

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 beren lehenetasun sintetikoaren artean molekula enantiomeriko puruen sintesia lortzea ezarri dute. Hori dela eta, kimika organikoan molekula kiral optikoki puruak lortzeko egokiak diren protokolo sintetiko berriak garatzea interes handiko helburua bilakatu da. Testuinguru honetan, osagai anitzeko erreazioak (OAE) metodologia ezin hobekia dira, sintesi sekuentzial arruntan 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 aurkitu daitezkeen γ -laktama α,β -asegabeak eskuratzeko.

HITZ GAKOAK: γ -laktama, osagai anitzeko erreazioa, 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, enantioselective synthesis, organocatalysis.

1

***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. << γ -Laktama-deribatuen osagai anitzeko sintesi enantioselektiboa>>, Ekaia, 47, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.26205>)

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

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2024 UPV/EHU



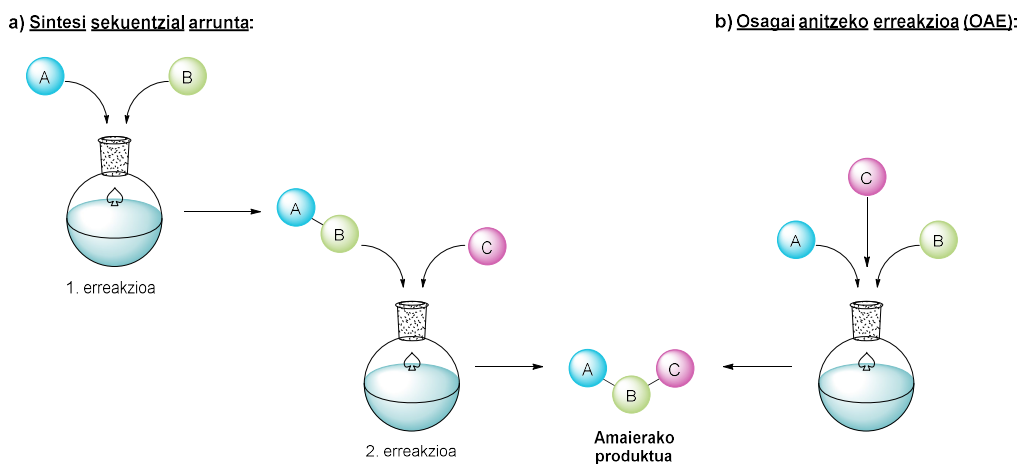
Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentzian dago

1. SARRERA

1.1. Osagai anitzeko erreakzioak (OAE)

Urrats anitzeko protokoloak beharrezkoak izan ohi dira molekula konplexuak sintetizatzeko, hala ere, hauek hainbat eragozpen aurkezten dituzte, esate baterako, prozesuaren iraupena eta zailtasuna, etekin globala eta ingurumenarekiko onargarritasuna. Alternatiba moduan, osagai anitzeko erreakzioak (OAE) erabili daitezke molekula berriak lortzeko arazo hauek saihestuz, non hiru erreaktibo edo gehiagok erreakzionatzen duten “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, OAE-etan lehengaiek ez dutela zertan denak batera eta aldi berean erreakzionatu behar, baizik eta oinarriko urrats sekuentzia moduan (bitarteko erreakzioak), beraz, erreakzio horien artean itzulezin direnek eramaten dute oreka produktuaren lorpenera.

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



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

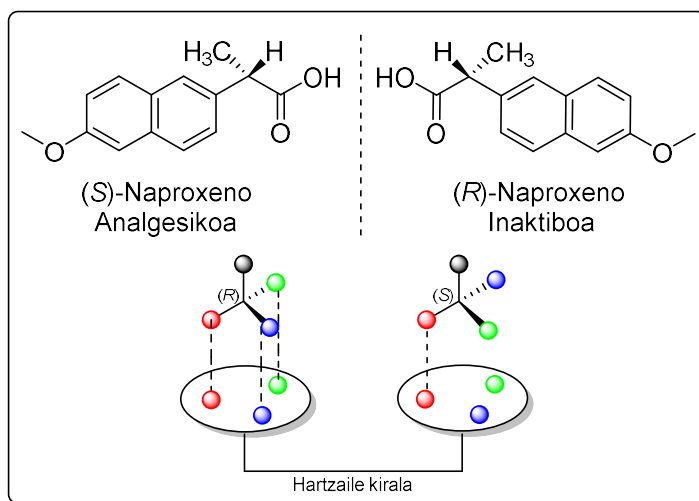
XIX. Mendetik aurrera osagai anitzeko erreakzio ugari garatu dira egitura organiko konplexuen sintesirako, esate baterako, Strecker erreakzioa α -aminoazidoen sintesirako (1850) [3], dihidropiridinak lortzeko Hantzsch erreakzioa (1882) [4], Biginelli erreakzioa dihidropirimidinen prestakuntzarako (1891) [5], Mannich erreakzioa (1912) [6] edo isozianuroan oinarritutako Passerini (1921) [7] eta Ugi

