

(19)



(10) **LT 3626 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3626**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 491/02**
C07D 513/02
C07D 515/02

(21) Paraiškos numeris: **IP1954**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 06 14**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 02 27**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 12 27**

(31, 32, 33) Prioritetas: **077978, 1993 06 15, US**

(72) Išradėjas:

Jeffrey A. Robl, US
David R. Kronenthal, US
Jollie D. Godfrey, Jr., US

(73) Patento savininkas:

Bristol-Myers Squibb Company,
P. O. Box 4000, Princeton, New Jersey, 08543-4000, US

(74) Patentinis patikėtinis:

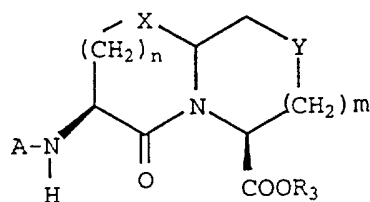
Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

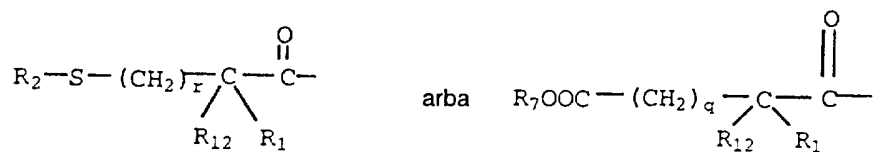
Junginiai, turintys kondensuotą biciklinį žiedą ir jų gavimo būdas

(57) Referatas:

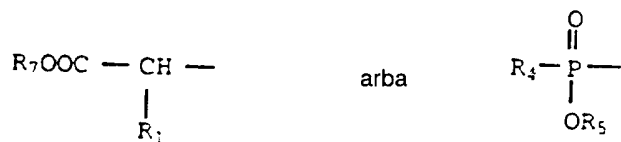
Junginiai, kurių formulė:



kuriuose X yra O arba S-(O)_i; n yra vienas arba du; m yra nulis arba vienas; Y yra CH₂, O arba S-(O)_i, su sąlyga, kad Y yra O arba S-(O)_i tik tada, kai m yra vienas; ir A yra



yra dvigubi inhibitoriai (neutraliai endopeptidazei ir angiotenziną keičiančiam fermentui). Junginiai, kuriuose A yra

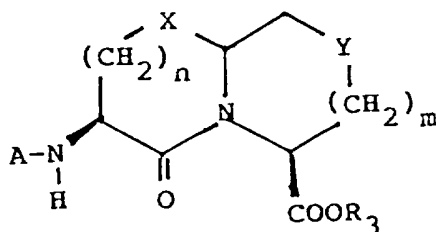


yra selektyvūs angiotenziną keičiančio fermento inhibitoriai. Aprašyti šių junginių ir jų sintezės tarpinių produktų gavimo būdai.

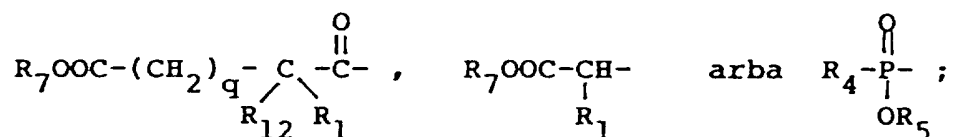
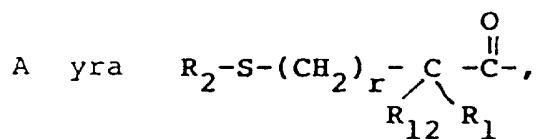
Šis išradimas yra skirtas naujiems junginiams, turintiems kondensuotą biciklinį žiedą, naudingiems kaip angiotenziną keičiančio fermento inhibitoriai. Kai kurie iš šių junginių pasižymi ir inhibitoriniu aktyvumu neutralios endopeptidazės atžvilgiu. Šis išradimas taip pat skirtas farmacinėms kompozicijoms, į kurias įeina tokie selektyvaus arba dvigubo veikimo inhibitoriai, ir tokių kompozicijų panaudojimo būdai. Šis išradimas taip pat skirtas šių naujų junginių gavimo būdai, naujiems tarpiniams junginiams ir tokių tarpinių junginių gavimo būdams.

Angiotenzino antagonistai, aprašyti EP-A-324377, yra imidazolo dariniai, kurie turi diariltetrazolilo grupę. Panašios struktūros imidazolilkarboninės rūgštys aprašytos EP-A1-0253310, o šių rūgščių acilaliai - Austrijos paraiškoje A 1987/91. Šio tipo angiotenziną blokuojantys junginiai aprašomi ir kitoje Austrijos paraiškoje A 209/91. To paties poveikio ir giminingos struktūros imidazolo darinys (DuP753) aprašytas P.C.Wong ir kt., J. Pharmacol. and Exp. Therapeutics, 1990, vol.225, p.211-217. Azolo dariniai su sulfonilkarbamido, sulfoniluretano ir sulfonilsulfonamido grupėmis žinomi iš Vokietijos paraiškos P 4100109.5. Didžiosios Britanijos paraiškoje No.9214690.1 aprašomi angiotenzino antagonistai yra ciklobut-3-en-1,2-diono dariniai.

Naujieji kondensuoti bicikliniai šio išradimo inhibitoriai apima tokius junginius, kurių formulė (I):

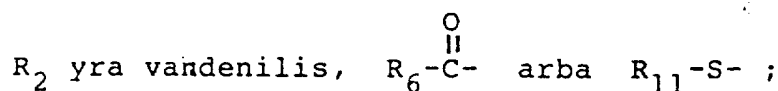


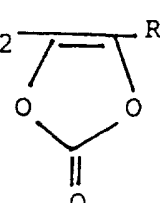
ir jų farmaciškai priimtinas druskas,
kur



X yra O arba S-(O)_t;

R₁ ir R₁₂ yra nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, alkilo, alkenilo, cikloalkilo, pakeisto alkilo, pakeisto alkenilo, arilo, arilo, pakeisto arilo, heteroarilo, cikloalkilalkileno, arilalkileno, pakeisto arilalkileno ir heteroarilalkileno, arba R₁ ir R₁₂, imant kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro cikloalkilo žiedą arba benzokondensuotą cikloalkilo žiedą;



R₃, R₅ ir R₇ yra nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, alkilo, pakeisto alkilo, aril-(CH₂)_p-, pakeistas aril-(CH₂)_p-, heteroaril-(CH₂)_p-, -CH-O-C-R₉ ir -CH₂-R₁₀;

R₄ yra alkilas, cikloalkil-(CH₂)_p-, pakeistas alkilas, aril-(CH₂)_p-, pakeistas aril-(CH₂)_p- arba heteroaril-(CH₂)_p-;

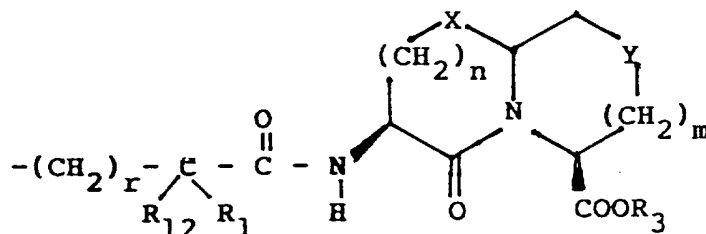
R₆ yra alkilas, pakeistas alkilas, cikloalkil-(CH₂)_p-, aril-(CH₂)_p-, pakeistas aril-(CH₂)_p- arba heteroaril-(CH₂)_p-;

R₈ yra vandenilis, žemesnysis alkilas, cikloalkilas arba fenilas;

R₉ yra vandenilis, žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksi- arba fenilas;

R₁₀ yra žemesnysis alkilas arba aril-(CH₂)_p-;

R_{11} yra vandenilis, alkilas, pakeistas alkilas, cikloalkil- $(CH_2)_p$ -, aril- $(CH_2)_p$ -, pakeistas aril- $(CH_2)_p$ -, heteroaril- $(CH_2)_p$ - arba $-S-R_{11}$ sudaro simetrinę disulfidą, kur R_{11} yra



m yra nulis arba vienetasis;

Y yra CH_2 , $S-(O)_t$ arba O , su sąlyga, kad Y yra $S-(O)_t$ arba O tik tada, kai m yra vienetasis;

n yra vienas arba du;

p yra nulis arba sveikasis skaičius nuo 1 iki 6;

q yra nulis arba sveikasis skaičius nuo 1 iki 3;

r yra nulis arba vienas; ir

t yra nulis, vienas arba du.

Terminas "alkilas" reiškia tiesios arba šakotos grandinės radikalus, turinčius iki septynių anglies atomų. Terminas "žemesnysis alkilas" reiškia tiesius arba šakotus radikalus, turinčius iki keturių anglies atomų, ir yra tinkamiausia termino "alkilas" pogrupė.

Terminas "pakeistas alkilas" reiškia tokius tiesios arba šakotos grandinės radikalus iš nuo 1 iki 7 anglies atomų, kuriuose vienas arba daugiau, geriausiai vienas, du arba trys vandeniliai yra pakeisti hidroksilo, amino, ciano grupėmis, halogenu, trifluormetilu, $-NH$ (žemesnysis alkilas), $-N$ (žemesnysis alkilas) $_2$, žemesniojo alkoksi, žemesniojo alkiltio arba karboksilo.

Terminai "žemesnysis alkoksi" ir "žemesnysis alkiltio" reiškia aukščiau apibrėžtas žemesniojo alkilo grupes, prijungtas prie deguonies arba sieros.

Terminas "cikloalkilas" reiškia sočius žiedus iš nuo 3 iki 7 anglies atomų, iš kurių tinkamiausi yra ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas ir cikloheksilas, iš kurių tinkamiausi

sias yra cikloheksilas.

Terminas "alkenilas" reiškia tiesios arba šakotos grandinės radikalus iš nuo 3 iki 7 anglies atomų, turinčius vieną arba dvi dvigubas jungtis. Tinkamiausios "alkenilo" grupės yra tiesios grandinės radikalai nuo 3 iki 5 anglies atomų, turintys vieną dvigubą jungtį.

Terminas "pakeistas alkenilas" reiškia tokius tiesios arba šakotos grandinės radikalus iš 3-7 anglies atomų, turinčius vieną arba dvi dvigubas jungtis, kuriuose vandenilis yra pakeistas hidroksilo, amino grupėmis, halogenais, trifluormetilu, cianogrupe, $-NH$ (žemesnysis alkilas), $-N$ (žemesnysis alkilas)₂, žemesniąją alkoksigrupę, žemesniąją alkiltiogrupę arba karboksilo grupę.

Terminas "alkilenas" reiškia tiesios arba šakotos grandinės radikalus, turinčius iki 7 anglies atomų, t.y. $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH_2-\underset{\text{CH}_3}{\underset{|}{CH}}-$, $-\underset{\text{CH}_3}{\underset{|}{CH}}-$ ir t.t.

Terminas "arilas" reiškia fenilą, 1-naftilą ir 2-naftilą. Terminas "pakeistas arilas" reiškia fenilą, 1-naftilą ir 2-naftilą, turinčius pakaitą, pasirinktą iš žemesniojo alkilo, žemesniosios alkoksigrupės, žemesniosios alkiltiogrupės, halogeno, hidroksilo, trifluormetilo, aminogrupės, $-NH$ (žemesnysis alkilas) arba $-N$ (žemesnysis alkilas)₂,^{dr} ir tripakeistą fenilą, 1-naftilą arba 2-naftilą, kuriuose minėti pakaitai yra pasirinkti iš metilo, metoksigrupės, metiltiogrupės, halogeno, hidroksilo ir aminogrupės.

Terminas "heteroarilas" reiškia nesočius žiedus iš 5 arba 6 atomų, turinčių vieną arba du O ir S atomų ir/arba nuo vieno iki keturių N atomų, su sąlyga, kad bendras heteroatomų skaičius žiede yra 4 arba mažiau. Heteroarilo žiedas yra prijungtas per prieinamą anglies arba azoto atomą. Tinkamiausios heteroarilo grupės yra 2-, 3-, arba 4-piridilas, 4-imidazolilas, 4-tiazolilas, 2- ir 3-tienilas, 2- ir 3-furilas. Terminas "heteroarilas" taip pat apima biciklinius žiedus, kuriuose aukščiau nusakytas penkianaris arba šešianaris žiedas, turintis O, S ir N atomus, yra kondensuotas su benzolo arba piridino žiedu. Tinkamiausi bicikliniai žiedai yra 2- ir 3-indolilas ir 4- ir 5-chinolinilas. Mono- arba biciklinis heteroarilo žiedas, be to, gali turėti pakaitus prie

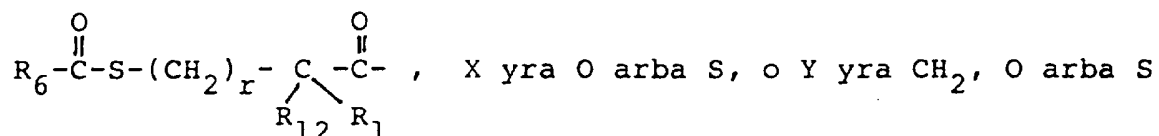
LT 3626 B

prieinamo anglies atomo, tokius kaip žemesnysis alkilas, halogenas, hidroksilas, benzilas arba cikloheksilmetilas. Be to, jeigu mono- arba biciklinis žiedas turi prieinamą azoto aromą, prie tokio azoto atomo taip pat gali būti pakaitai, tokie kaip N-apsauginė grupė, pvz.,

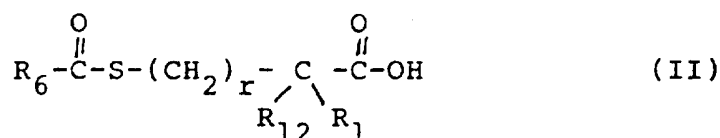


2,4-dinitrofenilas, žemesnysis alkilas, benzilas arba benzhidrilas.

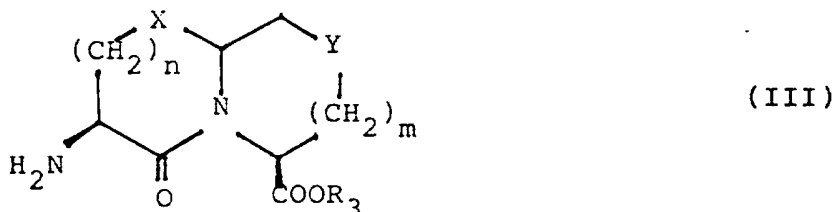
I formulės junginiai, kuriuose A yra



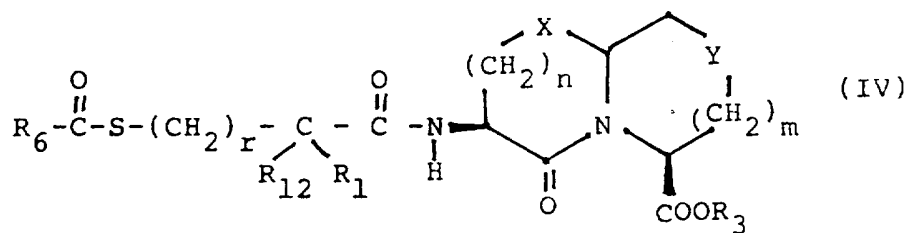
gali būti gaunami, reaguojant šoninei grandinei, turinčiai acilmerkaptogrupę, kurios formulė (II)



su kondensuotą biciklinį žiedą turinčiu junginiu, kurio formulė (III)



susidarant produktui, kurio formulė (IV)



kurioje R_3 yra vandenilis arba rūgšties apsauginė grupė, tokia kaip metilas, etilas, t-butilas arba benzilas. Aukščiau minėta reakcija gali būti atlikta organiniame tirpiklyje, tokiame kaip metileno chloridas, ir dalyvaujant jungiančiam reagentui, tokiam kaip 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimidazolas, dicikloheksilkarbodiimidazolas, benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatas arba karbonildiimidazolas. Kitu būdu,

LT 3626 B

II formulės acilmerkaptokarboksilinė rūgštis, prieš prijungiant, gali būti paverčiama jos aktyvuota forma, tokia kaip chloranhidridas, mišrus anhidridas, simetrinis anhidridas, aktyvuotas esteris ir kt.

Produktas, kurio formulė yra (IV), gali būti paverstas į I formulės merkaptano produktą, kur R_2 yra vandenilis ir R_3 yra vandenilis, žinomais būdais. Pavyzdžiui, kai R_6 yra metilas, o R_3 yra metilas arba etilas, veikiant metanoliniu natrio hidroksidu, o po to rūgšties vandeniniu tirpalu, gaunami produktai, kuriuose R_2 ir R_3 yra vandenilis.

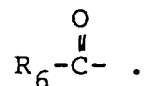
I formulės produktai, kuriuose R_2 yra vandenilis, gali būti acilinami acilhalogenidu, kurio formulė (V):



kurioje halogenas yra F, Cl arba Br, arba acilinami anhidridu, kurio formulė (VI):



susidarant kitiems I formulės produktams, kuriuose R_2 yra



I formulės produktai, kuriuose R_2 yra $-S-R_{11}$, o R_{11} yra alkilas, pakeistas alkilas, cikloalkil $-(CH_2)_p-$, aril $-(CH_2)_p-$, pakeistas aril $-(CH_2)_p-$ arba heteroaril $-(CH_2)_p-$, gali būti gaunami, veikiant I formulės produktus, kuriuose R_2 yra vandenilis, sulfonilo junginiu, kurio formulė (VII):



tirpikliu naudojant vandens ir alkoholio mišinį, kur gaunami pakeidaujami produktai. VII formulės junginiai yra žinomi iš literatūros, arba gali būti gaunami žinomais metodais (žr., pvz., Smith et al., Biochemistry, 14, p. 766-771, 1975).

I formulės produktas, kuriame R_2 yra SH, gali būti gaunamas, veikiant I formulės produktą, kuriame R_2 yra vandenilis, VII formulės produktu, kuriame R_{11} yra trifenilmetilas arba trialkilsililas, po to atskeliant trifenilmetilo arba trialkilsililo grupes rūgštinėse sąlygose.

LT 3626 B

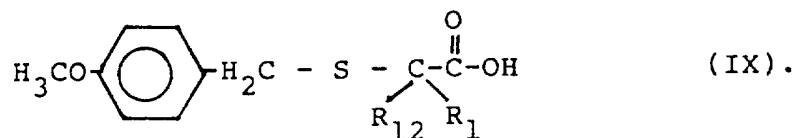
I formulės simetrinio disulfido produktai gali būti gaunami, tiesiogiai oksidinant I formulės produktą, kuriame R_2 yra vandenilis, jodu pagal žinomas metodikas (žr., pavyzdžiui, Ondetti et al., JAV patentas Nr. 4 105 776).

Šoninės grandinės junginiai, turintys acilmerkaptų grupę, kurių formulė II, kurioje R_{12} yra vandenilis, yra aprašyti literatūroje. (žr., pavyzdžiui, Ondetti et al. JAV patentai Nr. Nr. 4 105 776 ir 4 339 600, Haslanger et al. JAV patentas Nr. 4801609, Delaney et al. JAV patentas 4 722 810, ir t.t.).

Šoninės grandinės junginiai, turintys acilmerkaptų grupę, kurių formulė II, kurioje ir R_1 ir R_{12} yra kitokie negu vandenilis, o r yra nulis, gali būti gaunami, veikiant pakeistą karboksilo rūgštį, kurios formulė (VIII):

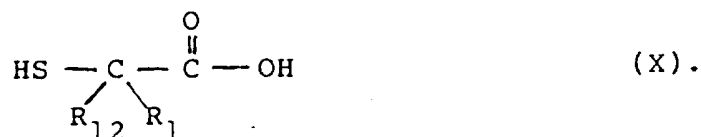


bis [(4-metoksi)fenil]metildisulfidu, esant ličio diizopropilamidui, susidarant junginiui, kurio formulė (IX):



Veikiant junginį, kurio formulė IX, stipria rūgštimi, tokia kaip trifluormetansulfurūgštis, atskeliama metoksibenzilo apsauginė grupė, po to acilinama V formulės acilhalogenidu arba VI formulės anhidridu, ir gaunamas II formulės junginys, kuriame ir R_1 ir R_{12} yra kitokie negu vandenilis, o r yra nulis.

Kitu būdu, pakeista karboksilo rūgštis, kurios formulė VIII, gali būti veikiami ličio diizopropilamidu ir siera, susidarant merkaptanui, kurio formulė (X):



Tada X formulės merkaptanas gali būti acilinamas V formulės acilhalogenidu arba VI formulės anhidridu, susidarant II formulės junginiui, kuriame ir R_1 ir R_{12} yra kitokie negu vandenilis, o r yra nulis.

II formulės šoninės grandinės junginiai, turintys acilmerkaptogrupę, kuriuose ir R_1 ir R_{12} yra kitokie negu vandenilis, o r yra vienetas, gali būti gaunami, veikiant pakeistą karboksilo rūgštį, kurios formulė (XI):



para-toluolsulfonilchloridu piridine, susidarant laktamui, kurio formulė (XII):

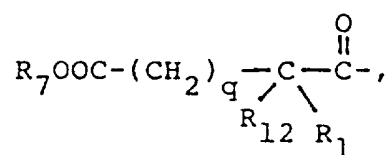


Veikiant XII formulės laktamą cezio tiorūgštimi, kurios formulė (XIII):

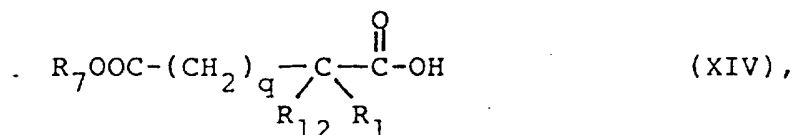


esant dimetilformamidui, gaunamas norimas šoninės grandinės junginys, turintis acilmerkaptogrupę, kurio formulė II, kurioje ir R_1 ir R_{12} yra kitokie negu vandenilis, o r yra vienetas.

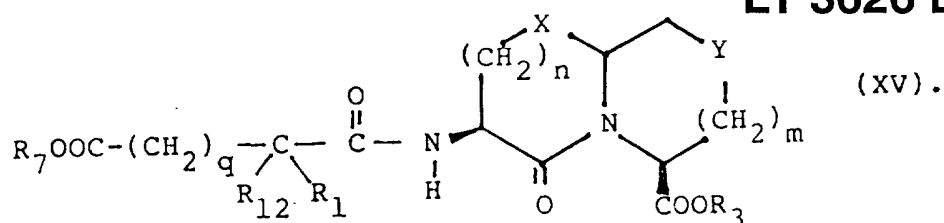
I formulės junginiai, kuriuose A yra



X yra O arba S, o Y yra CH_2 , O arba S, gali būti gaunami sujungiant rūgštį, kurios formulė (XIV):



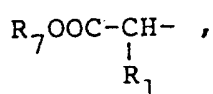
kurioje R_7 yra rūgšties apsauginė grupė, su kondensuotą biciklinį žiedą turinčiu junginiu, kurio formulė III, dalyvaujant aukščiau aprašytam sujungiančiam reagentui, susidarant produktui, kurio formulė (XV):



Kitu būdu, XIV formulės rūgštis gali būti paversta jos aktyvuota forma, tokia kaip chloranhidridas, prieš sujungimo reakciją.

XIV formulēs rūgštis aprašē Warshawsky et al. paraišķošē
Europos patentui Nr. 534 396 ir 534 492.

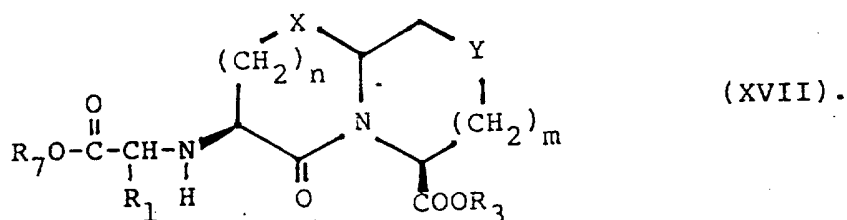
I formulės junginiai, kuriuose A yra



X yra O arba S, o Y yra CH_2 , O arba S, gali būti gaunami, veikiant ketorūgštį arba esterį, kurių formulė (XVI):



kondensuotą biciklinį žiedą turinčiu junginiu, kurio formulė III, redukciniuose sąlygose, susidarant produktui, kurio formulė (XVII):



XVI formulės ketorūgštys ir esteriai yra aprašyti literatūroje (Žr., pavyzdžiui, Ruyle, JAV patentas Nr. 4 584 294 ir Parsons et al., JAV patentas Nr. 4 873 235).

Kitu būdu, kondensuotą biciklinį žiedą turintis junginys, kurio formulė III, gali būti veikiamas triflatu, kurio formulė (XVIII):



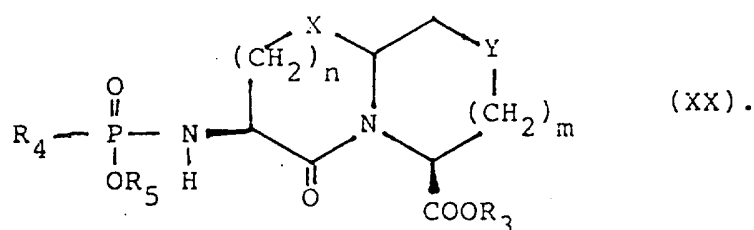
susidarant produktui, kurio formulė XVII.

I formulės junginiai, kuriuose A yra $R_4-\overset{\text{O}}{\underset{\text{OR}_5}{\underset{|}{\text{P}}}}$, X yra O arba

S, o Y yra CH_2 , O arba S, gali būti gaunami, sujungiant fosfoninės rūgšties chloridatą, kurio formulė (XIX):



kurioje R_5 yra žemesnysis alkilas arba benzilas, su kondensuotą biciklinį žiedą turinčiu junginiu, kurio formulė III, susidarant produktui, kurio formulė (XX):

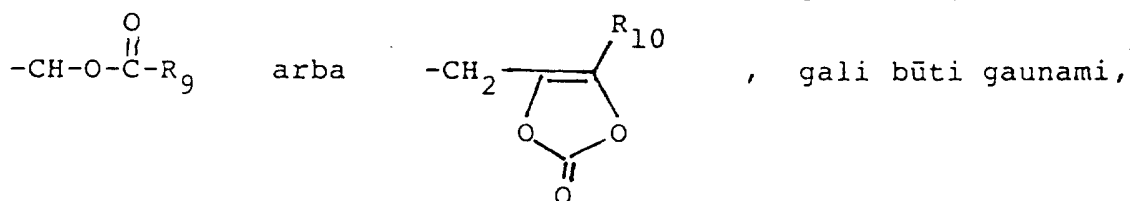


Geriausia, kai R_3 III formulės junginyje yra žemesnysis alkilas arba benzilas. Tada gali būti atskeliamos rūgšties apsauginės grupės R_3 ir R_5 , pavyzdžiui, hidrinant, susidarant atitinkamiems I formulės produktams, kuriuose R_3 ir R_5 yra vandenilis.

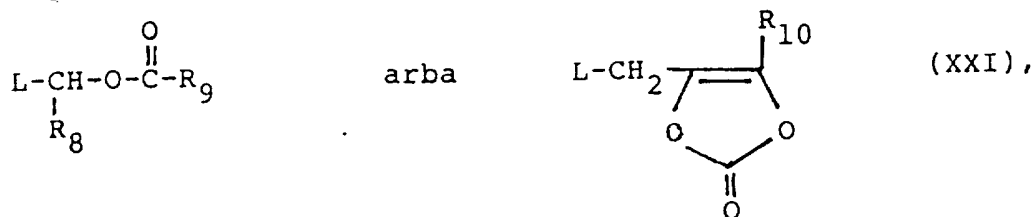
XIX formulės fosfoninės rūgšties chloridatui yra žinomi literatūroje (žr., pavyzdžiui, Karnewsky et al. JAV patentai Nr. 4 432 971 ir 4 432 972 ir Karnewsky, JAV patentas Nr. 4 460 579).

I formulės produktai, kuriuose arba X, arba Y, arba abi šios grupės yra $-\text{S}(\text{O})_t-$, o t yra vienetas arba du, gali būti gaunami, oksidinant IV, XV, XVII arba XX formulių junginius žinomais oksidavimo reagentais, tokiais kaip meta-chlorperbenzoinė rūgštis, peracto rūgštis, monoperoksiftalio rūgštis, magnio druskos heksahidratas ir t.t. Kontroliuojant oksidavimo reagento kiekį ir reakcijos laiką, gaunami produktai, kuriuose t yra vienas arba du.

I formulės esterio produktai, kuriuose R_5 arba R_7 yra

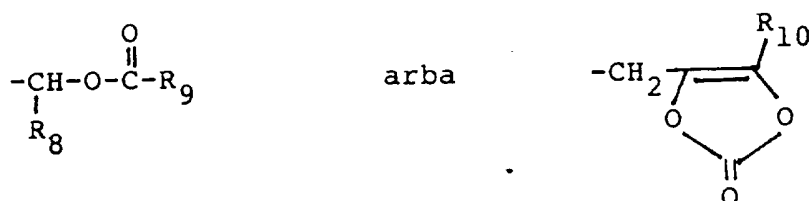


gali būti gaunami, veikiant atitinkamus I formulės junginius, kuriuose R_5 arba R_7 yra vandenilis, o R_3 yra rūgšties apsauginė grupė, junginiu, kurio formulė (XXI):



kur L yra atskylanti grupė, tokia kaip chloras, bromas arba toluolsulfoniloksigrupė, o po to atskeliant rūgšties apsauginę grupę R_3 .

I formulės esterio produktai, kuriuose R_3 yra

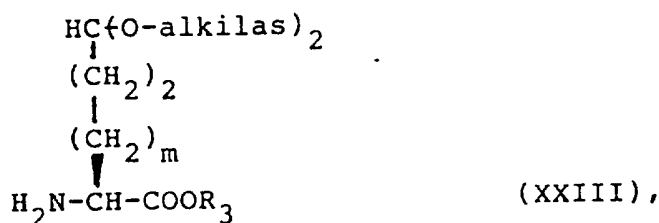


gali būti gaunami, veikiant atitinkamus I formulės junginius, kuriuose R_3 yra vandenilis, o R_2 yra $\text{R}_6-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, XXI formulės junginiu.

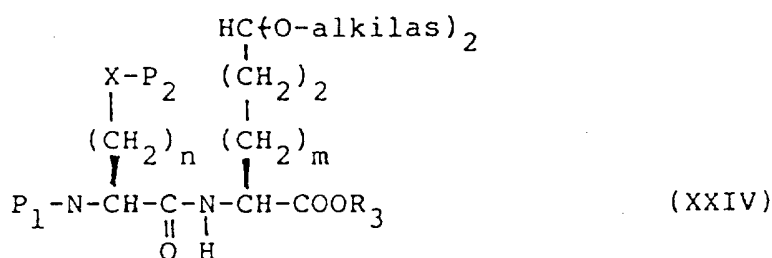
Kondensuotą biciklinį žiedą turintys junginiai, kurių formulė III, gali būti gaunami toliau aprašytais būdais, kurie taip pat sudaro dalį šio išradimo. Pavyzdžiui, kai Y yra CH_2 , N-blokuota aminorūgštis, kurios formulė (XXII):



gali būti sujungiami su aminorūgšties esteriu, kurio formulė (XXIII):

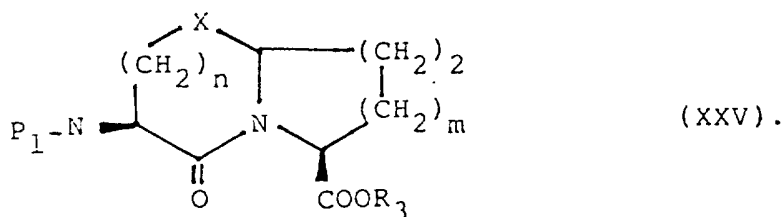


susidarant peptidui, kurio formulė (XXIV):



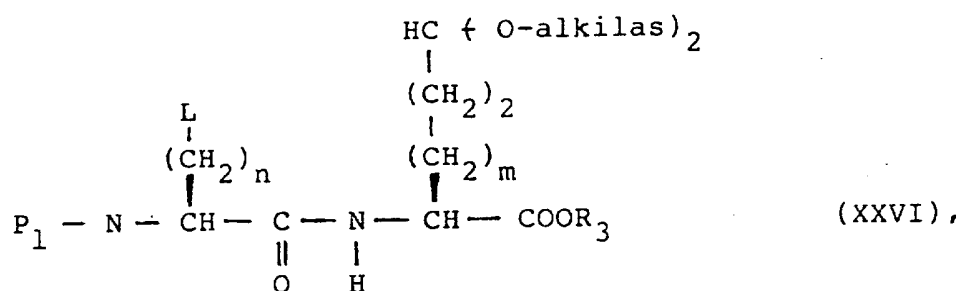
kurioje P_1 yra amino apsauginė grupė, tokia kaip benziloksikarbonilo arba t-butiloksikarbonilo, arba grupė, kuri kartu su azoto atomu sudaro apsauginę grupę, tokią kaip ftalimidogrupė, P_2 yra hidroksilo arba merkaptos apsauginė grupė, o R_3 yra lengvai atskeliama esterinė apsauginė grupė. Tinkamiausios P_2 apsauginės grupės, kai X yra S, yra acilo grupės, tetrahidropiranai, erdviškai nepalankios sililo grupės ir tritilai, ypatingai trifenilmetilas ir 1,1-dimetiletildimetilsililas. Geriausia šią sujungimo reakciją atlikti, esant sujungiančiam reagentui, tokiam kaip benzotriazol-1-iloksitris-(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatui, etil-3-(3-dimetilamino)propilkarbodiimidui arba metansulfoniloksibenzotriazolui.

P_2 apsauginė grupė gali būti selektyviai atskelta nuo XXIV formulės tarpinio junginio, pavyzdžiui, veikiant natrio metoksidu metanolyje, jei P_2 yra acetas arba benzoilas, arba veikiant rūgštimi, tokia kaip p-toluolsulfurūgštis metanolyje, jei P_2 yra acetas, benzoilas, tritilas, tetrahidropiranilas arba 1,1-dimetiletildimetilsililas. Gautas produktas leidžiamas į rūgščių katalizuojamą ciklizacijos reakciją, geriausia veikiant stipria rūgštimi, tokia kaip trifluoracto rūgštis, para-toluolsulfurūgštis arba iš prekybos gaunama polistirolo sulfonato polimero tipo jonitine derva, tokia kaip Amberlyst 15[®]. Ši ciklizacijos reakcija gali būti atliekama aprotoniniame tirpiklyje, tokiame kaip metileno chloridas arba chloroformas, ir gaunamas tarpinis junginys, kurio formulė (XXV):



XXIV formulės junginiai, kuriuose X yra O, atskėlus apsauginę grupę P_2 ir prieš ciklinimą, gali būti paversti atitinkamais junginiais, kuriuose X yra S. Tą galima atlikti įvairiais metodais. Pavyzdžiui, XXIV formulės junginys, atskėlus P_2 grupę, gali būti veikiamas trifenilfosfinu, diizopropilazodikarboksilatu ir tioacto rūgštimi. Susidaręs tioacetatas apdorojamas natrio metoksidu metanolyje ir gaunamas atitinkamas merkaptanas, kuris gali būti ciklinamas taip, kaip aprašyta aukščiau.

Pagal kitą metodą, XXIV formulės junginys, atskėlus P_2 grupę, apdorojamas pagal žinomus metodus, ir gaunamas junginys, kurio formulė (XXVI):



kurioje L yra atskylanti grupė, tokia kaip metansulfoniloksigrupė, para-toluolsulfoniloksigrupė, jodas arba bromas. Pavyzdžiui, veikiant XXIV formulės junginį, nuo kurio atskelta apsauginė grupė P_2 , metansulfonilchloridu, gaunamas XXVI formulės junginys, kuriame L yra metansulfoniloksigrupė.

Tada XXVI formulės junginys veikiamas cezio tioacetatu ir gaunamas atitinkamas tioacetatas. Apdorojus natrio metoksidu metanolyje, gaunamas atitinkamas merkaptanas, kuris gali būti ciklinamas taip, kaip aprašyta aukščiau.

Kitu būdu, XXIV formulės junginys, kuriame X yra O, gali būti tiesiogiai paverstas XXV formulės tarpiniu junginiu, veikiant stipria rūgštimi, tokia kaip trifluoracto rūgštis, para-toluolsulfurūgštis, arba iš prekybos gaunama polistirolo sulfonato polimero tipo jonitine derva, tokia kaip Amberlyst 15[®], tinkamame tirpiklyje, tokiame kaip metileno chloridas arba chloroformas.

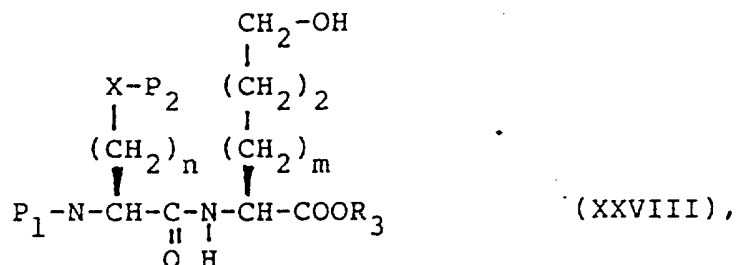
Po to, nuo XXV formulės junginio atskeliama N-apsauginė grupė, pavyzdžiui, veikiant hidrazino monohidratu, jeigu P_1 kartu su azoto atomu sudaro ftalimido grupę, veikiant jodtrimeilsilanu arba paladžiu ant anglies ir amonio formiatu arba

vandeniliu, jeigu P_1 yra benziloksikarbonilo grupė, arba veikiant druskos rūgštimi dioksane arba kita stipria rūgštimi, jeigu P_1 yra t-butoksikarbonilo grupė, ir gaunamas kondensuotas biciklinis junginys, kurio formulė III.

Pagal dar kitą metodą, kai Y yra CH_2 , N-blokuota aminorūgštis, kurios formulė XXII, gali būti sujungiama su hidroksiaminorūgšties esteriu, kurio formulė (XXVII):

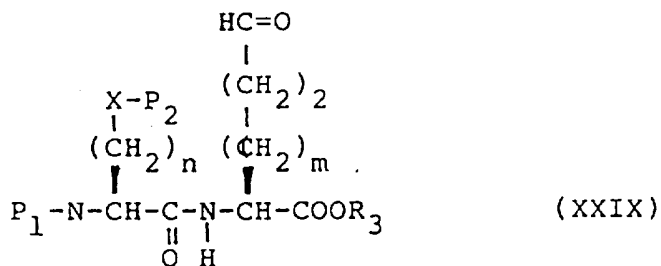


susidarant dipeptidui, kurio formulė (XXVIII):



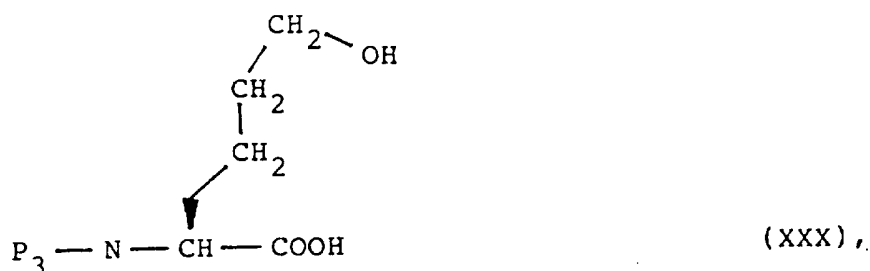
kurioje P_1 ir P_2 yra tokie, kaip aprašyta aukščiau. Geriausia šią sujungimo reakciją atlikti, esant sujungiančiam reagentui, tokiame kaip metansulfoniloksibenzotriazolas arba etil-3-(dimetilamino)propilkarbodiimidas.

Tada hidroksi-junginys XXVIII oksidinamas iki aldehido, kurio formulė (XXIX):

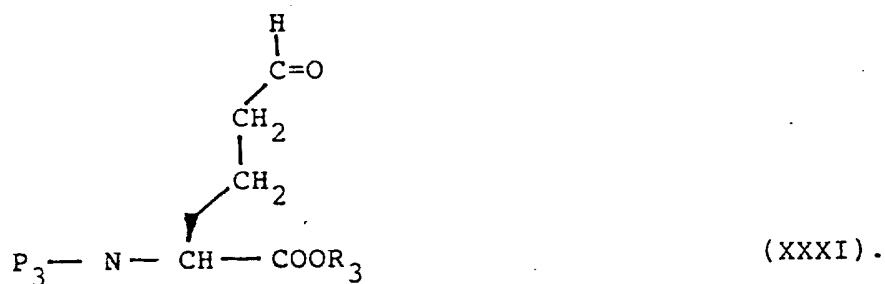


veikiant oksalilchloridu/dimetilsulfoksido, o po to tretiniu aminu aprotoniniame tirpiklyje, tokiame kaip metileno chloridas. XXIX formulės aldehidas apdorojamas aukščiau aprašytu būdu, kad būtų atskelta apsauginė grupė P_2 , ir leidžiamas į rūgščių katalizuojamą ciklizacijos reakciją, atliekamą pagal aukščiau aprašytą metodiką, ir gaunamas tarpinis junginys, kurio formulė XXV.

Pradinė medžiaga, kurios formulė XXIII, kurioje m yra vietas, gali būti gauta, selektyviai blokuojant L- ϵ -hidroksinorleucino N-atomą, susidarant (XXX):



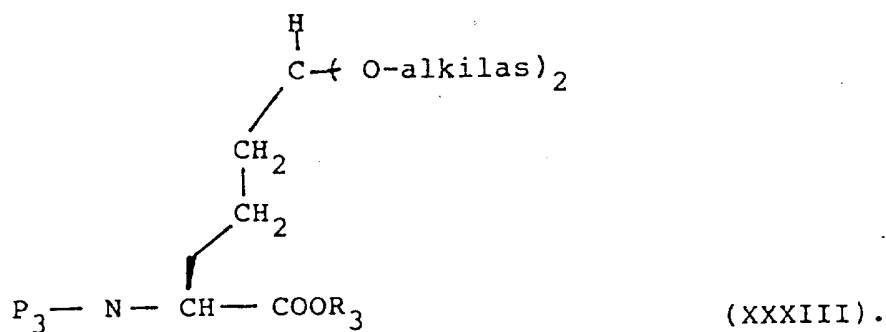
kur P_3 yra N-apsauginė grupė. Pavyzdžiui, P_3 ir N-atomas gali sudaryti ftalimido liekaną. XXX formulės N-blokuotas L- ϵ -hidroksinorleucinas veikiamas taip, kad prisijungtų rūgšties apsauginė grupė R_3 , pavyzdžiui, veikiant metilo jodidu, esant bazei, arba stipria rūgštimi metanolyje, kur R_3 yra metilas. Tada šis esteris oksidinamas, susidarant aldehydai, kurio formulė (XXXI):



Tada XXXI formulės aldehydas veikiamas ortoformiatu, kurio formulė (XXXII):



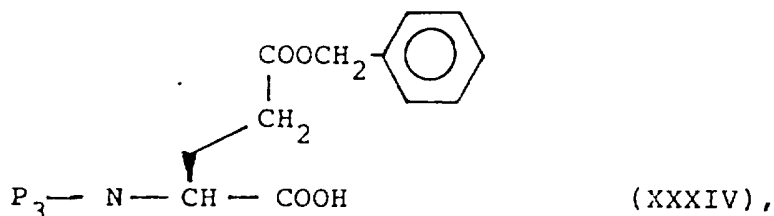
esant katalizatoriui - stipriai rūgščiai - ir atitinkamam alkoholiui, t.y., HO-alkilas, kurio alkilas yra toks pats, kaip ir XXXII formulės ortoformiato, ir gaunamas



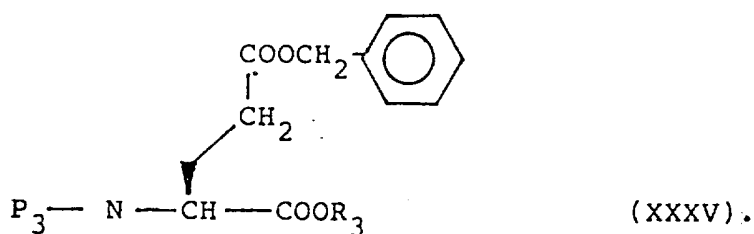
Atskėlus N-apsauginę grupę P_3 , pavyzdžiui, veikiant hidrazinhidratu, jeigu P_3 ir N-atomas sudaro ftalimido liekaną, gaunama

pradinė medžiaga, kurios formulė XXIII, kurioje m yra vienetas.

