



Universidad del País Vasco
Euskal Herriko Unibertsitatea

KIMIKA ZIENTZIEN FAKULTATEA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Euskal Herriko Unibertsitatea/ Universidad del País Vasco

Kimika Zientzien Fakultatea

Kimikako Gradua

GRADU AMAIERAKO LANA

“Rianodina (RyR1) kaltzio kanalaren erregulatzailerrien

"one-pot" sintesia”

Egilea: Endika Torres Urtizberea

Zuzendaria: Prof. Jesús M^a Aizpurua Iparraguirre

(Kimika Organikoa-I Saila)

Donostian, 2017-ko uztaila

GIPUZKOAKO CAMPUSA

CAMPUS DE GIPUZKOA

P^o. Manuel de Lardizabal, 3

20018 DONOSTIA-SAN SEBASTIAN

GIPUZKOA

Laburdurak eta akronimoak

Balk.	Baliokide
CBZ	Bentziloxikarbonilo taldea
CuAAC	Cu-accelerated azide-alkyne cycloaddition
δ	Desplazamendu kimikoa
d	Dobletea ($^1\text{H-NMR}$)
DBU	1,8-Diazabizikloundez-7-enoa
Dd	Doblete bikoitza ($^1\text{H-NMR}$)
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO- d_6	Dimetilsulfoxido deuteratua
ES	Erretikulu Sarkoplasmatikoa
F.p.	Fusio puntua
h	Ordu
Hz	Hertzio ($^{13}\text{C-NMR}$)
IR	Infragorria (Infrared)
<i>J</i>	Akoplamendu konstantea ($^1\text{H-NMR}$)
m	Multipletea ($^1\text{H-NMR}$)
min	Minutu
Na Asc.	Sodio askorbatoa
Ppm	Milioiko zatiak (Parts-per-million)
PTSA	Azido p-toluensulfonikoa
NMR	Erresonantzia magnetiko nuklearra (Nuclear magnetic resonance)
RyR1	Rianodina-1 kaltzio errezeptorea

s	Singletea ($^1\text{H-NMR}$)
t	Tripletea ($^1\text{H-NMR}$)
T	Temperatura
TFA	Azido trifluoroazetikoa
THF	Tetrahidrofuranoa
TLC	Geruza meheko kromatografia (thin-layer chromatography)
UV	Ultramorea (ultraviolet)

Laburpena

Proiektuaren helburu orokorra, 1-karboximetil-1,2,3-triazolen lehen sintesian zeuden arazoak ez dituen, “one-pot” den, sintesi alternatiboaren garapena da. Hau, alkino-azida “click” erreakzioa du oinarri bezala. Beharrezko alkinoa aurretik prestatzen da, eta azida berriz “one-pot” eran.

Sintesi honen aldaketa handiena, “one-pot” prozedura izatearekin batera, saponifikazioa pausoa ekin dela da, horrela sintesi totala motzagoa eta merkeagoa, enantiopuroa bihurtuz. Horretarako α -aminoesterren ordez α -aminoazidoak erabiliko dira.

Honetaz aparte erreferentzia biologiko bezala erabiliko den ARM-210 izeneko konposatua eta 1-(2-N,N-Dimetilaminoetil)-1,2,3-triazol ezberdinak sintetizatuko dira.

ARM 210 konposatuaren sintesia honen patentea jarraituz egin da, molekula hau komertziala ez delako.

Hurrengo bi ataletan erabiliko diren heteroatomo desberdinak dituzten aril-alkinoak dagozkien tiofenoletik egin dira KOH eta propargil bromuroarekin erreakzionatuz. Erreakzioa H₂O/tolueno fase bikoitzean egin da Bu₄NI fase-transferentziako katalizatzailearekin eta fenoletatik egin dira K₂CO₃ eta propargil bromuroarekin erreakzionatuz. Kasu honetan disolbatzailea azetona izan da. Lortutako produktu puruak etekin handiz lortu dira (% 83-95).

1-(2-N,N-Dimetilaminoetil)-1,2,3-triazolak prestatzeko, aril-alkinoak azidoetanolarekin CuAAC (Cu-accelerated azide-alkyne cycloaddition) erreakzioaz Sharplessen metodoa erabiliz, disolbatzaile bezala Azetonitrilo/H₂O nahastea erabiliz eta katalizatzaile bezala CuOAc (%5 balt.). Lortutako alkohola, “one-pot” eran, mesilatu eta dimetil aminaz ordezkatzen da. Lortutako produktu puruak etekin handiz lortu dira (% 61-88).

1-karboximetil-1,2,3-triazolak “one-pot” eran sintetizatzeke, α -Aminoazidoen N-Azotazioa ematen da, gero hauen CuAAC “click” erreakzioa emateko Sharpless metodoa erabiliz, disolbatzaile bezala MeOH/H₂O eta katalizatzaile bezala CuOAc . Lortutako produktu puruak etekin handiz lortu dira (% 71-95).

Molekula berrien karakterizazioa IR, ¹H-NMR eta ¹³C-NMR teknika espektroskopikoak erabiliz burutu da.

Summary

The overall objective of the project is to solve the issues that previous synthesis of 1-carboxymethyl-1,2,3-triazol compounds had by proposing an alternative way and also making it “one-pot” compatible. This synthesis has alkyno-azide “click” reactions as base. For this, the needed alkyne is synthesized previously and the azide made *in situ* in the “one-pot” reaction.

The main change of these compound synthesis, besides the “one-pot” compatibility, is the suppression of the saponification, making with this a shorter, cheaper and enantiopure reaction. For that, α -aminoacids are used instead of α -aminoesters.

At the same time, different biological references are going to be synthesized: ARM-210 compound and different 1-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-1,2,3- triazols.

The synthesis of ARM-210 compound was made following its patent due to it not being commercial.

The alkynes used are made with different aril-alkynes made from their respective tiofenol and reacting it with KOH and propargyl bromide. The reaction was made in a two-phase system of H₂O/toluene using Bu₄NI as a phase-transfer catalyser and from their respective phenol by reacting it with K₂CO₃ and propargyl bromide. The solvent used in this case is acetone. The products were obtained with high yields (% 83-95).

1-(2-N,N-Dimethylaminoethyl)-1,2,3-triazoles were formed by the CuAAC (Cu-Accelerated Azide-Alkyne Cycloaddition) reaction using Sharpless method in which acetonitrile/H₂O was used as solvent and CuOAc as catalyst. Pure products were obtained with high yields (% 71-95).

Characterization of the new molecules was made by IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopic technics.

Aurkibidea

1. Sarrera	7
1.1. Testuingurua.....	7
2. Problema, hipotesia eta helburuak	12
2.1. Problema	12
2.2. Hipotesia	13
2.3. Helburuak.....	14
3. Emaitzak eta diskusioa.....	17
3.1. ARM-210	17
3.2. 1,2,3-Triazol 1,4-diordezkatuen sintesia.	19
3.3. Ariltio-alkino eta ariloxi-alkinoen sintesia.....	21
3.4. 1-(2-N,N-Dimetilaminoetil)-1,2,3-triazolen sintesia.....	24
3.5. “One-pot” N-diazotazioa/CuAAC ziklazioa: 1-karboximetil-1,2,3-triazolen sintesia	27
4. Ondorioak.....	37
5. Esperimentala.....	39
5. 1. Metodo orokorrak.....	39
5.2. Prozedura sintetikoak	39
5.2.1. Aziden prestaketa.	39
5.2.2. Alkinoen prestaketa. Prozedura orokorrak.....	41
5.2.3 Azido triazolikoen prestaketa. Prozedura orokorrak	42
5.2.4. Amina triazolikoak. Prozedura orokorra.....	46
5.2.5. ARM-210 konposatua.	47
6. Eranskinak.....	50

1. Sarrera

1.1. Testuingurua

Distrofia muskularrak (MD) borondatezko mugimenduak egiteko erabiltzen diren eskeleto-muskuluen ahuldura eta degenerazioa sortzen duten mutazio espontaneoen ondorioak dira. MD muskuak ez diren beste organo batzuk ere afekta ditzakete, hala nola, bihotza, begiak edo garuna.

Gaur egun, MD arruntena “Duchenne-en Muskulu Distrofia” (DMD) izenekoa da¹. Honek 3.500-6.000 mutiletatik 1 afektatzen du urtero Estatu Batuetan². DMD-a, haurtzarotik antzematen da eta azkar gogortzen dira honen efektuak 12 urte inguruan umearen ibiltzeko gaitasuna galaraziz. Zenbait urte beranduago arnasa hartzeko gaitasuna afektatzen du. Hau dela eta, 25 urtekoa da DMD duten gaixoen bizi-itzaropena³. Gaixotasun honek ez du, gaur egun, tratamendu terapeutikorik⁴.

Eskeleto-muskuluak⁵ zuntzez osatuak daude⁶ eta hauek aldi berean muskulu zelulez (miozitoez). Miozito hauek nukleo ezberdinez aparte, miofibrilak izeneko egitura proteikoak dituzte barnean (**1. Irudia**). Egitura hauek aktina eta miosina filamentu tartekatuek osatzen dituzte eta hauek muskulu fibren funtzioen unitateak dira, muskuluen uzkurdura eragiten dutenak.

¹ For an updated Duchenne Muscular Dystrophy overview and current therapeutic approaches, see: a) <https://www.mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy>. b) Rao, M. V.; Sindhav, G. M.; Mehta, J. *J. Ann. Indian Acad. Neur.* **2014**, *17*, 303. c) Mercuri, E.; Muntoni, F. *Lancet* **2013**, *381*, 845. d) Flanigan, K. M. *Semin. Neurol.* **2012**, *32*, 255. e) Bushby, K.; Finkel, R.; Birnkrant, D. J.; Case, L. E.; Clemens, P. R.; Cripe, L.; Kaul, A.; Kinnett, K.; McDonald, C.; Pandya, S.; Poysky, J.; Shapiro, F.; Tomezsko, J.; Constantini, C. *Lancet* **2010**, *9*, 77. f) Emery, A. E. *Lancet* **2002**, 359, 687.

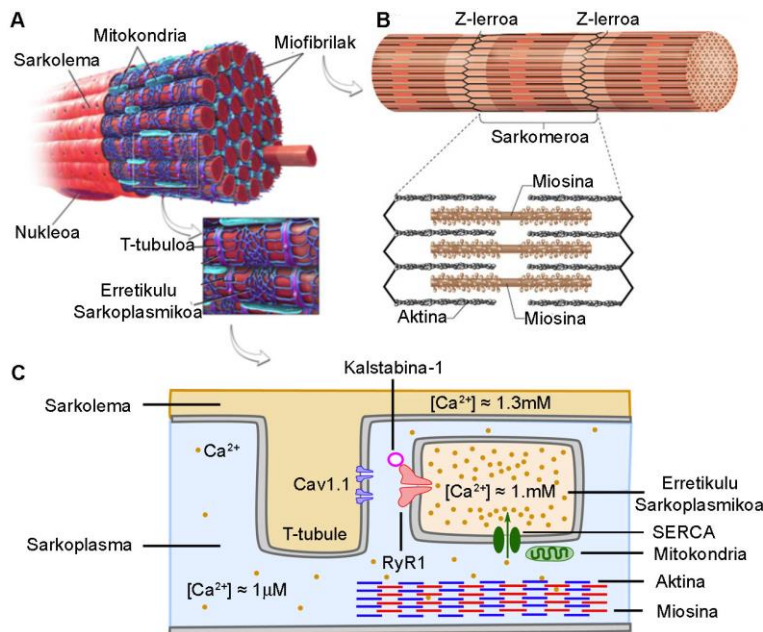
² Monaco, A. P.; Neve, R. L.; Colletti-Feener, C.; Bertelson, C. J.; Kurnit, D. M.; Kunkel, L. M. *Nature* **1986**, *323*, 646.

³ a) Bushby, K. M.; Goodship, J. A.; Nicholson, L. V.; Johnson, M. A.; Haggerty, I. D.; GardnerMedwin, D. *euromusc. Disord.* **1993**, *3*, 57. b) Hoffman, E. P.; Arahata, K.; Minetti, C.; Bonilla, E.; Rowland, L. P. *Neurology* **1992**, *42*, 967. c) Richards, C. S.; Watkins, S. C.; Hoffman, E. P.; Schneider, N. R.; Milsark, I. W.; Katz, K. S.; Cook, J. D.; Kunkel, L. M.; Cortada, J. M. *Am. J. Hum. Genet.* **1990**, *46*, 672.

⁴ Fairclough, R. J.; Wood, M. J.; Davies, K. E. *Nat. Rev. Genet.* **2013**, *14*, 373

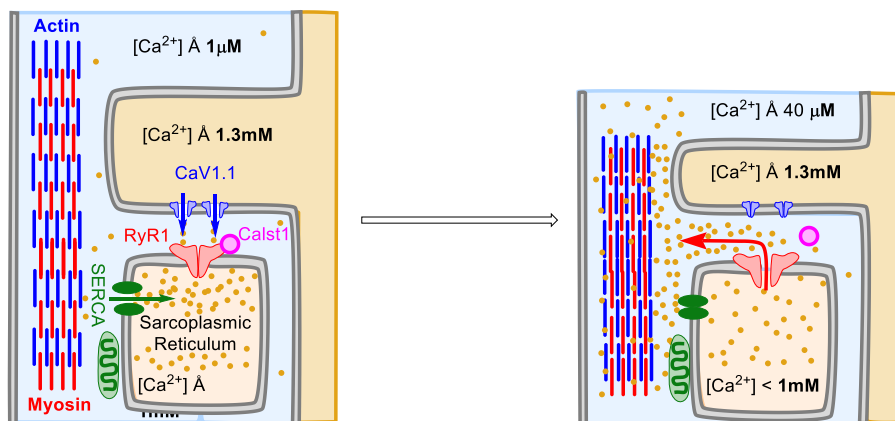
⁵ Birbrair, A.; Zhang, T.; Wang, Z.-M.; Messi, M. L.; Enikolopov, G. N.; Mintz, A.; Delbono, O. *Stem Cells Dev.* **2012**, *22*, 2298.

⁶ Zammit, P. S.; Partridge, T. A.; Yablonka-Reuveni, Z. *J. Histochem. Cytochem.* **2006**, *54*, 1177

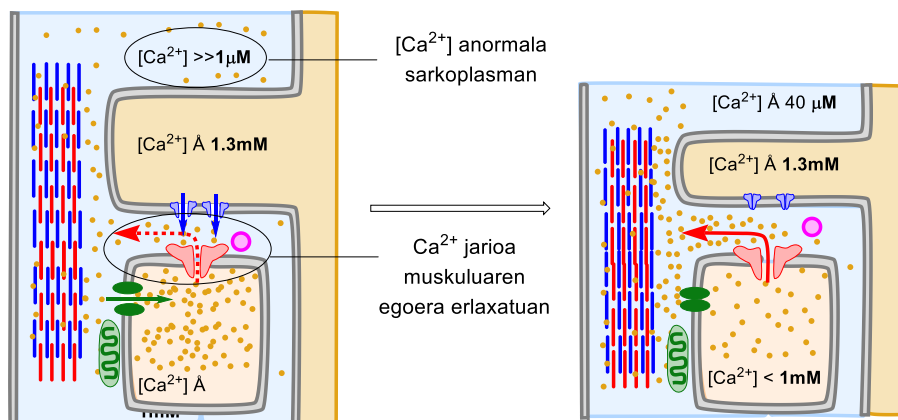


1. Irudia. Eskeloto muskuluen eta miozitoen estructures (A). Miofibrilak sarkoleman zehar daude. (B) Sarkomeroak muskulua uzurdura unitateak dira. Hauen luzeera txikitzen da aktina/miosina interakzioa aktibatzean Ca^{2+} ioiak direla eta. (C) Miozitoaren barruko organuloen irudi eskematikoa.

Miozito osasuntsuaren uzurdura:



Duchenne (DMD) miozitoaren uzurdura:



2. Irudia. “Excitation-Contraction” (EC) prozesuaren konparaketa eskematikoa miozito osasuntsuan (goiko irudia) eta DMD duen miozitoan (beheko irudia). RyR1/Kalstabina1 en arteko interakzio okerrak (behean ezkerrean) RyR1 kaltzio kanalaren jarria eragiten du. Hau dela eta erlaxazio egoeran Ca^{2+} kontzentrazio handiegia dago sarkoplasman.

Aktina-miosina interakzioa ingurunekeo Ca^{2+} kontzentrazio aldaketa periodikoak modulatu du. Horrela, sarkoplasman Ca^{2+} kontzentrazio altua dagoenean aktina eta miosina tenkatu egiten dira muskuluen uzkurdua emanez. Kontzentrazioa baxua denean kontrako efektua lortzen da. Erlaxazio egoera honetan, soberako Ca^{2+} ioiak, miofibrilen inguruan dauden membrana konplexu tubularretan gordetzen dira. Hauei erretikulu sarkoplasmikoa (SR) esaten zaie.

Miozitoaren uzkurdua eta erlaxazioa “excitation contraction coupling” (EC) delako prozesua jarraituz ematen da (**2. Irudia**). Garunetik ateratzen den potentzial korrante batek miofibreren T-tubulu izeneko inbajinazioen azalean dauden Cav1.1 kaltzio kanalak aktibatzen ditu. Hauekin batera rianodina errezeptore izeneko kanalak (RyR1)⁷ irekitzen dira horrela lehen aipaturiko erretikulu sarkoplasmikoan gordeta zeuden Ca^{2+} ioiak askatuz, eta ondorioz muskuluen uzkurdua eraginez.

Behin kontrakzioa amaitu denean, Cav1.1 eta RyR1 kanalak itxi egiten dira eta sarkoplasmako Ca^{2+} erretikulo sarkoplasmikora berriz itzultzen da kaltzio kanal aktibo batez (Sarco-endoplasmatic reticulum Ca, edo SERCA), sarkoplasmako kaltzio kontzentrazioa jaisten denean, miozitoa erlaxatu (luzatu) egiten da⁸ eta hurrengo EC-rako prest geratzen da⁹.

DMD-a, distrofinaren galera dela eta sortzen da¹⁰. Proteina honek, aktina-miosina konplexua eta miozitoen mintza lotzen ditu, eta beraz hau gabe, muskuluen EC prozesua oso zaila bihurtzen da. Horretaz gain, distrofinaren galerak RyR1/Kalstabina-1 interakzioa ere ahuldu egiten du. Kalstabina-1 proteina RyR1 kanalaren modulatuzailea da, eta honi fisikoki lotua aurkitzen da.

RyR1/Kalstabina-1 interakzioa ahula denean (ikus **2. Irudia**), RyR1 kanala ezin da guztiz itxi, eta honekin, SRan kaltzio ioiaren jarria sortzen da. Erlaxazio egoeran dagoen miozito baten sarkoplasman behar baino Ca^{2+} kontzentrazio handiagoa dago. Honek, luzaroan, ondorio larriak ditu muskulu-zelulentzat (miozitoentzat). Hauek ezin dira ongi erlaxatu, etengabeko stress egoeran mantentzen dira eta, azkenean, apoptosiaren bidez hil egiten dira, DMD gaixoen muskulu-masa nabarmenki gutxituz.

Gaur egun, DMD-aren aurkako borrokan emaitza onenak izan dituen estrategia terapeutikoa, pisu molekular baxuko molekulak erabiliz Ca^{2+} ioien homeostasia berreskuratzean datza zehazki,

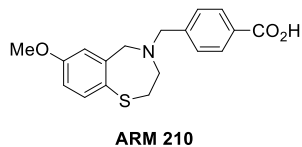
⁷ a) Witherspoon, J. W.; Meilleur, K. G. *Acta. Neuropathol. Commun.* **2016**, *4*, 121. b) Fill, M.; Copello, J. A. *Physiol. Rev.* **2002**, *82*, 893.

⁸ Saladin, K. S. *Anat. Physiol.* **2010**, *405*.

⁹ Hernandez-Ochoa, E. O.; Pratt, S. J. P.; Garcia-Pelagio, K. P.; Schneider, M. F.; Lovering, R. M. *Physiol. Rep.* **2015**, *3*, e12366.

¹⁰ Lapidus, K. A.; Kakkar, R.; McNally, E. M. *Circ. Res.* **2004**, *94*, 1023.

RyR1 kanalen estabilizadoreak diren molekulak erabiliz¹¹. Molekula horien artean, Arngo Pharma konpainia farmazeutikoak proposatutako ARM 210 konposatua aurkitzen da. Bentzotiazepina honek, RyR1/Kalstabina-1 interakzioa sendotu egiten du, rianodina kanalaren kaltzio ioiaren jarioa DMD miozitotan *in vivo* murriztuz¹². Zoritxarrez, bere toxikotasuna dela eta, ARM 210-ek ez du oraindik lortu FDA-ren baimena DMD gaixoeekin saio klinikoak egiteko.



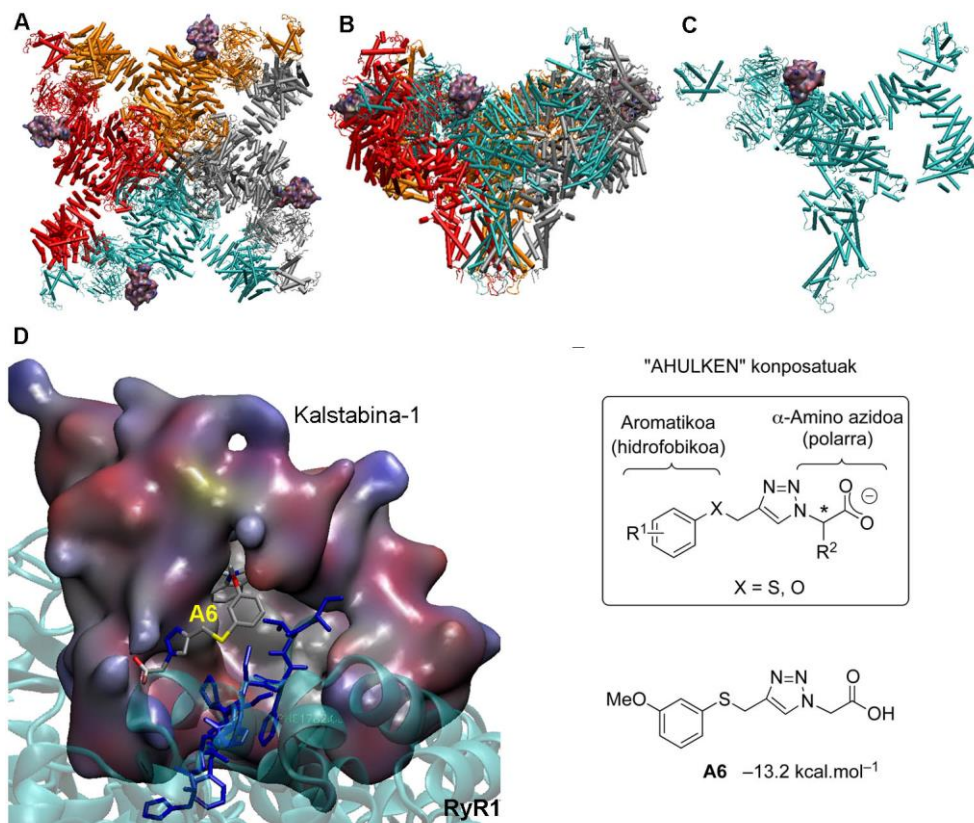
EHUko Korta Zentruko *Sustainable Catalysis* ikertaldea eta BioDonostiako *Group of Neuromuscular Diseases* taldeen elkarlan zientifikoaren ondorioz “AHULKEN” izeneko konposatu familia berria prestatu da¹³. Hauek RyR1/Kalstabina-1 interakzioan eragin egonkortzailea dutela aurkitu da eta gainera, ez dira toxikoak. Aurkikuntza honen jatorria docking konputazional azterketa bat izan zen Autodock FR¹⁴ softwarea erabiliz. Lortutako emaitzak gero BioDonostian frogatuak izan ziren *in vitro* eta *in vivo* emaitza onak emanez (**3. Irudia**)

¹¹ Bellinger, A. M.; Reiken, S.; Carlson, C.; Mongillo, M.; Liu, X.; Rothman, L.; Matecki, S.; Lacampagne, A.; Marks, A. R. *Nat. Med.* **2009**, *15*, 325

¹² a) Kreko-Pierce, T.; Azpurua, J.; Mahoney, R. E.; Eaton, B. A. *J. Biol. Chem.* **2016**, *291*, 26045. b) Bellinger, A. M.; Reiken, S.; Dura, M.; Murphy, P. W.; Deng, S.-X.; Landry, D. W.; Nieman, D.; Lehnart, S. E.; Samaru, M.; LaCampagne, A.; Marks, A. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 2198

¹³ Aizpurua, J. M.; Irastorza, A.; Ferron, P.; Miranda, J. J.; Vallejo, A.; Lopez de Munain, A.J.; Toral, I.; Aldanondo, G. PCT/ES2017/070344. (Spanish Pat. ES/P1026/030670)

¹⁴ a) Ravindranath, P. A.; Forli, S.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J.; Sanner, M. F. *PLOS Comput. Biol.* **2015**, *11*, e1004586. b) Zhao, Y.; Stoffler, D.; Sanner, M. *Bioinformatics* **2006**, *22*, 2768.

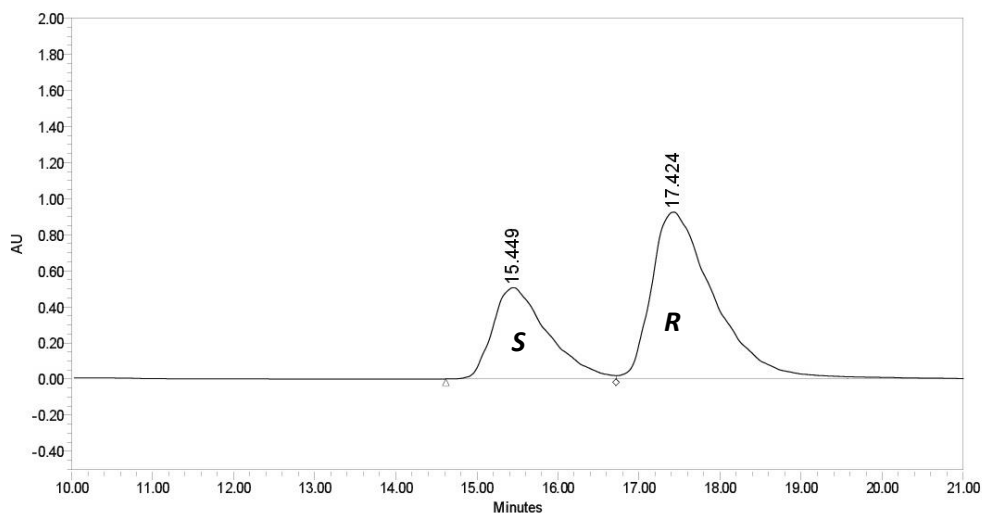
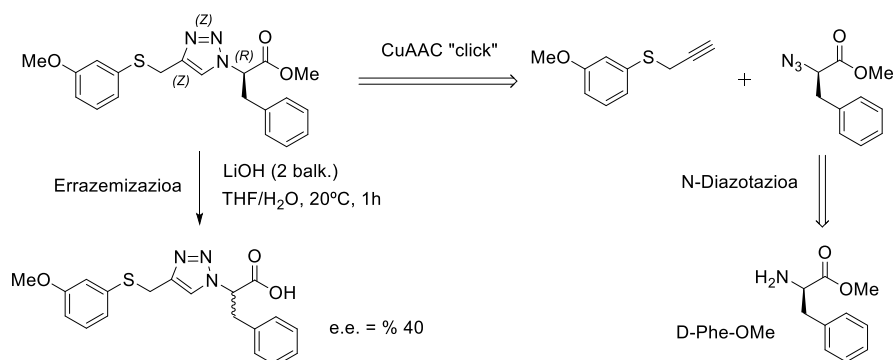


3. Irudia. RyR1/Kalstabina-1 konplexu tetrameroa. **(A)** goitik begiraturaz; **(B)** alde batetik begiraturaz; **(C)** konplexuaren monomero bat RyR1 (urdina)/Kalstabina-1 (morea). **(D)** A6 molekularen interakzioa RyR1/Kalstabina-1 konplexuarekin.

2. Problema, hipotesia eta helburuak

2.1. Problema

DMD gaixotasuna tratatzeko Joxe Mari Korta Zentroko *Sustainable Catalysis* taldeak presentatzen dituen AHULKEN molekula batzuk kiralak dira. **1.Eskema** D-fenilalaninaren metil esterrearen adibidearekin ikusten den bezala, orain arte 1-karboximetil-1,2,3-triazolen sintesia α -aminoesterretatik abiatuz egiten zen hiru urratseko N-diazotazio/CuAAC “click”/saponifikazio erreakzio sekuentzia jarraituz. α -Aminoester kiralak erabiltzerakoan sintesi-sekuentzia honek ez zuen arazorik ematen, baina, kiralen kasuan produktuen epimerizazio partziala gertatzen zela ikusi zen:



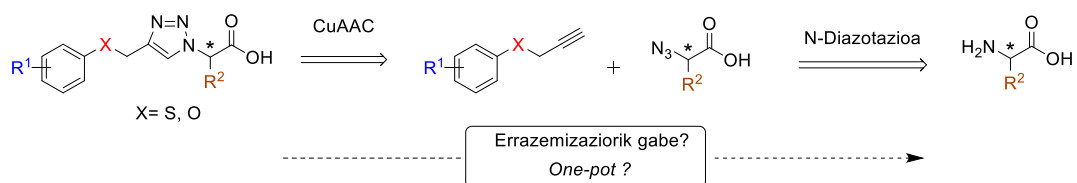
	RT	Area	% Area	Height	% Height
1	15.449	23827602	32.37	506557	35.38
2	17.424	49785997	67.63	925117	64.62

1. Eskema. D-Phe-OMe α -aminoesterretatik lortutako AHULKEN triazol karboxilikoa. Zutabe kiraleko HPLC analisiak adierazten du 1-(metoxikarbonimetil)-triazolaren saponifikazioan errazemizazio partziala gertatzen dela.

Irudian ikusten den bezala, lehengai bezala D-Phe-OMe purua erabili arren, azken produktua partzialki errazemizatutako triazol karboxilikoaren nahastea da sintesi bide hau erabilezina bihurtuz. Hau dela eta beste erreakziobide baten beharra dago molekula hauen enantiomero puruak lortzeko.

2.2. Hipotesia

Metil esterraren α posizioko protoiaren azidotasuna dela eta, saponifikazio pausoa epimerizazioaren zergatia izan daitekeela susmatzen da.



