

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

**JAUNU REZISTENCES BRĪVU AMINOGLIKOZĪDU
GRUPAS ANTIBIOTIKU SINTĒZE**

MAĢISTRA DARBS

Autors: **Rimants Žogota**

Studenta apliecības Nr.: rz11058

Darba vadītājs: *Dr. chem.* Dmitrijs Lubriks

RĪGA

2020

ANOTĀCIJA

Jaunu rezistences brīvu aminoglikozīdu grupas antibiotiku sintēze. Žogota R., zinātniskais vadītājs *Dr. chem.* Lubriks D. Maģistra darbs, 102 lappuses, 62 attēli, 2 tabulas, 95 literatūras avoti, 4 pielikumi. Latviešu valodā.

Maģistra darba ietvaros ir sintezēti trīs aminoglikozīdu grupas antibiotiku atvasinājumi, kas ir potenciāli antibakteriālie līdzekļi pret gram-pozitīvajām, gram-negatīvajām un multirezistentajām patogēnām baktērijām. Veikta Štaudingera reducēšanas un otrējā alkiljodīda radikāļu C-alilēšanas reakciju optimizēšana. Apkopota informācija par dažādiem radikāļu reakcijas iniciēšanas veidiem otrējā alkiljodīda C-alilēšanai.

AMINOGLIKOZĪDI, PAROMOMICĪNS, ANTIBIOTIKAS, BAKTĒRIJU REZISTENCE, ŠTAUDINGERA REDUCĒŠANA, RADIKĀĻU ALILĒŠANA

ABSTRACT

The synthesis of novel resistance-free aminoglycoside group antibiotics. Žogota R., supervisor *Dr. chem.* Lubriks D. Master's thesis in organic chemistry, 102 pages, 62 figures, 2 tables, 95 literature references, 4 appendices. In Latvian.

Master's thesis is dedicated to the synthesis of three aminoglycoside group antibiotics derivatives which are potential antibacterials against gram-positive, gram-negative and multi-resistant pathogenic bacteria. The optimization of Staudinger reduction and radical C-allylation of secondary alkyl iodide was accomplished. The analysis of various radical initiation methods for the C-allylation of secondary alkyl iodide is provided.

AMINOGLYCOSIDES, PAROMOMYCIN, ANTIBIOTICS, BACTERIAL RESISTANCE, STAUDINGER REDUCTION, RADICAL ALLYLATION

SATURA RĀDĪTĀJS

APZĪMĒJUMU SARAKSTS	5
IEVADS	7
1. LITERATŪRAS APSKATS	8
1.1. Aminoglikozīdu grupas antibiotikas	8
1.2. Sintēzes stratēģijas paromomicīna (1) C(5'') un C(4') pozīciju modificēšanai.....	13
1.2.1. Paromomicīna (1) C(5'') pozīcijas modificēšana.....	14
1.2.2. Paromomicīna (1) C(4') pozīcijas modificēšana	20
1.3. Štaudingera reducēšana un tās pielietojums aminoglikozīdu ķīmijā	26
1.4. Otrējo alkiljodīdu C-alilēšanas iespējas ogļhidrātu ķīmijā	31
2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS	37
2.1. 5''-Dezoksi-5''-aminopropilamicīna būvbloka 2 sintēze	37
2.2. Aminoglikozīdu atvasinājumu 3a-c sintēze	44
2.3. Štaudingera reducēšanas optimizēšana amīna 142 iegūšanai	47
2.4. Otrējā alkiljodīda radikāļu alilēšanas reakcijas optimizācija	49
2.4.1. Jodīda (158) 4'-epimēra 172 sintēze un radikāļu iniciēšana ar BEt ₃ /O ₂	50
2.4.2. Jodīdu 158 un 172 radikāļu alilēšanas iniciēšana ar AIBN	56
2.4.3. Fotoķīmiska iniciēšana jodīdu 158 un 172 radikāļu alilēšanai.....	57
3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA	61
3.1. Izmantotie reaģenti un aparatūra	61
3.2. Savienojumu sintēžu apraksti	62
SECINĀJUMI	93
LITERATŪRAS SARAKSTS	94
PATEICĪBAS	102
Pielikumi.....	103
1. pielikums. Savienojuma 140 pilns ¹ H un ¹³ C atomu kodolu atšifrējums un 4'-protona NOE sadarbības (pēc NOESY un ROESY spektru analīzes).....	
2. pielikums. Savienojumu 141 un 174 pilns ¹ H un ¹³ C atomu kodolu atšifrējums un 4'-protona NOE sadarbības (pēc NOESY un ROESY spektru analīzes).....	
3. pielikums. Savienojumu 158 un 172 pilns ¹ H un ¹³ C atomu kodolu atšifrējums un 4'-protona NOE sadarbības (pēc NOESY un ROESY spektru analīzes).....	
4. pielikums. Savienojuma 200 pilns ¹ H un ¹³ C atomu kodolu atšifrējums (pēc COSY un HSQC spektru analīzes)	

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

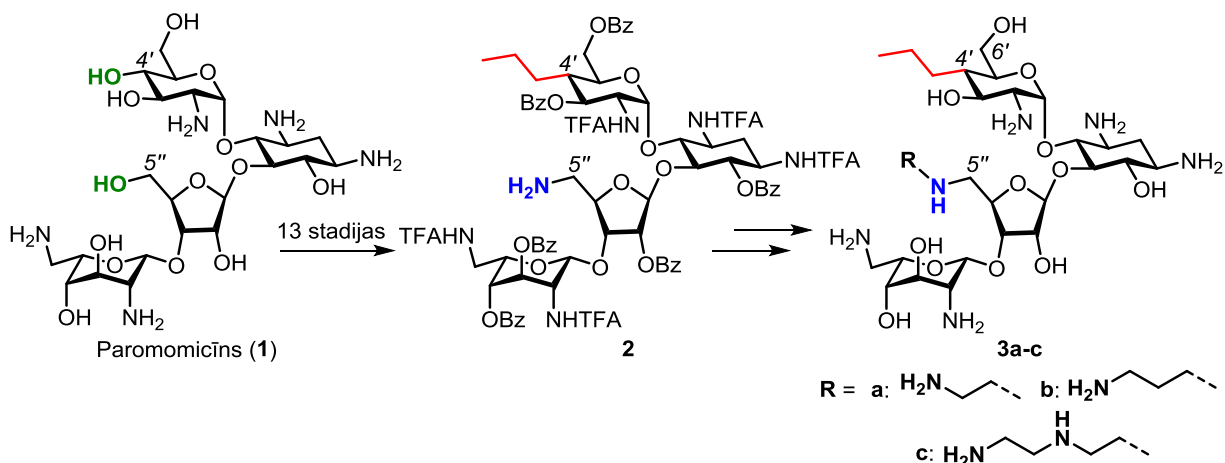
AAT	<i>N</i> -aminoaciltransferāzes
Ac	acetil-
AEŠH	augsti efektīvā šķidrums hromatogrāfija
AGA	aminoglikozīdu grupas antibiotikas
AIBN	2,2'-azobis- <i>izo</i> -butironitrils
AIMS	augstas izšķirtspējas masspektrometrija
AME	aminoglikozīdu modificējošie enzīmi
att.	attēls
Bn	benzil-
Boc	<i>tert</i> -butiloksikarbonil-
Bu	butil-
b/ū	bezūdens
Bz	benzoil-
Cbz	benziloksikarbonil-
COSY	homonukleāra viena kvanta korelācijas spektroskopija
CSA	10-kamparsulfonskābe
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-ēns
DCM	dihlormetāns (CH ₂ Cl ₂)
dest.	destilēts
DIPEA	di- <i>izo</i> -propiletilamīns
DMAP	4-dimetilaminopiridīns
DMF	dimetilformamīds
DMP	<i>Dess-Martin</i> perjodināns
DMSO	dimetilsulfoksīds
DPPA	difenilfosforilazīds
ekv.	ekvivalenti
Et	etil-
FT	<i>O</i> -fosfotransferāzes
HSQC	heteronukleāra viena kvanta korelācijas spektroskopija
IBX	2-jodoksibenzoskābe
ist. temp.	istabas temperatūra
KMR	kodolmagnētiskā rezonanse
LED	gaismu emitējošās diodes

m.d.	miljonās daļas
Me	metil-
MIC	minimālā inhibējošā koncentrācija
Ms	metānsulfonil- jeb mezil-
NaHMDS	nātrija bis(trimetilsilil)amīds
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimīds
NOE	kodola Overhauzera efekts
NOESY	kodola Overhauzera efekta spektroskopija
NT	<i>O</i> -nukleotidiltransferāzes
Ph	fenil-
Py	piridīns
RNS	ribonukleīnskābe
ROESY	rotējošās atskaites sistēmas Overhauzera spektroskopija
sav.	savienojums
SET	viena elektrona pārnese
S_H2	bimolekulāra homolītiskās aizvietošanās reakcija
S_NAr	nukleofilās aromātiskās aizvietošanās reakcija
S_N2	bimolekulāra nukleofilās aizvietošanās reakcija
TBAF	tetrabutilamonija fluorīds
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsilil-
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butil-
TEA	triethylamīns
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidīn-1-il)oksils
Tf	trifluormetānsulfonil- jeb triflil-
TFA	trifluoretiķskābe
TFAA	trifluoretiķskābes anhidrīds
THF	tetrahidrofurāns
TIBS	tri- <i>izo</i> -butilsilil-
Ts	<i>para</i> -toluolsulfonil- jeb tozil-
UEŠH-MS	ultra efektīvā šķidrums hromatogrāfija – masspektrometrija
UV/Vis	ultravioletā gaisma/redzamā gaisma

IEVADS

Pasaules Veselības organizācijas (PVO) 2016. gada dati liecina, ka nozokomiālās jeb slimnīcā iegūtās infekcijas slimības ir ceturtais izplatītākais nāves cēlonis pēc kardiovaskulārajām slimībām, vēža un insulta [1]. Aptuveni 90 % nozokomiālo infekciju slimību izraisa baktērijas, no kurām gram-negatīvās baktērijas ir visgrūtāk apkarojamās to spējas veidot rezistenci pret plaši izmantotām antibiotikām dēļ. Jau kopš 1928. gada, kad A. Flemings (*A. Fleming*) atklāja penicilīnu, līdz pat mūsdienām antibiotiku efektivitāti negatīvi ietekmē baktēriju rezistence, ko 20. gs. vidū sevišķi veicināja pārmērīga antibiotiku lietošana [2].

Aminoglikozīdu grupas antibiotikas (AGA) ir efektīvu plaša spektra antibiotiku grupa, kuras lieto baktēriju izraisītu slimību ārstēšanā. AGA mijiedarbojas ar baktēriju ribosomālo RNS un kavē proteīnu biosintēzi [3]. Diemžēl pēdējos gados baktēriju rezistenci novēro arī pret AGA grupu, tādēļ mūsdienās ir aktuāla jaunu rezistences brīvu AGA izstrāde. Paromomicīns (**1**) ir viena no efektīvākajām aminoglikozīdu grupas antibiotikām. Ir zināms, ka pret paromomicīnu (**1**) vērstu bakteriālo rezistenci var novērst, aizstājot tā C(4') un/vai C(5'') pozīcijās esošās hidroksilgrupas ar alkilķēdēm vai aminogrupām [4-6]. Tādēļ maģistra darbā tika izvēlēts sintezēt paromomicīna analogus **3a-c** ar *n*-propilgrupu C(4') pozīcijā un aminogrupu C(5'') pozīcijā, kas būtu potenciāli rezistences brīvas antibiotiskās vielas.



Darba mērķis: Sintezēt jaunas, rezistences brīvas aminoglikozīdu grupas antibiotikas.

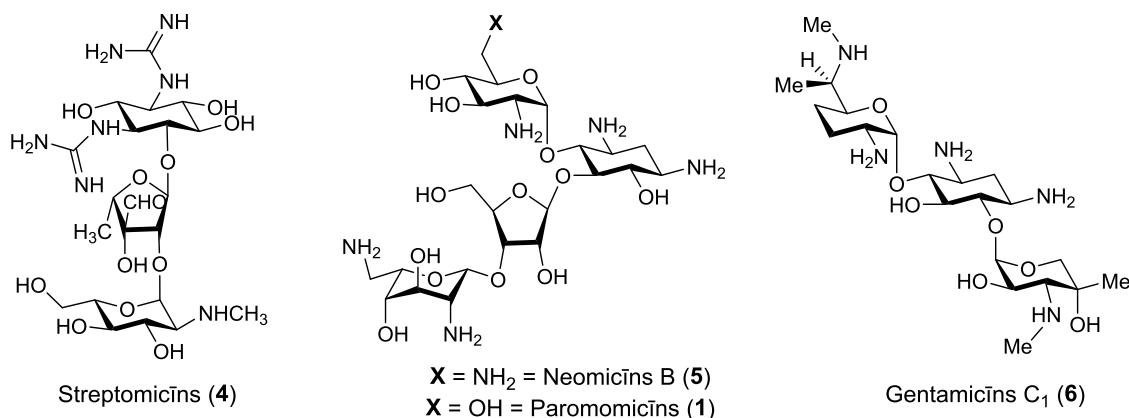
Darba uzdevumi:

1. Iepazīties ar AGA un paromomicīna (**1**) C(5'') un C(4') pozīciju modificēšanas metodēm.
2. Sintezēt 4'-alilparomomicīna būvbloku **2**.
3. Sintezēt 4'-dezoksi-*n*-propil-5''-dezoksiaminoparomomicīna analogus **3a-c**.
4. Pārbaudīt alternatīvas sintēzes metodes radikāļu tipa C-C saites veidošanās reakcijai intermediāta **2** iegūšanai.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Aminoglikozīdu grupas antibiotikas

Aminoglikozīdu grupas antibiotikas ir efektīvas pret vairākiem gram-pozitīvo un gram-negatīvo baktēriju patogēniem, kā arī ir pierādīta to efektivitāte multirezistentās tuberkulozes, cistiskās fibrozes un citu sarežģītu infekcijas slimību ārstēšanā [7,8]. Pirmais AGA pārstāvis bija streptomicīns (4) (1.1. attēls), kuru atklāja un pirmo reizi izolēja amerikāņu mikrobiologs A. Šacs (A. Schatz) 1943. gadā no *Streptomyces griseus* baktēriju celmiem [9]. Kopš tā laika streptomicīns (4) sekmīgi ticis izmantots tuberkulozes ārstēšanā. Tam sekoja vairāku citu pret bakteriālām infekcijām efektīvu AGA atklāšana, no kuriem pazīstamākie antibakteriālie preparāti ir neomicīns B (5) (1949), paromomicīns (1) (1956), gentamicīns C₁ (6) (1963), tobramicīns (7) (1967), ribostamicīns (8) (1970) un amikacīns (9) (1972) (struktūras parādītas 1.1. un 1.3. att.) [8,10,11]. PVO ir nosaukusi AGA par vienu no visefektīvākajām un svarīgākajām antimikrobiālo līdzekļu klasēm cilvēku ārstēšanā, turklāt AGA lieto kā ļoti spēcīgas antibiotikas jau daudzus gadus [12].

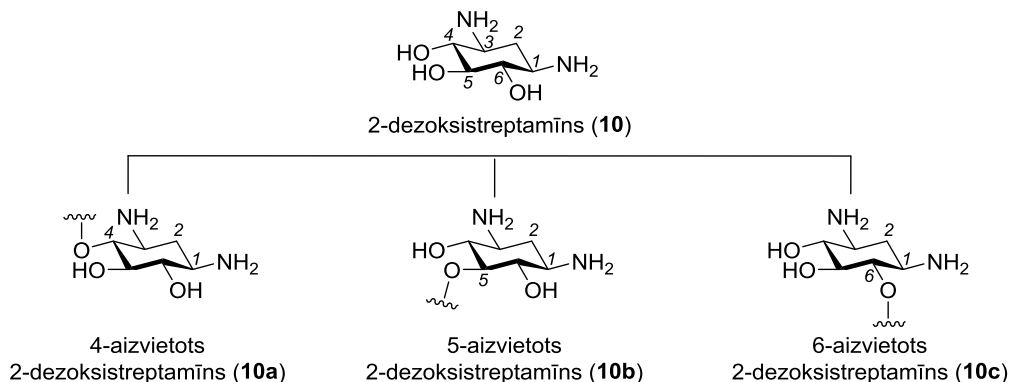


1.1.att. Streptomicīna (4), neomicīna (5), paromomicīna (1) un gentamicīna C₁ (6) struktūras

Līdzīgi kā ar citām antibiotiku klasēm, arī AGA klīnisko izmantošanu ierobežo toksicitāte un pret tām vērsta baktēriju rezistence [8,13]. Baktēriju rezistence pret AGA un arī citiem medikamentiem ir viena no lielākajām mūsdienu farmācijas un medicīnas problēmām, tādēļ liels uzsvars ir uz rezistences brīvu AGA sintētisko atvasinājumu izstrādi. Jau 20. gs. 70. gados tika iegūti otrās paaudzes jeb pussintētiskie AGA atvasinājumi ar uzlabotu efektivitāti un samazinātiem blakusefektiem (dzirdes, nieru un vestibulārās sistēmas bojājumiem). Kā vieni no nesenākajiem apstiprinātajiem AGA atvasinājumiem ir izepamicīns (1988) un arbekacīns (1990) [14].

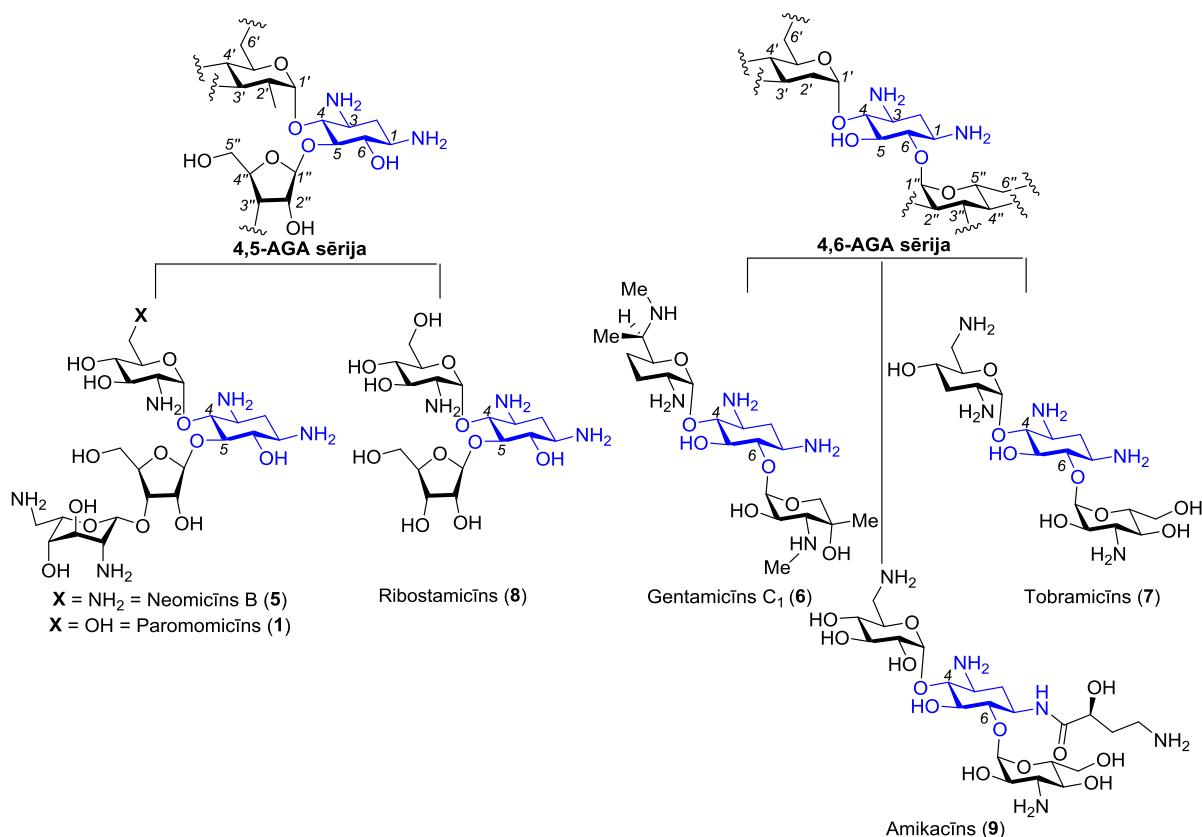
Pēc vispārīga raksturojuma aminoglikozīdu grupas antibiotikas ir vairākas aminogrupas un hidroksilgrupas saturoši ūdenī šķīstoši pseido-oligosaharīdi [15]. AGA var saukt arī par

aminoglikozīdu-aminociklitolu antibiotikām, jo to struktūra sastāv no vairākiem monosaharīdu fragmentiem, kas ar glikozīdisko saiti ir pievienoti aminociklītola fragmentam. Tipiska aminoglikozīdu grupas savienojuma struktūra satur vismaz divas aminogrupas un vairākas (3 līdz 8) hidroksilgrupas, bet centrālo aminociklītolu veido 2-dezoksistreptamīns (**10**), kuram ir svarīga loma AGA bioloģiskās aktivitātes nodrošināšanai (skat. 1.2. att.) [8].



1.2.att. 2-Dezoksistreptamīna uzbūve un tā iespējamās aizvietotāju pozīcijas

Lielākā daļa AGA strukturāli ir 2-dezoksistreptamīna (**10**) 4-, 5- un 6-pozīcijas atvasinājumi (1.2. attēls, **10a-c**), no kuriem plašākās ir tieši 1.3. attēlā parādītās diaizvietotās 4,5-AGA un 4,6-AGA sērijas [14].



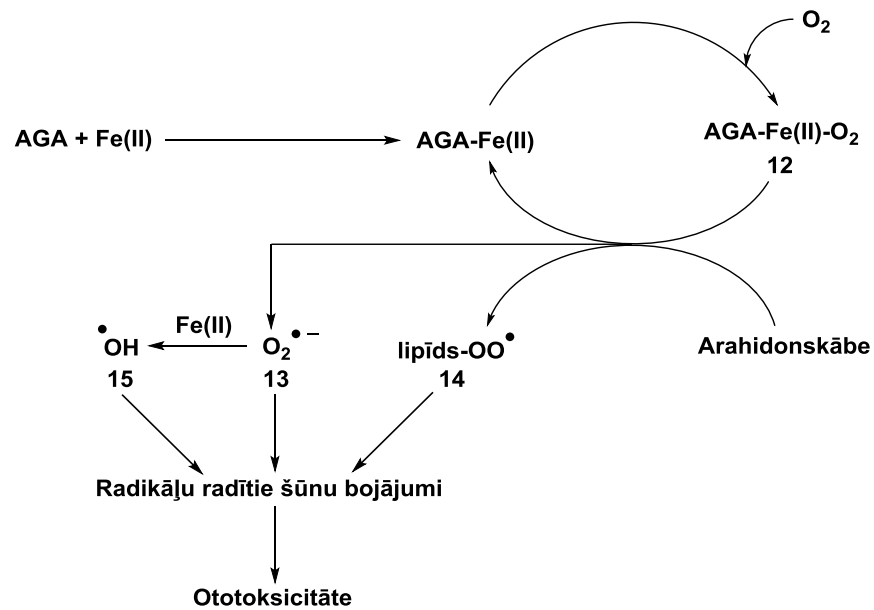
1.3.att. 4,5-AGA un 4,6-AGA sēriju struktūras

Kā redzams, 4,5-AGA jeb neomicīna sērijā ietilpst 2-dezoksistreptamīna atvasinājumi ar vienu furanozīdu un vienu vai diviem piranozīdiem (piem., neomicīns B (5), paromomicīns (1), ribostamicīns (8)). Savukārt 4,6-AGA jeb gentamicīna klasi pārsvarā veido 2-dezoksistreptamīna atvasinājumi, kuri satur divas heksozes un papildus oglekļa sānu ķēdi (piem., gentamicīns C₁ (6), tobramicīns (7), amikacīns (9)).

AGA darbības mehānisms ietver saistīšanos ar baktēriju ribosomālo RNS, izraisot kļūdas tā kodona nolasīšanā un inhibējot peptidil-*t*RNS translokāciju no ribosomas A-centra uz P-centru [3,16]. Tā kā AGA ir polikatjonu oligosaharīdi, kuri satur vairākas aminogrupas un hidroksilgrupas, fizioloģiskā vidē tie pastāv protonētā formā ar spēcīgu afinitāti pret negatīvi lādētiem nukleotīdiem. Līdz ar to AGA ir spējīgas saistīties ar RNS veidojošajiem nukleotīdiem bakteriālajās ribosomās. Saistību lielākoties nodrošina starpmolekulārās elektrostatiskās mijiedarbības – ūdeņraža saites veidošanās starp AGA aminogrupām un hidroksilgrupām un RNS nukleobāzēm. Tādā veidā AGA apgrūtina proteīnu sintēzi, radot membrānas bojājumus un konkrētās antibiotikas akumulēšanos baktērijas šūnās, kas noved pie šūnas bojāejas [3,17,18].

AGA klīniskā izmantošana ir ierobežota galvenokārt 3 traucējošo faktoru – toksicitātes, baktēriju rezistences un sarežģītās AGA sintēzes – dēļ.

Toksicitāte. Aminoglikozīdu grupas antibiotikām raksturīga ototoksicitāte (vestibulārās un dzirdes sistēmas bojājumi), nefrotoksicitāte, retinālā (redzes) toksicitāte un neiromuskulārās pārvades traucējumi [8]. Raksturīgākās un problemātiskākās AGA lietošanas sekas ir tieši ototoksicitāte un nefrotoksicitāte. Ototoksicitāte skar aptuveni 20 % AGA lietotāju un parasti ir neatgriezeniska [19]. Tā, piemēram, neomicīnam B (5) piemīt izteikti augsts ototoksicitātes risks, bet gentamicīnam C₁ (6), tobramicīnam (7) vai kanamicīnam B (11, struktūra parādīta 1.5. att.) ototoksicitātes risks ir vidēji augsts. Ir izpētīts, ka ķīmiskās reakcijas, kuras rada ototoksicitāti, iniciē aktīvās skābekļa formas (*reactive oxygen species, ROS*). 1.4. Attēlā ir parādīts, kā AGA veido kompleksu ar Fe(II), kurš spēj aktivēt molekulāro skābekli un veidot AGA-Fe(II) skābekļa kompleksu 12. Šis komplekss tālāk var veidot superoksīda radikāli 13 (aktivētā skābekļa forma), un reakcijā ar polinepiesātināto arahidronskābi – lipīdu peroksīdus 14. Lipīdu peroksīdi iniciē radikāļu degradēšanās reakcijas, bet aktīvās skābekļa formas pēc Fentona (*Fenton*) tipa reakcijas veido hidroksilradikāli (15). Rezultātā veidojas šūnu bojājumi, kas sekojoši izraisa ototoksicitāti [20,21].



1.4.att. AGA un aktīvo skābekļa formu ototoksicitātes ierosināšanas shēma

Aminoglikozīdu grupas antibiotiku radīta nefrotoksicitāte jeb nieru bojājumi nereti izpaužas kā akūta vai hroniska nieru mazspēja, kas izraisa seruma kreatīna līmeņa paaugstināšanos. Uz aminoglikozīdu ierosinātu nefrotoksicitāti parasti norāda AGA uzkrāšanās nierēs garozas audos, jo salīdzinoši neliela, bet būtiska ievadītās AGA devas daļa (5 %) uzkrājas nieru proksimālo kanāliņu epitēlijšūnās. Nefrotoksicitāte var rasties arī pēc AGA izvadīšanas (glomerulu filtrācija un ekskrecija) no cilvēka organisma [22,23].

Baktēriju rezistence. Līdzīgi kā citu antibiotiku klašu gadījumos, arī AGA ir pakļautas antimikrobiālajai rezistencei, kas apdraud šīs klases antibiotiku efektivitāti. Pēdējos gados viens no visplašāk pētītajiem rezistences mehānismiem balstās uz AGA enzimatiskajām modifikācijām jeb AGA modificēšanu ar aminoglikozīdu modificējošiem enzīmiem (AME), kuri katalizē atsevišķu AGA pozīciju reakcijas [8]. Visus zināmos AME iedala 3 grupās – *N*-aminoaciltransferāzes (AAT), *O*-fosfotransferāzes (FT) un *O*-nukleotidiltransferāzes (NT).

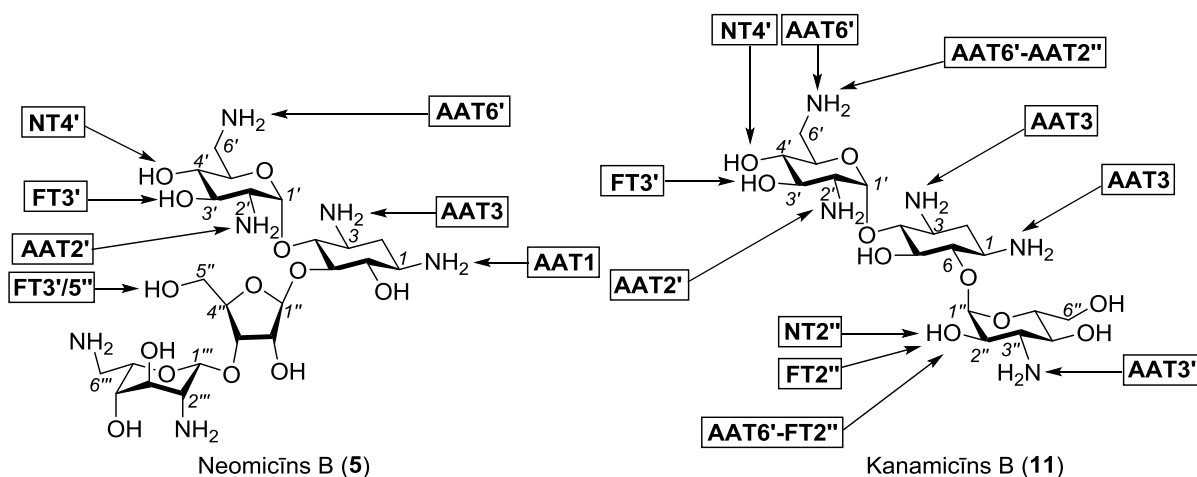
N-Aminoaciltransferāzes (AAT) tiek uzskatītas par galvenajiem enzīmiem multirezistentu gram-negatīvo patogēnu (*Enterobacteriaceae*) un gram-pozitīvo patogēnu (*Staphylococci*, *Enterococci*) rezistences apkarošanā. AAT grupā ir zināmi aptuveni 50 enzīmi, kas katalizē reģioselektīvu aminogrupu *N*-acetilēšanu aminoglikozīdu struktūrās. Starp tiem četras lielākās AAT klases ir AAT(1), AAT(3), AAT(3') un AAT(6'), kas attiecīgi katalizē 1, 3, 3' un 6' pozīcijās esošo aminogrupu acetilēšanu. 6'-Aminogrupai aminoglikozīdos ir svarīga loma mijiedarbībā ar ribosomālo RNS, tādēļ tā ir viena no plašāk aprakstītajām enzimatisko modifikāciju pakļautajām pozīcijām [24,25].

Hidroksilgrupu *O*-fosfotransferāžu (FT) katalizētu *O*-fosforilēšanu parasti novēro gram-pozitīvajiem patogēniem, piemēram, *Staphylococcus aureus*. FT ir kināzes, kas katalizē

reģiospecifisku γ -fosforilgrupas pārneši no adenožīntrifosfāta (ATP) uz vienu no AGA hidroksilgrupām. Pēc FT iedarbības, AGA molekulā veidojas negatīvais lādiņš, kas būtiski var izmainīt AGA saistīšanos ar ribosomas A-centru. FT(3') enzīmi ir lielākā no FT klasēm, kas katalizē 3'-hidroksilgrupu fosforilēšanu daudzu AGA piranozīdatvasinājumos [8,26]. Šī enzīmu klase tiek plaši izmantota molekulārajā bioloģijā kā rezistences marķieri [27].

O-Nukleotidiltransferāzes (NT) ir vismazskaitlīgākā no AME grupām, bet tai ir būtiska loma rezistences nodrošināšanā pret gram-negatīvajiem patogēniem *Enterobacteriaceae* un *Pseudomonas*, kas izraisa saindēšanos ar pārtiku un cistisko fibriozu [28]. NT katalizē reakciju starp magnija adenožīntrifosfāta kompleksu (Mg-ATP) un AGA, veidojot O-adenililētus aminoglikozīdus. NT lielākās klases ir NT(6), NT(9), NT(4'), NT(2'') un NT(3''), kuras attiecīgi katalizē 6, 9, 4', 2'' un 3'' pozīcijās esošo hidroksilgrupu adenililēšanu [29,30].

Augstāk minētie daudzveidīgie enzīmi modificē tikai atsevišķas aminoglikozīdu antibiotiku strukturālās pozīcijas savienojumos ar salīdzinoši nelielu enzimatiskajām modifikācijām pakļauto pozīciju skaitu. Piemēram, neomicīna B (**5**) un kanamicīna B (**11**) enzimatisko deaktivāciju (kas ir bakteriālās rezistences pamatā) var novērst, modificējot to AME pakļautās pozīcijas, kā attēlots 1.5. att. [4,25]. Šajās pozīcijās modificētas AGA ar ribosomālo RNS mijiedarbojas vājāk, kas izraisa to antibakteriālās aktivitātes samazināšanos, tomēr AGA modificēšana AME iedarbībai pakļautajās pozīcijās paver iespēju atrisināt baktēriju rezistences problēmu [4].



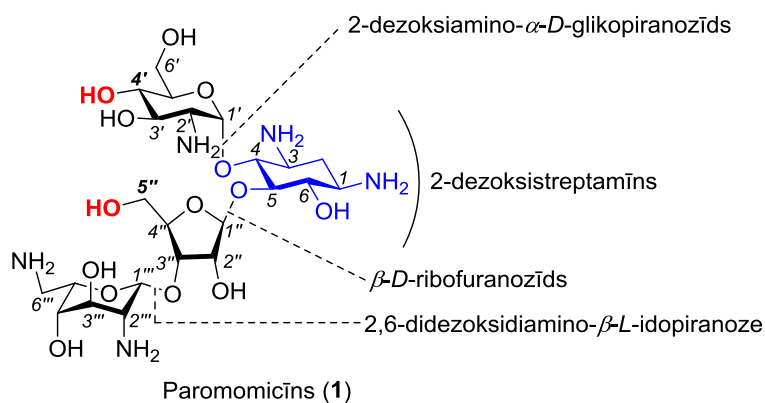
1.5.att. Neomicīna B (**5**) un kanamicīna B (**11**) AME iedarbībai pakļautās pozīcijas

Sarežģūtā aminoglikozīdu antibiotiku sintēze. Gandrīz visām zināmajām AGA piemīt augsta antimikrobiālā aktivitāte (< 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) pret gram-negatīvajiem patogēniem, kas aktualizē jaunu AGA atvasinājumu sintēzi. Ir zināmas vairākas sintēzes metodes specifisku AGA pozīciju modificēšanai un funkcionalizēšanai, taču tās visas ir komplicētas daudzstadiju sintēzes, kuras apgrūtina daudzu ķīmiski līdzīgo aminogrupu un hidroksilgrupu atrašanās molekulā. Lai veiktu kaut vai nelielu esošo AGA modifikāciju, ir rūpīgi jāpiemeklē pareizas

aizsarggrupas, reakcijas un sintēzes apstākļi. AGA derivatizāciju apgrūtinā fakts, ka bieži vien tās ir liela apjoma sintēzes, ja nepieciešams AGA analogus iegūt vien pāris gramu daudzumā [7,8].

1.2. Sintēzes stratēģijas paromomicīna (1) C(5'') un C(4') pozīciju modificēšanai

Mikrobiālās rezistences pret AGA novēršanai plaši izplatīta ir antibiotiku strukturālo pozīciju ķīmiska modificēšana, piemēram, dažādu alkil- vai arilaizvietotāju ievadīšana molekulā, konformacionāli ierobežotu AGA sintēze vai citi modificēšanas veidi [31]. Paromomicīns (1) ir aminoglikozīdu grupas antibiotika, kas pirmo reizi tika izolēta 1956. gadā no aktinobaktērijām *Streptomyces krestomuceticus*. Pēc strukturālās uzbūves paromomicīns ir 4,5-AGA sērijas 2-dezoksistreptamīna atvasinājums, kas 4-pozīcijā ir aizvietots ar 2-dezoksiamino- α -D-glikopiranozīdu, 5-pozīcijā ar β -D-ribofuranozīdu, no kura C(3'') pozīcijā atvasināta 2,6-didezoksidiamino- β -L-idopiranoze (skat. 1.6. attēlu). Paromomicīns šobrīd nav plaši lietots preparāts tā augstās toksicitātes dēļ, taču Indijā 2007. gadā veikts pētījums pierādīja, ka paromomicīns ir efektīvs viscerālās leišmaniozes ārstēšanā [32]. Paromomicīna derivatizācijā lielākās grūtības sagādā pareizas sintēzes metodes un aizsarggrupu izvēle, jo tā struktūrā ietilpst piecas aminogrupas un astoņas hidroksilgrupas ar līdzīgu reaģētspēju.



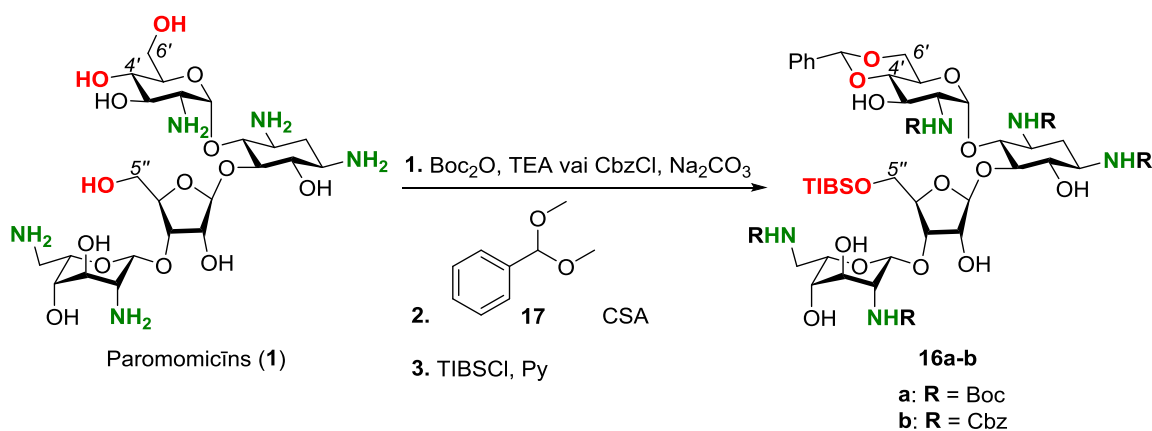
1.6.att. Paromomicīna (1) strukturālā uzbūve un nomenklatūra

Ir zināms, ka paromomicīna (1) enzimatisko deaktivāciju var novērst, veicot C(4') deoksigenēšanu. Skābekļa atoma aizstāšana šajā pozīcijā ar alkilgrupām ļauj panākt labu selektivitāti starp baktēriju un eikariotu ribosomām, neizraisot augstās antimikrobiālās aktivitātes samazināšanos. Turklāt C(4') alkilparomomicīna selektivitāte 4-100 reizes pārsniedz klīniski izmantoto preparātu (gentamicīna C₁ (6), tobramicīna (7) un amikacīna (9)) selektivitāti [5,33]. Paromomicīna (1) C(5'') pozīcija, līdzīgi kā 1.5. attēlā redzamajam neomicīnam B (5), ir pakļauta AME (FT3'/5'') iedarbībai, tādēļ, iespējams, arī C(5'')

paromomicīna atvasinājumi ir potenciālas antibiotikas ar augstu antimikrobiālo aktivitāti un labu baktēriju/eikariotu ribosomu selektivitāti. Lai panāktu paromomicīna (**1**) C(4') un C(5'') hidroksilgrupu modificēšanu un aizvietošanu, tika aplūkotas literatūrā atrodamās sintēzes stratēģijas.

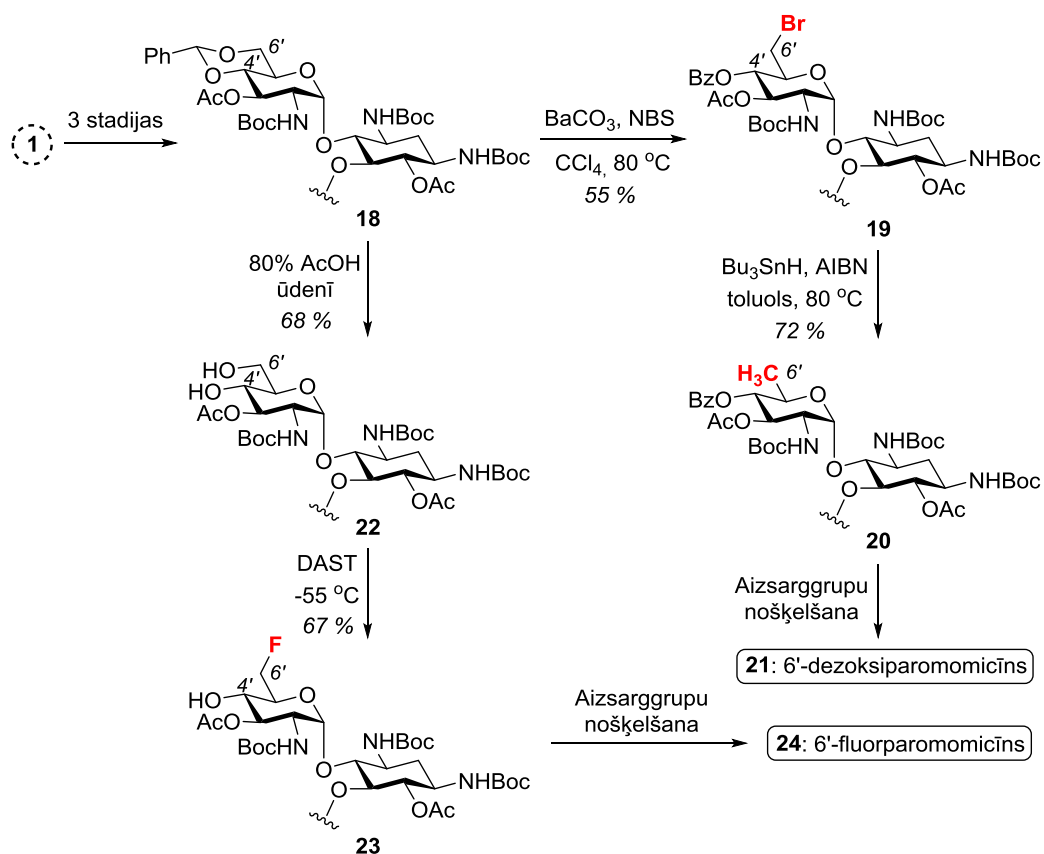
1.2.1. Paromomicīna (**1**) C(5'') pozīcijas modificēšana

Tā kā paromomicīna (**1**) C(5'') hidroksilgrupa ir ķīmiski ekvivalenta C(6') hidroksilgrupai, kas strukturāli ir pirmējie spirti, nepieciešams atrast iespēju atšķirt hidroksilgrupas vienu no otras. To var panākt, izmantojot benzilidēnacetāla aizsarggrupu. Rezultātā cikliska 6-locekļa acetāla veidošanās ar 4' un 6' hidroksilgrupām palīdz izšķirt paromomicīna C(6') hidroksilgrupu no C(5'') hidroksilgrupas (skat. 1.7. att.). Tas ļauj atvasinājumus **16a** un **16b** pakļaut tālākām modifikācijām C(5'') pozīcijā. Sākotnēji C(5'') spirta grupas modificēšanai veica amīna grupu aizsargāšanu ar Boc vai Cbz aizsarggrupām, pēc tam ievadīja benzilidēnacetāla aizsarggrupu reakcijā ar benzaldehīda dimetilacetālu (**17**) un 10-kamparsulfonskābi (CSA). Tad C(5'') hidroksilgrupu aizsargāja ar TIBS grupu, izmantojot TIBSCl piridīna klātbūtnē [31].



1.7.att. Paromomicīna (**1**) C(5'') hidroksilgrupas modificēšana

4',6'-Diolu aizsargāšanas stratēģija ir nozīmīga ne tikai C(5'') hidroksilgrupas funkcionalizēšanā, bet arī C(4') un C(6') pozīciju modificēšanā. Piemēram, Vasella (*Vasella*) ar līdzautoriem izpētījuši, ka ir iespējams veikt reģioselektīvu paromomicīna 4',6'-*O*-benzilidēna cikla (savienojumam **18**) atvēršanu, C(6') pozīcijā ievadot halogēnus (1.8. attēls).

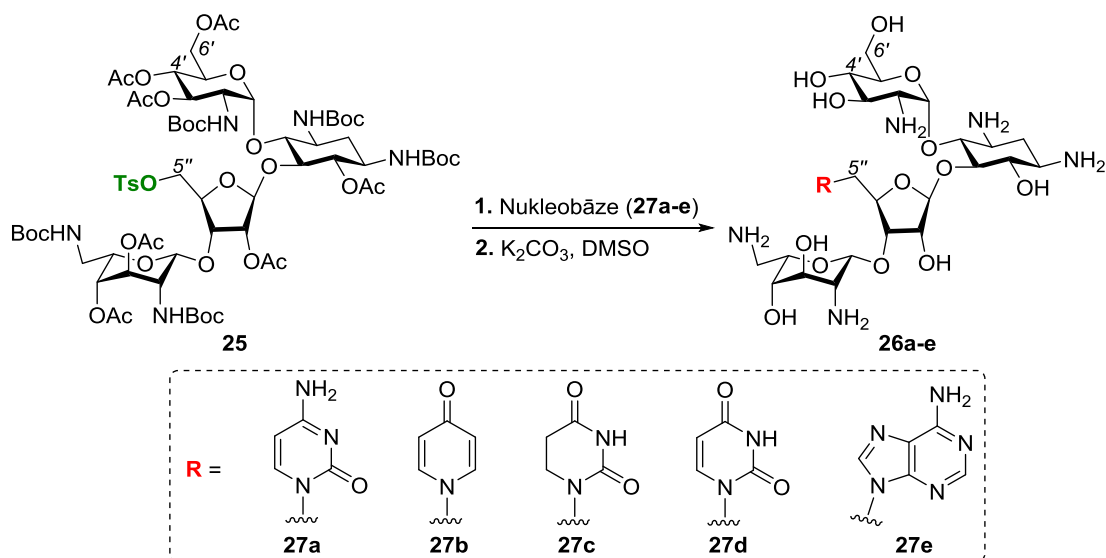


1.8.att. C(6') Halogēnatvasinājumu (19, 23) un C(6') dezoksiparomomicīna 21 sintēze

4',6'-*O*-benzilidēnatvasinājumu **18** var bromēt 6'-pozīcijā un iegūt bromatvasinājumu **19**, to karsējot ar NBS un bāzi tetrahlorogleklī 80°C temperatūrā. Iegūto bromīdu **19** dehalogenēja ar Bu_3SnH , par radikāļu iniciatoru izmantojot AIBN, tā panākot aizsargāta 6'-dezoksi-paromomicīna **20** iegūšanu ar 72 % iznākumu. Savukārt 6'-fluoratvasinājuma **23** iegūšanai sākotnēji tika nošķelta 4',6'-*O*-benzilidēngrupa, un selektīvi fluorēta 6'-hidroksilgrupa, izmantojot *N,N*-dietilaminosēra trifluorīdu (DAST), kas ļāva iegūt savienojumu **23** ar 67 % iznākumu. Pēc deacetilēšanas un Boc aizsarggrupu nošķelšanas tika iegūti 6'-dezoksiparomomicīna un 6'-fluorparomomicīna analogi **21** un **24**. Jāpiebilst, ka antimikrobiālās aktivitātes ziņā tie ir 16 līdz 32 reizes mazāk aktīvi nekā paromomicīns (**1**) [8,34].

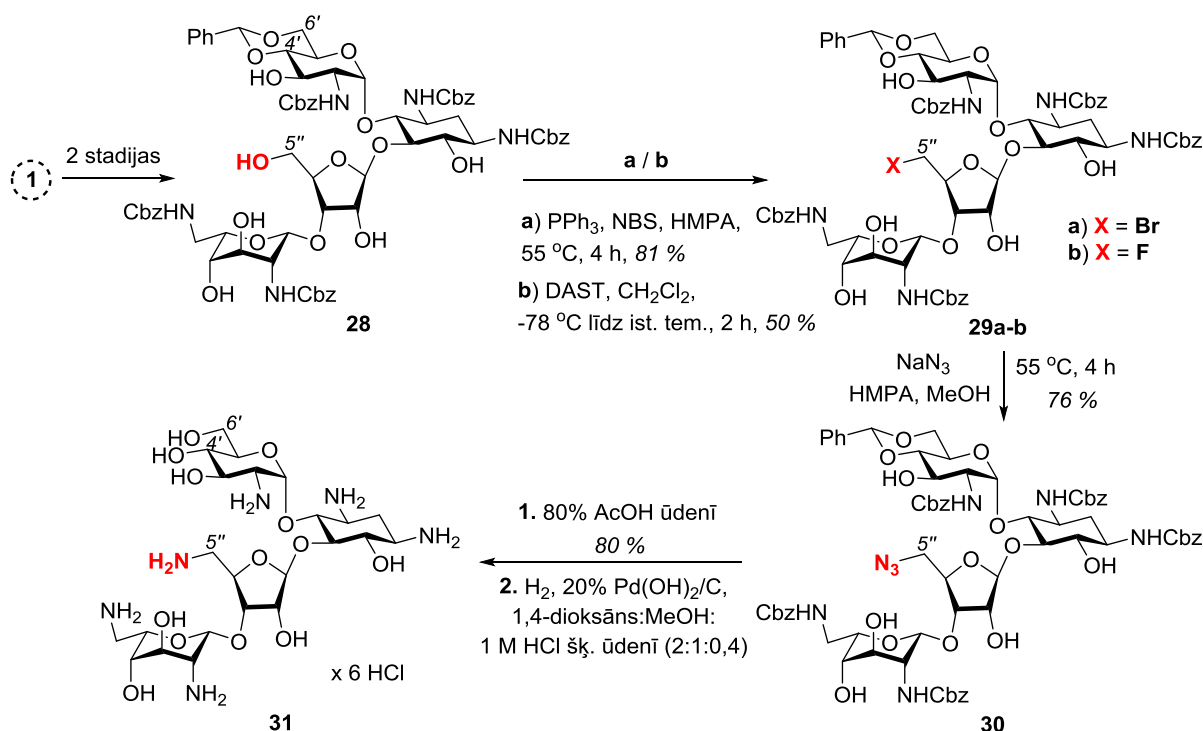
Izmantojot 4',6'-diolu aizsargāšanas stratēģiju, C(5'') pozīcijā var iegūt brīvu hidroksilgrupu, kura pēc labas aizejošās grupas ievadīšanas ir parocīga tālākām C(5'') modifikācijām. Spirta grupu ir iespējams padarīt par labu aizejošo grupu, to derivatizējot par mezilātu, tozilātu vai triflātu [35]. Piemēram, ja paromomicīna C(5'') pozīcijā ir tozilgrupa (savienojums **25**), tad reakcijās ar nukleofiliem molekulā var ievadīt 5''-dezoksiamino funkcionālo grupu (savienojumi **26a-e**), kā tas ir 1.9. attēlā redzamajā shēmā. Sintētiski iegūstamo tozilātu **25** funkcionalizēja, izmantojot dažādas nukleobāzes **27a-e** (adenīnu, citozīnu un uracilu), veidojoties savienojumiem **26a-e** pēc aizsarggrupu nošķelšanas ar kālija

karbonātu. Šo sintēzes pieeju var izmantot selektīvai C(5'') hidroksilgrupas funkcionalizēšanai ar dažādām heterocikliskām slāpekļa bāzēm [36].



