

Euskal Herriko Unibertsitatea

Kimika Fakultatea

Kimikako Gradua

GRADU AMAIERAKO LANA

Organokatalisi asimetrikoa: benzoazepinen sintesia

Egilea: Josu Lertxundi Ferran

Zuzendariak: Antonia Mielgo Vicente eta Mikel Oyarbide
Garmendia

Donostia, 2021

GIPUZKOAKO CAMPUSA

CAMPUS DE GIPUZKOA

Pº. Manuel de Lardizabal, 3

20018 DONOSTIA-SAN SEBASTIAN

GIPUZKOA

enon la castel pazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

LABURPENA

Gradu Amaierako Lan hau Donostiako Kimika Fakultateko Kimika Organikoa I sailean garatu da, Mikel Oyarbide Garmendia irakaslearen eta Antonia Mielgo Vicente irakaslearen zuzendaritzapean. Proiektu honetan benzoazepinen sintesi enantioselektiboa bilatu da 2-aminobenzaldehido fenilhidrazonatik eta metil (*E*)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoatoatik abiatuz, **honetarako Brønsted base/hidrogeno lotura emaile** motako katalisi bifuntzionala erabiliz. Lehenik bi lehengaiak prestatu dira deskribatutako metodoen egokitzapenak eginez, non hainbat zailtasun aurkitu diren. Ondoren, erreakzio katalitikoan zera aurkitu da; **katalizatzaile basikoak eta Brønsted base/hidrogeno lotura emaile** motako katalizatzaile bifuntzionalak ez direla gai erreakzioa **abiarazteko, aldiz, Brønsted azido izaerako katalizatzaileak** bai. Hala ere, azken hauekin ez da lortu aurrekarietan lortutako selektibotasun maila hobetzea. Azkenik, erreakzioaren beste aldaera bat aztertu da, non, α -zetoester β,γ -asegabea erreakzionarazi den orto-hidrazona fenol batekin. Kasu honetan, saiatu diren katalizatzaileetatik, bakarrik izaera azidoa edo bifuntzionala dutenek eman dute produkturen bat. Hala ere, lortutako produktu nagusiaren egitura zehatza ezin izan da oraingoz determinatu.

SUMMARY

This research project has been developed in the Department of Organic Chemistry I at the Faculty of Chemistry in Donostia, under the guidance of professor Mikel Oyarbide Garmendia and professor Antonia Mielgo Vicente. In this project a new enantioselective synthesis of benzoazepines has been sought, starting from 2-aminobenzaldehyde phenylhydrazone and (*E*)-2-oxo-4-phenylbut-3-enoate, **using Brønsted base/hydrogen bond donor type bifunctional catalyst**. First, the two starting reactants have been prepared by using described methods and/or their variations, which we have found yet suboptimal. Then, in the **catalytic reaction it has been found that Brønsted base catalysts and Brønsted base/hydrogen bond donor type bifunctional catalysts are incapable of promoting the reaction, while Brønsted acid catalysts are**. Even though, none of these catalysts have been successful in improving the level of (enantio)selectivity achieved in previous work. Finally, another variant of the reaction has been examined, where the β,γ -unsaturated α -ketoester has been reacted to an ortho-hydrazone phenol counterpart. **In this case, among the tested catalysts, only Brønsted acids or bifunctional catalysts have given some useful conversions**. However, the exact structure of the main product obtained could not be determined so far.

LABURDURAK ETA AKRONIMOAK

Ac	Azetiloa
Ar	Aromatikoa
Bal.	Baliokide
BA	Brønsted azidoa
BB	Brønsted basea
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
DABCO	1,4-diazabiziklo[2.2.2]oktanoa
DCM	Diklorometanoa
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
Disolb.	Disolbatzailea
dr	Diastereoisomeroen erlazioa (<i>diastereomeric ratio</i>)
E	Elektrozalea
ee	Enantiomero sobera
EMN	Erresonantzia magnetiko nuklearra
errefl.	Errefluxuan
Et	Etiloa
GABA	Azido <i>gamma</i> -aminobutirikoa
h	Ordu
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
Hex	Hexanoa
HPLC	Erresoluzio altuko kromatografia likidoa

(High Performance Liquid Chromatography)

iPrOH	Isopropanola
Kat.	Katalizatzailea
Konb.	Konbertsioa
Me	Metiloa
nd	Ez determinatua (<i>not determined</i>)
Nu	Nukleozalea
on	Gauean zehar (<i>overnight</i>)
OTf	Triflatoa
ow	Asteburuan zehar (<i>overweekend</i>)
PA	1,1 -binaftil- 2,2 -diil hidrogeno fosfatoa
Py	Piridina
rac	Nahaste errazemikoan
rt	Giro tenperaturan (<i>room temperature</i>)
^t -Bu	Tert-butiloa
T	Tenperatura
t	Denbora
THF	Tetrahidrofuranoa
TLC	Geruza meheko kromatografia <i>(Thin Layer Chromatography)</i>
UM	Argi ultramoreoa

AURKIBIDEA:

1.- SARRERA	1
1.1.- Katalisi asimetrikoa	1
1.1.1.- Brønsted base bidezko katalisia	3
1.1.2.- Brønsted azido bidezko katalisia	5
1.1.3.- Hidrogeno lotura bidezko katalisia	6
1.1.4.- Katalisi bifuntzionala	7
1.2.- Benzo(di)azepinak	7
1.2.1.- Egitura eta propietateak	7
1.2.2.- Prestaketa	10
2.- HELBURUAK	13
3.- EMAITZAK ETA EZTABAIDA	15
3.1.- Lehengaien prestaketa	15
3.1.1.- Salizilhidrazonak	15
3.1.2.- Alkinilzetoesterrak: Metil (<i>E</i>)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoatoa	17
3.1.3.- Katalizatzaileak	22
3.2.- Erreakzio katalitikoak	23
3.2.1.- Benzoazepinen sintesia. Lehen saioak	23
3.2.2.- Benzoazepinen sintesia. Berrikuspena	24
3.2.3.- (<i>E</i>)-2-((2-fenilhidrazinaliden)metil)fenolarekin saioak	29
3.2.4.- Sortutako produktuaren identifikazioa	34
4.- ONDORIOAK	38
5.- ZATI ESPERIMENTALA	42
5.1.- Teknika eta materialak	42
5.2.- Lehengaien sintesia	44
5.2.1.- 2-Aminobenzaldehido fenilhidrazonaren sintesia	44
5.2.2.- Metil (<i>E</i>)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoatoaren sintesia	46
5.2.3.- (<i>E</i>)-2-((2-Fenilhidrazinaliden)metil)fenolaren sintesia	50
5.3.- Erreakzio katalitikoak	52
5.3.1.- Benzoazepinen sintesia. Katalizatzaileen ebaluaketa	52
5.3.2.- (<i>E</i>)-2-((2-fenilhidrazinaliden)metil)fenolarekin saioak. Katalizatzaileen ebaluaketa	54
5.4.- EMN espektro esanguratsuak	57
5.5.- HPLC Kromatogramak	63

1.- SARRERA

1.1.- Katalisi asimetrikoa

Katalisi asimetrikoan kontzeptu garrantzitsu bat kiralitatea da. Kiral eta kiralitate terminoak lehenengoz William Thomsonek, Lord Kelvin, aipatu zituen 1884ean, bere ispilu irudiarekin gainezartezina den objektu geometriko bati erreferentzia eginaz. Kontzeptu hau, ordea, Pasteurrek aurrez aipatu zuen 1860ko hitzaldi batean, berak **“dissymétrie moléculaire”** terminoa erabili zuen. Kimika organikora aplikatuz, molekula kiralak argi polarizatu desbideratzen duten molekulak dira, esan bezala, beraien ispilu irudiarekin gainezarri ezin daitezkeenak. Molekula kirala bati eta bere ispilu irudiari enantiomero esaten zaie, eta aurkako konfigurazio absolutuko estereoisomeroak dira.¹

Enantiomero bikote batek ezaugarri fisiko eta kimiko ia guztiak berdinak dituzte, argi polarizatuaren desbiderapena izan ezik. Hala ere, bi enantiomeroek portaera eta erreaktibitate kimiko oso desberdina izan dezakete ingurune kirala batean aurkitzen badira. Organismo bizidunetan maila molekularra joz gero, molekula gehienak kiralak dira, eta beraz, enantiomeroek erreaktibitate desberdina izan dezakete. Sistema biologikotako entzima eta errezeptoreak, askotan enantioselektiboak dira beraien loturak sortzeko gaitasunean, honek farmako batek izan ditzakeen enantiomeroekiko afinitate desberdina izatea eragin dezake. Beraz, hauek farmakozinetika eta farmakodinamika desberdinak erakusten dituzte, gainera, bide metaboliko desberdinak jasanez metabolizatu daitezke aktibitate

¹ Kiralitatearen inguruan informazio gehiagorako, ikusi: a) Mauskopf, S. A History of Chirality. In *Chiral Analysis*; Elsevier, **2006**; pp 3–24. b) Roos, G.; Roos, C. Isomers and Stereochemistry. In *Organic Chemistry Concepts*; Elsevier, **2015**; pp 43–54. c) Michl, J. Organic Chemical Systems, Theory. In *Encyclopedia of Physical Science and Technology*; Elsevier, **2003**; pp 435–457.

desberdina izanez. Gainera, kasu batzuetan, aktibitate desberdina izateaz gain, enantiomeroetako batek eragin terapeutikoa izan dezake, baina besteak ordea, eragin toxikoa. Horregatik ezinbestekoa da konposatu enantiopuruen sintesia.²

Konposatu enantiopuruen lorpenerako hiru metodo nagusi daude: errazematoen erresoluzioa; **“chiral pool”**, hau da, naturalki eskuragarri dauden konposatu enantiopuruetatik abiatzea; eta sintesi estereoselektiboa. Azken hau laguntzaile kiral edo katalisi asimetrikoz egiten da; lehenengoan, kantitate estekiometrikoa behar da; bigarreanean, ordea, kopuru azpiestekiometrikoak erabiltzen dira. Halaber, katalisi asimetrikoa beste hiru taldetan banatzen da: biokatalisia, katalisi organometalikoa eta organokatalisia.³

Azken urteetan organokatalisi asimetrikoaren garapena handia izaten ari da, izan ere, enantiomero sobera esanguratsuak lor daitezke etekin handiekin. Gainera trantsizio metalik ez erabiltzean, toxikotasun hori ekiditen da, ingurumenerako kaltegarriak ez diren teknikak izanik.⁴ Organokatalizatzaile mota desberdinak erabil daitezke erreakzio **desberdinak katalizatze**ko, **Brønsted azido eta baseak**, **H lotura emaleak** eta katalizatzaile bifuntzionalak besteak beste.⁵

² Kiralitate eta biomolekulen arteko erlazioaren inguruko informazio gehiagorako, ikusi: a) Brooks, W. H.; Guida, W. C.; Daniel, K. G.; *Curr. Top. Med. Chem.*, **2011**, *11*(7), 760–770. b) Barron, L. D.; *Space. Sci. Rev.*, **2008**, *135*(1–4), 187–201. c) Martens, J.; Bhushan, R.; *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **1990**, *8*(3), 259–269. d) Islam, M. R.; Mahdi, J. G.; Bowen, I. D.; *Drug. Saf.*, **1997**, *17*(3), 149–165. e) Jayakumar, R.; Vadivel, R.; Ananthi, N.; *OMCIJ*, **2018**, *5*(3): 555661

³ Konposatu enantiopuruen sintesi estrategien inguruko informazio gehiagorako, **ikusi: Arróniz, C.; Escolano, C.** Recent Advances in Pharmaceutical Sciences II, **2012**; pp 115-134

⁴ Organokatalisiaren inguruko informazio gehiagorako, ikusi: Susam, Z. D.; Tanyeli, C.; *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10* (6), 1251-1266. b) Houk, K. N.; List, B.; *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*(8), 487–487. c) List, B.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*(12), 5413–5415.

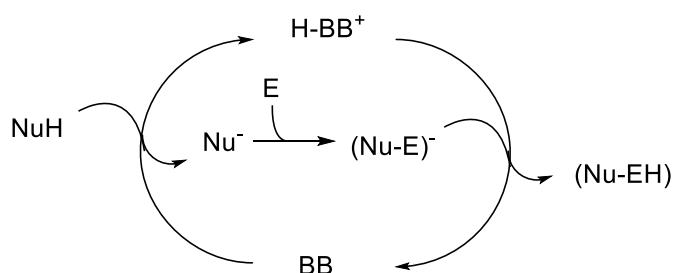
⁵ Organokatalisian sakontzeko, ikusi: a) *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*; Eds.: Mikami, K., Lautens, M.; Wiley New York, **2007**. b) *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*; Ed.: Dalco, P. I.; Wiley-VCH: Weinheim, **2013**.

1.1.1.- Brønsted base bidezko katalisia

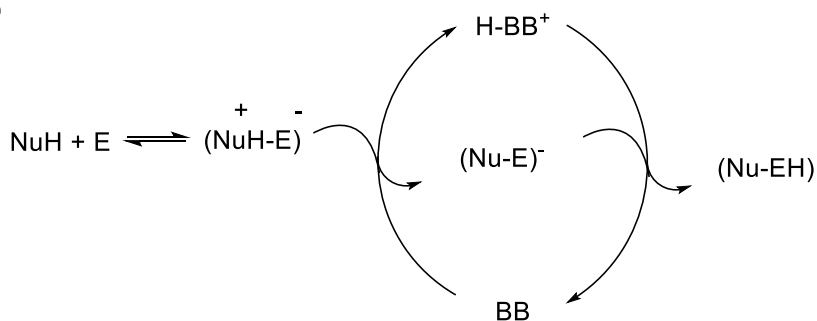
Metalik gabeko **Brønsted base (BB) kiralak organokatalisi asimetriko** oinarrizko osagaia dira, zeinak hainbat karbono-karbono eta karbono-heteroatomo lotura sorrerako erreakzio katalizatzeke erabiliak izan diren, efizientzia kimiko eta estereokimiko handiarekin. BBak azido edo antzeko beste konposatu batetik protoiak hartzeko gaitasuna duten espezieak dira. Protoi transferentzia honek aktibazio bat eragiten du eta horren ondorioz lotura berria sortzeko erreakzioa ematen da.

Erreakzioaren katalisian BBak jokatzeko duen papera, modu orokorrean, ondorengo bi egoeren tartekoa da: batetik, pronukleozale batek, C-H edo X-H, protoia galtzen du nukleozaletasun handiagoko espeziea sortuz (C⁻ edo X⁻), zeinak elektrozalea (E) erasotuko duen, ikusi 1. eskema a); bestetik, positiboki kargatutako nukleozale-elektrozale (NuH-E) espezie batek, zeina orekan dagoen aske dauden nukleozale (Nu) eta elektrozaleekin, protoi bat galtzen du oreka lotutako espeziara bultzatuz, ikusi 1. eskema b). Bi kasuetan izaera basikoko nukleozale-elektrozale (Nu-E⁻) espezie bat sortzen da, eta oraingoa lehenengo protoi transferentzian protonatutako **Brønsted baseak (H-BB⁺)** jokatzeko duen protoi emaile bezala, horrela hasierako BB berreskuratuz, ziklo gehiago eman ditzan.

a)



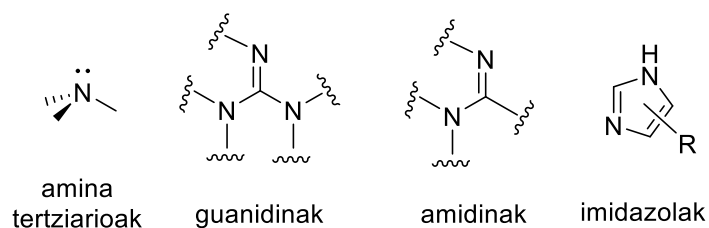
b)



1. eskema. BB bidezko nukleozale-elektrozale errakzioaren ziklo katalitikoa.

Hainbat nitrogenodun talde funtzionaletan oinarritutako BB kiralak garatu dira, horien artean esanguratsuenetako batzuk amina tertziarioak, guanidinak, amidinak eta imidazolak dira, ikusi 1. irudia. Kataliza ditzaketen erreakzioen artean Mannich erreakzioa, Michael erreakzioa, Henry erreakzioa eta nitroalkanoen adizio konjokatua daude besteak beste.⁶

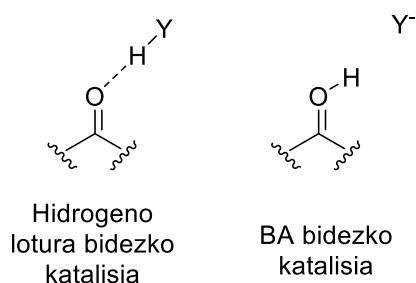
⁶ Brønsted base bidezko organokatalisiaren inguruko informazio gehiagorako, ikusi: a) *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*; **13. Brønsted bases**; Ed.; Dalko, P. I.; Wiley-VCH: Weinheim, **2013**; pp 343-363. b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*(2), 632-653. c) Ting, A.; Goss, J. M.; McDougal, N. T.; Schaus, S. E. **Brønsted Base Catalysts**. In *Asymmetric Organocatalysis*; List, B., Ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2010; Vol. 291, pp 201-232.



1. irudia. BBen talde funtzional nitrogenatu esanguratsuenak

1.1.2.- Brønsted azido bidezko katalisia

Metaletan oinarritutako Lewis azidoak erabili izan dira elektrozaleak aktibatzen. Eta metal hauen ligando bezala konposatu kiralak erabilia erreakzioak asimetrikoki katalizatzea lortu da. Azkenaldian, metalen erabilera ekiditeko, elektrozalearen aktibazioa, konposatu **karbonilodunena edo iminena, hidrogeno emaile edo Brønsted azido (BA)** bidez burutzea ikertu da. Hidrogeno lotura bidezko aktibazioaren eta BA bidezko aktibazioaren arteko muga ez da erabat argia, ikusi 2. irudia, hidrogeno loturaren indarra aldakorra izan daiteke, oso sendoa denean mugako egoera protoi transferentzia izanik, kasu honetan BA bidezko katalisia izango da.



2. irudia. Konposatu karbonilodunen aktibazioa BA bidez eta hidrogeno lotura bidez.

Katalisi asimetrikorako, berriz, BAen deskripzio tradizionala ez da egokia bereziki erreakzio hauek eman ohi diren disolbatzaileen izaera ez-polarragatik. Kiralitatea katalizatzailetik produktura induzitu ahal izateko erreakzioa ematean katalizatzailea lotuta egon behar du. Beraz, BA deituriko hidrogeno lotura emaille sendoak Lewis azido bezala ikustea komeni da. Hidrogeno-lotura kontsidera daiteke protoi transferentziaren egoera izoztu bat bezala. Erreaktibitateari dagokionez, hidrogeno loturak ere elektrozalearen LUMO orbitalaren energia maila jaisten du nukleozalearen erasoarekiko erreaktiboago bihurtuz. Organokatalisi asimetrikoan erabiltzen diren BAetako batzuk azido fosforiko kiralak dira.⁷

1.1.3.- Hidrogeno lotura bidezko katalisia

Aurrez aipatu bezala, hidrogeno lotura bidezko katalisiaren oinarria BA bidezkoarenaren oso antzekoa da. Gainera, hidrogeno lotura bidezko katalisiak ematen dituen interakzioen entalpiak Lewis azido metalikoenak baino baxuagoak direnez ez da produktuaren inhibizioa ematen eta hidrogeno-lotura emailen eragina soilik katalitikoa da, baita uretan ere. Hidrogeno-lotura bidezko katalisiak eskaintzen duen abantaila bat, hidrogeno lotura bat baino gehiago erabiltzean datza. Lotura bat baino gehiago izatean, orokorrean, elektrozalearen aktibazio handiagoa ematen da, eta gainera, orientazioa hobeto zehaztuz. Bi hidrogeno lotura sortzen dituzten katalizatzaileen artean topatu ditzakegu ureak eta tioureak, guanidinak eta amidinak eta laktamak adibidez. Katalizatzaile kirak hauek erabil daitezke aldol erreakzio

⁷ **Brønsted azido bidezko katalisiaren inguruko informazio gehiagorako, ikusi:** a) *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: 11. Brønsted acids*; Ed.; Dalko, P. I.; Wiley-VCH: Weinheim, **2013**; pp 241-288. b) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K.; *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*(9), 999–1010.

asimetrikoak eta Diels-Alder erreakzio asimetrikoak katalizatzen, besteak beste.⁸

1.1.4.- Katalisi bifuntzionala

Katalisi bifuntzionala kontribuzio esanguratsua izan da organokatalisi asimetrikorako. Katalizatzaile hauekin prozesu entzimatikoen gertatzen diren elkarrekintzen antzekoak lortzea bilatzen da kooperatiboki nukleozalea eta elektrozailea aktibatuz eta aldi berean konfigurazio espaziala determinatuz. Beraz, honelako katalizatzaileek hainbat adizio erreakzio, modu enantioselektibo batean burutzea ahalbidetzen dute. Katalizatzaile hauen egituretan erabiltzen diren talde funtzionalen artean ureak eta tioureak, guanidinak, eskuaramidak eta sulfamidak dira, besteak beste.⁹

1.2.- Benzo(di)azepinak

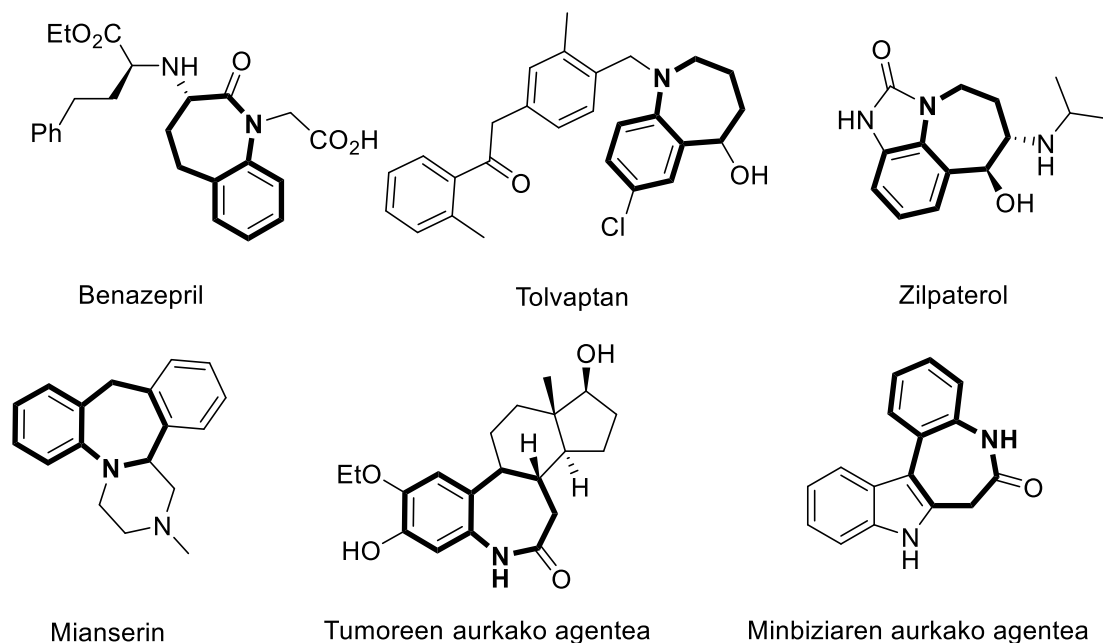
1.2.1.- Egitura eta propietateak

Bentzeno eraztunei lotutako nitrogeno heterozikloak aktibitate biologikoa duten molekula ugariaren oinarritzko egiturak dira. 7 atomoko zikloa hezurduratzat duten hainbat farmako komertzializatu dira.

