

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS

GENTO UNIVERSITETAS

ASTA ŽUKAUSKAITĖ

FUNKCIONALIZUOTŲ MAŽIANARIŲ AZAHETEROCIKLINIŲ  
AMINORŪGŠČIŲ DARINIŲ SINTEZĖ IR TYRIMAS

Daktaro disertacijos santrauka  
Fiziniai mokslai, chemija (03P)

2012, Kaunas

Disertacija parengta 2008–2012 metais Kauno technologijos universitete, Cheminės technologijos fakultete, Organinės chemijos katedroje ir Gento universitete, Biomokslų inžinerijos fakultete, Darniosios organinės chemijos ir technologijos katedroje. Dalis tyrimų atlikta Padovos universitete, Biomolekulinės chemijos institute, Chemijos katedroje. Mokslinius tyrimus rėmė Valstybinis studijų fondas, Lietuvos mokslo taryba ir COST organizacija.

#### **Moksliniai vadovai:**

**Prof. habil. dr. Algirdas Šačkus** (Kauno technologijos universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03P);

**Prof. dr. ir. Norbert De Kimpe** (Gento universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03P).

#### **Chemijos mokslo krypties taryba:**

**Prof. habil. dr. Zigmuntas Jonas Beresnevičius** (Kauno technologijos universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03P) –pirmininkas;

**Prof. dr. Tom Desmet** (Gento universitetas, fiziniai mokslai, biochemija – 04P);

**Doc. dr. Linas Labanauskas** (Fizinių ir technologijos mokslų centro Chemijos institutas, fiziniai mokslai, chemija – 03P);

**Prof. habil. dr. Vytautas Mickevičius** (Kauno technologijos universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03P);

**Prof. dr. ir. Filip Tack** (Gento universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03P).

#### **Oficialieji oponentai:**

**Prof. dr. Vytautas Getautis** (Kauno technologijos universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03P);

**Prof. habil. dr. Sigitas Tumkevičius** (Vilniaus universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03P).

Disertacija bus ginama viešame chemijos mokslo krypties tarybos posėdyje, kuris vyks 2012 m. gruodžio 21 d. 10 val. Kauno technologijos universiteto Centrinųjų rūmų disertacijų gynimo salėje.

Adresas: K. Donelaičio g. 73-403, LT-44029, Kaunas, Lietuva.

Tel. (370) 37 30 00 42, fax. (370) 37 32 41 44; el. p. [doktorantura@ktu.lt](mailto:doktorantura@ktu.lt)

Disertacijos santrauka išsiųsta 2012 m. lapkričio 21 d.

Su disertacija galima susipažinti Kauno technologijos universiteto bibliotekoje (K. Donelaičio g. 20, Kaunas).

## 1. ĮVADAS

Aziridin-2-karboksirūgščių dariniai yra svarbūs aminorūgščių dariniai, naudojami baltyminių ir nebaltyminių aminorūgščių bei įvairių biologiškai aktyvių junginių sintezei. Šie įtempti heterociklai, veikiami nukleofilais, dalyvauja regio- ir stereoselektyviose žiedo atidarymo reakcijose. Azetidin-3-karboksirūgštis pasižymi gametocidiniu aktyvumu ir yra naudojama įvairių vaistinių preparatų sintezei. Dėl biologinio ir sintetinio šių aminorūgščių aktualumo ir nuolatinio naujų junginių poreikio agrochemijoje bei farmacijos pramonėje, naujų trinarių ir keturnarių azaheterociklų  $\alpha$ - ir  $\beta$ -aminorūgščių sintezė yra svarbi šiuolaikinės sintetinės chemijos sritis.

### Šio darbo tikslas:

Funkcionalizuotų aziridin-2- ir azetidin-3-karboksirūgščių darinių sintezė ir tyrimas.

### Darbo uždaviniai suformuluotam darbo tikslui pasiekti:

1. Susintetinti naujus funkcionalizuotus aziridin-2- ir azetidin-3-karboksirūgšties darinius.

2. Ištirti naujų aziridin-2-karboksirūgščių darinių ir azetidin-3-karboksirūgščių darinių chemines savybes ir panaudojimo galimybes:

a) Ištirti aziridin-2-karboksirūgščių darinių ir azetidin-3-karboksirūgščių darinių reakingumą veikiant nukleofilais.

b) Susintetinti funkcionalizuotus 2-(hidroksimetil)aziridinus ir 3-(hidroksimetil)azetidinus.

c) Susintetinti spirociklinius darinius, tai yra oksazaspiro[2.3]heksanus ir/arba diazaspiro[2.3]heksanus.

d) Susintetinti 2-(aminometil)aziridin-2-karboksirūgščių darinius ir/arba 3-aminoazetidin-3-karboksirūgščių darinius ir įvertinti jų panaudojimo peptidų sintezei galimybes bei atlikti gautų peptidų konformacijos tyrimą.

### Mokslinis naujumas:

Atlikta naujų funkcionalizuotų aziridin-2-karboksirūgščių darinių ir azetidin-3-karboksirūgščių darinių (funkcinė grupė = Br, Cl, OH, OMs) sintezė. Skirtingos funkcinės grupės įvestos funkcionalizuojant dvigubą alilaminų jungtį.

Buvo įrodyta, kad tinkamai parinktomis terminėmis sąlygomis alkil-2-(brommetil)aziridin-2-karboksilatai gali būti izomerizuoti į alkil-3-bromazetidin-3-karboksilatus. Panaši izomerizacija net ir švelniomis reakcijos sąlygomis buvo patvirtinta 2-brommetil-2-(hidroksimetil)aziridinams, kurie lengvai izomerizuojasi į 3-brom-3-(hidroksimetil)azetidinus.

Buvo ištirta, kad neaktyvuotus aziridin-2-karboksirūgščių darinius ir azetidin-3-karboksirūgščių darinius veikiant nukleofilais susidaro atitinkami pakeisti aziridiniai bei azetidiniai. Tuo tarpu nukleofiliniais reagentais veikiant aktyvuotus aziridinus, kuriuose aziridino *N*-atomas yra apsaugotas elektronų akceptorine

grupe, vyksta žiedo atidarymas ties mažiau erdviškai suvaržytu aziridino anglies atomu ir gaunami dipakeisti produktai.

Pirmą kartą atlikta diazaspiro[2.3]heksanų sintezė. Vykdam chemoselektyvią etil-2-(brommetil)-1-tozilaziridin-2-karboksilato redukciją į  $\beta$ -bromaldehidą ir tarpinių aktyvuotų 2-(aminometil)aziridinų aza-Payne-tipo persigrupavimą į neaktyvuotus 2-(aminometil)aziridinus, kurie šarminėje terpėje užciklinti į diazaspiro[2.3]heksanus.

Buvo atlikta 2-(aminometil)aziridin-2-karboksirūgščių darinių ir 3-aminoazetidin-3-karboksirūgščių darinių sintezė. Pirmą kartą 3-aminoazetidin-3-karboksirūgšties dariniai buvo sėkmingai panaudoti trumpų peptidų sintezėje. Pastarųjų konformacinių savybių tyrimas parodė, kad jie yra galimi  $\beta$ -sukinio sukėlėjai.

#### **Pagrindiniai ginamieji disertacijos teiginiai:**

- Funkcionalizuoti aziridin-2-karboksirūgščių dariniai ir azetidin-3-karboksirūgščių dariniai (funkcinė grupė = Br, Cl, OH, OMs) gali būti gaunami iš įvairių alilaminų. Priklausomai nuo funkcinės grupės, įvestos funkcionalizuojant dvigubą alilaminų jungtį, gaunami skirtingi funkcionalizuoti aziridin-2-karboksirūgščių dariniai ir azetidin-3-karboksirūgščių dariniai.

- Neaktyvuotus aziridin-2-karboksirūgščių darinius ir azetidin-3-karboksirūgščių darinius veikiant nukleofilais susidaro atitinkami pakeisti aziridiniai bei azetidiniai. Tuo tarpu nukleofiliniais reagentais veikiant aktyvuotus aziridinus, kuriuose aziridino *N*-atomas yra apsaugotas elektronų akceptorine grupe, vyksta žiedo atidarymas ties mažiau erdviškai suvaržytu aziridino anglies atomu ir gaunami dipakeisti produktai.

- Funkcionalizuoti aziridin-2-karboksirūgščių ir azetidin-3-karboksirūgščių dariniai yra naudingi substratai sferiškai suvaržytų molekulių, tokių kaip aziridino arba azetidino fragmentą turinčių spirociklų, aminorūgščių arba jų darinių sintezei.

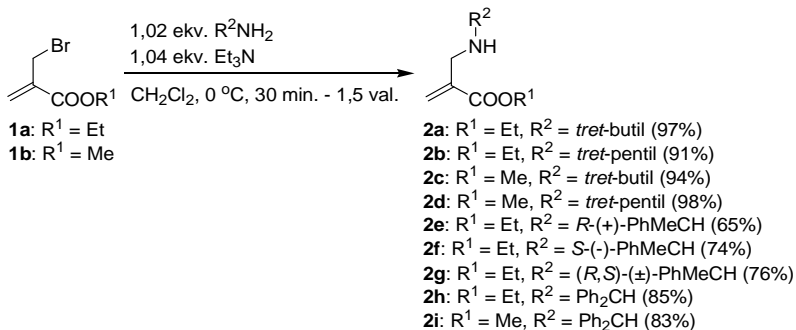
## 2. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

### 2.1. Funkcionalizuotų alkil-aziridin-2-karboksilatų ir alkil-azetid-3-karboksilatų sintezė

#### 2.1.1. Alkil 2-(aminometil)akrilatų sintezė

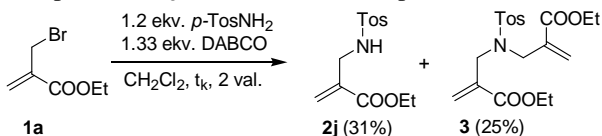
Pirmajame etape buvo atlikta alkil-2-(aminometil)akrilatų **2** sintezė.

Literatūroje žinomi *N*-pakeisti alkil-2-(aminometil)akrilatai **2a–i** buvo gauti alkil-2-(brommetil)akrilatus **1a–b** veikiant pirminiais aminais (1 schema).



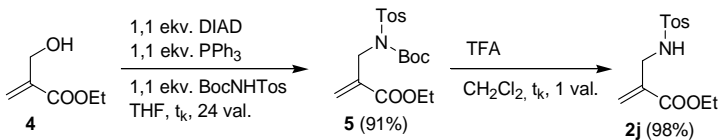
#### 1 chema

Etil-2-[(tozilamino)metil]akrilato **2j** sintezė buvo sudėtingesnė nei tikėtasi. Iš pradžių, junginys **2j** buvo gautas etil-2-(brommetil)akrilatą **1a** veikiant *p*-toluensulfonamidu ir baze naudojant 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktaną, tačiau kartu su tiksliniu produktu **2j** susidarė ir šalutinis produktas **3** (2 schema).



#### 2 schema

Po eilės nesėkmingų bandymų siekiant išvengti šalutinio produkto susidarymo, buvo nuspręsta, kad nepageidaujamo dialilinio galima būtų išvengti vietoj pirminio amino naudojant tinkamą antrinį aminą. Tuo tikslu, etil-2-(hidroksimetil)akrilatas **4** buvo veiktas BocNHTos Mitsunobu reakcijos sąlygomis ir gautas *N,N*-dipakeistas alilaminas **5**. Karbaminė grupė buvo lengvai pašalinta veikiant TFA ir gautas *N*-alil-*N*-tozilamidas **2j** (3 schema).

