

**Euskal Herriko Unibertsitatea/ Universidad del País Vasco**  
**Kimika Zientzien Fakultatea/ Facultad de Ciencias Químicas**

***KIMIKAKO GRADUA***

GRADU AMAIERAKO LANA

**PALADIOAK KATALIZATURIKO ESTER AKTIBATUEN  
BIDEZKO C-H AZILAZIO INTRAMOLEKULARRA  
FLUORENONEN SINTESIRAKO**

**Egilea:** Paula Ustarroz Alzuarte

**Zuzendaria:** Enrique Gomez Bengoa

**Zuzendariordea:** Asier Carral Menoyo

Donostian, 2022-ko uztaila

Gipuzkoako kampusua

Donostia- San Sebastian

Gipuzkoa



## LABURDURAK ETA AKRONIMOAK

Ar	aromatikoa
Balk	baliokidea
° C	gradu Celsius
CF <sub>3</sub>	trifluorometiloa
δ	desplazamentu kimikoa
DMAP	dimetilamino piridina
d	dobletea
dd	doble dobletea
EtOAc	etil azetatoa
F	fluoro
F.P.	fusio puntua
Hz	hertzio
Hex	hexanoa
h	ordu
kat	katalizatzailea
L	ligandoa
MeOH	metanola
Me	metiloa
m	multiplotea
NMM	<i>N</i> -metil morfolina
Nu	nukleozalea
OMe	metoxia
Ph	fenil
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -butiloa
THF	tetrahidrofuranoa

## **AURKIBIDEA**

Laburdurak.....	3
Laburpena.....	6
Abstract.....	7
<b>1.SARRERA.....</b>	<b>8</b>
1.1-Fluorenonen garrantzia.....	8
1.1.1-Aplikazio antibiotikoa.....	8
1.1.2-Aplikazio antibirala.....	9
1.1.3-Aplikazio antioxidatzaile eta antitumoralak.....	10
1.1.4-Aplikazio diuretikoak.....	10
1.1.5-Aplikazioak materialen zientzian.....	11
1.2-Fluorenonen sintesi metodoak.....	11
1.2.1-Metodo klasikoak.....	11
1.2.2-Metodo sintetiko intermolekularrak.....	13
1.2.3-Metodo sintetiko intramolekularrak.....	16
<b>2.HELBURUAK.....</b>	<b>19</b>
<b>3.EMAITZAK ETA EZTABAIDA.....</b>	<b>20</b>
3.1-Ester optimoaren ikerketa.....	25
3.1.1-Substratuen sintesia.....	25
3.1.2-Substratuen ziklazioak.....	28
3.2-Erreakzioaren ikerketa.....	30
3.2.1-Substratuen sintesia.....	31
3.2.2-Fluorenonen sintesia.....	34

<b>4.ONDORIOAK.....</b>	<b>36</b>
<b>5.-GARAPEN ESPERIMENTALA.....</b>	<b>40</b>
5.1-Teknikak eta materialak.....	40
5.1.1-Teknikak.....	40
5.1.1.1-Erreaktibo eta disolbatzaileak	
5.1.1.2-Erresonantzia magnetiko nuklearra	
5.1.1.3-Kromatografia	
5.1.1.4-Balantza	
5.1.2-Materialak.....	40
5.2.2.1-Erreaktibo kimiko eta disolbatzaileak	
5.2-Prozedura sintetikoak.....	41
5.2.1-Substratu optimoaren ikerketa.....	41
5.2.1.1-Steglich esterifikazioa. Prozedura orokorra.	
5.2.1.2-Triazinaren sintesia	
5.2.1.3-Ziklazioak. Prozedura orokorra.	
5.2.2-Erreakzioaren ikerketa.....	44
5.2.2.1-Suzuki-Miyaura. Prozedura orokorra.	
5.2.2.2-Hidrolisia. Prozedura orokorra.	
5.2.2.3-Steglich esterifikazioa sustratu optimoarekin	
5.2.2.4-Sustratu optimoaren ziklazioa	
<b>6.-EMN-ak.....</b>	<b>51</b>

## LABURPENA

Gradu Amaierako Lan honetan, interes handiko konposatuak diren fluorenonen sintesia burutu egin da. Molekula hauek sintetizatzeko metodo aunitz egon arren, ikertu den metodoa, Pd bidez katalizatutako C-H azilazio intramolekular bat da, substratu bezala azido [1,1'-bifenil] karboxilioaren ester aktibatuak, Pd(OAc)<sub>2</sub> aurrekatalizatzaile bezala eta PCy<sub>3</sub>·HBF<sub>4</sub> ligando moduan erabiliz.

Transformazio intramolekular hau burutu ahal izateko, lehenik eta behin, talde ateragarri ezberdinak dituzten ester aktibatu batzuk prestatu egin dira, aurretik aipatutako erreakzioarekiko beraien erreaktibitatea ikertu nahian. Horrela, fluorenonak sintetizatzeko substratu egokienak zeintzuk diren aztertu da.

Behin talde ateragarri optimoa zein den ikusita, substratuaren eraztun aromatikoetan ordezkatzailerik ezberdinak jartzeak ziklazio erreakzioan izan ditzakeen efektuak aztertu dira.

## ABSTRACT

In this Final Degree Project, the synthesis of fluorenones has been carried out. Although there are many methods to synthesize these interesting molecules, the method herein studied consists of a Pd-catalyzed intramolecular C-H acylation, using activated esters derived from [1,1'-biphenyl] carboxyl acid as a substrate, Pd(OAc)<sub>2</sub> as a precatalyst and PCy<sub>3</sub>·HBF<sub>4</sub> as a ligand.

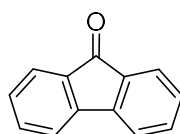
In order to achieve this intramolecular transformation, firstly the synthesis of some activated esters has been accomplished, bearing different leaving groups, with the aim of studying their reactivity. Thus, the most suitable substrates for the synthesis of fluorenone have been tested.

Once the optimal leaving group has been determined, the possible effects of placing different substitutes on the aromatic rings of the substrate in the cyclization reaction have been studied.

# 1.-SARRERA

## 1.1-Fluorenonen garrantzia

Fluorenonak zetona zikliko aromatikoak dira eta beste hainbat bentzeno-deribatu poliordezkaturen moduan, aplikazio garrantzitsuak dituzte kimika medikoaren eta materialen zientzien arloan. Konposatu mota hauen nukleo estrukturala **1.1.irudian** ikusi daiteke. Fluorenona egitura-unitatea garrantzi biologikoa duten hainbat molekuletan aurkitu daiteke; hala nola, malariaren, minbiziaren zein birusen aurkako aktibitatea duten konposatuetan, alkaloide ezberdinetan, antioxidatzaileetan eta produktu natural ezberdinetan.<sup>1</sup>



**1.1.-Irudia.** Fluorenona molekularen nukleo estrukturala.

Fluorenonak material organiko berrien osagai bezala ere erabilgarriak dira: polimero konjokatu elektroluminiszenteetan, material erdieroaleetan, diodo argi-igorleetan, tintetan eta abarretan.<sup>2</sup>

Aipatutako guztia kontuan hartuta, esan daiteke fluorenona ohiko unitate estruktural bat dela garrantzi biologikoa zein kimikoa duten konposatu askotan.

### 1.1.1-Aplikazio antibiotikoa

Fluorenona deribatuen garrantzi biologikoari dagokionez, erabilera anitzen artean, aplikazio antibiotikoak daude. Honen arira, agente antibiotikoek bakterio eta onddo bezalako mikrobioen aurka jarduten dute. Gaur egun, epidemiek gora eginda eta antibiotikoekiko erresistentzia duten gero eta bakterio gehiago egonda, antibiotiko berri eta eraginkorren garapenak izugarritzko garrantzia hartu du. Honi dagokionez, fluorenona deribatuek funtzio itxaropenotsua erakutsi dute antibiotiko gisa.

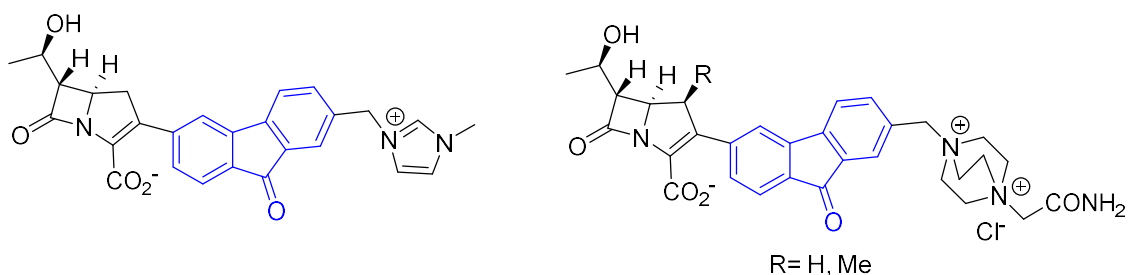
Adibidez, *2-meta*-bifenilkarbapenem duten fluorenonak antibiotiko gisa dihardutela ikusi da (**1.2.irudia**), gorputzeko leku ezberdinetan infekzioak sortzen duen *Staphylococcus aureus*-aren aurka. Bakterio honi aurre egiteko, normalean penizilina erabiltzen den arren, bakterio hauek antibiotiko horrekiko erresistentzia garatu dute.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Patel, S.; Rathod, B.; Regu, S.; Chak, S.; Shard, A. *Chemistry Select. Rev.* **2020**, *5*, 10673-10691.

<sup>2</sup> Sun, Q.J.; Fan, B.H.; Tan, Z.A.; Yang, C.H.; Li, Y.F.; Yang, Y. *Appl. Phys. Lett.* **2006**, *88*, 163510–163513.

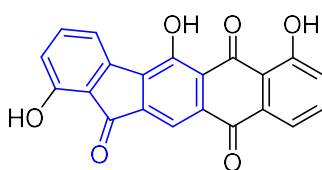
<sup>3</sup> Greenlee, M.L.; Laub, J.B.; Rouen, G.P.; Di Ninno, F.; Hammond, M.L.; Huber, J.L.; Sundelof, J.G.; Hammond, G.G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3225–3230.





**1.2.-irudia.** 2-meta-bifenilkarbapenem egitura duten fluorenonak.

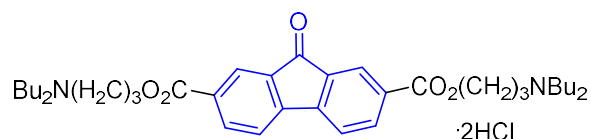
Horretaz gain, eukapsitriona produktu naturalak (**1.3.irudia**), zeinak bere egituran fluorenona bat duen, aktibitate antituberkuloso du eta *Mycrobacteriyum tuberculosis* inhibitzen du.<sup>4</sup>



**1.3.-irudia.** Eukapsitrionaren egitura kimikoa.

#### 1.1.2-Aplikazio antibirala

Infekzio biriko berrien kasuen hedapenak, birusen erresistentzia handiagoak eta munduko biztanleriaren inmunitateak behera egiteak gero eta beharrezkoagoa egiten du agente antibiral berrien garapena. Horri dagokionez, fluorenonak konposatu antibiral erabilgarriak izan daitezke. Esate baterako, Bis-(3-dibutilaminopropil)-9-oxo-9H-fluoreno-2,7-dikarboxilato dikloruroak (**1.4.irudia**) aktibitate biologikoa erakusten du *Semliki forest* birusaren, herpes simplexaren eta influenzaren aurka, besteak beste.<sup>5</sup>



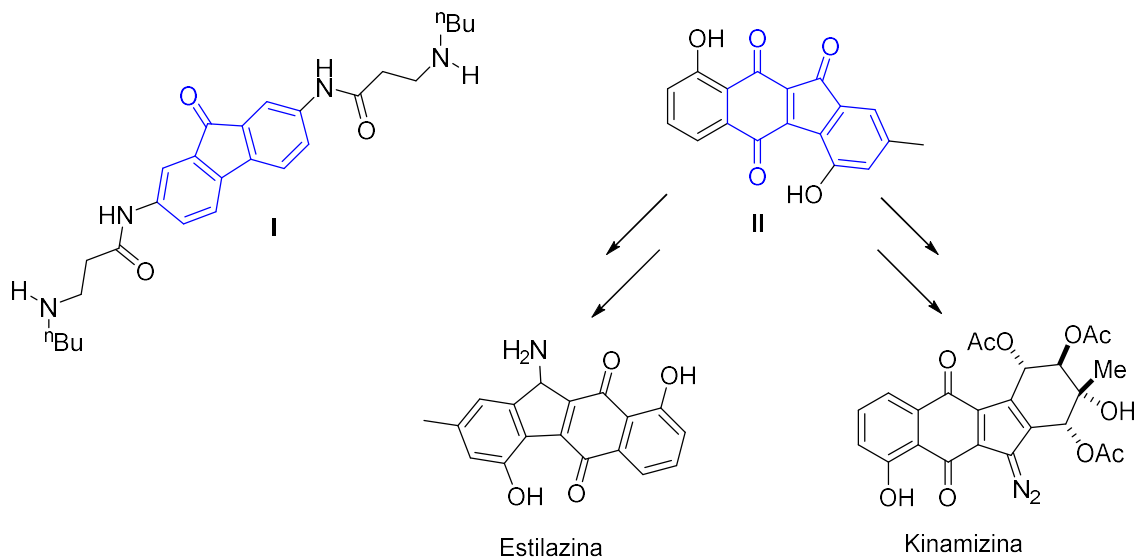
**1.4.-irudia.** Bis-(3-dibutilaminopropil)-9-oxo-9H-fluoreno-2,7-dikarboxilatoa.

<sup>4</sup> Pullella, G.A.; Wild, D.A.; Nealon, G.L.; Elyashberg, M.; Piggott, M.J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7287–7299.

<sup>5</sup> Andrews, R.; Fleming, R.W.; Grisar, J.M.; Kihm, J.G.; Wenstrup, D.L.; Mayer, G.D. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 882–886.

### 1.1.3-Aplikazio antioxidatzailea eta antitumoral

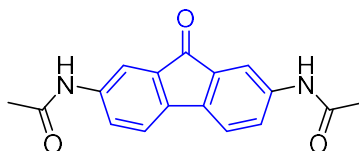
Fluorenona molekulen deribatuak antioxidatzaile edo minbiziaren aurka ere erabili daitezke. **1.5.irudian** agertzen den I fluorenonak telomerasaren aktibitatea inhibitzen du, hau da, antitumoral moduan dihardu. Gainera, kinobskurinona (II konposatua) bitartekari garrantzitsu bat da, estilazinaren eta kinamizinen sintesian, zeintzuk propietate antitumoral eta antioxidatzaile potenteak dituzten.<sup>6</sup>



**1.5.-Irudia.** Ezaugarri antioxidatzaile eta antitumoralak duten konposatuak.

### 1.1.4-Aplikazio diuretikoa

Propietate horiez gain, Verkman-en taldeak 2,7-bisasetamido fluorenona deribatuek (BAF) propietate diuretikoak dituztela aurkitu zuen; izan ere, UTA1 eta UTB-k urea garraiatzaileak inhibitzen dituzte. Edema eta hiponatremia bezalako baldintzetan, urea garraiatzaileek gatza ez duten diuretiko gisa jokatzen dute eta aplikazio sakonak dituzte bihotz-gutxiegitasun eta zirrosian. **1.6.irudian** erakusten den molekulak UTA1 eta UTB inhibitzen ditu, oso kontzentrazioa baxuetan.<sup>7</sup>



**1.6.-Irudia.** UTA1 eta UTB-ren inhibitzailea.

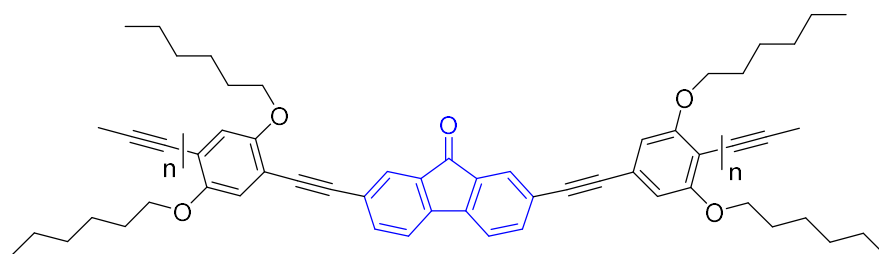
<sup>6</sup> a) Nicolaou, K.C.; Li, H.; Nold, A.L.; Pappo, D.; Lenzen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10356–10357; b) Kraus, G.A.; Chaudhary, D.; Yuan, Y.; Schuster, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4444–4446.

<sup>7</sup> Lee, S.; Esteva-Font, C.; Phuan, P.W.; Anderson, M.O.; Verkman, A.S. *Med. Chem. Comm.* **2015**, *6*, 1278–1284.

### 1.1.5-Aplikazioak materialen zientzian

Aplikazio medizinalez gain, fluorenonak asko erabili egin dira diodoen, trantsitoreen eta polimeroen sintesian. Fluorenonak  $\pi$ -sistema konjokatu hedatu bat dauka eta hau polimero  $\pi$ -konjokatuaren prestaketan lagungarria da.<sup>8</sup> Polimero hauek erdieroale organikoak prestatzeko erabiltzen dira, esate baterako, diodo argi-igorle organikoak (OLED), geruza-efektuko trantsitore organikoak (OFET) eta energia biltegitratzeko materialetan.<sup>9</sup>

**1.7.irudian** ikus daitezkeen konposatua bezalako fluorenona solugarriak kable molekularrak eraikitzeko erabili daitezke, zeinak gailu molekularrak prestatzeko erabiltzen diren. Horrez gain, modelatutako fluorenona polimeroak hidrogenoa garraiatzeko erabili daitezke.<sup>10</sup>



**1.7.-Irudia.** Kable molekularrak prestatzeko erabilitako fluorenona-deribatua.

## 1.2-Fluorenonen sintesi metodoak

Aurretik ikusi bezala, fluorenonen deribatuek arreta deitu dute beraien erabilerarengatik materialen zientzien esparruan eta biomedikuntzan. Molekula hauen garrantzia dela eta, metodo ezberdinak proposatu dira urteetan zehar hauen sintesirako.

### 1.2.1-Metodo klasikoak

Konposatu hauen sintesirako erabiltzen diren metodo tradizionalak, azido biarilkarboxilikoaren Friedel-Crafts ziklazioan, 2-amino diaril zetonen Pschorr ziklazioan eta fluorenonen oxidazioan oinarritzen dira.<sup>11</sup>

Lehenengo sintesi klasikoa 1931.urtean burutu zen, azido [1,1'-bifenil]-2,2'-dikarboxilikoa bere fusio puntutik gora berotuz. Erreakzio honen emaitzak azaltzeko, 3 bide posible daude (**1.1.eskema**):

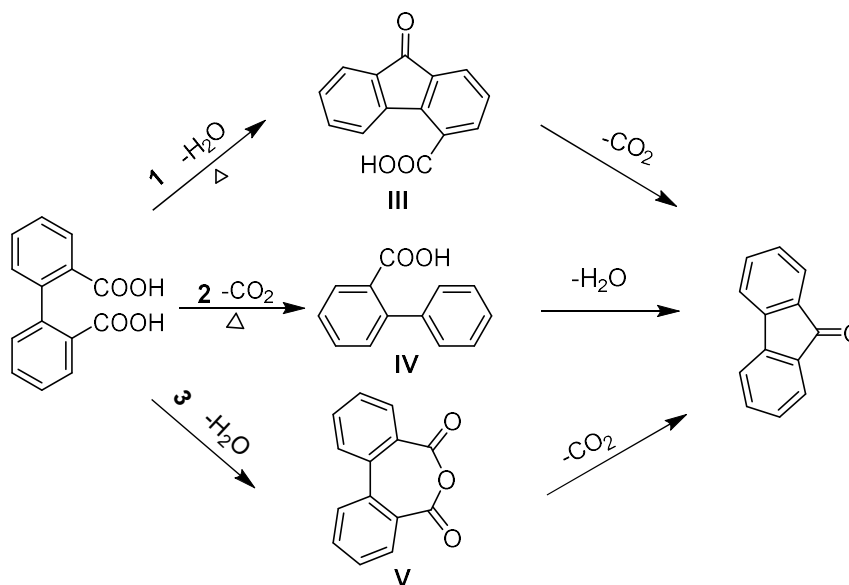
<sup>8</sup> Terao, K.; Terao, Y.; Teramoto, A.; Nakamura, N.; Fujiki, M.; Sato, T. *Macromolecules*. **2001**, *34*, 4519–4525.

<sup>9</sup> Facchetti, A. *Chem. Mater.* **2010**, *23*, 733–758.

<sup>10</sup> Rao, M.L.N.; Dasgupta, P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 162–165.

<sup>11</sup> Sun, D.; Li, B.; Lan, J.; Huang, Q.; You, J. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3635–3638.

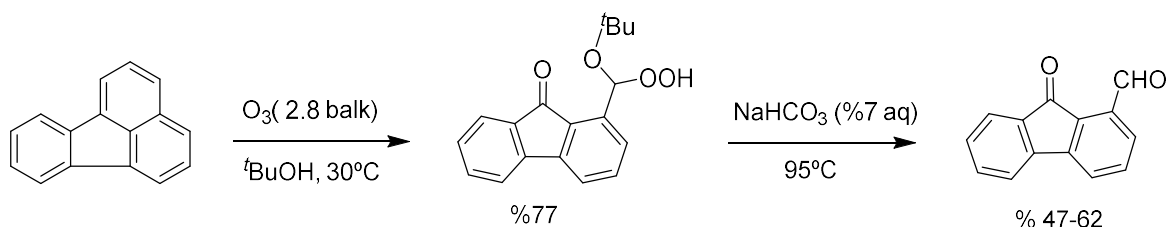
1. Lehenengo bidea aipatutako azidoaren azilazio intramolekularrean datza **III** konposatua emateko. Honek, deskarboxilazio prozesu baten ostean, karboxilato taldea galduko luke, fluorenona emateko.
2. Beste bide posible bat azidoaren deskarboxilazioan datza, eraturako bitartekariak (**IV** konposatua) azilazio intramolekular bat jasango duelarik.
3. Proposatutako azken bidearen arabera, kondentsazio intramolekular bat gertatuko litzateke anhidrido ziklikoa emateko (**V** konposatua). Honek, fluorenona sortu dezake deskarboxilazio baten ostean.



**1.1.-Eskema.** Fluorenonen sintesirako lehenengo metodo klasikoa.

Hala ere, sintesi metodo honen bidez lortutako etekinak baxuak izateaz gain, muturreko baldintzen erabilera beharrezkoa da.<sup>12</sup>

1960. urtean beste sintesi bat proposatu zen, non ozonolisi baten bidez fluorantenotik abiatuz, *orto* posizioan ordezkaturako fluorenona lortzen zen (**1.2.eskema**). Honek, hidrolisi baten ostean, fluorenona-1-aldehidoa ematen zuen. Hala ere, prozedura honek, aurrekoak bezala, etekin baxua ematen zuen eta erreakzioan erabili zitezkeen sustratuen kopurua mugatua zen.<sup>13</sup>

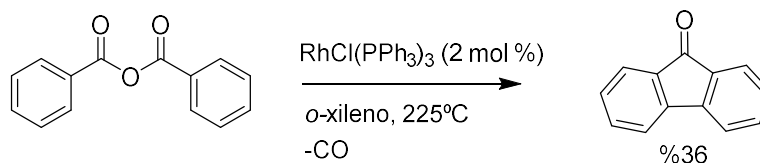


**1.2.-Eskema.** Fluorenonen sintesi klasikoa ozonolisi bidez.

<sup>12</sup> Huntress, E.H.; Hershberg, E.B.; Cliff, I.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 2720–2724.

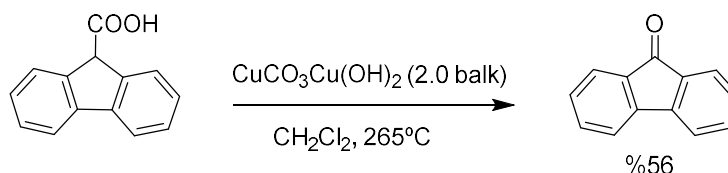
<sup>13</sup> Callighan, R.H.; Tarker Jr, M.F.; Wilt, M.H. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 820–823.

1969. urtean Blum eta Lipshes-ek anhidrido bentzoikotik abiatuz sintesi bat proposatu zuten (**1.3.eskema**), klorotris(trifenilfosfina)rodio(I) katalizatzailearen 2 mol % erabiliz, temperatura altuetan. Hala ere, metodo honek etekin baxuak emateaz gain, azpiproduktu bezala azido bentzoikoa edo toxikoa den karbono monoxidoa sortzen zituen.<sup>14</sup>



**1.3.-Eskema.** Fluorenonen sintesia anhidrido bentzoikotik abiatuz.

1972. urtean Trost-en taldeak azido fluoreno-9-karboxilikoaren deskarboxilazioa proposatu zuen (**1.4.eskema**), temperatura altuak eta organokuprato bat katalizatzaile bezala erabiliz. Katalizatzaile honekin %56ko etekina lortu zen, baina erabilitako baldintzak nahiko gogorak izan ziren eta sustratuak aurrefuntzionalizatu behar izan ziren.<sup>15</sup>



**1.4.-Eskema.** Fluorenonen sintesia deskarboxilazio bidez.

Deskribatutako metodologietan oinarrituz ikusi daitekeen moduan, fluorenonak prestatzeko prozedura klasikoen desabantailak hurrengoak dira: erabili daitezkeen substratuak oso mugatuak daude, etekinak baxuak edo moderatuak izaten dira eta muturreko tenperaturak erabili behar dira.

Aipatutako arazoak saihesteko, bide sintetiko barriak garatu egin ziren. Hurrengo atalean zehar prozedura horietako batzuk deskribatu dira, zeintzuk metodo sintetiko intermolekularretan edo intramolekularretan banatuko diren.

### 1.2.2-Metodo sintetiko intermolekularrak

Fluorenonak sintetizatzen prozedura berrien artean, paladio bidez katalizatutako arilazioak metodo garrantzitsuak dira.<sup>16</sup> Erreakzio hauen artean, talde zuzentzaileek ahalbidetutako C-H aktibazioetan oinarritutakoak nabarmendu egiten dira, talde zuzentzaileak Lewis baseak diren heteroatomoak dituzten talde funtzionalak direlarik,

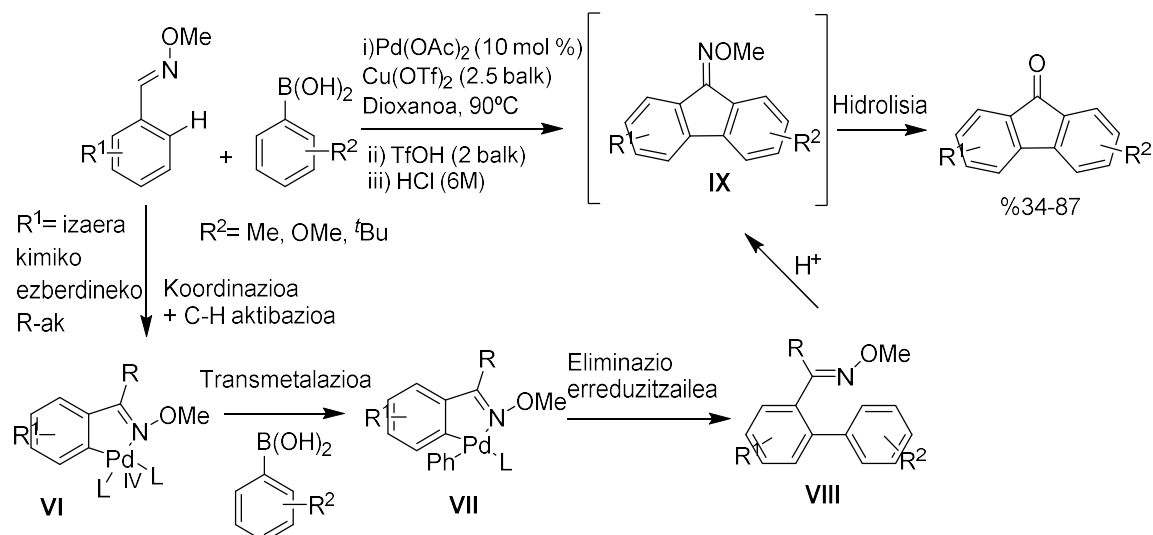
<sup>14</sup> Blum, J.; Lipshes, Z. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3076–3080.

<sup>15</sup> Trost, B.M.; Kinson, P.L. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1273–1275.

<sup>16</sup> a) Zhang, X.; Larock, R.C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3973–3976; b) Zhao, Y.; Mariampillai, B.; Candito, D.A.; Laleu, B.; Li, M.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1849–1852; c) Thirunavukkarasu, V.S.; Cheng, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14723–14726.

zeintzuk metalera koordinatzen diren eta C-H lotura zehatz batera hurbiltzen duten, normalean haiekiko *orto* posizioan dagoena. Fluorenenen prestaketarako, oximak oso erabiliak izan dira talde zuzentzaile bezala.<sup>17</sup>

Honen arira, 2010. urtean fluorenenen sintesia burutu egin zen oxima aromatiko ugari substratu bezala eta azido arilboronikoak agente arilatzaile bezala erabiliz. Kasu honetan, behin azido boronikoarekin arilazioa emanda, egitura *orto* bifenilikoak lortuta, fluorenonaren sintesia burutzen da azilazio intramolekular baten ostean (**1.5.eskema**).<sup>18</sup>



**1.5.-Eskema.** Fluorenenen sintesia oximak talde zuzentzaile bezala erabiliz.

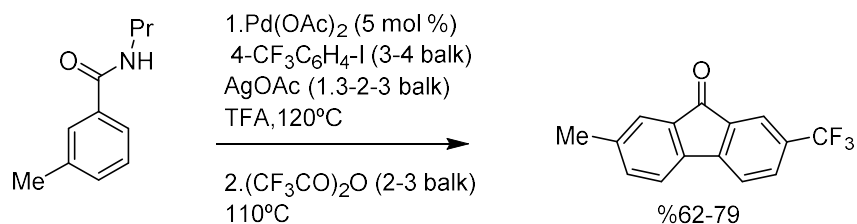
Erreakzio honen mekanismo posiblea **1.5.eskeman** ikusi daiteke. Lehenengo pausuan, paladioa oximara koordinatuko litzateke eta C-H aktibazioaren bidez **VI** espeziea sortuko litzateke, zeinak azido arilboronikoaren transmetalazioaren bidez **VII** bitartekaria osatuko lukeen. Konposatu honen eliminazio erreduzitzaileak *orto* arilatutako produktua emango du (**VIII** konposatua). TfOH-ren gehikuntzak, **VIII** espeziearen azilazio intramolekularra eragingo du (**IX**), zeinak azken pausu batean baldintza azidotan hidrolisi bat pairatuko duen, ordezkaturako fluorenona lortuz.

Beste adibide batean, fluorenona deribatuen sintesirako paladioak katalizatutako bentzamidaren *orto*-arilazioa proposatzen da (**1.6.eskema**), Pd(OAc)<sub>2</sub>, iodoarenoak, TFA eta (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O erabiliz. Ostean, *o*-arilatutako *N*-propilbenzamidak fluorenona deribatuetan bihurtuko dira prozesu intramolekular baten bidez.<sup>19</sup>

<sup>17</sup> Koelsch, C.F. *J. Org. Chem.* **1961**, *4*, 1291-1292.

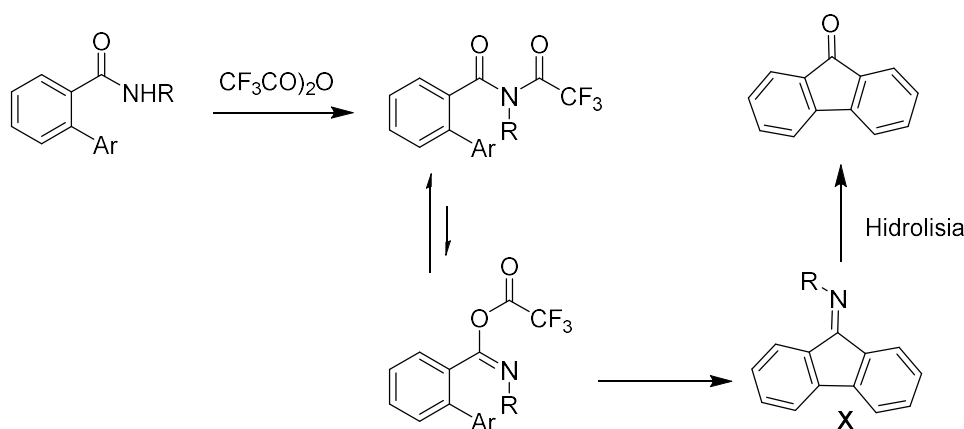
<sup>18</sup> Sun, C.L.; Liu, N.; Li, B.J.; Yu, D.G.; Wang, Y.; Shi, Z.J. *Org. Lett.* **2009**, *12*, 184-187.

<sup>19</sup> Shabashov, D.; Molina Maldonado, J.R.; Daugulis, O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7818-7821.



**1.6.-Eskema.** Fluorenonen sintesia bentzamidetatik abiatuz.

Erreakzioa laburki azaltzen da **1.7.eskeman**. Bertan, arilazioaren ondoren eta (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O erabiliz, *N*-trifluoroazetilamida eta *o*-trifluoroazetil isomeroen arteko oreka bat egongo da. Amidak ordezkatzailer gisa talde alkiliko primario bat baldin badu, fluorenonaren imina sortuko da, ordezkapen aromatiko elektroizalearen bidez (**X** konposatua) eta azkenik, hidrolisi baten bidez fluorenona emango du.

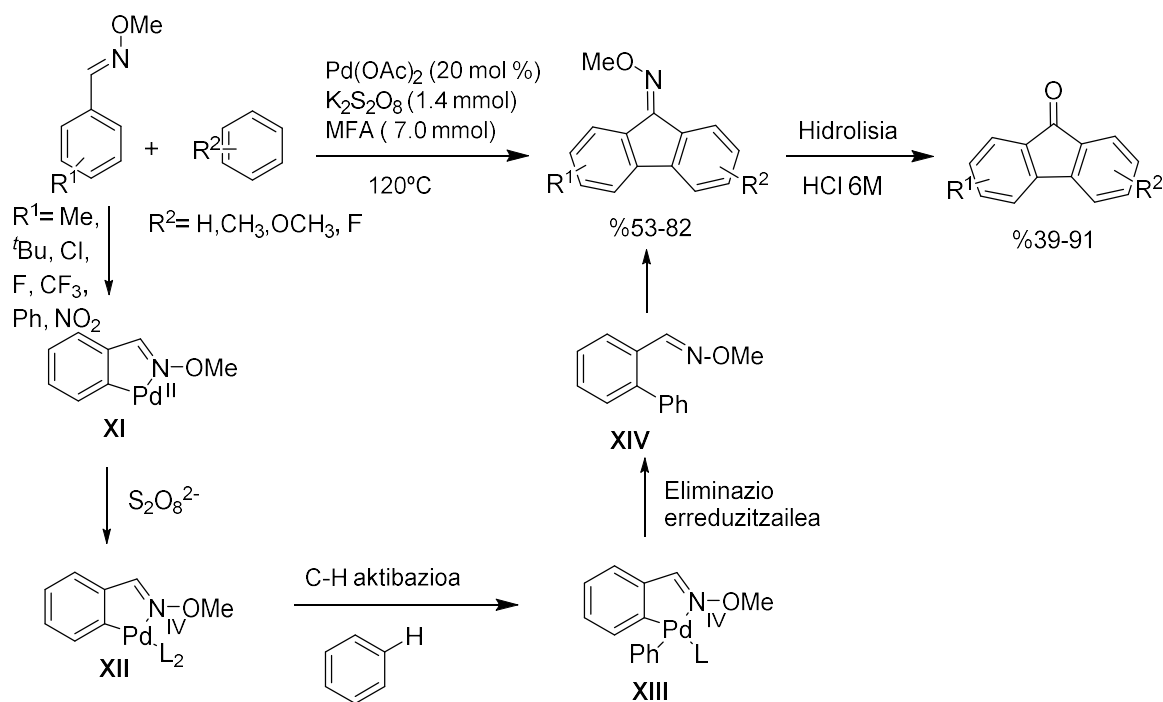


**1.7.-Eskema.** Bentzamidatik abiatuz fluorenonen sintesiaren mekanismo posiblea.

Cheng-en taldeak, aril aldoxima eterretik eta aurrefuntzionalizatu gabeko areno ezberdinetatik abiatuz, C-H aktibazio bikoitz baten bidez fluorenonak sintetizatzeko metodo bat deskribatu zuen. Horretarako, Pd(OAc)<sub>2</sub> erabiltzen da katalizatzaile gisa. Erreakzio honetan, aurreko kasuan bezala, oxima ziklikoak eratuko lirarteke eta ondoren, hidrolisi bidez fluorenona produktua lortuko da (**1.8.eskema**).<sup>20</sup>

Sintesi honen mekanismoa **1.8.eskeman** agertzen dena izan daiteke. Bertan, paladazikloa osatuko litzateke (**XI** konposatua), zeinak persulfatoaren oxidazio baten bidez Pd(IV) emango duen (**XII** bitartekaria). Konplexu honek bentzenoarekin izandako arilazioak **XIII** konposatua emango du eta honen eliminazio erreduzitzaile baten bidez *o*-arilatutako produktua lortuko da (**XIV** konposatua). Azkenik, konposatu honek **1.5.eskeman** agertutako mekanismoaren bidez fluorenona emango du.

