

LATVIJAS UNIVERSITĀTE

ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

GUNILAKTĀMU TOTĀLAS SINTĒZES IZSTRĀDE

BAKALaura DARBS

Autors: **Renata Ahmetšina**

Studenta apliecības Nr.: ra16008

Darba vadītājs: Dr. Chem. Kirills Šubins

RĪGA

2020

ANOTĀCIJA

Gunilaktāmu totālas sintēzes izstrāde. Ahmetšina R., zinātniskais vadītājs Dr. Chem. Šubins K. Bakalaura darbs, 45 lappuses, 28 attēli, 41 literatūras avoti, 1 pielikums. Latviešu valodā.

Darba literatūras apskata daļā ir apkopota informācija par klasiskām (divelektronu) un modernām (radikāļu) ketonu sintēzes metodēm.

Darba vispārīgajā un eksperimentālajā daļā aprakstītas gunilaktāma dabas vielas konstruēšanai nepieciešamie būvbloku sintēzes un tā saušāšanas metodes. Tika aprakstīta sintēžu gaita, galvenās problēmas un to risinājumi, lai sasniegtu vajadzīgos rezultātus.

TOTĀLĀ SINTĒZE, GUNILAKTĀMS, AMINOSKĀBES, KETONU SINTĒZE

ABSTRACT

Development of total synthesis of Gunnilactams. Ahmetshina R., supervisor Dr.chem. Shubin K. Bachelor thesis, 45 pages, 28 figures, 41 literature references, 1 appendix. In Latvian.

The literature review of thesis contains information about classic (two electron) and modern (radical) synthesis of ketones by coupling method.

Synthesis and coupling of building blocks of gunnilactam were described in the experimental part. The chemical synthesis and difficulties encountered during it are discussed.

TOTAL SYNTHESIS, GUNNILACTAM, AMINO ACIDS, KETONE SYNTHESIS

SATURS

APZĪMĒJUMU SARAKSTS.....	5
IEVADS	7
1. LITERATŪRAS APSKATS.....	9
2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS.....	13
2.1. Nepiesatināta amino spirta estera sintēze	13
2.2. Nepiesātināta amino ketoestera sintēze	14
2.3. Piesātināta amino ketoestera sintēze.....	18
2.4. Piesatinātas un nepiesatinātas amino ketoskābes sintēze	22
2.5. Dipeptīda sintēze.....	25
3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA	25
SECINĀJUMI	26
LITERATŪRAS SARAKSTS	42
1. pielikums	46

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

AEŠH/MS – augsti efektīvā šķidrums hromatogrāfija - tandēma masspektrometrija

AIMS – augstas izšķirtspējas masas spektrometrija

BH₃·THF – borāna tetrahidrofurāna komplekss tetrahidrofurāna šķīdumā

BP – batofenantrolīns

b/ū – bezūdens

DCM – dihlormetāns

DIBAL-H – diizobutilalumīnija hidrīds

DIPEA – diizopropiletilamīns

DMAP – 4-dimetilaminopiridīns

DMF – dimetilformamīds

DMSO – dimetilsulfoksīds

dr – diastereomēru attiecība

EDC – 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimīds

Et₃N – trietilamīns

EtOAc – etilacetāts

EtOH – etanols

HATU – heksafluorfosfāta azabenzotriazola tetrametiluronijns

IC₅₀ – kvantitatīvs rādītājs, kas parāda, cik daudz liganda-inhibitora ir nepieciešams bioloģiskā procesa apstādināšanai par 50%.

KMR – kodolu magnētiskā rezonanse

MeCN – acetonitrils

MeOH – metanols

MsCl – metānsulfonilhlorīds

NaBH₄ – nātrija borhidrīds

*n*BuLi – *n*-butillitijs

$\text{Ni}(\text{BP})\text{Cl}_2 \cdot 2\text{DMF}$ – katalizators, NiCl_2 un batofenantrolīna komplekss ar divām DMF molekulām

NMM – N-metilmorfolīns

PĒ – petrolēteris

Pd/C – pallādijs uz ogles

$(\text{PhCO})_2\text{O}$ – benzoskābes anhidrīds

PPh_3 – trifenilfosfīns

THF – tetrahidrofurāns

TMSOTf - trimetilsilil trifluormetānsulfonāts

IEVADS

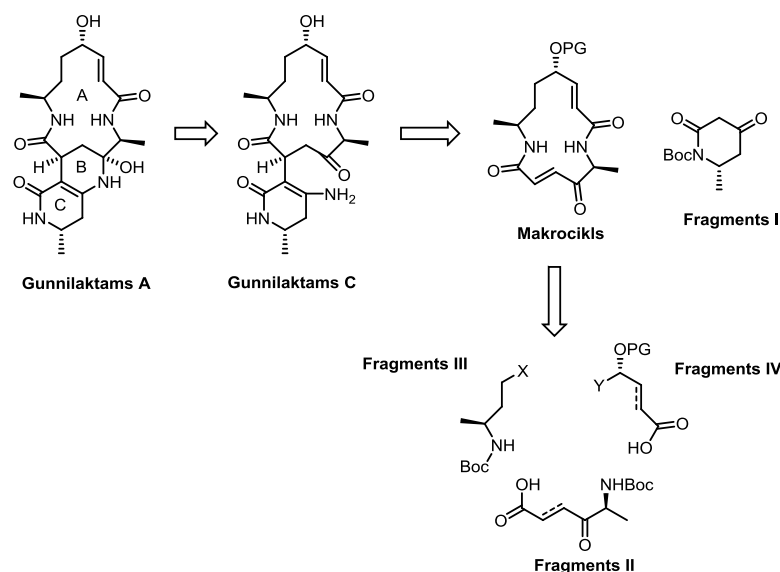
Dabas produktu totālā sintēze vēsturiski ir ieņēmusi vienu no galvenajām lomām organiskās ķīmijas nozarē.

Interese par *Paecilomyces gunnii* sugu un citu saistīto sēnīšu fermentācijas izpēti ir saistīta ar to ekstraktu izmantošanu tradicionālajā ķīniešu medicīnā Tibetā. Šos ekstraktus izmanto kā homeopātiskus līdzekļus ar citotoksisku, imūnmodulējošu, pretaudzēju [1] un pretinfekcijas, kā arī pretsāpju iedarbību [2].

Pirms dažiem gadiem ķīniešu zinātnieki identificēja trīs jaunus makrocikliskus tetralaktāmus - gunilaktāmu A, gunilaktāmu B un gunilaktāmu C. Visas trīs molekulas tika izolētas no *Paecilomyces gunnii* sugas fermentācijas sēnītes ekstrakta. Dabas produktu struktūras tika noteiktas, izmantojot KMR, AIMS un rentgendifraktometrijas datus. Gunilaktāmam A tika atklāta selektīva citotoksiska aktivitāte pret cilvēka prostatas vēža šūnām ar $IC_{50} = 5,4 \mu M$ vērtību [3].

Tomēr *Paecilomyces gunnii* jaunu zāļu pētīšana, izolēšana un ražošana ir sarežģīta, ņemot vērā to nozīmi dabiskajos procesos. Vēsturiski tie tika izmantoti kā bioloģiskās kontroles līdzekļi, kas nozīmē, ka to pārmērīga lietošana var radīt vides problēmas, un, kas ir tikpat svarīgi, tiem ir ievērojama tirgus vērtība. Ņemot vērā, ka, 100 mg galvenā aktīvā savienojuma gunilaktāma A iegūšanai, ir nepieciešami vairāk nekā 1300 litri fermentēta ekstrakta, mēs varam secināt, ka jebkura pētījuma izstrādei dabas resursu būs nepietiekami daudz, un tas ietekmēs uz dažiem vides procesiem.

Ņemot vērā visus iepriekš minētos faktus, no tā izriet, ka gunilaktāma A molekulas iegūšanai laboratorijas apstākļos, izstrādājot praktisku totālas sintēzes gaitu, ir liela perspektīva. Mūsdienu organiskās ķīmijas sasniegumi ļauj izstrādāt tehnoloģijas īsāko ceļu totālai sintēzei ar labu selektivitāti un iznākumiem dažādās stadijās.



1.att. Gunilaktāma A retrosintētiskā analīze

Retrosintētiskā analīze palīdzēja iegūt vispiemērotāko Gunilaktāma A sadalījumu uz sintoniem. Pirmais solis ir heterocikla B atvēršana. Tālāk ciklus A un C sadalīja, izmantojot Mihaeļa reakciju. Veidojās 14-locekļu makrolaktāma cikls un 6-locekļu ketolaktāms **I**. Fragmenta **I** sintēze ir aprakstīta literatūrā, tāpēc tālāk retrosintētiskā analīze virzās uz makrolaktāma sadalīšanu uz sintoniem. Makrolaktāms tika sadalīts uz fragmentu **II** (aminoenons/keto amino skābe) un tālāk uz fragmentiem **III** (Boc- α -alanīna atvasinājums) un **IV** (nepiesātinātas/piesātinātas karbonskābes atvasinājums).

Izplānotajiem sintoniem tika izstrādāti vairāki lineāri sintēzes ceļi un fragmentiem **III**, **IV** tika izpētītas sametināšanas metodes, kuras ir aprakstītas un parbaudītas šī darba ietvaros.

Darba mērķis: Sintezēt fragmentus **II**, **III** un **IV** ar dažādiem X un Y aizvietotājiem. Izpētīt un atrast vispiemērotāko fragmentu **II**, **III** un **IV** sametināšanas metodi.

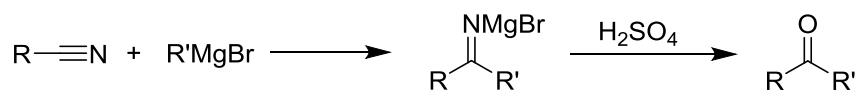
Darba uzdevumi:

1. Iepazīties ar literatūru par ketonu sintēzes metodēm fragmentu sametināšanas reakcijās
2. Sintezēt fragmentus **II**, **III** un **IV** ar dažādiem X un Y aizvietotājiem, lai varētu atrast piemērotāko sametināšanas metodi.
3. Izstrādāt visīsākos un praktiskākos ceļus visu fragmentu sintēzēm.
4. Sašūt kopā fragmentus **II**, **III** un **IV**, iegūstot lineāro atvērto molekulu makrociklizācijai.

1. LITERATŪRAS APSKATS

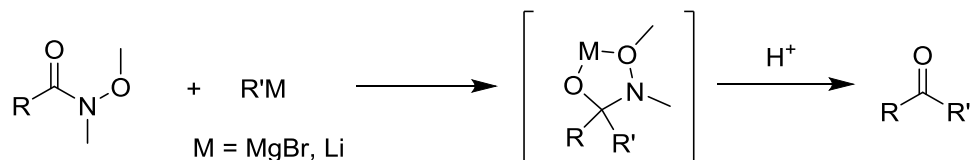
Ta kā literatūrā nav zināmas nevienas gunilaktāmu dabas vielu sintēzes tad literatūras apskatā mēs apskatīsim ketonu sintēzes metodes. No literatūrā zināmajām ketonu sintēzes metodēm mūsu totālās sintēzes gadījumā der tikai tādas metodes kas ļauj konstruēt ketonu funkcionālo grupu sametinot kopā divus dažādus fragmentus. Šādas ketonu sintēzes metodes var iedalīt divās lielās grupās: a) reakcijas kas notiek pēc divelektronu mehānisma un b) reakcijas kas notiek pēc radikāļu mehānisma. Klasiskās (divelektronu) ketonu sintēzes metodes izmantojot fragmentu sašūšanas reakcijas:

Viena no vecākajām zināmajām ketonu sintēzes metodēm ir nitrilu reakcija ar Grinjāra reaģentiem ar tai sekojošu imīna starpsavienojuma skābo hidrolīzi līdz ketonam [4].



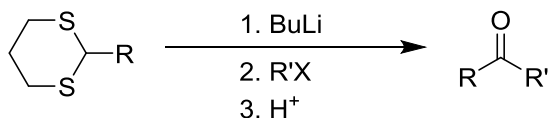
1.1.att. Nitrilu reakcija shēma ar Grinjāra reaģentiem

Iespējams visplašāk pielietotā metode ketonu iegūšanai ir Veinreba reakcija, kas izceļas ar plašu substrātu vispārīgumu. Metode ir ļoti plaši pielietota sarežģītu dabasproduktu totālajās sintēzēs. Šajā reakcijā kā nukleofilus izmanto gan Grinjāra reaģentus, gan organolitija reaģentus, savukārt elektrofilais komponents ir speciāli dizainēts hidroksiamīds. Reakcijā veidojas stabils tetrahedrālais intermediāts, kas skābās hidrolīzes apstākļos sašķeļas līdz ketonam [5].



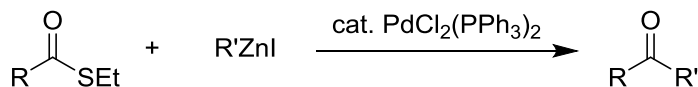
1.2.att. Veinreba reakcijas shēma ar Grinjāra reaģentiem

Vēl viena klasiska metode ketonu sintēzei ir Kori-Zībaha umpolunga reakcija. Šajā reakcijā ir veikta polaritātes apgriešana starp reaģentiem. Kā nukleofīlais komponents tiek izmantots litiēts ditiāns, kas reaģē ar alkilbromīdiem vai alkil sulfonātiem [6]. Alkilētais ditiāns skābās hidrolīzes rezultātā izšķēļ ketonu.



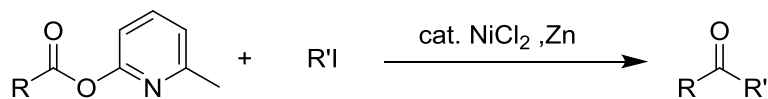
1.3.att. Kori-Zībaha umpolunga reakcijas shēma

Salīdzinoši jauna metode ketonu sintēzei ir Fukujama sametināšanas reakcija. Šajā gadījumā palādija katalizatora klātbūtnē tioesteri reaģē ar organocinka reaģentiem. Pateicoties organocinka reaģentu mazāk agresīvai dabai salīdzinot ar organolitija un Griņjāra reaģentiem, Fukujama metode ir maigāka un selektīvāka un var tikt izmantota arī uz bāzes jūtīgiem substrātiem [7].