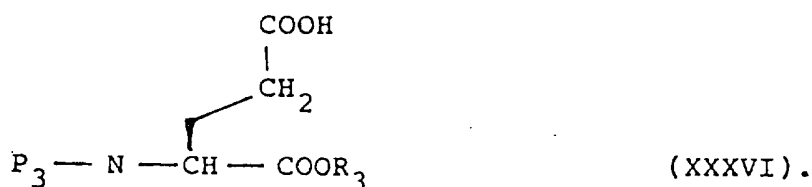
Pradinė XXIII formulės medžiaga, kurioje m yra nulis, gali būti gaunama blokuojant γ -benzilglutamato N-atomą, susidarant (XXXIV):



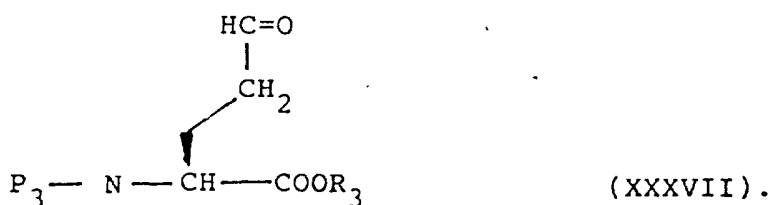
kur P_3 yra N-apsauginė grupė, tokia kaip t-butiloksikarbonilo, arba kur P_3 ir N-atomas gali sudaryti ftalimido liekaną. Tada N-blokuota glutamino rūgštis, kurios formulė XXXIV, apdorojama taip, kad būtų prijungta rūgšties apsauginė grupė R_3 , pagal aukščiau aprašytą metodiką, ir gaunama (XXXV):



Jeigu R_3 yra žemesnysis alkilas, hidrinant galima atskelti benzilo esterio grupę iš XXXV junginio ir gauti (XXXVI):



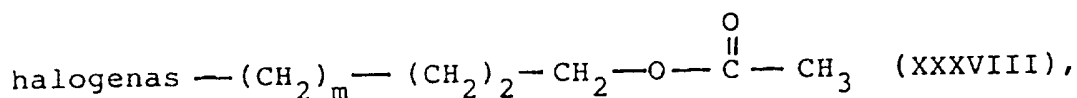
Selektyviai redukuojant XXXVI junginį, pavyzdžiui, veikiant etantioliu, etil-3-(3-dimetilamino)propilkarbodiimidu ir dimetilaminopiridinu, o po to trietilsilanu, paladžiu ant anglies ir acetonitrilu, gaunamas aldehidas, kurio formulė (XXXVII):



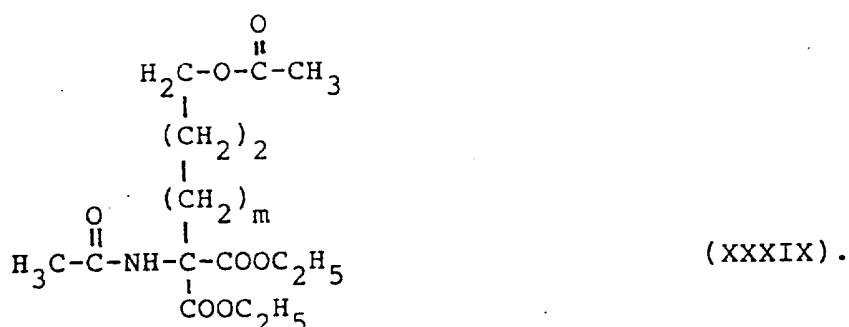
Tada XXXVII formulės aldehidas veikiamas XXXII formulės ortoformiatu, taip kaip aprašyta aukščiau, pašalinama N-apsauginė grupė P_3 taip, kaip aprašyta aukščiau, ir gaunama XXIII formulės

pradinė medžiaga, kurioje m yra nulis.

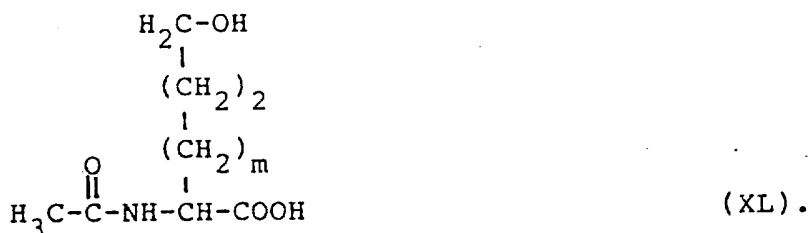
Pradinė medžiaga - XXVII formulės hidroksiaminorūgšties esteris - gali būti gaunamas, veikiant dietilacetamidomalonato tirpalą maišoma natrio hidrido suspensija, o po to halogenalkilacetatu, kurio formulė (XXXVIII):



kurioje halogenas yra Br, J arba Cl, ir gaunamas junginys, kurio formulė (XXXIX):



XXXIX formulės dietilo esterio tirpalas veikiamas natrio hidroksidu šildant, po to rūgštinamas ir vėl šildomas, ir gaunama hidroksiaminorūgštis, kurios formulė (XL):



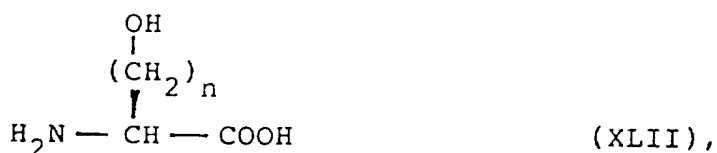
XL formulės hidroksiaminorūgštis yra veikama kiaulės inkstų acilaze arba kitokiu tinkamu hidrolizuojančiu fermentu ir gaunama steriškai gryna hidroksiaminorūgštis, kurios formulė (XLI):



Tada XLI formulės hidroksiaminorūgštis paverčiama XXVII

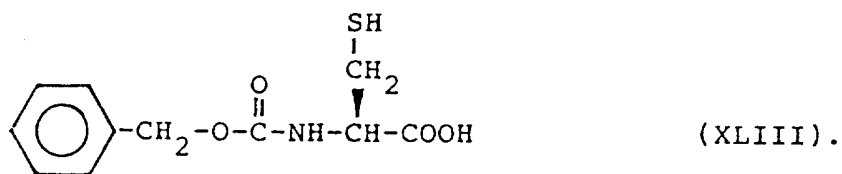
formulės esteriu įprastais būdais. Pavyzdžiui, XLI formulės hidroksiaminorūgštis gali būti veikama trimetilsililchloridu metanolyje, ir gaunamas XXVII formulės metilo esterio hidrochloridas.

XXII formulės pradinė medžiaga gali būti gaunama taip. Kai X yra O, hidroksi- α -aminorūgštis, kurios formulė (XLII):



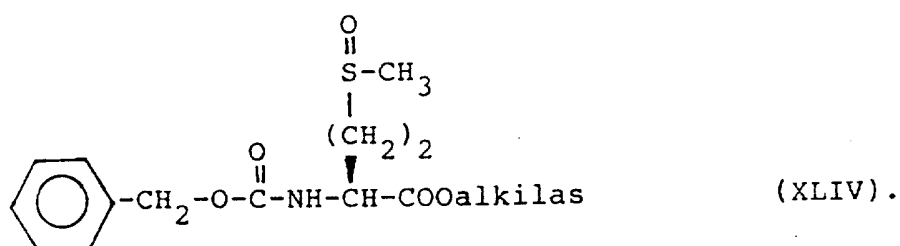
veikiama taip, kad būtų prijungiamos apsauginės grupės P_1 ir P_2 . Pavyzdžiui, veikiant XLII formulės rūgštį N-karbetoksiftalimidu, esant natrio karbonatui, o po to, veikiant chlortrifetilmetanu ir trietilaminu, gaunama XXII formulės pradinė medžiaga, kurioje X yra O, P_1 kartu su azoto atomu sudaro ftalimido grupę, o P_2 yra tritilas. Kitu būdu, veikiant XLII formulės rūgštį N-(benziloksikarboniloksi)sukcinimidu vandeniniame natrio karbonato ir acetono tirpale, po to veikiant t-butildimetilsililchloridu arba V arba VI formulės acilinimo agentu, gaunama XXII formulės pradinė medžiaga, kurioje X yra O, P_1 yra benziloksikarbonilas, o P_2 yra t-butildimetilsililo arba acilo grupė, tokia kaip acetilas.

Kai X yra S, o n yra vienetasis, N,N'-bis[(fenilmetoksi)karbonil]-L-cistinas gali būti veikiamas cinko dulkėmis ir vandeniui sieros rūgšties tirpalu ir gaunamas merkaptanas, kurio formulė (XLIII):

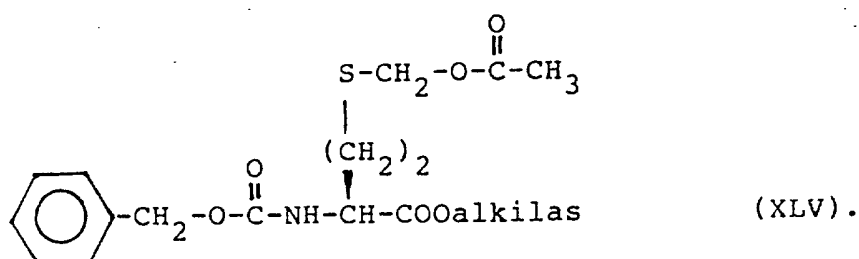


Tada XLIII formulės merkaptanas veikiamas taip, kad būtų prijungiamas apsauginė grupė P_2 . Pavyzdžiui, veikiant XLIII formulės merkaptaną acto rūgšties anhidridu, gaunama XXII formulės pradinė medžiaga, kurioje X yra S, n yra vienetasis, P_2 yra acetilas, o P_1 yra benziloksikarbonilas.

Kai X yra S, o n yra du, galima blokuoti L-metionino N-atomą. Pavyzdžiui, reakcijoje su benzilchlorformiatu arba N-(benziloksikarboniloksi)sukcinimidu gaunamas N-[(fenilmetoksi)karbonil]-L-metioninas, kuris po to esterinamas, veikiant alkoholiu alkil-OH, esant rūgštiniam katalizatoriui, tokiu kaip p-toluolsulfurūgštis. Veikiant oksidavimo agentu, tokiu kaip N-chlorsukcinimidas vandeniniame tirpiklyje, gaunamas sulfoksidas, kurio formulė (XLIV):

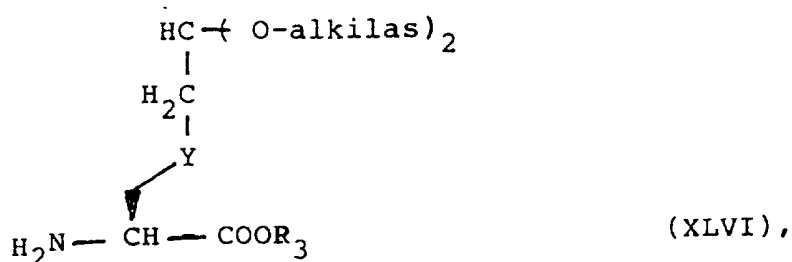


Tada XLIV formulės sulfoksidas veikiamas rūgšties anhidridu, tokiu kaip acto rūgšties anhidridas, ir gaunamas junginys, kurio formulė (XLV):

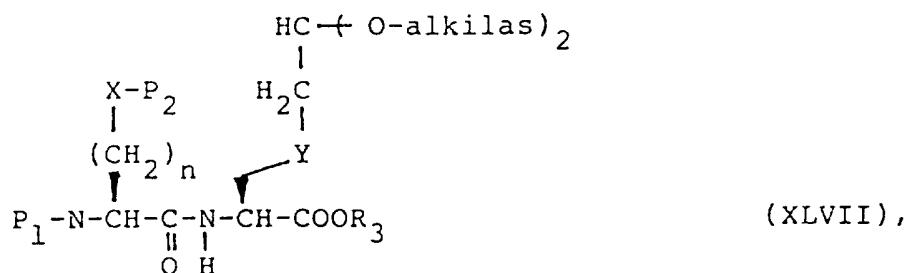


Veikiant šarminio metalo hidroksidu, o po to atskeliant formaldehidą, pavyzdžiui, veikiant redukuojančiu agentu, pavyzdžiui, natrio borhidridu, po to, veikiant rūgšties anhidridu, tokiu kaip acto rūgšties anhidridas, gaunama XXII formulės pradinė medžiaga, kurioje X yra S, n yra du, P_2 yra acetilas, o P_1 yra benziloksikarbonilas.

Kondensuotą biciklinį žiedą turintys junginiai, kurių formulė III, kurioje Y yra S arba O, o m yra vienetas, gali būti gaunami, jungiant N-blokuotą aminorūgštį, kurios formulė XXII, su aminorūgšties esteriu, kurio formulė (XLVI):

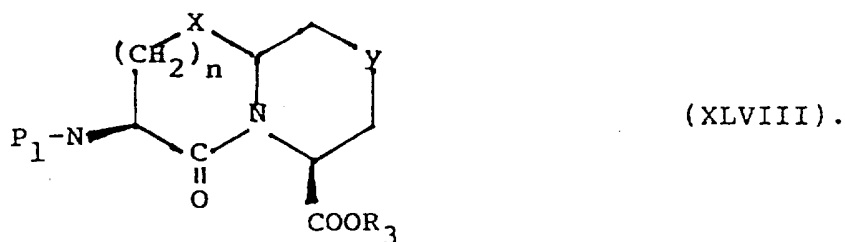


susidarant dipeptidui, kurio formulė (XLVII):



kurioje R_1 ir R_2 turi aukščiau aprašytas reikšmes, o R_3 yra rūgšties apsauginė grupė. Geriausia šią sujungimo reakciją atlikti, esant sujungiančiam reagentui, tokiam kaip benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatas arba etil-3-(3-dimetilamino)propilkarbodiimidas.

Apsauginė grupė P_2 gali būti selektyviai atskelta iš XLVII formulės tarpinio junginio, pavyzdžiui, veikiant natrio metoksidu metanolyje, jeigu P_2 yra acilo grupė, tokia kaip acetilas arba benzoilas, ir veikiant rūgštimi, tokia kaip p-toluolsulfonrūgštis, metanolyje, jeigu P_2 yra tritilas, tetrahidropiranylas arba steriškai nepalanki sililo grupė. Tada gautas produktas leidžiamas į rūgščių katalizuojamą ciklizacijos reakciją, taip kaip aprašyta aukščiau, ir gaunamas tarpinis junginys, kurio formulė (XLVIII):

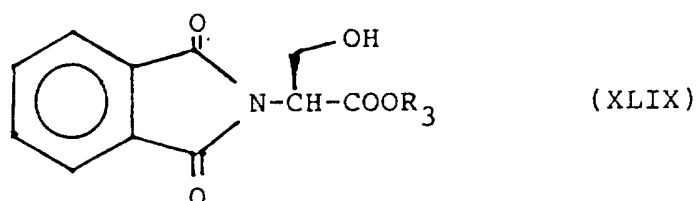


XLVIII formulės tarpinis junginys, kuriame X yra S, o n yra du, taip pat gali būti pagaminti, veikiant XLVII formulės junginį, kuriame X yra O, o n yra du, selektyviai atskeliant P_2 grupę ir hidroksilo grupę paverčiant merkaptanu, pagal aukščiau aprašytą metodiką, o po to vykdant rūgščių katalizuojamą ciklizaciją.

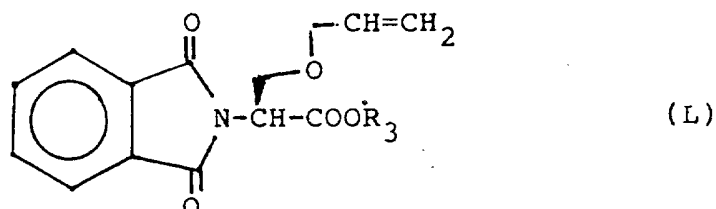
Tada iš XLVIII formulės junginio atskeliama N-apsauginė grupė, pavyzdžiui, veikiant hidrazino monohidratu, kai R_1 kartu su N-atomu sudaro ftalimido grupę, arba veikiant jodtrime-

tilsilanu arba paladžiu ant anglies ir amonio formiatu arba vandeniliu, kai P_1 yra benziloksikarbonilo grupė, ir gaunamas kondensuotą biciklinį žiedą turintis junginys, kurio formulė III.

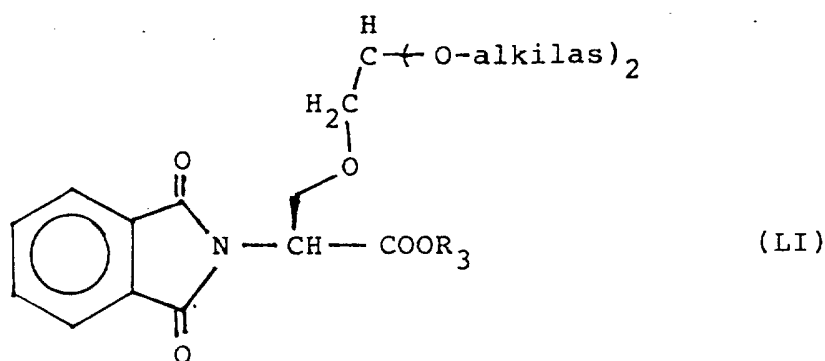
Pradinė XLVI formulės medžiaga, kurioje Y yra O, gali būti gaunama N-ftalimino-blokuotą aminorūgšties esterį, kurio formulė (XLIX):



veikiant aliltrichloracetimidatu, esant trifluormetansulfurūgščiai, susidarant junginiui, kurio formulė (L):



Veikiant L formulės junginį ozonu metanolyje, po to dime-tilsulfidu ir po to XXXII formulės ortoformiatu, esant p-to-luolsulfurūgščiai, gaunamas blokuotas junginys, kurio formulė (LI):

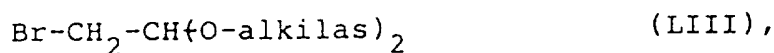


Atskėlus N-apsauginę grupę, pavyzdžiui, veikiant hidrazinhidratu, gaunama pradinė medžiaga, kurios formulė XLVI, kurioje Y yra O.

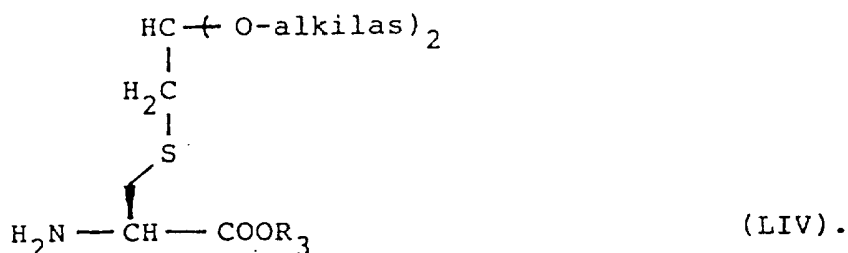
Pradinė XLVI formulės medžiaga, kurioje Y yra S, gali būti gaunama, veikiant cisteino esterį, kurio formulė (LII):



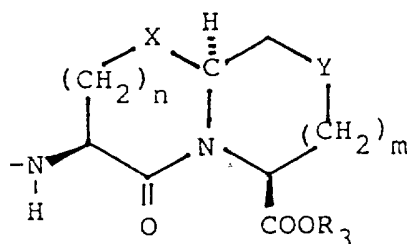
bromacetaliu, kurio formulė (LIII):



esant natrio hidridui ir kalio jodidui; susidaro aminorūgšties esteris, kurio formulė (LIV):



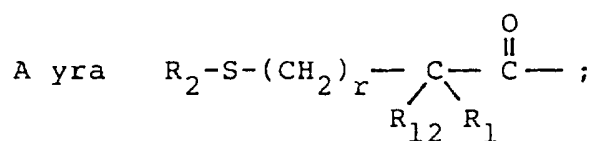
I formulės junginiuose yra trys asimetriniai centrai kondensuoto biciklo dalyje ir galimi papildomi centrai šoninėje grandinėje. Nors aukščiau aprašytų produktų tinkamiausios yra optiškai grynos formos, visos tokios formos įeina į išradimą. Aukščiau aprašytuose būduose gali būti naudojami racematai, enantiomerai arba diastereomerai, kaip pradinės medžiagos. Jeigu pagaminami diastereomeriniai junginiai, jie gali būti atskirti įprastais chromatografijos arba frakcinio kristalinimo metodais. Geriausia, kai vandenilis, prijungtas prie žiedus jungiančio anglies atomo turi žemiau parodytą orientaciją



I formulės junginiai, kuriuose R_3 , R_5 ir/arba R_7 yra vandenilis, gali būti išskirti farmaciškai tinkamos druskos formoje. Šiam tikslui tinkamos druskos yra šarminių metalų druskos, tokios kaip natrio ir kalio, žemės šarminių metalų druskos, tokios kaip kalcio ir magnio, druskos, sudarytos su aminorūgštimis, tokiomis kaip argininas, lizinas ir kt. ir druskos, sudarytos su aminais, tokiais kaip alkilaminai, pvz., t-bu-

tilaminas, t-amilaminas ir kt., pakeisti alkilaminai, pvz., benzilaminas, dialkilaminai, pakeisti dialkilaminai, pvz., N-metilglukaminas, trialkilaminai, pakeisti trialkilaminai ir ketvirtinės amonio druskos. Tokios druskos gali būti gaunamos, veikiant junginio rūgštinę formą baze, tiekiant norimą joną į terpę, iš kurios krenta druskos nuosėdos, arba vandeninėje terpėje, o po to liofilizuojama.

Pirmenybė teikiams tokiems šio išradimo junginiams, kuriuose:



R_2 yra vandenilis, $R_6-\overset{\overset{O}{||}}{C}-$, arba $R_{11}-S-$;

R_3 yra vandenilis arba žemesnysis alkilas iš nuo 1 iki 4 anglies atomų;

r yra nulis arba vienas;

R_{11} yra žemesnysis alkilas iš nuo 1 iki 4 anglies atomų;

R_1 yra aril- CH_2- , pakeistas aril- CH_2- , heteroaril- CH_2- , cikloalkil- CH_2- , kur cikloalkilas yra iš 3-7 anglies atomų arba tiesios arba šakotos grandinės alkilas iš 1-7 anglies atomų, o R_{12} yra vandenilis; arba R_1 ir R_{12} , paimti kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro cikloalkilo žiedą iš 5-7 anglies atomų;

R_6 yra žemesnysis alkilas iš 1-4 anglies atomų, arba fenilas;

n yra vienas arba du;

m yra nulis arba vienas;

X yra O arba S; ir

Y yra CH_2 , O arba S, su sąlyga, kad Y yra O arba S tik tada, kai m yra vienas,

Labiausiai tinkami yra aukščiau minėti junginiai, kuriuose:

R_2 yra vandenilis arba $H_3C-\overset{\overset{O}{||}}{C}-$, ypatingai vandenilis;

R_3 yra vandenilis;

r yra nulis arba vienas; ypatingai vienas;

R_1 yra benzilas, ciklopropilmetilas arba tiesios arba šakotos grandinės alkilas iš 3-5 anglies atomų, ypatingai benzilas;

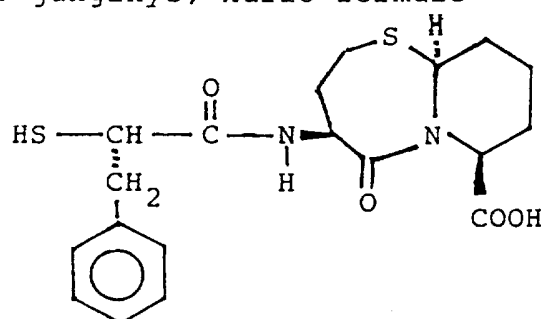
R_{12} yra vandenilis;

n yra vienas arba du;

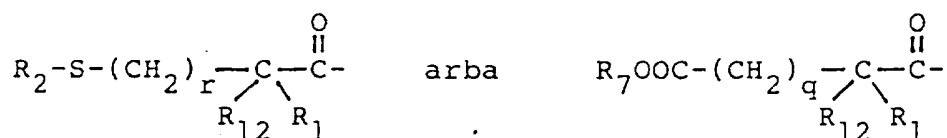
m yra nulis arba vienas;

X yra CH_2 , O arba S , su sąlyga, kad Y yra O arba S tik tada, kai m yra vienas.

Atskiras, labiausiai tinkamas junginys yra [4S-[4 α (R^*),7 α ,10 α]]-oktahidro-4-[(2-merkaptol-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b]-[1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis, t.y. junginys, kurio formulė



I formulės junginiai, kuriuose A yra



yra dvigubi inhibitoriai, pasižymintys sugebėjimu inhibuoti angiotenziną keičiantį fermentą ir neutralią endopeptidazę.

I formulės junginiai, kuriuose A yra $R_7OOC-\underset{\underset{R_1}{|}}{CH}-$ arba $R_4-\underset{\underset{OR_5}{|}}{P=O}$,

yra selektyvūs inhibitoriai, pasižymintys sugebėjimu inhibuoti angiotenziną keičiantį fermentą. Taigi, I formulės junginiai, įskaitant jų farmaciškai tinkamas druskas, yra naudingi gydant fiziologines būsenas tais atvejais, kuriais, kaip buvo parodyta, yra naudingi angiotenziną keičiančio fermento inhibitoriai.

Tokių būsenų tarpe yra ligos, kurioms charakteringi kraujo spaudimo, intraokulinio slėgio nenormalumai, ir renino sąlygotos širdies-kraujagyslių ligos, ypatingai hipertenzija ir susijusi su kraujoplūdžiu širdies yda, glaukoma ir inkstų ligos, tokios

kaip inkstų nepakankamumas, diabetinė nefropatija ir inkstų pakenkimas, atsiradęs po gydymo ciklosporinu arba kitais imunosupresantais. Iš kitų būsenų, kurioms, kaip buvo paskelbta, yra naudotini angiotenziną keičiančio fermento inhibitoriai, pažymėtinos kepenų cirozė, aterosklerozės progresavimo stabdymas, hipertenzinės arba diabetinės retinopatijos gydymas arba profilaktika, miokardo disfunkcijos miokardo infarkto metu arba po jo gydymui ir restinozės profilaktikai po angioplastikos. Dvigubi inhibitoriai yra taip pat naudingi gydant fiziologines būsenas, kurioms, kaip buvo parodyta, yra naudingi neutralios endopeptidazės inhibitoriai. Į tokias būsenas įeina širdies-kraujagyslių ligos, ypač hipertenzija, hiperaldosteronemija, inkstų ligos, glaukoma, o taip pat aštraus arba chroniško skausmo pašalinimas. Taigi, I formulės junginiai yra naudingi, mažinant kraujo spaudimą, o I formulės dvigubi inhibitoriai yra naudingi dar ir dėl to, kad turi diuretinių ir natriurinių savybių. Dvigubi inhibitoriai yra ypač naudingi, gydant susijusią su kraujoplūdžiu širdies ydą.

I formulės junginiai, įskaitant jų farmaciškai tinkamas druskas, gali būti naudojami šiems tikslams kiekiais, panašiais į kiekius, kurie buvo naudoti kitų angiotenziną keičiančio fermento inhibitorių atveju anksčiau. Pavyzdžiui, I formulės junginiai gali būti skiriami žinduoliams, pavyzdžiui, žmogui, nuo maždaug 0,1 mg iki maždaug 100 mg kilogramui kūno svorio per dieną, geriau nuo maždaug 0,5 mg iki maždaug 25 mg kilogramui kūno svorio per dieną dozėmis. Geriausia I formulės junginius naudoti oraliniu būdu, tačiau gali būti naudojami ir parenteriniais būdais, tokie kaip poodinis, intramuskulinis ir intraveninis, o taip pat ir vietinis. Dienos dozė gali būti vienkartinė, arba gali būti padalinta į 2-4 atskiras dozes, sunaudojamas per dieną.

I formulės inhibitoriai gali būti skiriami kombinacijoje su žmogaus ANF 99-126. Tokioje kombinacijoje galėtų būti nuo maždaug 1 iki maždaug 100 mg/kg kūno svorio I formulės inhibitoriaus ir nuo maždaug 0,001 iki maždaug 0,1 mg/kg kūno svorio žmogaus ANF 99-126.

I formulės inhibitoriai gali būti skiriami kombinacijoje su kitų klasių farmaciškai aktyviais junginiais. Pavyzdžiui, diuretikais, kalcio kanalo blokatoriumi, kalio kanalo aktyvatoriumi, cholesteriną mažinančiu agentu, β -blokatoriumi ir t.t.

I formulės inhibitoriai arba jų farmaciškai tinkamos druskos kartu su kitais farmaciškai tinkamais ingredientais gali būti paversti vaistinėmis formomis, skirtomis aukščiau aprašytam panaudojimui. Tinkamos kompozicijos oraliniam vartojimui apima tabletes, kapsules ir eliksyrus, o tinkamos kompozicijos parenteriniam vartojimui apima sterilius tirpalus ir suspensijas. Tinkamos kompozicijos glaukomos gydymui taip pat apima vietinio panaudojimo kompozicijas, tokias kaip tirpalai, tepalai ir kieti įdėklai, tokie kaip aprašyta JAV patente Nr. 4 442 089. Maždaug nuo 10 iki 500 mg veikliojo ingrediento sujungiamo su fiziologiškai priimtiniu tirpikliu, nešėju, ekscipientu, rišikliu, apsaugančiu agentu, stabilizatoriumi, skonį suteikiančia medžiaga it t.t. į vienetinę dozuotą formą pagal priimtą farmacinę praktiką.

Toliau duodami pavyzdžiai iliustruoja šį išradimą. Temperatūros duotos Celsijaus laipsniais. Jeigu nepažymėta kitaip, plonasluoksnė chromatografija vykdoma per silikagelį.

Pavyzdžiai

1 pavyzdys

[4S-[4 α (R*), 7 α , 10 α]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptio-1-okso-3-fenilpropilamino)-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]oksazepin-7-karboksilo rūgštis

a) (S)-2-Ftalimido-4-hidroksibutano rūgšties trietilamino druska

L-homoserino (3,0 g, 25,2 mmol) ir natrio karbonato (2,670 g, 25,2 mmol) tirpalas vandenyje (60 ml) veikiamas N-karbetoksiftalimidu (5,570 g, 25,4 mmol). Pamaišius kambario temperatūroje 2 valandas, tirpalas rūgštinamas 6 N druskos rūgštimi ir ekstrahuojamas etilacetatu. Etilacetato ekstraktas plaunamas druskos tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu) ir filtruojamas į trietilamino (4,0 ml) tirpalą metileno chloride (40 ml). Drumstas tirpalas koncentruojamas, trinamas su etilacetatu ir etilo eteriu ir gaunama 5,11 g baltos kietos medžiagos pavidalo norimo junginio;

lyd. temp. 142-144 °C. Plonasluksnė chromatografija (5% acto rūgštis etilacetate) $R_f = 0,36$; $[\alpha]_D = -6,2^\circ$ ($c=0,8$, chloroformas).

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{18}H_{26}N_2O_5$:

C 61,70; H 7,48; N 7,99

rasta: C 61,45 H 7,47; N 7,84.

b) (S)-2-Ftalimido-4-(trifenilmetoksi)butano rūgšties trietilamino druska

Produkto iš (a) stadijos (1,890 g, 5,4 mmol) homogeninis tirpalas chloroforme (20 ml) veikiamas trietilaminu (80 ml), o po to kietu chlortrifetilmetanu (1,590 g, 5,70 mmol). Pamaišius kambario temperatūroje 2,5 valandos, tirpalas sumaišomas su etilacetatu ir 0,1 N druskos rūgštimi (150 ml). Organinis sluoksnius plaunamas vandeniu ir druskos tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu) ir filtruojamas į trietilamino (1,0 ml) tirpalą metileno chloride (30 ml). Tirpalas koncentruojamas tol, kol lieka alyva, ji tirpinama mažame metileno chlorido ir etilacetato kiekyje ir trinama su etilo eteriu, kol tirpalas pasidaro drumstas. Į mišinį pridedama medžiagos kristalizacijos centrų sudarymui ir paliekama stovėti kambario temperatūroje. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos etilacetatu ir etilo eteriu ir džiovinama vakuume. Gaunama 2,538 g baltos kietos medžiagos pavidalo norimo junginio; lyd. temp. = 165-170 °C (skykla). Plonasluksnė chromatografija (10% metanolis chloroforme) $R_f = 0,23$; $[\alpha]_D = +7,0^\circ$ ($c = 1,2$, chloroformas).

c) (S)-2-Ftalimido-6-hidroksiheksano rūgštis

(+)-L- ϵ -hidroksinorleucino (pagamintas pagal Bodanszky ir kt., J. Med. Chem., 1978, 21, 1030-1035 aprašytą metodiką) (1,030 g, 7,0 mmol) ir natrio karbonato (745 mg, 7,0 mmol) tirpalas vandenyje (12 ml) veikiamas N-karbetoksiftalimidu (1,495 g, 7,0 mmol) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 valandas. Tirpalas nufiltruojamas, atšaldomas iki 0 °C ir rūgštinant 6N druskos rūgštimi, gaunamos baltos nuosėdos. Nuosėdos nufiltruojamos ir džiovinamos vakuume 80 °C temperatūroje vieną valandą. Gaunama 1,297 g norimo junginio; lyd. temp. 162-163 °C; $[\alpha]_D = -35,7^\circ$ ($c=1,3$, metanolis).

d) (S)-2-Ftalimido-6,6-dimetoksiheksano rūgšties metilo esteris

Produkto iš (c) stadijos (3,752 g, 13,5 mmol) ir cezio karbonato (2,173 g, 6,7 mmol) košelė dimetilformamide (44 ml) veikiama metilo jodidu (3,0 ml, 6,84 g, 48,2 mmol). Pamaišius kambario temperatūroje 2 valandas, mišinys praskiedžiamas etilacetatu ir plaunamas iš eilės vandeniu, kuriame yra nedidelis kiekis natrio bisulfito, vandeniu, 50% sočiu natrio bikarbonatu ir druskos tirpalu, po to džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojamas ir surenkamos nuosėdos. Gaunamas bespalvės alyvos pavidalo tarpinis esteris (3,825 g). Pagal plonasluoksnę chromatografiją (1:1 - acetonas:heksanas) $R_f = 0,37$, alyva yra homogeninė.

Į -78°C temperatūros oksalilo chlorido (1,37 ml, 2,00 g, 15,7 mmol) tirpalą sausame metileno chloride (58 ml) sulašinamas sauso dimetilsulfoksido (2,24 ml, 2,47 g, 31,6 mmol) tirpalas metileno chloride (2 ml). Po 10 minučių pridedamas aukščiau gauto alkoholio-esterio (3,825 g, 13,1 mmol) tirpalas metileno chloride (10 ml). Dar po 15 minučių pridedama trietilamino (8,0 ml), mišinys maišomas 5 minutes -78°C temperatūroje, tada sušildomas iki 0°C . Mišinys praskiedžiamas etilacetatu/etilo eteriu ir plaunamas iš eilės 1N druskos rūgštimi, vandeniu ir druskos tirpalu, po to džiovinama (natrio sulfatu), filtruojama, ir surinkus nuosėdas, gaunamas nevalytas norimas aldehidas. Pagal plonasluoksnę chromatografiją (1:1 - acetonas:heksanas) $R_f = 0,48$, alyva yra homogeninė.

Aukščiau minėto aldehido tirpalas metanolyje (17 ml) ir metileno chloride (17 ml) veikiamas trimetilortoformiatu (1,7 ml), o po to p-toluolsulforūgšties monohidratu (180 mg). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 1,5 valandos, po to išpilamas į etilacetato ir 50% sotaus natrio bikarbonato mišinį. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir druskos tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojamas ir apdorojamas. Liekana valoma ekspres-chromatografijos būdu (Merck silikagelis, 1:1 - etilacetatas:heksanas) ir švaraus produkto frakcijos kristalinamos iš etilacetato/heksano. Gaunamas analitiškai švarus norimas produktas (3,452 g - pirmoji frakcija ir 215 mg - antro-

ji frakcija), kuris yra baltos adatos; lyd. temp. 69-70 °C. Plonasluoksnė chromatografija (1:1 - etilacetatas:heksanas) $R_f = 0,35$; $[\alpha]_D = -27,4^\circ$ ($c = 1,5$, chloroformas).

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{17}H_{21}NO_6$:

C 60,89 H 6,31 N 4,18;

rasta: C 60,80 H 6,32 N 4,16.

e) [S-(R*,R*)]-2-[(Ftalimido-4-(trifenilmetoksi)-1-oksobutil)amino]-6,6-dimetoksiheksano rūgšties metilo esteris

Produkto iš (d) stadijos (2,540 g, 7,57 mmol) suspensija metanolyje (18 ml) veikiama hidrazino monohidratu (378 μ l, 390 mg, 7,80 mmol). Per 10 minučių mišinys pasidaro homogeninis. Pamašius kambario temperatūroje 3 dienas, susidariusi suspensija nufiltruojama, apdorojama, suspenduojama metileno chloride, filtruojama, vėl apdorojama ir gaunamas bespalvės alyvos pavidalo nevalytas tarpinis aminas. Tuo pačiu metu trietilamino druskos iš (b) stadijos (4,622 g, 7,80 mmol) tirpalas metileno chloride (50 ml) 0 °C temperatūroje veikiamas benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatu (3,519 g, 7,95 mmol). Mišinys maišomas 35 minutes ir tada pridedama aukščiau minėto amino tirpalo metileno chloride (15 ml). Palaikius 10 minučių 0 °C temperatūroje ir 2 valandas kambario temperatūroje, tirpalas išpilamas į etilo eterio ir vandens mišinį. Organinis sluoksnis plaunamas 50% sočiu natrio bikarbonatu ir druskos tirpalu, tada džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojamas ir apdorojamas. Liekana valoma ekspres-chromatografijos būdu (Merck silikagelis, 6:4 - etilacetatas:heksanas) ir gaunama baltų putų pavidalo norimas junginys (3,580 g). Plonasluoksnė chromatografija (6:4 - etilacetatas:heksanas) $R_f = 0,32$; $[\alpha]_D = +26,2^\circ$ ($c = 0,6$, chloroformas).

f) [S-(R*,R*)]-2-[(2-Ftalimido-4-hidroksi-1-oksobutil)amino]-6,6-dimetoksiheksano rūgšties metilo esteris

Produktas iš (e) stadijos (5,420 g, 8,0 mmol) metanolyje (60 ml) veikiamas p-toluolsulfurūgšties monohidratu (520 mg). Pamašius kambario temperatūroje 1,5 val., mišinys purtomas su etilacetato ir praskiesto natrio bikarbonato mišiniu. Atskiria-

mi sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis vėl ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai ekstraktai sumaišomi, plaunami druskos tirpalu, džiovinami (natrio sulfatu), filtruojami ir apdorojami. Liekana valoma ekspres-chromatografijos būdu (Merck silikagelis, 8:2 - etilacetatas:heksanas, o po to 5% metanolis etilacetate), ir gaunama bespalvės alyvos pavidalo norimas produktas (2,860 g). Plonasluoksni chromatografija (7:3 - etilacetatas:heksanas) $R_f = 0,26$; $[\alpha]_D^{20} = +18,7^\circ$ ($c = 1,3$, chloroformas).

g) [4S-(4 α ,7 α ,10 α)]-Oktahidro-4-ftalimido-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]oksazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Produkto iš (f) stadijos (2,10 g, 4,95 mmol) tirpalas metileno chloride (100 ml) veikiamas jonitine derva Amberlyst[®] (240 mg, prieš tai perplovus iš eilės 6N druskos rūgštimi, vandeniu, tetrahidrofuranu ir metileno chloridu). Pamaišius kambario temperatūroje 2,5 val, tirpalas filtruojamas, apdorojamas ir valoma medžiaga ekspres-chromatografijos būdu (Merck silikagelis, 6:4 - etilacetatas:heksanas, po to 100% etilacetatas). Gaunama 1,40 g putų pavidalo norimo junginio.

h) (S)-2-(Acetiltio)benzolpropano rūgštis

Į D-fenilalanino (30,0 g, 181 mmol) ir kalio bromido (73,5 g) tirpalą sieros rūgštyje (2,5N, 365 ml) per vieną valandą, palaikant reakcijos mišinio temperatūrą 0°C , pridedama natrio nitrito (10,3 g, 280 mmol). Mišinys maišomas dar vieną valandą 0°C temperatūroje ir po to valandą kambario temperatūroje. Reakcijos tirpalas ekstrahuojamas eteriu, eteris plaunamas vandeniu ir eterio sluoksnis džiovinamas natrio sulfatu. Eteris nugarinamas vakuume, ir nudistiliavus alyvos pavidalo liekaną, gaunama 25,7 g (R)-2-brom-3-benzolpropano rūgšties; vir. temp. 141°C (0,55 mm Hg st.); $[\alpha]_D^{20} = +14,5^\circ$ ($c = 2,4$, chloroformas).

Tioacto rūgšties (7 ml, 97,9 mmol) ir kalio hidroksido (5,48 g, 97,9 mmol) mišinys acetonitrile (180,5 ml) maišomas argono atmosferoje ir kambario temperatūroje 1 3/4 valandos. Mišinys atšaldomas ledo vonioje ir per 10 minučių pridedama (R)-2-brom-3-benzolpropano rūgšties (20,4 g, 89 mmol) tirpalo acetonitrile (20 ml). Argono atmosferoje reakcijos mišinys mai-

šomas 5 valandas kambario temperatūroje, filtruojamas ir vakume nugarinamas acetonitrilas. Alyvos pavidalo liekana ištirpinama etilacetate ir plaunama 10 %-niu kalio bisulfato tirpalu vandenyje. Nugarinus etilacetatą vakuume, gaunama 19,6 g nevalyto produkto. Nevalytas produktas gryninamas per jo dicikloheksilamino druską, kristalinimo tirpikliu naudojant izopropilo eterį. Analitinis (S)-2-(acetiltio)benzolpropano rūgšties dicikloheksilamino druskos pavyzdys buvo pagamintas, perkristalinus iš etilacetato; lyd. temp.: 146-147 °C; $[\alpha]_D = -39,6$ °C ($c = 1,39$, chloroformas).

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{11}H_{12}O_3S \cdot C_{12}H_{23}N$:

C 68,11 H 8,70 N 3,45 S 7,91;

rasta: C 67,93 H 8,71 N 3,37 S 7,94.

Laisva rūgštis regeneruota, purtant dicikloheksilamino druską su 5% kalio bisulfato ir etilacetato mišiniu; gaunama (S)-2-(acetiltio)benzolpropano rūgštis; $[\alpha]_D = -70,1$ °C ($c = 1,91$, chloroformas).

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{11}H_{12}O_3S$:

C 58,91 H 5,39 S 14,30;

rasta: C 58,73 H 5,41 S 14,53

i) [4S-[4 α (R*),7 α ,10 α B]]-Oktahidro-4-[[2-(acetiltio)-1-okso-3-fenilpropil]amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]oksazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Produktas iš (g) stadijos (620 mg, 1,66 mmol) metanolyje (10 ml) veikiamas hidrazino monohidratu (85 μ l, 88 mg, 1,75 mmol) ir tirpalas maišomas kambario temperatūroje 44 valandas. Mišinys nufiltruojamas, o kieta medžiaga plaunama metanoliu. Filtratas nugarinamas, trinama liekana su metileno chloridu, vėl nufiltruojamas ir nugarinus, gaunamas nevalytas aminos, kaip vietomis susidrumtusi alyva (apie 400 mg).

Šaltas (0 °C)(S)-2-(acetiltio)benzolpropano rūgšties (410 mg, 1,83 mmol) ir trietilamino (250 μ l, 182 mg, 1,80 mmol) tirpalas metileno chloride (10 ml) veikiamas aukščiau minėtu aminu (tirpalu 8-se ml metileno chlorido), o po to benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatu (808 mg, 1,83 mmol). Skaidrus, beveik bespalvis tirpalas maišomas 0 °C

temperatūroje 40 minučių ir po to kambario temperatūroje - 2 valandas. Mišinys puomas su etilacetatu/etilo eteriu ir vandeniu. Organinis sluoksnis plaunamas iš eilės 50 % sočiu natrio bikarbonatu ir druskos tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojamas ir nugarinamas. Išvalius liekaną ekspres-chromatografijos būdu (Merck silikagelis, 60-70 % etilacetatas heksanuose), gaunama 602 mg baltų putų pavidalo gryno norimo produkto; plonasluoksnė chromatografija (6:4 -etilacetatas:heksanai) $R_f = 0,27$.

j) [4S-[4 α (R*),7 α ,10 α B]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptio-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]oksazepin-7-karboksilo rūgštis

Produktas iš (i) stadijos (590 mg, 1,32 mmol), ištirpintas metanolyje (10 ml, iš kurio pašalintas deguonis, leidžiant argono burbuliukus), veikiamas 1N natrio hidroksidu (7 ml, iš kurio pašalintas deguonis, leidžiant argono burbuliukus) 0 °C temperatūroje. Pamašius 15 minučių, tirpalas sušildomas iki kambario temperatūros, ir maišoma argono atmosferoje dar 4,5 valandos. Mišinys rūgštinamas 5% kalio bisulfatu, skiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Etilacetato ekstraktas plaunamas vandeniu ir druskos tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojamas ir koncentruojamas iki apytikriai 3 ml. Liekana suspenduojama etilacetate ir nedideliame heksano kiekyje, ir gauta kieta medžiaga nufiltruojama ir džiovinama vakume. Gaunama 413 mg norimo junginio; lyd. temp. 180,5 °C (skykla). Plonasluoksnė chromatografija (2 % acto rūgštis etilacetate) $R_f = 0,39$; $[\alpha]_D = -37,6^\circ$ (c = 0,36, metanolis). HPLC: YMC S3 ODS kolonėlė (6,0x150 mm); eliuuojama 40% A: 90% vandens-10% metanolio-0,2% fosforo rūgšties ir 60% B: 10% vandens-90% metanolio-0,2% fosforo rūgšties; srovės greitis 1,5 ml/min; detekcija kai bangos ilgis yra 220 nm; $t_R = 6,73$ min (95,7 %).

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{20}H_{28}N_2O_4S$. 0,12 etilacetato:

C 58,05 H 6,24 N 6,95 S 7,96;

rasta: C 58,23 H 6,34 N 6,83 S 7,81.

