



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea

KIMIKA FAKULTATEA  
FACULTAD DE QUÍMICA

**Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea**

**Facultad de Química/Kimika Fakultatea**

***Kimikako Gradua***

GRADU AMAIERAKO LANA

Hidrogeno loturan oinarritutako katalisia eta anioien errekonozimendua:  
2,2'-dipiridina-6,6'-dionen azterketa.

**Egilea:** Julene Rodriguez Lizundia

**Zuzendaria(k):** Aitor Landa Álvarez, Juan Miguel Oyarbide Garmendia

Donostia, 2021eko ekaina

GIPUZKOAKO CAMPUSA

CAMPUS DE GIPUZKOA

Pº. Manuel de Lardizabal, 3

20018 DONOSTIA-SAN SEBASTIAN

GIPUZKOA

## Laburdura eta akronimoak

*	Kirala / Zentro estereogenikoa
HL	Hidrogeno lotura
Kat.	Katalizatzailea
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diklorometanoa
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfoxidoa
ee	Enantiomero soberakina
Ekib.	Ekibalentea
Et <sub>2</sub> O	Dietil eterra
EtOAc	Etil azetatoa
h	Ordu
M	Molaritatea
Me	Metil (taldea)
MeOH	Metanol
Ph	Fenil (taldea)
R	Erradikal taldea
g.t.	Giro tenperatura
<sup>t</sup> Bu	<i>Tert</i> -butil (taldea)

# AURKIBIDEA

Laburpena .....	4
1. Sarrera .....	7
1.1. Hidrogeno Loturak (HL) .....	7
1.2. Anioien errekonozimendu molekularra .....	8
1.3. Katalisi asimetrikoa eta organokatalisia .....	10
1.4. HL emaleak anioien errekonozimenduan eta organokatalisian .....	13
1.5. Aurrekariak eta hipotesiak: biperidonak .....	18
2. Helburua eta plangintza .....	22
3. Emaizak eta eztabaidak .....	24
3.1. Garapen esperimentalta: lehenengo atala .....	24
3.1.1. 1,3-diino-en sintesia ( <b>2a-b</b> ) .....	24
3.1.2. N-(tert-butil-karboxi)bentzamida-ren sintesia ( <b>6</b> ) .....	25
3.1.3. 2,2'-bipiridina-6,6'-diona-ren sintesia ( <b>7a-b</b> ) .....	27
3.2. Anioi errekonozimendu azterketa: bigarren atala .....	28
3.2.1. HL hartzaileen <sup>1</sup> H-EMN azterketa .....	28
3.2.2. Kloruro anioi eta 7a <sup>1</sup> H-EMN azterketa .....	33
4. Ondorioak .....	39
5. Garapen esperimentalta .....	42
5.1. Teknikak eta materiala .....	42
5.1.1. Teknikak .....	42
5.1.2. Materiala .....	43
5.2. Sintesiaren prozedura .....	43
5.2.1. 1,3-diino-en sintesia ( <b>2a-b</b> ) .....	43
5.2.2. N-Hidroxibentzamida-ren sintesia ( <b>4</b> ) .....	44
5.2.3. N-(tert-butil-karboxi)bentzamida-ren sintesia ( <b>6</b> ) .....	45
5.2.4. 2,2'-bipiridina-6,6'-diona-ren sintesia ( <b>7a-b</b> ) .....	45
5.3. HL hartzaileen <sup>1</sup> H-EMN azterketa .....	46
5.4. Kloruro anioi eta 7a <sup>1</sup> H-EMN azterketa .....	47
6. EMN espektroak .....	49

## LABURPENA

Kimikaren barneko diziplina den kimika supramolekularreko ezagutzak, aurrerapenak ekarri ditu hainbat esparrutan, anioien errekonozimenduan eta organokatalisian esate baterako. Hala, azken bi hamarkadetan izan duen gorakada medio, hidrogeno loturak (HL) emateko gai diren molekula eta material berrien diseinua funtsezkoa bihurtu da. Lan honen helburua, alde batetik, 2,2'-bipiridina-6,6'-diona konposatuek sintetizatzea da eta, bestetik, EMN teknika bidez konposatu hauen HL emaile ahalmena aztertzea, anioien eta bestelako HL hartzaileen aurrean eduki ditzaketen elkarrekintza maila zehaztuz. 4,4'-difenil-[3,3'-biisokinolina]-1,1'(2*H*,2'*H*)-dionak (**7a**) kloruro anioiarekin emandako interakzioa azpimarra daiteke lortutako emaitza nagusi bezala. Sortutako konplexuaren estekiometria 1:1 izanik eta asoziazio konstantea  $K_a = 1,24 \text{ M}^{-1}$ .

## SUMMARY

The knowledge of supramolecular chemistry, an internal discipline of chemistry, has carried out advances in various fields, such as anion recognition and organocatalysis. Therefore, due to the rise of the last two decades, the design of new molecules and materials capable of delivering hydrogen bond (HB) has become crucial. The aim of this work, on the one hand, is to synthesize 2,2'-bipyridine-6,6'-dione compounds and, on the other hand, to analyze the HB donor capacity of these compounds by NMR technique, determining the level of interaction they may have with anions and other HL receptors. The interaction with the 4,4'-diphenyl- [3,3'-biisoquinolin]-1,1'(2*H*,2'*H*)-dione (**7a**) with the chloride anion can be highlighted as the result obtained. The stoichiometry of the resulting complex is 1: 1 and  $K_a = 1.24 \text{ M}^{-1}$ .

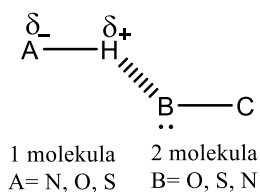
## **KAPITULUA 1: Sarrera**

# 1. SARRERA

Molekulen arteko elkarrekintzek berebiziko garrantzia dute prozesu desberdin frankotan. Kimika supramolekularra kimikaren barneko diziplina bat da, egitura supramolekularrak aztertzeaz arduratzen dena. Nobel sariduna den Jean-Marie Lehn-en arabera, egitura supramolekularrak indar ahulen (elkarrekintza ez-kobalente) bidez lotuta dauden bi espezie edo gehiago elkartzean sortutako entitate konplexuak dira.<sup>1</sup> Funtsezko ezagutza honek aurrerapenak ekarri ditu hainbat esparrutan, esate baterako, farmako eta sentsooren diseinuan, edota katalizatzaile hobeen diseinuan. Hala, azken bi hamarkadetan gorakada handia izan du.

## 1.1. Hidrogeno loturak (HL)

Molekulen arteko elkarrekintza ez-kobalente horien artean, hidrogeno loturak (HL) daude. Hidrogeno lotura emailearen (D) eta hidrogeno lotura hartzailearen (A) arteko erakarpen indar elektrostatikoa da,<sup>2</sup> (D–H...A). Hidrogeno emaileak normalean atomo elektronegatiboei (N, O, S...) atxikitakoak dira. Hidrogeno hartzaileak, aldiz, partekatu gabeko elektroik bikote bat duten taldeak izan ohi dira (1.irudia).<sup>3</sup> Lotura ez kobalente hau, substratu espezifikoaren errekonozimenduan, aktibazio askotarako eta estereokontrol altua lortzeko funtsezko laguntzailea dela frogatu da.<sup>4</sup>



*Irudia 1. HL hidrogenoa duen 1 molekula eta partekatu gabeko elektroik dituen 2 molekula artean.*

<sup>1</sup> J.-L. Lehn, *Science*, **2002**, 295, 2400–2403.

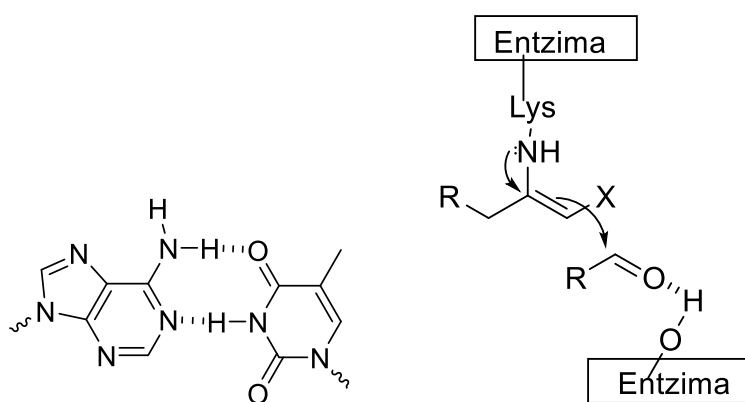
<sup>2</sup> S. J. Grabowski, *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 2597–2625.

<sup>3</sup> G.A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, Oxford, **1997**.

<sup>4</sup> a) G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*; Oxford University Press: New York, **1997**.

b) Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 1187–1198.

Hala, prozesu biologiko asko molekulen ezagutzan oinarritzen dira eta, zehazki, HL-k funtsezko rola dute.<sup>5</sup> Alde batetik, egiturak finkatzerako orduan, esaterako, DNA-ren egitura bi base nitrogenaturen eratzea HL-k bideratzen dute (2.irudia, ezkerra). Katalisian ere badute indarra, entzimen egitura eta beraien ahalmen katalitikoak hainbat HL multzoen ondorio da (2.irudia, eskuma, aldol erreakzioa).<sup>6</sup> Bestetik, giza sistema immunologikoan molekulen arteko errekonozimentua ematen da, DNA-proteina eta antigeno-antigorputzen ezagutzan oinarritzen direnak, hurrenez hurren. Hauen antzematea zelulen gainazalean kokatutako oligosakaridoek duten HL anizkoitzak eratzeko ahalmenean oinarritzen da.



*Irudia 2. HL-ak prozesu biologiko desberdinetan. Ezkerra: DNA egituraren bi base nitrogenaturen eratzea HL bidez. Eskuma: Entzimak eta HL-en ondorio den ahalmen katalitikoak.*

Kimikaren alorrean, anioien errekonozimenduan eta organokatalisiaren esparruan, zehazki, HL-k emateko gai diren molekula eta material berrien diseinua funtsezkoa da, aurrerago ikusiko den bezala.

## 1.2. Anioien errekonozimendu molekularra

Anioiek oso zeregin garrantzitsua betetzen dute prozesu biologikoetan, eta horien artean haluroak daude. Alde batetik, kloruroaren erregulazio eskasa fibrosi kistikoa bezalako gaixotasunekin lotuta dago.<sup>7</sup> Bestetik, tiroide guruinak

<sup>5</sup> G. R. Desiraju, T. Steiner, *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*; Oxford University Press Inc.: New York, **1999**.

<sup>6</sup> A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 6890–6899.

<sup>7</sup> S. M. Rowe, S. Miller, E. J. Sorscher. *N. Engl. J. Med.*, **2005**, *352*, 1992–2001.



biosintesia egiteko ioduroa behar du,<sup>8</sup> eta fluoruroa besteak beste funtsezkoa da hortzak hazi eta hezurak osasuntsu mantentzeko.<sup>9</sup> Ingurumenean eta batez ere ingurumenaren kutsaduran ere badute garrantzia, ongarrien eta beraz, fosfato eta nitrato erabilerak eragindako ibaien eutrofizazioan dago, nitratoek eragindako euri azidoa....<sup>10</sup>

Beraz, errezeptore molekular diskretuen bidez anioiak hautematean oinarritzen diren sentore anionikoak beharrezkoak dira aurretik aipatutako anioien detekziorako. Ondorioz, sentore anionikoen azterketa kimika supramolekularreko arlo aktiboenetako bat bihurtu da.<sup>11</sup>

Anioi errezeptoreen diseinuak zailtasun gehiago erakusten ditu katioien hartzaileen diseinuarekin alderatuta, haien berezko propietateak direla eta.<sup>12</sup>

Hasteko, anioiak beren katioi isoelektronikoak baino handiagoak direla eta, karga/erradio erlazio txikiagoa erakusten dute. Ondorioz, interakzio elektrostatikoaren eraginkortasuna nabarmen jaisten da. Gainera, anioiak sentikorrak dira ingurunearen pH-arekiko: pH baxuan protonatu eta karga negatiboa galtzen dute. Hori dela eta, anioien hartzaileek anioi protonazio leihoaren barnean funtzionatu behar dute. Bestetik, geometria sorta zabala erakusten dute eta, aldiz, katioi gehiengoaren geometria esferikoa da. Beraz, anioi hartzaile diseinuaren selektibotasuna handiagoa behar du izan.

Anioien artean, fosfatoak, sulfatoak, karboxilatoak, zianuroa edo haluroak daude HL hartzaile bezala. Anioi desberdinen geometria 3.irudian agertzen da, garrantzizko ezaugarria delarik.

---

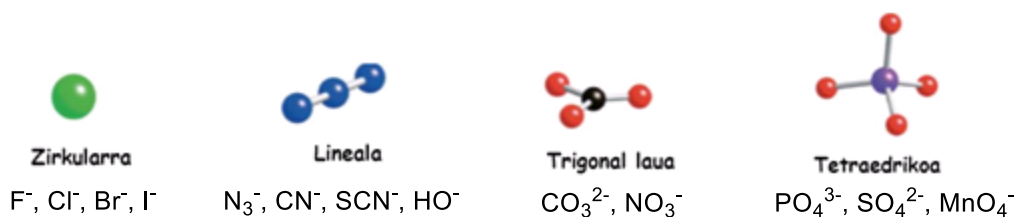
<sup>8</sup> F. Delange. *The Disorders Induced by Iodine Deficiency. Thyroid.*, **1994**, *4*, 107–128.

<sup>9</sup> J. Han, Jianlin, L. Kiss, H. Mei, A. M. Remete, M. Ponikvar-Svet, D. M. Sedgwick, R. Roman, S. Fustero, H. Moriwaki, V. A. Soloshonok, *Chem. Rev.*, **2021**, *121*, 4678–4742.

<sup>10</sup> B. Moss, A. Land, *Chem. Ind.*, **1996**, *11*, 407–411.

<sup>11</sup> P. Molina, F. Zapata, A. Caballero, *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 9907–9972.

<sup>12</sup> J. L. Sessler, P. A. Gale, W.S. Cho. *Anion Receptor Chemistry*. Ed. J. F. Stoddart, Monographs in Supramolecular Chemistry. RSC, **2006**, 2–3.



Irudia 3. Tamaina eta geometria desberdineko anioien adibideak.

### 1.3. Katalisi asimetrikoa eta organokatalisia

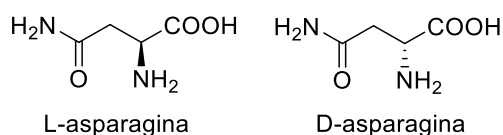
IUPAC-ek honela definitzen du sintesi asimetrikoa: *“Erreakzio kimiko edo erreakzio-sekuentzia bat non substratu-molekula batean kiralitatearen elementu berri bat edo gehiago eratzen diren eta, hala, produktu estereoisomerikoak (enantiomerikoak edo diastereoisomerikoak) kantitate desberdinean ekoizten dituen.”*<sup>13</sup>

Beste era batean esanda, konposatu baten sintesia da non enantiomero edo diastereomero espezifiko bat eratzea bultzatzen den. Beraz, azken helburua produktu enantiopuru bat ahalik eta portzentai handienez lortzea da. E. J. Ariëns-ek 1984. urtean idatzitako *“Estereokimika, farmakokinetika eta farmakologia klinikoan zentzugabekeria sofistikueterako oinarria”* izeneko artikuluan deskribatu zuen, oro har, nahasketa errazemikoaren enantiomero bakarra dela terapeutikoki aktiboa.<sup>14</sup> Beste enantiomeroa, aldiz, inaktiboa izan liteke edo drogaren bigarren mailako efektuetan parte har lezake, beraz, ezpurutasun gisa hartzen da.