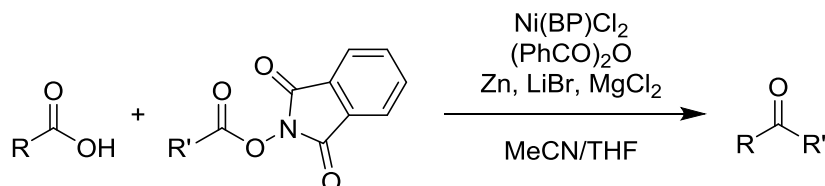
1.4.att. Fukujama sametināšanas reakcijas shēma

Visjaunākās ketonu sintēzes metodes atbilstoši mūsdienu organiskās sintēzes tendencēm ietver reakcijas, kas norit pēc radikāļu mehānisma [8]. Šajā grupā vēsturiski pirmā metode ir Mukajama sametināšanas reakcija, kas tika atklāta 1981. gadā. Karbonskābju piridil esteri reaģē ar alkil jodīdiem cinka un katalītiska NiCl₂ klātbūtnē [9].



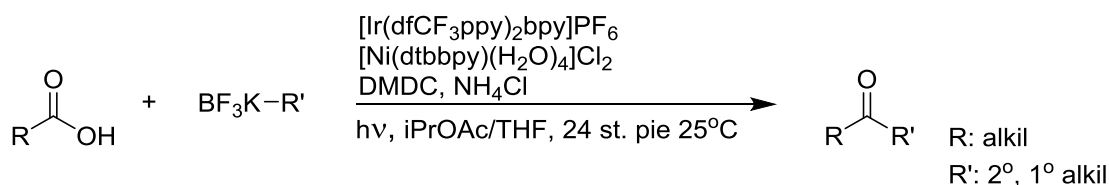
1.5.att. Mukajama sametināšanas reakcijas shēma

Pašu jaunāko un iespējams uz doto brīdi vislabāko metodi ketonu sintēzei no brīvām karbonskābēm nedaudz vairāk kā gadu atpakaļ publicēja profesora Barana grupa [10]. Šajā procesā karbonskābes tiek sametinātas ar tā saucamajiem redoks-aktīvajiem esteriem. Redoks-aktīvais esters vispirms reaģē ar cinku un tiek homolītiski sašķelts pa N-O saiti, tālāk sekojoša dekarboksilācija dod alkil radikāli R', kas tālāk ar niķeļa katalizatora palīdzību reaģē ar *in situ* izveidoto jaukto anhidrīdu (karbonskābe + benzoil anhidrīds) dodot ketona produktu.

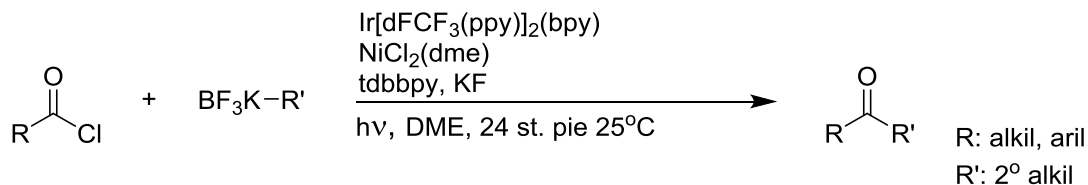


1.6.att. Karbonskābes sametināšanas reakcijas shēma ar redoks-aktīvajiem esteriem

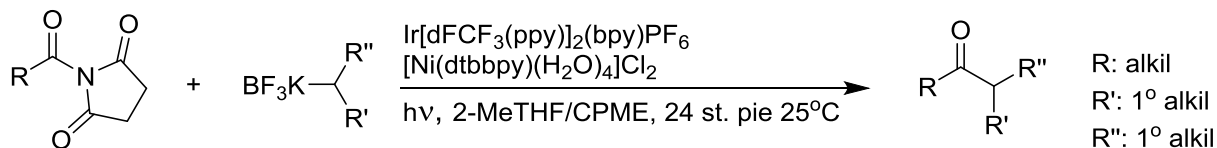
Molandera grupa 2017. gadā izstrādāja trīs dažādas metodes alkil trifluorborātu sāļu sašūšanai ar karbonskābēm [11], acil hlorīdiem [12] un imīdiem[13]. Visas trīs metodes ir bāzētas uz kombinēto sinerģistisko dubulto katalīzi, kurā irīdija fotoredoks katalizators ar zilās gaismas palīdzību ģenerē alkil radikāli no trifluorboronātiem, savukārt niķeļa katalizators sametina kopā alkil radikāli ar *in situ* aktivētu karbonskābi vai tās atvasinājumiem.



1.7.att. Molandera sametināšanas reakcijas shēma ar karbonskābēm

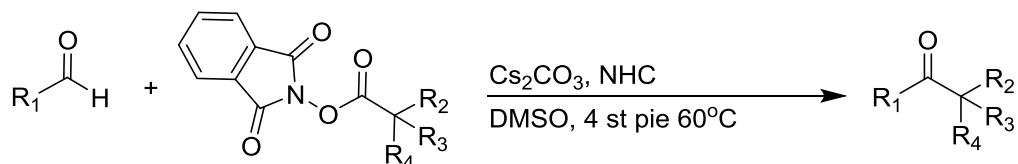


1.8.att. Molandera sametināšanas reakcijas shēma ar acil hlorīdiem



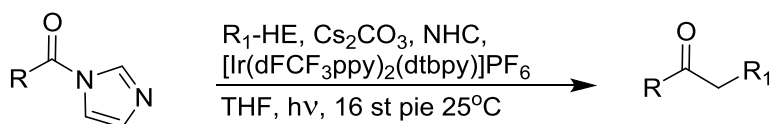
1.9.att. Molandera sametināšanas reakcijas shēma ar imīdiem

2019. gadā jāpāņu Kanazavas universitātes pētnieki izstrādāja jauno ketonu sintēzes metodi no aldehīdiem [14]. Attiecīgi P. Barana grupas metodei šajā procesā aldehīdi tiek sametinātas redoks-aktīvajiem esteriem. Reakcija notiek N-heterocikliska karbēna (NHC) katalizatorā klātbūtnē. Vispirms aldehīds reaģē ar katalizatora intermediātu, veidojot enolātu, kuru pēc tam deprotonēja bāze un ar sekojošo viena elektrona pārnese procesa palīdzību ģenerējās radikālis. Pēc tam redoks-aktīvais esteris tiek homolītiski sašķelts pa N-O saiti, tālāk sekojoša dekarboksilācija dod trīsvertīgo alkil radikāli, kas tālāk reaģējot ar enolāta radikāli dot ketona produktu.



1.10.att. Aldehīda sametināšanas reakcijas shēma ar redoks-aktīvajiem esteriem

2020. gadā, balstoties uz P. Barana un Kanazavas universitātes kolēģu pētījumiem, K. A. Štaida grupa izstrādājā uz doto brīdi jaunāko ketonu sintēzes metodi [15] izmantojot sametināšanās reakciju starp ar imidazola aizvietoto karbonskābi un Hanča estera (HE) atvasinājumiem kas reakcijā ģenerē radikāļu partnerus irīdija fotoredoks katalizatorā klātbūtnē. Dimetiltriazolu izmantoja ka NHC prekursoru, kas veidojās *in situ* un cēzija karbonātu ka bāzi.



1.11.att. Aizvietotas karbonskābes sametināšanas reakcijas shēma ar Hanča esteriem.

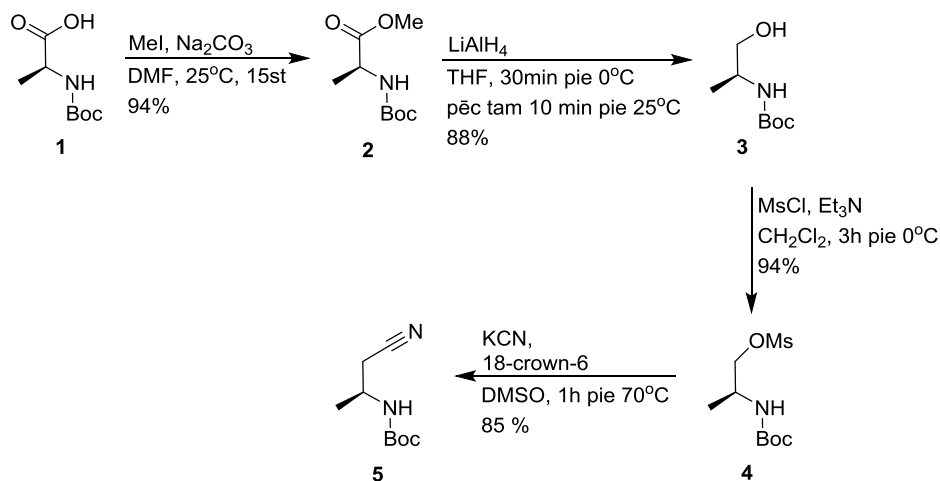
2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

2.1. Nepiesatināta amino spirta estera **12** sintēze

Shēma, kas ir redzamā 2.3 attēlā, bija pati pirmā kuru mēs izvēlējāmies makrocikla augšējās daļas sintēzei. Šī shēmā neparedzēja fragmentu **III** un **IV** sintēzes, kā divus atsevišķus blokus. Bija plānots reducēt aminonitrilu **5** līdz aldehīdam **6** [16], tālāk, izmantojot Ohira-Bestmana reaģentu **7** [17] iegūt alkīnu **8** [18]. Tālāk ar acetoksilēšanas metodi iegūt savienojumu **9** [19], kuru pēc tam var hidroformilēt, lai iegūtu savienojumu **10** [20]. Pēdējam solim vajadzētu būt Vitiga reakcijai amino spirta nepiesatināta estera **12** iegūšanai.

Aminonitrilu **5** mēs izvēlējāmies ka pirmo izejvielu nepiesatināta amino spirta estera **12** sintēzei (2.1. attēls). Aminonitrilu **5** sintezējām no Boc-L-Alanīna **1**. Mēs izvēlējāmies dabisku hirālu aminoskābi, lai uzreiz uzstādītu pareizo hirālo centru gala molekulas uzbūvē. Par metilējošo aģentu izmantojām jodmetānu. Iegūto esteri **2** reducējam līdz spirtam **3**, izmantojot LiAlH₄ [21]. Nākamie divi soļi bija mezilāta **4** iegūšana no spirta **3** [22] ar tālāku nukleofilu aizvietošanu ar KCN [23].

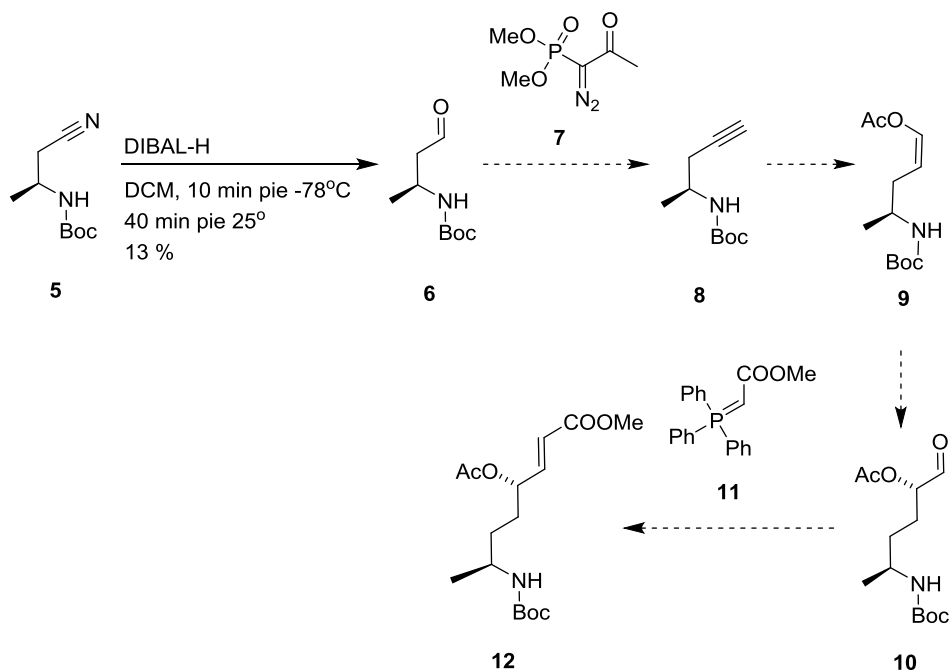
Nepiesatināta amino spirta estera **12**, intermediāta **5** sintēzes shēma četrās stadijās ir parādīta 2.1. attēlā.



2.1.att. Amino nitrila **5** sintēze

Iegūto aminonitrilu **5** reducējam līdz aldehīdam **6** ar iznākumu 13%. kā reducētāju izmantojot DIBAL-H (2.2. attēls). Literatūrā aprakstītais iznākums bija 32% [16]. Salīdzinot iegūtos rezultātus mēs secinājām, ka tik zems iznākums pirmajā sintēzes stadijā ir nepietiekošs rezultāts, kā arī izvēlētais savienojuma **12** sintēzes ceļš jau no sākuma bija pārāk garš (9 stadijas) un ir nepieciešams to saīsināt. Šo faktoru dēļ mēs nolēmam pilnībā izmainīt sintēzes gaitu.

Nepiesātināta amino spirta estera sintēzes shēma piecās stadijās ir parādīta 2.2. attēlā.