2 pavyzdys

[3R-[3 α (S*),6 α ,9 α B]]-Heksahidro-3-[(2-merkapto-1-okso-3-fenilpropil)amino]-4-okso-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]-tiazin-6-karbonsilo rūgštis

a) N-[(Fenilmetoksi)karbonil]-L-cisteinas

N,N'-bis[(fenilmetoksi)karbonil]-L-cistino (4,658 g, 9,16 mmol) tirpalas metanolyje (35 ml) veikiamas 2 N sieros rūgštimi (23 ml), o po to dalimis pridedama cinko dulkių (2,442 g, 37,3 mmol). Mišinys šildomas 70 °C temperatūroje 1,5 valandos, šiltas filtruojamas ir koncentruojamas rotoriniu garintuvu. Likęs tirpalas ekstrahuojamas etilo eteriu, eterinis ekstraktas plaunamas vandeniu ir druskos tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojamas ir nugarinamas. Liekana (alyva) ištirpinama anglies tetrachloride, atšaldoma iki 0 °C ir sudaromi kristalizacijos centrai, kad lėtai kristų iš tirpalo medžiaga. Kietą medžiagą nufiltruojama, plaunama šaltu anglies tetrachloridu ir gaunama 2,648 g produkto. Nuovarvų skystis nugarinamas ir valomas, naudojant ekspres-chromatografiją (Merck silikagelis, etilacetatas, po to 4 % acto rūgštis etilacetate); po perkristalinimo gaunama dar papildoma produkto frakcija (246 mg). Bendra produkto išeiga yra 2,894 g. Plonasluoksni chromatografija (5% acto rūgštis etilacetate) $R_f = 0,58$.

b) S-Acetil-N-[(Fenilmetoksi)karbonil]-L-cisteinas

Homogeninis (a) stadijos produkto (2,70 g, 10,6 ml) tirpalas vandenyje (30 ml, iš kurio pašalintas deguonis, burbuliuojant argoną), turintis kalio^{bi} karbonato (2,140 g, 21,4 mmol), veikiamas acto rūgšties anhidridu (8,0 ml, 8,66 g, 84,8 mmol). Palaikius 10 minučių kambario temperatūroje, mišinys parūgštinamas 10 % druskos rūgštimi ir ekstrahuojamas etilo eteriu. Etilo eterio ekstraktas plaunamas du kartus vandeniu ir druskos tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojamas ir garinamas kol gaunama alyva. Liekana, naudojant acetotropus, tris kartus apdorojama toluolu ir du kartus etilo eteriu/heksanu, ir tada alyva išsikristalina. Liekana trinama su etilo eteriu/heksanu, ir nufiltravus kietą medžiagą, gaunama 2,19 g

gryno norimo produkto. Plonasluoksnė chromatografija (5 % aceto rūgštis etilacetate) $R_f = 0,56$.

c) (S)-2-[N-[(fenilmetoksi)karbonil]-S-acetil-L-cisteinil]-amino]-6,6-dimetoksiheksano rūgšties metilo esteris

(S)-2-ftalimido-6,6-dimetoksiheksano rūgšties metilo esterio (gauto pagal 1(d) pavyzdysje aprašytą metodiką, 1,158 g, 3,45 mmol) suspensija metanolyje (12 ml) veikiama hidrazino monohidratu (176 μ l, 182 mg, 3,63 mmol). Per 10 minučių mišinys pasidaro homogeninis. Pamašius kambario temperatūroje 67 valandas, susidariusi suspensija filtruojama, nugarinama, suspenduojama metileno chloride, filtruojama ir dar kartą nugarinus, gaunama bespalvės alyvos pavidalo nevalytas tarpinis aminos. Tuo pačiu metu dalis produkto iš (b) stadijos (1,185 g, 3,98 mmol) suspensijos metileno chloride (14 ml) veikiama trietilaminu (555 l, 403 mg, 3,98 mmol). Šis homogeninis tirpalas atšaldomas iki 0 °C, veikiamas aukščiau aprašyto amino tirpalu metileno chloride (7 ml), o po to benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatu (1,762 g, 3,98 mmol). Mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 2,5 valandas, po to kambario temperatūroje 45 minutes. Tirpiklis nugarinamas, o liekana purtoma su etilacetatu ir vandeniu. Organinis sluoksnis plaunamas 50 % prisotintu natrio bikarbonatu ir druskos tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojamas ir nugarinamas. Išvalius liekaną ekspres-chromatografijos būdu (Merck silikagelis, 65:35 - etilacetatas:heksanai), gaunama 1,15 g baltų putų pavidalo norimo produkto. Plonasluoksnė chromatografija (75:25 etilacetatas:heksanai) $R_f = 0,42$.

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{22}H_{32}N_2O_8S$:

	C 54,53	H 6,66	N 5,78	S 6,62;
rasta:	C 54,79	H 6,72	N 5,77	S 6,95.

d) [3R-(3 α ,6 α ,9a β)]-Heksahidro-3-[[[(fenilmetoksi)karbonil]-amino]-4-okso-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]-tiazin-6-karboksilo rūgšties metilo esteris

Produkto iš (c) stadijos (1,040 g, 2,15 mmol) tirpalas metanolyje (12 ml), iš kurio pašalintas deguonis (burbuliuojant argoną), 0 °C temperatūroje veikiamas natrio metoksidu (25

svorio & metanolyje, 490 μ l, 463 mg, 2,14 mmol). Po 20 minučių mišinys skaldomas sočiu amonio chloridu, praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Etilacetato ekstraktas plaunamas vandeniu ir druskos tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojamas ir nugarinamas. Liekana vėl tirpinama metileno chloride (200 ml) ir kambario temperatūroje maišoma su jonitine derva Amberlyst® 15 (820 mg, prieš tai išplauta iš eilės su 6 N druskos rūgštimi, vandeniu, tetrahidrofuranu, po to metileno chloridu). Po 3 valandų tirpalas filtruojamas, nugarinamas ir, išvalius ekspres-chromatografijos būdu (Merck silikagelis, 65:35 - etilacetatas:heksanai), gaunama bespalvės alyvos pavidalo norimas junginys (757 mg). Plonasluoksnė chromatografija (75:25 etilacetatas:heksanai) $R_f = 0,58$.

e) [3R-(3 α ,6 α ,9 α B)]-Heksahidro-3-amino-4-okso-2H,6H-pirido-[2,1-b][1,3]tiazin-6-karboksilo rūgšties metilo esteris

Produkto iš (d) stadijos (752 mg, 1,99 mmol) tirpalas sausame metileno chloride (15 ml) veikiamas kambario temperatūroje jodtrimetilsilanu (620 μ l, 872 mg, 4,36 mmol). Pamašius 3 valandas, mišinys skaldomas vandeniu, veikiamas mažu kiekiu 10 % druskos rūgšties ir ekstrahuojamas etilo eteriu. Atskiriami sluoksniai ir eterinis sluoksnis vėl ekstrahuojamas vandeniu. Sujungti vandeniniai sluoksniai pašarminami (pH 13) 10 %-niu natrio hidroksidu ir du kartus ekstrahuojami metileno chloridu. Sumaišyti metileno chlorido ekstraktai džiovinami (natrio sulfatu), filtruojama ir nugarinus gaunama bespalvės alyvos pavidalo nevalytas norimas produktas. Plonasluoksnė chromatografija (10 % metanolis metileno chloride) $R_f = 0,38$.

f) [3R-[3 α (S*),6 α ,9 α B]]-Heksahidro-3-[[2-(acetiltio)-1-okso-3-fenilpropil]amino]-4-okso-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-6-karboksilo rūgšties metilo esteris

Šaltas (0 °C) (S)-2-(acetiltio)benzolpropano rūgšties (294 mg, 1,31 mmol) ir trietilamino (180 μ l, 131 mg, 1,29 mmol) tirpalas metileno chloride (8 ml) veikiamas (e) stadijos produkto (287 mg, 1,17 mmol) tirpalu 6 ml metileno chlorido. Tada

pridedama benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorfosfato (575 mg, 1,30 mmol). Skaidrus, beveik bespalvis tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje 1 valandą ir po to kambario temperatūroje irgi 1 valandą. Tirpiklis nugarinamas rotoriniu garintuvu, o liekana purtoma su etilacetato ir 5 % kalio bisulfato mišiniu. Organinis sluoksnis plaunamas iš eilės vandeniu, 50 % sočiu natrio bikarbonatu ir druskos tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojamas ir nugarinamas. Liekana valoma ekspres-chromatografijos būdu (Merck silikagelis, 1:1 - etilacetatas:heksanai) ir gaunama 412 mg gryno, baltų putų pavidalo produkto. Plonasluoksne chromatografija (1:1 - etilacetatas:heksanai) $R_f = 0,27$; $[\alpha]_D = -107,0^\circ$ ($c = 0,6$, chloroformas).

g) [3R-[3 α (S*),6 α ,9 α B]]-Heksahidro-3-[(2-merkpto-1-okso-3-fenilpropil)amino]-4-okso-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]-tiazin-6-karboksilo rūgštis

0 °C temperatūros (f) stadijos produkto (406 mg, 0,90 mmol) tirpalas metanolyje (5 ml, iš kurio pašalintas deguonis, burbuliuojant argoną) veikiamas 1 N natrio hidroksidu (5 ml, iš kurio pašalintas deguonis, burbuliuojant argoną). Pamašius vieną valandą, tirpalas sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas argono atmosferoje dar 1,25 valandos. Mišinys parūgštinamas 5% kalio bisulfatu, praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Etilacetato ekstraktas plaunamas vandeniu ir druskos tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojamas ir nugarinamas. Liekana valoma du kartus, panaudojant ekspres-chromatografiją (Merck silikagelis, 2% acto rūgštis etilacetate). Produkto frakcijos tikrinamos aukšto slėgio skysčių chromatografijos (HPLC) metodu. Pageidaujamos frakcijos sumaišomos, nugarinamos ir, panaudojant aceotropo susidarymą, du kartus apdorojamos etilacetatu. Liekana ištirpinama mažame etilacetato kiekyje ir trinama su heksanu. Tirpiklis nugarinamas, liekana suspenduojama heksanuose, nugarinama ir, išdžiovinus vakuume, gaunama 98,3 mg kietų baltų putų pavidalo norimo produkto. Plonasluoksne chromatografija (2 % acto rūgštis

etilacetate) $R_f = 0,46$; $[\alpha]_D = -57,0^\circ$ ($c = 0,4$, chloroformas).
 HPLC: YMC S3 ODS kolonėlė (6,0x150 mm); eliuuojama su
 40% A: 90% vandens-10% metanolio-0,2% fosforo rūgšties ir
 60% B: 10% vandens-90% metanolio-0,2% fosforo rūgšties; srovės greitis 1,5 ml/min, detektuojama esant bangos ilgiui 220 nm;
 $t_R = 8,33$ min (95,0 %).

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{18}H_{22}N_2O_4S_2 \cdot 0,2$ etilacetato:

C 54,79 H 5,77 N 6,80 S 15,56;

rasta: C 54,59 H 6,04 N 6,59 S 15,16.

3 pavyzdys

[4S-[4 α (R*),7 α ,10 α B]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptol-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]-tiazepin-7-karboksilo rūgštis

a) [S-(R*,R*)]-2-[[2-Ftalimido-4-(acetiltio)-1-oksobutil]-amino]-6,6-dimetoksiheksano rūgšties metilo esteris

Šaltas (0 °C) trifenilfosfino (1,143 g, 4,36 mmol) tirpalas tetrahidrofurane (20 ml) veikiamas diizopropilazidodikarboksilatu 860 μ l, 883 mg, 4,37 mmol). Per 5 minutes pasidaro balta suspensija. Po 30 minučių pridedamas [S-(R*,R*)-2-[[2-ftalimido-4-hidroksi-1-oksobutil]amino]-6,6-dimetoksiheksano rūgšties metilo esterio (gauto pagal 1(f) pavyzdyje aprašytą metodiką, 928 mg, 2,19 mmol) tirpalas tetrahidrofurane (8 ml), o po to grynos tioacto rūgšties (312 μ l, 332 mg, 4,36 mmol). Mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1,25 valandos, o tada purtomas su 50 % prisotinto natrio bikarbonato ir etilacetato mišiniu. Etilacetato ekstraktas plaunamas druskos tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojamas ir nugarinamas. Liekana vėl ištirpinama etilacetate ir pridedamas nedidelis kiekis heksano, kad nusėstų trifenilfosfino oksidas. Mišinys filtruojamas, ir, išvalius filtratą ekspres-chromatografijos būdu (Merck silikagelis, 65:35 - etilacetatas:heksanai), gaunama 894 mg bespalvės alyvos pavidalo norimo produkto. Plonasluoksnė chromatografija (75:25 - etilacetatas:heksanai) $R_f = 0,43$.

b) [4S-(4 α ,7 α ,10 α B)]-Oktahidro-4-ftalimido-5-okso-7H-pirido-[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Produkto iš (a) stadijos (814 mg, 1,65 mmol) tirpalas, iš kurio leidžiant argoną, pašalintas deguonis, metanolyje (15 ml) 0 °C temperatūroje veikiamas natrio metoksidu (25 svorio % metanolyje, 1,05 ml, 4,6 mmol). Po 5 minučių mišinys skaldomas sočiu amonio chloridu, praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Etilacetato ekstraktas plaunamas vandeniu ir druskos tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojamas ir nugarinamas. Liekana ištirpinama metileno chloride (180 ml) ir kambario temperatūroje maišoma su jonitine derva Amberlyst® 15 (285 mg, prieš tai perplauta iš eilės 6N druskos rūgštimi, vandeniu, tetrahidrofuranu ir metileno chloridu). Po 46 valandų tirpalas filtruojamas, nugarinamas ir, išvalius ekspreschromatografijos būdu (Merck silikagelis, 1:1 - etilacetatas:heksanai), gaunama 314 mg baltų putų pavidalo norimo produkto. Trinant putas su etilo eteriu, gaunamas baltos kietos medžiagos pavidalo norimas produktas; lyd. temp. = 147-148 °C. Plo-nasluoksnė chromatografija (75:25 - etilacetatas:heksanai) $R_f = 0,56$; $[\alpha]_D = -143,2^\circ$ ($c = 0,6$, chloroformas).

c) [4S-[4 α (R*),7 α ,10 α B]]-Oktahidro-4-[[2-(acetiltio)-1-okso-3-fenilpropil]amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Produktas iš (b) stadijos (280 mg, 0,72 mmol) metanolyje (8 ml) veikiamas hidrazino monohidratu (42 ml, 43,3 mg, 0,86 mmol), ir tirpalas maišomas kambario temperatūroje 67 valandas. Mišinys filtruojamas, o kieta medžiaga plaunama metanolu. Filtratas nugarinamas, trinamas su metileno chloridu, vėl filtruojamas ir nugarinamas, gaunama geltonos alyvos pavidalo nevalytas aminos (apie 205 mg).

Šaltas (0 °C) (S)-2-(acetiltio)-benzolpropano rūgšties (178 mg, 0,79 mmol) ir trietilamino (111 ml, 80 mg, 0,80 mmol) tirpalas metileno chloride (3 ml) veikiamas aukščiau aprašytu aminu (tirpalu 7 ml metileno chlorido), o po to benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatu (353 mg, 0,80 mmol). Tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje 1 valandą, po to - kambario temperatūroje 2 valandas. Tirpiklis nugarinamas ir liekana purtoma su etilacetato ir 5% kalio bisulfato mišiniu. Organinis sluoksnis plaunamas iš eilės vandeniu, 50 %

prisotintu natrio bikarbonatu ir druskos tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojamas ir nugarinamas. Išvalius liekaną ekspres-chromatografijos būdu (Merck silikagelis, 1:1 - etilacetatas:heksanai), gaunama 272 mg baltų putų pavidalo gryno norimo produkto.

d) [4S-[4 α (R*),7 α ,10 α B]]-Oktahidro-4-[(2-merkpto-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

Produkto iš (c) stadijos (227 mg, 0,49 mmol) kambario temperatūros tirpalas metanolyje (5 ml, iš kurio, leidžiant argoną, pašalintas deguonis) veikiamas 1 N natrio hidroksidu (8 ml, iš kurio, leidžiant argoną, pašalintas deguonis). Pamašius 1 valandą, mišinys rūgštinamas 10 % druskos rūgštimi, praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Etilacetato ekstraktas plaunamas vandeniu ir druskos tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojamas ir koncentruojamas. Gauta kieta medžiaga suspenduojama etilacetate ir nufiltruojama. Filtratas valomas ekspres-chromatografijos būdu (Merck silikagelis, 1 % acto rūgštis etilacetate), pageidaujamos frakcijos sumaišomos, nugarinama ir trinama su etilacetatu/etilo eteriu, norint gauti papildomą kietos medžiagos kiekį. Kietos medžiagos sumaišomos ir gaunama iš viso 150 mg norimo produkto; lyd. temp. 216-217 °C (skyla). Plonasluoksnė chromatografija (2 % acto rūgštis etilacetate) $R_f = 0,56$; $[\alpha]_D = -72,6^\circ$ ($c = 0,28$, dimetilformamidas).

HPLC: YMC S3 ODS kolonėlė (6,0x150 mm); eliuuojama 40 % A: 90% vandens - 10% metanolio - 0,2% fosforo rūgšties ir 60 % B: 10% vandens - 90% metanolio - 0,2% fosforo rūgšties; srovės greitis 1,5 ml/min.; detektuojama 220 nm banga; $t_R = 9,48$ min (97,4%).

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{19}H_{24}N_2O_4S_2 \cdot 0,14$ etilacetato:

C 55,82 H 6,02 N 6,66 S 15,24;

rasta: C 55,53 H 6,01 N 6,63 S 14,91.

4 pavyzdys

[4S-[4 α (R*),7 α ,9 α]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptol-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]oksazepin-7-karboksilo rūgštis

a) (S)-2-Ftalimido-5-okso-5-(fenilmetoksi)pentano rūgštis

Į γ -benzil-L-gliutamato (17,49 g, 73,70 mmol) tirpalą vandeniniame (180 ml) natrio karbonate (7,81 g, 73,70 mmol) ir dioksane (120 ml) pridedama N-karbetoksiftalimido (16,50 g, 75,27 mmol, 1,02 ekv.). Pamašius kambario temperatūroje 4,5 valandos, reakcijos mišinys rūgštinamas 6N druskos rūgštimi (30 ml) ir ekstrahuojama etilacetatu (2x400 ml). Sumaišyti etilacetato ekstraktai plaunami 50 % druskos tirpalu (200 ml), ir druskos tirpalu (200 ml), džiovinami natrio sulfatu, filtruojama, koncentruojama ir, išdžiovinus vakuume, gaunama nevalyta alyva (41,4 g). Į nevalytos liekanos tirpalą etilo eterio (100 ml) pridedama dicikloheksilamino (14 ml). Palaikius šaldytuve per naktį, etilo eteris nugarinamas rotoriniu garintuvu, o alyvinga liekana kristalinama iš etilacetato/heksano. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos heksanu ir, išdžiovinus vakuume, gaunama 21,21 g norimo junginio dicikloheksilamino druskos. Šios dicikloheksilamino druskos suspensija etilacetate (200 ml) plaunama 5 % kalio bisulfatu (3x50 ml), druskos tirpalu ir džiovinama magnio sulfatu; nufiltravus ir sukonzentravus, gaunama 13,5 g baltų putų pavidalo norimo produkto. Plonasluoksni chromatografija: (3% acto rūgšties 9:1 etilacetato:heptano mišinyje) $R_f = 0,30$.

b) (S)-2-Ftalimido-5-okso-5-(fenilmetoksi)pentano rūgšties metilo esteris

Į (a) stadijos produkto (13,22g, 36,0 mmol) ir cezio karbonato (5,86 g, 18,0 mmol) tirpalą dimetilformamide (100 ml) pridedama jodmetano (8,1 ml, 129,6 mmol, 3,6 ekv.). Geltonas tirpalas maišomas 2,5 valandos, tada suplakamas su etilacetato (300 ml) ir vandens (250 ml) mišiniu. Etilacetato ekstraktas plaunamas 5% natrio bikarbonatu (200 ml) ir druskos tirpalu, džiovinama magnio sulfatu, filtruojama ir sukonzentravus,

gaunama 13,68 g geltonos alyvos. Liekana valoma chromatografuojant per 5x20 cm silikagelio kolonėlę, kuri eliuuojama 30% etilacetato tirpalu heksane. Reikiamos frakcijos sumaišomos ir sukonzentruojamos, gaunama 10,0 g norimo produkto. Plonasluoksnė chromatografija (1:1, etilacetatas:heksanas) $R_f = 0,45$.

c) (S)-2-Ftalimido-4-(karboksi)butano rūgšties metilo esteris

Į (b) stadijos produkto (10,0 g, 26,22 mmol) tirpalą etilacetate (115 ml) pridedama 20 % paladžio hidroksidas ant anglies katalizatoriaus (1,90 g) ir gauta suspensija maišoma vandenilio atmosferoje (balionas) 2,5 valandos. Mišinys filtruojamas, kruopščiai perplaunama etilacetatu, koncentruojama ir išdžiovinus vakuume, gaunama 7,29 g baltos kietos medžiagos pavidalo nevalyto norimo produkto; lyd. temp. 137-138 °C. Plonasluoksnė chromatografija (10 % metanolis/metileno chloride) $R_f = 0,43$.

d) (S)-2-Ftalimido-5-okso-5-(etiltio)pentano rūgšties metilo esteris

Į (c) stadijos produkto (7,27 g, 24,95 mmol) tirpalą metileno chloride (125 ml) 0 °C temperatūroje, argono atmosferoje pridedama etantiolio (4,81 ml, 64,92 mmol, 2,6 ekv.), 4-dimetilaminopiridino (609 mg, 4,99 mmol, 0,2 ekv.) ir etil-3-(3-dimetilamino)propilkarbodiimido hidrochlorido druskos (5,27 g, 27,47 mmol, 1,1 ekv.). Pamašius 0 °C temperatūroje 2 valandas ir kambario temperatūroje 1 valandą, reakcijos mišinys sukonzentruojamas, praskiedžiamas etilacetatu (400 ml) ir plaukamas 5 % kalio bisulfatu (200 ml), sočiu natrio bikarbonatu (200 ml) ir druskos tirpalu (200 ml), džiovinamas natrio sulfatu, filtruojamas, koncentruojamas ir išdžiovinus vakuume, gaunama nevalytos alyvos pavidalo norimas produktas (8,30 g). Plonasluoksnė chromatografija (1:1, etilacetatas:heksanas) $R_f = 0,47$.

e) (S)-2-Ftalimido-5-oksopentano rūgšties metilo esteris

Į (d) stadijos produkto (8,30 g, 24,75 mmol) ir 10 % paladžio ant anglies (1,24 g) suspensiją acetonitrile (150 ml) argono atmosferoje lašinamas trietilsilanas (7,91 ml, 49,5

mmol, 2 ekv.). Pamaišius kambario temperatūroje 45 minutes, mišinys filtruojamas, koncentruojamas ir džiovinamas vakuume. Nevalyta liekana gryninama, chromatografuojant per 5x25 cm silikagelio kolonėlę, kuri eliuuojama 25 % etilacetatu/heksane (4 l), po to 35 % etilacetatu/heksane (2 l). Reikiamos frakcijos sumaišomos, ir gaunama 5,60 g norimo produkto. Plonasluoksnė chromatografija (1:1, etilacetatas:heksanas) $R_f = 0,32$.

f) (S)-2-Ftalimido-5,5-dimetoksipentano rūgšties metilo esteris

Produkto iš (e) stadijos (5,60 g, 20,34 mmol) tirpalas metanolyje (60 ml) ir metileno chloride (40 ml) veikiamas trimetilortoformiatu (3,8 ml, 34,59 mmol, 1,7 ekv.) ir p-toluol-sulforūgšties monohidratu (280 mg). Pamaišius kambario temperatūroje 1,5 valandos, reakcijos mišinys skaldomas 2 ml sotaus natrio bikarbonato, koncentruojamas ir plakamas su etilacetato (400 ml) ir vandens (100 ml) mišiniu. Etilacetato ekstraktas plaunamas sočiu natrio bikarbonatu (100 ml), druskos tirpalu (100 ml), džiovinamas magnio sulfatu, ir koncentruojamas, susidarant nevalytai alyvai. Nevalyta liekana gryninama, chromatografuojant per silikagelio kolonėlę (5x20 cm), kuri eliuojama 30% etilacetatu/heksane (2 l). Reikiamos frakcijos sumaišomos, koncentruojamos ir išdžiovinus vakuume, gaunama 6,20 g norimo produkto. Plonasluoksnė chromatografija (1:1, etilacetatas:heksanas) $R_f = 0,40$.

g) (S)-2-Amino-5,5-dimetoksipentano rūgšties metilo esteris

Produkto iš (f) stadijos (6,16 g, 19,18 mmol) tirpalas metanolyje (125 ml) veikiamas hidrazino monohidratu (0,98 ml, 20,14 mmol, 1,05 ekv.). Pamaišius kambario temperatūroje 6 dienas, susidariusi suspensija filtruojama, koncentruojama, trinama metileno chloride, filtruojama, koncentruojama ir išdžiovinus vakuume, gaunama 3,57 g vietomis drumstos alyvos pavidalo norimo produkto. Plonasluoksnė chromatografija (10 % metanolis metileno chloride) $R_f = 0,41$.

h) [S-(R*,R*)]-2-[[2-Ftalimido-4-(trifenilmetoksi)-1-oksobutil]amino]-5,5-dimetoksipentano rūgšties metilo esteris

(S)-2-ftalimido-4-(trifenilmetoksi)butano rūgšties trietilamino druskos (gautos pagal l(b) pavyzdyje aprašytą metodiką, 11,62 g, 19,60 mmol, 1,05 ekv.) tirpalas metileno chloride (100 ml) 0 °C temperatūroje veikiamas benzotriazol-1-il-oksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatu (8,67 g, 19,60 mmol, 1,05 ekv.). Mišinys maišomas 45 minutes 0 °C temperatūroje, po to veikiamas (g) stadijos produkto (3,57 g, 18,67 mmol) tirpalu metileno chloride (50 ml). Palaikius 10 minučių 0 °C temperatūroje ir 2 valandas kambario temperatūroje, tirpalas suplakamas su etilacetato (300 ml) ir vandens (100 ml) mišiniu. Etilacetato sluoksnis plaunamas 50 % prisotintu natrio bikarbonatu (100 ml) ir druskos tirpalu (100 ml), džiovinamas magnio sulfatu, filtruojamas ir koncentruojamas. Liekana valoma, chromatografuojant per 5x25 cm silikagelio kolonėlę, kuri eliuuojama 1:1 etilacetatu/heksanu ir gaunama 8,58 g norimo produkto. Plonasluoksnė chromatografija (1:1, etilacetatas:heksanas) $R_f = 0,20$.

i) [S-(R*,R*)]-2-[(2-Ftalimido-4-hidroksi-1-oksobutil)amino]-5,5-dimetoksipentano rūgšties metilo esteris

Produkto iš (h) stadijos (8,58 g, 12,91 mmol) tirpalas metanolyje (100 ml) veikiamas p-toluolsulfonrūgšties monohidratu (850 mg). Pamaišius kambario temperatūroje 3,5 valandos, mišinys suplakamas su etilacetato (200 ml) ir 10% prisotinto natrio bikarbonato (100 ml) mišiniu. Atskiriami sluoksniai ir vandeninis sluoksnis vėl ekstrahuojamas etilacetatu (100 ml). Sumaišyti etilacetato ekstraktai plaunami druskos tirpalu, džiovinami magnio sulfatu, filtruojami ir koncentruojami. Liekana gryninama, chromatografuojant per 5x20 cm silikagelio kolonėlę, kuri eliuojama 8:2 etilacetatu:heksanu (1 l), o po to 1%-niu metanoliu etilacetate (2 l). Reikiamos frakcijos sumaišomos, koncentruojamos ir išdžiovinus vakuume, gaunama 4,33 g norimo produkto. Plonasluoksnė chromatografija (8:2 etilacetatas:heksanas) $R_f = 0,21$.

j) [4S-(4 α ,7 α ,9 α)]-Oktahidro-4-ftalimido-5-oksopirrol[2,1-b]-[1,3]oksazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Produkto iš (i) stadijos (1,89 g, 4,48 mmol) tirpalas metileno chloride (90 ml) veikiamas jonitine derva Amberlyst® 15 (400 mg, prieš tai perplauta 6N druskos rūgštimi, vandeniu, tetrahidrofuranu ir metileno chloridu). Pamaišius kambario temperatūroje 3 valandas, tirpalas filtruojamas, koncentruojamas ir medžiaga valoma ekspres-chromatografijos būdu per 5x15 cm silikagelio kolonėlę, kuri eliuuojama 6:4 etilacetatu:heksanu; gaunama 1,51 g baltų putų pavidalo norimo produkto. Plonasluoksnė chromatografija (8:2 etilacetatas:heksanas) $R_f = 0,32$.

k) [4S-(4 α ,7 α ,9 α)]-4-Amino-oktahidro-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]-oksazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Produktas iš (j) stadijos (764 mg, 2,13 mmol)* metanolyje (15 ml) veikiamas hidrazino monohidratu (109 ml, 2,24 mmol, 1,05 ekv.) ir kambario temperatūroje tirpalas maišomas 4 dienas. Mišinys filtruojamas, o kieta medžiaga plaunama metanoliu. Filtratas koncentruojamas, liekana trinama su metileno chloridu, vėl filtruojama ir koncentruojama. Liekana gryninama, chromatografuojant per 2x15 cm silikagelio kolonėlę, kuri eliuuojama 3% metanoliu metileno chloride (3 l), po to 10% metanoliu metileno chloride (1 l). Reikiamos frakcijos sumaišomos, koncentruojamos ir gaunama 451 mg alyvos pavidalo norimo produkto. Plonasluoksnė chromatografija (10 % metanolis metileno chloride) $R_f = 0,18$.

l) [4S-[4 α (R*),7 α ,9 α]]-Oktahidro-4-[[2-(acetiltio)-1-okso-3-fenilpropil]amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]oksazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

(S)-2-acetiltio-3-benzolpropano rūgšties dicikloheksilamino druskos (pagamintos pagal l(h) pavyzdyje aprašytą metodiką, 870 mg, 2,14 mmol, 1,14 ekv.) suspensija etilacetate (70 ml) plaunama 5% kalio bisulfatu (5x20 ml), 50 % druskos tirpalu (20 ml) ir druskos tirpalu (20 ml), džiovinama (be vandens natrio sulfatu), filtruojama, koncentruojama, per naktį džiovinama vakuume ir gaunama (S)-2-acetiltio)benzolpropano

rūgštis.

Ši laisva rūgštis tirpinama sausame metileno chloride (10 ml), atšaldoma iki 0 °C (ledo-druskos vonioje) ir veikiama trietilaminu (298 µl, 2,14 mmol), o po to (k) stadijos produktą (430 mg, 1,88 mmol) metileno chloride (10 ml) ir benzo-triazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluor-fosfatu (947 mg, 2,14 mmol, 1,14 ekv.). Gautas tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje 50 minučių, po to kambario temperatūroje 3 valandas. Reakcijos mišinys koncentruojamas, praskiedžiamas etilacetatu (150 ml), plaunamas 0,5 N druskos rūgštimi (50 ml), vandeniu (50 ml), sočiu natrio bikarbonatu (50 ml), vandeniu (50 ml) ir druskos tirpalu (50 ml), džiovinamas (be vandens magnio sulfatu), filtruojamas ir sausai nugarinamas. Nevalytas produktas adsorbuojamas ant Celite® ir chromatografuojamas per silikagelio kolonėlę (5x10 cm), eliuuojant 60 % etilacetatu/heksane (3 l). Reikiamos frakcijos sumaišomos ir koncentruojamos; gaunama 779 mg gryno norimo produkto. Plona-sluoksnių chromatograma (6:4, etilacetatas:heksanas) $R_f = 0,17$.

m) [4S-[4α(R*),7α,9αB]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptio-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]oksazepin-7-karboksilo rūgštis

Produkto iš (1) stadijos (754 mg, 1,74 mmol) tirpalas metanolyje (15 ml) valomas leidžiant argoną 30 minučių, atšaldoma iki 0 °C (ledo-druskos vonioje) ir tada į ją lašinama išvalytas (argonas, 30 minučių) 1,0 N natrio hidroksido (12 ml) tirpalas, leidžiant argono burbuliukus tol, kol sulašinama ir kol vykdoma reakcija. Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 3 valandas, parūgštinamas iki 0 °C 5 % kalio bisulfatu iki pH 1 ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x100 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami 50 % druskos tirpalu (100 ml), druskos tirpalu (100 ml), džiovinami (be vandens natrio sulfatu), filtruojami, nugarinami iki sausos liekanos ir, išdžiovinus vakuume, gaunama baltos putos. Liekana valoma, chromatografuojant per 2,5x15 cm silikagelio kolonėlę, eliuuojant etilacetatu (500 ml) ir 0,3 % acto rūgštimi etilacetate (1 l). Reikiamos frakcijos koncentruojamos, tirpinama chloro-forme ir per naktį džiovinama vakuume virš fosforo pentoksido;

gaunamas baltų putų pavidalo norimas produktas; lyd. temp. 88-92 °C; $[\alpha]_D = -63,8^{\circ}$ ($c = 1,0$, metanolis). Plonasluoksnė chromatografija (1% acto rūgštis etilacetate) $R_f = 0,24$. ^1H -BMR: 400 MHz; CDCl_3 : δ 1,80-2,31 (m-ai, 7H), 3,10 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 7,19-7,30 (m-tai, 5H), 7,52 (d, 1H, $J = 6$ Hz). ^{13}C -BMR: 100 MHz; CDCl_3 : δ 26,4, 32,0, 32,7, 41,2, 44,2, 53,0, 59,4, 70,6, 89,46, 126,9, 128,4, 129,3, 137,4, 171,2, 171,6, 174,8.

Analizė: išskaičiuota pagal $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0,85 \text{H}_2\text{O}$:

	C 54,91	H 6,07	N 7,12	S 8,14;
rasta:	C 54,85	H 5,68	N 7,18	S 8,14.

HPLC: $t_R = 13,5$ min (96,7%, UV 220); YMC S-3 ODS (C-18) 6x150 mm; 30 % B:A - 100 % B:A, 25 min tiesinis gradientas (A = 90% vandens/metanolio + 0,2 % fosforo rūgšties, B = 90% metanolio/vandens + 0,2 % fosforo rūgšties), srovės greitis 1,5 ml/min.

5 pavyzdys

[4S-[4 α (R*),7 α ,9 α]]-oktahidro-4-[(2-merkaptol-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

a) [S-(R*,R*)]-2-[[2-Ftalimido-4-(acetiltio)-1-oksobutil]-amino]-5,5-dimetoksipentano rūgšties metilo esteris

0 °C temperatūros trifenilfosfino (1,26 g, 4,79 mmol, 1,5 ekv.) tirpalas sausame tetrahidrofurane (15 ml) veikiamas diizopropilazodikarboksilatu (943 μl , 4,79 mmol). Gauta balta suspensija maišoma 30 minučių, o tada veikiama [S-(R*,R*)]-2-[(2-ftalimido-4-hidroksi-1-oksobutil)amino]-5,5-dimetoksipentano rūgšties metilo esterio (gauto pagal 4(i) pavyzdyje aprašytą metodiką, 1,35 g, 3,20 ml) tirpalu sausame tetrahidrofurane (15 ml), o po to gryna tioacto rūgštimi (343 μl , 4,79 mmol). Mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1,5 valandos ir tada suplakamas su etilacetato (150 ml) ir 50 % natrio bikarbonato

(100 ml) mišiniu. Etilacetato sluoksnis plaunamas druskos tirpalu, džiovinamas magnio sulfatu, filtruojamas, koncentruojamas, adsorbuojamas ant Celite[®] ir džiovinamas vakuume. Nevalyta medžiaga gryninama, chromatografuojant per 2,5x15 cm silikagelio kolonėlę, kuri eliuuojama 1:1 etilacetatu:heksanu (1 l), ir 6:4 etilacetatu:heksanu (1 l). Reikiamos frakcijos sumaišomos, koncentruojamos ir, išdžiovinus vakuume, gaunama 1,35 g alyvos pavidalo norimo produkto. Plonasluoksnė chromatografija (8:2, etilacetatas:heksanas) $R_f = 0,42$.

b) [S-(R*,R*)]-2-[(2-Ftalimido-4-merkaptio-1-oksobutil)amino]-5,5-dimetoksipentano rūgšties metilo esteris

Produkto iš (a) stadijos (1,33 g, 2,76 mmol) tirpalas metanolyje (25 ml), per kurį burbuliuotas argonas deguonies pašalinimui, 0 °C temperatūroje veikiamas natrio metoksidu (25 svorio % metanolyje, 1,52 ml, 6,63 mmol, 2,4 ekv.). Po 3 minučių mišinys skaldomas sočiu amonio chloridu (3 ml), praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu (100 ml). Etilacetato ekstraktas plaunamas vandeniu (50 ml) ir druskos tirpalu (50 ml), džiovinamas natrio sulfatu, filtruojamas ir koncentruojamas. Liekana gryninama, chromatografuojant per 5x15 cm silikagelio kolonėlę, kuri eliuojama iš pradžių 1:1 (3 l), po to 8:2 (2 l) etilacetato:heksano mišiniu. Reikiamos frakcijos, kuriose yra produktas, sumaišomos ir sukonzentruojamos, gaunama 853 mg alyvos pavidalo norimo junginio. Plonasluoksnė chromatografija (8:2, etilacetatas:heksanas) $R_f = 0,43$.

c) [4S-(4 α ,7 α ,9 α B)]-Oktahidro-4-ftalimido-5-oksopirrol[2,1-b]-[1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Produkto iš (b) stadijos (847 mg, 1,93 mmol) tirpalas metileno chloride (20 ml) veikiamas jonitine derva Amberlyst[®] 15 (700 mg, kuri buvo prieš tai išplauta iš eilės 6N druskos rūgštimi, vandeniu, tetrahidrofuranu ir metileno chloridu). Pamašius kambario temperatūroje 17 valandų, tirpalas filtruojamas, koncentruojamas ir valomas, panaudojant ekspres-chromatografiją per 2,5x15 cm silikagelio kolonėlę, kuri eliuojama 1:1 etilacetato:heksano mišiniu; gaunama baltų putų pavidalo norimas produktas (691 mg). Plonasluoksnė chromatografija (8:2 etilace-

tatas: heksanas) $R_f = 0,48$.

d) [4S-(4 α ,7 α ,9 α)]-4-Aminooktahidro-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]-tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Produktas iš (c) stadijos (899 mg, 2,40 mmol) metanolyje (17 ml) veikiamas hidrazino monohidratu (122 μ l, 2,52 mmol, 1,05 ekv.) ir tirpalas maišomas kambario temperatūroje 3 dienas. Mišinys filtruojamas, o kieta medžiaga plaunama metanolu. Filtratas koncentruojamas, trinamas su metileno chloridu, vėl filtruojamas, koncentruojamas ir, išdžiovinus vakuume, gaunama 572 mg vietomis drumstos alyvos pavidalo norimo produkto. Plonasluoksnė chromatografija (10 % metanolio metileno chloride) $R_f = 0,13$.

e) [4S-[4 α (R*),7 α ,9 α]]-Oktahidro-4-[[2-(acetiltio)-1-okso-3-fenilpropil]amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

(S)-2-(acetiltio)benzolpropano rūgšties dicikloheksilamino druskos (gautos pagal 1(h) pavyzdys aprašytą metodiką, 1,045 g, 2,58 mmol, 1,1 ekv.) suspensija etilacetate (100 ml) plaunama 5 % kalio bisulfatu (5x25 ml), 50 % druskos tirpalu (25 ml) ir druskos tirpalu (25 ml), džiovinama (bevandeniu natrio sulfatu), filtruojama, koncentruojama ir, padžiovinus vakuume vieną valandą, gaunama (S)-2-(acetiltio)-benzolpropano rūgštis.

Ši laisva rūgštis ištirpinama sausame metileno chloride (10 ml), atšaldoma iki 0 °C (ledo-druskos vonioje) ir veikiama trietilaminu (360 μ l, 2,58 mmol), benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorfosfatu (1,141 g, 2,58 mmol), o po to (d) stadijos produkto (572 mg, 2,34 mmol) tirpalu metileno chloride (10 ml). Gautas tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje 30 minučių, tada kambario temperatūroje 2,5 valandos. Reakcijos mišinys koncentruojamas, praskiedžiamas etilacetatu (100 ml), plaunamas 0,5 N druskos rūgštimi (50 ml), vandeniu (50 ml) ir druskos tirpalu (50 ml), džiovinamas (bevandeniu magnio sulfatu), filtruojamas ir sausai išgarinamas. Nevalytas produktas

adsorbuojamas ant Celite[®] ir chromatografuojamas per silikagelio kolonėlę (5x10 cm), eliuuojant 25% (5 l), 30% (2 l), 35% (2 l) ir 40% (2 l) etilacetatu/heksane. Mišrios frakcijos supilamos kartu ir vėl chromatografuojama, eliuuojant tuo pačiu gradientu. Reikiamos frakcijos sumaišomos ir koncentruojamos ir gaunama 490 mg gryno norimo produkto. Plonasluoksnė chromatografija (1:1, etilacetatas:heksanas) $R_f = 0,16$.

f) [4S-[4 α (R*),7 α ,9 α B]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptio-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

Produkto iš (e) stadijos (490 mg, 1,09 mmol) tirpalas metanolyje:tetrahidrofurane (8 ml:4 ml) valomas, leidžiant argoną, 30 min., atšaldomas iki 0 °C (ledo-druskos vonioje) ir tada į jį lašinamas išvalytas (argonas, 30 min.) 1,0 N natrio hidroksido tirpalas (10 ml), burbuliuojant argoną tol, kol su-lašinama ir kol vyksta reakcija. Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 3 valandas, parūgštinama 0 °C temperatūroje 5% kalio bisulfatu iki pH 2, ir ekstrahuojama etilacetatu (3x75 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami druskos tirpalu (75 ml), džiovinami (bevandeniu natrio sulfatu), filtruojama, sausai nugarinama ir, išdžiovinus vakuume, gaunama 489 mg baltų putų. Liekana valoma, chromatografuojant per 2,5x15 cm silikagelio kolonėlę, kuri eliuuojama 9:1 etilacetatu:heptanu (1 l). Reikiamos frakcijos koncentruojamos, apdorojamos metilenocchloridu/heptanu ir, išdžiovinus vakuume, gaunama 428 mg produkto. Gryna medžiaga perkristalinama iš etilacetato/metanolio/heksano mišinio. Kristalai nufiltruojami, kruopščiai perplaunami etilo eteriu ir per naktį džiovinami vakuume 40 °C temperatūroje virš fosforo pentoksido; gaunama 305 mg baltų kristalų pavidalo norimo produkto; lyd. temp. 206-208 °C; $[\alpha]_D = -96,3^\circ$ (c = 1,0, metanolis). Plonasluoksnė chromatografija (5% acto rūgštis 9:1 etilacetato:heptano mišinyje) $R_f = 0,29$.

¹H-BMR: 400 MHz; CDCl₃ /2 lašai CD₃OD: δ 1,94 (m, 1H), 2,02 (d, 1H, J = 9 Hz), 2,08 (m, 1H), 2,20-2,55 (m-tai, 4H), 2,95

(m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 4,54 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 4,60 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 7,18-7,34 (m-tai, 5H), 7,63 (d, 1H, $J = 6$ Hz).

^{13}C -BMR: 100 MHz; CDCl_3 / 2 lašai CD_3OD : δ 27,6, 31,1, 32,1, 32,9, 41,1, 44,0, 52,8, 60,4, 62,2, 126,77, 128,3, 129,0, 137,4, 170,2, 171,4, 172,6.

Analizė: išskaičiuota pagal $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 0,08 \text{ H}_2\text{O}$:

C 54,60 H 5,64 N 7,07 S 16,19;

rasta: C 54,65 H 5,54 N 7,02 S 15,80.

HPLC: $t_R = 13,0$ min (98,8%, UV 220); YMC S-3 ODS (C-18) 6x150 mm; 40%B:A -100%B:A, 25 min. tiesinis gradientas (A = 90% vandens/metanolyje + 0,2% fosforo rūgšties; B = 90% metanolio/vandenyje + 0,2% fosforo rūgšties); srovės greitis 1,5 ml/min.

