

Latvijas Universitāte
Ķīmijas fakultāte

Andrejs Krasikovs

**MPGES-1 INHIBITORU SINTĒZE UN
DOKSAPRAMA SINTĒZES METOŽU IZSTRĀDE**

Promocijas darbs

Rīga, 2015

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Organiskās Sintēzes institūtā Organiskās sintēzes perspektīvo tehnoloģiju laboratorijā laika posmā no 2007. gada līdz 2014. gadam

Darbu veido ievads, literatūras apskats, rezultāti un to izvērtējums, eksperimentālā daļa, galvenie rezultāti, secinājumi, literatūras saraksts, pielikumi.

Darba forma: disertācija ķīmijas nozarē, organiskās ķīmijas apakšnozarē

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. ķīm., Prof. Edgars Sūna

Dr. ķīm., vad. pētn. Vita Ozola

Darba recenzenti:

- 1) Dr.hab.ķīm., Prof. Andris Zicmanis, Latvijas Universitāte
- 2) Dr.hab.ķīm. Grigorijs Veinbergs, Latvijas Organiskās sintēzes institūts
- 3) Dr. ķīm. Prof. Ērika Bizdēna, Rīgas Tehniskā Universitāte

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2015. gada 3. decembrī

Latvijas Universitātes ķīmijas nozares promocijas padomes atklātā sēdē

Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātē, Jelgavas ielā 1

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes Bibliotēkā Rīgā, Kalpaka bulvārī 4.

LU ķīmijas zinātņu nozares promocijas

padomes priekšsēdētājs

_____ / *Andris Zicmanis* /

promocijas padomes sekretāra p. i.

_____ / *Jāzeps Logins* /

© Latvijas Universitāte, 2015

© Andrejs Krasikovs, 2015

ANOTĀCIJA

mPGES-1 inhibitoru sintēze un doksaprama sintēzes metožu izstrāde.

Krasikovs A., zinātniskie vadītāji Dr. ķīm., prof. E. Sūna, Dr. ķīm., vad. pētn. V. Ozola. Promocijas darbs. 123 lappuses, 67 attēli, 11 tabulas, 97 literatūras avoti. Latviešu valodā.

Promocijas darbs veltīts mPGES-1 inhibitoru sintēzei arēnu sulfonamīdu un benzimidazolu rindā, kā arī zāļvielas doksaprama eitomēra un tā analogu stereoselektīvās sintēzes metodes izstrādei. Darbā pētīta enantioselektīvā iekšmolekulārā Pd-katalizētā alilalkilēšana (*Tsuji-Trost* reakcija) un tai konkurējošā S_N2' -tipa nukleofīlā aizvietošana. Izstrādāta ērta 2-aminobenzimidazolu sintēzes metode.

Pd KATALĪZE, ASIMETRISKĀ ALILALKILĒŠANA, BENZIMIDAZOLU SINTĒZE, SULFONAMĪDI, mPGES-1 INHIBITORI, OBSTRUKTĪVĀ MIEGA APNOJA

ABSTRACT

Synthesis of mPGES-1 inhibitors and development of methods for stereoselective synthesis of Doxapram. Krasikovs A., supervisors Dr. chem. prof. E. Sūna, Dr. Chem. V. Ozola V. Dissertation Thesis, 123 pages, 67 figures, 11 tables, 97 literature references. In Latvian.

Dissertation Thesis is focused on synthesis of arene sulphonamide and benzimidazoles-derived mPGES-1 inhibitors as well as on development of method for stereoselective synthesis of Doxapram eutomer and its structural analogues. Enantioselective intramolecular Pd-catalyzed allylic alkylation (Tsuji-Trost reaction) and the competing S_N2' -type nucleophilic substitution was studied. A convenient method for synthesis of 2-aminobenzimidazoles has been developed.

Pd CATALYSIS, ASYMMETRIC ALLYLIC ALKYLATION, SYNTHESIS OF BENZIMIDAZOLES, SULPHONAMIDES, mPGES-1 INHIBITORS, OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

LIETOTIE APZĪMĒJUMI

Ac-	acetil-
Ar-	aril-
Boc	<i>t</i> -butiloksikarbonil-
BINAP	(1,1'-binaftalēn-2,2'-diil)bis(difenilfosfīns)
COD	1,5-ciklooktadiēns
dba	dibenzilidēnacetons
DBU	1,8-diazobicikloundec-7-ēns
DIAD	diizopropilazodikarboksilāts
DMA	dimetilacetamīds
DME	dimetoksietāns
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropiletilamīns
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamīds
DMSO	dimetilsulfoksīds
dppf	1,1'-bis(difenilfosfīno)ferrocēns
dpe	1,2-bis(difenilfosfīno)etāns
EtOAc	etilacetāts
Fosfazēns P1	<i>treš</i> -butilimino-tris(dimetilamino)fosforāns
GH-MS	gāzes hromatogrāfija – masspektrometrija
HMPA	heksametilfosfortriamīds
<i>i</i> -Pr-	izopropil-
KMR	kodolmagnētiskā rezonanse
KHMDS	kālija bis(trimetilsilil)amīds
LDA	litija diizopropilamīds
LiHMDS	litija bis(trimetilsilil)amīds
MS	molekulārie sieti
<i>n</i> -DodSH	<i>n</i> -dodeciltiols
NMP	<i>N</i> -metilpirolidinons
OTf	trifluormetānsulfonāts
PE	petrolēteris
Ph	fenil-
<i>t</i> -Bu	<i>treš</i> -butil-
THF	tetrahidrofurāns
TFA	trifluoretiķskābe
TBD	1,5,7-triazabiciklo[4.4.0]dec-5-ēns
TMS	trimetilsilil-
Tol	tolil-
Ts	4-toluolsulfonil-

SATURS

1. IEVADS	7
1.1. Tēmas izklāsts	7
1.2. Pētījuma mērķis un uzdevumi	8
1.3. Darba aprobācija un publikācijas	9
2. LITERATŪRAS APSKATS	10
2.1. 2-Aminobenzimidazolu iegūšanas metodes	10
2.1.1. 2-Aminobenzimidazolu iegūšana nukleofilās aizvietošanas rezultātā	11
2.1.2. 2-Aminobenzimidazolu iegūšana pārejas metālu katalizētās reakcijās	12
2.1.3. 2-Aminobenzimidazolu iegūšana ciklizācijas reakcijās	14
2.1.3.1. <i>Orto</i> -fenilēndiamīna reakcijās ar halogēncianīdiem vai ciānamīdiem	14
2.1.3.2. 2-Aminobenzimidazolu iegūšana arilguanidīnu ciklizācijas reakcijās	14
2.1.3.3. 2-Aminobenzimidazolu iegūšana tiourīnvielu ciklizācijas reakcijās	16
2.2. Asimetriskā alilalkilēšanas (<i>Tsuji-Trost</i>) reakcija	21
3. REZULTĀTU IZVĒRTĒJUMS	30
3.1. Benzimidazola atvasinājumi cisteīna sistēmā	30
3.2. Asimetriskā alilalkilēšanas reakcija	38
3.2.1. Stehiometriskā palādijs kompleksa alilalkilēšana	40
3.2.2. Amīda 2.37 dekarboksilējošās ciklizācijas reakcija	44
3.2.3. Vara un cinka enolātu izmantošana alilalkilēšanā	45
3.2.4. Fluorēna asimetriskā alilalkilēšana	46
3.2.5. Hirālo amīnu izmantošana stereoselektīvai amīda 2.37 ciklizācijai	47
3.2.6. Doksaprama racēmisku analoģu sintēze	52
3.2.7. <i>N</i> -Metoksidoksaprama sintēze	52
3.3. <i>Bis</i> -sulfonamīdu atvasinājumi	56
3.3.1. Simetrisko <i>bis</i> -sulfonamīdu sintēze	56
3.3.2. Nesimetrisko <i>bis</i> -sulfonamīdu sintēze	57
3.3.3. Benzimidazolus saturošie sulfonamīdi	62
4. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA	64
GALVENIE REZULTĀTI	111
SECINĀJUMI	112
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	113
PIELIKUMI	123

1. IEVADS

1.1. Tēmas izklāsts

Saskaņā ar Slimību kontroles un profilakses centra datiem, miega traucējuma sindroms ir ieguvis epidēmijas raksturu. Tikai ASV vien no miega traucējumiem cieš aptuveni 70 miljoni cilvēku. Tiek lēsts, ka katrs ceturtais ASV vīrietis un katra desmitā ASV sievietē cieš no obstruktīvās miega apnojas sindroma (OMAS). Jāatzīmē, ka OMAS var palielināt dažādu komplikāciju risku ķirurģisko operāciju laikā, turklāt slimnieku vidū tā ir vairāk izplatīta nekā vidēji populācijā [1]. OMAS ir miega traucējumi, kuru cēlonis ir dažāda ilguma elpošanas pauzes kā arī seklas vai retas elpošanas epizodes miega laikā. Elpošanas aiztures gadījumā asinīs uzkrājas oglekļa dioksīds (CO_2). Karotīdā esošie kemoreceptori reaģē uz paaugstināto CO_2 līmeni asinīs un sūta signālu smadzenēm, kas palielina elpošanas ātrumu un dziļumu. Nepietiekama elpošanas pastiprināšanās akūtas hipoksiskas epizodes gadījumā var izraisīt insultu vai pat nāvi [2].

Visbiežāk OMAS ārstēšanā izmanto palīgventilācijas ierīces, kuras nodrošina elpceļu pietiekošu caurlaidību un uztur elpceļos pastāvīgu pozitīvu spiedienu, izmantojot saspīstā gaisa plūsmu [3]. Diemžēl, OMAS medikamentozās ārstēšanas iespējas ir stipri ierobežotas. Viens no nedaudzajiem medikamentiem ir doksaprams, kas stimulē elpošanas centrus smadzeņu stumbrā, mijiedarbojoties ar karotīda kemoreceptoriem. Diemžēl, doksapramam raksturīga virkne blakusparādību, piemēram, tas var izraisīt hipertenziju, tahikardiju, panikas lēkmes, trīci, svīšanu un vemšanu. Daudzo blakņu dēļ doksaprams tiek izmantots ļoti ierobežoti.

Jaunākie pētījumi liecina, ka elpošanas regulēšanā ir iesaistīts prostaglandīns PGE_2 , kas mijiedarbojoties ar karotīda kemoreceptoriem [4], samazina elpošanas biežumu, maina elpošanas ritmu, izraisa hipoventilāciju un, līdz ar to, inducē apnoju [5]. PGE_2 biosintēzes inhibēšana varētu uzlabot ventilāciju un novērst OMAS. Interesanti, ka nesteroīdais pretiekaisuma līdzeklis indometacīns (*Indomethacin*) savulaik ir izmantots OMAS ārstēšanai [6]. Diemžēl indometacīns, būdams neselektīvs COX-1 un COX-2 inhibitors, izraisa vairākas nevēlamas blaknes, kuru cēlonis ir citu prostaglandīnu biosintēzes kavēšana. Selektīvu prostaglandīna PGE_2 veidošanās inhibēšanu iespējams panākt, kavējot mPGES-1 sintāzi-enzīmu, kas pārveido prostaglandīnu H_2 (PGH_2) par PGE_2 [7,8]. Līdz ar to, elpošanas kontroles

modulatoru izstrāde uz selektīvu mPGES-1 inhibitoru bāzes ir jauna un perspektīva pieeja OMAS medikamentozai ārstēšanai.

1.2. Pētījuma mērķis un uzdevumi

Promocijas darbs ir daļa no plašas starptautiskas pētniecības programmas, kuras uzdevums ir **validēt mPGES-1 kā farmakoloģisko mērķi elpošanas kontroles traucējumu (piemēram, OMAS) ārstēšanai**. Līdz ar to,

promocijas darba **mērķis** ir izveidot selektīvus mPGES-1 inhibitorus tālākiem ar elpošanas kontroli saistītajiem *in vivo* pētījumiem.

Darba mērķa īstenošanai izvirzīti šādi **uzdevumi**:

- 1) sintezēt strukturāli daudzveidīgu mPGES-1 inhibitoru fokusētas bibliotēkas arēnu *bis*-sulfonamīdu un benzimidazolu rindās;
- 2) izstrādāt elpošanas stimulējošās zāļvielas eitomēra (bioloģiski aktīva enantiomēra) doksaprama stereoselektīvās sintēzes metodi (zāļviela klīnikā tiek izmantota racemāta veidā);
- 3) izstrādāt sintēzes metodi doksaprama analogu iegūšanai.

1.3. Darba aprobācija un publikācijas

Promocijas darba rezultāti publicēti divu PCT patentu pieteikumos un trīs zinātniskajos rakstos.

PCT Patentu pieteikumi:

1. Pelcman, B.; Olofsson, K.; Suna, E.; Kalvins, I.; Ozola, V.; Krasikovs, A. Disulfonamides useful in the treatment of inflammation. WO 2008/129288 A2, 30 October, 2008
2. Dax, S.L.; Ozola, V.; Krasikovs, A.; Suna, E. Novel Methods for Preparation of (+)-1-ethyl-4-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinone and Salts Thereof. US2013/109854 A1, 5 May, 2013

Zinātniskie raksti:

1. Krasikovs, A; Ozola, V.; Dax, S. L.; Suna, E. "Iodoacetic Acid is an Efficient Reagent for the Synthesis of Amino Acid Derived 2-Aminobenzimidazoles" *Synthesis* **2013**, *45*, 683-693.
2. Krasikovs, A.; Ozola, V. "Synthesis of 1-Methoxy-4-(2-morpholinoethyl)-3,3-diphenylpyrrolidin-2-one" *Chem. Heterocycl. Comp.* **2013**, *49*, 496-499.
3. Krasikovs, A. "Enantioselective formal synthesis of doxapram" *Chem. Heterocycl. Comp.* **2015**, *51*, 385-388.

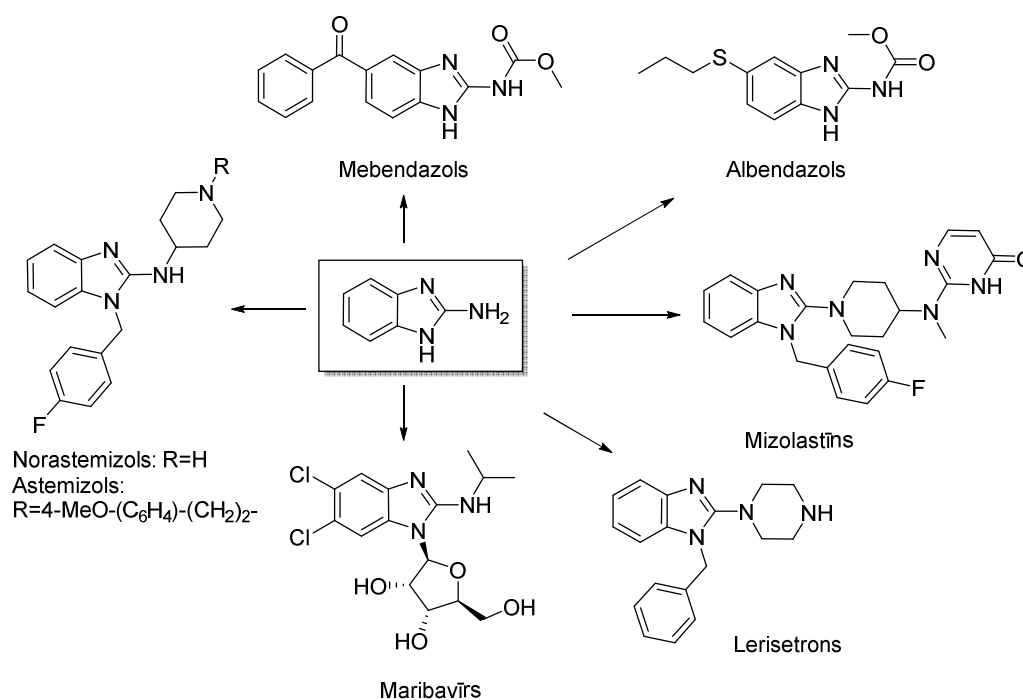
Konferenču tēzes:

1. Krasikovs, A.; Sūna, E. "Doxapram stereoselektīvās sintēzes metodes izstrāde" 53. RTU Studentu Zinātniskās un tehniskās conference, RTU, 2012. g. aprīlis.

2. LITERATŪRAS APSKATS

2.1. 2-Aminobenzimidazolu iegūšanas metodes

2-Aminobenzimidazola molekula ir nozīmīgs farmakofors un ir izmantojama kā struktūrelements jaunu zāļu attīstīšanai [9]. 2-*N*-Aizvietotie aminobenzimidazoli tiek plaši pētīti medicīnas ķīmijā, to starpā ir daudz bioloģiski aktīvu vielu un medicīnas preparātu. 2-Aminobenzimidazola atvasinājumus izmanto kā pretparazītu (mebendazols, albendazols), antihistamīna (norastemizols, mizolastīns, astemizols), pretvīrusu (maribavīrs), un pretvemšanas (lerisetrons) preparātus. Šo preparātu ķīmiskās struktūras atspoguļotas 1.1. attēlā.



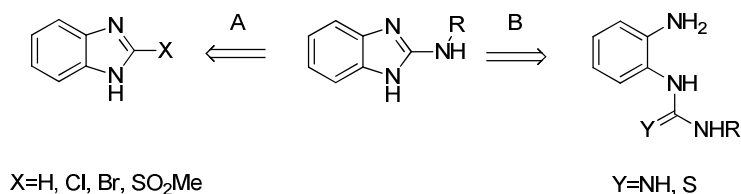
1.1.att. Preparāti uz 2-aminobenzimidazola bāzes

Zināms, ka 2-(alkilamino)benzimidazola atvasinājumi ar aminoskābju struktūrelementiem ir sintezēti kā integrīna $\alpha 4\beta 1$ antagonisti [10], peptīdīlprolilizomerāzes inhibitori [11], fibrinogēna gpIIb/IIIa antagonisti [12] un melanokortīna MC4 receptoru modulatori [13].

2-Aminobenzimidazola metožu iegūšanas klāstu var iedalīt divās galvenās grupās:

1) aminofunkcijas ievadīšana benzimidazola molekulas 2. pozīcijā nukleofilās aizvietošanas reakcijā vai pārejas metālu katalizētā tiešā C-H aminēšanas rezultātā;

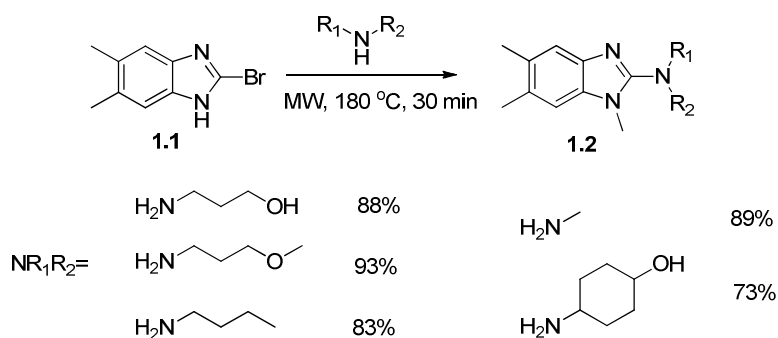
2) ciklizācijas reakcijās, kur par substrātiem var kalpot *o*-fenilēndiamīni, *o*-halogēnarilguanidīni, *o*-halogēnarilkarbodiimīdi, *o*-aminoariltiourīnvielas u.c. (1.2. att.)



1.2. att. 2-Aminobenzimidazolu iegūšanas virzieni

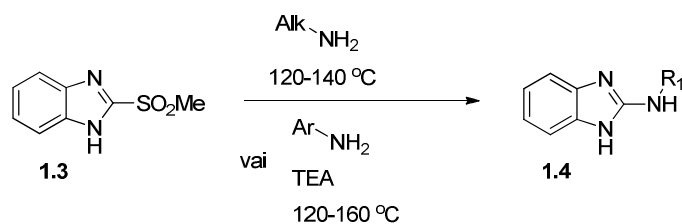
2.1.1. 2-Aminobenzimidazolu iegūšana nukleofilās aizvietošanas rezultātā

Aizejošā grupa benzimidazola molekulas 2. pozīcijā ir aktivēta un tas padara ērtu nukleofīla ievadīšanu šajā pozīcijā. Visbiežāk kā aizejošās grupas izmanto hloru [14] un metilsulfonilgrupu [15]. Ar samērā labiem iznākumiem (73-93%) ir iegūta rinda 2-alkilaminobenzimidazolu **1.2**, karsējot 2-brombenzimidazolu **1.1** ar attiecīgajiem amīniem mikroviļņu apstākļos 180 °C temperatūrā (1.3. att.)[16]. Tāpat ir atsevišķi piemēri, kur nukleofilās aizvietošanas reakcijās izmanto 2-metiltiobenzimidazola [17] un 2-sulfonilbenzimidazola atvasinājumus [18]. Sastopama arī ūdeņraža nukleofīla aizvietošana - Čičibabina aminēšana [19] – tieša benzimidazola aminēšana ar nātrija amīdu šķidrā amonjakā.



1.3. att. 2-Brombenzimidazolu **1.1** nukleofīla aizvietošana

2-Metilsulfonilbenzimidazols (**1.3**) reakcijā ar dažādiem alkilamīniem (karsējot 120-140 °C temperatūrā) dod attiecīgos 2-aminobenzimidazolu **1.4** (1.4. att) [15] ar 76-95% iznākumu. Reakcijā ar anilīniem (TEA klātbūtnē 120-160 °C temperatūrā) ir iegūta rinda 2-arilaminobenzimidazolu (58-76% iznākums).

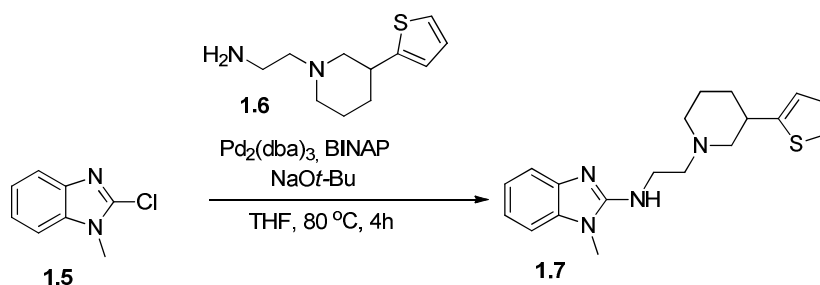


1.4. att. 2-Metilsulfonilbenzimidazola (**1.3**) reakcija ar dažādiem alkilamīniem

Praktiski visām 2-aminobenzimidazolu iegūšanas reakcijām, kas norisinās nukleofilas aizvietošanas ceļā, nepieciešama ilgstoša karsēšana augstās temperatūrās (līdz pat 180 °C). Tas ievērojami samazina šajās reakcijās izmantojamo substrātu klāstu.

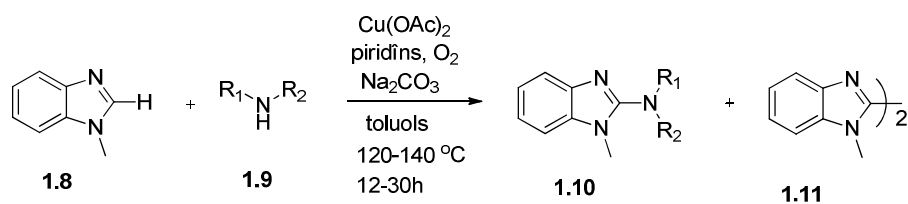
2.1.2. 2-Aminobenzimidazolu iegūšana pārejas metālu katalizētās reakcijās

Palādija katalīzes izmantošana 2-hlor-*N*-metilbenzimidazola (**1.5**) reakcijā ar alkilamīnu **1.6** ļauj ievērojami samazināt reakcijas laiku un temperatūru – tā, 2-aminobenzimidazols **1.7** iegūts ar 45% iznākumu, reakcijas maisījumu sildot 80 °C temperatūrā 4 stundas ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, BINAP un NaOt-Bu klātbūtnē) (1.5. att.) [20].



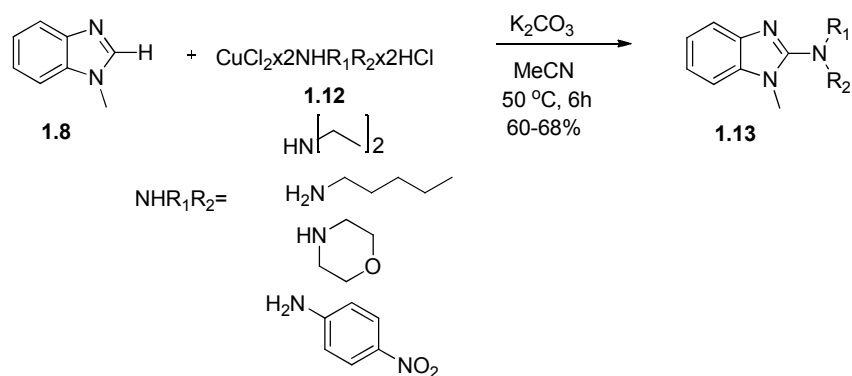
1.5. att. Pd Katalizētā 2-aminobenzimidazola **1.7**. iegūšana

Ļoti perspektīva ir benzimidazola 2. pozīcijas C-H tieša aminēšana, jo šajā gadījumā nav nepieciešama benzimidazola iepriekšēja funkcionalizēšana. Izmantojot $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ /piridīna katalītisko sistēmu, Šreibers (*Schreiber*) benzimidazolā **1.8** ievadīja rindu amīda tipa *N*-nukleofīlu **1.9** ar samērā augstiem iznākumiem (50-97%) (1.6. att.) [21]. Jāpiebilst gan, ka atsevišķos gadījumos šajās reakcijās veidojas dimērs **1.11** (līdz pat 40%).

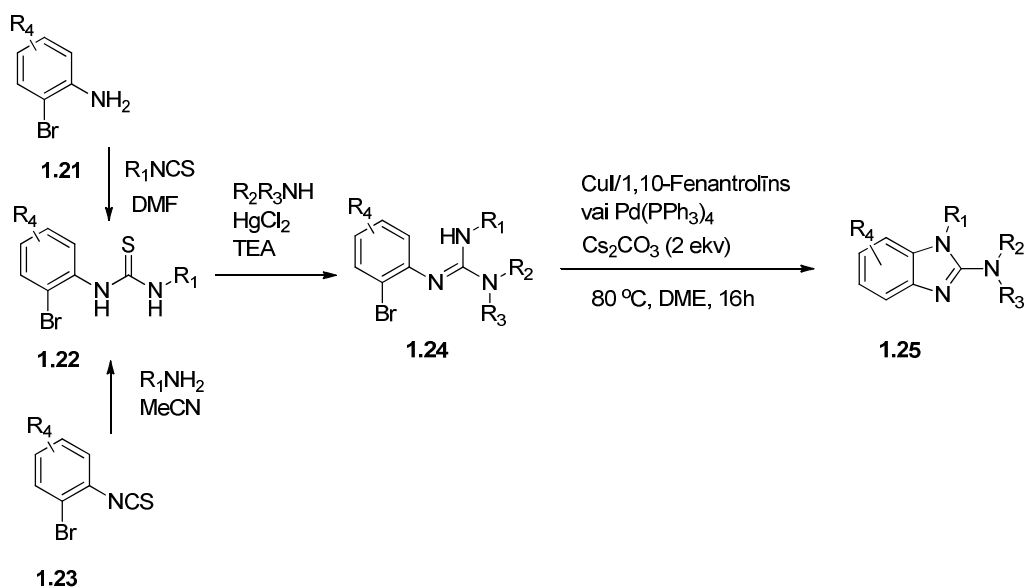


1.6. att. Vara katalizētā *N*-metilbenzimidazola (**1.8**) C-H aminēšana

Pēdējā laikā parādās ziņojumi, kur C-H funkcionalizēšanas ceļā benzimidazolā ir ievadīti tieši amīni. Tā, $Cu(OAc)_2/PPh_3/O_2$ katalizētajā *N*-metilbenzimidazola reakcijā ar *N*-metilanilīnu ksilolā ($140\text{ }^\circ C$, 20h) ieguva attiecīgo 2-amino-benzimidazola atvasinājumu ar 51% iznākumu [22]. Šī reakcija gan prasa papildus oksidētāja (O_2) klātbūtni, un tās norisei joprojām nepieciešama augsta temperatūra. Nesen Ķīnas zinātnieki publicēja *N*-metilbenzimidazola (**1.8**) aminēšanas metodi daudz maigākos apstākļos, izmantojot $CuCl_2$ kompleksus ar attiecīgajiem amīniem **1.12** [23]. Reakcijas notiek $50\text{ }^\circ C$ temperatūrā acetonitrilā (K_2CO_3 klātbūtnē) ar diezgan labiem iznākumiem (60-68%). *N*-Metilbenzimidazola **1.13** molekulā ievadīti gan alifātiskie (pirmējie, otrējie) amīni, gan anilīns (1.7. att.).

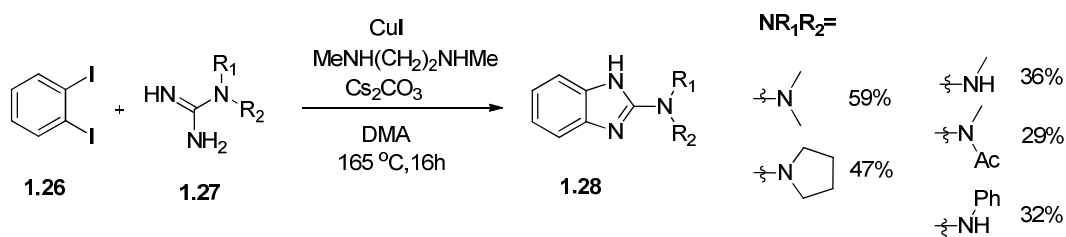


1.7. att. *N*-Metilbenzimidazola (**1.8**) C-H aminēšana



1.10. att. *o*-Halogēnarilguanidīnu **1.24** iekšmolekulāra ciklizācija

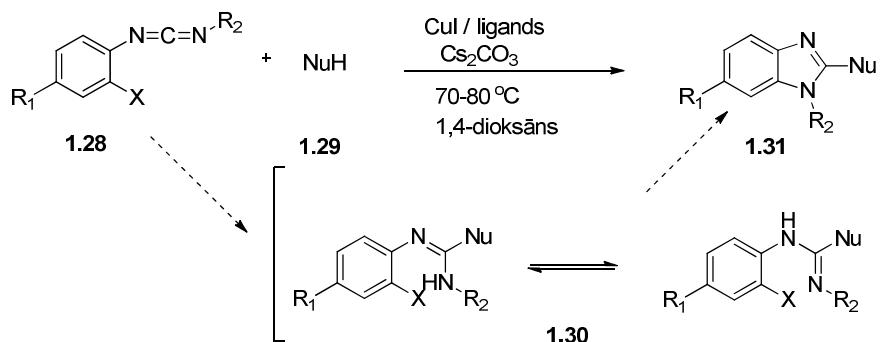
Līdzīga vara (I) sāļu katalizēta reakcija izmantota 1,2-dijodarēnu tandēma aminēšanas reakcijās ar aizvietotiem guanidīniem **1.27** (1.11. att). Vara (I) jodīda / *N,N'*-dimetiletilēndiamīna kompleksa katalizētās reakcijas Cs_2CO_3 klātbūtnē (karsējot 165 °C temperatūrā, DMA) dod 2-aminobenzimidazolu **1.28** ar viduvējiem iznākumiem (29-59%). 1,2-Dijodbenzola (**1.26**) vietā reakcijās ar līdzīgiem iznākumiem var izmantot arī 1-brom-2-jodbenzolu, kamēr 1,2-dibrombenzols un 1-hlor-2-jodbenzols dod ievērojami zemākus iznākumus [28]. Lai gan reakciju norisei nepieciešamas augstas temperatūras, metode var būt noderīga izejvielu pieejamības dēļ.



1.11. att. 1,2-Dijodbenzola (**1.26**) tandēma aminēšanas reakcijas

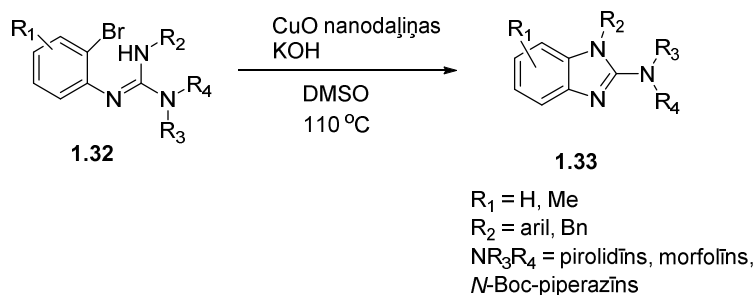
Bao (*Bao*) 2-aminobenzimidazolu iegūšanai izmantoja halogēnarilkarbodiimīdus. Cu(I) katalizētajā viena trauka kaskādes reakcijā vispirms notiek nukleofīla (amīna) **1.29** pievienošanās karbodiimīdam **1.28**, veidojot starpproduktu – guanidīnu **1.30**, ar sekojošu iekšmolekulāru C-N sametināšanas reakciju (1.12. att.). Kā ligands reakcijās izmantots *L*-prolīns vai 1,10-fenantroliņš.

Reakcijās iegūta virkne 2-alkilaminobenzimidazolu **1.31** ar augstiem iznākumiem (75-96%), izņemot gadījumus, kad karbodiimīdu aromātiskajā daļā ir spēcīgi elektronakceptori aizvietotāji (*m*-CF₃, *p*-NO₂), kas samazina elektronu blīvumu karbodiimīda funkcijā un dod 2-aminobenzimidazolu ar zemāku iznākumu (70% un 59%, attiecīgi) [29].



1.12. att. Halogēnarilkarbodiimīdu **1.28** ciklizācijas reakcija

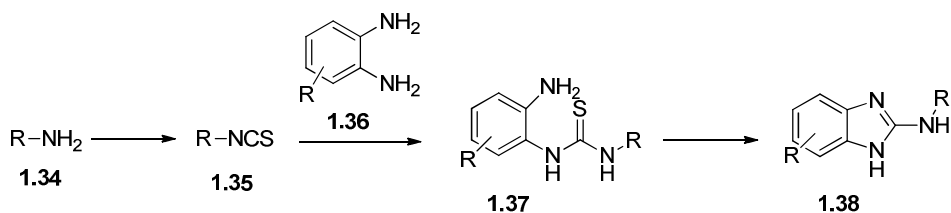
Par vara avotu *o*-halogēnarilguanidīnu **1.32** iekšmolekulārai C-N saites veidošanai iespējams izmantot arī CuO nanodaļiņas bez helatējošo ligandu klātbūtnes. Reakciju veic DMSO, izmantojot KOH kā bāzi, un iegūst 2-aminobenzimidazolu **1.33** ar 73-95% iznākumu (1.13. att.). Process ir heterogēns, un autori ziņo, ka vara nanodaļiņas var reģenerēt un izmantot atkārtoti [30].



1.13 att. CuO nanodaļiņu katalizēta *o*-halogēnarilguanidīnu **1.32** ciklizācijas reakcija

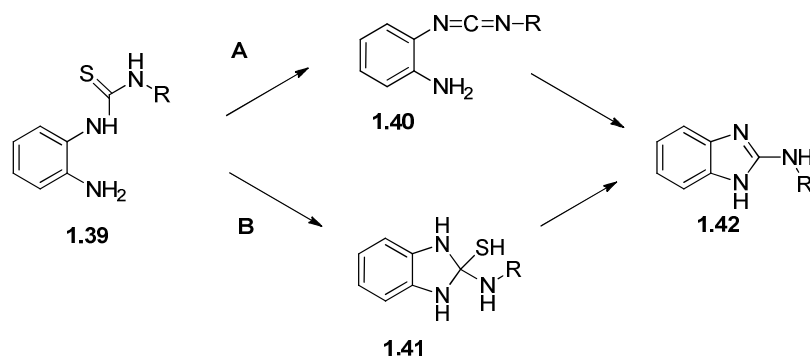
2.1.3.3. 2-Aminobenzimidazolu iegūšana tiourīnvielu ciklizācijas reakcijās

Viena no populārākajām 2-aminobenzimidazolu **1.38** iegūšanas metodēm ir *o*-aminoariltiourīnvielu **1.37** oksidatīva ciklizācija dažādu desulfurējošo aģentu klātbūtnē (1.14. att).



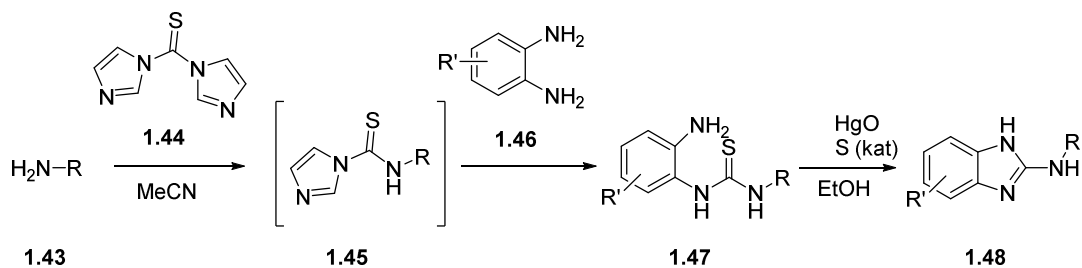
1.14. att. *o*-Aminoariltiourīnvielu **1.37** oksidatīva ciklizācija

Iespējami divi tiourīnvielas ciklizācijas mehānismi (1.15. att.). Mehānisms **A** paredz tiourīnvielas **1.39** desulfurēšanos līdz karbodiimīdam **1.40**, kurš tālāk ciklizējas par 2-aminobenzimidazola atvasinājumu **1.42**. Savukārt, saskaņā ar mehānismu **B**, sākotnēji notiek tiourīnvielas **1.39** ciklizācija ar tetraedriskā starpprodukta **1.41** veidošanos, un sekojoša desulfurēšana dodot benzimidazolu **1.42** [31, 32].



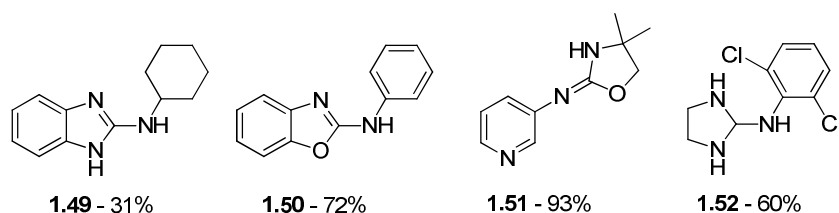
1.15. att. *O*-Aminoariltiourīnvielu **1.39** ciklizācijas mehānismi

Meisners (*Meissner*) tiourīnvielas **1.47** pagatavošanai izmantoja 1,1'-tiokarbonildiimidazola **1.44** reakciju ar attiecīgajiem amīniem **1.43** acetonitrilā, iegūstot starpsavienojumus **1.45**. Tālāk ciklizācijas reakciju veic etilspirtā, kā desulfurēšanas aģentu izmantojot HgO un elementāro sēru kā katalizatoru (1.16. att.) [33]. Reakcijas apstākļi ir maigi un ļauj izmantot izejvielas ar dažādām funkcionālām grupām – spirtus, esterus, amīdus, karbamātus.



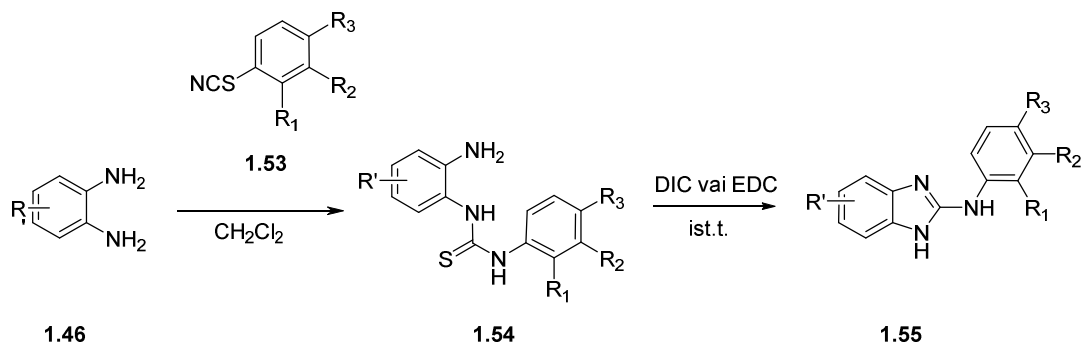
1.16. att. HgO izmantošana *o*-aminoariltiourīnvielu **1.47** ciklizācijā

Liela uzmanība ir veltīta piemērota desulfurējoša aģenta meklējumiem, kas ļautu aizstāt toksisko HgO. Ar labiem iznākumiem desulfurēšanas / ciklizācijas stadijā ir izmantots vara (I) hlorīds DIPEA klātbūtnē, tomēr šajā gadījumā svarīga loma pareizai šķīdinātāja izvēlei [34]. Taniguči (*Taniguchi*) ir lietojis metiljodīdu, iegūstot tiourīnvielas ciklizācijas produktus ar viduvējiem iznākumiem (57-64%) [35]. Metiljodīda pielietojumu ierobežo gan tā zemā viršanas temperatūra, gan toksiskums, turklāt reakcijas gaitā izdalās toksiskais un smakojošais metilmerkaptāns. Dažādu heterociklu iegūšanai izmantoti polimērsaistītais *p*-toluolsulfonilhlorīds/NaOH, tomēr benzimidazola **1.49** gadījumā produkta iznākums ir zems (31%) (1.17. att.) [36].



1.17. att. Dažādu heterociklu iegūšanai kā desulfurējošo aģentu izmantojot polimērsaistīto *p*-TosCl

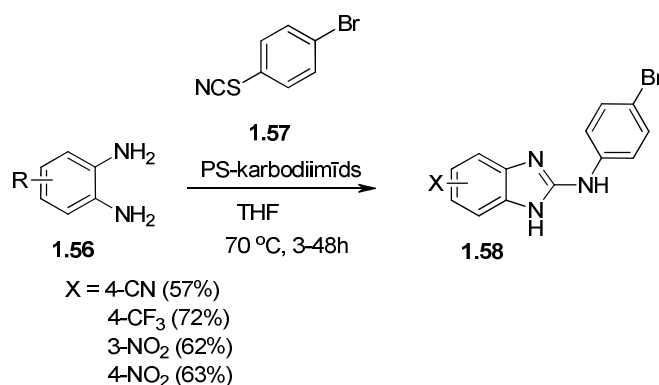
Pēdējā laikā parādījušies vairāki ziņojumi par dažādu karbodiimīdu izmantošanu kā desulfurēšanas/ciklizācijas aģentiem [31, 37, 38]. Piemēram, Kurts (*Kurth*) ir pētījis 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimīda (EDC) un 1,3-diizopropilkarbodiimīda (DIC) pielietojumu 2-amilaminobenzimidazola atvasinājumu iegūšanai. Autori iesaka izvēlēties piemērotu karbodiimīdu atkarībā no sagaidāmā produkta fizikālajām īpašībām, tādejādi atvieglot produktu izdalīšanu. Ja sagaidāma kristāliska viela, lietderīgi izmantot DIC, jo pārkristalizējot produktu no hloroforma/petrolētera, to ērti atdalīt no attiecīgā tiourīnvielas blakusprodukta. Savukārt eļļaina produkta gadījumā priekšroka dodama EDC, jo atbilstošo urīnvielu var atdalīt ar ekstrakciju [38].