Hipotesi hau jarraituz, sintesiaren saponifikazio pausoa ekiditen badugu, epimerizazioa ez da gertatuko, horregatik zuzenean α -aminoazidoetatik abiatuz AHULKEN konposatuen sintesia egitea pentsatu genuen. Honekin batera, sintesi metodo berria “one-pot” eran burutzea planteatu genuen, horrela, urrats kimikoak bitara laburtuz.

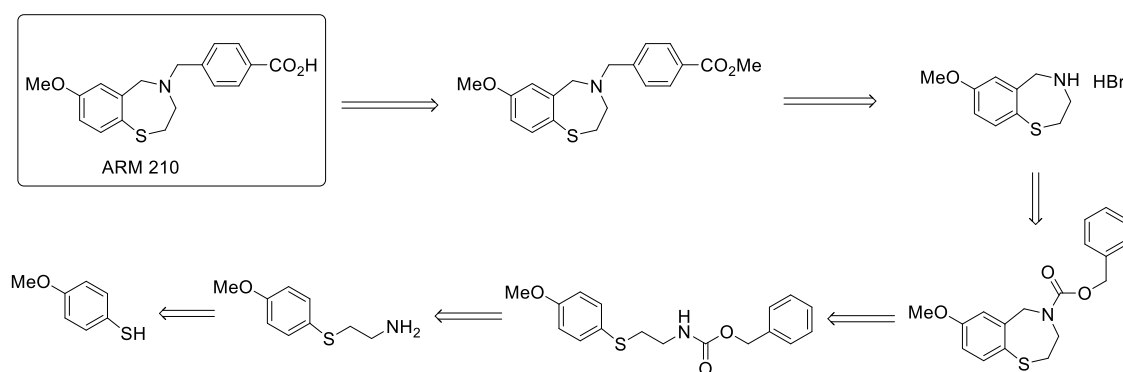
Hau baieztatuko bagenu, AHULKEN 1-karboxilmetil-1,2,3-triazolen sintesi azkarragoa, enantiopurua, merkeagoa eta “one-pot” konpatiblea lortuko genuke, eta molekula hauen interes biologikoa dela eta, oso aurrerapen handia izango zen.

2.3. Helburuak

Nire helburu orokorra AHULKEN proiektuan BioDonostia institutoko saio biologikoak egiteko molekula berriak prestatzea izan ze. Lehenik, komertzialki ezin lor daiteken ARM 210 konposatua prestatu behar nuen, saio biologikotan erreferentzia bezala erabiltzeko. Ondoren, AHULKEN eraldatu berrien sintesia egin behar nuen, 1-karboximetil-1,2,3-triazolen ordez 1-(2-dimetilamino-etil)-1,2,3-triazolak prestatuz. Azkenik, AHULKEN molekula kiralak forma enantiopuroak prestatzeko “one-pot” prozedura berria garatu behar nuen.

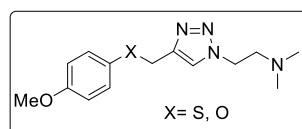
2.2.1 ARM 210 en sintesia

ARM 210 konposatuaren sintesia ezaguna da. Horregatik, gure lana bibliografian deskribatutako prozedura errepikatzea izan zen eta azken produktuaren 100 mg baino gehiagoko lagina lortzea. Hori egiteko, jarraian erakusten den erretrosintesiaren arabeko sekuentzia jarraitu zen:



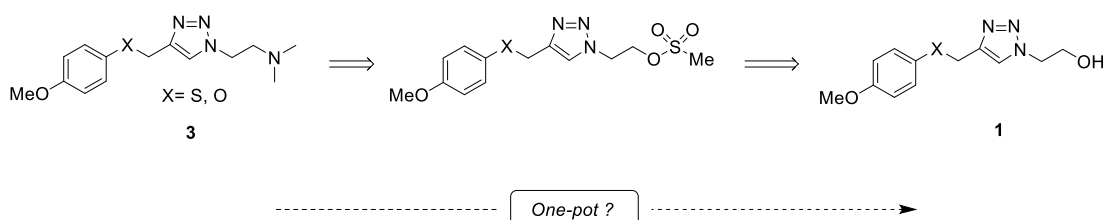
2.2.2 A1-(2-Dimetilaminoetil)-triazol berrien sintesia

Froga biologikoak burutzeko, beste molekula talde berri baten sintesi-proposamena ere egin genuen. Konkreteki, gure ustez, 1-(2-dimetilaminoetil)-triazolak bereziki interegarriak izango zirela uste genuen ingurune biologikoan konportamendu kationikoa izatea espero genuelako.



1-(2-Dimetilaminoetil)-triazolak

Sintesi berri hau ere, “one-pot” eran egitea proposatu genuen, hurrengo erretrosintesia jarraituz.



2.2.4 DMD eredu-animaliekin AHULKEN konposatu berrien saio biologikoak

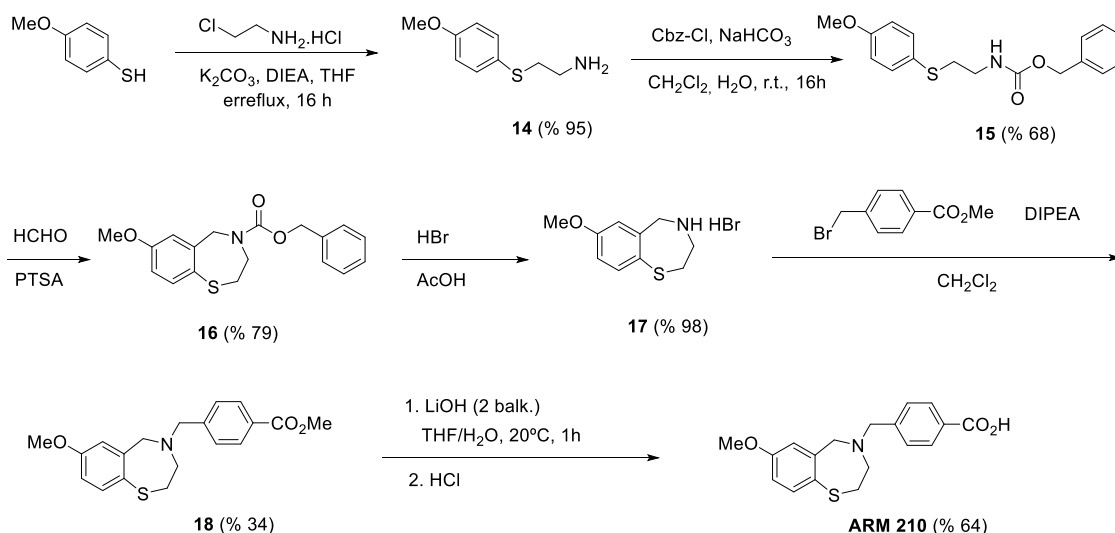
Konposatu berriak BioDonoistia Institutura bidaliko dira *in vitro* RyR1/Kalstabina-1 interakzioaren modulazio-ahalmena neurtzeko. Gainera, *in vivo* toxizitatea eta muskulu-indarraren hobekuntza neurtuko dira Sapje-3 DMD zebra-arrainak erabiliz. Saio hauek Prof. Amer Anders-ek egingo ditu Suediako Karolinska Institutoan.

3. Emaitzak eta diskusioa

3.1. ARM-210

Aurrean esaten den bezala, gure lehen helburua ARM 210 konposatuaren sintesia izan zen, konposatu hau saio biologikoetan erreferentzia bezala erabiltzeko (**1.Eskema**). Jarraitutako prozedurak, Armgo Pharma-k patentatutakoak izan ziren¹⁵. Lehenik, 4-metoxitiofenolaren S-alkilazioa egin zen 2-kloroetilamina erabiliz 2-ariltio-etilamina **14** etekin handiz emateko. Ondoren, amina hau babestu egin zen bentzil kloroformiatoarekin (Cbz-Cl) ingurune basikoan era horrela **15** karbamatoa prestatu zen % 68ko etekinez. Produktu honen ziklazioa **16** bentzotiazepinara egiteko, formaldehidoa eta azido p-toluensulfonikoa erabili ziren. Segidan, Cbz taldea HBr anhidroarekin desbabestuz egin zen. Lortutako **17** tiazepina berriro N-alkilatu zen p-metoxikarbonilbentzil bromuroarekin **18** esterra emateko. Azkenik, metil esterraren saponifikazioz, ARM 210 konposatua lortu zen.

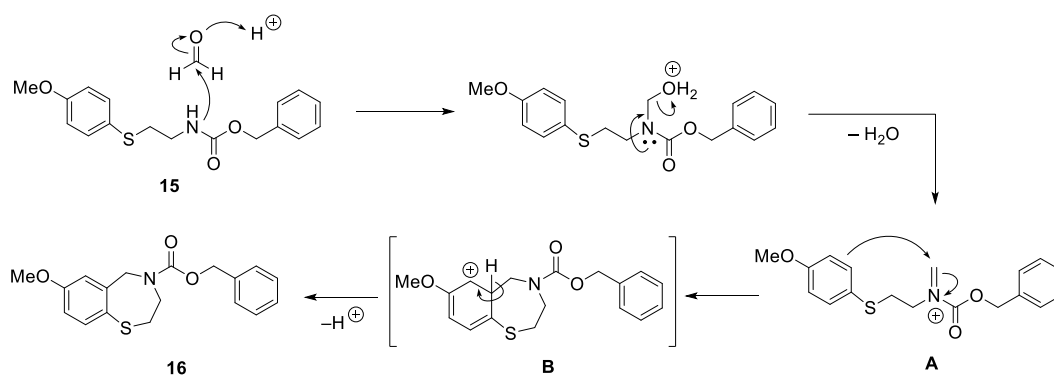
Sintesi hau patentatuadagoenez, espero bezala oso garbia eta etekin handikoa izan da.



2. Eskema. ARM 210 konposatuaren sintesia

¹⁵ Yan, J.; Belvedere, S.; Webb, Y.; Bertrand, M.; Villeneuve, N. *Patent* WO-2013156505 A1. 2013

Aurreko sintesi honen urras nagusia **15** karbamatoaren ziklazioa da **16** bentzotiazepina emateko. Erreakzio honen mekanismoa **3.Eskema** erakusten da. Lehendabizi, karbamatoaren nitrogenoak formaldehidoarekin erreakzionatzen du **A** iminio artekaria emateko. Ger, eraztun aromatikoko elektroiek iminioaren metilenoa erasotzen dute **B** Wheland-en artekaria emateko eta hau desprotonatuz, eraztun aromatikoa berreskuratzen da **16** bentzotiazepina bizikloa emanez.

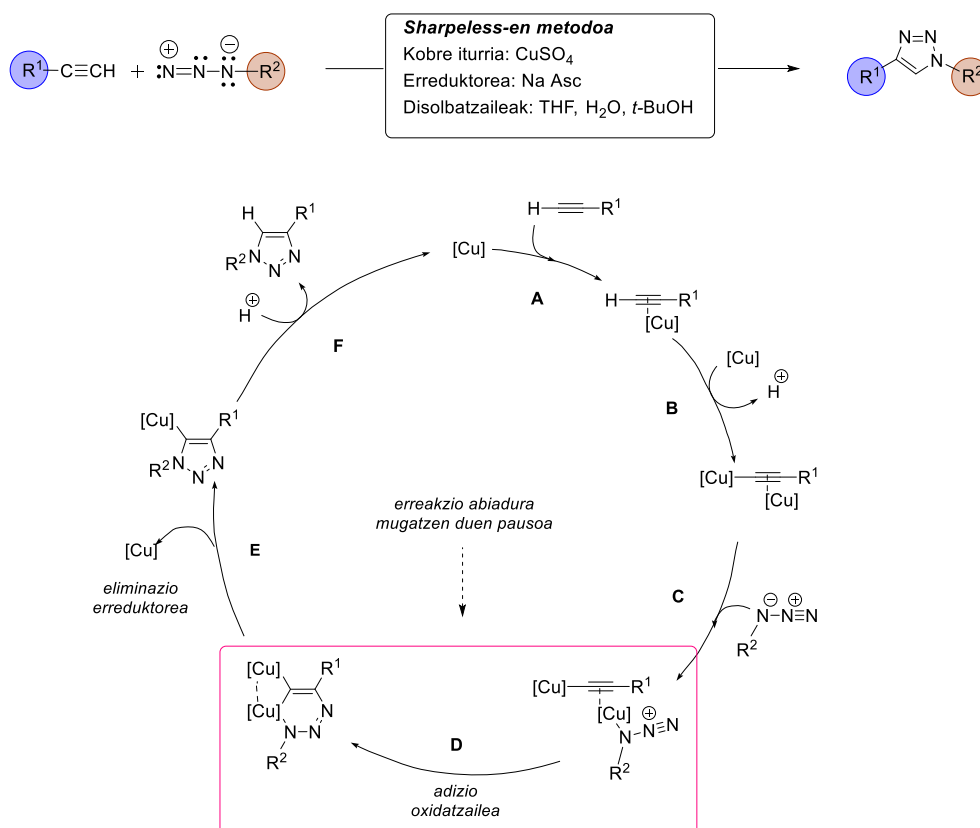


3. Eskema. **15** karbamatoaren ziklazioa **16** bentzotiazepina emateko.

ARM 210 produktuaren 120 mg inguru lortu ondoren, lehen helburua lortutzat eman genuen.

3.2. 1,2,3-Triazol 1,4-diordezkatuen sintesia.

Meldal¹⁶ eta Sharpless¹⁷-ek deskribatutako moduan, triazol 1,4-diordezkatuak era erregioespezifikoan prestatzea erraza da, baldin eta jatorrizko alkino eta aziden arteko erreazioa Cu(I) konposatuekin katalizatzen bada. Erreakzio honi “Cu-accelerated azide-alkyne cycloaddition” (CuAAC) esaten zaio eta 10⁶ aldiz azkarragoa da erreakzio katalizatugabea baino. Aldaera esperimental asko daude produktu bera lortzeko. Horien artean ezagunena Sharpless-en metodoa da, non ingurune akuosoan sodio askorbatoarekin Cu(II) ioia erreduzitzen den eta honela Cu(I) katalizatzailea “in situ” eratzen den.



4. Eskema. 1,2,3-Triazol 1,4-diordezkatuen sintesia Cu(I)-ez katalizatutako alkino-azida erreakzioa (CuAAC), eta bere mekanismoa

Kasu gehienetan CuAAC erreakzio katalitikoa garbia da, etekin handiak ematen ditu eta abantailak erakusten ditu bere erreaktibitate ortogonal delako medio. Honek esan nahi du azidak eta alkinoak ez dutela ohizko funtzio-talde organikoekin erreakzionatzen (adibidez, CO₂H, NH₂, OH, etab.) eta, horrela, triazol funtzionalizatuak sintetizatu daitezkeela babespen-desbabespen

¹⁶ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

¹⁷ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

urratsak erabili gabe. Hauen antzeko ezaugarriak dituzten beste erreakzio batzuk ere badaude, eta guztiei “click erreakzioak” esaten zaiem Sharpless-ek 2001-ean proposatu zuen hitza erabiliz¹⁸

CuAAC erreakzioaren mekanismoa ere **4.Eskeman** azaltzen da. Lehenik eta behin, Cu(I) katalizatzailea koordinatu egiten da alkinoaren π lotura hirukoitzean (**A**). Koordinazio honek handitu egiten du CH-aren azidotasuna ($pK_a \approx 25$ -tik ≈ 15 era jaitsi) eta honi esker Cu azetiluro σ -koordinatua sortzen da non alkinoa aktibatu egiten den (**B**). Hurrengo pausoan, Cu- π koordinatuak azida aktibatu egiten du nitrogenoaren elektroio pare askeekin (**C**). Modu honetan, azida eta azetiluroa ez daude kobre atomo berari lotuak. Berez, koordinazioa bai ordezkaturako nitrogenotik baita terminalatik eman daiteke, baina, eskeman adierazitako moduan erraztu egiten du adizio oxidatzailea (**D**). Nitrogeno ordezkaturako π -emailea da eta honek metalaren dentsitate elektronikoa handituko du. Ondorengo pausoan (**E**), eliminazio erreduktorea gertatzen da eta Cu (I) askatu egingo da modu exotermiko batean. Ingurune protiko batean, triazola libre geratuko da protonolisiagatik (**F**) eta Cu(I) berrerabili daiteke ziklo katalitikoan.^{19,20}

AHULKEN triazol ezberdinak prestatzeko, azpian azaltzen den lan-plana antolatu genuen. Atal honetako ondorengo sekziotan erreakzio horietako bakoitzean lortutako emaitzen deskribapena eta diskusioa egingo da:

- a) Ariltio-alkino eta ariloxi-alkinoen sintesia.
- b) 1-(2-N,N-Dimetilaminoetil)-1,2,3-triazolen sintesia
- c) 1-Karboximetil-1,2,3-triazol kiralen sintesia, “one-pot” CuAAC ziklazioa erabiliz.

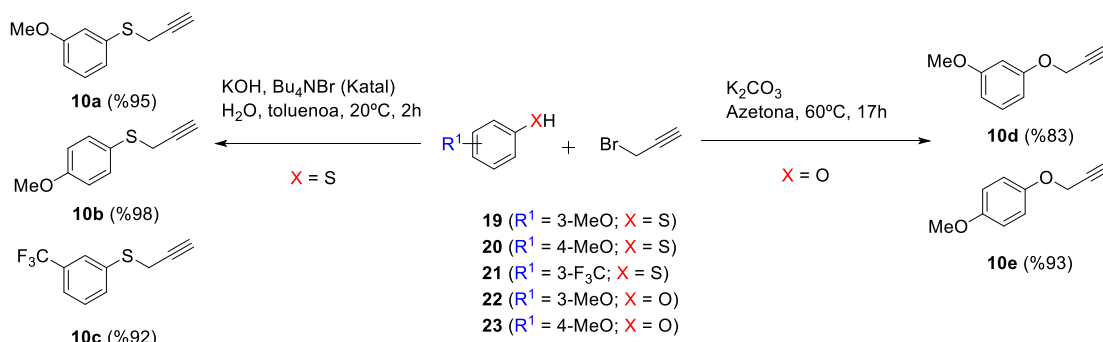
¹⁸ Kolb, H.C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004

¹⁹ Kuang, G.-C.; Guha, P. M.; Brotherton, W. S.; Simmons, J. T.; Stanke, L. A.; Nguyen, B. T.; Clark, R. J.; Zhu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13984.

²⁰ Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.

3.3. Ariltio-alkino eta ariloxi-alkinoen sintesia.

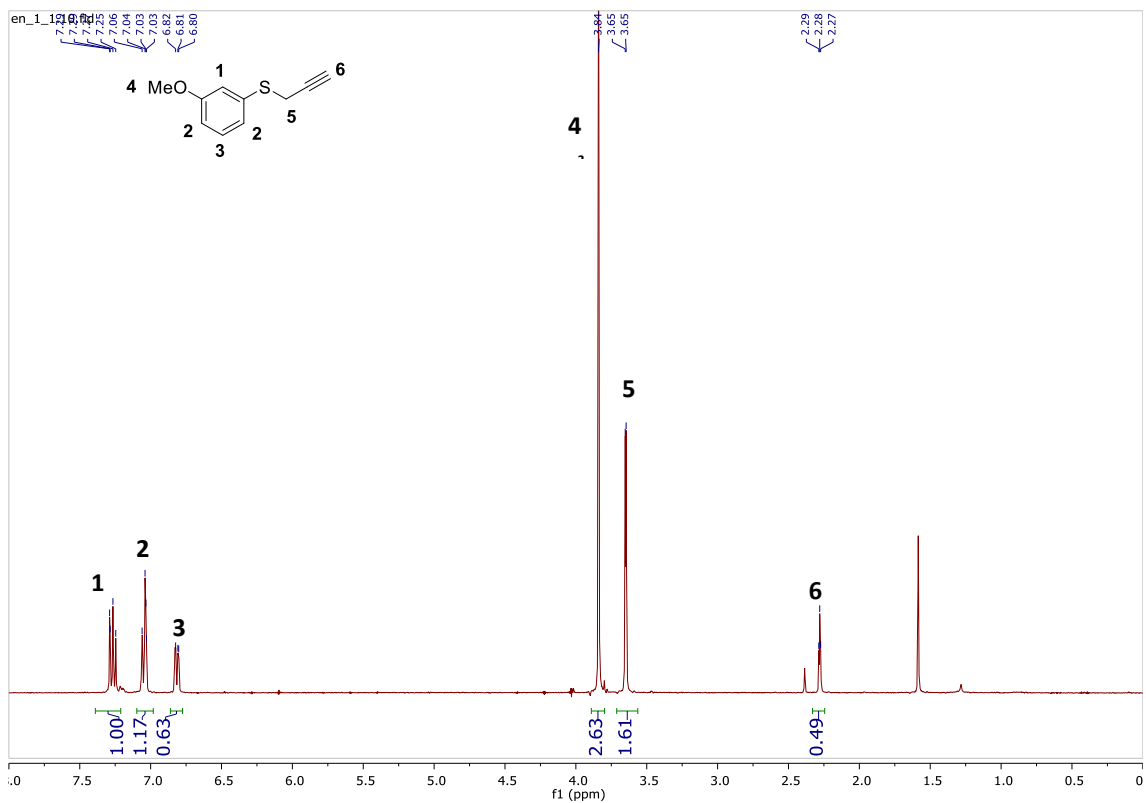
Gure bigarren helburua betetzeko, **10a-c** ariltio-alkinoak eta **10d-e** ariloxi-alkinoak prestatu genituen, zegozkien *m*- eta *p*- posiziotan ordezkaturako **19-21** tiofenoletatik edo **22-23** fenoletik abiatuta (ikus **5. Eskema**). Kasu guztietan erreakzioa errazteko konposatu fenolikoen nukleozaltetasuna handitu zen tiofenoxido edo fenoxido anioak base batekin sortuz bi baldintza ezberdinak erabiliz, tiofenolen kasuan **a**) eta fenolikoen kasuan **b**). Gainera, **a**) baldintzetan propargil bromuroak potasio hidoxidoarekin zuzenean ez erreakzionatzeko propargil alkohola emanaz, bi faseko disolbatzaile-sistema erabili zen (H₂O/toluenoa). Erreaktiboak fase likido nahastezinen artean mugitzeko tetrabutylamonio ioduroa (Bu₄NI), fase-transferentziako katalizatzailea erabili zen.



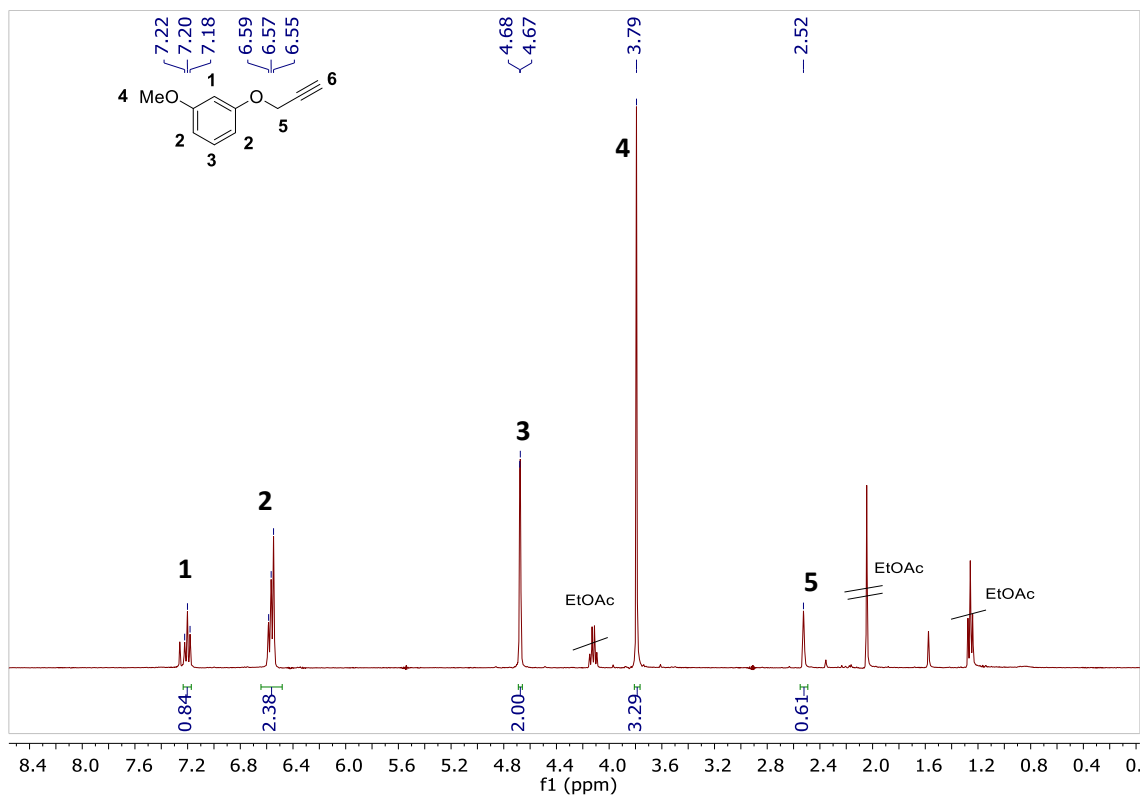
5. Eskema. Ariltio(oxi)alkinoen (**10a-e**) sintesia.

5. Eskema ikusten denez, base bezala KOH erabiliz, erreakzio-etekinak handiak dira eta gainera, konposatu puruak lortzen dira fase organikoa lurrundu ondoren, baino fenolen kasuan, nukleozaltetasun ezberdina dela eta, erreakzioa askoz motelagoa da, eta baldintza gogorragoak behar ditu tiofenolen etekin bera lortzeko.

Azpian erakusten diren 1. eta 2. Espektroen irudietan **11a** eta **11d** konposatuen ¹H-NMR espektroak konparatzen dira. Bi molekulen arteko desberdintasun bakarra alkino ondoko CH₂ taldeari lotutako sufre eta oxigeno atomoak dira. Sulfuroaren kasuan (**10a**), metileno talde hori oso apantailatua dago (3,65 ppm). Aldiz, eterraren kasuan (**10d**) desapantailatuagoa dago (4,67 ppm).

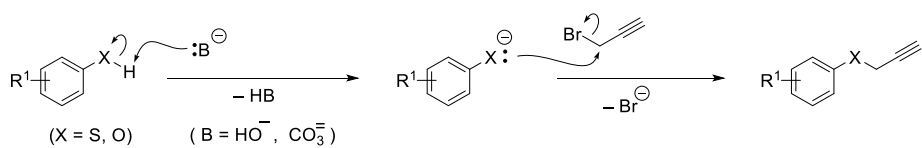


1. Espektroa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), **10a** konposatua.



2. Espektroa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), **11d** konposatua.

Erreakzio honen mekanismoa S_N2 ordezkapen nukleozalea da:

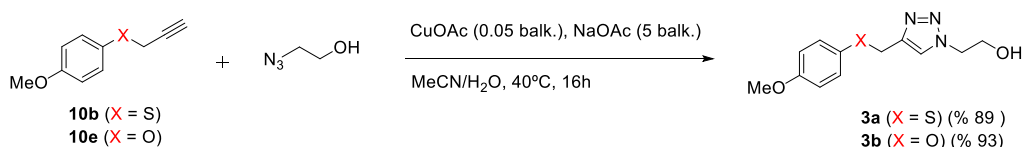


Base sendoak heteroatomoari protoia kendu ostean, negatiboki kargatuta egongo da eta gai izango da 3-bromo-1-propinoaren karbono primarioan erasotzeko. Modu honetan, bromoa askatuko da eta propargil tioeterra edo eterra sortuko da.

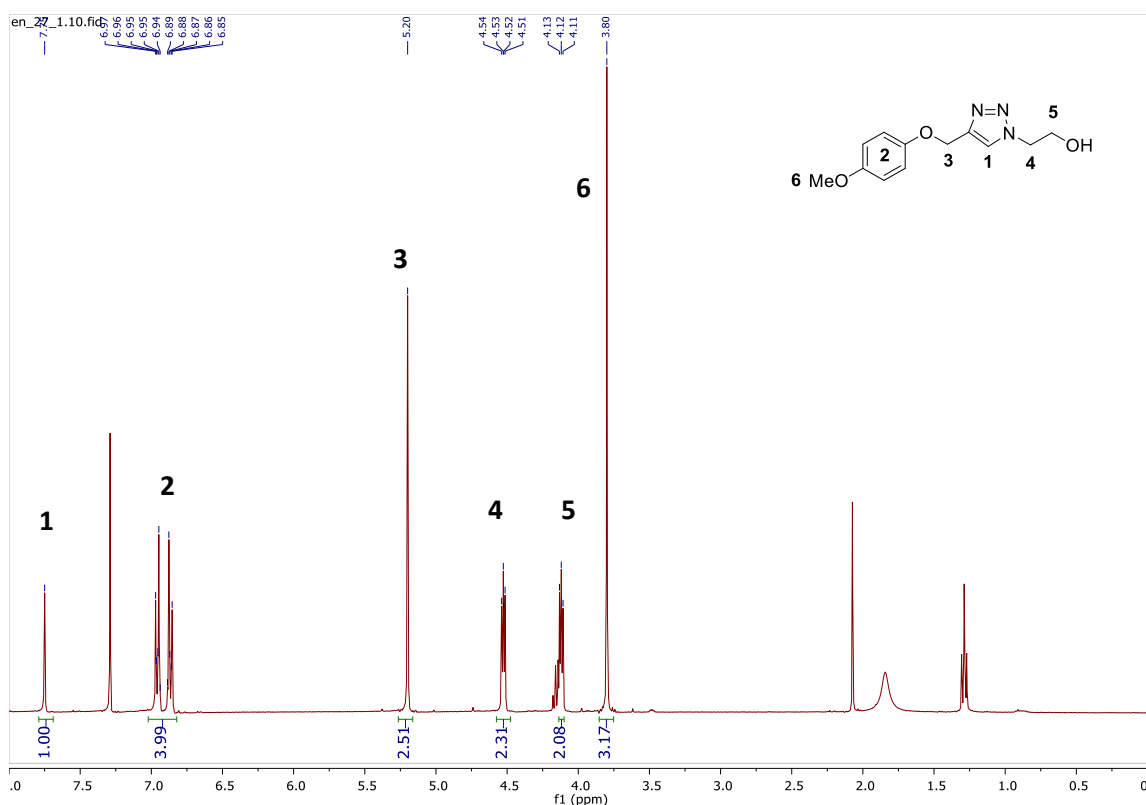
Alkino egokiak prestatu ondoren, beraiek erabili genituen gire lan-planaren hurrengo helburua betetzeko: 1-(2-dimetilaminoetil)-1,2,3-triazol berrien sintesia.