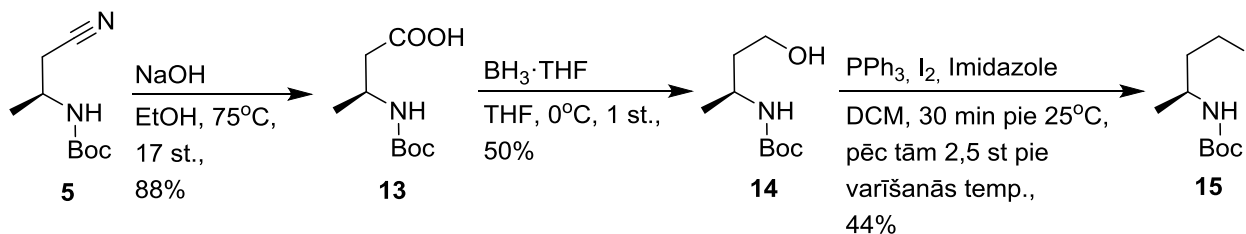
2.2.att. Nepiesātināta amino spirta estera **12** plānotā sintēze

2.2. Nepiesātināta aminoketoestera **18** sintēze

Izmantojot retrosintētiskas analīzes shēmu izvēlējamies aminojodīdu **15**, kā fragmentu **III**. Sastādījām sintēzes shēmu, kur par izejvielu ņemām aminonitrilu **5** kurš bija sintezēts

iepriekšējā nepiesātinātā aminospirta estera sintēzes gaitā (2.1. attēls). Aminonitrilu **5** hidrolizēja sārma klātbūtnē, izmantojot četrus ekvivalentus NaOH. Literatūras aprakstītā procedūrā [24] izmantoja tikai vienu ekvivalentu NaOH. Pievienojot literatūrā norādīto sārma daudzumu, mēs iegūvam tikai 25% konversiju, tādēļ pēc reakcijas optimizācijas palielinājām to četras reizes. Tālāk iegūto aminoskābi **13** reducējām līdz spirtam **14** ar $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ [25]. Tālāk sekoja spirta jodēšana, izmantojot Appeļa reakciju. Literatūrā reakciju [22] veica pie 0°C 4 stundas un pēc tam pie istabas temperatūras 24 stundas ar 73% iznākumu. Veicot reakciju literatūrā norādītajā temperatūrā, mūsu substrāts **14** nereaģēja, tādēļ palielinājām temperatūru līdz viršanas temperatūrai un karsējām 2,5 stundas, izmantojot atteces dzesinātāju. Iznākums bija 44%. Sliktāks iznākums visticamāk ir saistīts ar to, ka literatūrā tika izmantots aminospirts ar citiem aizvietotājiem.

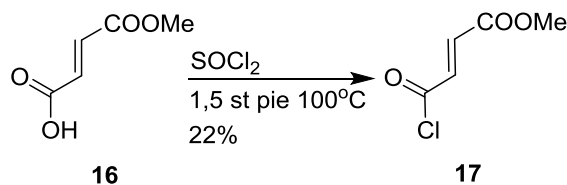
Nepiesātināta aminoketoestera **18**, fragmenta **III** – amino jodīda **15** sintēzes shēma trīs stadijās ir parādīta 2.3. attēlā.



2.3.att. Fragmenta **III** – amino jodīda **15** sintēze

Nepiesātināto hloranhidrīdu **17** izvēlējāmies kā retrosintētiskās analīzes fragmentu **IV**. Hloranhidrīdu sintezējām no maleīnskābes monometilestera **16** un tionilhlorīda, karsējot 100°C temperatūrā 1,5 stundas. Literatūras reakcijai [26] bija iznākums 85% un SOCl_2 pārākumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Veicot ietvaicēšanu secinājām ka maleīnskābes monometilesteris **16** neizreāģēja līdz galām, tādēļ pārdestilējām tehnisko produktu „Kugerohr” destilācijas iekārtā pie 70°C temperatūras 40 mbar vakuumā. Ieguvām tīru produktu ar 22% iznākumu. Lai gan iznākums bija zems, iegūtais acilhlorīda **17** daudzums (~2g) bija pietiekams tālāko reakciju pārbaudīšanai.

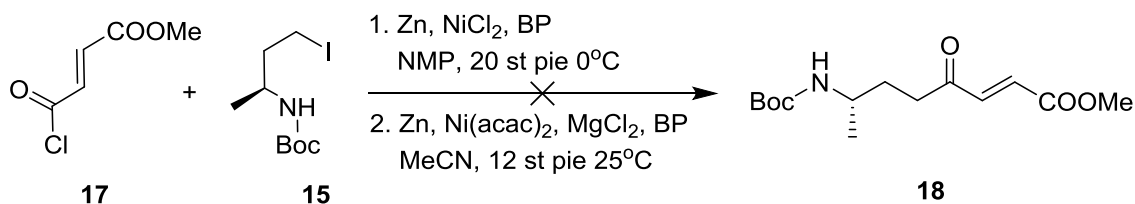
Nepiesatināta aminoketoestera **18**, fragmenta **IV** sintēzes shēma vienā stadijā ir parādīta 2.4. attēlā.



2.4.att. Nepiesatināta amino spirta estera **18**, fragmenta **IV** sintēze

Mēs meģinājām iegūt savienojumu **18** izmantojot literatūrā zināmās metodes - katalītiskas sametināšanas reakcijas izmantojot NiCl_2 [27] un $\text{Ni}(\text{acac})_2$ katalizatorus [28]. NiCl_2 katalizējama reakcija tika atdzēsēta līdz 0°C un reāģēja 20 stundas. Savukārt $\text{Ni}(\text{acac})_2$ katalizējama reakcijai tika pievienots MgCl_2 un reāģēja istabas temperatūrā 12 stundas. Abos gadījumos tika izmantoti batofenantrolīns **31** un Zn . Tomēr nevienā gadījumā mums neizdevās izolēt vajadzīgo produktu **18**. Sekojot līdzīgai reakcijai ar $\text{Ni}(\text{acac})_2$ katalizatoru, izmantojot AEŠH/MS, vienreiz izdevās ieraudzīt vajadzīga produkta jonizācijas masu, bet nakāmās pārbaudes laikā tā pazuda. Tās noteikti liecina ka reakcijas produkts iespējams nav stabils un sabrūk reakcijas laikā. Lai pārbaudītu vai literatūras metode tiešām strādā, mēs izmeģinājām jodīda **15** sametināšanas reakciju ar benzoilhlorīdu, izmantojot $\text{Ni}(\text{acac})_2$ katalizatoru. Ieguvām attiecīgo aril ketonu ar 30% iznākumu. Visticamāk, ka šo reakciju nevar realizēt ar α - β -nepiesatinātiem acilhlorīdiem kā substrātiem, jo aktivētā C-C dubultsaite neiztur reakcijas apstākļus un noved pie sadalīšanās produktu veidošanās.

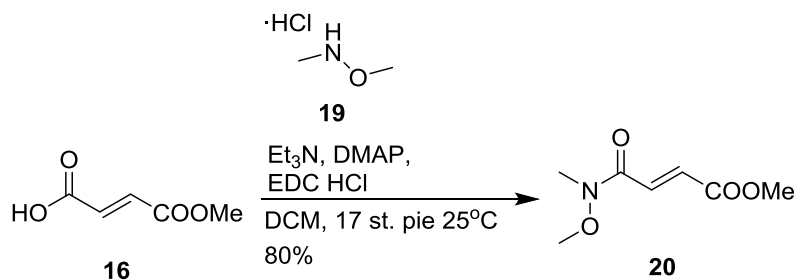
Nepiesātināta aminoketoestera **18** sintēzes shēma vienā stadijā ir parādīta 2.5. attēlā.



2.5.att. Nepiesātināta amino ketoestera **18** izmēģinātās sintēzes

Pēc iepriekšējā neapmierinošā rezultāta sametināšanas reakcijai starp jodīdu **15** un hloranhidrīdu **17**, izlēmam pārbaudīt Veinreba ketona sintēzes reakciju, lai pilnībā pierādītu, ka reakcija nav piemērota nepiesātinātiem substrātiem. Priekš tam sintēzējām nepiesātināta estera Veinreba amīdu **20** [29], izmantojot *N,O*-dimetilhidroksilamīna hidrohlorīdu **19**. Savienojuma **16** šķīdumam metilēnhlorīdā tika pievienots trietilamīns, 4-dimetilaminopiridīns, EDC hidrohlorīds un reakciju maisa 17 stundas istabas temperatūrā. Iznākums bija 80%.

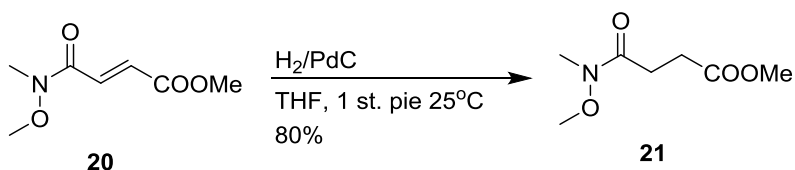
Nepiesātināta amino ketoestera **18**, fragmenta **IV** sintēzes shēma vienā stadijā ir parādīta 2.6. attēlā.



2.6.att. Nepiesātināta amino spirta estera **18**, fragmenta **IV** sintēze

Sametināšanās reakciju ar Veinreba amīdu **20** un jodīda **15** izmēģinājām divos dažādos metālorganiskās reakcijas apstākļos. Vispirms izmēģinājām jodīda **15** metalēšanu ar *n*-BuLi -78°C temperatūrā un tad pievienojām amīdu **20** [30]. Reakcijas produkts netika novērots. Otrā metode bija Grinjāra reakcija [31] Jodīda **15** šķīdumam tetrahidrofurānā pievienoja Grinjāra reāģentu un maisīja pie -78 °C, -50°C un pie -20°C līdz 0°C temperatūrām. Novērojām kā pie pirmām divām

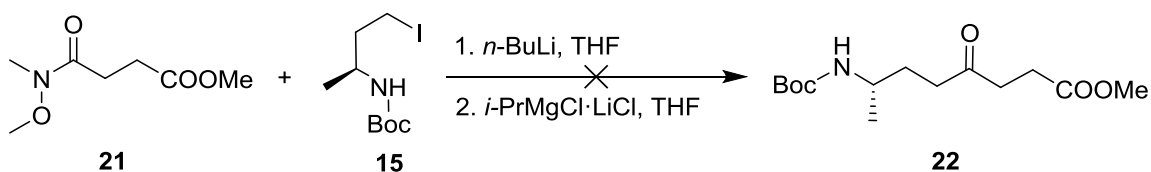
Piesātināta amino ketoestera **22**, fragmenta **IV** sintēzes shēma vienā stadijā ir parādīta 2.9. attēlā.



2.9.att. Piesātināta amino spirta estera **22**, fragmenta **IV** sintēze

Līdzīgi iepriekšējam metālorganiskās sametināšanās reakcijas eksperimentam (2.7. attēls), izolējām abus neizreagējušos substrātus un savienojuma **21** un turbo Grinjāra reaģenta reakcijas produktu, izopropilketonu. Šīs reakcijas gadījumā var secināt, ka nepiesātināta Veinreba amīda dubultsaite netraucē reakcijai. Atšķirībā no nikelja katalizētām reakcijām (2.5.attēls) ar acilhlorīdiem, šajā gadījumā atkal var secināt ka problēmu izraisīja jodīda **15** spēja veidot ciklisko metalēto intermediātu ar samazinātu reaģētspēju (2.8. attēls).

Piesātināta amino ketoestera **22** sintēzes shēma vienā stadijā ir parādīta 2.10. attēlā.

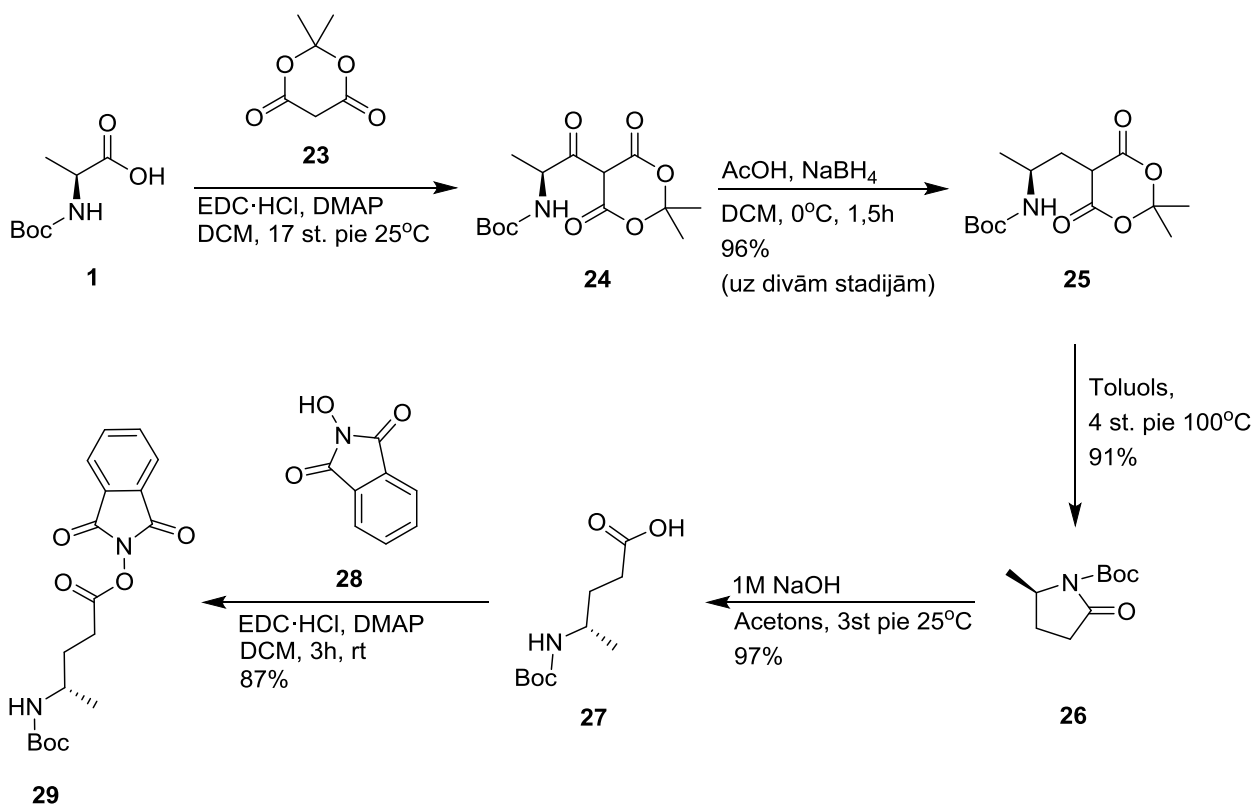


2.10.att. Piesātināta amino ketoestera **22** sintēzes mēģinājums.