1.9.att. Savienojumu **26a-e** sintēze

Turpretim neaizvietotu 5''-dezoksi-5''-aminoparomomicīnu **31** iespējams sintezēt, veicot 5''-dezoksi-5''-azidoparomomicīna **30** hidrogenolīzi, kā parādīts 1.10. attēlā [6].

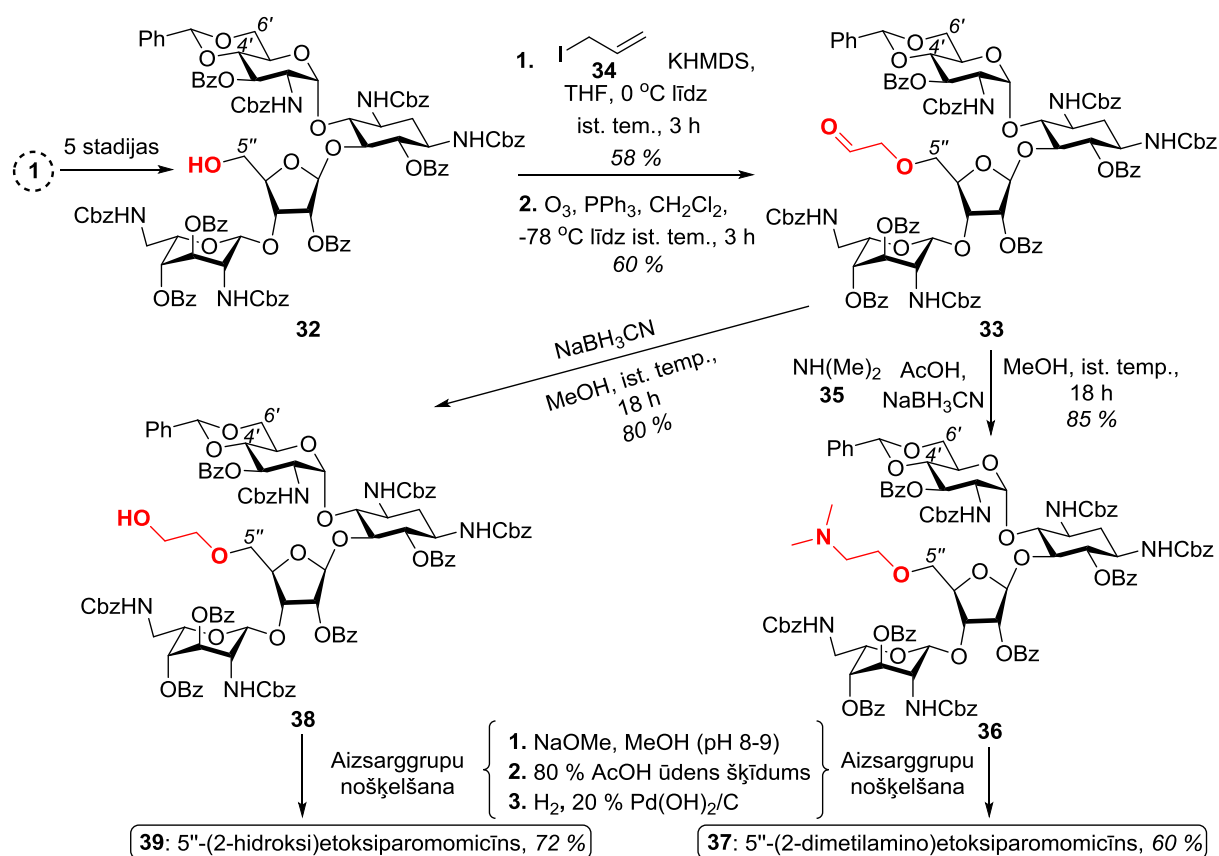


1.10.att. 5''-Dezoksi-5''-aminoparomomicīna **31** sintēze

Amīna **31** sintēzi veica no C(5'') pozīcijā brīvu hidroksilgrupu saturoša penta-*N*-Cbz-paromomicīna atvasinājuma **28**, kuram 4',6'-diols ir aizsargāts ar benzilidēnacetāla 6-locekļu ciklu. Spirtu **28** karsējot 55 °C temperatūrā trifetilfosfīna un NBS klātienē (**a** variants), ieguva 5''-dezoksi-5''-bromparomomicīnu **29a**. Tā ir viena no metodēm halogēna atoma ievadīšanai

C(5'') pozīcijā [6]. Savukārt 5''-dezoksi-5''-fluorparomomicīna atvasinājuma **29b** iegūšanai veica reakciju ar DAST (**b** variants), iegūstot produktu ar 50 % iznākumu [37]. Autori uzsver, ka savienojuma **29a** iegūšanai svarīgi izmantot ļoti sausus reakcijas apstākļus, respektīvi, jālieto sausu heksametilfosforamīdu (HMPA). Tā kā aminoglikozīdiskas struktūras veido stabilus hidrātus, izejvielu sākumā izšķīdināja sausā HMPA, pēc tam šķīdinātāju atdestilēja kā HMPA-ūdens azeotropu, tādā veidā atbrīvojoties no ūdens klātbūtnes pirms NBS pievienošanas. Tālāk veica bromīda **29a** nukleofilo aizvietošanu ar nātrija azīdu tādos pašos apstākļos, tā iegūstot 5''-azidoparomomicīna atvasinājumu **30**, kuram sākumā pirms hidrogenolīzes veica benzilidēngrupas nošķelšanu skābā vidē. Vēlamo 5''-dezoksi-5''-aminoparomomicīnu **31** ieguva kā hidrohlorīda sāli, izmantojot pallādija hidroksīda katalizētu hidrogenolīzi. Jāpiebilst, ka autori nav norādījuši pēdējās stadijas iznākumu, lai gan iegūtais aminoparomomicīns **31** tika attīrīts, raksturots un nodots antimikrobiālās aktivitātes testiem. 5''-Dezoksi-5''-azido- (**30**) un 5''-dezoksi-5''-aminoparomomicīns (**31**) uzrāda līdzīgu aktivitāti, kā paromomicīns (**1**) (MIC = 0,2-1,6 µg/mL), uz atsevišķiem baktēriju celmiem uzrādot arī labāku aktivitāti [6].

Literatūrā ir zināmas pāris *C*(5'')-*O*-alkilparomomicīna savienojumu sintēzes metodes *C*(5'') pozīcijas skabekļa atoma alkilēšanai (skat. 1.11. att.) [37]. *C*(5'')-Hidroksi-penta-*N*-Cbz-penta-*O*-benzoilparomomicīna atvasinājuma **32** brīvo spirta grupu bāziskos apstākļos reakcijā ar aliljodīdu (**34**) pārveidoja par attiecīgo 5''-alilēteri, kuru ozonolīzes reakcijā atvasināja par aldehīdu **33**. Iegūtais aldehīds **33** ir reaģētspējīgs savienojums, kuru var izmantot reducējošās aminēšanas reakcijā, piemēram, iegūstot savienojumu **36** reakcijā ar *N,N*-dimetilamīnu (**35**) nātrija cianoborhidrīda un etiķskābes klātienē. Iespējams reducēt arī pašu savienojuma **33** aldehīdgrupu ar nātrija cianoborhidrīdu, iegūstot 5''-*O*-alkilspirtu **38**. Pēdējā solī tika veiktas secīgas spirtu un amīnu aizsarggrupu nošķelšanas reakcijas: benzoilgrupu nošķelšana bāziskā vidē, benzilidēngrupas – skābā vidē, un Cbz grupas – hidrogenējot. Tādā veidā ieguva 5''-(2-dimetilamino)etoksiparomomicīnu (**37**) un 5''-(2-hidroksi)etoksiparomomicīnu (**39**), kuriem noteica antimikrobiālo aktivitāti, un tā ir aptuveni 2 reizes zemāka, salīdzinot ar paromomicīnu (**1**) [37].

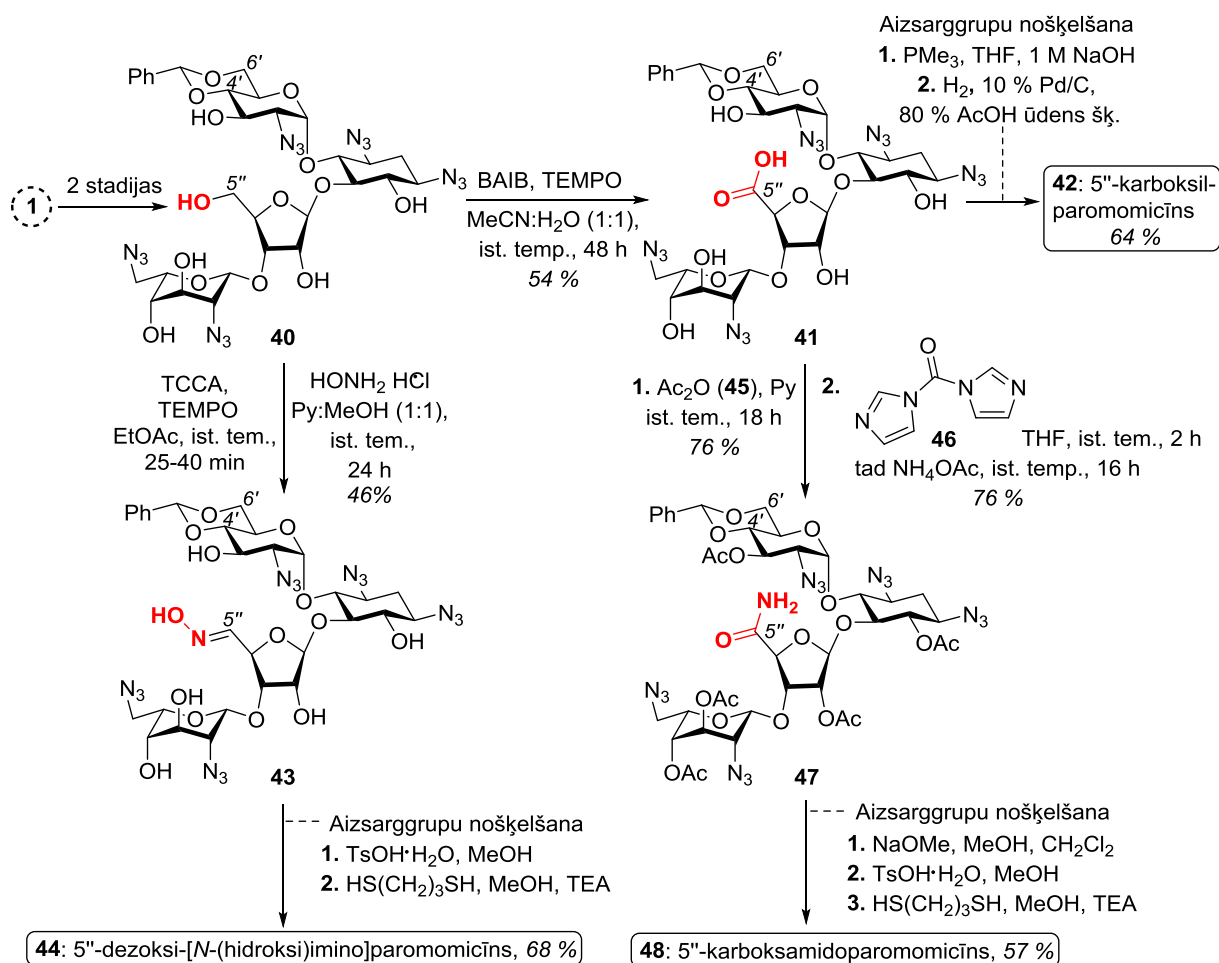


1.11.att. 5''-O-Alkilparomomicīna analogu **37** un **39** sintēze

Papildus iespējamajai paromomicīna (**1**) C(5'') pozīcijas skābekļa atoma alkilēšanai, ir zināmi literatūras precedenti, kur šajā pozīcijā ievada acilgrupu un imīna grupu. 1.12. Attēlā redzamajā sintēzes shēmā parādīts, kā no paromomicīna (**1**) 2 soļos sintezēja C(5'')-hidroksi-atvasinājumu **40**, kuram kā alternatīva amīnu aizsarggrupa, salīdzinot ar iepriekš aplūkotajām sintēzes metodēm, tika izvēlēta azīda grupa. Līdzīgi kā Cbz aizsarggrupas gadījumā, arī azīda aizsarggrupas lietošana ir salīdzinoši plaši aprakstīta aminoglikozīdu ķīmijā [38-40]. Tās priekšrocības ir ērtāka KMR spektru analizēšana un interpretēšana (Cbz gadījumā to apgrūtina fenilgrupas signāli) un iespēja to nošķelt vairākos veidos – katalītiski hidrogenējot, reakcijās ar tioliem vai izmantojot Štaudīngera (*Staudinger*) reducēšanu. Pēdējo metodi ir iespējams izmantot estera grupu un benzilētera grupu klātienē, kuras bieži lieto par spirtu aizsarggrupām [41].

Spirtu **40** tālāk reģioselektīvi oksidēja ar [bis(acetoksi)jod]benzolu (BAIB) un katalītisku daudzumu TEMPO, kas MeCN un ūdens maisījumā rezultējās ar karbonskābes **41** iegūšanu. Lai nošķeltu azīda aizsarggrupas un benzilidēngrupu veica Štaudīngera reducēšanu bāziskā vidē un hidrogenēšanu skābā vidē, ļaujot iegūt 5''-karboksilparomomicīnu (**42**). Izmantojot C(5'') karbonskābi **41** un sākotnēji veicot brīvo hidroksilgrupu acilēšanu ar etiķskābes anhidrīdu (**45**), reakcijā ar *N,N*-karbonildiimidzolu (**46**) un amonija acetātu C(5'') pozīcijā ievadīja amīda grupu (amīdatvasinājums **47**). Līdzīgi kā reakcijā ar BAIB,

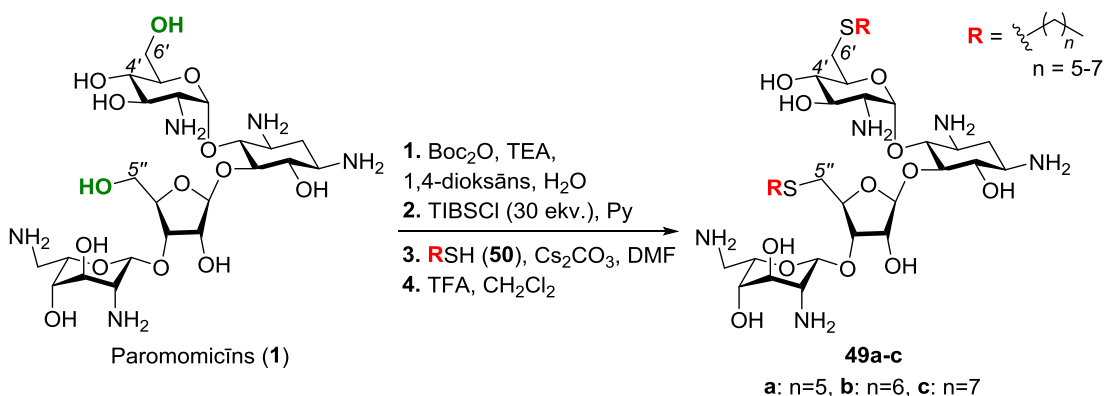
savienojumu **40** oksidēja par aldehīdu ar trihlorzocianūrskābi (TCCA) un katalītisku daudzumu TEMPO, kuru bez izdalīšanas kondensēja ar hidroksilamīnu piridīna un metanola maisījumā (1:1), tā iegūstot *N*-hidroksiiminoatvasinājumu **43**. Abiem aizsargātajiem paromomicīna atvasinājumiem **43** un **47** nošķēla aizsarggrupas – ar *para*-toluolsulfonskābi nošķēla benzilidēngrupu un ar 1,3-propānditiolu veica azīda aizsarggrupu reducēšanu, pirms tam savienojumam **47** veicot deacetilēšanu, izmantojot nātrija metoksīdu. Tādā veidā panāca 5''-karboksiamido- (**44**) un 5''-hidroksiimino- (**48**) paromomicīna iegūšanu [40].



1.12.att. 5''-Karboksil- (**42**), 5''-karboksiamido- (**44**) un 5''-hidroksiimino- (**48**) paromomicīna sintēze

C(5'') un *C*(6') Hidroksilgrupu ķīmisko līdzību var izmantot kā priekšrocību, ja nepieciešams sintezēt 6',5''-diaizvietotus paromomicīna analogus. 1.13. Attēlā ir parādīta sintēzes stratēģija, kā vienlaicīgi modificēt paromomicīna *C*(5'') un *C*(6') hidroksilgrupas, iegūstot homo-6',5''-dialkilētus tioatvasinājumus **49a-c**. Lineāras, hidrofobas alkilķēdes (*C*₆-*C*₈) saturošos savienojumus **49a-c** sintezēja no paromomicīna (**1**), veicot tā brīvo amīna grupu aizsargāšanu ar Boc grupu un *C*(5''), *C*(6') pozīcijas esošajiem pirmējiem spirtiem selektīvi uzliktot TIBS grupas. Tālāk veica nukleofilo aizvietošanās reakciju paaugstinātā

temperatūrā ar attiecīgajiem alkiltioliem **50**, kas pēc Boc grupu nošķelšanas ar TFA pēdējā stadijā ļāva iegūt vēlamos paromomicīna ditioētera atvasinājumus **49a-c** [42].

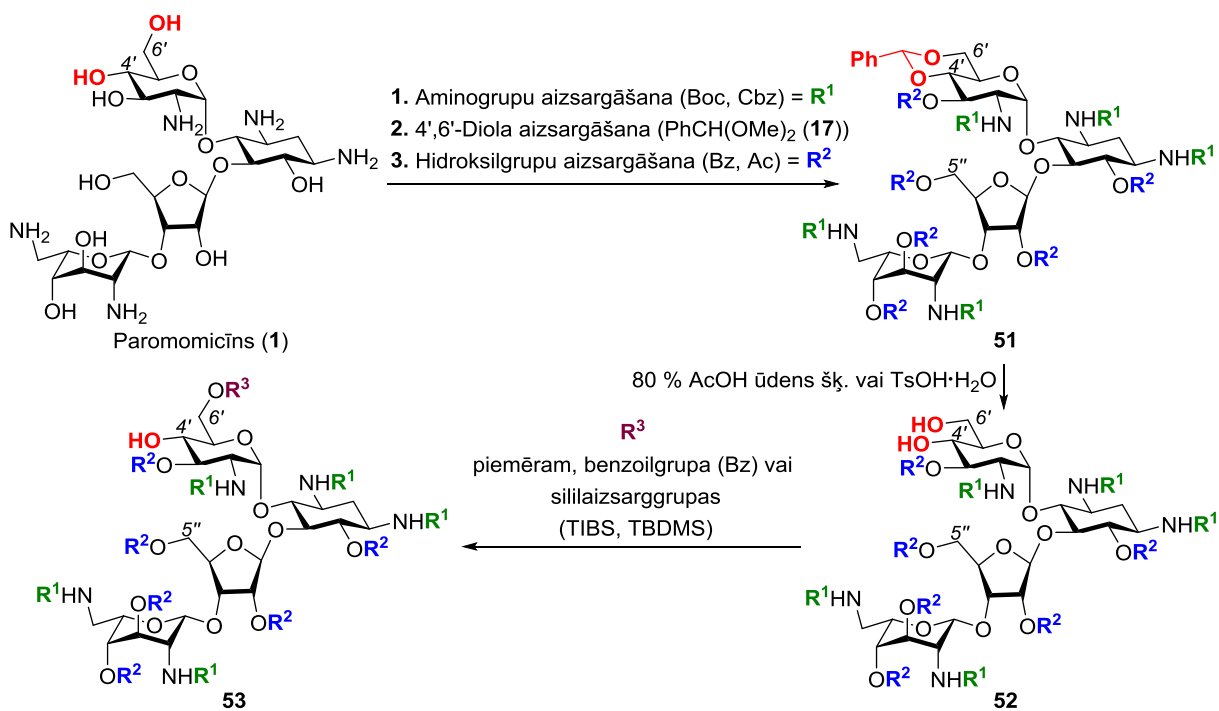


1.13.att. Paromomicīna (1) C(5'') un C(6') ditioētera atvasinājumu 49a-c sintēze

Dialkilēti paromomicīna atvasinājumi kopumā uzrāda labākus antimikrobiālās aktivitātes rezultātus ($\text{MIC} = 2\text{-}16 \mu\text{g/mL}$), nekā monoalkilatvasinājumi ($\text{MIC} = 8\text{-}64 \mu\text{g/mL}$), tādēļ šī sintēzes pieeja ir potenciāli izmantojama jaunu AGA izstrādē [31,42].

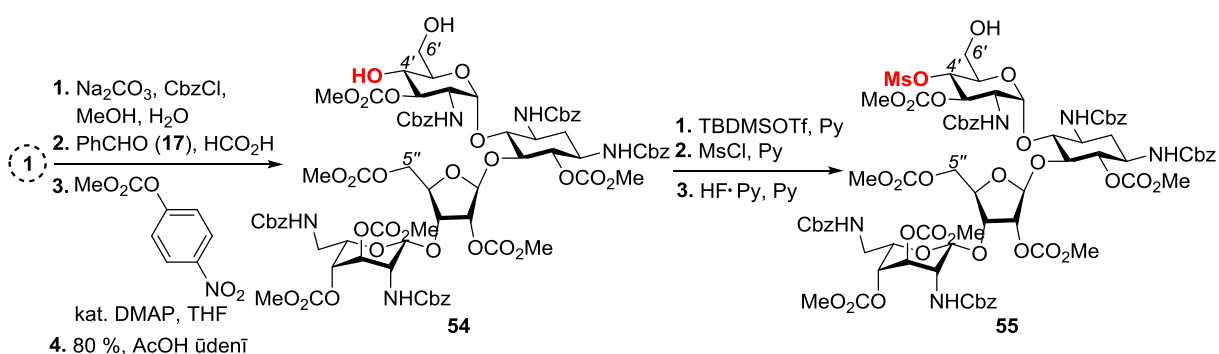
1.2.2. Paromomicīna (1) C(4') pozīcijas modificēšana

Paromomicīna (1) C(4') hidroksilgrupa, atšķirībā no C(5'') hidroksilgrupa, strukturāli ir otrējais spirts. Par galveno sintēzes stratēģiju, kuru izmanto selektīvai C(4') pozīcijas modificēšanai, lieto jau iepriekš aprakstīto 4',6'-diolu aizsargāšanu ar benzilidēnacetāla aizsarggrupu (skat. 1.14. att.). Pēc paromomicīna (1) hidroksil- un aminogrupu aizsargāšanas, benzilidēnacetāla aizsarggrupu savienojumam **51** nošķel skābā vidē (parasti izmanto 80 % AcOH šķīdumu ūdenī vai *p*-toluolsulfonskābi) un iegūst 4',6'-diolu **52**. Tā kā iegūtajam diolam **52** C(6') hidroksilgrupa ir pirmējais spirts, bet C(4') hidroksilgrupa – otrējais spirts, ir ērti izmantot selektīvas šo grupu reakcijas, kas balstās uz atšķirīgu pirmējo un otrējo spirtu reaģētspēju. Kā piemērs ir sililaizsarggrupu lietošana, kuras iespējams selektīvi uzlikt pirmējiem spirtiem ar ekvimolāru daudzumu reaģenta (piem. TIBS vai TBDMS), tādā veidā iegūstot C(4') monohidroksiparomomicīna atvasinājumu **53** [6,8,31,40].



1.14.att. Aizsarggrupu stratēģija brīvas paromomicīna (1) C(4') hidroksilgrupas iegūšanai

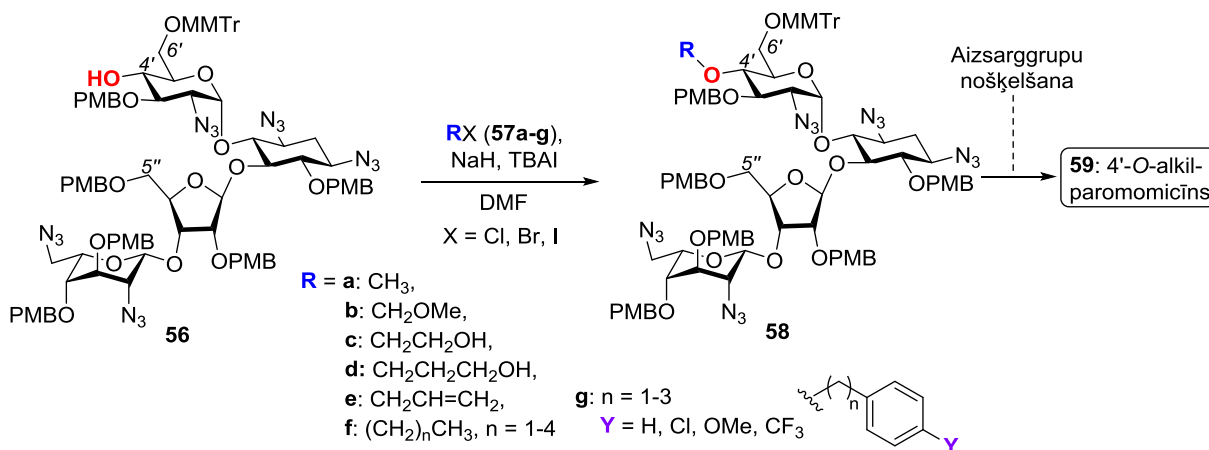
Kā piemērs šādai aizsargāšanas stratēģijai ir septiņu stadiju sintēze, kas parādīta 1.15. attēlā, kurā veica C(6') pozīcijā brīva monohidroksi-paromomicīna atvasinājuma **55** sintēzi. Šajā sintēzē paromomicīna (**1**) aminogrupas sākumā aizsargāja ar Cbz grupām un tad ievadīja benzilidēnacetāla aizsarggrupu. Neaizsargātās hidroksilgrupas esterificēja par metilesteriem un ar 80 % AcOH šķīdumu ūdenī nošķēla benzilidēnaizsarggrupu, tā iegūstot savienojumu **54**. 4'-Hidroksilgrupu selektīvi atvasināja par mezilātu 3 soļos, sākotnēji 6'-hidroksilgrupu aizsargājot ar TBDMS grupu, tad 4'-hidroksilgrupu pārveidojot par mezilātu un beigās nošķēlot 6'-O-TBDMS aizsarggrupu ar HF·Py. Rezultātā ieguva C(6') monohidroksiatvasinājumu **55**, ko tālāk ir iespējams funkcionalizēt gan C(6') pozīcijā ievadot -OTf grupu un veicot nukleofilo aizvietošanās reakciju, gan uzreiz C(4') pozīcijā veicot nukleofilo aizvietošanās reakciju [43].



1.15.att. Paromomicīna C(6') monohidroksiatvasinājuma **55** sintēze

Līdzīgi kā iepriekš aprakstīto paromomicīna (**1**) C(5'') hidroksilgrupu, alkilēt iespējams arī skābekļa atomu C(4') pozīcijā (skatīt 1.16. att.). 4'-O-Alkilparomomicīna savienojumi ir plaši sintezēti un pētīti, jo alkilgrupu C(4') pozīcijā saturoši aminoglikozīdi uzrāda ļoti augstu antimikrobiālo aktivitāti (MIC < 2 µg/mL) un baktēriju/eikariotu ribosomu selektivitāti (800-5500 reizes), kā arī ļoti zemu vai pat nenovērojamu ototoksicitāti [33,44].

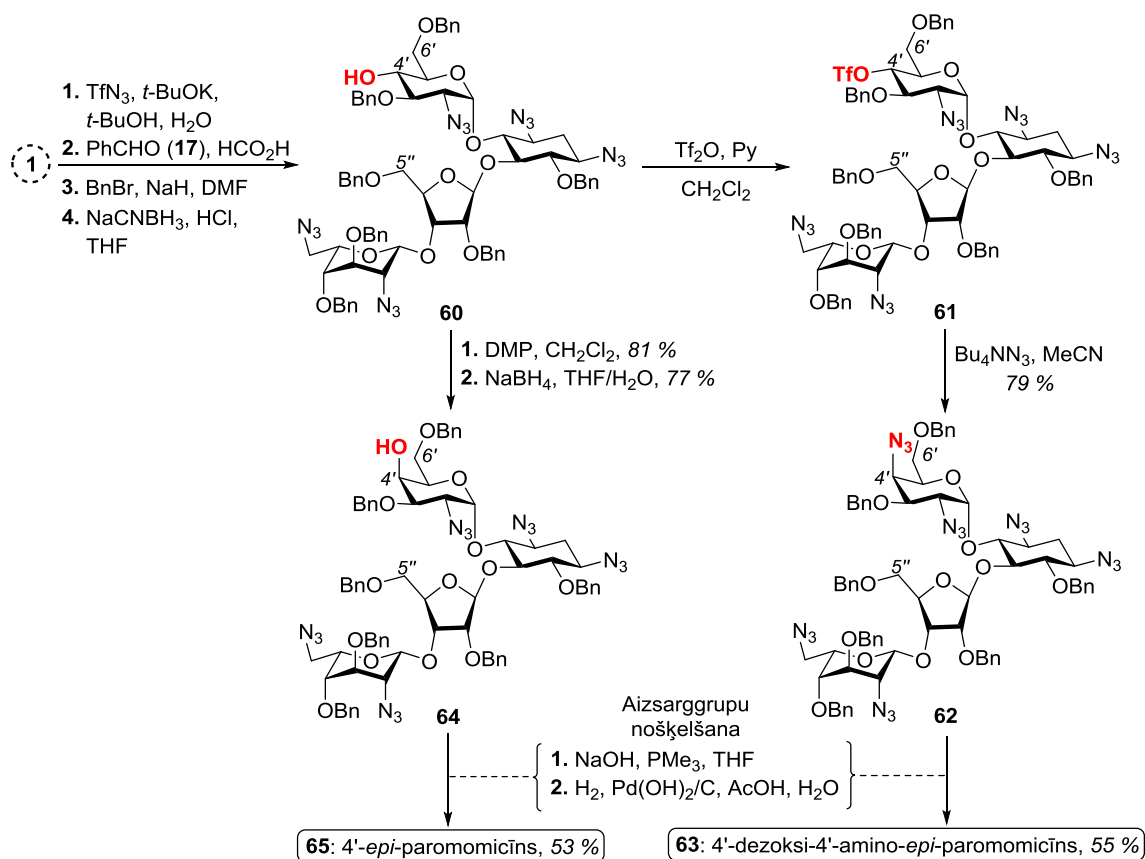
Alkilgrupas ievadīšanu C(4') pozīcijā iespējams sākt ar aizsargātu paromomicīna atvasinājumu **56**, par spirtu aizsarggrupām izvēloties *para*-metoksibenzilgrupu (PMB) un C(6') hidroksilgrupai – monometoksitritilgrupu (MMTr). 1.16. Attēlā redzamajā reakcijā ar dažādiem alkilhalogēniem (RX, **57a-g**), izmantojot nātrija hidrīdu un tetrabutilamonija jodīdu (TBAI), tika sintezēti C(4')-O-alkilatvasinājumi **58**, kas satur 1-4 C atomus garu alkilķēdi vai arī analogus, kur šī alkilķēde ir atvasināta ar ētera grupu, spirta grupu, aizvietotu arilgrupu vai satur dubultsaiti. Pēc aizsarggrupu nošķelšanas ieguva attiecīgos C(4')-O-alkilparomomicīna analogus **59** [33,44].



1.16.att. C(4') pozīcijas skābekļa atoma alkilēšana un 4'-O-alkilparomomicīna **59** sintēze

Literatūrā ir apkopota un pārbaudīta arī C(4') epimēru sintēze un to aktivitāte, ar mērķi uzlabot paromomicīna antimikrobiālo aktivitāti (1.17. att.). Sākumā intermediātu **60** ieguva no paromomicīna (**1**) 4 soļos, kas iekļāva aminogrupu aizvietošanu ar azīda grupām, 4'-6'-acetāla veidošanu, spirtu benzilēšanu un benzilidēna cikla atvēršanu (izmantojot nātrija cianoborhidrīdu skābā vidē). C(4') Monohidroksiparomomicīnu pārveidoja par triflātu **61**, ar kuru bez papildus izdalīšanas veica S_N2 tipa nukleofilo aizvietošanu ar tetrabutilamonija azīdu, un tā ieguva 4'-*epi*-azīdatvasinājumu **62**. Nošķeļot visas atlikušās aizsarggrupas, ieguva 4'-amino-*epi*-paromomicīnu **63** ar 55 % iznākumu. Savukārt 4'-*epi*-paromomicīna **65** iegūšanai tika izmantota oksidēšanas/reducēšanas pieeja, sākumā oksidējot intermediāta **60** brīvo hidroksilgrupu ar Dess-Martina (*Dess-Martin*) perjodinānu, un tad iegūto ketonu reducējot ar nātrija borhidrīdu, kas ļāva iegūt 4'-*epi*-hidroksiatvasinājumu **64**. Pēc aizsarggrupu nošķelšanas ieguva vēlamo 4'-*epi*-paromomicīnu **65** ar 53 % iznākumu, kuram

pierādīja galakto-konfigurāciju struktūras augšējā gredzenā [45]. Jāpiebilst, ka šādu oksidēšanas/reducēšanas pieeju iespējams izmantot, ja ir piemēlētās atbilstošas aizsarggrupas. Piemēram, par reducētāju nevar izmantot NaBH₄, ja par amīna aizsarggrupu kalpo TFA aizsargfunkcija, jo šādos reducēšanas apstākļos notiek TFA grupu šķelšanās [46]. Veicot antimikrobiālās aktivitātes testus, noskaidroja, ka abi paromomicīna 4'-pozīcijas epimēri **63** un **65** uzrāda zemāku aktivitāti par vairākām kārtām (MIC > 512 μg/mL), nekā pats paromomicīns (MIC = 1-64 μg/mL) [45].

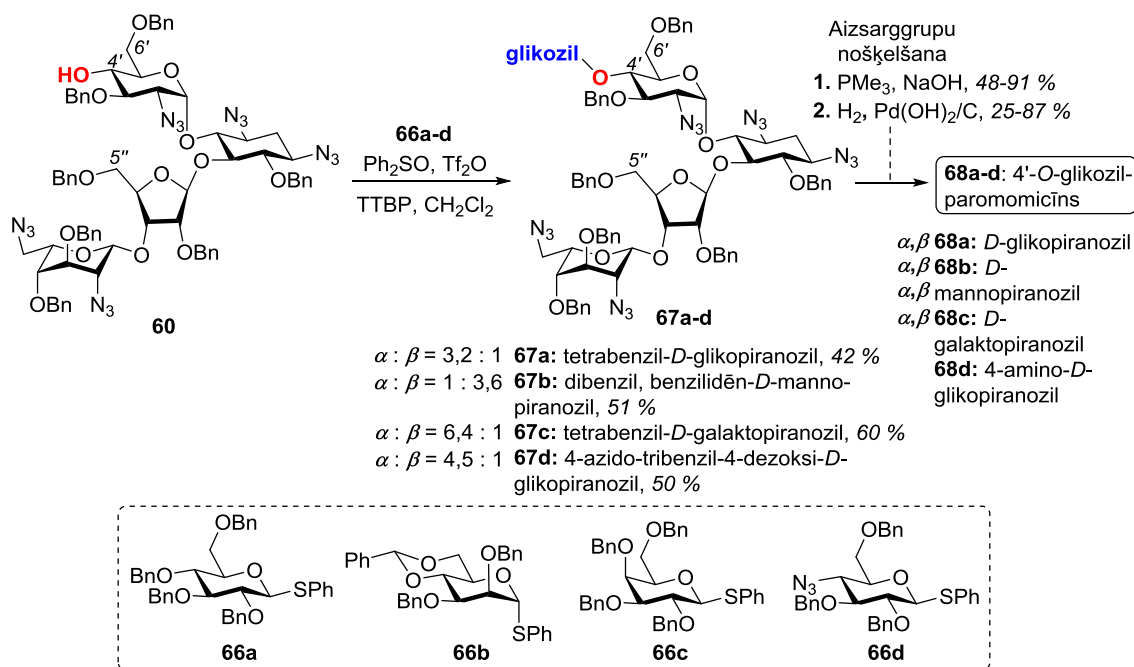


1.17.att. 4'-Paromomicīna epimēru **63** un **65** sintēze

C(4') pozīcijas skābekļa alkilēšanu veic ne tikai ar vienkāršiem alkilsavienojumiem, bet arī ar monosaharīdiem. Šādu paromomicīna atvasinājumu antimikrobiālajā aktivitātē ir vērojams neliels kritums, salīdzinot ar pašu paromomicīnu (**1**), bet ir potenciāls izstrādāt jaunas aminoglikozīdu antibiotikas ar samazinātu toksicitātes risku [47].

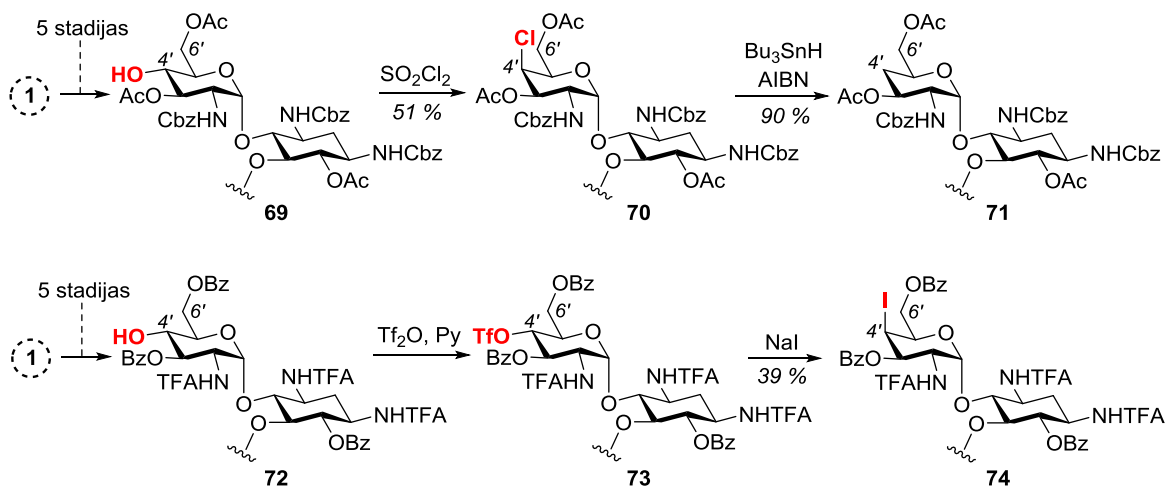
O-Glikozilatvasinājumus **68a-d** (skat. 1.18. att.) sintezēja no 1.17. attēlā redzamā monohidroksi-intermediāta **60** reakcijās ar attiecīgajiem tioglikozīdiem **66a-d**, izmantojot zemas temperatūras savienojuma **60** 4'-hidroksilgrupas aktivēšanu ar difenilsulfoksīda/trifluormetānsulfonskābes anhidrīda maisījumu [48]. Reakciju veica sausā dihlormetānā, nenukleofilas un stēriski traucētas bāzes (2,4,6-tri-*terc*-butilpirimidīna jeb TTBP) klātbūnē. Glikozilēšanas rezultātā ieguva savienojumus **67a-d** kā α un β anomēru maisījumu dažādās

attiecībās. Autori reakcijas stereoselektivitātes uzlabošanu nav veikuši, bet izmantoja hromatogrāfijas metodes, lai pirms aizsarggrupu nošķelšanas atdalītu abus anomērus vienu no otra. Tādā veidā sintezētie 4'-*O*-glikozil-paromomicīna α un β anomēri **68a-d** parāda iespēju atvasināt aminoglikozīdu struktūras ne tikai ar vienkāršiem aizvietotājiem, bet arī sametināt ar monosaharīdiem vai pat oligosaharīdiem [47].



1.18.att. 4'-*O*-Glikopiranozilparomomicīna aminoglikozīdu **68a-d** sintēze

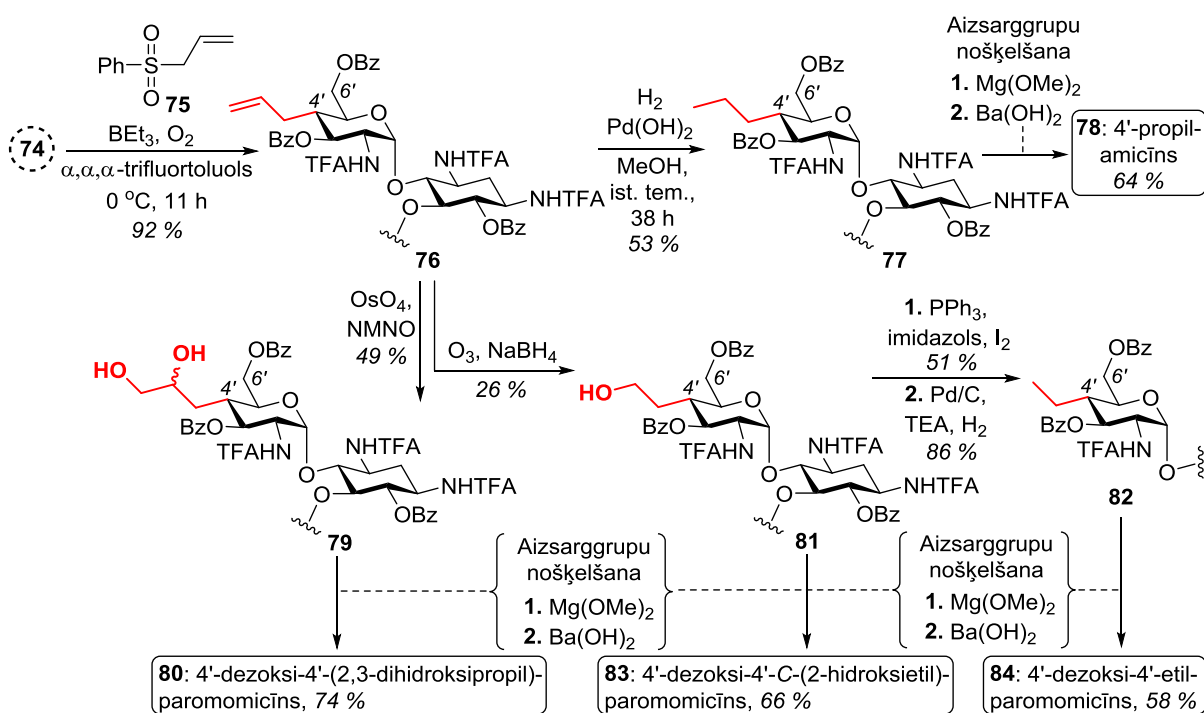
Halogēnu ievadīšanai *C*(4') pozīcijā (hlorīda **70** vai jodīda **74** sintēze) vai 4'-dehidrosilēšanai (savienojums **71**) veica 1.19. attēlā redzamās reakcijas. *N*-Cbz un *O*-Ac aizsargāta monospirta **69** reakcijā ar sulfūrilhlorīdu ieguva 4'-*epi*-hlor-4'-dezoksiatvasinājumu **70** ar vidēji labu reakcijas iznākumu. Savienojuma **70** dehalogēšanai izmantoja AIBN iniciētu radikāļu reakciju ar tributilalvas hidrīdu, panākot 90 % reakcijas iznākumu. Pēc ūdeņraža atoma abstrakcijas ieguva 4'-dezoksiparomomicīnu **71** [8].



1.19.att. *C*(4') Halogēnatvasinājumu (**70, 74**) un 4'-dezoksiatvasinājuma **71** sintēze

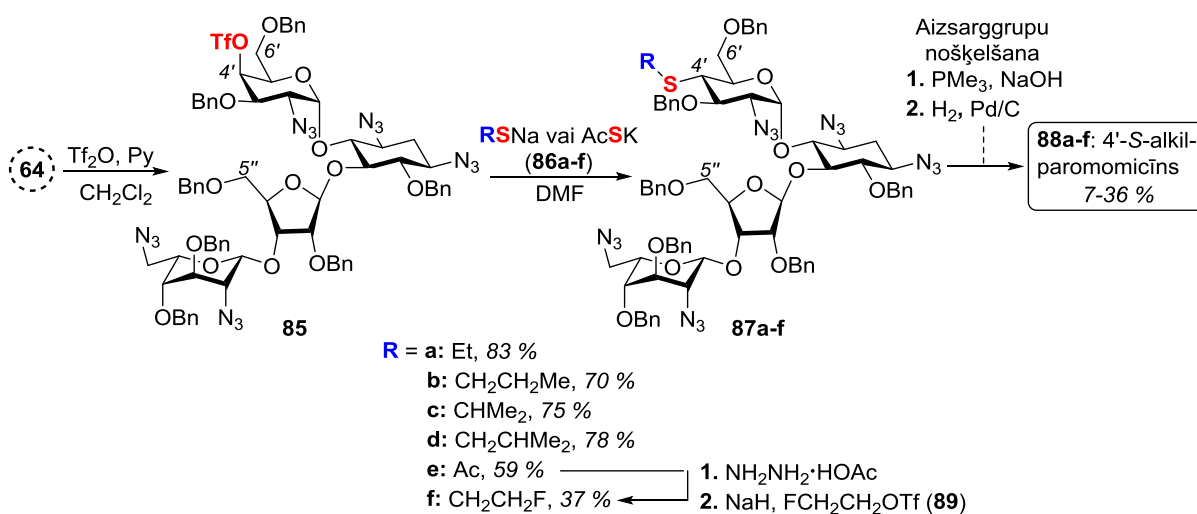
Turpretim joda atvasinājuma jeb 4'-*epi*-jod-4'-dezoksiatvasinājuma **74** sintēzei izmantoja atvasinājuma **72** triflēšanu un iegūtā triflāta **73** nukleofilu aizvietošanu ar joda atomu. Vēlamo produktu **74** ieguva ar vidēju iznākumu – 39 % [5].

Iegūtais jodīds **74** ir nozīmīgs intermediāts paromomicīna C(4') pozīcijas oglekļa atoma alkilēšanai (1.20. attēls). Kričs (*Crich*) ar līdzautoriem izpētījuši, ka C-C saites veidošanas reakcijai no jodīda **74** ir piemērota radikāļu alilēšana ar trietilborānu un alilfenilsulfonu (**75**), par radikāļu iniciatoru izmantojot gaisa skābekli, tā iegūstot ekvatoriālo alilepimēru **76**. Tomēr iegūtais 92 % iznākums atbilst neattīrītam produktam **76**, ko autori pamato ar grūtībām hromatogrāfiski atdalīt piemaisījumus liela apjoma reakcijā [5]. Pēc alilgrupas dubultsaites hidrogenēšanas ieguva savienojumu **77**, kam nošķeļot amīna un spirta aizsarggrupas bāziskā vidē, ieguva 4'-dezoksi-4'-propilparomomicīnu jeb 4'-propilamicīnu (**78**), kurš uzrādīja ļoti augstus antimikrobiālās aktivitātes (MIC < 2 µg/mL) un selektivitātes rezultātus virs 1733 reizēm. Alilatvasinājumam **76** veicot citas ķīmiskās manipulācijas, piemēram, dihidroksilēšanu ar katalītisku daudzumu osmija tetroksīda un *N*-metilmorfolīna *N*-oksīdu, ieguva diolu **79** kā diastereomēru maisījumu, bet pēc savienojuma **76** ozonolīzes un reducēšanas ar nātrija borhidrīdu ieguva etilspirta atvasinājumu **81** ar zemu iznākumu (26 %). Pēc spirta **81** reakcijas ar jodu, trifenilfosfīnu un imidazolu, un Pd/C katalizētas hidrogenolīzes trietilamīna klātienē ieguva 4'-etilparomomicīna atvasinājumu **82**. Iegūtajiem 4'-alkilatvasinājumiem **79**, **81** un **82** nošķēla aizsarggrupas, kas ļāva iegūt attiecīgos 4'-alkilparomomicīna analogus **80**, **83** un **84** ar 58-74 % iznākumu [5].



1.20.att. C(4') pozīcijas oglekļa atoma alkilēšana un 4'-C-alkilparomomicīna analogus **80**, **83** un **84** sintēze

Veicot 1.17. attēlā parādītajam 4'-*epi*-paromomicīnam **64** 4'-hidroksilgrupas atvasināšanu ar trifluormetānskābes anhidrīdu, ir iespējams iegūt triflātu **85**, kas ir prekursors paromomicīna 4'-tioēteru un 4'-tioesteru (**88a-f**) sintēzē (skatīt 1.21. attēlu) [5].