3.4. 1-(2-N,N-Dimetilaminoetil)-1,2,3-triazolen sintesia

Gure sintesi-planaren arabera, triazolen 2-dimetilaminoetil deribatuak prestatzeko, lehendabizi **3a-b** alkoholak sintetizatu behar ziren (**6.Eskema**). Horretarako, **10b** eta **10e** alkinoak aukeratu ziren eta beraiekin CuAAC erreakzioak egin ziren 2-azidoetanolarekin. Katalizatzaile bezala Cu(I) azetatoa aukeratu zen eta basea sodio azetatoa. Erreakzio-baldintza hauek erabiliz, **3a-b** alkoholak etekin bikainez lortu ziren. **3.Espektroan** ikusten dira **3b** molekularen ¹H-NMR seinale adierazgarrienak.



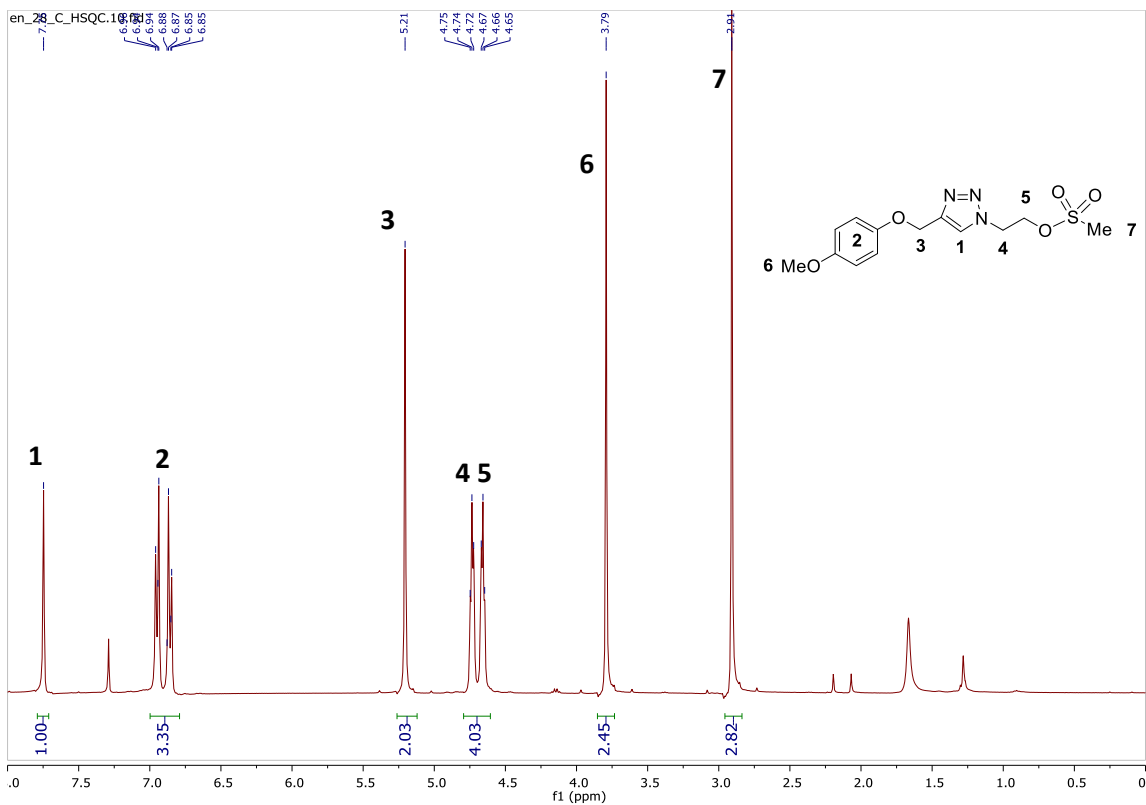
6. Eskema. 1-(2-Hidroxietil)-triazolen CuAAC sintesia.



3. Espektroa: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), **3b** konposatua

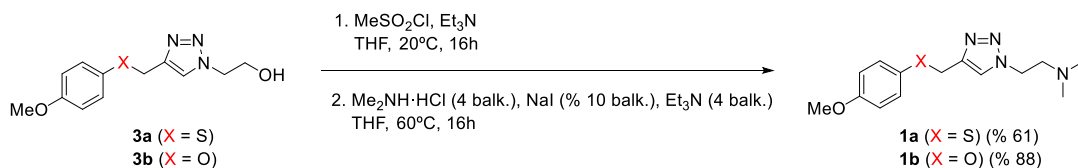
Alkoholak isolatu ondoren, 1-(2-dimetilaminoetil)-triazolak (**1a-b**) lortzeko bi urratsak aztertu genituen: a) alholaren aktibazioa mesilatoa bezala eta b) mesilatoaren ordezkapena dimetilaminarekin. Transformazio hauek, presiopeko ACE tubo batean egin ziren. Adibidez, **3b** alkoholaren mesilazioa egiteko, disolbatzaile bezala THF anhidroa erabili zen eta base bezala TEA, sorutako alkoxidoa mesil kloruroak eraso dezan. **4.Espektroan** erakusten da lortutako **2b**

mesilatoaren $^1\text{H-NMR}$ espektroa, bertan mesilo taldearen ondoko metilenoa (H5) 4.6 ppm-tara ateratzen delarik:



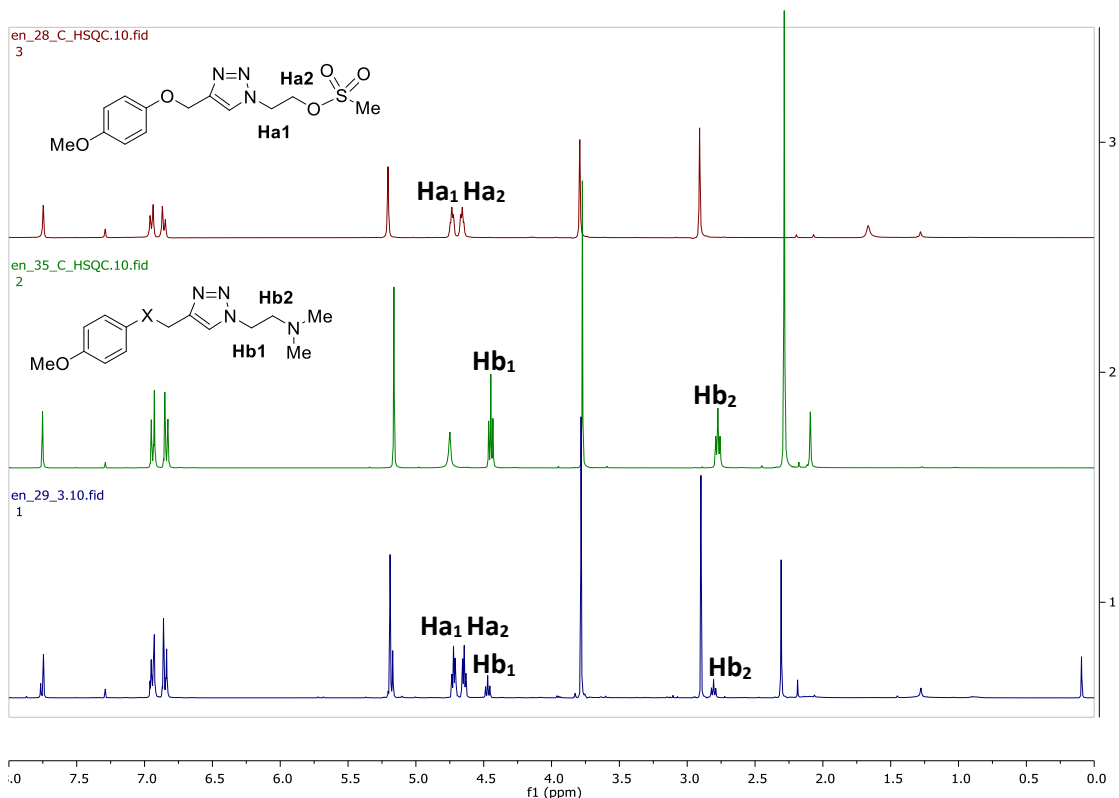
4. Espektroa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), **2b** mesilatoa.

Mesilatoaren osaketa amaitutakoan, ACE tuboan bertan, erreakzio nahastea THF gehiagoz diluitu zen, eta mesilatoaren ordezkapena emango zuen dimetilamina klorhidratoa gehitu zen. Klorhidrato hau dimetilamina librea bihurtzeko TEA gehiago ere gehitu zen (**7.Eskema**).



7. Eskema. 1-(2-Dimetilaminoetil)-triazolen “one-pot” sintesia.

Erreakzio hau presiopeko ACE tuboan egin beharra dago dimetilamina askearen irakite puntua 7°C -koa delako, eta erreakzioa 60°C -tan burutzen denez gau oso batean zehar, honek mesilatoarekin erreakzionatu baino lehen matrazetik alde egiten du. Hau frogatua izan zen erreakzioa septum batez itxitako matraze batean eginez (**5.Espektroa**):



5. Espektra: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), 3) **2b** mesilatoa; 2). **1b** 1-(2-dimetilaminoetil)-triazola; 1) **2b** eta **1b** konposatuen erreakzio-nahaste gordina.

Aurrean esandakoaren adierazgarriak dira goiko irudietan azaltzen diren espektraok. Azpikoa, ohizko matrize batean (septum-arekin) egindako erreakzio produktu gordinari dagokio. Kasu honetan hoberen ikus daitezkeen seinaleak Ha eta Hb hidrogenoenak dira. Mesilatoaren kasuan biak 4,6 ppm inguruan bi triplete ematen dituzten, eta aminaren kasuan hauek banatzen dira bat 4,5 ppm azpitik agertuz eta bestea 2,8 ppm-tan. Kasu honetan konposatu nahastea erraz banatu daiteke silikagel zutabe kromatografiaz EtOAc/Hexano 5:1 eluitzailea erabiliz.

Azkenik, bi erreakzioak (mesilazioa eta aminazioa) “one-pot” moduan ACE tuboa erabiliz egin genituenean, **1a-b** dimetilaminoetil-triazolak garbi eta etekin onez lortu ziren.

Honenbestez, gure lanaren bigarren helburua lortuzat eman genuen eta AHULKEN konposatu kiralen “one-pot” sintesia aztertzeraz pasatu ginen.

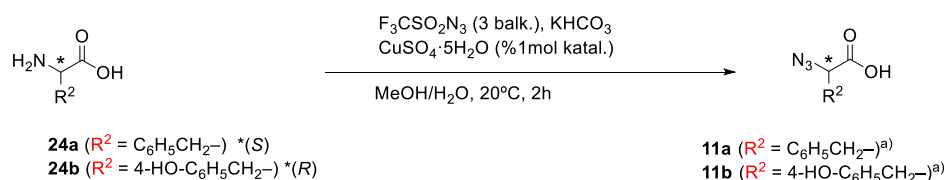
3.5. “One-pot” N-diazotazioa/CuAAC ziklazioa: 1-karboximetil-1,2,3-triazolen sintesia

1-Karboximetil-triazol kiralak prestatzeko, lehendabizi alkino eta α -azidoazido kiralen arteko CuAAC erreakzioa aztertzea pentsatu genuen. Horretarako, aminen N-diazotazio izeneko erreakzioa erabili zen, α -aminoazido kiraletatik abiatuz (**8.Eskema**). Erreakzio hau bi erreaktibo ezberdinez egin zen. Alde batetik Triflil azida **12** erabili zen eta bestetik **13** imidazol-1-sulfonilazida. Konposatu hauen ezegonkortasuna dela eta, ez dira komertzialak eta sintetizatu egin behar dira.

Triflil azidaren kasuean **12**, *in situ* presta daiteke anhidrido triflikoa eta sodio azida hotzetan ura-diklorometano nahastean erreakzionaraziz. Horrela lortutako triflil azidaren diklorometano disoluzioa zuzenean erabil daiteke aminen N-diazotazioak egiteko.

Errektibo honekin α -aminoazidoen N-diazotazioa egiteko, Pelletierren²¹ metodoa jarraitu da **24a-b** α -aminoazido enantiopuroekin (D-fenilalanina eta D-tirosina). Horretarako, aminoazidoa eta KHCO_3 -ez osatutako ur disoluzioari $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ katalizatzailea, eta triflil azida (1,5 balt.) gehitu ondoren, nahastea 2 orduz giro tenperaturan uzten da. Modu horretan, **11a-b** α -azidoazidoak lortzen dira. α -Azidoazidoen sorrera, ^1H NMR espektroskopiaz baieztatu zen (ikusi, **9.Espektroa** 33. Horrian). Hauek purifikatu gabe erabili ziren ondorengo CuAAC erreakzioak “one-pot” moduan eginez.

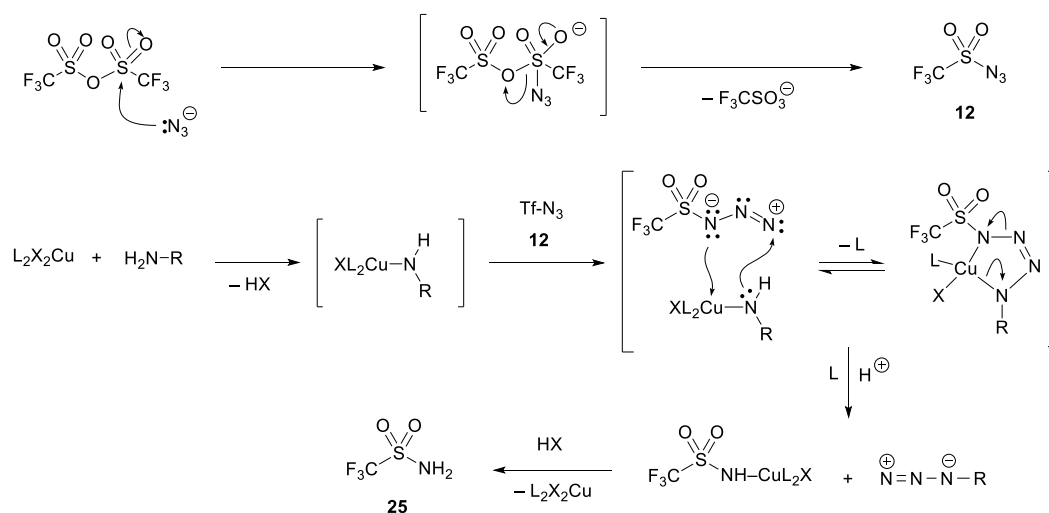
N-diazotazio erreakzioa dagozkien **11** α -azidoazidoak emtateko **8.Eskeman** adierazten da:



8. Eskema. α -Azidoester α -ordezkatuak lortzeko erreakzioa. ^{a)} Produktua ez zen isolatu eta disoluzioa “*in situ*” erabili zen hurrengo CuAAC erreakzioan.

Aurreko aminen N-diazotazio-erreakzioaren mekanismoa eta azidak emateko eta **12** triflil azidaren sorrera **9. Eskeman** biltzen dira:

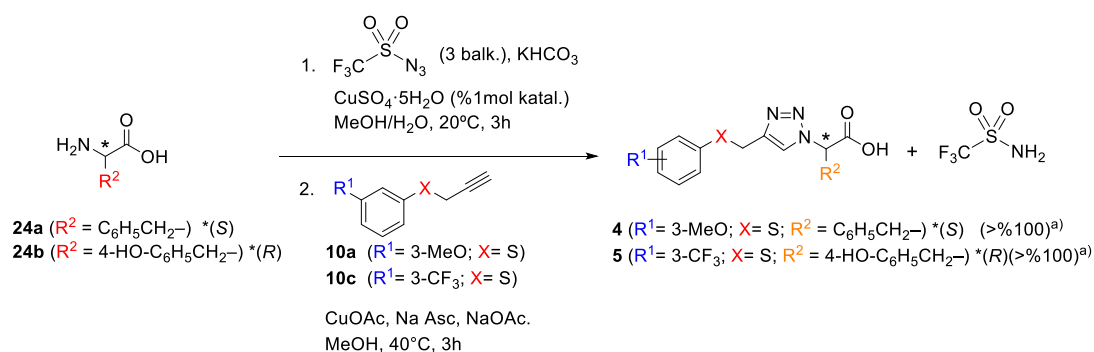
²¹ Lundquist, J. T.; Pelletier, J. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 781.



9. Eskema. Trifilil azidaren sorrera-erreakzioa eta aminen N-diazotazio-erreakzioaren mekanismoak.

Alde batetik, **12** trifilil azidaren sorrera anhidrido triflikoa eta azida anioiaren adizio-eliminazio erreakzio baten bidez gertatzen da, sodio triflatoa altoproduktu bezala osatuz. Bestalde, aminen N-diazotazio erreakzioari dagokionez, lehendabizi Cu(II) katioia koordinatu egiten da amino taldearekin konplexu bat osatuz. Konplexu horretan nitrogenoaren nukleozaletasuna handiagoa bihurtuko litzateke eta trifilil azidaren nitrogeno elektrozalearekin erreakzionatuko luke, alkilazida eta **25** trifilil amida emanez.

α -Azidoazidoak (**11**) *in situ* kuantitatiboki sortzen zirela ikusita, “one-pot” CuAAC “click” erreakzioan erabiltzea erabaki genuen **10a** eta **10c** alkinoak erabiliz. Horretarako Sharpless-en metodoa erabili genuen disolbatzailea MeOH/H₂O nahastea izanik eta, katalizatzailea CuOAc (% 5 mol) erabiliz.

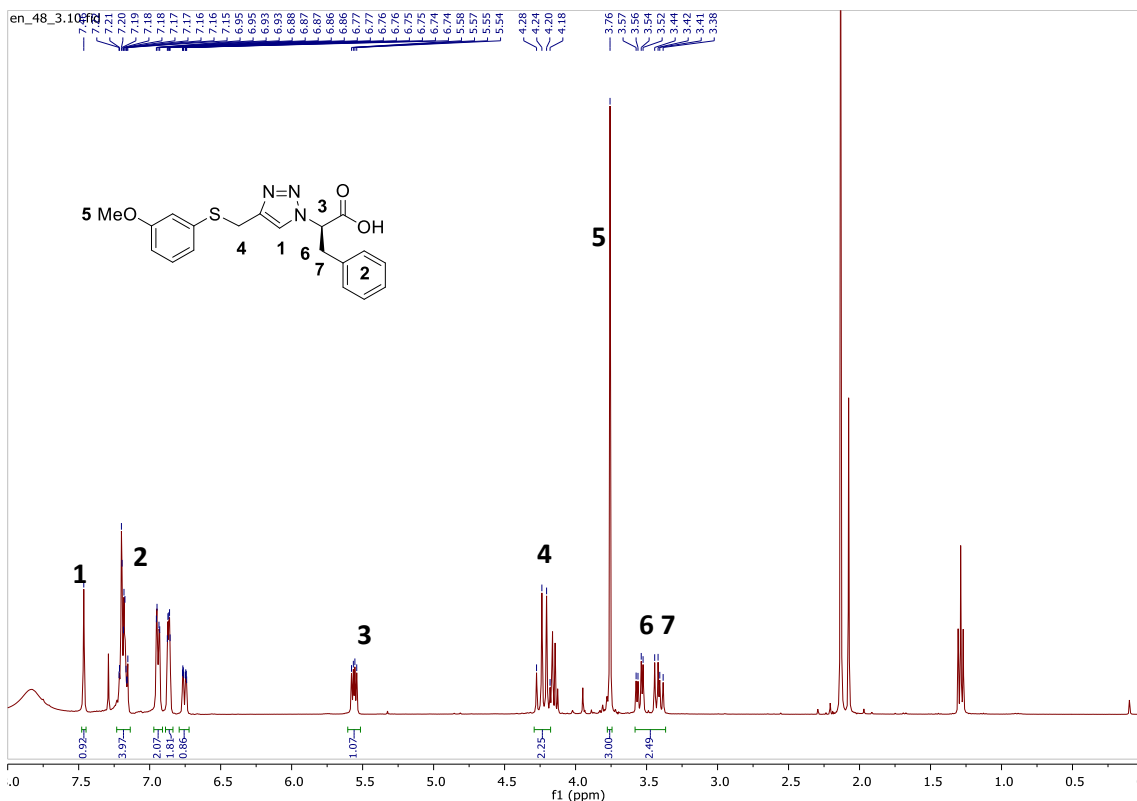


10. Eskema. 1-Karboximetil-1,2,3-triazola kiralak α -aminoazidoetatik lortzeko “one-pot” erreakzioa.

^{a)}produktua **25** triflamidarekin nahastua lortzen da.

Azpiko irudiko 6. Espektroan **4** konposatuaren triazolaren H1 protoia (7,47 ppm) oso adierazgarria da. Datu honek ziurtatzen zigun “click” erreakzioa modu egokian ematen zela eta beste seinaleak identifikatuz bermatzen genuen konposatua ondo sortzen zela. Bestalde, H6, H7

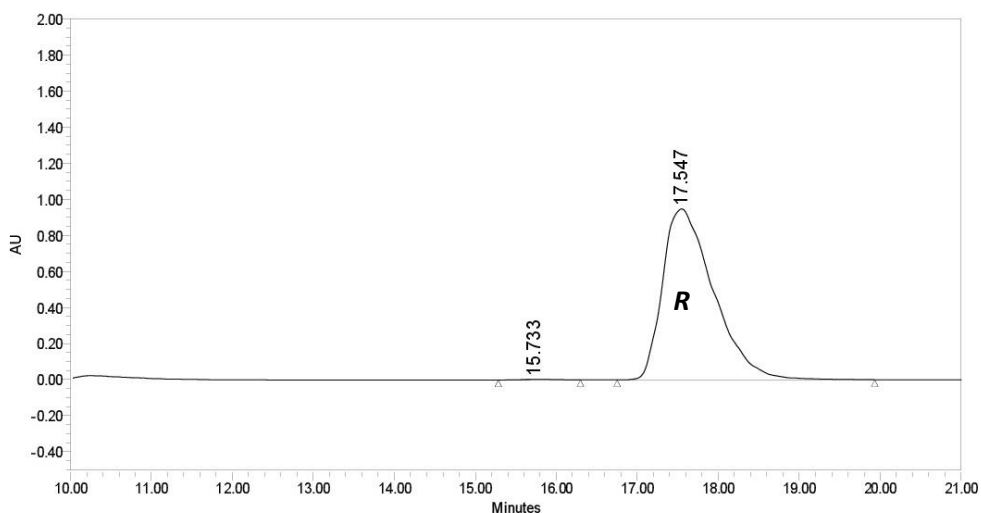
protoi bentziliko diastereotopikoak (3,5 ppm) molekula kirialaren bereizgarriak dira. Azkenik, sulfre atomoaren ondoko metileno taldeak ere aldaketa handia jasaten du **10a** alkinotik **4** triazola ematerakoan. Lehendabizikoan, 3,65 ppm-an singlete bat ematen du eta bigarreanean, 4,25 ppm-an doblete bikoitza molekularen C3 karbono estereogenikoaren eraginez.



6. Espektroa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), **4** konposatua.

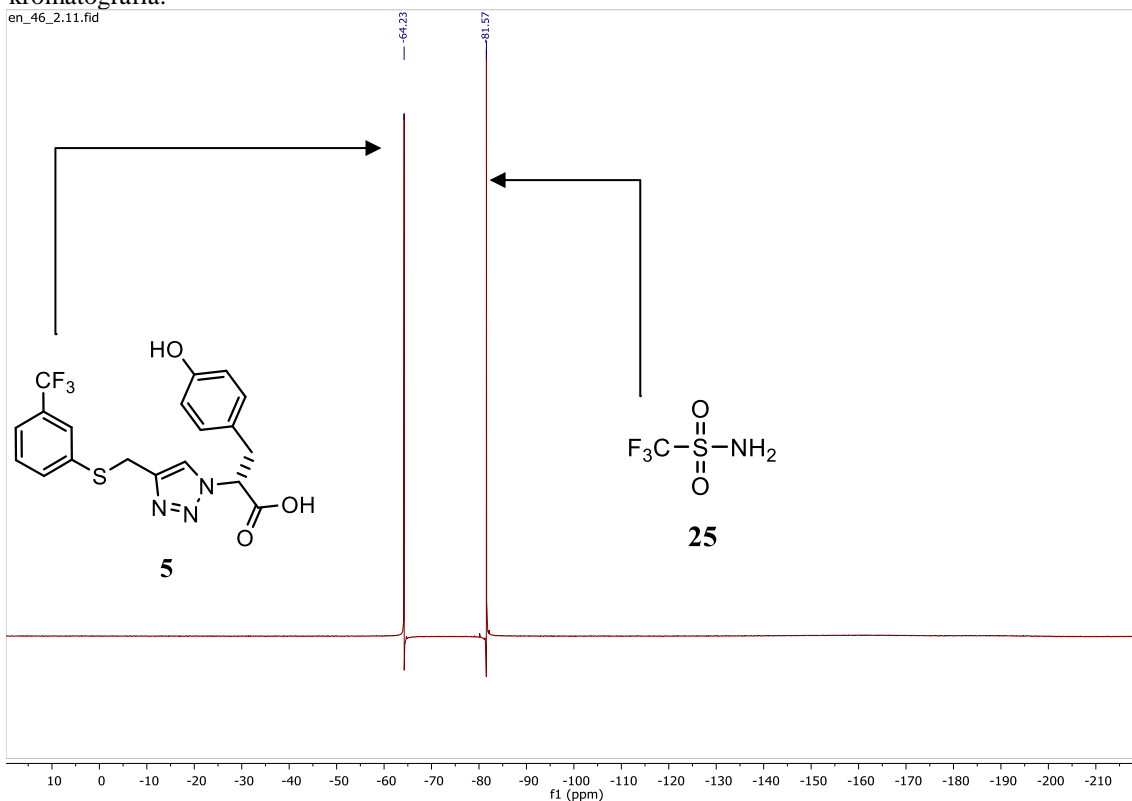
Hurrengo orrialdean (**4.Irudia**) **4** konposatuaren HPLC kromatograma erakusten da, kolumna kirala erabiliz egindakoa. Kromatograma hau nahaste errazemikoarekin konparatzen denean (ikusi **1. Eskema**, 12 orrialdean), argi dago “one-pot” prozedura berriarekin konposatu enantiopuroa lortzen dela.

Saponifikaziorik gabeko metodoa arrakasta handia izan da ez dagoelako inolako epimerizaziorik. Honekin “one-pot” 1-metoxikarbonilmetil-1,2,3-triazolen sintesi, azkarra, merkea eta enantiopuroa lortu dela baieztatzen da. Hala ere, ustegabeko arazoa dauka metodoa: **12** triflil azidaren erabileran sortzen den azpiproduktua **25** triflamida da. Konposatu honen NH protoien azidotasuna azido karboxilikoaren antzekoa da eta, ondorioz, ezin dira azido-base erauzketa bidez banatu. Bestalde, azido karboxiliko/triflamida nahasteak ezin dira ongi banatu zutabe kromatografia erabiliz, elkarren artean konplexu supramolekularrak osatzen dituztelako. **25** Triflamida eta **5** triazol fluoratuaren nahastea ongi nabarmentzen da ^{19}F NMR eginez (**7.Espektroa**).



	RT	Area	% Area	Height	% Height
1	15.733	79736	0.19	2570	0.27
2	17.547	41402088	99.81	948031	99.73

4. Irudia. α -Aminoazido enantiopuroak erabiliz lortutako **4** konposatuaren zutabe kiraleko HPLC kromatografia.

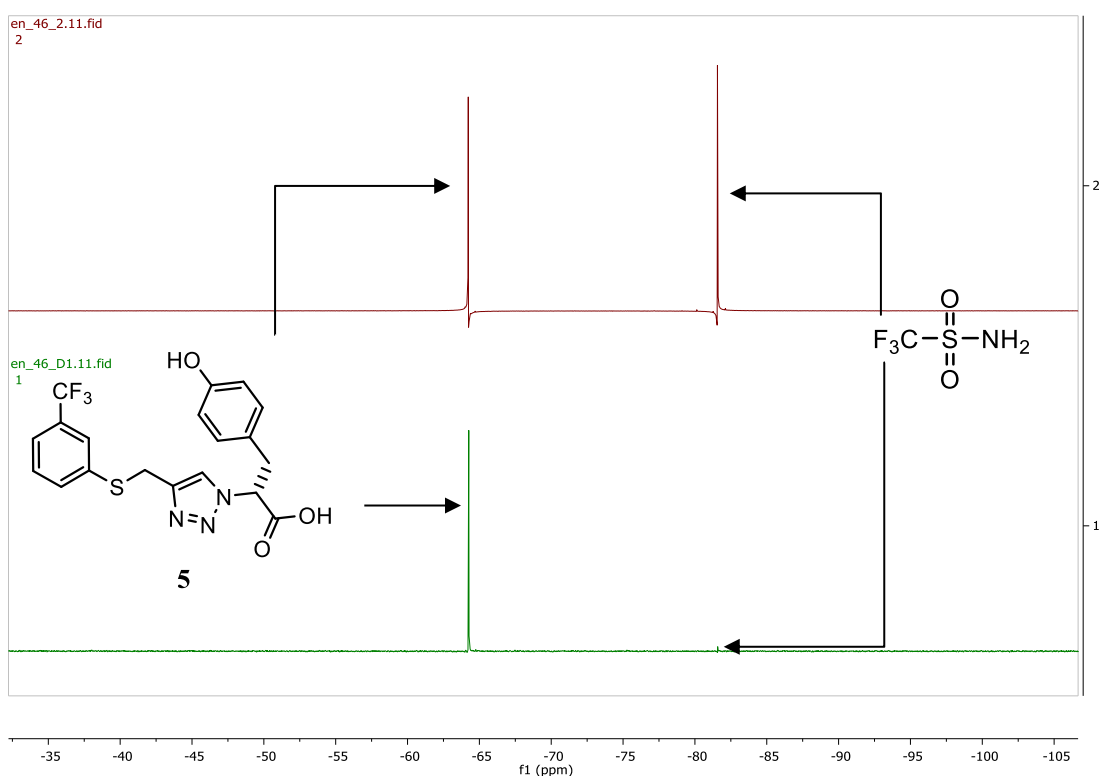


7. Espektra: ^{19}F -NMR (400 MHz, MeOH-d_4), **5** konposatu gordina, **25** triflamidaz kutsatua.

Triflamida azido triazolotik banatzeko asmoz froga ezberdinak eginez, sublimaketa triflamidaren banaketa partziala ematen duela ikusi zen, baina produktua oliotsua denez, ezin izan % 100a garbitu. Honekin batera, disolbatzaile koordinanteek triflamidiarekin interakzioa izango zutela proposatu genuen, hau frogatzeko eter etilikoz disolbatu zen nahastea, eta guztia disolbatu

ondoren, eter gehiago gehitu ahala hauspeakin bat sortu zela antzeman zen, hau iragazi eta ^{19}F NMR espektroa eginez triflamidaren desagerpen partziala ikusi zen, hala ere ez zen oso metodo erabilgarria bezala ikusi erabili beharreko bolumen handien gatik eta banatzeko ahalmena mugatua zelako. Honetaz aparte, zutabe eta TLC kromatografiko ezberdinak burutu ziren, baina guztietan triflamida **5** konposatuarekin nahastua lortzen zen.