Analizējot visus iepriekš iegūtus rezultātus, izdarījām secinājumu, ka ir nepieciešams pilnīgi samainīt fragmentu **III** un **IV** sintēzes stratēģiju. Mēs izvēlējamies jaunāko Barana ketonu sintēzes metodi, tādēļ bija nepieciešams sintezēt redoks aktīvo esteru **29** (2.11. attēls). Par izejvielu mēs arī izvēlējamies Boc-L-alanīnu **1**. Pirmā sintēzes stadijā bija Boc-L-alanīna **1** kondensācijas reakcija ar melndrumskābi **23** un sekojošu ketona funkcionālās grupas reducēšanu, lai iegūtu savienojumu **25**. Tālāk sekoja sešlocekļu cikla sašķelšana un dekarboksilēšanas reakcija, kur savienojums **25** tika varīts toluolā četras stundas, līdz tas ciklizējās par pirrolidona **26**. Literatūras avotā [32] norādītais iznākums trīs stadijās sastāda 25%, taču mūsu iznākums ir 87%. Tas ir saistīts ar veikto optimizāciju pirmā stadijā. Literatūrā tika izmantots DCC, bet mēs izmantojam ūdeni

šķīstošo EDC·HCl. Kā arī, pēc savienojuma **24** ekstrakcijas organiskais slānis netika ietvaicēts pazeminātā spiedienā, bet to uzreiz izmantojām nākāmā stadijā. Pirrolidona **26** cikls tika atvērts ar NaOH, iegūstot γ -aminoskābi **27**. Pēdējais solis bija kondensācijas reakcija ar hidroksiftalimīdu **28** [10]. Redoks aktīvo esteru **29** ieguvam 9 gramu apjomā. Nozīmīgs fakts ir, ka kopējais iznākums piecās stadijās bija 74%, visas reakcijas labi noritēja gramu iekrājumā, izmantojot lētus reaģentus un nemaz neizmantojot kolonu hromatogrāfiju. Tik labs rezultāts attēlo, ka metode ir labi optimizēta un ir vislabākā no visām līdz šim parbaudītajām.

Piesatināta amino ketoestera **22**, fragmenta **III** sintēzes shēma piecās stadijās ir parādīta 2.11. attēlā.

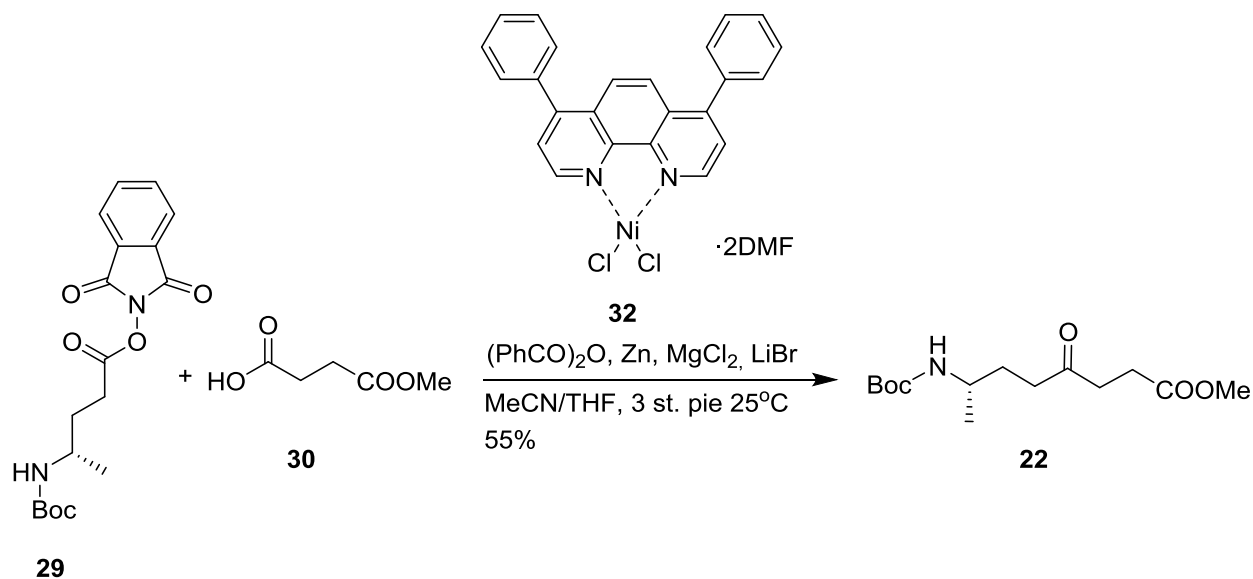


2.11.att. Piesatināta amino spirta estera **22**, fragmenta **III** sintēze

Piesatināto amino ketoestere sintēzējām, izmantojot radikāļu ketonu sintēzes metodi [10]. Redoks aktīvo esteru **29** un dzintarskābes monometilesteru **30** izšķīdināja acetonitrila un tetrahidrofurāna šķīdinātāju maisījumā attiecība 1:1,5, tam pievienoja visus 2.13 attēlā minētus reaģentus. Kolbas saturs iekrāsājās asiņsarkanā krāsā. Ir nozīmīgi ka reakcijas beigšanu var vērtēt pēc sarkanās krāsas zudumu. Iznākums sastādīja 55% jau ar pašu pirmo piegājieni. Literatūrā [10]

minētiem reakcijas produktiem ir iznākumi no 28 – 75% atkarībā no izejvielās. Ir nozīmīgi, ka mēs pārbaudījām šo reakciju dažādos iekrāvuma apjomos, sākot no 100 mg līdz 2 gramiem, un mēroga izmaiņa neietekmēja reakcijas iznākumu. Tādējādi mēs ieguvām ilgi gaidīto gunilaktāma makrocikla augšējās daļas segmentu.

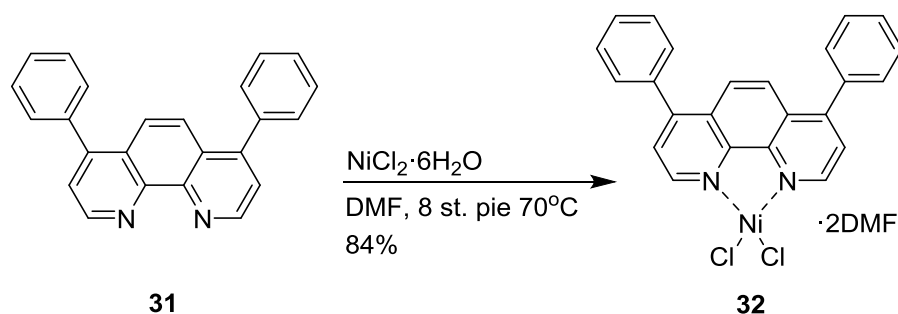
Piesatināta amino ketoestera **22** sintēzes shēma vienā stadijā ir parādīta 2.12. attēlā.



2.12.att. Piesatināta amino ketoestera **22** sintēze

Piesatināto amino ketoestera **22** sintēzei bija nepieciešams sintezēt niķeļa katalizatoru no batofenantrolīna un niķeļa hlorīda heksahidrāta, karsējot dimetilformamīdā 8 stundas 70°C temperatūrā, izmantojot literatūrā [10] aprakstīto metodi. Ieguvām katalizatoru ar 84% iznākumu.

Katalizatora **32** sintēzes shēma vienā stadijā ir parādīta 2.13. attēlā.

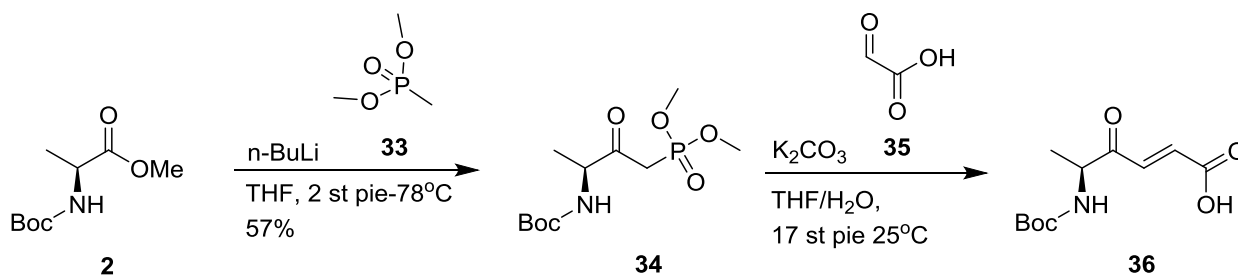


2.13.att. Katalizatora 32 sintēze

2.4. Piesatinātas un nepiesatinātas amino ketoskābes sintēze

Fragmentu **II** (enonu **36**) sintēzējam divās stadijās, par izejvielu izvēlējamies aminoesteri **2**. Savienojumu **34** sintēzējam ar metālorganisko metodi, kā reāģentu izmantojam *n*-BuLi un fosfonātu **33** [33]. Tālāk sekoja olefinēšanas reakcija ar glioksilskābes **35** pievienošanu. Literatūras metodē [34] tika izmantots glioksilesteris, nevis glioksilskābe, tādēļ, pievienojot bāzi mēs dubultojam ekvivalentu skaitu. Iegūta aminoenona **36** masa tika detektēta ar AEŠH/MS analīzi, kā arī atbilstošie pīķi ir redzami vielas KMR spektrā. Skābi **36** izolējam, izmantojot skābas-bāziskas ekstrakcijas metodi un kolonnas hromatogrāfiju. Sakāra ar to, ka literatūrā nav aprakstītas metodes mūsu skābes **36** sintēzei, mēs meģinājām optimizēt metodi un mainījām reāģentu un reaktantu ekvivalentu skaitu. Neskatoties uz to, reakcijas iznākums ir tikai 17%, jo rodas daudz blakus produktu.

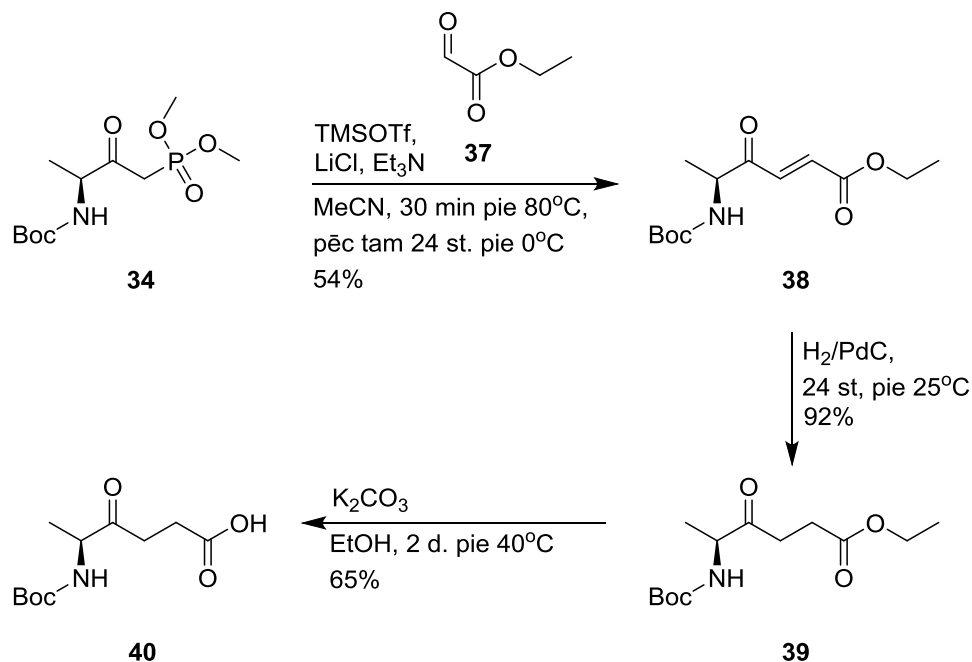
Fragmenta **II** sintēzes shēma trīs stadijās ir parādīta 2.14. attēlā.



2.14.att. Fragmenta II (enona 36) sintēze

Sakarā ar neapmierinošu rezultātu enona **36** sintēzes laikā, nolēmam sintēzēt piesatināto aminoketoskābi. Sintēzējām izmantojot divas metodes, lai salīdzinātu iznākumus un produktu enantiotīrību. Pirmā metode (2.15.attēls) ietver sevī savienojuma **34** Masamune-Rouš reakciju ar etilglioksilātu **37**, kas komerciālajā toluolā šķīdumā ar laiku polimērizējas, tāpēc pirms reakcijas to bija nepieciešams monomerizēt, izmantojot katalītisku TMSOTf daudzumu un karsējot acetonitrilā [34]. Reakcijas iznākums ir 54%. Tālāk iegūto savienojumu **38** reducējām ar ūdeņradi palādija katalizatorā klātbūtnē. Izejviela pilnīgi izreaģēja un ieguvām produktu **39** ar iznākumu 92%. Tālāk sekoja hidrolīze K_2CO_3 klātbūtnē. Parasti šī reakcija notiek ātri un istabas temperatūrā, bet mūsu gadījumā pēc 8 stundām pie istabas temperatūras tika novērota 10% konversija un pieņemām lēmumu paaugstināt temperatūru līdz $40^\circ C$. Tad tika panākta pilna konversija un ieguvām keto aminoskābi **40** ar 65% iznākumu.

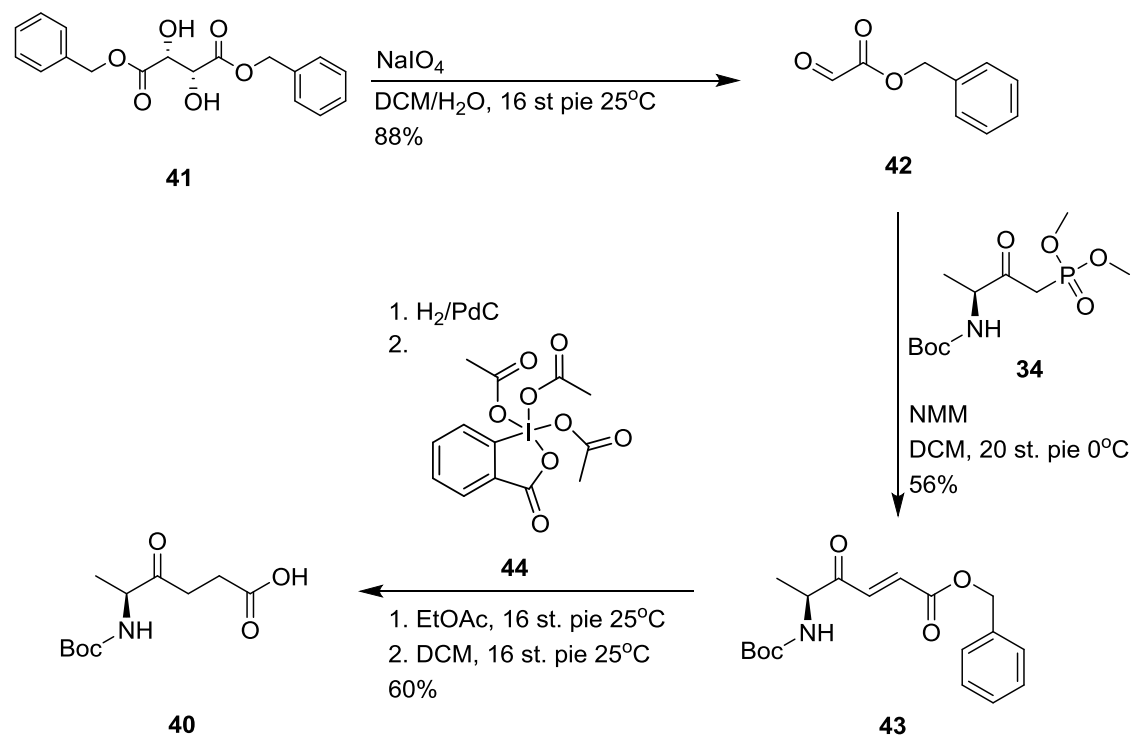
Fragmenta II sintēzes shēma četrās stadijās ir parādīta 2.15. attēlā.



