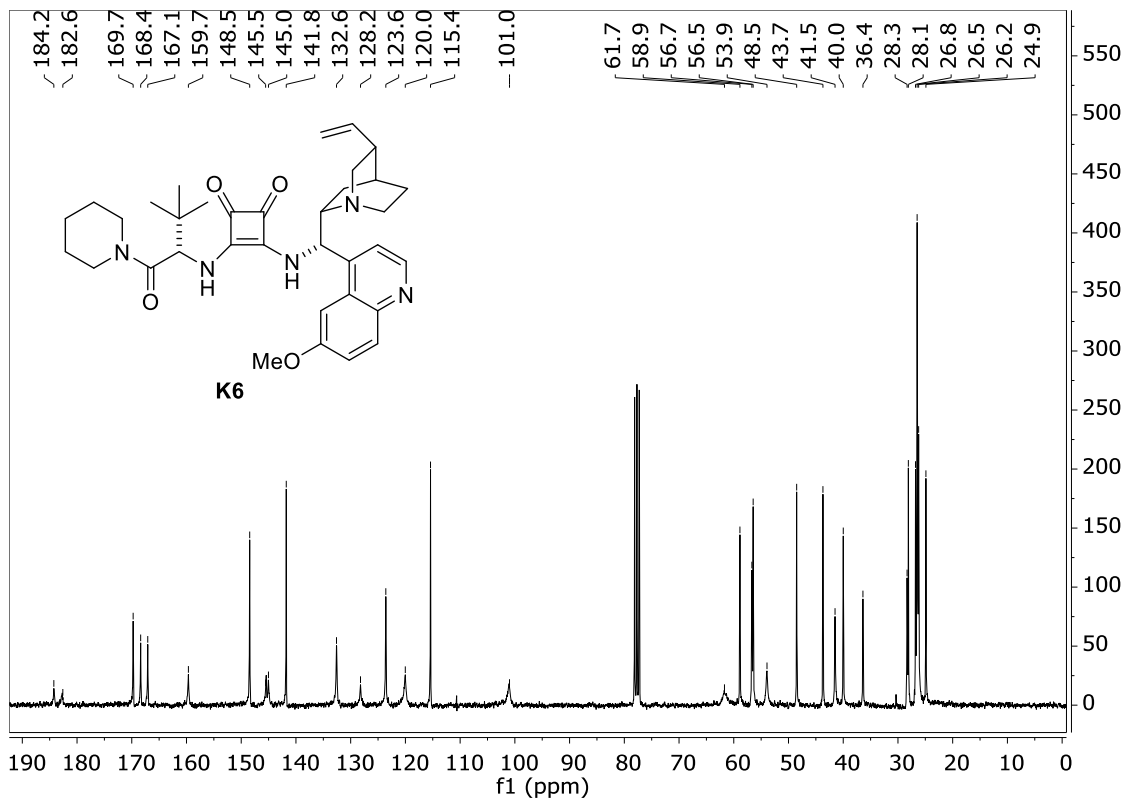
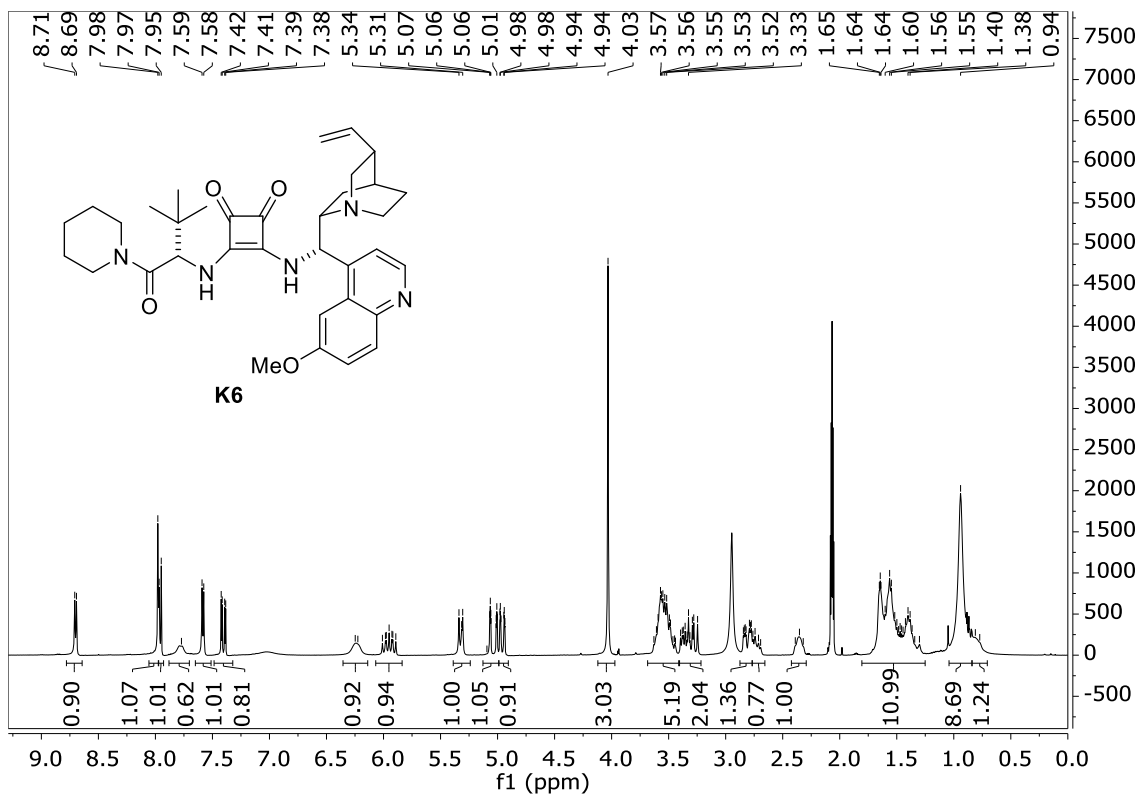