1.18. att. Karbodiimīdu izmantošana ciklizācijas reakcijā

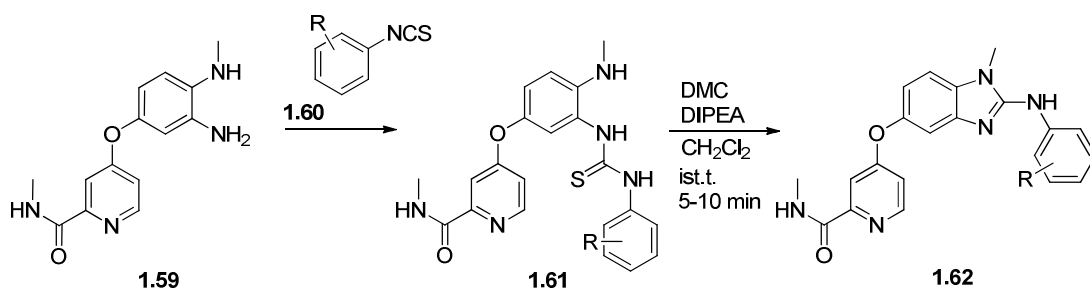
Autori izmantoja plašu izejvielas klāstu gan ar elektrondonoriem, gan elektronakceptoriem aizvietotājiem fenildiamīna **1.46** un izocianāta **1.53** molekulā, un vairumā gadījumu ieguva 2-arilaminobenzimidazolu **1.55** ar labiem iznākumiem (75-88% divās stadijās no fenilēndiamīniem **1.46**) (1.18. att.). Izņēmums ir 4-nitro-*o*-fenilēndiamīns, kurš nereaģē ar izotiocianātu, iespējams nitrogupas spēcīgā elektronatvelkošā efekta dēļ. Tāpat nenotiek reakcija starp 2,6-dimetilfenilizotiocianātu un *o*-fenilēndiamīniem. Autori uzskata, ka metilgrupu radītie stēriskie traucējumi pie C=S grupas neļauj īstenoties Burgi-Dūnica (*Bürgi-Dunitz*) nukleofīla novietojumam, radot vāju orbitāļu pārklāšanos [38].

2-Arilaminobenzimidazola **1.58** atvasinājumu iegūšanai bieži izmanto polimērsaistīto karbodiimīdu, kas ievērojami atvieglo reakcijas produktu izdalīšanu. Optimizējot reakcijas apstākļus, autori sintezējuši produktus arī ar spēcīgiem elektronakceptoriem aizvietotājiem fenilēndiamīna **1.56** molekulā (3-NO₂, 4-NO₂, 4-CN, 4-CF₃) (1.19. att.) [31].



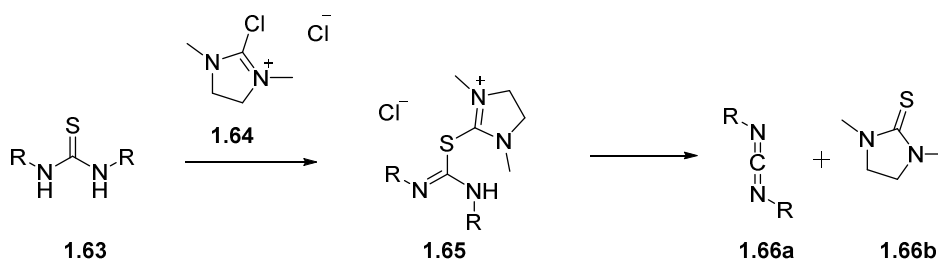
1.19. att. Polimērsaistīto karbodiimīdu izmantošana ciklizācijas reakcijā

2-Hlor-1,3-dimetilimidazolīnija hlorīda (DMC) izmantošana desulfurēšanas/ciklizācijas stadijā ir ļāvusi ievērojami samazināt šīs reakcijas laiku. Autori ziņo, ka veicot reakciju ar DMC metilēnhlorīdā DIPEA klātbūtnē istabas temperatūrā, tiourīnvielu **1.61** ciklizācijai par attiecīgajiem 2-arilaminobenzimidazola **1.62** atvasinājumiem ir nepieciešams vien 5-10 minūtes laika (1.20. att.). Produktu iznākumi viena trauka reakcijās no fenilēndiamīna **1.59** ir intervālā no 37% (ar elektronbagātiem aizvietotājiem izotiocianāta **1.60** molekulā) līdz 84% (R=CF₃) [32].



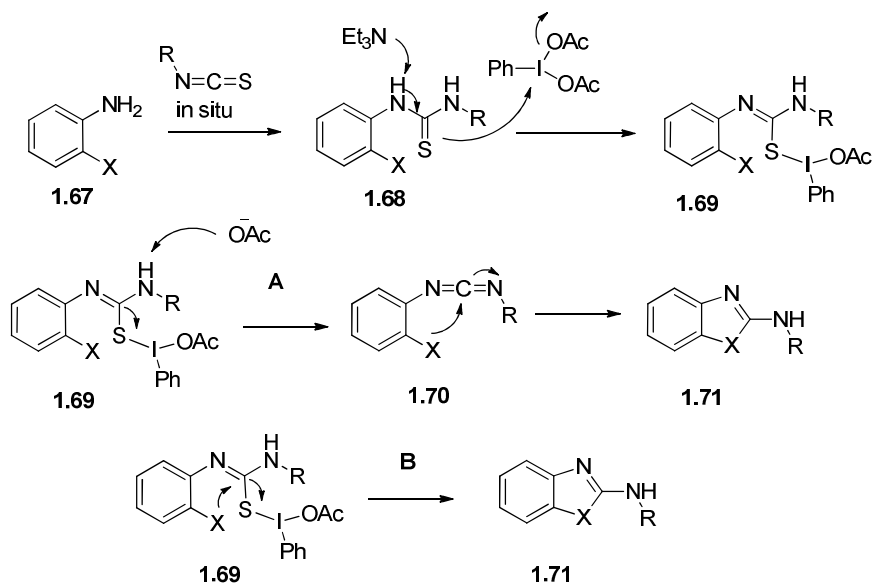
1.20. att. 2-Hlor-1,3-dimetilimidazolīnija hlorīdu izmantošana ciklizācijas reakcijā

Metodes priekšrocība ir iespēja veikt reakcijas istabas temperatūrā, kā arī ļoti īsais reakcijas laiks. Autori uzskata, ka reakcijas norisinās ar aktīvā starpprodukta **1.65** veidošanos un tālāku desulfurēšanos līdz attiecīgajam karbodiimīdam **1.66a** (1.21. att.).



1.21. att. Reakcijas mehānisms izmantojot
2-Hlor-1,3-dimetilimidazolīnija hlorīdu (**1.64**)

Patels (*Patel*) ir publicējis hipervalentu joda reaģentu – PhI(OAc)₂ kā ērtu desulfurēšanas aģentu [39]. Izmantojot PhI(OAc)₂, viena trauka reakcijā no *o*-fenilēndiamīniem un *o*-aminofenoliem attiecīgi iegūta 2-aminobenzimidazola vai 2-aminobenzofurāna atvasinājumu rinda ar labiem iznākumiem (65-75%).

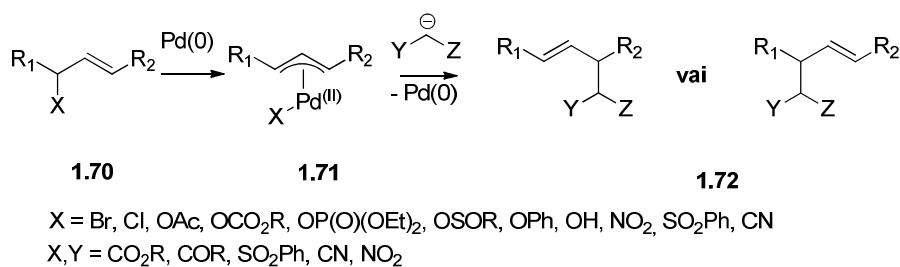


1.22. att. Hipervalenta joda reaģenta loma ciklizācijas reakcijā

Autori uzskata, ka reakcijā tiourīnvielas sēra atoms uzbrūk $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ tiofīlam joda atomam, aizvietojot vienu no acetāta grupām un veidojot starpsavienojumu **1.69** (1.22. att.). λ^3 -Jodāna reducējošā β -eliminēšanās (mehānisms **A**) ar sēra atoma izšķelšanu dod karbodiimīda **1.70** starpsavienojumu, kurš iekšmolekulāri ciklizējas par gala produktu **1.71**. Fakts, ka reakcijā rodas feniljodīds un izgulsnējas elementārais sērs praktiski apstiprina šo mehānismu, tomēr nav izslēgta arī starpsavienojuma **1.69** tieša iekšmolekulāra ciklizācija ar imīna oglekļa atomu (mehānisms **B**) [39].

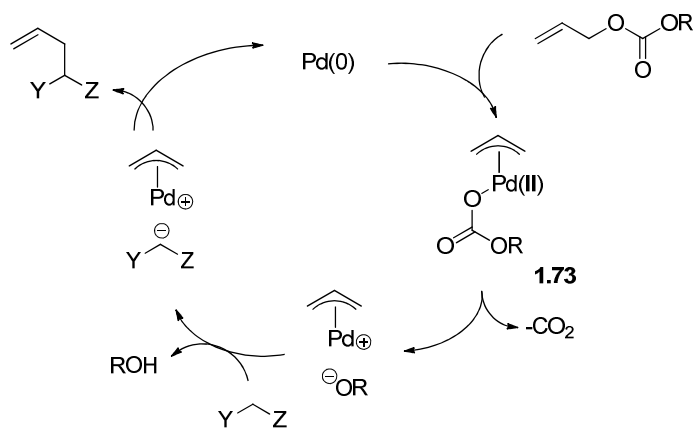
2.2. Asimetriskā alilalkilēšanas (*Tsuji-Trost*) reakcija

Palādijs katalizētu alilalkilēšanas reakciju sauc to atklājēju Cudži (*Tsuji*) un Trosta (*Trost*) vārdā [40, 41]. Palādijs(0) kompleksu katalizētā alilgrupu saturošu savienojumu alkilēšanas reakcija ir viena no organiskajā sintēzē visplašāk izmantotajām pārvērtībām. Reakcijā stājas plašs alilgrupu saturošs savienojumu un dažādu nukleofīlu klāsts (1.23. att.). Reakcijai raksturīga augsta stereoselektivitāte, pie tam produktā saglabājas izejvielas stereoķīmija. Nesimetriski aizvietotu alilsavienojumu gadījumā ($R_1 \neq R_2$) nukleofīls reģioselektīvi uzbrūk stēriski mazāk traucētajam alilsistēmas oglekļa atomam.



1.23. att. Cudži-Trosta (Tsuji-Trost) reakcija.

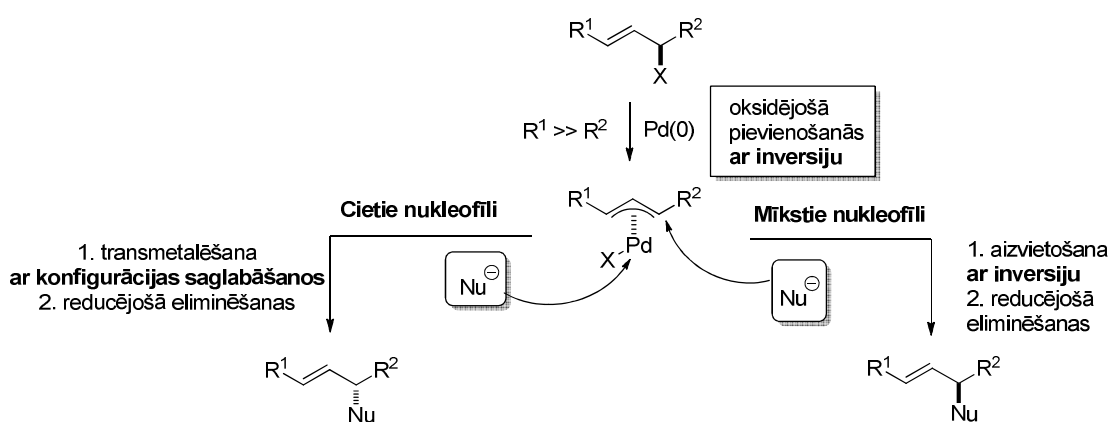
Alilsavienojumos **1.70** kā nukleofūgs X var būt visdažādākās aizejošās grupas, tomēr visplašāk izmantotās un visaktīvākās (dilstošā secībā) ir karbonāti (OCO₂R) > fosfāti (OP(O)(OR)₂) > acetāti (OAc). Atšķirīgā nukleofūgu reaģētspēja ļauj veikt kemoselektīvas alilaizvietošanas reakcijas. Svarīgi atzīmēt, ka alilkarbonātu reakcijām ar nukleofiliem bāzes klātbūtne nav nepieciešama (1.24. att.). Uzska, ka alilkarbonātam oksidējoši pievienojoties Pd(0) kompleksam, veidojas π-alilpalādijs(II) komplekss **1.73** ar karbonātu kā pretjonu (X=OCO₂R). Tā kā alilkarbonāta anjons ir nestabils, tas eliminē oglekļa dioksīdu un veido alkoksīda anjonu. Alkoksīda anjons ir spēcīga bāze, kas spēj deprotonēt pronukleofīlu un veidot karbanjonu, kurš stājas alilaizvietošanas reakcijā. “Cietā” alkoksīda (O-nukleofīla) uzbrukums alilsistēmai ir ievērojami mazāk enerģētiski izdevīgs nekā “mīkstā” karbanjona (C-nukleofīla) uzbrukums. Turklāt, skābā C-H deprotonēšana ir ievērojami ātrāks process nekā alkoksīda nukleofīlais uzbrukums alilsistēmai. Minētie faktori kopumā nodrošina C-C saites veidošanos (1.24. att.) [42].



1.24. att. Alilkarbonāti kā substrāti Cudži-Trosta (Tsuji-Trost) reakcijā.

Plašo nukleofīlu klāstu Cudži-Trosta (Tsuji-Trost) reakcijā parasti iedala divās grupās: “mīkstie”, stabilizētie karbanjoni un “cietie” heteroatomu nukleofīli (amīni,

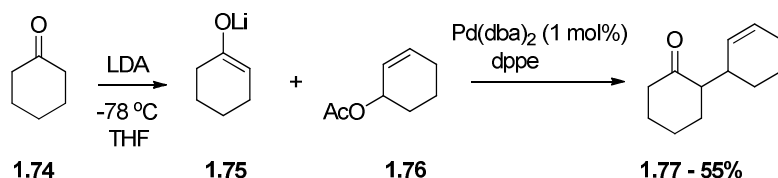
amīdi, imīdi, fenolāti, alkoksīdi). “Cieto”, nestabilizēto karbanjonu izmantošana Cudži-Trosta reakcijā ir rets gadījums. Plaši izplatīts nukleofīlu iedalījuma kritērijs pamatojas uz pronukleofīla pKa vērtībām [43]. Pie “mīkstajiem”, stabilizētajiem nukleofīliem pieskaita savienojumus, kuru neūdens pKa vērtība ir < 25. Savukārt “cieto”, nestabilizēto (parasti-heteroatomu saturošu) pronukleofīlu pKa vērtība ir > 25 [44]. Šādam iedalījumam ir liela nozīme, jo “mīkstie” un “cietie” nukleofīli reaģē saskaņā ar atšķirīgu mehānismu (1.25. att.). Tā, “mīkstie” nukleofīli uzbrūk π -alil-palādija(II) kompleksa alilsistēmai no metālam pretējās alilsistēmas plaknes, kamēr “cietie” heteroatoma nukleofīli sākotnēji uzbrūk metāla centram, un transmetalēšanas reakcijā apmaina metāla pretjonus.



1.25. att. Nukleofīlu ietekme uz Cudži-Trosta reakcijas produkta stereoķīmiju.

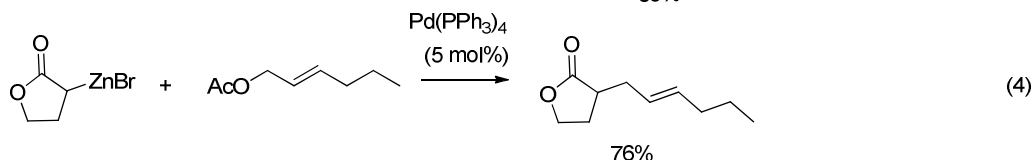
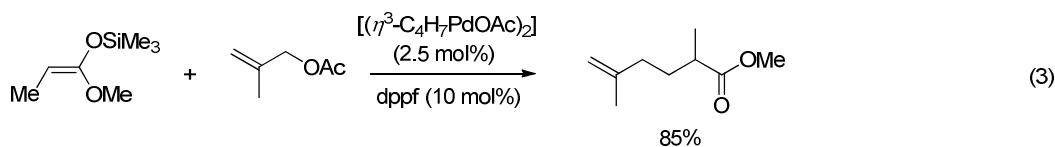
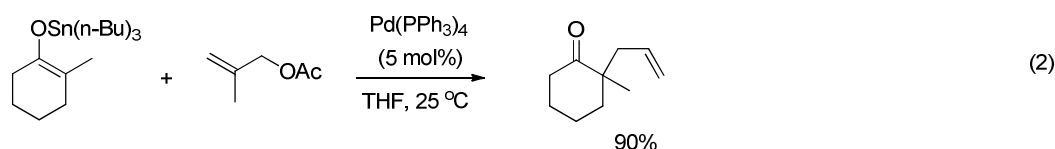
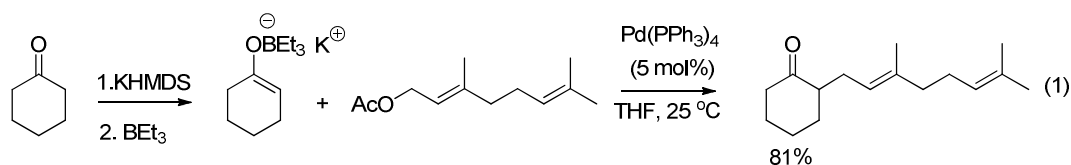
Divi atšķirīgie reakcijas mehānismi nosaka alilaizvietošanas produktu stereoķīmiju. “Mīksto” nukleofīlu izmantošana saistīta ar vienādu stereoķīmiju izejvielā un produktā, jo alilaizvietošanas gaitā notiek divas secīgas konfigurācijas inversijas: pirmā inversija saistīta ar π -alil-palādija(II) kompleksa veidošanos, bet otra – ar nukleofīlo palādija aizvietošanu S_N2 vai S_N2' reakcijā. Turpretim “cieto” nukleofīlu izmantošana saistīta ar pretējas konfigurācijas stereocentra veidošanos produktā, salīdzinājumā ar izejvielu.

Visbiežāk izmantojamie “mīkstie” nukleofīli ir stabilizētie enolāti, kurus parasti iegūst no relatīvi C-H skābājiem 1,3-dikarbonilsavienojumiem (1,3-diketoniem, malonesteriem, ciānetiķskābes esteriem, malondinitrila utt.). Cudži-Trosta reakcijā stājas arī krietni bāziskākie ketonu litija enolāti **1.75**, tomēr alilalkilēšanas produktu iznākumi visbiežāk ir viduvēji (1.26. att.) [45].



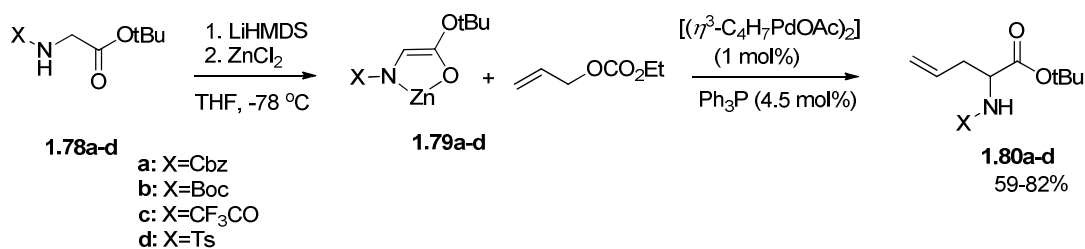
1.26. att. Ketona litija enolātu **1.75** alilalkilēšana

Augstāki alilalkilēšanas reakcijas iznākumi sasniedzami, ketona litija enolātus aizstājot ar mazāk bāziskiem enolātiem, piemēram, bora enolātiem (1.27. att. 1. vienādojums), enolu stannātiem (2. vienādojums), esteru *o*-sililenolātiem (3. vienādojums) un cinka enolātiem (4. vienādojums) [46-49].



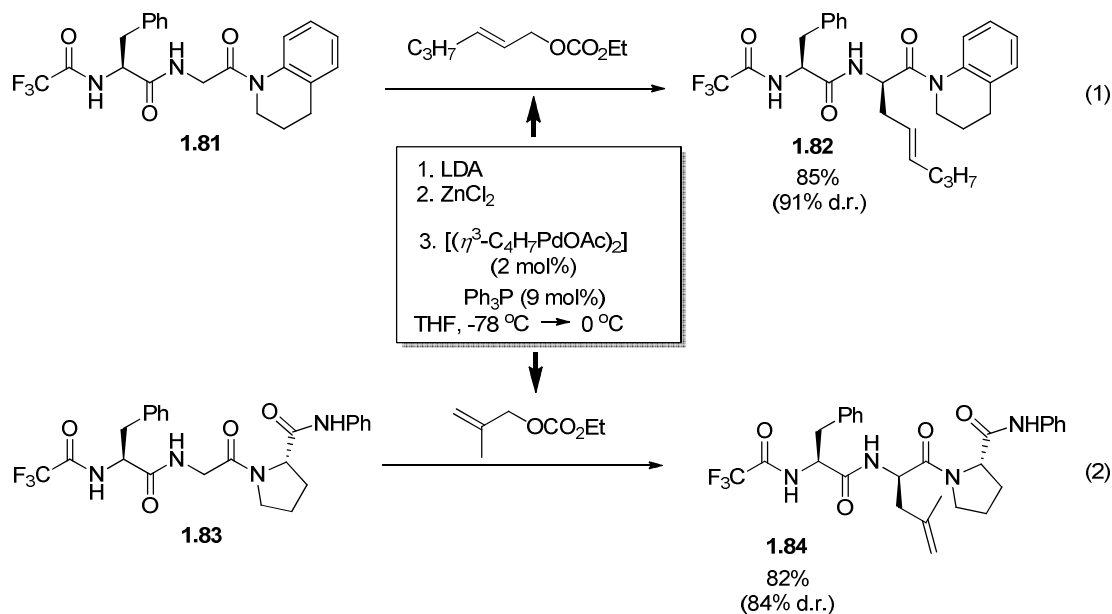
1.27. att. Enolātu klāsts Cudži-Trosta (*Tsuji-Trost*) reakcijā.

Litija enolātu pārmetālēšana par cinka enolātiem Cudži-Trosta reakcijā ļauj izmantot *N*-aizsargātus *t*-butilglicinātus **1.78**, iegūstot alilalkilēšanas produktus **1.80** ar augstiem iznākumiem (1.28. att.) [50]. Sākotnēji esterus **1.78** apstrādā ar LiHMDS un pārvērš par litija enolātiem, kuri tālāk reaģē ar ZnCl₂, veidojot cinka enolātus **1.79** iekšmolekulāra helāta cikla veidā.



1.28. att. Aminoscābju esteru **1.78a-d** cinka enolātu alilalkilēšanas reakcija.

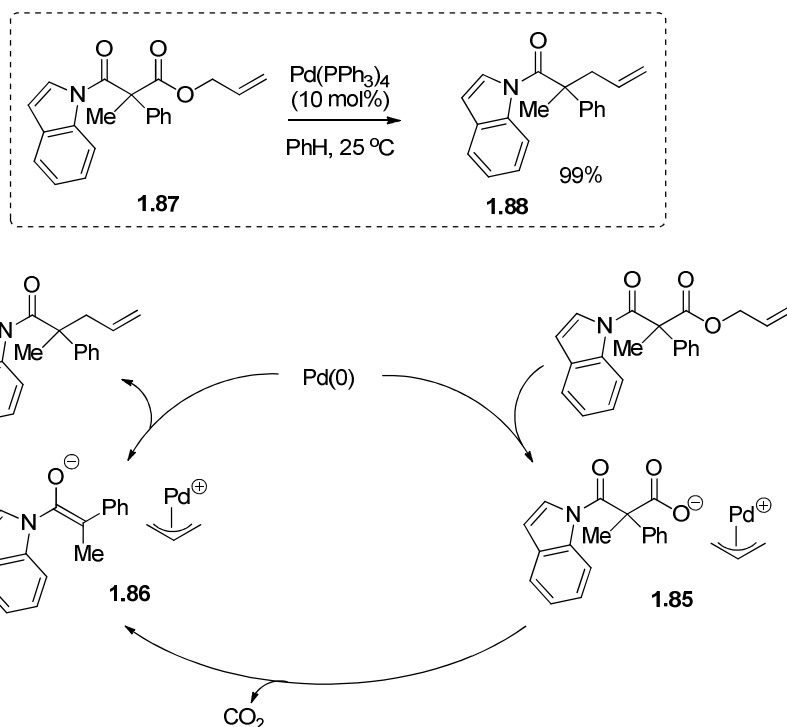
Alilalkilēšanas reakcijā iespējams izmantot arī ievērojami bāziskākus otrējo amīdu **1.81** cinka enolātus, kurus iegūst, transmetalējot atbilstošos litija enolātus (1.29. att., 1. vienādojums) [51]. Amīdu enolātu alkilēšanā ar augstu (85%) iznākumu un lielisku diastereoselektivitāti veidojās *trans*-alilalkilēšanas produkts **1.82**. Interesanti, ka alilalkilēšanas reakcijā kā substrātus var izmantot pat no tripeptīdiem **1.83** pagatavotos cinka enolātus (1.29. att., 2. vienādojums) [52]. Arī pēdējā gadījumā alilalkilēšana notiek ar augstu diastereoselektivitāti.



1.29. att. Peptīdu alilalkilēšana Cudži-Trosta (*Tsuji-Trost*) reakcijas apstākļos.

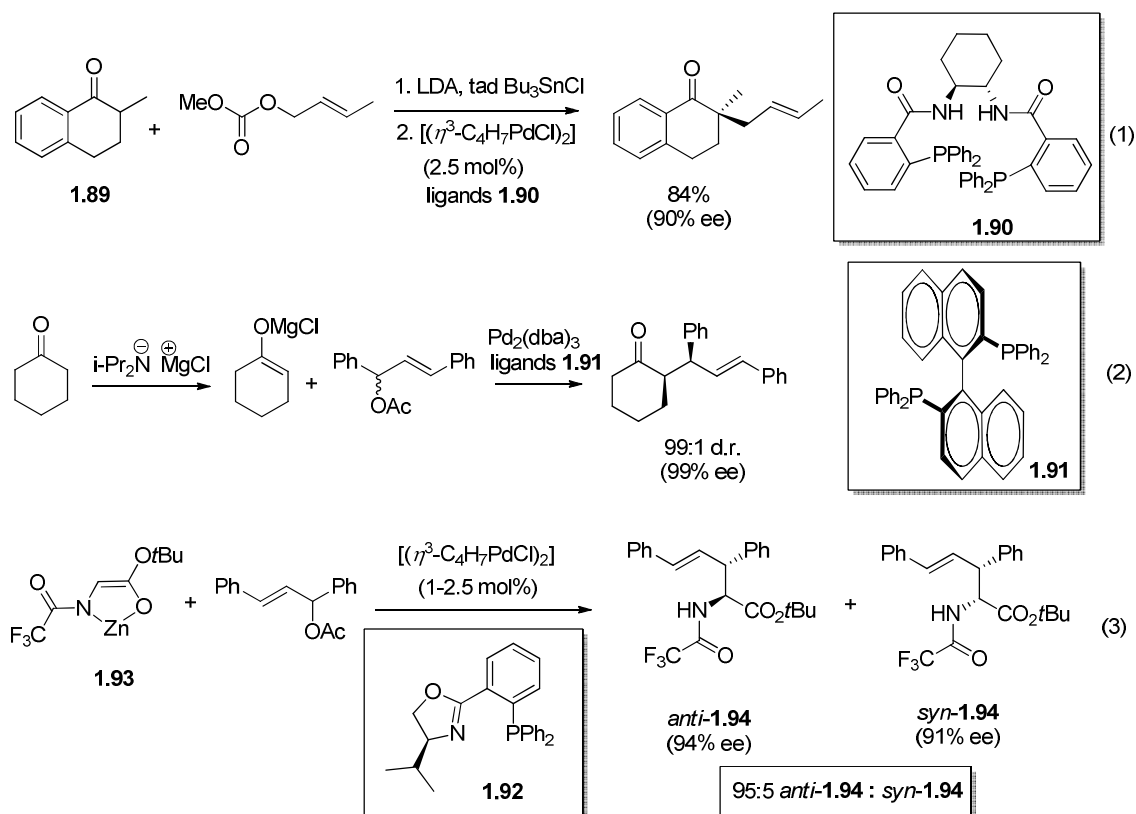
Ņemot vērā relatīvi mazbāzisku cinka enolātu veiksmīgu izmantošanu Pd-katalizētajā alilalkilēšanas reakcijā, loģiska metodes attīstība bija vēl mazāk bāzisku palādijs enolāta **1.86** izmantošana (1.30. att.) [53]. Turklāt, palādijs enolāta **1.86** veidošanās izdodas panākt *in situ*, dekarboksilējot sākotnējo oksidējošās pievienošanās produktu. Jāuzsver, ka Pd-enolāta **1.86** veidošanai nav nepieciešama

bāze, un tāpēc reakcijas apstākļi savietojami ar bāzes vai nukleofilu jutīgiem substrātiem, piemēram, acilindolu **1.87** (1.30. att.).



1.30. att. Pd-enolāta **1.86** alilalkilēšanas katalītiskais cikls.

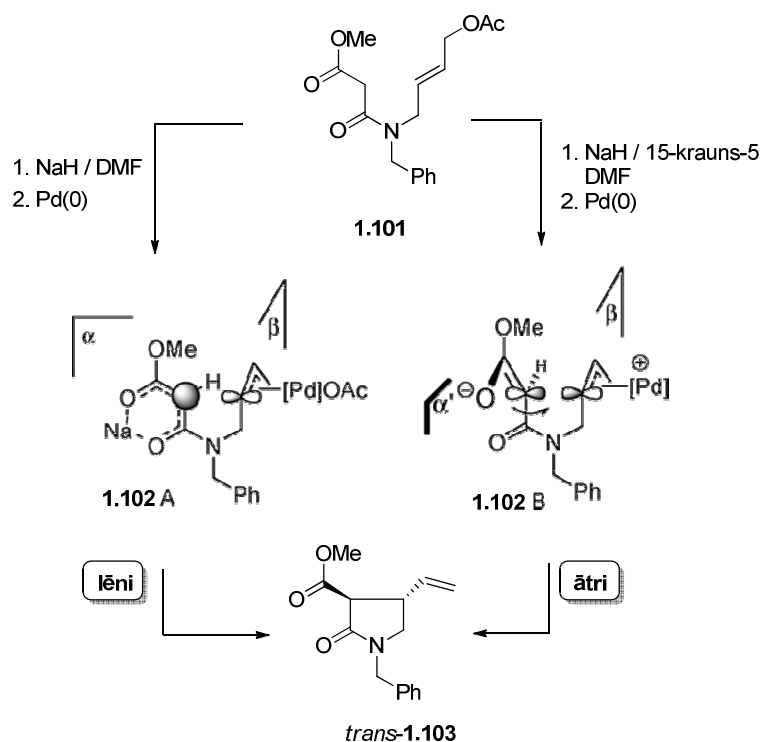
Veicot palādijs katalizēto alilalkilēšanu optiski aktīvu ligandu klātbūtnē, ahirālā substrātā iespējams radīt jaunu stereocentru. Enantioselektīvajā Cudži-Trosta (*Tsuji-Trost*) reakcijā visbiežāk izmanto hirālo bifosfīna ligandu **1.90**, kuru izstrādāja Trosts (*Trost*) [54]. Piemēram, tetralona **1.89** alvas enolāta alilalkilēšana hirālā liganda **1.90** klātbūtnē ļauj izveidot asimetrisku ceturtējo centru ar augstu 90% enantioselektivitāti (1.31. att., 1. vienādojums) [55]. Augsta diastereoselektivitāte (99:1 d.r.) un enantioselektivitāte (99% ee) palādijs katalizētajā magnija enolātu alilalkilēšanas reakcijā panākta, izmantojot aksiāli hirālu (*R*)-BINAP ligandu **1.91** (2. vienādojums) [56]. Aminoscābes cinka enolāta **1.93** enantioselektīvās alilēšanas reakcijā ar racēmisku alilacetātu veidojas divi jauni stereocentri ar augstu *anti*-diastereoselektivitāti (95:5 d.r.) (3. vienādojums) [57]. Hirālā oksazolīna liganda **1.92** izmantošana alilēšanas reakcijā ļauj panākt ne tikai augstu diastereoselektivitāti, bet arī nodrošina *sin*-**1.94** un *anti*-**1.95** diastereomēru augsto enantiomēro tīrību.



1.31. att. Enantioselektīvā Cudži-Trosta (*Tsuji-Trost*) reakcija.

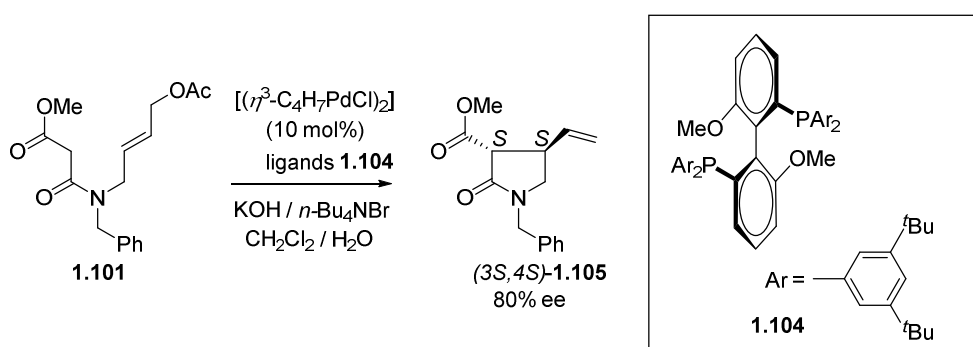
Palādijs katalizētā iekšmolekulārā alilalkilēšana plaši izmantota hirālu 3,4-diaizivietotu γ -laktonu un γ -laktāmu iegūšanai (1.32. att.) [58]. Ciklizēšanas reakcijā stājas „mīkstie” enolāti, kurus iegūst no relatīvi C-H skābiem, ar β -stāvoklī novietoto elektronakceptoro aizvietotāju X stabilizētiem esteriem un amīdiem **1.95**. Reakcijas pirmais solis ir enolātu ģenerēšana, kā bāzi izmantojot KOAc, NaH vai KOH. Izveidojies stabilizētais enolāts nav pietiekoši nukleofīls, lai S_N2' -tipa iekšmolekulārajā reakcijā aizvietotu aizejošo grupu X. Turpretim Pd(0) katalizatora pievienošana veido ievērojami elektrofilāku π -alilpalādijs kompleksu **1.96**. Enolāta nukleofīlais uzbrukums π -alilpalādijs kompleksam notiek no palādijs pretējās π -alilsistēmas plaknes, un tāpēc iekšmolekulārajā alilalkilēšanas reakcijā ar augstu stereoselektivitāti vienmēr veidojas tikai *trans*-diastereomērs **1.97**. Reakcijas noslēdzošā stadija ir β -eliminēšana, kuras gaitā rodas cikliskais *trans*-produkts **1.98** un reģenerējas Pd(0) komplekss. Interesanti, ka iekšmolekulārās ciklizēšanas reakcijā vienmēr veidojas 5-locekļu laktona vai laktāma cikls, bet izomērā 7-locekļa cikla veidošanos autori nav novērojuši. Acīmredzot 5-ekso-trig ciklizācijas aktivācijas barjera ir zemāka nekā alternatīvajam 7-endo-trig procesam.

ievērojami samazina pārejas stāvokļa sasniegšanai nepieciešamo enerģiju, tādējādi atvieglo reakcijas norisi (1.34. att.).



1.34. att. Konformācijas ietekme uz iekšmolekulāro alilalkilēšanu.

Lai panāktu enantioselektivitāti iekšmolekulārās alilalkilēšanas reakcijā, autori pārbaudīja virkni hirālo ligandu. Augstākos optiskos iznākumus (80% ee) izdevās iegūt fāzu pārnesei apstākļos, izmantojot C_2 -simetrisko 3,5-*t*-Bu-MeOBIPHEP ligandu **1.104** (1.35. att.) [61].



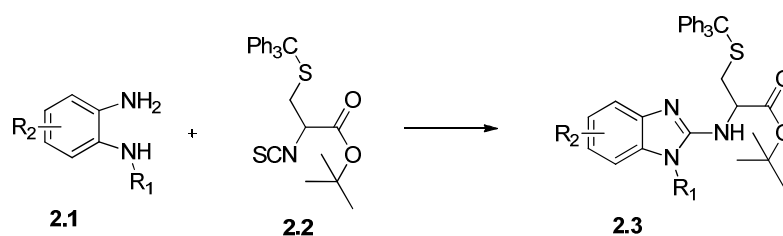
1.35. att. Enantioselektīva iekšmolekulārā alilalkilēšanas reakcija.

Pamatojoties uz γ -laktāmu veidošanās izcilo *trans*-diastereoselektivitāti un augsto enantioselektivitāti, iekšmolekulārā alilalkilēšanas-ciklizēšanas metode tika izvēlēta par pamatu doksaprama un tā atvasinājumu stereoselektīvās sintēzes metodes izstrādei.

3. REZULTĀTU IZVĒRTĒJUMS

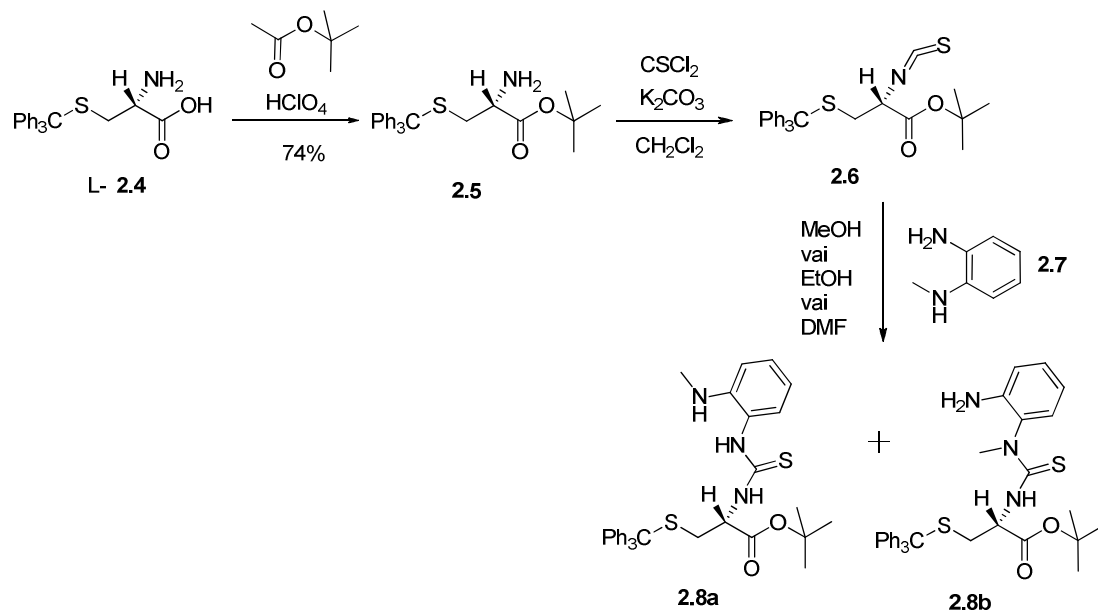
3.1. Benzimidazola atvasinājumi cisteīna sistēmā

Jaunu zāļu vielu izstrādes gaitā mēs vēlējamies attīstīt efektīvu metodi *L*-cisteīna atvasinājumu ieguvei, kas saturētu 2-(alkilamino)benzimidazola fragmentu. Lai gan ir izstrādāts plašs 2-aminobenzimidazolu sintēzes metožu klāsts [9a, 62], hirāla neracemiska *L*-cisteīna fragmenta klātbūtne benzimidazola molekulā (**2.3**) būtiski sašaurina sintētisko metožu izvēli. Aminogrupas ievadīšana benzimidazola 2. pozīcijā nukleofilas aizvietošanās ceļā, izmantojot piemērotu aizejošo grupu [9-14, 63], prasa stipras bāzes klātbūtni un augstu temperatūru, kas varētu izraisīt *L*-cisteīna **2.2** racemizāciju. Tāpat, palādija katalizētajā C-H aktivācijas reakcijā [21, 22], veidojot oglekļa-slāpekļa saiti Bakvalda-Hartviga (*Buchwald-Hartwig*) aminēšanas reakcijā [20, 64] vai iekšmolekulāras guanidīna arilēšanas reakcijā [27-30], kas notiek vara katalizatora klātbūtnē, nepieciešami bargi reakcijas apstākļi (stipra bāze vai ilgstoša karsēšana augstās temperatūrās), kuri nav savienojami ar molekulā esošo jūtīgo cisteīna sastāvdaļu [65]. Mums bija nepieciešami ievērojami maigāki apstākļi vēlamā benzimidazola **2.3** iegūšanai, tāpēc izvēlējamies metodi, kuras pamatā ir aizvietotas tiourīnvielas desulfurēšana un ciklizācija (2.1. att.).

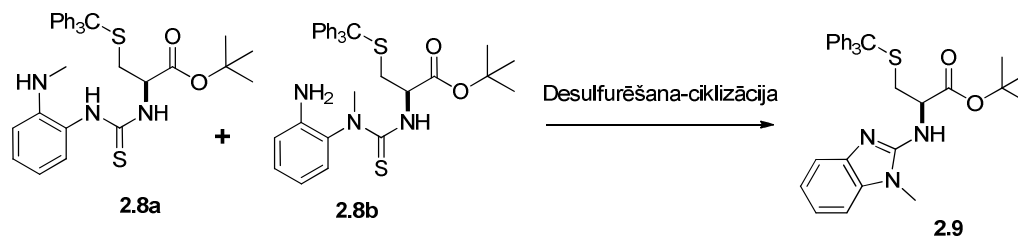


2.1. att. Benzimidazolu **2.3** vispārīga iegūšanas shēma

Cisteīna modificēšanu, tā molekulā ievadot benzimidazola ciklu, veicām saskaņā ar 2.2. attēlā parādīto shēmu. Sākotnēji, *S*-tritolcisteīna **2.4** reakcijā ar *t*-butilacetātu perhlorskābes klātbūtnē ieguvām aizsargātu aminoskābi **2.5**. Tālāk *L*-cisteīnam **2.5** reaģējot ar tiofosģēnu [66], veidojas izotiocianāts **2.6**, kurš reakcijā ar *N*-metil-1,2-diaminobenzolu (**2.7**) deva tiourīnvielu divu reģioizomēru **2.8a** un **2.8b** veidā. Iegūtās tiourīnvielas **2.8a** un **2.8b** mēģinājām pārvērst par benzimidazolu **2.9**, izmantojot dažādas iepriekš literatūrā publicētas metodes.



2.2. att. Tiourīnvielu **2.8a** un **2.8b** sintēzes shēma.