2.15.att. Fragmenta II (keto aminoskābes 40) sintēze

Otra metode (2.16.attēls) ietvēr sevī benzil glioksilāta **42** sintēzi, tālāk sekoja Hornera-Vadsvorfa-Emmonsas reakcija lai sintezētu benzilesteri **43**, kuru tālāk reducēja līdz piesatinātai keto aminoskābei **40**. Benzil glioksilāts **42** tika sintezēts izmantojot ortoperjodskābi pēc literatūras apraksta [35], bet reakcijas iznākums nepārsniedza 10%. Labāku iznākumu (88%) izdevās sasniegt izmantojot nātrija perjodātu pēc aprakstītas metodes [36]. Benzilēsteris **43** tika sintezēts izmantojot literatūrā aprakstītus apstākļus [37], kur tika izmantots NMM ka bāze. Reakcija tika maisīta 20 stundas, kas varēja kļūt par iemeslu kāpēc produkts tika izolēts ar salīdzinoši zemu enantiotīrību ($er=70:30$), kura tika noskaidrota salīdzinot produktu no racēmiska fosfonāta. Hidrogenēšanas reakcija tika veikta izmantojot Pd/C 10% metanolā, kur tika novērota produkta daļēja reducēšana līdz spirtam. Tika pārbaudīta reakcija etilacetatā ar mērķi samazināt blakus produkta veidošanos, bet spirta klātbūtne tika novērota arī tajā gadījumā. Dessa-Martina perjodināns tika izmantots lai nooksidēt spirta produktu līdz attiecīgai piesatinātai keto aminoskābei **40**. Ieguvam 60% iznākumu.

Fragmenta **II** sintēzes shēma trīs stadijās ir parādīta 2.16. attēlā.

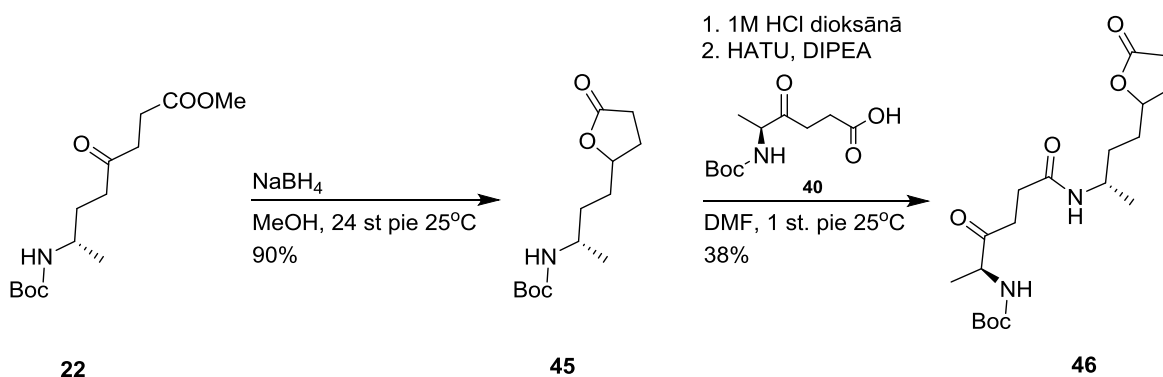


2.16.att. Fragmenta **II** (keto aminoskābes **40**) sintēze

2.5. Dipeptīda sintēze

Makrociklizācijas pirmais posms bija sašūt iepriekš sintezētas keto aminoskābi **40** un piesatināto amino ketoesteri **22**. Bet jau pēc pirma meģinājuma tika novērots, ka piesatināts amino ketoesteris **22** ciklizējās līdz pirolam. Tas notika jau Boc-aizsarggrupas nonēmšanas laikā [38], pievienojot sālsskābi. Reakcijas otrajā stadijā, pēc HATU un DIPEA pievienošanas ketoesteris **22** ciklizējas jau līdz 80%, kas tika novērots izmanotojotu AEŠH/MS, un reakcijas iznākums bija niecīgs. Apdomājot iegūtos rezultātus, pieņēmam risinājumu reducēt ketonu līdz spirtam, izmantojot NaBH₄ kā reducētāju. Sekojot reakcijai, novērojām, ka spirts ir tikai reakcijas starpprodukts un tālāk tās ciklizējās līdz laktonam. Nolēmam, ka laktons mums arī der tālākājam sametināšanas reakcijai. Skābes **40** aktivizēšanai izmantojām HATU reāģentu [39]. Laktonu **45** reakcijas pirmā soļa gaitā neizdalīja kā brīvu amīnu, bet izmantoja reakcijas otrajā stadijā sāls veidā. Ieguvām dipeptīdu **46** ar aptuvēnu iznākumu 38%. Dēžžēl pagaidām neizdevās izolēt pietiekami tīru produktu un iegūt visas nepieciešamās analīzes.

Savienojumu **22** un **40** sametināšanas reakcijas sintēzes shēma divās stadijās ir parādīta 2.17. attēlā.



2.17.att. Savienojumu **22** un **40** sametināšanas reakcijas sintēze

3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

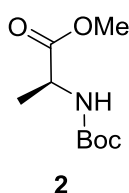
Izmantotie reaģenti un šķīdinātāji tika iegādāti no tādiem izplatītājiem kā *Acros*, *Fluorochem*, *Alfa Aesar*, *Sigma Aldrich*. Sintēzēm, kurām bija jānodrošina sausa reakcijas vide, izmantotos traukus žāvēja žāvskapī 120 °C temperatūrā. Trauki tika atdzesēti argona atmosfērā un reakcijas veiktas argona atmosfērā.

Sausi THF, DCM un toluols iegūti ar MBRAUN *MB SPS-800* iekārtas palīdzību.

Reakciju gaita kontrolēta ar plānslāņa hromatogrāfiju uz Merck *Silica gel 60 F₂₅₄* plāksnēm, produktu detektēšanai izmantojot UV gaismu. Kolonnu hromatogrāfijai izmantots *Merck Silica gel 60* (35-70 μm). Reakciju gaitas kontrolei tika izmantota arī AEŠH/MS analīze, kas veikta ar *Waters Acquity + SQ Detector 2 Mass Detector System* iekārtu, izmantojot *Acquity UPLC® BEH C18 1,7 μm*, 2,1 x 50 mm kolonnu. Par kustīgo fāzi lietots MeCN šķīdums 0,01% ūdens trifluoretiķskābes šķīdumā, gradients proporcijās no 10:90 līdz 95:5, plūsmas ātrums – 0,2 mL/min. MS detektēšana ESI⁺ režīmā.

Iegūto savienojumu ¹H-KMR un ¹³C-KMR spektri uzņemti CDCl₃ vai DMSO-*d*₆ šķīdumiem, izmantojot Bruker-300 vai Varian *Mercury-400* spektrometrus. Ķīmiskās nobīdes pierakstītas δ skalā un konstantes *J* mērītas hercos. Kā iekšējais standarts tika izmantoti šķīdinātāju signāli: ¹H: CDCl₃, δ=7,26 m.d.; DMSO, δ=2,50 m.d., ¹³C: CDCl₃, δ=77,160 m.d.

Metil-(treš-butoksikarbonil)-*L*-alanināta **2** sintēze

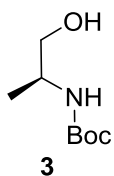


Žāvskapī karsētā un argona plūsmā atdzesēta 500 mL apaļkolbā iesvēra Boc-*L*-Alanīnu **1** (20,0 g, 105,6 mmol, 100 mol%), izšķīdināja sausā DMF (160 mL), pievienoja Na₂CO₃ (24,2 g, 228,4 mmol, 216 mol%) un MeI (14,0 mL, 224,8 mmol, 213 mol%), un intensīvi maisīja 15 stundas istabas temperatūrā. Pēc tam kolbas reakcijas maisījumu atšķaidīja ar ūdeni (400 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3×150 mL). Apvienotus organiskus slāņus māzgāja ar piesatinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja uz b/ū Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Ieguva 20,1 g (94%) produktu **2** kā gaiši dzeltenu eļļu. Viela tika izmantota tālākajās sintēzēs neattīrītā veidā. Savienojuma dati atbilst literatūrā norādītajiem [21].

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 5.04 (br s, 1H) 4.38 – 4.21 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.36 (d, *J* = 7.2, 3H).

AEŠH-MS (*m/z*): 104 [M+H-Boc]⁺.

Treš-butyl (S)-(1-hidroksipropan-2-il)karbamāta 3 sintēze

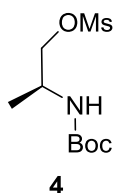


Žāvskapī karsētā un argona plūsmā atdzesēta 250 mL apaļkolbā iesvēr LiAlH_4 (3,5 g, 91,9 mmol, 150 mol%), suspendēja sausā THF (120 mL) un atdzesēja līdz 0°C . Atsevišķā kolbā savienojumu **2** (12,5 g, 61,3 mmol, 100 mol%) izšķīdināja 12 mL sausā THF, pievienoja klāt LiAlH_4 suspensijai un maisīja 30 minūtes pie 0°C , pēc tam atsilda līdz istabas temperatūrai un maisīja vēl 10 minūtes. Reakcijas maisījumam papildināšanai pievienoja 8,6 mL ūdens un 8,6 mL 2M NaOH ūdens šķīdumu un intensīvi maisīja, kamēr pelēkās nogulsnes nepaliek baltas. Suspensijai pievienoja MgSO_4 (20 g) un nofiltrēja. Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 9,5 g (88%) produkta **3** kā bezkrāsainu eļļu. Viela tika izmantota tālākajās sintēzēs neattīrītā veidā. Savienojuma dati atbilst literatūrā norādītajiem [21].

^1H -KMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 4.69 (br s, 1H), 2.81 (br s, 1H), 1.96 – 1.80 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

AEŠH-MS (m/z): 198 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(S)-2-((Treš-butoksikarbonil)amino)propil metansulfonāta 4 sintēze

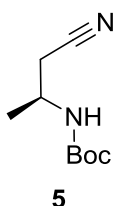


Žāvskapī karsētā un argona plūsmā atdzesēta 2 L apaļkolbā iesvēra savienojumu **3** (35,0 g, 200,6 mmol, 100 mol%), izšķīdināja sausā DCM (700 mL) un atdzesēja līdz 0°C . Šķīdumam pievienoja Et_3N (33,5 mL, 240,4 mmol, 120 mol%) un MsCl (17,0 mL, 220,4 mmol, 110 mol%) un maisīja 3 stundas pie 0°C . Reakcijas maisījumam pievienoja ūdeni (400 mL) un ekstrahēja ar DCM (3×300 mL). Apvienotus organiskus slāņus māzgāja ar piesatinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja uz b/ū Na_2SO_4 un filtrēja. Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 20,1 g (94%) produkta **4** kā gaiši dzeltenu eļļu. Viela tika izmantota tālākajās sintēzēs neattīrītā veidā. Savienojuma dati atbilst literatūrā norādītajiem [22].

^1H -KMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 4.60 (br s, 1H), 4.33 – 4.07 (m, 2H), 4.05 – 3.89 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

AEŠH-MS (m/z): 154 [M+H-Boc]⁺.

Treš-butil (S)-(1-ciānpropān-2-il) karbamāta 5 sintēze

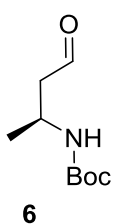


Žāvskapī karsētā un argona plūsmā atdzesēta 1 L apaļkolbā iesvēra savienojumu **4** (45,2 g, 178,5 mmol, 100 mol%), izšķīdināja sausā DMSO (300 mL) un atdzesēja līdz 0°C. Reakcijas maisījumam pievienoja 18-kraunu-6 (50,5 g, 191,0 mmol, 107 mol%) un KCN (34,9 g, 535,5 mmol, 300 mol%) un ļāva sasilt līdz istabas temperatūrai. Reakcijas kolbu ievietoja iepriekš uzsildītā (70°C) eļļas vannā un karsēja 1 stundu, tad ļāva atdzist līdz istabas temperatūrai, pievienoja ūdeni (700 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3×500 mL). Apvieno organiskos slāņus un māzgāja ar piesatinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja uz b/ū Na₂SO₄ un nofiltrēja. Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā, ieguva 28,0 g (85%) produkta **5** kā gaiši dzeltenu kristālisku vielu. Viela tika izmantota tālākajās sintēzēs neattīrītā veidā. Savienojuma dati atbilst literatūrā norādītajiem [23].

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 4.63 (br s, 1H), 4.03 – 3.85 (m, 1H), 2.83 – 2.45 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

AEŠH-MS (m/z): 207 [M+Na]⁺.

Treš-butil (S)-(4-oksobutān-2-il) karbamāta 6 sintēze

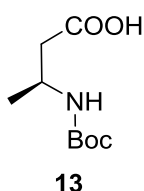


Žāvskapī karsētā un argona plūsmā atdzesēta 10 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **5** (100 mg, 0,5 mmol, 100 mol%), izšķīdināja sausā DCM (1,0 mL), atdzesēja līdz -78°C argona atmosfērā un lēnām, pa pilienām pievienoja 1M DIBAL-*H* šķīdumu dihlormetānā (0,8 mL, 0,8 mmol, 150 mol%) 20 minūtes laikā. Kolbas saturu maisīja 10 minutes pie -78°C, pievienoja acetonu (0,4 mL) un piesatinātu NH₄Cl ūdens šķīdumu (4 mL) lai neitralizētu reakciju. Reakcijas maisījumam ļāva sasilt līdz istabas temperatūrai, maisīja vēl 40 minutes un ekstrahēja ar DCM (3×10 mL). Organiskus slāņus apvieno un māzgā ar piesatinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja uz b/ū Na₂SO₄ un nofiltrēja. Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Produktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela eluējot ar šķīdinātāju sistēmu PĒ/EtOAc (10:3). Ieguva 13 mg (13%) produkta **6** kā gaiši dzeltenu eļļu. Savienojuma dati atbilst literatūrā norādītajiem [16].