<sup>20</sup> Thirunavukkarasu, V.S.; Cheng, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14723-14726.

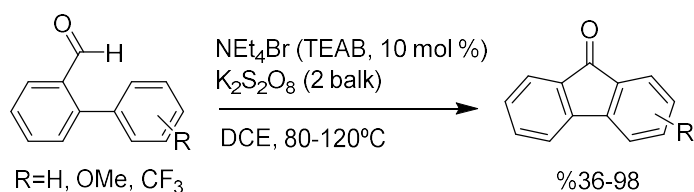


**1.8.-Eskema.** Fluorenonen sintesi intermolekularra aril aldoximak talde zuzentzaile bezala erabiliz.

### 1.2.3-Metodo sintetiko intramolekularrak

Erreakzio intermolekularretan oinarritzen diren metodo asko badaude ere, transformazio intramolekularretan oinarritutako fluorenonak lortzeko prozedura sintetiko garrantzitsuak daude.<sup>21</sup>

Horien artean, 2013. urtean Glorius-en taldeak fluorenonen sintesi intramolekular bat proposatu zuen. Erreakzio honetan, 2-fenilbentzaldehido ezberdinen akoplamendu oxidatibo intramolekular baten bidez, amonio gatz bat eta persulfato bat erabiliz (**1.9.eskema**), fluorenona ezberdinak lortu ziren.<sup>22</sup>



**1.9.-Eskema.** Fluorenonen sintesi intramolekularra difenil aldehido ordezkaturik abiatuz.

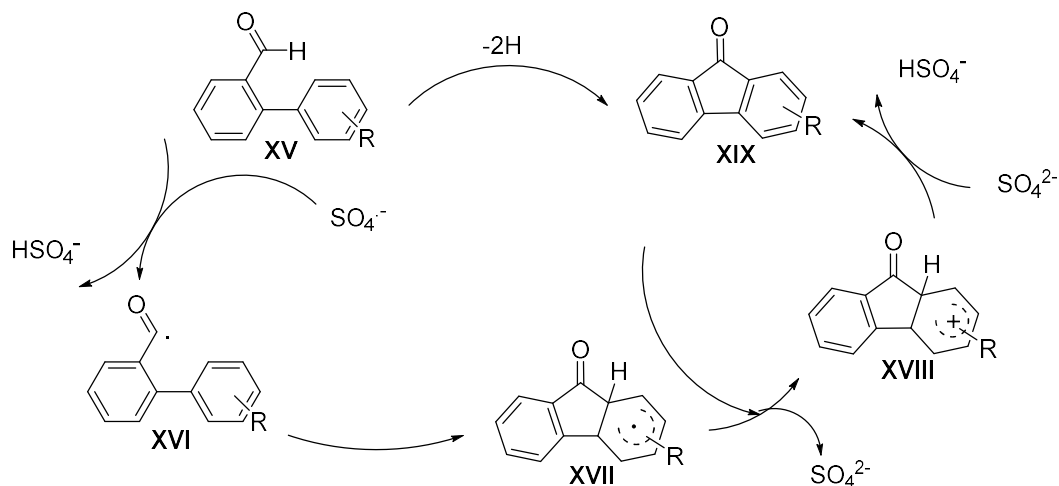
Erreakzio honen mekanismo posiblea **1.10.eskeman** agertzen da. Lehenik eta behin, sulfato erradikal anioiaren sorrerak gertatzen da, persulfatoak apurketa homolitikoaren bidez jasaten duelako TEAB katalizatzailearen presentzian. Lehenengo pausu batean, sulfato anioi erradikalak **XV** aldehidoarekin erreakzionatuko du, azilo erradikal bat

<sup>21</sup> a) Wertz, S.; Leifert, D.; Studer, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 928–931; Manna, S.K.; Manda, S.L.K.; b) Panda, G. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5759–5763; c) Laha, J.K.; Jethava, K.P.; Patel, S.; Patel, K.V. *J. Org. Chem.* **2016**, *82*, 76–85.

<sup>22</sup> Shi, Z.; Glorius, F. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 829–833.

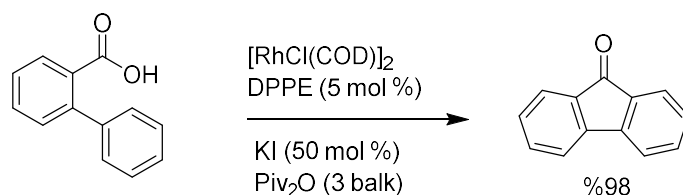


(**XVI**) eta bisulfato anioia sortuz. Azilo erradikalaren errektibitateagatik **XVI** konposatuak ziklazioa erraz jasango du, **XVII** erradikala sortuz. Ondoren, beste sulfato anioi erradikal batekin elektro bakarreko oxidazioa jasango du **XVII** konposatuak eta **XVIII** bitartekari kationikoa lortuko da. Jarraian, sulfato anioi batek base bezala jokatuz, konposatu honen protoi bat kenduko du eta eraztunaren beraromatizazioa gertatuko da, **XIX** konposatua sortuz.



**1.10.-Eskema.** Erradikalen bidezko sintesi intramolekularraren mekanismo posiblea.

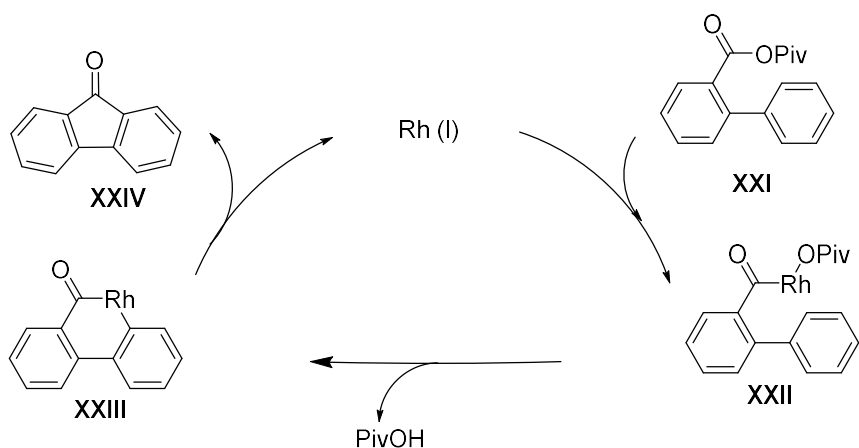
2014. urtean burututako sintesi batean, rodioak katalizatutako azilazio intramolekular bat deskribatu zen azido 2-fenil karboxilikoak erabiliz (**1.11.eskema**). Erreakzioaren baldintzei dagokienez, azido [1,1'-bifenil]-2-karboxilikoa  $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ -rekin, 1,2-bis(difenilfosfino)etanoarenkin (DPPE), KI-rekin eta anhidrido pobalikoarekin ( $\text{Piv}_2\text{O}$ ) tratatzen da.<sup>23</sup>



**1.11.-Eskema.** Fluorenonen sintesia azido 2-fenilkarboxilikoak eta rodio katalizatzailea erabiliz.

**1.12.eskema**n azaltzen da erreakzio honen mekanismo posiblea. Azidoaren eta anhidrido pibalikoaren arteko erreakzioagatik **XXI** bitartekaria sortuko da. Bitartekari honen azil-o-loturaren adizio oxidatzaileak azil-rodio **XXII** espeziea emango du. Espezie honek, C-H arilazio intramolekular bat jasango luke **XXIII** espeziea emateko. Azkenik, eliminazio erreduzitzaileak **XXIV** espeziea emango luke eta rodio (I) berreskuratuko litzateke.

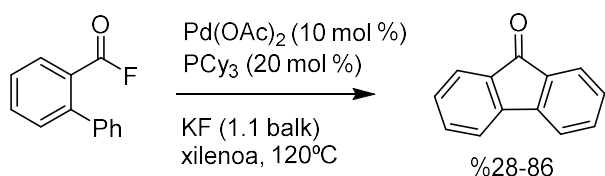
<sup>23</sup> Fukuyama, T.; Maetani, S.; Miyagawa, K.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3216–3219.



**1.12.-Eskema.** Rodioak katalizatutako erreakzioaren mekanismo posiblea.

Aurretik ikusi diren adibideetan, azido 2-fenilkarboxilikoak fluorenonak sintetizatzeko ohiko erreaktiboak direla ikusi da, izan ere, sintesi bide aunitz daude sustratu hauek abiapuntu bezala dituztenak.<sup>24</sup> Hala ere, 2021. urtean, azil fluoruroen ziklazio katalitiko intramolekularra deskribatu da, Pd(OAc)<sub>2</sub>/PCy<sub>3</sub> sistema erabiliz (**1.13.eskema**). Metodo honen bidez 2-arilbentzoil fluoruro deribatu asko erabili daitezke fluorenona aurrekari bezala.<sup>25</sup>

Erreakzio honen mekanismoa **1.12.eskeman** agertzen denaren antzekoa da. Izan ere, paladio(II) azetatoa Pd(0)-ra erreduzitu ostean C-F loturaren adizio oxidatzailea ematen dela proposatzen da. Ondoren, *orto* posizioan dagoen arenoaren C-H aktibazioa gertatuko da eta azkenik, eliminazio erreduzitzailea, fluorenona emanez eta Pd(0) berreskuratuz.



**1.13.-Eskema.** Aril fluoruroen bidezko paladioak katalizatutak fluorenonen sintesia.

Atal honetan zehar ikusi ahal izan den moduan, beraien aplikazio ugariak direla eta, fluorenonak sintetizatzeko hainbat metodologia garatu egin dira. Hauek erreakzio inter zein intramolekularretan oinarriturik egon daitezke.

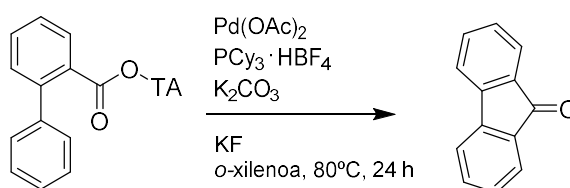
<sup>24</sup> a) Fukuyama, T.; Maetani, S.; Miyagawa, K.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3216–3219; b) Ruzi, R.; Zhang, M.; Ablajan, K.; Zhu, C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12834–12839; c) Tang, J.; Zhao, S.; Wei, Y.; Quan, Z.; Huo, C. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1589–1592.

<sup>25</sup> Sakurai, Y.; Ikai, K.; Hayakawa, K.; Ogiwara, Y.; Sakai, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2021**, *94*, 1882–1893.

## 2.-HELBURUAK

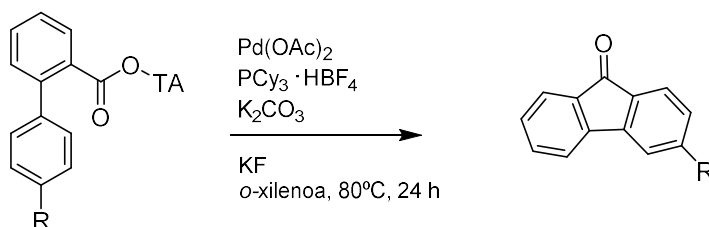
Ikusita fluorenonaren eta bere deribatuen interes farmazeutiko eta biologikoa, lan honen helburu nagusia ester aktibatuak erabiliz, fluorenonak sintetizatzea da, Pd-ak katalizatuako C-H azilazio erreakzio intramolekular baten bidez. Helburu hau 2 azpichelburutan banatu daiteke:

- Lehenik eta behin, ester ezberdinak sintetizatu eta probatuko dira erreakzioa burutzeko (**2.1.eskema**). Horrela, fluorenonak sintetizatzeako ester aktibatuena zein den frogatuko da. Erreakzio hauetan erabiliko diren baldintza guztiak aurretik optimizatuak izan dira “Metodo konputazionalak eta katalisi Jasangarriak” taldean. Beraz, optimizatuko den faktore bakarra talde ateragarriaren eragina izango da.



**2.1.-Eskema.** Sustratu optimoaren ikerketa.

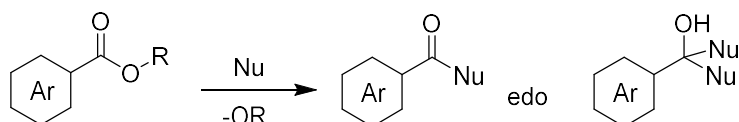
- Behin erreakzioaren faktore hori optimizatuta, fluorenona ezberdinen sintesia burutuko da (**2.2.eskema**), talde ateragarri optimoa duten ester ezberdinak sustrato moduan erabiliz. Ikerketa honen helburua, R talde funtzional ezberdinek erreakzioan duten efektua aztertzea izango da.



**2.2.-Eskema.** Fluorenonen sintesia ester optimoa erabilita.

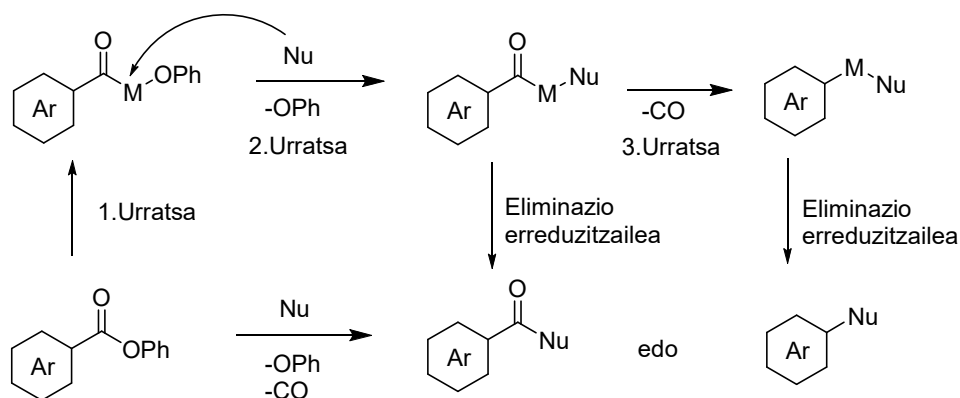
### 3.-EMAITZAK ETA EZTABAIDA

Esterrak naturako produktu ugarietan eta erreakzio askoren bitartekari bezala agertzen diren molekula organikoak dira.<sup>26</sup> Ester aromatikoak, sintesi organikoan aunitz erabiltzen diren konposatuak dira; izan ere, prestatzeko errazak eta merkeak izateaz gain, molekula aromatikoak sintetizatzeko erabiltzen dira. Ester aromatiko hauek ordezkapen erreakzioak jasateko gai dira, elektroizale bezala jokatuz eta zetona edo alkohol aromatikoak emanez (**3.1.eskema**).<sup>27</sup>



**3.1.-Eskema.** Ester aromatikoek jasandako ordezkapen nukleozalearen eskema orokorra alkoholak edota zetona emateko.

Ester aktibatu aromatikoak trantsizio metalen bidez katalizatutako erreakzio askotan erabili daitezke nukleozale ezberdinen presentzian. Erreakzio hauek karbonilatiboak (hasierako esterraren talde karboniliko mantentzen da) zein deskarbonilatiboak (ester substratuaren karbonilo taldea galdu egiten da erreakzioan zehar) izan daitezke. Horrela, erreakzio hauen bidez nukleozale ezberdinak zuzenean sartzen dira **3.2.eskeman** ikusi daiteken mekanismo orokorra jarraituz. Fenil arenoatoaren azil karbono-oxigeno loturak adizio oxidatiboa pairatzen du, trantsizio metal baten presentzian. Jarraian, nukleozaleak metala erasotzen du eta azkenik eliminazio erreduzitzailea ematen da. Hala ere, azken pausu hau gertatu aurretik, dagokion bitartekariak deskarbonilazio bat jasan dezake, karboniloa galduz.<sup>28</sup>



**3.2.-Eskema.** Ester aromatikoaren trantsizio metalek katalizatutako ordezkapen nukleozaleen mekanismo orokorra.

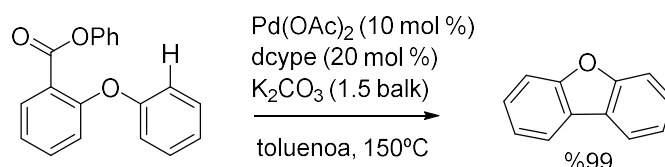
<sup>26</sup> a) Trost, B.M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*. **1992**, 6.; b) Smith, M.B. *Organic Synthetic Methods*, **2001**; 9, 100; c) Yue, H.; Zhu, C.; Rueping, M. *Org. Lett.* **2018**, 20, 385-388.

<sup>27</sup> Kurosawa, M.B.; Isshiki, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 7386-7392.

<sup>28</sup> Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, R. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 5864-5888.

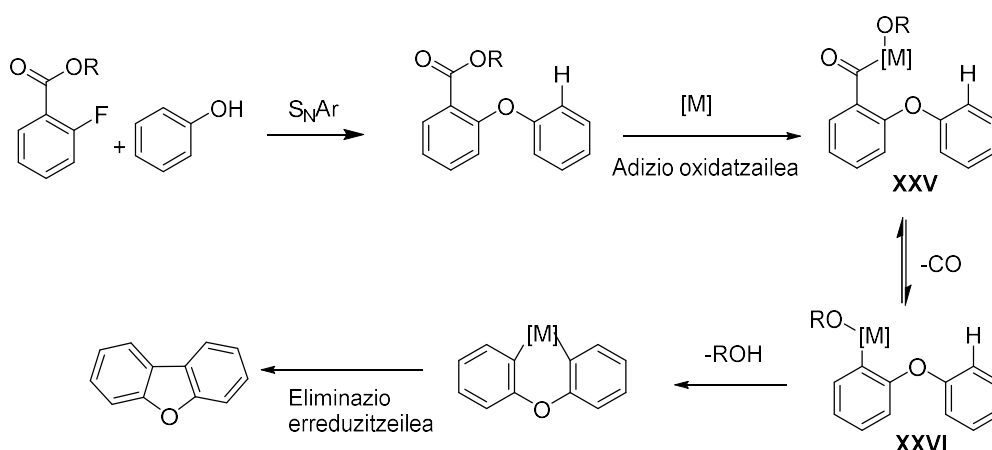
Ester aktibatua asko erabiltzen dira; izan ere, merkeak izateaz gain nahiko egongorrek izan ohi dira.<sup>29</sup> Erabilienean artean fenolean, hidroxipiridinan, triazinan eta *N*-hidroxitimidan oinarritutakoak nagusitzen dira.

Ester fenolikoak gehien erabiltzen direnak dira. Hauek dituzten aplikazioen artean, dibenzofuranoen sintesia aurkitzen da. Dibenzofuranoen sintesia C-H arilazio deskarbonilatibo baten bidez burutzea proposatzen da (**3.3.eskema**). Horretarako, diaril esterrak, S<sub>N</sub>Ar erreakzio baten bidez prestatu daitezkenak, paladio katalizatzaile baten presentzian, dibenzofuranoak sintetizatzeko erabiltzen dira, C-H arilazio intramolekularraren bidez. Erreakzio honek hainbat abantaila ditu: azido bentzoiko eta bere deribatuen erabilera, kaltegarriak ez diren hondakin halogenatuak...<sup>30</sup>



**3.3.-Eskema.** Dibenzofuranoen sintesia ester fenolikoan C-H aktibazio intramolekularraren bidez.

Erreakzioaren mekanismo posiblea **3.4.eskema** ikusi daiteke. Aurretik esan bezala, diaril esterrak, fluorobentzoato eta fenolen arteko S<sub>N</sub>Ar erreakzio baten bidez erraz prestatu daitezke. Diaril esterrak trantsizio metal baten presentzian, adizio oxidatiboan pairatuko du eta **XXV** bitartekaria sortuko da. Jarraian, deskarbonilazio batek **XXVI** bitartekaria emango du, zeinak C-H aktibazio intramolekularraren pairatuko duen **XXVII** konposatua emanaz. Azkenik, eliminazio erreduzitzailearen bidez dibenzofurano ezberdinak sortutako dira.

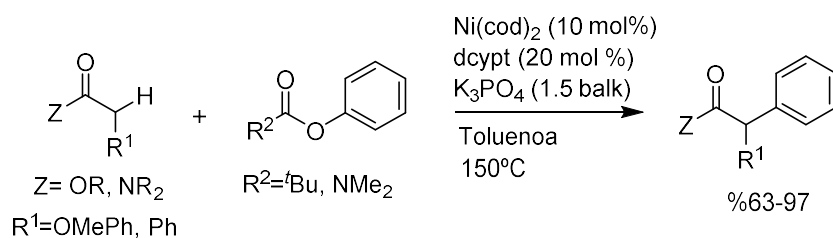


**3.4.-Eskema.** Ester fenolikoetik abiatutako dibenzofuranoen sintesirak mekanismo posiblea.

<sup>29</sup> a) Allen, S.E.; Hsiesh, S.Y.; Gutierrez, O.; Bode, J.W.; Kozlowsky, M.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *33*, 11783–11791; b) Haskali, M.B.; Farnsworth, A.L.; Roselt P.D.; Hutton, C.A. *RSC Med. Chem.* **2020**, 919-922.

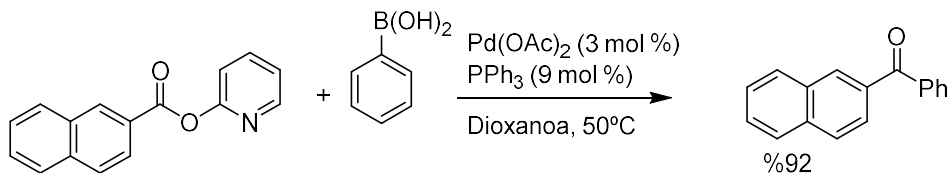
<sup>30</sup> Toshimasa, K.; Komatsuda, M.; Saito, A.N.; Hisada, T.; Takahara, T.T.; Nakayama, K.P.; Isshiki, R.; Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1358–1361.

Azken urteetan, fenol deribatuek arreta deitu dute C-O aktibaziorako, merkeak diren errektibo erabilgarriak baitira.<sup>31</sup> Nikelak katalizatutako ester eta amiden  $\alpha$ -arilazioa fenol ezberdinetatik eratorritako esterrekin garatu da. Bertan Ni(cod)<sub>2</sub> katalizatzailea, 3,4-bis(diziklohexilfosfino)tiofenoa (dicypt) eta K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> erabiltzen dira, ester zein amida ezberdinen  $\alpha$ -arilazioak, *O*-arilkarbamatoekin eta *O*-erreakzionaraziz (**3.5.eskema**). Erreakzio honen bidez, etekin onak lortzeaz gain, ez dira hondakin arriskutsuak sortzen.<sup>32</sup>



**3.5.-Eskema.** Ester eta amida ezberdinen eta fenol deribatuen arteko  $\alpha$ -arilaziora.

Ester fenolikoak eta beraien deribatuez gain, kimika organikoan 2-hidroxipiridinaren esterrak erabiltzea ohikoa da, abantaila berdinak baitituzte.<sup>33</sup> Dauden adibideen artean, aipagarria da Chatani-ren taldeak 2004. urtean deskribatutakoa (**3.6.eskema**). Lan horretan 2-piridil esterrak erabili zituzten Suzuki-Miyaura erreakzioetarako sustratu moduan. Horrela, sustratu horiek azido boronikoekin erreakzionarazi zituzten zetona ezberdinak etekin onekin lortuz.



**3.6.-Eskema.** 2-Piridil esterren paladioak katalizatutako Suzuki-Miyaura erreakzioa.

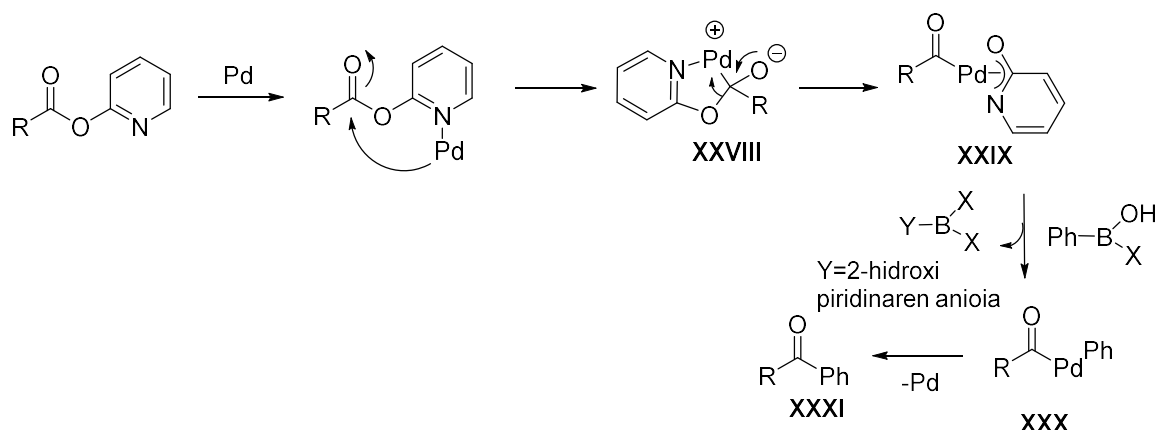
**3.7.eskeman** proposatutako mekanismoan paladioa nitrogeno atomora koordinatzen da eta ondoren karboniloaren karbonoari erasotuko dio, **XXVIII** bitartekaria emanez. Karbonilo talderaren birsorkuntza gertatzen da eta azilpaladioa sortuko da (**XXIX**). Jarraian transmetalazio bidez **XXX** konposatua osatuko da, zeinak eliminazio erreduzitzailearen ostean **XXXI** konposatua eta birsortutako paladio(0) espeziea emango duen.<sup>34</sup>

<sup>31</sup> a) Baddar, F.G.; Wahhab, F.G.A.; Awad, B.M.; Guindy, N.M.; Wahba, M.; Malek, B.A.A. *J. Chem. Soc. B*, **1970**, 739-745; b) Wu, J.; Collins, S.R.A.; Elliston, A.; Wellner, N.; Dicks, J.; Roberts, I.N.; Waldron, K.W. *Biotechnol Biofuels*, **2018**, *11*, 162-166;

<sup>32</sup> Koch, E.; Takise, R.; Studer, A.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 855-857.

<sup>33</sup> Tanii, S.; Arisawa, M.; Tougo, T.; Yamaguchi, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1756.

<sup>34</sup> Tatamidani, H.; Kakiuchi, F.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3597-2599.



**3.7.-Eskema.** 2-Piridil esterren akoplamendu erreakzioaren mekanismo posiblea.

Aurreko erabilereaz gain, dituzten erabilera anitzen artean, piridina esterrak alkohol bentzilikoak sintetizatzen erabiltzen dira. Horren adibide bat nikelak katalizatutako akoplamendu erreakzioen bidez lortutako alkohol bentzilikoek sintesia da. Erreakzio honetan, alkil zink erreaktiboak nukleozale gisa erabiltzen dira eta **3.8.eskeman** agertzen diren baldintzetan burutzen da sintesia.<sup>35</sup>



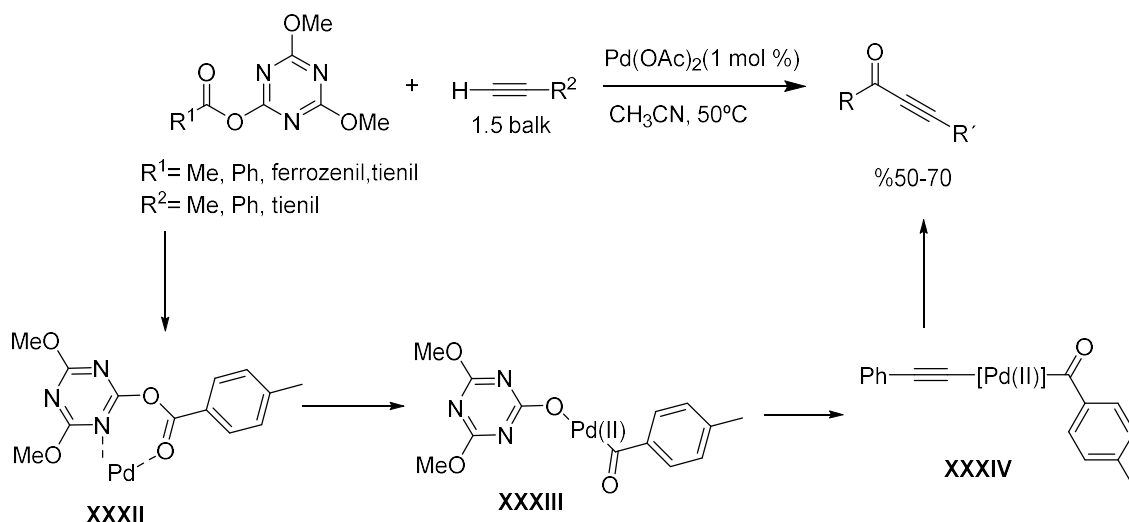
**3.8.-Eskema.** Piridina esterren erabilpena alkohol sekundarioak lortzeko.

Triazinaren esterrak ez dira ester fenoliko eta piridina esterrak bezain erabiliak. Hala ere, oso aktibatuak diren ester hauek Sonogashira akoplamendu erreakzioetan erabiliak dira (**3.9.eskema**). Triazinaren N-Pd koordinazioak paper garrantzitsu bat jokatzen du C-O loturaren aktibazioan.<sup>36</sup>

Mekanismoa **3.9.eskeman** azaltzen da. Lehenik, paladio zentroa oxidatiboki gehitzen zaio C-O loturari eta **XXXIII** bitartekaria sortuko da. Fenilazetilenoa paladioarekin koordinatu eta transmetalazioa eman ondoren, **XXXIV** bitartekaria ematen du eta azkenik, eliminazio erreduzitzaile baten bidez produktua sortzean gain, katalizatzailea berreskuratzen da.

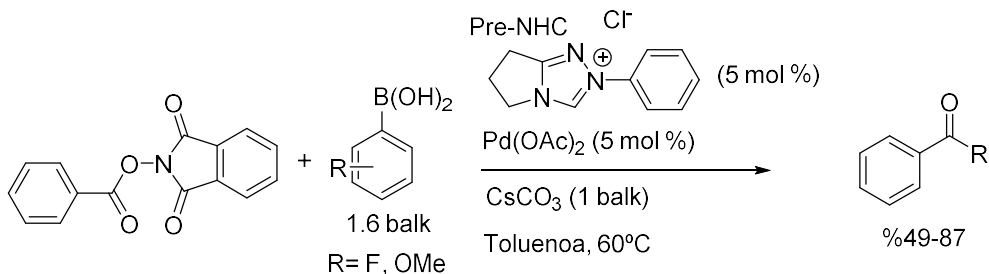
<sup>35</sup> Wu, X.; Li, X.; Huang, W.; Y. Wang, Y.; Wui, H.; Cai, L.; Qu, J.; Chen, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2453–2458.

<sup>36</sup> Yu, B.; Sun, H.; Xie, Z.; Zhang, G.; Xu, L.W.; Zhang, W.; Gao, Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3298–3301.



**3.9.-Eskema.** Triazina esterren erabilera eta mekanismo posiblea Sonogashira akoplamendu erreakzioan.

Aurreko esterrez gain, aril esterren artean, ftalimida egitura dutenak ere garrantzitsuan dira;<sup>37</sup> trantsizio metalen bidez katalizaturiko erreakzioetan. N-hidroxiftalimidan oinarritutako ester aktibatuak ordezkatzailer bezala talde funtzional ezberdinak dituzten diaril zetonak sintetizatzeko erabili daitezke Suzuki-Miyaura erreakzioetan (**3.10.eskema**). Horretarako, azido boroniko ezberdinak erabiltzeaz gain, Pd(OAc)<sub>2</sub> erabiltzen da prekatalizatzaile bezala eta etekin moderatuak onak lortzen dira.<sup>38</sup>



**3.10.-Eskema.** N-azloxiftalimiden erabilera diaril zetonen sintesirako.

<sup>37</sup> a) Ramu Yadav, M.; Shankar, M.; Ramesh, E.; Ghosh, K.; Sahoo, A.K. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1886–1889; b) Cheng, W.M.; Shang, R.; Zhao, B.; Xing, W.L.; Fu, Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4291–4294.

<sup>38</sup> Gao, F.; Feng, H.; Sun, Z. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6451–6454.



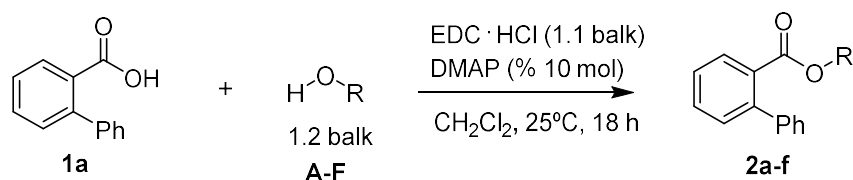
### 3.1-Ester optimoaren ikerketa

Aurreko atalean aipatu den moduan, lan honen helburu nagusia fluorenona ezberdinen sintesia burutzea da ester aktibatuak erabiliz. Helburu hori lortu ahal izateko, lehenik eta behin, ester aktibatu ezberdinen errektibitatea ikertu zen, talde ateragarri optimoa aurkitu nahian.

#### 3.1.1-Substratuen sintesia

Fluorenonak sintetizatzeko erabili ziren ester aktibatu gehienak esterifikazio bidez prestatu ziren. Atal honetan erabilitako **2a-f** esterrak Steglich esterifikazio baten bidez sintetizatu egin ziren, jatorrizko azido berdina, azido [1,1'-bifenil]-2-karboxilikoa **1a**, alkohol ezberdinekin (**A-F**) erreakzionaraziz. Erabilitako erreakzio baldintzak, antzeko sustratu/konposatuak erabiltzen zituen artikulo batetik hartu egin ziren.<sup>39</sup>

**3.1.-Taula.** Steglich esterifikazioaren bidez lortutako ester aktibatuak.



Sarrera	Substratua	HO-R	Produktua	Etekinak (%) <sup>[a]</sup>
1	A		<b>2a</b>	57
2	B		<b>2b</b>	77
3	C		<b>2c</b>	54
4	D		<b>2d</b>	55
5	E		<b>2e</b>	81
6	F		<b>2f</b>	81

<sup>[a]</sup> Konposatu puruen etekinak. Erreakzioan erabilitako baldintzak hurrengoak dira: **1a** azidoaren 0.5 g (2.5 mmol), HO-R (1.2 balk), EDC·HCl (1.1 balk), DMAP (10 mol %) eta CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20 mL.