1.21.att. 4'-S-Alkilparomomicīna analogu **88a-f** sintēze

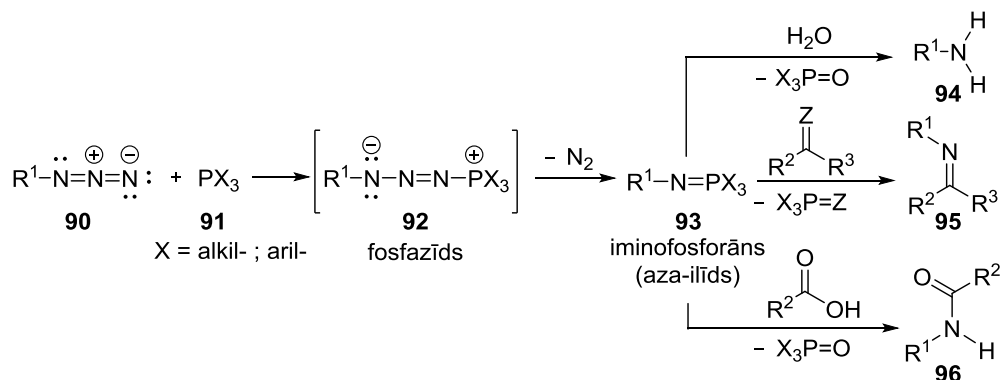
Savienojumu **87a-f** sintēzē sākumā triflātu **85** aizvietoja ar dažādiem tiolātiem vai tioacetātu (**86a-f**), veicot standarta nukleofilās aizvietošanas reakcijas. Tioētera atvasinājumu **87f** sintezēja 2 soļos no tioestera **87e**, izmantojot hidrazīna acetātu un fluoretiltriflātu (**89**). Pēc aizsarggrupu nošķelšanas, izmantojot Štaudingera (*Staudinger*) reducēšanu un hidrogenolīzi, ieguva 4'-dezoksi-4'-tioparomomicīna analogus **88a-f** ar salīdzinoši zemiem iznākumiem (7 % līdz 36 %). Skābekļa atoma aizvietošana ar sēra atomu paromomicīna C(4') pozīcijā ļauj iegūt savienojumus, kuri uzrāda labu baktēriju/eikariotu ribosomu selektivitāti (200-2700 reizes), lai gan novērojams 2-4 reižu liels kritums aktivitātē [5].

1.3. Štaudingera reducēšana un tās pielietojums aminoglikozīdu ķīmijā

Daudzas polisaharīdu struktūras (arī paromomicīns (**1**)) satur poliaminogrupas, tādēļ poliaminosaharīdu iegūšana un funkcionalizēšana ir svarīga biomedicīnā un farmācijas ķīmijā. Pēdējās trīs desmitgadēs azīdi ir kļuvuši par svarīgiem glikopeptīdu, proteīnu un aminoglikozīdu sintēzes prekursoriem. Organisko molekulu azīdatvasinājumu **90** reakciju ar trialkil- vai triarilfosfīnu (**91**) sauc par Štaudingera (*Staudinger*) reakciju (skatīt 1.22. attēlu). Tā ir universāla un ērta metode pirmējo amīnu, imīnu vai *N*-aizvietotu amīdu sintēzē, turklāt ogļhidrātu ķīmijā Štaudingera reakcija (tai skaitā Štaudingera reducēšana un Štaudingera ligācija) ir viena no visplašāk lietotajām azīdu reakcijām [41].

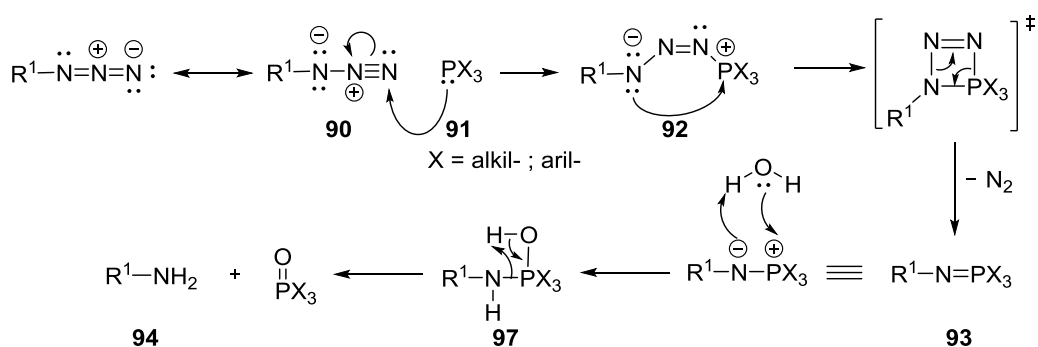
Štaudingera reakcijas pirmajā solī veidojas stabils un no reakcijas vides izdalāms intermediāts – iminofosforāns **93** (1.22. att.), kura hidrolīzē ar ūdeni selektīvi sintezē pirmējos

amīnus **94** (Štaudingera reducēšana), inter- vai intramolekulārā reakcijā ar karbonil- vai tiokarbonilsavienojumiem veidojas imīni **95** (aza-Vitiga (*aza-Wittig*) reakcija), bet reakcijā ar karbonskābi iminofosforānus pārveido par *N*-aizvietotiem amīdiem **96**. Visplašāk aprakstītais Štaudingera reakcijas pielietojums ir tieši pirmējo amīnu **94** sintēze jeb Štaudingera reducēšana. Par šķīdinātājiem šajā reakcijā pārsvarā izmanto THF, DMSO vai Et₂O [49].



1.22.att. Štaudingera reakcijas vispārīgā shēma

Štaudingera reakcijas mehānisms ir parādīts 1.23. attēlā. Sākumā fosfīns (**91**) nukleofili uzbrūk azīda **90** terminālajam slāpekļa atomam, veidojot fosfazīdu **92**. Tam seko fosfazīda **92** retro-[2+2] reakcija, kas pēc slāpekļa izdalīšanās ļauj iegūt iminofosforānu **93**. Iegūtajam iminofosforānam **93** hidrolīzes reakcijā pēc ūdens pievienošanās fosfora atomam veidojas intermediāts **97**, no kura pēc retro-[2+2] mehānisma atšķēlas fosfīna oksīds un veidojas amīns **94**. Reakcijas mehānisms nav viennozīmīgi pierādīts, taču pēc vairākiem kinētiskajiem un teorētiskajiem pētījumiem šis mehānisms ir ticamākais, ņemot vērā pierādījumu, ka brīvie radikāļi un nitrēni šajā reakcijā nav intermediāti [49,50].

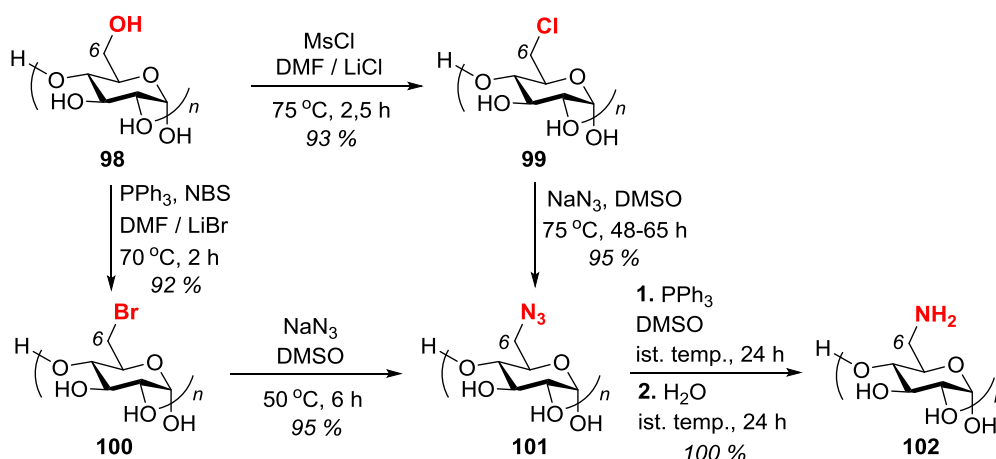


1.23.att. Štaudingera reakcijas un iminofosforāna **93** hidrolīzes (Štaudingera reducēšanas) mehānisms

Amīna grupu saharīdu struktūrās veiksmīgi atvasina no pirmējām hidroksilgrupām, sākotnēji veicot hidroksilgrupas tozīlēšanu, halogēnēšanu vai citas aizejošās grupas ievadīšanu, tad reakcijā ar azīda sāļiem iegūst azīda atvasinājumus, kuriem var pielietot Štaudingera reducēšanu un panākt pirmējo amīnu veidošanos. Lai gan spirta atvasināšana par

amīna grupu ir vairāku stadiju sintēze, šāda reakciju sekvence ir veicama salīdzinoši maigos apstākļos ar augstiem iznākumiem [51].

Viens no pirmajiem un vienkāršākajiem Štaudingera reducēšanas pielietojumiem ogļhidrātiem ir 6-dezoksiaminoamilozes **102** sintēze no amilozes **98** (skat. 1.24. att.). Sākotnēji amilozi **98** mezilēja C(6) pozīcijā ar mezilhlorīdu un ievadīja hlora atomu ar LiCl DMF šķīdumā, iegūstot hloratvasinājumu **99**. Līdzīgi amilozi **98** bromēja ar NBS un LiBr, iegūstot bromatvasinājumu **100**. Abus halogēnatomus substrātiem **99** un **100** aizvietoja ar azīda grupu, veicot reakciju ar NaN₃ DMSO šķīdumā paaugstinātā temperatūrā. Hlora atvasinājuma **99** reakciju veica 48-65 stundas, kas ir ilgāk, nekā ar bromatvasinājumu **100**, kur reakcija bija notikusi pēc 6 stundām. Tālāk iegūto azīdu **101** pakļāva Štaudingera reducēšanai ar PPh₃, par šķīdinātāju lietojot DMSO. Pēc hidrolīzes ar ūdeni 24 stundu laikā ieguva vēlamo aminoamilozes atvasinājumu **102** ar kvantitatīvu iznākumu [52].

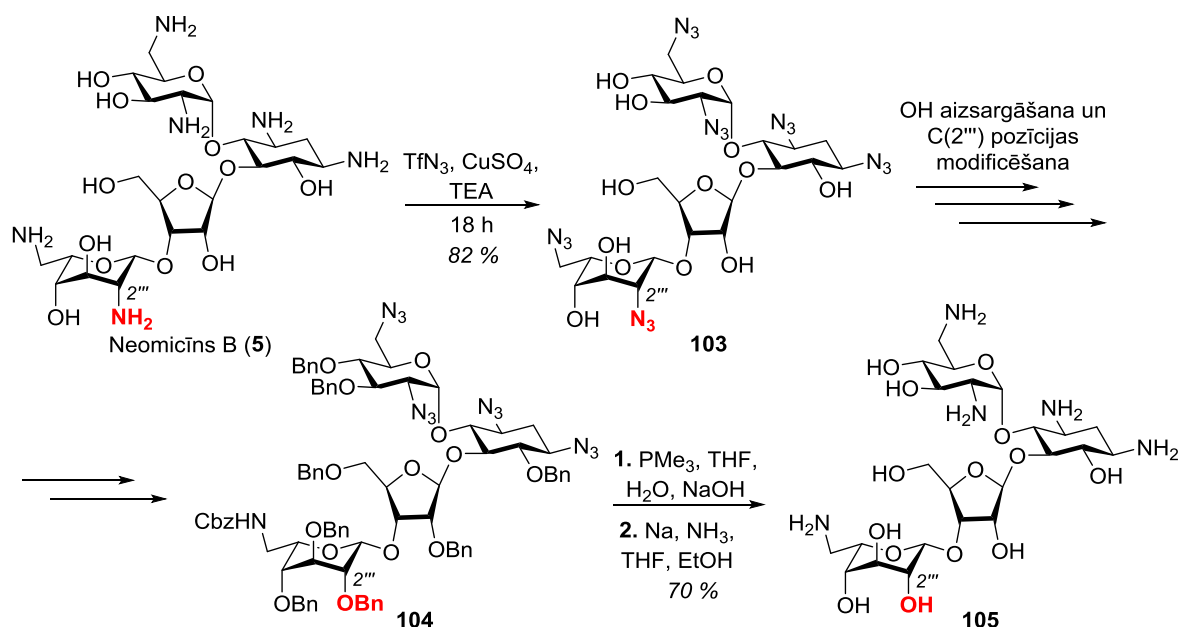


1.24.att. Štaudingera reducēšanas pielietojums 6-dezoksiaminoamilozes **102** sintēzē

Par aizsarggrupām aminogrupu maskēšanai plaši izmanto alkilkarbamātus – visbiežāk benzil-, *terc*-butil- vai 9-fluorenilmetil- karbamātus. Ja šīs aizsarggrupas izmanto poliaminogrupas saturošiem savienojumiem, tad tas apgrūtina KMR spektru analizēšanu (signāli tuvu viens otram vai iespējamā *E/Z* rotamēru veidošanās). Šai problēmai ir atrisinājums – aminogrupas maskēšanai izmantot azīda grupu. Azīda kā amīnu aizsarggrupas galvenās priekšrocības ir stērisko traucējumu samazināšana un šķīdības uzlabošana organiskajos šķīdinātājos. Štaudingera reducēšanas piemērs aminoglikozīdu ķīmijā ir parādīts 1.25. attēlā neomicīna B (**5**) C(2'') pozīcijas modificēšanai [41,53,54].

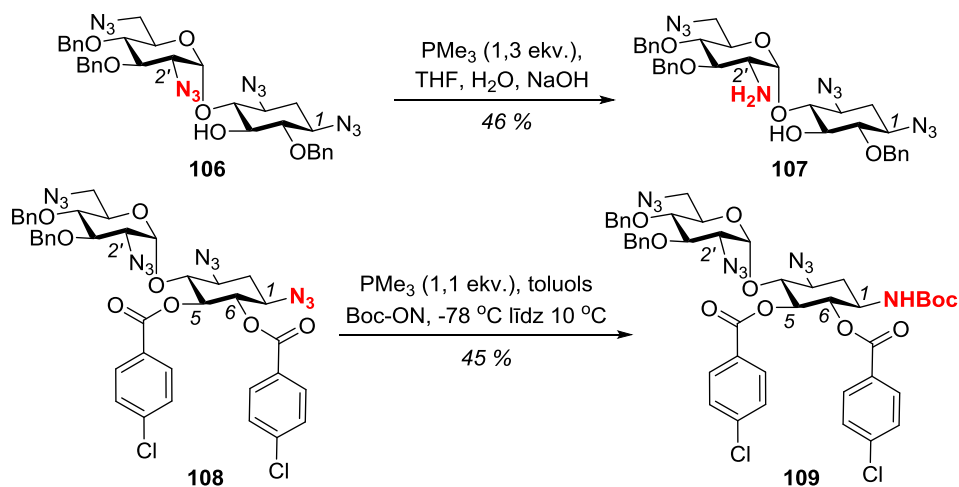
Neomicīnam B (**5**) pirmajā stadijā visas 6 aminogrupas tika aizsargātas ar azīdiem, izmantojot Cu(II) katalizētu diazopārneses reakciju ar trifluormetānsulfonskābes azīdu, iegūstot pilnībā aizsargātu neomicīna B atvasinājumu **103** ar 82% iznākumu. Pēc tam vairākos soļos tika aizsargātas gan pārējās spirta grupas, gan C(2'') pozīcijas aminogrupa aizstāta ar benzil-aizsargātu hidroksilgrupu. Iegūtajam intermediātam **104** pirmspēdējā solī,

pirms benzilgrupu un Cbz grupu nošķelšanas, azīda grupas reģenerēja par amīna grupām, izmantojot Štaudingera reducēšanu ar trimetilfosfīnu bāziskā vidē. Pēc visu aizsarggrupu nošķelšanas no neomicīna atvasinājuma **104** ieguva aminoglikozīdu **105** ar 70 % iznākumu, kas parāda to, ka Štaudingera reducēšanu var veiksmīgi izmantot sintēzes pēdējās stadijās [54].



1.25.att. Štaudingera reducēšanas pielietojums neomicīna B (5) atvasinājuma **105** sintēzē

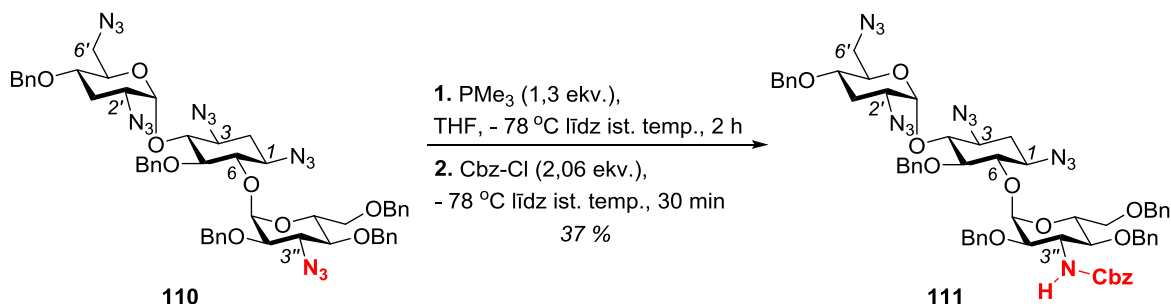
Veicot plašāku Štaudingera reducēšanas pielietojuma izpēti aminoglikozīdiem, noskaidroja, ka ir iespējama reģioselektīva vienas azīda grupas reducēšana poliazidoaminoglikozīdiem, ja izmanto tikai vienu ekvivalentu fosfīna [53]. Šī sintēzes pieeja ļauj daudz ātrāk un efektīvāk funkcionalizēt atsevišķas aminoglikozīdu strukturālās pozīcijas (skat. 1.26. attēlā redzamos sintēzes piemērus).



1.26.att. Reģioselektīva aminoglikozīdu **106** un **108** azīdatvasinājumu Štaudingera reducēšana

Ar benzilgrupām un azīda grupām aizsargātā aminoglikozīda (Neamīna) atvasinājuma **106** Štaudingera reducēšana, izmantojot 1,3 ekv. trimetilfosfīna, paver iespēju reducēt C(2') pozīcijas azīda grupu un iegūt 2'-amino-Neamīna atvasinājumu **107** ar 46 % iznākumu. Šajā pētījumā tika pierādīts, ka selektivitāti nodrošina elektroniskie faktori, respektīvi, elektrofilākā un anomērajam centram vistuvāk novietotā C(2') azīda grupa reducējas ātrāk, nekā pārējās azīda grupas, kas ir elektroniem bagātākas. Pierādījumu apstiprina arī fakts, ka, ievadot elektronatvelkošās 4-hlorbenzoilgrupas molekulas 5 un 6 pozīcijā (savienojums **108**), selektivitāte mainās un reducējas elektroniem deficītā C(1) azīda grupa, kas ļāva iegūt C(1) pozīcijā Boc aizsargātu aminoatvasinājumu (savienojums **109**, 45 % iznākums). Šajā reakcijā izmantoja 1,1 ekvivalentus PMe₃ un pēc tam pievienoja 2-(Boc-amino)-2-fenilacetonitrilu (Boc-ON) [41,55,56].

Arizas (*Ariza*) un līdzautoru pētītā azīdu pārveidošana viena reaktora sintēzē par karbamātiem ir sintētiski parocīga metode amīna aizsarggrupas ievadīšanai molekulā, neizdalot brīvo amīna intermediātu, samazinot stadiju skaitu un atvieglot starpproduktu attīrīšanu [57,58]. Izmantotās metodes piemērs ir redzams 1.27. attēlā, kur aizsargātam tobramicīna atvasinājumam **110** veica C(3'') pozīcijas Štaudingera reducēšanu un Cbz aizsarggrupas uzlikšanu vienā solī. Veicot ¹H-KMR pētījumus, tika pierādīts, ka tiek selektīvi reducēta C(3'') azīda grupa, nevis C(2') azīda grupa, kā tas ir līdzīgā substrāta **106** reakcijā (redzams 1.26. att.). Selektivitātes atšķirību nodrošina C(3'') pozīcija, kur tobramicīna atvasinājums **110** ir dezoksi-atvasināts, bet substrātam **106** šajā pozīcijā ir hidroksilgrupa. Rezultātā ieguva vēlamo C(3'') karbamāta atvasinājumu **111** ar 37 % iznākumu. Zemo reakcijas iznākumu autori skaidro ar vairāku nenosakāmu blakusproduktu veidošanos. Tātad šīs metodes praktiskai pielietošanai būtu nepieciešama optimizēšana [53].



1.27.att. Reģioselektīva tobramicīna C(3'') azīdatvasinājuma **110** pārvēršana par karbamātu **111**

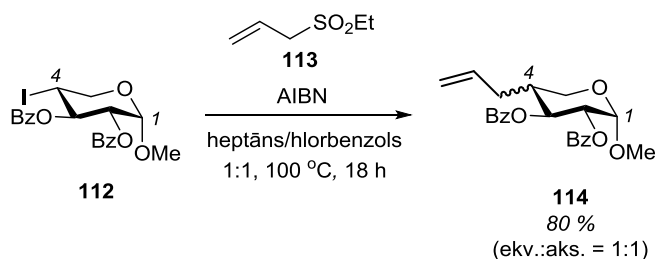
Lielākajai daļai aplūkoto Štaudingera reducēšanas reakciju par reducētāju izmanto reaģētspējīgo trimetilfosfīnu, taču atsevišķi azīdu saturošu aminoglikozīdu reducēšanas kinētiskie pētījumi nav veikti. Tomēr retro-[2+2] reakcijā jeb iminofosforāna veidošanās solī ātruma konstantei ar trimetilfosfīnu jābūt lielākai, nekā izmantojot stēriski lielākus fosfīnus, piemēram, trifenilfosfīnu. Trifenilfosfīna izmantošana no stērisko faktoru viedokļa varētu

apgrūtināt iminofosforāna hidrolīzi, kas rezultējas ilgākā reakcijas norisē [53]. Literatūras apskata 1.3. nodaļa tika izstrādāta kursa darba ietvaros [59].

1.4. Otrējo alkiljodīdu C-alilēšanas iespējas ogļhidrātu ķīmijā

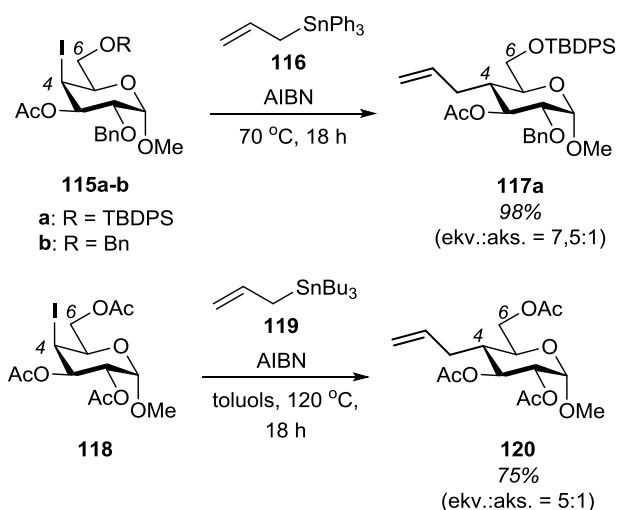
Jodu saturoši organiskie savienojumi ir ļoti svarīgi intermediāti organiskajā sintēzē [60]. Tos plaši izmantoto metālorganisko reakciju veikšanā, it īpaši C-C saites veidošanās reakcijās, kā arī organiskie jodīdi var būt prekursori dažādām radikālreakcijām, tai skaitā alilēšanas reakcijām. C-Alilēšanas reakcijas ogļhidrātu ķīmijā paver iespēju sintezēt dažādus alilatvasinājumus, jo alilgrupa ir ērti funkcionalizējama un pārveidojama, taču jāpiebilst, ka individuāla stereoizomēra iegūšanai alilatvasinājumu sintēze no otrējiem alkiljodīdiem mēdz būt problemātiska [61].

Vienas no pirmajām aprakstītajām otrējo jodīdu C-alilēšanas reakcijām ogļhidrātiem ir radikāļu reakcijas, kā alilējošos reaģentus izmantojot alilalvas savienojumus vai alilsulfīdus un alilsulfonus. 1.28. Attēlā redzama 4-alilarabinopiranozīda atvasinājuma **114** sintēze, kur, izmantojot aliletilsulfonu (**113**) un katalītisku daudzumu AIBN no otrējā ekvatoriālā jodīda **112** var sintezēt vēlamo alilsavienojumu **114** ar augstu 80 % iznākumu. Tomēr reakcijas trūkums ir zemā diastereoselektivitāte, jo produkts rodas kā 1:1 epimēru maisījums [61].



1.28.att. 4-Alilarabinopiranozīda atvasinājuma **114** sintēze

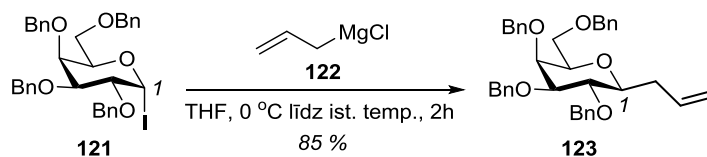
Jaunākos pētījumos ir aprakstīts radikāļu reakciju pielietojums augstākas diastereoselektivitātes nodrošināšanai. Piemēram, izmantojot aksiālo glikopiranozes jodatvasinājumu **115a** (1.29. att.) reakcijā ar aliltrifenilalvu (**116**), par radikāļu iniciatoru izmantojot AIBN, iespējams iegūt ekvatoriālo alilatvasinājumu **117a** ar salīdzinoši augstu selektivitāti (7,5:1) un izcilu iznākumu – 90 % [62]. Autori norāda, ka radikāļu alilēšanu neizdevās veikt ar substrāta **115a** analogu **115b**, kuram 6-pozīcijas skābeklis ir aizsargāts ar benzilgrupu (Bn), nevis *tert*-butildifenilsililgrupu (TBDPS). Tas liek domāt, ka veiksmīgām radikāļu reakcijām ogļhidrātiem ir īpaša nozīme pareizu aizsarggrupu izvēlei [62].



1.29.att. Ekvatoriālo alilatvasinājumu **117a** un **120** sintēze

Līdzīgi ar AIBN selektīvi panāk 1.29. attēlā redzamā ekvatoriālā alilatvasinājuma **120** iegūšanu, kur 6-pozīcijas skābeklis ir aizsargāts ar acetilgrupu (savienojums **118**), turklāt par alilējošo reaģentu lietoja salīdzinoši plaši radikāļu reakcijās izmantoto aliltributilalvu (**119**). Šajā reakcijā ekvatoriālā produkta **120** selektivitāte pret aksiālo izomēru ir zemāka (5:1), nekā savienojuma **115a** reakcijā, ko visticamāk ietekmē 6 pozīcijas aizvietotājs [63].

Neskaitot radikāļu reakcijas, alkiljodīdus alilē pēc S_N2 tipa aizvietošanās reakcijas, kuras piemērs parādīts 1.30. attēlā. Šajā reakcijā aksiālajam jodīdam **121** pievienoja 2 M alilmagnija hlorīda (**122**) šķīdumu THF, kas pēc izdalīšanas un kolonnu hromatogrāfijas ļāva iegūt aksiāli aizvietoto β -C-alilglikopiranozīdu **123** kā individuālu epimēru ar 85 % iznākumu. Turklāt α -C-alilglikopiranozīda izomēra veidošanās netika novērota, kas norāda uz S_N2 tipa reakcijas mehānismu. Viena izomēra veidošanās palīdz izvairīties no α/β izomēru atdalīšanas, kas ogļhidrātu ķīmijā mēdz būt sarežģīta [64].

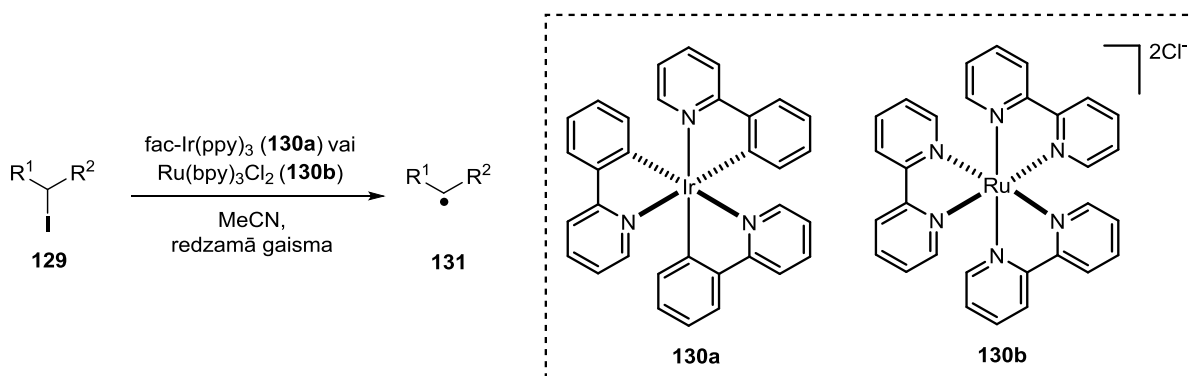


1.30.att. β -C-Alilglikopiranozīda **123** sintēze

Līdz šim vienīgā literatūrā aprakstītā aminoglikozīdu alkiljodīdu C-alilēšana ir jodīda **74** radikāļu alilēšana ar trietilborānu, par radikāļu iniciatoru izmantojot gaisa skābekli (1.20. attēls). Kričs (*Crich*) ar līdzautoriem izpētījuši, ka šajā reakcijā rodas viens epimērs – ekvatoriālais alilparomomicīna atvasinājums **76** [5]. Borānu un skābekļa sistēmas ir plaši pētītas pēdējos 50 gados, tomēr radikāļreakciju ierosināšana ar BEt_3/O_2 mēdz būt eksperimentāli sarežģīts process ar sliktu atkārtojamību. Ja vienās reakcijās veiksmīgam iznākumam nepieciešams neliels BEt_3/O_2 daudzums, tad citās – jāpievieno desmitiem

Pēc iniciēšanās reakcijām seko radikāļu reakcijas. Viena veida reakcijā etilradikālis ļoti strauji reaģē ar skābekli, rodas etilperoksiradikālim **126**. Peroksiradikālis **126** homolītiskās aizvietošanās reakcijā ar BEt_3 reģenerē etilradikāli un veidojas dietilbora peroksīds **127**. Peroksīda **127** tālākās ķēdes reakcijas ir atkarīgas no BEt_3 un skābekļa koncentrācijas. Zemā skābekļa koncentrācijā (zemā-skābekļa režīms) peroksīds **127** visticamāk reaģēs ar vienu ekvivalentu BEt_3 jonu tipa reakcijā (reakcija Nr.8.), taču paaugstinātā skābekļa koncentrācijā (augstā-skābekļa režīms) rodas oksidēti boronātu esteri ($\text{EtB}(\text{OEt})_2$) vai borātu esteri ($\text{B}(\text{OEt})_3$), kas aptur radikāļu reakcijas un tālāku reakciju norisi. Tieši tādēļ BEt_3/O_2 radikāļu reakcijas iedala 2 sintēzes veidos – zemā-skābekļa režīms un augstā-skābekļa režīms. Zemā-skābekļa režīma reakcijām nepieciešams pievadīt nelielu un, vēlams, fiksētu O_2 daudzumu, un tās ir efektīvas, ja vēlamās radikāļu ķēdes reakcijas veidošanās ātrums ir lielāks nekā autooksidēšanās ātrums. Savukārt augstā-skābekļa režīmā parasti nepieciešams izmantot lielu daudzumu BEt_3 (tipiski 50-100 mol % vai pat vairāk), periodiski pievadot skābekli. Šajā režīmā vēlamās radikāļu ķēdes reakcijas veidošanās ātrums konkurē ar autooksidēšanās ātrumu. Šo reakciju parasti veic, pievadot nepieciešamos reaģentus un trietilborānu vairākās porcijās. Jodīda **74** alilēšana notiek 11 stundas atvērtā traukā, izmantojot BEt_3 pārākumu (4 ekv.), kas liek domāt, ka aminoglikozīdu jodīdatvasinājums ar BEt_3/O_2 sistēmu reaģē augstā-skābekļa režīmā [5,65,66].

Pēdējos gados ļoti aktuāla ir fotoredoks-katalizatoru (Ir (**130a**) vai Ru (**130b**), 1.32. att.) izmantošana otrējā alkilradikāļa **131** ģenerēšanai (skatīt 1.32. attēlu). Pašlaik ir zināmas fotoķīmiskas metodes, kas ļauj ģenerēt otrējos alkilradikāļus **131** no attiecīgajiem otrējiem alkiljodīdiem **129**, taču literatūrā atrodams tikai viens precedents alilatvasinājumu sintēzē no radikāļa **131** [67-69].

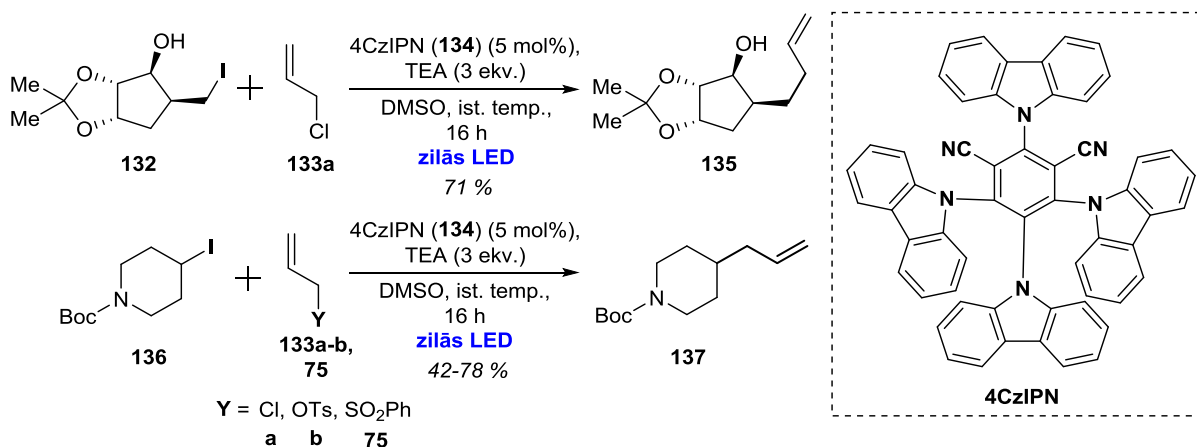


1.32.att. Fotoredoks-katalizatoru (**130a-b**) izmantošana otrējo alkilradikāļu **131** ģenerēšanai

Šis precedents otrējo alilatvasinājumu sintēzē pamatojas uz aminoalkilradikāļu spēju abstrahēt halogēnus, veidojoties alkilradikālim un tālāk reaģējot ar vēlamo alilatvasinājumu.

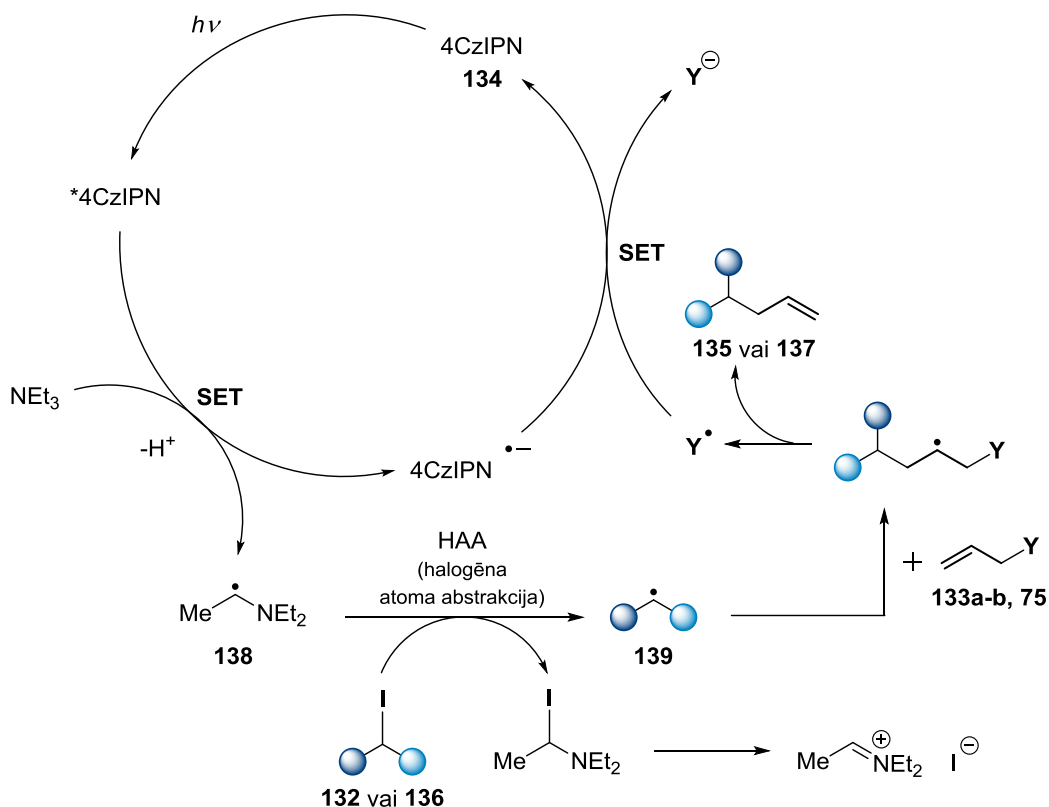
1.33. Attēlā parādīts veids, kā, izmantojot organisko fotokatalizatoru 4CzIPN (**134**) un

trietilamīnu, jodīdi **132** un **136** reaģē ar alilsavienojumiem **133a-b** un **75**, reakcijas maisījumu apstarojot ar zilo LED apgaismojumu [70].



1.33.att. Fotoķīmiska alilatvasinājumu **135** un **137** sintēze

Autoru piedāvātājā reakcijas mehānismā (1.34. att.) redzams, ka zilā gaisma ierosina fotokatalizatoru 4CzIPN (**134**), kurš viena elektrona pārnese reakcijā (SET) ar trietilamīnu ļauj panākt aminoalkilradikāļa **138** veidošanos. Aminoalkilradikālis abstrahē joda atomu no savienojumiem **132** un **136**, veidojoties alkilradikālim **139**, kuram reakcijas pēdējā solī pievienojas alilgrupa un SET ceļā atjaunojas katalītiskais cikls. Rezultātā ieguva pirmējo alilatvasinājumu **135** un alilētu otrējo-Boc-piperidīnu **137** ar labiem iznākumiem (42-78 %) [70].



1.34.att. Autoru piedāvātais fotoķīmiskas alilatvasinājumu **135** un **137** sintēzes mehānisms [70]

Savienojumu **135** un **137** sintēze rosina domāt, ka šādu fotoķīmisku reakciju iespējams veikt arī ogļhidrātu ķīmijā otrējo alkiljodīdu C-alilēšanai, kā arī reakcijai ir potenciāls pielietojums aminoglikozīdu halogēnatvasinājumu alilēšanā.

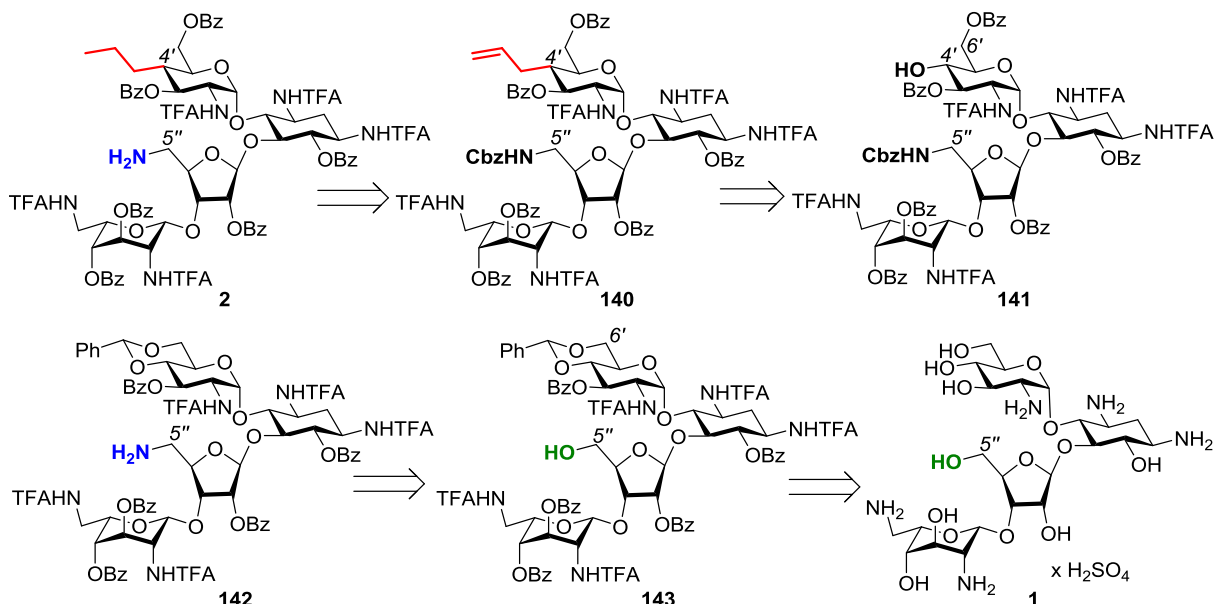
Secinājumi no literatūras apskata:

1. Enzimātisko deaktivāciju (kas ir bakteriālās rezistences pamatā) ir iespējams novērst, modificējot atsevišķas AME pakļautās AGA pozīcijas.
2. Paromomicīna (**1**) C(5'') un C(4') pozīciju iespējams selektīvi modificēt ar alkil-, acil-, amino-, tio-, halogēn- grupām un deoksigenēt, bet liela nozīme ir pareizu aizarggrupu izvēlei.
3. Štaudingera reducēšanu aminoglikozīdu ķīmijā pārsvarā izmanto azīda grupu reducēšanai par amīniem.
4. Aminoglikozīdu ķīmijā pašreiz ir zināms tikai 1 veids, kā no alkiljodīdiem veikt C-alilēšanu.

2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

2.1. 5''-Dezoksi-5''-aminopropilamicīna būvbloka 2 sintēze

Balstoties uz literatūras apskatā apkopotajām paromomicīna C(5'') un C(4') pozīciju modificēšanas metodēm, dezoksiamino grupu saturošu propilamicīna būvbloku **2** izvēlējamies sintezēt saskaņā ar 2.1. attēlā redzamo retrosintētisko shēmu.



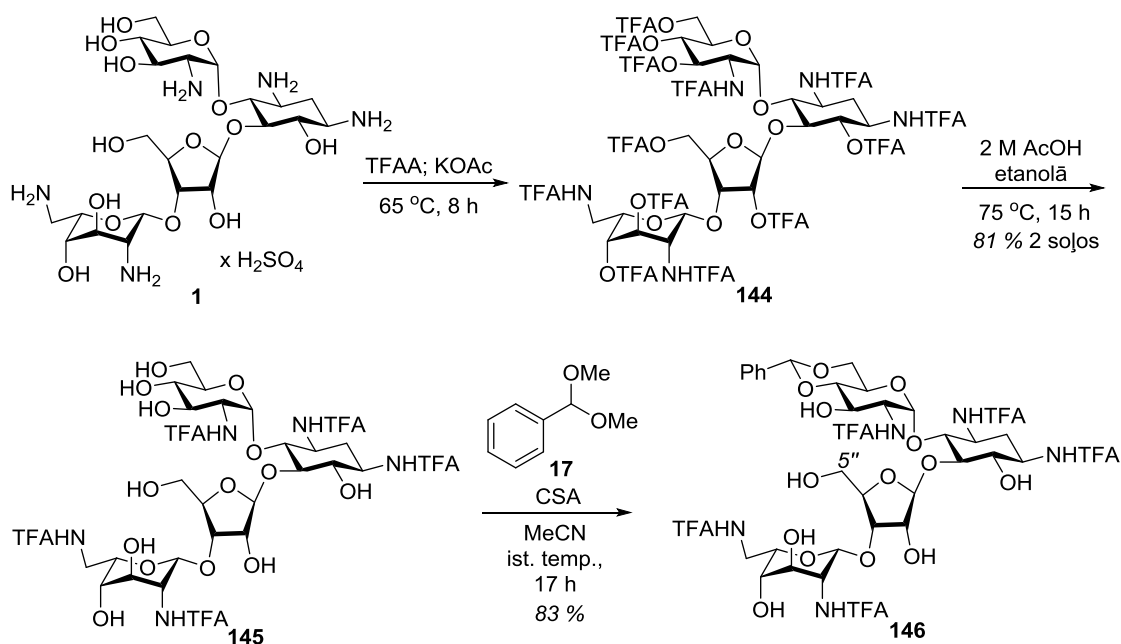
2.1.att. 5''-Dezoksi-5''-aminopropilamicīna atvasinājuma **2** iegūšanas retrosintētiskā shēma

Mērķsavienojuma **2** sintēzi veicām 13 stadijās, sākot ar 50 g paromomicīna (**1**) sulfāta. No visām 13 stadijām lielākā daļa bija dažādas manipulācijas ar spirtu un amīnu aizsarggrupām. Vēlamo C(5'') un C(4') pozīciju modificēšanai bija jāpanāk pareiza aizsarggrupu izvēle, tādēļ par amīnu aizsarggrupām izvēlējamies trifluoracetamīdgrupu, jo:

- 1) Šī aizsarggrupa ir ērti izmantojama liela apjoma sintēzēm [5];
- 2) Viegli analizējami un interpretējami ¹H-KMR spektru dati;
- 3) Trifluoracetamīdgrupu noņemšanu var veikt relatīvi maigi bāziskos apstākļos [5];
- 4) Aizsarggrupa ir savietojama ar izvēlētajiem reakcijas apstākļiem (skābēm, vājām bāzēm, radikāļu reakciju apstākļiem utt.).

Savukārt spirta aizsargāšanai izmantojām 3 dažādus aizsargāšanas veidus – C(4') un C(6') pozīcijā esošās hidroksilgrupas aizsargājot ar benzilidēnacetātu, kura priekšrocība ir 6-locekļu cikla veidošanās, kas palīdz izšķirt C(6') un C(5'') pirmējos spirtus, C(5'') pozīcijas spirta grupu ar TBDMS un pārējās spirta grupas aizsargājot ar benzoilgrupu [5]. Benzoilgrupu priekšrocība ir aromātiskās sistēmas ievadīšana aminoglikozīda struktūrā, lai palielinātu savienojuma UV absorbciju un ļautu starpproduktus gan identificēt ar UEŠH-MS, gan attīrīt, izmantojot UV/Vis detektoru.

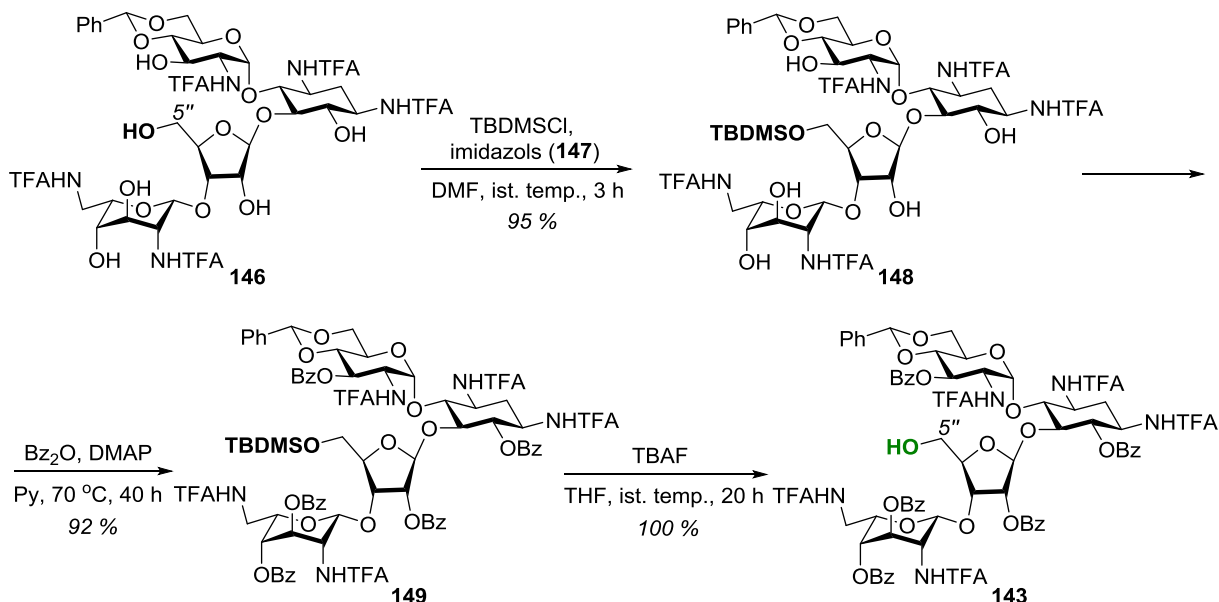
Sintēzes pirmajās divās stadijās veicām visu amīna grupu aizsargāšanu ar trifluoracetamīdgrupu un C(4'), C(6') pozīcijā esošās hidroksilgrupas aizsargāšanu ar benzilidēnacetātu (skat. 2.2. att.). Pentatrifluoracetamīda atvasinājumu **145** sintezējām no paromomicīna sulfāta (**1**) reakcijā ar trifluoretiķskābes anhidrīdu bāzes klātbūtnē. Pēc heptatrifluoracetilestera **144** hidrolīzes ar 2 M AcOH etanolā ieguvām polioliu **145** ar 81 % iznākumu. Benzilidēnacetāla atvasinājumu **146** ieguvām ar 83 % iznākumu no paromomicīna atvasinājuma **145** un benzaldehīda dimetilacetāta (**17**), izmantojot katalītisku daudzumu kamparsulfonskābes (CSA). Aminoglikozīdu ķīmijā šāda piranozīdu atvasinājumu struktūru aizsargāšana ir izdevīga galvenokārt 3 iemeslu dēļ – to var veikt maigos apstākļos, reģioselektīvi, kā arī tā paver iespēju modificēt citas polioliu spirta grupas [71]. Reakcijas šķīdumu maisot 16 stundas istabas temperatūrā, UEŠH-MS dati uzrādīja aptuveni 70 % izejvielas **145** konversiju, kas pēc ilgāka laika neizmainījās. Tādēļ pilnas izejvielas konversijas iegūšanai reakcijā radušos MeOH izvēlējamies ietvaicēt ar rotācijas ietvaicētāju pazeminātā spiedienā, kas novirzīja reakcijas līdzsvaru produkta **146** veidošanās virzienā. Respektīvi, ietvaicējot aptuveni 2/3 no reakcijas šķīduma un iegūto koncentrātu maisot istabas temperatūrā vēl 1 stundu, izdevās panākt pilnu izejvielas **145** konversiju.