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

1.2. Sintesi enantioselektiboa

Kimikan, bi egitura elkarren ispilu-irudiak direnen eta gainezarri ezin direnean, kiralak direla esaten da, eta egitura bakoitzari enantiomero deitzen zaio [10]. Naturan aurkitu 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]. Enantiomeroak, propietate fisiko berdinak dituzte, argia desbideratzeko ahalmena izan ezik.

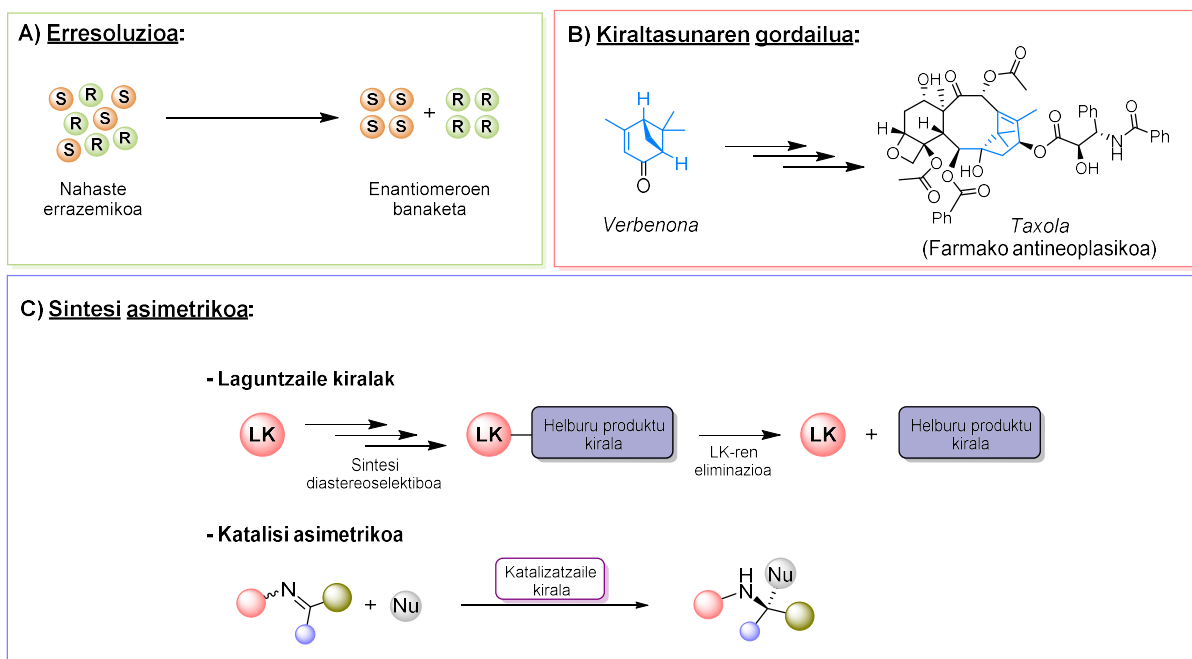
Farmako baten bi enantiomeroek ez dute zergatik aktibitate biologiko berdina azaldu behar, izan ere, ingurune kiral baten aurrean euren ezaugarri kimikoak desberdinak dira. Izaki bizidunen hartzaile farmakologiko proteinogeniko gehienak kiralak dira, eta ondorioz, interakzio desberdinak emango dituzte,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



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

Substratu kiralen sintesia burutzeko protokolo konbentzionalak erabiltzean, nahaste errazemikoak lortzen dira normalean, hau da, bi enantiomeroen nahastea proportzio berdinean. Hala ere, azken

hamarkadetan eta, batez ere, talidomidaren ezbeharraren geroztik, enantiomerikoki puruak diren farmakoen eskaera farmazia-industria eta medikamentuen ekoizpena arautzen duten agentzien helburu nagusienetako bat bihurtu da. Ondorioz, kimika organikoaren arloan, optikoki puruak diren molekular sortuko dituzten estrategia berrien garapenean interesa areagotu da (3. irudia).



