

Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea
Facultad de Química/Kimika Fakultatea

Kimikako gradua

GRADU AMAIERAKO LANA

PIRIDINEN DEAROMATIZAZIO NUKLEOZALERAKO SISTEMA
ORGANOKATALITIKOEN IKUSKETA BAT

Egilea: Iker Ferreras Martinez

Zuzendaria: M^a Antonia Mielgo Vicente

Donostia, 2023ko iraila

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

LABURPENA

Gradu Amaierako Lan hau Donostiako Kimika Fakultateko Kimika Organikoa I sailean garatu da, Antonia Mielgo Vicente irakaslearen zuzendaritzapean. Proiektu honetan *N*-bentzilpiridinio gatz batzuen dearomatizazio nukleozale organokatalitikorako estrategiak aztertu dira, erreakzio hauek erreaktibitate eta produktuen isolamenduan erakusten duten ohiko arazoei aurre egiteko asmoz. Dearomatizazio-erreakzioak nitrometanoa (nukleozalea), NaHCO_3 (basea) eta Brønsted base/hidrogeno lotura emale katalizatzaileak erabiliz burutu dira. Lehenik, hasierako substratuak; hau da, piridinio gatz C3-ordezkatuak, sintetizatu eta karakterizatu dira. Ondoren, katalizatzaile eta baldintza ezberdinak erabiliz, horien dearomatizazio-erreakzioak ikertu dira. 3-(2-Nitrobinil) deribatuaren kasuan, erreakzio-produktu bezala 1,4-dihidropiridina detektatu da, baina ezin izan da isolatu. 3-Tiofenilkarbonil deribatuaren kasuan ere erreakzio-produktu bakar gisa, dagokion 1,4-dihidropiridina konbertsio totalarekin detektatu da. Honen purifikazioa hainbat metodoen bidez saiatu da, baina ez da lortu inongo kasuan. Gainera, 3-tiofenilkarbonil deribatuarekin egindako kontrol erreakzio batzuek, dearomatizazio hauek Brønsted base katalisi bidez funtziona dezaketela adierazi dute; erreakzio hauetan mota honetako katalisiaren lehenengo adibidea izango litzateke larrik. Bukatzeko, C3-ordezkatutako piridinio gatz ezberdinen konparaketa burutu da, eta lehenengo emaitzek ondorengo ondoriora eramaten dute: 3-tiofenilkarbonil deribatuak 3-nitro deribatuaren antzeko erreaktibitatea erakusten duela ematen du (orain arte emaitza onenak 3-nitro deribatuak eman dituzte erreakzio mota hauetan), lehenengoak azido karboxilikoaren oxidazio-maila duelarrik, bestelako talde-funtzionaletara ere transformatzeko aukerarekin, horrek suposatzen dituen abantailekin.

SUMMARY

This research project has been developed in the Department of Organic Chemistry I at the Faculty of Chemistry in San Sebastian, under the guidance of Professor Antonia Mielgo Vicente. In this project, strategies for the organocatalytic nucleophilic dearomatization of some *N*-benzyl pyridinium salts have been investigated, in order to address the common problems of this reaction type regarding reactivity and isolation of the reaction products. Dearomatization reactions have been carried out using nitromethane as the nucleophile, NaHCO₃ as base and Brønsted base/hydrogen-bonding catalysts. First, the starting C3-substituted pyridinium salt substrates have been synthesized and characterized. Subsequently, dearomatization reactions have been carried out using different catalysts and conditions. In the case of the 3-(2-nitrovinyl) derivative, the corresponding 1,4-dihydropyridine has been detected as the main reaction product; but could not be isolated. In the case of the 3-thiophenylcarbonyl derivative, 1,4-dihydropyridine has also been detected as a single reaction product, with complete conversion under the studied conditions. This product purification has been attempted by various methods, but it has not been achieved in any case. In addition, the analysis of some control reactions with the 3-thiophenylcarbonyl derivative seems to indicate that these dearomatizations work through Brønsted base catalysis, which would be the first example of such a catalytic strategy on this type of reactions. Finally, a comparison between different C3-substituted pyridinium salts has been made, and the preliminary results seem to lead to the following conclusion: The 3-thiophenylcarbonyl derivative seems to show similar reactivity to the 3-nitro derivative (up to now 3-nitro derivatives have provided the best results in this reaction type), the first having carboxylic acid oxidation level, with the possibility of being converted into other functional groups, with all the advantages that this entails.

LABURDURAK ETA AKRONIMOAK

Jarraian, lan honetan erabilitako laburdurak eta akronimoak erakusten dira:

*	Kiralitate-zentroa
Ac	Azetiloa
Ar	Aromatikoa
Baliok.	Baliokidea
BB	Brønsted basea
Bn	Benziloa
^t Bu	<i>tert</i> -Butiloa
BTM	Benzotetramisola (2-fenil-2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazola)
DABCO	1,4-Diazabiziklo[2.2.2]oktanoa
DCC	<i>N,N</i> -Diziklohexilkarbodiimida
DCM	Diklorometanoa
DBU	1,8-Diazabiziklo(5.4.0.)undek-7-enoa
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfoxidoa
dr	Diastereoisomero proportzioa (<i>diastereomeric ratio</i>)
E	Elektrozalea
<i>ee</i>	Enantiomero sobera (<i>enantiomeric excess</i>)
EMN	Erresonantzia Magnetiko Nuklearra
<i>e.r.</i>	Enantiomero ratioa (<i>enantiomeric ratio</i>)
Et	Etiloa

Etek.	Etekina
EtOAc	Etil azetatoa
EWG	Talde elektroerakarlea (<i>electron withdrawing group</i>)
GMK	Geruza meheko kromatografia
GT	Giro tenperatura
h	Ordu
HB	Hidrogeno-lotura (<i>hydrogen bonding</i>)
hex	Hexanoa
HPLC	Erresoluzio altuko kromatografia likidoa (<i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
Kat	Katalizatzailea
Konb.	Konbertsioa
Me	Metiloa
min	Minutu
MHz	Megahertzio
MTBE	Metil <i>tert</i> -butil eter
NAD	Nikotinamida adenina dinukleotidoa
NHC	Karbeno <i>N</i> -heteroziklikoa (<i>N-heterocyclic carbene</i>)
Nu	Nukleozalea
T	Tenperatura
t	Denbora
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsililoa
TEA	Trietilamina
T _f	Fusio-tenperatura

THF	Tetrahidrofuranoa
TMS	Tetrametilsilanoa
Troc	2,2,2-Trikloroetoxikarboniloa
Ph	Feniloa
PMB	<i>p</i> -Metoxibentziloa
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propiloa
PS	<i>Proton Sponge</i>

AURKIBIDEA

1. SARRERA.....	1
1.1. DIHIDROPIRIDINEN ETA PIPERIDINEN INTERESA.....	1
1.2. PIRIDINEN DEAROMATIZAZIORAKO ESTRATEGIA ORGANO- KATALITIKOAK: AURREKARIAK.....	5
1.2.1. <i>Anion-binding</i> katalisia.....	6
1.2.2. Aminokatalisia.....	12
1.2.3. Katalisi nukleozalea.....	16
1.3. BRØNSTED BASE BIDEZKO KATALISIA.....	20
2. HELBURUAK.....	23
3. EMAITZAK ETA EZTABAIDAK.....	26
3.1. PIRIDINIO GATZEN SINTESIA.....	26
3.2. DEAROMATIZAZIO ERREAKZIOAK	28
3.2.1. 3-(2-Nitrobinil) eta 3-tiofenilkarbonil deribatuen dearomatizazio saiakuntzak.....	29
3.2.2. Beste saiakuntza batzuk.....	36
3.2.3. Beste piridinio gatz batzuen dearomatizazio ikerketa.....	42
4. ONDORIOAK	44
5. ATAL ESPERIMENTALA.....	48
5.1. TEKNIKAK ETA MATERIALAK.....	48
5.2. PIRIDINIO GATZEN SINTESIA.....	49
5.3. DEAROMATIZAZIO ERREAKZIOAK	56
5.4. EMN ESPEKTRO ESANGURATSUAK.....	62

1. SARRERA

1.1. DIHIDROPIRIDINEN ETA PIPERIDINEN INTERESA

Nitrogenodun heterozikloak eginkizun biologiko ugari dituzten konposatuak dira. Horien artean, dihidropiridinek eta hauen deribatuek (piperidinek) berebiziko garrantzia dute, zenbait medikamenturen egituraren parte eta molekula konplexuen sintesirako eraikuntza-bloke esanguratsuak baitira. Horregatik, gaur egun dihidropiridina eta haren deribatu erabilgarrien sintesia burutzeko estrategia eraginkorrak garatzea interes handikoa bilakatu da.

1,4-Dihidropiridinak oso garrantzitsuak diren zenbait egituratan agertzen dira.¹ Honen adibide esanguratsuetako batzuk NAD (nikotinamida adenina dinukleotidoa), Hanttzsh ester, Nifedipina eta Clevidipina dira (1. Irudia, a).² NAD zelula bizietan aurkitzen den koentzima bat da, zeinak forma erreduzitu eta oxidatua (NADH/NAD⁺) aurkezten dituen. Hanttzsch esterra sintesi organikoan hidruoaren transferentziarako erabiltzen da eta Nifedipina hipertentsioaren tratamendurako erabiltzen den medikamentu bat da. Clevidipina, aurretik aipatutako NADH molekularen analogoa da, eta odolaren presioaren erregulatzaile gisa jokatzeko du. Halaber, 1,2-dihidropiridinak ere zenbait egitura garrantzitsutan ageri dira, edota horien sintesirako aurrekariak dira. Esate baterako, (-)-Oseltamivir influenzaren aurkako farmakoa prestatzeko sintesi bideetako baten kasuan 1,2-dihidropiridina batetik abiatzea aukera bat da (1. Irudia, b).³

Piperidinaren deribatuak (tetrahidropiridinak) bestelako konposatu natural alkaloidetan ere aurki daitezke; esaterako, (-)-pinidinona eta ibogaina molekuletan. (-)-Pinidinona zizareen antielikatzaile edo alkaloiderik defentsibo gisa erabiltzen da.⁴ Ibogaina, berriz, drogen abstinentziaren sindromea tratatzeko medikamentuetan erabilgarria da.⁵ Azkenik, aipatu beharra dago Ibrutinib bezalako kantzerrari aurre egiteko farmakoetan ere ikus daitezkeela piperidina egiturak (tetrahidropiridinak)(1. Irudia, c).⁶

¹ Khot, S.; Auti, P. B.; Khedkar, S. A. *Mini Rev. Med. Chem.* **2021**, *21*, 135-149.

² Nordlander, M.; Sjoquist, P.O.; Ericsson, H.; Ryden, L. *Cardiovasc. Drug Rev.* **2004**, *22*, 227-250.

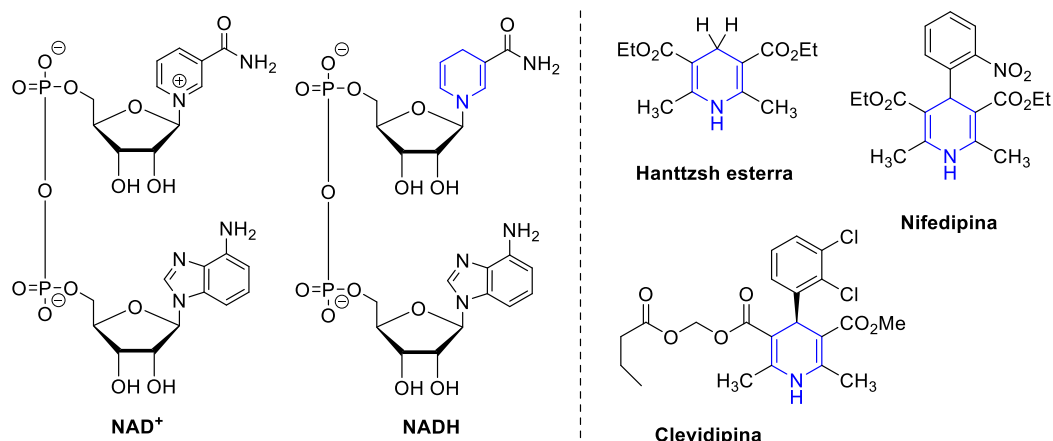
³ Satoh, N.; Akiba, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5734-5736.

⁴ Ravala, M.; Mathia, F.; Kozissek, J.; Szolcsanyi, P. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 803.

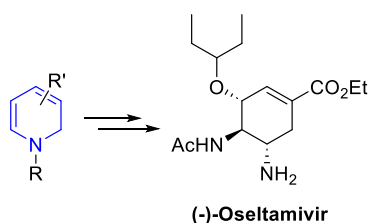
⁵ Alper, K. R.; *The Alkaloids* (1. kapitulu), **2001**, Academic Press.

⁶ Mancheño, O. G.; Asmus, S.; Zurro, M.; Fischer, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8823-8827.

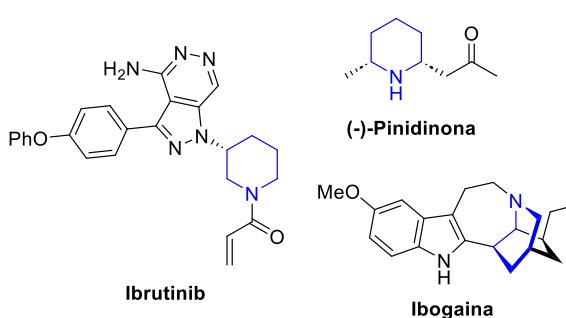
a) 1,4-Dihidropiridinak



b) 1,2-Dihidropiridinak



c) Piperidinak



1. **Irudia.** Dihidropiridina eta tetrahidropirina egiturak zenbait intereseko molekulatan.

Nahiz eta mota honetako *N*-heterozikloak oso adierazgarriak izan, oraindik haien prestaketarako metodo sintetiko simple eta zuzenen behar handia dago. Sistema aromatikoaren ugaritasuna eta eskuragarritasuna kontuan hartuta, aniztasun handiko sei kideko *N*-heteroziklo enantioaberastuak lortzeko hurbilketa simple eta zuzenena, berauen dearomatizazio-erreakzio zuzena da. Testuinguru honetan, *N*-heteroaren dearomatizaziorako hainbat protokolo garatu dira.⁷ Erredukzio-

⁷ Dearomatizazio-erreakzio katalitiko batzuen errebisiorako, ikusi: a) Zhuo, C.; Zhang, W.; You, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12662-12686. b) Ding, Q.; Zhou, X.; Fan, R. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4807-4815. c) Zheng, C.; You, S.-L. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 432-444. d) Katrena, N.; Marinic, B.; Donohoe, T. *J. Chem. Sci.* **2022**, *13*, 14213-14225. Hidruoen adiziorako, ikusi: Chang, M.; Huang, Y.; Liu, S.; Chen, Y.; Krska, S. W.; Davies, I. W.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12761-12764. Organometalikoaren bidezko dearomatizazioen adibide batzuetarako, ikusi: a) Fernández-Ibáñez, M. Á.; Maciá, B.; Pizzuti, M. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9339-9341; b) Chau, S. T.; Lutz, J. P.; Wu, K.; Doyle, A. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9153-9156; c) Lutz, J. P.; Chau, S. T.; Doyle, A. G. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 4105-4109; d) Guo, Y.; Castiñeira Reis, M.; Kootstra, J.; Harutyunyan, S. R. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 8476-8483.

erreakzio (hidruroaren adizioa) sistema organokatalitiko zein metalen bidezkoaz gain, kiralitatea induzitzeko bide nagusia piridinio gatzei nukleozaleak adizionatzean datza. Azken estrategia honek dibertsitate kimiko handia sortzen du dearomatizazioa egitearekin batera; besteak beste, estereozentru berri baten edo gehiagoren sorrera. Hortaz, erreakzio hauen estereokontrolak beste alderdi interesgarria osatzen du. Hala ere, piridinen dearomatizaziorako protokolo enantioselektibo eraginkorren garapena erronka nagusia izaten jarraitzen du hurrengo arrazoiengatik:⁶

- a) Piridinetan sistema osoaren aromatizitatea hausten da; beste arenoetan (kinolina eta isokinolinetan, adibidez), aldiz, dearomatizazio-erreakzioa energetikoki baimenduagoa dago aromatizitatea partzialki mantentzen delako beste eraztunean.
- b) Erregioselektibotasunaren kontrola oso zaila izan daiteke C4 eta C2 posizioak jaso dezaketelako eraso nukleozalea, non C4 posizioa adizioa ohikoagoa den.
- c) Trantsizio-metalen katalizatzaileak desaktibatuta daitezke piridina substratu edo produktuetara koordinatzen direnean.
- d) 1,4 eta 1,2-dihidropiridinak ez dira oso egonkorak; beraz, isolamendua ere arazo garrantzitsua izaten da.⁸ Horregatik, beraien sintesia askotan kaskada protokoloekin lotzen da, ondorengo ataleko adibide batzuetan ikusiko den bezala.

Testuinguru honetan, erreakzio hauen aldaera enantioselektibo batzuk deskribatu dira azken urteotan. Piridina eraztun aromatikoak berak duen izaera elektrozale ahularen ondorioz, nukleozale batekin erreakziona dezan, aldeztatik aktibazio urrats bat beharrezkoa da. Helburu horrekin, proposatutako aukera bat *N* posizioan karbamato talde bat sartzea izan da; horrela, elektrozale hobea den espeziea sortuz. Helburu berberarekin, *N*-alkil deribatuak ere deskribatu dira, baina kasu hauetan eraztunaren C3 posizioan talde elektroerakarle gehigarri bat sartzea beharrezkoa izan da. Mota honetako substratuak erabili dira organokatalisaren bidez piridina eraztunaren dearomatizazio nukleozalea gauzatzeko.

⁸ Dihidropiridinen egonkortasunaren inguruan gehiago irakurtzeko, ikusi: a) Bodor, N.; Pearlman, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 16, 4946-4953. b) Pop, E.; Brewster, M. E.; Huang, M.-J.; Bodor, N. *J. Mol. Struct.* **1995**, *337*, 49-55.

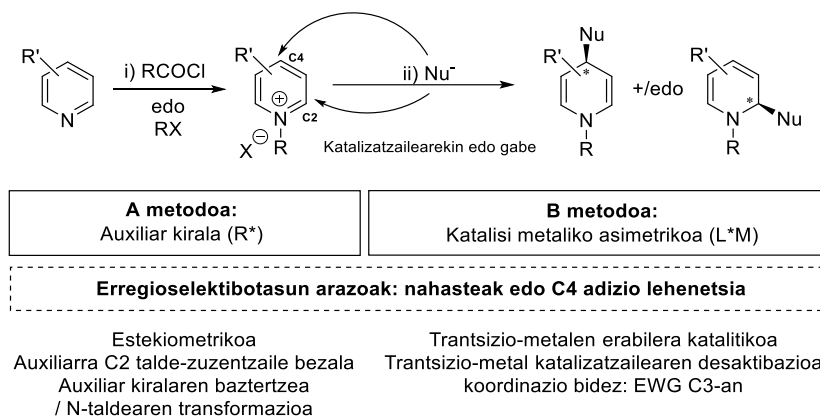
Piridinio gatz hauek elektroi dentsitate baxua duten bi posizio erakusten dituzte; C2 eta C4 posizioak hain zuzen.⁹ Adizioaren erregioselektibitate hau HSAB (*Hard and Soft (Lewis) Acids and Bases*) teoriarekin erlazionatuta dago orokorrean. Nukleozale sendoak C2 posizioan adizionatu ohi dira, nukleozale ahulak C4 posizioan erasotzen duten bitartean. Halaber, aipaturiko piridinaren nitrogenoaren babespenean erabiltzen den taldearen funtzio ere bada erregioselektibitate hau. Azilo bidez babestutakoek C2 errektibitatea erakutsi ohi dute, bentzilo bidez babestutakoek C4 errektibitatea erakusten duten bitartean.

Horregatik guztiagatik, dearomatizazio nukleozale zuzena piridinio gatzetan metodo efektiboa da hiru dimentsiotako egitura kiralak lortzeko. Hortik aurrera, hain garrantzitsuak diren aipaturiko *N*-heterozikloen sintesirako bidea irekitzen da. Aitzitik, sintesi-erronka handiak dira erreakzio mota hauen estereokontrol eta erregiokontrola, lehen deskribatu den eraztunaren errektibotasun baxua dela eta. Aipatu den bezala, erreakzio hauen bidez C2 edo C4 adizioaren produktuen nahasteak edo nagusiki C4 adizioaren nahasteak lor daitezke (1. Eskema).¹⁰ Bestalde, kiralitatea indultzeko bi estrategia nagusi definitu dira. Alde batetik, auxiliar kiral bat erabiltzea (eraztunaren nitrogeno atomoan), kantitate estekiometrikoan, honek orokorrean C2 zuzentzaile gisa jokatzen duelarik (1. Eskema, A metodoa). Estrategia honek bi etapa suposatzen ditu: hasieran auxiliarraren ainguratzea; eta, behin erreakzioa amaituta, nitrogenoaren taldearen transformazioa. Beste estrategia katalizatzaile metaliko/ligando kiralen erabileran datza (1. Eskema, B metodoa).¹¹ Halere, azken honetan, erregioselektibitatearen arazoari trantsizio-metal katalizatzailearen desaktibazioa gehitzen zaio, piridina sustratoekin koordinatzearen ondorioz (horretarako talde elektroerakarle bat jartzen da C3 posizioan).⁶

⁹ Zenbait ikerkuntzek frogatu dute 1,4-dihidripiridinak 1,2 isomeroak baino egonkorragoak direla: Lyle, R. E.; Gauthier, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4615-4621.

¹⁰ Somprasong, S.; Castiñeira Reis, M.; Harutyunyan, S. R. *Angew. Chem. Ed.* **2023**, *62*, e202217328.

¹¹ a) Ahamed, M.; Todd, M. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5935-5942. b) Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B.; *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642-2713. c) Zhuo, C.X.; Zhang, W.; You, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12662-12686. d) Ding, Q.; Zhou, X.; Fan, R. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4807-4815. e) Gualandi, A.; Mengozzi, L.; Manoni, E.; Cozzi, P. G. *Catal. Lett.* **2014**, 398-419. f) Ramachandran, G.; Sathiyarayanan, K.; *Curr. Organocatalysis* **2015**, *2*, 14-26. g) Liu, W.; Liu, S.; Jin, R.; Guo, H.; Zhao, J. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 288-299. h) Bertuzzi, G.; Bernardi, L.; Fochi, M. *Catalysts* **2018**, *8*, 632. i) Sharma, U. K.; Ranjan, P.; Van der Eycken, E. V.; You S. L. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8721-8748. j) Xia, Y.; Hu, F.; Jia, J. *Synthesis* **2022**, *54*, 92-110.



1. Eskema. Piridinio gatzaren dearomatizazio nukleozale asimetrikorako prozedura klasikoak.

Aitzitik, azken hamabost urteotan, garapen handia lortu du organokatalisiak, aukera anitz eta interesgarriak eskainiz. Molekula organiko sinpleen bidezko katalisi erraz eta garbia egiteko aukera da, metalik erabili gabe. Piridinen dearomatizazio nukleozalerako estrategia honen ekarpen nagusiak jarraian deskribatzen dira.

1.2. PIRIDINEN DEAROMATIZAZIORAKO ESTRATEGIA ORGANO-KATALITIKOAK: AURREKARIAK

Organokatalisiaren barruan, orain arte deskribatu diren estrategiak aktibazio moduaren arabera sailka daitezke. Modu horretara, substratuen arteko interakzio kobalentea edo ez-kobalentea bereizten dira.¹² Interakzio kobalentearen kasuan, substratuaren eta katalizatzailearen artean lotura kobalentea osatzen da, non lotura-energia 15 Kcal/mol baino handiagoa den. Interakzio ez kobalentean, aldiz, substratu eta katalizatzailearen artean ez da lotura kobalenterik osatzen; horren ordez, hidrogeno-loturak bezalako interakzioak antzematen dira, non lotura-energia 4 Kcal/mol baino txikiagoa den. Dihidropiridinen sintesi enantioselektiborako orain arte deskribatutako estrategien artean *anion-binding* deritzon katalisi mota dago (estrategia ez-kobalentea). Bestalde, interakzio

¹² Langebek-ek proposatutako sailkapena 1994an. Informazio gehiagorako, ikusi: a) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Reyes, E. *Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition Reactions. A Powerful Tool for the Stereocontrolled Synthesis of Complex Molecules*, **2010**, RSC. b) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis. From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis* (2. kapituluak), **2005**, Wiley-VHC. Katalizatzaileen errealibotasunean oinarritutako beste sailkapen baterako, ikusi: c) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.

kobalenteen kasuan, amina primario edo sekundario bidezko katalisia (aminokatalisia), edota katalisi nukleozalea bereizten dira. Azken honen kasuan, karbono *N*-heteroziklikoak garatu dira gehienbat, baina isotiourea batzuen adibideak ere argitaratu dira. Jarraian katalisi horietako bakoitzaren aplikazioak azalduko dira piridinio gatz eta horien deribatuen dearomatizazioaren kasuan zentratuz.

1.2.1. *Anion-binding* katalisia

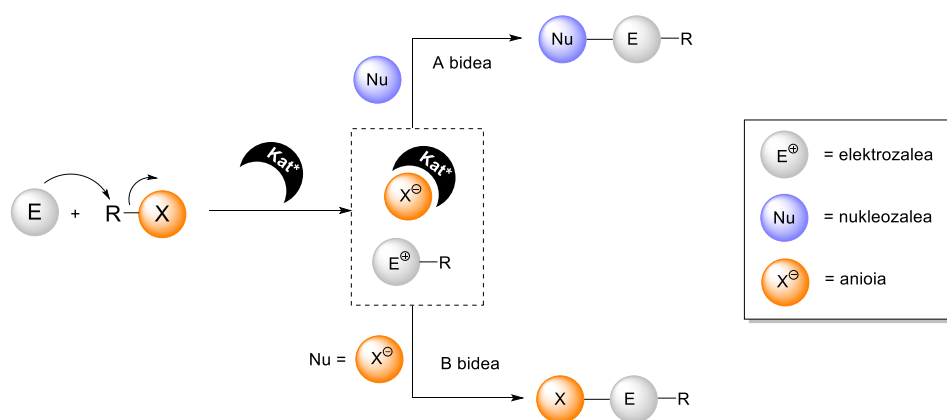
Anion-binding katalisiaren kontzeptuak substratu ioniko baten anioiaren eta katalizatzaile baten arteko lotura ez-kobalentea inplikatzeko du.¹³ Normalean, *anion-binding* katalisi asimetrikoan, hidrogeno-lotura (HB) emaile den katalizatzaile kiral egoki bat substratuaren anioira lotzen da, ioi-pare kontaktu konplexu kiral bat osatuz, zeinetatik kiralitatea bukaerako produktura indusitzen den. *Anion-binding* katalisia HB-emaile katalisi mota bat kontsidera daiteke, bi kasuetan hidrogeno-loturen interakzioa delako nagusia.

Hidrogeno-lotura katalisi klasikoan,¹⁴ hidrogeno-lotura HB emaile den katalizatzailearen eta Lewis base neutro baten artean gertatzen da (karbonilo talde bat, esate baterako). *Anion-binding* motako katalisian, aldiz, interakzioa espezie anionikoarekin gertatzen da. Katalisi mota honen barruan, garatutako estrategien artean, *single anion-binding* katalisi bidezko elektrozalearen aktibazioa azpimarratu behar da. Kasu honek positibokiko kargatutako elektrozale baten aurretiko *in situ* formazioa inplikatzeko du (2. Eskema). Kontraanioiarekin koordinatzeko ahalmena duen katalizatzaile kiral baten presentziak, ioi-pare konplexu kiral baten formazioa ahalbidetzen du. Behin entitate hori sortuta, nukleozale baten erasoak (A bidea), edota kontraanioiaren beraren eraso

¹³ a) Mancheño, O. G. *Anion-Binding Catalysis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2022**. b) Visco, M. D.; Attard, J.; Guan, Y.; Mattson, A. E. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2623. c) Schifferer, L.; Stinglhamer, M.; Kaur, K.; Mancheño, O. G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 2270. d) Brak, K.; Jacobsen, E. N.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534. e) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187. f) Mahlau, M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518.

¹⁴ Hidrogeno-lotura katalisiaren inguruko informazio gehiagorako, ikusi: a) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289. b) Yu, X.; Wang, W. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 516. c) Taylor, M. S.; Jacobsen, E.N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520. d) Chauhan, P.; Mahajan, S.; Kaya, U.; Hack, D.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253. e) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.

nukleozaleak (B bidea), desiragarria den produktu kiralaren lorpena induzitzen du.¹⁵

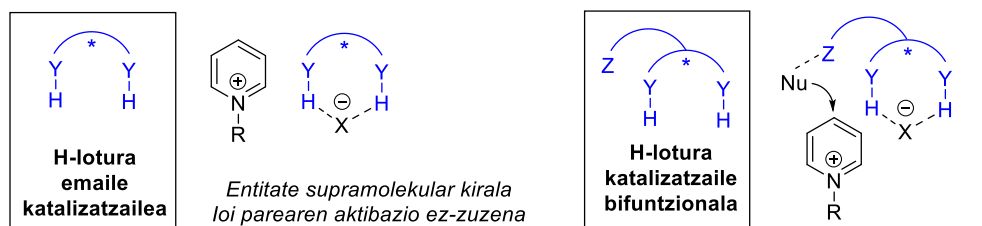


2. Eskema. Elektrozale ionikoaren *in situ* formaziorako estrategiaren eskema. A bidea: Erreakzioa nukleozale gehigarri batekin. B bidea: Erreakzioa kontraanioiarekin nukleozale bezala.

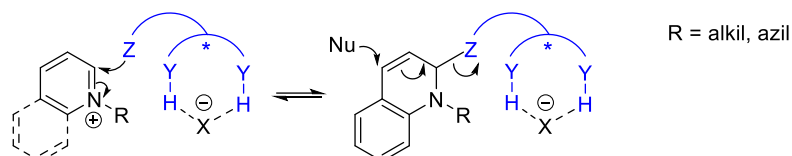
Aurretik aipatu den bezala, azarenoek (piridinak lan honen kasuan) nukleozale batekin erreakzionatzeko beharrezkoa dute aurretiko aktibazio urrats bat, zeinak askotan pare ioniko baten formakuntza eskatzen duen, non anioia kloruro edo bromuroa izaten den. Piridinio gatzaren kontraanioia H-lotura emaileak dituen katalizatzaile kiral batekin konplexatu daiteke, ongi antolatutako entitate kiral supramolekular bat osatuz. Ondorioz, eraso egingo duen nukleozalea intereseko posiziora hurbiltzen da, enantioselektibotasun altuaren erantzulea izanez (3. Eskema, a). Gainera, mota honetako katalizatzaile bifuntzionalak erabiltzen badira, nukleozalearen eraso erregioselektiboa bultzatzen dute intereseko posizio elektrozalera (piridinio gatzaren C2 edo C4 posizioak). Kasu hauetan, katalizatzaile bifuntzionalak nukleozalearen eraso gida dezake zentro elektrozale espezifiko batera H-lotura interakzio gehigarriek esker (3. Eskema, b), edo azareno gatzaren posizio elektrozale bat blokeatu daiteke lehenengo adizio baten bidez, modu honetan nukleozalearen bigarren adizio erregioselektiboaren alde eginez (3. Eskema, c). H-lotura emaile katalisi mota hau, 1.3. atalean aztertuko den Brønsted base motako katalisiarekin ere zerikusia du; bertan erabiltzen diren katalizatzaile bifuntzionalak substratua lotzeko base bezala jokatzeko duten taldeak eta H-emaileak diren taldeak baitituzte.