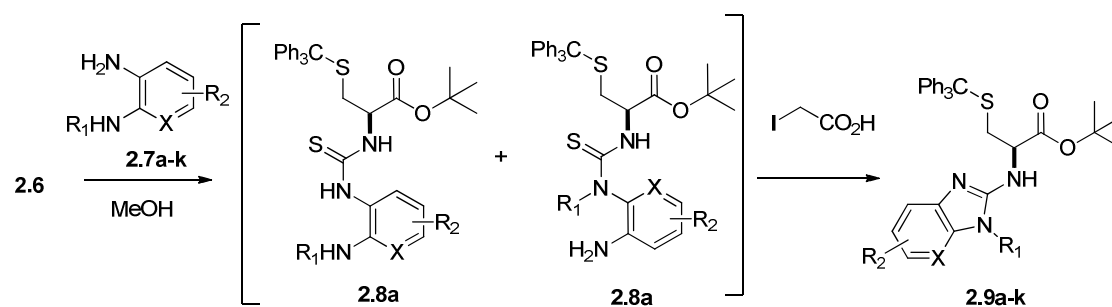
2.1. Tabula. Desulfurēšanas - ciklizācijas reakcijas apstākļi

Nr.	Reakcijas apstākļi	konversija, % ^a	2.9 , iznākums, % ^a
1.	HgO, S, EtOH, vārot 2h	99	18
2.	PhI(OAc) ₂ , TEA, MeCN, 0.5h, ist.t.	61	<1
3.	EDC, DMF, 3h 80 °C	33	19
4.	TsCl, THF, NaOH, 72h, ist.t	58	36
5.	Imidazolijs hlorīds, TEA, CH ₂ Cl ₂ , 4h, ist.t.	65	43
6.	CuCl, DIPEA, toluols:MeCN=4:1, 1h, 80 °C	96	10
7.	Ph ₃ P, DIPEA, CCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , 4h, ist.t.	17	8
8.	MeI, DMF, 3h, ist.t.	75	58
9.	MeI, EtOH, 50 °C, 7h	93	88
10.	ICH ₂ COOH, EtOH, 50 °C, 7h	97	92
11.	ClCH ₂ COOH, EtOH, 50 °C, 7h	21	18

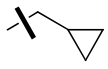
^a AE-ŠH iznākums

bāzisku ūdens šķīdumu. Tajā pat laikā hloreitiķskābe nebija tik efektīva kā desulfurēšanas/ciklizācijas aģents (2.1. tab. Nr. 11). Jāpiemin arī fakts, ka jodetiķskābes lietošanā ir dažas priekšrocības salīdzinot ar jodmetānu, jo desulfurēšanas rezultātā nerodas gaistošais un toksiskais metāntiols, kuram turklāt piemīt arī nepatīkama smaka.

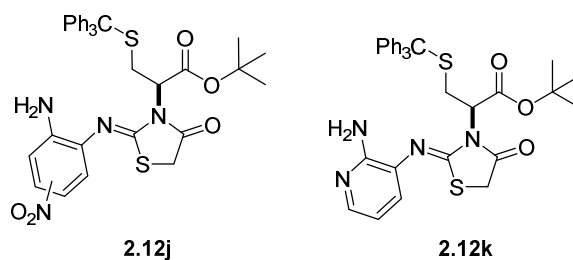
Lai noskaidrotu, cik plašas ir šīs metodes pielietojuma iespējas, mēs sintezējām dažādus *L*-cisteīna saturošus benzimidazola atvasinājumus **2.9a-j** desulfurēšanas – ciklizācijas stadijā izmantojot jodetiķskābi (2.2. tab.).



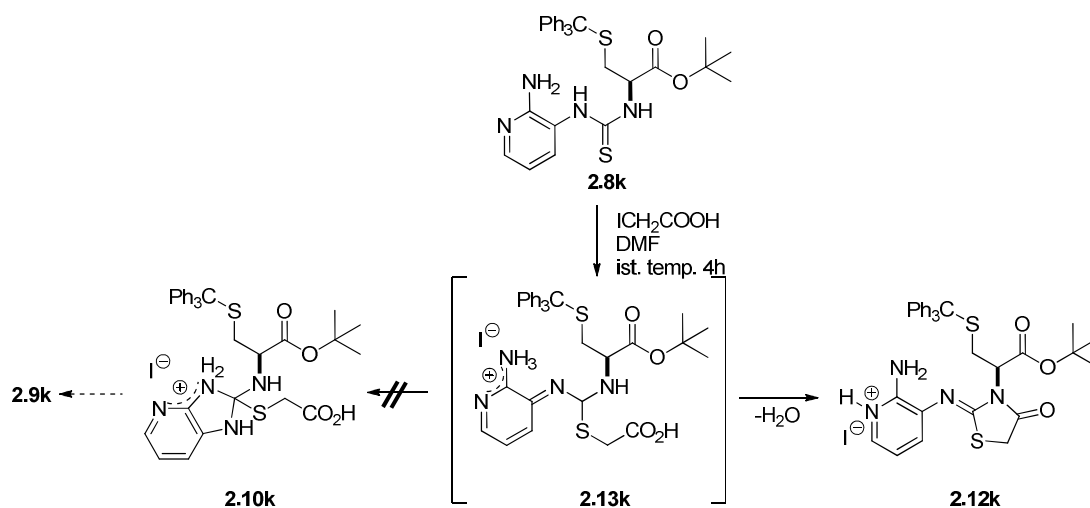
2.2. Tabula. Dažādi arildiamīni *L*-cisteīna benzimidazola atvasinājumu sintēzē

Nr.	produkts 2.9	R ¹	R ²	X	Reakcijas apstākļi ^a	iznākums, % ^b
1.	a	H	H	CH	A	51
2.	b	CH ₃	H	CH	A	64
3.	c	CH ₂ Ph	H	CH	A	85
4.	d		H	CH	A	81
5.	e	H	5-OMe	CH	A	63
6.	f	H	5-Cl	CH	A	60
7.	g	H	5-CF ₃	CH	A	73
8.	h	H	5-CO ₂ Me	CH	A	61
9.	i	H	5-CN	CH	B	67
10.	j	H	5-NO ₂	CH	B	76 (23%) ^c
11.	k	H	H	N	B	0 (72%) ^d

^a Apstākļi A: jodetiķskābe (1.2 ekv), MeOH, 50 °C, 6 stundas; Apstākļi B: jodetiķskābe (1.2 ekv), DMF, ist. temp, 4 stundas; ^b Izdalītais iznākums ar > 95% tīrību (AE-ŠH); ^c Iekavas: tiazolidinona **2.12j** izdalītais iznākums; ^d Iekavas tiazolidinona **2.12k** izdalītais iznākums.



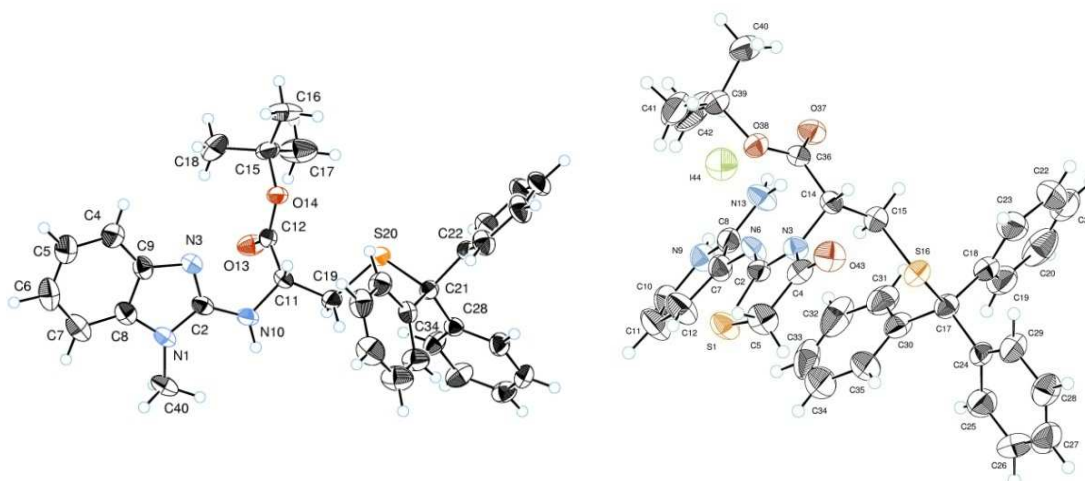
Gan *N*-neaizvietoti benzimidazoli **2.9a, e-j** (2.2. tab. Nr. 1, 5-10), gan *N*-aizvietoti benzimidazoli **2.9b-d** (Nr. 2-4) tika iegūti ar labiem iznākumiem. Cisteīna izotiocianāta **2.6** reakcijās ar *N*-aizvietotiem diamīniem **2.7b-d** (2.2. tab.) parasti rodas starpsavienojumu **2.8a** un **2.8b** maisījums. Sekojošā reakcijā ar jodetiķskābi abas tiourīnvielas **2.8a** un **2.8b** pārvēršas par benzimidazolu **2.9**, līdz ar to reģioizomēru atdalīšana nebija nepieciešama. Ciklizācijas reakcijās veiksmīgi izmantojām tiourīnvielas gan ar elektrondonoriem (Nr. 5), gan elektronakceptoriem (Nr. 6-10) aizvietotājiem 1,2-diaminobenzola molekulas 4. pozīcijā. Tomēr tiourīnviela **2.8k**, kas satur spēcīgu elektronu atvelkošu 2,3-diaminopiridīna aizvietotāju, ciklizācijas apstākļos izveidoja nevis vēlamo benzimidazolu **2.9k**, bet tiazolidinonu **2.12k** (2.4. att.) ar 72% iznākumu (2.2. tab. Nr. 11). Iespējamais tiazolidinonu **2.12k** veidošanas mehānisms parādīts 2.4. attēlā. Līdzīgā veidā no elektroniem nabadzīgās tiourīnvielas **2.8j** kā blakusprodukts radās tiazolidinons **2.12j**.



2.4. att. Tiazolidinona **2.12k** veidošanās mehānisms

Jāpiezīmē, ka halogēnetiķskābes ir izmantotas līdzīgu tiazolidinonu sintēzē no tiourīnvielas ar vai bez bāzes klātbūtnes [69, 70]. Interesanti, ka tiazolidinoni **2.12j** un **2.12k** tika iegūti tikai no elektroniem nabadzīgām tiourīnvielām **2.8j, 2.8k** (2.2. tab. Nr. 10,11), un tie neveidojās citu tiourīnvielu gadījumos **2.8 a-i** (Nr. 1-9). Acīmredzot

aromātisko aminogrupu zemā nukleofilitātē savienojumā **2.8k** palēnina starpprodukta *S*-alkiltiouronija jodīda **2.13k** pārvēršanos par tetraedrisko intermediātu **2.10k**, kurš savukārt dod benzimidazola **2.9k** galaproduktu (2.4. att.) [71]. Vienlaicīgi notiek konkurējošā reakcija – iekšmolekulāra amīdsaites veidošanās, kā rezultātā rodas tiazolidinons **2.12k**. Līdzīgi apsvērumi ir spēkā arī savienojumam **2.8j**, kurš kā reakcijas blakusproduktu dod tiazolidinonu **2.12j**. Benzimidazola **2.9b** un tiazolidinona **2.12k** struktūras (hidrogēnjodīdu veidā) apstiprinātas ar rentgenstaru difrakcijas metodi (2.5. att.).



Benzimidazols **2.9b**

Tiazolidinona **2.12k** hidrogēnjodīds

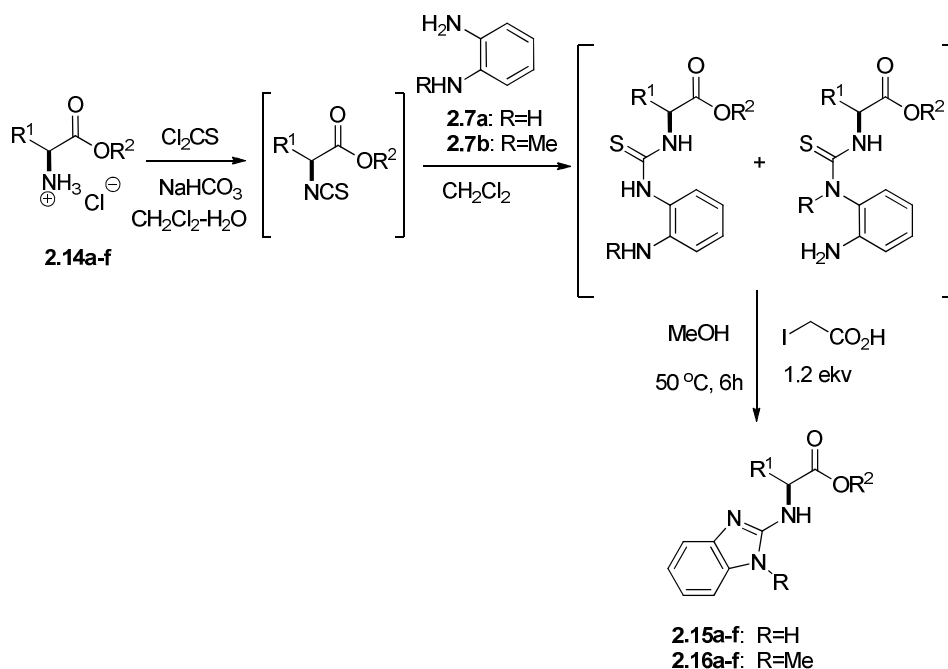
2.5.att. Savienojumu **2.9b** un **2.12k** rentgenstruktūras

Jāatzīmē, ka, izmantojot jodetiķskābi desulfurēšanas - ciklizācijas reakcijā, mēs nenovērojām *L*-cisteīna hirālā centra racemizāciju. Par to pārliecinājāmies, analizējot (R)-**2.6** pārvērtību par (R)-**2.9a** un (R)-**2.9b**, izmantojot AEŠH analīzi ar hirālo stacionāro fāzi (2.2. tab. Nr. 1 un 2).

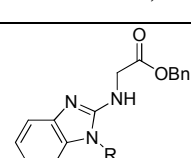
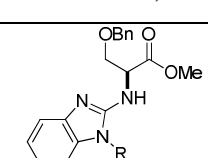
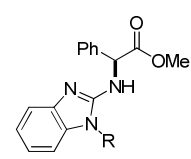
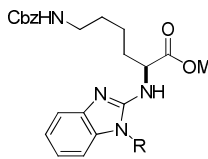
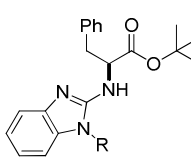
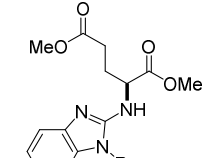
Lai noskaidrotu, cik mūsu metode ir piemērota citu aminoskābju benzimidazolu sintēzei, sintezējām rindu dažādu aminoskābju saturošu benzimidazola atvasinājumus (2.3. tabula). Glicīna **2.14a**, *L*-fenilglicīna **2.14b**, *L*-fenilalanīna **2.14c**, aizsargāta *L*-serīna **2.14d**, aizsargāta *L*-lizīna **2.14e** un *L*-glutamīnskābes **2.14f** esteri tika veiksmīgi pārvērsti par atbilstošajiem benzimidazol-2-il-atvasinājumiem **2.15a-f** un **2.16a-f** ar labiem iznākumiem (58%-91%). Sintēzes shēma sastāv no reakciju sekvences, kurā vispirms no atbilstošas aminoskābes tiek sintezēts izotiocianāts, tad reakcijā ar 1,2-diaminobenzolu iegūst tiourīnvielu, un, visbeidzot, desulfurēšanas - ciklizācijas reakcijā ar jodetiķskābi (2.3. tab.) iegūst benzimidazolus **2.15** un **2.16**. Aminoskābju pārvēršana par **2.15a-f** un **2.16a-f** veikta bez starpproduktu izdalīšanas

un attīrīšanas. Lielākoties reakcijās veidojās blakusprodukts **2.11b** (3-5%), kuru no produkta atdala ar bāzisku ekstrakciju. Jodetiķskābes izmantošana benzimidazolu sintēzē ir savienojama ar dažādu aminoskābju aizsarggrupu klātbūtni, kā piemēram, skābes jutīgajām *S*-tritol- (2.2. tab.) un *O*-*t*-butilgrupām (2.3. tab. Nr. 3), tāpat arī *O*-benzil- un *N*-benziloksikarbonilgrupām (2.3. tab. Nr. 2, 4, 5).

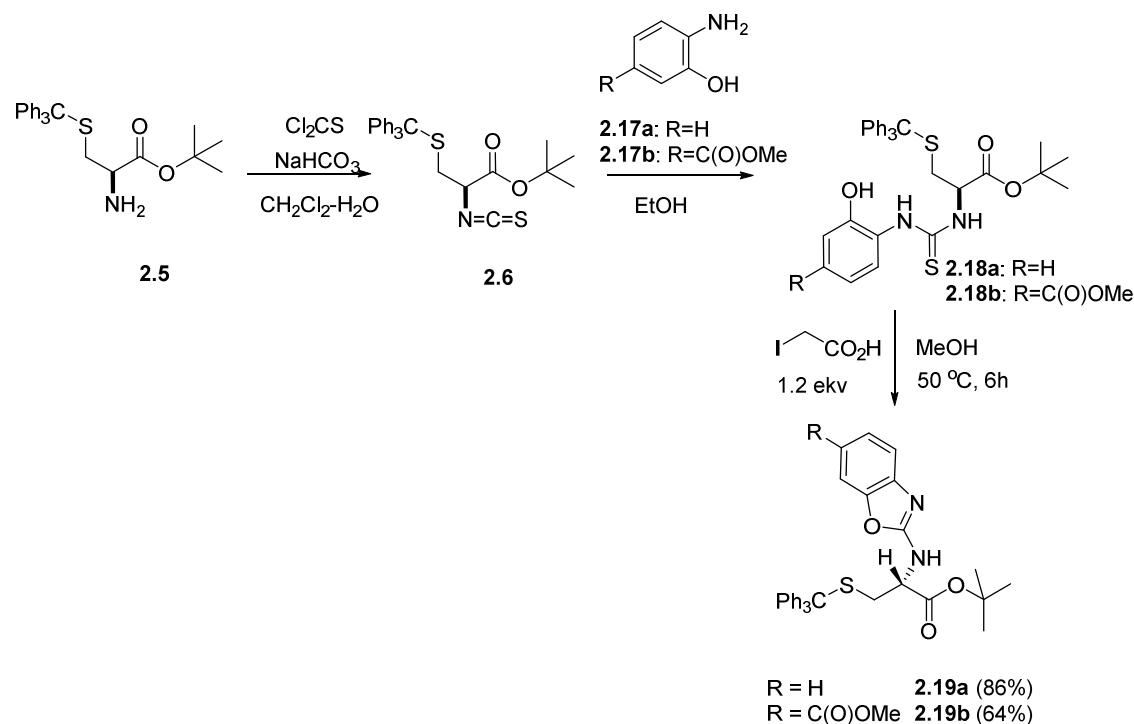
Tomēr, jāatzīmē, ka izmantojot *L*-fenilglicīnu **2.14b**, iegūti produkti **2.15b** un **2.16b** ar daļēju asimetriskā centra racemizāciju (attiecīgi 91% ee un 87% ee).



2.3. Tabula. Dažādas aminoskābes benzimidazola atvasinājumu **2.15**, **2.16** iegūšanā

Nr.	Produkts, iznākums (%)	Nr.	Produkts, iznākums (%)
1.	 2.15a , 88 2.16a , 85	4.	 2.15d , 74 2.16d , 91
2.	 2.15b , 58 2.16b , 75	5.	 2.15e , 85 2.16e , 80
3.	 2.15c , 84 2.16c , 82	6.	 2.15f , 63 2.16f , 59

Mēs pārlicinājāmies, ka jodetiķskābi kā desulfurēšanas / ciklizācijas aģentu var izmantot arī benzoksazolu sintēzē (2.6. att.). Tā, izotiocianāta **2.6** reakcijā ar aminofenoliem **2.17a** un **2.17b** sintezējām tiourīnvielas **2.18a** un **2.18b**, kuras jodetiķskābes klātbūtnē (karsējot metanolā 50 °C temperatūrā 6 stundas) pārvērtām par cisteīna benzoksazola atvasinājumiem **2.19a** (86%) un **2.19b** (64%).



2.6.att. Benzoksazolu **2.19a,b** analogu iegūšana.

Savā pētījumā esam parādījuši, ka jodetiķskābe ir efektīvs reaģents ar aminoskābēm atvasinātu tiourīnvielu desulfurēšanas – ciklizācijas reakcijā 2-aminobenzimidazolu atvasinājumu iegūšanai. Jodetiķskābe ir labāks reaģents nekā metiljodīds, jo dod iespēju vienkāršot reakcijas apstrādi, un nerodas toksiskais blakusprodukts metāntiols. Visi sēru saturošie blakusprodukti, tādi kā 2-sulfaniletiķskābe un (1*H*-imidazol-2-ilsulfanil)etiķskābe ir negaistoši savienojumi, kas šķīst bāziskā ūdens šķīdumā, un tos ir viegli aizvēkt no reakcijas maisījuma ar ekstrakciju. *N*-Neaizsargātu aminoskābju pārvēršanu par *N*-benzimidazol-2-il-atvasinājumiem var veikt pakāpeniski bez starpproduktu (izotiocianātu un tiourīnvielas) izdalīšanas vai attīrīšanas.

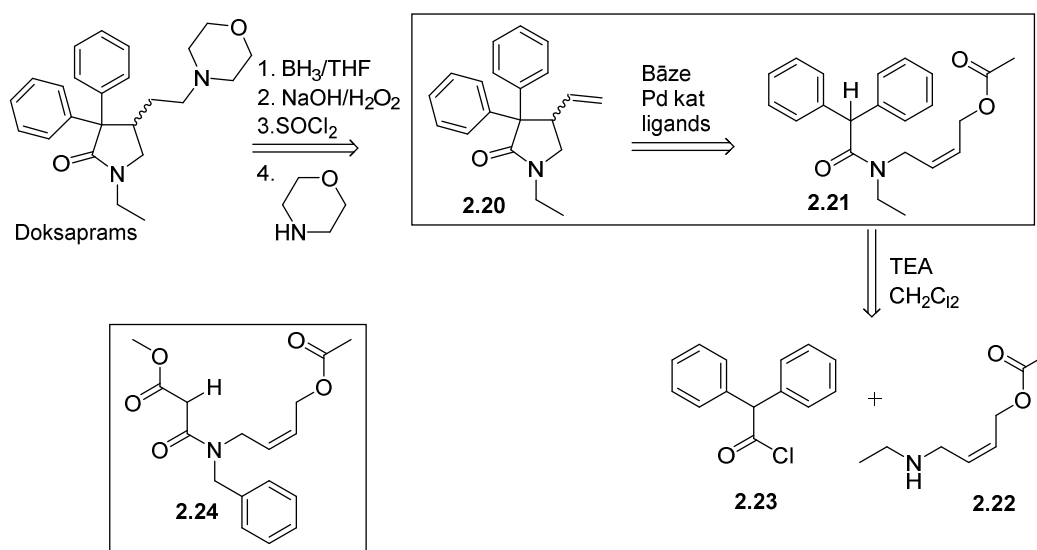
Tiourīnvielu reakcijā ar jodetiķskābi notiek 2-aminobenzimidazola vai tiazolidinona veidošanās - atkarībā no aromātiskā gredzena elektroniskajām īpašībām. Tiazolidinona veidošanās tika novērota tikai atsevišķu elektroniem nabadzīgu tiourīnvielu gadījumā. Izstrādātā metode ir pietiekoši maiga, lai tiktu saglabāts α -

aminoskābes stereocentrs, dodot iespēju iegūt *N*-benzimidazol-2-ilatvasinājumus enantiomēri tīrā veidā.

2-(1*H*-Imidazol-2-ilsulfanil)etiķskābes kā blakusprodukta rašanās, acīmredzot, ir paralēli notiekošā tetraedriskā tiola intermediāta sadalīšanās rezultāts, kurš radies *S*-alkiltiourīnvielas ciklizācijas rezultātā. Atliek secināt, ka alternatīvais mehānisms, saskaņā ar kuru vispirms notiktu *S*-alkiltiourīnvielas desulfurēšanās, veidojot karbodiimīdu, kurš tālāk ciklizētos par benzimidazolu [72], šajā gadījumā ir maz iespējams.

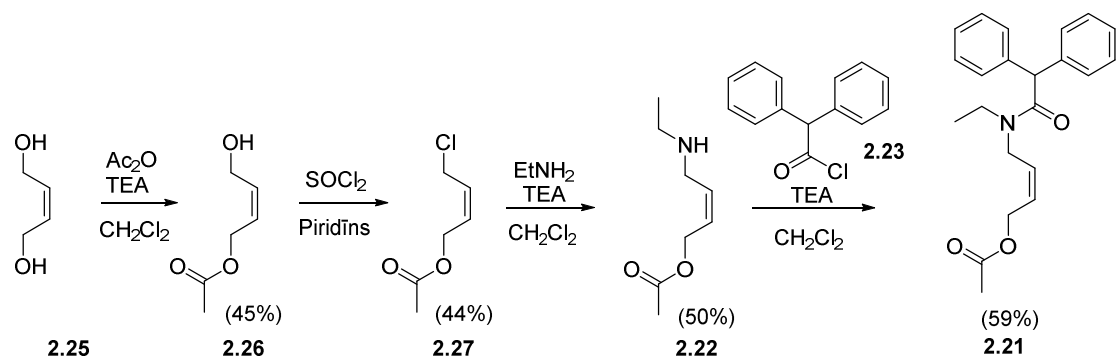
3.2. Asimetriskā alilalkilēšanas reakcija

Ieplānotās stereoselektīvās doksaprama sintēzes shēmas pamatstadija ir amīda **2.21** iekšmolekulārā asimetriskā alilalkilēšana par optiski aktīvu laktāmu **2.20** (2.7. att.). Ciklizācijai nepieciešamo amīdu **2.21** var iegūt, acilējot amīnu **2.22** ar difenilacetilhlorīdu (**2.23**). Literatūrā ir piemēri par līdzīgu savienojumu ciklizāciju, no kuriem tuvākais analogs ir amīds **2.24** [59].



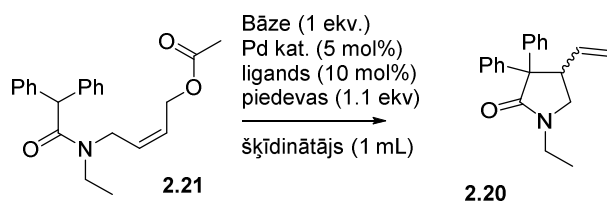
2.7. att. Doksaprama iegūšanas retrosintētiskā analīze

Amīna **2.21** iegūšanu saskaņā ar literatūras metodi [59] uzsākām ar (*Z*)-butēn-1,4 diolu (**2.25**) (2.8. att.), kuru acilējot ar etiķskābes anhidrīdu, ieguvām monoacilēto produktu **2.26**. Tālāk, ar tionilhlorīdu otru hidroksilgrupu nomainījām pret hlrorīdu, un iegūto savienojumu **2.27** izmantojām alkilēšanai ar etilamīnu trietilamīna klātbūtnē, iegūstot amīnu **2.22**. Acilējot **2.22** ar difenilacetilhlorīdu (**2.23**), ieguvām ciklizācijai nepieciešamo amīdu **2.21** ar 59% iznākumu.



2.8. att. Amīda **2.21** sintēzes shēma

Pēc literatūras datu analīzes par līdzīgu savienojumu stereoselektīvu iegūšanu, amīda **2.21** ciklizācijai par laktāmu izvēlējamies sekojošus apstākļus: (a) $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppe}/\text{NaH}/15\text{-krauns-5}$ [60], (b) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{Ph}_3\text{BSA}/\text{KOAc}$ [59, 73, 74] un (c) divfāžu sistēmu: $\text{Pd}(\text{alil})\text{Cl}_2/\text{dppe}/\text{KOH}/n\text{-Bu}_4\text{NBr}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ [60, 73, 74]. Apstākļos (b) un (c) reakcija nenotika (2.4. tabula, Nr. 1, 2). Izmantojot katalizatoru sistēmu (a) ar stiprāku bāze (NaH), amīdu izdevās iegūt ar 50% iznākumu (Nr. 3). Mūsu gadījumā amīda **2.21** protona pK_a vērtība ($\text{pK}_{a(\text{dmsO})} \sim 24\text{-}25$) [75] ir daudz lielāka par literatūrā izmantoto amīda **2.24** protona pK_a vērtību ($\text{pK}_{a(\text{dmsO})} \sim 19\text{-}20$) [76]. Līdz ar to saprotams, ka vājākas bāzes, kā KOAc un KOH , nespēj deprotonēt amīdu **2.21**, un šim nolūkam jālieto stiprākas bāzes. Amīda **2.21** enolāta veidošanai izmantojot KHMDS (Nr. 4) vai KOt-Bu (Nr. 5) izdevās iegūt laktāmu **2.20** ar iznākumu virs 70%. Tā kā mūsu mērķis bija stereoselektīva amīda **2.21** ciklizācija, izmantojām $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ un hirālu ligandu - (*R*)- BINAP [61, 74]. Šajā reakcijā ieguvām amīdu ar 33% iznākumu un zemu eneantioselektivitāti - tikai 14% ee (Nr. 6).

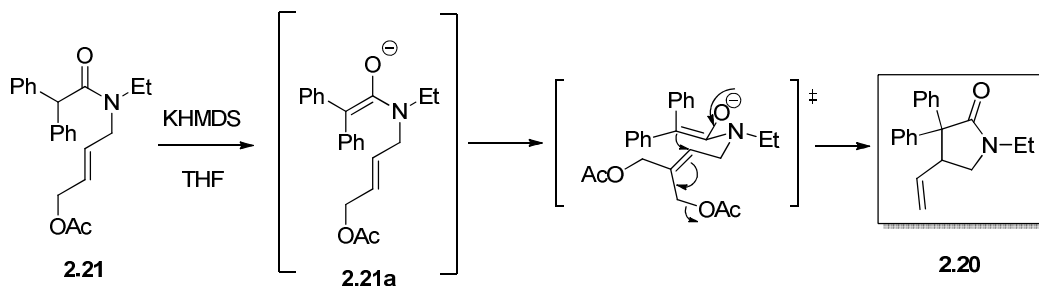


2.4. Tabula. Palādija katalizēta amīda **2.21** ciklizācija

Nr	Reakcijas apstākļi	iznākums % ^a	
		2.21	2.20
1.	Pd ₂ (dba) ₃ , PPh ₃ , BSA, KOAc, THF 50 °C, 24h	100	0
2.	Pd(alil)Cl ₂ , dppe, KOH, <i>n</i> -Bu ₄ NBr, CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O, ist. t. 24h	100	0
3.	Pd(OAc) ₂ , dppe, DMF, NaH, 15-krauns-5, ist. t., 1h	10	50
4.	Pd(OAc) ₂ , dppe, THF, KHMDS, -78 °C ÷ ist. t., 1h	0	72 ^b
5.	Pd(OAc) ₂ , dppe, DMF, KOtBu, -78 °C ÷ ist. t., 1h	0	76
6.	Pd ₂ (dba) ₃ , (<i>R</i>)-BINAP, KHMDS, THF, -78 °C ÷ -40 °C, 6h	0	33 ^{b,c}
7.	THF, KHMDS, -78 °C ÷ ist. temp. 1h	0	72

AE-SH iznākums, (b) izdalītais iznākums, (c) 14% ee

Kontroles eksperimentā noskaidrojām, ka stipras bāzes nodrošina ciklizāciju bez palādija klātbūtnes (Nr. 7), acīmredzot pēc konkurējoša S_N2' mehānisma (2.9. att.).



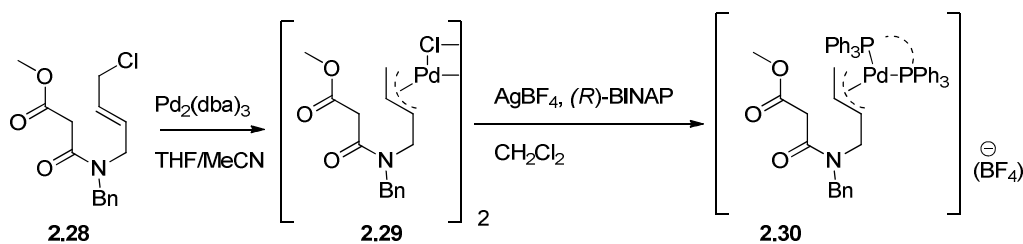
2.9. att. Laktāma **2.20** S_N2' ciklizācijas mehānisms

Šāda reakcijas norises gaita neļauj kontrolēt enantioselektivitāti, kam nepieciešama palādija fosfīna kompleksa iesaistīšanās reakcijas norisē.

3.2.1. Stehiometriskā palādija kompleksa alilalkilēšana

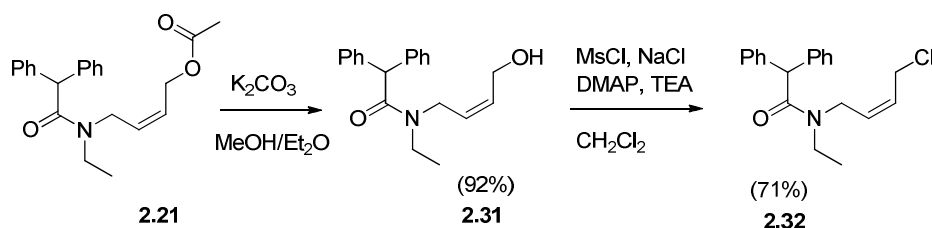
No konkurējošās S_N2' reakcijas plānojām izvairīties, izmantojot stehiometrisku palādija kompleksa alilalkilēšanu. Tādēļ vispirms nolēmām atrast optimālus ciklizācijas reakcijas apstākļus, izmantojot stehiometrisku palādija katalizatora daudzumu, un tad atrastos apstākļus pielietot ar katalītiskiem palādija

daudzumiem. Poli (*Poli*) ir aprakstījis metodi π -alilpalādija kompleksa **2.30** izdalīšanai (2.10. att.) [61]. Izmantojot hlorīdu **2.28**, reakcijā ar $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ viņš iegūva palādija hlorīda dimēru **2.29**.



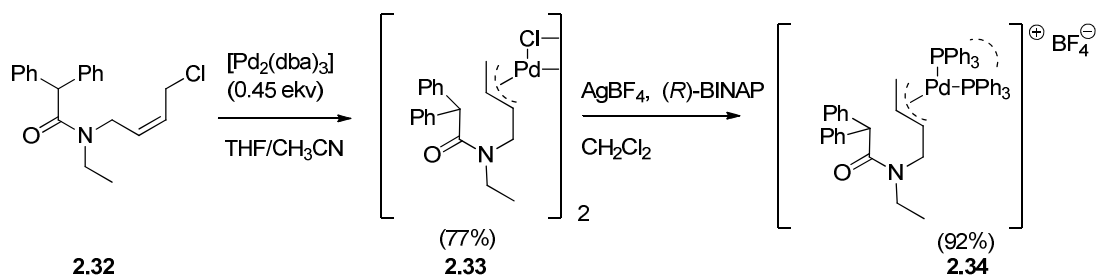
2.10. att. π -Alilpalādija kompleksa **2.30** iegūšana

Lai atkārtotu šo metodi, mēs sintezējām attiecīgo hlorīdu **2.32**. Amīdam **2.21** bāziskā vidē tika noņemta acetilaizsarggrupa, iegūstot alilspirtu **2.31**, kurš reakcijā ar mezilhlorīdu (DMAP un NaCl klatbūtnē) deva vajadzīgo savienojumu **2.32** ar 71% iznākumu (2.11. att.) [61].



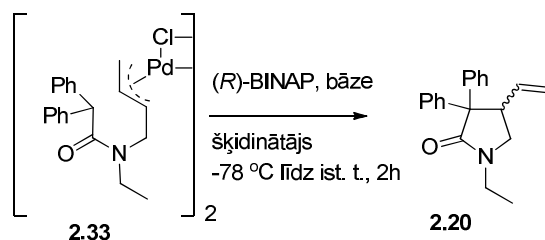
2.11. att. Amida **2.32** sintēze

Izmantojot aprakstīto metodi [61], mums izdevās iegūt palādija hlorīda kompleksu **2.33**, kurš reakcijā ar hirālo fosfīna ligandu (*R*)-BINAP veidoja palādija fosfīna kompleksu **2.34** (2.12. att.).



2.12. att. π -Alilpalādija kompleksu **2.33**, **2.34** sintēze

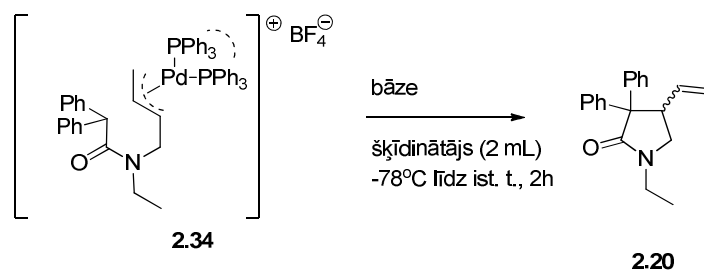
Gan kompleksu **2.33**, gan tā analogu - tetrafluorborātu **2.34** ir iespējams izmantot ciklizācijas reakcijā (2.5. un 2.6. tab.).



2.5. Tabula. Palādija hlorīda kompleksa **2.33** ciklizācija

Nr	Reakcijas apstākļi	iznākums, %	ee, %
1.	KHMDS (4 ekv), (R)-BINAP (1 ekv), THF	33	0
2.	KHMDS (4 ekv), (R)-BINAP (2 ekv), THF	20	0
3.	KHMDS (4 ekv), (R)-BINAP (2 ekv), DMF, ist. t.	19	-
4.	KHMDS (2 ekv), (R)-BINAP (2 ekv), DMF, ist. t.	45	70

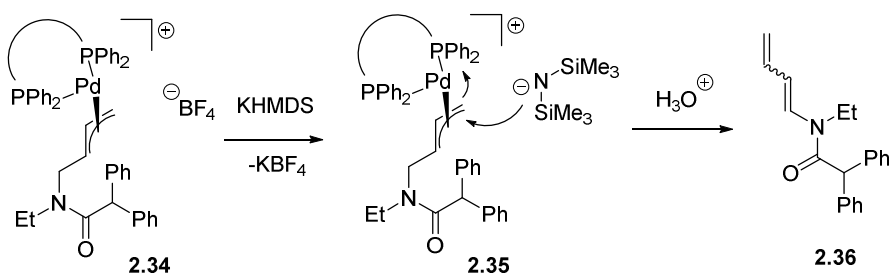
Palādija kompleksa **2.33** ciklizācijas reakcijā ar vienu (*R*)-BINAP ekvivalentu (KHMDS klātbūtnē) laktāmu ieguvām **2.20** ar 33 % iznākumu (2.5. tabula, Nr. 1). Palielinot (*R*)-BINAP daudzumu līdz 2 ekvivalentiem, reakcijas iznākums samazinājās (Nr. 2). Nomainot šķīdinātāju pret dimetilformamīdu un veicot reakciju istabas temperatūrā (Nr. 3), iegūtā laktāma daudzums nemainījās, bet saturēja grūti atdalāmus piemaisījumus. Iespējams, bāzes pārākums dimetilformamīdā veicina dubultsaites polimerizāciju. Vislabākie rezultāti tika iegūti reakcijā ar 2 ekvivalentiem KHMDS un 2 ekvivalentiem (*R*)-BINAP dimetilformamīdā, kas deva laktāmu **2.20** ar 45% iznākumu (Nr. 4) un labu enantioselektivitāti (70% ee).



2.6. Tabula. Palādija kompleksa **2.34** ciklizācija

Nr	Reakcijas apstākļi	Iznākums, %	ee, %
1.	KHMDS (1 ekv), THF	izejviela	-
2.	KHMDS (2 ekv), THF	10	45
3.	KHMDS (2 ekv), DMF, ist. t.	20	60
4.	KHMDS (2 ekv), DMSO, ist. t.	20	30
5.	KHMDS (2 ekv), MeCN, ist. t.	izejviela	-
6.	KOt-Bu (2 ekv), DMF, ist. t.	0	-
7.	NaH (2 ekv), DMF, ist. t.	0	-

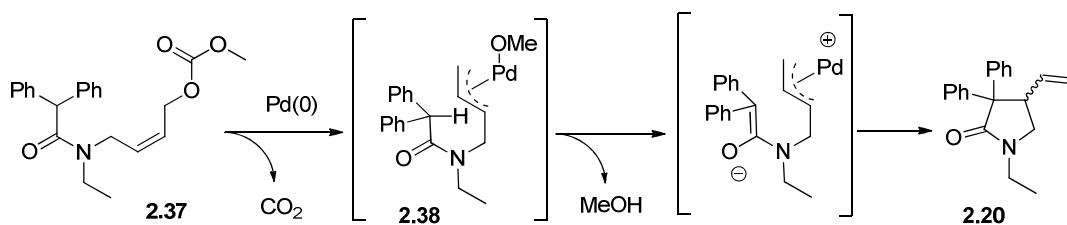
Izmantojot palādija fosfīna kompleksa tetrafluorborāta sāli **2.34** ciklizācijas reakcijā ar vienu ekvivalentu KHMDS THF šķīdumā, var novērot reakcijas krāsas maiņu. Ta liecina par reakcijas norisi, tomēr AEŠH dati uzrādīja tikai 10% konversiju, un produktu izdalīt neizdevās (2.6. tab. Nr. 1). Pievienojot otru KHMDS ekvivalentu izejvielas konversija sasniedza 95% (AEŠH dati) ar blakusproduktu veidošanos. Laktāma **2.20** izdalītais iznākums šajā reakcijā bija tikai 10% ar 45% ee (Nr. 2). Nelielu uzlabojumu izdevās panākt, nomainot šķīdinātāju pret DMF – laktāms **2.20** veidojās ar 20% iznākumu un 60% ee (Nr. 3). DMSO kā šķīdinātājs uzlabojumus nedeļa (Nr. 4), reakcija nenotika arī acetonitrilā (Nr. 5). KOt-Bu un NaH kā bāzes izmantošana nebija veiksmīga, abos gadījumos produkts neveidojās (Nr. 6, 7). Izmantojot KHMDS ciklizācijas reakcijā, kā galveno blakusproduktu novērojām alilamīnu **2.36**, kurš acīmredzot veidojās heksametildisilazāna anjonam aizvietojojt tetrafluorborāta anjonu (2.13. att.).



2.13. att. Alilamina **2.36** iespējama veidošanās mehānisms

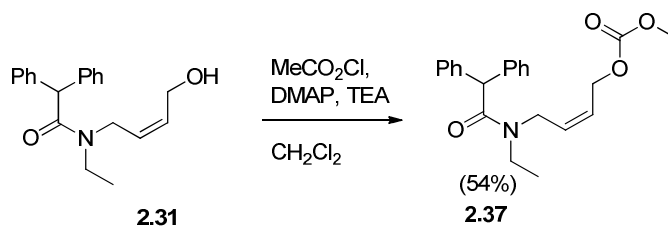
3.2.2. Amīda **2.37** dekarboksilējošās ciklizācijas reakcija

Lai izslēgtu konkurējošo S_N2' alilalkilēšanas reakciju un nodrošinātu, ka ciklizācijas reakcija stājas π -alilpalādijs kompleksa veidošanās, bāzi būtu nepieciešams pievienot pēc π -alilpalādijs kompleksa veidošanās. To iespējams panākt, izmantojot dialkylkarbonātus dekarboksilējošās ciklizācijas apstākļos. Ta amīda **2.37** reakcija ar Pd(0) veidojas π -alilpalādijs katjons un O-metilkarbonāta katjons. Pēdējais ir nestabils un sadalās par oglekļa dioksīdu un metoksīda anjoni (2.14. att.) [53, 77]. Metoksīda pKa vērtība ir pietiekoši liela (pKa(dmsO) - 29) [78], un tā veidošanās ir iespējama tikai π -alilpalādijs kompleksa **2.38** rašanās brīdī, kas savukārt izslēdz bāzes parākumu reakcijas vidē.