Esate baterako, 1886.urtean Puittik lehenengo enantiomero pare batek propietate biologiko desberdinak zituela zehaztu zuen, zehazki, L-asparagina eta D-asparagina (4.irudia). L-asparaginak ez du zaporarik, aldiz, D-asparaginak zapore goxoa dauka. Industria farmazeutikoen, beraz, garrantzi handia du, molekularen enantiomero bakar batek izan ditzakeelako beharrezko propietateak.

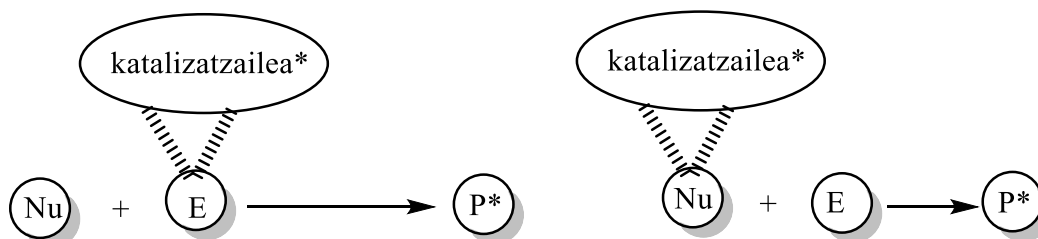
<sup>13</sup> IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.

<sup>14</sup> E. J. Ariëns, *Eur. J. Clin Pharmacol.*, **1984**, 26, 663-668.



*Irudia 4. L-asparagina eta D-asparagina egitura kimikoak.*

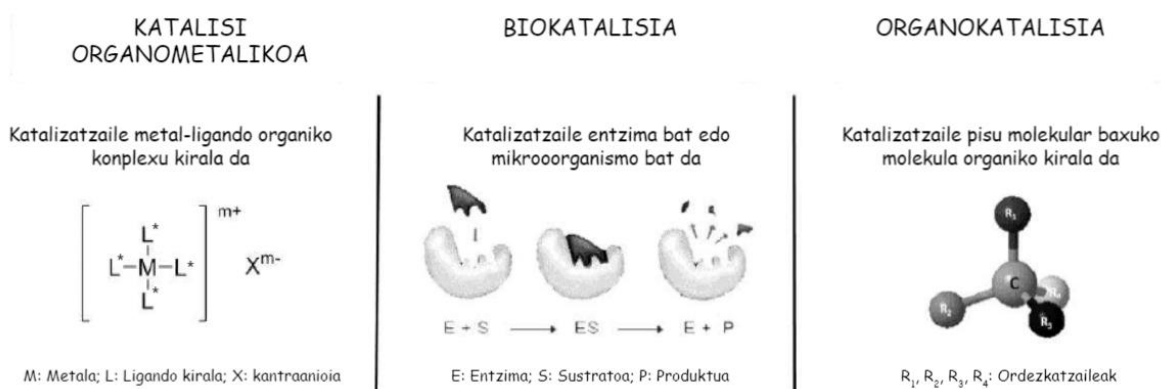
Katalisi enantioselektiboan, tradizionalki katalisi asimetrikoa bezala ezagutzen den esparruan, katalizatzaile kiral enantiopuruak erabiltzen dira, zeinak erreazioaren abiadura azkartzeaz gain, nagusiki estereoisomero bakar baten sorrera bultzatuko duen (5.irudia). Erreakzio hauetan, erabiltzen den katalizatzaile kopurua, gainontzeko substratu eta erreaktiboekin alderatuta, subestekiometrikoa da (normalean % 5-10 mol) eta, gainera, katalizatzailea ez da kontsumitzen, hots, berreskuratu daiteke. Beraz, produktu kiral eta enantioaberastua kantitate handian lor daiteke katalizatzaile kantitate gutxirekin, eta hau, industria eta ingurumen mailan oso erakargarria da.<sup>15</sup>



*Irudia 5. Katalisi asimetrikoaren aktibazio era desberdinak.*

Esparru honen barnean, katalizatzailearen izaeraren arabera, hiru katalisi talde nagusi desberdinu daitezke: Katalisi organometalikoa, biokatalisia eta organokatalisia (6.irudia).

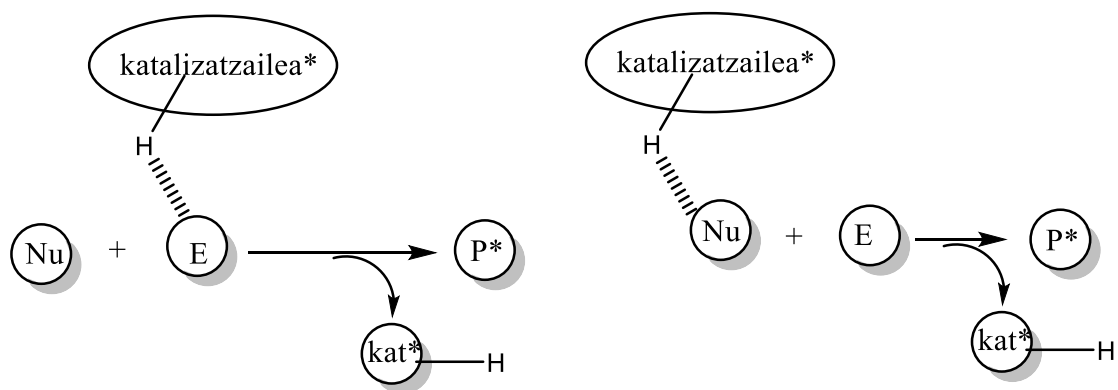
<sup>15</sup> P.T. Anastas, M.M.Kirchhoff, T.C. Williamson, *Appl. Catal. A.*, **2001**, 221, 3.



*Irudia 6. Katalizatzailearen arabeko katalisi asimetriko motak.*

Lan hau organokatalisiaren esparruan kokatzen da. Organokatalisia, pisu molekular baxuko molekula organiko kiralek katalizatutako erreakzio organikoen azterketan oinarritzen da, hau da, metalik gabeko katalisian.

HL emaileak katalizatzaile eraginkorrak izan daitezke, erreakzioaren trantsizio egoera egonkortu dezakete erreaktiboaren HL hartzailea den talde bati lotuz. Mekanismoan oinarrituta, aktibazio desberdinak eman daitezke. Konposatu neutroak (karbonilo, nitro, N-oxido... taldeak) edo anionikoak (haluroak, azetatoak, zianuroak...) aktibatzen dira katalizatzailearen HL bidezko konplexuak osatuz eta elektrozaletasuna edota nukleozaletasuna hobetuz. (7.irudia).<sup>16,17</sup>



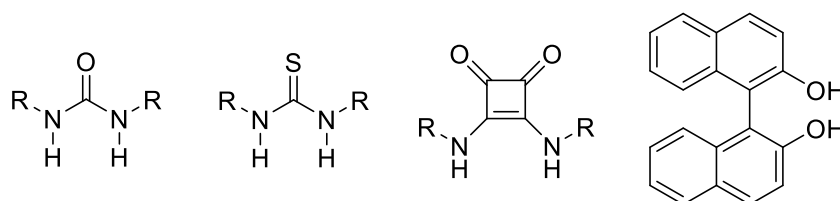
*Irudia 7. Organokatalizatzaile bidezko elektrozailearen edota nukleozalearen aktibazioa HL bidezko konplexuak osatuz.*

<sup>16</sup> S. Beckendorf, S. Asmus, O. García Mancheño, *Chem. Cat. Chem.*, **2012**, 4, 926 – 936.

<sup>17</sup> R. Rios, *Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes*, **2013**.

## 1.4. HL emaileak anioen errekonozimenduan eta organokatalisian

HL emaileen artean ureak, tioureak, eskuaramidak, binolak... daude non NH talde funtzionalak diren erabilienak (8.irudia). Azken urteetan gehien bat, molekula hauen inguruan katalizatzaile bifuntzional bezala duten eraginkortasuna ikertu da, talde hauek hurbileko HL emateko gaitasuna dute, nukleozalea edo elektrozealea aktibatzen gai izanik.



*Irudia 8. Zenbait HL emaile esanguratsu katalisian eta anioien errekonozimenduan: Irudiaren ordena jarraituz; Urea, tiourea, eskuaramida eta binolaren egitura kimikoak.*

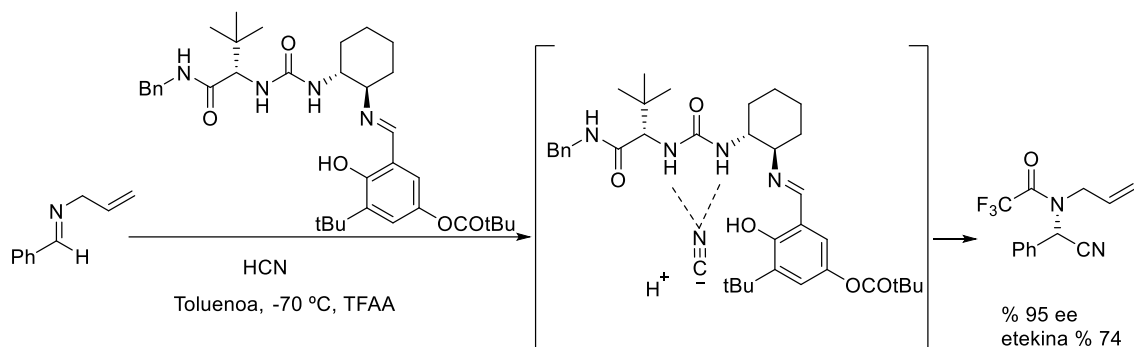
Hala, talde funtzional hauek nagusi, katalizatzaile franko diseinatu dira. Katalizatzaile hauek anioi desberdinekin erreakzioak bideratzen dituzte produktu enantiopuru bat lortzeko asmoarekin. Hona hemen hainbat katalizatzaile adibide esanguratsu, bideratutako erreakzio batzuk eta produktu enantiopuruaren portzentaia:

1. eskeman urea katalizatzaileak HL emaile eta zianuro anioi arteko interakzioa katalizatzaileak bidera dezakeen Strecker motako erreakzio garrantzitsua ikus daiteke, alfa-aminoazidoen sintesi asimetrikoan daitekeena enantioselektibotasun bikainarekin, % 95 ee.<sup>18,19</sup> 1998an, Jacobsen-ek urea kiralak hidrogeno lotura emaileen organokatalizatzaile gisa erabili zituen lehen aldiz.<sup>20</sup>

<sup>18</sup> K. Brak, E.-N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 534 – 561.

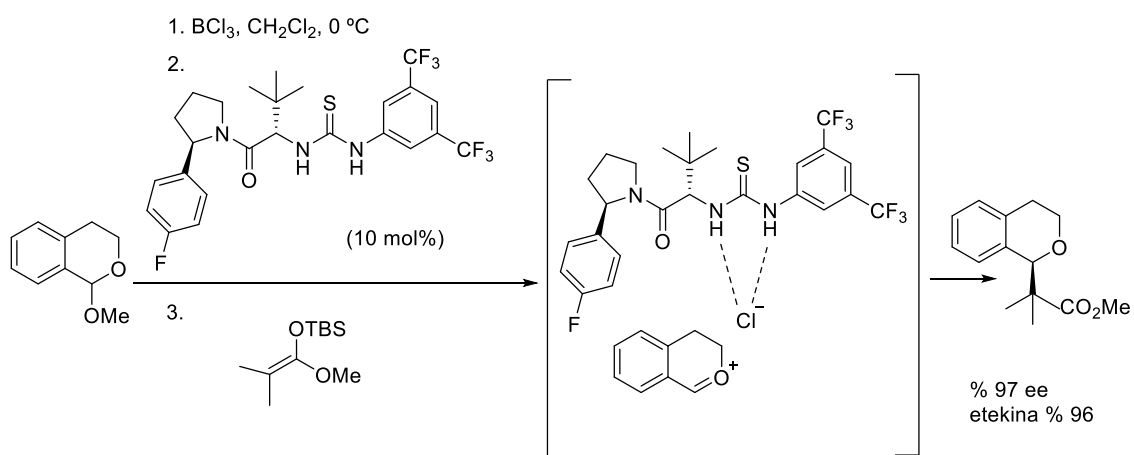
<sup>19</sup> Y. Xinhong, W. Wei, *Chem. Asian J.*, **2008**, *3*, 516 – 532.

<sup>20</sup> a) M. S. Sigman, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4901–4902. b) P. Vachal, E.-N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10012–10014.



