

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

**ALICIKLISKO  $\alpha$ -AMINOSKĀBJU SINTĒZE**

MAGISTRA DARBS

Autors: **Diāna Stamberga**

Studenta apliecības Nr.: ds15029

Darba vadītāji: Dr.chem. Valerjans Kauss

Dr.h.chem., prof. Andris Zicmanis

RĪGA

2017

## ANOTĀCIJA

**Aliciklisko  $\alpha$ -aminoskābju sintēze.** Stamberga D., zinātniskie vadītāji Dr.chem. Kauss V. un Dr.h.chem., prof. Zicmanis A. Maģistra darbs, 52 lappuses, 36 attēli, 4 tabulas, 48 literatūras avoti. Latviešu valodā.

Maģistra darbā ir apskatītas dažādas bi- un tri-(ali)ciklisko  $\alpha$ -aminoskābju sintēžu metodes, kā arī dots ieskats enantioselektīvā Dīlsa-Aldera ciklopievienošanās reakcijā biciklo[2.2.1]heptēna fragmenta sintēzei. Literatūras apskatā apkopota informācija par laika periodu no 1973. līdz 2017. gadam, izmantojot datubāzes *SciFinder* un *Espacenet*. Darba gaitā izstrādāta metode (*R*) un (*S*)-3-(adamantan-1-il)-2-((*treš*-butoksikarbonil)amino)propānskābju sintēzei četrās stadijās, (1*R*,2*S*,4*S*)-2-(jodmetil)biciklo[2.2.1]heptāna sintēzei septiņās stadijās un (1*S*,2*R*,4*R*)-2-(jodmetil)biciklo[2.2.1]heptāna sintēzei astoņās stadijās. Sintezēti četri jauni adamantanil fragmentu saturoši savienojumi, no tiem divi jauni *N*-Boc-aizsargātas  $\alpha$ -aminoskābes esteri un viena *N*-Boc-aizsargāta  $\alpha$ -aminoskābe, septiņi jauni biciklo[2.2.1]heptāna fragmentu saturoši savienojumi un divi jauni morfolīna atvasinājumi.

ALICIKLISKĀS  $\alpha$ -AMINOSKĀBES, ADAMANTANIL GRUPU SATUROŠAS  $\alpha$ -AMINOSKĀBES, BICIKLO[2.2.1]HEPTIL GRUPU SATUROŠAS  $\alpha$ -AMINOSKĀBES, BŪVBLOKU SINTĒZE.

## ABSTRACT

Synthesis of alicyclic  $\alpha$ -amino acids. Stamberga D., supervisors Dr.chem. Kauss V. and Dr.h.chem., prof. Zicmanis A. Master's thesis, 52 pages, 36 figures, 4 tables, 48 literature references. In Latvian.

Different synthesis methods of bi- and tri-(ali)cyclic  $\alpha$ -amino acids and enantioselective Diels-Alder cycloaddition reactions of bicyclo[2.2.1]heptene core are described in Master's thesis. Literature review concerning period from 1973 till 2017 compiles information found in databases *SciFinder* and *Espacenet*. A new method for the synthesis of (*R*) and (*S*)-3-(adamantan-1-yl)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoic acids synthesis in four steps, (1*R*,2*S*,4*S*)-2-(iodomethyl(bicyclo[2.2.1]heptane synthesis in seven steps and (1*S*,2*R*,4*R*)-2-(iodomethyl(bicyclo[2.2.1]heptane synthesis in eight steps has been elaborated. Four new adamantanyl residue containing compounds have been synthesized, two of them representing *N*-Boc-protected  $\alpha$ -amino esters and one *N*-Boc-protected  $\alpha$ -amino acid, as well as seven new bicyclo[2.2.1]heptane residue containing compounds and two morpholine derivatives.

ALICYCLIC  $\alpha$ -AMINO ACIDS, ADAMANTANYL RESIDUE CONTAINING  $\alpha$ -AMINO ACID, BICYCLO[2.2.1]HEPTANE RESIDUE CONTAINING  $\alpha$ -AMINO ACIDS, BUILDING BLOCK SYNTHESIS.

## SATURS

Apzīmējumu saraksts.....	5
Ievads.....	7
1. Literatūras apskats .....	8
1.1. $\alpha$ -Aminoskābes ar bi- un tri-(ali)ciklu sānu ķēdē.....	8
1.2. Bi- un tri-(ali)cikliskās <i>ipso</i> - $\alpha$ -aminoskābes .....	13
1.3. 2-Aizvietota biciklo[2.2.1]heptēna fragmenta sintēze: enantioselektīva Dīlsa-Aldera ciklopievienošanās reakcija.....	19
2. Rezultāti un to izvērtējums .....	26
2.1. ( <i>R</i> ) un ( <i>S</i> )-3-(Adamantan-1-il)-2-(( <i>treš</i> -butiloksikarbonil) amino)propān-skābes sintēze.....	26
2.2. ( <i>R</i> ) un ( <i>S</i> )-3-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-biciklo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(( <i>treš</i> -butoksikarbonil)amino)propānskābju sintēze.....	28
2.3. ( <i>R</i> ) un ( <i>S</i> )-3-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-biciklo[2.2.1]heptan-2-il)-2-(( <i>treš</i> -butoksikarbonil)amino)propānskābju sintēze.....	31
3. Eksperimentālā daļa.....	35
Secinājumi .....	47
Izmantotā literatūra.....	48

## APZĪMĒJUMU SARAKSTS

Ac	acetil-
acac	acetilacetons
AEŠH	augstas efektivitātes šķidrums hromatogrāfija
AIMS	augstas izšķiršanas masspektrometrija
BINOL	1,1'-bi-2-naftols
Boc	treš-butiloksikarbonil-
<i>t</i> Bu	treš-butil-
Cbz	karboksibenzil-
COD	1,5-ciklooktadiēns
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-ēns
DCM	dihlormetāns
<i>de</i>	diastereomērais pārkums
<i>ee</i>	enantiomērais pārkums
DIAD	diizopropilazodikarboksilāts
DIBAL-H	diizobutilalumīnija hidrīds
DMF	dimetilformamīds
DMSO	dimetilsulfoksīds
DPPA	difenilfosforilazīds
<i>ee</i>	enantiomērais pārkums
ENDA	etilnitrodiazoacetāts
Et	etil-
Hal	halogēns
HMDS	heksametilsilazāns
HMPA	heksametilfosforamīds
<i>hv</i>	apstarošana ar UV gaismu
Ile	izoleicīns
<i>i</i> Pr	izopropil-
IS	infrasarkanā spektroskopija
ist.t.	istabas temperatūra
KMR	kodolmagnētiskā rezonanse
LDA	litija diizopropilamīds
Leu	leicīns
Me	metil-
PB	saistīts ar polimēru

PCC	piridīnija hlorhromāts
PE	petrolēteris
Ph	fenil-
PSH	plānslāņa hromatogrāfija
Py	piridīns
Tf	triflil-
TFA	trifluoretiķskābe
THF	tetrahidrofurāns
TMG	1,1,3,3-tetrametilguanidīns
TMS	trimetilsilil-
Tol	toluols
Ts	tozil-
Val	valīns
Δ	karsēšana

## IEVADS

Bi- un tri-(ali)ciklisku alifātisko savienojumu sintēze organiskajā ķīmijā lielākoties saistīta ar mērķi atrast optimālu alternatīvu aromātiskas vai alifātiskas grupas aizvietošanai farmakoloģiski aktīvās vielas struktūrā. Pieņēmums, ka šādu strukturālu fragmentu ievadīšana molekulā var kalpot par efektīvu līdzekli dažādu savienojumu īpašību modificēšanai, kontrolei un pētniecībai, paaugstina interesi par jaunu aliciklisku savienojumu sintēžu metodoloģiju izstrādi.

Alicikliskās aminoskābes un to fragmenti atrodami dažādu bioloģiski aktīvu savienojumu - peptīdu, proteīnu, farmaceitisko un agroķīmisko savienojumu sastāvā. To sastāvā esošais bi- un tri-(ali)cikliskais fragments nodrošina paaugstinātu savienojuma lipofilitāti un metabolisko stabilitāti salīdzinājumā ar dabiskajām aminoskābēm. Šāda tipa būvbloku sintēžu metodoloģiju attīstība ir nepieciešama augošajam pieprasījumam pēc jaunām, uzlabotām zāļu vielām.

Adamantāna struktūras fragments atrodams tādu bioloģiski aktīvu savienojumu sastāvā kā mūsdienās lietojamajos terapeitiskajos līdzekļos neiroloģisko slimību, vīrusu infekciju, kā arī 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai [1]. Adamantāna globula tiek izmantota, lai optimizētu molekulas struktūras fizikālās īpašības, nodrošinot to ar apjomīgu lipofīlu fragmentu, kas neskatoties uz salīdzinoši lielo molekulāro masu, ir kompakts, un spēj šķērsot šūnu un starpšūnu barjeru, kā arī spēj specifiski saistīties receptora kabatā, pilnībā aizpildot, piemēram, leicīna vai fenilalanīna atlikuma hidrofobās saistīšanās kabatu receptorā un līdz ar to ierobežot liganda-receptora konformacionālās pārejas.

Biciklo[2.2.1]heptāna atvasinājumi ir pazīstami parfimērijas jomā, kā arī tiek izmantoti medicīnas ķīmijā jaunu preperātu izstrādei nervu sistēmas slimību un alerģiju ārstēšanai [2]. Šādu bi- un tri-(ali)ciklu īpašā ģeometrija tiek pielietota arī peptidomimētiķu un peptīdu modeļu sintēzē, iekļaujot cikla fragmentu aminoskābju sastāvā.

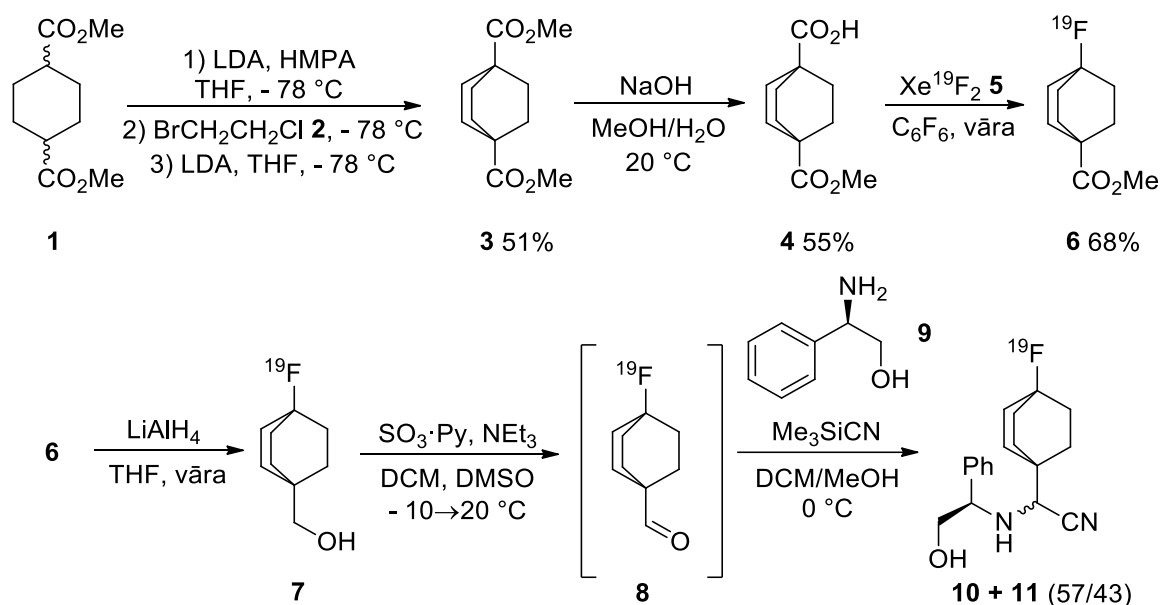
Maģistra darbā ir apskatītas dažādas bi- un tri-(ali)ciklisko  $\alpha$ -aminoskābju sintēžu metodes, kā arī dots ieskats enantioselektīvā Dīlsa-Aldera ciklopievienošanās reakcijā biciklo[2.2.1]heptēna fragmenta sintēzei. Darbā izstrādāta metode (*R*) un (*S*)-3-(adamantan-1-il)-2-((*treš*-butoksikarbonil)amino)propānskābju sintēzei, kā arī metode (1*R*,2*S*,4*S*)-2-(jodmetil)biciklo[2.2.1]heptāna un (1*S*,2*R*,4*R*)-2-(jodmetil)biciklo[2.2.1]heptāna sintēzei. Darba gaitā sintezēti četri jauni adamantanil fragmentu saturoši savienojumi, septiņi jauni biciklo[2.2.1]heptil fragmentu saturoši savienojumi un divi jauni morfolīna atvasinājumi.

# 1. LITERATŪRAS APSKATS

## 1.1. $\alpha$ -Aminoskābes ar bi- un tri-(ali)ciklu sānu ķēdē

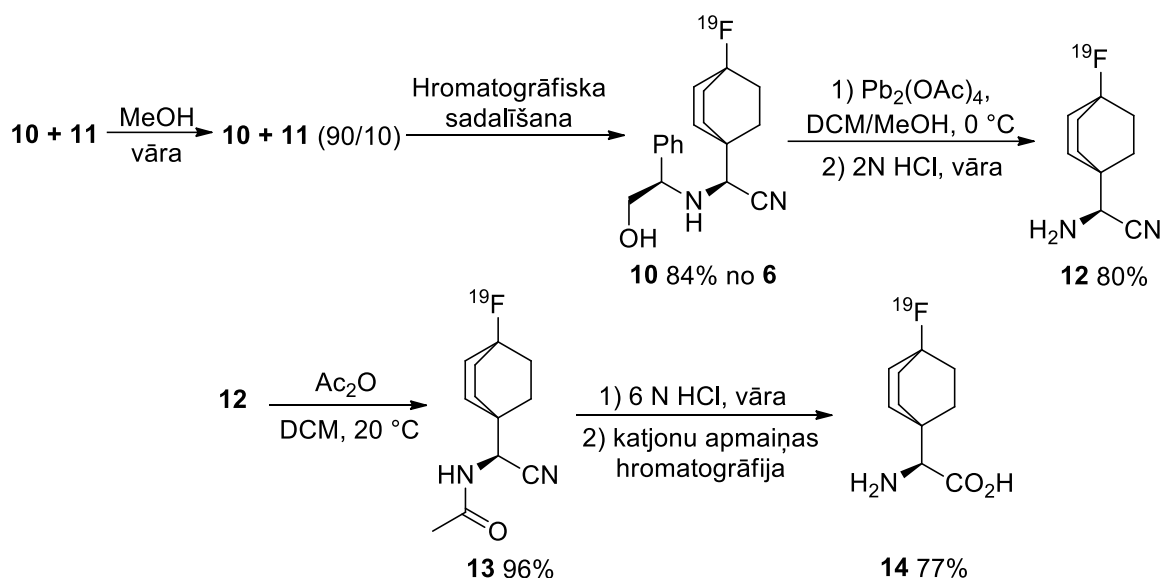
Mihaiļuka grupa (2015) publicējusi metodi  $^{19}\text{F}$  iezīmētas biciklo[2.2.2]oktāna  $\alpha$ -aminoskābes **14** sintēzei.  $^{19}\text{F}$  iezīmētas aminoskābes iekļaušana peptīda struktūrā ir viens no variantiem virsmas proteīnu pētīšanai ar KMR metodi. Tam piemērota aminoskābe ir fenilglicīns taču tas racemizējas peptīdu sintēzes procesā. Lai samazinātu racemizācijas iespējas, autori atrada risinājumu  $^{19}\text{F}$  4-fluorfenilglicīna fenilgrupas aizstāšanai ar bioizostēro biciklo[2.2.2]oktānu (1.1 attēls, 1.2.attēls).

Kā izejviela sintēzē izmantots komerciāli pieejamais diestera **1** izomēru maisījums, ko divkārti alkilēja ar halogenīdu **2**, iegūstot biciklisko savienojumu **3**. Tālāk selektīvā hidrolīzes reakcijā ieguva savienojumu **4**, ko fluorēja ar  $\text{Xe}^{19}\text{F}_2$  (**5**), iegūstot biciklu **6**. Savienojumu **6** reducēja par spirtu **7**, kuru pēc tam oksidēja par aldehīdu **8**. Savienojuma **8** Štrekera reakcijā ar aminospiertu **9** veidojās diastereomēru maisījums **10** + **11**, no kura pēc izomerizācijas un hromatogrāfiskās sadalīšanas ieguva savienojumu **10**. Pēc hirālās grupas oksidatīvās nošķelšanas un skābās hidrolīzes ieguva aminonitrilu **12**, kura amino grupu acilēja, iegūstot savienojumu **13**. Pēdējā reakciju virknes stadijā nitrilu **13** hidrolizēja un, izmantojot katjonu apmaiņas hromatogrāfiju, izdalīja iezīmēto aminoskābi **14**.



### 1.1.att. Bicikla stereoisomēru maisījuma **10** + **11** iegūšana

$^{19}\text{F}$  iezīmētā aminoskābe **14** atdzīta par piemērotu marķieri alifātisko aminoskābju (Val, Ile, Leu) atlikumu aizvietošanai peptīdos  $^{19}\text{F}$  KMR pētījumiem, un tās daļēja racemizācija peptīda sintēzes procesā netraucēja noteikt iegūtā peptīda stereokonfigurāciju [3].

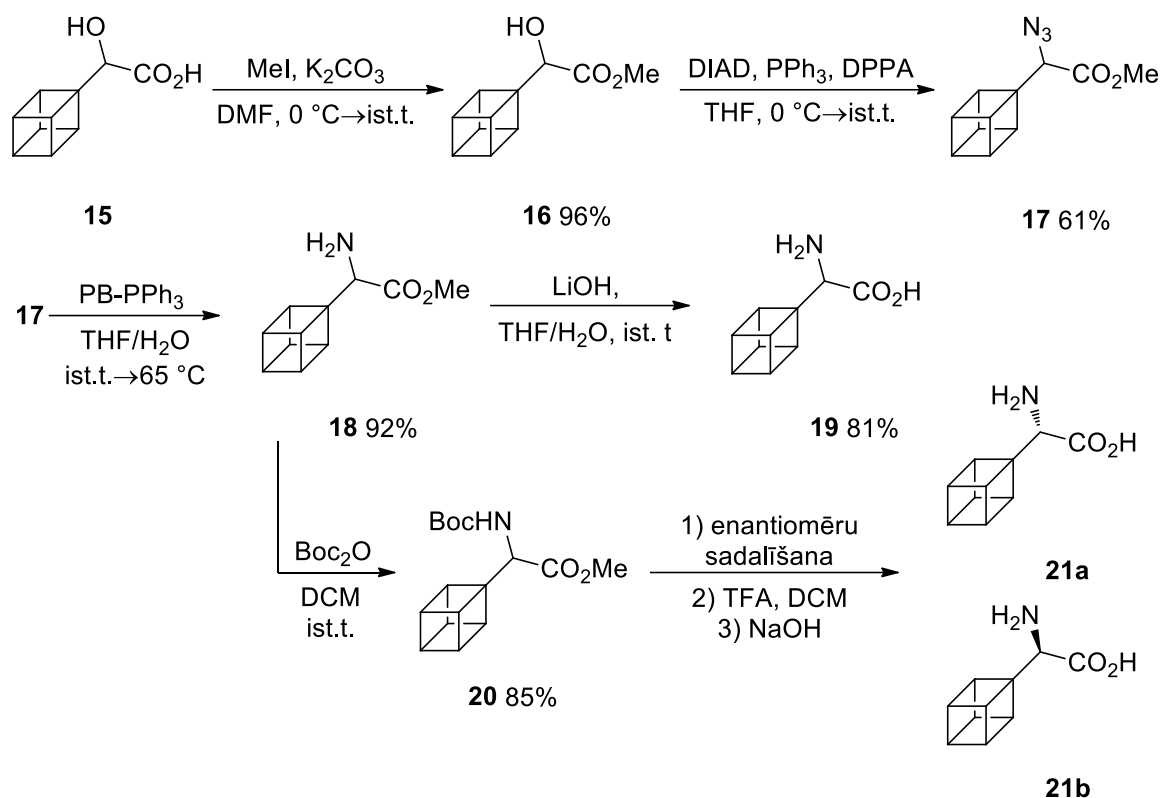


*1.2.att. Aminoskābes 14 iegūšana no stereoizomēru maisījuma 10 + 11*

Pieaugot interesei par farmaceitiski nozīmīgu kubāna atvasinājumu sintēzi, Bartona grupa (2016) publicējusi kubāna atlikumu saturošu aminoskābju – kubāna glicīna enantiomēru **21a**, **21b** (1.3. attēls), kubāna alanīna **26** (1.4. attēls) u.c. sintēzes metodes.

Par izejvielu sintēzē izmantoja kubāna atvasinājumu **15** [4], kuru alkilēja ar metiljodīdu un ieguva hidroksikarbonskābes metilesteri **16**. No tā Bozes-Mitsunobu reakcijā ieguva azīdu **17**. Azīda grupas reducēšanai izmantoja Štaudingera reakciju, un pēc iegūtā savienojuma **18** estergrupas hidrolīzes izdalīja kubāna glicīnu **19** racemāta veidā.

