

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

**MAKROCIKLI KĀ VIENKĀRŠOTI DIAZONAMĪDA A
ANALOĢI**
BAKALĀURA DARBS

Autore: **Jūlija Bariševa**

Studenta apliecības Nr.: jb19065

Darba vadītāja: MSc. chem. Viktorija Vitkovska

RĪGA

2022

ANOTĀCIJA

Makrocikli kā vienkāršoti Diazonamīda A analogi. Bariševa J., zinātniskā vadītāja MSc. chem. Vitkovska V. Bakalaura darbs. 63 lpp., 54 attēli, 2 tabulas, 34 literatūras avoti, 1 pielikums. Latviešu valodā.

Bakalaura darba ietvaros ir veikta trīs vienkāršotu makrociklisku Diazonamīda A struktūranalogu sintēze, optimizējot makrociklizācijas reakcijas apstākļus. Izmantojot datormodelēšanas aprēķinus katram no makrocikliem ir noteiktas aktivācijas enerģijas vērtības ciklizācijas reakcijai.

BIOKSAZOLS, 2,4-AIZVIETOTS OKSAZOLS, DIAZONAMĪDS A,
MAKROCIKLIZĀCIJA

ABSTRACT

Macrocycles as simplified analogues of Diazonamide A. Bariševa J., supervisor MSc. chem. Vitkovska V. Bachelor's thesis. 63 pages, 54 figures, 2 tables, 34 literature references, 1 appendice. In Latvian.

Within this bachelor's thesis three simplified macrocyclic Diazonamide A structural analogues were synthesized, macrocyclization reaction conditions were optimized. Activation energy value of cyclization reaction for each macrocycle was determined using the computational modeling calculations.

BIOXAZOLE, 2,4-SUBSTITUTED OXAZOLE, DIAZONAMIDE A,
MACROCYCLIZATION

SATURA RĀDĪTĀJS

APZĪMĒJUMU SARAKSTS.....	4
IEVADS	7
1. LITERATŪRAS APSKATS	8
1.1. 2,4-Aizvietotu oksazolu iegūšana.....	8
1.2. Makrociklisko savienojumu sintēzes metodes.....	13
2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS	23
2.1. Biokszola 59 sintēze	23
2.2. Makrociklu 2a-c sintēze	27
2.3. Makrociklizācijas datormodelēšanas aprēķini.....	37
3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA	41
3.1. Izmantotie reaģenti un aparatūra	41
3.2. Savienojumu sintēžu apraksti	42
3.3. Datormodelēšanas aprēķinu procedūra.....	57
SECINĀJUMI	58
LITERATŪRAS SARAKSTS	59
PATEICĪBAS	63
PIELIKUMI.....	64

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

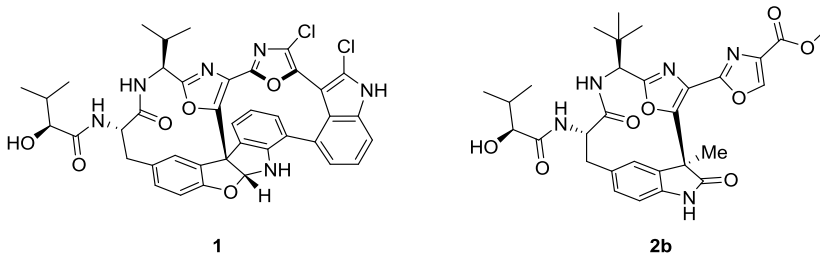
Ac	acetil-
Ad	adamantāns
AEŠH	augstas efektivitātes šķidrums hromatogrāfija
AIMS	augstas izšķirtspējas masspektrometrija
att.	attēls
Bn	benzil-
Boc	<i>tert</i> -butiloksikarbonil-
Bu	butil-
Bz	benzoil-
Cbz	benziloksikarbonil-
CDI	1,1'-karbonildiimidazols
Cy	cikloheksil-
CSM	cikla saslēgšanas metatēze
<i>d.r.</i>	diastereomērā attiecība
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2.]oktāns
DAST	dietilaminosēra trifluorīds
dba	dibenzilidēnacetons
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-ēns
DCE	1,2-dihloretāns
DCM	dihlormetāns
Deoxo-Fluor [®]	bis-(2-metoksietil)aminosēra trifluorīds
DIPEA	diizopropiletilamīns
DIPP	2,6-diizopropilfenil-
DMA	dimetilacetamīds
DMAP	dimetilaminopiridīns
DMF	dimetilformamīds
DMTMM	4-(4,6-dimetoksi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolīnija hlorīds
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimīds
ekv.	ekvivalenti
Et	etil-

HATU	1-[bis(dimetilamino)metilēn]- <i>1H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridīnija-3-oksīda heksafluorfosfāts
HBTO	3-hidroksi-1,2,3-benzotriazin-4-(<i>3H</i>)-ons
HMTA	heksametilēntetramīns
HOAt	1-hidroksi-7-azabenzotriazols
HOBt	1-hidroksibenzotriazols
HOPO	2-hidroksipiridīn- <i>N</i> -oksīds
<i>i</i> -Pr	izopropil-
KMR	kodolu magnētiskā rezonanse
LAH	litija alumīnija hidrīds
m.d.	miljonās daļas
Me	metil-
Mes	2,4,6-trimetilfenil-
MOM	metoksimetil-
Mor-DalPhos	di(1-adamantil)-2-morfolinofenilfosfīns
MS	molekulārie sieti
MW	mikroviļņu reaktors
NBS	<i>N</i> -bromsukcīnimīds
NCS	<i>N</i> -hlorsukcīnimīds
NIS	<i>N</i> -jodsukcīnimīds
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidons
Ph	fenil-
Phth	ftaloil-
Py	piridīns
PMB	<i>p</i> -metoksibenzil-
Ser	serīns
skat.	skatīties
S _N Ar	aromātiskā nukleofilā aizvietošanās
SPhos	dicikloheksil(2',6'-dimetoksi[1,1'-bifenil]-2-il)fosfāns
TBDMS, TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilil-
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsilil-
TEA	triethylamīns

Tf	trifluorometānsulfonil-
TFA	trifluoretiķskābe
TFAA	trifluoretiķskābes anhidrīds
THF	tetrahidrofurāns
TIPS	triizopropilsilil-
T _{ist.}	istabas temperatūra
TMS	trimetilsilil-
T _{virš.}	viršanas temperatūra
UEŠH-MS	ultra-augstas efektivitātes šķidrumu hromatogrāfija - masspektrometrija
UV	ultraviolets

IEVADS

Šobrīd mūsu laboratorijā notiek darbs pie jaunu potenciālu pretvēža preparātu izstrādes, kas strukturāli balstās uz dabasvielu Diazonamīdu A (**1**). Šie savienojumi (piemēram, savienojums **2b**) ir makrocikli, kas ietver bioksazola, oksindola un izobaldriānskābes fragmentus. Vienkāršāka struktūra ļauj iegūt šos makrociklus ar mazāku sintēzes soļu skaitu un augstākiem kopējiem iznākumiem, salīdzinot ar Diazonamīdu A. Šo makrociklu modificēšana ļauj novērtēt dažādu struktūras fragmentu ietekmi uz savienojumu bioloģisku aktivitāti un tādā veidā atrast optimālāko zāļvielas struktūru. Modifikācijas struktūrā ietver, piemēram, makrocikla lieluma izmaiņas, kas būtiski ietekmē savienojuma konformāciju telpā. Šajā darbā ir aprakstīta dažāda lieluma makrociklu sintēze ar mērķi uzlabot savienojuma **2b** bioloģisko aktivitāti.



Darba mērķis: iegūt atšķirīgu izmēru makrocikliskus Diazonamīda A analogus un novērtēt sintēzes rezultātu atbilstību datormodelēšanas aprēķiniem.

Darba uzdevumi:

- 1) apkopot literatūru par makrociklu saslēgšanas metodēm;
- 2) praktiski iegūt makrociklus ar atšķirīgiem cikla lielumiem;
- 3) izanalizēt datormodelēšanas aprēķinu rezultātus dažāda izmēra makrociklu saslēgšanas reakcijām;
- 4) salīdzināt sintēzes rezultātus ar datormodelēšanas ceļā iegūtajiem;
- 5) raksturot visus iegūtos starpstadiju un galasavienojumus.

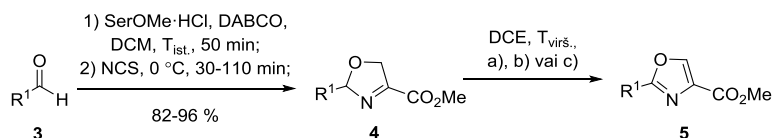
1. LITERATŪRAS APSKATS

Literatūras apskats ir saturiski sadalīts divas daļās. Pirmā daļa ir veltīta 2,4-aizvietotu oksazolu iegūšanas metodēm, otrajā daļā ir apskatītas makrociklisku savienojumu ciklizācijas metodes.

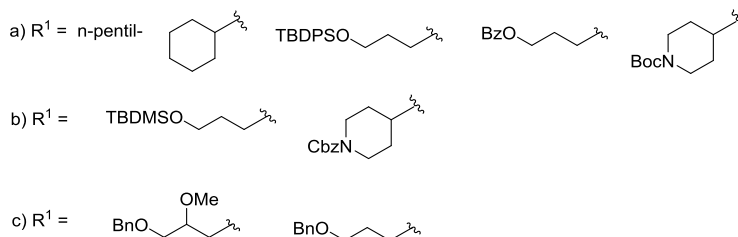
1.1. 2,4-Aizvietotu oksazolu iegūšana

Literatūrā ir zināmas vairākas metodes 2,4-aizvietotu oksazolu iegūšanai vienā vai vairākos soļos. Bieži vien pirmais solis ietver oksazolīna cikla saslēgšanu, pēc kura seko tā oksidēšana par atbilstošu oksazolu. Literatūras apskatā ir aprakstītas metodes, kurās 2,4-aizvietotus oksazolus iegūst gan iekšmolekulāri, gan starpmolekulāri.

Iekšmolekulāra 2,4-aizvietotu oksazolu iegūšana. Vienā no metodēm iekšmolekulārai oksazolu iegūšanai kā izejvielas izmanto aldehīdus un reakciju veic 2 soļos. Pirmajā solī veic aldehīdu “vienas kolbas” (*one-pot*) kondensāciju ar serīnu ar sekojošu oksidēšanu ar NCS, iegūstot 2,5-dihidrooksazolus **4**. Otrajā solī 2,5-dihidrooksazolus **4** oksidē paaugstinātā temperatūrā ar NBS un K_2CO_3 (metode *a*). Pievienojot reakcijas maisījumam molekulārus sietus (metode *b*), reakcijas laiks samazinājās 2-3 reizes. Metodē *c*) oksidēšanai pielieto NIS kopā ar molekulāriem sietiem. Metodes *a*) un *b*) ļauj iegūt oksazolus ātri (līdz 2 stundām) un ar augstiem iznākumiem (70-97 %), bet metodē *c*) reakcijas norisei nepieciešamais laiks ir līdz 72 stundām, kā arī iznākumi nedaudz krītās – 70-71 %. Substrātu klāsts ietver dažādus alkilaizvietotus aldehīdus ar aizsargātām hidroksil- un aminogrupām (skat. 1.1. att.).¹

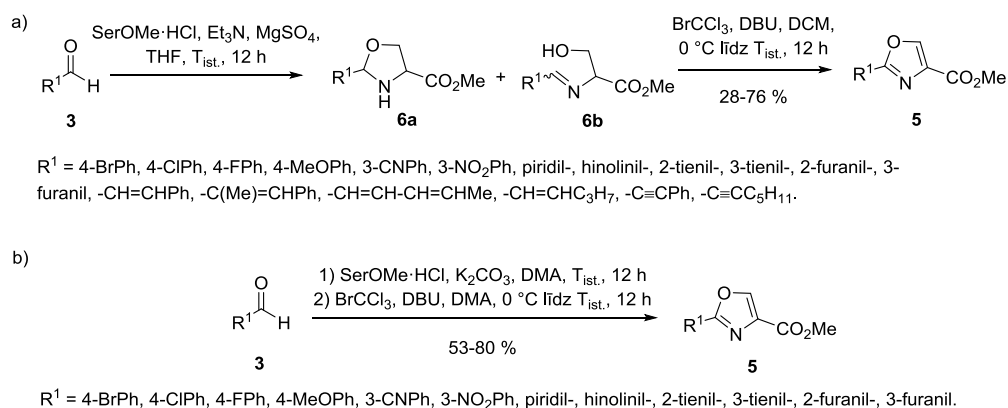


- a) NBS, K_2CO_3 , 27-75 min, 70-97 %.
b) NBS, K_2CO_3 , MS 4 Å, 12-17 min, 83-89 %.
c) NIS, MS 4 Å, 51-72 h, 70-71 %.



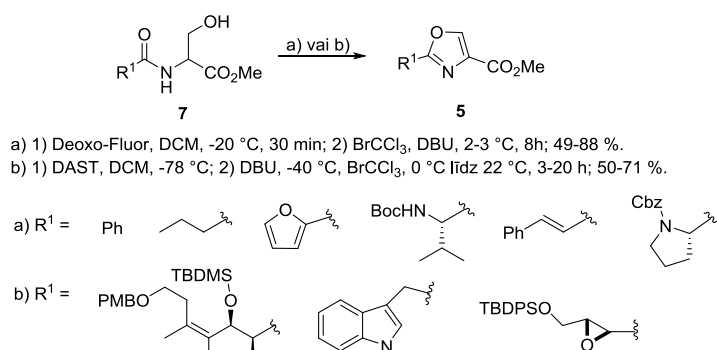
1.1.att. 2,4-Aizvietotu oksazolu sintēze no aldehīdiem

*Graham*² izstrādātā metodē 2,4-aizvietotus oksazolus iegūst no aldehīdiem, veicot to kondensāciju ar serīnu, kam seko oksidēšana ar BrCCl₃ un DBU. Šī pārvērtība arī noris caur 2,5-dihidrookszolu kā starpsavienojumu. Šādā veidā oksazolus var iegūt pēc divām metodēm – a) un b). Metodē a) oksazolus iegūst divos soļos. Pirmajā solī veic kondensācijas reakciju THF šķīdumā ar Et₃N un MgSO₄, otrajā solī veic savienojumu **6a** un **6b** oksidēšanu ar BrCCl₃ un DBU. Metode b) ir “vienas kolbas” sintēze, kurā sākumā veic kondensāciju ar serīnu K₂CO₃ klātienē DMA šķīdumā, tad reakcijas maisījumam pievieno BrCCl₃ un DBU. Abām metodēm ir vidēji līdz augsti iznākumi (53-80 %), ja savienojums **3** ir heterocikliskais vai aromātiskais aldehīds. Alkenil- un alkinilaldehīdu gadījumā ar metodi a) iznākumi ir robežās no 28 līdz 76 % (skat. 1.2. att.).



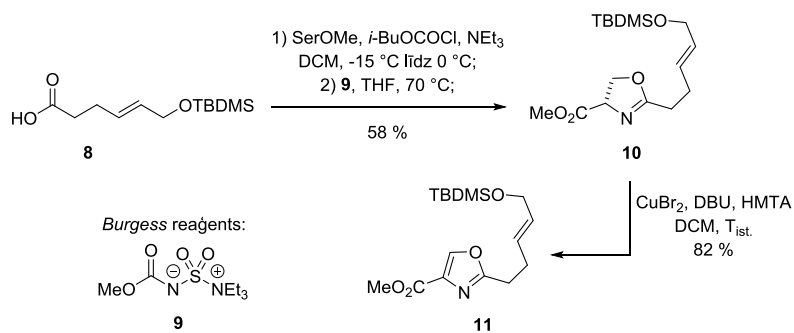
1.2. att. 2,4-Aizvietotu oksazolu sintēze no aldehīdiem

*Wipf et. al.*³ izstrādāja “vienas kolbas” 2,4-aizvietotu oksazolu sintēzes metodi no β -hidroksiamīdiem **7**, kurus iegūst atbilstošo R¹-aizvietoto karbonskābju un serīna kondensācijas reakcijā. Tālāk no β -hidroksiamīda **7** ar dietilaminosēra trifluorīdu (DAST) vai Deoxo-Fluor[®] (bis-(2-metoksietil)aminosēra trifluorīds) pazeminātā temperatūrā iegūst 2,4-aizvietotus 4,5-dihidrookszolus. Secīgi pievienojot reakcijas maisījumam BrCCl₃ un DBU, dehidrogenēšanas reakcijā no oksazolīna tiek iegūts atbilstošais oksazols. Metode ļauj iegūt oksazolus ar daudzveidīgu aizvietotāju klāstu 2-pozīcijā, kas ietver, aizvietotājus ar aizsargātām spirtu un amīnu funkcionālām grupām, 3-metilēnindolu un oksirānu (skat. 1.3. att.).



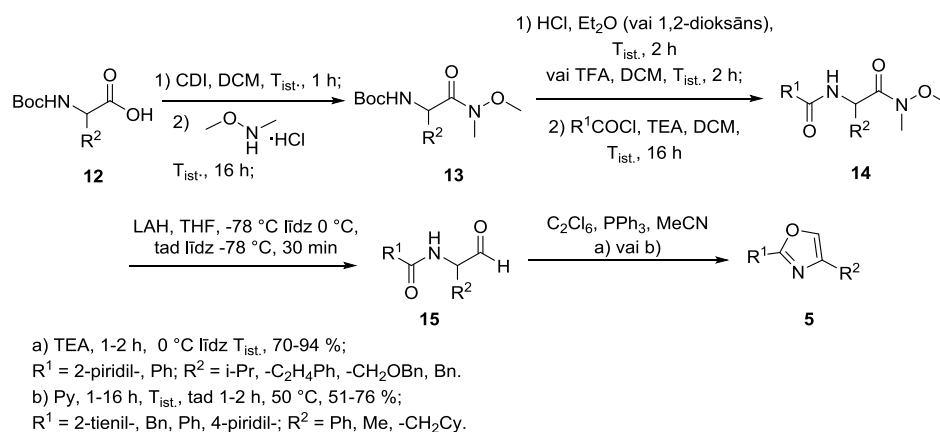
1.3. att. 2,4-Aizvietotu oksazolu sintēze no amīdiem 7

Dabaszvielas Hennoksozola A C₁₁-C₂₇ fragmenta sintēzē *Wipf* un *Lim*⁴ aprakstīja vēl vienu ceļu 2,4-aizvietotu oksazolu iegūšanai. Skābes **8** reakcijā ar serīnu iegūto β-hidroksiamīdu apstrādāja ar *Burgess* reaģentu (metil-*N*-(trietilamonijsulfonil)karbamāts) (**9**) paaugstinātā temperatūrā un ieguva 4,5-dihidrooksozolu **10** ar 58 % iznākumu (divos soļos). Tālāk oksazolīnu **10** oksidēja ar vara(II) bromīdu DBU un HMTA klātienē, lai iegūtu oksazolu **11** ar 82 % augstu iznākumu (skat. 1.4. att.).



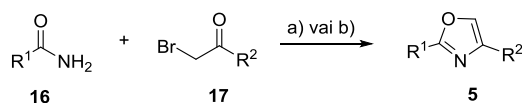
1.4. att. Oksazola 11 sintēze

*Morwick et al.*⁵ izstrādāja ceļu 2,4-aizvietotu oksazolu iegūšanai no α-aminoskābēm caur α-acilaminoaldehīdiem. No Boc-aizsargātām α-aminoskābēm **12** ieguva Veinreba (*Weinreb*) amīdus **13**, nākamajā solī noņēma Boc aizsarggrupu un reakcijā ar R¹-aizvietotu karbonskābju hlorīdiem ieguva amīdus **14**, kurus reducēja ar litija alumīnija hidrīdu, lai iegūtu α-acilaminoaldehīdus **15**. Tālāk savienojumus **15** vienā solī ciklizēja par oksazoliem, izmantojot trifenilfosfīna un heksahloretāna kombināciju, lai *in situ* ģenerētu fosfonija halīdu, kas saistoties ar aldehīdgrupas skābekļa atomu, sekmē ciklizācijas procesu. Metode *a*) ļauj iegūt oksazolus ar augstākiem iznākumiem nekā metode *b*) (skat. 1.5. att.).



1.5. att. 2,4-Aizvietotu oksazolu sintēze no α -aminoskābēm

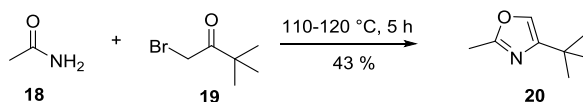
Starpmolekulāra 2,4-aizvietotu oksazolu iegūšana. Vienā no 2,4-aizvietotu oksazolu iegūšanas metodēm starpmolekulāru reakciju rezultātā pielieto sudraba (I) sāļu katalīzi. Šādā veidā no pirmējiem amīdiem un α -bromkarbonilsavienojumiem ir iespējams iegūt oksazolus ar virkni dažādu aizvietotāju 2- un 4-pozīcijās (skat. 1.6. att.).^{6,7}



a) AgSbF₆ (1 ekv.), DCE, 90 °C, MW, 2-3 h, 81-100 %;
 R¹ = Ph, 4-BrPh, 4-MeOPh, 3-MeOPh, 4-NO₂Ph, 3-NO₂Ph, tienil-, furanil-, -CH=CHPh; R² = -CO₂Et, Ph.
 b) AgOTf (1-2 ekv.), EtOAc, 50-70 °C, 65-86 % (aizsargājot no gaismas);
 R¹ = Me, 4-BrPh, 4-MeOPh, 4-NO₂Ph, 4-CIPh, tienil-, tetrahidropirānil-, -CH=CHPh; R² = Ph, pīridil-, ciklopropil-.

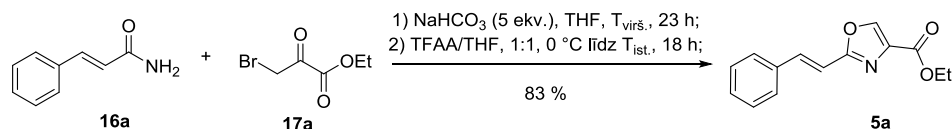
1.6. att. Sudraba sāļu katalizētā 2,4-aizvietotu oksazolu sintēze

Augstāk aprakstītus apstākļus var uzskatīt par *Blümlein-Lewy* metodes modifikāciju, kurā pirmējie amīdi stājās reakcijā ar α -bromkarbonilsavienojumiem bez katalizatora bezšķīdinātāja apstākļos paaugstinātā temperatūrā (skat. 1.7. att.).⁸ *Blümlein-Lewy* metodes trūkumi ir salīdzinoši zemi iznākumi un zems funkcionālo grupu klāsts, ko nenovēro sudraba (I) sāļu katalīzē.



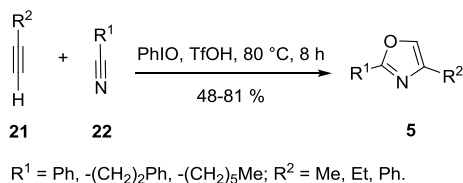
1.7. att. 2,4-Aizvietota oksazola sintēze pēc *Blümlein-Lewy* metodes

*Panek un Beresis*⁹ oksazolu **5a** ($R^1 = \text{CH=CHPh}$, $R^2 = \text{CO}_2\text{Et}$) iegūva divos soļos. Pirmajā solī saslēdza oksazola ciklu bāzes klātbūtnē paaugstinātā temperatūrā, kam sekoja dehidratācija ar TFAA (skat. 1.8. att.). Šādā veidā no kanēļskābes amīda (**16a**) tika iegūts dabasvielas Ulapualīda A $\text{C}_8\text{-C}_{25}$ fragmenta būvbloks **5a** ar 83 % augstu iznākumu. Šo reakciju veicot ar sudraba sāļiem, novēroja daudz zemākus iznākumus – 60 % ar AgSbF_6 un 16 % ar AgOTf (skat. 1.6. att.).



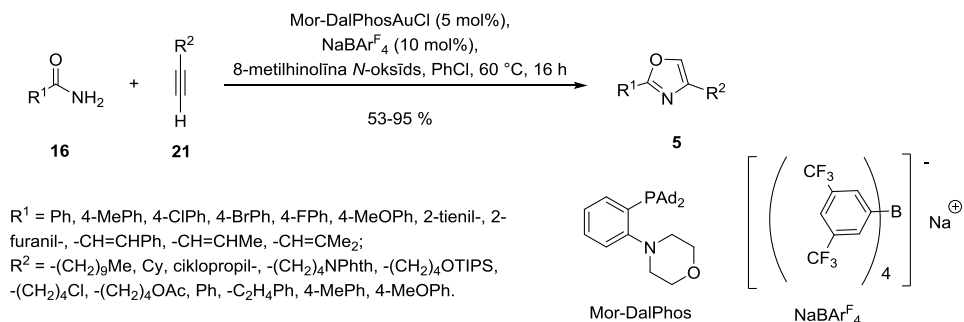
1.8. att. Oksazola **5a** sintēze

2,4-Aizvietotus oksazolus var iegūt arī terminālo alkīnu, nitrilu un PhIO [2+2+1] ciklopievienošanās reakcijā. *Saito et al.*¹⁰ izstrādātajā metodē reakciju veic paaugstinātā temperatūrā un TfOH izmanto kā Brensteda (*Brønsted*) skābi, lai *in situ* izveidotu $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTf}$, kas tālāk reaģē ar alkīnu. Metode ļauj iegūt oksazolus **5** ar vidējiem līdz augstiem iznākumiem (48-81 %), tomēr izpētītais aizvietotāju klāsts ir diezgan šaurs – tikai 3 alkil- un fenil- aizvietotāji alkīnam un nitrilam (skat. 1.9. att.).



1.9. att. Oksazolu sintēze [2+2+1] ciklopievienošanās reakcijā

*Zhang et al.*¹¹ pielietoja zelts(I) katalīzi, lai no terminālajiem alkīniem un pirmējiem amīdiem [3+2] ciklopievienošanās reakcijā iegūtu 2,4-aizvietotus oksazolus. Reakciju veic paaugstinātā temperatūrā, kā katalizatoru izmantojot trikoordinētu zelts(I) kompleksu (ar $[\text{BAr}_4^F]^-$ kā pretjonu) un kā oksidētāju – 8-metilhinolīna *N*-oksīdu. Reakcijas rezultātā iegūva oksazolus **5** ar virkni dažādu aril-, alkil-, alkenil- un heterociklisku aizvietotāju ar vidējiem līdz augstiem iznākumiem (53-95 %) (skat. 1.10. att.).



1.10. att. Zelts(I) savienojumu katalizētā [3+2] ciklopievienošanas reakcija

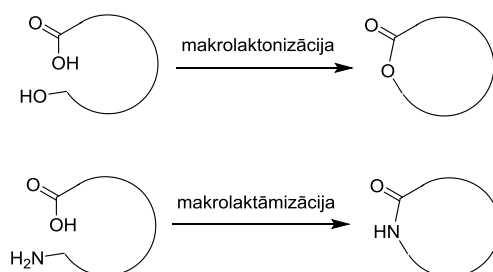
1.2. Makrociklisko savienojumu sintēzes metodes

Makrociklus definē kā molekulas, kuru pamatā ir 12 vai vairāk atomu saturoša cikliska struktūra.¹² Makrocikliskie savienojumi ir plaši izplatīti dabā: aptuveni 20 % zināmo dabasvielu satur makrocikliskas struktūras motīvu. Vairākas makrociklus saturošas dabasvielas ir bioloģiski aktīvi savienojumi ar antibiotiskām, pretsēnīšu, pretvēža, pretvīrusu un imūnosupresējošām īpašībām. Vairāk nekā 100 makrocikliskus savienojumus, kas strukturāli atvasināti no dabasvielām, izmanto kā komerciālas zāles. Dabasvielu strukturāla vienkāršošana ir nepieciešama, lai tās varētu efektīvi sintezēt laboratorijā, it īpaši zāļvielu ražošanas mērogā. Tāpēc pētnieku mērķis ir izstrādāt tādus dabasvielu analogus, kas būtu strukturāli vienkāršoti un vienlaikus saglabātu augstu bioloģisku aktivitāti.¹³

Makrociklisku savienojumu sintēzes atslēgas solis bieži vien ir makrocikla saslēgšanas reakcija. Piemērotās makrociklizācijas reakcijas izvēle ir ļoti svarīga jebkurā makrocikliskā savienojuma sintēzes stratēģijā.¹³ Literatūrā ir zināmas vairākas makrociklu saslēgšanas metodes, kas ļauj iegūt savienojumus ar augstu diastereoselektivitāti, izvairoties no dimēru veidošanas. Tālāk detalizētāk apskatītas dažas makrociklizācijas reakcijas, ko izmanto zāļvielu sintēzē: makrolaktonizācija un makrolaktāimizācija, cikla saslēgšanas metatēze un aromātiskā nukleofilā aizvietošanās.

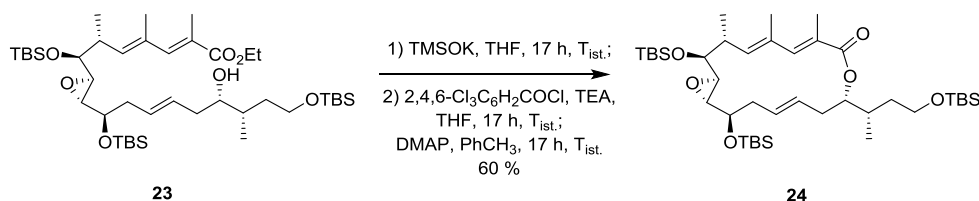
Makrolaktonizācija un makrolaktāimizācija. Makrolaktonizācija un makrolaktāimizācija ir vecākās un biežāk izmantotās makrociklu saslēgšanas metodes, kas ir saistīts ar laktonu un laktāmu grupu lielu izplatību makrocikliskās struktūrās (gan dabiskās, gan sintētiskās).¹³ Tādā veidā no karbonskābēm un spirtiem iegūst makrocikliskus esterus, no karbonskābēm un amīniem – makrocikliskus amīdus (skat. 1.11. att.). Parasti gan makrolaktonizācijā, gan makrolaktāimizācijā pielieto speciālus reaģentus funkcionālo grupu aktivācijai. Laktonizācijas

gadījumā tie kalpo karboksilgrupas aktivācijai, hidroksilgrupas pārvēršanai par labu aizejošo grupu vai abu funkcionālo grupu vienlaicīgai aktivācijai, izmantojot dubultas aktivācijas pieeju.¹⁴



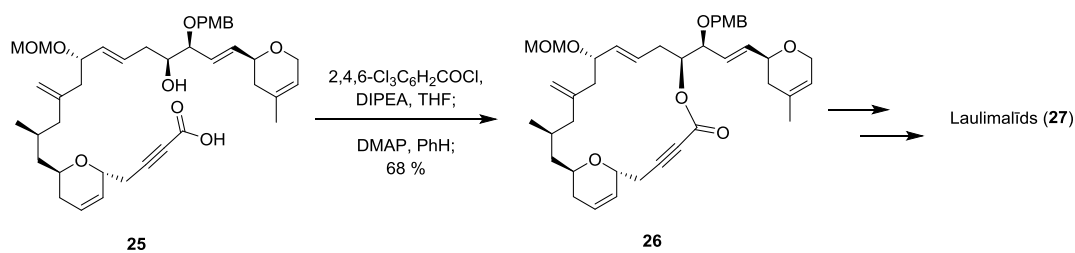
1.11. att. Makrolaktonizācijas un makrolaktālizācijas vispārīgas shēmas

Viena no visbiežāk pielietotajām makrolaktonizācijas metodēm ir Jamaguči (*Yamaguchi*) esterifikācija (vairāk nekā 340 publikāciju ar šīs metodoloģijas pielietošanu), kas izmanto karboksilgrupas aktivācijas pieeju.^{14,15} *Yadav et al.*¹⁶ izmantoja klasiskos Jamaguči apstākļus makrolaktona **24** iegūšanai dabasvielas FD-891 totālajā sintēzē, kurai piemīt antibiotiskās īpašības (skat. 1.12. att.). Pēc etilestera **23** hidrolīzes, substrātam sākumā pievienoja 2,4,6-trihlorbenzoilhlorīdu (Jamaguči reaģentu) trietilamīna klātbūtnē, lai izveidotu jaukto anhidrīdu. Tālāk jaukto anhidrīdu lēnām pievienoja DMAP toluola šķīdumam. DMAP darbojas kā acilgrupas pārnese reaģents, un izveidotais starpprodukts tālāk iekšmolekulāri reaģē ar substrāta hidroksilgrupu. Pēc aprakstītas procedūras 16-locekļu makrolaktonu **24** ieguva ar 60 % iznākumu (divos soļos).



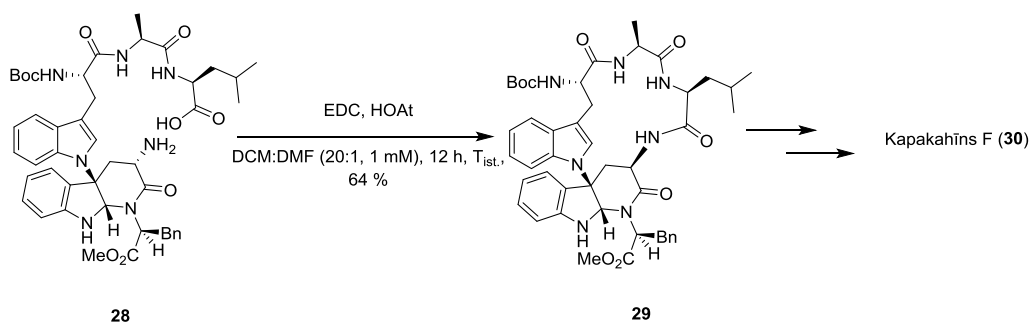
1.12. att. Jamaguči esterifikācijas izmantošana makrolaktona **24** iegūšanai

Pielietojot Jamaguči esterifikāciju, ieguva arī Laulimalīdu (**27**) – dabasvielu ar pretvēža īpašībām, kas darbojas kā mikrocaurulīšu stabilizējošais ligands. Sēcīgi izmantojot 2,4,6-trihlorbenzoilhlorīdu un DMAP, no hidroksiskābes **25** ieguva makrolaktonu **26** (skat. 1.13. att.).¹⁷



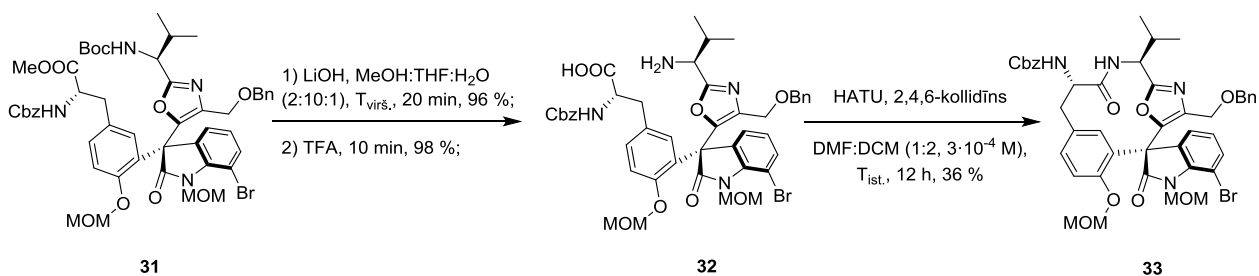
1.13. att. Jamaguči makrolatonizācija Laulimalīda sintēzē

Makrolaktāmu iegūšanai visbiežāk pielieto karboksilgrupas aktivāciju, izmantojot uronija reaģentus (piem., HATU), DMTMM vai karbodiimīdu kopā ar HOBt, HBTO, vai HOPO.¹⁴ Makrolaktāmizāciju izmanto Kapakahīna F (**30**) totālajā sintēzē, kur kā aminoskābes **28** karboksilgrupu aktivējošo reaģentu izmantoja EDC kopā ar HOAt neitrālos apstākļos, iegūstot makrolaktāmu **29** ar 64 % iznākumu (skat. 1.14. att.).¹⁸



1.14. att. Makrolaktāmizācija Kapakahīna F iegūšanā

Arī vienā no Diazonamīda A (**1**) totālajām sintēzēm *Nicolaou et al.* grupa pielietoja makrolaktāmizāciju, lai saslēgtu vienu no diviem dabasvielas struktūrā esošiem 12-locekļu cikliem (skat. Ievadu, savienojums **1**).¹⁹ Sākumā veica makrociklizācijas prekursora **31** metilestera grupas hidrolīzi ar LiOH, pēc tam ar TFA nošķēla Boc-aizsarggrupu, iegūstot aminoskābi **32**. Makrolaktāmizācijas reakciju veica ar HATU un 2,4,6-kolidīnu 1:2 DMF un DCM maisījumā lielā atšķaidījumā ($3 \cdot 10^{-4}$ M). Makrolaktāmu **33** ieguva ar 36 % iznākumu. Ja liela atšķaidījuma apstākļi netika izmantoti, novēroja ievērojamu daudzumu dimēro un oligomēro blakusproduktu. MOM-aizsarggrupu klātbūtne substrātā arī uzlaboja iznākumu (skat. 1.15. att.).