*Eskema 1. Brønsted azido kirala batek katalizatutako Streckeri erreakzioa.*

Beheko adibidean, hots, 2.eskeman erakusten den adibidean, bestelakoa da portaera. Kasu honetan ere Jacobsen eta bere taldeak deskribatutakoa da baina HL emailea den tiourea katalizatzaileak elektrozalea aktibatzen du, kloruro anioiarekin lotuz artekari kationiko bat osatzea lagunduz.<sup>21</sup>

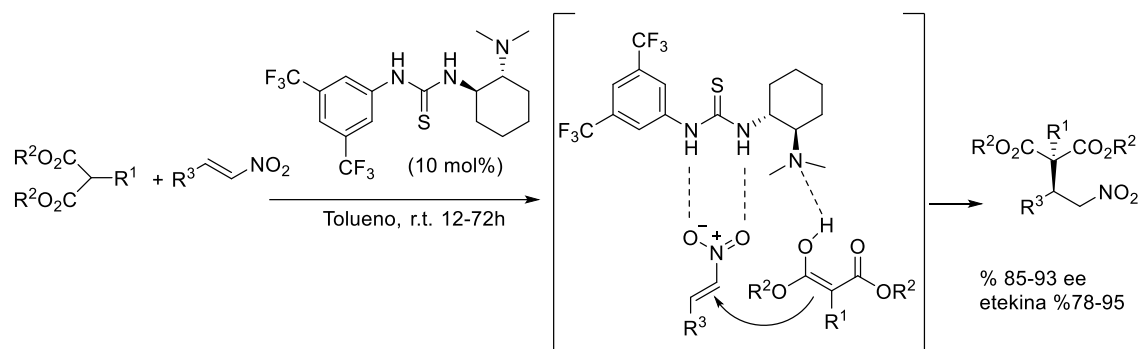


*Eskema 2. Tiourea katalizatzaile kirala bat kloruro anioiarekin.*

Aurrerago, Takemotoren taldeak Brønsted base/tiourea motako lehen organokatalizatzaile bifuntzionala deskribatu zuen non Michael adizio enantioselektiboa aplikatu zena (3.eskema). Egileek proposatutako mekanismoak trantsizio trimolekularreko egoera konplexua eratzea dakar: elektrozalea den nitroalkenoa tiourearekin elkarreragiten du bi HL bidez eta

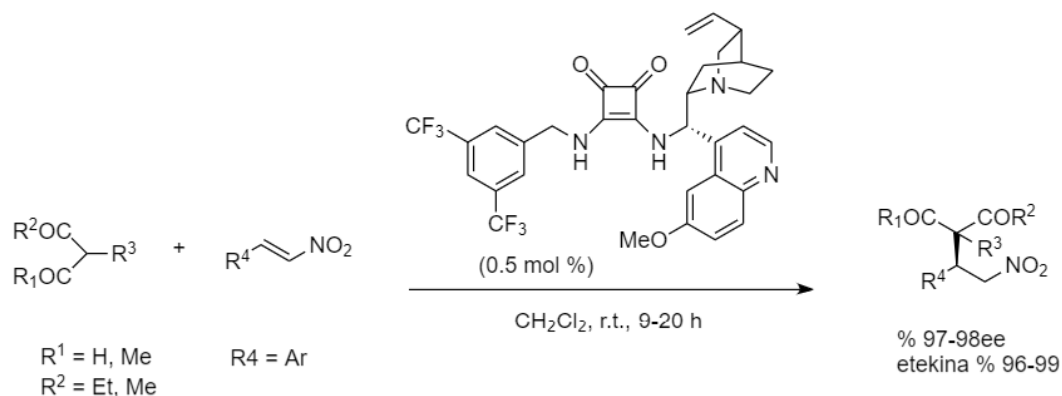
<sup>21</sup> a) S. E. Reisman, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 7198–7199. b) N. Busschaert, C. Caltagirone, W.-V. Rossom, P.-A. Gale, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 8038–8155.

dimetilamino taldeak nukleofiloaren aktibazioa sustatzen du desprotonazio bidez.<sup>22</sup>



*Eskema 3. Brønsted base/tiourea motako organokatalizatzaile bifuntzionalak katalizatutako Michael adizio enantioselektiboa.*

Katalisi asimetriko bifuntzional kooperatibo (Brønsted base/HL) barruan, mugarri esanguratsua 2008an gertatu zen. Rawalek eskuaramida deribatuak HL emaile bikain gisa lehen aldiz aurkeztu zuenean, zehazki, metileno aktibo eta nitroalkenoaren arteko erreakzioan (4. eskema). Dagokion Michael adizioa egiten du etekin bikainekin eta gehiegizko enantiomerikoekin eta diastereoselektibitateekin.



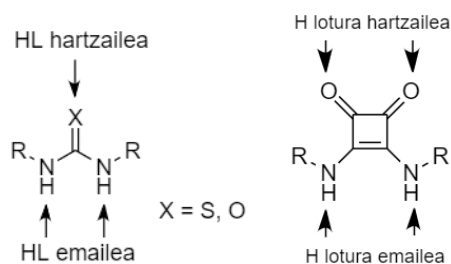
*Eskema 4. Eskuaramida organokatalizatzaile bifuntzionalak katalizatutako Michael adizio enantioselektiboa.*

Aitzitik, katalizatzaile bakoitzak duen talde funtzionalaren eta egitura espezifikoaren arabera, katalizatzaile hobeak lor daitezke, hau da, eraginkorragoak eta selektiboagoak. Beraz, talde desberdinen propietateak

<sup>22</sup> G. Picci, M. Kubicki, A. Garau, V. Lippolis, R. Mocci, A. Porcheddu, R. Quesada, C. Ricci, M. A. Scorciapino, C. Caltagirone, *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 11066-11069.

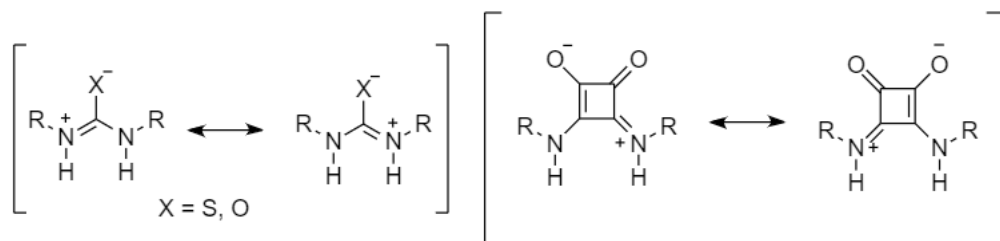
aztertzea funtsezkoa da katalizatzaile berrien diseinua egin aurretik. Aurretik aipatutako hiru taldeek, hots, eskuaramida taldearen eta urea edota tiourea taldeen arteko antzekotasunak eta desberdintasunak honako aspektutan nabarmendu daitezke: dualtasuna hidrogeno loturan, konformazioaren zurruntasuna, HL-ren luzera, HL angelua, eta beraien pKa.<sup>23</sup>

Lehen desberdintasunari dagokionez, nahiz eta ureak eta tioureak anioiekin lotzeko afinitatea ona izan, katioiak ezagutzeko duten gaitasuna askoz mugatuagoa dago (9.irudia).



*Irudia 9. Urea edota tiourea eta eskuaramidaren bifuntzionaltasuna.*

Bestalde, eskuaramidek, ureak eta tioureak bezala, egitura zurrunik erakusten dituzte. Bi kasuek nitrogenoaren elektroik bikoitea karbono-oxigeno lotura bikoitzaren bidez deslokalizatzeko aukera dute (10.irudia), horrela (CO)C-N loturaren biraketa mugatuz. Aitzitik, eskuaramiden kasuan soilik gerta daiteke deslokalizazio partzial aromatikoak, ziklobutenodiona sistema dela eta. Horrenbestez, konformazioaren zurruntasuna handiagoa da egitura honetan, hots, aromatizitateak eragindako egonkortasun termodinamikoa eta horrek substratuen errekonozimendu molekularra hobetzen du.

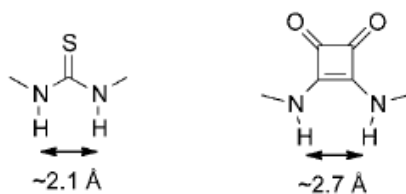


*Irudia 10. Urea edota tiourea eta eskuaramidaren erresonantzia formak.*

<sup>23</sup> J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K.-A Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 6890 – 6899.

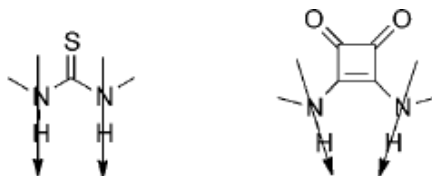


Beste desberdintasun esanguratsu bat tioureen eta eskuaramiden N-H taldeen distantzia erlatiboa da (11.irudia), onerako edo txarrerako eraginik izango duena.



*Ilustración 11. Urearen eta eskuaramiden N-H distantziak.*

Gainera, ziklobutenodionaren egitura "geometriko karratuak" ere orientazio konbergentea eragiten du, substratuaren arabera hobeki edo okerrago egokituko da, trans egoera gehiago edo gutxiago egonkortuz (12.irudia).

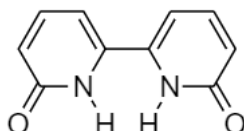


*Irudia 12. Urearen eta eskuaramidaren N-H loturaren orientazioa.*

Amaitzeko, eskuaramidek pKa balio txikiagoa erakusten dute eta horrek erreaktibotasunean substratuaren aktibazio hobea dela erakusten du.

## 1.5. Aurrekariak eta hipotesiak: biperidonak

GrAL honetan biperidonak lantzea izan da helburua, beraz, bidezkoa litzateke molekula mota honen erabilera kimikan, eta bereziki katalisian, azaltzea. Lehen erabileren artean, metalekin konplexuak eratzeko ligando modua izan da. 2011n Britovsek-en taldeak deskribatu zituen lehen aldiz 2,2'-bipiridina-6,6'-diona/metal konplexuak (13.irudia).<sup>24</sup>



*Irudia 13. 2,2'-bipiridina-6,6'-dionaren estruktura molekularra.*

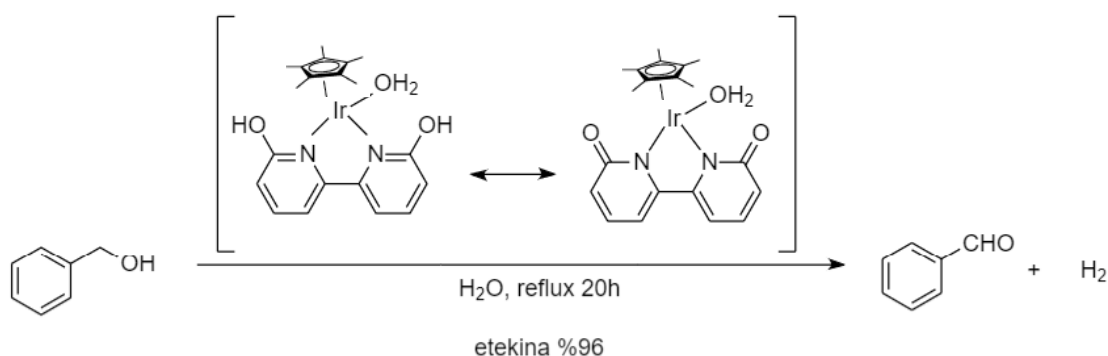
Ordutik aurrera, beste hainbat metal-biperidona konplexu deskribatu dira,<sup>25</sup> besteak beste Rh, Ir, Co metalekin, eta hauen erabilera katalisian.

Konplexu hauen erabilera katalizatzaile moduan, batez ere, alkoholen oxidazioan eman da. Alkoholak aldehido eta zetonetara oxida daitezke, oinarritzko eraldaketa laborategian eta industrian. Esate baterako, alkoholen oxidazioa ematen da deshidrogenazio bidez sistema katalitikoak rutenioa, iridioa, eta beste trantsizio-metal katalizatzaile batzuk erabiliz. 2,2'-bipiridina-6,6'-diona/metal konplexua da katalizatzaile horietako bat.<sup>26</sup> 5.eskeman ikus daiteke adibide bat non iridio metalarekin biperidonak konplexua eratzen duen etekin bikainarekin, % 96.

<sup>24</sup> C. M. Conifer, R. A. Taylor, D. J. Law, G. J. Sunley, A. J. P. White, G. J. P. Britovsek, *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 1031–1033.

<sup>25</sup> a) D.-G. Yu, F. de Azambuja, T. Gensch, C. G. Daniliuc, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 9650–9654; b) Y. M. Badiei, W.-H. Wang, J. F. Hull, D. J. Szalda, J. T. Muckerman, Y. Himeda, E. Fujita, *Inorg. Chem.*, **2013**, *52*, 12576–12586.

<sup>26</sup> R. Kawahara, K. Fujita, R. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 3643–3646.

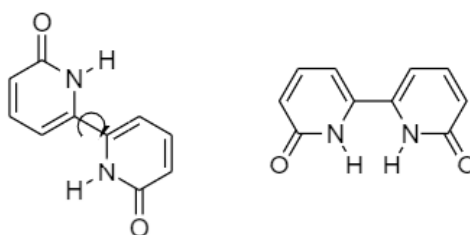


5.eskema. Metal-bipiridona konplexuaren erabilera.

Dakigunez, metalekin konplexuak eratzeaz gain, 2,2'-bipiridina-6,6'-diona konposatuak ez dira organokatalizatzaile bezala erabili eta beraien eraginkortasuna eremu horretan ezezaguna da.

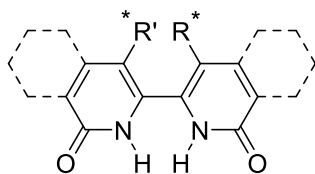
GrAL honen sorburuan ideia bat dago: Bipiridona motako egiturek anioiekin eta HL hartzailetzat har daitezkeen funtzio organikoekin HL eratzeko izan dezaketen gaitasuna aztertzea. Ideia edo hipotesi honek baditu hainbat oinarri:

- a) Bipiridonen azidotasuna tiourea eta eskuaramiden parekoa edo haundiagoa izan daiteke.
- b) Konposatu hauek badituzte beste bi ezaugarri berezi aurrez gehien erabilitako taldeekiko: alde batetik, N-C-C-N angelu diedroaren malgutasuna (14.irudia), tiourea eta eskuaramidetan ez bezela. Hau da, N-H taldeen kokapena eta norantza nahiko malgua izan daiteke.



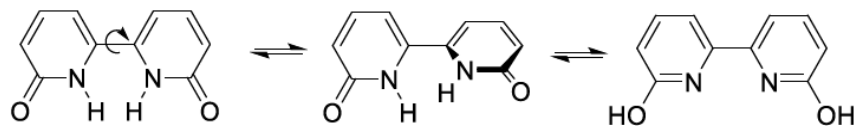
irudia 14. N-C-C-N angelu diedroaren malgutasuna.

- c) Piridona motako egitura purina eta pirimidina base nitrogenatuetan agertzen den azpiegitura da, azken hauek HL sortzeko duten ahalmena ondo ezaguna delarik.
- d) Gainera, dibersifikazio aukera desberdinak ditu, hau da, ordezkatzailak posizio desberdinetan egoteko aukera eta horri lotuta molekula kirala lortu. Adibide eta aukera garbia, R eta R' albokateetan zentro estereogenikoak gehitzea izango litzateke. (15.irudia).



*Irudia 15. 2,2'-bipiridina-6,6'-diona konposatu kirala.*

- e) Bestalde, amida taldearen tautomeria aukerak zailtasun edota muga izan daitekeenaren susmoa ere badago (16.irudia).

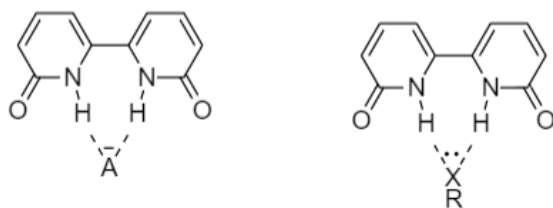


*Irudia 16. 2,2'-bipiridina-6,6'-dionaren amida taldearen tautomeria.*

## **KAPITULUA 2: Helburua eta plangintza**

## 2. HELBURUA ETA PLANGINTZA

Egun, anioien errekonozimenduan eta organokatalisiaren esparruan, HL-k emateko gai diren molekula eta material berrien diseinua funtsezkoa dela kontuan hartuz, lan honen helburua 2,2'-bipiridina-6,6'-diona konposatuek izan dezaketen HL emaile ahalmena aztertzea izango da. Batez ere, anioien eta bestelako HL hartzaileen errekonozimenduan eduki ditzaketen balioa zehaztuz (17.irudia).



*Irudia 17. Bipiridonaren HL gaitasuna.*

Horretarako bizpahiru 2,2'-bipiridina-6,6'-diona molekula desberdin prestatuko dira eta karakterizatuko. Jarraian, hauen elkarrekintza maila zehaztea da helburua, hainbat espezie anioniko eta neutroekiko, EMN erabiliz teknika nagusi bezala.