2.2.att. Trifluoracetil- un benzilidēngrupu saturoša paromomicīna atvasinājuma **146** sintēze

Brīva hidroksilgrupa C(5'') pozīcijā (savienojums **143**, 2.3. att.) paver iespēju tālāk selektīvi modificēt tieši šo molekulas daļu. Lai panāktu spirta **143** iegūšanu, sākotnēji tika veikta selektīva TBDMS grupas uzlikšana pirmējai spirta grupai savienojumā **146** ar TBDMSCl un imidazolu (**147**) (skatīt 2.3. attēlu). Rezultātā ieguvām 5''-O-TBDMS atvasinājumu **148** ar 95 % iznākumu. Atlikušās piecas spirta grupas savienojumā **148**

aizsargājām ar benzoilgrupu, izmantojot benzoskābes anhidrīdu (Bz₂O) un katalītisku daudzumu DMAP. Reakcija norisinājās salīdzinoši ilgi, tomēr pēc 40 stundām sasniedzām pilnu izejvielas **148** konversiju, kas ļāva panākt vēlamā pentabenoāta **149** iegūšanu ar augstu 92 % iznākumu. Kā pēdējā stadija pirms vēlamā C(5'') monohidroksiatvasinājuma **143** iegūšanas bija TBDMS grupas nošķelšana, ko izdevās veikt ar kvantitatīvu iznākumu, izmantojot TBAF.



2.3.att. C(5'') Monospirta **143** sintēze

Tālāk bija nepieciešams C(5'') pozīcijas hidroksilgrupu nomainīt pret amīna grupu. Šo molekulas modifikāciju panācām 3 sekojošos soļos – spirta grupu pārveidojot triflātā **152**, triflāta grupu nomainot pret azīdu (savienojums **153**) un azīdu reducējot par amīnu **142**, pielietojot Štaudingera reducēšanu (skat. 2.4. un 2.5. attēlus). Pirmajā solī triflāta **152** iegūšanai veicām trifluormetānsulfonskābes anhidrīda (**150**) reakciju ar spirtu **143**, par bāzi izmantojot piridīnu. Šie apstākļi izrādījās nepiemēroti vēlamā produkta **152** iegūšanai, jo veidojās liels blakusprodukta daudzums. Tādēļ izvēlējamies pārbaudīt dažādas alternatīvas bāzu izmantošanas iespējas un apstākļus, kas apkopoti 2.1. tabulā.

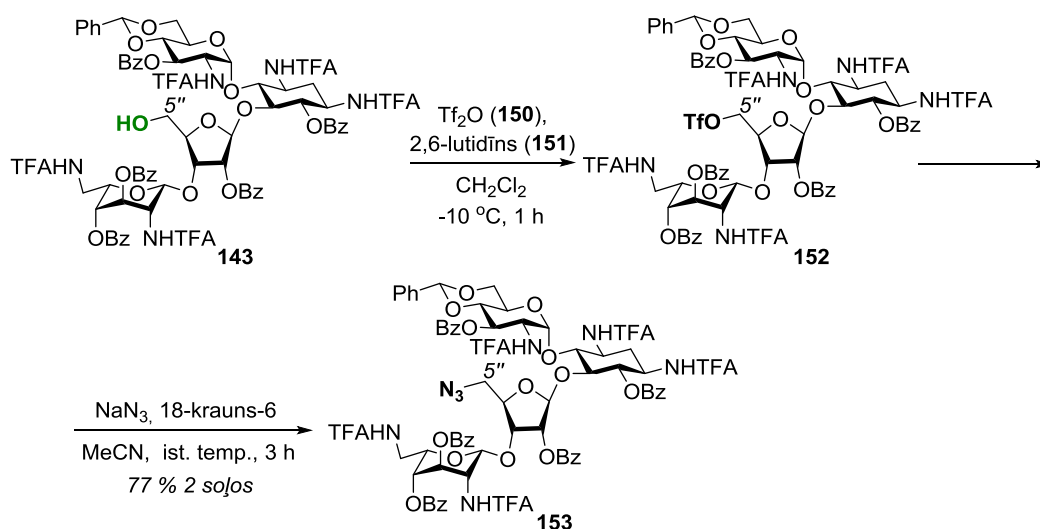
2.1.tabula

Dažādu bāzu lietošana un apstākļu piemeklēšana spirta **143** reakcijā

Nr.p. k.	Bāze	Apstākļi	Rezultāti (UEŠH-MS)
1.	Piridīns (7,5 ekv.)	3 ekv. Tf ₂ O, DCM, 0 °C, 1 h	Pilna 143 konversija. Notiek piridīna N-alkilēšanās.
2.	DIPEA (5,0 ekv.)	3 ekv. Tf ₂ O, DCM, 0 °C, 1 h	Pilna 143 konversija. Nenovēro triflāta 152 veidošanos, rodas sarežģīts vielu maisījums.
3.	DBU (1,2 ekv.)	1,1 ekv. DPPA, THF, ist. temp., 18 h	Nenovēro azīda 153 veidošanos, izejvielas 143 konversija – 0 %.

4.	2,6-di- <i>tert</i> -butilpiridīns (6,0 ekv.)	3 ekv. Tf ₂ O, DCM, 0 °C, 1 h	Pilna 143 konversija. Veidojas triflāts 152 , nenovēro piridīna <i>N</i> -alkilēšanos.
5.	2,6-lutidīns (151) (6,0 ekv.)	3 ekv. Tf ₂ O, DCM, 0 °C, 1 h	Pilna 143 konversija. Veidojas triflāts 152 , nenovēro piridīna <i>N</i> -alkilēšanos.
6.	2,6-lutidīns (151) (5,0 ekv.)	3 ekv. Tf ₂ O, DCM, -10 °C, 1 h	Pilna 143 konversija. Veidojas triflāts 152 (mazāk blakusproduktu, nekā Nr. 5 apstākļos), nenovēro piridīna <i>N</i> -alkilēšanos.

Par bāzi šajā reakcijā nevar izmantot piridīnu (Nr.1., 2.1. tabula), jo notiek piridīna *N*-alkilēšanās ar triflātu **152** C(5'') pozīcijā. Lai novērstu piridīna slāpekļa atoma alkilēšanos, pielietojām DIPEA (Nr.2., 2.1. tabula), taču tā ir pārāk stipra bāze, kā rezultātā nenovērojām triflāta **152** veidošanos, bet novērojām grūti atdalāma vielu maisījuma veidošanos. Tika izmēģināta arī azīda **153** iegūšana vienā stadijā no spirta **143**, izmantojot difenilfosforilazīdu (DPPA) un bāzi – DBU [72] (Nr.3., 2.1. tabula). Diemžēl vēlamā produkta veidošanos šajos apstākļos nenovērojām. Lai izvairītos no *N*-alkilēšanās, piridīna vietā nolēmām pielietot arī 2,6-di-*tert*-butilpiridīnu un 2,6-lutidīnu (**151**) (Nr.4-6., 2.1. tabula). Šo bāzu izmantošana bija veiksmīga, jo nenovērojām piridīna gredzena *N*-alkilēta produkta veidošanos. Tas saistīts ar piridīna 2. un 6. pozīcijā esošajiem aizvietotājiem, kas stēriski apgrūtina piekļuvi C(5'') pozīcijai, turklāt ar abām bāzēm ieguvām vienlīdz augstu produkta **152** iznākumu. Liela apjoma triflāta **152** sintēzē par bāzi lietojām tieši 2,6-lutidīnu (**151**), jo tas ir aptuveni 30-40 reizes lētāks par 2,6-di-*tert*-butilpiridīnu. Triflēšanas reakcijas iznākumu izdevās nedaudz uzlabot, samazinot 2,6-lutidīna daudzumu no 6 ekv. uz 5 ekv., kā arī pazeminot temperatūru no 0 °C līdz -10 °C (Nr.6., 2.1. tabula).

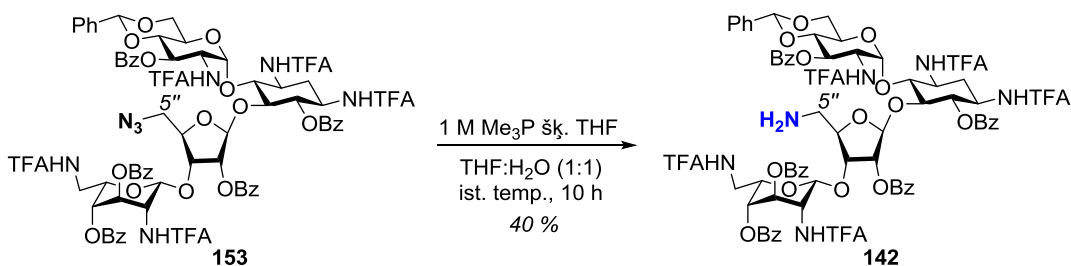


2.4.att. 5''Dezoksi-5''-azidoparomomicīna atvasinājuma **153** sintēze

Pēc triflāta **152** izdalīšanas -OTf grupu nukleofili aizvietojam ar nātrija azīdu, kā redzams 2.4. attēla shēmā. Reakcijas veikšanai par helatējošu ligandu izmantojam 0,5 ekv.

18-kraunu-6, balstoties pēc literatūrā atrodamā sintēzes apraksta [73]. Lai gan 18-kraunam-6 ir sevišķa afinitāte pret kālija joniem, kas palīdz tos labāk iešķīdināt organiskajos šķīdinātājos, paātrinot azidēšanās reakcijas norisi, daudzos gadījumos tas veiksmīgi darbojās arī kā ligands nātrijs joniem [74]. Turklāt ir zināmas vairākas metodes, kur 18-krauns-6 uzrāda labāku selektivitāti pret nātrijs joniem, salīdzinot ar 15-kraunu-5 [75]. Reakcija ar 15-kraunu-5 vai bez helatējošā liganda norisinājās lēnāk un ar zemākiem iznākumiem. Triflāta **152** aizvietošana ar azīda grupu tika veikta ar 18-kraunu-6 sausā DMF 60 °C temperatūrā 20 stundas [73], taču, reproducējot reakciju šādos apstākļos, neizdevās iegūt azīda atvasinājumu **153**, jo radās vairāki blakusprodukti, no kuriem lielāko daļu sastādīja dimetilamīna alkilēts produkts C(5'') pozīcijā. Izmēģinot reakciju veikt sausā MeCN, maisot istabas temperatūrā 3 stundas, nenovērojām būtisku daudzumu blakusproduktu veidošanos, kā rezultātā no spirta **143** ieguvām azīdu **153** ar 77 % kopējo iznākumu.

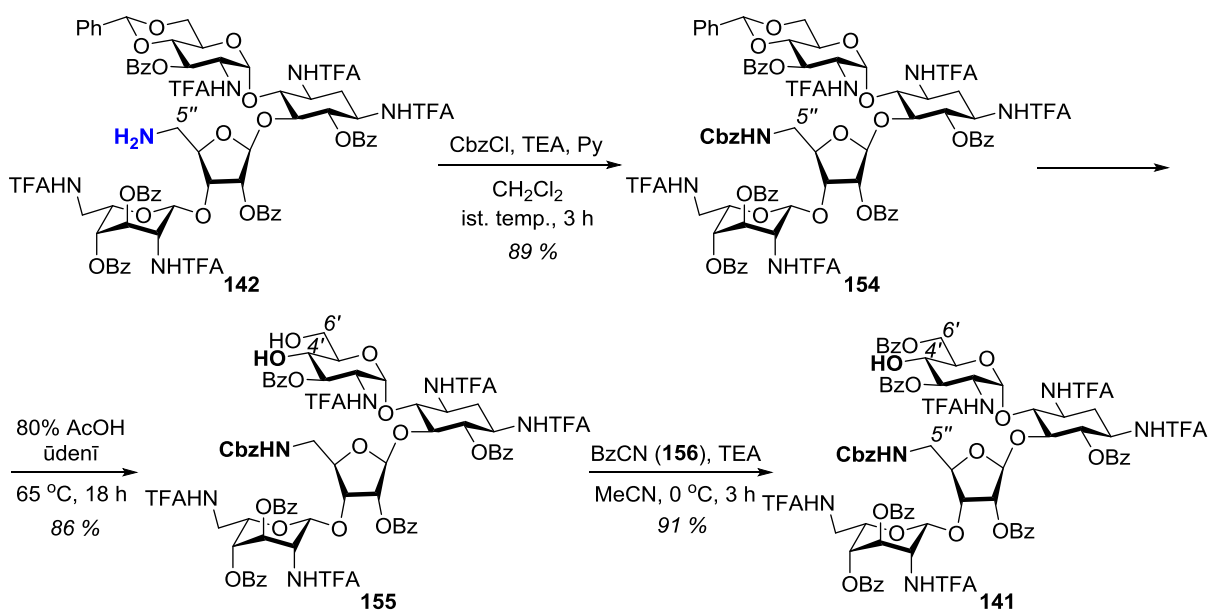
Amīna **142** iegūšanai veicām azīda **153** Štaudingera reducēšanu, izmantojot trimetilfosfīnu THF un dest. H₂O maisījumā (1:1) (2.5. attēls). Pēc reakcijas izpētes (2.2. nodaļa), vēlamo 5''-dezoksi-5''-aminoparomomicīna atvasinājumu **142** izdevās iegūt ar vidēji augstu iznākumu – 40 %.



2.5.att. Štaudingera reakcija azīda **153** reducēšanai par amīnu **142**

2.6. Attēlā ir parādītas sintēzes nākamās 3 stadijas, lai no amīna atvasinājuma **142** iegūtu C(5'')-Cbz-amino aizsargātu C(4')-hidroksiparomomicīna analogu **141**. Sākumā aizsargājām brīvo aminogrupu savienojuma **142** C(5'') pozīcijā, ko veicām 0 °C temperatūrā, izmantojot CbzCl un bāzes – trietilamīnu un piridīnu. Ar 89 % iznākumu iegūtajam atvasinājumam **154** tālāk nošķēlām benzilidēnacetāla aizsarggrupu skābā vidē pēc literatūrā aprakstītas metodes [5], izmantojot 80 % AcOH ūdens šķīdumu. Jāpiebilst, ka stiprāku skābi par etiķskābi šajā reakcijā nevar izmantot, jo skābākā vidē ir iespējama savienojuma **154** glikozīdisko saišu šķelšanās. Lai iegūtu savienojumu **141**, pēc tam diolam **155** selektīvi aizsargājām C(6') pirmējo spirta grupu ar benzoilgrupu. Reakciju veicām pēc literatūras metodes [5] no benzoilcianīda (**156**) trietilamīna klātbūtnē. Rezultātā spirtu **141** pēc kolonnu hromatogrāfijas ieguvām ar augstu iznākumu (91 %). Novērojām nelielu daudzumu (< 10 %)

bis-benzoilaizsargātā blakusprodukta veidošanos, taču to salīdzinoši viegli izdevās hromatogrāfiski atdalīt.

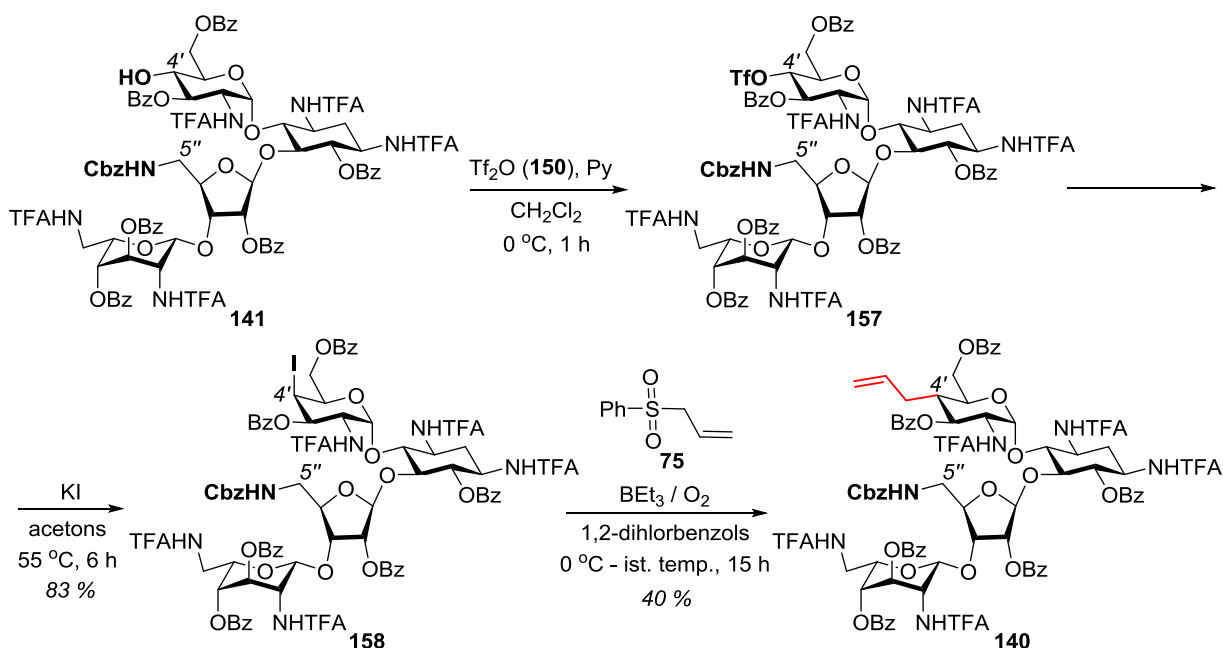


2.6.att. C(4') Hidroksiparomicīna atvasinājuma **141** sintēze

Tālāk no C(4') monospirta **141** 3 soļos sintezējām C(4') alilatvasinājumu **140** saskaņā ar 2.7. attēlā parādīto sintēzes shēmu. Sākumā no monospirta **141** sintezējām triflātu **157** ar trifluormetānsulfonskābes anhidrīdu (**150**), par bāzi izmantojot piridīnu. Šajā reakcijā piridīns bija piemērota bāze, lai iegūtu vēlamo produktu, jo netika novērota piridīna slāpekļa atoma alkilēšanās, kā to novērojām triflāta **152** sintēzē (2.1. tabula). Triflātu **157** bez papildus attīrīšanas izmantojām $\text{S}_{\text{N}}2$ tipa reakcijā, kas notiek analogiski Finkelšteina (*Finkelstein*) reakcijai, vārot acetonā 6 stundas $55\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūrā kālija jodīda klātbūtnē [76]. Rezultātā ieguvām C(4') jodīdatvasinājumu **158** ar 83 % iznākumu kā individuālu epimēru, kuram joda atoms C(4') pozīcijā atrodas aksiālā stāvoklī. Lai sintezētu alilatvasinājumu **140**, kas ir prekursors vēlamā propilamicīna būvbloka **2** iegūšanai, alilējām otrējā jodīda **158** C(4') pozīcijas oglekļa atomu. Jodīda **158** alilēšana ar alilsulfonilbenzolu (**75**) ir savienojuma **2** sintēzes „atslēgas stadija”, kas norisinās pēc radikāļu mehānisma BET_3 klātbūtnē, par radikāļu reakcijas iniciatoru kalpojot gaisa skābeklim. Šo sintēzi veicām saskaņā ar literatūrā aprakstīto metodi, kur tika sintezēts 5'-hidroksi-4'-propilamicīns (**78**) [5]. Pēc radikāļu mehānisma notiekošās C-C saites veidošanās reakcijā ieguvām alilatvasinājumu **140** kā individuālu epimēru ar 40 % iznākumu, kuram alilgrupa ir novietota ekvatoriāli. Savienojuma **140** struktūru apstiprinājām ar 4'-protona NOE sadarbībām un pilnu ^1H un ^{13}C atomu kodolu atšifrējumu (1. pielikums).

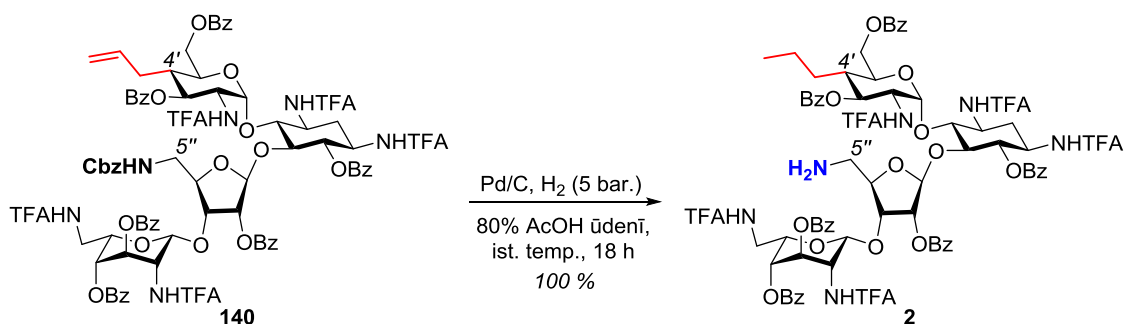
Lai gan literatūrā [5] aprakstītā reakcija notiek ar augstu 92 % iznākumu (saturot hromatogrāfiski neatdalāmu piemaisījumu), diemžēl reakcijai raksturīga ļoti slikta

atkārtojamība un zemi iznākumi (31-60 %), kuri ir atkarīgi no sintēzes apjoma (lielākā apjomā un reagentu iekrājumā iznākumi pazeminās). Papildus trūkumi: pārāk liels izmantotā BEt_3 daudzums (20-25 ekv.), kas nav izdevīgs liela apjoma sintēzēm un vairāku blakusproduktu veidošanās, no kuriem lielāko daļu sastāda dejodēts produkts. Strukturāli līdzīgi produkta **140** piemaisījumi ir hromatogrāfiski grūti atdalāmi. Tas nosaka preparatīvā AEŠH metodes izmantošanu vēlāmā ekvatoriālā produkta **140** atdalīšanai no piemaisījumiem. Tāpēc bija nepieciešams veikt otrējā jodīda **158** alilēšanas reakcijas optimizāciju, izmēģinot dažādas radikāļu iniciēšanas metodes, kas detalizēti aprakstīts 2.4. nodaļā.



2.7.att. C(4') Alilparomomicīna atvasinājuma **140** sintēze

Pēdējā stadijā savienojumam **140** nošķēlām Cbz-aizsarggrupu un reducējām terminālo dubultsaiti vienā solī, izmantojot Pd/C katalizētu hidrogenēšanu 5 bāru ūdeņraža atmosfērā 80 % AcOH ūdens šķīdumā (2.8. attēls).



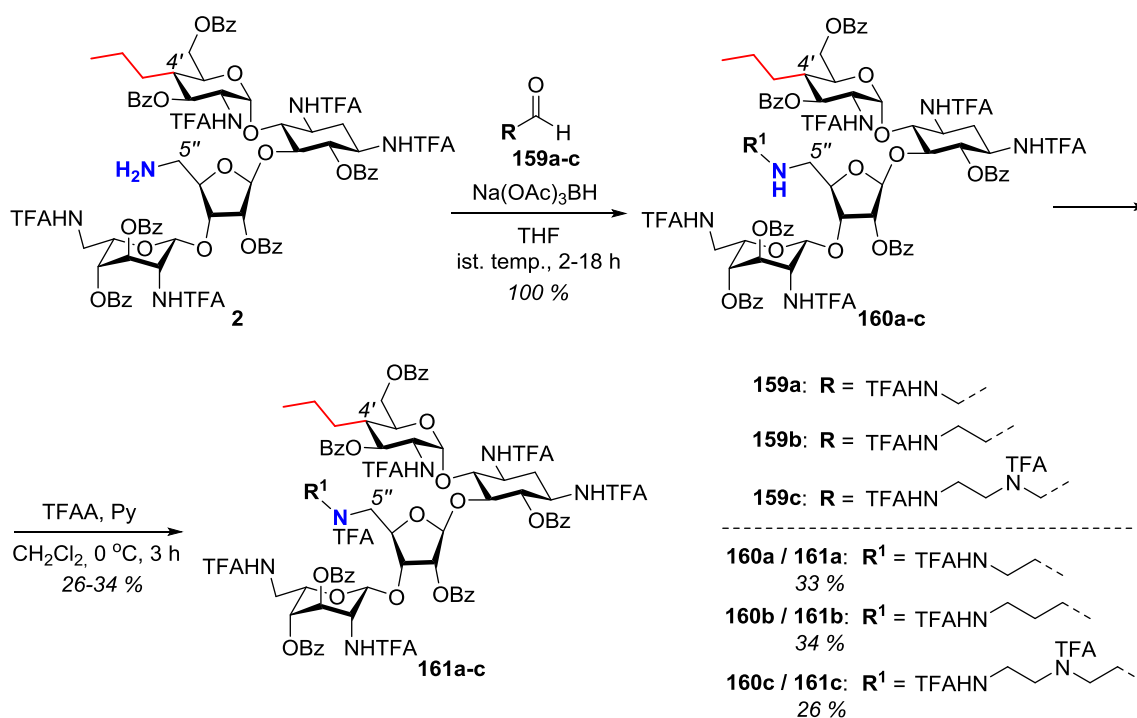
2.8.att. C(5'')-Dezoksi-C(5'')-aminopropilamicīna būvbloka **2** sintēzes pēdējā stadija

Rezultātā ieguvām būvbloku **2** ar kvantitatīvu iznākumu, kuram C(5'') pozīcijā ir aminogrupa, bet C(4') pozīcijā – *n*-propilgrupa. Šīs 13 stadiju sintēzes metodes kopējais iznākums ir 4,1 %. Izvēlētais sintēzes stratēģijas priekšrocība būvbloka **2** sintēzē ir augsta

starpproduktu tīrība (virs 80 %) un iespēja neizmantot kolonnu hromatogrāfiju līdz pat Štaudingera reducēšanas reakcijai. Atsevišķās stadijās bija nepieciešama filtrēšana caur silikagelu. Līdz ar to izvēlētās sintēzes metodes ir ērti izmantojamas liela apjoma sintēzēs virs 50 gramiem.

2.2. Aminoglikozīdu atvasinājumu 3a-c sintēze

Aminoglikozīdu atvasinājumu **3a-c** sintēzei no iegūtā mērķsavienojuma **2** C(5'') aminogrupa tālāk tika atvasināta ar 3 dažādiem alkilaminofragmentiem. C(5'') Aminogrupas atvasināšanu veicām 2 sekojošos soļos – savienojumu **2** pakļaujot reducējošās aminēšanas reakcijas apstākļiem ar aldehīdiem **159a-c** un iegūto amīnu **160a-c** brīvo aminogrupu aizsargājot ar TFA grupu, iegūstot savienojumus **161a-c** (skat. 2.9. att.).

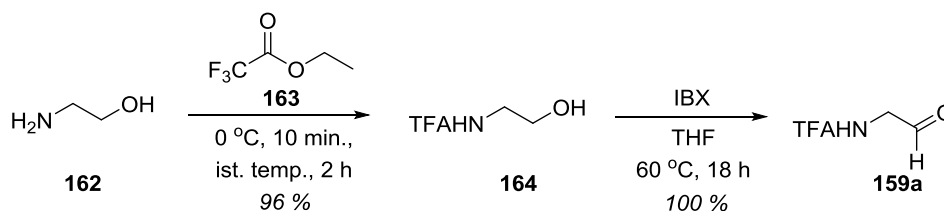


2.9.att. Savienojuma **2** C(5'') aminogrupas atvasināšana ar alkilaminofragmentiem

Reducējošai aminēšanai kā reducējošo aģentu izmantojām nātrija triacetoksiborhidrīdu, reakciju veicot 2-18 stundas THF šķīdumā. Iegūtos produktus **160a-c** bez attīrīšanas ieguvām ar kvantitatīviem iznākumiem un izmantojām otrajā reakcijas solī, aizsargājot radušos brīvo aminogrupu savienojumā **160a-c** ar TFA aizsarggrupu. Pēc aizsargāšanas atvasinājumus **161a-c** attīrījām ar apgrieztās fāzes preparatīvo AEŠH un ieguvām vēlamos savienojumus ar 26-34 % iznākumiem.

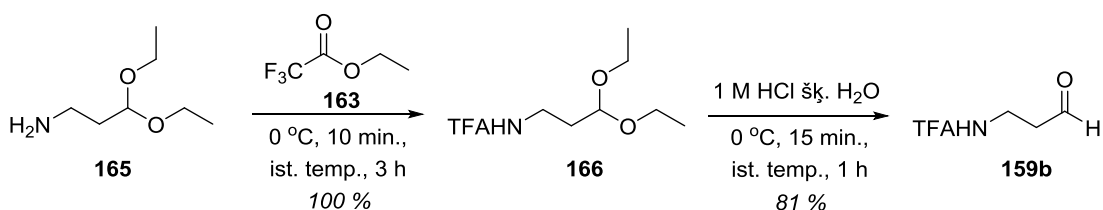
Reducējošajā aminēšanā lietotos aldehīdus **159a-c** sintezējām pēc metodēm, kas parādītas 2.10.-2.12. attēlos. Ar trifluoracetilgrupu aizsargātu aminoaldehīdu **159a** sintezējām

no aminoetanola **162** (skatīt 2.10. attēlu). Sākumā aminoetanola **162** brīvo aminogrupu selektīvi spirta klātbūtnē aizsargājām ar TFA grupu pēc literatūrā aprakstītās metodes, izmantojot trifluoretilacetātu (**163**) [77]. Reakciju veicām istabas temperatūrā 2 stundas, iegūstot vēlamo produktu **164** ar augstu (96 %) iznākumu. Reakcijas otrajā solī aizsargātā aminoetanola **164** hridoksilgrupu oksidējām ar IBX, vārot 60 °C 18 stundas, par šķīdinātāju lietojot THF. Kvantitatīvi iegūto aldehīdu **159a** bez papildus attīrīšanas izmantojām reducējošās aminēšanas stadijai ar amīnu **2** (2.9. att.).



2.10.att. Aldehīda **159a** sintēze

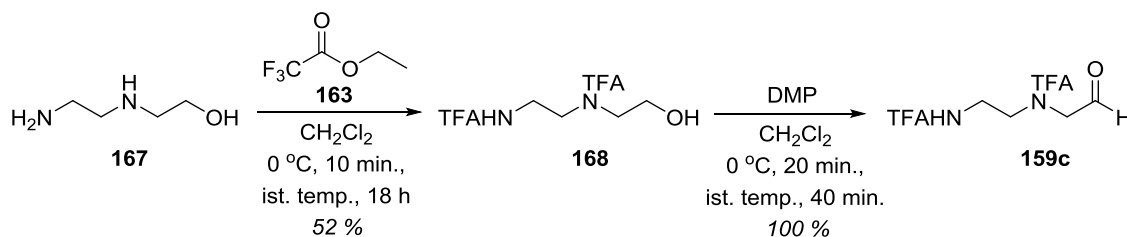
Par vienu oglekļa atomu garāku aminoaldehīdu **159b** sintezējām no aminopropanola dietilacetāla **165** (2.11. att.). Aldehīda **159b** sintēzi sākām no brīvās aminogrupas aizsargāšanas ar TFA grupu pēc literatūras metodes [78]. Sintēzes otrajā solī kvantitatīvi iegūto atvasinājumu **166** hidrolizējām līdz aldehīdam **159b** skābos ūdens apstākļos. Pēc 1 stundas maisīšanas istabas temperatūrā un izdalīšanas ieguvām vēlamo aldehīdu **159b** ar 81 % iznākumu bez papildus attīrīšanas.



2.11.att. Aldehīda **159b** sintēze

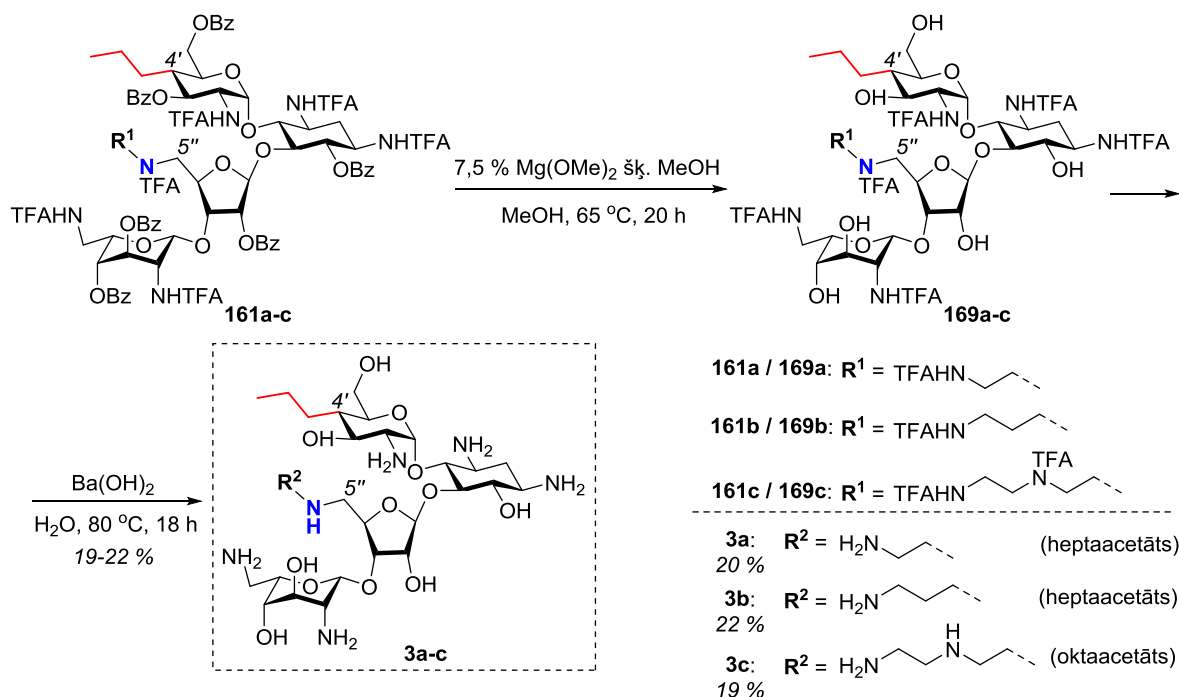
Savukārt trešo aminoaldehīdu **159c** sintezējām no 2-hidroksietil-etilēndiamīna **167** 2 stadijās, saskaņā ar 2.12. attēlā redzamo shēmu. Arī šo sintēzi sākām ar brīvās aminogrupas aizsargāšanu, izmantojot trifluoretilacetātu (**163**) un maisot istabas temperatūrā 18 stundas. Ieguvām bis-TFA-aizsargātu spirtu **168** ar 52 % iznākumu. Veicot spirta **168** oksidēšanas reakciju paaugstinātā temperatūrā, līdzīgi kā 2.10. attēlā redzamā spirta **164** oksidēšanā ar IBX, vēlamo aldehīdu **159c** neizdevās iegūt. Nomainot oksidējošo reaģentu uz DMP, veidojās vēlamais produkts **159c** ar kvantitatīvu iznākumu un 85 % KMR tīrību. Jāpiebilst, ka aldehīdi kopumā ir nestabili savienojumi, tādēļ savienojumu **159c** neizdevās papildus attīrīt ar kolonnu hromatogrāfiju. Novērojām vizuālu aldehīda **159c** degradāciju pēc uzglabāšanas saldētavā 1-2 nedēļu ilgā periodā. Tas varētu izskaidrot to, ka oksidēšanā ar IBX nenovērojām

produkta **159c** veidošanos tā nestabilitātes paaugstinātā temperatūrā dēļ. Tādēļ reducējošās aminēšanas reakciju ar amīnu **2** veicām uzreiz pēc aldehīda **159c** izdalīšanas.



2.12.att. Aldehīda **159c** sintēze

Pēdējais solis aminoglikozīdu atvasinājumu **3a-c** sintēzē bija amino- un hidroksil-aizsarggrupu nošķelšana savienojumiem **161a-c**, ko izvēlējamies veikt bāziskos apstākļos (skat. 2.13. attēlu). Sākumā veicām benzoilgrupu nošķelšanu bāziskā vidē ar magnija metoksīda šķīdumu sausā metanolā, sildot reakcijas šķīdumu 65 °C temperatūrā 20 stundas. Ieguvām poliolielus **169a-c**, kuriem sekojoši nošķēlām TFA aizsarggrupas ar bārija hidroksīdu, sildot starpproduktus **169a-c** ūdens šķīdumā 80 °C temperatūrā 18 stundas.



2.13.att. Aizsarggrupu nošķelšana aminoglikozīdu atvasinājumu **3a-c** iegūšanai

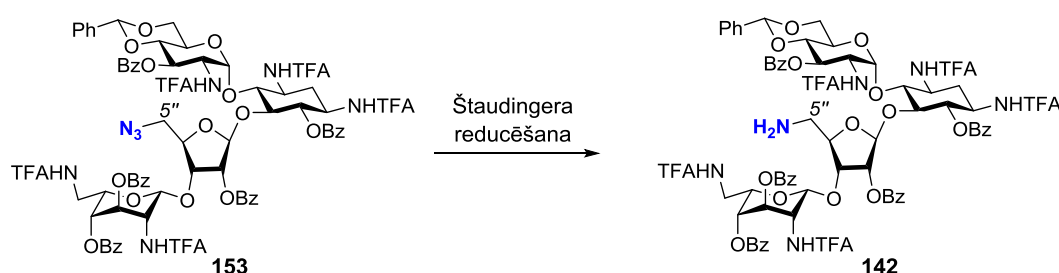
Trifluoracetil aizsarggrupu priekšrocība ir tāda, ka tās var nošķelt relatīvi maigos bāziskos apstākļos ar bārija hidroksīdu, turklāt tās iztur benzoilgrupas nošķelšanas apstākļus ar Mg(OMe)₂. Tas palīdz atrisināt iespējamo benzoāta O → N migrēšanu, ja benzoilgrupu nošķelšanas brīdī kāda no TFA grupām tiktu nošķelta [5].

Iegūtie aminoglikozīdu atvasinājumi **3a-c** ir ļoti polāri savienojumi, kas padara neiespējamu to attīrīšanu ar tiešās fāzes hromatogrāfiju, kā arī to attīrīšana ar apgrieztās fāzes

hromatogrāfiju ir sarežģīta. Galaproduktus **3a-c** pēc aizsarggrupu nošķelšanas ir nepieciešams attīrīt no neorganiskajiem sāļiem. Literatūrā aprakstīts, ka vairums aminoglikozīdu tipa struktūru attīrīšanai izmanto *Sephadex* hromatogrāfiju, kas ir gēla filtra hromatogrāfija paredzēta salīdzinoši lielu biomolekulu (steroīdu, terpenoīdu, lipīdu) un polisaharīdu atdalīšanai [79]. Vairāki paromomicīna analogi ir veiksmīgi attīrīti, izmantojot *Sephadex* hromatogrāfiju [5], taču mūsu gadījumā *Sephadex* hromatogrāfiju neizdevās veiksmīgi izmantot, jo pēc attīrīšanas galaproduktu **3a-c** elementanalīzēs novērojām neorganisko sāļu klātbūtni. Aminoglikozīdu galaproduktus **3a-c** veiksmīgi attīrījām ar apgrieztās fāzes AEŠH, izmantojot XBridge® BEH Prep OBD™ Amide kolonnu, kas piemērota ļoti polāru ogļhidrātu un polisaharīdu hromatogrāfijai [80]. Pēc apgrieztās fāzes kolonnu hromatogrāfijas iegūtajiem produktiem **3a-c** pievienojām etiķskābi, kas ļāva iegūt savienojumus **3a** un **3b** heptaacetāta sāls formā ar 20 % un 22 % iznākumiem attiecīgi, bet savienojumu **3c** – oktaacetāta sāls formā ar 19 % iznākumu. Zemos reakciju iznākumus var skaidrot ar vairāku grūti atdalāmu blakusproduktu veidošanos. Galaprodukti **3a-c** tika iegūti kā individuāli epimēri. Sintezētie AGA atvasinājumi **3a-c** ir nosūtīti uz Cīrihes Universitāti, kur Prof. E. Botgera (*E. Böttger*) laboratorijā tiks veikta antimikrobiālās aktivitātes pārbaude (MIC) un baktēriju ribosomu ārpusšūnu translācijas testi.

2.3. Štaudingera reducēšanas optimizēšana amīna **142** iegūšanai

Azīda **153** reducēšanai par amīnu **142** izmantojām Štaudingera reducēšanu (skat. 2.14. attēlu).



2.14.att. Štaudingera reducēšana amīna **142** iegūšanai

Galvenie šīs stadijas trūkumi ir zemais reakcijas iznākums, ilgs reakcijas laiks un zemā izejvielas **153** konversija. Reakcijas uzlabošanai veicām reakcijas apstākļu un atšķirīgu reakcijas metožu optimizēšanu, kas uzskaitīti 2.2. tabulā.

Amīna **142** iegūšanas apstākļu un metožu optimizēšana

Nr.p.k.	Fosfīns	Apstākļi	Rezultāti (UEŠH-MS)
1.	PPh ₃ (1,2 ekv.)	H ₂ O/THF (1:25), 60 °C, 20 h	Rodas amīns 142 , bet nenotiek pilnīga iminofosforāna hidrolīze (50-70 % konversija).
2.	PPh ₃ (1,2 ekv.)	H ₂ O/THF (1:1), 80 °C, 18 h	
3.	PPh ₃ (1,2 ekv.)	H ₂ O/THF (1:1), 60 °C, 18 h + AcOH	
4.	PPh ₃ (1,3 ekv.)	CbzCl (-78 °C līdz ist.temp., 2 h)	Rodas sarežģīts vielu maisījums, nenovēro Cbz aizsargāta produkta 154 veidošanos. Izejvielas 153 konversija – 10-15 %.
5.	-	Pd/C (2 ekv.), H ₂ , EtOAc	Notiek azīda 153 reducēšanās par amīnu 142 , taču paralēli nošķeļas benzilidēnacetāla aizsarggupa. Izdalot zems reakcijas iznākums (27 %).
6.	PPh ₃ (1,2 ekv.)	MeOH, 80 °C, 1 h	Pilna 153 konversija, nenovēro amīna 142 veidošanos, bet tiek nošķeltas azīda 153 aizsarggrupas.
7.	<i>n</i> -Bu ₃ P (1,2 ekv.)	H ₂ O (20 ekv.), THF, 55 °C, 2 h	Pilna 153 konversija, veidojas tikai iminofosforāns, kā arī vairāki blakusprodukti.
8.	1 M PMe ₃ (1 ekv.)	H ₂ O/THF (1:1), ist. temp., 10 h	Pilna 153 konversija, lielākoties rodas tikai amīns 142 , nenovēro iminofosforāna klātbūtni reakcijas beigās.

Sākumā izvēlējāmies veikt azīda grupas reducēšanu, izmantojot trifenilfosfīnu, kā šķīdinātāju lietojot THF un H₂O attiecībā 25:1 (Nr.1., 2.2. tabula). Reakciju veicām 60 °C temperatūrā 20 stundas [51]. Diemžēl nepanācām pilnu azīda **153** konversiju, jo neizdevās pilnībā hidrolizēt iminofosforānu, kas rodas reakcijas pirmajā solī. Hidrolīzi nepaātrināja nedz lielāka ūdens daudzuma pievienošana, nedz arī temperatūras paaugstināšana (Nr.2., 2.2. tabula). Iminofosforāna hidrolīzes paātrināšanai nolēmām pievienot etiķskābi dažādos daudzumos no 1 ekv. līdz pat šķīdinātāja (THF) tilpumam (Nr.3., 2.2. tabula, [81]), taču arī skābes klātbūtnē UEŠH-MS dati liecināja par iminofosforāna nepilnīgu hidrolīzi. Pilnīgai hidrolīzei nelīdzēja arī reakcijas veikšana ar atsevišķi izdalītu un attīrītu iminofosforāna intermediātu.

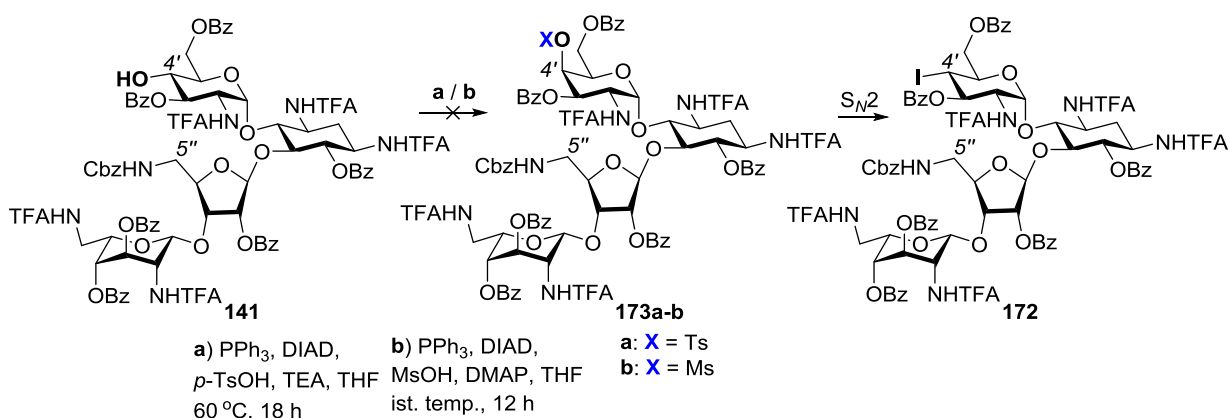
Izvēlējāmies pārbaudīt citas Štaudingera reakcijas metodes, piemēram, Cbz aizsargāšanu viena reaktora sintēzē (savienojums **154**), neizdalot amīnu **142** (Nr.4., 2.2. tabula). Reakciju veicām ar PPh₃, pēc 2 stundām pievienojot CbzCl -78 °C temperatūrā un atsildot reakcijas maisījumu līdz istabas temperatūrai, kā tas tika veikts līdzīga oligosaharīda molekulai (tobramicīna atvasinājumam **110**, 1.27. att.) [53]. Tomēr nenovērojām vēlamo savienojuma **154** veidošanos.

pārbaudījām dažādus radikāļu reakcijas iniciēšanas veidus – BEt_3/O_2 , AIBN un fotoķīmisku iniciēšanu.

2.4.1. Jodīda (**158**) 4'-epimēra **172** sintēze un radikāļu iniciēšana ar BEt_3/O_2

Interesanti, ka substrātam **158** ar aksiāli novietotu joda atomu, radikāļu alilēšana notiek ar ļoti augstu diastereoselektivitāti, jo reakcijas rezultātā veidojas viens individuāls epimērs **140** ar ekvatoriāli novietotu alilgrupu (reakcija parādīta 2.7. att.). Alilsavienojuma **140** aksiālo epimēru starp reakcijas blakusproduktiem neizdevās noteikt, jo piemaisījumu daudzums attiecībā pret ekvatoriālo izomēru **140** bija salīdzinoši mazs. Līdz ar to alilēšanas optimizēšanai un reakcijas diastereoselektivitātes noskaidrošanai izvēlējāmies izpētīt jodīda **158** 4'-epimēra (savienojums **172**, 2.16. att.) radikāļu alilēšanas reakciju, izmantojot jau zināmus un pārbaudītus radikāļu iniciēšanas apstākļus – trietilborāna/skābekļa sistēmu [5].

Lai iegūtu 4'-*epi*-jodīdu **172** būtu nepieciešams veikt $\text{S}_{\text{N}}2$ reakciju, tātad 4'-pozīcijā jāievada laba aizejošā grupa. Literatūrā ir atrodamas dažas Micunobu (*Mitsunobu*) reakcijas metodes, izmantojot sulfonskābes (metānsulfonskābi un *p*-toluolsulfonskābi), kas ļautu invertēt spirta grupu un uzreiz panākt labas aizejošās grupas ievadīšanu [83,84]. Šim nolūkam vispirms paromomicīna atvasinājuma **141** C(4') hidroksilgrupas epimerizēšanu veicām, pārbaudot Micunobu reakciju savienojumu **173a-b** iegūšanai (skatīt 2.16. att.).

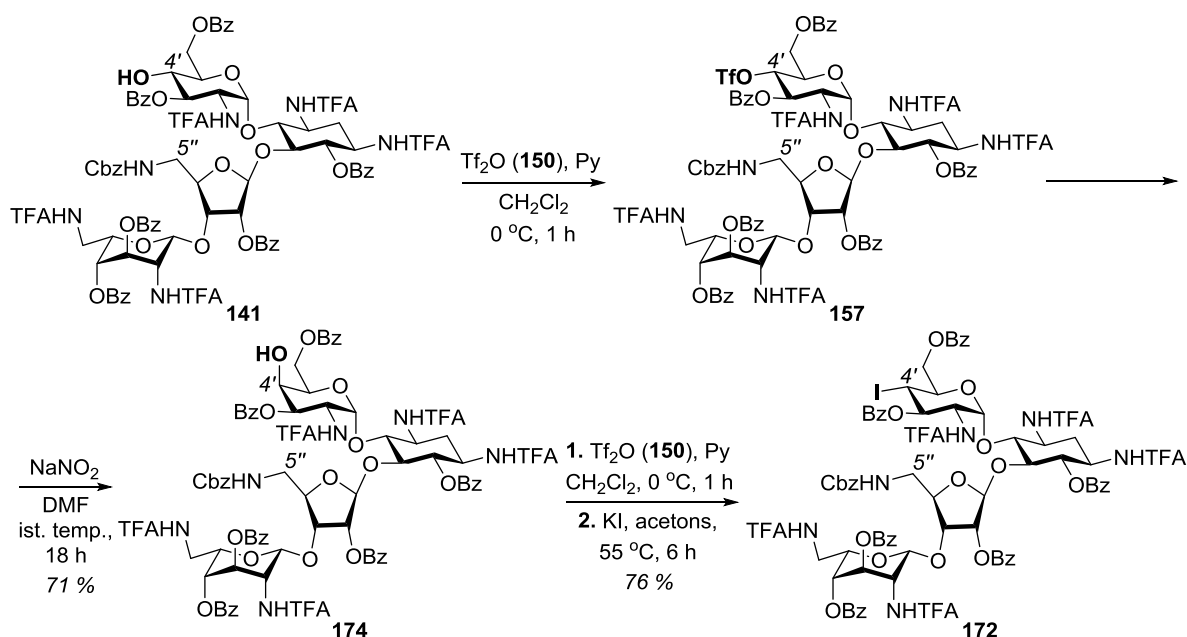


2.16.att. Micunobu reakcija paromomicīna atvasinājuma **141** C(4') epimerizēšanai

Pārbaudot literatūrā aprakstītos reakcijas apstākļus (a un b) ar attiecīgo sulfonskābi, trifenilfosfīnu, di-*izo*-propil-azodikarboksilātu (DIAD) un bāzi uz substrāta **141**, neizdevās panākt vēlamā tozilāta **173a** vai mezilāta **173b** veidošanos.