^1H -KMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 9.47 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.10 – 4.01 (m, 1H), 2.62 – 2.51 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.25 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

AEŠH-MS (m/z): 207 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(S)-3-((Treš-butoksikarbonil)amino) butānskābe **13** sintēze

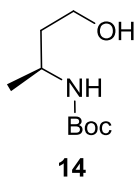


Žāvskapī karsētā un argona plūsmā atdzesēta 500 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **5** (10,0 g, 54,3 mmol, 100 mol%), izšķīdināja 95% etanolā (100 mL), pievienoja 1,5M NaOH ūdens šķīdumu (145 mL) un maisīja 18 stundas 75°C temperatūrā. Pēc tam reakcijas maisījumam pievienoja ūdeni (100 mL), paskābināja ar 0,5M HCl ūdens šķīdumu līdz pH=3 un ekstrahēja ar EtOAc (3×200 mL). Organiskus slāņus apvieno un māzgāja ar piesatinātu NaCl šķīdumu, žāvēja uz b/ū Na₂SO₄ un nofiltrēja. Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 7,7 g (70%) produkta **13** kā gaiši brūnu eļļu. Viela tika izmantota tālākajās sintēzēs neattīrītā veidā. Savienojuma dati atbilst literatūrā norādītajiem [24].

^1H -KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 10.40 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.08 – 3.92 (m, 1H), 2.62 – 2.36 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

AEŠH-MS (m/z): 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Treš-butil (S)-(4-hidroksibutān-2-il) karbamāta **14** sintēze



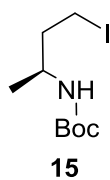
Savienojumu **13** (3,0 g, 14,7 mmol, 100 mol%) ievietoja žāvskapī karsētā 500 mL apaļkolbā, izšķīdināja sausā THF (100 mL) un atdzesēja līdz 0°C argona atmosfērā. Iegūtajam šķīdumam pa pilienām, lēnām pievienoja BH₃·THF kompleksu (73,8 mL, 73,8 mmol, 1M, 500 mol%) THF šķīdumā un maisīja pie 0°C temperatūras 7 stundas. Borāna pārākums tika dzēsts metanola un etiķskabes (9:1, 45 mL) maisījuma pievienošanu. Kolbas saturu ietvaicēja pazeminātā spiedienā, pievienoja ūdeni (50 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3×50 mL). Organiskus slāņus apvieno un māzgāja ar piesatinātu NaCl ūdens

šķīdumu, žāvēja uz b/ū Na₂SO₄ un nofiltrēja. Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 1,3 g (50%) produkta **14** kā bezkrāsainu eļļu. Viela tika izmantota tālākajās sintēzēs neattīrītā veidā. Savienojuma dati atbilst literatūrā norādītajiem [25].

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 4.41 (br s, 1H), 4.00 – 3.79 (m, 1H), 3.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.87 – 1.72 (m, 1H), 1.72 – 1.53 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

AEŠH-MS (*m/z*): 190 [M+H]⁺.

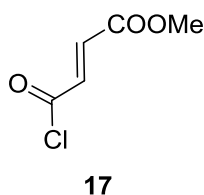
Treš-butil (S)-(4-jodobutān-2-il) karbamāta **15** sintēze



Žāvskapī karsētā 100 mL apaļkolbā iesvēra PPh₃ (2,1 g, 8,0 mmol, 250 mol%), izšķīdināja sausā DCM (26 mL), pievienoja I₂ (1,8 g, 7,0 mmol, 220 mol%) un maisīja 15 min istabas temperatūrā. Pēc tam pievienoja imidazolu (0,5 g, 7,7 mmol, 240 mol%) un maisīja vēl 15 min. Iegūtajai suspensijai pievienoja savienojumu **14** (0,6 g, 3,21 mmol, 100 mol%) izšķīdinātu sausā DCM (5 mL) un vārija 2,5 stundas. Reakcijas maisījumam pievienoja 10% Na₂S₂O₃ ūdens šķīdumu un ekstrahēja ar EtOAc (3×50 mL). Organiskus slāņus apvieno un māzgāja ar piesatinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja uz b/ū Na₂SO₄ un nofiltrēja. Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iegūto produkta **15** attīrīja uz silika gela kolonas eluējot ar PĒ/EtOAc 10:1. Ieguva 1,0 g (44%) gaiši brūnus kristālus. Savienojuma dati atbilst literatūrā norādītajiem [22].

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 4.32 (br s, 1H), 3.72 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.09 – 1.87 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Methyl (E)-4-hloro-4-oksobut-2-ēnoāta **17** savienojuma sintēze

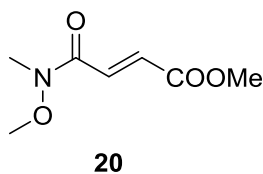


Žāvskapī karsētā 250 mL apaļkolbā savienojumu **16** (13,2 g, 101,3 mmol, 100 mol%), pievienoja SOCl₂ (22,1 mL, 304,0 mmol, 300 mol%) un karsēja pie 100°C temperatūras 1 stundu. Reakcijas maisījumam ļāva atdzist līdz istabas temperatūrai, SOCl₂ pārākumu atdestilēja uz rotācijas ietvaicētāja izmantojot ūdens strūklu vakuumsūkni un brūno atlikumu pārdestilēja

kugelrohr destilācijas iekārtā pie 70°C temperatūras un 50 mbar vakuumā. Ieguva 3,4 g (22%) produkta **17** kā baltus kristālus.

AEŠH-MS (m/z): 171 [M+Na]⁺.

Metil (*E*)-4-(metoksi(metil)amino)-4-oksobut-2-ēnoāta **20** sintēze

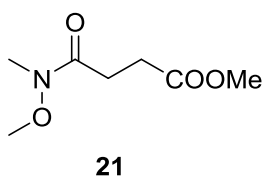


Žāvskapī karsētā 500 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **16** (3,9 g, 29,4 mmol, 100 mol%), izšķīdināja sausā DCM (150 mL), pievienoja MeONHMe·HCl (3,8 g, 38,6 mmol, 130 mol%), DMAP (0,4 g, 2,9 mmol, 10 mol%) un atdzesēja līdz 0°C, pievienoja EDC·HCl (7,4 g, 38,6 mmol, 130 mol%), Et₃N (5,4 mL, 39,1 mmol, 132 mol%) un maisīja pie 0°C 1 stundu un tad 17 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievienoja ūdeni (100 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3×100 mL). Organiskus slāņus apvieno un māzgāja ar piesatinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja uz b/ū Na₂SO₄ un nofiltrēja. Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 4,1 g (80%) produkta **20** kā bezkrāsainus kristālus. Viela tika izmantota tālākajās sintēzēs neattīrītā veidā.

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.45 (d, J = 15.6, 1H), 6.89 (d, J = 15.5, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.27 (s, 3H).

AEŠH-MS (m/z): 174 [M+H]⁺.

Metil 4-(metoksi(metil)amino)-4-oksobutānoāta **21** sintēze

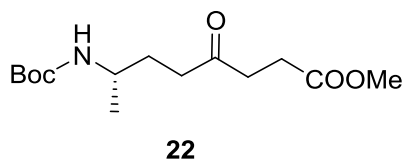


Žāvskapī karsētā 100 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **20** (1,0 g, 5,8 mmol, 100 mol%) zem argona atmosfēras, izšķīdināja sausā THF (50 mL) un pievienoja 10% Pd/C (0,2 g, 0,2 mmol, 3 mol%). Caurī reakcijas maisījumam barbotēja ūdeņrādi. Pēc 1 stundas heterogēno maisījumu nofiltrēja caur Celītu, Celīta slāni mazgoja ar EtOAc un filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 0,9 g (80%) produkta **21** kā gaiši brūnus kristālus. Viela tika izmantota tālākajās sintēzēs neattīrītā veidā.

^1H -KMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 3.71 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.75 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.68 – 2.60 (m, 2H).

AEŠH-MS (m/z): 176 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Metil (S)-7-((treš-butoksikarbonil)amino)-4-oksooktānoāta **22** sintēze



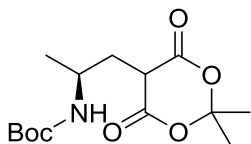
Žāvskapī karsētā 25 mL apaļkolbā ievēra savienojumu **30** (0,5 g, 1,4 mmol, 100 mol%), savienojumu **29** (0,4 g, 2,8 mmol, 200 mol%), Ni(BPhen)Cl₂·2DMF **31** (0,2 g, 0,3 mmol, 20 mol%), (PhCO)₂O (0,7 g, 3,0 mmol, 220 mol%), Zn (0,3 g, 4,2 mmol, 300 mol%), MgCl₂ (0,200 g, 2,1 mmol, 150 mol%), LiBr (0,2 g, 1,4 mmol, 100 mol%) un suspendēja 12 mL degāzētā MeCN/THF (1:1,5). Šķīdinātāju maisījumā un maisīja 4 stundas istabas temperatūrā argona atmosfērā, kāmēr sākotnēji tumši sarkanais reakcijas maisījums nepaliek tumši zaļganbrūns. Reakcijas maisījumam pievienoja EtOAc (15 mL). Organisko slāni māzgāja ar 1M HCl, ar 1M K₂CO₃, ar piesātinātiem NaCl ūdens šķīdumiem, žāvēja uz b/ū Na₂SO₄ un nofiltrēja. Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Produktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela eluējot ar šķīdinātāju sistēmu PĒ/EtOAc (10:3). Ieguva 0,4 g (55%) produkta **22** kā gaiši dzeltenu eļļu.

^1H -KMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 4.34 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (s, 1H), 2.80 – 2.66 (m, 2H), 2.63 – 2.47 (m, 4H), 1.85 – 1.55 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

^{13}C -KMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): 208,7; 173,4; 155,7; 51,9; 39,6; 37,3; 31,1; 28,5; 27,9; 21,7.
m.d.

AEŠH-MS (m/z): 188 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$; 310 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Treš-butil (S)-(1-(2,2-dimetil-4,6-diokso-1,3-dioksān-5-il)propān-2-il)karbamāta **25** sintēze



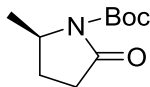
25

Žāvskapī karsētā 500 mL apaļkolbā iesvēra Boc-*L*-Alanīnu **1** (10,0 g, 52,8 mmol, 100 mol%), DMAP (8,6 g, 70,3 mmol, 133 mol%), Meldruma skābi (7,6 g, 52,8 mmol, 100 mol%) un EDC·HCl (10,6 g, 55,5 mmol, 105 mol%) un izšķīdināja DCM (300 mL). Kolbas saturu maisīja istabas temperatūrā 24 stundas. Izkritušās nogulsnes nofiltrēja un filtrātu mazgāja ar 15% KHSO₄ šķīdumu, piesatinātu NaCl šķīdumu un žāvēja uz b/ū Na₂SO₄ un nofiltrēja. Filtrātu, kas satur savienojuma **24** atdzesēja līdz 0°C un pievienoja etiķskābi (33,2 mL, 582 mmol, 1100 mol%) un NaBH₄ (37,8 g, 132 mmol, 250 mol%) un atstāja maisīties 1,5 stundu. Reakcijas maisījums tika atšķaidīts ar DCM (150 mL) un mazgāja ar ūdeni, piesatinātu NaCl šķīdumu, žāvēja uz b/ū Na₂SO₄ un filtrēja. Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 15,3 g (96%) produkta **25** kā bezkrāsainus kristālus. Viela tika izmantota tālākajās sintēzēs neattīrītā veidā. Savienojuma dati atbilst literatūrā norādītajiem [32]

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 4,58-4,41 (m, 1H), 4,13-3,93 (m, 2H), 2,17 (s, 1H), 2,09 (s, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,23 (d, 3H, J= 6,71 Hz) m.d.

AEŠH-MS (*m/z*): 324 [M+Na]⁺.

Treš-butil (*R*)-2-metil-5-oksopirolidīn-1-karboksilāta **26** sintēze



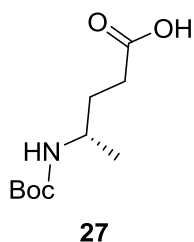
26

Žāvskapī karsētā 500 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **25** (15,3 g, 50,8 mmol, 100 mol%) un izšķīdināja toluolā (200 mL). Kolbas saturu vārīja 5 stundas 110°C temperatūrā. Pēc 24 stundu stāvēšanas istabas temperatūrā reakcijas maisījums atšķaidīja ar 150 mL EtOAc un mazgāja ar ūdeni, piesatinātu NaHCO₃, piesatinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja uz b/ū Na₂SO₄ un filtrēja. Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 9,2 g (91%) produkta **26** kā bezkrāsainus kristālus. Viela tika izmantota tālākajās sintēzēs neattīrītā veidā. Savienojuma dati atbilst literatūrā norādītajiem [32].

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 4,31-4,16 (m, 1H), 2,67-2,50 (m, 1H), 2,48-2,31 (m, 1H), 2,24-2,07 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,32-1,28 (d, 3H, J= 6,31 Hz) m.d.

AEŠH-MS (*m/z*): 222 [M+Na]⁺.

(S)-4-((Treš-butoksikarbonil)amino)pentānskābes 27 sintēze

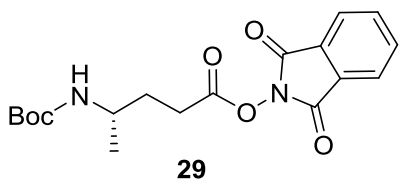


Žāvskapī karsētā 250 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **26** (9,2 g, 45,9 mmol, 100 mol%), izšķīdināja acetonā (60 mL), pievienoja 1N NaOH ūdens šķīdumu (50,6 mL, 50,6 mmol, 110 mol%) un maisīja istabas temperatūrā 2 stundas. Reakcijas maisījumu paskābināja ar 1M HCl līdz pH=3 un ekstatēja ar EtOAc. Organisko slāni mazgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja uz b/ū Na₂SO₄ un filtrēja. Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 9,7 g (97%) produkta **27** kā bezkrāsainus kristālus. Viela tika izmantota tālākajās sintēzēs neattīrītā veidā. Savienojuma dati atbilst literatūrā norādītajiem [32]

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 5,21 (br s, 1H), (br s, 1H), 2,49-2,30 (t, 2H), 1,8-1,61 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,18-1,13 (d, 3H, J= 6,55 Hz) m.d.