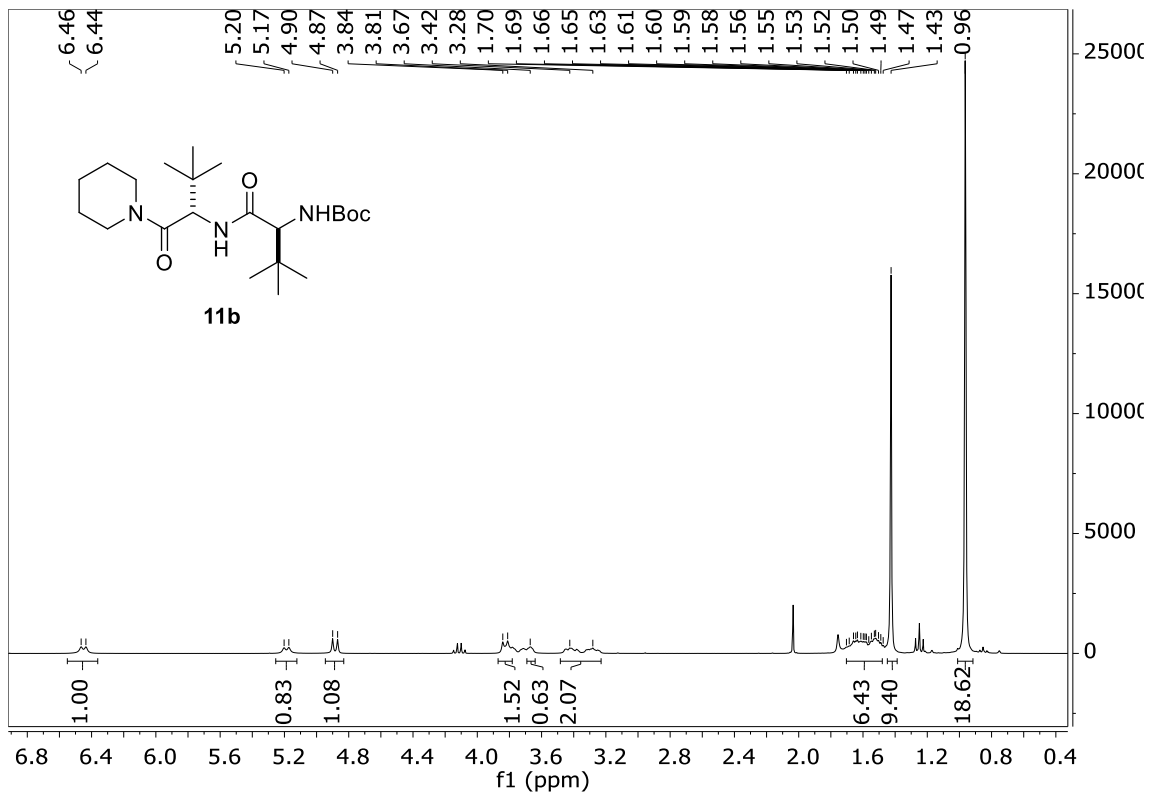


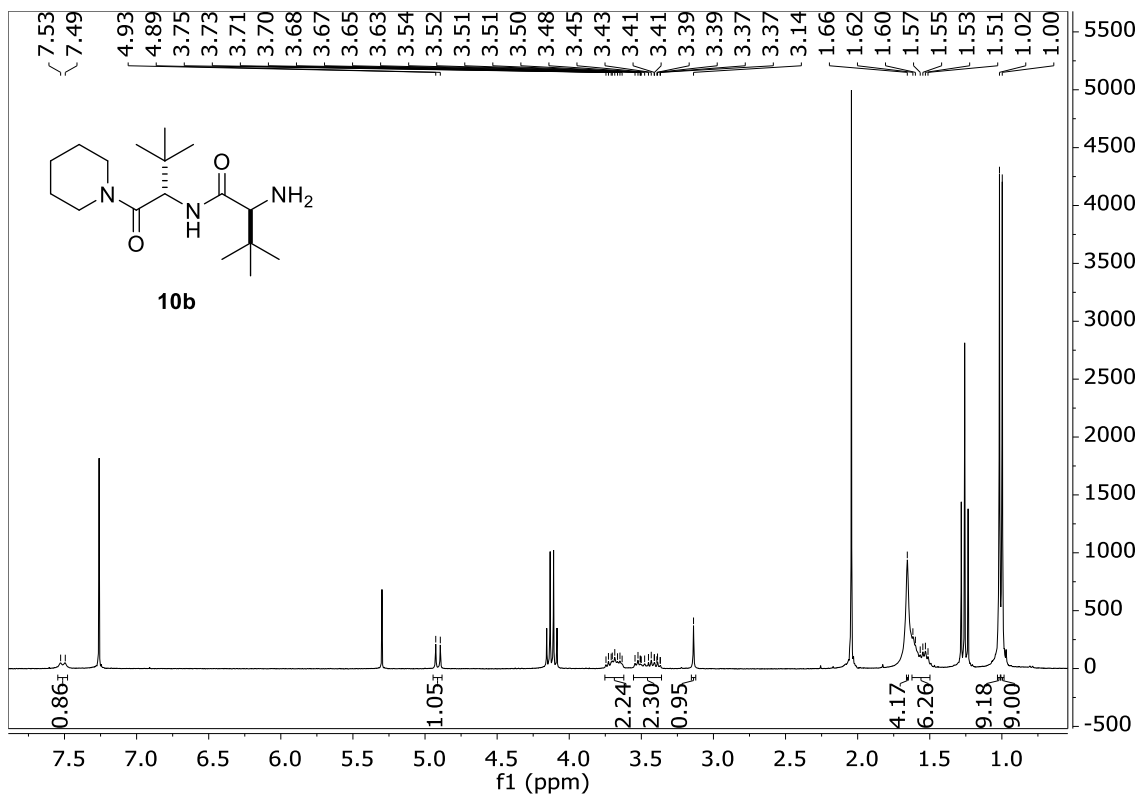