¹⁵ Entgelmeier, L.-M.; Mancheño, O. G. *Synthesis*. **2022**, *54*, 3907–3927.

a) "Anion binding" H-loturen bidezko aktibazioa b) Nu-aren H-lotura bidezko adizio zuzendua



c) Adizio bikoitzaren estrategia azerenotara



3. Eskema. *Anion-binding* motako katalizatzaileen ekintza-mekanismoak, *N*-alkil piridinio gatzen dearomatizazioan.

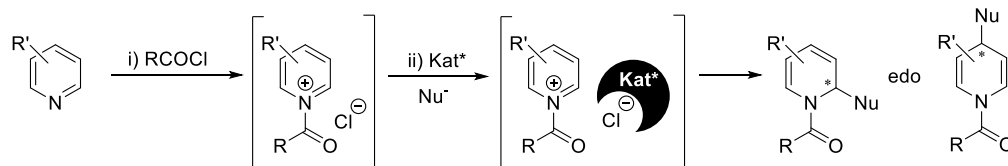
Aipaturiko estrategia isokinolina eta kinolina deribatu batzuetara aplikatu da emaitza onak emanez, baina bereziki zaila da piridinio gatzen kasuan. Lehen aipatu den bezala, bestelako azareno deribatuek, eraso nukleozalea jasotzen dutenean, beste eraztunetako aromatizitatea mantentzen dute. Aitzitik, piridina deribatuen kasuan, dearomatizazioa totala da. Horregatik, azken hauek erreaktibotasun baxuagoa dute. Piridinen kasuan gainera, erregioselektibitate arazoa C2 (eta C6 analogoa) eta C4 karbonoetan mantentzen da (4. Eskema, a).

Piridinio gatzen dearomatizazio nukleozalearen inguruan zenbait ikerketa talde aritu dira azken urteetan. Esan beharra dago ikerketa-lerro hauek nahiko berriak direla eta gaur egun oraindik gutxi dela deskribaturik dagoena. García Mancheño-ren taldea izan zen 2015ean piridinio gatzen dearomatizazioari buruz idatzi zuen lehena *anion binding* organokatalisiari dagokionean.⁶ Kinolinio gatzekin aurretik egindako lana¹⁶ piridinio gatzetara transferitu zuten. Beraien ikerketetan, piridinio gatzetan silil zeten azetalen adizioa aztertu zen oligotriazol kiralen bidez katalizatuta. Piridina mota ugarirekin egin ziren frogak, emaitza onenak **C1** oligotriazolek ematen zituztelarik (4. Eskema, b), eta piridinen ordezkapenak erregioselektibitatean eragin handia zuela ikusi zen; zehazki C2, C3 edo/eta C4 posizioetako ordezkatzailleak. Orokorrean, C2 edo/eta C4 posiziotako ordezkatzailleak daudenean 1,6-dihidropiridinak lortzen dira produktu nagusi gisa

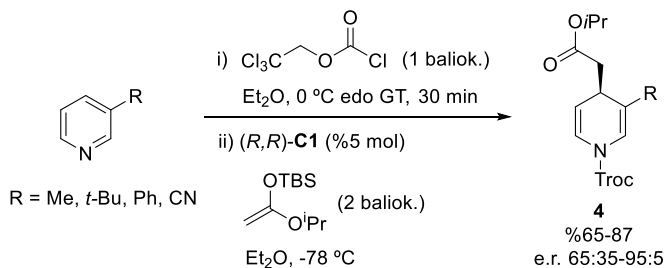
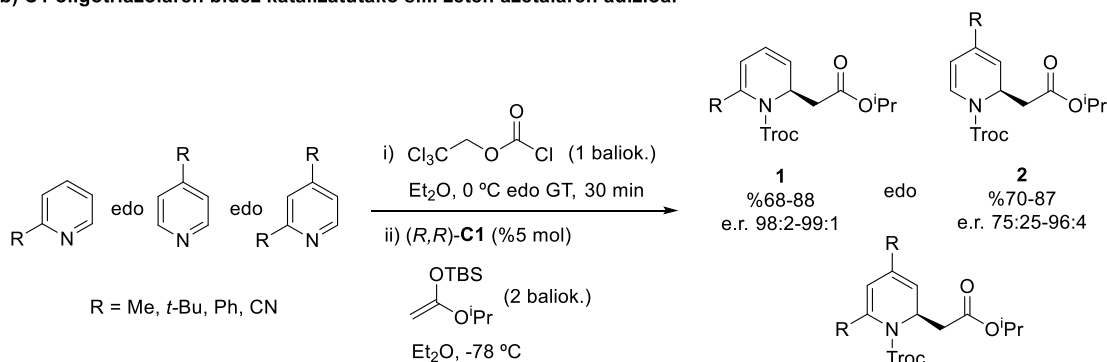
¹⁶ Zurro, M.; Asmus, S.; Beckendorf, S.; Muck-Lichtenfeld, C.; Mancheño, O. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13999-14002.

(**1**, **2**, eta **3**). C3 ordezkatzailea izanez gero, berriz, 1,4-dihidropiridinak lortzen dira (**4**). Bestalde, lortutako dihidropiridinen erredukzioa ere burutu zuten, tetrahidropiridinak lortuz. Horrez gain, talde berak zenbait piridina deribaturekin lan egin zuten silil fosfitoen adizioa eginez **C1** oligotriazol kiralaren katalizatzailearen presentzian **5** 1,6-dihidropiridinak lortzeko, kasu honetan, ee baxuagoak lortuz (4. Eskema, c).

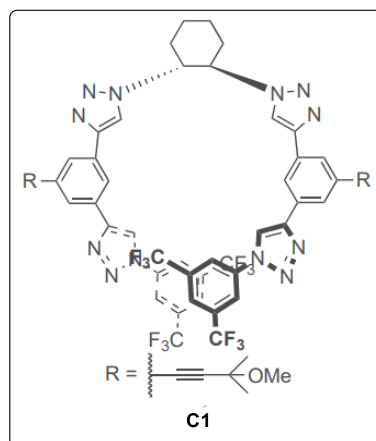
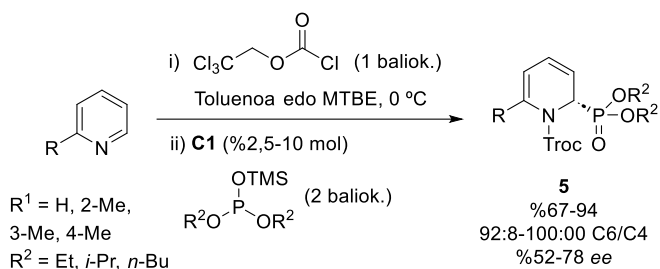
a) "Anion binding" katalisi bidezko dearomatizazio asimetrikoa.



b) **C1** oligotriazolaren bidez katalizatutako silil zeten azetalaren adizioa.



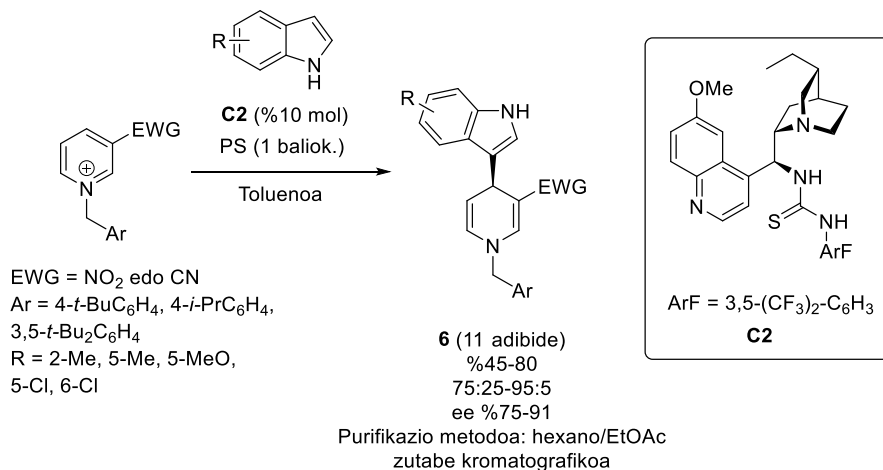
c) **C1** oligotriazol kiralaren bidez katalizatutako silil fosfitoen adizioa piridina deribatuei.



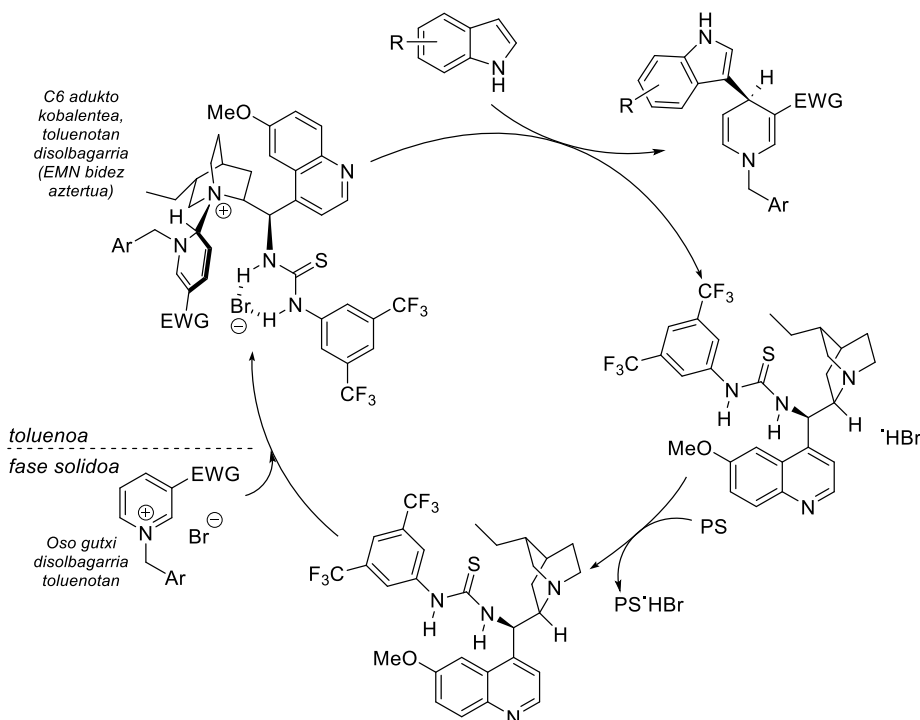
4. **Eskema.** Anion binding motako katalisiaren oinarria eta piridinetan egindako zenbait saiakuntza.

Mancheñoren lan aitzindariaren ostean, 2016. urtean, Bernardik, Fochik eta Caruanak aztertu zuten indolen adizio erregio eta enantioselektiboa *N*-alkil piridinio gatzetan (*N*-bentzil gatzak).¹⁷ Piridinio gatz hauek C3 posizioan talde elektroerakarle bat dute, eta katalizatzaile gisa **C2** tiourea bifuntzional kiraldun katalizatzailea erabili zuten (5. Eskema, a).

a) Indolen adizioa *N*-alkilpiridinio gatzetara, C10 tiourea kiralaren bidez katalizatua.



b) Indolen adiziorako proposatutako ziklo katalitiko.



5. Eskema. a) Indolen adizioa *N*-alkilpiridinio gatzetara, **C2** tiourea kiralaren bidez katalizatua. b) Proposatutako ziklo katalitiko.

¹⁷ Bertuzzi, G.; Sinisi, A.; Caruana, L.; Mazzanti, A.; Fochi, M.; Bernardi, L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6473–6477.

Kontuan hartzekoa da aurretik aipatutakoa *N*-alkil piridinio gatzekin egindako *anion-binding* katalisiaren bidezko adibide bakarra dela, eta erregioselektibitate handia aurkezten du adizioa C4 posizioan gerta dadin. Erreakzio mota hauetan hidrazidoaren formazioa gertatzen dela ikusi zen (gatzaren kontraanioiarekin); horrenbestez, hau neutralizatzeko base bat gehitzea beharrezkoa dela frogatu zen. Baseak zenbait arazo ekartzen dituela ikusi zen, zenbait kasutan produktu errazemikoaren formazioa eragiten zuelako. Arazo hau konpontzeko, basearen adizioa *syringe pump* (*Proton Sponge*, PS) baten bidez burutzea beharrezkoa dela egiaztatu zen. Baldintza hauetan, 1,4-dihidropiridinak erregioselektibitate totalarekin eta etekin ertain/onekin lortu ziren.

Ikerketa berdinean, beste zenbait alderdi jorratu ziren. Hasteko, ikusi zen piridinio gatzak C3-nitro ordekatzailearekin, C3-ziano ordekatzailearekin baino ee hobeagoak ematen zituela azaldutako baldintzetan. Bestalde, lortutako **6** dihidropiridinaren potentzial sintetikoa azaldu zen hainbat transformazio eginez, iodoeterifikazioa eta erredukzioa batik bat, dagozkien tetrahidropiridina eta piperidinak emanez, hurrenez-hurren. Kasu hauetan lortutako dihidropiridinak zutabe flash kromatografiko bidez purifikatu ziren, hexano/EtOAc nahasteen bidez.

Erreakzioaren mekanismoari dagokionean, ziklo katalitikoa proposatu zuten (5. Eskema, b) egindako EMN bidezko ikerketetan oinarrituz. Bertan, **C2** katalizatzailearen amina tertziarioaren adizioa proposatzen da piridinio eraztunaren C6 posiziora, adukto kobalentea eratuz. Abiaturuko piridinio gatza disolbagaitza izango litzateke toluenotan; eta sortzen den adukto kobalentea, berriz, disolbagarria. Adukto horretan, gatzaren kontraanioia ez-kobalenteki (hidrogeno-loturen bidez) koordinatuko litzateke katalizatzailearen tiourearekin, espazialki modu jakin batera antolatutako entitate bat osatuz. Horrela, indolaren C4-adizioa modu jakin batera gertatuko litzateke, produktu enantiomerikoaren sorrera ahalbidetuz.

1.2.2. Aminokatalisia

2000. urteko hamarkadako lehenengo zatian, aminokatalisia (edo amina primario eta sekundario bidezko katalisia) definitu zen konposatu karbonilodunen α -CH eta β -CH posizioen (orokorrean) aktibazio metodo bezala, iminio edo enamina (eta ondoren dienaminak, trienaminak...) espezieen formakuntzaren bidez, hurrenez-hurren.¹⁸ Katalisi hau katalisi mota kobalentearen barruan sailkatzen da; eta, nahiz eta konposatu karbonilodunen enamina edo iminio transformazio bidezko aktibazio estekiometriko eta itzulezina aurretik ezagutzen den,¹⁹ hauen bertsiokatalitikoak, zeinak aipaturiko espezieen formakuntza itzulkor eta trantsitorioa suposatzen duen, ez zen 2000. urtera arte garatzen hasi.

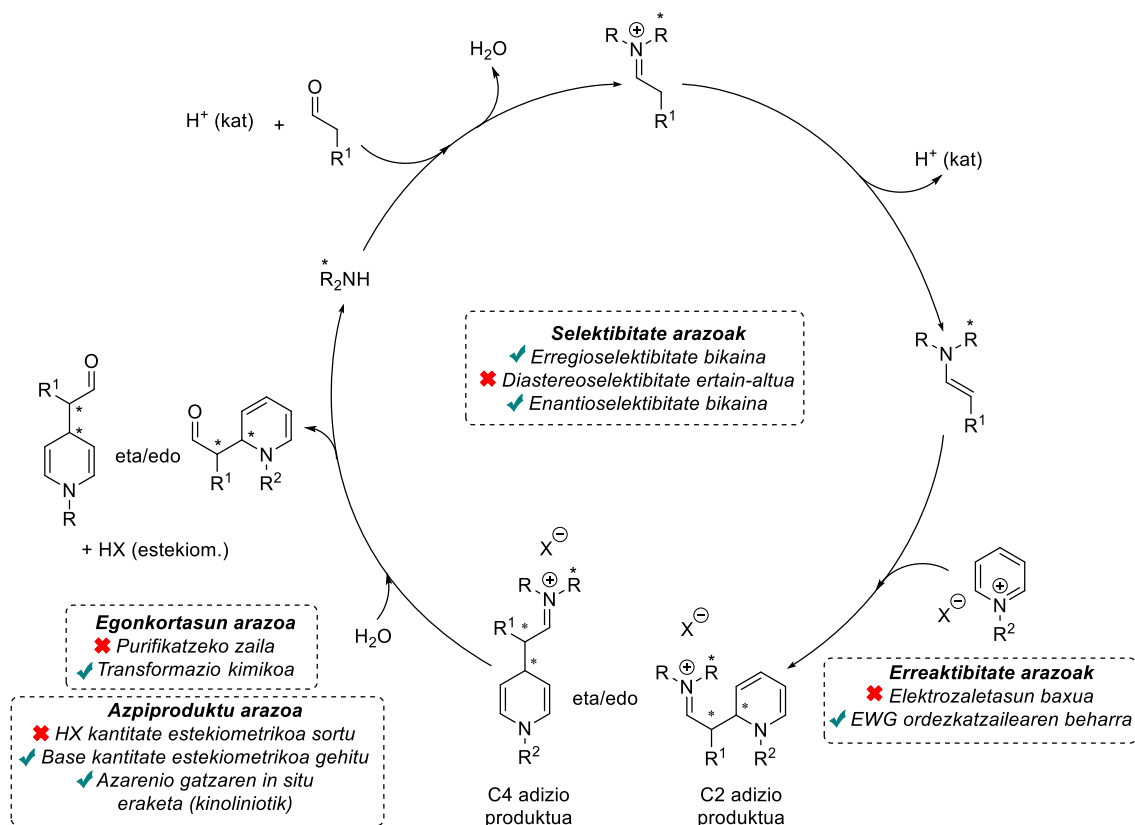
Piridinen dearomatizazioari dagokionean, aldehidoen adizio nukleozalea azarenoetara deskribatu zen, amina primario edo sekundario bidez katalizatua. Aktibazio modu honen abantaila nagusia erregioselektibitate handia eskaintzen duela da, inplikaturik dagoen azareno gatzaren arabera. Horrez gain, diastereoselektibotasun eta enantioselektibotasun handiak eskaintzen ditu.

Aitzitik, katalisi mota honek, gainditu behar diren hiru muga nagusi ditu. Lehenengoa, aurretik planteatu den arazo bera da: azareno konposatuen (bereziki piridinio gatzaren) elektrozaletasun baxua. Horrenbestez, berriro ere C3 posizioan talde elektroerakarlea dituen substratuen prestaketa garrantzitsua da. Bigarrena, halako konposatuak lortzen direnean, purifikatzeko zailak izan ohi direla; kasu honetan dihidropiridinaren ohiko ezegonkortasunari aldehido taldearena ere gehitzen zaiolarik. Horregatik, ondorengo produktuaren deribatizazioa egiten da. Gehien erabili dena, aldehidoaren karboniloaren erredukzioa da dagokion alkoholera, baina Wittig erreakzio bidezko transformazioa ere erabili da. Bukatzeko, hirugarren arazoa ziklo katalitikoaren (6. Eskema) bukaerako urratsean (imino tartekariaren hidrolisia bukaerako produktua lortzeko, katalizatzaile kiralaren berreskurapenarekin batera) eratzen den HX azidoaren kantitate estekiometrikoa da, hurrengo ziklo katalitikoetarako kaltegarria izan daitekeena.

¹⁸ Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138-6171.

¹⁹ Aminokatalisiaren errebisiorako, ikusi: a) Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K.A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632-649. b) List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730-1734. c) Alemán, J.; Cabrera, S. *An. Quím.* **2009**, *105*, 189-197. d) Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42-47. e) Yu, X.; Wang, W. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2037-2046.

Horregatik, horrelako arazoak saihesteko, Brønsted base akiral baten adizioa egitea derrigorrezkoa da, gutxienez kantitate estekiometrikotan. Aminokatalisi bidezko piridinen dearomatizaziorako ziklo katalitikoa 6. Eskeman erakusten da.



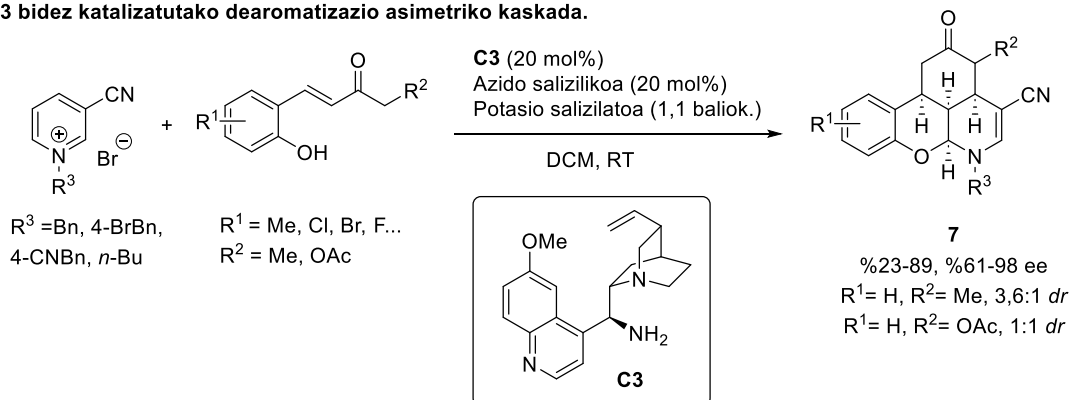
6. Eskema. Azarenio gatzaren aminokatalisi bidezko dearomatizazio enantioselektiborako ziklo katalitikoa eta kontsiderazio orokorrak.

Aurreko gogoetak kontuan hartuta, aldehidoen eta zetonen adizioa baldintza aminokatalitikoan pean burutzeko baldintza egokien optimizazioa erronka handia izan dela egiaztatu da. Beraz, interesgarria da mota honetako katalisiaren piridinio gatzaren dearomatizazio nukleozalerako deskribatutako adibideak aipatzea. Chen eta Duren ikerketa taldeak konposatu poliziklikoen sintesia proposatu zuen kaskada erreazioen bidez talde elektroerakarledun *N*-bentzil piridinio gatzekin (7. Eskema, a).²⁰ Horretarako 3-ziano piridinio gatzak *o*-hidroxibentzilidenazetonekin erreazioz arazi zituzten **7** poliheteroziklo fusionatuak emateko. Hauek etekin ertain eta handiekin, enantioselektibitate nahiko onarekin eta diastereoselektibitate moderatuarekin lortu ziren. Garrantzitsua da azpimarratzea 3-ziano taldea hasierako piridinio gatzetan ezinbestekoa dela erreazioa gerta

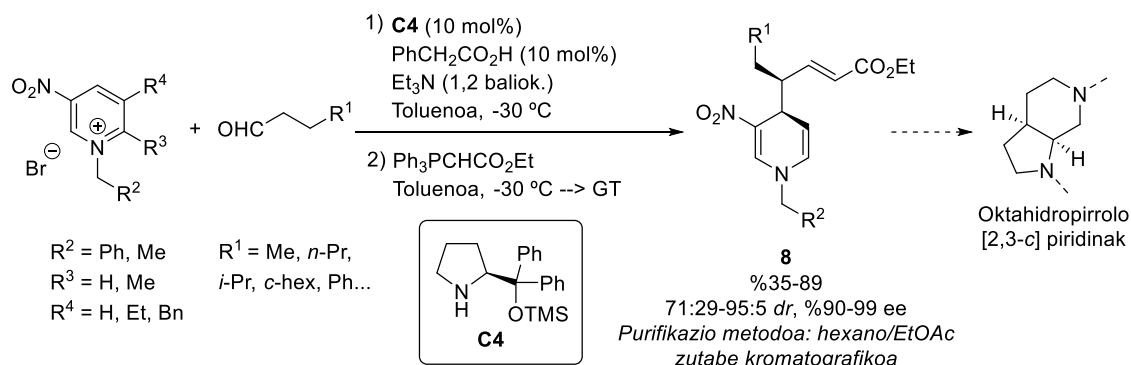
²⁰ Song, X.; Yan, R.J.; Du, W.; Chen, Y.C. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7617-7621.

dadin. Bestelako taldeekin (COOEt edo Ac bezalakoak) ez zen erreakziorik detektatu, edo azpiproduktuak antzeman ziren. Kaskada prozesua tandem enamina/iminio ioia aktibazioaren bidez gertatzen da, **C3** katalizatzailearen presentzian.

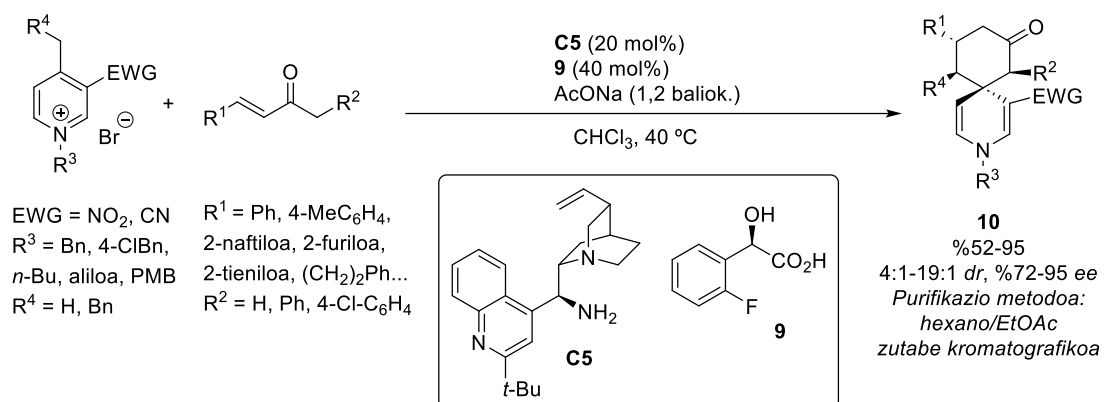
a) C3 bidez katalizatutako dearomatizazio asimetriko kaskada.



b) Piridinio gatzen dearomatizazio nukleozale asimetrikoa C4 katalizatzailearen presentzian.



c) 4-Alkil ordezkaturako N-alkil piridinio gatzen [4+2] zikloadizio formal asimetriko dearomatiboa.



7. Eskema. Aminokatalisi bidez burututako piridinio gatzen dearomatizazioaren aurrekariak.

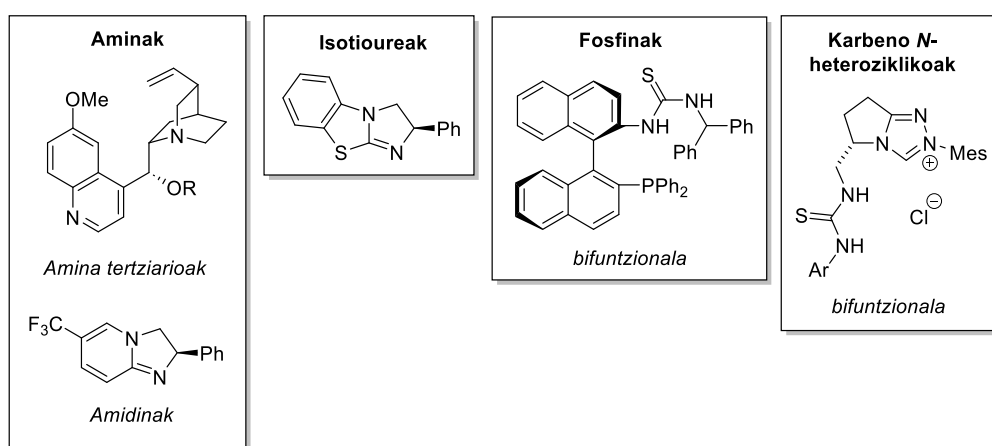
Bernardi eta Fochiren ondorengo ikerketetan,¹⁷ piridinio gatzaren dearomatizazio nukleozale asimetrikoa saiatu zen aldehidoak erabiliz enamina katalisi bidez, **C4** Jørgensen katalizatzailearen presentzian (7. Eskema, b). Erreakzioa azido fenil azetiko ko-katalizatzaile gisa erabiliz egiten da; izan ere, ko-katalizatzaile azido honek erreakzio amaieran erreakzionatu gabeko trietilamina kantitatea tanponatzen duela suposatzen da, eta horrek adizioaren osteko produktuaren epimerizazioa moteltzen du. Aipaturiko trietilamina, erreakzioan sortzen den HBr neutralizatzeko erabiltzen da. Erreakzioak C4 erregioselektibotasun handia erakusten du, **8** 1,4-dihidropiridinak lortuz. Gainera, prozesuan aldehidoa transformatu egiten da ester α,β -ez-asea lortuz, bukaerako produktuen egonkortasuna hobetzeko. Lortutako dihidropiridinak %35-89 bitarteko etekinekin eta enantiomero sobera (%90-99) oso onetan lortu ziren. Bukatzeko, talde berak lortutako produktu hauen zenbait transformazio proposatu zituen; esate baterako, kantzerraren aurkako peptidomimetikoek dituzten oktahidropirrol[2,3-c]piridina egiturak lortuz.

Cheng eta Liangen ikerketa berrietan,²¹ enona eta dialkil piridinio gatzaren arteko [4+2] zikloadizio asimetriko dearomatiboa deskribatu zen, **10** azaspiro[5,5]-undekano egiturak lortuz, eta iminio ioi/enamina aktibazio-sekuentzia baten bidez (7. Eskema, c). Erreakzioa **C5** amina primario katalizatzaile kiral batekin egin zen, azido karboxiliko kiral bat eta NaOAc erabiliz, etekin onak (%52-95) eta enantioselektibotasun altuak (%72-95) lortuz. Lortutako produktuekin kasu honetan ere zenbait transformazio egin ziren, nitro taldearen erredukzioa, batik-bat.

²¹ Yan, R. J.; Xiao, B.X.; Ouyang, Q.; Liang, H.P; Du, W.; Chen, Y. C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 8000-8003.

1.2.3. Katalisi nukleozalea

IUPACaren arabera, "katalisi nukleozalea Lewis base bidezko katalisi mota da, zeinak Lewis adukto baten formazioa dakarren erreakzioaren bitartekari gisa".²² Katalizatzaileak nukleozale oso efektiboa eta talde aterakor ona izan behar du. Katalizatzaile nukleozale gisa, amina aromatiko nukleozale edo amina tertziario nukleozale²³ ugari erabili dira; baita isotioureak²⁴, fosfinak²⁵ edota karbeno *N*-heteroziklikoak²⁶ ere. Hauen deribatu kiralen garapenak ekarpen handia suposatu du katalisi asimetrikoaren arloan (2. Irudia).



2. Irudia. Katalisi nukleozalean erabilitako nukleozale kirala esanguratsu batzuk.

Organokatalisi mota hau, bi motatako heterozikloen dearomatizaziorako erabili da: *N*-iminoazolio iluro deribatuak eta piridinio gatzen deribatuak (8. Eskema, a). Horien kasuan C2 edo C4 posiziotan gertatu ohi da erreakzioa. Erreakzio gehienak NHC motako katalizatzaileak (karbeno katalizatzaileak) erabiliz egin dira, enolato eta homoenolato artekariak nabarmentzen dutelarik, azilazio erreakzioekin batera (8. Eskema, b). Bestalde, isotiourea motako katalizatzaileen bidez egindako adibideren bat ere deskribatu da (8. Eskema, c). Fosfina kiralen bidezko

²² Katalisi nukleozalearen errebisiorako, ikusi: a) Fance, S.; Guerin, D. J.; Miller, S. J.; Leckta, T. *Chem Rev.* **2003**, *103*, 2985-3012. b) Miller, S. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 601-610. c) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542-547.

