Ekaia, 2025, 47, 75-92
https://doi.org/10.1387/ekaia.26205

ekaia
ZIENTZIA eta TEKNOLOGIA ALDIZKARIA

ISSN 0214-9001 – eISSN 2444-3255

γ-Laktama-deribatuen osagai anitzeko sintesi enantioselektiboa

(Multicomponent synthesis of enantioselective γ-lactam derivatives)

*Zuriñe Serna-Burgos, Adrián López-Francés, Javier Vicario, Xabier del Corte**

OSMC ikerketa taldea, Kimika Organikoa I Saila,
Farmazia Fakultatea (UPV/EHU), Vitoria-Gasteiz, Araba.

LABURPENA: *Gaur egun, industria farmazeutikoak eta sendagaiak erregulatzen dituzten agentziek molekula enantiomeriko puruen sintesia lortzea ezarri dute beren lehentasun sintetikoen artean. Hori dela eta, kimika organikoan interes handiko helburua bilakatu da molekula kiral optikoki puruak lortzeko egokiak diren protokolo sintetiko berriak garatzea. Testuinguru honetan, osagai anitzeko erreakzioak (OAE) metodologia ezin hobeak dira, sintesi sekuentzial arrunten aurrean erakusten dituzten abantailen ondorioz. Dokumentu honetan, BINOLetik eratorritako azido fosforiko kiralen bidez katalizatutako aminen, aldehidoen eta etil pirubatoaren arteko osagai anitzeko metodologia enantioselektiboa garatu da, konposatu natural eta ez-natural anitzen egituretan aurki daitezkeen γ-laktama α,β-asegabeak eskuratzeko.*

HITZ GAKOAK: γ-laktama, osagai anitzeko erreakzioa, sintesi enantioselektiboa, organokatalisia.

ABSTRACT: *Nowadays, drug regulatory agencies and pharmaceutical industries have established among their synthetic priorities the preparation of enantiomerically pure molecules. Thus, the development of new methodologies leading to optically pure chiral molecules is a goal of great interest in organic chemistry. In this context, multicomponent reactions (MCRs) have proved to be excellent tools, showing significant advantages if compared to ordinary sequential syntheses. Herein we report a BINOL-derived chiral phosphoric acid catalyzed three-component reaction of amines, aldehydes, and ethyl pyruvate for the asymmetric synthesis of α,β-unsaturated γ-lactams, which is a scaffold widely present in multiple biologically active natural and unnatural compounds.*

KEYWORDS: γ-lactam, multicomponent reaction, enatioselective synthesis, organocatalysis.

**** Harremanetan jartzeko/Corresponding author:*** Xabier del Corte Solaguren-Beascoa. OSMC ikerketa taldea, Kimika Organikoa I Saila, Farmazia Fakultatea (UPV/EHU). Unibertsitate etorbidea, 7, Vitoria-Gasteiz, Araba. https://orcid.org/0000-0002-6973-0912, xabier.delcorte@ehu.eus

Nola aipatu/How to cite: Serna-Burgos, Zuriñe; López-Francés, Adrián; Vicario, Javier; del Corte, Xabier (2025). «γ-Laktama-deribatuen osagai anitzeko sintesi enantioselektiboa», *Ekaia*, 47, 2025, 75-92. (https://doi.org/10.1387/ekaia.26205).

Jasoa: apirilak 5, 2024; Onartua: irailak 30, 2024

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © UPV/EHU Press

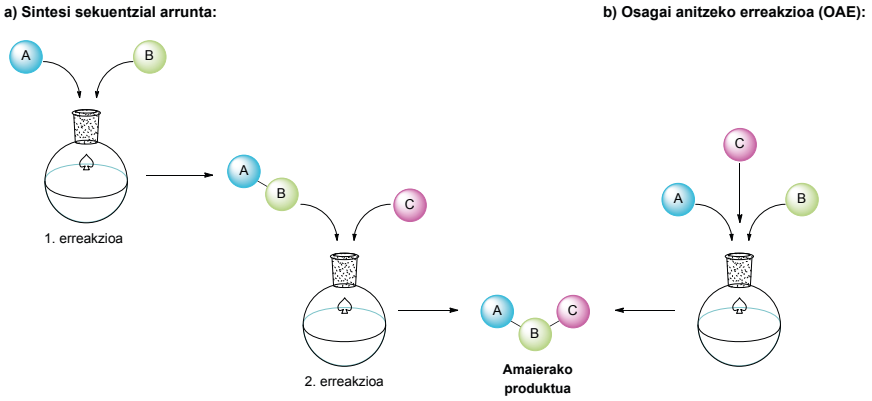
Lan hau *Creative Commons Aitortu-EzKomertzialа-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa* lizentzia baten mende dago

1. SARRERA

1.1. Osagai anitzeko erreakzioak (OAE)

Urrats anitzeko protokoloak beharrezkoak izan ohi dira molekula konplexuak sintetizatzeko; hala ere, zenbait arazo dituzte: esate baterako, prozesuaren iraupena eta zailtasuna, etekin globala eta ingurumenarekiko onargarritasuna. Alternatiba moduan, osagai anitzeko erreakzioak (OAE) erabil daitezke arazo hauek saihestuz molekula berriak lortzeko. Halako erreakzioetan, hiru erreaktibo edo gehiagok erreakzionatzen dute «ontzi bakarreko» prozedura batean. Eskuratzen den molekula berri honek erreakzioan parte hartzen duten erreaktibo guztien egituraren zati esanguratsuak izango ditu (1. irudia) [1]. Aipatu beharra dago OAEetan lehengaiek ez dutela zertan denek batera eta aldi berean erreakzionatu, baizik eta oinarrizko urrats sekuentzia moduan (bitarteko erreakzioak); beraz, erreakzio horien artean itzulezin direnek eramaten dute oreka produktuaren lorpenera.

Sintesi sekuentzial arruntekin konparatuta, hainbat abantaila erakusten dituzte OAEek, hala nola denboraren optimizazioa, efizientzia atomiko handia, bitarteko produktuen isolamendurako protokoloen beharrik ez izatea eta hondakinen ekoizpena murriztea. Horregatik, erreakzio hauek «sintesi ideal» baten ideiatik oso gertu daudela adierazi dute hainbat ikertzailek [2].



1. irudia. Sintesi sekuentzial arrunta *vs.* osagai anitzeko erreakzioa (OAE).

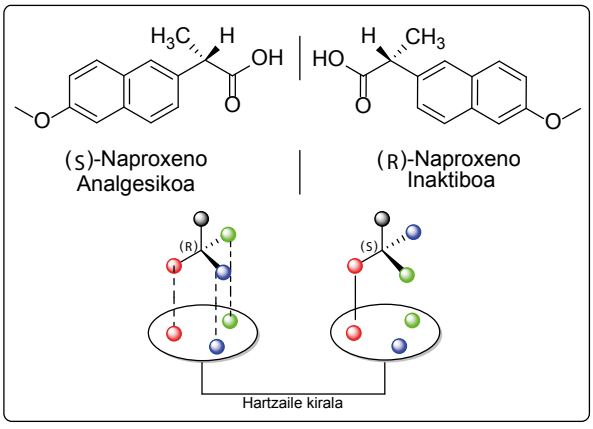
XIX. mendetik aurrera osagai anitzeko erreakzio ugari garatu dira egitura organiko konplexuen sintesirako; esate baterako, Strecker erreakzioa α-aminoazidoen sintesirako (1850) [3], dihidropiridinak lortzeko Hantzsch erreakzioa (1882) [4], Biginelli erreakzioa dihidropirimidinen prestakuntzarako (1891) [5], Mannich erreakzioa (1912) [6] edo isozianuroan oi-

narritutako Passerini (1921) [7] eta Ugi (1959) [8] erreakzioak. Erreakzio hauek erakutsitako abantailak funtsezko tresna bilakatu dira kimika farmazeutikoaren alorrean; izan ere, azken hamarkadetan areagotu egin dira konposatu polifuntzionalen bilduma handien eskariak, farmakoen aurkikuntza-prozesuan baheketa biologikoetarako substratuak behar direlako [9].