6 pavyzdys

[4S-[4 α (R*),7 α ,9 α B)]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptol-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso-1,2,3,4-tiazepin-7-karboksilo rūgštis

5 Pavyzdyje aprašytas produktas buvo taip pat pagamintas ir tokiu būdu:

a) N-[(Fenilmetoksi)karbonil]-L-homoserinas

Į L-homoserino (10,24 g, 85,98 mmol) ir natrio bikarbonato (7,95 g, 94,58 mmol, 1,1 ekv.) tirpalą vandens (100 ml) ir acetono (100 ml) mišinyje pridedama N-(benziloksikarboniloksi)-sukcinimido (23,57 g, 94,58 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Sumažintame slėgyje nugarinamas acetonas (rotoriniu garintuvu), o vandeninis tirpalas plaunamas metileno chloridu (2x75 ml). Tada vandeninis sluoksnis parūgštinamas iki pH 2, pridedant 6N druskos rūgšties, ir ekstrahuojamas etilacetatu (2x250 ml). Sumaišyti etilacetato sluoksniai plaunami vandeniu (2x100 ml) ir druskos tirpalu, džiovinami natrio sulfatu, filtruojama, koncentruojama ir, išdžiovinus vakuumu, gaunama 19,54 g baltos kietos medžiagos pavidalo norimo produkto. Plonasluoksni chromatografija (etilacetatas:n-butanolis:acto rūgštis:vanduo; 2:1:1:1) $R_F = 0,74$.

b) N-[(Fenilmetoksi)karbonil]-O-(trifenilmetil)-L-homoserinas

I (a) stadijos produkto (19,51 g, 77,04 mmol) suspensiją chloroforme (250 ml) pridedama trietilamino (12,35 ml, 88,59 mmol, 1,15 ekv.). Homogeninis mišinys veikiamas trifenilmetilchloridu (24,70 g, 88,59 mmol) ir maišoma 3 valandas. Reakcijos mišinys koncentruojamas sumažintame slėgyje (rotoriniu garantuvu), suplakama su etilacetato (400 ml) ir 5 % kalio bisulfato (200 ml) mišiniu, etilacetato sluoksnis plaunamas 5% kalio bisulfatu (200 ml), vandeniu (2x200 ml) ir druskos tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu, filtruojamas ir sukonzentruvus, gaunama 45.4 g medžiagos. Liekana chromatografuojama per 10x30 cm silikagelio kolonėlę, eliuuojant 6:4 etilacetato:heksanu (2 l), po to 1 % acto rūgštimi 8:2 etilacetato:heksano mišinyje ir gaunama 8,76 g gryno norimo produkto.

c) (S)-2-Amino-5,5-dimetoksipentano rūgšties metilo esteris

(S)-2-Ftalimido-5,5-dimetoksipentano rūgšties metilo esteris (pagamintas pagal 4(f) pavyzdyje aprašytą metodiką, 3,35 g, 10,43 mmol) metanolyje (70 ml) veikiamas hidrazino monohidratu (531 ml, 10,95 mmol, 1,05 ekv.) ir tirpalas maišomas kambario temperatūroje 6 dienas. Mišinys nufiltruojamas ir nuosėdos plaunamos metanoliu. Filtratas koncentruojamas, liekana trinama su metileno chloridu, vėl filtruojama, koncentruojama ir išdžiovinus vakuume, gaunama 1,89 g vietomis drumstos alyvos pavidalo norimo produkto. Plonasluoksni chromatografija (10 % metanolis metileno chloride) $R_f = 0,39$.

d) [S-(R*,R*)]-2-[[[(Fenilmetoksi)karbonil]amino]-4-(trifenilmetoksi)-1-oksobutil]amino]-5,5-dimetoksipentano rūgšties metilo esteris

Produkto iš (b) stadijos (5,28 g, 10,65 mmol, 1,1 ekv.) tirpalas sausame metileno chloride (50 ml) 0 °C temperatūroje veikiamas trietilaminu (1,48 ml, 10,65 mmol), o po to (c) stadijos produktu (1,85 g, 9,68 mmol) sausame metileno chloride (30 ml) ir benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatu (4,71 g, 10,65 mmol, 1,1 ekv.). Mišinys maišomas 1 val.

0 °C temperatūroje, po to kambario temperatūroje 2 valandas. Reakcijos mišinys suplakamas su etilacetato (300 ml) ir vandens (150 ml) mišiniu. Etilacetato sluoksnis plaunamas 50 % prisotintu natrio bikarbonatu (200 ml) ir druskos tirpalu (2 x 200 ml), džiovinamas magnio sulfatu, filtruojamas, koncentruojamas, adsorbuojamas ant Celite® ir valomas, chromatografuojant per 7x20 cm silikagelio kolonėlę, kuri eliuuojama 40% etilacetatu/heksane (3 l), po to 50% etilacetatu/heksane (2 l) ir gaunama 4,84 g norimo junginio. TLC (etilacetatas:heksanas, 1:1) $R_f = 0,22$.

e) [S-(R*,R*)]-2-[[2-[[(Fenilmetoksi)karbonil]amino]-4-hidroksi-1-oksobutil]amino]-5,5-dimetoksipentano rūgšties metilo esteris

Produkto iš (d) stadijos (4,80 g, 7,18 mmol) tirpalas metanolyje (70 ml) veikiamas p-toluolsulfurūgšties monohidratu (300 mg). Pamašius kambario temperatūroje 2 valandas, mišinys suplakamas su etilacetato (400 ml) ir 25 % prisotinto natrio bikarbonato (200 ml) mišiniu. Atskiriamos fazės ir vandeninis sluoksnis vėl ekstrahuojamas etilacetatu (100 ml). Sumaišyti etilacetato ekstraktai plaunami druskos tirpalu, džiovinami magnio sulfatu, filtruojami ir koncentruojami. Liekana valoma, chromatografuojant per silikagelio kolonėlę (5x20 cm), kuri eliuuojama 7:3 (1 l) etilacetatu:heksanu, 8:2 (1 l) etilacetatu:heksanu ir po to 10 % metanoliu etilacetate (2 l). Reikiamos frakcijos sumaišomos, koncentruojamos ir, išdžiovinus vakuume, gaunama 2,92 g norimo produkto. TLC (etilacetatas:heksanas, 8:2) $R_f = 0,09$.

f) [S-(R*,R*)]-2-[[2-[[(Fenilmetoksi)karbonil]amino]-4-acetiltio)-1-oksobutil]amino]-5,5-dimetoksipentano rūgšties metilo esteris

0 °C temperatūros trifenilfosfino (3,06 g, 11,65 mmol, 1,7 ekv.) tirpalas sausame tetrahidrofurane (40 ml) veikiamas diizopropilazodikarboksilatu (2,29 ml, 11,65 mmol). Susidariusi balta suspensija maišoma 30 minučių, po to veikiama (e) stadijos produkto (2,92 g, 6,85 mmol) tirpalu sausame tetra-

hidrofurane ir tada tioacto rūgštimi (833 μ l, 11,65 mmol). Mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 2 valandas, po to plakamas su etilacetato (300 ml) ir 50 % natrio bikarbonato (200 ml) mišiniu. Etilacetato sluoksnis plaunamas druskos tirpalu, džiovinamas magnio sulfatu, filtruojamas, koncentruojamas, adsorbuojama ant Celite[®] ir džiovinama vakuume. Nevalyta medžiaga gryninama, chromatografuojant per 5x20 cm silikagelio kolonėlę, kuri eliuuojama 1:1 etilacetatu:heksanu (3 l). Reikiamos frakcijos sumaišomos, koncentruojamos ir, išdžiovinus vakuume, gaunama nebalta kietos medžiagos pavidalo norimas produktas (2,58 g). TLC (etilacetatas:heksanas, 8:2) $R_f = 0,40$.

g) [S-(R*,R*)]-2-[[2-[[[(Fenilmetoksi)karbonil]amino]-4-merkaptol-oksobutil]amino]-5,5-dimetoksipentano rūgšties metilo esteris

Produkto iš (c) stadijos (2,56 g, 5,28 mmol) tirpalas metanolyje (50 ml), iš kurio pašalintas deguonis (burbuliuojant azotą), 0 °C temperatūroje veikiamas natrio metoksidu (25 svorio % metanolyje, 3,62 ml, 16,84 mmol, 3 ekv.). Po 10 minučių mišinys skaldomas sočiu amonio chloridu (40 ml), praskiedžiamas vandeniu (100 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu (300 ml). Etilacetato ekstraktas plaunamas vandeniu (100 ml) ir druskos tirpalu (150 ml), džiovinamas magnio sulfatu, filtruojamas ir koncentruojamas. Liekana valoma, chromatografuojant per 5x20 cm silikagelio kolonėlę, kuri eliuuojama 1:1 etilacetatu:heksanu (3 l). Reikiamos frakcijos sumaišomos ir koncentruojama; susidaro 1,99 g alyvos pavidalo norimo junginio. TLC (etilacetatas:heksanas, 8:2) $R_f = 0,43$.

h) [4S-(4 α ,7 α ,9 α B)]-Oktahidro-4-[[[(fenilmetoksi)karbonil]amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Produkto iš (g) stadijos (2,16 g, 4,88 mmol) tirpalas metileno chloride (50 ml) veikiamas jonitine derva Amberlyst[®] 15 (620 mg, kuri prieš tai buvo išplauta iš eilės 6N druskos rūgštimi, vandeniu, tetrahidrofuranu ir metileno chloridu). Pamaišius kambario temperatūroje 3 valandas, tirpalas filtruojamas, koncentruojamas ir valomas ekspres-chromatografijos būdu per 5x20 cm silikagelio kolonėlę, kuri eliuuojama 6:4

etilacetatu:heksanu ir gaunama 1,34 g baltų putų pavidalo norimo produkto. TLC (etilacetatas:heksanas, 8:2) $R_f = 0,51$.

i) [4S-(4 α ,7 α ,9 α)]-4-Aminooktahidro-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]-tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Produkto iš (h) stadijos (1,20 g, 3,17 mmol, tris kartus apdorotas toluolu ir per naktį išdžiovintas vakuumė) tirpalas sausame metileno chloride (40 ml) veikiamas jodtrimetilsilanu (632 μ l, 4,44 mmol, 1,4 ekv.) ir maišoma kambario temperatūroje ir argono atmosferoje 1,5 valandos. Mišinys skaldomas vandeniui (50 ml), veikiamas 10% druskos rūgštimi (5 ml, pH 1) ir plaunamas etilacetatu (50 ml). Vandeninis sluoksnis veikiamas 10 % natrio hidroksidu ir ekstrahuojamas metileno chloridu (tris kartus). Sumaišyti ekstraktai džiovinami natrio sulfatu, filtruojama, koncentruojama ir, išdžiovinus vakuumė, gaunama 396 mg skaidrios alyvos pavidalo norimo produkto. TLC (10 % metanolis metileno chloride) $R_f = 0,10$.

j) [4S-[4 α (R*),7 α ,9 α]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptio-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

(S)-2-(acetiltio)benzolpropano rūgšties tirpalas sausame metileno chloride veikiamas trietilaminu. Tada pridedamas (i) stadijos produkto metileno chloride tirpalas, o po to benzo-triazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatas. Apdorojus gautą tirpalą pagal 5(e) pavyzdyje aprašytą metodiką gaunamas [4S-[4 α (R*),7 α ,9 α]]-oktahidro-4-[[2-(acetiltio)-1-okso-3-fenilpropil]amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris.

Šio metilo esterio suspensija metanolio:tetrahidrofurano mišinyje, per kurią buvo leistas argonas, atšaldoma iki 0 °C ir veikama anksčiau išvalytu 1,0 N natrio hidroksido tirpalu. Apdorojus pagal 5(f) pavyzdyje aprašytą metodiką, gaunamas norimas produktas.

7 pavyzdys

[4S-[4 α (R*),7 α ,9 α B]]-Oktahidro-4-[(3-cikloheksil-2-merkaptol-1-oksopropil)amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]-tiazepin-7-karboksilo rūgštis

a) [4S-(4 α ,7 α ,9 α B)]-4-Amino-oktahidro-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]-tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esterio p-toluolsulforūgšties druska

[4S-(4 α ,7 α ,9 α B)]-Oktahidro-4-[[fenilmetoksi)karbonil]-amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esterio (pagaminto pagal 6(h) pavyzdyje aprašytą metodiką, 738 mg, 1,95 mmol, tris kartus apdorotas toluolu ir džiovintas per naktį) tirpalas sausame metileno chloride (25 ml) veikiamas jodtrimetilsilanu (389 μ l, 2,73 mmol, 1,4 ekv.) ir maišoma kambario temperatūroje argono atmosferoje. Po 2 valandų į reakcijos mišinį pridedamas papildomas jodtrimetilsilano kiekis (40 μ l) ir maišoma 30 minučių. Mišinys skaldomas 0,4 M druskos rūgšties tirpalu metanolio: dioksano mišinyje (9:1, 9,7 ml) ir maišoma 5 minutes. Lakios medžiagos nugarinamos vakuume (rotoriniu garintuvu), o liekana suplakama su vandens ir etilacetato mišiniu. Atskirtas etilacetato sluoksnis plaunamas vandeniu, o sumaišyti vandeniniai sluoksniai plaunami etilacetatu. Vandeninė fazė atšaldoma iki 0 °C ir su 1,0 N natrio hidroksidu nustatomas pH 10,3 (kontroliuojama pH-metru). Vandeninė fazė ekstrahuojama metileno chloridu (tris kartus), tada vandeninė fazė prisotinama druska ir vėl ekstrahuojama metileno chloridu (tris kartus). Sumaišyti ekstraktai džiovinami natrio sulfatu, filtruojama, koncentruojama ir išdžiovinus vakuume, gaunama 455 mg skaidrios alyvos pavidalo laisvo amino. TLC (10 % metanolis metileno chloride) R_f = 0,28.

Šis laisvas aminas ištirpinamas etilacetate (5 ml) ir veikiamas p-toluolsulforūgšties monohidrato (354 mg, 1 ekv.) tirpalu etilacetate (1 ml). Tuo pat susidaro balti kristalai. Kristalai palaikomi šaldytuve (5 °C) 30 minučių, nufiltruojami, gerai perplaunami etilo eteriu ir džiovinami per naktį vakuume; gaunama 639 mg baltos kietos medžiagos pavidalo norimo produkto.

b) (S)-2-(Acetiltio)-3-cikloheksilpropano rūgšties dicikloheksilamino druska

Per D-fenilalanino (5,20 g, 31,5 mmol) tirpalą 2 M druskos rūgštyje, supiltą į Paro hidrinimo kolbą, praleista azoto dujos, po to pridėta platinos oksido (640 mg, 2,82 mmol). Hidrinimas pradėtas esant $P_0 = 42,4$ psi užlydytoje kolboje, kuri, esant reikalui, papildoma. Bendras vandenilio sunaudojimas buvo 83,4 psi (teoriškai 83,8 psi) per 6 valandas. Per reakcijos mišinį perleistas dujinis azotas ir filtruojama per Celite[®], o nuosėdos ant filtro plaunamos karštu vandeniu. Filtratas koncentruojamas maždaug iki 40 ml ir laikomas per naktį 5 °C temperatūroje. Susidariusios kietos medžiagos surenkamos, plaunama mažu kiekiu šalto vandens ir išdžiovinus vakuume 60 °C temperatūroje, gaunama 5,46 g (R)-2-amino-3-cikloheksilpropano rūgšties hidrochlorido.

Į maišomą šio hidrochlorido (2,81 g, 13,5 mmol) tirpalą 2,5 N sieros rūgštyje (32 ml) kambario temperatūroje pridedama kalio bromido (10,0 g, 84 mmol). Reakcijos mišinys atšaldomas iki -4 °C ir, palaikant temperatūrą žemiau 0 °C, per vieną valandą dalimis pridedama kieto natrio nitrito (1,75 g, 25,4 mmol). Iš reakcijos indo rūksta dūmai ir pradeda darytis alyva. Pabaigus dėti natrio nitritą, reakcijos mišinys maišomas 1 valandą, sušildomas iki kambario temperatūros ir maišoma dar vieną valandą. Tada mišinys ekstrahuojamas du kartus eteriu, ekstraktai džiovinami (magnio sulfatu), filtruojama ir nugarinus gaunama 2,3 g bespalvės alyvos pavidalo (R)-2-brom-3-cikloheksilpropano rūgšties.

Į maišomą kalio tioacetato (1,07 g, 9,36 mmol) suspensiją sausame acetonitrile (15 ml) 0 °C temperatūroje ir argono atmosferoje per 10 minučių supilamas (R)-2-brom-3-cikloheksilpropano rūgšties (2,20 g, 9,36 mmol) tirpalas acetonitrile (3 ml). Reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir maišoma 16 valandų. Susidariusi suspensija nufiltruojama ir nugarinama. Liekana ištirpinama etilacetate, plaunama vieną sykį 5% kalio bisulfato tirpalu, džiovinama (natrio sulfatu) ir nugarinama. Geltona alyvos pavidalo liekana (2,21 g) ištirpinama eteryje ir veikiama dicikloheksilamino (1,8 ml, 9,0 mmol)

tirpalu 5 ml eterio. Trinant kobos paviršių stikline lazdele, gaunama 2,38 g balto kristalinio norimo produkto; lyd. temp. 159-161 °C, $[\alpha]_D = -41,2^\circ$ (c = 1,0, chloroformas).

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{23}H_{41}NSO_3$:

C 67,11 H 10,04 N 3,40 S 7,79;

rasta: C 66,95 H 10,12 N 3,25 S 7,89.

c) [4S-[4α(R*),7α,9αβ]]-Oktahidro-4-[[2-(acetiltio)-3-cikloheksil-1-oksopropil]amino]-5-oksopirol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

(S)-2-(acetiltio)-3-cikloheksilpropano rūgšties dicikloheksilamino druskos (285 mg, 0,69 mmol, 1,05 ekv.) suspensija etilacetate (15 ml) plaunama 5% kalio bisulfatu (3x10 ml), 50 % druskos tirpalu (10 ml) ir druskos tirpalu (10 ml), džiovinama (bevandeniu magnio sulfatu), filtruojama, koncentruojama, apdorojama metileno chloridu (du kartus) ir padžiovinus vakuumu vieną valandą, gaunama alyvos pavidalo (S)-2-acetiltio-3-cikloheksilpropano rūgštis.

Ši laisva rūgštis tirpinama sausame metileno chloride (5 ml), atšaldoma iki 0 °C (ledo vonia) ir veikiama trietilaminu (96 μl, 0,69 mmol, 1,05 ekv.) ir pagaliau benzotriazol-1-il-oksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatu (305 mg, 0,69 mmol). Gautas tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje 1 valandą, po to kambario temperatūroje 2 valandas. Reakcijos mišinys koncentruojamas, praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas 5% kalio bisulfatu (20 ml), 50 % prisotintu natrio bikarbonatu (20 ml), druskos tirpalu (20 ml), džiovinamas (bevandeniu magnio sulfatu), filtruojamas ir sausai nugarinamas. Nevalytas produktas adsorbuojamas ant Celite® ir chromatografuojamas per silikagelio kolonėlę (2,5x10 cm), kuri eliuuojama 40% (1 l) etilacetatu/heksane. Reikiamos frakcijos sumaišomos ir sukoncentravus gaunama 246 mg švaraus norimo produkto. TLC (etilacetatas:heksanas, 8:2) $R_F = 0,53$.

d) [4S-[4 α (R*),7 α ,9 α B]]-Oktahidro-4-[(3-cikloheksil-2-merkaptio-1-okso-propil)amino]-5-okso-pirol[2,2-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

I (c) stadijos produkto (245 mg, 0,54 mmol) tirpalą metanolyje (6 ml), per kurį 30 min. leistas argonas, atšaldytą iki 0 °C temperatūros, lašinamas 1,0 N natrio hidroksido, per kurį leistas argonas (30 minučių), tirpalas (5 ml), burbuliuojant argoną tol, kol baigiama lašinti ir kol vykdoma reakcija. Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 2 valandas, parūgštinamas 0 °C temperatūroje 5% kalio bisulfatu iki pH 2 ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x20 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami 50 % druskos tirpalu (20 ml) ir druskos tirpalu (20 ml), džiovinami (bevandeniu magnio sulfatu), filtruojama ir sausai nugarinama. Liekana chromatografuojama per 2,5x10 cm silikagelio kolonėlę, eliuuojant 7:3 etilacetatu:heptanu (300 ml) ir 1% acto rūgštimi 7:3 etilacetato:heptano mišinyje (500 ml). Reikiamos frakcijos koncentruojamos, apdorojama metileno chloridu ir išdžiovinus vakuume, gaunama 172 mg baltų putų pavidalo norimo produkto; $[\alpha]_D = -116,9^\circ$ (c = 0,5, metanolis). TLC (1% acto rūgštis etilacetate) $R_f = 0,35$.

^1H -BMR: 400 MHz; CDCl_3 : δ 0,91 (m, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,44 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,68 (m, 5H), 1,83 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 2,19-2,40 (m-tai, 3H), 2,53 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,38 (m-tai, 2H), 4,62 (t, 1H, J=6,8 Hz), 4,70 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 7,55 (d, 1H, J=6,4 Hz).

^{13}C -BMR: 100 MHz; CDCl_3 : δ 26,0, 26,1, 27,5, 31,5, 32,3, 33,0, 33,3, 35,2, 40,7, 43,0, 52,9, 60,6, 62,5, 170,9, 172,7, 175,3.

Analizė: išskaičiuota: pagal $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$:

C 53,98 H 7,05 N 6,99 S 16,01;

rasta: C 53,97 H 7,18 N 6,84 S 15,75.

HPLC: $t_R = 16$ min (99%, UV 217); YMC S-3 ODS (C-18) 6x150 mm; 50% B:A - 100% B:A, 25 min. tiesinis gradientas (A = 90 % vandens/metanolyje + 0,2 % fosforo rūgšties; B = 90 % metanolio/vandenyje + 0,2 % fosforo rūgšties); srovės greitis apie 1,5 ml/min.

8 pavyzdys

[4S-[4 α (R*),7 α ,9 α B]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptol-1-oksoheksil)-amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

a) (S)-2-Bromheksano rūgštis

Į maišomą D-norleucino (5,0 g, 38 mmol) tirpalą 2,5 N sieros rūgštyje (77 ml) kambario temperatūroje pridedama kalio bromido (15,9 g, 133 mmol). Reakcijos mišinys atšaldomas iki -10 °C ir, palaikant temperatūrą tarp -10 °C ir -5 °C, dalimis pridedama kieto natrio nitrito (3,94 g, 57 mmol). Baigus dėti natrio nitritą, rūkstantis reakcijos mišinys maišomas 1 valandą, sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas dar vieną valandą. Tada reakcijos mišinys ekstrahuojamas du kartus eteriu, eteriniai ekstraktai vieną kartą plaunami vandeniu, džiovinami (magnio sulfatu), filtruojami ir nugarinus, gaunama 3,3 g nevalyto norimo produkto.

b) (S)-2-(Acetiltio)heksano rūgšties dicikloheksilamino druska

Į maišomą kalio tioacetato (2,11 g, 18,5 mmol) suspensiją 50 ml sauso acetonitrilo kambario temperatūroje ir argono atmosferoje pridedamas (a) stadijos produkto (3,27 g, 16,8 mmol) tirpalas 26 ml acetonitrilo. Reakcijos mišinys maišomas 5 valandas. Gauta suspensija filtruojama ir nugarinama. Liekana ištirpinama etilo eteryje, vieną kartą plaunama 5% kalio bisulfato tirpalu ir vieną kartą druskos tirpalu, džiovinama (magnio sulfatu) ir nugarinama. Liekana ištirpinama eteryje (64 ml) ir veikiama dicikloheksilaminu (3,4 ml, 16,8 mmol). Eterinis tirpalas koncentruojamas vakuume ir trinant su heksanu gaunama balta kieta medžiaga, kurią perkristalinius iš etilo eterio/heksano, gaunamas norimas produktas. Nuovarvų skystis koncentruojamas ir perkristalinius du kartus, bendra norimo produkto išeiga yra 2,2 g; lyd. temp. 145-146 °C; $[\alpha]_D = -33,8^\circ$ (c = 1,08, chloroformas).

c) [4S-[4 α (R*),7 α ,9 α B]]-Oktahidro-4-[[2-(acetiltio)-1-oksoheksil]amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Dicikloheksilamino druskos iš (b) stadijos (255 mg, 0,69 mmol, 1,05 ekv.) suspensija etilacetate (15 ml) plaunama 5% ka-

lio bisulfatu (3x5 ml) ir druskos tirpalu (10 ml), džiovinama (bevandeniu magnio sulfatu), filtruojama, koncentruojama, apdorojama metileno chloridu (du kartus) ir padžiovinus vakuumu vieną valandą, gaunama alyvos pavidalo laisva rūgštis.

Ši alyva tirpinama sausame metileno chloride (6 ml), atšaldoma iki 0 °C (ledo vonia) ir veikiama trietilaminu (96 µl, 0,69 mmol, 1,05 ekv.), po to [4S-(4α,7α,9αβ)]-4-amino-oktahidro-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esterio p-toluolsulforūgšties druska (pagaminta pagal 7(a) pavyzdyje aprašytą metodiką, 275 mg, 0,66 mmol), trietilaminu (92 µl, 0,66 mmol) ir galiausiai benzotriazol-1-iloksitris-(dimetilaminofosfonio heksafluorfosfatu (305 mg, 0,69 mmol). Gautas tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje vieną valandą, po to kambario temperatūroje - 2 valandas. Reakcijos mišinys koncentruojamas, praskiedžiamas etilacetatu, plaunamas 5% kalio bisulfatu (20 ml), 50 % prisotintu natrio bikarbonatu (20 ml), druskos tirpalu (20 ml), džiovinamas (bevandeniu magnio sulfatu), filtruojamas ir sausai nugarinamas. Nevalytas produktas adsorbuojamas ant Celite® ir chromatografuojamas per silikagelio kolonėlę (2,5x10 cm), eliuuojant 40 % etilacetatu/heksane (1 l). Reikiamos frakcijos sumaišomos, koncentruojamos ir gaunama 258 mg gryno norimo produkto. TLC (etilacetatas:heksanas, 8:2) $R_f = 0,54$.

d) [4S-[4α(R*),7α,9αβ]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptol-1-oksoheksil)-amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

Į (c) stadijos produkto (255 mg, 0,54 mmol) tirpalą metanolyje (5 ml), per kurį 30 minučių buvo leistas argonas, atšaldytą iki 0 °C, lašinamas 1,0 N natrio hidroksido tirpalas (5 ml), į kurį taip pat buvo leistas argonas (30 minučių), burbuliuojant argoną tol, kol sulašinama ir kol vykdoma reakcija. Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 2 valandas, parūgštinamas 0 °C temperatūroje 5 % kalio bisulfatu iki pH 2 ir ekstrahuojamas etilacetatu (3x20 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami 50 % prisotintu druskos tirpalu (20 ml), ir druskos tirpalu (20 ml), džiovinami (bevandeniu magnio sulfatu), filtruojami ir sausai nugarinami. Liekana valoma chro-

matografuojant per 2,5x10 cm silikagelio kolonėlę, kuri eliuuojama 7:3 etilacetatu:heptanu (300 ml) ir 1 % acto rūgštimi 7:3 etilacetato:heptano mišinyje (500 ml). Reikiamos frakcijos koncentruojamos, apdorojama metileno chloridu ir išdžiovinus vakuume, gaunama 170 mg baltų putų pavidalo norimo produkto; $[\alpha]_D = -135,1^\circ$ ($c = 0,5$, metanolis). TLC (1% acto rūgštis etilacetate) $R_f = 0,32$.

^1H -BMR: 400 MHz, CDCl_3 : δ 0,89 (t, 3H, $J=7$ Hz), 1,32 (m, 4H), 1,73 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 2,00 (d, 1H, $J=8,6$ Hz), 2,11 (m, 1H), 2,32 (m-tai, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,32 (m-tai, 2H), 4,61 (t, 1H, $J=7,1$ Hz), 4,72 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 7,63 (d, 1H, $J=6,4$ Hz).

^{13}C -BMR: 100 MHz; CDCl_3 : δ 13,8, 22,2, 27,6, 29,2, 31,4, 32,6, 33,1, 35,3, 43,0, 52,8, 60,5, 62,42, 170,7, 172,5, 174,0.

Analizė: išskaičiuota pagal $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_4\text{S}_2 \cdot 0,08 \text{ H}_2\text{O}$:

C 49,79 H 6,73 N 7,74 S 17,72;

rasta: C 49,90 H 6,92 N 7,63 S 17,57.

HPLC: $t_R = 9,4$ min (99%, UV 220); YMC S-3 ODS (C-18) 6x150 mm; 50 % B:A - 100 % B:A, 25 min. tiesinis gradientas (A = 90 % vandens/metanolyje + 0,2 % fosforo rūgšties; B = 90 % metanolio/vandenyje + 0,2 % fosforo rūgšties); srovės greitis 1,5 ml/min.

9 pavyzdys

[4S-[4 α (R*),7 α ,9 α B]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptol-1-okso-4-metilpencil)amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

a) (S)-2-Brom-4-metilpentano rūgštis

Į maišomą D-leucino (3,0 g, 23 mmol) tirpalą 2,5 N sieros rūgštyje (47 ml) kambario temperatūroje pridedama kalio bromido (9,5 g, 80 mmol). Reakcijos mišinys atšaldomas iki -10°C ir, palaikant temperatūrą tarp -10°C ir -5°C , dalimis pridedama kieto natrio nitrito (2,4 g, 34 mmol). Sudėjus

natrio nitritą, reakcijos mišinys maišomas 1 valandą, sušildomas iki kambario temperatūros ir maišoma dar vieną valandą. Tada reakcijos mišinys ekstrahuojamas du kartus eteriu, eteriniai ekstraktai vieną kartą plaunami vandeniu, džiovinami (magnio sulfatu), filtruojami ir nugarinus, gaunama 2,7 g nevalyto norimo produkto.

b) (S)-2-(Acetiltio)-4-metilpentano rūgšties dicikloheksilamino druska

Į maišomą kalio tioacetato (1,7 g, 15,0 mmol) suspensiją 50 ml sauso acetonitrilo kambario temperatūroje ir argono atmosferoje supilamas produkto iš (a) stadijos (2,6 g, 13 mmol) tirpalas 17 ml acetonitrilo. Reakcijos mišinys maišomas 4 valandas. Susidariusi suspensija filtruojama ir nugarinama. Liekana ištirpinama etilo eteryje, plaunama vieną kartą 5% kalio hidrosulfato tirpalu ir vieną kartą druskos tirpalu, džiovinama (magnio sulfatu) ir nugarinama. Liekana ištirpinama eteryje (64 ml) ir veikiama dicikloheksilaminu (2,7 ml, 14 mmol). Iš tirpalo tuoj pat pradeda kristi balta kieta medžiaga. Tirpalas nufiltruojamas, kieta medžiaga surenkama ir gaunama 2,0 g norimo produkto; lyd. temp. 153-158 °C; $[\alpha]_D = -54,5^\circ$ (c = 0,61, chloroformas).

c) [4S-[4 α (R*),7 α ,9 α B]]-Oktahidro-4-[[2-(acetiltio)-1-okso-4-metilpentil]amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Maišoma (b) stadijos dicikloheksilamino druskos (234 mg, 0,63 mmol) suspensija etilacetate (15 ml) plaunama 5% vandeniniu kalio bisulfatu (3x5 ml). Organinis ekstraktas džiovinamas (bevandeniu magnio sulfatu), filtruojamas ir nugarinama du kartus, pridedant heksano. Gauta alyva ištirpinama metileno chloride (6 ml) ir maišoma azoto atmosferoje 0 °C temperatūroje. Į šį tirpalą pridedama trietilamino (88 μ l, 0,63 mmol), po to [4S-(4 α ,7 α ,9 α B)]-4-amino-oktahidro-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esterio p-toluolsulfo rūgšties (pagamintos pagal 7(a) pavyzdyje aprašytą metodiką, 249 mg, 0,6 mmol), dar papildomas kiekis trietilamino (84 μ l, 0,60 mmol) ir po 10 minučių, benzotriazol-

-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfato (279 mg, 0,63 mmol). Po valandos, reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir maišoma 2 valandas. Gautas bespalvis tirpalas nugarinamas mažesnėje negu 30 °C temperatūroje ir alyvos pavidalo liekana ištirpinama etilacetate. Tirpalas plaunamas vieną kartą 5 % kalio bisulfato tirpalu, vieną kartą sočiu natrio bikarbonato tirpalu ir vieną kartą druskos tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas (magnio sulfatu), filtruojamas ir nugarinamas ant 5 g silikagelio. Išvalius ekspres-chromatografijos būdu (2,5x15 cm kolonėlė, eliuuojama 1:1 etilacetatu:heksanais), gaunama baltos kietos medžiagos pavidalo norimas produktas (203 g); lyd. temp. 101-103 °C; $[\alpha]_D = -157,5^\circ$ (c = 1,04, chloroformas). TLC (etilacetatas:heksanas, 1:1) $R_f = 0,19$.

d) [4S-[4 α (R*),7 α ,9 α B]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptol-1-okso-4-metilpentil)amino]-5-okspirolo[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

I produkto iš (c) stadijos (184 mg, 0,44 mmol) tirpalą 5 ml metanolio 10 minučių leidžiamas azotas ir atšaldoma iki 0 °C. Į šį tirpalą sulašinama 5 ml 1M natrio hidroksido tirpalo, per kurį taip pat buvo leistas azotas. Azotas lėtai burbuliuojamas per visą reakcijos eigą. Po 2 valandų, reakcijos mišinys rūgštinamas 2 ml 6M druskos rūgšties, du kartus ekstrahuojamas etilacetatu, o sumaišyti ekstraktai džiovinami (magnio sulfatu) ir nugarinama. Pridedama heksano ir vėl nugarinama, liekana trinama su metanolio/vandeniu ir gaunama 132 mg kristalinės kietos medžiagos pavidalo norimo produkto; lyd. temp. 94-96 °C; $[\alpha]_D = -158,6^\circ$ (c = 0,42, metanolis). TLC (etilacetatas:heksanas:acto rūgštis, 4:4:0,1) $R_f = 0,13$.

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{15}H_{24}N_2S_2O_4 \cdot 0,75 H_2O$

	C 48,17	H 6,87	N 7,49	S 17,15;
rasta:	C 48,33	H 6,51	N 7,37	S 16,82.

HPLC: $t_R = 17,6$ min; (99,2%); YMC S-3 ODS (C-18); 6x150 mm; 0% iki 100 % B:A, 25 min tiesinis gradientas ir 15 min. sulaikymas, 1,5 ml/min;

A = 90% vandens/metanolyje + 0,2 % fosforo rūgšties;

B = 90 metanolio/vandenyje + 0,2 % fosforo rūgšties;

220 nm.

10 pavyzdys

[4S-[4 α (R*),7 α ,10 α B]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptol-oksipropil)amino]-5-okso[1,4]oksazino[3,4-b][1,3]oksazepin-7-karboxilo rūgštis

a) 2,2,2-Trichloracetimido rūgšties 2-propenilo esteris

Į 80% natrio hidrido (945 mg, 31,5 mmol, du kartus perplautą 25 ml heksano) suspensiją sausame eteriame (30 ml) lašinamas 2-propen-1-olio (21,4 ml, 18,3 g, 315 mmol) tirpalas sausame eteriame (45 ml), maišoma 20 minučių kambario temperatūroje ir argono atmosferoje, po to atšaldoma iki 0 °C (ledo-druskos vonia). Per 15 minučių pridedama trichloracetonitrilo (30 ml arba 42,3 g, 0,30 mol) ir rusvas tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje 40 minučių, 10 °C temperatūroje 10 minučių ir kambario temperatūroje 10 minučių. Reakcijos mišinys sukonzentruojamas iki sirupo, pridedama metanolio (1,2 ml) tirpalo pentane (30 ml) ir intensyviai maišoma 5,0 minutes. Šviesiai rudos nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos pentanu (2x 30 ml), o sumaišyti filtratai sukonzentruojami iki šviesiai rudo skysčio. Šis skystis ištirpinamas pentane (30 ml), maišomas kelias minutes, susidariusi suspensija filtruojama, gautos nuosėdos plaunamos pentanu (30 ml) ir ši procedūra kartojama dar bent vieną kartą. Sukonzentravus skaidrą filtratą ir išdžiovinus vakuume, gaunama 54,0 g norimo junginio, kuris yra šviesiai raudonas skystis. Ši medžiaga laikoma heksano tirpalo pavidalu 10 °C temperatūroje.

b) N-Ftaloil-L-serino metilo esteris

L-serino metilo esterio hidrochlorido (25 g, 161 mmol) suspensija vandenyje (350 ml) praskiedžiama dioksanu (250 ml), ir gautas skaidrus tirpalas veikiamas kietu natrio karbonatu (17 g, 1,0 ekv.), o po to N-karbetoksiftalimidu (37 g, 1,05 ekv.). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje ir argono atmosferoje 2,5 valandos. Mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (3x500 ml), o sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami iš eilės 5% natrio bikarbonatu (250 ml), 5% kalio bisulfatu (250 ml) ir druskos tirpalu (250 ml), džiovinami (bevande-

niu natrio sulfatu), filtruojama, sausai nugarinama ir džiovinama vakuume. Produktų mišinys chromatografuojamas per silikagelio kolonėlę (Merck), kuri eliuuojama etilacetato:heksano mišiniais (1:3, 1:2); norimos frakcijos surenkamos ir supilamos kartu, nugarinama iki sausumo ir išdžiovinus vakuume, gaunama tiršto sirupo pavidalo norimas junginys (31 g). TLC (etilacetatas:heksanas, 1:1) $R_f = 0,52$.

c) N-Ftaloil-O-(2-propenil)-L-serino metilo esteris

Produkto iš (b) stadijos (7,37 g, 29,5 mmol) tirpalas sausame metileno chloride (30 ml) veikiamas produkto iš (a) stadijos (11,97 g, 59,1 mmol, 2 ekv.) tirpalu cikloheksane (60 ml), o po to trifluormetansulforūgštimi (0,37 ml), ir argono atmosferoje reakcijos mišinys maišomas 20 valandų kambario temperatūroje. Nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos minimaliu kiekiu metileno chlorido, o sumaišyti filtratai plaunami 5% natrio bikarbonatu (30 ml) ir vandeniu (30 ml), džiovinami (bevandenis natrio sulfatas), filtruojami, sausai nugarinami ir džiovinama vakuume. Nevalytas produktų mišinys chromatografuojamas per silikagelio (Merck) kolonėlę, kuri eliuojama etilacetatu:heksanu (1:9). Reikiamos frakcijos sumaišomos, sausai nugarinama ir išdžiovinus vakuume, gaunama 7,56 g skaidraus tiršto sirupo pavidalo norimo produkto. TLC (etilacetatas:heksanas, 1:1) $R_f = 0,70$.

d) N-Ftaloil-O-(acetaldehyd)-L-serino metilo esteris

Produkto iš (c) stadijos tirpalas (2,5 g, 8,64 mmol) sauso metileno chlorido (46,4 ml) ir metanolio (4,6 ml) mišinyje atšaldomas iki -78°C (sausos ledo - acetono vonia) ir veikiamas ozonu tol, kol laikosi mėlyna spalva (apie 15 minučių). Tada per mišinį leidžiamas azotas 10 minučių (kol mėlyna spalva išnyksta), veikiama dimetilsulfidu (14,0 ml, 0,19 mol, 22,1 ekv.), sušildoma iki kambario temperatūros ir maišoma azoto atmosferoje 2,5 valandos. Reakcijos mišinys sausai nugarinamas, o likęs sirupas tirpinamas etilacetate (50 ml), plaunamas vandeniu (15 ml) ir druskos tirpalu (15 ml), džiovinamas (bevandeniu magnio sulfatu), filtruojamas, sausai nuga-

rinamas ir džiovinamas vakuume.

Nevalytas produktas chromatografuojamas per silikagelio (Merck) kolonėlę, kuri eliuuojama etilacetato:heksano mišiniais (1:9, 1:4, 1:2), ir gaunama 1,54 g norimo produkto. TLC (etilacetatas:heksanas, 1:1) $R_f = 0,33$.

e) N-Ftaloil-O-(2,2-dimetoksietil)-L-serino metilo esteris

Produkto iš (d) stadijos (1,54 g, 5,29 mmol) tirpalas sauso metileno chlorido (8,3 ml) ir sauso metanolio (8,3 ml) mišinyje veikiamas trimetilortoformiatu (0,84 ml, 7,68 mmol, 1,45 ekv.) ir p-toluolsulforūgšties monohidratu (92 mg). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje ir argono atmosferoje 2,5 valandos, tada suplakamas su etilacetato (50 ml) ir sotaus natrio bikarbonato (15 ml) mišiniu. Organinė fazė plaunama vandeniu (15 ml) ir druskos tirpalu (15 ml), džiovinama (bevandeniu natrio sulfatu), filtruojama, sausai nugarinama ir džiovinama vakuume. Nevalytas produktas chromatografuojamas per silikagelio (Merck) kolonėlę, kuri eliuuojama etilacetatu:heksanu (1:4) ir gaunama 1,35 g tiršto skaidraus sirupo pavidalo norimo produkto. TLC (etilacetatas:heksanas, 1:1) $R_f = 0,58$.

f) O-(2,2-Dimetoksietil)-L-serino metilo esteris

Produkto iš (e) stadijos (2,0 g, 5,93 mmol) tirpalas sausame metanolyje (14 ml) veikiamas hidrazino hidratu (0,30 ml, 6,1 mmol), ir kambario temperatūroje ir argono atmosferoje maišoma 4 dienas. Susidariusi suspensija filtruojama, nuosėdos plaunamos metanoliu (2x14 ml), o filtratas nugarinamas iki sauso. Gautas sirupas tirpinamas metileno chloride ir filtruojamas dar du kartus, kol nebesusidaro nuosėdų. Skaidrus filtratas koncentruojamas, ir gaunama 1,17 g gelsvo sirupo pavidalo norimo produkto. TLC (metileno chloridas:metanolis, 9:1) $R_f = 0,54$.

g) N-[(Fenilmetoksi)karbonil]-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-L-homoserinas

N-[(fenilmetoksi)karbonil]-L-homoserino (pagaminto pagal 6(a) pavyzdysje aprašytą metodiką, 3,0 g, 11,85 mmol) tirpalas

sausame dimetilformamide (65 ml) veikiamas [(1,1-dimetiletil)-dimetilsilil]chloridu (10,72 g, 71,1 mmol) ir imidazolu (9,65 g 0,14 mol) ir maišomas kambario temperatūroje ir argono atmosferoje 24 valandas. Reakcijos mišinys praskiedžiamas metanolu (207 ml), maišomas dar 24 valandas kambario temperatūroje ir koncentruojamas iki sirupo. Gautas sirupas tirpinamas etilacetate (200 ml), plaunamas 10% citrinos rūgštimi (2x75 ml) ir druskos tirpalu, džiovinamas (bevandeniu natrio sulfatu), filtruojamas, sausai nugarinamas ir džiovinamas vakuume. Nevalytas produktų mišinys chromatografuojamas per silikagelio (Merck) kolonėlę, kuri eliuuojama etilacetatu:heksanu (1:1), po to etilacetatu:acto rūgštimi (99,5:0,5). Reikiamos frakcijos sumaišomos, koncentruojama ir keletą kartų nugarinus iš toluolo, gaunama 3,56 g panašios į vašką kietos medžiagos, kuri yra norimas junginys. TLC (etilacetatas:acto rūgštis, 95:5) $R_f = 0,82$.

h) N-[O-[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]-N-[(fenilmetoksi)-karbonil]-L-homoseril]-O-(2,2-dimetoksietil)-L-serino metilo esteris

Produkto iš (g) stadijos (2,18 g, 5,93 mmol) tirpalas sausame metileno chloride atšaldomas iki 0 °C (ledo-druskos vonia) ir veikiamas iš eilės produkto iš (f) stadijos (1,71 g, 5,65 mmol) tirpalu sausame metileno chloride (5 ml), trietilaminu (0,77 ml, 5,65 mmol) ir benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorfosfatu (2,63 g, 6,0 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 minučių ir kambario temperatūroje - 1 val. ir 45 min. Reakcijos mišinys suplakamas su etilo eterio (2x100 ml) ir vandens (30 ml) mišiniu, ir sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami 50 % prisotintu natrio bikarbonatu (20 ml) ir druskos tirpalu (25 ml), džiovinami (bevandeniu natrio sulfatu), filtruojami, sausai nugarinami ir džiovinama vakuume. Nevalytas produktų mišinys chromatografuojamas per silikagelio kolonėlę (Merck), kuri eliuojama etilacetato:heksano mišiniais (1:4; 1:3; 1:1), ir gaunama 2,38 g norimo produkto. TLC (etilacetatas:heksanas, 1:1) $R_f = 0,40$.

i) [4S-(4 α ,7 α ,10a β)]-Oktahidro-4-[[(fenilmetoksi)karbonil]-amino]-5-okso[1,4]oksazin[3,4-b][1,3]-oksazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Produkto iš (h) stadijos (1,0 g, 1,8 mmol) tirpalas sausame metileno chloride (50 ml) veikiamas jonitine derva Amberlyst[®] 15 (rūgštine forma) ir metanoliu (0,1 ml) ir gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje ir argono atmosferoje 3 dienas. Derva nufiltruojama, plaunama nedideliu kiekiu metileno chlorido ir filtratas koncentruojamas iki sirupo. Nevalytas produktų mišinys chromatografuojamas per silikagelio kolonėlę, kuri eliuuojama etilacetatu:heksanu (1:1), ir gaunama 339 mg norimo produkto. TLC (etilacetatas:heksanas, 3:1) $R_f = 0,53$.

j) [4S-(4 α ,7 α ,10a β)]-Oktahidro-4-amino-5-okso[1,4]oksazin[3,4-b][1,3]oksazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Produkto, pagaminto pagal (i) stadijoje aprašytą metodiką (771 mg, 2,04 mmol) tirpalas sausame metanolyje (25 ml) veikiamas 10 % paladis ant anglies katalizatoriumi (125 mg) ir hidrinama (iš baliono) kambario temperatūroje 16 valandų. Reakcijos mišinys filtruojamas per Celite[®] sluoksnėlį ir šis sluoksnelis plaunamas metanoliu (2x25 ml). Skaidrus filtratas sausai nugarinamas ir išdžiovinus vakuume, gaunama 448 mg sirupo pavidalo norimo junginio. TLC (metileno chloridas:metanolis, 9:1) $R_f = 0,22$.

k) [4S-[4 α (R*),7 α ,10a β)]-Oktahidro-4-[[2-(acetitio)-1-okso-3-fenilpropil]amino]-5-okso[1,4]oksazin[3,4-b][1,3]oksazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

(S)-2-(acetiltio)benzolpropano rūgšties dicikloheksilamino druska (813 mg, 2,01 mmol) suspenduojama etilacetate (70 ml), plaunama 5% kalio bisulfatu (5x9,3 ml) ir druskos tirpalu (9,3 ml), džiovinama (bevandeniu magnio sulfatu), filtruojama, sausai nugarinama ir džiovinama vakuume.