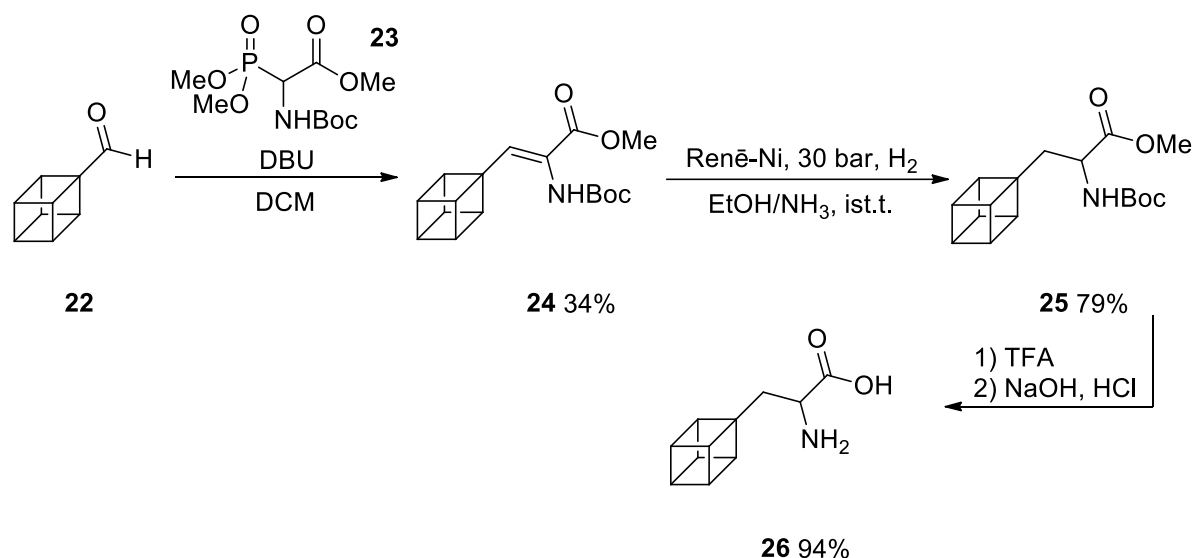
Enantiomēru sadalīšanas nolūkos savienojuma **19** amino funkcija tika aizsargāta, iegūstot *N*-Boc-aizsargātu esteru **20**. Pēc enantiomēru sadalīšanas, izmantojot hirālo AEŠH, un aizsarggrupas noņemšanas sekoja estergrupas bāziskā hidrolīze un ieguva tīrus kubāna glicīna enantiomērus **21a** un **21b**.



### 1.3.att. Kubāna glicīna enantiomēru 21a un 21b iegūšana

Kubāna alanīna **26** iegūšanai kā izejvielu izmantoja kubāna karbaldehīdu **22**, ko olefinēšanas reakcijā ar fosfonātu **23** pārveidoja par alkēnu **24**. Savienojuma **24** C=C dubultsaiti hidroģenēja Renē niķeļa klātbūtnē un ieguva *N*-Boc-aizsargātu aminoesteri **25**. Aizsarggrupas nošķelšanai izmantoja TFA, un pēc estera hidrolīzes ieguva kubāna alanīnu **26** racemāta veidā.

Visas minētās alicikliskās aminoskābes sintezētas ar mērķi tās iekļaut potenciāli bioloģiski aktīvu savienojumu struktūrā [5].

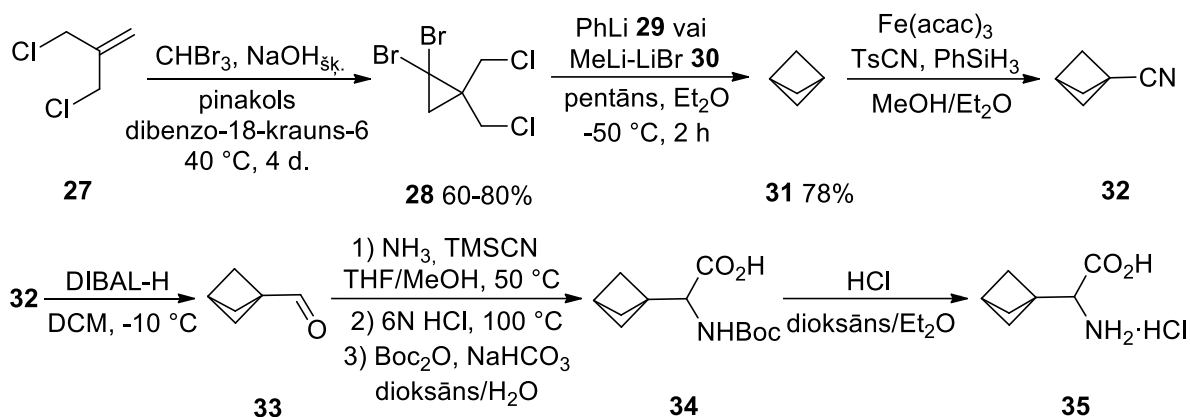


#### 1.4.att. Kubāna alanīna 26 iegūšana

Biciklo[1.1.1]pentāna (**31**) struktūra organiskajā sintēzē reprezentēta reti tā zemās pieejamības, augsto izmaksu un zemo iznākumu dēļ, lai gan savienojumi ar šo bicikla struktūrelementu jau nonākuši zinātnieku redzeslokā farmācijā un citās nozarēs. Biciklo[1.1.1]pentāns ir mazākais fenilgrupas bioizostērs farmakoloģiski aktīvu peptīdu sintēzē.

Bunkera grupa (2015) sintezējusi virkni biciklo[1.1.1]pentāna atvasinājumu, to skaitā  $\alpha$ -aminoskābi **35** (1.5. attēls). Par izejvielu sintēzē izmantots komerciāli pieejamais savienojums **27**, ko pārveidoja par ciklopropāna atvasinājumu **28**. To apstrādājot ar fenillitiju vai metillitiju, ieguva biciklo[1.1.1]pentānu (**31**). Bicikla funkcionalizēšanai izmantoja ciano grupas ievadīšanu trīsvertīgās dzelzs kompleksa katalizētā reakcijā un ieguva savienojumu **32**. Nitrilu **32** reducējot ar diizobutilalumīnija hidrīdu, tika iegūts karbaldehīds **33**. Tālākas secīgās pārvērtības iekļāva karbaldehīda **33** Štrekera reakciju, iegūtā aminonitrila hidrolīzi un amino grupas aizsargāšanu, lai varētu attīrīt  $\alpha$ -aminoskābi **34**. Pēdējā sintēzes stadijā *N*-Boc aizsarggrupu nošķēla un ieguva biciklo[1.1.1]pentāna  $\alpha$ -aminoskābi **35** racemāta veidā.

Savienojums **35** un citi biciklo[1.1.1]pentāna atvasinājumi sintezēti kā molekulārie būvbloki ar mērķi pētīt to pielietojuma iespējas polimēru iegūšanai, viedo materiālu sintēzē, kā arī farmācijas, agroķīmijas u.c. nozarēs [6].

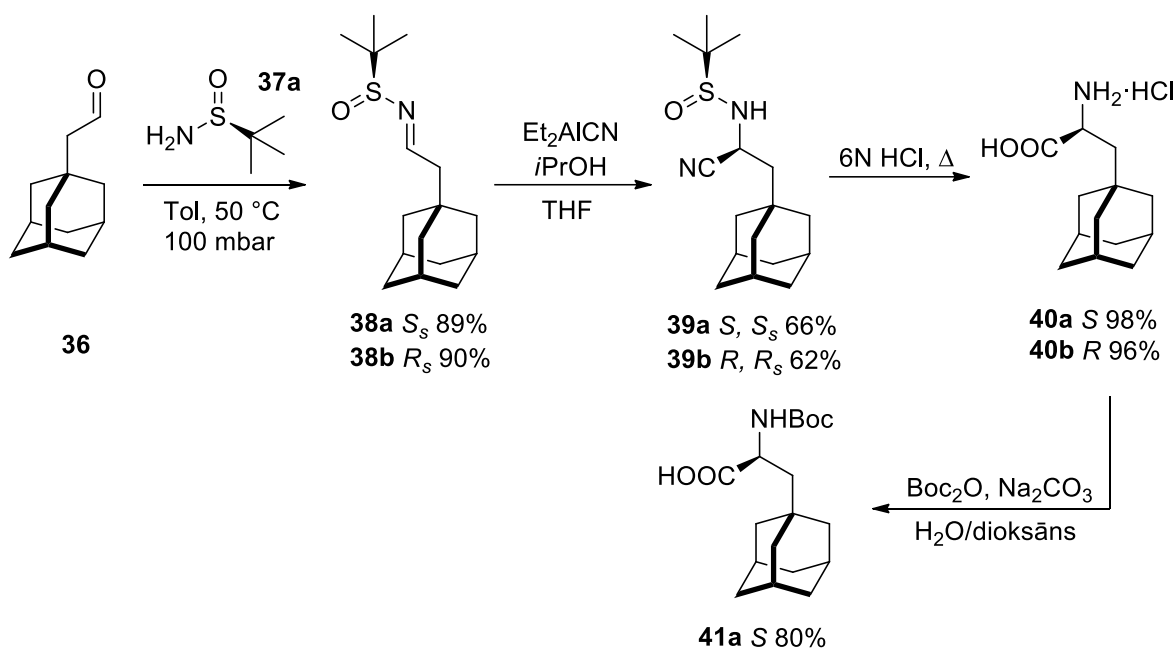


### 1.5. att. $\alpha$ -Aminoskābes 35 iegūšana

Adamantāna tricikls sastopams daudzu bioloģiski aktīvu savienojumu, to skaitā arī pazīstamu medicīnas preparātu struktūrā [1]. Bruīna grupa (2016) publicējusi enantioselektīvu adamantilalanīna enantiomēru **40a** un **40b** kā arī atvasinājuma **41a** sintēzi četrās stadijās ar relatīvi augstu iznākumu (1.6. attēls).

Adamantilalanīna **41a** sintēzes pirmajā stadijā komerciāli pieejamo aldehīdu **36** kondensēja ar (*S*)-sulfīnamīdu **37a** vai (*R*)-sulfīnamīdu un ieguva attiecīgi imīnus **38a** un **38b**. Pēc asimetriskās Štrekera reakcijas izdalīja *syn* starpproduktus **39a** un **39b** ar *de* 92%, kas tika palielināts līdz *de* >99% pēc kristalizācijas. Tālāk hidrolīze skābā vidē un hirālās palīggrupas nošķelšana deva adamantilalanīna enantiomērus **40a** un **40b** ar augstu iznākumu un enantiomēro pārkumu. (*S*)-Adamantilalanīna atvasinājums **41a** tika iegūts no attiecīgā *S*-enantiomēra **40a**.

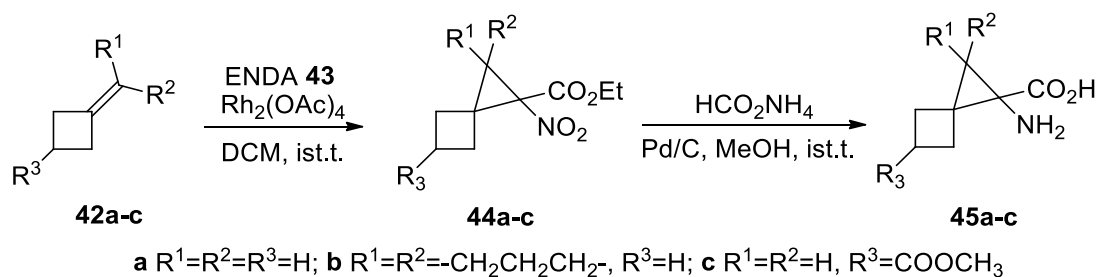
Adamantilalanīna iekļaušanas bortezomība – proteāzes inhibitora multiplās mielomas un mantijas šūnu limfomu ārstēšanai – struktūras P2 daļā deva potenciālu proteasomu inhibitoru ar augstu šūnu caurlaidību. Bortezomība farmaceutiskā pielietojuma pētījumi joprojām turpinās [7].



1.6. att. Adamantilalanīna atvasinājuma 41a iegūšana

## 1.2. Bi- un tri-(ali)cikliskās ipso- $\alpha$ -aminoskābes [8]

Kuzņecovas grupa (2003) piedāvā spirociklu saturošu aminoskābju **45a-c** sintēzes metodi (1.7. attēls). Olefīna **42a-c** rodija katalizētā [1+2] ciklopievienošanās reakcijā ar etilnitrodiaacetātu (ENDA) (**43**) ieguva nitroestera diastereomēru **44a-c** maisījumu ar augstu iznākumu. Savukārt, aminoskābes **45a-c** ieguva pēc nitroesteru **44a-c** nitrogrupas reducēšanas un estera hidrolīzes. Reducēšana noritēja kvantitatīvi bez blakus produktu rašanās. Ciklopievienošanas reakcijas un reducēšanas rezultāti apkopoti 1.1. tabulā [9].



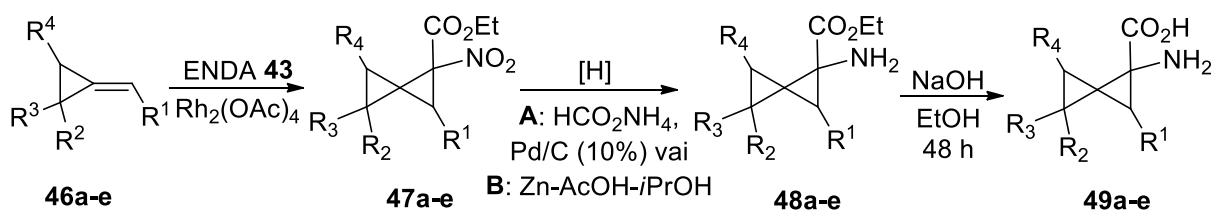
1.7. att. Policiklisko aminoskābju 45a-c iegūšana

## Policiklisko savienojumu sintēzes rezultāti I

Nr.	Alkēns	Nr.	Nitro esteris	Iznākums, %	Nr.	Aminoskābe	Iznākums, %
42a		44a		89	45a		56
42b		44b		59	45b		62
42c		44c		78	45c		53

Aminoskābe **45c** ar karboksilgrupu pie otrējā C atoma ir konformacionāli ierobežots glutamīnskābes analogs un tā var būt potenciāls glutamāta receptoru ligands.

Turpinot polispirosavienojumu sintēzi, Kužņecovas grupa (2006) publicēja spiro[2.2]pentāna fragmentu saturošu aminoskābju **49a-e** sintēzes metodi (1.8. attēls). Sintēzes pirmajā stadijā savienojuma **46a-e** reakcijā ar ENDA **43** iegūts triangulāna atvasinājums **47a-e**. Spiropentānu reducēšanai bija nepieciešams piemeklēt tādus reducējošos aģentus, kas neizraisītu saspriegtā cikla atvēršanos. Savienojumu **47a-c** reducēšanai izmantota reaģentu sistēma **B**, savukārt **47d,e** – reaģentu sistēma **A**. Sintēzes pēdējā solī veica aminoestera **48a-e** bāzisko hidrolīzi un ieguva aminoskābes **49a-e**. Sintēzes rezultāti apkopoti 1.2. tabulā [10].

1.8. att. Polispiro aminoskābju **49a-e** iegūšana

## Policiklisko savienojumu sintēzes rezultāti II

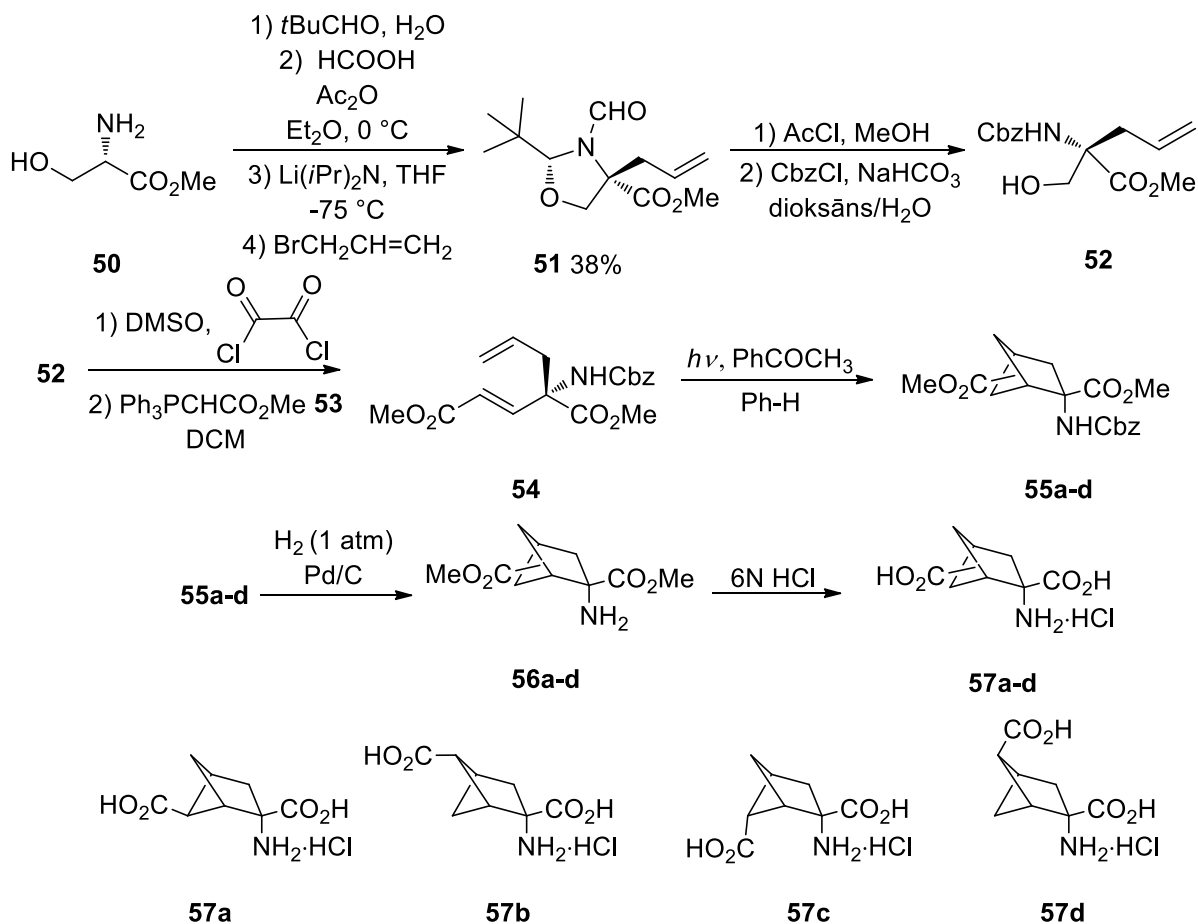
Nr.	Metilēn- ciklopropāns <b>46</b>	Nitroesteris <b>47</b>	Iznākums, %	Amino esteris <b>48</b>	Metode	Iznākums, %	Aminoskābe <b>49</b>	Iznākums, %
a			85		<b>B</b>	89		87
b			85		<b>B</b>	91		90
c			85		<b>B</b>	76		85
d			24		<b>A</b>	68		70
e			70		<b>A</b>	89		87

Jāatzīmē, ka aprakstītā metode piemērota dažādu polispirociklopropāna aminoskābju sintēzei.

Glutamīnskābe (Glu) ir aminoskābe, kas organismā veic svarīgas bioloģiskās funkcijas to skaitā atmiņas, informācijas plūsmas nodrošināšanu, taču tā ir iesaistīta arī neironu deģenerācijā. Metabotropo glutamāta receptoru (mGluR) regulācijai ir svarīga nozīme neurodeģeneratīvo slimību, to skaitā Alcheimera slimības un cerebrālās išēmijas, ārstēšanā. Viens no selektīviem mGluR agonistiem ir (1*S*,3*R*)-1-aminociklopentān-1,3-dikarbonskābe [(1*S*,3*R*)-ACPD]. Kozikovski grupa (1998) izstrādāja dažādu biciklo[2.1.1]heksāna ACPD analoģu iegūšanas metodi ar mērķi noskaidrot, vai ACPD molekulā ievadot oglekļa tiltiņu, tās bioloģiskā aktivitāte saglabājas (1.9. attēls).