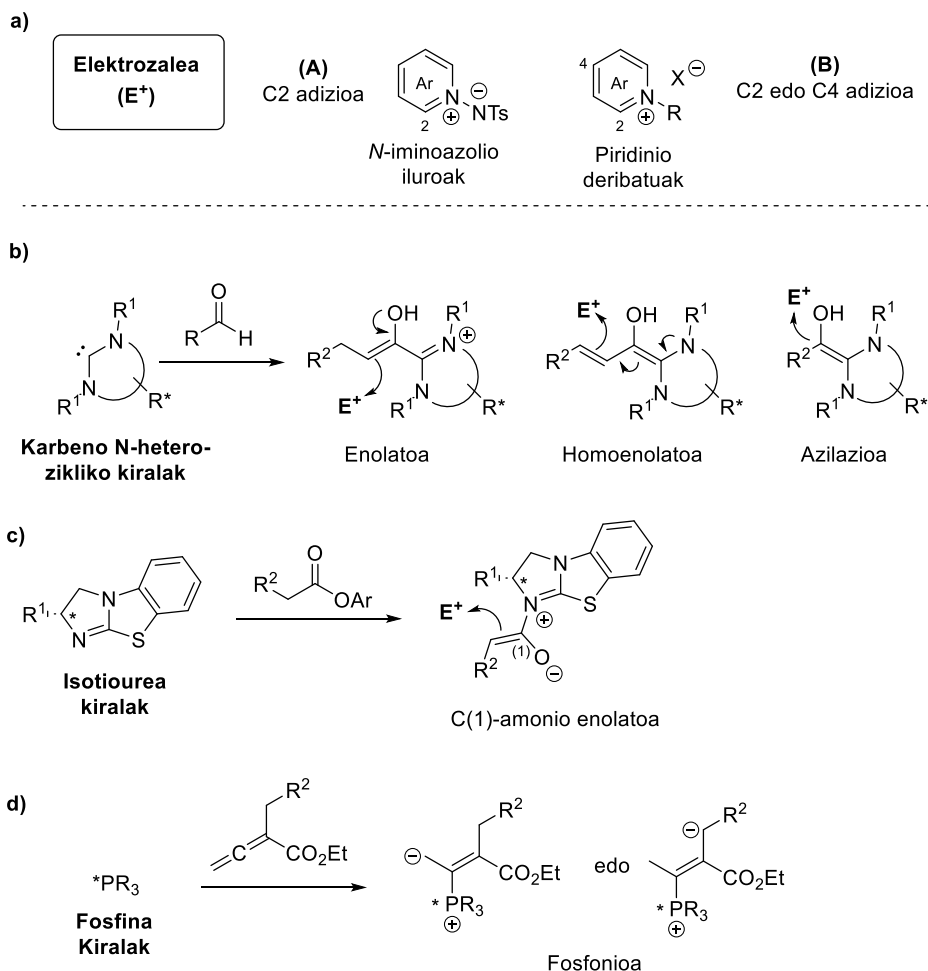
²³ France, S.; Guerin, D. J.; Miller, S. J.; Leckta, T. *Chem Rev.* **2003**, *103*, 2985-3012.

²⁴ Taylor, J. E.; Bull, S. D.; Williams, J. M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2109-2121.

²⁵ Xiao, Y.; Sun, Z.; Guo, H.; Kwon, O. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2089-2121.

²⁶ Guo, F.; Chen, J.; Huang, Y. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 6316-6324.

dearomatizazioaren kasuan, *N*-iminoazolio iluroekin aztertu da, alenoetara adizioaren bidez; horrela, fosfonio espezie zwitterionikoak sortuz (8. eskema, d).



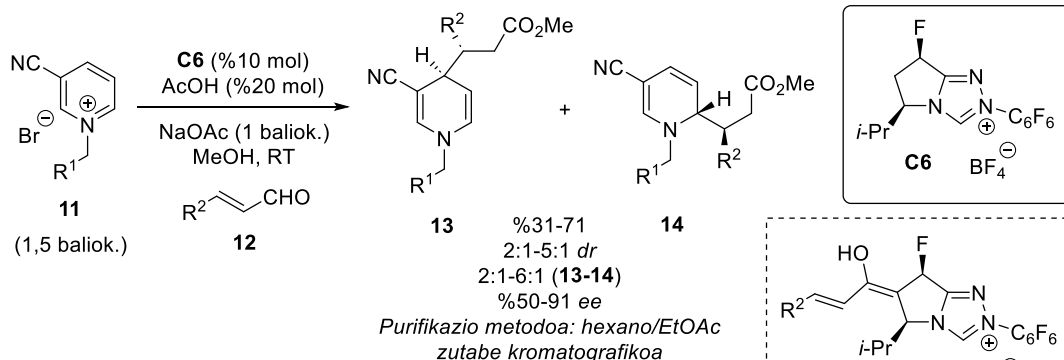
8. Eskema. Katalisi nukleozalearen bidezko estrategia nagusiak dearomatizazio erreakzioetan.

2017. urtean Rovisen taldeak **11** piridinio gatzen dearomatizazio nukleozalea deskribatu zuen Breslow tartekariekin eragindako C4 adizio selektiboaren bidez (9. Eskema, a).²⁷ Hauen adibide dira **15** homoenolatoak, **12** aldehido insaturatuetatik lortzen direnak, triazolioen (NHC aurrekaria) erreakzio katalitikoetatik. Erreakzioak optimizatzeko asmoz, zenbait parametroren azterketa sakona egin zen. Horietako bat piridinaren C3 posizioiko talde elektroerakarlea da. Posizio horretan ziano taldearekin lortutako emaitzak izan ziren positiboak erreaktibotasun eta enantioselektibitateari dagokionez. Bestalde, oxigenoaren baztertzearen beharra egiaztatu zen, eta azido azetiko gehigarri bezala erabili zen. Erreakzioen

²⁷ Flanigan, D. M.; Rovis, T. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6566–6569.

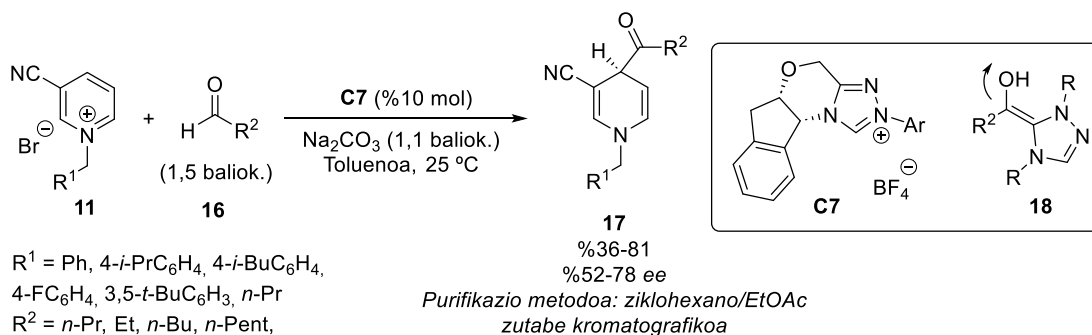
optimizazioaren ondoren, **13** 1,4-dihidropiridinak etekin moderatu-onetan (%31-71) eta ee handitan (%91-rainokoak) lortu ziren, **14** erregioisomero minoritarioarekin batera.

a) **C6** NHC bidez katalizatutako **C4** adizio selektiboa piridinio gatzetara.



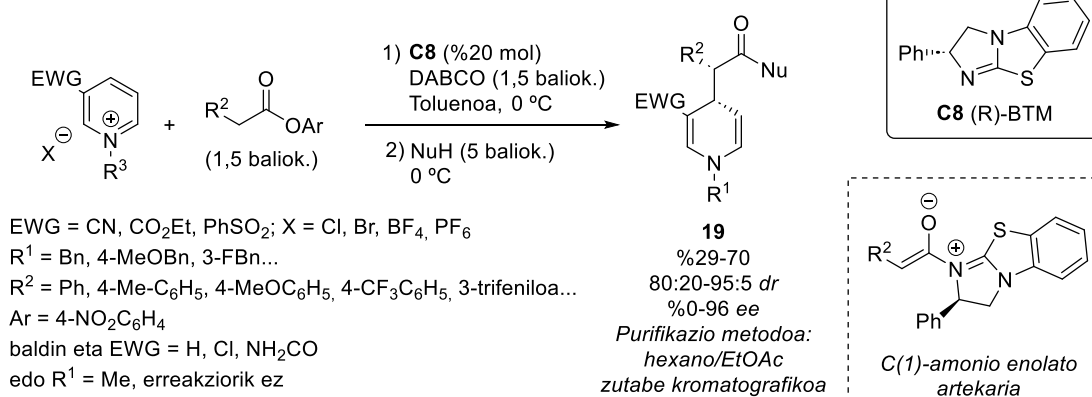
R¹ = Ph, 4-BrC₆H₄, 4-(MeO)C₆H₄, binil, *n*-Pr
 R² = CH₂Bn, CH₂OBn, CH₂OMe, CH₂-*n*-Bu, CH₂-CyPr, CH₂-*i*-Pr baldin eta R² = *i*-Pr, Ph, (*E*)-CH₂CH₂Ph, selektibitatea jaisten da (<%42 ee-ak, 1:1 dr)

b) **C7** NHC bidez katalizatutako piridinio gatzen **C4** azilazio selektiboa.



R¹ = Ph, 4-*i*-PrC₆H₄, 4-*i*-BuC₆H₄, 4-FC₆H₄, 3,5-*t*-BuC₆H₃, *n*-Pr
 R² = *n*-Pr, Et, *n*-Bu, *n*-Pent, (CH₂)₂Ph, *i*-Bu, CyPr baldin eta R² = *i*-Pr <%5 etekina

c) **C8** isotiourea bidez katalizatutako aril esterren **C4** adizioa N-alkil piridinio gatzetara.



EWG = CN, CO₂Et, PhSO₂; X = Cl, Br, BF₄, PF₆
 R¹ = Bn, 4-MeOBn, 3-FBn...
 R² = Ph, 4-Me-C₆H₅, 4-MeOC₆H₅, 4-CF₃C₆H₅, 3-trifeniloa...
 Ar = 4-NO₂C₆H₄
 baldin eta EWG = H, Cl, NH₂CO edo R¹ = Me, erreakziorik ez

9. Eskema. Katalisi nukleozale bidez burututako piridinio gatzen dearomatizazio nukleozalearen aurrekariak.

2018an Mazzantiren taldeak deskribatu zuen **11** *N*-benzil piridinioaren dearomatizazio sekuentzia efiziente bat, aurretik **16** aldehidoen adizio formala piridinaren 3-ziano deribatuari gertatzen zelarik (C3 posizioko bestelako ordezkatzailleekin ez zen erreakziorik antzeman) (9. Eskema, b).²⁸ Bestelako pre-NHC katalizatzaileen entseguen bidez ondorioztatu zen **C7** katalizatzailea zela egokiena **18** Breslow artekariaren formaziorako, Na₂CO₃ base bezala erabiliz. Horrela, **17** 1,4-dihidropiridinak lortzen ziren, erregioselektibotasun totalarekin eta %78-rainoko *ee*-ekin. Selektibotasun handienak (>%70 *ee*) aldehido alifatiko eragotziekin lortu ziren. Aitzitik, aldehido α -adarkatuekin *ee*-ak nabarmenki baxuagoak zirela ikusi zen.

2021ean, Smithen taldeak aril esterren adizio bidezko 1,4-dihidropiridinen sintesia garatu zuen (9. Eskema, c).²⁹ Erabilitako katalizatzaileak isotiourea motakoak ziren (**C8**); eta ikuspuntu mekanistiko batetik, erreakzioan C(1)-amonio enolato artekari baten formazioa gertatzen da, zeina **C8** katalizatzailea aril esterrera adizionatzearen eta ondorengo DABCO basearen deprotonazioaren ondorio den. Erreakzioak toluenotan burutzen dira, 0 °C-an. Beste kasu batzuetan bezala, lortutako **19** produktuari transformazioak egin zitzaizkion, honen aldakortasuna egiaztatzeko. Esate baterako, lotura bikoitzen erredukzio total edo partziala.

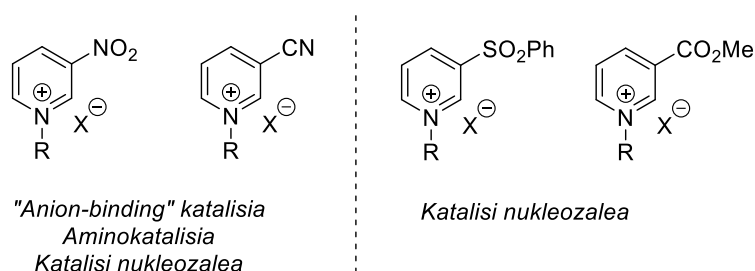
Talde honek zenbait aurrerakuntza egin ditu sintesi mota honetan. Alde batetik, C3 posizioko talde elektroerakarlearen malgutasuna uste baino handiagoa zela ikusi zuten (PhSO₂ edota CO₂Et bezalako talde elektroerakarleekin emaitza onak lortu ziren). Bestalde, egonkortasun arazoak ez izateko, piridinaren *N* atomoaren babespenaren garrantziaz idatzi zuten (honek nukleozale bezala joka baitezake). Honen harira, talde babeslea bentziloa izan behar duela ikusi zuten; baita kontraanioiaren izaera oso garrantzitsua dela ere. Koordinatzaileak ez diren anioiak (BF₄⁻ edota PF₆⁻ esate baterako), oso efizienteak ez direla frogatu zuten. Haluroak ziren efizienteenak erreaktibitate eta enantioselektibotasunari dagokionean.

²⁸ Di Carmine, G.; Ragno, D.; Bortolini, O.; Giovannini, P. P.; Mazzanti, A.; Massi, A.; Fogagnolo, M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2050–2057.

²⁹ McLaughlin, C.; Bitai, J.; Barber, L. J.; Slawin, A. M.; Smith, A. D. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 12001–12011.

Aurreko adibideek agerian uzten dute piridinaren dearomatizazio nukleozalerako deskribatutako prozedura organokatalitikoak asko ez direla; agian prozesuak zailtasun asko erakusten dituelako: piridinaren aktibazio beharra, C4 eta C2 erregioselektibitate arazoa eta lortutako dihidropiridinen isolamendua beraien ezegonkortasunarengatik, batik bat.

Hau dena konpontzeko asmoz, C3-ordezkatutako piridinio gatzak prestatzea ezinbestekoa dela argi dago. C3 posiziotako ordezkatzaileak talde elektroerakarlea izan behar du. Deskribatutako talde eraginkorrenak nitro eta ziano taldeak izan dira batez ere (3. Irudia).



3. Irudia. Deskribatu diren C3 posizioeko talde elektroerakarleak *N*-alkil piridinio gatzen dearomatizazio nukleozale erreakzioetan.

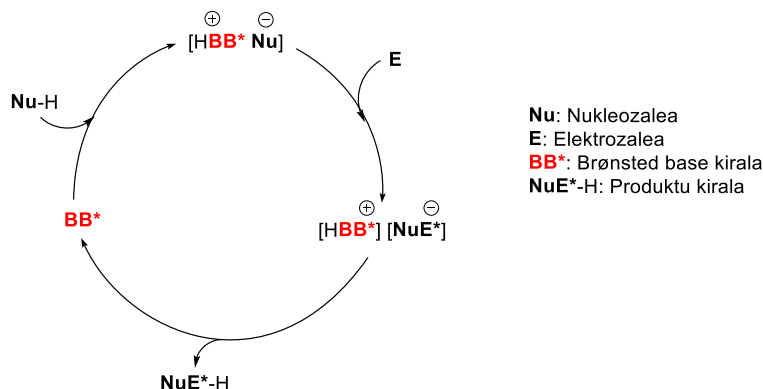
1.3. BRØNSTED BASE BIDEZKO KATALISIA

Katalisi asimetrikoaren barruan gaur egun potentzial handia erakusten duten estrategien artean Brønsted base (BB) bidezko katalisia dago.³⁰ Bertan, nukleozalearen deprotonazioa gertatzen da, katalizatzailearen eta substraturaren arteko interakzio ez kobalenteen bidez. Jarraian (10. Eskema, a) adierazten da ziklo katalitikoa; zeina nukleozalearen deprotonazioarekin hasten den BB-aren bidez, [HBB⁺Nu⁻] pare ionikoa sortuz. Horrela, nukleozaleak elektrozalea eraso dezake, [HBB]⁺[NuE]⁻ artekaria osatuz. Bukatzeko, protoi-transferentzia bat gertatzen da protonatutako [HBB]⁺ espezieetik [NuE]⁻ espeziera, bukaerako NuE-H lortuz eta katalizatzailea berreskuratuz. Prozesu honetan erabiltzen den katalizatzailea kirala izanez gero, erreakzioaren estereokimika kontrolatzeko aukera dago.

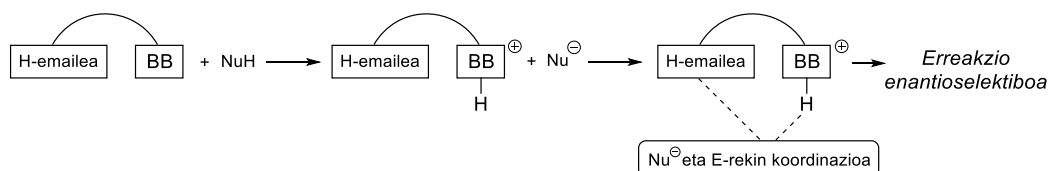
³⁰ Dalco, P. I. Weinheim. *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: 13. Brønsted bases*; Weinheim, **2013**, Wiley-VCH, 343-363.

Erabilitako Brønsted basearen izaera ez-zuzentzailea dela eta, zaila izaten da erreakzioaren estereokontrola. Horrenbestez, garatu diren BB sistema katalitikoaren artean, efizientzia handiena erakutsi dutenak BB bifuntzionalak dira,³¹ izan ere, katalizatzaileak egituraren hidrogeno-emaile bezala jokatzen duen talde bat izanez gero, pronukleozalea eta elektrozalea aldi berean aktibatzen diren gai dira. BB-ak nukleozalea deprotonatzen duenean (BBH^+) H-lotura emaile den (BBH^+) beste talde bat osatzen da. Katalizatzailea nukleozale zein elektrozalearekin modu jakin batean koordinatzen denez,³² eraso nukleozalea aurpegi enantiomerikoetako batetik gertatzen da, produktu kiral enantioaberastua lortuz (10. Eskema, b).

a) BB bidezko ziklo katalitikoa.



b) BB katalizatzaile bifuntzionalak.

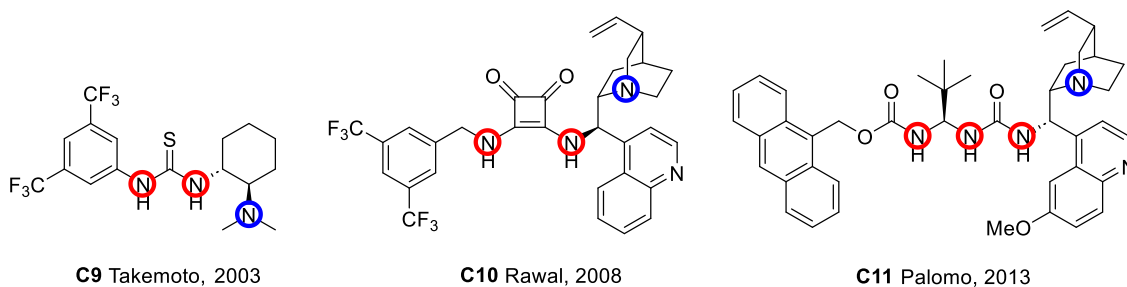


10. Eskema. BB bidezko ziklo katalitikoa eta BB bifuntzionalen aktibazio-modua.

³¹ BB bifuntzionalen errebisio batzuetarako, ikusi: a) Quintavalla, A.; Cerilosi, L.; Montroni, E. *Curr. Organocatalysis*, **2014**, *1*, 107-171. b) Nájera, C.; Sansano, J. M.; Gómez-Bengoa, E. *Pure Appl. Chem.* **2016**, *88*, 561-578. c) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *125*, 12672-12673. d) McCooey, S. H.; Connon, S. J. *Angew Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367-6370. e) Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416-14417. f) Diosdado, S.; Etxabe, J.; Landa, A.; Mielgo, A.; Olaizola, I.; Lopez, R.; Palomo, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11846-11851.

³² BB katalisi bifuntzionalen koordinazio patroiei buruzko errebisioetarako, ikusi: a) Takemotoren erredua: Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (1), 119-125. b) Pápairen erredua: Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (40), 13151-13160. c) Wangen erredua: Zhu, J.; Zhang, Y.; Liu, C.; Zheng, A. M.; Wang, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (21), 9813-9825.

Testuinguru honetan, anitzak dira azken urteotan proposatu diren BB katalizatzaileak. Gehienek tiourea, urea, eskuaramida, sulfonamida edota ureidoaminal bezalako taldeak dituzte H-emaile bezala jokatzeko (4. Irudia). 2003. urtean Takemotok lehenengo katalizatzaile basiko bifuntzionala (**C9**) deskribatu zuen, zeinak tiourea talde funtzionala zuen H-emaile gisa.³³ 2013. Urtean Rawalen taldeak eskuaramida motako katalizatzaile bifuntzionalak proposatu zituen (**C10**),³⁴ eta, urte berean, Palomoren taldeak beste Brønsted base katalizatzaile bifuntzionalak deskribatu zituen, ureidoaminal egitura azaltzen zutenak (**C11**).³⁵ 4. Irudian ageri diren katalizatzaile guztiek Brønsted talde basiko bat dute (urdinez), zeinak nukleozalea desprotonatuz aktibatzen duten; eta talde H-emaile bat edo gehiago (gorriz), zeinak nukleozale eta elektrozalera koordinatzea ahalbidetzen duten, estereoselektibitatea kontrolatuz.



4. Irudia. BB katalizatzaile bifuntzional esanguratsuenak.

Bukatzeko, esan beharra dago BB bifuntzional hauekin hobekien funtzionatzen duten substratuak (nukleozaleak), pKa balore erlatiboki baxuak dituzten (10-17) konposatu karbonilodun enolizagarriak direla.³⁶ Adibidez, β -dizetona edo β -diesterrak bezalako konposatu 1,3-dikarbonilodunak. BB katalisiaren eraginkortasuna ikusita, harrigarria da estrategia hau orain arte ez dela ikertu *N*-alkil piridinio gatzen dearomatizazio erreakzioetan.

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

³⁴ Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416-14418.

³⁵ Diosdado, S.; Etxabe, J.; Izquierdo, J.; Landa, A.; Mielgo, A.; Olaizola, I.; López, R.; Palomo, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11846-11851.

³⁶ Konposatu karbonilo batzuen adibideetarako, 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, K. 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.

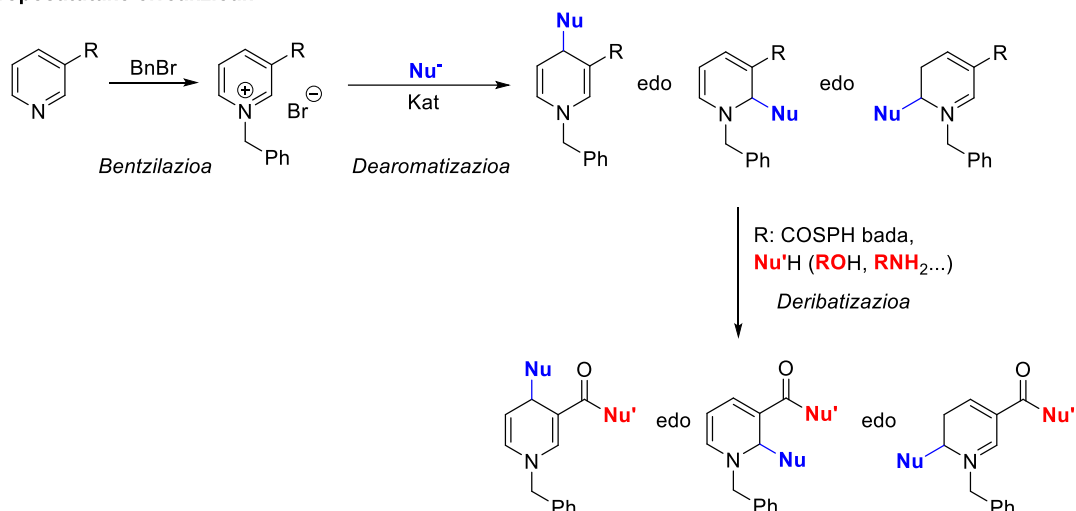
2. HELBURUAK

Aurretik deskribatutako aurrekarietan ikusi da piridinaren dearomatizazio organokatalitikorako adibide erlatiboki gutxi deskribatu direla. Arazo garrantzitsuak dira; alde batetik, piridinio gatzen errektibotasun baxua zein erregioselektibitatearen kontrola; eta, bestalde, lortutako dihidropiridinaren isolamendua, beraien ezegonkortasuna dela eta. Deskribatutako estrategia organokatalitioen artean, anion-binding katalisia, aminokatalisia, eta katalisi nukleozalea erabili dira. Halere, dakigunez, eta lehen aipatu den bezala, horrelako piridinen dearomatizazio erreakzioetan ez da Brønsted base bidezko katalisirik deskribatu. Bestalde, erabilitako C3-ordezkatutako piridinio gatzen artean 3-nitro eta 3-ziano deribatuek eman dituzte emaitza onenak.

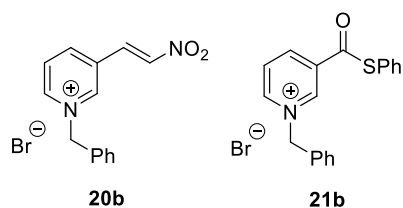
Testuinguru honetan, lan honen helburu nagusia orain arte ikertu ez diren *N*-bentzil piridinio gatz batzuen dearomatizazio nukleozalea ikertzea izan da (11. Eskema, 1). Horretarako, C3 ordezkatzaile bezala nitrobiniloa eta tiofenilkarboniloa dituzten piridinio gatzak proposatu ziren (11. Eskema, 2), bakoitzak bere berezitasunak azaltzen dituelarik. Biak talde elektroerakarle onak dira; eta horrek abiaburuko piridinio gatza zein dearomatizazio-produktua izan daitekeen dihidropiridina (enamina errektiboa) egonkortuko luke. Nitrobinilo deribatuak, errektiorako posizio gehiago aurkezten ditu, errektio-produktu gehiago izan ditzakelarik. Bestalde, tiofenilkarbonil deribatuak, azido karboxiliko mailako oxidazio-egoera aurkezten du (eta mota honetako piridinio gatzekin ez da errektiorik ikertu); eta tiofenoxidoa talde aterakor ona denez, gerora bestelako transformazioak egiteko aukera ematen du.

Lehenengo ikusketa baterako, dearomatizazio erreakzioen nukleozale gisa nitrometanoa (**Nu1**) proposatu zen. Nitrometanoaz gain, ordezkapen-maila handiagoko (2-nitropropil)bentzenoa (**Nu2**) ere planteatu zen (11. Eskema, 3). Katalizatzaile bezala **Kat1** (akirala) eta **Kat2** (kirala) katalizatzaile bifuntzionalak proposatu ziren (11. Eskema, 4). Katalizatzaile hauek amina tertziario bat eta H-lotura emaile talde bat erakusten dute, baina ez dute kinuklidina egiturarik. Aurrekarietan ikusi den bezala, mota honetako katalizatzaile batzuek nukleozale bezala jokatzen dute horrelako dearomatizazio-erreakzio batean. Aitzitik, ez da Brønsted base bidezko katalisi motarekin egindako errektiorik deskribatu, eta hori da hain zuzen proiektu honetan aztertu nahi izan dena.

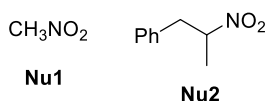
1) Proposatutako erreakzioak



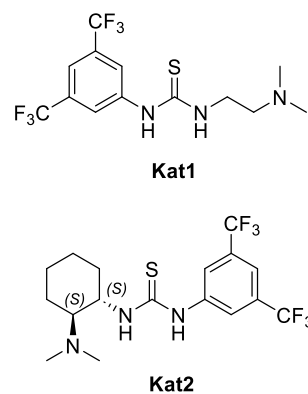
2) Proposatutako piridinio gatzak



3) Proposatutako Nu nukleozaleak

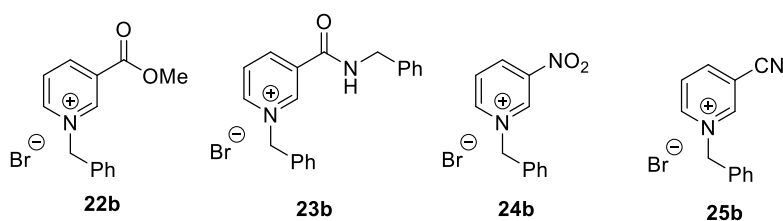


4) Proposatutako katalizatzaileak



11. Eskema. Proposatutako erreakzioak, abiaburuko piridinio gatzak, nukleozaleak eta katalizatzaileak.

Azkenik, ikerketa konparatiboak egiteko asmoz, metoxikarbonilo eta bentzilkarbamoilo C3 ordezkatzailak dituzten piridinio gatzak ere aukeratu ziren. Azken horiek, tioenilkarbonil eta jada deskribatutako ziano eta nitro ordezkatzailedun deribatuekin batera aztertzea kontsideratu zen (5. Irudia).



5. Irudia. Ikerketa konparatiboak egiteko aukeratu ziren piridinio gatzak.

Beraz, lanaren helburu nagusia hainbat azpihelburutan bana daiteke:

1. Proposatutako *N*-bentzil piridinio gatzen, eta, bereziki, orain arte deskribatu ez diren *N*-bentzil piridinio gatz C3-ordezkatuen sintesia.
2. Sintetizatutako *N*-bentzil piridinio gatz C3-ordezkatu horien dearomatizazio nukleozalearen ikerkuntza Brønsted base bidezko katalisia eta nukleozale bezala nitrometanoa erabiliz, erreakzio-baldintza ezberdinak saiatuz.
3. *N*-Bentzil piridinio gatzen C3-ordezkatzaile ezberdinek dearomatizazio-erreakzioetan duten eraginaren ikusketa.
4. Lortutako dihidropiridinen purifikazioa gauzatzeko prozeduren azterketa.

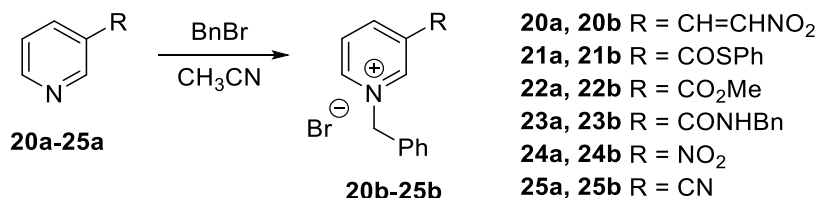
3. EMAITZAK ETA EZTABAIDAK

Aurretik proposatu diren nukleozale eta katalizatzaileak eskuragarri zeuden laborategian (komertzialak direlako edota laborategian bertan aurretik sintetizatuak izan zirelako). Beraz, helburu orokorra bi helburu partzialetan bana daiteke:

- 1) Piridinio gatzen sintesia.
- 2) Dearomatizazio erreakzioen ikerketa.

3.1. PIRIDINIO GATZEN SINTEZIA

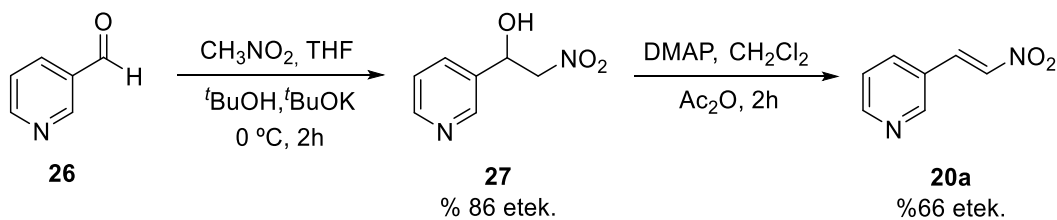
Gatz hauek dagozkien 3-piridina ordezkatuetatik prestatu ziren, bentzil bromuroaren erreakzioz. 3-Nitro (**24a**) eta 3-ziano (**25a**) piridinak komertzialak dira, eta laborategian eskuragarri zeuden. **20a-23a** piridinak, aldiz, ez dira komertzialak eta jarraian deskribatzen diren prozeduren bidez sintetizatu ziren (12. Eskema).