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

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

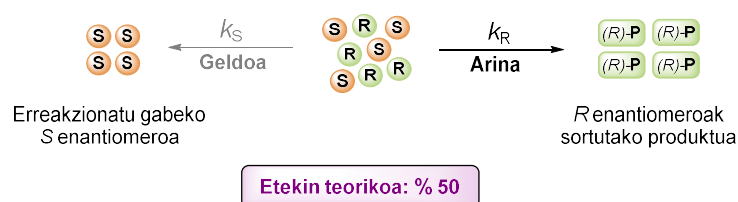
- Kristalizazioa: Pasteur-ek 1848an azido tartarikoarekin ikusi zuen moduan, errazematoak kristalizazio bidez bana daitezke. Metodologia hau oso erabilia da bere sinpletasunagatik eta produktua purutasun maila altuarekin lor daitezkeelako industria-mailako eskalan. Kasu gehienetan, nahaste errazemiko baten disoluzioari enantiomero horietako baten kantitate txiki bat eranstean enantiomero horren kristalizazioa faboratzen da [14]. Hala ere, gutxitan, enantiomeroetako bat espontaneoki kristalitzen da, optikoki-puruak diren kristalak sortuz.

- Kromatografia kiralak: fase geldikor kiralez betetako zutabe kromatografiakoak erabili daitezke, non, interakzio ez-kobaleenteen bidez (hidrogeno loturak, π - π interakzioak, interakzio hidrofobiko,

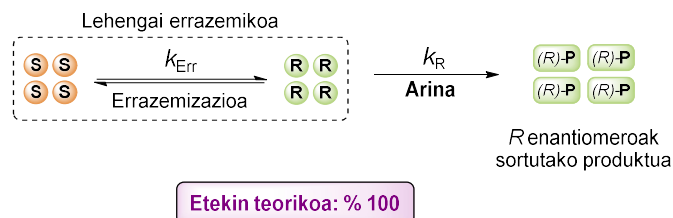
esteriko eta elektrostatikoa,...) nahaste errazemiko baten bi enantiomeroak banatzen dira, enantiomeroek fase geldikor kiralarekin era desberdinean elkarreragiten dutelako [15].

- Erresoluzio zinetikoa: kasu batzuetan, produktu baten enantiomeroek errektibo kiral batekin abiadura desberdinarekin erreaktionatzen dutenez, errektibitate baxuagoa duen enantiomeroaz aberastutako lagina lortu daiteke, % 50-eko etekin maximoarekin (aurreko tekniken bidez lortzen den etekin maximoa, hain zuzen). Hala ere, beste batzuetan, erresoluzio zinetiko-dinamiko erabili daiteke. Metodologia honetan, lehengaiaren enantiomero bat etengabe ari denez bestean isomerizatzen, % 100-eko etekin maximoa lortu daiteke (4. irudia) [16].

Erresoluzio zinetikoa:



Erresoluzio zinetiko-dinamikoa:



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

Beste estrategia oso erabilia 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, erreazio kimiko desberdinen bidez, aukeratutako lehengaiak helburu diren produktu kiralen enantiomero bakarrean eraldatzen dira (3. irudia, B). Estrategia honek konposatu bioaktibo sinpleak eskala handitan lortzeko aukera ematen badu ere, hainbat desabantaila erakusten 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 kontuan har daitezke (3. irudia, C):

- Laguntzaile kiralak (metodologia diastereoselektiboa): metodologia honetan laguntzaile kirala lotura kobalente bidez lehengaira akoplatu egiten da. Hauek produktu naturaletatik eratorritako konposatu enantiomerikoki puruak izaten dira gehienetan. Ondoren, laguntzaile kiralak indukzio asimetrikoa kontrolatzen duenez, erreakzio diastereoselektiboak burutzen dira, non bi zentro kiral edo gehiago sortzen diren. Azkenik, laguntzaile kirala eliminatu egiten da eta optikoki purua den helburu produktua eskuratzen da [18].