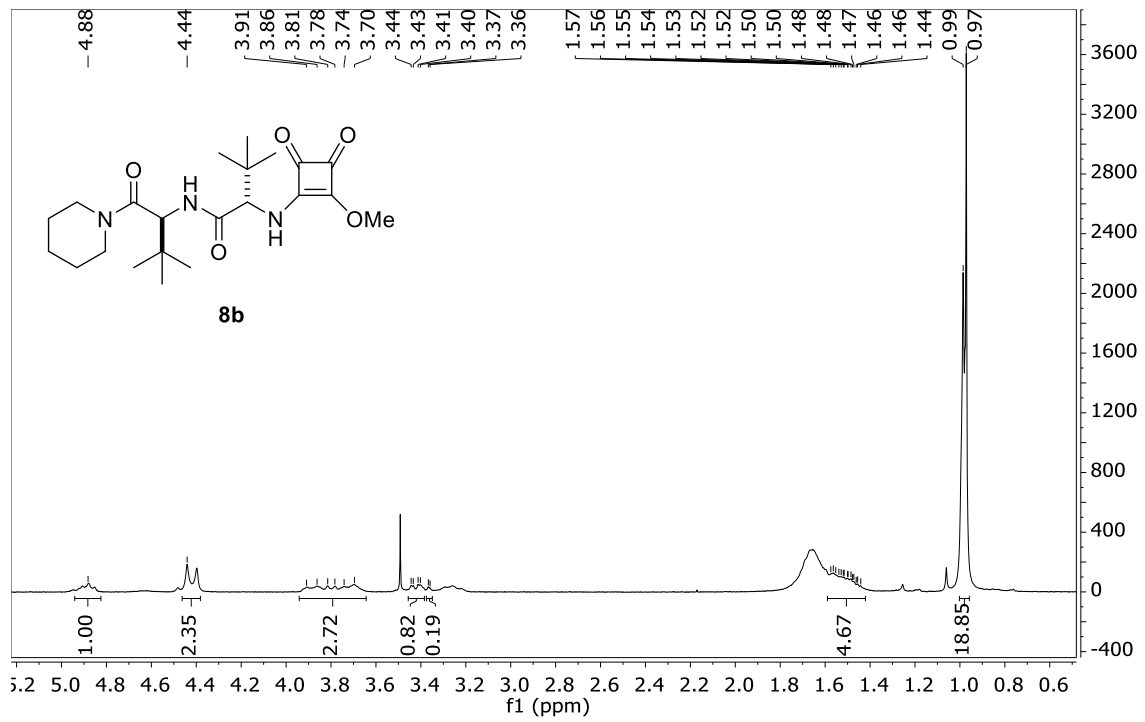


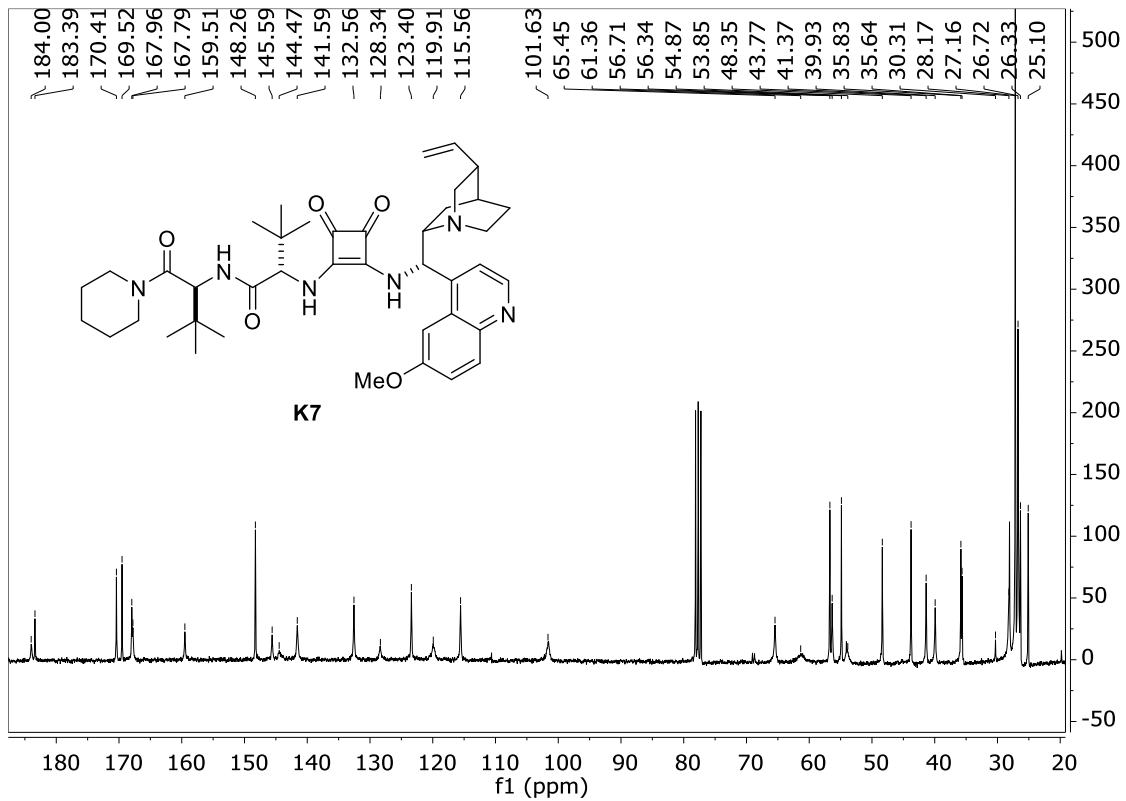
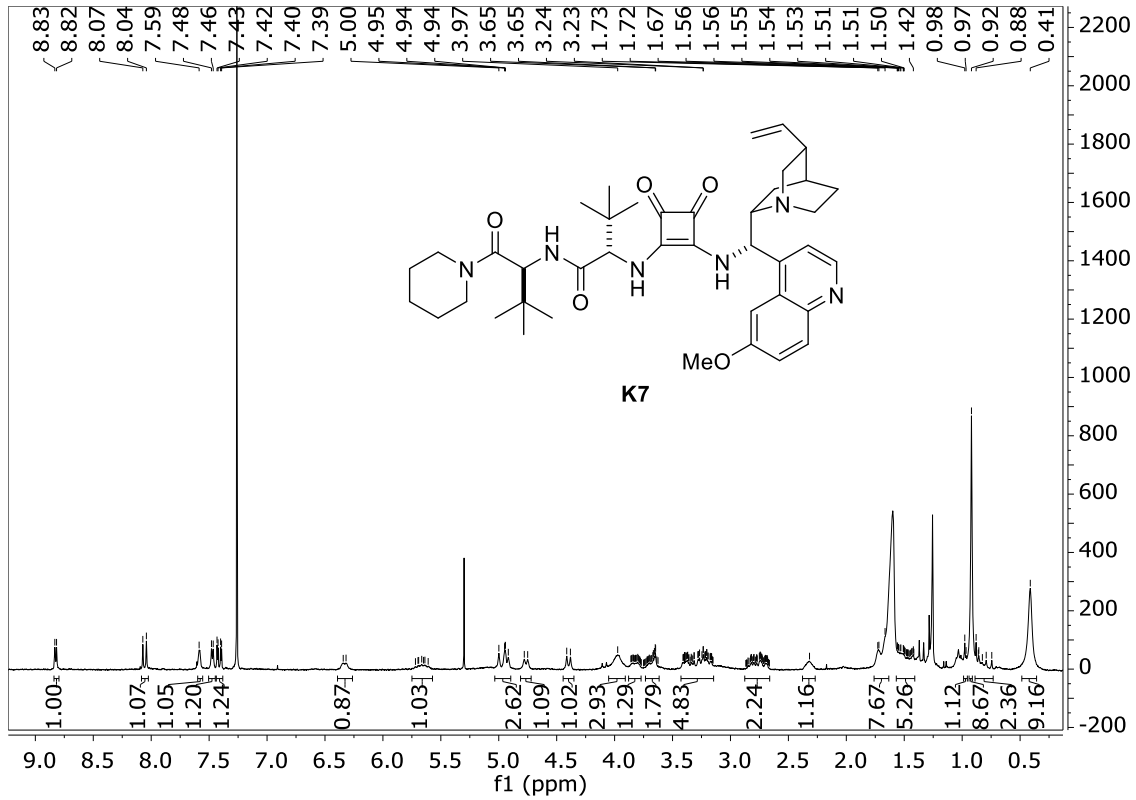