Azkenik beste metodo bat saiatu zen: lurrun-bidezko arrastrea. Horretarako, **5**+**25** nahastea EtOAc kantitate minimoan disolbatu zen eta hau toluenoz diluitu ondoren, lortutako suspentsioa errotabaporean lurrundu zen toluenoaren irakite puntu altua triflamida sublimagarria eramateko esperoan.



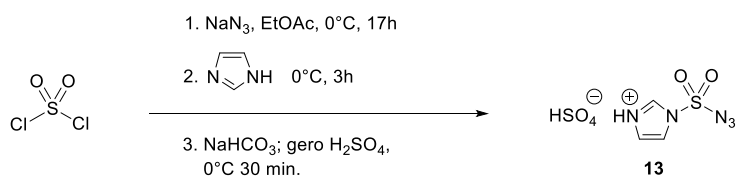
8. Espektroa: ^{19}F -NMR (400 MHz, dis.), Goitik behera, **5** konposatu gordina (MeOH-d_4), **5** konposatua tolueno arrastrea eta gero (MeOH-d_4).

Ikusten denez triflamidaren ^{19}F seinalea -81,57 ppm tan agertzen da eta **5** konposatuarena -64,23 ppm tan. Toluenoarekin lurrunketa egin ondoren, **5** konposatua puroa dago eta ez du triflamidarik.

Purifikazioak dituen konplikatasun handi hauek direla eta, beste metodo baten beharra ikusi genuen. Kasu honetan **13** imidazol-1-sulfonilazida ren erabilera proposatu zen triflil azidaren ordez α -aminoazidoen N-azotazioa, imidazol errektibo honen azpiproduktuak basikoak direlako eta hauek azido base garbiketa batez erraz ken daitezke. Hala ere, talde basikoak dituzten aminoazidoekin arazoak egon daitezke (adibidez, triptofanoa). Kasu hauetan triflil azidaren

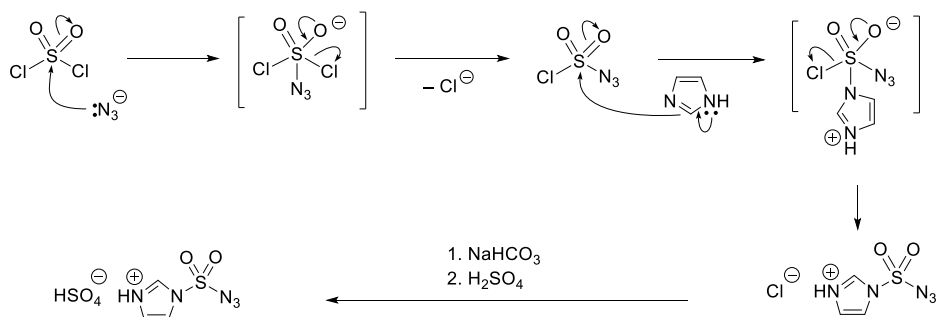
erabilera aproposa izango dela proposatu da triflamidaren azidotasuna dela eta produktuz banatzeko garbiketa azido basikoak nahikoa izan behar litzakelako.

Kasu honetan, berriz ere, erreaktibo alde aurretik prestatu beharra dago, sulfuril kloruroa, sodio azida eta imidazola nahastuz²². Lortzen den konposatua baldintza batzuetan lehegarria izan daiteke²³. Hala ere, erreaktibo honen hidrogenosulfatoa **13** askoz ere egonkorragoa da. Hala ere, gatz hau ez da komertziala, baina gorde daiteke luzaroan degradatu gabe. Honek bigarren abantaila bat aurkezten du triflil azidaren aurrean, azken konposatu hau oso erraz degradatzen delako. Gainera, ekonomikoki, imidazol-1-sulfonilazida hidrogenosulfatoa sintetizatzea askoz merkeagoa da erreakzio luzeagoa izan arren



11. Eskema. Imidazol-1-sulfonilazida hidrogenosulfatoaren sintesia.

Erreakzio mekanismoa hurrengoa da:



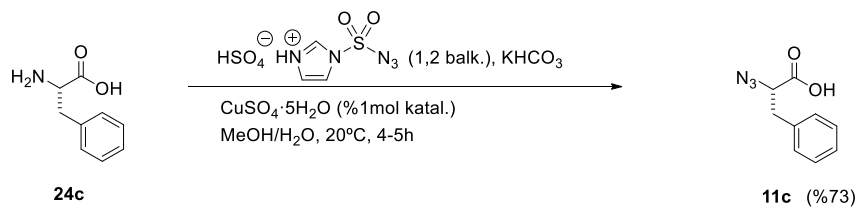
12. Eskema. Imidazol-1-sulfonilazidaren sorrera-erreakzioa.

Amionen N-diazotazioaren **13** erreaktiboarekin eta **12** triflil azidarekin berdina da.

²² Goddard-Borger, E. D; Stick, R. V. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 3800

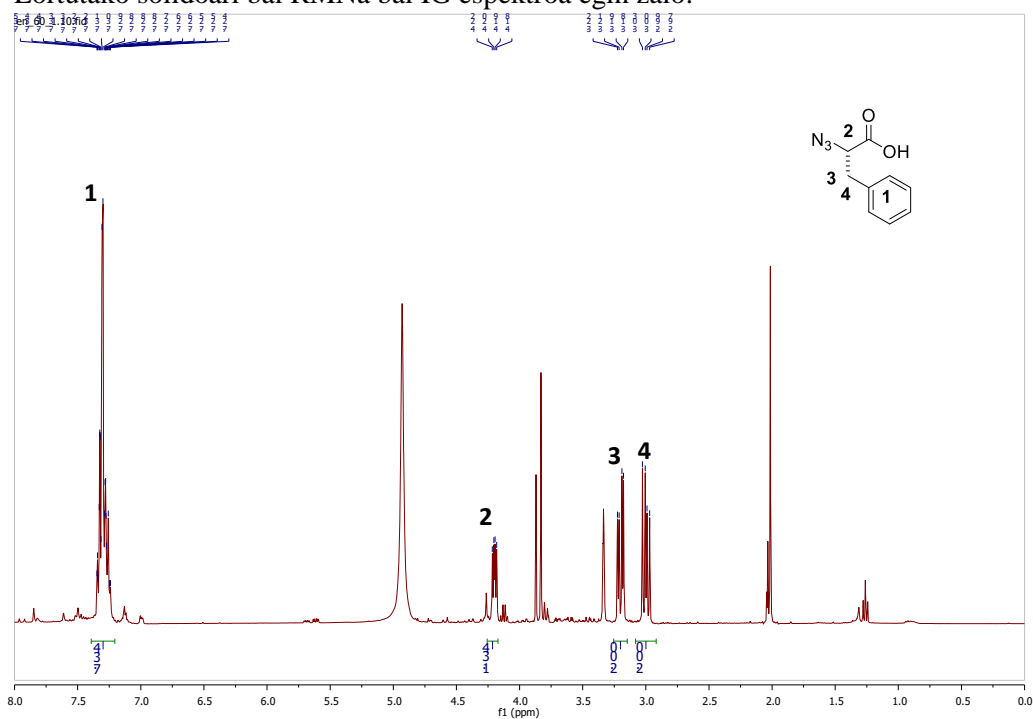
²³ Fischer, N.; Goddard-Borger, E.D.; Greiner, R.; Klapöke, T. M.; Skelton, B. W.; Stierstofer, J. *Org. Chem.* **2012**, 77, 1760.

“One-pot” sintesia frogatu aurretik L-fenilalaninaren N-azotazio erreakzioa frogatu genuen (13.Eskema):



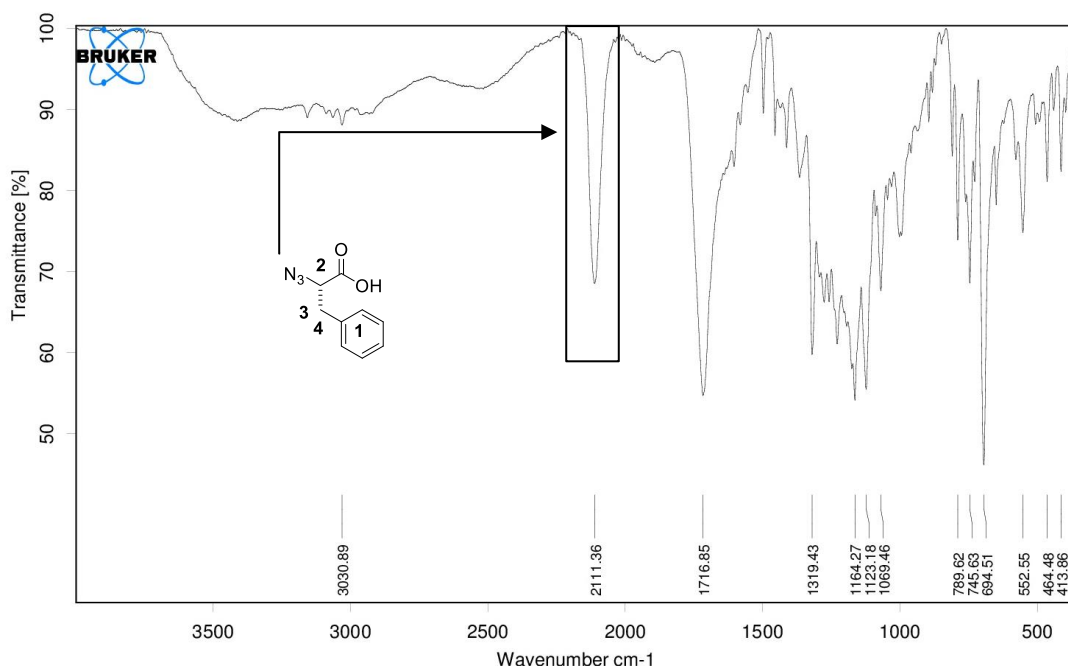
13. Eskema. L-Fenilalaninaren N-diazotazio erreakzioa Imidazol-1-sulfonilazida hidrogenosulfato erreaktiboa erabiliz.

Lortutako solidoari bai RMNa bai IG espektroa egin zaio:



9. Espektroa: ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄), 11c konpo satua.

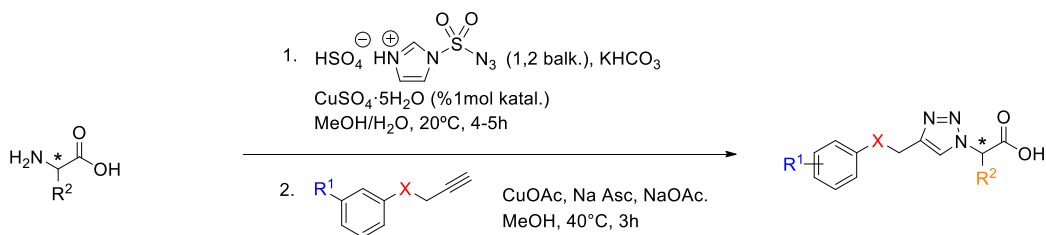
¹H-NMR Espektroan eremu magnetikoaren aurrean H3 eta H4 protoiak desberdinu egiten direla ikusten da (diastereotopikoak dira) eta beraien artean akoplamendua dago. Bestalde, H2 protoiaren lerrakuntza kimikoa ere bat dator α-azidoazidoen estrukturarekin.



10. Espektroa: IR espektroa, **11c** konposatua.

Azkenik, IR espektroan azida taldearen osaketa-froga argiena ikusi daiteke 2.109 cm^{-1} inguruan dagoen banda sendoa dela eta.

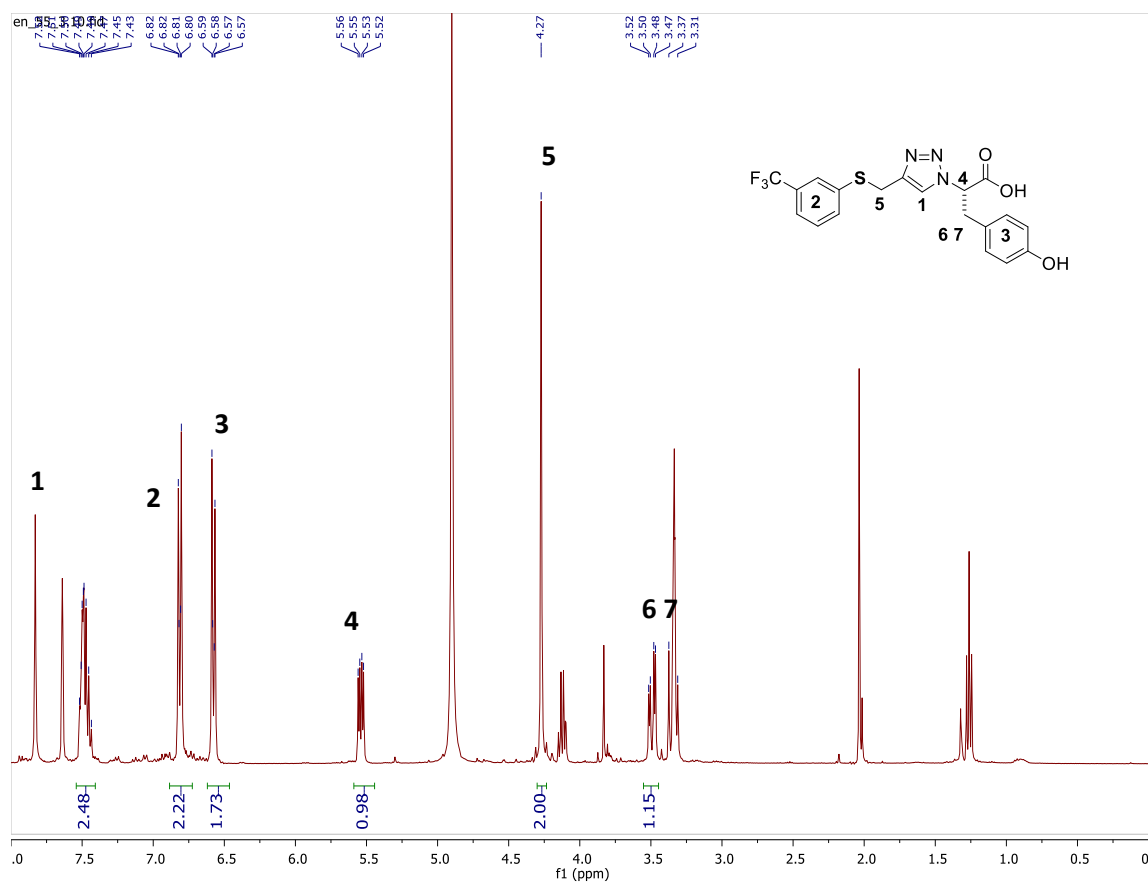
Errektibo honen eraginkortasuna baieztatua dagoenez, “one-pot” CuAAC ziklazioa aurrera eramán genuen, berriz ere Sharpless-en metodoa erabiliz.



24a	$\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$	$^*(R)$	10a	$(\text{R}^1 = 3\text{-MeO}; \text{X} = \text{S})$	4	(%95)
24b	$\text{R}^2 = 4\text{-HO-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-}$	$^*(R)$	10c	$(\text{R}^1 = 3\text{-CF}_3; \text{X} = \text{S})$	5	(%96)
24c	$\text{R}^2 = 4\text{-HO-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-}$	$^*(S)$	10c	$(\text{R}^1 = 3\text{-CF}_3; \text{X} = \text{S})$	6	(%78)
24a	$\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$	$^*(R)$	10c	$(\text{R}^1 = 3\text{-CF}_3; \text{X} = \text{S})$	7	(%63)
24d	$\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$	$^*(S)$	10d	$(\text{R}^1 = 3\text{-MeO}; \text{X} = \text{O})$	8	(%71)
24a	$\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$	$^*(R)$	10d	$(\text{R}^1 = 3\text{-MeO}; \text{X} = \text{O})$	9	(%91)

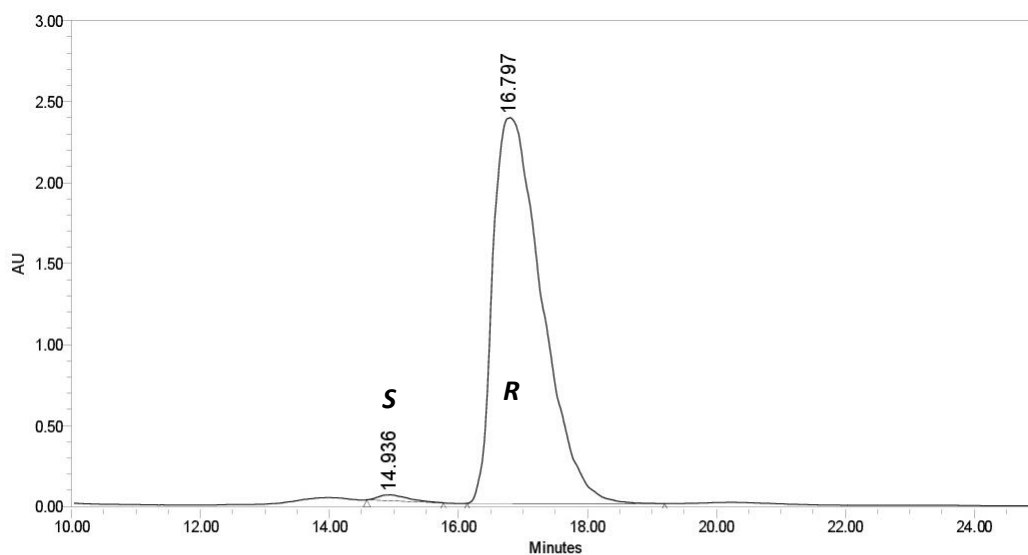
14. Eskema. 1-Karboximetil-1,2,3-triazolak lortzeko erreakzioa

Lortutako produktuen espektroek erreakzioa arazorik gabe joan zela baieztatu ziguten:



11. Espektroa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4), **11** konposatua.

Azken baieztapen bezala, zutabe kiraleko HPLC kromatograma egin zitzaion **4** konposatuari (**5.Irudia**):



	RT	Area	% Area	Height	% Height
1	14.936	1142504	0.90	36124	1.49
2	16.797	125288194	99.10	2381809	98.51

5. Irudia. Imidazol-1-sulfonilazida erabiliz lortutako **4** konposatuaren zutabe kiraleko HPLC kromatografia.

Espero zen bezala, epimerizazioa ez da ezer eman α -aminoazidoen N-diazotazio metodo honekin, horrela, 1-metoxikarbonilmetil-1,2,3-triazolak lortzeko “one-pot” erreakzio eraginkor, merkea, enantiopuro eta garbitzeko erraza genuelarik.

4. Ondorioak

Lan esperimentalaren burututa ondorio nagusi hauek atera daitezke:

1. 1-(2-N,N-Dimetilaminoetil)-1,2,3-triazolak (**1a-b**) lehen aldiz sintetizatuak izan dira.
2. Aurreko konposatuen prestaketa 1-(2-hidroxi)etil-triazoletik “one-pot” metodoaz egin daiteke. Horretarako, alkoholaren mesilazioa egiten da eta gero talde honen ordezketa *in situ* askatutako dimetil aminaz.
3. AHULKEN moduko 4-(ariltiometil)-1-(karboximetil)-1,2,3-triazol enantiopuroak lehen aldiz sintetizatu dira α -aminoazido libreetetik eta alkinoetatik abiatuz.
4. Aurreko konposatuen prestaketa “one-pot” metodoaz egin da eta N-diazotazioa eta CuAAC erreakzioak elkarrekin konpatibleak direla frogatu da.
5. Aurreko N-diazotazio erreakzioa egiteko erreaktiborik egokiena imidazol-1-sulfonilazida hidrogenosulfatoa dela frogatu da.

Conclusions

The main conclusions drawn after the experimental work follow:

1. 1-(2-N,N-Dimethylaminoethyl)-1,2,3-triazoles (**1a-b**) were synthesized for the first time.
2. The former compounds can be prepared from 1-(2-hydroxyethyl)-triazoles following a “one-pot” method. This includes the mesylation of the alcohol and the subsequent substitution with *in situ* liberated dimethylamine.
3. AHULKEN-like 4-(arylthiomethyl)-1-(carboxymethyl)-1,2,3-triazoles were prepared for the first time in enantiopure form from α -amino acids and alkynes.
4. The former compounds were prepared following a “one-pot” method as the compatibility of the N-diazotation and CuAAC reaction was proven.
5. To conduct the former N-diazotation reaction, imidazole-1-sulfonylazide hydrogensulfate was found to be the reagent of choice.

5. Esperimentalak

5.1. Metodo orokorrak

Erabilitako errektibo guztiak iturri komertzialetik lortuak izan dira, hala nola, Aldrich, Acros, Merck, Sigma eta Fluka. Erabilitako disolbatzaileak diklorometanoa (CH₂Cl₂), azetonitriloa (MeCN), hexanoa (Hex), dietil eterra (Et₂O), metanola (MeOH) eta etil azetatoa (EtOAc) Scharlau-ri erositakoak izan dira. Erreakzio guztiak burutzeko, beraz lehortutako beirazko materiala eta nitrogenopeko atmosferak erabili dira.

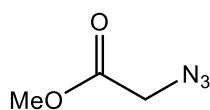
Erreakzioetan edota kromatografian erabilitako disolbatzaileen eliminazioa, *Büchi* R-210 hutspeko errotabaporeetan egin da ur ponpaz baliatuz.

Produktuen purifikazioak flash kromatografia teknikarekin egin dira silika 60 (230-400 mesh) erabiliz fase geldikor moduan. Erreakzio-jarraipenak Geruza Meheko Kromatografia (TLC) bitartez egin dira. Hauek aluminio xaflak dira silika gela dutenak fase geldikor moduan (Merck). Laginak ikusgarriak izateko UV lanpara erabili da ($\lambda=254$ nm).

¹H-NMR espektroak 400 eta 500 MHz-ko frekuentzietan erregistratu dira, ¹³C-NMR espektroak 125 MHz-tan eta ¹⁹F-NMR espektroak 376MHz-tan. Horretarako *Bruker Avance500* eta *Bruker Avance400* espektrometroak erabiliz. Erreferentzia gisa disolbatzaile deuteratuen hondar-seinaleak erabili dira: CDCl₃ δ H (7.26 ppm) eta δ C (77.16 ppm); CD₃OD δ H (3,31 ppm) eta δ C (40,00); eta DMSO-d₆ δ H (2,50 ppm). Infragorri espektroak *Bruker Alpha P* espektrofotometro batean neurtu dira. Fusio puntuak *Büchi SMP-20* aparatuarekin determinatu dira. HPLC analitikoak *Waters 1525* kromatografoan egin ziren, Diacel chiralpack IC 50 zutabea erabiliz. Fase mugikorra iPrOH (% 0.1 TFA)/Hex 20:80, fluxua 1 mL/min eta detektorea UV ($\lambda=210$ nm). Errotazio optikoak *Jasco P-200* poralimetroan neurtu ziren, sodio lanpararekin (589 nm, D lerroa), 25±0.2°C-tara. Laginaren kontzentrazioa g/100 mL unitateetan ematen da. Analisi hauek UPV/EHU-ko Ikerkuntza Zerbitzu Orokorretan (SGIker) egin dira.

5.2. Prozedura sintetikoak

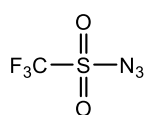
5.2.1. Aziden prestaketa.



Metil azidoazetatoa.²⁴ Inguru lehorrean sodio azida (1.46 g, 22.5 mmol) DMFtan (5 mL) disolbatu. Metil bromoazetatoa (2.90 g, 21.25 mmol) gehitu eta 2 orduz giro tenperaturan irabiatu. Erreakzioa geratzeko ura gehitu (21.25

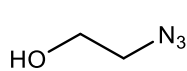
²⁴ Van Berkel SS, van der Lee B, van Delft FL, Wagenvoord R, Hemker HC, Rutjes FP. *Chem. Med. Chem.* **2012**, 606

mmol) eta dietil eterrez (3x3 mL) erauzi. Fase organiko batua gatzuz garbitu eta azkenik MgSO₄ erabiliz lehortu. Disolbatzailearen lurrinketa kontuz egin da presioa gehiegi jaitsi Gabe eta errotabaporearen ur-bainua giro tenperaturan mantenduz. Likido gardena 1.9 g (% 78). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.92 (s, 1H), 3.84 (s, 1H).



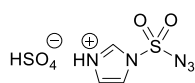
Triflil azida.²⁵ Sodio azida (390 mg, 6 mmol) uretan (1.6 mL) disolbatu eta CH₂Cl₂ (2.7 mL) gehitu. Disoluzioa 0°C-tara hoztu eta anhidrido triflikoa (846 mg, 3 mmol) tantaka adizionatu. Tenperatura honetan mantenduz, 2 orduz irabiatu eta

CH₂Cl₂ erabiliz (2x1.3 mL) erauzi. Fase organikoa sodio bikarbonato aseko ur disoluzio batez garbitu ondoren lortutako disoluzioa araztu gabe erabiltzen da N-diazotazio erreakziotan. Likido gardena.



2-Azidoetanola. 2-Bromoetanola (5.7 g, 46 mmol) eta sodio azida (5.3 g, 50.6 mmol) uretan (31 mL) disolbatu eta nahastea 8 orduz irabiatu 80°C-tan.

Erreakzioa amaitutakoan giro tenperaturan epeldu, dietil eterrez erauzi (3x30mL) eta fase organiko bildua lehortu (MgSO₄). Azkenik, errotabaporean disolbatzailea lurrindu. Likido gardena. 3.72 g (% 93). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.86 – 3.75 (m, 2H), 3.53 – 3.36 (m, 2H).



Imidazol-1-sulfonilazida hidrogenosulfatoa²⁶. Sodio azida (975 mg, 15 mmol) EtOAc (15 mL) lehorretan suspenditu nitrogenoan eta 0°C tara

hoztu. Sulfonil kloruro (2.02 g, 15 mmol) tantakatu oso mantxo eta 17 orduz irabiatzen utzi izotza urtzen utziz. 0°C tara hoztu eta N₂ korrontea mantenduz imidazola (2.04 g, 30 mmol) gehitu oso gutxinaka eta 3 orduz 0°C tan irabiatu. NaHCO₃ saturatua (30 mL) gehitu eta fase organikoa garbitu (H₂O). Fase organiko hau lehortu (MgSO₄) eta iragazi. Azken hau 0°Ctara hoztu eta N₂ pean H₂SO₄ kontzentratua (15 mmol) tantakatu eta 30 minutuz giro tenperaturan irabiaketa sendoa mantendu. Lortutako kristalak iragazi paperezko filtroak erabiliz (Büchner inbutuaz adibidez) frikzioari sentikorak direlako. Hauek EtOAc hotzez garbitu daitezke eta gero hutsune ponpan lehortu eta N₂ tan izozkailuan gorde. Hauts zuria. 1.9 g (% 47).

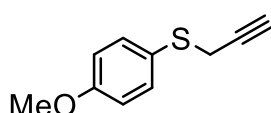
²⁵ Lundquist IV, J. T.; Pelletier, J. C. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 781

²⁶ Potter, G. T.; Jayson, G. C.; Miller, G. J.; Gardnier, J. M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3443

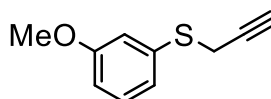
5.2.2. Alkinoen prestaketa. Prozedura orokorrak.

5.2.2.1 Tiofenol deribatuak

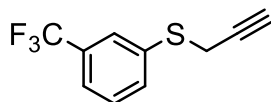
KOH (15 mmol) uretan (20 mL) disolbatu eta dagokion tiofenola (10 mmol) gehitu. Nahastea 30 minutuz irabiatu ondoren 0°C-tan hoztu eta toluenoaz (20 mL) diluitu eta propargil bromuroa (15 mmol) adizionatu. Erreakzioa katalizatzeke Bu₄NBr kopuru txiki bat gehitu eta nahastea 2h giro temperaturan irabiatu. Fase akuosoa EtOAc rekin garbitu (3x5 mL) eta fase organiko bildua lehortu (MgSO₄). Hutsunepean ebaporatu.



1-(4-Metoxifeniltio)-2-propinoa. 5.2.2.1 prozedura orokorra jarraitzen da, erreaktibo hauek erabiliz: KOH (15 mmol, 1 g), H₂O (20 mL), 4-metoxitiofenola (10 mmol, 1.22 mL), toluenoa (20 mL), propargil bromuroa (15 mmol, 1.8g). Olioia. 3.5 g (% 98). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.51 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.25 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H).



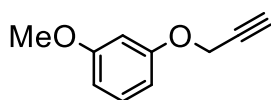
1-(3-Metoxifeniltio)-2-propinoa. 5.2.2.1 prozedura orokorra jarraitzen da, erreaktibo hauek erabiliz: KOH (15 mmol, 1 g), H₂O (20 mL), 4-metoxitiofenola (10 mmol, 1.22 mL), toluenoa (20 mL), propargil bromuroa (15 mmol, 1.8g). Olioia. 1.7g (% 95). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.22 (m, 1H), 7.10 – 6.99 (m, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 2.6 Hz, 0H).



1-[3-(Trifluorometil)feniltio]-2-propinoa. 5.2.2.1 prozedura orokorra jarraitzen da, erreaktibo hauek erabiliz: KOH (24 mmol, 1.61 g), H₂O (32 mL), 3-(trifluorometil)bentzenotiola (16 mmol, 2.6 g), toluenoa (32 mL), propargil bromuroa (24 mmol, 2.9g). Olio horia. 3.18 g (% 92). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dt, *J* = 15.4, 7.7 Hz, 2H), 3.68 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H).

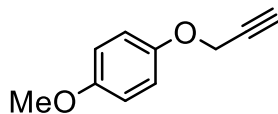
5.2.2.2 Fenol deribatuak

Matraze batean azetona (19.5 mL), K₂CO₃ (19.5 mmol) eta dagokion fenola (13 mmol) irabiatu 0°Ctan. Propargil bromuroa (19.5 mmol) adizionatu eta temperatura 60°Ctara igo. 17 orduz irabiatu temperatura honetara. Hoztu, disolbatzailea lurrundu eta H₂O (19.5 mL) gehitu. EtOAcz garbitu eta fase organikoa garbitu (NaCl). Azkenik fase organikoa lehortu (MgSO₄) eta lurrundu.