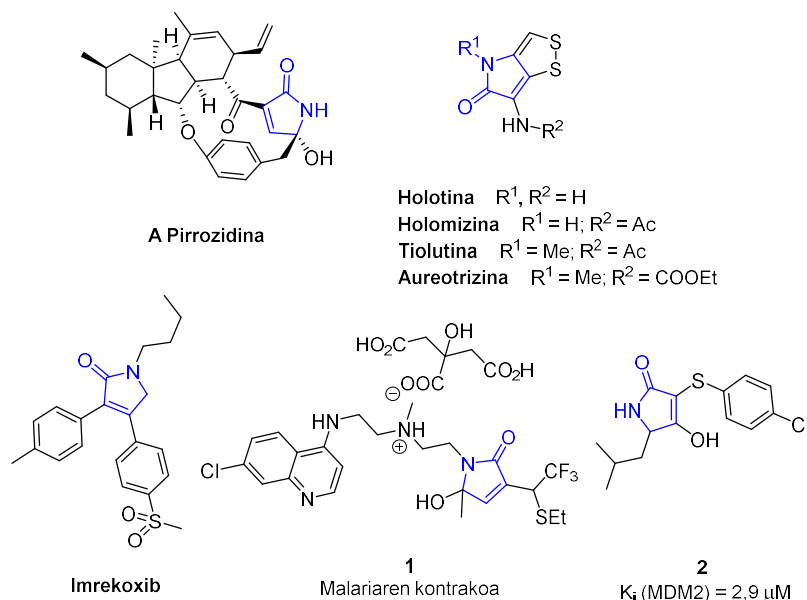
Erreakzioaren estereoselektibitatea eraginkortasunez kontrolatu badaiteke ere, laguntzaile kiralaren kantitate estekiometrikoak behar dira, eta hauek ezin dira beti berreskuratu edo birziklatu. Gainera, sintesi bideari bi urrats gehitzea beharrezkoa da, lehendabizi laguntzaile kirala lehengaiaren txertatzeko, eta bestea, hau eliminatzeko.

- Metodo katalitiko asimetrikoak: induktore kiral baten kantitate azpiestekiometriko bat katalizatzaile gisa erabiliz, enantiomerikoki aberastutako substratuak zuzenean lortu daitezke. Biokatalisia edo katalisi entzimatikoa [19], katalisi metalikoa [20] eta organokatalisia [21] talde honetan sailkatzen dira. Teknika hauen erabilerak abantaila batzuk eskaintzen ditu, hala nola, urrats sintetikoaren kopurua murriztea, fabrikazio-prozesuek ingurumenean duten inpaktua urritzeta eta beharrezkoak diren erreaktiboaren kantitateak eta hondakinen produkzioa murriztea [22]. Hiru metodologia hauen artean organokatalisia gutxien garatu eta ikertu dena da, izan ere, ez zen aurrekaririk deskribatu 2000. urtera arte, eta horregatik McMillan-ek [23] eta List-ek [24] Nobel saria jaso zuten 2021. urtean.

1.3. γ -Laktama α , β -asegabeak

5 atomodun amida ziklikoak, edo γ -laktamak, konposatu biologiko aktibo natural eta ez-natural ugarien oinarritzko 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 kimika farmazeutikoaren eremuan interes handiko molekulak bilakatu dira. Hauen artean, γ -laktama α,β -asegabeak edo 1,5-dihidropirrol-2-onak, aktibitate farmakologikoa dituzten 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, Holomizina, Tiolutina and Aureotrizina) [28] aurkitu dezakegu

egitura zikliko hau. Bestalde, gizakiak sortutako Imrekoxib bezalako COX2 inhibitzailean [29], malariaren kontrako **1** konposatua [30] edo MDM2 eta MDMX proteinak inhibitzeko duten gaitasuna erakutsi duen **2** molekulan aurkitu daiteke γ -laktama α,β -asegabe egitura (5. irudia) [31].