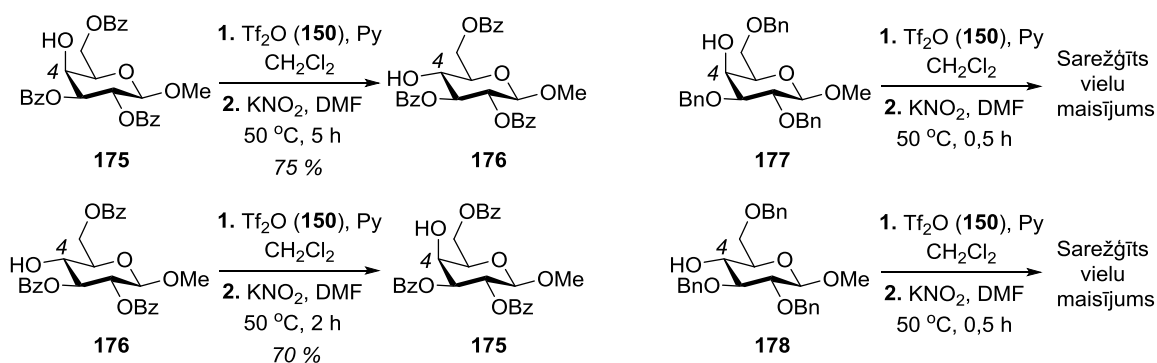
Vēlamo 4'-*epi*-jodīdu **172** izdevās iegūt pēc 2.17. attēlā redzamās sintēzes shēmas. Sākumā spirtu **141** atvasinājām par triflātu **157**. Pēc tam 4'-pozīciju epimerizējām par spirtu **174**, veicot reakciju ar nātrija nitrītu DMF, maisot 18 stundas istabas temperatūrā. Ar 71 % iznākumu iegūto epimēru **174**, identiski savienojumam **157**, pārveidojām par jodīdu **172** pēc

S_N2 reakcijas ar kālija jodīdu acetonā. Rezultātā pēc kolonnu hromatogrāfijas jodīdu **172** ieguvām ar labu iznākumu – 76 %.



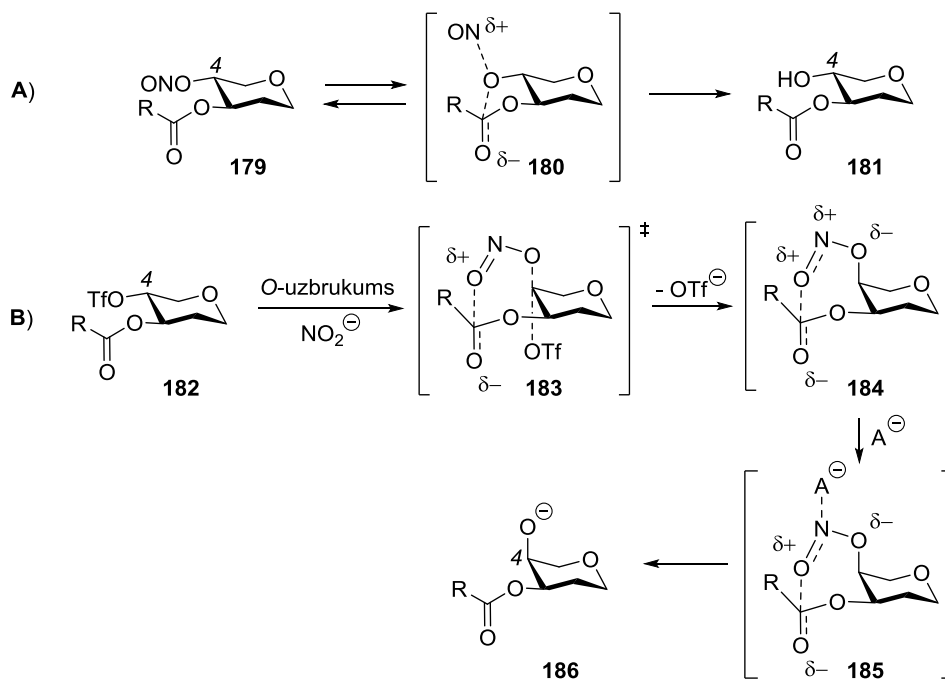
2.17.att. 4'-Epi-hidroksiparomomicīna atvasinājuma **174** un ekvatoriālā jodīda **172** sintēze

Savienojuma **141** epimerizēšana notiek pēc literatūrā zināmas ogļhidrātu epimerizēšanas metodes – *Lattrel-Dax* metodes. Tā ir nitrītrijona asistēta ogļhidrātu triflātatvasinājumu aizvietošana ar stereocentra inversiju [85]. 2.18. Attēlā redzamo piranozes atvasinājumu **175** un **176** 4-pozīcijas hidroksilgrupu epimerizēja ar labiem iznākumiem (75 % un 70 % attiecīgi), pēc triflāta iegūšanas karsējot reakcijas maisījumu 50 °C temperatūrā ar kālija nitrītu sausā DMF. Turklāt ekvatoriāli novietotas hidroksilgrupas epimerizēšana (savienojums **176**) notiek ātrāk (2 h), nekā aksiālā spirta **175** – 5 h. Tādā veidā iespējams no aksiālā hidroksiatvasinājuma iegūt ekvatoriālo un otrādi. Jāpiebilst, ka veiksmīgai *Lattrel-Dax* metodes izmantošanai par pārējo hidroksilgrupu aizsargfunkciju jāizvēlas estera tipa aizsarggrupas (benzoilgrupa vai acetilgrupa). Redzams, ka tādos pašos apstākļos ar benzilgrupu aizsargāto savienojumu **177** un **178** 4-pozīcijas hidroksilgrupu nav iespējams epimerizēt, jo rodas sarežģīts vielu maisījums [85].



2.18.att. *Lattrel-Dax* metodes izmantošana piranozīdu **175-178** epimerizēšanai

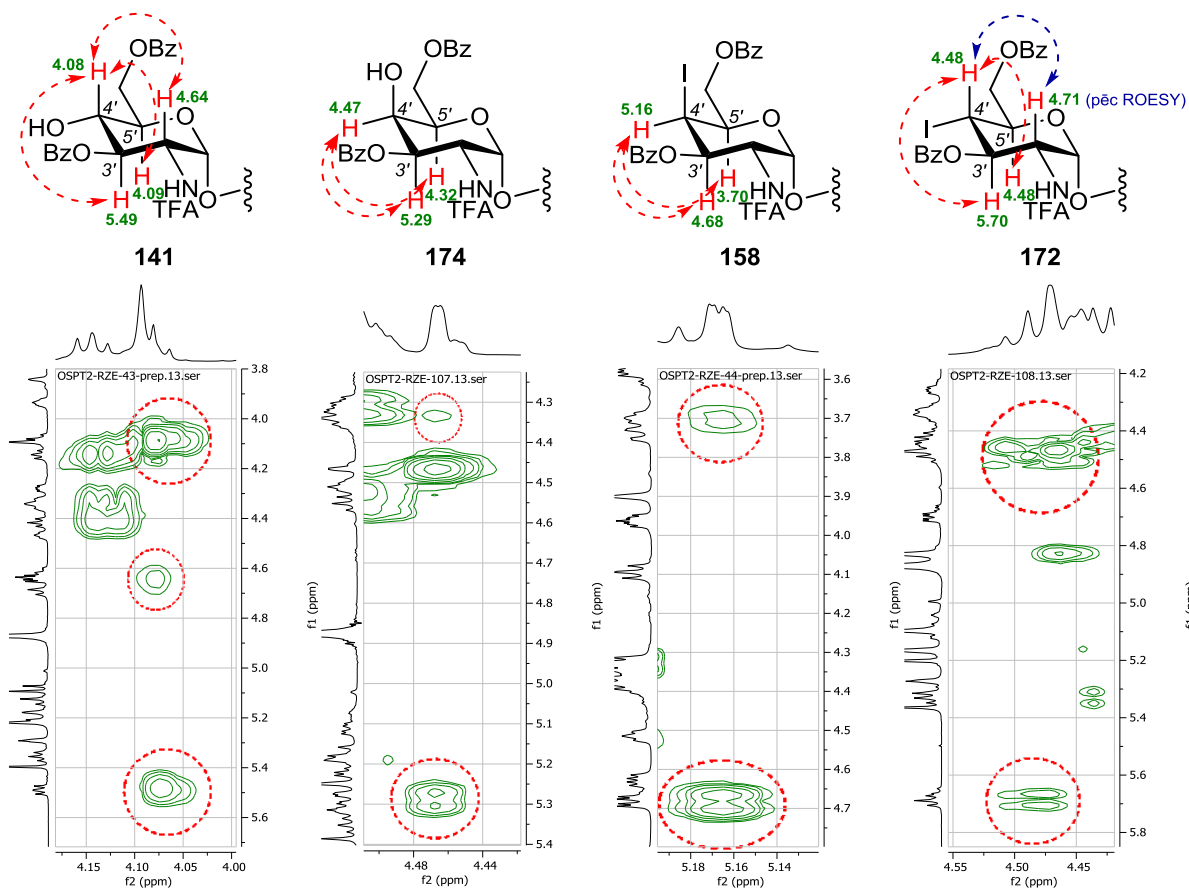
Estera tipa aizsarggrupu nepieciešamību 4-pozīcijas epimerizēšanai pamato ar iespējamo reakcijas mehānisma palīdzību. Literatūras avotos ir aprakstīti 2 mehānismu varianti (A un B, 2.19. att.). Pēc Tačera (*Thatcher*) un līdzautoru alkilnitrītu un nitrītesteru hidrolīzes pētījumiem loģisks šķiet A variants, kur no alkilnitrīta **179** veidojas 5-locekļu pārejas stāvoklis **180**. 3-Pozīcijā blakus esošās estera grupa palīdz virzīt reakciju produkta **181** rašanās virzienā, pēc hidrolīzes notiekot aizejošās nitrozo grupas (NO) nošķelšanai. Mehānisms balstās uz *ab initio* un pusempīriskajiem molekulāro orbitāļu aprēķiniem [86]. Savukārt Ramstroms (*Ramström*) pēc kvantu ķīmijas aprēķiniem un *Lattrel-Dax* metodes mehānisma pētījumiem apstiprina 7-locekļu pārejas stāvokļa veidošanos – B variants (2.19. attēlā). Triflāta **182** estera grupa mijiedarbojas ar nitrītjonu, veicinot nitrītjona O-uzbrukumu. Pēc nitrītjona uzbrukuma no aksiālās puses un triflātjona aiziešanas izveidojas 7-locekļu cikls (savienojums **184**). Tālāk pēc savienojuma **184** hidrolīzes veidojas alkoksīds **186**, kuram skābekļa atoms ir novietots aksiāli [87].



2.19.att. *Lattrel-Dax* metodes mehānisma A un B variants

Tātad veiksmīgu *Lattrel-Dax* metodes pielietojumu paromomicīna atvasinājuma **141** epimerizēšanai nodrošina gan blakus esošā benzoilgrupa, gan ekvatoriāli novietotā 4'-hidroksilgrupa, veicinot ātrāku reakcijas norisi. 4'-Hidroksi- un 4'-jodparomomicīna atvasinājumu **141** un **158**, kā arī to 4'-epimēru (**174** un **172**) struktūras pierādīšanai veicām divdimensiālo kodolu magnētiskās rezonanses spektru (NOESY un ROESY) analīzi (2.20. attēls). Savienojuma **141** NOESY spektrā redzama 4'-aksiālā protona ($\delta=4.08$ ppm) sadarbība ar 2'-aksiālo protonu ($\delta=4.64$ ppm), kā arī ar 3' un 5'-aksiālajiem protoniem ($\delta=5.49$ un 4.09 ppm). Ekvatoriāli novietotam 4'-protonam (savienojumi **174** un **158**)

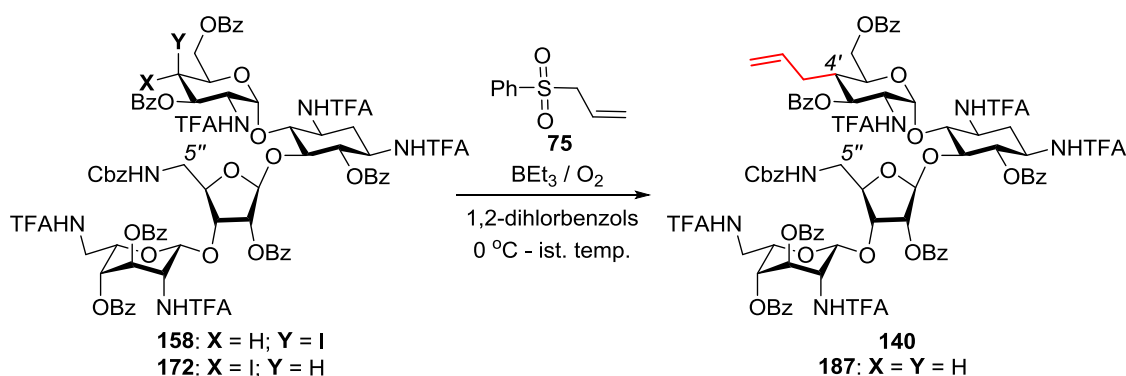
NOESY spektrā novērojama sadarbība tikai ar blakus esošajiem aksiālajiem protoniem caur vienu oglekļa atomu. Savienojumam **174** 4'-ekvatoriālais protons ($\delta=4.47$ ppm) sadarbojas ar 3' un 5'-aksiālajiem protoniem ($\delta=5.29$ un 4.32 ppm), bet **158** 4'-ekvatoriālais protons ($\delta=5.16$ ppm) ar aksiālajiem protoniem, kuru nobīdes ir 4.68 un 3.70 ppm. Arī ekvatoriālā jodīda **172** 4'-protons sadarbojas ar 3' un 5'-aksiālajiem protoniem ($\delta=5.70$ un 4.48 ppm), taču pēc ROESY spektra analīzes novērojama sadarbība arī ar 2'-aksiālo protonu ($\delta=4.71$ ppm). Noteiktās NOE sadarbības un spinu sadarbības konstantes (ekvatoriālais-aksiālais: < 4 Hz, bet aksiālais-aksiālais: > 8 Hz) apstiprina aizvietotāju novietojumu savienojumos **141**, **174**, **158** un **172**. Savienojumu **141**, **174**, **158** un **172** pilns ^1H un ^{13}C atomu kodolu atšifrējums un 4'-protona NOE sadarbības redzamas 2. un 3. pielikumā.



2.20.att. Savienojumu **141**, **174**, **158** un **172** 4'-protona sadarbības NOESY spektros

Jodīdam **172** un 4'-*epi*-jodīdam **158** savstarpēji salīdzinājām radikāļu alilēšanas reakcijas iznākumus, par radikāļu iniciatoru izmantojot BET_3/O_2 (2.21. att.). Precīzam salīdzinājumam abas reakcijas izvēlējāmies veikt vienādā apjomā (100 mg), izmantojot 10 ekv. alilsulfonilbenzola (**75**). Reakciju veicām 0°C temperatūrā, sākotnēji pievienojot 3 ekv. 1 M BET_3 šķīduma heksānā, atkārtojot BET_3 pievienošanu 3 ekv. daudzumā ik pēc 2-3 stundām. Savienojums **158** pēc 12 ekvivalentu 1 M BET_3 šķīduma pievienošanas tika maisīts istabas temperatūrā 10 stundas, pēc tam pievienoja papildus 3 ekv. BET_3 un maisīja 0°C

temperatūrā vēl 2 stundas. Kad ieguvām pilnu izejvielu **158** un **172** konversiju (analizējot ar UEŠH-MS), patērētie BEt_3 daudzumi bija 15 ekv. aksiālā jodīda **158** alilēšanai 20 stundās, bet 9 ekv. – jodīda **172** alilēšanai 8 stundās. Abu reakcijas iznākumu salīdzināšanai iegūtos produktus attīrījām ar apgrieztās fāzes preparatīvo AEŠH, kā rezultātā no substrāta **158** ieguvām produktu **140** ar 40 % iznākumu, bet no substrāta **172** – produktu **140** ar 60 % iznākumu. Interesanti, ka abās reakcijās ieguvām individuālu epimēru jeb ekvatoriālo alilatvasinājumu **140**, kas norāda uz šīs reakcijas augsto diastereoselektivitāti. Aksiālā alilizomēra veidošanās abās reakcijās netika novērota. Iegūtie rezultāti norāda uz atšķirīgu aksiālā un ekvatoriālā jodīda reaģētspēju, kuru limitējošā stadija var būt gan otrējā alkilradikāļa veidošanās ātrums jeb C-I šķelšanās ātrums vai otrējā alkilradikāļa reakcija ar alilsulfonilbenzolu **75**. Abās reakcijās veidojās būtisks daudzums dehalogenētā blakusprodukta **187**, kas rodas pēc ūdeņraža atoma abstrakcijas (13 % un 8 % attiecīgi). Tas varētu liecināt par atšķirīgu otrējā alkilradikāļa reakciju ar alilsulfonilbenzolu **75**, jo dehalogenētais blakusprodukts **187** veidojās gandrīz identiskos daudzumos, kas norāda uz savstarpēji līdzīgu C-I saites šķelšanās ātrumu.

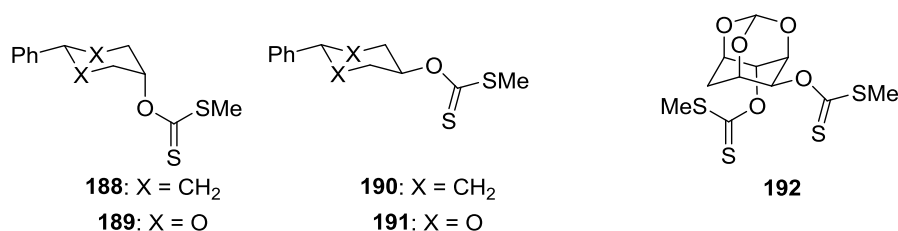


Sav.	75 daudzums	BEt_3 daudzums	Reakcijas ilgums	Produkta 140 iznākums	Blakusprodukta 187 daudzums (UEŠH-MS)
158	10 ekv.	15 ekv.	20 h	40 %	13 %
172	10 ekv.	9 ekv.	8 h	60 %	8 %

2.21.att. BEt_3/O_2 iniciētas radikāļu alilēšanas salīdzinājums epimēriem **158** un **172**

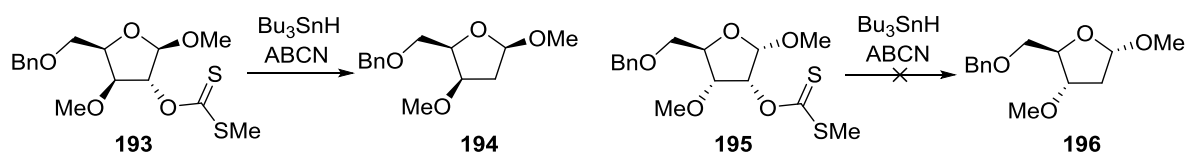
Literatūrā ir aprakstīts β -skābekļa efekts piranozes un furanozes ciklos, kas būtiski ietekmē radikāļa veidošanās ātrumu. Piemēram, cikloheksilksantāti (**188** un **190**) ar tributilalvas hidrīdu reaģē aptuveni 2-3 reizes lēnāk, nekā dioksanilksantāti (**189** un **191**) (struktūras skat. 2.22. att.). Turklāt salīdzinot abu dioksanilksantātu **189** un **191** reaģētspēju, novēro, ka aksiālais ksantāts **189** ir aptuveni 2 reizes reaģētspējīgāks, nekā ekvatoriālais ksantāts **191**. β -Skābekļa efekts novērojams arī savienojumos, kur β -O grupa atrodas ārpus piranozes cikla, piemēram, savienojumā **192**, kur sinklināli pret β -skābekli novietotā ksantāta

grupa nošķēļas nedaudz ātrāk, nekā antiperiplanārā ksantāta grupa. Reaģētspējas atšķirību autori skaidro ar stēriskajiem efektiem un cikla spriegumu, kur konkrētā ksantāta grupas nošķēļšanās vienā gadījumā ir enerģētiski izdevīgāka (0,3-0,4 kcal/mol) par otru [88].



2.22.att. Cikloheksilksantātu un dioksanilksantātu 188-192 struktūras

Citā pētījumā par β -skābekļa efekta ietekmi ir uzsvērtas orbitāļu pārklāšanās un elektroniskie efekti, ko ietekmē polārās saites orbitāles pārklāšanās ar β -skābekli saturošās C-O saites irdinošo orbitāli. Šādā gadījumā 2.23. attēlā redzams piemērs, kur alkilradikāļa veidošanās un dezoksigenēšana ar tributilalvas hidrīdu un azobis-cikloheksānkarbonitrilu (ABCN) notiek vienīgi no furanozīda **193**, kuram β -skābekļi jeb -OMe grupas novietotas antiperiplanāri ksantāta grupai, taču vienā plaknes pusē novietotas -OMe un ksantāta grupas saturošs savienojums **195** nereaģē [89].



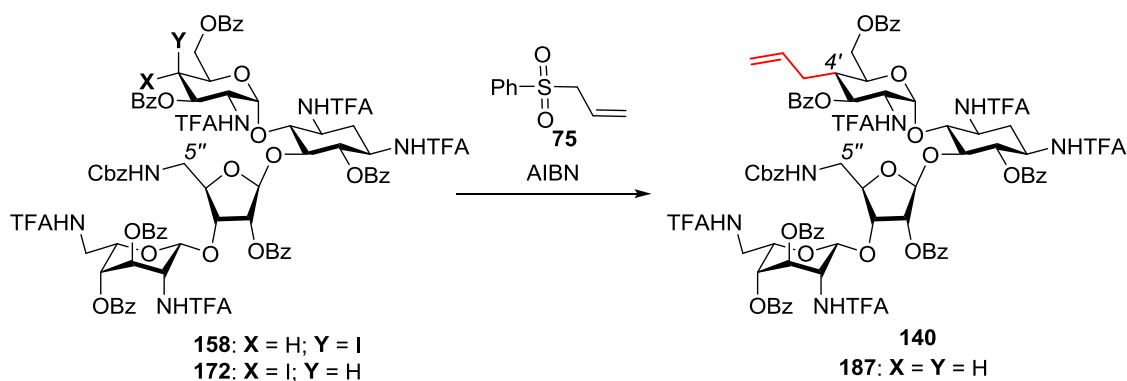
2.23.att. β -Skābekli saturošo furanozīdu **193** un **195** dažādā reaģētspēja

Visticamāk, ka jodīdu **158** un **172** atšķirīgo reaģētspēju ietekmē elektroniskie efekti. Piranozes cikla β -skābeklis, kas ir novietots antiperiplanāri C-I saitei, samazina saites enerģiju, atvieglojot homolītisko saites šķelšanos. Iespējams, ka C-I saites šķelšanos ietekmē arī 3'-OBz grupas β -skābeklis. Tas arī atbilst augstāk minētajam novērojumam, ka β -skābekli saturošā grupa atrodas pretēji joda atomam, kā tas ir savienojumā **172**, kur C-I saite un 3'(C)-OBz saite atrodas pretējās pusēs.

Pastāv varbūtība, ka radikāļu alilēšanas diastereoselektivitāti nodrošina veidojošās alkilradikāļa konformācija. Zināms, ka cikloheksilradikālis ir sp³ hibridizēts, taču tā inversijas barjera ir ļoti zema, ka to var uzskatīt par sp² hibridizētu – puskrēsla konformācija [90]. Alilsulfonilbenzola (**75**) piekļuve alkilradikālim no augšpusē ir apgrūtināta OBz grupu stērisko traucējumu dēļ, bet no apakšpusē tā ir stēriski brīvāka. Reakcijas pārejas stāvokļa izpētei un analīzei jāveic kinētiskie pētījumi, ko apgrūtina sarežģītā radikāļu iniciēšanas sistēma, kas nav atkarīga tikai no laika, bet arī no pievienotā BEt₃ daudzuma un skābekļa daudzuma.

2.4.2. Jodīdu **158** un **172** radikāļu alilēšanas iniciēšana ar AIBN

Kā alternatīvu variantu BEt_3/O_2 radikāļu iniciēšanai pārbaudījām reakcijas iniciēšanu ar AIBN (2.24. att.). Reakciju veicām par šķīdinātāju lietojot gan degazētu 1,2-dihlorbenzolu (2.24. att. Nr.1.), gan tā 1:1 maisījumu kopā ar degazētu heptānu (2.24. att. Nr.2. un Nr.3.), atbilstoši literatūrā aprakstītai metodei [61]. Novērojām, ka aksiālā jodīda **158** reakcijā ar AIBN (0,5 ekv.) tūrā 1,2-dihlorbenzolā vēlamais alilprodukts **140** neveidojas, bet aptuveni 10 % ir izveidojies dehalogenētais savienojums **187**. Pēc papildus 1 ekv. AIBN pievienošanas un maisīšanas 80 °C temperatūrā 20 stundas izmaiņas netika novērotas. Toties lietojot 1:1 maisījumu kopā ar degazētu heptānu (2.24. att. Nr.2.), pēc 0,5 ekv. AIBN pievienošanas un 20 stundām novērojām 14 % alilprodukta **140** veidošanos, taču blakusprodukts **187** arī veidojās gandrīz tikpat lielā daudzumā (9 %). Pēc papildus 1 un 2 ekv. AIBN pievienošanas izdevās iegūt 31 % alilprodukta **140**, tomēr netika panākta pilna izejvielas **158** konversija. Interesanti, ka identiskos apstākļos ekvatoriālais jodīds **172** reakcijā ar AIBN pēc 1 ekv. pievienošanas un 20 stundu maisīšanas 75 °C temperatūrā ļāva iegūt jau 30 % produkta **140**, vien ar 7 % piemaisījuma **187**. Pēc analogijas ar savienojumu **158** tika pievienots papildus 1 un 2 ekv. AIBN, kā rezultātā panācām pilnu izejvielas **172** koversiju un produkta **140** veidošanos 42 % daudzumā. Diemžēl alilsavienojuma **140** daudzums pret blakusproduktu **187** bija attiecībā 2:1, kas nozīmē, ka AIBN iniciēšana tīrības un iznākuma ziņā nav labāka, salīdzinot ar BEt_3/O_2 sistēmu.



Nr.	Sav.	75 daudzums	AIBN daudzums	Šķīdinātājs	Apstākļi	Produkta 140 iznākums (UEŠH-MS)	Blakusprodukta 187 daudzums (UEŠH-MS)
1	158	5 ekv.	0,5 ekv. + 1 ekv.	1,2-dihlorbenzols (degazēts)	80 °C, 18 h	< 1 %	10 %
					80 °C, 24 h	< 1 %	12 %
2	158	3 ekv.	0,5 ekv. + 1 ekv. + 2 ekv.	heptāns/ 1,2-dihlorbenzols (1:1) (degazēti)	75 °C, 20 h	14 %	9 %
					75 °C, 24 h	20 %	11 %
					75 °C, 48 h	31 %	14 %
3	172	3 ekv.	1 ekv. + 1 ekv. + 2 ekv.	heptāns/ 1,2-dihlorbenzols (1:1) (degazēti)	75 °C, 20 h	30 %	7 %
					75 °C, 24 h	38 %	13 %
					75 °C, 48 h	42 %	21 %

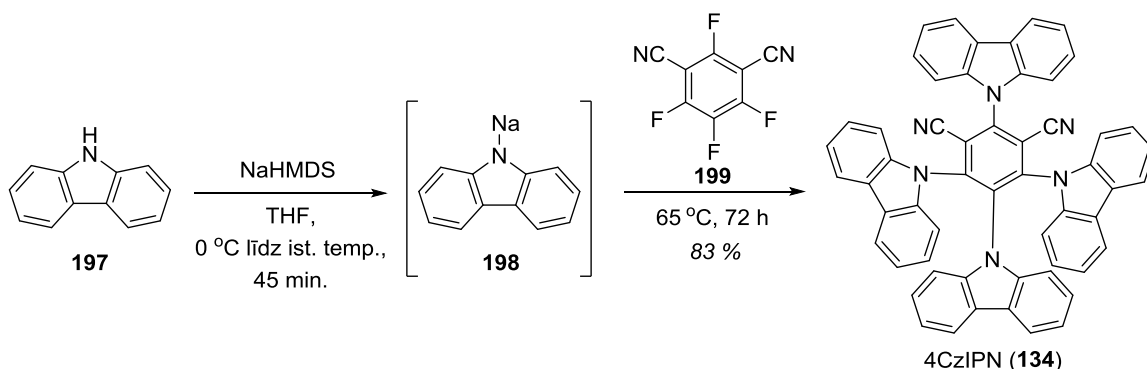
pilna konversija

2.24.att. AIBN iniciētas radikāļu alilēšanas salīdzinājums epimēriem **158** un **172**

AIBN radikāļu iniciēto reakciju laiki savienojumiem **158** un **172** apstiprina novērojumu, ka ekvatoriālais jodīds **172** ir reaģētspējīgāks par aksiālo jodīdu **158**. Tas ļauj secināt, ka reakcijas ātrums nav atkarīgs no radikāļu reakcijas iniciēšanas veida, bet tieši C-I saites šķelšanās ātruma vai alilgrupas pievienošanās stadijas ātruma.

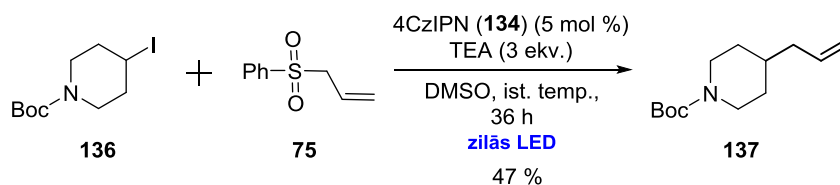
2.4.3. Fotoķīmiska iniciēšana jodīdu **158** un **172** radikāļu alilēšanai

Kā trešais radikāļu iniciēšanas veids bija mūsdienās aktuālā un plaši pētītā fotoķīmiskā alkilradikāļu iniciēšana [67-69]. Reakcijā izmantojām organisko fotokatalizatoru 4CzIPN (**134**) un trietilamīnu, reakcijas maisījumu apstarojot ar zilo LED apgaismojumu pēc nesen publicētas literatūras metodes [70]. Vispirms sintezējām fotokatalizatoru 4CzIPN (**134**), ko izdevās iegūt 2 soļos ar 83 % iznākumu, deprotonējot karbazolu (**197**) ar NaHMDS un veicot sekojošu intermediāta **198** nukleofilās aromātiskās aizvietošanās reakciju (S_NAr) ar tetrafluorizoftalonitrilu **199** 65 °C temperatūrā pēc 72 stundu ilgas maisīšanas (2.25. attēls).



2.25.att. Fotokatalizatora 4CzIPN (**134**) sintēze

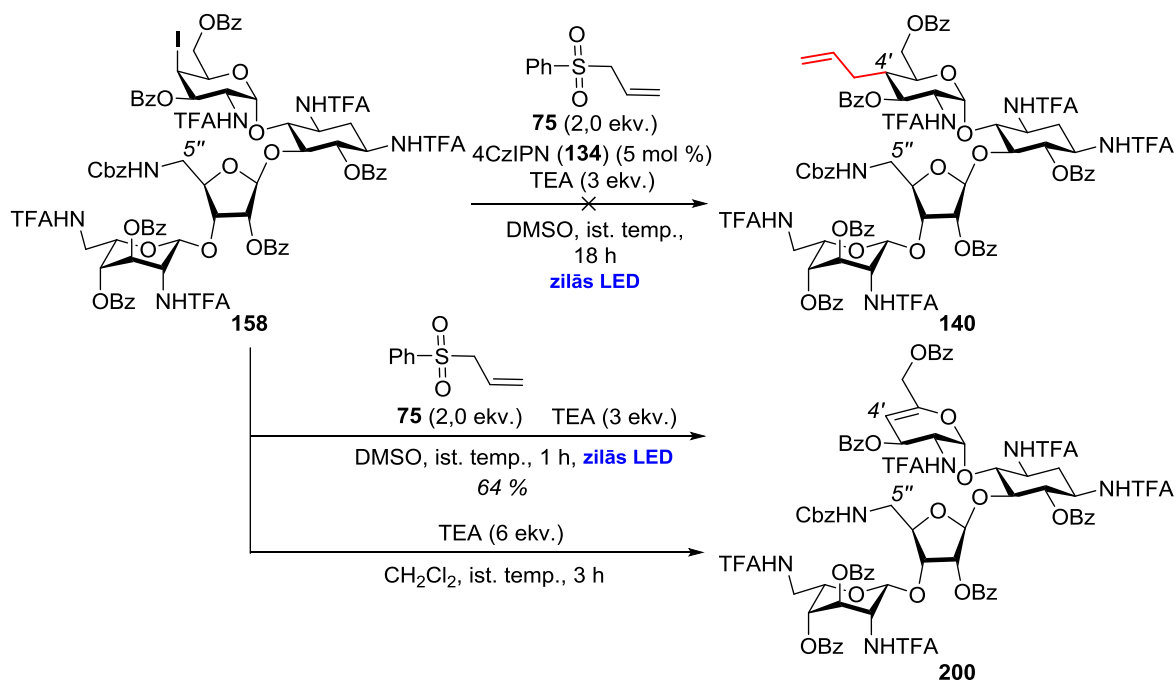
Lai novērstu iespējamās neprecizitātes reakcijas apstākļu atkārtotā, sākumā reproducējām literatūras reakciju ar 4-jod-*N*-Boc-piperidīnu **136** un alilsulfonilbenzolu (**75**) (2.26. att.). Pēc literatūras metodes, maisot 16 stundas ar zilo LED apstarošanu, novērojām 60 % konversiju (analizējot ar 1H -KMR). Tādēļ reakciju nolēmām veikt ilgāk – 36 stundas. Pēc izdalīšanas un hromatogrāfijas, ieguvām produktu **137** ar 47 % iznākumu, kas ir salīdzināms ar literatūras reakcijā iegūto iznākumu (62 %). Reakciju izdevās atkārtot, izmantojot arī alilhlorīdu (**133a**) kā alilējošo reaģentu, tomēr 36 stundu reakcijas ilgums nebija pietiekams pilnai konversijai, sasniedzot vien 62 % konversiju [70].



2.26.att. 4-Jod-*N*-Boc-piperidīna **136** fotoķīmiska alilēšana ar alilsulfonilbenzolu (**75**)

Identiskos apstākļos sākumā atkārtojām fotoķīmisko reakciju ar jodīdu **158** (2.27. att.). Pēc 18 stundu apstarošanas ar zilo LED apgaismojumu, UEŠH-MS analizē nenovērojām pilnu izejvielas **158** konversiju un vēlamā produkta **140** veidošanos. Reakcijā veidojās nepiesātināts blakusprodukts **200**, kura struktūru pēc izdalīšanas un attīrīšanas pierādījām ar divdimensiālo kodolu magnētiskās rezonanses spektru (COSY un HSQC) palīdzību. Savienojuma **200** pilns ^1H un ^{13}C atomu kodolu atšifrējums redzams 4. pielikumā.

Pārbaudījām aksiālā jodīda **158** reakcijas norisi bez katalizatora **134** pievienošanas, lai pārlicinātos, ka reakciju ierosina tieši fotokatalizators. Jau pēc 1 stundas apstarošanas ar zilo gaismu ieguvām identisku reakcijas iznākumu ar pilnu izejvielas **158** konversiju, veidojoties vienīgi blakusproduktam **200**.

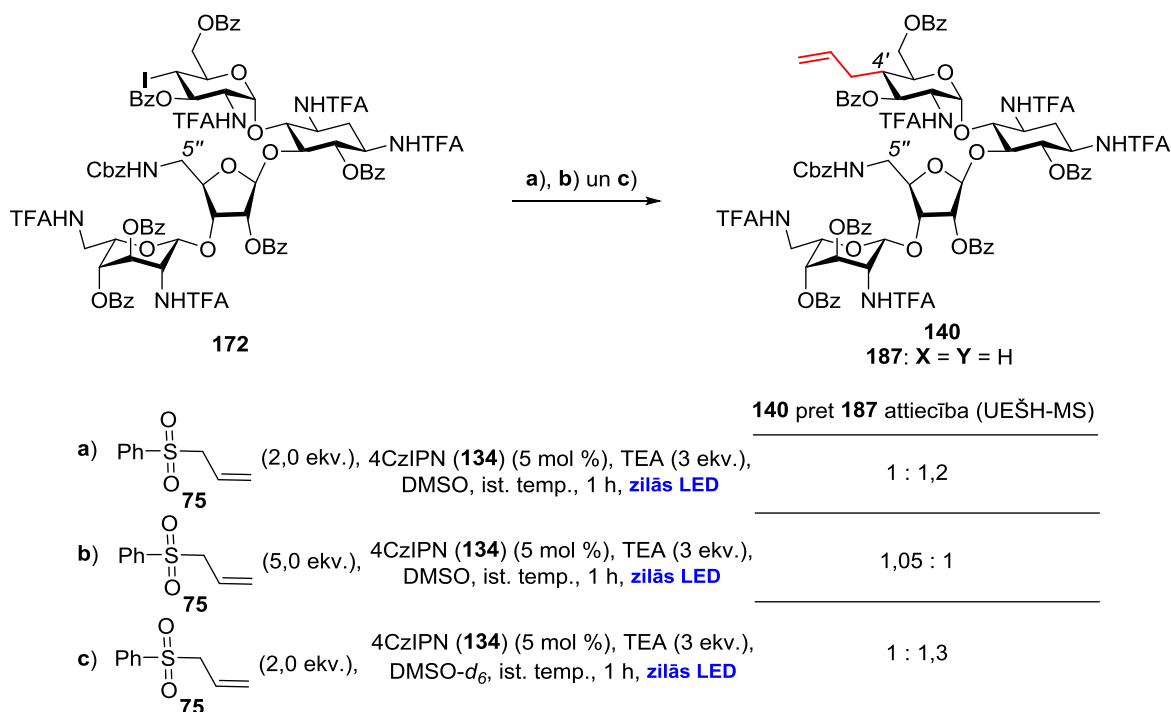


2.27.att. Fotoķīmiska jodīda **158** radikāļu alilēšanas reakcija

Blakusprodukta **200** veidošanos var izskaidrot ar notiekošo E_2 β -eliminēšanos, jo 4'-pozīcijā jodīds ir laba aizejošā grupa, bet 5'-pozīcijas protons ir novietots antiperiplanāri joda atomam, veidojoties 4',5'-nepiesātinātam piranozes ciklam. Eliminēšanos veicina bāziski apstākļi, un šāda bāzes veicināta eliminēšanās ir salīdzinoši daudz aprakstīta gan vienkāršu ogļhidrātu ķīmijā [91], gan aminoglikozīdu struktūrās [92]. Ir atrodami arī pētījumi par dažādu bāzu lietošanu 4',5'-nepiesātinātu heksožu iegūšanai, bet aminoglikozīdu struktūrām tipiski reakciju veic ar trietilamīnu [43]. Lai pierādītu, ka eliminēšanos neierosina zilā gaisma, bet tieši trietilamīns, veicām jodīda **158** reakciju ar 3 ekv. trietilamīna, maisot istabas temperatūrā 3 stundas (2.27. att.). Jau pēc 1 stundas bija novērojama vienīgi savienojuma **200** veidošanās un 50 % izejvielas konversija, toties pēc 3 stundām (ar papildus 3 ekv. TEA pievienošanu) – gandrīz pilna izejvielas konversija. Interesanti, ka novērojām tieši

4',5'-alkēna veidošanos, nevis 3',4'-alkēnu, kas teorētiski arī ir iespējama, jo abi 3' un 5'-protoni ir novietoti aksiāli. Taču selektivitāti, iespējams, nodrošina stēriskie traucējumi [93].

Fotoķīmiskai radikāļu alilēšanai pakļaujot ekvatoriālo jodīdu **172**, novērojām vēlamā alilprodukta **140** veidošanos, tomēr kā blakusprodukts veidojās dejodētais savienojums **187** (2.28. att.). Salīdzinot ar epimēra **158** fotoķīmisko reakciju (2.27. attēls), jodīda **172** reakcijā kā blakusprodukts neveidojās 4',5'-alkēns, jo joda atoms attiecībā pret blakus esošajiem 3',5'-aksiālajiem protoniem nav novietots antiperiplanāri, kas ļauj novērst eliminēšanos. Reakciju veicot standarta apstākļos, novērojām, ka produkta **140** un blakusprodukta **187** attiecība bija 1:1,2 (2.28. att., **a** variants). Šo attiecību izdevās nedaudz uzlabot, lai iegūtu lielāku produkta **140** daudzumu – 2 ekv. alilsulfonilbenzola (**75**) vietā izmantojot 5 ekv., kas ļāva panākt 1,05:1 attiecību (2.28. att., **b** variants). Acīmredzot ūdeņraža atoma abstrakcija notiek aptuveni tikpat ātri, cik alilgrupas pievienošanās, tādēļ abi produkti **140** un **187** veidojas līdzīgos daudzumos. Ar mērķi noskaidrot, vai ūdeņradis tiek abstrahēts no šķīdinātāja, reakciju izvēlējāmies atkārtot analogiski **a** variantam, izmantojot deiterētu DMSO (2.28. att., **c** variants). Noskaidrojām, ka UEŠH-MS datos blakusprodukta **187** masspektrā nenovēro deitērija klātbūtni, ko pamatojām ar to, ka masa nepieaug par +1 m/z, bet saglabājas, tāda kā **a** varianta eksperimentā. Arī šajā gadījumā produkta **140** un blakusprodukta **187** attiecība bija salīdzināma ar **a** variantu – 1 pret 1,3.



2.28.att. Fotoķīmiska jodīda **172** radikāļu alilēšanas reakcija

Kopumā var secināt, ka fotoķīmiskai zilās gaismas ierosinātai radikāļu alilēšanai ir potenciāls pielietojums aminoglikozīdu struktūras modificēšanai, taču ir nepieciešama šīs

metodes optimizēšana, lai izvairītos no dehalogenēta blakusprodukta veidošanās. Metodes galvenās priekšrocības ir ātrais reakcijas laiks un neliels reaģentu patēriņš, salīdzinot ar BEt_3/O_2 radikāļu iniciēšanas metodi, kur trietilborāna apjoms pārsniedz 15 ekvivalentus. Tomēr praktiski izdevīgākā un piemērotākā ir tieši BEt_3/O_2 iniciēšanas metode, kur dehalogenēts blakusprodukts veidojas < 15 % daudzumā. Jāpiebilst, ka īpaša nozīme ir izmantotā jodīda hirālītai, lai izvairītos no iespējamās β -eliminēšanās, kā tas bija jodīda **158** fotoķīmiskajā alilēšanas reakcijā.

3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

3.1. Izmantotie reaģenti un aparatūra

Sintēzēm, kurām bija nepieciešama sausa vide, traukus žavēja žāvskapī 120 °C temperatūrā un atdzesēja argona plūsmā. Reakcijām inertā vide tika nodrošināta ar argona atmosfēru. Reaģenti un šķīdinātāji tika iegādāti no *Acros Organics*, *Sigma Aldrich (Merck)*, *Fluorochem*, *Strem Chemicals* un *Alfa Aesar* izplatītājiem un izmantoti bez papildus attīrīšanas.

Reakcijas gaitu kontrolēja un vielu tīrību noteica ar UEŠH-MS *Waters Acquity*, detektoru *Acquity UPLC PDA eλ*, datu apstrādes sistēmu *MassLynx*, apgrieztās fāzes kolonnu *Acquity UPLC® BEH C18*, 50×2,1 mm, 1,7 μm, ar kustīgu fāzi: acetonitrils ar 0,01 % trifluoretiķskābes šķīdumu ūdenī, eluenta sastāvam 6 minūšu laikā, mainoties no 10 % acetonitrila ūdens šķīduma līdz 95 % acetonitrila ūdens šķīduma, plūsmas ātrums 0,5 mL/min, UV absorbcija no 180 nm līdz 800 nm). Masspektrometrs *SQ Detector 2* ar elektroizsmidzināšanas jonizāciju un kvadrupola analizatoru.

Tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfija veikta ar stikla kolonnām vai *Armen Spot Flash* iekārtu, izmantojot *Biotage KP-Sil* 10 g un 120 g kolonnas. Detektēšanai izmantoja UV gaismas absorbciju pie 230 nm un 210 nm. Preparatīvā apgrieztās fāzes AEŠH veikta ar *Shimadzu* iekārtu, izmantojot UV/Vis detektoru SPD-20A, *XBridge® Prep C18 OBD™* 30×100 mm, 5 μm kolonnu ar kustīgu fāzi 0,1 % AcOH ūdenī un MeCN, eluenta sastāvam 30 minūtēs mainoties no 5 % līdz 95 % MeCN 0,1 % AcOH ūdens šķīdumā vai *XBridge® BEH Prep OBD™ Amide* 30×100 mm, 5 μm kolonnu ar kustīgu fāzi 0,05 % AcOH ūdenī un 0,05 % AcOH acetonitrilā, eluenta sastāvam 30 minūtēs mainoties no 95 % līdz 10 % 0,05 % AcOH acetonitrila 0,05 % AcOH ūdens šķīdumā. UV absorbcija 230 nm un 210 nm.

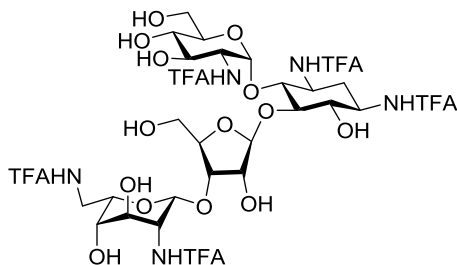
AIMS analīze veikta ar *Waters Acquity UPLC H-Class* UEŠH, kas apvienots ar *Waters Synapt G2 Si TOF MS* masspektrometru. Optiskā griešana noteikta ar *Kruess P3000* polarimetru. Zilās gaismas LED lampa *Kessil A160WE Tuna Blue*.

Iegūto savienojumu ¹H-KMR un ¹³C-KMR spektri uzņemti CDCl₃, CD₃CN, D₂O, DMSO-*d*₆ vai CD₃OD šķīdumos, izmantojot *Bruker Avance Neo-600*, *Varian Mercury-400* vai *Bruker fourier-300* spektrometrus. Kā standarts kalpoja šķīdinātāju signāli ¹H: CDCl₃, δ=7,260 m.d.; CD₃CN, δ=1,940 m.d.; D₂O, δ=4,790 m.d.; DMSO-*d*₆, δ=2,500 m.d.; CD₃OD, δ=3,310 m.d. ¹³C: CDCl₃, δ=77,16 m.d.; CD₃CN, δ=118,26, 1.32 m.d.; DMSO-*d*₆, δ=39,52 m.d., CD₃OD, δ=49,00 m.d. Saīsinājumi: s (singlets), d (duplets), t (triplets), q (kvartets), m (multiplets), pl s (plats singlets), dd (dupleta duplets), dt (dupleta triplets), td (triplela duplets) ddd (dupleta dupleta duplets), tt (triplela triplets), qd (kvarteta duplets), dq (dupleta

kvartets).

Kolonnu hromatogrāfijai izmantots *Acros* silikagels (0,060-0,200 nm). Vielu svēršanai izmantoti analītiskie svāri *Sartorius BP 211D* (līdz 80 mg d=0,01 mg, līdz 210 mg d=0,1 mg) un *Boeco Germany* svāri (d=0,001 g).

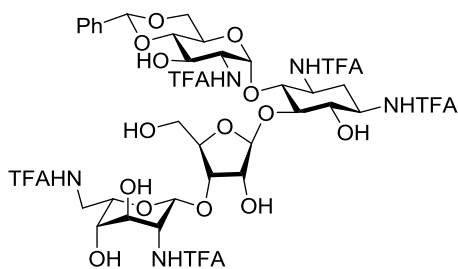
3.2. Savienojumu sintēžu apraksti



1,3,2',2''',6'''-Penta-*N*-trifluoroacetylparomomicīns (**145**).

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā apaļkolbā (1 L) ievēra paromomicīna sulfātu (**1**) (50,0 g, 70,1 mmol, 1,0 ekv.) un sausu kālija acetātu (103,1 g, 105 mmol, 15,0 ekv.). Abas cietvielas samaisīja un atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai (ledus/ūdens vanna). Sausajam vielu maisījumam 0 °C temperatūrā ar pilināmo piltuvi 2 stundu laikā pievienoja trifluoretiķskābes anhidrīdu (390 mL, 280 mmol, 40,0 ekv.). Iegūto bāli dzeltenu suspensiju maisīja 0 °C temperatūrā 30 minūtes, tad atsildīja līdz istabas temperatūrai un pēc tam ar atteces dzesinātāju karsēja 65 °C temperatūrā 8 h. Pēc karsēšanas iegūto dzidro, oranžīgo šķīdumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā un žāvēja augstvakuumā līdz viss šķīdums (trifluoretiķskābe un trifluoretiķskābes anhidrīds) tika nodestilēts. Gaiši brūnajam, sausajam atlikumam pievienoja EtOAc (1,0 L) un mazgāja ar piesātinātu NaHCO₃ ūdens šķīdumu (800 mL). Organisko slāni atdalīja un ūdens slāni ekstrahēja ar EtOAc (3×300 mL). Organiskos slāņus apvienoja un mazgāja ar ūdeni (500 mL) un piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu (250 mL), žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, filtrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iegūto brūno eļļu izšķīdināja 1,24 L 2 M etiķskābes šķīdumā etanolā un karsēja 75 °C temperatūrā 15 h. Pēc tam gaiši brūno, dzidro šķīdumu atdzesēja līdz istabas temperatūrai un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu izšķīdināja EtOAc (200 mL) un šķīdumu 20 minūšu periodā pilinot izgulsnēja heksānā (2,0 L). Iegūtās baltās nogulsnes filtrēja pazeminātā spiedienā, filtru mazgāja ar heksānu. Baltās nogulsnes žāvēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 62,35 g (81 %) produkta **145** kā baltu pulverveida vielu, kuru izmantoja tālāk bez papildus attīrīšanas [5].