1.2. **Sintesi enantioselektiboa**

Kimikan, bi egitura elkarren ispilu-irudiak direnean eta gainezarri ezin direnean, kiralak direla esaten da, eta egitura bakoitzari enantiomero deitzen zaio [10]. Naturan aurki daitezkeen molekula ia gehienak kiralak dira, eta izaki bizidunek molekulen enantiomero bakarra ekoizteko joera dute; esate baterako, aminoazidoak (L-isomeroak) edo azukreak (D-isomeroak) [11]. Enantiomero guztiek propietate fisiko berdinak dituzte, argia desbideratzeko ahalmena izan ezik.

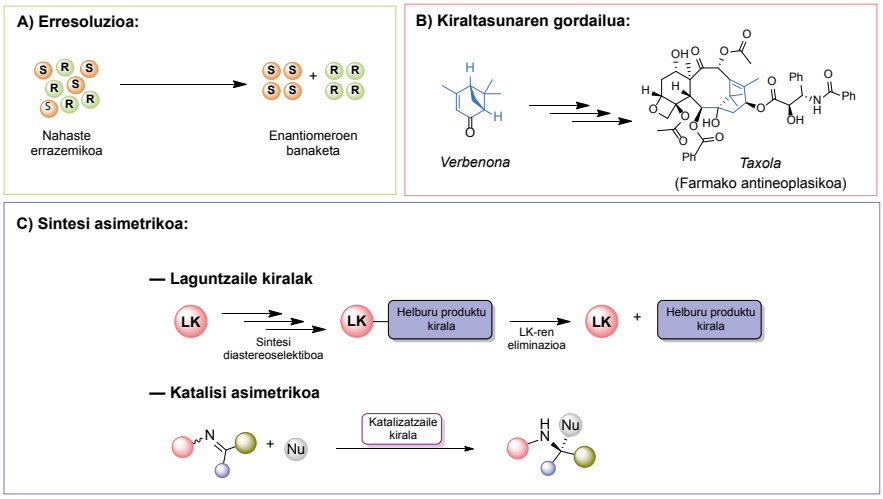
Farmako baten bi enantiomeroek ez dute zergatik aktibitate biologiko berdina azaldu behar; izan ere, ingurune kiral baten aurrean ezberdinak dira haien ezaugarri kimikoak. Izaki bizidunen hartzaile farmakologiko proteinogeniko gehienak kiralak dira eta, ondorioz, interakzio desberdinak sortuko dituzte, naproxenoaren kasuan ikus daitekeen bezala (2. irudia). Beraz, ikuspuntu sintetiko batetik, garrantzi handikoa da bi enantiomero hauen sintesia edo isolamendua kontrolatzea, batez ere enantiomero batek efektu desiragaitz larriak sortzen dituenean, talidomidaren kasuan gertatu zen bezala [12].



2. irudia. Naproxenoaren enantiomeroak eta hartzaile kiralen eredu grafikoa.

Substratu kiralen sintesia gauzatzeko protokolo konbentzionalak erabiltzean, nahaste errazemikoak lortzen dira normalean; hau da, bi enantiome-

roen nahastea proportzio berdinean. Hala ere, azken hamarkadetan eta, batez ere, talidomidaren ezbeharraz geroztik, enantiomerikoki puruak diren farmakoen eskaera helburu nagusienetako bat bihurtu da farmazia-industria eta medikamentuen ekoizpena arautzen duten agentzien aldetik. Ondorioz, kimika organikoaren arloan, optikoki puruak diren molekulak sortuko dituzten estrategia berrien garapenean interesa areagotu da (3. irudia).



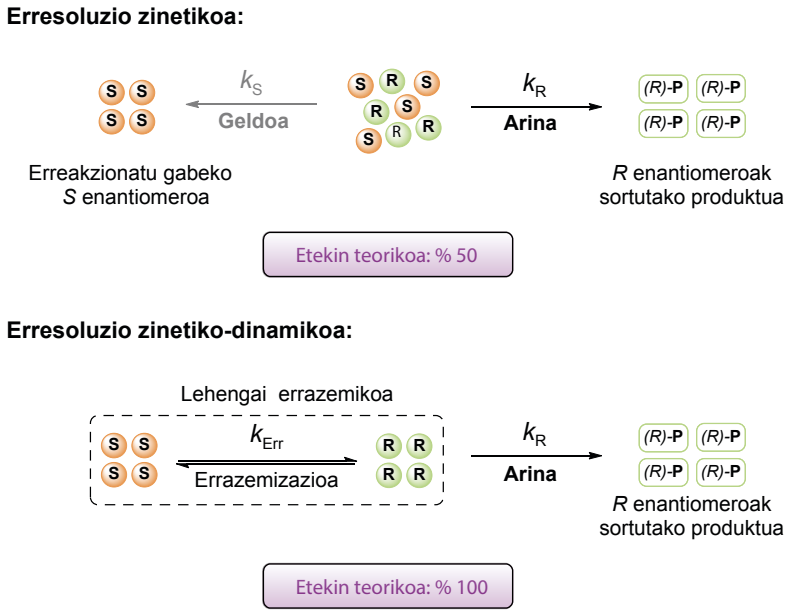
3. irudia. Optikoki puruak diren molekulen sintesia gauzatzeko erabiltzen diren metodoen eskema orokorrak.

Industrian, optikoki puruak diren molekulak lortzeko metodo erabilienetako bat errazematoen erresoluzioa da; hau da, nahasketa errazemiko baten bi enantiomeroen bereizketa [13] (3. irudia, A). Erresoluzioa teknika bat baino gehiagoren bidez lor daiteke:

— Kristalizazioa: Pasteur-ek 1848an azido tartarikoarekin ikusi zuen moduan, errazematoak kristalizazio bidez bana daitezke. Metodologia hau oso erabilia da duen sinpletasunagatik eta produktuak purutasun maila altuarekin lor daitezkeelako industria-mailako eskalan. Kasu gehienetan, nahaste errazemiko baten disoluzioari enantiomero horietako baten kantitate txiki bat eranstean faboratu egiten da enantiomero horren kristalizazioa [14]. Hala ere, aldi gutxi batzuetan, enantiomeroetako bat espontaneoki kristalizatzen da, eta optikoki puruak diren kristalak sortzen ditu.
— Kromatografia kiralak: fase geldikor kiralez betetako zutabe kromatografiakoak erabil daitezke, non, interakzio ez-kobaleenteen bidez (hidrogeno loturak, π-π interakzioak, interakzio hidrofobiko, este-

riko eta elektrostatikoa,…), nahaste errazemiko baten bi enantiomeroak banantzen diren, enantiomeroek fase geldikor kiralarekin era desberdinean elkarreragiten dutelako [15].

— Erresoluzio zinetikoa: kasu batzuetan, produktu baten enantiomeroek erreaktibo kiral batekin —zeinek bere abiaduran— erreakzionatzen dutenez, erreaktibitate baxuagoa duen enantiomeroaz aberastutako lagina lor daiteke, %50eko etekin maximoarekin (aurreko tekniken bidez lortzen den etekin maximoa, hain zuzen). Hala ere, beste batzuetan, erresoluzio zinetiko-dinamikoa erabil daiteke. Metodologia honetan, lehengaiaren enantiomero bat etengabe ari denez bestean isomerizatzen, %100eko etekin maximoa lor daiteke (4. irudia) [16].