1-(3-Metoxifenoxi)-2-propinoa. 5.2.2.2 prozedura orokorra jarraitzen da, erreaktibo hauek erabiliz: Azetona(7.5 mL), K₂CO₃ (7.5 mmol, 1.035 g), 3-metoxifenola (5, 620 mg), propargil bromuroa (7.5 mL, 892

mg) eta H₂O (7.5 mL). Olioa. 670 mg (% 83). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,21 (m, 2H), 6,65-6,55 (m, 2H), 4,70 (d, *J*=2,3 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,55 (t, *J*=2,4 Hz, 1H).



1-(4-Metoxifenoxi)-2-propinoia. 5.2.2.2 prozedura orokorra jarraitzen da, errektibo hauek erabiliz: Azetona(19.5 mL), K₂CO₃ (19.5 mmol, 2.7 g), 3-metoxifenola (13 mmol, 1.61 g), propargil bromuroa (19.5 mmol, 2.32g), H₂O (19.5 mL). Likido marroi/naranja. 2.06 g (% 98). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.54 (t, *J* = 2.4 Hz, 0H).

5.2.3 Azido triazolikoen prestaketa. Prozedura orokorrak.

5.2.3.1 A metodoa²⁷.

Hautatutako alkinoa (3 mmol) eta azida (3.5 mmol) matraze batean gehitu. Azetonitriloa (5 mL), ura (1.5 mL) eta sodio azetatoa (9 mmol) gehitu. Irabiatuz guztia disolbatu. CuOAc (0.15 mmol) eta sodio askorbato (30 mmol) eta 40°C-tara berotu bi faseak batu arte eta gau osoan erreakzionatzen utzi. Disolbatzailea ebaporatu eta EtOAc-z (3x3mL) garbitu. Fase organikoa % 25-eko amoniako ur-disoluzioaz garbitu eta ondoren gatzuz. Fase organiko lehortu (MgSO₄) eta presio baxutan ebaportatu. Horrela lortutako produktua (2 mmol) THF/H₂O 1:1 (16 mL) disoluzioan disolbatu, LiOH·H₂O (2 mmol) gehitu eta 1.5 orduz irabiatu inguru tenperaturan. Disolbatzaileak lurrundu eta hondakinak azidotu. Fase akuosoa erauzi (EtOAc) eta fase organikoa lehortu (MgSO₄) eta lurrundu.

5.2.3.2 B metodoa

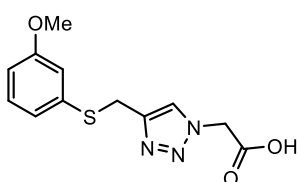
Matraze batean, α-aminoazidoa (1 mmol) eta potasio bikarbonatoa (2 mmol) uretan (3.3 mL) guztiz disolbatu eta CuSO₄·5H₂O gehitu (0.01 mmol). Triflil azida (3 mmol) gehitu eta bi faseak bateratu arte metanola gehitu (6-8 mL) gero 20°C-tan 3 orduz irabiatu. Azida disoluzioari alkinoa (1.2 mmol) MeOH (1 mL) tan gehitu. Nahaste honi CuOAc (0.05 mmol), NaOAc (5 mmol) eta Na Asc. (1 mmol) gehitu eta erreakzioa 3 orduz 40°C tan irabiatzen utzi. Fase organikoa lurrundu eta H₂O (10 mL) gehitu. Hau Na₂CO₃ saturatuz basifikatu pH10 izan arte. Hau EtOAc (2x 10 mL) erabiliz garbitu. Fase akuosoa azidifikatu eta EtOAc (3x15 mL) erabiliz erauzi. Fase organiko bilduak lehortu (MgSO₄) eta lurrundu. Azkenik lortutako produktoa EtOAc minimoan disolbatu

²⁷ Sechi, M.; Derudas, M.; Dallochio, R.; Dessi, A.; Bacchi, A; Sannia, L; Carta, F; Palomba, M; Ragab, O.; Chan, C; Shoemaker, R.; Sei, S; Dayam, R; Neamati, N. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5298.

eta toluenoa gehituz lortutako suspentsioa errotabaporean lurrundu. Prozesu hau 3 aldiz errepikatu.

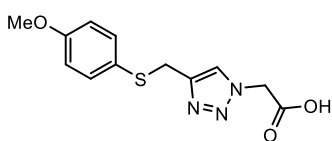
5.2.3.3 C metodoa

Matraze batean, aukeratutako α -aminoazidoa (1 mmol) eta potasio bikarbonatoa (2 mmol) uretan (5 mL) guztiz disolbatu ondoren, 5 mL MeOH eta $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.01 mmol) uretan disolbatua gehitu. Gero imidazol-1-sulfonilazida hidrogenosulfatoa (1.1 mmol) gehitu 20°C -tan 4-5 orduz irabiatu. Horrela lortutako α -azidoazidoaren disoluzioari aukeratutako alkinoa (1.2 mmol) MeOH (1 mL) tan disolbatua gehitu. Honi CuOAc (0.05 mmol), NaOAc (5 mmol) eta Na Asc. (1 mmol) gehitu eta erreakzioa 3 orduz 40°C tan irabiatzen utzi. Fase organikoa lurrundu H_2O (10 mL) gehitu, eta Na_2CO_3 saturatuz basifikatu pH 10 izan arte. Disoluzioa garbitu akuosoa EtOAc (2x10 mL) erabiliz. Fase akuosoa azidifikatu eta EtOAc (3x15 mL) erabiliz erauzi. Fase organikoa lehortu (MgSO_4) eta lurrundu. Azkenik lortutako produktoa EtOAc minimoan disolbatu eta CH_2Cl_2 gehitu. Lortzen den nahastea tefloizko filtro batez iragazi.



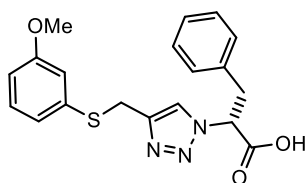
1-Karboximetil-4-[3-(metoxi)feniltiometil]-1H-1,2,3-triazola.

Triazol azidoak prestatzeko A metodoa jarraitzen da, erreaktibo hauek erabiliz: 1-(3-metoxifeniltio)-2-propinoia (3 mmol, 534 mg), metil azidoazetatoa (3.5 mmol, 403 mg), azetonitriloa (5 mL), H_2O (1.5 mL), NaOAc (9 mmol, 738 mg), CuOAc (0.15 mmol, 19 mg), $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (16 mL), $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4 mmol, 168 mg). Solidoa. 423 mg (%83.8). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.21 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.01 – 6.88 (m, 2H), 6.78 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 4.90 (s, 5H), 4.26 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).



1-Karboximetil-4-[4-(metoxi)feniltiometil]-1H-1,2,3-triazola.

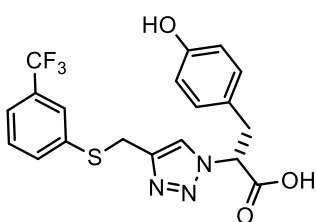
Triazol azidoak prestatzeko A metodoa jarraitzen da, erreaktibo hauek erabiliz: 1-(4-metoxifeniltio)-2-propinoia (20 mmol, 3.56 g), metil azidoazetatoa (23.3 mmol, 2.68 g), azetonitriloa (33 mL), H_2O (10 mL), NaOAc (60 mmol, 4.92 g), CuOAc (1 mmol, 123 mg), $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (87.2 mL), $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (21.8 mmol, 0.92 mg). Solido laranja/txurizka. 1.8 g (%60). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.04 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 3.75 (s, 4H).



(R)-1-(1-Karboxi-2-feniletel)-4-[3-(metoxi)feniltiometil]-1H-1,2,3-triazola.

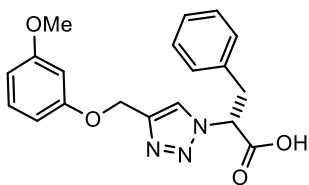
Triazol azidoak prestatzeko B metodoa jarraitzen da erreaktibo hauek erabiliz: D-fenilalanina (1 mmol, 165 mg), KHCO_3 (1.5 mmol, 197 mg), H_2O (3.3 mL), MeOH (6.6 mL), TfN_3 (3 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.01 mmol, 2.5 mg), 1-(3-metoxifeniltio)-2-propinoia (1.2 mmol, 213 mg), CuOAc

(0.05 mmol, 6 mg), NaOAc (5 mmol, 410 mg), Na Asc. (1 mmol, 200 mg). 800 mg (>%100). Eta C metodoa jarraituz errektibo hauek erabiliz: D-fenilalanina (1 mmol, 165 mg), KHCO₃ (4 mmol, 400 mg), H₂O (5 mL), MeOH (5 mL), Imidazol-1-sulfonilazida hidrogenosulfatoa (1.1 mmol, 298 mg), CuSO₄ 5H₂O (0.01 mmol, 2.5 mg), 1-(3-(trifluorometil)feniltio)-2-propinoa (1.2 mmol, 259 mg), CuOAc (0.05 mmol, 6 mg), NaOAc (5 mmol, 410 mg), Na Asc. (1 mmol, 200 mg). Olioa. 350 mg (%95). Bi kasuetan datu espektroskopikoak berdinak izan dira. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (s, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 4H), 6.94 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 2H), 6.90 – 6.76 (m, 1H), 6.75 (ddd, *J* = 8.3, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 9.5, 5.2 Hz, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.55 (dd, *J* = 14.4, 5.2 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 14.3, 9.5 Hz, 1H). [α]_D²⁵ = –68° (*c* 1.0, MeOH).



(R)-1-[1-Karboxi-2-(4-hidroxifenil)metil]-4-[3-(trifluorometil)feniltiometil]-1H-1,2,3-triazola.

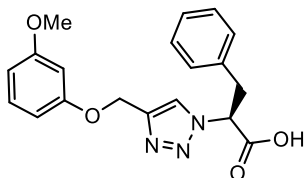
Triazol azidoak prestatzeko B metodoa jarraitzen da errektibo hauek erabiliz: D-tirosina (11.7 mmol, 2.12 g), KHCO₃ (17.55 mmol, 1.75 g), H₂O (38.6 mL), MeOH (77.22 mL), TfN₃ (35 mmol), CuSO₄ 5H₂O (0.117 mmol, 30 mg), 1-(3-(trifluorometil)feniltio)-2-propinoa (14 mmol, 3.02 g), CuOAc (0.58 mmol, 70 mg), NaOAc (58.3 mmol, 4.78 mg), Na Asc. (11.7 mmol, 2.32 mg). 9.06 g (>%100). Eta C metodoa jarraituz errektibo hauek erabiliz: D-Tirosina (1 mmol, 181 mg), KHCO₃ (4 mmol, 400 mg), H₂O (5 mL), MeOH (5 mL), imidazol-1-sulfonilazida hidrogenosulfatoa (1.1 mmol, 298 mg), CuSO₄ 5H₂O (0.01 mmol, 2.5 mg), 1-[3-(trifluorometil)feniltio]-2-propinoa (1.2 mmol, 259 mg), CuOAc (0.05 mmol, 6 mg), NaOAc (5 mmol, 410 mg), Na Asc. (1 mmol, 200 mg). F.p. baxuko solidoa. 408 mg (% 96). Bi kasuetan datu espektroskopiko berdinak lortu dira. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.84 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 – 7.33 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 10.5, 4.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.49 (dd, *J* = 14.5, 4.7 Hz, 1H), 3.43 – 3.25 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOH-d₄) δ 170.92, 157.49, 138.43, 134.01, 130.87, 130.73, 124.16, 124.12, 116.30, 65.98, 38.20, 28.97. [α]_D²⁵ = +26° (*c* 1.0, MeOH).



(S)-1-(1-Karboxi-2-feniletil)-4-[3-(metoxi)fenoximetil]-1H-1,2,3-triazola.

Triazol azidoak prestatzeko c metodoa jarraitzen da errektibo hauek erabiliz: D-fenilalanina (1 mmol, 165 mg), KHCO₃ (4 mmol, 400 mg), H₂O (5 mL), MeOH (5 mL), Imidazol-1-sulfonilazida hidrogenosulfatoa (1.1 mmol, 298 mg), CuSO₄ 5H₂O (0.01 mmol, 2.5 mg), 1-(3-metoxifenoxi)-2-propinoa (1.2 mmol, 194 mg), CuOAc (0.05 mmol, 6 mg), NaOAc (5 mmol, 410 mg), Na Asc. (1 mmol, 200 mg). F.p. baxuko solidoa. 320 mg (% 91). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.16 (dd, *J* = 7.4, 3.9 Hz, 6H), 7.05 (dd, *J* = 6.6, 3.0 Hz, 4H), 6.62 – 6.42 (m, 5H), 5.69 (dd,

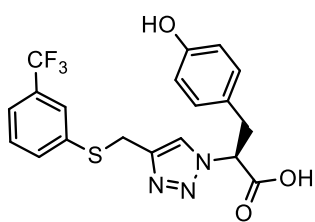
$J = 10.7, 4.8$ Hz, 2H), 5.12 (s, 4H), 3.77 (s, 6H), 3.65 (dd, $J = 14.3, 4.8$ Hz, 2H), 3.51 (dd, $J = 14.3, 10.7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOH- d_4) δ 170.94, 162.37, 160.84, 130.93, 129.91, 129.57, 128.11, 125.80, 108.12, 107.93, 102.36, 65.70, 62.32, 55.69, 38.92. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -0.5^\circ$ (c 1.0, MeOH).



(S)-1-(1-Karboxi-2-feniletil)-4-[3-(metoxi)fenoximetil]-1H-

1,2,3-triazola. Triazol azidoak prestatzeko c metodoa jarraitzen da erreaktibo hauek erabiliz: L-fenilalanina (1 mmol, 165 mg), KHCO_3 (4 mmol, 400 mg), H_2O (5 mL), MeOH (5 mL), Imidazol-1-sulfonilazida hidrogenosulfatoa (1.1 mmol, 298 mg), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

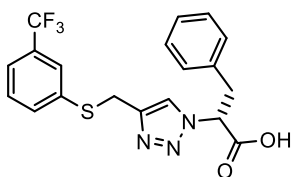
(0.01 mmol, 2.5 mg), 1-(3-metoxifenoxi)-2-propinoia (1.2 mmol, 194 mg), CuOAc (0.05 mmol, 6 mg), NaOAc (5 mmol, 410 mg), Na Asc. (1 mmol, 200 mg). F.p. baxuko solidoa. 250 mg (% 71). ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.26 – 7.12 (m, 7H), 7.05 (dd, $J = 6.7, 2.9$ Hz, 4H), 6.56 (dd, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 5H), 5.69 (dd, $J = 10.7, 4.7$ Hz, 2H), 5.11 (s, 4H), 3.77 (s, 6H), 3.65 (dd, $J = 14.3, 4.7$ Hz, 2H), 3.59 – 3.37 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOH- d_4) δ 162.38, 160.84, 130.94, 129.92, 129.57, 128.12, 108.12, 107.94, 102.37, 62.48, 55.69, 38.92. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -27.3^\circ$ (c 1.0, MeOH).



(R)-1-(1-Karboxi-2-(4-hidroxifenil)metil)-4-[3-(trifluorometil)

feniltiometil]-1H-1,2,3-triazola. Triazol azidoak prestatzeko c metodoa jarraitzen da erreaktibo hauek erabiliz: L-Tirosina (1 mmol, 181 mg), KHCO_3 (4 mmol, 400 mg), H_2O (5 mL), MeOH (5 mL), Imidazol-1-sulfonilazida hidrogenosulfatoa (1.1 mmol, 298

mg), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.01 mmol, 2.5 mg), 1-[3-(trifluorometil)feniltio]-2-propinoia (1.2 mmol, 259 mg), CuOAc (0.05 mmol, 6 mg), NaOAc (5 mmol, 410 mg), Na Asc. (1 mmol, 200 mg). F.p. baxuko solidoa. 328 mg (% 78). ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.83 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 – 7.39 (m, 3H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.54 (dd, $J = 10.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.49 (dd, $J = 14.5, 4.7$ Hz, 1H), 3.37 – 3.28 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOH- d_4) δ 171.02, 157.54, 134.07, 130.90, 130.76, 127.59, 126.99, 124.11, 116.31, 65.94, 38.21, 28.91. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -32.1^\circ$ (c 1.0, MeOH).



(R)-1-(1-Karboxi-2-fenilmetil)-4-[3-(trifluorometil)feniltiometil]-

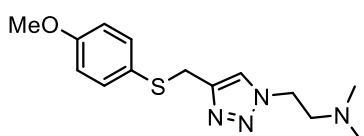
1H-1,2,3-triazola. Triazol azidoak prestatzeko c metodoa jarraitzen da erreaktibo hauek erabiliz: D-Fenilalanina (1 mmol, 165 mg), KHCO_3 (4 mmol, 400 mg), H_2O (5 mL), MeOH (5 mL), imidazol-1-sulfonilazida hidrogenosulfatoa (1.1 mmol, 298 mg), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.01 mmol, 2.5 mg), 1-[3-

(trifluorometil)feniltio]-2-propinoia (1.2 mmol, 259 mg), CuOAc (0.05 mmol, 6 mg), NaOAc (5 mmol, 410 mg), Na Asc. (1 mmol, 200 mg). F.p. baxuko solidoa. 258 mg (% 63). ^1H NMR (400

MHz, MeOH-d₄) δ 7.85 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 4H), 7.13 (dd, *J* = 5.0, 2.0 Hz, 4H), 7.03 – 6.95 (m, 3H), 5.62 (dd, *J* = 10.8, 4.7 Hz, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.61 (dd, *J* = 14.4, 4.7 Hz, 2H), 3.45 (dd, *J* = 14.3, 10.8 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, MeOH-d₄) δ 170.89, 145.19, 138.70, 137.07, 133.84, 130.76, 129.84, 129.52, 128.08, 126.81, 125.01, 124.06, 124.01, 65.63, 38.87, 28.71. [α]_D²⁵ = -1.6° (*c* 1.0, MeOH).

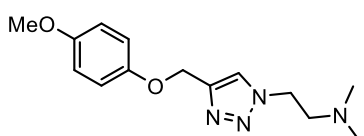
5.2.4. Amina triazolikoak. Prozedura orokorra.

Hautatutako alkinoa (3 mmol) 2-azidoetanola (3.5 mmol) azetonitriloa (5 mL) eta ura (1.5 mL) matrize batean ipini. Ondoren sodio azetatoa (9 mmol) gehitu eta irabiatu gutzia disolbatu arte. CuOAc (% 5 baliokide, 0.15 mmol) gehitu eta sodio askorbato balk. bat. 40 °C tara berotu bi faseak bateratu arte eta gau osoan erreazionatzen utzi. Disolbatzailea ebaporatu eta EtOAc-z (3x3 mL) garbitu. Fase organikoa % 25-eko amoniako ur-disoluzio batez garbitu eta ondoren gatzuz. Fase organiko lehortu (MgSO₄) eta presio baxutan ebaportatu. ACE tubo batean lortutako 1-(2-hidroxi)etil-1*H*-1,2,3-triazola (14 mmol) THF anhidrotan (77.3 mL) disolbatu eta -20°C tara hoztu. TEA (42 mmol) gehitu eta ondoren mesil kloruroa (21 mmol). Guzti hau N₂ pean eta inguru lehorrean. Ingurugiroan irabiatzen utzi gau oso batez. -25°C tan (kriostatoan) mesilatoa dagoen ACE tuboa hoztuz, THF (38.6 mL) gehitu. Honi, kontuz, NaI (1.4 mmol) eta dimetilamina klorhidratoa (56.2 mmol) bota. Azkenik TEA (62 mmol) adizionatu eta azkar itsi. Temperatura ondo kontrolatuz, 60°C tan gau osoan irabiatzen utzi. Disolbatzailea lurrundu eta disoluzio organikoa NaHCO₃ saturatuz garbitu eta ordoren NaCl-z. Produktoa ingurune azidoan erauzi. Fase akuoso hori basifikatuz gero EtOAc-z erauzi. Fase organiko finala lehortu (MgSO₄) eta lurrundu.



1-[2-(N,N-Dimetilamino)etil]-4-[4-(metoxi)feniltio]etil-1*H*-1,2,3-triazola. Amina triazolikoak prestatzeko prozedura orokorra jarraitzen da, errektibo eta disolbatzaile hauek

erabiliz: 1-(4-metoxifeniltio)-2-propinoia (27 mmol, 4.8 g), 2-azidoetanola (22.5 mmol, 1.98 g), azetonitriloa (44 mL), H₂O (14 mL), NaOAc (45 mmol, 3.7 g), CuOAc (1.125 mmol, 137 mg), lortutako alkohola (13.2 mmol, 3.5 g), THF anhidroa (72.6 mL), TEA (39.6 mmol, 4 g), mesil kloruroa (19.8 mmol, 2.27 g), THF anhidro (36.3 mL), NaI (1.3 mmol, 200 mg), dimetil amina klorhidratoa (52.8 mmol, 4.3 g), TEA (58.2 mmol, 5.9 g). Solidoa. 2.36 g (% 61). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H), 4.15 (s, 2H), 3.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 4H), 2.74 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H), 2.28 (s, 6H).

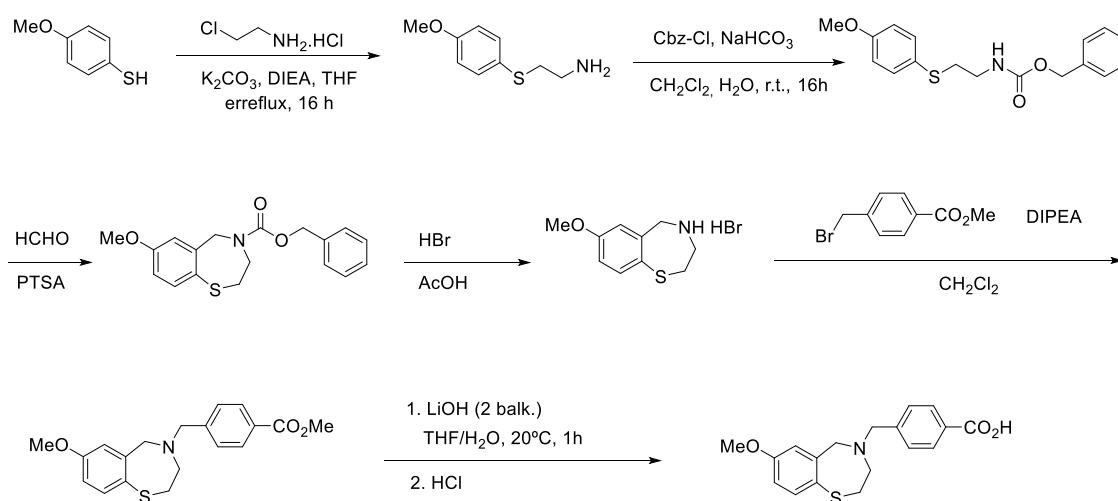


1-[2-(N,N-Dimetilamino)etil]-4-[4-(metoxi)fenoximetil]-1*H*-1,2,3-triazola. Amina triazolikoak prestatzeko prozedura orokorra jarraitzen da, errektibo eta disolbatzaile hauek

erabiliz: 1-(4-metoxifenoxi)-2-propinoia (13 mmol, 2.1 g), 2-azidoetanola (15.6 mmol, 1.36 g),

azetonitriloa (21.7 mL), H₂O (6.5 mL), NaOAc (39 mmol, 3.2 g), CuOAc (0.65 mmol, 80 mg), lortutako alkohola (8.03 mmol, 2 g), THF anhidroa (44 mL), TEA (24.2 mmol, 2.44 g), mesil kloruroa (12.07 mmol, 1.38 g), THF anhidro (22 mL), NaI (0.36 mmol, 53 mg), dimetil amina klorhidratoa (22 mmol, 1.8 g), TEA (24.2 mmol, 2.44 g). Solidoa. F.p. 36-48°C. 3.39 g (% 88). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.45 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.77 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.07, 152.31, 144.12, 123.19, 115.82, 114.57, 62.72, 58.63, 55.61, 48.14, 45.28.

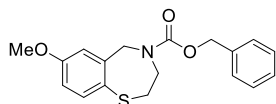
5.2.5. ARM-210 konposatua.



2-[(4-Metoxifenil)tio]etil-1-amina. 4-metoxitiofenola (20.82 mmol, 2.92 g), kloroetilamina klorhidratoa (20 mmol, 2.32 g), K₂CO₃ (31.5 mmol, 4.3 g) eta DIPEA (21 mmol, 2.7 g) ingurune lehorrean dagoen matraze batean ipini, errefluxuko muntaia erantsi eta sistema nitrogenoan jarri. Honi THF (11.7 mL) gehitu eta gau batez errefluxuan utzi. Disolbatzailea lurrundu eta H₂O (17.5 mL) gehitu. Fase akuosoa NaOH 3M-ez basifikatu eta CH₂Cl₂ erabiliz erauzi. Fase organiko bildua lehortu (Na₂SO₄) eta lurrundu. Likido naranja. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 4H), 2.92 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H).

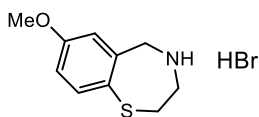
Bentzil N-[2-[(4-metoxifenil)tio]etil]karbamatoa. 2-[(4-metoxifenil)tio]etan-1-amina (20 mmol, 3.66 g) H₂Otan (50 mL) disolbatu eta NaHCO₃ (60 mmol, 5.04 g) eta CH₂Cl₂ (100 mL) gehitu. Disoluzioa 0°C tara hoztu. Adizio inbutu batean CH₂Cl₂ (50 mL) tan diluitutako CBZ (22 mmol, 3.75 g) gehitu. Nahaste hotzari tantaka adizionatu. Ingurune tenperaturan gau osoan

erreakzionatzen utzi da. Faseak banatu eta akuosoa garbitu (CH_2Cl_2). Fase organiko bildua lehortu (Na_2SO_4) eta lurrundu. Lortutako solidoa TFH/hexano 1:10 (100 mL) erabiliz trituratu da. 4.3 g, (% 68) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 6.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).



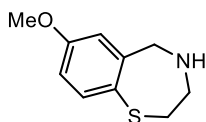
Bentzil 7-metoxi-3,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-karboxilatoa PTSA· H_2O (37,8 mmol, 800 mg), formaldehidoa (126 mmol, 3.78 g) eta bentzil N-[2-[(4-metoxifenil)tio]etil]karamatoa

(12.6 mmol, 4 g) toluenoetan (150 mL) disolbatu eta 70°Ctan irabiatzen eduki gau osoan. Disoluzioa iragazi eta fase organikoa Na_2CO_3 saturatuz (60 mL) garbitu da. Fase organikoa lehortu (Na_2SO_4) eta lurundu. Solidoa. 3.2g (% 79). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.36 (td, $J = 8.5, 7.7, 5.3$ Hz, 6H), 6.81 – 6.65 (m, 2H), 5.10 (d, $J = 2.8$ Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.80 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H).



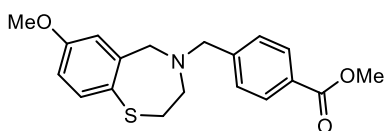
7-Metoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina bromhidratoa. Matraxe lehor batean, phenyl Bentzil 7-metoxi-3,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-karboxilatoari % 33 den HBr azido azetikotan (10 mL)

disoluzioa gehitu zaio, irabiaketarik gabe. Nahaste hau 2 orduz utzi da. Dietil eterrez (150 mL) disgregatu egin da eta hau hutsunepean iragazi da. Solidoa. 3.87g (% 98). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.6, 3.0$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.52 (s, 3H), 2.98 (t, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.92 (s, 1H).



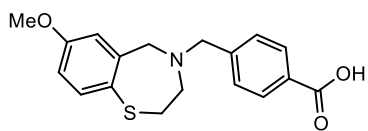
7-Metoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina. Metoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina bromhidratoa disolbatu (CH_2Cl_2) eta pHa oso basikoa izan arte basifikatu (NaOH). Iragazi eta fase akuosoa garbitu

(CH_2Cl_2). Faso organiko bildua Na_2SO_4 erabiliz lehortu eta lurrundu. Solidoa. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.75 – 6.66 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.46 – 3.36 (m, 2H), 2.76 – 2.66 (m, 2H), 1.60 (s, 9H).



Metil 4-[(7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-il)metil]benzoatoa. 7-Metoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina bromhidratoa (3.62 mmol, 1 g) CH_2Cl_2 tan (11 mL)

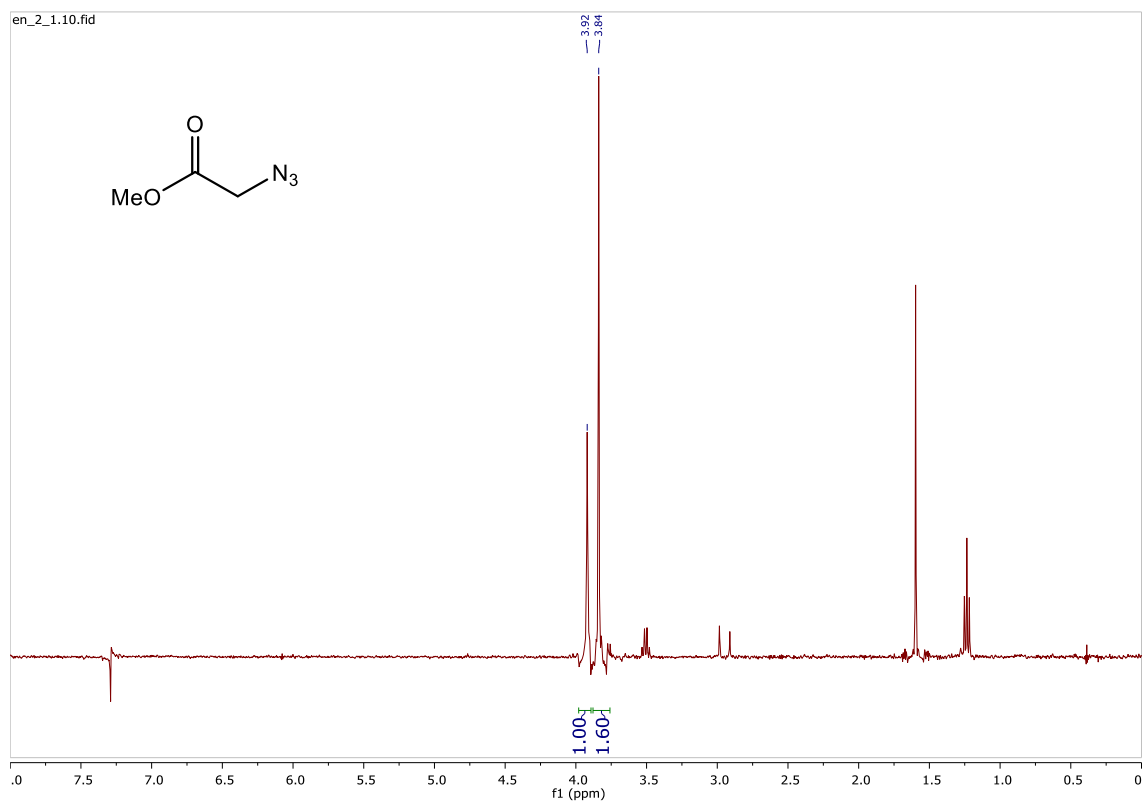
disolbatu eta metil 4-(bromometil)benzoatoa (3.62 mmol, 829 mg) gehitu. Honi DIPEA (12.67 mmol, 2.24 mL) gehitu eta gau osoan inguru temperaturan irabiatzen utzi. Lortutako nahasteari zutabe kromatografia egiten zaio hexano/EtOAc 4:1eluitzailea erabiliz. Solidoa. 420 mg (% 34). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.73 (dd, $J = 8.4, 2.9$ Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 2.76 (s, 2H).