12. Eskema. Piridinio gatzen sintesi orokorra.

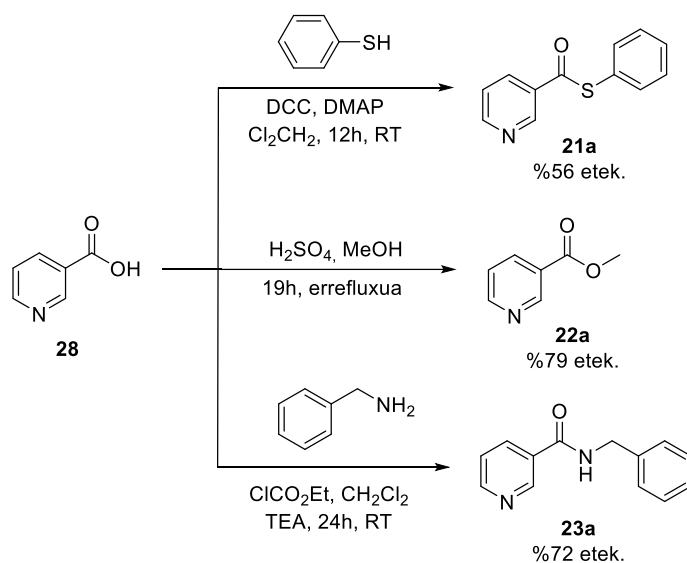
20a (*E*)-3-(2-Nitrobinil)piridina **26** nikotin aldehidotik (komertziala eta laborategian eskuragarria) prestatu zen bi etapatan (13. Eskema).³⁷ Lehenengoa, Henry erreakzioa, zeinean **26** nikotin aldehidoa nitrometanoarekin erreakzionarazi zen, ^tBuOH eta ^tBuOK-ren presentzian, THF-tan. Erreakzio-nahastea 0 °C-an bi orduz irabiatu zen, eta, tratamendua egin ondoren, **27** nitroaldola %86-ko etekinarekin lortu zen. Bigarren urratsean, **27** nitroaldola DMAP eta Ac₂O-rekin erreakzionarazi zen diklorometanotan bi orduz, eta, purifikatu ondoren, nitroalkenoa **20a** %66-ko etekinarekin isolatu zen.

³⁷ Kuster, G. J. T.; Steeghs, R. H. J.; Scheeren, H. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 553-560.



13. Eskema. (*E*)-3-(2-Nitrovinil)piridinaren sintesia.

21a, **22a** eta **23a** piridina 3-ordezkatuak komertziala den **28** azido nikotinikotik prestatu ziren, 14. Eskeman ageri diren baldintzetan.



14. Eskema. **21a**, **22a** eta **23a** piridinen sintesia.

21a tioesterra lortzeko azido nikotinkoa (**28**) tiofenolarekin erreakzionarazi zen, DCC eta DMAP-ren presentzian, diklorometanotan.³⁸ Nahastea giro temperaturan hamabi orduz irabiatu eta gero, **21a** deribatua %56-ko etekinarekin isolatu zen.

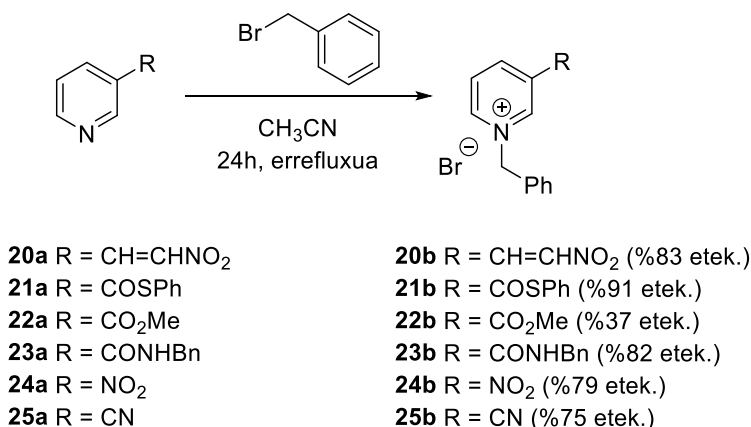
Metil nikotinatoa (**22a**) azido nikotinko eta metanolaren arteko Fischer esterifikazio bidez lortu zen.³⁹ Erreakzioan disolbatzaile gisa metanola erabili zen, eta erreakzio-nahastea errefluxuan hemeretzi orduz mantendu eta gero, **22a** %79-ko etekinarekin isolatu zen.

³⁸ Han, M.; Chen, J.; Xu, H.; Huang, Z.; Huang, W.; Liu, Y.; Wang, X.; Liu, M.; Guo, Z.; Dai, H. *JACS Au* **2021**, *1*, 1877-1884.

³⁹ Yadagiri, B.; Holagunda, U.; Bantu, R.; Nagarapu, L.; Guguloth, V.; Polepally, S.; Jain, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2014**, *24*, 5041-5044.

Azkenik, azido nikotinikoa bentzilaminarekin erreakzionaraziz *N*-bentzil nikotinamida **23a** lortu zen. Etil kloroformiatoa eta TEA erabili ziren, diklorometanotan, eta nahastea hogeita lau orduz giro tenperaturan irabiatu zen.⁴⁰ Tratamendua burutu ondoren, *N*-bentzil nikotinamida **23a** %72-eko etekinarekin lortu zen.

N-bentzilpiridinio gatzak dagokien piridina 3-ordezkatuaren (**20a-25a**) eta bentzil bromuroaren (1,5 baliokide) erreakzioz lortu ziren, azetonitriloa disolbatzaile gisa erabiliz, hogeita lau orduz eta errefluxuan (15. Eskema).⁴¹ Tratamendua Et₂O erabiliz burutu zen, honek soberan gehitutako bentzil bromuroa ezabatzen duelarik. Modu honetan, **20b-25b** *N*-bentzilpiridinio gatzak lortu ziren %37-91 etekinekin, eta EMN espektroskopia bidez identifikatu ziren DMSO-d⁶ disolbatzaile gisa erabiliz.



15. Eskema. *N*-Bentzilpiridinio gatzen prestaketa.

3.2. DEAROMATIZAZIO ERREAKZIOAK

Behin proposatutako piridinio gatzak sintetizatuta, hauen dearomatizazio nukleozalearen ikerketeta burutu zen, nitrometanoa nukleozale bezala erabiliz.

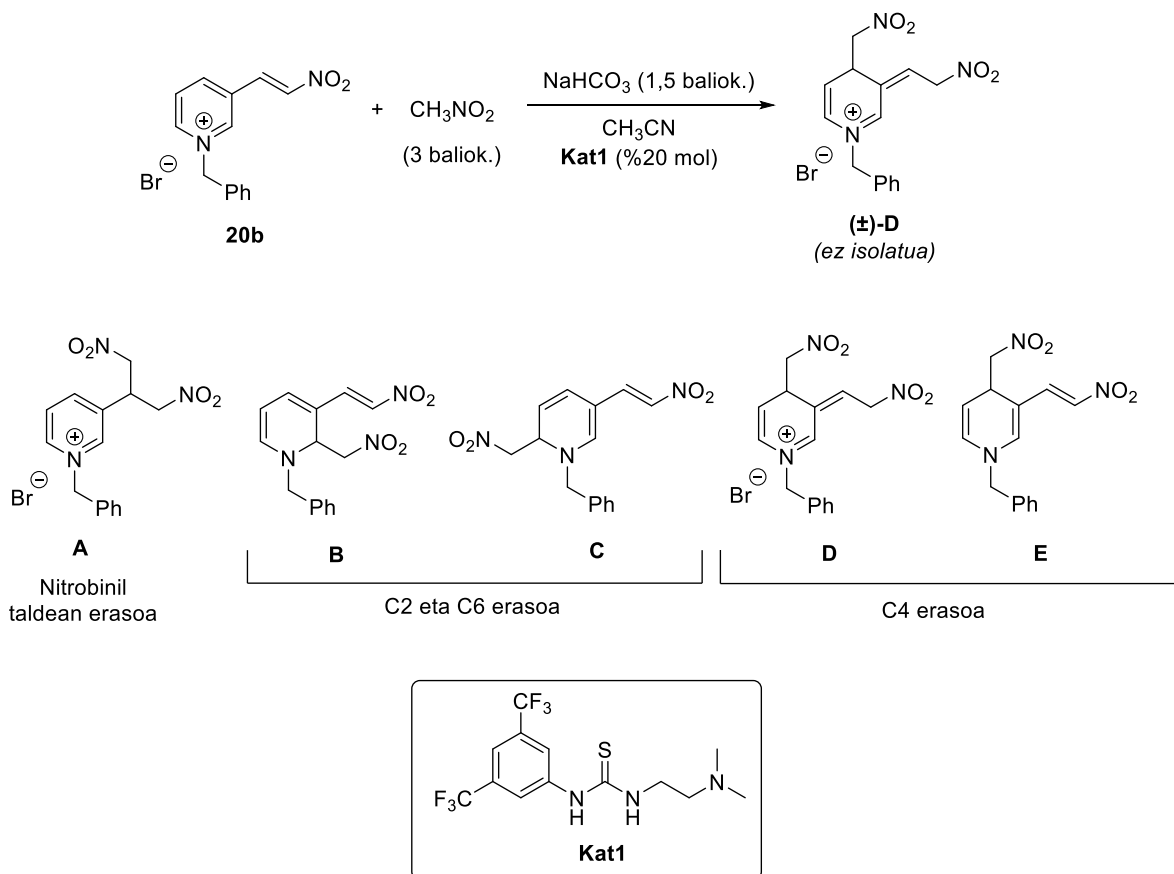
⁴⁰ Rahman, O.; Kihlberg, T.; Långstrom, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3558-3562.

⁴¹ Egokitua: Bertuzzi, G.; Sinisi, A.; Caruana, L.; Mazzanti, A.; Fochi, M.; Bernardi, L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6473-6477.

3.2.1. 3-(2-Nitrobinil) eta 3-tiofenilkarbonil deribatuaren dearomatizazio saiakuntzak

Lehenengo saiakuntzak 3-(2-nitrobinil) deribatuarekin (**20b**) burutu ziren jarraian ageri diren baldintzetan. Erreakzio hauek HBr-ren formazioa dakarte, zeina neutralizatu behar izan zen nitronatoaren eta/edo katalizatzailearen protonazioa saihesteko. Aurretik deskribatu diren metodoekin, erabilitako baseak ikusita, lan honen kasuan, lehenengo esplorazio batzuetarako NaHCO₃ solidoa (1,5 baliokide) aukeratu zen base gisa. Erreakzioetan nitrometanoaren 3 baliokide, disolbatzaile gisa azetonitriloa eta **Kat1** erabili ziren (1.Taula).

1. Taula. 3-(2-Nitrobinil) deribatuaren dearomatizazio saiakuntzak.^a



Sarrera	Kat1 (% mol)	Denbora	T
1	% 20	2 h	GT
2	% 40	2 h	GT
3	% 40	20 h	0 °C
4	% 20	20 h	GT

^aErreakzioak 0,8 mmol-eko eskalan burutu ziren, nitrometano (3 baliok.), NaHCO₃ (1,5 baliok.) eta **Kat1** katalizatzailea erabiliz (kantitate aldakorrean kasu bakoitzean), CH₃CN-tan (1,5 mL/mmol) sarrera bakoitzean adierazitako, denbora eta tenperaturan.

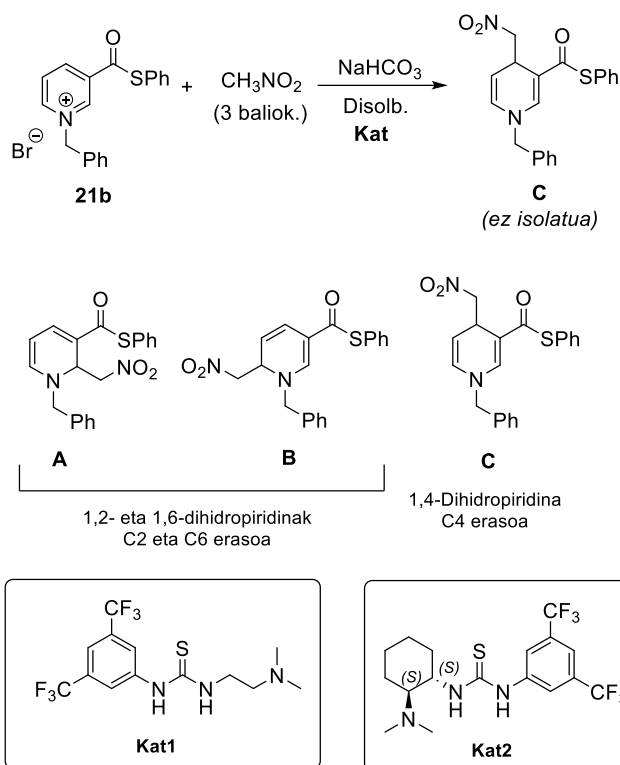
3-(2-Nitrobinil) deribatuarekin (**20b**) egindako erreakzioak erronka garrantzitsua suposatzen du; izan ere, 2-nitrobinil taldeak gerta daitezkeen erreakzio posible kopurua handitzen du, erabilitako nukleozalea posizio batzuetan sar daitekeelarik (1. Taula, A-E produktuak).

Lehenengo saiakuntza 1. Taulako 1. sarreran adierazitako baldintzetan burutu zen. Bi orduko erreakzioa eta gero, nahastea silikagelezko pack batetik filtratu zen, MeOH eluitzaile bezala erabiliz. Disolbatzaileen presio baxuko ebaporazioa gauzatu ondoren, erreakzioaren gordina lortu zen, zeinaren $^1\text{H-EMN}$ espeketroak (DMSO- d^6 disolbatzailean eginak) abiaburuko substratuarekin batera (%90 konbertsioa) produktu berri baten edo batzuen seinaleak erakusten zituen. Horrela lortutako gordinaren purifikazioa silika gelezko flash zutabe kromatografiko bidez burutu zen (hex/EtOAc, 90:10) eta lortutako frakzioetako batzuen $^1\text{H-EMN}$ espeketroak dearomatizazioaren produktuak izan zitezkeenak erakutsi zituen. Nahiz eta horien egitura ezin izan zen determinatu, C4 posiziotako erreakzio nukleozaleari zegozkion seinaleak izan zitezkeela ikusi zen. Gainera, espeketro hauetan protoi binilikoaren presentzia zegoen, zeintzuek abiaburuko substratuaren desplazamendu kimiko ezberdinak erakusten zituzten. Horrenbestez, guztiz baztertu zen **A** eta **D** produktuen formazioa, beste hiru aukeren artean **E** produktuaren formazioa probableena izanik. Hala ere, zutabeko frakzio hauetan, produktu kantitate oso txiki eta ez-purua lortu zen (5 mg, 0,017 mmol). Beraz, ezegonkorra zela eta erabilitako baldintzen aurrean deskonposatzen zela ondorioztatu zen.

Beste saiakuntza batzuk egin ziren, katalizatzailearen karga handituz (2. sarrera), tenperatura 0 °C-ra jaitsiz (3. sarrera) edota %20 mol katalizatzailearekin eta erreakzio-denbora luzatuz (4. sarrera). Aitzitik, aldaera hauetan guztietan emaitza okerragoak lortu ziren, eta ezin izan zen, inongo kasuan, produktu identifikagarririk isolatu.

Paraleloki, **21b** tioesterraren dearomatizazioa ere ikertu zen. Kasu honetan **Kat1** eta **Kat2** katalizatzaileak erabili ziren eta zenbait saiakuntza burutu ziren 2. Taulan adierazten diren baldintzen pean.

2. Taula. 3-Tioesterraren dearomatizazio saiakuntzak.^a



Sarrera	Kat (% mol)	Basea (baliok.)	Disolb.	t	T	Konb. (%)	Purifikazio metodoa
1	Kat2 (%20)	NaHCO ₃ (1,5)	CH ₃ CN	22 h	GT	%89	A metodoa
				42 h	GT	%93	
2	Kat2 (%20)	NaHCO ₃ (3)	CH ₃ CN	22 h	GT	%40	B metodoa
				42 h	GT	%90	
3	Kat1 (%20)	NaHCO ₃ (1,5)	CH ₃ CN	18 h	GT	%98	C metodoa
				25 h	GT	%95	
4	Kat1 (%20)	NaHCO ₃ (1,5)	Tolueno	22 h	GT	>%99	Purifikatu gabe
5	Kat1 (%20)	NaHCO ₃ (1,5)	Tolueno	3 d	0 °C	%45	Purifikatu gabe
				5 d	GT	%53	

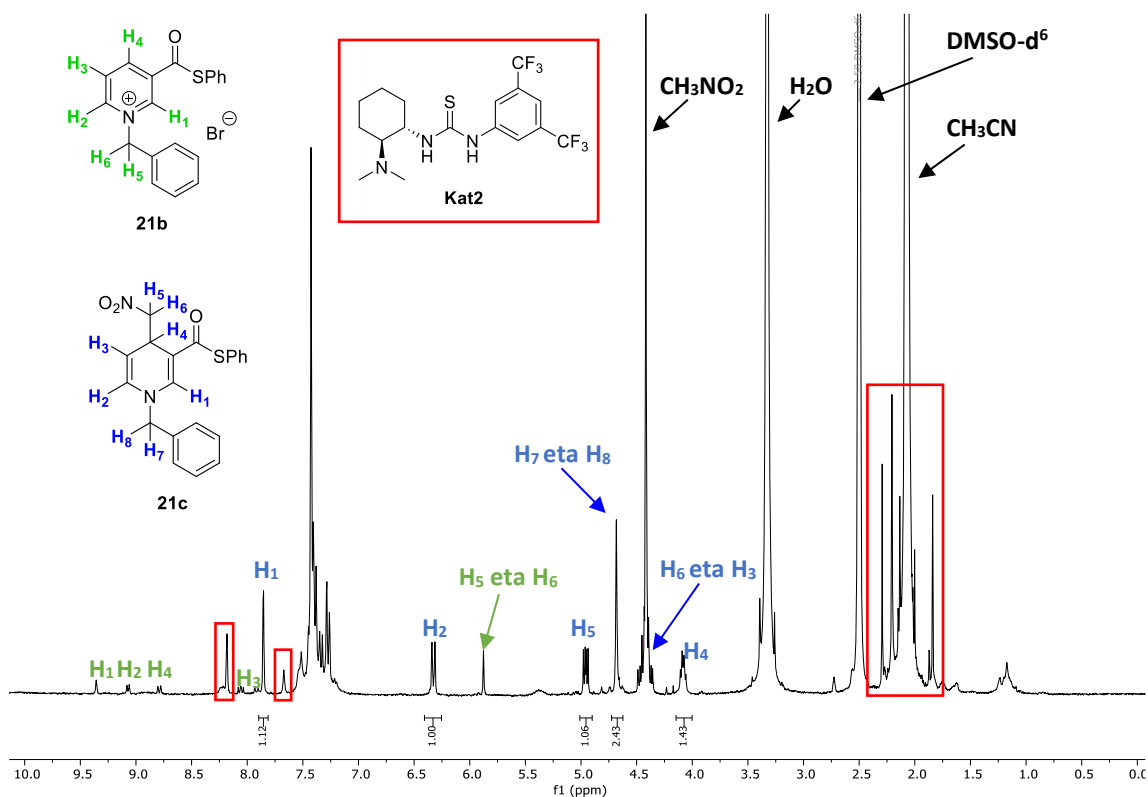
^aErreakzioak 0,8 mmol-eko eskalan burutu ziren CH₃NO₂ (3 baliokide), eta sarrera bakoitzean adierazitako katalizatzaile, base eta disolbatzaile kantitatearekin, adierazitako denbora eta tenperaturan.

A metodoa: Silikazko pack batetik CH₂Cl₂ eta MeOH-rekin eluituz pasa. CH₂Cl₂-rekin eluitutako hondarraren disolbatzailea lurrundu eta zutabe flash kromatografiko bidez purifikatu (hex/EtOAc, 20:80).

B metodoa: Silikazko pack batetik CH₂Cl₂ eta MeOH-rekin eluituz pasa. CH₂Cl₂-rekin eluitutako hondarraren disolbatzailea lurrundu eta zutabe flash kromatografiko bidez purifikatu (lehenengo CH₂Cl₂ soilik; eta, ondoren, CH₂Cl₂/MeOH 95:5 nahastea).

C metodoa: Silikazko pack batetik CH₂Cl₂ eta MeOH-rekin eluituz pasa. CH₂Cl₂-rekin eluitutako hondarraren disolbatzailea lurrundu eta zutabe flash kromatografiko bidez purifikatu (lehenengo EtOAc/hex 80:20, ondoren CH₂Cl₂/ⁱPrOH; eta, bukatzeko, CH₂Cl₂/MeOH/TEA, azken bi kasu hauetan proportzio aldakorrekin).

Lehenengo erreakzioa 2-nitrobinil deribatuarekin egindako baldintza berdinetan burutu zen, CH_3NO_2 3 baliokide eta NaHCO_3 1,5 baliokide erabiliz, azetonitrilotan, giro tenperaturan eta **Kat2** katalizatzailearen presentzian (2. Taula, 1. sarrera). Hogeita bi orduko erreakzioaren buruan, alikuota baten ^1H -EMN-a analizatu zen; eta, bertan, produktu dearomatizatuari zegozkien seinale berriak izan zitezkeenak zeudela ikusi zen. Analizatutako alikuota guztien ^1H -EMN-a DMSO-d^6 disolbatzailean egin ziren, abiaburuko produktuaren jarraipena ere egiteko asmoarekin (hasierako gatza DMSO -tan disolbatzen da). Berrogeita bi orduko erreakzioaren buruan, ez zen ia abiaburuko produkturik antzeman (6. Irudia). Horrenbestez, ondorioztatu ahal izan zen dearomatizazio erreakzioa gertatu zela. Espektoan (6. Irudia) ikus daitezkeen moduan, seinale aromatikoaren desagerpena eta 3,5-8 ppm desplazamenduko seinale biniliko berrien agerpena antzematen da. Esan beharra dago, abiaburuko piridinio gatzari dagozkion seinaleak apur bat desplazaturik agertzen zirela, seguruenik nolabaiteko interakzioa pairatzen dutelarik erreakzioko beste osagairen batekin (katalizatzailearekin nolabaiteko interakzio ez-kobalentea, adibidez).



6. Irudia. Tioesterraren dearomatizazio-erreakzioaren alikuota baten ^1H -EMN espektoa DMSO-d^6 -tan 22 orduren buruan (2. taulako 1. sarrera).

Konbertsio guztiak bukaerako produktuaren H_2 -aren seinaleak eta hasierako substratuaren H_1 -aren seinaleak integratuz kalkulatu ziren, lan honen alikuota guztien kasuan. Alikuota honen espektroaren seinaleak **C** produktuarekin esperotako seinaleekin bat egiten zutela ikusi zen (2. Taula); zeina nukleozalearen piridina eraztunaren C4 posizioari dagokion. Erabilitako **Kat2** katalizatzailearen seinaleak ere detektatu ziren, baina desplazaturik. Denbora hori pasata, erreakzio-nahastearen tratamendua burutu zen **A metodoa** jarraituz. Horretarako, nahastea silikazko pack batetik pasa zen, lehenengo CH_2Cl_2 -rekin eluituz, eta, ondoren, MeOH-rekin. Disolbatzaileen ebaporazioaren ondoren (presio baxuan), bi eluitzaileekin lortutako hondarrak analizatu ziren 1H -EMN bidez. MeOH-rekin eluitutako hondarrean, abiaburuko gatzak detektatu zen. CH_2Cl_2 -rekin eluitutako frakzioan esperotako produktuaren seinaleak ikusi ziren berriro ere, katalizatzailearen seinaleekin batera. Gainera, piridina eraztun aromatikoaren seinaleen gabezia egiaztatu zen. Ondoren, CH_2Cl_2 -rekin eluitutako hondar hau zutabe flash kromatografiko batetik pasa zen purifikatzeko asmoz (hex:EtOAc, 20:80 eluitzaile nahasketa erabiliz). Aitzitik, lortutako frakzioetan ez zen detektatu alikuotan detektatutako produktua. Era berean, seinale berri batzuen presentzia antzeman zen, azken hauek zutabearen sartutako hondarrean agertzen ez zirelarik.

Paraleloki, aurretik deskribatu den esperimentu bera egin zen, baina $NaHCO_3$ solido 3 baliokide erabiliz (2. Taula, 2. sarrera), 1,5 baliokide erabili beharrean. Hogeita bi ordutara hartu zen alikuota baten analisiak, berriro ere aurretik ikusitako **C** dearomatizazio produktuaren seinale berdinak erakutsi zituen, baina oraingo honetan proportzio txikiagoan (1. Sarrerako esperimentuarekin konparatuz). Erreakzio-denbora berdinerako (22 ordu) kasu honetan abiaburuko produktuaren %40-eko konbertsioa detektatu zen, 1. Sarreran detektatutako %89-ko konbertsioaren aurrean. Nahastea 42 orduraino utzi zen erreakzionatzen, eta jarraian, **B metodoa** jarraituz tratatu zen. Kasu honetan ere, nahastea silikagelezko pack batetik pasarazi zen, lehenengo CH_2Cl_2 -rekin, eta, ondoren MeOH-rekin eluituz. CH_2Cl_2 -ren frakzioaren 1H -EMN espektroak **C** produktuaren seinaleak erakutsi zituen (1H -EMN espektroak 6. Irudiko espektroak erakusten dituen dearomatizazio-produktuen seinale berak azaltzen zituelarik). MeOH-ren frakzioan soilik hasierako piridinaren seinaleak ikusi ziren. CH_2Cl_2 frakzioari flash zutabe kromatografiko bidezko purifikazioa egin zitzaion. Kasu honetan lehenengo CH_2Cl_2 soilik erabili zen; eta ondoren $CH_2Cl_2/MeOH$ 95:5 nahastea. Purifikazioarekin lortutako frakzioetako bakoitzari 1H -EMN egin zitzaion, eta inongo kasuan ez ziren

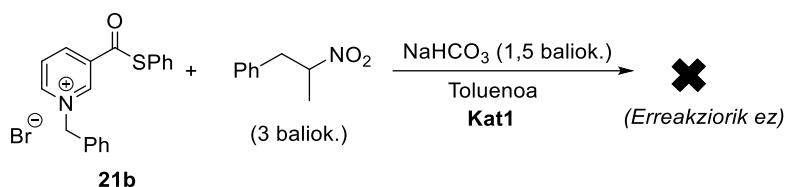
ikusi esperotako produktuaren seinalerik, ez eta hondarrean bertan detektatutako produktuaren seinalerik.

Erreakzioa 1,5 baliokide base erabiliz azkarrago gertatzen zela ikusita, jarraian egin ziren esperimentu guztietan base kantitate hori erabili zen. Erreakzio berdina probatu zen, baldintza berdinetan, baina kasu honetan **Kat1** katalizatzaile akirala erabiliz (2. Taula, 3. Sarrera). Hogeita bost ordutara, erreakzioaren alikuotaren ¹H-EMN bidezko analisiak abiaburuko produktuaren ia erabateko desagertzea adierazi zuen (%95 konbertsioa), eta **C** produktu dearomatizatuaren aurreko saiakuntzetako seinale berdinak identifikatu ziren. Hortaz, nahastea **C metodoa** erabiliz tratatu zen. Nahastea silikagelezko pack batetik pasarazi zen, lehenengo CH₂Cl₂ eta ondoren MeOH-rekin eluituz. Aurreko kasuetan bezala, CH₂Cl₂ frakzioan esperotako produktu dearomatizatuaren seinaleak ikusi ziren, eta MeOH frakzioan piridinaren ohiko seinaleak. Azken frakzio hau baztertu zen eta CH₂Cl₂ frakzioa flash zutabe kromatografiko bidez purifikatzen saiatu zen. Oraingoan eluitzale bezala erabili ziren: lehenengo EtOAc/hex 80:20, ondoren CH₂Cl₂/¹PrOH eta, bukatzeko, CH₂Cl₂/MeOH/TEA, azken bi nahasteak proportzio aldakorretan. Inongo frakzioetan ez zen detektatu aurretik identifikaturiko produktua.

Aurreko sarrerako erreakzio bera baldintza berdinetan errepikatu zen, baina disolbatzailea aldatuz (2. Taula, 4. sarrera). Oraingoan toluenoa erabili zen, bibliografiko erreferentzia ugari berau kontsideratzen baitute erreakzioa egiteko disolbatzaile optimoa. Hogeita bi orduren buruan, erreakzio-nahastetik alikuota bat atera eta ¹H-EMN bidez baieztatu ahal izan zen aurreko kasuetan baino konbertsio handiagoak lortzen zirela. Erreakzio nahastea silikagelezko pack batetik pasarazi zen CH₂Cl₂ eta MeOH-rekin eluituz. Lehenengo hondarreko disolbatzailea ebaporatu, eta lortutako solido gordina (0,20 g) ¹H-EMN bidez analizatu ondoren, **C** dearomatizazio produktuaren seinaleak aurkitu ziren. Halere, orain arte ez bezala, flash zutabe kromatografiko bidezko purifikazioa saiatu aurretik, lortutako gordinaren zati bat (0,05 g) silikagelarekin nahastu zen saiodi batean eta etil azetatotan irabiatzen mantendu zen 24 orduz. Denbora hori pasata, ¹H-EMN bidez analizatutako alikuota batek erakutsi zuen ez zela **C** produktuaren seinalerik antzematen; hortaz, erreakzio-produktua ez zen egonkorra silika azidotan denbora epe horretan. Horrenbestez, eta aurretik egindako purifikazio saiakuntzak kontuan hartuz, mota honetako flash zutabe kromatografikoa baztertu egin zen purifikazio-metodo bezala.

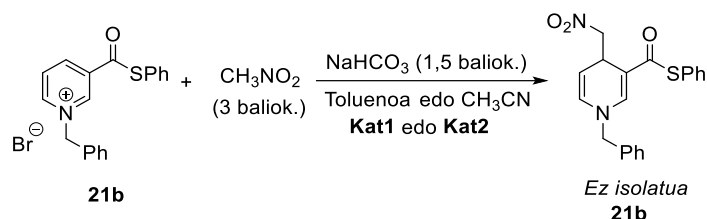
Bukatzeko, erreakzioa zehatzago jarraitzeko asmoz, erreakzio berdina 0 °C-an errepikatu zen (2. Taula. 5. sarrera). Hiru egunen buruan ¹H-EMN bidez analizatutako alikuotak garbi azaltzen zuen erreakzioa motelago gertatzen zela. Oraindik abiaburuko tioester gatzaren seinaleak ageri ziren, eta erreakzioaren konbertsioa %45-ekoa zen. Hortaz, erreakzioa giro tenperaturan jartzea erabaki zen. Beste 48 ordu utzi zen erreakzionatzen, baina ez ziren beste saiakuntzetako konbertsioak lortu (gehienez %57 konbertsioa). Erreakzio nahastea silikagelezko pack batetik pasa zen, beti bezala CH₂Cl₂-rekin eluituz, eta hondar bakoitza ¹H-EMN bidez analizatu zen. Lortutako gordinak ezpurutasun askorekin lortu ziren; horregatik, baztertu egin ziren.

Bukatzeko, beste nukleozale batekin ere saiatu zen erreakzioa burutzen; zehazki, hasieran proposatutako eta laborategian eskuragarri zegoen α-ordezkatutako (2-nitropropil)bentzenoa erabili zen (16. Eskema). Aitzitik, honekin erreakziorik gertatzen ez zela ikusi zen eta bestelako frogetarako baztertu zen. Erreaktibotasun ezaren arrazoia nukleozalearen eragozpena izan litekeela pentsatu zen.



16. Eskema. **21b** tioesterraren erreakzioa (2-nitropropil)bentzil nukleozalearekin.

Egindako saiakuntzetatik, erreakzio honentzako baldintza optimoenak ondorengoak zirela ondorioztatu zen: CH₃NO₂ 3 baliokide (nukleozalea), NaHCO₃ 1,5 baliokide (basea), **Kat1** edo **Kat2** (%20 mol) katalizatzailearekin, toluenotan edo azetonitrilotan eta giro tenperaturan (17. Eskema). Baldintza hauen pean, erreakzioaren konbertsioa erabatekoa da hogeita lau ordu pasata. Aitzitik, **21b** isolatzeko prozedura optimizatu behar da.