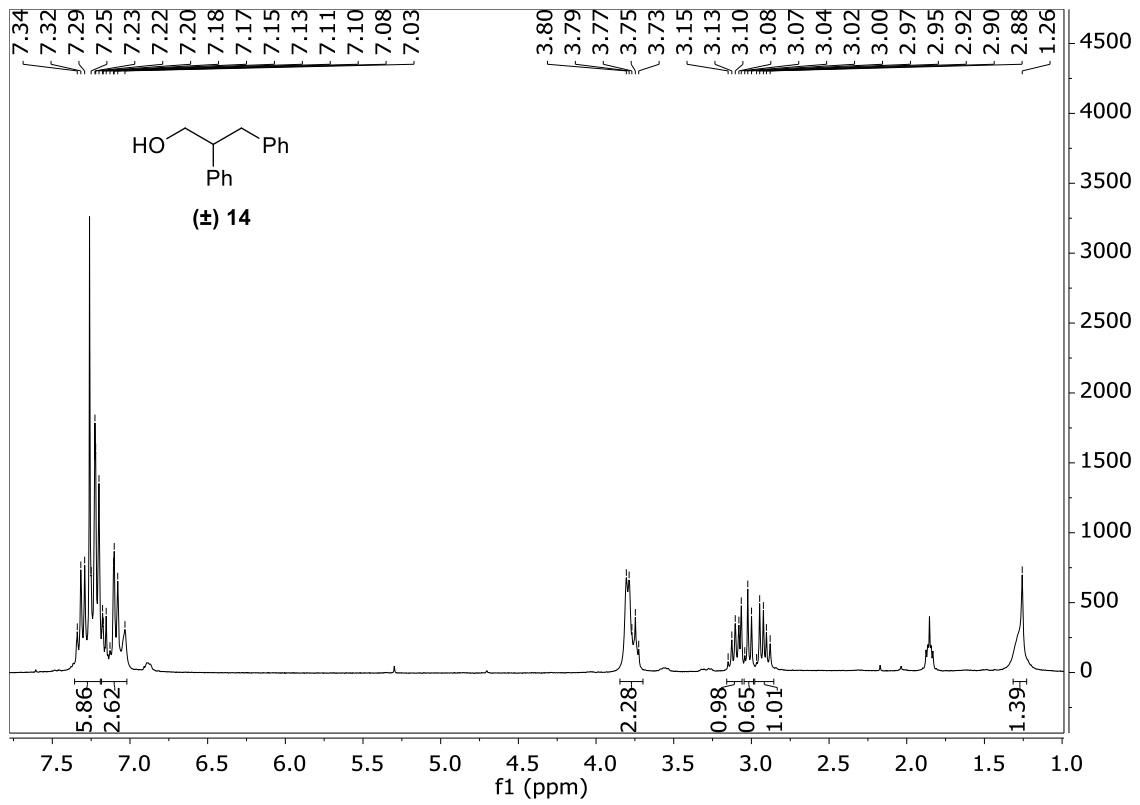


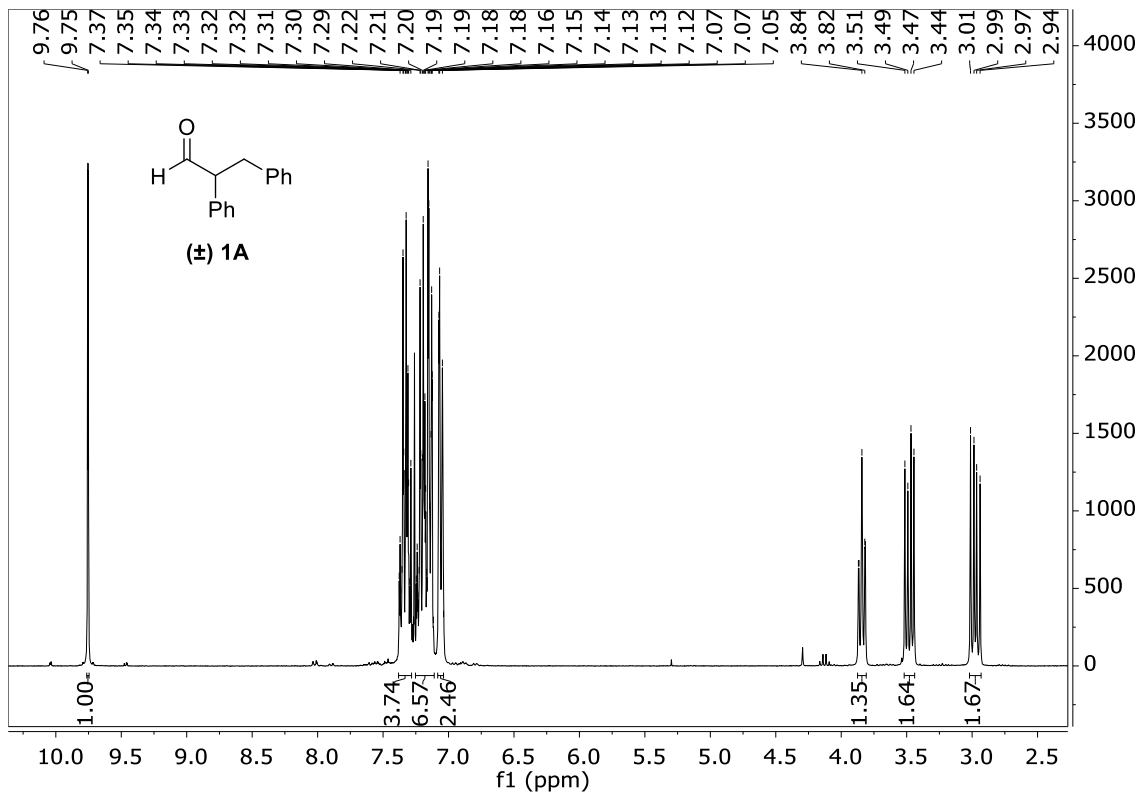


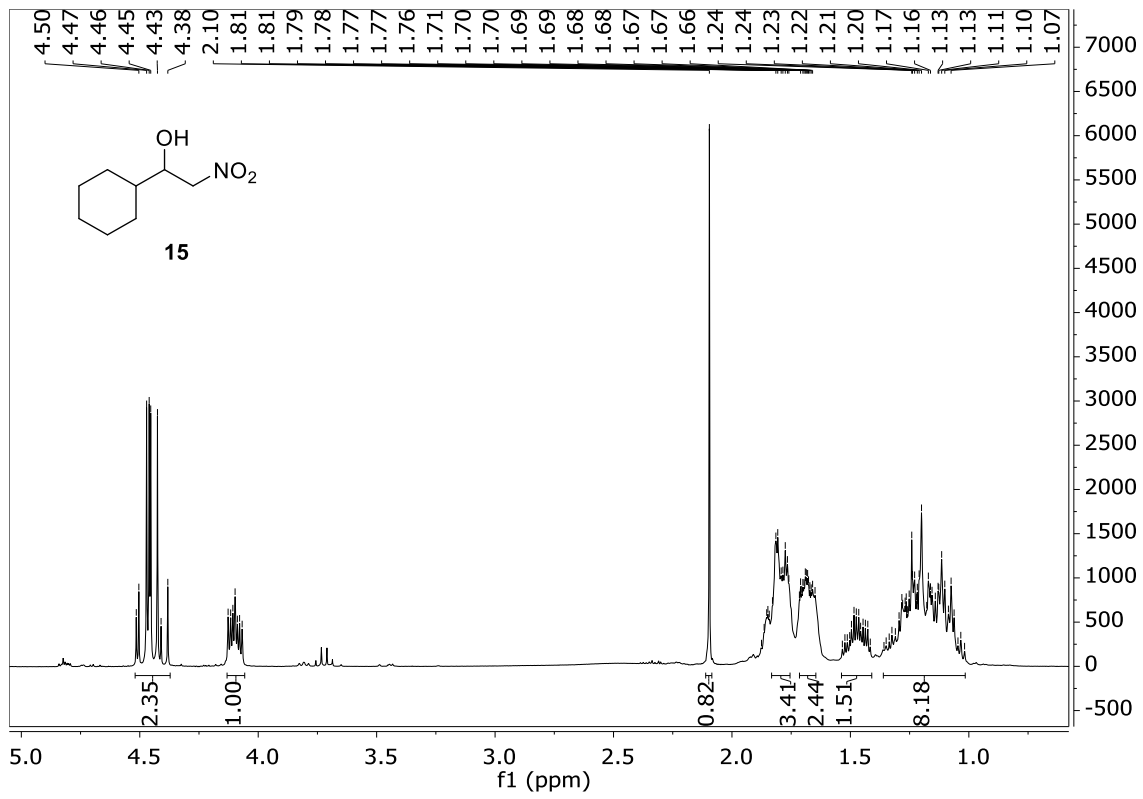