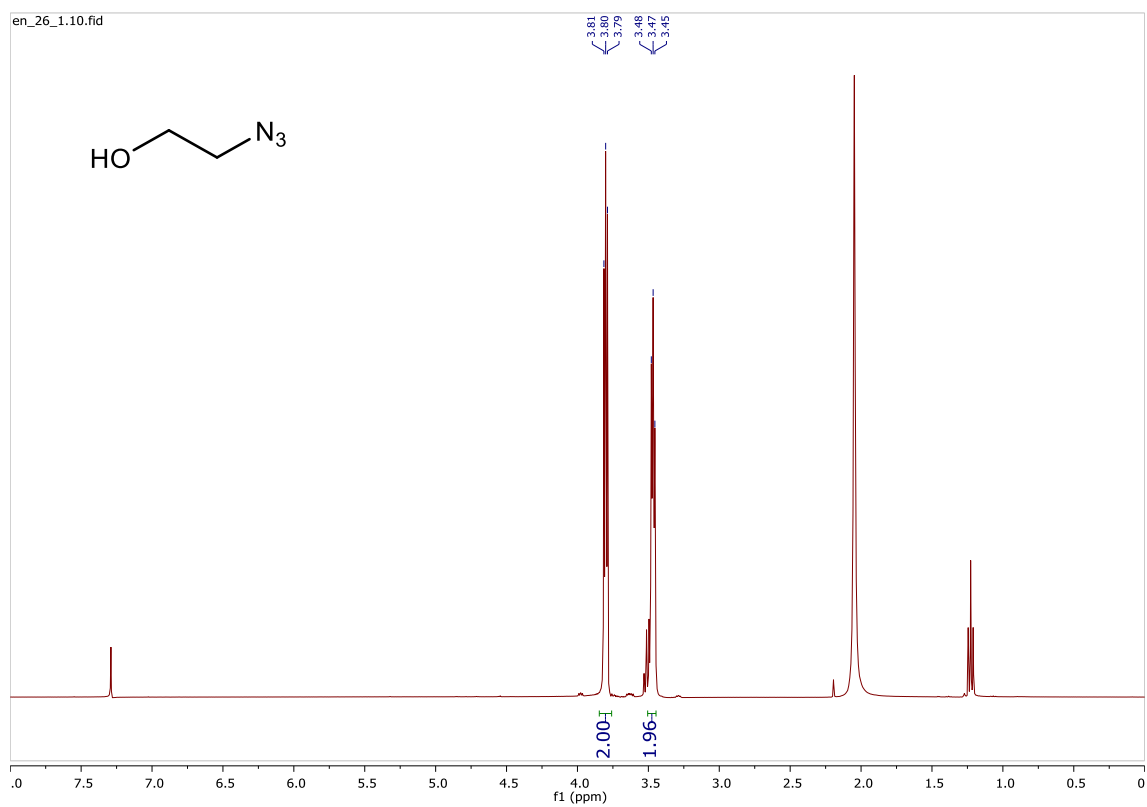
Azido 4-[(7-metoxi-2,3-dihidrobezo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-il)metil]bentzoikoa. Metil 4-[(7-metoxi-2,3-dihidrobezo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-il)metil]benzoatoa (0.586 mmol, 200

mg) H₂O/THF 1:1 (5 mL) tan disolbatu. Disolbatu ezean THF (2 mL) gehitu. LiOH·H₂O (1.172 mmol, 50 mg) gehitu eta 40°C tan gau osoa utzi da. Nahastea H₂O gutxiz diluitu eta puntu isoelektrikoa lortu arte 1M HCl gehitu da. Hau EtOAcz garbitu da. Fase organiko bildua urez garbitu, Na₂SO₄ ez lehortu eta lurrundu. 123.2 mg (% 64). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 6.74 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 2H), 6.54 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 4.14 (s, 5H), 3.77 (s, 6H), 3.65 (s, 4H), 3.46 – 3.26 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H).

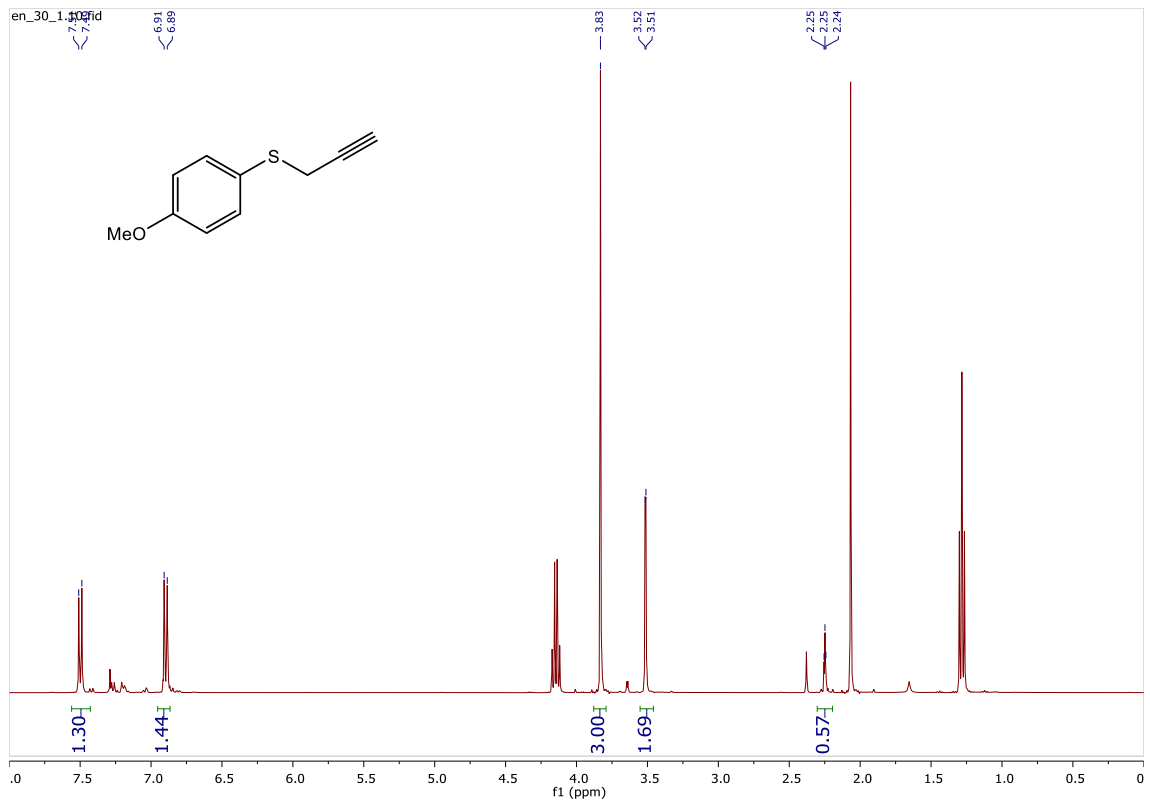
6. Eranskinak



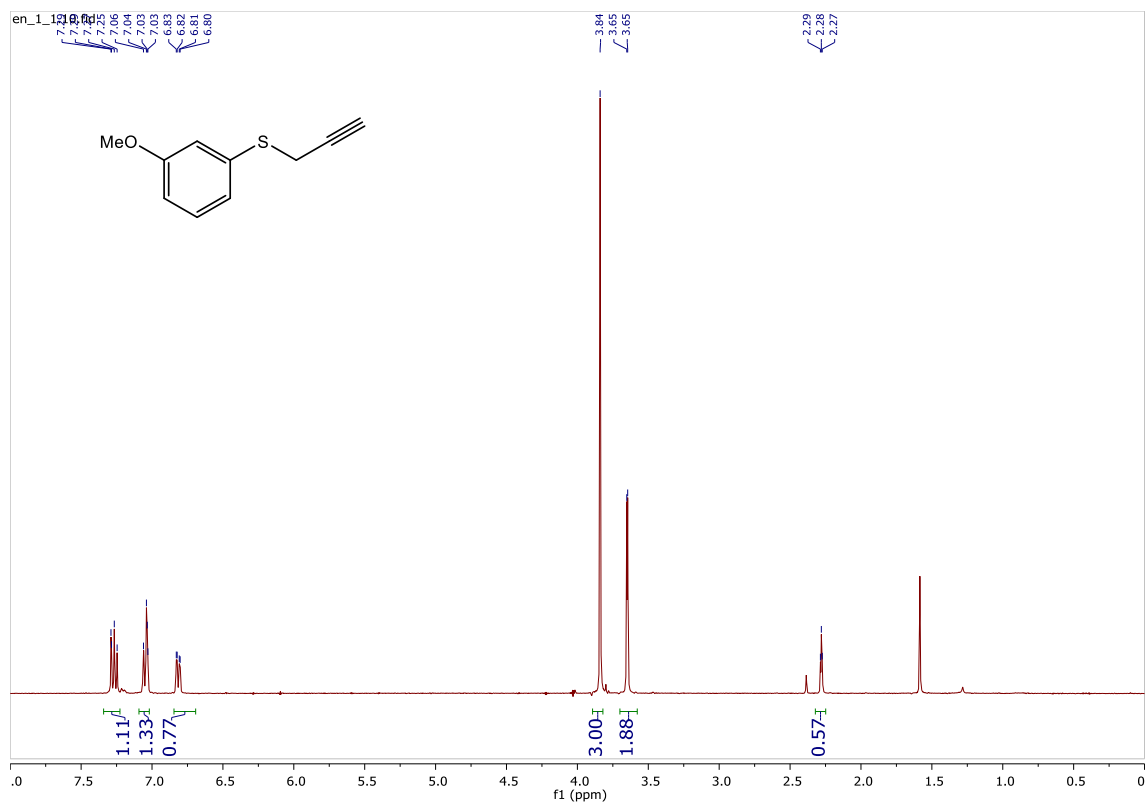
12.Espektroa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3),



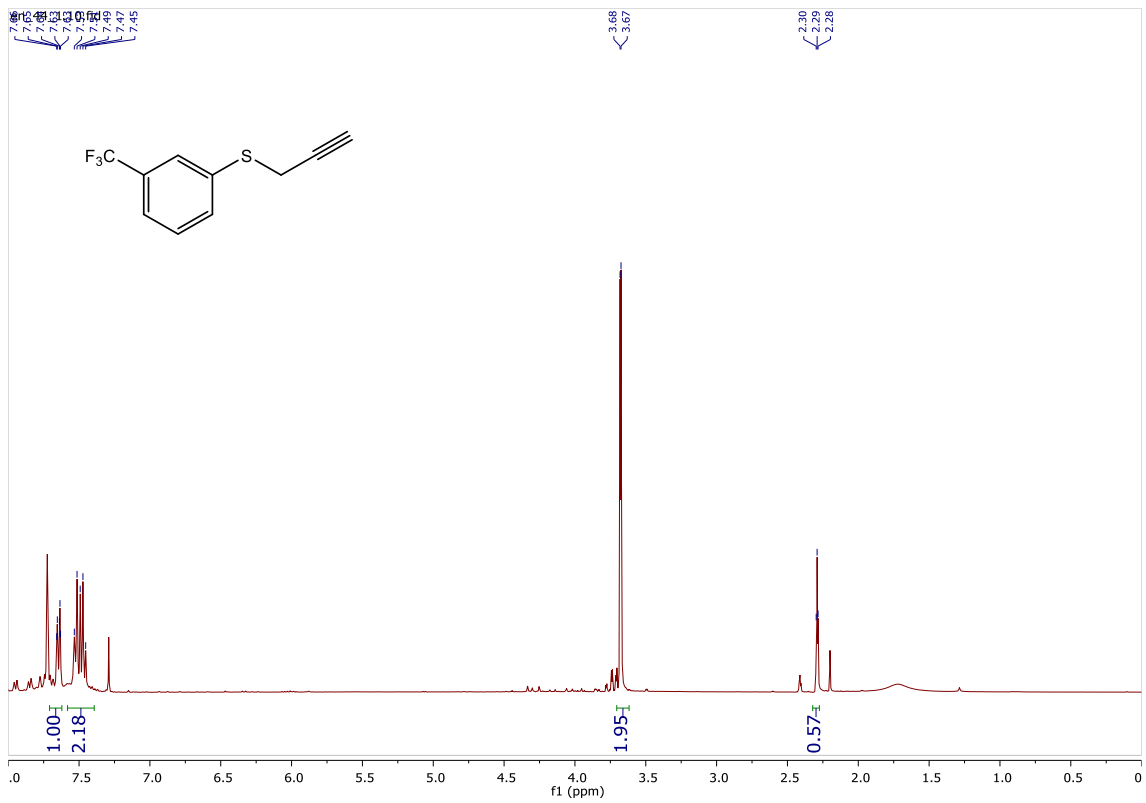
13.Espektroa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3),



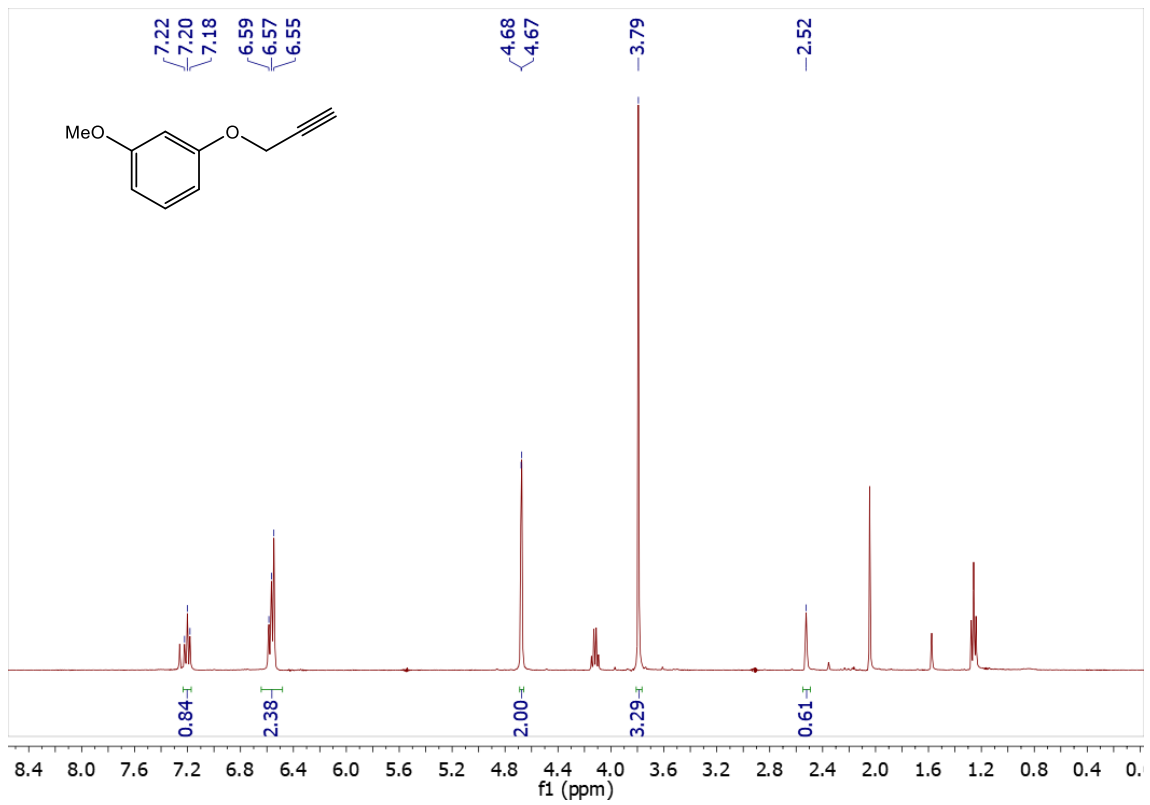
14. Espektroa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3),



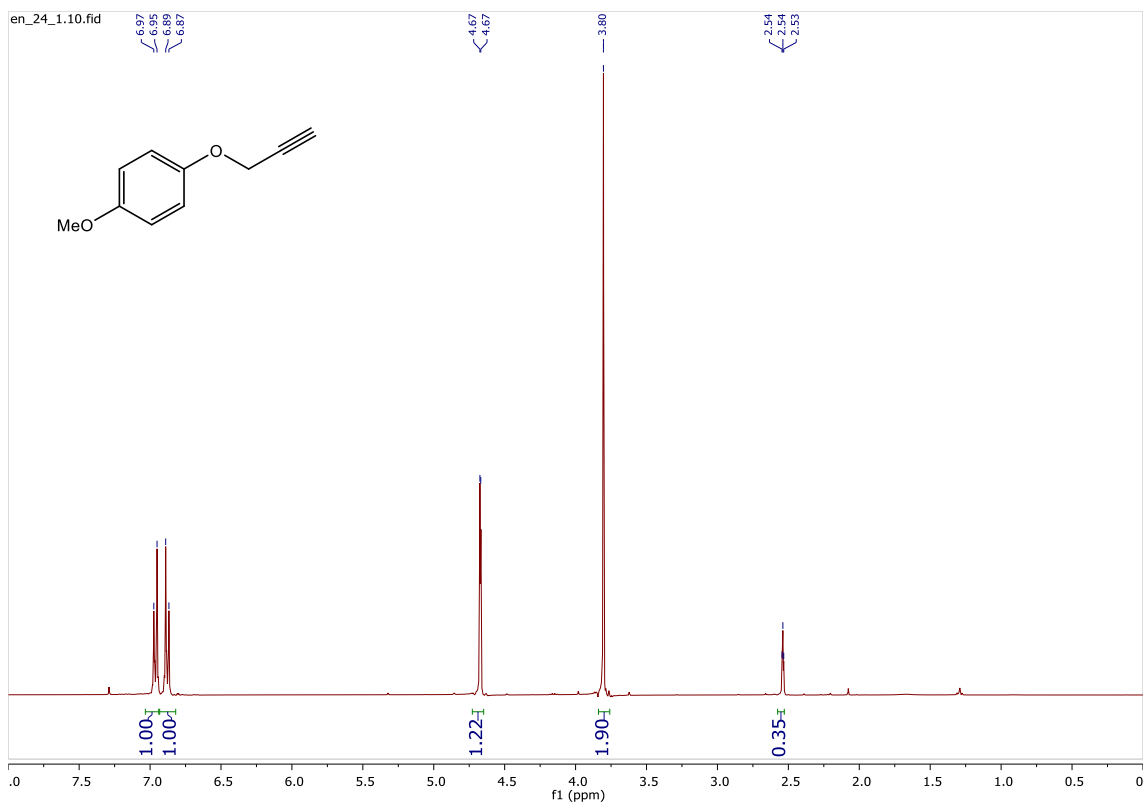
15. Espektroa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3),



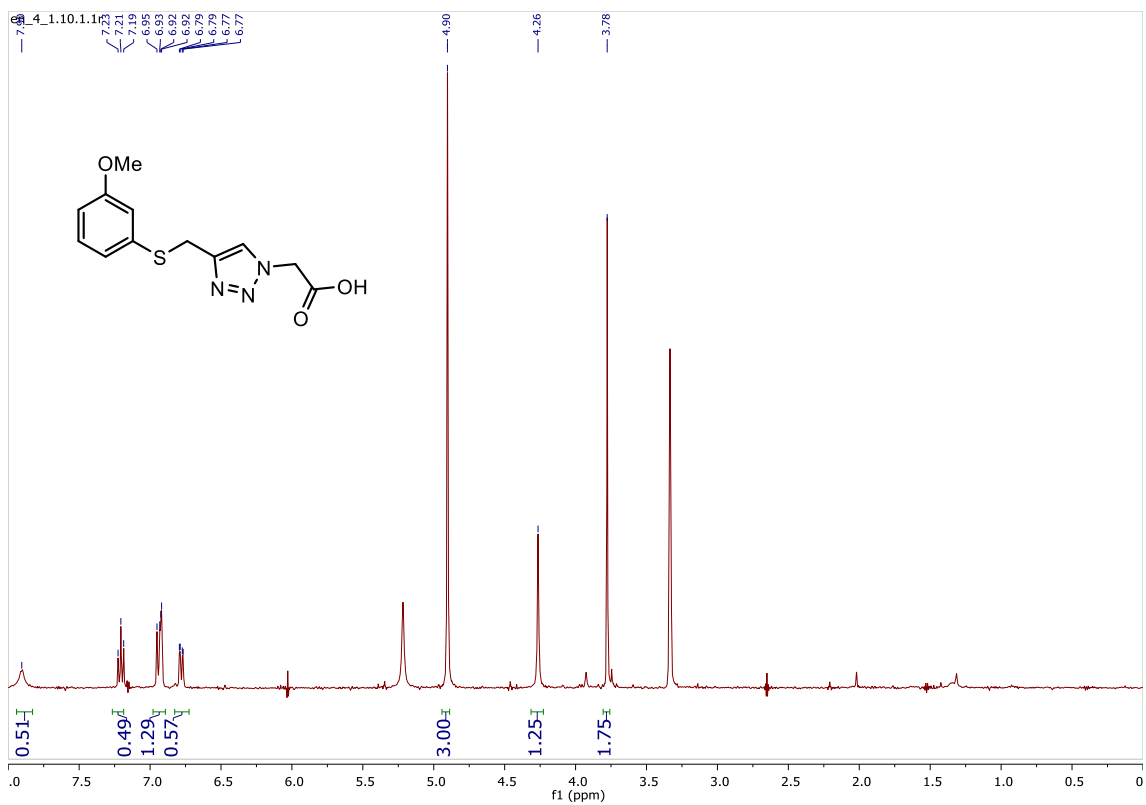
16. Espektro: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃),



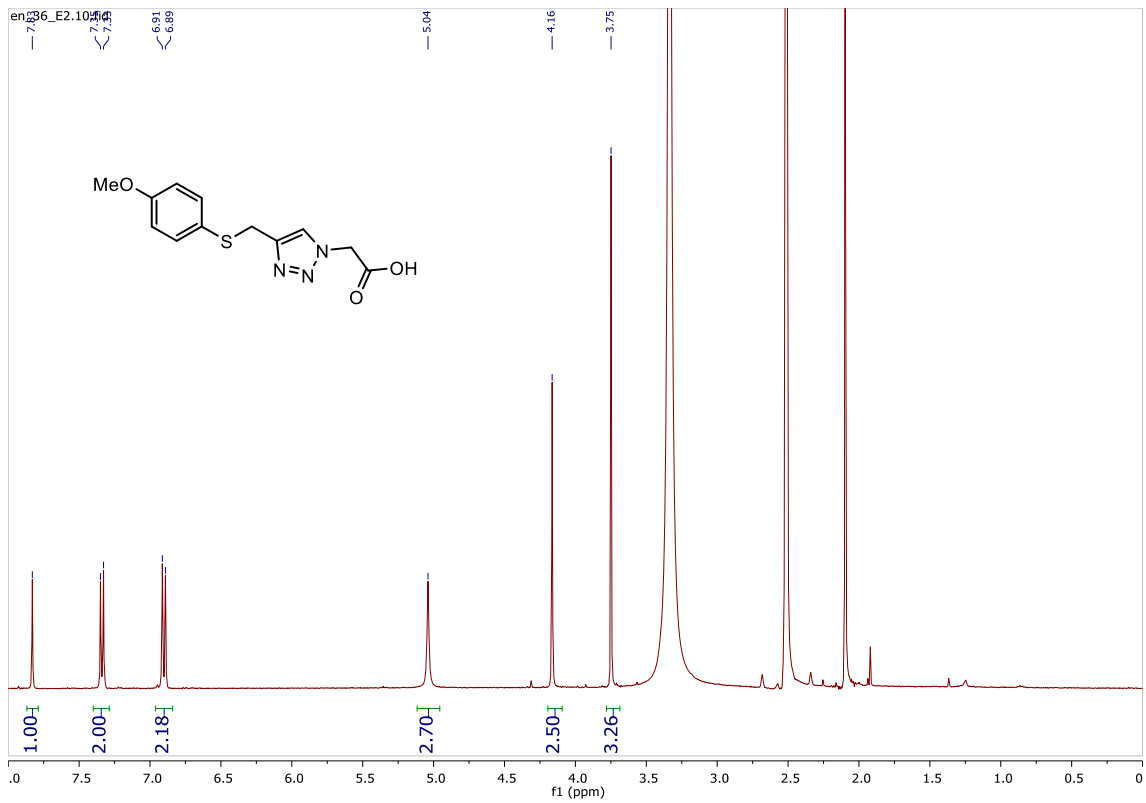
17. Espektro: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃),



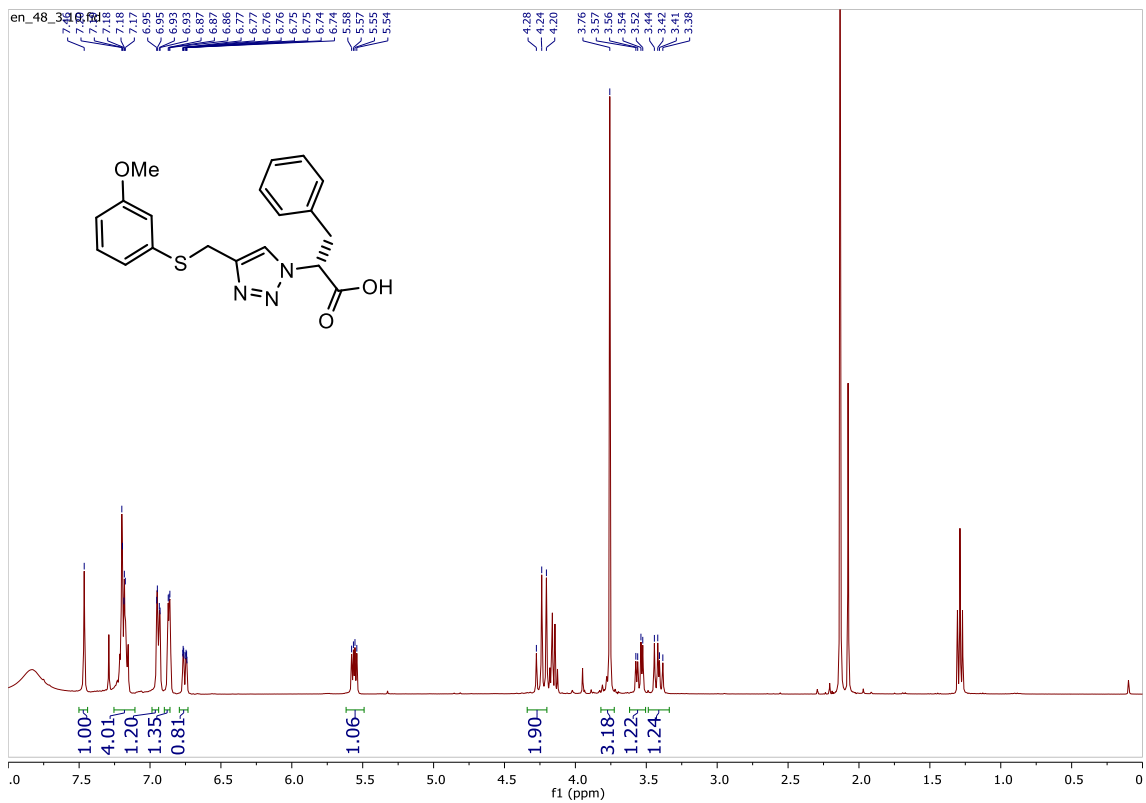
18.Espektroa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3),