4. irudia. Erresoluzio zinetikoaren eta erresoluzio zinetiko-dinamikoaren eskema orokorrak.

Beste estrategia oso erabili bat kiraltasunaren gordailua (*Chiral pool*) da, zeinetan, optikoki puruak eta merkeak diren substratu naturalak —hala nola aminoazidoak, terpenoak, alkaloideak edo azukreak— erabiltzen diren abiapuntu gisa. Ondoren, zenbait erreakzio kimikoren bidez, aukeratutako lehengaiak helburu diren produktu kiralen enantiomero bakarrera eraldatzen dira (3. irudia, B). Estrategia honek konposatu bioaktibo sinpleak eskala handietan lortzeko aukera ematen badu ere, hainbat desabantaila ditu;

esate baterako, molekula bakoitzerako sintesi bide propio bat diseinatu behar izatea eta lehengaien eskuragarritasunarekiko mendekotasuna.

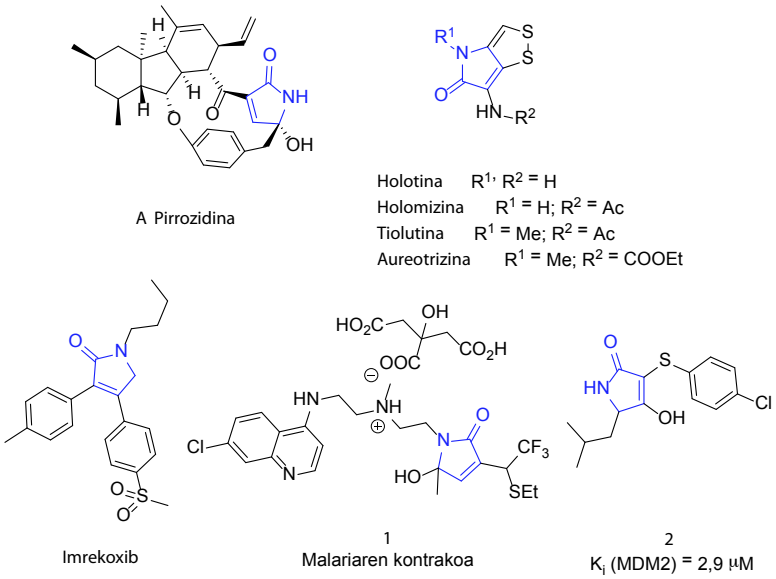
Azkenengo metodoan, sintesi asimetrikoan, enantiomerikoki aberastutako produktuak zuzenean lortzen dira erreakzio estereokontrolatuen bidez [17]. Horretarako, bi estrategia nagusi har daitezke kontuan (3. irudia, C):

— Laguntzaile kiralak (metodologia diastereoselektiboa): metodologia honetan laguntzaile kirala lotura kobalente bidez akoplatzen da lehengaira. Gai hauek produktu naturaletatik eratorritako konposatu enantiomerikoki puruak izaten dira gehienetan. Ondoren, laguntzaile kiralak indukzio asimetrikoa kontrolatzen duenez, erreakzio diastereoselektiboak gauzatzen dira, non bi zentro kiral edo gehiago sortzen diren. Azkenik, laguntzaile kirala eliminatu egiten da eta optikoki purua den helburu-produktua eskuratzen da [18].
Erreakzioaren estereoselektibitatea eraginkortasunez kontrolatu badaiteke ere, laguntzaile kiralaren kantitate estekiometrikoak behar dira, eta haiek ezin dira beti berreskuratu edo birziklatu. Gainera, beharrezkoa da sintesi-bideari bi urrats gehitzea, lehendabizi laguntzaile kirala lehengaian txertatzeko eta, bigarrenik, hura eliminatzeko.
— Metodo katalitiko asimetrikoak: induktore kiral baten kantitate azpiestekiometriko bat katalizatzaile gisa erabiliz, zuzenean lor daitezke enantiomerikoki aberastutako substratuak. Talde honetan sailkatzen dira biokatalisia edo katalisi entzimatikoa [19], katalisi metalikoa [20] eta organokatalisia [21]. Teknika hauek erabiltzeak abantaila batzuk eskaintzen ditu, hala nola urrats sintetikoen kopurua murriztea, fabrikazio-prozesuek ingurumenean duten inpaktua urritzea eta beharrezkoak diren erreaktiboen kantitateak eta hondakinen produkzioa murriztea [22]. Hiru metodologia hauen artean organokatalisia garatu eta ikertu da gutxien; izan ere, ez zen aurrekaririk deskribatu 2000. urtera arte, eta horregatik McMillan-ek [23] eta List-ek [24] jaso zuten Nobel saria 2021. urtean.

1.3. γ-Laktama α, β-asegabeak

5 atomodun amida ziklikoa (edo γ-laktama) konposatu biologiko aktibo natural eta ez-natural ugariren oinarrizko funtzio-taldea da. Egitura honekiko interesa bakterioek antibiotiko β-laktamiko tradizionalen aurrean erakusten duten erresistentzien areagotzearen ondorioz hasi zen [25]. Horregatik, gaur egun egitura hau duten deribatuak interes handiko molekulak bilakatu dira kimika farmazeutikoaren eremuan. Haietatik, γ-laktama α,β-asegabeak edo 1,5-dihidropirrol-2-onak aktibitate farmakologikoa duten produktu natural eta sintetiko askotan topa daitezke [26]. Alde batetik, bioaktiboak diren egitura naturalen artean, onddo batetik isolatutako A Pirrozidinan [27] eta 1,2-ditiol taldeko antibiotikoetan (Holotina, Holomi-

zina, Tiolutina and Aureotrizina) [28] aurki dezakegu egitura zikliko hau. Bestetik, gizakiak sortutako Imrekoxib bezalako COX2 inhibitzailean [29], malariaren kontrako **1** konposatuan [30] edo MDM2 eta MDMX proteinak inhibitzeko gaitasuna erakutsi duen **2** molekulan aurki daiteke γ-laktama α, β-asegabe egitura (5. irudia) [31].



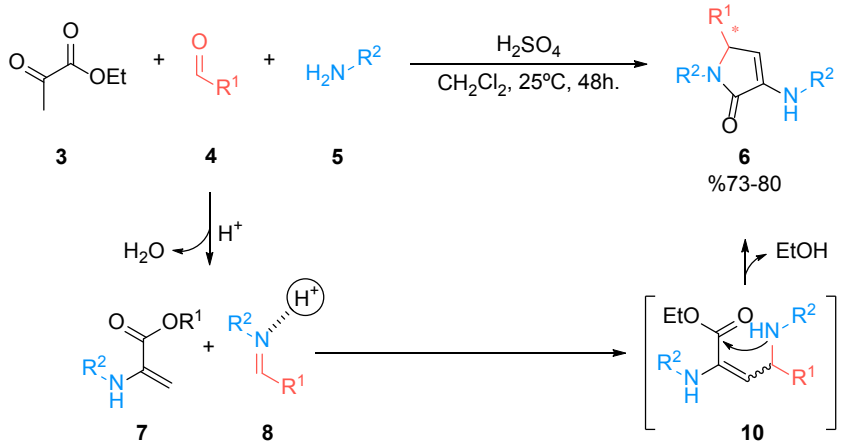
5. irudia. 1,5-dihidro-2*H*-pirrol-2-on naturalen eta ez-naturalen adibideak.

1.4. **3-Amino-γ-laktama α,β-asegabeen sintesi enantioselektiboa**

Literaturan γ-laktama α,β-asegabeen sintesi enantioselektiboa gauzatzeko adibide ugari deskribatu badira ere [22], deskribatutako adibide gutxi daude 3-amino-γ-laktama α,β-asegabeen sintesirako.