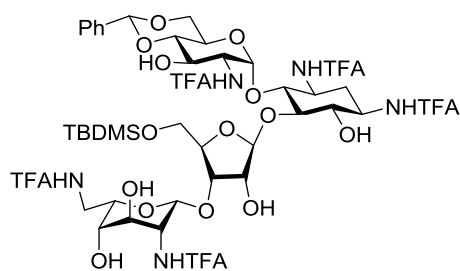
¹H-KMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 5.35 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 5.13 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 5.11 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.22–4.17 (m, 2H), 4.10–4.04 (m, 3H), 4.00–3.87 (m, 4H), 3.86–3.76 (m, 3H), 3.75–3.64 (m, 4H), 3.64–3.55 (m, 7H), 1.93 (dt, *J*=12.9, 4.4 Hz, 1H), 1.68 (q, *J*=12.9 Hz, 1H) m.d. AIMS (*m/z*): [M+Na]⁺ aprēķināts C₃₀H₄₀N₅O₁₉F₁₅Na: 1118,1976. Noteikts: 1118,1996.



4',6'-*O*-Benzilidēn-1,3,2',2''',6'''-penta-*N*-trifluoracetilparomomicīns (**146**).

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā apaļkolbā (1 L) iesvēra penta-*N*-trifluoracetilparomomicīnu **145** (58,98 g, 53,8 mmol, 1,0 ekv.) un izšķīdināja 580 mL sausa MeCN. Dzeltenīgajam šķīdumam pievienoja CSA (3,13 g, 13,5 mmol, 0,25 ekv.) un pilinot 20 minūšu periodā pievienoja benzaldehīda dimetilacetātu (**17**) (16,2 mL, 108 mmol, 2,0 ekv.). Bāli dzeltenīgo suspensiju maisīja istabas temperatūrā 16 h, pēc tam aptuveni 2/3 no reakcijas šķīduma ietvaicēja pazeminātā spiedienā istabas temperatūrā. Iegūto koncentrātu maisīja istabas temperatūrā 1 h, pēc tam pievienoja TEA (5,3 mL, 0,7 ekv.) un bāli dzeltenīgais šķīdums iekrāsojas intensīvi oranžā krāsā. Iegūto dzidro šķīdumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sausajam atlikumam (dzeltenīgajai eļļai) pievienoja EtOAc (540 mL) un mazgāja ar ūdeni (280 mL). Organisko slāni atdalīja un ūdens slāni ekstrahēja ar EtOAc (270 mL). Organiskos slāņus mazgāja ar 0,1 M HCl ūdens šķīdumu (270 mL), ūdeni (270 mL), piesātinātu NaHCO₃ ūdens šķīdumu (270 mL), ūdeni (500 mL), piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu (270 mL), žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, filtrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iegūto dzeltenu eļļu izšķīdināja EtOAc (200 mL) un šķīdumu 20 minūšu periodā pilinot izgulsnēja heksānā (2,0 L), kuru maisīja ar magnētisko maisītāju. Iegūtās baltās nogulsnes filtrēja pazeminātā spiedienā, filtru mazgāja ar heksānu. Baltās nogulsnes žāvēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 52,61 g (83 %) produkta **146** kā baltu pulverveida vielu, kuru izmantoja tālāk bez papildus attīrīšanas [5].

¹H-KMR (400 MHz, CD₃CN, δ): 8.16 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.92–7.86 (m, 1H), 7.62 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.57–7.50 (m, 1H), 7.48–7.44 (m, 2H), 7.41–7.37 (m, 3H), 5.55 (s, 1H), 5.13 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 5.01 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 4.98 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 4.22–4.19 (m, 1H), 4.19–4.11 (m, 3H), 4.09–4.01 (m, 4H), 4.00–3.96 (m, 2H), 3.94–3.89 (m, 2H), 3.80 (d, *J*=4.2 Hz, 2H), 3.78–3.72 (m, 2H), 3.72–3.61 (m, 5H), 3.61–3.52 (m, 6H), 3.43 (ddd, *J*=13.9, 8.4, 5.3 Hz, 1H), 1.97 (dt, pārklājas ar CD₃CN pentetu, 1H), 1.63 (q, *J* = 12.9 Hz, 1H) m.d. ¹³C-KMR (101 MHz, CD₃CN, δ): 159.1–157.4 (5×COCF₃), 138.9, 130.0, 129.2, 127.3, 116.7–115.5 (5×CF₃), 111.4, 102.6, 99.5, 99.4, 87.6, 83.8, 82.2, 80.6, 77.4, 75.0, 74.2, 72.8, 69.8, 69.1, 68.8, 68.1, 65.2, 62.5, 56.8, 52.2, 50.8, 50.4, 41.5, 32.5 m.d. [α]_D²⁰ +15.0 (*c* 0,80, MeOH). AIMS (*m/z*): [M+Na]⁺ aprēķināts C₄₀H₄₄N₅O₁₉F₁₅Na: 1206,2289. Noteikts: 1206,2324.



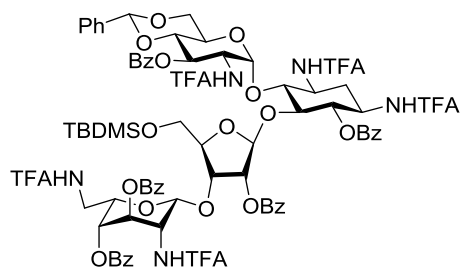
5''-*O*-*tert*-Butildimetilsilil-4',6'-*O*-benzilidēn-1,3,2',2''',6'''-penta-*N*-trifluoracetilparomomicīns (148**).**

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā apaļkolbā (1 L) iesvēra 4',6'-*O*-Benzilidēn-penta-*N*-trifluoracetilparomomicīnu **146** (52,61 g, 44,4 mmol, 1,0 ekv.) un imidazolu (**147**) (7,56 g, 111 mmol, 2,5 ekv.), un pēc tam pievienoja 150 mL sausa DMF. Atsevišķā izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā apaļkolbā (100 mL) iesvēra *tert*-butildimetilsililhlorīdu (10,4 g, 68,8 mmol, 1,5 ekv.) un izšķīdināja 50 mL sausa DMF. Iegūto TBDMS-Cl šķīdumu pilinot 15 minūšu periodā istabas temperatūrā pievienoja reakcijas maisījumam. Dzeltenīgo šķīdumu maisīja istabas temperatūrā 3 h. Reakcijas gaitai un izejvielas:produkta attiecības noteikšanai izmantoja UEŠH-MS. Pēc reakcijas beigām dzeltenīgo šķīdumu pārlēja dalāmajā piltuvē un mazgāja ar ūdeni (800 mL). Organisko slāni atdalīja un ūdens slāni ekstrahēja ar EtOAc (3×400 mL). Organiskos slāņus mazgāja ar 0,1 M HCl ūdens šķīdumu (400 mL), ūdeni (400 mL), piesātinātu NaHCO₃ ūdens šķīdumu (400 mL), ūdeni (400 mL), piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu (300 mL), žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, filtrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iegūto dzelteno eļļu izšķīdināja EtOAc (100 mL) un šķīdumu 20 minūšu periodā pilinot izgulsnēja heksānā (2,0 L), kuru maisīja ar magnētisko maisītāju. Iegūtās baltās nogulsnes filtrēja pazeminātā spiedienā, filtru mazgāja ar heksānu. Baltās nogulsnes žāvēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 54,93 g (95 %) produkta **148** kā baltu pulverveida vielu, kuru izmantoja tālāk bez papildus attīrīšanas.

¹H-KMR (400 MHz, CD₃CN, δ): 8.01 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.52–7.43 (m, 3H), 7.41–7.35 (m, 3H), 5.55 (s, 1H), 5.47 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 5.05 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 5.00 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.34 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 4.24–4.11 (m, 4H), 4.08–3.97 (m, 5H), 3.92–3.81 (m, 3H), 3.76–3.62 (m, 8H), 3.59–3.39 (m, 6H), 2.01 (dt, *J*=12.9, 4.6 Hz, 1H), 1.64 (q, *J*=12.9 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) m.d.

¹³C-KMR (101 MHz, CD₃CN, δ): 158.7–156.9 (5×COCF₃), 138.9, 130.0, 129.9, 129.2, 129.1, 127.4, 117.4–115.4 (5×CF₃), 110.4, 102.5, 99.7, 98.2, 86.7, 84.5, 82.3, 79.4, 75.5, 74.1, 72.3, 69.7, 69.1, 68.6, 68.5, 64.6, 63.9, 55.8, 52.3, 50.7, 50.2, 41.3, 32.6, 26.3, 18.9, -5.3, -5.4 m.d.

[α]_D²⁰ +9.2 (*c* 1,08, MeOH). AIMS (*m/z*): [M+Na]⁺ aprēķināts C₄₆H₅₈N₅O₁₉F₁₅NaSi: 1320,3153. Noteikts: 1320,3129.

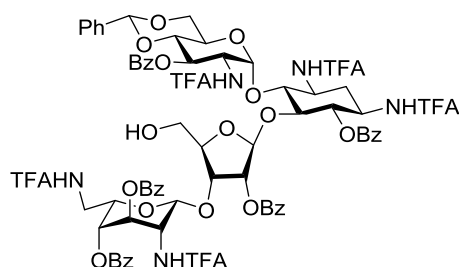


6,3',2'',3''',4''''-Penta-*O*-benzoil-5''-*O*-*tert*-butildimetilsilil-4',6'-*O*-benzilidēn-1,3,2',2'',6''''-penta-*N*-trifluoracetilparomomicīns (149).

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā apaļkolbā (1 L) iesvēra *O*-TBDMS-paromomicīna atvasinājumu **148** (54,93 g, 42,3 mmol, 1,0 ekv.) un izšķīdināja 500 mL sausa piridīna. Dzeltenīgo šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai (ledus/ūdens vanna) un pievienoja DMAP (1,03 g, 8,46 mmol, 0,2 ekv.) un benzoskābes anhidrīdu (57,4 g, 254 mmol, 6,0 ekv.). Dzidro dzeltenīgo šķīdumu maisīja 70 °C temperatūrā 40 h. Reakcijas gaitai un izejvielas:produkta attiecības noteikšanai izmantoja UĒŠH-MS. Pēc reakcijas beigām ieguva tumši sarkanu suspensiju, kuru atsildīja līdz istabas temperatūrai un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sausajam atlikumam pievienoja toluolu (2×200 mL), ietvaicēja pazeminātā spiedienā un žāvēja augstvakuumā līdz viss šķidrums (piridīns un toluols) tika nodestilēts. Sausajam atlikumam (tumši brūnajai eļļai) pievienoja EtOAc (600 mL) un mazgāja ar ūdeni (400 mL). Organisko slāni atdalīja un ūdens slāni ekstrahēja ar EtOAc (2×200 mL). Organiskos slāņus mazgāja ar 0,1 M HCl ūdens šķīdumu (200 mL), ūdeni (200 mL), piesātinātu NaHCO₃ ūdens šķīdumu (400 mL), ūdeni (400 mL), piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu (400 mL), žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, filtrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iegūto brūno eļļu pazeminātā spiedienā nfiltrēja caur silikagelu. Filtru mazgāja, pakāpeniski mainot eluenta sistēmu no 10 % līdz 50 % EtOAc petrolēterī. Produktu saturošās frakcijas ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iegūto dzeltenu eļļu izšķīdināja CH₂Cl₂ (100 mL) un šķīdumu 20 minūšu periodā pilinot izgulsnēja heksānā (2,0 L), kuru maisīja ar magnētisko maisītāju. Iegūtās baltās nogulsnes filtrēja pazeminātā spiedienā, filtru mazgāja ar heksānu. Baltās nogulsnes žāvēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 70,39 g (92 %) produkta **149** kā baltu pulverveida vielu, kuru izmantoja tālāk bez papildus attīrīšanas. Savienojuma **149** raksturošanai tika attīrīta 200 mg alikvota ar tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (eluents no 25 % līdz 50 % EtOAc heksānā).

¹H-KMR (600 MHz, CD₃OD, δ): 8.10 (dd, *J*=8.4, 1.4 Hz, 2H), 8.01 (dd, *J*=8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.96 (dd, *J*=8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.75 (tt, *J*=7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.73–7.70 (m, 2H), 7.65–7.56 (m, 4H), 7.51–7.43 (m, 4H), 7.42–7.38 (m, 4H), 7.31–7.27 (m, 4H), 7.18–7.11 (m, 2H), 7.06 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.99–6.90 (m, 2H), 6.19 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 5.60–5.53 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.27 (dd, *J*=10.6, 9.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J*=4.4, 1.6 Hz, 1H), 5.03 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 5.01 (t,

$J=3.1$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J=10.6$, 4.2 Hz, 1H), 4.55 (dd, $J=6.9$, 4.2 Hz, 1H), 4.38–4.28 (m, 4H), 4.17 (td, $J=6.4$, 1.6 Hz, 1H), 4.04 (dd, $J=10.3$, 8.3 Hz, 1H), 3.99–3.93 (m, 2H), 3.91–3.84 (m, 2H), 3.81 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.79–3.74 (m, 2H), 3.63 (dd, $J=6.4$, 2.0 Hz, 2H), 3.58 (dd, $J=11.8$, 2.3 Hz, 1H), 2.12 (q, $J=12.9$ Hz, 1H), 1.99 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.17 (s, 3H) m.d. ^{13}C -KMR (151 MHz, CD_3OD , δ): 168.6, 167.4, 167.3, 166.3, 165.9, 159.6–157.4 ($5\times\text{COCF}_3$), 138.8, 134.9, 134.4, 134.2, 134.1, 131.4, 131.1, 130.9, 130.8, 130.7, 130.6, 130.5, 130.4, 130.0, 129.8, 129.6, 129.5, 129.3, 129.0, 128.9, 127.5, 118.6–116.5 ($5\times\text{CF}_3$), 110.6, 103.2, 98.4, 97.7, 86.7, 83.7, 80.7, 77.8, 77.3, 77.1, 77.0, 76.0, 74.4, 73.8, 72.1, 71.8, 69.4, 67.7, 66.0, 64.6, 62.0, 53.3, 50.5, 49.7, 49.5, 41.5, 32.2, 27.0, 19.7, -4.9, -5.3 m.d. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +20.9$ (c 0,96, MeOH). AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{81}\text{H}_{78}\text{N}_5\text{O}_{24}\text{F}_{15}\text{NaSi}$: 1840,4464. Noteikts: 1840,4443.

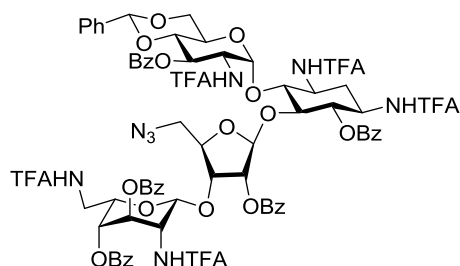


6,3',2'',3''',4''''-Penta-*O*-benzoil-4',6'-*O*-benzilidēn-1,3,2',2''',6''''-penta-*N*-trifluoracetilparomomicīns (143).

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā apaļkolbā (1 L) iesvēra penta-*O*-benzoilparomomicīna atvasinājumu **149** (70,39 g, 38,7 mmol, 1,0 ekv.) un pēc tam pievienoja 350 mL sausa THF. Šķīdumam pilinot 20 minūšu periodā istabas temperatūrā pievienoja 1,0 M TBAF šķīdumu tetrahidrofurānā (50,3 mL, 50,3 mmol, 1,3 ekv.). Pēc TBAF šķīduma pievienošanas dzeltenīgais reakcijas maisījums kļuva gaiši brūns. Brūngano šķīdumu maisīja istabas temperatūrā 20 h. Reakcijas gaitai un izejvielas:produkta attiecības noteikšanai izmantoja UESH-MS. Pēc reakcijas beigām brūnganajam šķīdumam pievienoja piesātinātu NH_4Cl ūdens šķīdumu (150 mL) un bāli brūnais šķīdums iekrāsojas oranžā krāsā. Iegūto oranžo suspensiju ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sausajam atlikumam pievienoja ūdeni (300 mL) un mazgāja ar EtOAc (3×400 mL). Organiskos slāņus mazgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu (2×400 mL), žāvēja virs b/ū Na_2SO_4 , filtrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iegūto dzeltenu eļļu izšķīdināja EtOAc (120 mL) un šķīdumu 30 minūšu periodā pilinot izgulsnēja heksānā (2,0 L), kuru maisīja ar magnētisko maisītāju. Iegūtās baltās nogulsnes filtrēja pazeminātā spiedienā, filtru mazgāja ar heksānu. Baltās nogulsnes žāvēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 65,97 g (100 %) produkta **143** kā baltu pulverveida vielu, kuru izmantoja tālāk bez papildus attīrīšanas. Savienojuma **143** raksturošanai tika attīrīta 200 mg alikvota ar

apgrieztās fāzes preparatīvo AEŠH, izmantojot XBridge® Prep C18 OBD™ kolonnu (eluentu no 5 % līdz 95% MeCN 0,1 % AcOH ūdens šķīdumā).

¹H-KMR (600 MHz, CD₃OD, δ): 8.27 (dd, *J*=8.4, 1.4 Hz, 2H), 8.11 (dd, *J*=8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.97 (dd, *J*=8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.78 (tt, *J*=7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.74–7.72 (m, 2H), 7.69 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.64 (tt, *J*=7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (tt, *J*=7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.49–7.47 (m, 2H), 7.47–7.43 (m, 3H), 7.42–7.38 (m, 4H), 7.32–7.28 (m, 3H), 7.22 (dd, *J*=8.4, 7.4 Hz, 2H), 7.00–6.94 (m, 1H), 6.91 (dd, *J*=8.4, 6.8 Hz, 2H), 6.21 (d, *J*=4.1 Hz, 1H), 5.62–5.56 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 5.33–5.29 (m, 1H), 5.29–5.26 (m, 2H), 5.24–5.22 (m, 1H), 5.08 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J*=10.6, 4.1 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J*=8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.45 (ddd, *J*=8.9, 4.4, 2.0 Hz, 1H), 4.40–4.29 (m, 4H), 4.08 (dd, *J*=10.3, 8.4 Hz, 1H), 4.01–3.93 (m, 3H), 3.91–3.84 (m, 2H), 3.81 (dt, *J*=8.6, 3.5 Hz, 1H), 3.75–3.67 (m, 2H), 3.54 (dd, *J*=14.0, 4.4 Hz, 1H), 2.17 (q, *J*=12.9 Hz, 1H), 2.03 (dt, *J*=12.9, 4.4 Hz, 1H) m.d. ¹³C-KMR (151 MHz, CD₃OD, δ): 167.3, 167.2, 166.5, 166.1, 165.7, 160.0–158.3 (5×COCF₃), 138.9, 135.0, 135.0, 134.4, 134.4, 134.3, 131.3, 131.0, 130.9, 130.8, 130.7, 130.6, 130.5, 130.0, 129.9, 129.9, 129.7, 129.5, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 127.5, 118.5–115.9 (5×CF₃), 110.3, 103.1, 98.4, 97.8, 86.8, 82.4, 80.5, 77.4, 77.2, 76.6, 75.7, 74.5, 71.7, 69.8, 69.4, 67.9, 64.7, 61.7, 53.3, 50.5, 50.1, 49.6, 49.5, 40.8, 32.1 m.d. [α]_D²⁰ +17.8 (*c* 1,07, MeOH). AIMS (*m/z*): [M+Na]⁺ aprēķināts C₇₅H₆₄N₅O₂₄F₁₅Na: 1726,3599. Noteikts: 1726,3567.

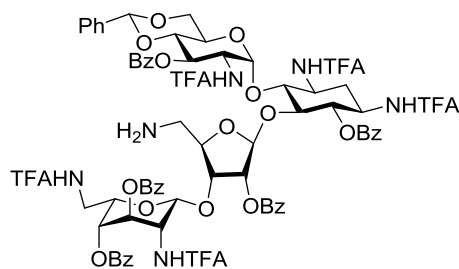


5''-Dezoksi-5''-azido-6,3',2'',3''',4''''-penta-*O*-benzoil-4',6'-*O*-benzilidēn-1,3,2',2''',6''''-penta-*N*-trifluoracetilparomomicīns (153).

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā apaļkolbā (1 L) iesvēra paromomicīna spirta atvasinājumu **143** (40,0 g, 23,5 mmol, 1,0 ekv.) un izšķīdināja 500 mL sausa CH₂Cl₂. Dzeltenīgo šķīdumu atdzesēja līdz -10 °C temperatūrai (ledus/NaCl vanna), pievienoja 2,6-lutidīnu (**151**) (13,6 mL, 117 mmol, 5,0 ekv.) un pilinot 20 minūšu periodā pievienoja Tf₂O (**150**) (11,8 mL, 70,4 mmol, 3,0 ekv.). Dzelteno šķīdumu maisīja -10 °C temperatūrā 1 h, kā laikā šķīdums kļuva tumši brūns. Pēc reakcijas beigām tumši brūno šķīdumu pārlēja dalāmajā piltuvē un mazgāja ar ūdeni (300 mL). Organisko slāni atdalīja un ūdens slāni ekstrahēja ar CH₂Cl₂ (2×300 mL). Organiskos slāņus apvienoja, žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, filtrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iegūto brūngano eļļu izšķīdināja sausā MeCN

(200 mL) un pievienoja NaN_3 (7,79 g, 120 mmol, 5,0 ekv.) un 18-kraunu-6 (3,17 g, 12,0 mmol, 0,5 ekv.). Tumši oranžo suspensiju maisīja istabas temperatūrā 3 h. Reakcijas gaitai un izejvielas:produkta attiecības noteikšanai izmantoja UEŠH-MS. Pēc reakcijas beigām iegūto suspensiju ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sausajam atlikumam (oranžajai eļļai) pievienoja EtOAc (300 mL) un mazgāja ar ūdeni (400 mL). Organisko slāni atdalīja un ūdens slāni ekstrahēja ar EtOAc (2×300 mL). Organiskos slāņus mazgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu (2×200 mL), žāvēja virs b/ū Na_2SO_4 , filtrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Produktu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (eluents no 20 % līdz 100 % EtOAc petrolēterī). Produktu saturošās frakcijas ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iegūto dzelteno eļļu izšķīdināja CH_2Cl_2 (30 mL) un šķīdumu 20 minūšu periodā pilinot izgulsnēja heksānā (1 L), kuru maisīja ar magnētisko maisītāju. Iegūtās iedzeltenās nogulsnes filtrēja pazeminātā spiedienā, filtru mazgāja ar heksānu. Iedzeltenās nogulsnes žāvēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 31,72 g (77 %) produkta **153** kā iedzeltenu pulverveida vielu. Savienojuma **153** raksturošanai tika attīrīta 200 mg alikvota ar apgrieztās fāzes preparatīvo AEŠH, izmantojot XBridge® Prep C18 OBD™ kolonnu (eluents no 5 % līdz 95 % MeCN 0,1 % AcOH ūdens šķīdumā).

^1H -KMR (600 MHz, CD_3OD , δ): 8.29 (dd, $J=8.4$, 1.4 Hz, 2H), 8.11 (dd, $J=8.4$, 1.4 Hz, 2H), 7.98 (dd, $J=8.4$, 1.4 Hz, 2H), 7.81–7.78 (m, 1H), 7.74–7.68 (m, 4H), 7.64 (tt, $J=7.4$, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (tt, $J=7.4$, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=8.4$, 7.4 Hz, 2H), 7.47–7.42 (m, 3H), 7.41–7.37 (m, 4H), 7.31–7.27 (m, 3H), 7.21 (dd, $J=8.4$, 7.4 Hz, 2H), 6.97–6.92 (m, 1H), 6.89 (dd, $J=8.2$, 6.7 Hz, 2H), 6.30 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 5.63–5.55 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 5.32–5.30 (m, 1H), 5.29–5.26 (m, 2H), 5.25–5.21 (m, 1H), 5.06 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J=10.6$, 4.1 Hz, 1H), 4.53 (dd, $J=8.6$, 4.4 Hz, 1H), 4.49 (ddd, $J=9.2$, 4.4, 1.9 Hz, 1H), 4.42–4.27 (m, 4H), 4.10 (dd, $J=10.3$, 8.4 Hz, 1H), 3.98 (td, $J=9.7$, 4.7 Hz, 1H), 3.95 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.93–3.88 (m, 2H), 3.88–3.82 (m, 2H), 3.80 (dt, $J=8.7$, 2.6 Hz, 1H), 3.67 (dd, $J=13.5$, 2.6 Hz, 1H), 3.43 (dd, $J=14.1$, 4.4 Hz, 1H), 2.18 (q, $J=12.9$ Hz, 1H), 2.04 (dt, $J=12.9$, 4.4 Hz, 1H) m.d. ^{13}C -KMR (151 MHz, CD_3OD , δ): 167.3, 167.2, 166.5, 166.0, 165.7, 159.8–158.4 ($5 \times \text{COCF}_3$), 138.8, 135.0, 135.0, 134.4, 134.4, 134.3, 131.3, 131.0, 130.9, 130.8, 130.7, 130.6, 130.5, 130.0, 129.9, 129.9, 129.7, 129.5, 129.4, 129.2, 129.1, 129.0, 127.5, 118.7–115.7 ($5 \times \text{CF}_3$), 110.6, 103.1, 98.3, 98.0, 87.1, 80.8, 79.5, 77.3, 77.1, 76.4, 75.1, 74.3, 71.6, 69.8, 69.5, 67.8, 64.8, 53.3, 50.6, 50.4, 50.1, 49.6, 49.5, 40.7, 32.1 m.d. $[\alpha]_D^{20} +41.9$ (c 1,17, MeOH). AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{75}\text{H}_{63}\text{N}_8\text{O}_{23}\text{F}_{15}\text{Na}$: 1751,3664. Noteikts: 1751,3624.

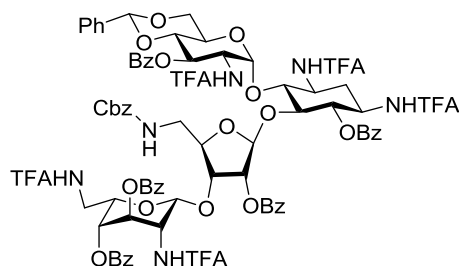


5''-Dezoksi-5''-amino-6,3',2'',3''',4'''-penta-*O*-benzoil-4',6'-*O*-benzilidēn-1,3,2',2'',6'''-penta-*N*-trifluoracetilparomomicīns (142).

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā apaļkolbā (1 L) iesvēra 5''-dezoksiazidoparomomicīna atvasinājumu **153** (31,72 g, 18,3 mmol, 1,0 ekv.) un pēc tam pievienoja sausu un degazētu THF (300 mL) un degazētu ūdeni (206 mL). Dzeltēnīgo šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai (ledus/ūdens vanna) un pilinot 20 minūšu periodā pievienoja 1,0 M PMe₃ šķīdumu THF (18,3 mL, 18,3 mmol, 1,0 ekv.). Pēc 1 M PMe₃ šķīduma pievienošanas reakcijas maisījumu atsildīja līdz istabas temperatūrai un maisīja istabas temperatūrā 10 h. Reakcijas gaitai un izejvielas:produkta attiecības noteikšanai izmantoja UEŠH-MS. Pēc reakcijas beigām iegūto šķīdumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (eluents no 25 % līdz 100 % EtOAc heksānā). Ieguva 12,61 g (40 %) produkta **142** kā baltu pulverveida vielu. Savienojuma **142** raksturošanai tika attīrīta 100 mg alikvota ar apgrieztās fāzes preparatīvo AEŠH, izmantojot XBridge® Prep C18 OBD™ kolonnu (eluents no 10 % līdz 90 % MeCN 0,1 % AcOH ūdens šķīdumā).

¹H-KMR (600 MHz, CD₃OD, δ): 8.35–8.30 (m, 2H), 8.14 (dd, *J*=8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.97 (dd, *J*=8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.83–7.78 (m, 1H), 7.75–7.72 (m, 2H), 7.72–7.69 (m, 2H), 7.66 (td, *J*=8.8, 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.62–7.58 (m, 1H), 7.50 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.48–7.42 (m, 4H), 7.42–7.38 (m, 3H), 7.32–7.28 (m, 3H), 7.23 (dd, *J*=8.4, 7.4 Hz, 2H), 6.97–6.92 (m, 1H), 6.89 (t, *J*=8.4, 6.7 Hz, 2H), 5.99 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.40 (s, 1H), 5.35–5.32 (m, 1H), 5.30 (t, *J*=2.9 Hz, 1H), 5.28–5.26 (m, 1H), 5.13 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J*=10.6, 4.2 Hz, 1H), 4.46–4.42 (m, 1H), 4.41 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.37 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.36–4.34 (m, 1H), 4.32 (dd, *J*=4.4, 2.5 Hz, 1H), 4.29 (t, *J*=4.7 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J*=3.9, 2.1 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J*=5.7, 4.2 Hz, 1H), 4.23 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J*=10.3, 8.5 Hz, 1H), 4.00–3.97 (m, 2H), 3.96 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.91 (td, *J*=8.7, 2.8 Hz, 1H), 3.86 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J*=14.1, 3.4 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J*=13.7, 2.8 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J*=13.7, 8.4 Hz, 1H), 2.25 (q, *J*=12.9 Hz, 1H), 2.05 (dt, *J*=12.9, 4.4 Hz, 1H) m.d. ¹³C-KMR (151 MHz, CD₃OD, δ): 173.0, 167.3, 167.2, 166.4, 165.8, 165.6, 160.2–158.4 (5×COCF₃), 138.7, 135.0, 135.0, 134.5, 134.5, 131.3, 131.0, 130.7, 130.6, 130.5, 130.0, 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.2, 129.1, 129.0, 127.5, 118.1–160.0 (5×CF₃), 110.5, 103.1, 98.0, 97.6, 87.3, 80.5, 77.5, 77.2, 77.1, 75.8, 75.6, 71.2, 69.9,

69.4, 67.7, 64.8, 61.5, 53.6, 50.5, 49.9, 49.6, 44.4, 40.7, 31.8 m.d. $[\alpha]_D^{20} +18.0$ (c 1,00, MeOH). AIMS (m/z): $[M+H]^+$ aprēķināts $C_{75}H_{66}N_6O_{23}F_{15}$: 1703,3940. Noteikts: 1703,3945.

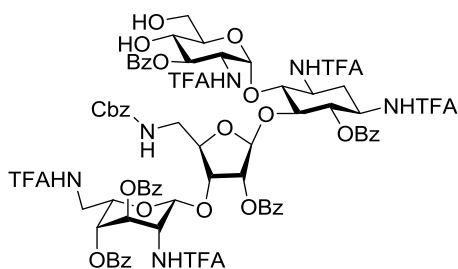


5''-Dezoksi-5''-karboksibenzilamino-6,3',2'',3''',4'''-penta-*O*-benzoil-4',6'-*O*-benzilidēn-1,3,2',2''',6'''-penta-*N*-trifluoracetilparomomicīns (154).

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā apaļkolbā (100 mL) iesvēra 5''-dezoksiaminoparomomicīna atvasinājumu **142** (3,59 g, 2,11 mmol, 1,0 ekv.) un pēc tam pievienoja sausu CH_2Cl_2 (30 mL). Iedzelteno šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai (ledus/ūdens vanna) un pilinot 5 minūšu periodā pievienoja Cbz-Cl (1,20 mL, 8,43 mmol, 4,0 ekv.). Pēc Cbz-Cl pievienošanas dzelteno šķīdumu maisīja 0 °C temperatūrā 1 h. Pēc tam pilinot 5 minūšu periodā pievienoja piridīnu (0,34 mL, 4,21 mmol, 2,0 ekv.) un dzidro, dzelteno šķīdumu maisīja 0 °C temperatūrā 1 h un tad istabas temperatūrā 2 h. Reakcijas gaitai un izejvielas:produkta attiecības noteikšanai izmantoja UEŠH-MS. Pēc reakcijas beigām dzeltenīgo šķīdumu pārlēja dalāmajā piltuvē un mazgāja ar ūdeni (50 mL). Organisko slāni atdalīja un ūdens slāni ekstrahēja ar CH_2Cl_2 (2×30 mL). Organiskos slāņus apvienoja un mazgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu (30 mL), žāvēja virs b/ū Na_2SO_4 , filtrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu (dzeltena eļļa) attīrīja ar tiešās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (eluents no 25 % līdz 50 % EtOAc heksānā). Produktu pēc ietvaicēšanas izšķīdināja nelielā daudzumā CH_2Cl_2 un pievienoja heksānu. Iegūtās baltās nogulsnes žāvēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 3,45 g (89 %) produkta **154** kā baltu pulverveida vielu. Savienojuma **154** raksturošanai tika attīrīta 100 mg alikvota ar apgrieztās fāzes preparatīvo AEŠH, izmantojot XBridge® Prep C18 OBD™ kolonnu (eluents no 10 % līdz 90 % MeCN 0,1 % AcOH ūdens šķīdumā).

1H -KMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 8.66 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.98–7.93 (m, 4H), 7.91 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.82–7.73 (m, 2H), 7.67 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.55–7.45 (m, 5H), 7.41 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.39–7.36 (m, 2H), 7.35–7.28 (m, 5H), 7.23–7.13 (m, 2H), 7.06 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.65–5.61 (m, 1H), 5.56 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.48–5.37 (m, 3H), 5.34–5.22 (m, 2H), 5.14 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 5.11 (t, $J=4.5$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J=3.2$ Hz, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.59–4.49 (m, 1H), 4.37–4.16 (m, 6H), 4.16–4.05 (m, 2H), 4.03–3.94 (m, 3H),

3.90–3.79 (m, 2H), 3.72–3.62 (m, 2H), 3.43–3.33 (m, 1H), 3.20 (dd, $J=14.5, 5.8$ Hz, 1H), 2.34 (d, $J=12.2$ Hz, 1H) m.d. ^{13}C -KMR (151 MHz, CDCl_3 , δ): 167.3, 167.2, 165.8, 165.1, 164.2, 157.7, 158.4–157.0 ($5\times\text{COCF}_3$), 136.8, 136.3, 134.4, 134.3, 134.2, 133.8, 133.7, 130.3, 130.0, 129.9, 129.8, 129.8, 129.4, 128.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.4, 126.4, 126.3, 117.1–114.3 ($5\times\text{CF}_3$), 107.0, 102.0, 98.8, 97.6, 81.1, 78.7, 77.9, 75.5, 74.2, 72.7, 69.9, 68.9, 68.4, 67.1, 64.1, 53.9, 49.9, 49.4, 49.2, 48.7, 42.3, 40.9, 31.7 m.d. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +6.5$ (c 1,74, MeOH). AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{83}\text{H}_{71}\text{N}_6\text{O}_{25}\text{F}_{15}\text{Na}$: 1859,4127. Noteikts: 1859,4125.

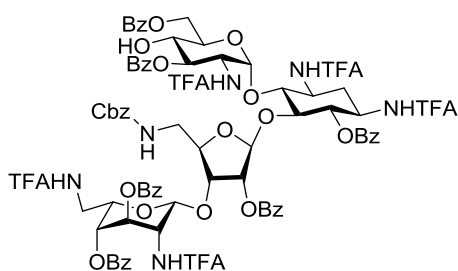


5''-Dezoksi-5''-karboksibenzilamino-6,3',2'',3''',4'''-penta-*O*-benzoil-1,3,2',2''',6'''-penta-*N*-trifluoracetilparomomicīns (155).

Apaļkolbā (50 mL) iesvēra 5''-dezoksi-5''-karboksibenzilaminoparomomicīna atvasinājumu **154** (2,64 g, 1,43 mmol, 1,0 ekv.) un pēc tam pievienoja ledus etiķskābi (10,1 mL) un dejonizētu ūdeni (2,3 mL). Dzidro dzeltenīgo šķīdumu maisīja 65 °C temperatūrā 18 h. Reakcijas gaitai un izejvielas:produkta attiecības noteikšanai izmantoja UEŠH-MS. Pēc reakcijas beigām šķīdumu atdzesēja līdz istabas temperatūrai un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (eluents no 25 % līdz 100 % EtOAc heksānā). Produktu pēc ietvaicēšanas izšķīdināja nelielā daudzumā CH_2Cl_2 un pievienoja heksānu. Iegūtās baltās nogulsnes žāvēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 2,16 g (86 %) produkta **155** kā baltu pulverveida vielu. Savienojuma **155** raksturošanai tika attīrīta 100 mg alikvota ar apgrieztās fāzes preparatīvo AEŠH, izmantojot XBridge® Prep C18 OBDTM kolonnu (eluents no 5 % līdz 95 % MeCN 0,1 % AcOH ūdens šķīdumā).

^1H -KMR (600 MHz, CD_3OD , δ): 8.24 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.74 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.66–7.56 (m, 6H), 7.52–7.41 (m, 7H), 7.35 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 5.88 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J=11.0, 8.8$ Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.32 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.29 (t, $J=2.9$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 5.20–5.16 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.54 (dd, $J=11.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.49 (td, $J=6.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.38–4.23 (m, 4H), 4.12 (dd, $J=10.3, 8.4$ Hz, 1H), 3.99–3.93 (m, 1H), 3.90 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.86–3.73 (m, 4H), 3.62 (dd, $J=14.4, 3.2$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J=6.5$ Hz,

2H), 3.40 (dd, $J=14.4, 6.2$ Hz, 1H), 2.11 (q, $J=12.9$ Hz, 1H), 2.03 (dd, $J=12.9, 4.4$ Hz, 1H) m.d. ^{13}C -KMR (151 MHz, CD_3OD , δ): 167.8, 167.2, 166.5, 166.4, 165.5, 159.2, 159.9–158.2 ($5\times\text{COCF}_3$), 138.3, 135.1, 134.9, 134.7, 134.4, 134.3, 134.2, 131.3, 131.1, 131.0, 130.9, 130.8, 130.7, 130.5, 129.9, 129.8, 129.6, 129.5, 129.4, 129.4, 129.2, 129.0, 128.8, 118.8–115.5 ($5\times\text{CF}_3$), 109.7, 98.9, 97.5, 85.1, 81.9, 78.5, 77.7, 76.8, 76.5, 74.9, 74.2, 73.8, 69.6, 69.4, 67.8, 61.9, 53.4, 50.4, 50.3, 49.7, 40.6, 43.8, 41.0, 32.3 m.d. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +27.4$ (c 1.02, MeOH). AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{76}\text{H}_{65}\text{N}_6\text{O}_{25}\text{F}_{15}\text{Na}$: 1771,3814. Noteikts: 1771,3860.

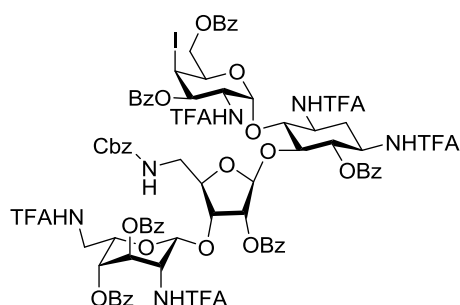


5''-Dezoksi-5''-karboksibenzilamino-6,3',6',2'',3''',4''''-heksa-O-benzoil-1,3,2',2''',6''''-penta-N-trifluoracetilparomomicīns (141).

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā apaļkolbā (100 mL) iesvēra paromomicīna atvasinājumu **155** (2,06 g, 1,18 mmol, 1,0 ekv.) un pēc tam pievienoja sausu MeCN (25 mL). Iedzeltenu šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai (ledus/ūdens vanna) un pievienoja TEA (0,25 mL, 1,76 mmol, 1,5 ekv.) un pēc tam pilinot 30 minūšu periodā pievienoja BzCN (**156**) (170 mg, 1,29 mmol, 1,1 ekv.) šķīdumu 5 mL sausa MeCN. Dzidro, bezkrāsaino šķīdumu maisīja 0 °C temperatūrā 2 h. Reakcijas gaitai un izejvielas:produkta attiecības noteikšanai izmantoja UEŠH-MS. Pēc reakcijas beigām reakcijas maisījumam pievienoja MeOH (0,5 mL) un šķīdumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (eluents no 25 % līdz 50 % EtOAc heksānā). Produktu pēc ietvaicēšanas izšķīdināja nelielā daudzumā CH_2Cl_2 un pievienoja heksānu. Iegūtās baltās nogulsnes žāvēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 1,98 g (91 %) produkta **141** kā baltu pulverveida vielu. Savienojuma **141** raksturošanai tika attīrīta 100 mg alikvota ar apgrieztās fāzes preparatīvo AEŠH, izmantojot XBridge® Prep C18 OBDTM kolonnu (eluents no 5 % līdz 95 % MeCN 0,1 % AcOH ūdens šķīdumā).

^1H -KMR (600 MHz, CD_3OD , δ): 8.26 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 2H), 8.11–8.07 (m, 4H), 8.03 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.76 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.68–7.58 (m, 5H), 7.54 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.51–7.42 (m, 7H), 7.36–7.30 (m, 4H), 7.29–7.23 (m, 3H), 7.13 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 5.95 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 5.49 (ddd, $J=11.0, 8.6, 1.4$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.35 (t, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.29 (t, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.24–5.20 (m, 2H), 5.17 (s, 1H), 5.13

(d, $J=12.6$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 4.66–4.57 (m, 2H), 4.49–4.44 (m, 1H), 4.41 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.38–4.30 (m, 2H), 4.28 (dd, $J=8.4, 4.7$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J=10.3, 8.4$ Hz, 1H), 4.11–4.04 (m, 2H), 3.98–3.90 (m, 1H), 3.87–3.82 (m, 1H), 3.64 (dd, $J=14.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.57–3.46 (m, 2H), 3.38 (dd, $J=14.6, 5.7$ Hz, 1H), 2.17 (q, $J=12.9$ Hz, 1H), 2.07 (dt, $J=12.9, 4.4$ Hz, 1H) m.d. ^{13}C -KMR (151 MHz, CD_3OD , δ): 166.7, 166.4, 165.8, 165.0, 164.9, 164.1, 158.7–156.9 ($5\times\text{COCF}_3$), 136.9, 133.6, 133.5, 133.3, 133.0, 132.9, 129.9, 129.8, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 128.5, 128.3, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 128.0, 127.8, 127.5, 127.1, 117.1–114.4 ($5\times\text{CF}_3$), 108.2, 97.4, 96.2, 83.9, 80.1, 76.7, 76.7, 75.3, 75.2, 73.5, 72.3, 70.6, 68.3, 67.9, 66.3, 66.3, 62.4, 52.1, 49.2, 48.9, 48.4, 42.0, 39.4, 30.8 m.d. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +39.3$ (c 1,09, MeOH). AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{83}\text{H}_{71}\text{N}_6\text{O}_{26}\text{F}_{15}\text{Na}$: 1875,4076. Noteikts: 1875,4088.

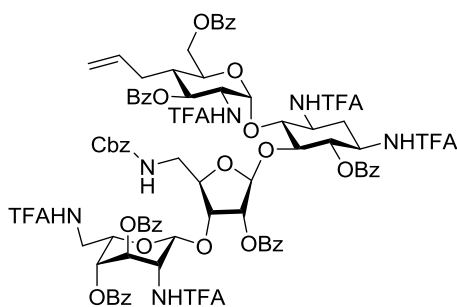


5''-Dezoksi-5''-karboksibenzilamino-6,3',6',2'',3''',4'''-heksa-*O*-benzoil-4'-dezoksi-4'-jod-1,3,2',2''',6'''-penta-*N*-trifluoracetil-4'-*epi*-paromomicīns (158).

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā apaļkolbā (500 mL) iesvēra heksa-*O*-benzoil-paromomicīna atvasinājumu **141** (6,39 g, 3,45 mmol, 1,0 ekv.) un izšķīdināja 70 mL sausa CH_2Cl_2 . Dzeltēno šķīdumu atdzesēja līdz 0°C temperatūrai (ledus/ūdens vanna), pievienoja piridīnu (2,1 mL, 25,9 mmol, 7,5 ekv.) un pilinot 15 minūšu periodā pievienoja Tf_2O (**150**) (1,7 mL, 10,3 mmol, 3,0 ekv.). Dzeltēno šķīdumu maisīja 0°C temperatūrā 1 h, kā laikā šķīdums kļuva tumši dzeltens. Pēc reakcijas beigām dzeltēno šķīdumu pārlēja dalāmajā piltuvē un mazgāja ar ūdeni (120 mL). Organisko slāni atdalīja un ūdens slāni ekstrahēja ar CH_2Cl_2 (2×60 mL). Organiskos slāņus apvienoja, žāvēja virs b/ū Na_2SO_4 , filtrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iegūto dzeltēno eļļu izšķīdināja sausā acetonā (70 mL) un pievienoja kālija jodīdu (5,73 g, 34,5 mmol, 10,0 ekv.). Dzeltēno suspensiju karsēja 55°C temperatūrā 6 h. Pēc karsēšanas iegūto oranžīgo suspensiju filtrēja caur *Celite*® slāni, uz filtra skaloja ar CH_2Cl_2 , filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Produktu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (eluents no 25 % līdz 50 % EtOAc heksānā). Produktu pēc ietvaicēšanas izšķīdināja nelielā daudzumā CH_2Cl_2 un pievienoja heksānu. Iegūtās baltās nogulsnes žāvēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 5,64 g (83 %) produkta **158** kā baltu pulverveida vielu.

Savienojuma **158** raksturošanai tika attīrīta 100 mg alikvota ar apgrieztās fāzes preparatīvo AEŠH, izmantojot XBridge® Prep C18 OBD™ kolonnu (eluents no 5 % līdz 95 % MeCN 0,1 % AcOH ūdens šķīdumā).

¹H-KMR (600 MHz, CD₃OD, δ): 8.29 (dd, *J*=8.4, 1.4 Hz, 2H), 8.11 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 8.08–8.03 (m, 5H), 7.80 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.77 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.69–7.62 (m, 5H), 7.57–7.42 (m, 11H), 7.39–7.32 (m, 2H), 7.31–7.24 (m, 3H), 7.07 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.97 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 6.13 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.37–5.31 (m, 2H), 5.29–5.27 (m, 1H), 5.26–5.21 (m, 3H), 5.20–5.16 (m, 2H), 5.05 (dd, *J*=11.0, 3.8 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J*=11.0, 3.8 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J*=10.7, 5.4 Hz, 1H), 4.54–4.49 (m, 1H), 4.43–4.30 (m, 4H), 4.09 (dd, *J*=10.3, 8.5 Hz, 1H), 3.96 (ddd, *J*=8.9, 5.8, 3.5 Hz, 1H), 3.92–3.88 (m, 1H), 3.77–3.66 (m, 2H), 3.63–3.51 (m, 2H), 3.44 (dd, *J*=14.7, 5.8 Hz, 1H), 2.16 (q, *J*=12.8 Hz, 1H), 2.06 (dt, *J*=12.8, 4.4 Hz, 1H) m.d. ¹³C-KMR (151 MHz, CD₃OD, δ): 165.7, 165.6, 165.2, 165.1, 164.8, 164.2, 158.8–156.7 (5×COCF₃), 137.0, 133.6, 133.6, 133.5, 133.3, 133.2, 132.9, 129.9, 129.7, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 128.8, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.5, 127.4, 117.3–114.2 (5×CF₃), 108.4, 97.4, 95.9, 84.0, 80.3, 76.5, 76.2, 75.3, 75.3, 72.3, 68.8, 68.3, 66.4, 66.3, 66.2, 66.1, 50.6, 48.9, 48.9, 48.3, 42.0, 39.5, 36.4, 30.6 m.d. [α]_D²⁰ +28.8 (*c* 1.04, MeOH). AIMS (*m/z*): [M+Na]⁺ aprēķināts C₈₃H₇₀N₆O₂₅F₁₅NaI: 1985,3093. Noteikts: 1985,3112.



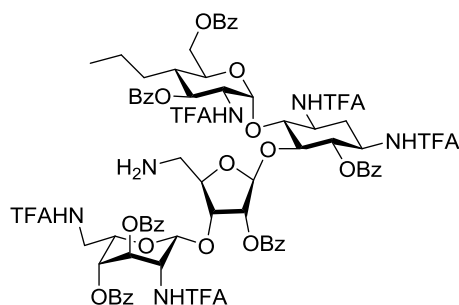
5''-Dezoksi-5''-karboksibenzilamino-6,3',6',2'',3''',4'''-heksa-*O*-benzoil-4'-dezoksi-4'-alil-1,3,2',2''',6'''-penta-*N*-trifluoracetilparomomicīns (140).

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā apaļkolbā (100 mL) ievēra *epi*-jod-paromomicīna atvasinājumu **158** (1,01 g, 0,51 mmol, 1,0 ekv.) un pēc tam pievienoja sausu 1,2-dihlorbenzolu (35 mL). Bezkrāsainajam šķīdumam pievienoja alilsulfonilbenzolu (**75**) (0,79 mL, 5,13 mmol, 10,0 ekv.), un šķīdumu maisīja argona atmosfērā 5 minūtes. Tālāk dzidro, bezkrāsaino šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai (ledus/ūdens vanna) un 1 minūtes laikā pievienoja 1 M BEt₃ šķīdumu heksānā (1,54 mL, 1,54 mmol, 3,0 ekv.), šļirces adatai atrodoties šķīdinātāja slānī. Apaļkolbai noņēma septu un bezkrāsaino šķīdumu maisīja 0 °C temperatūrā 1 stundu. Reakcijas gaitai un izejvielas:produkta attiecības noteikšanai

izmantoja UEŠH-MS. 1 M BEt₃ šķīduma pievienošana tika atkārtota vēl 5 reizes (5×3,0 ekv. jeb 5×1,54 mL) ik pēc 1-2 stundām 0 °C temperatūrā, kamēr tika sasniegta pilna izejvielas konversija. Pēc reakcijas beigām pelēcīgo suspensiju ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu izšķīdināja CH₂Cl₂ (20 mL) un filtrēja caur silikagela slāni, uz filtra skaloja sākumā ar CH₂Cl₂ (alilsulfonilbenzols), pēc tam ar EtOAc (produkts). Filtrātu (EtOAc slāni) ietvaicēja pazeminātā spiedienā un produktu attīrīja ar apgrieztās fāzes preparatīvo AEŠH, izmantojot XBridge® Prep C18 OBD™ kolonnu (eluents no 70 % līdz 95 % MeCN 0,1 % AcOH ūdens šķīdumā). Produktu pēc ietvaicēšanas izšķīdināja nelielā daudzumā CH₂Cl₂ un pievienoja heksānu. Iegūtās baltās nogulsnes žāvēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 498 mg (40 %) produkta **140** kā baltu pulverveida vielu.