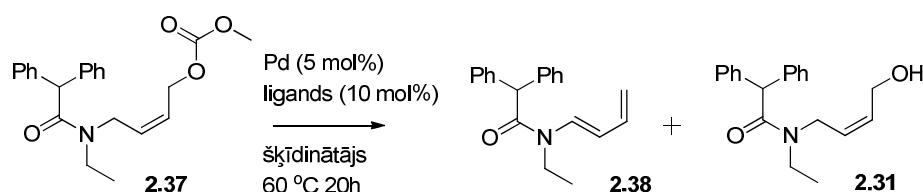
2.14. att. Katalītiskās dekarboksilējošās ciklizācijas reakcijas mehānisms

Šim nolūkam alilspirtu **2.31** pārvērtām par amīdu **2.37** reakcijā ar metilhloroformātu DMAP klātbūtnē [61] ar 54% iznākumu (2.15. att.). Iegūto produktu **2.37** izmantojām palādijs katalizētajā dekarboksilējošās ciklizācijas reakcijā.



2.15. att. Amīda **2.37** sintēze

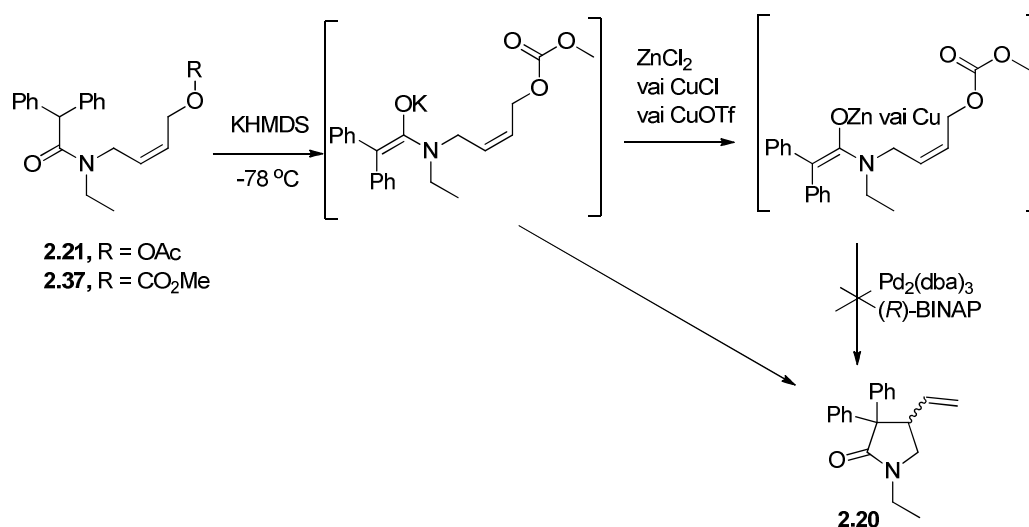
Diemžēl, izmēģinot gan dažādas katalizatoru/ligandu sistēmas ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{PPh}_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppe}$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{dppe}$), gan variējot šķīdinātājus (THF, toluols) un reakcijas temperatūru, ciklizēto laktāmu **2.20** iegūt neizdevās nevienā no gadījumiem. Acīmredzot, reakcijā veidojas π -alilpalādijs komplekss, kurš neiesaistās ciklizācijas reakcijā, sadaloties galvenokārt par alilspirtu **2.31** un dienilamīdu **2.38** (2.16 att.).



2.16. att. Neveiksmīga palādijs katalizēta amīda **2.37** ciklizācija

3.2.3. Vara un cinka enolātu izmantošana alilalkilēšanā

Literatūrā minēts, ka augstākus iznākumus alilalkilēšanas reakcijās var sasniegt, izmantojot vara vai cinka enolātus [49, 50]. Tādēļ amīdu **2.21** un **2.37** bāziskos kālija enolātus nolēmām pārmetālēt pret mazāk bāziskajiem vara vai cinka enolātiem, un tos izmantot palādijs katalizētajā ciklizācijas reakcijā (2.17. att.).



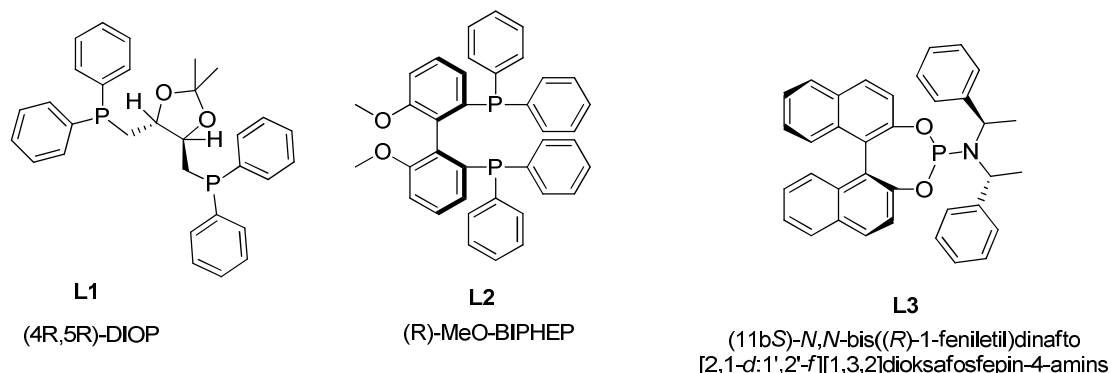
2.17. att. Vara un cinka enolātu izmantošana iekšmolekulārajā ciklizācijā

Deprotonējot amīdu **2.21** vai **2.37** ar KHMDS $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā tetrahydrofurānā, ciklizācijas reakcija sākas uzreiz pēc bāzes pievienošanas. Līdz ar to, uzsākot metāla sāļu (ZnCl_2 , CuCl vai CuOTf) pievienošanu, reakcijas vidē jau bija izveidojies zināms daudzums laktāma **2.20**. Pēc enolāta pārmetālēšanas ciklizācijas reakcija apstājās. Pievienojot $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/(\text{R})\text{-BINAP}$ un palielinot reakcijas temperatūru līdz $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, laktāma **2.20** iznākums nemainījās. Nomainot reaģentu

pievienošanas secību, kā arī pievienojot CuOTf amīdam **2.21** pirms bāzes pielikšanas, ciklizācijas reakcija nenotika vispār. Iespējams, ka KHMDS reaģējot ar CuOTf, veido CuHMDS, kurš nav pietiekoši bāzisks, lai deprotonētu amīdu **2.21** vai **2.37**.

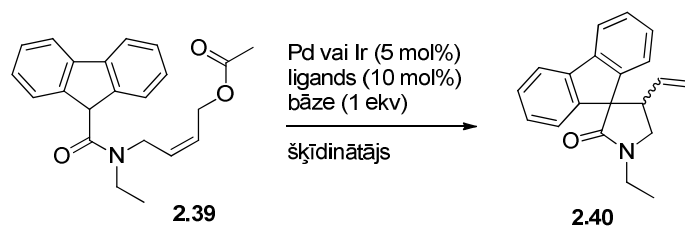
3.2.4. Fluorēna asimetriskā alilalkilēšana.

Fluorēns **2.39** atšķirībā no sava difenilanaloga **2.21** ar KHMDS ciklizējās daudz lēnāk - istabas temperatūrā 20 stundu laikā ciklizētais produkts **2.40** veidojās tikai ar 20% iznākumu (2.7. tabula, Nr. 1). Salīdzinoši lēnā S_N2' reakcija palielināja izredzes iegūt augstāku iznākumu Pd-katalizētajā alilalkilēšanas reakcijā. Pievienojot reakcijas maisījumam $Pd_2(dba)_3$, reakcijas ātrums būtiski uzlabojās, un 2 stundu laikā tika iegūts cikliskais produkts **2.40** ar 77% iznākumu (Nr. 2). Izmantojot hirālo ligandu (*R*)-BINAP, pēc 20 stundām istabas temperatūrā ieguvām ciklizēto produktu ar 49% iznākumu un 16% ee (Nr. 3). Ar (4*R*,5*R*)-DIOP vai (*R*)-MeO-BIPHEP ligandu (2.18. att. **L1**, **L2**) kordinēšanas spējām uzlabojumus panākt neizdevās nedz reakcijas iznākumā, nedz arī enantioselektivitātē (2.7. tab., Nr. 4, 5).



2.18. att. Fluorēna **2.39** ciklizācijā izmantotie ligandi

Izmantojot (*R*)-BINAP pazeminātā temperatūrā (-10°C), reakcijas enantioselektivitāti izdevās uzlabot līdz 66% ee (Nr. 6).



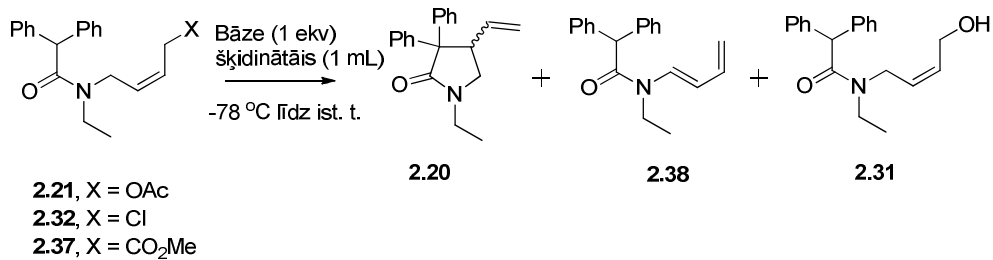
2.7. Tabula. Fluorēna **2.39** palādija katalizēta ciklizācija

Nr.	Reakcijas apstākļi	2.40 izdalītais iznākums %	ee %
1.	KHMDS, THF, ist. t., 20h	20	-
2.	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, <i>rac</i> -BINAP, KHMDS, THF, ist. t., 2h	77	-
3.	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, (<i>R</i>)-BINAP, KHMDS, THF, ist. t., 20h	49	16
4.	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, L1 , KHMDS, THF, ist. t., 6h	0	-
5.	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, L2 , KHMDS, THF, ist. t., 6h	33	7
6.	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, (<i>R</i>)-BINAP, KHMDS, THF, -10 °C, 6h	23	66
7.	$\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}_2$, L3 , KHMDS, CsF, ZnF, THF, ist.t., 20h	36	0
8.	$\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}_2$, L3 , Cs_2CO_3 , dioksāns 110 °C, 3h	izejviela	-
9.	$\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}_2$, L3 , KHMDS, TBD, THF, ist. t., 20h	15	-
10.	$\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}_2$, L3 , TBD, THF, ist.t., 20h	15	-

Stereoseletīvās alilalkilēšanas reakcijās bez palādija katalizatoriem ir izmantots arī $\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}_2$ kopā ar ligandu **L3** [79, 80]. Nolēmām pārbaudīt šos apstākļus fluorēna atvasinājuma **2.39** ciklizēšanai. Izmantojot $\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}_2$ un ligandu **L3** ar CsF un ZnF piedevām, tika iegūts racēmisks produkts **2.40** ar 36% iznākumu (Nr. 7). Cs_2CO_3 nespēj deprotonēt fluorēnu **2.39** (Nr. 8), bet TBD (ar vai bez KHMDS) dod ciklizēto laktāmu **2.40** ar zemu iznākumu (15 %) (Nr. 9, 10). Tādējādi, fluorēna atvasinājuma ciklizācijā augstākais iznākums tika panākts $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ un *rac*-BINAP, KHMDS katalizētajā reakcijā istabas temperatūrā, bet labākā enantioselektivitāte (66% ee), šo pašu reakciju veicot (*R*)-BINAP klātbūtnē -10 °C temperatūrā.

3.2.5. Hirālo amīnu izmantošana stereoselektīvai amīda **2.37** ciklizācijai

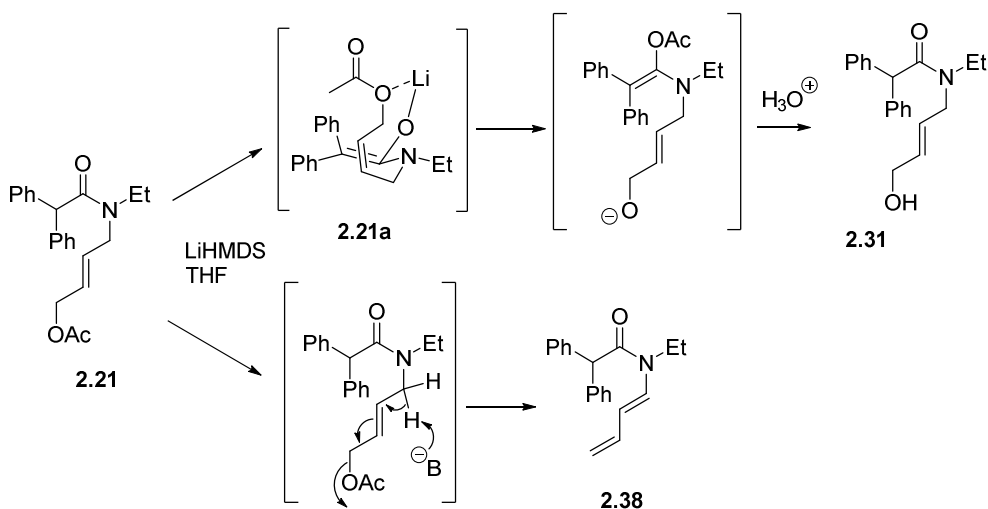
Tā kā palādija katalizētajā iekšmolekulārajā ciklizācijā mums neizdevās ar labu iznākumu iegūt optiski tīru laktāmu **2.20**, un pierādījās, ka amīda **2.21** gadījumā iekšmolekulāra S_N2 -alkilēšana norisinās straujāk nekā palādija katalizētā alilalkilēšana, mēs nolēmām reakcijā pārbaudīt hirālas bāzes. Pieņemām, ka, izmantojot hirālu litija amīda bāzi amīda enolāta veidošanai, iegūsim agregātu **2.21a**.



2.8. Tabula. Aizejošās grupas ietekme uz alilalkilēšanas reakciju

Nr.	X	Reakcijas apstākļi	izdalītais 2.20 iznākums, %	2.20:2.38:2.31 (AEŠH) rezultāts
1.	2.21	LDA, THF	-	1:1:98
2.	2.21	LiHMDS, THF	-	1:1:98
3.	2.21	LiHMDS, toluols	24	50:49:1
4.	2.32	LiHMDS, THF	-	1:1:98
5.	2.32	LiHMDS, toluols	70	98:1:1
6.	2.37	LiHMDS, toluols	68	98:1:1
7.	2.37	LiHMDS, THF	-	15:35:50
8.	2.37	LiHMDS, Et ₂ O	-	55:35:10
9.	2.37	LiHMDS, DMF	-	30:40:30
10.	2.37	LDA, toluols	-	60:20:20
11.	2.37	LDA, Et ₂ O	-	50:25:25
12.	2.37	LiO <i>t</i> -Bu, THF	-	15:35:50

Veicot šo pašu reakciju toluolā, izdevās palielināt produkta daudzumu, bet vienlaicīgi rodas arī dienilamīds **2.38** (Nr. 3), kurš vistīcāmāk rodas eliminēšanas rezultātā (2.20. att.).

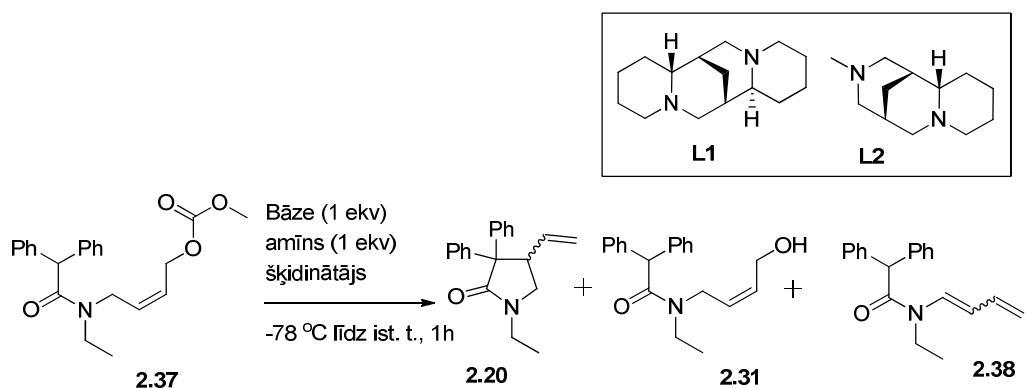


2.20. att. Galveno blakusproduktu **2.31** un **2.38** rašanas iespējamie ceļi.

Alilhlorīds **2.32**, līdzīgi kā acetāts **2.21**, ar LiHMDS tetrahidrofurānā produktu praktiski nedeva (2.8. tab., Nr. 4), toties toluolā konversija bija tuva kvantitatīvai (AEŠH rezultāti) ar 70% izdalīto iznākumu. Arī alilkarbamāta **2.37** ciklizācijā par

laktāmu **2.20** augstāko iznākumu sasniedzām ar LiHMDS toluolā (68%) (Nr. 6). Jāatzīmē, ka salīdzinot ar polāriem šķīdinātājiem, kā THF, Et₂O, DMF (Nr. 7, 8, 9) galvenos blakusproduktus alilspirtu **2.31** un dienilamīdu **2.38** toluolā praktiski novērojam. Citas litija bāzes (LDA vai LiO*t*-Bu) izmantošana deva zemāku produkta **2.20** iznākumu ar blakusproduktu veidošanos (Nr. 11 un 12).

Reakcijām ar hirālajām bāzēm izvēlējamies alilkarbonātu **2.37**. Pārsvārā visas izmantotās hirālās litija amīnu bāzes (2.9. tabula, Nr. 1-2) un litija alkoksīdi (Nr. 3-5) deva laktāmu **2.20** ar labu iznākumu (Nr. 1-5). Diemžēl, reakcijas notika bez stereokontroles. Augstāko amīda **2.37** ciklizācijas enantioselektivitāti (31% ee) izdevās panākt, izmantojot sparteīnu (**L1**) un LiHMDS toluolā (Nr. 6).



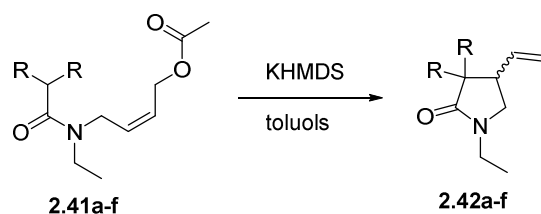
2.9. Tabula. Stereoselektīva amīda **2.37** ciklizācija ar hirālām bāzēm

Nr.	Reakcijas apstākļi	2.37:2.20:2.31:2.38 (AE-ŠH attiecība)	ee, %
1.	, <i>n</i> -BuLi, toluols	1:97:1:1	4
2.	, <i>n</i> -BuLi, toluols	1:27:62:10	4
3.	, toluols	1:97:1:1	0
4.	, toluols	1:97:1:1	0
5.	, toluols	1:97:1:1	0
6.	L1 , LiHMDS, toluols	10:70:5:5	31
7.	L1 , <i>n</i> -BuLi, toluols	5:35:50:10	20
8.	L1 , mezitil-Li, toluols	10:40:5:35	14
9.	L1 , LiHMDS, Et ₂ O	10:30:50:10	20
10.	L2 , LiHMDS, toluols	5:85:5:5	8

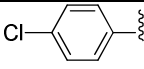
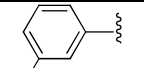
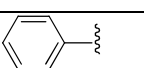
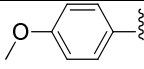
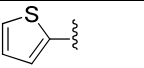
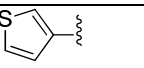
Sparteīna (**L1**) izmantošana kopā ar citām litija bāzēm (*n*-BuLi vai mezitillitijs) bija neveiksmīga, jo reakcijas iznākums un enantioselektivitāte kritās (Nr. 7,8). Arī polārāka šķīdinātāja (Et₂O), kā arī sparteīna analoga **L2** izmantošana rezultātus neuzlaboja (Nr. 9, 10). Tādējādi, labākos rezultātus amīda **2.37** ciklizācijā deva bāze LiHMDS un sparteīns toluolā.

3.2.6. Doksaprama racēmisku analoģu sintēze

Nobeigumā pārbaudījām, kā mūsu izstrādātā metode strādāja dažādu arilgrupu saturošu amīdu **2.41a-f** ciklizācijā par atbilstošajiem laktāmiem **2.42a-f** (2.10. tabula).



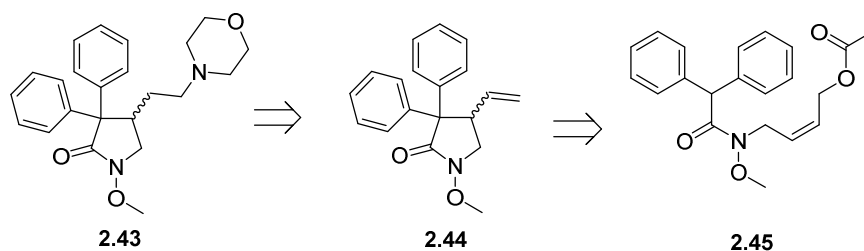
2.10. Tabula. Dažādu arilgrupu saturošu amīdu **2.41a-f** ciklizācija

Nr.	R	2.42a-f , iznākums, %
1.	2.41a , R = 	73
2.	2.41b , R = 	63
3.	2.41c , R = 	0
4.	2.41d , R = 	33
5.	2.41e , R = 	85
6.	2.41f , R = 	41

Izmantojot reakcijā 4-hlorfenil- un 3-hlorfenil- aizvietotus amīdus **2.41a** un **2.41b** (KHMDS toluolā, -78 °C, 1h), atbilstošos laktāmus **2.42a** un **2.42b** ieguvām ar labiem iznākumiem (73% un 63%, attiecīgi) (2.10. tab. Nr. 1, 2). Savukārt 2-hlorfenilaizvietotājus saturošs amīds **2.41c** laktāmu neveidoja (Nr. 3), iespējams *o*-aizvietotāja stērisko traucējumu dēļ. Elektronondonoro metoksigrupu saturošais amīds **2.41d** (Nr. 4) ciklizācijas reakcijā deva laktāmu **2.42d** ar viduvēju iznākumu. Arī 2- un 3-tiofēnu saturošos amīdus **2.41e** un **2.41f** izdevās ciklizēt par atbilstošajiem laktāmiem (**2.42e**, 85% un **2.42f**, 41%, attiecīgi) (Nr. 5, 6).

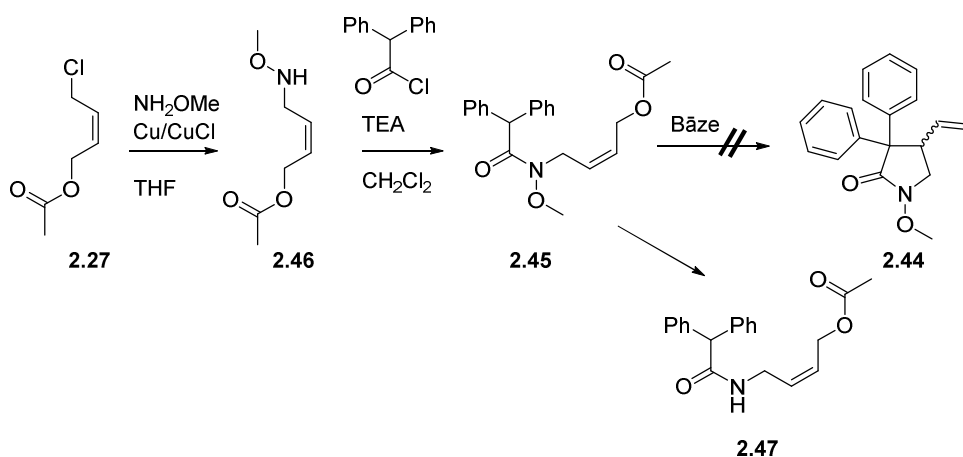
3.2.7. N-Metoksidoksaprama **2.43** sintēze

Doksaprama metoksianaloga **2.43** iegūšanai nolēmām izmantot iepriekš izstrādāto γ -laktāma **2.44** iegūšanas shēmu (2.21. att.).



2.21. att. Doksaprāma *N*-metoksianaloga **2.43** retrosintētiskā shēma

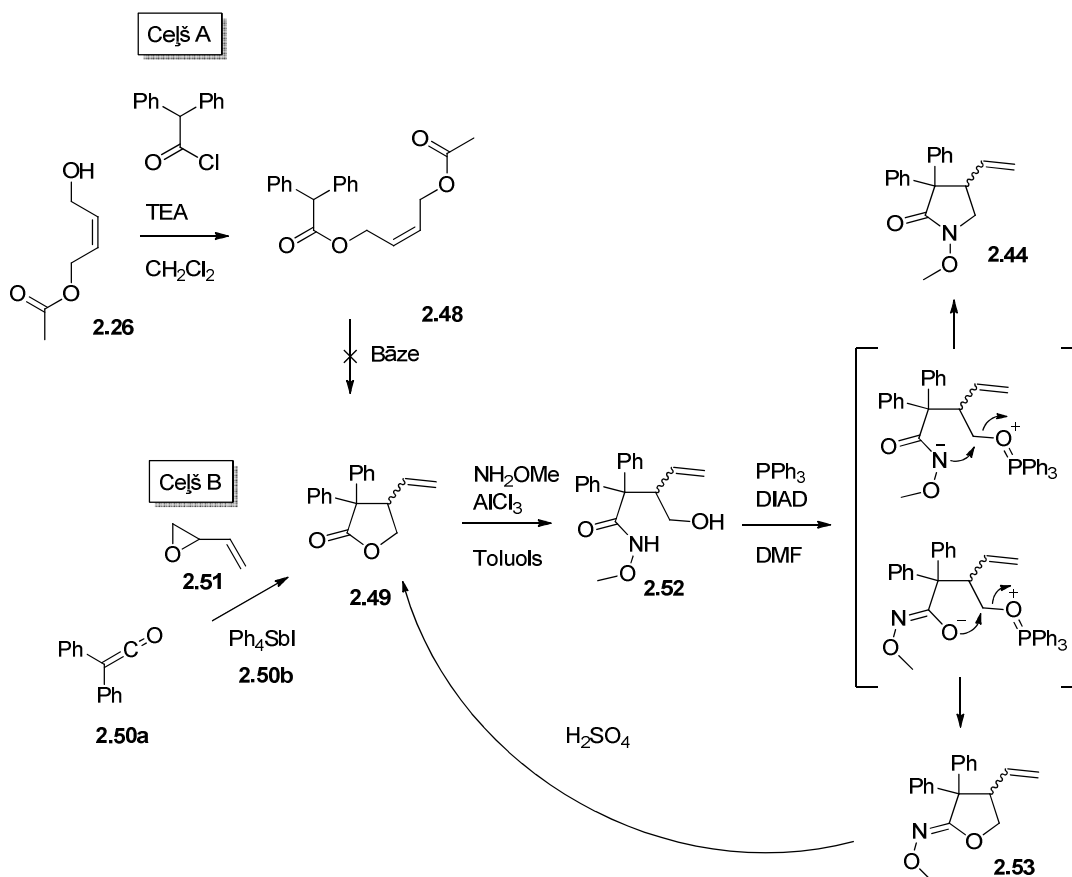
Ciklizācijai nepieciešamo amīdu **2.45** sintezējām no hlorīda **2.27** un *O*-metilhidroksilamīna vara katalizētajā alkilēšanas reakcijā. Iegūtā amīna **2.46** acilēšanā ar difenilacetilhlorīdu trietilamīna klātbūtnē deva produktu **2.45** ar 59% iznākumu (2.22. att.).



2.22. att. *N*-Metoksiamīda **2.45** sintēzes shēma

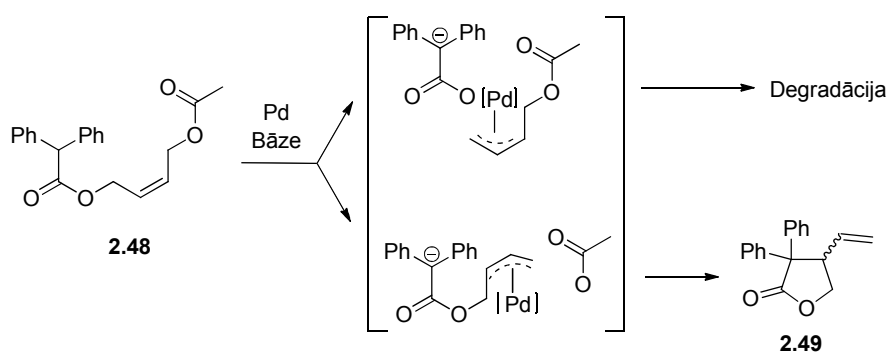
Diemžēl, iegūt nepieciešamo laktāmu **2.44** amīda **2.45** nukleofilās ciklizācijas ceļā neizdevas. Reakcijā kā bāzes izmantojām gan KHMDS, gan NaH, bet abos gadījumos notika metoksigrupas šķelšana, veidojot atbilstošo amīdu **2.47**. Arī vājākas bāzes izmantošana nebija efektīva, jo, ņemot vērā amīda **2.45** augsto pKa vērtību ($pK_{a(dmsO)} \sim 24$), tā deprotonēšanai ir nepieciešama stipra bāze.

Ta kā amīda **2.45** ciklizācija neizdevās, laktāma **2.44** iegūšanai izvēlējāmies citu ceļu, kurš paredz laktona **2.49** cikla saslēgšanu (2.23. att., ceļš A). Sākotnēji laktonu **2.49** mēģinājām sintezēt, ciklizējot diēsteri **2.48**, kuru ieguvām, acilējot (*Z*)-4-hidroksibut-2-ēn-1-il-acetātu **2.26** ar difenilacetilhlorīdu. Izmantojot KHMDS vai NaH, notika diestera **2.48** sadalīšanās. Arī organiskās bāzes, tādas kā fosfazēns P1 vai DBU nedeja rezultātus, jo nespēja deprotonēt diesteri **2.48**.



2.23. att. Laktāma **2.44** alternatīvā sintēzes shēma

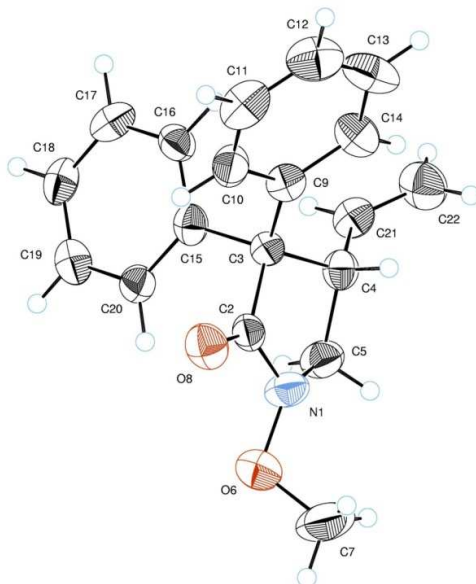
Tā kā diesteris **2.48** satur divas nukleofilas acilgrupas, arī palādija katalizēta reakcija mūsu gadījumā nebija iespējama (2.24. att.) [81].



2.24. att. Laktona **2.49** sintēzes mēģinājums.

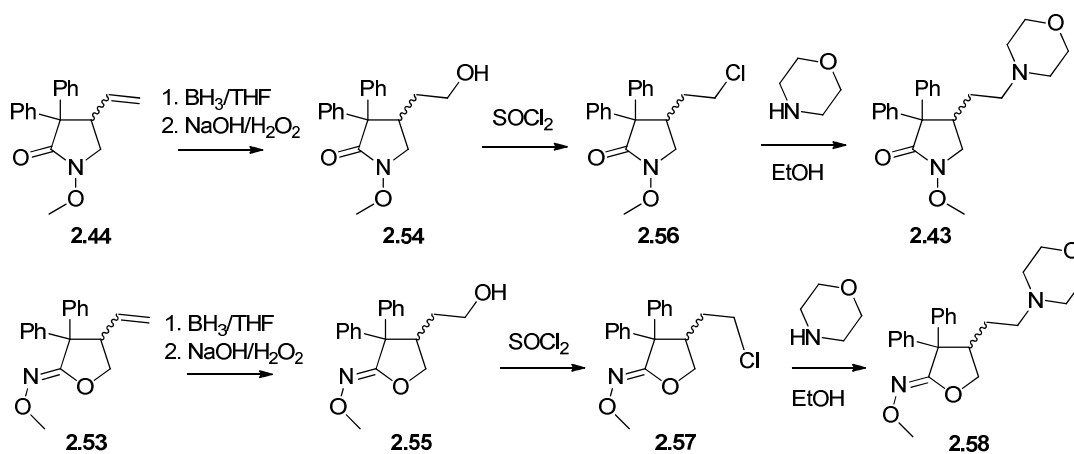
Laktonu **2.49** ar 49% iznākumu sintēzejam alternatīvā ceļā (2.23. att., ceļš B) tetrafenilstibonija jodīda **2.50b** katalizētajā reakcijā starp difenilketēnu **2.50a**, kuru sintēzejam no difeniletiķskābes hlorīda [82], un butadiēna monooksīdu **2.51** [83]. Iegūto laktonu **2.49** tālāk izmantojām cikla atvēršanai un jauna cikla saslēgšanai par laktāmu **2.44**. Reakcijā ar *O*-metilhidroksilamīnu AlCl_3 klābūtnē [84] ieguvām amīdu **2.52**, kuru bez papildus attīrīšanas izmantojām ciklizācijas reakcijā [85]. Mitsunobu

reakcijā PPh₃ un DIAD klātbūtnē tetrahidrofurānā veidojās divi produkti: laktāms **2.44** un imidāts **2.53** attiecībā 1:3. Imidāts **2.53** ir konkurējošās *O*-alkilēšanas reakcijas produkts [86]. Laktāma **2.44** struktūru pierādījam ar rentgenstaru difrakcijas metodi (2.25. att.).



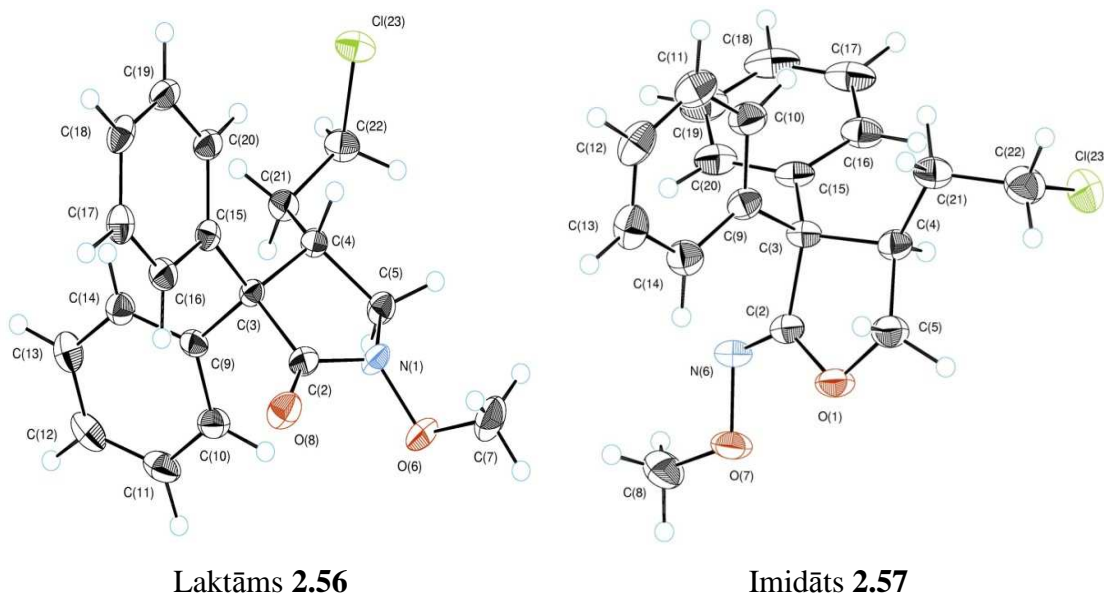
2.25. att. Laktāma **2.44** rentgenstruktūra

Izvērtējot šķīdinātāju ietekmi Mitsunobu reakcijā, noskaidrojām, ka laktāma **2.44** un imidāta **2.53** attiecība ir atkarīga no šķīdinātāja polaritātes. Nepolārā toluolā veidojās praktiski tikai imidāts **2.53**, bet polārajā DMF produktu attiecība ir 1:1. Liganda PPh₃ aizvietošana ar PBU₃ vai CIP(O)(OEt)₂ [86] rezultātu neuzlaboja. Ņemot vērā, ka imidāts **2.53** viegli pakļaujas hidrolīzes reakcijai ar koncentrētu sērskābi [87], un ir iespējams iegūt atpakaļ laktonu **2.49** ar 81% iznākumu, mēs koncentrējamies uz shēmas nākošajiem soļiem (2.26. att.).



2.26. att. Doksaprama analogu **2.43** un **2.58** iegūšana

Savienojumus **2.44** un **2.53** izmantojām tālāk doksaprama analogu **2.43** un **2.58** iegūšanai. Pēc dubultsaites hidroborēšanas ar BH_3 un sekojošas oksidēšanas ar H_2O_2 [88, 89] ieguvām spirtus **2.54** un **2.55**, kurus apstrādājot ar tionilhlorīdu, sintezējām attiecīgos hlorīdus **2.56** un **2.57**. Gan laktāma hlorīda **2.56**, gan imidāta hlorīda **2.57** struktūras viennozīmīgi pierādījām ar rentgenstaru difrakcijas metodi (2.27. att.).



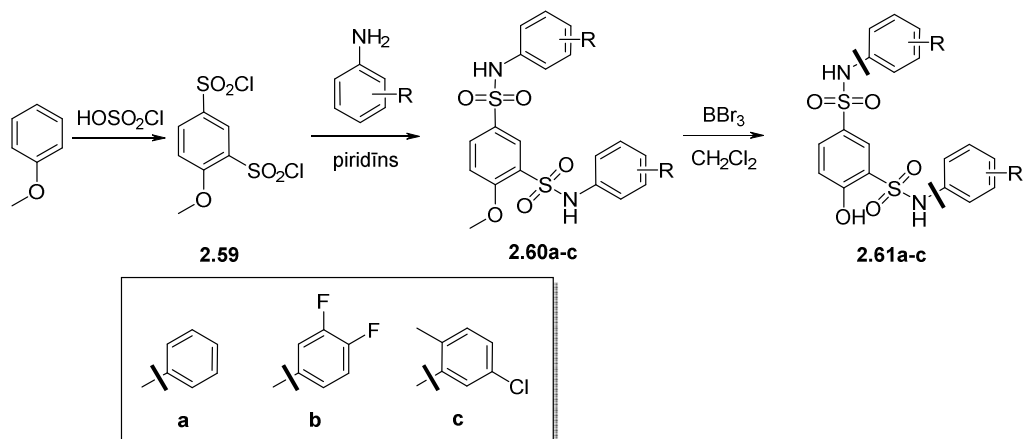
2.27. att. Laktāma **2.56** un imidāta **2.57** rentgenstruktūras

Iegūto hlorīdu **2.56** un **2.57** izmantojām pēdējā stadijā kā alkilētājus morfolīnam [90, 91], un ieguvām attiecīgus doksaprama analogus **2.43** un **2.58**.

3.3. *Bis*-sulfonamīdu atvasinājumi

3.3.1. Simetrisko *bis*-sulfonamīdu sintēze

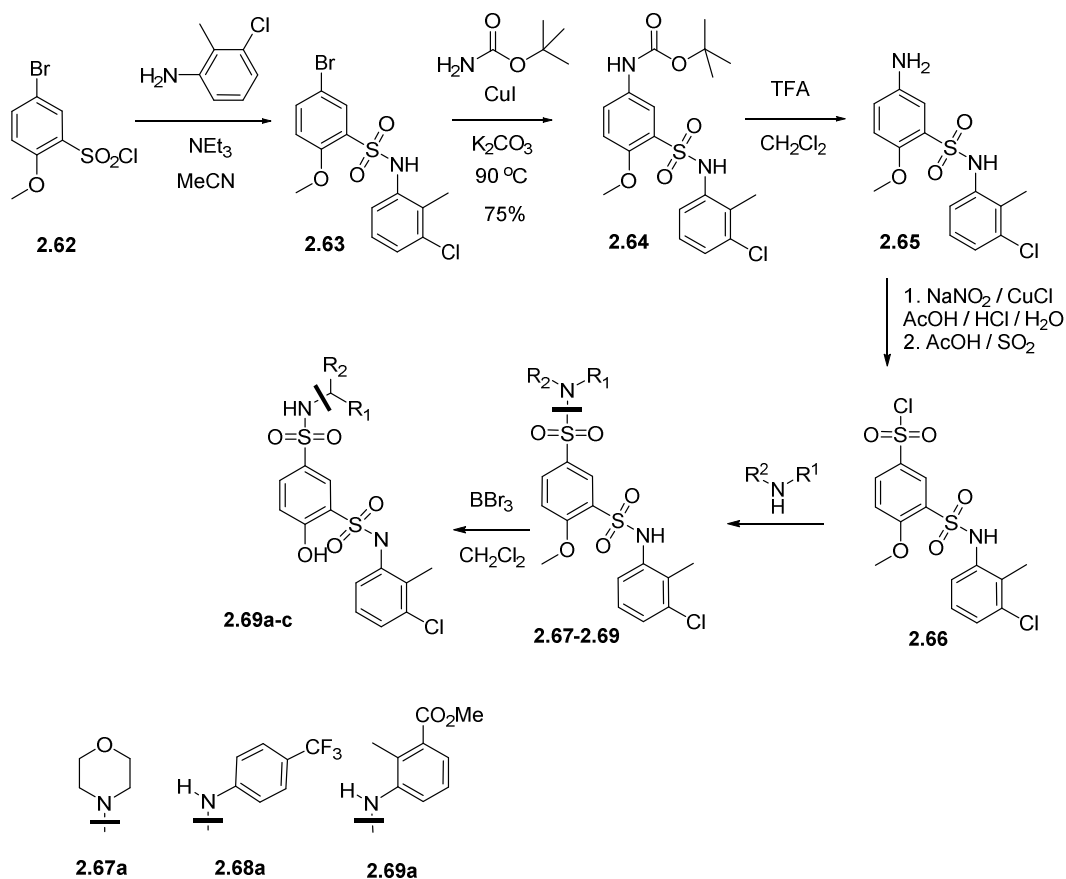
Simetrisko *bis*-sulfonamīdu iegūšanai tika izstrādāta vienkārša divu stadiju sintēzes metode, kas ļauj modificēt abas sulfonamīdu grupas vienlaicīgi. Sintēzes pirmā stadija ir anizola reakcija ar hlorsulfonskābi 80 °C temperatūrā, kurā veidojās *bis*-sulfonskābes hlorīds **2.59** (2.28. att.) [92]. Tālākās reakcijas ar dažādiem aizvietotiem anilīniem notika piridīnā istabas temperatūrā, un rezultātā *bis*-sulfonamīdi **2.60a-c** veidojās ar 25-33% iznākumiem [92]. *Bis*-sulfonamīdu reakcijas produktos **2.60a-c** metilēteri bija iespējams šķelt līdz fenolam, izmantojot BBR_3 metilēnhlorīdā [93]. Sagaidījām, ka fenola OH grupa palielinās *bis*-sulfonamīdu **2.61a-c** šķīdību ūdenī.