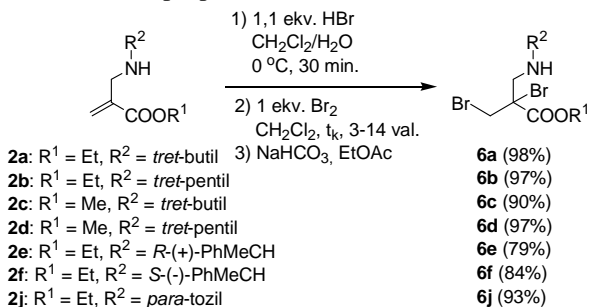


3 schema

### 2.1.2. Alkil-2-(brommetil)aziridin-2-karboksilatų ir 3-bromazetid-3-karboksilatų sintezė

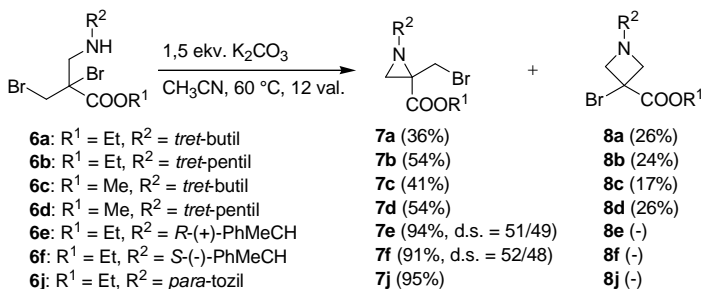
Šiame darbo etape buvo atlikta ir optimizuota alkil-2-(brommetil)aziridin-2-karboksilatų ir 3-bromazetid-3-karboksilatų sintezė.

Pritaikant klasikinės funkcionalizuotų alilaminų brominimo sąlygas, alkil-2-[(alkilamino)metil]akrilatų **2a-f** aminogrupė buvo apsaugota veikiant HBr, gautos druskos buvo veikiamos molekulinio bromu ir sunutralinus NaHCO<sub>3</sub> buvo gauti žinomi bei nauji dibrompropanoatai **6a-c** ir **6d-f**. Brominant etil-2-[(tozilamino)metil]akrilatą **2j** aminogrupės apsaugoti nereikėjo ir naudojant 1,1 ekvivalentą bromo gautas etil dibrompropanoatas **6j** (4 schema). Alkil-2-[(benzhidrilamino)metil]akrilatų **2h-i** brominimas dėl dalinės benzhidrilamino grupės oksidavimosi į atitinkamą iminą buvo sudėtingesnis nei manyta ir atitinkami dibrompropanoatai **6h-i** nebuvo išskiriami.



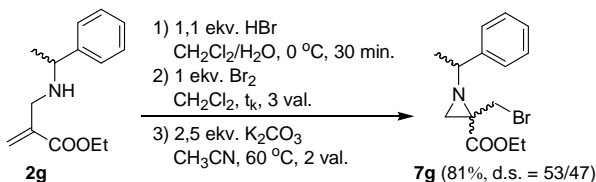
4 schema

Išmėginus įvairius bazių (*t*-BuOK, LiHMDS, NaH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), tirpiklių (*i*-PrOH, THF, CH<sub>3</sub>CN, acetonas) ir produktų išskyrimo variantus buvo nustatyta, kad geriausios išeigos gaunamos esterius **6** veikiant 1,5 ekvivalento K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ir reakcijos mišinį kaitinant CH<sub>3</sub>CN 60 °C temperatūroje, o produktus išskiriant preparatyvinės plonasluoksnės chromatografijos būdu (5 schema).



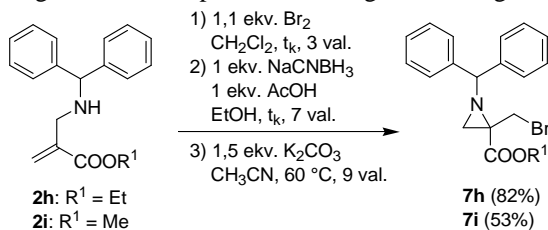
### 5 schema

Kadangi anksčiau buvo pastebėta, kad dibromopropanoatų **6e-f** gryninti nereikia dėl ir taip aukšto nevalytų junginių grynumo, buvo nuspręsta panašaus junginio **2g** brominimą ir ciklizaciją atlikti be tarpinio dibromopropanoato **6g** išskyrimo ir aziridinas **7g** gautas 81% išeiga (6 schema).



### 6 schema

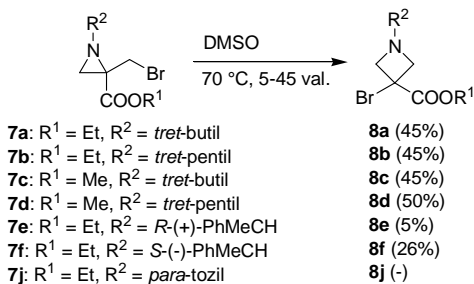
Kadangi alkil-3-(benzhidrilamin)-2-brom-2-(brommetil)propanoatų **6h-i** nepavyko efektyviai gauti dėl dalinės amino oksidacijos į iminą, buvo nuspręsta po brominimo reakcijos produktų neišskirti, o reakcijos mišinyje susidariusį iminą redukuoti iki amino ir iškart įvykdyti žiedo uždarymą. Pritaikius šią metodiką pavyko gauti tikslinius produktus **7h-i** geromis išeigomis (7 schema).



### 7 schema

Iš žiedo uždarymo reakcijų rezultatų matyti, kad iš dibromopropanoatų **6**, su erdviškai dideliais (R<sup>2</sup> = PhMeCH, Ph<sub>2</sub>CH) arba elektronų akceptoriniais (R<sup>2</sup> = *p*-Tos) pakaitais, buvo gauti tik aziridiniai **7**. Tai būtų galima paaiškinti tuo, kad, aziridiniai **7** yra kinetiniai ciklizacijos produktai, o azetidiniai **8** susidaro esant termodinaminei pusiausvyrai.

Siekiant eksperimentiškai įrodyti aziridinių izomerizaciją į azetidinus, alkil-2-(brommetil)aziridin-2-karboksilatai **7** buvo kaitinti įvairiomis reakcijos sąlygomis. Pilna izomerizacija ir aukščiausios išeigos pasiektos aziridinus **7** kaitinant DMSO 70 °C. Pastebėta, kad ziridinus **7e-f,j**, kurie ciklizacijos metu buvo vieninteliai reakcijų produktai, buvo daug sudėtingiau izomerizuoti į atitinkamus azetidinus **8e-f,j** (8 schema).



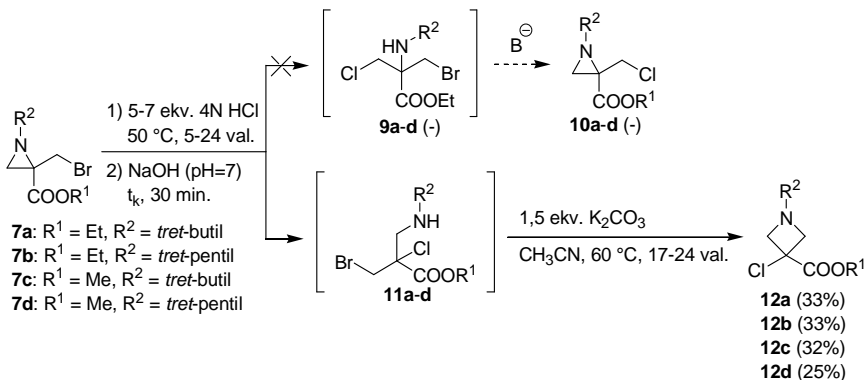
8 schema

### 2.1.3. Alkil-2-(chlormetil)aziridin-2-karboksilatų ir alkil-3-chlorazetidini-3-karboksilatų sintezė

Yra žinoma, kad 2-(chlormetil)aziridinus galima gauti iš 2-(brommetil)aziridinių. Pastarieji, veikiami HCl yra linkę į žiedo atsідarymą ties mažiau erdviškai suvaržytu aziridino anglies atomu ir po to, esant bazinėms sąlygoms gali būti uždaromi į 2-(chlormetil)aziridinus. Jei veikiant HCl žiedas atsідarytų ties labiau erdviškai suvaržytu aziridino žiedo anglies atomu, būtų įmanoma susintetinti 3-chlorazetidinus.

Alkil-2-(brommetil)aziridin-2-karboksilatus **7a-d** veikiant 5-7 ekvivalentais vandeninio 4N HCl tirpalo ir kaitinant 50 °C temperatūroje, po neutralizavimo NaOH buvo atlikta reakcijos mišinių <sup>1</sup>H BMR analizė. Paaiškėjo, kad teoriškai labiau tikėtina ataka į erdviškai mažiau suvaržytą azetidino žiedo trečią atomą neįvyko. Vietoj to buvo atakuotas labiau erdviškai suvaržytas antrasis aziridino žiedo atomas ir susidarė alkil-2-aminometil-3-brom-2-chloropropanoatai **11a-d**. Nors aminai **11a-d** buvo gauti beveik kiekybinėmis išeigomis, tačiau jų išskyrimas kolonėline chromatografija buvo nesėkmingas, todėl nuspręsta sekančiame sintezės etape juos naudoti negrynintus. Alkil-2-aminometil-3-brom-2-chloropropanoatus **11a-d** veikiant 1,5 ekvivalento K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ir kaitinant CH<sub>3</sub>CN gauti alkil-3-chlorazetidini-3-karboksilatai **12a-d**. Žemą produktų išeigą taip pat galima būtų paaiškinti jų ribotu stabilumu kontaktuojant su silikageliu (9 schema).

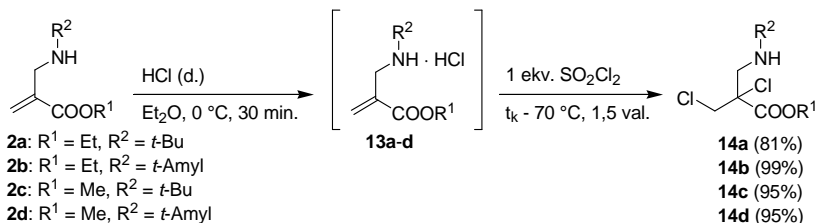




### 9 schema

Kadangi pirmuoju būdu alkil-2-(chlorometil)aziridin-2-karboksilatų **10** gauti nepavyko, jų sintezei buvo pasirinkta kita strategija. Pastebėta, kad atlikus alkil-2-(aminometil)akrilatų **2** dvigubos jungties chlorinimą ir gavus alkil-2-aminometil-2,3-dichloropropanoatus **30**, būtų įmanoma atlikti tiek chlorintų aziridinų **10**, tiek azetidinių **12** sintezę.

Alkil-2-[(alkilamino)metil]akrilatų **2a-d** amino grupė buvo apsaugota veikiant HCl dujomis dietilteryje, gautos HCl druskos **13a-d**. Pastarąsias veikiant sulfonilchloridu gauti alkil-2-aminometil-2,3-dichloropropanoatai **14a-d** (10 schema).



### 10 schema

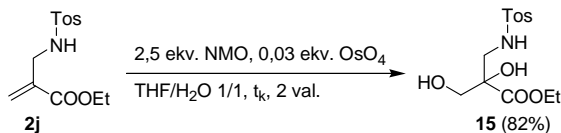
Lyginant alkil 2-aminometil-2,3-dibromopropanoatų **6** ir jų chlorintų analogų **14** reakingumą, galima buvo tikėtis, kad pastarųjų žiedo uždarymo reakcijos reikalaus griežtesnių reakcijos sąlygų. Eksperimentiniai bandymai tai patvirtino. Išbandžius įvairius bazių (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, piridinas, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, NaBH<sub>4</sub>), tirpiklių (CH<sub>3</sub>CN, DMSO, EtOH) ir temperatūrų derinius, reakcijų mišiniuose buvo galima aptikti tik nesureagavusius pradinius alkil 2-aminometil-2,3-dichloropropanoatus **14** ir atitinkamus, anksčiau jau susintetintus, alkil 3-chlorazetid-3-karboksilatų **12**, sureagavimo laipsniui svyruojant tarp 10-50%. Bandant reakciją įvykdyti iki pabaigos, prasidėdavo produkto skilimas, o pati reakcija sulėtėdavo. Atsižvelgiant į tai, kad šiuo metodu gautų alkil 3-chlorazetid-3-karboksilatų **12**

išiegos būtų žemesnės ir dėl sudėtingo produkto išskyrimo, reakcijų mišiniai nebuvo gryninami.