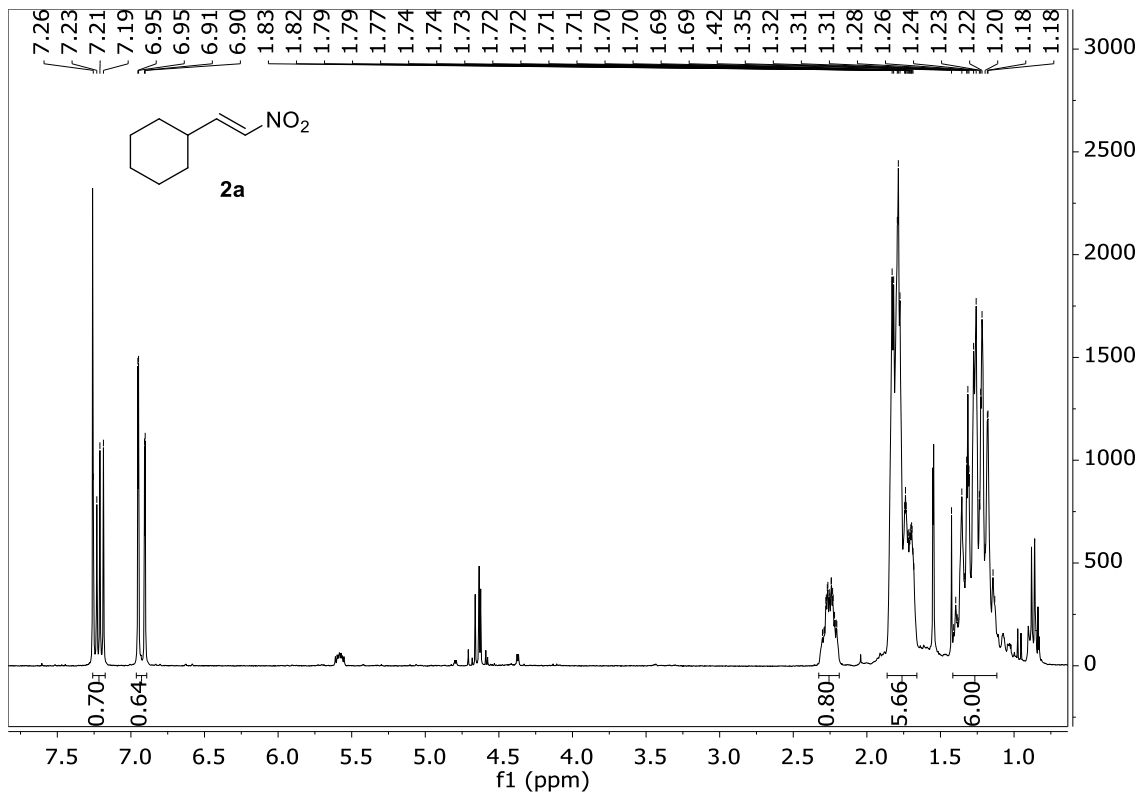


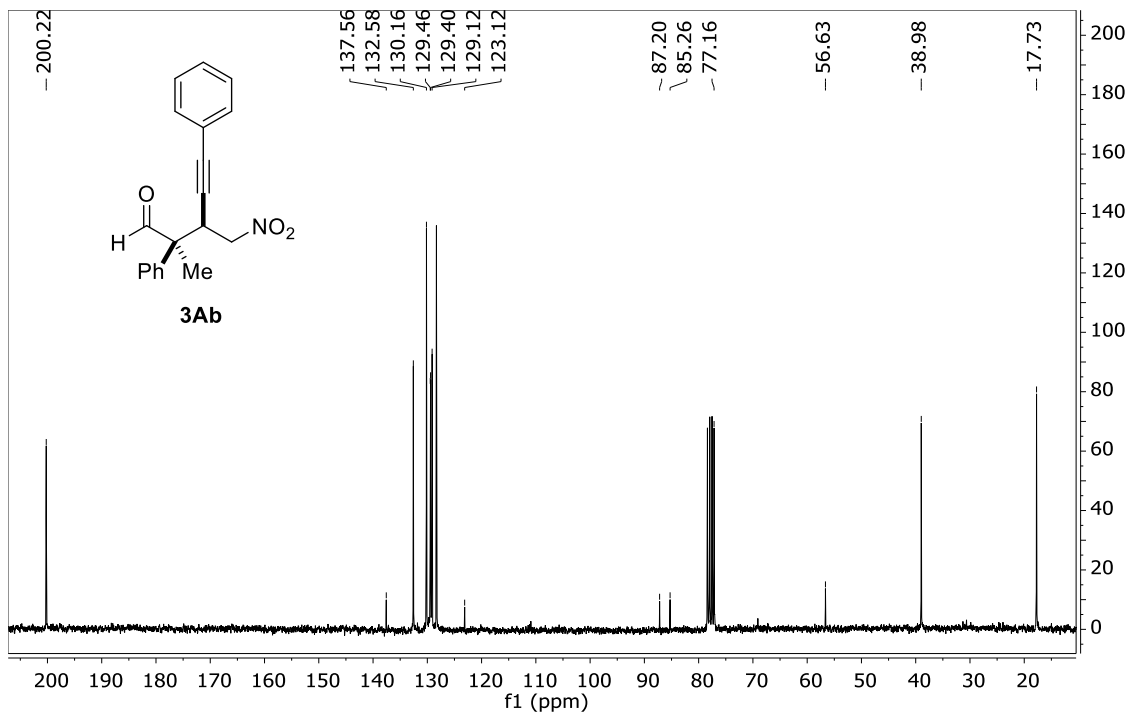