Gure ikerketa-taldeak 2006. urtean azido sulfuriko bidez katalizatutako etil pirubato (**3**), aldehido (**4**) eta amina (**5**) aromatikoen arteko hiru osagaiko erreakzioa deskribatu zuen 3-amino-γ-laktama α,β-asegabeak era errazemikoan eskuratzeko (1. eskema) [32]. Erreakzio honen mekanismoa honako hau dela jotzen da: etil pirubatoak (**3**) eta aldehidoak (**4**) aminarekin (**5**) kondentsazio-erreakzio independente bana ematen dute, eta enamina (**7**) eta aldimina (**8**) espezieak eratzen dituzte, hurrenez hurren. Ondoren, Brønsted azidoak aldimina (**8**) aktibatzen duelarik, enaminarekin (**7**) Mannich-en erreakzioa sustatzen du eta **10** bitartekaria sortzen du. Azkenik, **10** espezieak ester taldera bideratutako aminaren eraso nukleozalea jasango du, eta horrela eraztuna ixten du eta γ-laktama α,β-asegabea

(**6**) lortuz (1. eskema). Erreakzio-eskema hau jarraituz, beste ikertzaile batzuek katalizatzaile desberdinak erabili dituzte substratu hauek lortzeko; hala ere, bi adibide deskribatu dira bakarrik [33].



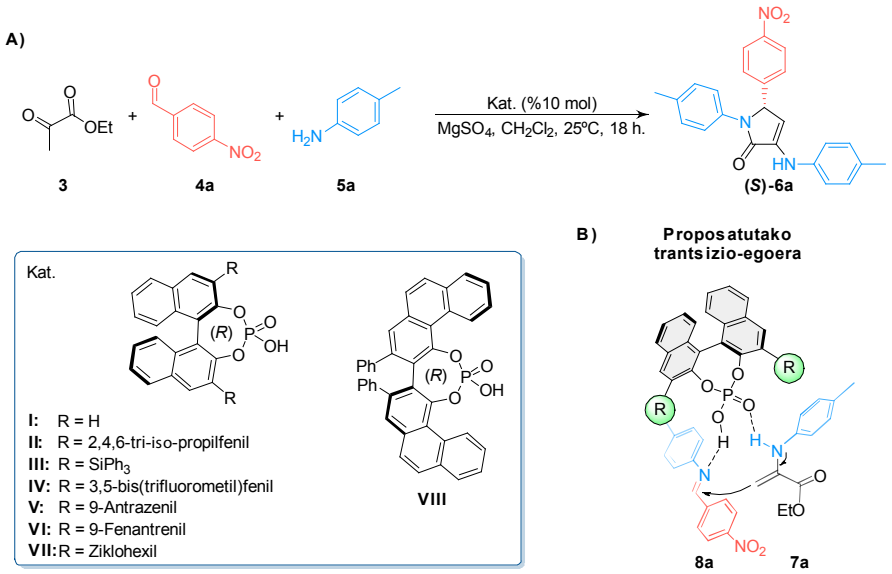
1. eskema. Brønsted azido bidez katalizaturako etil pirubato (**3**), aldehido (**4**) eta amina (**5**) aromatikoen arteko hiru osagaiko erreakzioa eta mekanismoa.

Literaturan aurkitutako aurrekariak aztertuta, eta gure ikerketa-taldeak erreakzioa Brønsted azido batekin gauzatzen dela deskribatu ondoren, gure helburua osagai anitzeko erreakzio honen enantioselektibitate altuko bertsio organokatalizatua garatzea izan da, optikoki puruak diren γ-laktama α,β-asegabeak prestatzeko.

2. EMAITZAK ETA EZTABAIDA

Lehenik eta behin, osagai anitzeko erreakzioa BINOL eta VAPOLetik deribaturiko azido fosforiko kiralen presentzian eta diklorometanoan aztertu zen, eredu-erreakzio gisa erabiliz etil pirubatoa (**3**), bentzaldehidoa (**4a**) eta *p*-toluidina (**5a**) lehengaiak (2. eskema, A). Azido fosforiko hauek katalizatzaile bifuntzionalak dira, erreakzioan parte hartzen duten bi bitartekari aldi berean aktibatzeko ahalmena dutelako. Erreakzio honetan, katalizatzaileak etil pirubatoak (**3**) eta aldehidoak (**4a**) aminarekin (**5a**) kondentsatzean sortutako enamina (**7a**) eta aldimina (**8a**) espezieak aktibatzen ditu (2. eskema, B) eta, horrela, Mannich erreakzioa ahalbidetzen da.

Optimizazio-prozesu honetan zehar lortu diren emaitzak soberakin enantiomeriko (ee) gisa adierazi dira; hau da, enantiomero bakoitzaren frakzio molarren arteko diferentzia absolutu gisa.



2. eskema. **A)** Osagai anitzeko erreakzio enantioselektiboa optimizatzeko erabilitako eredu-erreakzioa eta aztertutako BINOLaren (**I-VII**) eta VAPOLaren (**VIII**) deribatutako azido fosforiko katalizatzaile kiralen egitura. **B)** Azido fosforiko katalizatzaile kiralak erabiltzean proposatutako trantsizio-egoera.

Ordezkatzailerik ez duen **I** katalizatzailea eraginkorra izan arren erreakzioa katalizatzen, ez zuen soberakin enantiomeriko nabarmenik eragin (1. taula, 1. sarrera). Ordea, ordezkatutako BINOL-deribatuak eredu-erreakzioan erabili zirenean, konbertsio osoa lortu arren kasu guztietan, enantioselektibitate-balio oso desberdinak neurtu ziren (1. taula, 2-8 sarrerak). Haien artean, soberakin enantiomeriko altuena eman zuen katalizatzailea —%67-koa hain zuzen— trifenilsilil ordezkatzailea duen **III** azido fosforikoa izan zen (1. taula, 2. sarrera) [34].

1. taula. Eredu-erreakzioan erabilitako BINOLaren eta VAPOLaren deribatutako azido fosforiko desberdinekin neurtutako soberakin enantiomerikoak.

	Kat.	Konb.(%)[a]	ee (%)[b]		Kat.	Konb.(%)[a]	ee (%)[b]
1	I	100	1	5	V	100	3
2	II	100	61	6	VI	100	11
3	III	100	67	7	VII	100	45
4	IV	100	5	8	VIII	100	2

[a] ^{1}H EMN bidez zehaztuta; [b]HPLC bidez zehaztua; Konb.: Konbertsioa; ee: soberakin enantiomerikoa.

Erreakzio enantioselektiboa burutzeko katalizatzaile eraginkorrena identifikatu ostean, disolbatzaile bakoitzak duen eragina aztertu zen. Hortaz, eredu-erreakzioa disolbatzaile bakoitzean gauzatu zen **III** azido fosforikoaren presentzian (2. taula). Translazio elektronikoaren energia molar normalizatuak (*Normalized molar electronic translation energies*) (E_T^N) [35] erabili dira disolbatzaileen polaritateraren adierazle gisa.

2. taula. Disolbatzailearen optimizazioa hiru osagaiko eredu-erreakzioan.