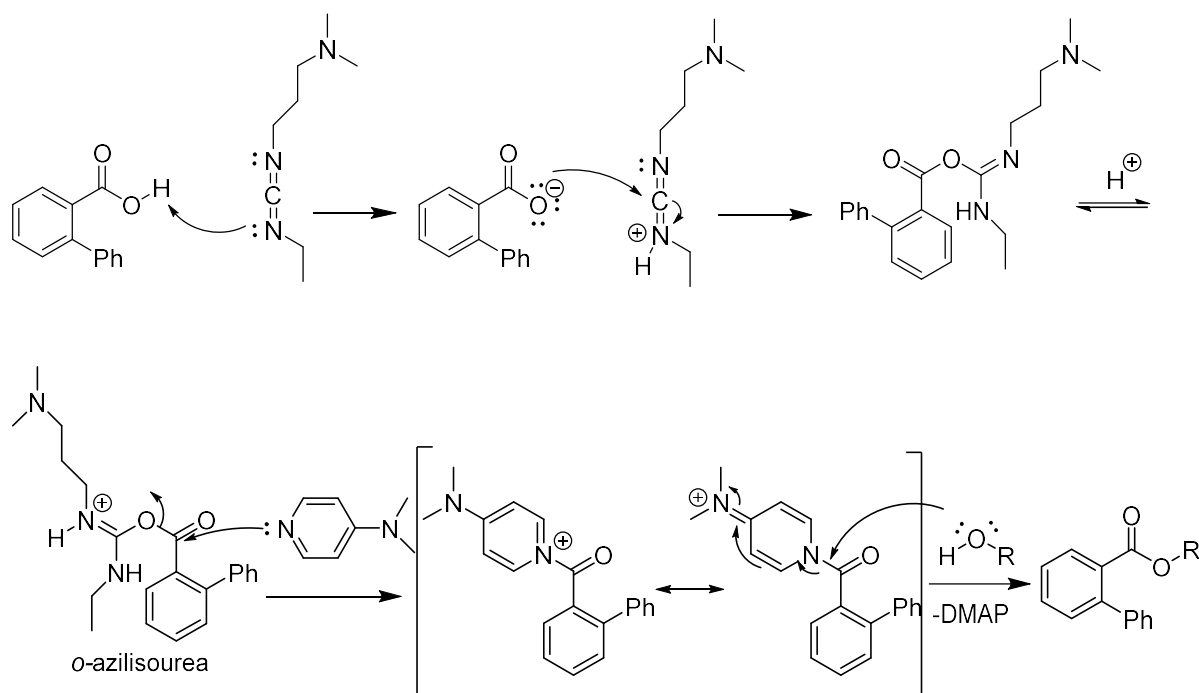
<sup>39</sup> Yamada, S.; Abe, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 66, 8667-8671.

**3.1.Taula**n ikusi daitekeen moduan, atal honen sarreran aipatutako ester ezberdinak sintetizatu egin ziren, bibliografiaren arabera aktibitate handia baitute talde ateragarri moduan. Orokorrean, 2-hidroxipiridinan oinarritutako **2a** eta **2c** esterrak etekin moderatuekin lortu egin ziren (**3.1.Taula**, 1 eta 3 sarrerak); hala ere, 2-hidroxi-5-(trifluorometil)piridina erabiltzean (**2b**), %77ko etekin on bat lortu zen (**3.1.Taula**, 2 sarrera). *N*-hidroxi-ftalimidan oinarritutako **2d** esterrak ere etekin moderatu bat eman zuen (%55, **3.1.Taula**, 4 sarrera). Fenolari dagokionez (**2e**), %81eko etekin oso on bat (**3.1.Taula**, 5 sarrera) emanez erreakzionatu egin zuen **1a** azidoarekin.

**2a-e** esterrez gain, 1-hidroxibenzotriazolean oinarritutako **2f** esterra (**3.1.Taula**, 6 sarrera) sintetizatu egin zen, nahiz eta trantsizio metalen kimikan asko ez erabili. Nahiz eta ester hau trantsizio-metalen bidez katalizatutako erreakzioetan normalean ez erabili, asko erabiltzen da esterifikazio erreakzioetan; izan ere konposatu honekin eratutako esterrak hain erreaktiboak dira, bitarketaki moduan erabiltzen baitira.<sup>40</sup>

Lehen esan moduan, **2a-f** substratutak Steglich esterifikazioaren bidez prestatu ziren. Erreakzio honek baldintza leunak erabiltzen ditu eta esterikoki eragotzita dauden edo oso erreaktiboak ez diren alkoholetatik esterrak lortzea ahalbidetzen du.<sup>41</sup>

Erreakzioa **3.11.eskema**n azaltzen den mekanismoarekin gertatu daiteke:



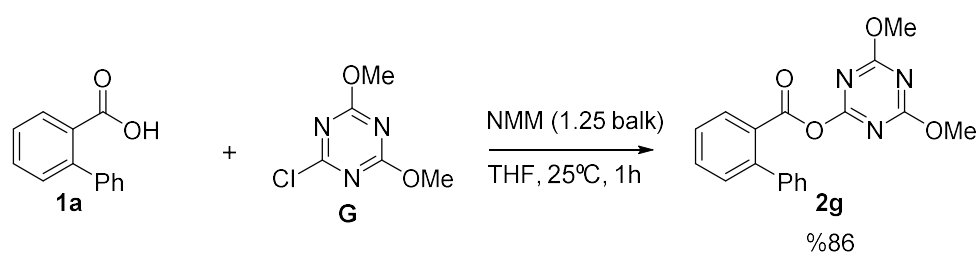
**3.11.-Eskema.** Steglich esterifikazioaren mekanismo posiblea.

<sup>40</sup> a) Sunggak, K.; Chang, H.; Wan Ju, K. *J. Org. Chem. Res.* **1985**, *50*, 1751-1752; b) Hung, S.-C.; Thopate, S. R.; Wang, C-C. *Carbohydr. Res.* **2001**, *330*, 177-182.

<sup>41</sup> Lutjen, A.B.; Quirk, M.A.; Barbera, M.; Kolonko, E.M. *Bioorg Med Chem.* **2018**, *26*, 5291-5298.

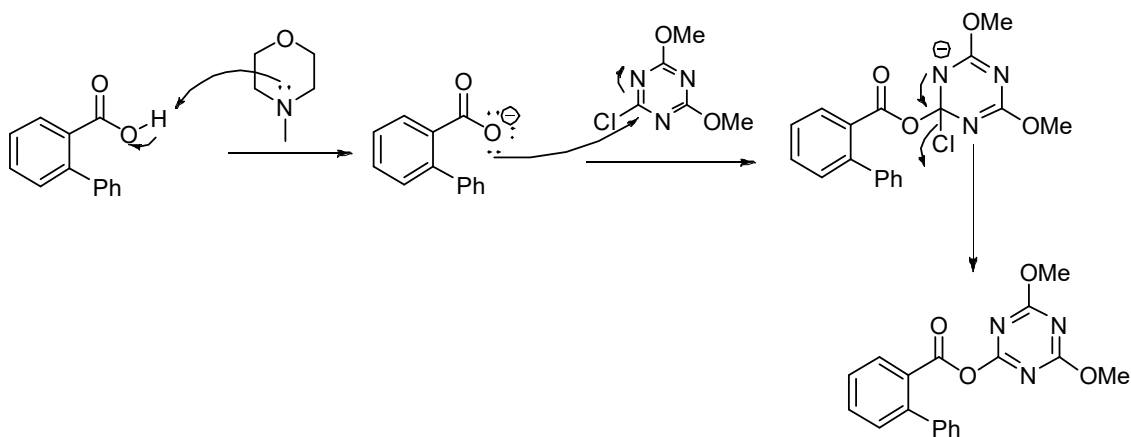
Steglich esterifikazioan karbodiimida bat erabiltzen da (EDC edo DCC), kantitate estekiometrikoetan, dimetilaminopiridina (DMAP) katalizatzaile moduan gehitzen delarik. Karbodiimidak azidoa aktibatzen du eta eta horrela, *O*-azilisuorea bitartekaria sortzen da. Esterraren sintesia burutzeko, DMAP-a alkohola baino nukleozale hobeagoa denez, *O*-azilisuorea bitartekariarekin erreakzionatzen du (azken honako hau desprotonatu ostean), oso talde aterakor ona den amida eratuz. Alkoholak sortutako produktuari erasotuko dio nahi den esterra sortuz eta DMAP berreskuratuz.<sup>43</sup>

Prozedura honetaz aparte, beste ester bat sintetizatu zen, jatorrizko azido berdina (**1a**) eta komertziala den 2-kloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (**G**) erabiliz, ordezkapen nukleozale aromatiko baten bidez. Ester hau **3.12.eskeman** azaldutako baldintzetan sintetizatu zen.<sup>42</sup>



**3.12.-Eskema.** Ordezkapen nukleozalearen aromatikoaren erreakzio baldintzak.

Erreakzioaren mekanismo posiblea **3.13.eskeman** azaltzen da.

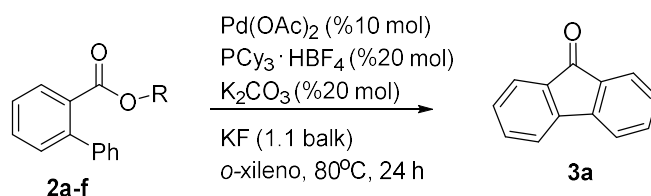


<sup>42</sup> Feng, Y.; Wang, Y.; Yang, S.; Zhao, S.; Zhang, D.P.; Li, X.; Liu, H.; Dong, Y.; Sun, F.G. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3420–3426.

### 3.1.2-Substratuen ziklazioa

Behin aurretik azaldutako esterrak prestatu zirela, fluorenonen sintesia burutu zen. Fluorenonak sintetizatzen metodo aunitz egon arren, erabilitako metodoa taldean aurretik garatutako bat izan zen, zeina **1.13.eskeman** azaldutako erreakzioan oinarrituta dagoen.<sup>25</sup> Puntu honetan, aurretik prestatutako ester ezberdinak (**2a-g**) **3.2.taulan** azaltzen diren baldintzetan erreakzionarazi egin ziren.

**3.2.-Taula.** Ester aktibatuak erabiliz fluorenonen sintesia.



Sarrera	Sustratua	Sustratua	Etekin (%) <sup>[a]</sup>
1	2a		73
2	2b		9
3	2c		86
4 <sup>[b]</sup>	2d		-
5 <sup>[b]</sup>	2e		-
6 <sup>[b]</sup>	2f		-
7	2g		<%5

<sup>[a]</sup> Konposatu puruen etekinak. Erreakzioan erabilitako baldintzak hurrengoak dira: **2a-f** esterren 0.5 mmol (1 balt), Pd(OAc)<sub>2</sub>-ren 10 mol %, PCy<sub>3</sub>·HBF<sub>4</sub>-ren 20 mol %, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ren 20 mol %, KF-ren 1.1 balt eta o-xilenoren 1 mL. <sup>[b]</sup>- ez da produkturik lortu, substratua berreskuratu da.

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$  aurrekatalizatzaile bezala,  $\text{PCy}_3\text{HBF}_4$  eta  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ligando sistema moduan, KF aditibo bezala eta *o*-xilenoa disolbatzaile gisa. Horrela, talde aterakor hobereena, eta beraz aktibatua, zein den ikusi zen.<sup>25</sup>

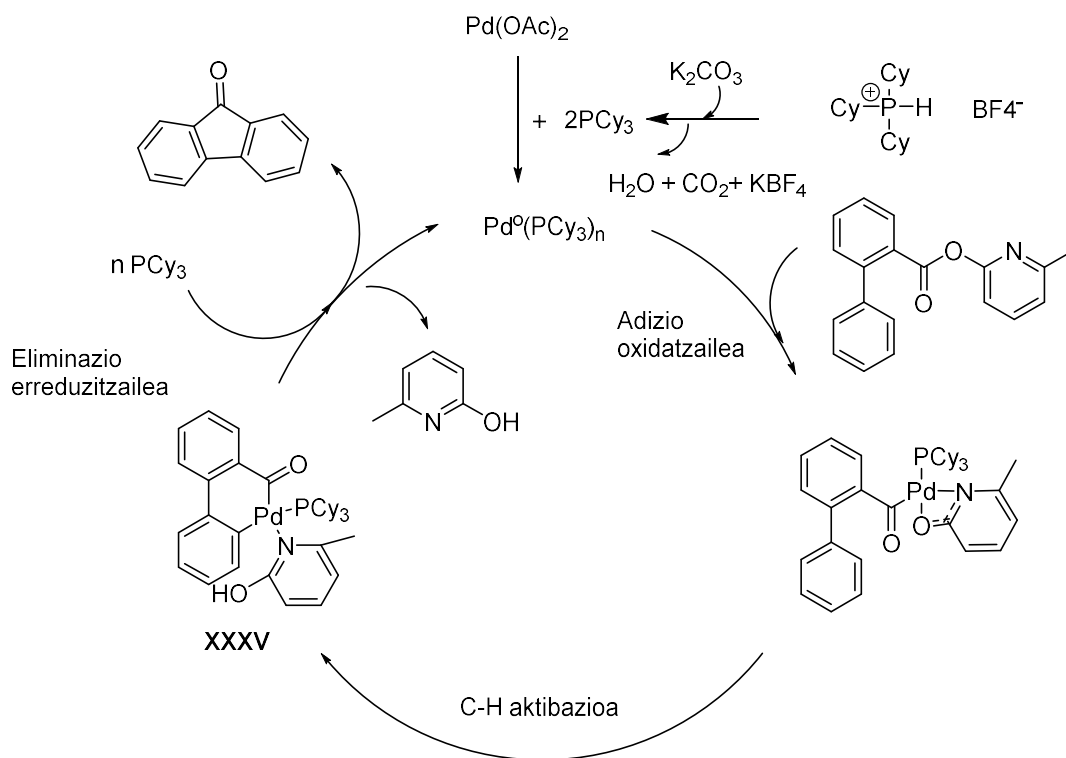
**3.2. Taulan** ikusi daitekeen moduan, produktua emateko gai izan diren substratu bakarrak 2-hidroxi piridinan oinarritutakoak izan dira (**3.2. Taula**, 1 eta 3 sarrerak). Hauen artean, **2c** esterrak eman du etekinik altuena (%86, **3.2. Taula**, 3. sarrera). **2a** substratuak ere %73-eko etekin ona eman du, baina **2b** esterrak, piridina egituran  $\text{CF}_3$  taldea daramanak (**3.2. Taldea**, 2. sarrera), ordea, fluorenaren etekin pobrea eman du (%9). Triazinaren esterrak (**2g**) ia ez du fluorenona produkturik eman (<%5, **3.2. Taula**, 7. sarrera) eta *N*-hidroxi ftalimidan, fenolean eta bentzotriazolean oinarrituriko esterrek (**2d**, **2e** eta **2f**) ez dute fluorenona produkturik eman (**3.2. Taula**, 4, 5 eta 6 sarrerak).

**3.2. Taulan** erakutsitako mekanismoaren proposamen bat **3.14. eskeman** ikusi daiteke. Honen arabera, triziklohexilfosfonio tetrafluoroboratoak potasio karbonatoarekin erreakzionatu egiten du  $\text{PCy}_3$  askatuz, zeinak erreakzioan Pd-aren ligando moduan jarduteaz gain, gehitutako Pd(II) aurrekatalizatzailea  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ , Pd(0) espezie batera erreduzitzen duen, katalitikoki aktiboa dena.

Eratutako Pd(0) espeziea piridina taldearen N atomora lotzen dela proposatzen da, honela, katalizatzailea apurtu behar den C-O loturara hurbilduz. Ondoren, adizio oxidatzailea ematen da, Pd(II) espeziea eratuz (**3.2. Taulan** ikusitako emaitzak pausu honetan oinarrituz azaldu daitezke). **2c** esterraren kasuan, piridinak metil talde bat du, zeina indukzioz elektroio emalea den eta adizio oxidatzailea errazten duen, N atomoarengan elektroio dentsitatea handituz eta beraz, paladioaren koordinazioa hobestuz. Hori dela eta, **2a** esterrak baina etekin hobeagoa ematen du.  $\text{CF}_3$  taldea, aldiz, elektroio-erakarlea da, beraz, piridinak dentsitate elektronikoa eskasagoa izango du, paladioak nitrogenoarekiko izango lukeen koordinazioa ahulduz eta beraz, adizio oxidatzailea zailduz.

**2f** eta **2g** esterrek nitrogeno atomo asko dituztenez, koordinatzaileegiak dira, adizio oxidatzailea oztopatuz. **2d** esterraren kasuan, dagoen nitrogeno imida batena da, hori dela eta, atomo horren dentsitate elektronikoa hain da baxua ez dela Pd-ra koordinatzeko gai. **2e**-k, bestalde, ez dauka atomo koordinatzaileerik eta horregatik bi kasuetan adizio oxidatzailea oztopatuta dago.

Behin adizio oxidatzailea gertatuta, C-H aktibazioa ematen da. C-H aktibazioa azaltzeko eredu bat, eta erreakzio honetan ematen dela proposatzen dena, CMD (concerted metalation-deprotonation) da. Bertan, erreakzio kontzertatu baten bidez substratuaren C-H lotura apurtzen da eta C-metal lotura osatzen da, trantsizio egoera bakarrean. Mekanismoan base batek substratuko protoia erauzten du eta kasu honetan, 2-hidroxi-6-metilpiridinak jardungo luke base bezala.<sup>43</sup> Osatutako bitartekaria **XXXV** izango da, zeinak eliminazio erreduzitzaile bat pairatu ostean, Pd(0) eta fluorenona eratuko dituen.



**3.14.-Eskema.** Fluorenonen sintesiaren mekanismo proposamena.

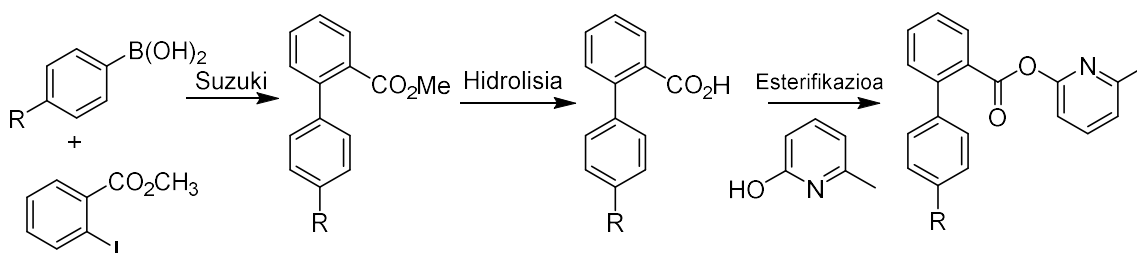
### 3.2-Erreakzioaren ikerketa

Frogatu den bezala, fluorenonak sintetizatzen diren egokienak 2-hidroxi-6-metilpiridinatik deribatutakoak dira. Hori dela eta, behin ester optimoa zein den jakinda, ziklazioak egiteko substratu gehiago prestatu ziren, ordezkaturako fluorenona ezberdinak sintetizatzen eta erreakzioak zein motatako ordezkaturakoak toleratzen dituen jakitearren.

<sup>43</sup> Sajjad, M.A.; Harrison, J.A.; Nielson, A.J.; Schwerdtfeger, P. *Organometallics*. **2018**, *37*, 3659–3669.

### 3.2.1-Substratuen sintesia

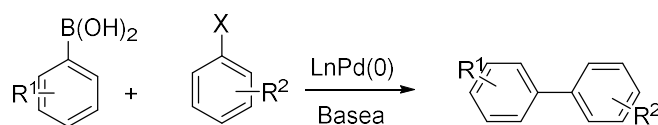
Aipatutako substratuak sintetizatzeko **3.15.eskema** erakusten den prozedura sintetikoa erabili zen. Lehenik eta behin, Suzuki-Miyaura akoplamendu erreakzio bat burutu zen, para posizioan ordezkatzaille ezberdinak dituzten azido boronikoak metil-2-iodobentzoatoarekin tratatuz. Sortutako esterrei hidrolisi bat burutu zitzaien, esterifikazioen abiapuntua izango diren azido karboxilikoak sortuz. Azkenik, aurreko atalean talde ateragarri optimoa dela ikusi den 2-hidroxi-6-metilpiridina erabiliz, Steglich esterifikazioak burutu ziren.



**3.15.-Eskema.** Ordezkatutako fluorenonen aurrekarien sintesirako bide orokorra.

Aurretik aipatu bezala, substratuak prestatzeko jarraitu egin zen prozedura sintetikoaren lehenengo pausua Suzuki-Miyaura erreakzio bat izan zen.<sup>25</sup> Kimika Organikoaren Sintesi Organiko modernoaren bilakaera ahalbidetu dutenak, karbono-karbono loturak eratzeko erreakzioak dira, interes handikoak, batez ere, sp<sup>3</sup> hibridazioa ez duten karbonoen arteko loturak eratzeko. Lotura hauen osaketa metodo klasikoek bidez lortzea zaila da.<sup>44</sup>

Hala ere, paladioz katalizatutako akoplamendu gurutzatuen erreakzioen agerpena funtsezkoa izan da egitura konplexuak, produktu natural oso aktiboak eta interes farmakologiko izugarria duten konposatuak eratzeko. Akoplamendu hauen artean, Suzuki-Miyaura erreakzioa (**3.16.eskema**) ezagunenetakoa da.<sup>45</sup>



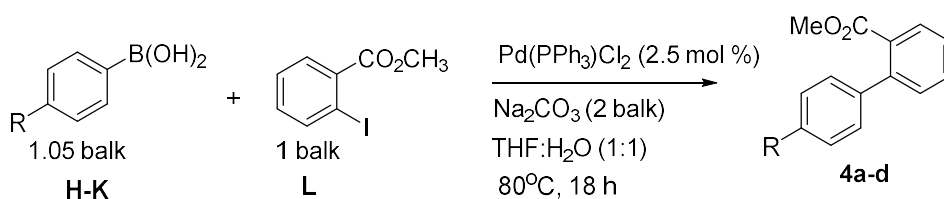
**3.16.-Eskema.** Suzuki-Miyaura erreakzioaren eskema orokorra.

Kasu honetan, Suzuki-Miyaura akoplamendua burutzeko, komertzialak diren azido boroniko ezberdinak erabili dira (**H-K**), metil 2-iodobentzoatoarekin (**L**) erreakzionarazi direnak, Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> katalizatzaile bezala erabiliz. Modu honetan, metil[1,1'-bifenil]-2-karboxilato ezberdinak (**4a-4d**) lortu egin dira etekin onekin.

<sup>44</sup> Nicolaou, K.C.; Bulger, P.G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.

<sup>45</sup> a) Barroso, S.; Joksch, M.; Puylaert, P.; Bell, S.J.; Donnellan, L.; Duguid, S.; Muir, C.; Zhao, P.; Farina, V.; Tran, D.N.; Vries, J.G. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 103-109; b) Rajalakshmi, C.; Krishnan, A.; Saranya, S.; Anilkumar, G.; Thomas, V.I. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 4539-4552.

**3.3.-Taula.** Suzuki-Miyaura akoplamendu erreakzioan lortutako esterrak.



Sarrera	Substratua	R	Produktua	Etekin <sup>[a]</sup> (%)
<b>1</b>	<b>H</b>	Me	<b>4a</b>	86
<b>2</b>	<b>I</b>	OMe	<b>4b</b>	96
<b>3</b>	<b>J</b>	F	<b>4c</b>	88
<b>4</b>	<b>K</b>	CF <sub>3</sub>	<b>4d</b>	76

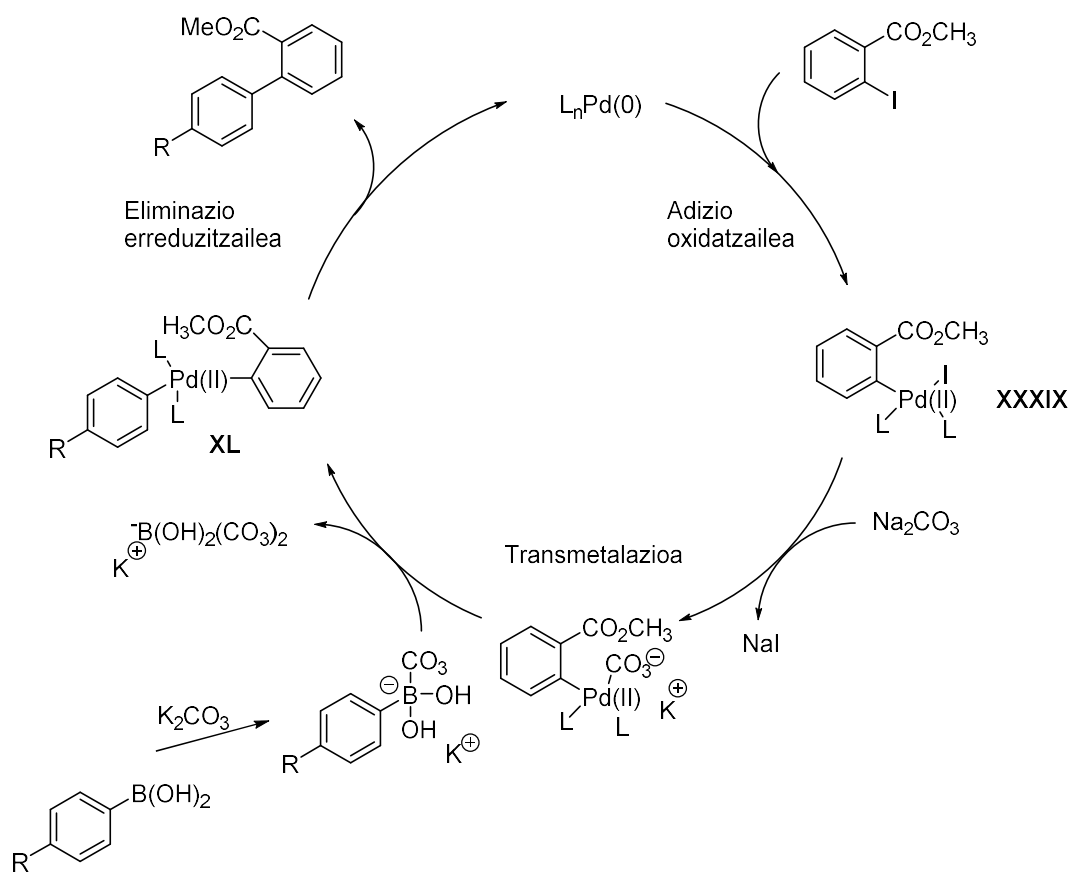
<sup>[a]</sup>Konposatu puruen etekinak. Erreakzioan erabilitako baldintzak hurrengoak dira: L-ren 1 balk, azido boroniko ezberdinen (**H-K**) 5.25 mmol (1.05 balk), Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>-ren 2.5 mol %, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ren 2 balk, THF: H<sub>2</sub>O(1:1)-ren 20 mL eta 80<sup>o</sup> C.

**3.3.Taulan** ikusi daiteke Suzuki-Miyaura erreakzioan ordezkatzailiek duten eragina. Bertan CF<sub>3</sub> taldeak (**3.3. Taula**, 4. sarrera) etekin baxuena eman zuen, talde oso elektroerakarleaenez transmetalazioa zailtzen baitezake. F taldea (**3.3. Taula**, 3. sarrera), baita ere, elektroerakarlea da, baina ez CF<sub>3</sub> bezain beste eta horregatik etekin hobea da. OMe (**3.3. Taula**, 2. sarrera) eta Me taldeak (**3.3. Taula**, 1. sarrera) elektroemakal dira. Hala ere, OMe taldeak etekin altuagoa erakusten du Me taldeak baino, elektroemakal hobea da eta. Beraz, argi dago, etekinak azaltzeko, faktore elektronikoek eragina dutela.

Suzuki-Miyaura erreakzioaren mekanismo posiblea **3.17. Eskeman** azaltzen da.<sup>46</sup> Lehenengo pausuan, paladioak adizio oxidatzailea ematen du eta bere oxidazio egoera Pd(II)-ra pasatzen da, **XXXIX** konplexua sortuz. Horrela, paladioak lau koordinazio lotura edukiko ditu eta geometria karratu laua. Hurrengo pausuan, transmetalazioa emango da paladio konplexuaren eta base batekin aktibatutako boronikoaren artean, non paladioak oxidazio maila mantenduko duen (**XL** bitartekaria). Azkeneko pausuan, eliminazio erreduzitzailearen bidez, Pd(0) berreskuratuko da produktua lortuz.

<sup>46</sup> Fortun, S.; Beauclair, P.; Schmitzer, A.R. *RSC Adv.* **2017**, 7, 21036–21044.

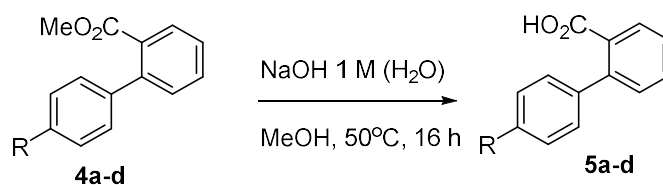




**3.17.-Eskema.** Suzuki-Miyaura erreakzioaren mekanismo posiblea.

Behin **4a-d** esterrak eskuan izanda, hurrengo pausuan beraien hidrolisia burutu zen.

**3.4.-Taula.** Esterren hidrolisi erreakzioa.

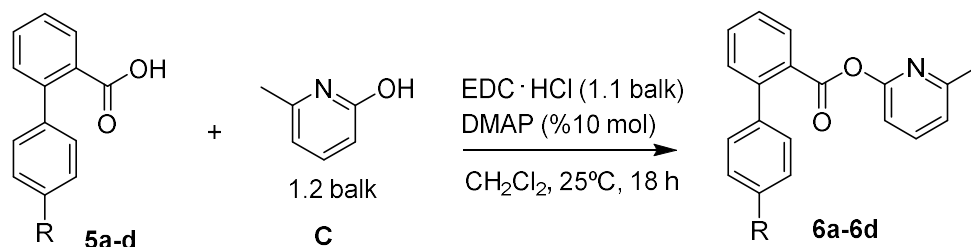


Sarrera	Substratua	R	Produktua	Etekinak (%) <sup>[a]</sup>
<b>1</b>	<b>4a</b>	Me	<b>5a</b>	91
<b>2</b>	<b>4b</b>	OMe	<b>5b</b>	87
<b>3</b>	<b>4c</b>	F	<b>5c</b>	54
<b>4</b>	<b>4d</b>	CF <sub>3</sub>	<b>5d</b>	80

<sup>[a]</sup>Konposatu puruen etekinak. Erreakzioan erabilitako baldintzak hurrengoak dira: **4a-d** esterren 2.10-2.9 mmol, NaOH 1M-ren 8.5-9.4 mL eta MeOH-ren 12-13 mL.

Hidrolisi erreazioetan lortutako etekinak orokorrean onak direla ikus dezakegu. Pausu honetan lortutako azidoak 2-hidroxi-6-metilpiridinarekin Steglich esterifikazioaren bidez erreazioarazi ziren, ikusi bezala, fluorenonak sintetizatzeko talde ateragarri egokiena baita. Esterifikazio erreazio honetan erabilitako baldintzak **3.1. Taulan** erakutsitako berdinak dira.

**3.5.-Taula.** Azido karboxiliko ezberdinen Steglich esterifikazioa 2-hidroxi-6-metilpiridinarekin.



Sarrera	Substratua	R	Produktua	Etekin (%) <sup>[a]</sup>
1	5a	Me	6a	93
2	5b	OMe	6b	75
3	5c	F	6c	74
4	5d	CF <sub>3</sub>	6d	60

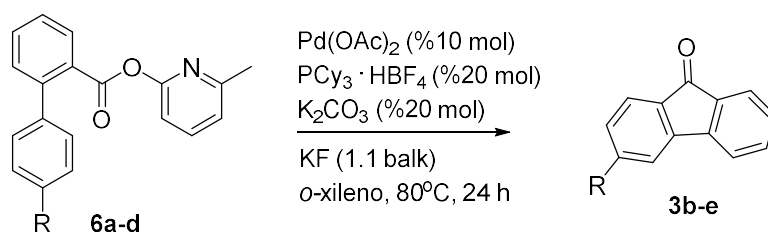
<sup>[a]</sup> Konposatu puruen etekinak. Erreakzioan erabilitako baldintzak hurrengoak dira: **5a-d** azidoen 1 balt, HO-R (1.2 balt), EDC·HCl (1.1 balt), DMAP (10 mol %) eta CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20 mL.

Steglich esterifikazioaren bidez lortutako **6a-6d** esterren etekinak nahiko moderatu/altuak dira. Ikusi daitezkeen bezala, CF<sub>3</sub> ordezkatzailea duen esterrak (**5d**) etekin baxuena du (**3.5.Taula**, 5. sarrera). F eta OMe ordezkatzaileekin (**5c** eta **5b**) lortutako etekinak (**3.5.Taula**, 3 eta 2 sarrerak), CF<sub>3</sub>-rekin lortuakoa baina pixka bat altuagoak dira baina ez Me ordezkatzailearekin (**5a**) lortutakoa bezain altuak. Me ordezkatzailearekin lortutako etekina (**3.5.Taula**, 1. sarrera), guztietatik altuena da.

### 3.2.2-Fluorenonen sintesia

Behin **6a-6d** esterrak prestatuta izanda, aurreko atalean, **3.2. Taulan** ikusi daitezkeen erreazio baldintzetan erreazioarazi egin ziren, fluorenona ezberdinak lortuz (**3.6. taula**).

### 3.6.-Taula. Ester optimoarekin ziklazioak.



Sarrera	Substratua	R	Produktua	Etekin (%) <sup>[a]</sup>
<b>1</b>	<b>6a</b>	Me	<b>3b</b>	69
<b>2</b>	<b>6b</b>	OMe	<b>3c</b>	59
<b>3</b>	<b>6c</b>	F	<b>3d</b>	90
<b>4</b>	<b>6d</b>	CF <sub>3</sub>	<b>3e</b>	<5

<sup>[a]</sup>Konposatu puruen etekinak. Erreakzioan erabilitako baldintzak hurrengoak dira: **6a-f** esterren 0.5 mmol (1 balk), Pd(OAc)<sub>2</sub>-ren 10 mol %, PCy<sub>3</sub>·HBF<sub>4</sub>-ren 20 mol %, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ren 20 mol %, KF-ren 1.1 balk eta *o*-xilenoren 1 mL.

Ikus daitekeen bezala, fluorenonak sintetizatzeko etekinetan arreta jarritz, eragozpen esterikoa faktore garrantzitsu bat da. Izan ere, ordezkatu gabeko fluorenonarekin lortutako etekina denetik altuena da, %86 (**3.2. Taula**, 3. sarrera). Hala ere, F ordezkatzailearekin (**6c**) lortutako etekina oso altua dela ikusten da (**3.6. Taula**, 3. sarrera), eragozpen esteriko baxuko ordezkatzailea da eta.

Me eta OMe ordezkatzaileak dituzten esterrekin (**6a** eta **6b**) lortutako etekinak tartekoak dira (**3.6. Taula**, 1 eta 2 sarrerak). Erreakzio honetan, metoxi taldeak metil taldeak baino eragozpen esteriko handiagoa eragiten du; izan ere, **3b** produktua %69 etekinarekin lortu zen bitartean (**3.6. Taula**, 1. sarrera), **3c** fluorenona %59ko etekinarekin lortu zen (**3.6. Taula**, 2. sarrera).

CF<sub>3</sub> ordezkatzailea duen esterrak (**6d**) eragozpen esteriko altuena du eta bere etekina oso baxua da (<%5, **3.6. Taula**, 4. sarrera), izan ere, soilik produktuaren aztarnak ikusten dira. Gainera, elektroierakleak erreakzioa zaildu dezake.

Horri dagokionez, ikusi egin da ordezkatutako fluorenonen prestaketan faktore esterikoak garrantzi handia duela; izan ere, orokorrean, ordezkatzaile gabeko fluorenonaren sintesian baino etekin baxuagoak lortzen dira. Honen salbuespen bakarra fluoro ordezkatzailea duen fluorenona da (**6c**), zeina ordezkatu gabeko fluorenonaren (%86, **3.2. Taula**, 3. sarrera) antzeko etekinarekin lortzen den (%90, **3.6. Taula**, 3. sarrera).

Horrez gain, muturreko efektu elektronikoak dituzten ordezkatzaileek etekin baxuagoak ematen dituztela ikusi da. Hau da, ordezkatzaile bezala metil eta fluoro taldeak dituzten fluorenonek (**6a** eta **6c**) OMe eta CF<sub>3</sub> taldeekin ordezkatutakoek (**6b** eta **6d**) baino emaitza hobek ematen dituzte.