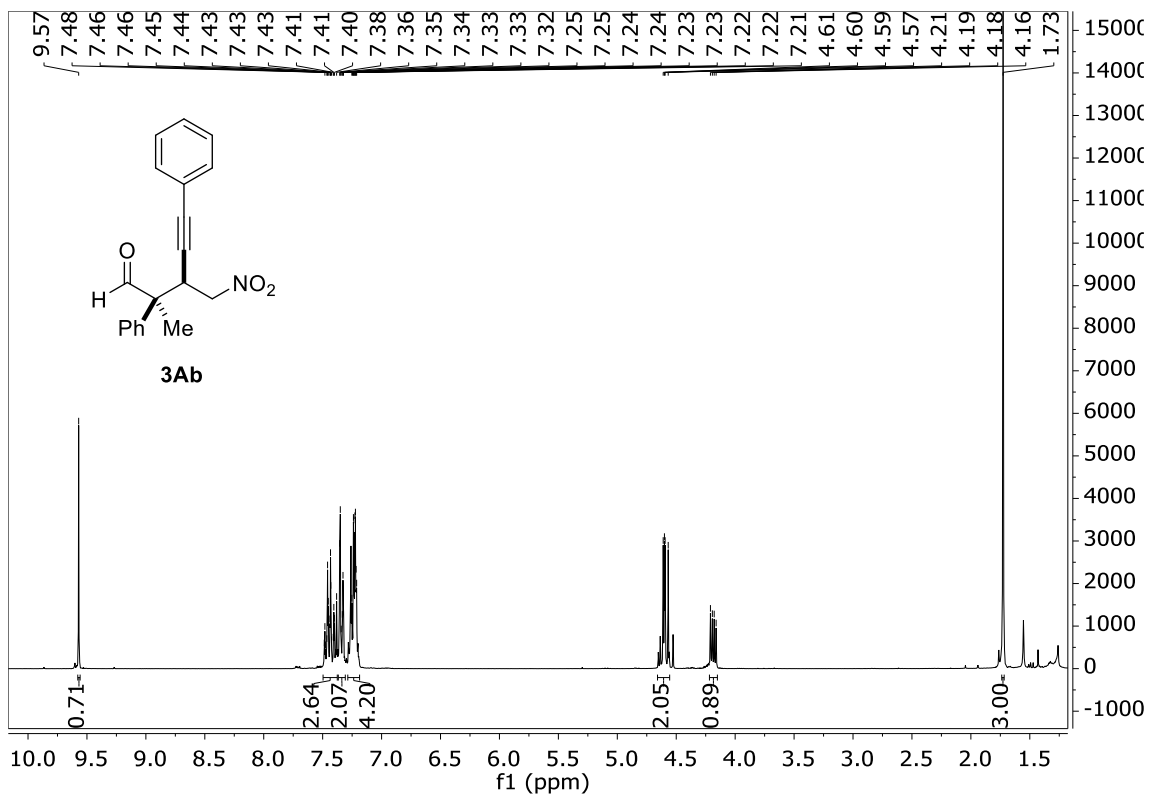


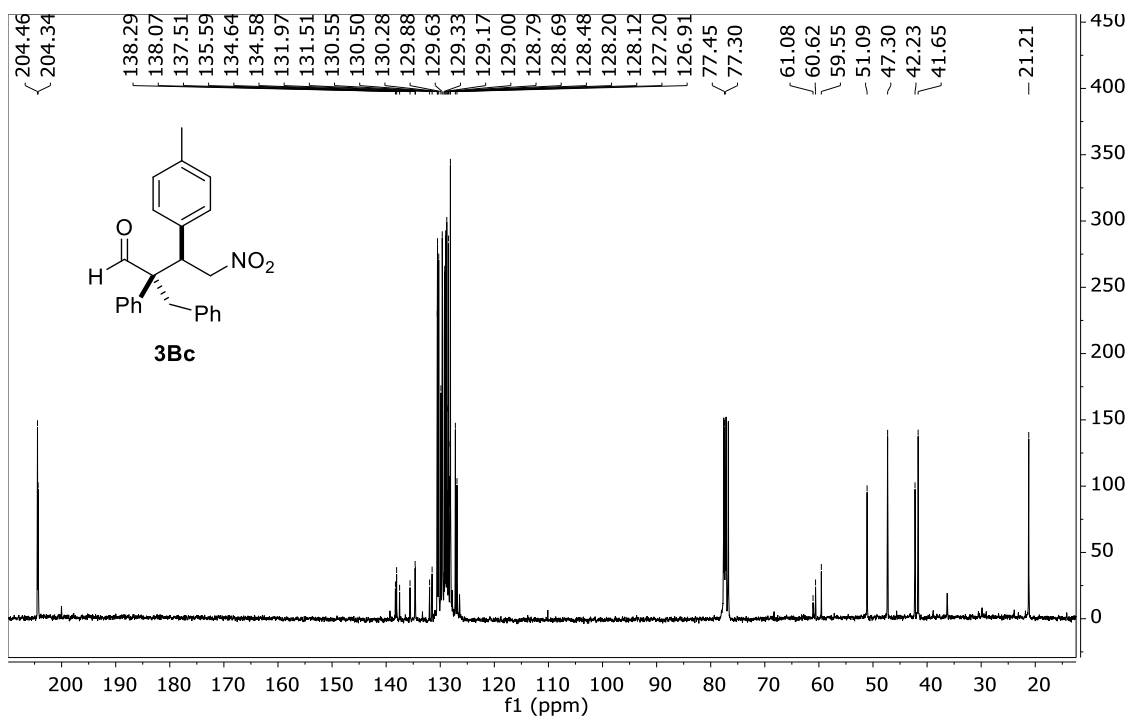
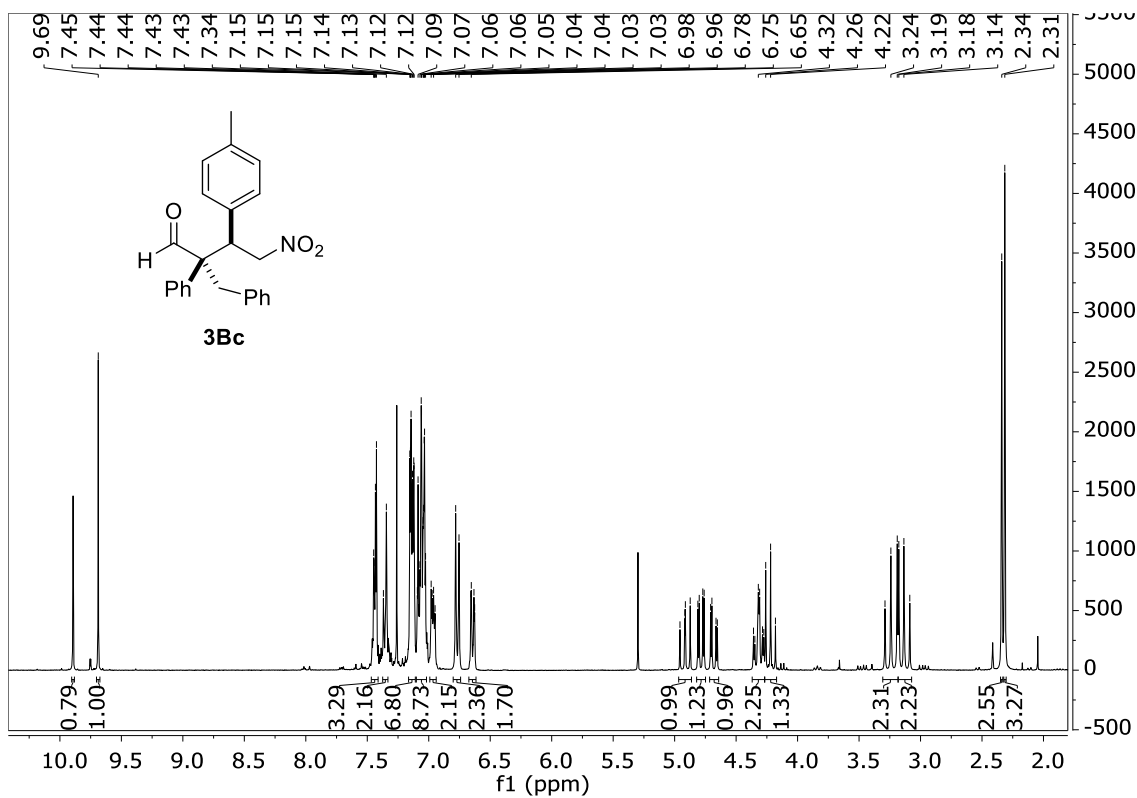