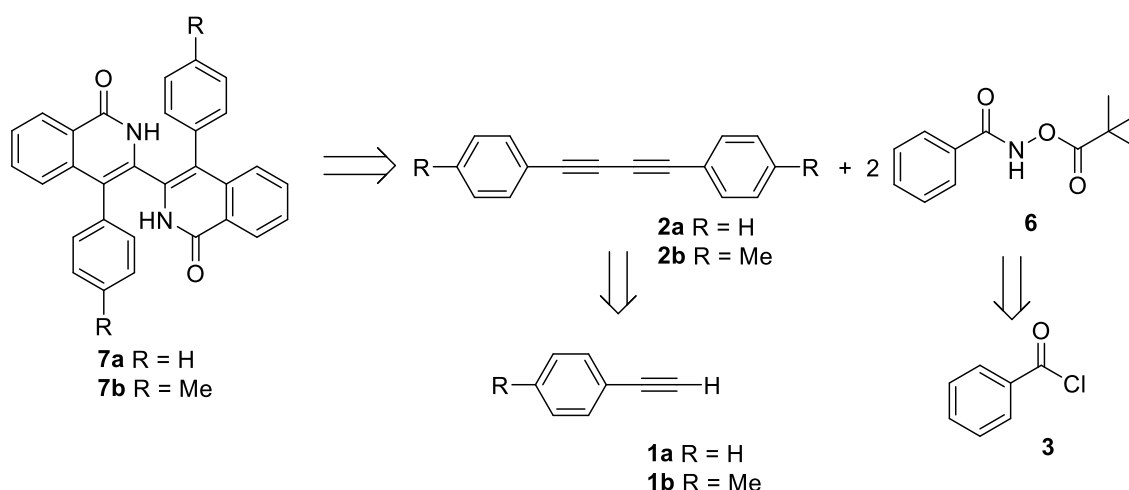
## **KAPITULUA 3: Emaizak eta eztabaida**

### 3. EMAITZAK ETA EZTABAIDA

Lehenik eta behin, 2,2'-bipiridina-6,6'-diona konposatuak **7** prestatu dira eta, gero, konposatuaren HL emaila ahalmena aztertu da EMN teknikaren bidez.

#### 3.1. Garapen esperimentalak: lehenengo atala

Hona hemen **7a-b** konposatuak lortzeko retrosintesia. Bisheterozikloak diren bi konposatu hauek rodio katalizatzaileak bideratutako substratu aromatikoaren C-H-ren aktibazio eta 1,3-diino taldearen arteko akoplamendu bidez lortzen dira. Beraz, lehenik eta behin 1,3-diino bi **2a-b** eta N-(tert-butilkarboxi) bentzamida **6** konposatuak prestatu dira. 6. eskeman ikusten den bezala, bipiridonan oinarritutako bi konposatu lortu dira:



Eskema 6. **7** konposatuaren retrosintesia.

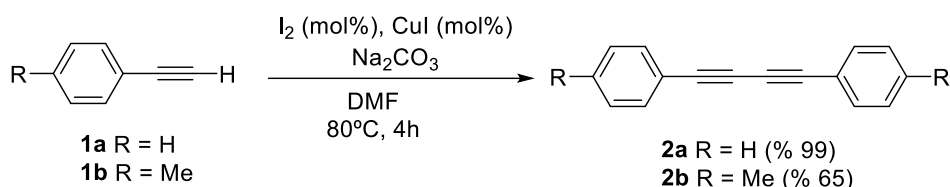
##### 3.1.1. 1,3-diino-en (**2a-b**) sintesia

Glaser akoplamendua 1869. urtean Carl Glaser zientzialariak deskribatu zuen lehen aldiz.<sup>27</sup> Zatiketa homolitiko oxidatiboaren estrategia erabiltzen da alkino terminaletatik 1,3-diinoak lortzeko. Beharrezkoa da Cu(I) den katalizatzaile

<sup>27</sup> a) C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1869**, 2, 422–424. Akoplamendu azetilenikoaren garapenari buruzko ikuspegi orokor bat izateko, ikusi: b) P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 2632–2657.



bat, oxidatzailea den oxigenoa eta base bat. Kasu honetan, Jia eta bere taldeak proposatutako aldaketa atxiki zaio,<sup>28</sup> oxigenoa erabili beharrean CuI/I<sub>2</sub> estrategia aplikatuz.<sup>29</sup>



*Eskema 7*

DMF, fenilazetilenoa (alkino terminala) **1**, katalizatzailea den CuI, oxidatzailea den I<sub>2</sub> eta Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> base nahasketarekin ematen zaio hasiera sintesiari. Nahastea 4 orduz eta 80°C-ko tenperaturako bainu batean irabiatu da. Behin denbora hori pasatu eta gero, hozten utzi eta, ondoren, dagokion tratamendu akuosoa egin zaio. Hala, 1,3-diino solido zuria lortu da. 1,4-difenilbuta-1,3-diinoa den **2a** kasuan % 99-ko etekinarekin silika geleko zutabe kromatografiaren bidez purifikatu ondoren eta 1,4-di-p-tolilbuta-1,3-diinoa **2b** den kasuan, % 65-ko etekinarekin.

### 3.1.2. N-(tert-butil-karboxi)bentzamida-ren (**6**) sintesia

**6** konposatua lortzeko, bi erreakzioko sekuentzia erabili da. Lehenik eta behin, N-hidroxibentzamidaren **4** sintesia egin da kloruro bentzoikoa **3** medio. Ondoren, **4** eta azido bentzohidroxamikoa den **5** konposatuekin N-(tert-butil-karboxi)bentzamida **6** sintesia burutu da.

Lehenengo atalean, bentzoil kloruroaren aminolisi erreakzio simple bat burutu da askatzen den azidoa neutralizatzeko base bat medio N-hidroxibentzamida **4** lortuz.<sup>30,31</sup> Erreakzio hau Schotten-Baumann izenez

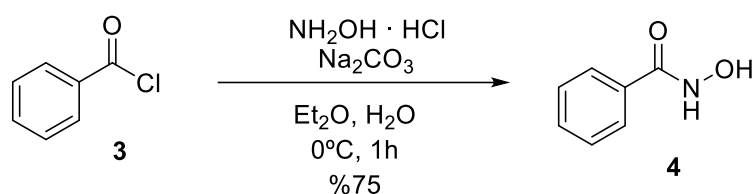
<sup>28</sup> D. Li, K. Yin, J. Li, X. Jia, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 5918–5919.

<sup>29</sup> D.B. Paixão, D.S. Rampon, H.D. Salles, E.G. Soares, F.N. Bilheri, P.H. Schneider, *J. Org. Chem.*, **2020**, *85*, 12922–12934.

<sup>30</sup> H. Jiang, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 12273–12276.

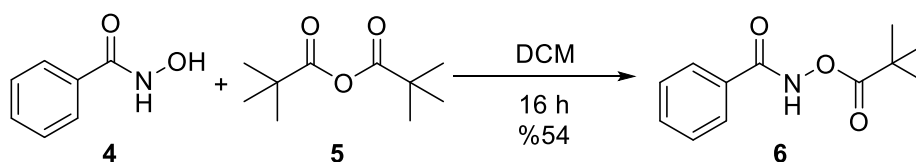
<sup>31</sup> J.-J. Kim, Y.-D. Park, S.-D. Cho, H.-K. Kim, Y.-J. Kang, S.-G. Lee, J.R. Falck, M. Shiro, Y.-J. Yoon, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2004**, *25*, 1273–1276.

ezagutzen da non izenak esaten duen bezala, 1883. urtean deskribatu zen lehen aldiz Carl Schotten eta Eugen Baumann farmazeutikoen eskutik.<sup>32</sup> Erreakzio hau aurrera ateratzeko, irabiatutako  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  eta  $\text{Et}_2\text{O}$  nahastera, basea den  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  eta  $\text{H}_2\text{O}$  disoluzioa gehitu da. Ondoren, beti ere irabiatzen jarraituz,  $\text{Et}_2\text{O}$ -n disolbatutako eta  $0^\circ\text{C}$ -tan dagoen bentzoil kloruroa **3** gehitu da tantaka eta temperatura horretan mantendu da ordubetez. Prezipitatutako solido zuria hainbat filtrazio egin eta errekristalizazio bidez purifikatu da  $\text{Et}_2\text{O}$  erabiliz eta hala, **4** konposatua isolatu da %75-eko etekinarekin.



*Eskema 8*

Bigarren atalean, **6** konposatua lortu da aurretik lortutako azido hidroxamikoa **4** eta pibaloilo anhidridoa **5** erreakzionaraziz non azido trimetilazetikoa eliminatzen den.<sup>33</sup> Pibaloilo anhidridoa **5** gehitu da DCM suspentsioan dagoen azido hidroxamikoa **4** eta 16 orduz irabiatu da giro temperaturan. Ondoren, dagokion tratamendu akuosoa egin zaio. Hala, N-(tert-butyl-karboxi)bentzamida **6** lortu da % 54-ko etekinarekin silika geleko zutabe kromatografia egin eta gero.



*Eskema 9*

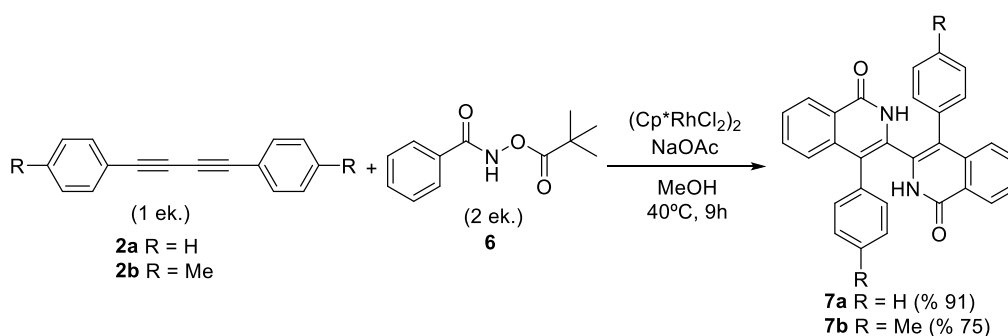
<sup>32</sup> C. Schotten, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1884**, 17, 2544-2547.

<sup>33</sup> N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 6449–6457.

### 3.1.3. 2,2'-bipiridina-6,6'-diona-ren (7a-b) sintesia

Behin **2** eta **6** konposatuak lortu eta gero, azken helburuko produktua prestatzeko Rh duen konplexuak katalizatutako karboamidazio erreakzioa erabili da. 2007an Satoh eta Miura zientzialariek lehen aldiz azido bentzoiko eta alkinoen arteko akoplamendu oxidatiboa deskribatu zuten rodio katalizatazaileak bideratuta.<sup>34</sup> 2001.urtean aldiz, Nicolas Guimond-en taldeak estrategia oxidatibotik aldendu nahian, erredox estrategia neutroa deskribatu zuen.<sup>35</sup> 2014. urtean, Yu-ren taldeak, aurreko gertakariak kontuan hartuz, bisheterozikloen sintesia deskribatu zuen, rodio katalizatazaileak aktibatutako C-H eta 1,3-diinotik abiatutako estrategian oinarritu zirelarik.<sup>36</sup>

N-(tert-butil-karboxi)bentzamida **6**, 1,3-diinoa **2**,  $(Cp^*RhCl_2)_2$  katalizatazailea eta NaOAc nahasketarekin ematen zaio hasiera 2,2'-bipiridina-6,6'-dionen **7** sintesiari. Nahastea irabiatzen dagoelarik, MeOH gehitu da eta 9 orduz irabiatu da 40°C-tan. Beharrezko garbiketak egin eta gero, beharrezko produktu zuria lortu da silikazko geleko zutabe kromatografia egin era gero. 4,4'-difenil-[3,3'-biisokinolina]-1,1'(2*H*,2'*H*)-diona **7a** kasuan %91-ko etekinarekin eta 4-(4-metilfenil)-4'-fenil-[3,3'-biisokinolina]-1,1'(2*H*,2'*H*)-diona **7b** kasuan %75-eko etekinarekin.



Eskema 10

<sup>34</sup> K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 5362.

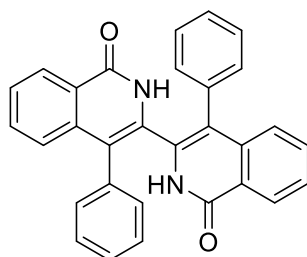
<sup>35</sup> N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 6449–6457.

<sup>36</sup> D.-G. Yu, F. Azambuja, T. Gensch, C. G. Daniliuc, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 9650–9654.

## 3.2. Anioi errekonozimendu azterketa: bigarren atala

### 3.2.1. HL hartzailen <sup>1</sup>H-EMN azterketa

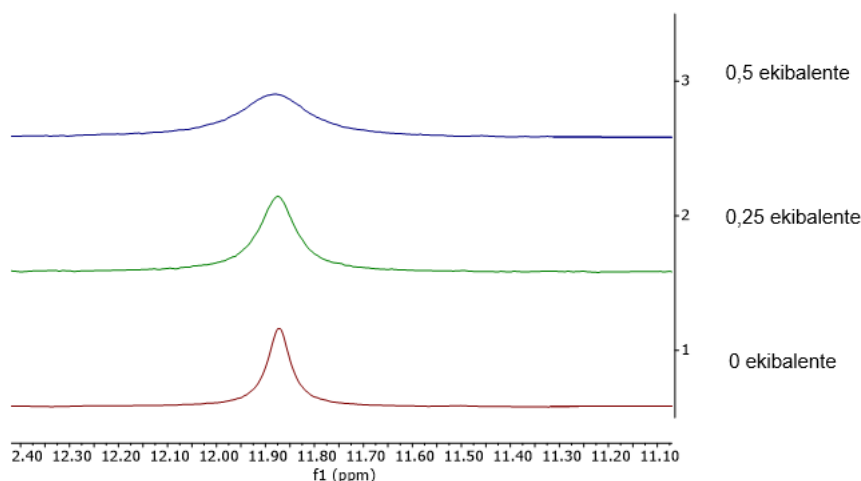
Behin aztertu beharreko konposatuak prestatuta, hasteko, **7a** konposatua den (18.irudia) HL emaile ahalmena aztertu da EMN teknikaren bidez, bereziki anioien eta bestelako HL hartzailen errekonozimenduan eduki ditzaketen balioa zehazteko. Hala, baheketa-esperimentu kualitatiboak egin dira espezie neutro eta anioniko desberdinak erabiliz.