⁸ Hidrogeno-lotura bidezko katalisiaren inguruko informazio gehiagorako, ikusi: a) Schreiner, P. R.; *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*(5), 289-296. b) Pihko, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*(16), 2062–2064. c) Ibba, F.; Pupo, G.; Thompson, A. L.; Brown, J. M.; Claridge, T. D. W.; Gouverneur, V.; *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*(46), 19731–19744. d) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*(10), 1520–1543. e) Chen, X.-H.; Yu, J.; Gong, L.-Z. *Chem. Commun.* **2010**, *46*(35), 6437-6448. f) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*(12), 5713–5743.

⁹ Organokatalisi bifuntzionalaren inguruko informazio gehiagorako, ikusi: a) Miyaji, R.; Wada, Y.; Matsumoto, A.; Asano, K.; Matsubara, S.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1518–1523. b) Siau, W.-Y.; Wang, J.; *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*(8), 1298-1310. c) **Nájera, C.; Sansano, J. M.; Gómez-Bengoa, E.; *Pure and Applied Chemistry* 2016, 88(6), 561–578.** d) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Funabashi, K.; *Chem. Commun.* **2002**, No. 18, 1989–1999.

Benzoazepinen hezurdura, partikulariki, oso interesgarria da zazpi atomoko heterozikloen artean, izan ere, hainbat produktu natural eta farmazeutikoki aktibo direnatan agertzen da. Benzoazepinen aktibitateen artean hainbat errezeptore eta entzimen inhibizioa, tumoreen aurkako agente, minbiziaren aurkako agente, antidiuretiko, eta depresioaren aurkako agente bezalakoak topatu dira,¹⁰ adibide batzuentzat ikusi 3. irudia.

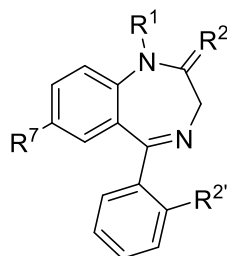


3. irudia. Aktibitate farmazeutikoa duten benzoazepina hezurdurako molekula adibide batzuk.

Bentzeno eraztunei lotutako beste zazpi katebegiz osatutako beste nitrogenu heteroziklo interesgarriak benzodiazepinak dira.

¹⁰ Benzoazepinen inguruko informazio gehiagorako, ikusi: a) Nagaraju, K.; Gurubrahmam, R.; Chen, K.; *J. Org. Chem.* **2020**, *85*(11), 7060–7067. b) Li, D.; Park, Y.; Yun, J.; *Org. Lett.* **2018**, *20*(23), 7526–7529. c) Wang, S.; An, X.-D.; Li, S.-S.; Liu, X.; Liu, Q.; Xiao, J.; *Chem. Commun.* **2018**, *54*(98), 13833–13836. d) Li, Y.; Hu, M.; Li, J.-H. *ACS Catal.* **2017**, *7*(10), 6757–6761. e) Zhao, Y.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2018**, *20*(1), 224–227.

Benzodiazepinak gehien errezetatzen diren farmakoetariko batzuk dira, gaixotasun ugariaren tratamendurako erabiltzen dira, hala nola, antsietatea, insomnioa, muskuluen erlaxazioa, sistema nerbioso zentraleko patologiek eragindako espastizitatea lasaitzeko eta epilepsia besteak beste. Benzodiazepina motako farmakoen formula egitura orokorra 4. irudian ikus daiteke, konposatu desberdinek albo kate desberdinak dituzte benzodiazepinaren 1, 2, 5, eta 7 posizioetan, propietate farmakologiko, efektuen potentziala eta propietate farmakokinetikoak eraldatuz. Badira bestelako benzodiazepina deribatuak ere, adibidez, 1,5-benzodiazepinen deribatu batzuk hainbat gaixotasunen tratamendurako aplikagarritasuna erakutsi dute, minbiziaren tratamendurako, infekzio biralentzako edo nahasmendu kardiobaskularretarako esaterako.¹¹



4. irudia. Benzodiazepina farmakoen egitura orokorra.

Benzodiazepinen aktibitatea ulertzeko ezinbestekoa da azido *gamma*-aminobutirikoaren (GABA), zeina neurotransmisore bat den, funtzioa

¹¹ Benzodiazepinen inguruko informazio gehiagorako, ikusi: a) Griffin, C. E.; Kaye, A. M.; Bueno, F. R.; Kaye, A. D.; *Ochsner. J.* **2013**, *13*(2), 214–223. b) **Battle, E.; Lizano, E.; Viñas, M.**; Dolores Pujol, M. 1,4-Benzodiazepines and New Derivatives: Description, Analysis, and Organic Synthesis. In *Medicinal Chemistry*; Eds.: **Vašková, J., Vaško, L.**, IntechOpen, **2019**, DOI: 10.5772/intechopen.79879 c) **Pérez-Mayoral, E.; Calvino-Casilda, V.; Godino, M.; López-Peinado, A. J.; Martín-Aranda, R. M.** Porous Catalytic Systems in the Synthesis of Bioactive Heterocycles and Related Compounds. In *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*; Elsevier, **2015**; pp 377–408.

ezagutzea. Neuronen kitzikagarritasuna handitu edo jaitsi dezaketen neurotransmisoreak daude, horrela garunaren aktibitatea kontrolatuz, GABA neurotransmisore inhibitzaile nagusia da eta benzodiazepinek funtzio hau indartzen dute.

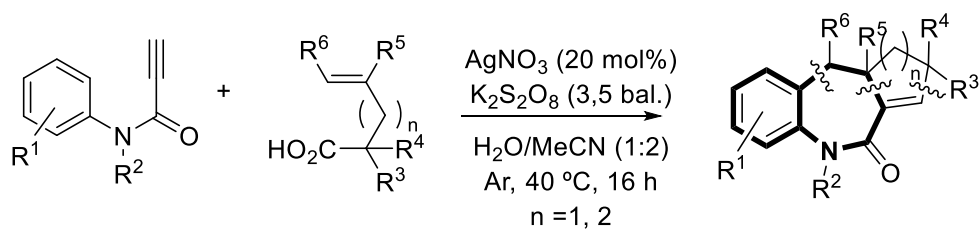
GABA_A errezeptorea neuronen sinapsian kokatutako proteina konplexu bat da, kloruro ioientzat selektibitate handia duen kanal ioniko bat osatzen du, kloruroak neuronen zelula mintzean zehar garraiatuz. Benzodiazepinak errezeptorean lotzean honen GABArekiko afinitatea igotzen da, benzodiazepinek modulatzaile alosteriko positibo bezala jokatzeko dute, ez baitute GABAren lotura lekua okupatzen. Horrela, kloruroen garraioa handituz neuronaren mintz zelularrean zehar. Kloruro kontzentrazioa igotzeak, neuronaren hiperpolarizazioa eragiten du, bere aktibitatea jaitsiz.

1.2.2.- Prestaketa

Sintesi bideei dagokienez, atal honetan, aurkitutako deskonexio desberdinen sintesi bide orokorrak azalduko dira.

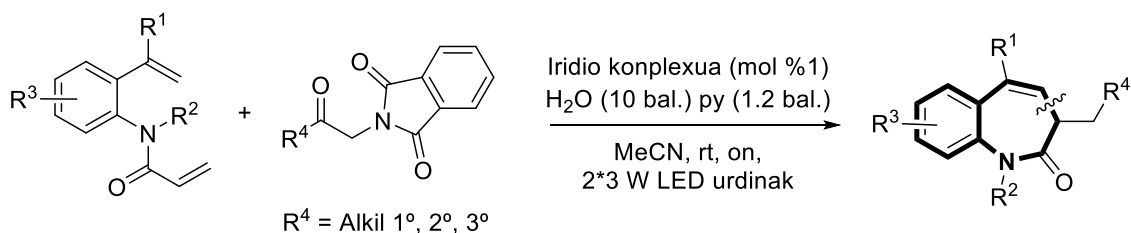
Li *et al.*ek 2017an argitaratutako lanean zilar katalizatzaile bat erabiliz 2-H-benzo[b]azepin-2-onak sintetizatzeko prozedura bat deskribatzen dute. Bertan, N-arilpropiolamidak erreakzionarazten dituzte 4-binil azidoekin, [3+2]/[5+2] anulazio oxidatzaile bitartez, oxidatzaile bezala K₂S₂O₈ erabiliaz, ikusi 5. irudia. Deskribatutako erreakzioa N-arilpropiolamida eta 4-binil azido ugarirekin bateragarria da.¹²

¹² Li, Y.; Hu, M.; Li, J.-H.; *ACS Catal.* **2017**, *7*(10), 6757–6761.



5. irudia. Li *et al.*ek deskribatutako benzoazepinen sintesi bidea.

Xiao *et al.*ek 2017an argitaratutako lanean, bestetik, azido karboxiliko deribatuen elektroio baten transferentzia ematean sortzen diren alkil erradikalak erabiltzen dituzte benzoazepinen sintesirako. Erreakzioa fotokatalitikoki hasiz, iridio konplexu bat fotokatalizatzaile bezala eta argi ikuskorra erabiliz, eta sortutako alkil erradikalak erreakzio kaskada bat hasten du akrilamidetara lotutako estirenotan benzoazepina sortzeko, ikusi 6. irudia. Deskribatutako erreakzioa bateragarria da sustrato desberdin ugaritan eta funtzio talde desberdinak onartzen ditu erreakzio ematen den baldintza apalengatik.¹³

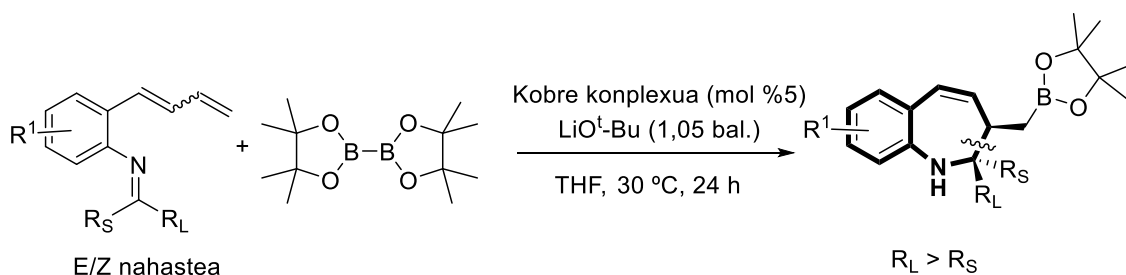


6. irudia. Xiao *et al.*ek deskribatutako benzoazepinen sintesi bidea.

Yun *et al.*ek 2018 argitaratutako lanean, bestalde, kobrez katalizatutako sintesi erregioselektibo eta diastereoselektiboa aurkeztu zuten. Heterozikloa osatzeko, sustrato gisan 1,3-dieno aromatikoaren (E/Z)

¹³ Zhao, Y.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J.; *Org. Lett.* **2018**, *20*(1), 224–227.

nahasteetatik, zeinak orto posizioan imina bat duten, abiatzen dira, kobre konplexu bidez katalizatutako ziklazio intramolekular bat eraginez eta borilatutako benzoazepina deribatuak sintetizatuz, ikusi 7. irudia. Erreakzio asimetrikoen saiakera egin zuten, konplexuan ligando kiralak erabilita, baina lortutako enantiopurutasun balioak ez dira oso onak, ee = % 20-41. Deskribatutako erreakzioa bateragarria da funtzio talde multzo zabal batekin diastereoselektibotasun handiak aurkeztuz.¹⁴



7. irudia. Yun *et al.*ek deskribatutako benzoazepinen sintesi bidea.

Beraz, ikus daiteke benzoazepina deribatuen sintesirako bideak anitzak direla¹⁵ eta bakoitzean, ordezkatzailen distribuzio desberdina lor daitekeela. Gainera, nitrogeno heterozikloaren asetasun maila eta bera eratzeko sortzen den lotura ere desberdina da estrategia sintetikoaren arabera, honek benzoazepinak erreaktibo mota desberdinetatik garatzea ahalbidetzen du.

¹⁴ Li, D.; Park, Y.; Yun, J.; *Org. Lett.* **2018**, *20*(23), 7526–7529

¹⁵ Benzoazepinen sintesi bide gehiagorako, ikusi: a) Dhandabani, G. K.; Mutra, M. R.; Wang, J.-J.; *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*(24), 4754–4763. b) Wang, S.; An, X.-D.; Li, S.-S.; Liu, X.; Liu, Q.; Xiao, J.; *Chem. Commun.* **2018**, *54*(98), 13833–13836. c) Sharif, S. A. I.; Calder, E. D. D.; Delolo, F. G.; Sutherland, A.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*(15), 6697–6706. d) Ryan, J. H.; Hyland, C.; Meyer, A. G.; Smith, J. A.; Yin, J. Seven-Membered Rings. In *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Elsevier, 2012; Vol. 24, pp 493–536.

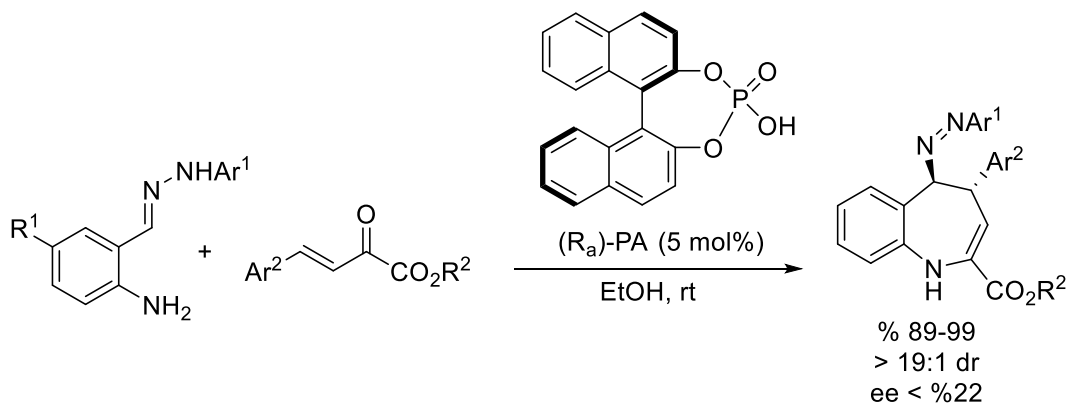
2.-HELBURUAK

Benzoazepinen sintesirako hainbat metodo garatu dira trantsizio metalen katalisi bidez, urre, rutenio edo paladio konplexuak erabilia adibidez,¹⁶ baina organokatalisi bidezko sintesien kopurua urria da oso. Chen *et al.*ek 2020ean argitaratutako artikulu batean 2-aminobenzalaldehido arilhidrazona baten eta 2-oxo-3-butenato baten arteko erreakzioa egiten dute Brønsted azido bidezko organokatalisiarekin, ikusi 8. irudia, katalizatzaile bezala **1,1**-binaftil-**2,2**-diil hidrogeno fosfatoa (nahaste errazemikoan) erabiliz, produktuak etekin eta diastereoselektibotasun haundiarekin lortuz, %89-99 eta >19:1 dr, hurrenez hurren. Enantioselektibitateari dagokionez, katalizatzaile kirala erabiltzean lortutako enantioselektibitate handiena %22koa dela diote.¹⁷ Bestetik Chen K. eta taldekoek 2018an argitaratutako beste artikulu batean antzeko erreakzio bat Brønsted base batekin katalizatuta (DABCO) burutu zuten berriro etekin eta diastereoselektibotasun handiekin,¹⁸ ikusi 9. irudia.

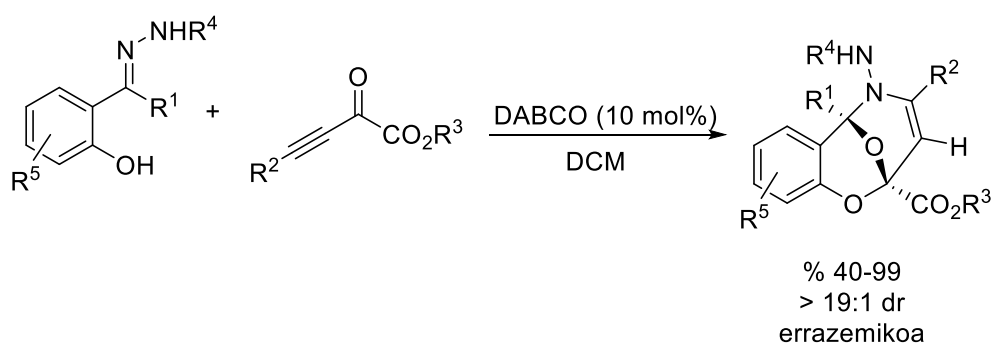
¹⁶ Trantsizio metalekin katalizatutako benzoazepinen sintesien adibide batzuetarako, ikusi: a) Undeela, S.; Ravikumar, G.; Nanubolu, J. B.; Singarapu, K. K.; Menon, R. S.; *Chem. Commun.* **2016**, 52(26), 4824–4827. b) Dhandabani, G. K.; Mutra, M. R.; Wang, J.-J.; *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360(24), 4754–4763. c) Sharif, S. A. I.; Calder, E. D. D.; Delolo, F. G.; Sutherland, A.; *J. Org. Chem.* **2016**, 81(15), 6697–6706.

¹⁷ Chen *et al.*en 2020ko lanaren inguruko informazio gehiagorako, ikusi: Nagaraju, K.; Gurubrahamam, R.; Chen, K.; *J. Org. Chem.* **2020**, 85(11), 7060–7067.

¹⁸ Chen *et al.*en 2018ko lanaren inguruko informazio gehiagorako, ikusi: Gurubrahamam, R.; Nagaraju, K.; Chen, K.; *Chem. Commun.* **2018**, 54(47), 6048–6051.



8. irudia. Chen *et al.*ek argitaratutako benzoazepinen sintesia

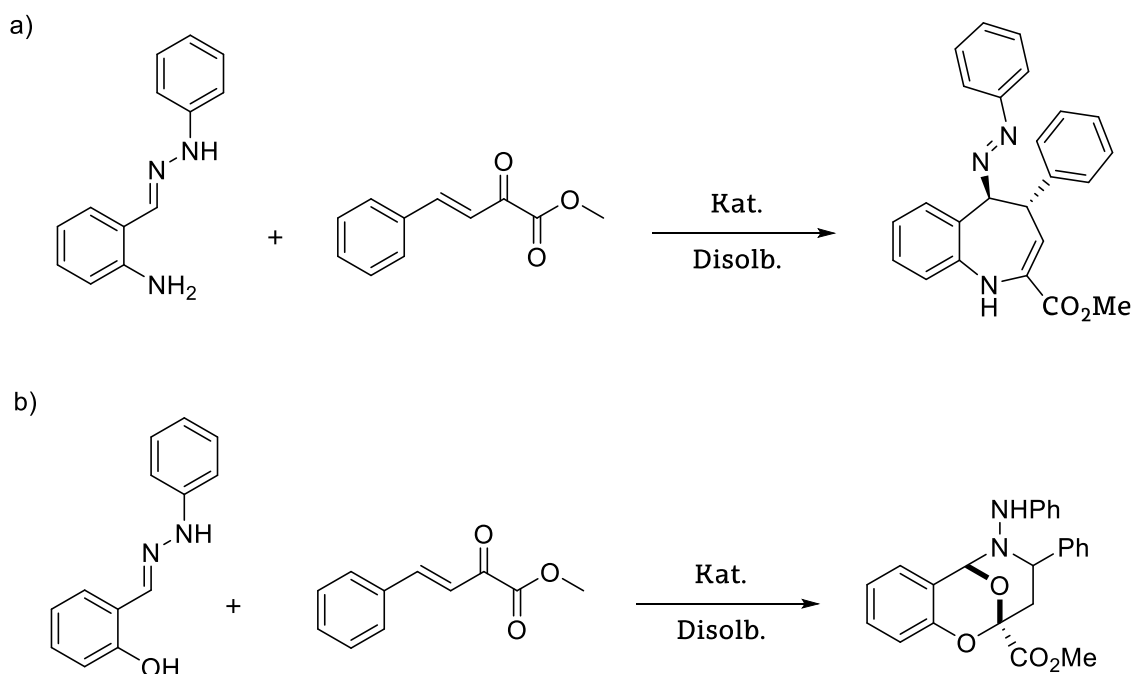


9. irudia. Chen *et al.*ek argitaratutako BB bidez katalizatutako heterozikloen sintesia.

Gradu Amaierako Lan honen helburua, laborategian lan egiten den **Brønsted base**/H-lotura emalea motako organokatalizatzaile enantioselektibo bifuntzionalak benzoazepinen sintesira aplikatzea izan da, sintesi bide organokatalitiko enantioselektibo bat topatzeko. Bifuntzionaltasunari esker katalizatzaileak 8. irudian deskribatutako erreakzioko bi erreaktiboak aktibatu ez ezik, bi trantsizio egoera diastereomerikoak emango lituzke, elkarren artean energia maila desberdinarekin, hortaz, produktuaren eraketan enantiomero batena lehenetsiko luke orain arteko enatiopurutasunak hobetuz. Lehenik BB mono eta bifuntzionalekin erreakzioa kataliza daitekeen ikertuz eta ondoren katalizatzaile bifuntzional kiralekin enantioselektibotasuna ikertuz.