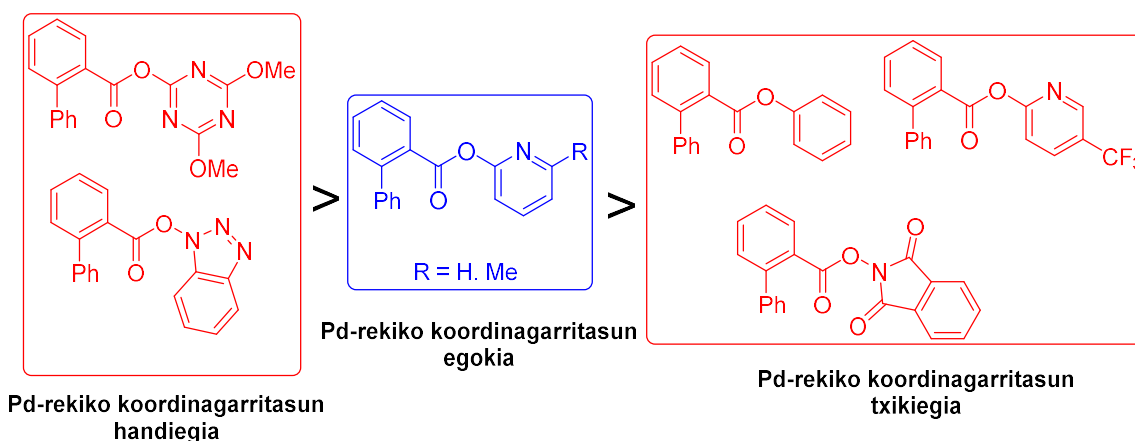
## 4.-ONDORIOAK

Gradu Amaierako Lan honetan burutu den fluorenonen sintesi intramolekularretik bi ondorio nagusi atera dira.

Lehenik eta behin, aurretik ikusi den bezala, 2-hidroxi-6-metilpiridinatik deribatutako esterrak egokienak dira fluorenonen sintesirako. Talde ateragarri egokienaren ikerketan ikusi egin da paladioak esterrera koordinatzeko duen erraztasunak eragin handia duela lan honetan aztertutako erreakzioan. Prestatutako ester guztien artean, soilik birekin lortu dira fluorenonak etekin altuekin: ordezkatu gabeko 2-hidroxi-6-metilpiridinarekin eratorritako esterrekin eta 2-hidroxi-6-metilpiridinatik eratorritakoarekin, bigarrenarekin etekin altuagoa lortu zelarik. Honen arrazoa metil taldearen presentzia izan daiteke, elektro-emaile izaera baitu. Hori dela eta, nitrogenu atomoari elektro dentsitatea emango dio eta horrek paladioaren koordinazioa errazten duela proposatzen da.

Gainontzeko esterrek, aldiz, ez dute balio fluorenonak sintetizatzen. Triazinaren edo benzotriazolaren esterrek nitrogenu gehiegi dituzte eta horrek paladio nukleoa gainkoordinatzen duela proposatzen da, adizio oxidatzailea eragotziz. Ftalimidaren esterrak, dentsitate elektronikoa oso baxua duen nitrogenu atomo bakarra dauka, zeina Pd-ra koordinatzeko gai ez den. 2-hidroxi-5-(trifluorometil) piridinarekin kasuan antzeko efektu bat gertatzen dela proposatzen da: CF<sub>3</sub> taldeak nitrogenu atomotik hainbeste dentsitate elektronikoa kentzen du, ezin den Pd nukleora koordinatu.

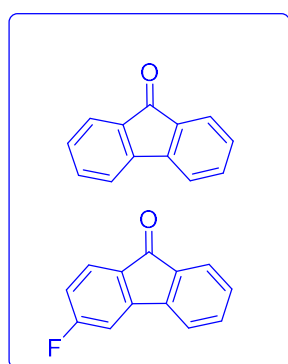
Horrez gain, fenolean oinarritutako esterrak ez du nitrogenu atomorik, beraz, paladioa ezin da talde ateragarri honetara koordinatu adizio oixdatzailea burutzeko.



**4.1.-Eskema.** Fluorenonen sintesirako erabilitako esterren sailkapena Pd-rekiko koordinazioarekiko.

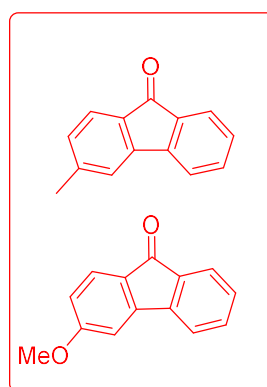
Aurretik azaldu den moduan, erreakzio honetan garrantzi handiena duen efektua esterikoa da. Hala ere, efektu elektronikoa ere izan behar da kontuan. Lortutako emaitzen arabera, badirudi muturreko izaera elektronikoek efektu negatiboa dutela transformazioan; hau da: emaitza hoberenak ordezkatzailerik bezala metil taldea eta fluoro talde erabiliz lortutakoak dira (**3.6. Taula, 1 eta 3 sarrerak**). Egia da fluoro ordezkatzailerarekin lortutako etekina askoz ere altuagoa dela, baina kontuan eduki behar da metil taldeak eragozpen esteriko handiagoa eragiten duela.

Metoxi eta trifluorometil taldeak erabiltzerakoan, ordea (zeintzuk aurreko taldeek baino efektu elektroniko indartsuagoa duten) etekinek behera egiten dute (**3.6. Taula, 2 eta 4 sarrerak**), **3e**-ren kasuan, batez ere, zeinean erreakzioak ia ez doan aurrera.



Etekin altuagoarekin lortutako fluorenonak

>



Etekin moderatuarekin lortutako fluorenonak

**4.2.-Eskema.** Ordezkatzailerik duten sintesian eraginaren sailkapena.

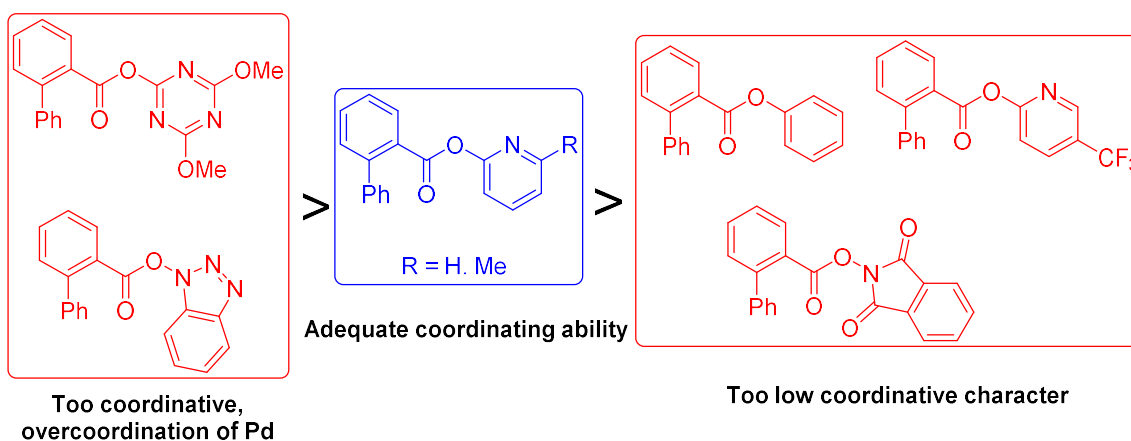
## CONCLUSIONS:

In this Final Degree Project two main objectives have been identified in the intramolecular synthesis of fluorenones.

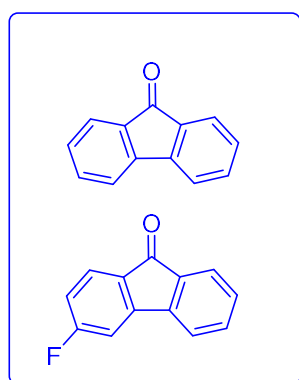
First, as previously observed, esters derived from 2-hydroxy-6-methylpyridine are most suitable for the synthesis of fluorenones. The study of the most suitable leaving group has shown that the ease of palladium too coordinated with the ester has a significant effect on the reaction studied in this work. Of all the esters prepared, only with two esters were obtained high yield of fluorenone: with the one derived from unsubstituted 2-hydroxypyridine and the one obtained from 2-hydroxy-6-methylpyridine. The latter gave better yields of fluorenone than the latter and this is proposed to be due to the effect of the methyl. Since the methyl group is an electron donor, it is proposed that it will give the nitrogen atom an electron density, which facilitates the coordination of palladium.

On the other hand, the rest of the esters have no value for synthesizing fluorenone. Triazine or benzotriazole esters are found to many nitrogen atoms, may lead to overcoordination of the palladium nucleus, preventing oxidative addition. Phthalimide ester contains a single nitrogen atom with a very low electron density, which is unable to coordinate to Pd. It is proposed that a similar effect occurs in the case of 2-hydroxy-5-(trifluoromethyl)pyridine: the CF<sub>3</sub> group removes so much electron density from the nitrogen atom that it cannot coordinate to the Pd nucleus.

In addition, the phenol-based ester has no nitrogen atoms, so palladium cannot be coordinated to this extract group to perform oxidative addition.

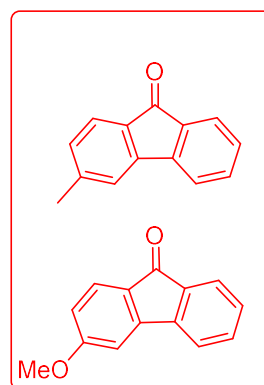


As explained earlier, it has been observed that when substituents are placed on the ester substrates, the steric effect is of the utmost importance. In this regard, better results have been obtained in the synthesis of unsubstituted fluorenone than in the preparation of substituted analogs. From the results obtained, it seems that extreme electronic characters have a negative effect on transformation; that is, the best results are obtained using the methyl group and the fluoride group as substitutes (**Table 3.6**, entries 1 and 3). It is true that the yield obtained with the fluoride substitute is higher, but the methyl group causes a greater ester disturbance. Using methoxy and trifluoromethyl groups, however (which have a stronger electronic effect than the previous groups) the yields decrease (**Table 3.6**, entries 2 and 4), especially in the case of **3e**, in which the reaction hardly proceeds.



Fluorenones obtained with high yield

v



Fluorenones obtained with moderate yield

## 5.-ESPERIMENTALA

### 5.1-Teknikak eta materialak

#### 5.1.1-Teknikak

##### 5.1.1.1- Erreaktibo eta disolbatzaileen lehortzea

Alde batetik, fase organikoen garbiketa akuosoak egin eta gero, lehortzea  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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 400* MHz espektrometro bidez egin dira. Erabilitako disolbatzailea kloroformo deuteratua ( $\text{CDCl}_3$ ) izan da kasu guztietan. Desplazamendu kimikoen balioak  $\delta$  (ppm) unitatetan eman dira eta seinaleen deskribapenerako ondorengo laburdunak eman dira: m (multiplete), s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (kuadruplete), dd (doblete doblete), td (triple dobletea). 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 ultramore bidezko argi lanpara erabiliz errebelatu 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,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH ...).

##### 5.1.1.4. Balantza

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

#### 5.1.2-Materialak:

##### 5.1.2.1-Erreaktibo kimikoak eta disolbatzaileak

Abiapuntuko erreaktibo kimikoak eta disolbatzaileak *Alfa Aesar*, *Sigma-Aldrich*, *Fluka* eta *Acros Organics* bezalako etxe komertzialetan eskuratu dira eta aurretik inongo purifikazio prozesurik egin gabe erabiliak izan dira eta etxe komertzialak aipatutako baldintzak jarraituz gorde eta mantendu dira.

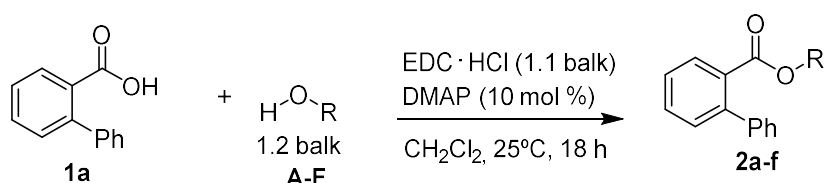


## 5.2-Prozedura sintetikoak

### 5.2.1-Substratu optimoaren ikerketa

#### 5.2.1.1-Steglich esterifikazioa. Prozedura orokorra:

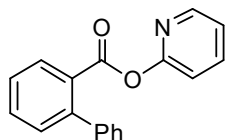
Aurretik esan bezala, ester aktibatuak Steglich esterifikazioaren bidez prestatu ziren. Horretarako komertziala den jatorrizko azido berdina (azido [1,1'-bifenil]-2-karboxilikoa) erabili zen eta alkohol ezberdinekin erreakzioak burutu ziren, ester ezberdinak sintetizatzen (5.1.eskema).



5.1.-Eskema. Steglich esterifikazioaren eskema orokorra.

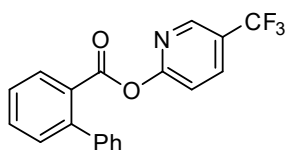
Matraze aforatu batean, argoipean, azido [1,1'-bifenil]-2-karboxilikoaren (1a) 1 balt (0.5 g, 2.52 mmol), alkohol ezberdinen (A-F) 1.2 balt, DMAP katalizatzailearen 10 mol % (0.031 g, 0.25 mmol) eta EDC 1.1 balt (0.53 g, 2.78 mmol) disolbatu ziren, 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-tan. Nahastea 18 orduz utzi zen giro tenperaturan irabiatzen. Jarraian, substratuak zutabe kromatografikoaren bidez purifikatu ziren.

#### 2-Piridinil[1,1'-bifenil]-2-karboxilatoa



2a konposatua azidoaren 1 balt, 2-piridinolaren 1.2 balt (A), EDC·HCl-ren 1.1 balt eta DMAP katalizatzailearen 10 mol % erabiliz sintetizatu zen, prozedura orokorra jarraituz. Purifikazioa zutabe kromatografikoaren bidez burutu zen, Hex/EtOAc (9:1) eluitzailea erabiliz. Etekina: 0.48 g, 1.76 mmol, %57. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 8.40 (dd, J=4.9, 2.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.72 (td, J=7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (td, J=7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (td, J=7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 6H), 7.19 (dd, J=7.5, 4.9 Hz, 1H) 6.82 (d, J=8.1 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.2, 157.9, 148.5, 143.4, 141.1, 139.4, 132.1, 131.0, 130.7, 129.4, 128.6, 128.1, 127.4, 121.9, 116.1, 77.4, 77.1, 76.7. MS: Kalkulatutakoa C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (M + H<sup>+</sup>), 275.0946; detektatua, 275.0955.

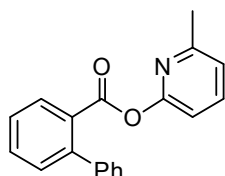
#### 5-(Trifluorometil)-2-piridinil[1,1'-bifenil]-2-karboxilatoa



2b konposatua azidoaren 1 balt, 5-(trifluorometil)-2-piridinolaren 1.2 balt (B), EDC·HCl-ren 1.1 balt eta DMAP katalizatzailearen 10 mol % erabiliz sintetizatu zen, prozedura orokorra jarraituz. Purifikazioa zutabe kromatografikoaren bidez burutu zen, Hex/EtOAc (9:1) eluitzailea erabiliz. Etekina: 0.66 g, 1.92 mmol, %77.

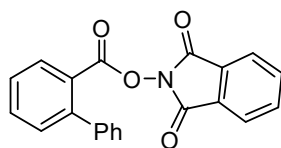
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 8.68 (dd, *J*=2.7, 0.9 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J*=7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.67 (dd, *J*=7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.62-7.21 (m, 7H), 6.96 (dd, *J*=8.5, 0.7 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.3, 160.9, 146.8, 144.4, 141.6, 137.5, 133.2, 132.0, 131.4, 130.4, 129.2, 128.9, 126.0, 135.6, 122.1, 116.8, 115.8, 78.1, 52.6. **F.P.**= 71.9 °C. MS: Kalkulatutakoa C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (M + H<sup>+</sup>), 343.0820; detektatua, 343.0835.

### 6-Metil-2-piridinil[1,1'-bifenil]-2-karboxilatoa



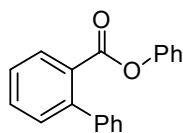
**2c** konposatua azidoaren 1 balk, 6-metil-2-piridinolaren 1.2 balk (**C**), EDC·HCl-ren 1.1 balk eta DMAP katalizatzailearen 10 mol % erabiliz sintetizatu zen, prozedura orokorra jarraituz. Purifikazioa zutabe kromatografikoaren bidez burutu zen, Hex/EtOAc (9:1) eta Hex/EtOAc (8:2) eluitzaileak erabiliz. Etekina: 0.39 g, 1.35 mmol, %54. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 8.13 (dd, *J*=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.50 (dd, *J*=7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.46-7.34 (m, 6H), 7.04 (d, *J*=7.5, 1H), 6.66 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.3, 159.1, 158.3, 144.4, 143.2, 142.2, 140.5, 140.2, 133.1, 132.1, 131.8, 131.4, 130.6, 129.7, 129.1, 128.4, 128.4, 122.5, 113.9. **F.P.**= 42.7 °C. MS: Kalkulatutakoa C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (M + H<sup>+</sup>), 289.1103; detektatua, 289.1116.

### 1,3-Dioxoisindolin-2-il[1,1'-bifenil]-2-karboxilatoa



**2d** konposatua azidoaren 1 balk, 2-hidroxiisindolina-1,3-dionaren 1.2 balk (**D**), EDC·HCl-ren 1.1 balk eta DMAP katalizatzailearen 10 mol % erabiliz sintetizatu zen, prozedura orokorra jarraituz. Purifikazioa zutabe kromatografikoaren bidez burutu zen, Hex/EtOAc (8:2) eluitzailea erabiliz. Etekina: 0.47 g, 1.37 mmol, %55. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 8.20 (dd, *J*=7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*=5.5, 3.1, 2H), 7.78 (dd, *J*=5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.70 (dd, *J*=7.6, 1.4, 1H), 7.57-7.38 (m, 7H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.9, 162.0, 144.4, 139.8, 134.7, 134.0, 133.3, 132.4, 131.4, 131.0, 130.9, 130.0, 129.0, 128.8, 128.6, 128.3, 127.8, 127.7, 127.4, 125.1, 123.9. **F.P.**= 151.4 °C. Lortutako datuak bibliografiarekin bat datoz.<sup>47</sup>

### Fenil[1,1'-bifenil]-2-karboxilatoa

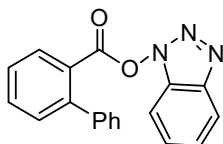


**2e** konposatua azidoaren 1 balk, fenolaren 1.2 balk (**E**), EDC·HCl-ren 1.1 balk eta DMAP katalizatzailearen 10 mol % erabiliz sintetizatu zen, prozedura orokorra jarraituz. Purifikazioa zutabe kromatografikoaren bidez burutu zen, Hex/EtOAc (8:2) eluitzailea erabiliz. Etekina: 0.56 g, 2.04 mmol, %81. **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 8.02 (dd, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J*=7.5, 1.4, 1H), 7.65-7.32 (m, 10H), 6.90-6.84 (m, 2H).

<sup>47</sup> Dai, P.F.; Wang, Y.P.; Qu, J.P.; Kang, Y.B. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9360-9364.

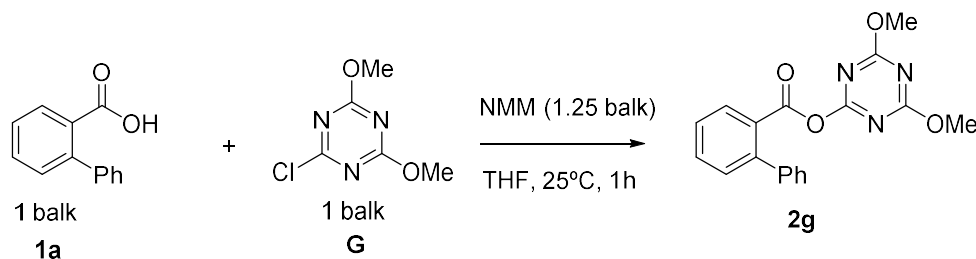
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.2, 150.6, 142.8, 141.3, 141.0, 131.7, 130.8, 130.2, 129.2, 129.1, 128.6, 128.3, 128.0, 127.4, 127.3, 127.1, 127.0, 125.7, 121.3. **F.P.**= 55.5  $^\circ\text{C}$ . Lortutako datuak bibliografiarekin bat datoz.<sup>48</sup>

### 1H-Benzo[1,2,3]-1-triazolil[1,1'-bifenil]-2-karboxilatoa



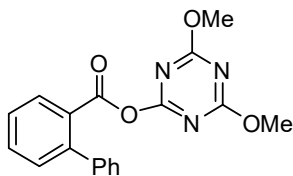
**2f** konposatua azidoaren 1 balk, 1H-benzo[1,2,3]-1-triazololaren 1.2 balk (**F**), EDC HCl-ren 1.1 balk eta DMAP katalizatzailearen 10 mol % erabiliz sintetizatu zen, prozedura orokorra jarraituz. Purifikazioa zutabe kromatografikoaren bidez burutu zen, Hex/EtOAc (8:2) eluitzailea erabiliz. Etekina: 0.64 g, 2.01 mmol, %81.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 8.22 (dd,  $J$ =7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.05 (dd,  $J$ =8.4, 1.0, 1H), 7.77 (dd,  $J$ =7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J$ =7.7, 1.3, 1H), 7.57-7.38 (m, 8H), 7.18 (dd,  $J$ =8.4, 1.0, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.3, 143.4, 140.0, 133.6, 132.4, 131.6, 130.9, 130.1, 129.0, 128.6, 128.6, 128.1, 127.8, 128.0, 124.8, 124.7, 123.8, 120.4, 108.3. **F.P.**= 98.9  $^\circ\text{C}$ . MS: Kalkulatutakoa  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), 315.1008; detektatua, 315.1018.

### 5.2.1.2-Ester aktibatuen sintesia.Triazinaren sintesia:



**5.2.-Eskema.** Triazinaren sintesiaren baldintzak.

### 4,6-Dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il[1,1'-bifenil]-2-karboxilatoa

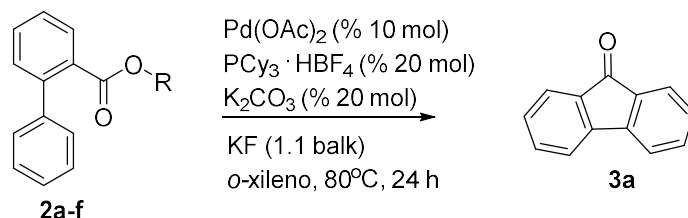


**2g** konposatua prestatzeko matrize batean argoipean azidoaren 1 balk THF 5mL-tan disolbatu ziren. Beste matrize batean argoipean, triazinaren (**G**) 1 balk disolbatu ziren THF 5mL-tan. Azken honi, irabiatu bitartean morfolinaren 1.25 balk gehitu zitzaion. Azken disoluzio hau, azidoaren disoluzioara gehitu zen, poliki-poliki irabiatu bitartean. Purifikazioa zutabe kromatografikoaren bidez burutu zen, Hex/EtOAc (8:2) eluitzailea erabiliz. Etekina: 0.73 g, 1.06 mmol, %86.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 8.10 (dd,  $J$ =7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J$ =7.5, 1.4, 1H), 7.47-7.35 (m, 7H), 4.02 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.6, 171.2, 163.9, 145.0, 143.8, 140.9, 134.2, 133.5, 132.3, 132.0, 129.3, 128.6, 128.3, 128.0, 60.9, 56.4, 21.6, 14.8. **F.P.**= 130.6  $^\circ\text{C}$ . MS: Kalkulatutakoa  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), 337.1063; detektatua, 337.1067.

<sup>48</sup> Mayr, S.; Marin-Luna, M.; Zipse, H. *J. Org. Chem. Res.* **2021**, *86*, 3456-3489.

### 5.2.1.3-Ziklazioak. Prozedura orokorra:

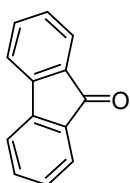
Steglich esterifikazioaren eta ordezkapen aromatikoa nukleozalearen bidez prestatutako esterrak, ordezkatu gabeko fluorenona molekularen sintesirako erabili ziren (**5.3 eskema**), erreakzioaren baldintzak hurrengoak izanik:



**5.3.-Eskema.** Ester ezberdinen ziklazioa fluorenonen sintesirako.

Saiodi batean aurretik azaldutako prozeduraren bidez lortutako ester aktibatu ezberdinen (**2a-f**) 1 balt (0.5 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub>-ren %10 mol, KF-ren 1.1 balt, PCy<sub>3</sub>-ren 1.2 balt eta K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.5M-ren 0.2 balt nahastu ziren. Argoipean 3-5 ziklo egin ondoren, o-xilenoaren 1mL gehitu ziren. 24 orduz irabiatzen utzi zen, 80 °C-tan. Purifikazioa zutabe kromatografikoaren bidez burutu zen, Hex/EtOAc (99:1) eluitzailea erabiliz.

### Fluorenona

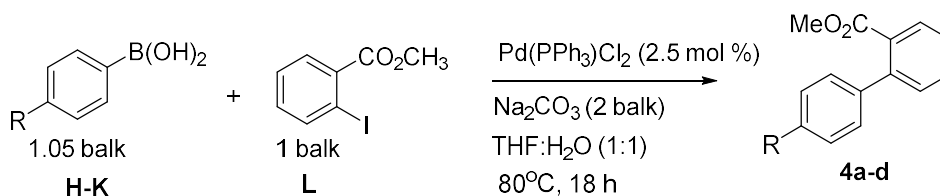


Aurreko prozedura orokorra ester ezberdinekin jarraitu zen eta purifikazioa zutabe kromatografikoaren bidez burutzen zen, Hex/EtOAc (99:1) eluitzailea erabiliz. Etekina : 0.081 g, 0.44 mmol, %86. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (d, J= 7.3, 2H), 7.55 – 7.44 (m, 4H), 7.29 (td, J= 7.2, 1.5, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 193.9, 144.4, 134.7, 134.1, 129.0, 124.2, 120.3. Lortutako datuak bibliografiarekin bat datoz.<sup>49</sup>

### 5.2.2-Erreakzioaren ikerketa

#### 5.2.2.1-Suzuki-Miyaura erreakzioa. Prozedura orokorra:

Emaitzetan azaldu bezala, ordezkaturako esterrak lortzeko **5.4.eskeman** azaldutako Suzuki-Miyaura erreakzioaren baldintzetan erabili ziren.

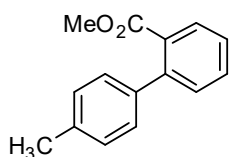


**5.4.-Eskema.** Suzuki-Miyaura erreakzioaren baldintzak.

<sup>49</sup> Andrews, J.L.; Derouledé, A.; Linschitz, H. *J. Phys. Chem. A* **1978**, *82*, 2304-2309.

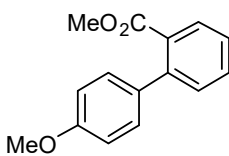
Matraze aforatu batean, dagokigun azido boronikoa (5.25 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> ( 0.125 mmol, 0.09 g) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mmol, 1.3 g) eta metal 2-iodobentzoatoa (5 mmol, 1.3 g, 0.73 mL) disolbatu ziren, H<sub>2</sub>O:THF (1:1) disoluzioaren 30 mL-tan. Nahastea, etengabe irabiatuz, errefluxuan 80°C-tan utzi zen gau osoa. Gau osoan errefluxuan utzi ondoren, EtOAc (2 x 15 mL), H<sub>2</sub>O-rekin (2 x 20 mL) eta brine-rekin (1 x 30 mL) erauzi zen. Lortutako fase organikoa H<sub>2</sub>O-rekin (1 x 15 mL) eta fase akuosoa EtOAc-rekin (1 x 15 mL) garbitu eta gero, fase organikoa Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-rekin lehortu zen. Lortutako disoluzioa errotabaporean lurrundu zen.

#### Metil 4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-karboxilatoa



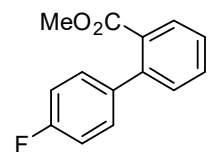
Purifikazioa zutabe kromatografikoaren bidez burutu zen, Hex/EtOAc (99:1) eluitzailea erabiliz. Etekina: 0.98 g, 4.31 mmol, %86. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (dd, *J* = 8.0, 1.4, 1H), 7.57 (td, *J* = 7.5, 1.4, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.1, 3.9, 2H), 7.30 (d, *J* = 2.0, 4H), 3.74 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.3, 159.9, 142.9, 134.5, 133.7, 132.1, 132.0, 131.7, 131.2, 130.5, 130.3, 127.7, 114.5, 56.2, 52.9. Lortutako datuak bat datoz bibliografikoekin.<sup>50</sup>

#### Metil 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-karboxilatoa



Purifikazioa zutabe kromatografikoaren bidez burutu zen, Hex/EtOAc (95:5) eluitzailea erabiliz. Etekina: 1.16 g, 4.80 mmol, %96. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84 (dd, *J* = 8.0, 1.4, 1H), 7.53 (td, *J* = 7.6, 1.4, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.01 – 6.95 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.3, 159.9, 142.9, 133.5, 133.1, 132.1, 132.0, 131.7, 131.2, 130.5, 130.3, 127.7, 114.5, 56.2, 52.9. Lortutako datuak bat datoz bibliografikoekin.<sup>51</sup>

#### Metil 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-karboxilatoa



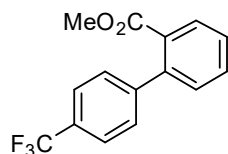
Purifikazioa zutabe kromatografikoaren bidez burutu zen, Hex/EtOAc (99:1) eluitzailea erabiliz. Etekina: 1.00 g, 4.38 mmol, %88. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (dd, *J* = 7.8, 1.3, 1H), 7.53 (td, *J* = 7.6, 1.4, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 3.69 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.8, 163.5, 161.1, 141.6, 137.4, 131.4, 130.8, 130.0, 129.9, 129.2, 127.4, 115.1, 114.9, 51.9. Lortutako datuak bat datoz bibliografikoekin.<sup>52</sup>

<sup>50</sup> Swamy, S.; Nanjunda, B.; Naveen, S.; Prabhuswamy, B.; Sridhar, M.A.; Javaregowda, S.; Rangappa, K.S. *Struct. Chem.* **2006**, *17*, 91-95.

<sup>51</sup> Estenne, G.; Dodey, P.; Pierre, R.; Gerard, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 500-503.

<sup>52</sup> Li, Y.; Ding, Y.J.; Jian- Yong, S.; Yi-Ming, W.; Wang, X.S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2574-2577.

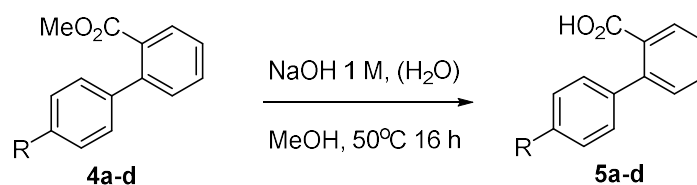
### Metil 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-karboxilatoa



Purifikazioa zutabe kromatografikoaren bidez burutu zen, Hex/EtOAc (99:1) eluitzailea erabiliz. Etekina: 1.07 g, 3.81 mmol, %76.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 (dd,  $J=7.8, 1.3, 1\text{H}$ ), 7.70 (d,  $J=8.0, 2\text{H}$ ), 7.57 (td,  $J=7.6, 1.4, 1\text{H}$ ), 7.51 – 7.43 (m, 3H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 3.70 (d,  $J=1.1, 3\text{H}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.5, 145.4, 141.6, 131.8, 130.9, 130.6, 130.4, 129.3, 128.9, 128.1, 125.2, 125.1, 125.0, 53.6, 52.2. Lortutako datuak bat daoz bibliografkoekin.<sup>53</sup>

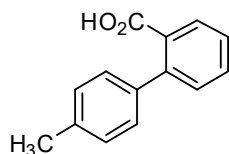
#### 5.2.2.2-Hidrolisi erreakzioa. Prozedura orokorra:

Aurreko ataleko esterrak sintetizatuta, hidrolisi erreakzioak burutu zitzaizen, 5.5.eskeman azaltzen diren baldintzak erabiliz.



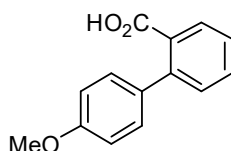
5.5.-Eskema. Hidrolisi erreakzioaren baldintzak.

### Azido 4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-karboxilatoa



Dagokigun esterraren 2.25 mmol (0.51 g), 12.4 mL MeOH-tan disolbatu ziren. Jarraian NaOH 0.1 M-ren 9 mL gehitu ziren eta gau osoa 50 °C-tan utzi zen disoluzioa irabiatzen. Gau osoa eta gero disoluzioa azidifikatu zen, HCl 1M-rekin. Behin azido guztia prezipitatu dela EtOAc-rekin erauzi (1 x 20 mL) eta  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -rekin lehortu zen. Likidua errotabaporean lurrundu zen. Etekina: 0.44 g, 2.05 mmol, %91.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 (dd,  $J=7.8, 1.3, 1\text{H}$ ), 7.57 (td,  $J=7.5, 1.3, 1\text{H}$ ), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.0, 143.2, 138.0, 137.1, 132.0, 131.2, 130.7, 130.2, 128.9, 128.7, 127.9, 124.9, 52.1, 21.2. Lortutako datuak bat datoz bibliografkoekin.<sup>54</sup>

### Azido 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-karboxilatoa



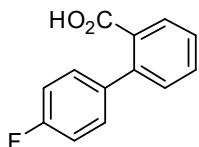
Dagokigun esterraren 2.90 mmol (0.70 g), 12.4 mL MeOH-tan disolbatu ziren. Jarraian NaOH 0.1 M-ren 11.6 mL gehitu ziren eta gau osoa 50 °C-tan utzi zen disoluzioa irabiatzen. Gau osoa eta gero disoluzioa azidifikatu zen, HCl 1M-rekin. Behin azido guztia prezipitatu zeal, EtOAc-rekin erauzi (1 x 20 mL) eta  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -rekin

<sup>53</sup> Ramirez, P.N.; Bosque, I.; Gomez- Gomez, J.C. *Org Lett.* **2015**, *17*, 4550-4553.

<sup>54</sup> Smamy, S.; Nanjunda, B.; Naveen, S.; Prabhuswamy, B.; Sridhar, M.; Javaregowda, S.; Rangappa, S.K. *Struc. Chem.* **2006**, *17*, 91-95.