**7a**

*Irudia 18. 4,4'-difenil-[3,3'-biisokinolina]-1,1'(2H,2'H)-diona.*

Alde batetik, ondorengo anioiak erabili dira tetrabutilamonio (TBA) gatz gisa: Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, eta OAc<sup>-</sup>. Bestetik, espezie neutro bezala piridina N-oxidoarekin lan egin da. Anioien eta **7a** konposatuaren arteko HL azterketa <sup>1</sup>H-EMN espektro bidez egin da, disolbatzaile gisa DMSO-*d*<sub>6</sub> erabiliz. Disolbatzaile gisa DMSO-*d*<sub>6</sub> erabili da **7a** konposatuaren disolbagarritasun txikia dela eta (MeOH-arekin ere egin da saiakera baina ez dira espektro garbiak lortu). Zehazki **7a** konposatuaren NH talde funtzionalaren protoiaren <sup>1</sup>H-EMN seinalearen desplazamendua neurtu da anioiaren kontzentrazio baliokide desberdinak gehitzearekin batera. Hala, **7a** errezeptorearekiko anioi baliokide kopurua 0,25naka igo da, 0tik hasi eta kasu batzuetan 1,25raino edo gorago (beti ere, errezeptorearen kontzentrazioa konstante mantenduz). Hala, anioi bakoitzaren presentzian ondorengoak izan dira emaitzak:

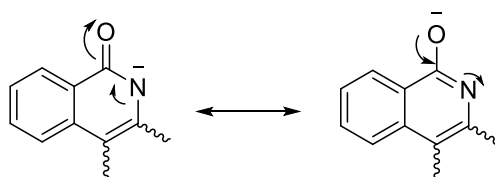


*Irudia 19. <sup>1</sup>H-EMN bidezko 7a-ren balorazioa TBAAcO-rekin DMSO-d6-tan: N-H protoiaren EMN seinalea AcO- baliokide desberdinetan.*

OAc<sup>-</sup> anioiaren presentziaren jarraipena 19.irudiko espeketroan islatzen da. Kasu honetan, <sup>1</sup>H-EMN espeketroan N-H seinalea desagertu edota txikitzen joan da anioi kontzentrazioa (baliokide kopurua) handitu ahala. **7a** konposatuaren parte den bipiridonako NH-ren desprotonazioa oinarrizko anioi honen bidez izan litekeela iradokitzen da.

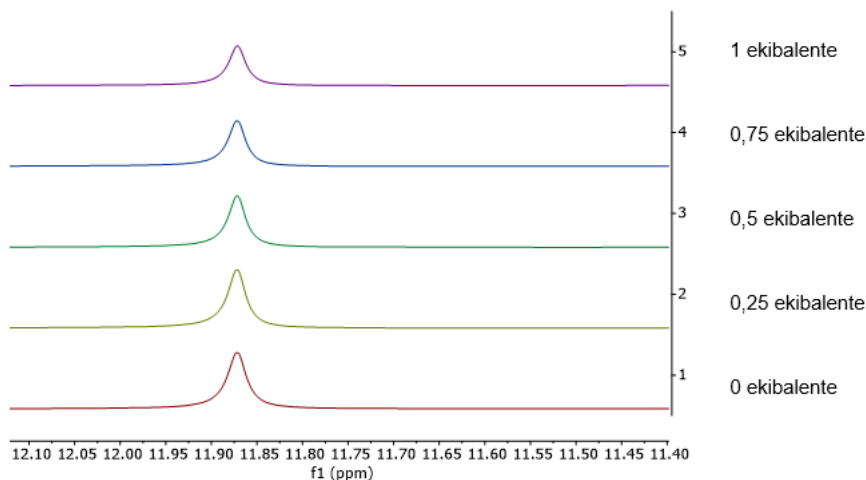
Alde batetik, azido ahul baten base konjugatua basikoa delako, eta azetato ioia azido azetiko azido ahula den base konjugatua denez, anioia hau hartzaile basikoa da. Ondorioz, azidoa den hidrogeno emailearen transferentzia errazten da.

Bestetik, konposatu honek egonkortze handia dauka desprotonazioaren eraginez karga negatiboa molekula osora deslokalizatzen delako. HL emateko gaitasuna duten molekulekin alderatuz, kasu honetan, egonkortzea handia dela iradoki daiteke; a) molekula handia delako eta b) bi C=O dituelako eta aromatizazioa molekula guztian zehar (20.irudia). Beraz, iradoki daiteke, ezaugarri hauek ere desprotonazioa bultzatuko dutela.



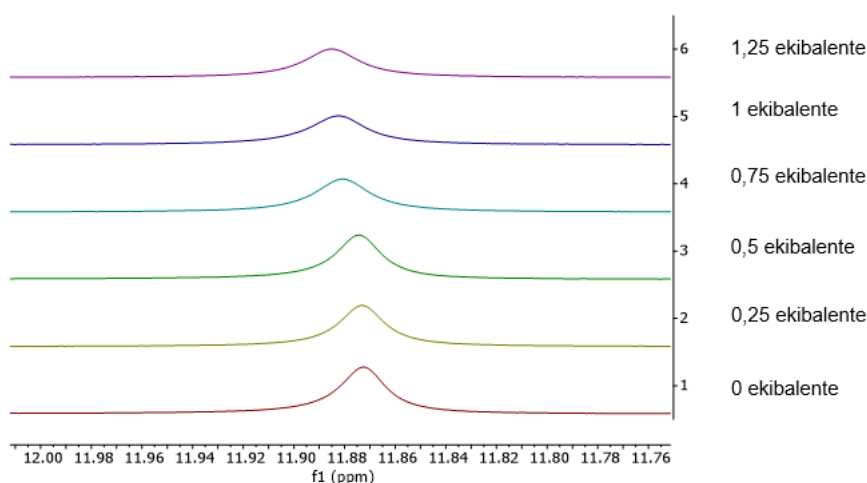
*Irudia 20. Karga negatiboaren deslokalizazioa.*

21. irudian ikusten den bezala, bromuro anioiaren presentzian NH protoiaren desplazamendurik ez da eman. Bromuro anioiarekin interakzioa ahulagoa edota nulua dela iradoki daiteke ez baita azetato anioia bezain basikoa.



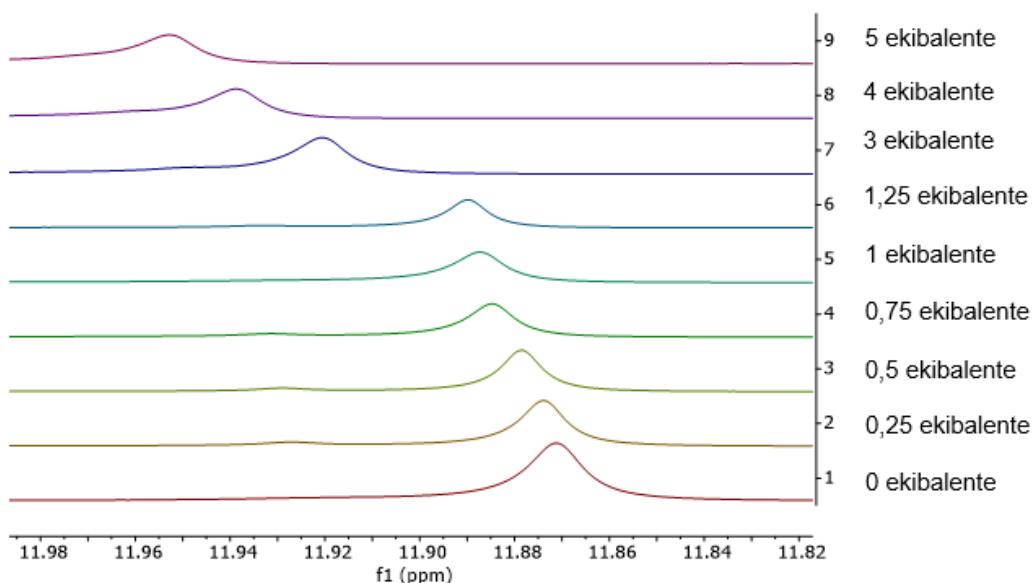
*Irudia 21. <sup>1</sup>H-EMN bidezko 7a-ren balorazioa TBABr-rekin DMSO-d6-tan: N-H protoiaren EMN seinalea Br- baliokide desberdinetan.*

22.irudia aztertuz, neutroa den N-oxidopiridina espeziearen presentzian seinalearen desplazamenduaren aldaketa eman da, nahiz eta desplazamendua ez den esanguratsua izan. Beraz, iradoki daiteke interakziorik gertatu dela konposatuaren NH protoiaren eta espezie neutroaren artean.



*Irudia 22. <sup>1</sup>H-EMN bidezko 7a-ren balorazioa piridina-N-oxidoarekin DMSO-d6-tan: N-H protoiaren EMN seinalea piridina-N-oxido baliokide desberdinetan.*

23.irudia aztertuz, seinalearen desplazamenduaren aldaketa nabarmena antzematen da kloruro anioiaren presentzian. Beraz, iradoki daiteke interakzioa gertatu dela konposatuaren NH protoiaren eta espezie anionikoaren artean. Desplazamendu esanguratsuen anioi honen presentzian eman denez, azterketa, kloruro anioiarekin jarraitzea erabaki da, aurrerago azalduko den bezala.



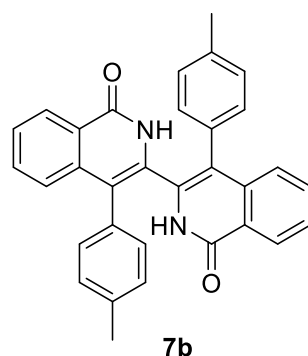
Irudia 23. <sup>1</sup>H-EMN bidezko 7a-ren balorazioa TBACl-rekin DMSO-d6-tan: N-H protoiaren EMN seinalea kloruro anioiaren baliokide desberdinetan.

Aitzitik, kloruro eta bromuro anioien portaera desberdina dela begi bistakoa da (21.irudia eta 23.irudia). Bibliografian begiratutako aurrekarietan HL-n oinarritutako anioi errezeptore sistema gehienek elkarrekintza sendoagoa agertzen dute Cl<sup>-</sup> anioiarekin, Br<sup>-</sup> anioiarekin baino. Orokorrean Cl<sup>-</sup> anioia HL hartzaile hobea delako izan daiteke, kontuan izanda tamaina txikiagoko anioia dela.

1.taulak laburbildu dezake emaitzen interpretazioz iradoki dena:

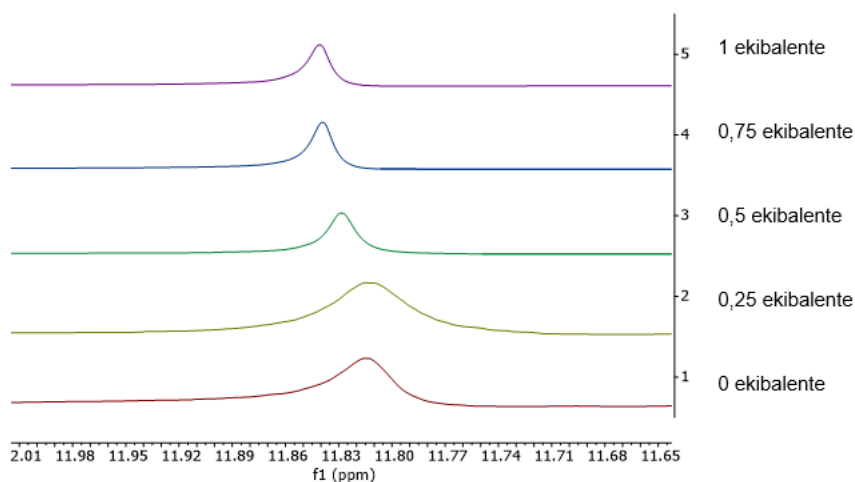
Taula 1. 7a konposatuari anioi desberdinak eta espezie neutro bat gehitzean, 7a konposatuaren NH-aren protoiaren EMN seinalea aztertuz iradokitako emaitzak.

	Cl <sup>-</sup>	Br <sup>-</sup>	OAc <sup>-</sup>	Piridina-N-oxido
<b>7a</b>	Interakzioa	Interakziorik ez	Desprotonatu	Interakzioa



*Irudia 24. 4,4'-di-p-tolil-[3,3'-biisokinolina]-1,1'(2H,2'H)-diona.*

**7b** konposatuaren (24.irudia) HL emaila ahalmena aztertu da kloruro anioiarekin, aldaketarik ematen den ziurtatzeko. Kasu honetan ere seinalearen desplazamenduaren aldaketa eman da, baina **7a** konposatuarekin lortu dena baino txikiagoa da seinalearen desplazamendua (25.irudia). Iradoki daiteke, metil taldea bentzenoaren para posizioan jartzean dentsitate elektronikoa handituko duela konposatuan, bipiridonaren azidotasuna txikituz eta, beraz, interakzioa txikituz. Aitzitik, azetato anioiak NH-ren protoia desprotonatu du. Beraz, beste iradokizun bat egin daiteke datu hori presente, zehazki, metil taldearen presentziak ezin izan duela azidotasuna asko jaitsi.



*Irudia 25. <sup>1</sup>H-EMN bidezko 7ab-ren balorazioa TBACI-rekin DMSO-d6-tan: N-H protoiaren EMN seinalea kloruro anioiaren baliokide desberdinetan.*



### 3.2.2. Kloruro anioi eta 7a <sup>1</sup>H-EMN azterketa

Beraz, datu guztiak presente, azterketa kloruro anioiarekin jarraitu da, seinalearen desplazamenduarekin NH protoiaren eta kloruro anioiaren hidrogeno loturaren behin betiko elkarrekintza existentzia adierazten delako.

Behin interakzio bat badagoela ondorioztatuta, lehenik eta behin, konplexua osatzen duten errezeptore **7a** eta anioiaren (Cl<sup>-</sup>) arteko estekiometria determinatu da. Horretarako, Job-en metodoa erabili da,<sup>37</sup> non erreaktibo bakoitzaren kantitate desberdinak gehitzen diren bien kopurua totala beti konstante mantenduz. Hala, neurtzen ari garen parametroaren balioak (gure kasuan EMNko desplazamendu kimikoak) nola aldatzen diren aztertzen da.

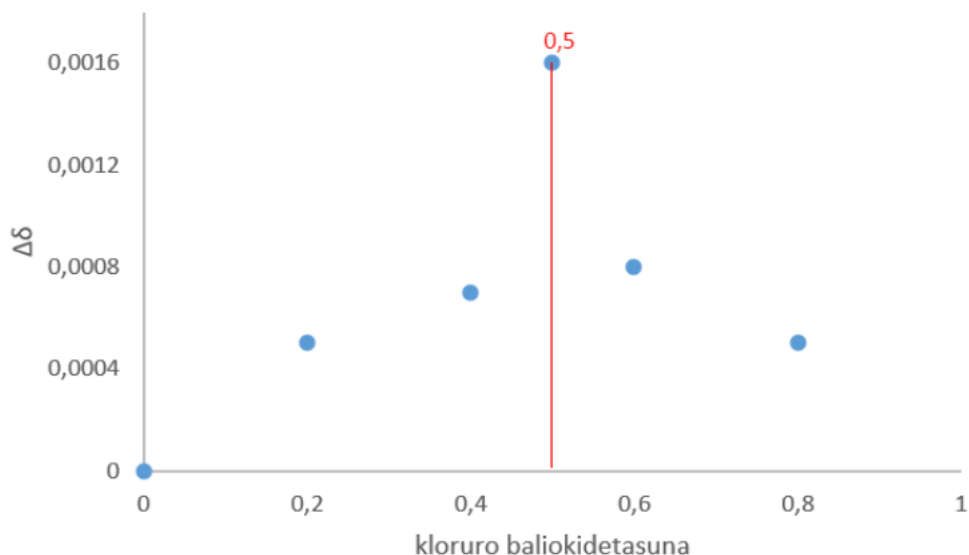
Datu esperimentaletatik abiatuta, NH talde funtzionalaren protoiaren <sup>1</sup>H-EMN seinalearen desplazamenduaren aldaketa neurtu da anioiaren frakzio molarraren (X) aurrean (azken honek 0-1 arteko balioak hartzen ditu). Horrela, desplazamenduaren grafikoa eraikitzen da anioiaren frakzio molarraren aurrean (24. irudia). Grafikak maximoa aurkeztuko du frakzio molar batean non osatutako konplexuaren konposizioa erakutsiko duen. Esate baterako, X = 0.5, X = 0.33 edo X = 0.66 balioek konplexuen eraketa estekiometriko errezeptore:anioi 1:1, 2:1 eta 1:2 adierazten dute hurrenez hurren.