3.- EMAITZAK ETA EZTABAIDA

Jarraian gradu amaierako lan honetan lortutako emaitzak aurkeztu eta eztabaidatu dira. Egindako erreakzioen datu eta emaitzak ematen dira, lehendabizi, lehengaien prestaketarako jarraitutako prozedurak adieraziz eta ondoren, 10. irudian ikus daitezkeen erreakzio katalitikoetan lortutako emaitzak aztertuz.



10. irudia. Lan honetan aztertu diren erreakzio katalitikoak.

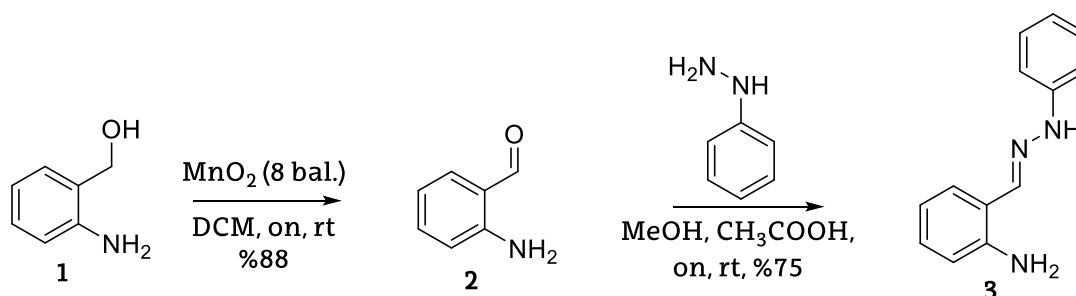
3.1.- Lehengaien prestaketa

3.1.1.- Salizilhidrazonak

Salizilhidrazonen prestaketarako bibliografian deskribatutako prozedurak erabili dira.

3.1.1.1.- 2-Aminobenzaldehido fenilhidrazona

2-Aminobenzaldehido fenilhidrazonaren prestaketarako Chen *et al.*ek deskribatutako prozedura erabili da.¹⁹ Chen *et al.*ek artikuluan deskribatutako prozeduran 2-aminobenzaldehidotik abiatzen dira, zeina laborategian eskuragarri ez zegoen eta, beraz, alkohol 2-aminobenzilikoa erabili da 2-aminobenzaldehidoa lortzeko Lee, Hsu, Chou *et al.*ek deskribatutako prozedura erabiliz²⁰. Sintesi osoa 2. eskeman adierazten da, lehenik alkohola (1) aldehidoa (2) oxidatu da eta ondoren aldehidoa hidrazinarekin akoplatu da hidrazona (3) lortzeko %66ko etekin orokorrarekin. Sintesi erraza, azkarra eta etekin altukoa izan da.



2. eskema. 2-aminobenzaldehido fenilhidrazonaren sintesia.

3.1.1.2.- (E)-2-((2-fenilhidrazinaliden)metil)fenola

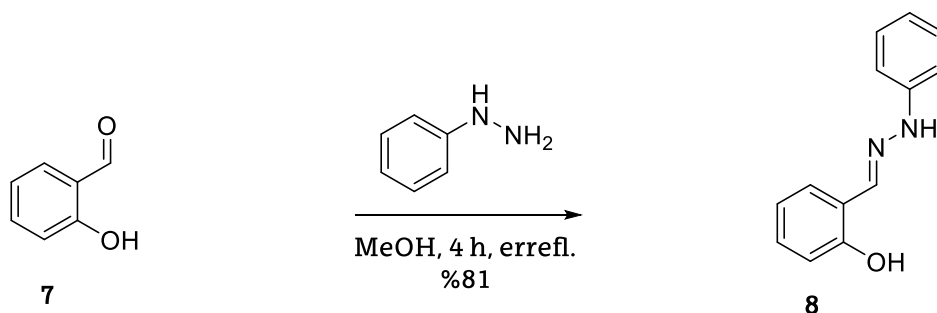
(E)-2-((2-fenilhidrazinaliden)metil)fenolaren prestaketarako Jursic *et al.*ek deskribatutako prozedura erabili da.²¹ Kasu honetan abiapuntuko

¹⁹ Egokitua: Nagaraju, K.; Gurubrahamam, R.; Gurubrahamam, R.; Chen, K. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*(11), 7060–7067.

²⁰ Egokitua: Huang, P.; Huang, C. Y.; Lin, T. C.; Lin, L. E.; Yang, E.; Lee, C.; Hsu, C. C.; Chou, P. T.; *Anal. Chem.* **2020**, *92*(10), 7139–7145.

²¹ Egokitua: Backes, G. L.; Neumann, D. M.; Jursic, B. S.; *Bioorganic Med. Chem.* **2014**, *22*(17), 4629–4636.

aldehidoa (**7**) eskuragarri zegoen laborategian eta 3. eskeman ikus daitekeen bezala urrats bakarrean eskuratu da hidrazona (**8**) %81 eko etekinarekin. Sintesi erraza, azkarra eta etekin altukoa izan da.



3. eskema. (*E*)-2-((2-fenilhidrazinaliden)metil)fenolaren sintesia.

Salzilhidrazonen sintesiak alderatzen badira, ikusten da bi sintesiak errazak eta etekin altukoak direla. 3ren kasuan errektiboen eskuragarritasunagatik urrats bat gehiago egin behar izatean, etekin totala pixka bat jaitsi da, baina, hala ere, erreakzio katalitikoetarako nahikoa kantitate lortu zen saiakera bakar batean.

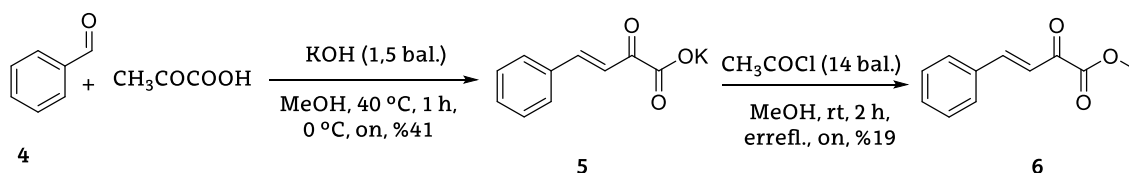
3.1.2.- Alkinilzetoesterrak: Metil (*E*)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoatoa

Metil-(*E*)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoatoaren sintesirako bibliografian deskribatutako prozedurak erabili dira. Eta behar haina kantitate lortu ez denez metodo bat baino gehiago probatu dira.

A metodoa

Sintesi metodo honetan metil-(*E*)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoatoaren prestaketarako Wang, Chang *et al.*ek eta Zhang *et al.*ek deskribatutako

prozedura egokitu eta erabili da.²² Sintesi bidea 4. eskeman ikus daiteke. Erreakzioa bi urratsetan ematen da, lehendabizi bentzaldehidoa azido pirubikoarekin eta KOHrekin erreakzionarazten da potasio gatza lortzeko (**5**), eta gatzak azetil kloruroarekin erreakzionatzean lortzen da produktua (**6**) %8ko etekinarekin. 1. urratsean lortutako **5** konposatua manipulaziorako oso deserosoa izan da, izan ere, airean uztean bigundu eta espatula eta inbutuetan itsatsi da, badirudi higroskopikoa dela bibliografian honen aipamenik ez dagoen arren. 2. urratsean eskuratutako produktua birkristalizazioz purifikatu da eta urrats honen etekin baxua birkristalizazioan disolbatzaile (EtOH) gehiegi erabiltzearen, ez berotzeagatik bi aldiz birkristalitzatu behar izatearen eta 1. urratsetik lortutako **5** kopurua pisatutakoa baino baxuagoa izatearen (ezpurutasunak, ura) ondorio izan daiteke.



4. eskema. A metodoa metil-(*E*)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoatoaren prestaketarako.

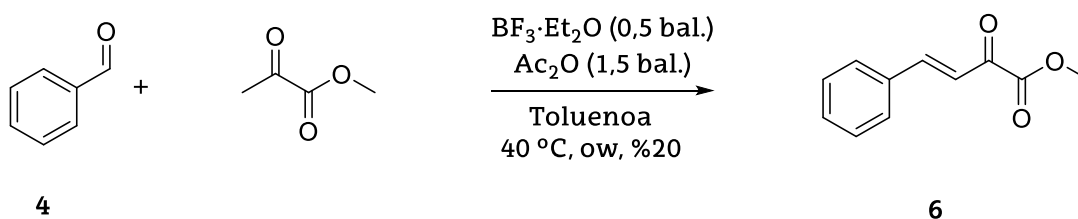
B metodoa

Sintesi metodo honetan metil-(*E*)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoatoaren prestaketarako Yao *et al*.ek deskribatutako prozedura erabili da.²³ 5. eskeman ikus daitekeen bezala, sintesi bide hau urrats bakarrean ematen da BF₃ bidezko katalisiarekin produktua (**6**) %20ko etekinean

²² Egokitua: a) Hua, Y.-Z.; Liu, M.-M.; Huang, P.-J.; Song, X.; Wang, M.-C.; Chang, J.-B.; *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*(34), 11994–11998. b) Meng, Q.; Zhu, L.; Zhang, Z.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*(18), 7209–7212.

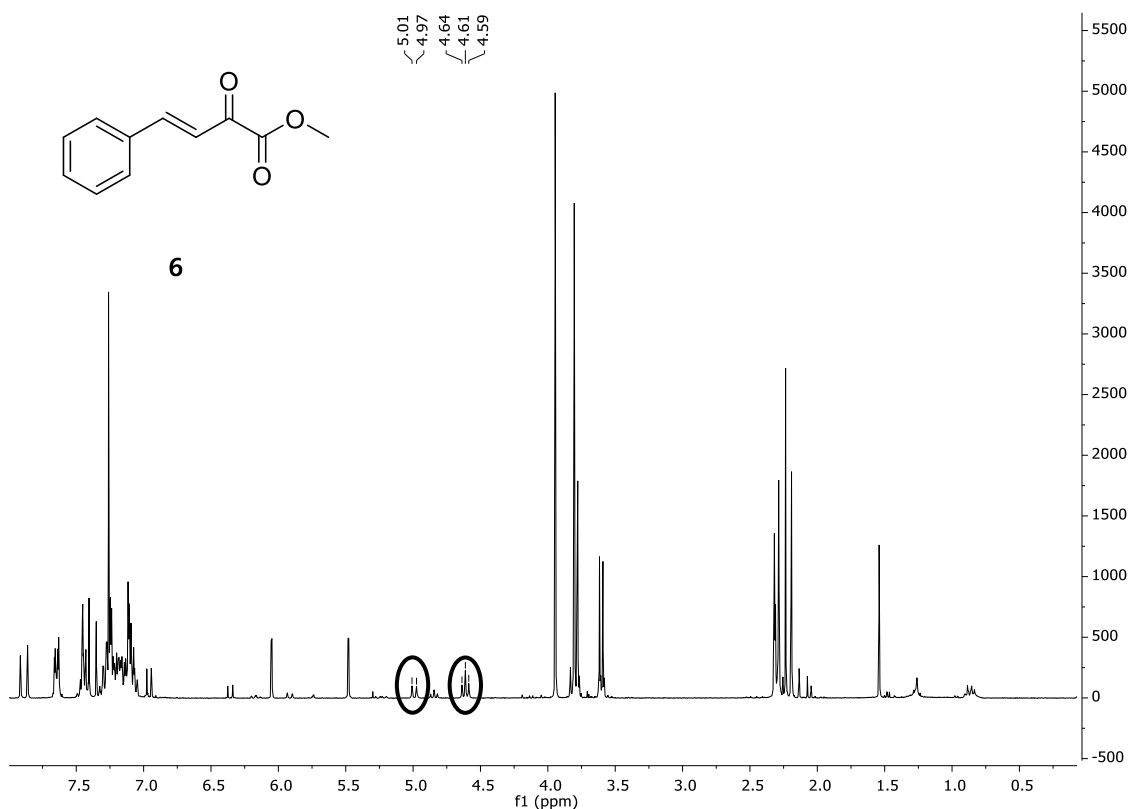
²³ Egokitua: Mansaray, J. K.; Sun, J.; Huang, S.; Yao, W.; *Synlett* **2019**, *30*(7), 809–813.

eskuratzeko. Etekin baxuaren arrazoa erreazioan alkoholaren eliminazioa ematen ez dela dirudi, ikusi 11. irudian adierazitako seinaleak, espektroan alkoholaren presentzian egongo liratekeen doblete eta triplete bana agertzen baitira. Metodo bitan erabili da, **etekina hobetzeko saiakeran, bigarren saioan temperatura igo (50 °Cra)** eta katalizatzailea gehiago gehitu da (beste 0,5 bal.). Seinaleak desagertzen ez direla ikusita lehortzaile bezala trimetil ortoformiatoa gehitu da²⁴ **eta temperatura gehiago igo da (60 °Cra)**. Azkenean, ez zen gordinaren espektroa hobetzea lortu eta zutabe kromatografiko bidezko purifikazio eta ondorengo birkristalketa egin arren, ez zen **6** produktu purua isolatzea lortu.



5. eskema. B metodoa metil-(*E*)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoatoaren prestaketarako.

²⁴ Lehortzaile bezala trimetil ortoformiatoa erabili da Dujardin *et al.*ek (C metodoa) deskribatutako metodoan, ordezkatzaile batzuekin, etekina hobetzeko erreaktibo bezala erabiltzen zutelako.



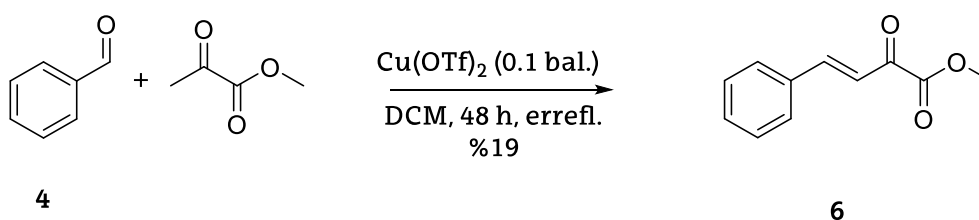
11. irudia. Flash zutabe kromatografikoaren ondoren hartutako laginaren ^1H -EMN.

C metodoa

Sintesi metodo honetan metil-(*E*)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoatoaren prestaketarako Dujardin *et al*.ek deskribatutako prozedura erabili da.²⁵ Erreakzioa urrats batean eta kobre triflato bidezko katalisiarekin ematen da, ikusi 6. eskema, produktua (**6**) %19ko etekinean eskuratuz. 48 ordutara hartutako alikuotaren ^1H EMN analisisian %62ko konbersioa ikusita, katalizatzaile (0,1 bal.) gehiago gehitzea erabaki zen eta beste 24 orduz irabiatzea, tartean asteburuan zehar erreakzioa geldirik utzita. Bukaeran hartutako alikuotaren ^1H EMN analisisian azpiproduktu baten sorrera ikusten da, honek etekinaren jaitiera eragin du. Metodo honekin

²⁵ Egokitua: Dujardin, G.; Leconte, S.; Bénard, A.; Brown, E. A.; *Synlett* 2001, No. 1, 147–149.

egindako beste saiakera batean katalizatzaile gehiago gehitu zen baita ere, baina tartean erreakzioa gelditu beharrik izan gabe. Produktuaren momentuko beharragatik purifikazioa zutabe bidez egin beharrean alumina neutroan iragazi eta birkristalizazioz egin zen, (6) produktua %13ko etekinean eskuratzeko.



6. eskema. C metodoa metil-(*E*)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoatoaren prestaketarako.

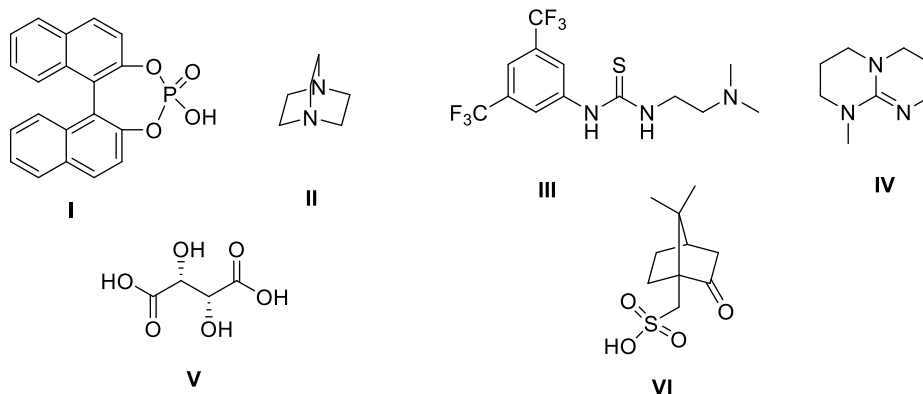
Metil-(*E*)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoatoaren sintesirako 3 metodo hauek alderatuz, ikusi 1. taula, A metodoak urrats gehiago eta etekin baxuagoa emateaz gain erreaktiboan baliokide kopuru altuak erabiltzen ditu. B eta C metodoen artean konparaketa egokia egin ahal izateko C metodoa purifikazio egokiarekin eta asteburuan zehar geldirik utzi gabe egin beharko litzateke horrela Dujardin *et al.*ek deskribatutakoa frogatzeko. Hala ere, aipatzekoa da C metodoan badirudiela, ez bada erreakzioa gelditzen, ez dela albo produkturik sortzen, zeina bai sortzen den B metodoan, gainera gero purifikatzerakoan zailtasunak sortzen dituen. Hortaz gain, espektro garbienak C metodoarekin lortu dira.

1. taula. Metil-(*E*)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoatoaren sintesirako metodoen konparaketa.

Metodoa	Kat (%)	Etekin (%)
A	²⁶	%8
B	(%50)	%20
B	(%100)	-
C	(%20)	%19
C	(%20)	%13

3.1.3.- Katalizatzaileak

Erreakzio katalitikoetan erabilitako katalizatzaileak 12. irudian ikusten direnak dira. Guztiak etxe komertzialetatik eskuratu dira III katalizatzailea izan ezik, zeina laborategian eskuragarri zegoen, lankide batek sintetizatu.



12. irudia. Erreakzio katalitikoetan erabilitako katalizatzaileak.

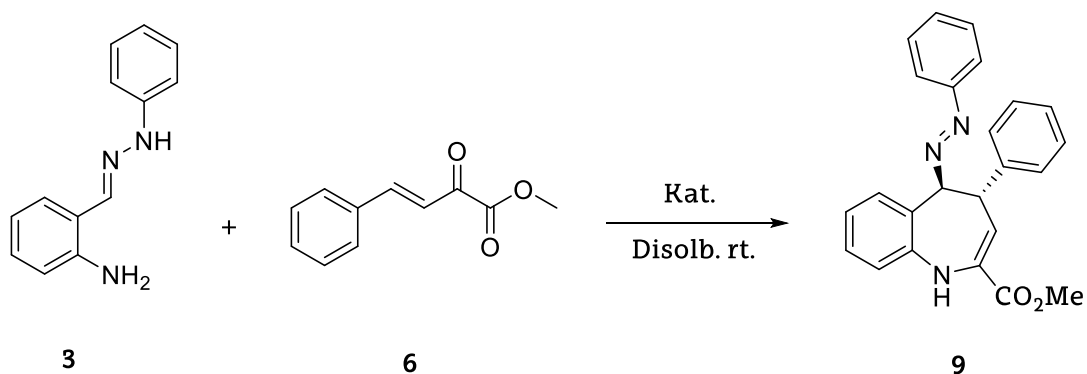
²⁶ Katalizatzaileak ez da erabiltzen baina erreakzioa 2 urratsetan ematen da, erreaktibo baliokide kopuru altuak erabiliz.

Katalizatzaile mota desberdinak probatu dira: **I**, **V** eta **VI** katalizatzaileak azido kiralak dira. Ia nahaste errazemikoan eta bere R isomeroa erabili dira, **V** eta **VI** berriz, soilik enantiomero purua erabili dira, L isomeroa eta 1S isomeroa hurrenez hurren. **II** eta **IV** katalizatzaile basiko kiralak dira. Eta **III** katalizatzailea Brønsted base/H lotura emaile motako katalizatzaile bifuntzionala da.

3.2.- Erreakzio katalitikoak

3.2.1.- Benzoazepinen sintesia. Lehen saioak

Benzoazepinen sintesirako Chen *et al.*ek deskribatutako metodoan oinarritu da lan hau,²⁷ ikusi 7. eskema. Lehen saioetan **II**, **III** eta **IV** katalizatzaileak erabili ziren BB edo BB/H lotura bidezko katalisia bideragarria zen ikertzeko.



7. eskema. Chen *et al.*ek deskribatutako metodoaren eskema orokorra.

²⁷ Egokitua: Nagaraju, K.; Gurubrahamam, R.; Chen, K.; *J. Org. Chem.* **2020**, *85*(11), 7060–7067.

2. taula. Lehen saioetako emaitzak.

Saioa	Kat. (%)	Disolb.	T(°C)	t	Konb. (%) ²⁸	Etekin (%)
1	II (%20)	Cl ₂ CH ₂	rt	72 h	-	-
2	II (%20)	CH ₃ CN	rt	72 h	-	-
3	III (%10)	CH ₃ CN	rt	96 h	-	-
4	III (%10)	CH ₃ CN	40	48 h	-	-
5	IV (%20)	CH ₃ CN	rt	96 h	-	-

Erreakzioak, aurkakoa adierazi ezean, **3** 0,2 mmol **6** 0,3 mmol eta 0,8 mL disolbatzailerekin burutu dira N₂ atmosferapean, 2. taulan adierazten diren disolbatzaile, temperatura eta denboretan.²⁹

Erreakzioa aurrera joatea ez da lortu ez BB bidezko katalisiarekin (II, IV) ezta katalisi bifuntzionalarekin ere (III). **Badirudi erreakzio hau Brønsted base bidez ezin daitekeela katalizatu baldintza hauetan.**

3.2.2.- Benzoazepinen sintesia. Berrikuspena

Brønsted base bidez katalizatzea lortu ez dela ikusita, eta aurrekarietan Brønsted azido kiralekin katalizatu delarik, BA desberdinekin (I,V eta VI) saiaketak egitea erabaki da. Katalizatzaile bakoitzarekin lortutako emaitzak 3. taulan daude aurkeztuak.

²⁸ Gordinaren ¹H EMN espektroen analisitik.

²⁹ II katalizatzailearekin egindako saioak eskala bikoitzean eta 1,2 mL disolbatzailekin egin dira.

3. taula. BAekin egindako saiaketetako emaitzak.