### 2.1.4. *N*-Pakeistų alkil-2-(oksimetil)aziridin-2-karboksilatų ir alkil-3-oksiacetidin-3-karboksilatų sintezė ir savybės

Šiame skyriuje yra pateikiama *N*-pakeistų alkil-2-(oksimetil)aziridin-2-karboksilatų **31** ir alkil-3-oksiacetidin-3-karboksilatų **32** sintezė.

Naudojant įvairias Sharpless asimetrinio dihidroksilinimo reakcijos sąlygas etil 2-[(toluen-4-sulfonilamino)-metil]akrilato **2j** dihidroksilinti nepavyko, todėl buvo išmėgintas Upjohn dihidroksilinimas. Naudojant katalizinį OsO<sub>4</sub> kiekį ir 2,5 ekvivalento NMO, gautas dihidroksilintas darinys **15** (11 schema).

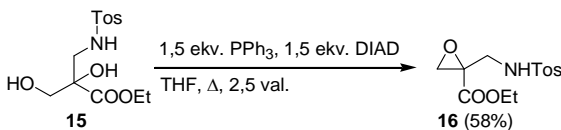


11 schema

Toliau buvo tiriamos aminodiolio **15** ciklizacijos galimybės, nes iš šio junginio, tinkamai parinkus reakcijos sąlygas, būtų galima gauti atitinkamą epoksidą, aziridiną ir/arba azetidį.

Visų pirma, aminodioliui **15** buvo pritaikytos Mitsunobu reakcijos sąlygos. Buvo tikimasi, kad šiuo atveju *in situ* susidaręs tarpinis fosfonio darinys turėtų išimtinai jungtis prie junginyje **15** esančios pirminės alkoholio grupės ir aktyvuojantis ją į gerai pasišalinančią grupę, turėtų būti gaunamas atitinkamas azetidinas ir/arba epoksidai, priklausomai nuo to, ar intramolekulinė ataka įvyktų nuo amino ar tretinio alkoholio.

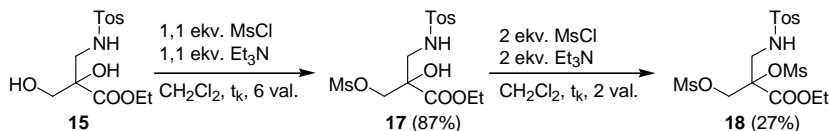
Aminodiolį **15** veikiant trifenilfosfinu ir diizopropilazodikarboksilatu bei kaitinant THF virimo temperatūroje gautas epoksidas **16** (12 schema). Gana žema produkto išeiga gali būti paaiškinta sudėtingu produkto atskyrimu nuo reakcijos metu susidariusių diizopropilhidrazodikarboksilato ir trifenilfosfino oksido.



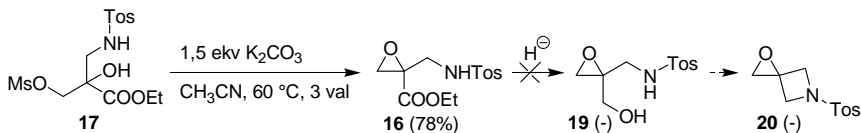
12 schema

Kadangi metansulfonatas yra lengvai pasišalinančioji grupė, buvo pamėginta selektyviai metansulfoninti pirminį aminodiolio **15** alkoholį. Tam buvo naudotas tik mažas reagentų perteklius. Geriausia išeiga buvo pasiekta naudojant po 1,1 ekvivalentą trietilamino ir metansulfonilchlorido bei vykdant reakciją dichlormetane, kambario temperatūroje 6 val. Išskirtas monometansulfonintas

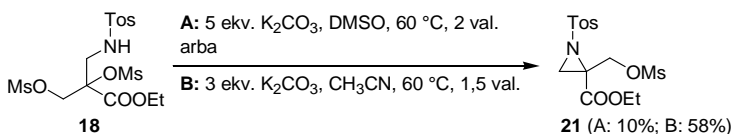
aminodiolis **17** buvo toliau metansulfoninamas naudojant po 2 ekvivalentus trietilamino ir metansulfonilchlorido. Po 2 val. iš reakcijos mišinio maža išeiga buvo išskirtas dimetansulfonintas aminodiolis **18** (13 schema).



Toliau, buvo tirtos mono- ir dimetansulfonintų aminodiolių **17** ir **18** žiedo uždarymo reakcijos. Kaip ir buvo galima tikėtis, monometansulfonintas aminodiolis **17** šarminėmis reakcijos sąlygomis buvo užciklintas į epoksidą **16** (14 schema). Epoksidas **16** nebuvo tikslinis produktas, tačiau buvo pamėginta jo esterinę grupę redukuoti iki alkoholio **19**, nes gautąjį produktą būtų galima panaudoti 1-oksa-5-azaspiro[2.3]heksano **20** sintezei. Naudojant švelnų reduktorių ( $\text{NaBH}_4$ ), pradinis junginys nereagavo, tuo tarpu naudojant stipresnį redukuojantį agentą ( $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4$ ), net žemose temperatūrose buvo stebimas tik pradinio junginio skilimas.

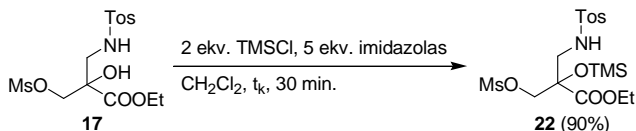


Buvo tikėtasi, kad iš dimetansulfoninto aminodiolio **18**, turinčio dvi gerai pasišalinančiąsias grupes, būtų galima gauti atitinkamą aziridiną ir/arba azetidina, išvengiant epoksido susidarymo, nes šiuo atveju galėtų įvykti tik intramolekulinė nukleofilinė aminogrupės ataka. Nors baze naudojant  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ir kaitinant DMSO arba  $\text{CH}_3\text{CN}$  reakcija vyko greitai, tačiau tikslinio aziridino **21** išeigos nebuvo didelės (15 schema). Reikia pažymėti, kad nei vienu atveju nebuvo pastebėta 4-*endo-tet* ciklizacija, kurios pasekoje būtų susidaręs atitinkamas azetidinas.



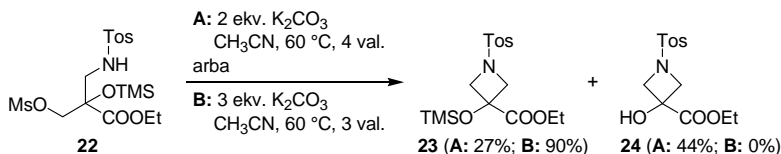
Dėl tretinio alkoholio aktyvumo junginyje **17** aktyvumo ir polinkio ciklizuoti į epoksidą **16**, buvo nuspręsta iširti šios grupės blokavimo silicio organiniais junginiais galimybes. Iš pradžių kaip apsauginę grupę buvo mėginta naudoti *tert*-butildimetilsilileterį, tačiau visi bandymai buvo nesėkmingi,

greičiausiai dėl didelių sferinių suvaržymų. Šio trūkumo pamėginta išvengti naudojant mažiausią apsauginę silicio grupę. Geriausia junginio **22** išeiga gauta naudojant 2 ekvivalentus TMSCl ir 5 ekvivalentus imidazolo (16 schema). Verta pažymėti, kad sumažinus imidazolo kiekį iki 2 ekvivalentų reakcijos išeiga yra panaši, tačiau reakcijos laikas pailgėja iki 36 val. Dėl TMS grupės jautrumo rūgštinėms sąlygoms, patartina produktą **22** gryninti kristalinant, o ne naudojant kolonėlinę chromatografiją.



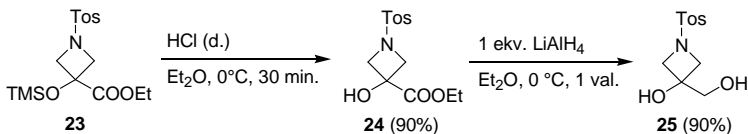
16 schema

Toliau buvo tiriamos tikslingai aktyvuoto bei apsaugoto darinio **22** ciklizacijos galimybės į atitinkamą azetidino **23** (17 schema). Naudojant šarmines reakcijos sąlygas, junginys **22** buvo lengvai užciklintas į azetidinus. Naudojant 2 ekvivalentus  $K_2CO_3$  ir reakcijos mišinį gryninant kolonėlinės chromatografijos būdu, buvo gauti azetidino **23** ir **24**.  $K_2CO_3$  kiekį padidinus iki 3 ekvivalentų ir produktą išskiriant kristalizacijos būdu gautas tik tikslinis azetidinas **23**.



17 schema

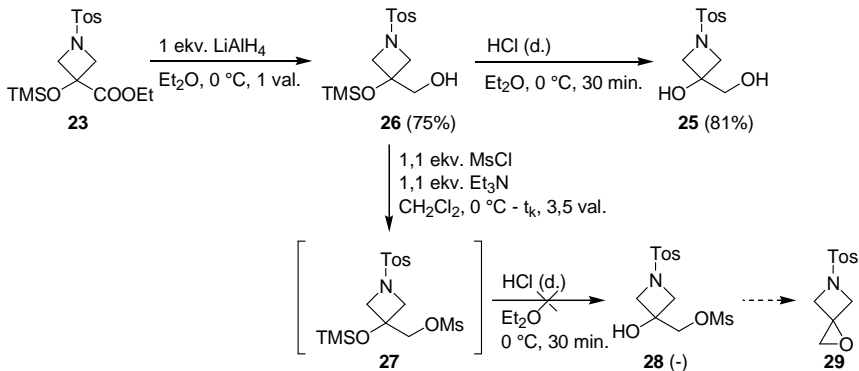
Dėl hidrolitinio trimetilsilileterio nestabilumo rūgštinėmis sąlygomis, 3-hidroksiazetidinas **24** buvo lengvai gautas nuo azetidino **23** pašalinus apsauginę TMS grupę. Toliau, atliekant 3-hidroksiazetidino **24** esterinės grupės redukciją, gautas diolis **25** (18 schema).



18 schema

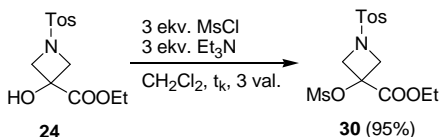
Taip pat buvo pamėginta, apsauginės TMS grupės pašalinimą ir esterinės grupės redukciją atlikti atvirkštiniu eiliškumu, tokiu būdu 3-hidroksimetil-3-(trimetilsilaniloksi)azetidinas **26** ir diolis **25** gauti atitinkamai 75% ir 81% išeigomis (19 schema). Kadangi šiuo atveju buvo gautas junginys **26**, buvo pamėginta atlikti jo hidroksigrupės metansulfoninimą, nuo tarpinio junginio **27** pašalinti apsauginę TMS grupę ir junginį **28** vėliau panaudoti 5-(toluen-4-

sulfonil)-1-oksa-5-azaspiro[2.3]heksano **29** sintezei. Tačiau tarpinį junginį **27** veikiant HCl dujomis, vietoj tikslinio junginio **28** buvo gauti tik skilimo produktai.



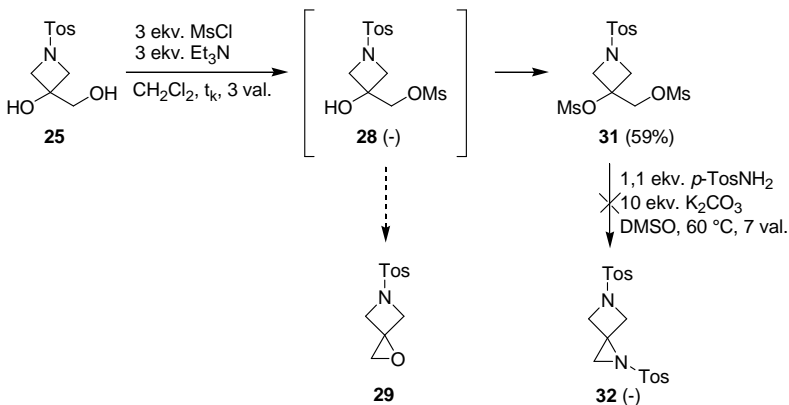
19 schema

Toliau buvo siekiama 3-hidroksiazetidino **24** hidroksigrupę aktyvuoti į lengvai pasišalinančią (pvz., OMs, OTf), tokiu būdu praplečiant pastarojo junginio panaudojimo galimybes. Išbandžius keletą reakcijų sąlygų, susintetintas mezilatas **30** (20 schema), tuo tarpu analogiško triflato sintezė nebuvo sėkminga. Deja, bandymai mezilatą **30** panaudoti atitinkamo azido darinio arba azetino sintezei taip pat nebuvo sėkmingi.