Par izejvielu sintēzē izmantoja komerciāli pieejamo L-serīnu (**50**) un ar Sībaha metodi [11] ieguva oksazolidīnu **51** ar augstu optisko tīrību (*ee* >95%). Pēc oksazolidīna **51** cikla atvēršanas un amino grupas aizsargāšanas ieguva savienojumu **52**. Aminohidroksiestera **52**

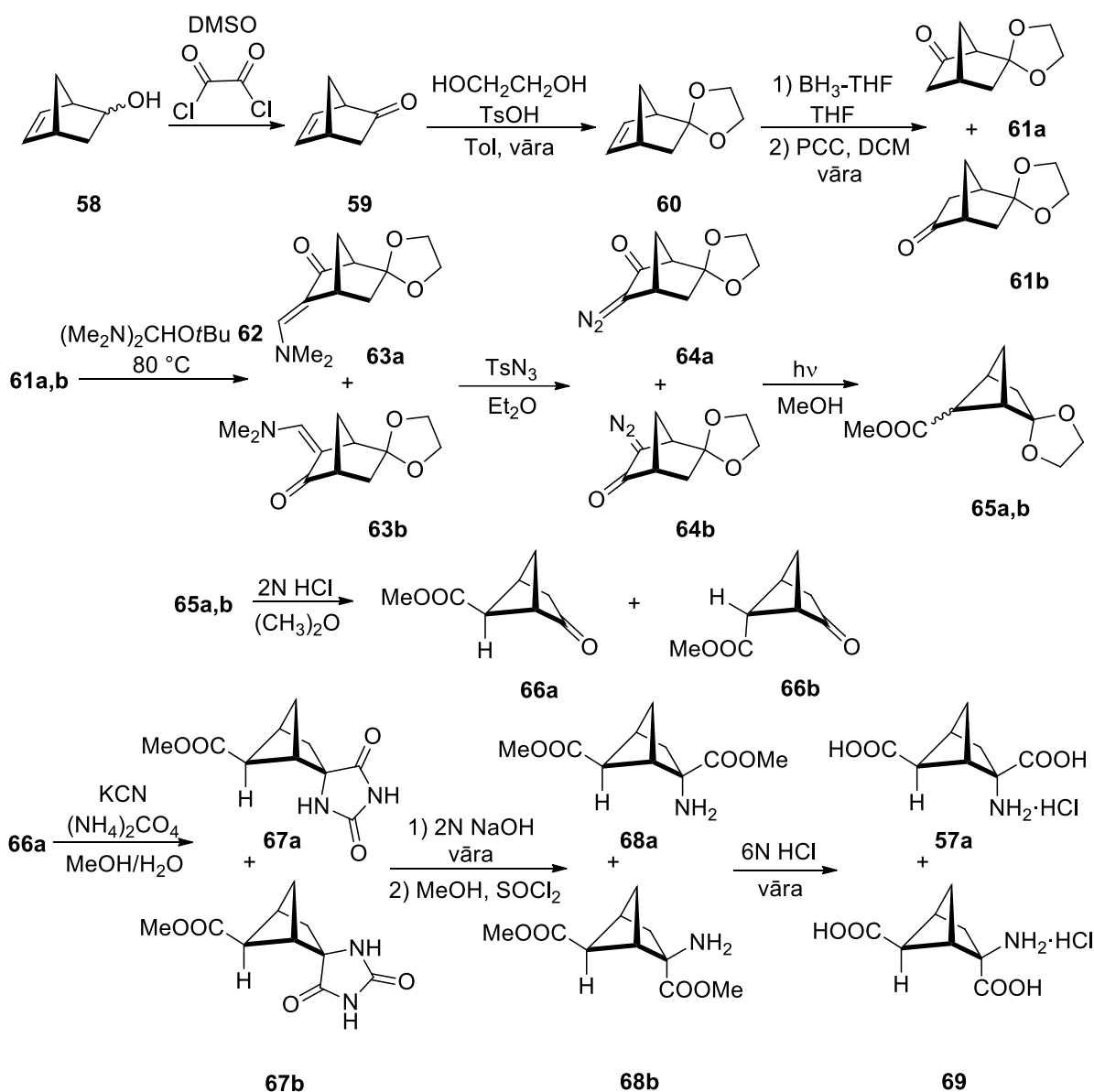
spirta grupa, izmantojot Sverna oksidēšanu, tika pārvērsta par aldehīdu, kas reakcijā ar savienojumu **53** deva  $\alpha,\beta$ -nepiesātinātu esteri **54**. No tā [2+2] fotociklopievienošanās reakcijā ieguva aminoskābju atvasinājumus **55a-d**. Tad, katalītiski hidrogenējot, tika nošķeltas Cbz grupas un iegūtos aminoesterus **56a-c** hidrolizēja. Rezultātā ieguva visu četru aminoskābju **57a-d** maisījumu, no kurām vielas **57a-c** bija nesadalāmas, bet izomēru **57d** izdevās attīrīt [12].



### 1.9. att. Bīcīklo[2.1.1]heksāna aminoskābju **57a-d** iegūšana

Ar molekulārās modelēšanas palīdzību tika noskaidrots, ka aminoskābe **57a** (ABHxD-I) kā agonists varētu būt ar spēcīgāku iedarbību nekā ACPD, kamēr tās izomēri **57b-d** varētu uzrādīt vājāku aktivitāti. Pievienojot aizvietotājus uz oglekļa tiltiņa iespējams mainīt saistīšanās specifiskumu, līdz ar to aminoskābe **57a** ir potenciāls modeļsavienojums jaunu zāļu vielu izstrādē.

Tupinot iepriekšējo darbu Kozikovski grupa (2000) izstrādāja jaunu, universālu racēmiskas ABHxD-I aminoskābes **57a** sintēzes metodi (1.10. attēls).

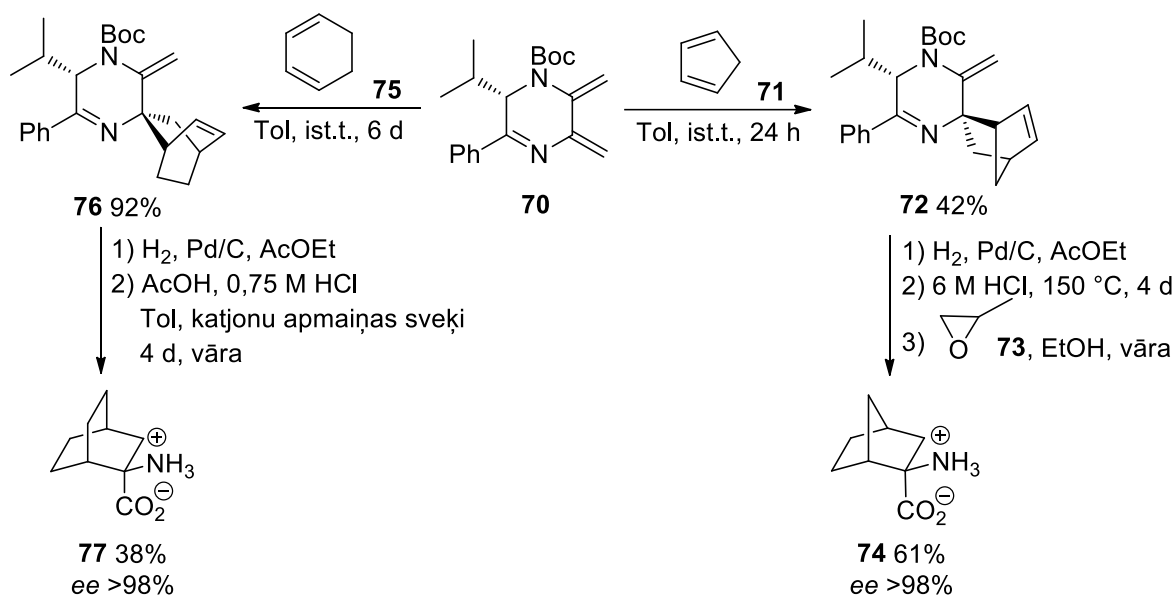


### 1.10. att. Biciklo[2.1.1]heksāna aminoskābju 57a un 69 iegūšana

Savienojumu **57a** un **69** sintēzei kā izejmateriālu izmantoja komerciāli pieejamo 5-norbornēn-2-olu (**71**). No tā Sverna oksidēšanas rezultātā ieguva starpproduktu **59** un pēc ketona funkcijas aizsargāšanas tika izdalīts savienojums **60**. Pēc dubultsaites hidroborēšanas un oksidēšanas ieguva starpproduktus **61a,b**, kas reakcijā ar Bredereka reaģentu **62** deva savienojumus **63a,b**. Tie, savukārt, viegli tika pārvērsti diazoketonos **64a,b**. Reģioizomēru **64a,b** maisījumu sadalīt nebija nepieciešams, jo tālākajā reakcijā UV gaismā cikls tika sarauts, kā rezultātā radās biciklo[2.1.1]heksāna atvasinājumi **65a,b**. Pēc aizsarggrupas nošķelšanas ieguva ketonus **66a,b**, kurus Buherera-Berga reakcijas apstākļos pārveidoja par spirohidantoīniem **67a,b**. Aminoskābes esteru **68a,b** iegūšanai izmantoja savienojumu **67a,b** bāzisko hidrolīzi un tai sekojošu esterificēšanas reakciju. Izomērus **68a,b** atdalīja, izmantojot

kolonnu hromatogrāfiju. Nākošajā stadijā esterus hidrolizēja un ieguva aminoskābi **57a** (ABHxD-I) un attiecīgi tās izomēru **69** (ABHxD-II) [13, 8].

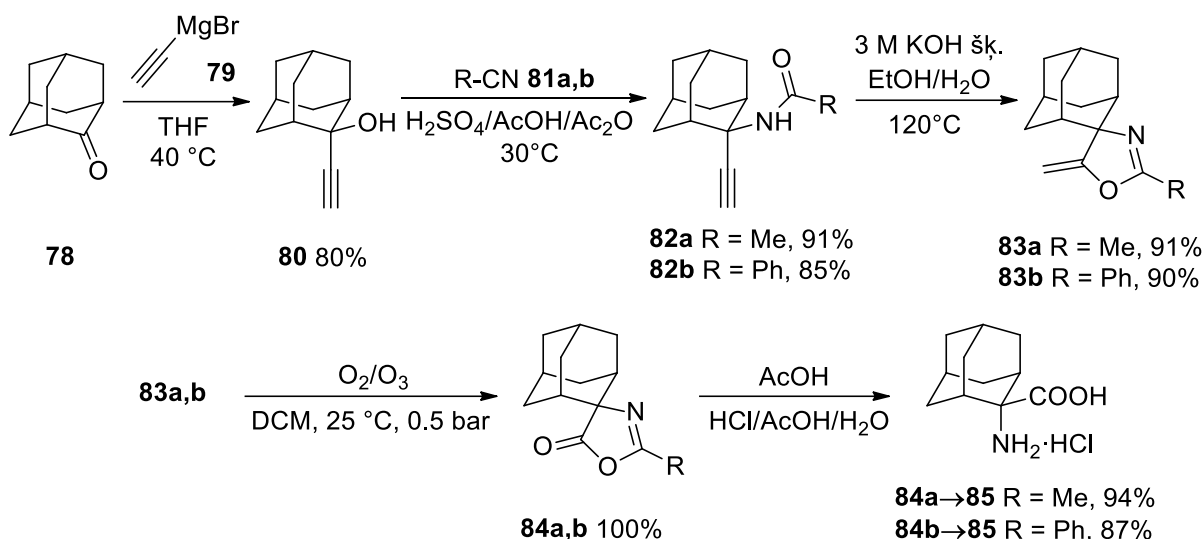
Abellana grupa (2001) sintezējusi pirazinonu **70**, kas kā dienofils izmantots Dīlsa-Aldera reakcijā hirālu *ipso-α*-aminoskābju **74** un **77** iegūšanai (1.11. attēls). Pirazinona **70** ciklopievienošanās reakcija ar ciklopentadiēnu **71** noris diastereoselektīvi istabas temperatūrā, un tika iegūts *endo*-spirostarpprodukts ar relatīvi zemu iznākumu. Trīs secīgu reakciju rezultātā, pēdējā stadijā izmantojot propilēnoksīdu (**73**) kā protonu ķērāju, tika iegūta biciklo[2.2.1]heptāna fragmentu saturoša *α*-aminoskābe **74** ar augstu enantioselektivitāti. Dīlsa-Aldera ciklopievienošanās reakcijas norisei ar cikloheksadiēnu **75** nepieciešams ilgāks laiks *endo*-starpprodukts **76** iegūšanai ar augstu iznākumu. Divu secīgu reakciju rezultātā ieguva biciklo[2.2.2]oktāna fragmenta saturošu *α*-aminoskābi **77** ar augstu enantioselektivitāti [14].



### 1.11. att. *ipso-α*-Aminoskābju **74** un **77** iegūšana

Battilokio grupa (2012) pievērsās 2-aminoadamantān-2-karbonskābes **77** sintēzei (1.12. attēls) ar mērķi iegūt savienojumus neirotransmīta receptoru (NTR1, NTR2) pētījumiem, kam pievērsta paaugstinātu uzmanību saistībā ar atsevišķiem cilvēka vēža paveidiem [15].

Autori savienojuma **85** sintēzi sākotnēji veica pēc Nagasavas (1973) [16], kā arī Paventi (1987) [17] sintēzes metodēm, bet reakciju iznākumi bija zemi un starpproduktu tīrība pēc procesa mērogošanas arī bija neapmierinoša.



### 1.12. att. 2-Aminoadamantān-2-karboksilskābes 85 iegūšana

Sintēzes pielāgošanai mērogošanas apstākļiem tika izstrādāta jauna metode, izmantojot plūsmas reaktoru, tādējādi palielinot reakcijas iznākumu katrā solī un nodrošinot augstu vēlamā galaprodukta iznākumu.

Sintēzes pirmajā stadijā 2-adamantanona (78) reakcijā ar Grinjāra reaģentu 79 pagatavoja spirtu 80, no kura Rittera reakcijā ar nitrilu 81a,b ieguva acilpropargilamīds 82a,b. Sekojošā 5-enol-*exo-dig* ciklizācijas reakcijā ieguva oksazola starpproduktu 83a,b, ko ozonolīzes procesā pārveidoja par azolaktonu 84a,b. Aminokābi 85 ieguva ar augstu iznākumu, veicot savienojuma 84a,b oksazola cikla hidrolīzi skābju maisījumā [8].

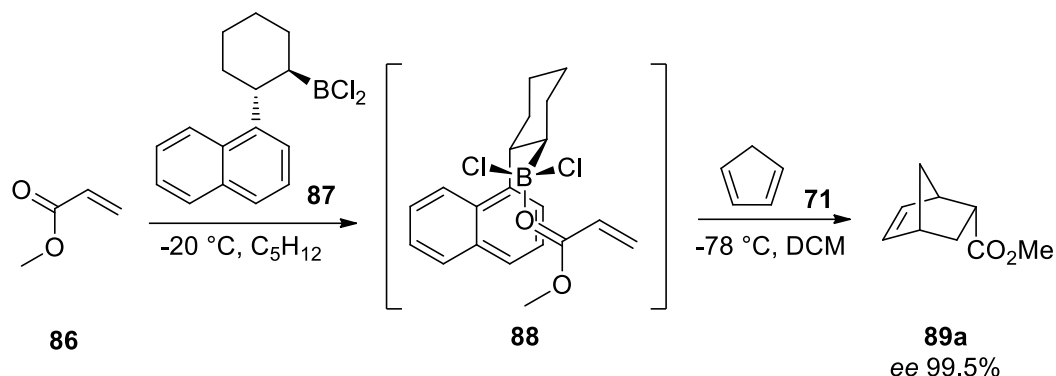
### 1.3. 2-Aizvietota biciklo[2.2.1]heptēna fragmenta sintēze: enantioselektīva Dīlsa-Aldera ciklopievienošanās reakcija

Optimālākā metode biciklo[2.2.1]heptēna iegūšanai ir Dīlsa-Aldera reakcija. Asimetriskā reakcijā var iegūt savienojumus ar kontrolētu stereokīmiju jaunizveidotajos kvaternārajos oglekļa stereocentros.

Dīlsa-Aldera reakcijas stereoselektivitāte ir plaši pētīta un tās kontrolei ir attīstītas dažādas metodes. Diastereo- un enantioselektivitāti var ietekmēt, izmantojot hirālās palīggrupas, Luīsa skābju vai mazo organisko molekulu katalīzi, piem., Evansa oksazolidinonus, oksaborolidīnus, bis-oksazolīna-Cu helātus, imidazolīnus u.c [18, 19]. Šajā nodaļā apskatītas metodes ar visaugstāko iznākumu un selektivitāti 2-aizvietota biciklo[2.2.1]heptēna fragmenta sintēzē.

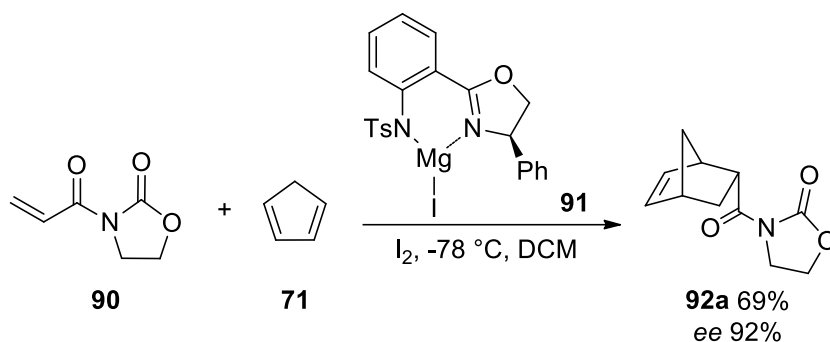
Havkinsa grupa (1994) izveidoja aromātiskus alkildihlorborāna katalizatorus asimetriskai Dīlsa-Aldera reakcijai (1.13. attēls). Pētījumu rezultātā noskaidrots, ka efektīvākais no tiem, savienojums 87, reakcijā ar metilakrilātu (86) aktivē esteri pārejas stāvoklī 88, lai sekojošajā

ciklopievienošanās reakcijā ar ciklopentadiēnu (**71**) nodrošina atbilstošā produkta **89a** veidošanās iespēju ar ļoti augstu enantiomēro tīrību (1.12. attēls) [20].



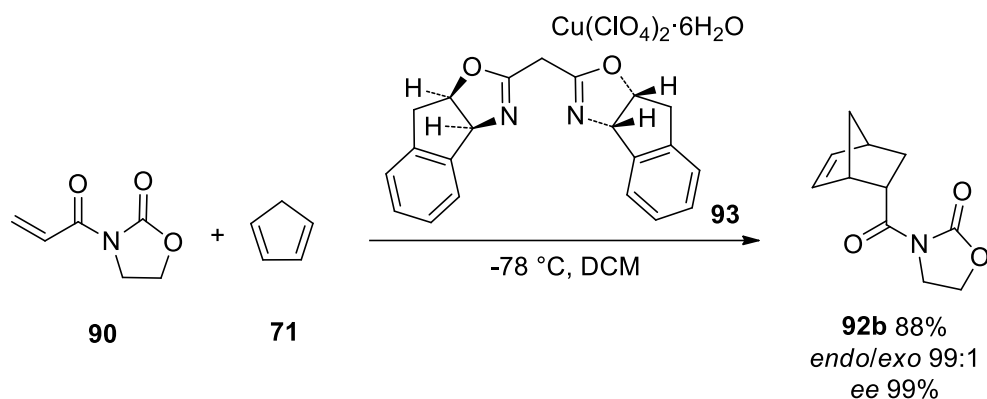
### 1.13. att. Savienojuma **89a** iegūšana, izmantojot katalizatoru **87**

Hirāls Mg(II) komplekss **91**, kas pagatavots no Griņjāra reaģenta un komerciāli pieejamā hirālā 2-(2-*p*-toluolsultonilamino)fenil-4-feniloksazolīna, ko izstrādājusi Fujisava grupa (1995), kalpo kā efektīva Lūisa skābe enantioselectīvā Dīlsa-Aldera reakcijā. Savienojuma **90** ciklopievienošanās reakcijā ar ciklopentadiēnu reaģenta **91** klātbūtnē ieguva produktu **92a** ar salīdzinoši augstu iznākumu un enantiomēro tīrību (1.14. attēls). Veiktajos eksperimentos *endo*-produkts tika detektēts kā vienīgais reakcijas produkts, *exo*-produkta klātbūtne netika konstatēta nevienā eksperimentā [21].



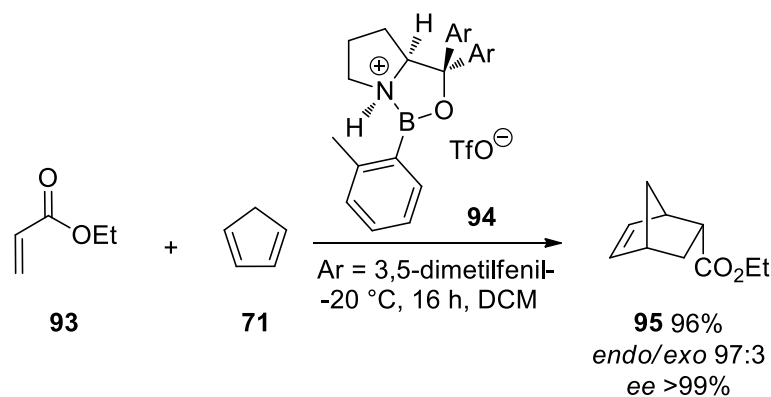
### 1.14. att. Savienojuma **92a** iegūšana, izmantojot kompleksu **91**

Komplekss, ko izstrādājusi Goša grupa (1998), iegūts no bidentāta inda-box liganda un komerciāli pieejamā  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Tas ir augsti efektīvs, gaisā stabils, enantioselectīvas (*ee* 92 - 99%) Dīlsa-Aldera reakcijas katalizators. Inda-box metālu kompleksi ierobežo ciklopievienošanās pārejas stāvokļa ģeometriju, nodrošinot augstu *endo/exo* selektivitāti un enantiomēro pārkāpumu. Realizējot Dīlsa-Aldera ciklopievienošanos, diēna **71** un dienofila **90** reakcijā, izmantojot kompleksu **93**, ieguva produktu **92b** ar augstu *endo* saturu un enantiomēro pārkāpumu (1.15. attēls) [22].