Ši laisva rūgštis ištirpinama sausame metileno chloride (12 ml), atšaldoma iki 0 °C (ledo-druskos vonia) ir veikiama iš eilės produkto iš (j) stadijos (448 mg, 1,84 mmol) tirpalu

sausame metileno chloride (4,0 ml), trietilaminu (0,25 ml, 1,80 mmol) ir benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorfosfatu (823 mg, 1,86 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje vieną valandą ir kambario temperatūroje dvi valandas (argono atmosferoje). Po to reakcijos mišinys sausai nugarinamas, ir gautas sirupas tirpinamas etilacetate (60 ml), plaunama 0,5 N druskos rūgštimi (2x11 ml), vandeniui (11 ml) ir druskos tirpalu (11 ml), džiovinamas (bevandeniu natrio sulfatu), filtruojama, sausai nugarinama ir džiovinama vakuume. Nevalytas produktų mišinys du kartus chromatografuojamas per silikagelio kolonėlę (Merck), kuri eliuuojama etilacetato:heksano mišiniais (1:1; 1:2), ir gaunama 665 mg sirupo pavidalo norimo produkto. TLC (etilacetatas:heksanas, 3:1) $R_f = 0,30$.

1) [4S-[4 α (R*),7 α ,10 α B]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptio-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso[1,4]oksazin[3,4-b][1,3]oksazepin-7-karboksilo rūgštis

Per produkto iš (k) stadijos (650 mg, 1,44 mmol) tirpalą metanolyje (13 ml) leidžiamas argonas 30 minučių, tirpalas atšaldomas iki 0 °C (ledo-druskos vonia) ir į jį lašinama 1,0 N natrio hidroksido tirpalas (5,84 ml), per kurį taip pat buvo leistas argonas 30 minučių, ir argonas Burbuliuojamas tol, kol sulašinama ir kol vykdoma reakcija. Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 5,0 valandos ir 0 °C temperatūroje skaldomas 5% kalio bisulfatu (25,4 ml). Mišinys sušildomas iki kambario temperatūros, ekstrahuojamas etilacetatu (3x50 ml), ir sumaišyti organiniai ekstraktai plaujami druskos tirpalu (15 ml), džiovinami (bevandeniu natrio sulfatu), filtruojami, sausai nugarinami ir džiovinama vakuume. Nevalytas produktas trinamas su heksano:metileno chlorido mišiniu (130:7), o gauta kieta medžiaga chromatografuojama per silikagelio kolonėlę (Merck), kuri eliuojama etilacetato:heksano mišiniais (1:2, 1:1), o po to metileno chlorido:metanolio:acto rūgšties mišiniu (100:4:0,2). Norimos frakcijos sumaišomos, sausai nugarinamos, keletą kartų nugarinamos pridėjus toluolo, ir gaunama 364 mg norimo produkto, kuris džiovi-

namas vakuume 9,0 valandas. Tada gautas produktas apdorojamas metileno chloridu:heksanu (1:10), heksanu (50 ml) ir pentanu (2x50 ml), maišant su pirmąja 50 ml porcija 4 valandas ir kita 50 ml pentano porcija per naktį argono atmosferoje. Tirpiklis nudekantuojamas ir išdžiovinus kietą medžiagą vakuume 6 valandas, gaunamas kietų amorfinių putų pavidalo norimas produktas; $[\alpha]_D = -49,1^\circ$ ($c = 0,48$, metanolis). TLC (toluolas: acto rūgštis, 5:1) $R_f = 0,17$.

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{18}H_{22}N_2O_6 \cdot 0,56 H_2O$:

C 53,45 H 5,76 N 6,93 S 7,92;

rasa: C 53,45 H 5,53 N 6,75 S 7,48.

HPLC: $t_R = 10,45$ min.; (98,3%); YMS S-3 ODS ($c = 18$) 6x150 mm; 44% (10% vandens-90% metanolio-0,2% fosforo rūgšties) / 56% (90% vandens -10% metanolio-0,2% fosforo rūgšties), izokratinis; 1,5 ml/min.

11 pavyzdys

[4S-[4 α (R*),7 α ,10aB]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptol-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

3 Pavyzdyje aprašytas produktas buvo gautas ir tokiu būdu:

a) N-[(Fenilmetoksi)karbonil]-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-L-homoserinas

Į N-[(fenilmetoksi)karbonil]-L-homoserino (pagaminto pagal 6(a) pavyzdyje aprašytą metodiką, 41,56 mmol) tirpalą dimetilformamide (125 ml) pridedama [(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]chlorido (37,5 g, 249 mmol), po to imidazolo (33,95 g, 498 mmol). Gautas gelsvas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 22 valandas. Po to pridedama metanolio (500 ml), reakcijos mišinys maišomas dar 6 valandas ir tada metanolis ir didžioji dalis dimetilformamido nugarinama vakuume. Liekana tirpinama etilacetate (800 ml), plaunama 10 % citrinos rūgštimi (2x300 ml) ir sumaišytos vandeninės fazės ekstrahuojamos etilacetatu (300 ml). Sumaišytos etilacetato fazės plaunamos vandeniu ir druskos tirpalu, džiovinama (natrio sulfatu), koncentruojama, liekana nu-

garinama, pridedant heksano, ir gaunami balti milteliai. Šie milteliai džiovinami vakuume ir gaunama 12,942 g norimo produkto.

b) [S-(R*,R*)]-2-[4-[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oksi]-1-okso-2-[(fenilmetoksi)karbonil]amino]butil]amino]-6,6-dimetoksiheksano rūgšties metilo esteris

Į produkto iš (a) stadijos (22,78 g, 61,97 mmol) tirpalą metileno chloride (100 ml), atšaldytą iki 0 °C temperatūros, pridedama N-metilmorfolino (6,81 ml, 61,97 mmol), po to hidrksibenzotriazolo (8,37 g, 61,97 mmol), (S)-2-amino-6,6-dimetoksiheksano rūgšties metilo esterio (pagaminto pagal 1(e) pavyzdyje aprašytą metodiką, 10,6 g, 51,64 mmol) metileno chloride (50 ml) ir 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimido (11,88 g, 61,97 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 valandą, po to kambario temperatūroje per naktį. Reakcijos mišinys koncentruojamas vakuume, liekana praskiedžiama etilacetatu (600 ml), plaunam 5% kalio bisulfatu (200 ml), 0,5 N natrio hidroksidu (200 ml), vandeniu ir druskos tirpalu ir džiovinama (natrio sulfatu). Filtratas koncentruojamas, o liekana tirpinama etilo eterįje (150 ml). Susidariusi suspensija filtruojama, ir surinkta kieta medžiaga kruopščiai plaunama etilo eteriu. Filtratas nugarinamas vakuume iki sausumo ir gaunama 30 g alyvos pavidalo nevalyto norimo produkto, kuris tolimesnėje reakcijoje naudojamas nevalytas. TLC (8:2, etilacetatas:heksanas) $R_f = 0,55$.

c) [S-(R*,R*)]-2-[4-Hidroksi-1-okso-2-[(fenilmetoksi)karbonil]amino]butil]amino]-6,6-dimetoksiheksano rūgšties metilo esteris

Į produkto iš (b) stadijos (30 g) tirpalą metanolyje (150 ml), atšaldytą iki 0 °C, pridedama para-toluolsulfurūgšties monohidrato (1,96 g). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 2 valandas, po to skaldomas vandeniniu natrio bikarbonatu (1,3 g natrio bikarbonato 100 ml vandens). Mišinys koncentruojamas vakuume ir liekana suplakama su etilacetato (400 ml) ir vandens (150 ml) mišiniu. Atskirtas vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu (2x150 ml). Sumaišyti etilace-

tato sluoksniai plaunami 10 % natrio bikarbonatu, druskos tirpalu (2 kartus), džiovinami (natrio sulfatu), filtruojama ir sausai nugarinama. Liekana valoma ekspres-chromatografijos būdu per silikagelio kolonėlę (10x25 cm), kuri eliuuojama 80% etilacetatu heksane (5 l), etilacetatu (3 l) ir 2% metanolio etilacetate (5 l). Reikiamos frakcijos sumaišomos, koncentruojama ir išdžiovinus vakuume, gaunama 17,45 g šiek tiek gelsvos alyvos pavidalo norimo produkto. TLC (8:2, etilacetatas:heksanas) $R_f = 0,17$.

d) [S-(R*,R*)]-2-[[4-[(Metansulfonil)oksi]-1-okso-2-[[fenilmetoksi)karbonil]amino]butil]amino]-6,6-dimetoksiheksano rūgšties metilo esteris

Į produkto iš (c) stadijos (17,40 g, 39,50 mmol, apdoroto tris kartus toluolu ir per naktį džiovinto vakuume) tirpalą sausame metileno chloride (250 ml), atšaldytą iki -15°C (ledu/acetonu), pridedama trietilamino (8,26 ml, 59,28 mmol, tik ką nudistiliuotas), o po to sulašinamas metansulfonilchloridas (3,76 ml, 47,4 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 30 minučių -15°C temperatūroje, po to skaldomas sočiu amonio chlorido tirpalu (100 ml). Pamaišius 5 minutes, mišinys praskiedžiamas etilacetatu (600 ml) ir plaunamas 5% kalio bisulfatu, druskos tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojamas ir sausai nugarinamas. Liekaną išdžiovinus vakuume, gaunama 20,40 g geltonos alyvos pavidalo norimo junginio, kuris tolesnėje reakcijoje vartojamas nevalytas. TLC (8:2, etilacetatas:heksanas) $R_f = 0,35$.

e) [S-(R*,R*)]-2-[[4-(Acetiltio)-1-okso-2-[[fenilmetoksi)-karbonil]amino]butil]amino]-6,6-dimetoksiheksano rūgšties metilo esteris

Į tioacto rūgšties (5,09 ml, 71,10 mmol) tirpalą metanolyje (100 ml) pridedama cezio karbonato (10,82 g, 33,18 mmol). Gautas tirpalas koncentruojamas vakuume. Kieta medžiaga trinama su sausu acetonu (3 kartus), po to per naktį džiovinama vakuume virš fosforo pentoksido ir gaunamas cezio tioacetatas.

I cezio tioacetato (10,576 g, 50,85 mmol) suspensiją dimetilformamide (50 ml) per piltuvėlį pridedamas produkto iš (d) stadijos (20,40 g, 39,50 mmol) tirpalas sausame dimetilformamide (150 ml). Gautas geltonas tirpalas maišomas argono atmosferoje ir kambario temperatūroje per naktį, ir koncentruojamas giliame vakuume, kad būtų pašalinama didžioji dalis dimetilformamido. Liekana tirpinama etilacetate (1 l) ir plaunama 10% natrio bikarbonatu (200 ml), vandeniu (4x200 ml), druskos tirpalu (400 ml) ir džiovinama (natrio sulfatu). Filtratas koncentruojamas, o liekana, pridėjus toluolo, nugarinama (3 kartus); tada džiovinama vakuume ir gaunama 20 g gelsvos spalvos kietos medžiagos pavidalo norimo junginio, kuris tolimesnėje reakcijoje naudojamas nevalytas. TLC (8:2, etilacetatas:heksanas) $R_f = 0,47$.

f) [S-(R*,R*)]-2-[[4-Merkapto-1-okso-2-[(fenilmetoksi)karbonil]amino]butil]amino]-6,6-dimetoksiheksano rūgšties metilo esteris

I produkto iš (e) stadijos (20 g, 39,50 mmol) tirpalą metanolyje (250 ml), atšaldytą iki 0 °C, 15 minučių leidžiamas argonas. Nepertraukiamai leidžiant argoną, sulašinamas 25% (pagal svorį, tankis = 0,945) natrio metoksido tirpalas metanolyje (9,17 ml, 40 mmol). Pamaišius 5 minutes, reakcijos mišinys skaldomas sočiu amonio chlorido tirpalu (200 ml) ir plakama su etilacetato (1 l) ir vandens (200 ml) mišiniu. Vandininis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu (200 ml). Sumaišyti etilacetato ekstraktai plaunami sočiu amonio chlorido tirpalu (400 ml), druskos tirpalu (400 ml), džiovinami (natrio sulfatu), filtruojama ir sukonzentravus vakuume, gaunama 17,5 g geltonos alyvos pavidalo norimo produkto, kuris tolimesnėje reakcijoje naudojamas nevalytas. TLC (8:2, etilacetatas:heksanas) $R_f = 0,45$.

g) [4S-(4 α ,7 α ,10a β)]-Oktahidro-4-[[[(fenilmetoksi)karbonil]amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

I produkto iš (f) stadijos (17,5 g, 38,3 mmol) tirpalą

metileno chloride (600 ml) pridedama jonitinės dervos Amberlyst[®] (6 g, prieš tai apdorotos 6N druskos rūgštimi, vandenių, tetrahidrofuranu, metileno chloridu ir išdžiovintos). Suspenzija maišoma argono atmosferoje ir kambario temperatūroje 18 valandų ir filtruojama. Filtratas koncentruojamas, o liekana adsorbuojama ant Celite[®], gryninama chromatografuojant per 10x30 cm silikagelio kolonėlę, kuri eliuuojama 20-30% etilacetatu heksane. Reikiamos frakcijos sumaišomos ir sausai nugarinus vakuume, gaunama 9,18 g geltonos alyvos pavidalo norimo produkto. TLC (1:1, etilacetatas:heksanas) $R_f = 0,32$.

h) [4S-(4 α ,7 α ,10a β)]-Oktahidro-4-amino-5-okso-7H-pirido[2,1-b]-[1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

I produkto iš (g) stadijos (9,1 g, 23,19 mmol, tris kartus nugarintas, pridedant toluolo, ir džiovintas vakuume per naktį) tirpalą sausame metileno chloride (150 ml) lašinamas jođtrimetilsilanas (4,95 ml. 43,78 mmol). Gautas geltonas tirpalas maišomas argono atmosferoje ir kambario temperatūroje 1,5 valandos, tada skaldomas 0,4 N druskos rūgštimi metanolio/dioksano mišinyje (120 ml). Lakios medžiagos pašalinamos vakuume, o liekana purtoma su eterio (500 ml) ir vandens (700 ml) mišiniu. Organinė fazė ekstrahuojama 0,1 N druskos rūgštimi (150 ml), sumaišyti rūgštūs vandeniniai ekstraktai atšaldomi iki 0 °C, šarminama 1 N natrio hidroksidu iki pH 10,5 (kontroliuojama pH-metru), ekstrahuojama metileno chloridu (4x400 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami druskos tirpalu, džiovinami (natrio sulfatu), filtruojama ir sukonzentravus vakuume, gaunama geltonos alyvos pavidalo produktas (6,45 g), kuris tolimesnėje reakcijoje naudojamas nevalytas. TLC (1:9, metanolis:metileno chloridas) $R_f = 0,20$.

i) [4S-[4 α (R*),7 α ,10a β]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptio-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

Šaltas (0 °C) (S)-2-(acetiltio)benzolpropano rūgšties ir trietilamino tirpalas metileno chloride veikiamas produkto iš (h) stadijos tirpalu metileno chloride, o po to benzotriazol-

-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatu. Reakcijos mišinys apdorojamas pagal 3(c) pavyzdyje aprašytą metodiką ir gaunamas $[4S-[4\alpha(R^*), 7\alpha, 10a\beta]]$ -oktahidro-4-[[2-(acetiltio)-1-okso-3-fenilpropil]amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b]-[1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris.

Šio metilo esterio tirpalas metanolyje, iš kurio pašalintas deguonis, veikiamas 1N natrio hidroksidu pagal 3(d) pavyzdyje aprašytą metodiką ir gaunamas norimas produktas.

12 pavyzdys

$[4S-[4\alpha(R^*), 7\alpha, 10a\beta]]$ -Oktahidro-4-[[2-(merkaptometil)-1-okso-3-fenilpropil]amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b]-[1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

a) (S)-2-[(Acetiltio)metil]benzolpropano rūgšties efedrino druska

(1R,2S)-(-)-efedrino (17,3 g, 105 mmol) tirpalas dietilo eteryje (175 ml) supilamas iš karto į 2-[(acetiltio)metil]benzolpropano rūgšties (50,0 g, 210 mmol) tirpalą dietilo eteryje (175 ml). Palaikius kambario temperatūroje 16 valandų, kristalinė efedrino druska nufiltruojama (19,7 g); lyd. temp. 114-125 °C; $[\alpha]_D = -40,6^\circ$ (c = 1, metanolis). Palaikius kambario temperatūroje 20 valandų, iš filtrato išskiriama papildomas kietos medžiagos kiekis (8,9 g, lyd. temp. 121-126 °C; $[\alpha]_D = -47,2^\circ$ (c = 1, metanolis)). Kietos medžiagos sumaišomos ir perkristalinamos iš acetonitrilo (1500 ml). Palaikius 16 valandų kambario temperatūroje, išskiriama 20,8 g kietos medžiagos; lyd. temp. 125-130 °C; $[\alpha]_D = -48,9^\circ$ (c = 1, metanolis). Dar kartą perkristalinus šią medžiagą iš acetonitrilo (300 ml), gaunama 18,7 g, lyd. temp. 128-130 °C; $[\alpha]_D = -48,9^\circ$ (c = 1, metanolis). Trečią kartą perkristalinus iš acetonitrilo (225 ml), gaunama 17,4 g kietos (S)-2-[(acetiltio)metil]-benzolpropano rūgšties efedrino druskos; lyd. temp. 128-129 °C; $[\alpha]_D = -50,1^\circ$ (c = 1, metanolis).

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{12}H_{14}O_3S \cdot C_{10}H_{15}NO$:

C 65,48 H 7,24 N 3,47 S 7,95;

rasta: C 65,46 H 7,34 N 3,21 S 8,00.

b) [4S-[4 α (R*),7 α ,10a β]]-Oktahidro-4-[[2-[(acetiltio)metil]-1-okso-3-fenilpropil]amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Maišoma efedrino druskos iš (a) stadijos (333,1 mg, 0,822 mmol) suspensija etilacetate (5 ml) plaunama tris kartus po 5 ml 1N druskos rūgšties tirpalo. Organiniai ekstraktai sumaišomi, plaunami druskos tirpalu, džiovinami (magnio sulfatu), filtruojama, koncentruojama ir džiovinama vakuume 30 minučių. Gauta alyva ištirpinama metileno chloride (2 ml) ir azoto atmosferoje maišoma 0 °C temperatūroje. Į šį tirpalą pridamas [4S-(4 α ,7 α ,10a β)]-oktahidro-4-amino-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esterio (200,0 mg, 0,774 mmol, pagaminto pagal 3(c) pavyzdyje aprašytą metodiką) tirpalas metileno chloride (6 ml), po to trietilamino (0,113 ml, 0,813 mmol) ir ant galo benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfato (360,0 mg, 0,813 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje, po to leidžiama lėtai sušilti iki kambario temperatūros. Po 19 valandų reakcijos mišinys koncentruojamas vakuume, ir liekana tirpinama etilacetate. Tirpalas plaunamas vieną kartą 5 % kalio bisulfato tirpalu (20 ml), vieną kartą sočiu natrio bikarbonato tirpalu (20 ml) ir vieną kartą druskos tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas (magnio sulfatu), filtruojamas ir koncentruojamas, susidarant geltonoms putoms. Gryninama ekspres-chromatografijos būdu (silikagelis, 230-400 mešų, esant azoto slėgiui 10-20 psi); eliuuojama 4:3 etilacetatu/heksanu ir gaunama skaidrios alyvos pavidalo produktas (303 mg).

c) [4S-[4 α (R*),7 α ,10a β]]-Oktahidro-4-[[2-(merkaptometil)-1-okso-3-fenilpropil]amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

Produkto iš (b) stadijos (303,1 mg, 0,635 mmol) tirpalas metanolyje (6,5 ml, iš kurio, leidžiant azotą, pašalintas deguonis) atšaldomas iki 0 °C ir veikiamas 1N natrio hidroksidu (6,5 ml, iš kurio, leidžiant azotą, pašalintas deguonis). Pamačius 0 °C temperatūroje vieną valandą leidžiant azotą, reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros. Praėjus iš viso trimis valandoms, reakcijos mišinys rūgštinamas 5 % ka-

lio bisulfatu iki pH 1 ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai sumaišomi, plaunami vandeniu, druskos tirpalu, džiovinami (natrio sulfatu), filtruojama ir sukonzentravus vakuume, gaunama 219 mg baltos kietos medžiagos pavidalo norimo produkto; lyd. temp. 200 °C (skyla). TLC (6:0,01:3,99, etilacetatas/acto rūgštis/heksanas) $R_f = 0,15$.

HPLC: $t_R = 26,3$ min, priemaišos - $t_R = 27,0$ min; YMC S-3 ODS (C-18) 6,0x150 mm; 0% iki 100% B:A, 30 min tiesinis gradientas ir 10 min sulaikymas, 1,5 ml/min.; A = 90% vanduo:metanolis + 0,2% fosforo rūgšties, B = 90% metanolis:vanduo + 0,2% fosforo rūgšties; 220 nm.

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{20}H_{26}O_4N_2S_2 \cdot 0,11 C_4H_8O_2 \cdot 0,07 CH_2Cl_2$:

	C 56,22	H 6,21	N 6,39	S 14,63;
rasta:	C 56,46	H 6,28	N 6,31	S 14,59.

13 pavyzdys

[4S-[4 α (R*),7 α ,10 α B]]-Oktahidro-4-[(2-merkpto-4-metil-1-okso-pentil)amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

a) (R)-2-Brom-4-metilpentano rūgštis

Į maišomą D-leucino (3,0 g, 23 mmol) tirpalą 2,5 N sieros rūgštyje (47 ml) kambario temperatūroje pridedama kalio bromido (9,5 g, 80 mmol). Reakcijos mišinys atšaldomas iki -10 °C ir dalimis dedamas natrio nitritas (2,4 g, 34 mmol), palaikant temperatūrą tarp -10 °C ir -5 °C. Sudėjus natrio nitritą, reakcijos mišinys maišomas 1 valandą, tada sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas dar vieną valandą. Po to reakcijos mišinys du kartus ekstrahuojamas eteriu, etriniai ekstraktai perplaujami vieną kartą vandeniu, džiovinami (magnio sulfatu), filtruojami ir nugarinus, gaunama 2,7 g nevalyto norimo produkto.

b) (S)-2-(acetiltio)-4-metilpentano rūgšties dicikloheksil-amino druska

Į maišomą kalio tioacetato (1,7 g, 15,0 mmol) suspensiją 50 ml sauso acetonitrilo kambario temperatūroje ir argono atmosferoje pridedama (a) stadijos produkto (2,6 g, 13 mmol) tirpalas acetonitrile (17 ml). Reakcijos mišinys maišomas 4 val.

Gauta suspensija filtruojama ir nugarinama. Liekana ištirpinama etilo eteryje, plaunama vieną kartą 5% kalio bisulfato tirpalu ir vieną kartą druskos tirpalu, džiovinama (magnio sulfatu) ir nugarinama. Liekana ištirpinama eteryje (64 ml) ir veikiama dicikloheksilaminu (2,7 ml, 14 mmol). Iš tirpalo tuoj pat pradeda kristi balta kieta medžiaga. Tirpalas nufiltruojamas ir surinkus baltą kietą medžiagą, gaunama 2,0 g norimo produkto; lyd. temp. 153-158 °C; $[\alpha]_D = -54,5^\circ$ (c = 0,61, chloroformas).

c) [4S-[4 α (R*),7 α ,10a β]]-Oktahidro-4-[[2-(acetiltio)-4-metil-1-okso-5-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Maišoma produkto iš (b) stadijos (403,3 mg, 1,09 mmol) suspensija etilacetate (5 ml) plaunama tris kartus 5% kalio bisulfato tirpalo porcijomis po 5 ml. Organiniai ekstraktai sumaišomi, plaunami druskos tirpalu, džiovinami (natrio sulfatu), filtruojama, koncentruojama ir džiovinama vakuume 30 minučių. Gauta alyva (179,4 mg, 0,943 mmol) tirpinama metileno chloride (2 ml) ir maišoma azoto atmosferoje 0 °C temperatūroje. Į šį tirpalą pridedama [4S-(4 α ,7 α ,10a β)]-oktahidro-4-amino-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esterio (232,0 mg, 0,898 mmol, pagaminto pagal 3(c) pavyzdyje aprašytą metodiką) tirpalas metileno chloride (6 ml), trietilaminas (0,131 ml, 0,943 mmol) ir ant galo benzotriazol-1-iloksisitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatas (417,1 mg, 0,943 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje vieną valandą ir kambario temperatūroje 3,5 valandos. Praėjus iš viso 4,5 valandos, reakcijos mišinys koncentruojamas vakuume, o liekana tirpinama etilacetate. Tirpalas plaunamas vieną kartą 5% kalio bisulfato tirpalu (20 ml), vieną kartą prisotintu natrio bikarbonato tirpalu (20 ml) ir vieną kartą druskos tirpalu. Organinis sluoksnius džiovinamas (magnio sulfatu), filtruojama ir sukcentravus, gaunamos geltonos putos. Valoma ekspres-chromatografijos būdu (silikagelis, 230-400 mešų, esant azoto slėgiui 10-20 psi); eliuuojant 2:3 etilacetatu/heksanu, gaunama 209,4 mg skaidrios alyvos pavidalo norimo produkto.

d) [4S-[4 α (R*),7 α ,10a β]]-Oktahidro-4-[(2-merkapt-4-metil-1-oksopentil)amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

Produkto iš (c) stadijos (209,4 mg, 0,486 mmol) tirpalas metanolyje (5 ml, iš kurio, burbuliuojant azotą, pašalintas deguonis) atšaldomas iki 0 °C temperatūros ir veikiamas 1N natrio hidroksidu (5 ml, iš kurio, burbuliuojant azotą, pašalintas deguonis). Pamašius vieną valandą 0 °C temperatūroje visą laiką burbuliuojant azotą, reakcijos mišinys parūgštinaamas 5% kalio bisulfatu iki pH 1 ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai sumaišomi, plaunami vandeniu, druskos tirpalu, džiovinami (natrio sulfatu), filtruojama ir koncentruojama vakuume. Valoma ekspres-chromatografijos būdu (silikagelis, 230-400 mešų, esant 10-20 psi azoto slėgiui); eliuuojant azotu apdorotu 6:0,01:3,99 etilacetato/acto rūgšties/heksano mišiniu, gaunama baltos kietos medžiagos pavidalo norimas produktas (142,0 mg). TLC (6:0,1:3,9 etilacetatas/acto rūgštis/heksanas) $R_f = 0,20$. $[\alpha]_D = -103,0^\circ$ ($c = 0,43$, chloroformas). HPLC: $t_R = 26,7$ min; YMC S-3 ODS (C-18) 6x150 mm; 0% iki 100% B:A, 30 min. tiesinis gradientas ir 10 min. sulaukymas, 1,5 ml/min; A = 90% vanduo:metanolis + 0,2% fosforo rūgšties, B = 90% metanolis:vanduo + 0,2% fosforo rūgšties; 220 nm. Analizė: išskaičiuota pagal $C_{16}H_{26}O_4N_2S_2 \cdot 0,19 C_4H_8O_2 \cdot 0,18 C_7H_{16} \cdot 0,9 H_2O$

	C 50,87	H 7,63	N 6,58	S 15,07;
rasta:	C 50,57	H 7,20	N 6,83	S 14,75.

14 pavyzdys

[4S-[4 α (R*),7 α ,9a β]]-Oktahidro-4-[(2-merkapt-1-oksibutil)amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

a) (R)-2-brombutano rūgštis

I (R)-2-aminobutano rūgšties (2,0 g, 19,40 mmol) tirpalą 2,5 N sieros rūgštyje (25 ml) pridedama kalio bromido (7,85 g, 65,95 mmol) ir atšaldoma iki 0 °C. Lėtai, keliomis dalimis pridedama natrio nitrito (2,06 g, 29,87 mmol). Dedant nitritą,

temperatūra palaikoma žemesnė negu 2°C . Reakcijos mišinys maišomas 0°C temperatūroje vieną valandą ir kambario temperatūroje 16 valandų, tada ekstrahuojama trimis 50 ml porcijomis etilacetato. Sumaišyti etilacetato sluoksniai plaunami dviem 50 ml porcijomis vandens, viena 50 ml porcija druskos tirpalo, džiovinama (magnio sulfatu) ir sukonzentravus vakuume, gaunama 2,86 g nešvarios alyvos pavidalo norimo produkto.

b) (S)-2-(acetiltio)butano rūgšties dicikloheksilamino druska

Į 2,14 g (13,77 mmol) kalio tioacetato suspensiją 15 ml acetonitrilo, maišomą kambario temperatūroje, per 15 minučių sulašinamas (R)-2-brombutano rūgšties (2,83 g, 17,07 mmol) tirpalas 15 ml acetonitrilo. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 valandų, tada filtruojamas. Filtratas koncentruojamas vakuume, ir gauta alyva tirpinama 30 ml etilo eterio. Eterinis sluoksnis plaunamas dviem 20 ml porcijomis 5% kalio bisulfato, dviem 20 ml porcijomis vandens, dviem 20 ml porcijomis druskos tirpalo, džiovinamas (magnio sulfatu) ir filtruojamas. Į filtratą pridedama 3,4 ml (17,07 mmol) dicikloheksilamino. Pamašius kambario temperatūroje 2 valandas, suspensija nufiltruojama ir gaunama 1,24 g dicikloheksilamino druskos. Kita 724 mg dicikloheksilamino druskos porcija gaunama iš filtrato.

c) [4S-[4 α (R*),7 α ,9 α]]-Oktahidro-4-[[2-[(acetiltio)-1-oksobutilamino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Dicikloheksilamino druska iš (b) stadijos (227 mg, 0,66 mmol) ištirpinama 15 ml etilacetato ir tris kartus plaunama 10 ml porcijomis kalio bisulfatu ir vieną kartą - druskos tirpalu, džiovinama (magnio sulfatu) ir sukonzentravus vakuume, gaunama 108 mg skaidrios alyvos pavidalo (S)-2-(acetiltio)butano rūgšties.

Į šios laisvos rūgšties (108 mg, 0,66 mmol) tirpalą 5 ml sauso metileno chlorido, atšaldytą iki 0°C , pridedama trietilamino (90 μl , 0,66 mmol), o po to [4S-(4 α ,7 α ,9 α)]-4-amino-oktahidro-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esterio p-toluolsulforūgšties druskos (250,0 mg, 0,66 mmol,

pagamintos iš medžiagos, aprašytos 5(d) pavyzdyje) ir antra trietilamino (90 μ l, 0,66 mmol) porcija. Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 20 minučių, po to iš karto pridedama benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfato (292 mg, 0,66 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 valandą, laikomas šaldytuve 56 valandas, tada maišomas kambario temperatūroje 3 valandas. Reakcijos mišinys koncentruojamas vakuume, tirpinamas 30 ml etilacetato ir plaunamas 20 ml 5% kalio bisulfato, 20 ml sotaus natrio bikarbonato, 20 ml druskos tirpalo, džiovinamas (magnio sulfatu) ir sukonzentravus vakuume, gaunama nešvari alyva. Ši nešvari alyva valoma ekspres-chromatografijos būdu (Merck silikagelis, 25x100 mm, 2:3 etilacetatas/heksanas), ir gaunama 208 mg baltų putų pavidalo norimo produkto.

d) [4S-[4 α (R*),7 α ,9 α]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptio-1-oksibutyl)-amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

Produkto iš (c) stadijos (225 mg, 0,559 mmol) tirpalas metanolyje (5 ml) valomas, leidžiant argoną 30 minučių, ir atšaldomas iki 0 °C. Į šį tirpalą sulašinama 5 ml 1M natrio hidroksido, taip pat išvalyto, leidžiant argoną 30 minučių, ir atšaldyto iki 0 °C. Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 3 valandas visą laiką leidžiant argoną, tada rūgštinamas 5% kalio bisulfato tirpalu iki pH 2. Mišinys ekstrahuojamas trimis etilacetato porcijomis po 40 ml ir sumaišyti etilacetato sluoksniai džiovinami (magnio sulfatu), koncentruojama vakuume, ir gaunamos nevalytos putos. Nevalytas produktas gryninamas ekspres-chromatografijos būdu (Merck silikagelis, 25x180 mm, 3% acto rūgštis/etilacetate), ir gaunamos baltos putos, kurios tirpinamos metileno chloride ir trinant su heksanu, gaunama 176 mg kompaktinių baltų putų pavidalo norimo produkto; $[\alpha]_D = -125,4^\circ$ (c = 1,0, chloroformas). TLC (metanolis/ metileno chloridas 1:9) $R_f = 0,16$.

HPLC: $t_R = 15,5$ min. (97 % bendro ploto, UV 220 nm); YMC S-3 ODS (C-18, 120 Å) 6x150 mm; 0% B:A - 100% B:A, tiesinis 25 min. gradientas (A = 90% vandens/metanolyje + 0,2% fosforo rūgštis,

B = 90% metanolio/vandenyje + 0,2% fosforo rūgšties); srovės greitis = 1,5 ml/min.

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{13}H_{20}N_2S_2O_4 \cdot 0,8 H_2O \cdot 0,2 C_6H_{14} \cdot 0,1 CH_2Cl_2$:

	C 46,10	H 6,66	N 7,52	S 17,21;
rasta:	C 46,00	H 6,17	N 7,52	S 16,82.

15 pavyzdys

[4S-[4 α (R*),7 α ,9 α]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptol-1-oksopentil)-amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

a) (R)-2-Brompentano rūgštis

Pagal 14(a) pavyzdyje aprašytą metodiką, tik vietoj (R)-2-aminobutano rūgšties naudojant D-norvaliną, gaunama skaidraus skysčio pavidalo (R)-2-brompentano rūgštis.

b) (S)-2-(Acetiltio)pentano rūgšties dicikloheksilamino druska

Veikiant (R)-2-brompentano rūgštį kalio tioacetatu, o po to dicikloheksilaminu pagal 14(b) pavyzdyje aprašytą metodiką, gaunama baltos kietos medžiagos pavidalo (S)-2-(acetiltio)pentano rūgšties dicikloheksilamino druska.

c) [4S-[4 α (R*),7 α ,9 α]]-Oktahidro-4-[[2-(acetiltio)-1-oksopentilamino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Veikiant (b) stadijos rūgšties dicikloheksilamino druską [4S-(4 α ,7 α ,9 α)]-4-amino-oktahidro-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteriu pagal 14(c) pavyzdyje aprašytą metodiką gaunamas baltų putų pavidalo norimas produktas.

d) [4S-[4 α (R*),7 α ,9 α]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptol-1-oksopentil)-amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

Produkto iš (c) stadijos tirpalas metanolyje veikiamas 1M natrio hidroksidu pagal 14(d) pavyzdyje aprašytą metodiką ir gaunamas kompaktinių baltų putų pavidalo norimas produktas; $[\alpha]_D^{20} = -122,8^\circ$ (c = 1,0, $CDCl_3$). TLC (metanolis/metileno chloridas 1:9)

$R_f = 0,15$. HPLC: $t_R = 20,5$ min.; (97% bendro ploto, UV 220 nm); YMC S-3 ODS (C-18, 120 Å) 6x150 mm); 0% B:A - 100% B:A, tiesinis 25 min. gradientas (A = 90% vandens/metanolyje + 0,2% fosforo rūgšties, B = 90% metanolio:vandenyje + 0,2% fosforo rūgšties); srovės greitis = 1,5 ml/min.

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{14}H_{22}N_2S_2O_4 \cdot 0,65 H_2O \cdot 0,20 C_6H_{14}$:

C 48,63 H 7,01 N 7,46 S 17,08;

rasta: C 48,86 H 6,70 N 7,24 S 16,74.

16 pavyzdys

[4S-[4 α (R*),7 α ,9 α]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptio-4,4-dimetil-1-okso-pentil)amino]-5-okso-pirol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

a) (R)-2-Brom-4,4-dimetilpentano rūgštis

(R)-2-amino-4,4-dimetilpentano rūgšties (950 mg, 6,55 mmol) tirpalas vandeninėje 2,5 N sieros rūgštyje (13 ml, 33 mmol) atšaldomas iki $-5^{\circ}C$ ir veikiamas kalio bromido (2,72 g, 22,9 mmol) porcija. Į bespalvį tirpalą dalimis dedamas natrio nitritas (680 mg, 9,86 mmol), palaikant reakcijos temperatūrą tarp $0^{\circ}C$ ir $3^{\circ}C$ 25 minutes. Reakcijos mišinys maišomas $0^{\circ}C$ temperatūroje vieną valandą ir kambario temperatūroje 1,5 valandos. Tada reakcijos mišinys išpilamas į vandenį (10 ml), produktas ekstrahuojamas eteriu (60 ml), ekstraktas plaunamas vandeniu (20 ml) ir druskos tirpalu (20 ml), džiovinamas (magnio sulfatu) ir sukonzentruojamas vakuume, gaunamas bespalvio skysčio pavidaio norimas produktas.

b) (S)-2-(Acetiltio)-4,4-dimetilpentano rūgštis

Kalio tioacetato (750 mg, 6,58 mmol) ir acetonitrilo (10 ml, išdžiovinto molekuliniiais tinkleliais) suspensija atšaldoma iki $0^{\circ}C$ ir per 5 minutes į ją pridedamas (R)-2-brom-4,4-dimetilpentano rūgšties iš (a) stadijos tirpalas acetonitrile (2 ml). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 2,5 valandos. Suspensija nufiltruojama. Filtratas koncentruojamas vakuume. Liekana praskiedžiama eteriu (50 ml), plaunama dviem porcijomis 5% vandeninio natrio

tiosulfato tirpalo (50 ml) ir druskos tirpalu (25 ml), džiovinama (magnio sulfatu) ir koncentruojama vakuume. Gelsva alyva valoma ekspres-chromatografijos būdu (Merck silikagelis, 12x3 cm, 10% metanolis/metileno chloride) ir gaunama gelsvos alyvos pavidalo norimas produktas (575 mg).

c) [4S-[4 α (R*),7 α ,9 α]]-Oktahidro-4-[[2-(acetiltio)-4,4-dimetil-1-oksopentil]amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Skaidrus produkto iš (b) stadijos (148 mg, 0,72 mmol) tirpalas metileno chloride (5 ml, nudistiliuotas nuo kalcio hidrido) atšaldomas iki 0 °C ir veikiamas [4S-(4 α ,7 α ,9 α)]-4-amino-oktahidro-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esterio p-toluolsulforūgšties druskos (250,0 mg, 0,60 mmol, pagamintosiš medžiagos, aprašytos. 5(d) pavyzdėje) tirpalu metileno chloride (3 ml, nudistiliuotas nuo kalcio hidroksido), trietilaminu (122 mg, 1,2 mmol), o po to benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatu (319 mg, 0,72 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 24 valandas ir kambario temperatūroje 5 valandas. Nevalytas reakcijos mišinys koncentruojamas vakuume. Liekana praskiedžiama etilacetatu (50 ml), plaunama 5% vandeniniu kalio bisulfatu (50 ml), 50 % prisotintu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu (50 ml) ir druskos tirpalu (50 ml), džiovinama (natrio sulfatu) ir koncentruojama vakuume. Nešvarus produktas gryninamas ekspres-chromatografijos būdu (Merck silikagelis, etilacetatas), ir gaunama 244 mg baltų putų pavidalo norimo produkto.

d) [4S-[4 α (R*),7 α ,9 α]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptio-4,4-dimetil-1-oksopentil]amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

Skaidrus produkto iš (c) stadijos (240 mg, 0,56 mmol) tirpalas metanolyje (2 ml, per kurį praleistas azotas) atšaldomas iki 0 °C ir į jį lašinamas 1N natrio hidroksidas (2,27 ml, 2,24 mmol, per kurį praleistas argonas), visą laiką leidžiant šias dujas 0 °C temperatūroje. Mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 3 valandas ir kambario temperatūroje 3 valandas. Tada

mišinys rūgštinamas 5% vandeniniu kalio bisulfatu (per kurį praleistas argonas) iki pH 1. Produktas ekstrahuojamas metileno chloridu (50 ml, per kurį praleistas azotas), plaunamas druskos tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu) ir koncentruojamas vakuume. Nevalytas produktas perkristalinamas iš metileno chlorido/heksano ir gaunama 75 mg baltos kietos medžiagos pavidalo norimo produkto; lyd. temp. 124-126 °C; $[\alpha]_D = -175^\circ$ (c = 0,25, metanolis). TLC (acto rūgštis/metanolis/metileno chloridas 1:5:94) $R_f = 0,65$.

HPLC: t_R (YMC, S-3 ODS (C-18) 6,0x150 mm; 1,5 ml/min tiesinis gradientas 0-100% virš 30 min., buferis A = metanolis/vanduo/fosforo rūgštis (10:90:0,2), buferis B = metanolis/vanduo/fosforo rūgštis (90:10:0,2)) = 24,4 min., 95 % bendro piko ploto, kai $\lambda = 254$ nm.

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{16}H_{26}N_2O_4S_2 \cdot 0,13 C_6H_{14}$:

	C 52,24	H 7,28	N 7,26	S 16,62;
rasta:	C 51,97	H 7,26	N 7,09	S 16,23.

17 pavyzdys

[4S-[4 α (R*),7 α ,9 α]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptio-1-oksopropil)-amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

a) (R)-2-Brompropano rūgštis

Atliekant reakciją pagal 14(a) pavyzdyje aprašytą metodiką tik vietoj (R)-aminobutano rūgšties panaudojant D-alaniną, gaunama gelsvos alyvos pavidalo (R)-2-brompropano rūgštis.

b) (S)-2-(Acetiltio)propano rūgštis

Į šviesiai žalią kalio tioacetato (3,94 g, 34,5 mmol) tirpalą acetonitrile (150 ml) kambario temperatūroje ir argono atmosferoje pridedamas (R)-2-brompropano rūgštis (4,8 g, 31 mmol) tirpalas acetonitrile (12 ml). Susidariusi balta suspensija maišoma kambario temperatūroje 2 valandas ir filtruojama. Filtratas koncentruojamas vakuume. Liekana praskiedžiama etilacetatu (100 ml), plaunama 10% vandeniniu kalio bisulfato tirpalu (50 ml) ir druskos tirpalu, džiovinama (natrio

sulfatu) ir koncentruojama vakuume. Nešvarus produktas (4,61 g) valomas ekspres-chromatografijos būdu (60 g -Merck silikagelio, 1:45:54 acto rūgštis/etilacetatas/heksanas) ir gaunama 3,7 g gelsvos alyvos pavidalo norimo produkto; $[\alpha]_D = -114^\circ$ ($c = 0,50$, metanolis).

c) $[4S-[4\alpha(R^*),7\alpha,9a\beta]]$ -Oktahidro-4- $[[2-(acetiltio)-1-okso-propil]amino]$ -5-oksopirrol $[2,1-b]$ $[1,3]$ tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Skaidrus (S)-2-(acetiltio)propano rūgšties (86 mg, 0,58 mmol) tirpalas metileno chloride (5 ml, nudistiliuotas nuo kalcio hidrido) atšaldomas iki $0^\circ C$ ir veikiamas $[4S-(4\alpha,7\alpha,-9a\beta)]$ -4-amino-oktahidro-5-oksopirrol $[2,1-b]$ $[1,3]$ tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esterio p-toluolsulfurūgšties druskos (200,0 mg, 0,48 mmol, pagamintos iš medžiagos, aprašytos 5(d) pavyzdyje) tirpalu metileno chloride (5 ml, nudistiliuotas nuo kalcio hidrido), trietilaminu (98 mg, 0,97 mmol), o po to benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatu (255 mg, 0,58 mmol). Reakcijos mišinys maišomas $0^\circ C$ temperatūroje 22 valandas ir kambario temperatūroje 2 valandas. Neapdorotas reakcijos mišinys koncentruojamas vakuume. Liekana praskiedžiama etilacetatu (100 ml), plaunama 5% vandeniniu kalio bisulfatu (30 ml), 50 % prisotintu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu ir druskos tirpalu, džiovinama (natrio sulfatu) ir koncentruojama vakuume. Nevalytas produktas gryninamas ekspres-chromatografijos metodu (40 g, Merck silikagelis, etilacetatas) ir gaunama 180 mg baltos kietos medžiagos pavidalo norimo produkto; lyd. temp. $143-145^\circ C$.

d) $[4S-[4\alpha(R^*),7\alpha,9a\beta]]$ -Oktahidro-4- $[(2-merkpto-1-okso-propil)-amino]$ -5-oksopirrol $[2,1-b]$ $[1,3]$ tiazepin-7-karboksilo rūgštis

Skaidrus produkto iš (c) stadijos (180 mg, 0,48 mmol) tirpalas metanolyje (2 ml) argono atmosferoje atšaldomas iki $-10^\circ C$ ir į jį lašinamas argonu prapūstas 1N natrio hidroksido tirpalas (1,95 ml, 1,95 mmol), palaikant temperatūrą žemiau $0^\circ C$. Mišinys maišomas, burbuliuojant argoną, $0^\circ C$ temperatūroje 3 valandas. Tada argono atmosferoje mišinys parūgš-

tinamas 5%-niu kalio bisulfato tirpalu iki pH 1. Produktas ekstrahuojamas etilacetatu (100 ml), per kurį praleistas azotas, plaunamas druskos tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu) ir koncentruojamas vakuume. Nešvarus produktas gryninamas ekspres-chromatografijos būdu (40 g Merck silikagelio, 1:5:94 acto rūgštis/metanolis/metileno chloridas) ir gaunama 154 mg baltos kietos medžiagos pavidalo norimo produkto; lyd. temp. 150-152 °C; $[\alpha]_D = -156^\circ$ (c = 0,50, metanolis). TLC (1:5:94 acto rūgštis/metanolis/metileno chloridas) $R_f = 0,28$. HPLC: t_R (YMC, S-3 ODS (C-18) 6,0x150 mm; 1,5 ml/min., tiesinis gradientas 0-100% daugiau negu 30 minučių; buferis A = metanolis/vanduo/fosforo rūgštis (10:90:0,2), buferis B = metanolis/vanduo/-fosforo rūgštis (90:10:0,2)) = 14,69 min., daugiau negu 95% bendro piko ploto, kai $\lambda = 254$ nm.