20 schema

Kadangi 3-hidroksi-3-(meziloksimetil)azetidino **28** nebuvo sėkminga, buvo pamėginta 5-(toluen-4-sulfonil)-1-oksa-5-azaspiro[2.3]heksaną **29** gauti kitu būdu (21 schema). Pritaikant reakcijos sąlygas, prieš tai panaudotas monometansulfoninto aminodiolio **17** sintezei, buvo tikėtasi gauti monometansulfonintą azetidimą **28**. Tačiau net reakcijai naudojant po 1.1 ekvivalentą trietilamino ir metansulfonilchlorido nebuvo įmanoma pasiekti selektyvaus monometansulfoninimo. Reakcijos mišinyje buvo galima aptikti tik pradinio diolio **25** ir dimonometansulfoninto azetidino **31** mišinį. Reakcija buvo įvykdyta iki pabaigos naudojant po 3 ekvivalentus trietilamino ir metansulfonilchlorido ir gautas azetidinas **31**. Nors 5-(toluen-4-sulfonil)-1-oksa-5-azaspiro[2.3]heksano **29** sintezė šiuo atveju negalėjo būti išmėginta, tačiau iš junginio **31** buvo pamėginta gauti atitinkamą 1,5-diazaspiro[2.3]heksaną **32**. Tačiau dimezilintą azetidimą veikiant *p*-toluenesulfonamidu ir  $K_2CO_3$  bei kaitinant DMSO, buvo stebimas tik pradinio junginio skilimas.

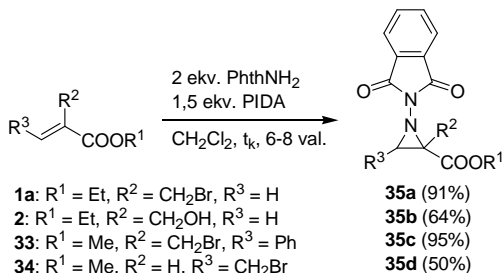


21 schema

### 2.1.5. Funkcionalizuotų alkil-aziridin-2-karboksilatų sintezė tiesiogiai aziridininant funkcionalizuotus alkilakrilatus

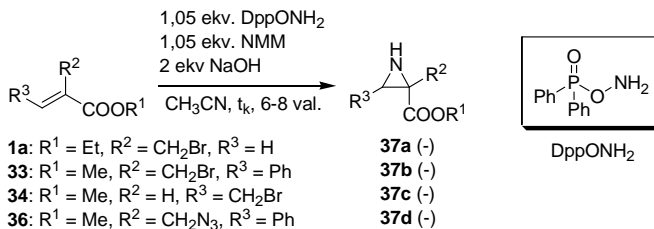
Tiesioginio aziridininimo reakcijos yra patrauklus aziridinių sintezės būdas. Pagrindinis šios metodikos trūkumas – brangių katalizatorių poreikis. Mūsų darbe buvo pasirinktos tik tokios metodikos, kuriose šio trūkumo galima išvengti.

Visų pirma įvairius funkcionalizuotus akrilatus **1a**, **4**, **33**, **34** veikiant ftalimidu ir jodbenzeno diacetatu gauti aziridiniai **35a-d** (22 schema).



22 schema

Taip pat buvo išmėginta *N*-neapsaugotų aziridinių sintezė. Tačiau visais atvejais, funkcionalizuotus akrilatus **1a**, **33**, **34** ir **36** veikiant *in situ* susidariusiu *N-N* ilidu, susidariusiu reaguojant  $DppONH_2$ , *NMM* ir  $NaOH$ , aziridiniai **37** nesusidarė ir buvo gauti tik sudėtingi reakcijų mišiniai (23 schema).



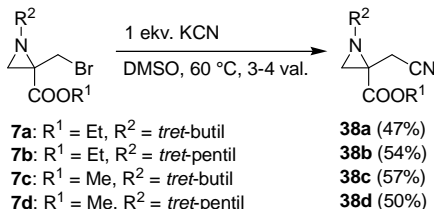
**23 schema**

## 2.2. Funkcionalizuotų alkil-aziridin-2-karboksilatų ir alkil-azetid-3-karboksilatų savybės

### 2.2.1. Alkil-2-(brommetil)aziridin-2-karboksilatų ir alkil-3-bromazetid-3-karboksilatų nukleofilinio pakeitimo reakcijos

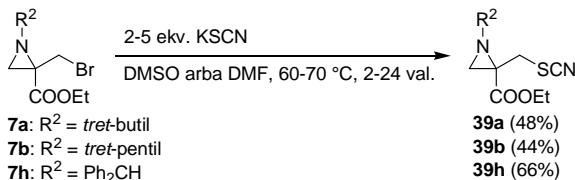
Šiame skyriuje aprašytas alkil-2-(brommetil)aziridin-2-karboksilatų **7** ir alkil-3-bromazetid-3-karboksilatų **8** reakingumo tyrimas juos veikiant C-, S-, N-, O- ir F-nukleofilais reagentais.

Alkil-2-(brommetil)aziridin-2-karboksilatus **7a-d** veikiant KCN ir kaitinant DMSO buvo gauti atitinkami alkil-2-(cianometil)aziridin-2-karboksilatai **38a-d** (24 schema).



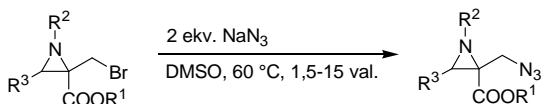
**24 schema**

Etil-2-(tocianometil)aziridin-2-karboksilatai **39a-b,h** buvo susintetinti alkil-2-(brommetil)aziridin-2-karboksilatus **7** veikiant KSCN ir kaitinant DMF arba DMSO (25 schema).



**25 schema**

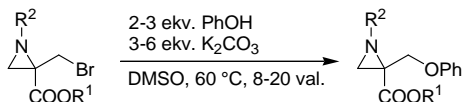
Veikiant NaN<sub>3</sub> ir kaitinant DMSO, gauti alkil-2-(azidometil)aziridin-2-karboksilatai **40a-f,k-1** (26 schema).



<b>7a:</b> R <sup>1</sup> = Et, R <sup>2</sup> = <i>tret</i> -butil, R <sup>3</sup> = H	<b>40a</b> (58%)
<b>7b:</b> R <sup>1</sup> = Et, R <sup>2</sup> = <i>tret</i> -pentil, R <sup>3</sup> = H	<b>40b</b> (93%)
<b>7c:</b> R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = <i>tret</i> -butil, R <sup>3</sup> = H	<b>40c</b> (91%)
<b>7d:</b> R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = <i>tret</i> -pentil, R <sup>3</sup> = H	<b>40d</b> (64%)
<b>7e:</b> R <sup>1</sup> = Et, R <sup>2</sup> = ( <i>R</i> )-(+)-PhMeCH, R <sup>3</sup> = H	<b>40e</b> (91%, d.s. = 52/48)
<b>7f:</b> R <sup>1</sup> = Et, R <sup>2</sup> = ( <i>S</i> )-(-)-PhMeCH, R <sup>3</sup> = H	<b>40f-1</b> (37%) + <b>40f-2</b> (37%)
<b>7i:</b> R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = Ph <sub>2</sub> CH, R <sup>3</sup> = H	<b>40i</b> (91%)
<b>7a:</b> R <sup>1</sup> = Et, R <sup>2</sup> = Phth, R <sup>3</sup> = H	<b>40k</b> (58%)
<b>7b:</b> R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = Phth, R <sup>3</sup> = fenil	<b>40l</b> (85%)

### 26 schema

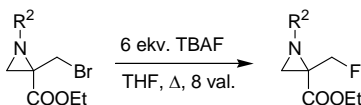
Etil-2-(brommetil)aziridin-2-karboksilatus **7a-b,h-i** veikiant PhOH ir K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bei kaitinant DMSO buvo gauti alkil-2-(fenoksimetil)aziridin-2-karboksilatai **41a-b,h-i** (27 schema).



<b>7a:</b> R <sup>1</sup> = Et, R <sup>2</sup> = <i>tret</i> -butil	<b>41a</b> (60%)
<b>7b:</b> R <sup>1</sup> = Et, R <sup>2</sup> = <i>tret</i> -pentil	<b>41b</b> (67%)
<b>7h:</b> R <sup>1</sup> = Et, R <sup>2</sup> = Ph <sub>2</sub> CH	<b>41h</b> (47%)
<b>7i:</b> R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = Ph <sub>2</sub> CH	<b>41i</b> (72%)

### 27 schema

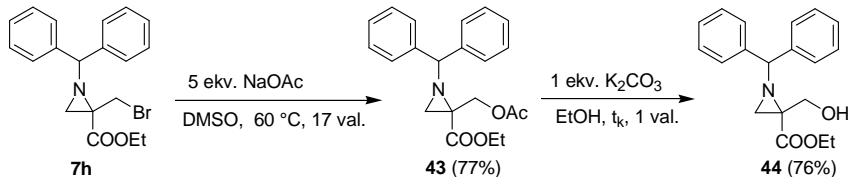
Etil-2-(brommetil)aziridin-2-karboksilatus **7a-b** veikiant TBAF, gauti etil-2-(fluormetil)aziridin-2-karboksilatai **42a-b** (28 schema).



<b>7a:</b> R <sup>2</sup> = <i>tret</i> -butil	<b>42a</b> (42%)
<b>7b:</b> R <sup>2</sup> = <i>tret</i> -pentil	<b>42b</b> (54%)

### 28 schema

Etil-2-(brommetil)aziridin-2-karboksilatą **7h** veikiant NaOAc gautas acetoksidarinys **43**, iš kurio, suhidrolizavus acetoksigrupę, gautas 2-(hidroksimetil)aziridinas **44** (29 schema).

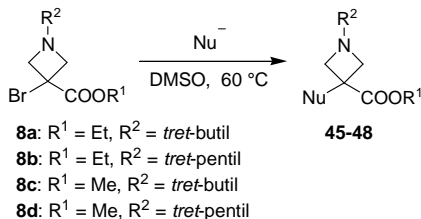


### 29 schema



Analogiškai kaip ir anksčiau aprašyti aziridinais **7**, taip ir 3-bromazetidinais **8** buvo veikti KCN, KSCN, NaN<sub>3</sub> ir *in situ* suformuotu PhOK, bei buvo gauti atitinkami alkil-3-ciano-, 3-tiociano-, 3-azido- ir 3-fenoksiazetidini-3-karbonsilatai **45-48** (1 lentelė).