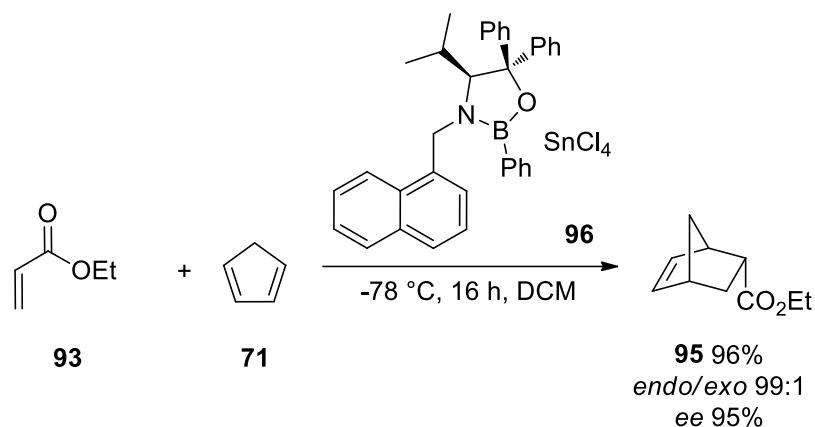
**1.15. att. Savienojuma 92b iegūšana, izmantojot kompleksu 93**

Hirālās Lūisa skābes, kas ģenerētas no attiecīgajiem oksazaborolidīniem ir ekselenti katalizatori enantiosektīvai reakcijai, kā dienofīlu izmantojot gan 2-aižvietotus, gan neaižvietotus akroleīnus. Rju grupa (2002) sintezējusi oksazaborilidīnu katalizatorus, kura plašās pielitojamības iespējas pamato ar vienkāršu katalizatora sintēzi un augstiem reakcijas iznākumiem. Etilakrilāta (**93**) reakcijā ar ciklopentadiēnu hirālā katalizatora **94** klātbūtnē tika iegūts ciklopievienošāns produkts **95** ar salīdzinoši augstu *endo* saturu un enantiomēro pārkumu (1.16. attēls) [23].



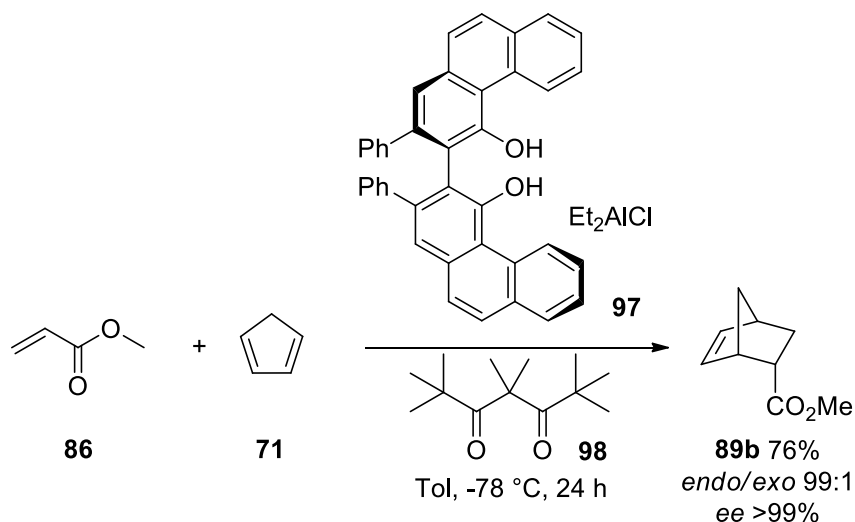
**1.16. att. Savienojuma 95 iegūšana, izmantojot katalizatoru 94**

Futatsugi grupa (2005) izstrādājusi savu oksazaborolidīna atvasinātu Lūisa skābju katalizatoru enantiosektīvai Dīlsa-Aldera reakcijai. Kā aktivātoru izmantojot  $\text{SnCl}_4$ , katalizators **96** dod tādas priekšocības kā augstu enantiosektivitātu pat liela ahirālas Lūisa skābes daudzuma klātbūtnē, reakcijas veicināšanai nepieciešams tikai 0.5 mol%  $\text{SnCl}_4$ , kā arī oksazaborolidīna struktūra var tikt viegli modificēta, izmantojot komerciāli pieejamos hirālos aminospiirtus. Etilakrilātu un ciklopentadiēnu Dīlsa-Aldera reakcijā, katalizatora **96** klātbūtnē iegūtā produkta **95** *endo/exo* izomēru attiecība ir 99:1 ar enantiomēro pārkumu 95% (1.17. attēls) [24].



**1.17. att. Savienojuma 95 iegūšana, par katalizatoru izmantojot savienojumu 96**

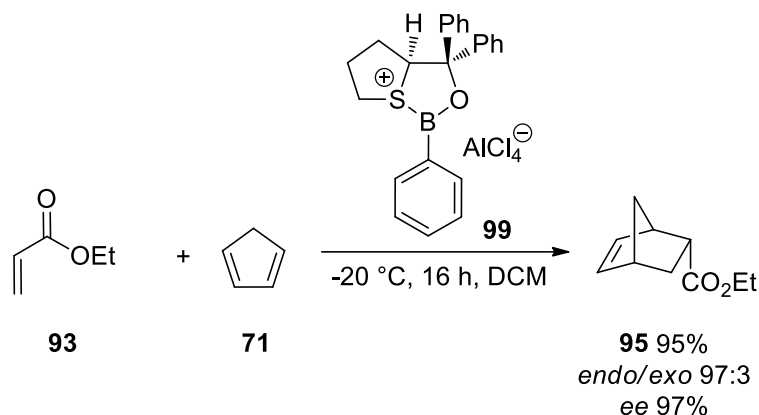
Viens no plašāk lietotajiem ligandiem asimetriskajā katalīzē ir 1,1'-binaft-2,2'-ols (BINOL). Hellera grupa (2006) izpētījusi, ka ievadot aizvietotājus BINOL 3- un 3'-pozīcijās, tiek paplašināta hirālā kabata, kas nepieciešama metāla centram, tādējādi uzlabojot ciklopievienošanās reakcijas enantioselektivitāti. BINOL liganda aromātiskā sistēma tika paplašināta un iegūts (S)-VAPOL ligands **97**, kas izmantots ar Lūisa skābi, dietilalumīnija hlorīdu, ir efektīvs katalizators, kas nodrošina augstu asimetrisko indukciju reakcijās starp ciklopentadiēnu un metilakrilātu vai metakroleīnu. Pētījumi rezultātā noskaidrots, ka reakcijā ievadot „viltus” karbonilsavienojumu, kas ir strukturāli lielāks par reaģējošo dienofīlu, tas palielina asimetrisko indukciju, vēl vairāk uzlabojot reakcijas enantioselektivitāti. Augstāko aktivitāti uzrādījuši 1,3-dikarbonilsavienojumi. Metilakrilāta **86** un ciklopentadiēna ciklopievienošanās reakcijā, izmantojot **97** katalizatoru un 1,3-dikarbonilsavienojumu **98**, iegūts produkts **89b** ar ļoti augstu enantiomēro tīrību (1.18. attēls) [25].



**1.18. att. Savienojuma 89b iegūšana, izmantojot kompleksu 97**

Kumara grupa (2017) sintezējusi oksatioborolija katalizatoru, kas ir pirmā sēra stabilizētā borēnija Lūisa skābe. Atšķirībā no plaši pielietotajiem oksazaborolidīniem, sulfīda iegūšana ir

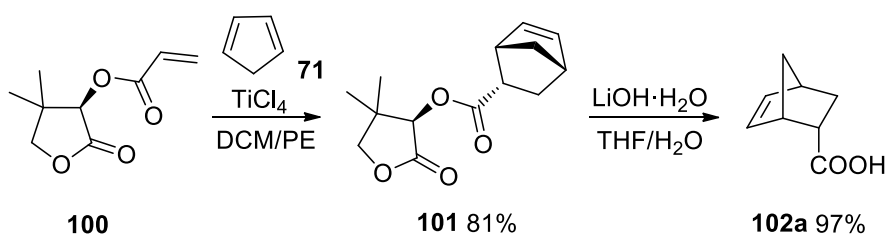
vienkāršāka par amīna iegūšana, turklāt sēra atoms ciklā palielina bora atoma Lūisa skābumu. *In situ* ģenerētais borēnija sāls **99** ir uzrādījis augstu Lūisa skābumu un veiksmīgi katalizējis asimetrisku Dīlsa-Aldera reakciju ar ciklopentadiēnu un dienofīlu **93**, iegūstot produktu **95** ar augstu iznākumu un enantiomēro pārkāpumu (1.19. attēls) [26].



1.19. att. Savienojuma **95** iegūšana, izmantojot katalizatoru **99**

Dīlsa-Aldera reakcijā noteiktai stereo un enantiokontrolei tiek izmantotas arī hirālas palīggrupas, modificējot reakcijā iesaistīto dienofīlu. Tādā veidā tiek radīti noteikti telpiskie ierobežojumi un reakcija noris pārsvarā viena enantiomēra rašanās virzienā.

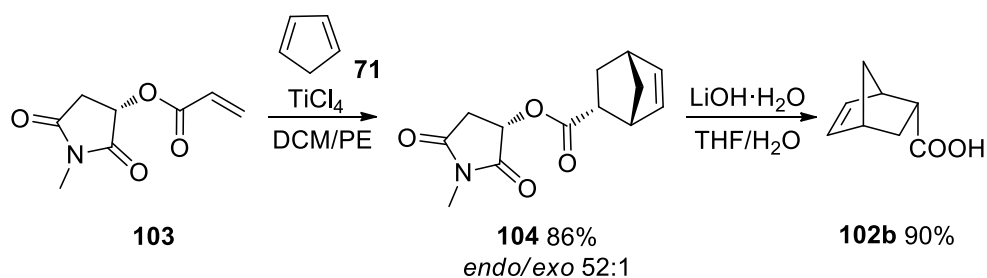
Pola grupa (1985) izmantojusi (*R*)-pantolaktonu kā praktisku hirālu palīggrupu Lūisa skābes katalizētai Dīlsa-Aldera reakcijai. Akrilestera **100** ciklopievienošanās reakcijā ar ciklopentadiēnu  $\text{TiCl}_4$  klātbūtnē izveidojies helāts veicina stereodiskrimināciju, kā rezultātā rodas Dīlsa-Aldera produkts **101** ar augstu diastereoselektivitāti (97:3), kas tika uzlabota, veicot divas secīgas kristalizācijas (99,9:0,1). Estera **101** hidrolīzes rezultātā ieguva skābi **102a** ar ļoti augstu enantiomēro tīrību (1.20. attēls) [27].



1.20. att. Savienojuma **102a** iegūšana no akrilestera **100**

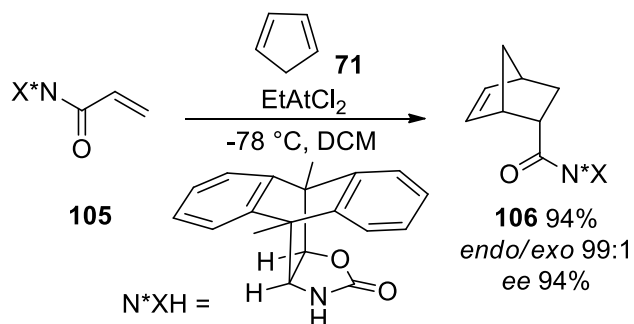
Turpinot darbu pie hirālu palīggrupu meklējumiem asimetriskai Dīlsa-Aldera reakcijai, Pola grupa (1989) publicē *N*-aizvietotus hidroksisukcinimīdus kā komerciāli pieejamus hirālus reaģentus, kas iegūstami no dabā sastopamās (*L*)-ābolskābes. Akrilestera **103** ciklopievienošanās reakcijā ar ciklopentadiēnu  $\text{TiCl}_4$  klātbūtnē veidojies helāts veicina enantioselektivitāti, kas pretēja augstāk minētajai. Dīlsa-Aldera produktu **104** ieguva ar augstu diastereoselektivitāti (97:3), kas uzlabota, vielu pārkristalizējot. Pēc hidrolīzes ieguva skābi

**102b** – skābes **102a** antipodu. Līdz ar to savienojuma **102** abu enantiomēru sintēze tika veikta, izmantojot dažādas akrilāta hirālas palīggrupas (1.21. attēls) [28].



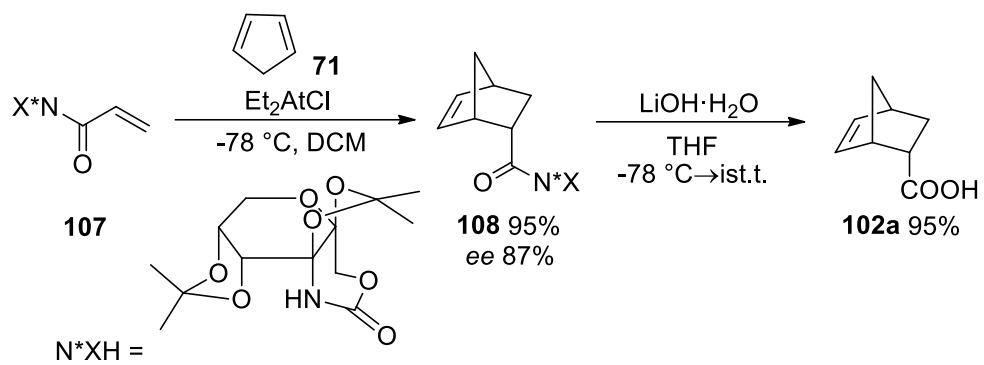
### 1.21. att. Savienojuma **102b** iegūšana no akrilestera **103**

Kimura grupa (1992) publicējusi 2-oksazolidinonus, kas iegūti no 9,10-dimetilantracēna un 2-oksazolona un izmantojami enantioselektīvai Dīlsa-Aldera reakcijai kā hirāls akrilamīds. Akrilamīda **105** ciklopievienošanās reakcijā ar ciklopentadiēnu ieguva biciklu **106** ar augstu *endo* selektivitāti, kā arī salīdzinoši augstu enantiomēro pārkumu. Vēlamā enantioselektivitāte sasniegta pateicoties 2-oksazolidinona C<sub>4</sub>-pozīcijā esošajam lipofilajam 1,1-difeniletilgrupas fragmentam, kas rada telpiskus traucējumus, tādā veidā uzlabojot reakcijas stereoselektivitāti (1.22. attēls) [29].



### 1.22. att. Savienojuma **106** iegūšana, izmantojot hirālu akrilamīdu **105**

Banksa grupa (1998) sintezējusi *D*-fruktozes atvasinātu 1,3-oksazin-2-ona hirālu palīggrupu četru secīgu pārvērtību rezultātā no *D*-fruktozes. Dīlsa-Aldera reakcijā, izmantojot ar hirālo palīggrupu atvasinātu akrilamīnu **107** un ciklopentadiēnu, iegūtā produkta **108** enantiomērais pārkums ir salīdzinoši augsts (1.23. attēls). Tālāk sekojošajā hidrolīzē kvantitatīvi iegūst karbonskābi **102b**, un ir iespējams pilnībā atgūt hirālo palīggrupu *D*-fruktozes atvasinātā 1,3-oksazin-2-ona veidā [30].

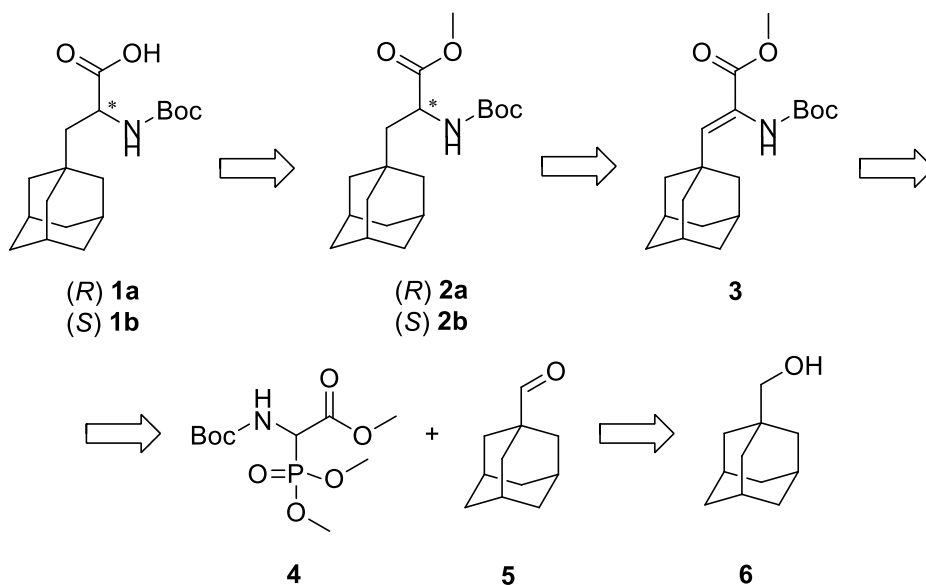


1.23. att. Skābes 102a iegūšana no akrilamīda 107

## 2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS\*

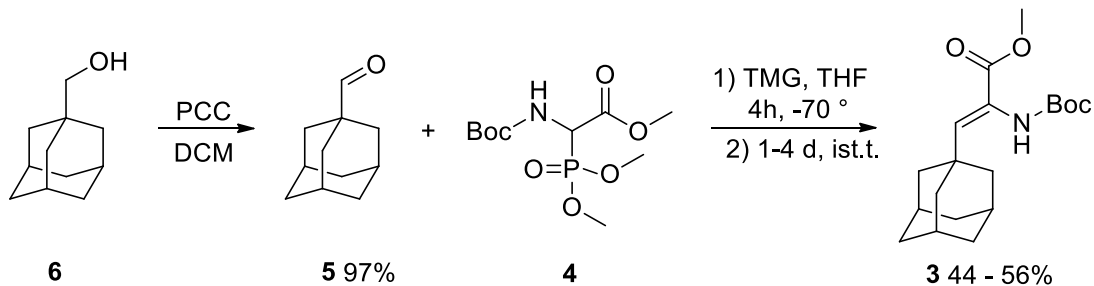
### 2.1. (R) un (S)-3-(Adamantan-1-il)-2-((treš-butoksikarbonil)amino)propānskābes sintēze

Veicot savienojumu **1a** un **1b** retrosintētisko analīzi noskaidrojām, ka stratēģiski izdevīgākā izejviela mērķsavienojumu sintēzē ir komerciāli pieejamais adamantān-1-metanolis (**6**) (1. attēls). Spirta **6** oksidēšanas reakcijā tiek iegūts aldehīds **5**, kura kondensācijas reakcijā ar fosfonātu **4** iegūst *N*-Boc aizsargātu aminoakrilāta atvasinājumu **3**. Asimetriskās hidrogenēšanas rezultātā tiek iegūti *N*-Boc aizsargāti aminopropanoāta abi enantiomēri **2a** un **2b**. Esterus hidrolizējot, iegūst mērķsavienojumus **1a** un **1b**.



#### 1. att. Mērķsavienojumu **1a,b** retrosintētiskā analīze

Adamantān-1-metanolu (**6**) oksidējām līdz aldehīdam **5** ar augstu iznākumu un izmantojām nākamajā stadijā bez attīrīšanas (2. attēls). Aldehīda **5** kondensācijas reakcijā ar fosfonātu **4** Šmita apstākļos [31] ieguvām kondensācijas produktu **3** ar vidēji augstu iznākumu. Kondensācijas produkta *Z*-izomēra selektivitāte pamatota un uzlabota, kā bāzi izmantojot TMG [32]. Reakcijas produkta iznākums palielinās, pagarinot tās izturēšanas laiku (2.1.tabula).



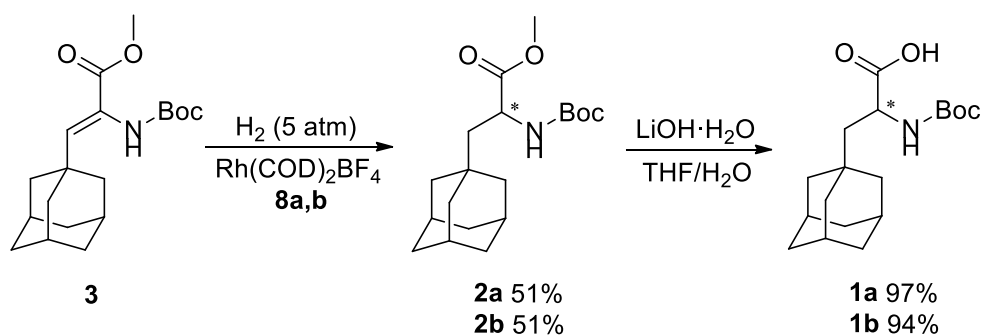
#### 2. att. Ēnamīna **3** iegūšana

\* Rezultātu un to izvērtējuma daļā izmantota no jauna uzsākta savienojumu un attēlu numerācija.