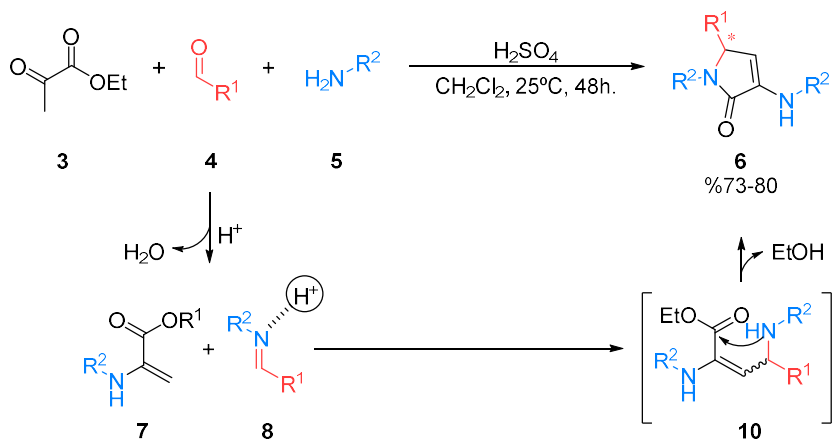


5. irudia 1,5-dihidro-2H-pirrol-2-on natural eta ez-naturalen adibideak.

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

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

Gure ikerketa taldeak 2006. urtean azido sulfuriko bidez katalizatutako etil pirubato (**3**), aldehido (**4**) eta amina (**5**) aromatikoaren 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, enamina (**7**) eta aldimina (**8**) espezieak eratuz, hurrenez hurren. Ondoren, Brønsted azidoak aldimina (**8**) aktibatzen du, enaminarekin (**7**) Mannich-en erreakzioa sustatuz eta **10** bitartekaria sortuz. Azkenik, **10** espezieak, ester taldera bideratutako aminaren eraso nukleozalea jasango du, eraztuna itxiz eta γ -laktama α,β -asegabea (**6**) lortuz (1. eskema). Erreakzio-eskema hau jarraituz beste autore batzuek katalizatzaile desberdinak erabili dituzte substratu hauek lortzeko, hala ere, bi adibide deskribatu dira bakarrik [33].



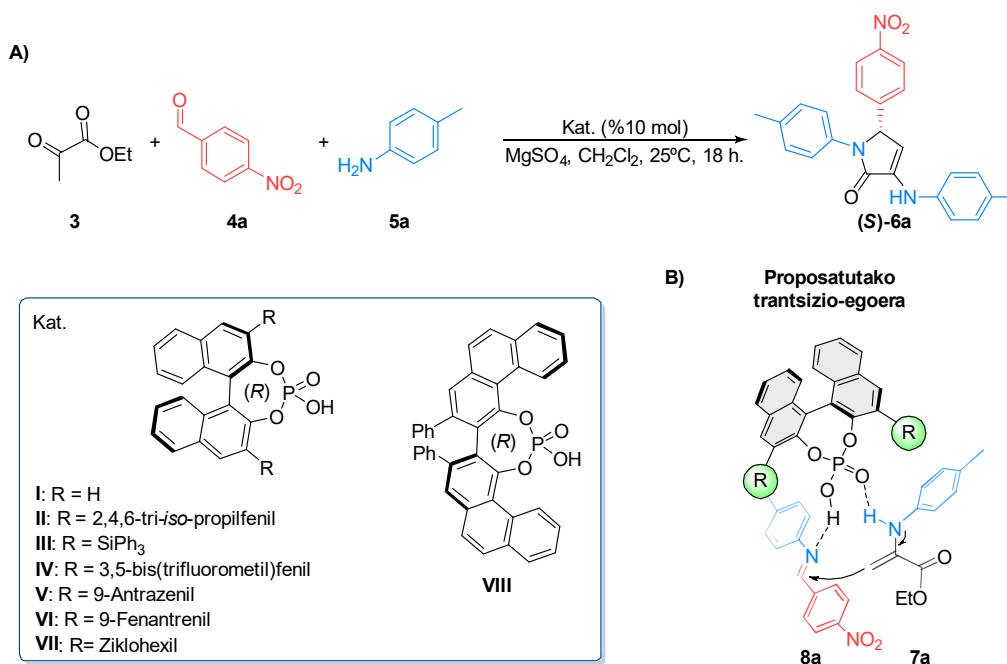
1. eskema. Brønsted azido bidez katalizaturako etil pirubato (3), aldehido (4) eta amina (5) aromatikoaren arteko hiru osagaiko erreakzioa eta mekanismoa.