Saioa	Kat. (%)	Disolb.	T(°C)	t	Konb. (%) ³⁰	Etekin (%)	dr ³¹	ee (%) ³²
1	(rac)-I (%5)	EtOH	rt	21 h	>% 99	% 82	>18:1	0
2	V (%10)	CH ₃ CN	rt	21 h	-	-	-	-
3	V (%10) + VI (%10)	CH ₃ CN	40	21 h	%43	nd	nd	-
4	VI (%10)	CH ₃ CN	rt	45 h	%9	nd	nd	nd
5	VI (%10)	CH ₂ Cl ₂	rt	21 h	%4	nd	nd	nd
6	VI (%10)	EtOH	rt	21 h	>%99	%80	>16:1	0

Erreakzioak lehenengo saioetako baldintza berdinetan eman dira, **3** 0,2 mmol **6** 0,3 mmol eta 0,8 mL disolbatzailerekin burutu dira N₂ atmosferapean, 3. taulan adierazten diren disolbatzaile, temperatura eta denboretan.

1. saioa, Chen *et al.*ek erabilitako katalizatzailearekin eginda (**I**, nahaste errazemikoan), beste erreakzioen eskala bikoitzean HPLC analisirako baldintza egokiak bilatzeko. 3. saioa, 2. saioa egindako saiodi berdinean egin da, azido (L)-tartarikoarekin (**V**) konbertsiorik eman ez denez azido (1S)-**kanforsulfonikoa gehitu eta temperatura altuagoan (40 °C)** erreakzionatzen utzi da, ondorioak atera aurretik konbertsio altua temperaturaren eraginez den ziurtatu beharko da, hau da, **V** katalizatzaileak eraginik izan ez duen.

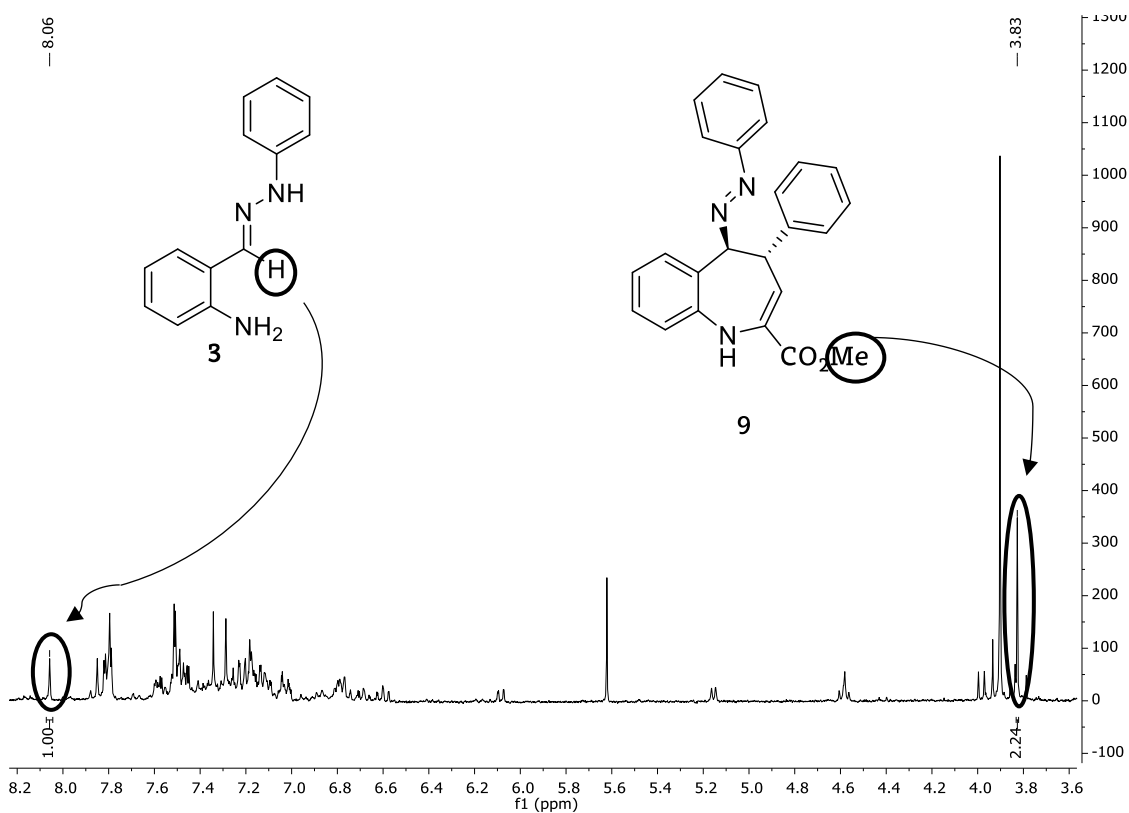
Berrikuspen saioetan probatutako BA motako katalizatzaileetatik konbertsioa soilik **VI** katalizatzailearekin lortu da (aurrekariak erabilitakoaz gain, (rac)-**I**). Konbertsioen kalkulurako 13. irudian integratutako seinaleak erabili dira, 8,06 ppmtako seinalea **3**ren iminako protoiari (H bat) dagokio eta 3,83 ppmtakoa benzoazepinaren metoxiko

³⁰ Gordinaren ¹H EMN espektroetatik neurtua.

³¹ Gordinaren ¹H EMN espektroetatik neurtua.

³² ee determinatzeko HPLC teknika erabili da, ADH zutabea eta eluitzaile bezala hexano-isopropanol 95:5 nahastea erabiliz eta 1 ml/min fluxuarekin. Baldintzak zehazteko 1. saioeko lagina erabili da.

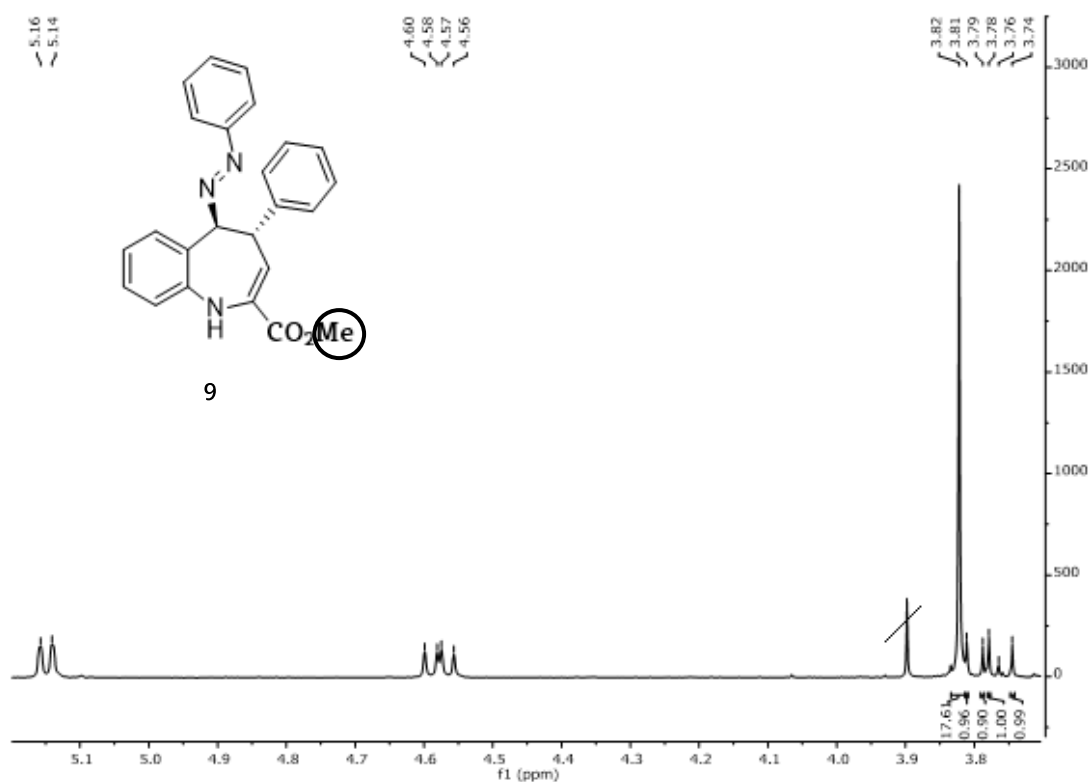
hidrogenoei dagokie (hiru H). Eta disolbatzaileak eragin handia duela ikusi da, hain zuzen ere, etanoletan konbertsio totala eman da baina beste disolbatzaileetan ez da %10 konbertsiora iritsi, erreakzio baldintza berdinetan. Agian etanola disolbatzaile protikoa izatean H-loturak ematen ditu elektrozalearekin erreakzioa erraztuz. Aurrez esan bezala, temperaturaren eragina aztertzeko 3. saioa errepikatu beharko litzateke V katalizatzailea gabe.



13. irudia. 3. saioko alikuotaren ^1H EMN espektro handitua konbertsioa kalkulatzeko.

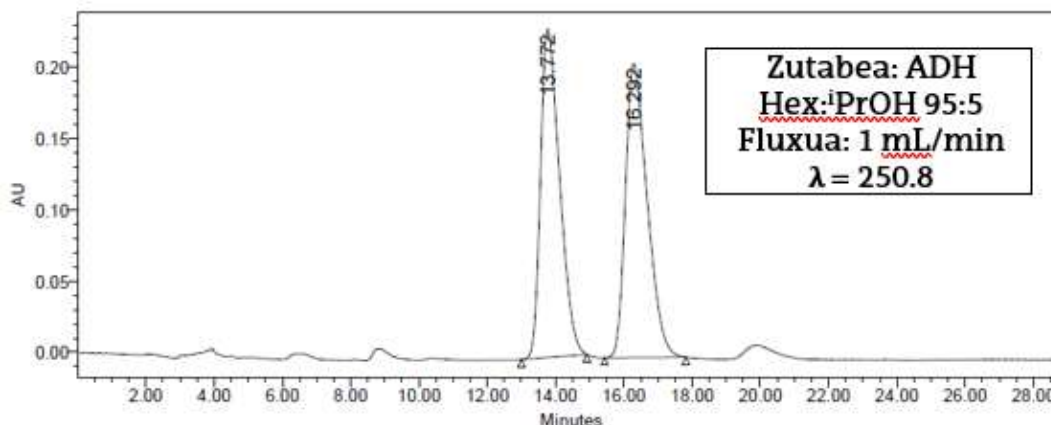
3. taulan agertzen diren dr-ak produktuaren OCH_3 taldearen seinalearen inguruko seinalerik handienetik neurtu dira, ikusi 14. irudia. Izan ere, Chen *et al.*ek 2020ean argitaratutako lanean beraiek egindako erreakzioen dr-ak adieraztean diote gordinen ^1H EMNen analititik kalkulatu dituztela, baina ez diote diastereoisomeroaren seinaleak non agertzen diren. Beraz, diastereoisomero minoritarioa isolatu ez denez,

ezin dugu ziur zein seinale dagokion zehaztu, hortaz, seinalerik handienarekin kalkulatu da, diastereoselektibotasuna kalkulatu denaren berdina edo hobe dela ziurtatzeko. Hala ere, beste seinaleak ez dira bikoiztuta ikusten beraz litekeena da, hondakinen bati dagokien seinaleak izatea.



14. irudia. 1. saioko alikuotaren ^1H EMN espektroaren anpliazioa dr-a kalkulatzeko.

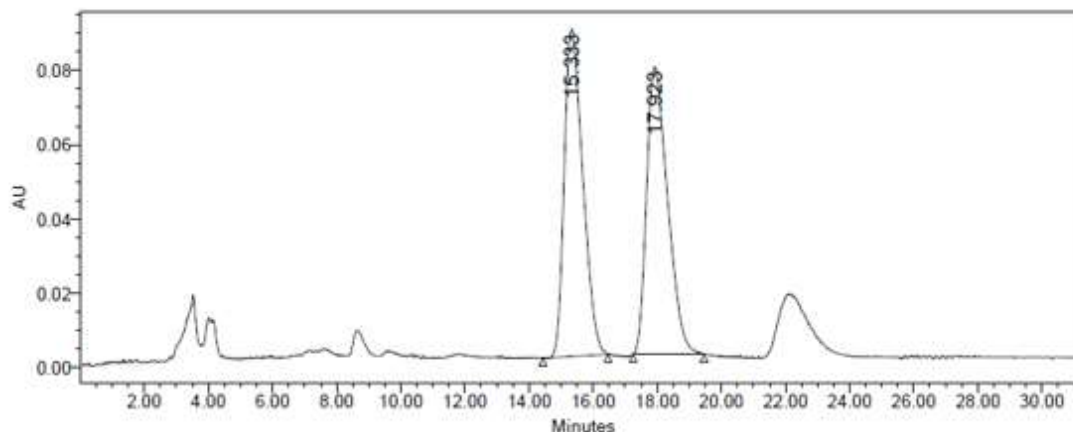
Enantiomero soberari (ee) dagokionez, bakarrik 6. saioko produktuan neurtu da horretarako HPLC analisia egin da zutabe kiral bat erabiliz eta 1. saioko produktua erabiliz (errazemikoa) HPLCrako baldintza egokiak topatzeko. Erreakzio ez-asimetrikoaren kromatograma 15. irudian ikus daiteke.



	Erretentzio denbora	Azalera	% Azalera
1	13.774	22680659	49.69
2	16.292	22965911	50.31

15. irudia. Lagin errazemikoaren HPLC kromatograma

6. saioan lortutako produktuaren kromatograma 16. irudian ikus daiteke, erabilitako HPLC baldintzak saio errazemikoko berdinak dira. Hala ere, nahiz eta katalizatzaile kirala erabili produktua nahaste errazemikoan lortu da. Hau disolbatzailearen eraginez izan daiteke, izan ere aurrez aipatu bezala, etanolak H-loturak ematen baditu elektrozalearekin, katalizatzailearen kiralitate indukzioa eragotziko luke.



	Erretentzio denbora	Azalera	% Azalera
1	15.333	3544886	50.11
2	17.923	3529180	49.89

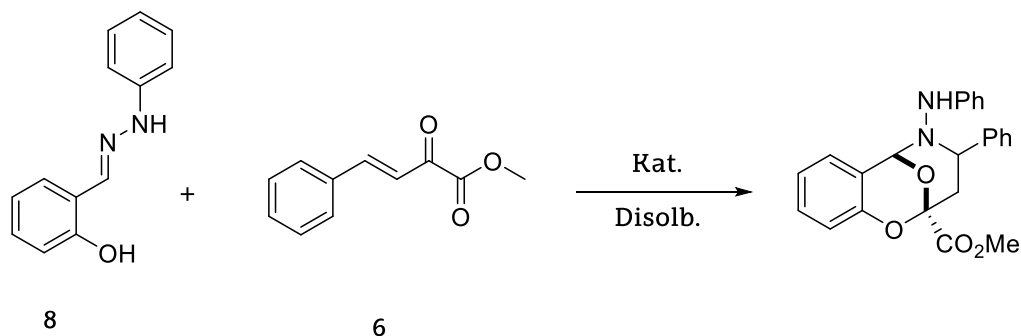
16. irudia. 6. saioko produktuaren HPLC kromatograma

3.2.3.- (*E*)-2-((2-fenilhidrazinaliden)metil)fenolarekin saiok

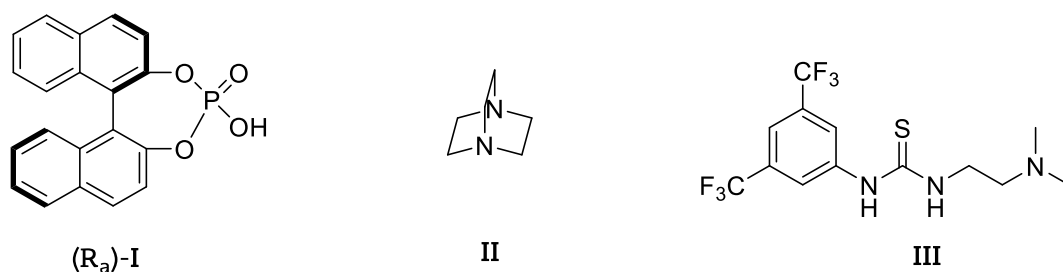
Aurrez aipatu bezala, Chen *et al.*ek 2018an argitaratutako artikulu batean, salizilhidrazona eta elektrozele baten arteko Brønsted base bidez katalizatutako erreakzio bat deskribatzen dute.³³ Erreakzio hori oinarri hartuta, lan honetan ikertutako erreakziora aplikatzen saiatu da nukleozale bezala (*E*)-2-((2-fenilhidrazinaliden)metil)fenola (8) erabiliz 8. eskeman ikus daitekeen bezala.

Erreakzioa bideratzeko katalizatzaile bezala, ikusi 17. irudia, **Brønsted** azido kiral bat (I), zeina enantiopuru erabili den erreakzioaren katalisi asimetrikoa aztertzeko, **Brønsted base bat (II)** eta BB/H lotura emaile motako katalizatzaile bifuntzional bat (III) erabili dira.

³³ Gurubrahamam, R.; Nagaraju, K.; Chen, K.; *Chem. Commun.* **2018**, 54(47), 6048–6051.



8. eskema. (*E*)-2-((2-fenilhidrazinaliden)metil)fenolarekin egindako saiok.

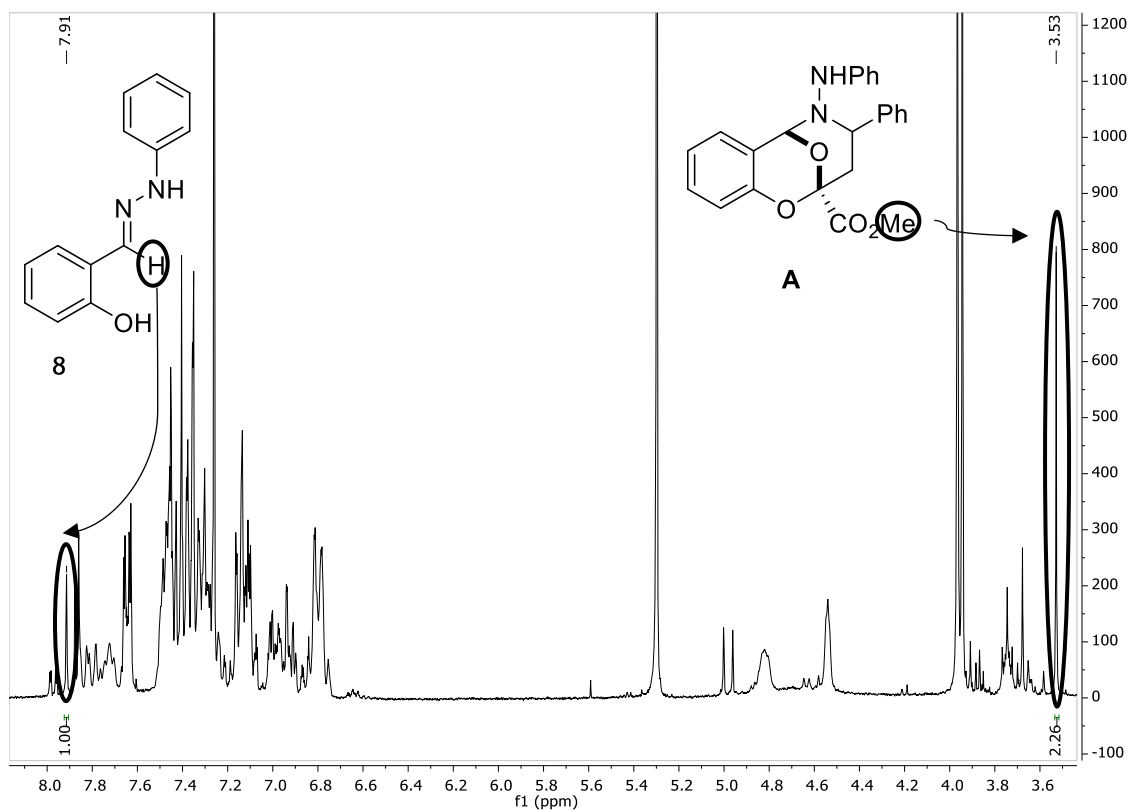


17. irudia. (*E*)-2-((2-fenilhidrazinaliden)metil)fenolarekin egindako saioretan erabilitako katalizatzaileak.

Erreakzioak aurreko saioretako baldintza berdinetan eman dira baina hidrazona desberdinarekin, **8** 0,2 mmol **6** 0,3 mmol eta 0,8 mL disolbatzailerekin burutu dira N₂ atmosferapean, 4. taulan adierazten diren disolbatzaile, temperatura eta denboretan. 1 eta 2 saioren kasuan 21 ordutara hartutako alikuotaren ¹H EMN analisisian ez da konbertsiorik antzeman (1. saioren kasuan) edo soilik konbertsio aztarnak (2. saioren kasuan) antzeman dira, beraz, katalizatzaile gehiago gehitu da (%10 gehiago, guztira %20) eta asteburuan zehar irabiatu dira.

4. taula. (*E*)-2-((2-fenilhidrazinaliden)metil)fenolarekin egindako saioretan lortutako emaitzak.

Saioa	Kat. (%)	Disolb.	T(°C)	t	Konb. (%) ³⁴	Etekinia (%)	ee (%) ³⁵
1	II (%20)	Cl ₂ CH ₂	rt	96 h	-	-	-
2	III (%20)	Cl ₂ CH ₂	rt	96 h	% 20	nd	0
3	(R _a)-I (%10)	EtOH	rt	72 h	% 43	21 mg	11



18. irudia 3. saioko alikuotaren ¹H EMN espektro handitua konbertsioa kalkulatzeko.

Erreakzio katalitiko hauetan lortutako emaitzak 4. taulan daude adierazita. **Ikus daiteke erreakzioa Brønsted basearekin (1. saioa) ez dela**

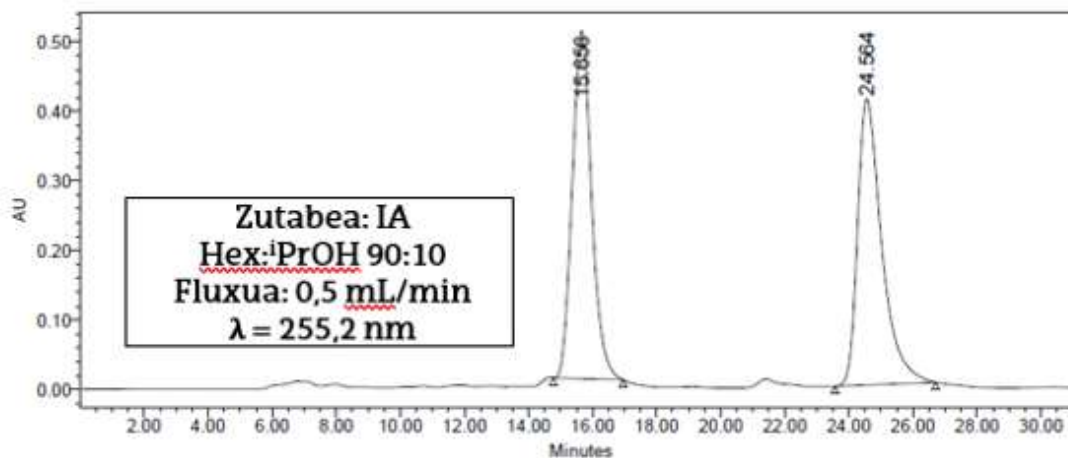
³⁴Gordinaren ¹H EMN espektroetatik kalkulatua.