	Disol.	E_T^N	Konb. (%)[a]	ee (%)[b]		Disol.	E_T^N	Konb. (%)[a]	ee (%)[b]
1	CCl_4	0,052	90	68	8	$CHCl_3$	0,259	100	35
2	Tolueno	0,099	100	82	9	CH_2Cl_2	0,309	100	67
3	$^iPr_2O$	0,105	100	78	10	$Cl(CH_2)_2Cl$	0,327	100	52
4	Et_2O	0,117	100	96	11	DMF[c]	0,386	0	-
5	MTBE	0,124	100	85	12	MeCN	0,460	100	89
6	THF	0,207	100	58	13	MeOH[b]	0,762	0	—
7	DME	0,231	100	66	14	CH_2Cl_2:Et_2O[d]	—	100	90

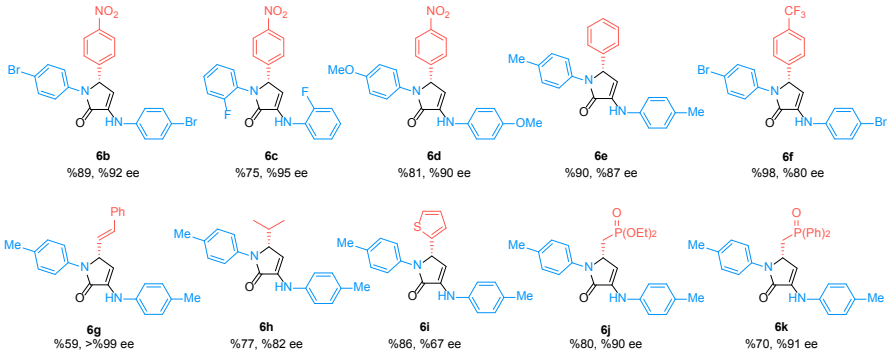
[a] ^{1}H EMN bidez zehaztuta; [b]HPLC bidez zehaztua; [c]24 orduz irabiatuta.; [d]10:1 disolbatzaile erlazioa; Konb.:Konbertsioa; ee: soberakin enantiomeriko.

Diklorometanoarekin alderatuta polaritate baxuagoa duten karbono tetrakloruro eta tolueno disolbatzaile ez-koordinatzaileek (2. taula, 1. eta 2. sarrerak) hobekuntza txikia erakutsi zuten enantioselektibitatean, batez ere toluenoaren kasuan. Aldiz, polarragoak diren kloroformoa edo artean dietil eterrak dikloroetanoa erabili zirenean, soberakin enantimoerikoaren murrizketa hauteman zen (2. taula, 8. eta 9. sarrerak). Halaber, zenbait eter erabili ziren disolbatzaile gisa (2. taula, 3-7. sarrerak), eta haieneman zuen soberakin enantiomeriko altuena, %96koa hain zuzen (2. taula, 4. sarrera). Bestalde, azetonitriloan egindako erreakzioak ere enantioselektibitate ona erakutsi zuen (2. taula, 12. sarrera). Azkenik, dimetilformamida (DMF) edo metanola bezalako disolbatzaile polar sendoak erabili zirenean ez zen erreakziorik gertatu (2. taula, 11. eta 13. sarrerak), agian katalizatzailearen neutralizazioaren ondorioz disolbatzaile hauek koordinatzeko gaitasun handia dutelako.

Dietil eter disolbatzailearekin lortutako erreakzioaren estereokontrolaren hobekuntza trantsizio-egoeran parte hartzearen ondorio izan daiteke. Hipotesi hau frogatzeko eredu-erreakzioa 10:1 diklorometano:dietil eter nahastean egin zen, eta antzeko soberakin enantiomerikoa neurtu zen (2. taula, 14. sarrera). Beraz, eter-molekulak trantsizio-egoeran nolabait parte hartzen duela ondoriozta daiteke, enantiomero baten sorkuntza bestearen aurrean faboratuz.

Optimizazioa bukatzeko, eredu-erreakzioa **III** azido fosforiko kiralaren karga desberdinekin egin zen, dietil eterrean lortutako %96ko soberakin enantiomerikoan aldaketak gertatzen ote diren aztertzeko. Katalizatzailearen karga aldehidoaren aldean %20 mol-era igo zenean enantioselektibitate berdina hauteman zen, baina karga %5 mol-era murriztu zenean soberakin enantiomerikoaren jaitsiera nabarmena neurtu zen (%76 ee).

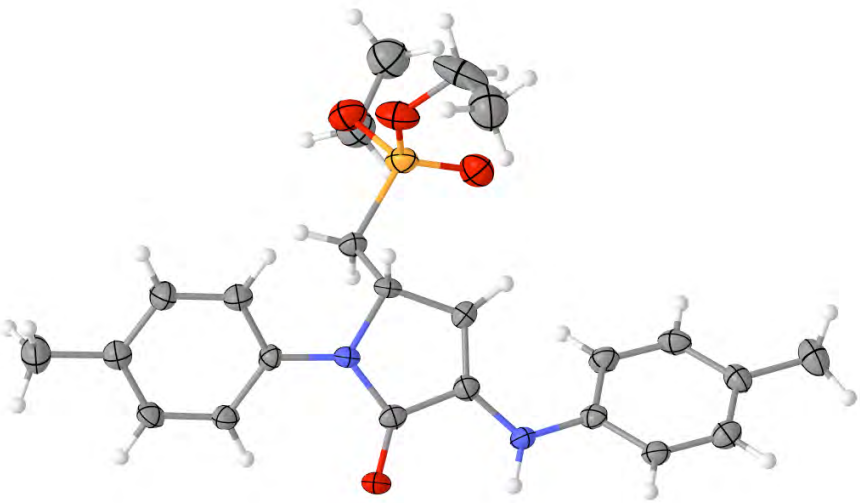
Behin erreakzio-baldintzak optimizatu zirelarik, osagai anitzeko protokolo hau zenbait amina eta aldehidorekin probatu zen. Aminei dagokionez, soberakin enantiomeriko altuak lortu ziren halogenodun ordezkatzaileekin (**6b-c**) zein talde elektroi-emaile sendoekin (**6d**) (6. irudia).



6. irudia. Amina eta aldehido desberdinak erabiliz lortutako γ-laktama α,β-asegabeak.

Erreakzio honetan aldehido aromatiko zein alifatiko desberdinak probatu ziren. Aldehido aromatikoen kasuan, *para*-nitrobentzaldehido ordezkatzaile elektroi-erakarle sendoa (**6b-d**) erabili ordez bentzaldehidoa (**6e**) edo *para*-trifluorometil bentzaldehidoa (**6f**) erabili zirenean, soberakin enantiomeriko apalagoak neurtu ziren, etekin handiagoak lortu arren. Bestalde, osagai anitzeko erreakzioa aldehido heteroaromatikoen (**6i**) erabilerara hedatzean etekin eta enantiokontrolaren murrizketa aztertu zen. Azkenik, aldehido alifatikoen kasuan, aldehido ez-enolizagarriak (**6g**), enolizagarriak (**6h**) eta fosfonatotik (**6j**) edo fosfina oxidotik (**6k**) deribatutako aldehidoak erabiltzean etekin zein soberakin enantiomeriko onargarriak lortu ziren, zinamaldehidoaren kasuan (**6g**) soberakin enantiomeriko hoberena neurtuta (6. irudia).

Lortu diren γ-laktamen konfigurazio absolutua zehazteko, **6j** produktuaren X izpien difrakzio-analisiak gauzatu ziren, eta *S* konfigurazio absolutua erakusten duela ondorioztatu zen (7. irudia) [36].



7. irudia. **6j** egituraren X izpien bidezko difrakzio-egitura.

3. **ONDORIOAK**

Ondorio moduan, BINOLetik deribatutako azido fosforiko bidez katalizatutako pirubato, amina eta aldehidoen arteko enantioselektibitate altuko osagai anitzeko erreakzio bat optimizatu da, kimika farmazeutikoaren alorrean interes handia duten 3-amino-γ-laktama α,β-asegabe anitz prestatzeko. Katalizatzaile kopuru bat probatu ondoren, trifenil silil ordezkatzailea duen azido fosforiko deribatuarekin soberakin enantiomeriko altuenak lortu direla ikusi da. Gainera, dietil eterrak trantsizio-egoeran parte hartzen duela baieztatu da optimizazio prozesuan zehar.