Literaturan aurkitutako aurrekariak aztertuta, eta gure ikerketa taldeak erreakzioa Brønsted azido batekin burutzen 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 VAPOL-etik deribaturiko azido fosforiko kiralen presentzian eta diklorometanoan aztertu zen, etil pirubatoa (3), bentzaldehidoa (4a) eta *p*-toluidina (5a) lehengaiak eredu-erreakzioa gisa erabiliz (2. eskema, A). Azido fosforiko hauek katalizatzaile bifuntzionalak dira, erreakzioan parte hartzen duten bi bitartekari aldi berean aktibatzen 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), Mannich erreakzioa ahalbidetuz.

Optimizazio prozesu honetan zehar lortu diren emaitzak soberakin enantiomeriko (ee) bezala adierazi dira, hau da, enantiomero bakoitzaren frakzio molarraren arteko diferentzia absolutua.



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

Ordezkatzailek ez duen **I** katalizatzailea erreakzioa katalizatzen eraginkorra izan arren, 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). Hauen 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. Eredue-erreakzioan erabilitako BINOL-aren eta VAPOL-aren 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 ¹H EMN bidez zehaztua; ^bHPLC bidez zehaztua; Konb.: Konbertsioa; ee: soberakin enantiomerikoa.

Erreakzio enantioselektiboa burutzeko katalizatzaile eraginkorrena identifikatu ostean, disolbatzaile desberdinek duten eragina aztertu zen. Hortaz, eredu-erreakzioa disolbatzaile ezberdinetan

burutu 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 ₂ Cl ₂	0,309	100	67
3	⁴ Pr ₂ O	0,105	100	78	10	Cl(CH ₂) ₂ Cl	0,327	100	52
4	Et ₂ O	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 ₂ Cl ₂ :Et ₂ O ^d	-	100	90

^a ¹H EMN bidez zehaztuta; ^bHPLC bidez zehaztua; ^c24 orduz irabiatuta.; ^d10:1 disolbatzaile erlazioa; Konb.:Konbertsioa; ee: soberakin enantiomeriko.

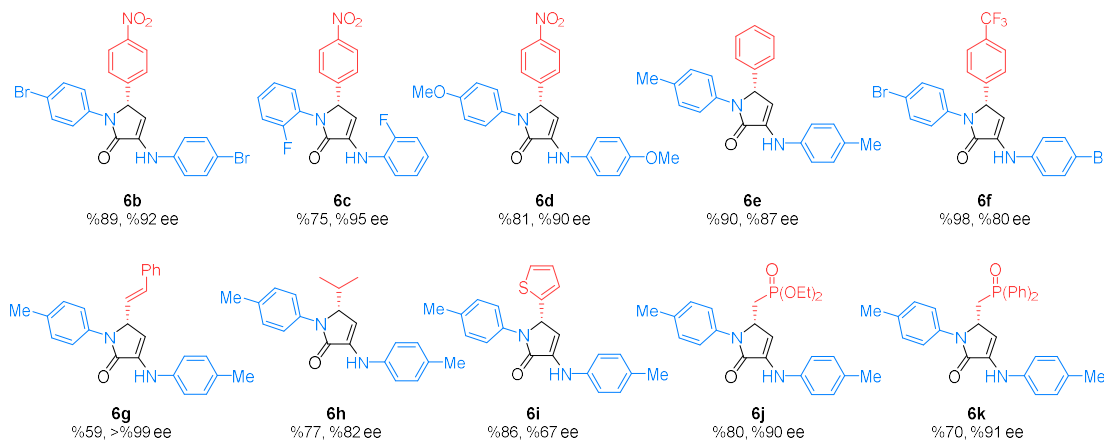
Diklorometanoarekin alderatuta polaritate baxuagoa duten karbono tetrakloruro eta tolueno disolbatzaile ez-koordinatzaileek (2. taula, 1. eta 2. sarrerak) hobekuntza txikia erakutsi zuten enantioselektibitatean, batez ere toluenoaren kasuan. Aldiz, polarragoak diren kloroformoa edo dikloroetana erabili zirenean soberakin enantioerikoaren murrizketa hauteman zen (2. taula, 8. eta 9. sarrerak). Halaber, eter desberdinak erabili ziren disolbatzaile gisa (2. taula, 3-7. sarrerak), eta hauen artean dietil eterak soberakin enantiomeriko altuena eman zuen, % 96-koa 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 ondorioz izan daiteke. Hipotesi hau frogatzeko eredu-erreakzioa 10:1 diklorometano:dietil eter nahastean burutu zen, antzeko soberakin enantiomerikoa neurtuz (2. taula, 14. sarrera). Beraz, eter molekulak trantsizio-egoeran nolabait parte hartzen duela ondorioztatu daiteke, enantiomero baten sorkuntza bestearen aurrean faboratuz.