³⁵ ee determinatzeko HPLC teknika erabili da, IA zutabea eta eluitzaile bezala hexano-isopropanol 90:10 nahastea erabiliz eta 0,5 ml/min fluxuarekin. Baldintzak zehazteko 2. saioko lagina erabili da.

eman. Baina beste bi saioetan ^1H EMN bidez, erreakzioa aurrera joan dela ikusi da, nahiz eta ez diren konbertsio handiak lortu. Konbertsioak kalkulatzeko 18. irudian integratuta dauden seinaleak erabili dira, 7,91 ppm-tan agertzen den seinalea **8** errektiboko hidrogeno bati dagokio, eta 3,53 ppm-tan agertzen den seinalea produktuari dagokio eta produktu puruan 3 hidrogenoko seinalea ematen du.

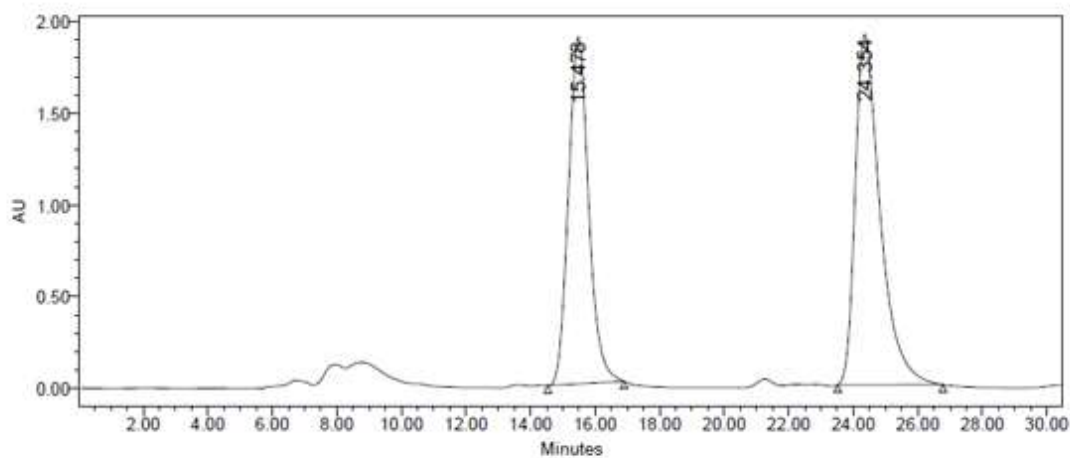
Erreakzioa 1. saioan ez joatearen arrazoietako bat elektrozaleak aktibazioa behar duela izan daiteke, izan ere, beste bi erreakzioetan elektrozalea aktibatzen duten katalizatzaileak erabiliz lortu da erreakzioak aurrera egitea. Bestalde, 3. saioan konbertsio altuagoa lortu izana disolbatzailearen ondorioz izan daiteke, aurreko saioetan bezala, EtOHtan egitean erreakzioa, honek H loturak osa ditzake elektrozalearekin hau gehiago aktibatuz.

Erreakzioaren enantioespezifikotasunaren inguruan, 2 saioan lortutako produktua erabili da HPLC analisiko baldintza egokiak bilatzeko, ikusi 19. irudia, eta 3. saioan katalizatzaile kirala enantiopurua erabili denez, bere enantiomero sobera neurtu da, zeina %11koa izan den, ikusi 20. irudia. Beraz, ez da enantioselektibotasun handia lortu.



	Erretentzio-denbora	Azalera	%-Azalera
1	15.656	21060149	49.50
2	24.564	21485416	50.50

19. irudia. 2. saioan lortutako produktuaren HPLC kromatograma.



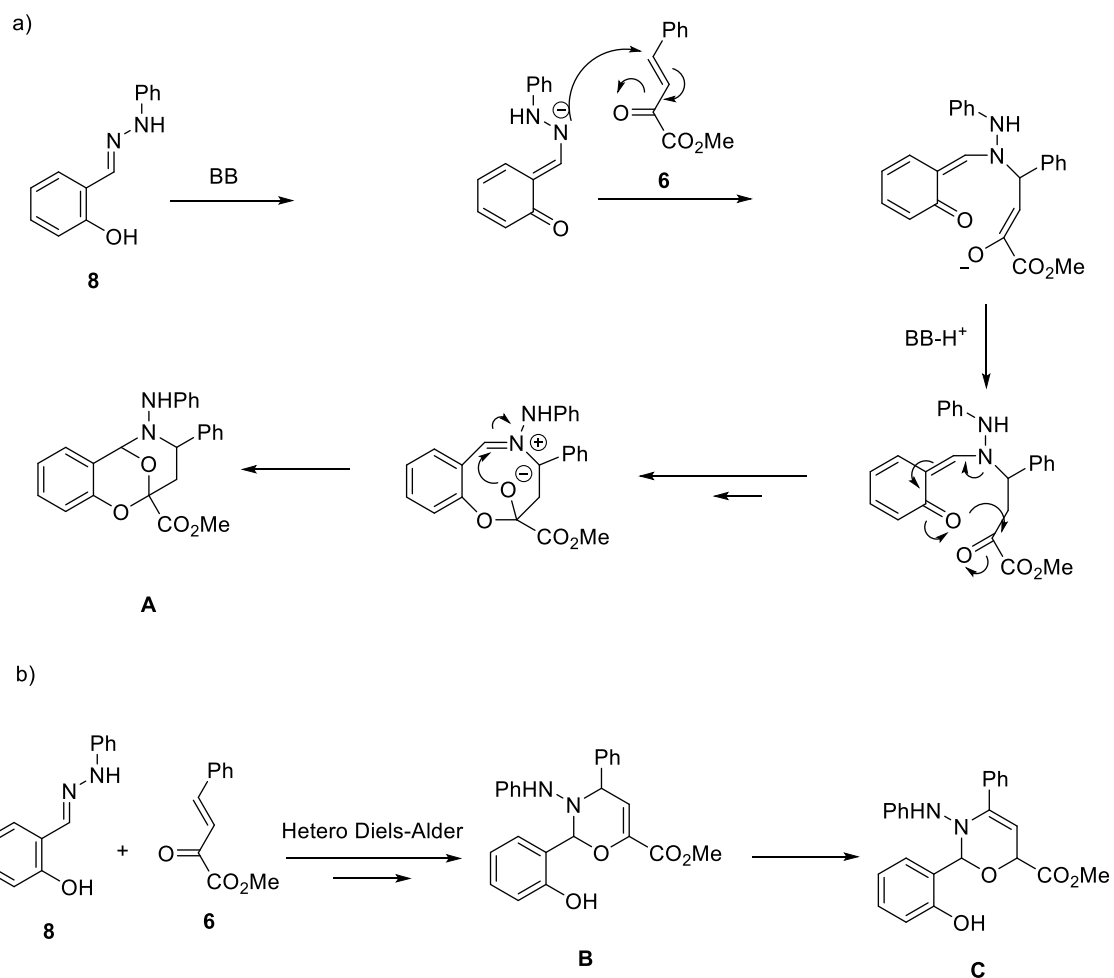
	Erretentzio-denbora	Azalera	%-Azalera
1	15.478	82476083	44.50
2	24.354	102883890	55.50

20. irudia. 3. saioan lortutako produktuaren HPLC kromatograma.

3.2.4.- Sortutako produktuaren identifikazioa

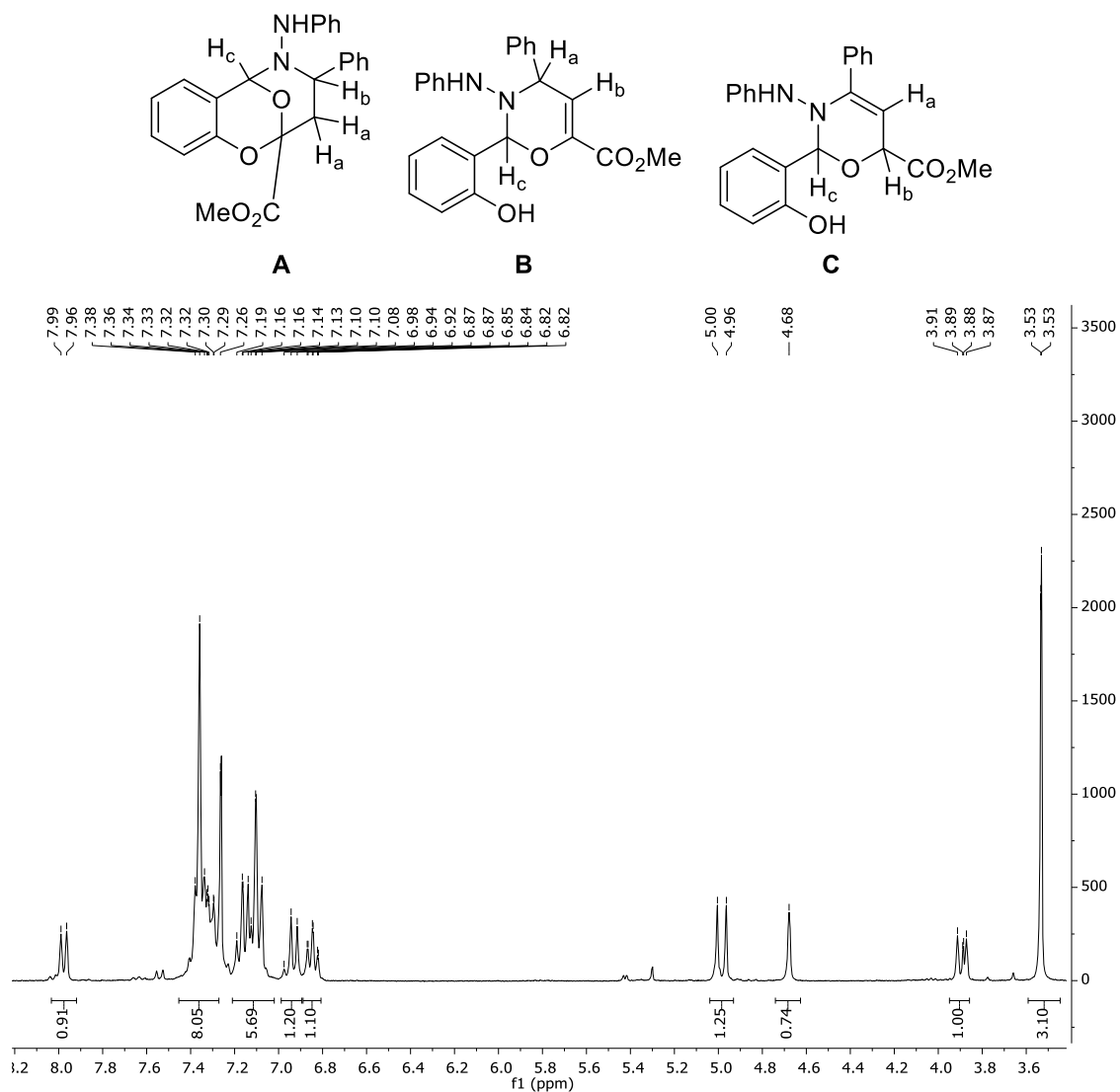
Aurrez deskribatutako erreakzioa deskribatu gabe dagoenez erreakzioa gertatzean sortu den konposatua ezezaguna da. Identifikatzen saiatzeko EMN teknika desberdinak erabili dira (produktuari egindako espektro guztiak ikusteko jo 5.4.1. atalera): ^1H EMN, ^{13}C EMN, ^{13}C DEPT EMN, COSY eta HSQC. Eta espektroetatik ez da lortu egitura bat proposatzea. Jarraian proposatutako egiturak azalduko dira eta espektroekin bat ez datozen seinaleak adieraziko dira.

Hasteko, 9. eskeman ikus daitezke gerta daitezkeen erreakzio batzuk eta sortuko liratekeen egiturak. 9. eskemako a) bidea Chen *et al.*ek 2018ko artikuluan deskribatutakoa erreakzio bideak erreaktibo hauekin emango lukeena da, sortutako artekariak eman dezakeen egitura bat proposatzen da, **A**. 9. eskemako b) atalean berriz, hetero Diels-Alder erreakzio bat gertatuko balitz lortuko litzatekeen egitura adierazten da (**B**), eta fenilorekin konjugazioak bultzatutako isomerizazioz sortutako produktua (**C**).



9. eskema. Proposatutako egiturak eta hauek sortzeko erreakzioak.

Proposatutako egiturak banan bana hartuta, eta produktuaren ^1H EMN espektroarekin alderatuko dira jarraian, ikusi 21. irudia.



21. irudia. Proposatutako egiturak eta lortutako produktuaren ^1H EMN espektroaren anpliazioa.

- A** proposamenari dagokionez, 21. irudian adierazitako H_a , H_b , H_c sistematik 2ko integrala duen doblete bat eta 1eko integrala duten triplete eta singlete bana ikusi beharko genituzke, edo bi H_a hidrogenoek inguruan dituzten atomoen eragina jasango balute, 2ko integraleko dobletea beharrean 2 doble doblete 1eko integralekoak, H_b ri dagokion beste doble doblete eta singlete bat.

- **B** eta **C** proposamenetan patroia berdina izango litzateke (seinaleak ppm desberdinetan agertu arren), H_a eta H_b k doblete bana emango lukete eta H_c k singletea, guztiak 1eko integralekoak.

Azaldutako aukeretako patroia bat ere ez da betetzen 21. irudiko espektroan, kasu guztietan daude esplikatu ezin diren seinaleak, beraz, ez da aurkitu espektroko seinale guztiekin bat datorren egiturarik proposatzea. Egitura identifikatzeko analisi gehiagoren beharra dago. Produktuaren kristal puru bat lortuko balitz X-izpi bidezko difrakzio analisiarekin lortuko litzateke egitura identifikatzea. Lan honetan ez da horretarako aukerarik izan.

4.- ONDORIOAK

Jarraian ikerketa lan honetatik ateratako ondorio nagusiak azaltzen dira.

- Lan honetan helburu genuen erreakzio katalitiko egiteko beharrezkoa den α -zetoester β,γ -asegabearen prestaketak uste baino zailtasun handiagoak eman ditu. Deskribatutako hiru metodo eta hauen aldaera batzuk saiatu ondoren, egokiena C metodoa, hau da Dujardin *et al.*ek deskribatutako kobre triflatoarekin katalizatutako pirubatoaren krotonizazioa, izan da, nahiz eta lortutako produktu puruaren etekina % 19koa izan. Benetan metodo egokiena dela ziurtatzeko beste saio bat egin beharko litzateke erreakzioa gelditu gabe eta purifikazio egokiarekin.

5. taula. Metil-(*E*)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoatoaren prestaketarako metodo bakoitzarekin lortutako etekin hobereena.

Metodoa	Etekin (%)
A	%8
B	%20
C	%19

- Honen eta 2-aminobenzaldehido fenilhidrazonaren arteko erreakzioa aztertu da zenbait katalizatzaileekin. Ikusi da BB edo BB/H-lotura emaile izaera duten katalizatzaileak ez direla gai erreakzioa abiarazteko. Aldiz, BA izaera duten katalizatzaileak bai. Mota honetako katalizatzailearekin egindako saio berrian, nahiz eta benzoazepina produktua lortu, enantioselektibotasuna

hutsala izan da. Beraz, deskribatuta zegoen metodoa ezin izan da hobetu.

- Saiatu den beste erreakzio katalitikoa, hau da, α -zetoester β,γ -asegabearen eta orto-hidrazona fenolaren artekoa, katalizatu daiteke bai BA izaera, zein BB/H-lotura emaile izaera duten katalizatzaileekin, baina, bi kasuetan lortzen den produktuaren egitura ezin izan da oraingoz modu zehatzean determinatu.
- Etorkizunerako ikerketei begira, azken produktu honen identifikazioa eta erreakzioaren optimizazioa ikertzeke geratu da. Horretarako katalizatzaile bifuntzional bidezko sintesi asimetrikoa aukera bat izan daiteke.

CONCLUSIONS

The main conclusions of this research work are shown below.

- The preparation of the β,γ -unsaturated α -ketoester, which is essential for the catalytic reaction intended, has given greater difficulties than expected. Three described methods and some of their variants have been tested, method C, e.g. the copper triflate catalysed crotonisation of pyruvate described by Dujardin *et al.*, was found to be the most appropriate, although the yield of the isolated pure product was 19%. In order to confirm that this is the best method, further work is needed, for instance by running the reaction without interruption and submitting it to proper purification.

Table 5. Highest yield obtained with each method used for the synthesis of methyl-(*E*)-2-oxo-4-phenylbut-3-enoate.

Method	Yield (%)
A	%8
B	%20
C	%19

- The reaction between this reactant and 2-aminobenzaldehyde phenylhydrazone has been studied with several catalysts. It has been observed that BB or BB/H-bond donor character catalysts are incapable of promoting the reaction, whereas catalysts with BA character do. In one instance using this kind of catalyst, the benzoazepine product has indeed been obtained, but lacking enantioselectivity.

- Alternatively, the catalytic reaction between β,γ -unsaturated α -ketoester and ortho-hydrazone phenol instead, proceeds to some extent under BA catalysis or BB/H.bond donor type bifunctional catalysis. However, the structure of the main product obtained in both cases has not been fully elucidated yet.
- For future research, the identification of this latter product and the optimization of the reaction needs further investigation. The asymmetric synthesis by using bifunctional catalysts being a plausible option.

5.- ZATI ESPERIMENTALA

5.1.- Teknika eta materialak

5.1.1.- Erresonantzia magnetiko nuklearra (EMN)

^1H EMN eta ^{13}C EMN espektroak Bruker Advance DPX 300 MHz (75 MHz ^{13}C EMNrako) espektrometroa erabiliz lortu dira. Disolbatzaile moduan kloroformo deuteratua (CDCl_3) erabili da eta kasu berezi batzuetan DMSO- d_6 eta CD_3COCD_3 . Lerrakuntza kimikoen balioak ppm unitateetan eman dira disolbatzailearen seinalea erreferentziazat hartuz, CDCl_3 erabili den kasuetarako ^1H ($\delta = 7,26$ ppm) eta ^{13}C ($\delta = 77.0$ ppm), DMSO- d_6 erabili den kasuetarako ^1H ($\delta = 2,50$ ppm) eta CD_3COCD_3 erabili den kasuetarako ^1H ($\delta = 2,05$ ppm). J akoplamendu konstanteak beriz Hz unitateetan daude. Multiplizitatea laburdura harez adierazita dago m, multipletea; s, singletea; d, dobletea; t, tripletea; dd, doble dobletea; tt, triple tripletea; dt, doble tripletea; td, triple dobletea; eta ddd, doble doble dobletea.

5.1.2.- Kromatografia

Erreakzioak eta zutabe kromatografikoak, geruza meheko kromatografia (TLC) bidez jarraitu dira. Horretarako, silika gel aluminio plakak (Merck, Kiesegel 60 F-254) erabili dira eta argi UM bidez ikusi dira (Fisher Bioblock lanpara VL-4LC, $\lambda = 254$ nmtan) edo KMnO_4 disoluzio batez tintatuak izan dira.

Purifikazio kromatografikoa, Merck ROCC 60 silika gel 40-**63 μm fase** geldikor bezala eta disolbatzaile nahaste egokia (normalean Hex/EtOAc) fase mugikor bezala erabilita egin da. Kasu batzuetan fase geldikor bezala Merck Aluminio oxido 90 aktibatua neutroa 63-**200 μm (70-230 mesh ASTM)** erabili da.

5.1.3.- Enantiomero soberaren neurketa

Enantiomero soberak High Performance Liquid Chromatography (HPLC) bidez determinatu dira Waters 600 (Photodiode Array Detector Water, 2996 batekin ekipatua) instrumentua erabiliz. IA edo ADH zutabeak erabili dira. Hex:ⁱPrOH nahasteak erabili dira 1 mL/min edo 0,5 mL/min fluxuarekin.

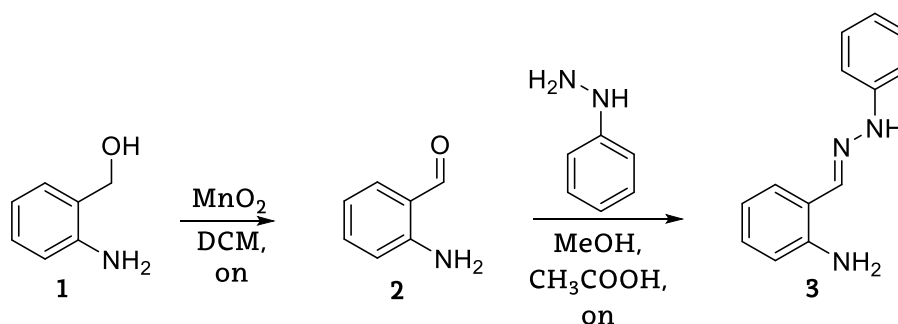
5.1.4.- Erreaktibo eta disolbatzaileak

Erreaktiboak hornitzaile komertzial desberdinetatik erosi dira (Sigma Aldrich, Acros Organics, Alfa Aesar, Fluorochem, TCI, Merck, etab.) fabrikatzaileak zehazten duen moduan gordez eta alde zurretik purifikatu gabe erabiliz, aurkakoa adierazi ezean. Kobre triflatoa (Cu(OTf)₂) hutsunepean **lehortu zen 120 °Ctan 4 orduz bere erabileraren aurretik.**

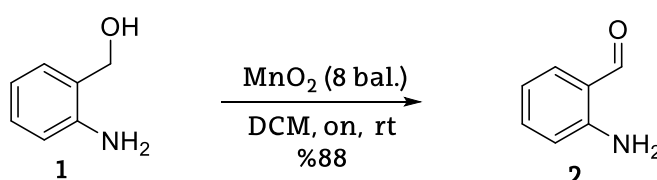
5.2.- Lehengaien sintesia

5.2.1.- 2-Aminobenzaldehido fenilhidrazonaren sintesia

2-Aminobenzaldehido fenilhidrazonaren prestaketarako Chen *et al.*ek deskribatutako metodoaren egokitzapen bat erabili da.³⁶ Chen *et al.*ek artikuluan deskribatutako prozeduran 2-aminobenzaldehidotik abiatzen dira, zeina laborategian eskuragarri ez zegoen eta, beraz, alkohol 2-aminobenzilikoa erabili da 2-aminobenzaldehidoa lortzeko Lee, Hsu, Chou *et al.*ek deskribatutako prozedura erabiliz³⁷.