Erreakzioa hainbat amina aromatiko eta aldehido aromatiko eta alifatikotara orokortu da, eta funtzionalizazio handiko γ-laktama-deribatu kopuru baten sintesi asimetrikoa ahalbidetu da, %99 baino altuagoa den soberakin enantiomeriko maximoa eskuratuta. Gainera, X izpien difrakzioaren bidez lortutako produktuen konfigurazio absolutua *S* dela determinatu da.

Azkenik, aipatu beharra dago lortutako 3-amino-γ-laktama α,β-asegabeak lehengai gisa erabili direla beste lan batzuetan, hori ere haien balio sintetikoa azpimarratzen duen aukera. Esate baterako, erabili dira gure taldeak deskribatutako 1,4-dihidropiridina biziklikoen sintesia gauzatzeko [3+3] zikloadizio formal estereoselektiboan [37], γ-laktama eraztunean egindako erreakzio erregioselektiboetan [38] eta 1-azadienoen

dimerizazio bisperiziklioan [39]. Halaber, konposatu hauek hainbat minbizi-zelula lerroren aurrean egindako *in vitro* esperimentuetan erakutsi dute aktibitate antiproliferatiboa eta apoptosia induzitzeko gaitasuna dutela [37, 40], konposatu hauen balioa berresten duen proba.

4. ATAL ESPERIMENTALA

4.1. Teknikak eta materialak

Lan hau egiteko zenbait material eta aparatu erabili behar izan ziren; hona hemen xehetasunak:

Egitura kimikoak ChemDraw Ultra 12.0.2 programarekin irudikatu dira [41].

Erresonantzia magnetiko nuklearreko espektroak (^{1}H-NMR eta ^{13}C-NMR) Varian Unity Plus (300 MHz) eta Bruker Avance 400 (400 MHz) espektrometroetan egin dira, 20-25ºC-an eta disolbatzaile gisa kloroformo deuteratua erabiliz. Lerrakuntza kimikoak δ (ppm)-tan adierazita daude, erreferentzia-disolbatzaile deuteratuaren seinalea δ = 7,26 (^{1}H) eta 77,0 ppm (^{13}C) izan direlarik. Akoplamendu-konstanteak (J) Hertzioetan (Hz) adierazita daude.

Produktuen purifikazioa flash zutabe bidez egin da, fase geldikor gisa silika gela erabiliz (Scharlab, gel de silize 60 Å) eta fase mugikor gisa hexano eta etil azetato nahasteak erabili dira, beharraren arabera.

Soberakin enantiomerikoak UV detektorea duen Agilent 1100/1200 Series HPLC kromatografoa erabiliz neurtu dira, Chiracel-IC zutabe kirala erabiliz fase geldikor gisa.

Disolbatzaileen lurrunketak Heidolph Laborata 4001 eta Buchi R-3000 lurrungailu birakarian egin dira.

Purutasun altuko disolbatzaile eta erreaktibo komertzialak erabili dira, zenbait markatakoak (Sigma-Aldrich, Merck, Fluka, Acros). Etiketako jarraibideen arabera kontserbatu dira.

4.2. Eredu-prozedura sintetikoa: 5-(4-nitrofenil)-1-(*p*-tolil)-3-(*p*-tolilamino)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-onaren ((*S*)-6a) sintesi enantioselektiboa

p-Toluidina (21,5 mg, 0,2 mmol), *p*-nitrobentzaldehidoa (30,2 mg, 0,1 mmol), etil pirubatoa (22,3 μL, 0,3 mmol) eta BINOLetik eratorritako **III** azido fosforiko katalizatzaile kiralaren %10 (9,65 mg, 0,01 mmol) nahastu egin ziren erreakzio-bulbo batean Et_2O (2 mL) disolbatzailea erabiliz eta magnesio sulfato anhidroaren (120 mg) presentzian, hark erreakzioan askatzen den ura xurga zezan. Irabiagailu magnetikoaren laguntzaz, erreakzioa 18 orduz eduki zen martxan, giro tenperaturan.

Denbora hau igaro ondoren, erreakzioa iragazi eta disolbatzailea lurrungailu birakariaren bidez lurrundu zen. Ondoren, erreakzio gordina dietil eterretan kristaldu zen (*S*)-**6a** produktuaren 31,9 mg (%80) emanda. Datu fisiko eta espektroskopikoek bibliografiakoekin bat egiten dute [31]:

Fusio-puntua: 208- 209 ºC (Et_2O). **^{1}H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (d, $^3J_{HH}$ = 8,8 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7,37 (d, $^3J_{HH}$= 8,7 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7,35 (d, $^3J_{HH}$= 8,4 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7,11 (d, $^3J_{HH}$= 8,3 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 7,10 (d, $^3J_{HH}$= 8,1 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 6,97 (d, $^3J_{HH}$= 8,5 Hz, 2H, 2xCH_{Ar}), 6,61 (s, 1H, NH), 5,96 (d, $^3J_{HH}$= 2,6 Hz, 1H, =CH), 5,75 (d, $^3J_{HH}$= 2,6 Hz, 1H, CH-C_{Ar}), 2,30 (s, 3H, CH_3), 2,27 (s, 3H, CH_3) ppm. **^{13}C-NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 167,0 (C=O), 147,8 (C_{kuat}), 145,6 (C_{kuat}), 138,5 (C_{kuat}), 135,4 (C_{kuat}), 134,2 (C_{kuat}), 133,3 (C_{kuat}), 131,4 (C_{kuat}), 130,1 (2xCH_{Ar}), 129,9 (2xCH_{Ar}), 127,8 (2xCH_{Ar}), 124,4 (2xCH_{Ar}), 121,7 (2xCH_{Ar}), 117,2 (2xCH_{Ar}), 105,3 (=CH), 63,6 (CH-C_{Ar}), 21,0 (CH_3), 20,8 (CH_3) ppm. **FTIR** (neat) ν_{max}: 3309 (N-H), 1682 (C=O), 1644 (-C=CH), 1508 (NO_2) eta 1342 (NO_2). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: $[M+H]^+$ kalkulatua $C_{24}H_{22}N_3O_3$– rako 400,1661, aurkitua 400,1655. Soberakin enantiomerikoa (%96) HPLC analisi bidez zehaztu da (Chiracel-IC, Heptano/CH_2Cl_2/AcOEt 50:47:3, 1 mL/min). Atxikipen denbora (min): 17.8 eta 21.1.

5. ESKER ONAK

Egileek Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades-i eta «ERDF A way of making Europe»-ri (PID2021-122558OB-I00, UE), Eusko Jaurlaritzari (GV, IT1701-22, UPV-EHU) eta Vital Fundazioari (VITAL23/28) eskerrak eman nahi dizkiete ikerketa-taldea sustatzeagatik. Halaber, egileek SGIker-i (UPV/EHU) laguntza teknikoa ere eskertu nahi diote. A. López-Francések Eusko Jaurlaritzari esker ona adierazten dio doktoretza aurreko laguntzagatik.

BIBLIOGRAFIA

[1] (a) LARGHI, E. L., BRACCA, A. B. J., SIMONETTI, S. O. eta KAUFMAN, T. S. 2024. «Relevant developments in the use of three-component reactions for the total synthesis of natural products. The last 15 years». *ChemistryOpen*, **13**. (b) TÖRÖK, B., SCHÄFER, C. eta KOKEL, A. 2022. «Multicomponent reactions. In Heterogeneous Catalysis in Sustainable Synthesis». *ScienceDirect*, 443-489. (c) DÖMLING, A. eta UGI, I. 2000. *Angew. Chem. Int. Ed.,* **39**, 3168-3210.

