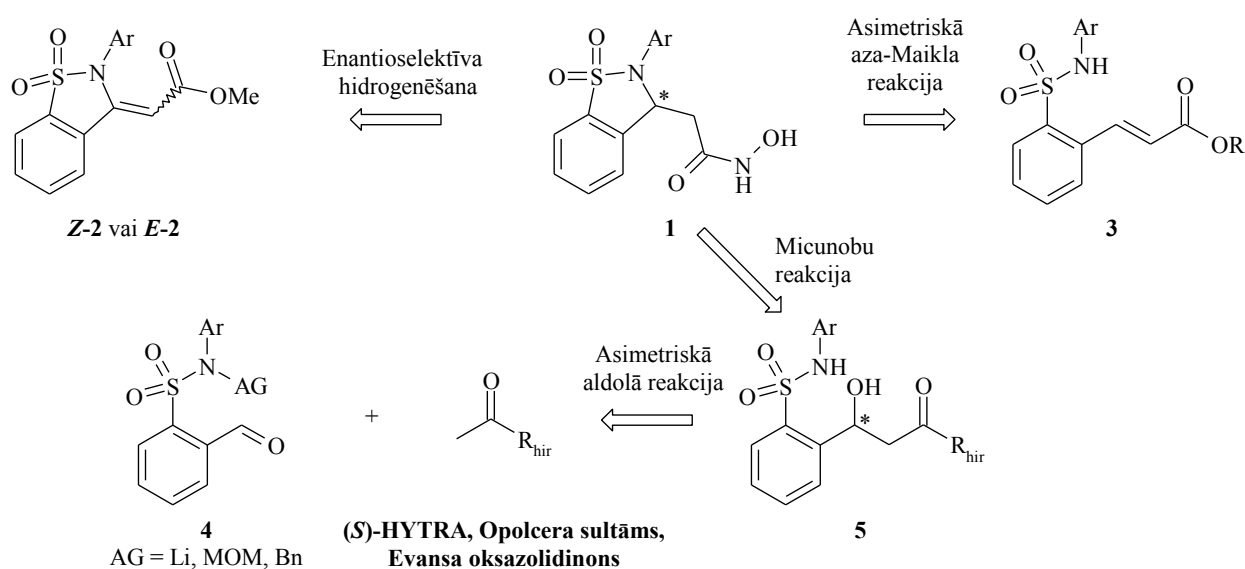


HOMOHIRĀLU BENZOSULTĀMA ATVASINĀJUMU IEGŪŠANA

Savienojumi **1** ir aktīvi un selektīvi TACE (TNF- α konvertējošā enzīma) inhibitori un, līdz ar to tie ir potenciālas zāļvielas psoriāzes, reimatoīdā artrīta un citu autoimūnās sistēmas disfunkcijas izraisīto slimību ārstēšanai. Jaunu zāļvielu attīstīšanas programmas ietvaros bija nepieciešams izstrādāt efektīvu homohirālu benzosultāmu **1** sintēzes pieeju. Šim nolūkam tika izvēlētas sekojošas homohirālu savienojumu **1** sintēzes stratēģijas: pārejas metālu kompleksu katalizēta enantioselektīva olefīnu hidrogenēšana, hirālās bāzes veicināta asimetriska aza-Maikla (*aza-Michael*) reakcija un asimetriskā aldolā reakcija ar sekojošu Micunobu (*Mitsunobu*) reakciju.



Olefīnu izomēru **Z-2** un **E-2** hidrogenēšanai izmantojām rodija kompleksus ar hirāliem fosfīna ligandiem DuPHOS un TangPhos. Vislabākos rezultātus – 89% konversiju un 60% (*R*)-izomēra *ee* - izdevās sasniegt, izmantojot Rh-(*R,R*)-Et-DuPHOS kompleksu olefīna **Z-2** katalītiskajā hidrogenēšanā.

Hirālās bāzes veicinātā asimetriskajā aza-Maikla reakcijā par bāzēm izmantojām hinīna alkaloidus hinīnu un cinhonīnu, kā arī to atvasinājumus. Vislabākos rezultātus – 67% konversiju un 52% (*S*)-izomēra *ee* – izdevās sasniegt estera **3** (Ar = Ph, R = *i*-Pr) iekšmolekulārā aza-Maikla reakcijā, par bāzi izmantojot cinhonīnu.

Asimetrisko aldolo reakciju veicām ar aldehīdiem **4** un asimetriskiem acetilsavienojumiem (*S*)-HYTRA, Opolcera (*Oppolzer*) sultāmu un Evansa (*Evans*) oksazolidinonu. *N*-MOM aizsargātu hirālu spirtu **5** izdevās iegūt ar 67% *de*, izmantojot homohirālu Opolcera sultāmu. Tālāk savienojumus **5** paredzēts ciklizēt iekšmolekulārā Micunobu reakcijā.