Optimizazioarekin bukatzeko, eredu-erreakzioa **III** azido fosforiko kiralaren karga desberdinekin burutu zen dietil eterrean lortutako % 96-ko soberakin enantiomerikoan aldaketak gertatzen diren aztertzeko. Katalizatzailearen karga aldehidoarekiko % 20 mol-era igo egin zenean

enantioselektibitate berdina hauteman zen, baina, karga % 5 mol-era murriztu zenean soberakin enantiomerikoaren jaitiera nabarmena neurtu zen (% 76 ee).

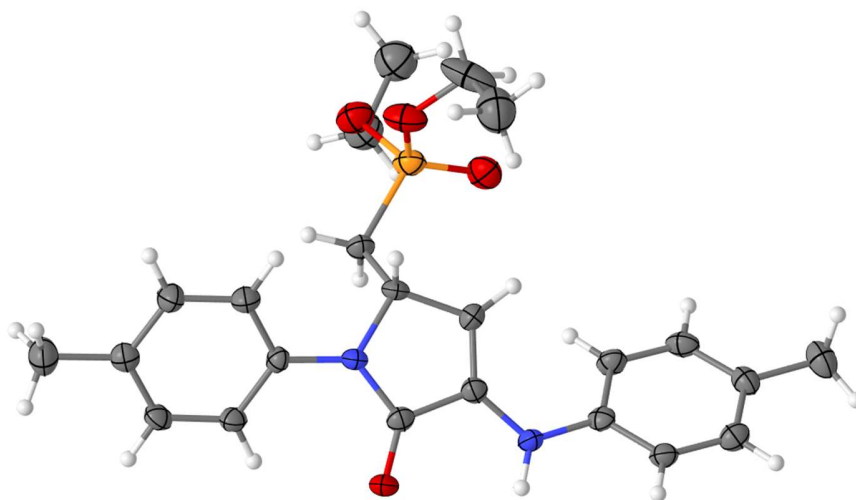
Behin erreazio-baldintzak optimizatu egin zirenean, osagai anitzeko protokolo hau amina eta aldehido desberdinekin frogatu zen. Aminei dagokionez, halogenodun ordezkatzailerekin (**6b-c**) zein talde elektro-emaile sendoekin (**6d**) soberakin enantiomeriko altuak lortu ziren (6. irudia).



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

Erreakzio honetan aldehido aromatikoa zein alifatikoa desberdinak frogatu ziren. Aldehido aromatikoen kasuan, *para*-nitrobenzaldehido ordezkatzailere elektro-erakarle sendoa (**6b-d**) erabili ordez, benzaldehydoida (**6e**) edo *para*-trifluorometil benzaldehydoida (**6f**) erabili zirenean, etekin handiagoak lortu arren, soberakin enantiomeriko apalagoak neurtu ziren. Bestalde, osagai anitzeko erreazioa aldehido heteroaromatikoaren (**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, zinamaldehydoidaren kasuan (**6g**) soberakin enantiomeriko hoberena neurtuz (6. irudia).