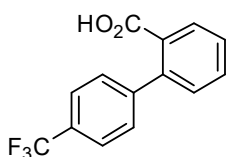
lehortu zen. Likidoa errotabaporean lurrundu zen. Etekina: 0.58 g, 2.55 mmol, %87. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (dd, *J* = 7.8, 1.3, 1H), 7.57 (td, *J* = 7.6, 1.4, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 6.98 – 6.93 (m, 2H), 3.87 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.8, 159.1, 142.8, 133.2, 133.0, 132.0, 131.2, 130.9, 130.7, 129.6, 129.2, 126.8, 113.6, 55.3. F.P. = 149.9°C. Lortutako datuak bat datoz bibliografikoekin.<sup>55</sup>

#### Azido 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-karboxilatoa



Dagokigun esterraren 2.6 mmol (0.60 g), 12.4 mL MeOH-tan disolbatu ziren. Jarraian NaOH 0.1 M-ren 10.5 mL gehitu ziren eta gau osoa 50 °C-tan utzi zen disoluzioa irabiatzen. Gau osoa eta gero disoluzioa azidifikatu zen, HCl 1M-rekin. Behin azido guztia prezipitatu zela EtOAc-rekin erauzi (1 x 20 mL) eta Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-rekin lehortu zen. Likidoa errotabaporean lurrundu zen. Etekina: 0.31 g, 1.44 mmol, %54. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (dd, *J* = 7.9, 1.4, 1H), 7.59 (td, *J* = 7.6, 1.4, 1H), 7.46 (td, *J* = 7.7, 1.3, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 3H), 7.10 (t, *J* = 8.7, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.4, 161.1, 142.4, 137.0, 132.2, 132.0, 131.0, 130.7, 130.0, 129.1, 127.4, 115.1, 114.9. Lortutako datuak bat datoz bibliografikoekin.<sup>56</sup>

#### Azido 4'-(trifluorometil) -[1,1'-bifenil]-2-karboxilatoa



Dagokigun esterraren 2.10 mmol (0.60 g), 12.4 mL MeOH-tan disolbatu ziren. Jarraian NaOH 0.1 M-ren 8.6 mL gehitu ziren eta gau osoa 50 °C-tan utzi zen disoluzioa irabiatzen. Gau osoa eta gero disoluzioa azidifikatu zen, HCl 1M-rekin. Behin azido guztia prezipitatu zela EtOAc-rekin erauzi (1 x 20 mL) eta Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-rekin lehortu zen. Likidoa errotabaporean lurrundu zen. Etekina: 0.47 g, 1.76 mmol, %54. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (dd, *J* = 7.9, 1.4, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 3H), 7.54 – 7.43 (m, 3H), 7.36 (dd, *J* = 7.7, 1.3, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.1, 144.8, 143.9, 143.2, 142.3, 132.5, 132.1, 131.1, 130.9, 129.3, 128.8, 128.8, 127.9, 124.9. Lortutako datuak bat datoz bibliografikoekin.<sup>57</sup>

#### 5.2.2.3-Steglich esterifikazioa sustratu optimoarekin:

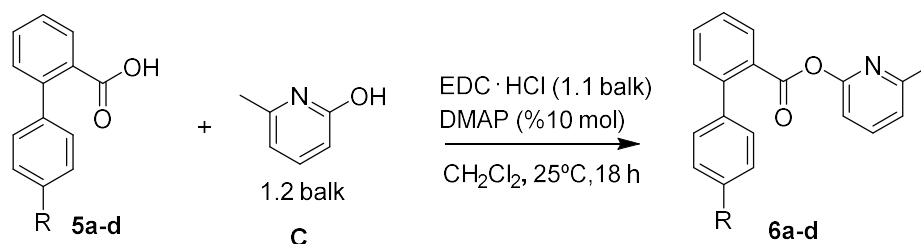
Suzuki Miyaura akoplamendu eta hidrolisi erreakzioaren bidez lortutako azidoei Steglich esterifikazioa burutuko zitzairen, sustratu optimoa erabiliz. Horretarako

**5.6.eskeman** azaldutako baldintzak erabili ziren.

<sup>55</sup> Estenne, G.; Dodey, P.; Renaut, P.; Leclerc, G. *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 500-503.

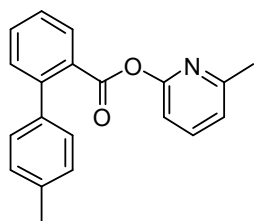
<sup>56</sup> Li, Y.; Ding, Y.J.; Wang, J.Y.; Su, Y.M.; Wang, X.S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2574-2577.

<sup>57</sup> Ramirez, N.P.; Bosque, I.; Gonzalez-Gomez, J.C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4550-4553.



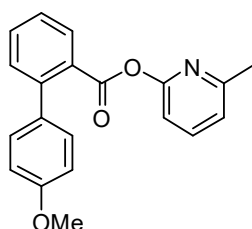
**5.6.-Eskema.** Sustratu optimoarekin Steglich esterifikazioaren eskema.

### 6-Metil-2-piridinil 4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-karboxilatoa



Matraze aforatu batean, argoipean, azido karboxilikoaren 1 balt (0.30 g, 1.41 mmol), alkoholaren 1.2 balt (0.19 g 1.69 mmol), DMAP katalizatzailearen 10 mol % (0.031 g, 0.25 mmol) eta EDC·HCl-ren 1.1 balt (0.53 g, 2.78 mmol) disolbatu ziren, 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-tan. Nahastea 18 orduz utzi zen giro tenperaturan irabiatzen. Zutabe kromatografikoaren bidez purifikatu zen, Hex/EtOAc (9:1) eluitzailea erabiliz. Etekina: 0.43 g, 1.41 mmol, %93. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (dd, *J* = 7.9, 1.3, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.8, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.4, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.0, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.3, 140.7, 134.3, 132.8, 131.9, 130.3, 129.2, 129.02, 128.4, 122.3, 113.7, 113.5, 113.1, 111.3, 110.7, 103.9, 103.6, 56.6, 31.6, 24.3. F.P. = 150.1 °C. MS: Kalkulatutakoa C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (M + H<sup>+</sup>), 303.1259; detektatua, 303.1271.

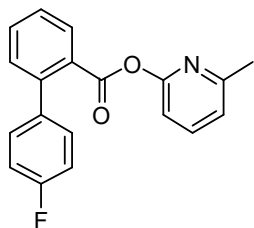
### 6-Metil-2-piridinil 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-karboxilatoa



Matraze aforatu batean, argoipean, azido karboxilikoaren 1 balt (0.40 g, 1.75 mmol), alkoholaren 1.2 balt (0.23 g 2.1 mmol), DMAP katalizatzailearen 10 mol % (0.031 g, 0.25 mmol) eta EDC·HCl-ren 1.1 balt (0.53 g, 2.78 mmol) disolbatu ziren, 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-tan. Nahastea 18 orduz utzi zen giro tenperaturan irabiatzen. Zutabe kromatografikoaren bidez purifikatu zen, Hex/EtOAc (8:2) eluitzailea erabiliz. Etekina: 0.38 g, 1.19 mmol, %75. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (dd, *J* = 7.7, 1.3, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 2H), 7.49 – 7.34 (m, 4H), 7.05 (d, *J* = 7.5, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.0, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.53 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.4, 160.0, 159.0, 158.9, 158.3, 144.1, 140.5, 134.4, 134.2, 133.0, 132.1, 131.7, 130.8, 130.4, 127.9, 122.4, 114.6, 113.9, 56.2, 24.9. MS: Kalkulatutakoa C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (M + H<sup>+</sup>), 319.1208; detektatua, 303.1222.

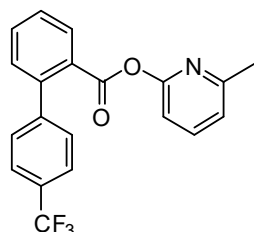


### 6-Metil-2-piridinil 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-karboxilatoa



Matraze aforatu batean, argoipean, azido karboxilikoaren 1 balk (0.25 g, 1.16 mmol), alkoholaren 1.2 balk (0.15 g 1.38 mmol), DMAP katalizatzailearen 10 mol % (0.031 g, 0.25mmol) eta EDC·HCl-ren 1.1 balk (0.53 g, 2.78 mmol) disolbatu ziren, 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.tan. Nahastea 18 orduz utzi zen giro tenperaturan irabiatzen. Zutabe kromatografikoaren bidez purifikatu zen, Hex/EtOAc (9:1) eluitzailea erabiliz. Etekina: 0.26 g, 0.84 mmol, %74. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (dd, J =7.9, 1.3, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.5 (td, J=7.6, 1.2, 1H), 7.39 (dd, J =8.1, 5.8, 3H), 7.16-7.03 (m, 3H), 6.73 (d, J =8.0, 1H), 2.53 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.9, 163.5, 161.1, 158.1, 157.2, 142.6, 139.5, 137.1, 132.2, 130.9, 130.3, 130.2, 129.3, 127.4, 121.5, 115.1, 114.9, 112.8, 24.0. MS: Kalkulatutakoa C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>2</sub> (M + H<sup>+</sup>), 307.1009; detektatua, 307.1023.

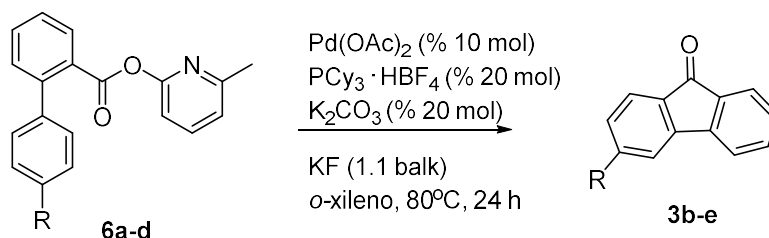
### 6-Metil-2-piridinil 4'-trifluorometil-[1,1'-bifenil]-2-karboxilatoa



Matraze aforatu batean, argoipean, azido karboxilikoaren 1 balk (0.30 g, 1.13 mmol), alkoholaren 1.2 balk (0.15 g 1.35 mmol), DMAP katalizatzailearen 10 mol % (0.031 g, 0.25 mmol) eta EDC·HCl-ren 1.1 balk (0.53 g, 2.78 mmol) disolbatu ziren, 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.tan. Nahastea 18 orduz utzi zen giro tenperaturan irabiatzen. Zutabe kromatografikoaren bidez purifikatu zen, Hex/EtOAc (9:1) eluitzailea erabiliz. Etekina: 0.24 g, 0.67 mmol, %60. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (d, J =7.8, 1H), 7.65 (q, J=7.8, 4H), 7.54 (t, J=6.9, 3H), 7.40 (d, J =7.6, 1H), 7.07 (d, J=7.5, 1H), 6.73 (d, J =8.0, 1H), 2.53 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.0, 158.8, 157.6, 145.5, 143.3, 140.5, 134.1, 132.4, 131.9, 129.7, 129.4, 128.7, 126.1, 125.6, 125.5, 122.4, 113.62, 110.7, 31.6, 24.6. F.P.= 78.4 °C. MS: Kalkulatutakoa C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (M + H<sup>+</sup>), 357.0977; detektatua, 357.0990.

#### 5.2.2.4-Ester ordezkatuaren ziklazioak. Prozedura orokorra:

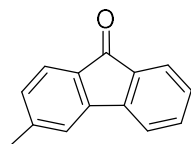
Suzuki Miyaura akoplamendu, hidrolisi eta Steglich esterifikazioaren bidez prestatutako esterrak, fluorenona ordezkatuaren sintesirako erabili ziren. Burututako erreazio orokorra **5.7.eskema** azaldutakoa da.



**5.7.-Eskema.** Fluorenona ordezkatuaren sintesia.

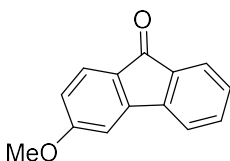
Fluorenona ordezkatuaren sintesia burutzeko, saiodi batean aurretik azaldutako prozeduraren bidez lortutako ester aktibatu ezberdinen (**2a-f**) 1 balt (0.5 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub>-ren %10 mol, KF-ren 1.1 balt, PCy<sub>3</sub>-ren 1.2 balt eta K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.5M-ren 0.2 balt nahastu ziren. Argoipean 3-5 ziklo egin ondoren, *o*-xilenoaren 1 mL gehitu ziren. 24 orduz irabiatzen utzi zen, 80 °C-tan. Purifikazioa zutabe kromatografikoaren bidez burutu zen, Hex/EtOAc (99:1) eluitzailea erabiliz.

### 3-Metil-9H-fluoren-9-ona



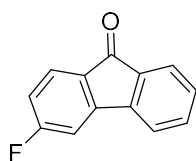
Aurreko prozedura jarraitzen da, baliokideak jarraituz, baina sustratuaren 0.22 mmol hartu ziren (olio itxurakoa zenez ezin zen gehiago hartu) eta purifikazioa zutabe kromatografikoaren bidez burutu zen, Hex/EtOAc (99:1) eluitzailea erabiliz. Etekina: 0.025 g, 0.13 mmol, %59. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (d, *J* = 7.3, 1H), 7.44 (d, *J* = 4.3, 3H), 7.36 (d, *J* = 7.5, 1H), 7.24 (dd, *J* = 10.0, 5.9, 2H), 2.37 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194.1, 144.6, 141.8, 139.2, 135.1, 134.6, 134.2, 128.5, 125.8, 124.2, 120.1, 119.9, 29.7, 21.3. Lortutako datuak bat datoz bibliografikoekin.<sup>58</sup>

### 3-Metoxi-9H-fluoren-9-ona



Aurreko prozedura jarraitu zen eta purifikazioa zutabe kromatografikoaren bidez burutu zen, Hex/EtOAc (95:5) eluitzailea erabiliz. Etekina: 0.062 g, 0.30 mmol, %59. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (d, *J* = 7.3, 1H), 7.41 (dd, *J* = 13.7, 7.7, 3H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.98 (dd, *J* = 8.2, 2.4, 1H), 3.68 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 193.8, 160.8, 144.9, 136.9, 135.9, 134.8, 134.3, 127.8, 124.3, 121.3, 120.2, 119.6, 109.4, 55.7. Lortutako datuak bat datoz bibliografikoekin.<sup>59</sup>

### 3-Fluoro-9H-fluoren-9-ona



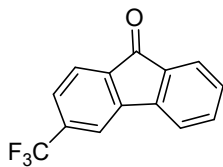
Aurreko prozedura jarraitu zen eta purifikazioa zutabe kromatografikoaren bidez burutu zen, Hex/EtOAc (99:1) eluitzailea erabiliz. Etekina: 0.089 g, 0.44 mmol, %90. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (d, *J* = 7.4, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.35-7.24 (m, 2H), 7.16 (td, *J* = 8.5, 2.5, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.4, 164.7, 162.3, 143.9, 140.1, 135.0, 134.3, 128.7, 124.6, 121.6, 120.9, 120.7, 112.0. Lortutako datuak bat datoz bibliografikoekin.<sup>60</sup>

<sup>58</sup> Campo, M.A.; Larock, R.C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3675-3677.

<sup>59</sup> Moorthy, J.N.; Samanta, S. *J. Org. Chem. Res.* **2007**, *72*, 9786-9789.

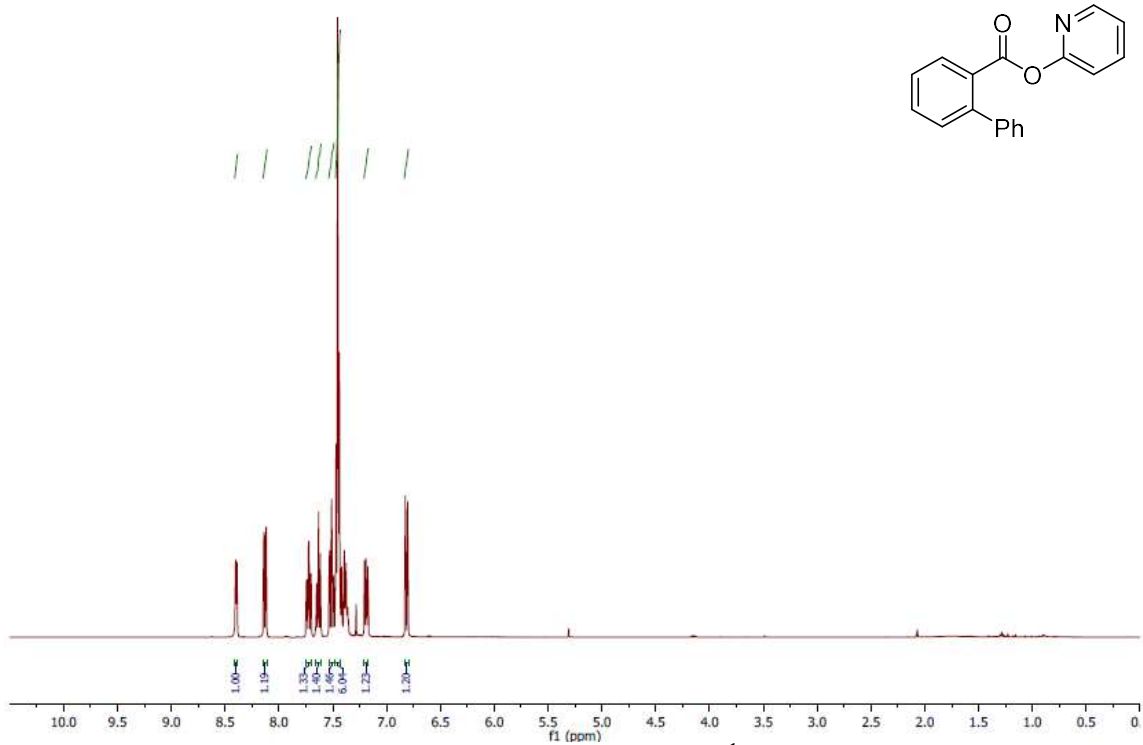
<sup>60</sup> Li, H.; Shi, W.J.; He, K.H.; Zhang, Z.J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4850-4853.

### 3-Trifluorometil-9H-fluoren-9-ona

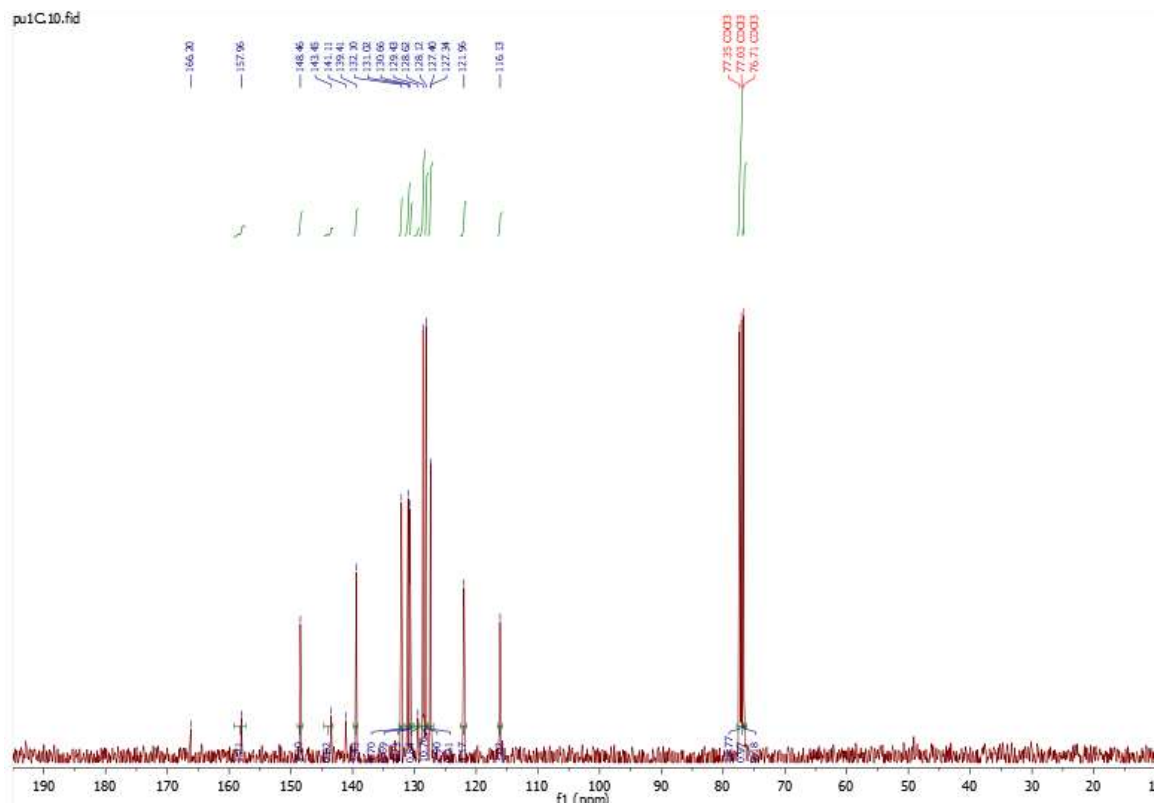


Aurreko prozedura jarraitu zen eta purifikazioa zutabe kromatografikoaren bidez burutu zen, Hex/EtOAc (99:1) eluitzailea erabiliz. Etekin: 0.010 g, 0.04 mmol, <5%. EMN-an arrastoak ikusi ziren.

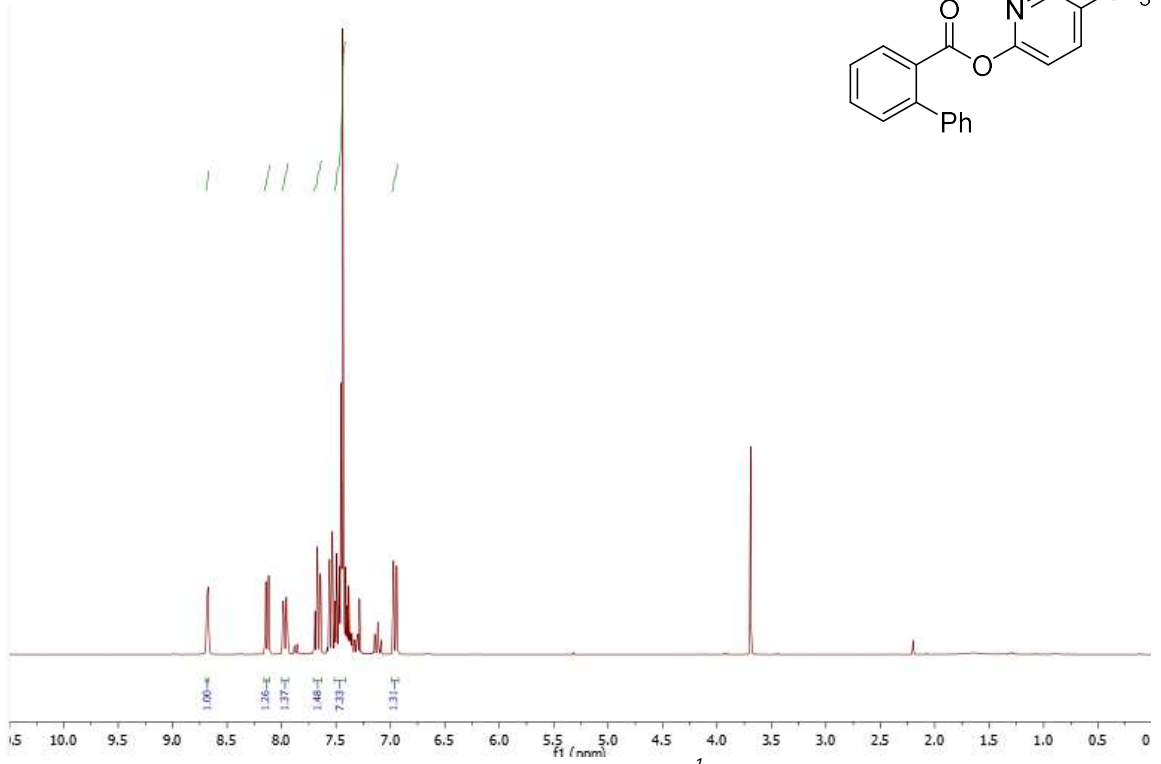
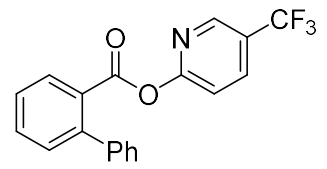
## 6.-EMN



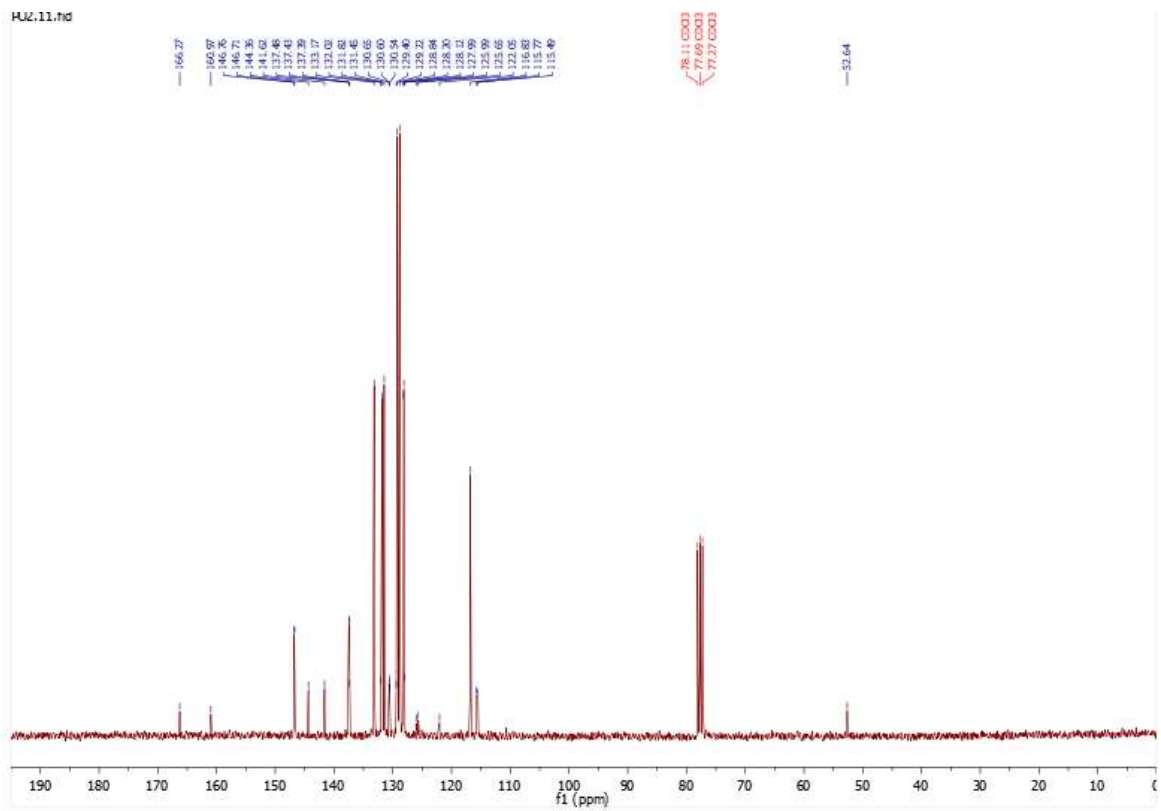
6.1.-Eskema. 2a konposatuaren <sup>1</sup>H EMN.



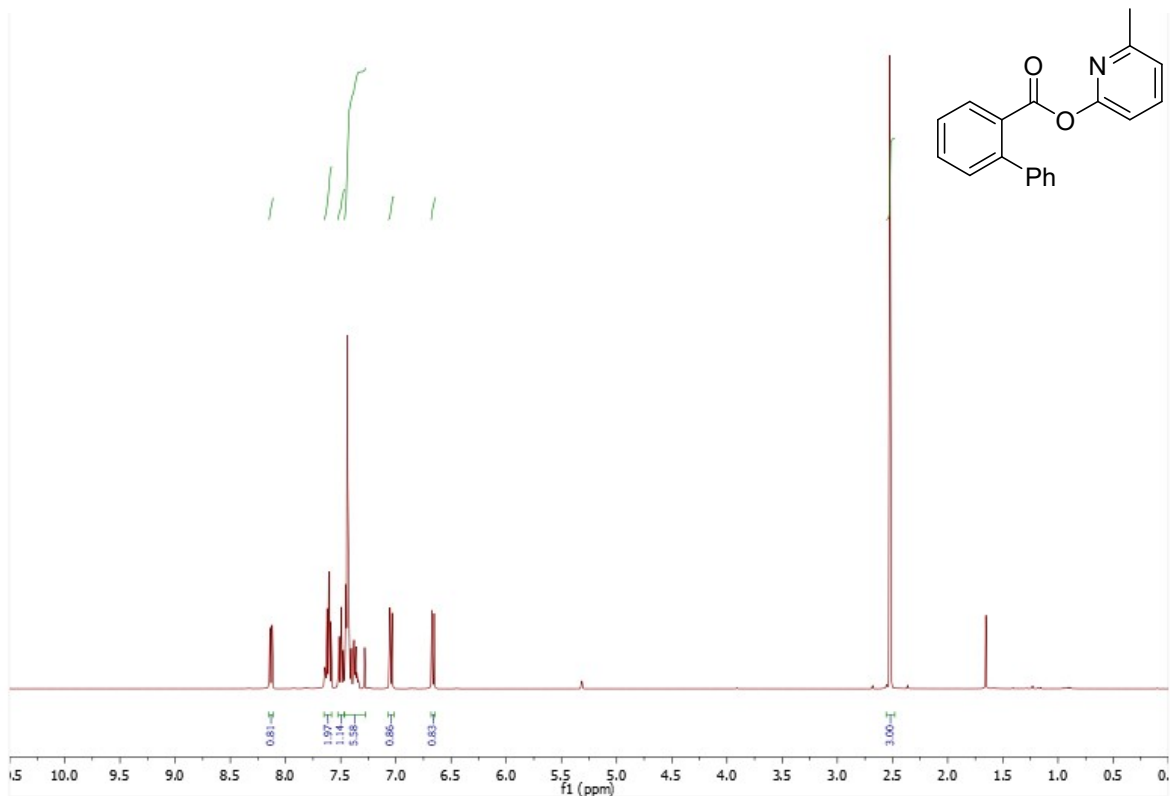
6.2.-Eskema. 2a konposatuaren <sup>13</sup>C EMN.



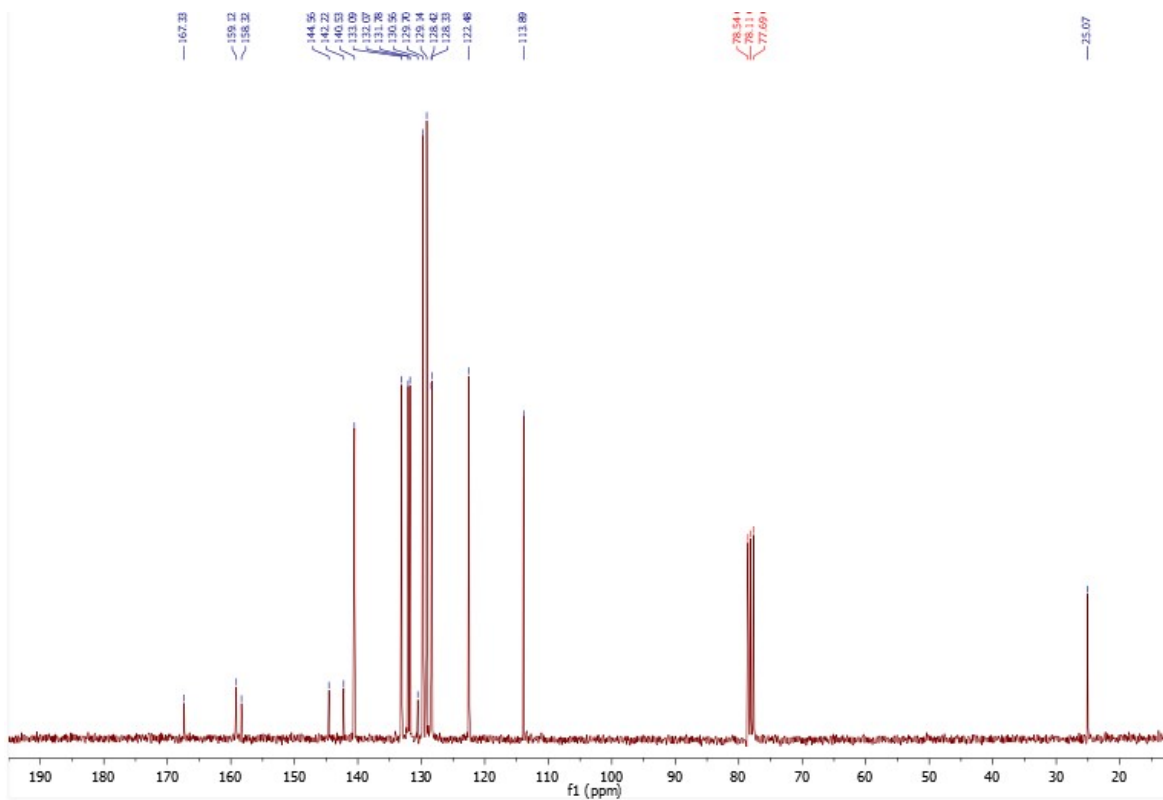
6.3.-Eskema. 2b konposatuaren <sup>1</sup>H EMN.



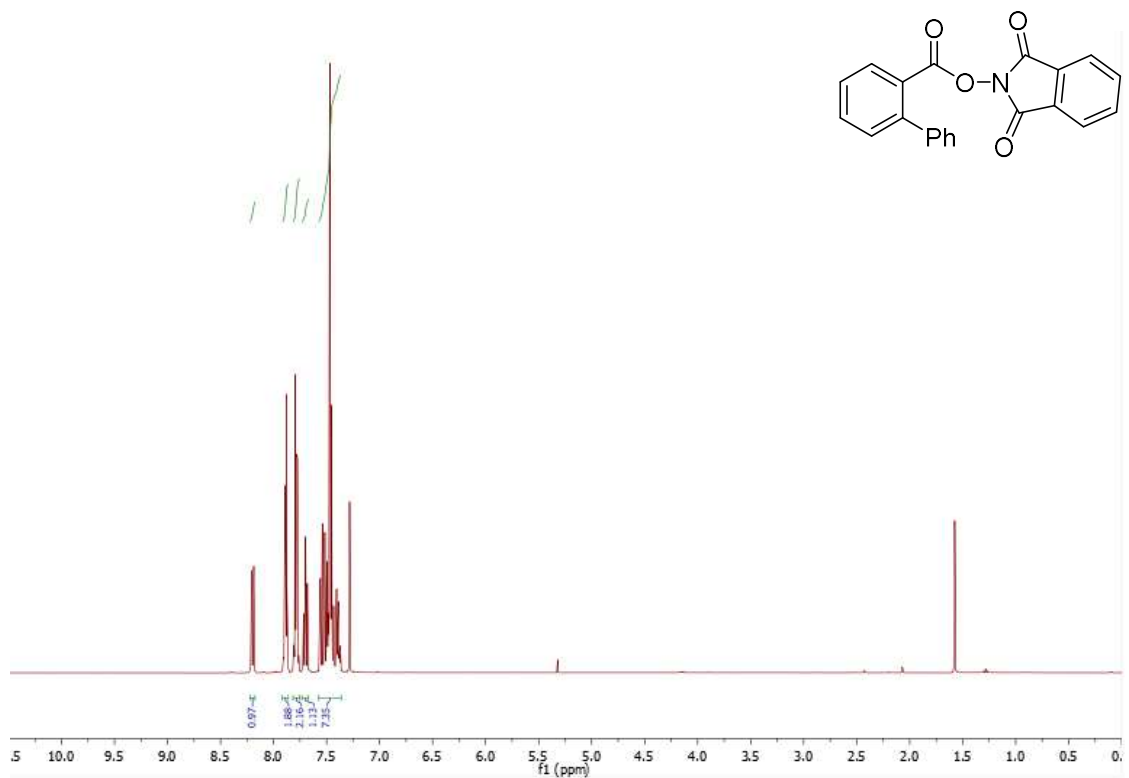
6.4.-Eskema. 2b konposatuaren <sup>13</sup>C EMN.



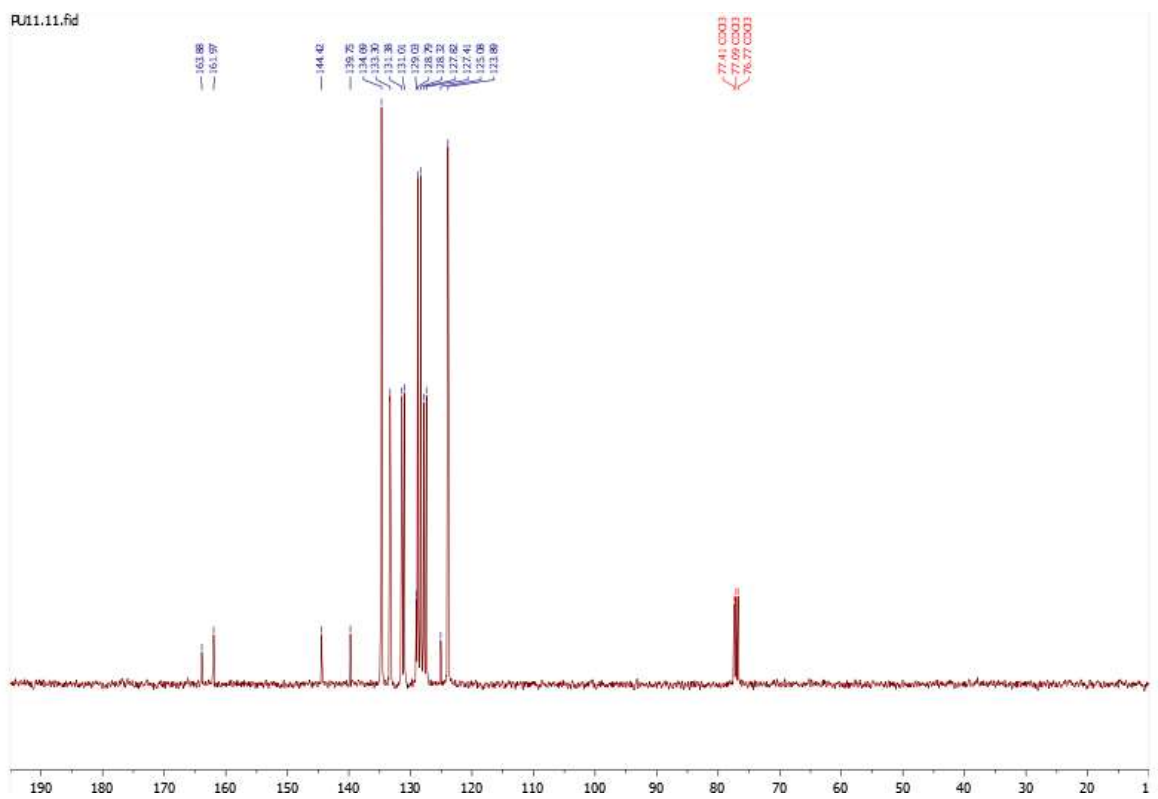
6.5.-Eskema. 2c konposatuaren  $^1\text{H}$  EMN.