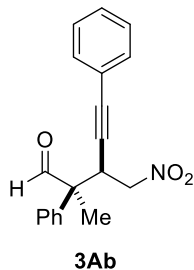






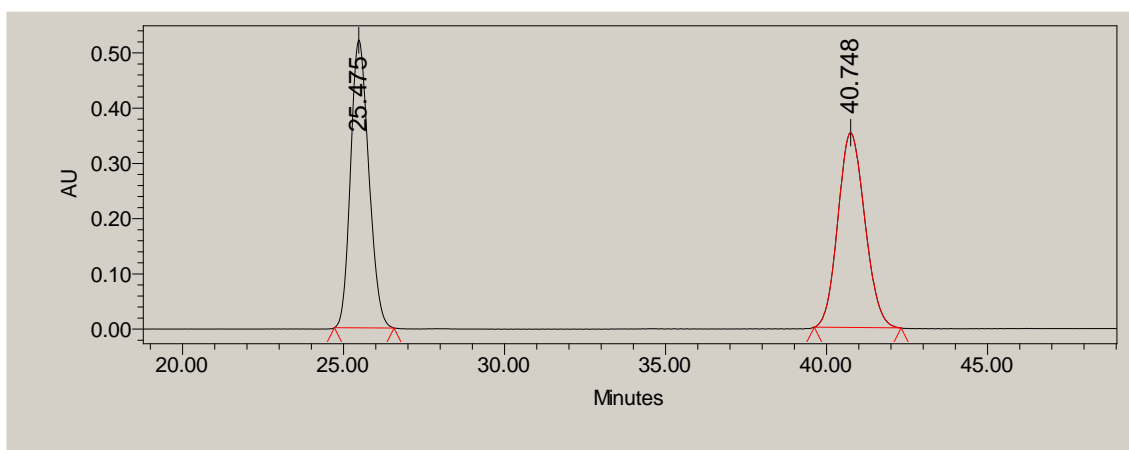


## 5.7.- HPLC KROMATOGRAMAK



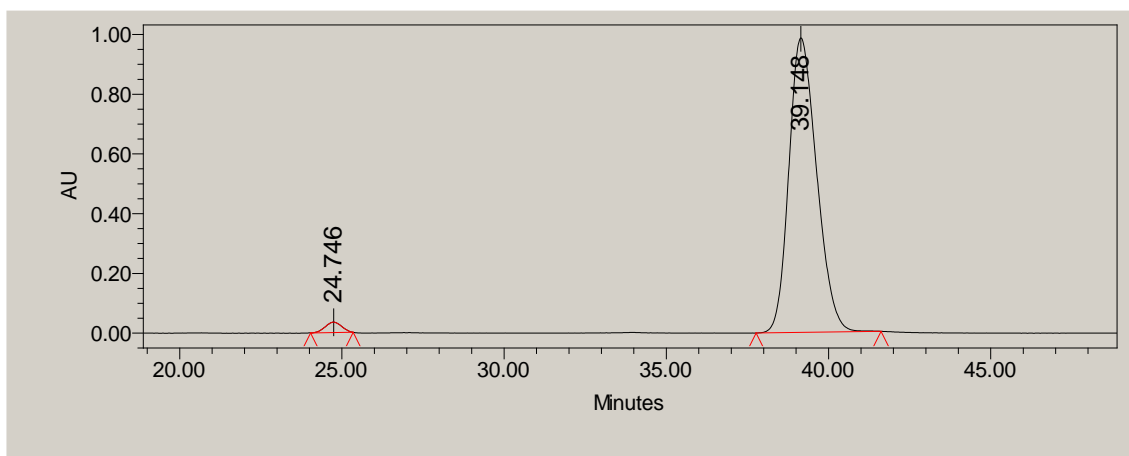
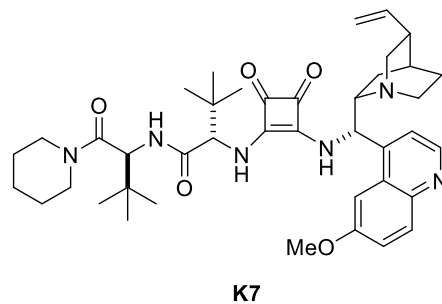
BALDINTZAK	
ZUTABEA	OD-H
ELUITZAILEA	Hexano: <sup>d</sup> PrOH 98:2
FLUXUA	1 mL/min