Lortu diren γ -laktamen konfigurazio absolutua zehazteko **6j** produktuaren X-izpien difrakzio analisia 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, BINOL-etik deribatutako azido fosforiko bidez katalizatutako pirubato, amina eta aldehidoen arteko enantioselektibitate altuko osagai anitzeko erreakzio bat optimizatu egin da, kimika farmazeutikoaren alorrean interes handia duten 3-amino- γ -laktama α,β -asegabe anitz prestatzeko. Katalizatzaile desberdinak frogatu ondoren, trifenil silil ordezkatzaila 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 alifatiko desberdinetara orokortu da, funtzionalizazio handiko γ -laktama-deribatu desberdinen sintesi asimetrikoa ahalbidetuz, % 99 baino altuagoa den soberakin enantiomeriko maximoa eskuratuz. 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, haien balio sintetikoa azpimarratuz. Esate baterako, gure taldeak deskribatutako 1,4-dihidropiridina biziklikoen sintesia burutzeko [3+3] zikloadizio formal estereoselektiboan [37], γ -laktama eraztunean egindako erreakzio erregioselektiboetan [38] eta 1-azadienoen dimerizazio bisperiziklioan erabili dira [39]. Halaber, konposatu hauek hainbat minbizi zelula-lerroen aurrean egindako *in vitro* esperimientuek erakutsi dute aktibitate antiproliferatiboa eta apoptosia induitzeko gaitasuna dutela [37, 40], konposatu hauen balioa berretsiz.

4. ATAL ESPERIMENTALA

4.1. Teknikak eta materialak

Lan hau burutzeko material eta aparatu desberdinak erabili behar izan ziren, hona hemen hauen xehetasunak:

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

Erresonantzia magnetiko nuklearreko espektroak ($^1\text{H-NMR}$ eta $^{13}\text{C-NMR}$) Varian Unity Plus (300 MHz) eta Bruker Avance 400 (400 MHz) espektrometroetan burutu dira, 20-25°C-tan eta disolbatzaile bezala kloroformo deuteratua erabiliz. Lerrakuntza kimikoak δ (ppm)-tan adierazita daude, erreferentzia disolbatzaile deuteratuaren seinalea $\delta=7,26$ (^1H) eta 77,0 ppm (^{13}C) izanez. Akoplamendu konstanteak (J) Hertzioetan (Hz) adierazita daude.

Produktuen purifikazioa flash zutabe bidez egin da, fase geldikor bezala silika gela erabiliz (Scharlab, gel de silize 60 Å) eta fase mugikor bezala 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 fase geldikor bezala erabiliz.

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

Purutasun altuko disolbatzaile eta erreaktibo komertzialak erabili dira, marka desberdinetakoak (Sigma-Aldrich, Merck, Fluka, Acros). Hauek etiketako jarraibideen arabera kontserbatuak izan 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*-nitrobenzaldehidoa (30,2 mg, 0,1 mmol), etil pirubatoa (22,3 μL , 0,3 mmol) eta BINOL-etik 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, honek erreakzioan askatzen den ura xurgatzeko. Irabiagailu magnetikoaren laguntzaz, erreakzioa 18 orduz martxan eduki zen 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) lortuz. Datu fisiko eta espektroskopikoek bibliografiakoekin bat egiten dute [31]:

Fusio-puntua: 208- 209 °C (Et₂O). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 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, CH₃), 2,27 (s, 3H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) 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 (CH₃), 20,8 (CH₃) ppm. FTIR (neat) ν_{max}: 3309 (N-H), 1682 (C=O), 1644 (-C=CH), 1508 (NO₂) eta 1342 (NO₂). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ kalkulaturako C₂₄H₂₂N₃O₃-rako 400,1661, aurkitua 400,1655. Soberakin enantiomerikoa (% 96) HPLC analisi bidez zehaztu da (Chiracel-IC, Heptano/CH₂Cl₂/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 dizkiote ikerketa taldea sustatzeagatik. Halaber, egileek SGiker-ri (UPV/EHU) laguntza teknikoa ere eskertu nahi diote. A. López-Francéseek 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 synthesis 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, Weinheim.
- [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. «Mémoire 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 analogues». *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. «Dithiopyrrolones: 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-((arylothio- and heteroarylthio)methylene)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-furan-2(5H)-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 -Unsaturated α -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 of Spiro- γ -lactams». *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