AEŠH-MS (*m/z*): 240 [M+Na]⁺.

1,3-Dioksoizindolīn-2-il (S)-4-((treš-butoksikarbonil)amino) pentānoāta 29 sintēze

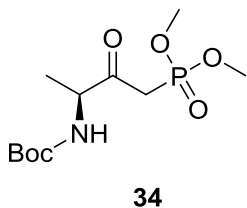


Žāvskapī karsētā 500 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **27** (4,4 g, 22,2 mmol, 100 mol%), *N*-hidroksiftalimīdu (3,6 g, 22,2 mmol, 100 mol% mmol), DMAP (0,3 g, 2,2 mmol, 10mol%), EDC·HCl (4,7 g, 24,5 mmol, 110 mol%), izšķīdināja DCM (200 mL) un maisīja 3 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievienoja 15% KHSO₄ ūdens šķīdumu (150 mL) un ekstrahēja ar DCM (3×100 mL). Organiskus slāņus apvieno un mazgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja uz b/ū Na₂SO₄ un nofiltrēja. Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iegūto gaiši dzeltenu eļļu sakristalizēja saberžot ar 95% etanolu un intensīvi maisot 2 stundas 0°C temperatūrā. Filtrējot aukstu suspensiju un mazgājot nogulsnes uz filtra ar līdz -18°C atdzesētu 95%etanolu ieguva 7,0 g (87%) tīra produkta **29** kā bezkrāsainus kristālus.

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.98-7.70 (m, 4H), 4.45 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 2.74 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.06-1.75 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 4H)

AEŠH-MS (*m/z*): 263 [M+H-Boc]⁺.

Treš-butil (S)-4-(dimetoksifosforil)-3-oksobutān-2-il) karbamāta **34** sintēze

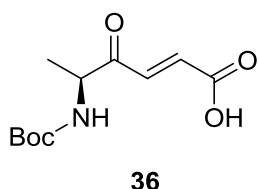


Žāvskapī karsētā 500 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **33** (16,0 mL, 147,8 mmol, 600 mol%) izšķīdināja sausā THF (120 mL) un atdzesēja līdz -78°C temperatūrai argona atmosfērā. Pa pilienam pievienoja 2,5 M nBuLi šķīdumu heksānā (59,1 mL, 147,8 mmol, 600 mol%) un reakciju maisīja -78°C temperatūrā vienu stundu. Amino esteri **2** (5,0 g, 24,6 mmol, 100 mol%) izšķīdināja sausā THF (40 mL) atsevišķā sausā kolbā un pa pilienam pievienoja reakcijas maisījumam izmantojot kannulu un maisīja vēl vienu stundu. Pēc pievienošanas reakcijas maisījumam pievienoja piesātinātu NH_4Cl ūdens šķīdumu (360 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3×300 mL). Organiskus slāņus apvieno un māzgāja ar ūdeni (700 mL), lai izvairīties no izejvielas **33** pārākumu, piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja uz b/ū Na_2SO_4 un nofiltrēja. Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguvam 6,0 g (82%) produkta **34** kā gaiši dzeltenu eļļu. Viela tika izmantota tālākajās sintēzēs neattīrītā veidā. Savienojuma dati atbilst literatūrā norādītajiem [40]

^1H -KMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 5.36 (s, 1H), 4.43 – 4.26 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 3.77 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 3.22 (ddd, $J = 57.4, 22.4, 14.1$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

AEŠH-MS (m/z): 196 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$.

(S,E)-5-((Treš-butoksikarbonil)amino)-4-oksoheks-2-ēnskābes **36** sintēze

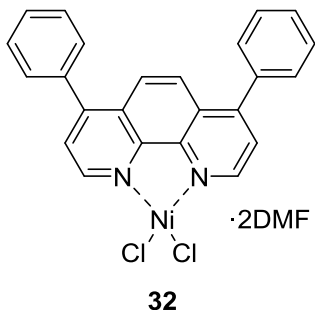


Žāvskapī karsētā 250 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **34** (1,7 g, 5,8 mmol, 100 mol%), izšķīdināja THF/ H_2O (7:1, 64 mL) šķīdinātāju maisījumā, pievienoja 50% glioksilskābes **35** ūdens šķīdumu (1,4 g, 10,7 mmol, 185 mol%), K_2CO_3 (2,3 g, 17,3 mmol, 300 mol%) un maisīja 17 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam pielēja ūdeni (30 mL) un EtOAc (30 mL), un maisījumu paskābināja ar 1M H_3PO_4 ūdens šķīdumu līdz $\text{pH}=4,5$. Ūdens slāni ekstrahēja ar EtOAc (2×30 mL). Organiskus slāņus apvieno un māzgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu,

žāvēja uz b/ū Na₂SO₄ un nofiltrēja. Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Produktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela eluējot ar šķīdinātāju sistēmu H₂O/MeCN. Ieguvam 0,2 g (17%) produkta **35** kā gaiši dzeltenu eļļu.

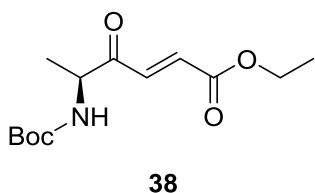
AEŠH-MS (*m/z*): 177 [M+H-Boc]⁺.

Nikēļa katalizatora **32** sintēze



Apaļkolbā iesvēra savienojumu **31** (2,4 g, 7,3 mmol, 102 mol%), izšķīdināja sausā DMF (36 mL), pievienoja NiCl₂·6H₂O (1,7 g, 7,1 mmol, 100 mol%) un maisīja 8 stundas 70°C temperatūrā. Reakcijas maisījumu atdzēsēja līdz istabas temperatūrai, nofiltrēja un skaloja ar PĒ. Iegūtus kristālus žāvēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 3,7 g (84%) produkta **32** kā gaiši zaļus kristālus [10].

Etil-(*S,E*)-5-((*treš*-butoksikarbonil)amino)-4-oksoheks-2-ēnoāta **38** sintēze

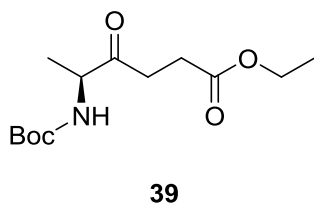


Sausā 500 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **37** (3,5 g, 16,9 mmol, 200 mol%) izšķīdināja sausā MeCN (120 mL), pievienoja TMSOTf (0,2 g, 0,9 mmol, 10 mol%) un karsēja 80°C temperatūrā argona atmosfērā. Atsevišķā sausā kolbā savienojumu **34** (2,5 g, 84,7 mmol, 100 mol%) izšķīdināja sausā MeCN (40 mL), pievienoja LiCl (0,4 g, 10,2 mmol, 120 mol%), Et₃N (1,2 mL, 8,5 mmol, 100 mol%), tad pievieno savienojuma **37** un TMSOTf atdzēsēto šķīdumu 0°C temperatūrā un maisīja 24 stundas. Reakcijas maisījumam pievienoja 10% citronskābes ūdens šķīdumu (50 mL) un ekstrahēja ar Et₂O (3×100 mL). Organiskus slāņus apvieno un māzgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja uz b/ū Na₂SO₄ un nofiltrēja. Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Produktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela eluējot ar šķīdinātāju sistēmu PĒ/EtOAc (1:1). Ieguva 1,2 g (54%) produkta **38** kā bezkrāsaino eļļu [34].

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.20 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.66 – 4.46 (m, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.99 – 2.38 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.32 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

AEŠH-MS (*m/z*): 172 [M+H-Boc]⁺.

Etil-(S)-5-((treš-butoksikarbonil)amino)-4-oksoheksānoāta **39** sintēze

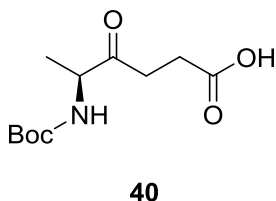


Žāvskapī karsētā 250 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **38** (1,1 g, 4,0 mmol, 1 mol%) argona atmosfērā, izšķīdināja sausā EtOAc (80 mL) un pievienoja 10% Pd/C (0,3 g, 0,2 mmol, 6 mol%). Caurī reakcijas maisījumam barbotēja ūdeņrādi. Pēc 24 stundas heterogēno maisījumu nofiltrēja caur Celītu, Celīta slāni mazgāja ar EtOAc un filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 1.0 g (92%) produkta **39** kā bezkrāsaino eļļu. Viela tika izmantota tālākajās sintēzēs neattīrītā veidā.

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 5.21 (br s, 1H), 4.40 – 4.28 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.99 – 2.38 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

AEŠH-MS (*m/z*): 174 [M+H-Boc]⁺.

(S)-5-((Treš-butoksikarbonil)amino)-4-oksoheksānskābes **40** sintēze



a) Žāvskapī karsētā 100 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **39** (1,0 g, 3,5 mmol, 100 mol%), izšķīdināja EtOH/H₂O (40/10 mL), pievienoja K₂CO₃ (2,4 g, 17,4 mmol, 500 mol%) un karsēja 2 dienas 40°C temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievienoja 1M HCl ūdens šķīdumu (50 mL) un ekstrahēja ar Et₂O (3×70mL). Organiskus slāņus apvieno un mēzgāja ar piesatinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja uz b/ū Na₂SO₄ un nofiltrēja. Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 0,6 g (65%) produkta **40** kā bezkrāsainus kristālus. Viela tika izmantota tālākajās sintēzēs neattīrītā veidā.

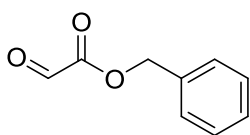
b) Žāvskapī karsētā un argona plūsmā atdzesēta 10 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **43** (100 mg, 0.3 mmol, 100 mol%), izšķīdināja EtOAc (5 mL), pievienots Pd/C 10% (10 mg, 0.03 mmol, 10 mol%). Caurī reakcijas maisījumam barbotēja ūdeņrādi un maisīts pa nakti istabas temperatūrā. Reakcijas maisījums nofiltrēts caur Celītu un ievietots 50 mL apaļkolbā. Filtratam, kas satur savienojumu **39** pievienoti DCM (10 mL) un Dessa-Martina perjodināns un šķīdumu maisīja 16 stundas istabas temperatūrā. Reakcijai pievienots 30 mL 2% Na₂S₂O₄ ūdens šķīduma,

maisīts 30 minūtes istabas temperatūrā. Tad pievienoja vēl DCM (20 mL), organisko slāni atdalīja, mazgāja ar ūdeni, NaCl piesātināto šķīdumu, žāvēja uz b/u Na₂SO₄ un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 45 mg (60%) produkta **40**.

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 5.20 (br s, 1H), 4.45 – 4.19 (m, 1H), 2.94 – 2.55 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

AEŠH-MS (*m/z*): 146 [M+H-Boc]⁺.

Benzil-2-oksoacetāta **42** sintēze



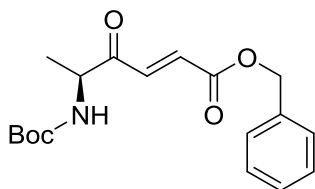
42

Žāvskapī karsētā un argona plūsmā atdzesēta 100 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **41** (5,0 g, 15,1 mmol, 100 mol%), pievienoja 40 mL DCM un 2,5 mL H₂O. Nātrija perjodāts (5,8 g, 27,0 mmol, 180 mol%) tika pievienots trīs porcijās 15 min laikā. Pēc 16 stundu intensīvas maisīšanas argona atmosferā pie 25°C, reakcijas maisījums nofiltrēts un nogulsnes skalotas ar DCM. Filtrātu mazgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja uz b/u Na₂SO₄, nofiltrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 4.4 g (88%) produkta **42**. Viela tika izmantota tālākajās sintēzēs neattīrītā veidā [32].

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 9.42 (s, 1H), 7.48 – 7.30 (m, 5H), 5.34 (s, 2H).

GH-MS (*m/z*): 164.05

Benzil-(S)-5-((treš-butoksikarbonil)amino)-4-oksoheksanoāta **43** sintēze



43

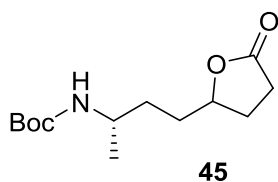
Žāvskapī karsētā un argona plūsmā atdzesēta 100 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **34** (3,9 g, 13,3 mmol, 100 mol%) un benzil-2-oksoacetātu **42** (4,4 g, 26,6 mmol, 200 mol%), pievienoja 50 mL sausa DCM, 4,0 g 4Å molekulārās sietes un maisīja istabas temperatūrā 30 min argona atmosferā. Reakcijas maisījumu atdzesēja līdz 0°C un pievienoja NMM (1.46 mL, 13.3 mmol, 100 mol%). Pēc 20 stundu maisīšanas pie 0°C reakcijai tika pievienoti 200 mL Pe/EtOAc 1:1. Organiskais slānis tika mazgāts ar 0.1M HCl, piesātinātu

NaCl ūdens šķīdumu, žāvēts uz b/ū Na₂SO₄, filtrēts un ietvaicēts pazeminātā spiedienā. Produktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, šķīdinātāju sistēmā PĒ/EtOAc 7:1. Ieguva 2.6 g (56%) produkta **43** ka iedzelteno eļļu [41].

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.40 – 7.33 (m, 5H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 6.86 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.28 – 5.20 (m, 1H), 4.57 – 4.52 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

AEŠH-MS (*m/z*): 334 [M+H]⁺.