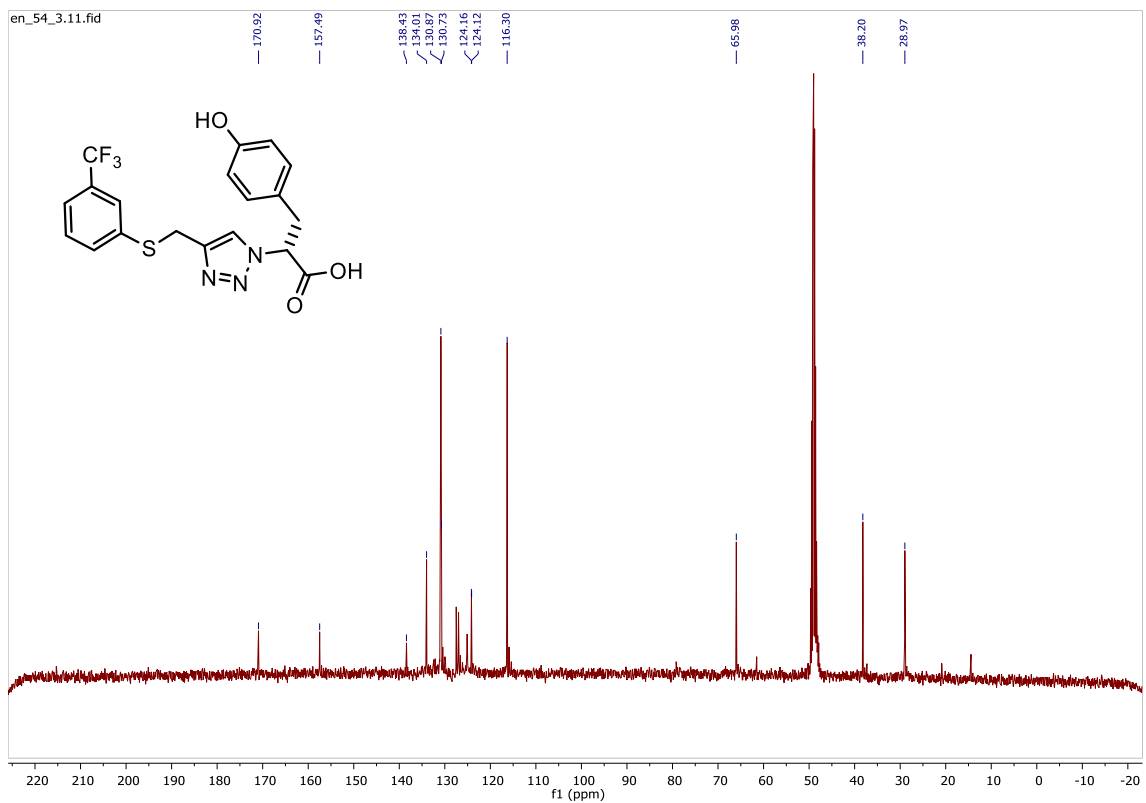
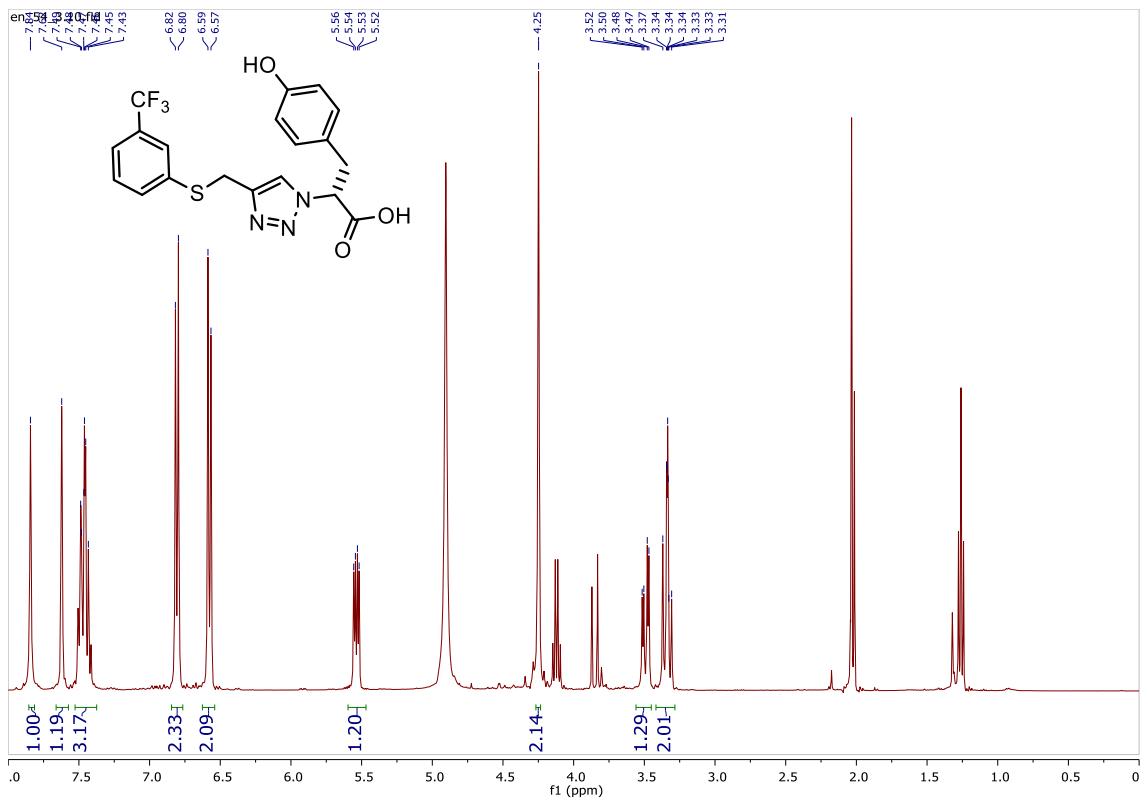
19.Espektroa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3),

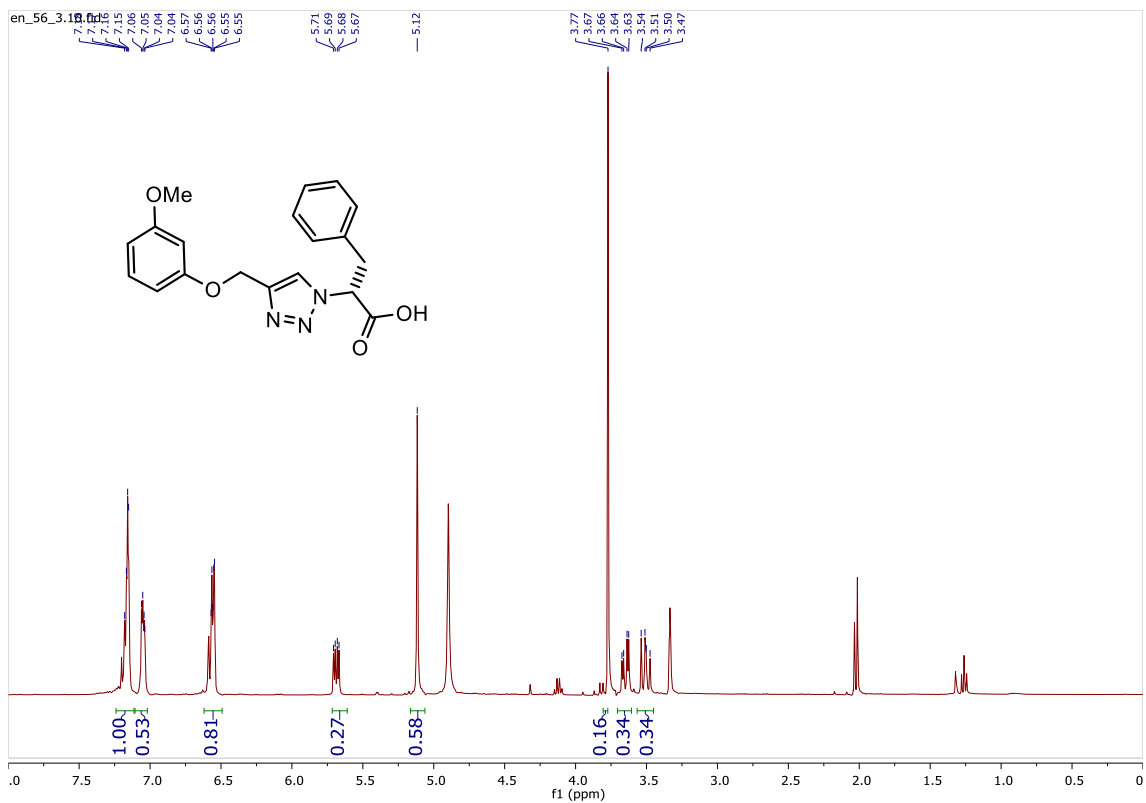


20. Espektroa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3),

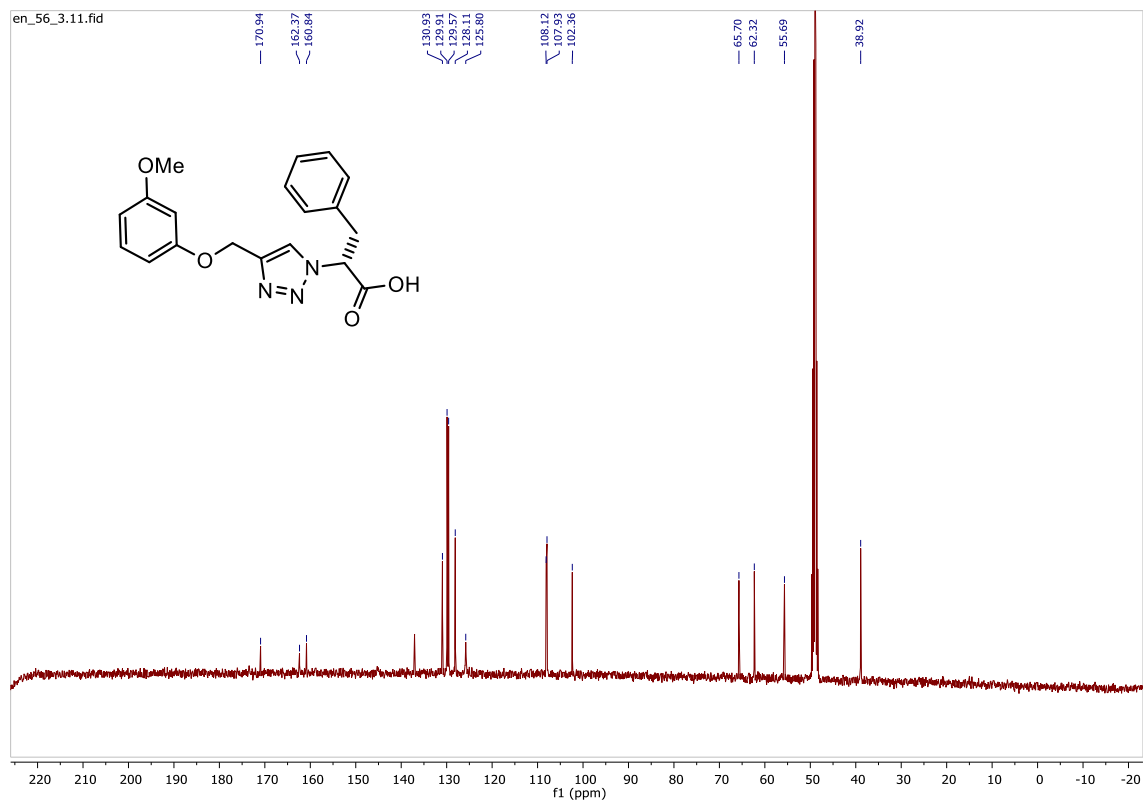


21. Espektroa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3),

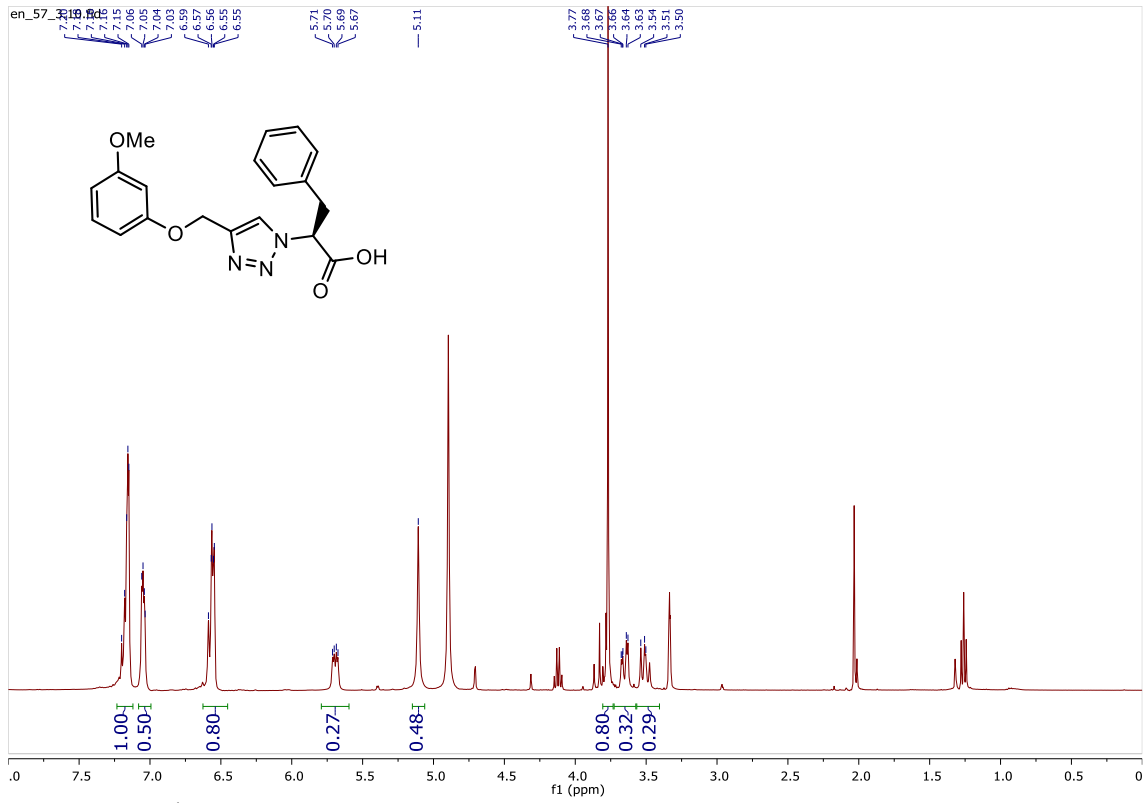




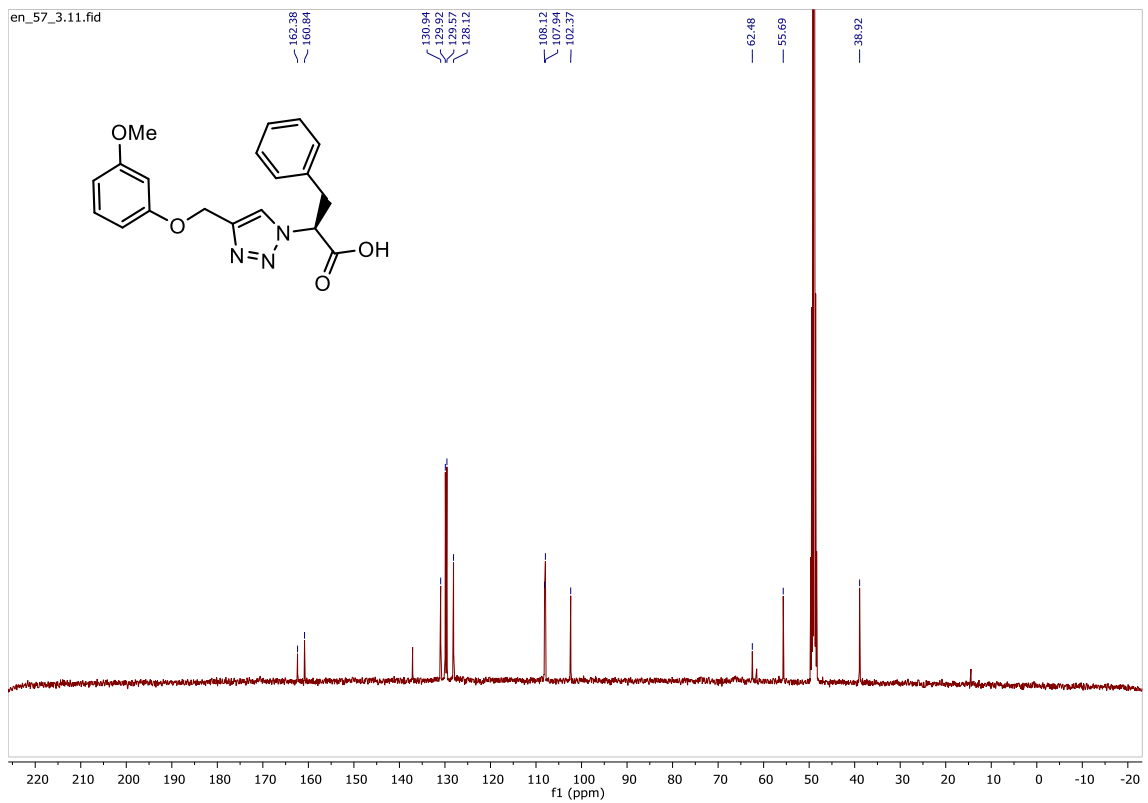
24. Espektro: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4),



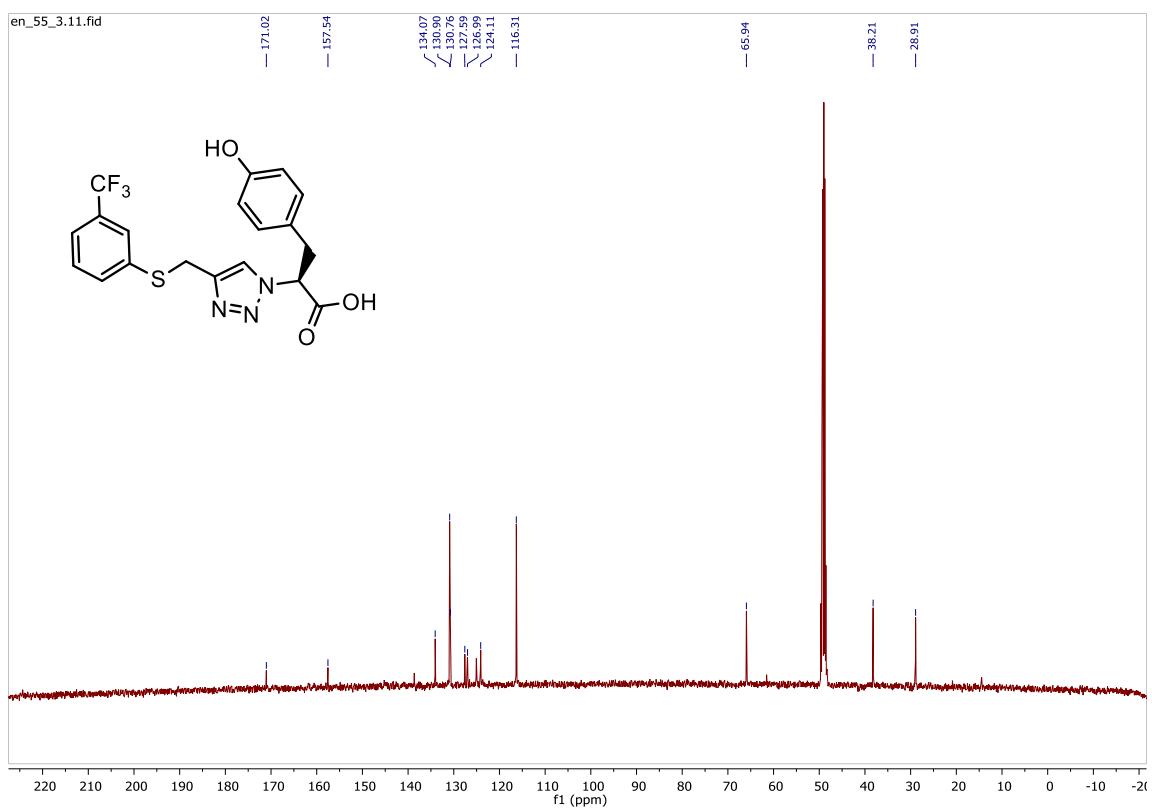
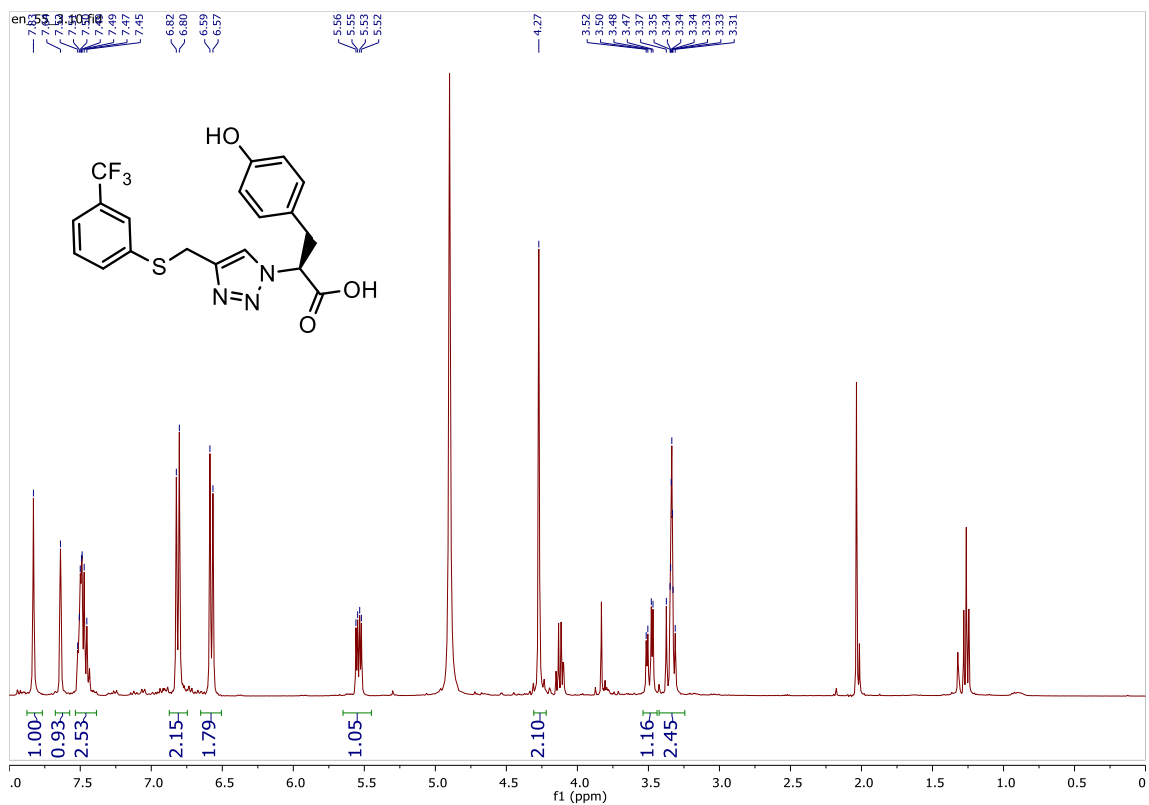
25. Espektro: $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOH-d_4)

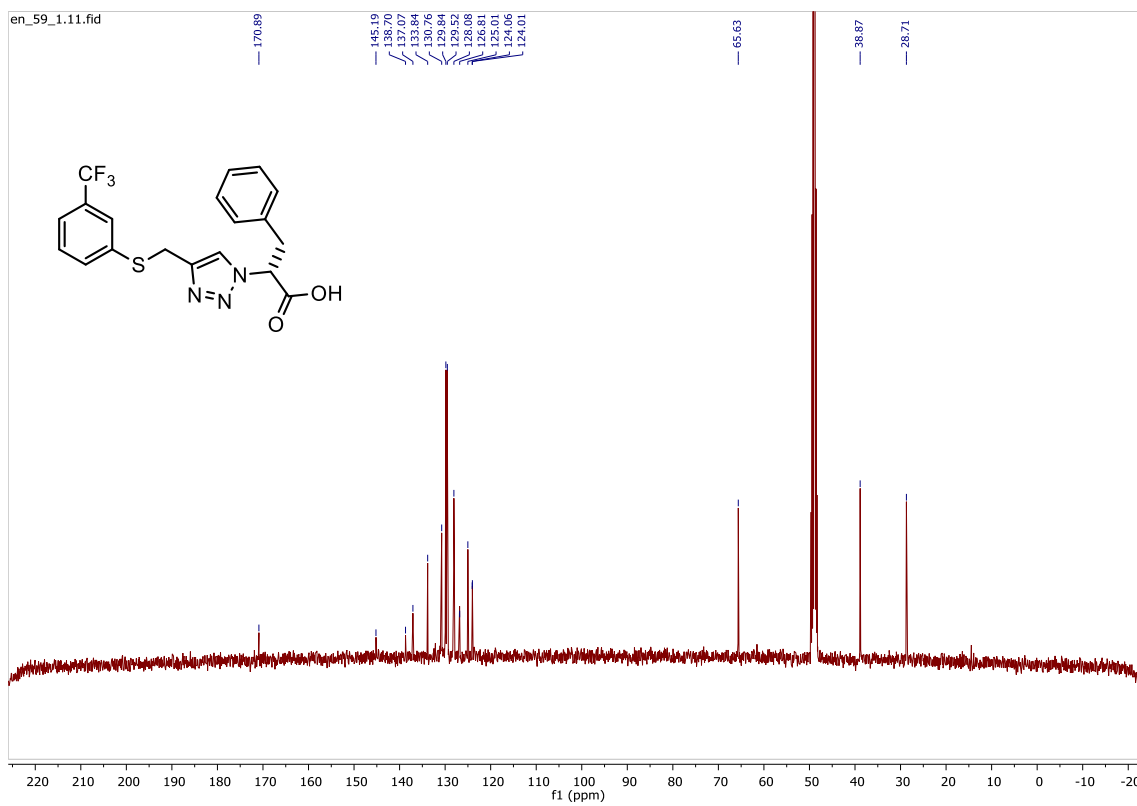
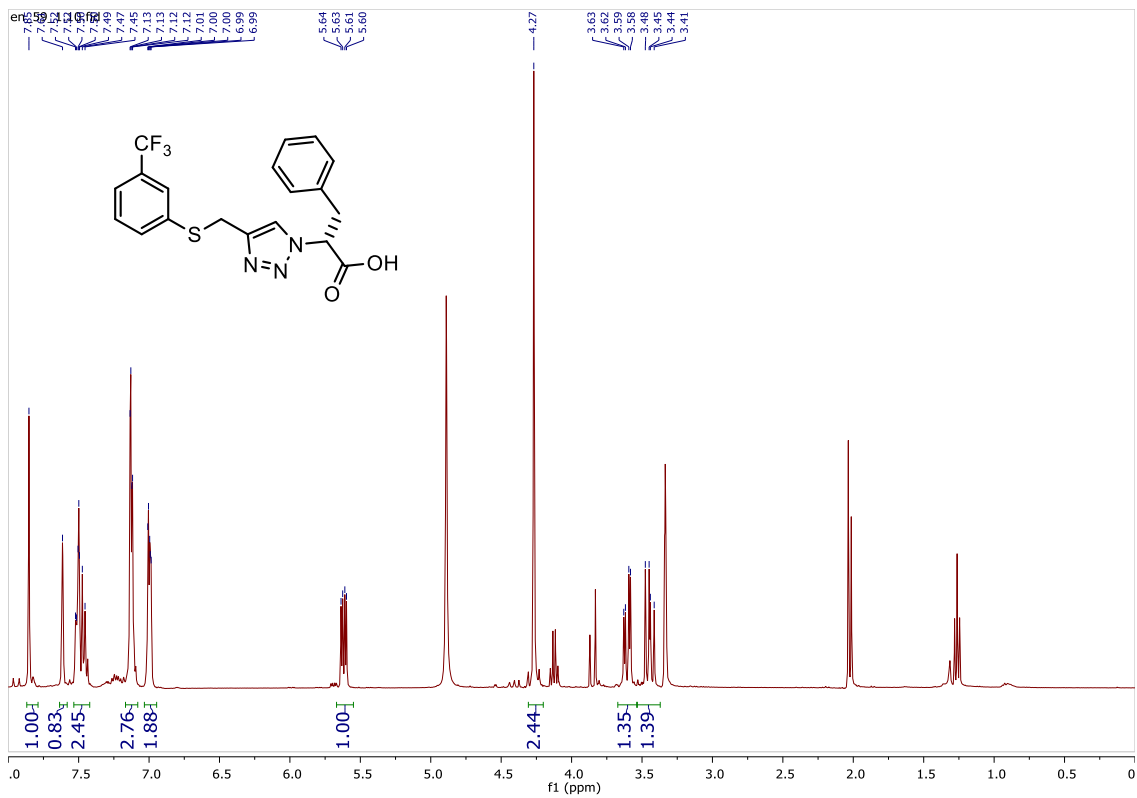


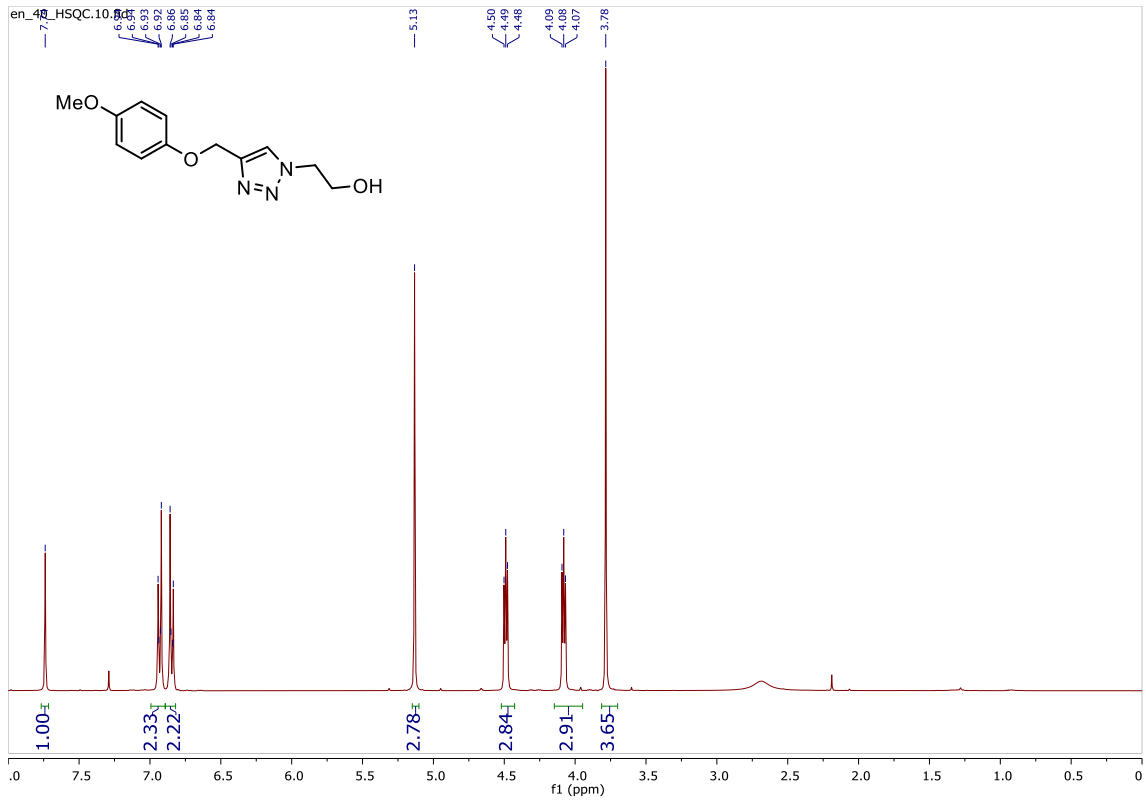
26. Espektroa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4),