1.15. att. Makrolaktālizācijas pielietošana Diazonamīda A totālajā sintēzē

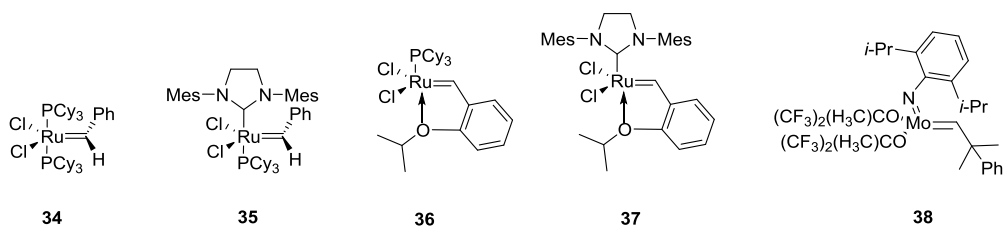
Makrolaktonizācijas un makrolaktālizācijas priekšrocības ietver labi attīstītas metodoloģijas, plašu reaģentu pieejamību un šo metožu pielietojamību dažāda lieluma ciklu saslēgšanai. Parasti kā visas makrociklizācijas reakcijas arī makrolaktonizācijas un makrolaktālizācijas ir nepieciešams veikt lielā atšķaidījumā, lai izvairītos no nevēlamu dimēro un oligomēro blakusproduktu veidošanās starpmolekulāro reakciju rezultātā. Tas, savukārt, apgrūtina reakciju veikšanu lielā mērogā, jo nepieciešami ļoti lieli šķīdinātāju tilpumi. Vēl viens šo metožu trūkums ir saistīts ar to, ka vairākumā gadījumu citas substrātā esošas karboksil-, hidroksil- un aminogrupas ir jāaizsargā, lai izvairītos no to stāšanās reakcijā. Taču ir arī gadījumi, kad makrociklizācija notiek reģioselektīvi, bet tas ir atkarīgs no substrāta struktūras.^{13,14,20}

Cikla saslēgšanas metatēze (CSM). Otrā visplašāk izmantota makrociklizācijas metode ir cikla saslēgšanas metatēze (*ring-closing metathesis*), kas no diolefīniem ļauj iegūt makrociklus, veidojot C=C saites. Cikla saslēgšanas metatēze ir pārejas metālu kompleksu katalizēta reakcija, kuras gaitā notiek oglekļa skeleta pārbūve (*redistribution*) ar divkāršo (vai trīskāršo (alkīnu metatēze)) C-C saišu pārgrupēšanos (skat. 1.16. att.).^{14,21}



1.16. att. Cikla saslēgšanas metatēzes vispārīgā shēma

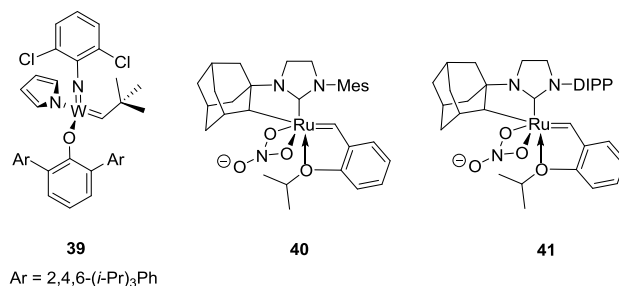
Visplašāk cikla saslēgšanas metatēzei izmantotie katalizatori ir Grabsa (*Grubbs*) 1. un 2. paaudzes katalizatori **34** un **35**, kā arī Hoveidas-Grabsa (*Hoveyda-Grubbs*) 1. un 2. paaudzes katalizatori **36** un **37**, kas ir rutēnija kompleksi. Katalizatoriem **36** un **37** ir lielāka stabilitāte pret gaisu un mitrumu un augstāka aktivitāte, kas paplašina to izmantošanas iespējas. Molibdēnu saturošu Šroka (*Schrock*) katalizatoru **38** arī izmanto makrociklizācijām (skat. 1.17. att.).²¹



1.17. att. Cikla saslēgšanas metatēzē biežāk izmantotie katalizatori

Cikla saslēgšanas metatēzes apstākļi neietekmē lielāko daļu no citām funkcionālajām grupām substrātā. Pēc reakcijas apstākļu optimizācijas un vispiemērotākā katalizatora piemeklēšanas, makrociklus ir iespējams iegūt ar augstiem iznākumiem. Reakcijas rezultātā izveidoto dubultsaiti var tālāk modificēt, to hidrogenējot, dihidroksilējot u.c.²¹

Viens no CSM metodes būtiskiem trūkumiem (īpaši lielākiem cikliem) ir neselektīva makrocikliskā produkta alkēnu izomēru (*E* un *Z*) veidošanās. Vispārīgā gadījumā *E*-izomērs ir termodināmiski stabilāks nekā *Z*-izomērs.^{13,21} Tomēr ir izstrādātas vairākas pieejas, kas ļauj selektīvi iegūt vienu no izomēriem. Piemēram, alkīnu metatēzes rezultātā izveidoto trīskāršo C-C saiti var tālāk reducēt līdz divkāršajai saitei ar vēlamu ģeometriju.¹⁴ Wang *et al.*²² izstrādāja volframa katalītisku sistēmu **39** selektīvai *Z*-izomēru iegūšanai, bet Grubbs *et al.*^{23,24} izstrādāja jaunu rutēnija katalizatoru paaudzi (piemēram, katalizatori **40** un **41**), kas makrociklizācijās ļauj iegūt *Z*-alkēnus ar līdz pat 95 % augstu selektivitāti (skat. 1.18. att.).

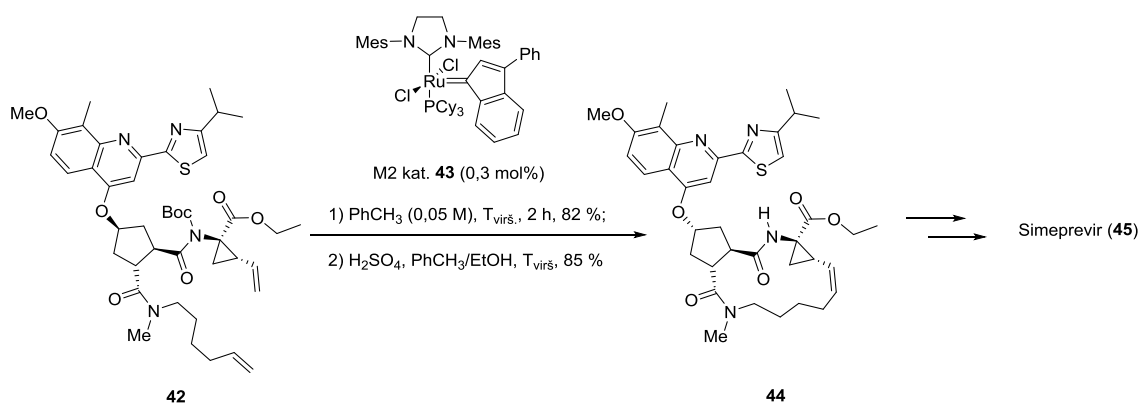


1.18. att. Stereoselektīvi CSM katalizatori

Vēl viens CSM trūkums ir tas, ka dažos gadījumos substrāts var ietekmēt katalizatora aktivitāti, ja tajā esošas funkcionālās grupas kompleksējas ar katalizatoru. Lai izvairītos no katalizatora deaktivācijas, var izmantot titāna sāļus (Ljuisa skābe), lai saistītu elektrondonorās funkcionālās grupas.²¹ Kā arī produkta attīrīšana no katalizatora līdz farmācijā pieņemamam līmenim var būt tehniski problemātiska.²⁰

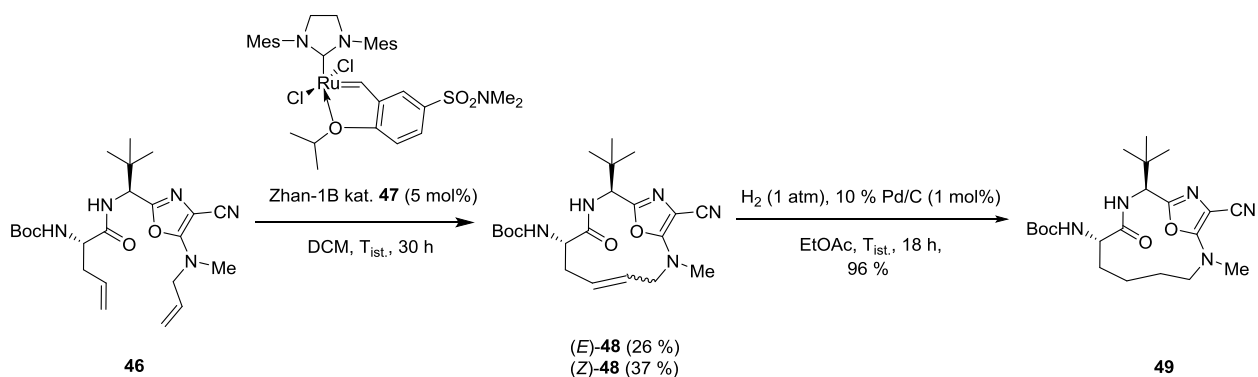
Viena no zālvielām, kuras sintēzē izmanto CSM ir *Simeprevir* (**45**). Tā ir pirmā oficiāli

apstiprināta zāļviela, kuras sintēzes procesā ietilpst cikla saslēgšanas metatēze. *Simeprevir* (*Janssen Pharma*) ir hepatīta C vīrusa NS3/4A proteāzes inhibitors, kas nokļuva tirgū 2013. gadā. CSM reakciju veica ar rutēnija katalizatoru **43** (*M2* kat.) toluolā šķīdumā paaugstinātā temperatūrā. Pēc 2 stundām no diēna **42** ieguva 14-locekļu makrociklu ar 82 % augstu iznākumu. Pēc makrocikla saslēgšanas veica Boc-aizsarggrupas nošķelšanu, iegūstot savienojumu **44**, no kura tālāk ieguva *Simeprevir* (**45**). Runājot par CSM reakcijas apstākļiem, izejvielas koncentrāciju izdevās palielināt līdz 0,05 M (salīdzinot ar 0,002 M citos apstākļos ar katalizatoru **36**, kad substrāts nebija Boc-aizsargāts), lēni pievienojot reakcijas maisījumam diēnu **42**. Tādā veidā tika simulēti liela atšķaidījuma apstākļi, lai izvairītos no starpmolekulārajām blakusreakcijām. Katalizators **43** arī tika pievienots lēni, lai izvairītos no tā deaktivācijas karstā toluolā, kas palīdzēja samazināt nepieciešamo katalizatora daudzumu no 2,5 mol% līdz 0,3 mol% (skat. 1.19. att.).^{25,26}



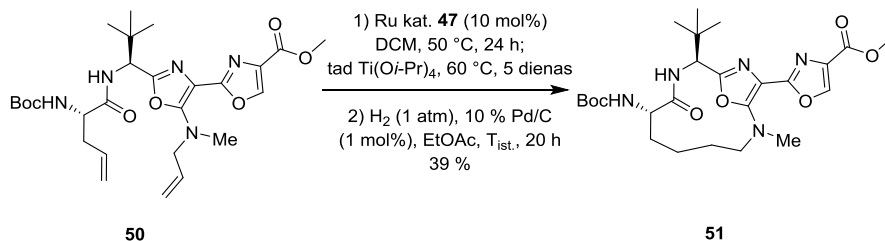
1.19. att. RCM pielietošana *Simeprevir* sintēzē

Arī mūsu grupas vienkāršotu Diazonamīda A analoģu sintēzē makrociklizācijai tika veiksmīgi pielietota cikla saslēgšanas metatēze.²⁷ Pēc CSM apstākļu optimizācijas, izmantojot rutēnija katalizatoru **47** (*Zhan-1B* katalizators), no diēna **46** ieguva 12-locekļu makrociklu **48** kā *E*- un *Z*-izomēru maisījumu. Pēc hromatogrāfiskās attīrīšanas *E*-izomēru ieguva ar 26 % iznākumu un *Z*-izomēru – ar 37 % iznākumu. Tomēr šajā gadījumā neselektīva alkēnu izomēru veidošanās nebija nozīmīga, jo pēc tam veica makrocikla **48** hidrogenēšanu, lai iegūtu piesātinātu makrociklu **49** (skat. 1.20. att.).



1.20. att. Makrocikla 49 iegūšana

Bioksazola fragmentu saturošā diēna **50** ciklizācijai nederēja iepriekš pielietotie optimizēti apstākļi, tādēļ kā substrāts deaktivēja Ru katalizatoru, kompleksējoties ar to. Lai izvairītos no katalizatora deaktivācijas, reakcijas maisījumam pievienoja stehiometrisku daudzumu $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, kas darbojas kā Ljuisa skābe un kompleksējas ar nukleofilajiem atomiem substrātā, neļaujot tiem veidot kompleksus ar rutēnija katalizatoru. Tādā veidā tika panākta nepiesātināta makrocikliskā produkta veidošanās, kuru pēc tam hidrogenēja un ieguva piesātinātu makrociklu **51** ar 39 % iznākumu (2 soļos) (skat. 1.21. att.).

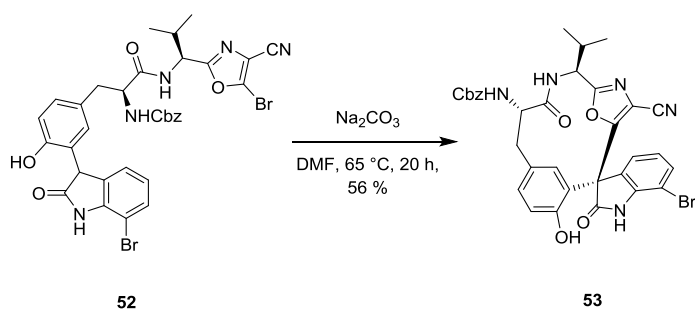


1.21. att. Makrocikla 51 iegūšana

Aromātiskā nukleofilā aizvietošanās ($S_N\text{Ar}$). Aromātiskā nukleofilā aizvietošanās ($S_N\text{Ar}$) arī var būt izmantota makrociklizācijai, tomēr šo metodi nevar nosaukt par plaši pielietojamu. $S_N\text{Ar}$ priekšrocības ir maigi reakcijas apstākļi un lēti reaģenti (bieži neorganiskas bāzes). $S_N\text{Ar}$ trūkumi ir reakcijas apstākļu nesavietojamība ar dažādām funkcionālajām grupām, kas noved pie vajadzības izmantot aizsarggrupas.²⁰

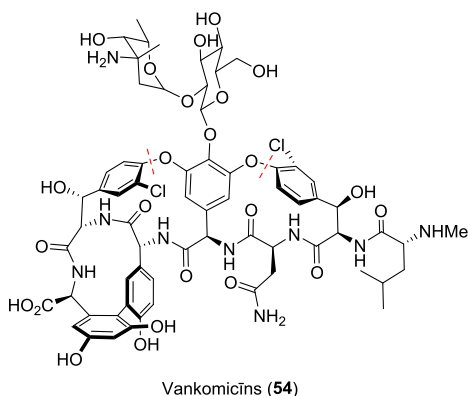
Sammakia et al. aprakstīja $S_N\text{Ar}$ tipa makrociklizācijas pielietošanu Diazonamīda A (**1**) formalajā sintēzē.²⁸ Tika izstrādāta metode viena no savienojuma **1** makrociklu saslēgšanai (skat. 1.14. att.). Makrociklizācijas reakcijai izmantoja neorganisku bāzi – Na_2CO_3 , reakciju veica DMF šķīdumā paaugstinātā temperatūrā 20 stundu laikā. Šādos apstākļos iekšmolekulārās oksindola

arilēšanas rezultātā no acikliska savienojuma **52** ieguva 12-locekļu makrociklu **53** kā vienu diastereomēru ar 56 % iznākumu. Svarīgi ir atzīmēt, ka ciklizācija notika caur oksindola fragmenta C atomu, stereoselektīvi izveidojot jaunu stereocentru pie ceturtējā oglekļa atoma. Ciklizācija notika maigos apstākļos un aizsarggrupu izmantošana oksindola -NH un fenola -OH grupām nebija nepieciešama (skat. 1.22. att.). Citas karbonātu bāzes tādos pašos apstākļos sekmēja produkta **53** iegūšanu ar līdzīgu iznākumu (K_2CO_3 , 40-50 %), neveicināja reakcijas norisi (Li_2CO_3) vai sekmēja sarežģīta produktu maisījuma veidošanos (Cs_2CO_3).



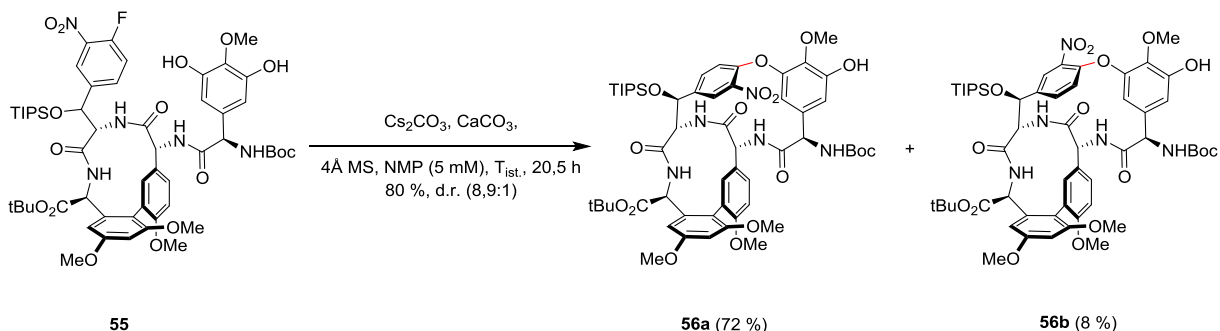
1.22. att. S_NAr tipa makrociklizācija Diazonamīda A formālajā sintēzē

Nesen *Bogel et al.*²⁹ publicēja uzlabotu Vankomicīna (**54**) totālo sintēzi. Vankomicīns ir viena no kliniski efektīvākajām un svarīgākajām antibiotikām pret grampozitīvu bakteriju izraisītām infekcijām. Vankomicīna struktūrā ietilpst 3 makrocikli, divi no kuriem satur biarilētera fragmentu (skat. 1.23. att.). Šos 16-locekļu ciklus saslēdza ar S_NAr tipa atropselektīvu iekšmolekulāro reakciju.



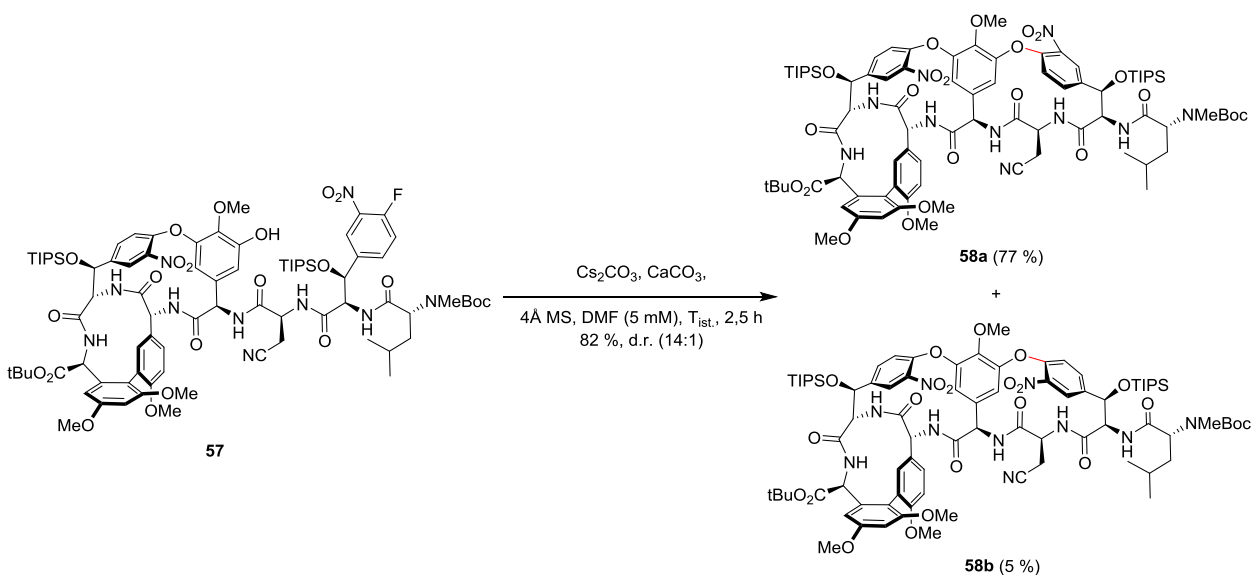
1.23. Vankomicīna struktūra

Savienojuma **55** S_NAr makrociklizācijai izmantoja Cs₂CO₃ un CaCO₃ bezūdens apstākļos un reakciju veica istabas temperatūrā. Elektrofils šajā gadījumā ir arilfluorīds, kas ir papildus aktivēts ar elektronatvelkošo nitrogrupu orto-pozīcijā. Ciklizācijas rezultātā izveidojās divi atropizomēri **56a** un **56b**, kas savstarpēji atšķiras ar nitrogrupas novietojumu telpā. Tomēr vajadzīgais izomērs **56a** veidojās ar augstu *d.r.* (8,9:1) un izdalītais iznākums tam bija 72 %. Vēlama izomēra veidošanos pārkumā sekmēja stēriski apjomīga TIPS grupa (skat. 1.24. att.).



1.24. att. S_NAr makrociklizācija Vankomicīna sintēzē

Otro biarilētera fragmentu saturošu makrociklu saslēdza līdzīgos apstākļos. Tika iegūti abi ciklizēta produkta **58** atropizomēri, bet ar augstu *d.r.* – 14:1. Turklāt vēlamais atropizomērs **58a** bija pārkumā ar 77 % iznākumu (skat. 1.25. att.).



1.25. att. Otrā Vankomicīna makrocikla saslēgšana ar S_NAr

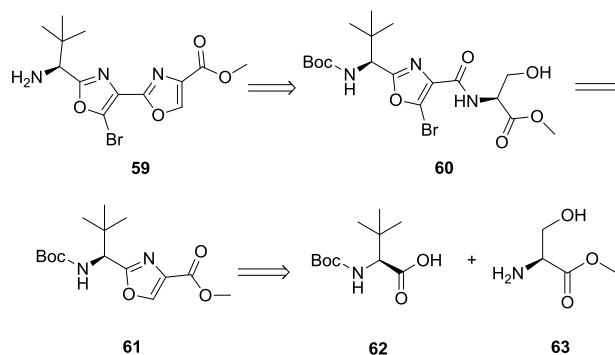
Izvērtējot literatūras apskata pirmo daļu, 2,4-aizvietotu oksazolu sintēzes metodes iekšmolekulāru reakciju rezultātā ļauj iegūt oksazolus ar daudzveidīgāku aizvietotāju klāstu, neizmantojot pārejas metālu katalīzi, pārsvarā vismaz divos soļos. Apskata otrajā daļā minētās makrociklizācijas metodes ļauj iegūt makrocikliskus savienojumus ar augstu reģio- un stereoselektivitāti un daudzveidīgu funkcionālo grupu toleranci.

2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

Rezultātu nodaļa ir sadalīta trijās daļās. Pirmajā daļā ir aprakstīta 2,4'-biokszola būvbloka sintēze, otrajā – makrociklisku Diazonamīda A struktūranalogu sintēze. Savukārt, trešā rezultātu daļa ir veltīta makrociklizācijas reakcijas datormodelēšanas aprēķinu izvērtējumam iegūtajiem makrocikliem.

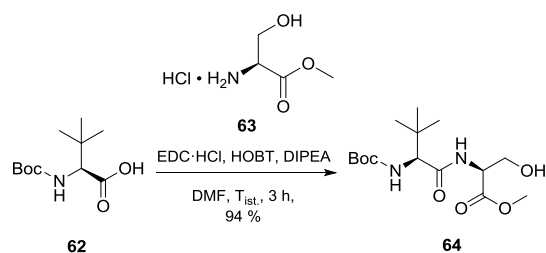
2.1. Biokszola 59 sintēze

Dabasvielas Diazonamīda A vienkāršoto struktūranalogu iegūšanā kā būvbloks tiek izmantots trīsaizvietots 2,4'-biokszols **59**, kuru ieguva saskaņā ar retrosintētisko shēmu no 2.1. attēla. Biokszola **59** sintēzi veica 7 soļos pēc metodēm, kas aprakstītas *Kazak et al.*³⁰ publikācijā, pie tam sintēzi veica lielā mērogā (sākot ar 20,0 g *L-terc-leicīna*). Būtiskākie sintēzes soļi ir no aminoskābēm **62** un **63** iegūta β-hidroksiamīda ciklizācija par 2,4-aizvietotu oksazolu **61**, bromēšana oksazola cikla 5-pozīcijā un otrā oksazola cikla saslēgšana. Oksazola cikla saslēgšanai tika izvēlēta literatūras apskatā aprakstīta *Wipf et al.*³ metode vairāku iemeslu dēļ. Substrāts, no kura var iegūt oksazolus ar aizsargātu aminogrupu 2-pozīcijā un estera grupu 4-pozīcijā, ir vispiemērotākais tieši šai metodei. Reakcija noris ātri un selektīvi ar vidējiem līdz augstiem iznākumiem, kā arī šī ir "vienas kolbas" reakcija, kurā nav nepieciešama starpproduktu izdalīšana.



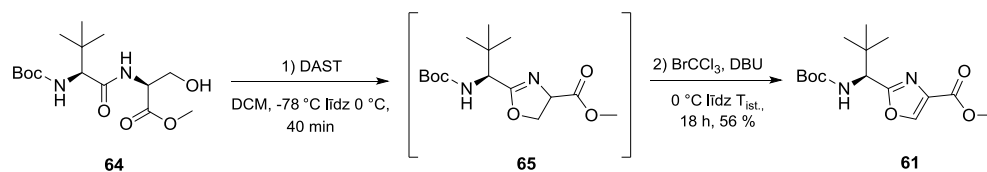
2.1. att. Trīsaizvietotā 2,4'-biokszola **59** sintēzes retrosintētiskā shēma

Sintēzes pirmajā solī no komerciāli pieejamām aminoskābēm *N*-Boc-*L-terc-leicīna* (**26**) un *L*-serīna metilestera (**27**) ieguva β-hidroksilamīdu **28** ar 94 % iznākumu. Kondensācijas reakcija tika veikta istabas temperatūrā ar EDC, HOBt un DIPEA (skat. 2.2. att).



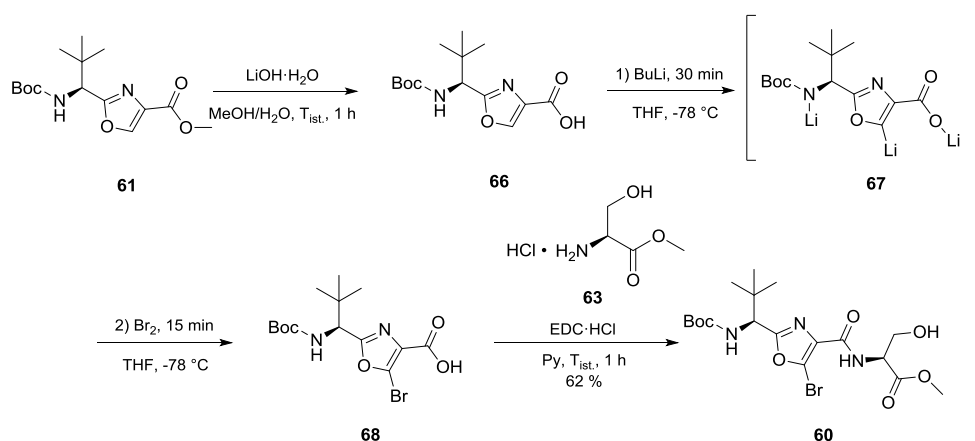
2.2. att. β -Hidroksiamīda **64** iegūšana

Nākamajā sintēzes solī veica “vienas kolbas” oksazola cikla sintēzi. Sākumā ar dietilaminosēra trifluorīdu (DAST) $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā saslēdza oksazolīna ciklu **65**, reakcijas maisījumu atsildīja līdz $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrai un pievienoja K_2CO_3 reakcijas gaitā izveidojušas HF neitralizēšanai. Tālāk oksazolīnu oksidēja līdz oksazolam **61**, secīgi pievienojot BrCCl_3 un DBU, ļaujot reakcijas maisījumam sasilt līdz istabas temperatūrai (skat. 2.3. att.). Zems iznākums (56 %) varētu būt saistīts ar nepilnīgu oksazolīna **65** oksidēšanos par oksazolu **61**, bet konversijas noteikšana ir apgrūtināta ar to, ka oksazolīns **65** nav redzams UV spektrā UEŠH-MS analīzē.

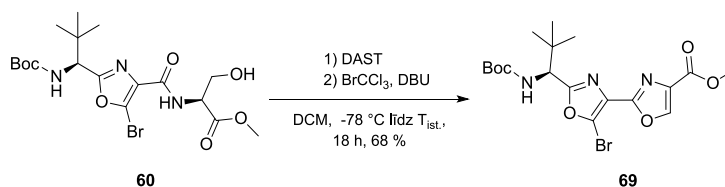


2.3. att. 2,4-Aizvietota oksazola **61** sintēze

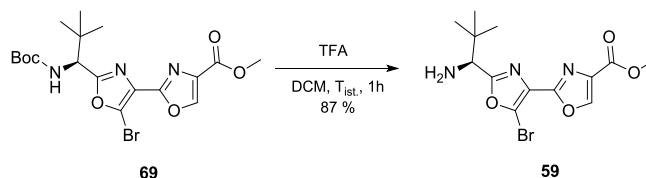
Tālākā sintēzes gaitā trijos soļos ieguva amīdu **60**. 2,4-Aizvietota oksazola **61** hidrolīzes reakcijā ar $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ieguva skābi **66**. Skābi **66** $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā deprotonēja ar $n\text{-BuLi}$, iegūstot litijēto starpsavienojumu **67**, no kura nukleofilās aizvietošanas reakcijā ar bromu ieguva savienojumu **68**, sasniedzot nepilnu konversiju (90%). Nepilna konversija ir izskaidrojama ar to, ka deprotonēšana nenotika pilnīgi. Jāpiemin arī tas, ka litijēšanu un tai sekojošu bromēšanu ietveroša reakcija nenoris lielā mērogā ($> 4\text{ g}$), tāpēc skābi **66** vajadzēja sadalīt divās porcijās un veikt bromēšanu ar katru porciju atsevišķi. Tālāk skābi **68** kondensēja ar L-serīna metilesteri (**63**). Kondensācijas reakciju veica istabas temperatūrā piridīna šķīdumā, izmantojot EDC kā skābes karboksilgrupu aktivējošo aģentu, un ieguva β -hidroksiamīdu **60** ar 62 % iznākumu (3 soļos) (skat. 2.4. att.).



Otro oksazola ciklu saslēdza pēc tās pašas metodes, pielietojot DAST oksazolīna cikla iegūšanai un tad secīgi pievienojot reakcijas maisījumam K_2CO_3 , $BrCCl_3$ un DBU. Šādā veidā no oksazola **60** ar β -hidroksiamīda grupu 4-pozīcijā ieguva 2,4'-biokszazolu **69** ar 68 % iznākumu. Šajā solī atbilstošā oksazolīna nepilna konversija par oksazolu UEŠH-MS analīzē netika novērota (skat. 2.5 att.).

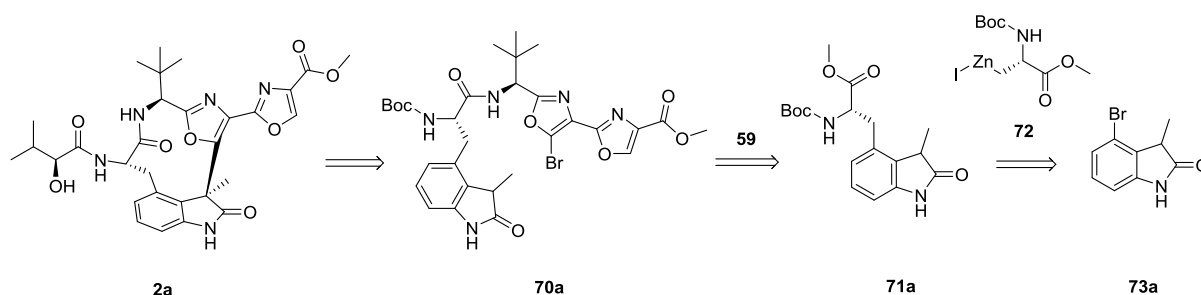


Pēdējais solis bija 2,4'-biokszazola **69** Boc-aizsarggrupas nošķelšana. Reakciju veica 1 stundu istabas temperatūrā ar trifluoretiķskābi. 2,4'-Biokszazolu **59** ar brīvu aminogrupu ieguva ar 87 % iznākumu (skat. 2.6. att.).



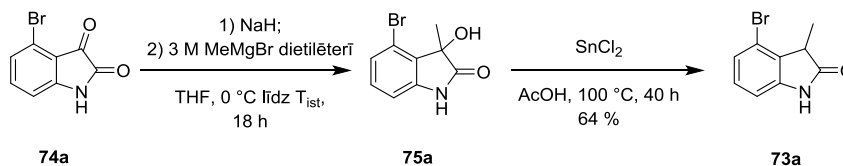
Trīsaizvietots 2,4'-bioksazols **59** tika iegūts no komerciāli pieejamā *N*-Boc-L-terc-leicīna 7 soļos ar kopējo iznākumu 19 %. Izmantotais sintēzes ceļš ļāva iegūt Boc-aizsargātu 2,4'-bioksazolu **69** lielos daudzumos – vairāku gramu mērogā, kas ir praktiski noderīgi, jo 2,4'-bioksazols **59** ir svarīgs būvbloks, kas tālāk tiks izmantots Diazonamīda A vienkāršoto struktūranalogu iegūšanai.

neorganiskās bāzes klātienē pēc S_NAr mehānisma. Pēdējā makrocikla **2a-c** sintēzes solī veido amīda saiti starp makrocikla amīnu un α -hidroksikarbonskābi.



2.8. att. Makrocikla **2a** retrosintētiskā shēma

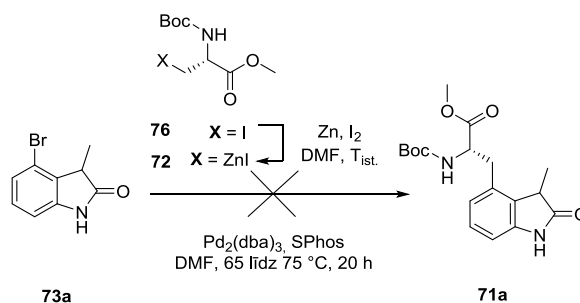
Makrocikla 2a sintēze. Pirmajā sintēzes solī no komerciāli pieejamā 4-bromizatīna (**74a**) Griņjāra pievienošanas reakcijas rezultātā ieguva 4-brom-3-hidroksi-3-metilindol-2-onu (**75a**) kā enantiomēru maisījumu. Pirms Griņjāra reaģenta pievienošanas savienojuma **74a** THF šķīdumam pievienoja NaH, lai deprotonētu amīda NH un izvairītos no MeMgBr izmantošanas lielā pārākumā. Pēc tam savienojumu **75a** reducēja līdz 3-metiloksindolam **73a** ar alvas(II) hlorīdu etiķskābē paaugstinātā temperatūrā. Oksindolu **73a** ieguva ar 64 % iznākumu (divos soļos) (skat. 2.9. att.).



2.9. att. Oksindola **73a** iegūšana

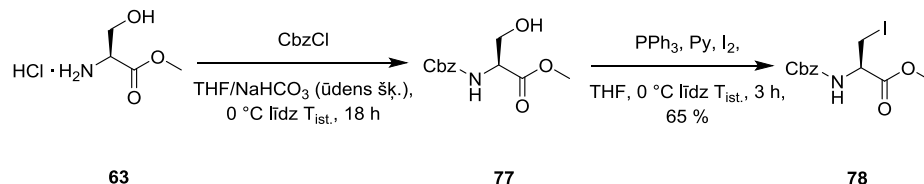
Nākamajā sintēzes solī veica Negiši šķērsametīnāšanas reakciju starp 4-brom-3-metiloksindolu (**73a**) un cinkātu **72**. Cinkāts bija pagatavots no atbilstoša Boc-aizsargāta jodalanīna **76** (komerciāli pieejams), cinka un katalītiskā joda daudzuma pēc literatūras metodes.³² Ūdens un gaisa jutīgu svaigi pagatavotu cinkātu tālāk izmantoja kā 0,5 M DMF šķīdumu. Negiši reakciju veica paaugstinātā temperatūrā, kā katalizatoru izmantojot $Pd_2(dba)_3$ ar SPhos kā ligandu. Tā kā pēc 1 stundas konversija netika novērota, temperatūru paaugstināja līdz 75 °C, taču pēc vēl 1 stundas konversija joprojām bija 0 %. Reakcijas maisījumu sildīja kopā 20 stundas, izejvielas konversija par produktu **71a** sasniedza 5 %, kā arī pēc UEŠH-MS tika novēroti vairāki mazi neidentificēti blakusproduktu signāli (skat. 2.10. att.). Ļoti zema konversija

substrāta **73a** reakcijā ar Boc-aizvietotu cinkātu varētu būt saistīta ar stēriskiem traucējumiem oksindola **73a** 4-pozīcijai blakusesošas metilgrupas dēļ, kā arī ar nepilnu konversiju cinkāta iegūšanas reakcijā, ja cinks bija slikti izžāvēts. Stēriskie traucējumi blakus 4-pozīcijai varētu ietekmēt gan telpiski apjomīga Pd katalizatora oksidējošās pievienošanās stadiju, gan arī pārmetālēšanas stadiju ar Boc-aizsarggrupu saturošu cinkātu.



2.10. att. Negiši šķērssametināšanas reakcija

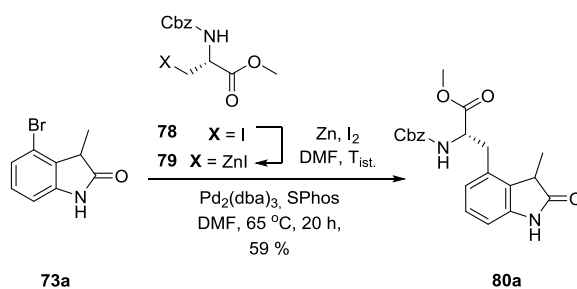
Lai pārbaudītu izvirzīto hipotēzi, nolēmām nomainīt Boc-aizsarggrupu uz Cbz, kas ir telpiski plakana. Reakciju veica ar cinkātu **79**, ko pagatavoja no atbilstoša Cbz-aizsargāta jodīda **78** pēc iepriekš aprakstītas metodes.³² Savukārt, jodīds **78** tika iegūts atsevišķā divu soļu sintēzē no L-serīna metilestera (**63**) ar 65 % iznākumu saskaņā ar literatūras metodi (skat. 2.11. att.).³³



2.11. att. Jodīda **78** iegūšana

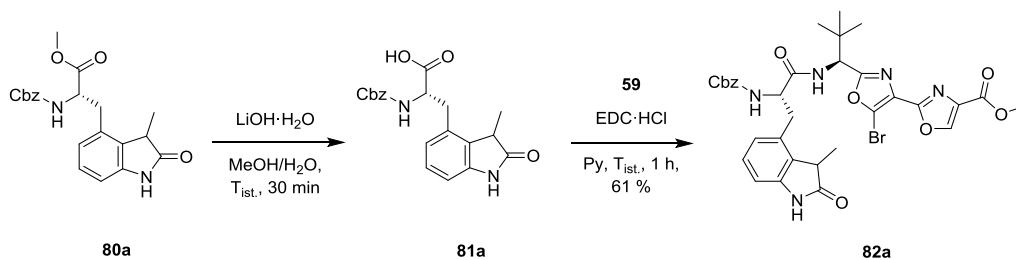
Negiši reakciju veica līdzīgos apstākļos kā substrātam **71a** (skat. 2.10. att.). Reakcijas maisījumu sildīja 20 stundas, tomēr pilna izejvielas konversija netika sasniegta (70 % konversija) un savienojumu **80a** ieguva ar 59 % iznākumu kā diastereomēru maisījumu (skat. 2.12. att.). Nomainot Boc-aizsarggrupu uz Cbz, reakcijas konversija ievērojami paaugstinājās, kas nozīmē, ka izvirzītā hipotēze par stēriskiem traucējumiem bija pareiza un telpiski apjomīga Boc-grupa traucēja reakcijas norisei. Kā iemesli pazeminātam reakcijas iznākumam varēja būt gan nepilna konversija cinkāta **79** iegūšanas reakcijā (ūdens klātbūtne jebkurā no cinkāta pagatavošanas soļiem), gan tas, ka savienojumā **73a** 4-pozīcija joprojām paliek stēriski traucēta. Lai varētu

salīdzināt Negiši reakcijas iznākumus dažādiem substrātiem, nolēmām nomainīt cinkāta Boc-aizsarggrupu uz Cbz arī pārējiem diviem substrātiem **73b** un **73c** (skat. 2.15. un 2.20. shēmas).