1. urratsa.- Alkohol 2-aminobenzilikoaren oxidazioa



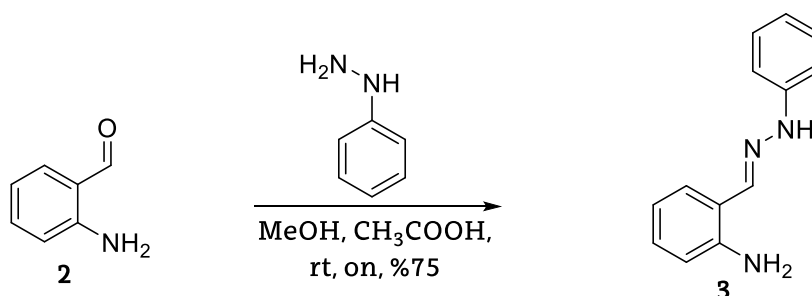
1 konposatua (1,23 g, 10 mmol, 1 bal.) diklorometanotan (88 mL) disolbatu da N₂ atmosferapean, disoluzioari MnO₂ (6,95 g, 80 mmol, 8 bal.) gehitu da eta nahastea gauean zehar irabiatzen utzi da giro tenperaturan. Ondoren, soberako MnO₂ kentzeko nahastea filtratu da eta filtratuko DCM presio murriztuan lurrundu da olio laranja bat

³⁶ Egokitua: Nagaraju, K.; Gurubrahamam, R.; Gurubrahamam, R.; Chen, K. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*(11), 7060–7067.

³⁷ Egokitua: Huang, P.; Huang, C. Y.; Lin, T. C.; Lin, L. E.; Yang, E.; Lee, C.; Hsu, C. C.; Chou, P. T.; *Anal. Chem.* **2020**, *92*(10), 7139–7145.

eskuratuz. Azkenik, hau silikon zehar iragazi da DCMrekin garbituz eta presio murriztuan lurrinduz **2** produktua lortu da solido hori moduan. 1,67 g (8,85 mmol, %88). ^1H EMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.87 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J = 8.6, 7.1, 1.6$ Hz, 1H), 6.75 (ddd, $J = 7.9, 7.2, 1.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.11 (s, 2H). Lortutako produktuaren datu espektroskopiko hauek deskribatutakoarekin bat datoz.³⁸

2. urratsa.- 2-Aminobenzaldehido fenilhidrazonaren sintesia



Aurreko urratsan lortutako **2** produktua (1,07 g, 8,85 mmol, 1 bal.) MeOH lehorretan (35 mL) disolbatu da, eta disoluzio honetara N_2 atmosferapean, fenil hidrazina (0,88 mL, 8,85 mmol, 1 bal.) eta 2 tanta azido azetiko gehitu dira lortutako disoluzioa gau osoan giro tenperaturan irabiatu ondoren prezipitatu bat agertu da. Nahastea iragazi eta n-hexanoekin garbitu da. Sortutako solido laranja **3** airean lehortu da. Etekin 1,40 g (6,62 mmol, %75). ^1H EMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 6.99 (dd, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 2H), 6.87 (tt, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.75 – 6.67 (m, 2H), 5.79 (s, 2H).³⁹

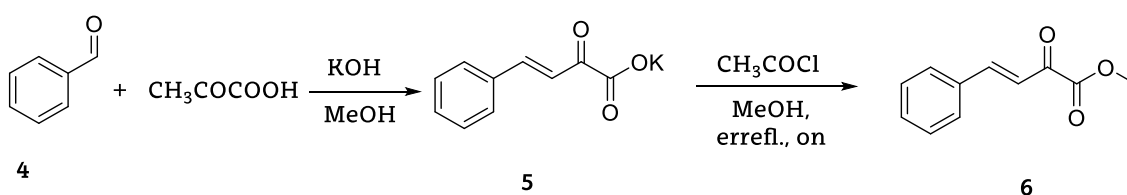
³⁸ Wang, W.; Jiang, X.; Diao, J.; He, Z. H.; Wang, K.; Yang, Y.; Liu, Z. T.; Nan, J.; Qiao, C.; *Mol. Catal.* **2020**, *498*, 111257.

³⁹ Ez dira datu espektroskopikoak CDCl_3 tan aurkitu, baina espektroa itxuraz bat dator Chen *et al.*ek argitaratutakoarekin.

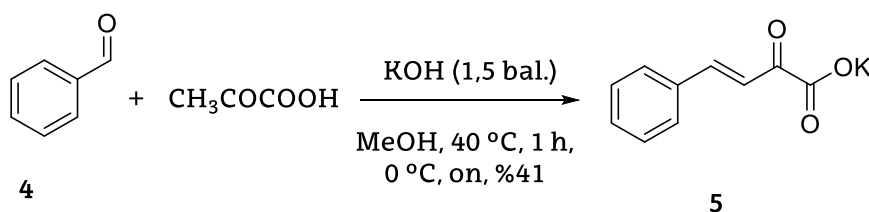
5.2.2.- Metil (*E*)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoatoaren sintesia

A-metodoa

Sintesi metodo honetan metil-(*E*)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoatoaren prestaketarako Wang, Chang *et al.*ek eta Zhang *et al.*ek deskribatutako metodoaren egokitzapen bat jarraitu da.⁴⁰



1. urratsa.-Potasio (*E*)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoatoaren sintesia

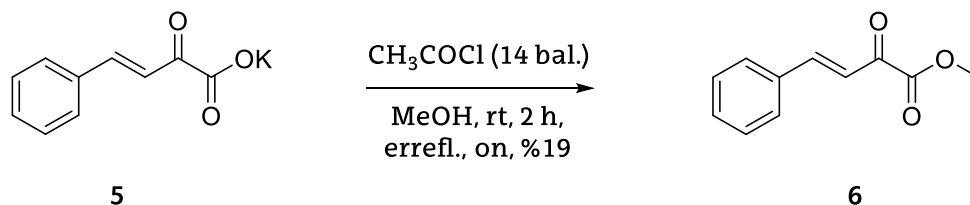


Azido pirubikoa (0,70 mL, 10 mmol, 1 bal.) eta aurrez distilatutako bentzaldehidoa (1,01 mL, 10 mmol, 1 bal.) MeOH lehorretan (2mL) disolbatu dira N₂ atmosferapean eta 0 °Ctan. Disoluzio honi MeOH lehorretan (3mL) disolbatutako KOH (0,84 g, 15 mmol, 1,5 bal.) gehitu zaio, disoluzioaren lehen bi herenak tantaka adizionatu dira eta gainerakoa bat batean. Nahastea ordu betez 40 °Ctan irabiatu da eta gauean zehar 0 °Ctan. **Sortutako prezipitua iragazi** da eta 0 °Ctan dagoen MeOHrekin garbitu da bi aldiz eta behin eterrarekin. Presio murriztuan lehortu ondoren produktua **5** solido hori bat bezala jaso da.⁴¹ Etekina 0,88 g (4,08 mmol, %41).

⁴⁰ Egokitua: a) Hua, Y.-Z.; Liu, M.-M.; Huang, P.-J.; Song, X.; Wang, M.-C.; Chang, J.-B.; *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*(34), 11994–11998. b) Meng, Q.; Zhu, L.; Zhang, Z.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*(18), 7209–7212.

⁴¹ Solido hau airean egotean bigundu egin da, behar bada izaera higroskopikoa duelako.

2. urratsa.- Potasio (*E*)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoatoaren esterifikazioa



Azetil kloruroa (4,1 mL, 57,5 mmol, 14 bal.) tantaka gehitu da MeOH lehorretara (29 mL) N₂ atmosferan eta 0 °Ctan. Nahaste honetara aurreko urratsean lortutako **5** produktua⁴² (0,87 g, 4,08 mmol, 1 bal.) gehitu da 0 °Ctan eta lortutako disoluzioa giro tenperaturan irabiatu da 2 ordueta ondoren errefluxuan gauean zehar. Gero disolbatzailea lurrundu da presio murriztuan eta lortutako olio laranja uretan (10 mL) disolbatu da, DCMrekin (2 x 10 mL) erauzi da eta fase organikoa NaHCO₃ disoluzio asearekin (2 x 20 mL) eta urarekin (5 mL) garbitu da. Fase organikoa MgSO₄rekin lehortu ondoren disolbatzailea lurrundu da presio murriztuan, eta sortutako olio laranja EtOH kantitate minimoan birkristaldu da (-5 °Ctan) solido hori bat emateko. Etekin 0.14 g (0,76 mmol, %19)⁴³.

B-metodoa

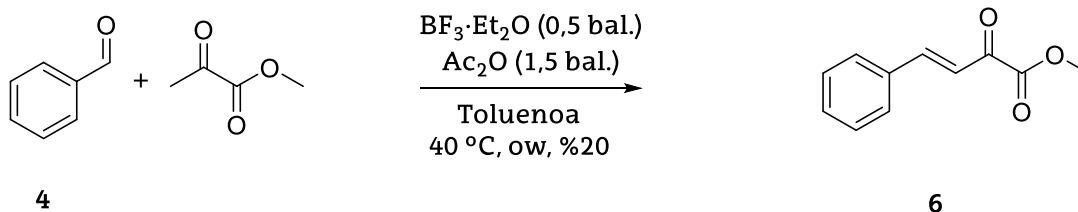
Boro trifluoruroarekin katalizatutako aldol kondentsazioa

Sintesi metodo honetan metil-(*E*)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoatoaren prestaketarako Yao *et al.*ek deskribatutako metodoaren egokitzapen bat jarraitu da.⁴⁴

⁴² Erabili aurretik hutsuneko punpan lehortua.

⁴³ Ziur aski ez ziren 4,08 mmol **5** izango, eta horrek eragin du etekin hain baxua. Bestalde, birkristaltzerako garaian EtOH gehiegi erabili izanak, ez berotzeagatik, eta birkristalketa bi aldiz egin behar izatean etekina oraindik gehiago jaitzi da.

⁴⁴ Egokitua: Mansaray, J. K.; Sun, J.; Huang, S.; Yao, W.; *Synlett* **2019**, 30(7), 809–813.



Metil pirubatoa (1,08 mL, 12 mmol, 1,2 bal.) eta distilatu berria den bentaldehidoa (1,01 mL, 10 mmol, 1 bal.) tolueno lehorretan (50 mL) N₂ atmosferapean disolbatu dira. Nahaste horretara boro trifluoruro dietil eteratoa (0,62 mL, 5 mmol, 0,5 bal.) eta anhidrido azetiko (1,42 mL, 15 mmol, 1,5 bal.) gehitu dira tantaka eta lortutako disoluzioa irabiatzen utzi da asteburuan zehar **40 °Ctan**. Ondoren, sortutako disoluzio gorri iluna, NaHCO₃ disoluzio asera (100 mL) isuri da eta nahastea etil azetatoarekin (100 mL) erauzi da. Fase organikoa NaCl disoluzio asearekin (100 mL) garbitu da eta MgSO₄rekin lehortu ondoren filtratu eta disolbatzailea presio murriztuan lurrundu da. Produktua, olio laranja bat, flash zutabe kromatografiko bidez purifikatu da, eluitzaile bezala 20:1 hexano-etil azetato nahastea erabilita. 0,95 g olio laranja lortzeko. Azkenik etanoletan birkristaldu da, solido hori bat emateko. Etekina 0.38 g (2 mmol, %20)⁴⁵.

Metodo honekin egindako beste saiakera batean (15 mmoleko eskalan) **eta erreakzioa 48 hz 50 °Ctan utzita, gordinaren** alikuota bat hartu eta ¹H EMN espektroan eliminatu gabeko alkohola dirudiena ikusten zela eta beste boro trifluoruro dietil eterato 0,5 baliokide (7,5 mmol, 0,93 mL) gehitu eta **disoluzioa asteburuan zehar 60 °Ctan utzi da. Oraindik** alboproduktuaren seinaleak ikusten zirenez HC(OCH₃) (1,8 mL, 16,5

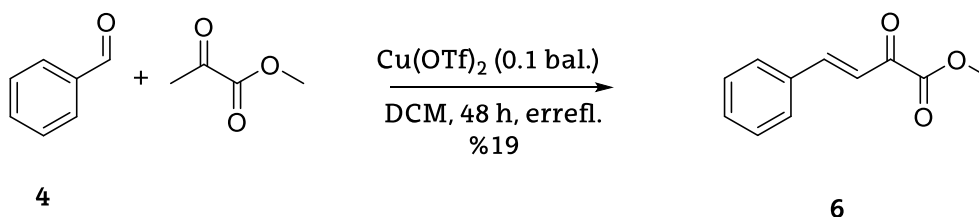
⁴⁵ Gainerakoa ez da erabat purifikatzea lortu, badirudi aldol erreakzioan sortutako alkohola ez dela eliminatzen.

mmol, 1,1 bal.) gehitu dira⁴⁶ eta 60 °Ctan 24 hz irabiatu da eta lortutako disoluzio gorrixka aurreko pausu berdinekin tratatu da, olio laranja baten 2.91 g lortu dira. Birkristalizatu arren ez da produktua purifikatzea lortu.

C-metodoa

Kobre triflatoarekin katalizatutako pirubatoaren krotonizazioa

Sintesi metodo honetan metil-(*E*)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoatoaren prestaketarako Dujardin *et al.*ek deskribatutako prozedura erabili da.⁴⁷



Metil pirubatoa (1,36 mL, 15 mmol, 1,5 bal.) eta distilatu berria den bentzaldehidoa (1,01 mL, 10 mmol, 1 bal.) DCM lehorretan (25 mL) disolbatu dira N₂ atmosferapean. Disoluzio honetara kobre triflatoa (0,37 g, 1 mmol, 0,1 bal.) gehitu da eta erreakzioa errefluxuan utzi da 48 h. alikuota bat hartu eta ¹H EMN bidez ikusi da erreakzioa ez dela erabat eman (konbertsioa, %62), kobre triflato (0,37 g, 1 mmol, 0,1 bal.) gehiago adizionatu da eta 24 h utzi da erreakzioa errefluxuan. Disolbatzailea presio murriztuan lurrundu eta lortutako nahaste berde iluna flash zutabe kromatografia bidez purifikatu da eluitzaile bezala 20:1 hexano-etil azetato nahastea erabiliz, solido hori bat lortuz. Etekina 0,36 g (1,87

⁴⁶ Lehortzaile bezala trimetil ortoformiatoa erabili da Dujardin *et al.*ek (C metodoa) deskribatutako metodoan, ordezkatzaile batzuekin, etekina hobetzeko erreaktibo bezala erabiltzen zutelako.

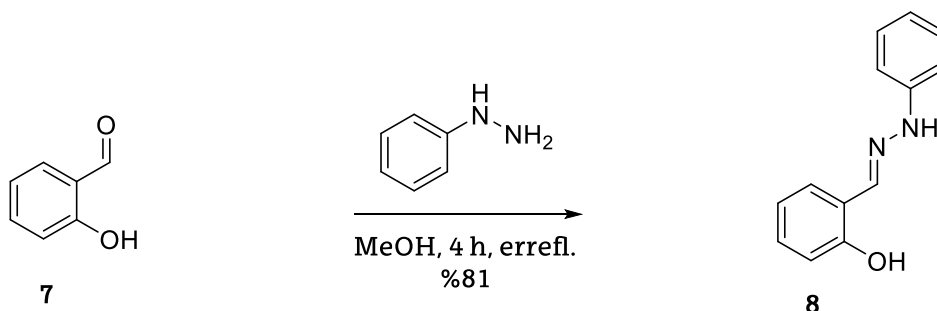
⁴⁷ Egokitua: Dujardin, G.; Leconte, S.; Bénard, A.; Brown, E. A.; *Synlett* 2001, No. 1, 147–149.

mmol, %19)⁴⁸. Beste saiakera batean (eskala berdina) purifikazioa azkartu nahian flash zutabe kromatografia ordez disolbatzailea ebaporatu ostean alumina neutroan filtratu eta EtOHTan trituratu da, prezipitatu n-hexanoekin garbituz. Etekin 0,25 g (1,33 mmol, %13)⁴⁹.

¹H EMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.38 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).⁵⁰ Lortutako produktuen datu espektroskopikoak deskribatutakoarekin bat datoz.⁵¹

5.2.3.- (E)-2-((2-Fenilhidrazinaliden)metil)fenolaren sintesia

(E)-2-((2-fenilhidrazinaliden)metil)fenolaren prestaketarako Jursic *et al.*ek deskribatutako metodoaren egokitzapen bat jarraitu da.⁵²



2-Hidroxibenzaldehidoa (1,07 mL, 10 mmol, 1 bal.) eta fenil hidrazina (0,98 mL, 10 mmol, 1 bal.) MeOH lehorretan (50 mL) disolbatu dira N₂ atmosferapean eta disoluzioa 4 orduz errefluxuan irabiatu da. Hozten utzi ondoren disolbatzailea lurrundu da presio murriztuan, hondakina eter minimotan disolbatu da eta 10 minutuz sonikatu ondoren 30

⁴⁸ Katalizatzaile gehiago gehitzerakoan asteburuan zehar geldirik utzi da erreakzioa, eta dirudi pirubatoak berarekin erreakzionatu duela.

⁴⁹ Dirudi produktuaren zati bat aluminan geratu dela, eta berreskuratzen saiatzean triflatoa ere aterata da.

⁵⁰ Datu hauek C-metodoaz aluminan filtratutako saioko produktuari dagozkio.

⁵¹ Boger, D. L.; Robarge, K. D.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*(14), 3373–3377.

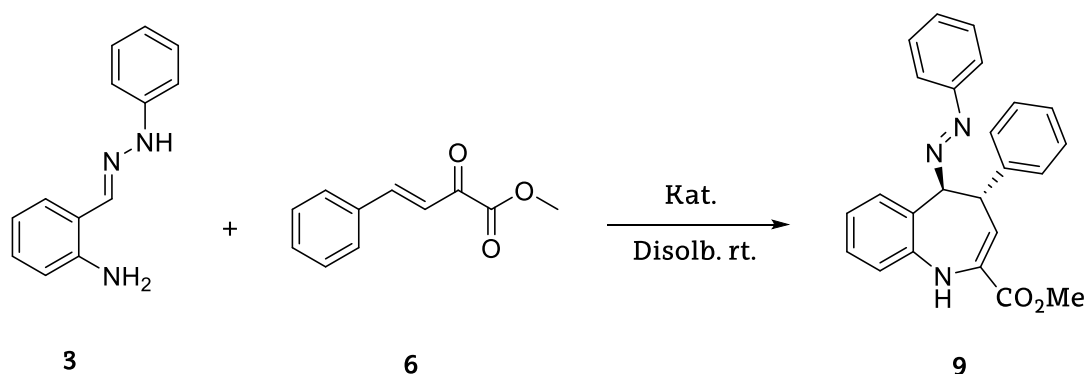
⁵² Egokitua: Backes, G. L.; Neumann, D. M.; Jursic, B. S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*(17), 4629–4636.

minutuz utzi da. Agertutako solido txuria iragazi egin da. Etekina 1,72 g (8,09 mmol, %81). ^1H EMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 7.01 – 6.92 (m, 2H), 6.92 – 6.81 (m, 2H), 6.77 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H).). Lortutako produktuaren datu espektroskopikoak deskribatutakoarekin bat datoz.

5.3.- Erreakzio katalitikoak

5.3.1.- Benzoazepinen sintesia. Katalizatzaileen ebaluaketa

Benzoazepinen sintesirako Chen *et al.*ek deskribatutako metodoaren egokitzapen bat jarraitu da eta katalizatzaile berriekin saiaketak egin dira.⁵³

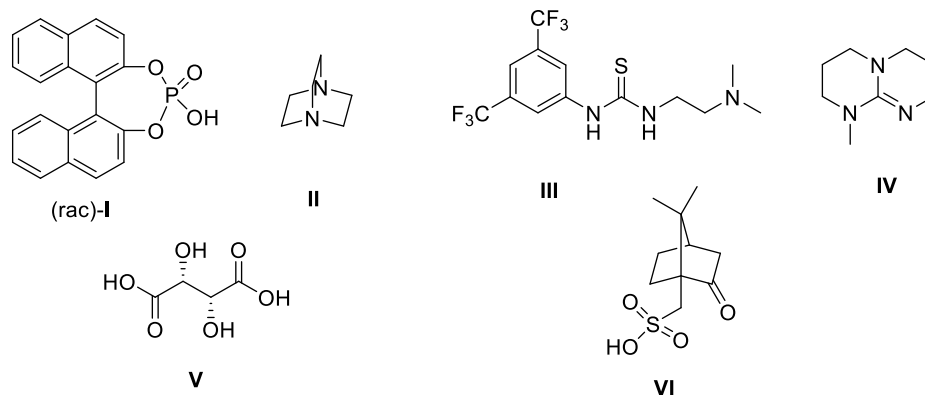


Prozedura orokorra

N₂ atmosferapean disolbatu dira **3** (0,042 g, 0,2 mmol, 1 bal.) eta **6** (0,057 g, 0,3 mmol, 1,5 bal.) dagokion disolbatzailean (0,8 mL). Katalizatzailea gehitu da eta giro tenperaturan irabiatu da (bestelakorik adierazi ezean). Lortutako produktu gordina flash zutabe kromatografiko bidez purifikatu da, 96:4 hexano-etil azetato nahastea erabiliz. Katalizatzaile bakoitzarekin lortutako emaitzentzat ikusi 6. taula.

⁵³ Katalizatzaile desberdinekin saiaketak, jatorrizko erreakzioa: Nagaraju, K.; Gurubrahamam, R.; Chen, K.; *J. Org. Chem.* **2020**, *85*(11), 7060–7067.

Kat.