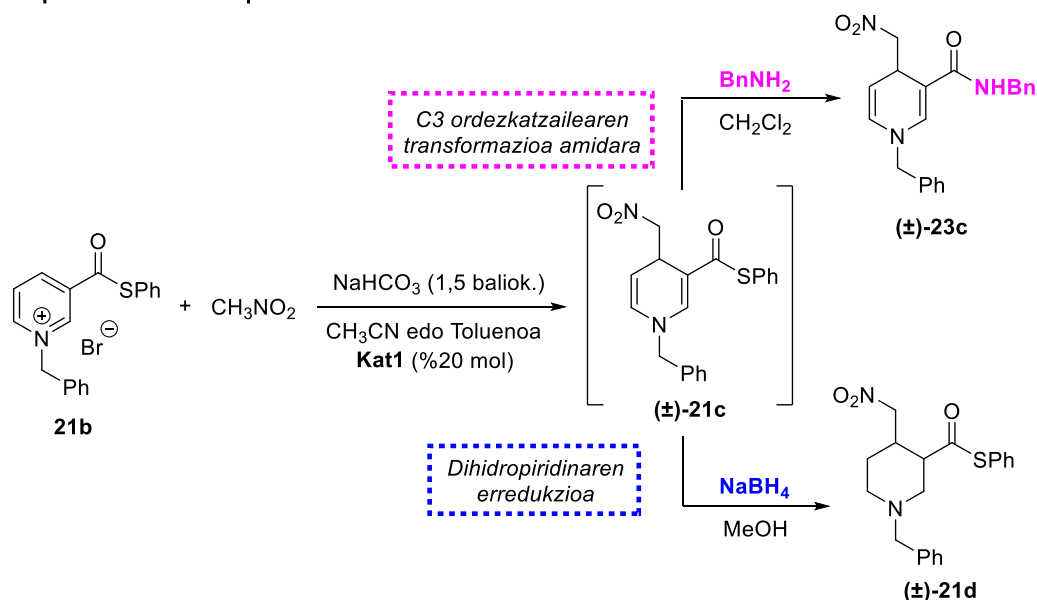


17. Eskema. 3-Tiofenilkarbonil deribatuaren dearomatizaziorako erreakzio-baldintza optimoenak.

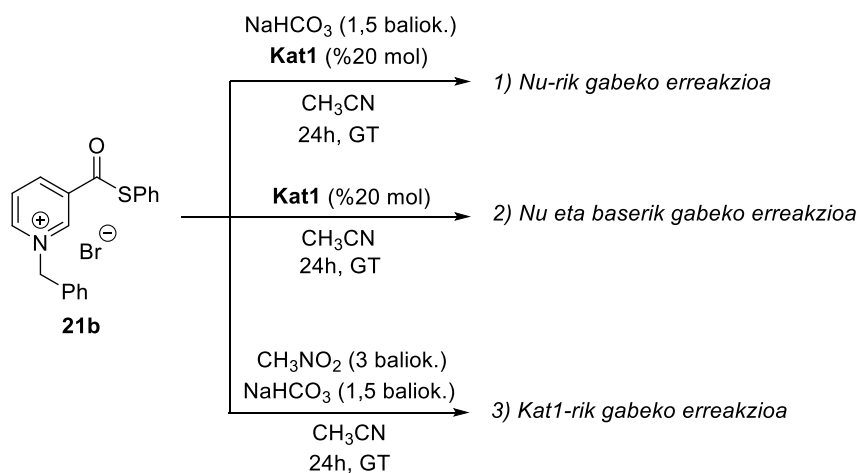
3.2.2. Beste saiakuntza batzuk

Erreakzio katalitikoaren izaera hobeto ezagutzeko asmoz, bestelako saiakuntza batzuk egin ziren. Alde batetik, dearomatiazio produktuen deribatizazioa proposatu zen: C3 taldearen transformazioa amidara eta dihidropiridinaren erredukzio totala (18. Eskema, a). Amidara transformazioa interesgarria da tioester taldearen aldakortasuna egiaztatzeko. Bestalde, egindako erreakzio katalizatuen hainbat aldaera proposatu ziren, kontrol-erreakzio deitu zirenak: nukleozalerik gabeko erreakzioa, nukleozale eta baserik gabeko erreakzioa, eta katalizatzaierik gabeko erreakzioa (18. Eskema, b).

a) Proposatutako dihidropiridinaren deribatizazioak

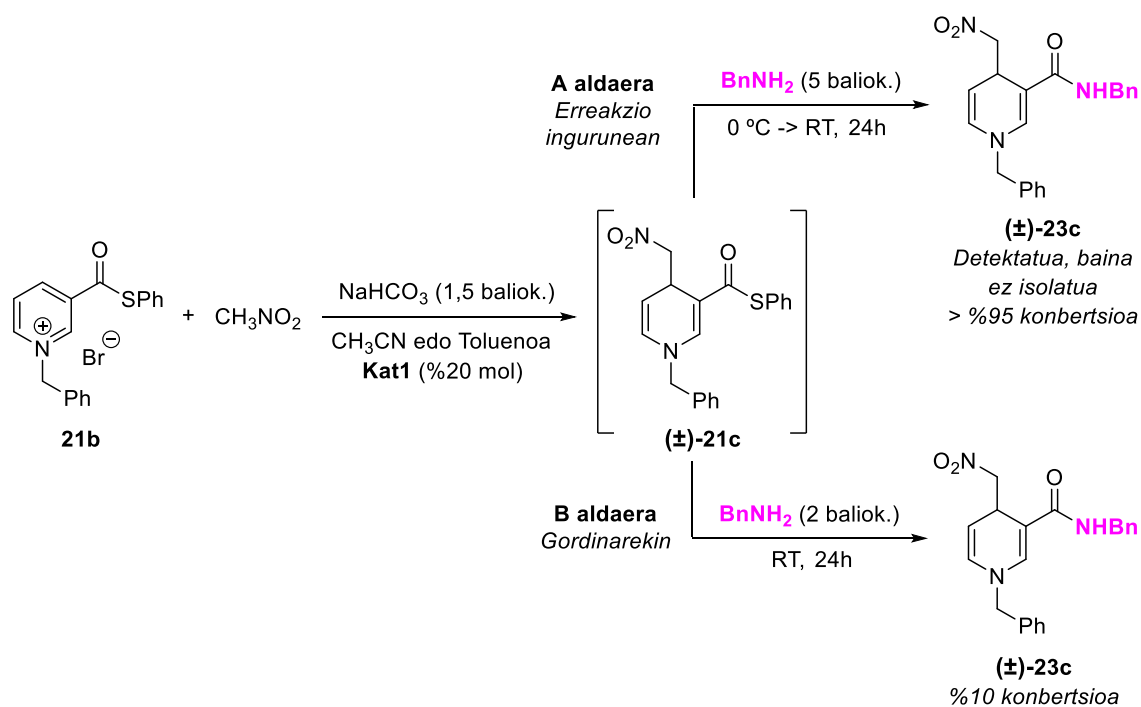


b) Proposatutako kontrol erreakzioak



18. Eskema. Proposatutako bestelako saiakuntzak: deribatizazioak eta kontrol-erreakzioak

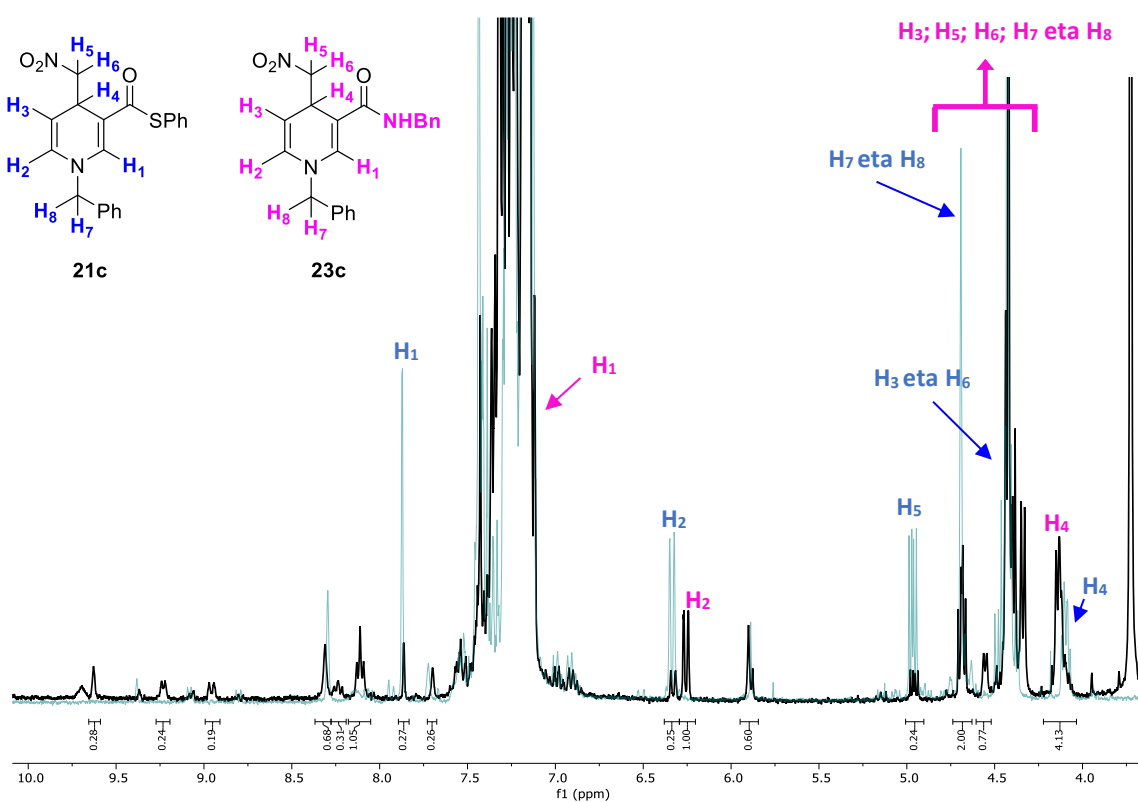
Deribatuzioei dagokienean, lehenengo C3 ordezkatzailaren transformazioa saiatu zen; hala, tioesterra, amidara transformatzea erabaki zen.⁴² **21** tioesterraren erreakzio katalitikoak errepikatu zen, NaHCO₃ basea (1,5 baliokide) eta **Kat1** katalizatzailea erabiliz, toluenotan (19. Eskema). Erreakzioa alikuota bidez jarraitu zen, eta konbertsioa erabatekoa zela ikusi zenean (22 h), erreakzio-ingurunean bertan bentzilamina (5 baliokide) gehitu ziren (19. Eskema, A aldaera). Erreakzioa 0 °C-an jarri zen kriogenadorean eta alikuota bidezko jarraipena egin zitzaion. Bi orduren buruan produktu berri baten sorrera motela antzematen zenez, erreakzioa giro tenperaturara eraman zen eta beste 24 orduz utzi zen.



Alikuota bidezko jarraipen bidez erraz monitorizatu ahal izan zen erreakzioa, 7. Irudian ikus daitekeen moduan. Bertan, berde argiz dagoen espektroa 2 orduren buruan hartutako alikuota bati dagokio; eta beltzez dagoen espektro gainezarria hogeita bi orduren buruan hartutako alikuota bati. Argi nabarmentzen da tioesterraren dearomatizazio-produktuaren desagertzea (urdinez dauden seinaleak), eta amidaren dearomatizazio-produktuaren sorrera (morez dauden

⁴² C4 ordezkatzailan ester talde bat duen dihidropiridina baten deribatuzioa amidara ikusteko: McLaughlin, C.; Bitai, J.; Barber, L. J.; Slawin, A. M.; Smith, A. D. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 12001-12011.

seinaleak). Konbertsioa ia erabatekoa zela ikusi zenean (24 h), tratamendua burutu zen. Horretarako, erreakzio-nahastea silikagelezko pack batetik pasarazi zen eta CH_2Cl_2 eta MeOH erabiliz eluitu zen. Bi hondar horiek banatuta jaso ziren eta ^1H -EMN bidez analizatu ziren. Alikuotan ikusten ziren seinale berriak antzematen ez zirenez, silikagelezko pack-a bestelako disolbatzaileekin garbitu zen produktua aurkitzeko asmoz. Tolueno, EtOAc eta MeOH/ NH_3 (90:10) nahastearekin saiatu eta gero, ez ziren inongo hondarretan nahi ziren seinaleak aurkitu. Emaitza hauen aurrean pentsa daiteke 3-amida produktua 3-tioester produktua baino ezegonkorragoa dela.



7. Irudia. Amidara transformatzeko egindako deribatizazioaren alikuoten ^1H -EMN espektrora bi denbora ezderbintetan: bi ordutara (berdez) eta hogeita bi ordutara (beltzez).

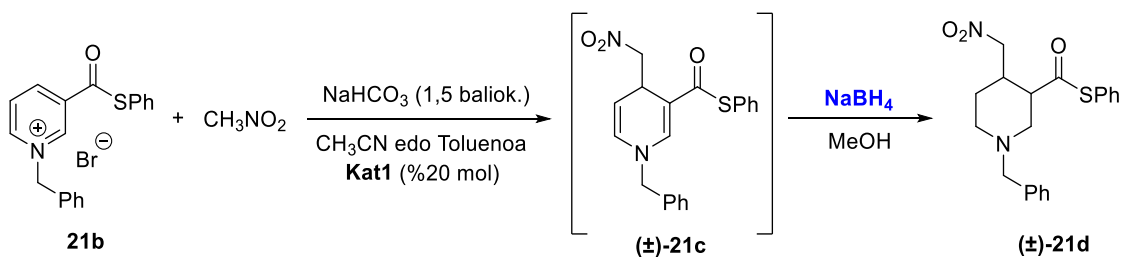
Deribatizazio saiakera honen beste aldaera bat saiatu zen. Erreakzio katalitiko aurretik azaldutako baldintza berdinetan egin zen (disolbatzailea aldatuz, CH_3CN -tan egin zen); baina, oraingoan, bentzilamina ez zen erreakzio ingurunera zuzenean gehitu. Erreakzio nahastea silikagelezko pack-etik pasa zen eta CH_2Cl_2 -rekin eluitu zen. Hondarrari egindako ^1H -EMN-ak erakutsi zuen dihidropiridina bertan zegoela. Hala, disolbatzailea ebanoratu eta lortutako gordina aparteko erreakzio matrize

batean nahastu zen CH_2Cl_2 -rekin. Bertan, bentzilamina gehitu zen, oraingoan kantitate txikiagoan (2 baliokide). Erreakzio nahastea 24 orduz irabiatu zen giro tenperaturan (19. Eskema, B aldaera). Denbora hori pasata, alikuota bat $^1\text{H-EMN}$ bidez analizatu zen eta esperotako deribatizazio produktuaren oso seinale txikiak ikusi ziren (%10-eko konbertsioa). Horrenbestez, ez zen isolatzen saiatu. Kontuan harturik B aldaeraren baldintzak ezberdinak zirela, hainbat ondorio suposatu ziren:

1. Bentzilamina baliokide gehiago gehitzea (5, eta ez 2) beharrezkoa izan litekeela erreakzioa gerta dadin.
2. Erreakzio-denboren eta tenperaturaren kontrolak handiagoa izan behar dutela, beharbada B aldaeraren baldintzekin eginez gehiegi utzi zelarik erreakzionatzen eta degradatu zitekeen.

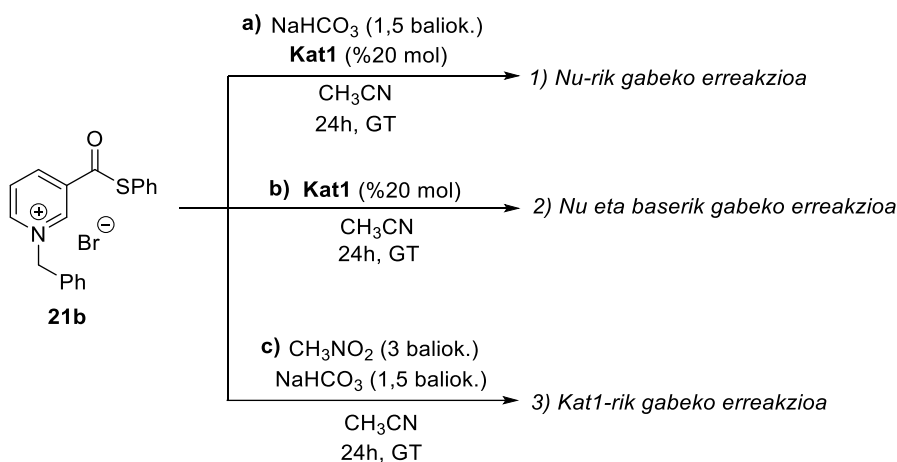
Paraleloki bestelako deribatizazio modu bat saiatu zen: dihidropiridinaren lotura bikoitzen erredukzio selektiboa NaBH_4 erabiliz (20. Eskema).⁴³ Saiakuntza hauetan, erreakzio katalitikoa modu berdinerara egin zen: NaHCO_3 basea (1,5 baliokide) eta **Kat1** katalizatzailea erabiliz, toluenotan. Alikuota bidez monitorizatu zen erreakzioa, eta $^1\text{H-EMN}$ espektroak erabateko konbertsioa erakutsi zuenean, silikagelezko pack batetik CH_2Cl_2 -rekin eluituz tratatu zen. Disolbatzailea ebaporatu ondoren, lortutako gordina (0,16 g) MeOH-tan suspenditu zen irabiatzaile magnetiko batekin ekipatutako matrize batean. Bertan NaBH_4 gehitu zen poliki, GMK (Geruza Meheko Kromatografia) bidez produktuaren erabateko konbertsioa gertatzen zela ikusi zen arte (0,70 g, 1,9 mmol). NH_4Cl disoluzio saturatua eta CH_2Cl_2 gehitu ziren erreakzio-matragera eta fase organikoa banatu zen. Berau, berriz garbitu zen NH_4Cl disoluzio saturatuarekin, MgSO_4 -rekin lehortu zen eta disolbatzailea hutsunepean kendu zen. Gordinari flash zutabe kromatografiko bidezko purifikazioa burutu zitzaion (hex/EtOAc 90:10). Frakzio guztiak $^1\text{H-EMN}$ eta GMK bidez analizatu ondoren, horietako batean erredukzioaren produktua izan zitekeena identifikatu zen. Kantitatea oso txikia zenez (< 5 mg), ez zen bestelako frogarik egin; beraz, ikerketa gehiago beharrezkoak dira alderdi hau argitzeko.

⁴³ 1,4-Dihidropiridinen erredukzioarako piperidinetara NaBH_4 erreduktorearen presentzian, ikusi: Bertuzzi, G.; Sinisi, A.; Caruana, L.; Mazzanti, A.; Fochi, M.; Bernardi, L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6473–6477.



20. Eskema. Dihidropiridinaren erredukzioa.

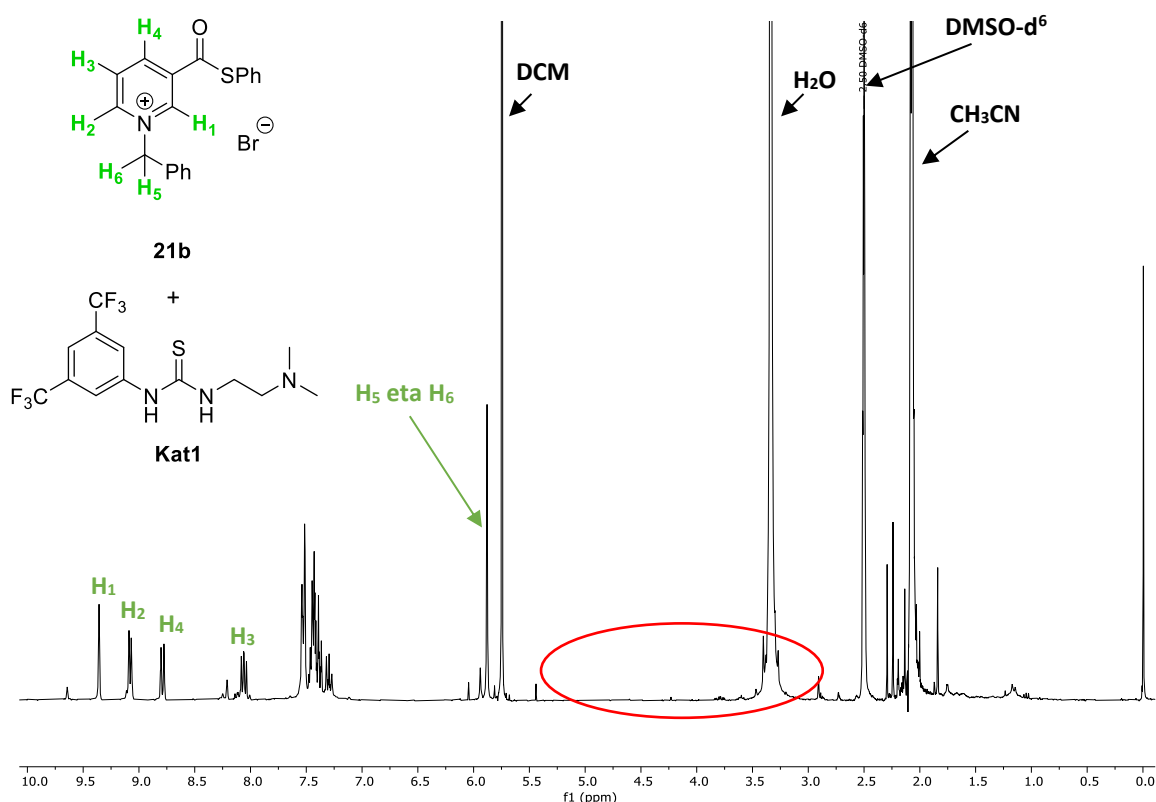
Bukatzeko, hiru kontrol-erreakzio egin ziren (21. Eskema): 1) Nukleozalerik (CH_3NO_2) gabeko erreakzioa; 2) Nukleozalerik (CH_3NO_2) eta baserik (NaHCO_3) gabeko erreakzioa; eta, 3) Katalizatzailearik (**Kat1**) gabeko erreakzioa.



21. Eskema. Kontrol-erreakzioak.

Lehenengo saiakera horretan (21. Eskema, a), **21b** piridinio gatz (tioesterra), azetonitrilotan suspenditu zen, eta NaHCO_3 zein **Kat1** %20 mol gehitu zitzaizkion. Erreakzio-nahastea giro tenperaturan irabiatu zen 24 orduz; denbora horretan, alikuota bat hartu eta, $^1\text{H-EMN}$ bidez analizatu zelarik. Espektroan (8. Irudia) ikus daitekeen bezala, ez zen seinalerik antzeman eremu binilikoan; halere, abiaburuko piridinio gatzaren zein katalizatzailearen seinaleak desplazatuak ageri ziren. Seinale binilikoan gabeziak katalizatzaileak nukleozale bezala joka zezakeela baztertu zuen, erreferentzia bibliografikoetan¹⁷ antzekoak diren beste katalizatzaile batzuekin gertatzen den bezala. Adierazten den bezala, katalizatzailearen amina tertziarioak nukleozale bezala jokatuko balu, piridina eraztunera eraso egingo luke, honen dearomatizazioa bultzatuz, eta seinale biniliko horien presentzia egongo litzateke. Bestalde, piridinio gatz zein **Kat1**-en seinale desplazatuek adierazi zuten

bi horien artean interakzioen bat gertatu zela. Modu honetara, katalizatzailearen ekintza-mekanismoari buruzko ondorengo ondorioa atera ahal izan zen: litekeena da katalizatzaile eta piridinio gatzaren arteko interakzioa ez-kobalentea izatea; hots, katalizatzailea tioesterraren karboniloarekin koordinatzea, edota aurretik azalduriko *anion-binding* katalisi bidez bromuro anioiarekin koordinatzea. Halaber, honek bidea irekitzen du katalizatzaileak berak ere base bezala jokatzeko duela pentsatzera.



8. Irudia. Nu-rik gabeko kontrol-erreakzioari dagokion 22 ordutako alikuotaren EMN espektroa.

Beste alde batetik, aurretik aipaturiko baldintza berdinetan, nukleozale zein baserik gabeko erreakzioa ere burutu zen (21. Eskema, b). Piridinio gatzak azetonitrilotan suspenditu eta **Kat1** katalizatzailea (%20 mol) gehitu ondoren, 24 orduz utzi zen irabiatzen giro tenperaturan, eta alikuota ^1H -EMN bidez analizatu zen. Ikusi zen abiaburuko substratuaren seinaleak desplazatu egiten zirela, baita katalizatzailearenak ere. Horrenbestez, nolabaiteko substratu-katalizatzaile interakzioa zegoela ondorioztatu zen. Ondorio hau bat dator "a" saiakeran ondorioztatutakoarekin. Horrez gain, baldintza berdinetan, katalizatzailerik gabeko beste kontrol-erreakzio bat burutu zen (21. Eskema, c). Piridinio gatzak

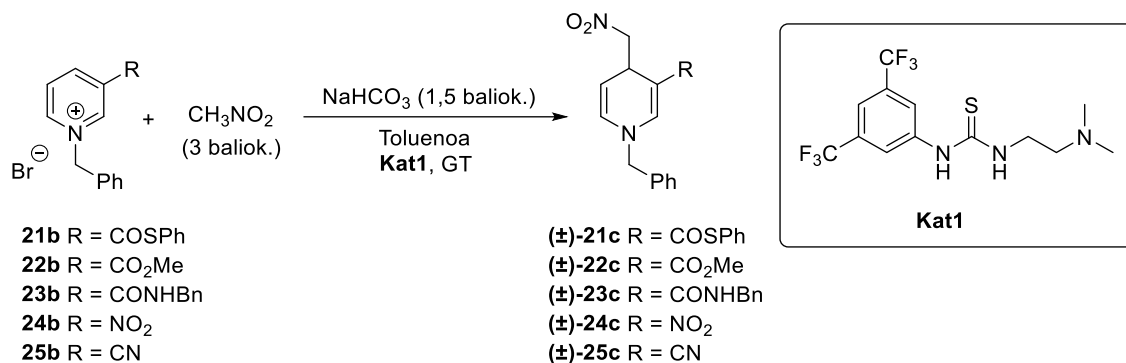
azetonitrilotan suspenditu zen eta CH_3NO_2 (3 baliokide) eta NaHCO_3 (1,5 baliokide) gehitu ondoren, 24 orduz utzi zen irabiatzen giro tenperaturan, eta alikuota $^1\text{H-EMN}$ bidez analizatu zen. Ikusi zen ez zela erreakziorik gertatzen; beraz, ondorioztatu zen katalizatzailearen presentzia beharrezkoa zela, eta soilik NaHCO_3 basearekin ez zela nahikoa erreakzioa gertatzeko.

3.2.3. Beste piridinio gatz batzuen dearomatizazio ikerketa

Azkenik, **22b-25b** piridinio gatzen dearomatizazioa ikertzea kontsideratu zen, **21b** kasuarekin konparatzeko asmoz. Kasu guztietan prozedura berdina jarraitu zen erreakzio guztiak konparatu ahal izateko, eta baldintza berdinetan egin ziren (3. Taula). C3-ordezkatzailedun piridinio gatza nitrometanoarekin erreakzionarazi zen (3 baliokide), **Kat1** katalizatzailea erabiliz eta NaHCO_3 1,5 baliokiderekin, toluenotan, giro tenperaturan. Erreakzioaren denbora ezberdinetan, erreakzio-nahasteetatik alikuotak hartu ziren eta $^1\text{H-EMN}$ bidez analizatu ziren, dearomatizazio-produktuaren sorrera ziurtatzeko, eta erreakzioaren konbertsioa kalkulatzeko (konbertsioa aurreko atalean azaldutako moduan, kasu bakoitzari dagozkien seinaleak erreferentziatzat harturik kalkulatu zen). Azpimarratu beharra dago alderdi honek ikerketa sakonagoa beharrezkoa duela; izan ere, metil deribatuaren kasuan ezin izan zen datu adierazgarri lortu denbora luzeagoetan (24 eta 48 h denboratan).

Argi ikus zitekeen, denbora laburretan, nitro deribatua, ziano deribatua eta tiofenilkarbonil deribatuak konbertsio handiena erakusten zutenak zirela, metil esterra eta amida konbertsio baxuenekoak izanik. Denbora luzeetan, aldiz, nitro eta tioester deribatuarekin, 24 ordu eta gero, konbertsio totala detektatu zen, ziano eta amida deribatuak 48 ordu behar izan zuten bitartean. Piridinio gatzaren C3 ordezkatzailea zenbat eta elektroerakarleagoa izan, orduan eta erreaktiboagoa izatea espero daiteke. Hau bat dator emaitzetan denbora luzeetan ikusi zenarekin. Halere, gainontzeko piridinio gatzaren konparaketa ikusita, ondorio garrantzitsua da tiofenilkarbonil deribatuak nitro deribatuaren antzeko erreaktibitatea aurkezten duela azido karboxiliko oxidazio-maila izanik. Hau garrantzitsua da; izan ere, aurretik aipatu bezala, talde honek aukera ematen du ondorengo transformazioa burutzeko, amida deribatua bezalako hain erreaktiboak (edo hain ez ezegonkorak) izango ez liratekeen deribatuen erreakzioak egin eta dagozkien dearomatizazio-produktuak lortzeko.

3. Taula. C3-Ordezkatzaile ezberdindun piridinio gatzekin burututako dearomatizazioen ikerketa.^a



Denbora	R: NO ₂	R: COSPh	R: CN	R: COOMe ^b	R: CONHBn
2 h	%11	%13	%22	%6	%3
24 h	> %99	> %99	%73	-	%75
48 h	-	-	> %99	-	%96

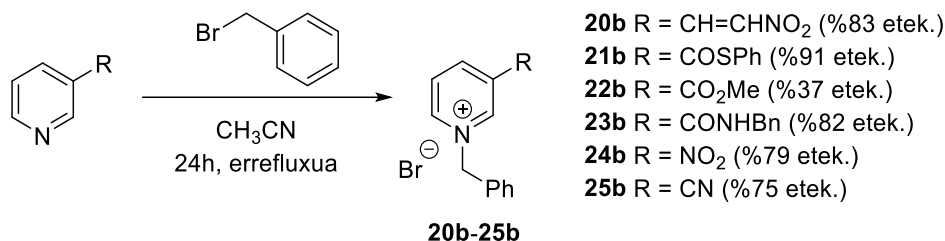
^a Erreakzio guztiak 0,8 mmol-eko eskalan burutu ziren, nitrometano (3 baliok.), NaHCO₃ (1,5 baliok.) eta **Kat1** katalizatzailea (%20 mol) erabiliz, CH₃CN-an (1,5 mL/mmol) eta giro tenperaturan. Alikuotak erreakzio-nahasteetatik hartu ziren 2, 24 eta 48 ordutan. Ez ziren tratatu, ezta purifikatu ere.

^b Ester deribatuaren kasuan konbertsio bakarra kalkulatu ahal izan zen, ezin izan zelako erreakzio-nahastetik zuzenean alikuota adierazgarrikerik atera, nahastea heterogeneoa izanik, gatz gomantzekoa baitzen eta saiodiaren paretetan geratzen zen (ezin izan zelarik konbertsiorik kalkulatu 24 eta 48 h denboretan).

4. ONDORIOAK

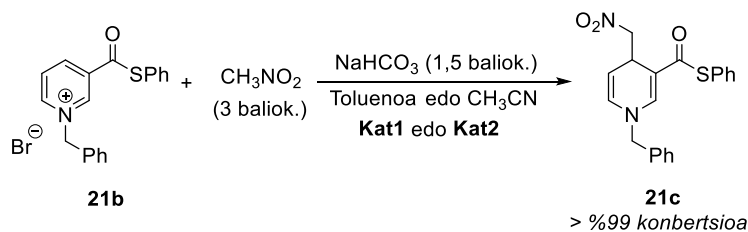
Ikerketa lan honetatik atera ziren ondorioak honako hauek dira:

- Proposatutako piridinio gatzen (**20b-25b**) sintesia modu arrakastatsuan lortu da, orokorrean etekin onekin (**22b** produktuaren kasuan izan ezik) (22. Eskema).