[2] (a) SANTRA, S. 2019. «Baker's yeast catalyzed multicomponent reactions: A New Hope?» *ChemistrySelect*, **4**, 12630-12637. (b) BANFI, L., LAMBRUSCHINI, C., MONI, L. eta RIVA, R. 2019. *Renewable starting materials, biocatalysis, and multicomponent reactions: A powerful trio for the Green synthe-*

sis of highly valued chemicals. Green Synthetic Processes and Procedures. The Royal Society of Chemistry. (c) ORRU, R. V. A. eta GREEF, M. 2003. «Recent Advances in Solution-Phase Multicomponent Methodology for the Synthesis of Heterocyclic Compounds». *Synthesis*, 1471-1499.

[3] STRECKER, A. 1850. «Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper». *Justus Liebigs Ann. Chem*, **75**, 27-45.

[4] HANTZSCH, A. 1882. «Ueber die Synthese pyridinartiger Verbindungen aus Acetessigäther und Aldehydammoniak». *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **215**, 1-82.

[5] BIGINELLI, P. 1891. «Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers». *Berichte*., **24**, 1317-1319.

[6] MANNICH, C. eta KROSCHE, W. 1912. «Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin». *Arch. Pharm*., **250**, 647-667.

[7] PASSERINI, M. 1912. *Gazz. Chim. Ital.,* **51**, 126-129.

[8] UGI, I. 1959. *Angew. Chem., Int. Ed*., **71**, 386-386.

[9] (a) WILD, H., HEIMBACH, D. eta HUWE, C. 2011. « Editorial: The importance of chemistry for the future of the pharma industry». *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, **50**, 7452-7453. (b) ZHU, J. eta BIENAYMÉ, H. 2005. *Multicomponent Reactions*. Wiley-VCH, Weinheimm.

[10] *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, 3rd ed. International Union of Pure and Applied Chemistry. Eguneratze data: 2024/03/26. https://goldbook.iupac.org/terms/view/C01058.

[11] BLACKMOND, D. G. 2020. «The Origin of Biological Homochirality». *Cold Spring Harb Perspect Biol*., **2**, a002147.

[12] THERAPONTOS, C., ERSKINE, L., GARDNER, E. R., FIGG, W. D. eta VARGESSON, N. 2009. «Thalidomide induces limb defects by preventing angiogenic outgrowth during early limb formation». *Proc. Natl. Acad. Sci*., **106**, 8573-8578.

[13] (a) KAVIANI, R., JOUYBAN, A. eta SHAYANFAR, A. 2023. «Chiral resolution methods for racemic pharmaceuticals based on cocrystal formation». *CrystEngComm*, **25**, 6120-6131. (b) FAIGL, F., FOGASSY, E., NÓGRÁDI, M., PÁLOVICS, E. eta SCHINDLER, J. 2008. «Strategies in optical resolution: a practical guide». *Tetrahedron Asymmetry*, **19**, 519-536. (c) ANDERSON, N. G., SOLUTIONS, P., LANE, G. eta JACKSON, V. 2005. «Developing processes for crystallization-induced asymmetric transformation». *Org. Process Res. Dev*., **9**, 800-813. (d) VEDEJS, E. eta JURE, M. 2005. «Efficiency in Nonenzymatic Kinetic Resolution». *Angew. Chem. Int. Ed*., **44**, 3974-4001.

[14] (a) PUTMAN, J. I. eta ARMSTRONG, D. W. 2022. «Recent advances in the field of chiral crystallization». *Chirality*, **34**, 1338-1354. (b) Pasteur, L. 1848. «Mèmoire sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline et la composition chimique et sur la cause de la polarisation rotatoire». Acad. Sci*.,* **26**, 535-538.

[15] (a) SUI, J., WANG, N., WANG, J., HUANG, X., WANG, T., ZHOU, L. eta HAO, H. 2023. «Strategies for chiral separation: From racemate to Enantiomer». *Chemical Science*, **14**, 11955-12003. (b) FEITSMA, K. G., DRENTH, B. F. H.

1988. «Chromatographic separation of enantiomers». *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*, **10**, 1-11.

[16] ZHANG, J., ZHENG, Z. eta ZHU, C. 2024. «Stereochemical editing: Catalytic racemization of secondary alcohols and amines». *Chinese Chemical Letters*, **35**, 109160.

[17] (a) GARG, A., RENDINA, D., BENDALE, H., AKIYAMA, T. eta OJIMA, I. 2024. «Recent advances in catalytic asymmetric synthesis». *Frontiers in chemistry*, **12**. (b) HUGHES, D. L. 2012. *Introduction to industrial applications of asymmetric synthesis. In Comprehensive Chirality*. Elsevier Science. (c) FARINA, V., REEVES, J. T., SENANAYAKE, C. H. eta SONG, J. 2006. «Asymmetric synthesis of active pharmaceutical ingredients». *J. Chem. Rev.*, **106**, 2734-2793.

[18] (a) SÁNCHEZ-SORDO, I., BARBEIRA-ARÁN, S. eta FAÑANÁS-MASTRAL, M. 2024. «Enantioselective synthesis of chiral bcps». *Organic Chemistry Frontiers*, **11**, 916-928. (b) MANDAL, D. K. 2021. «Introduction to stereospecificity, stereoselectivity and asymmetric synthesis». *Stereochemistry and Organic Reactions*, 247-265.

[19] (a) LI, Q., ZHANG, S., LIU, F., SU, H. eta SHENG, X. 2024. «Quantum chemical modeling of enantioselective sulfoxidation and epoxidation reactions by indole monooxygenase VpIndA1». *Physical Chemistry Chemical Physics: PCCP*, **26**, 16521-16528. (b) WELLS, A. 2012. *Industrial applications of biocatalysis: An overview. Comprehensive Chirality.* Elsevier Science.

[20] (a) STEINLANDT, P. S., ZHANG, L., eta MEGGERS, E. 2023. «Metal stereogenicity in asymmetric transition metal catalysis». *Chemical Reviews,* **123**, 4764-4794. (b) AGER, D. J. eta DE VRIES, J. G. 2012. *Industrial applications of asymmetric reduction of C=C Bonds. Comprehensive Chirality*. Elsevier Science. (c) KOMIYA, S., SHIMIZU, H. eta NAGASAKI, I. 2012. *Industrial application of the asymmetric reduction of C=O and C=N bonds, including enamides and enamines. Comprehensive Chirality*. Elsevier Science. (d) WU, G. G., CHEN, F. X. eta YONG, K. 2012. *Industrial applications of metal–promoted C–C, C–N, and C–O asymmetric bond formations. Comprehensive Chirality*. Elsevier Science.

[21] (a) GARCÍA MANCHEÑO, O. eta WASER, M. 2023. «Recent developments and trends in asymmetric organocatalysis». *European Journal of Organic Chemistry*, **26**. (b) BULGER, P. G. 2012. *Industrial applications of organocatalysis. Comprehensive Chirality*. Elsevier Science.

[22] DEL CORTE, X., MAESTRO, A., MARTÍNEZ DE MARIGORTA, E., PALACIOS, F. eta VICARIO, J. 2022. *In Targets in Heterocyclic Systems 25*. Società Chimica Italiana.

[23] AHRENDT, K. A., BORTHS, C. J. eta MACMILLAN, D. W. C. 2000. «New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction». *J. Am. Chem. Soc.,* **122**, 4243-4244.

[24] LIST, B., LERNER, R. A. eta BARBAS, C. F. 2000. «Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions». *J. Am. Chem. Soc.,* **122**, 2395-2396.