2.28. att. Simetriski aizvietoto *bis*-sulfonamīdu **2.60a-c** un **2.61a-c** iegūšana

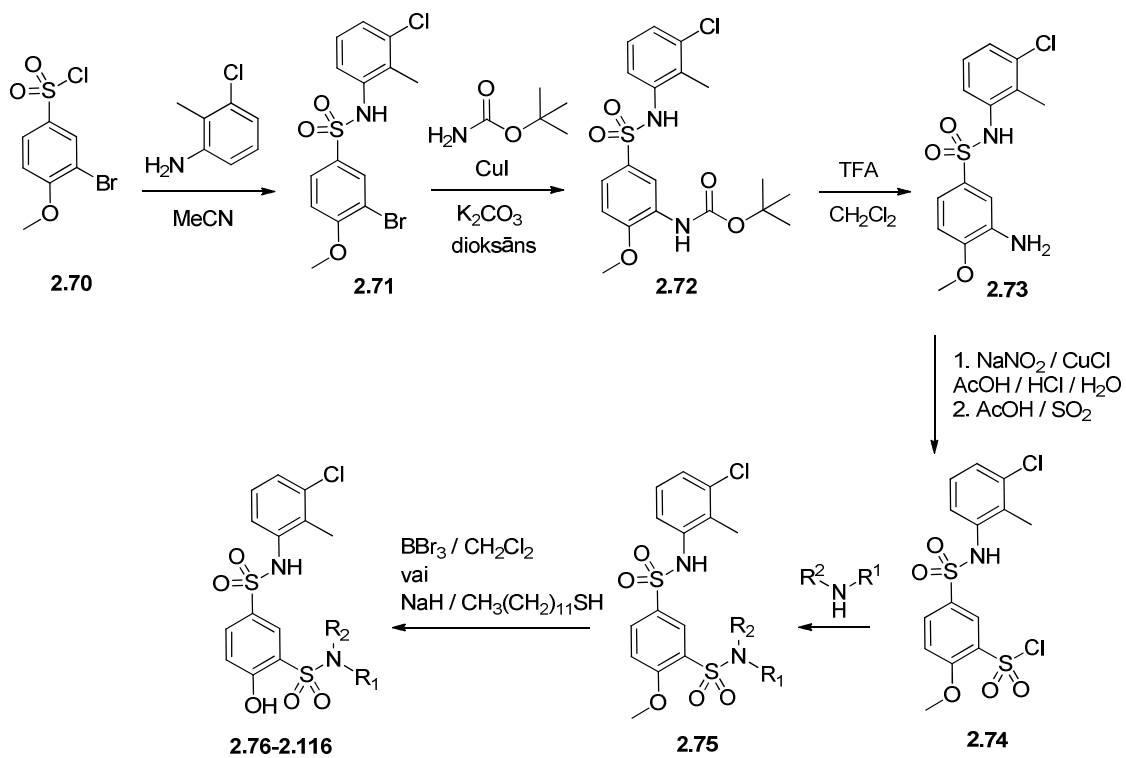
3.3.2. Nesimetrisko *bis*-sulfonamīdu sintēze

Struktūras-aktivitātes likumsakarību pētījumiem bija nepieciešams sintezēt nesimetriski aizvietotus *bis*-sulfonamīdus. Šim nolūkam izvēlējamies būvbloku **2.66**, kuru ieguvām 4 stadiju sintēzē (2.29. att.). Sākumā sulfonskābes hlorīda **2.62** reakcijā ar 3-hlor-2-metilnilīnu ieguvām sulfonamīdu **2.63**, kurā broms atomu vara katalīzes apstākļos ar 75% iznākumu apmainījām pret *N-t*-butilkarbamāta funkcionālo grupu. Vara katalizētā C-N saites veidošanas reakcija notika 90 °C temperatūrā 1,4-dioksānā helatējoša liganda *N,N'*-dimetiletilēndiamīna klātbūtnē. Nākamajā stadijā ar trifluoretiķskābi nošķēlām *N*-Boc aizsarggrupu un ieguvām anilīnu **2.65** ar 34 % iznākumu.



2.29. att. Nesimetriski aizvietotu *bis*-sulfonamīdu **2.67-2.69** iegūšana.

Anilīnu **2.65** diazotējām ar NaNO_2 vara hlorīda klātbūtnē un izveidojušos diazonija sāli pārvērtām par sulfonskābes hlorīdu **2.66** reakcijā ar šķīdru sēra dioksīdu. Iegūto būvbloku **2.66** ar 41% iznākumu tālāk pārvērtām par nesimetriski aizvietotiem *bis*-sulfonamīdiem **2.67-2.69**, kuros sulfonamīda grupā ar mainīgajiem *N*-aizvietotājiem atradās *p*-stāvoklī pret MeO grupu esošajā (2.29. att.). Līdzīgā veidā sintezējām izomēro būvbloku **2.74**, no kura ieguvām nesimetrisko *bis*-sulfonamīdu rindu **2.76-2.116** ar dažādiem *N*-aizvietotājiem *o*-stāvoklī pret MeO grupu esošajā sulfonamīda grupā (2.30. att.).



2.30. att. Nesimetriski aizvietotu *bis*-sulfonamīdu **2.76-2.116** iegūšana.

2.11. Tabula. Nesimetriski aizvietotie bis-sulfonamīdi **2.76-2.116**

Nr.	Iznākums (%)	R ¹ -N-R ²	Nr.	Viela (%)	R ¹ -N-R ²	Nr.	Iznākums (%)	R ¹ -N-R ²
1.	2.76 (55)		15.	2.90 (70)		29.	2.104 (74)	
2.	2.77 (70)		16.	2.91 (51)		30.	2.105 (15)	
3.	2.78 (70)		17.	2.92 (57)		31.	2.106 (29)	
4.	2.79 (54)		18.	2.93 (25)		32.	2.107 (33)	
5.	2.80 (39)		19.	2.94 (40)		33.	2.108 (30)	
6.	2.81 (28)		20.	2.95 (37)		34.	2.109 (69)	
7.	2.82 (43)		21.	2.96 (44)		35.	2.110 (57)	
8.	2.83 (82)		22.	2.97 (41)		36.	2.111 (45)	
9.	2.84 (78)		23.	2.98 (38)		37.	2.112 (63)	
10.	2.85 (46)		24.	2.99 (66)		38.	2.113 (50)	
11.	2.86 (20)		25.	2.100 (70)		39.	2.114 (54)	
12.	2.87 (71)		26.	2.101 (28)		40.	2.115 (52)	
13.	2.88 (84)		27.	2.102 (43)		41.	2.116 (50)	
14.	2.89 (50)		28.	2.103 (63)				

Izmantojot 2.28. attēlā parādīto shēmu, sintezējām virkni *bis*-sulfonamīdu (2.11. tabula), kas satur dažādus aizvietotājus. To klātbūtne molekulā ietekmē gan kopējo savienojuma lipofilitāti, gan spēju izveidot ūdeņraža saites, gan arī šķīdību ūdenī. Anilīna atvasinājumu rindā (2. 11. tab., Nr. 1-10) tika ietverti savienojumi ar lipofīliem aizvietotājiem, tādiem kā -Me, -F, -Cl, -CF₃ (Nr. 1-5), ar polāriem ūdeņraža saites donoriem un akseptoriem (Nr. 6-9), tostarp ir -OH, -NMe₂ grupas, kā arī karbonskābes un karbonskābes estera grupas. Sintezējot *N*-Me aizvietotus savienojumus (Nr. 2 un 4), iegūta informācija par brīvas NH grupas lomu, savienojumam saistoties ar enzīmu. Savienojuma bāziskās īpašības būtiski mainās, ja tiek ievadīts piridīna aizvietotājs, līdz ar to sintezēti 2-, 3-, un 4- amino piridīna atvasinājumi (Nr. 11-13). Salīdzināšanas nolūkā ir sintezēti anilīna un piridīna, kā analogi, kas satur vienādus aizvietotājus (Nr. 10-11).

Bis-sulfonamīdus aizvietojo ar cikloheksilamīna atvasinājumiem, savienojumā tika ievadīts apjomīgs lipofils fragments (Nr. 14-17 un 19-22). Salīdzinājumam tika sintezēts arī savienojums, kas satur telpiski mazāku *N*-butil aizvietotāju. Papildus telpisku apjomu dod arī metil-, -CF₃ un *t*-Bu-grupu (Nr. 15-17, 19-22) aizvietotāji cikloheksāna ciklā.

Cikloheksilgrupas vietā izmantojot 1-metilpiperidīna ciklu (Nr. 23), ieguvām alifātisku fragmentu ar bāziskām īpašībām, kas vienlaikus ļauj palielināt savienojuma šķīdību ūdenī.

Tālākie pētījumi turpināti, pagarinot attālumu par vienu metilēngrupu starp sulfonamīda slāpekļa atomu un aromātisko vai alifātisko grupu. Izveidota virkne benzilamīnu atvasinājumu (Nr. 24-26), variējot -Cl aizvietotāja atrašanās pozīciju, kā arī 2-aminometilpiridīna atvasinājumi (Nr. 29-30). Sintezējot savienojumu **2.109**, pēdējā stadijā veicām reakciju ar BBr₃. Vienlaikus ar metilgrupas nošķelšanu novērojām arī 4-hlorbenzilgrupas nošķelšanos. Noskaidrojām, ka šī blakusreakcija nenotika, ja tika lietots dodeciltiols kopā ar NaH bāzi, un selektīvas O-Me grupas šķelšanās produkts tika iegūts ar 63% iznākumu.

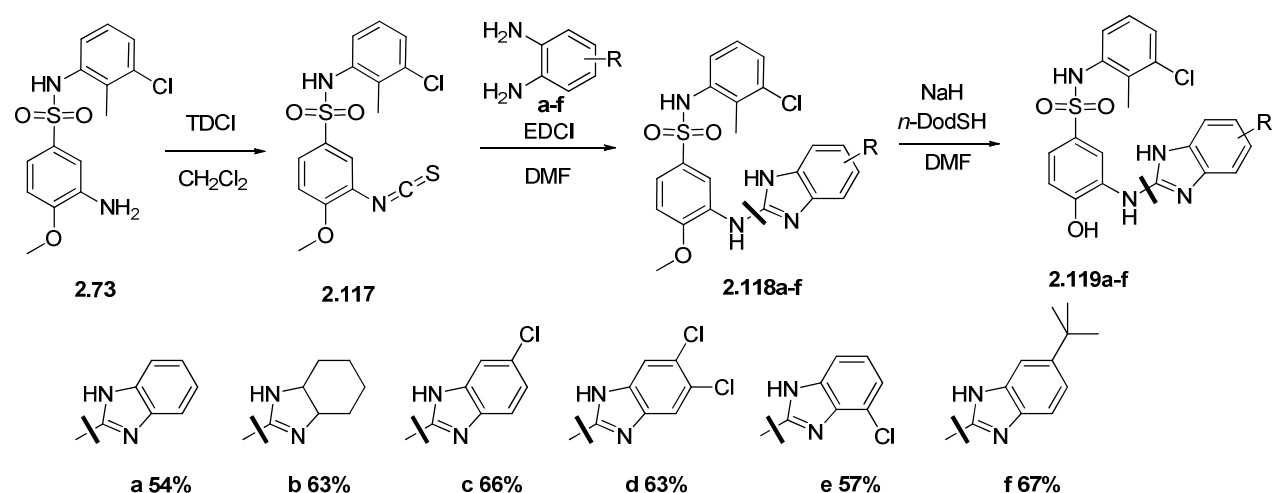
Analoģiski, sintezējām arī cikloheksilmetilamīna un 2-piperidilmetilamīna atvasinājumus (Nr. 31-33). 2-Tetrahidrofurānilmetilamīna atvasinājuma sintēzes pēdējā stadijā BBr₃ klātbūtnē novērojām tetrahidrofurāna cikla atvēršanos, bet arī šajā gadījumā dodeciltiola lietošana ļāva izvairīties no šīs nevēlamās blakusreakcijas.

Alifātisko aizvietotāju klāstu, kas satur bāzisko slāpekļa atomu, papildināja piperidīna, morfolīna un pirolidīna heterociklu fragmenti, kā arī cikloheksilamīna

grupa, kas aizvietota ar *N,N*-dimetilaminometilēngrupu (Nr. 35-38). Iegūts arī anilīna atvasinājums, kas aromātiskajā gredzenā satur propionskābes dimetilamīda fragmentu (Nr. 39). Trīs dažādi aizvietoti tiazola heterocikli arī tika iekļauti *bis*-sulfonamīdu struktūrā (Nr. 40-42).

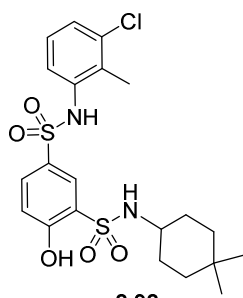
3.3.3. Benzimidazolus saturošie sulfonamīdi

Nemot vērā plašo benzimidazola heterocikla izmantošanu zāļu dizainā, kā arī sulfonamīda un 2-aminobenzimidazola fragmentu līdzīgās N-H protonu pKa vērtības, sintezējām rindu aminobenzimidazolus saturošu potenciālo mPGES-1 inhibitoru (2.31. att.). Sintēzi veicām no anilīna **2.73**, kuru reakcijā ar 1,1'-tiokarbonildiimidzolu pārvērtām par izotiocianātu **2.117** ar 56% iznākumu. Sekojošajā ciklizācijas reakcijā ar 1,2-diamīniem EDCI klātbūtnē ieguvām heterociklus **2.118a-f**, un tālāk galaproduktus **2.119 a-f**.

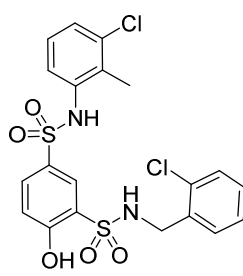


2.31. att. Benzimidazolus saturošo sulfonamīdu **2.119a-f** sintēze

Visi 53 sintezētie sulfonamīdi tika pārbaudīti kā mPGES-1 inhibitori. Lielākajai daļai no sintezētajiem savienojumiem mPGES-1 inhibitorā aktivitāte bija mikromolārā līmenī, tomēr divi *bis*-sulfonamīdi **2.92** un **2.100** uzrādīja inhibitorās īpašības nanomolārā koncentrācijā (2.32. att.).



2.92
IC₅₀=61 nm



2.100
IC₅₀=48 nm

2.32. att. Aktīvākie mPGES-1 inhibitori *bis*-sulfonamīdu rindā.

4. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

Izmantotās metodes un aparatūra

KMR spektri (^1H un ^{13}C) iegūti ar spektrometriem VARIAN MERCURY 200, VARIAN MERCURY 400 vai VARIAN UNITY 600 (šķīdinātājs - CDCl_3 vai DMSO-d_6), par iekšējo standartu izmantojot nedeiterēto šķīdinātāju signālus (^1H KMR δ 7.26 CHCl_3 , δ 2.50 DMSO ; ^{13}C KMR δ 77.16 CHCl_3 , δ 39.52 DMSO). Ķīmiskās nobīdes dotas pēc δ skalas, izteiktas miljonās daļās. Multiplicitāte apzīmēta: s-singlets, d-duplets, t-triplets, kv-kvartets, m-multiplets, pl-plats; sadarbības konstantes (J) izteiktas hercos (Hz).

Izmantotie šķīdinātāji žāvēti M-BRAUN iekārtā N_2 atmosfērā. Reaģenti pirkti no *Acros*, *Alfa Aesar* un *Sigma-Aldrich* piegādātājiem un izmantoti bez papildus attīrīšanas. Reakciju gaita kontrolēta ar Merck *Silica Gel 60 F₂₅₄* plānslāņa hromatogrāfijas plāksnītēm, produktu detektēšanai izmantojot UV gaismu (254 nm). Reakciju kontrolei izmantota ŠH-MS analīze *Waters Alliance +3100 Mass Detector System* iekārta; *Atlantis C18 5 μm 2,1 x 50 mm* kolonnas, eluents – MeCN un 0,01% TFA ūdens šķīdums attiecībā no 10:90 līdz 95:5, plūsmas ātrums - 0,45 mL/min; UV absorbcija pie 254 vai 210 nm. GH-MS analīzes veiktas, izmantojot *Agilent 7890A* iekārtu, HP-5MS 30 m x 0,25 mm x 0,25 μm kolonnas un *Agilent 5975C* masselektīvo detektoru. Hirālās AEŠH analīzes veiktas ar *Waters Alliance 2695* iekārtu un 2489 UV/Vis adsorbcijas detektoru, izmantojot *Daicel Chiralpak® IA, IB* un *IC* kolonnas. Tiešās fāzes kolonnas hromatogrāfija uz silikagela veikta ar *Armen Spot Flash* iekārtu, izmantojot *Biotage KP-Sil 10g* un *100g* kolonnas. Detektēšanai izmantota UV gaismas adsorbcija pie 254 nm. Apgrieztās fāzes hromatogrāfija veikta ar *Armen Spot Flash* sistēmu, izmantojot *Biotage C18 12 g* un *120 g* kolonnas. Eluents – MeCN / 0,1% HCOOH maisījums. Detektēšana – UV adsorbcija pie 254 nm. Iegūto vielu kušanas punkti noteikti ar *SRS OptiMelt* palīdzību un nav koriģēti.

Benzimidazolu (2.9a-j) sintēzes visparīgā metode A.

2-Amino-3-tritilsulfanil-propionskābes *terc*-butilestera (**2.5**) (0.20 g, 0.48 mmol) šķīdumu sausā CH₂Cl₂ (5 mL) atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai un pievienoja pies. NaHCO₃ ūdens šķīdumu (3 mL). Maisīja 10 minūtes 0 °C temperatūrā, tad reakcijas maisījumam pievienoja SCl₂ (0.04 mL, 0.53 mmol). Maisīja 0 °C temperatūrā 45 minūtes, pēc tam reakcijas maisījuma slāņus atdalīja un ūdens slāni ekstrahēja ar CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). Organiskos slāņus apvienoja un mazgāja ar ūdeni (10 mL) un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Ietvaicējot šķīdinātājus pazeminātā spiedienā, iegūva produktu **2.6** kā dzeltenu eļļu, kuru izšķīdināja sausā MeOH (3 mL) (**2.9a-h**) vai sausā DMF (3 mL) (**2.9i, j**). Argona atmosfērā pievienoja diamīnu **2.7a-j** (0.48 mmol) un maisīja istabas temperatūrā (**2.9a-d, 2.9g-j**) vai 50 °C temperatūrā (**2.9e, f**) 2-20 stundas. Reakcijas gaitu kontrolēja ar plānslāņa hromatogrāfijas palīdzību (izotiocianāts 2 R_f = 0.58 petrolēteris / EtOAc 9:1). Pēc tam reakcijas maisījumam pievienoja jodetiķskābi (0.11 g, 0.58 mmol) un karsēja 50 °C temperatūrā 7 stundas. Visus gaistošos komponentus ietvaicēja un atlikumam pievienoja pies. NaHCO₃ (10 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3 x 5 mL). Organiskos slāņus apvienoja un mazgāja ar pies. NaCl ūdens šķīdumu (10 mL) un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Šķīdinātāju ietvaicēja pazeminātā spiedienā un iegūtos benzimidazolus **2.9a-j** attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju.

(R)-*terc*-Butil-2-(1H-benz[d]imidazol-2-ilamino)-3-(tritiltio)propanoāts (2.9a)

sintezēja pēc vispārējās procedūras **A**. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOAc / PE, ieguva produktu **2.9a** (0.13 g, 51%); k.t. 200-203 °C; analītiskā PSH uz silikagela, EtOAc / PE (1:3), R_f = 0.31.

IS (filma, cm⁻¹) 3365 (NH);

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.4-8.1 (1H, pl s), 7.38-7.34 (6H, m), 7.22-7.12 (10H, m), 7.06-6.97 (3H, m), 5.40-5.25 (1H, m), 4.54-4.44 (1H, m), 2.83 (1H, dd, *J* = 12.2, 4.8 Hz), 2.73 (1H, dd, *J* = 12.2, 5.4 Hz), 1.43 (9H, s).

¹³C KMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.6, 152.9, 144.4, 129.5, 127.9, 126.7, 82.9, 66.6, 55.2, 34.4, 27.9.

Aprēķināts: C₃₃H₃₃N₃O₂S: C, 73.99; H, 6.21; N, 7.84. Noteikts: C, 73.61; H, 6.14; N, 7.75.

Optiskā rotācija (98 % ee, AEŠH/csp): [α]_D²⁰-17.5 (c 13.6, acetons).

AEŠH /csp analīze: Daicel CHIRALPAK IA, 25 cm × 4.6 mm i.d., mobilā fāze 20% IPA/80% heksāns, plūsmas ātrums 0.9 mL/min, detektors UV 254 nm, aiztures laiks: 7.9 min ((*S*)-**2.9a**) un 21.3 min ((*R*)-**2.9a**).

(*R*)-*tert*-Butil-2-(1-metil-1*H*-benz[d]imidazol-2-ilamino)-3-(trilitio)propanoāts (2.9b) sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru **A**. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOAc / PE, ieguva produktu **2.9b** (0.17 g, 64%); analītiskā PSH uz silikagela, EtOAc / PE (1:3), $R_f = 0.41$. Tīra viela tika iegūta, pārkristalizējot no MeOH, k.t. 86-88 °C.

IS (filma, cm^{-1}) 3319 (NH), 1724 (C=O);

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.43-7.39 (1H, m), 7.38-7.34 (6H, m), 7.21-7.07 (12H, m), 4.91 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.84 (1H, dt, $J = 7.4, 4.5$ Hz), 3.51 (3H, s), 2.81 (1H, dd, $J = 11.8, 4.5$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 11.8, 4.5$ Hz), 1.47 (9H, s).

^{13}C KMR (100.6 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 170.4, 152.6, 144.4, 129.4, 127.8, 126.6, 121.1, 119.6, 116.6, 107.1, 82.7, 66.3, 54.8, 34.3, 27.9.

Aprēķināts: $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 74.29; H, 6.42; N, 7.64. Noteikts: C, 73.96; H, 6.30; N, 7.56.

Optiskā rotācija (96 % ee, AEŠH/csp): $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -5.3$ (c 0.42, acetons).

AEŠH /csp analīze: Daicel CHIRALPAK IA, 25 cm × 4.6 mm i.d., mobilā fāze 20% IPA/80% heksāns, plūsmas ātrums 0.9 mL/min, detektors UV 254 nm, aiztures laiks: 8.4 min ((*S*)-**2.9b**) un 14.2 min ((*R*)-**2.9b**).

(*R*)-*tert*-Butil-2-(1-benzil-1*H*-benz[d]imidazol-2-ilamino)-3-(trilitio)propanoāts (2.9c) sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru **A**. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOAc / PE, ieguva produktu **2.9c** (0.201 g, 67%); k.t. 141-144 °C; analītiskā PSH uz silikagela, EtOAc / PE (1:3), $R_f = 0.46$.

IS (filma, cm^{-1}) 3325 (NH), 1722 (C=O);

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.42 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.28-7.21 (11H, m), 7.21-7.07 (11H, m), 7.06-7.01 (1H, m), 5.09 (2H, s), 4.91 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.74 (1H, dt, $J = 7.4, 4.5$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J = 11.8, 4.5$ Hz), 2.61 (1H, dd, $J = 11.8, 4.5$ Hz), 1.39 (9H, s).

^{13}C KMR (100.6 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 152.4, 144.4, 142.2, 135.4, 129.4, 129.1, 128.0, 127.8, 126.9, 126.6, 121.3, 119.8, 116.8, 107.5, 82.6, 66.1, 54.6, 34.2, 27.9.

Aprēķināts: C₄₀H₃₉N₃O₂S: C, 76.77; H, 6.28; N, 6.71. Noteikts: C, 76.37; H, 6.18; N, 6.66.

Optiskā rotācija: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -36.8 (*c* 0.23, acetons).

(R)-terc-Butil-2-(1-(ciklopropilmetil)-1H-benz[d]imidazol-2-ilamino)-3-

(trilitio)propanoāts (2.9d) sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru A. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOAc / PE, ieguva produktu **2.9d** (0.17 g, 60%); k.t. 98-101 °C; analītiskā PSH uz silikagela, EtOAc / PE (1:3), R_f = 0.42.

IS (filma, cm⁻¹) 3328 (NH), 1721 (C=O);

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.43-7.39 (1H, m), 7.37-7.32 (6H, m), 7.19-7.04 (12H, m), 5.08 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 4.88 (1H, dt, *J* = 7.4, 4.5 Hz), 3.88 (1H, dd, *J* = 15.4, 6.4 Hz), 3.81 (1H, dd, *J* = 15.4, 6.4 Hz), 2.93 (1H, dd, *J* = 11.8, 4.5 Hz), 2.70 (1H, dd, *J* = 11.8, 4.5 Hz), 1.47 (9H, s), 0.90-0.83 (1H, m), 0.66-0.60 (2H, m), 0.48-0.42 (2H, m).

¹³C KMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.4, 152.3, 144.4, 142.2, 134.7, 129.4, 127.8, 126.6, 121, 119.5, 116.6, 107.4, 82.7, 66.1, 54.7, 46.4, 34.4, 28, 10.5, 4.1, 4.0.

Aprēķināts: C₃₇H₃₉N₃O₂S: C, 75.35; H, 6.67; N, 7.12. Noteikts: C, 75.07; H, 6.93; N, 6.80.

Optiskā rotācija: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -36.5 (*c* 0.37, acetons).

(R)-terc-butil 2-(5-metoksi-1H-benz[d]imidazol-2-ilamino)-3-(trilitio)propanoāts

(2.9e) sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru A. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOAc / PE, ieguva produktu **1e** (0.172 g, 63%); k.t. 111-113 °C; analītiskā PSH uz silikagela, EtOAc / PE (1:1), R_f = 0.48.

IS (film, cm⁻¹) 3376 (NH), 1733 (C=O);

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.8-8.0 (1H, pl s), 7.41-7.31 (6H, m), 7.24-7.11 (9H, m), 7.09-6.91 (1H, m), 6.87-6.67 (1H, m), 6.65-6.55 (1H, m), 5.50 (1H, s), 4.59-4.44 (1H, m), 3.76 (3H, s), 2.80-2.70 (2H, m), 1.42 (9H, s).

¹³C KMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 144.4, 129.5, 127.9, 126.7, 82.9, 66.6, 55.8, 55.3, 34.4, 27.9.

Aprēķināts: C₃₄H₃₅N₃O₃S: C, 72.19; H, 6.24; N, 7.43. Noteikts: C, 71.95; H, 6.14; N, 7.24.

Optiskā rotācija: $[\alpha]_D^{20}$ -14.6 (*c* 1.07, acetons).

(R)-terc-Butil 2-(5-hlor-1H-benz[d]imidazol-2-ilamino)-3-(trilitio)propanoāts (2.9f) sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru A. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOAc / PE, ieguva produktu **2.9f** (0.164 g, 60%); k.t. 122-124 °C; analītiskā PSH uz silikagela, EtOAc / PE (1:3), *R_f* = 0.37.

IS (filma, cm^{-1}) 3382 (NH), 1733 (C=O);

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.38-7.32 (6H, m), 7.22-7.15 (7H, m), 7.15-7.11 (4H, m), 6.98 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz), 4.50-4.44 (1H, m), 2.85 (1H, dd, *J* = 12.6, 5.6 Hz), 2.73 (1H, dd, *J* = 12.6, 5.0 Hz), 1.41 (9H, s).

^{13}C KMR (100.6 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 171.0, 144.3, 129.4, 127.9, 126.8, 83.3, 66.8, 55.2, 34.3, 27.9.

Aprēķināts: $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClS}$: C, 69.52; H, 5.66; N, 7.37. Noteikts: C, 69.31; H, 5.81; N, 7.09.

Optiskā rotācija: $[\alpha]_D^{20}$ -14.7 (*c* 0.47, acetons).

(R)-terc-Butil-2-(5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino)-3-(trilitio)propanoāts (2.9g) sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru A. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOAc / PE, ieguva produktu **2.9g** (0.144 g, 50%); k.t. 115-118 °C; analītiskā PSH uz silikagela, EtOAc / PE (1:3), *R_f* = 0.46.

IS (filma, cm^{-1}) 3389 (NH), 3342 (NH), 1717 (C=O);

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.53 (1H, s), 7.58-7.45 (0.5H, m), 7.42-7.28 (6.5H, m), 7.22-7.05 (10H, m), 6.94-6.72 (1H, m), 5.80-5.66 (1H, m), 4.58-4.50 (1H, m), 2.84 (1H, dd, *J* = 12.2, 5.6 Hz), 2.73 (1H, dd, *J* = 12.2, 4.6 Hz), 1.45 (9H, s).

^{13}C KMR (100.6 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 144.2, 129.4, 127.9, 126.8, 83.5, 66.9, 55.1, 34.3, 27.9

Aprēķināts: $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_3\text{S}$: C, 67.64; H, 5.34; N, 6.96. Noteikts: C, 67.82; H, 5.25; N, 6.79.

Optiskā rotācija: $[\alpha]_D^{20}$ -12.5 (*c* 0.41, acetons).

(R)-Metil 2-(1-terc-butoksi-1-okso-3-(trilitio)propān-2-ilamino)-1H-benz[d]imidazol-5-karboksilāts (2.9h)

sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru A. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOAc / PE, ieguva produktu **2.9h** (0.174 g, 61%); k.t. 116-119 °C; analītiskā PSH uz silikagela, EtOAc / PE (1:3), $R_f = 0.23$.

IS (filma, cm^{-1}) 3351 (NH), 1715 (C=O);

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.67 (0.3H, s), 8.56 (0.7H, s), 8.04 (0.3H, s), 7.83-7.69 (0.7H, m), 7.60 (1H, s), 7.38-7.32 (6.7H, m), 7.22-7.11 (9H, m), 6.91-6.81 (0.3H, m), 5.85-5.60 (1H, m), 4.61-4.50 (1H, m), 3.89 (3H, s), 2.82 (1H, dd, $J = 12.4, 5.4$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 12.4, 4.6$ Hz), 1.44 (9H, s).

^{13}C KMR (100.6 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 167.9, 144.2, 129.4, 127.9, 126.8, 83.3, 66.8, 55.1, 51.8, 34.3, 27.9.

Aprēķināts: $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_3\text{S}$: C, 67.64; H, 5.34; N, 6.96. Noteikts: C, 70.57; H, 5.88; N, 6.79.

Optiskā rotācija: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -30.8$ (c 0.82, acetons).

(R)-terc-Butil 2-(5-ciano-1H-benz[d]imidazol-2-ilamino)-3-(trilitio)propanoāts (2.9i) sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru A. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOH / CH_2Cl_2 , ieguva produktu **2.9i** (0.159 g, 59%); k.t. 138-140 °C; analītiskā PSH uz silikagela, EtOAc / PE (1:3), $R_f = 0.27$.

IS (filma, cm^{-1}) 3324 (NH), 2219 (C \equiv N), 1739 (C=O);

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 9.05-8.74 (1H, m), 7.61-7.24 (8H, m), 7.22-6.74 (10H, m), 6.12-5.80 (1H, m), 4.61-4.50 (1H, m), 2.85 (1H, dd, $J = 12.4, 5.8$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 12.4, 4.6$ Hz), 1.45 (9H, s).

^{13}C KMR (100.6 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 171.5, 144.1, 129.6, 129.4, 128, 126.9, 120.5, 83.8, 67.0, 55.1, 34.2, 27.9

AIMS (m/z) aprēķināts $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 561.2324. Noteikts: 561.2313.

Optiskā rotācija: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -5.8$ (c 1.86, acetons).

(R)-terc-Butil 2-(5-nitro-1H-benz[d]imidazol-2-ilamino)-3-(trilitio)propanoāts (2.9j) sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru A. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOH / CH_2Cl_2 , ieguva produktu **2.9j** (0.174 g, 62%); k.t. 177-180 °C; analītiskā PSH uz silikagela, EtOAc / PE (1:3), $R_f = 0.30$.

IS (filma, cm^{-1}) 3365 (NH), 1729 (C=O), 1516 (NO_2).

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8.93-8.65 (1H, m), 8.23-7.67 (2H, m), 7.43-7.29 (6H, m), 7.27-7.11 (9H, m), 6.92-6.78 (1H, m), 6.05-5.72 (1H, m), 4.60-4.50 (1H, m), 2.88 (1H, dd, $J = 12.4, 5.8$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J = 12.4, 4.6$ Hz), 1.47 (9H, s).

^{13}C KMR (100.6 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 171.3, 144.1, 129.4, 128, 126.9, 83.9, 67.0, 55.1, 34.2, 27.9.

AIMS (m/z) aprēķināts $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 581.2223. Noteikts: 581.2191.

Optiskā rotācija: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -9.4 (c 2.57, acetons).

(Z)-terc-Butil 2-(2-(2-amino-4-nitrofenilimino)-4-oksotiazolidīn-3-il)-3-(tritīlio)propanoāts (2.12j) sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru A. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOH / CH_2Cl_2 , ieguva produktu **2.12j** (0.045 g, 14%); analītiskā PSH uz silikagela, MeOH / CH_2Cl_2 (1:20), $R_f = 0.56$.

IS (filma, cm^{-1}) 3476 (NH), 3368 (NH), 1732 (C=O), 1494 (NO_2).

^1H KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 7.92 (1H, dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.41-7.36 (6H, m), 7.32-7.20 (9H, m) 6.60 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.91 (1H, dd, $J = 11.2, 4.0$ Hz), 4.46 (2H, s), 3.87 (2H, ABkv, $J_{AB} = 17.2$ Hz), 3.35 (1H, dd, $J = 13.2, 11.2$ Hz), 2.92 (1H, dd, $J = 13.2, 4.0$ Hz), 1.35 (9H, s).

^{13}C KMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 170.6, 166.4, 156.5, 146.5, 144.2, 138.0, 131.2, 129.6, 128.0, 127.0, 123.0, 116.1, 113.0, 83.3, 67.5, 56.3, 32.6, 30.2, 27.8.

(Z)-terc-Butil-2-(2-(2-aminopiridīn-3-ilamino)-4-oksotiazolidīn-3-il)-3-(tritīlio)propanoāts (2.12k) sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru A. Produktu izdalīja kā hidrogēnjodīda sāls (0.063 g, 72%). Tīru vielu ieguva pēc pārkristalizācijas no MeOH; k.t. 163-165 °C.

^1H KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 14.0-13.0 (1H, pl s), 7.80 (1H, dd, $J = 6.3, 1.2$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz), 7.36-7.18 (15H, m), 6.96 (1H, dd, $J = 7.7, 6.3$ Hz), 5.19 (1H, dd, $J = 10.2, 4.7$ Hz), 4.35 (2H, ABkv, $J_{AB} = 17.8$ Hz), 3.76-3.31 (2H, m), 2.91 (1H, dd, $J = 12.8, 10.2$ Hz), 2.82 (1H, dd, $J = 12.8, 4.7$ Hz), 1.28 (9H, s).

^{13}C KMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 171.5, 166.8, 159.7, 150.2, 144.4, 131.2, 130.6, 129.5, 128.5, 127.3, 113.0, 82.9, 66.9, 55.6, 33.1, 33.0, 27.8.

terc-Butil N-(benz[d]oksazol-2-il)-S-tritil-L-cisteināts (2.19a) sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru A. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOAc / PE, ieguva produktu **2.19a** (0.083 g, 86 %). k.t. 69-72°C; analītiskā PSH uz silikagela EtOAc / PE (1:3), $R_f = 0.59$.

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.40-7.36 (6H, m), 7.33 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.28-7.25 (1H, m), 7.24-7.11 (10H, m), 7.09-7.04 (1H, m), 5.56 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.58-4.51 (1H, m), 2.83 (1H, dd, $J = 12.4, 4.8$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 12.4, 5.0$ Hz), 1.47 (9H, s),

^{13}C KMR (100.6 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 169.0, 160.3, 148.6, 144.3, 142.7, 129.5, 127.9, 126.7, 123.8, 121.1, 116.6, 108.8, 83.1, 77.3, 77.0, 76.7, 66.7, 54.9, 33.9, 27.9.

Metil (R)-2-((1-(terc-butoksi)-1-okso-3-(tritiltio)propān-2-il)amino)benz[d]oksazol-5-karboksilāts (2.19b) sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru A. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOAc/PE, ieguva produktu **2.19b** (0.061 g, 64 %), analītiskā PSH uz silikagela EtOAc / PE (1:3) $R_f = 0.44$

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.97-7.93 (2H, m), 7.40-7.35 (6H, m), 7.31 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.24-7.17 (6H, m), 7.15-7.10 (3H, m), 5.76 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.58-4.49 (1H, m), 3.93 (3H, s), 2.85 (1H, dd, $J = 12.4, 4.8$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 12.4, 4.6$ Hz), 1.48 (9H, s).

^{13}C KMR (100.6 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 168.7, 167.0, 162.1, 148.2, 147.4, 144.2, 129.4, 127.9, 126.8, 126.4, 123.1, 115.8, 110.2, 83.4, 77.3, 77.0, 76.7, 66.8, 54.9, 52.1, 33.8, 27.9.

Aprēķināts: $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 70.69; H, 5.76; N, 4.71. Noteikts: C, 70.87; H, 5.83; N, 4.59.

Benzimidazolu (2.15a-f un 2.16a-f) sintēzes visparīgā metode B.

Aminoskābes **2.14a-f** hidrochlorīda (1.0 mmol) šķīdumu CH_2Cl_2 (5 mL) atdzesē līdz 0°C temperatūrai un pievienoja pies. NaHCO_3 ūdens šķīdumu (5 mL). Maisīja 10 min 0 °C temperatūrā, tad reakcijas maisījumam pievienoja tiofosgēnu (0.10 mL, 1.05 mmol) un maisīja 0 °C temperatūrā 45 minūtes, pēc tam atdalīja reakcijas maisījuma slāņus un ūdens slāni ekstrahēja ar CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar ūdeni (10 mL) un žāvēja virs b/ū Na_2SO_4 . Pazeminātā spiedienā ietvaicējot šķīdinātājus, ieguva izotiocianātu kā dzeltenu eļļu, kuru izšķīdināja sausā CH_2Cl_2 (15

mL). Šķīdumam argona atmosfērā pievienoja fenilēndiamīnu **2.7a-b** (1.00 mmol) un maisīja istabas temperatūrā 2 stundas. Pazeminātā spiedienā ietvaicējot šķīdinātāju, ieguva tiourīnvielu, kuru izšķīdināja MeOH (7 mL). Šķīdumam pievienoja ICH₂COOH (0.22 g, 1.20 mmol) un maisījumu karsēja 50 °C temperatūrā 5 stundas. Reakcijas maisījumu ietvaicēja, pievienoja pies. NaHCO₃ ūdens šķīdumu (10 mL) un ekstrahēja ar CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar ūdeni (10 mL) un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Šķīdinātāju ietvaicēja pazeminātā spiedienā un iegūto produktu **2.15a-d**, **2.16-a-d** attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju.

Benzil 2-(1*H*-benz[d]imidazol-2-ilamino)acetāts (2.15a) sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru **B**. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOH / CH₂Cl₂, ieguva produktu **2.15a** (0.248 g, 88%); analītiskā PSH uz silikagela, EtOAc, *R_f* = 0.29.

IS (filma, cm⁻¹) 3366 (NH), 1742 (C=O).

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9.5-7.8 (1H, pl s), 7.37-7.23 (7H, m), 7.07-7.02 (2H, m), 5.53-5.24 (1H, m), 5.16 (2H, s), 4.30 (2H, s).

¹³C KMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.2, 154.1, 135.0, 128.6, 128.5, 128.2, 120.9, 112.6, 67.3, 44.8.

AIMS (m/z) aprēķināts C₁₆H₁₅N₃O₂ [M+H]⁺ 282.1243. Noteikts: 282.1233.

Benzil 2-(1-metil-1*H*-benz[d]imidazol-2-ilamino)acetāts (2.16a) sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru **B**. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOH / CH₂Cl₂, ieguva produktu **2.16a** (0.252 g, 85%); analītiskā PSH uz silikagela, EtOAc / PE (1:1), *R_f* = 0.25.

IS (filma, cm⁻¹) 3280 (NH), 1731 (C=O).

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.50-7.45 (1H, m), 7.39-7.30 (5H, m), 7.15-7.06 (3H, m), 5.24 (2H, s), 4.85-4.77 (1H, m), 4.41 (2H, d, *J* = 4.6 Hz), 3.53 (3H, s).

¹³C KMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.0, 153.4, 141.5, 135.2, 134.9, 128.6, 128.4, 128.2, 121.4, 119.9, 116.5, 107.3, 67.3, 44.9, 28.2.

AIMS (m/z) aprēķināts C₁₇H₁₇N₃O₂ [M+H]⁺ 296.1399. Noteikts: 296.1393.

(*S*)-Metil 2-(1*H*-benz[d]imidazol-2-ilamino)-2-fenilacetāts (2.15b) sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru **B**. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz

silikagela, izmantojot eluentu EtOAc / PE, ieguva produktu **2.15b** (0.162 g, 58%); k.t. 170-172 °C; analītiskā PSH uz silikagela, EtOAc / PE (1:1), $R_f = 0.32$.

^1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 10.56 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.52-7.47 (2H, m), 7.43-7.32 (3H, m), 7.21-7.15 (2H, m), 6.94-6.85 (2H, m), 5.59 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 3.65 (3H, s).

^{13}C KMR (100.6 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 172.6, 154.5, 137.6, 129.1, 128.6, 128.0, 119.9, 59.6, 52.7.

AIMS (m/z) aprēķināts $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 282.1243. Noteikts: 282.1243.

Optiskā rotācija (91 % ee, AEŠH/csp): $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -108.8$ (c 1.02, acetons).

AEŠH/csp analīze: Daicel CHIRALPAK IA, 25 cm \times 4.6 mm i.d., mobilā fāze 10% IPA/90% Hex/0.1% dietilamīns, plūsmas ātrums 0.9 mL/min, detektors UV 228 nm, aiztures laiks: 17.0 min ((*R*)-**2.15b**) un 27.7 min ((*S*)-**2.15b**).

(*S*)-Metil 2-(1-metil-1*H*-benz[d]imidazol-2-ilamino)-2-fenilacetāts (**2.16b**)

sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru **B**. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOAc / PE, ieguva produktu **2.16b** (0.221 g, 75%); k.t. 143-146 °C analītiskā PSH uz silikagela, EtOAc / PE (1:1), $R_f = 0.35$.

IS (filma, cm^{-1}) 3349 (NH), 1742 (C=O).

^1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.56-7.53 (2H, m), 7.45-7.34 (4H, m), 7.26-7.18 (2H, m), 7.02-6.94 (2H, m), 5.65 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 3.66 (3H, s), 3.60 (3H, s).

^{13}C KMR (100.6 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 172.6, 154.6, 142.2, 137.2, 135.8, 129.0, 128.6, 128.5, 120.9, 119.4, 116.0, 108.2, 60.2, 52.6, 29.1.