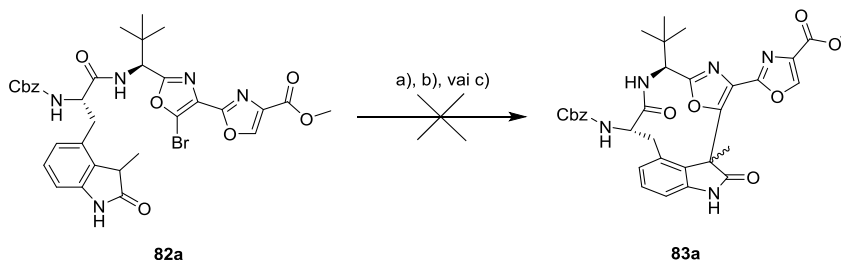
2.12. att. Negiši šķērssametinašanas reakcija ar Cbz-aizsargātu cinkātu

Tālākā sintēzes gaitā veica savienojuma **80a** hidrolīzes reakciju ar LiOH·H₂O, iegūstot skābi **81a**. Hidrolīzes reakciju apturēja pēc 30 minūtēm, papildus produktam novēroja arī divu blakusproduktu rašanos (zem 10 %). Skābi **81a** tālāk kondensēja ar aminobioksazolu **59** un ieguva amīdu **82a** ar 61 % iznākumu (divos soļos) kā diastereomēru maisījumu (skat. 2.13. att.).



2.13. att. Amīda **82a** sintēze

Tālāk veica amīda **82a** makrociklizācijas reakciju ar mērķi iegūt savienojumu **83a** (skat. 2.14. att.). Makrociklizācijas reakcijas optimizācijai izmantoja 3 dažādas neorganiskās bāzes, sākot ar Na₂CO₃ pēc patentā³¹ aprakstītas metodes. Rezultāti ir apkopoti 2.1. tabulā.



2.14. att. Makrociklizācijas reakcija

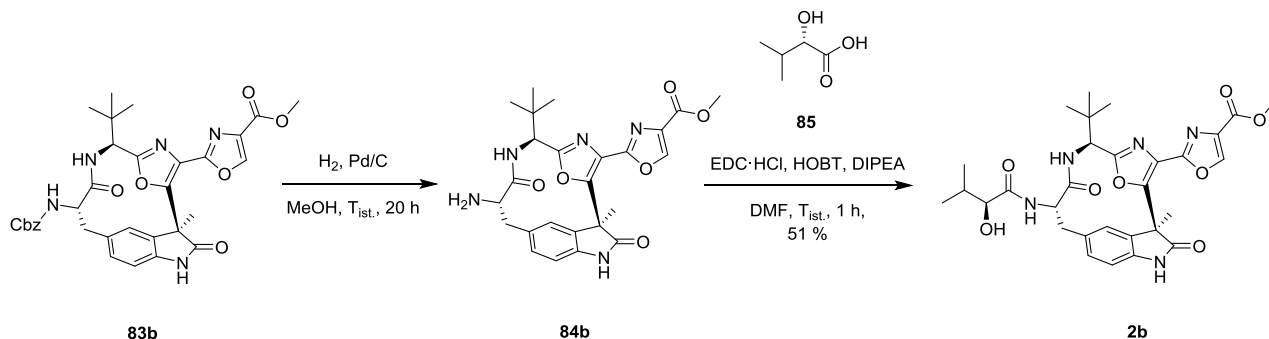
Makrociklizācijas reakcijas apstākļi

Metode	Apstākļi	Temperatūra, °C	Laiks, h	Novērojumi no UEŠH-MS
a)	Na ₂ CO ₃ (5 ekv.), DMF	65	3	0 % konversija
			12	0 % konversija
		90	1	0 % konversija
		110	1	0 % konversija
b)	K ₃ PO ₄ (5 ekv.), DMSO	65	3	100% konversija un liels skaits mazu neidentificējamo signālu
c)	Cs ₂ CO ₃ (5 ekv.), DMF	65	3	100% konversija un liels skaits mazu neidentificējamo signālu

Reakciju veica DMF šķīdinātajā paaugstinātā temperatūrā bezūdens apstākļos, kā bāzi izmantojot Na₂CO₃, un reakcijas gaitai sekoja ar UEŠH-MS palīdzību. Apstākļos ar Na₂CO₃ (metode *a*)), gan pēc 3 stundu, gan pēc 12 stundu sildīšanas 65 °C temperatūrā novēroja 0 % konversiju. Paaugstinot temperatūru līdz 90 °C, pēc 1 stundas konversija joprojām bija 0 %. Tas pats tika novērots arī pēc 1 stundas pie 110 °C temperatūras. Tad Na₂CO₃ nomainīja uz K₃PO₄ (DMF vietā kā šķīdinātāju izmantoja DMSO) un pēc tam uz Cs₂CO₃. Kā bāzi izmantojot K₃PO₄ un Cs₂CO₃ (metode *b*) un *c*)), pēc 3 stundu sildīšanas 65 °C temperatūrā abos gadījumos novēroja pilnu izejvielas konversiju, par ko liecināja izejvielas signāla izzušana un liels skaits mazu neidentificētu signālu. Tas, savukārt, var liecināt par izejvielas degradāciju. Signāls ar produkta masu nebija novērots. Izmantotās neorganiskas bāzes savstarpēji atšķiras ar šķīdību izmantotajos organiskajos šķīdinātājos. K₃PO₄ un Cs₂CO₃ šķīdība ir augstāka nekā Na₂CO₃, ar ko varētu izskaidrot to atšķirīgu ietekmi uz reakcijas norisi. Makrocikls **83a** netika iegūts. Iespējams, ka tas ir saistīts ar šī 11-locekļu makrocikla pārāk lielu cikla spriegumu, kas nozīmē, ka tam nav enerģētiski izdevīgi pastāvēt ciklizētā stāvoklī.

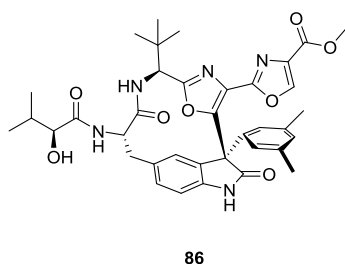
Makrocikla 2b sintēze. 12-Locekļu makrocikla **2b** sintēzi atkārtoja pēc patentā³¹ aprakstītām metodēm. Sintēzes sākumā līdzīgā veidā kā ar substrātu **74a** Griņjāra reakcijā ar MeMgBr no 5-jodizatīna (**74b**) ieguva savienojumu **75b** (kā enantiomēru maisījumu), ko tālāk reducēja ar alvas(II) hlorīdu līdz oksindolam **73b** ar 67 % iznākumu (divos soļos). Nākamajā solī veica Negiši šķērsametināšanas reakciju ar Cbz-aizsargātu cinkātu **79**. Veicot reakciju jau iepriekš substrātam **73a** izmantotos apstākļos, pēc 4 stundu sildīšanas tika sasniegta izejvielas

Noslēdzošajos sintēzes soļos veica Cbz-aizsarggrupas nošķelšanu, kam sekoja kondensācija ar (*S*)-2-hidroksi-3-metilbutānskābi (**85**) EDC·HCl, HOBT un DIPEA klātbūtnē. Gala produktu – makrociklu **2b** ieguva ar 51 % iznākumu (divos soļos) (skat. 2.17. att.).



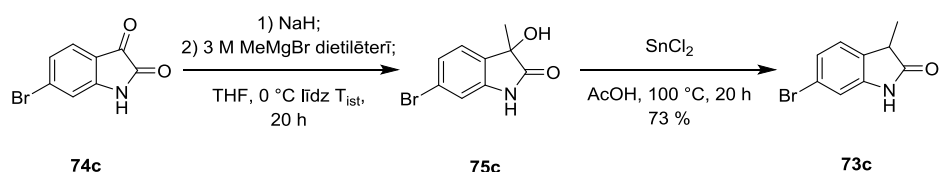
2.17. att. Makrocikla **2b** iegūšana

Makrocikls **2b** tika iegūts no komerciāli pieejamā 5-jodizatīna (**74b**) 8 soļos ar kopējo iznākumu 16 %. Lai noskaidrotu šādu makrociklu absolūto stereocentru pie ceturtnajā oglekļa, mūsu grupā izmantoja kristāla rentgēnstruktūranalīzi savienojumam **86**. Savienojums **86** no **2b** atšķiras ar aizvietotāju pie ceturtnajā oglekļa un uzrāda *d.r.* 99:1. Makrociklizācijas reakcijas rezultātā jaunizveidotajam stereocentram ir (*S*)-konfigurācija (skat. 2.18. att.). Pamatojoties uz šiem datiem, pieņemam, ka savienojumam **2b** arī ir (*S*)-konfigurācija.



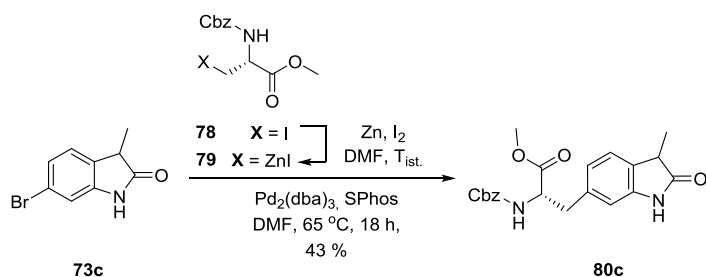
2.18. att. Savienojums **86**

Makrocikla 2c sintēze. Savienojumu **73c** ieguva pēc patentā³¹ aprakstītām metodēm, sākumā veicot Griņjāra reakciju, lai iegūtu 6-brom-3-hidroksi-3-metilindol-2-onu (**75c**) kā enantiomēru maisījumu, kuru pēc tam reducēja ar alvas(II) hlorīdu. Oksindolu **73c** ieguva ar 73 % iznākumu (divos soļos) (skat. 2.19. att.).



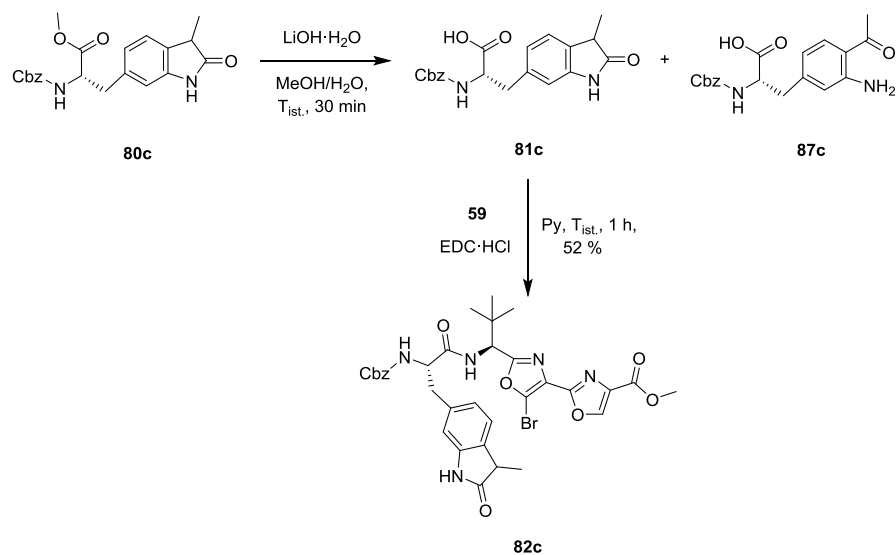
2.19. att. Oksindola 73c iegūšana

Nākamajā solī veica Negiši šķērsametināšanas reakciju starp 6-brom-3-metiloksindolu **73c** un cinkātu **79**. Reakcijas maisījumu sildīja 18 stundas, bet pilna izejvielas konversija netika sasniegta un savienojumu **80c** ieguva ar 43 % iznākumu kā diastereomēru maisījumu (skat. 2.20. att.). Iemesls zemākam iznākumam varēja būt nepilna konversija cinkāta **79** pagatavošanas reakcijā no jodīda **78**, tādēļ kā reakcijai izmantotais cinka pulveris netika pilnīgi izžāvēts.

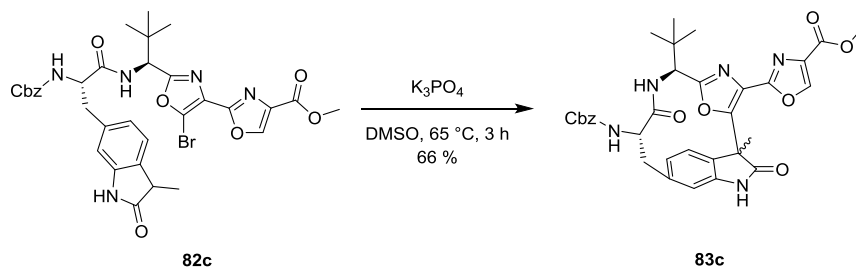


2.20. att. Negiši šķērsametināšanas reakcija

Tālāk savienojumu **80c** hidrolizēja par skābi **81c**. Veicot hidrolīzi, reakcijā rodas arī blakusprodukts **87c** (pēc 40 minūšu maisīšanas produkta un blakusprodukta signālu attiecība bija aptuveni 3:2 pēc UEŠH-MS). Blakusprodukta **87c** struktūra tika noteikta iepriekš mūsu grupā ar 2D-KMR. No šī blakusprodukta veidošanās var izvairīties, 15 minūtes barbotējot argonu caur izejvielas **80c** šķīdumu pirms LiOH·H₂O pievienošanas, kā arī kontrolējot reakcijas gaitu laikā ar UEŠH-MS palīdzību (parasti reakcijas pilna konversija tiek sasniegta pēc 30 minūtēm). Skābi **81c** tālāk kondensēja ar aminobioksazolu **59**, lai iegūtu amīdu **82c** ar 52 % iznākumu (divos soļos) kā diastereomēru maisījumu. Zems iznākums varētu būt skaidrojams ar to, ka hidrolīzes reakcijā neizdevās pilnīgi izvairīties no blakusprodukta rašanās (**81a** un **87c** attiecība bija aptuveni 9:1 pēc UEŠH-MS) un iegūto skābi **81c** izmantoja nākamajā reakcijā bez papildus attīrīšanās (skat. 2.21. att.).



Amīda **82c** makrociklizācijas reakcijas optimizācijai izmantoja 2 dažādas bāzes, rezultāti ir apkopoti 2.2. tabulā.



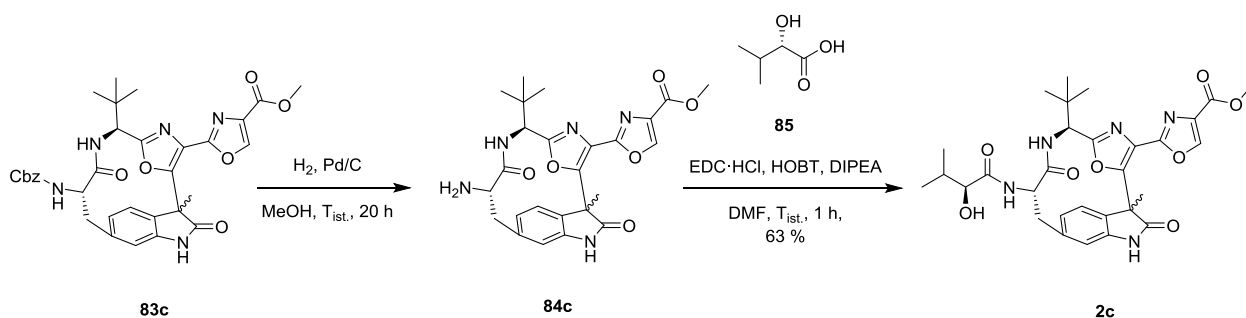
2.2. tabula

Amīda **82c** makrociklizācijas reakcijas apstākļi

Metode	Apstākļi	Laiks, h	Novērojumi no UEŠH-MS
a)	Na ₂ CO ₃ (5 ekv.), DMF	3	0 % konversija
b)	K ₃ PO ₄ (5 ekv.), DMSO	3	100 % konversija, produkts kā signāls ar augstāko intensitāti, daži mazi piemaisījumu signāli (kopā 20 %)

Veicot reakciju ar Na₂CO₃ (metode a)), pēc 3 stundu sildīšanas 65 °C temperatūrā novēroja 0 % konversiju. Savukārt, izmantojot K₃PO₄ (metode b)), pēc 3 stundām tādā pašā temperatūrā

tika sasniegta pilna izejvielas konversija ar produktu kā signālu ar augstāko intensitāti. Makrociklizācijas reakciju lielākā mērogā veica pēc metodes *b*) DMSO šķīdumā ar K_3PO_4 kā bāzi un pēc 3 stundu sildīšanas ieguva savienojumu **83c** ar 66 % iznākumu (skat. 2.22. att.). Šim makrociklam diastereomēru attiecība ir 90:10, kas ir līdzīga savienojumam **83b**. Pēdējos soļos veica Cbz-aizsarggrupas nošķelšanu un savienojuma **84c** kondensācijas reakciju ar (*S*)-2-hidroksi-3-metilbutānskābi (**85**), iegūstot gala produktu – makrociklu **2c** ar 63 % iznākumu (divos soļos) (skat. 2.23. att.).



2.23. att. Makrocikla **2c** iegūšana

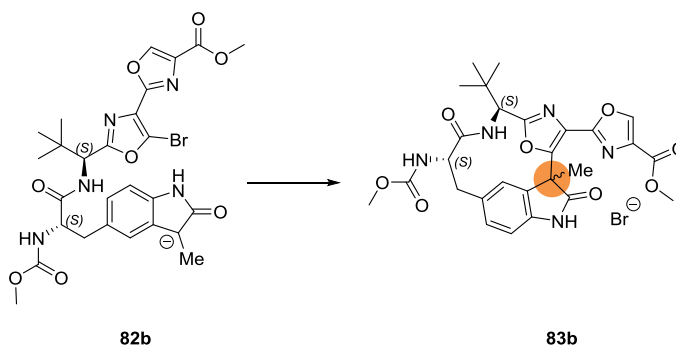
Makrocikls **2c** tika iegūts no komerciāli pieejamā 6-bromizatīna (**74c**) 8 soļos ar kopējo iznākumu 7 %. Tā kā savienojums **2c** ir jauns, tā stereocentra konfigurācija pie ceturrtējā oglekļa nav zināma un var nesakrist ar savienojumā **2b** noteikto. Lai noteiktu šī stereocentra konfigurāciju makrociklam **2c**, plānos ir veikt tā rentgenstruktūranalīzi, jo KMR metodes šajā gadījumā nav pielietojamas stereocentram blakusesošo protonu trūkuma dēļ.

Darba gaitā ir iegūti divi makrocikliski savienojumi – 12-locekļu **2b** un 13-locekļu **2c**, ar 16 % un 7 % kopējo iznākumu attiecīgi. Savukārt, 11-locekļu makrociklu **2a** iegūt neizdevās, neskatoties uz vairāku ciklizācijas apstākļu pielietošanu. Savienojuma **2b** sintēze gandrīz visos soļos noritēja ar augstākiem iznākumiem par savienojuma **2c** sintēzi. Savienojumiem **2b** un **2c** atšķiras makrociklizācijas reakciju apstākļi: **2b** gadījumā makrociklizācija notiek DMF šķīdumā ar Na_2CO_3 , bet **2c** gadījumā reakcija jāveic DMSO šķīdumā ar K_3PO_4 .

2.3. Makrociklizācijas datormodelēšanas aprēķini

Lai salīdzinātu aktivācijas enerģiju atšķirības dažāda izmēra makrociklu **83a-c** ciklizācijas reakcijās, tika veikti datormodelēšanas aprēķini ar blīvuma funkcionāla teorijas jeb DFT (*density-functional theory*) metodi. Aprēķiniem izmantoja B3LYP metodi ar dažādiem bāzes komplektiem (*basis set*) stacionārā punkta enerģijas aprēķiniem un ģeometrijas optimizācijai (b3lyp/6-311++g(2df,p)// b3lyp/6-31g(d)). Lai vienkāršotu skaitļošanas modeli un samazinātu aprēķinu laiku un sarežģītības pakāpi, tika pieņemts šāds tuvinājums: Cbz-aizsarggrupa tika vienkāršota, un tajā ietilpstošā benzilgrupa tika aizvietota ar metilgrupu. Aprēķini veikti gāzes fāzē, un tajos nav ievēroti šķīdinātāja efekti. Aprēķini tika veikti kinētiskajos apstākļos.

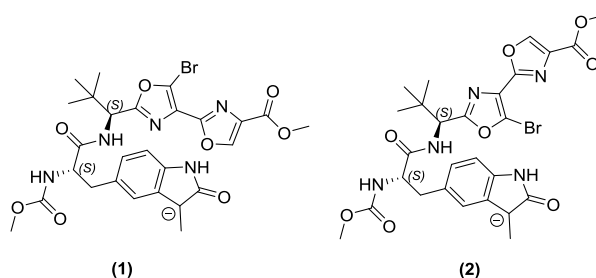
Aprēķinus veica makrociklizācijas reakcijai atsevišķi katram no trijiem makrocikliem, sākot ar izejvielu **82a-c** anjoniem (skat. 2.24. att). Tā kā cikla saslēgšanas rezultātā veidojas jauns stereocentrs ar nezināmu konfigurāciju, katram makrociklam vajadzēja veikt aprēķinus abiem jaunā hirālā centra pro-stereoizomēriem – pro-*R* un pro-*S*.



2.24. att. Makrociklizācijas reakcijas shēma (ar oranžu apzīmēts jauns stereocentrs)

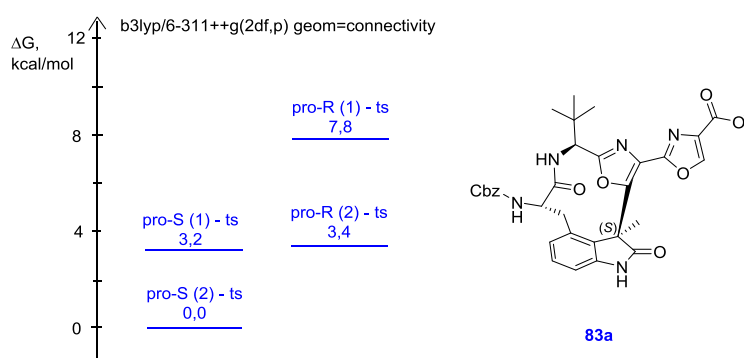
Lai atrastu enerģētiski izdevīgāko pārejas stāvokļa konformāciju, vajadzēja ievērot, kādas izmaiņas molekulas fragmentu savstarpējā telpiskā novietojumā varētu potenciāli ietekmēt enerģiju. Tā kā makrociklizācijas reakcija ir iekšmolekulārā, iespējamo pārejas stāvokļa konformāciju skaits ir mazs. Neņemot vērā molekulas sānu grupu rotācijas, kas ļoti maz ietekmē enerģijas izmaiņas, katram pro-stereoizomēram tika identificētas divas konformācijas – (1) un (2). Šīs konformācijas savstarpēji atšķiras ar bromaizvietota oksazola cikla telpisko novietojumu attiecībā pret oksindola fragmentu: (1) oksazola cikla O atoms ir vērsts oksindola N atoma virzienā vai (2) oksazola cikla O atoms vērsts oksidola metilgrupas virzienā (skat. 2.25. att). Šīm konformācijām nav ietekmes uz produkta stereoķīmiju, bet tās var ietekmēt izejvielai un pārejas

stāvoklim atbilstošas enerģijas. Tātad katra makrocikla **83a-c** gadījumā aprēķinus veica četrām konformācijām: pro-*S* (1), pro-*S* (2), pro-*R* (1) un pro-*R* (2).

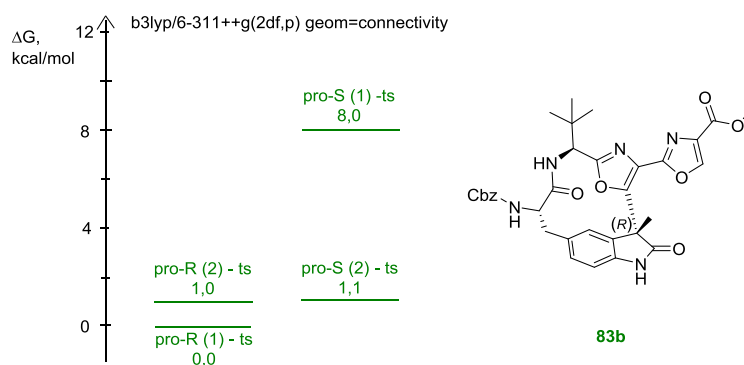


2.25. att. Savienojuma **82b** (1) un (2) konformācijas

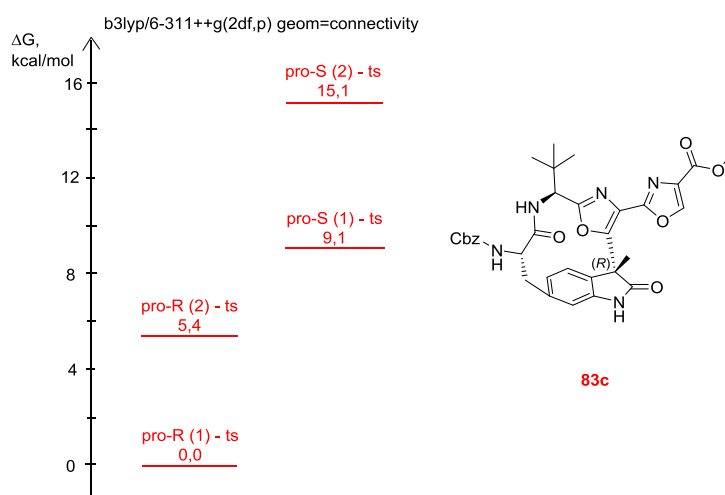
Lai noteiktu makrociklizācijas reakcijā jaunizveidotā stereocentra konfigurāciju savienojumiem **83a-c**, savā starpā salīdzināja četrām dažādām konformācijām atbilstošo pārejas stāvokļu enerģijas. Četru konformāciju salīdzinājums ir grafiski attēlots trijās potenciālās enerģijas diagrammās katram makrociklam atsevišķi (skat. 2.26., 2.27. un 2.28. att.). Jauna stereocentra konfigurācijai atbilst pārejas stāvoklis ar zemāko potenciālo enerģiju jeb tāds, kuram diagrammā atbilst 0,0 kcal/mol enerģija. Tālāk savā starpā tiek salīdzināti pārejas stāvokļu (*R*)- un (*S*)-izomēri, kuriem atbilst zemākās enerģijas vērtības. Līdz ar to 11-locekļu makrocikla **83a** jaunam stereocentram būs (*S*)-konfigurācija (ar 3,4 kcal/mol starpību starp zemākās enerģijas (*R*)- un (*S*)-izomēriem) (skat. 2.26. att.). Par vienu atomu lielākam makrociklam **83b** ar zemāko enerģiju ir (*R*)-izomērs, taču starpība starp izomēriem ir tikai 1,1 kcal/mol liela, kas neļauj viennozīmīgi spriest par stereocentra konfigurāciju (skat. 2.27. att.). Savukārt, 13-locekļu ciklam **83c** enerģiju starpība starp izomēriem jau ir ievērojami lielāka un sasniedz 9,1 kcal/mol, kas paredz (*R*)-konfigurāciju (skat. 2.28. att.).



2.26. att. Potenciālās enerģijas diagramma ar makrocikla **83a** stereoizomēriem atbilstošu pārejas stāvokļu enerģiju salīdzinājumu



2.27. att. Potenciālās enerģijas diagramma ar makrocikla **83b** stereoizomēriem atbilstošu pārejas stāvokļu enerģiju salīdzinājumu

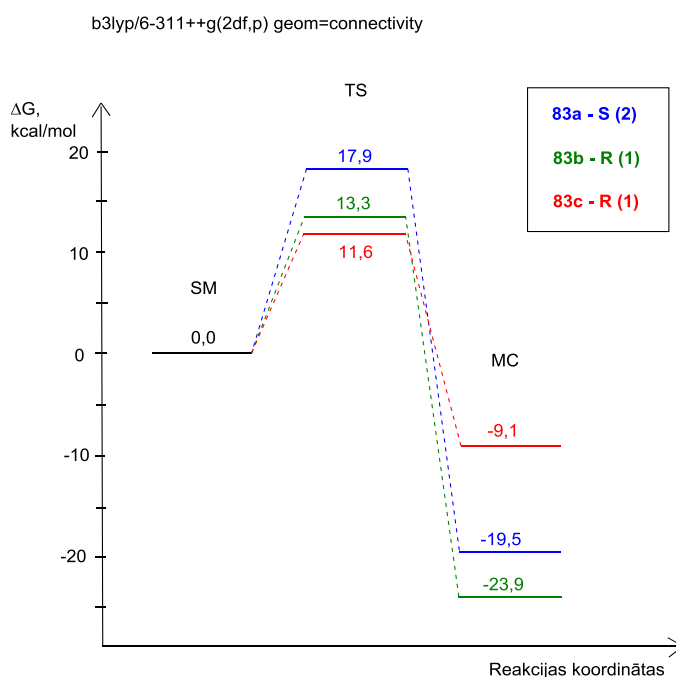


2.28. att. Potenciālās enerģijas diagramma ar makrocikla **83c** stereoizomēriem atbilstošu pārejas stāvokļu enerģiju salīdzinājumu

Ekspimentāli šī stereocentra konfigurācija tika noteikta tikai savienojumam **83b** (kuram tā ir (*S*)), kas nesaskan ar aprēķinu rezultātiem. Enerģijas starpība starp izomēriem ir ļoti maza (1,1 kcal/mol). Tas norāda arī uz to, ka veidosies diastereomēru maisījums ar nelielu (*R*)-izomēra pārākumu. Svarīgi ir arī atzīmēt, ka eksperimentāli savienojums **83c** tika iegūts ar līdzīgu *d.r.* (90:10) kā **83b** (97:3), taču pēc aprēķinu rezultātiem sanāk, ka **83c** gadījumā ar 9,1 kcal/mol starpību vajadzētu veidoties tikai vienam izomēram, bet **83b** gadījumā (1,1 kcal/mol) tiek sagaidīta zemāka diastereoselektivitāte nekā novēroja eksperimentāli. Iemesli aprēķinu un eksperimentu rezultātu nesakritībai varēja būt nepietiekāma aprēķinu precizitāte. Aprēķinu rezultātu atbilstību eksperimentāliem datiem varētu uzlabot, stacionārā punkta enerģijas

aprēķiniem izmantojot papildus nosacījumu – smalku integrāļu režģi (integral=grid=superfine), kā arī ņemot vērā šķīdinātāja efektus.

Tālāk katram makrociklam (**83a**, **83b** un **83c**) izvēlējās zemākas enerģijas stereoizomēru un izveidoja ciklizācijas reakcijas enerģijas diagrammu, kurā ir attēlots izejvielas, pārejas stāvokļa un produkta savstarpējais novietojums uz potenciālās enerģijas virsmas (skat 2.29. att.). Diagramma parāda makrociklu **83a-c** saslēgšanas reakcijām nepieciešamās aktivācijas enerģijas vērtības. Reakcijas aktivācijas enerģija atbilst starpībai starp pārejas stāvokļa (TS) enerģiju un izejvielas (SM) enerģiju. Lai atvieglotu grafisko vizualizāciju izejvielu enerģijas tiek pieņemtas par nulli. No diagrammas redzams, ka visaugstākā aktivācijas enerģija (17,9 kcal/mol) atbilst savienojumam **83a** ar vismazāko cikla izmēru (11 locekļu cikls). Vismazākā aktivācijas enerģija (11,6 kcal/mol) ir 13-locekļu savienojuma **83c** iegūšanas reakcijai. 12-Locekļu **83b** atbilst 13,3 kcal/mol augsta enerģija.



2.29. att. Potenciālās enerģijas diagramma makrociklu **83a-c** ciklizācijas reakcijai (apzīmējumi: SM = deprotonēta izejviela, TS = pārejas stāvoklis, MC = makrocikliskais produkts)

Skaidri redzama sakarība – jo mazāks ir saslēdzama makrocikla izmērs, jo augstāka ir reakcijas norisei nepieciešamā enerģija. Tas atbilst arī eksperimentālajiem rezultātiem: tika iegūti divi no trijiem makrocikliem – 12-locekļu **83b** un 13-locekļu **83c**, taču 11-locekļu **83a** ciklu dotos reakcijas apstākļos saslēgt neizdevās. Šī cikla pārāk augsta aktivācijas enerģijas vērtība, kas ir saistīta ar lielu cikla spriegumu, padara šī makrocikla saslēgšanos par enerģētiski neizdevīgu.

3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

3.1. Izmantotie reaģenti un aparatūra

Sintēzēm, kurām bija nepieciešama sausa vide, traukus žāvēja žāvskapī 120°C temperatūrā un atdzesēja argona plūsmā. Reakcijām inertā vide tika nodrošināta ar argona atmosfēru. Reaģenti un šķīdinātāji tika iegādāti no *Fluorochem*, *Acros Organics*, *Sigma Aldrich*, *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 kustīgo 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 *Armen Spot Flash* iekārtu, izmantojot *Biotage* KP-Sil 100 g kolonnas. Detektēšanai izmantoja UV gaismas adsorbciiju pie 254 nm un 240 nm. Apgrieztās fāzes kolonnu hromatogrāfija veikta ar *Armen Spot Flash* iekārtu, izmantojot *Biotage® SNAP Cartridge* KP-C18-HS 30 g kolonnu. Par kustīgo fāzi izmantoja acetonitrila un ūdens vai 0,01% trifluoretiķskābes šķīduma ūdenī maisījumu. Detektēšanai izmantoja UV gaismas adsorbciiju pie 254 nm un 220 nm.

AIMS analīze veikta ar *Waters Acquity UPLC H-Class* UEŠH, kas apvienots ar *Waters Synapt G2 Si TOF MS* masspektrometru.

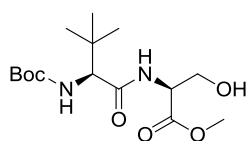
Iegūto savienojumu ¹H-KMR un ¹³C-KMR spektri uzņemti CDCl₃ vai CD₃OD šķīdinātājā, izmantojot *Bruker fourier-400* spektrometru. Par standartiem izmantoja šķīdinātāju signālus ¹H: CDCl₃ (δ=7.26 m.d.), CD₃OD (δ=3.31 m.d.); ¹³C: CDCl₃ (δ=77.16 m.d.); CD₃OD (δ=49.00 m.d.). ¹H-KMR (šķīdinātājs, frekvence): ķīmiskā nobīde (δ) [m.d.] (integrālā intensitāte, multiplicitāte, spinu mijiedarbības konstante (*J*) [Hz]; saīsinājumi: s (singlets), d (duplets), t (triplets), q (kvartets), m (multiplets), pl.s. (plats signāls), dd (dupleta duplets), dt (dupleta triplets)). ¹³C-KMR (šķīdinātājs, frekvence): ķīmiskā nobīde (δ) [m.d.].

Optiskā griešana noteikta ar *A. Krüss Optronic* polarimetru.

Kolonnu hromatogrāfijai izmantots *Acros* silikagels (0,060–0,200 nm). Vielu svēršanai izmantoti analītiskie svāri *Mettler Toledo XPR105* (līdz 120 g, d=0,01 mg) un *Boeco* svāri (līdz 410 g, d=0,001 g).

3.2. Savienojumu sintēžu apraksti

Biokszola 59 sintēze:

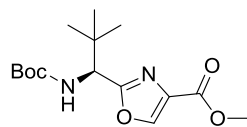


Metil-((S)-2-((*tert*-butoksikarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-serināts (64).

250 mL apaļkolbā iesvēra *N*-Boc-*L*-*tert*-leicīnu (20,00 g, 86,47 mmol, 1 ekv.) un izšķīdināja sausā DMF (60 mL) istabas temperatūrā. Šķīdumam pievienoja *L*-SerOMe·HCl (13,45 g, 86,47 mmol, 1 ekv.), 1-hidroksibenzotriazola monohidrātu (39,73 g, 259,42 mmol, 3 ekv.) un DIPEA (37,40 mL, 216,18 mmol, 2,5 ekv.). Maisījumu atdzesēja līdz 0–10 °C temperatūrai un pievienoja EDC·HCl (26,52 g, 138,35 mmol, 1,6 ekv.). Pēc 10 minūšu maisīšanas reakcijas maisījumu atsildīja līdz istabas temperatūrai un turpināja maisīt vēl 3 stundas. Reakcijas maisījumu atšķaidīja ar EtOAc (50 mL) un ūdeni (50 mL) un pēc 10 minūšu maisīšanas slāņus sadalīja dalāmajā piltuvē. Ūdens slāni papildus ekstrahēja ar EtOAc (100 mL). Organiskās fāzes slāņus apvienoja un mazgāja ar piesātinātu NaHCO₃ ūdens šķīdumu, piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja virs bezūdens Na₂SO₄, filtrēja caur vati un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva dzeltenīgu eļļu (27,07 g, 94 %).

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.67 (dt, *J* = 7.7, 3.6 Hz, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 2H), 3.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (s, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.03 (s, 9H). ¹³C-KMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.4, 171.0, 156.4, 80.3, 62.9, 62.7, 54.8, 52.8, 34.4, 28.5, 26.7.

AIMS (m/z): [C₁₅H₂₈N₂O₆Na]⁺ noteikts: 355,1847. Aprēķināts: 355,1845. [α]_D²⁰ +18,0 (*c* 1, CHCl₃).



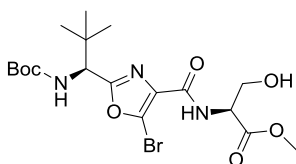
Metil-(S)-2-(1-((*tert*-butoksikarbonil)amino)-2,2-dimetilpropil)oksazol-4-karboksilāts (61).

500 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **64** (15,47 g, 46,54 mmol, 1 ekv.), izšķīdināja sausā DCM (100 mL) argona atmosfērā un atdzesēja līdz -78 °C temperatūras. Šķīdumam pa pilienam pievienoja DAST (6,27 mL, 51,20 mmol, 1,1 ekv.), 10 minūtes maisīja -78 °C temperatūrā un pakāpeniski atsildīja līdz 0 °C. Reakcijas maisījumam pievienoja bezūdens

K₂CO₃ (25,73 g, 186,16 mmol, 4 ekv.) un maisīja 20 minūtes 0 °C temperatūrā. Kolbu nosedza ar foliju (pasargājot reakcijas maisījumu no gaismas), tad secīgi pievienoja BrCCl₃ (11,45 mL, 116,35 mmol, 2,5 ekv.) un DBU (17,37 mL, 116,35 mmol, 2,5 ekv.), un maisīja 18 stundas, atsildot līdz istabas temperatūrai. Tumši brūnam reakcijas maisījumam uzmanīgi pievienoja 4 M HCl ūdens šķīdumu (~90 mL) (*Uzmanību! Strauja CO₂ izdalīšanās!*) un DCM ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ūdens fāzi ekstrahēja ar EtOAc (3×70 mL). Organiskās fāzes slāņus apvienoja un mazgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja virs bezūdens Na₂SO₄, filtrēja caur vati un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Tumši brūnu eļļu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (eluents: 5 % līdz 20 % etilacetāta heksānā). Ieguva baltu amorfu vielu (8,08 g, 56 %).

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (s, 1H), 5.40 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.97 (s, 9H). ¹³C-KMR (101 MHz, CDCl₃): δ 164.9, 161.8, 155.5, 143.7, 133.3, 80.1, 57.3, 52.4, 36.0, 28.4, 26.3.

AIMS (m/z): [C₁₅H₂₄N₂O₅Na]⁺ noteikts: 335,1579. Aprēķināts: 335,1583. [α]_D²⁰ -33,0 (*c* 1, CHCl₃).



Metil-(5-brom-2-((S)-1-((*tert*-butoksikarbonil)amino)-2,2-dimetilpropil)oksazol-4-karbonil)-serināts (60).