[25] JACOBS, L. M. C., CONSOL, P. eta CHEN, Y. 2024. «Drug discovery in the field of β-lactams: An academic perspective». *Antibiotics*, **13**, 59. (b) ALLEN, N. E., BOYD, D. B., CAMPBELL, J. B., DEETER, J. B., ELZEY, T. K., FOSTER, B. J., HATFIELD, L. D., HOBBS, J. N., HOMBACK, N. J., HUNDEN, D. C., JONES, N. D., KINNICK, M. D., MORIN, J. M., MUNROE, J. E., SWARTZENDRUBBER, J. K. eta VOGT, D. G. 1989. «Molecular modeling of γ-lactam analogues of β-lactam antibacterial agents: synthesis and biological evaluation of selected penem and carbapenem analoques». *Tetrahedron*, **45**, 1905-1928. (c) BALDWIN, J. E., LOWE, C., SCHOFIELD, C. J. eta LEE, E. 1986. «A γ-lactam analogue of penems possessing antibacterial activity». *Tetrahedron Lett*., **27**, 3461-3464. (d) BOYD, D. B., ELZEY, T. K., HATFIELD, L. D., KINNICK, M. D. eta MORIN, J. M. 1986. «γ-Lactam analogues of the penems». *Tetrahedron Lett*., **27**, 3453-3456.

[26] CARUANO, J., MUCCIOLI, G. G. eta ROBIETTE, R. 2016. «Biologically active γ-lactams: synthesis and natural sources». *Org. Biomol. Chem*., **14**, 10134-10156.

[27] HE, H., YANG, H. Y., BIGELIS, R., SOLUM, E. H., GREENSTEIN, M. eta CARTER, G. T. 2002. «Pyrrocidines A and B, new antibiotics produced by a filamentous fungus». *Tetrahedron Lett.*, **43**, 1633-1636.

[28] LI, B., WEVER, W. J., WALSH, C. T. eta BOWERS, A. A. 2014. «Dithiolopyrrolones: biosynthesis, synthesis, and activity of a unique class of disulfide-containing antibiotics». *Nat. Prod. Rep*., **31**, 905-923.

[29] (a) FENG, Z., CHU, F., GUO, Z. eta SUN, P. 2009. «Inhibitory effect of 3,4-diaryl-3-pyrrolin-2-one derivatives on cyclooxygenase 1 and 2 in murine peritoneal macrophages». *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 2270-2272. (b) XU, H., ZHANG, Y., SUN, Y., ZHANG, P., CHU, F., GUO, Z., ZHANG, H., ZHONG, D., ZHANG, Y., SUN, Y., ZHANG, P., CHU, F., GUO, Z., ZHANG, H. eta ZHONG, D. 2006. «Metabolism and excretion of imrecoxib in rat». *Xenobiotica,* **36**, 441-455.

[30] (a) KANISHCHEV, O. S., LAVOIGNAT, A., PICOT, S., MÉDEBIELLE, M. eta BOUILLON, J. P. 2013. «New route to the 5-((arylthio- and heteroarylthio) methylene)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-furan-2(5*H*)-ones-Key intermediates in the synthesis of 4-aminoquinoline γ-lactams as potent antimalarial compounds». *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **23**, 6167-6171. (b) CORNUT, D., LEMOINE, H., KANISHCHEV, O., OKADA, E., ALBRIEUX, F., BEAVOGUI, A. H., BIENVENU, A. L., PICOT, S. eta BOUILLON, J. P. eta MÉDEBIELLE, M. J. 2012. «Incorporation of a 3-(2,2,2-Trifluoroethyl)-γ-hydroxy-γ-lactam Motif in the Side Chain of 4-Aminoquinolines. Syntheses and Antimalarial Activities». *Med. Chem*., **56**, 73-83.

[31] MUSZAK, D., ŁABUZEK, B., BRELA, M. Z., TWARDA-CLAPA, A., CZUB, M., MUSIELAK, B., SURMIAK, E. eta HOLAK, T. A. J. 2019. «The synthesis and characterization of tetramic acid derivatives as Mdm2-p53 inhibitors». *Mol. Struct*., **1189**, 161-174.

[32] PALACIOS, F., VICARIO, J. eta APARICIO, D. 2006. «An Efficient Synthesis of Achiral and Chiral Cyclic Dehydro-α-Amino Acid Derivatives Through Nucleophilic Addition of Amines to β,γ-Unsaturatedα-Keto Esters». *Eur. J. Org. Chem*., **2006**, 2843-2850.

[33] (a) Luo, C. eta Huang, Y. 2013. «A highly diastereo- and enantioselective synthesis of tetrahydroquinolines: Quaternary stereogenic center inversion and functionalization». *Journal of the American Chemical Society*, **135**, 8193-8196. (b) Li, X., Deng, H., Luo, S. eta Cheng, J. 2008. «Organocatalytic three-component reactions of pyruvate, aldehyde and aniline by hydrogen-bonding catalysts». *European Journal of Organic Chemistry*, **25**, 4350-4356.

[34] Del Corte, X., Maestro, A., Vicario, J., Martínez De Marigorta, E. eta Palacios, F. 2018. «Brønsted-Acid-Catalyzed Asymmetric Three-Component Reaction of Amines, Aldehydes, and Pyruvate Derivatives. Enantioselective Synthesis of Highly Functionalized γ-Lactam Derivatives». *Org. Lett.*, **20**, 317-320.

[35] Reichardt, C. 1994. «Solvatochromic Dyes as Solvent Polarity Indicators». *Chem. Rev*., **94**, 2319.

[36] Del Corte, X., López-Francés, A., Maestro, A., Martínez De Marigorta, E., Palacios, F. eta Vicario, J. 2020. «Brønsted Acid Catalyzed Multicomponent Synthesis of Phosphorus and Fluorine-Derived γ-Lactam Derivatives». *J. Org. Chem*., **85**, 14369-14383.

[37] Del Corte, X., López-Francés, A., De Marigorta, E. M., Palacios, F. eta Vicario, J. 2021. «Stereo- and Regioselective [3+3] Annulation Reaction Catalyzed by Ytterbium: Synthesis of Bicyclic 1,4-Dihydropyridines». *Adv. Synth. Catal*., **363**, 4761-4771.

[38] López-Francés, A., Del Corte, X., Serna-Burgos, Z., Martínez De Marigorta, E., Palacios, F. eta Vicario, J. 2022. «Exploring the synthetic potential of γ-lactam derivatives obtained from a multicomponent reaction-applications as antiproliferative agents». *Molecules*, **27**, 3624.

[39] (a) López-Francés, A., Serna-Burgos, Z., Del Corte, X., De Los Santos, J. M., De Cózar, A. eta Vicario, J. 2024. «Exploring the Reactivity of Rigid 1-Azadienes Derived from Methylene γ-lactams. Applications to Stereoselective Synthesis os Spiro-γ-lactamss». *Journal of Organic Chemistry* (b) López-Francés, A., Del Corte, X., Serna-Burgos, Z., De Los Santos, J. M., De Cózar, A. eta Vicario, J. 2023. «Chiral self-recognition in a bispericyclic cyclodimerisation reaction of 1-azadienes». *Organic Chemistry Frontiers,* **10**, 6103-6111.

[40] (a) Del Corte, X., López-Francés, A., Villate-Beitia, I., Sainz-Ramos, M., Martínez De Marigorta, E., Palacios, F. eta Vicario, J. 2022. «Multicomponent synthesis of unsaturated γ-lactam derivatives. applications as antiproliferative agents through the Bioisosterism approach: Carbonyl vs. Phosphoryl Group». *Pharmaceuticals,* **15**, 511. (b) Del Corte, X., López-Francés, A., Maestro, A., Villate-Beitia, I., Sainz-Ramos, M., Martínez De Marigorta, E. eta Vicario, J. 2021. «A multicomponent protocol for the synthesis of highly functionalized γ-lactam derivatives and their applications as antiproliferative agents». *Pharmaceuticals,* **14**, 782.

[41] ChemDraw Ultra 12.0. CambridgeSoft, 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140. www.cambridgesoft.com