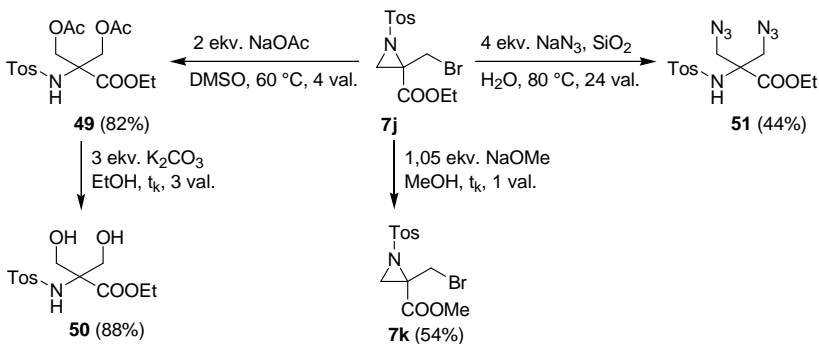
1 lentelė



Eil. Nr.	Pradinis junginys	Reagentai	Laikas	Rezultatas
1	<b>8a</b>	2 ekv. KCN	4 val.	<b>45a</b> (79%)
2	<b>8a</b>	1,5 ekv. KSCN	3 val.	<b>46a</b> (59%)
3	<b>8b</b>	1.5 ekv. KSCN	3 val.	<b>46b</b> (83%)
4	<b>8a</b>	2 ekv. NaN <sub>3</sub>	3 val.	<b>47a</b> (86%)
5	<b>8b</b>	2 ekv. NaN <sub>3</sub>	3 val.	<b>47b</b> (98%)
6	<b>8c</b>	2 ekv. NaN <sub>3</sub>	3 val.	<b>47c</b> (79%)
7	<b>8d</b>	2 ekv. NaN <sub>3</sub>	3 val.	<b>47d</b> (92%)
8	<b>8a</b>	3 ekv. PhOH, 6 ekv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	3 val.	<b>48a</b> (36%)
9	<b>8b</b>	2,5 ekv. PhOH, 5 ekv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4 val.	<b>48b</b> (81%)

Yra žinoma, kad nukleofiliniais reagentais veikiant aktyvuotus aziridinus, pvz., tokius kaip *N*-Tos aziridinas **7j**, vyksta ne tik nukleofilinio pakeitimo, bet ir žiedo atidarymo reakcijos.

*N*-Tos aziridiną **7j** veikiant 2 ekvivalentais NaOAc ir kaitinant DMSO įvyko nukleofilinė ataka į erdviškai mažiau suvaržytą aziridino **7j** žiedo trečią anglies atomą ir to pasekoje gautas diacetatas **49**, kuris buvo lengvai suhidrolizintas į aminodiolį **50**. Tam, kad būtų gautas diazido esteris **51**, aziridinas **7j** buvo veiktas NaN<sub>3</sub> ir SiO<sub>2</sub> bei reakcijos mišinys kaitintas vandenyje. Visi bandymai gauti analogiškus fenoksi-, ciano-, tiocianodarinius buvo nesėkmingi, nes visais atvejais buvo gauti tik sudėtingi produktų mišiniai. Tuo tarpu aziridiną **7j** veikiant NaOMe, analogiško tipo nukleofilinio pakeitimo reakcija neįvyko. Vietoj to įvyko peresterifikavimo reakcija ir gautas aziridino metilesteris **7k** (30 schema).

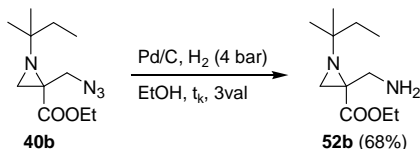


30 schema

### 2.2.2. 2-(Aminometil)aziridin-2-karboksirūgščių darinių ir 3-aminoazetid-3-karboksirūgščių darinių sintezė ir pritaikymas

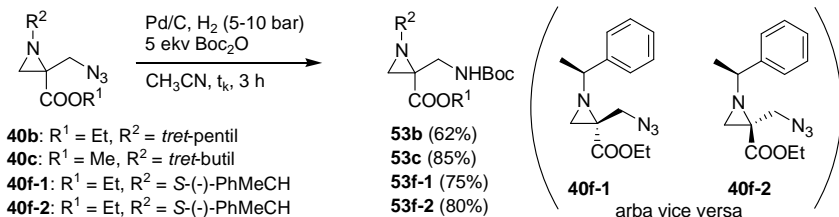
#### 2.2.2.1. 2-(Aminometil)aziridin-2-karboksirūgščių darinių ir 3-aminoazetid-3-karboksirūgščių darinių sintezė

Iš pradžių buvo mėginama susintetinti 2-(aminometil)aziridin-2-karboksirūgščių darinius. Hidrinant etil-1-*tret*-pentil-2-(azidometil)aziridin-2-karboksilatą **40b** buvo gautas etil-2-(aminometil)aziridin-2-karboksilatą **52b** (31 schema).



31 schema

Be to, alkil-2-(azidometil)aziridin-2-karboksilatai **40** buvo tiesiogiai transformuoti į atitinkamus *N*-Boc-apsaugotus 2-(aminometil)aziridino darinius **53** atliekant hidrinimą į reakcijos mišinį pridėjus di-*tret*-butildikarbonato (32 schema).

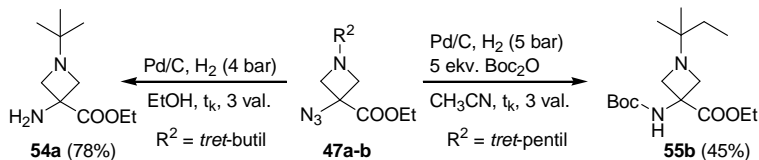


32 schema

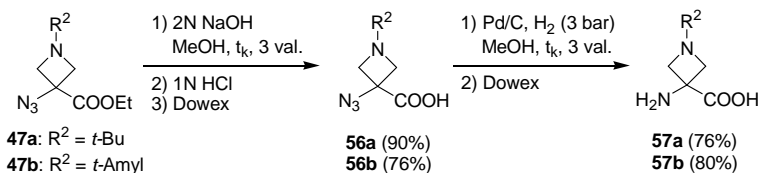
Visos pastangos hidrolizuoti 2-(azidometil)aziridin-2-karboksilatų esterius **40** (NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, LiOH) buvo nesėkmingos. Taip pat nepavyko nuo azoto pašinti apsauginės grupės.

Kadangi rezultatai gauti su aziridinais nebuvo tokie sėkmingi greičiausiai dėl mažo pastarųjų junginių stabilumo, daugiau dėmesio buvo skirta 3-aminoazetidin-3-karboksirūgščių darinių sintezei.

Hidrinant etil-3-azidoazetidin-3-karboksilatų **47a-b** buvo gauti etil-3-aminoazetidin-3-karboksilas **54a** ir etil 3-*tret*-butoksikarbonilamino-1-(*tret*-pentil)-azetidin-3-karboksilatą **55b** (33 schema).

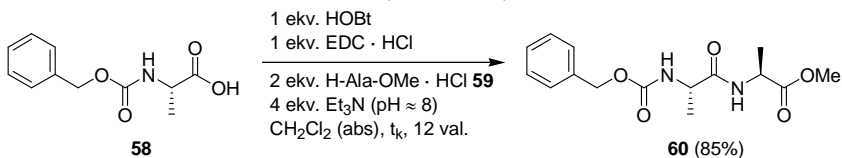


Etil-3-azidoazetidin-3-karboksilatai **47a-b** buvo suhidrolizuoti į 3-azidoazetidin-3-karboksirūgštis **56a-b**, o pastarąsias hidrinant gautos 3-aminoazetidin-3-karboksirūgštys **57a-b** (34 schema).



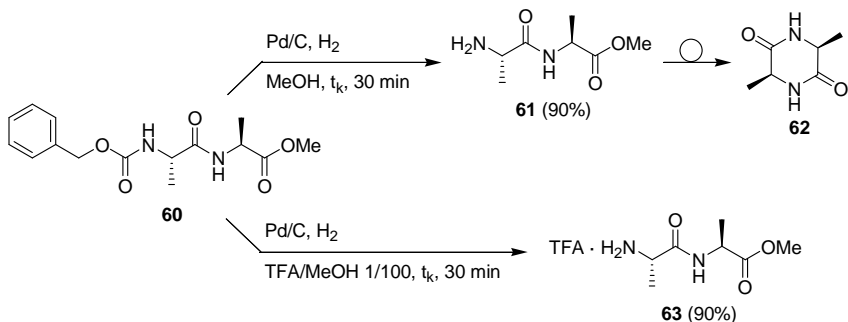
### 2.2.2.2. Peptidų su 3-aminoazetidin-3-karboksirūgščių fragmentu sintezė

Pirmajame etape, Z-L-alaninas **58** buvo jungtas su L-alanino metilesterio hidrochloridu **59** panaudojant HOBt/EDC aktyvavimo metodą ir gautas Z-L-alanil-L-alanino metilesteris **60** (35 schema).

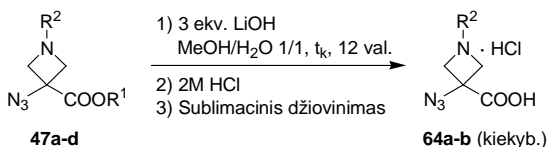


Kitame etape, *N*-galinė apsauginė benziloksikarbonilgrupė nuo Z-Ala-Ala-OMe **60** buvo pašalinta atliekant hidrinimą. Reikia paminėti, kad deaktyvavus katalizatorių, prailginus reakcijos laiką arba perkaitinus reakcijos mišinį ar produktą, gali susidaryti nepageidaujamas 3,6-dimetilpiperazin-2,5-

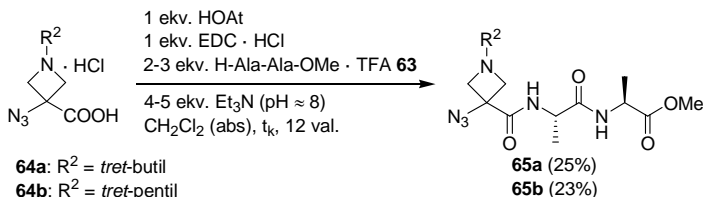
dionas **62**. Nepageidaujamos ciklizacijos galima išvengti griežtai laikantis reakcijos sąlygų arba į reakcijos mišinį įdedant šiek tiek TFA (36 schema).



Prieš antrą jungimo reakciją, 3-azidoazetidin-3-karboksirūgščių esterių **47a-d** esterinės grupės buvo hidrolizuotos ir parūgštinus HCl gauti aminorūgščių hidrokloridai **64a-b**. Kadangi šie junginiai yra labai hidrofiliniai, rūgštinė-bazinė ekstrakcija negalėjo būti taikoma. Vietoj to, buvo atliktas reakcijos mišinio sublimacinis džiovinimas ir junginys toliau naudotas negrynintas, priimant, kad išeiga yra kiekybinė ir į tai bus atsižvelgta sekančiame etape (37 schema).

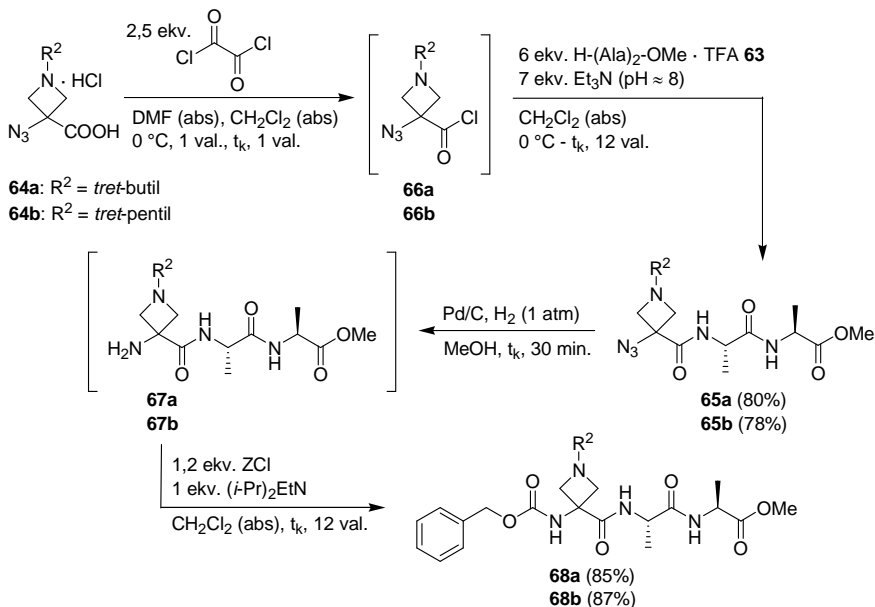


Azetidino fragmentą **64a-b** jungiant su H-Ala-Ala-OMe **61** (arba jo TFA druska **63**) naudojant HOAt/EDC aktyvavimo metodą, buvo gauti  $N_3$ -Azt( $R^2$ )-Ala-Ala-OMe dariniai **65a-b** (38 schema).