Beraz, grafika hau bete ahal izateko, anioiaren kontzentrazio aldatzeaz gain, errezeptorearen kontzentrazioa ere aldatu da, kontzentrazio totala beti berdina mantenduz. Ondorengo errezeptore:anioi baliokidetasun hauekin egin da esperimentua: a) 100:0, 80:20, 60:40, 50:50, 40:60, 20:80.

Emaitzek errezeptore:anioi 1:1 estekiometria islatzen dute. Anioiaren frakzio molar maximoa  $\chi = 0.5$  denean aurkeztzen da, hau da, errezeptore:anioi baliokidetasuna berdina denean (26.irudia).

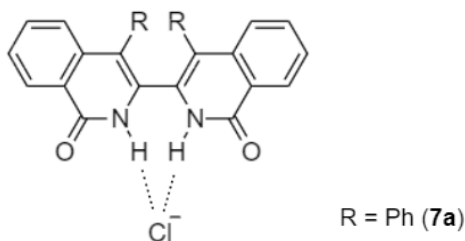
---

<sup>37</sup> E. J. Olson, P. Bühlmann, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 8406–8412.



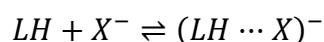
Irudia 26. Job-en grafika 7a errezeptorea (NH protoi bidez kontrolatua) eta kloruro anioi artekoa, non 0,5-ean maximoa erakusten duen, errezeptore:anioi 1:1 estekiometria islatuz.

27. irudian proposatutako errezeptore-anioi konplexuaren egitura aurkezten da:  $^1\text{H}$  EMN esperimentuetan lortutako emaitzekin eta Job-en grafika bidez kalkulaturako estekiometriarekin bat datorrelarik.



Irudia 27. 7a errezeptore eta kloruro anioiaren proposatutako konplexuaren egitura 1:1 estekiometriaduna.

Errezeptore-anioi asoziazio konstantea ( $K_a$ ) lortzea da hurrengo pausoa, errezeptore eta hartzailearen (kasu honetan anioiaren) arteko selektibitatearen informazio kuantitatiboa eskaintzen duena.  $K_a$  balioa lortzeko beharrezkoa izango da  $[\text{LH}] = \mathbf{7a}$ ,  $[\text{X}] = \text{Cl}^-$  eta  $[\text{LH}\cdots\text{X}]^- =$  Errezeptore-anioi HL bidezko konplexuaren kontzentrazioak lortzea (ekuazioa 1-2).



Ekuazioa 1.  $K_a$  = asoziazio konstante termodinamikoa sortutako 1:1 errezeptore:hartzaile konplexuarentzat.

$$K_a = \frac{[(LH \cdots X)^-]}{[LH][X^-]}$$

*Ekuaioa 2. 1:1 asoziazio konstantearen espresio orokorra.*

Aitzitik, kimika supramolekularrean hau ezin da hain erraz lortu eta beraz, hainbat hurbilketa eta ekuazio desberdin erabili behar dira.<sup>38</sup> Ikusi da  $K_a$ -ren balioa bi kontzentrazio desberdinen menpe dagoela. Alde batetik, hasierako kontzentrazioen menpe  $[LH]_0$  eta  $[X^-]_0$  non hauek ezagunak diren eta, bestetik, konplexuaren kontzentrazioaren menpe  $[(LH \cdots X)^-]$  non hau ezezaguna den (3. ekuazioa). Beraz, beharrezkoa izango da konplexuaren kontzentrazioari buruzko informazioa emango duen teknika esperimental baten erabilera. Kasu honetan 23. irudirako erabili diren datuez baliatu gara, hots, errezeptorearen NH protoiaren  $^1\text{H-EMN}$  seinalearen desplazamenduaren aldaketa neurtzen da kloruroaren baliokide desberdinen aurrean.

$$[LH]_0 = [LH] + [(LH \cdots X)^-] \quad [X^-]_0 = [X^-] + [(LH \cdots X)^-]$$

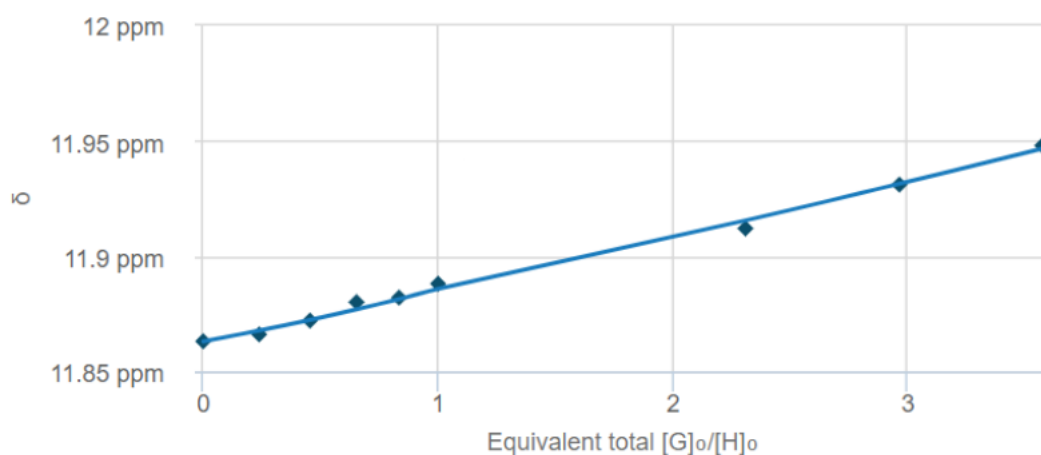
*Ekuaioa 3. Errezeptore eta anioiaren hasierako kontzentrazio eta konplexuaren kontzentrazioen arteko erlazioa.*

Ekuaio eta hurbilketa guztiak era sinple batean aurrera ateratzeko, modelo matematiko zehatz bat jarraitzen duen *bindfit v0.5* programa erabili da non  $^1\text{H-EMN}$ -tik lortutako datuetatik eta 1:1 estekiometria den datutik abiatuta lortu den. Ondorengo emaitzak bermatuz:

*Taula 2. EMN bidezko 7a errezeptore eta kloruro anioiaren arteko asoziazio konstantea.*

KONPLEXUA	$K_a$ ( $\text{M}^{-1}$ )	ESTEKIOMETRIA errezeptore:anioi
7a·Cl <sup>-</sup>	1,24	1:1

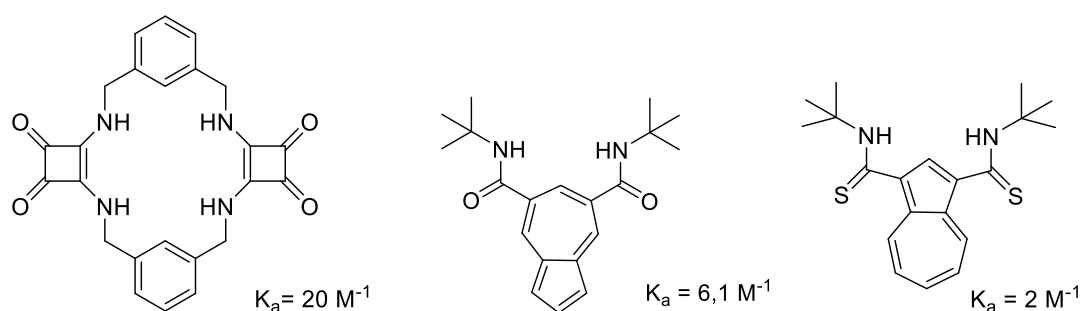
<sup>38</sup> P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 1305–1323.



Irudia 28. Puntuek datu esperimentalak irudikatzen dute eta zuzenak kurba teorikoa, datu esperimentalak kurbarekin bat datorrelarik.

Hainbat iradokizun egin daiteke 2.taula eta 28.irudia bidez adierazita datozen bi datuekin. Hasteko, lortutako balioak baduela fidagarritasun puntu bat, datu esperimentalak kurba teorikoarekin nahikoa bat datozelako.

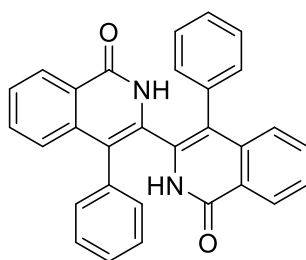
Bestetik, lortutako balioak testuinguruan jartze arren, hemen aipatzen dira konparaketarako deskribatu diren beste errezeptore batzuekin kloruro anioiarekin lortu diren balioak (29.irudia).<sup>39, 40</sup>



Irudia 29. HL emale desberdinek kloruro anioiarekin lortutako asoziazio konstantea.

<sup>39</sup> P. Molina, F. Zapata, A. Caballero, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9907–9972.

<sup>40</sup> G. Picci, M. Kubicki, A. Garau, V. Lippolis, R. Mocci, A. Porcheddu, R. Quesada, P. C. Ricci, M. A. Scorciapino, C. Caltagirone, *Chem. Commun.*, **2020**, *56*, 11066.



$$K_a = 1,24 \text{ M}^{-1}$$

*Irudia 30. 4,4'-difenil-[3,3'-biisokinolina]-1,1'(2H,2'H)-dionak kloruro anioiarekin lortutako asoziazio konstantea ( $K_a$ ).*

Hala, ikus daiteke, lortutako asoziazio konstantearen balioa (30.irudia) beste datu teoriko batzuekin, hots, beste errezeptore batzuek kloruroarekin sortzen dituzten konplexuekin alderatuz, antzeko datua lortu dela.

Ildo beretik, asoziazio konstantea txikia denez, konplexuan zehar HL gehigarriak eman ez diren seinale ere izan daiteke. Iradoki daiteke konposatu aromatikoaren [C-H...Cl]<sup>-</sup> presentziarik ez dela eman.

## **KAPITULUA 4: Ondorioak**

## 4. ONDORIOAK

1. Alde batetik, 2,2'-bipiridina-6,6'-diona konposatuak (**7a-b**) sintetizatu dira eta, bestetik, EMN teknika bidez konposatu hauen HL emaile ahalmena aztertu da, anioien eta bestelako HL hartzaileen aurrean eduki ditzaketen elkarrekintza maila zehaztuz. Lortutako emaitzak aztertuz, 4,4'-difenil-[3,3'-biisokinolina]-1,1'(2*H*,2'*H*)-dionak (**7a**) kloruro anioiarekin emandako interakzioa azpimarra daiteke. Sortutako konplexuaren estekiometria 1:1 izanik eta  $K_a = 1,24 \text{ M}^{-1}$ .
2. Etorkizuneko lan bezala, behin **7a** konposatuak HL emaile ahalmena baduela ondorioztatu, konposatu hauen azterketa sakonagoa egin daiteke organokatalizatzaile bezala izan dezakeen ezaugarriak aztertuz.

## CONCLUSIONS

1. On the one hand, 2,2'-bipyridine-6,6'-dione compounds (**7a-b**) were synthesized and, on the other hand, the hydrogen bond (HB) donor capacity of these compounds was analyzed by NMR technique, determining the level of interaction they may have with anions and other HB receptors. Analyzing the results obtained, the interaction between 4,4'-diphenyl-[3,3'-biisoquinolin]-1,1'(2*H*,2'*H*)-dione (**7a**) and chloride anion can be highlighted. The stoichiometry of the resulting complex is 1:1 and  $K_a = 1.24 \text{ M}^{-1}$ .
2. As future work, once it is concluded that compound **7a** has HB donor capacity, a more in-depth study of these compound can be performed by analyzing its possible properties as an organocatalyst.



## **KAPITULUA 5: GARAPEN ESPERIMENTALA**

## 5. GARAPEN ESPERIMENTALA

### 5.1. Teknikak eta materiala

#### 5.1.1. Teknikak

##### 5.1.1.1. Erreaktibo eta disolbatzaileen lehortzea

Alde batetik, fase organikoen garbiketa akuosoak egin eta gero, lehortzea  $\text{MgSO}_4$  anhidrido eta filtrazio bidez gauzatzen da. Bestetik, disolbatzaileen eliminazioa errotabaporez egiten da *Büchi R-110* ur-tronpa bidez presio erreduzitan. Disolbatzaileen eliminazio totalerako hutsezko ponpak erabili dira.

##### 5.1.1.2. Erresonantzia magnetiko nuklearra (EMN)

$^1\text{H}$ -EMN eta  $^{13}\text{C}$ -EMN espektroak *Bruker Advance DPX 300* MHz espektrometro bidez egin dira. Erabilitako disolbatzailea desberdina izan da experimentalaren bi etapatan. Lehenengo etapan, hots, biperidonaren sintesian kloroformo deuteratua ( $\text{CDCl}_3$ ) erabili da beste adierazpenik ezean. Aldiz, bigarren etapan, HL emaila gaitasuna aztertzean, *DMSO- $d_6$*  erabili da konposatuaren disolbagarritasun txikia dela eta. Desplazamendu kimikoen balioak  $\delta$  (ppm) unitatetan eman dira eta seinaleen deskribapenerako ondorengo laburdunak eman dira: m (multiplete), s (singlete), dq (doblete), t (triplete), q (kuadruplete), dd (doble doblete). Bestalde, espektroen prozesu eta aldaketak *MestReNova 5.1.0.* programa bitartez egin da.

##### 5.1.1.3. Kromatografia

Erreakzioen eta zutabe bidezko kromatografiaren jarraipena geruza fineko kromatografia (TLC) bidez egin da. Kromatografia hau bi teknika desberdin bidez errelebatu da: Alde batetik, ultramore bidezko argi lanpara erabiliz eta, bestetik, soluzio errebelatzaile batekin kontaktuan egon eta berotuz. Azken soluzio hori  $\text{H}_2\text{O}$  (300 mL),  $\text{KMnO}_4$  (3,0 g),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20,0 g) eta  $\text{NaOH}$  %5 (5 mL)-ko disoluzio akuoso baten nahasketaz lortu da.

Erreakzio desberdinetako produktuen purifikazioa flash zutabe bidezko kromatografia bidez egin da gehienetan. Fase geldikor bezala, silika bidezko gela (*Rocc*, 0,040-0,063 mm-ko partikula 60 Å-ko poroduna, 230-240 *mesh*) erabili da eta, fase mugikor bezala disolbatzaile desberdinen nahasketa (hexanoa, AcOEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH ...).

#### 5.1.1.4. Balantza

Erreaktiboak prezisiozko balantzetan pisatu dira (4 dezimal 1 mg-ko ziurgabetasunarekin).