100 mL apaļkolbā savienojumu **61** (8,08 g, 25,85 mmol, 1 ekv.) izšķīdināja metanolā (40 mL) un tam pievienoja LiOH·H₂O (2,71 g, 64,63 mmol, 2,5 ekv.) šķīdumu ūdenī (20 mL). Dzeltenu duļķainu šķīdumu maisīja istabas temperatūrā 1 stundu. Pēc tam reakcijas maisījumam pievienoja 1 M HCl ūdens šķīdumu (50 mL) un ietvaicēja metanolu pazeminātā spiedienā. Atlikumu ekstrahēja ar EtOAc (3×50 mL). Organiskās fāzes slāņus apvienoja un mazgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja virs bezūdens Na₂SO₄, filtrēja caur vati un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva skābi **66** kā baltu amorfu vielu (7,70 g), ko izmantoja nākamajā reakcijā bez papildus attīrīšanas.

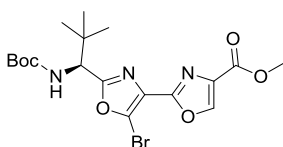
Skābi **66** (7,70 g) tālāk sadalīja divās vienādās porcijās. Sausā 100 mL apaļkolbā iesvēra skābi **66** (3,85 g, 12,90 mmol, 1 ekv.), izšķīdināja sausā THF (30 mL) argonā atmosfērā un atdzesēja līdz -78 °C temperatūrai. Šķīdumam pa pilienam pievienoja *n*-BuLi (2,5 M šķīdums heksānā, 20,65 mL, 51,62 mmol, 4 ekv.) un maisīja 30 minūtes -78 °C temperatūrā. Dzeltenbrūnam reakcijas maisījumam pievienoja Br₂ (2,65 mL, 51,62 mmol, 4 ekv.) un maisīja vēl 15 minūtes. Tad oranžam maisījumam pievienoja piesātinātu NH₄Cl ūdens šķīdumu (50 mL), ekstrahēja ar

EtOAc (1×50 mL) un organisko fāzi mazgāja ar 1 M Na₂S₂O₃ ūdens šķīdumu (50 mL), piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja virs bezūdens Na₂SO₄, filtrēja caur vati un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva savienojumu **68** kā dzeltenu eļļu (kopā 9,43 g no divām porcijām), ko izmantoja nākamajā reakcijā bez papildus attīrīšanas.

100 mL apaļkolbā iesvēra skābi **68** (9,43 g, 25,0 mmol, 1 ekv.) un L-SerOMe·HCl (4,86 g, 31,25 mmol, 1,25 ekv.), izšķīdināja sausā piridīnā (60 mL) un pievienoja EDC·HCl (6,71 g, 35,0 mmol, 1,4 ekv.). Oranžo šķīdumu maisīja istabas temperatūrā 1 stundu. Maisījumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā, atlikumam (brūnai eļļai) pievienoja 4 M HCl ūdens šķīdumu (40 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3×50 mL). Organiskās fāzes slāņus apvienoja un mazgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja virs bezūdens Na₂SO₄, filtrēja caur vati un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Oranžu eļļu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (eluents: 30 % līdz 50 % etilacetāta heksānā). Ieguva dzeltenu amorfu vielu (7,40 g, 62 % trijos soļos).

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.80 (dt, *J* = 7.6, 3.7 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.10 – 3.99 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 0.98 (s, 9H). ¹³C-KMR (101 MHz, CDCl₃): δ 170.7, 164.2, 160.0, 155.4, 131.2, 125.3, 80.6, 63.4, 57.6, 54.7, 53.0, 35.7, 28.4, 26.4.

AIMS (m/z): [C₁₈H₂₈N₃O₇NaBr]⁺ noteikts: 500,1019. Aprēķināts: 500,1008. [α]_D²⁰ -14,0 (c 1, CHCl₃).



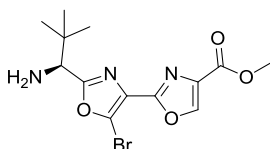
Metil-(S)-5'-brom-2'-(1-((terc-butoksikarbonil)amino)-2,2-dimetilpropil)-[2,4'-bioksazol]-4-karboksilāts (69**).**

100 mL apaļkolbā savienojumu **68** (3,32 g, 6,94 mmol, 1 ekv.) izšķīdināja sausā DCM (40 mL) argona atmosfērā un atdzesēja līdz -78 °C temperatūrai. Šķīdumam pa pilienam pievienoja DAST (0,94 mL, 7,63 mmol, 1,1 ekv.), 10 minūtes maisīja -78 °C temperatūrā un pakāpeniski atsildīja līdz 0 °C. Reakcijas maisījumam pievienoja bezūdens K₂CO₃ (3,84 g, 27,76 mmol, 4 ekv.) un maisīja 20 minūtes. Kolbu nosedza ar foliju (pasargājot reakcijas maisījumu no gaismas), secīgi pievienoja BrCCl₃ (1,71 mL, 17,35 mmol, 2,5 ekv.) un DBU (2,59 mL, 17,35 mmol, 2,5 ekv.), un maisīja 18 stundas, atsildot līdz istabas temperatūrai. Tumši brūnam reakcijas maisījumam uzmanīgi pievienoja 4 M HCl ūdens šķīdumu (~14 mL) (*Uzmanību! Strauja CO₂ izdalīšanās!*) un DCM ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ūdens fāzi ekstrahēja ar EtOAc (3×50 mL). Organiskās fāzes slāņus apvienoja un mazgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja virs bezūdens Na₂SO₄, filtrēja caur vati un ietvaicēja pazeminātā

spiedienā. Tumši brūnu eļļu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (eluents: 5 % līdz 30 % etilacetāta heksānā). Ieguva dzeltenīgu amorfu vielu (2,15 g, 68 %).

^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.32 (s, 1H), 5.36 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.00 (s, 9H). ^{13}C -KMR (101 MHz, CDCl_3): δ 165.9, 161.4, 155.4, 155.0, 144.1, 134.7, 128.1, 123.0, 80.3, 57.5, 52.4, 36.0, 28.4, 26.3.

AIMS (m/z): $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6\text{NaBr}]^+$ noteikts: 480,0752. Aprēķināts: 480,0746. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -43,0$ (c 1, CHCl_3).



Metil-(S)-2'-(1-amino-2,2-dimetilpropil)-5'-brom-[2,4'-bioksazol]-4-karboksilāts (59).

Savienojumu **69** (485 mg, 1,06 mmol, 1 ekv.) iesvēra 25 mL apaļkolbā un izšķīdināja sausā DCM (4 mL). Šķīdumam pakāpeniski pievienoja TFA (1,63 mL, 21,16 mmol, 20 ekv.) un maisīja istabas temperatūrā 1 stundu. Pēc tam šķīdinātāju ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Brūnu eļļu izšķīdināja EtOAc (10 mL) un mazgāja ar piesātinātu NaHCO_3 ūdens šķīdumu (2×10 mL), piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja virs bezūdens Na_2SO_4 , filtrēja caur vati un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva dzeltenu eļļu (328 mg, 87 %), kas sacietē stāvēt istabas temperatūrā.

^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.32 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 1H), 2.15 – 1.95 (pl.s., 2H), 1.02 (s, 9H). ^{13}C -KMR (101 MHz, CDCl_3): δ 168.7, 161.4, 155.1, 144.0, 134.7, 127.8, 122.8, 59.7, 52.4, 35.6, 26.4.

AIMS (m/z): $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{Br}]^+$ noteikts: 358,0405. Aprēķināts: 358,0402. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +9,0$ (c 1, CHCl_3).

Makrociklu sintēze:

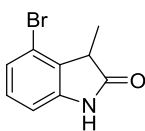
3-Hidroksi-3-metilindol-2-onu 75a-c iegūšanas vispārīgā metode A

100 mL Apaļkolbā iesvēra halogēnaizvietotu indol-2,3-dionu **74a-c** (1 ekv.) un izšķīdināja sausā THF (30 mL) argona atmosfērā. Sarkanoranžu šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C temperatūrai un vienā porcijā pievienoja NaH (60 % minerāleļļā, 1,2 ekv.). Novēroja šķīduma krāsas maiņu uz tumši violetu un H_2 izdalīšanos. Šķīdumu maisīja 0 °C temperatūrā 10 minūtes, pēc tam papildinām pievienoja 3 M MeMgBr dietilēterī (1,5-2,5 ekv.) un maisīja līdz reakcijas beigām (parasti 18-24 stundas), atsildot līdz istabas temperatūrai. Reakcijas gaitai sekoja ar UEŠH-MS palīdzību. Tumši sarkanbrūnai suspensijai pievienoja piesātinātu NH_4Cl ūdens šķīdumu (50 mL)

un ūdens fāzi ekstrahēja ar EtOAc (3×50 mL). Organiskās fāzes slāņus apvienoja un mazgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja virs bezūdens Na₂SO₄, filtrēja caur vati un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iegūto halogēnaizvietotu 3-hidroksi-3-metiloksindolu **75a-c** izmantoja nākamajā reakcijā bez papildus attīrīšanas.

3-Metilindolīn-2-onu **73a-c** iegūšanas vispārīgā metode B

Savienojumu **75a-c** (1 ekv.) un bezūdens SnCl₂ (3 vai 4 ekv.) iesvēra 350 mL mikroviļņu ampulā un suspendēja ledus etiķskābē (100 mL). Ampulu ievietoja eļļas vannā un sildīja 100 °C temperatūrā 20-40 stundas. Reakcijas maisījumu pārnesa 250 mL apaļkolbā un ietvaicēja pazeminātā spiedienā līdz sausam atlikumam. Atlikumu izšķīdināja EtOAc (50 mL) un mazgāja ar piesātinātu NH₄Cl ūdens šķīdumu (2×50 mL). Organisko fāzi mazgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja virs bezūdens Na₂SO₄, filtrēja caur vati un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Tumši oranžu eļļu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (eluents: 0 % līdz 40 % etilacetāta heksānā).



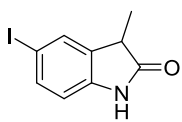
4-brom-3-metilindolīn-2-ons (**73a**).

Saskaņā ar vispārīgo metodi **A** no 4-bromindolīn-2,3-diona (**74a**) (5,00 g, 22,12 mmol, 1 ekv.), NaH (1,06 g, 26,55 mmol, 1,2 ekv.), un 3 M MeMgBr dietilēterī (14,75 mL, 44,25 mmol, 2 ekv.), maisot 18 stundas, ieguva savienojumu **75a** kā dzeltenoranžu amorfu vielu (5,36 g).

Savienojumu **73a** ieguva no savienojuma **75a** (5,36 g, 22,12 mmol, 1 ekv.) un SnCl₂ (16,78 g, 88,49 mmol, 4 ekv.) saskaņā ar vispārīgo metodi **B**. Sākumā pievienoja 3 ekv. SnCl₂ un reakcijas maisījumu 20 stundas sildīja 100 °C temperatūrā, tad pievienoja papildus 1 ekv. SnCl₂ un sildīja vēl 20 stundas tajā pašā temperatūrā. Ekstrakcijas laikā parādījās nogulsnes, tāpēc organiskai fāzei pievienoja piesātinātu NaHCO₃ ūdens šķīdumu, iegūto suspensiju filtrēja caur celītu pazeminātā spiedienā un nogulsnes uz filtra mazgāja ar EtOAc. Filtrātu pārnesa dalāmajā piltuvē un organisko fāzi atdalīja no ūdens fāzes. Tālākas darbības ar organisko fāzi veica saskaņā ar vispārīgo metodi **B**. Ieguva oranžu amorfu vielu (3,20 g, 64 % divos soļos).

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.97 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.2, 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.48 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C-KMR (101 MHz, CDCl₃): δ 180.6, 142.8, 130.7, 129.6, 126.1, 119.4, 108.9, 42.9, 14.3.

AIMS (m/z): [C₉H₉NOBr]⁺ noteikts: 225,9872. Aprēķināts: 225,9868.



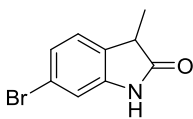
5-jod-3-metilindolīn-2-ons (73b).

Savienojumu **75b** ieguva saskaņā ar vispārīgo metodi **A** no 5-jodindolīn-2,3-diona (**74b**) (3,00 g, 10,99 mmol, 1 ekv.), NaH (528 mg, 13,19 mmol, 1,2 ekv.), un 3 M MeMgBr dietilēterī (10,99 mL, 32,96 mmol, 3 ekv.). Sākumā reakcijas maisījumam pievienoja 2,5 ekv. MeMgBr, tad pēc 4 stundu maisīšanas istabas temperatūrā pievienoja papildus 0,5 ekv. MeMgBr un maisīja vēl 18 stundas. Savienojumu **75b** ieguva kā sarkanoranžu amorfu vielu (2,95 g).

Savienojumu **73b** ieguva no savienojuma **75b** (2,95 g, 10,21 mmol, 1 ekv.) un SnCl₂ (5,81 g, 30,64 mmol, 3 ekv.) saskaņā ar vispārīgo metodi **B**, sildot reakcijas maisījumu 20 stundas. Ieguva oranžu amorfu vielu (1,87 g, 67 % divos soļos).

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (s, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.46 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H). ¹³C-KMR (101 MHz, CDCl₃): δ 180.6, 141.0, 136.9, 133.8, 132.9, 111.9, 85.0, 41.0, 15.3.

AIMS (m/z): [C₉H₉NOI]⁺ noteikts: 273,9737. Aprēķināts: 273,9729.



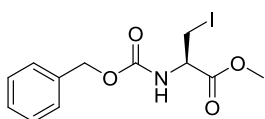
6-brom-3-metilindolīn-2-ons (73c).

Savienojumu **75c** ieguva saskaņā ar vispārīgo metodi **A** no 6-bromindolīn-2,3-diona (**74c**) (1,50 g, 6,64 mmol, 1 ekv.), 60 % NaH minerāleļļā (319 mg, 7,96 mmol, 1,2 ekv.), un 3 M MeMgBr dietilēterī (7,74 mL, 23,23 mmol, 3,5 ekv.). Sākumā reakcijas maisījumam pievienoja 1,5 ekv. MeMgBr, tad pēc 24 stundu maisīšanas istabas temperatūrā pievienoja papildus 2 ekv. MeMgBr un maisīja vēl 18 stundas līdz reakcijas beigām. Savienojumu **75c** ieguva kā sarkanoranžu amorfu vielu (1,61 g).

Savienojumu **73c** ieguva no savienojuma **75c** (1,61 g, 6,63 mmol, 1 ekv.) un SnCl₂ (5,81 g, 26,54 mmol, 4 ekv.) saskaņā ar vispārīgo metodi **B**, sildot reakcijas maisījumu 20 stundas. Ekstrakcijas laikā parādījās nogulsnes, tāpēc organiskai fāzei pievienoja piesātinātu NaHCO₃ ūdens šķīdumu, iegūto suspensiju filtrēja caur celītu pazeminātā spiedienā un nogulsnes uz filtra mazgāja ar EtOAc. Filtrātu pārnesa dalāmajā piltuvē un organisko fāzi atdalīja no ūdens fāzes. Tālākas darbības ar organisko fāzi veica saskaņā ar vispārīgo metodi **B**. Ieguva dzeltenu amorfu vielu (1,09 g, 73 % divos soļos).

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.97 (s, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H) 3.42 (kv., *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C-KMR (101 MHz, CDCl₃): δ 181.4, 142.6, 130.2, 125.4, 125.2, 121.4, 113.3, 40.9, 15.2.

AIMS (m/z): [C₉H₉NOBr]⁺ noteikts: 225,9871. Aprēķināts: 225,9868.

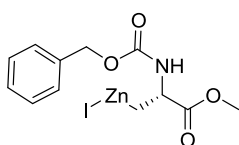


Metil-(R)-2-(((benziloksi)karbonil)amino)-3-jodpropanoāts (78).

1000 mL Apaļkolbā iesvēra L-SerOMe·HCl (7,02 g, 45,10 mmol, 1 ekv.), suspendēja 1:1 THF (215 mL) un piesātinātā NaHCO₃ ūdens šķīduma (215 mL) maisījumā un atdzesēja līdz 0 °C. Baltai suspensijai pievienoja benzilhlorformiātu (7,73 mL, 9,23 mmol, 1,2 ekv.) un maisīja 1 stundu 0 °C temperatūrā, pēc tam maisīja vēl 18 stundas, atsildot līdz istabas temperatūrai. THF ietvaicēja pazeminātā spiedienā un ūdens fāzi ekstrahēja ar EtOAc (2×100 mL). Organiskās fāzes slāņus apvienoja un mazgāja ar 1 M HCl ūdens šķīdumu (2×75 mL), piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja virs bezūdens Na₂SO₄, filtrēja caur vati un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva savienojumu **77** kā bezkrāsainu eļļu (11,28 g), ko izmantoja nākamajā reakcijā bez papildus attīrīšanas.

Savienojumu **77** (1,00 g, 3,95 mmol, 1 ekv.) un PPh₃ (1,55 g, 5,92 mmol, 1,5 ekv.) iesvēra 100 mL apaļkolbā, izšķīdināja sausā THF (15 mL) argona atmosfērā un atdzesēja līdz 0 °C. Šķīdumam pa pilienam pievienoja sausu piridīnu (0,64 mL, 7,90 mmol, 2 ekv.), jodu (1,50 g, 5,92 mmol, 1,5 ekv.) un maisīja 3 stundas, atsildot līdz istabas temperatūrai. Oranžbrūnam reakcijas maisījumam pievienoja piesātinātu Na₂S₂O₃ ūdens šķīdumu (40 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3×30 mL). Organiskās fāzes slāņus apvienoja un mazgāja ar ūdeni (2×30 mL), piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja virs bezūdens Na₂SO₄, filtrēja caur vati un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Dzeltenu eļļu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (eluent: 0 % līdz 50 % etilacetāta heksānā). Ieguva bezkrāsainu eļļu (937 mg, 65 % divos soļos), kas sacietē, stāvēt istabas temperatūrā.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 – 7.29 (m, 5H), 5.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.18 – 5.09 (m, 2H), 4.59 (dt, *J* = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.65 – 3.54 (m, 2H), kas sakrīt ar literatūras datiem.³³



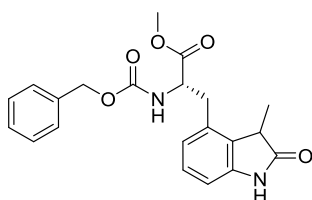
(R)-2-(((Benziloksi)karbonil)amino)-3-metoksi-3-oksopropil)cinka(II) jodīds (79).

Izkarsētā 100 mL Šlenka kolbā iesvēra cinka pulveri (1,61 g, 24,55 mmol, 2,5 ekv.), kolbu novietoja zem augsta vakuuma un karsēja ar fēnu. Kolbu atdzesēja līdz istabas temperatūrai un karsēšanu-atsdzesēšanu atkārtoja vēl divas reizes. Kolbu izpūta ar argona plūsmu un pievienoja jodu (374 mg, 1,47 mmol, 0,15 ekv.), pēc tam pievienoja sausu DMF (9,6 mL) un brūnu suspensiju maisīja istabas temperatūrā līdz tā atkrāsojas. Jodīdu **78** (3,57 g, 9,82 mmol, 1

ekv.) iesvēra atsevišķā kolbā, izšķīdināja sausā DMF (10 mL) argona atmosfērā un iegūto dzeltenu šķīdumu pārnesa Šlenka kolbā ar cinka suspensiju. Cinka suspensijai pievienoja vēl vienu porciju joda (374 mg, 1,47 mmol, 0,15 ekv.) un maisīja 30 minūtes istabas temperatūrā līdz suspensija atkrāsojas un kolba atdziest līdz istabas temperatūrai. Suspensijai ļāva nostādināties un iegūto cinkātu **79** izmantoja nākamajā reakcijā kā 0,5 M šķīdumu DMF (19,6 mL).³²

Savienojumu **80a-c** iegūšanas vispārīgā metode C

Izkarsētā 100 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **73a-c** (1 ekv.), Pd₂(dba)₃ (0,02 ekv.) un SPhos (0,04 ekv.) un izšķīdināja sausā DMF (10-14 mL) argona atmosfērā. Brūnam šķīdumam pievienoja svaigi pagatavotu cinkāta **79** šķīdumu DMF (0,5 M, 1,5 vai 2 ekv.), kolbu ievietoja eļļas vannā un sildīja 65 °C temperatūrā 4-20 stundas. Pēc reakcijas beigām dzeltenbrūnam reakcijas maisījumam 0 °C temperatūrā pievienoja piesātinātu NH₄Cl ūdens šķīdumu (40 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (2×50 mL). Organiskās fāzes slāņus apvienoja un mazgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja virs bezūdens Na₂SO₄, filtrēja caur vati un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Brūnu eļļu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (eluents: 0 % līdz 60 % etilacetāta heksānā).

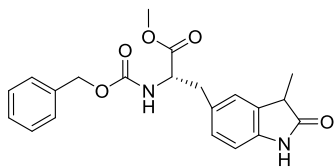


Metil (2*S*)-2-(((benziloksi)karbonil)amino)-3-(3-metil-2-oksoindolin-4-il)propanoāts (**80a**).

Savienojumu **80a** ieguva no savienojuma **73a** (700 mg, 3,10 mmol, 1 ekv.), cinkāta **79** (0,5 M, 12,40 mL, 6,19 mmol, 2 ekv.), Pd₂(dba)₃ (43 mg, 0,05 mmol, 0,02 ekv.) un SPhos (51 mg, 0,12 mmol, 0,04 ekv.) saskaņā ar vispārīgo metodi **C**, reakcijas maisījumu sildot 20 stundas. Ieguva dzeltenu amorfu vielu **80a** (702 mg, 59 % divos soļos) kā diastereomēru maisījumu.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.65 (s, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 10H), 7.11 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.83 – 6.71 (m, 4H), 5.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.12 – 5.02 (m, 4H), 4.76 – 4.62 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.54 – 3.38 (m, 2H), 3.30 (dd, *J* = 14.3, 5.9 Hz, 1H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.99 (dd, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H). ¹³C-KMR (101 MHz, CDCl₃, signālu skaits neatbilst divkāršotam C atomu skaitam): δ 180.8, 172.4, 172.2, 155.81, 155.76, 141.8, 141.7, 136.2, 136.1, 133.1, 133.0, 130.1, 130.0, 128.68, 128.66, 128.4, 128.2, 123.7, 123.6, 108.9, 108.8, 67.3, 67.2, 54.3, 54.2, 52.7, 40.8, 35.4, 35.1, 15.9, 15.5.

AIMS (m/z): [C₂₁H₂₃N₂O₅]⁺ noteikts: 383,1601. Aprēķināts: 383,1607.

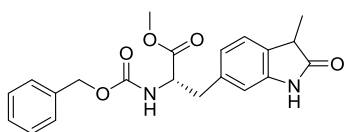


Metil (2S)-2-(((benziloksi)karbonil)amino)-3-(3-metil-2-oksoindolin-5-il)propanoāts (80b).

Savienojumu **80b** ieguva no savienojuma **73b** (1,79 g, 6,55 mmol, 1 ekv.), cinkāta **79** (0,5 M, 19,60 mL, 9,82 mmol, 1,5 ekv.), Pd₂(dba)₃ (90 mg, 0,10 mmol, 0,02 ekv.) un SPhos (108 mg, 0,26 mmol, 0,04 ekv.) saskaņā ar vispārīgo metodi **C**, reakcijas maisījumu sildot 4 stundas. Ieguva oranžu amorfu vielu **80b** (2,17 g, 87 % divos soļos) kā diastereomēru maisījumu.

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.56 (s, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 5H), 6.98 – 6.88 (m, 2H), 6.77 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.71 – 4.55 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.46 – 3.31 (m, 1H), 3.18 – 2.97 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H). ¹³C-KMR (75 MHz, CDCl₃, signālu skaits neatbilst divkāršotam C atomu skaitam): δ 181.2, 172.2, 172.1, 155.8, 140.4, 136.3, 131.80, 131.77, 129.94, 129.88, 128.9, 128.7, 128.4, 128.2, 124.9, 109.8, 67.1, 55.1, 52.5, 41.1, 38.1, 15.4.

AIMS (m/z): [C₂₁H₂₃N₂O₅]⁺ noteikts: 383,1602. Aprēķināts: 383,1607.



Metil (2S)-2-(((benziloksi)karbonil)amino)-3-(3-metil-2-oksoindolin-6-il)propanoāts (80c).

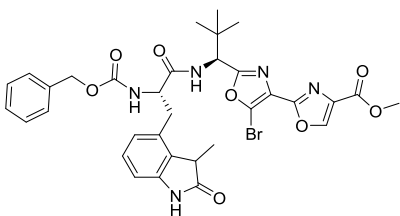
Savienojumu **80c** ieguva no savienojuma **73c** (591 mg, 2,61 mmol, 1 ekv.), cinkāta **79** (0,5 M, 10,46 mL, 5,23 mmol, 2 ekv.), Pd₂(dba)₃ (36 mg, 0,04 mmol, 0,02 ekv.) un SPhos (43 mg, 0,10 mmol, 0,04 ekv.) saskaņā ar vispārīgo metodi **C**, reakcijas maisījumu sildot 18 stundas. Ieguva dzeltenu eļļu **80c** (425 mg, 43 % divos soļos) kā diastereomēru maisījumu.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (s, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 5H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.70 – 4.57 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 14.0, 5.7 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 14.0, 6.1 Hz, 1H), 1.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C-KMR (101 MHz, CDCl₃, signālu skaits neatbilst divkāršotam C atomu skaitam): δ 180.8, 172.0, 155.8, 141.5, 136.4, 136.0, 130.3, 128.7, 128.43, 128.39, 124.1, 123.4, 110.52, 110.49, 67.2, 55.0, 52.3, 40.8, 38.4, 15.3.

AIMS (m/z): [C₂₁H₂₃N₂O₅]⁺ noteikts: 383,1615. Aprēķināts: 383,1607.

Amīdu **82a-c** iegūšanas vispārīgā metode **D**

100 mL apaļkolbā iesvēra skābi **81a-c** (1 ekv.), bioksazolu **59** (1 ekv.), EDC·HCl (1,3 ekv.), izšķīdināja sausā piridīnā (10 mL) un 1 stundu maisīja istabas temperatūrā. Oranžu šķīdumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā, tad oranžu eļļu izšķīdināja EtOAc un mazgāja ar 1 M HCl ūdens šķīdumu (2×30 mL), piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja virs bezūdens Na₂SO₄, filtrēja caur vati un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Oranžu eļļu attīrīja ar apgrieztās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (eluents: 10 % līdz 70 % acetonitrila 0,01 % TFA ūdens šķīdumā).



Metil 2'-((1S)-1-((2S)-2-(((benziloksi)karbonil)amino)-3-(3-metil-2-oksoindolin-4-il)propanamido)-2,2-dimetilpropil)-5'-brom-[2,4'-bioksazol]-4-karboksilāts (**82a**).

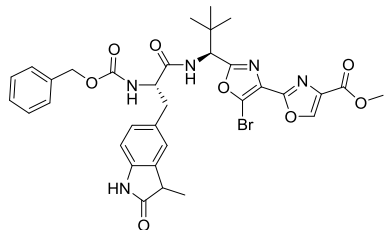
50 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **80a** (702 mg, 1,84 mmol, 1 ekv.), izšķīdināja MeOH (10 mL). Atsevišķi LiOH·H₂O (385 mg, 9,18 mmol, 5 ekv.) izšķīdināja ūdenī (3 mL) un pievienoja MeOH šķīdumam. Dzeltenu šķīdumu 30 minūtes maisīja istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievienoja 1 M HCl ūdens šķīdumu (20 mL) un MeOH ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ūdens fāzi ekstrahēja ar EtOAc (2×20 mL). Organiskās fāzes slāņus apvienoja un mazgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja virs bezūdens Na₂SO₄, filtrēja caur vati un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva skābi **81a** kā dzeltenu amorfu vielu (595 mg), kuru bez papildus attīrīšanas izmantoja nākamajā reakcijā.

Savienojumu **82a** ieguva no savienojuma **81a** (595 mg, 1,62 mmol, 1 ekv.), bioksazola **59** (579 mg, 1,62 mmol, 1 ekv.) un EDC·HCl (403 mg, 2,10 mmol, 1,3 ekv.) saskaņā ar vispārīgo metodi **D**. Ieguva dzeltenīgu amorfu vielu **82a** (692 mg, 61 % divos soļos) kā diastereomēru maisījumu.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.28 (m, 10H), 6.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.85 – 6.72 (m, 3H), 6.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.22 – 5.07 (m, 5H), 5.02 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.64 – 4.54 (m, 1H), 4.53 – 4.43 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.64 – 3.53 (m, 1H), 3.50 – 3.39 (m, 1H), 3.26 (dd, *J* = 13.3, 5.5 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 13.7, 8.4 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 13.7, 6.7 Hz, 1H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 1.57 – 1.40 (m, 6H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 9H). ¹³C-KMR (101 MHz, CDCl₃, signālu skaits neatbilst divkāršotam C atomu skaitam): δ 180.5, 171.0, 165.2, 164.6, 161.4, 156.1, 155.8, 154.7, 144.7, 144.3, 141.8, 141.7, 136.2, 134.7, 133.2, 133.0, 130.1, 128.7, 128.4, 128.24, 128.19,

128.13, 128.09, 127.6, 123.8, 123.4, 123.2, 122.9, 109.0, 108.7, 67.3, 67.1, 55.9, 55.2, 52.7, 52.5, 40.8, 40.5, 36.3, 36.1, 36.0, 35.3, 26.2, 26.1, 15.9, 15.6.

AIMS (m/z): [C₃₃H₃₅N₅O₈Br]⁺ noteikts: 708,1677. Aprēķināts: 708,1669.



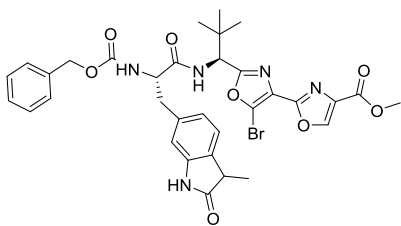
Metil 2'-((1S)-1-((2S)-2-(((benziloksi)karbonil)amino)-3-(3-metil-2-oksoindolin-5-il)propanamido)-2,2-dimetilpropil)-5'-brom-[2,4'-bioksazol]-4-karboksilāts (82b).

50 mL apaļkolbā ievēra savienojumu **80b** (307 mg, 0,80 mmol, 1 ekv.) un izšķīdināja MeOH (7 mL). Atsevišķi LiOH·H₂O (168 mg, 4,01 mmol, 5 ekv.) izšķīdināja ūdenī (2 mL) un pievienoja MeOH šķīdumam. Dzeltenu šķīdumu 1 stundu maisīja istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievienoja 1 M HCl ūdens šķīdumu (20 mL) un MeOH ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ūdens fāzi ekstrahēja ar EtOAc (2×20 mL). Organiskās fāzes slāņus apvienoja un mazgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja virs bezūdens Na₂SO₄, filtrēja caur vati un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva skābi **81b** kā dzeltenu amorfu vielu (291 mg), kuru bez papildus attīrīšanas izmantoja nākamajā reakcijā.

Savienojumu **82b** ieguva no savienojuma **81b** (291 mg, 0,79 mmol, 1 ekv.), bioksazola **59** (283 mg, 0,79 mmol, 1 ekv.) un EDC·HCl (197 mg, 1,03 mmol, 1,3 ekv.) saskaņā ar vispārīgo metodi **D**. Ieguva baltu amorfu vielu **82b** (379 mg, 68 % divos soļos) kā diastereomēru maisījumu.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 10H), 7.05 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.17 – 5.09 (m, 4H), 5.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.42 – 4.28 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.38 – 3.23 (m, 2H), 3.05 (dd, *J* = 13.7, 6.2 Hz, 2H), 2.94 (dd, *J* = 13.7, 8.5 Hz, 2H), 1.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.91 (s, 18H). ¹³C-KMR (101 MHz, CDCl₃, signālu skaits neatbilst divkāršotam C atomu skaitam): δ 180.31, 180.28, 170.8, 170.7, 164.7, 164.6, 161.40, 161.38, 156.1, 144.20, 140.17, 140.2, 134.7, 131.98, 131.96, 130.2, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 128.09, 128.08, 124.8, 124.7, 123.10, 123.05, 109.8, 109.7, 67.3, 57.0, 55.71, 55.68, 52.6, 52.5, 40.9, 38.4, 36.1, 36.0, 26.3, 15.4, 15.2.

AIMS (m/z): [C₃₃H₃₅N₅O₈Br]⁺ noteikts: 708,1682. Aprēķināts: 708,1669.



Metil 2'-((1S)-1-((2S)-2-(((benziloksi)karbonil)amino)-3-(3-metil-2-oksoindolin-6-il)propanamido)-2,2-dimetilpropil)-5'-brom-[2,4'-bioksazol]-4-karboksilāts (82c).

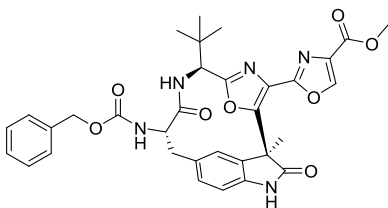
50 mL apaļkolbā ievēra savienojumu **80c** (425 mg, 1,11 mmol, 1 ekv.), izšķīdināja MeOH (5 mL) un pievienoja ūdeni (1,5 mL). Caur šķīdumu 15 minūtes barbotēja argonu, pēc tam pievienoja LiOH·H₂O (233 mg, 5,56 mmol, 5 ekv.). Dzeltenu šķīdumu 30 minūtes maisīja istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievienoja 1 M HCl ūdens šķīdumu (20 mL) un MeOH ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ūdens fāzi ekstrahēja ar EtOAc (2×20 mL). Organiskās fāzes slāņus apvienoja un mazgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja virs bezūdens Na₂SO₄, filtrēja caur vati un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva skābi **81c** kā dzeltenu amorfu vielu (318 mg), kuru bez papildus attīršanas izmantoja nākamajā reakcijā.

Savienojumu **82c** ieguva no savienojuma **81c** (318 mg, 0,86 mmol, 1 ekv.), bioksazola **59** (309 mg, 0,86 mmol, 1 ekv.) un EDC·HCl (215 mg, 1,12 mmol, 1,3 ekv.) saskaņā ar vispārīgo metodi **D**. Ieguva dzeltenīgu amorfu vielu **82c** (315 mg, 52 % divos soļos) kā diastereomēru maisījumu.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.08 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 10H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 6.95 (s, 2H), 5.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 12.4 Hz, 3H), 5.11 (d, *J* = 12.4 Hz, 3H), 4.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.43 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.35 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.31 – 3.21 (m, 2H), 2.73-2.59 (m, 2H), 1.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.74 (s, 9H), 0.72 (s, 9H).

¹³C-KMR (101 MHz, CDCl₃, signālu skaits neatbilst divkāršotam C atomu skaitam): δ 181.1, 181.0, 170.6, 170.5, 165.33, 165.28, 161.2, 155.9, 155.8, 155.44, 155.40, 143.9, 143.0, 142.9, 136.3, 136.1, 136.0, 134.6, 130.6, 130.5, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2, 124.0, 123.0, 122.2, 122.0, 114.1, 113.8, 67.2, 56.8, 56.42, 56.38, 52.6, 41.0, 40.5, 40.1, 39.93, 39.90, 34.8, 34.7, 25.9, 25.8, 15.5, 15.4.

AIMS (m/z): [C₃₃H₃₅N₅O₈Br]⁺ noteikts: 708,1680. Aprēķināts: 708,1669.

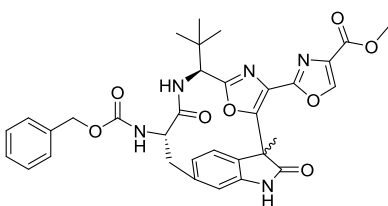


Metil 2-((4S,7S)-4-(((benziloksi)karbonil)amino)-7-(terc-butil)-2³-metil-2²,5-diokso-6-aza-1(5,2)-oksazola-2(3,5)-indolinacikloheptafan-1⁴-il)oksazol-4-karboksilāts (83b).

Izkarsētā 250 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **82b** (340 mg, 0,48 mmol, 1 ekv.), izšķīdināja sausā DMF (40 mL) un 20 minūtes barbotēja caur šķīdumu argonu. Šķīdumam pievienoja sausu Na₂CO₃ (267 mg, 2,52 mmol, 5,25 ekv.), kolbu ievietoja eļļas vannā un sildīja 65 °C temperatūrā 5 stundas. Dzeltenu suspensiju atdzesēja līdz istabas temperatūrai, pievienoja piesātinātu NH₄Cl ūdens šķīdumu (40 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (2×40 mL). Organiskās fāzes slāņus apvienoja un mazgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja virs bezūdens Na₂SO₄, filtrēja caur vati un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Dzeltenu eļļu attīrīja ar apgrieztās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (eluents: 10 % līdz 50 % acetonitrila ūdenī). Ieguva baltu amorfu vielu (240 mg, 80 %).

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.57 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 5H), 7.11 (d, *J* = 8.0, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.12 – 4.02 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.06 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 12.5, 3.9 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 0.93 (s, 9H). ¹³C-KMR (101 MHz, CDCl₃): δ 177.1, 171.5, 161.62, 161.57, 155.9, 155.7, 151.0, 144.4, 139.8, 136.2, 135.0, 134.7, 131.0, 129.4, 128.8, 128.7, 128.4, 128.1, 128.0, 111.2, 67.3, 58.7, 58.4, 52.4, 50.8, 38.5, 33.5, 26.6, 20.1.

AIMS (m/z): [C₃₃H₃₄N₅O₈]⁺ noteikts: 628,2418. Aprēķināts: 628,2407. [α]_D²⁰ -94,0 (*c* 1, CHCl₃).



Metil 2-((4S,7S)-4-(((benziloksi)karbonil)amino)-7-(terc-butil)-2³-metil-2²,5-diokso-6-aza-1(5,2)-oksazola-2(3,6)-indolinacikloheptafan-1⁴-il)oksazol-4-karboksilāts (83c).

Izkarsētā 100 mL apaļkolbā iesvēra savienojumu **82c** (104 mg, 0,15 mmol, 1 ekv.), izšķīdināja sausā DMSO (8 mL) un 10 minūtes barbotēja caur šķīdumu argonu. Šķīdumam pievienoja sausu K₃PO₄ (156 mg, 0,73 mmol, 5 ekv.), kolbu ievietoja eļļas vannā un sildīja 65 °C temperatūrā 3 stundas. Oranžu suspensiju atdzesēja līdz istabas temperatūrai, pievienoja piesātinātu NH₄Cl ūdens šķīdumu (30 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (2×30 mL). Organiskās fāzes slāņus apvienoja un mazgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja virs bezūdens Na₂SO₄, filtrēja caur vati un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Dzeltenu eļļu

attīrīja ar apgrieztās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (eluents: 0 % līdz 50 % acetoniitrila 0,01 % TFA ūdens šķīdumā). Ieguva dzeltenīgu amorfu vielu (60 mg, 66 %).

^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.02 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.39-7.27 (m, 5H), 6.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.27 – 4.14 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.25 (dd, $J = 12.5, 6.2$ Hz, 1H), 2.76 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.05 (s, 9H). ^{13}C -KMR (101 MHz, CDCl_3): δ 176.1, 171.1, 161.4, 160.9, 156.1, 155.4, 153.6, 144.7, 144.3, 138.2, 135.9, 134.8, 134.4, 128.8, 128.5, 128.3, 124.5, 124.3, 123.9, 116.6, 67.5, 58.0, 55.2, 53.0, 52.4, 38.8, 33.8, 26.2, 14.1.