6. taula. Benzoazepinen sintesiko emaitzak

Kat. (%)	Disolb. ⁵⁴	T(°C)	t	Konb. (%) ⁵⁵	Etekin (%)	dr ⁵⁶	ee (%) ⁵⁷
(rac)-I (%5) ⁵⁸	EtOH	rt	21 h	>% 99	% 82	>18:1	0
II (%20) ⁵⁹	Cl ₂ CH ₂	rt	72 h	-	-	-	-
II (%20) ⁶⁰	CH ₃ CN	rt	72 h	-	-	-	-
III (%10)	CH ₃ CN	rt	96 h	-	-	-	-
III (%10)	CH ₃ CN	40	48 h	-	-	-	-
IV (%20)	CH ₃ CN	rt	96 h	-	-	-	-
V (%10)	CH ₃ CN	rt	21 h	-	-	-	-
V (%10) + VI (%10) ⁶¹	CH ₃ CN	40	21 h	%43	nd	nd	-
VI (%10)	CH ₃ CN	rt	45 h	%9 ⁶²	nd	nd	nd
VI (%10)	CH ₂ Cl ₂	rt	21 h	%4	nd	nd	nd
VI (%10)	EtOH	rt	21 h	>%99	%80	>16:1	0

⁵⁴ a) CH₂Cl₂tan 2-aminobenzaldehido fenilhidrazona ez da disolbatzen. b) CH₃CNtan 2-aminobenzaldehido fenilhidrazona partzialki disolbatzen da.

⁵⁵ Gordinaren ¹H EMN espektroetatik neurtua.

⁵⁶ Gordinaren ¹H EMN espektroetatik neurtua.

⁵⁷ ee determinatzeko HPLC teknika erabili da, ADH zutabea eta eluitzaile bezala hexano-isopropanol 95:5 nahastea erabiliz eta 1 ml/min fluxuarekin. Baldintzak zehazteko aurrekariaren baldintzetan egindako saiakerako lagina erabili da.

⁵⁸ Chen *et al.*ek eginiko saiakeraren errepikapena, eskala egokituan, prozedura orokorraren eskala bikoitzean, erreferentziako lagina izateko.

⁵⁹ Eskala bikoitzean eta disolbatzailearen 1,2 mL erabili da.

⁶⁰ Eskala bikoitzean eta disolbatzailearen 1,2 mL erabili da.

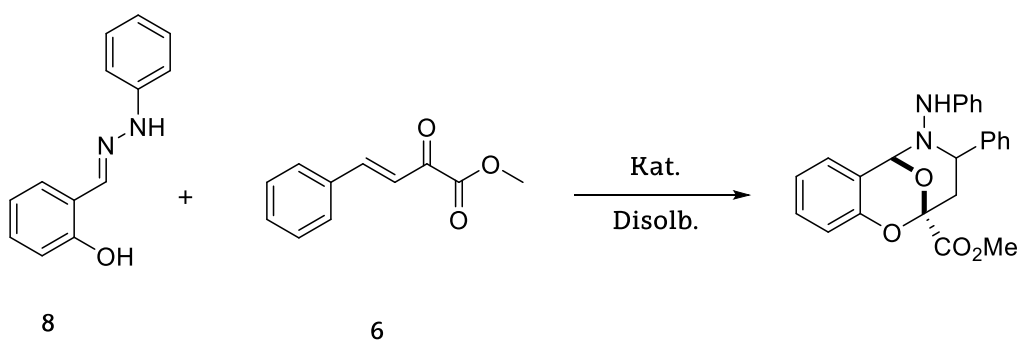
⁶¹ Azido tartarikoak (V) eraginik duen konprobatu behar da.

⁶² 21 htara hartutako alikuotan %7ko konbertsioa.

6. taulan jarritako dr-ak produktuaren OCH₃ taldearen seinalearen inguruko seinalerik handienetik neurtu dira. Izan ere, Chen *et al.*-ek 2020ean argitaratutako lanean beraiek egindako erreakzioen dr-ak adieraztean diote gordinen ¹H EMNen analisitik kalkulatu dituztela, baina ez diote diastereoisomeroaren seinaleak non agertzen diren. Beraz, diastereoisomero minoritarioa isolatu ez denez, ezin dugu ziur zein seinale dagokion zehaztu, hortaz, seinalerik handienarekin kalkulatu da, diastereoselektibotasuna kalkulatu den emaitzaren berdina edo hobea dela ziurtatzeko.

¹H EMN (300 MHz, CD₃COCD₃) δ 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.47 (td, J = 5.2, 4.6, 2.0 Hz, 4H), 7.20 – 7.11 (m, 7H), 6.82 – 6.75 (m, 1H), 6.71 – 6.64 (m, 1H), 6.08 (dt, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 5.18 – 5.13 (m, 1H), 4.58 (dd, J = 7.3, 5.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).⁶³ Lortutako produktuaren datu espektroskopikoak deskribatutakoarekin bat datoz.

5.3.2.- (*E*)-2-((2-fenilhidrazinaliden)metil)fenolarekin saioak.
Katalizatzaileen ebaluaketa

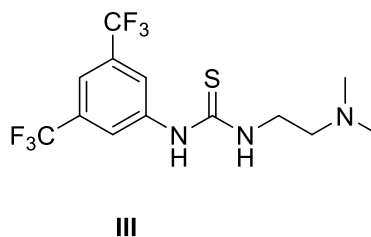
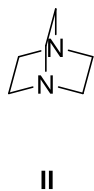
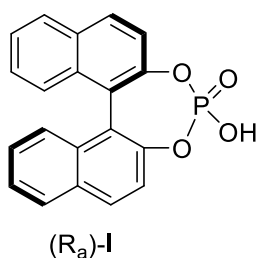


⁶³ Datu hauek VI katalizatzailearekin EtOhtan egindako saioari dagozkio

Prozedura orokorra:

N₂ atmosferapean disolbatu dira **8** (0,042 g, 0,2 mmol, 1 bal.) eta **6** (0,057 g, 0,3 mmol, 1,5 bal.) dagokion disolbatzailean (0,8 mL). Katalizatzailea gehitu da eta giro tenperaturan irabiatu da. Lortutako produktuaren gordina flash zutabe kromatografiko bidez purifikatu da, 96:4 hexano-etil azetato nahastea erabiliz. Katalizatzaile bakoitzarekin lortutako emaitzentzat ikusi 7. taula.

Katalizatzaileak.



7. taula. Erreakzio katalitikoaren emaitzak

Kat. (%)	Disolb.	T(°C)	t	Konb. (%) ⁶⁴	Etekinia (%)	ee (%) ⁶⁵
(R _a)-I (%10)	EtOH	rt	72 h	% 43	21 mg	11
II (%20) ⁶⁶	Cl ₂ CH ₂	rt	96 h	-	-	-
III (%20) ⁶⁷	Cl ₂ CH ₂	rt	96 h	% 20	nd	0

⁶⁴ Gordinaren ¹H EMN espektroetatik neurtua.

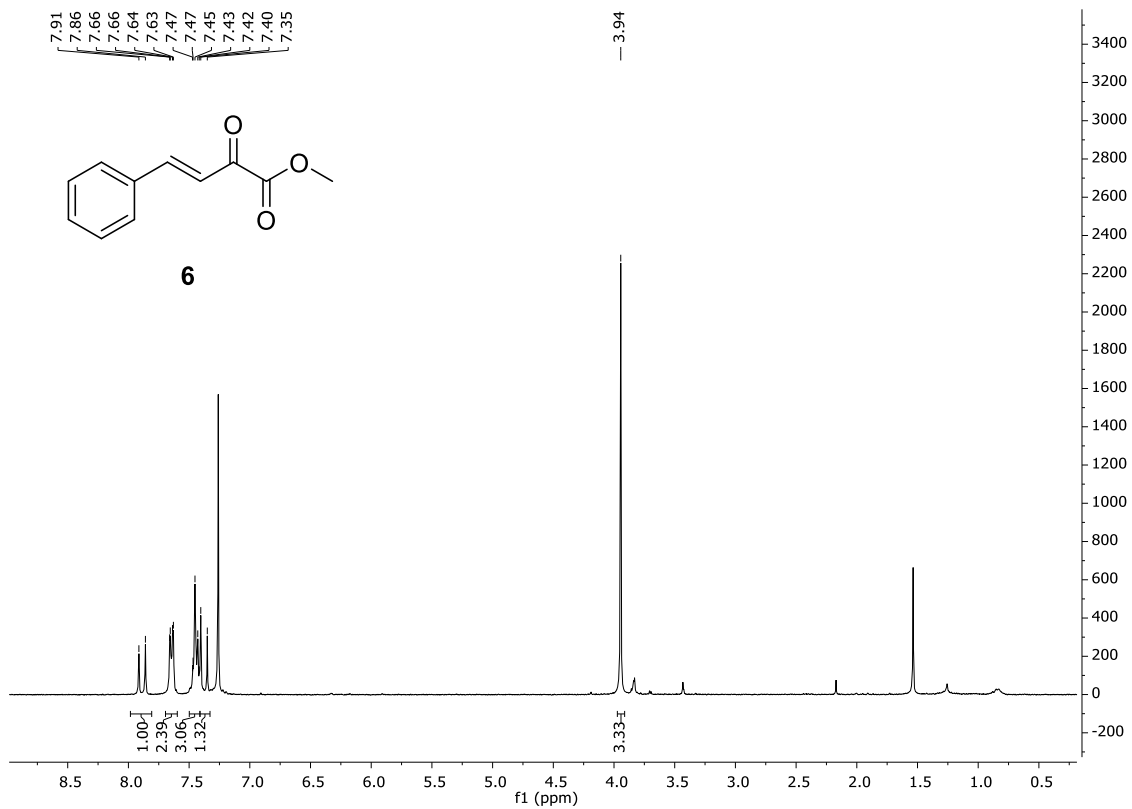
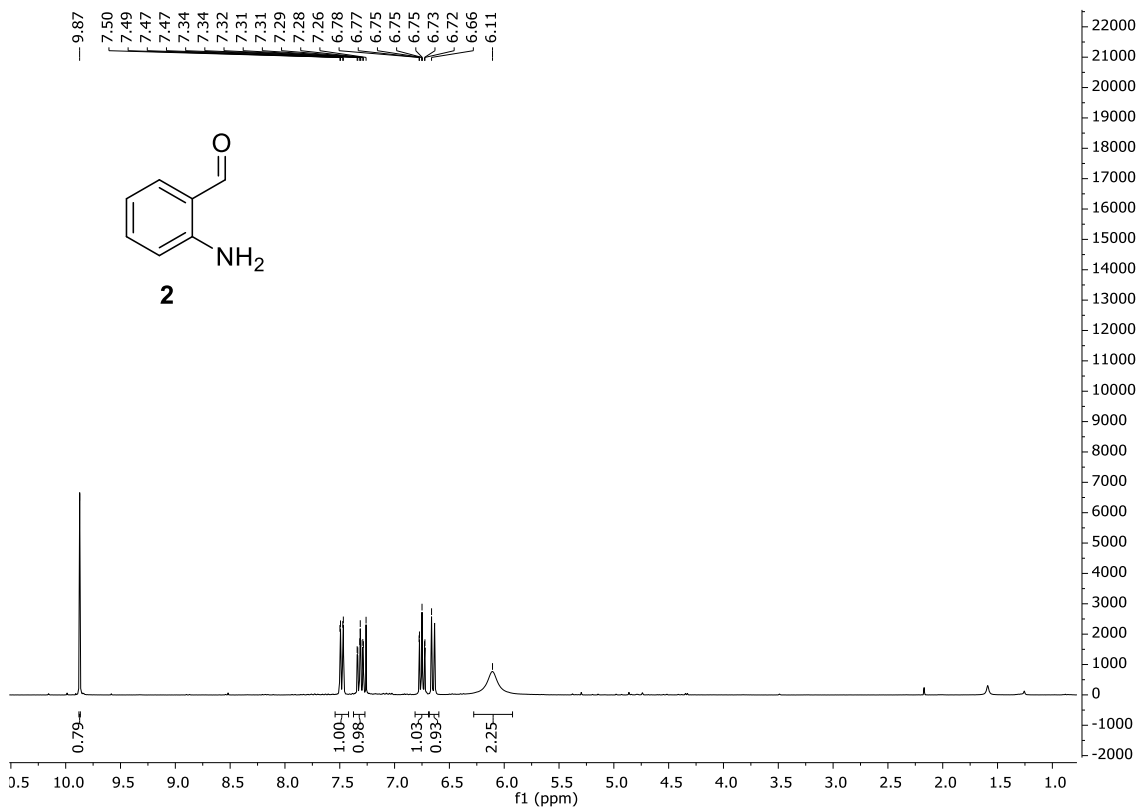
⁶⁵ ee determinatzeko HPLC teknika erabili da, IA zutabea, eluitzaile bezala hexano-isopropanol 90:10 nahastea erabiliz eta 0,5 mL/min fluxuarekin. Baldintzak zehazteko III katalizatzailearekin lortutako lagina erabili da.

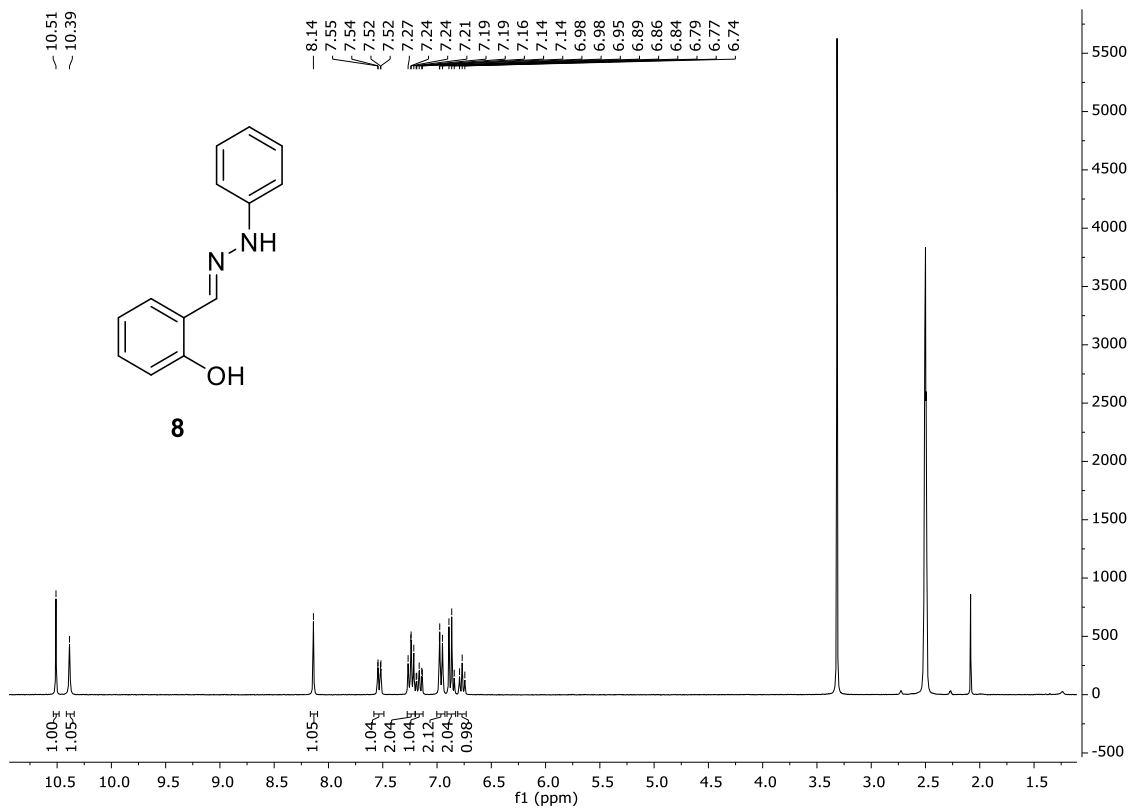
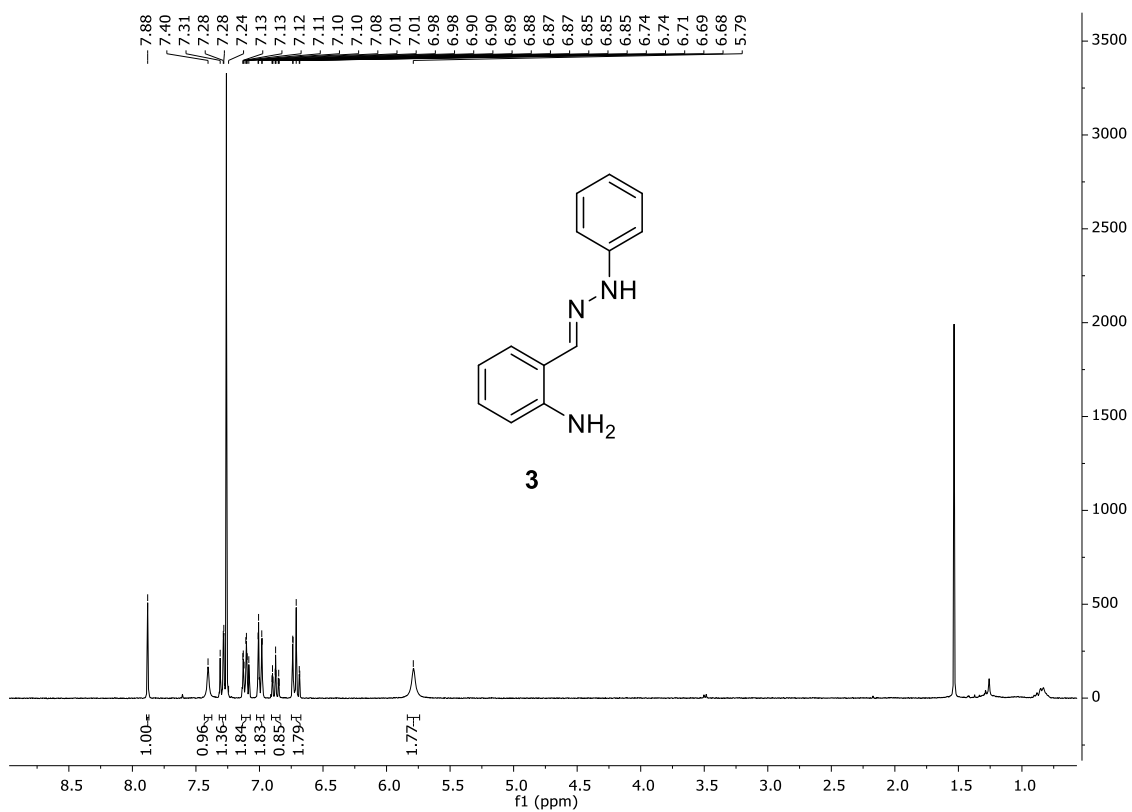
⁶⁶ 21 h ondoren ez da konbertsiorik ikusi eta beste 0,1 baliokide II gehitu da, eta asteburuan zehar utzi da irabiatzen.

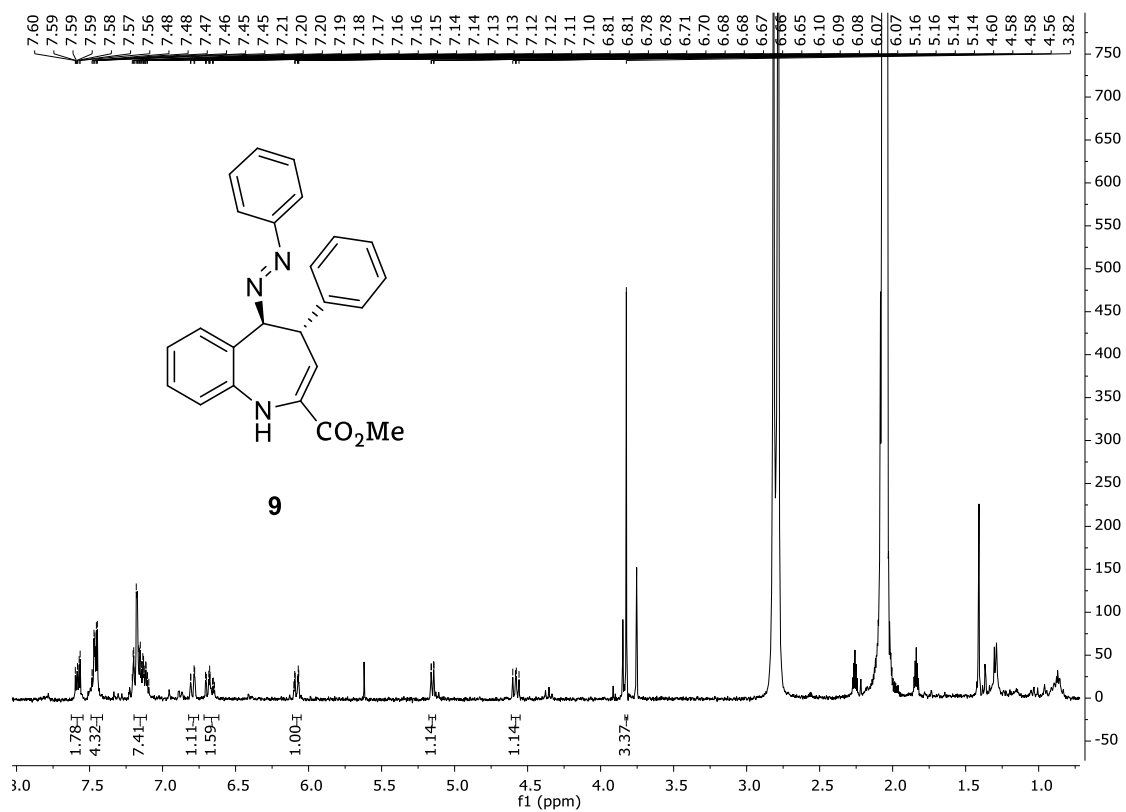
⁶⁷ 21 h ondoren produktuaren aztarnak antzeman dira alikuotaren ¹H EMN analisian, 0,1 baliokide III gehitu da, eta asteburuan zehar utzi da irabiatzen.

^1H EMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.43 – 7.26 (m, 8H), 7.21 – 7.04 (m, 6H), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 2H), 4.98 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.94 – 3.84 (m, 1H), 3.53 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H). ^{13}C EMN (75 MHz, CDCl_3) δ 151.83, 147.23, 146.57, 141.36, 140.54, 131.03, 129.39, 128.90, 128.23, 126.40, 124.40, 122.82, 120.69, 117.81, 115.26, 113.48, 110.14, 95.66, 69.24, 58.66, 53.71, 31.59, 30.35, 29.85.