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{12}H_{18}N_2O_4S_2 \cdot 0,75 CH_3CO_2H$:

C 44,61 H 5,82 N 7,71 S 17,64;

rasta: C 44,76 H 5,71 N 7,68 S 17,76.

18 pavyzdys

[4S-[4 (R*),7 ,9aβ]]-Oktahidro-4-[3-ciklopropil-2-merkaptol-1-okso-propil)amino]-5-okso-pirol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

a) (R)-2-[[[(Fenilmetoksi)karbonil]amino]-4-penteno rūgštis

D-alilglicino (2,8 g, 24,3 mmol), 1M vandeninio natrio hidroksido tirpalo (25 ml) ir tetrahidrofurano (10 ml, nudistiliuoto nuo ketilo) mišinys maišomas kambario temperatūroje tol, kol jis pasidaro homogeninis, o tada atšaldomas ledo vonioje. Į gautą mišinį, greitai maišant, pridedama apie 5 ml 1,0 M vandeninio natrio hidroksido tirpalo ir sulašinama apie 1 g benzilchlorformiato. Ši procedūra kartojama dar 4 kartus, kol pridedama 28 ml 1,0 M vandeninio natrio hidroksido tirpalo ir 4,80 g (95%, 27 mmol) benzilchlorformiato. Reakcijos mišinys maišomas 15 minučių 0 °C temperatūroje ir 30 minučių kambario temperatūroje, tada ekstrahuojamas 50 ml eterio. Vandėninis sluoksnis rūgštinamas (pH = 1,5), pridedant 6N druskos

rūgštis (apie 10 ml) ir ekstrahuojamas trimis porcijomis eterio po 50 ml. Šie trys eteriniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami (magnio sulfatu) ir sukonzentravus vakuume, gaunama 6,01 g bespalvės alyvos pavidalo norimo produkto.

b) (R)-2-[[[(Fenilmetoksi)karbonil]amino]-4-penteno rūgštis fenilmetilo esteris

Į produkto iš (a) stadijos (5,96 g, 23,9 mmol) tirpalą bevandeniame dimetilformamide (25 ml) kambario temperatūroje pridedama cezio karbonato (4,28 g, 13,1 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 20 minučių, tada greitai pridedama benzilo bromido (4,5 g, 26,3 mmol) (reakcija šiek tiek egzoterminė). Mišinys maišomas 30 minučių, po to plakamas su 100 ml vandens ir 100 ml eterio mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas trimis porcijomis vandens po 100 ml, 50 ml druskos tirpalo, džiovinamas (magnio sulfatu) ir sukonzentravus vakuume, gaunama alyva. Nešvari medžiaga valoma ekspres-chromatografijos būdu (Merck silikagelis, 24x5,0 cm, 1:10 etilacetatas/heksanas, po to 1:4 etilacetatas/heksanas) ir gaunama 6,13 g bespalvės alyvos pavidalo norimo produkto.

c) (R)- α -[[[(Fenilmetoksi)karbonil]amino]ciklopropanpropano rūgštis fenilmetilo esteris

Į produkto iš (b) stadijos (5,78g, 17,1 mmol) tirpalą bevandeniame eteri (60 ml) pridedama paladžio(II) acetato (65 mg, 0,29 mmol) ir maišoma 10 minučių. Gautas mišinys atšaldomas iki 0 °C ir per maždaug 15 minučių dalimis pridedamas eterinio diazometano (pagaminto iš 12 g N-metil-N'-nitro-N-nitrozoguanidino/120 ml eterio) perteklius. Reakcijos mišinys maišomas 15 minučių, po to skaldomas, pridedant 1 ml ledinės acto rūgšties. Tirpalas supilamas į dalinamąjį piltuvėlį, plaunamas 100 ml sotaus vandėninio natrio bikarbonato tirpalo, 50 ml druskos tirpalo, džiovinamas (magnio sulfatu) ir sukonzentravus vakuume, gaunama geltona alyva. Nevalyta medžiaga gryninama ekspres-chromatografijos būdu (Merck silikagelis, 20x5,0 cm, 1:4 etilacetatas/heksanas), ir gaunama 5,74 g bespalvės alyvos pavidalo norimo produkto.

d) (R)-(α-Amino)ciklopropanpropano rūgštis

Į produkto iš (c) stadijos (5,71 g, 16,2 mmol) tirpalą metanolyje (75 ml) pridedama paladžio ant anglies katalizatoriaus (10%, 1,14 g), ir vandenilio atmosferoje (balionas) ir kambario temperatūroje maišoma 48 valandas. Reakcijos mišinys filtruojamas, kad būtų atskirtas katalizatorius, o katalizatorius plaunamas šiltu vandeniu. Filtratas perleidžiamas per 0,4 μm polikarbonatinį membraninį filtrą. Sukoncentravus filtratą vakuume, gaunama 2,03 g baltos kietos medžiagos pavidalo norimo produkto.

e) (S)-α-(Acetiltio)ciklopropanpropano rūgštis

Produkto iš (d) stadijos (2,00 g, 15,5 mmol) ir 2,5 N sieros rūgšties (30 ml) mišinys maišomas kambario temperatūroje tol, kol pasidaro homogeninis, o tada atšaldoma iki -5 °C. Į šį tirpalą iš karto pridedama kalio bromido (6,50 g, 54,6 mmol). Mišinys maišomas tol, kol pasidaro homogeninis. Tada mažomis porcijomis maždaug per 25 minutes pridedama natrio nitrito (1,60 g, 23,2 mmol), palaikant reakcijos temperatūrą žemiau 0 °C. Reakcijos mišinys maišomas dar 1 valandą 0 °C temperatūroje, po to 1,5 valandos - kambario temperatūroje. Susidaręs mišinys praskiedžiamas 30 ml vandens ir ekstrahuojamas trimis porcijomis eterio po 30 ml. Sumaišyti eteriniai ekstraktai plaunami 25 ml druskos tirpalo, džiovinami (magnio sulfatu) ir sukoncentravus vakuume, gaunama 2,82 g gelsvos alyvos pavidalo nevalytos (R)-(α-brom)ciklopropanpropano rūgšties.

Šios nevalytos (R)-(α-brom)ciklopropanpropano rūgšties tirpalas acetonitrile (10 ml) per 5 minutes supilamas į maišomą kalio tioacetato (1,83 g, 16,1 mmol) suspensiją acetonitrile (20 ml), šaldant ledo vonioje. Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 valandą, po to kambario temperatūroje - 16 valandų. Reakcijos mišinys nufiltruojamas, ir sukoncentravus filtratą vakuume, gaunama alyva. Alyva suplakama su 50 ml eterio ir 50 ml 5% vandeninio natrio tiosulfato tirpalo mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 25 ml drus-

kos tirpalo, džiovinamas (magnio sulfatu) ir sukonzentravus vakuume, gaunama geltona alyva. Nevalyta medžiaga gryninama ekspres-chromatografijos būdu (Merck silikagelis, 12x5,0 cm, 1:19 metanolis/metileno chloridas), ir gaunama 1,52 g geltonos alyvos pavidalo norimo produkto.

f) [4S-[4 α (R*),7 α ,9 α]]-Oktahidro-4-[[2-(acetiltio)-3-ciklopropil-1-oksopropil]amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

I [4S-(4 α ,7 α ,9 α)]-oktahidro-4-amino-5-oksopirrol[2,1-b]-[1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esterio p-toluol-sulfurūgšties druskos (250 mg, 0,60 mmol, pagamintos iš medžiagos, aprašytos 5(d) pavyzdyje) metileno chloride (3 ml, nudistiliuotas nuo kalcio hidrido), trietilamino (121 mg, 1,20 mmol) ir produkto iš (e) stadijos (122 mg, 0,65 mmol) metileno chloride (3 ml, nudistiliuotas nuo kalcio hidrido) mišinį iš karto sudedamas benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)-fosfonio heksafluorofosfatas (292 mg, 0,66 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 valandą, po to kambario temperatūroje - 1,5 valandos. Gautas mišinys suplakamas su 20 ml etilacetato ir 20 ml 1M vandeninio kalio bisulfato tirpalo mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas 20 ml 5% vandeninio natrio bikarbonato tirpalo, 20 ml druskos tirpalo, džiovinamas (magnio sulfatu) ir sukonzentravus vakuume, gaunama alyva. Nevalyta medžiaga gryninama ekspres-chromatografijos būdu (Merck silikagelis, 12x3,0 cm, 1:1 etilacetatas/heksanas), ir gaunama 191 mg baltų kietų putų pavidalo norimo produkto.

g) [4S-[4 α (R*),7 α ,9 α]]-Oktahidro-4-[(3-ciklopropil-2-merkaptio-1-oksopropil)amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

I produkto iš (f) stadijos (185 mg, 0,45 mmol) tirpalą metanolyje (3 ml) 10 minučių 0 °C temperatūroje leidžiamas argonas, o po to pridedama 1M vandeninio natrio hidroksido tirpalo (3 ml), per kurį buvo leistas argonas 10 minučių. Reakcijos mišinys maišomas 2,5 valandos kambario temperatūroje,

visą laiką leidžiant argoną, tada rūgštinamas, pridedant 20 ml 1M kalio bisulfato tirpalo ir ekstrahuojamas 20 ml etilacetato. Organinis ekstraktas plaunamas 20 ml druskos tirpalo, džiovinamas (natrio sulfatu) ir sukonzentruvus vakuume, gaunama dervinga medžiaga. Ši medžiaga trinama su bevandeniu eteriu, koncentruojama alyvos siurblio vakuume ir gaunama baltų putų pavidalo norimas produktas (121 mg); $[\alpha]_D = -103^\circ$ ($c = 0,23$, metanolis). TLC (1:10:90 acto rūgštis/metanolis/metileno chloridas) $R_f = 0,46$. HPLC: t_R (YMC S-3 ODS 6,0x150 mm; 1,5 ml/min, tiesinis gradientas 0-100% B daugiau negu 30 minučių, buferis A = metanolis/vanduo/fosforo rūgštis (10:90:0,2), buferis B = metanolis/vanduo/fosforo rūgštis (90:10:0,2)) = 20,7 min., daugiau negu 97 % bendro piko ploto, esant $\lambda = 254$ nm.

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{15}H_{22}N_2O_4S_2 \cdot 0,20 H_2O$:

	C 49,77	H 6,23	N 7,74	S 17,71;
rasta:	C 50,01	H 6,27	N 7,50	S 17,40.

19 pavyzdys

[4S-(4 α , 7 α , 9 α B)]-Oktahidro-4-[[1-merkaptociklopentil]karbonil]amino]-5-oksopirol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

a) 1-Merkaptociklopentankarboksilo rūgštis

Palaikant temperatūrą tarp $-3^\circ C$ ir $0^\circ C$, pagaminamas ličio diizopropilamido tirpalas iš diizopropilamino (5,4 ml, 38,5 mmol) ir n-butillio (2,5 M heksane, 15,4 ml, 38,5 mmol) tetrahidrofurane (17,6 ml) azoto atmosferoje. Pamašius 15 minučių, per 25 minutes, esant $0-3^\circ C$ temperatūrai, pridedama ciklopentankarboksilo rūgštis (2,0 g, 17,5 mmol) tetrahidrofurane (2 ml). Palaikius 15 minučių $0^\circ C$ temperatūroje, šaldančioji vonia pašalinama, ir reakcijos mišinys maišomas dar 15 minučių, leidžiant temperatūrai pakilti iki $15^\circ C$. Baltas, kaip pienas, tirpalas atšaldomas iki $-78^\circ C$ ir palaikant šią temperatūrą, pridedama kietos sieros (S_8 , 618,0 mg, 19,3 mmol). Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros in situ. Po 70 valandų, reakcijos mišinys atšaldomas iki $0^\circ C$, skaldomas vandeniu (pH 8-9) ir greitai parūgštinamas

iki pH 1 6N druskos rūgštimi. Vandeninis tirpalas ekstrahuojamas etilacetatu (3x30 ml), plaunamas druskos tirpalu, džiovinamas (magnio sulfatu), filtruojamas ir sukonzentravus, gaunama 2,62 g geltonos alyvos pavidalo norimo produkto.

b) 1-(Acetiltio)ciklopentankarboksilo rūgštis

I produkto iš (a) stadijos (1,44 g, 9,89 mmol) tirpalą ir 1N natrio hidroksido tirpalą (20 ml, 19,7 mmol), per kurią leistas azotas, 0 °C temperatūroje pridedama acto anhidrido (0,93 ml, 9,89 mmol). Susidariusiai alyvai ištirpinti pridedama tetrahidrofurano (13 ml). Pamašius vieną valandą 0 °C temperatūroje (pH 7), reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros, dar pridedama acto anhidrido (0,47 ml, 4,9 mmol), o taip pat ir kieto kalio karbonato (2,04 g, 14,8 mmol) iki pH 10, bei tetrahidrofurano (4 ml). Pamašius per naktį kambario temperatūroje, reakcijos mišinys parūgštinamas iki pH 1 1N druskos rūgštimi ir ekstrahuojamas etilacetatu. Etilacetato ekstraktai sumaišomi, plaunami druskos tirpalu, džiovinami (magnio sulfatu), filtruojami ir sukonzentravus vakuume, gaunama geltona kietą medžiaga (1,61 g). Ši medžiaga perkristalinama du kartus iš etilacetato/heksano, ir gaunama 614 mg šviesiai rudos spalvos kietos medžiagos pavidalo norimo produkto; lyd. temp. 119,5-121,5 °C.

c) [4S-(4 α ,7 α ,9 α B)]-Oktahidro-4-[[1-[(acetiltio)ciklopentil]-karbonil]amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

I produkto iš (b) stadijos (94,5 mg, 0,502 mmol) tirpalą metileno chloride (3,6 ml) 0 °C temperatūroje ir azoto atmosferoje pridedama trietilamino (70 μ l, 0,502 mmol), po to [4S-(4 α ,7 α ,9 α B)]-4-amino-oktahidro-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esterio p-toluolsulfonrūgšties druskos (pagamintos iš medžiagos, aprašytos 5(d) pavyzdyje, 198,9 mg, 0,478 mmol), pridedant ją visą iš karto, o po to dar trietilamino (66,6 μ l, 0,478 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 5 minutes 0 °C temperatūroje. Tada pridedama kieto benzo-triazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfato (222,0 mg, 0,502 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 valandą, po to kambario temperatūroje - 2,25 val.

Reakcijos mišinys koncentruojamas vakuume, o liekana suplakama su etilacetato ir 5% kalio bisulfato (20 ml) mišiniu. Organinis sluoksnis plaunamas pusiau prisotintu natrio bikarbonato tirpalu ir druskos tirpalu, džiovinamas (magnio sulfatu), filtruojamas ir sukcentruojamas iki skaidrios alyvos. Išvalius ekspres-chromatografijos būdu, eliuuojant 11:9 etilacetatu/heksanu, gaunama 169,3 mg skaidrios alyvos pavidalo norimo produkto.

d) [4S-(4 α ,7 α ,9 α)]-Oktahidro-4-[[[(1-merkaptociklopentil)-karbonil]amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

Produkto iš (c) stadijos (167,3 mg, 0,404 mmol) tirpalas metanolyje (4 ml, iš kurio, burbuliuojant azotą, pašalintas deguonis) atšaldomas iki 0 °C ir veikiamas 1N natrio hidrokside (4 ml, iš kurio, burbuliuojant azotą, pašalintas deguonis). Pamašius 1,5 valandos 0 °C temperatūroje visą laiką leidžiant azotą, reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros. Praėjus iš viso trims valandoms, mišinys rūgštinamas iki pH 1 5%-niu kalio bisulfatu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai sumaišomi, plaunami vandeni (20 ml), druskos tirpalu, džiovinami (natrio sulfatu), filtruojama, koncentruojama vakuume ir nugarinus, vis pridant heksanų, gaunama balta kieta medžiaga. Junginys tirpinamas dioksane (bevandenis) ir liofilizuojamas; gaunama 110 mg baltos kietos medžiagos pavidalo norimo produkto; $[\alpha]_D = -106,5^\circ$ (c = 0,68, chloroformas). TLC (7:2,9:0,1, etilacetatas/heksanas/acto rūgštis) $R_f = 0,12$. HPLC: $t_R = 21,5$ min; YMC S-3 ODS (C-18) 6,0x150 mm; 0 % iki 100 % B:A, 30 min. tiesinis gradientas ir 10 min. sulaukymas, 1,5 ml/min.; A = 90% vandens/10% metanolio + 0,2% fosforo rūgšties, B = 90% metanolio/10% vandens + 0,2 % fosforo rūgšties; 220 nm. Analizė: išskaičiuota pagal $C_{15}H_{22}N_2O_4S_2 \cdot 0,15 C_4H_8O_2 \cdot 0,7 H_2O \cdot 0,08 C_6H_{14}$:

	C 49,37	H 6,63	N 7,16	S 16,39;
rasta:	C 49,03	H 6,37	N 7,21	S 16,65.

20 pavyzdys

[4S-(4 α ,7 α ,10a β)]-4-[(2-Karboksi-1-okso-3-fenilpropil)amino]-oktahidro-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

a) 3-(Fenilmetil)propandioinės rūgšties monoetilo esteris

3-(Fenilmetil)propandioinės rūgšties dietilo esteris (2,5 g, 10 mmol) 10-je ml tetrahidrofurano maišomas per naktį su 10 ml 1N ličio hidroksido. Reakcijos mišinys parūgštinamas 11 ml 1N druskos rūgšties ir ekstrahuojamas dviem 50 ml etilacetato porcijomis. Etilacetato ekstraktai plaunami druskos tirpalu, džiovinami (natrio sulfatu) ir koncentruojami vakuumu. Koncentratas chromatografuojamas per silikagelį (80 g), naudojant 5% metanolis:chloroformas tirpiklių sistemą. Atitinkamos frakcijos sumaišomos ir sukonzentruojamos, gaunama 1,23 g norimo produkto.

b) [4S-(4 α ,7 α ,10a β)]-4-[(2-(Etoksikarbonil)-1-okso-3-fenilpropil)amino]oktahidro-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Produktas iš (a) stadijos (0,222g, 1 mmol) ir [4S-(4 α ,7 α ,10a β)]-oktahidro-4-amino-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris (0,258 g, 1 mmol, pagamintas pagal 3(c) pavyzdyje aprašytą metodiką) ištirpinami metileno chloride (5 ml) ir atšaldoma iki 0 °C. Pridedama trietilamino (0,14 ml, 1 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas vieną valandą. Pridedama benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorfosfato (0,442 g, 1 mmol), tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje 1 valandą ir kambario temperatūroje - 2,5 valandos. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 50 ml metileno chlorido ir plaunamas vandeniu, 10% natrio bisulfatu, prisotintu vandeniniu natrio bikarbonatu, džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojamas ir sukonzentruojamas vakuumu. Liekana chromatografuojama per silikagelį, naudojant 30 % etilacetatą heksanuose. Atitinkamos frakcijos sumaišomos ir sukonzentruojamos vakuumu, gaunama 0,22 g norimo produkto.

c) [4S-(4 α ,7 α ,10a β)]-4-[(2-Karboksi-1-okso-3-fenilpropil)-amino]oktahidro-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

Produktas iš (b) stadijos (0,22 g, 0,476 mmol) maišomas kambario temperatūroje su 1N ličio hidroksidu (5 ml) tetrahidrofurane (5 ml) 3 valandas. Reakcijos mišinys parūgštinamas iki pH 2 1N druskos rūgštimi ir koncentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama etilacetate ir plaunama vandeniu, druskos tirpalu, džiovinama (natrio sulfatu) ir sukonzentruojama vakuume iki 3 ml (prasideda produkto kristalizacija). Palaičius 0 °C temperatūroje per naktį, kieta medžiaga nufiltruojama ir išdžiovinus, gaunama 0,16 g baltos kietos medžiagos pavidalo norimo produkto; lyd. temp. 159-162 °C; $[\alpha]_D = -84,92^\circ$ (c = 0,7, metanolis). TLC (chloroformas:metanolis, 9:1) $R_f = 0,23, 0,28$. HPLC: $t_R = 16,15, 16,35$ min.; (UV 254 nm); YMC S-3 ODS (C-18) 6,0x150 mm, 3 μ galinė kolonėlė, tiesinis gradientas 50-90% vandeninio metanolio, turinčio 0,2% fosforo rūgšties, 20 min., 1,5 ml/min. (44,9% ir 55,1% izomerų mišinys). Analizė: išskaičiuota pagal $C_{20}H_{24}N_2SO_6 \cdot 0,1 H_2O$:

	C 56,89	H 5,78	N 6,66	S 7,59;
rasta:	C 56,98	H 5,68	N 6,58	S 7,15.

21 pavyzdys

[4S-[4 α (R*),7 α ,10a β)]-[-Oktahidro-4-[(2-merkaptio-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso[1,4]oksazin[3,4-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

a) O-(2,2-dimetoksietil)-N-[N-[(fenilmetoksi)karbonil]-L-homoseril]-L-serino metilo esteris

N-[O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-L-homoseril]-O-(2,2-dimetoksietil)-L-serino metilo esterio (5,56 g, 10 mmol, pagaminto pagal 10(h) pavyzdyje aprašytą metodiką) tirpalas metanolyje (65 ml) atšaldomas iki 0 °C (ledo ir druskos vonioje), pridedama p-toluolsulfurūgšties monohidrato (386 mg, 2,0 mmol) ir maišoma 0 °C tempera-

tūroje 1,5 valandos. Reakcijos mišinys skaldomas natrio bikarbonato tirpalu (198 mg 20-je ml vandens), pamaišoma 5 minutes ir nugarinama, kad būtų pašalintas metanolis. Vandeninė fazė ekstrahuojama etilacetatu (2x200 ml), ir sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami vandeniu (110 ml), 5% natrio bikarbonatu (80 ml) ir druskos tirpalu (80 ml), džiovinami (bevandeniu natrio sulfatu), filtruojama, sausai nugarinama ir džiovinama vakuume. Nevalytas produktas chromatografuojamas per silikagelio kolonėlę (Merck), kolonėlę eliuuojant etilacetato:heksano (2:1) ir etilacetato:metanolio (98:2) mišiniais, ir gaunama 3,975 g sirupo pavidalo norimo produkto. TLC (etilacetatas:heksanas, 4:1) $R_f = 0,17$.

b) O-(2,2-dimetiloksietil)-N-[O-(metilsulfonil)-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-L-homoseril]-L-serino metilo esteris

Produkto iš (a) stadijos (3,975 g, 8,98 mmol) tirpalas sausame metileno chloride (52 ml) atšaldomas iki -15°C , veikiamas trietilaminu (1,82 ml, 13,1 mmol) ir metansulfochloridu (0,82 ml, 10,6 mmol), ir -15°C temperatūroje maišoma 30 minučių. Reakcijos mišinys skaldomas 25% amonio chloridu (19 ml), sušildomas iki kambario temperatūros ir praskiedžiamas etilacetatu (750 ml). Organinė fazė plaunama 5% kalio bisulfatu (100 ml), 50% prisotintu druskos tirpalu (100 ml) ir prisotintu druskos tirpalu (100 ml), džiovinama (bevandeniu natrio sulfatu), filtruojama, sausai nugarinama ir išdžiovinus vakuume, gaunama 4,9 g vaško pavidalo norimo produkto. TLC (etilacetatas:heksanas, 4:1) $R_f = 0,32$.

c) N-[S-acetil-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-L-homocisteinil]-O-(2,2-dimetoksietil)-L-serino metilo esteris

I tioacto rūgšties (2,6 ml) tirpalą sausame metanolyje (40 ml) pridedama cezio karbonato (5,56 g, 17,04 mmol), maišoma 10 minučių ir sausai nugarinama. Gauta kieta medžiaga trinama acetone (7x8 ml) ir susidariusi nevisai balta kieta medžiaga džiovinama vakuume; gaunama 4,39 g cezio tioacetato.

Cezio tioacetato (2,43 g, 1,3 ekv.) suspensija sausame dimetilformamide (8,0 ml) veikiama produkto iš (b) stadijos

(4,9 g, 8,98 mmol) tirpalu sausame dimetilformamide (24 ml) ir maišoma argono atmosferoje ir kambario temperatūroje 16 valandų. Mišinys praskiedžiamas etilacetatu (1 l), plaunamas iš eilės 5% natrio bikarbonatu (2x150 ml), vandeniu (2x150 ml) ir druskos tirpalu (150 ml), džiovinamas (bevandeniu natrio sulfatu), filtruojama, sausai nugarinama ir džiovinama vakuume. Nevalytas produktas chromatografuojamas per silikagelio kolonėlę (Merck), kolonėlę eliuuojant etilacetato:heksano mišiniais (1:1, 2:1), ir gaunama 3,93 g vaško pavidalo norimo produkto. TLC (etilacetatas:heksanas, 4:1) $R_f = 0,63$.

d) O-(2,2-dimetoksietil)-N-[N-[(fenilmetoksi)karbonil]-L-homocisteinil]-L-serino metilo esteris

I produkto iš (c) stadijos (200 mg, 0,49 mmol) tirpalą metanolyje (8,0 ml) 30 minučių leidžiamas argonas, atšaldoma iki 0 °C (ledo ir druskos vonioje) ir veikiama 25% natrio metoksidu metanolyje (0,11 ml, 0,5 mmol), leidžiant argoną tol, kol supilamas natrio metoksidas ir kol vykdoma reakcija. Palaikius 5 minutes 0 °C temperatūroje, mišinys skaldomas 25% amonio chloridu (2,3 ml) ir suplakamas su etilacetatu (2x12 ml) ir vandeniu (2,3 ml), Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami 25% amonio chloridu (4,6 ml) ir druskos tirpalu (4,6 ml), džiovinami (bevandeniu natrio sulfatu), filtruojama, sausai nugarinama ir išdžiovinus vakuume, gaunama 183,2 mg baltos kietos medžiagos pavidalo norimo produkto. TLC (etilacetatas:heksanas, 4:1) $R_f = 0,62$.

e) [4S-(4 α ,7 α ,10a β)]-Oktahidro-5-okso-4-[[[(fenilmetoksi)-karbonil]amino][1,4]oksazin[3,4-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

Produkto iš (d) stadijos (50 mg, 0,11 mmol) tirpalas sausame metileno chloride (2,0 ml) veikiamas derva Amberlyst® 15 (H⁺ forma; 13 mg), maišoma kambario temperatūroje ir argono atmosferoje 3 dienas, pridedama daugiau Amberlyst® 15 (13 mg) ir maišoma dar 3 dienas. Tirpalas nudekantuojamas ir chromatografuojamas per silikagelio kolonėlę (Merck), kuri eliuojama etilacetato:heksano mišiniais (1:3; 1:1), ir gaunama 21,1 mg sirupo pavidalo norimo produkto. TLC (etilacetatas:heksanas, 4:1) $R_f = 0,70$.

f) [4S-(4 α ,7 α ,10 α B)]-Oktahidro-4-amino-5-okso[1,4]oksazin-[3,4-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Produkto iš (e) stadijos (421 mg, 1,01 mmol) tirpalas sausame metileno chloride (25 ml) veikiamas trimetilsililjodidu (0,72 ml, 5,06 mmol) ir argono atmosferoje ir kambario temperatūroje maišomas 1,75 valandos. Mišinys sausai nugarinamas, o gautas sirupas suplakamas su etilo eteriu (50 ml) ir 0,2 N druskos rūgštimi (2x25 ml). Vandeningė fazė pašarminama iki pH 10 sočiu natrio bikarbonatu (25 ml), pridedama kieto natrio chlorido (2,0 g) ir išekstrahavus metileno chloridu (3x75 ml), gaunama 219 mg sirupo pavidalo norimo produkto. Dar kartą pridėjus natrio chlorido (2,0 g) į vandeningą fazę ir vėl išekstrahavus metileno chloridu (2x100 ml), gaunama dar 37 mg norimo produkto. TLC (metileno chloridas:metanolis, 9:1) $R_f = 0,23$.

g) [4S-[4 α (R*)7 α ,10 α B)]-Oktahidro-4-[[2-(acetiltio)-1-okso-3-fenilpropil]amino]-5-okso[1,4]oksazin[3,4-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

(S)-2-(acetiltio)benzopropano rūgšties dicikloheksilamino druska (516 mg, 1,32 mmol, 1,2 ekv.) suspenduojama etilacetate (42 ml), plaunama 5% kalio bisulfatu (5x6,0 ml) ir druskos tirpalu (6,0 ml), džiovinama (bevandeniu magnio sulfatu), filtruojama, sausai nugarinama ir džiovinama vakuume.

Laisva rūgštis ištirpinama sausame metileno chloride (9,5 ml), atšaldoma iki 0 °C (ledo ir druskos vonioje) ir veikiamą iš eilės produkto iš (f) stadijos (285,5 mg, 1,09 mmol) tirpalu sausame metileno chloride (4,2 ml), trietilaminu (0,14 ml, 1,15 mmol) ir benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatu (484 mg, 1,09 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1,0 valandą ir kambario temperatūroje 2,0 valandas, leidžiant argoną, o tada sausai nugarinamas. Likęs sirupas tirpinamas etilacetate (40 ml), plaunamas 0,5 N druskos rūgštimi (2x6,6 ml), vandeniu (6,6 ml) ir druskos tirpalu (6,6 ml), džiovinamas (bevandeniu natrio sulfatu), filtruojama, sausai nugarinama ir džiovinama vakuume. Nešva-

rus produktas chromatografuojamas per silikagelio kolonėlę (Merck), eliuuojant etilacetato:heksano mišiniais (1:2; 1:1), ir gaunama 382,9 mg sirupo pavidalo norimo produkto. TLC (etilacetatas:heksanas, 1:1) $R_F = 0,28$.

h) [4S-[4(R*),7 α ,10aB]]-Oktahidro-4-[(2-merkapto-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso[1,4]oksazin[3,4-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

I produkto iš (g) stadijos (382,9 mg, 0,82 mmol) tirpalą metanolyje (9,0 ml) 30 minučių leidžiamas argonas, atšaldoma iki 0 °C (ledo ir druskos vonioje) ir pridedama 1,0 N natrio hidroksido (3,32 ml, 4,0 ekv.; per tirpalą 30 minučių buvo leistas argonas), leidžiant argoną tol, kol supilamas natrio hidroksidas ir kol vykdoma reakcija. Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 5,0 valandas ir kambario temperatūroje - 1 valandą, parūgštinamas iki pH 2,0 5% kalio bisulfatu (14,5 ml), sušildomas iki kambario temperatūros ir ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 50 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami druskos tirpalu (10 ml), džiovinami (bevan deniu natrio sulfatu), filtruojama, sausai nugarinama ir džiovinama vakuume. Gautas sirupas nugarinamas du kartus pridedant heksano (25 ml), ir gautos kietos putos chromatografuojamos per silikagelio kolonėlę (Merck), kuri eliuojama toluolo:acto rūgšties mišiniais (100:1, 50:1, 20:1), ir gaunama 212 mg kieto norimo produkto; lyd. temp. 224-226 °C; $[\alpha]_D = -50,2^\circ$ (c = 0,45, metanolis). TLC (toluolas:acto rūgštis, 5:1) $R_F = 0,28$.

HPLC: $t_R = 5,37$ min. (UV 220 nm) (98,9%); YMC S-3 ODS (C-18) 6 x 150 mm; 60% (10% vandens-90% metanolio-0,2% fosforo rūgšties) / 40% (90% vandens-10% metanolio-0,2% fosforo rūgšties), izokratškai.

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{18}H_{22}N_2O_5S_2 \cdot 0,14 H_2O$:

	C 52,34	H 5,44	N 6,78	S 15,53;
rasta:	C 52,58	H 5,57	N 6,44	S 15,16.

22 pavyzdys

[4S-[4 α (R*),7 α ,10 α B]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptol-1-okso- β -fenilpropil)amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

Produktas, aprašytas 3 ir 11 pavyzdžiuose, buvo gautas dar ir taip:

a) [4S-(4 α ,7 α ,10 α B)]-Oktahidro-4-amino-5-okso-7H-pirido[2,1-b]-[1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esterio p-toluolsulfurūgšties druska

[4S-(4 α ,7 α ,10 α B)]-Oktahidro-4-amino-5-okso-7H-pirido[2,1-b]-[1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris (6,11g) ištirpinamas etilacetate (apie 100 ml) ir veikiamas p-toluolsulfurūgšties monohidrato (4,52 g) tirpalu metanolyje (3 ml) ir etilacetate (20 ml). Tuo pat susidaro nuosėdos. Mišinys skiedžiamas, pridedant etilacetato, ir kieta medžiaga nufiltruojama. Kieta medžiaga plaunama etilo eteriu ir išdžiovinus vakuume, gaunama 7,908 g gelsvos kietos medžiagos pavidalo norimo produkto, kurio grynumas yra 98%; lyd. temp. 179-181 °C (skykla).

b) [4S-[4 α (R*),7 α ,10 α B]]-Oktahidro-4-[[2-(acetiltio)-1-okso-3-fenilpropil]amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Produkto iš (a) stadijos (636 mg, 1,48 mmol) suspensija metileno chloride (5 ml) ir dimetilformamide (1 ml) veikiama N-metilmorfolinu (163 μ l, 150 mg, 1,48 mmol), o po to 1-hidroksi-7-azabenzotriazolu (208 mg, 1,52 mmol). Ryškiai geltonas tirpalas veikiamas (S)-2-(acetiltio)benzolpropano rūgštimi (333 mg, 1,48 mmol) metileno chloride (5 ml) ir šaldomas ledo vonioje. Pridedama etil-3-(dimetilamino)propilkarbodiimidro hidrochlorido (2,88 mg, 1,50 mmol), ir mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 valandą ir kambario temperatūroje - 1,5 valandos. Tirpiklis nugarinamas rotoriniu garintuvu, o liekana suplakama su etilacetatu ir 0,5 N druskos rūgštimi. Etilacetato ekstraktas plaunamas iš eilės vandeniu (du kartus), 50 % prisotintu natrio bikarbonatu ir druskos tirpalu, džiovinamas

(natrio sulfatu), filtruojama ir nugarinus, gaunama 651,2 mg baltų putų pavidalo norimo produkto.

c) [4S-[4 α (R*),7 α ,10 α B]]-Oktahidro-4-[(2-merkapt-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

Produkto iš (b) stadijos metilo esterio tirpalas metanolyje, iš kurio pašalintas deguonis, veikiamas 1N natrio hidroksidu pagal 3(d) pavyzdyje aprašytą metodiką ir gaunamas norimas produktas.

23 pavyzdys

[4S-[4 α (R*),7 α ,10 α B]]-Oktahidro-4-[(2-merkapt-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

Produktas, aprašytas 3, 11 ir 22 pavyzdžiuose, buvo gautas dar ir taip:

a) N-[(fenilmetoksi)karbonil]-L-metioninas

2 l talpos kolboje, kurioje įtaisytas mechaninis maišiklis ir vidinis termometras, ištirpinamas natrio hidroksidas (61,65 g, 1,541 mol) distiliuotame vandenyje (1000 ml). Į šį tirpalą kambario temperatūroje pridedama L-metionino (100,0 g, 0,670 mol). Tirpalas atšaldomas ledo vonioje (mišinio temperatūra kolbos viduje 3 °C) ir per 10 minučių sudedamas benzilchlorformiatas (110 ml, 0,737 mol). Po 15 minučių indukcijos periodo, temperatūra kolbos viduje per 30 minučių pakyla iki 12 °C, o po to vėl nukrenta iki 0 °C per 15 minučių. Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 2 valandas; per šį laiką iš pradžių vietomis drumstas reakcijos mišinys tampa homogeniniu. Ledo vonia pašalinama, ir per 1 valandą leidžiama reakcijos mišiniui sušilti iki kambario temperatūros. Tada mišinys perpilamas į dalinamąjį piltuvą ir plaunamas heksanu (2 x 300 ml). Vandeninis sluoksnis parūgštinamas 6N druskos rūgštimi iki pH 5 ir praskiedžiamas etilacetatu (600 ml). Mišinys dar parūgštinamas iki pH 2. Organinis sluoksnis atskiria-

mas, o vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 600 ml). Organiniai ekstraktai sumaišomi ir plaunami druskos tirpalu (750 ml), džiovinami (magnio sulfatu), filtruojama ir sukonzentravus vakuume, gaunama gelsva alyva. Nešvarus produktas (alyva) ištirpinama toluole (1500 ml), ir tirpalas sukonzentruojamas iki pusės tūrio. Pridedama kita toluolo porcija (750 ml) ir koncentruojama tol, kol lieka 630 ml toluolo. Šis tirpalas laikomas 5 °C temperatūroje per naktį; per šį laiką iš tirpalo išsikristalina produktas. Kieta medžiaga ištirpinama, sušildant iki kambario temperatūros. Tada pridedama toluolo (134 ml) (lieka keletas kristaliukų kristalizacijos centrų sudarymui). Mechanškai maišant, kas 10 minučių 30 ml porcijomis pridedama heptano (500 ml) (visas kiekis sudedamas apytikriai per 3 valandas). Praėjus šiam laikui, iš tirpalo pradeda kristalintis produktas. Pridedama dar viena heptano porcija (1020 ml) per 1,5 valandas, ir gauta suspensija maišoma 2 valandas. Produktas surenkamas, filtruojant vakuume, plaunamas 1:2 toluolu:heptanu (3 x 150 ml) ir heptanu (3 x 500 ml), ir išdžiovinus ore, gaunama 158,6 g baltos kietos medžiagos pavidalo norimo produkto; lyd. temp. 66 °C; $[\alpha]_D = 1,5^\circ$ (c = 1, 95 % etanolis). TLC (etanolis:vanduo, 3:1) $R_f = 0,73$.

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{13}H_{17}NO_4S$:

	C 55,11	H 6,05	N 4,94;
rasta:	C 54,96	H 6,20	N 4,83.

b) N-[(Fenilmetoksi)karbonil]-L-metionino metilo esteris

3 l talpos kolboje, kurioje įtaisytas mechaninis maišiklis ir vamzdelis argonui įleisti, ištirpinamas produktas iš (a) stadijos (100,0 g, 0,353 mol) metanolyje (2 l) ir pridedama p-toluolsulfonrūgšties monohidrato (6,71 g, 0,035 mol). Reakcijos mišinys maišomas, leidžiant argoną, 21 valandą. Pridedama trietilamino (4,9 ml, 0,035 mol) ir reakcijos mišinys maišomas dar 15 minučių. Sukonzentravus reakcijos mišinį vakuume, gaunama gelsva alyva. Ši alyva ištirpinama etilacetate (900 ml), ir tirpalas plaunamas 1N druskos rūgštimi (740 ml), sočiu natrio bikarbonatu (2 x 740 ml) ir druskos tirpalu

(740 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas (magnio sulfatu), filtruojamas ir sukonzentruojamas vakuume iki gelsvos alyvos. Ši alyva koncentruojama, pridedant heksano (2 x 100 ml), ir gaunama 98,22 g baltos kietos medžiagos pavidalo norimo produkto.

c) N-[(Fenilmetoksi)karbonil]-L-metionino sulfoksido metilo esteris

3 l talpos kolboje su mechaniniu maišikliu ištirpinamas (b) stadijos produktas (97,95 g, 0,329 mol) metanolyje (1675 ml) ir distiliuotame vandenyje (215 ml). Tirpalas atšaldomas ledo vonioje ir pridedama natrio bikarbonato (28,5 g, 0,339 mol). Mažomis porcijomis per 25 minutes, taip, kad temperatūra kolboje neviršytų 7 °C, pridedama N-chlorsukcinimido (44,0 g, 0,329 mol). Mišinys maišomas ledo vonioje 1 valandą, po to jam leidžiama sušilti iki kambario temperatūros per 1 valandą. Mišinys koncentruojamas vakuume tol, kol nugarinama apie 75 % metanolio, praskiedžiamas etilacetatu (1000 ml) ir plaunamas druskos tirpalu (500 ml). Druskos tirpalo sluoksnis vėl ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 200 ml). Organiniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami (magnio sulfatu), filtruojami ir koncentruojami vakuume, susidarant skaidriai, klampiai alyvai. Alyva koncentruojama, vis pridedant toluolo (3 x 100 ml), o likę tirpikliai pašalinami giliame vakuume; gaunamas nevalytas norimas produktas, kuris yra skaidri alyva, sukietėjanti į baltą kietą medžiagą (131,4 g). Nevalytame produkte, pagal BMR, yra 12 svorio procentų sukcinimido ir 9 svorio procentai toluolo. Produktas yra sulfoksido diastereomerų mišinys.

d) S-[(acetiloksi)metil]-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-L-homocisteino metilo esteris

Į 1 l talpos kolbą, kurioje yra produktas iš (c) stadijos (102,8 g koreguotas svoris, 0,328 mol), pridedama toluolo (480 ml), natrio acetato (32,3 g, 0,394 mol) ir acto rūgšties anhidrido (186 ml, 1,970 mol). Gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu (118 °C) argono atmosferoje 18 valandų. Tamsiai rudas reakcijos mišinys paliekamas atvėsti iki kambario tempera-

tūros. Pastovėjęs valandą kambario temperatūroje, mišinys labai sutirštėja dėl susidariusių kietos medžiagos kristalų. Šie kristalai ištirpinami etilacetate (100 ml), ir mišinys dalinai sukonzentruojamas vakuume, susidarant rudai liekanai. Liekana koncentruojama, pridėjus toluolo (240 ml), kad būtų pašalintas acto rūgšties anhidridas; praskiedžiama etilacetatu (1000 ml) ir kruopščiai plaunama prisotintu natrio bikarbonatu (4 x 680 ml). Organinis sluoksnis plaunamas druskos tirpalu (450 ml), džiovinamas (magnio sulfatu), filtruojamas ir koncentruojamas vakuume. Likę tirpikliai pašalinami giliame vakuume, ir gaunama rusva kieta medžiaga. Nevalytas produktas tirpinamas n-butilacetate (450 ml), šildant (35 °C) ir maišant. Atšaldžius iki kambario temperatūros, maišant, per 15 minučių į tirpalą lėtai pridedama heksano (200 ml). Šiuo metu iš tirpalo pradeda kristalintis produktas. Per 30 minučių pridedama dar papildoma heksano porcija (700 ml), ir susidariusi suspensija maišoma 3 valandas. Produktas nufiltruojamas ir plaunamas 1:2 n-butilacetatu:heksanu (200 ml), 1:4 n-butilacetatu:heksanu (2 x 240 ml) ir heksanu (2 x 250 ml). Išdžiovinus produktą ore, o po to giliame vakuume, gaunama 87,7 g rusvos kietos medžiagos pavidalo norimo produkto; lyd. temp. 73 °C; $[\alpha]_D = -1,6^\circ$ (c = 1, 95% etanolis). TLC (5% metanolis/metileno chloride) $R_f = 0,30$.

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{16}H_{21}NO_6S$:

	C 54,07	H 5,95	N 3,94;
rasta:	C 53,48	H 5,74	N 3,82.

e) S-acetil-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-L-homocisteinas

Į produkto iš (d) stadijos (83,0 g, 0,233 mol) tirpalą tetrahidrofurane, esantį 1 l talpos kolboje, 30 minučių leidžiamas argonas. Atskiroje 2 l talpos kolboje su mechaniniu maišikliu ir vamzdeliu leisti argonui esantis 86,8% kalio hidroksido tirpalas (62,7 g, 0,969 mol) distiliuotame vandenyje taip pat valomas, leidžiant argoną 15 minučių.

Į kalio hidroksido tirpalą (temperatūra kolboje 20 °C) greitai, per piltuvėlį, intensyviai maišant argono atmosferoje pridedamas tetrahidrofurano tirpalas. Kolba, kurioje bu-

vo produkto iš (d) stadijos tirpalas, perskalaujama 20 ml tetrahidrofurano (valyto, leidžiant argoną 15 minučių) ir jis supilamas į reakcijos mišinį. Praėjus 30 minučių, reakcijos mišinys pasidaro skaidrus ir bifazinis ir išsyla iki 28 °C.

Praėjus dar 2 valandoms, reakcijos mišinys atšaldomas iki 1 °C (kolbos viduje) ir iš karto sudedamas natrio borhidridas (2,75 g, 0,073 mol) (išsyla iki 6,8 °C). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje dar 20 minučių ir tada per 30 minučių leidžiama pakilti temperatūrai iki 11 °C. Reakcijos mišinys atšaldomas iki 1 °C ir per 10 minučių supilamas acto rūgšties anhidridas (68,6 ml, 0,727 mol). Pilant anhidridą, temperatūra pakyla iki 10 °C. Prieš baigiant pilti anhidridą temperatūra vėl nukrenta iki 4 °C. Šaldančioji vonia pašalinama, ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 45 minutes.