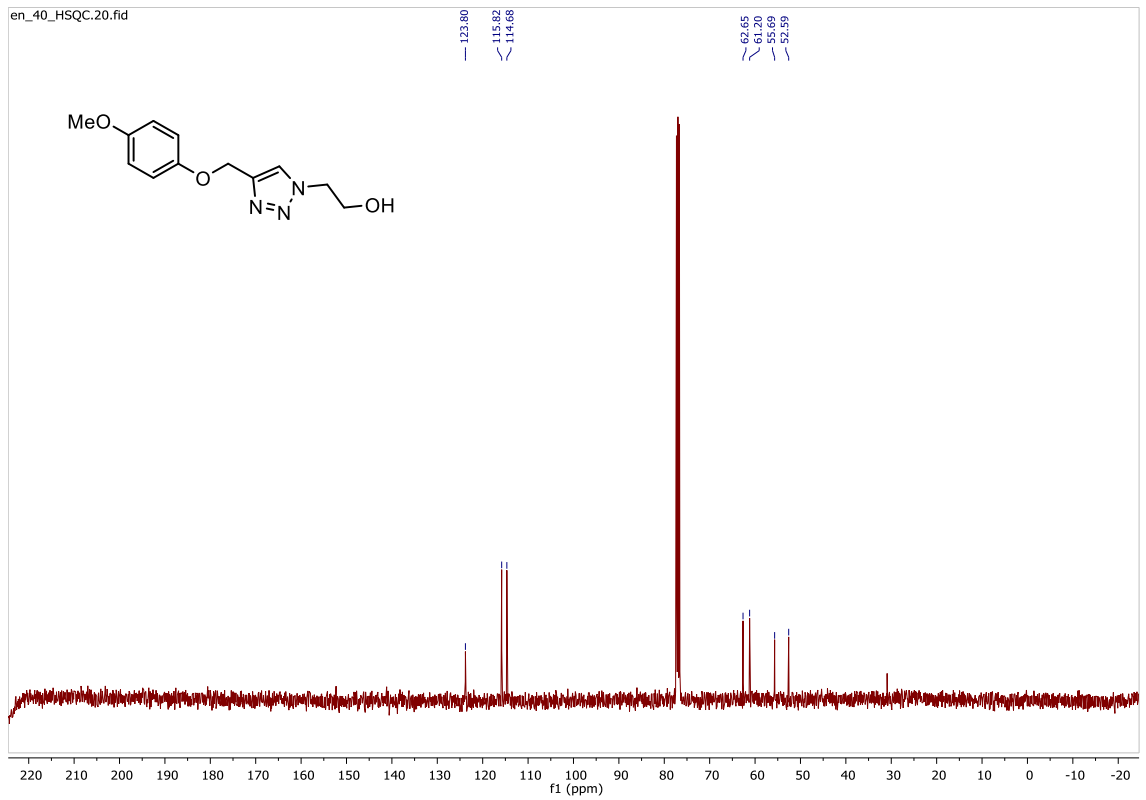
27. Espektroa: $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOH-d_4)



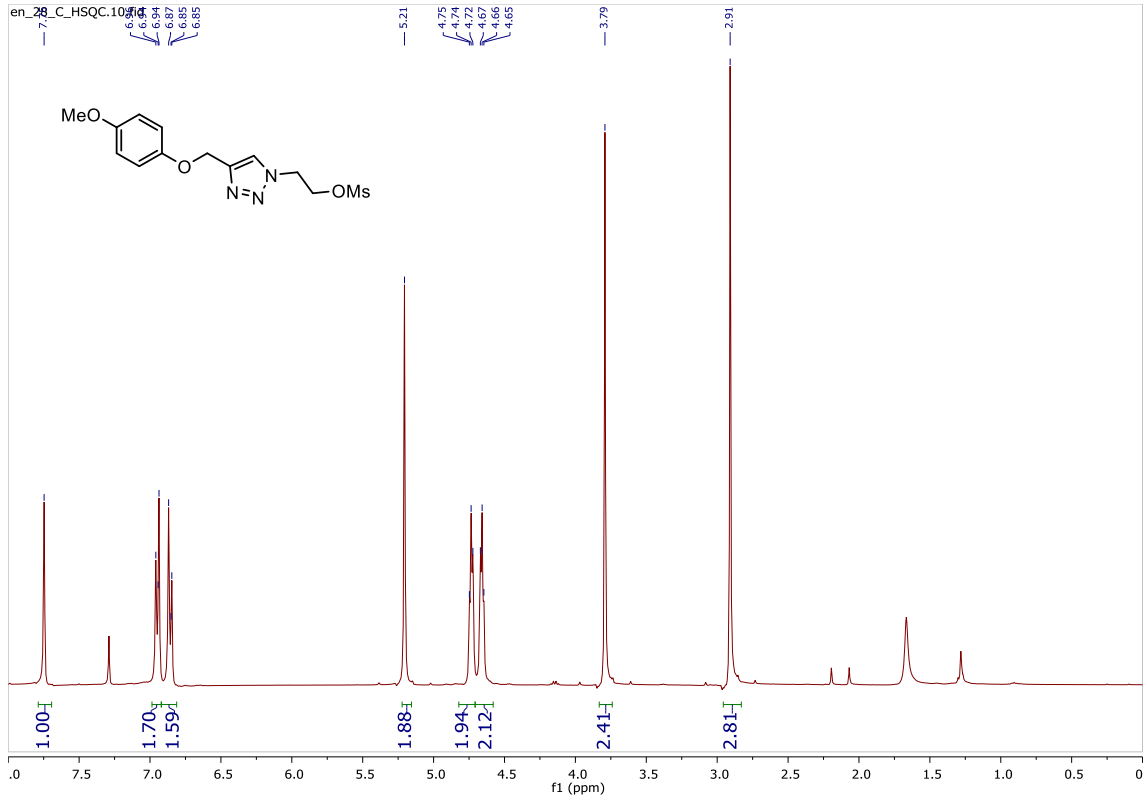




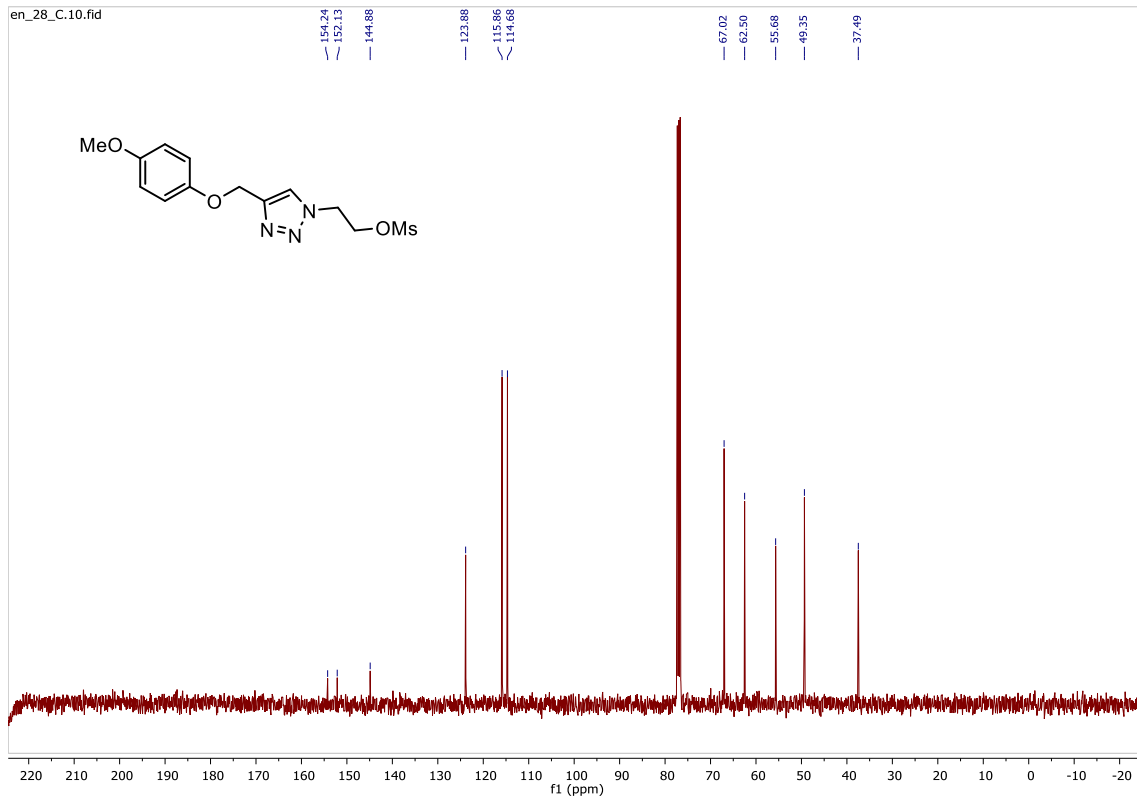
32.Espektro: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3),



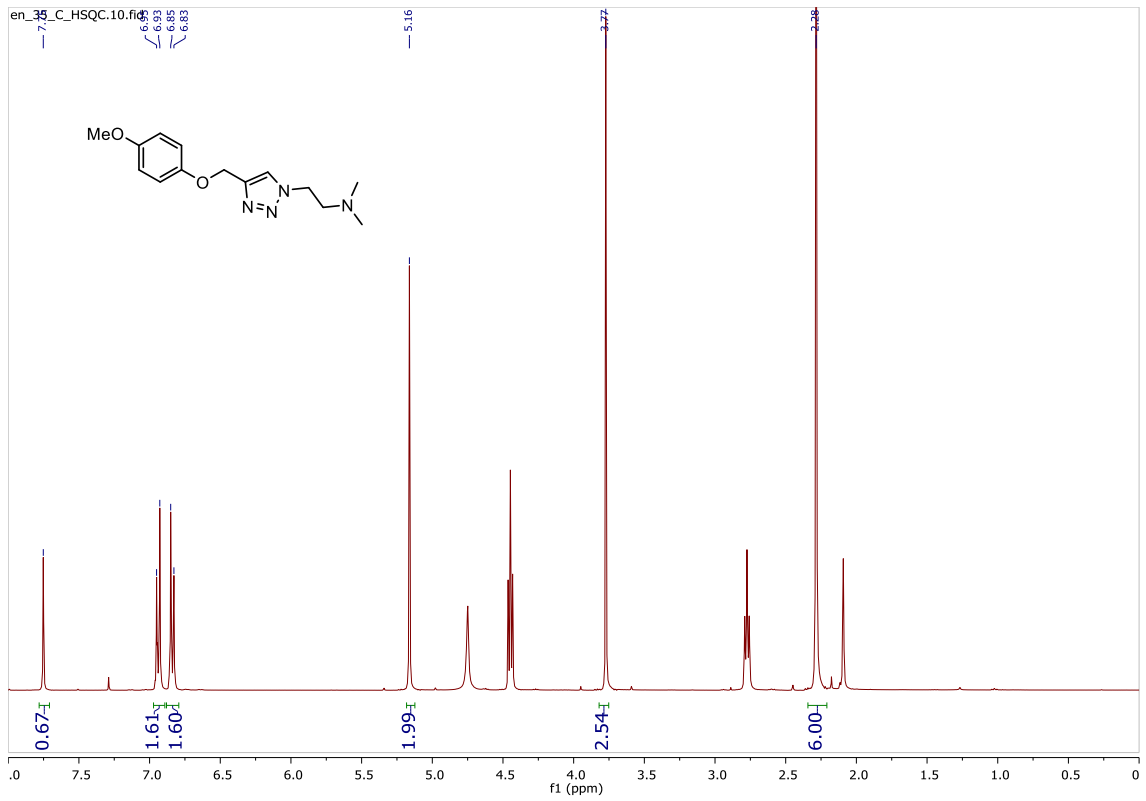
34.Espektro: $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3)



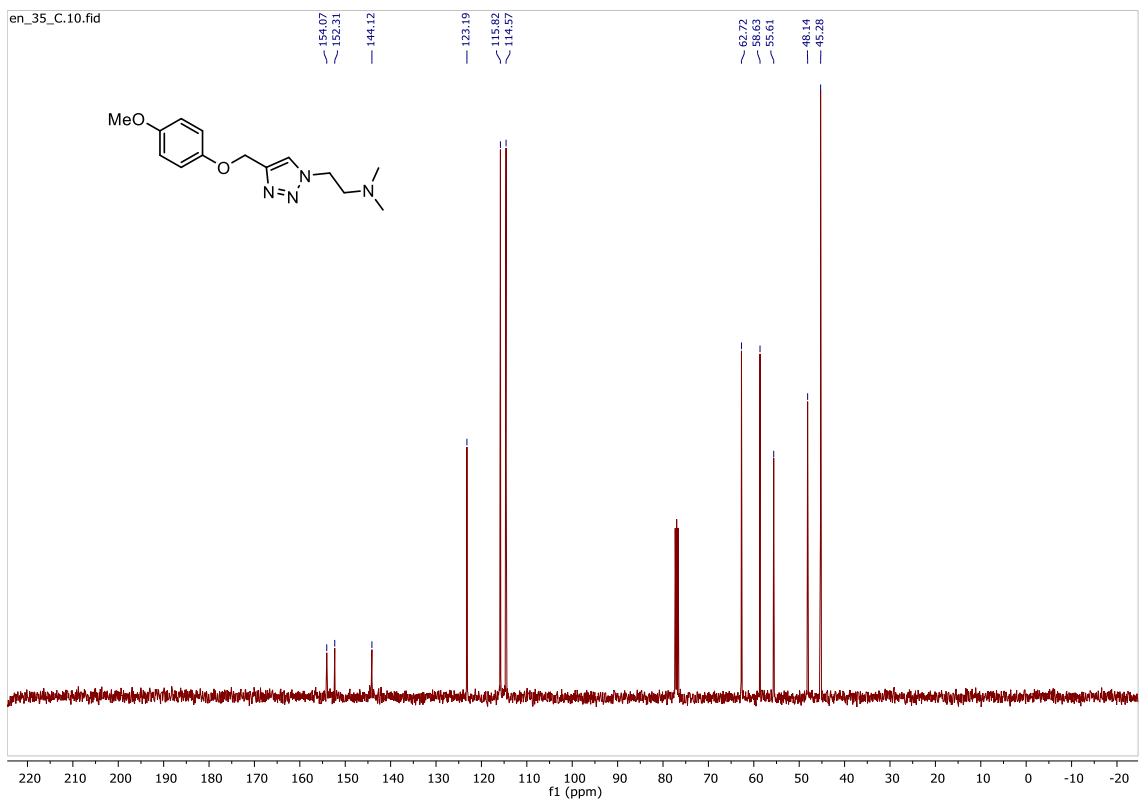
35. Espektroa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3),



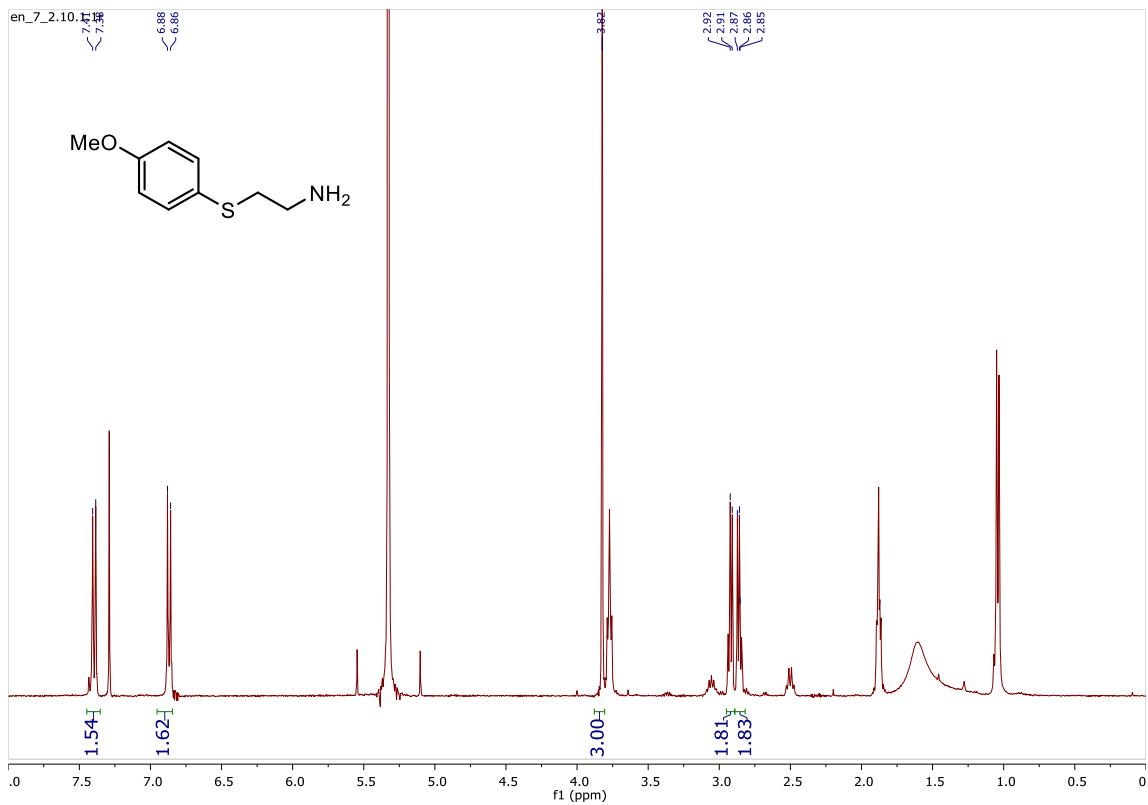
36. Espektroa: $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3)



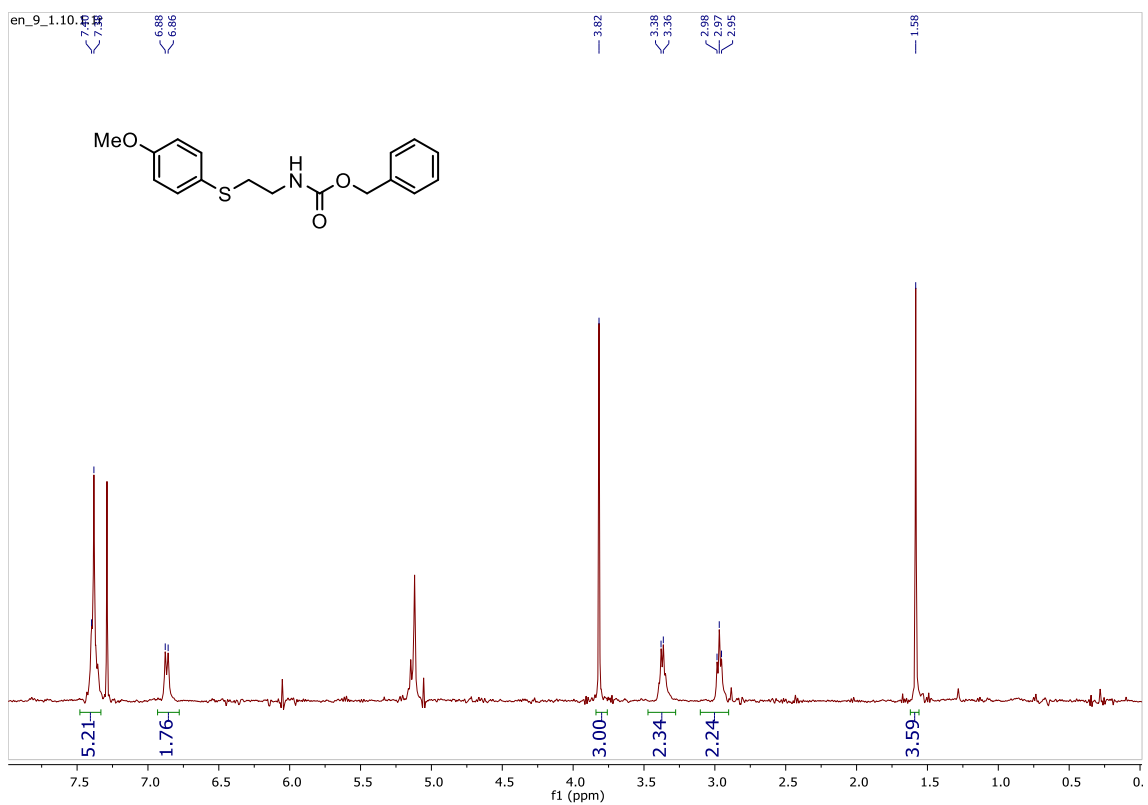
37.Espektroa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3),



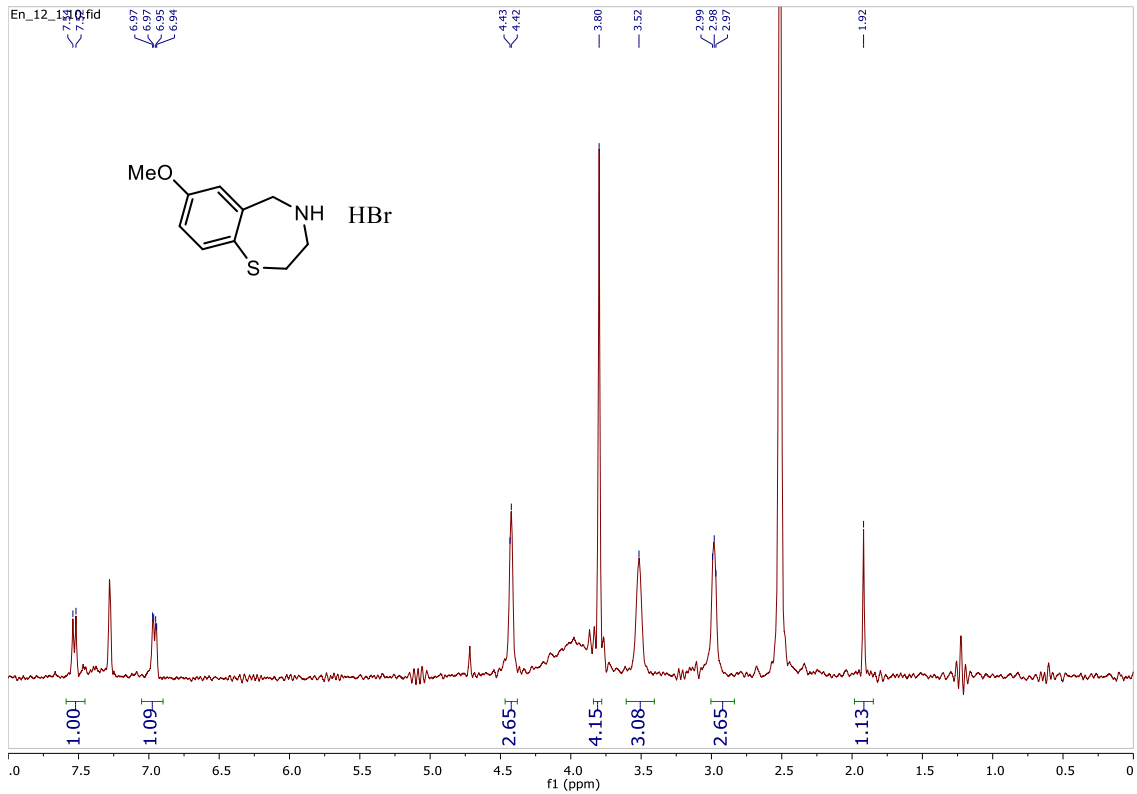
38.Espektroa: $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3)



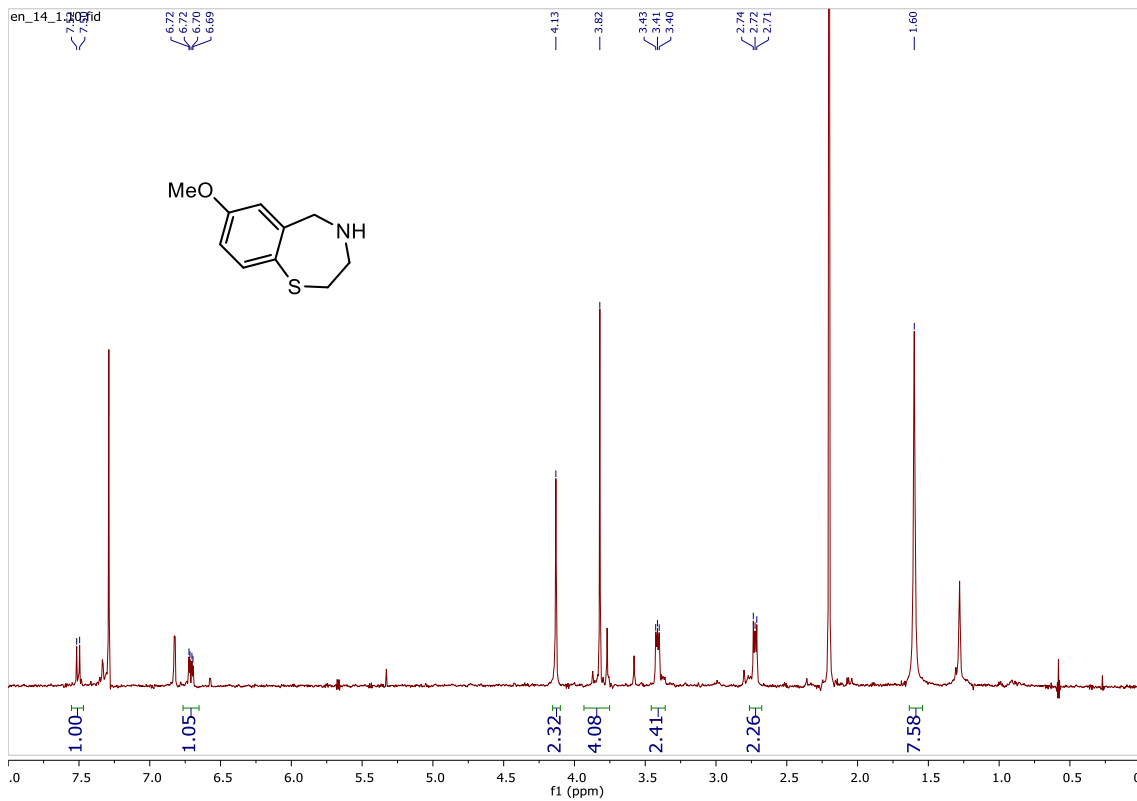
41.Espektroa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3),



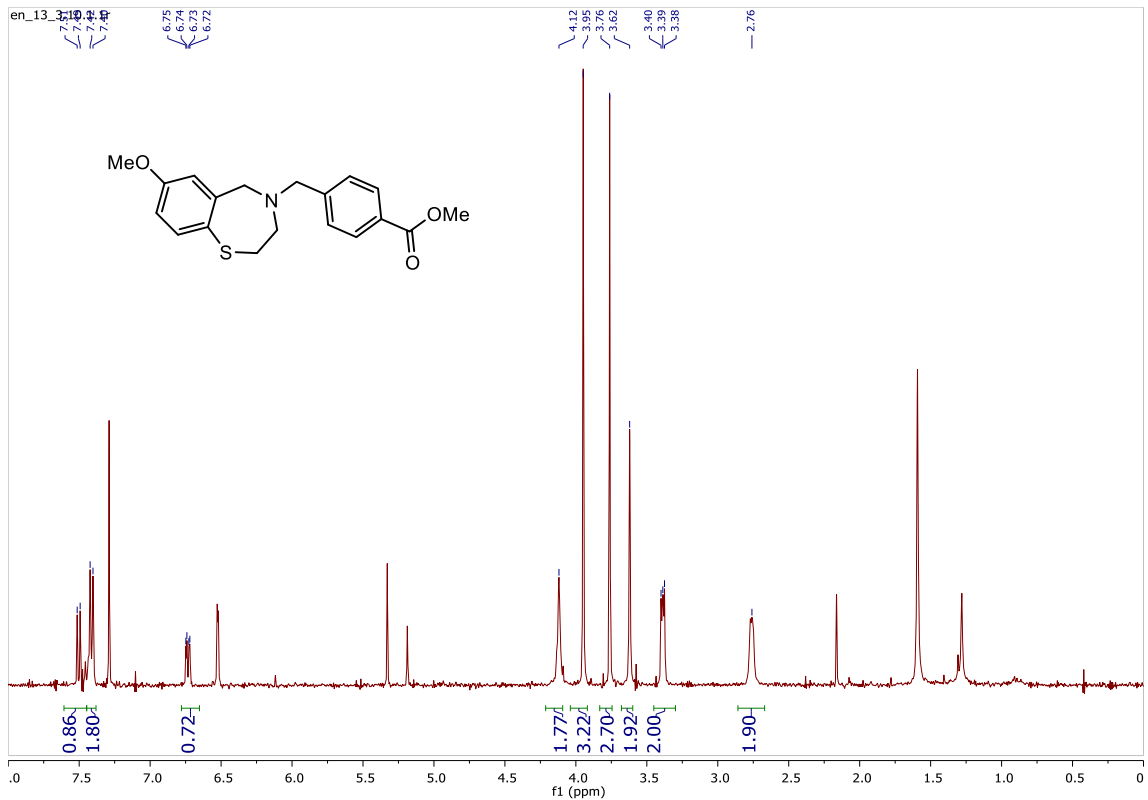
42.Espektroa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3),



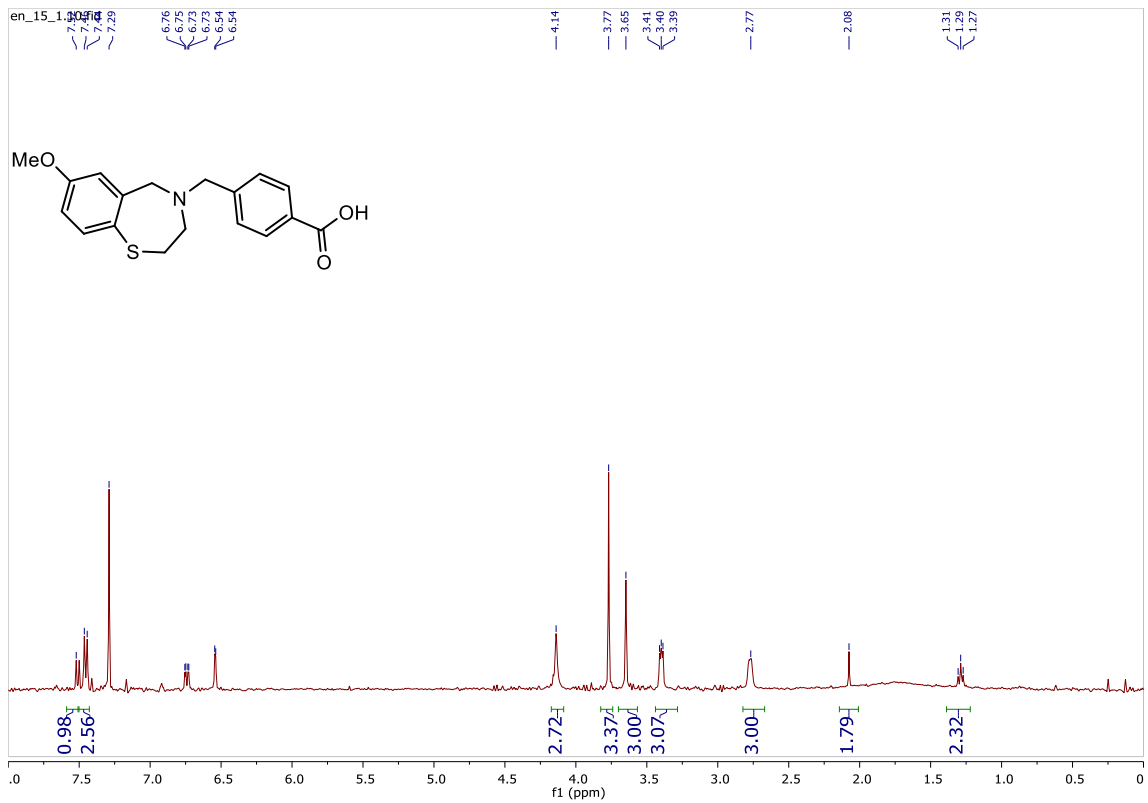
44.Espektroa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3),



45.Espektroa: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3),



46. Espektra: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3),



47. Espektra: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3),