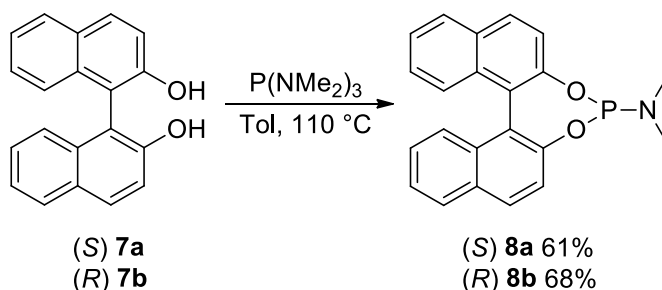
## Kondensācijas reakcijas iznākums atkarībā no laika

Laiks, dienas	Iznākums <b>5</b> → <b>3</b> , %
1	44
3	54
4	56

Esterus **2a,b** ieguvām savienojuma **3** asimetriskās rodija-katalizētās hidrogenēšanas ceļā, izmantojot sintezētus BINOL ligandus **8a,b** (3., 4. attēls) [33]. Jāatzīmē, ka, izmantojot kā ligandu (*S*)-BINOL atvasinājumu **8a**, sagaidāmā produkta **2a** hirālā centra konfigurācija ir *R*. Savukārt, izmantojot kā ligandu (*R*)-BINOL atvasinājumu **8b**, produkta **2b** hirālā centra konfigurācija ir *S*. Šī tendence ir spēkā ne tikai plaši pētīto arilaizvietotu aminoakrilātu, bet arī alkilaizvietotu aminoakrilātu gadījumā [34]. Esteru **2a,b** bāziskajā hidrolīzē ar augstu iznākumu ieguvām *N*-Boc-aizsargātas  $\alpha$ -aminoskābes **1a,b** [35].

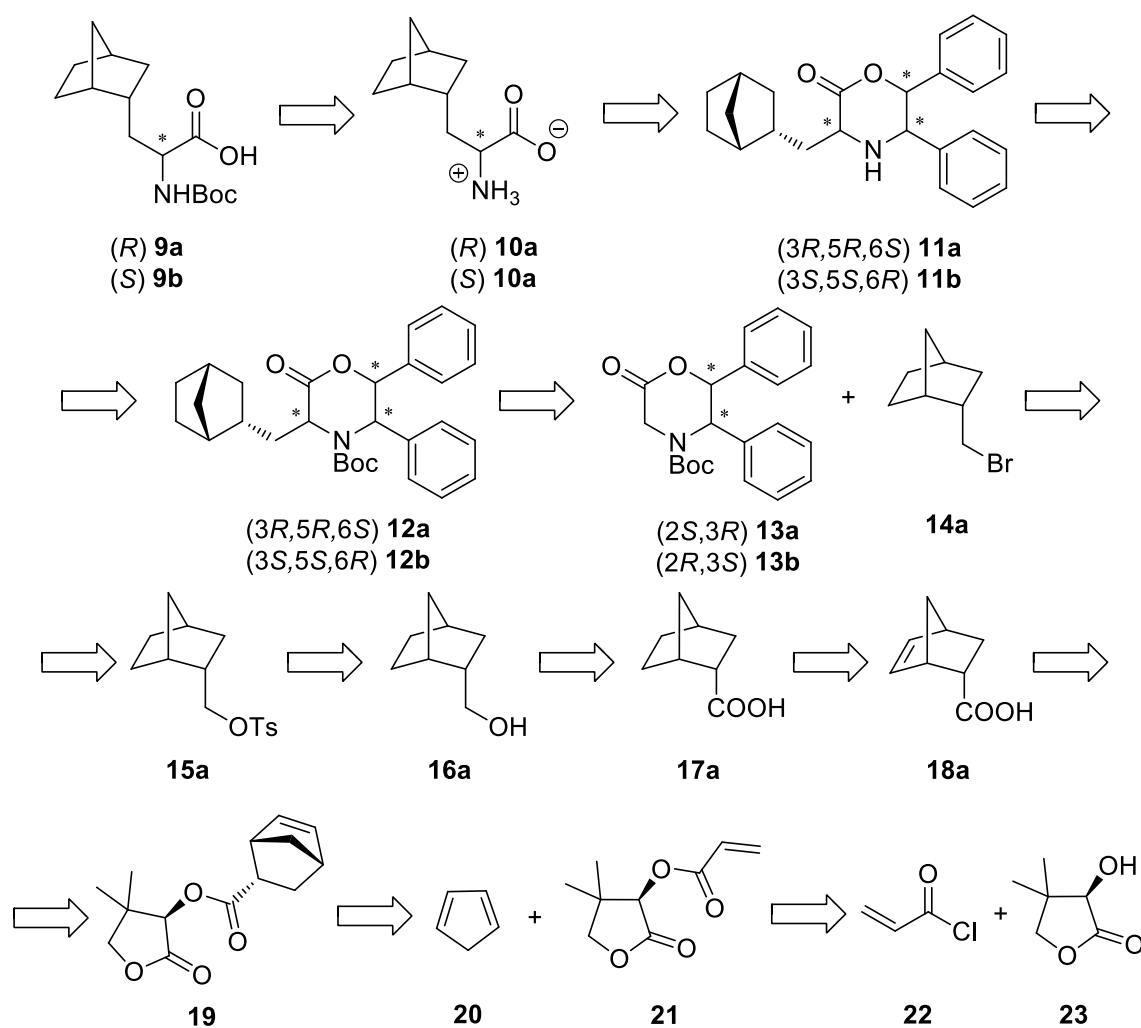
3. att.  $\alpha$ -Aminopropānskābju atvasinājumu **1a,b** iegūšana

Monodentāti fosforamidīti, kuri veidoti uz BINOL struktūras pamata, ir izcili ligandi rodija-katalizētai ēnamīnu asimetriskai hidrogenēšanai. BINOL atvasinājumu **8a,b** sintēzei izmantojām komerciāli pieejamos *S* un *R* 1,1-bi-2-naftolus **7a,b** (4. attēls). Savienojumus **8a,b** ieguvām ar apmierinošu iznākumu pēc hromatogrāfiskas attīrīšanas [35].

4. att. BINOL atvasinājumu **8a,b** iegūšana

## 2.2. (R) un (S)-3-((1R,2R,4S)-biciklo[2.2.1]heptan-2-il)-2-((trešbutoksikarbonil)amino)propānskābju sintēze

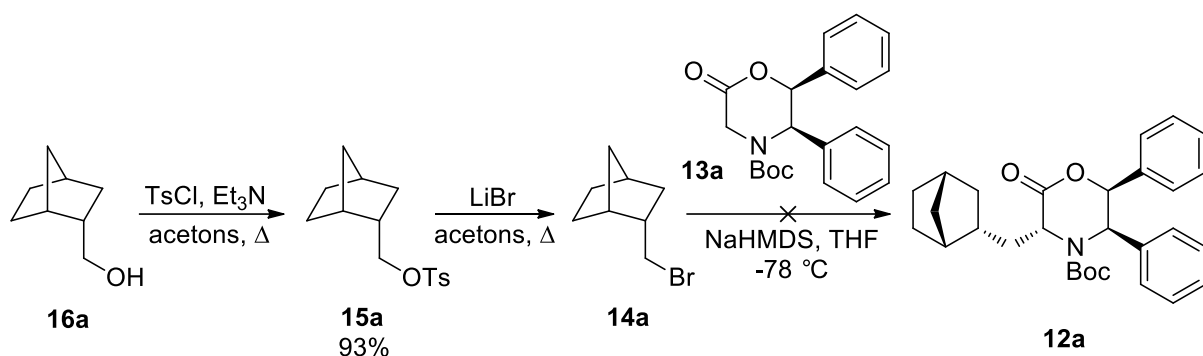
Veicot savienojumu **9a** un **9b** retrosintētisko analīzi noskaidrojām, ka stratēģiskā izejviela mērķsavienojumu sintēzē ir enantiomēri tīra bicikliska skābe **18a**, kuras iegūšanai izmantojām komerciāli pieejamo (*R*)-pantolaktonu (**23**) (5. attēls) [27]. Nukleofilās aizvietošanās reakcijā ar akrilhlorīdu (**22**) iegūst hirālu esteru **21**, kas enantioselectīvā Dīlsa-Aldera reakcijā dod ciklopievienošanās produktu **19**. Pēc estera **19** hidrolīzes iegūst nepiesātinātu skābi **18a**, kas tiek hidrogenēta līdz piesātinātam savienojumam **17a**, reducēta par atbilstošu spirtu **16a** un aktivēta ar tozīlgrupu **15a**. Sekojošā aizvietošanās reakcijā metilbenzolsulfonātu **15a** pārveido par atbilstošu brommetilbiciklu **14a**.



5. att. Mērķsavienojumu **9a,b** retrosintētiskā analīze

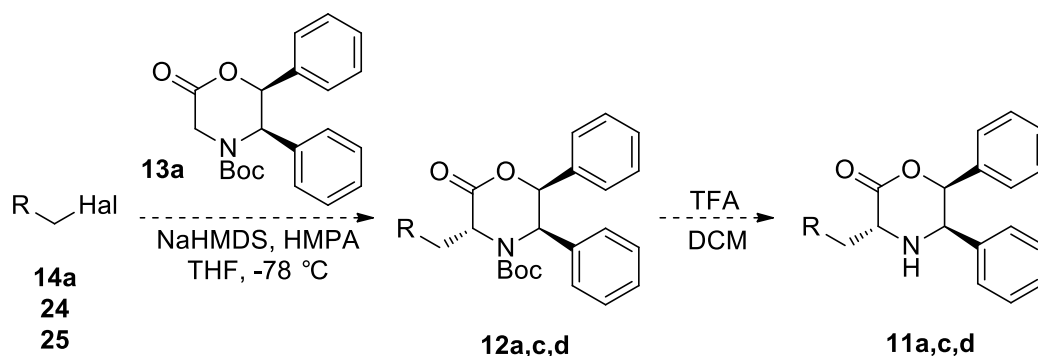
Alkilēšanas reakcijā izmantojot hirālus savienojumus **13a** vai **13b**, iegūst produktus **12a** vai **12b**, attiecīgi. Pēc *N*-Boc aizsarggrupas nošķelšanas savienojums **11a,b** tiek reducēts līdz aminoskābei **10a,b**. Aizsargājot aminogrupu ar Boc-aizsarggrupu, tiek iegūti mērķsavienojumi **9a** un **9b**.





### 7. att. Savienojuma 12a sintēze

Atbilstoši Viljamsa [37] un Singa [38] apstākļiem neaktivētu alkilhalīdu gadījumā alkilēšana noris tikai tad, kad bāze tiek pievienota elektrofila un oksazinona maisījumam. Veicām testa reakcijas ar bromīdu **14a** un tam strukturāli līdzīgiem halogenīdiem **24** un **25**, un ieguvām datus, kas apkopoti 2.2. tabulā (8. attēls). No iegūtajiem rezultātiem secinājām, ka alkilēšanas reakcijā izmantotie bromīdi **14a** un **24** nav piemēroti alkilētāji. Bromīdi kā alkilējoši reaģenti ir vājāki par jodīdiem, turklāt mūsu substrāta gadījumā stēriskie traucējumi ir ļoti izteikti. Jodaizvietota savienojuma **25** gadījumā alkilēšanas reakcija notiek, taču savienojumu **12d** ieguvām ar ļoti zemu iznākumu. Pēc Boc-aizsarggrupas nošķelšanas oksazinonu **11d** izdalījām ar relatīvi augstu iznākumu.



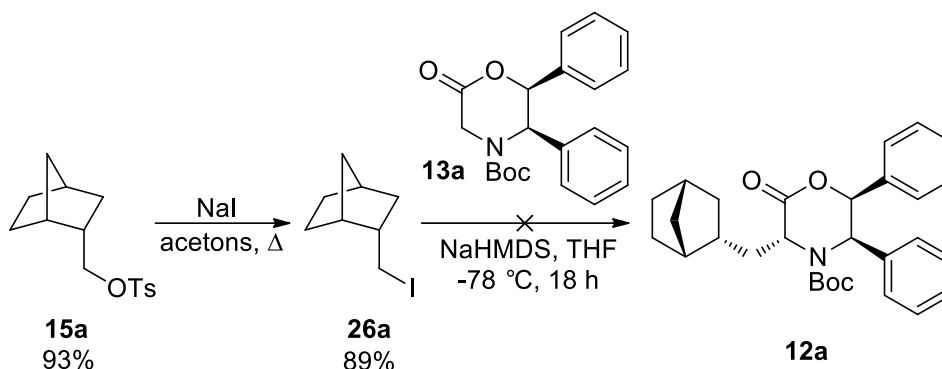
### 8. att. Savienojumu 11a,c,d iegūšana

2.2. tabula

#### Alkilēšanas reakciju iznākums

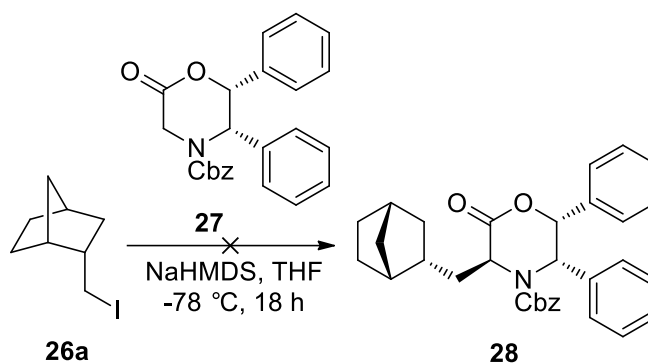
N.p.k.	Nr.	R	Hal	Apstākļi	Reakcijas laiks	Iznākums <b>12</b> , %	Iznākums <b>11</b> , %
1.	<b>14a</b>		Br	<b>13a+14a</b> →NaHMDS	2 h	<b>12a</b> , -	<b>11a</b> , -
2.	<b>24</b>		Br	<b>13a+24</b> →NaHMDS	2 h	<b>12c</b> , -	<b>11c</b> , -
3.	<b>25</b>		I	<b>13a+25</b> →NaHMDS	2 h	<b>12d</b> , 17%	<b>11d</b> , 60%

Aktīvāka alkilhalogenīda iegūšanai tozilāta **15a** aizvietošanās reakcijā ar nātrija jodīdu ieguvām alkiljodīdu **26a** (9. attēls). Alkilēšanas reakcijas izturēšanas laiks tika pagarināts līdz 18 h, bet produkts **12a** netika detektēts.



9. att. Savienojuma **12a** iegūšana

Pēc iegūtajiem rezultātiem var secināt, ka alkiljodīda **26a** stēriskie efekti kopā ar reaģenta **13a** *N*-Boc grupas stērisko efektu iespējams apgrūtina alkilatikuma piekļuvi deprotonētā oksazinona C-3 pozīcijai. Tāpēc alkilēšanas reakcijā izmantojām stēriski mazāk traucētu oksazinona atvasinājumu **27**, taču arī šajā gadījumā produkts **28** netika detektēts (10. attēls). Nav izslēgta iespēja, ka *endo*-jodmetilnorbomāna atvasinājumi **14a** un **26a** ir telpiski fiksētas molekulas, kuras izteiktu stērisku traucējumu dēļ nevar izmantot kā elektrofilus oksazinonu **13a** un **27** alkilēšanai. Kā alternatīvu risinājumu varbūt nepieciešams izmantot stēriski mazāk traucētus hirālus reaģentus stereoselektīvai alkilēšanas reakcijai vai izstrādāt citu sintēzes ceļu, izmantojot sintonus **16a,b**.

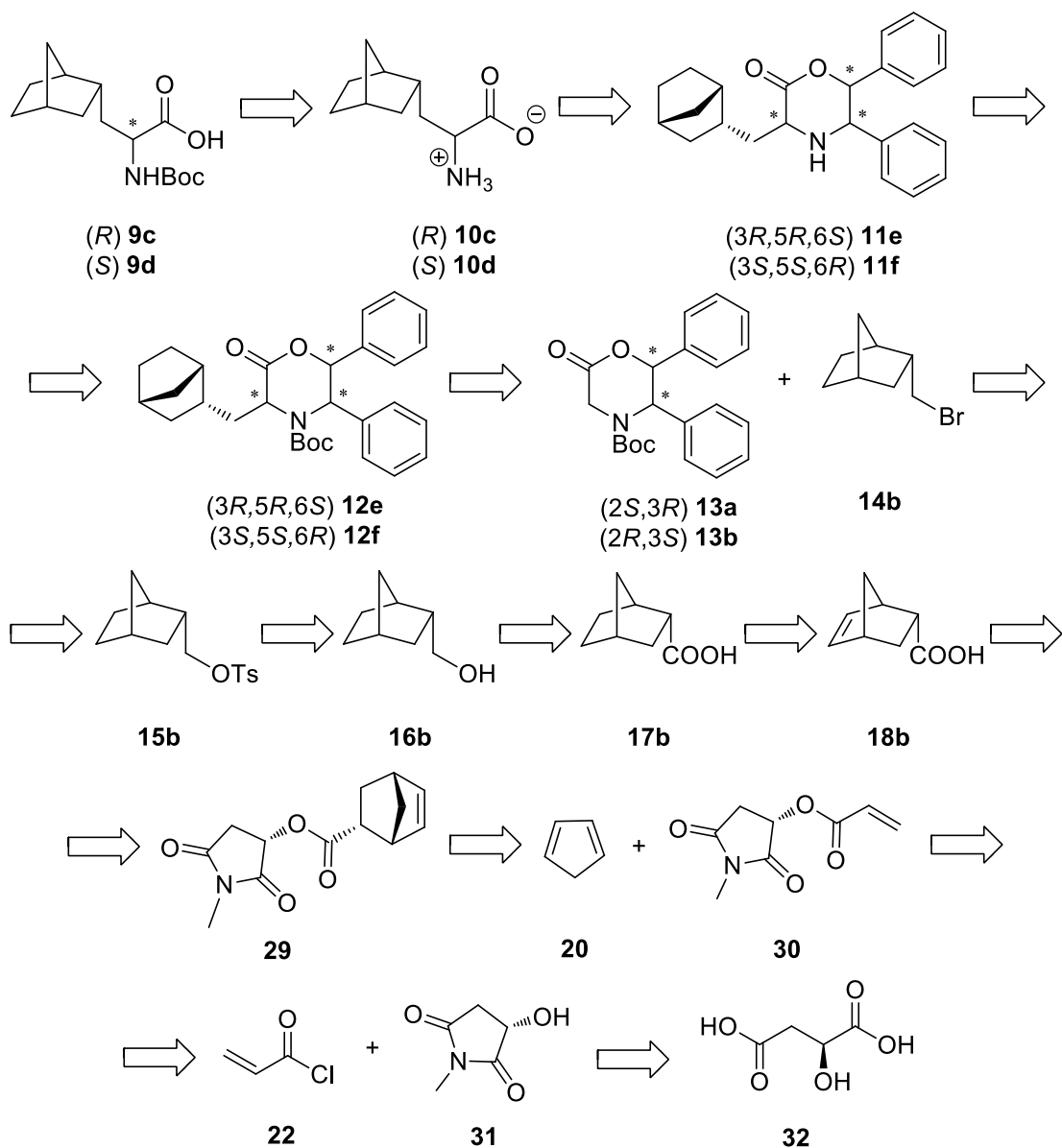


10. att. Savienojuma **28** iegūšana

### 2.3. (R) un (S)-3-((1S,2S,4R)-biciklo[2.2.1]heptan-2-il)-2-((treš-butoksikarbonil)amino)propānskābju sintēze

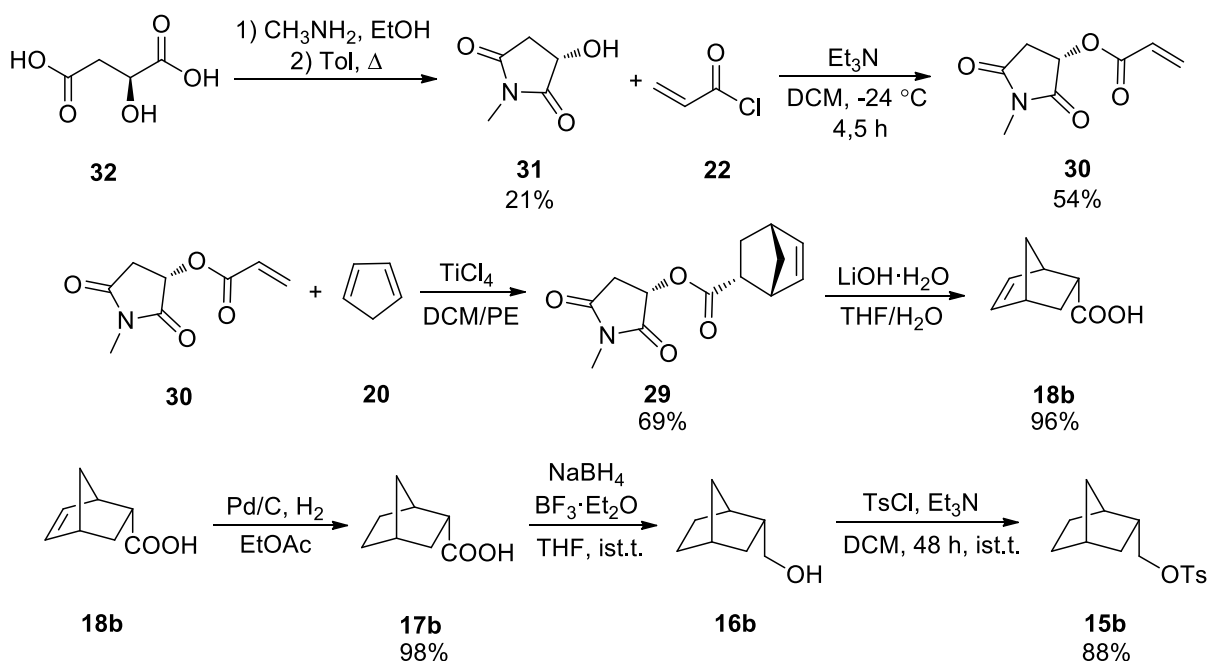
Veicot savienojumu **9c** un **9d** retrosintētisko analīzi noskaidrojām, ka stratēģiskā izejviela mērķsavienojumu sintēzē ir karbonskābes **18a** enantiomērs **18b**, kura iegūšanai izmantojām komerciāli pieejamo *L*-ābolskābi (**32**) (10. attēls) [27]. Sintēzes ceļš analogisks

*N*-Boc-aizsargātu aminoskābju **9a** un **9b** sintēzei, sākotnēji izmantojot hirālus reaģentus enantiotīras skābes **18b** iegūšanai. Skābes **32** reakcijā ar metilamīnu iegūst hirālu spirtu **31**. Nukleofilās aizvietošanās reakcijā ar akrilhlorīdu (**22**) iegūst hirālu esteru **30**, kas enantioselektīvā Dīlsa-Aldera reakcijā ar diēnu **20** dod ciklopievienošanās produktu **29**. Pēc estera **29** hidrolīzes iegūst nepiesātinātu karbonskābi **17b**, kas tiek hidrogenēta līdz piesātinātam savienojumam **16b**, reducēta par atbilstošu spirtu **15b** un aktivēta ar tozilgrupu **15b**. Sekojošā aizvietošanās reakcijā metilbenzolsulfonātu **15b** pārveido par bromaizvietotu atvasinājumu **14b**. Alkilēšanas reakcijā izmantojot hirālus savienojumus **13a** vai **13b**, iegūst alkilēšanas produktus **12e** vai **12f**, attiecīgi. Pēc *N*-Boc aizsarggrupas nošķelšanas savienojums **11e,f** tiek reducēts līdz aminoskābei **10c,d**. Aizsargājot aminoskābes aminogrupu ar Boc-aizsarggrupu, tiek iegūti mērķsavienojumi **9c** un **9d**.