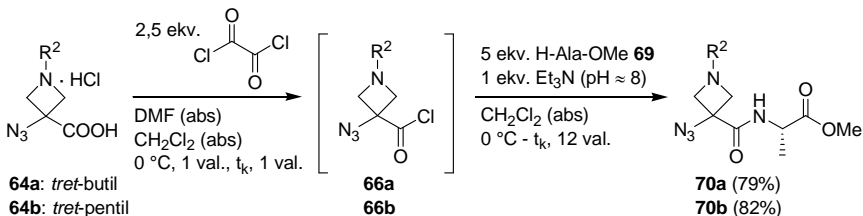
Kadangi HOAt/EDC aktyvavimo metodu  $N_3$ -Azt( $R^2$ )-Ala-Ala-OMe darinius **65a-b** pavyko susintetinti tik žemomis išeigomis, buvo nuspręsta sintezei panaudoti potencialiai reaktingesnius acilchloridus. Azetidinus **64a-b** veikiant oksalilchloridu buvo gauti acilchloridai **66a-b**, kurie buvo iš karto jungti su

H-Ala-Ala-OMe TFA **63** naudojant Schotten-Baumann-tipo reakcijos sąlygas ir gauti peptidai **65a-b**, šikart aukštomis išieigomis. Galiausiai redukavus peptidų **65a-b** azido grupę ir paveikus benziloksikarbonilchloridu gauti tripeptidai **68a-b** (39 schema).



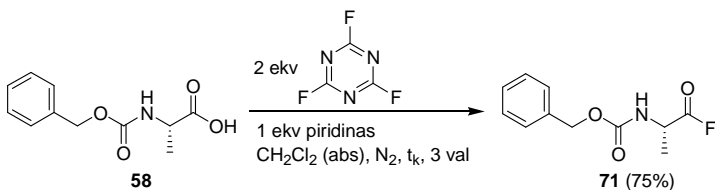
39 schema

Kadangi ankstesnėje sintezėje acilchloridų metodas pasirodė esąs efektyvesnis už aktyvavimą HOAt/EDC, todėl karboksirūgštys **64a-b**, jas veikiant oksalilchloridu, buvo paverstos į acilchloridus **66a-b**, kurie buvo jungti su L-alanino metilesteriu **69** ir buvo gauti peptidai **70a-b** (40 schema).



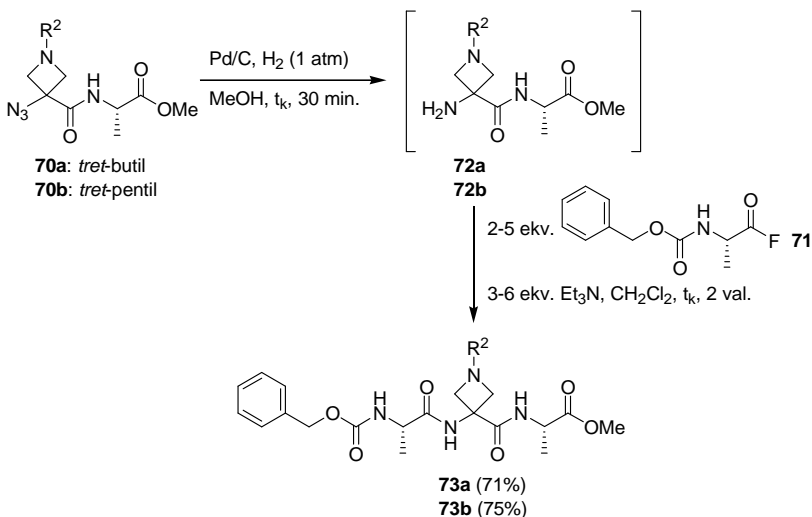
40 schema

Prieš antrąją jungimo reakciją buvo paruoštas acilfluoridas **71**, kuris buvo gautas Z-L-alaniną **58** veikiant trifluortriazinu (41 schema).



41 schema

Galiausiai, atlikus  $N_3$ -Azt-Ala-OMe **70a-b** azido grupės hidrinimą ir aminus **72a-b** jungiant su šviežiu Z-L-alanino acilfluoridu **71**, gauti tripeptidai **73a-b** (42 schema).

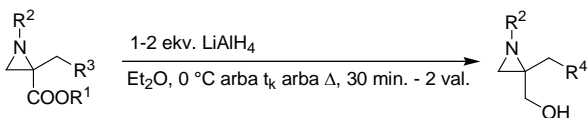


42 schema

### 2.2.3. Funkcionalizuotų 2-(hidroksimetil)aziridinų ir 3-(hidroksimetil)azetidinių sintezė

Šiame etape, redukuojant funkcionalizuotų alkil-aziridin-2-karboksilatų ir alkil-azetid-3-karboksilatų esterines grupes buvo atlikta atitinkamų alkoholių sintezė.

Alkil-aziridin-2-karboksilatų **7**, **41**, **43** ir **53** buvo redukuoti naudojant  $\text{LiAlH}_4$ . Visos reakcijos vykdytos  $\text{Et}_2\text{O}$  individualiai parenkant reakcijos temperatūrą ir gauti alkoholiai **74**, **75**, **77** ir **78**. Nesėkminga buvo tik etil-2-(azidometil)aziridin-2-karboksilato **40b** redukcija. Tai galima paaiškinti tuo, kad šis junginys turi dvi redukuotinas funkcines grupes bei galimu produkto nestabilumu, kuris taip pat buvo pastebėtas darinių **75a-b**, nepasižyminčių dideliais erdviniais suvaržymais, atveju (43 schema).



41a: R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = *tert*-butil, R<sup>3</sup> = OPh

41b: R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = *tert*-pentil, R<sup>3</sup> = OPh

7a: R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = *tert*-butil, R<sup>3</sup> = Br

7b: R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = *tert*-pentil, R<sup>3</sup> = Br

7h: R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Ph<sub>2</sub>CH, R<sup>3</sup> = Br

40b: R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = *tert*-pentil, R<sup>3</sup> = N<sub>3</sub>

53b: R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = *tert*-pentil, R<sup>3</sup> = NHBoc

53c: R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = *tert*-pentil, R<sup>3</sup> = NHBoc

43: R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Ph<sub>2</sub>CH, R<sup>3</sup> = OAc

74a: R<sup>4</sup> = OPh (81%)

74b: R<sup>4</sup> = OPh (87%)

75a: R<sup>4</sup> = Br (93%)

75b: R<sup>4</sup> = Br (95%)

75h: R<sup>4</sup> = Br (94%)

76b: R<sup>4</sup> = NH<sub>2</sub> (-)

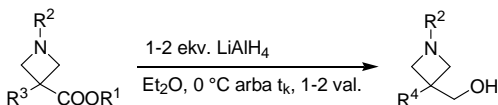
77b: R<sup>4</sup> = NHBoc (86%)

77a: R<sup>4</sup> = NHBoc (92%)

78: R<sup>4</sup> = OH (99%)

#### 43 schema

Sėkmingai atlikus alkil-aziridin-2-karboksilatų **7**, **41**, **43** ir **53** redukciją, analogiškos reakcijos sąlygos buvo pritaikytos ir azetidin-3-karboksilatų **8**, **47**, **48**, **55** redukcijai. Buvo gauti 3-funkcionalizuoti-3-(hidroksimetil)azetidiniai **79-82** (44 schema).



48a: R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = *tert*-butil, R<sup>3</sup> = OPh

48b: R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = *tert*-pentil, R<sup>3</sup> = OPh

8a: R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = *tert*-butil, R<sup>3</sup> = Br

8b: R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = *tert*-pentil, R<sup>3</sup> = Br

47c: R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = *tert*-butil, R<sup>3</sup> = N<sub>3</sub>

47b: R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = *tert*-pentil, R<sup>3</sup> = N<sub>3</sub>

55b: R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = *tert*-pentil, R<sup>3</sup> = NHBoc

79a: R<sup>4</sup> = OPh (90%)

79b: R<sup>4</sup> = OPh (91%)

80a: R<sup>4</sup> = Br (97%)

80b: R<sup>4</sup> = Br (98%)

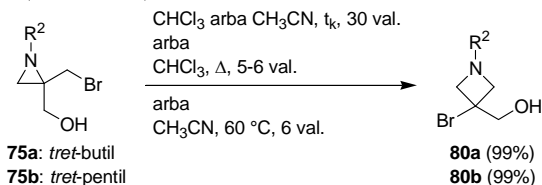
81a: R<sup>4</sup> = NH<sub>2</sub> (-)

81b: R<sup>4</sup> = NH<sub>2</sub> (55%)

82b: R<sup>4</sup> = NHBoc (92%)

#### 44 schema

Kadangi buvo pastebėtas 2-brommetil-2-(hidroksimetil)aziridinių **75** nestabilumas, buvo patyrinėtas jų reakingumas. Iširta, kad 2-brommetil-2-(hidroksimetil)aziridinai **75a-b** (R<sup>2</sup> = *tert*-butil, *tert*-pentil) gali lengvai izomerizuotis į 3-brom-3-(hidroksimetil)azetidinius **80a-b**. Izomerizacija lengvai vyksta chloroforme arba acetonitrile ir gali būti pagreitinama kaitinant. Kiti 2-(hidroksimetil)aziridinai į atitinkamus 3-(hidroksimetil)azetidinius nesiizomerizavo (45 schema).



75a: *tert*-butil

75b: *tert*-pentil

80a (99%)

80b (99%)

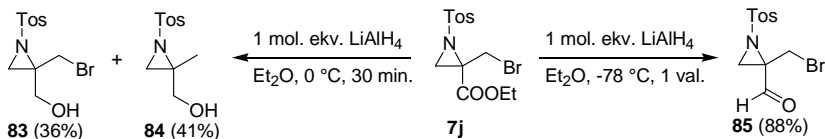
#### 45 schema

Visi bandymai gautus aziridino ir azetidino amino alkoholius panaudoti spirociklinių (oksa)(di)azaspiro[2.3]heksanų sintezei buvo nesėkmingi.

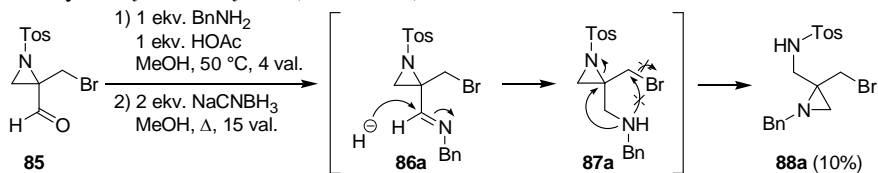
#### 2.2.4. 1,5-Diazaspiro[2.3]heksanų sintezė

Buvo numatyta, kad parinkus tinkamas redukcijos, o prireikus ir oksidacijos sąlygas (jei redukcija vyktų ne iki aldehido, bet iki alkoholio), iš aziridino **7j** tiesiogiai, arba per alkoholį **83**, būtų galima gauti  $\beta$ -bromaldehido darinį **85**, kurį būtų galima panaudoti spirociklinių darinių sintezei.

Iš pradžių buvo mėginta aziridiną **7j** redukuojant DIBAL-H, gauti aziridin-2-karboksialdehidą **85**, tačiau visi bandymai ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  – t<sub>v</sub>, 1 – 2 val.) buvo nesėkmingi. Visais atvejais pradinis junginys išliko nereaktingas. Atliekant redukciją  $\text{LiAlH}_4$ ,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , įvyko ne tik redukcija, bet ir dalinis dehalogeninimas, todėl buvo gautas bromalkoholio **83** ir alkoholio **84** mišinys. Siekiant išvengti dehalogeninimo, buvo sumažintas reakcijai naudojamo  $\text{LiAlH}_4$  kiekis ir sutrumpintas reakcijos laikas, tačiau net ir tokiomis sąlygomis dehalogeninimo nebuvo išvengta. Reakcijos temperatūrą sumažinus iki  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  ir redukuojant 1 moliniu ekvivalentu  $\text{LiAlH}_4$ , buvo tiesiogiai gautas aziridin-2-karboksialdehidas **85** (46 schema).