Lagin errazemikoa

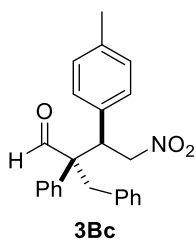


	Atxikipen denbora (min)	% Azalera
1	25.475	49.97
2	40.748	50.03

Lagin asimetrikoa **K7**rekin

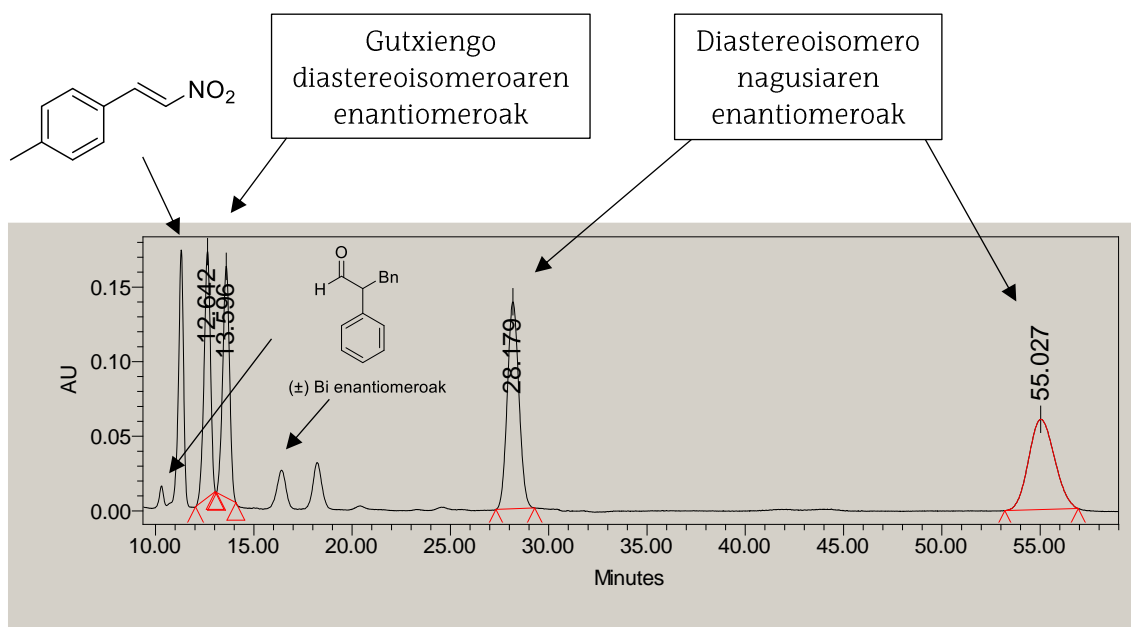


	<b>Atxikipen denbora (min)</b>	<b>% Azalera</b>	<b>%ee</b>
1	24.746	2.07	96
2	39.148	97.93	



BALDINTZAK	
ZUTABEA	IC
ELUITZAILEA	Hexano: <sup>i</sup> PrOH 98:2
FLUXUA	1 mL/min

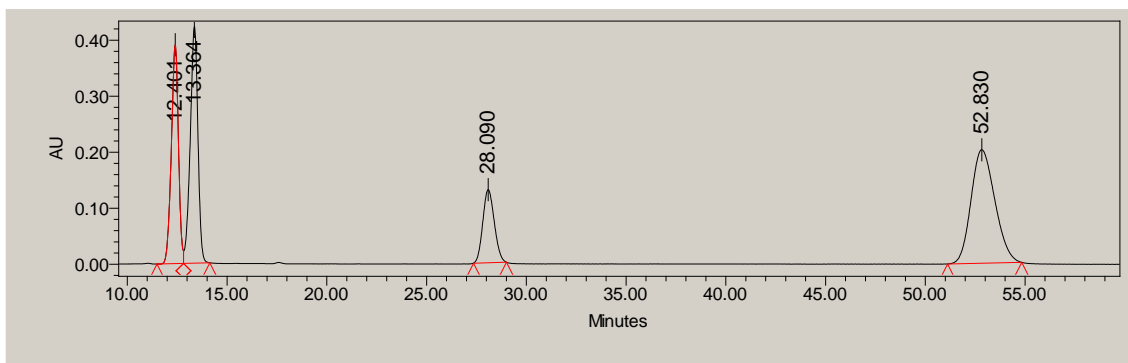
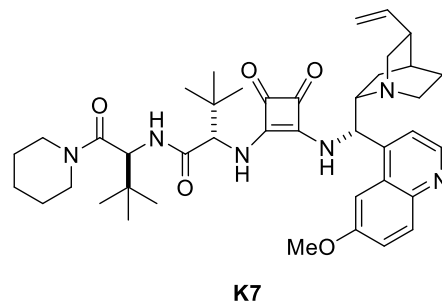
Lagin errazemikoa



Zutabea: IC, eluitzailea: Hex/<sup>i</sup>PrOH 98:2, fluxua: 1 mL/min

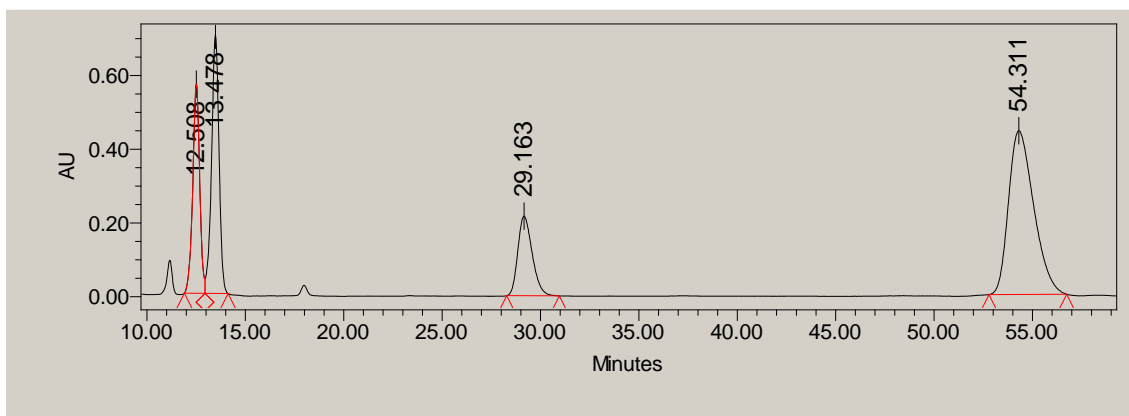
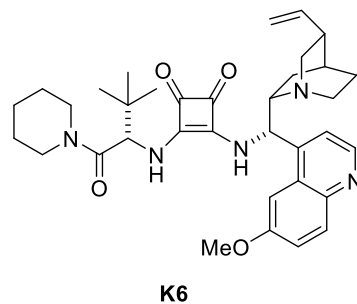
	Atxikipen denbora (min)	% Azalera
1	12.642	19.99
2	13.596	19.96
3	28.179	30.45
4	55.027	29.60

Lagin asimetrikoa **K7**rekin



	<b>Atxikipen denbora (min)</b>	<b>% Azalera</b>	<b>%ee</b>
1	12.401	22.49	53(8)
2	13.364	26.20	
3	28.090	12.16	
4	52.830	39.15	

Lagin asimetrikoa **K6**rekin



	<b>Atxikipen denbora (min)</b>	<b>% Azalera</b>	<b>%ee</b>
1	12.508	16.88	56(14)
2	13.478	22.25	
3	29.163	13.23	
4	54.311	47.64	