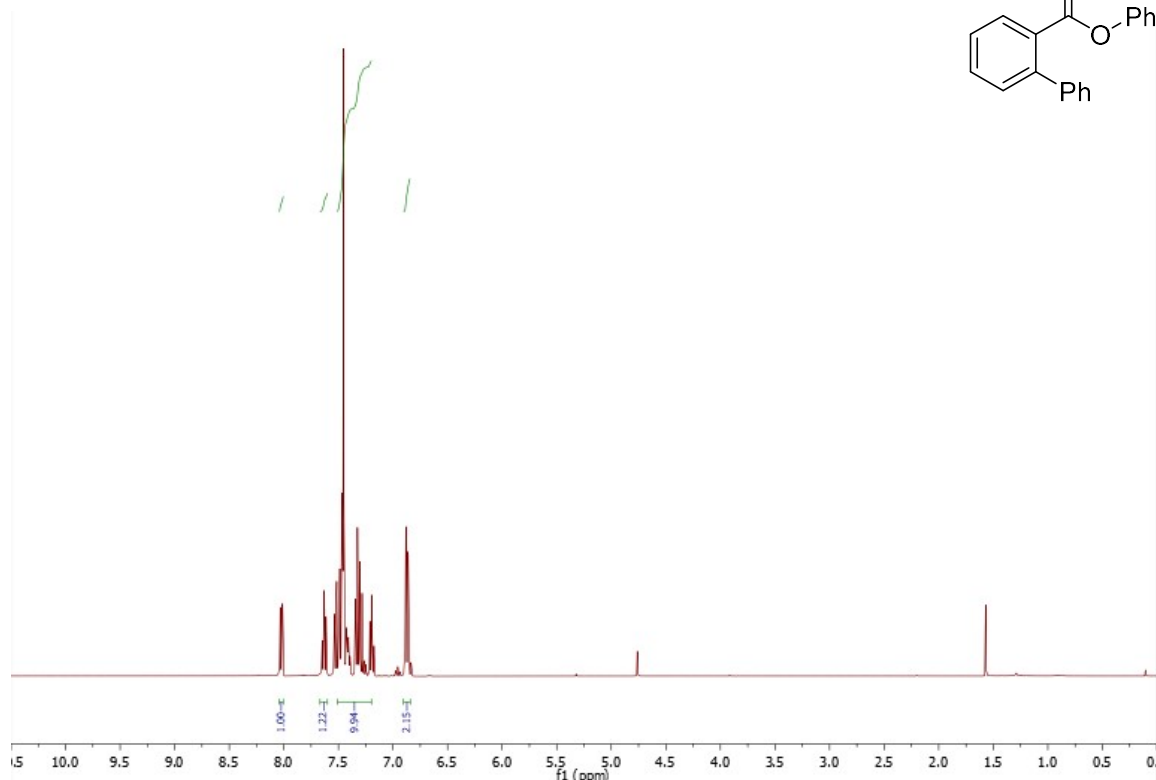
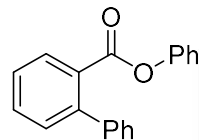
6.6.-Eskema. 2c konposatuaren  $^{13}\text{C}$  EMN.



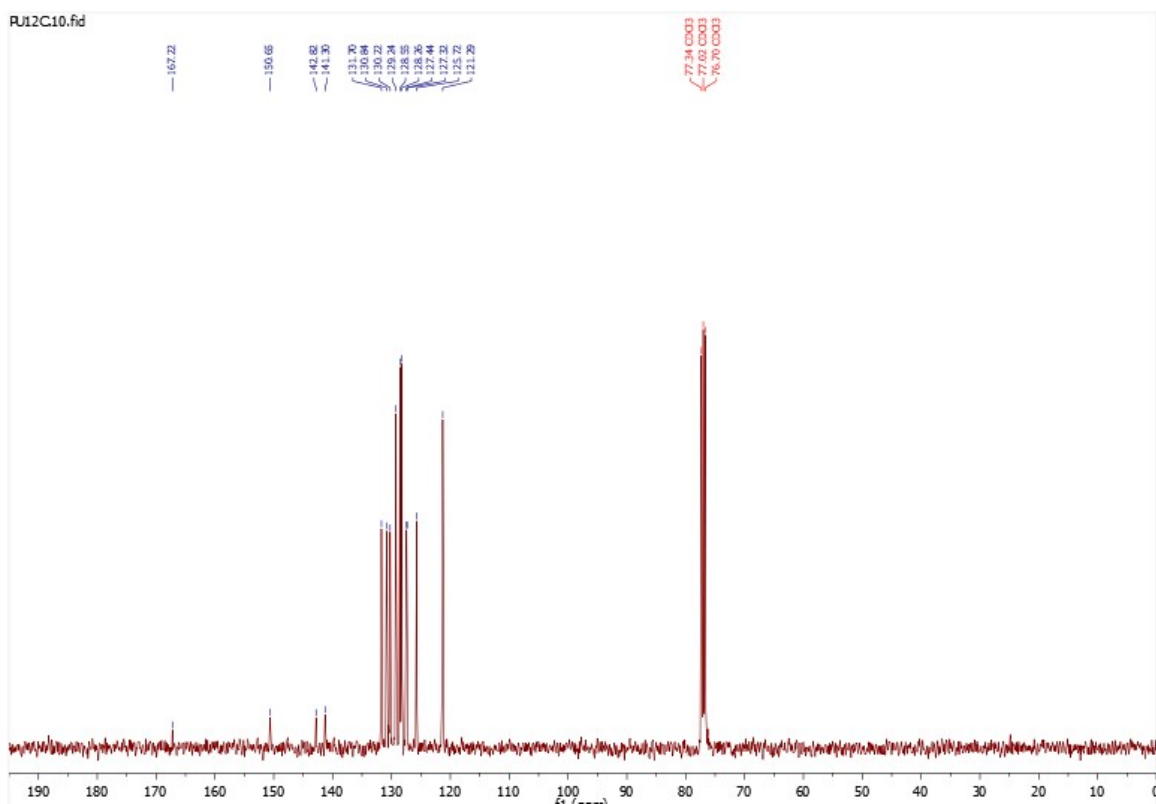
6.7.-Eskema. 2d konposatuaren  $^1\text{H}$  EMN.



6.8.-Eskema. 2d konposatuaren  $^{13}\text{C}$  EMN.

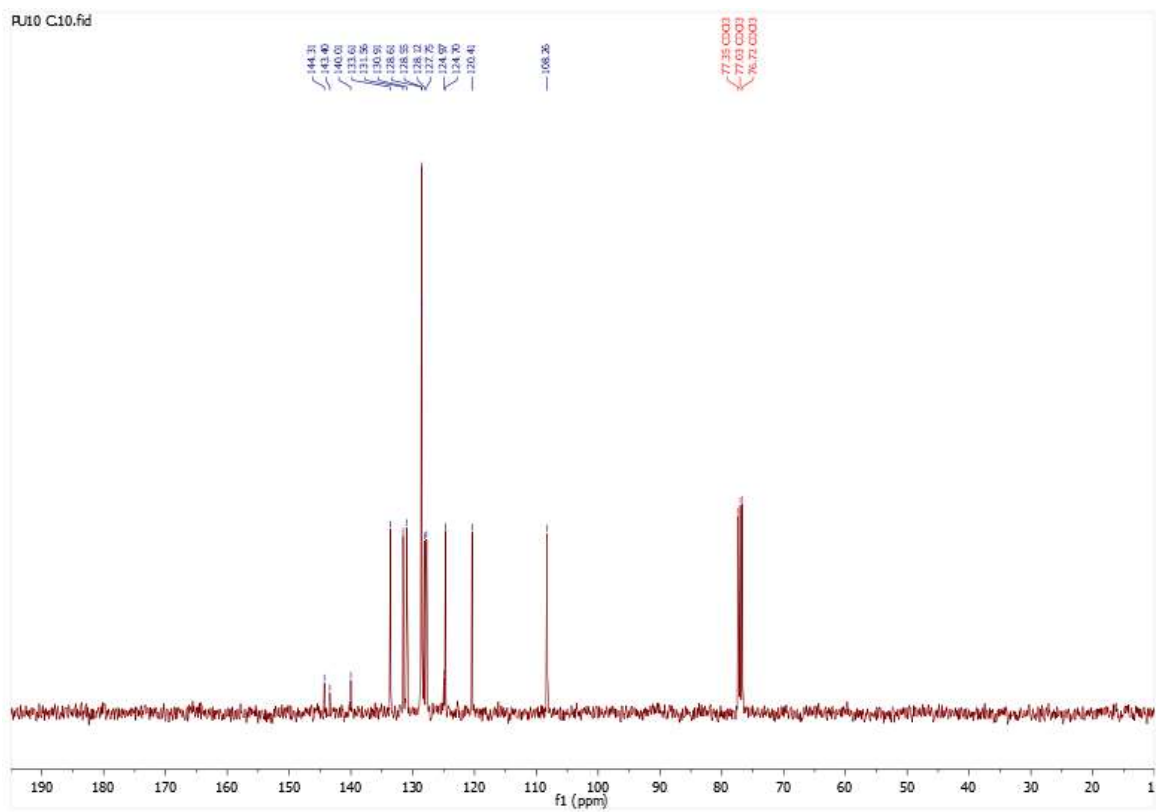
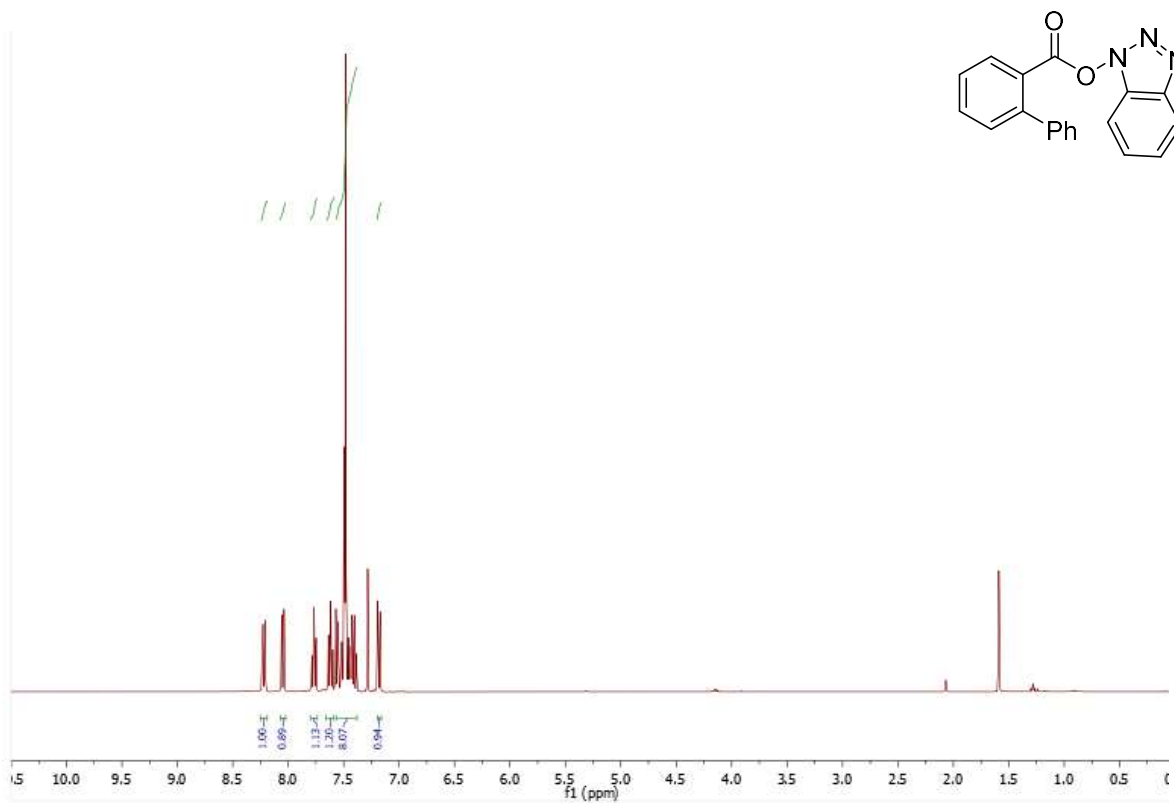


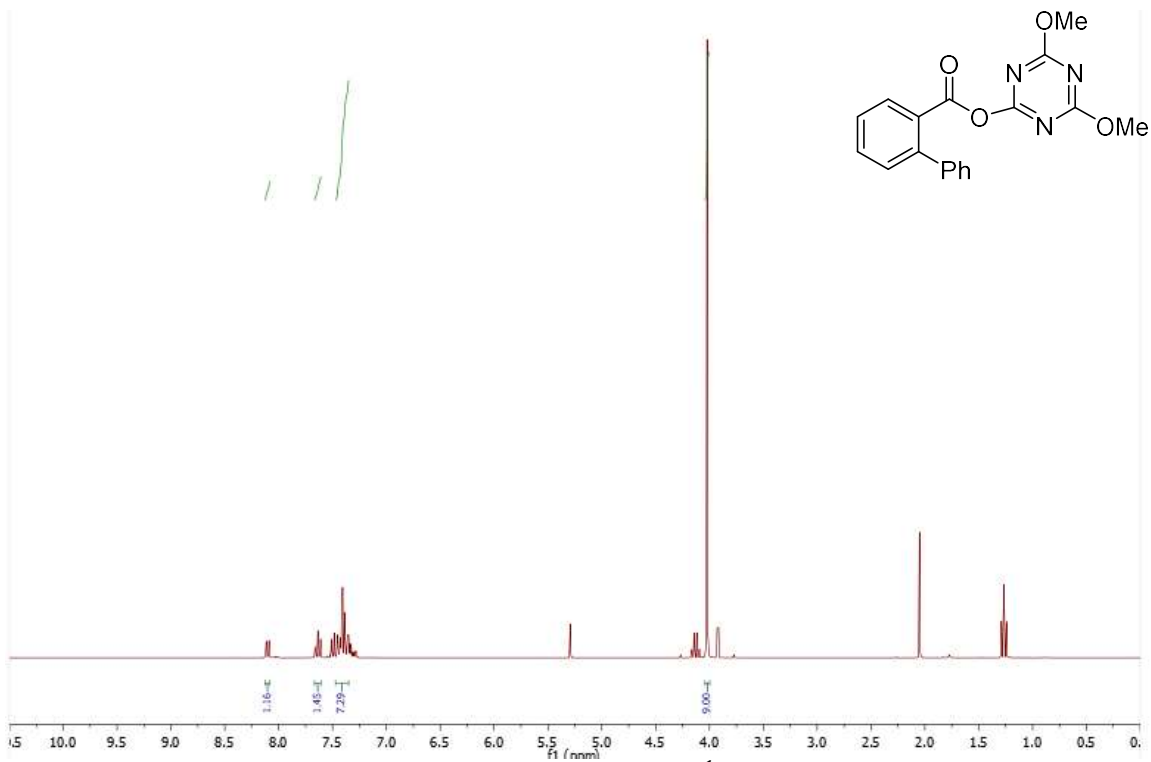
6.9.-Eskema. 2e konposatuaren <sup>1</sup>H EMN.



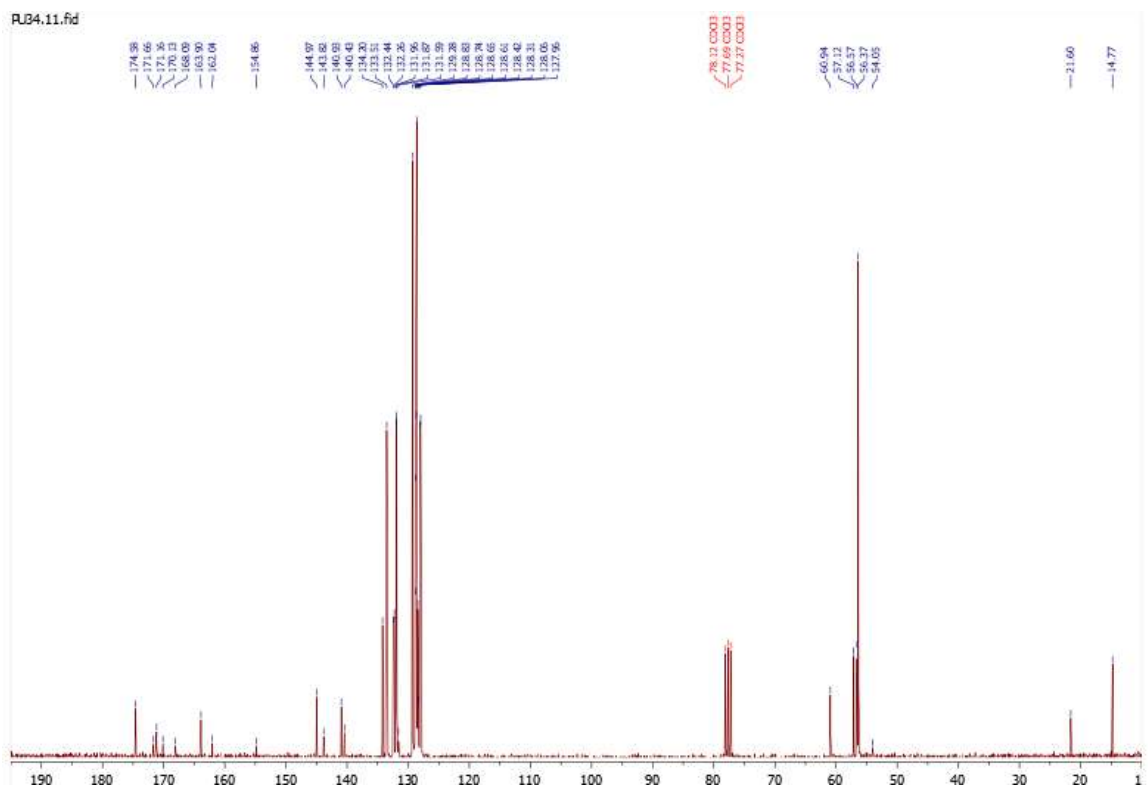
6.10.-Eskema. 2e konposatuaren <sup>13</sup>C EMN.



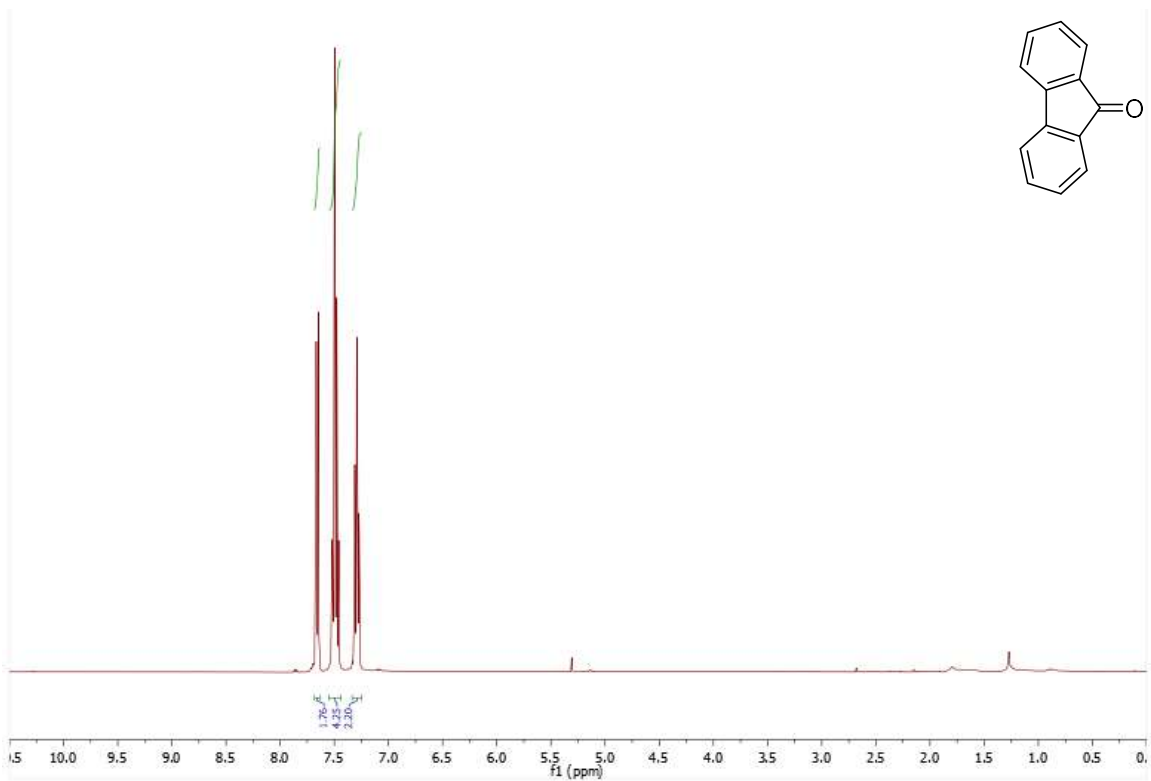




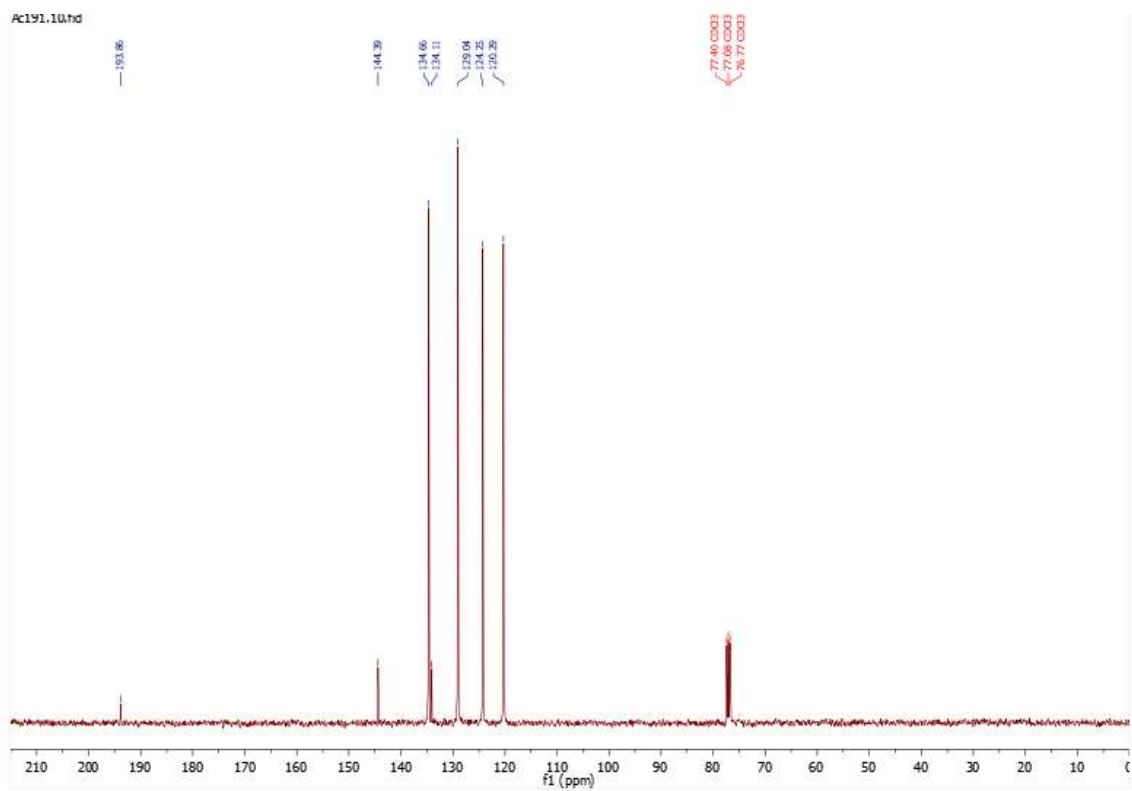
6.13.-Eskema. 2g konposatuaren  $^1\text{H}$  EMN.



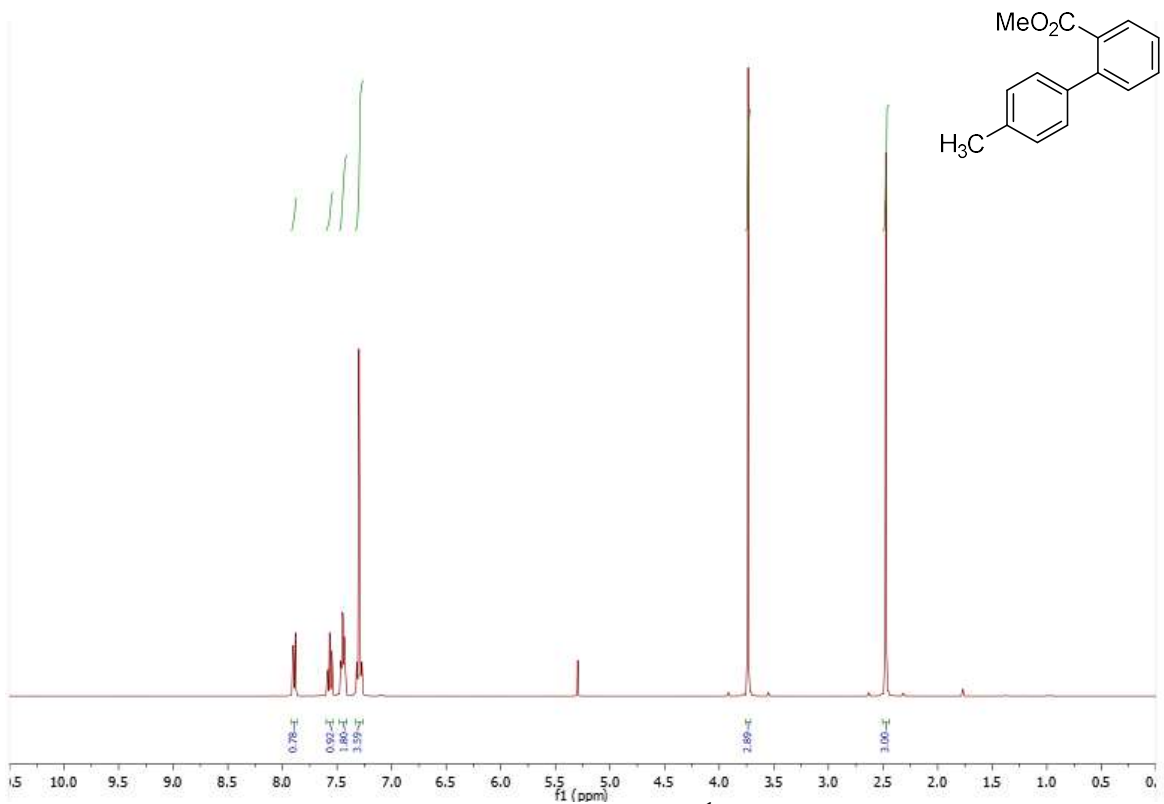
6.14.-Eskema. 2g konposatuaren  $^{13}\text{C}$  EMN.



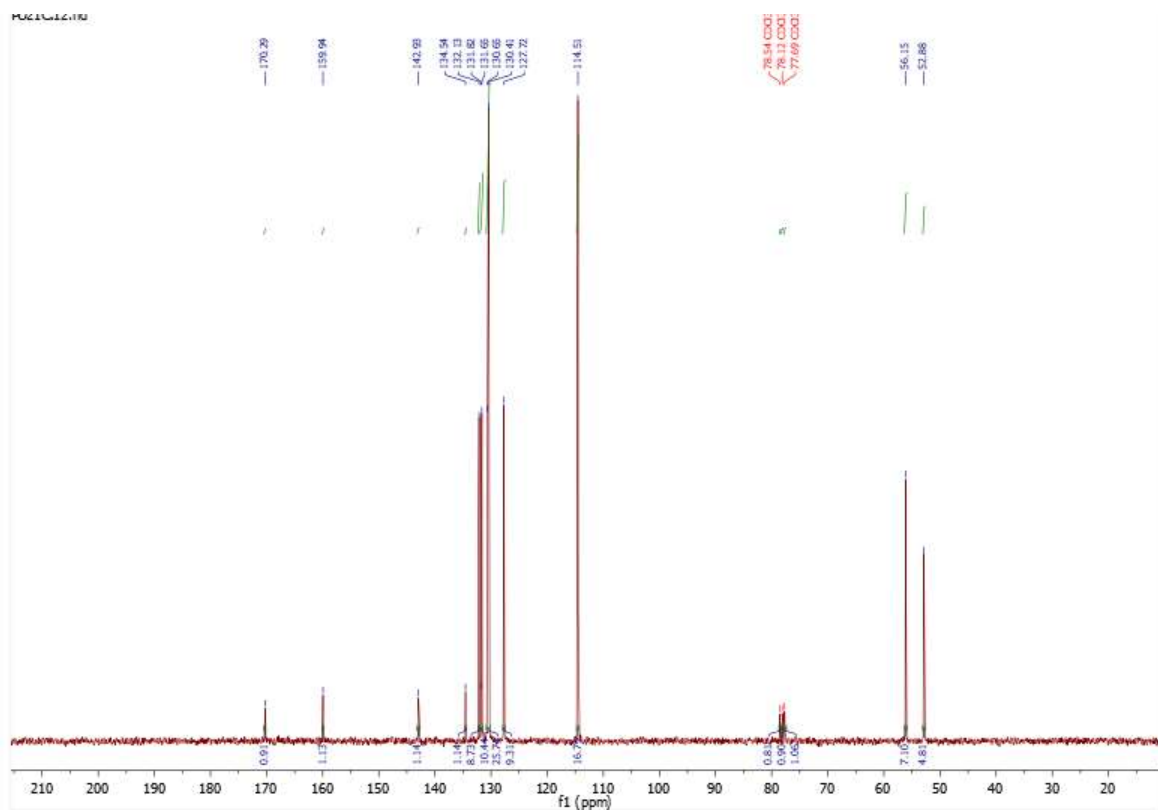
6.15.-Eskema. Fluorenona konposatuaren  $^1\text{H}$  EMN.

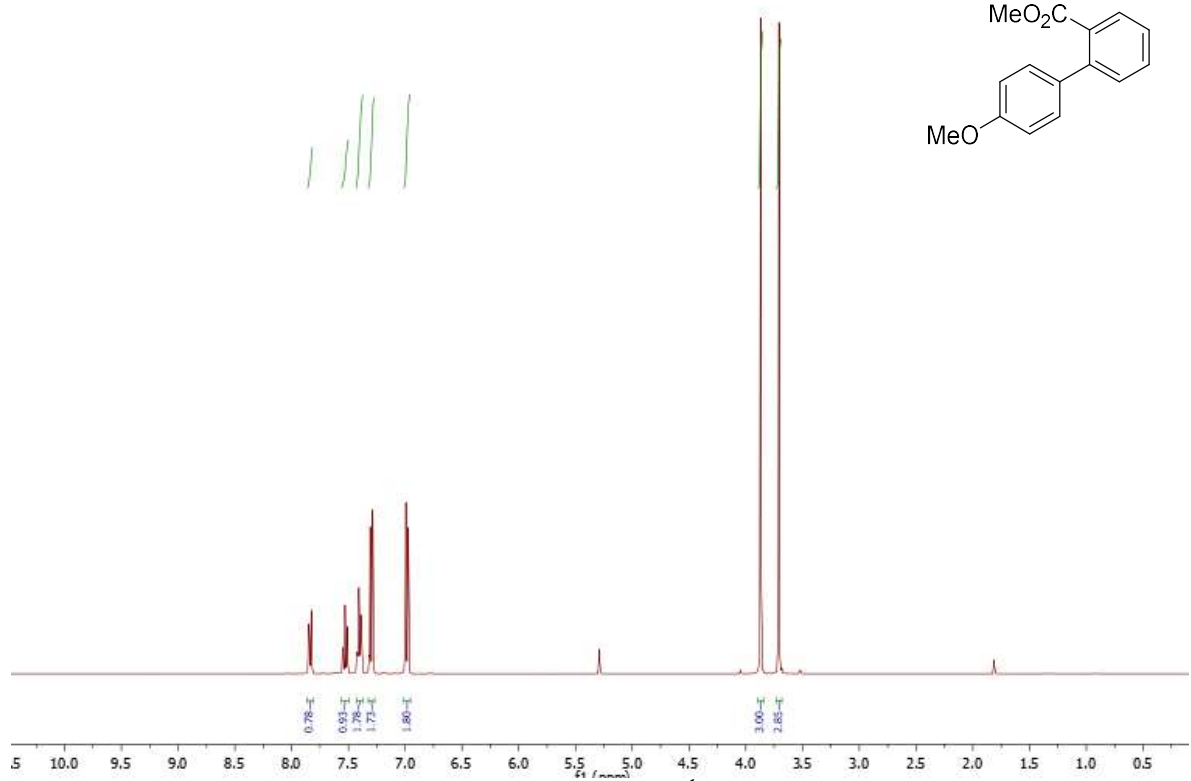
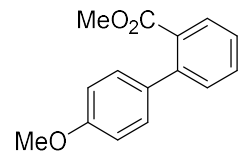


6.16.-Eskema. Fluorenona konposatuaren  $^{13}\text{C}$  EMN.

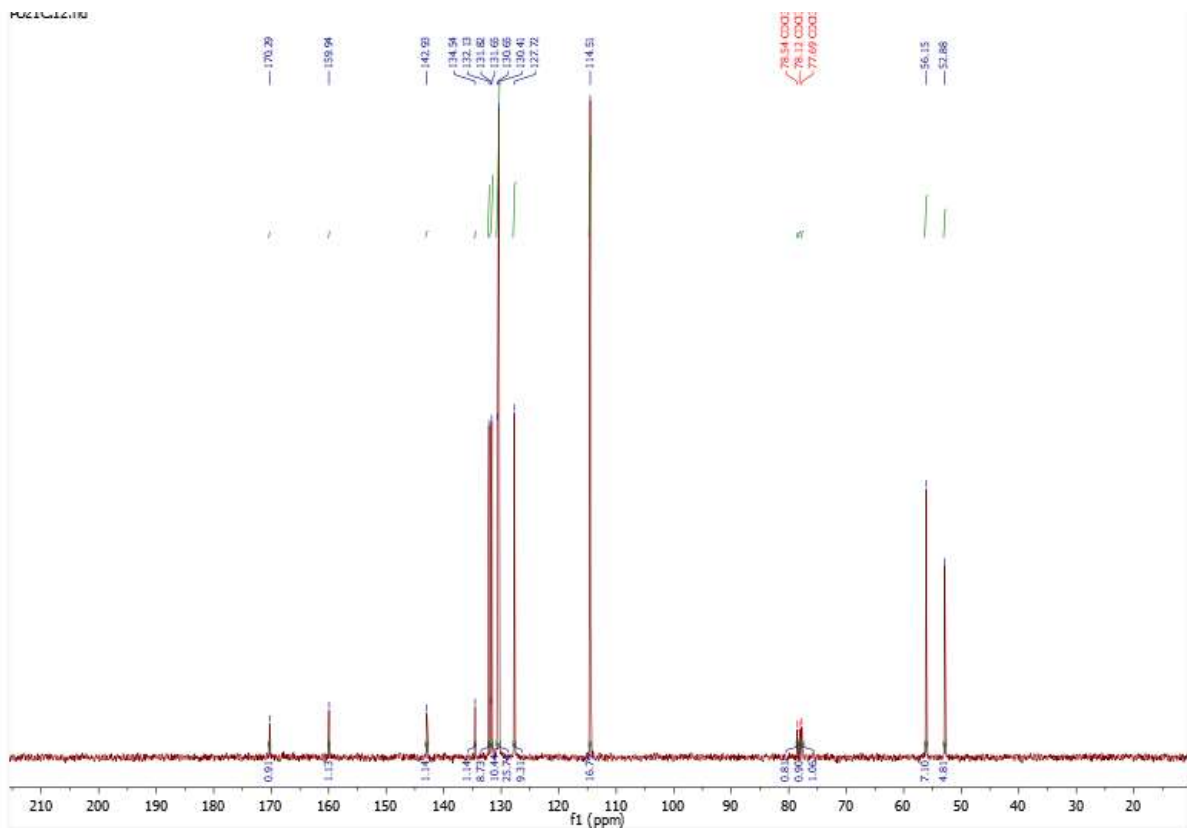


6.17.-Eskema. 4a konposatuaren  $^1\text{H}$  EMN.