Reakcijos mišinys koncentruojamas vakuume iki apytikriai pusės jo tūrio, parūgštinamas iki pH 2 6N druskos rūgštimi (175 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 1,1 l). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami druskos tirpalu (560 ml). Organinis sluoksnis apdorojamas aktyvuota anglimi ir bevandeniu magnio sulfatu, filtruojama ir sukonzentravus vakuume, gaunama geltona alyva. Pridedama n-butilacetato (380 ml) ir tirpalas koncentruojamas vakuume (45 °C) iki pusės jo tūrio. Pridedama antra n-butilacetato porcija (190 ml) ir vėl koncentruojama taip, kad liktų 190 ml n-butilacetato. Maišant, lėtai pridedama heptano (300 ml), kol atsiranda nedidelis drumstumas, ir pridedama kristaliukų kristalizacijos centrams sudaryti. Po 15 minučių iš tirpalo išsikrystalina balta kieta medžiaga. Per 30 minučių lėtai pridedama antroji heptano porcija (570 ml), ir susidariusi suspensija maišoma kambario temperatūroje per naktį. Produktas nufiltruojamas, plaunamas 1:3 n-butilacetatu:heptanu (2 x 275 ml) ir heksanu (2 x 275 ml), džiovinamas ore, po to - giliame vakuume ir gaunama 50,1 g baltos kietos medžiagos pavidalo norimo produkto; lyd. temp. 73-74 °C; $[\alpha]_D = -1,3^\circ$ (c = 1, 95 % etanolis). TLC (etanolis:vanduo, 3:1) $R_f = 0,83$.

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{14}H_{17}NO_5S$:

C 54,01 H 5,50 N 4,50;

rasta: C 53,88 H 5,45 N 4,44.

Filtratas sukonzentruojamas taip, kad liktų 100 ml butil-acetato. Šis tirpalas apdorojamas 310 ml heptano pagal aukščiau aprašytą būdą, ir gaunama antroji 8,4 g porcija baltos kietos medžiagos pavidalo norimo produkto. Bendra išeiga - 58,5 g.

f) [S-(R*,R*)-2-][4-(acetiltio)-1-okso-2-[(fenilmetoksi)-karbonil]amino]butilamino]-6,6-dimetoksiheksano rūgšties metilo esteris

S-acetil-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-L-homocisteinas (0,456 mol) ištirpinamas metileno chlorido (600 ml) ir dimetilformamido (90 ml) mišinyje ir pridedama hidroksibenzotriazolo hidrato (64,72 g, 0,479 mol). Mišinys atšaldomas ledo vonioje, ir pridedamas (S)-2-amino-6,6-dimetoksiheksano rūgšties metilo esterio (pagaminto pagal 1(e) pavyzdyje aprašytą metodiką, 93,7 g, 0,456 mol) tirpalas metileno chloride (600 ml). Galų gale pridedama etil-3-(dimetilamino)propilkarbodiimido hidrochlorido (91,83 g, 0,479 mol) ir reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje vieną valandą ir kambario temperatūroje - 2 valandas. Po to, reakcijos mišinys koncentruojamas vakuume, o liekana suplakama su etilacetatu (3 l) ir sočiu vandeniniu natrio bikarbonatu (1 l). Organinis ekstraktas plaunamas vandeniu (1 l), 5% kalio bisulfatu (1 l), vandeniu (1 l) ir druskos tirpalu (1 l), džiovinamas (natrio sulfatu) ir sukonzentruojamas vakuume, gaunama 238 g nevalyto produkto. Nevalytas produktas tirpinamas etilacetate:metileno chloride (1:1, 300 ml) ir užpilamas ant 10x15 cm Merck silikagelio sluoksnio. Eliuuojant jį 8:2 etilacetatu:heksanu (7 l), o po to etilacetatu (4 l), gaunama 205,28 g norimo produkto.

g) [4S-(4α,7α,10aβ)]-Oktahidro-4-[(fenilmetoksi)karbonil]amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Produkto iš (f) stadijos (205,28 g, 0,412 mol, išdžiovintas,

nugarinant tirpalą metileno chlorido/toluolo mišinyje) tirpalas metanolyje (2 l) atšaldomas iki 0 °C (ledo vonioje) ir per jį leidžiamas argonas 30 minučių. Leidžiant argoną, greitai pridedama 25 svorio % natrio metoksido tirpalo metanolyje (95,1 ml, 1,01 ekv.), ir reakcijos mišinys maišomas dar 10 minučių, tada skaldomas, pridedant 1 l sotaus amonio chlorido tirpalo, praskiedžiamas 0,5 l vandens ir veikiamas 3 l etilacetato. Gautas mišinys padalinamas į dvi dalis, kurios atskirai koncentruojamos vakuume, kad būtų pašalinti organiniai tirpikliai (etilacetatas ir metanolis). Sukoncentruotos liekanos sumaišomos ir veikiamos 1 l etilacetato. Organinis sluoksnis atskiriamas ir skalaujamas 0,5 l prisotinto amonio chlorido. Sumaišyti vandeniniai sluoksniai vėl ekstrahuojami 1 l etilacetato. Organiniai ekstraktai sumaišomi ir plaunami 1 l vandens ir dviem 1 l porcijomis druskos tirpalo, džiovinama (natrio sulfatu), filtruojama ir koncentruojama. Liekana dar kartą nugarinama, pridėjus metileno chlorido, ir išdžiovinus vakuume, gaunama 182,65 g (f) stadijos produkto, turinčio laisvą sulfhidrilo grupę.

Šis tarpinis produktas su laisva sulfhidrilo grupe (0,400 mol) ištirpinamas metileno chloride (4 l) ir veikiamas 30,8 ml (0,400 mol) trifluoracto rūgšties. Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 16 valandų, atšaldomas ir koncentruojamas vakuume. Gauta liekana tirpinama 2 l etilacetato, plaunama 400 ml 0,1 N druskos rūgšties, 1 l vandens ir 1 l druskos tirpalo, džiovinama (natrio sulfatu), filtruojama ir koncentruojama. Liekana nugarinama, pridėjus metileno chlorido, ir išdžiovinus vakuume, gaunama 166,24 g norimo produkto.

h) [4S-(4 α ,7 α ,10 α B)]-Oktahidro-4-amino-5-okso-7H-pirido[2,1]-[1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Jodtrimetilsilanas (76,6 ml, 0,538 mol) lašinamas argono atmosferoje į tirpalą, kuriame yra produktas iš (g) stadijos (162,43 g, 0,414 mol), ištirpintas metileno chloride (1,5 l). Pamaišius 1,5 valandos, reakcijos mišinys koncentruojamas vakuume, o liekana suplakama su 1 l etilacetato ir 700 ml 1N

druskos rūgštis (išsiskiria CO_2 ; pH 1,2). Etilacetato sluoksnis atskiriamas ir ekstrahuojamas 300 ml 1N druskos rūgštis. Sumaišyti rūgštūs vandeniniai ekstraktai plaunami dar 1 l etilacetato, atšaldomi iki 0°C ir šarminami 4N natrio hidroksidu (apie 275 ml) iki pH 10,0. Vandeninis sluoksnis prisotinamas kietu natrio chloridu ir ekstrahuojamas penkiomis porcijomis po 1 l metileno chlorido. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami (natrio sulfatu), filtruojami ir koncentruojami vakuume. Liekana ištirpinama 1 l metileno chlorido ir skalaujama 0,5 l druskos tirpalo, džiovinama (natrio sulfatu), filtruojama ir sukonzentruojama vakuume, gaunama 98,8 g norimo produkto.

i) [4S-[4 α (R*), 7 α ,10 α B]]-Oktahidro-4-[[2-(acetiltio)-1-okso-3-fenilpropil]amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis metilo esteris

(S)-2-(acetiltio)benzolpropano rūgštis dicikloheksilamino druska (173,1 g, 0,427 mol) plakama su etilacetatu (1 l) ir 10% kalio bisulfatu (800 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas ir plaunamas 5% kalio bisulfatu (1 l), 50 % druskos tirpalu (1 l) ir sočiu druskos tirpalu (1 l), džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojama ir koncentruojama vakuume. Liekana keletą kartų nugarinama, pridedant metileno chlorido, po to džiovinama vakuume per naktį ir gaunama 97,3 g nevalytos (S)-2-(acetiltio)benzolpropano rūgštis.

Šios (S)-2-(acetiltio)benzolpropano rūgštis (0,427 mol) tirpalas metileno chloride (900 ml) atšaldomas ledo vonioje ir veikiamas produkto iš (h) stadijos (100,28 g, 0,388 mol) tirpalo metileno chloride (600 ml), trietilaminu (154,1 ml, 0,388 mol) ir ant galo benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatu (188,9 g, 0,427 mol), kuris sudedamas iš karto. Palaikius valandą 0°C temperatūroje ir 2 valandas kambario temperatūroje, reakcijos mišinys koncentruojamas vakuume ir ištirpinamas 2 l etilacetato. Organinis tirpalas koncentruojamas vakuume ir ištirpinama liekana 2 l etilacetato. Organinis tirpalas plaunamas 0,5 l druskos tirpalo, 1 l 0,5 N druskos rūgštis, 1 l vandens, 2 l sotaus natrio bikarbonato, 1 l vandens ir 1 l druskos tirpalo, džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojamas ir koncentruojamas. Šiuo momentu, perplovimo vandenys, kuriuose

yra produkto (pagal plonasluoksnės chromatografijos duomenis), vėl ekstrahuojami etilacetatu. Etilacetato ekstraktai apdorojami įprastu būdu, ir viską sumaišius, gaunamas negrynas alyvos pavidalo produktas. Geltona alyva perleidžiama per 15x15 cm silikagelio sluoksnį, pagamintą 1:1 etilacetate:heksanuose, kuris eliuuojamas 7 l 1:1 etilacetato:heksanų, 4 l 6:4 etilacetato:heksanų ir ant galo 2 l 7:3 etilacetato:heksanų. Filtratai, kuriuose yra norimas produktas, koncentruojami, ir gaunama 123,57 g norimo produkto.

j) [4S-4 α (R*),7 α ,10 α]-Oktahidro-4-[(2-merkpto-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

Į 12 l talpos trigurklę kolbą su lašinamuoju piltuvėliu ir mechaniniu maišikliu supilamas produkto iš (i) stadijos (96,0 g, 0,207 mol) tirpalas metanolyje (1,1 l). Per tirpalą 30 minučių leidžiamas argonas, tada atšaldomas ledo vonioje, kad temperatūra kolboje būtų +7 °C. Per 1 valandą supilama iš viso 1,45 l 1N natrio hidroksido tirpalo (per tirpalą buvo leistas argonas 30 minučių). Dedant natrio hidroksido tirpalą, per reakcijos mišinį visą laiką leidžiamas argonas. Reakcijos temperatūra pakilo iki +12 °C ir per natrio hidroksido pridėjimo laiką išsilaikė ta pati. Reakcijos mišinys maišomas dar 30 minučių, tada sušildomas iki kambario temperatūros su paprasto vandens vonia ir, leidžiant argoną, maišoma 2,5 valandos. Per 15-20 minučių sulašinama apie 250 ml 6N druskos rūgšties, kad pH būtų 2. Rūgštinant susidaro dervingos nuosėdos. Nepertraukiamai pamaišius dar 2 valandas, nuosėdos pasikeičia į smulkią baltą kietą medžiagą, kurioje yra keletas stambesnių gabalėlių. Produktas filtruojamas per 600 ml talpos sukepinto stiklo piltuvą. Perplovus surinktą kietą medžiagą 1 l vandens, po to 2 l bevandenio eterio ir galų gale išdžiovinus vakuume, gaunama 70,3 g smulkios baltos kietos medžiagos pavidalo norimo produkto; lyd. temp. 218-220 °C (skyja). TLC (1:99 acto rūgštis/etilacetatas) $R_f = 0,48$. HPLC: t_R (YMC S-3 ODS 6,0x150 mm; 1,5 ml/min., izokratiškai 60% B, buferis A = metanolis/vanduo/fosforo rūgštis (10:90:0,2),

buferis B = metanolis/vanduo/fosforo rūgštis (90:10:0,2) =
= 9,33 min., 99,3% bendro piko ploto, kai $\lambda = 220$ nm.

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{19}H_{24}N_2O_4S_2$:

	C 55,86	H 5,92	N 6,86	S 15,70;
rasta:	C 55,83	H 5,83	N 6,96	S 15,70.

24 pavyzdys

[4S-[4 α (R*),7 α ,10a β]]-Oktahidro-4-[[2-(acetiltio)-1-okso-3-fenilpropil]amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Sujungimo reakcija, aprašyta 3(c), 11(i), 22(b) ir 23(i) pavyzdžiuose, buvo atlikta dar ir taip:

(S)-2-(acetiltio)benzolpropano rūgšties (1,83 g, 8,14 mmol) ir [4S-(4 α ,7 α ,10a β)]-oktahidro-4-amino-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esterio (2,11 g, 8,17 mmol) tirpalas sausame metileno chloride (20 ml) atšaldomas iki 0 °C ir iš karto pridedama etil-3-(dimetilamino)propilkarbodiimido hidroklorido druskos (1,77 g, 9,32 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 6 valandas, tada sukonzentruojamas, susidarant alyvingoms putoms. Ši liekana suplakama su etilacetatu (100 ml) ir 1N druskos rūgštimi (50 ml). Organinis sluoksnis plaunamas 1N druskos rūgštimi (50 ml), sočiu vandeniniu natrio bikarbonatu (2x50 ml), ir sočiu vandeniniu natrio chloridu (50 ml), džiovinamas (be vandeniu natrio sulfatu), filtruojamas ir sukonzentravus vakuume, gaunama 3,43 g baltų putų pavidalo norimo produkto.

25 pavyzdys

[4S-[4 α (R*),7 α ,10a β]]-Oktahidro-4-[(2-merkaptio-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties 1,1-dimetiletilamino druska

Iš 15 ml talpos trigurklės kolbutės su grįžtamu šaldytuvu tris kartus ištraukiamas oras ir prileidžiama argono. Į kolbutę sudedama [4S-[4 α (R*),7 α ,10a β]]-oktahidro-4-[(2-merkaptio-

-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties (0,20 g) ir įpilama degazuoto 1:1 absoliutaus etanolio ir acetonitrilo tirpalo (1,0 ml). Maišant heterogeninį mišinį, sulašinamas tret-butilaminas (53,0 ml, 1,03 ekv.). Sulašinus aminą, per 3 minutes tirpalas tampa homogeniniu. Tirpalas (temperatūra kolbutėje 20 °C) lėtai skiedžiamas, lašinant acetonitrilą iki 10 ml galutinio tūrio. Pamašius dar 2 valandas, kietos medžiagos nufiltruojamos, plaunamos vieną sykį 100% acetonitrilu (5 ml), džiovinamos ore, po to dvi valandas palaikomos giliame vakuume, kad būtų pašalinti likę tirpikliai, ir gaunama 0,2 g baltos kristalinės medžiagos pavidalo norimo produkto.

Aukščiau aprašyta medžiaga sumaišoma su medžiaga, gauta kartoiant reakciją, ir perkristalinama taip: Iš 25 ml talpos kolbutės su trim gurkliais, sujungtos su grįžtamu šaldytuvu, magnetiniu maišikliu ir lašinamuoju piltuvėliu, tris kartus ištraukiamas oras ir užpildoma argonu. Į kolbutę sudedamos 1,1-dimetiamino druskos produkto porcijos (0,37 g) ir 59% acetonitrilas/etanolyje (2,28 ml). Kolbutė ir jos turinys pašildoma iki 29-32 °C, kad ištirptų kieta medžiaga. Tirpalas skiedžiamas acetonitrilu (27 ml). Šildymo vonia nuimama ir leidžiama kolbutei atvėsti iki kambario temperatūros (20 °C). Pamašius dar vieną valandą, mišinys filtruojamas, kieta medžiaga plaunama vieną kartą acetonitrilu (10 ml), džiovinama ore, ir palaikius giliame vakuume, kad būtų pašalinti likę tirpikliai, gaunama 0,29 g baltos kristalinės medžiagos pavidalo norimo produkto; lyd. temp.: 160 °C temperatūroje susitraukia ir lėtai lydosi ir skyla, didinant temperatūrą iki 190-191 °C (esant 190-191 °C temperatūrai, likusi blizganti medžiaga lydosi greitai).

26 pavyzdys

[4S-(4 α ,7 α ,10a β)]-Oktahidro-4-amino-5-okso-7H-pirido[2,1-b]-[1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Ši tarpinė medžiaga, aprašyta 3(c), 11(h) ir 23(h) pavyzdžiuose, buvo pagaminta dar ir taip:

a) 2-(Acetilamino)-2-[4-(acetiloksi)butil]propandioinės rūgšties dietilo esteris

Maišoma argono atmosferoje 95% natrio hidrido (60,8 g, 2,532 mol) suspensija bevandeniam dimetilformamide (500 ml) atšaldoma iki 0 °C (ledo vonioje). Per 45 minutes, reakcijos mišinio temperatūrą palaikant žemiau 18 °C, pridedama dietilacetamidomalonato (500 g, 2,302 mol) tirpalas bevandeniam dimetilformamide (1,2 l). Pabaigus dėti šį reagentą, drumstas tirpalas laipsniškai sušildomas iki kambario temperatūros, pamašoma vieną valandą kambario temperatūroje ir pridedama 4-brombutilacetato (471,5 g, 2,417 mol). Tada mišinys maišomas 59-60 °C temperatūroje 18 valandų. Gauta suspensija atvėsinama iki kambario temperatūros, skaldoma absoliučiu etanoliu (40 ml) ir ledine acto rūgštimi (4 ml), pamašoma apie 15 minučių, išpilama į 10% ličio chlorido tirpalą ir ekstrahuojama etilacetatu (2 x 3 l). Sumaišyti etilacetato ekstraktai plaunami 10% ličio chloridu (3 x 3 l), džiovinami (bevandeniu natrio sulfatu) ir nugarinus vakuume, gaunama 750 g alyvos pavidalo norimo produkto.

b) 2-(Acetilamino)-6-hidroksiheksano rūgštis

Į 5 l talpos trigurklę kolbą (su termometru, magnetiniu maišikliu ir oru šaldomu šaldytuvu) atsveriamas produktas iš (a) stadijos (730 g, 2,2 mol) ir praskiedžiamas absoliučiu etanoliu (300 ml), o po to pridedama 6N natrio hidroksido (1,6 l, 9,6 mol). Reakcijos mišinys šildomas 68-70 °C temperatūroje 5 valandas, ir gaunamas homogeninis tirpalas. Mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir lėtai pridedama 6N druskos rūgšties iki pH 1,3. Prie kolbos prijungiamas trumpaeigis distiliatorius etanoliui nudistiliuoti, lėtai didinant temperatūrą iki 87-90 °C ir palaikant ją 8,5 valandos. Stebimas lėtas anglies dioksido išsiskyrimas. Bendras distiliato tūris yra 600 ml. Galutinio tirpalo pH yra 3,0. Reakcijos mišinys koncentruojamas vakuume, kol nugarinamas visas vanduo, tada koncentruojamas pridedant toluolo (2 x 500 ml). Pusiau kieta masė trinama su absoliučiu etanoliu (1 l), filtruojama ir ska-

laujama su papildomu kiekiu absoliutaus etanolio (500 ml). Sukoncentravus filtratą vakuume, gaunama 509 g nešvarios alyvos (82 % grynumo), kurioje yra etanolio ir toluolo.

c) (S)-2-amino-6-hidroksiheksano rūgštis

Nevalytas produktas iš (b) stadijos (443 g, jame yra toluolo ir etanolio; įvertintas pradinės medžiagos kiekis yra 394 g) ištirpinamas vandenyje (3,3 l) ir dedamas 1N ličio hidroksidas, kol pH pasidaro lygus 7,5 (sunaudojama 1,53 l). Mišinys pašildomas iki 35 °C, pridedama acilazės (I švarumo laipsnio, iš kiaulės inkstų, 0,4 g) ir maišoma 24 valandas. Šio laikotarpio pabaigoje pH buvo 7,33. 1N ličio hidroksidu (apie 2 ml) nustatomas pH 7,5, dar pridedama acilazės (0,4 g) ir reakcijos mišinys maišomas dar 17 valandų (pH 7,3). Panaudojant acto rūgštį, tirpalo pH nustatomas 5,9. Pridedama Celite® (20 g) ir aktyvuotos anglies (20 g), mišinys pašildomas iki 92 °C ir palaikomas 5 minutes. Reakcijos mišinys filtruojamas per Celite® sluoksnį ir sukoncentruojamas vakuume iki pusiau pastos (441 g). Ši pasta trinama su 900 ml 1:5:10 vandens:etanolio:dimetilformamido mišinio. Kad pradinė sulipusi medžiaga išsiskirstytų, reikia šiek tiek pašildyti. Reakcijos mišinys palaikomas šaldytuve per naktį, filtruojamas, plaunama 200 ml aukščiau minėto tirpiklių mišinio ir gaunama 214 g negrynos medžiagos (N-acetil-medžiagos yra apie 40 %). Ši medžiaga suspenduojama metanolyje (500 ml), pašildoma ant garų vonios, paliekama stovėti 2 valandas ir filtruojama. Pakartojus šią procedūrą antrą kartą, gaunama 108 g norimo produkto; $[\alpha]_D^{+22} = +22^\circ$ (c = 1,44, 6N druskos rūgštis).

Kitaip (b) ir (c) stadijos buvo atliktos tokiu būdu:

b) 2-(Acetilamino)-6-hidroksiheksano rūgštis

Į 5 l talpos trigurklę kolbą su mechaniniu maišikliu ir termometru su termopora pridedama produkto iš (a) stadijos (631 g, 1,933 mol) ir pripilama tetrahidrofurano (259 ml). Į maišomą tirpalą per 40 minučių pripilama 6N natrio hidroksido tirpalo (1385 ml, 8,31 mol). Dedant natrio hidroksidą, labai smarkiai kyla temperatūra, todėl reikia šaldyti reakcijos mišinį ledo vonioje, kad temperatūra būtų žemiau 60 °C. Tada reakcijos miši-

nys lėtai virinamas su grįžtamu šaldytuvu (vonios temperatūra 67-68 °C) 5,5 valandos.

Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį (16,5 valandos). Tada, laipsniškai dedant 6N druskos rūgšties tirpalą (1150 ml, 6,9 mol), laikant temperatūrą apie 25 °C, pH pakeičiamas nuo 12,75 iki 1,30. Mišinys pamažu šildomas, įtaisius trumpą distiliavimo antgalį, kol prasideda distiliacija ir dujų (anglies dioksido) išsiskyrimas (kolbos temperatūra 72,3 °C, distiliato garų temperatūra - 70 °C), ir šildymas tęsiamas tol, kol nustoja distiliuotis ir labai sulėtėja dujų išsiskyrimas (kolbos temperatūra - 94,1 °C, garų temperatūra 50 °C). Bendras surinkto distiliato kiekis buvo 410 ml, o likučio kolboje pH 3,9. Šildoma dar 10 minučių, nebesiskiriant dujoms. Visas šildymo laikas nuo distiliacijos pradžios buvo 7,5 valandos.

Pamaisius kambario temperatūroje per naktį, skaidrus reakcijos mišinys (pH 3,50) garinamas rotoriniu garintuvu vakuumė, esant vonios temperatūrai 60 °C, ir pastos pavidalo liekana maišoma su absoliučiu etanoliu (750 ml). Gauta kristalinė suspensija garinama rotoriniu garintuvu (siurblio vakuumas, vonios temperatūra 60 °C), ir pastos pavidalo liekana plaunama absoliučiu etanoliu (2x750 ml). Į galutinę liekaną pridedama absoliutaus etanolio (1500 ml), ir mišinys maišomas esant 60 °C vonios temperatūrai tol, kol pasidaro smulkiakristalinė suspensija (apie 20 minučių), o tada kambario temperatūroje - 20 minučių. Suspensija nufiltruojama ir kristaliukai plaunami absoliučiu etanoliu (2 x 300 ml). Filtratai yra šiek tiek drumsti; jie skaidrinami filtruojant per Celite® sluoksnį. Šis naujas filtratas garinamas rotoriniu garintuvu, ir gaunama 434,6 g tiršto, gintaro spalvos pavidalo sirupo norimos medžiagos. TLC (10:1:1, metanolis:acto rūgštis:vanduo) $R_f = 0,59$.

c) (S)-2-Amino-6-hidroksiheksano rūgštis

Į 5 l talpos trigurklę kolbą su mechaniniu maišikliu ir termometru supilamas produktas iš (b) stadijos (434 g, 1,93 mol) ir pridedama vandens (3 l). Pridedant 1N ličio hidroksido (705 ml), šiek tiek drumsto tirpalo pH pakeičiamas iš 4,05 į 7,50. Tirpalas pašildomas iki 36 °C ir pridedama kiaulės

inkstų acilazės I (0,710 g). Mišinys maišomas 35-36 °C temperatūroje 23,5 valandos. Reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir pridedant ledinės acto rūgšties, pH pakeičiamas iš 7,0 į 5,9 (4,4 ml). Pridedama Celite® (29 g) ir aktyvuotos anglies (29 g) ir maišant temperatūra pakeliama iki 91 °C. Tada nustojama šildyti, ir mišinys paliekamas atvėsti iki kambario temperatūros. Suspensija filtruojama per 18,5 cm filtro popieriaus diską, ir nuosėdos kruopščiai plaunamos vandeniui. Bespalviai filtratai (apie 3,9 l) koncentruojami rotoriniu garintuvu 60 °C temperatūroje ir gaunama 476 g skaidrios tirštos alyvos. Pridedama absoliutaus etanolio (720 ml), ir mišinys maišomas tol, kol pasidaro homogeninė kristalinė suspensija. Vėl nugarinamas tirpiklis ir į baltą kristalinę liekaną pridedama absoliutaus etanolio (1584 ml). Suspensija sukama rotoriniame garintuve kambario temperatūroje per naktį (15 valandų) ir filtruojama per 18,5 cm popieriaus filtrą. Kristalikai plaunami absoliučiu etanoliumi (7 x 100 ml) ir džiovinami vakuume iki pastovaus svorio; gaunama 85,8 g balto kristalinio norimo produkto. TLC (metanolis:vanduo:acto rūgštis, 10:1:1) $R_f = 0,62$.

Analizė: išskaičiuota pagal $C_6H_{13}NO_3$:

	C 48,22	H 8,94	N 9,38;
rasta:	C 48,66	H 8,77	N 9,43.

d) [S-(R*,R*)-2-][4-(acetiltio)-1-okso-2-][fenilmetoksi)-karbonil]amino]butil]amino]-6-hidroksiheksano rūgšties metilo esteris

(S)-2-amino-6-hidroksiheksano rūgšties suspensija (1,0 g, 6,8 mmol) metanolyje (20 ml) maišoma argono atmosferoje ir kambario temperatūroje ir į ją pridedama trimetilsililchlorido (1,9 ml, 15 mmol). Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 18 valandų. Esant sumažintam slėgiui, tirpiklio tūris sumažinamas iki apie 3,5 ml. Pridedama acetonitrilo (5 ml), ir tirpalas atšaldomas iki -10 °C. Tada pridedama N,N-diizopropil-etilamino (4,15 ml, 23,8 mmol), ir atšaldžius tirpalą iki -40 °C, gaunamas tirpalas, kuriame yra (S)-2-amino-6-hidroksiheksano rūgšties metilo esterio.

Atskiroje kolboje S-acetil-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-homocisteino (pagaminto pagal 23(e) pavyzdį aprašytą metodiką, 2,117 g, 6,8 mmol) tirpalas acetonitrile (5 ml) 0 °C temperatūroje veikiamas N,N-diizopropiletilaminu (1,20 ml, 6,8 mmol). Kitoje kolboje ištirpinami acetonitrile hidroksibenzotriazolhidratas (0,104 g, 0,68 mmol) ir metansulfoniloksibenzotriazolas (1,450 g, 6,8 mmol) ir atšaldoma iki -18 °C. Tada į šį tirpalą, palaikant temperatūrą kolbos viduje žemiau -10 °C, sulašinamas anksčiau pagamintas S-acetil-N-[(fenilmetoksi)karbonil]homocisteinas. Pamašius -18 - -12 °C temperatūrų intervale tris valandas, gautas tirpalas lašinamas į aukščiau minėtą tirpalą, turintį (S)-2-amino-6-hidroksiheksano rūgšties metilo esterio, -40 °C temperatūroje. Per 18 valandų mišiniui leidžiama lėtai sušilti iki 16 °C. Tada reakcijos mišinys išpilamas į etilacetatą (50 ml) ir 1N druskos rūgštį (50 ml). Mišinys supilamas į dalinamąjį piltuvėlį ir atskiriami sluoksniai. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 50 ml). Organiniai sluoksniai sumaišomi ir plaunami 1N druskos rūgštimi (100 ml), sočiu natrio bikarbonatu (100 ml) ir sočiu natrio chloridu (100 ml). Tirpalas džiovinamas magnio sulfatu, filtruojamas ir sukonzentruojamas, susidarant baltai kietai medžiagai. Į šią medžiagą pridedama tret.-butilmetilo eterio (20 ml), susidariusi suspensija maišoma kambario temperatūroje 4 valandas ir filtruojama. Produktas plaunamas tret.-butilmetilo eteriu ir išdžiovinus, gaunama 2,087 g norimo produkto; lyd. temp. 89-90 °C.

e) [S-(R*,R*)]-2-[4-(acetiltio)-1-okso-2-[(fenilmetoksi)karbonil]amino]butilamino-6-oksoheksano rūgšties metilo esteris

Į oksalilchlorido (546 μ l, 6,27 mmol) tirpalą sausame metileno chloride (16 ml) -65 °C temperatūroje (temperatūra kolbos viduje) per 12 minučių, palaikant temperatūrą kolbos viduje tarp -65 °C ir -60 °C, sulašinamas dimetilsulfoksido (905 μ l, 12,54 mmol) tirpalas metileno chloride (13 ml). Į reakcijos kolbą per 20 minučių sudedamas produkto iš (d) stadijos

(1,90 g, 4,18 mmol) tirpalas metileno chloride (7 ml), susidarant drumstam mišiniui. Pridedama dar metileno chlorido (1 ml), kad visas alkoholis patektų į reakcijos kolbą, ir reakcijos mišinys maišomas -65 °C temperatūroje 40 minučių. Po to pridedama N,N-diizopropiletilamino (3,7 ml, 20,90 mmol); susidaro skaidrus tirpalas. Pamašius dar 30 minučių -65 °C temperatūroje, per 2 valandas reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki -18 °C. Reakcijos mišinys skaldomas 10% vandeniniu kalio bisulfatu (30 ml) ir sušildomas iki kambario temperatūros. Tada reakcijos mišinys praskiedžiamas 25 ml vandens, sumaišoma ir atskiriami sluoksniai. Vandeninės frakcijos vėl ekstrahuojamos metileno chloridu (2 x 25 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami 10 % vandeniniu kalio bisulfatu (25 ml), sočiu vandeniniu natrio bikarbonatu (2 x 25 ml), druskos tirpalu (25 ml), džiovinami (magnio sulfatu), filtruojami ir sukonzentravus vakuume, gaunama 1,84 g baltos kietos medžiagos pavidalo norimo produkto.

f) [4S-(4 α ,7 α ,10a β)]-Oktahidro-4-[[(fenilmetoksi)karbonil]-amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Į sausą kolbą argono atmosferoje sudedamas produktas iš (e) stadijos (1,76 g, 3,89 mmol) ir metanolis (17 ml). Tirpalas atšaldomas iki 0 °C ir per jį perleidžiamas argonas 25 minutes. Į šį reakcijos mišinį per maždaug 15 sekundžių supilamas natrio metoksido tirpalas (25 % svorio % metanolyje, 983 μ l, 4,28 mmol). Po vienos valandos, reakcijos mišinys skaldomas 1N druskos rūgšties tirpalu (20 ml) ir tada leidžiama jam sušilti iki kambario temperatūros. Pridedama etilacetato (35 ml) ir sumaišius, atskiriami sluoksniai. Vandeninė frakcija vėl ekstrahuojama etilacetatu (2 x 15 ml). Sumaišytos organinės frakcijos plaunamos 1N druskos rūgšties tirpalu (15 ml), druskos tirpalu, džiovinamos (magnio sulfatu), filtruojama ir sukonzentravus vakuume, gaunama 1,69 g baltų putų pavidalo [S-(R*, -R*)]-2-[[4-merkpto-1-okso-2-[[(fenilmetoksi)karbonil]amino]-butil]amino]-6-oksoheksano rūgšties metilo esterio.

Šių baltų putų ir trifluoracto rūgšties (305 μ l, 3,95 mmol) tirpalas metileno chloride (17 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2,25 valandos. Atšaldžius iki kambario temperatūros, reakcijos mišinys koncentruojamas, liekana ištirpinama etilacetate (25 ml), plaunama prisotintu natrio bikarbonato tirpalu (2 x 20 ml) ir druskos tirpalu, džiovinama (magnio sulfatu), filtruojama ir sukcentravus vakuume, gaunama 1,50 g baltų putų pavidalo norimo produkto.

g) [4S-(4 α ,7 α ,10 α B)]-Oktahidro-4-amino-5-okso-7H-pirido[2,1-b]-[1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Veikiant produktą iš (f) stadijos jodtrimetilsilanu pagal 23(h) arba 11(h) pavyzdžiuose aprašytas metodikas, atskeliama N-apsauginė grupė ir gaunamas norimas 4-amino-produktas.

27 pavyzdys

(S)-2-ftalimido-6-hidroksiheksano rūgštis

Ši tarpinė 1(c) pavyzdžio medžiaga buvo gauta dar ir taip:

Į 2-(acetilamino)-2-[4-(acetiloksi)butil]propandioinės rūgšties dietilo esterio (730 g, 2,2 mol, pagaminto pagal 24(a) pavyzdįje aprašytą metodiką) tirpalą absoliučiaje etanolyje (300 ml) pridedama 6N natrio hidroksido tirpalo (1,6 l). Reakcijos mišinys šildomas 70-75 °C temperatūrų intervale 5 valandas, o po to 90-95 °C intervale, kad būtų nudistiliuojama didžioji dalis etanolio. Reakcijos mišinys atšaldomas ir rūgštinamas iki pH 1,3, panaudojant 6N druskos rūgštį (apie 1,3 l), tada šildomas 90° - 100 °C temperatūroje, kad vyktų dekarboksilinimas. Pasibaigus reakcijai, nešvarus reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros.

Aukščiau minėtas nešvarus reakcijos mišinys pašildomas iki 35 °C ir veikiamas maždaug 600 ml 6N natrio hidroksido, po to 1N natrio hidroksidu, kad pH būtų 7,5 (galutinis tūris apie 5,3 l). Į šį mišinį pridedama 0,6 g kiaulės inkstų acilazės I. Pamaišius per naktį 35 °C temperatūroje, pH buvo 7,25. Pašarminama iki pH 7,5 ir pridedama dar 300 mg acilazės. Pasi-

rodė, kad pamaišius per naktį, reakcija įvyko 90 %. Tada reakcijos mišinys apdorojamas aktyvuota anglimi (20 g) ir Celite® (20 g), šildomas iki 85 °C, palaikomas šioje temperatūroje 10 minučių, atvėsinaamas iki 50 °C ir filtruojamas. Šiuo metu bendras filtrato tūris buvo apie 4,9 l. Filtratas atšaldomas iki 5 °C ir pridedama kieto natrio karbonato, kad pH būtų 9,3. Sudedamas visas iš karto N-karbetoksiftalimidas (263,04 g, 1,2 mol) ir pridedama natrio karbonato, kad pH būtų išlaikomas 9,3. Palaikius 2 valandas 5 °C temperatūroje, po to 3 valandas kambario temperatūroje, pH nukrenta iki 8,5 ir didžioji dalis reagentų ištirpsta. Reakcijos mišinys nufiltruojamas, atšaldomas iki 5 °C ir rūgštinamas iki pH 2,3 6N druskos rūgštimi. Iškritusi į nuosėdas kieta medžiaga filtruojama, plaunama 200 ml šalto vandens, džiovinama vakuume ir gaunama 220 g norimo produkto.

28 pavyzdys

[4S-(4 α , 7 α , 10 α B)]-Oktahidro-4-[[2-merkaptio-3-(1-nafttalin)-1-oksopropil]amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

a) (Acetilamino)(1-naftalinilmetil)propandioinės rūgšties dietilo esteris

Į natrio etoksido (21% etanolyje, 4,613 g, 67,8 mmol) tirpalą etanolyje (100 ml) pridedama dietilamidomalonato (14,74 g, 67,8 mmol), po to 1-(brommetil)naftalino (10,0 g, 45,2 mmol). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 1 valandą. Tada reakcijos mišinys koncentruojamas, susidarant oranžinei alyvai. Ši alyva tirpinama etilacetate ir plaunama 50 % prisotintu amonio chloridu, vandeniu ir druskos tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, filtruojama ir sukonzentravus, gaunama oranžinė kieta medžiaga. Ši kieta medžiaga perkristalinama iš etilacetato ir heksano, ir gaunami smėlio spalvos kristalai, užteršti dietilacetamidomalonatu. Kristalai tirpinami 50% etilacetate heksane ir gryninami ekspres-chromatografijos būdu per Merck silikagelį, eliuuojant 50% etilacetatu heksane. Frakcijos, kuriose yra grynas produktas, sumaišomos ir sukonzentravus, gaunama 10,225 g

baltos kietos medžiagos pavidalo produkto; lyd. temp. 105-108 °C; $R_f = 0,57$ (50% etilacetatas heksane).

b) α -Amino-1-naftalinpropano rūgštis

Produkto iš (a) stadijos (16,182 g, 47,5 mmol) tirpalas suspenduojamas 48% vandenilio bromide (100 ml) ir argono atmosferoje virinama su grįžtamu šaldytuvu 14 valandų. Produkto hidrobromido druska nufiltruojama iš tirpalo (balta kietą medžiaga), tada tirpinama karštame (50 °C) vandenyje (500 ml), ir tirpalas neutralizuojamas koncentruotu amonio hidroksidu. Iš tirpalo iškrenta produktas smulkių baltų kristaliukų pavidalu. Nufiltravus ir išdžiovinus giliame vakuume per naktį (18 valandų), gaunama 8,335 g baltos purios kietos medžiagos pavidalo produkto; lyd. temp. 264 °C.

c) α -Brom-1-naftalinpropano rūgštis

Iš produkto iš (b) stadijos (4,000 g, 18,6 mmol) ir kalio bromido (7,63 g, 63,2 mmol) tirpalą 2,5 N sieros rūgštyje (35 ml), laikomą 0 °C temperatūroje, per vieną valandą pridedama natrio nitrito (1,92 g, 27,8 mmol). Mišinys maišomas dar 1 valandą 0 °C temperatūroje, tada sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 2,5 valandas. Reakcijos mišinys ekstrahuojamas eteriu (3x). Eteriniai sluoksniai sumaišomi ir plaunami vandeniu ir druskos tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, filtruojama ir sukonzentravus, gaunama oranžinė alyva. Ši alyva valoma ekspres-chromatografijos būdu per Merck silikagelį, eliuuojant 70% etilacetatu heksane, pridėjus 1% acto rūgšties, kad sumažėtų uodegos susidarymas. Frakcijos, kuriose yra bromidas, sumaišomos ir sukonzentravus, gaunama šiek tiek užterštas, oranžinės alyvos pavidalo produktas, kurį palikus per naktį, sukietėja. $R_f = 0,40$ (40% etilacetatas heksane su 1% acto rūgšties).

d) α -(Acetiltio)-1-naftalinpropano rūgštis

Iš kalio tioacetato (0,912 g, 8,00 mmol) suspensiją acetonitrile (300 ml) 0 °C temperatūroje pridedamas produkto iš (c)

stadijos (2,030 g, 7,27 mmol) tirpalas acetonitrile (3 ml). Tirpalas maišomas vieną valandą 0 °C temperatūroje, pašildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 15 valandų. Tada iš reakcijos mišinio nufiltruojamas kalio bromidas, o sukonzentravus filtratą, gaunama oranžinė alyva. Ši alyva tirpinama etilacetate, plaunama 10% kalio bisulfatu ir druskos tirpalu, džiovinama natrio sulfatu, filtruojama ir koncentruojama, susidarant oranžinei alyvai. Ši alyva valoma ekspres-chromatografijos būdu per Merck silikagelį, eliuuojant 50% etilacetatu heksane su 1% acto rūgšties, kad sumažėtų uodegos susidarymas. Frakcijos, kuriose yra produktas, visos yra užterštos junginiu, kurio $R_f = 0,43$. Šios frakcijos sumaišomos ir sukonzentravus gaunama oranžinė alyva. Nešvarus produktas valomas per dicikloheksilamino druską, tirpinant oranžinę alyvą eteriye ir į tirpalą pridedant ekvivalentinį kiekį dicikloheksilamino (1,32 g, 7,27 mmol). Gaunamos 2 frakcijos rudų dicikloheksilamino druskos kristalų (1,450 g), šiek tiek užterštų nešvarumais. Kristalai suspenduojami etilacetate ir plakami su 10% kalio bisulfatu (3x). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir druskos tirpalu, džiovinamas natrio sulfatu ir sukonzentravus gaunama 375 mg geltonos alyvos pavidalo produkto; $R_f = 0,40$ (40% etilacetatas heksane su 1% acto rūgšties).

e) [4S-(4 α ,7 α ,10a β)]-Oktahidro-4-[[2-(acetiltio)-3-(1-naftalinil)-1-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Raceminės rūgšties iš (d) stadijos tirpalas metileno chloride ir [4S-(4 α ,7 α ,10a β)]-oktahidro-4-amino-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esterio tirpalas metileno chloride veikiama trietilaminu ir benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatu pagal 23(i) pavyzdyje aprašytą metodiką ir gaunamas norimas produktas.

f) [4S-(4 α ,7 α ,10a β)]-Oktahidro-4-[[2-merkpto-3-(1-naftalinil)-1-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

Produkto iš (e) stadijos tirpalas metanolyje veikiamas 1N

natrio hidroksidu pagal 23(j) pavyzdyje aprašytą metodiką ir gaunamas norimas produktas.

29 pavyzdys

[4S-[4 α (R*),7 α ,10 α B]]-Oktahidro-4-[[2-merkaptol-1-okso-3-(2-tienil)propil]amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

a) (S)- α -(acetiltio)-2-tiofenpropano rūgštis

Į β -(2-tienil)-D-alanino (1,37 g, 8,03 mmol) tirpalą 2,5 N druskos rūgštyje kambario temperatūroje ir argono atmosferoje pridedama kalio chlorido (3,0 g, 40,1 mmol). Pamaišius 10 minučių, gautas mišinys atšaldomas iki 0 °C ir veikiamas natrio nitritu (720 mg, 10,44 mmol). Po 2,5 valandos reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 1 valandą. Tada mišinys suplakamas su vandeniu ir etilacetatu ir organinis sluoksnis džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojamas ir koncentruojamas. Liekana valoma ekspres-chromatografijos būdu (Merck silikagelis), eliuuojant 1% acto rūgštimi 3:1 heksano/etilacetato mišinyje, ir gaunama 760 g geltonos alyvos pavidalo (R)- α -chlor-2-tiofenkarboksilo rūgštis.

Į tirpalą, kuriame yra aukščiau minėtas chloridas (750 mg, 4,73 mmol), dimetilformamide (15 ml) kambario temperatūroje ir argono atmosferoje pridedama cezio tioacetato (2,95 g, 14,19 mmol). Pamaišius 2 valandas, reakcijos mišinys suplakamas su 10% kalio bisulfatu ir etilacetatu. Organinis sluoksnis plaukamas druskos tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojamas ir koncentruojamas, o liekana valoma ekspres-chromatografijos būdu (Merck silikagelis), eliuojant 1% acto rūgštimi 4:1 heksano/etilacetato mišinyje, ir gaunama 500 mg alyvos pavidalo norimo produkto. TLC (2% acto rūgštis 3:1 etilacetato/heksano mišinyje) R_f = 0,73.

b) [4S-[4 α (R*),7 α ,10 α B]]-Oktahidro-4-[2-(acetiltio)-1-okso-3-(2-tienil)propil]amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Rūgšties iš (a) stadijos tirpalas metileno chloride veikiamas [4S-(4 α ,7 α ,10 α B)]-oktahidro-4-amino-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esterio tirpalu metileno chloride, dalyvaujant trietilaminui ir benzo-triazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorfosfatui, pagal 23(i) pavyzdyje aprašytą metodiką, ir gaunamas norimas produktas.

c) [4S-[4 α (R*),7 α ,10 α B]]-Oktahidro-4-[2-merkpto-1-okso-3-(2-tienil)propil]amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

Produkto iš (b) stadijos tirpalas metanolyje veikiamas 1N natrio hidroksidu pagal 23(j) pavyzdyje aprašytą metodiką, ir gaunamas norimas produktas.

30 pavyzdys

[4S-[4 α (S*),7 α ,10 α B]]-Oktahidro-4-[(2-merkpto-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

a) (R)-2-(Acetiltio)benzolpropano rūgšties dicikloheksilamino druska

Atliekant reakciją pagal 1(h) pavyzdyje aprašytą metodiką, tik vietoj L-fenilalanino naudojant D-fenilalaniną, gaunama (R)-2-(acetiltio)benzolpropano rūgšties dicikloheksilamino druska.

b) [4S-[4 α (S*),7 α ,10 α B]]-Oktahidro-4-[2-(acetiltio)-1-okso-3-fenilpropil]amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

Maišoma (R)-2-(acetiltio)benzolpropano rūgšties dicikloheksilamino druskos (353,5 mg, 0,872 mmol) suspensija etilacetate (5 ml) plaunama 5% kalio bisulfato tirpalu (3 x 5 ml). Organiniai ekstraktai sumaišomi, plaunami druskos tirpalu, džiovinami (magnio sulfatu), filtruojami, koncentruojami, liekana džiovinama vakuume ir pridedant heksanų, nugarinama du kartus. Gaunama alyvos pavidalo (R)-2-(acetiltio)benzolpropano rūgštis.