No jod-paromomicīna atvasinājuma **172** (100 mg, 0,051 mmol, 1,0 ekv.), izmantojot 9,0 ekv. 1 M BEt₃ šķīdumu heksānā (3×0,15 mL, 0,46 mmol, 3×3,0 ekv.), alilsulfonilbenzolu (**75**) (79 µL, 0,51 mmol, 10,0 ekv.) un sausu 1,2-dihlorbenzolu (3 mL) ieguva 57 mg (60 %) produkta **140** kā baltu pulverveida vielu.

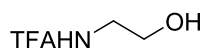
¹H-KMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.29–8.25 (m, 2H), 8.08 (t, *J*=6.9 Hz, 4H), 7.99 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.83–7.74 (m, 3H), 7.70–7.58 (m, 5H), 7.55–7.42 (m, 9H), 7.36–7.22 (m, 7H), 7.10 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.98 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 6.02 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 5.88–5.72 (m, 1H), 5.50 (t, *J*=10.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.33 (dd, *J*=10.5, 9.3 Hz, 1H), 5.28 (t, *J*=2.9 Hz, 1H), 5.24–5.17 (m, 3H), 5.16–5.07 (m, 2H), 5.06–4.97 (m, 1H), 4.92–4.90 (m, 1H), 4.67–4.58 (m, 3H), 4.49–4.45 (m, 1H), 4.41 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.38–4.26 (m, 3H), 4.15–4.07 (m, 2H), 3.98–3.89 (m, 1H), 3.88–3.85 (m, 1H), 3.72–3.63 (m, 1H), 3.58–3.48 (m, 2H), 3.42–3.34 (m, 1H), 2.50–2.40 (m, 1H), 2.31–2.24 (m, 2H), 2.14 (q, *J*=12.7 Hz, 1H), 2.06 (dt, *J*=8.2, 4.6 Hz, 1H) m.d. ¹³C-KMR (101 MHz, CD₃OD, δ): 166.4, 166.2, 165.8, 165.0, 164.8, 164.2, 158.8–156.6 (5×COCF₃), 157.6, 136.9, 134.0, 133.6, 133.5, 133.2, 133.1, 133.0, 132.9, 129.9, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.2, 129.1, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.5, 127.1, 116.5, 117.8–114.1 (5×CF₃), 108.4, 97.4, 96.4, 84.3, 80.0, 76.8, 76.7, 75.4, 75.3, 72.3, 71.0, 69.9, 68.3, 66.3, 66.3, 63.3, 53.0, 49.3, 48.9, 48.3, 42.1, 41.3, 39.4, 31.2, 30.9 m.d. [α]_D²⁰ +28.7 (*c* 1,21, MeOH). AIMS (*m/z*): [M+Na]⁺ aprēķināts C₈₆H₇₅N₆O₂₅F₁₅Na: 1899,4440. Noteikts: 1899,4436.



5''-Dezoksi-5''-amino-6,3',6',2'',3''',4''''-heksa-*O*-benzoil-4'-dezoksi-4'-propil-1,3,2',2''',6''''-penta-*N*-trifluoracetilparomomicīns (2).

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā tērauda autoklāvā iesvēra alilparomomicīna atvasinājumu **140** (498 mg, 0,26 mmol, 1,0 ekv.) un pēc tam pievienoja ledus etiķskābi (10,1 mL) un dejonizētu ūdeni (2,3 mL). Dzidrajam bezkrāsainajam šķīdumam pievienoja 5 % Pd/C (1,69 g, 0,79 mmol, 3,0 ekv.) un autoklāvu aizgriezta ar tērauda aizgriezni, kurā iebūvēts manometrs. Autoklāvu uzpildīja ar H₂ līdz 5 atm spiedienam un maisīja istabas temperatūrā 18 stundas. Pēc reakcijas beigām melno suspensiju filtrēja caur silikagela slāni, uz filtra skaloja ar 80 % AcOH ūdens šķīdumu, filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Oranžīgo atlikumu pēc ietvaicēšanas izšķīdināja nelielā daudzumā CH₂Cl₂ un pievienoja heksānu. Iegūtās bēšīgās nogulsnes žāvēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 463 mg (100 %) produkta **2** kā bēšīgu pulverveida vielu. Savienojuma **2** raksturošanai tika attīrīta 100 mg alikvota ar apgrieztās fāzes preparatīvo AEŠH, izmantojot XBridge® Prep C18 OBD™ kolonnu (eluents no 5 % līdz 95 % MeCN 0,1 % AcOH ūdens šķīdumā).

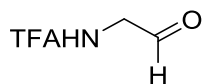
¹H-KMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.32–8.28 (m, 2H), 8.11 (ddd, *J*=8.4, 6.7, 1.4 Hz, 4H), 8.02–7.99 (m, 2H), 7.80–7.75 (m, 1H), 7.74–7.68 (m, 4H), 7.67–7.60 (m, 3H), 7.57–7.50 (m, 3H), 7.50–7.43 (m, 4H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.21 (dd, *J*=8.4, 7.4 Hz, 2H), 6.99–6.88 (m, 3H), 6.02 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 5.50 (t, *J*=10.7 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.34–5.26 (m, 3H), 5.24–5.21 (m, 1H), 5.11 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J*=12.5, 2.4 Hz, 1H), 4.56–4.49 (m, 2H), 4.47–4.39 (m, 2H), 4.37–4.25 (m, 2H), 4.25–4.20 (m, 1H), 4.14–4.06 (m, 2H), 3.96 (t, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.86–3.75 (m, 2H), 3.36 (dd, *J*=14.1, 3.9 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J*=13.7, 3.6 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J*=13.7, 7.4 Hz, 1H), 2.32 (tt, *J*=10.9, 3.6 Hz, 1H), 2.19 (q, *J*=12.9 Hz, 1H), 2.03 (dt, *J*=12.9, 4.4 Hz, 1H), 1.54–1.37 (m, 3H), 1.33–1.24 (m, 1H), 0.79 (t, *J*=6.8 Hz, 3H) m.d. ¹³C-KMR (101 MHz, CD₃OD, δ): 167.8, 167.6, 167.3, 166.4, 165.9, 165.6, 160.2–157.9 (5×COCF₃), 158.8, 135.0, 134.6, 134.5, 134.5, 134.4, 131.3, 131.1, 131.1, 131.0, 130.7, 130.7, 130.6, 130.5, 130.4, 130.0, 129.8, 129.7, 129.7, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 119.2–115.2 (5×CF₃), 110.0, 98.2, 97.5, 86.8, 81.3, 77.7, 77.6, 77.1, 76.1, 75.0, 73.0, 71.2, 69.9, 67.6, 65.0, 54.4, 50.7, 50.0, 49.8, 49.5, 49.3, 44.8, 42.8, 40.6, 32.1, 30.4, 20.5, 14.7 m.d. [α]_D²⁰ +34.9 (*c* 1,26, MeOH). AIMS (*m/z*): [M+H]⁺ aprēķināts C₇₈H₇₂N₆O₂₃F₁₅: 1745,4409. Noteikts: 1745,4438.



2,2,2-Trifluor-*N*-(2-hidroksietil)acetamīds (**164**).

Apaļkolbā (50 mL) iesvēra etil-2,2,2-trifluoracetātu **163** (15,7 g, 111 mmol, 1,35 ekv.) un apaļkolbu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai (ledus/ūdens vanna). Pievienoja 2-amino-1-etanolu **162** (5,0 mL, 82 mmol, 1,0 ekv.), šķīdumu atsildīja līdz istabas temperatūrai un maisīja 2 stundas istabas temperatūrā. Pēc reakcijas beigām bezkrāsaino šķīdumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 12,3 g (96 %) produkta **164** kā bezkrāsainu eļļu, kas stāvot ist. temp. kristalizējās par baltu vielu. Iegūto produktu izmantoja tālāk bez papildus attīrīšanas.

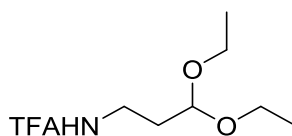
¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 6.83 (pl s, 1H), 3.81 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.55 (dt, *J*=5.5, 5.2 Hz, 2H), 1.94 (pl s, 1H) m.d., kas sakrīt ar literatūrā minēto [77].



2,2,2-Trifluor-*N*-(2-oksoetil)acetamīds (**159a**).

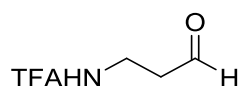
Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā augstspiediena stobrā (100 mL) iesvēra 2,2,2-trifluor-*N*-(2-hidroksietil)acetamīdu **164** (1,50 g, 9,55 mmol, 1,0 ekv.) un pievienoja 25 mL sausa THF. Šķīdumam pievienoja IBX (2,94 g, 10,5 mmol, 1,1 ekv.) un balto suspensiju sildīja 60 °C temperatūrā 18 stundas. Pēc reakcijas beigām oranžo suspensiju atdzesēja līdz istabas temperatūrai, tad suspensiju filtrēja caur *Celite*® slāni, uz filtra skaloja ar THF, filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 1,48 g (100 %) produkta **159a** kā brūnu cietvielu. Iegūto produktu izmantoja tālāk bez papildus attīrīšanas.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 9.72 (s, 1H), 7.02 (pl s, 1H), 4.35 (dd, *J*=4.8, 0.6 Hz, 2H) m.d. ¹³C-KMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 193.7, 160.9, 117.1, 50.1 m.d.



N-(3,3-Dietoksipropil)-2,2,2-trifluoracetamīds (**166**).

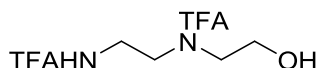
Apaļkolbā (25 mL) iesvēra etil-2,2,2-trifluoracetātu **163** (1,78 g, 12,6 mmol, 1,35 ekv.) un apaļkolbu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai (ledus/ūdens vanna). Pievienoja 3,3-dietoksipropān-1-amīnu **165** (1,5 mL, 9,3 mmol, 1,0 ekv.), šķīdumu atsildīja līdz istabas temperatūrai un maisīja 3 stundas istabas temperatūrā. Pēc reakcijas beigām dzeltenu šķīdumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 2,26 g (100 %) produkta **166** kā dzeltenu eļļu. Iegūto produktu izmantoja tālāk bez papildus attīrīšanas un raksturošanas [94].



2,2,2-Trifluor-*N*-(3-oksopropil)acetamīds (**159b**).

Apakškolbā (100 mL) pievienoja 1 M HCl ūdens šķīdumu (30 mL), šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai (ledus/ūdens vanna) un pilinot 15 minūšu periodā pievienoja dietilacetātu **166** (2,26 g, 9,3 mmol, 1,0 ekv.). Iedzelteno šķīdumu atsildīja līdz istabas temperatūrai un maisīja 1 stundu istabas temperatūrā. Šķīdumu pārlēja dalāmajā piltuvē un mazgāja ar Et₂O (3×40 mL), organiskos slāņus apvienoja, žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, filtrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 1,27 g (81 %) produkta **159b** kā bezkrāsainu eļļu. Iegūto produktu izmantoja tālāk bez papildus attīrīšanas.

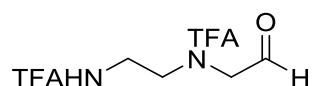
¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 9.83 (s, 1H), 6.84 (pl s, 1H), 3.66 (dt, *J*=5.9, 5.6 Hz, 2H), 2.85 (t, *J*=5.6 Hz, 2H) m.d., kas sakrīt ar literatūrā minēto [78].



2,2,2-Trifluor-*N*-(2-hidroksietil)-*N*-(2-(2,2,2-trifluoracetamido)etil)acetamīds (**168**).

Apakškolbā (50 mL) iesvēra 2-((2-aminoetil)amino)etanolu-1 (**167**) (1,00 g, 9,60 mmol, 1,0 ekv.) un pievienoja 10 mL sausa CH₂Cl₂. Šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai (ledus/ūdens vanna) un pievienoja etil-2,2,2-trifluoracetātu **163** (2,5 mL, 21,1 mmol, 2,2 ekv.), šķīdumu atsildīja līdz istabas temperatūrai un maisīja 18 stundas istabas temperatūrā. Bezkrāsainais šķīdums mainīja krāsu uz dzeltenu. Dzeltenu dzidro šķīdumu pārlēja dalāmajā piltuvē un mazgāja ar 1 M HCl ūdens šķīdumu (2×30 mL), organisko slāni mazgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu (30 mL), žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, filtrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 1,48 g (52 %) produkta **168** kā bezkrāsainu eļļu. Produktu **168** ieguva kā rotamēru maisījumu attiecībā 3:2, ko izmantoja tālāk bez papildus attīrīšanas.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 9.57 (t, *J*=5.5 Hz, 0,4H), 9.51 (t, *J*=5.5 Hz, 0,6H), 4.99 (t, *J*=5.3 Hz, 0,6H), 4.93 (t, *J*=5.3 Hz, 0,4H), 3.62–3.55 (m, 4H), 3.50–3.41 (m, 4H) m.d. ¹³C-KMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 156.8, 156.7, 156.4, 156.3, 117.7, 117.3, 114.8, 114.4, 58.6, 57.3, 49.5, 49.0, 46.6, 45.8, 37.0, 36.1 m.d. AIMS (*m/z*): [M-TFA+H]⁺ aprēķināts C₆H₁₂N₂O₂F₃: 201,0851. Noteikts: 201,0857.



2,2,2-Trifluor-N-(2-oksoetil)-N-(2-(2,2,2-trifluoracetamido)etil)acetamīds (**159c**).

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā apaļkolbā (100 mL) iesvēra spirtu **168** (1,50 g, 5,06 mmol, 1,0 ekv.) un pievienoja 35 mL sausa CH₂Cl₂. Apaļkolbu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai (ledus/ūdens vanna) un pievienoja DMP (2,36 g, 5,57 mmol, 1,1 ekv.). Iegūto balto suspensiju maisīja 20 minūtes 0 °C temperatūrā un tad 40 minūtes atsildīja līdz istabas temperatūrai. Suspensiju filtrēja pazeminātā spiedienā, papīra filtru skaloja ar nelielu daudzumu CH₂Cl₂. Duļķaino šķīdumu pēc tam nofiltrēja caur 0,45 μm izmēra filtru, iegūto dzidro, bezkrāsaino šķīdumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iedzelteno eļļu izšķīdināja Et₂O (20 mL), un iegūtās baltās nogulsnes filtrēja pazeminātā spiedienā, papīra filtru skaloja ar nelielu daudzumu Et₂O, filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 1,49 g (100 %) produkta **159c** kā dzeltenīgu eļļu. Produktu **159c** ieguva kā rotamēru maisījumu attiecībā 3:2, ko izmantoja tālāk bez papildus attīrīšanas.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 9.70 (s, 0,6H), 9.64 (s, 0,4H), 7.42 (pl s, 0,6H), 7.27 (pl s, 0,4H), 4.46 (q, *J*=1.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.71–3.64 (m, 2H), 3.63–3.57 (m, 1H), 3.54–3.49 (m, 1H) m.d. ¹³C-KMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 195.8, 194.3, 158.1, 157.9, 157.8, 157.4, 117.5, 117.2, 114.7, 114.3, 58.3, 57.5, 48.7, 48.3, 37.5 m.d. AIMS (*m/z*): [M-TFA+H]⁺ aprēķināts C₆H₁₀N₂O₂F₃: 199,0694. Noteikts: 199,0703.

Vispārīgā reducējošās aminēšanas metode A

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā 50 mL apaļkolbā iesvēra amīnu un aldehīdu, pievienoja sausu THF. Šķīdumu maisīja istabas temperatūrā 10 minūtes, pēc tam pievienoja nātrija triacetoksiborhidrīdu un dzeltenīgo suspensiju maisīja istabas temperatūrā 2-18 stundas. Reakcijas gaitai un izejvielas:produkta attiecības noteikšanai izmantoja UĒŠH-MS. Dzeltenīgajai suspensijai pievienoja H₂O (5 mL), un reakcijas maisījumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu izšķīdināja EtOAc (20 mL), pārlēja dalāmajā piltuvē, pievienoja ūdeni (20 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3×20 mL). Organiskās fāzes apvienoja, žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, filtrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Dzeltenīgo eļļu pēc ietvaicēšanas izšķīdināja nelielā daudzumā CH₂Cl₂ un pievienoja heksānu. Iegūto dzeltenīgo pulveri žāvēja pazeminātā spiedienā.

Vispārīgā amīna aizsargāšanas ar trifluoracetilgrupu metode B

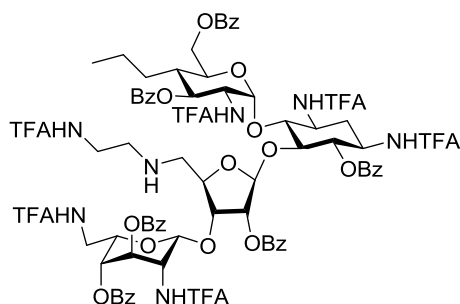
Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā 50 mL apaļkolbā iesvēra amīnu un pievienoja sausu CH₂Cl₂. Šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai (ledus/ūdens vanna) un pilinot 5 minūšu

periodā pievienoja trifluoretiķskābes anhidrīdu. Dzeltenīgo šķīdumu maisīja 0 °C temperatūrā 30 minūtes. Pēc tam pilinot 5 minūšu periodā pievienoja piridīnu un šķīdumu maisīja 0 °C temperatūrā 2 stundas. Reakcijas gaitai un izejvielas:produkta attiecības noteikšanai izmantoja UEŠH-MS. Tumši dzeltenajam šķīdumam pievienoja H₂O (1 mL), un reakcijas maisījumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu izšķīdināja EtOAc (30 mL), pārlēja dalāmajā piltuvē, pievienoja 0,5 M HCl ūdens šķīdumu (50 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3×30 mL). Organiskās fāzes apvienoja, žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, filtrēja caur silikagela slāni, uz filtra skaloja ar EtOAc, filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Produktu attīrīja ar apgrieztās fāzes preparatīvo AEŠH, izmantojot XBridge® Prep C18 OBD™ kolonnu (eluents no 70 % līdz 95 % MeCN 0,1 % AcOH ūdens šķīdumā). Produktu pēc attīrīšanas izšķīdināja nelielā daudzumā CH₂Cl₂ un pievienoja heksānu. Iegūto balto pulveri žāvēja pazeminātā spiedienā.

Vispārīgā spirta un amīna aizsarggrupu nošķelšanas metode C

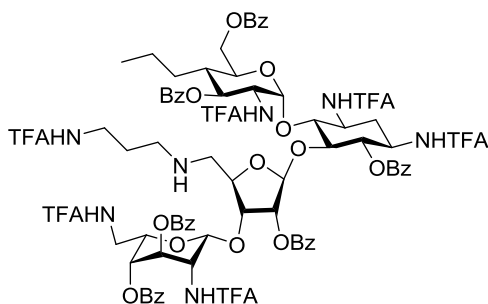
Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā mikroviļņu ampulā (20 mL) iesvēra aizsargātu paromomicīna atvasinājumu un pievienoja sausu MeOH. Pilinot 5 minūšu periodā reakcijas maisījumam pievienoja 7,5 % magnija metoksīda šķīdumu sausā metanolā. Viegli dzeltenīgo šķīdumu maisīja 65 °C temperatūrā 24 stundas, pēc kā veidojās balta suspensija. Reakcijas gaitai un izejvielas:produkta attiecības noteikšanai izmantoja UEŠH-MS. Balto suspensiju ietvaicēja pazeminātā spiedienā, sausajam atlikumam pievienoja sausu Et₂O (10 mL). Iegūto maisījumu sonificēja 2 minūtes ultraskaņas vannā, radušos suspensiju centrifugēja 10 minūtes pie 2150 apgr./min. Supernatantu dekantēja, un baltajām nogulsnēm vēlreiz pievienoja sausu Et₂O (10 mL), augstāk minēto procedūru atkārtojot vēl 2 reizes. Iegūtās nogulsnes bēšīgā krāsā žāvēja pazeminātā spiedienā. Bēšīgajai pulvereida vielai pievienoja dest. H₂O un bārija hidroksīdu. Iegūto balti duļķaino šķīdumu maisīja istabas temperatūrā 1 stundu un pēc tam 80 °C temperatūrā 18 stundas. Balto suspensiju atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai (ledus/ūdens vanna) un caur suspensiju barbotēja CO₂, kamēr iegūtā šķīduma pH bija robežās no 7 līdz 8. Iegūto balto maisījumu centrifugēja 10 minūtes pie 2150 apgr./min. Supernatantu dekantēja, un baltajām nogulsnēm pievienoja MeOH (10 mL), maisījumu sonificēja 2 minūtes ultraskaņas vannā, radušos suspensiju centrifugēja 10 minūtes pie 2150 apgr./min. Procedūru pēc MeOH pievienošanas atkārtoja vēlreiz, iegūtos supernatantus apvienoja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sausajam atlikumam pievienoja MeOH (15 mL), un suspensiju filtrēja pazeminātā spiedienā. Papīra filtru skaloja ar MeOH, filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu attīrīja ar apgrieztās fāzes preparatīvo AEŠH, izmantojot XBridge® BEH Prep OBD™ Amide kolonnu (eluents no 95 % līdz 10 % 0,05 % AcOH acetonitrila 0,05 % AcOH ūdens šķīdumā). Frakcijas pārbaudīja uz silikagela plānslāņa un attīstīja ar ninhidrīnu.

Produktam pēc attīrīšanas piepilināja 5 pilienus AcOH un pievienoja MeCN. Iegūto balto suspensiju ietvaicēja pazeminātā spiedienā, un balto pulveri žāvēja augstvakuumā 18 stundas.



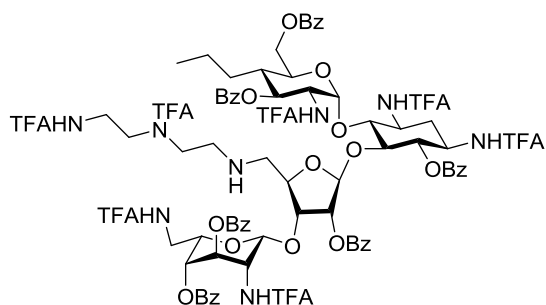
5''-Dezoksi-5''-(N'-trifluoracetil-1,2-etāndiamino)-6,3',6',2'',3''',4''''-heksa-O-benzoil-4'-dezoksi-4'-propil-1,3,2',2''',6''''-penta-N-trifluoracetilparomomicīns (160a).

Savienojumu ieguva no amīna **2** (600 mg, 0,34 mmol, 1,0 ekv.), aldehīda **159a** (107 mg, 0,69 mmol, 2,0 ekv.) un Na(OAc)₃BH (292 mg, 1,38 mmol, 4,0 ekv.) sausā THF (15 mL) saskaņā ar vispārīgo metodi A. Ieguva 648 mg (100 %) produkta **160a** kā dzeltenīgu pulverveida vielu. Iegūto produktu izmantoja tālāk bez papildus attīrīšanas.



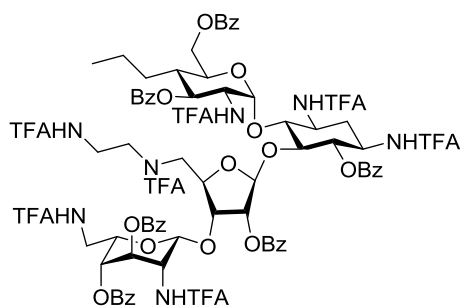
5''-Dezoksi-5''-(N'-trifluoracetil-1,3-propāndiamino)-6,3',6',2'',3''',4''''-heksa-O-benzoil-4'-dezoksi-4'-propil-1,3,2',2''',6''''-penta-N-trifluoracetilparomomicīns (160b).

Savienojumu ieguva no amīna **2** (600 mg, 0,34 mmol, 1,0 ekv.), aldehīda **159b** (116 mg, 0,69 mmol, 2,0 ekv.) un Na(OAc)₃BH (292 mg, 1,38 mmol, 4,0 ekv.) sausā THF (15 mL) saskaņā ar vispārīgo metodi A. Ieguva 653 mg (100 %) produkta **160b** kā dzeltenīgu pulverveida vielu. Iegūto produktu izmantoja tālāk bez papildus attīrīšanas.



5''-Dezoksi-5''-(N',N''-bis(trifluoracetil)-N'-(2-aminoetil)-1,2-etāndiamino)-6,3',6',2'',3''',4''''-heksa-O-benzoil-4'-dezoksi-4'-propil-1,3,2',2''',6''''-penta-N-trifluoracetilparomomicīns (160c).

Savienojumu iegūva no amīna **2** (700 mg, 0,40 mmol, 1,0 ekv.), aldehīda **159c** (236 mg, 0,80 mmol, 2,0 ekv.) un Na(OAc)₃BH (340 mg, 1,60 mmol, 4,0 ekv.) sausā THF (20 mL) saskaņā ar vispārīgo metodi A. Iegūva 812 mg (100 %) produkta **160c** kā dzeltenīgu pulverveida vielu. Iegūto produktu izmantoja tālāk bez papildus attīrīšanas.

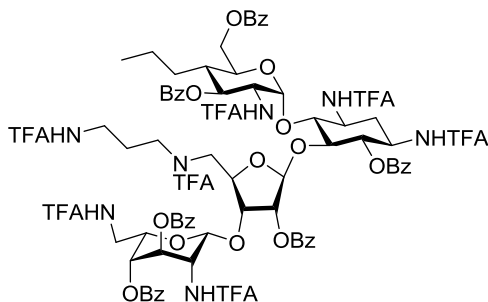


5''-Dezoksi-5''-(N,N'-bis(trifluoracetil)-1,2-etāndiamino)-6,3',6',2'',3''',4''''-heksa-O-benzoil-4'-dezoksi-4'-propil-1,3,2',2''',6''''-penta-N-trifluoracetilparomomicīns (161a).

Savienojumu iegūva no amīna **160a** (648 mg, 0,34 mmol, 1,0 ekv.), trifluoretiķskābes anhidrīda (0,19 mL, 1,38 mmol, 4,0 ekv.) un piridīna (55 μL, 0,69 mmol, 2,0 ekv.) sausā CH₂Cl₂ (20 mL) saskaņā ar vispārīgo metodi B. Iegūva 224 mg (33 %) produkta **161a** kā baltu pulverveida vielu pēc attīrīšanas ar apgrieztās fāzes preparatīvo AEŠH.

¹H-KMR (600 MHz, CD₃OD, δ): 8.29–8.24 (m, 2H), 8.13–8.10 (m, 2H), 8.08–7.98 (m, 4H), 7.80–7.77 (m, 1H), 7.74–7.59 (m, 7H), 7.55–7.44 (m, 9H), 7.28–7.21 (m, 2H), 6.97 (ddt, *J*=8.7, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 6.94–6.90 (m, 1H), 6.88 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.99 (t, *J*=3.6 Hz, 1H), 5.47–5.40 (m, 1H), 5.29 (dd, *J*=10.5, 9.3 Hz, 1H), 5.24 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.22–5.17 (m, 1H), 5.16 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 5.10–5.07 (m, 1H), 4.69–4.63 (m, 1H), 4.61–4.54 (m, 2H), 4.47–4.43 (m, 1H), 4.42–4.36 (m, 2H), 4.36–4.29 (m, 2H), 4.18–4.03 (m, 3H), 4.01–3.93 (m, 1H), 3.79 (dt, *J*=13.9, 5.2 Hz, 2H), 3.75–3.68 (m, 1H), 3.66–3.58 (m, 2H), 3.56–3.47 (m, 2H), 3.44 (dd, *J*=13.9, 8.4 Hz, 1H), 2.38–2.26 (m, 1H), 2.12 (q, *J*=12.8 Hz, 1H), 2.05 (dt, *J*=12.8, 4.4 Hz, 1H), 1.48–1.35 (m, 3H), 1.31–1.23 (m, 1H), 0.78 (dt, *J*=10.5, 6.9 Hz, 3H) m.d. ¹³C-KMR (151

MHz, CD₃OD, δ): 167.9, 167.6, 167.2, 166.2, 166.1, 165.7, 159.9–157.5 (7×COCF₃), 135.1, 135.0, 134.6, 134.5, 134.4, 131.3, 131.1, 131.0, 130.8, 130.8, 130.7, 130.7, 130.6, 130.0, 129.9, 129.8, 129.7, 129.7, 129.6, 129.5, 129.3, 129.2, 129.0, 118.6–115.7 (7×CF₃), 110.2, 98.4, 97.8, 85.9, 79.5, 78.4, 78.0, 77.8, 77.6, 76.8, 76.2, 75.7, 74.2, 73.1, 71.4, 69.9, 68.0, 65.0, 54.1, 50.6, 49.6, 48.3, 46.9, 42.7, 40.5, 37.7, 32.3, 30.4, 20.8, 14.6 m.d. [α]_D²⁰ +34.0 (c 1,21, MeOH). AIMS (*m/z*): [M+Na]⁺ aprēķināts C₈₄H₇₄N₇O₂₅F₂₁Na: 2002,4297. Noteikts: 2002,4412.

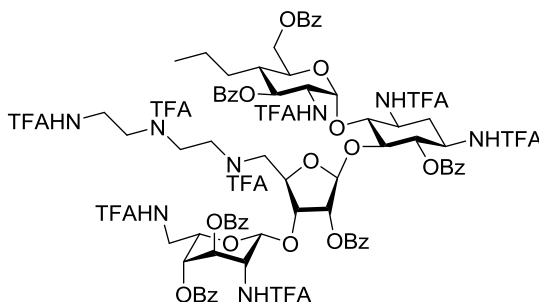


5''-Dezoksi-5''-(*N,N'*-bis(trifluoracetil)-1,3-propāndiamino)-6,3',6',2'',3''',4'''-heksa-*O*-benzoil-4'-dezoksi-4'-propil-1,3,2',2''',6'''-penta-*N*-trifluoracetilparomomicīns (161b).

Savienojumu iegūva no amīna **160b** (653 mg, 0,34 mmol, 1,0 ekv.), trifluoretiķskābes anhidrīda (0,19 mL, 1,38 mmol, 4,0 ekv.) un piridīna (55 μL, 0,69 mmol, 2,0 ekv.) sausā CH₂Cl₂ (20 mL) saskaņā ar vispārīgo metodi B. Iegūva 232 mg (34 %) produkta **161b** kā baltu pulverveida vielu pēc attīrīšanas ar apgrieztās fāzes preparatīvo AEŠH.

¹H-KMR (600 MHz, CDCl₃, δ): 8.63 (dd, *J*=9.0, 3.6 Hz, 1H), 8.26–8.20 (m, 2H), 8.14–8.07 (m, 2H), 7.96–7.91 (m, 4H), 7.77–7.70 (m, 2H), 7.68–7.61 (m, 4H), 7.60–7.49 (m, 6H), 7.49–7.40 (m, 8H), 7.32 (t, *J*=6.2 Hz, 1H), 7.25–7.22 (m, 2H), 6.84 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.82–6.78 (m, 1H), 6.74 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 6.60 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 5.94 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.37–5.30 (m, 2H), 5.20 (t, *J*=9.9 Hz, 1H), 5.15 (t, *J*=2.7 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J*=9.0, 3.0 Hz, 2H), 4.66 (dd, *J*=12.1, 3.6 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J*=12.1, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (dt, *J*=10.2, 4.0 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J*=8.0, 4.3 Hz, 1H), 4.33–4.24 (m, 2H), 4.20 (dt, *J*=9.7, 4.8 Hz, 4H), 4.10 (dd, *J*=10.5, 8.5 Hz, 2H), 3.99–3.91 (m, 2H), 3.62 (p, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.57–3.50 (m, 1H), 3.36 (dd, *J*=13.9, 3.6 Hz, 1H), 3.21–3.11 (m, 2H), 2.35 (dt, *J*=13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.20 (tt, *J*=10.7, 8.1, 4.0 Hz, 1H), 2.00–1.94 (m, 1H), 1.87–1.82 (m, 1H), 1.67 (q, *J*=12.7 Hz, 1H), 1.47–1.37 (m, 3H), 1.34–1.28 (m, 1H), 0.80 (t, *J*=6.8 Hz, 3H) m.d. ¹³C-KMR (151 MHz, CDCl₃, δ): 167.8, 166.8, 166.7, 164.7, 164.6, 164.4, 158.8–155.8 (7×COCF₃), 134.4, 134.1, 134.0, 133.8, 133.7, 133.6, 130.4, 130.0, 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.1, 129.0, 128.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.4, 128.1, 128.0, 127.8, 126.9, 117.4–114.2 (7×CF₃), 109.0, 97.6, 96.0, 85.2, 79.0, 75.1, 74.9, 74.7, 73.7, 71.8, 70.2, 69.6, 66.6, 65.6, 53.4, 49.5, 48.9, 47.4, 45.2, 43.7, 42.7,

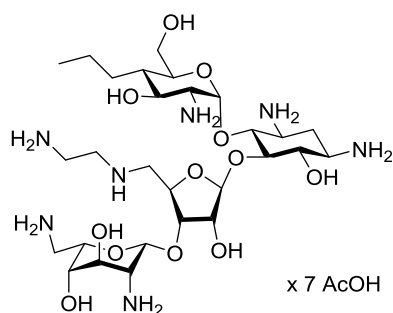
41.5, 39.5, 36.4, 32.1, 29.2, 29.0, 26.1, 22.8, 20.4, 14.4 m.d. $[\alpha]_D^{20} +29.0$ (*c* 1,14, MeOH).
AIMS (*m/z*): $[M+Na]^+$ aprēķināts C₈₅H₇₆N₇O₂₅F₂₁Na: 2016,4453. Noteikts: 2016,4429.



5''-Dezoksi-5''-(*N,N',N''*-tris(trifluoroacetil)-*N'*-(2-aminoetil)-1,2-etāndiamino)-6,3',6',2'',3''',4''''-heksa-*O*-benzoil-4'-dezoksi-4'-propil-1,3,2',2''',6''''-penta-*N*-trifluoroacetilparomomicīns (161c).

Savienojumu ieguva no amīna **160c** (812 mg, 0,4 mmol, 1,0 ekv.), trifluoroetiķskābes anhidrīda (0,28 mL, 2,0 mmol, 5,0 ekv.) un piridīna (81 μL, 1,0 mmol, 2,5 ekv.) sausā CH₂Cl₂ (20 mL) saskaņā ar vispārīgo metodi B. Ieguva 217 mg (26 %) produkta **161c** kā baltu pulverveida vielu pēc attīrīšanas ar apgrieztās fāzes preparatīvo AEŠH. Produktu **161c** ieguva kā rotamēru maisījumu attiecībā 2:1.

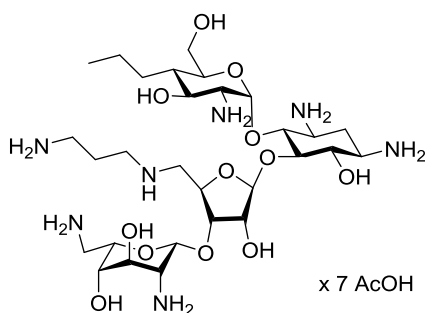
¹H-KMR (600 MHz, CD₃OD, δ): 8.32–8.27 (m, 1,35H), 8.27–8.23 (m, 0,65H), 8.15–8.10 (m, 2H), 8.09–8.04 (m, 1H), 8.03–7.96 (m, 3H), 7.82–7.74 (m, 2H), 7.74–7.58 (m, 6H), 7.56–7.42 (m, 9H), 7.30–7.22 (m, 2H), 7.05–6.89 (m, 2H), 6.83 (dt, *J*=12.4, 7.8 Hz, 1H), 5.98 (dt, *J*=10.0, 4.2 Hz, 1H), 5.49–5.41 (m, 1H), 5.36–5.26 (m, 2H), 5.25–5.13 (m, 3H), 5.12–5.06 (m, 1H), 4.70–4.63 (m, 1H), 4.61–4.49 (m, 2H), 4.49–4.29 (m, 5H), 4.18–4.04 (m, 3H), 3.98–3.91 (m, 1H), 3.90–3.64 (m, 6H), 3.63–3.56 (m, 2H), 3.53–3.46 (m, 1H), 3.45–3.36 (m, 1H), 2.41–2.26 (m, 1H), 2.13 (dq, *J*=12.9, 5.2 Hz, 1H), 2.07–2.02 (m, 1H), 1.47–1.36 (m, 3H), 1.34–1.24 (m, 1H), 0.78 (t, *J*=6.8 Hz, 3H) m.d. ¹³C-KMR (151 MHz, CD₃OD, δ): 167.9, 167.5, 167.2, 166.2, 166.1, 165.7, 159.8–158.2 (8×COCF₃), 135.1, 135.0, 134.6, 134.5, 134.4, 131.3, 131.3, 131.1, 130.9, 130.8, 130.7, 130.7, 130.6, 130.0, 129.8, 129.8, 129.7, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 129.1, 129.0, 118.7–115.9 (8×CF₃), 110.2, 98.4, 97.8, 86.0, 79.8, 79.0, 78.0, 77.6, 76.8, 76.3, 75.8, 74.5, 74.2, 73.5, 73.2, 71.4, 69.9, 69.7, 68.1, 67.4, 64.9, 54.1, 50.5, 49.6, 47.7, 45.2, 44.6, 42.6, 40.5, 38.2, 32.4, 30.5, 20.8, 14.7 m.d. $[\alpha]_D^{20} +32.4$ (*c* 1,21, MeOH). AIMS (*m/z*): $[M+Na]^+$ aprēķināts C₈₈H₇₈N₈O₂₆F₂₄Na: 2141,4542. Noteikts: 2141,4553.



5''-Dezoksi-5''-(1,2-etāndiamino)-4'-dezoksi-4'-propilparomomicīna heptaacetāts (3a).

Savienojumu iegūva no aizsargāta paromomicīna atvasinājuma **161a** (223 mg, 0,11 mmol, 1,0 ekv.), 7,5 % Mg(OMe)₂ šķīduma sausā metanolā (3,7 mL, 2,59 mmol, 23,0 ekv.), sausa MeOH (4,2 mL), Ba(OH)₂ (386 mg, 2,25 mmol, 20,0 ekv.), dest. H₂O (11 mL) saskaņā ar vispārīgo metodi C. Iegūva 25,0 mg (20 %) produkta **3a** heptaacetāta sāls veidā kā baltu, higroskopisku pulverveida vielu pēc attīrīšanas ar apgrieztās fāzes preparatīvo AEŠH.

¹H-KMR (600 MHz, D₂O, δ): 5.71 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 5.39 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 5.32 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.45 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J*=5.3, 3.3 Hz, 1H), 4.34–4.30 (m, 1H), 4.27–4.21 (m, 2H), 3.99–3.86 (m, 5H), 3.85–3.83 (m, 1H), 3.76–3.68 (m, 2H), 3.62–3.59 (m, 1H), 3.49–3.38 (m, 3H), 3.37–3.29 (m, 2H), 3.18 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.10 (dd, *J*=12.9, 3.8 Hz, 1H), 3.05–3.00 (m, 2H), 2.94 (dd, *J*=12.9, 8.5 Hz, 1H), 2.43 (dt, *J*=12.7, 4.2 Hz, 1H), 1.80 (q, *J*=12.7 Hz, 1H), 1.71–1.64 (m, 1H), 1.55–1.45 (m, 2H), 1.41–1.26 (m, 2H), 0.90 (t, *J*=7.2 Hz, 3H) m.d. ¹³C-KMR (151 MHz, D₂O, δ): 109.3, 96.1, 95.4, 83.9, 79.7, 78.0, 77.4, 74.0, 73.2, 72.1, 70.3, 67.6, 67.3, 67.0, 61.2, 55.3, 50.9, 50.8, 49.7, 49.2, 45.5, 42.3, 40.4, 37.9, 28.7, 28.0, 18.6, 13.7 m.d. [α]_D²⁰ +38.5 (*c* 1,50, D₂O). AIMS (*m/z*): [M+H]⁺ aprēķināts C₂₈H₅₈N₇O₁₂: 684,4143. Noteikts: 684,4145. Elementanalīze: [M+7AcOH+2H₂O] aprēķināts C, 44,24; H, 7,87; N, 8,60. C₄₂H₈₉N₇O₂₈. Noteikts: C, 44,24; H, 7,68; N, 8,36.

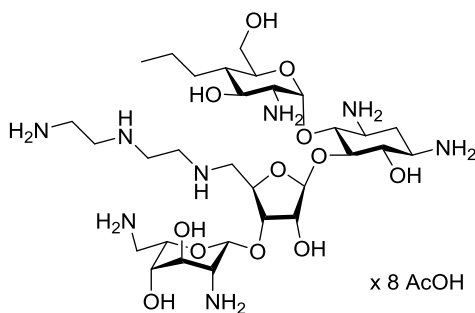


5''-Dezoksi-5''-(1,3-propāndiamino)-4'-dezoksi-4'-propilparomomicīna heptaacetāts (3b).

Savienojumu iegūva no aizsargāta paromomicīna atvasinājuma **161b** (231 mg, 0,12 mmol, 1,0 ekv.), 7,5 % Mg(OMe)₂ šķīduma sausā metanolā (4,4 mL, 3,12 mmol, 27,0 ekv.), sausa MeOH (4,2 mL), Ba(OH)₂ (397 mg, 2,31 mmol, 20,0 ekv.), dest. H₂O (11 mL) saskaņā ar

vispārīgo metodi C. Ieguva 28,9 mg (22 %) produkta **3b** heptaacetāta sāls veidā kā baltu, higroskopisku pulverveida vielu pēc attīrīšanas ar apgrieztās fāzes preparatīvo AEŠH.

$^1\text{H-KMR}$ (600 MHz, D_2O , δ): 5.67 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J=5.1, 2.6$ Hz, 1H), 4.35–4.30 (m, 2H), 4.24 (t, $J=3.1$ Hz, 1H), 3.94–3.82 (m, 6H), 3.75–3.69 (m, 2H), 3.61–3.57 (m, 1H), 3.47–3.35 (m, 4H), 3.34–3.28 (m, 1H), 3.26–3.19 (m, 2H), 3.13–3.05 (m, 4H), 2.38 (dt, $J=12.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.12–2.01 (m, 2H), 1.74 (q, $J=12.7$ Hz, 1H), 1.69–1.63 (m, 1H), 1.57–1.44 (m, 2H), 1.41–1.25 (m, 2H), 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) m.d. $^{13}\text{C-KMR}$ (151 MHz, D_2O , δ): 108.8, 96.2, 95.3, 83.2, 77.8, 77.4, 77.2, 73.8, 72.9, 72.2, 70.4, 67.7, 67.4, 67.3, 61.2, 55.5, 50.8, 50.4, 50.1, 49.3, 45.2, 42.3, 40.4, 36.8, 29.2, 27.9, 24.5, 18.4, 13.8 m.d. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +49.8$ (c 1,52, D_2O). AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{29}\text{H}_{60}\text{N}_7\text{O}_{12}$: 698,4300. Noteikts: 698,4333. Elementanalīze: $[\text{M}+7\text{AcOH}+2\text{H}_2\text{O}]$ aprēķināts C, 44,75; H, 7,95; N, 8,49. $\text{C}_{43}\text{H}_{91}\text{N}_7\text{O}_{28}$. Noteikts: C, 44,79; H, 8,07; N, 8,40.

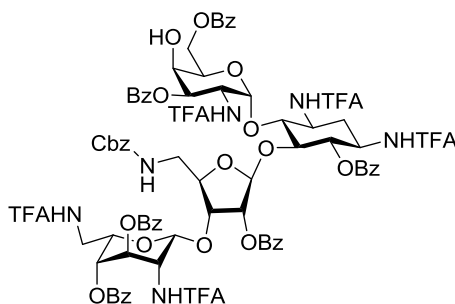


5''-Dezoksi-5''-(N'-(2-aminoetil)-1,2-etāndiamino)-4'-dezoksi-4'-propilparomomicīna oktaacetāts (3c).

Savienojumu ieguva no aizsargāta paromomicīna atvasinājuma **161c** (215 mg, 0,10 mmol, 1,0 ekv.), 7,5 % $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ šķīduma sausā metanolā (4,3 mL, 3,04 mmol, 30,0 ekv.), sausa MeOH (4,0 mL), $\text{Ba}(\text{OH})_2$ (348 mg, 2,03 mmol, 20,0 ekv.), dest. H_2O (10 mL) saskaņā ar vispārīgo metodi C. Ieguva 22,8 mg (19 %) produkta **3c** oktaacetāta sāls veidā kā baltu, higroskopisku pulverveida vielu pēc attīrīšanas ar apgrieztās fāzes preparatīvo AEŠH.

$^1\text{H-KMR}$ (600 MHz, D_2O , δ): 5.80 (d, $J=4.0$ Hz, 0,15H), 5.73 (d, $J=4.0$ Hz, 0,85H), 5.43 (d, $J=2.8$ Hz, 0,85H), 5.39 (d, $J=2.8$ Hz, 0,15H), 5.30 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.52–4.47 (m, 1H), 4.42 (dd, $J=5.1, 2.8$ Hz, 1H), 4.37–4.27 (m, 2H), 4.26–4.22 (m, 1H), 4.01–3.87 (m, 4H), 3.86–3.81 (m, 2H), 3.79–3.67 (m, 2H), 3.62–3.58 (m, 1H), 3.51–3.26 (m, 7H), 3.22–3.12 (m, 4H), 3.10–2.91 (m, 4H), 2.43 (dt, $J=12.4, 4.1$ Hz, 1H), 1.80 (q, $J=13.0$ Hz, 1H), 1.70–1.62 (m, 1H), 1.55–1.44 (m, 2H), 1.40–1.25 (m, 2H), 0.89 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) m.d. $^{13}\text{C-KMR}$ (151 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, δ): 109.0, 95.6, 95.2, 83.2, 77.6, 77.1, 74.0, 72.8, 72.0, 70.3, 70.2, 67.6, 67.3, 67.1, 61.2, 55.3, 50.8, 50.6, 49.9, 49.2, 46.4, 45.0, 42.2, 40.4, 37.5, 28.5, 27.9, 18.5, 13.8 m.d.

$[\alpha]_D^{20} +83.5$ (*c* 1,22, D₂O). AIMS (*m/z*): $[M+H]^+$ aprēķināts C₃₀H₆₃N₈O₁₂: 727,4565. Noteikts: 727,4565. Elementanalīze: $[M+8AcOH+3H_2O]$ aprēķināts C, 43,80; H, 7,99; N, 8,88. C₄₆H₁₀₀N₈O₃₁. Noteikts: C, 43,82; H, 8,04; N, 8,48.

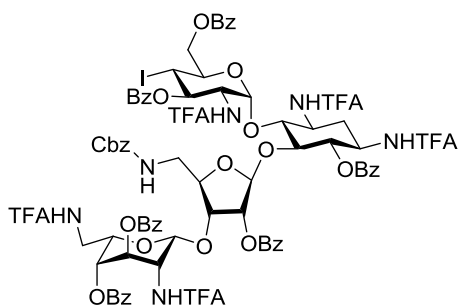


5''-Dezoksi-5''-karboksibenzilamino-6,3',6',2'',3''',4''''-heksa-O-benzoil-1,3,2',2''',6''''-penta-N-trifluoracetil-4'-epi-paromomicīns (174).

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā apaļkolbā (50 mL) ievēra 4'-hidroksiparomomicīna atvasinājumu **141** (600 mg, 0,32 mmol, 1,0 ekv.) un izšķīdināja 12 mL sausa CH₂Cl₂. Dzeltenīgo šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai (ledus/ūdens vanna), pievienoja piridīnu (0,2 mL, 2,43 mmol, 7,5 ekv.) un pilinot 5 minūšu periodā pievienoja Tf₂O (**150**) (0,16 mL, 0,97 mmol, 3,0 ekv.). Iedzeltenu šķīdumu maisīja 0 °C temperatūrā 1 h, kā laikā šķīdums kļuva tumši dzeltens. Pēc reakcijas beigām dzeltenu šķīdumu pārlēja dalāmajā piltuvē un mazgāja ar 5 % KHSO₄ ūdens šķīdumu (15 mL), piesātinātu NaHCO₃ ūdens šķīdumu (15 mL), ūdeni (20 mL). Organisko slāni atdalīja un žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, filtrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iegūto brūngano eļļu izšķīdināja sausā DMF (8 mL) un pievienoja NaNO₂ (134 mg, 1,94 mmol, 6,0 ekv.). Gaiši brūno suspensiju maisīja istabas temperatūrā 18 h. Pēc NaNO₂ pievienošanas šķīdums iekrāsojās tumši brūnā/sarkanīgā krāsā, taču pēc 18 stundām tas atkal mainīja krāsu uz gaiši brūnu. Pēc reakcijas beigām brūno šķīdumu pārlēja dalāmajā piltuvē un ekstrahēja ar EtOAc (3×20 mL). Organiskos slāņus apvienoja un mazgāja ar ūdeni (20 mL) un piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu (20 mL), žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, filtrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu (dzeltenu eļļu) attīrīja ar tiešās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (eluentis no 25 % līdz 50 % EtOAc heksānā). Produktu pēc ietvaicēšanas izšķīdināja nelielā daudzumā CH₂Cl₂ un pievienoja heksānu. Iegūtās baltās nogulsnes žāvēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 427 mg (71 %) produkta **174** kā baltu pulverveida vielu. Savienojuma **174** raksturošanai tika attīrīta 60 mg alikvota ar apgrieztās fāzes preparatīvo AEŠH, izmantojot XBridge® Prep C18 OBD™ kolonnu (eluentis no 50 % līdz 95 % MeCN 0,1 % AcOH ūdens šķīdumā).