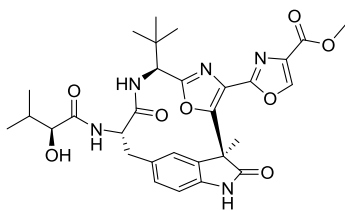
AIMS (m/z): $[\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_8]^+$ noteikts: 628,2411. Aprēķināts: 628,2407. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +118,0$ (c 1, CHCl_3).

Aminomakrociklu 750a-b iegūšanas vispārīgā metode E

25 mL Apaļkolbā iesvēra savienojumu **83a-b** (1 ekv.), izšķīdināja MeOH (3 mL) un pievienoja Pd uz ogles (0,1 ekv.). Caur suspensiju 20 stundas barbotēja ūdeņradi. Melnu suspensiju filtrēja caur celītu pazeminātā spiedienā. Filtrātu pārnesa 100 mL apaļkolbā un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iegūto brīvu amīnu **84a-b** izmantoja nākamajā reakcijā bez papildus attīrīšanas.

Makrociklu 2a-b iegūšanas vispārīgā metode F

25 mL Apaļkolbā iesvēra savienojumu **84a-b** (1 ekv.), *S*-2-hidroksi-3-metilbutānskābi (1,5 ekv.), EDC·HCl (2 ekv.) un 1-hidroksibenzotriazola monohidrātu (3 ekv.) un izšķīdināja sausā DMF (3 mL). Reakcijas maisījumam pievienoja DIPEA (5 ekv.) un maisīja 1 stundu istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievienoja piesātinātu NH_4Cl ūdens šķīdumu (30 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (2×30 mL). Organiskās fāzes slāņus apvienoja un mazgāja ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvēja virs bezūdens Na_2SO_4 , filtrēja caur vati un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Dzeltenu eļļu attīrīja ar apgrieztās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (eluents: 10 % līdz 50 % acetoniitrila ūdenī).



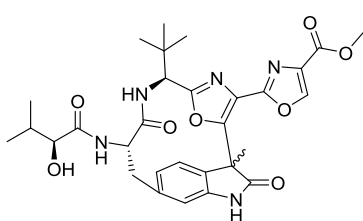
Metil 2-((4S,7S)-7-(*tert*-butil)-4-((S)-2-hidroksi-3-metilbutanamido)-2³-metil-2²,5-diokso-6-aza-1(5,2)-oksazola-2(3,5)-indolinacikloheptafan-1⁴-il)oksazol-4-karboksilātu (2b)

Saskaņā ar vispārīgo metodi **E** no savienojuma **83b** (220 mg, 0,35 mmol, 1 ekv.), Pd/C (37 mg, 0,04 mmol, 0,10 ekv.) un ūdeņraža iegūva savienojumu **84b** kā bēšu amorfu vielu (173 mg).

Savienojumu **2b** iegūva no savienojuma **84b** (173 mg, 0,35 mmol, 1 ekv.), (*S*)-2-hidroksi-3-metilbutānskābes (62 mg, 0,53 mmol, 1,5 ekv.), EDC·HCl (134 mg, 0,70 mmol, 2 ekv.), 1-hidroksibenzotriazola monohidrāta (142 mg, 1,05 mmol, 3 ekv.) un DIPEA (303 μl, 1,75 mmol, 5 ekv.) saskaņā ar vispārīgo metodi **F**. Iegūva baltu amorfu vielu (105 mg, 51 % divos soļos).

¹H-KMR (300 MHz, MeOD): δ 8.70 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.52 (dd, *J* = 11.6, 4.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.03 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 12.4, 4.3 Hz, 1H), 2.09 (sept d, *J* = 6.9, 3.8 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C-KMR (75 MHz, MeOD): δ 178.9, 175.9, 173.8, 163.7, 162.8, 156.9, 152.9, 146.5, 141.8, 136.3, 135.3, 132.2, 131.0, 129.4, 128.2, 112.2, 76.8, 60.0, 56.6, 52.6, 52.1, 39.3, 34.2, 33.1, 26.7, 20.5, 19.5, 16.3.

AIMS (m/z): [C₃₀H₃₆N₅O₈]⁺ noteikts: 594,2556. Aprēķināts: 594,2564. [α]_D²⁰ -113,0 (*c* 1, MeOH).



Metil 2-((4S,7S)-7-(*tert*-butil)-4-((S)-2-hidroksi-3-metilbutanamido)-2³-metil-2²,5-diokso-6-aza-1(5,2)-oksazola-2(3,6)-indolinacikloheptafan-1⁴-il)oksazol-4-karboksilātu (2c)

Saskaņā ar vispārīgo metodi **E** no savienojuma **83c** (128 mg, 0,20 mmol, 1 ekv.), Pd/C (22 mg, 0,02 mmol, 0,10 ekv.) un ūdeņraža iegūva savienojumu **84c** kā bēšu amorfu vielu (92 mg).

Savienojumu **2c** iegūva no savienojuma **84c** (92 mg, 0,19 mmol, 1 ekv.), (*S*)-2-hidroksi-3-metilbutānskābes (33 mg, 0,28 mmol, 1,5 ekv.), EDC·HCl (71 mg, 0,37 mmol, 2 ekv.), 1-hidroksibenzotriazola monohidrāta (76 mg, 0,56 mmol, 3 ekv.) un DIPEA (161 μl, 0,93 mmol, 5 ekv.) saskaņā ar vispārīgo metodi **F**. Iegūva dzeltenīgu amorfu vielu (70 mg, 63 % divos soļos).

¹H-KMR (400 MHz, MeOD): δ 8.68 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* =

11.4, 6.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 12.3, 6.1$ Hz, 1H), 2.82 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.07 (sept d, $J = 6.9, 3.8$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C -KMR (101 MHz, MeOD, 50 °C, rotomēru maisījums): δ 178.2, 176.0, 172.5, 162.8, 162.5, 157.1, 155.1, 146.4, 146.1, 139.9, 136.0, 135.2, 125.9, 125.5, 125.1, 116.9, 77.0, 56.7, 56.6, 56.4, 54.1, 52.6, 40.0, 34.8, 33.2, 26.6, 19.5, 16.4, 14.4.

AIMS (m/z): $[\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_8]^+$ noteikts: 594,2565. Aprēķināts: 594,2564. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +80,0$ (c 1, MeOH).

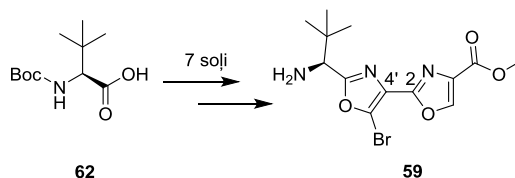
3.3. Datormodelēšanas aprēķinu procedūra

Datormodelēšanas aprēķinus veica, izmantojot *Gaussian 09* programmatūru.³⁴ Visu stacionāro punktu (*stationary points*) optimizācijas tika veiktas bez ierobežojumiem, izmantojot DFT (*density-functional theory*) aprēķinu b3lyp/6-31g(d) metodi ar smalku integrāļu režģi (integral=grid=superfine). Pārejas stāvokļu ģeometrijas tika atrastas, izmantojot *Berny* algoritmu. Ar frekvenču aprēķiniem (*frequency calculations*) tajā pašā teorijas līmenī tika pārbaudīts vai atrastie pārejas stāvokļi ir reāli pārejas stāvokļi (kam atbilst viena imaginārā frekvence). Visiem pārejas stāvokļiem tika aprēķinātas reakcijas ceļa koordinātas (*intrinsic reaction coordinates, IRC*), lai apstiprinātu, ka 1. kārtas segļu punkti (*first-order saddle points*) savieno pareizos izejvielas un produkta stacionāros punktus uz potenciālās enerģijas virsmas. Tas, ka stacionārie punkti ir reāli minimuma punkti (nulle imagināro frekvenču), tika pārbaudīts ar frekvenču aprēķiniem tajā pašā teorijas līmenī. Stacionārā punkta enerģijas aprēķini (*single-point energy calculations*) tika veikti visiem optimizācijas aprēķinu rezultātā atrastiem stacionārajiem punktiem, izmantojot b3lyp/6-311++g(2df,p) metodi.

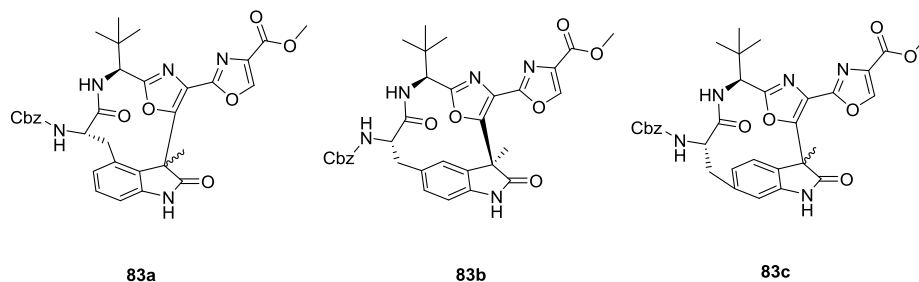
Lai noteiktu makrociklu **83a-c** stereoķīmiju, ar b3lyp/6-31g(d) metodi tika veikta katra stereoizomēra divu konformāciju optimizācija. Abu stereoizomēru enerģētiski izdevīgas konformācijas tika atrastas, veicot potenciālās enerģijas virsmas skenēšanu ar HF/3-21G metodi. Lai vienkāršotu skaitļošanas modeli, tika pieņemts tuvinājums: Cbz-aizsarggrupa tika vienkāršota – benzilgrupa tika aizvietota ar metilgrupu.

SECINĀJUMI

1. β -Hidroksiamīdu "vienas kolbas" reakcija ar DAST, DBU un BrCCl_3 ir piemērota metode abu oksazola ciklu secīgai saslēgšanai 2,4'-biokszola sintēzes gaitā, kas ļāva iegūt trīsaizvietoto savienojumu **59** septiņu soļu sintēzē vairāku gramu mērogā (5,3 g).



2. Darbā izstrādātais 8 soļu sintēzes ceļš ir piemērots diastereoselektīvai marociklisko savienojumu **83a-c** iegūšanai.
3. Datormodelēšanas aprēķinu ceļā noteiktās makrociklizācijas aktivācijas enerģijas vērtības pamato eksperimentāli iegūtos datus – 11-locekļu ciklu saturošais savienojums **83a** ir pārāk saspriegts, lai izvēlētajos reakcijas apstākļos notiktu cikla saslēgšanās. Savukārt, 12- un 13-locekļu ciklus saturošo savienojumu **83b** un **83c** salīdzinoši mazākais ciklu spriegums ļauj tiem veidot makrociklus ar augstu iznākumu un diastereoselektivitāti.
4. Izvēlētā datormodelēšanas metode un parametri nav piemēroti savienojumu **83a-c** iegūšanas reakcijas diastereoselektivitātes prognozēšanai, ko ilustrē teorētiski aprēķināto un eksperimentāli iegūto rezultātu nesakritība. Tā pat ar izvēlēto metodi nevar paredzēt makrociklizācijas gaitā veidotā galvenā diastereomēra absolūto konfigurāciju, ko parāda eksperimentāli un teorētiski noteikto konfigurāciju nesakritība savienojumam **83b**.



LITERATŪRAS SARAKSTS

- (1) Murai, K.; Takahara, Y.; Matsushita, T.; Komatsu, H.; Fujioka, H. Facile Preparation of Oxazole-4-Carboxylates and 4-Ketones from Aldehydes Using 3-Oxazoline-4-Carboxylates as Intermediates. *Organic Letters* **2010**, *12* (15), 3456–3459. <https://doi.org/10.1021/ol1012789>.
- (2) Graham, T. H. A Direct Synthesis of Oxazoles from Aldehydes. *Organic Letters* **2010**, *12* (16), 3614–3617. <https://doi.org/10.1021/ol101346w>.
- (3) Phillips, A. J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M. J.; Williams, D. R. Synthesis of Functionalized Oxazolines and Oxazoles with DAST and Deoxo-Fluor. *Organic Letters* **2000**, *2* (8), 1165–1168. <https://doi.org/10.1021/ol005777b>.
- (4) Wipf, P.; Lim, S. Total Synthesis and Structural Studies of the Antiviral Marine Natural Product Hennoxazole A. *Chimia (Aarau)* **1996**, *50* (4), 157–167.
- (5) Morwick, T.; Hrapchak, M.; DeTuri, M.; Campbell, S. A Practical Approach to the Synthesis of 2,4-Disubstituted Oxazoles from Amino Acids. *Organic Letters* **2002**, *4* (16), 2665–2668. <https://doi.org/10.1021/ol020092s>.
- (6) Ritson, D. J.; Spiteri, C.; Moses, J. E. A Silver-Mediated One-Step Synthesis of Oxazoles. *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76* (9), 3519–3522. <https://doi.org/10.1021/jo1025332>.
- (7) Bailey, J. L.; Sudini, R. R. Synthesis of 2,4- and 2,4,5-Substituted Oxazoles via a Silver Triflate Mediated Cyclization. *Tetrahedron Letters* **2014**, *55* (27), 3674–3677. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.05.002>.
- (8) Moore, J. A.; Terentiev, P. B.; Kost, A. N.; Lomakina, N. P.; Kartev, V. G. NEW 2,4- AND 4,5-DIALKYLOXAZOLES. *Organic Preparations and Procedures International* **1974**, *6* (3), 145–147. <https://doi.org/10.1080/00304947409355088>.
- (9) Panek, J. S.; Beresis, R. T. Studies Directed toward the Synthesis of Ulapualide A. Asymmetric Synthesis of the C8–C25 Tris-Oxazole Fragment. *The Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61* (19), 6496–6497. <https://doi.org/10.1021/jo960532r>.
- (10) Saito, A.; Taniguchi, A.; Kambara, Y.; Hanzawa, Y. Metal-Free [2 + 2 + 1] Annulation of Alkynes, Nitriles, and Oxygen Atoms: Iodine(III)-Mediated Synthesis of Highly Substituted Oxazoles. *Organic Letters* **2013**, *15* (11), 2672–2675. <https://doi.org/10.1021/ol4009816>.

- (11) Luo, Y.; Ji, K.; Li, Y.; Zhang, L. Tempering the Reactivities of Postulated α -Oxo Gold Carbenes Using Bidentate Ligands: Implication of Tricoordinated Gold Intermediates and the Development of an Expedient Bimolecular Assembly of 2,4-Disubstituted Oxazoles. *J Am Chem Soc* **2012**, *134* (42), 17412–17415. <https://doi.org/10.1021/ja307948m>.
- (12) Saridakis, I.; Kaiser, D.; Maulide, N. Unconventional Macrocyclizations in Natural Product Synthesis. *ACS Central Science* **2020**, *6* (11), 1869–1889. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00599>.
- (13) Martí-Centelles, V.; Pandey, M. D.; Burguete, M. I.; Luis, S. v. Macrocyclization Reactions: The Importance of Conformational, Configurational, and Template-Induced Preorganization. *Chemical Reviews* **2015**, *115* (16), 8736–8834. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00056>.
- (14) Yu, X.; Sun, D. Macrocyclic Drugs and Synthetic Methodologies toward Macrocycles. *Molecules* **2013**, *18* (6), 6230–6268. <https://doi.org/10.3390/molecules18066230>.
- (15) Parenty, A.; Moreau, X.; Niel, G.; Campagne, J.-M. Update 1 of: Macrolactonizations in the Total Synthesis of Natural Products. *Chemical Reviews* **2013**, *113* (1), PR1–PR40. <https://doi.org/10.1021/cr300129n>.
- (16) Yadav, J. S.; Das, S. K.; Sabitha, G. Stereoselective Total Synthesis of FD-891. *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77* (24), 11109–11118. <https://doi.org/10.1021/jo302205t>.
- (17) Ghosh, A. K.; Wang, Y. A Macrolactonization-Based Strategy to Obtain Microtubule-Stabilizing Agent (–)-Laulimalide. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42* (20), 3399–3401. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)00436-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)00436-1).
- (18) Newhouse, T.; Lewis, C. A.; Baran, P. S. Enantiospecific Total Syntheses of Kapakahines B and F. *J Am Chem Soc* **2009**, *131* (18), 6360–6361. <https://doi.org/10.1021/ja901573x>.
- (19) Nicolaou, K. C.; Chen, D. Y.-K.; Huang, X.; Ling, T.; Bella, M.; Snyder, S. A. Chemistry and Biology of Diazonamide A: First Total Synthesis and Confirmation of the True Structure. *J Am Chem Soc* **2004**, *126* (40), 12888–12896. <https://doi.org/10.1021/ja040092i>.
- (20) Marsault, E.; Peterson, M. L. Macrocycles Are Great Cycles: Applications, Opportunities, and Challenges of Synthetic Macrocycles in Drug Discovery. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54* (7), 1961–2004. <https://doi.org/10.1021/jm1012374>.

- (21) Wessjohann, L. A.; Ruijter, E. Strategies for Total and Diversity-Oriented Synthesis of Natural Product(-Like) Macrocycles. In *Natural Product Synthesis I. Topics in Current Chemistry, vol 243*; Springer: Berlin, Heidelberg, 2005; pp 137–184.
- (22) Yu, M.; Wang, C.; Kyle, A. F.; Jakubec, P.; Dixon, D. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. Synthesis of Macrocyclic Natural Products by Catalyst-Controlled Stereoselective Ring-Closing Metathesis. *Nature* **2011**, *479* (7371), 88–93. <https://doi.org/10.1038/nature10563>.
- (23) Rosebrugh, L. E.; Herbert, M. B.; Marx, V. M.; Keitz, B. K.; Grubbs, R. H. Highly Active Ruthenium Metathesis Catalysts Exhibiting Unprecedented Activity and Z -Selectivity. *J Am Chem Soc* **2013**, *135* (4), 1276–1279. <https://doi.org/10.1021/ja311916m>.
- (24) Marx, V. M.; Herbert, M. B.; Keitz, B. K.; Grubbs, R. H. Stereoselective Access to Z and E Macrocycles by Ruthenium-Catalyzed Z -Selective Ring-Closing Metathesis and Ethenolysis. *J Am Chem Soc* **2013**, *135* (1), 94–97. <https://doi.org/10.1021/ja311241q>.
- (25) Higman, C. S.; Lummiss, J. A. M.; Fogg, D. E. Olefin Metathesis at the Dawn of Implementation in Pharmaceutical and Specialty-Chemicals Manufacturing. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55* (11), 3552–3565. <https://doi.org/10.1002/anie.201506846>.
- (26) Rosenquist, Å.; Samuelsson, B.; Johansson, P.-O.; Cummings, M. D.; Lenz, O.; Raboisson, P.; Simmen, K.; Vendeville, S.; de Kock, H.; Nilsson, M.; Horvath, A.; Kalmeijer, R.; de la Rosa, G.; Beumont-Mauviel, M. Discovery and Development of Simeprevir (TMC435), a HCV NS3/4A Protease Inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *57* (5), 1673–1693. <https://doi.org/10.1021/jm401507s>.
- (27) Vitkovska, V.; Zogota, R.; Kalnins, T.; Zelencova, D.; Suna, E. Aliphatic Chain-Containing Macrocycles as Diazonamide A Analogs. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2020**, *56* (5). <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02704-6>.
- (28) Mai, C.-K.; Sammons, M. F.; Sammakia, T. A Concise Formal Synthesis of Diazonamide A by the Stereoselective Construction of the C10 Quaternary Center. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49* (13), 2397–2400. <https://doi.org/10.1002/anie.200906318>.
- (29) Moore, M. J.; Qu, S.; Tan, C.; Cai, Y.; Mogi, Y.; Jamin Keith, D.; Boger, D. L. Next-Generation Total Synthesis of Vancomycin. *J Am Chem Soc* **2020**, *142* (37), 16039–16050. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c07433>.

- (30) Kazak, M.; Vasilevska, A.; Suna, E. Preparative Scale Synthesis of Functionalized Bioxazole. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2020**, *56* (3), 355–364. <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02667-8>.
- (31) Suna, E.; Kalnins, T.; Kazak, M.; Vitkovska, V.; Narvaiss, N.; Zelencova, D.; Jaudzems, K. STRUCTURALLY SIMPLIFIED DIAZONAMIDE ANALOGS AS ANTIMITOTIC AGENTS. WO 2021/130515 A1, 2021.
- (32) Tuttle, J. B.; Azzarelli, J. M.; Bechle, B. M.; Dounay, A. B.; Evrard, E.; Gan, X.; Ghosh, S.; Henderson, J.; Kim, J.-Y.; Parikh, V. D.; Verhoest, P. R. Synthesis of Ortho-Substituted Nitroaromatics via Improved Negishi Coupling Conditions. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52* (41), 5211–5213. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.07.083>.
- (33) Hawkins, P. M. E.; Giltrap, A. M.; Nagalingam, G.; Britton, W. J.; Payne, R. J. Total Synthesis of Ecumicin. *Organic Letters* **2018**, *20* (4), 1019–1022. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03967>.
- (34) M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ort, D. J. F. Gaussian 09, Revision D.01. Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2016.

PATEICĪBAS

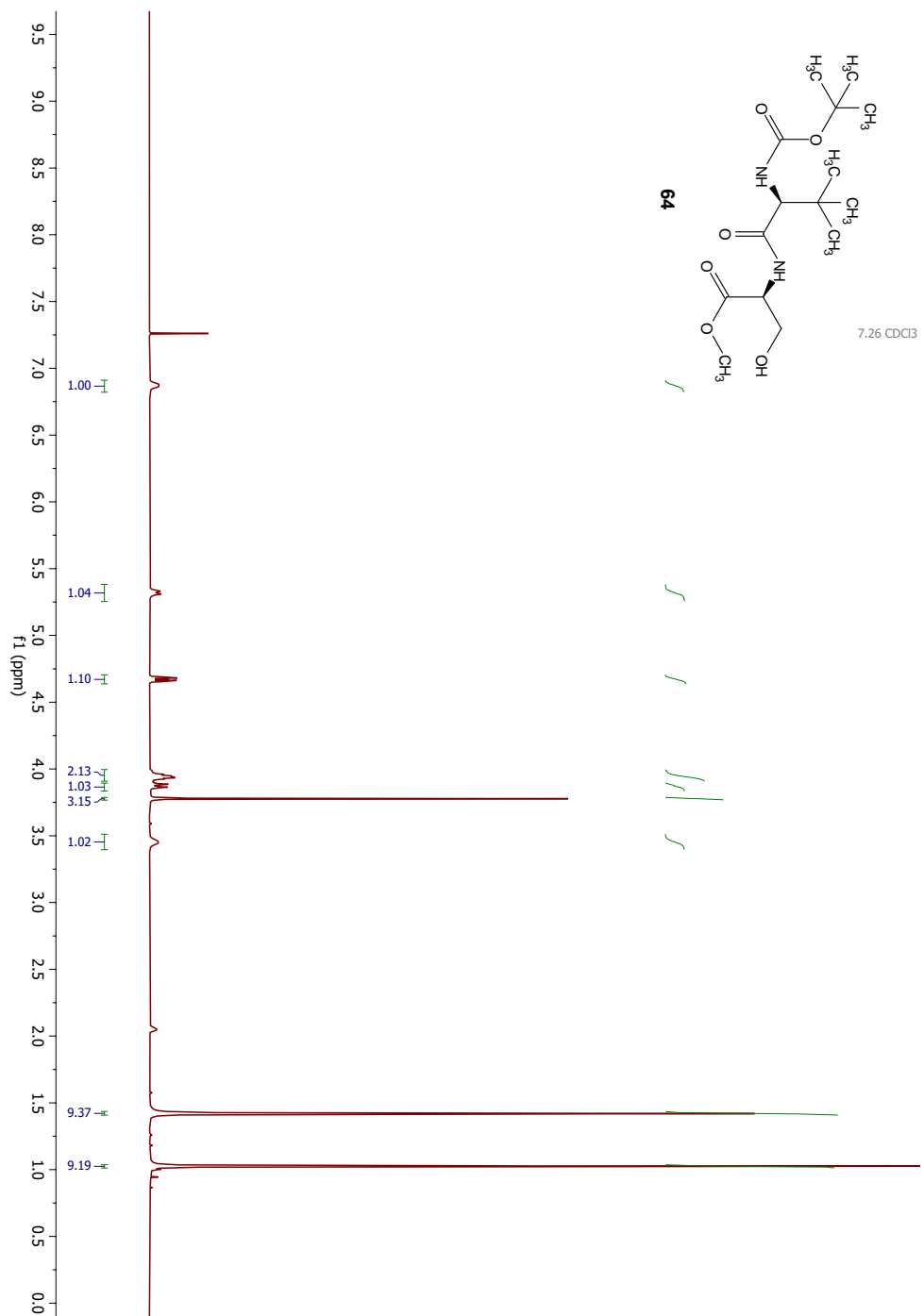
Izsaku pateicību *Dr. Chem. Artim Kinēnam* par palīdzību datormodelēšanas aprēķinu veikšanā un konsultēšanu ar aprēķiniem saistītajos jautājumos.

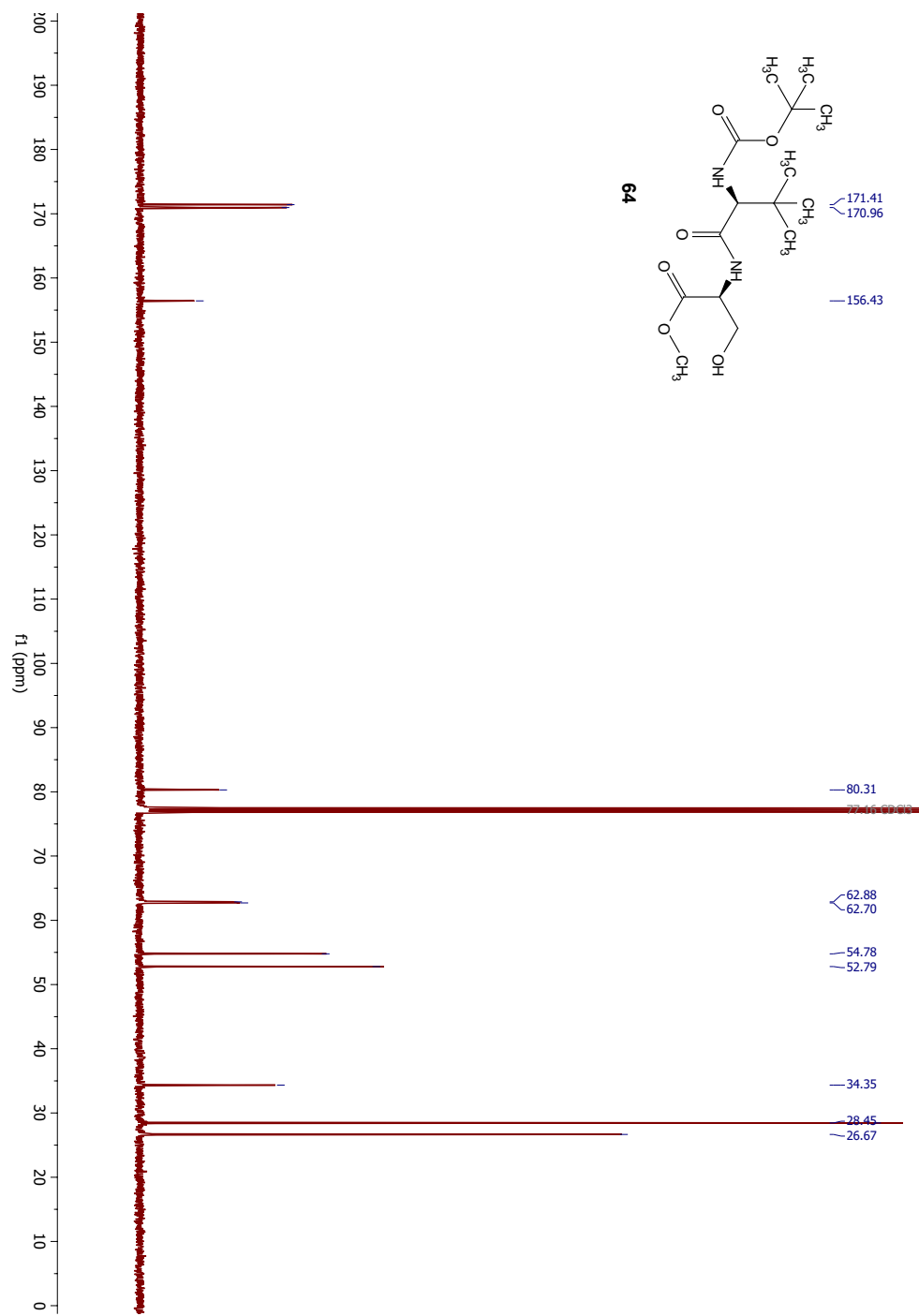
PIELIKUMI

1. pielikums

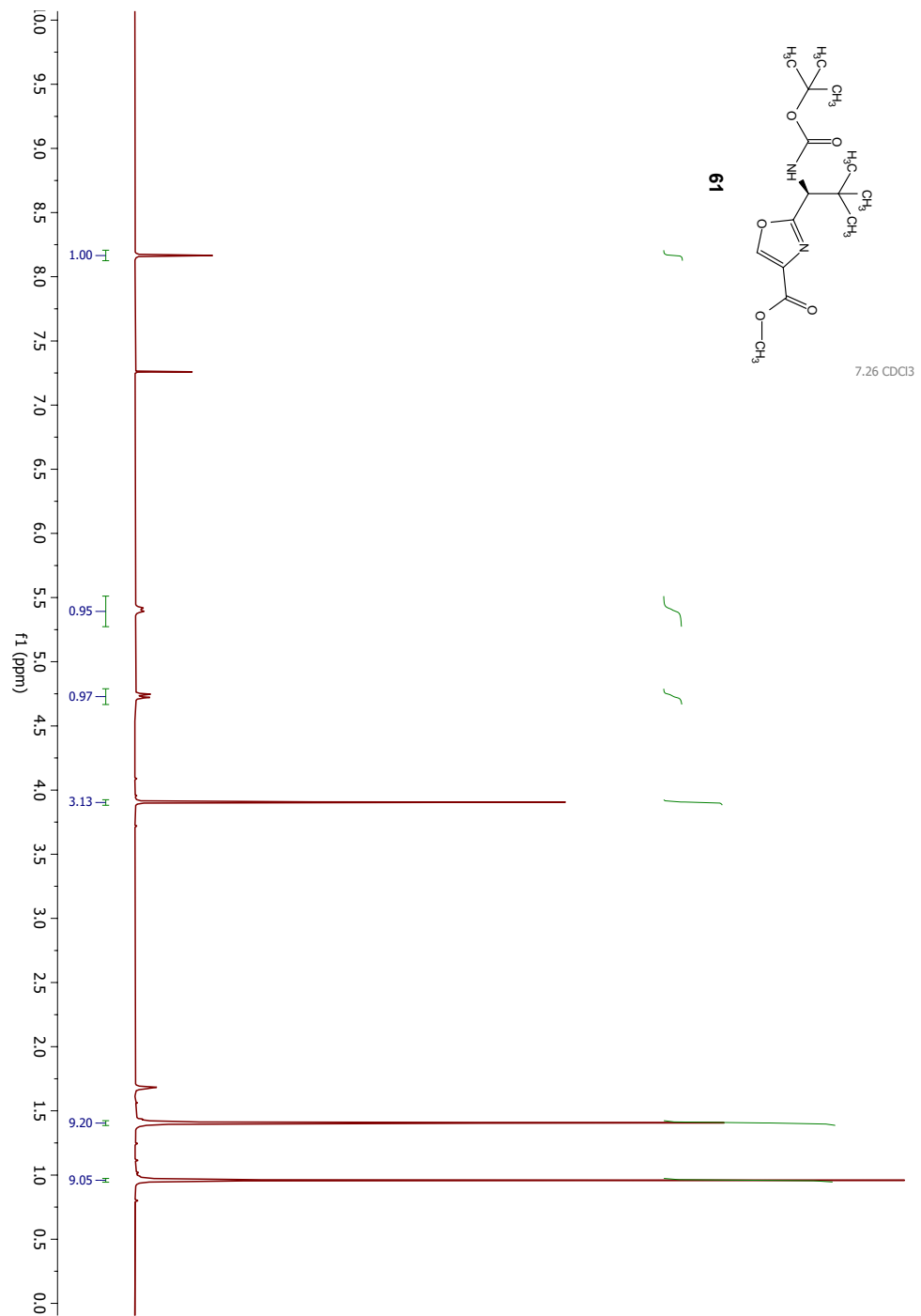
Iegūto savienojumu ^1H - un ^{13}C -KMR spektri

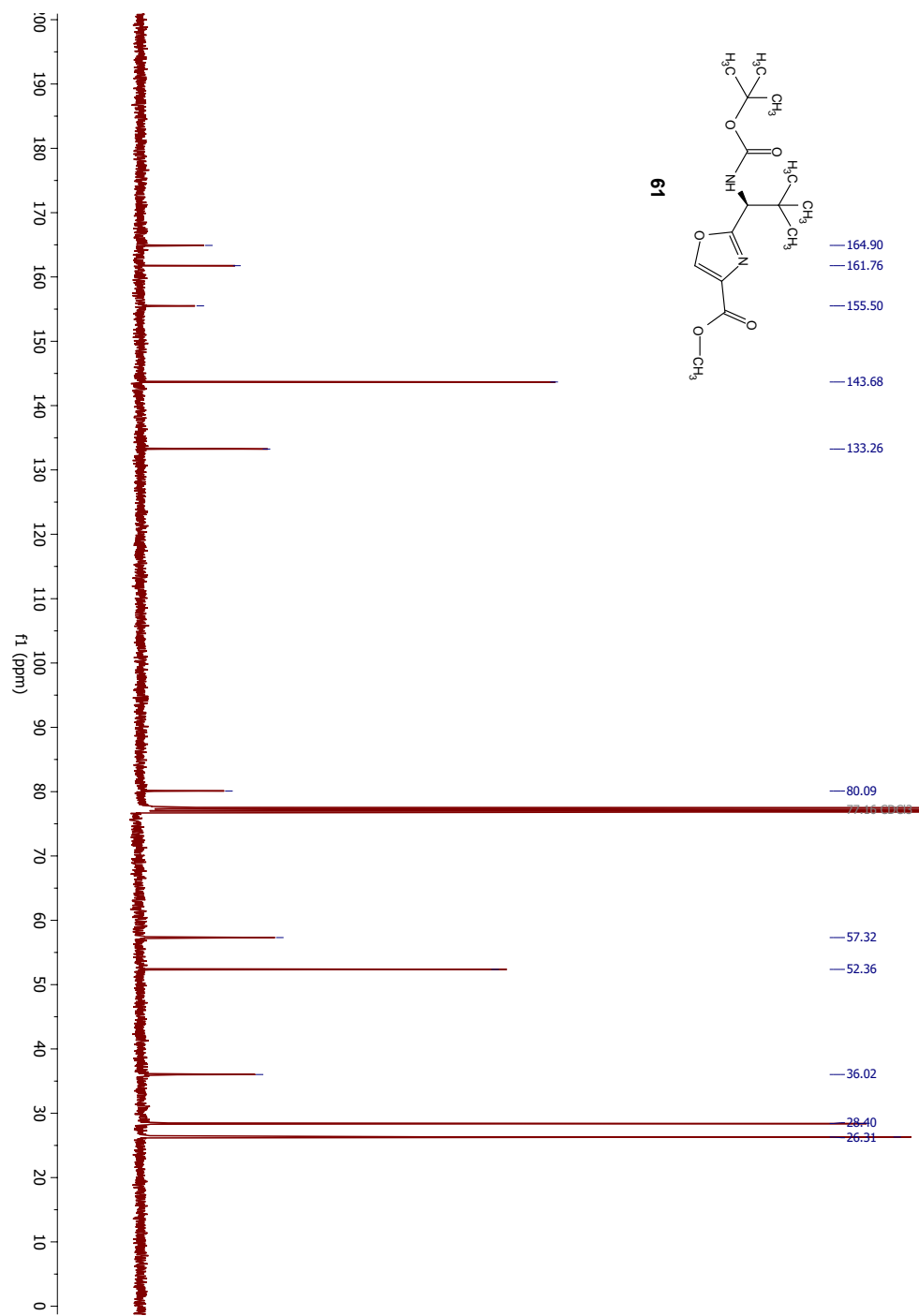
Savienojums **64**:



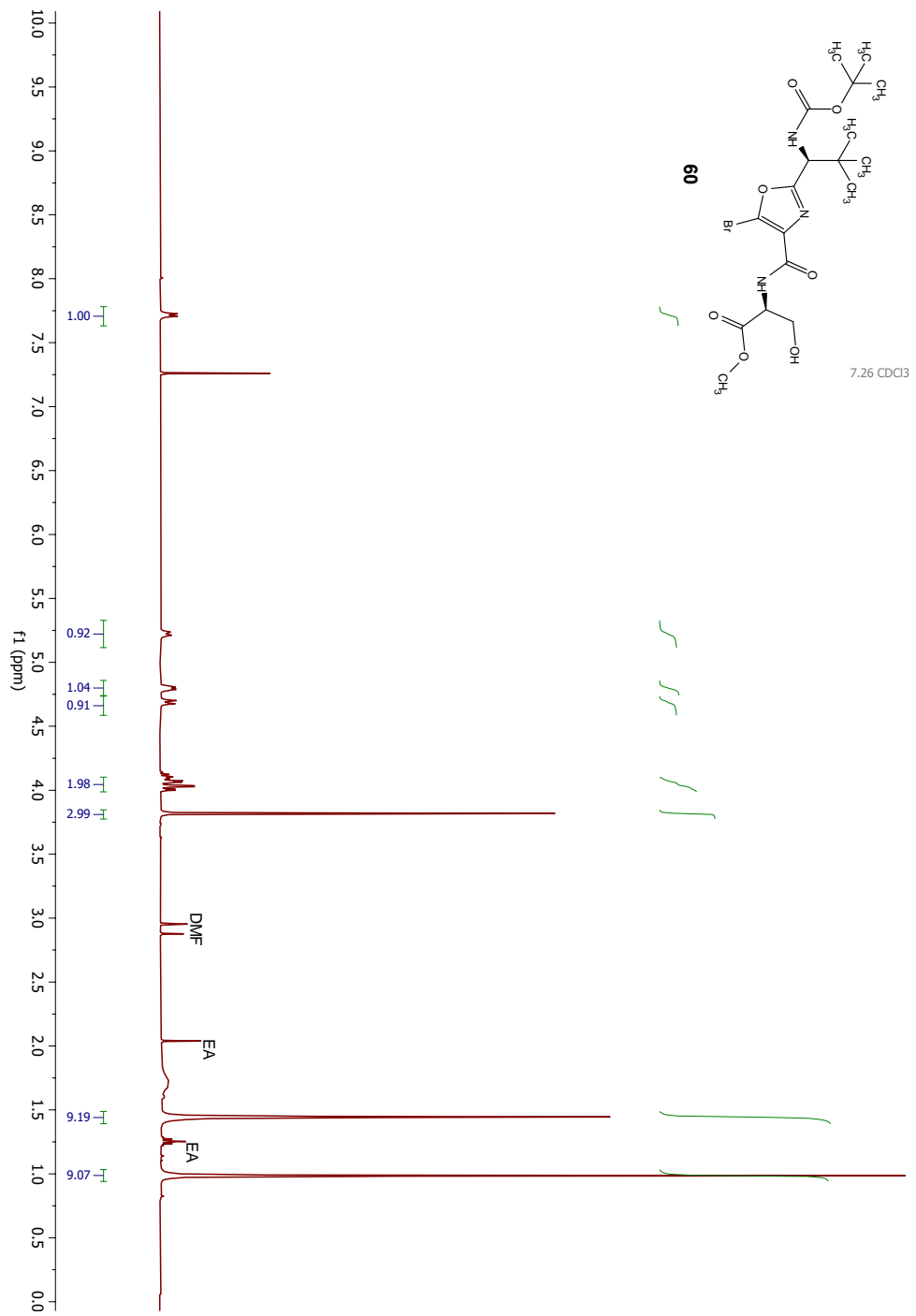


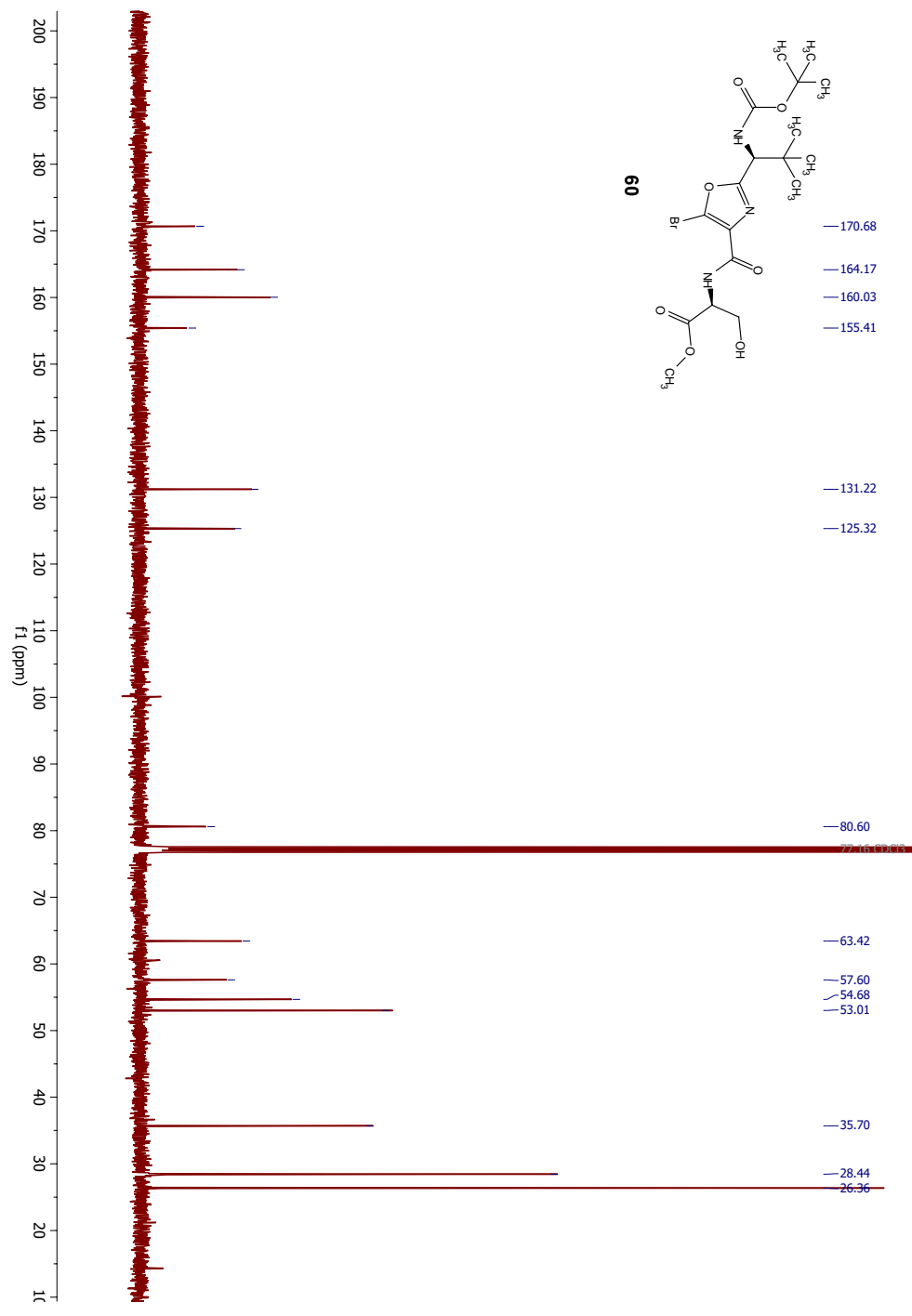
Savienojums **61**:



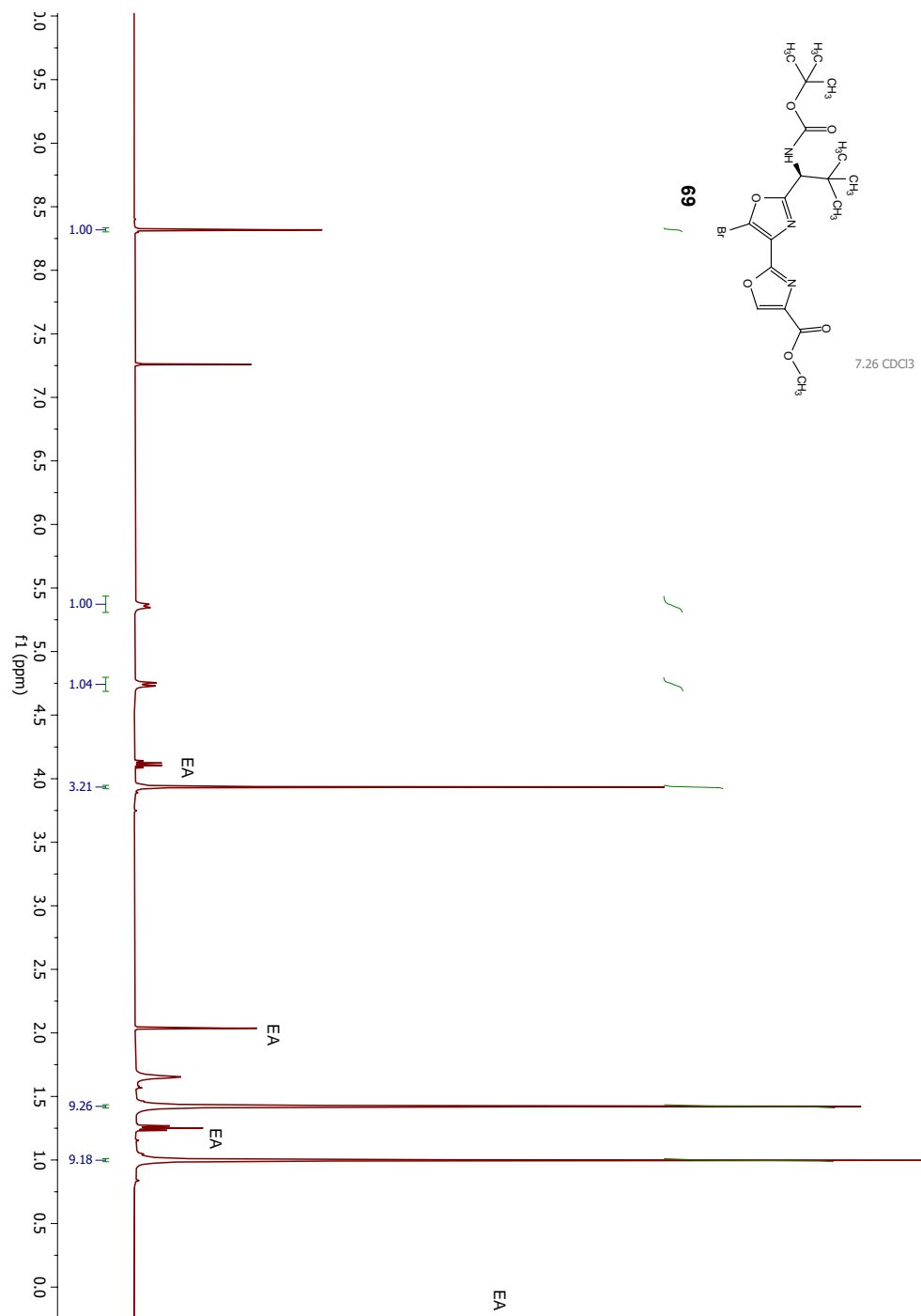


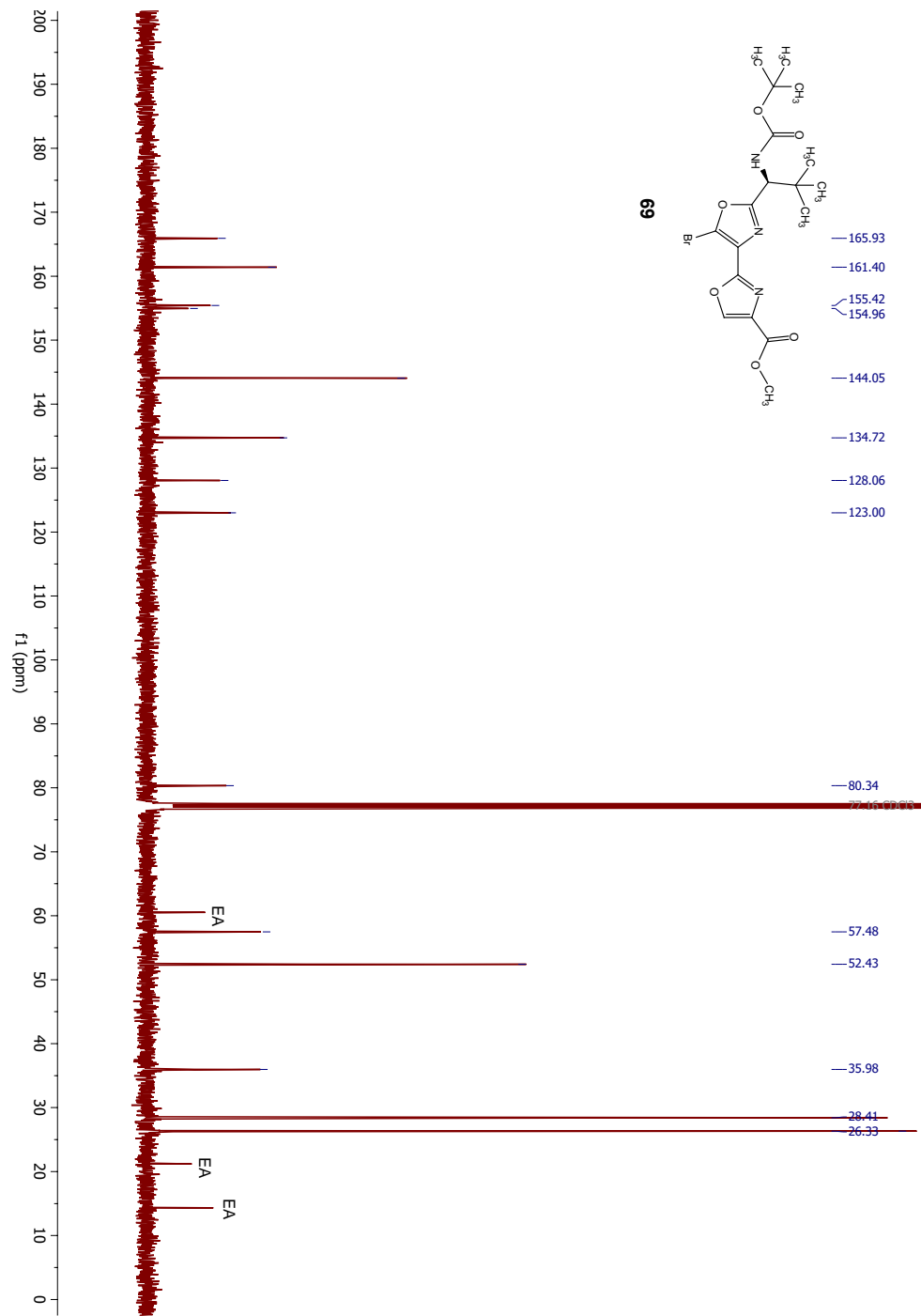
Savienojums **60**:



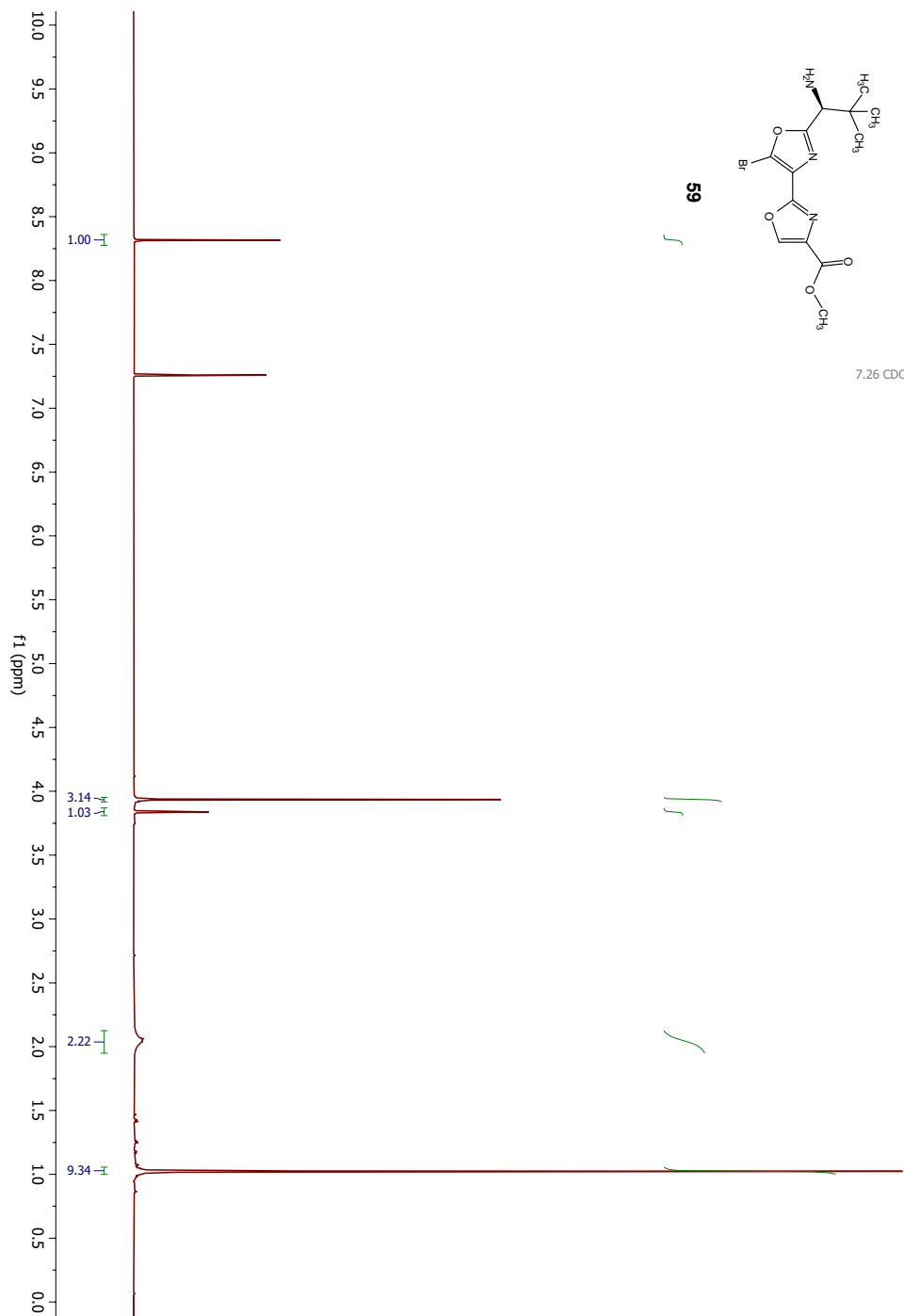


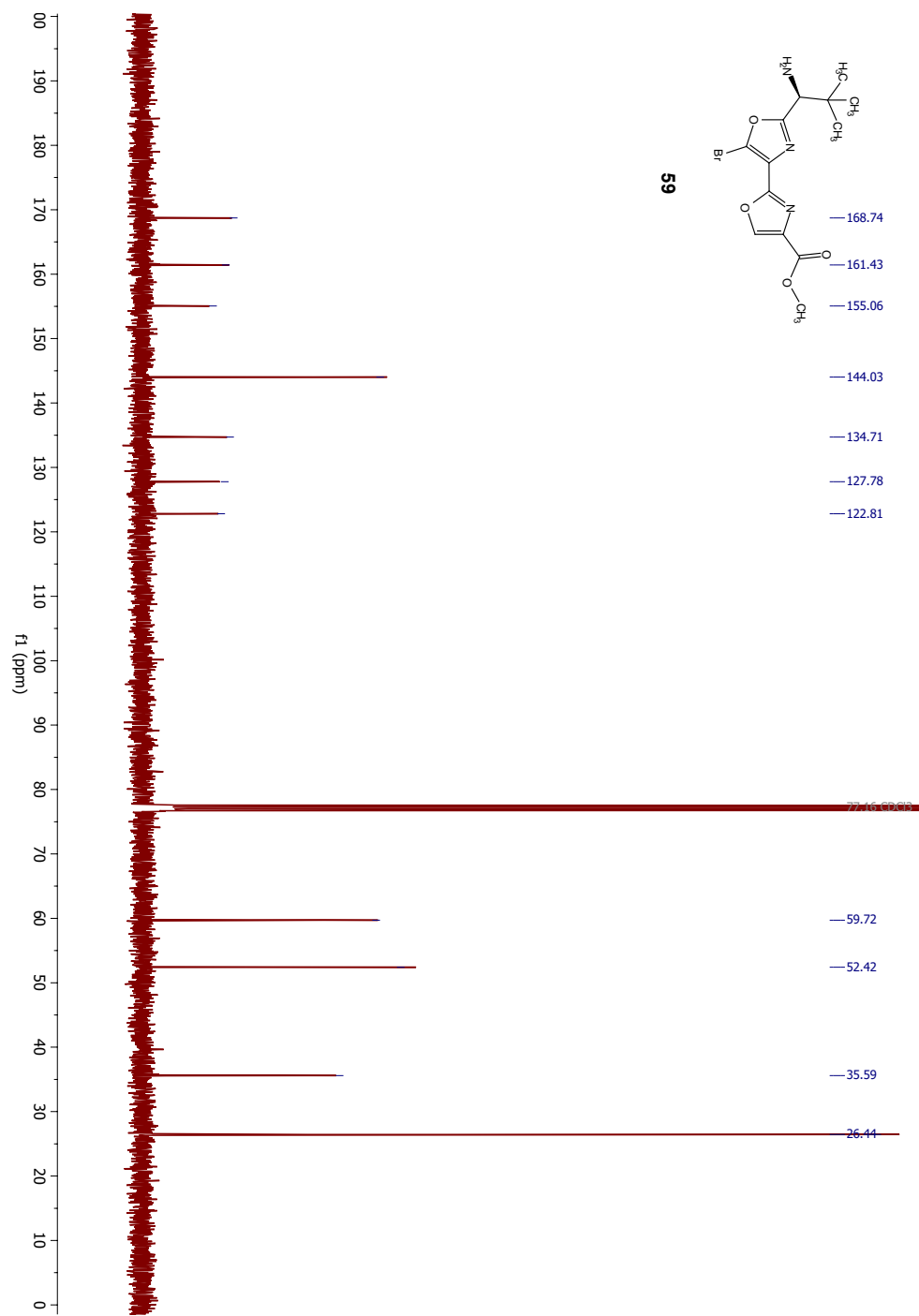
Savienojums **69**:



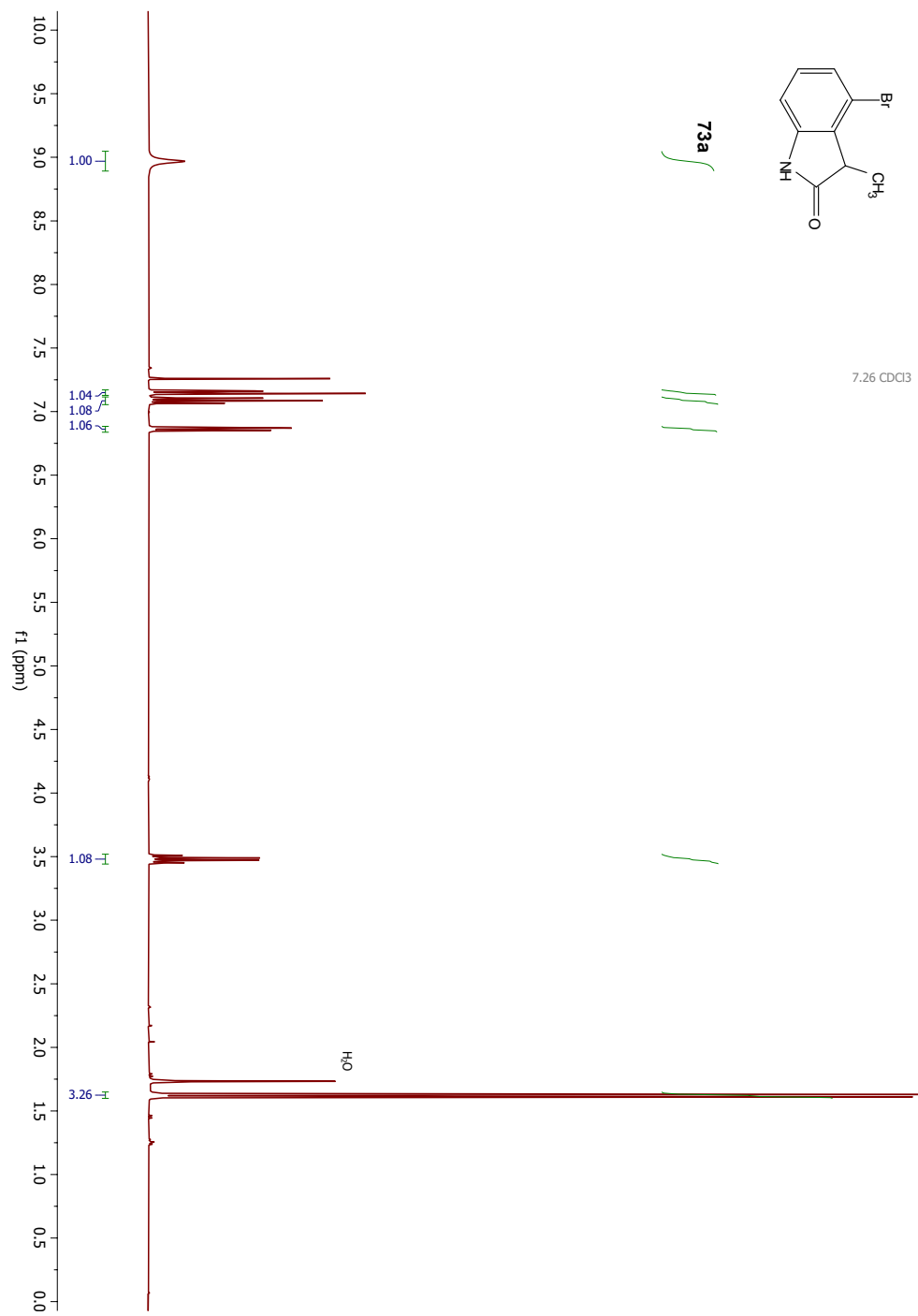


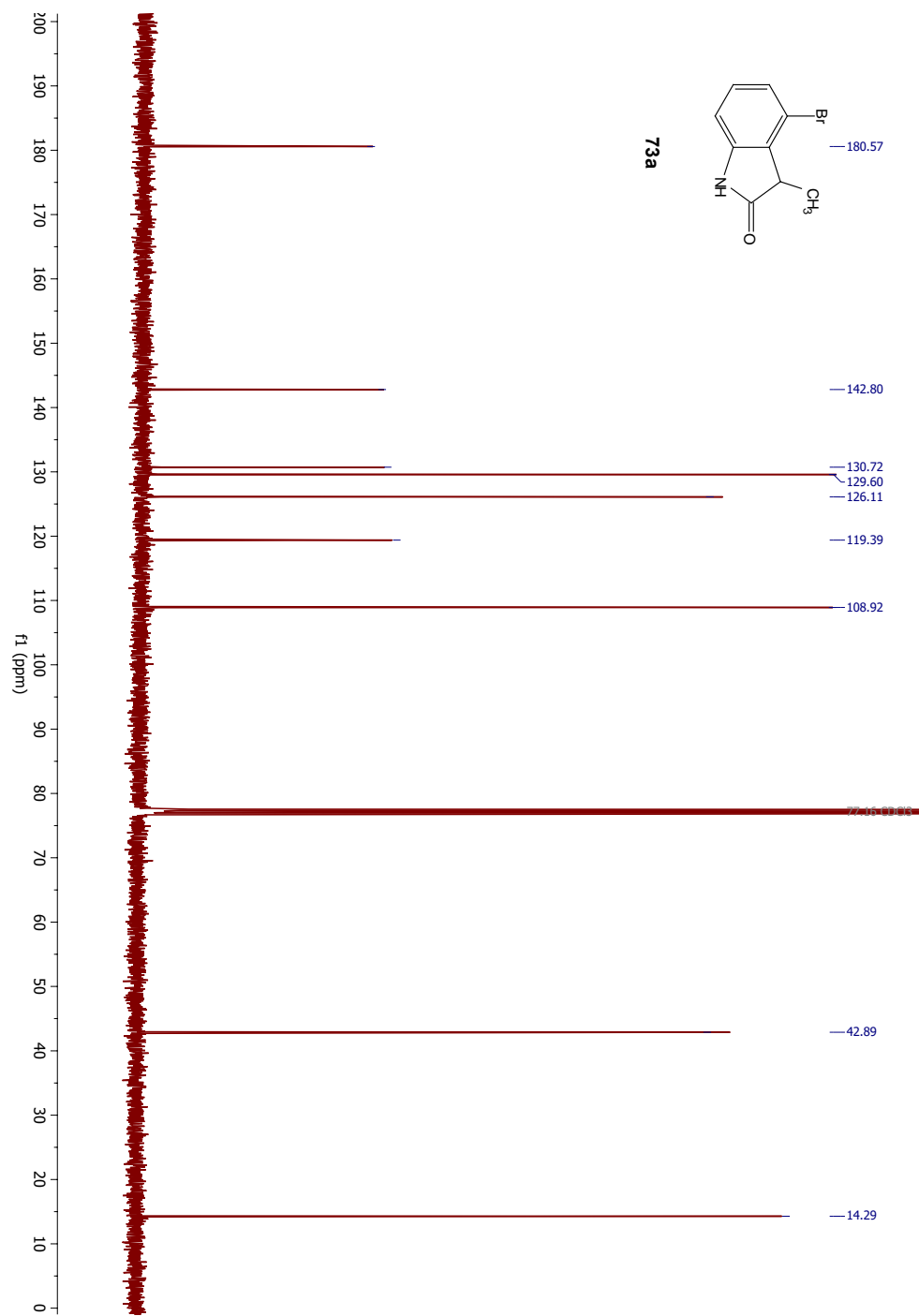
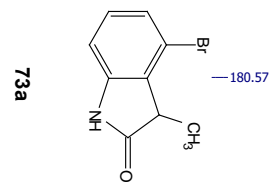
Savienojums **59**:



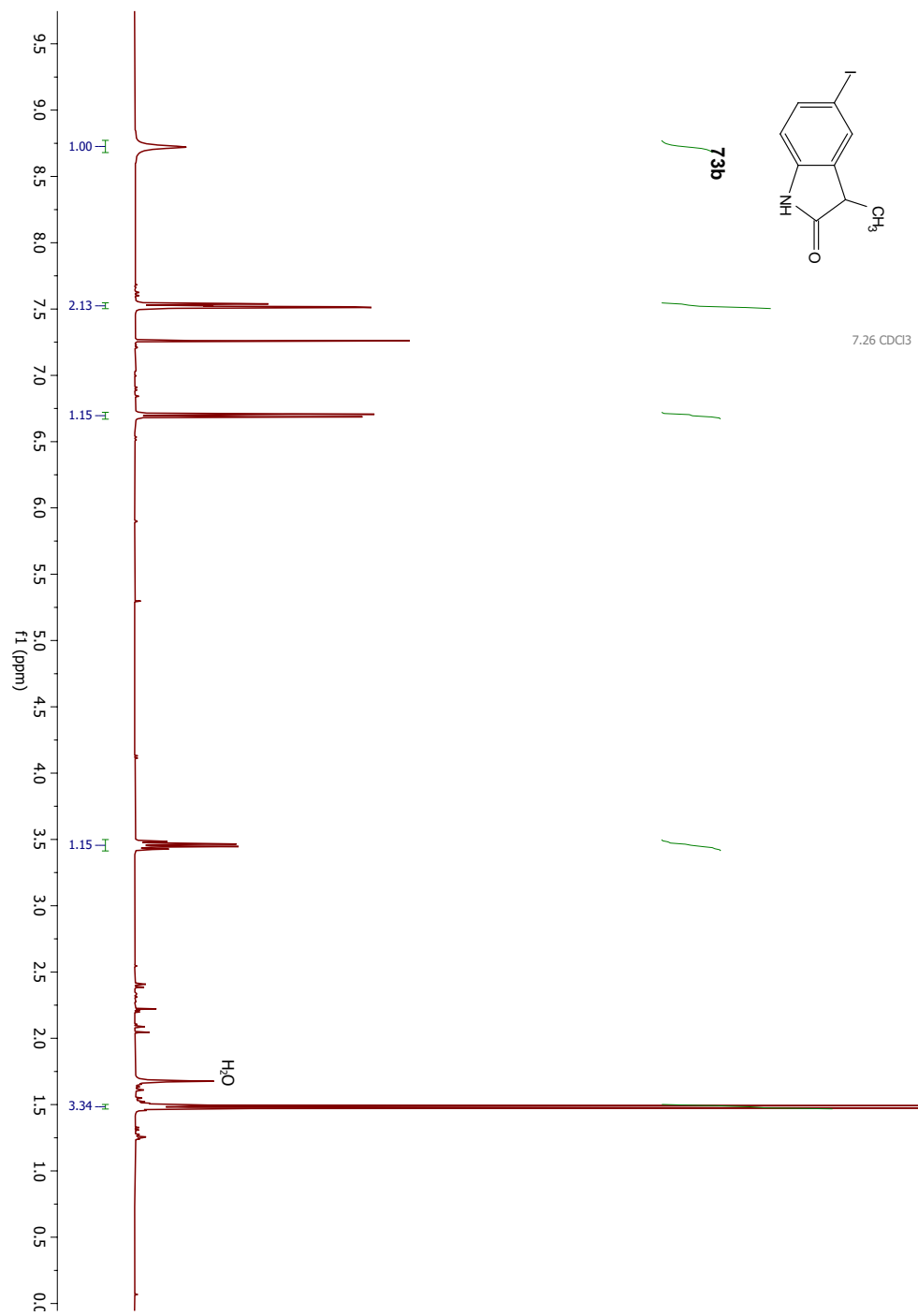


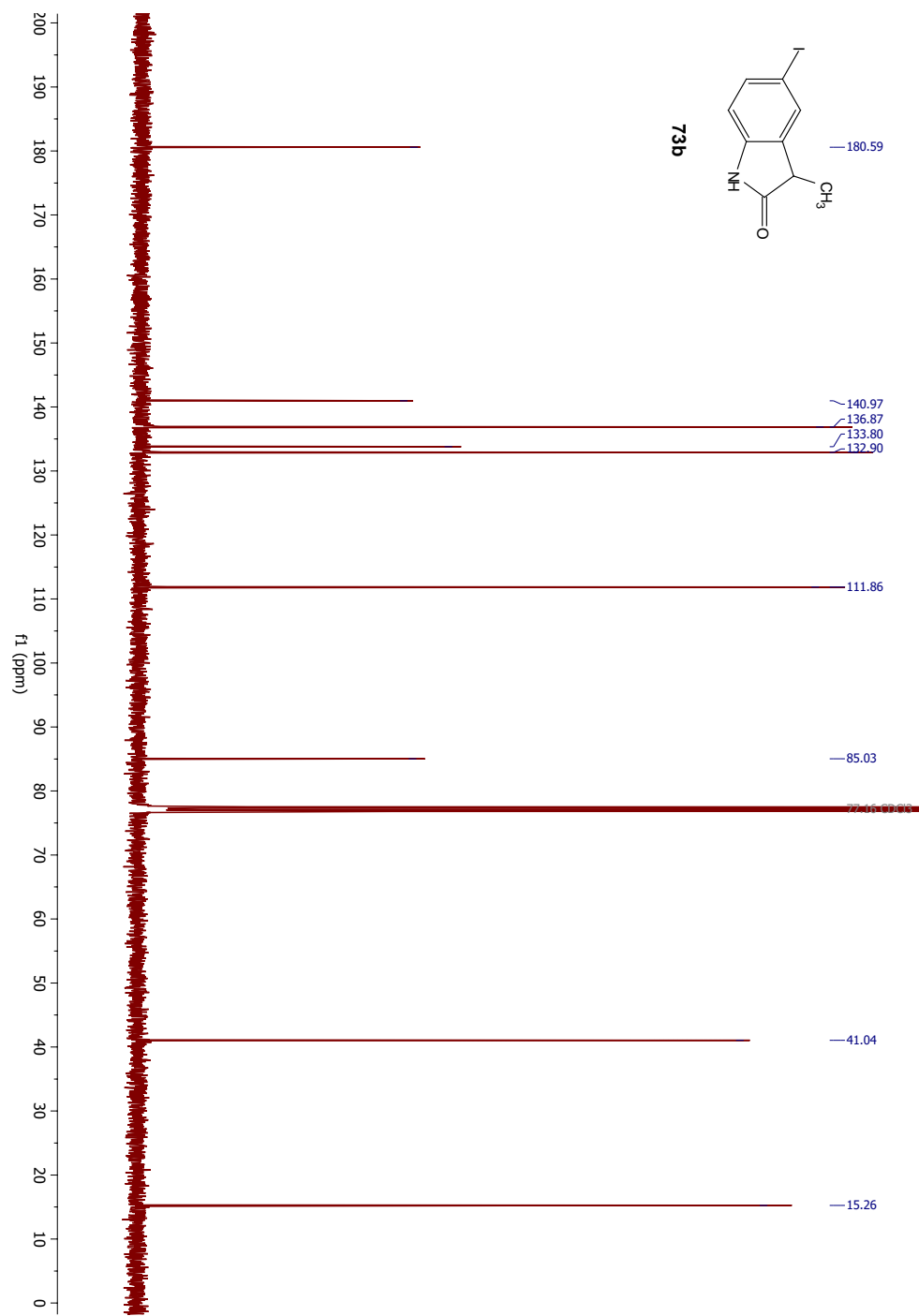
Savienojums **73a**:



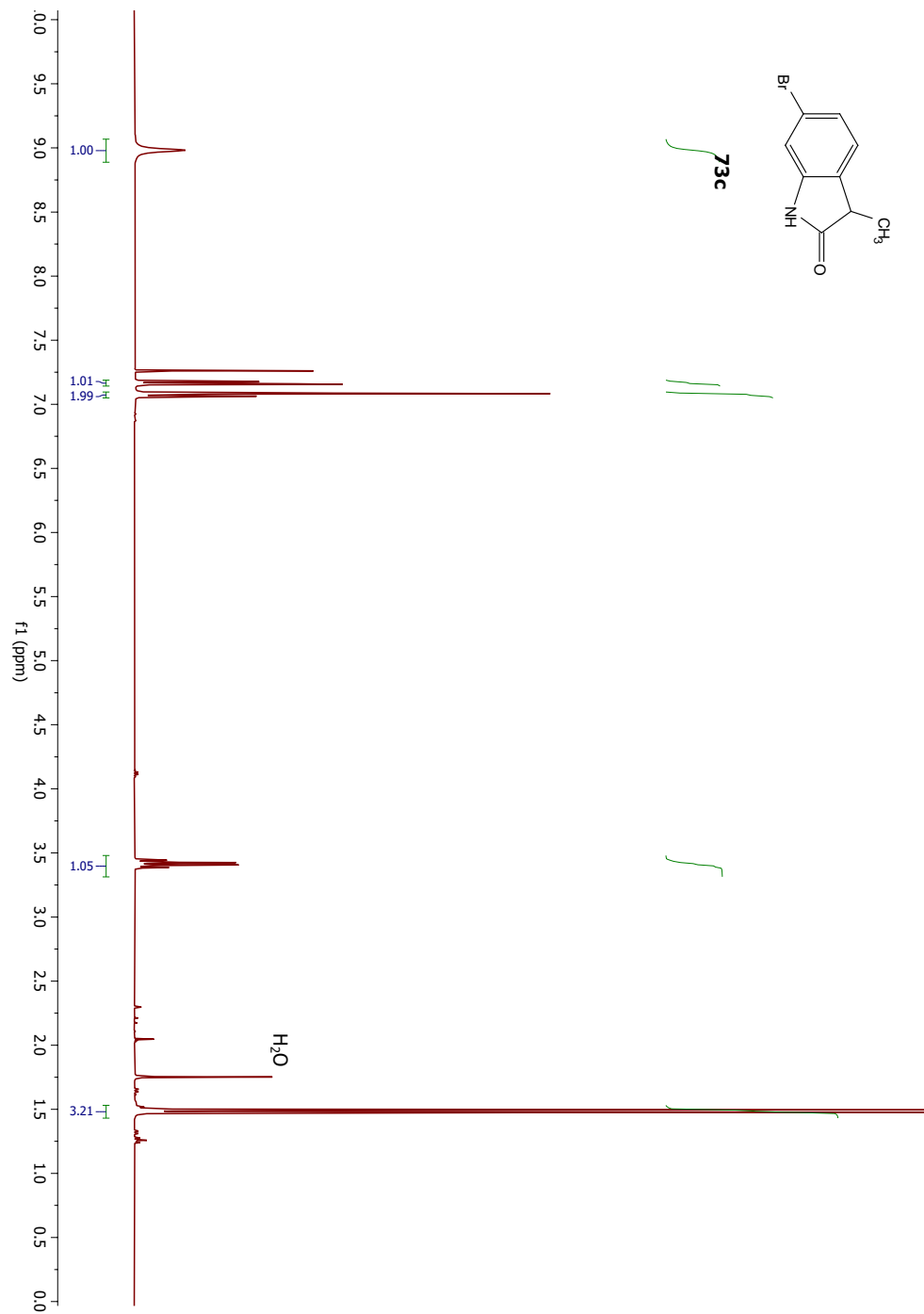


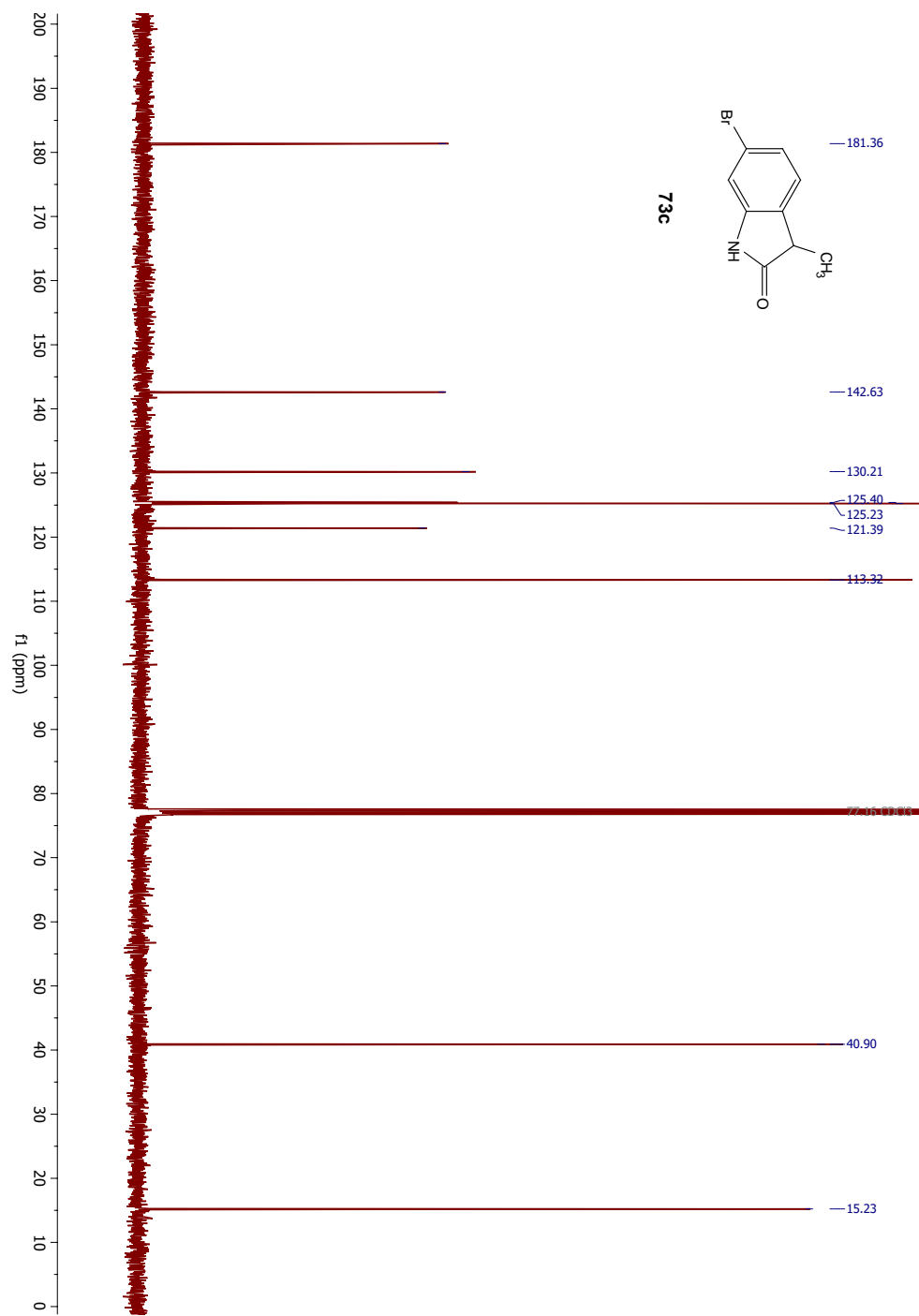
Savienojums **73b**:



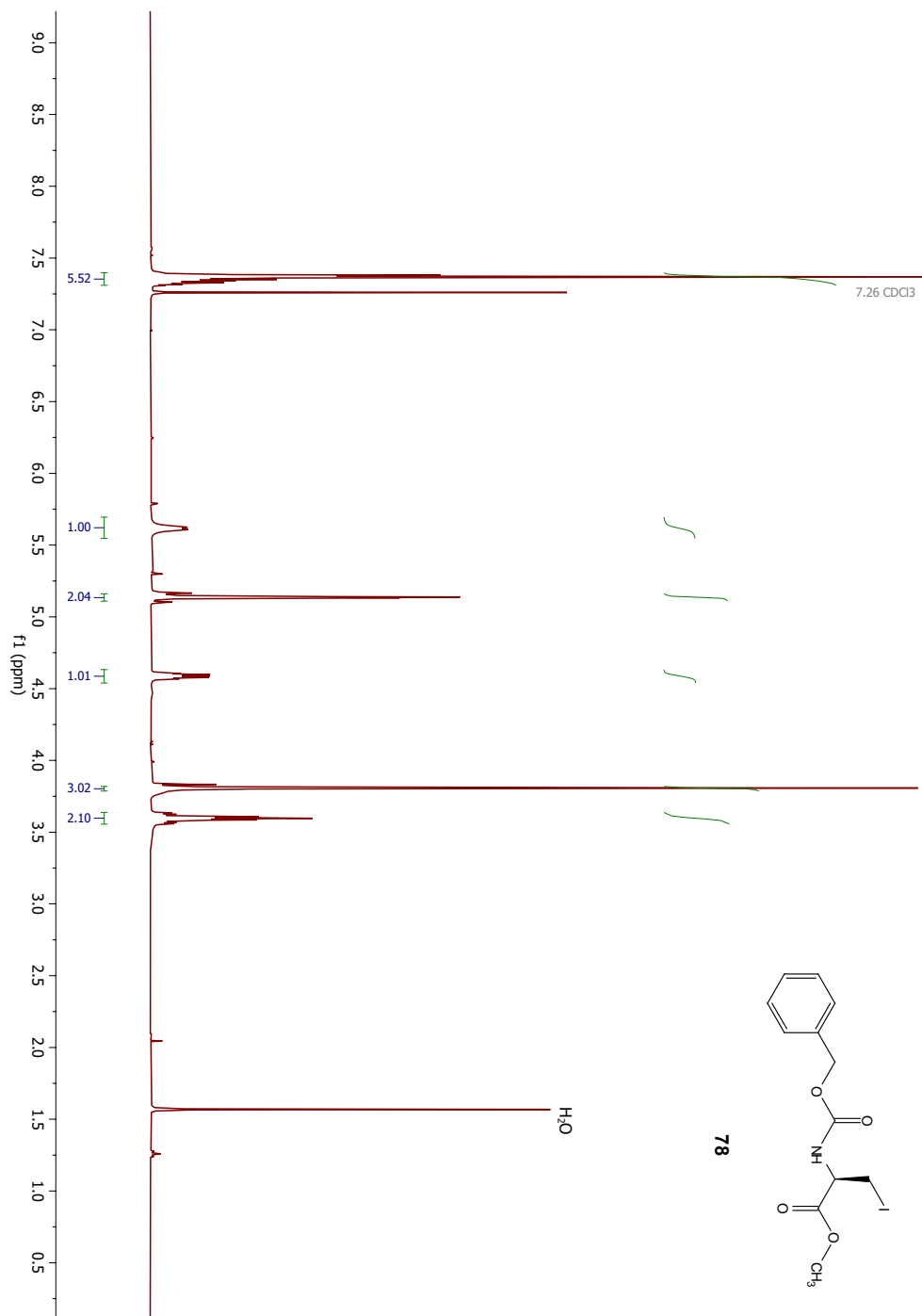


Savienojums **73c**:

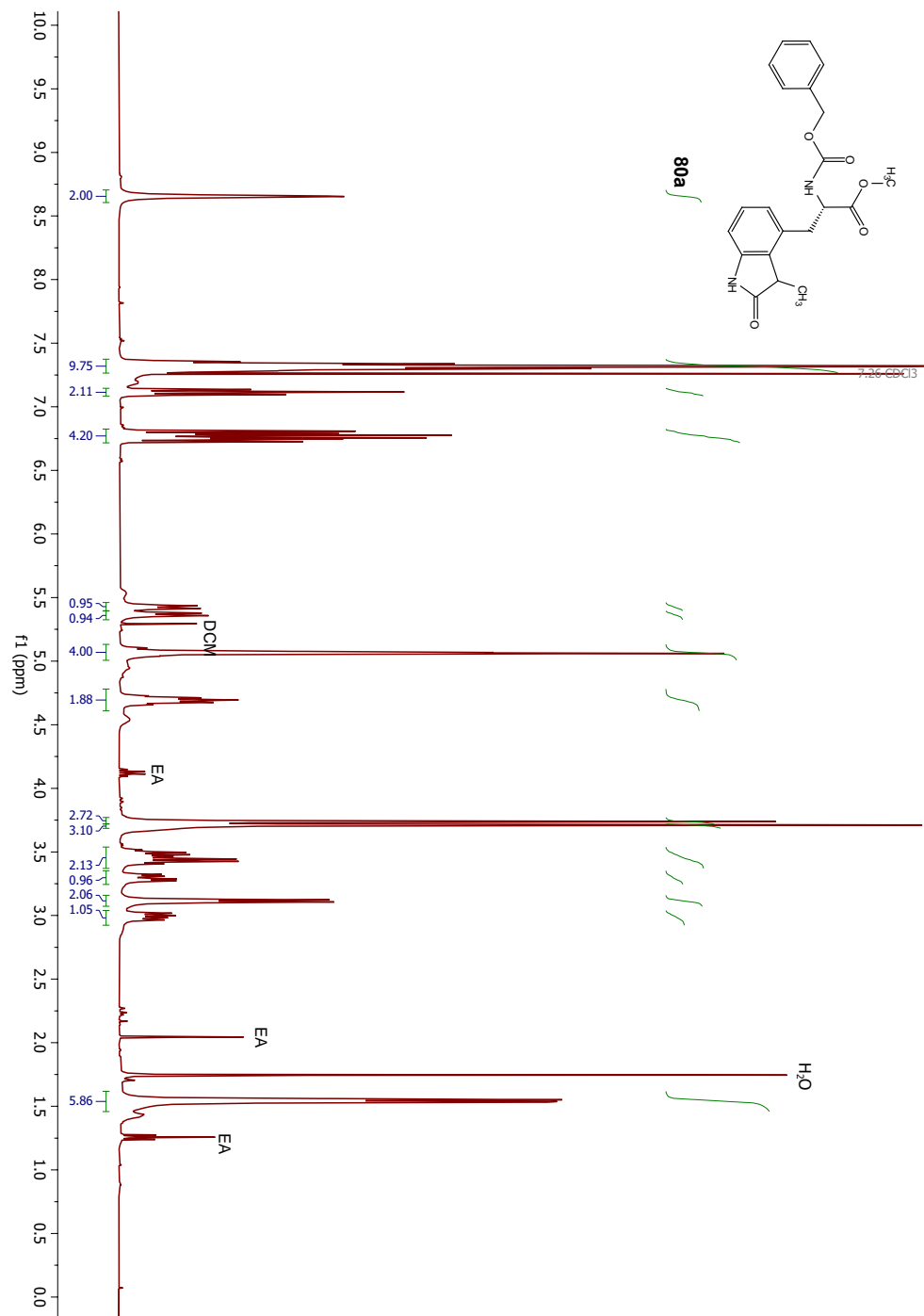


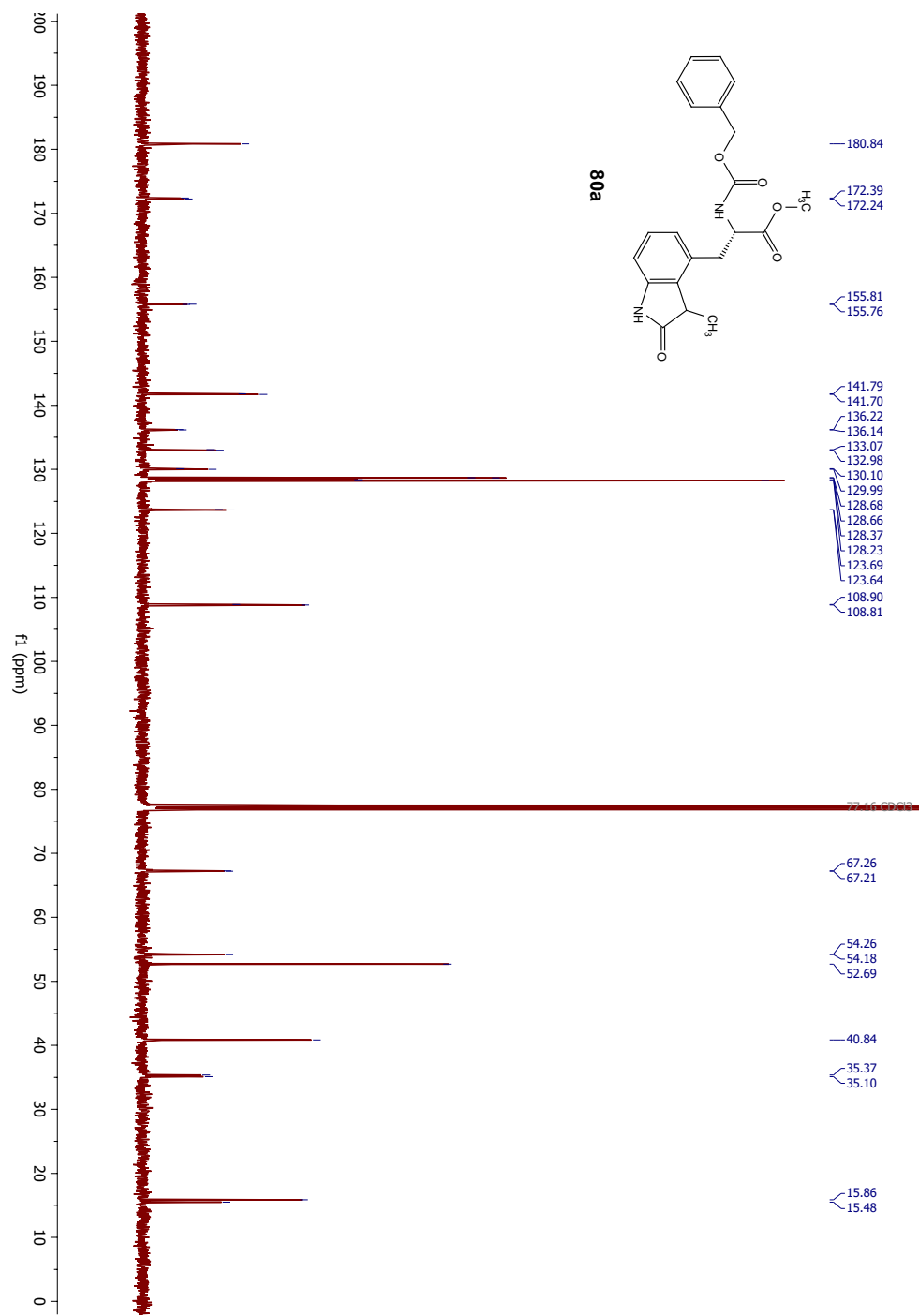


Savienojums **78**:

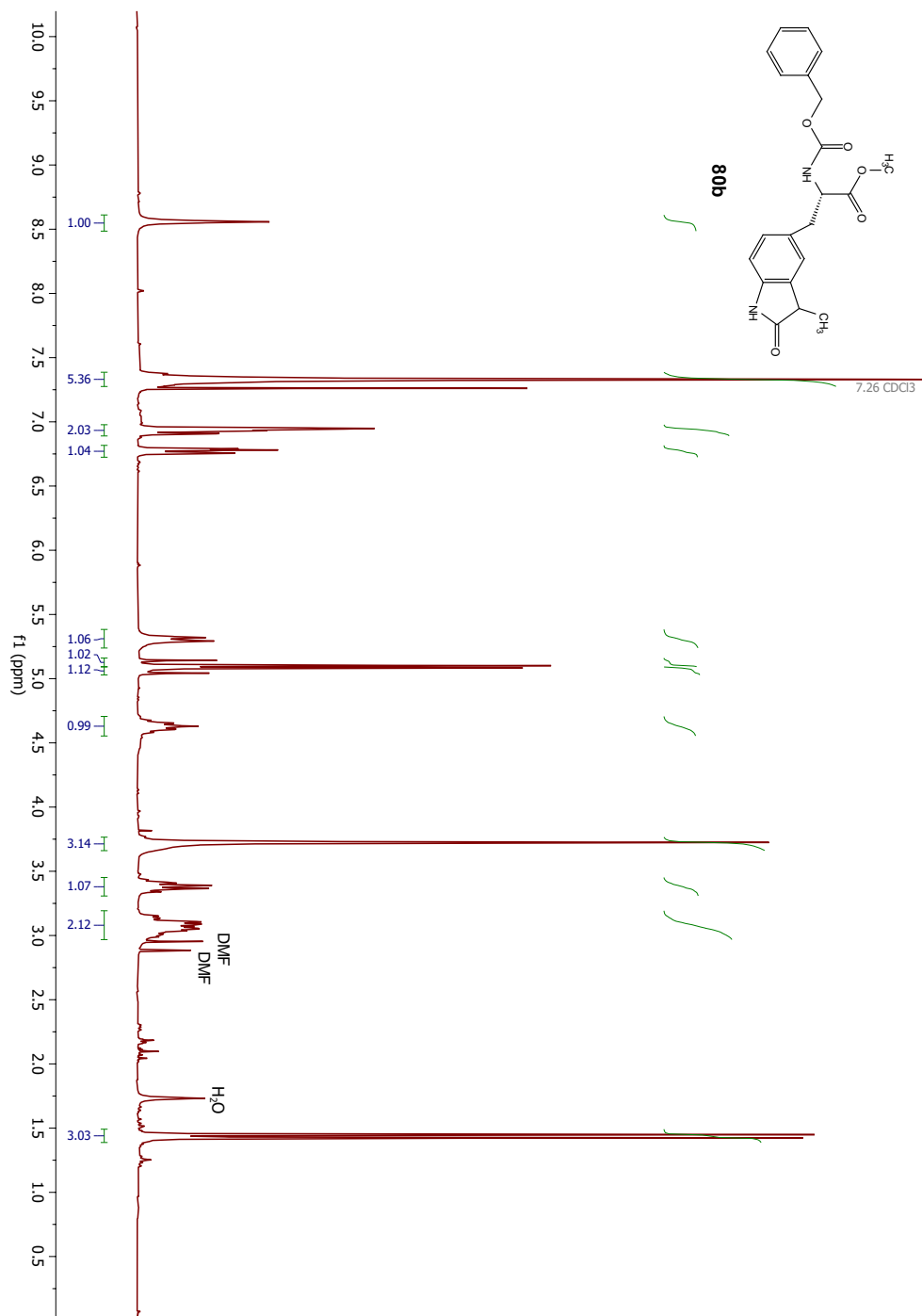


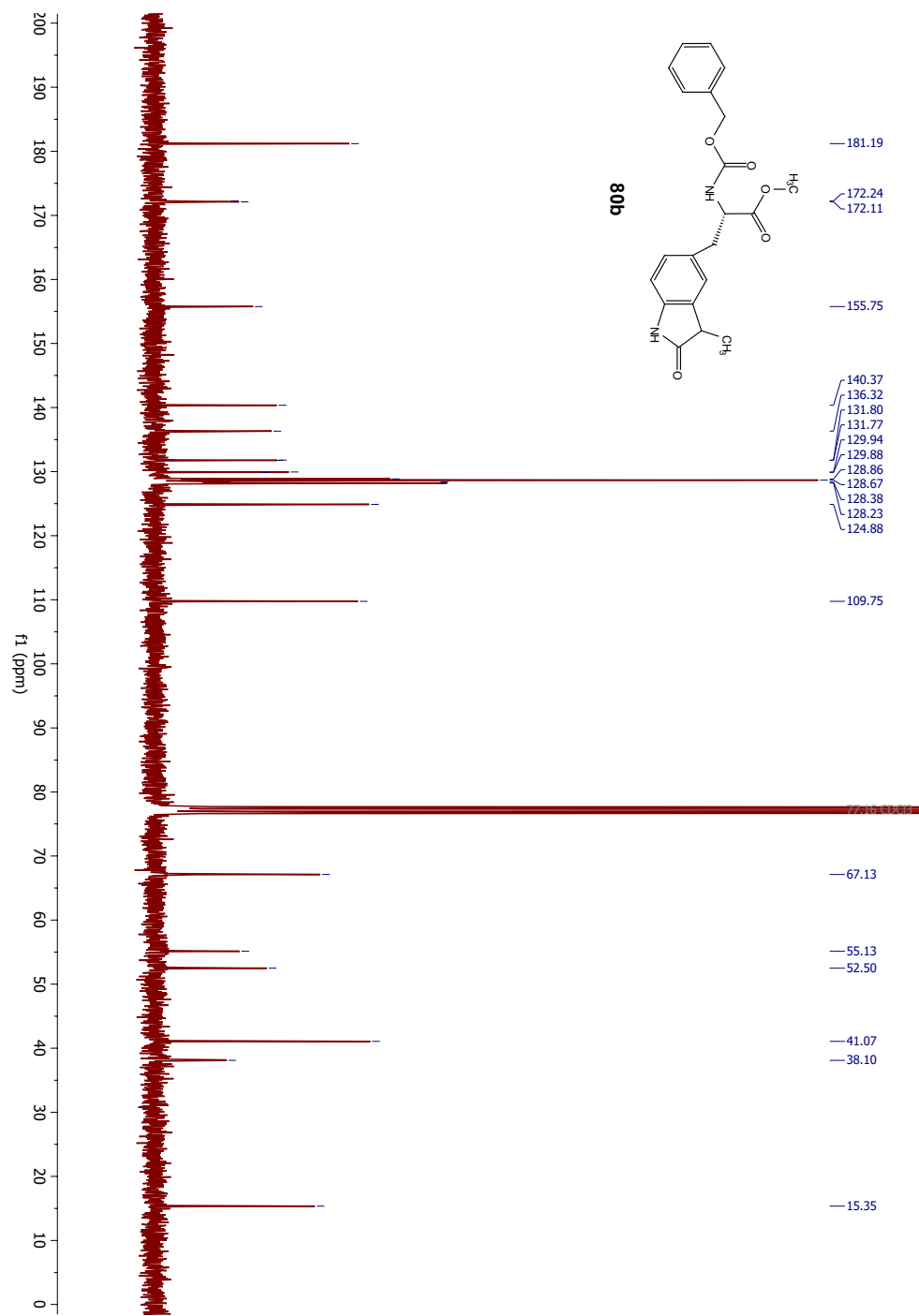
Savienojums **80a**:



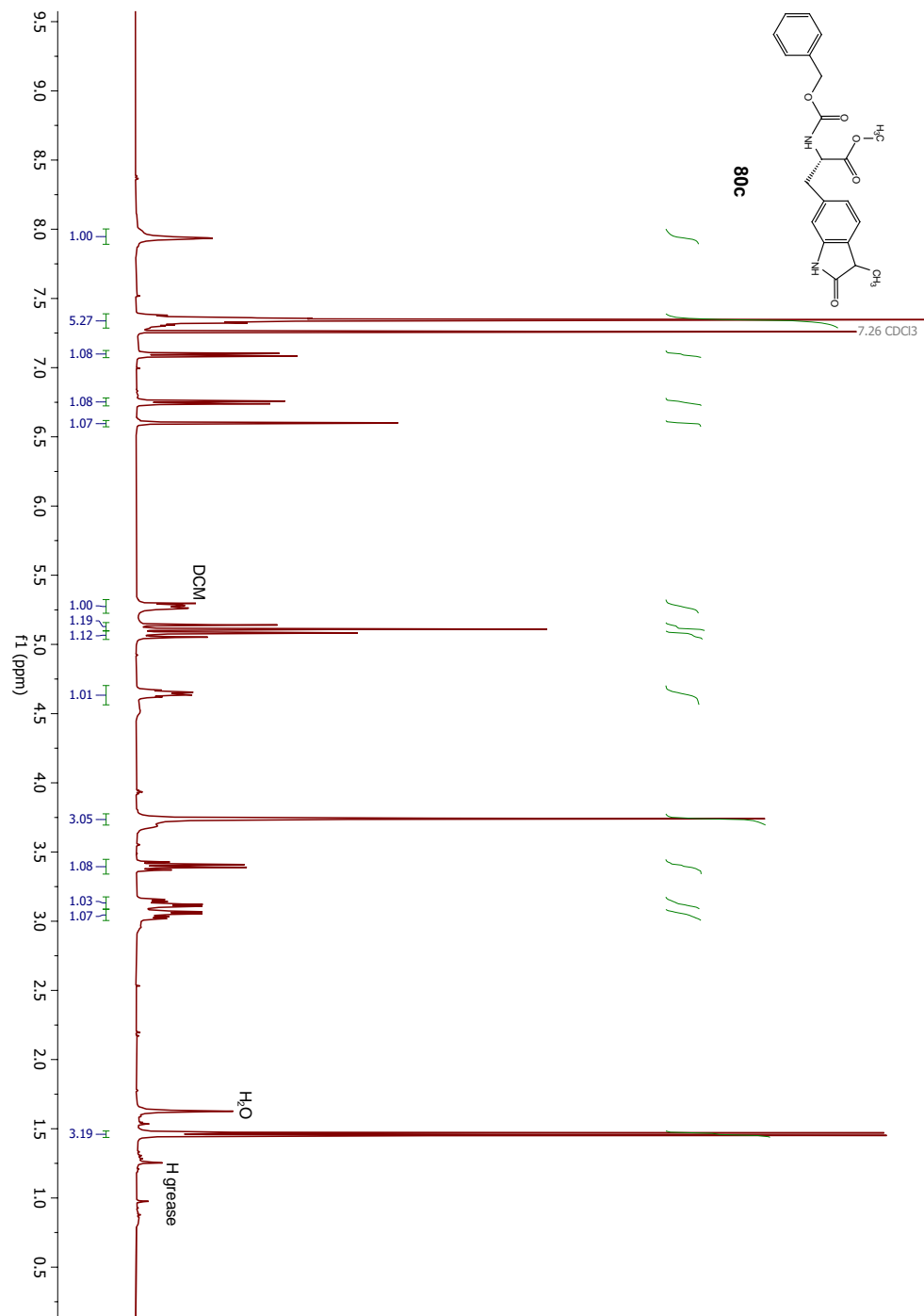


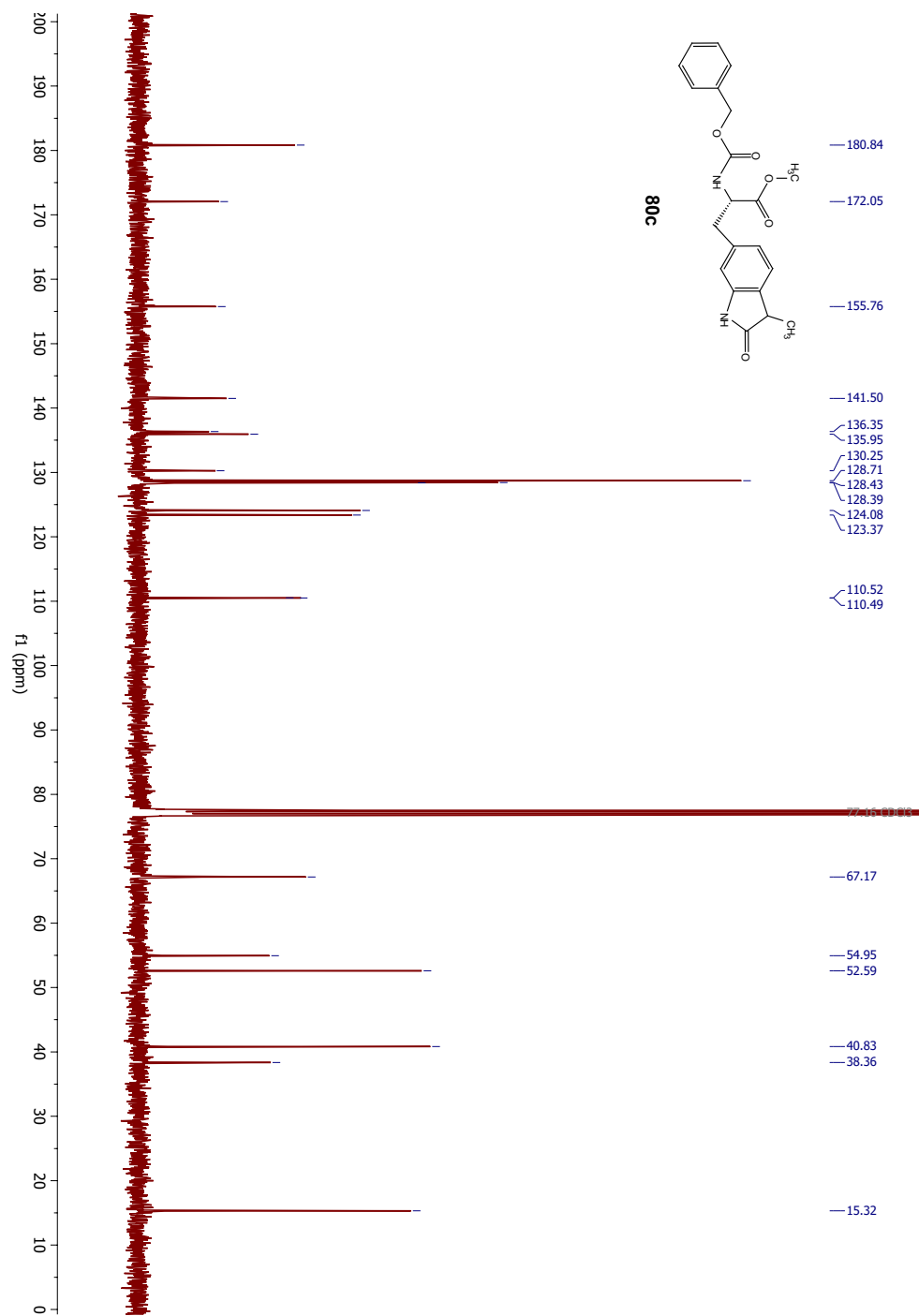
Savienojums **80b**:



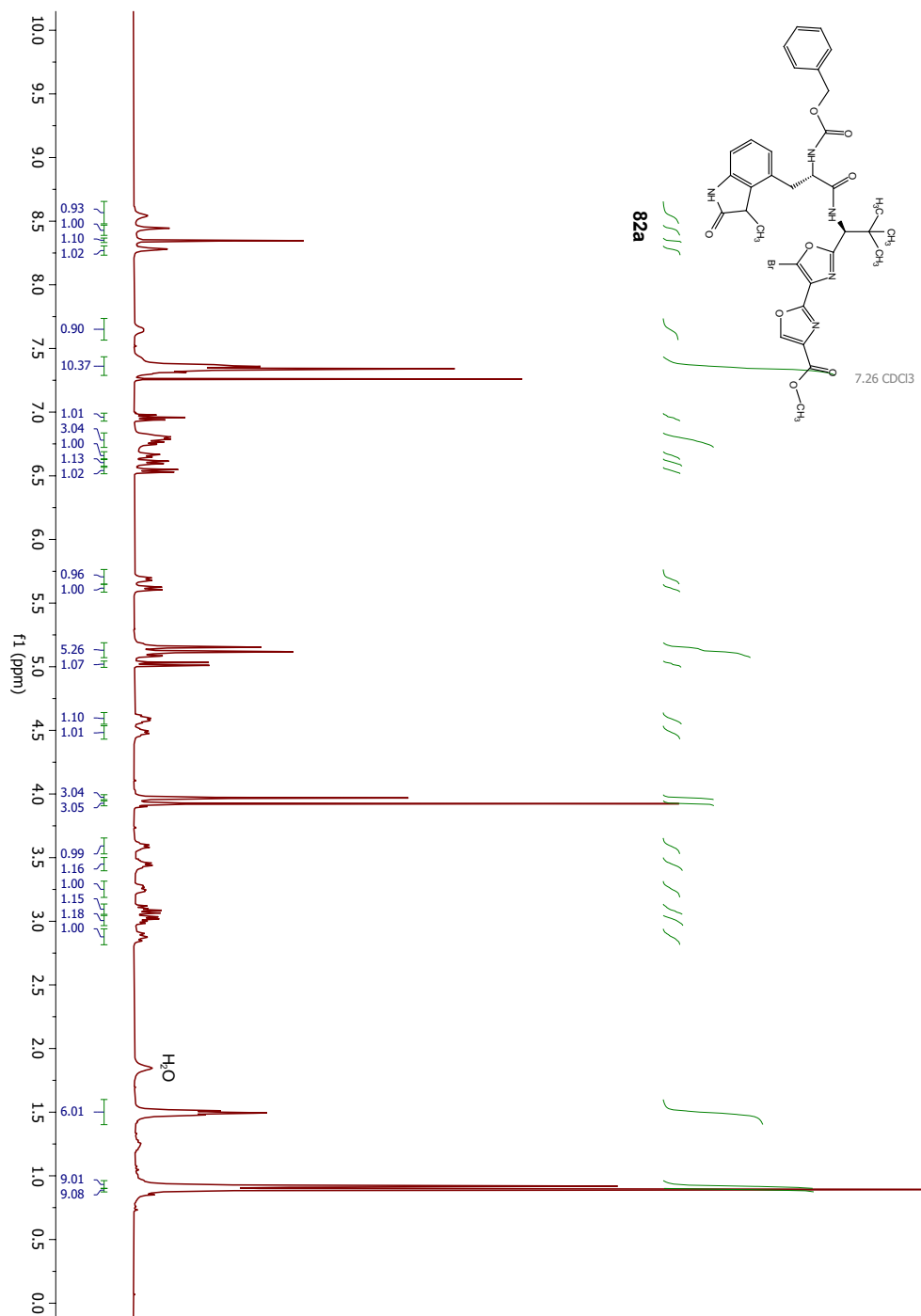


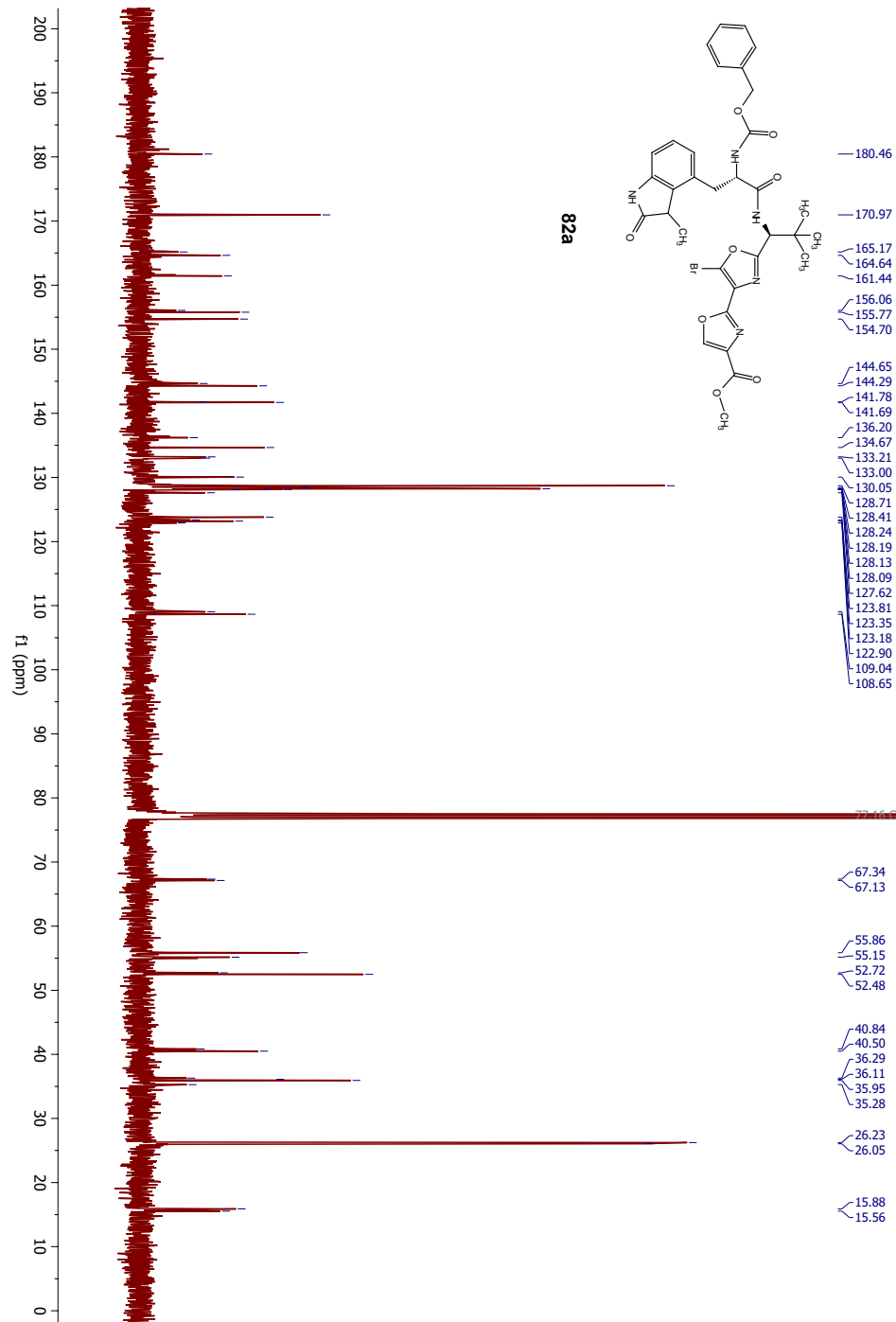
Savienojums **80c**:



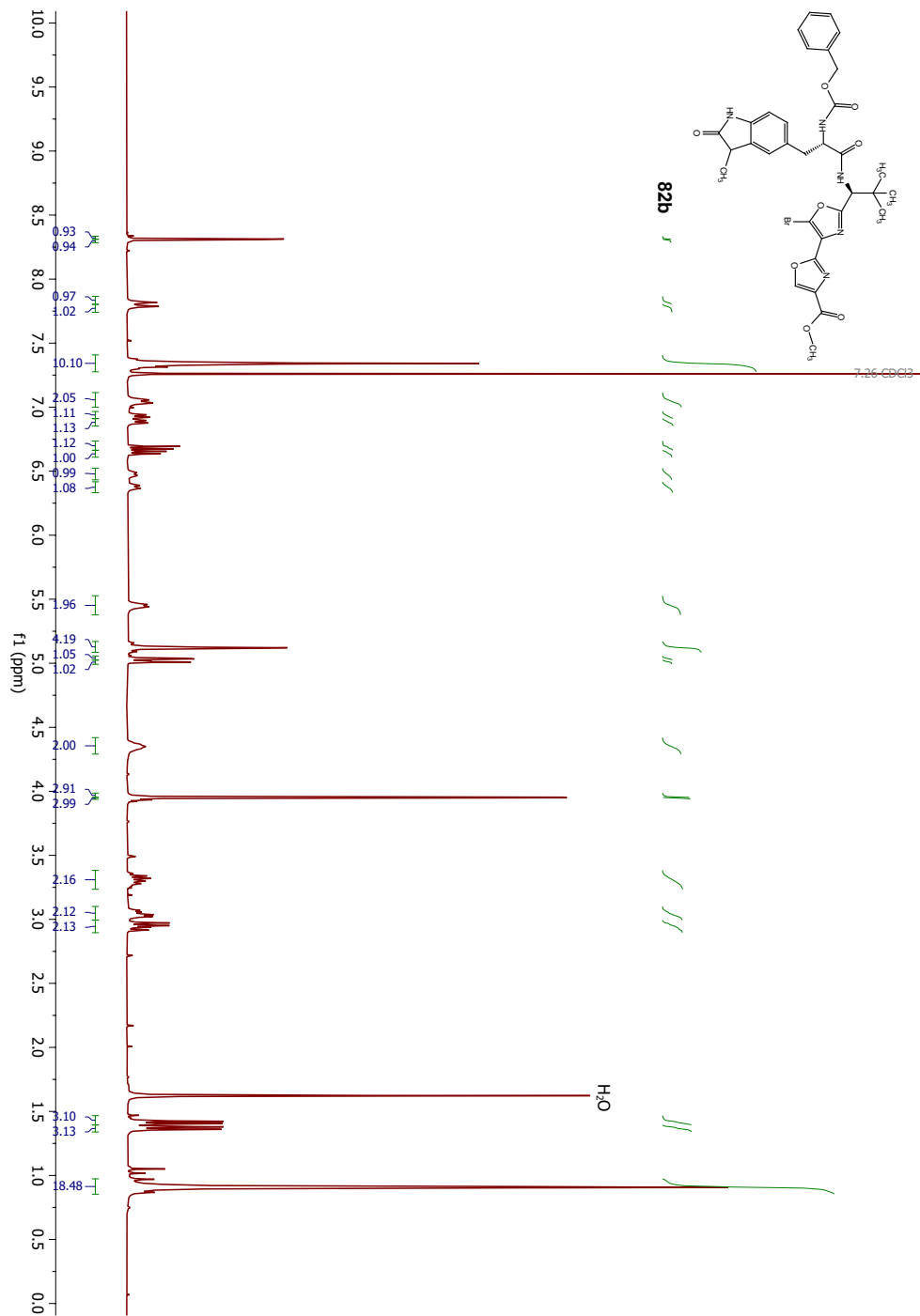


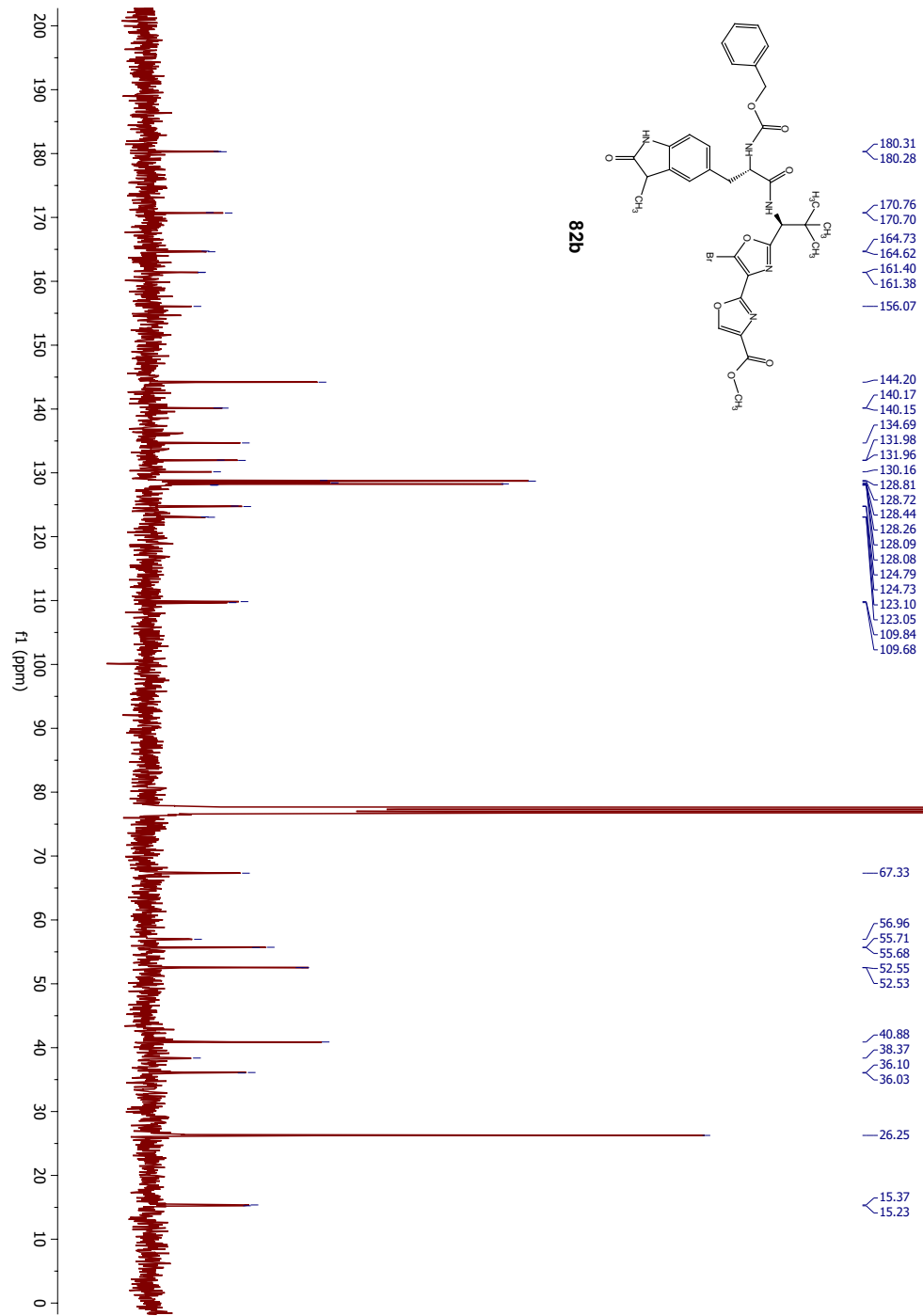
Savienojums **82a**:



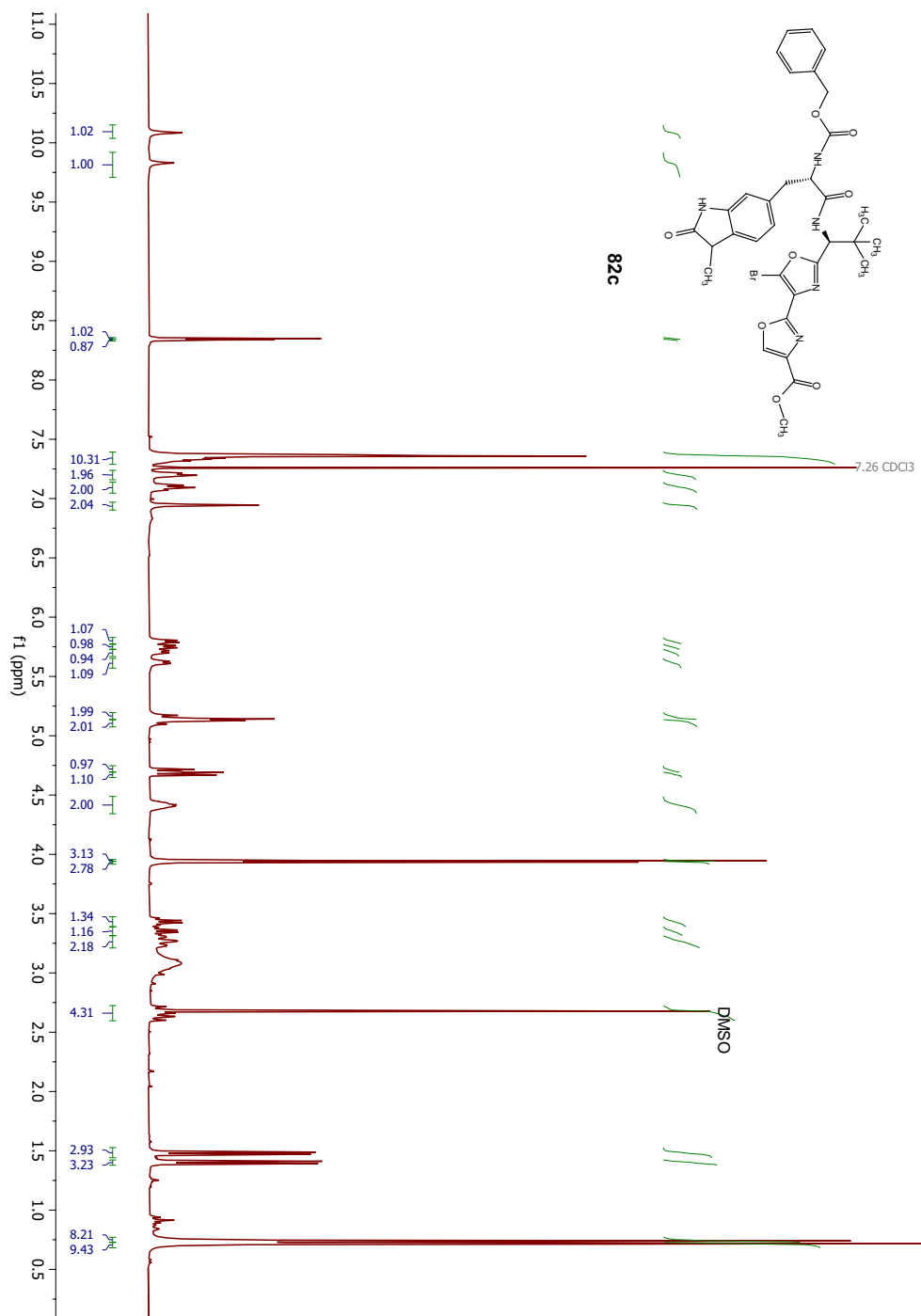


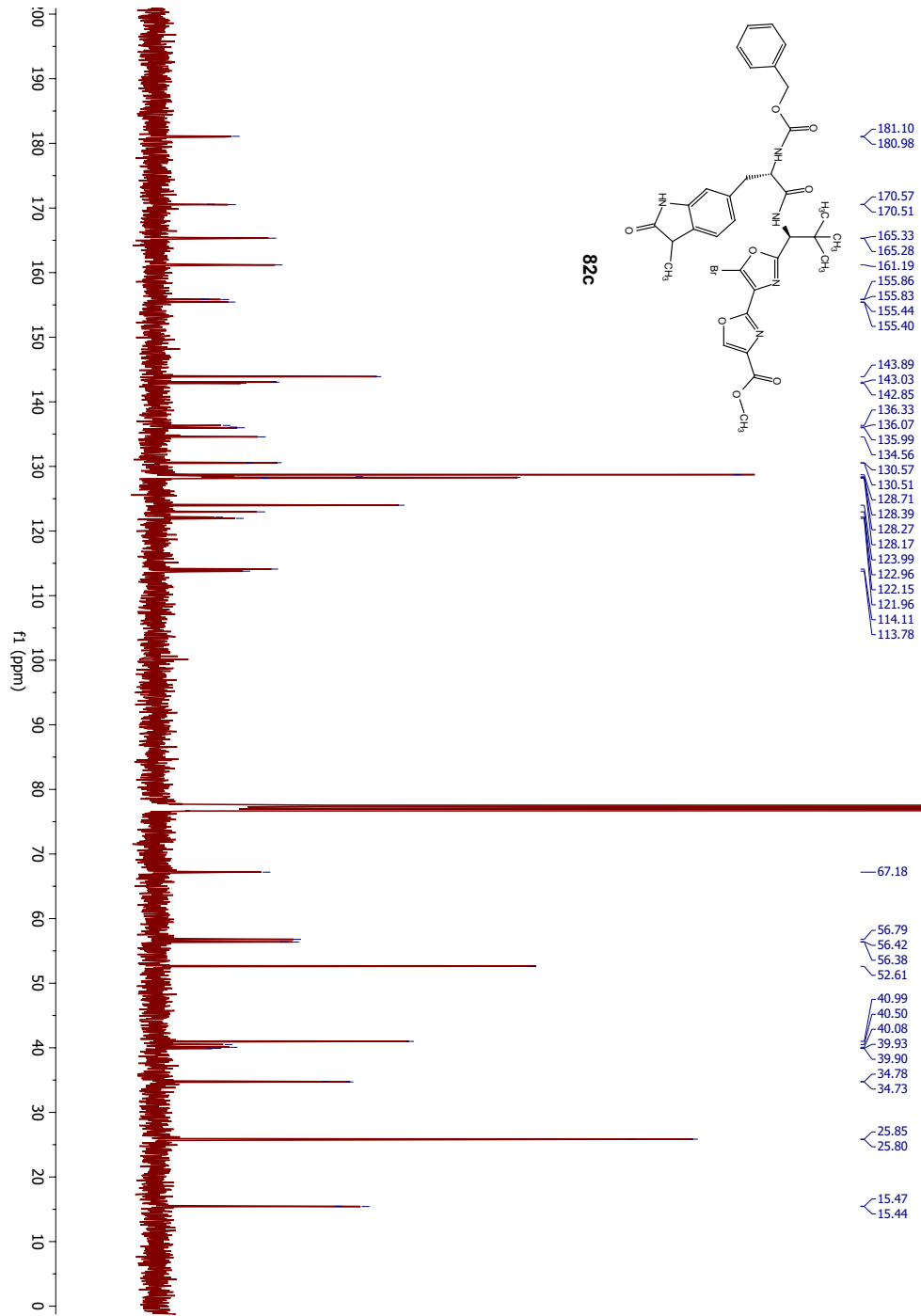
Savienojums **82b**:



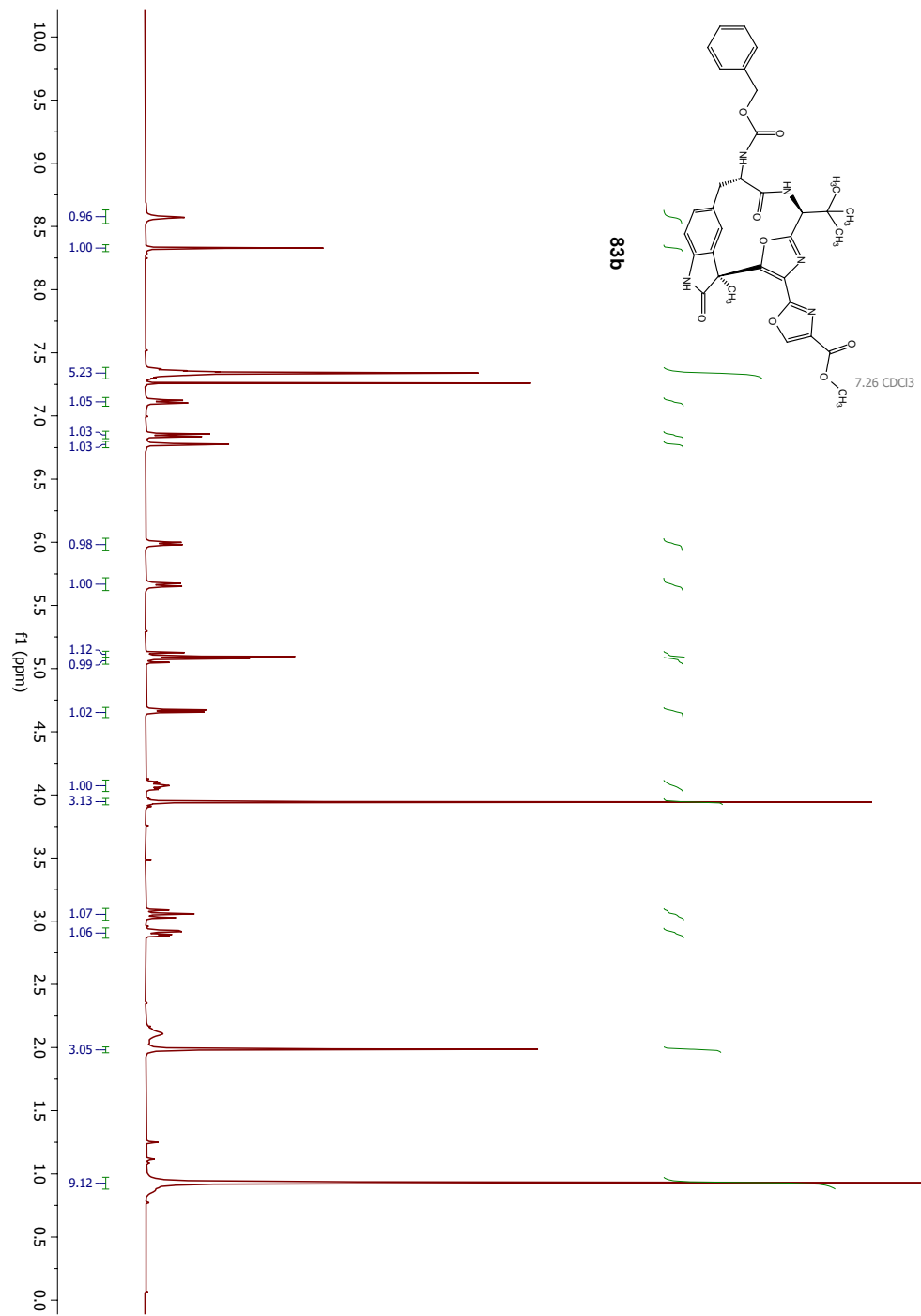


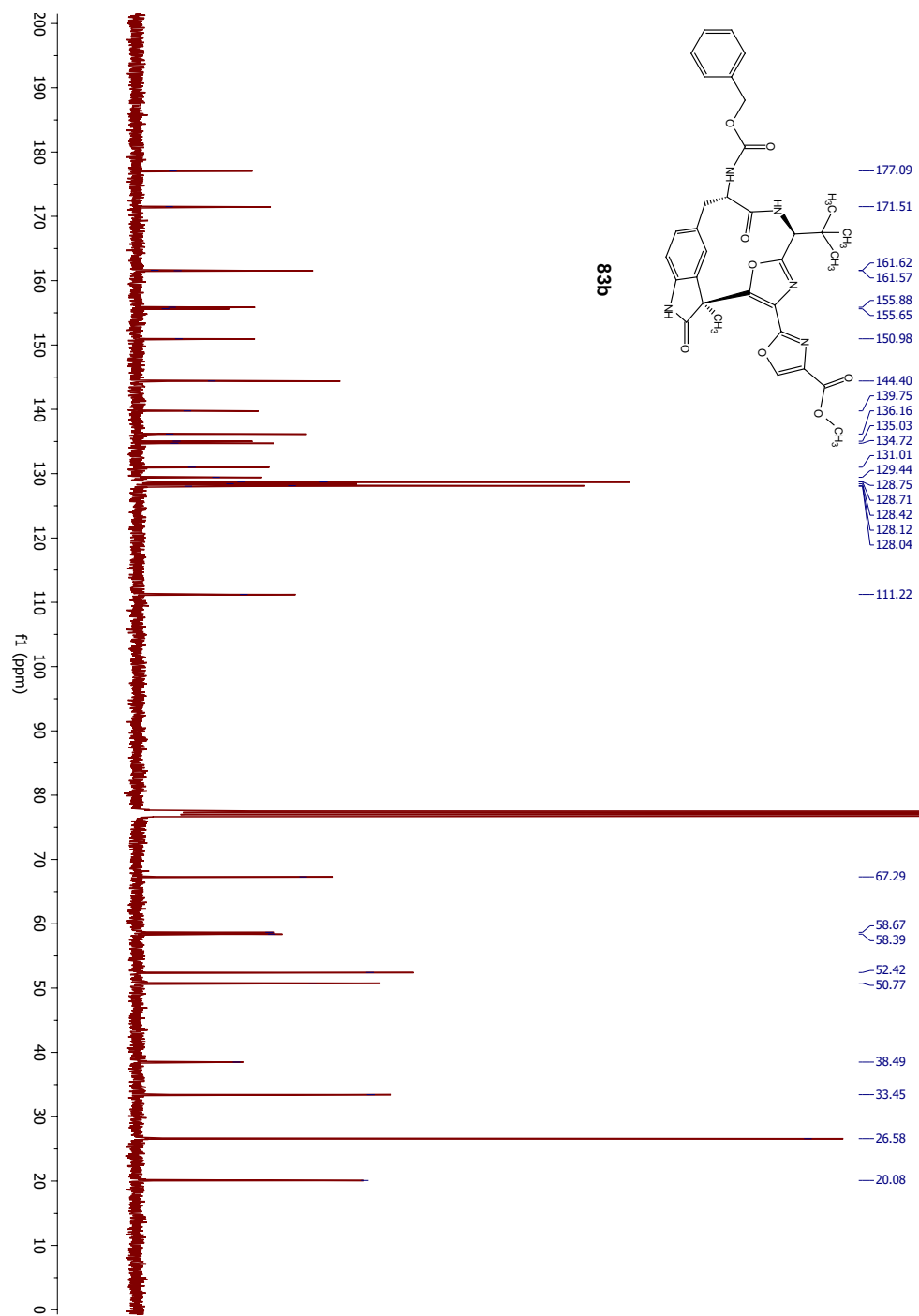
Savienojums **82c**:



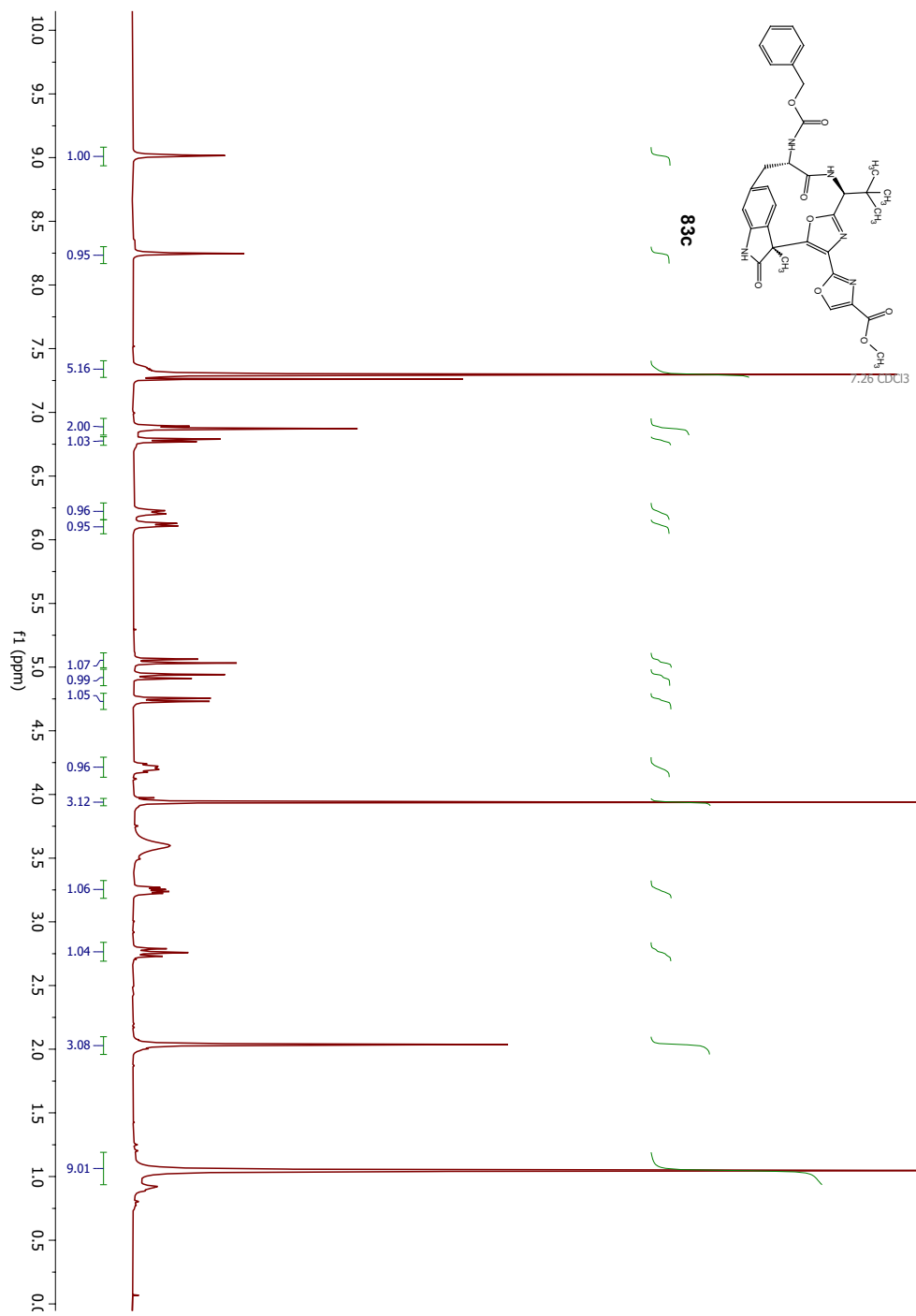


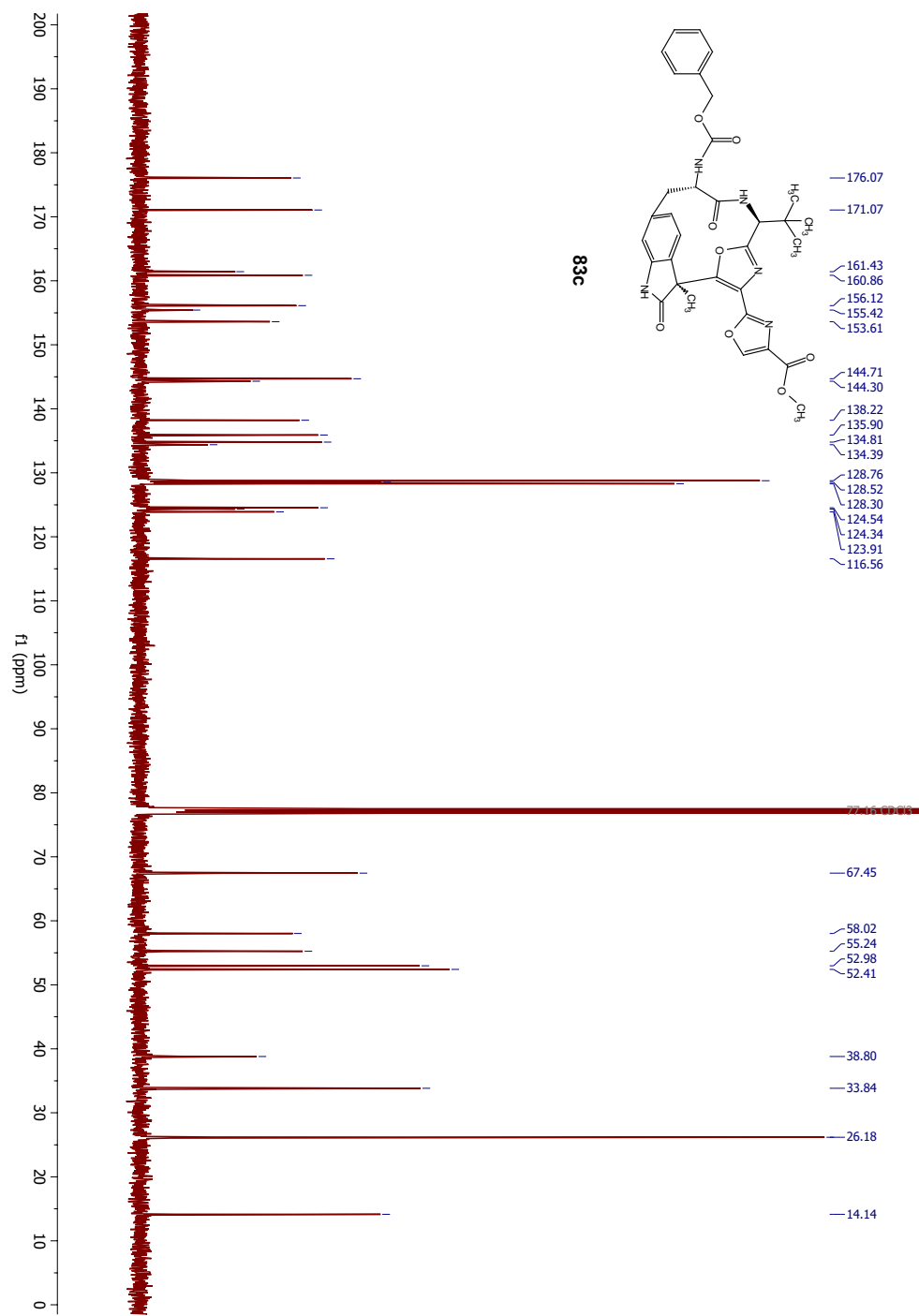
Savienojums **83b**:



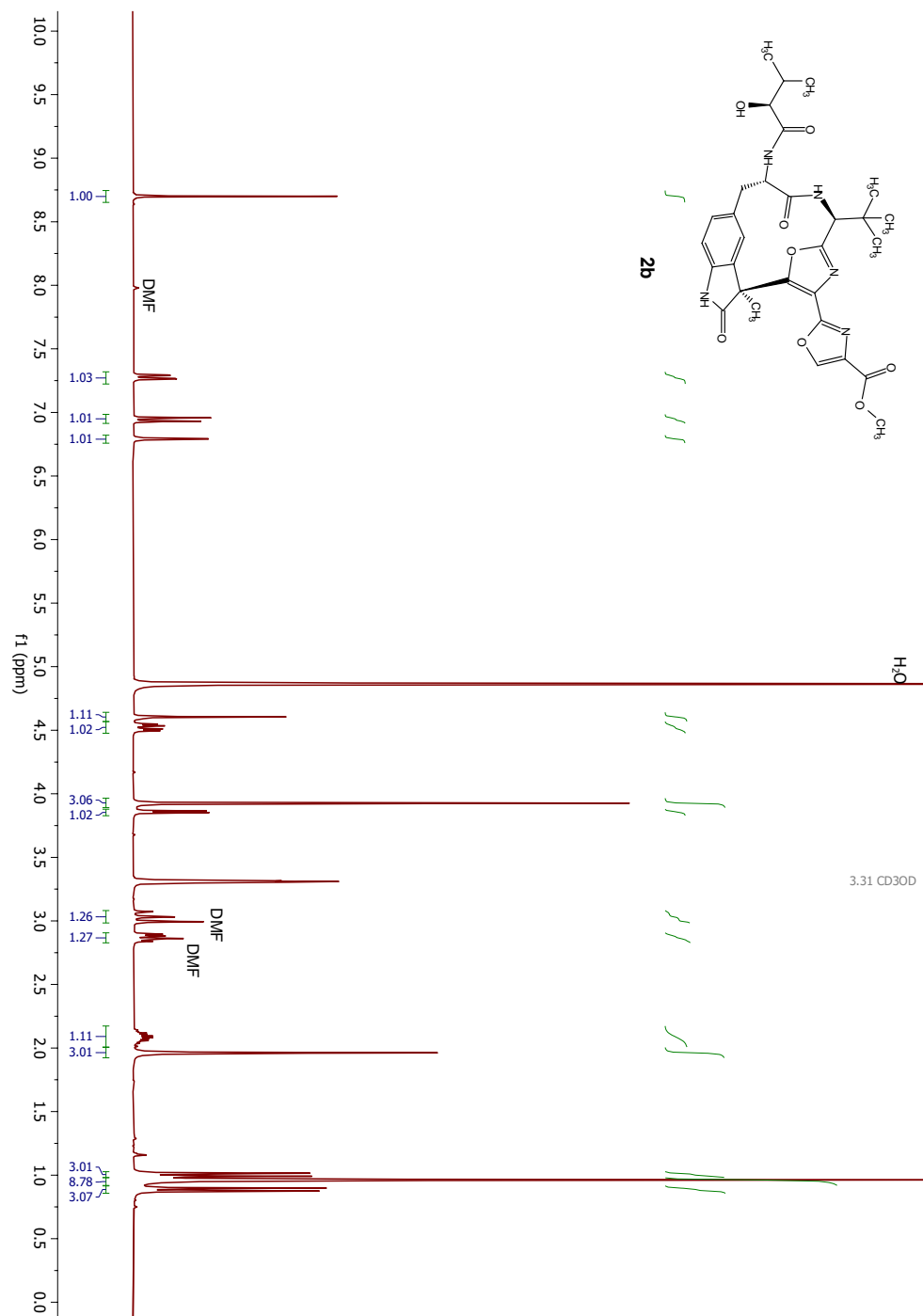


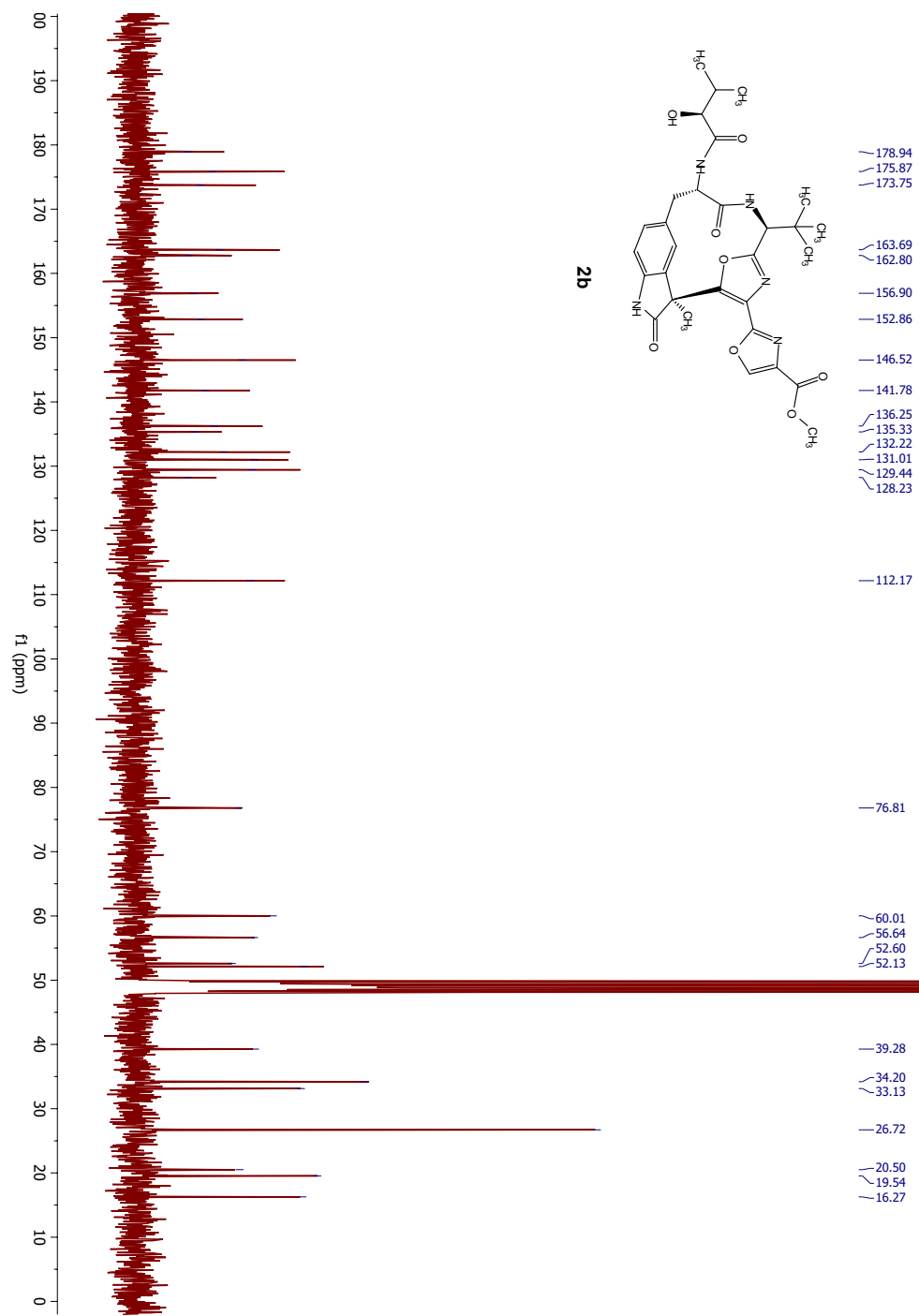
Savienojums **83c**:

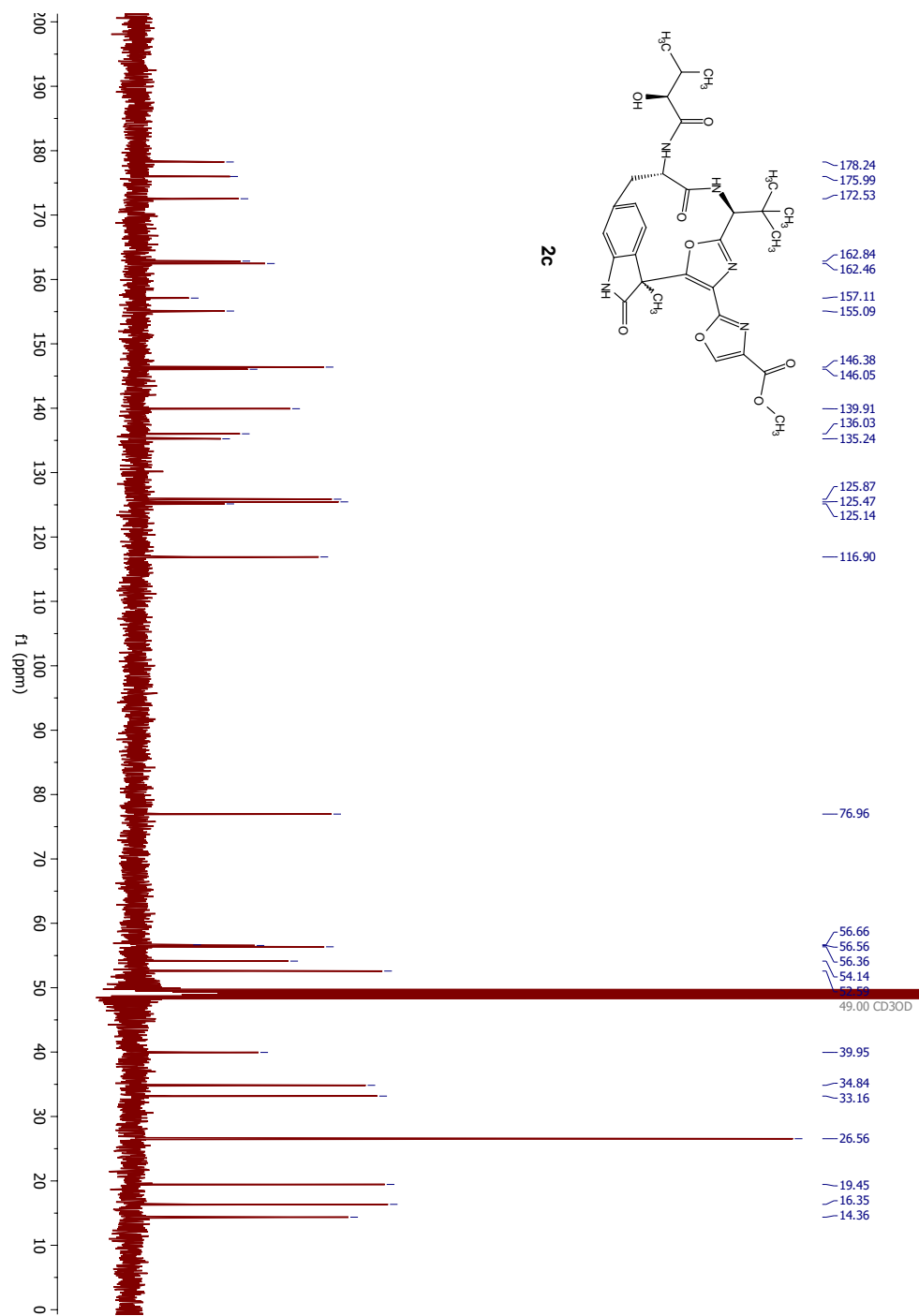




Savienojums **2b**:







Bakalaura darbs „Makrocikli kā vienkāršoti Diazonamīda A analogi” izstrādāts Latvijas Organiskās sintēzes institūtā.

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

Autors: Jūlija Bariševa _____
(personiskais paraksts) (datums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs: Viktorija Vitkovska _____
(personiskais paraksts) (datums)

Recenzents: _____
(personiskais paraksts) (datums)

Darbs iesniegts Ķīmijas fakultātē: _____ (datums)

Dekāna pilnvarotā persona, metodiķe: _____ Ilze Gaile
(personiskais paraksts)

Darbs aizstāvēts bakalaura gala pārbaudījuma komisijas sēdē:

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

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