#### 5.1.2. Materiala

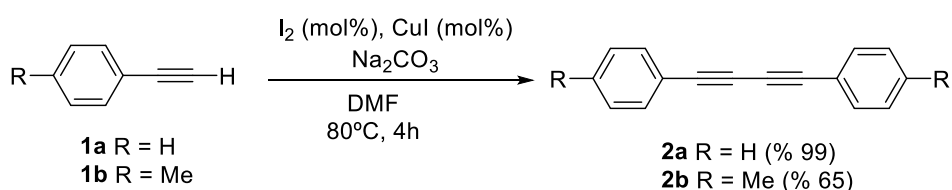
##### 5.1.2.1. Erreaktibo kimikoa eta disolbatzaileak

Hasierako erreaktibo eta disolbatzaileak etxe komertzial franko medio eskuratu dira: *Alfa Aeser*, *Acros Organics*, *Sigma-Aldrich*, *Scharlau*, *Panreac* ... Eta hauen biltegitratzea etxe komertzialaren espezifikotasunaren arabera egin da.

## 5.2. Sintesiaren prozedura

### 5.2.1. Lehenengo etapa

#### 5.2.1.1. 1,3-Diino-en (2a-b) sintesia



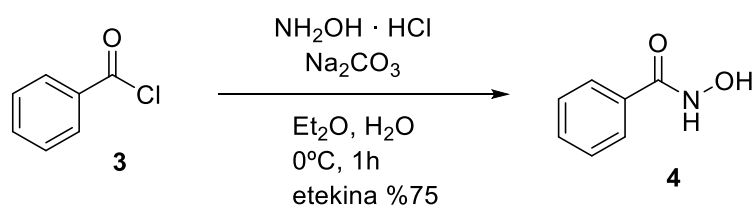
Schlenk matrize batean DMF (15 mL), dagokion arilazetilenoa **1** (15 mmol), CuI (15 mmol, 2.85 g), I<sub>2</sub> (15 mmol, 3.80 g) eta Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 mmol, 3.18 g) gehitu da. Nahastea 4 orduz 80°C-ko tenperaturako bainu batean irabiatu da. Hozten utzi da giro tenperaturara iritsi arte. Jarraian, etil azetatorekin (80 mL) diluitu da eta nahastea zelita bidez filtratu da. Geruza organikoa hainbat disoluzioekin garbitu da: Lehenengo, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> disoluzio akuoso saturatuarekin

(40 mL) eta gero, NaCl disoluzio akuoso saturatuarekin (40 mL). MgSO<sub>4</sub> anhidridoarekin lehortu, filtratu eta disolbatzaileak lurrundu dira errotabapenez. Material gordina zutabe bidezko kromatografia bide purifikatu da (eluitzailea: hexanoa) silika gel bidez 1,3-diino simetrikoa lortuz **2**.

1,4-difeniilbuta-1,3-diinoa (**2a**): Solido zuria. Etekina: 1.5 g, % 99. <sup>1</sup>H EMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.54 –7.49 (m, 4H), 7.39 –7.29 (m, 6H). Datu espektroskopikoak bat datoz bibliografian argitaratutakoarekin.<sup>41</sup>

1,4-di-p-tolilbuta-1,3-diinoa (**2b**): Solido zuria. Etekina: 1.11 g, % 65. <sup>1</sup>H EMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.41 (d, 4H), 7.13 (d, 4H), 2.36 (s, 6H). Datu espektroskopikoak bat datoz bibliografian argitaratutakoarekin.<sup>42</sup>

#### 5.2.1.2. N-Hidroxibentzamida-ren sintesia (**4**)



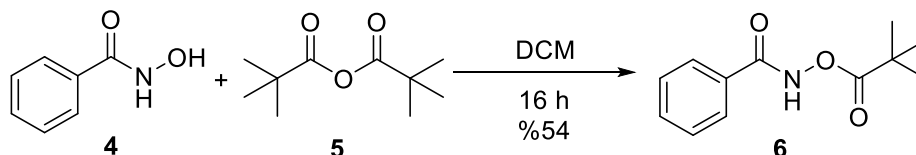
Irabiatzen dagoen NH<sub>2</sub>OH·HCl (0.072 mmol, 5.00 g) eta Et<sub>2</sub>O (72 mL) nahastera, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.072 mmol, 7.63 g) eta H<sub>2</sub>O (10.8 mL) disoluzioa gehitu da. Nahastea g.t. irabiatu da 30 minutuz. Ondoren, irabiatzen jarraituz, Et<sub>2</sub>O-ean (36 mL) disolbatutako eta 0°C-tan dagoen bentzoil kloruroa (0.072 mmol, 8.35 mL) **3** gehitu da tantaka eta temperatura horretan mantendu da beste ordubetez. Prezipitatutako solido zuria filtrazio bidez isolatu eta 500 mL EtOAc-tan jarri da. Suspentsio hori errefluxuan berotu da eta errefluxu hori 10 minutuz mantendu da. Disolbatu ez den basea 70°C-tako filtrazio bidez kendu da eta filtratutakoa hoztu eta disolbatzailea errotabapenez lurrindu da, solido bat lortuz. Lortutako produktu gordina Et<sub>2</sub>O hotzarekin errekrizazio prozesua egin da **4** produktu purua lortuz.

<sup>41</sup> Ikus 29. erreferentzia.

<sup>42</sup> Ikus 29. erreferentzia.

Solido zuria. Etekin: 7.4 g, %75. <sup>1</sup>H EMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.23 (s, NH), 9.05 (s, OH), 7.78 –7.74 (m, Ar-2H), 7.53 –7.42 (m, Ar-3H). Datu espektroskopikoak bat datoz bibliografian argitaratutakoarekin.<sup>43</sup>

### 5.2.1.3. N-(tert-butil-karboxi)bentzamida-ren sintesia (6)

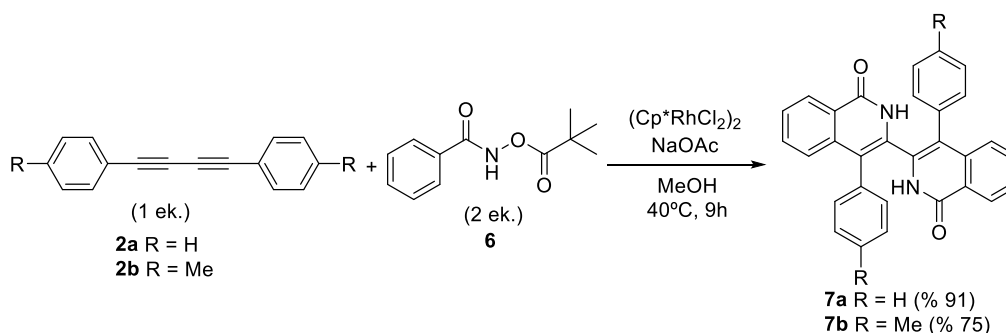


Anhidrido pibalikoa (18.3 mmol, 3.70 mL, 1 ekibalente) **5** gehitu da DCM (100 mL) suspentsioan dagoen N-hidroxibentzamida-ari (21.9 mmol, 3.0 g, 1.2 ekibalente) **4** eta 16 orduz irabiatu da giro tenperaturan. Nahastea dekantazio inbutu batera transferitu da eta NaHCO<sub>3</sub> disoluzio aseaz garbitu da. Fase organikoa MgSO<sub>4</sub> bidez lehortu eta disolbatzailea ebaporatu da. Material gordina zutabe bidezko kromatografia bidez purifikatu da silika gel bidez (5 hexano : 1 etil azetato). Hala, N-hidroxibentzamida **6** lortu da.

Solido zuria. Etekin: 2.2 g, %54. <sup>1</sup>H EMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.58 (br s, 1H), 7.81 –7.79 (m, 2H), 7.56 –7.52 (m, 1H), 7.45 –7.41 (m, 2H), 1.35 (s, 9H). Datu espektroskopikoak bat datoz bibliografian argitaratutakoarekin.<sup>44</sup>

## 5.2.2. Bigarren etapa

### 5.2.2.1. 2,2'-bipiridina-6,6'-dion-en (7a-b) sintesia



<sup>43</sup> Ikus 30. erreferentzia.

<sup>44</sup> Ikus 33. erreferentzia.

Matrazean, bentzamida **6** (2.26 mmol, 0.5 g), 1,3-diinoia **2** (0.94 mmol), (Cp\*RhCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (0.009 mmol, 0.005 g) eta NaOAc (0.56 mmol, 0.076 g) errektiboak gehitu dira eta nahastea irabiatzen dagoelarik, MeOH (20 mL) gehitu da eta 9 orduz irabiatu da 40°C-tan. Nahastea hozten utzi da eta errotabaporez MeOH kendu da. Material gordina zutabe bidezko kromatografia bide purifikatu da silikazko gel bidez (EtOAc). Amaitzeko, lortutako solidoa eterrarekin garbitu da **7** konposatu purua lortuz.

4,4'-difenil-[3,3'-biisokinolina]-1,1'(2*H*,2'*H*)-diona (**7a**): <sup>1</sup>H EMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.88 (s, 2H), 8.24 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 7.59– 7.47 (m, 4H), 7.36 – 7.26 (m, 8H), 7.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H). Datu espektroskopikoak bat datoz bibliografian argitaratutakoarekin.<sup>45</sup>

4,4'-di-p-tolil-[3,3'-biisokinolina]-1,1'(2*H*,2'*H*)-diona (**7b**): <sup>1</sup>H EMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.88 (s, 2H), 8.24 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 7.59– 7.47 (m, 4H), 7.36 – 7.26 (m, 8H), 7.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H). <sup>13</sup>C EMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 161.02, 137.54, 136.74, 132.38, 131.67, 131.31, 131.20, 130.88, 130.33, 128.85, 128.29, 128.19, 127.45, 126.85, 126.81, 125.69, 125.03, 117.34

### 5.3. HL hartzaileen <sup>1</sup>H-EMN azterketa:

EMN hodi bakoitzean **7a**-ren 4,4 mg gehitu da 0,5mL DMSO-*d*<sub>6</sub>-tan eta hodi bakoitzari dagokion tetrabutylamonio gatz (TBACl, TBABr, TBAOAc) edo piridina N-oxidoa solidoaren baliokide desberdinak gehitu dira. HL hartzaile bakoitzeko 5 EMN hodi prestatu dira: a) 0,25:1 (0,0025 mmol); b) 0,5:1 (0,005 mmol); c) 0,75:1 (0,0075 mmol); d) 1:1 (0,01 mmol); e) 1,25:1 (0,0125 mmol). HL hartzaile bakoitzaren kantitatea mmol-etik mg-tara zehazki kalkulatu eta pisatu da balantza bidez eta konstantea den **7a**-DMSO-*d*<sub>6</sub> disoluzio hodiari gehitu zaio *in-situ*. Behin hodiak prest egonik, <sup>1</sup>H-EMN azterketa egin zaio hodi bakoitzari eta **7a** konposatuaren NH protoiaren desplazamendua aztertu.

---

<sup>45</sup> Ikus 36. erreferentzia.

## 5.4. Kloruro anioi eta 7a <sup>1</sup>H-EMN azterketa:

EMN hodi bakoitzean errektibo bakoitzaren (**7a** eta Cl<sup>-</sup>) kantitate desberdinak gehitu dira kontzentrazio totala konstante mantenduz. Guztira 6 EMN hodi prestatu dira eta errezeptore:anioi baliokidetasun hauek gehitu dira: 100:0, 80:20, 60:40, 50:50, 40:60, 20:80.

Hodi guztietako kontzentrazio totala  $4,5 \cdot 10^{-3}$  M da. Horretarako DMSO-*d*<sub>6</sub>-tan disolbatutako 2,5 M-eko bi disoluzio prestatu dira, bat **7a** konposatuarena eta bestea TBACl-rena.