AIMS (m/z) aprēķināts $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296.1399. Noteikts: 296.1403.

Optiskā rotācija (87 % ee, AEŠH/csp): $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -76.8$ (c 1.32, acetons).

AEŠH/csp analīze: Daicel CHIRALPAK IA, 25 cm \times 4.6 mm i.d., mobilā fāze 8% IPA/92% Hex/0.1% dietilamīns, plūsmas ātrums 0.9 mL/min, detektors UV 228 nm, aiztures laiks: 13.1 min ((*R*)-**2.16b**) un 21.4 min ((*S*)-**2.16b**).

(*S*)-*terc*-Butil 2-(1*H*-benz[d]imidazol-2-ilamino)-3-fenilpropanoāts (**2.15c**)

sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru **B**. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOH / CH_2Cl_2 , ieguva produktu **2.15c** (0.283 g, 84%); analītiskā PSH uz silikagela EtOAc / PE (1:1), $R_f = 0.48$.

IS (filma, cm^{-1}) 3345 (NH), 1729 (C=O).

^1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 10.8-10.6 (1H, pl s), 7.33-7.25 (4H, m), 7.24-7.18 (1H, m), 7.17-7.11 (2H, m), 6.93-6.84 (3H, m), 4.62-4.51 (1H, m), 3.11 (1H, dd, $J = 13.7, 6.2$ Hz), 3.05 (1H, dd, $J = 13.7, 8.0$ Hz), 1.33 (9H, s).

^{13}C KMR (100.6 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 172.1, 154.7, 137.9, 129.7, 128.6, 126.9, 119.8, 81.1, 57.4, 37.9, 28.0.

AIMS (m/z) aprēķināts $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.1869. Noteikts: 338.1869.

Optiskā rotācija: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -34.4 (c 0.25, acetons).

(S)-terc-Butil 2-(1-metil-1H-benz[d]imidazol-2-ilamino)-3-fenilpropanoāts (2.16c)

sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru **B**. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOH / CH_2Cl_2 , ieguva produktu **2.16c** (0.266 g, 85%); analītiski tīru savienojumu ieguva, izmantojot kolonnas hromatogrāfiju ar eluentu EtOAc / PE; analītiskā PSH uz silikagela, EtOAc/PE (1:3), $R_f = 0.48$.

IS (filma, cm^{-1}) 3324 (NH), 1714 (C=O).

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.51-7.47 (1H, m), 7.30-7.20 (3H, m), 7.19-7.15 (2H, m), 7.15-7.09 (1H, m), 7.09-7.05 (2H, m), 5.04-4.98 (1H, m), 4.73 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.45 (3H, s), 3.36 (1H, dd, $J = 13.8, 6.1$ Hz), 3.26 (1H, dd, $J = 13.8, 4.9$ Hz), 1.44 (9H, s).

^{13}C KMR (100.6 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 172.2, 153.0, 141.8, 136.4, 134.8, 129.6, 128.2, 126.9, 121.2, 119.7, 116.4, 107.3, 82.5, 56.7, 37.9, 28.0.

AIMS (m/z) aprēķināts $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 352.2025. Noteikts: 352.2033.

Optiskā rotācija: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -4.2 (c 0.58, acetons).

(S)-Metil 3-(benziloksi)-2-(1H-benz[d]imidazol-2-ilamino)propanoāts (2.15d)

sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru **B**. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOH / CH_2Cl_2 , ieguva produktu **2.15d** (0.240 g, 74%). Tīru savienojumu ieguva, kristalizējot no CCl_4 ; analītiskā PSH uz silikagela, EtOAc / PE (1:1), $R_f = 0.21$.

IS (filma, cm^{-1}) 3350 (NH), 1744 (C=O).

^1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 10.63 (1H, s), 7.38-7.26 (5H, m), 7.20-7.14 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.92-6.86 (2H, m), 4.77-4.70 (1H, m), 4.57 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 3.88 (1H, dd, $J = 9.6, 4.3$ Hz), 3.81 (1H, dd, $J = 9.6, 4.0$ Hz), 3.66 (3H, s).

¹³C KMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 172.1, 154.8, 138.3, 128.7, 128.0, 127.9, 119.9, 72.6, 70.2, 56.0, 52.5.

AIMS (m/z) aprēķināts C₁₈H₁₉N₃O₃ [M+H]⁺ 326.1505. Noteikts: 326.1487.

Optiskā rotācija: [α]²⁰_D -4.3 (*c* 0.49, MeOH).

(S)-Metil 3-(benziloksi)-2-(1-metil-1H-benz[d]imidazol-2-ilamino)propanoāts (2.16d) sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru **B**. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOH / CH₂Cl₂, ieguva produktu **2.16d** (0.310 g, 91%); analītiskā PSH uz silikagela, EtOAc / PE (1:1), R_f = 0.39.

IS (filma, cm⁻¹) 3342 (NH), 1744 (C=O).

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.46-7.43 (1H, m), 7.36-7.25 (5H, m), 7.15-7.04 (3H, m), 5.11 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 4.98 (1H, dt, *J* = 8.5, 3.0 Hz), 4.59 (1H, d, *J* = 12.2 Hz), 4.51 (1H, d, *J* = 12.2 Hz), 4.03 (1H, dd, *J* = 9.5, 3.0 Hz), 3.96 (1H, dd, *J* = 9.5, 3.0 Hz), 3.77 (3H, s), 3.53 (3H, s).

¹³C KMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.7, 153.2, 141.9, 137.6, 135.0, 128.4, 127.8, 127.6, 121.2, 119.7, 116.5, 107.2, 73.3, 69.9, 56.2, 52.6, 28.3.

Aprēķināts C₁₉H₂₁N₃O₃: C, 67.24; H, 6.24; N, 12.38. Noteikts: C, 67.02; H, 6.16; N, 12.33.

Optiskā rotācija: [α]²⁰_D -6.5 (*c* 1.09, acetons).

(S)-Metil 2-(1H-benz[d]imidazol-2-ilamino)-6-(2-fenilacetoksiamino)heksanoāts (2.15e) sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru **B**. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOH / CH₂Cl₂, ieguva produktu **2.15e** (0.350 g, 85%). Analītiski tīru produktu ieguva izmantojot kolonnas hromatogrāfiju ar eluentu EtOAc / PE; analītiskā PSH uz silikagela, EtOAc, R_f = 0.32.

IS (filma, cm⁻¹) 3332 (NH), 1696 (C=O).

¹H KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 10.60 (1H, s) 7.34-7.17 (4H, m) 7.13-7.06 (2H, m) 6.94 (1H, d, *J* = 8.7 Hz) 6.90-6.77 (2H, m) 4.96 (2H, s) 4.35 (1H, td, *J* = 8.7, 5.2 Hz) 3.60 (3H, s) 2.99-2.91 (2H, m) 1.82-1.62 (2H, m) 1.47-1.30 (4H, m).

¹³C KMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 174.1, 156.8, 154.1, 136.5, 128.6, 128.2, 128.0, 120.8, 66.7, 55.4, 52.4, 40.4, 31.8, 29.3, 22.2.

AIMS (m/z) aprēķināts C₂₂H₂₆N₄O₄ [M+H]⁺ 411.2032. Noteikts: 411.2007.

Optiskā rotācija: [α]²⁰_D -10.3 (*c* 0.54, acetons).

(S)-Metil 2-(1-metil-1H-benz[d]imidazol-2-ilamino)-6-(2-fenilacetoksiamino)heksanoāts (2.16e) sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru **B**.

Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOH / CH₂Cl₂, ieguva produktu **2.16e** (0.365 g, 80%); analītiskā PSH uz silikagela, EtOAc / PE (1:1), R_f = 0.16.

IS (filma, cm⁻¹) 3335 (NH), 1724 (C=O).

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.48-7.44 (1H, m), 7.37-7.26 (5H, m), 7.12-7.04 (3H, m), 5.09-5.06 (2H, m), 4.89-4.76 (3H, m), 3.77 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.24-3.15 (2H, m), 2.09-1.98 (1H, m), 1.93-1.80 (1H, m), 1.65-1.37 (4H, m).

¹³C KMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 174.4, 156.5, 153.4, 141.9, 136.5, 134.9, 128.5, 128.1, 121.2, 119.7, 116.6, 107.2, 66.5, 55.4, 52.5, 40.5, 32.2, 29.5, 28.2, 22.3.

AIMS (m/z) aprēķināts C₂₃H₂₈N₄O₄ [M+H]⁺ 425.2189. Noteikts: 425.2137.

Optiskā rotācija: [α]_D²⁰ -26.5 (c 0.58, acetons).

(R)-Dimetil 2-(1H-benz[d]imidazol-2-ilamino)pentāndioāts (2.15f) sintezēja,

izmantojot vispārējo procedūru **B**. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOAc / PE, ieguva produktu **2.15f** (0.172 g, 59%); analītiskā PSH uz silikagela, EtOAc / PE (1:1), R_f = 0.16.

IS (filma, cm⁻¹) 3355 (NH), 1739 (C=O).

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9.6-8.6 (1H, pl s), 7.36-7.24 (2H, m), 7.08-7.01 (2H, m), 5.8-5.4 (1H, pl s), 4.71-4.65 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.68 (3H, s), 2.54 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.35-2.24 (1H, m), 2.19-2.08 (1H, m).

¹³C KMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 173.9, 173.5, 154.1, 120.7, 55.1, 52.6, 51.9, 30.1, 27.7.

AIMS (m/z) aprēķināts C₁₄H₁₇N₃O₄ [M+H]⁺ 292.1297. Noteikts: 292.1285.

Optiskā rotācija: [α]_D²⁰ -24.6 (c 0.86, acetons).

(R)-Dimetil 2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-ilamino)pentāndioāts (2.16f)

sintezēja, izmantojot vispārējo procedūru **B**. Pēc attīrīšanas ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela, izmantojot eluentu EtOAc / PE, ieguva produktu **2.16f** (0.193 g, 63%); analītiskā PSH uz silikagela, EtOAc / PE (1:1), R_f = 0.19.

IS (filma, cm⁻¹) 3342 (NH), 1739 (C=O), 1733 (C=O).

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.47-7.44 (1H, m), 7.13-7.03 (3H, m), 5.08 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.85 (1H, td, $J = 7.9, 5.0$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.51 (3H, s), 2.60-2.34 (3H, m), 2.24-2.13 (1H, m).

^{13}C KMR (100.6 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 173.7, 153.3, 141.9, 134.9, 121.2, 119.8, 116.7, 107.3, 55.2, 52.6, 51.8, 30.3, 28.2, 27.4.

AIMS (m/z) aprēķināts $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306.1454. Noteikts: 306.1442.

Optiskā rotācija: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -48.4 (c 1.12, acetons).

(Z)-4-Hidroksi-but-2-ēn-1-il acetāts (2.26)

Apalkolbā ar (Z)-butēn-1,4-diolu (**2.25**) (10.00 g, 113.49 mmol), TEA (15.8 mL, 113.49 mmol) un CH_2Cl_2 (60 mL), pilinot, pievienoja Ac_2O (10.7 mL, 113.49 mmol) un maisīja istabas temperatūrā 20 stundas. Pēc tam ietvaicēja šķīdinātājus, atlikumu suspendēja ūdenī (30 mL) un ekstrahēja ar petrolēteri (3 x 40 mL), lai atbrīvotos no diacetāta. Pēc tam ūdens slāni ekstrahēja ar CH_2Cl_2 (4 x 30 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar pies. NaHCO_3 ūdens šķīdumu (120 mL), pies. NaCl ūdens šķīdumu un žāvēja virs b/ū Na_2SO_4 . Ietvaicējot šķīdinātājus ieguva 6.70 g (45%) produkta **2.26**. EtOAc / PE (1:1), $R_f = 0.35$.

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 5.88-5.80 (1H, m), 5.65-5.58 (1H, m), 4.67-4.64 (2H, m), 4.26-4.23 (2H, m), 2.06 (3H, s).

(Z)-4-Hlor-but-2-ēn-1-il acetāts (2.27)

(Z)-4-Hidroksi-but-2-ēn-1-il acetātu (**2.26**) (6.00 g, 46.10 mmol) un piridīna (21.4 mL, 276.62 mmol) maisījumu ledus vannā atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai. Reakcijas maisījumam pilinot pievienoja SOCl_2 (20.2 mL, 276.62 mmol) un maisīja istabas temperatūrā 4 stundas. Pēc tam reakcijas maisījumu ledus vannā atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai un uzmanīgi pievienoja 50% K_2CO_3 ūdens šķīdumu (~ 250 mL). Iegūto maisījumu ekstrahēja ar CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). Organiskos slāņus apvienoja un mazgāja ar 1 N HCl ūdens šķīdumu (2 x 200 mL), pies. NaCl ūdens šķīdumu un žāvēja virs b/ū Na_2SO_4 . Šķīdinātājus ietvaicēja un iegūto produktu destilēja pie 1 mm Hg 80 °C temperatūrā. Ieguva 3,00 g (44 %) produkta **2.27**. EtOAc / PE (1:3), $R_f = 0.58$.

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 5.89-5.79 (1H, m), 5.76-5.68 (1H, m), 4.67-4.64 (2H, m), 4.13-4.11 (2H, m), 2.06 (3H, s).

GH-MS (m/z): 113 (M-Cl).

(Z)-4-(etilamino)but-2-ēn-1-il acetāts (2.22)

Spiediena ampulu ar etilamīnu šķīdumu THF (2M, 30 mL) atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai un pievienoja (Z)-4-Hlor-but-2-ēn-1-il acetātu (**2.27**) (4.37 g, 29.41 mmol). Ampulu karsēja 50 °C temperatūrā 24 stundas, tad ietvaicēja šķīdinātājus un atlikumam pievienoja 30% K₂CO₃ (80 mL). Ekstrahēja ar CH₂Cl₂ (4 x 60 mL). Organiskos slāņus apvienoja un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Šķīdinātājus ietvaicēja un iegūto produktu destilēja pie 1 mm Hg 40 °C temperatūrā. Ieguva 1.49 g (32 %) produkta **2.22**. EtOH / CH₂Cl₂ (1:9), R_f = 0.18.

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 5.78-5.70 (1H, m), 5.66-5.58 (1H, m), 4.65-4.62 (2H, m), 3.35-3.31 (2H, m), 2.65 (2H, kv, *J* = 7.2 Hz), 2.05 (3H, s), 1.11 (3H, t, *J* = 7.2 Hz).

AEŠH-MS [M+H]⁺ 158 m/z.

(Z)-4-(difenilacetiletilamino)-but-2-ēn-1-il acetāts (2.21)

Apaļkolbu ar TEA (1.10 mL, 8.15 mmol) un difenilacetilchlorīdu (1.87 g, 8.15 mmol) atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai un argona atmosfērā, pilinot, pievienoja (Z)-4-(etilamino)but-2-ēn-1-il acetātu (**2.22**) (1.07 g, 6.79 mmol) šķīdumu sausā CH₂Cl₂ (20 mL). Reakcijas maisījumu izturēja 6 stundas istabas temperatūrā, tad pievienoja ūdeni (40 mL) un ekstrahēja ar CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar ūdeni (80 mL) un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Šķīdinātājus ietvaicēja un produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju (eluenti: EtOAc / PE). Ieguva 1.40 g (59%) produkta **2.21**, k.t. 48-49 °C. EtOAc / PE (1:3), R_f = 0.50.

IR (filma, cm⁻¹): 1740 (C=O), 1645 (C=O). Rotamēru maisījums 40/60.

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ. 7.35-7.20 (10H, m), 5.75-5.48 (2H, m), 5.19 (0.6H, s), 5.15 (0.4H, s), 4.70-4.66 (1.2H, m), 4.61-4.57 (0.8H, m), 4.18-4.10 (1.2H, m), 4.01-3.94 (0.8H, m), 3.45 (0.8H, kv, *J* = 7.2 Hz), 3.34 (1.2H, kv, *J* = 7.2 Hz), 2.06 (1.4H, s), 2.05 (1.6H, s), 1.15 (3H, t, *J* = 7.2 Hz),

¹³C KMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.3, 171.1, 170.8, 170.7, 139.7, 139.6, 131.0, 130.6, 129.0, 128.6, 127.1, 126.5, 126.4, 60.0, 59.7, 54.9, 54.6, 44.9, 42.6, 42.5, 41.5, 21.0, 20.9, 14.5, 12.7.

Aprēķināts: C, 75.19; H, 7.17; N, 3.93. C₂₂H₂₅NO₃. Noteikts: C, 75.26; H, 7.19; N, 3.92.

***N*-Etil-*N*-((*Z*)-4-hidroksi-but-2-ēn-1-il)-2,2-difenilacetamīds (2.31)**

25 mL Apaļkolbā iesvera (*Z*)-4-(difenilacetiletilamino)-but-2-ēn-1-il acetātu (**2.21**) (0.52 g, 1.48 mmol), K₂CO₃ (0.02 g, 0.15 mmol), pievienoja MeOH (3 mL) un Et₂O (3 mL). Maisīja istabas temperatūrā 1 stundu. Reakcijas maisījumam pievienoja ūdeni (10 mL) un ekstrahēja ar CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar destilētu ūdeni (20 mL) un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Ieguva produktu **2.31** (0.42 g, 92 %). EtOAc / PE (1:3), R_f = 0.18.

IR (filma, cm⁻¹): 3425 (OH), 1624 (C=O). Rotamēru maisījums 25/75.

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.35-7.18 (10H, m), 5.92-5.82 (0.75H, m), 5.79-5.70 (0.25H, m), 5.54-5.38 (1H, m), 5.16 (1H, s), 4.23-4.17 (1.5H, m), 4.17-4.12 (0.5H, m), 4.10-4.03 (1.5H, m), 3.90-3.95 (0.5H, m), 3.44 (0.5H, kv, *J* = 7.1 Hz), 3.37 (1.5H, kv, *J* = 7.1 Hz), 3.33-3.27 (1H, m), 1.16 (2.2H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.14 (0.8H, t, *J* = 7.1 Hz).

¹³C KMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.5, 171.2, 139.8, 139.6, 132.3, 131.5, 129.1, 129.0, 128.7, 128.6, 128.4, 127.2, 127.1, 126.4, 58.4, 57.9, 54.8, 54.6, 45.0, 43.4, 43.1, 41.5, 14.6, 12.8.

AIMS (m/z): [M+H]⁺ aprēķināts C₂₀H₂₄NO₂: 310,1802. Noteikts: 310,1810.

***N*-((*Z*)-4-Hlor-but-2-ēn-1-il)-*N*-etil-2,2-difenilacetamīds (2.32)**

25 mL Apaļkolbā iesvera *N*-etil-*N*-((*Z*)-4-hidroksi-but-2-ēn-1-il)-2,2-difenilacetamīdu (**2.31**) (0.45 g, 1.45 mmol), DMAP (0.02 g, 0.15 mmol), NaCl (0.25 g, 4.36 mmol). Argona atmosfērā pievienoja CH₂Cl₂ (8 mL), TEA (0.61 mL, 4.36 mmol), MsCl (0.34 mL, 4.36 mmol) un maisīja istabas temperatūrā 20 stundas. Pēc tam reakcijas maisījumam pievienoja pies. NH₄Cl ūdens šķīdumu (15 mL) un ekstrahēja ar CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar destilētu ūdeni (20 mL) un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju, kā eluentu izmantojot šķīdinātāju sistēmu: EtOAc / PE. Ieguva 0.34 g (71 %) produkta **2.32**, k.t. 75-76 °C. EtOAc / PE (1:3), R_f = 0.64. Rotamēru maisījums 40/60

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.32-7.19 (10H, m), 5.86-5.75 (1H, m), 5.64-5.47 (1H, m), 5.17 (0.6H, s), 5.11 (0.4H, s), 4.15 (1.2H, dd, *J* = 8.0, 0.7 Hz), 4.11 (1.2H, dd, *J* = 6.9, 1.6 Hz), 4.01 (0.8H, dd, *J* = 8.0, 0.7 Hz), 3.94 (0.8H, dd, *J* = 6.9, 1.6 Hz), 3.45 (0.8H, kv, *J* = 7.1 Hz), 3.32 (1.2H, kv, *J* = 7.1 Hz), 1.14 (1.4H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.13 (0.6H, t, *J* = 7.1 Hz).

Aprēķināts: C, 73.27; H, 6.76; N, 4.27. C₂₀H₂₂NOCl. Noteikts: C, 73.18; H, 6.74; N, 4.18.

AEŠH-MS [M+H]⁺ 328 m/z

(Z)-4-(Difenilacetil-etilamino)-but-2-ēn-1-il metil karbonāts (2.37)

25 mL Apaļkolbā iesvera *N*-etil-*N*-((Z)-4-hidroksi-but-2-ēn-1-il)-2,2-difenilacetamīdu (**2.31**) (0.70 g, 2.26 mmol), DMAP (0.03 g, 0.23 mmol) un pievienoja CH₂Cl₂ (6 mL), TEA (0.94 mL, 6.79 mmol). Reakcijas maisījumu atdzesēja līdz 0 °C ledus / NaCl vannā. Reakcijas maisījumam, pilinot, pievienoja metilchlorformātu (0.35 mL, 4.52 mmol) un maisīja 1 stundu 0 °C temperatūrā, pēc tam maisījumam pievienoja pies. NH₄Cl ūdens šķīdumu (15 mL) un ekstrahēja ar CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar pies. NaHCO₃ ūdens šķīdumu (20 mL) un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju, kā eluentu izmantojot šķīdinātāju sistēmu: EtOAc / PE. Ieguva 0.45 g (54 %) produkta **2.37**, k.t. 48-49 °C. EtOAc / PE (1:3), R_f = 0.5.

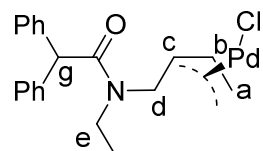
IR (filma, cm⁻¹): 1746 (C=O), 1645 (C=O). Rotamēru maisījums 30/70.

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.35-7.20 (10H, m), 5.79-5.61 (1.6H, m), 5.60-5.50 (0.4H, m), 5.19 (0.6H, s), 5.15 (0.4H, s), 4.78-4.73 (1.2H, m), 4.66-4.62 (0.8H, m), 4.17-4.12 (1.2H, m), 4.02-3.97 (0.8H, m), 3.79 (1.2H, s), 3.77 (1.8H, s), 3.46 (0.8H, kv, *J* = 7.1 Hz), 3.34 (1.2H, kv, *J* = 7.1 Hz), 1.15 (3H, t, *J* = 7.1 Hz).

¹³C KMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171.3, 171.2, 155.7, 155.7, 139.7, 139.6, 131.7, 131.2, 129.0, 129.0, 128.6, 127.1, 125.9, 125.8, 63.3, 62.9, 55.0, 54.9, 54.8, 54.6, 44.9, 42.7, 42.5, 41.5, 14.5, 12.7.

Aprēķināts: C, 71.91; H, 6.86; N, 3.81. C₂₂H₂₅NO₄. Noteikts: C, 72.05; H, 6.80; N, 3.71.

Bis(ETA3-1-(Etil-(difenilacetāt)aminometil)-alil-dihlor-dipalādijs(II) (2.33)



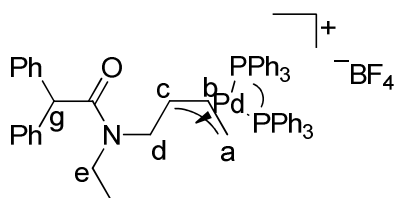
25 mL Apaļkolbā iesvera Pd₂dba₃ (0.84 g, 0.92 mmol) un argona atmosfērā pievienoja sausu THF (6 mL). Maisījumam pievienoja *N*-((Z)-4-hlor-but-2-ēnil)-*N*-etil-2,2-difenilacetamīda (**2.32**) (0.60 g, 1.83 mmol) šķīdumu MeCN / THF (3 mL / 4

mL) un maisīja argona atmosfērā istabas temperatūrā 1 stundu. Šajā laikā reakcijas maisījuma violetā krāsa mainījās uz zaļu. Iegūto maisījumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā un produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju, kā eluentu izmantojot šķīdinātāju sistēmu: EtOAc / PE (1:2). Ieguva 0.62 g (77 %) produkta **2.33**, EtOAc / PE (1:3), $R_f = 0.29$.

400 MHz ^1H KMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.36-7.16 (10H, m), 5.55-5.46 (1H, m, H^b), 5.17 (1H, s, H^g), 3.91 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, H^a anti), 3.75-3.30 (5H, m, H^c , H^d , H^e), 2.90 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, H^a anti), 1.11 (3H, t, $J = 7.0$ Hz).

AEŠH-MS $[\text{M}+\text{MeCN}]^+$ 439, $[\text{M}+2\text{MeCN}+\text{MeOH}]^+$ 911 m/z

ETA3-1-(Etil-(difenilacetāt)aminometil)-alil-(R)-BINAP-palādijs(II) tetrafluorborāts (**2.34**)



25 mL Apaļkolbā iesvera bis(ETA3-1-(etil-(difenilacetāt)aminometil)-alil-dihlor-dipalādijs(II) (**2.33**) (0.20 g, 0.23 mmol), (*R*)-BINAP (0.29 g, 0.46 mmol) un pievienoja CH_2Cl_2 (8 mL). Maisīja 30 minūtes argona atmosfērā, tad reakcijas maisījumam pievienoja AgBF_4 (0.10 g, 0.51 mmol) šķīdumu THF (4 mL). Veidojās baltas nogulsnes. Maisīja 1 stundu istabas temperatūrā, pēc tam reakcijas maisījumu filtrēja un filtrātam pievienoja 10 mL *n*-pentāna. Radušās nogulsnes filtrēja un mazgāja ar *n*-pentānu. Ieguva 0.47 g (92 %) produkta **2.34**.

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.92-7.84 (2H, m), 7.65-7.23 (2H, m), 7.65-7.27 (17H, m), 7.25-6.99 (12H, m), 6.88-6.59 (7H, m), 6.59-6.51 (2H, m), 6.24-6.13 (1H, m, H^b), 5.03 (1H, s, H^g), 4.31-4.22 (1H, m, H^a anti), 4.17-4.00 (2H, m, H^a sin, H^e), 3.72-3.66 (1H, m, H^c), 3.10-2.98 (1H, m, H^c), 2.83-2.71 (1H, m, H^e), 1.94-1.83 (1H, m, H^d), 0.58 (3H, t, $J = 7.0$ Hz).

AEŠH-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1021 m/z

1-Etil-3,3-difenil-4-vinilpirolidīn-2-ons (**2.20**)

Izkarsētu augstspiediena ampulu atdzesē argona plūsmā, tad iesvera (*Z*)-4-(difenilacetil-etil-amino)-but-2-ēn-1-il acetātu (**2.21**) (0.14 g, 0.40 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.01 g, 0.02 mmol), dppe (0.02 g, 0.04 mmol), NaH (60 %, 0.02 g, 0.40 mmol), tad

pievienoja DMF (2 mL) un 15-krauns-C5 (0.08 mL), izputa ar argonu un maisīja 1 stundu istabas temperatūrā. Pēc tam reakcijas maisījumam pievienoja pies. NH₄Cl ūdens šķīdumu (10 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3 x 10 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar destilētu ūdeni (20 mL) un pies. NaCl ūdens šķīdumu (20 mL). Žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju, kā eluentu izmantojot šķīdinātāju sistēmu: EtOAc / PE. Iegūst 0.06 g (50 %) produkta **2.20**, 0.02 g (13 %) produkta **2.38**, un 0.01 g izejvielas **2.21** (7 %). EtOAc / PE (1:3) R_f = 0.46. IR (filma, cm⁻¹): 1688 (C=O).

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.60-7.53 (2H, m), 7.36-7.16 (6H, m), 6.98-6.92 (2H, m), 5.41 (1H, ddd, *J* = 17.2, 10.2, 8.4 Hz), 5.23 (1H, ddd, *J* = 17.2, 1.6, 0.8 Hz), 5.07 (1H, ddd, *J* = 10.2, 1.6, 0.7 Hz), 3.88-3.79 (1H, m), 3.58 (1H, dkv, *J* = 13.6, 7.3 Hz), 3.47 (1H, dkv, *J* = 13.6, 7.3 Hz), 3.46 (1H, dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz), 3.20 (1H, dd, *J* = 9.7, 8.6 Hz), 1.23 (3H, t, *J* = 7.3 Hz).

¹³C KMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 174.6, 142.1, 140.7, 136.0, 129.2, 128.7, 128.1, 128.0, 127.1, 126.9, 117.9, 60.8, 48.4, 46.3, 37.9, 12.7.

Aprēķināts: C, 82.44; H, 7.26; N, 4.81. C₂₀H₂₁NO. Noteikts: C, 82.50; H, 7.30; N, 4.82.

N-(Buta-1,3-dienil)-N-etil-2,2-difenilacetamīdu (2.38) izdalīja no reakcijas kā blakusproduktu. EtOAc / PE (1:3) R_f = 0.69. IR (filma, cm⁻¹): 1746 (C=O), 1645 (C=O). Rotamēru maisījums 40/60.

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.44 (0.4H, d, *J* = 13.6 Hz), 7.37-7.20 (10H, m), 6.84 (0.6H, d, *J* = 13.6 Hz), 6.38 (0.4H, dt, *J* = 16.9, 10.3 Hz), 6.17 (0.6H, dt, *J* = 16.9, 10.3 Hz), 5.74 (1H, dd, *J* = 13.6, 10.3 Hz), 5.35 (0.6H, s), 5.29 (0.4H, s), 5.11 (1H, d, *J* = 16.9 Hz), 4.97 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 3.79 (1.2H, kv, *J* = 7.1 Hz), 3.63 (0.8H, kv, *J* = 7.1 Hz), 1.21 (1.2H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.19 (1.8H, t, *J* = 7.1 Hz).

¹³C KMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 170.3, 170.2, 139.1, 139.0, 135.7, 135.1, 130.3, 129.5, 129.1, 129.0, 128.8, 127.4, 127.3, 114.7, 114.2, 113.5, 112.6, 55.6, 55.4, 55.4, 39.9, 38.7, 13.6, 12.2.

AEŠH-MS [M+H]⁺ 292 m/z

1-Etil-3-(9H-fluorēn)-4-vinil-pirolidīn-2-ons (2.40)

Izkarsētu augstspiediena ampulu atdzesēja argona plūsmā, tad iesvera (Z)-4-[etil-(9H-fluorēn-9-karbonil)-amino]-but-2-ēn-1-il acetātu (**2.39**) (0.09 g, 0.26 mmol),

Pd₂(dba)₃ (0.01 g, 0.01 mmol), (*R*)-BINAP (0.02 g, 0.02 mmol), argona atmosfērā pievieno THF (1 mL) un KHMDS šķīdumu THF (0.91M, 0.29 mL, 0.26 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja 2 stundas istabas temperatūrā, tad pievienoja pies. NH₄Cl ūdens šķīdumu (10 mL) un maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3 x 10 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar destilētu ūdeni (20 mL) un pies. NaCl ūdens šķīdumu (20 mL), žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju, kā eluentu izmantojot šķīdinātāju sistēmu: EtOAc / PE. Ieguva 0.06 g (77 %) produkta **2.40**. EtOAc / PE (1:3) R_f = 0.16.

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) 7.82-7.78 (2H, m), 7.53-7.40 (2H, m), 7.36-7.30 (4H, m), 5.38 (1H, ddd, *J* = 17.6, 10.2, 7.4 Hz), 4.92 (1H, ddd, *J* = 17.6, 1.9, 0.9 Hz), 4.84 (1H, ddd, *J* = 10.2, 1.9, 0.9 Hz), 3.91 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 3.85-3.69 (3H, m), 3.56-3.46 (1H, m), 1.39 (3H, t, *J* = 7.3 Hz).

AEŠH-MS [M+H]⁺ 290 m/z

1-Etil-3,3-ditiofēn-3-il-4-vinilpirolidīn-2-ons (**2.42f**)

Izkarsētu augstspiediena ampulu atdzesēja argona plūsmā, tad iesvera (*Z*)-4-(*N*-etil-2,2-di(tiofēn-3-il)acetamida)but-2-en-1-il acetātu (**2.41f**) (0.25 g, 0.69 mmol) argona atmosfērā un pievienoja toluolu (5 mL). Ampulu atdzesēja līdz -78 °C CO₂/acetona vannā un pievienoja un KHMDS šķīdumu THF (0.91 M, 0.83 mL, 0.76 mmol). Maisīja -78 °C temperatūrā 5 minūtes, tad ampulu izņēma no vannas un maisīja istabas temperatūrā 1 stundu. Pievienoja pies. NH₄Cl ūdens šķīdumu (10 mL) un maisījumu ekstrahēja ar EtOAc (3 x 10 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar destilētu ūdeni (20 mL) un pies. NaCl ūdens šķīdumu (20 mL), žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfu, kā eluentu izmantojot šķīdinātāju sistēmu: PE / EtOAc / PE. Ieguva 0.09 g (41 %) produkta **2.42f**, k.t. 79-80 °C.

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.40 (1H, dd, *J* = 2.8, 1.5 Hz), 7.30 (1H, dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz), 7.27 (1H, dd, *J* = 5.1, 2.8 Hz), 7.21 (1H, dd, *J* = 5.1, 3.0 Hz), 6.88 (1H, dd, *J* = 3.0, 1.5 Hz), 6.67 (1H, dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz), 5.48 (1H, ddd, *J* = 17.2, 10.2, 8.6 Hz), 5.24 (1H, ddd, *J* = 17.2, 1.6, 0.9 Hz), 5.11 (1H, ddd, *J* = 10.2, 1.6, 0.6 Hz), 3.64-3.53 (2H, m), 3.48-3.35 (2H, m), 3.26 (1H, dd, *J* = 9.5, 8.6 Hz), 1.22 (3H, t, *J* = 7.3 Hz).

AEŠH-MS [M+H]⁺ 304 m/z

1-Etil-3-(tiofēn-2-il)-3-(tiofēn-3-il)-4-vinilpirolidīn-2-ons (2.42e)

Ieguva 1.21 g (85 %) analogiski savienojumam **2.42f**.

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.31-7.20 (2H, m), 7.17 (1H, ddd, $J = 5.2, 1.3, 0.5$ Hz), 7.02-6.93 (1H, m), 6.95-6.84 (1H, m), 6.68 (1H, ddd, $J = 3.6, 1.2, 0.4$ Hz), 5.55 (1H, ddd, $J = 17.1, 10.2, 8.4$ Hz), 5.34-5.24 (1H, m), 5.19-5.15 (1H, m), 3.69-3.52 (2H, m), 3.47 (1H, dd, $J = 9.8, 7.6$ Hz), 3.46-3.32 (1H, m), 1.23 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

AEŠH-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304 m/z

3,3-Bis(4-hlorfenil)-1-etil-4-vinilpirolidīn-2-ons (2.42a)

Ieguva 1.55 g (73 %) analogiski savienojumam **2.42f**.

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.58-7.55 (1H, m), 7.50-7.38 (1H, m), 7.29-7.23 (2H, m), 7.22-7.11 (2H, m), 7.02-6.93 (1H, m), 6.83 (1H, dt, $J = 6.8, 1.9$ Hz), 5.38 (1H, ddd, $J = 17.0, 10.0, 8.3$ Hz), 5.25 (1H, ddd, $J = 17.0, 1.3, 0.7$ Hz), 5.12 (1H, dd, $J = 10.0, 1.3, 0.7$ Hz), 3.80-3.72 (1H, m), 3.64-3.53 (1H, m), 3.52-3.35 (2H, m), 3.19 (1H, dd, $J = 9.8, 8.3$ Hz), 1.23 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

AEŠH-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 360 m/z

3,3-Bis(3-hlorfenil)-1-etil-4-vinilpirolidīn-2-ons (2.42b)

Ieguva 0.12 g (63 %) analogiski savienojumam **2.42f**.

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.59-7.42 (2H, m), 7.40-7.10 (4H, m), 6.96-6.80 (2H, m), 5.53-5.20 (2H, m), 5.16-5.05 (1H, m), 3.87-3.68 (1H, m), 3.66-3.36 (3H, m), 3.24-3.10 (1H, m), 1.23 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

AEŠH-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 360 m/z

1-Etil-3,3-bis(4-metoksifenil)-4-vinilpirolidīn-2-ons (2.42d)

Ieguva 0.04 g (33 %) analogiski savienojumam **2.42f**.

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.48-7.42 (2H, m), 6.87-6.81 (4H, m), 6.77-6.71 (2H, m), 5.40 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.2, 8.4$ Hz), 5.20 (1H, ddd, $J = 17.2, 1.7, 0.9$ Hz), 5.04 (1H, ddd, $J = 10.2, 1.7, 0.8$ Hz), 3.77 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.78-3.69 (1H, m), 3.59-3.48 (1H, m), 3.47-3.35 (2H, m), 3.14 (1H, dd, $J = 9.6, 8.6$ Hz), 1.20 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

AEŠH-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 352 m/z

(Z)-4-Metoksiamino-but-2-ēn-1-il acetāts (2.46)

Ampulu ar (Z)-4-hlor-but-2-ēn-1-il acetātu (**2.27**) (2.00 g, 13.44 mmol) un DIPEA (23.20 mL, 13.44 mmol) CO₂/acetona vannā atdzesēja līdz -20 °C un maisījumam argona atmosfērā pievienoja *O*-metilhidroksilamīna hidrohlorīda un Cu/CuI (0.10 g/0.10 g) šķīdumu THF (25 mL). Ampulu karsēja 80 °C temperatūrā 20 stundas, tad ietvaicēja šķīdinātājus un atlikumam pievienoja ūdeni (60 mL) un maisījumu ekstrahēja ar CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). Organiskos slāņus apvienoja un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfu (eluents: MeOH / CH₂Cl₂). Ieguva 0.60 g (28%) produkta **2.46**, MeOH / CH₂Cl₂ (1:9) R_f = 0.23.

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 5.82-5.67 (2H, m), 5.61-5.50 (1H, m), 4.65 (2H, dd, *J* = 6.2, 1.2 Hz), 3.62 (2H, dd, *J* = 6.4, 1.2 Hz), 3.53 (3H, s), 2.06 (3H, s).

AEŠH-MS [M+H]⁺ 158 m/z

(Z)-4-(Difenilacetil-metoksiamino)-but-2-ēn-1-il acetāts (2.45)

Apalkolbu ar TEA (1.16 mL, 8.33 mmol) un difenilacetilhlorīdu (0.77 g, 3.33 mmol) atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai un argona atmosfērā, pilinot, pievienoja (Z)-4-metoksiamino-but-2-ēn-1-il acetāta (**2.46**) (0.53 g, 3.33 mmol) šķīdumu sausā CH₂Cl₂ (15 mL). Reakcijas maisījumu izturēja 2 stundas istabas temperatūrā, tad pievienoja ūdeni (40 mL) un ekstrahēja ar CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar ūdeni (80 mL) un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju (eluents: EtOAc / PE). Ieguva 0.36 g (30%) produkta **2.45**, EtOAc / PE (1:3) R_f = 0.48.

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.34-7.28 (8H, m), 5.27-5.22 (2H, m), 5.82-5.67 (2H, m), 5.56 (1H, s), 4.65 (1H, dd, *J* = 6.4, 1.4 Hz), 3.62 (1H, dd, *J* = 6.4, 1.4 Hz), 3.53 (3H, s), 2.06 (3H, s).

AEŠH-MS [M+H]⁺ 354 m/z

(Z)-4-Acetoksibut-2-ēn-1-il 2,2-difenilacetāts (2.48)

Apalkolbu ar TEA (2.40 mL, 17.34 mmol) un difenilacetilhlorīdu (2.00 g, 8.67 mmol) atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai un argona atmosfērā, pilinot, pievienoja (Z)-4-hidroksi-but-2-ēn-1-il acetāta (**2.26**) (1.13 g, 8.67 mmol) šķīdumu sausā CH₂Cl₂ (20 mL). Reakcijas maisījumu izturēja 1 stundu istabas temperatūrā, tad pievienoja ūdeni (40 mL) un ekstrahēja ar CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar ūdeni (80 mL) un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Produktu attīrīja ar kolonnas

hromatogrāfiju (eluents: EtOAc / PE). Ieguva 2.20 g (78%) produkta **2.48**, EtOAc / PE (1:3) $R_f = 0.50$. Rotamēru maisījums 40:60.

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.33-7.28 (4H, m), 7.27-7.21 (6H, m), 5.77-5.61 (1.2H, m), 5.59-5.51 (0.8H, m), 5.18-5.17 (0.6H, m), 5.15-5.13 (0.4H, m), 4.75 (1.2H, dd, $J = 6.4, 1.0$ Hz), 4.63 (0.8H, dd, $J = 6.8, 1.2$ Hz), 4.16-4.11 (1.2H, m), 3.98 (0.8H, dd, $J = 6.4, 1.4$ Hz), 3.79 (1.2H, s), 3.77 (1.8H, s), 3.45 (0.8H, kv, $J = 7.2$ Hz), 3.33 (1.2H, kv, $J = 7.2$ Hz), 1.15 (1.8H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.14 (1.2H, t, $J = 7.2$ Hz).

AEŠH-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325 m/z

Difenilketēna pagatavošana (2.50a)

Difenilacetilhlorīda (4.00 g, 17.34 mmol) šķīdumu sausā dietilēterī (40 mL) atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai un argona atmosfērā, pilinot, pievienoja TEA (2.40 mL, 17.34 mmol). Pēc TEA pievienošanas maisīja 1 stundu 0 °C temperatūrā un radušās baltās nogulsnes argona plūsmā filtrēja caur celīta slāni un mazgāja ar sausu dietilēteri (25 mL). Filtrātu ietvaicēja un žāvēja augstvakuumā 30 minūtes. Pēc tam produktu destilēja 5.7×10^{-2} atm spiedienā 160-170 °C temperatūrā, produktu uztverot atdzesētā kolbā. Produkta **2.50** iznākums 2.76 g (82%).

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.42-7.20 (10H, m).

GH-MS (m/z - 194)

Tetrafenilantimona jodīda pagatavošana(2.50b)

KI (0.50 g. 3.00 mmol) šķīdumu karstā ūdenī (12 mL) pievienoja tetrafenilantimona bromīda (0.50 g. 0.98 mmol) šķīdumam karstā ūdenī (50 mL). Šķīdumu maisīja 10 minūtes un atdzesēja līdz 5 °C temperatūrai. Izveidojušās nogulsnes filtrēja un mazgāja ar destilētu ūdeni (20 mL). Produktu pārkristalizēja no ūdens (75 mL). Ieguva 0.35 g (64 %) bezkrāsainu adatu.

Aprēķināts: C, 51.74; H, 3.62. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{SbI}$. Noteikts: C, 51.76; H, 3.46.

3,3-Difenil-4-vinil-dihidrofurān-2-ons (2.49)

Butadiēna monoksīdu (**2.51**) (0.51 mL, 6.28 mmol) un difenilketēnu (**2.50a**) (1.22 g, 6.28 mmol) argona atmosfērā pievienoja tetrafenilantimona jodīda (**2.50b**) (0.24 g, 0.44 mmol) šķīdumam sausā toluolā (7 mL). Reakcijas maisījumu sildīja 45 °C temperatūrā 2 stundas. Pēc tam šķīdinātāju ietvaicēja un produktu attīrīja ar kolonnas

hromatogrāfiju, kā eluentu izmanto CH₂Cl₂ / PE. Papildus produktu attīrīja, pārkristalizējot no EtOAc. Ieguva 0.67 g (40%) produkta **2.49**, EtOAc / PE (1:9) R_f = 0.35.