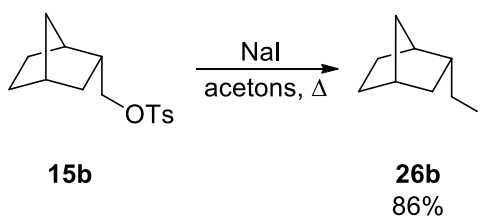
10. att. Mērķsavienojumu **9c,d** retrosintētiskā analīze

Par stratēģisko izejvielu hirāla spirta **31** iegūšanai izmantojām komerciāli pieejamo (*L*)-ābolskābi (**32**) (11. attēls). Reakcijā ar metilamīnu pēc karsēšanas ieguvām (*S*)-*N*-metil-2-hidroksisukcinimīdu **31** ar relatīvi zemu iznākumu pēc kristalizācijas no heksāna/EtOAc. Tālākā reakcijā ar akrilchlorīdu (**22**) ieguvām hirālu alkēnu **30** ar apmierinošu iznākumu. Lūisa skābes katalizētā Dīlsa-Aldera ciklopievienošanās reakcijā ar diēnu **20** ieguvām Dīlsa-Aldera produktu **29**. Lai uzlabotu savienojuma **29** enantiotīrību, to divas reizes pārkristalizējām no *n*-heksāna/EtOAc maisījuma [28]. Estera **29** bāziskajā hidrolīzē ar augstu iznākumu ieguvām savienojumu **18b**, kas tālākajās reakcijās tika hydrogenēts par karbonskābi **17b** ar kvantitatīvu iznākumu un reducēts par atbilstošo spirtu **16b** ar augstu iznākumu. Savienojumu **16b** tozīlējām un ieguvām savienojumu **15b** ar augstu iznākumu.



### 11. att. Savienojuma **15b** iegūšana

Pēc iepriekš veiktajiem alkilēšanas mēģinājumiem, izmantojot alkilbromīdu **14a**, bija skaidrs, ka norbornilalkilbromīdi ir neefektīvi alkilētāji, tāpēc sintēzi bija paredzēts turpināt ar no savienojuma **15b** aizvietošanās reakcijā iegūto alkiljodīdu **26b** (12. attēls).



### 12. att. Savienojuma **26b** iegūšana

Sekojošā alkilēšanas reakcija netika veikta, balstoties uz nesekmīgajiem rezultātiem oksazinona **13a** alkilēšanas reakcijā ar alkiljodīdu **26a**. Kamēr nav rasts risinājums Viljamsa

amīdu **13** vai **27** alkilēšanai ar norbornilmetiljodīdiem vai triflātiem, pieņemām lēmumu aminoskābju **9c,d** tāpat kā aminoskābju **9a,b** iegūšanai izstrādāt citu sintēzes ceļu, izmantojot būvblokus **15b** un **15a**, attiecīgi.

### 3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

Komerčiāli pieejamie reaģenti (*Acros Organics, Fluka, Combi Blocks, Alfa Aesar, Sigma-Aldrich, Merck*) lietoti bez papildus attīršanas. Sausi šķīdinātāji iegūti ar šķīdinātāju absolutizēšanas iekārtu MBRAUN, MB SPS-800: dihlorometāns, dietilēteris, toluols, tetrahidrofurāns. Acetonitrils destilēts no kalcija hidrīda.

Rekcijas gaitu kontrolē ar plānslāņa hromatogrāfiju, izmantojot TLC Silica gel 60 F254 (*Merck*) plāksnes. Plāksnes vizualizē UV gaismā vai izmantojot bāzisko kālija permanganāta šķīdumu (1,5 g  $\text{KMnO}_4$ , 10 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 1,25 mL 10 % NaOH ūdens šķīdums, 200 mL  $\text{H}_2\text{O}$ ).

Vielu attīršanai ar šķīduma hromatogrāfiju uz kolonas izmantots Silica gel 60 (35-75 $\mu\text{m}$ , *Merck*) un eluentu sistēma PE-EtOAc.

Optiskā griešana tika noteikta ar Autopol VI 90055 (*Rudolph Research Analytical*) pie 589 nm, 20 °C temperatūrā.

Kodolmagnētiskās rezonanses spektri uzņemti ar *Bruker Avance 300* un *Varian 400*.  $^1\text{H}$ -KMR spektri uzņemti pie darba frekvences 300 MHz un 400 MHz, kā standartu izmantojot šķīdinātāja signālu ( $\text{CDCl}_3 = 7.26$  ppm,  $\text{CD}_3\text{OD} = 4.78$  ppm).  $^{13}\text{C}$ -KMR spektri uzņemti ar 400 MHz instrumentu pie darba frekvences 100.613 MHz. Ķīmiskās nobīdes  $\delta$  izteiktas miljonajās daļās (m.d.), sadarbības konstantes ( $J$ ) izteiktas hercos (Hz). Lietotie saīsinājumi: s (singlets), d (doublets), t (triplets), kv (kvartets), m (multiplets), pl s (plats signāls).

Augstas izšķirtspējas masspektālā analīze (AIMS) veikta ar Acquity UPLC H-Class (*Waters*) UPLC šķīduma hromatogrāfu, kas savienots ar Waters Synapt G2-SiMS (*Waters*) masspektrometru. Hromatogrāfiskās analīzes tika veiktas gradienta apstākļos, izmantojot Acquity UPLC BEH C18 2.1 $\times$ 50 mm (1,7  $\mu\text{m}$ ) kolonnu, kustīgā fāze sastāvēja no acetonitrila un 0,1% skudrskābes ūdenī. Tika izmantota elektroizsmidzināšana pozitīvajā režīmā, izmantojot sistēmas kalibrēšanas šķīdumu pie  $m/z$  556.2771. Jonu avota apstākļi – izsmidzināmās gāzes plūsmas ātrums - 800 L/h un temperatūra -400 °C. Joslu detektēšanu un AIMS datu iegūšanu nodrošina ar MassLynx 4.1 (*Waters*) datu apstrādes sistēmu. Rezultāti izteikti kā masas un lādiņa attiecība ( $m/z$ ).

Infrasarkanie spektri (IS) uzņemti ar IR Prestige-21 FTIR (*Shimadzu*). Nobīdes izteiktas  $\text{cm}^{-1}$ .

### **Adamantān-1-karbaldehīds (5) [35]:**

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā 50 mL apaļkolbā iesvēra PCC (259 mg; 1,2 mmol) un pievienoja 1,5 mL sausa DCM. Iegūtajam šķīdumam lēnām pievienoja adamantān-1-metanolu (**6**) (100 mg; 1,0 mmol), kas izšķīdināts 1,5 mL sausā DCM, un maisīja 4 h istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu atšķaidīja ar Et<sub>2</sub>O (5 mL) un filtrēja caur celītu. Filtrātu mazgāja ar 1M NaOH šķīdumu (10 mL) un ūdeni (2 x 10 mL). Apvienoto organisko fāzi žāvēja ar bezūd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrēja un ietvaicēja pie pazemināta spiediena. Ieguva 96 mg (97%) savienojuma **5** baltas cietas vielas veidā, R<sub>f</sub> = 0,68 (PE-EtOAc = 4:1).

<sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.68-1.81 (m, 12H), 2.07 (s, 3H), 9.32 (s, 1H) m.d. (<sup>1</sup>H-KMR dati atbilst literatūrā norādītajiem [39]).

### **Metil-3-(adamantan-1-il)-2-((treš-butoksikarbonil)amino)akrilāts (3) [35]:**

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētajā 50 mL apaļkolbā iesvēra adamantān-1-karbaldehīdu (**5**) (1000 mg; 6,1 mmol), (±)-Boc-α-fosfonoglicīna trimetilesteri (**4**) (181 mg; 0,6 mmol) un pievienoja 3 mL sausa THF. Iegūto šķīdumu atdzesēja līdz -78 °C temperatūrai argona atmosfērā, izmantojot sausā ledus-acetona vannu. Lēni pievienoja TMG (1,2 mL; 1,2 mmol). Pēc pievienošanas dzesējošo vannu aizvāca un reakcijas maisījumu atstāja maisīties istabas temperatūrā 4 dienas. Reakcijas maisījumu ietvaicēja pie pazemināta spiediena, atlikumu izšķīdināja EtOAc (40 mL) un mazgāja ar ūdeni (3 x 20mL) un piesātinātu NaCl šķīdumu. Apvienoto organisko fāzi žāvēja ar bezūd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrēja un ietvaicēja pie pazemināta spiediena. Dzeltēnīgo eļļaino atlikumu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfijas palīdzību. Kā eluentu izmantoja maisījumu (PE-EtOAc 99:1 gradients līdz 4:1). Ieguva 116 mg (56%) savienojuma **3** baltas cietas vielas veidā, R<sub>f</sub> = 0,27 (PE-EtOAc = 4:1).

<sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.46 (s, 9H), 1.63-1.78 (m, 6H), 1.83 (m, 6H), 1.95-2.03 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.57 (pl s, 1H), 6.30 (pl s, 1H) m.d.;

<sup>13</sup>C-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 28.1, 28.2, 36.0, 36.5, 41.1, 52.2, 80.3, 124.0, 147.1, 154.3, 166.5 m.d.;

IS (plānā slānī, cm<sup>-1</sup>): 1653 (C=C), 1705 (C=O), 1728 (C=O), 3247 (N-H).

AIMS (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup>aprēķināts C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>Na: 358,1994. Noteikts: 358,1985.

### **(R)-Metil-3-(adamantan-1-il)-2-((treš-butoksikarbonil)amino)propanoāts (2a) [35]:**

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētajā 25 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **3** (163 mg; 0,5 mmol), Rh(COD)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> (7,9 mg; 0,02 mmol) un ligandu **8a** (10,6 mg; 0,03 mmol) un pievienoja 2 mL sausa DCM. Iegūto šķīdumu maisīja pie 5 atm H<sub>2</sub> spiediena 4 dienas. Reakcijas maisījumu ietvaicēja pie pazemināta spiediena un attīrīja ar kolonnu hromatogrāfijas palīdzību.

Kā eluentu izmantoja maisījumu (PE-EtOAc = 9:1). Ieguva 84 mg (51%) savienojuma **2a** baltas amorfas vielas veidā,  $R_f = 0,40$  (PE-EtOAc = 4:1).

$^1\text{H-KMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.44 (s, 9H), 1.54–1.72 (m, 15H), 1.96 (pl s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.36 (pl s, 1H), 4.76 (pl s, 1H) m.d.;

$^{13}\text{C-KMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 28.3, 28.5, 32.5, 36.8, 42.3, 47.1, 49.8, 52.2, 79.8, 155.0, 174.5 m.d.;

IS (plānā slānī,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1715 (C=O), 1748 (C=O), 3364 (N-H).

AIMS ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  aprēķināts  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Na}$ : 360,2151. Noteikts: 360,2144.

### (S)-Metil-3-(adamantan-1-il)-2-((treš-butoksikarbonil)amino)propanoāts (**2b**) [35]:

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētajā 25 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **3** (129 mg; 0,4 mmol),  $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$  (6,2 mg; 0,015 mmol) un ligandu **8b** (8,4 mg; 0,023 mmol) un pievienoja 2 mL sausa DCM. Iegūto šķīdumu maisīja pie 5 atm  $\text{H}_2$  spiediena 4 dienas. Reakcijas maisījumu ietvaicēja pie pazemināta spiediena un attīrīja ar kolonnu hromatogrāfijas palīdzību. Kā eluentu izmantoja maisījumu (PE-EtOAc = 9:1). Ieguva 66 mg (51%) savienojuma **2b** baltas amorfas vielas veidā,  $R_f = 0,40$  (PE-EtOAc = 4:1).

$^1\text{H-KMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.44 (s, 9H), 1.54–1.71 (m, 15H), 1.96 (pl s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.36 (pl s, 1H), 4.76 (pl s, 1H) m.d.;

$^{13}\text{C-KMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 28.3, 28.5, 32.5, 36.8, 42.3, 47.1, 49.8, 52.2, 79.8, 155.0, 174.5 m.d.;

IS (plānā slānī,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1715 (C=O), 1749 (C=O), 3362 (N-H).

AIMS ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  aprēķināts  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Na}$ : 360,2151. Noteikts: 360,2146.

### (R)-3-(adamantan-1-il)-2-((treš-butoksikarbonil)amino)propānskābe (**1a**) [35]:

50 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **2a** (74 mg; 0,2 mmol) un pievienoja 2 mL THF/ $\text{H}_2\text{O}$  maisījuma (1:1). Šķīdumam pievienoja  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (18,8 mg; 0,4 mmol). Iegūto šķīdumu maisīja 24 h. Reakcijas maisījumu ietvaicēja pie pazemināta spiediena. Pievienoja  $\text{H}_2\text{O}$  un 10% HCl līdz pH 5. Iegūtās nogulsnes filtrēja un mazgāja ar  $\text{H}_2\text{O}$  un  $\text{Et}_2\text{O}$ . Filtrāta organisko fāzi ietvaicēja pie pazemināta spiediena. Ieguva 69 mg (97%) savienojuma **1a** baltas cietas vielas veidā,  $R_f = 0,10$  (PE-EtOAc = 4:1),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 4.0$  ( $c$  0,1,  $\text{CHCl}_3$ ) (lit.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 4.2$  ( $c$  0,1,  $\text{CHCl}_3$ ) [7]).

$^1\text{H-KMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.45 (s, 9H), 1.54–1.72 (m, 13H), 1.97 (pl s, 3H), 4.33 (pl s, 1H), 4.75 (d,  $J=8.4$ , 1H) m.d. ( $^1\text{H-KMR}$  dati atbilst literatūrā norādītajiem [7]).

**(S)-3-(adamant-1-il)-2-((treš-butoksikarbonil)amino)propānskābe (1b) [35]:**

50 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **2b** (85 mg; 0,3 mmol) un pievienoja 2 mL THF/H<sub>2</sub>O maisījumu (1:1). Šķīdumam pievienoja LiOH·H<sub>2</sub>O (21,5 mg; 0,5 mmol). Iegūto šķīdumu maisīja 24 h. Reakcijas maisījumu ietvaicēja pie pazemināta spiediena. Atlikumam pievienoja H<sub>2</sub>O un 10% HCl līdz pH 5. Iegūtās nogulsnes filtrēja un mazgāja ar H<sub>2</sub>O un Et<sub>2</sub>O. Iegūto organisko fāzi ietvaicēja vakuumā. Ieguva 77 mg (94%) savienojuma **1b** baltas cietas vielas veidā, R<sub>f</sub> = 0,10 (PE-EtOAc = 4:1), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 4.0 (c 0,1, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.45 (s, 9H), 1.55–1.73 (m, 13H), 1.97 (pl s, 3H), 4.34 (pl s, 1H), 4.75 (d, J=7.7, 1H) m.d. (<sup>1</sup>H-KMR dati atbilst literatūrā norādītajiem [7]).

**(11bS)-N,N-dimetil-dinaftol[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioksafosfepīn-4-amīns (8a) [35]:**

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētajā 50 mL apaļkolbā iesvēra (S)-BINOL (**7a**) (300 mg; 1,0 mmol) un pievienoja 5 mL sausa toluola. Iegūtajam šķīdumam pievienoja P(NMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (0,2 mL; 1,0 mmol) un reakcijas maisījumu vārīja 2 h. Reakcijas maisījumu ietvaicēja pie pazemināta spiediena un attīrīja ar kolonnu hromatogrāfijas palīdzību. Kā eluentu izmantoja maisījumu (PE-EtOAc = 9:1). Ieguva 231 mg (61%) savienojuma **8a** baltas cietas vielas veidā, R<sub>f</sub> = 0,61 (PE-EtOAc = 4:1).

<sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.53 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 7.30-7.54 (m, 8H), 7.89-8.02 (m, 4H) m.d. (<sup>1</sup>H-KMR dati atbilst literatūrā norādītajiem [40]).

**(11bR)-N,N-dimetil-dinaftol[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioksafosfepīn-4-amīns (8b) [35]:**

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētajā 50 mL apaļkolbā iesvēra (R)-BINOL (**7b**) (300 mg; 1,0 mmol) un pievienoja 5 mL sausa toluola. Iegūtajam šķīdumam pievienoja P(NMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (0,2 mL; 1,0 mmol) un reakcijas maisījumu vārīja 2 h. Reakcijas maisījumu ietvaicēja pie pazemināta spiediena un attīrīja ar kolonnu hromatogrāfijas palīdzību. Kā eluentu izmantoja maisījumu (PE-EtOAc = 9:1). Ieguva 256 mg (68%) savienojuma **8b** baltas cietas vielas veidā, R<sub>f</sub> = 0,61 (PE-EtOAc = 4:1).

<sup>1</sup>H-KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.53 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 7.30-7.52 (m, 8H), 7.89-8.01 (m, 4H) m.d. (<sup>1</sup>H-KMR dati atbilst literatūrā norādītajiem [41]).

**(R)-4,4-dimetil-2-oksotetrahidrofuran-3-ilakrilāts (21):**

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētajā 50 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **23** (1000 mg, 7,7 mmol), Et<sub>3</sub>N (1,6 mL, 11,5 mmol) un pievienoja sausu DCM (10 mL). Iegūto šķīdumu atdzesēja līdz -24 °C temperatūrai argona atmosfērā, izmantojot sausā ledus-CCl<sub>4</sub> vannu. Lēni pievienoja propenilhlorīdu **22** (0,8 mL, 9,6 mmol) un reakcijas maisījumu atstāja

maisīties  $-24\text{ }^{\circ}\text{C}$  5 stundas. Reakcijas maisījumu mazgāja ar 1N HCl (30 mL), piesātinātu NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) un ūdeni (30 mL). Apvienoto organisko fāzi žāvēja ar bezūd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrēja un ietvaicēja pie pazemināta spiediena. Elļlano atlikumu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfijas palīdzību. Kā eluentu izmantoja maisījumu (PE-EtOAc = 9:1 gradients līdz 4:1). Ieguva 1070 mg (75%) savienojuma **21** bezkrāsainas eļļas veidā,  $R_f = 0,33$  (PE-EtOAc = 4:1),  $[\alpha]_D^{20} + 6.9$  (*c* 17, DCM) (lit.  $[\alpha]_D^{20} + 6.5$  (*c* 17, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) [27]).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.14 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 4.03-4.09 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 5.96-5.99 (m, 1H), 6.19-6.26 (m, 1H), 6.51-6.56 (m, 1H) m.d. (<sup>1</sup>H-KMR dati atbilst literatūrā norādītajiem [27]).