### 1.hodia (100:0):

**7a** disoluziotik 0,4 mL gehitu da eta 0,1 mL DMSO-*d*<sub>6</sub> disolbatzaile.

### 2.hodia (80:20):

**7a** disoluziotik 0,32 mL gehitu da, TBACl disoluziotik 0,05 mL eta 0,13 mL DMSO disolbatzaile.

### 3.hodia (60:40):

**7a** disoluziotik 0,24 mL gehitu da, TBACl disoluziotik 0,1 mL eta 0,26 mL DMSO disolbatzaile.

### 4.hodia (50:50):

**7a** disoluziotik 0,2 mL gehitu da, TBACl disoluziotik 0,13 mL eta 0,17 mL DMSO disolbatzaile.

### 5.hodia (40:60):

**7a** disoluziotik 0,16 mL gehitu da, TBACl disoluziotik 0,16 mL eta 0,18 mL DMSO disolbatzaile.

### 6.hodia (20:80):

**7a** disoluziotik 0,08 mL gehitu da, TBACl disoluziotik 0,21 mL eta 0,21 mL DMSO disolbatzaile.

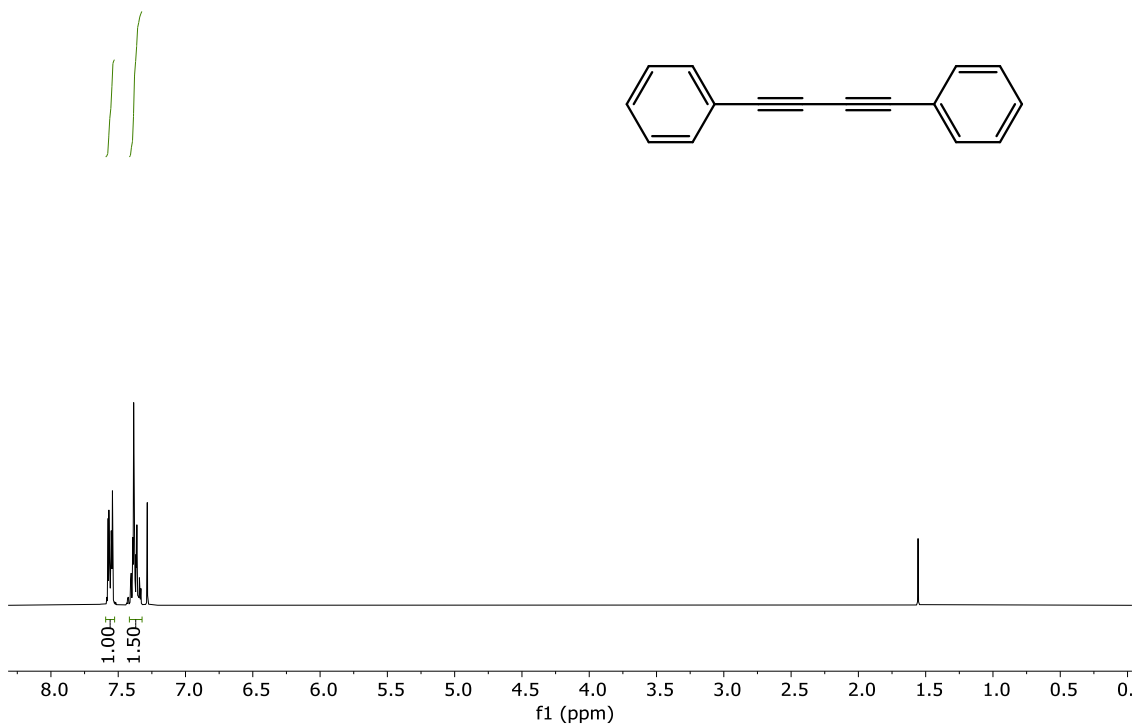
## **KAPITULUA 6: EMN ESPEKTROAK**



## 6. ESPEKTROAK

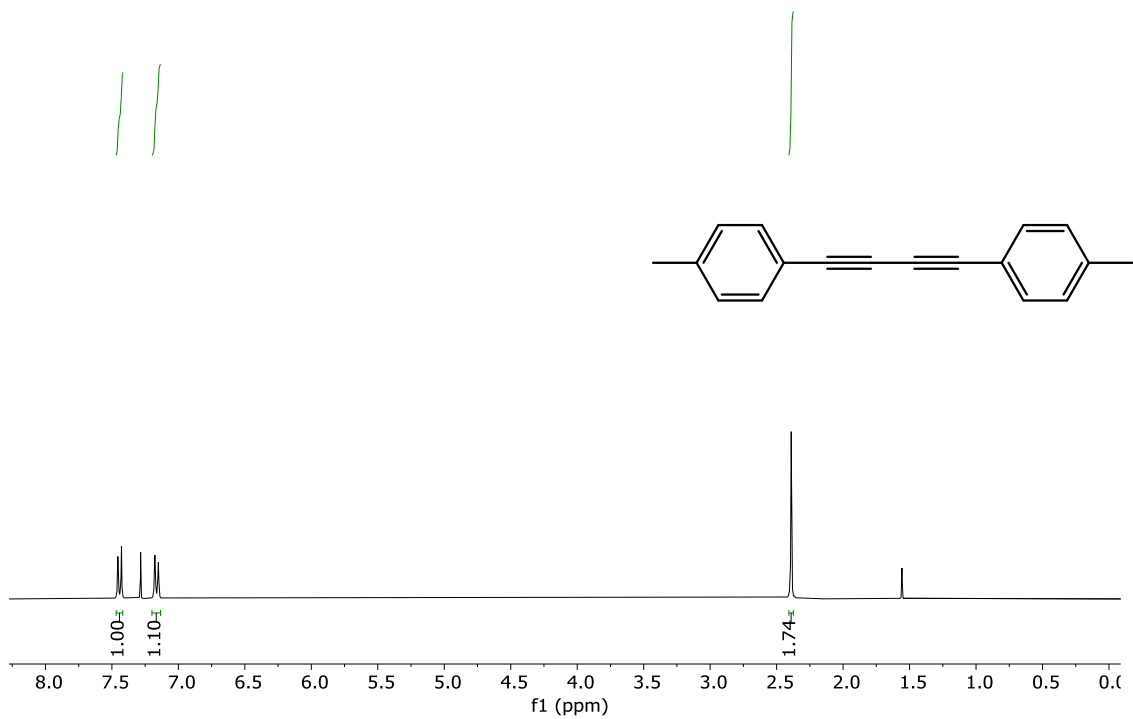
1,4-difenilbuta-1,3-diinoa

$^1\text{H}$ EMN ( $\text{CDCl}_3$ ):



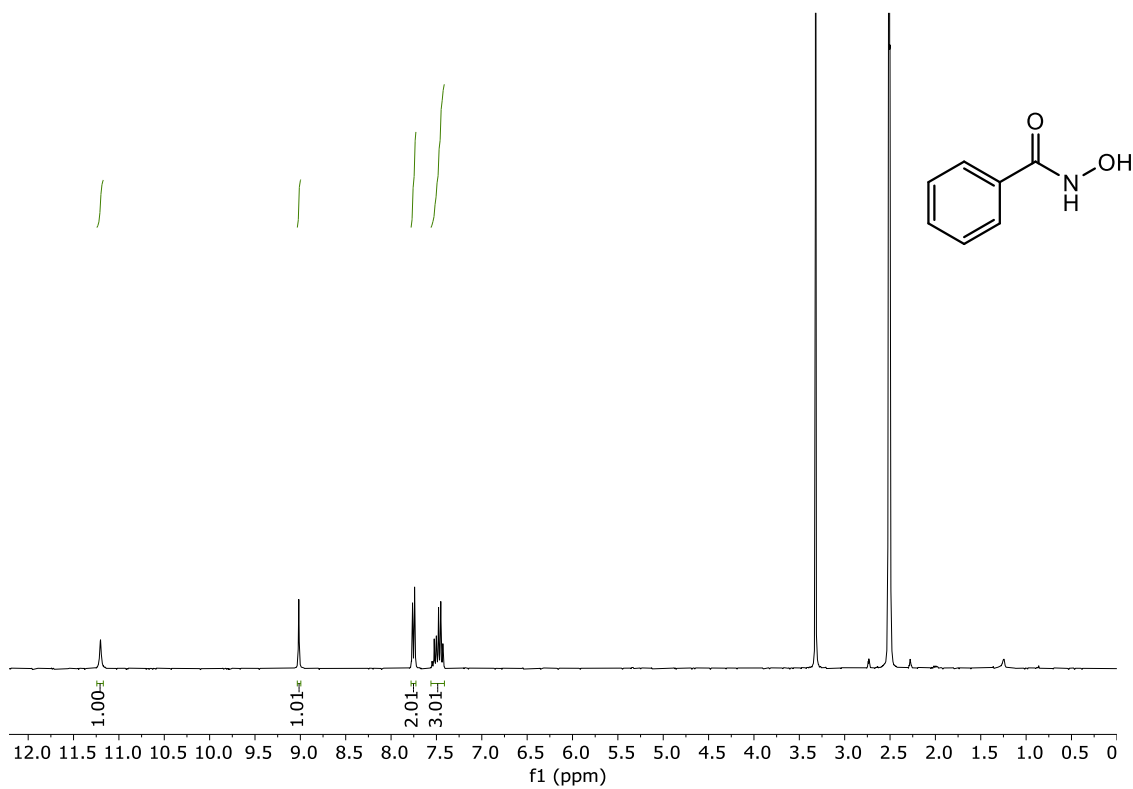
1,4-di-p-tolilbuta-1,3-diinoa

$^1\text{H}$ EMN ( $\text{CDCl}_3$ ):



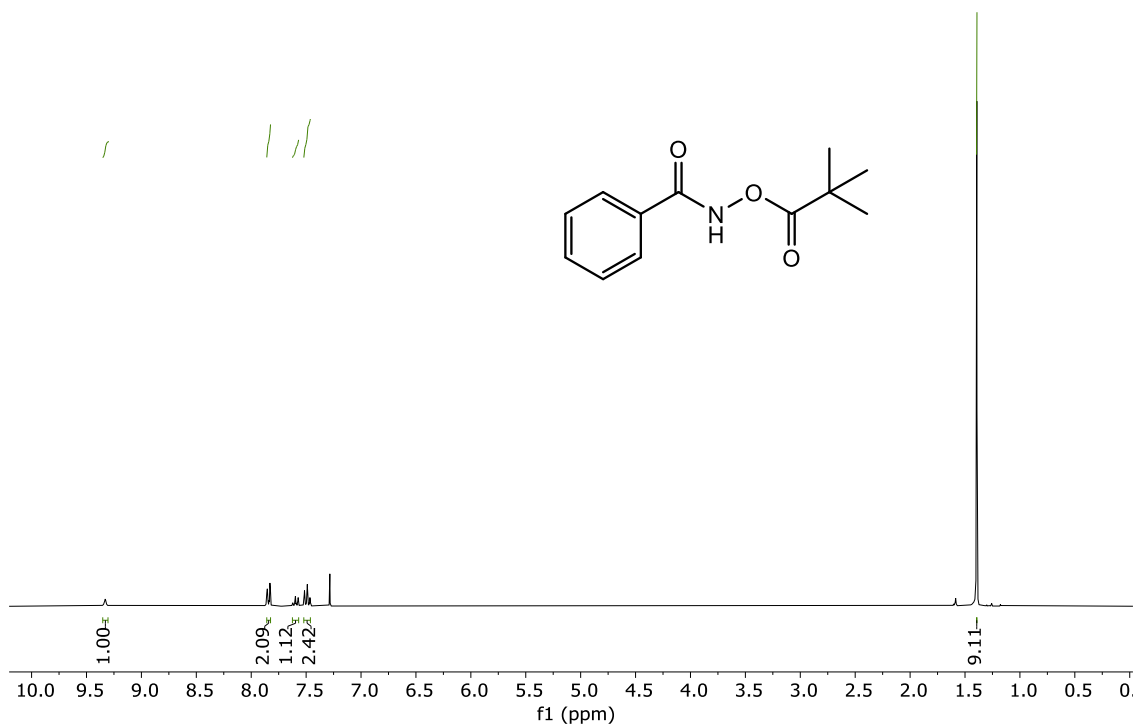
N-hidroxibentzamida

$^1\text{H}$ EMN (DMSO):



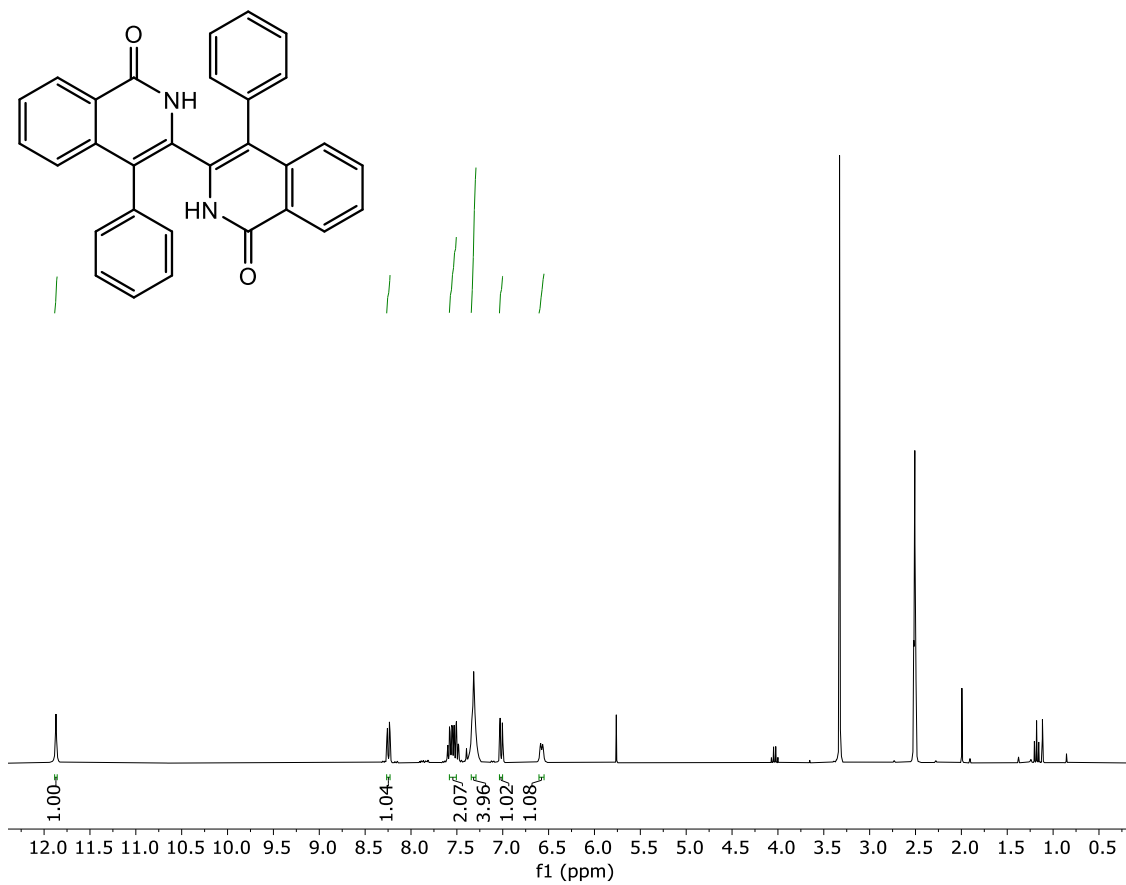
N-(tert-butyl-karboxi)bentzamida

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):



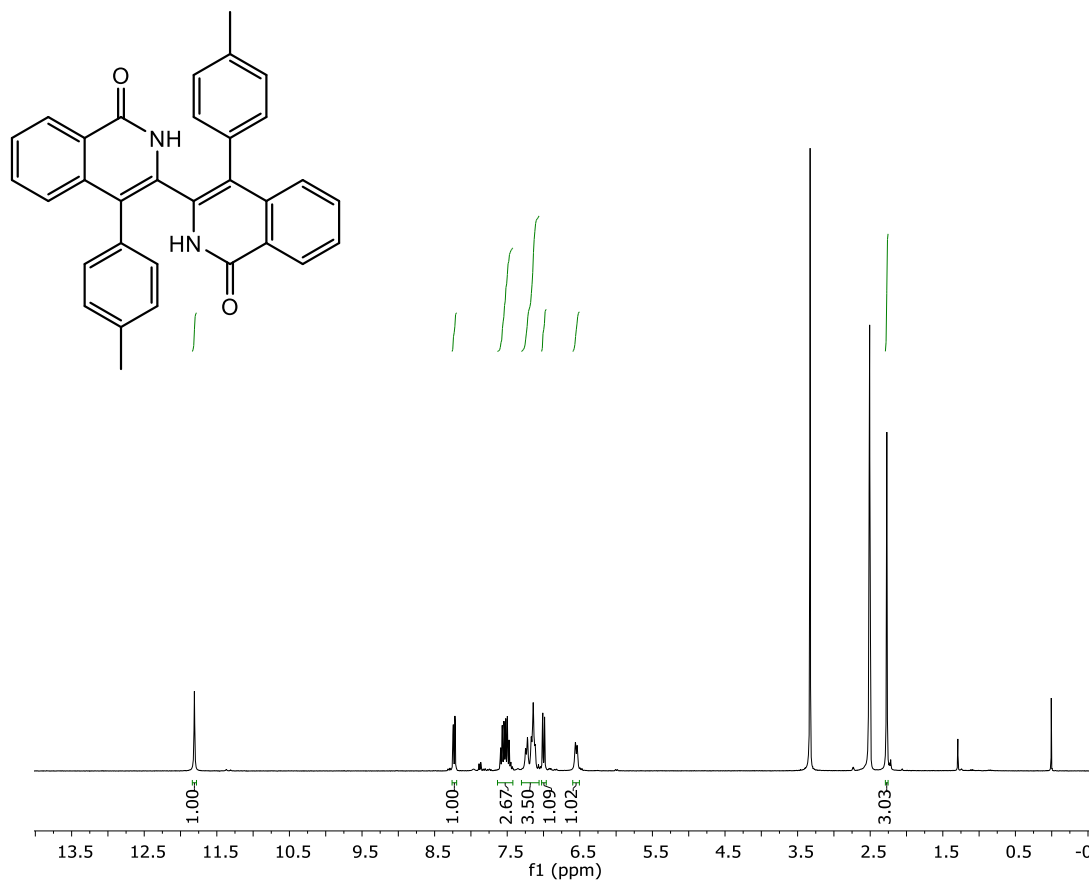
4-(4-metilfenil)-4'-fenil-[3,3'-biisokinolina]-1,1'(2*H*,2'*H*)-diona

<sup>1</sup>HMRN (DMSO):



# 4,4'-di-p-tolil-[3,3'-biisokinolina]-1,1'(2H,2'H)-diona

<sup>1</sup>H EMN (DMSO):



<sup>13</sup>C EMN (DMSO):