22. Eskema. Proposatutako piridinio gatzen sintesia.

- 3-(2-Nitrobinil) deribatuarekin egindako dearomatizazio saiakuntzek erakutsi dute 1,4-dihidropiridina izan zitekeena lortzen zela, baina isolatzeko zailtasun handiak zeudela; seguruenik, dihidropiridinek erakusten duten ezegonkortasunarengatik. Lan honetan erabilitako purifikazio metodoen bidez ezin izan da alikuota bidez identifikatutako produktuaren purifikazioa gauzatu. Beraz, alderdi honetan ikerketa sakonagoa beharrezkoa da.
- 3-Tiofenilkarbonil deribatuarekin ere 1,4-dihidropiridinak eksklusiboki eta konbertsio totalarekin lortzen direla ikusi da. Honekin purifikazio-prozedura ezberdinak saiatu dira, baina ez da inongo kasuan produktu isolaturik lortu, purifikazioa optimizatzeaz geratu delarik. Determinatu da ondorengoak direla erreakzioa gauzatzeko baldintza optimoenak (23. Eskema).



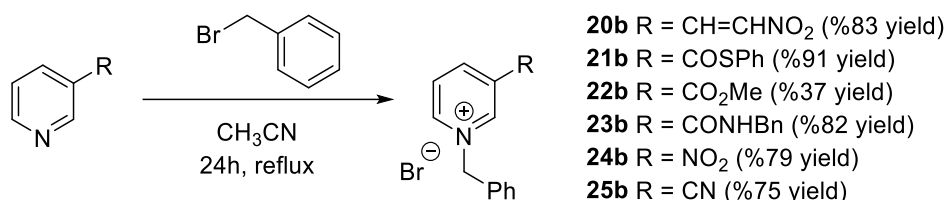
23. Eskema. Tioester deribatuaren (**21b**) dearomatizaziorako baldintza optimoak.

- 4) Aurreko puntuan azaldutako erreakzioan adierazitako baldintzetan, nukleozale bezala α -ordezkatutako (2-nitropropil)bentzenoa erabili denean, ez da erreakziorik detektatu.
- 5) 3-Tiofenilkarbonil deribatuarekin proposatutako deribatizazioak gauzatu dira (C3 posizioko ordezkatzaillearen transformazioa amidara eta dihidropiridinaren erredukzioa), eta erreakzio hauen produktuen formazioa aliokuota bidez baieztatu da, baina produktuak ezin izan dira isolatu.
- 6) 3-Tiofenilkarbonil deribatuarekin egindako kontrol-erreakzioek erakutsi dute; alde batetik, katalizatzailea (**Kat1** edo **Kat2**) beharrezkoa dela erreakzioa gerta dadin; eta, bestalde, nolabaiteko substratu-katalizatzaile interakzioa gertatzen dela. Interakzio hori ez-kobalentea dela pentsa daiteke (katalizatzailearen koordinazioa tioesterraren karboniloarekin H-loturen bidez edo bromuroarekin *anion-binding* bidez), baita katalizatzaileak berak ere base bezala jokatzen duela. Halere, alderdi honek ikerketa sakonago baten beharra du.
- 7) Piridinio gatz ezberdinekin egindako lehenengo konparaketatik ondoriozta daiteke **21b** 3-tiofenilkarbonil deribatuak **24b** 3-nitro deribatuaren antzeko erreaktibitatea erakusten duela, lehenengoak azido karboxilikoaren oxidazio-maila erakusten duelarik. Honek atak irekitzen ditu tiofenilkarbonil deribatua BB bidezko erreakzioetan erabiltzeko. Gainera, beste talde funtzionaletara transformatu daitekeenez (metoxikarboniloa, bentzilkarbamoiloa...), **22b** eta **23b** bezalako deribatuarekin egindako erreakzioen alternatiba izan daiteke. Alderdi honek ere ikerketa sakonagoa behar du.

CONCLUSIONS

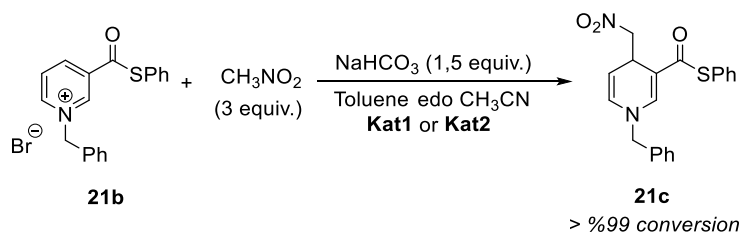
These are the conclusions which can be drawn from this research work:

- 1) The synthesis of the proposed pyridinium salts (**20b-25b**) has been successfully achieved in good yields (except for product **22b**) (Scheme 22).



Scheme 22. Synthesis of the proposed pyridinium salts.

- 2) Dearomatization trials with the 3-(2-nitrovinyl) derivative show that 1,4-dihydropyridine could be obtained, but that there are isolation difficulties, probably due to the usual instability of the dihydropyridine core. The product identified by aliquot analysis could not to be purified by the procedures explored in this work. More research is needed in this regard.
- 3) Reactions with the 3-thiophenylcarbonyl derivative also show that the 1,4-dihydropyridine is obtained as the exclusive product with complete conversion. With this derivative, different purification procedures have been attempted, but it could not be isolated in any case, so purification needs further optimization. It has been determined that the following are the optimal conditions for the reaction (Scheme 23).



Scheme 23. Optimal conditions for the dearomatization of **21b**.

- 4) Under the conditions used in the reaction described in the preceding point α -substituted (2-nitropropyl)benzene do not react.
- 5) The proposed derivatization reactions with the 3-thiophenylcarbonyl derivative have been performed (C3-substituent transformation to amide and dihydropyridine reduction), and the corresponding products have been detected by aliquot analysis, but could not be isolated.
- 6) Control reactions performed with the 3-thiophenylcarbonyl derivative have shown; on the one hand, that the catalyst (**Kat1** or **Kat2**) is necessary for the reaction to occur; and, on the other hand, it can be deduced that there is some substrate-catalyst interaction. This interaction is non-covalent (by coordinating with the carbonyl of the thioester by H-bonding or with the bromide by *anion-binding*) and the catalyst itself could act as a base. However, this aspect requires further investigation.
- 7) Preliminary results of the comparison between various pyridinium salts show that the 3-thiophenylcarbonyl derivative **21b** shows a similar reactivity to 3-nitro derivative **24b**, while the first has a carboxylic acid oxidation-level. This opens the door to the use of thiophenylcarbonyl derivatives in BB reactions. In addition, it is possible to transform the thioester group into other functional groups (methoxycarbonyl, benzylcarbamoyl...), which can be an alternative to reactions with derivatives such as **22b** and **23b**. This aspect also requires further investigation.

5. ATAL ESPERIMENTALA

5.1. TEKNIKAK ETA MATERIALAK

ERRESONANTZIA MAGNETIKO NUKLEARRA (EMN)

¹H-EMN eta ¹³C-EMN espektroak 300 MHz-ko Bruker Advance DPX (75 MHz ¹³C-aren kasuan) espektrometroa erabiliz erregistratu ziren. Erabilitako disolbatzaileak kloroformo deuteratua (CDCl₃), eta dimetilsulfoxido deuteratua (DMSO-d₆) izan ziren, kasu bakoitzean adierazten den bezala. Desplazamendu kimikoen balioak ppm-tan adierazi ziren (kasu bakoitzean dagokion erreferentziazko disolbatzailearekiko). J akoplamendu-konstanteek Hz dute unitate gisa. Seinaleen deskribapenerako erabili ziren: s, singletea; d, dobletea; t, tripletea; q, kuadrupletea; m, multipletea; eta dd, doble dobletea. Espektroen prozesaketa eta edizioa MestReNova 14.3.2 programa informatikoa erabiliz egin ziren.

MASA ESPEKTROMETRIA

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

GERUZA MEHEKO KROMATOGRAFIA (GME)

Erreakzio askoren eta flash purifikazio zutabe kromatografikoen jarraipena Geruza Meheko Kromatografia (GMK) bidez gauzatu zen, aluminiozko plakak euskarri zituzten silizezko gelak erabiliz (Merck, Kiesegel 60 F-254). Errebelatua argi-ultramoredun lanpara ($\lambda = 254$ nm) edota KMnO₄ soluzio errebelatzailea eta berogailua erabiliz burutu zen.

ZUTABE KROMATOGRAFIKOEN BIDEZKO PURIFIKAZIOA

Erreakzio-produktuen purifikazioa flash zutabe kromatografiko bidez gauzatu zen, silizezko gela fase geldikor gisa erabiliz (Rocc, 0.040-0.063 mm partikula-tamainaduna, 60 Å-eko poroak, 230-240 mesh, eta gutxi-gorabeherako 15 cm-ko zutabe altuerarekin). Gauzatutako zutabeen fase mugikor gisa hexano eta etil azetato edo/eta metanol eta diklorometano nahaste proportzio ezberdinak erabili ziren.

PISAKETA

Laginak 4 dezimaleko (eta 1 mg-ko ziurgabetasunarekin) balantza analitikoak erabiliz pisatu ziren.

FUSIO TENPERATURAK

Fusio puntuak kapilare irekian neurtu ziren, Stuart SMP3 aparagailua erabiliz.

ERREAKTIBO KIMIKOAK ETA DISOLBATZAILEAK

Erabilitako erreaktibo kimiko eta disolbatzaileak etxe komertzial ezberdinetatik erosi ziren (Alfa Aesar, Sigma-Aldrich, Fluorochem, TCL, Acros Organics...), fabrikatzaileak adierazitako moduan gorde zirelarik. Aurretiko purifikaziorik gabe erabili ziren, kontrakoa adierazi ezean.

Azetonitriloa, diklorometanoa eta metanola CaH₂-ren presentzian distilatu ziren. THF-a (Scharlau etxe komertzialari erositako) eta toluenoa Na-ren presentzian distilatu ziren. Gainontzeko disolbatzaileak (azetona, hexanoa, EtOAc...) OPPAC etxe komertzialari erositakoak dira, eta lehortu gabe erabili ziren.

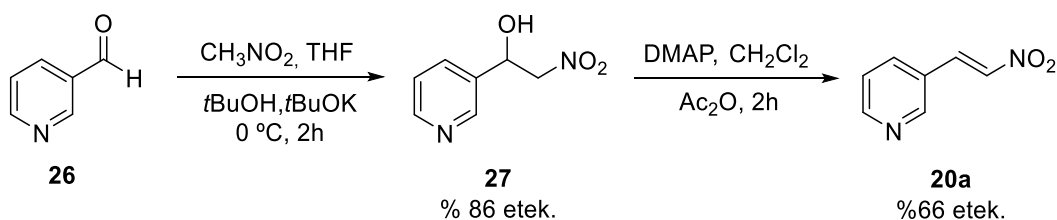
Erauzketa ondorengo fase organikoaren lehorketarako, Na₂SO₄ erabili zen. Erreakzioetako, erauzketetako edo kromatografietako disolbatzailearen eliminazioa Büchi R-110, R-200 and R-210 errotabaporeekin gauzatu zen presio baxuan. Produktu gordinak eta purifikatutako produktuak hutsune ponpa erabiliz lehortu ziren.

5.2. PIRIDINIO GATZEN SINTEZIA

4.2.1. PIRIDINA 3-ORDEZKATUEN SINTEZIA

(E)-3-(2-Nitrobinil)piridina (20a)³⁷

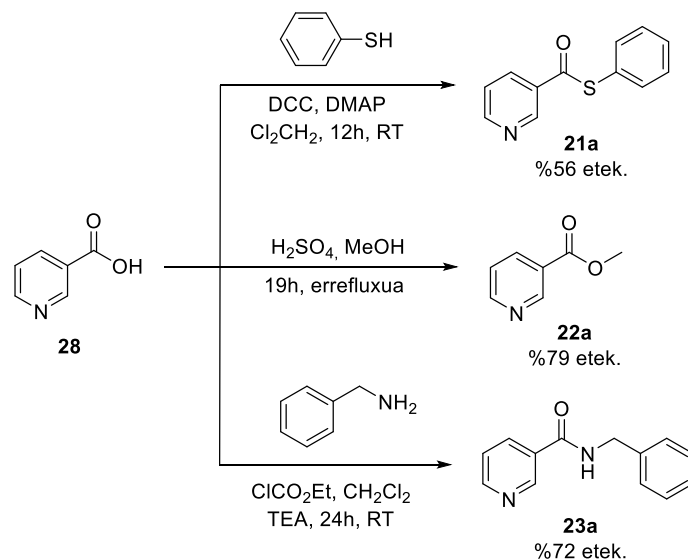
(E)-3-(2-Nitrobinil)piridinaren sintesia bi etapatan burutu zen.



1. etapa: 50 mL-ko matrize batean (aurretik flameatuta eta atmosfera inertean), **26** nikotinaldehidoa (10 mmol, 0,94 mL), nitrometanoa (1,6 baliokide, 16 mmol, 0,87 mL), *tert*-butanola (6 mL) eta THF (10 mL) gehitu ziren. Nahastea izotz-bainu batean jarri zen eta potasio *tert*-butoxidoa piskanaka gehitu zen (1,2 baliokide, 1,35 g). Nahastea izotz-bainuan mantendu zen irabiatzen (0 °C), 2 orduz. Erreakzioaren jarraipena geruza meheko kromatografiaren (GMK) bidez monitorizatu zen. Erreakzioak bukatu zuela ikusi zenean, 5 mL ur gehitu zitzaizkion nahasteari erreakzioa gelditzeko. Ondoren, nahastea 10 mL dietil eterrekin erauzi zen eta fase organikoa banatu zen. Fase akuosoa beste 10 mL dietil eterrekin erauzi zen, eta fase organikoa aurretik lortutakoarekin batera bildu zen. Fase organikoak konbinatu eta gero, NaHCO₃ eta *brine* (NaCl saturatua) erabiliz garbitu ziren, eta fase organikoa MgSO₄ erabiliz lehortu zen. Disolbatzailea errotabaporearekin kendu zen. Honela, **27** β-nitroalkohol artekaria %86-ko etekinarekin (1,4416 g, 8,58 mmol) lortu zen (olio horia). ¹H-EMN (300 MHz, CDCl₃) 8.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 4.71 – 4.48 (m, 2H). Datu espektroskopikoak bat zetozen bibliografian azaltzen direnekin.³⁷

2. etapa: **27** artekaritik nitroalkenoa lortzeko (eliminazio produktua), aurreko erreakziotik lortutako β-nitroalkohol solidoa (0,84 g, 5 mmol), DMAP (0,05 baliokide, 0,03 g) eta Ac₂O (1,1 baliokide, 0,52 mL) 25 mL diklorometanoan disolbatu ziren. Nahastea bi orduz mantendu zen, irabiatzen giro tenperaturan (GMK bidez monitorizatuta). Erreakzio-nahastea 10 mL NaHCO₃ gehituz neutralizatu ziren, eta erauzi eta gero, fase organikoa brinerekin (2x10 mL) garbitu zen. Fase akuosoa 2x10 mL diklorometano erabiliz erauzi zen. Fase organiko guztiak batu, MgSO₄ erabiliz lehortu, eta disolbatzailea errotabaporearekin kendu zen, solido marroixka lortuz. **20a** nitroalkenoa %66-ko etekinarekin (0,4973 g, 3,31 mmol). ¹H-EMN (300 MHz, CDCl₃) 8.80 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.72 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.3, 4.6 Hz, 1H). Datu espektroskopikoak bat zetozen bibliografian azaltzen direnekin.³⁷

21a, **22a** eta **23a** piridina 3-ordezkatuak azido nikotinikotik (**28**) prestatu ziren (komertziala), jarraian azalduko diren baldintzetan.



S-Fenil piridin-3-karbotioatoa (**21a**)³⁸

100 mL-ko matraxe batean **28** azido nikotinikoa (20 mmol, 2,46 g), *N,N'*-diziklohexilkarbodiimida (1,5 baliokide, 30 mmol, 6,19 g) eta 4-dimetilaminopiridina (0,1 baliokide, 2 mmol, 0,24 g) disolbatu ziren 50 mL diklorometanoan. Nahastea 10 minutuz mantendu zen irabiatzen. Ondoren, tiofenola (1,2 baliokide, 24 mmol, 2,4 mL) gehitu zen nahastera. Erreakzio-nahastea 12 orduz mantendu zen irabiatzen, giro tenperaturan, eta gero, erreakzioa urarekin (50 mL) geldiarazi zen. Ondoren, diklorometanoarekin erauzi zen (2x80 mL). Fase organikoa brine-rekin (2x30 mL) garbitu zen eta MgSO_4 -rekin lehortu zen. Disolbatzailea errotabaporean lurrundu zen. Produktu gordina flash zutabe kromatografiko bidez purifikatu zen, Hexano:EtOAc eluitzaile gisa erabiliz (3:1 proportzioan). Solido txuria lortu zen, %56-eko etekinarekin (2,40 g, 11,18 mmol). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 9.25 (dd, $J = 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 8.83 (dd, $J = 4.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.27 (ddd, $J = 8.0, 2.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.61–7.37 (m, 6H). Datu espektroskopikoak bat zetozen bibliografian azaltzen direnekin.⁴⁴

⁴⁴ Produktuaren datuak: Tang, S.; Bricard, J.; Schmitt, M.; Bihel, F. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3, 844-848.

Metil nikotinatoa (22a)³⁹

28 azido nikotinkoa (10 mmol, 1,23 g) metanoletan (30 mL) suspenditu zen, eta azido sulfuriko kontzentratua (%97, 8,0 baliokide, 80 mmol, 4,2 mL) gehitu zen tantaka. Azken honen adizioan izotz-bainuan gauzatu zen. Lortutako nahastea errefluxuan berotu zen 19 orduz. Giro tenperaturara hoztu ondoren, 50 mL ur gehitu zitzaizkion erreakzio-nahasteari. Jarraian, NaHCO₃ disoluzio akuoso saturatua gehitu zitzaion (200 mL). Fase akuosoa diklorometanoarekin erauzi zen (3x100 mL). Fase organiko guztiak bateratu eta MgSO₄-rekin lehortu ondoren, disolbatzailea errotabaporean lurrundu zen. Lortutako gordina (solido horixka) purifikatu egin zen flash zutabe kromatografiko bidez (hexano:EtOAc 80:20 → 50:50). Disolbatzailea lurruntzean likido garden modukoa lortu zen, zeina izotz-bainuan sartu ondoren solidotu egiten den, solido txuria lortuz, %84-eko etekinarekin (1,15 g, 8,38 mmol). ¹H-EMN (300 MHz, CDCl₃) 9.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.30 (dt, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 7.9, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H). Datu espektroskopikoak bat datoz bibliografian azaltzen direnekin.³⁹

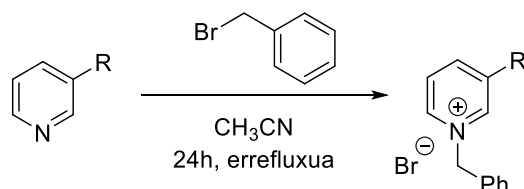
N-Bentzilnikotinamida (23a)⁴⁰

28 azido nikotinkoa (10 mmol, 1,23 g) diklorometanoan (69 mL) suspenditu zen, eta trietilaminarekin (1,56 mL) tratatu zen. Erreakzio-nahastea 10 °C-ra hoztu zen eta etil kloroformiatoa (1,04 mL) gehitu zen. Nahastea 30 minutuz irabiatzen utzi zen giro tenperaturan (solidoa disolbatu egiten zen). Bentzilamina (1,125 baliokide, 11,25 mmol, 1,23 mL) gehitu zen, eta nahastea 20 orduz irabiatzen utzi zen giro tenperaturan. Disoluzioa kontzentratu egin zen (presio erreduzitan), eta hondarra Na₂CO₃ disoluzio akuoso saturatuan (100 mL) suspenditu zen. Produktua etil azetatoarekin erauzi zen (2x100mL), eta fase organikoa urarekin (2x100 mL) garbitu zen. Fase organikoa MgSO₄-rekin lehortu zen eta errotabaporearekin disolbatzailea lurrundu zen. Lortutako produktu gordina flash zutabe kromatografikoa erabiliz purifikatu zen hex:EtOAc eluitzaile-nahastea erabiliz (1:1), solido txuri bat lortuz, %71 etekinarekin (1,5122 g, 7,13 mmol). ¹H-EMN (300 MHz, CDCl₃) 8.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.14 (dt, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.26 (m, 6H), 6.43 (s, 1H), 4.67 (d, J = 5.7 Hz, 2H). Datu espektroskopikoak bat zetozen bibliografian azaltzen direnekin.⁴⁰

4.2.2. N-BENTZILPIRIDINIO GATZEN SINTESIA

Prozedura orokorra⁴⁵

Aurretik flameatutako eta argon gasarekin inertizatutako matraxe batean, dagokion piridina 3-ordezkatua (1 baliokide) eta bentzil bromuroa (1,5 baliokide) disolbatu ziren azetonitrilotan (1,5 mL/mmol piridina 3-ordezkatua). Nahastea errefluxuan mantendu zen 24 orduz. Denbora horren buruan, nahastea 0 °C-ra hoztu zen, izotz-bainu batekin. Dietil eterra (6 mL inguru) gehitu zen nahastea irabiatzen zegoen bitartean, eta gaineko likidoa banandu zen pipeta baten bidez. Pausu hau beste bitan errepikatu zen eta lortutako goma-antzeko solidoa hutsunepean filtratu eta dietil eter hotzarekin garbitu zen. Hutsune ponparekin lehortu eta kasu bakoitzari dagokion gatz solidoa lortu zen.



20a R = CH=CHNO₂

21a R = COSPh

22a R = CO₂Me

23a R = CONHBn

24a R = NO₂

25a R = CN

20b R = CH=CHNO₂ (%83 etek.)

21b R = COSPh (%91 etek.)

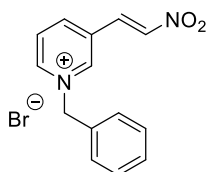
22b R = CO₂Me (%37 etek.)

23b R = CONHBn (%82 etek.)

24b R = NO₂ (%79 etek.)

25b R = CN (%75 etek.)

(E)-1-Bentzil-3-(2-nitrobinil)piridin-1-io bromuroa (20b)

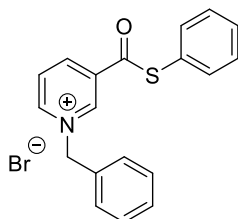


Izenburuko **20b** konposatua prozedura orokorra jarraituz prestatu zen (*E*)-3-(2-nitrobinil)piridinatik abiatuz (2 mmol, 0,30 g) azetonitrilotan (8 mL), bentzil bromuroa (1,5 baliokide, 3 mmol, 0,36 mL) erabiliz. Solido marroi bat lortu zen, %83-ko etekinarekin (0,5304 g, 1,66 mmol). T_f (Et₂O): Urtu aurretik deskonposatzen da. ¹H-EMN (300 MHz, DMSO) 9.75 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 9.29 (dt, J = 6.1, 1.3 Hz, 1H), 9.03 (dt, J =

⁴⁵ Prozedura: 3. Erreferentzia ikusi.

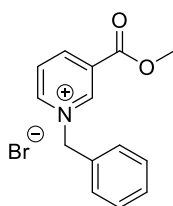
8.2, 1.5 Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 8.35 – 8.20 (m, 2H), 7.70 – 7.32 (m, 5H), 5.88 (s, 2H). ^{13}C -EMN (75 MHz, MeOD) 137.4, 137.0, 136.4, 134.7, 124.7, 124.4, 122.5, 121.7, 121.3, 120.8, 120.4, 56.7. UPLC-QTOF: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ kalkulaturia: 241.0972, aurkitua: 241.0978.

1-Bentzil-3-((feniltio)karbonil)piridin-1-io bromuroa (21b)



Izenburuko **21b** konposatua prozedura orokorra jarraituz prestatu zen *S*-fenil piridin-3-karbotioatetik abiatuz (9 mmol, 1,94 g) azetonitrilotan (13,5 mL), bentzil bromuroa (1,5 baliokide, 13,5 mmol, 1,6 mL) erabiliz. Solido arrosa argi bat lortu zen, %91 etekinarekin (3,14 g, 8,16 mmol). T_f (Et_2O): 170-173 °C. ^1H -EMN (300 MHz, DMSO) 9.80 (s, 1H), 9.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 9.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.41 – 8.30 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 2.1$ Hz, 7H), 7.46 (dd, $J = 4.9, 2.2$ Hz, 3H), 6.01 (s, 2H). ^{13}C -EMN (75 MHz, DMSO) 185.7, 148.3, 144.0, 143.7, 135.2, 134.8, 133.9, 130.5, 129.8, 129.5, 129.2, 129.1, 129.1, 124.9, 63.5. UPLC-QTOF: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ kalkulaturia: 306.0947, aurkitua: 206.0943.

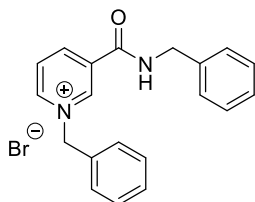
1-Bentzil-3-(metoxikarbonil)piridin-1-io bromuroa (22b)



Izenburuko **22b** konposatua prozedura orokorra jarraituz prestatu zen metil nikotinatetik abiatuz (3 mmol, 0,41 g) azetonitrilotan (4,5 mL), bentzil bromuroa (1,5 baliokide, 4,5 mmol, 0,54 mL) erabiliz. Solido txuri bat lortu zen, %25-eko etekinarekin (0,23 g, 0,75 mmol). ^1H -EMN (300 MHz, CDCl_3) 10.14 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.88 (dt, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.1, 6.0$ Hz, 1H), 7.68 (dt, $J = 3.9, 2.7$

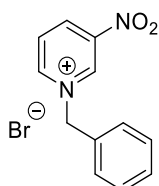
Hz, 2H), 7.42 (dd, $J = 4.0, 2.3$ Hz, 3H), 6.45 (s, 2H), 4.01 (s, 3H). Datu espektroskopikoak bat zetozen bibliografian azaltzen direnekin.⁴⁶

1-Bentzil-3-(bentzilkarbamoil)piridin-1-io bromuroa (23b)



Izenburuko **23b** konposatua prozedura orokorra jarraituz prestatu zen *N*-bentzilnikotinamidatik abiatuz (5 mmol, 1,06 g) azetonitrilotan (7,5 mL), bentzil bromuroa (1,5 baliokide, 7,5 mmol, 0,89 mL) erabiliz. Solido txuri bat lortu zen, %82 etekinarekin (1,56 g, 4,08 mmol). T_f (Et₂O): 137-141 °C. ¹H-EMN (300 MHz, DMSO) 9.68 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 9.29 (dt, $J = 6.1, 1.3$ Hz, 1H), 9.02 (dt, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 8.2, 6.1$ Hz, 1H), 7.67–7.17 (m, 9H), 5.94 (s, 2H), 4.55 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H). ¹³C-EMN (75 MHz, DMSO) 161.2, 146.4, 144.8, 143.7, 138.4, 134.0, 129.4, 129.2, 129.0, 128.4, 128.3, 127.5, 127.1, 63.5, 43.0. UPLC-QTOF: C₂₀H₁₉N₂O [M]⁺ kalkulaturia: 303.1492, aurkitua: 303.1500.

1-Bentzil-3-nitropiridin-1-io bromuroa (24b)

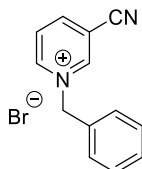


Izenburuko **24b** konposatua prozedura orokorra jarraituz prestatu zen 3-nitropiridinatik abiatuz (5 mmol, 0,62 g) azetonitrilotan (7,5 mL), bentzil bromuroa (1,5 baliokide, 7,5 mmol, 0,89 mL) erabiliz. Solido hori ilun bat lortu zen, %79 etekinarekin (1,16 g, 3,93 mmol). ¹H-EMN (300 MHz, DMSO) 10.36 (s, 1H), 9.52 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 9.36 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 8.6, 6.1$ Hz, 1H), 7.68–7.55 (m, 2H), 7.46

⁴⁶ Baumert, C.; Günthel, M.; Krawczyk, S.; Hemmer, M.; Wersig, T.; Langner, A.; Molnár, J.; Lage, H.; Hilgeroth, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 166-177.

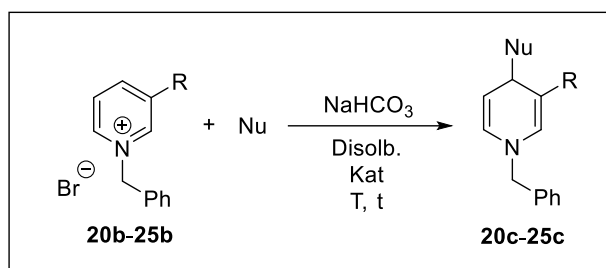
(m, $J = 5.0, 1.9$ Hz, 3H), 6.07 (s, 2H). Datu espektroskopikoak bat zetozen bibliografian azaltzen direnekin.⁴⁷

1-Bentzil-3-zianopiridin-1-io bromuroa (25b)

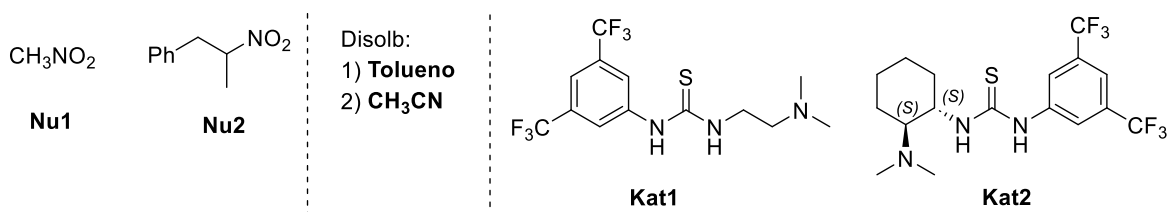


Izenburuko **25b** konposatua prozedura orokorra jarraituz prestatu zen 3-zianopiridinatik abiatuz (5 mmol, 0,52 g) azetonitrilotan (7,5 mL), bentzil bromuroa (1,5 baliokide, 7,5 mmol, 0,89 mL) erabiliz. Solido marroixka bat lortu zen, %75 etekinarekin (1,02 g, 3,72 mmol). ¹H-EMN (300 MHz, DMSO) 10.06 (s, 1H), 9.48 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 9.13 (dt, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.3, 6.1$ Hz, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 7.45 (dd, $J = 5.0, 1.8$ Hz, 3H), 5.94 (s, 2H). Datu espektroskopikoak bat zetozen bibliografian azaltzen direnekin.⁴⁷

5.3. DEAROMATIZAZIO ERREAKZIOAK



20b, 20c R = CH=CHNO₂
21b, 21c R = COSPh
22b, 22c R = CO₂Me
23b, 23c R = CONHBn
24b, 24c R = NO₂
25b, 25c R = CN



⁴⁷ **24b** eta **25b** produktuen datuak: Bertuzzi, G.; Sinisi, A.; Caruana, L.; Mazzanti, A.; Fochi, M.; Bernardi, L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6473–6477.

Prozedura orokorra

Aurretik flameatutako eta argon gasarekin inertizatutako saioidietan egin ziren dearomatizazio-erreakzio katalitiko guztiak. Abiaturuko piridinio gatzaren (**20b-25b**) kantitate egokiak (1 baliokide) pisatu eta kasu bakoitzean dagokion disolbatzailean suspenditu ziren (aurretik destilatutako azetonitriloa edo toluenoa). Basea (NaHCO_3 kasu guztietan, baliokide aldakorretan) eta katalizatzailea (**Kat1** edo **Kat2**, erreakzioaren arabera) gehitu zitzaizkion saiakuntza bakoitzean adierazitako kantitatean. Saiakuntza ezberdinetan, tenperatu ezberdinetako erreaktibitatea aztertu zen, alikuota bidezko jarraipena eginez, eta hauen $^1\text{H-EMN}$ analizatu. Kasu bakoitzean, erreakzioak denbora eta metodo ezberdinak erabiliz tratatu ziren, erreakzio-produktuak purifikatzeko asmoz (ikus hurrengo atala).

Purifikazio metodoak

A METODOA

Erreakzio-nahastea silikazko pack batetik pasatu zen, lehenengo CH_2Cl_2 -rekin eluituz, eta, ondoren, MeOH -rekin. Bi frakzioak $^1\text{H-EMN}$ bidez analizatu ziren. Gero, CH_2Cl_2 -rekin eluitutako hondarraren disolbatzailea lurrundu eta zutabe flash kromatografiko bidez purifikatu zen (hex/ EtOAc , 20:80 nahastea erabiliz).