¹H-KMR (600 MHz, CD₃OD, δ): 8.29 (dd, *J*=8.4, 1.4 Hz, 2H), 8.11 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 8.09–8.02 (m, 5H), 7.84–7.80 (m, 2H), 7.77 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.69–7.58 (m, 6H), 7.55–7.42 (m,

9H), 7.36 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.33–7.27 (m, 3H), 7.13 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.07 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.36 (t, $J=10.1$ Hz, 1H), 5.33–5.27 (m, 3H), 5.26–5.25 (m, 1H), 5.24–5.15 (m, 3H), 5.12 (dd, $J=11.4, 3.9$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.53–4.49 (m, 2H), 4.48–4.45 (m, 1H), 4.38–4.29 (m, 5H), 4.09 (dd, $J=10.4, 8.5$ Hz, 1H), 3.97 (ddd, $J=8.4, 5.4, 3.4$ Hz, 1H), 3.87–3.82 (m, 1H), 3.70–3.65 (m, 1H), 3.61 (dd, $J=14.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J=14.3, 7.2$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J=14.3, 5.4$ Hz, 1H), 2.16 (q, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.04 (dt, $J=12.8, 4.3$ Hz, 1H) m.d. ^{13}C -KMR (151 MHz, CD_3OD , δ): 167.5, 167.4, 167.2, 166.5, 166.3, 165.5, 160.0–158.2 ($5\times\text{COCF}_3$), 138.4, 135.0, 134.9, 134.7, 134.5, 134.4, 134.3, 134.2, 131.3, 131.1, 131.0, 130.9, 130.9, 130.8, 130.7, 130.6, 130.5, 130.4, 129.9, 129.7, 129.6, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 128.9, 128.7, 118.7–115.7 ($5\times\text{CF}_3$), 108.3, 97.5, 96.3, 83.9, 80.6, 76.7, 76.0, 75.4, 75.1, 72.3, 71.2, 68.3, 68.2, 66.4, 66.4, 65.0, 61.3, 49.0, 48.9, 48.4, 47.2, 41.9, 39.5, 30.7 m.d. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +22.0$ (c 1,08, MeOH). AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{83}\text{H}_{71}\text{N}_6\text{O}_{26}\text{F}_{15}\text{Na}$: 1875,4076. Noteikts: 1875,4097.



5''-Dezoksi-5''-karboksibenzilamino-6,3',6',2'',3''',4'''-heksa-*O*-benzoil-4'-dezoksi-4'-jod-1,3,2',2''',6'''-penta-*N*-trifluoracetilparomomicīns (172).

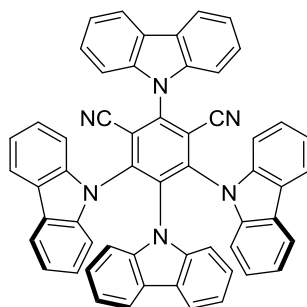
Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā apaļkolbā (50 mL) iesvēra 4'-*epi*-hidroksiparomomicīna atvasinājumu **174** (368 mg, 0,20 mmol, 1,0 ekv.) un izšķīdināja 10 mL sausa CH_2Cl_2 . Dzeltenīgo šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai (ledus/ūdens vanna), pievienoja piridīnu (0,12 mL, 1,49 mmol, 7,5 ekv.) un pilinot 5 minūšu periodā pievienoja Tf_2O (**150**) (0,10 mL, 0,60 mmol, 3,0 ekv.). Iedzelteno šķīdumu maisīja 0 °C temperatūrā 1 h, kā laikā šķīdums kļuva tumši dzeltens. Pēc reakcijas beigām tumši dzeltenu šķīdumu pārlēja dalāmajā piltuvē un mazgāja ar 5 % KHSO_4 ūdens šķīdumu (15 mL), piesātinātu NaHCO_3 ūdens šķīdumu (15 mL), ūdeni (20 mL). Organisko slāni atdalīja un žāvēja virs b/ū Na_2SO_4 , filtrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iegūto brūngano eļļu izšķīdināja sausā acetonā (10 mL) un pievienoja kālija jodīdu (330 mg, 2,0 mmol, 10,0 ekv.). Oranžo suspensiju karsēja 55 °C temperatūrā 6 h. Pēc karsēšanas iegūto tumši brūno suspensiju filtrēja caur *Celite*® slāni, uz filtra skaloja ar CH_2Cl_2 , filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Produktu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (eluents no 25 % līdz 50 % EtOAc heksānā). Produktu pēc

ietvaicēšanas izšķīdināja nelielā daudzumā CH_2Cl_2 un pievienoja heksānu. Iegūtās baltās nogulsnes žāvēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 297 mg (76 %) produkta **172** kā baltu pulverveida vielu. Savienojuma **172** raksturošanai tika attīrīta 60 mg alikvota ar apgrieztās fāzes preparatīvo AEŠH, izmantojot XBridge® Prep C18 OBD™ kolonnu (eluents no 50 % līdz 95 % MeCN 0,1 % AcOH ūdens šķīdumā).

^1H -KMR (600 MHz, CD_3OD , δ): 8.26 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 2H), 8.11–8.07 (m, 4H), 8.03 (dt, $J=8.4, 1.4$ Hz, 2H), 7.82–7.75 (m, 3H), 7.68–7.60 (m, 6H), 7.54–7.43 (m, 9H), 7.34–7.24 (m, 7H), 7.10 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.13 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 5.70 (t, $J=10.2$ Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.28 (t, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J=3.8$ Hz, 2H), 5.11 (d, $J=2.6$ Hz, 2H), 4.85–4.83 (m, 2H), 4.71 (dd, $J=10.5, 4.0$ Hz, 1H), 4.53–4.41 (m, 4H), 4.39–4.31 (m, 2H), 4.27 (dd, $J=8.4, 4.7$ Hz, 1H), 4.17–4.09 (m, 1H), 3.94–3.87 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.65 (dd, $J=14.4, 3.2$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.38 (dd, $J=14.4, 5.7$ Hz, 1H), 2.18 (q, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.07 (dt, $J=12.8, 4.3$ Hz, 1H) m.d. ^{13}C -KMR (151 MHz, CD_3OD , δ): 166.2, 165.8, 165.4, 165.0, 164.8, 164.1, 158.4–157.0 ($5\times\text{COCF}_3$), 136.8, 133.6, 133.5, 133.4, 133.3, 133.1, 132.8, 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.2, 117.3–114.5 ($5\times\text{CF}_3$), 108.6, 97.4, 96.3, 84.2, 80.0, 76.8, 76.6, 75.3, 75.3, 73.2, 72.4, 71.2, 68.3, 66.3, 66.3, 65.3, 52.8, 49.2, 48.9, 48.3, 42.0, 39.4, 30.8, 23.6 m.d. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +21.5$ (c 1,21, MeOH). AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{83}\text{H}_{70}\text{N}_6\text{O}_{25}\text{F}_{15}\text{NaI}$: 1985,3093. Noteikts: 1985,3099.

Vispārīgā AIBN ierosinātā alkiljodīdu alilēšanas metode

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā mikroviļņu ampulā (10 mL) ar magnētisko maisītāju iesvēra alkiljodīdu (1,0 ekv.) un alilsulfonilbenzolu (**75**) (3,0-5,0 ekv.). Mikroviļņu ampulu izpūta ar argonu un pievienoja sausu, degazētu 1,2-dihlorbenzolu un degazētu heptānu attiecībā 1:1 (0,15 mL+0,15 mL) vai sausu 1,2-dihlorbenzolu (0,30 mL). Pievienoja AIBN (0,5-2,0 ekv.) un iedzeltenu šķīdumu maisīja 75-80 °C temperatūrā 18-92 stundas. Reakcijas gaitai un izejvielas:produkta attiecības noteikšanai izmantoja UEŠH-MS.



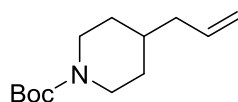
2,4,5,6-Tetra(9H-karbazol-9-il)izoftalonitrils (4CzIPN, 134).

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā apaļkolbā (100 mL) iesvēra 9H-karbazolu (**197**) (1,47 g, 8,80 mmol, 4,4 ekv.) un pēc tam pievienoja sausu THF (17 mL). Dzelteno šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai (ledus/ūdens vanna), maisīja 10 minūtes 0 °C temperatūrā, un tad pilinot 5 minūšu periodā pievienoja 1,0 M NaHMDS šķīdumu tetrahidrofurānā (8,4 mL, 8,40 mmol, 4,0 ekv.). Pēc NaHMDS pievienošanas šķīdums iekrāsājās oranžīgi brūnā krāsā. Šķīdumu maisīja 0 °C temperatūrā 5 minūtes un tad istabas temperatūrā 30 minūtes. Pēc tam pievienoja tetrafluorizoftalonitrilu (**199**) (400 mg, 2,00 mmol, 1,0 ekv.) un brūngano suspensiju maisīja 65 °C temperatūrā 72 h. Ieguva tumši brūnu šķīdumu ar dzeltenām nogulsnēm. Suspensiju atdzesēja līdz istabas temperatūrai un reakcijas maisījumu filtrēja caur stikla filtru, dzeltenās nogulsnes uz filtra skaloja ar sausu Et₂O (80 mL). Filtrātu nolēja un pēc tam dzeltenās nogulsnes uz filtra mazgāja ar CHCl₃ (140 mL). Spilgti dzelteno filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso dzelteno atlikumu pārnesa uz papīra filtra un pazeminātā spiedienā mazgāja ar heksāna:acetona maisījumu attiecībā 9:1 (15 mL) un sausu *n*-pentānu (15 mL). Dzeltenās nogulsnes žāvēja pazeminātā spiedienā un augstvakuumā 6 stundas. Ieguva 1,31 g (83 %) produkta **134** kā spilgti dzeltenu pulverveida vielu.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8.22 (dt, *J*=7.8, 0.9 Hz, 2H), 7.74–7.66 (m, 8H), 7.49 (ddd, *J*=8.0, 6.7, 1.5 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.24–7.20 (m, 4H), 7.13–7.04 (m, 8H), 6.82 (dt, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 4H), 6.66–6.60 (m, 2H) m.d., kas sakrīt ar literatūrā minēto [95].

Vispārīgā zilās gaismas ierosināta alkiljodīdu alilēšanas metode D

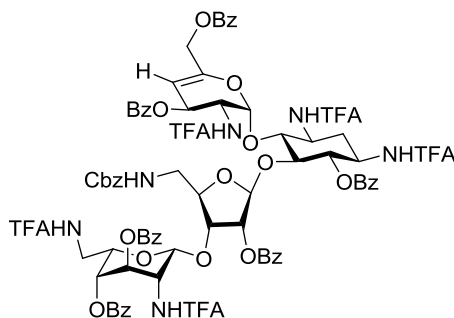
Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā mikroviļņu ampulā (10 mL) ar magnētisko maisītāju iesvēra alkiljodīdu (1,0 ekv.) un 4CzIPN (**134**) (0,05 ekv.). Mikroviļņu ampulu izpūta ar argonu un pievienoja sausu, degazētu DMSO. Šķīdumam piepilināja sausu TEA (3,0 ekv.) un pēc tam pievienoja alilējošo reaģentu (2,0-5,0 ekv.). Dzelteno šķīdumu maisīja 1-18 stundas istabas temperatūrā, apstarojot ar zilās gaismas LED lampu. Dzeltenajam šķīdumam pievienoja H₂O (15 mL), un ekstrahēja ar EtOAc (3×15 mL). Organiskās fāzes apvienoja, mazgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, filtrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā.



***tert*-Butil-4-alilpiperidīn-1-karboksilāts (137).**

Savienojumu ieguva no *tert*-butil-4-jodpiperidīn-1-karboksilāta (**136**) (62 mg, 0,20 mmol, 1,0 ekv.), 4CzIPN (**134**) (8 mg, 0,01 mmol, 0,05 ekv.), alilsulfonilbenzola (**75**) (61 μL, 0,40 mmol, 2,0 ekv.), sausa TEA (83 μL, 0,60 mmol, 3,0 ekv.), sausā un degazētā DMSO (1 mL) saskaņā ar vispārīgo metodi D. Produktu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (eluents no 5 % līdz 10 % EtOAc heptānā). Ieguva 21 mg (47 %) produkta **137** kā bezkrāsainu eļļu.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 5.84–5.70 (m, 1H), 5.02 (dp, *J*=4.3, 1.2 Hz, 1H), 4.99–4.97 (m, 1H), 4.07 (pl s, 2H), 2.67 (pl t, *J*=12.8 Hz, 2H), 2.02–1.98 (m, 2H), 1.70–1.61 (m, 2H), 1.50–1.40 (m, 10H), 1.09 (qd, *J*=12.5, 4.4 Hz, 2H) m.d., kas sakrīt ar literatūrā minēto [70].



5''-Dezoksi-5''-karboksibenzilamino-6,3',6',2'',3''',4'''-heksa-*O*-benzoil-4'-dezoksi-1,3,2',2''',6'''-penta-*N*-trifluoracetil-(4',5')-alkēnparomomicīns (200).

Savienojumu ieguva no *epi*-jod-paromomicīna atvasinājuma **158** (50 mg, 0,026 mmol, 1,0 ekv.), ar vai bez 4CzIPN (**134**), alilsulfonilbenzola (**75**) (8 μL, 0,051 mmol, 2,0 ekv.), sausa TEA (11 μL, 0,076 mmol, 3,0 ekv.), sausā un degazētā DMSO (1 mL) saskaņā ar vispārīgo metodi D. Produktu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (eluents no 25 % līdz 35 % EtOAc heptānā). Ieguva 30 mg (64 %) produkta **200** kā baltu pulverveida vielu.

¹H-KMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.28–8.20 (m, 2H), 8.10 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 8.08–8.03 (m, 2H), 7.98 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.89 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.80–7.72 (m, 1H), 7.70–7.56 (m, 7H), 7.55–7.43 (m, 7H), 7.42–7.37 (m, 2H), 7.36–7.22 (m, 6H), 7.06 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 6.02 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 5.67 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 5.41–5.34 (m, 2H), 5.31–5.28 (m, 2H), 5.25 (dd, *J*=9.0, 3.6 Hz, 2H), 5.17 (s, 1H), 5.14–5.09 (m, 1H), 5.07 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.97–4.90 (m, 1H), 4.83–4.74 (m, 2H), 4.47 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.40–4.23 (m, 3H), 4.17–4.05 (m, 2H), 4.00 (dt, *J*=8.3, 4.1 Hz, 1H), 3.72–3.66 (m, 1H), 3.62–3.49 (m, 3H), 2.16 (q, *J*=12.7 Hz, 1H), 2.05 (dt, *J*=14.8, 3.3 Hz, 1H) m.d. ¹³C-KMR (101 MHz, CD₃OD, δ): 167.4, 167.2, 167.1, 166.6, 166.4, 165.5, 160.2–158.2 (5×COCF₃), 149.5, 138.3, 135.1, 134.9, 134.6, 134.4, 131.3, 131.1,

131.0, 130.9, 130.8, 130.7, 130.6, 130.5, 129.9, 129.9, 129.7, 129.6, 129.5, 129.3, 128.9, 128.7, 119.0–115.2 ($5\times\text{CF}_3$), 109.3, 100.0, 99.0, 97.8, 83.3, 82.2, 78.8, 78.4, 76.7, 75.9, 73.7, 69.5, 68.0, 67.8, 67.7, 63.8, 51.3, 50.4, 49.9, 49.5, 43.1, 41.1, 31.9 m.d. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +55.7$ (c 0,93, MeOH). AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{83}\text{H}_{69}\text{N}_6\text{O}_{25}\text{F}_{15}\text{Na}$: 1857,3971. Noteikts: 1857,4004.

SECINĀJUMI

1. Darbā izstrādātās sintēzes metodes ir piemērotas dažādu C(5'') aminoalkilķēdi saturošu aminoglikozīdu atvasinājumu iegūšanai.
2. Triflāta **152** iegūšanai no spirta **143** piemērotākā bāze ir 2,6-lutidīns, jo lutidīna metilgrupas stēriski apgrūtina piekļuvi C(5'') pozīcijai, novēršot piridīna gredzena N-alkilēšanos.
3. Reaģētspējīgā trimetilfosfīna (PMe₃) izmantošana azīda **153** Štaudingera reducēšanas reakcijā ļāva iegūt pilnu izejvielas konversiju un visaugstāko amīna **142** iznākumu.
4. Aksiālā un ekvatoriālā jodīda (**158** un **172**) radikāļu tipa C-C saites veidošanās reakcija ir diastereoselektīva, neatkarīgi jodīdgrupas novietojuma 4'-pozīcijā.
5. Ekvatoriālais jodīds **172** radikāļu alilēšanas reakcijā ir reaģētspējīgāks par aksiālo jodīdu **158** β-skābekļa un elektronisko efektu dēļ.
6. Fotoķīmiski ierosināta radikāļu alilēšanas reakcija bāzes klātbūtnē nav iespējama ar aksiālo jodīdu **158** antiperiplanārā β-protona eliminēšanās dēļ.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. World Health Organization. The top ten causes of death. Geneva: WHO, 2016. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (skatīts 12.05.2020.).
2. Davies, J. Where have All the Antibiotics Gone? *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* **2006**, *17*, 287–290.
3. Feldman, M. B.; Terry, D. S.; Altman, R. B.; Blanchard, S. C. Aminoglycoside activity observed on single pre-translocation ribosome complexes. *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6*, 54–62.
4. Vakulenko, S. B.; Mobashery, S. Versatility of Aminoglycosides and Prospects for Their Future. *Clin. Microbiol. Rev.* **2003**, *16*, 430–450.
5. Matsushita, T.; Sati, G. C.; Kondasinghe, N.; Pirrone, M. G.; Kato, T.; Waduge, P.; Kumar, H. S.; Sanchon, A. C.; Dobosz-Bartoszek, M.; Shcherbakov, D.; Juhas, M.; Hobbie, S. N.; Schrepfer, T.; Chow, C. S.; Polikanov, Y. S.; Schacht, J.; Vasella, A.; Böttger, E. C.; Crich, D. Design, Multigram Synthesis, and in Vitro and in Vivo Evaluation of Propylamycin: A Semisynthetic 4,5-Deoxystreptamine Class Aminoglycoside for the Treatment of Drug-Resistant Enterobacteriaceae and Other Gram-Negative Pathogens. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5051–5061.
6. Hanessian, S.; Massé, R.; Capmeau, M.-L. Aminoglycoside antibiotics: Synthesis of 5''-amino-5''-deoxyneomycin and 5''-amino-5''-deoxyparomomycin. *The Journal of Antibiotics.* **1977**, *30*, 893–896.
7. Houghton, J. L.; Green, K. D.; Chen, W.; Garneau-Tsodikova, S. The Future of Aminoglycosides: The End or Renaissance? *Chem. Bio. Chem.* **2010**, *11*, 880–902.
8. Mandhapati, A. R. Synthesis of Apramycin and Paromomycin Derivatives as Potential Next Generation Aminoglycoside Antibiotics and Chemistry of Isothiocyanato Sialyl Donors. Ph.D. Thesis, Wayne State University, Detroit, 2016.
9. Schatz, A.; Bugle, E.; Waksman, S. A. Streptomycin, a Substance Exhibiting Antibiotic Activity Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *Exp. Biol. Med.* **1944**, *55*, 66–69.
10. Krause, K. M.; Serio, A. W.; Kane, T. R.; Connolly, L. E. Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2016**, *6*, a027029.
11. Shomura, T.; Ezaki, N.; Tsuruoka, T.; Niwa, T.; Akita, E.; Niida, T. Studies on Antibiotic SF-733, a New Antibiotic. I Taxonomy, Isolation and Characterization. *The Journal of Antibiotics.* **1970**, *23*, 155–161.

12. World Health Organization: Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. 5th Revision 2016.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255027/9789241512220-eng.pdf>
(skatīts 12.05.2020.).
13. Jackson, G. G. Aminoglycoside Antibiotics: Resistance and Toxicity – A Summary. *Clin. Infect. Dis.* **1983**, *5*, Supplement 2, S314–S316.
14. Becker, B.; Cooper, M. A. Aminoglycoside Antibiotics in the 21st Century. *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 105–115.
15. Salian, S.; Matt, T.; Akbergenov, R.; Harish, S.; Meyer, M.; Duscha, S.; Shcherbakov, D.; Bernet, B. B.; Vasella, A.; Westhof, E.; Böttger, E. C. Structure-Activity Relationships among the Kanamycin Aminoglycosides: Role of Ring I Hydroxyl and Amino Groups. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 6104–6108.
16. Carter, A. P.; Clemons, W. M.; Brodersen, D. E.; Morgan-Warren, R. J.; Wimberly, B. T.; Ramakrishnan, V. Functional insights from the structure of the 30S ribosomal subunit and its interactions with antibiotics. *Nature.* **2000**, *407*, 340–348.
17. Taber, H. W.; Mueller, J. P.; Miller, P. F.; Arrow, A. S. Bacterial uptake of aminoglycoside antibiotics. *Microbiol. Rev.* **1987**, *51*, 439–457.
18. Davis, B. D.; Chen, L. L.; Tai, P. C. Misread protein creates membrane channels: an essential step in the bactericidal action of aminoglycosides. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1986**, *83*, 6164–6168.
19. Talaska, A. E.; Schacht, J. Adverse effects of aminoglycoside therapy. In: *Aminoglycoside antibiotics: From chemical biology to drug discovery*; Arya, D. P., Ed.; Wiley: Hoboken, New Jersey, 2007; pp 255–266.
20. Rybak, L. P.; Whitworth, C. A. Ototoxicity: therapeutic opportunities. *Drug Discov. Today.* **2005**, *10*, 1313–1321.
21. Wu, W.-J.; Sha, S.-H.; Schacht, J. Recent advances in understanding aminoglycoside ototoxicity and its prevention. *Audiol. Neurotol.* **2002**, *7*, 171–174.
22. Mingeot-Leclercq, M.-P.; Tulkens, P. M. Aminoglycosides: Nephrotoxicity. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 1003–1012.
23. Rougier, F.; Claude, D.; Maurin, M.; Sedoglavic, A.; Ducher, M.; Corvaisier, S.; Jelliffe, R.; Maire, P. Aminoglycoside nephrotoxicity: modeling, simulation, and control. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 1010–1016.
24. Wolf, E.; Vassilev, A.; Makino, Y.; Sali, A.; Nakatani, Y.; Burley, S. K. Crystal Structure of a GCN5-Related *N*-acetyltransferase: *Serratia marcescens* Aminoglycoside 3-*N*-acetyltransferase. *Cell.* **1998**, *94*, 439–449.

25. Magnet, S.; Blanchard, J. S. Molecular Insights into Aminoglycoside Action and Resistance. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 477–498.
26. Fong, D. H.; Berghuis, A. M. Substrate promiscuity of an aminoglycoside antibiotic resistance via target mimicry. *EMBO J.* **2002**, *21*, 2323–2331.
27. Wright, G. D. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, *57*, 1451–1470.
28. Bacot-Davis, V. R.; Bassenden, A. V.; Berghuis, A. M. Drug-target networks in aminoglycoside resistance: hierarchy of priority in structural drug design. *Med. Chem. Comm.* **2016**, *7*, 103–113.
29. Van Pelt, J. E.; Iyengar, R.; Frey, P. A. Gentamicin nucleotidyltransferase. Stereochemical inversion at phosphorus in enzymatic 2'-deoxyadenylyl transfer to tobramycin. *J. Biol. Chem.* **1986**, *261*, 15995–15999.
30. Sakon, J.; Liao, H. H.; Kanikula, A. M.; Benning, M. M.; Rayment, I.; Holden, H. M. Molecular structure of kanamycin nucleotidyltransferase. *Biochemistry.* **1993**, *32*, 11977–11984.
31. Chandrika, N. T.; Garneau-Tsodikova, S. Comprehensive review of chemical strategies for the preparation of new aminoglycosides and their biological activities. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1189–1249.
32. Davidson, R. N.; den Boer, M.; Ritmeijer, K. Paromomycin. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2009**, *103*, 653–660.
33. Duscha, S.; Boukari, H.; Shcherbakov, D.; Salian, S.; Silva, S.; Kendall, A.; Kato, T.; Akbergenov, R.; Perez-Fernandez, D.; Bernet, B.; Vaddi, S.; Thommes, P.; Schacht, J.; Crich, D.; Vasella, A.; Böttger, E. C. Identification and evaluation of improved 4'-O-(alkyl) 4,5-disubstituted 2-deoxystreptamines as next-generation aminoglycoside antibiotics. *mBio.* **2014**, *5*, e01827–14.
34. Pathak, R.; Böttger, E. C.; Vasella, A. Design and Synthesis of Aminoglycoside Antibiotics to Selectively Target 16S Ribosomal RNA Position 1408. *Helv. Chim. Acta.* **2005**, *88*, 2967–2985.
35. Awgheda, I. M. Applications for the Activation of Hydroxyl Groups to Nucleophilic Attack, Nottingham Trent University, Nottingham, 2012.
36. Blount, K. F.; Tor, Y. A. Tale of Two Targets: Differential RNA Selectivity of Nucleobase-Aminoglycoside Conjugates. *Chem. Bio. Chem.* **2006**, *7*, 1612–1621.
37. Swayze, E. E.; Hanessian S.; Szychowski, J.; Adhikari, S. S.; Pachamuthu K.; Wang, X.; Migawa, M. T.; Griffey, R. H. Antibacterial 4,5-substituted aminoglycoside analogs having multiple substituents. Ionis Pharmaceuticals Inc. US 8569264B2, Jan 05, 2012.

38. Ding, Y.; Swayze, E. E.; Hofstadler, S. A.; Griffey, R. H. Efficient synthesis of neomycin B related aminoglycosides. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4049–4052.
39. Fridman, M.; Belakhov, V.; Yaron, S.; Baasov T. A new class of branched aminoglycosides: pseudo-pentasaccharide derivatives of neomycin B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3575–3578.
40. Kudyba, I.; Fernandez, D. P.; Böttger, E. C.; Vasella, A. Synthesis of paromomycin derivatives modified at C(5'') to selectively target bacterial rRNA. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 499–519.
41. Bräse, S.; Banert, K. *Organic Azides: Syntheses and Applications*; Wiley: New York, 2010; pp 472–474.
42. Berkov-Zrihen, Y.; Herzog I. M.; Feldman M.; Sonn-Segey A.; Roichman Y.; Fridman M. Di-alkylated paromomycin derivatives: Targeting the membranes of Gram-positive pathogens that cause skin infections. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3624–3631.
43. Hanessian, S.; Maianti, J. P.; Matias, R. D.; Feeney, L. A.; Armstrong, E. S. Hybrid Aminoglycoside Antibiotics *via* Tsuji Palladium-Catalyzed Allylic Deoxygenation. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6476–6479.
44. Perez-Fernandez, D.; Shcherbakov, D.; Matt, T.; Leong, N. C.; Kudyba, I.; Duscha, S.; Boukari, H.; Patak, R.; Dubbaka, S. R.; Lang, K.; Meyer, M.; Akbergenov, R.; Freihofer, P.; Vaddi, S.; Thommes, P.; Ramakrishnan, V.; Vasella, A.; Böttger, E. C. 4'-O-substitutions determine selectivity of aminoglycoside antibiotics. *Nat. Comm.* **2014**, *5*:3112.
45. Pathak, R.; Perez-Fernandez, D.; Nandurdikar, R.; Kalapala, S. K.; Böttger, E. C.; Vasella, A. Synthesis and Evaluation of Paromomycin Derivatives Modified at C(4'). *Helv. Chim. Acta*, **2008**, *91*, 1533–1552.
46. Green, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1999; pp 556–558, pp 740–743.
47. Chen, W.; Matsushita, T.; Shcherbakov, D.; Boukari, H.; Vasella, A.; Böttger, E. C.; Crich, D. Synthesis, antiribosomal and antibacterial activity of 4'-O-glycopyranosyl paromomycin aminoglycoside antibiotics. *Med. Chem. Commun.* **2014**, *5*, 1179–1187.
48. Codée, J. D. C.; van den Bos, L. J.; Litjens, R. E. J. N.; Overkleeft, H. S.; van Boeckel, C. A. A.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A. Chemoselective glycosylations using sulfonium triflate activator systems. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 1057–1064.
49. Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Academic Press: Cambridge, 2005; Vol. 1, pp 428–429.

50. Tian, W. Q.; Wang, Y. A. Mechanisms of Staudinger Reactions within Density Functional Theory. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4299–4308.
51. Liu, S.; Edgar, K. J. Staudinger Reaction for Selective Functionalization for Polysaccharides: A Review. *Biomacromolecules.* **2015**, *16*, 2556–2571.
52. Cimecioglu, A. L.; Ball, D. H.; Kaplan, D. L.; Huang, S. H. Preparation of Amylose Derivatives Selectively Modified at C-6. 6-Amino-6-deoxyamylose. *Macromolecules.* **1994**, *27*, 2917–2922.
53. Nyffeler, P. T.; Liang, C.-H.; Koeller, K. M.; Wong, C.-H. The Chemistry of Amine-Azide Interconversion: Catalytic Diazotransfer and Regioselective Azide Reduction. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10773–10778.
54. Alper, P. B.; Hendrix, M.; Sears, P.; Wong, C.-H. Probing the Specificity of Aminoglycoside-Ribosomal RNA Interactions with Designed Synthetic Analogs. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1965–1978.
55. Li, J.; Chen, H.-N.; Chang, H.; Wang, J.; Chang, C.-W. T. Turning the Regioselectivity of the Staudinger Reaction for the Facile Synthesis of Kanamycin and Neomycin Class Antibiotics with N-1 Modification. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3061–3064.
56. Li, J.; Chiang, F. I.; Chen, H.-N.; Chang, C.-W. T. Investigation of the Regioselectivity for the Staudinger Reaction and Its Application for the Synthesis of Aminoglycosides with N-1 Modification. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4055–4066.
57. Ariza, X.; Urpi, F.; Viladomat, C.; Vilarrasa, J. One-pot conversion of azides to Boc-protected amines with trimethylphosphine and Boc-ON. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9101–9102.
58. Ariza, X.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. A practical procedure for the preparation of carbamates from azides. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7515–7517.
59. Žogota, R. C(5'') Dezoksiamino paromomicīna atvasinājuma sintēze. Kurša darbs. LU Ķīmijas fakultāte, Rīga, 2020.
60. Gribble, G. W. Naturally occurring organohalogen compounds – a comprehensive survey. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1996**, *68*, 1–423.
61. Le Guyader, F.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. New Radical Allylation Reaction of Iodides. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7410–7411.
62. Benito, D.; Isabel Matheu, M.; Morère, A.; Díaz, Y.; Castellón, S. Designing an effective approach for obtaining methylenecarboxylate analogues of adenophostin A. Preliminary results. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 2559–2567.
63. Liu, L.; Postema, M. H. D. A Unified Approach to Differentially Linked β -C-Disaccharides by Ring-Closing Metathesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8602–8603.

64. Petry, N.; Vucko, T.; Collet, C.; Lamandé-Langle, S.; Pellegrini-Moïse, N.; Chrétien, F. Synthesis and revised stereochemical assignment of C-allyl glucopyranosides and derivatives. *Carbohydr. Res.* **2017**, *445*, 61–64.
65. Curran, D. P.; McFadden, T. R. Understanding Initiation with Triethylboron and Oxygen: The Differences between Low-Oxygen and High-Oxygen Regimes. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7741–7752.
66. Ollivier, C.; Renaud, P. Organoboranes as a Source of Radicals. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415–3434.
67. Nguyen, J. D.; D’Amato, E. M.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. Engaging unactivated alkyl, alkenyl and aryl iodides in visible-light-mediated free radical reactions. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 854–859.
68. Chow, S. Y.; Stevens, M. Y.; Åkerbladh, L.; Bergman, S.; Odell, L. R. Mild and Low-Pressure Ir(ppy)₃-Mediated Radical Aminocarbonylation of Unactivated Alkyl Iodides through Visible-Light Photoredox Catalysis. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9155–9161.
69. Ravindar, L.; Revathi, L.; Balakrishna, M.; Rakesh, K. P.; Qin, H.-L. Recent Developments of Radical-Mediated Transformations of Organohalides. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2769–2806.
70. Constantin, T.; Zanini, M.; Regni, A.; Sheikh, N. S.; Juliá, F.; Leonori, D. Aminoalkyl radicals as halogen-atom transfer agents for activation of alkyl and aryl halides. *Science.* **2020**, *367*, 1021–1026.
71. Demchenko, A. V.; Pornsuriyasak, P.; De Meo, C. Acetal Protecting Groups in the Organic Laboratory: Synthesis of Methyl 4,6-O-Benzylidene- α -D-Glucopyranoside. *J. Chem. Ed.* **2006**, *83*, 782–784.
72. Shibata, Y.; Tanaka, H.; Takasu, A.; Hayashi, Y. Azidation of polyesters having pendent functionalities by using NaN₃ or DPPA–DBU and photo-crosslinking of the azidopolyesters. *Polymer Journal.* **2011**, *43*, 272–278.
73. Meijer, A.; Ellervik, U. Interhalogens (ICl/IBr) and AgOTf in Thioglycoside Activation; Synthesis of Bislactam Analogues of Ganglioside GD3. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6249–6256.
74. Dishong, D. M.; Gokel, G. W. Crown Cation Complex Effects. 16. Solvent Dependence of the 15-Crown-5 and 18-Crown-6 Equilibria with Sodium Cation. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 147–148.
75. Izatt, R. M.; Bradshaw, J. S.; Nielsen, S. A.; Lamb, J. D.; Christiansen, J. J.; Sen, D. Thermodynamic and kinetic data for cation-macrocycle interaction. *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 271–339.

76. Schaumann, E. *Science of Synthesis. Houben-Weyl methods of organic chemistry. Category 5: Compounds with One Saturated Carbon-Heteroatom Bond. Chlorine, Bromine, and Iodine*; Thieme: New York, 2006; Vol. 35, pp 623–625.
77. Bobkov, G. V.; Mikhailov, S. N.; Van Aerschot, A.; Herdewijn, P. Phosphoramidite building blocks for efficient incorporation of 2'-O-aminoethoxy(and propoxy)methyl nucleosides into oligonucleotides. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 6238–6251.
78. Wei, M.; Li, Z.; Li, T.; Wu, B.; Liu, Y.; Qu, J.; Li, X.; Li, L.; Cai, L.; Wang, P. G. Transforming Flask Reaction into Cell-Based Synthesis: Production of Polyhydroxylated Molecules via Engineered *Escherichia coli*. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 4060–4065.
79. Sosa, J. M. Chromatography with Sephadex Gels. *Anal. Chem.* **1980**, *52*, 910–912.
80. WatersTM. XBridge BEH Amide OBD Prep Column.
<https://www.waters.com/nextgen/us/en/shop/columns/186008263-xbridge-beh-amide-obd-prep-column-130a-5--m-10-mm-x-250-mm-1-pk.html> (skatīts 13.05.2020.).
81. Pyun, S. Y.; Lee, Y. H.; Kim, T. R. Mechanism of the Hydrolysis of *N*-Aryliminotriphenylphosphoranes. *Kinetics and Catalysis*. **2005**, *46*, 21–28.
82. Pal, B.; Jaisankar, P.; Giri, V. S. Versatile Reagent for Reduction of Azides to Amines. *Synt. Comm.* **2004**, *34*, 1317–1323.
83. Sen, S. K.; Natarajan, R. Influence of Conformational Change and Interligand Hydrogen Bonding in a Chiral Metal–Organic Cage. *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 7180–7188.
84. Anderson, N. G.; Lust, D. A.; Colapret, K. A.; Simpson, J. H.; Malley, M. F.; Gougoutas, J. Z. Sulfonation with Inversion by Mitsunobu Reaction: An Improvement on the Original Conditions. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7955–7958.
85. Dong, H.; Pei, Z.; Ramström, O. Stereospecific Ester Activation in Nitrite-Mediated Carbohydrate Epimerization. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3306–3309.
86. Buckell, F.; Hartry, J. D.; Rajalingam, U.; Bennett, B. M.; Whitney, R. A.; Thatcher, G. R. J. Hydrolysis of nitrite esters: putative intermediates in the biotransformation of organic nitrates. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*. **1994**, 401–403.
87. Dong, H.; Rahm, M.; Thota, N.; Deng, L.; Brinck, T.; Ramström, O. Control of the ambident reactivity of the nitrite ion. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 648–653.
88. Crich, D.; Beckwith, A. L. J.; Chen, C.; Yao, Q.; Davison, I. G. E.; Longmore, R. W.; de Parrodi, C. A.; Quintero-Cortes, L.; Sandoval-Ramirez, J. Origin of the “ β -Oxygen Effect” in the Barton Deoxygenation Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8757–8768.
89. Sánchez-Eleuterio, A.; Sandoval-Lira, J.; García-Sánchez, J.; Monterrosas-Pérez, L.; Hernández-Pérez, J. M.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. β -Oxygen Effect in the Barton–

- McCombie Deoxygenation Reaction: Further Experimental and Theoretical Findings. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9127–9136.
90. Abe, H.; Shuto, S.; Matsuda, A. Highly α - and β -Selective Radical C-Glycosylation Reactions Using a Controlling Anomeric Effect Based on the Conformational Restriction Strategy. A Study on the Conformation–Anomeric Effect– Stereoselectivity Relationship in Anomeric Radical Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11870–11882.
91. Berkin, A.; Szarek, W. A.; Kisilevsky, R. Synthesis and biological evaluation of a radiolabeled analog of methyl 2-acetamido-2,4-dideoxy- β -D-xylo-hexopyranoside directed towards influencing cellular glycosaminoglycan biosynthesis. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 37–44.
92. Baasov, T.; Tuvia, S. Aminoglycoside derivatives and uses thereof in treating genetic disorders. Eloxx Phramaceuticals. WO 2017037719A1, Sept 02, 2016.
93. Levy, D. E.; Fügedi, P. *The Organic Chemistry of Sugars*; CRC Press Taylor&Francis: Boca Raton, 2006; pp 247–248.
94. Durrwachter, J. R.; Wong, C. H. Fructose 1,6-diphosphate aldolase-catalyzed stereoselective synthesis of C-alkyl and N-containing sugars: thermodynamically controlled C-C bond formations. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4175–4181.
95. Patel, N. R.; Kelly, C. B.; Siegenfeld, A. P.; Molander, G. A. Mild, Redox-Neutral Alkylation of Imines Enabled by an Organic Photocatalyst. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1766–1770.

PATEICĪBAS

Maģistra darbs ir izstrādāts, pateicoties Latvijas Organiskās sintēzes institūta (OSI) piešķirtajam grantam studentu zinātnisko darbu izstrādei. Finansējuma avots IG-2020-03.

Savienojuma 140 pilns ^1H un ^{13}C atomu kodolu atšifrējums un 4'-protona NOE
sadarbības (pēc NOESY un ROESY spektru analīzes)

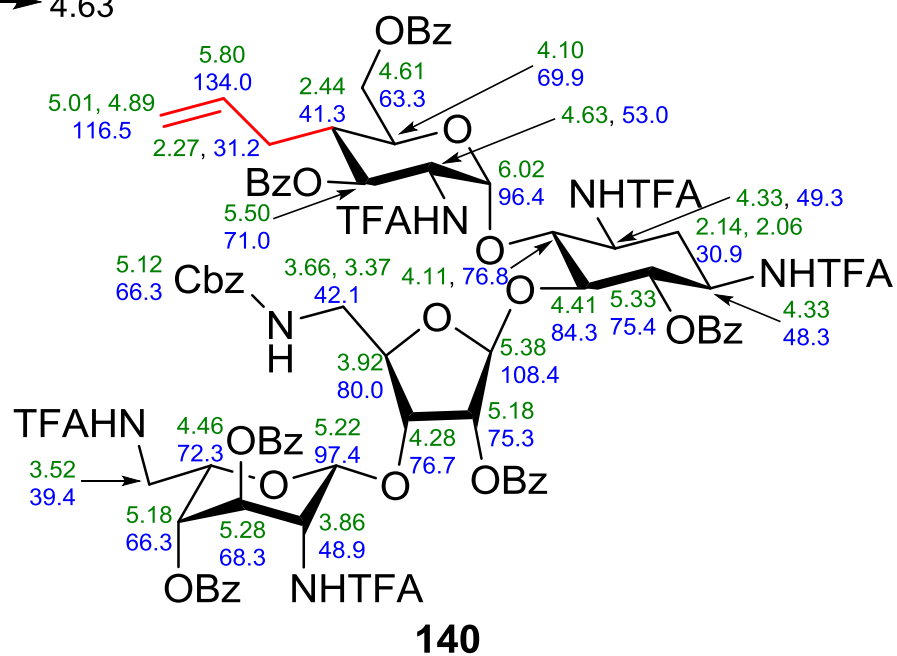
^1H signālu nobīdes (ppm) - 600 MHz, CD_3OD

^{13}C signālu nobīdes (ppm) - 600 MHz, CD_3OD

NOE

2.44 \longleftrightarrow 5.50 (10.7 Hz)

2.44 \longleftrightarrow 4.63



Savienojumu 141 un 174 pilns ^1H un ^{13}C atomu kodolu atšifrējums un 4'-protona NOE sadarbības (pēc NOESY un ROESY spektru analīzes)

^1H signālu nobīdes (ppm) - 600 MHz, CD_3OD

^{13}C signālu nobīdes (ppm) - 600 MHz, CD_3OD

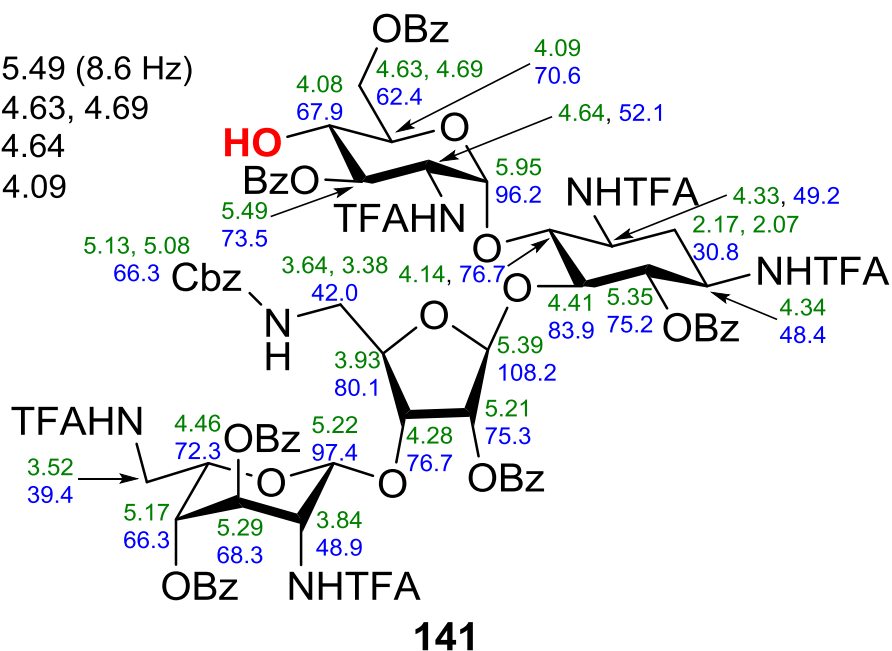
NOE

4.08 ↔ 5.49 (8.6 Hz)

4.08 ↔ 4.63, 4.69

4.08 ↔ 4.64

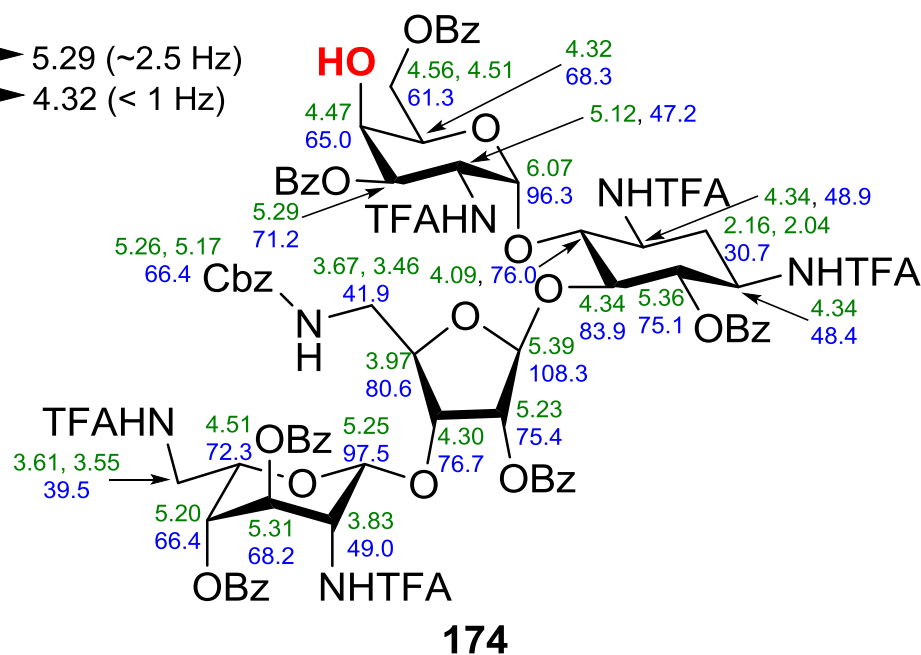
4.08 ↔ 4.09



NOE

4.47 ↔ 5.29 (~2.5 Hz)

4.47 ↔ 4.32 (< 1 Hz)



Savienojumu 158 un 172 pilns ^1H un ^{13}C atomu kodolu atšifrējums un 4'-protona NOE sadarbības (pēc NOESY un ROESY spektru analīzes)

^1H signālu nobīdes (ppm) - 600 MHz, CD_3OD

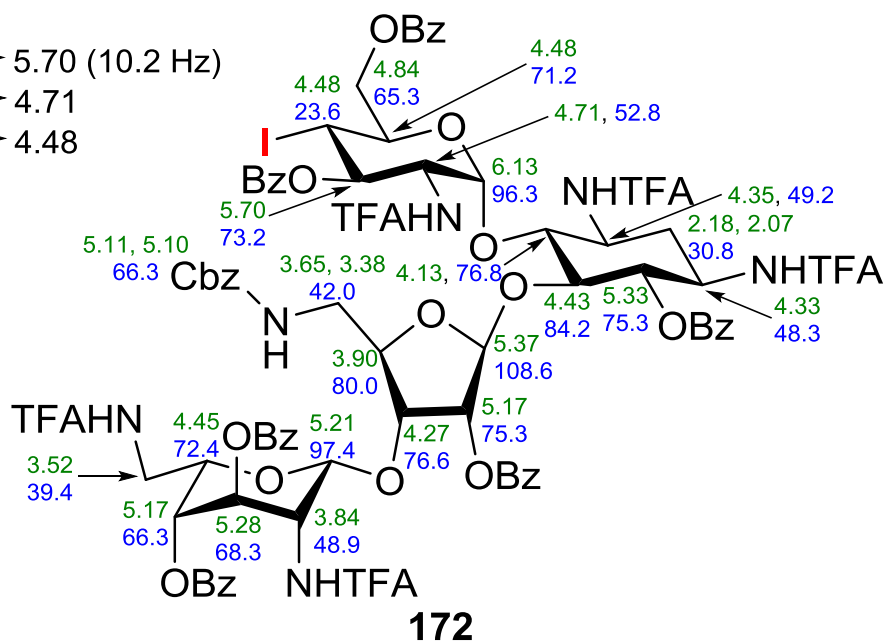
^{13}C signālu nobīdes (ppm) - 600 MHz, CD_3OD

NOE

4.48 \longleftrightarrow 5.70 (10.2 Hz)

4.48 \longleftrightarrow 4.71

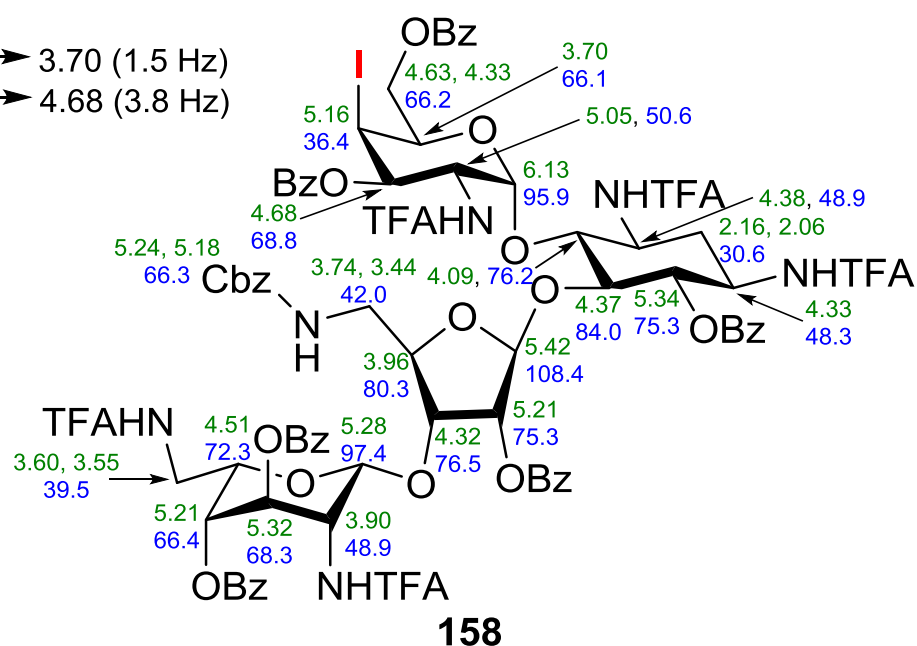
4.48 \longleftrightarrow 4.48



NOE

5.16 \longleftrightarrow 3.70 (1.5 Hz)

5.16 \longleftrightarrow 4.68 (3.8 Hz)



Savienojuma 200 pilns ^1H un ^{13}C atomu kodolu atšifrējums (pēc COSY un HSQC spektru analīzes)

^1H signālu nobīdes (ppm) - 600 MHz, CD_3OD

^{13}C signālu nobīdes (ppm) - 600 MHz, CD_3OD