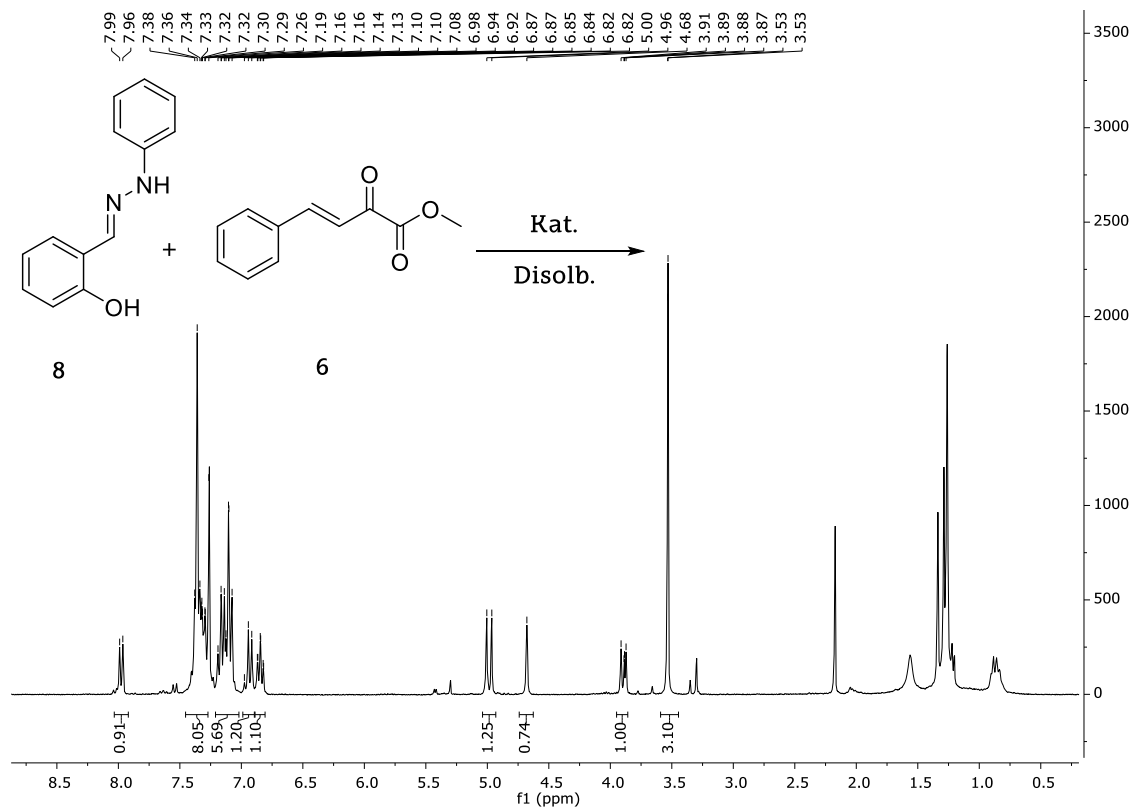
5.4.-EMN espektro esanguratsuak

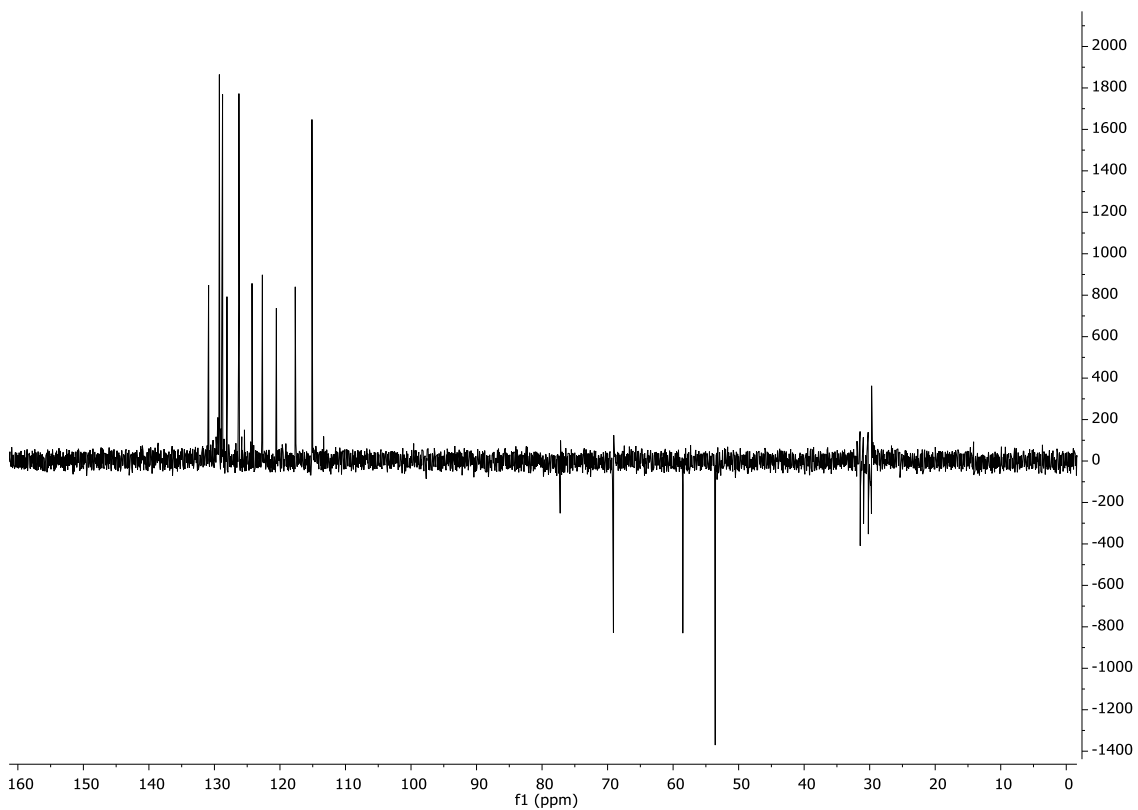
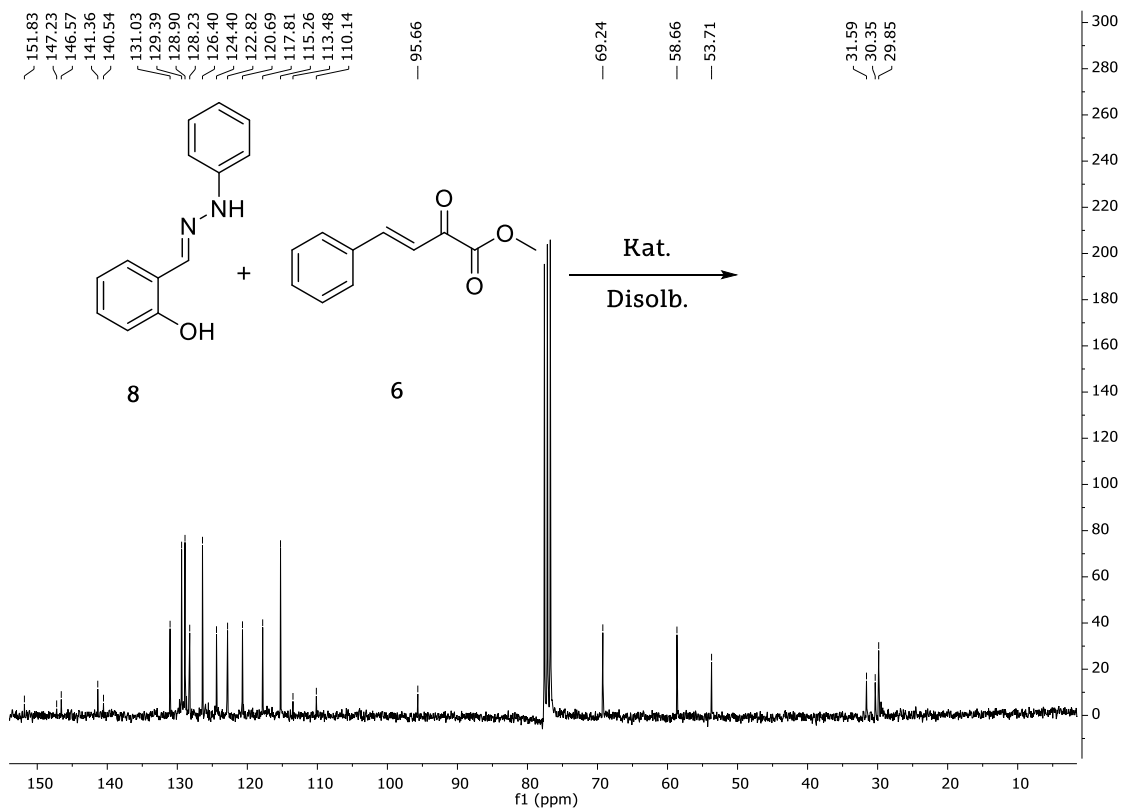


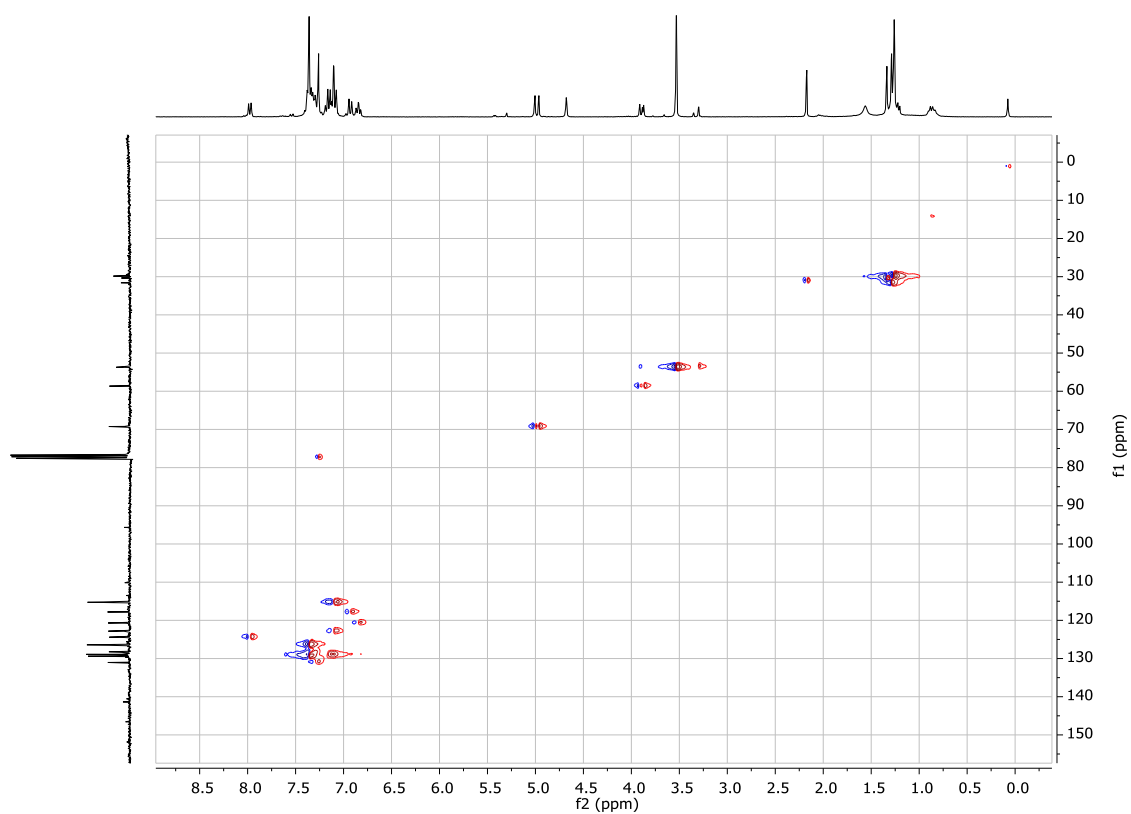
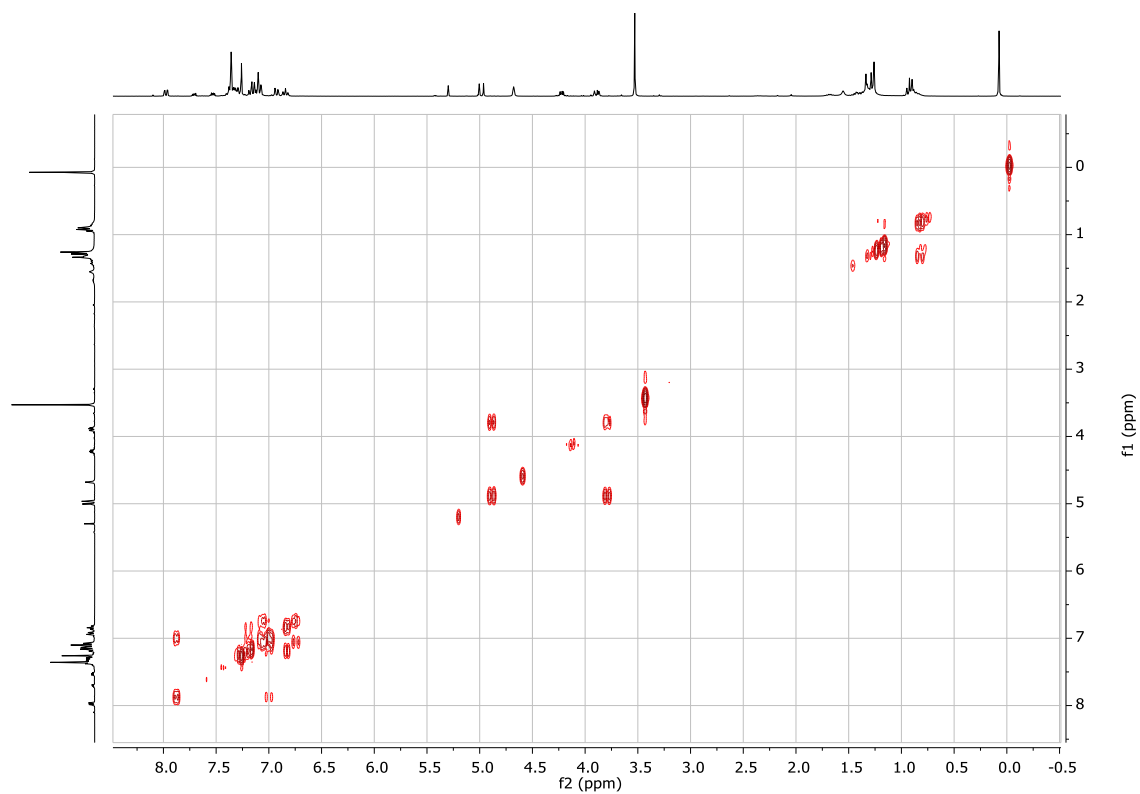




5.4.1.- (E)-2-((2-fenilhidrazinaliden)metil)fenolarekin saioetan lortutako produktuaren EMN espektroak.

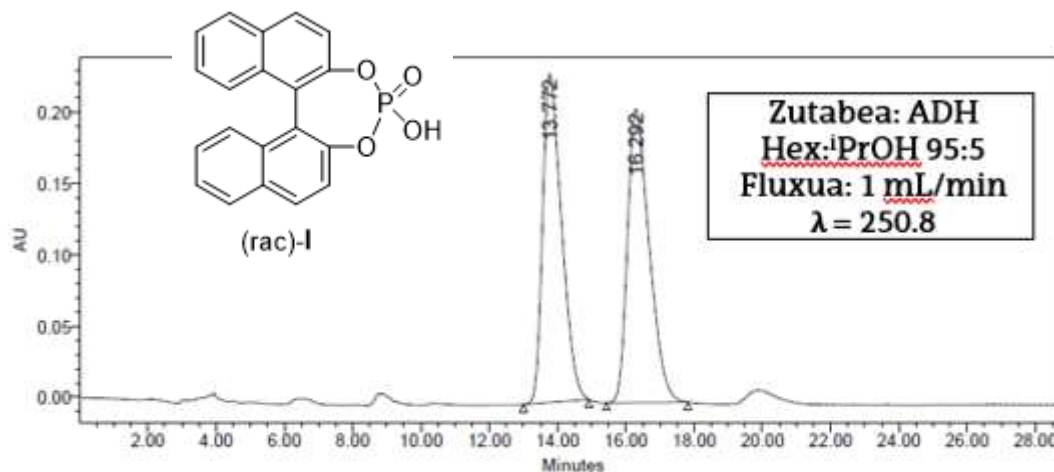




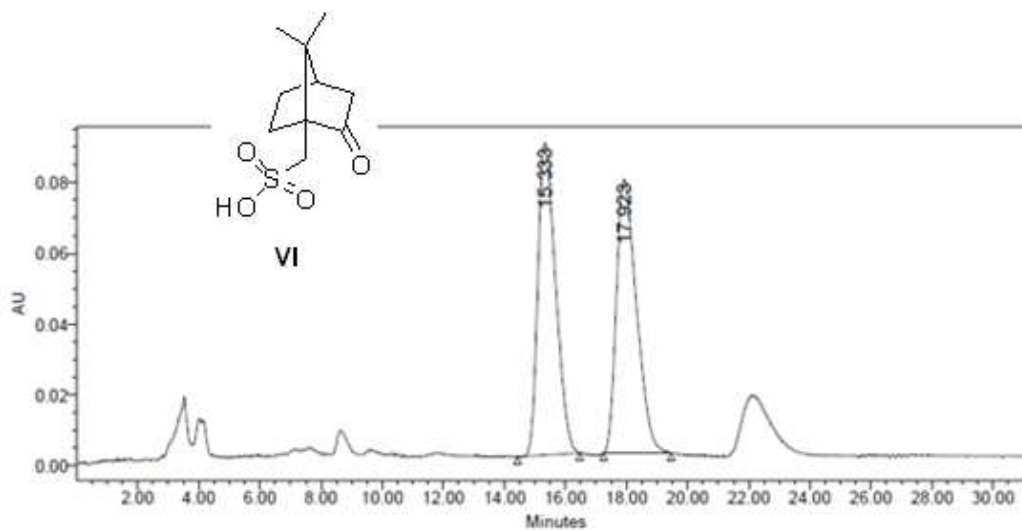


5.5.- HPLC Kromatogramak

5.5.1.- Benzoazepinen erreakzio katalitikoa

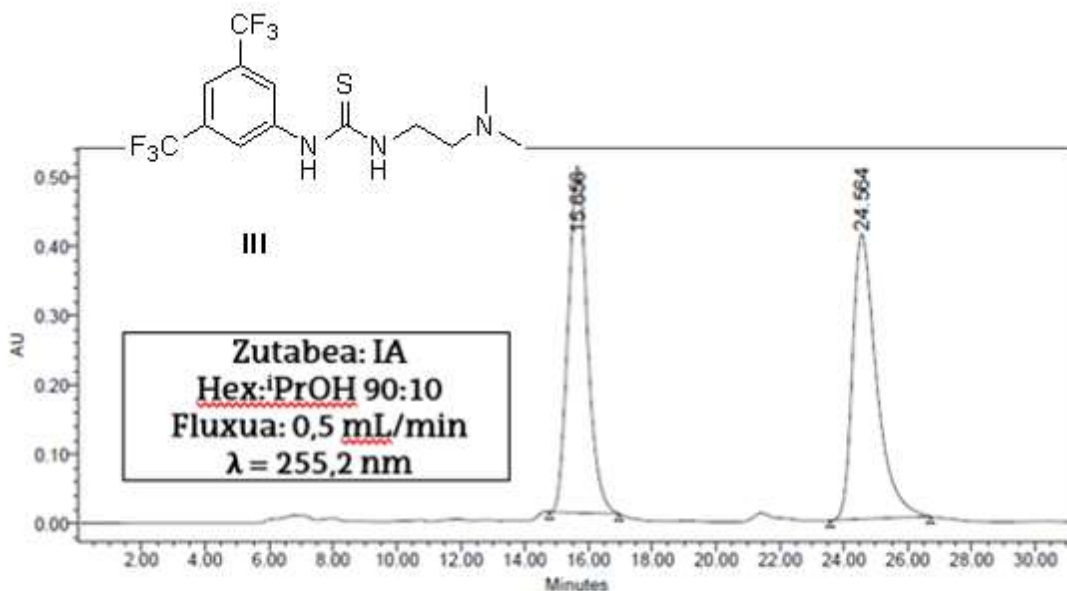


	Erretentzio denbora	Azalera	% Azalera
1	13.774	22680659	49.69
2	16.292	22965911	50.31

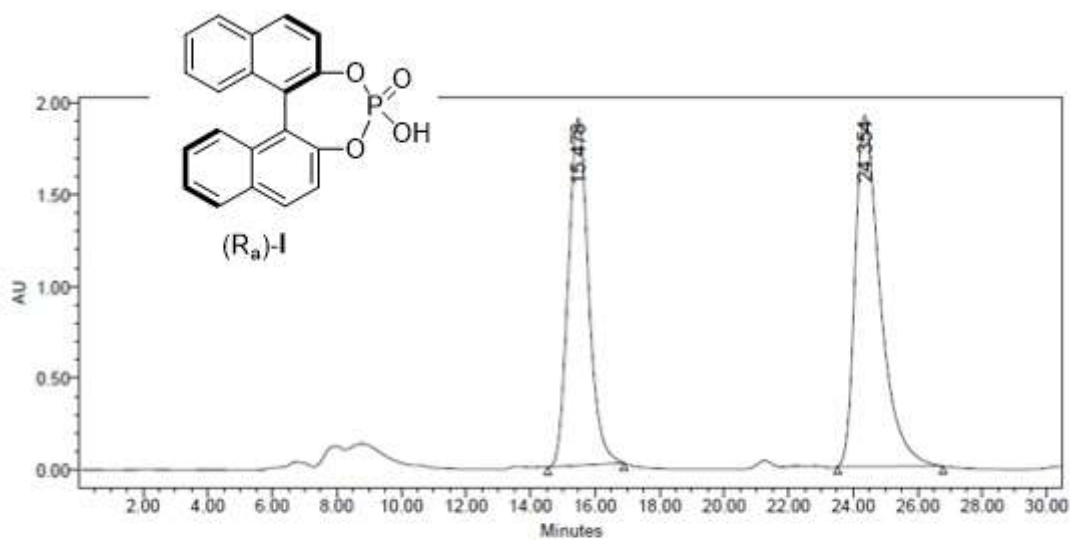


	Erretentzio denbora	Azalera	% Azalera
1	15.333	3544886	50.11
2	17.923	3529180	49.89

5.5.2.- (E)-2-((2-fenilhidrazinaliden)metil)fenolarekin saiok



	Erretentzio-denbora	Azalera	%-Azalera
1	15.656	21060149	49.50
2	24.564	21485416	50.50



	Erretentzio-denbora	Azalera	%-Azalera
1	15.478	82476083	44.50
2	24.354	102883890	55.50