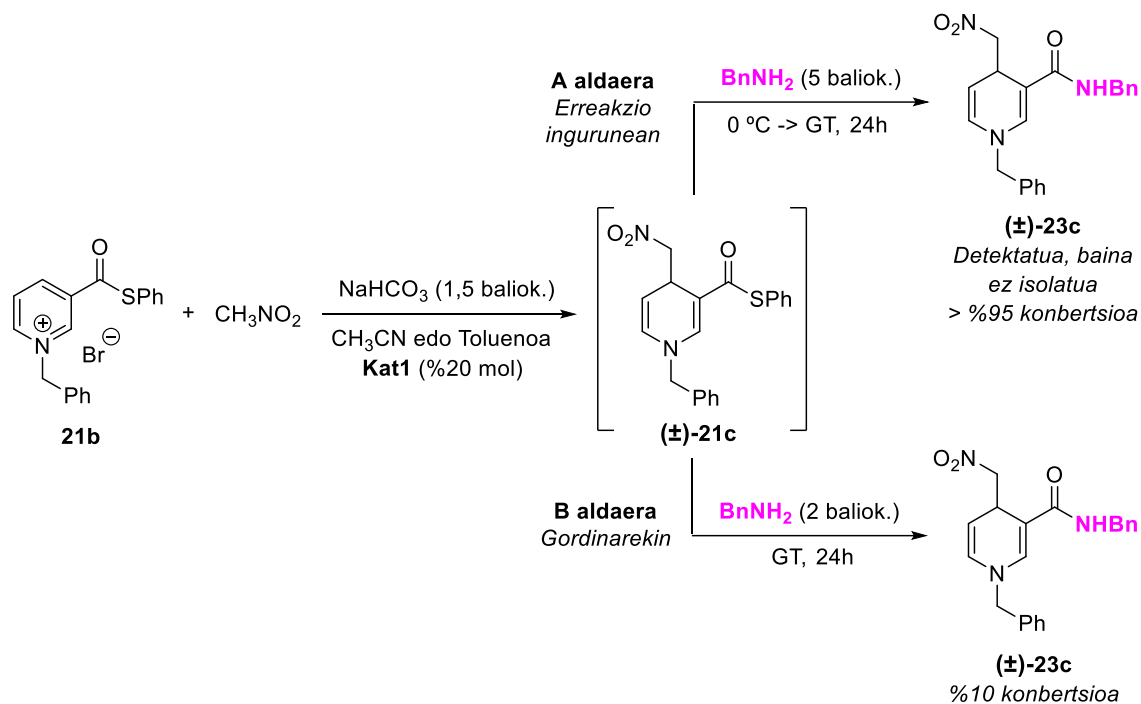
B METODOA

Erreakzio-nahastea silikazko pack batetik pasatu zen, lehenengo CH_2Cl_2 -rekin eluituz, eta, ondoren, MeOH -rekin. Bi frakzioak $^1\text{H-EMN}$ bidez analizatu ziren. Gero, CH_2Cl_2 -rekin eluitutako hondarraren disolbatzailea lurrundu eta zutabe flash kromatografiko bidez purifikatu zen (eluitzailea: lehenengo CH_2Cl_2 soilik; eta, ondoren, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 nahastea). Purifikazioarekin lortutako frakzioetako bakoitza $^1\text{H-EMN}$ bidez aztertu zen.

C METODOA

Erreakzio-nahastea silikazko pack batetik pasatu zen, lehenengo CH_2Cl_2 -rekin eluituz, eta, ondoren, MeOH -rekin. Bi frakzioak $^1\text{H-EMN}$ bidez analizatzen dira. Gero, CH_2Cl_2 -rekin eluitutako hondarraren disolbatzailea lurrundu eta zutabe flash kromatografiko bidez purifikatzen da (eluitzailea: lehenengo EtOAc:hex 80:20, ondoren $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PrOH}$; eta, bukatzeko, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{TEA}$, azken bi kasu hauetan proportzio aldakorrekin). Purifikazioarekin lortutako frakzioetako bakoitza $^1\text{H-EMN}$ bidez aztertzen da.

Dearomatizazio-produktuaren deribatizazioa: tioester taldearen transformazioa amidara⁴²

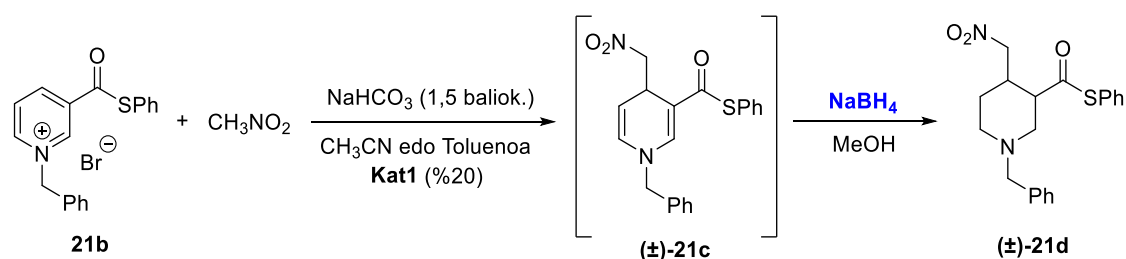


A aldaera: **21** tioesterraren erreakzio katalitikoa burutu zen prozedura orokorrean adierazten den moduan: **21b** piridinio gatza (0,8 mmol) toluenotan (2,4 mL) suspenditu zen, eta NaHCO_3 (1,2 mmol; 0,1 g), **Kat1** (%20 mol; 0,16 mmol; 0,06 g) eta nitrometanoa (2,4 mmol; 0,13 mL) gehitu ziren. Erreakzioa alikuota bidez jarraitu zen, eta konbertsioa erabatekoa zela ikusi zenean (22 h), erreakzio-ingurunean bertan bentzilamina (5 baliok.; 0,4 mmol; 0,44 mL) gehitu zen. Erreakzioa $0\text{ }^\circ\text{C}$ -an jarri zen kriogenadorean eta alikuota bidezko jarraipena egin zitzaion. Bi orduren buruan produktu berri baten sorrera motela antzematen zenez, erreakzioa giro tenperaturara eramane zen eta beste 24 orduz utzi ondoren (konbertsioa totala zen) tratamendua burutu zen. Horretarako, erreakzio-nahastea silikagelezko pack batetik pasarazi zen eta CH_2Cl_2 eta MeOH erabiliz eluitu zen. Bi hondar horiek banatuta jaso ziren eta ^1H -EMN bidez analizatu ziren.

B aldaera: **21** tioesterraren erreakzio katalitikoa burutu zen prozedura orokorrean adierazten den moduan: **21b** piridinio gatza (0,8 mmol) azetonitrilotan (2,4 mL) suspenditu zen, eta NaHCO_3 (1,2 mmol; 0,1 g), **Kat1** (%20 mol; 0,16 mmol; 0,06 g) eta nitrometanoa (2,4 mmol; 0,13 mL) gehitu ziren. Erreakzio nahastea, 24 orduz irabiatzen eduki eta gero, silikagelezko pack-etik pasa zen eta CH_2Cl_2 -rekin eluitu zen. Disolbatzailea ebaporatu eta lortutako gordina (0,21 mmol; 77,2 mg) aparteko

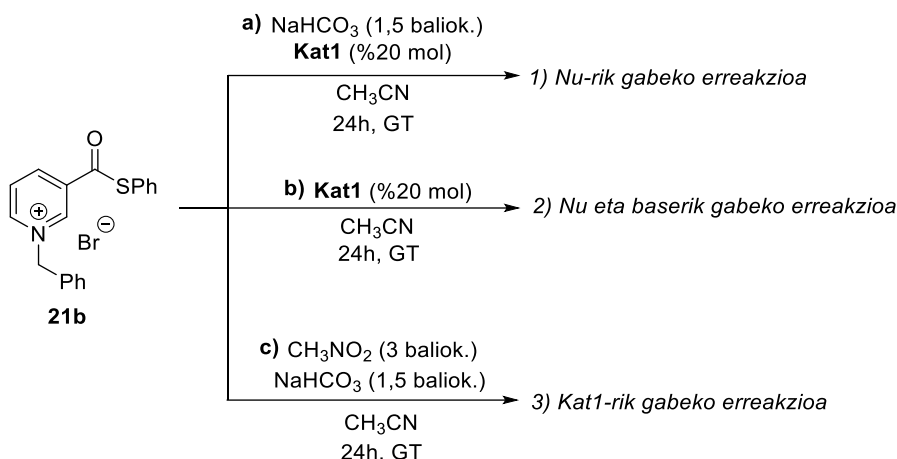
erreakzio matraze batean CH_2Cl_2 -tan (0,7 mL) suspenditu zen eta bentzilamina (2 baliok.; 0,42 mmol; 0,046 mL) gehitu zen. Erreakzio nahastea 24 orduz irabiatu zen giro tenperaturan. Denbora hori pasata, alikuota bat hartu eta ^1H -EMN bidez analizatu zen.

Dearomatizazio-produktuaren deribatizazioa: dihidropiridinaren erredukzioa¹⁷



21 tioesterraren erreakzio katalitikoa burutu zen prozedura orokorrean adierazten den moduan: **21b** piridinio gatza (0,8 mmol) toluenotan (2,4 mL) suspenditu zen, eta NaHCO_3 (1,2 mmol; 0,1 g), **Kat1** (%20 mol; 0,16 mmol; 0,06 g) eta nitrometanoa (2,4 mmol; 0,13 mL) gehitu ziren. Alikuota bidez monitorizatu zen erreakzioa, eta ^1H -EMN espektroak erabateko konbertsioa erakutsi zuenean, silikagelezko pack batetik CH_2Cl_2 -rekin eluituz tratatu zen. Disolbatzailea ebaporatu ondoren, lortutako gordina (0,16 g) MeOH-tan (15,6 mL) suspenditu zen irabiatzaile magnetiko batekin ekipatutako matraze batean. Bertan NaBH_4 gehitu zen poliki, GMK (Geruza Meheko Kromatografia) bidez produktuaren erabateko konbertsioa gertatzen zela ikusi zen arte (0,70 g, 1,9 mmol). 5 mL NH_4Cl disoluzio saturatua eta 5 mL CH_2Cl_2 gehitu ziren erreakzio-matrazera eta fase organikoa banatu zen. Berau, berriz garbitu zen 5 mL NH_4Cl disoluzio saturatuarekin, MgSO_4 -rekin lehortu zen eta disolbatzailea hutsunepean kendu zen. Gordinari flash zutabe kromatografiko bidezko purifikazioa burutu zitzaion (hex:EtOAc 90:10).

Kontrol-erreakzioak

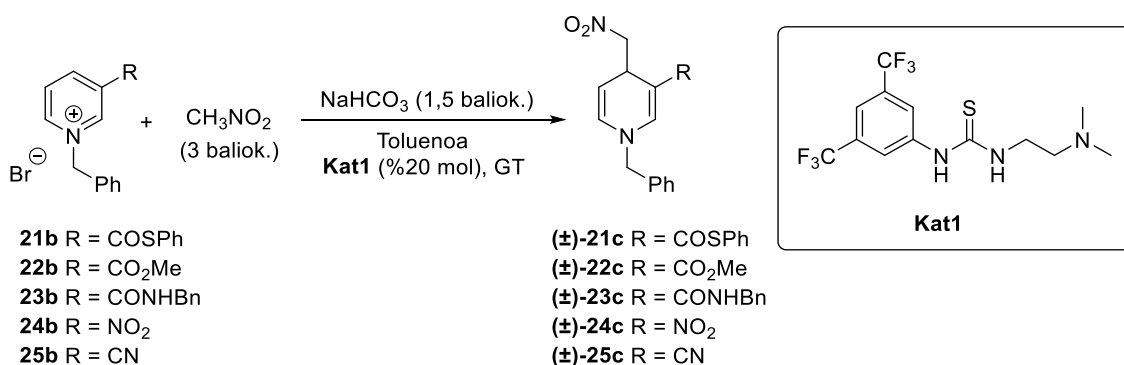


a) Kontrol-erreakzioa: **21b** piridinio gatza (0,2 mmol, 0,08 g), azetonitrilotan (0,6 mL) suspenditu zen, eta NaHCO_3 (0,3 mmol, 0,025 g) zein **Kat1** (%20 mol; 0,014 g) gehitu zitzaizkion. Erreakzio-nahastea giro tenperaturan irabiatu zen 24 orduz; denbora horretan, alikuota bat hartu eta, $^1\text{H-EMN}$ bidez analizatu zelarik.

b) Kontrol-erreakzioa: **21b** piridinio gatza (0,2 mmol, 0,08 g), azetonitrilotan (0,6 mL) suspenditu zen, eta **Kat1** (%20 mol; 0,014 g) gehitu zitzaion. Erreakzio-nahastea giro tenperaturan irabiatu zen 24 orduz; denbora horretan, alikuota bat hartu eta, $^1\text{H-EMN}$ bidez analizatu zelarik.

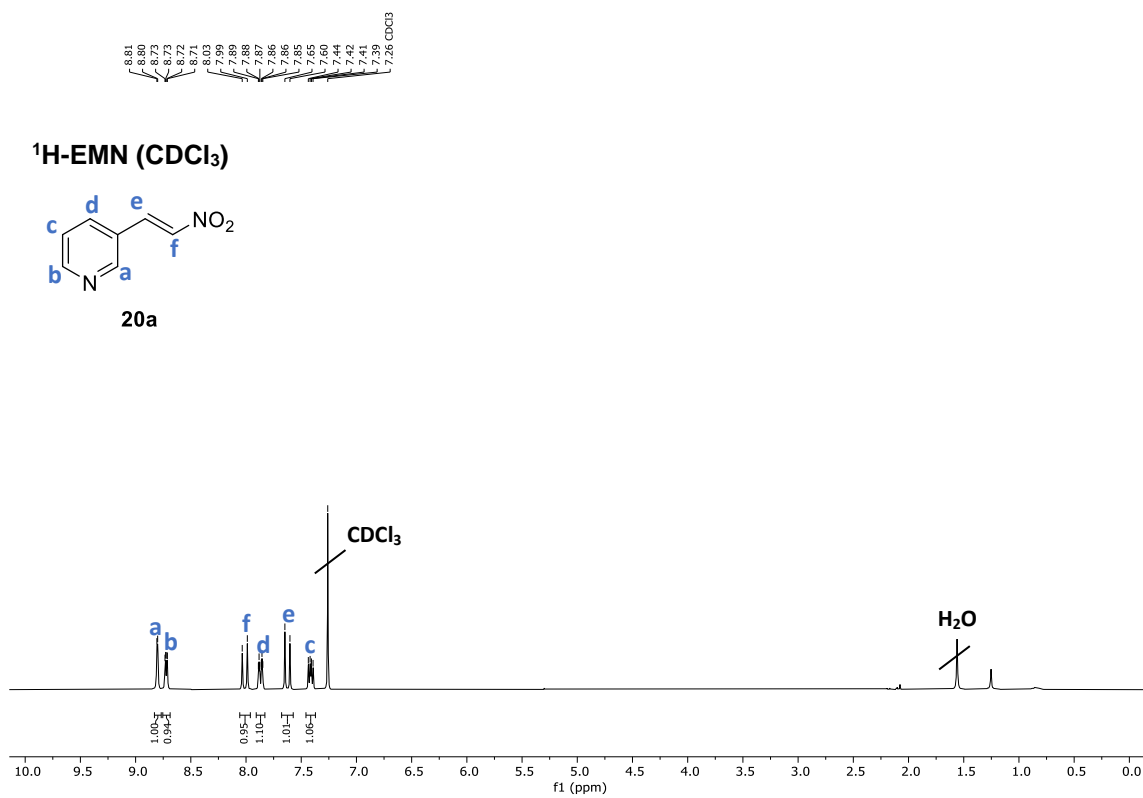
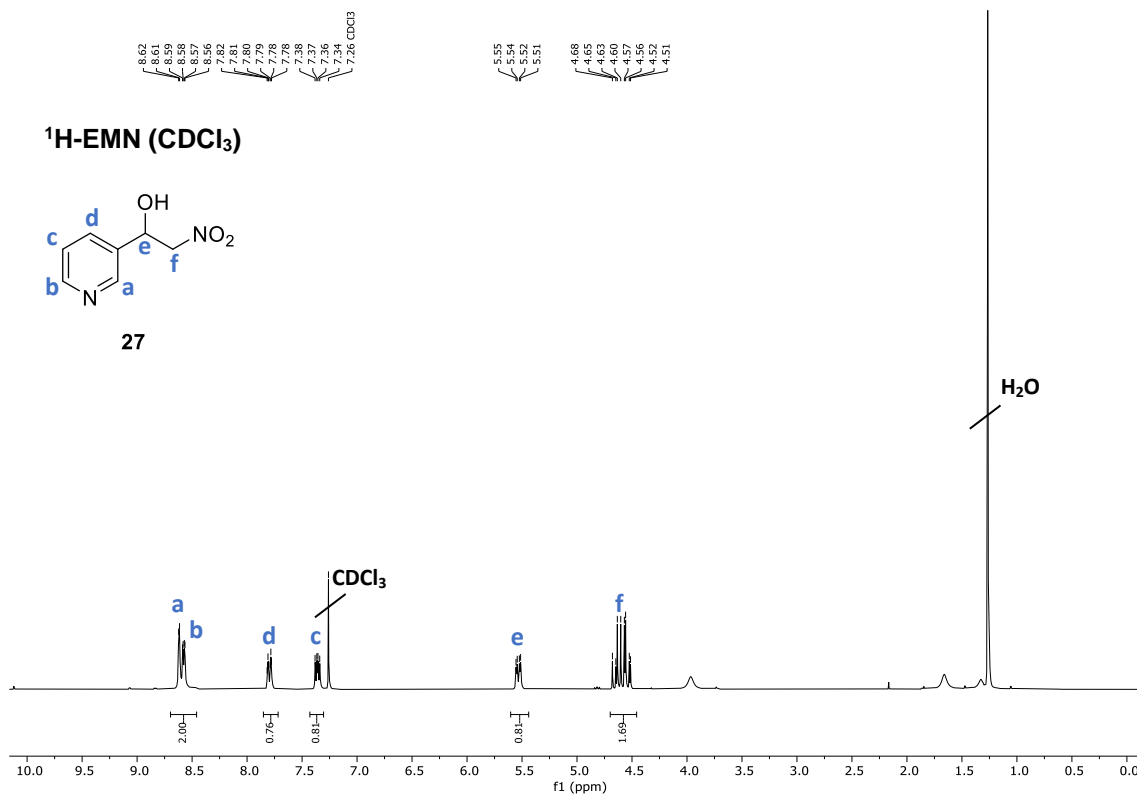
c) Kontrol-erreakzioa: **21b** piridinio gatza (0,2 mmol, 0,08 g), azetonitrilotan (0,6 mL) suspenditu zen, eta NaHCO_3 (0,3 mmol, 0,025 g) zein nitrometanoa (0,6 mmol; 0,032 mL) gehitu zitzaizkion. Erreakzio-nahastea giro tenperaturan irabiatu zen 24 orduz; denbora horretan, alikuota bat hartu eta, $^1\text{H-EMN}$ bidez analizatu zelarik.

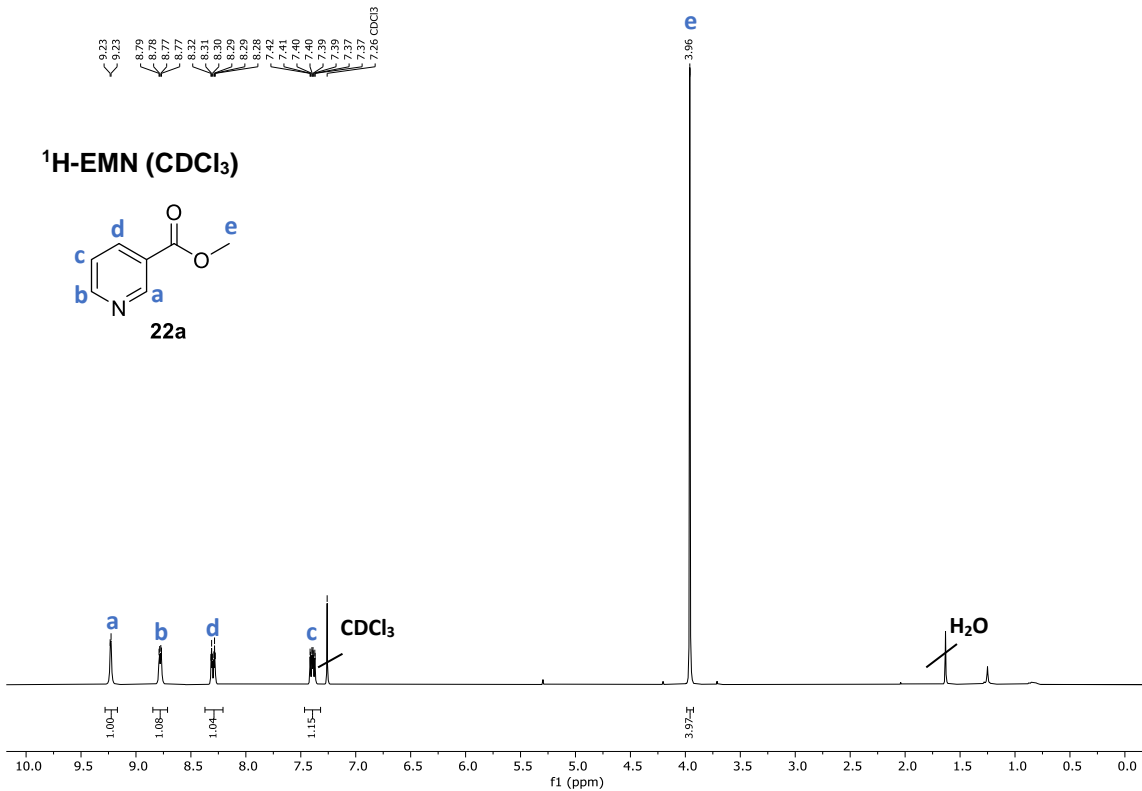
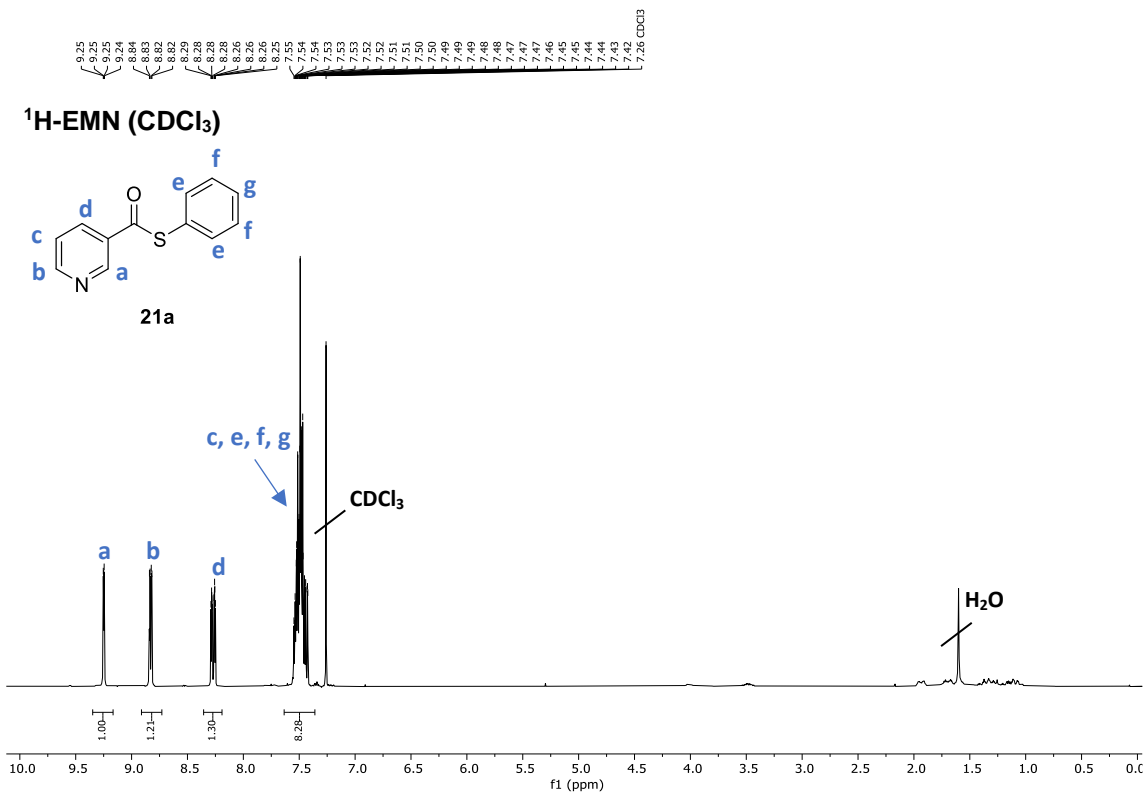
Beste piridinio gatzen dearomatizazio ikerketa

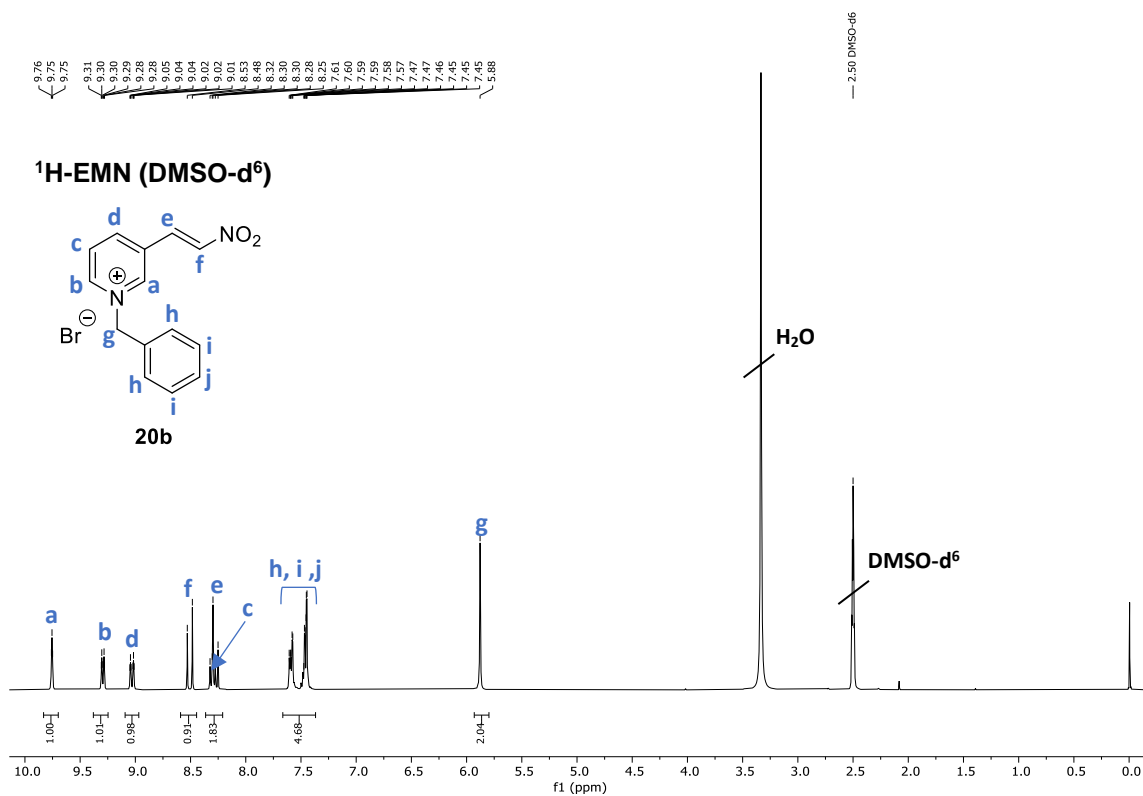
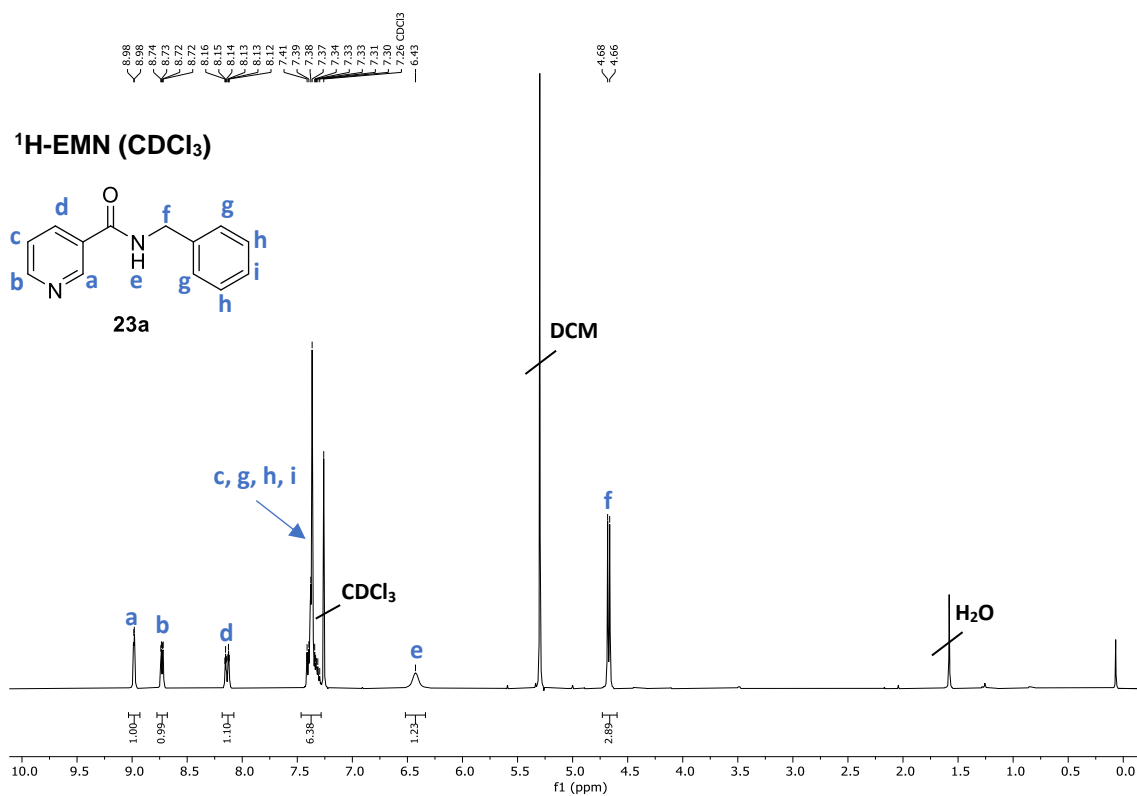