**(1S,2S,4S)-(R)-4,4-dimetil-2-oksotetrahidrofuran-3-il biciklo[2.2.1]hept-5-ēn-2-karboksilāts (19):**

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētajā 100 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **21** (4293 mg, 23,3 mmol) un pievienoja sausu DCM/PE 7:1 (48 mL). Iegūto šķīdumu atdzesēja līdz  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  temperatūrai argona atmosfērā, izmantojot acetona-sausā ledus vannu. Pievienoja 1M TiCl<sub>4</sub> šķīdumu (17,5 mL, 17,5 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  30 min. Pievienoja savienojumu **20** (2,5 mL, 29,1 mmol) un reakcijas maisījumu atstāja maisīties pie  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  1 h. Reakcijas maisījumam pievienoja smalki saberztu Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>·10H<sub>2</sub>O (2,7 g, 9,3 mmol). Pēc pievienošanas dzesējošo vannu aizvāca un reakcijas maisījumam ļāva uzsilt līdz istabas temperatūrai. Reakcijas maisījumu filtrēja, ietvaicēja pie pazemināta spiediena un attīrīja ar kolonnu hromatogrāfijas palīdzību. Kā eluentu izmantoja maisījumu (PE-EtOAc = 9:1 gradients līdz 4:1). Reakcijas produktu pārkristalizēja divas reizes no *n*-heksāna/EtOAc. Ieguva 3454 mg (59%) savienojuma **19** baltas cietas vielas veidā,  $R_f = 0,42$  (PE-EtOAc = 4:1), k.t. 116-117  $^{\circ}\text{C}$  (lit. k.t. 116-117  $^{\circ}\text{C}$  [27]),  $[\alpha]_D^{20} - 121.3$  (*c* 0.5, DCM).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.14 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.32-1.34 (m, 1H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 1H), 2.95 (pl s, 1H), 3.13-3.18 (m, 1H), 3.27 (pl s, 1H), 4.00-4.07 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.91 (dd, *J*=5.8, 2.8 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J*=5.7, 3.1 Hz, 1H) m.d.

**(1S,2S,4S)-Biciklo[2.2.1]hept-5-ēn-2-karbonskābe (18a):**

100 mL kolbā iesvēra savienojumu **19** (3665 mg, 14,6 mol), LiOH·H<sub>2</sub>O (2458 g, 58,6 mol) un pievienoja THF/H<sub>2</sub>O 5:4 (70 mL). Reakcijas maisījumu atstāja maisīties istabas temperatūrā 26 h. THF ietvaicēja pie pazemināta spiediena, ūdens fāzi paskābināja ar 1M HCl un ekstrahēja ar *n*-pentānu/DCM 98:2 (2 x 60 mL). Organisko fāzi žāvēja ar bezūd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrēja, ietvaicēja pie pazemināta spiediena un attīrīja ar kolonnu hromatogrāfijas palīdzību. Kā eluentu izmantoja maisījumu (PE-EtOAc = 4:1). Ieguva 1624 mg (80%) savienojuma **18a**

bezkrāsainas eļļas veidā,  $R_f = 0,35$  (PE-EtOAc = 4:1),  $[\alpha]_D^{20} - 139,7$  ( $c$  0.61, EtOH) (lit.  $[\alpha]_D^{20} - 112,4$  ( $c$  0.61, EtOH)[42]).

$^1\text{H-KMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.28-1.30 (m, 1H), 1.38-1.47 (m, 2H), 1.89-1.95 (m, 1H), 2.92 (pl s, 1H), 2.97-3.02 (m, 1H), 3.23 (pl s, 1H), 6.00 (dd,  $J=5.6, 2.8$  Hz, 1H), 6.21 (dd, 5.7, 3.1 Hz, 1H), 10.86 (pl s, 1H) m.d. ( $^1\text{H-KMR}$  dati atbilst literatūrā norādītajiem [43]).

#### **(1R,2S,4S)-Biciklo[2.2.1]heptān-2-karbonskābe (17a):**

50 mL Apaļkolbā iesvēra savienojumu **18a** (972 mg, 7,0 mol) un pievienoja EtOAc (10 mL). Šķīdumam pievienoja Pd/C 10% (374 mg, 0,4 mol). Kolbu pieslēdza pie ūdens strūkļas sūkņa, izturēja 5 min, sūktņi atvienoja un kolbu piepildīja ar  $\text{H}_2$ . Iegūto šķīdumu maisīja 3 h ar  $\text{H}_2$  balonu atmosfēras spiedienā. Reakcijas maisījumu filtrēja caur celītu un ietvaicēja pie pazemināta spiediena. Ieguva 986 mg (95%) savienojuma **17a** bezkrāsainas eļļas veidā,  $R_f = 0,70$  (PE-EtOAc = 4:1),  $[\alpha]_D^{20} - 28,7$  ( $c$  0.1, EtOH).

$^1\text{H-KMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.26-1.72 (m, 8H), 2.28 (pl s, 1H), 2.60 (pl s, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 11.21 (pl s, 1H) m.d. ( $^1\text{H-KMR}$  dati atbilst literatūrā norādītajiem [44]).

#### **(1R,2S,4S)-Biciklo[2.2.1]heptan-2-ilmetanols (16a):**

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētajā 50 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **17a** (900 mg, 6,4 mmol) un pievienoja sausu THF (9 mL). Iegūto šķīdumu atdzesēja līdz  $0^\circ\text{C}$  temperatūrai, izmantojot ledus vannu. Lēni pievienoja  $\text{NaBH}_4$  (388 mg, 10,3 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja  $0^\circ\text{C}$  30 min un tad atdzesēja līdz  $-10^\circ\text{C}$ . Lēnām pievienoja  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1,6 mL, 12,8 mmol). Reakcijas maisījumam maisīja istabas temperatūrā 1,5 h. Reakcijas maisījumam pievienoja 2N HCl (5 mL) un maisīja istabas temperatūrā 45 min. Reakcijas maisījumam ekstrahēja ar heptānu (2 x 20 mL). Organisko fāzi mazgāja ar pies. NaCl šķīdumu (20 mL), ietvaicēja pie pazemināta spiediena un atlikumu filtrēja caurs silikagelu. Ieguva 673 mg (83%) savienojuma **16a** iedzeltenas eļļas veidā,  $R_f = 0,45$  (PE-EtOAc = 4:1),  $[\alpha]_D^{20} + 8,9$  ( $c$  1, EtOH).

$^1\text{H-KMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.60-0.65 (m, 1H), 1.04-1.11 (m, 1H), 1.30-1.40 (m, 3H), 1.45-1.57 (m, 2H), 1.66-1.73 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.18-2.21 (m, 1H), 2.27 (pl s, 1H), 3.53 (dd,  $J=10.6, 9.0$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J=10.6, 6.9$  Hz, 1H) m.d. ( $^1\text{H-KMR}$  dati atbilst literatūrā norādītajiem [45]).

#### **(1R,2S,4S)-Biciklo[2.2.1]heptan-2-ilmetil 4-metilbenzolsulfonāts (15a):**

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētajā 100 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **16a** (653 mg, 5,2 mmol) un pievienoja sausu DCM (12 mL). Maisījumam pievienoja  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,9 mL,

20,7 mmol). Iegūto šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai argona atmosfērā, izmantojot ledus vannu. Lēni pievienoja *p*-toluolsulfonilhlorīdu (1973 mg, 10,3 mmol). Reakcijas maisījumam pievienoja DMAP (63 mg, 0,5 mmol). Reakcijas maisījumam ļāva uzsilt līdz istabas temperatūrai un turpināja maisīt 4 h. Reakcijas maisījumam pievienoja NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) un fāzes sadalīja. Ūdens fāzi ekstrahēja ar DCM (2 x 20 mL). Apvienoto organisko fāzi žāvēja ar bezūd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrēja un ietvaicēja pie pazemināta spiediena. Atlikumu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfijas palīdzību. Kā eluentu izmantoja maisījumu (PE-EtOAc = 100:1 gradients līdz 80:20). Ieguva 1358 mg (93%) savienojuma **15a** iedzeltenas eļļas veidā, R<sub>f</sub> = 0,65 (PE-EtOAc = 4:1), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> – 4.8 (c 1, EtOH).

<sup>1</sup>H–KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.55-0.60 (m, 1H), 0.95-1.01 (m, 1H), 1.24-1.33 (m, 4H), 1.43-1.52 (m, 1H), 1.62-1.70 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 2H), 2.24 (pl s, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.90 (td, *J*=9.5, 0.8 Hz, 1H) 4.03 (dd, *J*=9.6, 6.8 Hz, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.79 (d, *J*=8.2 Hz, 2H) m.d.;  
<sup>13</sup>C–KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 21.6, 22.3, 29.6, 33.2, 36.5, 38.0, 38.8, 39.5, 72.4, 127.8, 129.7, 133.2, 144.5 m.d.

#### **(1R,2S,4S)-2-(Brommetil)biciklo[2.2.1]heptāns (14a):**

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētajā 25 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **15a** (205 mg, 0,7 mmol), LiBr (254 g, 2,9 mmol) un pievienoja sausu acetonu (5 mL). Reakcijas maisījumu vārīja 12 h. Reakcijas maisījumu ietvaicēja pie pazemināta spiediena, pievienoja *n*-heksānu (5 mL) un mazgāja ar ūdeni (10 mL). Apvienoto organisko fāzi žāvēja ar bezūd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrēja un ietvaicēja pie pazemināta spiediena. Ieguva 100 mg (72%) savienojuma **14a** brūnas eļļas veidā.

<sup>1</sup>H–KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.67-0.72 (1H, m), 1.11-1.20 (1H, m), 1.36-1.41 (3H, m), 1.46-1.56 (2H, m), 1.79-1.85 (1H, m), 2.13-2.16 (3H, m), 3.30-3.35 (1H, m), 3.44-3.49 (1H, m) m.d. (<sup>1</sup>H-KMR dati atbilst literatūrā norādītajiem [46]).

#### **(1R,2S,4S)-2-(Jodmetil)biciklo[2.2.1]heptāns (26a)**

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētajā 25 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **15a** (300 mg, 1,1 mmol), NaI (801 mg, 5,3 mmol) un pievienoja sausu acetonu (6 mL). Reakcijas maisījumu vārīja 24 h. Reakcijas maisījumam pievienoja ūdeni (6 mL) un ekstrahēja ar pentānu (3 x 5 mL). Apvienoto organisko fāzi žāvēja ar bezūd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrēja un ietvaicēja pie pazemināta spiediena. Ieguva 227 mg (89%) savienojuma **26a** iedzeltenas eļļas veidā, R<sub>f</sub> = 0,82 (PE-EtOAc = 4:1).

<sup>1</sup>H–KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.59-0.74 (1H, m), 1.06-1.21 (1H, m), 1.22-1.63 (5H, m), 1.78-1.86 (1H, m), 2.21-2.41 (3H, m), 3.01-3.17 (1H, m), 3.25-3.29 (1H, m) m.d.;

<sup>13</sup>C–KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*, δ): 11.2, 21.5, 29.8, 38.0, 38.1, 40.0, 41.3, 43.5 m.d.;

**(3*R*,5*R*,6*S*)-treš-butil 3-izobutil-2-okso-5,6-difenilmorfolin-4-karboksilāts (12d)**

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētajā 10 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **13a** (96 mg, 0,3 mmol), **25** (0,03 mL, 0,3 mmol) un pievienoja sausu THF (1 mL). Iegūtajam šķīdumam pievienoja HMPA (0,1 mL). Iegūto šķīdumu atdzesēja līdz –78 °C temperatūrai argona atmosfērā, izmantojot acetona-sausā ledus vannu. Lēni piepilināja 2M NaHMDS šķīdumu (0,2 mL, 0,4 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja 1 h pie –78 °C, pēc tam dzesējošo vannu aizvāca un reakcijas maisījumu atstāja maisīties istabas temperatūrā 1 h. Iegūtajam maisījumam pievienoja EtOAc (5 mL) un ūdeni (5 mL). Fāzes sadalīja un ūdens fāzi ekstrahēja ar EtOAc (2 x 3 mL). Apvienoto organisko fāzi mazgāja ar pies. NaCl šķīdumu, žāvēja ar bezūd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrēja un ietvaicēja pie pazemināta spiediena. Atlikumu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfijas palīdzību. Kā eluentu izmantoja maisījumu (PE-EtOAc = 9:1 gradients līdz 3:2). Ieguva 20 mg (17%) savienojuma **12d** bezkrāsainas cietas vielas veidā, R<sub>f</sub> = 0,70 (PE-EtOAc = 4:1).

<sup>1</sup>H–KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.00-1.03 (3H, m), 1.09 (6H, s), 1.13-1.18 (3H, m), 1.45 (3H, s), 1.88-1.97 (2H, m), 4,91-5.22 (2H, m), 5.96-5.99 (1H, m), 6.58 (1H, t, *J*=7.4 Hz), 6.98-7.26 (10H, m) m.d.;

<sup>13</sup>C–KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ): 21.2 un 21.3, 23.4 un 23.7, 24.6 un 24.9, 27.8 un 28.4, 43.9 un 44.2, 54.8 un 56.0, 60.5 un 61.6, 78.7 un 79.2, 81.0 un 81.7, 126.4 un 126.5, 127.3, 127.4, 127.47, 127.6, 127.8, 128.0 un 128.1, 128.5, 134,4, 136,5, 152.9 un 153.4, 169,0 un 169,3 m.d.; IS (plānā slānī, cm<sup>-1</sup>): 1701 (C=O), 1748 (C=O).

AIMS (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> aprēķināts: C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>Na: 432,2151. Noteikts: 432,2147.

**(3*R*,5*R*,6*S*)-3-izobutil-5,6-difenilmorfolin-2-ona trifluoracetāts (11d)**

10 mL Apaļkolbā iesvēra savienojumu **12d** (20 mg, 0,05 mmol) un pievienoja DCM (0,5 mL). Iegūtajam šķīdumam pievienoja TFA (0,04 mL, 0,5 mmol). Iegūto šķīdumu maisīja istabas temperatūrā 24 h. Reakcijas maisījumu ietvaicēja pie pazemināta spiediena. Ieguva 9 mg (60%) savienojuma **11d** iedzeltenas cietas vielas veidā, R<sub>f</sub> = 0,30 (DCM/MeOH = 9:1).

<sup>1</sup>H–KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ): 0.78-0.80 (3H, m), 0.93-0.95 (3H, m), 1.27-1.36 (1H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 3.67-3.87 (1H, m), 4.45-4.49 (1H, m), 5.40-5.43 (1H, m), 7.02-7.05 (2H, m), 7.07-7.16 (3H, m), 7.17-7.34 (5H, m) m.d.;

<sup>13</sup>C–KMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ): 12.4, 20.1, 21.9, 24.7, 37.8, 65.6, 71.1, 125.8, 127.3, 127.6, 127.9, 129.0, 129.7, 130.5, 139.6, 170.6 m.d.;

IS (plānā slānī, cm<sup>-1</sup>): 1684 (C=O), 3404 (N-H).

AIMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> aprēķināts: C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>: 310,1807. Noteikts: 310,1809.

**(S)-3-hidroksi-1-metilpirolidīn-2,5-dions (31):**

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētajā 250 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **32** (13,41 g, 0,10 mol) un sildot izšķīdināja etanolā (25 mL). Lēni pievienoja metilamīna (4,43 mL, 0,10 mol) šķīdumu etanolā (50 mL). Iegūto šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai, izmantojot sāls-ledus vannu. Izveidojušās nogulstnes nofiltrēja, šķīdināja toluolā (500 mL) un vārīja 5 h, izmantojot Dīna-Starka pāreju. Reakcijas maisījumu ietvaicēja pie pazemināta spiediena. Reakcijas produktu pārkristalizēja no *n*-heksāna-EtOAc. Ieguva 2,76 g (21%) savienojuma **31** iedzeltenas cietas vielas veidā, R<sub>f</sub> = 0,38 (EtOAc), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> – 80.3 (*c* 1.7, MeOH) (lit. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> – 79.2 (*c* 1.7, MeOH)) [47].

<sup>1</sup>H–KMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.66-2.72 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.05-3.11 (m, 1H), 4.65 (dd, *J*=8.4, 4.7 Hz, 1H) m.d.

**(S)-1-metil-2,5-dioksopirolidin-3-ilakrilāts (30):**

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētajā 50 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **31** (1000 mg, 7,7 mmol) un pievienoja sausu DCM (10 mL). Pievienoja Et<sub>3</sub>N (1,6 mL, 11,6 mmol). Iegūto šķīdumu atdzesēja līdz –24 °C temperatūrai, izmantojot sausā ledus-CCl<sub>4</sub> vannu. Lēni pievienoja savienojumu **22** (0,8 mL, 9,7 mmol) un maisīja 24 h –24 °C temperatūrā. Maisījumam pievienoja 1M HCl (20 mL) un organisko fāzi atdalīja. Organisko fāzi mazgāja ar pies. NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu (20 mL) un ūdeni (20 mL), žāvēja ar bezūd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrēja un ietvaicēja pie pazemināta spiediena. Eļļaino atlikumu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfijas palīdzību. Kā eluentu izmantoja maisījumu (PE-EtOAc = 4:1 gradients līdz 2:1). Ieguva 778 mg (54%) savienojuma **30** iedzeltenas cietas vielas veidā, R<sub>f</sub> = 0,62 (PE-EtOAc = 4:1), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> – 27.5 (*c* 17, DCM), k.t. 57–60 °C [28].

<sup>1</sup>H–KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.66-2.72 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.16-3.23 (m, 1H), 5.50 (dd, *J*=8.7, 4.7 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J*=10.5, 1.2 Hz, 1H), 6.15 (dd, *J*=17.3, 10.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J*=17.3, 1.2 Hz, 1H) m.d.

**(1R,2R,4R)-(S)-1-metil-2,5-dioksopirolidin-3-ilbicyclo[2.2.1]hept-5-ēn-2-karboksilāts (29):**

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētajā 250 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **30** (7312 mg, 39,9 mmol) un pievienoja sausu DCM/PE 4:1 (75 mL). Iegūto šķīdumu atdzesēja līdz –78 °C temperatūrai argona atmosfērā, izmantojot acetona-sausā ledus vannu. Pievienoja 1M TiCl<sub>4</sub> šķīdumu (29,9 mL, 29,9 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja –78 °C 30 min.

Pievienoja savienojumu **20** (4,2 mL, 49,9 mmol) un reakcijas maisījumu atstāja maisīties pie – 78 °C 1 h. Reakcijas maisījumam pievienoja smalki saberztu Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>·10H<sub>2</sub>O (4,6 g, 16,0 mmol). Pēc pievienošanas dzesējošo vannu aizvāca un reakcijas maisījumam ļāva uzsilt līdz istabas temperatūrai. Reakcijas maisījumu filtrēja, ietvaicēja pie pazemināta spiediena un attīrīja ar kolonnu hromatogrāfijas palīdzību. Kā eluentu izmantoja maisījumu (PE-EtOAc = 9:1 gradients līdz 4:1). Reakcijas produktu pārkristalizēja divas reizes no *n*-heksāna/EtOAc. Ieguva 6903 mg (69%) savienojuma **29** baltas cietas vielas veidā, R<sub>f</sub> = 0,45 (PE-EtOAc = 2:1), k.t. 136-137 °C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 86.2 (c 0.5, DCM) [28].

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.29 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 1.42-1.48 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 1H), 2.60 (dd, *J*=18.3, 4.7 Hz, 1H), 2.94 (pl s, 1H), 3.03-3.08 (m, 4H), 3.13 (dd, *J*=18.3, 8.7 Hz, 1H), 3.24 (pl s, 1H), 5.34 (dd, *J*=8.7, 4.7 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J*=5.7, 2.8 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J*=5.7, 3.1 Hz, 1H) m.d.

#### **(1R,2R,4R)-Biciklo[2.2.1]hept-5-ēn-2-karbonskābe (18b):**

50 mL kolbā iesvēra savienojumu **29** (6903 mg, 27,7 mmol), LiOH·H<sub>2</sub>O (4648 mg, 110,8 mmol) un pievienoja THF/H<sub>2</sub>O 5:4 (120 mL). Reakcijas maisījumu atstāja maisīties istabas temperatūrā 26 h. THF ietvaicēja vakuumā, ūdens fāzi paskābināja ar 1M HCl un ekstrahēja ar *n*-pentānu/DCM 98:2 (2 x 100 mL). Organisko fāzi žāvēja ar bezūd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrēja, ietvaicēja pie pazemināta spiediena un attīrīja ar kolonnu hromatogrāfijas palīdzību. Kā eluentu izmantoja maisījumu (PE-EtOAc = 4:1). Ieguva 3680 mg (96%) savienojuma **18b** bezkrāsainas eļļas veidā, R<sub>f</sub> = 0,35 (PE-EtOAc = 4:1), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 146.6 (c 1.0, EtOH) (lit. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 140 (c 1.0, EtOH) [48]).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.28-1.30 (m, 1H), 1.38-1.47 (m, 2H), 1.89-1.95 (m, 1H), 2.92 (pl s, 1H), 2.97-3.02 (m, 1H), 3.24 (pl s, 1H), 6.00 (dd, *J*=5.7, 2.9 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J*=5.7, 3.1 Hz, 1H), 10.79 (pl s, 1H) m.d. (<sup>1</sup>H-KMR dati atbilst literatūrā norādītajiem [43]).