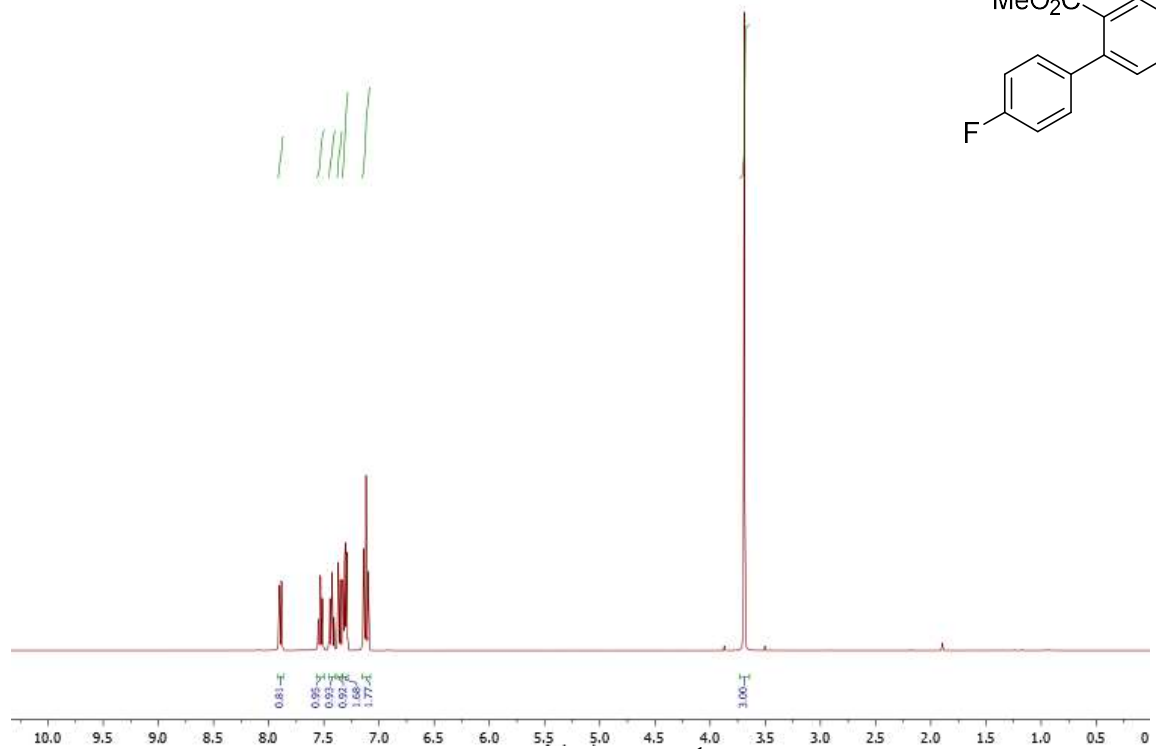
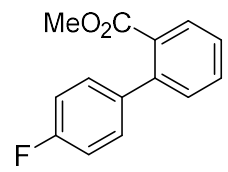




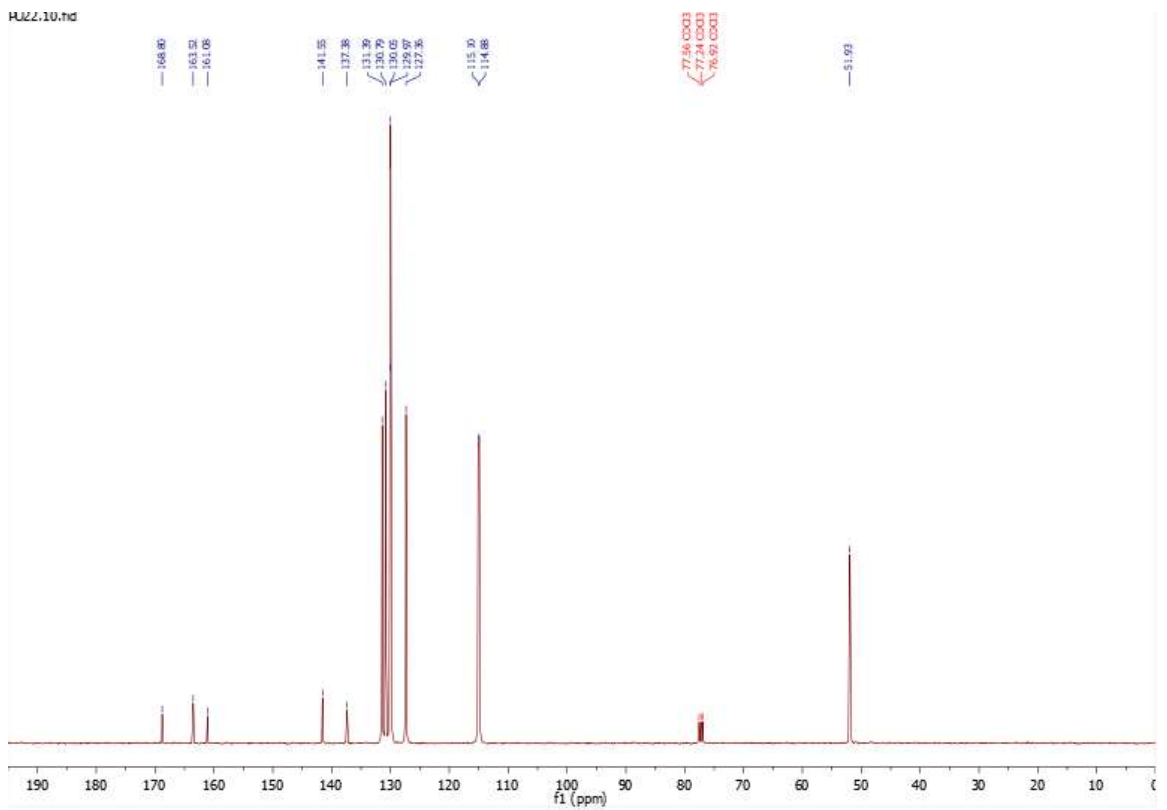
6.19.-Eskema. 4b konposatuaren  $^1\text{H}$  EMN.



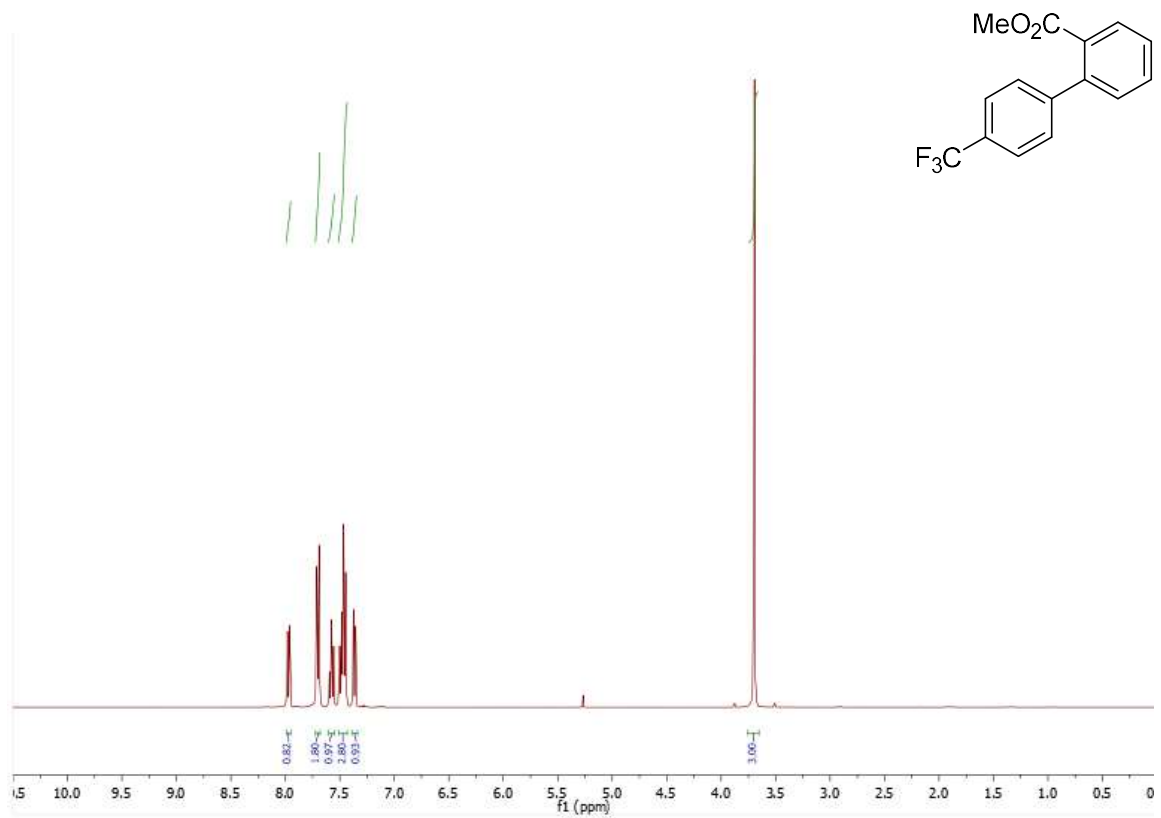
6.20.-Eskema. 4b konposatuaren  $^{13}\text{C}$  EMN.



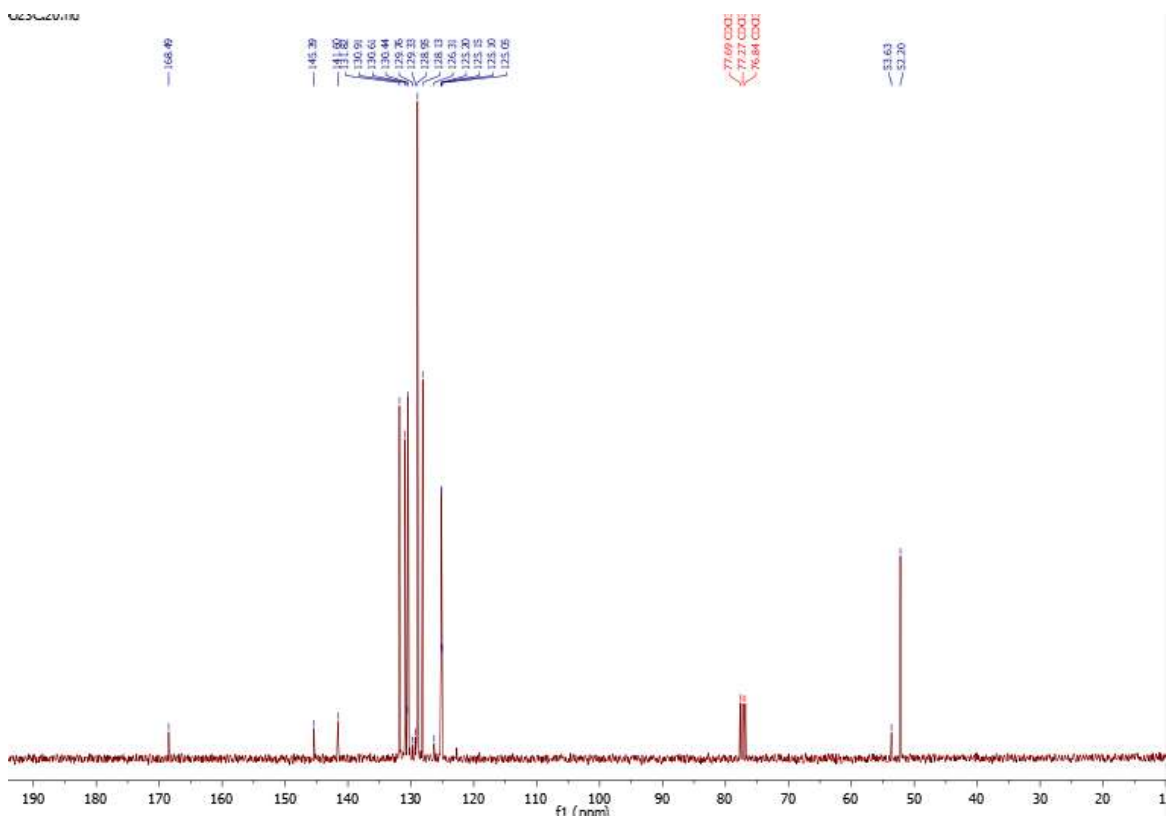
6.21.-Eskema. 4c konposatuaren <sup>1</sup>H EMN.



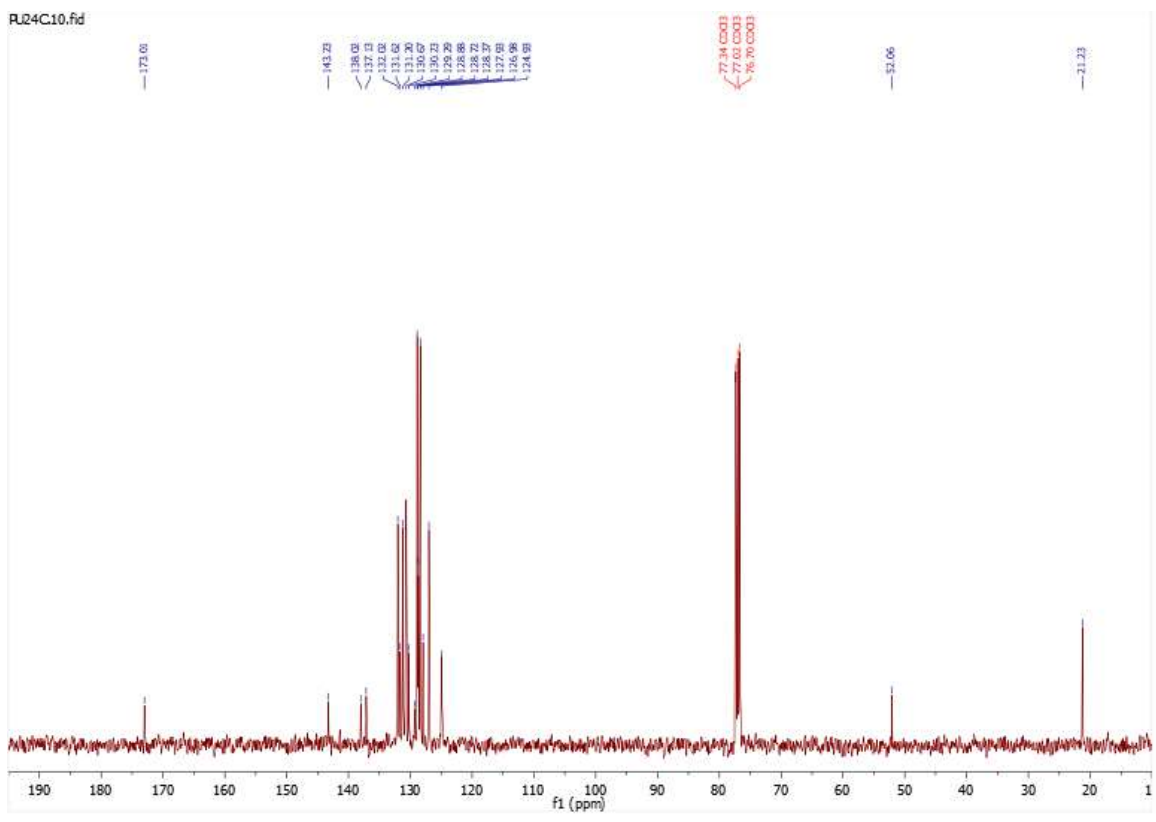
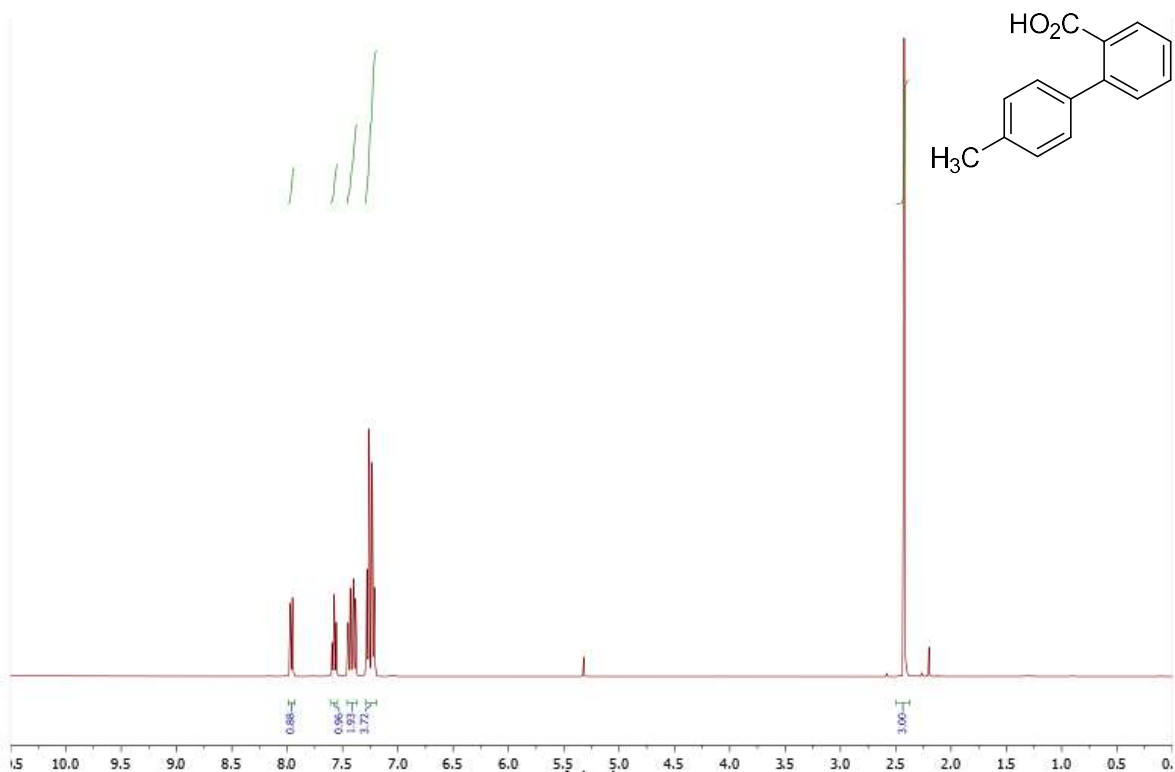
6.22.-Eskema. 4c konposatuaren <sup>13</sup>C EMN.



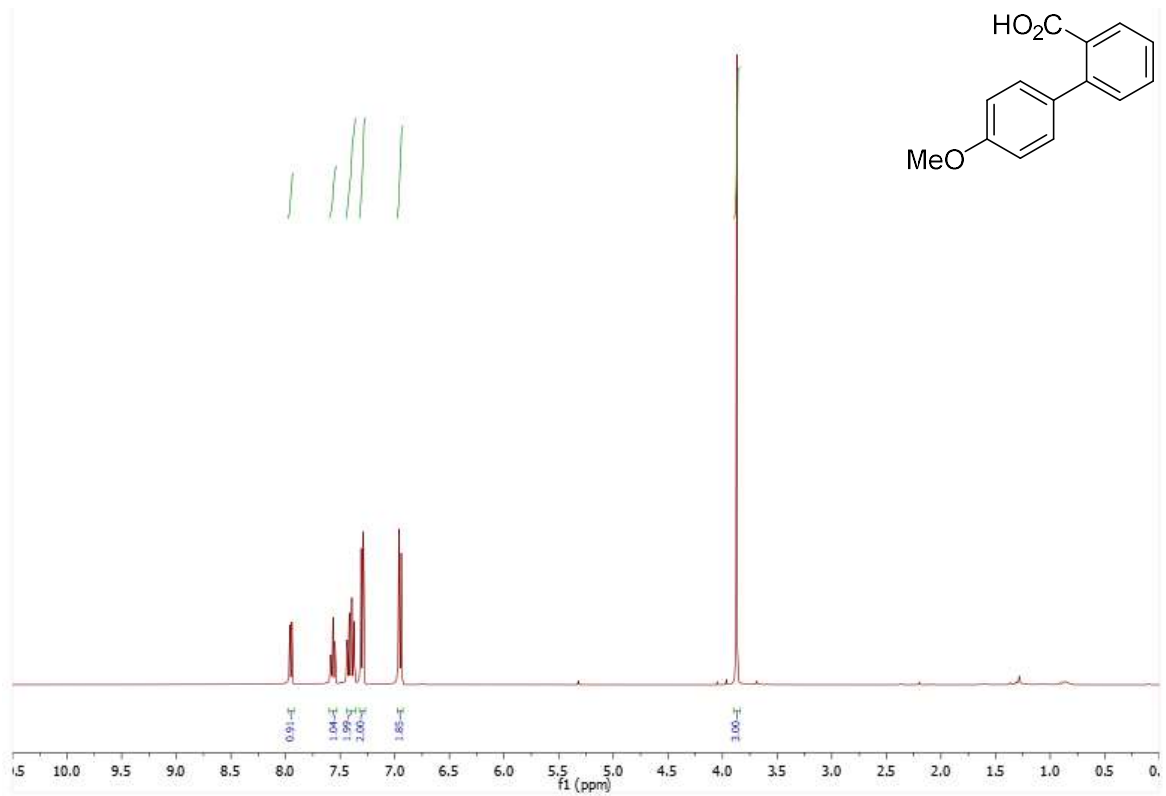
6.23.-Eskema. 4d konposatuaren  $^1\text{H EMN}$ .



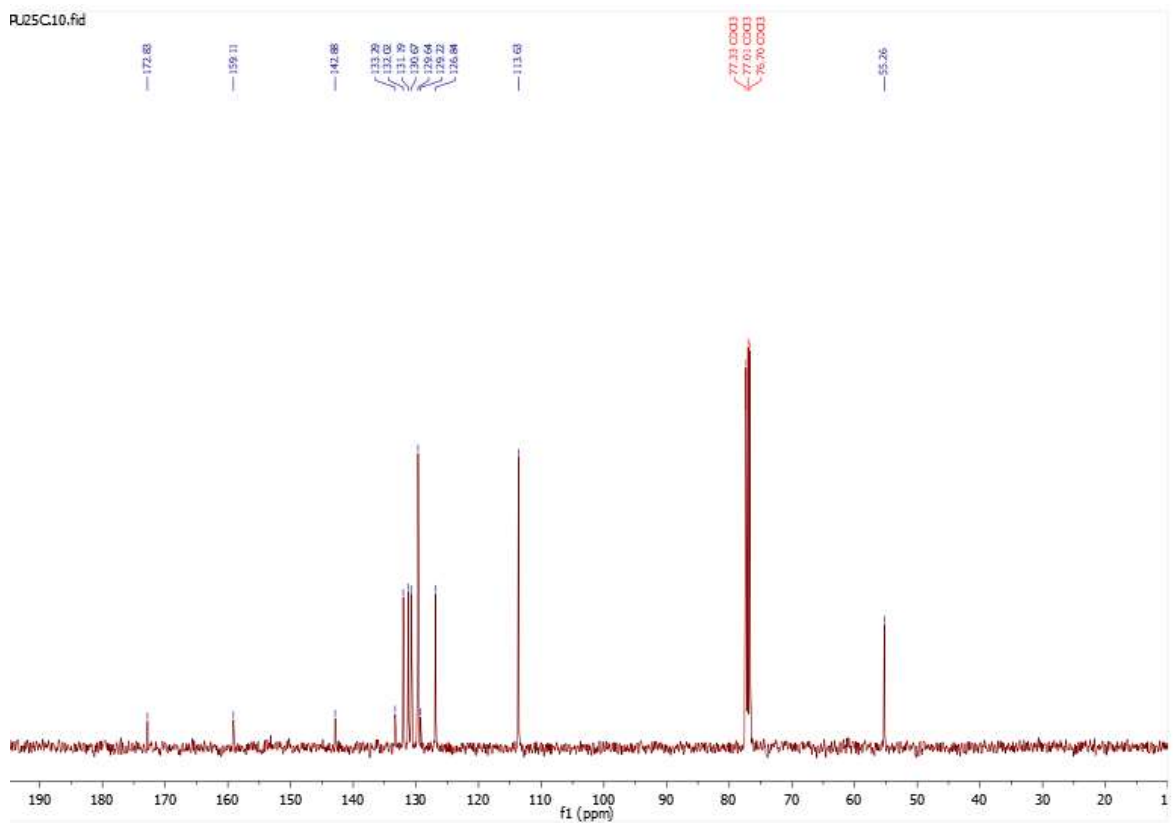
6.24.-Eskema. 4d konposatuaren  $^{13}\text{C EMN}$ .



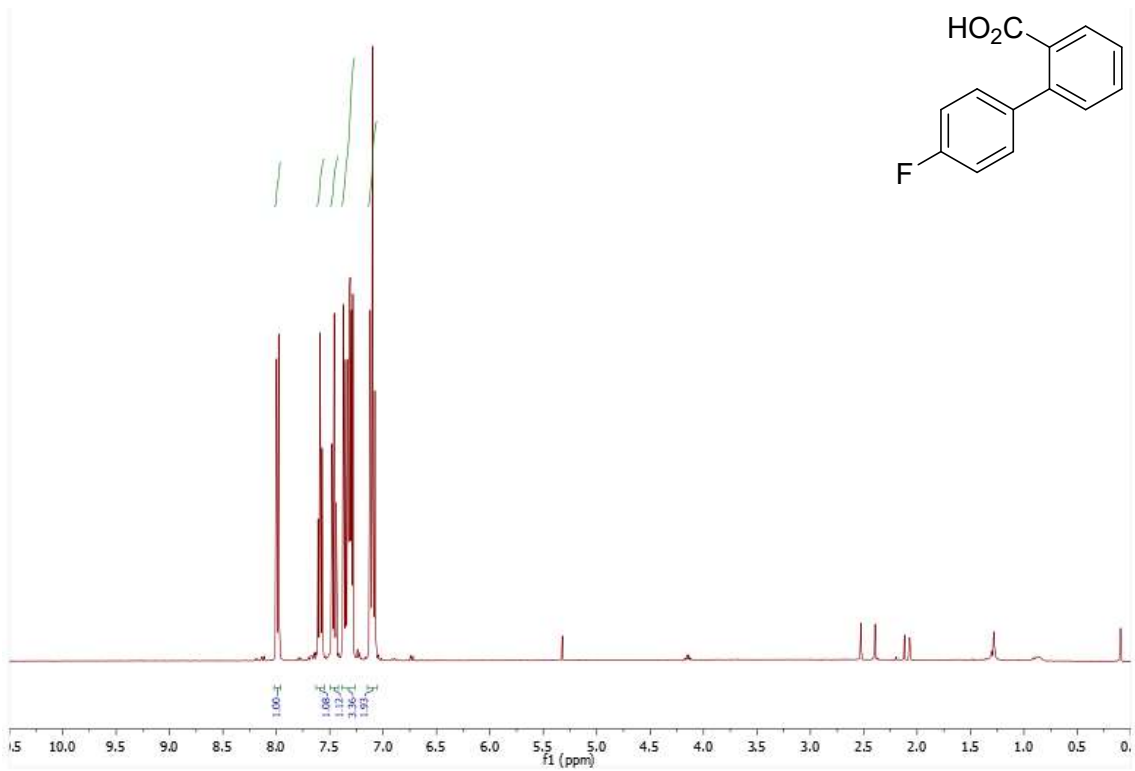




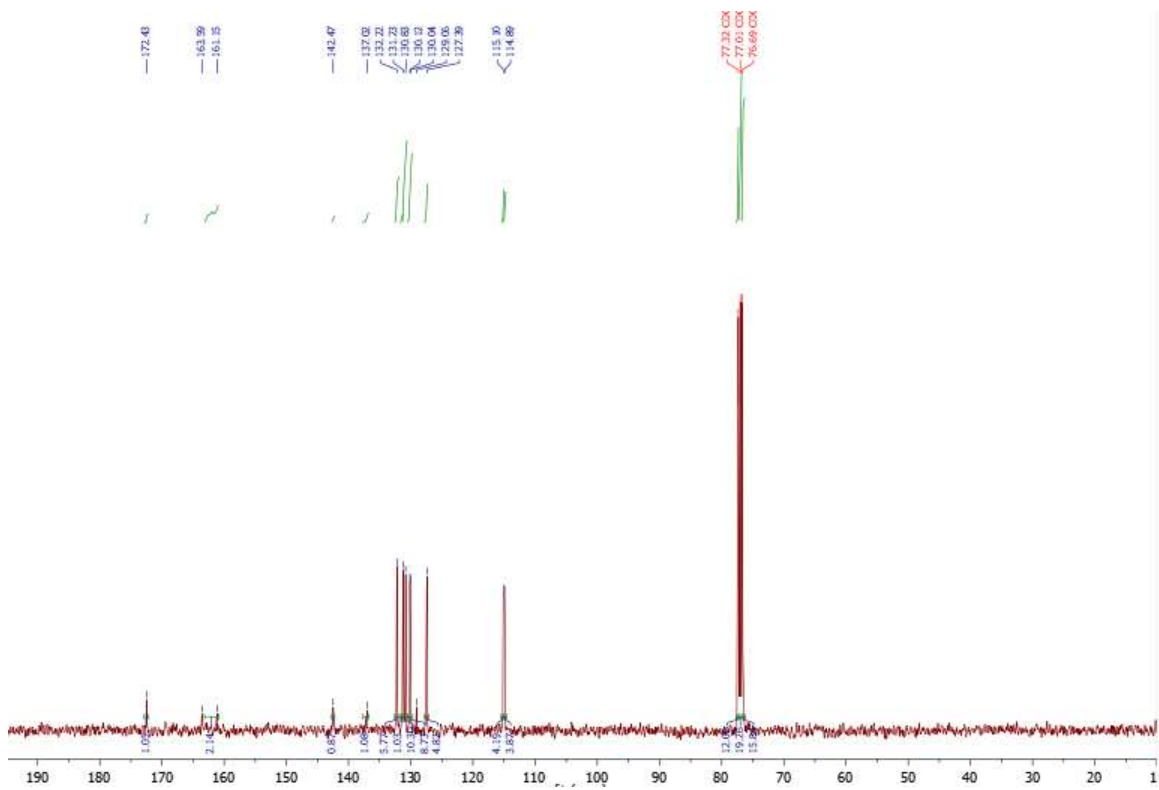
6.27.-Eskema. 5b konposatuaren  $^1\text{H}$  EMN.



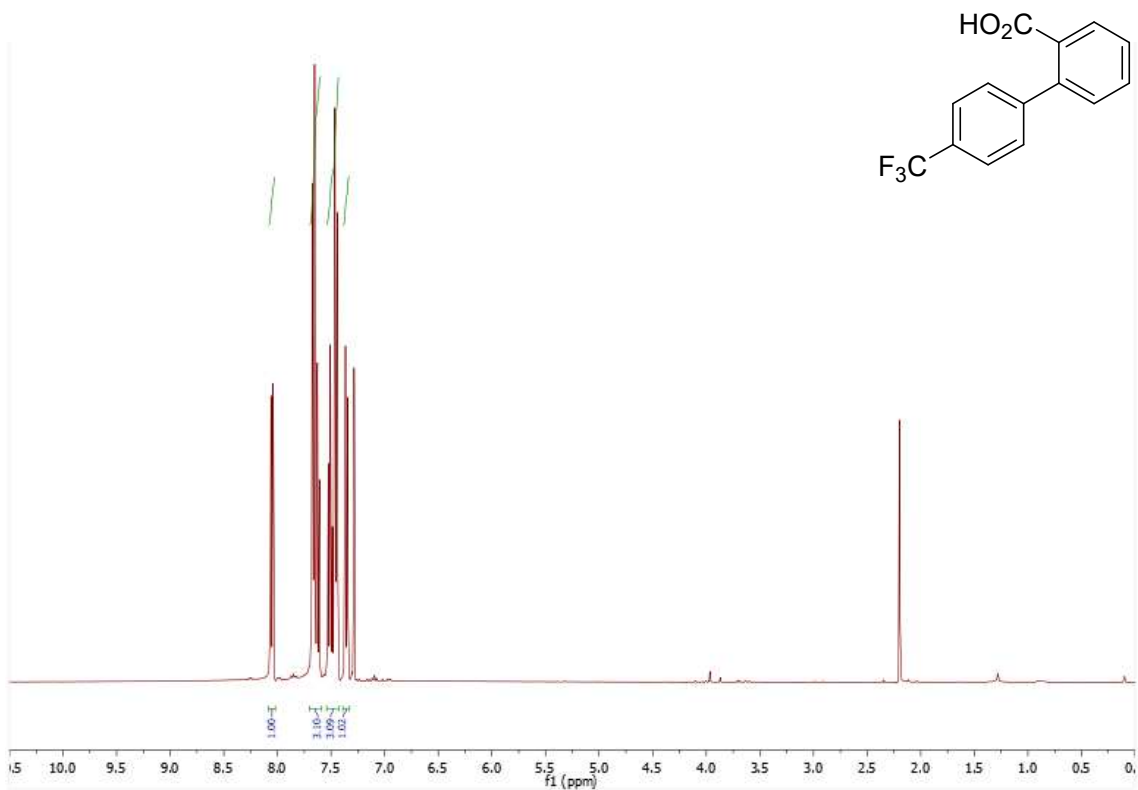
6.28.-Eskema. 5b konposatuaren  $^{13}\text{C}$  EMN.



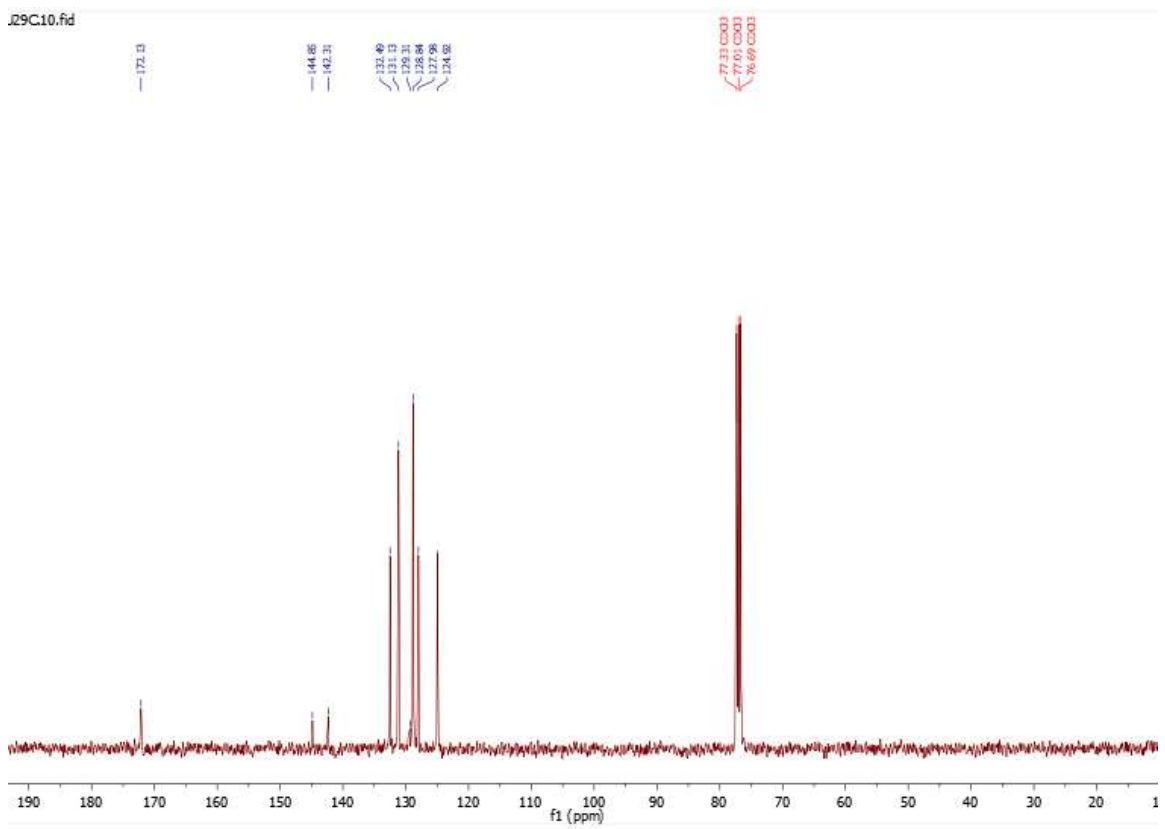
6.29.-Eskema. 5c konposatuaren  $^1\text{H}$  EMN.