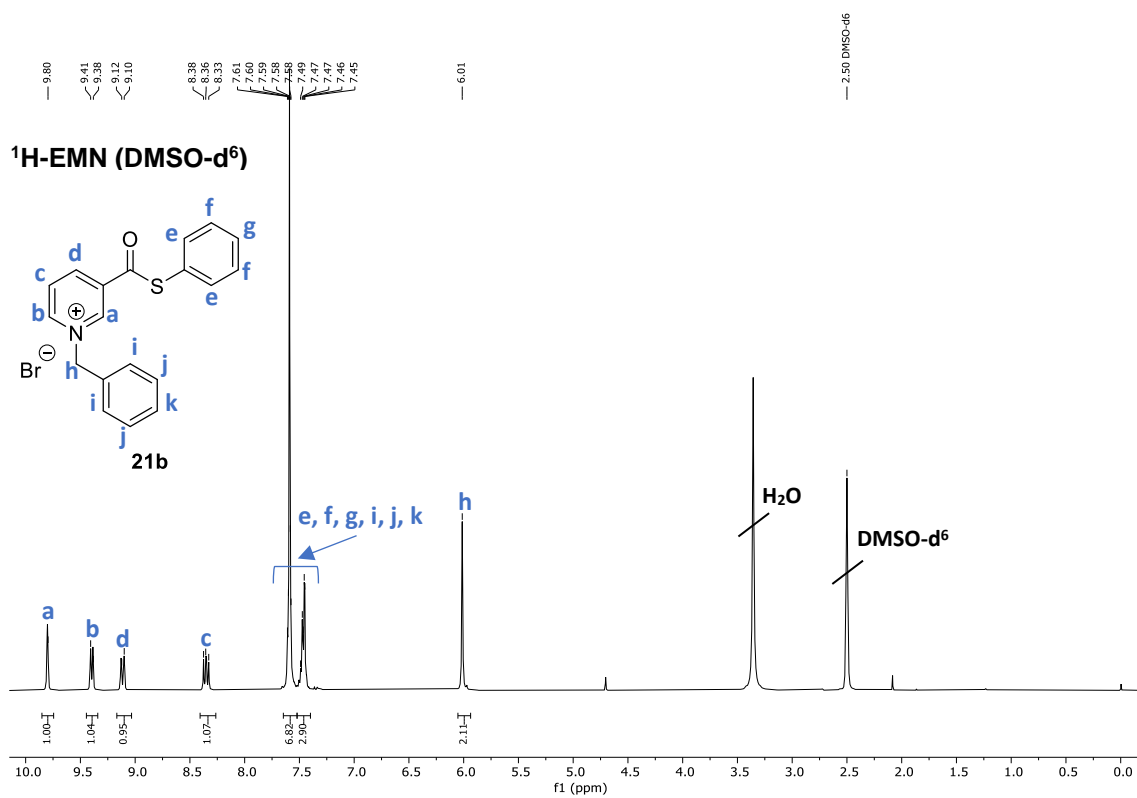
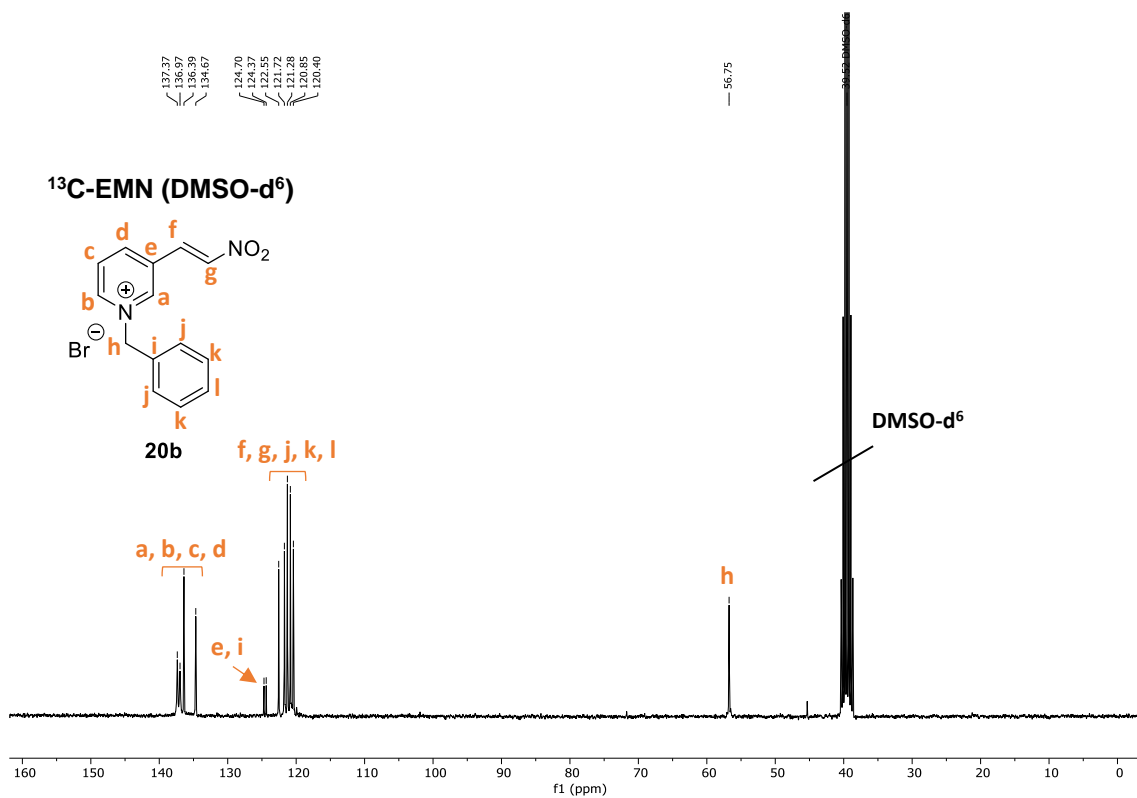
Dearomatizazio erreakzioen prozedura orokorra jarraituz burutu ziren erreakzio guztiak. **22b-25b** piridinio gatzak (0,8 mmol) toluenotan (2,4 mL) suspenditu ziren, eta NaHCO₃ (1,2 mmol; 0,1 g), **Kat1** (%20 mol; 0,16 mmol; 0,06 g) eta nitrometanoa (2,4 mmol; 0,13 mL) gehitu ziren. Erreakzio-nahasteak giro tenperaturan irabiatzen mantendu ziren; eta 2, 24 eta 48 orduetan alikuota bana atera eta ¹H-EMN bidez analizatu ziren.

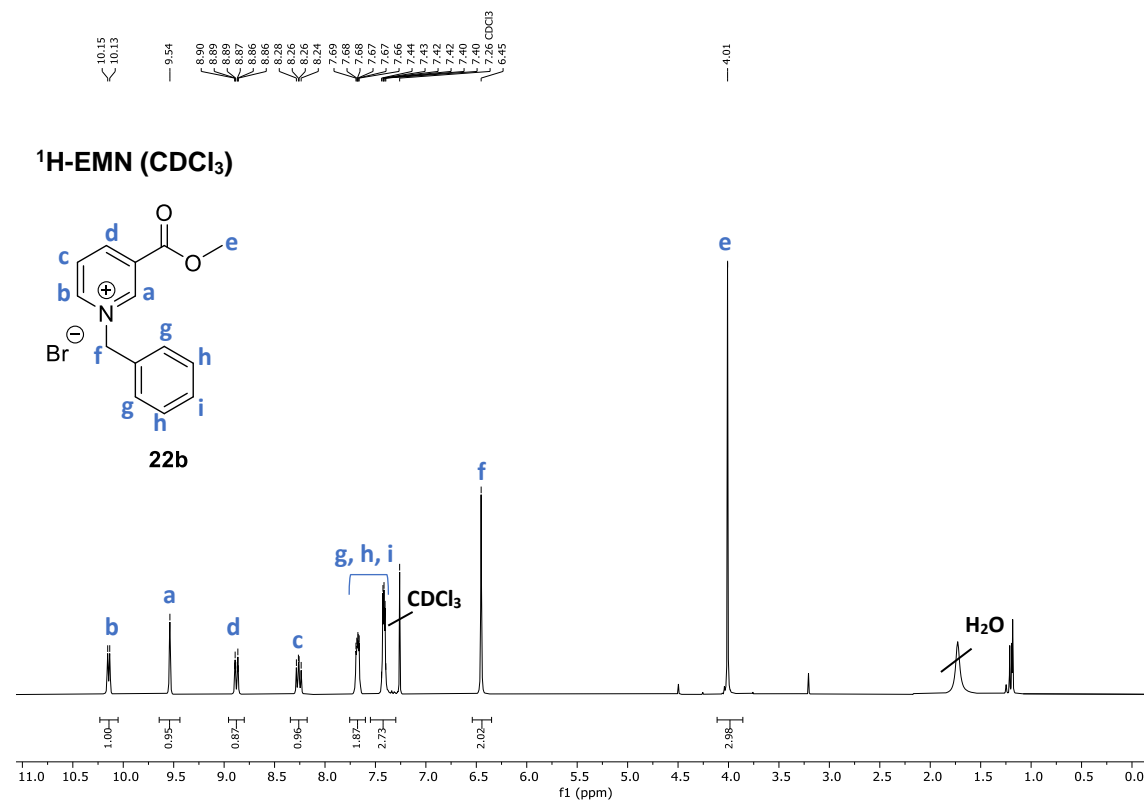
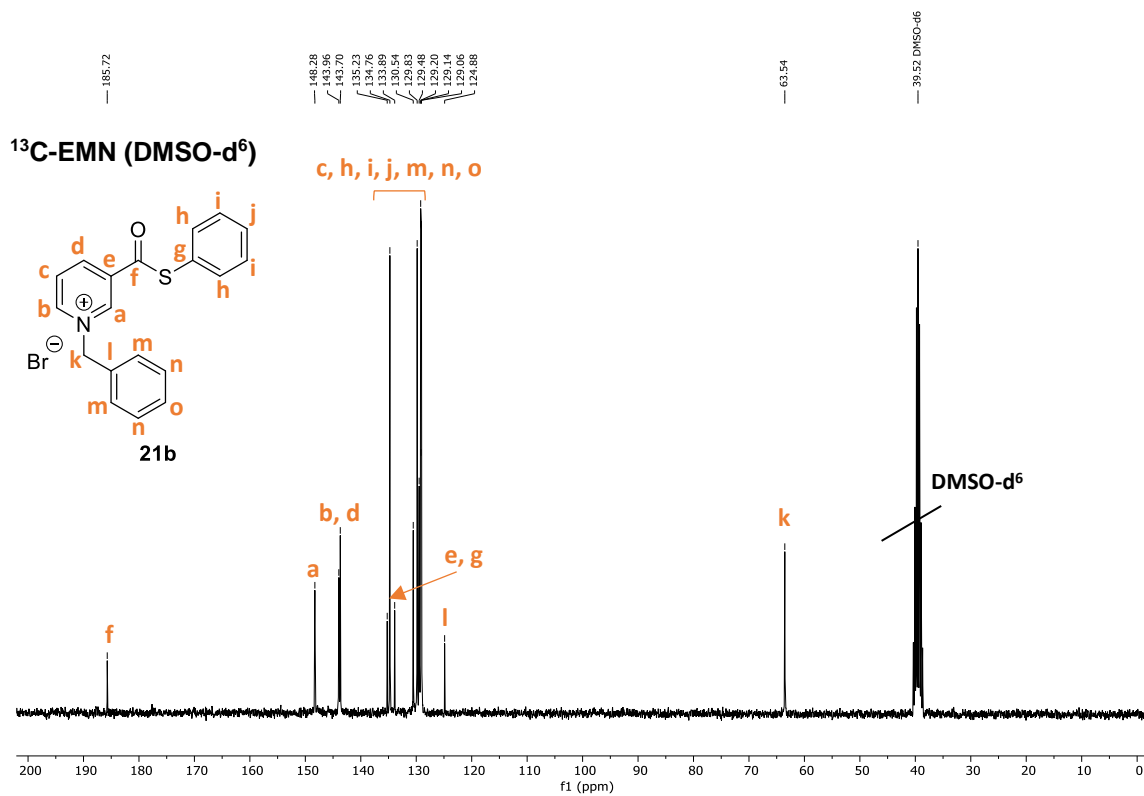
5.4. EMN ESPEKTRO ESANGURATSUAK

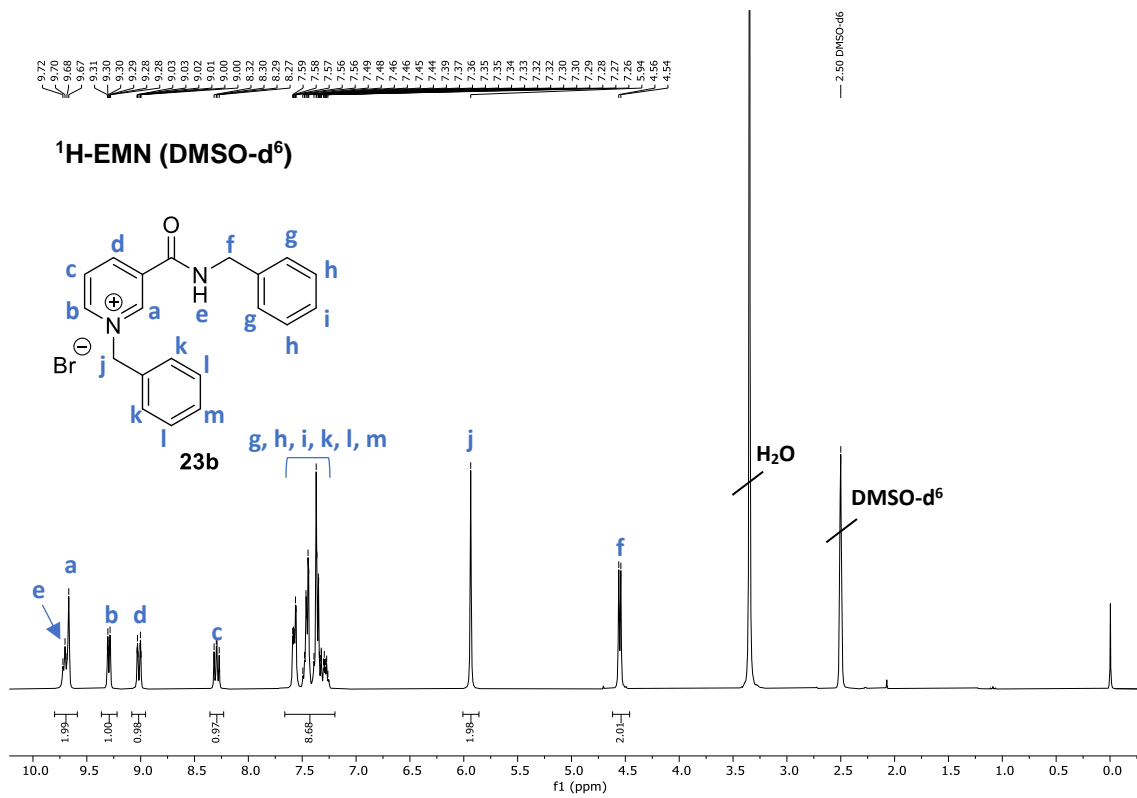




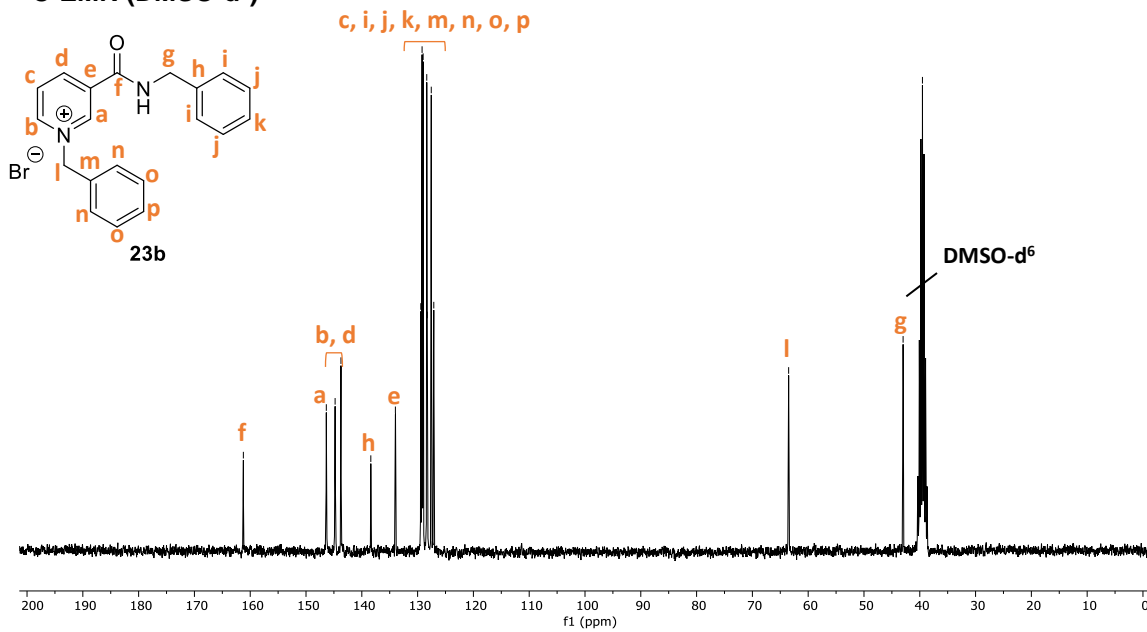


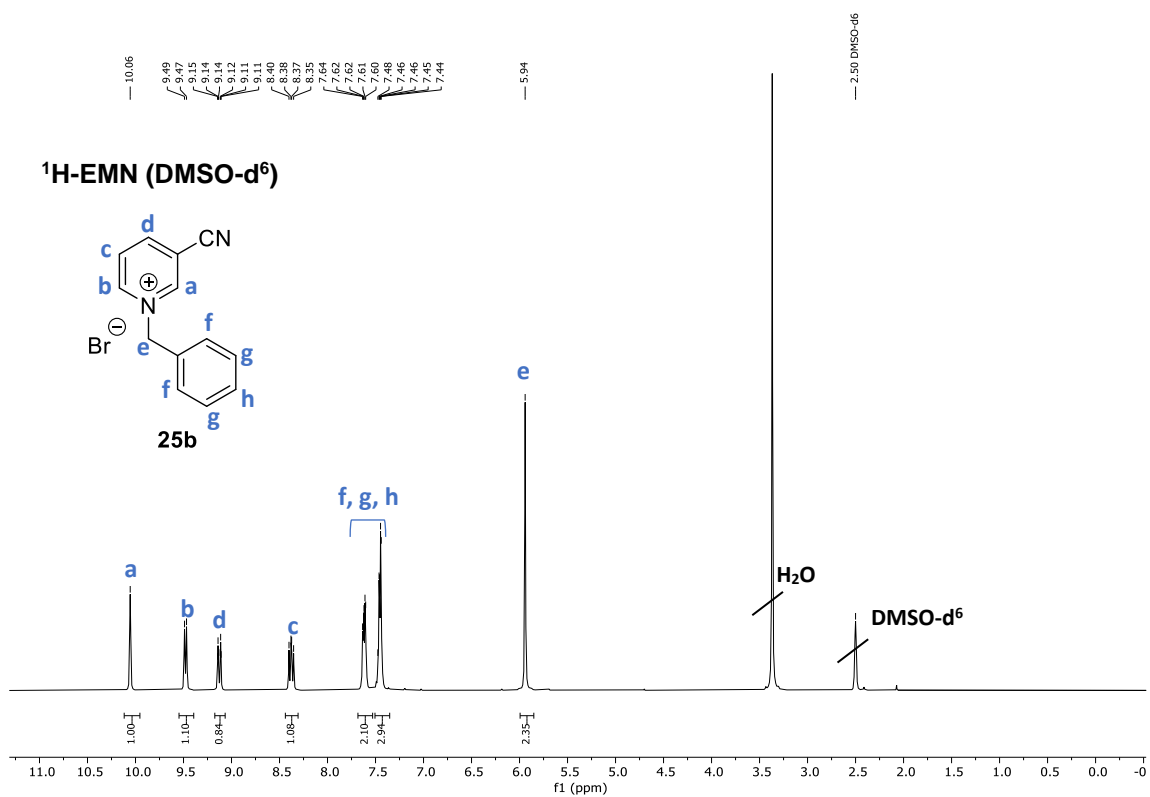
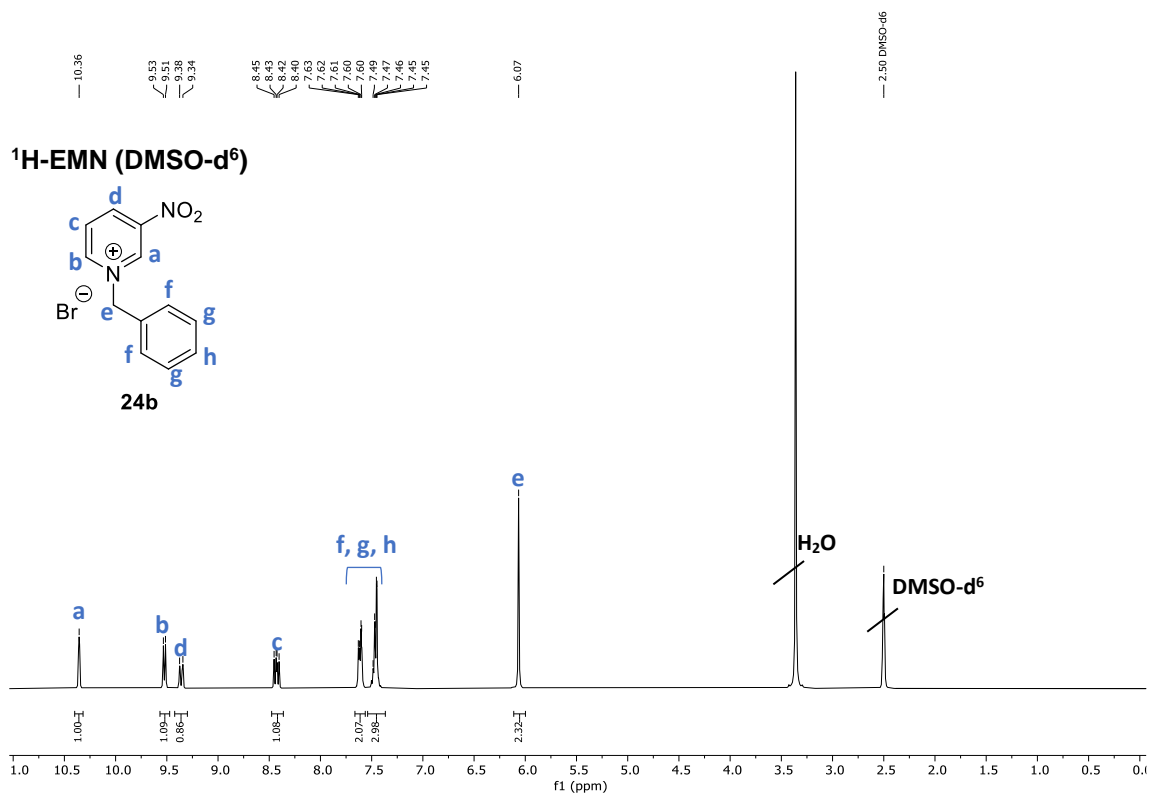




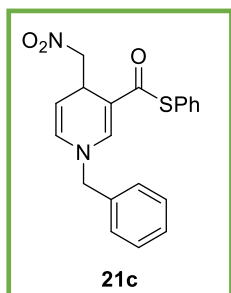


¹³C-EMN (DMSO-d⁶)

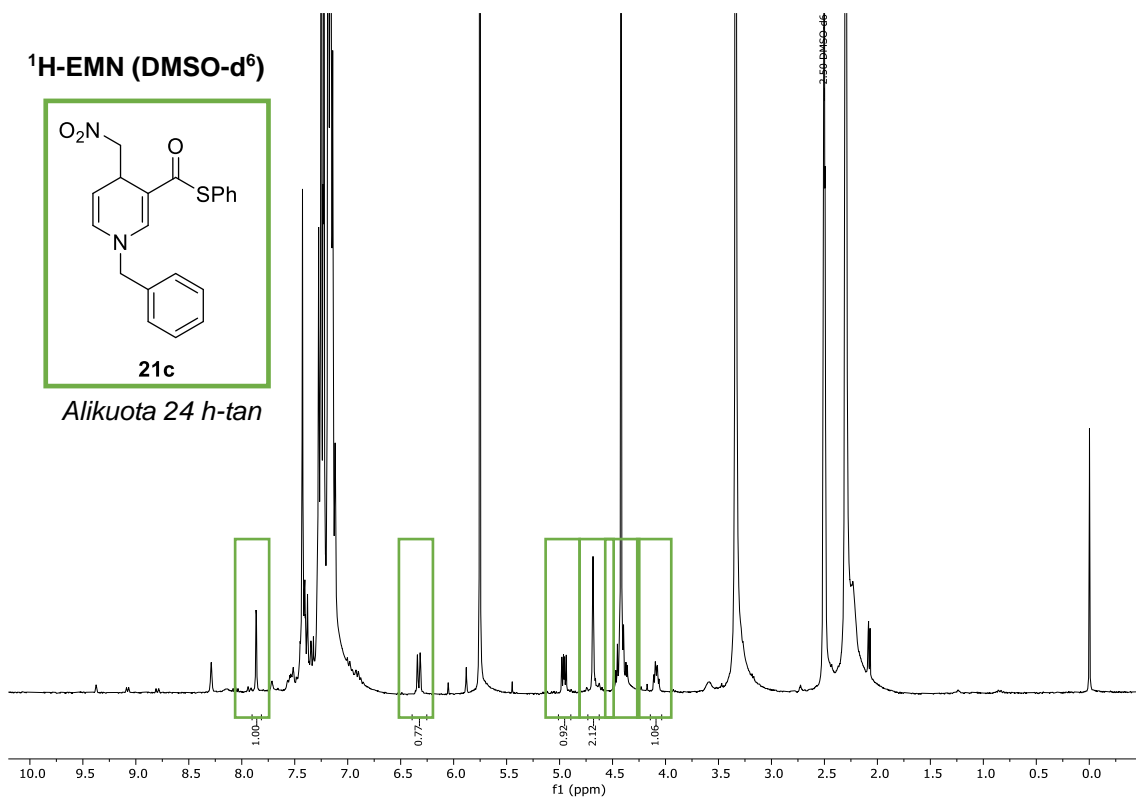




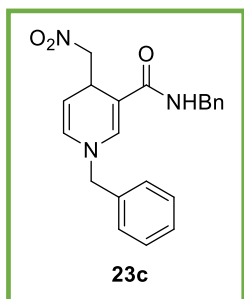
¹H-EMN (DMSO-d⁶)



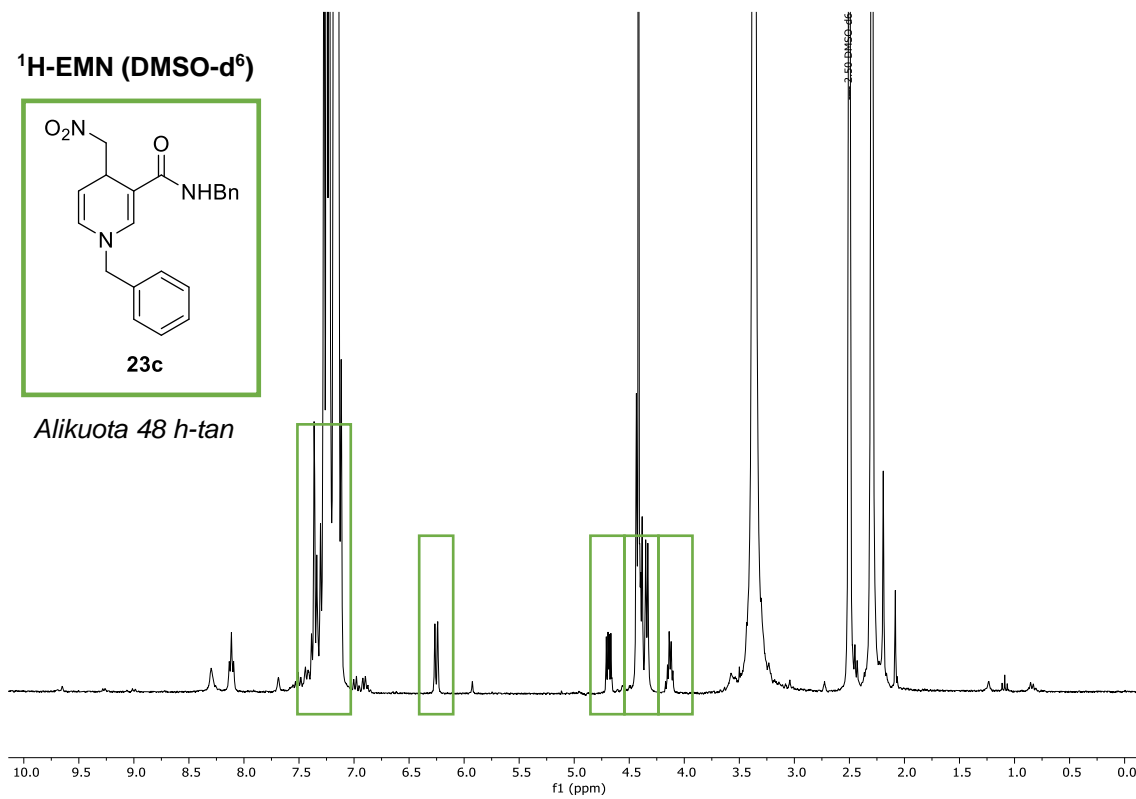
Alikuota 24 h-tan



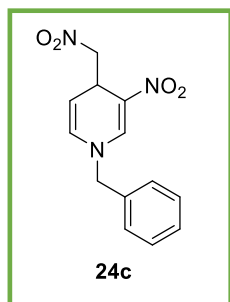
¹H-EMN (DMSO-d⁶)



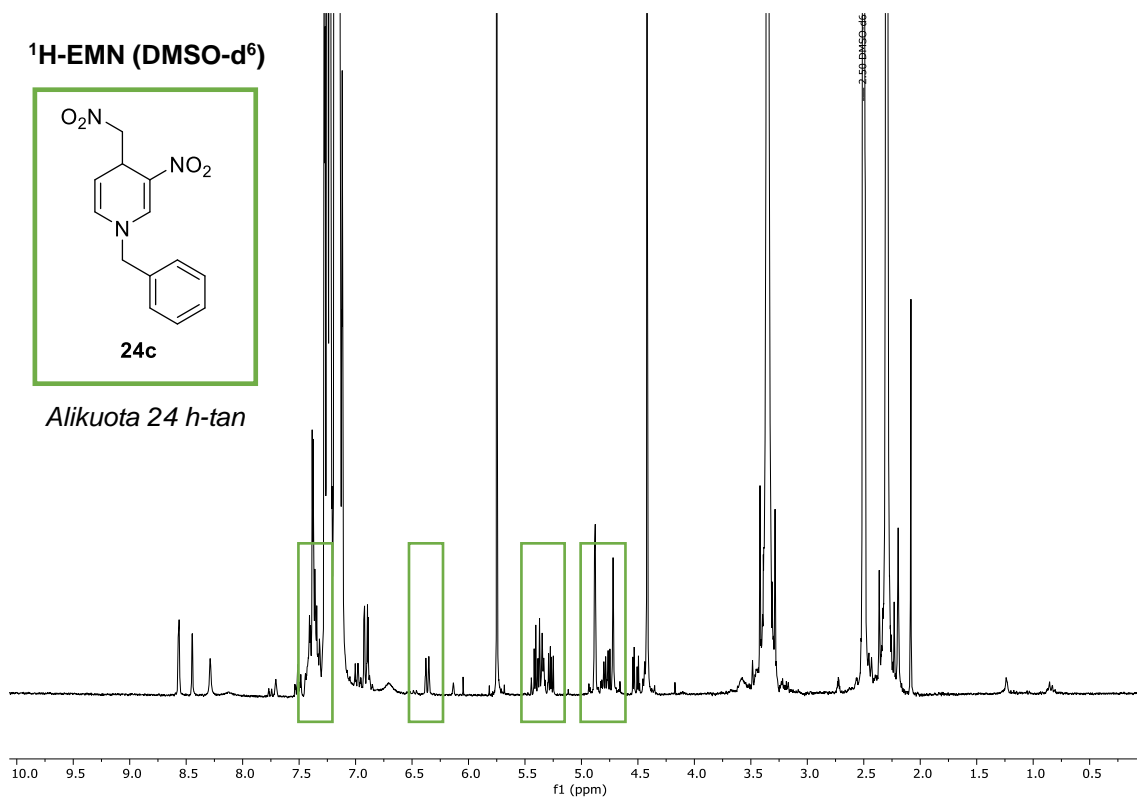
Alikuota 48 h-tan



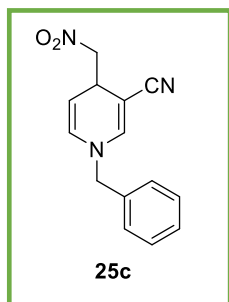
¹H-EMN (DMSO-d⁶)



Alikuota 24 h-tan



¹H-EMN (DMSO-d⁶)



Alikuota 48 h-tan