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.55-7.50 (2H, m), 7.39-7.23 (6H, m), 7.04-7.00 (2H, m), 5.36-5.32 (2H, m), 5.34 (1H, ddd, *J* = 11.3, 5.6, 0.8 Hz), 5.18 (1H, ddd, *J* = 11.3, 5.6, 0.8 Hz), 4.43 (1H, dd, *J* = 8.2, 8.0 Hz), 4.10-3.98 (2H, m).

Aprēķināts: C, 81.79; H, 6.10. C₁₈H₁₆O₂. Noteikts: C, 81.44; H, 6.08.

AEŠH-MS [M+H]⁺ 238 m/z

1-Metoksi-3,3-difenil-4-vinilpirolidīn-2-ons (2.44) un 3,3-difenil-4-vinil-dihydrofurān-2(3H)-ona O-metiloksīms (2.53)

O-Metilhidroksilamīna hidrohlorīda (1.30 g, 15.55 mmol) šķīdumu sausā toluolā (18 mL) atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai un argona atmosfērā, pilinot, pievienoja Me₃Al šķīdumu toluolā (2M, 7.77 mL, 15.55 mmol). Tad reakcijas maisījumam pievienoja 3,3-difenil-4-vinil-dihydrofurān-2(3H)-onu (**2.49**) (1.37 g, 5.18 mmol) un sildīja 20 stundas 55 °C temperatūrā. Pēc tam ietvaicēja šķīdinātājus un atlikumu šķīdināja CH₂Cl₂ (15 mL). Reakcijas maisījumu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai un pievienoja pies. NaHCO₃ ūdens šķīdumu (15 mL). Maisīja 10 minūtes 0 °C temperatūrā un filtrēja caur Celite® slāni un mazgāja ar CH₂Cl₂ (10 mL). Slāņus atdalīja un ūdens slāni ekstrahēja ar CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). Organiskos slāņus apvienoja un mazgāja ar pies. NaHCO₃ ūdens šķīdumu (40 mL) un žāvē virs b/ū Na₂SO₄. Ietvaicējot šķīdinātājus, ieguva 3-hidroksi-N-metoksi-2,2-difenilpent-4-ēnamīdu (**2.52**). PE / EtOAc (1:1) R_f = 0.30.

AEŠH-MS [M+H]⁺ 312 m/z

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.10 (1H, s), 7.42-7.37 (2H, m), 7.36-7.22 (8H, m), 5.77 (1H, ddd, *J* = 17.2, 10.4, 1.6 Hz), 5.31 (1H, dd, *J* = 17.2, 1.8 Hz), 5.26 (1H, dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz), 3.75-3.57 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.31 (1H, ddd, *J* = 10.4, 7.0, 3.1 Hz), 2.48 (1H, dd, *J* = 9.3, 3.1 Hz), 2.36-2.35 (1H, m).

3-Hidroksi-N-metoksi-2,2-difenilpent-4-ēnamīdu (**2.52**) izšķīdināja DMF (20 mL) un atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai. Šķīdumam pievienoja DIAD (0.98 g, 4.85 mmol) un PPh₃ (1.27 g, 4.85 mmol), un maisīja istabas temperatūrā 2 stundas. Tad reakcijas maisījumam pievienoja ūdeni (20 mL) un ekstrahēja ar MeO*t*-Bu (3 x 15 mL). Šķīdinātājus ietvaicēja un produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju (eluentis:

EtOAc / PE). Ieguva produktu **2.44** (0.41 g, 27%), k.t. 115-117 °C (MeOH). PE / EtOAc (1:1) $R_f = 0.27$. Izdalīja arī imidāta **2.53** un laktona **2.49** maisījumu. Šo maisījumu sadalīja, izmantojot kolonnas hromatogrāfiju (eluenti: CH₂Cl₂ / PE). Ieguva imidātu **2.53** (0.400 g, 26%), k.t. 165-167 °C. EtOAc / PE (1:3) $R_f = 0.48$.

Savienojums **2.44**, IR (filma, cm⁻¹): 1717 (C=O), 1035 (C-O, C-N).

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.78-7.63 (2H, m), 7.39-7.18 (6H, m), 6.98-6.92 (2H, m), 5.36 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.0, 8.0$ Hz), 5.24 (1H, dd, $J = 17.4, 1.4$ Hz), 5.07 (1H, dd, $J = 10.0, 1.4$ Hz), 3.87 (3H, s), 3.76 (1H, ddd, $J = 8.7, 8.2, 7.2$ Hz), 3.75 (1H, dd, $J = 8.2, 7.2$ Hz), 3.38 (1H, dd, $J = 8.7, 8.2$ Hz).

AEŠH-MS [M+H]⁺ 294 m/z.

¹³C KMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 172.0, 141.0, 140.2, 134.9, 128.9, 128.3, 128.1, 128.0, 127.2, 127.0, 118.2, 62.4, 58.1, 47.8, 43.6.

Aprēķināts: C, 77.79; H, 6.53; N, 4.77. C₁₉H₁₉NO₂. Noteikts: C, 77.43; H, 6.52; N, 4.73.

Savienojums **2.53**, IR (filma, cm⁻¹): 1666 (C=N), 1449 (2C-O).

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.51-7.46 (2H, m), 7.36-7.21 (6H, m), 7.10-7.05 (2H, m), 5.34-5.26 (2H, m), 5.18-5.13 (1H, m), 4.43-4.35 (1H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.81 (3H, s).

AEŠH-MS [M+H]⁺ 294 m/z.

¹³C KMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 161.1, 141.2, 140.3, 132.7, 129.3, 128.8, 127.8, 127.7, 127.2, 127.0, 119.6, 71.5, 62.5, 59.2, 49.8.

Aprēķināts: C, 77.79; H, 6.53; N, 4.77. C₁₉H₁₉NO₂. Noteikts: C, 77.55; H, 6.58; N, 4.72.

4-(2-Hidroksietil)-1-metoksi-3,3-difenilpirolidīn-2-ons (2.54)

1-Metoksi-3,3-difenil-4-vinilpirolidīn-2-ona (**2.44**) (0.41 g, 1.40 mmol) šķīdumu sausā THF (10 mL) atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai un argona atmosfērā pievienoja BH₃ šķīdumu sausā THF (1 M, 2.81 mL). Maisīja istabas temperatūrā 4 stundas, tad reakcijas maisījumu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai un pievienoja 1 N NaOH ūdens šķīdumu (3 mL) un 35% H₂O₂ ūdens šķīdumu (3 mL). Reakcijas maisījumu izturēja istabas temperatūrā 2 stundas un pievienoja pies. NH₄Cl ūdens šķīdumu (10 mL). Maisījumu ekstrahēja ar CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Organiskus slāņus apvienoja, mazgāja ar pies. NH₄Cl ūdens šķīdumu (20 mL) un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Ietvaicēja šķīdinātājus un produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju (eluenti: EtOAc / PE).

Ieguva produktu **2.54** (0.180 g, 41%). (EtOAc / PE (1:1) $R_f = 0.23$).

IR (filma, cm^{-1}): 3431 (OH), 1696 (C=O), 1446 (C-O, C-N).

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.54-7.48 (2H, m), 7.32-7.11 (6H, m), 6.87-6.79 (2H, m), 3.81 (1H, dd, $J = 8.2, 7.0$), 3.78 (3H, s), 3.70-3.54 (2H, m), 3.42-3.32 (1H, m), 3.21-3.15 (1H, m), 1.50-1.40 (1H, m), 1.72-1.62 (1H, m), 0.90-0.79 (1H, m).

^{13}C KMR (100.6 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 172.3, 140.8, 140.4, 128.7, 128.5, 128.1, 128.0, 127.3, 126.9, 62.3, 60.4, 57.8, 48.1, 35.2, 32.6.

AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: 312,1594. Noteikts: 312,1592.

4-(2-Hloretil)-1-metoksi-3,3-difenilpirolidīn-2-ons (2.56)

4-(2-Hidroksietil)-1-metoksi-3,3-difenilpirolidīn-2-ona (**2.54**) (0.24 g, 0.76 mmol) SOCl_2 (3 mL) šķīdumu DMF (50 μL) maisīja istabas temperatūrā 20 stundas. Lieko SOCl_2 atdestilēja, atlikumu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai un pievienoja pies. NaHCO_3 ūdens šķīdumu (15 mL). Maisījumu ekstrahēja ar MeOtBu (3 x 10 mL). Organiskos slāņus apvienoja un mazgāja ar ūdeni (20 mL), pies. NaCl ūdens šķīdumu (20 mL) un žāvēja virs b/ū Na_2SO_4 . Šķīdinātājus ietvaicēja un produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju (eluenti: EtOAc / PE). Ieguva produktu **2.56** (0.21 g, 84% yield), k.t. 123-125°C, EtOAc / PE (1:3) $R_f = 0.23$.

IR (filma, cm^{-1}): 1710 (C=O), 1445 (C-O, C-N).

^1H KMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.61-7.57 (2H, m), 7.41-7.20 (6H, m), 6.91-6.87 (2H, m), 3.88 (1H, dd, $J = 8.1, 7.1$), 3.87 (3H, s), 3.64-3.51 (2H, m), 3.45 (1H, ddd, $J = 11.2, 10.2, 4.3$), 3.22 (1H, dd, $J = 8.7, 8.1$), 1.90-1.99 (1H, m), 1.21-1.11 (1H, m).

^{13}C KMR (100.6 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 172.2, 140.7, 140.1, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 127.4, 127.2, 62.4, 57.6, 47.5, 42.7, 35.3, 32.6.

Aprēķināts: C, 69.19; H, 6.11; N, 4.25. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$. Noteikts: C, 68.99; H, 6.07; N, 4.21.

1-Metoksi-4-(2-morfolīnoetil)-3,3-difenilpirolidīn-2-ons (2.43)

4-(2-Hloretil)-1-metoksi-3,3-difenilpirolidīn-2-ona (**2.56**) (118 mg, 0.36 mmol) un morfolīna (0.20 mL, 2.27 mmol) šķīdumu etanolā (5 mL) karsē 105 °C temperatūrā 48 stundas. Tad šķīdinātājus ietvaicē un atlikumam pievieno ūdeni (10 mL). Maisījumu ekstrahē ar EtOAc (3 x 12 mL). Organiskos slāņus apvienoja un mazgāja ar ūdeni (30 mL), pies. NaCl ūdens šķīdumu (20 mL) un žāvēja virs b/ū Na_2SO_4 . Šķīdinātājus ietvaicēja un produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju (eluenti: EtOAc / PE).

Ieguva produktu **2.43** (0.1 g, 76% yield), MeOH / CH₂Cl₂ (1:9) R_f = 0.33.

IR (filma, cm⁻¹): 1706 (C=O), 1112 (C-O, C-N), 1045 (C-O, C-N).

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.59-7.54 (2H, m), 7.38-7.18 (6H, m), 6.93-6.87 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.84 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.0), 3.75-3.66 (4H, m), 3.38-3.27 (1H, m), 3.26-3.19 (1H, m), 2.46-2.27 (6H, m), 1.68-1.57 (1H, m), 0.90-0.78 (1H, m).

¹³C KMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 172.3, 140.8, 140.5, 128.7, 128.5, 128.1, 128.1, 127.3, 127.0, 66.9, 62.3, 58.0, 56.8, 53.9, 48.3, 36.4, 26.8.

Aprēķināts: C, 72.60; H, 7.42; N, 7.36. C₂₃H₂₈N₂O₃. Noteikts: 72.29; H, 7.51; N, 7.23.

(Z)-4-(2-Hidroksietil)-3,3-difenildihidrofuran-2(3H)-ona O-metil oksīms (2.55)

Ieguva 0.425 g (48 %) produkta **2.55**. analogiski savienojumam **2.54**.

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.51-7.42 (2H, m), 7.40-7.19 (6H, m), 7.09-7.02 (2H, m), 4.59 (1H, dd, *J* = 8.7, 6.9), 3.94 (1H, dd, *J* = 9.4, 8.7), 3.79 (3H, s), 3.74-3.61 (2H, m), 3.57-3.47 (1H, m), 1.87-1.78 (1H, m), 1.31-1.27 (1H, m), 1.04-0.92 (1H, m).

AEŠH-MS [M+H]⁺ 312 m/z

(Z)-4-(2-Hloretil)-3,3-difenildihidrofuran-2(3H)-ona O-metil oksīms (2.57)

Ieguva 0.43 g (81 %) produkta **2.57**. analogiski savienojumam **2.56**.

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.49-7.43 (2H, m), 7.38-7.22 (6H, m), 7.09-7.03 (2H, m), 4.58 (1H, dd, *J* = 8.6, 6.7), 3.80 (3H, s), 3.93 (1H, t, *J* = 8.8 Hz), 3.69-3.60 (1H, m), 3.55 (1H, dt, *J* = 11.0, 5.4 Hz), 3.40 (1H, ddd, *J* = 11.3, 9.7, 4.6 Hz) 2.07-1.97 (1H, m), 1.30-1.20 (1H, m).

¹³C KMR (100.6 MHz, CDCl₃, ppm) δ 161.2, 140.8, 140.6, 129.0, 128.9, 128.2, 128.1, 127.5, 127.3, 110.2, 71.9, 62.7, 58.9, 43.0, 41.9, 31.3.

AEŠH-MS [M+H]⁺ 330, 332 m/z

(Z)-4-(2-morfolinoetil)-3,3-difenildihidrofuran-2(3H)-ona O-metil oksīms (2.58)

Ieguva 0.09 g (31 %) produkta **2.58**. analogiski savienojumam **2.43**

¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.65-7.52 (2H, m), 7.38-7.18 (6H, m), 6.92-6.84 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.84 (1H, dd, *J* = 8.1, 7.0), 3.75-3.66 (4H, m), 3.26-3.17 (1H, m), 2.50-2.24 (6H, m), 1.68-1.57 (2H, m), 0.93-0.75 (1H, m).

AEŠH-MS [M+H]⁺ 381 m/z

*N*¹,*N*³-Bis(3,4-difluorfenil)-4-hidroksifenil-1,3-disulfonamīds (**2.61b**)

4-Metoksifenolu (1.0 g, 4.8 mmol) un hlorsulfonskābi (5 mL) karsēja 80 °C temperatūrā divas stundas. Reakcijas maisījumu atdzesēja, izleja uz ledu un ekstrahēja ar CHCl₃. Organiskos slāņus apvienoja un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Šķīdinātāju ietvaicēja pazeminātā spiedienā un produktu pārkristalizēja no petrolētera. Produkta (**2.59**) iznākums 0.45 g (30%).

Iepriekš pagatavoto 4-metoksibenz-1,3-disulfonildihlorīdu (**2.59**) (0.6 g, 1.97 mmol) un 3,4-difluoranilīnu (0.59 mL, 5.90 mmol) izšķīdināja piridīnā (8 mL) un maisīja istabas temperatūrā 18 stundas. Šķīdinātāju ietvaicēja pazeminātā spiedienā un pievienoja 1N HCl ūdens šķīdumu (20 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3 x 20 mL). Organiskos slāņus apvienoja un mazgāja ar 1N HCl ūdens šķīdumu un pies. NaCl ūdens šķīdumu. Žāvē virs b/ū Na₂SO₄. Šķīdinātāju ietvaicēja pazeminātā spiedienā un iegūto produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju (eluenti: PE / EtOAc). Produkta (**2.60b**) iznākums 0.25 g (26 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.91 (1H, s), 9.86 (1H, s), 7.93 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.74 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz), 8.38 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.32 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz), 7.30 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz), 7.11 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.05 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 6.93 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 6.70 (1H, dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz), 3.96 (3H, s), 2.18 (3H, s), 1.94 (3H, s).

*N*¹,*N*³-Bis(3,4-difluorfenil)-4-metoksibenz-1,3-disulfonamīda (**2.60b**) (0.25 g, 0.51 mmol) šķīdumu CH₂Cl₂ (4 mL) ledus vannā atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai un pilinot pievienoja 1 M BBr₃ šķīdumu CH₂Cl₂ (3 mL, 3.00 mmol) un maisīja istabas temperatūrā 2 stundas. Maisījumam lēni pievienoja MeOH (5 mL) un maisīja 30 min, pēc tam reakcijas maisījumu ietvaicēja. Atlikumu izšķīdināja EtOAc un mazgāja ar NaHCO₃ 5% ūdens šķīdumu, pies. NaCl ūdens šķīdumu un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Šķīdinātāju ietvaicēja pazeminātā spiedienā un iegūto produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju. Produkta (**2.61b**) iznākums 0.08 g (33 %).

200 MHz ¹H KMR (DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.4-11.8 (1H, pl s), 10.41 (1H, s), 8.07 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.69 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.36-7.14 (2H, m), 7.09-6.75 (5H, m).

AEŠH-MS [M-H]⁻ 475 m/z

4-Hidroksi-*N*¹,*N*³-difenilbenz-1,3-disulfonamīds (**2.61a**)

Ieguva analogiski savienojumam **2.61b** ar iznākumu 0.072 g (37 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 10.14 (1H, s), 8.09 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.59 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.25-7.08 (4H, m), 7.07-6.82 (7H, m).

AEŠH-MS [M-H]⁻ 403 m/z

*N*¹,*N*³-Bis(4-hlor-2-metilfenil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds(2.61c)

Ieguva analogiski savienojumam **2.61b** ar iznākumu 0.345 g (74 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.8-9.7 (1H, pl s), 7.82 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.58 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.17-6.94 (7H, m), 2.10 (3H, s), 1.72 (3H, s).

[M-H]⁻ 499 m/z

*N*³-(3-Hlor-2-metilfenil)-4-hidroksi-*N*¹-(4-trifluormetilfenil)benz-1,3-disulfonamīds (2.68a)

5-Brom-2-metoksibenz-1-sulfonilhlorīds (2.62)

Kolbu ar hlorsulfonskābi (26.00 mL) atdzesēja līdz -40 °C CO₂/acetona vannā un pievienoja 4-bromanizolu (10 g, 53.46 mmol). Reakcijas maisījumu iztureja -40 °C temperatūrā 2 stundas, pēc tam maisījumu izlej uz ledus un ekstrahē ar EtOAc (3 x 40 mL). Organiskos ekstraktus apvienoja un mazgāja ar ūdeni (120 mL), piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu (100 mL) un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Šķīdinātāju ietvaicēja un iegūto produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju (eluents: PE / EtOAc). Ieguva 13.2 g (73%) produkta **2.62**.

Spiediena ampulā iesvera (5.58 g, 19.55 mmol) 5-brom-2-metoksibenz-1-sulfonilhlorīdu (**2.63**), pievienoja MeCN (50 mL) un 3-hlor-2-metilnilīnu (6.92 g, 48.87 mmol). Ampulu karsēja eļļas vannā 90 °C temperatūrā 20 stundas. Pēc tam reakcijas maisījumu filtrēja, filtrātam pievienoja 1N HCl ūdens šķīdumu (120 mL) un ekstrahēja ar EtOAc. Organiskos ekstraktus apvienoja un mazgāja ar 1N HCl ūdens šķīdumu (200 mL), ūdeni (200 mL), piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu (150 mL) šķīdumu un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Šķīdinātāju ietvaicēja un iegūto produktu attīrīja pārkristalizējot no MeOH. Iegūst 5.80 g (76%) produkta **2.63**.

Spiediena ampulā iesvera 5-brom-*N*-(3-hlor-2-metilfenil)-2-metoksibenzsulfonamīdu (**2.63**) (2.5 g, 6.40 mmol), *tert*-butil karbamāta anhidrīdu (1.5 g, 12.80 mmol), CuI (0.37 g, 1.92 mmol), K₂CO₃ (1.86 g, 13.44 mmol), *N,N'*-dimetiletilēndiamīnu (0.40 mL, 3.84 mmol) un pievienoja 1,4-dioksānu (40 mL). Ampulu karsēja eļļas vannā

110 °C temperatūrā 48 stundas. Pēc tam reakcijas maisījumam pievienoja pies. NH₄Cl ūdens šķīdumu (100 mL) un ekstrahēja ar EtOAc. Organiskos ekstraktus apvienoja un mazgāja ar pies. NH₄Cl ūdens šķīdumu, ūdeni, pies. NaCl ūdens šķīdumu un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Ieguva 2.02 g (75 %) produkta **2.64**.

250 mL Apaļkolbā iesvera *terc*-Butil (3-(*N*-(3-hlor-2-metoksifenil)sulfamoil)-4-metoksifenil)karbamāts (**2.64**) (8.08 g, 20.67 mmol), pievieno trifluoretiķskābi (20 mL) un CH₂Cl₂ (80 mL). Reakcijas maisījumu iztureja istabas temperatūrā 16 stundas, pēc tam ledus vannā atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai un ar pilināmu piltuvi pievienoja NaOH (13.32 g, 33.30 mmol) šķīdumu ūdenī (70 mL). Slāņus atdalīja un ūdens slāni ekstrahēja ar EtOAc. Organiskos ekstraktus apvienoja un mazgāja ar ūdeni, pies. NaCl ūdens šķīdumu un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Ieguva 2.32 g (34%) produkta **2.65**.

Apaļkolbu ar izejvielu **2.65** (2.18 g, 6.68 mmol) etiķskābes (16.8 mL) un sālsskābes (10.5 mL) maisījumā ledus vannā atdzesēja līdz 5 °C temperatūrai. Pilinot, pievienoja NaNO₂ (0.51 g, 7.35 mmol) šķīdumu H₂O (0.7 mL) tā, lai reakcijas maisījuma temperatūra nepārsniegtu 5 °C. Pēc tam turpināja maisīšanu 5 °C temperatūrā 40 minūtes. Kamēr notiek diazotēšana, trīskaklu kolbā ieleja ledus etiķskābi (6.5 mL) un pievienoja SO₂ gāzes padevi. Ledus etiķskābi piesātināja ar SO₂ līdz kolbas svars palielinājies par 2.17 g. Pievieno CuCl (0.33 g, 3.34 mmol) un maisīja 10 minūtes istabas temperatūrā. Pēc tam maisījumu atdzesēja līdz 5 °C temperatūrai un pievienoja iepriekš pagatavoto diazotēšanas maisījumu, un maisīja istabas temperatūrā 1.5 stundas. Pēc tam reakcijas maisījumu izleja uz ledus. Kad ledus izkūst, radušās nogulsnes filtrēja un mazgāja ar atdzesētu ūdeni. Izžāvēta produkta **2.66** masa ir 1.12 g (41%).

3-(*N*-(3-Hlor-2-metilfenil)sulfamoil)-4-metoksibenz-1-sulfonilhlorīdu (**2.66**) (0.15 g, 0.36 mmol) un 4-trifluormetilānilīnu (0.088 g, 0.55 mmol) izšķīdināja piridīnā (2 mL) un maisīja istabas temperatūrā 20 stundas. Šķīdinātāju ietvaicēja pazeminātā spiedienā un pievienoja 1N HCl ūdens šķīdumu (20 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3 x 20 mL). Organiskos ekstraktus apvienoja un mazgāja ar 1N HCl ūdens šķīdumu un pies. NaCl ūdens šķīdumu. Žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Šķīdinātāju ietvaicēja pazeminātā spiedienā un iegūto produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju (eluents: PE / EtOAc). Produkta **2.68** iznākums 0.11 g (56 %).

^1H KMR (200 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 12.3-11.8 (1H, pl s), 10.74 (1H, s), 10.0-9.3 (1H, pl s), 7.94-7.90 (1H, m), 7.84-7.75 (1H, m), 7.59-7.50 (2H, m), 7.24-7.05 (4H, m), 6.97 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 1.2, 7.9$ Hz), 2.13 (3H, s).

N^3 -(3-Hlor-2-metilfenil)-4-hidroksi- N^1 -(4-(trifluormetil)fenil)benz-1,3-disulfonamīds (2.68a)

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā spiediena ampulā iesvera NaH (0.066 g, 60 % eļļā, 1.63 mmol). Attīrīja no eļļas, mazgājot ar Et₂O. Pievieno DMF (2 mL) un piepilināja *n*-DodSH (0.40 mL, 1.63 mmol). Maisīja istabas temperatūrā 10 minūtes un pievienoja N^3 -(3-hlor-2-metilfenil)-4-metoksi- N^1 -(4-(trifluormetil)fenil)benz-1,3-disulfonamīda (0.109 g, 0.20 mmol) šķīdumu DMF (3 mL). Reakcijas maisījumu karsēja 130 °C temperatūrā 16 stundas. Atšķaidīja ar pies. NH₄Cl ūdens šķīdumu (10 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3 x 10 mL). Organiskos slāņus apvienoja un mazgāja ar pies. NH₄Cl ūdens šķīdumu (20 mL), ūdeni (20 mL), pies. NaCl ūdens šķīdumu (20 mL). Žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Šķīdinātājus ietvaicēja un iegūto maisījumu mazgāja ar petrolēteri, lai atbrīvotos no *n*-DodSH. Produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju (eluenti: PE / EtOAc), ieguva produktu **2.68a** 0.063 g (59 %).

^1H KMR (200 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 12.3-11.8 (1H, pl s), 10.74 (1H, s), 10.0-9.3 (1H, pl s), 7.94-7.90 (1H, m), 7.84-7.75 (1H, m), 7.59-7.50 (2H, m), 7.24-7.05 (4H, m), 6.97 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 1.2, 7.9$ Hz), 2.13 (3H, s).

***N*-(3-Hlor-2-metilfenil)-2-hidroksi-5-(morfolinsulfonil)benzsulfonamīds (2.67a)**

Ieguva analogiski savienojumam (**2.68a**) ar iznākumu 0.165 g (70 %).

^1H KMR (200 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.52 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 6.97 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.44 (1H, dd, $J = 7.3, 2.0$ Hz), 5.89 (1H, s), 3.73-3.50 (4H, m), 3.03-2.88 (4H, m), 2.36 (3H, s).

Aprēķināts: C, 45,69; H, 4,28; N 6,27. C₁₇H₁₉ClN₂O₆S₂. Noteikts: C, 45,59; H, 4,20; N, 6,15.

Metil 3-(3-(*N*-(3-hlor-2-metilfenil)sulfamoil)-4-hidroksifenilsulfonamīda)-2-metilbenzoāts (2.69a)

Ieguva analogiski savienojumam (**2.68a**) ar iznākumu 0.098 g (62 %).

^1H KMR (200 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 12.2-12.0 (1H, pl s), 9.8-9.5 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.58-7.48 (2H, m), 7.26 (1H, dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz), 7.15-7.00 (3H, m), 6.97-6.83 (2H, m), 3.78 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.05 (3H, s).

[M-H] $^-$ 523 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-4-hidroksi-*N*³-fenilbenz-1,3-disulfonamīds (2.76)**

Kolbu ar hlorsulfonskābi (16.00 mL, 23.34 mmol) atdzesēja līdz -40 °C temperatūrai CO₂/acetona vannā un pilinot, pievienoja 2-bromanizolu (5.00 g, 26.73 mmol). Reakcijas maisījumu iztureja -40 °C temperatūrā 2 stundas, pēc tam maisījumu izleja uz ledus un ekstrahēja ar EtOAc (3 x 40 mL). Organiskos ekstraktus apvienoja un mazgāja ar ūdeni (120 mL), pies. NaCl ūdens šķīdumu (100 mL) un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Šķīdinātāju ietvaicēja un iegūto produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju (eluenti: PE / EtOAc); ieguva 6.00 g (66%) produkta **2.70**.

Spiediena ampulā iesvera 3-brom-4-metoksibenzol-1-sulfonskābes hlorīdu (**2.70**) (1.00 g, 3.50 mmol), pievienoja MeCN (11 mL) un 3-hlor-2-metilanilīnu (1.24 g, 8.75 mmol). Ampulu aizkorķē un karsēja eļļas vannā 90 °C temperatūrā 70 stundas. Pēc tam reakcijas maisījumam pievienoja H₂O (100 mL) un ekstrahēja ar EtOAc. Organiskos ekstraktus apvienoja un mazgāja ar pies. NaCl ūdens šķīdumu un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Šķīdinātāju ietvaicēja un iegūto produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfijas palīdzību (eluenti: PE / EtOAc), ieguva 1.35 g (93%) produkta (**2.70**). Tālāk (**2.72**) Ieguva analogiski savienojumam (**2.64**) ar iznākumu 1.83 g (68 %). Savukārt (**2.73**) ieguva analogiski savienojumam (**2.65**) ar iznākumu 2.86 g (42%).

Apaļkolbā ar 3-amino-*N*-(3-hlor-2-metilfenil)-4-metoksibenzosulfonamīdu (**2.73**) (3.27 g, 10.00 mmol) ielēja etiķskābi (25 mL) un sālsskābi (15.4 mL), maisījumu atdzesēja ledus vannā līdz 5 °C temperatūrai. Maisījumam pilinot, pievienoja NaNO₂ (0.76 g, 11 mmol) šķīdumu ūdenī (1.15 mL) tā, lai reakcijas maisījuma temperatūra nepārsniegtu 5 °C. Pēc NaNO₂ piepilināšanas turpina maisīt 40 minūtes 5 °C temperatūrā. Kamēr notiek diazotēšana, trīskaklu apaļkolbā ieleja ledus etiķskābi (9.7 mL) un pievienoja SO₂ gāzes padevi. Ledus etiķskābi piesātināja ar SO₂, līdz kolbas svars palielinās par 3.2 g. Piesātinātajai ledus etiķskābei pievienoja CuCl (0.49 g, 5 mmol) un maisīja vēl 10 minūtes. Maisījumu atdzesēja līdz 5 °C un pievienoja iepriekš pagatavoto diazotēšanas maisījumu. Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 1 stundu un izleja uz ledus. Kad ledus izkūst, filtrēja radušās nogulsnes

un mazgāja ar atdzesētu ūdeni. Produktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfijas palīdzību (eluents CH₂Cl₂), ieguva 1.59 g (39%) produkta **2.74**.

Spiediena ampulā iesvera 5-(*N*-(3-hlor-2-metoksifenil)sulfamoil)-2-metoksibenz-1-sulfonskābes hlorīdu (**2.74**) (0.25 mg, 0.61 mmol), pievienoja anilīnu (0.11 mL, 1.22 mmol), TEA (0.09 mL, 0.61 mol) un toluolu (8 mL). Reakcijas maisījumu karsēja 100 °C temperatūrā 18 stundas. Pēc tam reakcijas maisījumam pievienoja 1N HCl ūdens šķīdumu (30 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3 x 30 mL). Organiskos ekstraktus apvienoja un mazgāja ar 1N HCl ūdens šķīdumu, ūdeni, pies. NaCl ūdens šķīdumu un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju (eluents: PE / EtOAc), ieguva produktu **2.75**, 0.188 g (66 %).

*N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-4-metoksi-*N*³-fenilbenz-1,3-disulfonamīda (**2.75**) (0.188 g, 0.40 mmol) šķīdumu CH₂Cl₂ (14 mL) atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai un pilinot, pievienoja BBr₃ šķīdumu CH₂Cl₂ (1 M, 3 mL, 3.00 mmol), maisīja istabas temperatūrā 3 stundas. Pēc tam reakcijas maisījumam lēni pievienoja MeOH (5 mL) un maisīja 1 stundu. Reakcijas maisījumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Atlikumu izšķīdināja CH₂Cl₂ (30 mL) un mazgāja ar ūdeni (40 mL). Ūdens slāni ekstrahēja ar CH₂Cl₂ (2 x 40 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar ūdeni un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Šķīdinātāju ietvaicēja pazeminātā temperatūrā un iegūto produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju (eluents: PE / EtOAc); ieguva produktu **2.76**, 0.101 g (55 %). k.t. 200-203 °C.

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.2-11.9 (1H, pl s), 10.4-10.0 (1H, pl s), 9.78 (1H, s), 8.08 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.47 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.34-7.26 (1H, m), 7.24-6.93 (7H, m), 6.74-6.66 (1H, m), 1.96 (3H, s).

Aprēķināts: C, 50,39; H, 3,78; N 6,18. C₁₉H₁₇ClN₂O₅S₂. Noteikts: C, 50,22; H, 3,69; N, 5,84.

*N*¹,*N*³-Bis(3-hlor-2-metilfenil)-4-hidroksi-*N*³-metilbenz-1,3-disulfonamīds (**2.77**)

Ieguva analogiski savienojumam (**2.76**) ar iznākumu 0.115 g (70 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.8-9.7 (1H, pl s), 7.77 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.63 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.49-7.41 (1H, m), 7.35-7.28 (1H, m), 7.20-7.05 (3H, m), 6.89-6.82 (1H, m), 6.79-6.72 (1H, m), 3.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.03 (3H, s).

[M-H]⁻ 513 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-4-hidroksi-*N*³-((1-metilpiperidīn-2-il)metil)benz-1,3-disulfonamīds (2.108)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** izmantojot *n*-DodSH un NaH metilgrupas nošķelšanai pēc savienojuma (**2.68a**) metodes ar iznākumu 0.053 mg (30 %). k.t. 108-111 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.3-12.0 (1H, pl s), 9.81 (1H, s), 9.6-9.2 (1H, pl s), 7.92 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.85-7.72 (1H, m), 7.66 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 7.32 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 7.15 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.13 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 6.54 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 3.13-2.98 (4H, m), 2.77 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.8-1.3 (7H, m).

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-4-hidroksi-*N*³-(piperidīn-2-ilmetil)benz-1,3-disulfonamīds (2.107)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** izmantojot *n*-DodSH un NaH metilgrupas nošķelšanai pēc savienojuma (**2.68a**) metodes ar iznākumu 0.031 g (33 %). k.t. 187-190 °C.

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.72-9.11 (2H, m), 7.80 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.30-7.20 (1H, m), 7.24 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.09 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 6.93 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 6.37 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 3.5-2.7 (6H, m), 2.12 (3H, s), 1.78-1.28 (5H, m).

[M+H]⁺ 474 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-*N*³-(2-hlor-4-piridinil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.87)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.08 g (71 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.4-12.3 (1H, pl s), 11.4-11.3 (1H, pl s), 9.88 (1H, s), 8.22 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 7.57 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.36-7.28 (1H, m), 7.11-6.98 (4H, m), 6.82-6.74 (1H, m), 2.01 (3H, s).

[M-H]⁻ 486 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-*N*³-(3,4-diflorfenil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.78)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.115 g (70 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.6-9.1 (1H, pl s), 7.83-7.75 (1H, m), 7.32-7.14 (3H, m), 7.12-6.92 (2H, m), 6.92-6.73 (2H, m), 6.54 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 1.88 (3H, s).

[M-H]⁻ 487 m/z

Metil 3-(5-(*N*-(3-hlor-2-metilfenil)sulfamoil)-2-hidroksifenilsulfonamido)-2-metilbenzoāts (2.83)

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.175 g (82 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.7-9.5 (1H, pl s), 7.79 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.58-7.50 (1H, m), 7.46 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.32-7.24 (1H, m), 7.23-7.14 (2H, m), 7.09-6.90 (2H, m), 6.77-6.70 (1H, m), 3.80 (3H, s), 2.35 (3H, s), 1.94 (3H, s).

[M-H]⁻ 523 m/z

3-((5-(*N*-(3-Hlor-2-metilfenil)sulfamoil)-2-hidroksifenil)sulfonamīda)-2-metilbenzoscābe (2.84)

Ieguva no savienojuma **2.83** (0.090 g, 0.17 mmol) veicot hidrolīzi ar 2N NaOH (3 mL) acetonitrilā (6 mL). Reakcijas maisījumu paskābināja ar 1N HCl ūdens šķīdumu līdz pH=2 un izveidojušas nogulsnes filtrēja un žāvēja. Ieguva produktu **2.84** ar iznākumu 0.068 g (78 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.4-12.2 (1H, pl s), 9.75 (1H, s), 9.64 (1H, pl s), 7.84 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.63-7.51 (2H, m), 7.33-7.25 (1H, m), 7.21-6.98 (4H, m), 6.73-6.65 (1H, m), 2.36 (3H, s), 1.95 (3H, s).

[M-H]⁻ 509 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-*N*³-(4-trifluorfenil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.79)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.110 g (54 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.3-11.9 (1H, pl s), 11.1-10.6 (1H, pl s), 9.81 (1H, s), 8.19 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.62-7.52 (1H, m), 7.47 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.33-7.22 (3H, m), 7.05-6.93 (2H, m), 6.79-6.71 (2H, m), 1.91 (3H, s).

[M+NH₄]⁺ 538 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-4-hidroksi-*N*³-(1-metilpiperidīn-4-il)benz-1,3-disulfonamīds (2.98)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.070 g (38 %). k.t. 154-157 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.9-11.8 (1H, pl s), 9.9-9.6 (1H, pl s), 8.00-7.92 (1H, m), 7.97-7.76 (1H, m), 7.61 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.32 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 7.18-7.11 (1H, m), 7.10 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.42-3.14 (4H, m), 3.15-2.89 (1H, m), 2.66 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.8-1.5 (4H, m).

[M+H]⁺ 474 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-*N*³-cikloheksil-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.88)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.102 g (50 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.9-11.8 (1H, pl s), 9.80 (1H, s), 8.00 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.45-7.28 (2H, m), 7.17-7.02 (2H, m), 6.90-6.83 (1H, m), 2.97-2.79 (1H, m), 2.06 (3H, s), 1.72-1.42 (5H, m), 1.35-0.97 (5H, m).

[M-H]⁻ 457 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-*N*³-(2-metilcikloheksil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.90)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.081 g (70 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.8 (1H, s), 9.79 (1H, s), 7.99 (0.6H, d, *J* = 2.4 Hz, majorais diastereomērs), 7.93 (0.4H, d, *J* = 2.4 Hz, minorais diastereomērs), 7.59 (0.4H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, minorais diastereomērs), 7.55 (0.6H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, majorais diastereomērs), 7.44-7.02 (4H, m), 6.90-6.85 (1H, m), 3.08-2.98 (1H, m), 2.07 (2H, s, majorais diastereomērs), 2.06 (1H, s, minorais diastereomērs), 1.68-0.83 (9H, m), 0.73 (2H, d, *J* = 6.4 Hz, majorais diastereomērs), 0.71 (1H, d, *J* = 6.4 Hz, minorais diastereomērs).

[M-H]⁻ 471 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-*N*³-(5-hlor-2-metilfenil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.80)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.053 g (39 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.19 (1H, s), 9.78 (1H, s), 9.70 (1H, s), 7.89 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 7.29 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.21-7.07 (4H, m), 7.02 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 6.71 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 2.14 (3H, s), 1.94 (3H, s).

[M-H]⁻ 499 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-*N*³-(3-piridil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.88)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.180 g (84 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.6-9.4 (1H, pl s), 8.26 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.16 (1H, dd, *J* = 4.6, 1.4 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.45-7.37 (1H, m), 7.33-7.13 (3H, m), 7.06-6.95 (1H, m), 6.76-6.60 (2H, m), 1.96 (3H, s).

[M+H]⁺ 454 m/z

***N*³-Benzil-*N*¹-(3-hlor-2-metilfenil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.99)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.05 g (66 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.9-11.8 (1H, pl s), 9.75 (1H, s), 8.0-7.9 (1H, pl s), 7.90 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.32-7.15 (6H, m), 7.15-7.04 (1H, m), 7.04-6.96 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.88-6.79 (1H, m), 4.00-3.90 (2H, m), 2.05 (3H, s).

[M-H]⁻ 465 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-*N*³-(4,4-dimetilcikloheksil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.92)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.07 g (57 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.9-11.8 (1H, pl s), 9.78 (1H, s), 7.97 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.55 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.40-7.26 (2H, m), 7.14-7.00 (2H, m), 6.89-6.82 (1H, m), 2.91-2.73 (1H, m), 2.03 (3H, s), 1.54-0.91 (8H, m), 0.80 (6H, s).

[M-H]⁻ 485 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-*N*³-(3-hidroksi-2-metilfenil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.81)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** reakcijā ar 3-metoksi-2-metilānilīnu. Reakcijā ar BBr₃ nošķēļas arī anilīna metoksigrupa, veidojot produktu **2.81** ar iznākumu 0.051 g (28 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.06 (1H, s), 9.72 (1H, s), 9.40 (1H, s), 9.26 (1H, s), 7.83 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.51 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.31-7.24 (1H, m), 7.11-6.96 (2H, m), 6.85-6.74 (1H, m), 6.68-6.57 (2H, m), 6.44-6.36 (1H, m), 1.98 (3H, s), 1.97 (3H, s).

[M-H]⁻ 481 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-*N*³-(cikloheksilmetil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.106)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.06 g (29 %). k.t. 171-175 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.9-11.8 (1H, pl s), 9.78 (1H, s), 7.91 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.59 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.40-7.33 (1H, m), 7.29 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 7.10 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.86 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 2.55-2.45 (2H, m), 2.04 (3H, s), 1.72-1.51 (5H, m), 1.46-1.25 (1H, m), 1.28-1.01 (3H, m), 0.92-0.61 (2H, m).

[M-H]⁻ 471 m/z

***N*³-(Butil)-*N*¹-(3-hlor-2-metilfenil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.93)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.049 g (25 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.84 (1H, s), 9.78 (1H, s), 7.89 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.61 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.35 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 7.29 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 7.10 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.07 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.91-6.83 (1H, m), 2.72-2.59 (2H, m), 2.02 (3H, s), 1.37-1.10 (4H, m), 0.80-0.69 (3H, m).

[M-H]⁻ 431 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-*N*³-(3-dimetilamino-2-metilfenil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.82)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.08 g (43 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.12 (1H, s), 9.76 (1H, s), 9.58 (1H, s), 7.83 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.57 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.36-6.97 (4H, m), 7.03 (1H, dd, *J*

= 8.0, 8.0 Hz), 6.89-6.76 (1H, m), 6.75-6.66 (1H, m), 2.83 (6H, s), 2.24 (3H, s), 1.97 (3H, s).

[M-H]⁻ 499 m/z

***N*³-(3-Hlorbenzil)-*N*¹-(3-hlor-2-metilfenil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.101)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.057 g (28 %). k.t. 164-167 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.93 (1H, s), 9.75 (1H, s), 8.17-8.00 (1H, m), 7.89 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.58 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.32-7.20 (4H, m), 7.17-6.99 (3H, m), 6.86-6.78 (1H, m), 4.04-3.93 (2H, m), 2.04 (3H, s).

[M-H]⁻ 499 m/z

***N*³-(2-Hlorbenzil)-*N*¹-(3-hlor-2-metilfenil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.100)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.073 g (37 %). k.t. 166-169 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.95 (1H, s), 9.77 (1H, s), 8.09-7.97 (1H, m), 7.96 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.47-7.40 (1H, m), 7.37-7.20 (4H, m), 7.09 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.02 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.87-6.80 (1H, m), 4.15-4.06 (2H, m), 2.04 (3H, s).

[M-H]⁻ 499 m/z

***N*³-(4-Hlorbenzil)-*N*¹-(3-hlor-2-metilfenil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.102)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.089 g (43 %). k.t. 160-163 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.88 (1H, s), 9.76 (1H, s), 8.03 (1H, t, *J* = 6.2 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.58 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.32-7.16 (5H, m), 7.10 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.01 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.89-6.81 (1H, m), 3.95 (2H, d, *J* = 6.2 Hz), 2.04 (3H, s).