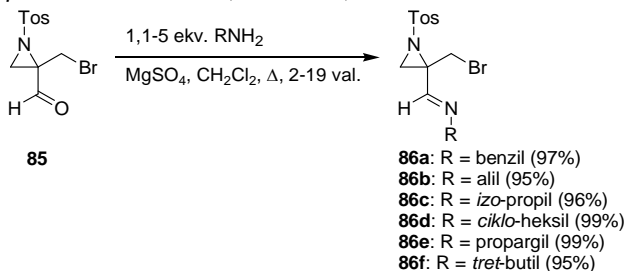


Yra žinoma, kad halogeninti aldehidai ir aldiminai gali būti naudojami spirociklinių darinių sintezei. Iš pradžių  $\beta$ -bromaldehidą **85** veikiant atitinkamais aminorais bei redukuojančiu agentu, buvo mėginta 1,5-diazaspiro[2.3]heksanus gauti tiesiogiai, t.y., per tarpinį iminą. Tačiau, nors  $\beta$ -bromaldehidą **85** veikiant benzilaminu ir acto rūgštimi tarpinis iminas ir susidarė, pastarąjį veikiant  $\text{NaCNBH}_3$  4-*exo-tet*-ciklizacija neįvyko ir tikslinis spirociklinis produktas nesudarė. Vietoj to įvyko žiedo transformacija, panaši į aza-Payne persigrupavimą. Šio persigrupavimo varomoji jėga buvo, intramolekulinė nukleofilinio pakeitimo reakcija, kurios metu įvyko regioselektyvus *in situ* gauto aktyvuoto 2-(aminometil)aziridino **87a** persigrupavimas į stabilenį neaktyvuotą aziridiną **88a** (47 schema).



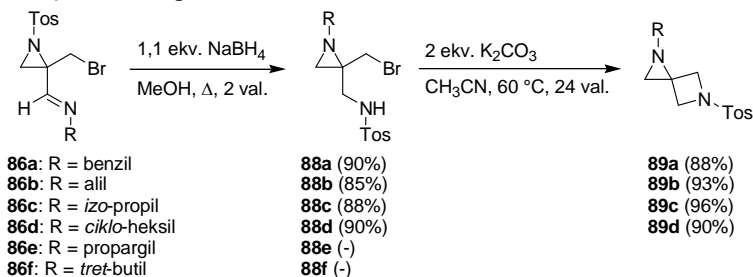


Nors tikslinis azaspiro produktas ir nebuvo gautas, reakcijos rezultatas vis tiek buvo daug žadantis, nes optimizavus reakcijos sąlygas, iš bromoaminų **88**, bazinėmis reakcijos sąlygomis būtų galima gauti tikslinius 1,5-diazaspiro[2.3]heksanus. Tuo tikslu, 2-brommetil-1-tolilaziridin-2-karboksialdehidą **85** kondensuojant su įvairiais aminais buvo susintetinti *N*-alkil- ir *N*-benzil-β-bromiminai **86a-f** (48 schema).



#### 48 schema

Su NaBH<sub>4</sub> redukuojant iminus **86a-f** gauti persigrupavę aminorai **88a-d**. Tas pačias reakcijos sąlygas taikant iminams **86e-f**, buvo gauti tik sudėtingi reakcijos mišiniai. Gautieji aminorai **88a-d**, veikiant K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ir kaitinant acetonitrile, buvo užciklinti į 1,5-diazaspiro[2.3]heksanus **89a-d** (49 schema).



#### 49 schema

### 3. IŠVADOS

#### Pagrindinės darbo išvados:

1. Nauji funkcionalizuoti aziridin-2-karboksirūgščių dariniai ir azetidin-3-karboksirūgščių dariniai (funkcinė grupė = Br, Cl, OH, OMs) gali būti gaunami pasinaudojant alilaminų dvigubos jungties funkcionalizavimo galimybėmis.

2. Tiriant naujų aziridin-2-karboksirūgščių darinių ir azetidin-3-karboksirūgščių darinių savybes ir panaudojimo galimybes nustatyta, kad:

a) Neaktyvuotus aziridin-2-karboksirūgščių darinius ir azetidin-3-karboksirūgščių darinius veikiant nukleofilais susidaro atitinkami pakeisti aziridiniai bei azetidiniai. Tuo tarpu nukleofiliniais reagentais veikiant aktyvuotus aziridinus, t.y. tokius, kuriuose aziridino *N*-atomas yra apsaugotas elektronų akceptorine grupe, vyksta žiedo atidarymas ties mažiau erdviškai suvaržytu aziridino anglies atomu ir gaunami dipakeisti produktai.

b) Redukuojant aziridin-2-karboksirūgščių darinių ir azetidin-3-karboksirūgščių darinių esterinę grupę gaunami funkcionalizuoti 2-(hidroksimetil)aziridiniai ir 3-(hidroksimetil)azetidiniai.

c) Susintetinti 2-(aminometil)aziridin-2-karboksirūgščių dariniai ir 3-aminoazetidin-3-karboksirūgščių dariniai, įvertintos 3-aminoazetidin-3-karboksirūgščių darinių panaudojimo peptidų sintezei galimybės. Nustatyta, kad azetidino fragmentas peptiduose yra galimas  $\beta$ -sukinio indukuotojas.

d) Principiniai diazaspiro[2.3]heksanų sintezės etapai - chemoselektyvi etil-2-(brommetil)-1-tozilaziridin-2-karboksilato redukcija į  $\beta$ -bromaldehidą, tarpinių aktyvuotų 2-(aminometil)aziridinų aza-Payne-tipo persigrupavimas į neaktyvuotus 2-(aminometil)aziridinus, ir pastarųjų žiedo uždarymas šarminėje terpėje į diazaspiro[2.3]heksanus.

## **PADĖKA**

Noriu padėkoti savo moksliniams vadovams prof. habil. dr. Algirdui Šačkui (Kauno technologijos universitetas) ir prof. dr. ir. Norbert De Kimpe (Gento universitetas) už vadovavimą moksliniam darbui, vertingas žinias bei suteiktą galimybę dirbti jų mokslinėse grupėse.

Dr. ir. Sven Mangelinckx (Gento universitetas) už mokslinio darbo kuravimą, idėjas bei vertingus patarimus rengiant disertaciją.

Prof. dr. Fernando Formaggio ir dr. Alessandro Moretto (Padovos universitetas) už nuoširdią pagalbą stažuotės metu bei galimybę į chemiją pažvelgti iš kitos perspektyvos.

Kolegoms iš KTU, UGent bei UniPD už visokeriopą pagalbą, draugiškumą bei jaukią darbinę atmosferą.

Dr. Inai Liutvinienei, dr. Audriui Pukalskui (Kauno technologijos universitetas), dr. Marytei Krenevičienei (Vilniaus universitetas), Pieter Zwaenepoel (Gento universitetas), dr. Cristina Peggion, dr. Marta De Zotti, dr. Renato Schiesari ir dr. Barbara Biondi (Padovos universitetas) už elementinės analizės, BMR, MS, IR matavimus.

Labiausiai esu dėkinga savo artimiesiems bei draugams už jų palaikymą ir supratimą.

## MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ DISERTACIJOS TEMA SĄRAŠAS

### Mokslinės informacijos instituto (ISI) duomenų bazėse referuojamuose leidiniuose

1. Mangelinckx, S.; Žukauskaitė, A.; Buinauskaitė, V.; Šačkus, A.; De Kimpe, N. Synthesis of Alkyl 2-(Bromomethyl)aziridine-2-carboxylates and Alkyl 3-Bromoazetidine-3-carboxylates as Amino Acid Building Blocks. // Tetrahedron Letters. ISSN 0040-4039. Published by Elsevier, 2008, vol. 49, no. 48, p. 6896-6900. (I.F. 2.538) [ISI Web of Science].

2. Žukauskaitė, A.; Mangelinckx, S.; Buinauskaitė, V.; Šačkus, A.; De Kimpe, N. Synthesis of new functionalized aziridine-2- and azetidine-3-carboxylic acid derivatives of potential interest for biological and foldameric applications. // Amino Acids. ISSN 0939-4451. Published by Springer, 2011, vol. 41, no. 3, p. 541-558. (I.F. 4.106) [ISI Web of Science].

### Mokslinių konferencijų pranešimų medžiagoje (stendiniai pranešimai)

1. **Mangelinckx, S.**; Žukauskaitė, A.; Buinauskaitė, V.; Šačkus, A.; De Kimpe, N. Synthesis of Alkyl 2-(bromomethyl)-aziridine-2-carboxylates and Alkyl 3-bromoazetidine-3-carboxylates as New Constrained Amino Acid Derivatives // The 12<sup>th</sup> Sigma-Aldrich Organic Synthesis Meeting, Spa, Belgium, 04-05 12 2008.

2. **Mangelinckx, S.**; Žukauskaitė, A.; Buinauskaitė, V.; Šačkus, A.; De Kimpe, N. Synthesis of new amino acid derivatives with a functionalized aziridine or azetidine skeleton // 10<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium, Paris, France, 23-26 06 2009.

3. Mangelinckx, S.; Žukauskaitė, A.; Buinauskaitė, V.; Šačkus, A.; **De Kimpe, N.** Synthesis of New Functionalized Aziridine-2- and Azetidine-3-carboxylic Acid Derivatives // The 238<sup>th</sup> ACS National Meeting, Washington DC, USA, 16-20 08 2009.

4. Žukauskaitė, A.; Mangelinckx, S.; Buinauskaitė, V.; Šačkus, A.; De Kimpe, N. Synthesis and Application of Alkyl 2-(bromomethyl)-aziridine-2-carboxylates and Alkyl 3-bromoazetidine-3-carboxylates as Amino Acid Building Blocks // The 13<sup>th</sup> Sigma-Aldrich Organic Synthesis Meeting, Spa, Belgium, 03-04 12 2009.

5. Žukauskaitė, A.; Mangelinckx, S.; Šačkus, A.; De Kimpe, N. Synthesis of new C<sup>α,α</sup>-tetrasubstituted azetidines α-amino acids as potential building blocks for model peptides // The 15<sup>th</sup> Sigma-Aldrich Organic Synthesis Meeting, Spa, Belgium, 01-02 12 2011.

6. Žukauskaitė, A.; Mangelinckx, S.; Šačkus, A.; De Kimpe, N. Towards a new member of the family of spirocyclic diamines: synthesis of novel 1,5-diazaspiro[23]hexanes // Balticum Organicum Synthetium, Tallinn, Estonia, 01-04 07 2012.

## **Mokslinių konferencijų pranešimų medžiagoje (žodiniai pranešimai)**

1. **Mangelinckx, S.; Žukauskaitė, A.**; Buinauskaitė, V.; Šačkus, A.; Callebaut, G.; Kiss, L.; Fülöp, F.; De Kimpe, N. Application of allylamines and halogenated imines in the synthesis of conformationally constrained  $\beta$ -amino acid derivatives // Foldamers: from design to protein recognition, Bordeaux-Pessac, France, 25-28 01 2010.

2. **Žukauskaitė, A.**; Mangelinckx, S.; Šačkus, A.; De Kimpe, N. Synthesis and application of aziridine-2- and azetidione-3-carboxylic acid derivatives // Chemistry conference for young scientists, Blankenberge, Belgium, 01-02, 03, 2012.

3. **Žukauskaitė, A.**; Moretto, A.; Peggion, C.; Mangelinckx, S.; Šačkus, A.; Toniolo, C.; Formaggio, F.; De Kimpe, N. Synthesis of model peptides containing new C $^{\alpha}$ -tetrasubstituted azetidione  $\alpha$ -amino acids and study of their conformational preferences // Foldamers: synthesis and structure of functional materials, Regensburg, Germany, 30 08-02 09 2012.