Gauta laisva rūgštis (181,4 mg, 0,809 mmol) ištirpinama metileno chloride (2 ml) ir tirpalas maišomas azoto atmosferoje 0 °C temperatūroje. Į šį tirpalą pridedamas [4S-(4 α ,7 α ,10 α B)]-oktahidro-4-amino-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esterio (200 mg, 0,774 mmol) tirpalas metileno chloride (6 ml), po to trietilaminas (0,113 ml, 0,813 mmol) ir ant galo benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorfosfatas (360 mg, 0,813 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje, po to leidžiama lėtai sušilti iki kambario temperatūros. Praėjus iš viso 20 valandų, reakcijos mišinys koncentruojamas vakuume. Liekana tirpinama etilacetate ir šis tirpalas plaunamas 5% kalio bisulfato tirpalu, prisotintu natrio bikarbonato tirpalu ir druskos tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas (magnio sulfatu), filtruojamas ir koncentruojamas, susidarant geltonai kietai medžiagai. Išvalius ekspres-chromatografijos būdu (eliuuojama 2:3 etilacetatu:heksanu), gaunama 261,7 mg skaidrios alyvos pavidalo norimo produkto.

c) [4S-[4 α (S*),7 α ,10 α B]]-Oktahidro-4-[(2-merkpto-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

Produkto iš (b) stadijos (261,1 mg, 0,562 mmol) tirpalas metanolyje (6 ml, iš tirpiklio, leidžiant azotą, pašalintas deguonis) atšaldomas iki 0 °C ir veikiamas 1N natrio hidroksidu (6 ml, iš tirpalo, leidžiant azotą, pašalintas deguonis). Pamaišius vieną valandą 0 °C temperatūroje visą laiką leidžiant azotą, reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros. Pamaišius 30 minučių kambario temperatūroje, gaunamas skaidrus tirpalas. Po 5,5 valandos reakcijos mišinys rūgštinamas iki pH 1 5%-niu kalio bisulfatu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai sumaišomi, plaunami vandeniu ir druskos tirpalu, džiovinami (natrio sulfatu), filtruojami ir koncentruojami vakuume. Išvalius ekspres-chromatografijos būdu (6:0,01:3,99, etilacetatas: acto rūgštis:heksanas), gaunama baltos kietos medžiagos pavidalo norimas produktas (190 mg); $[\alpha]_D^{25} = -87,5^\circ$ (c = 0,51, chloroformas). TLC (6:0,01:3,99, etilacetatas:acto rūgštis:heksanas) $R_f = 0,20$. HPLC: $t_R = 25,3$ min; YMC S-3 ODS (C-18) 6,0 x 150 mm; 0% iki 100% B:A, 30 min tie-

sinis gradientas ir 10 min. sulaikymas, 1,5 ml/min; A = 90% vandens:metanolyje + 0,2% fosforo rūgšties, B = 90% metanolio:vandenyje + 0,2% fosforo rūgšties; 220 nm.

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{19}H_{24}O_4N_2S_2 \cdot 0,15 C_4H_8O_2 \cdot 0,15$

$C_7H_{16} \cdot 0,39 H_2O$:

C 55,89 H 6,45 N 6,31 S 14,45;

rasta: C 56,19 H 6,50 N 6,71 S 13,96.

31 pavyzdys

[4S-(4 α ,7 α ,9 α B)]-Oktahidro-4-[[2-merkaptol-1-okso-3-(4-tiazolil)propil]amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

a) (R)-2-amino-3-(4-tiazolil)propano rūgštis

Į (R)-2-[[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]amino]-3-(4-tiazolil)propano rūgšties (2,0 g, 7,3 mmol) tirpalą dioksane (2 ml) pridedama 4N druskos rūgšties tirpalo dioksane (10 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 valandas, koncentruojamas vakuumė, o liekana tirpinama vandenyje (3 ml). 1N natrio hidroksidu pašarminama iki pH 6,5, ir šis tirpalas leidžiamas per 20 ml Dowex[®] AG50(H⁺). Kolonėlė eliuuojama vandeniu (250 ml), po to - 2% piridino tirpalu vandenyje (300 ml). Frakcijos, kuriose yra produkto, koncentruojamos vakuumė ir gaunama 0,94 g norimo produkto.

b) (R)-2-brom-3-(4-tiazolil)propano rūgštis

Produkto iš (a) stadijos (0,516 g, 3 mmol) ir kalio bromido (1,19 g, 10,1 mmol) tirpalas vandenyje (5,94 ml) ir sieros rūgštis (0,43 ml) maišomi -10 °C temperatūroje 5 minutes, po to per 10 minučių dalimis sudedamas natrio nitritas (0,318 g, 4,61 mmol). Reakcijos mišinys maišomas dar 10 minučių 0 °C temperatūroje ir vieną valandą kambario temperatūroje, po to ekstrahuojamas eteriu (3 x 100 ml). Eteriniai ekstraktai plaujami druskos tirpalu (2 x 20 ml), džiovinami (natrio sulfatu), filtruojama ir sukonzentruojamas vakuumė, gaunama 0,37 g norimo produkto; $[\alpha]_D = +37,35^\circ$ (c = 0,7, metanolis). Reakcija pakartota su 2,67 mmol produkto iš (a) stadijos pradinės medžiagos

pagal tą pačią metodiką, ir gauta dar 0,35 g norimo produkto.

c) (S)-2-(Acetiltio)-3-(4-tiazolil)propano rūgštis

Produktas iš (b) stadijos (0,72 g, 3,05 mmol) ir kalio tioacetatas (0,35 g, 3,05 mmol) maišomi acetonitrile (9 ml) per naktį kambario temperatūroje ir vieną valandą - 30 °C temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (100 ml) ir filtruojamas. Filtratas koncentruojamas vakuume. Liekana ištirpinama etilacetate (100 ml), plaunama vandeniu (2 x 50 ml) ir druskos tirpalu (20 ml), džiovinama (natrio sulfatu), filtruojama ir sukonzentruojamas vakuume, gaunama 0,52 g norimo produkto; $[\alpha]_D = -15,89^\circ$ (c = 0,6, metanolis).

d) [4S-(4 α ,7 α ,9 α)]-Oktahidro-4-[[2-(acetiltio)-1-okso-3-(4-tiazolil)propil]amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esteris

[4S-(4 α ,7 α ,9 α)]-4-amino-oktahidro-5-oksopirrol[2,1-b]-[1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgšties metilo esterio p-toluol-sulforūgšties druska (0,367 g, 0,882 mmol, pagaminta iš medžiagos, aprašytos 5(d) pavyzdyje) ištirpinama metileno chloride (5 ml) 0 °C temperatūroje, o po to pridedama trietilamino (0,12 ml, 0,868 mmol). Į šį tirpalą pridedama produkto iš (c) stadijos (0,2 g, 0,865 mmol), po to antroji trietilamino porcija (0,12 ml, 0,865 mmol). Tada pridedama benzotriazol-1-iloksis-tris(dimetilamino)fosfonio heksafluorfosfato (0,383 g, 0,865 mmol); reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje vieną valandą ir kambario temperatūroje 4 valandas. Reakcijos mišinys koncentruojamas vakuume, o liekana tirpinama etilacetate (60 ml). Organinis ekstraktas plaunamas 5% vandeniniu kalio bisulfatu (10 ml) ir druskos tirpalu (2 x 10 ml), džiovinamas (natrio sulfatu), filtruojamas ir koncentruojamas vakuume. Negryna medžiaga chromatografuojama per 100 g Merck silikagelio, naudojant 0,2% metanolio tirpalą etilacetate. Frakcijos, kuriose yra daugiau lėtesniojo izomero, koncentruojamos vakuume ir gaunama 0,134 g norimo produkto.

e) [4S-(4 α ,7 α ,9 α B)]-Oktahidro-4-[[2-merkaptol-1-okso-3-(4-tiazolil)propil]amino]-5-oksopirrol[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis

Produktas iš (d) stadijos (0,135 g, 0,29 mmol) ištirpinamas metanolyje (3 ml) ir 0 °C temperatūroje per tirpalą leidžiami argono burbuliukai 30 minučių. Į šį tirpalą pridedama 1N natrio hidroksido (1,32 ml), kuris taip pat buvo valytas, leidžiant argoną, ir reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje per tirpalą burbuliuojant argoną vieną valandą ir kambario temperatūroje - 2 valandas. Reakcijos mišinys skaldomas pridedant 5% vandeninio kalio bisulfato (20 ml), o organinės medžiagos ekstrahuojamos etilacetatu (3 x 50 ml). Etilacetato tirpalai plaunami druskos tirpalu, džiovinami (natrio sulfatu), filtruojami ir koncentruojami vakuume. Koncentratas chromatografuojamas per 40 g Merck silikagelio, naudojant chloroformą, kuriame yra 5% metanolio ir 0,5 % acto rūgšties. Reikiamos frakcijos sumaišomos, koncentruojamos ir suplakamos su 20 ml etilacetato ir 5% kalio bisulfato. Etilacetato tirpalas plaukamas vandeniu ir druskos tirpalu, džiovinamas (natrio sulfatu) ir koncentruojamas vakuume. Liekana liofilizuojama iš dioksano (4 ml) ir gaunama 36 mg norimo produkto, kuris yra 70:30 izomerų mišinys; lyd. temp. 95-115 °C; $[\alpha]_D = -191,7^\circ$ (c = 0,06, chloroformas). TLC (chloroformas:metanolis:acto rūgštis, 8:2:0,2) $R_f = 0,59$. HPLC: $t_R = 3,06$ min; YMC S-3 ODS (C-18) 6,0 x 150 mm, 3 galinė uždara kolonėlė, izokratiškai, 60% metanolio tirpalas vandenyje, turintis 0,2% fosforo rūgšties, 25 min, 1,5 ml/min. (95,4 %).

Analizė: išskaičiuota pagal $C_{15}H_{19}N_3O_4S_3 \cdot 0,2 C_4H_8O_2 \cdot 0,9 H_2O$:

	C 43,59	H 5,19	N 9,65	S 22,09;
rasta:	C 43,54	H 4,89	N 9,44	S 21,90.

32 pavyzdys

1000 tablečių, kurių kiekvienoje yra šie ingredientai:

[4S-[4 α (R*),7 α ,10aB]]-oktahidro-4-[(2-merkapt- -1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso-7H-porido- [2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis	100 mg
Kukurūzų krakmoląs	100 mg
Želatina	20 mg
Avicel (mikrokristalinė celiuliozė)	50 mg
Magnio stearatas	5 mg
	275 mg

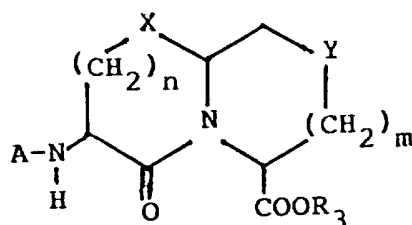
gaminama iš atitinkamų didesnių kiekių, sumaišant 3 pavyzdžio produktą ir kukurūzų krakmolą su vandeniniu želatinos tirpalu. Mišinys džiovinamas ir sumalamas į smulkius miltelius. Granuliuojant primaišoma Avicel ir magnio stearato. Tada mišinys spaudžiamas tablečių presu, ir gaunama 1000 tablečių; kiekvienoje iš jų yra 100 mg veikliojo ingrediento. .

Panašiai gali būti pagaminamos tabletės, kuriose yra 200 mg 1, 2, 4-23, 25 ir 28-31 pavyzdžiuose aprašyto produkto.

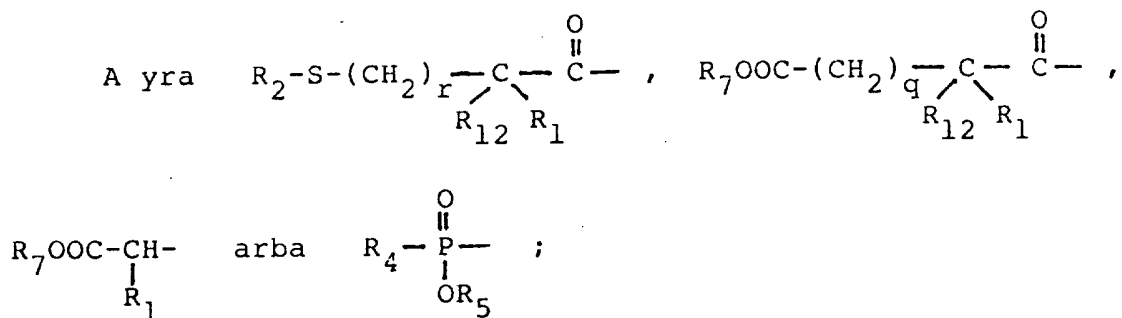
Panašios metodikos gali būti panaudojamos tabletėms arba kapsulėms, turinčioms nuo 10 mg iki 500 mg veikliojo ingrediento, pagaminti.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė:



įskaitant ir jo farmaciškai priimtina druską,
kurioje

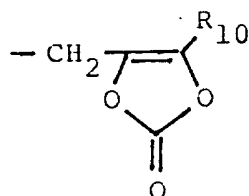
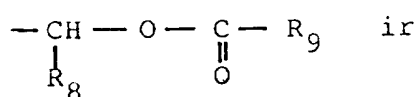


X yra O arba $S-(O)_t$;

R_1 ir R_{12} yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, alkilo, alkenilo, cikloalkilo, pakeisto alkilo, pakeisto alkenilo, arilo, pakeisto arilo, heteroarilo, cikloalkilalkileno, arilalkileno, pakeisto arilalkileno ir heteroarilalkileno, arba R_1 ir R_{12} kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro cikloalkilo žiedą arba benzokondensuotą cikloalkilo žiedą;

R_2 yra vandenilis, $R_6-\overset{O}{\parallel}C-$ arba $R_{11}-S-$;

R_3 , R_5 ir R_7 yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, alkilo, pakeisto alkilo, aril- $(CH_2)_p-$, pakeistas aril- $(CH_2)_p-$, heteroaril- $(CH_2)_p-$,



R_4 yra alkilas, cikloalkil- $(CH_2)_p^-$, pakeistas alkilas, aril- $(CH_2)_p^-$, pakeistas aril- $(CH_2)_p^-$ arba heteroaril- $(CH_2)_p^-$;

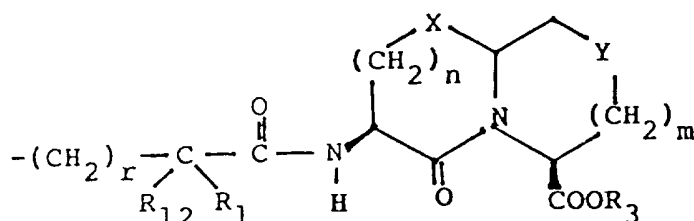
R_6 yra alkilas, pakeistas alkilas, cikloalkil- $(CH_2)_p^-$, aril- $(CH_2)_p^-$, pakeistas aril- $(CH_2)_p^-$ arba heteroaril- $(CH_2)_p^-$;

R_8 yra vandenilis, žemesnysis alkilas, cikloalkilas arba fenilas;

R_9 yra vandenilis, žemesnysis alkilas, žemesnioji alkoksigrupė arba fenilas;

R_{10} yra žemesnysis alkilas arba aril- $(CH_2)_p^-$;

R_{11} yra vandenilis, alkilas, pakeistas alkilas, cikloalkil- $(CH_2)_p^-$, aril- $(CH_2)_p^-$, pakeistas aril- $(CH_2)_p^-$, heteroaril- $(CH_2)_p^-$, arba $-S-R_{11}$ sudaro simetrinį disulfidą, kuriame R_{11} yra



m yra nulis arba vienas;

Y yra CH_2 , $S-(O)_t$ arba O , su sąlyga, kad Y yra $S-(O)_t$ arba O tik tada, kai m yra vienas;

n yra vienas arba du;

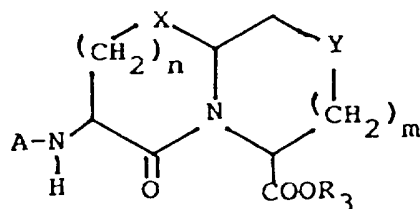
p yra nulis arba sveikas skaičius nuo 1 iki 6;

q yra nulis arba sveikas skaičius nuo 1 iki 3;

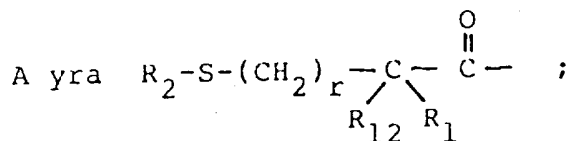
r yra nulis arba vienas; ir

t yra nulis, vienas arba du.

2. Junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo formulė:



kur



R_2 yra vandenilis, $R_6-\overset{\overset{O}{||}}{C}-$, arba $R_{11}-S-$;

R_3 yra vandenilis arba žemesnysis alkilas, turintis nuo 1 iki 4 anglies atomų;

r yra nulis arba vienas;

R_{11} yra žemesnysis alkilas, turintis nuo 1 iki 4 anglies atomų;

R_1 yra aril- CH_2- , pakeistas aril- CH_2- , heteroaril- CH_2- , cikloalkil- CH_2- , kurio cikloalkilas turi nuo 3 iki 7 anglies atomų, arba tiesios arba šakotos grandinės alkilas, turintis nuo 1 iki 7 anglies atomų, o R_{12} yra vandenilis; arba R_1 ir R_{12} kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro cikloalkilo žiedą, turintį nuo 5 iki 7 anglies atomų;

R_6 yra žemesnysis alkilas, turintis nuo 1 iki 4 anglies atomų, arba fenilas;

n yra vienas arba du;

m yra nulis arba vienas;

X yra O arba S; ir

Y yra CH_2 , O arba S, su sąlyga, kad Y yra O arba S tik tada, kai m yra vienas.

3. Junginys pagal 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame: R_2 yra vandenilis arba $H_3C-\overset{\overset{O}{||}}{C}-$;

R_3 yra vandenilis;

r yra nulis arba vienas;

R_1 yra benzilas, ciklopropilmetilas, arba tiesios arba šakotos grandinės alkilas, turintis nuo 3 iki 5 anglies atomų;

R_{12} yra vandenilis;

n yra vienas arba du;

m yra nulis arba vienas;

X yra O arba S; ir

Y yra CH_2 , O arba S, su sąlyga, kad Y yra O arba S tik tada, kai m yra vienas.

4. Junginys pagal 3 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame:

X yra S;
Y yra CH_2 ;
n yra du;
m yra vienas;
r yra nulis arba vienas;
 R_2 yra vandenilis;
 R_1 yra benzilas arba izobutilas; ir
 R_{12} yra vandenilis; arba

X yra S;
Y yra CH_2 ;
n yra vienas;
m yra vienas;
r yra nulis;
 R_2 yra vandenilis;
 R_1 yra benzilas; ir
 R_{12} yra vandenilis; arba

X yra S;
Y yra CH_2 ;
n yra du;
m yra nulis;
r yra nulis;
 R_2 yra vandenilis;
 R_1 yra benzilas, ciklopropilmetilas, n-butilas, izobutilas, n-propilas arba $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$; ir
 R_{12} yra vandenilis; arba

X yra O;
Y yra CH_2 ;
n yra du;
m yra vienas;
r yra nulis;
 R_2 yra vandenilis;
 R_1 yra benzilas; ir
 R_{12} yra vandenilis;

X yra O;
Y yra CH_2 ;
n yra du;

m yra nulis;
 r yra nulis;
 R_2 yra vandenilis;
 R_1 yra benzilas; ir
 R_{12} yra vandenilis;
 X yra O;
 Y yra O;
 n yra du;
 m yra vienas;
 r yra nulis;
 R_2 yra vandenilis;
 R_1 yra benzilas; ir
 R_{12} yra vandenilis;
 X yra S;
 Y yra O;
 n yra du;
 m yra vienas;
 r yra nulis;
 R_2 yra vandenilis;
 R_1 yra benzilas; ir
 R_{12} yra vandenilis.

5. Junginys pagal 4 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis yra:
 $[4S-[4\alpha(R^*), 7\alpha, 10a\beta]]$ -oktahidro-4-[(2-merkaptio-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis;

$[4S-[4\alpha(R^*), 7\alpha, 10a\beta]]$ -oktahidro-4-[(2-merkaptio-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis 1,1-dimetiletilamino druska;

$[4S-[4\alpha(S^*), 7\alpha, 10a\beta]]$ -oktahidro-4-[(2-merkaptio-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis;

$[4S-[4\alpha(R^*), 7\alpha, 10a\beta]]$ -oktahidro-4-[[2-(merkaptometil)-1-okso-3-fenilpropil]amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis;

[4S-[4 α (R*),7 α ,10a β]]-oktahidro-4-(metil-1-okso-pentil)amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis;

[3R-[3 α (S*),6 α ,9a β]]-heksahidro-3-[(2-merkapt-1-okso-3-fenilpropil)amino]-4-okso-2H,6H-pirido[2,1-b][1,3]tiazin-6-karboksilo rūgštis;

[4S-[4 α (R*),7 α ,9a β]]-oktahidro-4-[(2-merkapt-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-oksopirolo[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis;

[4S-[4 α (R*),7 α ,9a β]]-oktahidro-4-[(3-ciklopropil-2-merkapt-okso-propil)amino]-5-oksopirolo[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis;

[4S-[4 α (R*),7 α ,9a β]]-oktahidro-4-[(2-merkapt-1-oksoheksil)amino]-5-oksopirolo[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis;

[4S-[4 α (R*),7 α ,9a β]]-oktahidro-4-[(2-merkapt-1-okso-4-metil-pentil)amino]-5-oksopirolo[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis;

[4S-[4 α (R*),7 α ,9a β]]-oktahidro-4-[(2-merkapt-1-okso-pentil)amino]-5-oksopirolo[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis;

[4S-[4 α (R*),7 α ,9a β]]-oktahidro-4-[(2-merkapt-4,4-dimetil-1-okso-pentil)amino]-5-oksopirolo[2,1-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis;

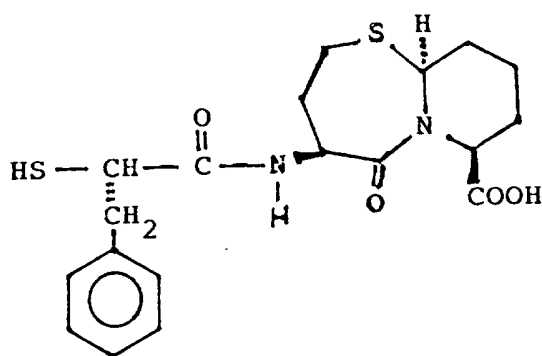
[4S-[4 α (R*),7 α ,10a β]]-oktahidro-4-[(2-merkapt-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso-7H-pirido[2,1-b][1,3]oksazepin-7-karboksilo rūgštis;

[4S-[4 α (R*),7 α ,9a β]]-oktahidro-4-[(2-merkapt-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-oksopirolo[2,1-b][1,3]oksazepin-7-karboksilo rūgštis;

[4S-[4 α (R*),7 α ,10a β]]-oktahidro-4-[(2-merkapt-1-okso-3-fenilpropil)amino]-5-okso[1,4]oksazino[3,4-b][1,3]oksazepin-7-karboksilo rūgštis; arba

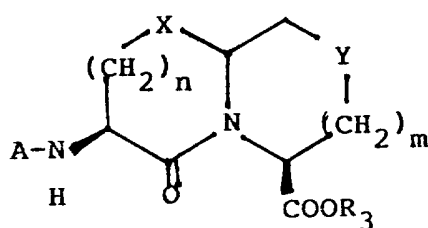
[4S-[4 α (R*),7 α ,10 α B]]-oktahidro-4-[(2-merkapt-1-okso-3-fenil-propil)amino]-5-okso[1,4]oksazino[3,4-b][1,3]tiazepin-7-karboksilo rūgštis.

6. Junginys, kurio formulė:



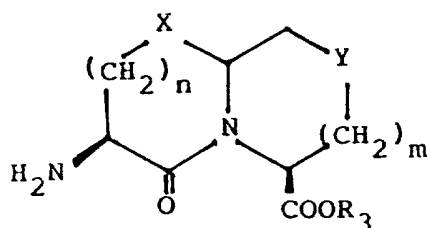
ir jo farmaciškai priimtina druska.

7. Farmacinė kompozicija, tinkama širdies-kraujagyslių ligų, tokių kaip hipertenzija ir susijusi su kraujoplūdžiu širdies yda, gydymui, b e s i s k i r i a n t i t u o, k a d i j a įeina farmaciškai tinkamas nešiklis ir vienas arba daugiau junginių, kurių formulė:



įskaitant ir jų farmaciškai tinkamas druskas, kur A, X, Y, n, m ir R₃ turi 1 punkte apibrėžtas reikšmes.

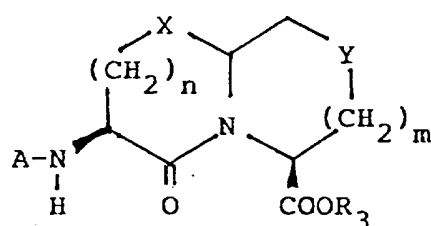
8. Junginys, kurio formulė



įskaitant ir jo druską, kurioje

X yra O arba S;
 n yra vienas arba du;
 m yra nulis arba vienas;
 Y yra CH_2 , O arba S, su sąlyga, kad Y yra O arba S tik tuo atveju, kai m yra vienas;
 R_3 yra vandenilis, žemesnysis alkilas arba aril- $(\text{CH}_2)_p$;
 ir
 p yra nulis arba sveikas skaičius nuo 1 iki 6.

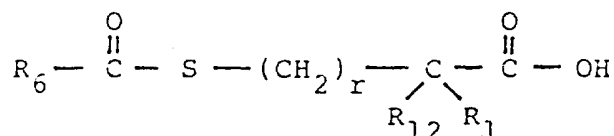
9. Junginių, kurių formulė:



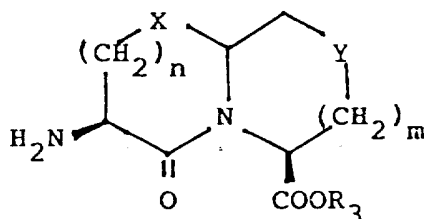
gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jį įeina:

a) kai A yra $\text{HS}-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{R}_{12})(\text{R}_1)-\text{C}(=\text{O})-$, o R_3 yra vandenilis

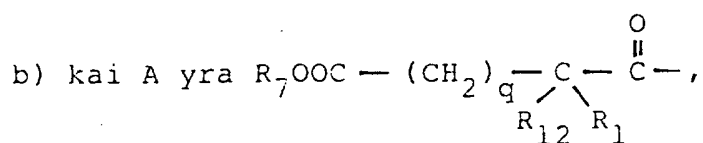
acilmerkaptos šoninės grandies, kurios formulė:



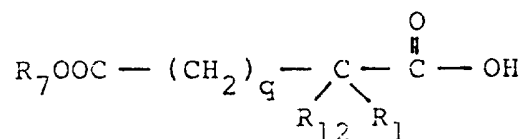
arba jos aktyvuoto darinio sujungimas su aminu, kurio formulė:



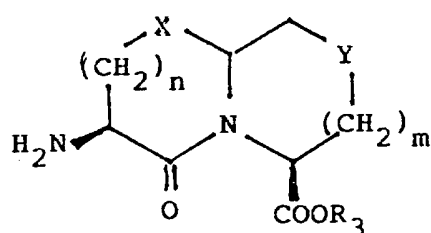
esant sujungiančiam reagentui, kur X, Y, m, n, R_6 , r, R_1 ir R_{12} yra tokie, kaip aprašyta 1 punkte, o R_3 yra vandenilis arba rūgšties apsauginė grupė;
 o po to acilo grupės $\text{R}_6-\text{C}(=\text{O})-$ ir R_3 rūgšties apsauginės grupės atskėlimas;



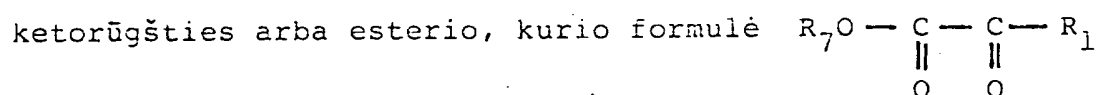
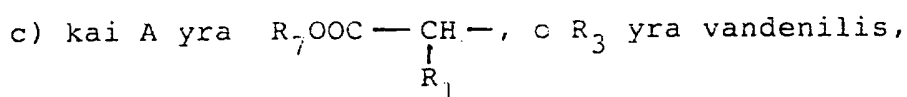
karboksilo rūgštis, kurios formulė:



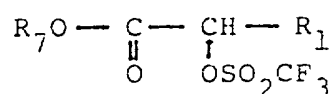
arba jos aktyvuotos formos sujungimas su aminu, kurio formulė:



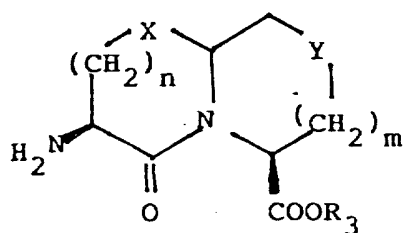
esant sujungiančiam reagentui, kur X, Y, m, n, R_1 ir R_{12} yra tokie, kaip aprašyta 1 punkte, o R_3 ir R_7 yra rūgštis apsauginės grupės;



reakcija redukciniuose sąlygose, arba triflato, kurio formulė



reakcija su aminu, kurio formulė

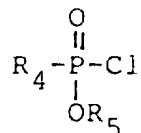


kur X, Y, m, n, R_7 ir R_1 yra tokie, kaip aprašyta 1 punkte, o R_3 yra rūgštis apsauginė grupė, o po to rūgštis apsauginės

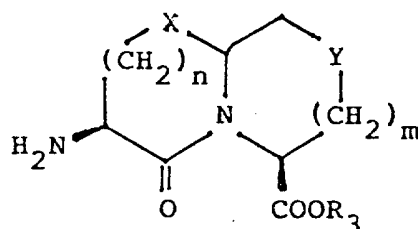
grupės R_3 atskėlimas;

d) kai A yra $R_4-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\underset{\underset{\text{OH}}{|}}{\text{P}}}-$, o R_3 yra vandenilis,

fosfonchloridato, kurio formulė

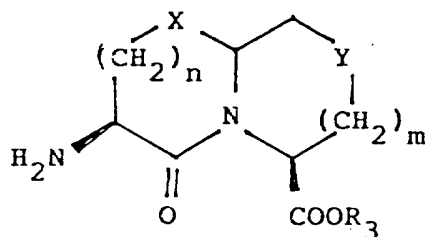


sujungimas su aminu, kurio formulė



kur X , Y , m , n , ir R_4 yra tokie, kaip aprašyta 1 punkte, o R_3 ir R_5 yra rūgšties apsauginės grupės, o po to rūgšties apsauginių grupių R_3 ir R_5 atskėlimas.

10. Junginių, kurių formulė:



kurioje:

X yra O arba S;

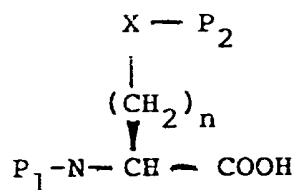
n yra vienas arba du;

m yra nulis arba vienas;

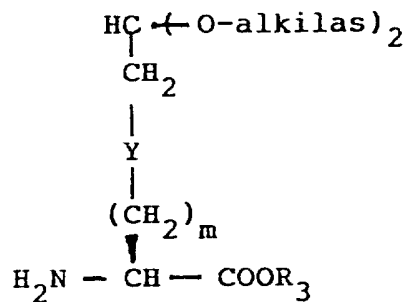
Y yra CH_2 , O arba S, su sąlyga, kad Y yra O arba S tik tuo atveju, kai m yra vienas; ir

R_3 yra rūgšties apsauginė grupė, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jį įeina:

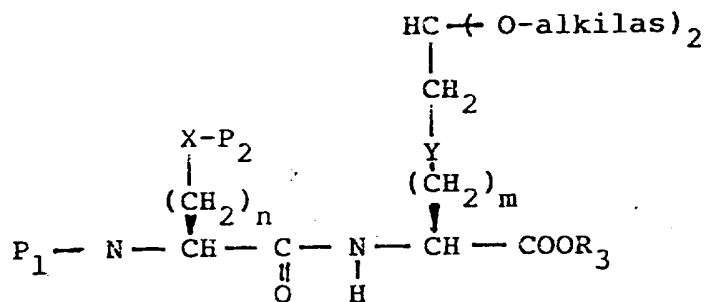
a) aminorūgštis, kurios formulė:



sujungimas su aminorūgšties esteriu, kurio formulė:



susidarant dipeptidui:



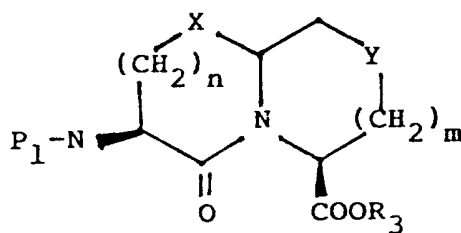
kur

P_1 yra amino apsauginė grupė, arba grupė, kuri kartu su N-atomu sudaro apsauginę grupę; ir

P_2 yra hidroksilo arba merkaptogrupės apsauginė grupė;

b) selektyvus apsauginės grupės P_2 atskėlimas nuo (a) stadijos produkto;

c) (b) stadijos produkto ciklinimas, susidarant



ir

d) apsauginės grupės P_1 atskėlimas nuo (c) stadijos produkto, susidarant norimam junginiui.

11. Būdas pagal 10 punktą, kur:

X yra S;

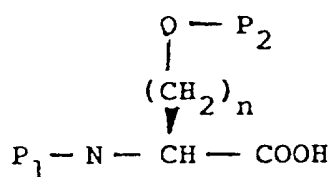
n yra vienas arba du;

Y yra CH₂;

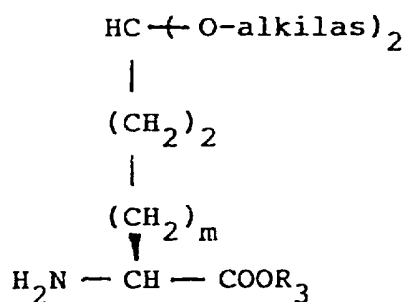
m yra nulis arba vienas;

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jį įeina:

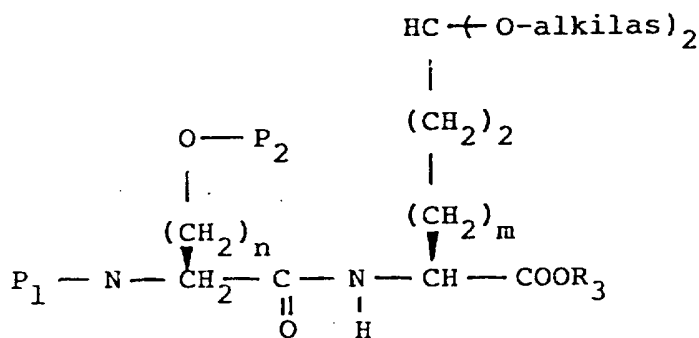
a) aminorūgštis, kurios formulė:



sujungimas su aminorūgštis esteriu, kurio formulė:



susidarant dipeptidui, kurio formulė:



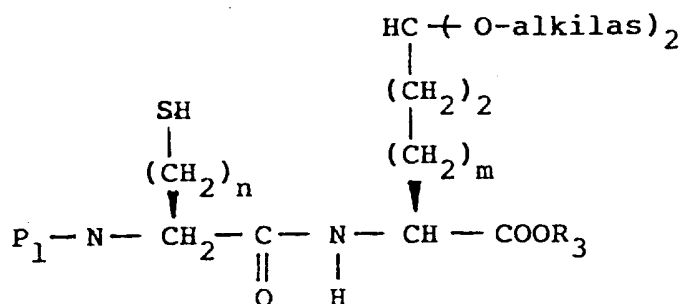
kur:

P₁ yra amino apsauginė grupė arba grupė, kuri kartu su N-atomu sudaro apsauginę grupę; ir

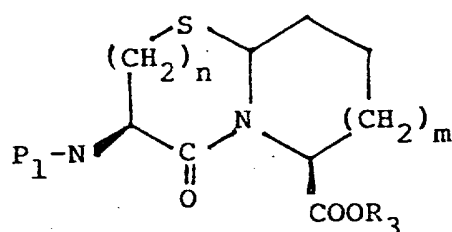
P₂ yra hidroksilo apsauginė grupė;

b) selektyvus apsauginės grupės P₂ atskėlimas iš (a) stadijos produkto, susidarant atitinkamam hidroksi-junginiui;

c) hidroksi-produkto iš (b) stadijos pavertimas merkaptanu, kurio formulė:



d) merkaptoproducto iš (c) stadijos ciklinimas, susidarant:



ir

e) apsauginės grupės P_1 atskėlimas iš (d) stadijos produkto, susidarant norimam produktui.

12. Būdas pagal 10 punktą, kur:

X yra S;

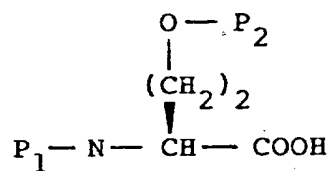
n yra du;

Y yra S arba O; ir

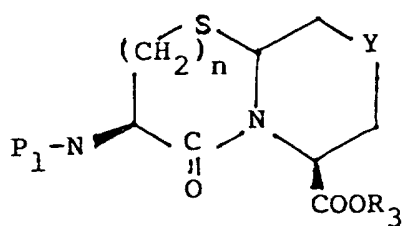
m yra vienas;

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jį įeina:

a) aminorūgštis, kurios formulė:



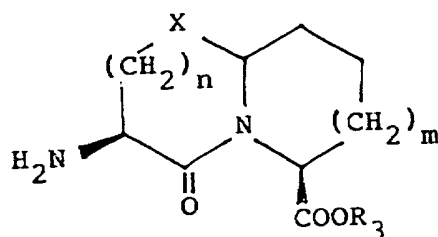
sujungimas su aminorūgštis esteriu, kurio formulė:



ir

e) apsauginės grupės P_1 atskėlimas iš (d) stadijos produkto, susidarant norimam produktui.

13. Junginių, kurių formulė:



kuriuose:

X yra O arba S;

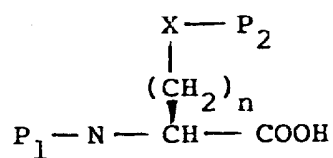
n yra vienas arba du;

m yra nulis arba vienas; ir

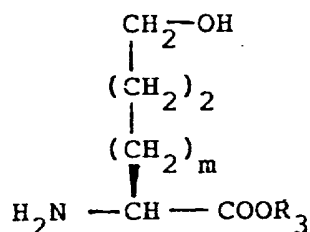
R_3 yra rūgšties apsauginė grupė;

gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jį įeina:

a) aminorūgšties, kurios formulė:

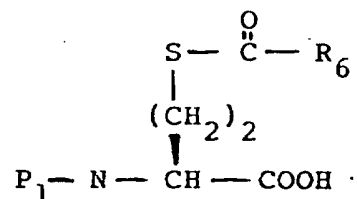


sujungimas su hidroksiaminorūgšties esteriu, kurio formulė:



susidarant dipeptidui, kurio formulė:

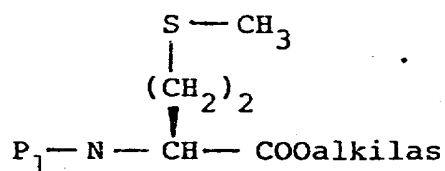
14. Junginio, kurio formulė:



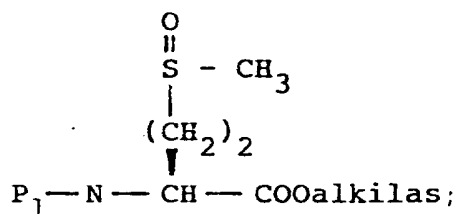
kur P_1 yra azoto apsauginė grupė, o R_6 yra toks, kaip aprašyta 1 punkte,

gavimo būdas, o e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jį įeina:

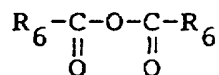
- a) L-metionino reakcija, įvedant P_1 apsauginę grupę;
- b) produkto iš (a) stadijos esterinimas, pavyzdžiui, veikiant alkoholiu (alkil-OH), esant rūgštiniam katalizatoriui, susidarant



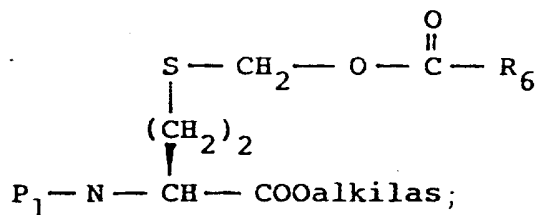
- c) produkto iš (b) stadijos veikimas oksidavimo agentu, tokiu kaip N-chlorsukcinimidas vandeniniame tirpiklyje, susidarant



- d) sulfoksido iš (c) stadijos veikimas rūgšties anhidridu, kurio formulė:



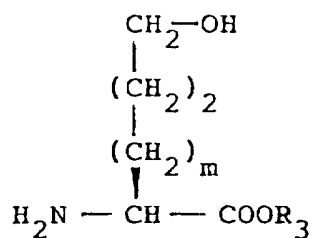
susidarant



ir

e) produkto iš (d) stadijos veikimas šarminio metalo hidroksidu, po to formaldehido atskėlimas ir veikimas rūgšties anhidridu arba rūgšties halogenanhidridu, susidarant norimam produktui.

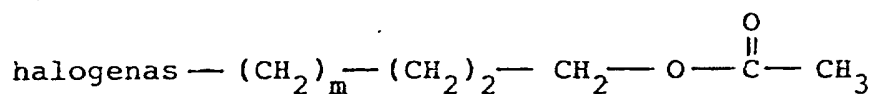
15. Junginio, kurio formulė:



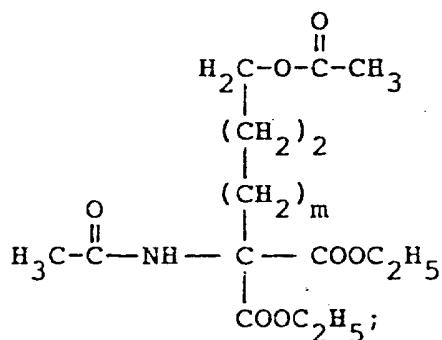
kur m yra nuli arba vienas, o R_3 yra lengvai atskeliama esterio apsauginė grupė,

gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jį įeina:

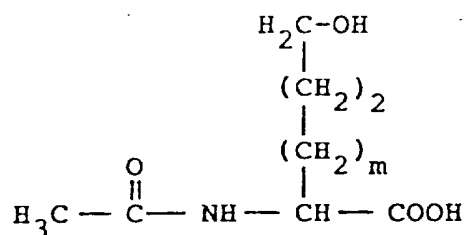
a) dietilacetamido malonato tirpalo veikimas baze, tokia kaip natrio hidroksidas, po to veikimas halogenalkilacetatu, kurio formulė:



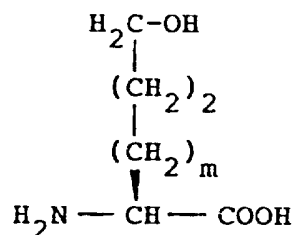
kur halogenas yra Br, J arba Cl, susidarant



b) produkto iš (a) stadijos veikimas natrio hidroksidu šildant, po to rūgštimi šildant, susidarant



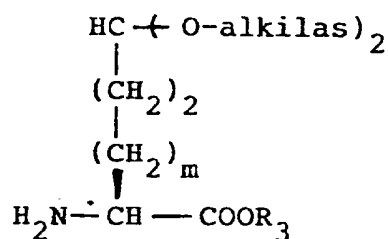
c) produkto iš (b) stadijos veikimas hidrolizuojančiu fermentu, tokiu kaip acilazė iš kiaulės inkstų, susidarant



ir

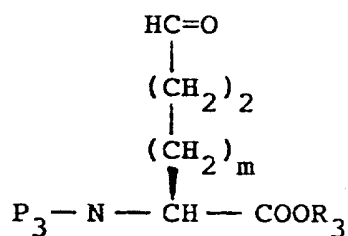
d) produkto iš (c) stadijos reakcija, kurioje įvedama R_3 grupė, susidarant norimam produktui.

16. Junginio, kurio formulė

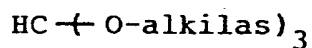


kur m yra nulis arba vienas, o R_3 yra rūgšties apsauginė grupė, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į jį įeina:

a) aldehido, kurio formulė:



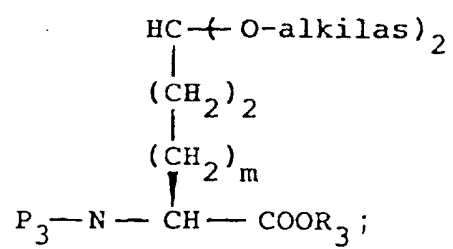
kur P_3 yra N-apsauginė grupė, arba grupė, kuri kartu su N-atomu sudaro apsauginę grupę, veikimas ortoformiatu, kurio formulė:



esant rūgštiniam katalizatoriui ir alkoholiui, kurio formulė:



susidarant:



ir

b) selektyvus apsauginės grupės P_3 atskėlimas iš (a) stadijos produkto, susidarant norimam galutiniam produktui.