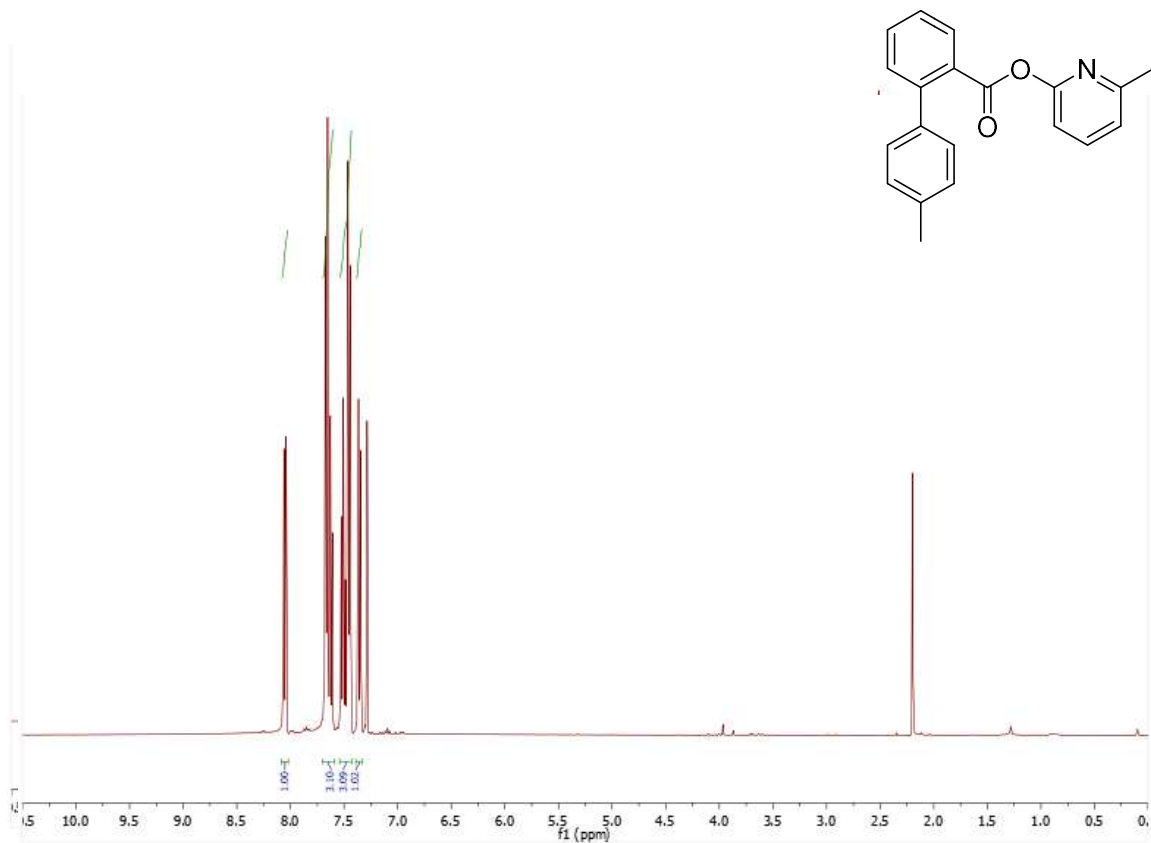
6.30.-Eskema. 5c konposatuaren  $^{13}\text{C}$  EMN.



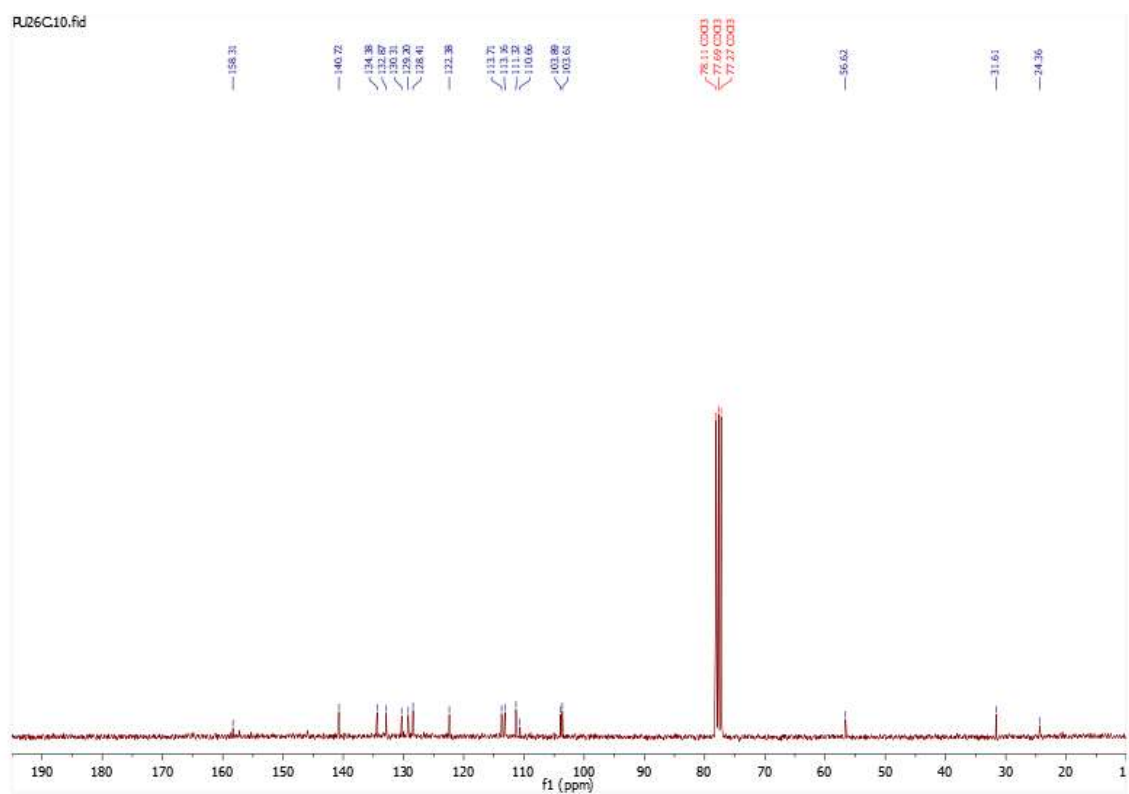
6.31.-Eskema. 5d konposatuaren <sup>1</sup>H EMN.



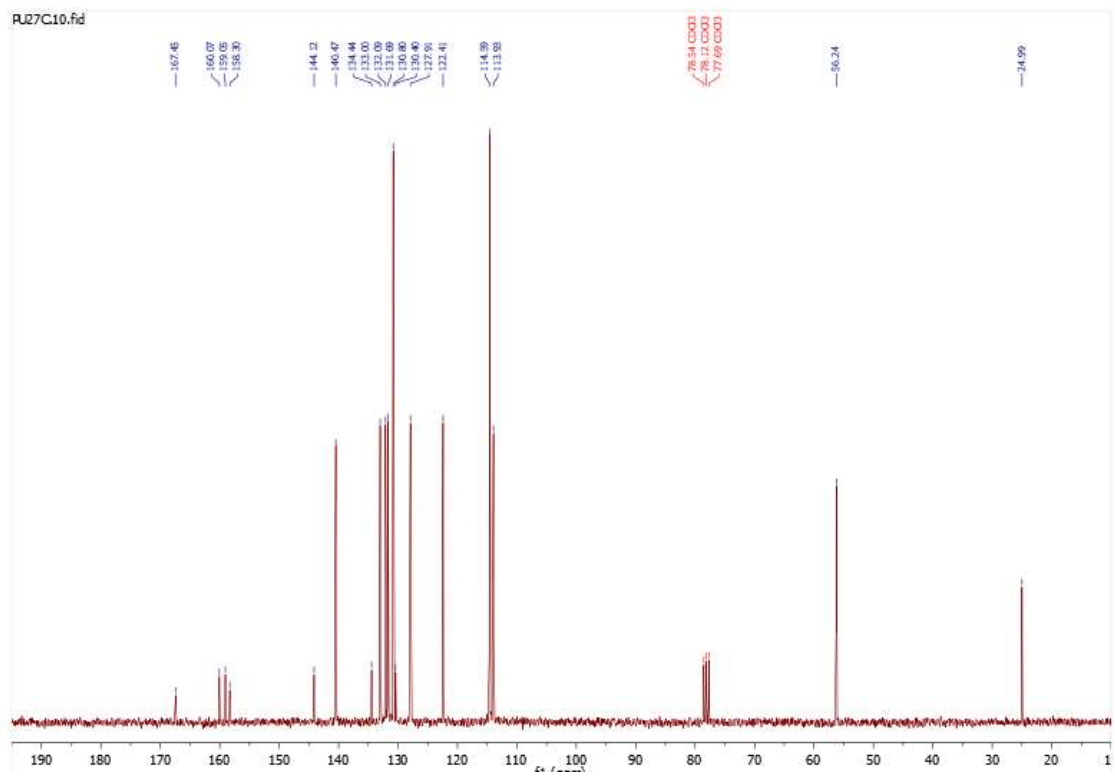
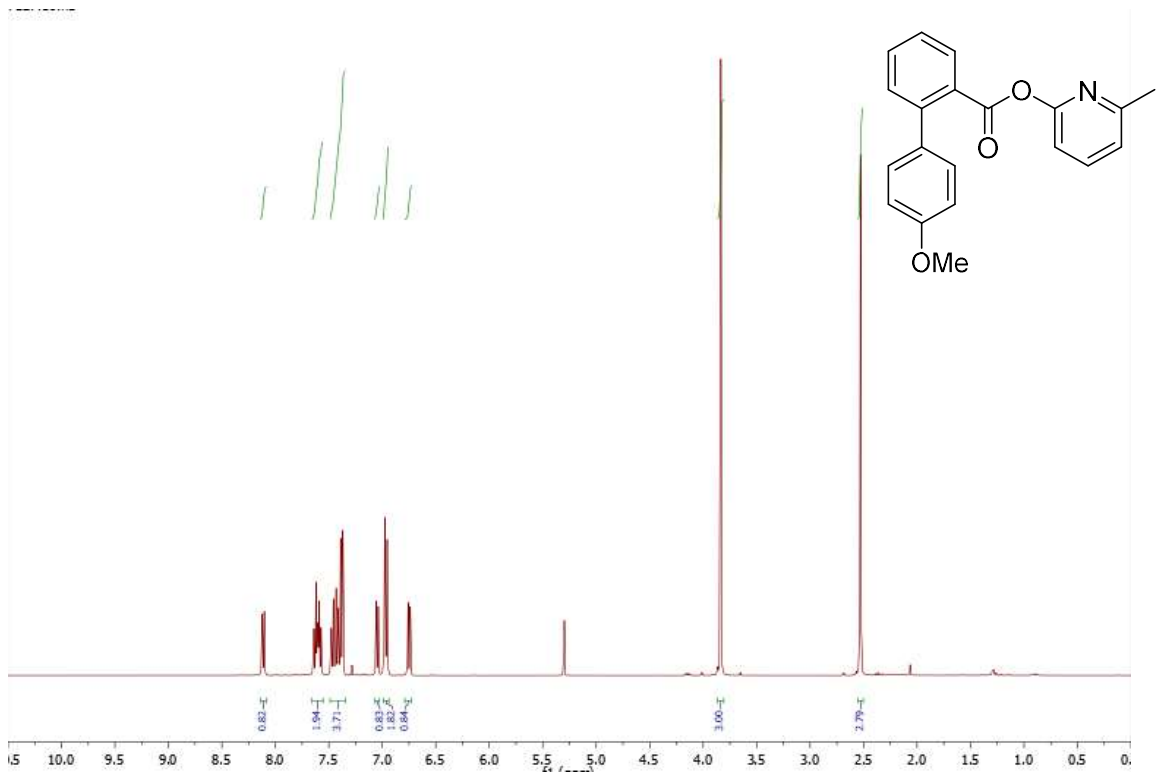
6.32.-Eskema. 5d konposatuaren <sup>13</sup>C EMN.

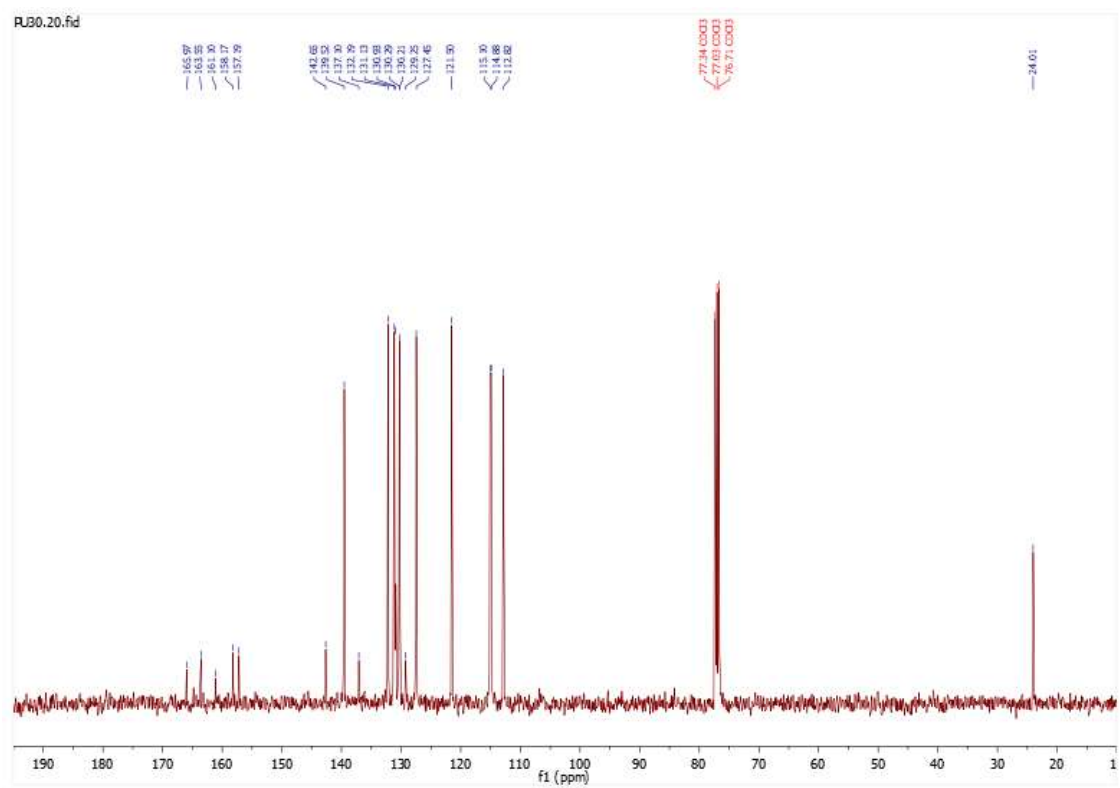
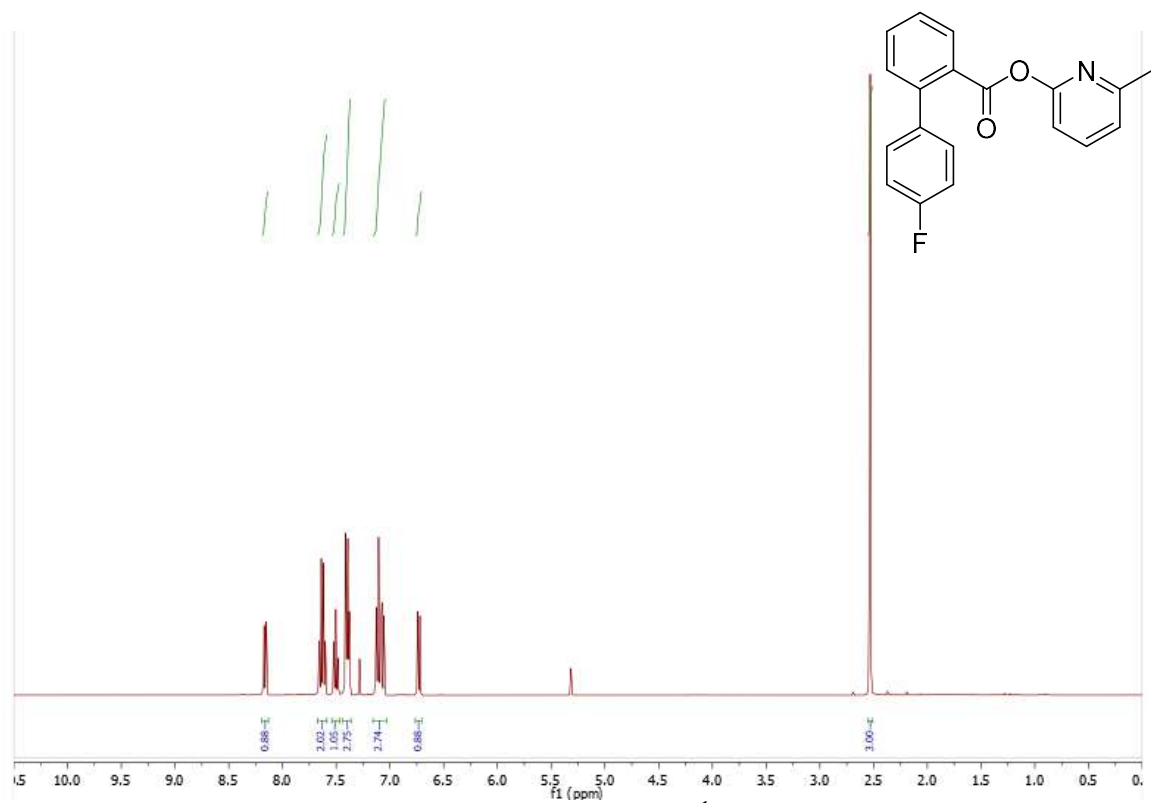


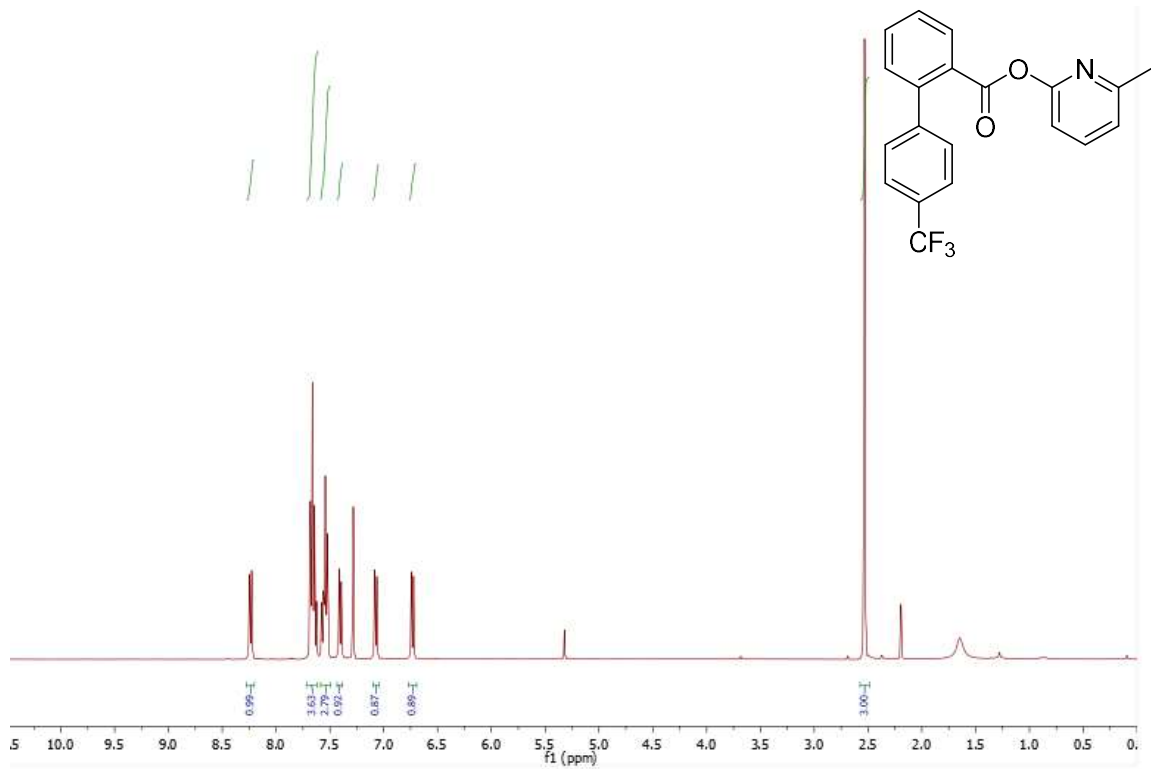
6.33.-Eskema. 6a konposatuaren <sup>1</sup>H EMN.



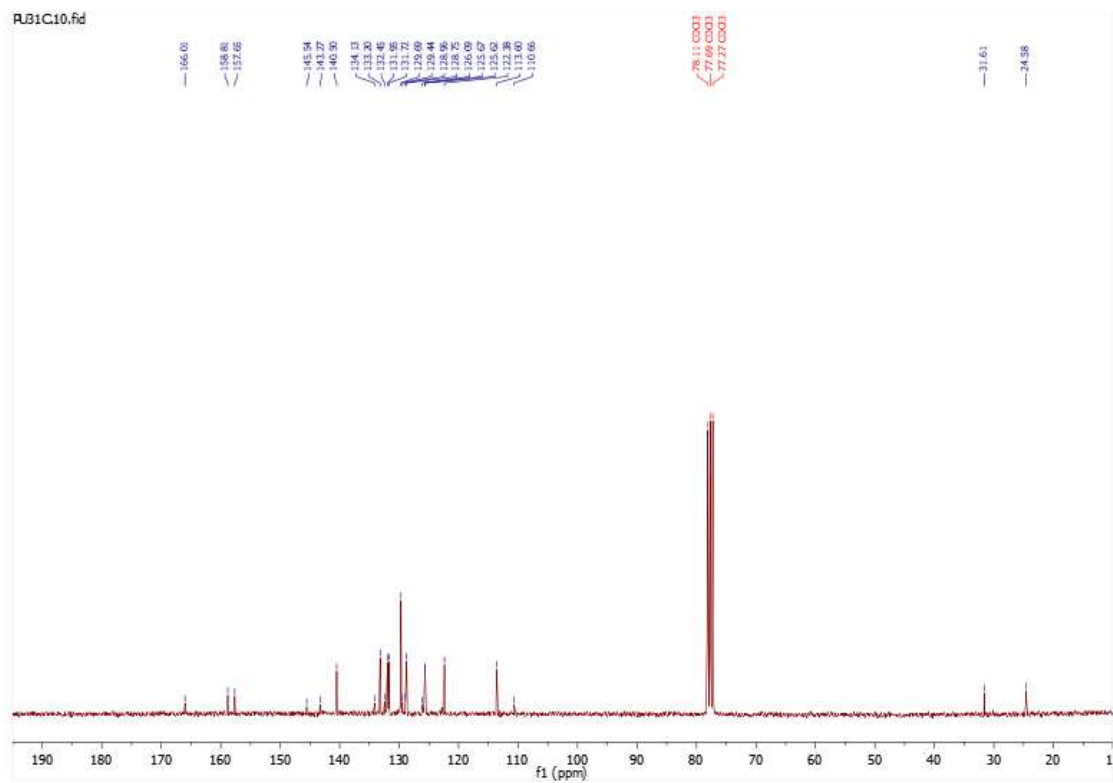
6.34.-Eskema. 6a konposatuaren <sup>13</sup>C EMN.



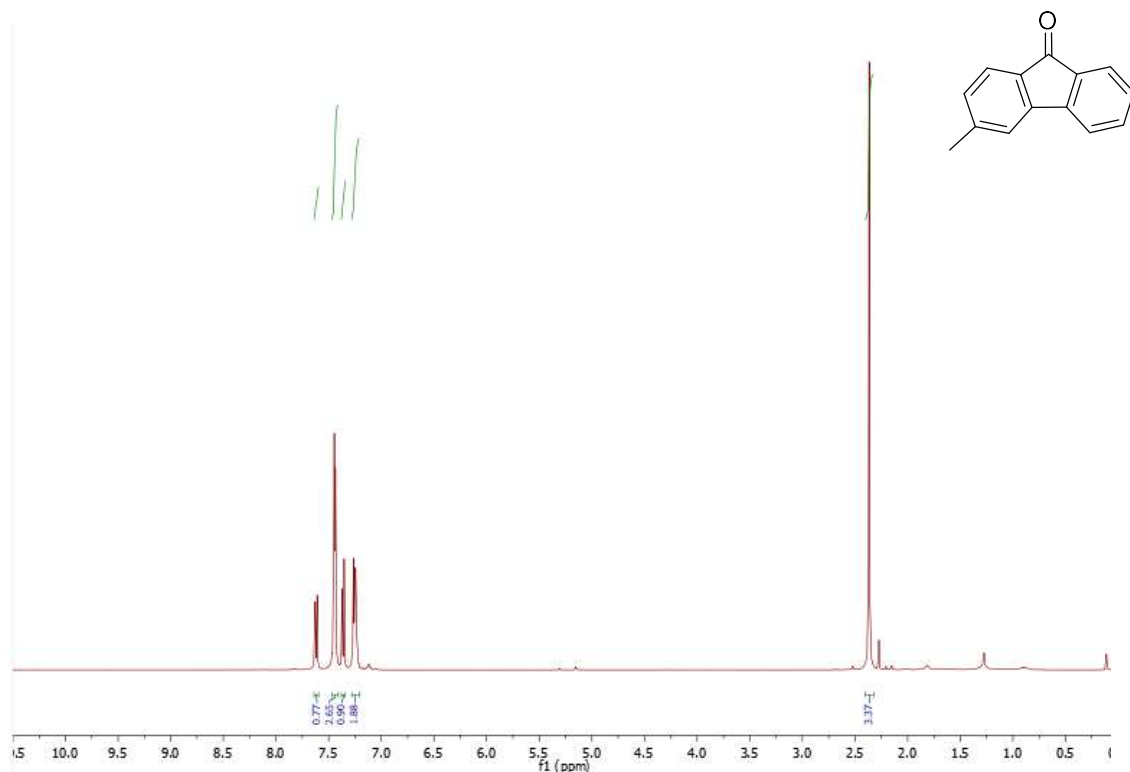




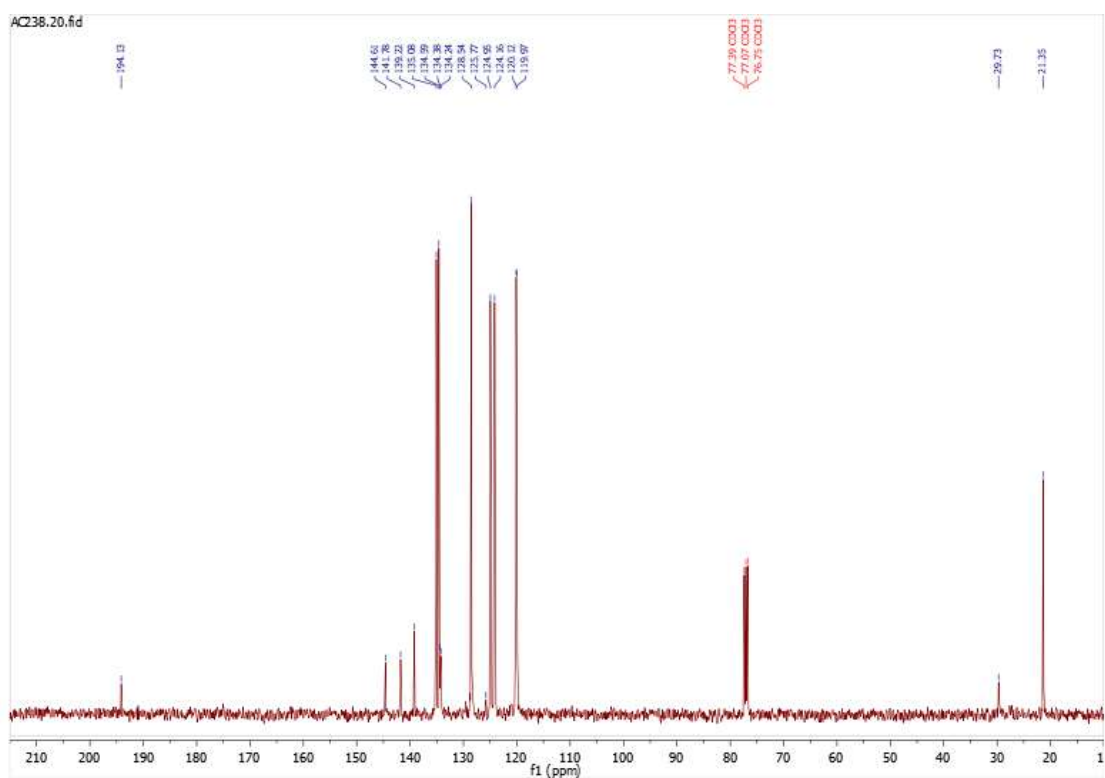
6.39.-Eskema. 6d konposatuaren  $^1\text{H}$  EMN.



6.40.-Eskema. 6d konposatuaren  $^{13}\text{C}$  EMN.

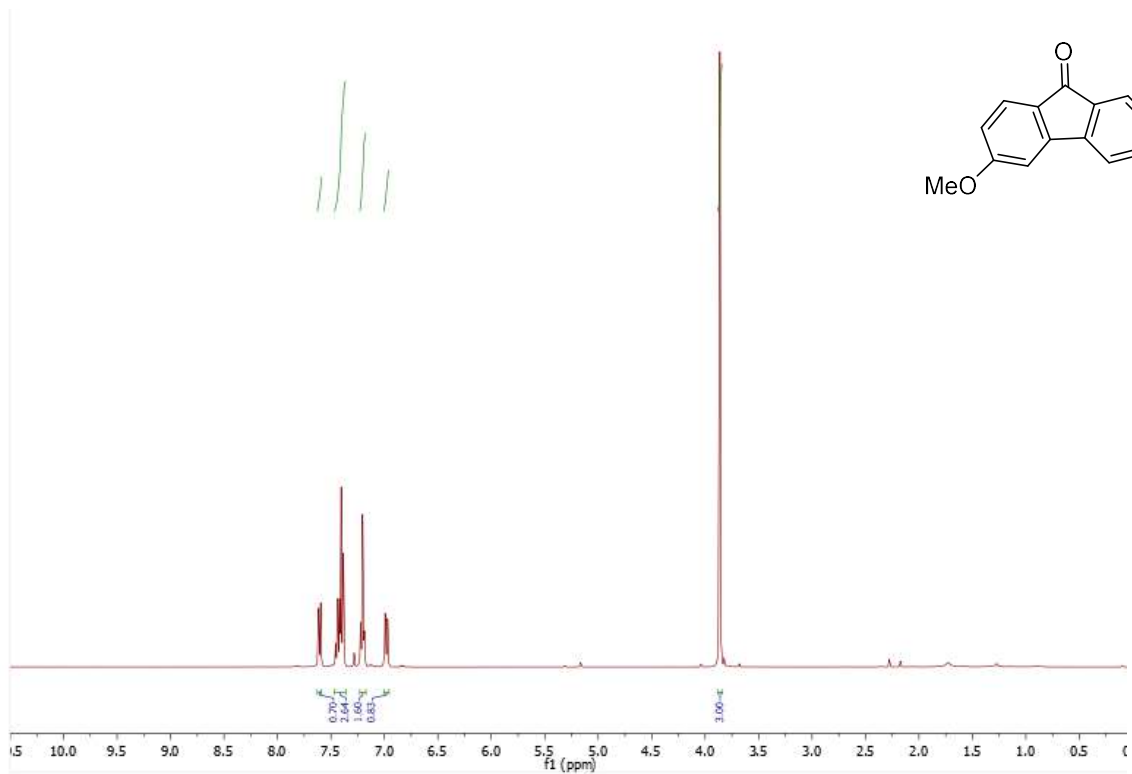


6.41.-Eskema. 3b konposatuaren  $^1\text{H}$  EMN.

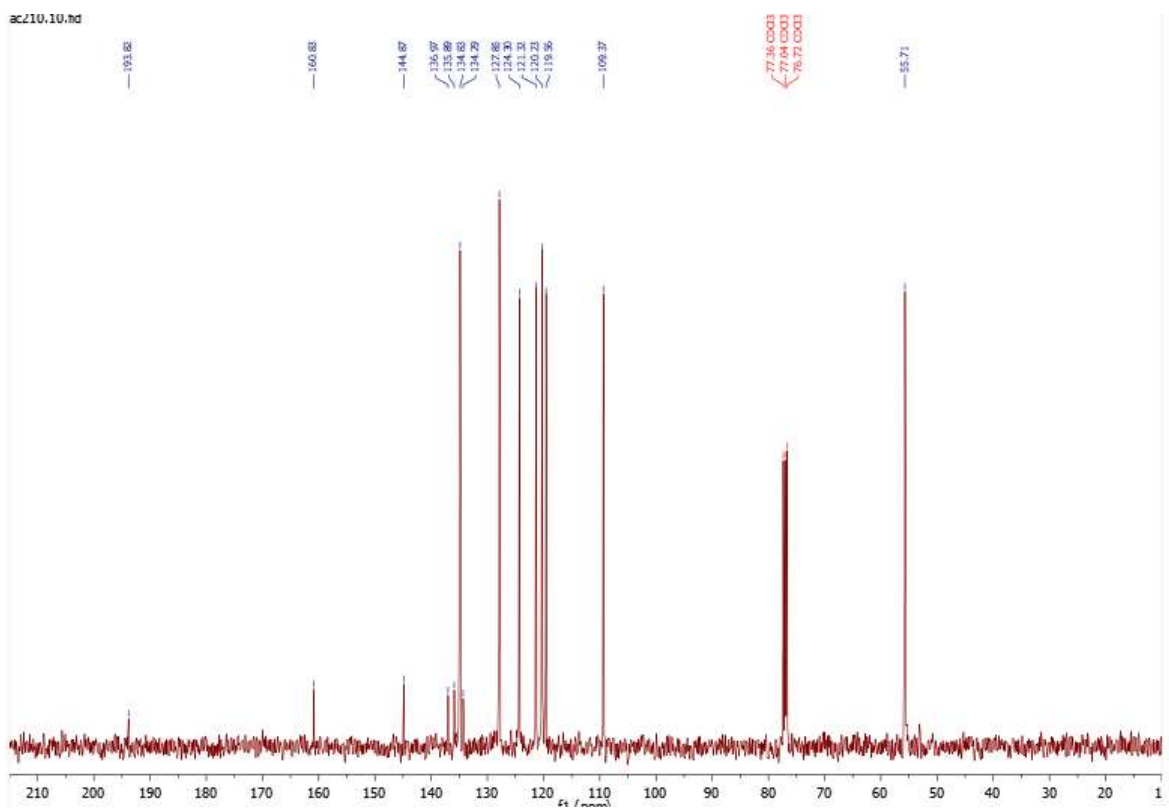


6.42.-Eskema. 3b konposatuaren  $^{13}\text{C}$  EMN.





6.43.-Eskema. 3c konposatuaren  $^1\text{H NMR}$ .



6.44.-Eskema. 3c konposatuaren  $^{13}\text{C NMR}$ .