[M-H]⁻ 499 m/z

***N*³-(4-Brom-2-metilfenil)-*N*¹-(3-hlor-2-metilfenil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.85)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.09 g (46 %). k.t. 226-228 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.13 (1H, s), 9.74 (1H, s), 9.55 (1H, s), 7.84 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.54 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.40-7.34 (1H, m), 7.31-7.20 (2H, m), 7.10-7.00 (2H, m), 6.99-6.91 (1H, m), 6.70-6.63 (1H, m), 2.14 (3H, s), 1.93 (3H, s).

[M-H]⁻ 543 m/z

***N*³-(5-Brom-3-metil-2-piridil)-*N*¹-(3-hlor-2-metilfenil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.86)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.035 g (20 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.75 (1H, pl s), 8.08 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.83-7.82 (1H, m), 7.72-7.71 (1H, m), 7.46 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 7.31-7.26 (1H, m), 7.07 (1H, dd, *J* = 8.0 Hz), 6.94-6.82 (2H, m), 6.71-6.61 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.04 (3H, s).

[M-H]⁻ 544 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-4-hidroksi-*N*³-(*trans*-4-metilcikloheksil)benz-1,3-disulfonamīds (2.91)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.04 mg (51 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.77 (1H, s), 7.98 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.53 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.30 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 7.09 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.01 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.86 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 2.85-2.71 (1H, m), 2.04 (3H, s), 1.62-1.45 (4H, m), 1.36-1.09 (4H, m), 0.88-0.70 (1H, m), 0.77 (3H, d, *J* = 6.4 Hz).

[M-H]⁻ 471 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-4-hidroksi -*N*³-(*trans*-4-triflormetilcikloheksil)benz-1,3-disulfonamīds (2.94)** Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.035 g (40 %). k.t. 204-205 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.86 (1H, s), 9.78 (1H, s), 7.99 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.55 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.29 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.60-7.51 (1H, m), 7.10 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.05 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 2.98-2.80 (1H, m), 2.18-2.07 (1H, m), 2.03 (3H, s), 1.83-1.60 (4H, m), 1.38-1.02 (4H, m).

[M+H]⁺ 527 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-4-hidroksi-*N*³-(*cis*-4-triflormetilcikloheksil)benz-1,3-disulfonamīds (2.95)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.025 g (37 %). k.t. 204-205 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.91 (1H, s), 9.77 (1H, s), 7.90 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.61 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.60-7.53 (1H, m), 7.30 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.10 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.85 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.23-3.12 (1H, m), 2.27-2.16 (1H, m), 2.03 (3H, s), 1.72-1.38 (8H, m).

[M+H]⁺ 527 m/z

***N*³-(*trans*-4-*tert*-Butilcikloheksil)-*N*¹-(3-hlor-2-metilfenil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.96)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.042 g (44 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.84 (1H, s), 9.76 (1H, s), 7.89 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.61 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.29 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.24 (1H, d, *J* = 6.6 Hz), 7.12-7.06 (2H, m), 6.87 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.19-3.13 (1H, m), 2.02 (3H, s), 1.62-1.55 (2H, m), 1.46-1.24 (6H, m), 0.98-0.88 (1H, m), 0.79 (9H, s).

[M-H]⁻ 513 m/z

***N*³-(*cis*-4-*tert*-Butilcikloheksil)-*N*¹-(3-hlor-2-metilfenil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.97)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.035 g (41 %). k.t. 214-215 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.82 (1H, s), 9.77 (1H, s), 7.98 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.54 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.4-7.3 (1H, pl s), 7.29 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.10 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.03 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 2.84-2.73 (1H, m), 2.04 (3H, s), 1.66-1.56 (4H, m), 1.23-1.09 (2H, m), 0.86-0.73 (12H, m).

[M-H]⁻ 513 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-4-hidroksi-*N*³-(1-feniletil)benz-1,3-disulfonamīds (2.103)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** izmantojot n-DodSH un NaH metilgrupas nošķelšanai pēc savienojuma (**2.68a**) metodes ar iznākumu 0.084 g (63 %). k.t. 155-157 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.81 (1H, s), 9.75 (1H, s), 8.01 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.89 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.52 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.30 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 7.22-7.06 (6H, m), 6.94 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.84 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 4.18 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 2.05 (3H, s), 1.23 (3H, d, *J* = 7.0 Hz).

[M-H]⁻ 479 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-*N*³-[2-(1-piperidinil)etil]-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.110)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.086 g (57 %). k.t. 207-209 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.7-9.5 (1H, pl s), 7.87 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.52 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.29 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz), 7.11 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 6.94-6.82 (2H, m), 3.23-2.97 (8H, m), 2.07 (3H, s), 1.86-1.66 (4H, m), 1.69-1.40 (2H, m).

[M+H]⁺ 488 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-*N*³-[(3-hlor-5-triflormetil-2-piridil)etil]-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.105)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.028 g (15 %). k.t. 188-191 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.84 (1H, s), 9.77 (1H, s), 8.66 (1H, d, *J* = 1.4 Hz), 8.34 (1H, d, *J* = 1.4 Hz), 7.92 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.95-7.84 (1H, m), 7.54 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.28 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 7.09 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 6.95 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.84 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 4.37 (2H, d, *J* = 5.8 Hz), 2.04 (3H, s).

[M+H]⁺ 570 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-4-hidroksi-*N*³-((tetrahidrofurān-2-il)etil)benz-1,3-disulfonamīds (2.109)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** izmantojot n-DodSH un NaH metil grupas nošķelšanai pēc savienojuma (**2.68a**) metodes ar iznākumu 0.121 g (69 %). k.t. 194-195 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.0-11.8 (1H, pl s), 9.77 (1H, s), 7.90 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.60 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.40-7.26 (1H, m), 7.30 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 7.10 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.84 (1H, dd, *J* = 8.0,

1.2 Hz), 3.75 (1H, $J = 6.2$ Hz), 3.67-3.42 (2H, m), 2.74 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 2.05 (3H, s), 1.85-1.63 (3H, m), 1.60-1.43 (1H, m).

[M-H]⁻ 459 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-*N*³-(2-piridilmetil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.104)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.115 g (74 %). k.t. 167-170°C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.78 (1H, s), 8.67-8.60 (1H, m), 8.30-8.11 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.74-7.58 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 4.31 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 2.06 (3H, s).

[M+H]⁺ 468 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-4-hidroksi-*N*³-(2-morfolinoetil)benz-1,3-disulfonamīds (2.111)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.08 g (45 %). k.t. 223-226 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.7-9.4 (1H, pl s), 7.88 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz), 3.56-3.45 (4H, m), 2.90-2.78 (2H, m), 2.40-2.24 (6H, m), 2.05 (3H, s).

[M-H]⁻ 499 m/z

***N*¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-4-hidroksi-*N*³-(2-(1-metilpirrolidīn-2-il)etil)benz-1,3-disulfonamīds (2.112)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.08 mg (63 %). k.t. 155-158 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.90 (1H, s), 9.3-9.0 (1H, pl s), 8.05 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.01-7.91 (1H, m), 7.83-7.74 (1H, m), 7.44-7.29 (2H, m), 7.14 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 6.87-6.78 (1H, m), 3.98 (2H, s), 3.45-3.10 (4H, m), 3.02-2.85 (1H, m), 2.66 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.82-1.50 (4H, m).

[M+H]⁺ 488 m/z

3-(4-{5-[N-(3-Hlor-2-metilfenil)sulfamoil]-2-hidroksifenilsulfonamido}-2-fluor-3-metilfenil)-N,N-dimetilpropānamīds (2.114)

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** ar iznākumu 0.075 g (54 %). k.t. 190-191°C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.7-9.5 (1H, pl s), 7.78 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.45 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.27 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 7.08-6.91 (3H, m), 6.73 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.71 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 2.84 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.72-2.64 (2H, m), 2.54-2.40 (2H, m), 2.08 (3H, d, *J* = 2.0 Hz), 1.93 (3H, s).

[M+H]⁺ 584 m/z

N¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-N³-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.115)

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** izmantojot n-DodSH un NaH metilgrupas nošķelšanai pēc savienojuma (**2.68a**) metodes ar iznākumu 0.067 g (52 %). k.t. 223-225 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.9-9.6 (1H, pl s), 8.05 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.50 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.27 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.2), 7.08 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 6.92 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.84 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 2.06 (6H, s), 1.99 (3H, s).

[M+H]⁺ 488 m/z

N¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-4-hidroksi-N³-(4-(trifluormetil)tiazol-2-il)benz-1,3-disulfonamīds (2.116)

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** izmantojot n-DodSH un NaH metilgrupas nošķelšanai pēc savienojuma (**2.68a**) metodes ar iznākumu 0.06 mg (50 %). k.t. 192-195 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.8-9.6 (1H, pl s), 7.95 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.50-7.35 (1H, m), 7.31-7.20 (2H, m), 7.03 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 6.96-6.78 (2H, m), 2.02 (3H, s).

[M+H]⁺ 528 m/z

N¹-(3-Hlor-2-metilfenil)-N³-(2-((dimetilamino)metil)cikloheksil)-4-hidroksibenz-1,3-disulfonamīds (2.113)

Ieguva analogiski savienojumam **2.76** izmantojot *n*-DodSH un NaH metilgrupas nošķelšanai pēc savienojuma (**2.68a**) metodes ar iznākumu 0.067 g (50 %). k.t. 185-188 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.5-8.8 (1H, pl s), 7.82 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.28 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz), 7.25 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.08 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 6.92 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.51 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 2.93-2.69 (2H, m), 2.54 (6H, s), 2.10 (3H, s), 1.88-1.44 (5H, m), 1.36-0.80 (4H, m).

[M+H]⁺ 516 m/z

Benzimidazolus saturošu sulfonamīdu sintēzes visparīgā metode

50 mL Apaļkolbu ar 3-amino-*N*-(3-hlor-2-metilfenil)-4-metoksibenzsulfonamīdu (**2.73**) (0.50 g, 1.54 mmol) sausā CH₂Cl₂ (10 mL) atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai argona atmosfērā. Pievieno TCDi (0.33 g, 1.85 mmol) šķīduma CH₂Cl₂ (10 mL) un maisīja istabas temperatūrā 20 stundas. Tad reakcijas maisījumam pievienoja ūdeni (30 mL) un slāņus atdalīja. Ūdens slāni ekstrahēja ar CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). Organiskos ekstraktus apvienoja, mazgāja ar ūdeni un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Šķīdinātājus ietvaicēja un produktu **2.117** (0.56 g, 1.52 mmol) izšķīdināja sausā DMF (6 mL) un pievienoja diamīnu (**a-f**) (0.16 g, 1.52 mmol). Maisīja istabas temperatūrā 16 stundas un tad pievienoja EDC (0.29 g, 1.52 mmol) un karsēja 100 °C temperatūrā 3 stundas. Reakcijas maisījumam pievienoja ūdeni (30 mL) un ekstrahēja ar EtOAc. Organiskos ekstraktus apvienoja un mazgāja ar ūdeni, piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Šķīdinātājus ietvaicēja un produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju (eluent: PE / EtOAc); ieguva produktu **2.118a-f**.

3-((1*H*-benz[d]imidazol-2-il)amino)-*N*-(3-hlor-2-metilfenil)-4-hidroksibenzsulfonamīds (2.119a)

Izkarsētā spiediena ampulā iesvera NaH 60 % eļļā (0.145 g, 3.62 mmol). Attīrīja no eļļas mazgājot ar Et₂O. Atlikumam pievienoja DMF (2 mL) un maisījumam pilinot, pievienoja *n*-DodSH (0.86 mL, 3.62 mmol). Maisīja istabas temperatūrā 10 minūtes un pievienoja 3-((1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-*N*-(3-hlor-2-metilfenil)-4-metoksibenzsulfonamīda (**2.118a**) (0.200 g, 0.45 mmol) šķīdumu DMF (3 mL). Reakcijas maisījumu karsēja 130 °C temperatūrā 16 stundas, pēc tam atšķaidīja ar pies. NH₄Cl ūdens šķīdumu (10 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3 x 10 mL). Organiskos

slāņus apvienoja un mazgāja ar pies. NH₄Cl ūdens šķīdumu (20 mL), ūdeni (20 mL), pies. NaCl ūdens šķīdumu (20 mL). Žāvēja virs b/ū Na₂SO₄. Šķīdinātājus ietvaicēja un atlikumu mazgāja ar petrolēteri, lai atbrīvotos no *n*-DodSH. Produktu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju (eluents: PE / EtOAc), ieguva produktu (**2.119a**) 0.105 g (54 %). k.t. 243-244 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.2-10.6 (1H, pl s), 8.95 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 8.89-8.80 (1H, pl s), 7.38-7.28 (2H, m), 7.21 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 7.10 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 7.04-6.97 (4H, m), 6.86 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 2.10 (3H, s).

[M+H]⁺ 429 m/z

3-(5-Hlor-1H-benzimidazol-2-ilamino)-N-(3-hlor-2-metilfenil)-4-hidroksi-benzulfonamīds (2.119c)

Ieguva analogiski savienojumam **2.119a** ar iznākumu 0.146 g (66 %). k.t. 187-190 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.5-11.1 (1H, pl s), 10.6-10.2 (1H, pl s), 9.73 (1H, s), 8.1-7.8 (1H, pl s), 7.50-7.33 (3H, m), 7.31-7.19 (2H, m), 7.11 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.10 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.95 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 2.13 (3H, s).

[M+H]⁺ 463 m/z

3-(7-Hlor-1H-benzimidazol-2-ilamino)-N-(3-hlor-2-metilfenil)-4-hidroksi-benzulfonamīds (2.119e)

Ieguva analogiski savienojumam **2.119a** ar iznākumu 0.093 g (57 %). k.t. 272-273 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.4-11.1 (1H, pl s), 9.6-9.4 (1H, pl s), 9.06-8.60 (1H, m), 8.96 (1H, s), 7.33-7.28 (1H, m), 7.22 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 7.14-6.99 (5H, m), 6.90 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 2.09 (3H, s).

[M+H]⁺ 463 m/z

N-(3-Hlor-2-metilfenil)-3-(3a,4,5,6,7,7a-heksahidro-1H-benzimidazol-2-ilamino)-4-hidroksi-benzulfonamīds (2.119b)

Ieguva analogiski savienojumam **2.119a** ar iznākumu 0.095 g (63 %). k.t. 177-180 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.9-9.6 (1H, pl s), 8.54-8.37 (2H, m), 7.48-7.39 (2H, m), 7.29 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.09 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.08 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.21-3.09 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.09-1.94 (2H, m), 1.78-1.63 (2H, m), 1.52-1.20 (4H, m).

[M+H]⁺ 435 m/z

***N*-(3-Hlor-2-metilfenil)-3-((5,6-dihlor-1*H*-benz[d]imidazol-2-il)amino)-4-hidroksibenzulfonamīds (2.119d)**

Ieguva analogiski savienojumam **2.119a** ar iznākumu 0.075 g (63 %).

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.3-10.9 (1H, pl s), 9.9-9.5 (1H, pl s), 9.10 (1H, s), 8.90 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.59-7.50 (2H, m), 7.23 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 7.10 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.08-6.96 (2H, m), 6.90 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 2.07 (3H, s).

[M+H]⁺ 497 m/z

3-((5-(*terc*-Butil)-1*H*-benz[d]imidazol-2-il)amino)-*N*-(3-hlor-2-metilfenil)-4-hidroksibenzulfonamīds (2.119f)

Ieguva analogiski savienojumam **2.119a** ar iznākumu 0.110 g (67 %). k.t. 180-185 °C

¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11.4-10.6 (2H, pl s), 9.6-9.4 (1H, pl s), 8.96 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 8.9-8.7 (1H, pl s), 7.37-7.18 (3H, m), 7.16-6.94 (4H, m), 6.88 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 2.10 (3H, s), 1.31 (9H, s).

[M+H]⁺ 485 m/z

GALVENIE REZULTĀTI

1. Sintezētas divas oriģinālas mPGES-1 inhibitoru sērijas: 53 arēnu sulfonamīdi un 24 2-aminobenzimidazoli;
2. Divi no sintezētājiem arēnu sulfonamīdiem uzrādīja mPGES-1 inhibitorās īpašības nanomolārā koncentrācijā;
3. Izstrādāta efektīva hirālas aminoskābes saturošu 2-aminobenzimidazolu sintēzes metode, kurā tiourīnvielas starpsavienojuma ciklizēšanas-desulfurēšanas reakcijā izmantota jodetiķskābe;
4. Izstrādāta *Doxapram* un tā analogu oriģināla sintēzes metode, kas balstās uz iekšmolekulāru S_N2' -tipa ciklizācijas reakciju. Ar izstrādāto metodi iegūti 6 jauni *Doxapram* analogi;
5. Izstrādāta ērta sintēzes metode *Doxapram* *N*-metoksianaloga iegūšanai;
6. Izstrādātas divas *Doxapram* enantioselektīvās sintēzes metodes. π -Alilpalādijs kompleksa iekšmolekulārās alilalkilēšanas reakcijā enantiomēri bagātinātais *Doxapram* iegūts ar 70% ee. Savukārt litija enolāta iekšmolekulārās S_N2' -tipa ciklizācijas reakcijā sparteīna klātbūtnē *Doxapram* veidojās ar 31% ee.

SECINĀJUMI

1. Stipras bāzes (KHMDs) izmantošana palādijs katalizētās iekšmolekulārās asimetriskās Cudži-Trosta (*Tsuji-Trost*) alilalkilēšanas apstākļos izraisa konkurējošu nekatalizētu S_N2' -tipa ciklizācijas reakciju, kurā veidojas racēmisks produkts;
2. KHMDs ir izmantojams enolātu ģenerēšanai enantioselektīvajā iekšmolekulārajā alilalkilēšanas reakcijā ar iepriekš pagatavotu π -alilpalādijs kompleksu;
3. Hirālās litija bāzes nenodrošina enantioselektivitāti iekšmolekulārajā S_N2' -tipa ciklizācijas reakcijā, bet sparteīna izmantošana ļauj veikt ciklizāciju ar vidēju (31% ee) enantioselektivitāti.
4. Atkarībā no tiourīnvielu elektroniskajām īpašībām reakcijā ar jodetiķskābi tās var ciklizēties par 2-aminobenzimidazoliem vai par tiazolidinoniem. Pēdējie veidojas no elektroniem nabadzīgām tiourīnvielām.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Memtsoudis S. G., Besculides M. C., Mazumdar M. A Rude Awakening - The Perioperative Sleep Apnea Epidemic. *New Engl. J. Med.* **2013**, 368, 2352-2353.
2. Prabhakar N.R., Peng Y.J., Jacono F.J., Kumar G.K., Dick T.E. Cardiovascular alterations by chronic intermittent hypoxia: importance of carotid body chemoreflexes. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2005**, 32, 447-449.
3. Aurora R. N., Chowdhuri S., Ramar K., Bista S. R., Casey K. R., Lamm C. I., Kristo D. A., Mallea J. M., Rowley J. A., Zak R. S., Tracy S. L. The Treatment of Central Sleep Apnea Syndromes in Adults: Practice Parameters with an Evidence-Based Literature Review and Meta-Analyses. *Sleep* **2012**, 35, 17-40.
4. Porzionato A., Macchi V., De Caro R., Di Giulio C. Inflammatory and immunomodulatory mechanisms in the carotid body. *Respiratory Phys. Neurobiol.* **2012**, 187, 31-40.
5. Siljehav V., Hofstetter A. O., Jakobsson P.-J., Herlenius E. mPGES-1 and prostaglandin E₂: vital role in inflammation, hypoxic response, and survival. *Pediatric Res.* **2012**, 72, 460-466.
6. Olsson A., Kayhan G., Lagercrantz H., Herlenius E. IL-1 beta depresses respiration and anoxic survival via a prostaglandin-dependent pathway in neonatal rats. *Pediatric Res.* **2003**, 54, 326-331.
7. Samuelsson B., Morgenstern R., Jakobsson P.-J. Membrane Prostaglandin E Synthase-1: A Novel Therapeutic Target. *Pharmacol. Rev.* **2007**, 59, 207-224.
8. Jakobsson P.-J., Thore'n S., Morgenstern R., Samuelsson B. Identification of human prostaglandin E synthase: A microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 7220-7225.
9. Alamgir M., Black D. St. C., Kumar N. Synthesis, reactivity and biological activity of benzimidazoles. In *Topics in Heterocyclic Chemistry*; Springer: Berlin, Heidelberg, **2007**; 9, 87-118. (b) Boiani M., Gonzalez M. Imidazole and Benzimidazole Derivatives as Chemotherapeutic Agents. *Mini-Rev. Med.*

- Chem.* **2005**, *5*, 409-424. (c) Wang J., Hou T. Drug and drug candidate building block analysis. *J. Chem. Inf. Model.* **2010**, *50*, 55-67.
10. Grant F. S., Konradi A. W., Pleiss M. A., Thorsett E. D. Fused ring heteroaryl and heterocyclic compounds which inhibit leukocyte adhesion mediated by VLA-4. US Patent 6,545,003 B1, 8 Apr **2003**.
 11. Wythes M. J., Palmer M. J., Kemp M. I., Mackenny M. C., Maguire R. J., Blake J. F. FKBP inhibitors. WO 00/05231, 3 Feb **2000**.
 12. Keenan R. M., Miller W. H. Benzimidazole compounds which inhibit platelet aggregation. WO 9412478, 9 Jun, **1994**.
 13. Poitout L., Brault V., Sackur V., Pierre C. R., Pascale P., Novel derivatives of benzimidazole and imidazo-pyridine and their use as medicaments. US Patent 20090270372 A1, 29 Oct **2009**.
 14. Bonfanti J-F., Meyer C., Doublet F., Fortin J., Muller P., Queguiner L., Gevers T., Janssens P., Szel H., Willebrords R., Timmerman P., Wuyts K., Van Remoortere P., Janssens F., Wigerinck P., Andries K. Selection of a Respiratory Syncytial Virus Fusion Inhibitor Clinical Candidate. 2. Discovery of a Morpholinopropylaminobenzimidazole Derivative (TMC353121). *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 875-896.
 15. Lan P., Romero F. A., Malcolm T. S., Stevens B. D., Wodka D., Makara G. M. An efficient method to access 2-substituted benzimidazoles under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1910-1914.
 16. Peddibhotla S., Shi R., Khan P., Smith L. H., Mangravita-Novo A., Vicchiarelli M., Su Y., Okolotowicz K. J., Cashman J. R., Reed J. C., Roth G. P. Inhibition of Protein Kinase C-Driven Nuclear Factor-KB Activation: Synthesis, Structure-Activity Relationship, and Pharmacological Profiling of Pathway Specific Benzimidazole Probe Molecules. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4793-4797.
 17. Spengler J. P., and Schunack W. [H₂-Antihistaminics, 11: Cyclic guanidines with H₂-antihistaminic activity. *Walter Archiv der Pharmazie* (Weinheim, Germany), **1983**, 316(1), 82-86.
 18. Anisimova V. A., Tolpygin I. E., Borodkin G. S. Research in the field of imidazo[1,2-*a*]benzimidazole derivatives: XXVII. 1-acylmethyl-2-(ω-hydroxyalkylamino)-benzimidazoles and their transformation into derivatives

- of tricyclic systems. *Russian Journal of Organic Chemistry*, **2010**, 46(2), 275-285.
19. Pozharskii F., Kuz'menko V. V., Kolodyazhnyi Yu. V., and Simonov A. M. Relative reactivities of the pyridine and benzimidazole systems in the chichibabin reaction. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1972**, 9, 1252-1263.
 20. Wang X., Bhatia P. A., Daanen J. F., Latsaw S. P., Rohde J., Kolasa T., Hakeem A. A., Matulenko M. A., Nakane M., Uchic M. E., Miller L. N., Chang R., Moreland R. B., Brioni J. D., Steward A. O. Synthesis and evaluation of 3-aryl piperidine analogs as potent and efficacious dopamine D₄ receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4667-4678.
 21. Wang Q., Schreiber S. L. Copper-Mediated Amidation of Heterocyclic and Aromatic C-H Bonds. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5178-5180.
 22. Monguchi D., Fujiwara T., Furukawa H., Mori A. Direct Amination of Azoles via Catalytic C-H, N-H Coupling. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1607-1610.
 23. Xu J., Li J., Wei Z., Zhanq Q., Shi D. Direct amination of azoles using CuCl₂ complexes of amines under mild conditions. *RSC Adv*, **2013**, 3, 9622-9624.
 24. Arold H., Gauss W., Neukacter H. H. 2-Amino-benzimidazole derivs. prodn. - by reaction of an ortho-phenylene:di:amine with cyanogen chloride in a suitable diluent e.g. water. Germany Patent DE 3047043 (**1982**); (*Chem. Abstr.* **1982**, 96, 6732).
 25. Weiss S., Michaud H., Prietzel H., Krommer H. Neue, einfache Synthese von 2-Aminobenzimidazol. *Angew. Chem.*, **1973**, 85, 866-867.
 26. Schulze J., Tanneberg H., Matschiner H. Zur partiellen Reduktion von 1-substituierten 2, 4-Dinitrobenzenen. *Z. Chem.* **1980**, 20, 436; (*Chem. Abstr.* **1981**, 94, 156822).
 27. Evindar G., Batey R. A. Copper- and Palladium-Catalyzed Intramolecular Aryl Guanidinylation: An Efficient Method for the Synthesis of 2-Aminobenzimidazoles. *Org. Lett.* **2003**, 5, 133-136.
 28. Deng X., McAllister H., Mani N. S. CuI-Catalyzed Amination of Arylhalides with Guanidines or Amidines: A Facile Synthesis of 1-H-2-Substituted Benzimidazoles. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5742-5745.

29. Lv X., Bao W. Copper-Catalyzed Cascade Addition/Cyclization: An Efficient and Versatile Synthesis of N-Substituted 2-Heterobenzimidazoles *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5618-5621.
30. Saha P., Ramana T., Purkait N., Ali M. A., Paul R., Punniyamurthy T. Ligand-Free Copper-Catalyzed Synthesis of Substituted Benzimidazoles, 2-Aminobenzimidazoles, 2-Aminobenzothiazoles, and Benzoxazoles. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8719-8725.
31. Cee V. J., Downing N. S. A one-pot method for the synthesis of 2-aminobenzimidazoles and related heterocycles. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3747-3750.
32. Artman III G. D., Solovay C. F., Adams C. M., Diaz B., Dimitroff M., Ehara T., Gu D., Ma F., Liu D., Miller B. R., Pick T. E., Poon D. J., Ryckman D., Siesel D. A., Stillwell B. S., Swiftney T., van Dyck J. P., Zhang C., Ji N. One-pot synthesis of 2-aminobenzimidazoles using 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (DMC). *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5319-5321.
33. Perkins J. L., Zartman A. E., Meissner R. S. Synthesis of 2-(Alkylamino)benzimidazoles. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1103-1106.
34. Wang X., Zhang L., Xu Y., Krishnamurthy D., Senanayake C. H. A practical synthesis of 2-(N-substituted)-aminobenzimidazoles utilizing CuCl-promoted intramolecular cyclization of N-(2-aminoaryl) thioureas. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7167-7170.
35. Taniguchi K., Shigenaga S., Ogahara T., Fujitsu T., Matsuo M. Synthesis and antiinflammatory and analgesic properties of 2-amino-1H-benzimidazole and 1,2-dihydro-2-iminocycloheptimidazole derivatives. *Chem Pharm. Bull.* **1993**, *41* (2), 301-309.
36. Heinelt U., Schulthesis D., Säger J., Lindenmaier M., Pollex A., Beckmann H. G. S. A convenient method for the synthesis of 2-amino substituted aza-heterocycles from *N,N'*-disubstituted thioureas using TsCl/NaOH. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9883-9888.
37. Carpenter R. D., Andrei M., Lau E. Y., Lightsone F. C., Liu R., Lam K. S., Kurth M. J. Highly Potent, Water Soluble Benzimidazole Antagonist for Activated $\alpha 4\beta 1$ Integrin. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5863-5867;

38. Carpenter R. D., DeBredt P. B., Lam K. S., Kurth M. J. *J. Carbodiimide-Based Benzimidazole Library Method. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 907-914.
39. Ghosh H., Yella R., Nath J., Patel B. K. Desulfurization Mediated by Hypervalent Iodine(III): A Novel Strategy for the Construction of Heterocycles. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 6189-6196.
40. Tsuji J., Takahashi H., Morikawa M. Organic syntheses by means of noble metal compounds XVII. Reaction of π -allylpalladium chloride with nucleophiles. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4387-4388.
41. Trost B. M., Fullerton T. J. New synthetic reactions. Allylic alkylation. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292-294.
42. Tsuji J. New general synthetic methods involving π -allylpalladium complexes as intermediates and neutral reaction conditions. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 4361-4401.
43. Trost B., Thaisrivongs D. A. Strategy for Employing Unstabilized Nucleophiles in Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylations. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14092-14093.
44. Sha S-C., Zhang J., Carroll P. J., Walsh P. J. Raising the pK_a Limit of "Soft" Nucleophiles in Palladium-Catalyzed Allylic Substitutions: Application of Diarylmethane Pronucleophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17602-17609.
45. Fiaud J.-C., Malleron J.-L. Ketone enolates as nucleophiles in palladium-catalysed allylic alkylation. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1159-1160.
46. Negishi E., John R. A. Selective carbon-carbon bond formation via transition-metal catalysis. 34. Counteraction effects on the palladium-catalyzed allylation of enolates. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4098-4102.
47. Braun M., Meier T. New Developments in Stereoselective Palladium-Catalyzed Allylic Alkylations of Preformed Enolates. *Synlett* **2006**, 661-676.
48. Carfagna C., Mariani L., Musco A., Sallese G., Santi R. The regio- and stereoselectivities of the reaction of allyl acetates and silyl ketene acetals catalyzed by palladium(0) complexes: a new route to cyclopropane derivatives. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3924-3927.
49. Tsuda T., Chujo Y., Nishi S., Tawara K., Saegusa T. Facile generation of a reactive palladium(II) enolate intermediate by the decarboxylation of palladium(II) β -ketocarboxylate and its utilization in allylic acylation. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6381-6384.

50. Kazmaier U., Zumpe F. L. Chelated Enolates of Amino Acid Esters—Efficient Nucleophiles in Palladium-Catalyzed Allylic Substitutions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1468-1470.
51. Datta S., Kazmaier U. Stereoselective palladium-catalyzed allylic alkylations of peptide amide enolates. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 872–880.
52. Datta S., Bayer A., Kazmaier U. Highly stereoselective modifications of peptides *via* Pd-catalyzed allylic alkylation of internal peptide amide enolates. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8268-8275.
53. Ariyaratna Y., Tunge J. A. Decarboxylative allylations of ester enolate equivalents. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8386–8389.
54. Trost B. M., Van Vranken D. L. Pd and Mo Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 228-230.
55. Trost B. M., Schroeder G. M. Palladium-Catalyzed Asymmetric Alkylation of Ketone Enolates. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6759-6760.
56. Braun M., Laicher F., Meier T. Diastereoselektive and Enantioselective Palladium-Catalyzed Allylic Substitution with Nonstabilized Ketone Enolates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3494-3497.
57. Weiß T. D., Helmchen G., Kazmaier U. Synthesis of amino acid derivatives *via* enantio- and diastereoselective Pd-catalyzed allylic substitutions with a non-stabilized enolate as nucleophile. *Chem. Commun.* **2002**, 1270-1271.
58. Kammerer C., Prestat G., Madec D., Poli G. Synthesis of γ -Lactams and γ -Lactones *via* Intramolecular Pd-Catalyzed Allylic Alkylations. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3439–3447.
59. Giambastiani G., Pacini B., Porcelloni M., Poli G. A New Palladium-Catalyzed Intramolecular Allylation to Pyrrolidin-2-ones. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 804– 807.
60. Madec D., Prestat G., Martini E., Fristrup P., Poli G., Norrby P.-O. Surprisingly Mild “Enolate-Counterion-Free” Pd(0)-Catalyzed Intramolecular Allylic Alkylations. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 995– 998.
61. Bantreil X., Prestat G., Moreno A., Madec D., Fristrup P., Norrby P.-O., Pregosin P. S., Poli G. γ - and δ -Lactams *via* Palladium-Catalyzed Intramolecular Allylic Alkylation: Enantioselective Synthesis, NMR

- Investigations, and DFT Rationalization. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 2885–2896.
62. Horton D. A., Bourne G. T., Smythe M. L. The Combinatorial Synthesis of Bicyclic Privileged Structures or Privileged Substructures. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893-930.
63. Moriya R., Takenaga N., Iwaasa H., Ishihara A., Kanatani A., Fukami T. Identification of 2-aminobenzimidazoles as potent melanin-concentrating hormone 1-receptor (MCH1R) antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3568-3572.
64. (a) Hong Y., Tanoury G. J., Wilkinson H. S., Bakale R. P., Wald S. A., Senanayake C. H. Palladium Catalyzed Amination of 2-Chloro-1,3-Azole Derivatives: Mild Entry to Potent H₁-Antihistaminic Norastemizole. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5607-5610. (b) Hong Y. P., Senanayake C. H., Xiang T. J., Vandebossche C. P., Tanoury G. J., Bakale R. P., Wald S. A. Remarkably Selective Palladium-Catalyzed Amination Process: Rapid Assembly of Multiamino Based Structures. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3121-3124. (c) Hooper M. W., Utsunomiya M., Hartwig J. F. Scope and Mechanism of Palladium-Catalyzed Amination of Five-Membered Heterocyclic Halides. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2861-2873.
65. Han Y., Albericio F., Barany G. Occurrence and Minimization of Cysteine Racemization during Stepwise Solid-Phase Peptide Synthesis 1,2. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4307-4312.
66. Kokotos C. G., Kokotos G. Primary Amine-Thioureas based on tert-Butyl Esters of Natural Amino Acids as Organocatalysts for the Michael Reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1355-1362.
67. Floch L., Uher M., Leško J. 2-Amino-substituted derivatives of benzimidazoles from 2-isothiocyanato carboxylates *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1989**, *54*, 206-214.
68. Hamley P., Tinker A. C. 1,2-Diaminobenzimidazoles: selective inhibitors of nitric oxide synthase derived from aminoguanidine. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1573-1576.
69. Meng G., Zheng M., Dong M., Qu Q. An Eco-friendly Preparation of 2-Iminothiazolidin-4-ones Derivatives. *Org. Prep. Proced. Int.* **2012**, *44*, 184-186.

70. (a) Erol S., Dogan I. Axially Chiral 2-Arylimino-3-aryl-thiazolidine-4-one Derivatives: Enantiomeric Separation and Determination of Racemization Barriers by Chiral HPLC. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2494-2500. (b) Obushak N. D., Matiichuk V. S., Martyak R. L. Synthesis of heterocycles from the products of anionic arylation of unsaturated compounds. 7*. Products of haloarylation of acrylic acid and its esters in the synthesis of benzo[b]thiophene derivatives. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2003**, *39*, 878-884. (c) Choubey V. N., Singh H. Synthesis of some new fungicides. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 2233.
71. [2-aminopiridina pKa (DMSO) = 27.7, Bordwell F. G., Algrim D. J. Acidities of Anilines in Dimethyl Sulfoxide Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2964-2968, un pKa (DMSO) = 21.0 tiourinvielai, Bordwell F. G., Ji G. Z. Effects of Structural Changes on Acidities and Homolytic Bond Dissociation Energies of the H-N Bonds in Amidines, Carboxamides, and Thiocarboxamides. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8398-8401.
72. Omar A.-M. M. E., Habib N. S., Aboulwafa O. M. The Cyclodesulfurization of Thio Compounds: XVI. Dicyclohexylcarbodiimide as an Efficient Cyclodesulfurizing Agent in the Synthesis of Heterocyclic Compounds from Various Thio Compounds. *Synthesis*. **1977**, 864-865.
73. Poli G., Madec D., Vogel S., Bantreil X., Maitro G., Prestat G. Palladium-catalyzed intramolecular allylic alkylation of α -sulfinyl carbanions: a new asymmetric route to enantiopure γ -lactams. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1459-1461.
74. Poli G., Prestat G., Madec D., Bantreil X., Fristrup P. Effects of Structural Changes on Acidities and Homolytic Bond Dissociation Energies of the H-N Bonds in Amidines, Carboxamides, and Thiocarboxamides. *Synlett.* **2009**, *9*, 1441-1444.
75. Bordwell F. G., Fried H. E. Acidities of the H-C Protons in Carboxylic Esters, Amides, and Nitriles. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 22, 4327-4331.
76. Bordwell F. G., Fried H. E. Heterocyclic Aromatic Anions with $4n + 2 \pi$ - Electron. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4218-4223.
77. Tsuji J., Mandai T. Palladium-Catalyzed Reactions of Propargylic Compounds in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2589-2612.

78. Olmstead W. N., Margolin Z., Bordwell F. G. Acidities of Water and Simple Alcohols in Dimethyl Sulfoxide Solution. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3295-3299.
79. Hartwig J. F., Graening T. Iridium-Catalyzed Regio- and Enantioselective Allylation of Ketone Enolates. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17192-17193.
80. You S.-Li., Liu W.-Bo., He Hu., Dai L.-X. Ir-Catalyzed Regio- and Enantioselective Friedel–Crafts-Type Allylic Alkylation of Indoles. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 9, 1815-1818.
81. Vitale M., Prestat G., Lopes D., Madec D., Kammerer C., Poli G., Girnita L. New Picropodophyllin Analogs via Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation-Hiyama Cross-Coupling Sequences. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5795–5805.
82. Lund E. A., Kennedy I. A., Fallis A. G. Dihydrofurans from α -diazoketones due to facile ring opening - cyclization of donor-acceptor cyclopropane intermediates. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 2401-2412.
83. Fujiwara M., Imada M., Baba A., Matsuda H. Ph₄SbI-Catalyzed Selective Formation of γ - and δ -Lactones from Oxiranes or Oxetanes with Ketenes. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5974-5977.
84. Bell I. M., Beshore D. C., Gallicchio S. N., Williams T. M. Efficient synthesis of 1-heterocyclic-3-aminopyrrolidinones. *Tetrahedron. Lett.* **2000**, *41*, 1141-1145.
85. Genin M. J., Ojala W. H., Gleason W. B., Johnson R. L. Synthesis and Crystal Structure of a Peptidomimetic Containing the (R)-4.4-Spiro Lactam Type-II β -Turn Mimic *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2334-2337.
86. Tsuritani T., Kii S., Akao A., Sato K., Nonoyama N., Mase T., Yasuda N. A Short and Efficient Synthesis of Isoindolin-1-ones. *Synlett*, **2006**, *5*, 801-803.
87. Schow S. R., Bloom J. D., Thompson A. S., Winzenberg K. N., Smith A. B. Milbemycin-Avermectin Studies. 5. Total Synthesis of Milbemycin β_3 and Its C(12) Epimer. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2662-2674.
88. Danishefsky S., Vaughan K., Gadwood R. C., Tsuzuki K. Total Synthesis of dl-Quadron. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4262-4263.
89. Célanière S., Salliot-Maire I., Ribéreau P., Godard A., Quéguiner G. First synthesis of (\pm)-10 β -hydroxy-13 β -methylcyclohexa[a]quinolizidine. A convenient route to the ABC-part of 8-azasteroids. *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 9269-9282.

90. Lunsford C. D., Cale A. D., Jr., Ward J. W., Franko B. V., Jenkins H. 4-(β -Substituted ethyl)-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinones. A New Series of CNS Stimulants *J. Med. Chem.* **1964**, 7, 302-310.
91. A. D. Cale, H. Jenkins, B. V. Franko, J. W. Ward, C. D. Lunsford. A Series of Central Nervous System Stimulants Based on the 1-Substituted 3,3-Diphenyl-2-pyrrolidinone Skeleton. *J. Med. Chem.* **1967**, 10, 214-222.
92. Liu X., Wang S., Zhang J., Zhang F., Li G., Wang B, Shao Y., Zhang L., Fang L., Cheng M. *Chemical Research in Chinese Universities.* **2006**, 22, 3, 356–359.
93. Tang G., Yang C-Y., Nikolovska-Coleska Z., Guo J., Qiu S., Wang R, Gao W., Wang G., Stuckey J., Krajewski K., Jiang S., Roller P. P., Wang S. Pyrogallol-Based Molecules as Potent Inhibitors of the Antiapoptotic Bcl-2 Proteins *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 1723–1726.
94. Evano G., Blanchard N., Toumi M. Copper-Mediated Coupling Reactions and Their Applications in Natural Products and Designed Biomolecules Synthesis. *Chem Rev.* **2008**, 108, 8, 3054–3131.
95. Dubash N. P., Mangu N. K., Satyam A. Synthesis of 7-Alkoxy/Hydroxy- α -methyltryptamines. *Synthetic Commun.* **2004**, 34, 10, 1791-1799.
96. Ikemoto N., Liu J., M.J Brands K., M McNamara J., J Reider P. Practical routes to the triarylsulfonyl chloride intermediate of a β_3 adrenergic receptor agonist. *Tetrahedron.* **2003**, 59, 8, 1317-1325.
97. Adeline B., Juan-Carlos R. D., Gilbert K., Denyse B. Synthesis and protective effects of coumarin derivatives against oxidative stress induced by doxorubicin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 3, 1102-1105.

PIELIKUMI

1. **Publikācija:** Krasikovs, A. “Enantioselective formal synthesis of doxapram” *Chem. Heterocycl. Comp.* **2015**, *51*, 385-388.
2. **Publikācija:** Krasikovs, A.; Ozola, V. “Synthesis of 1-Methoxy-4-(2-morpholinoethyl)-3,3-diphenylpyrrolidin-2-one” *Chem. Heterocycl. Comp.* **2013**, *49*, 496-499.
3. **Publikācija:** Krasikovs, A.; Ozola, V.; Dax, S. L.; Suna, E. “Iodoacetic Acid is an Efficient Reagent for the Synthesis of Amino Acid Derived 2-Aminobenzimidazoles” *Synthesis* **2013**, *45*, 683-693.
4. **Patents:** Dax, S.L.; Ozola, V.; Krasikovs, A.; Suna, E. Novel Methods for Preparation of (+)-1-ethyl-4-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinone and Salts Thereof. US2013/109854 A1, 5 May, 2013
5. **Patents:** Pelcman, B.; Olofsson, K.; Suna, E.; Kalvins, I.; Ozola, V.; Krasikovs, A. Disulfonamides useful in the treatment of inflammation. WO 2008/129288 A2, 30 October, 2008
6. **Konferenču tēzes:** Krasikovs, A.; Sūna, E. “Doxapram stereoselektīvās sintēzes metodes izstrāde” 53. RTU Studentu Zinātniskās un tehniskās conference, RTU, 2012. g. aprīlis.

Promocijas darbs „mPGES-1 inhibitoru sintēze un doksaprama sintēzes metožu izstrāde” izstrādāts LU Ķīmijas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: _____
(personiskais paraksts) (paraksta atšifrējums)
(datums) _____

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Darba vadītāji: *Dr. ķīm., Prof. Edgars Sūna* _____
(personiskais paraksts) (datums)

Dr. ķīm., vad. pētn. Vita Ozola _____
(personiskais paraksts) (datums)

Darbs iesniegts

LU Ķīmijas nozares Promocijas padomē: _____ (datums)

Padomes sekretārs: _____
(personiskais paraksts) (paraksta atšifrējums)

Darbs aizstāvēts Promocijas padomes sēdē :

_____ protokols Nr. _____
(datums) (protokola Nr.)

Padomes sekretārs: _____
(personiskais paraksts) (paraksta atšifrējums)