Treš-butyl-((2S)-4-(5-oksotetrahidrofurān-2-il)butān-2-il)karbamāta **45** sintēze

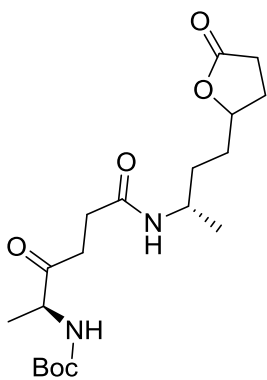


Žāvskapī karsētā 50 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **22** (200 mg, 0,7 mmol, 100 mol%), izšķīdināja MeOH (20 mL), pievienoja NaBH₄ (510 mg, 3,7 mmol, 500 mol%) un maisīja 24 stundas istabas temperatūrā. Pēc tam MeOH ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Reakcijas maisījumam pievienoja ūdens (20 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3×30mL). Organiskus slāņus apvieno un māzgāja ar piesatinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja uz b/ū Na₂SO₄ un nofiltrēja. Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 160 g (90%) produkta **45** kā bezkrāsaino eļļu. Viela tika izmantota tālākajās sintēzēs neattīrītā veidā.

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 4.60 – 4.41 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.53 (dd, J = 9.5, 6.9 Hz, 2H), 2.40 – 2.25 (m, 1H), 1.93 – 1.49 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.16 – 1.11 (m, 3H).

AEŠH-MS (*m/z*): 158 [M+H-Boc]⁺.

Treš-butyl-((2S)-3,6-diokso-6-(((2S)-4-(5-oksotetrahidrofurān-2-il)butān-2-il)amino)heksān-2-il)karbamāta **46** sintēze



46

Žāvskapī karsētā un argona plūsmā atdzēsētā 25 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **45** (140 mg, 0,54 mmol, 100 mol%), pievienoja 4M HCl dioksānā (2 mL) un maisīja 30 minūtēs istabas temperatūrā. Pēc tam reakcijas maisījumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā lai izolētu organisko sāli. Savienojumu **40** (130 mg, 0,54 mmol, 100 mol%) iesvēra 25 mL apaļkolbā, izšķīdināja DMF (2 mL), pievienoja HATU (220 mg, 0,59 mmol, 110 mol%), DMF (1,5 mL) izšķīdināto savienojuma **45** hidrochlorīdu, DIPEA (0,28 mL, 1,62 mmol, 300 mol%) un maisīja 1 stundu stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievienoja ūdens (10 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3×20mL). Organisko slāni māzgāja ar piesatinātu NaCl ūdens šķīdumu (5×20mL), žāvēja uz b/ū Na₂SO₄ un nofiltrēja. Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Produktu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela eluējot ar šķīdinātāju sistēmu H₂O/MeCN. Ieguva 75 mg (38%) produkta **46** kā bezkrāsaino eļļu.

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 5.74 – 5.61 (m, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.53 – 4.44 (m, 1H), 4.34 – 4.19 (m, 1H), 4.03 – 3.88 (m, 1H), 2.93 – 2.79 (m, 2H), 2.59 – 2.39 (m, 4H), 2.38 – 2.21 (m, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.74 – 1.49 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.32 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

AEŠH-MS (*m/z*): 285 [M+H-Boc]⁺.

SECINĀJUMI

1. Veikta gunilaktāma molekulas retrosintētiskā analīze un izstrādāta piemērota stratēģija tās elegantai sintēzei īsā stadiju skaitā.
2. Izstrādāta ļoti praktiska un ērta metode gunilaktāma makrocikla augšējās daļas ketona fragmenta **22** sintēzei izmantojot modernu redoks aktīvo esteru **29** un karbonskābju sametināšanas reakciju.
3. Iegūts gunilaktāma makrocikla apakšējās daļas fragments – aminoenons **36**.
4. Iegūts alternatīvs gunilaktāma makrocikla apakšējās daļas fragments – keto aminoskābe **40**.
5. Mūsu rīcībā tagad ir no visiem fragmentiem sašūta molekula, kas ir nepieciešama makrociklizācijai.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Liu, X.-C.; Li, H.; Kang, T.; Zhu, Z.-Y.; Liu, Y.-L.; Sun, H.-Q.; Pan, L. The effect of fermentation conditions on the structure and anti-tumor activity of polysaccharides from *Cordyceps gunnii*. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 18205–18216.
2. Xiao, J.-H.; Xiao, D.-M.; Sun, Z.-H.; Xiong, Q.; Liang, Z.-Q.; Zhong, J.-J. Chemical compositions and antimicrobial property of three edible and medicinal *Cordyceps* species. *J. Food Agric. Environ.* **2009**, *7*.
3. Zheng, Y.; Zhang, J.; Wei, L.; Shi, M.; Wang, J.; Huang, J. Gunnilactams A–C, Macrocyclic Tetralactams from the Mycelial Culture of the Entomogenous Fungus *Paecilomyces gunnii*. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1935–1938.
4. Methoxyacetophenone. *Org. Synth.* **1941**, *21*, 79.
5. Nahm, S.; Weinreb, S. M. N-methoxy-n-methylamides as effective acylating agents. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
6. GRÖBEL, B.-T.; SEEBACH, D. Umpolung of the Reactivity of Carbonyl Compounds Through Sulfur-Containing Reagents. *Synthesis* **1977**, *1977*, 357–402.
7. Tokuyama, H.; Yokoshima, S.; Yamashita, T.; Fukuyama, T. A novel ketone synthesis by a palladium-catalyzed reaction of thiol esters and organozinc reagents. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3189–3192.
8. Smith, J. M.; Harwood, S. J.; Baran, P. S. Radical Retrosynthesis. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1807–1817.
9. Onaka, M.; Matsuoka, Y.; Mukaiyama, T. A convenient method for the direct preparation of ketones from 2-(6-(2-methoxyethyl)pyridyl)carboxylates and alkyl iodides by use of zinc dust and a catalytic amount of nickel dichloride. *Chem. Lett.* **1981**, *10*, 531–534.
10. Ni, S.; Padial, N. M.; Kingston, C.; Vantourout, J. C.; Schmitt, D. C.; Edwards, J. T.; Kruszyk, M. M.; Merchant, R. R.; Mykhailiuk, P. K.; Sanchez, B. B.; Yang, S.; Perry, M. A.; Gallego, G. M.; Mousseau, J. J.; Collins, M. R.; Cherney, R. J.; Lebed, P. S.; Chen, J. S.; Qin, T.; Baran, P. S. A Radical Approach to Anionic Chemistry: Synthesis of Ketones, Alcohols, and Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6726–6739.
11. Amani, J.; Molander, G. A. Direct Conversion of Carboxylic Acids to Alkyl Ketones. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3612–3615.

12. Amani, J.; Molander, G. A. Synergistic Photoredox/Nickel Coupling of Acyl Chlorides with Secondary Alkyltrifluoroborates: Dialkyl Ketone Synthesis. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1856–1863.
13. Amani, J.; Alam, R.; Badir, S.; Molander, G. A. Synergistic Visible-Light Photoredox/Nickel-Catalyzed Synthesis of Aliphatic Ketones via N–C Cleavage of Imides. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2426–2429.
14. Ishii, T.; Kakeno, Y.; Nagao, K.; Ohmiya, H. Heterocyclic Carbene-Catalyzed Decarboxylative Alkylation of Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3854–3858.
15. Davies, A. V.; Fitzpatrick, K. P.; Betori, R. C.; Scheidt, K. A. Combined Photoredox and Carbene Catalysis for the Synthesis of Ketones from Carboxylic Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 9143–9148.
16. Cho, Y.-J.; Wang, H.; Kozekov, I. D.; Kurtz, A. J.; Jacob, J.; Voehler, M.; Smith, J.; Harris, T. M.; Lloyd, R. S.; Rizzo, C. J.; Stone, M. P. Stereospecific Formation of Interstrand Carbinolamine DNA Cross-Links by Crotonaldehyde- and Acetaldehyde-Derived α -CH₃- γ -OH-1,N₂-Propano-2'-deoxyguanosine Adducts in the 5'-CpG-3' Sequence. *Chem. Res. Toxicol.* **2006**, *19*, 195–208.
17. Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. An Improved One-pot Procedure for the Synthesis of Alkynes from Aldehydes. *Synlett* **1996**, *1996*, 521–522.
18. Corey, E. J.; Fuchs, P. L. A synthetic method for formyl→ethynyl conversion (RCHO→RC≡CH or RC≡CR'). *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769–3772.
19. Doucet, H.; Martin-Vaca, B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. General Synthesis of (Z)-Alk-1-en-1-yl Esters via Ruthenium-Catalyzed anti-Markovnikov trans-Addition of Carboxylic Acids to Terminal Alkynes. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7247–7255.
20. Risi, R. M.; Maza, A. M.; Burke, S. D. Asymmetric Hydroformylation-Initiated Tandem Sequences for Syntheses of (+)-Patulolide C, (–)-Pyrenophorol, (+)-Decarestrictine L, and (+)-Prelog Djerassi Lactone. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 204–216.
21. Jahns, C.; Hoffmann, T.; Müller, S.; Gerth, K.; Washausen, P.; Höfle, G.; Reichenbach, H.; Kalesse, M.; Müller, R. Pellasoren: Structure Elucidation, Biosynthesis, and Total Synthesis of a Cytotoxic Secondary Metabolite from *Sorangium cellulosum*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5239–5243.

22. Chen, Y.; Sun, X.; Wu, N.; Li, J.; Jin, S.; Zhong, Y.; Liu, Z.; Rogachev, A.; Chong, H.-S. Synthetic and theoretical investigation on the one-pot halogenation of β -amino alcohols and nucleophilic ring opening of aziridinium ions. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 920–939.
23. Matsuura, F.; Hamada, Y.; Shioiri, T. Total synthesis of 2'-deoxymugineic acid and nicotianamine. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9457–9470.
24. Li, B.; Williams, B. D.; Smith, A. B. A Mild, Diastereoselective Construction of Cyclic and Spirocyclic Ketals Employing a Tandem Photoisomerization/Cyclization Tactic. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3–5.
25. Zhou, S.; Wang, S.; Wang, J.; Nian, Y.; Peng, P.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. Configurationally Stable (S)- and (R)- α -Methylproline-Derived Ligands for the Direct Chemical Resolution of Free Unprotected β 3-Amino Acids. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 1821–1832.
26. Ting, C. P.; Maimone, T. J. C–H Bond Arylation in the Synthesis of Aryltetralin Lignans: A Short Total Synthesis of Podophyllotoxin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3115–3119.
27. Lu, X.; Yi, J.; Zhang, Z.-Q.; Dai, J.-J.; Liu, J.-H.; Xiao, B.; Fu, Y.; Liu, L. Expedient Synthesis of Chiral α -Amino Acids through Nickel-Catalyzed Reductive Cross-Coupling. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 15339–15343.
28. Lu, W.; Liang, Z.; Zhang, Y.; Wu, F.; Qian, Q.; Gong, H. Gram-Scale Ketone Synthesis by Direct Reductive Coupling of Alkyl Iodides with Acid Chlorides. *Synthesis* **2013**, *45*, 2234–2240.
29. Calvez, O.; Chiaroni, A.; Langlois, N. Enantioselective synthesis of 2,3-disubstituted piperidines from (S)-methylpyroglutamate. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9447–9450.
30. GRÖBEL, B.-T.; SEEBACH, D. Umpolung of the Reactivity of Carbonyl Compounds Through Sulfur-Containing Reagents. *Synthesis* **1977**, *1977*, 357–402.
31. Nahm, S.; Weinreb, S. M. N-methoxy-n-methylamides as effective acylating agents. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
32. Yamamoto, S.; Nakatani, S.; Ikura, M.; Sugiura, T.; Nishita, Y.; Itadani, S.; Ogawa, K.; Ohno, H.; Takahashi, K.; Nakai, H.; Toda, M. Design and synthesis of an orally active matrix metalloproteinase inhibitor. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6383–6403.
33. Chakravarty, P. K.; Greenlee, W. J.; Parsons, W. H.; Patchett, A. A.; Combs, P.; Roth, A.; Busch, R. D.; Mellin, T. N. (3-Amino-2-oxoalkyl)phosphonic acids and their analogs as novel inhibitors of D-alanine:D-alanine ligase. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1886–1890.

34. Kobayashi, K.; Narumi, T.; Oishi, S.; Ohno, H.; Fujii, N. Amino Acid-Based Synthesis of Trifluoromethylalkene Dipeptide Isosteres by Alcohol-Assisted Nucleophilic Trifluoromethylation and Organozinc–Copper-Mediated S_N2' Alkylation. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4626–4629.
35. Bishop, J. E.; O'Connell, J. F.; Rapoport, H. The reaction of thioimides with phosphorus ylides. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5079–5091.
36. Buetti-Weekly, M. T.; Clifford, P.; Jones, B. P.; Nelson, J. D. Development of a Safe and Scalable Process for the Preparation of Allyl Glyoxalate. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 82–90.
37. Våbenø, J.; Nielsen, C. U.; Ingebrigtsen, T.; Lejon, T.; Steffansen, B.; Luthman, K. Dipeptidomimetic Ketomethylene Isosteres as Pro-moieties for Drug Transport via the Human Intestinal Di-/Tripeptide Transporter hPEPT1: Design, Synthesis, Stability, and Biological Investigations. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4755–4765.
38. Makino, K.; Goto, T.; Hiroki, Y.; Hamada, Y. Direct anti-selective asymmetric hydrogenation of α -amino- β -keto esters through dynamic kinetic resolution using Ru-axially chiral phosphine catalysts—stereoselective synthesis of anti- β -hydroxy- α -amino acids. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 2816–2828.
39. Moore, J.; Lau, K.; Xu, X.; Zhang, Y.; Burch, J. D. Enantioselective synthesis of GNE-6688, a potent and selective inhibitor of interleukin-2 inducible T-cell kinase (ITK). *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 785–788.
40. Wilson, D. J.; Shi, C.; Duckworth, B. P.; Muretta, J. M.; Manjunatha, U.; Sham, Y. Y.; Thomas, D. D.; Aldrich, C. C. A continuous fluorescence displacement assay for BioA: An enzyme involved in biotin biosynthesis. *Anal. Biochem.* **2011**, *416*, 27–38.
41. Sannigrahi, M.; Kerekes, A. D. N-Methylmorpholine. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; American Cancer Society, 2005.

Dokumentārā lapa

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti.

Renata Ahmetšina

Bakalaura darbs izstrādāts

Latvijas Organiskās sintēzes institūtā

Autore

Ķīmijas fakultātes studente

Renata Ahmetšina

St. apl. Nr. ra16008

2020. g. 23. janvārī

Darba vadītājs

Dr. chem. Kirills Šubins

Latvijas Organiskās sintēzes institūts