#### **(1S,2R,4R)-Biciklo[2.2.1]heptān-2-karbonskābe (17b):**

100 mL kolbā iesvēra savienojumu **18b** (3780 mg, 27,4 mol) un pievienoja EtOAc (35 mL). Šķīdumam pievienoja Pd/C 10% (1455 mg, 1,4 mol). Kolbu pieslēdza pie ūdens strūkļas sūkņa, izturēja 5 min, sūktņi aizvāca un kolbu piepildīja ar H<sub>2</sub>. Iegūto šķīdumu maisīja 3 h ar H<sub>2</sub> balonu pie atmosfēras spiediena. Reakcijas maisījumu filtrēja caur celītu un ietvaicēja pie pazemināta spiediena. Ieguva 3765 mg (98%) savienojuma **17b** bezkrāsainas eļļas veidā, R<sub>f</sub> = 0,70 (PE-EtOAc = 4:1), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 32.5 (c 1.06, EtOH) (lit. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 33.9 (c 1.06, EtOH)[44]).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.24-1.72 (m, 8H), 2.28 (pl s, 1H), 2.60 (pl s, 1H), 2.79-2.84 (m, 1H), 11.27 (pl s, 1H) m.d. (<sup>1</sup>H-KMR dati atbilst literatūrā norādītajiem [44]).

**(1S,2R,4R)-Biciklo[2.2.1]heptan-2-ilmetanols (16b):**

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētajā 100 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **17b** (3781 mg, 27,0 mmol) un pievienoja sausu THF (40 mL). Iegūto šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai, izmantojot ledus vannu. Lēni pievienoja NaBH<sub>4</sub> (1632 mg, 43,2 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja 0 °C 30 min un tad atdzesēja līdz -10 °C. Lēnām pievienoja BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (6,7 mL, 53,9 mmol). Reakcijas maisījumu maisīja istabas temperatūrā 1,5 h. Reakcijas maisījumam pievienoja 2N HCl (20 mL) un maisīja istabas temperatūrā 45 min. Reakcijas maisījumu ekstrahēja ar *n*-heptānu (2 x 50 mL). Organisko fāzi mazgāja ar pies. NaCl šķīdumu (40 mL), ietvaicēja pie pazemināta spiediena un atlikumu filtrēja caurs silikagelu. Ieguva 2893 mg (85%) savienojuma **16b** iedzeltenas eļļas veidā, R<sub>f</sub> = 0,45 (PE-EtOAc = 4:1), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 6.2 (c 1, EtOH).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.60-0.65 (m, 1H), 1.04-1.14 (m, 1H), 1.30-1.40 (m, 3H), 1.47-1.57 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 1H), 2.00-2.13 (m, 1H), 2.18-2.21 (m, 1H), 2.27 (pl s, 1H), 3.53 (dd, *J*=10.6, 9.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J*=10.6, 6.9 Hz, 1H) m.d.

**(1S,2R,4R)-Biciklo[2.2.1]heptan-2-ilmetil 4-metilbenzolsulfonāts (15b):**

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētajā 100 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **16b** (3114 mg, 24,7 mmol) un pievienoja sausu DCM (50 mL). Maisījumam pievienoja Et<sub>3</sub>N (13,8 mL, 98,7 mmol). Iegūto šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai argona atmosfērā, izmantojot ledus vannu. Lēni pievienoja *p*-toluolsulfonilhlorīdu (9408 mg, 49,3 mmol). Reakcijas maisījumam pievienoja DMAP (301 mg, 2,5 mmol). Reakcijas maisījumam ļāva uzsilt līdz istabas temperatūrai un maisīja 24 h. Reakcijas maisījumam pievienoja pies. NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) un fāzes sadalīja. Ūdens fāzi ekstrahēja ar DCM (2 x 40 mL). Apvienoto organisko fāzi žāvēja ar bezūd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrēja un ietvaicēja pie pazemināta spiediena. Atlikumu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfijas palīdzību. Kā eluentu izmantoja maisījumu (PE-EtOAc = 100:1 gradients līdz 80:20). Ieguva 6122 mg (88%) savienojuma **15b** iedzeltenas eļļas veidā, R<sub>f</sub> = 0,65 (PE-EtOAc = 4:1), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 4.8 (c 1, EtOH).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.54-0.60 (m, 1H), 0.93-1.03 (m, 1H), 1.25-1.34 (m, 4H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 1H), 2.14-2.20 (m, 2H), 2.24 (pl s, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.90 (td, *J*=9.5, 0.8 Hz, 1H) 4.03 (dd, *J*=9.6, 6.8 Hz, 1H), 7.28-7.40 (m, 2H), 7.74-7.85 (m, 2H) m.d.;

<sup>13</sup>C-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 21.6, 22.3, 29.6, 33.2, 36.5, 38.0, 38.8, 39.5, 72.4, 127.8, 129.7, 133.2, 144.5 m.d.

**(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(Jodmetil)biciklo[2.2.1]heptāns (26b)**

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētajā 25 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **15b** (200 mg, 0,7 mmol), NaI (534 mg, 3,6 mmol) un pievienoja sausu acetonu (4 mL). Reakcijas maisījumu vārīja 24 h. Reakcijas maisījumam pievienoja ūdeni (5 mL) un ekstrahēja ar pentānu (3 x 5 mL). Apvienoto organisko fāzi žāvēja ar bezūd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrēja un ietvaicēja pie pazemināta spiediena. Ieguva 146 mg (86%) savienojuma **26b** iedzeltenas eļļas veidā, R<sub>f</sub> = 0,82 (PE-EtOAc = 4:1).

<sup>1</sup>H-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.64-0.69 (1H, m), 1.07-1.19 (1H, m), 1.23-1.62 (5H, m), 1.75-1.87 (1H, m), 2.22-2.40 (3H, m), 3.03-3.17 (1H, m), 3.19-3.36 (1H, m) m.d.;

<sup>13</sup>C-KMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 11.2, 21.5, 29.8, 38.0, 38.1, 40.0, 41.3, 43.5 m.d.

## SECINĀJUMI

1. Izstrādāta jauna *N*-Boc-aizsargātas 3-(adamantan-1-il)-2-aminopropānskābes sintēzes metode četrās stadijās no adamantān-1-metanola.
2. Adamantān-1-karbaldehīda **2** un fosfonāta **3** kondensācijas reakcija noris lēni un optimāls reakcijas produkta iznākums sasniegts 4 dienās.
3. Sintezēti 4 jauni adamantanil fragmentu saturoši savienojumi, no tiem viena enantiomēri tīra *N*-Boc aizsargāta  $\alpha$ -aminoskābe.
4. Sintezēti divi norbornilmetanola *endo*-izomēri - (1*S*,2*R*,4*R*)-biciklo[2.2.1]heptan-2-ilmetanols un (1*R*,2*S*,4*S*)-biciklo[2.2.1]heptan-2-ilmetanols, kas izmantojami kā sintoni enantioselektīvai norbornilalanīna atvasinājumu iegūšanai.
5. Izstrādāta enantiomēri tīra (1*R*,2*S*,4*S*)-2-(jodmetil)biciklo[2.2.1]heptāna un (1*S*,2*R*,4*R*)-2-(jodmetil)biciklo[2.2.1]heptāna sintēzes metode septiņās un astoņās stadijās attiecīgi, hirālai indukcijai Dīlsa-Aldersa reakcijā ar ciklopentadiēnu izmantojot hirālus akrilskābes esterus.
6. Sintezēti 7 jauni biciklo[2.2.1]heptāna fragmentu saturoši enantiomēri tīri savienojumi.
7. Hirālu 5,6-difeniloksazinonu alkilēšanai ar  $\beta$ -sazarotiem alkilhalogenīdiem ieteicams izmantot alkiljodīdus.
8. Hirāli 5,6-difeniloksazinoni nav piemēroti reaģenti alkilēšanas reakcijām ar biciklo[2.2.1]heptāna halogenīdiem to stērisko traucējumu dēļ.
9. Nepieciešams turpināt hirālu aminoskābju **9a-d** sintēzi, kā izejvielas izmantojot savienojumus **15a** un **15b** un izvēloties citu saites veidošanas ceļu.
10. Nepieciešams turpināt jaunu stereospecifisku aliciklisku  $\alpha$ -aminoskābju sintēzes metožu izstrādi, lai iegūtu efektīvākus būvblokus potenciāli bioloģiski aktīvu vielu sintēzei.

## IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Liu, J.; Obando, D.; Liao, V.; Lifa, T.; Codd, R. The Many Faces of the Adamantyl Group in Drug Design. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *46*, 1949–1963.
2. Mitsumori, S.; Tsuru, T.; Honma, T.; Hiramatsu, Y.; Okada, T.; Hashizume, H.; Inagaki, M.; Arimura, A.; Yasui, K.; Asanuma, F.; Kishino, J.; Ohtani, M. Synthesis and Biological Activity of Various Derivatives of a Novel Class of Potent, Selective and Orally Active Prostaglandin D2 Receptor Antagonists. 1. Bicyclo[2.2.1]heptane Derivatives. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2436–2445.
3. Bandak, D.; Babii, O.; Vasiuta, R.; Komarov, I. V.; Mykhailiuk, P. K. Design and Synthesis of Novel 19F-Amino Acid: A Promising 19F NMR Label for Peptide Studies. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 226–229.
4. Wloch, J.; Davies, R. D. M.; Burton, J. Cubanes in Medicinal Chemistry: Synthesis of Functionalized Building Blocks. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4094–4097.
5. Wloch, J.; Davies, R. D. M.; Burton, J. Synthesis of Novel Amino Acids Containing Cubane. *Synlett* **2016**, *27*, 919–923.
6. Bunker, K. D. Propellene Derivatives and Synthesis. WO2016/124710A1, Sep 18, 2015.
7. Bruin, G.; Mock, E. D.; Hoogendoorn, S.; Nieuwendijk, A. M. C. H.; Mazurek, J.; Marel, G. A.; Florea, B. I.; Overkleeft, H. S. Enantioselective Synthesis of Adamantylalanine and Carboranylalanine and Their Incorporation into the Proteasome Inhibitor Bortezomib. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4064–4067.
8. Stamberga, D. Bi- un tri-(ali)ciklisko  $\alpha$ -aminoskābju sintēze. Kurša darbs I. LU Ķīmijas fakultāte, Rīga, 2017.
9. Yashin, N. V.; Averina, E. B.; Gerdov, S. M.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. Catalytic Cyclopropanation of Methylene-cyclobutanes Using Ethyl Nitro-diazoacetate. Synthesis of Spirohexane Amino Acids. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8241–8244.
10. Yashin, N. V.; Averina, E. B.; Grishin, Y. K.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. Reduction of 1-Nitrospiro[2.2]pentanecarboxylates: Convenient Synthesis of Novel Polyspirocyclic Cyclopropane Amino Acids. *Synthesis (Stuttg.)* **2006**, *2*, 279–284.
11. Acta, C.; Seebach, V. D.; Aebi, J. D.; Gander-coquoz, M.; Naef, R. Threonin und Weinsäure über heterocyclische Enolate mit exocyclischer Doppelbindung. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1194–1216.
12. Kozikowski, A. P.; Steensma, D.; Araldi, G. L.; Tuckmantel, W.; Wang, S.; Pshenichkin, S.; Surina, E.; Wroblewski, J. T. Synthesis and Biology of the Conformationally Restricted ACPD Analogue, 2-Aminobicyclo[2.1.1]hexane-2,5-dicarboxylic Acid-I, a Potent mGluR Agonist. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1641–1650.

13. Conti P.; Kozikowski, A. P. New Synthesis of 2-Aminobicyclo[2.1.1]hexane-2,5-dicarboxylic acid-I (ABHxD-I), a Potent Metabotropic Receptor Agonist. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4053–4056.
14. Abellan, T.; Mancheno, B.; Najera, C.; Sansano, J. M. Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids from  $\alpha,\beta$ -(Z)-Didehydroamino Acid Derivatives with 1,2,3,6-Tetrahydropyrazin-2-one Structure. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6627–6640.
15. Battilocchio, C.; Baxendale, I. R.; Biava, M.; Kitching, M. O.; Ley, S. V. A Flow-Based Synthesis of 2-Aminoadamantane-2-carboxylic Acid. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 798–810.
16. Nagasawa H. T.; Shiota, F. N. 2-Aminoadamantane-2-carboxylic Acid, a Rigid, Achiral, Tricyclic. *J. Med. Chem.* **1973**, *987*, 14–17.
17. Paventi, M.; Chubb, F. L.; Edward, J. T. Assisted Hydrolysis of the Nitrile Group of 2-Aminoadamantane-2-carbonitrile. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 2114–2117.
18. Corey, E. J. Catalytic Enantioselective Diels-Alder Reactions: Methods, Mechanistic Fundamentals, Pathways, and Application. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650–1667.
19. Brocksom, T. J.; Nakamura, J.; Maria, L.; Brocksom, U. The Diels-Alder Reaction: an Update. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 597–622.
20. Hawkins, J. M.; Loren, S.; Nambu, M. Asymmetric Lewis Acid-Dienophile Complexation: Secondary Attraction versus Catalyst Polarizability. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1657–1660.
21. Fujisawa, T.; Ichiyanagi, T.; Shimizu, M. Enantioselective Diels-Alder Reaction Using Chiral Lewis Acid Prepared from Grignard Reagent and a Chiral 2-(2-p-Toluenesulfonylamoni)phenyl-4-phenyloxazoline. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *36*, 5031–5034.
22. Ghosh, A. K.; Cho, H.; Cappiello, J. Bis(oxazoline) Derived Cationic Aqua Complexes: Highly Effective Catalysts for Enantioselective Diels-Alder Reactions. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3687–3691.
23. Ryu, D. H.; Lee, T. W.; Corey, E. J. Broad Spectrum Enantioselective Diels-Alder Catalysis by Chiral, Cationic Oxazaborolidines. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9992–9993.
24. Futatsugi K.; Yamamoto, H. Oxazaborolidine-Derived Lewis Acid Assisted Lewis Acid as a Moisture-Tolerant Catalyst for Enantioselective Diels-Alder Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1484–1487.
25. Heller, D. P.; Goldberg, D. R.; Wu, H. Q.; Wulff, W. D. An Examination of VANOL, VAPOL, and VAPOL Derivatives as Ligands for Asymmetric Catalytic Diels-Alder

- Reactions. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 1487–1503.
26. Kumar, S. N.; Yu, I. F.; Chein, R. Oxathiaborolium: A Type of Chiral Lewis Acid Catalyst and Its Application in Catalytic and Highly Enantioselective Diels–Alder Reactions. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 22–25.
  27. Poll, T.; Sobczak, A.; Hartmann, H.; Helmchen, G. Diastereoface-discriminated Metal Coordination in Asymmetric Synthesis: D-pantolactone as Practical Chiral Auxiliary for Lewis Acid Catalyzed Diels-Alder Reactions. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3095–3098.
  28. Poll, T.; Hady, A. F.; Karge, R.; Linz, G.; Weetman, J.; Helmchen, G. *N*-Substituted Hydroxysuccinimides from (S)-Malic Acid as New Reagents for Asymmetric Diels-Alder Additions to Enolates. *Tetrahedron* **1989**, *30*, 5595–5598.
  29. Virgili A.; Barcelona, U. A. Use of 9-Anthrylcarbinol Derivatives as Chiral Auxiliaries in Asymmetric Diels-Alder Reaction. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 227–230.
  30. Banks, M. R.; Cadogan, J. I. G.; Gosney, I.; Gould, R. O.; Hodgson, P. K. G.; McDougall, D. Preparation of Enantiomerically Pure Fructose-Derived 1,3-Oxazin-2-one by INIR Methodology and its Application as a Chiral Auxiliary in Some Model Asymmetric Reactions. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9765–9784.
  31. Schmidt, U.; Griesser, H.; Leitenberger, V.; Lieberknecht, A.; Mangold, R.; Meyer, R.; Riedl, B. Diastereoselective Formation of (*Z*)-Didehydroamino Acid Esters. *Synthesis (Stuttg.)* **1992**, 487–490.
  32. Davies, J. R.; Kane, P. D.; Moody, C. J.; Slawin, A. M. Z. Control of Competing *N*-H Insertion and Wolff Rearrangement in Dirhodium (II)-Catalyzed Reactions of 3-Indolyl Diazoketoesters. Synthesis of a Potential Precursor to the Marine 5-(3-Indolyl)oxazole Martefragin A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5840–5851.
  33. Berg, M.; Minnaard, A. J.; Haak, R. M.; Leeman, M.; Schudde, E. P.; Meetsma, A.; Feringa, B. L.; Maljaars, C. E. P.; Willans, C. E.; Hyett, D.; Boogers, J. A. F.; Henderickx, H. J. W.; Vries, G. Monodentate Phosphoramidites: A Breakthrough in Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Olefins. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 308–323.
  34. Berg, M.; Minnaard, A. J.; Schudde, E. P.; Esch, J.; Vries, H. M.; Vries, J. G.; Feringa, B. L. Highly Enantioselective Rhodium-Catalyzed Hydrogenation with Monodentate. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539–11540.
  35. Stamberg, D. Aliciklisko  $\alpha$ -aminoskābju sintēze. Kursā darbs II. LU Ķīmijas fakultāte, Rīga, 2017.
  36. Pen, D.; Minnaard, A. J.; Vries, J. G.; Feringa, B. L. Highly Enantioselective Rhodium-Catalyzed Hydrogenation of  $\beta$ -Dehydroamino Acid Derivatives Using

- Monodentate Phosphoramidites. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14552–14553.
37. Williams R. M.; Im, M. Asymmetric Synthesis of Monosubstituted and  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted  $\alpha$ -Amino Acids via Diastereoselective Glycine Enolate Alkylations. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9276–9286.
  38. Singh S.; Pennington, M. W. An Efficient Asymmetric Synthesis of Fmoc-L-cyclopentylglycine via Diastereoselective Alkylation of Glycine Enolate Equivalent. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2683–2685.
  39. Braddock, C. D.; Mahtey, A.; Rzepa, H. S.; White, A. J. P. Stable Bromoallene Oxides. *Chem. Commun.* **2016**, *19*, 276–289.
  40. Xu, Y.; Alcock, N. W.; Clarkson, G. J.; Docherty, G.; Woodward, G.; Wills, M. Asymmetric Hydrogenation of Ketones Using a Ruthenium (II) Catalyst Containing BINOL-Derived Monodonor Phosphorus-Donor Ligands. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4105–4107.
  41. Gonza A. Z.; Toste, F. Gold (I)-Catalyzed Enantioselective [4 + 2]-Cycloaddition of Allene-dienes. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1, 200–203.
  42. Nakazaki, M.; Naemura, K.; and Kondo, Y. Syntheses and Chiroptical Properties of Optically Active Derivatives of Tricyclo[3.3.0.0<sup>3,7</sup>]octane and Oxatricyclononanes,” *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1229–1233.
  43. Zhang, H. K.; Chan, W. H.; Lee, A. W. M.; Wong, W. Y.; Xia, P. F. Synthesis of Chiral Sultams and Their Application as Chiral Auxiliaries in an Asymmetric Diels-Alder Reaction. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 761–771.
  44. Eda, M.; Takemoto, T.; Ono, S.; Okada, T.; Kosaka, K.; Gohda, M.; Matzno, S.; Nakamura, N.; Fukaya, C. Novel Potassium-Chanel Openers: Preparation and Pharmacological Evaluation of Racemic and Optically Active N-(6-Amino-3-pyridyl)-N'-bicycloalkyl-N''-cyanoguanidine Derivatives. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1983–1990.
  45. Ibragimov, A. G.; Khafizova, L. O.; Gil, G. N.; Yakupova, L. R.; Borisova, A. L.; Dzhemilev, U. M. Synthesis and Transformations of Metallacycles 31.\* Catalysts Based on Cobalt Complexes in Reactions of Trialkyl and Alkylhaloalanes with Olefins, Allene, and Acetylenes. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, *52*, 2434–2439.
  46. Cami-Kobeci, G.; Polgar, W. E.; Khroyan, T. V.; Toll, L.; Husbands, S. M. Structural Determinants of Opioid and NOP Receptor Activity in Derivatives of Buprenorphine. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6531–6537.
  47. Sleevi, M. C.; Cale, A. D.; Gero, T. W.; Jaques, L. W.; Welstead, W. J.; Johnson, A. F.; Kilpatrick, B. F.; Demian, I.; Nolan, J. C.; Jenkins, H. Optical Isomers of Rocastine and Close Analogues: Synthesis and H1 Antihistaminic Activity of Its Enantiomers and Their

- Structural Relationship to the Classical Antihistamines. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1314–1328.
48. Sarotti, A. M.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. Highly Diastereoselective Diels-Alder Reaction Using a Chiral Auxiliary Derived from Levoglucosenone. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1487–1490.