## **GYVENIMO APRAŠYMAS**

Asta Žukauskaitė  
Bijūnų g. 25  
LT-53267 Garliava  
Lietuva  
e-mail: astazukauskaite@gmail.com

1983 11 23  
Kaunas

### **Išsilavinimas**

- 2008 – 2012 Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas, Organinės chemijos katedra ir Gento universitetas, Biomokslų inžinerijos fakultetas, Darniosios organinės chemijos ir technologijos katedra. Doktorantūros studijos.
- 2006 – 2008 Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas, Organinės chemijos katedra, Chemijos magistro laipsnis.
- 2002 – 2006 Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas, Organinės chemijos katedra, Chemijos bakalauro laipsnis.
- 1990 – 2002 Rumšiškių vyskupo Antano Baranausko vidurinė mokykla

### **Stazuotės ir kursai**

- 2012 01 09 – 2012 04 17 STSM stazuotė Padovos universitete, Biomolekulinės chemijos institute, Chemijos katedroje (Italija).
- 2011 01 01 – 2012 01 01 ir  
2009 02 01 – 2010 02 01 Stazuotės Gento universitete, Biomokslų inžinerijos fakultete, Darniosios organinės chemijos ir technologijos katedroje (Belgija).
- 2007 09 01 – 2008 03 31 Erasmus/Socrates stazuotė Gento universitete, Biomokslų inžinerijos fakultete, Darniosios organinės chemijos ir technologijos katedroje (Belgija).

# SYNTHESIS AND STUDY OF THE REACTIVITY OF FUNCTIONALIZED SMALL-MEMBERED AZAHETEROCYCLIC AMINO ACID DERIVATIVES

## ABSTRACT

**Relevance of the research.** Aziridine-2-carboxylic acid derivatives are important amino acid derivatives useful for the preparation of proteinogenic amino acids, non-proteinogenic amino acids and a variety of biologically active nitrogen-containing compounds, due to the fact that these strained heterocycles undergo regio- and stereoselective ring opening reactions with nucleophiles. On the other hand, derivatives of azetidine-3-carboxylic acid disclose gametocidal activity, and have been used for the preparation of a variety of pharmaceutically active compounds. In view of the biological and synthetic importance of the aforementioned classes of amino acids and the continuous need of new lead compounds in agrochemical and pharmaceutical industry, the synthesis of new three- and four-membered azaheterocyclic  $\alpha$ - and  $\beta$ -amino acid derivatives is an important research field in modern synthetic chemistry.

**The aim of this research.** Synthesis and investigation of the reactivity of functionalized aziridine-2-carboxylic acid derivatives and azetidine-3-carboxylic acid derivatives.

### **The tasks proposed for the achievement of the above stated aim:**

1. Synthesis of new functionalized aziridine-2-carboxylic acid derivatives and azetidine-3-carboxylic acid derivatives.

2. Study of the reactivity of new aziridine-2-carboxylic acid derivatives and azetidine-3-carboxylic acid derivatives:

a) The study of functional group transformation (and, if applicable, ring opening) of aziridine-2-carboxylic acid derivatives and azetidine-3-carboxylic acid derivatives by substitution with carbon- or heteroatom-centered nucleophiles.

b) Synthesis of functionalized 2-(hydroxymethyl)aziridines and 3-(hydroxymethyl)azetidines, by reduction of the ester group en route to the synthesis of spirocyclic aziridines and azetidines.

c) Synthesis of spirocyclic derivatives, i.e. oxazaspiro[2.3]hexanes or diazaspiro[2.3]hexanes.

d) Synthesis of 2-(aminomethyl)aziridine-2-carboxylic acid derivatives and 3-aminoazetidine-3-carboxylic acid derivatives followed by evaluation of these amino acid derivatives as building blocks for peptides and study of their conformational preferences.

**Publication of the research results.** The results of this research are presented in 2 papers, published in journals corresponding to the list of the Institute of Science Information (ISI) database and reported at 9 international conferences.

## Conclusions:

1. The synthesis of new functionalized aziridine-2-carboxylic acid derivatives and azetidine-3-carboxylic acid derivatives (Functional group, FG = Br, Cl, OH, OMs) was done by elaboration of the carbon-carbon double bond of various allylamines with different functionalizing reagents which gave rise towards different derivatives depending on the functionalization method. It was also demonstrated that alkyl 2-(bromomethyl)aziridine-2-carboxylates can be isomerized into alkyl 3-bromoazetidine-3-carboxylates under thermal conditions.

2. The study of the reactivity of new aziridine-2-carboxylic acid derivatives and azetidine-3-carboxylic acid derivatives revealed that:

a) Functional group transformation of non-activated aziridine-2-carboxylic acid derivatives and azetidine-3-carboxylic acid derivatives by substitution with carbon- or heteroatom-centered nucleophiles gave rise to various substituted aziridines and azetidines. The activated aziridines in which the *N*-substituent is an electron-withdrawing group, were ring opened upon treatment with nucleophilic reagents at the least sterically hindered carbon atom, affording products resulting from double nucleophilic attack.

b) Synthesis of functionalized 2-(hydroxymethyl)aziridines and 3-(hydroxymethyl)azetidines was accomplished by reduction of the ester group of functionalized aziridine-2-carboxylates and azetidine-3-carboxylates.

c) Methodology for the synthesis of structurally novel diazaspiro[2.3]hexanes was developed employing ethyl 2-(bromomethyl)-1-tosylaziridine-2-carboxylate. The key transformations in the developed 4-step sequence involved a chemoselective reduction of a functionalized ethyl 1-tosylaziridine-2-carboxylate to the corresponding  $\beta$ -bromo aldehyde and an aza-Payne-type rearrangement of intermediate activated 2-(aminomethyl)aziridines into non-activated 2-(aminomethyl)aziridines. A final base-mediated cyclization of the formed bromo amines gave efficient access to the new diazaspirocyclic system.

d) The synthesis of 2-(aminomethyl)aziridine-2-carboxylic acid derivatives and 3-aminoazetidine-3-carboxylic acid derivatives was done. For the first time 3-aminoazetidine-3-carboxylic acid derivatives were successfully used as building blocks for synthesis of short peptides. Study of their conformational preferences revealed that 3-aminoazetidine-3-carboxylic acid is likely a  $\beta$ -turn inducer.

## Main statements for the defence:

- The synthesis of new functionalized aziridine-2-carboxylic acid derivatives and azetidine-3-carboxylic acid derivatives can be done by functionalization of the carbon-carbon double bond of various allylamines, further elaborations (if necessary) and subsequent ring closure. Depending on the functionalizing



reagents, different derivatives of aziridine-2-carboxylic acid and azetidine-3-carboxylic acid are accessible.

- Functional group of non-activated aziridine-2-carboxylic acid derivatives and azetidine-3-carboxylic acid derivatives can be transformed by substitution with carbon- or heteratom-centered nucleophiles giving rise to various substituted aziridines and azetidines. On the other hand, the activated aziridines in which the *N*-substituent is an electron-withdrawing group, can be ring opened upon treatment with nucleophilic reagents at the least sterically hindered carbon atom, affording products resulting from double nucleophilic attack.

- Functionalized aziridine-2-carboxylic acid derivatives and azetidine-3-carboxylic acid derivatives are valuable substrates for further synthetic elaborations and synthesis of strained molecules such as aziridine or azetidine moiety containing spirocycles, amino acids or their derivatives.

# SYNTHESE EN STUDIE VAN DE REACTIVITEIT VAN GEFUNCTIONALISEERDE AZAHETEROCYCLISCHE AMINOZUURDERIVATEN MET EEN KLEIN RINGSYSTEEM

## SAMENVATTING

Aziridine-2-carbonzuren vormen een interessante klasse van aminozuren die gebruikt kunnen worden bij de synthese van zowel proteïnogene als niet-proteïnogene aminozuren en als precursor van een uitgebreide waaier aan biologisch actieve *N*-bevattende verbindingen. Dit is te danken aan het feit dat deze gespannen heterocyclische verbindingen regio-en stereoselectieve ringopeningsreacties ondergaan met nucleofielen. Daarnaast staan azetidine-3-carbonzuren bekend om hun gametocidale activiteit en kunnen deze eveneens gebruikt worden als synthon bij de bereiding van een groot gamma van farmaceutisch actieve verbindingen. Gezien het biologische en synthetische belang van de eerder genoemde klassen van aminozuren en de voortdurende behoefte aan nieuwe 'lead compounds' in de agrochemische en farmaceutische industrie is de synthese van deze nieuwe azaheterocyclische  $\alpha$ - en  $\beta$ -aminozuren een belangrijk onderzoeksgebied in de moderne synthetische chemie.

Het eerste luik van deze scriptie omvat de synthese van nieuwe gefunctionaliseerde aziridine-2-carbonzuren en azetidine-3-carbonzuren (FG = Br, Cl, OH, OMs) en werd uitgevoerd door een aantal allylaminen te behandelen met verscheidene nucleofielen wat leidde tot een waaier aan derivaten met verschillende functionele groepen. Het was eveneens mogelijk om alkyl 2-(broommethyl)aziridine-2-carboxylaten om te zetten in de overeenkomstige alkyl 3-broomazetidine-3-carboxylaat regio-isomeren, via thermische behandeling.

Het reactiviteitsprofiel van de gesynthetiseerde gefunctionaliseerde aziridine-2-carbonzuren en azetidine-3-carbonzuren werd eveneens grondig bestudeerd. In dat opzicht werden verschillende koolstof- en heteroatoom nucleofielen gebruikt bij substitutie reacties met de eerder gesynthetiseerde, niet-geactiveerde aziridine-2-carbonzuren en azetidine-3-carbonzuren. Daarnaast was het mogelijk om geactiveerde aziridinen met een elektronenzieuigende *N*-substituent, ringopeningsreacties te laten ondergaan met verscheidene nucleofielen, op het minst sterisch gehinderd C-atoom, wat resulteerde in verbindingen die voortkomen uit een dubbele nucleofiele aanval.

Met het oog op de synthese van spirocyclische aziridinen en azetidinen, i.e. de amper bestudeerde (oxa)(di)azaspiro[2.3]hexanen, werden een aantal 2-(hydroxymethyl)aziridinen en 3-(hydroxymethyl)azetidinen aangemaakt. Deze aziridinen en azetidinen bleken helaas geen precursoren te zijn van de overeenkomstige spirocyclische derivaten.

In een volgend luik werd een nieuwe strategie ontwikkeld voor de synthese van diazaspiro[2.3]hexanen waarbij gebruik gemaakt werd van ethyl

2-(broommethyl)-1-tosylaziridine-2-carboxylaat als startproduct. De cruciale reacties in de ontwikkeling van deze 4-stapssynthese was de chemoselectieve reductie van een gefunctionaliseerd ethyl 1-tosylaziridine-2-carboxylaat tot het overeenkomstige  $\beta$ -broom aldehyde en een aza-Payne-type omlegging van de intermediair gevormde geactiveerde 2-(aminomethyl)aziridinen naar niet-geactiveerde 2-(aminomethyl)aziridinen. Vervolgens vond er een base-geïnduceerde ringsluiting plaats van de gesynthetiseerde gebromeerde aminen, dewelke leidde tot de vorming van nieuwe diazapirocyclusche verbindingen.

Tenslotte werd getracht om de gesynthetiseerde 2-(aminomethyl)aziridine-2-carbonzuren en 3-aminoazetidine-3-carbonzuren aan te wenden als bouwstenen voor de synthese van peptiden. Hierbij werden voor het eerst 3-aminoazetidine-3-carbonzuren succesvol ingebouwd in oligopeptiden. Uit een studie naar het conformationele gedrag van deze oligopeptiden is gebleken dat 3-aminoazetidine-3-carbonzuren waarschijnlijk een  $\beta$ -turn induceren.

UDK547.71+547.1-32-304.2+547.1-326+547.233](043.3)

SL 344. 2012-11-16. .252 *leidyb. apsk. l.* Tiražas 70 egz. Užsakymas 1073.

Išleido leidykla „Technologija“, Studentų g. 54, 51424 Kaunas

Spausdino leidyklos „Technologija“ spaustuvė, Studentų g. 54, 51424 Kaunas